

Substitution nucléophile aromatique des acides benzoïques et naphtoïques ortho fluorés/méthoxylés non protégés (SNArAB) par les bases fortes (RLi, RMgX et R2NLi) en l'absence de catalyseur métallique

Mickaël Alexandre Belaud-Rotureau

▶ To cite this version:

Mickaël Alexandre Belaud-Rotureau. Substitution nucléophile aromatique des acides benzoïques et naphtoïques ortho fluorés/méthoxylés non protégés (SNArAB) par les bases fortes (RLi, RMgX et R2NLi) en l'absence de catalyseur métallique. Catalyse. Université du Maine, 2010. Français. NNT : . tel-00510819

HAL Id: tel-00510819 https://theses.hal.science/tel-00510819

Submitted on 1 Jan 2011

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers. L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

THÈSE

Présentée à

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

Pour obtenir le grade de

Docteur de l'Université du Maine

Spécialité: Chimie fine - Chimie organique

Par

Mickaël Belaud-Rotureau

Substitution nucléophile aromatique des acides benzoïques et naphtoïques ortho fluorés/méthoxylés non protégés (S_NArAB) par les bases fortes (RLi, RMgX et R₂NLi) en l'absence de catalyseur métallique

Soutenue le 25 juin 2010 devant la commission d'examen

M. Philippe Gros	DR CNRS, Université Henri-Poincaré Nancy-1	Rapporteur
M. Frédéric Fabis	Professeur, Université de Caen	Rapporteur
M. Jean-Jacques Helesbeux	MCU, Pharmacie, Université d'Angers	Examinateur
M. Jean-François Pilard	Professeur, Université du Maine	Examinateur
M ^{me} Anne-Sophie Castanet	MCU, Université du Maine	Co-encadrante
M. Jacques Mortier	Professeur, Université du Maine	Dir. thèse

-2010-

Table des matières

Remerciements	5
Liste des Figures	6
LISTE DES SCHÉMAS	7
LISTE DES TABLEAUX	
PRINCIPALES ABRÉVIATIONS	
INTRODUCTION GÉNÉRALE	
CHAPITRE 1 — I A RÉACTION DE MEVERS — MÉTAI ATION DES ACIDES BEN	ZOÏOUFS —
LITTÉRATURE	19 IZOIQUES
	10
I- LA REACTION DE MEYERS — LITTERATURE I-1- Introduction	
1-2- Substitution nucléophile assistée par les oxazolines	
1-3- Synthèse racémique de biaryles	
1-4- Synthèse de biaryles optiquement actifs	
1-5- Synthèse de ligands de type phosphinooxazolines	
2- MÉTALATION DES ACIDES BENZOÏQUES — LITTÉRATURE	
2-1- Historique	
2-2- Metalation des acides benzoiques non proteges	
2- <i>5</i> - Selectivite optionnene de site 2-4- Résultats récents	
3- CONCLUSION	59
1- LA RÉACTION S _N ARAB — LITTÉRATURE	61
1- LA REACTION S _N ARAB — LITTERATURE	
2 - LA REACTION SNARAD — OBSERVATIONS ANTERIEURES	
7- 1 KEI AKA HON DES ACIDES 2-METHOAT-0-TRIMETHTESILTEBENZOIQUE ET 2-FLUORG	
4- RÉACTIONS S _N AR DES ACIDES 2-MÉTHOXY-6-TRIMÉTHYLSILYLBENZOÏQUE ET 2-FLU TRIMÉTHYLSIL VI PENZOÏQUES)RO-6-
5- RÉACTIONS DES ACIDES 2 6-DIFI HORO ET 2 6-DIMÉTHOXVRENZOÏOUES	
5-1- Acide 2.6-difluorobenzoïaue (2.34)	
5-2- Acide 2,6-diméthoxybenzoïque (2.35)	
6- CONCLUSION	
7- PARTIE EXPÉRIMENTALE	
7-1- Instrumentation	
7-2- Materials	
7-3-2-Fluoro-6-trimethylsilylbenzoic acid (2.15)	
7-4-2-Methoxy-0-trimethylsitytoenzoic acid (2.10)	
7-6- S_NAr reactions of 2-fluoro-6-trimethylsilylbenzoic acid (2.15) and 2-methoxy-6-trin	nethylsilylbenzoic
(2.16) (Tableau 4)	
7-7- S_NAr reactions of 2,6-difluoro and 2,6-dimethoxybenzoic acids	
CHAPITRE 3 — LA RÉACTION S _N ARAB — FORMATION DE LIAISONS C-N PAR	RÉACTION
DES ACIDES BENZOÏQUES ET NAPHTOÏQUES ORTHO-FLUORÉS ET ORTHO-M	ÉTHOXYLÉS
NON PROTÉGÉS AVEC DES AMIDURES DE LITHIUM — NOUVELLE SYNTHÈS	E GÉNÉRALE
D'ACIDES ANTHRANILIQUES	

1- INTRODUCTION — LITTÉRATURE	
2- Amination des acides 2-fluoro et 2-méthoxybenzoïqu	ES
3- Amination des acides 2,3-diméthoxy, 2,3,4-triméthoxy l'acide 2,6-difluorobenzoïoue	ET 2,6-DIMÉTHOXYBENZOÏQUES ET DE
4- AMINATION DE L'ACIDE 2-MÉTHOXY-1-NAPHTHOÏQUE ET DE 94	l'acide 1-méthoxy-2-naphthoïque
5- CONCLUSION	
6- Partie expérimentale	
6-1- General procedure for the preparation of anthranilic acids 3 acid (3.3)	8-10. Synthesis of 2-(diethylamino)benzoic 95
6-2- Preparation of 3-hydroxy-1-methyl-3-phenylindolin-2-one (3	.13)
6-3- Preparation of methoxy and dimethoxy anthranilic acids 3.2	9-3.31
6-4- Preparation of benzoic acids 3.35-3.35 6-5- Preparation of naphtoic acids 3.37 and 3.39	
CHAPITRE 4 — MÉTALATION DES ACIDES 2- ET 3-(<i>TERT-</i>	
BUTOXYCARBONYLAMINO)BENZOÏQUES	
1- INTRODUCTION	
2- MÉTALATION DES ANILINES — LITTÉRATURE	
2-1- Le groupe N,N-dialkylamine	
2-2- Le groupe NHCOt-Bu	
2-3- Le groupe NH-Boc	
3- MÉTALATION DES ACIDES 2- ET 3-(TERT-BUTOXYCARBONYLAM	INO)BENZOÏQUES113
3-1- Préparation des acides 2- et 3-(tert-butoxycarbonylamino)be	enzoïques (4.1 et 4.2) 113
3-2- Métalation de l'acide 2-(tert-butoxycarbonylamino)benzoïqu	ie (4.1)
3-3- Metalation de l'acide 3-(tert-butoxycarbonylamino)benzoiqu	ie (4.2)
4- CONCLUSION — PERSPECTIVES	
5- PARTIE EXPÉRIMENTALE	
5-1- Preparation of 2- et 3-(tert-butoxycarbonylamino)benzoïque	s (4.1 et 4.2) 120
5-2- Metalation of 2-(tert-Butoxycarbonylamino)benzoic acid (4.	1)
5-5- Freparation of tert-Бигуі 1,1-аітеінуі-5-охо-1,5-аінуаговен	
CONCLUSION GÉNÉRALE	
RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES ET NOTES	
ANNEXE	
ABSTRACT	
Résumé	

Remerciements

Ce travail de recherche a été réalisé au Laboratoire de Synthèse Organique, dans l'Unité de Chimie Organique Moléculaire et Macromoléculaire (UCO2M, UMR CNRS 6011) de l'Université du Maine. Je remercie la société SOPREMA pour la bourse d'étude qui m'a été octroyée et m'a permis de réaliser ce travail.

Je remercie M. Philippe Gros (DR CNRS, Université Henri-Poincaré Nancy-1) et M. Frédéric Fabis (Professeur, Université de Caen) d'avoir accepté de juger mon travail en tant que rapporteurs. J'adresse aussi mes remerciements à M. Jean-Jacques Helesbeux (MCU, Faculté de Pharmacie, Université d'Angers), M. Jean-François Pilard (Professeur, Faculté des Sciences Université du Maine) de m'avoir fait l'honneur d'examiner ce travail en participant à mon jury.

Je remercie plus particulièrement mon directeur de thèse, le Professeur Mortier, de m'avoir pris dans son équipe et transmis ses techniques en recherche fondamentale. Je garderai un vif souvenir de ces moments de réflexion commune sur des problèmes m'apparaissant comme insondables. Ayant été encadré également par le Docteur Anne Sophie Castanet, je tiens à la remercier pour les vifs débats que nous avons partagés ! Je tiens également à remercier l'ensemble de l'équipe et des autres thésards avec qui nous nous sommes soutenus mutuellement dans les résultats négatifs comme positifs (Sylvain Dalençon, Thanh Chau, Thi Huu Nguyen, Tin Thanh Le).

Je pense également à tous les autres membres de l'équipe de l'UCO2M avec qui nous avons partagé beaucoup en termes scientifiques (Arnaud Nourry, Fabien Boeda, Amélie Durand, Cécile Chamignon, Estelle Banaszak). Enfin je remercie chaleureusement pour leur soutien constant les membres permanents de l'unité (Frédéric Gohier, Stéphanie Legoupy, Frédéric Legros, Catherine Gaulon).

Enfin je tiens plus que tout à adresser toute mon affection, ma gratitude et mon amour de fils à mes parents sans qui je n'aurais jamais pu envisager une seule minute de faire ce travail.

Mickaël Belaud-Rotureau, le 9 mai 2010.

Liste des Figures

Figure 1. Block-busters biphényliques. Ventes mondiales: Diovan (CA 2009: ~6000 M\$, hypertension	a,
insuffisances cardiaques); Micardis (CA 2004: 704 M\$, diabète, maladies cardiovasculair	es);
Boscalid (CA 2008: 200 M€, fongicide)	15
Figure 2. Autres groupes protecteurs de la fonction CO ₂ H	17
Figure 3. Block-busters biphényliques. Vente mondiale: Diovan, US\$6 billion (2009); Micardis, US\$ ⁴	704
million (2004); Boscalid, €200 million (2008)	23
Figure 4. Binaphtyles et biphényles 1.113 et 1.114 de symétrie C2	34
Figure 5. (S)-(+)-Gossypol	43
Figure 6. Ligands de type phosphinooxazoline (PHOX) 1.198 et catalyseur de Crabtree	
[(cod)Ir(PCy ₃)(py)][PF ₆] (2.199)	47
Figure 7. BINAP (1.227) et BINAPHOS (1.228)	49
Figure 8. Principaux groupes protecteurs du groupe carbonyle	53
Figure 9. Réactivité des acides <i>ortho</i> -halobenzoïques 1.277 vis-à-vis des bases fortes	57
Figure 10. Métalation des acides méta- et <i>para</i> -halobenzoïques 1.278 et 1.279	58
Figure 11. Métalation de l'acide vératrique (1.280)	58
Figure 12. Métalation des acides benzoïques substitués. Sélectivité optionnelle de site	63
Figure 13. Réactivité des acides 2,6-difluoro et 2,6-diméthoxybenzoïques	69
Figure 14. Acide 2,6-difluorobenzoïque — effets électroniques du fluor	72
Figure 15. Structure spatiale de l'acide 2,6-diméthoxybenzoïque (2.35)	76
Figure 16. Pourquoi le carboxylate de l'acide 2,6-diméthoxybenzoïque (2.35) est électrophile	76
Figure 17. Correlations obtained from the analysis of HMBC spectra of 3.13	99
Figure 18. Correlations obtained from the analysis of NOESY spectra of 3.13	100
Figure 19. Spectre NOESY phasée de 4.64b	116
Figure 20. Acide 2-(<i>tert</i> -butoxycarbonylamino)benzoïque (4.1) — Réactions de piégeage <i>in situ</i>	
(LTMP/TMSCI) et (LTMP/I ₂)	117
Figure 21. RMN ¹ H–NOESY du <i>tert</i> -butyl 1,1-dimethyl-3-oxo-1,3-dihydrobenzo[<i>c</i>][1,2]oxasilol-4-	
ylcarbamate (4.73)	118
Figure 22. Réactions ISQ avec B(O <i>i</i> -Pr) ₃ et Si(OEt) ₄	120
Figure 23. Réaction S _N ArAB des acides benzoïques comportant un groupe alkoxy chiral	128

Liste des Schémas

Schéma 1. Synthèse de Meyers	16
Schéma 2. Réactions de substitution des dérivés d'acides benzoïques ortho-fluorés et ortho-méthoxylés	3
avec AlkM et ArM (M = Li, MgX)	18
Schéma 3. Réactions des acides benzoïques et naphtoïques fluorés, méthoxylés et polyméthoxylés avec	les
amidures de lithium	18
Schéma 4. Métalation d'acides ortho- et méta anthraniliques	18
Schéma 5. Réaction de Meyers. Substitution d'un groupe ortho-alkoxy ou ortho-fluoro par les réactifs	
organométalliques	20
Schéma 6. Réaction des alkylorganomagnésiens à longue chaîne	21
Schéma 7. Synthèse du biaryle dissymétrique 1.10	21
Schéma 8. Réactions des amidures de lithium	22
Schéma 9. Réactions de couplage croisé des chlorures aromatiques	22
Schéma 10. Synthèse du dialdéhyde 1.23	23
Schéma 11. Synthèse de l'oxoassoanine 1.27	24
Schéma 12. Synthèse de l'hippadine 1.31	25
Schéma 13. Synthèse de l'acide 1,2,3,4-tetrahydroisoquinoléine-3-carboxylique 1.36	25
Schéma 14. Synthèse du biaryle tétrazole 1.41	26
Schéma 15. Synthèse de la pareitropone 1.49	27
Schéma 16. Synthèse de la buflavine 1.55	27
Schéma 17. Synthèse de la 8-aryl-2-méthylquinoléine 1.64	28
Schéma 18. Synthèse de la 4-aryl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoléine 1.70	29
Schéma 19. Synthèse de l'acide actinoïdique protégé 1.74	29
Schéma 20. Première synthèse totale de cyclophanes de la famille des turrianes par Fürstner	30
Schéma 21. Synthèse de la dengibsine (1.85)	30
Schéma 22. Synthèse de benzopyranes annelés associant les motifs benzopyranes et benzindènes	31
Schéma 23. Synthèse de spiro[thioxanthène-naphtopyranes] 1.98 aux propriétés photochromiques	32
Schéma 24. Synthèses de l'acide véadéiroïque 1.99 et du (±)-véadeirol 1.100	32
Schéma 25. Synthèse du balanol 1.112	33
Schéma 26. Synthèse asymétrique des biphényles 2,2',6-trisubstitués 1.117	34
Schéma 27. Synthèses asymétriques de la (–)-steganone 1.123 et de la (–)-schizandrine 1.122	35
Schéma 28. Synthèse des deux diastéréoisomères 1.126	35
Schéma 29. Mécanisme problable de la réaction de Meyers asymétrique	36
Schéma 30. Synthèse asymétrique du diol 1.133	36
Schéma 31. Synthèse asymétrique de la diphénylamine 1.139	37
Schéma 32. Synthèse des deux atropoisomères de la désertorine C	38
Schéma 33. Synthèse du composé 1.150 de configuration S	38
Schéma 34. Synthèse asymétrique de 1.157 et 1.158, intermédiaires dans la synthèse totale de la	
vancomycine	39
Schéma 35. Synthèse de binaphtyles optiquement actifs 1.161	40
Schéma 36. Synthèse totale de l'ancistrocline protégé 1.168	40

Schéma 37. Synthèse totale de la dioncophylline C	41
Schéma 38. Synthèse du dérivé de l'ancistrocline 1.183	42
Schéma 39. Synthèse du gossypol. Approche générale	43
Schéma 40. Synthèse des 2,2'-binaphtalènes 1.185 et 1.186	44
Schéma 41. Synthèse de Cram de binaphtyles chiraux	45
Schéma 42. Conversion des binaphtyles 1.194 et 1.195 en composés chiraux 1.196 et 1.197 de config	uration
absolue connue	46
Schéma 43. Synthèse des ligands 1.205-1.209	47
Schéma 44. Synthèse du ligand 1.220 est préparé à partir du thréoninol 1.216	48
Schéma 45. Synthèse des ligands 1.225 et 1.226	48
Schéma 46. Synthèse des composés (<i>S</i> , <i>S</i>)-1.235 et (<i>R</i> , <i>S</i>)-1.235	50
Schéma 47. Synthèse du complexe (π-allyl) (S)-1.241	51
Schéma 48. Thiazolines chirales 1.244	51
Schéma 49. Phosphinyl-oxazolinyl-paracyclophanes 1.250 et 1.252	52
Schéma 50. Formation d'un intermédiaire dialcoolate tétraédrique 1.255	52
Schéma 51. Métalation d'amides tertiaires ortho substitués (1.260) par un groupe méthoxy et réact	ion
d'hydrolyse	54
Schéma 52. Synthèse classique de l'acide 2-méthoxy-6-méthylbenzoïque (1.264) précurseur notamm	nent
d'acides anacardiques et de macrolides oximidines	54
Schéma 53. Préparation des deux isomères ortho-bromés de l'acide ortho-anisique (1.265 et 1.266).	55
Schéma 54. Métalation de l'acide benzoïque parent non protégé (1.267)	55
Schéma 55. Métalation <i>régioflexible</i> de l'acide <i>ortho</i> -anisique (1.270)	56
Schéma 56. Métalation <i>régioflexible</i> de l'acide méta-anisique (1.274)	57
Schéma 57. Synthèse stéréosélective séquentielle de 9 <i>H</i> -fluorén-9-ones 1.281	58
Schéma 58. Mécanisme de la métalation par le LDA en ortho et à distance des N,N-dialkyl-2-biphén	nyl
carboxamides (1.282)	59
Schéma 59. Déplacement par les amines libres aliphatiques de l'atome de fluor d'acides 2-	
fluorobenzoïques 2.1 activés	61
Schéma 60. Réactions de MeMgBr avec l'acide perfluorobenzoïque 2.3 et des arylamidures avec les	s acides
2-fluorobenzoïques 2.5	62
Schéma 61. Réactions de s-BuLi, t-BuLi et PhLi avec l'acide 2-fluorobenzoïque (2.7) et l'acide orthe	0-
anisique 2.9	63
Schéma 62. Préparation des acides 2-fluoro et 2-méthoxy-6-(triméthylsilyl)benzoïque (2.16 et 2.15)	65
Schéma 63. Mécanisme probable de la réaction SNArAB et rôle de l'atome de silicium	68
Schéma 64. Ipsodésilylation — substitution électrophile de 2.19-2.26	69
Schéma 65. Acide 2,6-difluorobenzoïque et <i>n</i> -BuLi	70
Schéma 66. Acide 2,6-difluorobenzoïque et s-BuLi	70
Schéma 67. Acide 2,6-difluorobenzoïque et PhLi	
Schéma 68. Mécanisme probable de la réaction SNArAB et rôle du deuxième atome de fluor	
Schéma 69. Acide 2,6-diméthoxybenzoïque et <i>n</i> -BuLi	72
Schéma 70. Mécanisme de décarboxylation des dialcoolates de dilithium	
Schéma 71. Organolithiens et carboxylate de lithium: synthèse générale de cétones	74

Schéma 72. Mécanisme de décarboxylation de dérivés d'acides carboxyliques aliphatiques non éno	lisables
substitués en $lpha$ par un groupement phénylthio	74
Schéma 73. Acide 2,6-diméthoxybenzoïque et MeLi	75
Schéma 74. Acide 2,6-diméthoxybenzoïque et <i>s</i> -BuLi	75
Schéma 75. Acide 2,6-diméthoxybenzoïque et <i>t</i> -BuLi	
Schéma 76. Acide 2,6-diméthoxybenzoïque et PhLi	
Schéma 77	
Schéma 78. Réactions des acides benzoïques 3.1 et 3.2 avec LDA et LTMP	
Schéma 79. Mécanisme probable de formation du dioxindole 3.13	
Schéma 80. Réactions d'amination des acides polyméthoxybenzoïques 27-29	
Schéma 81. Réactions d'amination de l'acide 2,6-difluorobenzoïque (3.32)	
Schéma 82. Réactions d'amination des acides naphthoïques 37 et 39	
Schéma 83. Métalation des acides 2- et 3-(<i>tert-</i> butoxycarbonylamino)benzoïques (4.1 et 4.2) par les	bases
fortes, schéma général	105
Schéma 84. Le groupe <i>N</i> , <i>N</i> -dialkylamine	106
Schéma 85. Métalation des <i>N</i> -phényl pyrrolidines méta substituées par des groupes alkoxy (4.5)	106
Schéma 86. Métalation des anilines <i>N</i> -silylées (NHTMS ou NTMS ₂)	107
Schéma 87. Dérivés arylaminés 4.14-4.17	107
Schéma 88. Le groupe NHCOt-Bu	108
Schéma 89. Le groupe NHCOt-Bu substitué en méta ou para par un groupe MeO	108
Schéma 90. Le groupe NBoc (NCO ₂ t-Bu)	109
Schéma 91. Métalation du <i>tert</i> -butyl phenylcarbamate (4.27) par <i>t</i> -BuLi	109
Schéma 92. Métalation du <i>tert</i> -butyl phenylcarbamate (4.27) par <i>t</i> -BuLi	110
Schéma 93. Métalation des <i>tert-</i> butyl phenylcarbamates 4.34 par s-BuLi et s-BuLi/TMEDA	110
Schéma 94. Migration du groupe CO ₂ t-Bu et réarrangement anionique <i>ortho</i> -Fries	111
Schéma 95. Métalation latérale des trois isomères thiométhylés des carbamates 4.43-4.45 par la ba	se
LiCKOR	111
Schéma 96. Métalation des isomères <i>ortho</i> et <i>para</i> de la <i>N</i> -Boc-anisidine (4.49 et 4.50) et leurs analo	gues
OCF3 (4.51 et 4.52) par <i>t</i> -BuLi	112
Schéma 97. Métalation de 4.54	112
Schéma 98. Métalation du <i>tert</i> -butyl phenylcarbamate (4.27) dans Et ₂ O à –10 °C	113
Schéma 99. Préparation des acides 2- et 3-(<i>tert</i> -butoxycarbonylamino)benzoïques (4.1 et 4.2)	113
Schéma 100. Métalation de l'acide 2-(<i>tert</i> -butoxycarbonylamino)benzoïque (4.1)	114
Schéma 101. Mécanisme de formation de 4.62(4.64)c	117
Schéma 102. Préparation du <i>tert</i> -Butyl 1,1-diméthyl-3-oxo-1,3-dihydrobenzo[c][1,2]oxasilol-4-ylca	rbamate
(4.73)	117
Schéma 103. Synthèse de silalactones — Mécanisme "push-pull" (Shindo, M.; Matsumoto, K.; Sh	ishido,
K. Angew. Chem. Int. Ed. 2004, 43, 104)	118
Schéma 104. Métalation de l'acide 3-(<i>tert</i> -butoxycarbonylamino)benzoïque (4.2)	119
Schéma 105. Perspectives	120
Schéma 106. Réactions S _N ArAB des acides 2-fluoro et 2-méthoxy-6-(triméthylsilyl)benzoïques	125
Schéma 107. Réaction SNArAB des acides 2,6-difluoro et 2,6-diméthoxybenzoïques	125
Schéma 108. Réactions d'amination des acides 2-fluoro et 2-méthoxybenzoïques/naphtoïques	126

Schéma 109. Métalation des acides 2- et 3-(tert-butoxycarbonylamino)benzoïques	126
Schéma 110. Réaction S _N ArAB des acides 1- et 2-naphtoïques fluorés ou méthoxylés avec ArLi et A	ArMgX
	126
Schéma 111. Barrière de rotation — atropoisomérie	127
Schéma 112. Réaction S _N ArAB des acides benzoïques comportant un groupe alkoxy chiral	127

Liste des Tableaux

Tableau 1. Synthèse des 2,2'-binaphtalènes 1.185 et 1.186	44
Tableau 2. Synthèse de Cram de binaphtyles chiraux	45
Tableau 3. Réaction d'échange Br-Li/piégeage par TMSCl ou D ₂ O	66
Tableau 4. Réactions S _N ArAB des acides 2-fluoro et 2-méthoxy-6-(triméthylsilyl)benzoïques (2.15 et	
2.16) ^{a,b}	67
Tableau 5. Réactions d'amination des acides 2-fluoro et 2-méthoxybenzoïques (3.1 et 3.2)	89
Tableau 6. Métalation des N-phényl pyrrolidines méta substituées par des groupes alkoxy (4.5)	106
Tableau 7. Métalation du <i>tert</i> -butyl phenylcarbamate (4.27) par <i>t</i> -BuLi	110
Tableau 8. Réactivité de l'acide 2-(<i>tert</i> -butoxycarbonylamino)benzoïque (4.1) vis-à-vis des bases	
alkyllithiées	114
Tableau 9. Réactions de l'acide 3-(tert-butoxycarbonylamino)benzoïque (4.2) avec les bases fortes	119

Principales abréviations

API	Active Pharmaceutical Ingredients
Ar	Aryle
Arom	Aromatique
BHA	1,3-di- <i>tert</i> -butyl-5-methoxybenzene
Bn	Benzyle
Boc	tert-Butoxycarbonyl
CIPE	Complex Induced Proximity Effect
DCM	Dichlorométhane
DDQ	Dichloro dicyano quinone
DEPT	Distortionless Enhancement Polarization Transfer
DHP	Dihydropyrane
DIA	Diisopropylamine
DMF	<i>N</i> , <i>N</i> -diméthylformamide
DMSO	Diméthylsulfoxide
DoM	Directed <i>ortho</i> -Metallation
dr	rapport diastéréoisomérique
EO	External Ouench (Piégeage externe)
équiv.	Équivalent
er	rapport énantiomérique
ET	État de transition
Et	Éthyle
Et ₃ N	Triéthylamine
GD	Groupe directeur
HMBC	Heteronuclear Multiple Bond Correlation
HMPA	Hexamethylphosphoramide
HRMS	High-Resolution Mass Spectroscopy.
HSQC	Heteronuclear Single Quantum Coherence
Hz	Hertz
<i>i</i> -Pr	Isopropyle
IR	Infrarouge
ISQ	In Situ Quench (Piégeage in situ)
LDA	Diisopropylamidure de lithium
LiHMDS	Bis(triméthylsilyl)amidure de lithium
LiCKOR	<i>n</i> -BuLi/ <i>t</i> -BuOK (ratio 1:1)
LTMP	2,2,6,6-Tétraméthylpipéridure de lithium
Me	Méthyle
MgSO ₄	Sulfate de magnésium
n	Nombre de mole
NA	Nucleophilic addition
NBS	<i>N</i> -bromosuccinimide
<i>n</i> -Bu	Butyle normal
NOE	Nuclear Overhauser Effect
NOESY	Nuclear Overhauser Enhancement Spectroscopy
OMe	Méthoxy
OTBDMS	Ether de <i>ter</i> -butyldimethylsilyle
PCC	Pyridinium chlorochromate

P_{f}	Point de fusion
Ph	Phényle
PHOX	Phosphinooxazoline ligands
PPA	Acide polyphosphorique
ppm	Parties par million
PPTS	Pyridinium para-toluènesulfonate
Ру	Pyridine
RMN	Résonance magnétique nucléaire
S	Solvant
s-Bu	Butyle secondaire
SMHR	Spectrométrie de masse haute résolution
S _N Ar	Substitution nucléophile aromatique
ТА	Température ambiante
<i>t</i> -Bu	Butyle tertiaire
t-BuOK	tertio-butanolate de potassium
TFA	Acide trifluoroacétique
Tf_2O	Anhydride trifluorométhane sulfonique
THF	Tétrahydrofurane
TMEDA	<i>N</i> , <i>N</i> , <i>N</i> ', <i>N</i> '-tétraméthyléthylènediamine
TMP	2,2,6,6-tétraméthylpipéridine
TMS	Tétraméthylsilane
TMSCl	Chlorotriméthylsilane
TsOH	Acide <i>p</i> -toluènesulfonique

Introduction générale

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

Figure 1. Block-busters biphényliques. Ventes mondiales: Diovan (CA 2009: ~6000 M\$, hypertension, insuffisances cardiaques); Micardis (CA 2004: 704 M\$, diabète, maladies cardiovasculaires); Boscalid (CA 2008: 200 M€, fongicide)



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

– Les réactions catalysées utilisent des catalyseurs à base de métaux précieux. Les réactions catalysées ont été développées par des groupes très prestigieux sur le plan international tels que ceux de Suzuki, Stille, Buchwald et Negishi. Une littérature chimique énorme est parue sur le sujet au cours des 30 dernières années (> **25000 publications et brevets**).¹ Cependant, dans l'industrie pharmaceutique, l'élimination des traces de métaux dans les principes actifs (API), le plus souvent le palladium, pose un problème aigu dans la mesure où les limites fixées par les autorités sanitaires sont très faibles. À titre d'exemple, l'*Agence européenne d'évaluation des médicaments* (EMEA) indique pour le palladium une dose journalière tolérée de 10 μ g si l'API est administré par voie parentérale, soit moins de 1 ppm. Le mieux est souvent d'éviter l'utilisation de ces métaux dans les trois dernières étapes de la synthèse et de placer la réaction de couplage en début de synthèse dans l'espoir de réduire la quantité de métal. Quand le schéma synthétique impose d'utiliser un métal comme

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

le palladium en fin de synthèse et que les normes de teneur en métal permises dans l'API sont dépassées, il faut de façon un peu empirique trouver une méthode d'élimination, ce qui peut être coûteux en temps et en argent.^{2,3}

– les réactions anioniques de Meyers et de Miyano requièrent des étapes supplémentaires de protection et de déprotection du groupe carbonyle (CO) indispensable comme point d'ancrage carboné pour une fonctionnalisation chimique ultérieure, induisant un surcoût important de fabrication.

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

Le groupe protecteur le plus utilisé est la fonction oxazoline découverte par A. I. Meyers il y a une trentaine d'années.⁴ Ces réactions permettent d'accéder à de nombreuses molécules importantes sur le plan biologique, pour la catalyse, la reconnaissance moléculaire, etc. À partir d'un acide benzoïque 1 *ortho*-substitué par un atome de fluor ou par un groupe alkoxy (X = F et OR), la fonction acide (CO₂H) est préalablement protégée (1 \rightarrow 2, Schéma 1). L'aryloxazoline 2 ainsi obtenue est capable de promouvoir le déplacement de groupes *ortho*-alkoxy et fluoro par les nucléophiles '*Nu*' (2 \rightarrow 3). Une étape de déprotection de 3 pour libérer la fonction CO₂H et obtenir le composé attendu 4 (3 \rightarrow 4) doit être ensuite effectuée. L'oxazoline peut être chirale et la réaction avec des aryllithiens ou magnésiens conduit à des biaryles optiquement actifs.

Schéma 1. Synthèse de Meyers



² De nombreuses sociétés (Biotage avec ISOLUTE[®] Si-Thiol, PhosphonicsTM Metal Scavenging Products...) vantent les mérites de leurs produits pour éliminer qui le palladium, qui le cuivre, qui le rhodium.

³ Les réactions de Stille, Suzuki et Negishi nécessitent l'incorporation d'un atome d'étain, de bore ou de zinc dans la partie aromatique du substrat de départ et ne sont donc pas "directes". Pour des questions de coût, les couplages avec les dérivés chlorés se développent mais nécessitent malgré tout l'utilisation de phosphines complexes onéreuses.

⁴ Meyers, A. I.; Nelson, T. D.; Moorlag, H.; Rawson, D. J.; Meier, A. *Tetrahedron* **2004**, *60*, 4459 et références citées.

Il existe de nombreux autres groupes protecteurs de la fonction CO_2H : amides, esters, imidazoles, isoxazoles, isothiazoles, etc. qui présentent les mêmes inconvénients (Figure 2).



Figure 2. Autres groupes protecteurs de la fonction CO₂H

Quel que soit le groupe protecteur utilisé, les composés **3** comportant un substituant en C6 ($Y \neq H$) sont totalement inertes à l'hydrolyse et ne conduisent pas à **4**. Il n'existe actuellement aucune voie d'accès directe aux acides benzoïques 2,6-disubstitués **4** qui sont les précurseurs chimiques de nombreux composés naturels biologiquement actifs de type polykétide (macrolides oximidines, antibiotiques, acides anacardiques, tétracyclines, etc.). Dans la littérature, les acides benzoïques 2,6-disubstitués **4** sont préparés selon des processus multiétapes, non sélectifs, nécessitant la séparation physique de mélanges, entraînant un coût prohibitif.

Dès 1995, il a été montré au laboratoire que *t*-BuLi réagit avec l'acide 2fluorobenzoïque pour donner le produit de substitution nucléophile aromatique correspondant. Quelques exemples supplémentaires ont été décrits plus tard dans la thèse de F. Gohier.^{5,6} L'objectif de cette thèse est d'établir le véritable potentiel de cette réaction.

Dans ce travail, la réaction S_NAr des acides benzoïques *ortho*-fluorés ou *ortho*méthoxylés et dérivés *non protégés sur le groupe CO* en présence d'organolithiens/magnésiens peu onéreux *en l'absence de catalyseur* (réaction de Substitution Nucléophile Aromatique des Acides Benzoïques, pour laquelle l'acronyme S_NArAB est utilisé) est étudiée pour la première fois de façon systématique.

Dans le premier chapitre de ce mémoire, une revue complète de la réaction de Meyers depuis 1994 est présentée. Sont résumés ensuite les principaux résultats obtenus au laboratoire dans le domaine de la métalation des acides benzoïques non protégés.

Dans la 2^e partie, les résultats relatifs aux réactions de substitution des dérivés d'acides benzoïques *ortho*-fluorés et *ortho*-méthoxylés avec les organométalliques AlkM et ArM (M = Li, MgX) sont décrits (Schéma 2). La littérature concernant la réaction S_NArAB est présentée. Comme les cétones résultant de l'addition de l'organométallique sur le carbonyle sont formées en quantité importante lorsque les acides 2-fluoro et 2-méthoxybenzoïques sont utilisés comme substrats, l'influence d'un atome de silicium en *ortho* du carboxylate (C6) susceptible de gêner cette attaque est évaluée. L'influence d'un deuxième fluor en C6 est également évaluée: les réactions S_NArAB des acides 2,6-difluoro et 2,6-diméthoxybenzoïques ont été étudiées.

⁵ Bennetau, B.; Mortier, J.; Moyroud, J.; Guesnet, J. L. J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1 1995, 1265.

⁶ Gohier, F.; Castanet, A.-S.; Mortier, J. Org. Lett. 2003, 5, 1919.

Schéma 2. Réactions de substitution des dérivés d'acides benzoïques *ortho*-fluorés et *ortho*-méthoxylés avec AlkM et ArM (M = Li, MgX)



En 3^e partie, les réactions des acides benzoïques et naphtoïques fluorés, méthoxylés et polyméthoxylés avec les amidures de lithium ont été étudiées (Schéma 3). Il est montré que la méthode donne un accès performant à des acides anthraniliques simples et originaux qui sont des composés importants sur le plan biologique et économique.

Schéma 3. Réactions des acides benzoïques et naphtoïques fluorés, méthoxylés et polyméthoxylés avec les amidures de lithium



Enfin nous décrivons les essais d'une étude préliminaire relative à la métalation des acides *ortho*- et meta aminobenzoïques (Schéma 4). L'objectif est de métaller sélectivement les différentes positions de chaque cycle en faisant varier la base, les conditions réactionnelles afin de proposer une nouvelle voie d'accès à des acides anthraniliques substitués.

Schéma 4. Métalation d'acides ortho- et méta anthraniliques



Chapitre 1 — La réaction de Meyers — Métalation des acides benzoïques — Littérature

1- La réaction de Meyers — Littérature

Cette partie bibliographique est limitée à la réaction de Meyers. Pour des informations générales sur la réaction de substitution nucléophile aromatique, le lecteur pourra consulter utilement les références citées ci-dessous.^{7,8}

1-1- Introduction

Bien qu'elle ne puisse pas être considérée comme un groupe très électroattracteur, la fonction oxazoline active suffisamment un substituant alkoxy ou fluoro positionné en *ortho* pour que celui-ci soit réactif vis-à-vis des nucléophiles capables de se complexer aux oxazolines. Cette substitution nucléophile aromatique, souvent appelée réaction de Meyers, est un outil important pour la création chimio-, régio- et stéreosélective de liaisons C-C et C-N. Elle a trouvé des applications dans un grand nombre de procédés industriels, notamment dans les domaines de la chimie fine, de la synthèse de produits naturels, des matériaux pour l'optoélectronique, de la préparation de catalyseurs chiraux ou de l'élaboration de phases stationnaires chirales.⁹ Elle permet de convertir des composés aromatiques simples en molécules fonctionnalisées susceptibles d'être transformées ultérieurement en produits d'intérêt biologique.

Notre objectif est de donner un aperçu général de cette réaction en mettant en avant son champ d'application et ses limites. La dernière revue axée sur cette réaction a été écrite par Meyers lui-même en 1994.¹⁰ Aussi nous nous sommes focalisés sur la période postérieure,

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

⁸ CH-activation : (a) Goldman, A. S.; Goldberg, K. I. *Organometallic C-H Bond Activation: An Introduction* ACS Symposium Series 885, Activation and Functionalization of C-H Bonds, **2004**, 1-43. (b) Arndtsen, B. A.; Bergman, R. G.; Mobley, T. A.; Peterson, T. H. *Acc. Chem. Res.* **1995**, *28*, 154.

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

¹⁰ (a) Reuman, M.; Meyers, A. I. *Tetrahedron Rep.* **1985**, *41*, 837. (b) Gant, T. G.; Meyers, A. I. *Tetrahedron Rep.* **1994**, *50*, 2297.

bien que, compte tenu de leur importance, quelques travaux antérieurs soient présentés. Depuis 1994, quelques aspects parcellaires de cette réaction ont été présentés dans des revues mais dans un contexte différent tels que la chimie des naphtyloxazolines^{10,11} ou les cyclisations déaromatisantes.^{7,12}

1-2- Substitution nucléophile assistée par les oxazolines

Le principe général de la réaction de Meyers est simple. Le groupe oxazoline permet la substitution d'un groupe *ortho*-alkoxy ou *ortho*-fluoro par les réactifs organométalliques (Schéma 5).^{13,14} Ainsi la réaction des aryloxazolines **1.1** et **1.2** avec les organolithiens (THF, - 30 ou -45° C) donne avec de bons rendements les oxazolines substituées en position 2. Lorsque les aryllithiens fournissent le produit de substitution avec de faibles rendements, l'utilisation des organomagnésiens permet d'augmenter la conversion.

Schéma 5. Réaction de Meyers. Substitution d'un groupe *ortho*-alkoxy ou *ortho*-fluoro par les réactifs organométalliques



Les rendements sont généralement bons mais diminuent notablement lors de l'utilisation d'aryloxazolines encombrées stériquement telles que les 2,6diméthoxyaryloxazolines **1.3**. En effet, l'encombrement stérique provoqué par les deux groupes méthoxy empêche l'oxazoline et le noyau aromatique d'être coplanaires, ce qui inhibe la réaction. L'hydrolyse en milieu acide (H⁺/MeOH) des aryloxazolines monosubstituées **1.4** (Y = H) en acides carboxyliques **1.5a** (R = alkyl ou aryl) ou leur conversion en aldéhydes **1.5b** se produit généralement avec des rendements modérés ou faibles.¹⁰ Pour Y \neq H, la déprotection de l'oxazoline n'est pas réalisable.

Les alkylorganomagnésiens à longue chaîne sont réactifs vis-à-vis des 2-aryloxazolines **1.6** et la réaction de Meyers permet d'isoler les acides anacardiques **1.7** avec des rendements moyens à bons (49-88%) (Schéma 6).^{15,16}

¹¹ (a) Rossiter, B. E.; Swingle, N. M. Chem. Rev. **1992**, 92, 771. (b) Meyers, A. I. J. Heterocycl. Chem. **1998**, 35, 991.

¹² Clayden, J. Organolithiums: Selectivity for Synthesis; Pergamon: Amsterdam, The Netherlands, 2002.

¹³ Meyers, A. I.; Mihelich, E. D. J. Am. Chem. Soc. 1975, 97, 7383.

¹⁴ Mckew, J. C.; Lee, K. L.; Chen, L.; Vargas, R.; Clark, J. D.; Williams, C.; Clerin, V.; Marusic, S.; Pong, K. WO2006128142A2.

¹⁵ Seijas, J. A.; Vazquez-Tato, M. P.; Martinez, M. M.; Santiso, V. Tetrahedron Lett. 2004, 45, 1937.



Schéma 6. Réaction des alkylorganomagnésiens à longue chaîne

La réaction de l'oxazoline **1.8** avec l'organomagnésien **1.9** (dérivé de l'acide 2bromobenzoïque) permet d'isoler le biaryle dissymétrique **1.10** avec un rendement de 88% (Schéma 7).¹⁷ L'hydrolyse de **1.10** donne l'acide dicarboxylique biarylique **1.11** (93%). La formation du phénol **1.12** est une réaction secondaire courante dans ces tranformations.

Schéma 7. Synthèse du biaryle dissymétrique 1.10



Les amidures de lithium (issus des amines primaires et secondaires) sont aussi des nucléophiles efficaces.¹⁸ Le groupe méthoxy de **1.13** ou **1.14** peut être facilement substitué par un groupe amino (Schéma 8). Cependant la conversion des aminooxazolines **1.15** ou **1.16** en esters **1.17** ou **1.18** est très difficile.¹⁸ Les bases encombrées telles que le LDA ou le *t*-butylamidure de lithium sont également réactives, ce qui montre que les effets stériques ne jouent pratiquement aucun rôle sur la réactivité du nucléophile. Dans le composé **1.14**, les substituants oxazoline et méthoxy sont positionnés en *ortho* du méthoxy, ce qui génère un encombrement stérique important pour cette molécule. Comme il est improbable que la réaction avec les amidures de lithium se déroule selon un mécanisme par transfert monoélectronique,^{7c} la réaction met probablement en jeu une séquence addition-élimination.

 ¹⁶ Application pour la préparation des leucotriènes: Gleason, J. G.; Smallheer, J. M.; Hall, R. F. EP0375348 (A1) (1990). Préparation d'inhibiteurs de 5-lipoxygenase: Hite, G.A.; Mihelich, E. D.; Suarez, T. US5028629 (1991).

¹⁷ Meyers, A. I.; Gabel, R.; Mihelich, E. D. J. Org. Chem. **1978**, 43, 1372.

¹⁸ Meyers, A. I.; Gabel, R. J. Org. Chem. **1977**, 42, 2653.

Schéma 8. Réactions des amidures de lithium



Une grande variété de réactifs organométalliques¹⁷ peut être utilisée et seuls les nucléophiles correspondant à des anions délocalisés (par exemple CH_2 =CHLi ou BnMgBr) sont inertes.

Au cours des dernières années, les réactions de couplage croisé des chlorures aromatiques ont suscité un très fort intérêt, en raison du faible coût et de la bonne disponibilité de ces dérivés halogénés. De nombreux travaux ont porté sur la synthèse de biaryles ou d'arènes substitués par des réactions catalysées au Pd (couplage de Suzuki,¹⁹ de Kumada,²⁰ de Negishi²¹ ou de Heck).²² La 2-chloroaryloxazoline **1.19** réagit avec les aryllithiens ou les organomagnésiens en excès (4-8 equiv.) en l'absence de catalyseur (Schéma 9).^{23,24} Les produits de couplage **1.20** sont obtenus avec des rendements corrects à bons (40-78%), bien que les réactions avec les grignards nécessitent des quantités plus importantes de réactifs et/ou des temps de réaction plus longs. Ces réactions peuvent aussi être catalysées par le manganèse.²⁵

Schéma 9. Réactions de couplage croisé des chlorures aromatiques



¹⁹ Navarro, O.; Kelly, R. A., III; Nolan, S. P. J. Am. Chem. Soc. 2003, 125, 16194.

²⁰ Hyang, J.; Nolan, S. P. J. Am. Chem. Soc. **1999**, *121*, 9889.

²¹ Dai, C.; Fu, G. C. J. Am. Chem. Soc. 2001, 123, 2719.

²² Alors que les réactions de couplage croisé catalysées par les métaux de transition sont connues depuis plusieurs décennies, des avancées récentes ont permis d'étendre leur champs d'application et de faciliter leur mise en œuvre. Voir: (a) Martin, R.; Buchwald, S. L. *Acc. Chem. Res.* **2008**, *41*, 1461. (b) Shen, Q.; Ogata, T.; Hartwig, J. F. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 6586. (c) Hartwig, J. F. *Acc. Chem. Res.* **2008**, *41*, 1534.

²³ Astley, D.; Saygi, H.; Gezer, S.; Astley, S. T. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 7315.

²⁴ Les analogues bromés et iodés subissent une réaction d'échange halogène-métal avec Ph₂CuLi: Cetin, F.; Senogul, H. B.; Gezer, S.; Astley, D.; Astley, S. T. *J. Organomet. Chem.* **2004**, *689*, 154.

²⁵ Cahiez, G.; Lepifre, F.; Ramiandrasoa, P. Synthesis 1999, 2138.

Le dialdéhyde **1.23** peut être préparé par une double réaction de Meyers (Schéma 10).²⁶ Le traitement de la bisoxazoline **1.21** par le bromure d'éthylmagnésium fournit, avec une conversion totale, le dérivé diéthylé **1.22** qui est converti avec un rendement médiocre (10%) en dialdéhyde **1.23** par une séquence alkylation (MeI)/réduction (NaBH₄).

Schéma 10. Synthèse du dialdéhyde 1.23



1-3- Synthèse racémique de biaryles

La substitution nucléophile aromatique assistée par des oxazolines a été largement utilisée dans la synthèse de biaryles. Le motif biarylique se retrouve dans de nombreux produits naturels.^{9,27} Les biphényles constituent le squelette moléculaire de composés organiques utiles en tant que tels ou comme intermédiaires pour la préparation d'un nombre sans cesse croissant de médicaments tels que le Valsartan²⁸ ou le Telmisartan,²⁹ de pesticides comme le Boscalide,³⁰ de cristaux liquides pour les écrans LCD, de ligands chiraux utilisés notamment pour la préparation de catalyseurs d'importantes réactions industrielles, etc. (voir le § « *Synthèse de biaryles optiquement actifs* ») (Figure 3).

Figure 3. Block-busters biphényliques. Vente mondiale: Diovan, US\$6 billion (2009); Micardis, US\$704 million (2004); Boscalid, €200 million (2008)³¹



A- Hétérocycles d'intérêt biologique

De nombreux composés hétérocycliques d'intérêt biologique sont efficacement préparés par la réaction de Meyers. L'efficacité de cette réaction a été initialement illustrée par la

²⁶ Fukuda, Y.; Seto, S.; Furuta, H.; Ebisu, H.; Oomori, Y.; Terashima, S. J. Med. Chem. 2001, 44, 1396.

²⁷ Introduction to Alkaloids, A Biogenetic Approach; Cordell, G. A., Wiley: New York, 1981.

²⁸ (a) Markham, A.; Goa, K. L. *Drugs* **1997**, *54*, 299. (b) Croom, K. F.; Keating, G. M. *Am. J. Cardiovasc. Drugs* **2004**, *4*, 395.

²⁹ (a) Sharpe, M.; Jarvis, B.; Goa, K. L. Drugs 2001, 61, 1501. (b) Yusuf, S. Am. J. Cardiol. 2002, 89, 18A.

³⁰ Matheron, M. E.; Porchas, M. *Plant Dis.* **2004**, *88*, 665.

³¹ Source: <u>www.expresspharmaonline.com</u>; Cygnus Research.

synthèse d'aryltétrahydroisoquinoléines testées comme antagonistes de la dopamine³² ou comme antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II.^{33,34} Ainsi des aryltétrahydroisoquinoléines sont préparées en utilisant comme étape clé le couplage du bromure de tolylorganomagnésium³³ ou du bromure d'anisylorganomagnésium^{32,34} avec le 2-méthoxy-1-oxazolinylnaphtalène. La réaction a aussi été utilisée pour la synthèse de tétralines, d'indanes, de chromanes, de benzofuranes, d'indolines, de tétrahydroquilonines, de benzofuranes.³⁵

Depuis la revue de Meyers parue en 1994, les exemples d'utilisation de cette réaction se sont multipliés. La réaction de Meyers permet l'accès aux alcaloïdes de la famille des pyrrolophenanthridones qui possèdent d'intéressantes propriétés biologiques.³⁶ La réaction du bromure d'indolinylmagnésium **1.24** avec l'oxazoline **1.25** conduit à la formation du biaryle **1.26** qui est transformé en oxoassoanine **1.27** par une suite de tranformations chimiques simples (Schéma 11).

Schéma 11. Synthèse de l'oxoassoanine 1.27



L'hippadine **1.31**, qui est un alcaloïde présentant dans sa structure le motif 1*H*pyrrolo[3.2.1-*de*]phénanthridine, inhibe de façon réversible la fertilité des rats mâles.³⁷ La synthèse de cette molécule peut être réalisée en utilisant comme étape clé la réaction de Meyers. Le couplage du bromure d'indolinylmagnésium **1.28** et de l'oxazoline **1.29** produit le biaryle **1.30** qui est ultérieurement converti en hippadine **1.31** (Schéma 12).³⁸

³² Effelson, C. E.; Prodan, K. A.; Brougham, L. R.; Miller, A. J. Med. Chem. 1980, 23, 977.

³³ Carini, D. J.; Duncia, J. V.; Aldrich, P. E.; Chiu, A. T.; Johnson, A. L.; Pierce, M. E.; Price, W. A.; Santella, J. B., III; Wells, G. J.; Wexler, R. R.; Pancras, C. W.; Sung-Eun, Y.; Timmermans, P. B. M. W. M. J. Med. Chem. 1991, 34, 2525.

³⁴ VanAtten, M. K.; Ensinger, C. L.; Chiu, A. T.; McCall, D. E.; Nguyen, T. T.; Wexler, R. R.; Timmermans, P. B. M. W. M. J. Med. Chem. 1993, 36, 3985.

³⁵ Meyers, A. I.; Reuman, M.; Gabel, R. A. J. Org. Chem. 1981, 46, 783 et références citées.

³⁶ Meyers, A. I.; Hutchings, R. H. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 6185 et références citées.

³⁷ Chattopadhyay, S. C.; Chattopadhyay, U.; Mathur, P. P.; Saini, K. S.; Ghosal, S. *Planta Med.* **1983**, *49*, 252.

³⁸ Hutchings, R. H.; Meyers, A. I. J. Org. Chem. **1996**, *61*, 1004.

Schéma 12. Synthèse de l'hippadine 1.31

$\begin{array}{c} \overbrace{N}\\ MgBr Bn\\ 1.28\\ (81\%)\\ OMe \\ V\\ V\\ N\end{array}$ $\begin{array}{c} N\\ Bn\\ U\\ Sn\\ V\\ N\end{array}$ $\begin{array}{c} 1)\\ H_2SO_4/EtOH\\ 2)\\ Pd/C, H_2\\ (66\%)\\ 3)\\ DDQ (73\%)\end{array}$ $\begin{array}{c} 1.31 \text{ (hippadine)}\\ 1.29 \end{array}$

Le système rénine-angiotensine joue un rôle majeur dans un nombre important de régulations (hémodynamique, homéostasie...).³⁹ Une équipe de Dupont-Merck a décrit la synthèse et l'étude de la relation structure-activité de l'acide 1,2,3,4-tétrahydroisoquinoléine-3-carboxylique **1.36** qui inhibe l'adhésion de l'angiotensine II au récepteur AT₂ (Schéma 13).³⁴ L'alcool 2-arylbenzylique **1.35**, précurseur du composé **1.36**, est préparé par réaction du grignard **1.32** avec l'oxazoline **1.33**. L'oxazoline substituée ainsi obtenue **1.34** est convertie en acide carboxylique par hydrolyse acide (chauffage au reflux d'une solution d'HCl 4.5M). L'alcool **1.35** est obtenu après estérification et réduction.





Le biaryle **1.41**, présentant une tête hétérocyclique et une fonction acide tétrazole, est un antagoniste du récepteur de l'angiotensine II actif par voie orale.^{40,41} Il peut être préparé par couplage de l'aryllithien substitué **1.37a** avec la 2-fluorooxazoline **1.38** (67%).⁴² Il est important de noter que le couplage du grignard **1.37b** avec la 2-méthoxyoxazoline **1.39** conduit au phénol **1.42** en quantité importante (Schéma 14).

³⁹ Doglas, W. W. *Goodman and Gilman's The Pharmacological Basics of Therapeutics* 7th Ed., Gilman, A. G.; Goodman, L. S.; Rall, T. W.; Murad, F. Eds.; Macmillan Pub. Co., New York, 1975, pp. 639-659.

⁴⁰ Bandurco, V. T.; Murray, W. V.; Wachter, M. P.; Hadden, S.; Gill, A.; Addo, M.; Lewis, J.; Underwood, D.; Cheung, W.-M. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1993**, *3*, 375.

⁴¹ Les pyridines substitués sont des antagonistes potentiels des récepteurs de l'angiotensine II. Voir: Ueyama, N.; Yanagisawa, T.; Kawai, T.; Sonegawa, M.; Baba, H.; Mochizuki, S.; Kosakai, K.; Tomiyama, T. *Chem. Pharm. Bull.* **1994**, *42*, 1841.

⁴² Hsi, J. O.; Murray, W. V.; Gill, A. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1993**, *3*, 1523.



Schéma 14. Synthèse du biaryle tétrazole 1.41

Avec une IC₅₀ de 2,7 nM vis-à-vis de la lignée cellulaire P388 (leucémie), la pareitropone **1.49** (Schéma 15) est l'anticancéreux le plus actif de la famille des tropoisoquinoléines.⁴³ La synthèse de cette molécule en 14 étapes (rendement global 7%) à partir de l'acide 2,3,4-triméthoxybenzoïque a été décrite par Feldman.⁴⁴ La réaction du grignard **1.43b** issu du dérivé iodé **1.43a**⁴⁵ avec l'oxazoline **1.44** fournit le biaryle **1.45** qui est métallé par *n*-BuLi. Le piégeage de l'anion lithié par l'oxyde d'éthylène génère l'alcool **1.46**.^{10a} L'hydrolyse acide du groupe oxazoline de **1.46** conduit à une lactone qui est efficacement réduite en diol **1.47**. Tous les essais pour réduire ou hydrolyser l'oxazoline sur un substrat modèle dépourvu du groupe CH₂CH₂OH ont échoué. Il est connu⁴⁶ que les oxazolines/amides 2,6-disubstitués sont inertes à l'hydrolyse par assistance anchimérique *via* la formation d'un intermédiaire tétraédrique à 5 ou 6 chaînons. Après introduction d'un groupe alkynylstannane, le composé **1.48** est transformé en pareitropone **1.49** en 3 étapes.

⁴³ Morita, H.; Takeya, K.; Itokawa, H. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1995**, *5*, 597.

⁴⁴ (a) Feldman, K. S.; Cutarelli, T. D. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 11600. (b) Feldman, K. S.; Cutarelli, T. D.; Di Florio, R. J. Org. Chem. **2002**, *67*, 8528.

⁴⁵ Abarbri, M.; Thibonnet, J.; Bérillon, L.; Dehmel, F.; Rottländer, M.; Knochel, P. J. Org. Chem. 2000, 65, 4618.

⁴⁶ Snieckus, V. Chem. Rev. **1990**, *90*, 879.

Schéma 15. Synthèse de la pareitropone 1.49



La buflavine **1.55** appartient à la famille des alcaloïdes amaryllidaceae (Schéma 16). La synthèse de **1.55** et de son régioisomère **1.60** a été décrite par Couture.⁴⁷ Les oxazolines **1.51** et **1.56** réagissent avec le grignard **1.50** pour donner les biaryles correspondants **1.52** et **1.57** avec des rendements respectifs de 76% et 81%. La déprotection de l'acétal en aldéhydes **1.53** et **1.58** suivie de la réaction de Horner avec le phosphonate lithié **1.61** et d'une réduction permet d'isoler les composés **1.54** et **1.59**. Après déprotection par le TFA, une réaction d'amination réductrice intramoléculaire conduit à la buflavine **1.55** et à son régioisomère **1.60** avec des rendements globaux respectivement de 35% et 33% en 7 étapes (rendements calculés à partir des précurseurs **1.51** et **1.56**).

Schéma 16. Synthèse de la buflavine 1.55



⁴⁷ Hoarau, C.; Couture, A.; Deniau, E.; Grandclaudon, P. J. Org. Chem. 2002, 67, 5846.

Dans le cadre de la synthèse d'antagonistes des récepteurs au facteur de libération de la corticotropine, la 8-aryl-2-méthylquinoléine **1.64** a été synthétisée en utilisant comme étape clé le couplage du chlorure de 4-chlorophénylmagnésium **1.59** avec l'oxazoline **1.60** (Schéma 17).⁴⁸ L'hydrolyse de la biphényloxazoline **1.61** suivie d'un réarrangement de Curtius génère un uréthane qui par déprotection par le TFA donne l'aniline **1.63** (rendement de 45% pour les trois étapes). L'aniline **1.63** est convertie en quinoléine **1.64** par une suite de transformations classiques.



Schéma 17. Synthèse de la 8-aryl-2-méthylquinoléine 1.64

Le squelette 4-aryl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoléine **1.70** se retrouve dans un grand nombre de produits naturels et a suscité un intérêt croissant en raison de ses propriétés biologiques. De nombreuses préparations de ce type de composés ont donc été publiées. Parmi elles, la synthèse décrite par Seijas⁴⁹ utilise comme étape clé la substitution du méthoxy de l'oxazoline **1.66** par le bromure de styrylmagnésium **1.65** (90%) (Schéma 18). L'addition conjuguée de l'amidure de lithium BnNMeLi sur le dérivé styrénique obtenu **1.67** donne l'intermédiaire **1.68**. L'oxazoline **1.68** est ensuite convertie en ester **1.69** par hydrolyse acide dans l'éthanol. La déprotection du benzyle (H₂, Pd/C) suivie d'un traitement par l'acétate de sodium conduit à un amide qui, par réduction, conduit à la tétrahydroisoquinoléine **1.70**.

⁴⁸ Huang, C. Q.; Wilcoxen, K.; McCarthy, J. R.; Haddach, M.; Webb, T. R.; Gu, J.; Xie, Y. F.; Grigoriadis, D. E.; Chen, C. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2003, *13*, 3375.

⁴⁹ Seijas, J. A.; Vazquez-Tato, M. P.; Montserrat Martinez, M.; Pizzolatti, M. G. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 5827.



Schéma 18. Synthèse de la 4-aryl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoléine 1.70

B- Biphényles simples racémiques

La vancomycine⁵⁰ est un antibiotique de type glycopeptidique. Dans le cadre de la synthèse totale de ce composé, l'acide actinoïdique protégé **1.74** a été synthétisé par Zhu avec un rendement global de 18% en utilisant comme étape clé le couplage de l'arylgrignard **1.71** avec la 2,3,5-triméthoxyphényloxazoline **1.72** (Schéma 19).⁵¹





La première synthèse totale de cyclophanes de la famille des turrianes a été décrite par Fürstner (Schéma 20).⁵² Les deux étapes clés sont la réaction de Meyers (pour la synthèse du biaryle tétraorthosubstitué) et la réaction de fermeture du cyclophane par métathèse. La réaction du grignard **1.75** avec l'oxazoline **1.76** conduit avec un bon rendement (84%) à la formation de l'oxazoline substituée **1.77**. Le précurseur nécessaire à la réaction de métathèse est préparé à partir de **1.77** par une suite de transformations simples. En présence du catalyseur de Grubbs **1.81**, le diène **1.78** conduit aux cyclophanes **1.79** et **1.80**. Une synthèse

⁵⁰ Gerhard. U.; Mackay. J. P.: Maplestone, R.A.; Williams, D. H. J. Am. Chem. Soc. **1993**, 115, 232 et références citées.

⁵¹ Zhu, J.; Beugelmans, R.; Bigot, A.; Singh, G. P.; Bois-Choussy, M. Tetrahedron Lett. **1993**, *34*, 7401.

⁵² Fürstner, A.; Stelzer, F.; Rumbo, A.; Krause, H. Chem. Eur. J. 2002, 8, 1856.

plus stéreosélective de **1.79** met en jeu une réaction de métathèse d'alcynes, suivie d'une réduction de l'alcyne avec H_2/Pd Lindlar.



Schéma 20. Première synthèse totale de cyclophanes de la famille des turrianes par Fürstner

C- Fluorénones

La réaction de Meyers constitue une voie d'accès efficace aux fluorenones substituées. La dengibsine (**1.85**) est un produit naturel isolé de l'orchidée *Dendrobium gibsonii*. La préparation du précurseur **1.84** repose sur le couplage de la 2-isopropoxyoxazoline **1.83** avec l'arylgrignard **1.82** (80%) (Schéma 21).^{53,54}

Schéma 21. Synthèse de la dengibsine (1.85)



⁵³ Jones, W. D; Ciske, F. L. J. Org. Chem. **1996**, *61*, 3920.

⁵⁴ Sargent, M. V. J. Chem Soc., Perkin Trans. 1 1987, 2553.

La synthèse et l'étude des propriétés photochromiques de benzopyranes annelés associant les motifs benzopyranes et benzindènes ont été réalisées par Coelho (Schéma 22).⁵⁵ La réaction de l'aryloxazoline **1.87** avec l'organomagnésien **1.86** donne la naphtyloxazoline **1.88**. Le traitement par MeI en excès suivi d'une hydrolyse basique permet la déprotection de l'oxazoline^{17,56} et après réaction avec l'acide polyphosphorique (PPA), la fluorenone **1.89** est isolée. Le motif benzopyrane est alors synthétisé en deux étapes (déprotection par HBr/AcOH puis condensation avec le 1,1-diphénylprop-2-yn-1-ol). Par traitement avec MeMgBr, la fluorenone **1.90** est transformée en alcool **1.91**, une molécule photochrome à température ambiante.





La réaction a été étendue aux naphtyloxazolines 1.92^{57} qui, par réaction avec un excès de PhMgBr (6 équiv.), donnent les arylnaphtyloxazolines **1.93** (Schéma 23). La fonction oxazoline est déprotégée et les acides carboxyliques obtenus sont traités par H₂SO₄ conc. pour conduire aux méthoxybenzofluorénones **1.94**. Après déprotection des groupes méthoxy, les benzofluorénones peuvent être transformées en spiro[thioxanthène-naphtopyrane]. Ainsi la réaction de la 5-hydroxy-7*H*-benzo[*c*]fluorén-2-one **1.95** et du propynol **1.96** en présence de PPTS conduit à la formation du spiro[thioxanthène-naphtopyrane] **1.97** qui, par traitement avec les organomagnésiens, donne les molécules photochromiques **1.98**.⁵⁸

⁵⁵ Martins, C. I.; Coelho, P. J.; Carvalho, L. M.; Oliveira-Campos, A. M. F.; Samat, A.; Guglielmetti, R. *Helv. Chim. Acta* **2003**, *86*, 570.

⁵⁶ Meyers, A. I.; Williams, B. E. *Tetrahedron Lett.* **1978**, *19*, 223.

⁵⁷ Coelho, P. J.; Salvador, M. A.; Oliveira, M. M.; Carvalho, L. M. Synthesis 2004, 1015.

⁵⁸ Coelho, P. J.; Salvador, M. A.; Oliveira, M. M.; Carvalho, L. M. *Tetrahedron* **2004**, *60*, 2593.



Schéma 23. Synthèse de spiro[thioxanthène-naphtopyranes] 1.98 aux propriétés photochromiques

D- Autres composés carbocycliques

L'acide véadéiroïque **1.99** et le (\pm) -véadéirol **1.100**, deux diterpènes de type cleistanthane, ont été préparés par cyclisation stéréosélective du carbocation **1.101** dont l'oxazoline **1.103** est le précurseur (*via* le cyclohexanol **1.102**) (Schéma 24). ⁵⁹ La synthèse commence par la réaction de la 2-méthoxyoxazoline **1.104** avec l'éthyllithium pour conduire à la 2-éthyloxazoline **1.105** avec un rendement de 89%. Après isomérisation de la double liaison, le composé **1.106** subit une réaction d'ozonolyse pour donner l'aldéhyde **1.103**.

Schéma 24. Synthèses de l'acide véadéiroïque 1.99 et du (±)-véadeirol 1.100



Le balanol **1.112** est un exemple d'inhibiteurs de la protéine Kinase C (PKC) (Schéma 25). La préparation du fragment **1.111** a été décrite par Skrydstrup qui utilise un couplage de Heck comme étape clé de la synthèse pour lier les deux noyaux aromatiques. ⁶⁰ La synthèse

⁵⁹ Saha, A.; Nasipuri, D. J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1 **1993**, 2223.

⁶⁰ Laursen, B.; Denieul, M.-P.; Skrydstrup, T. Tetrahedron 2002, 58, 2231.

débute par la préparation de l'acide benzoïque disubstitué **1.110** réalisée par substitution du groupe 2-benzyloxy de l'oxazoline **1.108** par le bromure de vinylmagnésium **1.107** (90%).



Schéma 25. Synthèse du balanol 1.112

1-4- Synthèse de biaryles optiquement actifs

La synthèse de biaryles chiraux a fait l'objet de nombreux travaux au cours des 20 dernières années. Cet intérêt s'explique par le fait que ces motifs se retrouvent non seulement dans de nombreux produits naturels mais également dans des ligands chiraux utilisés avec succès en synthèse asymétrique.⁹

Les dérivés binaphtyles et biphényles **1.113** et **1.114** de symétrie C_2 possèdent trois éléments stéréogènes (deux centres et un axe) (Figure 4) et sont des ligands chiraux efficaces en catalyse asymétrique. Le composé **1.113** permet d'obtenir de remarquables excès énantiomériques lors de cyclopropanations asymétriques d'oléfines catalysées par du Cu(I)⁶¹ et dans les réactions de cyclisation de type Wacker des 2-allylphénols.⁶² Le complexe de Cu(I) dérivé du (*R*,*R*,*R*)-**1.114** a permis d'obtenir un ee de 90% dans la réaction de cyclopropanation intramoléculaire énantiosélective correspondant à l'étape clé de la synthèse asymétrique de la (–)-sirenine.⁶³

⁶¹ Uozumi, Y.; Kyota, H.; Kishi, E.; Kitayama, K.; Hayashi, T. Tetrahedron: Asymmetry **1996**, *6*, 1603.

⁶² (a) Uozumi, Y.; Kato, K.; Hayashi, T. J. Am. Chem. Soc. 1997, 119, 5063. (b) Uozumi, Y.; Kato, K.; Hayashi, T. J. Org. Chem. 1998, 63, 5071. (c) Wang, F.; Zhang, Y. J.; Yang, G.; Zhang, W. Tetrahedron Lett. 2007, 48, 4179.

⁶³ Gant, T. G.; Noe, M. C.; Corey, E. J. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 8745.



Figure 4. Binaphtyles et biphényles 1.113 et 1.114 de symétrie C2

A- Biphényles chiraux

En 1985, Meyers a décrit les résultats d'une étude sur la synthèse asymétrique des biphényles 2,2',6-trisubstitués **1.117** par addition nucléophile d'organomagnésiens **1.116** sur les 2-méthoxyphényloxazolines substituées en position 3 **1.115** (Schéma 26).⁶⁴ Les biphényles sont généralement obtenus avec de bons rendements (60-95%) mais l'excès diastéréomérique est très variable d'un essai à l'autre et est compris entre 0 et 92%.^{64,65} L'utilisation d'aryllithiens permet également la formation de biphényles mais dans ce cas la diastéréosélectivité est très faible probablement en raison d'une vitesse de réaction trop importante conduisant à une absence de stéréosélectivité. En raison de l'encombrement stérique, les biphényles tétra *ortho*-substitués sont obtenus avec des rendements faibles.⁶⁶ Par ailleurs, la déprotection de l'oxazoline à température élevée en milieu acide ou basique conduit généralement à l'isolation de l'acide carboxylique correspondant racémique.

Schéma 26. Synthèse asymétrique des biphényles 2,2',6-trisubstitués 1.117



La réaction de Meyers asymétrique a été appliquée à la synthèse de nombreux biaryles chiraux. La synthèse asymétrique de la (–)-steganone **1.123**, un lignane bisbenzocyclooctadiénolactonique à activité antileucémique, utilise comme étape clé ce type de réaction (Schéma 27).⁶⁷ La réaction de l'organomagnésien **1.119** avec la tétraméthoxyoxazoline (–)-**1.118**, obtenue à partir de l'aminoalcool (*S*)-(+)-2-amino-3-méthyl-1-butanol (L-(+)-valinol), fournit les produits de couplage **1.120a** et **1.120b** (dr 7:1). La schizandrine, un lignane bisbenzooctane, a été synthétisée de façon similaire.⁶⁸ Lorsque le (–)-**1.118** est mis en réaction avec le grignard **1.121**, le biphényle correspondant est obtenu

⁶⁴ Meyers, A. I.; Himmelsbach, R. J. J. Am. Chem. Soc. 1985, 107, 682.

⁶⁵ Meyers, A. I.; Lutomski, K. A. J. Am. Chem. Soc. 1982, 46, 879.

⁶⁶ La diastéréosélectivité observée est faible voir nulle, probablement en raison d'un manque de différenciation faciale (stériquement la différence entre un groupement alkyle et un hydrogène est beaucoup plus forte que celle entre deux groupes alkyles).

⁶⁷ Meyers, A. I.; Flisak, J. R.; Aitken, R. A. J. Am. Chem. Soc. 1987, 109, 5446.

⁶⁸ Warshawsky, A. M.; Meyers, A. I. J. Am. Chem. Soc. 1990, 112, 8090.

avec plus de 97% d'excès diastéréomérique. Par une suite de transformations classiques, ce produit de couplage conduit à la formation de la (–)-schizandrine **1.122**. Lors de ces réactions, l'induction asymétrique dépend des effets stériques et électroniques des substituants *ortho* de l'organomagnésien.



Schéma 27. Synthèses asymétriques de la (-)-steganone 1.123 et de la (-)-schizandrine 1.122

D'excellentes diastéréosélectivités (>98:2) peuvent être obtenues lors du couplage des organomagnésiens 2',6'-disubstitués **1.124** avec les oxazolines **1.125** (Schéma 28).^{69,70} Chacun des deux diastéréoisomères **1.126** peut être obtenu en ajustant correctement les propriétés électroniques (le caractère donneur) du substituant en position 6' (\mathbb{R}^1).





⁶⁹ Meyers, A. I.; Meier, A.; Rawson, D. J. *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 853.

⁷⁰ Meyers, A. I.; Nelson, T. D.; Moorlag, H.; Rawson, D. J.; Meier, A. *Tetrahedron* **2004**, *60*, 4459.
La réaction commence par la complexation du Mg par les doublets de l'oxygène (du méthoxy) et de l'azote (de l'oxazoline). Le groupe R^2 de l'oxazoline protège la face inférieure de l'oxazoline d'une attaque nucléophile et l'organomagnésien réagit préférentiellement par la face supérieure de l'oxazoline. Dans le complexe **1.128** formé avant élimination de Mg(OMe)Br, la libre rotation autour de la liaison σ est possible et en fonction des effets stériques et électroniques des groupes en *ortho* (2'-OMe et 6'-R¹), la formation de l'un ou l'autre des diastéréoisomères peut être favorisée (Schéma 29). Avec R¹ = CH₂OTBDMS, la formation du diastéréoisomère *S* est préférée et d'excellentes diastéréosélectivités sont observées lors de la préparation de **1.126a** et **1.126b** à partir de **1.125b**.





Des diastéréosélectivités élevées (jusqu'à 98:2) et de bons rendements (70-90%) sont obtenus lors du couplage des organomagnésiens 2',6'-disubstitués **1.129** avec les aryloxazolines **1.130a,b** (Schéma 30).^{70,71} La nature du groupe \mathbb{R}^1 dans **1.129** influence également notablement la diastéréosélectivité. Par une série de transformations classiques, le biphényle **1.132a** est converti en diol **1.133**.⁷²

Schéma 30. Synthèse asymétrique du diol 1.133



Dans le cadre de la synthèse de la désertonine C (voir structure Schéma 32), une dicoumarine d'origine fongique,⁷³ il est nécessaire de synthétiser la diphénylamine **1.139**

⁷¹ Moorlag, H.; Meyers, A. I. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 6989.

⁷² Moorlag, H.; Meyers, A. I. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 6993.

⁷³ Baker, R. W.; Kyasnoor, R. V.; Sargent, M. V. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 3475.

énantiomériquement pure. La réaction de l'oxazoline **1.135** et du grignard **1.134** fournit le produit de couplage correspondant avec un rendement de 88% et un rapport diastéréomérique 7.3:1 en faveur du diastéreoisomère **1.136** (Schéma 31). Le mélange des deux diastéréoisomères est transformé en aldéhyde **1.137** (52%, er 6.1:1) par traitement avec MeI puis réduction par NaBH₄. L'aldéhyde **1.137** est transformé en cétone **1.138** qui, par un réarrangement de Schmidt, donne l'amine **1.139** *via* l'amide correspondant.





Une autre voie d'accès aux deux atropoisomères de la désertorine C utilise comme étape clé le couplage de l'oxazoline **1.141** avec l'organomagnésien **1.140** présentant en *ortho,ortho*' un groupe isopropoxy et un groupe méthoxy (Schéma 32).^{73,74} Les produits de couplage sont obtenus avec un rendement de 74% sous la forme d'un mélange des deux diastéréoisomères **1.142** et **1.143** (dr 2.4:1) inséparables par chromatographie. La déprotection de l'oxazoline suivie d'une réduction permet d'obtenir le biphényle **1.144** sans racémisation. Il a été établi par dichroïsme circulaire que la réaction de couplage fournit majoritairement le composé biarylique de configuration axiale (*S*).

 ⁷⁴ (a) Kyasnoor, R. V.; Sargent, M. V. Chem. Commun. 1998, 2713. (b) Baker, R. W.; Kyasnoor, R. V.; Sargent, M. V.; Skelton, B. W.; White, A. H. Aust. J. Chem. 2000, 53, 487.



Schéma 32. Synthèse des deux atropoisomères de la désertorine C

Par réaction de Meyers, l'oxazoline **1.147** et le grignard **1.146** donnent le mélange des deux diastéréoisomères **1.148** et **1.149** avec un rendement de 88% (Schéma 33). Le rapport diastéréomérique, déterminé à partir du spectre RMN ¹H du mélange, est de 7.3:1. La configuration *S* de l'axe biarylique a été confirmée à partir du composé **1.150** par analyses RX et dichroïsme circulaire.





La synthèse asymétrique des dérivés **1.157** et **1.158**, intermédiaires clés dans la synthèse totale de la vancomycine, a été décrite par Zhu (Schéma 34).⁷⁵ Le traitement de l'oxazoline **1.155** par l'organomagnésien **1.154** donne le biphényle **1.156** (87%) sous la forme d'un mélange de deux atropoisomères (dr 1:1). L'asymétrie est introduite ultérieurement dans la molécule par une réaction de Strecker.

Schéma 34. Synthèse asymétrique de 1.157 et 1.158, intermédiaires dans la synthèse totale de la vancomycine



B-1,1'-Phénylnaphtalènes et 1,1'-binaphtalènes chiraux

Les 1,1'-binaphtyles énantiomériquement purs ont trouvé de nombreuses applications comme ligands de catalyseurs chiraux aussi bien lors de réactions de formation de liaison C-C ou C-N que pour la réduction asymétrique de cétones.⁷⁶ Ils peuvent également permettre la résolution des aminoacides racémiques par complexation sélective de l'un des deux énantiomères. Avec ce type de substrat, le degré de reconnaissance moléculaire et d'induction asymétrique observés sont parmi les plus élevés jamais obtenus.

Meyers a pu isoler avec des rendements corrects (69-80%) et des ee élevés (87-96%), les binaphtyles optiquement actifs **1.161** par addition des bromures de naphtylmagnésium **1.160** diversement substitués en position 2 avec la 2-méthoxynaphtyloxazoline **1.159** (Schéma 35).^{64,65}

⁷⁵ Boisnard, S.; Neuville, L.; Bois-Choussy, M.; Zhu, J. Org. Lett. 2000, 2, 2459.

⁷⁶ Pu, L. Chem. Rev. **1998**, 98, 2405.



Schéma 35. Synthèse de binaphtyles optiquement actifs 1.161

La réaction a été appliquée à la préparation de plusieurs alcaloïdes présentant le motif naphtylisoquinoleine. Lors d'une étude sur la synthèse de l'ancistrocline protégé **1.168**,⁷⁷ l'addition de l'oxazoline **1.163** à l'organomagnésien **1.162** conduit aux atropoisomères **1.164** et **1.165** dans un rapport diastéréomérique 92:8 (Schéma 36). Dans le complexe **1.169**, l'atome de magnésium est complexé préférentiellement avec le méthoxy et non par le groupe OTBDMS, ce qui permet d'assurer l'induction asymétrique.⁶⁹



Schéma 36. Synthèse totale de l'ancistrocline protégé 1.168

Dans son travail de synthèse totale de la dioncophylline C,⁷⁸ Rizzacasa a réalisé le couplage de l'oxazoline chirale **1.171** avec l'organomagnésien **1.170** (Schéma 37). Le rendement de couplage est bon (70%) et la diastéréosélectivité élevée (rapport 91:9). La configuration axiale (R) du diastéréoisomère majoritaire a été confirmée par analyse aux

⁷⁷ Leighton, B. N.; Rizzacasa, M. A. J. Org. Chem. **1995**, 60, 5702.

⁷⁸ Gable, R. W.; Martin, R. L.; Rizzacasa, M. A. Aust. J. Chem. **1995**, 48, 2013.

rayons X. La réaction se déroule vraisemblablement *via* le complexe **1.175** pour lequel le magnésium est complexé par les oxygènes du dioxalane. L'atropoisomère **1.172** peut être transformé en (+)-dioncophylline C (**1.174**) par une suite de transformations classiques.⁷⁹



Schéma 37. Synthèse totale de la dioncophylline C

Une préparation plus convergente du dérivé méthylé de l'ancistrocline **1.183** a été décrite par le même auteur (Schéma 38).⁸⁰ L'étape clé est le couplage de l'oxazoline chirale **1.177** avec le grignard chiral **1.176** présentant le motif naphtylisoquinoléine. Le mélange des deux diastéréoisomères **1.178** et **1.179** est converti en deux étapes en acétamides **1.180** et **1.181** qui peuvent être séparés par chromatographie (30% pour 3 étapes, dr 84:16). Le diastéréoisomère majoritaire **1.180** est transformé par des réactions classiques en *O*-méthylancistrocline **1.183**.

⁷⁹ (a) Rizzacasa, M. A.; Sargent, M. V. J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1 **1991**, 2773. (b) Rizzacasa, M. A.; Sargent, M. V. J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1 **1991**, 845.

⁸⁰ Chau, P.; Czuba, I. R.; Rizzacasa, M. A.; Bringmann, G.; Gulden, K.-P.; Schäffer, M. J. Org. Chem. **1996**, *61*, 7101.



Schéma 38. Synthèse du dérivé de l'ancistrocline 1.183

C- 2,2'-Phénylnaphtalènes et 2,2'-binaphtalènes chiraux

De nombreux produits naturels présentent un squelette 2,2'-binaphtyle et existent sous la forme de deux énantiomères. On peut par exemple citer le gossypol, pigment principal des graines de coton, qui est un très bon ligand des protéines de la famille Bcl-2, protéines qui interviennent dans la régulation de l'apoptose (Figure 5).⁸¹ En raison de l'encombrement stérique autour de l'axe biarylique, ce binaphtyle de symétrie C₂ existe sous la forme de deux énantiomères qui peuvent être isolés de sources naturelles.⁸² La première synthèse totale asymétrique du (*S*)-(+)-gossypol a été décrite par Meyers. Elle utilise comme étape clé le couplage d'Ullmann diastéréosélectif de bromonaphtyloxazolines chirales.⁸³ Notre équipe a breveté récemment une synthèse racémique résumée dans le Schéma 39.⁸⁴

⁸¹ (a) Wang, S.; Chen, J.; Keana, J. F. W.; Guao, M. US20080021110 A1, 2008. (b) Juin, P.; Geneste, O.; Raimbaud, E.; Hickman, J. A. *Biochim. Biophys. Acta* **2004**, *1644*, 251.

⁸² Matlin, S. A.; Belengue, A. G.; Tyson, R.; Brooks, R. G. J. High Resolut. Chromatogr. 1987, 10, 86.

⁸³ Meyers, A. I.; Willemsen, J. J. Chem. Commun. 1997, 1573.

⁸⁴ Mortier, J.; Castanet, A.-S.; Chau, N. T. T. " *Gossypol and Apogossypol Derivatives, Preparation Thereof and Uses Thereof*" WO2009080949 (2009).

Figure 5. (S)-(+)-Gossypol



Schéma 39. Synthèse du gossypol. Approche générale



Les 2,2'-binaphtalènes **1.185** et **1.186** ont été préparés par Sargent⁸⁵ qui a évalué leur barrière d'énergie de racémisation (Schéma 40). Le composé **1.183** est préparé facilement à partir de l'acide 2-méthoxynaphtalène-1-carboxylique⁸⁶ et du L-(+)-valinol⁸⁷. Le piégeage du grignard issu du 1-bromo-2,3-diméthoxynaphtalène par de la carboglace fournit l'acide 2,3-diméthoxynaphtalènecarboxylique précurseur de l'oxazoline **1.184**. Des grignards diversement substitués **1.182** ont été testés lors de réactions de couplage avec les 2-méthoxynaphtyloxazolines **1.183** et **1.184** (Tableau 1).

⁸⁵ Baker, R. W.; Brkic, Z.; Sargent, M. V.; Skelton, B. W.; White, A. H. Aust. J. Chem. 2000, 53, 925.

⁸⁶ Sunthankar, S. V.; Gilman, H. J. Org. Chem. **1951**, 16, 8.

⁸⁷ Degman, A. P.; Meyers, A. I. J. Am. Chem. Soc. **1999**, 121, 2762.



Schéma 40. Synthèse des 2,2'-binaphtalènes 1.185 et 1.186

Tableau 1. Synthèse des 2,2'-binaphtalènes 1.185 et 1.186

R	\mathbf{R}^1	R ²	R ³	rendement (1.185, 1.186) (%)	de (%)
OMe	Н	Н	Н	95	0
Н	Н	Н	OMe	91	0
OMe	Н	Н	OMe	91	56.8 ^a
OMe	Н	Н	Me	92	73.3 ^a
OMe	Н	Me	Me	96	56.6 ^a
Н	Me	Н	Me	76	39.9 ^b
OMe	Me	Н	Me	82	37.0 ^a
Н	Me	Me	Me	82	30.8 ^b
OMe	Me	Me	Me	23	20.8 ^a

^a En faveur du diastéréoisomère de configuration axiale (*S*). ^b En faveur du diastéréoisomère de configuration axiale (*R*).

De façon analogue à ce qui a été indiqué précédemment, le groupe *i*-Pr protège la face inférieure de l'oxazoline contre une attaque nucléophile. Dans le complexe σ , la chélation du Mg par le méthoxy est observée (voie A préférée à voie B) et cela conduit à la formation du diastéréoisomère de configuration axiale (*S*) (de 56.8%).

D- Utilisation de groupes alkoxy chiraux comme groupes partants

Cram a développé une version asymétrique qui repose sur l'utilisation comme groupe partant d'alkoxy chiraux issus de substances naturelles (*l*-menthyl pour **1.187**, quinyl pour **1.188**, quinidinyl pour **1.189**, α -fenchyl pour **1.190**, et bornyl pour **1.191**) (Schéma 41 et

Tableau 2).^{88,89,90} Le 1-naphtyllithium **1.192** et le bromure d' α -méthoxy- α -naphtylmagnésium **1.193** fournissent les binaphtyles correspondants **1.194** (rendement 12-83%, 10-80% ee) et **1.195** (rendement 7-65%, 48-94% ee).



Schéma 41. Synthèse de Cram de binaphtyles chiraux

Tableau 2. Synthèse de Cram de binaphtyles chiraux

Substrat	Nucleophile	Solvant	Temp.	Rendement (produit)	ee (%)	Config
1.187	1.192	THF	-42	80 (1.194)	67	S
1.188	1.192	THF	-42	12 (1.194)	87	S
1.189	1.192	THF	-42	15 (1.194)	81	R
1.190	1.192	THF	-42	78 (1.194)	45	S
1.191	1.192	THF	-42	83 (1.194)	10	R
1.187	1.193	C_6H_6	80	53 (1.195)	78	S
1.188	1.193	C_6H_6	80	7 (1.195)	94	R
1.189	1.193	C_6H_6	80	27 (1.195)	84	S
1.190	1.193	C_6H_6	80	65 (1.195)	48	S

⁸⁸ (a) Wilson, J. M.; Cram, D. J. J. Am. Chem. Soc. **1982**, 104, 881. (b) Wilson, J. M.; Cram, D. J. Org. Chem. **1984**, 49, 4930.

⁸⁹ Des exemples d'induction asymétrique par l'utilisation de groupes partants chiraux liés à des atomes autres que le carbone (par exemple l'étain) ont été décrits. Voir par exemple: (a) Duggan, P. G.; Murphy, W. S. J. *Chem.* Soc., *Perkin Trans. 1* **1976**, 634. (b) McManus, S. P.; Roberts, F. E.; Lam, D. H.; Hovanes, B. J. Org. *Chem.* **1982**, 47, 4386. (c) McManus, S. P.; Safavy, K. K.; Roberts, F. E. J. Org. Chem. **1982**, 47, 4388.

⁹⁰ Les naphtyloxazolines **1.187-1.191** sont synthétisés à partir de α-bromo-β-oxazolinonaphthalene et de l'alcoolate de sodium correspondant (NaH + ROH) dans le DMF à 50 °C.

La conversion des binaphtyles 1.194 et 1.195 en composés chiraux 1.196 et 1.197 (de configuration absolue connue) a permis de déterminer la configuration absolue des dérivés 1.194 et 1.195 (Schéma 42). Le pouvoir rotatoire de l'atropoisomère (R)-197 change de signe lorsque le solvant passe du THF au méthanol. Des effets stériques dans l'intermédiaire σ généré lors de cette réaction sont proposés pour expliquer la stéréosélectivité observée.

Avec le *l*-menthyl et l' α -fenchyl comme groupe partant, le sens de l'induction asymétrique s'inverse lorsque dans l'organomagnésien, le groupe méthoxy en position 2' est remplacé par un atome d'hydrogène. Cependant, avec les groupes quinyle et quinidinyle, le sens de l'induction asymétrique est indépendant de la nature du substituant en position 2' sur le grignard (OMe ou H). Comme ces deux substituants possèdent des configurations opposées pour les deux centres asymétriques les plus proches du site réactionnel, il n'est pas surprenant qu'ils génèrent, avec un excès énantiomérique comparable, des biphényles de configuration axiale opposée.

Schéma 42. Conversion des binaphtyles 1.194 et 1.195 en composés chiraux 1.196 et 1.197 de configuration absolue connue



1-5- Synthèse de ligands de type phosphinooxazolines

Au cours des trois dernières décennies, un grand nombre de ligands chiraux ont été développés et parmi eux, ceux présentant un motif oxazoline ont joué un rôle central en catalyse asymétrique.^{91,92} Les ligands de type phosphinooxazoline (PHOX) **1.198** (Figure 6) ont été développés indépendamment par Pfalz, Helmchen et Williams pour les réactions d'alkylation allylique asymétrique. Ces ligands, qui ne sont pas de symétrie C2, ont depuis été utilisés avec succès dans un grand nombre de réactions catalytiques asymétriques. Leur développement a été inspiré par le catalyseur de Crabtree [(cod)Ir(PCy₃)(py)][PF₆] (**2.199**)⁹³qui présente dans la sphère de coordination du métal une phosphine et un ligand de type pyridine. L'efficacité des ligands PHOX est liée à la présence de sites de coordination avec la phosphine et l'azote de l'oxazoline.⁹⁴ Leur réactivité peut être modulée en faisant

⁹¹ (a) Dawson, G. J.; Frost, C. G.; Williams, J. M. J. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 3149. (b) See also: Coote, S. J.; Dawson, G. J.; Frost, C. G.; Williams, J. M. J. *Synlett* **1993**, 509. (c) Allen, J. V.; Dawson, G. J.; Frost, C. G.; Williams, J. M. J.; Coote, S. J. *Tetrahedron* **1994**, *50*, 799.

⁹² McManus, H. A.; Guiry, P. J. Chem. Rev. 2004, 104, 4151, et references citées.

⁹³ Crabtree, R. Acc. Chem. Res. **1979**, *12*, 331.

⁹⁴ (a) Helmchen, G.; Pfaltz, A. Acc. Chem. Res. 2000, 33, 336. (b) Grützmacher, H. Angew. Chem., Int. Ed. 2008, 47, 1814.

varier les substituants R^1 et R^2 sur le carbone en α de l'azote⁹⁵ et les 2 groupes aryles de la phosphine.⁹⁶

Figure 6. Ligands de type phosphinooxazoline (PHOX) 1.198 et catalyseur de Crabtree [(cod)Ir(PCy₃)(py)][PF₆] (2.199)



PHOX ligands (1.198) Crabtree's catalyst (1.199)

Les ligands **1.205-1.209** sont obtenus facilement à partir des 2-fluorophényloxazolines **1.200-1.204** par traitement avec KPPh₂ (Schéma 43). L'utilisation de ces ligands lors de substitution allylique asymétrique catalysée au Pd du composé **1.210** par l'anion sodé du diméthylmalonate permet d'obtenir l'énantiomère **1.211** de configuration *S* avec 90-94% d'ee et des rendements compris entre 88% et 99%. Les phosphinooxazolines **1.213** ont été préparées à partir des fluorooxazolines **1.212** et l'influence des effets stériques et électroniques des substituants R1 et R2 sur la réactivité des complexes de fer **1.214** a été évaluée.⁹⁷

Schéma 43. Synthèse des ligands 1.205-1.209



Il a été montré que le substituant en position 4 de l'oxazoline a une forte influence sur la réactivité du ligand lors de réactions catalysées au palladium ou à l'iridium.⁹⁸ Alors que la présence d'un groupe méthoxy en 4 conduit à un ee élevé, l'utilisation de ligands substitués par un hydroxyle conduit à un excès énantiomérique faible à nul. Le ligand **1.220** est préparé

⁹⁵ (a) Langer, T.; Helmchen, G. *Tetrahedron Lett.* 1996, *37*, 1381. (b) Tani, K.; Behenna, D. C.; McFadden, R. M.; Stoltz, B. M. Org. Lett. 2007, *9*, 2529.

⁹⁶ Sprinz, J.; Helmchen, G. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 1769.

⁹⁷ Sedinkin, S. L.; Rath, N. P.; Bauer, E. B. J. Organomet. Chem. 2008, 693, 3081.

⁹⁸ Frölander, A.; Lutsenko, S.; Privalov, T.; Moberg, C. J. Org. Chem. **2005**, *70*, 9882.

à partir du thréoninol **1.216** qui réagit avec le 2-fluorobenzonitrile **1.215** en présence d'acétate de cadmium (Schéma 44). La protection du groupe OH suivie de la substitution nucléophile avec LiPPh₂ donne, après déprotection du composé obtenu **1.219**, le ligand **1.220**.



Schéma 44. Synthèse du ligand 1.220 est préparé à partir du thréoninol 1.216

Les oxazolines **1.223** et **1.224**, développées pour les réactions de Tsuji-Trost, sont préparées à partir de la (–)-noréphédrine et du (+)-*endo*-2-hydroxy-*endo*-3-aminobornane (**1.222**) et de l'acide 2-fluorobenzoïque selon des conditions réactionnelles décrites dans le Schéma 45.^{99,100} Le traitement de **1.223** et **1.224** par KPPH₂ donne respectivement **1.225** et **1.226**.

Schéma 45. Synthèse des ligands 1.225 et 1.226



Dopée par les excellentes performances du (R,S)-BINAPHOS dans l'hydroformylation des oléfines catalysée au rhodium,¹⁰¹ l'utilisation de ligands binaphtyles de type P,X s'est

⁹⁹ Ganchegui, B.; Chevrin, C.; Bouquillon, S.; Bras, J.; Hénin, F.; Muzart, J. *Phosphorus, Sulfur Silicon Relat. Elem.* **2006**, *181*, 2635.

¹⁰⁰ Pour la synthèse de bis(o-diarylphosphinophenyl)tetrahydro-bis(1,3-oxazoles) optiquement purs, voir: (a) Lee, S.-g.; Lim, C. W.; Song, C. E.; Kim, I. O.; Jun, C. H. *Tetrahedron: Asymmetry* **1997**, 2927. (b) Lee, S.-G.; Song, C.-E.; Lim, C.-W. US5994556 (1999).

¹⁰¹ (a) Sakai, N.; Mano, S.; Nozaki, K.; Takaya, H. J. Am. Chem. Soc. **1993**, 115, 7033. (b) Sakai, N.; Nozaki, K.; Takaya, H. J. Chem. Soc., Chem. Commun. **1994**, 395.

considérablement développée au cours de la dernière décennie.¹⁰² Des ligands associant une oxazoline achirale et un phosphite à chiralité axiale, tels que **1.229** et **1.230**, ont été synthétisés (Figure 7).¹⁰³ Ces ligands sont structurellement assez proches du BINAP (**1.227**) ou du BINAPHOS (**1.228**),¹⁰⁴ l'oxazoline remplaçant un substituant diphénylphosphino.

Figure 7. BINAP (1.227) et BINAPHOS (1.228)



L'utilisation d'un groupe partant chiral⁸⁸ lors du couplage catalysé au Ni de l'oxazoline **1.232** avec le grignard **1.231** permet d'obtenir la méthoxyoxazoline **1.233** de configuration (*S*) avec 85% de pureté optique (Schéma 46).¹⁰⁵ La déprotection des groupes méthoxy par BBr₃ à 0 °C donne l'hydroxyoxazoline (*S*)-**1.234** qui réagit avec le dérivé (*R*)-**1.236** pour conduire au stéréoisomère (*R*,*S*)-**1.235** (56%). Dans les mêmes conditions, la condensation entre le (*S*)-**1.234** et le (*S*)-**1.236** donne un mélange des composés (*S*,*S*)-**1.235** et (*R*,*S*)-**1.235** dans un rapport 80:20 (détermination par RMN ³¹P).

¹⁰² McCarthy, M.; Guiry, P. J. *Tetrahedron* **2001**, *57*, 3809.

¹⁰³ Gladiali, S.; Loriga, G.; Medici, S.; Taras, R. J. Mol. Catal. A: Chem. 2003, 196, 27.

¹⁰⁴ Gladiali, S.; Medici, S.; Pirri, G.; Pulacchini, S.; Fabbri, D. Can. J. Chem. 2001, 79, 670.

¹⁰⁵ Wenkert, E.; Michelotti, E. L.; Swindell, C. S. J. Am. Chem. Soc. 1979, 101, 2246.



Schéma 46. Synthèse des composés (S,S)-1.235 et (R,S)-1.235

Moyano a développé une synthèse énantiosélective de β -ferrocenyl- β -aminoalcools, qui constituent une nouvelle classe de ferrocènes à chiralité centrale utilisés comme ligands ou auxiliaires chiraux en synthèse asymétrique.^{106,107} L'énantiomère **1.241** de configuration (*S*) est préparé à partir du β -ferrocenyl- β -aminoalcool **1.237** avec un bon rendement global selon la voie présentée dans le Schéma 47 et est transformé par la suite en complexe (π -allyl) (*S*)-**1.238**. La présence du groupe gem-diméthyl en position C5 de l'oxazoline a une forte influence sur l'énantiosélectivité de la réaction de substitution allylique catalysée au Pd et permet d'obtenir une induction asymétrique élevée (jusqu'à 99.6%) pour des substrats tels que les acétates de (*E*)-1,3-diméthyl-2-propényle et de 2-cyclohéxènyle.

¹⁰⁶ Bueno, A.; Moreno, R. M.; Moyano, A. *Tetrahedron: Asymmetry* **2005**, *16*, 1763.

¹⁰⁷ Catasús, M.; Bueno, A.; Moyano, A.; Maestro, M. A.; Mahía, J. J. Organomet. Chem. 2002, 642, 212.



Schéma 47. Synthèse du complexe (π -allyl) (S)-1.241

L'utilisation de thiazolines chirales **1.244** comme ligands lors de la réaction de Diels-Alder asymétrique catalysée au Cu(II) a permis d'obtenir un excellent ratio endo/exo et une endo énantiosélectivité supérieure à celle observée avec les oxazolines chirales correspondantes. Les thiazolines chirales **1.244** sont préparées à partir des 2-aminothiols correspondants **1.242** *via* **1.243** (Schéma 48).¹⁰⁸

Schéma 48. Thiazolines chirales 1.244



Les phosphinyl-oxazolinyl-paracyclophanes **1.250** et **1.252** présentent une réactivité et une énantiosélectivité différente (jusqu'à 89% d'ee) lors des alkylations allyliques asymétriques catalysées au Pd (Schéma 49).¹⁰⁹ L'*ortho*-substitution est obtenue par *ortho*-lithiation du carbamate racémique **1.245**. La transformation de l'acide **1.246** en amide conduit à la formation d'un mélange séparable des deux diastéréoisomères **1.247** et **1.248**. La déprotection du carbamate ne peut être réalisée qu'en milieu basique. Le traitement par Tf₂O suivie d'une cyclisation spontanée puis de la triflation de la fonction phénol donne les oxazolinyltriflates **1.249** et **1.251**. Les phosphinyloxazolines **1.250** et **1.252** sont obtenues par substitution du triflate par KPPh₂.

¹⁰⁸ Yamakuchi, M.; Matsunaga, H.; Tokuda, R.; Ishizuka, T.; Nakajima, M.; Kunieda, T. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 4019.

¹⁰⁹ Whelligan, D. K.; Bolm, C. J. Org. Chem. **2006**, 71, 4609.



Schéma 49. Phosphinyl-oxazolinyl-paracyclophanes 1.250 et 1.252

2- Métalation des acides benzoïques — Littérature

2-1- Historique

Depuis le développement de la réaction durant les ving-cinq dernières années notamment par Beak, Meyers, Snieckus, Schlosser, Fort-Gros et Quéguiner, la réaction d'*ortho*-lithiation est devenue un outil essentiel pour la construction régiosélective de composés aromatiques et hétéroaromatiques diversement substitués présents dans de nombreux intermédiaires de synthèse et produits finis de l'industrie pharmaceutique et agrochimique. Pendant longtemps, la fonction acide carboxylique a été considérée comme incompatible avec l'utilisation d'organolithiens. Il était généralement admis que l'organolithien en excès additionne le carboxylate **1.254** pour conduire à un intermédiaire dilithié tétraédrique **1.255** (Schéma 50). La formation d'alcools **1.258** se produit lorsque la cétone **1.256**, qui est formée par décomposition de l'intermédiaire tétraédrique *avant* hydrolyse réagit avec une troisième molécule d'organolithien.





La fonction acide carboxylique a donc systématiquement été protégée avant l'étape de métalation. Les principaux groupes protecteurs sont représentés dans la Figure 8: oxazolines **1.258**, amides tertiaires **1.259**, amides tertiaires comportant une terminaison TMEDA, acétals, nitriles, trifluorométhyle, imidazolidines, cyclohexylimines...⁴⁶ Certains GDs sont métallés eux-mêmes avant l'étape de métalation sur le cycle, conduisant à des espèces dimétallées. Les benzamides secondaires, les complexes du chrome de benzamides secondaires, les thioamides secondaires, les alcools benzyliques et les imidazolines appartiennent à cette catégorie.





Le groupe amide tertiaire découvert par Beak et principalement développé par Snieckus est un groupe très activant. Les benzamides *ortho*-substitués **1.260** formés nécessitent des conditions d'hydrolyse drastiques (HCl concentré au reflux) incompatibles avec de nombreux groupes fonctionnels (Schéma 51). En fonction du type de substitution choisi, l'hydrolyse peut même devenir impossible. Ainsi, les acides benzoïques 2,6-disubstitués **1.263** dérivés de l'acide *ortho*-anisique ne sont pas synthétisables selon la séquence **1.261** \rightarrow **1.262** \rightarrow **1.263**. La transformation **1.261** \rightarrow **1.262** est facile mais **1.262** est totalement inerte à l'hydrolyse. Les fragments 2-hydroxybenzoyl substitués en position 3- ou 6- sont présents dans de nombreux produits naturels biologiquement actifs (macrolides, antibiotiques polyènes, tétracyclines, etc.).¹¹⁰

Diverses techniques ont été mises au point pour permettre la déprotection du groupe carbonyle. Les amides comportant une terminaison TMEDA sont facilement métallés; cependant, la déprotection nécessite une série d'étapes fastidieuses. Trois étapes de

¹¹⁰ Nguyen, T. H.; Castanet, A.-S.; Mortier, J. Org. Lett. 2006, 8, 765.

déprotection sont nécessaires pour déprotéger l'analogue *tertio*-butylamide. Le groupe amide substitué par deux TMS et développé par Snieckus requiert deux étapes chimiques pour être déprotégé.¹¹⁰

Schéma 51. Métalation d'amides tertiaires *ortho* substitués (1.260) par un groupe méthoxy et réaction d'hydrolyse



Pour ces raisons, aucune méthode générale n'a été proposée pour synthétiser ces dérivés d'acide *ortho*-anisique. Pour préparer l'acide 2-méthoxy-6-méthylbenzoïque (**1.264**) qui est notamment un précurseur d'acides anacardiques et de macrolides oximidines (Schéma 52), plusieurs étapes fastidieuses sont requises et l'acide attendu est obtenu avec un rendement faible.¹¹¹

Schéma 52. Synthèse classique de l'acide 2-méthoxy-6-méthylbenzoïque (1.264) précurseur notamment d'acides anacardiques et de macrolides oximidines



¹¹¹ (a) Broady, S. D.; Rexhausen, J. E.; Thomas, E. J. J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1 1999, 1083. (b) Haack, T.; Kurtkaya, S.; Snyder, J. P.; Georg, G. I. Org. Lett. 2003, 5019.

Comme autre exemple, la préparation des deux isomères *ortho*-bromés de l'acide *ortho*anisique (**1.265** et **1.266**) qui met en jeu de nombreuses étapes, n'est pas générale et conduit aux produits attendus avec des rendements faibles (Schéma 53).¹¹²



Schéma 53. Préparation des deux isomères *ortho*-bromés de l'acide *ortho*-anisique (1.265 et 1.266)

2-2- Métalation des acides benzoïques non protégés

Il a été montré au laboratoire que les acides benzoïques dont le composé parent **1.267** sont métallables et ne nécessitent pas de techniques de protection (Schéma 54). L'utilisation de 2.2 équivalents du complexe 1:1 *s*-BuLi/TMEDA conduit à l'espèce *ortho*-lithiée **1.268** et dans ces conditions, la formation d'alcool et de cétone est réduite à moins de 10%.^{5,113}





¹¹² Sugaya, T.; Mimura, Y.; Kato, N.; Ikuta, M.; Mimura, T.; Kasai, M.; Tomioka, S. Synthesis **1994**, 73.

¹¹³ (a) Mortier, J.; Moyroud, J.; Bennetau, B.; Cain, P. A. J. Org. Chem. **1994**, 59, 4042. (b) Moyroud, J.; Guesnet, J.-L.; Bennetau, B.; Mortier, J. Tetrahedron Lett. **1995**, 36, 881. (c) Moyroud, J.; Guesnet, J.-L.; Bennetau, B.; Mortier, J. Bull. Soc. Chim. Fr. **1996**, 133, 133. (e) Ameline, G.; Vaultier, M.; Mortier, J. Tetrahedron Lett. **1996**, 37, 8175. (f) Mortier, J.; Vaultier, M.; Cantegril, R.; Dellis, P. Aldrichimica Acta **1997**, 30 (2), 34. (g) Mortier, J.; Vaultier, M. In Recent Research Developments in Organic Chemistry, Transworld Research Network, Trivandrum, India, USA, 1998, vol. 2, pp. 269-283 (chapitre de livre). (h) Mortier, J.; Vaultier, M. C. R. Acad. Sci. Série IIC 1998, vol. 1, p. 465 (revue).

2-3- Sélectivité optionnelle de site

La fonction acide carboxylique présente un effet *ortho*-directeur moyen. C'est un avantage important, car cela rend les réactions de métalation *régioflexibles*. À la différence des amides secondaires et tertiaires et des oxazolines qui exercent un effet *ortho*-directeur fort, il est possible de moduler la position de métalation des acides benzoïques substitués en changeant la base et/ou les conditions réactionnelles. Ainsi, la réaction de l'acide *ortho*-anisique (**1.270**) avec le complexe 1:1 *s*-BuLi/TMEDA dans le THF pendant 2 h à -78 °C suivi du piégeage par des électrophiles divers, conduit à des acides anisiques **1.269** substitués dans la position *ortho* du carboxylate (Schéma 55). Avec la base de Schlosser-Lochmann, la position *ortho* du méthoxy est préférentiellement métallée et les acides **1.271** sont formés. Les superbases réagissent généralement en *ortho* de l'atome le plus életronégatif. Ces techniques ont permis de synthétiser l'acide lunularique (**1.272**, un inhibiteur de croissance) de façon extrêmement efficace.



LTMP métalle l'acide méta-anisique (1.274) dans la position doublement activée (C2) (Schéma 56).^{114,116,117} Une série complète de dérivés d'acides méta-anisiques substitués 1.273 a été obtenue. Alors que la déprotonation de cet acide n'est pas régiosélective, les espèces métallées potentiellement présentes s'équilibrent pour conduire à l'entité métallée en C2 thermodynamiquement plus stable. La superbase LICKOR déprotone préférentiellement la position C4 à basse température pour donner 1.275. La fonctionnalisation en C6 conduisant à 1.276 (X = SiMe₃ ou H) nécessite la protection préalable de la position C2 par un groupe TMS.

¹¹⁴ Nguyen, T. H.; Chau, N. T. T.; Castanet, A.-S.; Nguyen, K. P. P.; Mortier, J. J. Org. Chem. 2007, 72, 3419.

¹¹⁵ Nguyen, T. H. *thèse de doctorat*, Université du Maine, 2006. Accessible sur Internet: <u>http://tel.archives-ouvertes.fr/docs/00/10/81/57/PDF/THESE_PDF3.pdf</u>

¹¹⁶ Nguyen, T. H.; Chau, N. T. T.; Castanet, A.-S.; Nguyen, K. P. P.; Mortier, J. Org. Lett. **2005**, *7*, 2445.

¹¹⁷ Sinha, S.; Mandal, B.; Chandrasekaran, S. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 3157.



Schéma 56. Métalation régioflexible de l'acide méta-anisique (1.274)

La réactivité des acides *ortho*-halobenzoïques **1.277** est relativement complexe (Figure 9).⁶ En résumé de nos observations, lorsque X est un chlore, la position *ortho* du carboxylate est métallée par le mélange *s*-BuLi/TMEDA. Lorsque X est un fluor, la substitution nucléophile aromatique est observée. Le *n*-butyllithium réagit préférentiellement avec le carboxylate (addition 1,2) pour donner la cétone correspondante. Avec LTMP, l'aryllithien formé n'est pas stable quand X est un brome, il y a élimination de bromure de lithium et formation d'un benzyne. Lorsque X est un fluor ou un chlore, il y a métalation en *ortho* de l'halogène.¹¹⁸





En présence de LTMP ou *s*-BuLi/TMEDA, les acides 3-halobenzoïques **1.278** donnent une gamme large d'acides 3-halobenzoïques substitués en position C2 (Figure 10).¹¹⁹ Par traitement avec *s*-BuLi, *s*-BuLi/TMEDA ou *t*-BuLi à -78 °C, les acides 4-fluoro et 4chlorobenzoïques **1.279** sont métallés préférentiellement dans la position adjacente au carboxylate. Un complet changement de sélectivité en présence de LTMP est observé.¹²⁰

¹¹⁸ Gohier, F., thèse de doctorat de l'Université du Maine, 2003.

¹¹⁹ Gohier, F.; Mortier, J. J. Org. Chem. 2003, 68, 2030.

¹²⁰ Gohier, F.; Castanet, A.-S.; Mortier, J. J. Org. Chem. 2005, 70, 1501.



Figure 10. Métalation des acides méta- et *para*-halobenzoïques 1.278 et 1.279

LTMP (5 équiv) métalle de façon aléatoire l'acide vératrique (**1.280**) (Figure 11).¹²¹ Dans des conditions de piège externe, le dianion 2-lithio-3,4-diméthoxybenzoate de lithium réagit avec une gamme variée d'électrophiles pour donner des dérivés pas facilement synthétisables selon les techniques classiques. Dans des conditions de piège interne (LTMP/TMSCl), un changement régiosélectivité est observé et l'acide 6-triméthylsilyl-3,4-diméthoxybenzoïque est de façon prédominante.

Figure 11. Métalation de l'acide vératrique (1.280)



1.280

2-4- Résultats récents

Une synthèse stéréosélective séquentielle de divers 9*H*-fluorén-9-ones **1.281** diversement substitués par *ortho*-lithiation/piégeage par Bu_3SnCl d'acides benzoïques non protégés suivi dans couplage de Stille et d'une métalation à distance a été proposée (Schéma 57).¹²²

Schéma 57. Synthèse stéréosélective séquentielle de 9H-fluorén-9-ones 1.281



¹²¹ Chau, N. T. T.; Nguyen, T.-H.; Castanet, A.-S.; Nguyen, K. P. P.; Mortier, J. *Tetrahedron* **2008**, *64*, 10552.

¹²² Castanet, A.-S.; Tilly, D.; Véron, J.-B.; Samanta, S. S.; De, A.; Ganguly, T.; Mortier, J. *Tetrahedron* **2008**, *64*, 3331.

Enfin, une étude concernant le mécanisme de la métalation par le LDA en *ortho* et à distance des *N*,*N*-dialkyl-2-biphényl carboxamides (**1.282**) a récemment été réalisée en collaboration avec V. Snieckus (Schéma 58).¹²³ Différentes expériences ont permis de montrer que la métalation de **1.282** fait intervenir initialement un complexe CIPE entre l'amide et la base. Ce complexe conduit à l'anion **1.283** dont la réaction avec un électrophile stable *in situ* tel que TMSCl conduit à **1.284**, empêchant l'établissement de l'équilibre en faveur de **1.285**. En l'absence d'électrophile, **1.283** conduit à **1.285** (*via* **1.282**), dont la cyclisation rapide donne un carbinolamine tétraédrique stable **1.286**, qui est transformé en fluorénone **1.287** seulement après hydrolyse.

Schéma 58. Mécanisme de la métalation par le LDA en *ortho* et à distance des *N*,*N*-dialkyl-2-biphényl carboxamides (1.282)



3- Conclusion

La réaction de Meyers permet d'accéder de façon très générale à des composés biraryliques chiraux ou non. Cependant l'étape de déprotection permettant de régénérer la fonction acide carboxylique libre est souvent difficile à réaliser. Notamment, dans le cas des dérivés 2,6-disubstitués, la déprotection n'a lieu que si une assistance anchimérique à l'ouverture par un substituant voisin est possible.

Dans le chapitre suivant, la réaction de substitution nucléophile aromatique des acides ortho-fluoro ou ortho-méthoxybenzoïques non protégés (réaction S_NArAB) est étudiée. L'objectif est de montrer que la protection du carbonyle n'est pas une fatalité : les substituants fluorés ou silylés sont susceptibles de diminuer voire d'inhiber totalement l'électrophilie du carboxylate vis-à-vis des organolithiens et des organomagnésiens, rendant la réaction S_NArAB réalisable.

¹²³ Tilly, D.; Fu, J.-m.; Zhao, B.-p.; Alessi, M.; Castanet, A.-S.; Snieckus, V.; Mortier, J. Org. Lett. 2010, 12, 68.

Chapitre 2 — La réaction S_NArAB — Formation de liaisons C-C aryl-aryl et arylalkyl par réaction des acides benzoïques *ortho*-fluorés et *ortho*-méthoxylés non protégés avec les dérivés organométalliques AlkM et ArM (M = Li et MgX)

1- La réaction S_NArAB — Littérature

Il est connu depuis longtemps que les amines libres aliphatiques déplacent l'atome de fluor d'acides 2-fluorobenzoïques **2.1** activés par un ou plusieurs groupes électroattracteurs nitrés/halogénés/sulfonylés (Schéma 59).^{124,125} La réaction conduit à des acides 2-aminobenzoïques **2.2**.

Schéma 59. Déplacement par les amines libres aliphatiques de l'atome de fluor d'acides 2fluorobenzoïques 2.1 activés



MeMgBr réagit avec l'acide perfluorobenzoïque **2.3** pour donner le produit méthylé **2.4** résultant de la substitution ipso du fluor situé en *ortho* du carboxylate (Schéma 60).¹²⁶ Des chimistes de la société Warner-Lambert ont montré que les arylamidures, obtenus par

¹²⁴ Micheel, F.; Weichbrodt, K.; Plenikowski, J. Liebigs Ann. Chem. 1953, 581, 238 et 242.

¹²⁵ (a) Kato, S.; Morie, T.; Ohno, K.; Yoshida, N.; Yoshida, T.; Naruto, S. *Chem. Pharm. Bull.* 1995, 43, 582. (b) Tempest, P.; Ma, V.; Kelly, M. G.; Jones, W.; Hulme, C. *Tetrahedron Lett.* 2001, 42, 4963. (c) Abrous, L.; Hynes, J.; Friedrich, S. R.; Smith, A. B. III; Hirschmann, R. *Org. Lett.* 2001, 3, 1089. (d) Abrous, L.; Jokiel, P. A.; Friedrich, S. R.; Hynes, J. Jr.; Smith, A. B. III; Hirschmann, R. *J. Org. Chem.* 2004, 69, 280. (e) Ritchie, T. J.; Dziadulewicz, E. K.; Culshaw, A. J.; Mller, W.; Burgess, G. M.; Bloomfield, G. C.; Drake, G. S.; Dunstan, A. R.; Beattie, D.; Hughes, G. A.; Ganju, P.; McIntyre, P.; Bevan, S. J.; Davis, C.; Yaqoo, M. *J. Med. Chem.* 2004, 47, 4642. (f) Nosova, E. V.; Lipunova, G. N.; Laeva, A. A.; Charushin, V. N. *Russ. Chem. Bull.* 2005, 54, 733. (g) Hennequin, L. F.; Allen, J.; Breed, J.; Curwen, J.; Fennell, M.; Green, T. P.; Lambert-van der Brempt, C.; Morgentin, R.; Norman, R. A.; Olivier, A.; Otterbein, L.; Plé, P.; Warin, N.; Costello, G. *J. Med. Chem.* 2006, 49, 6465.

¹²⁶ Hashimoto, A.; Matsuda, S.; Tai, K.; Tone, H.; Nishi, T.; Inamikawa, J.; Tominaga, M. (Otsuka Pharmaceutical Co., Ltd.) WO2000015596.

traitement des arylamines avec LiHMDS, réagissent avec les acides 2-fluorobenzoïques **2.5** pour donner des dérivés d'acides anthraniliques **2.6** (FG: groupe fonctionnel).¹²⁷ Les acides *monofluoré* en 2 et trifluoré en 2,3,4 ont été étudiés. L'acide 4-fluorobenzoïque ne réagit pas dans ces conditions. Le LDA peut également être utilisé comme agent de métalation dans certains cas.¹²⁸

Schéma 60. Réactions de MeMgBr avec l'acide perfluorobenzoïque 2.3 et des arylamidures avec les acides 2-fluorobenzoïques 2.5



Très peu de choses sont connues concernant la réactivité des acides 2- et 4fluorobenzoïques *non activés* qui sont plus intéressants sur le plan synthétique notamment pour la préparation de biphényles chiraux (BPs) comme ont pu le montrer dans leurs travaux Meyers^{38,48,52,83,97} avec les oxazolines et Miyano avec les esters 2,6-di-*tert*-butyl-4méthoxyphényliques.¹²⁹

Un premier exemple a été décrit par notre équipe en 1995.^{5,6} Dans le cadre de travaux réaction d'ortho-lithiation fondamentaux concernant la des acides benzoïques,^{110,114,116,119,120,122,130} il a été montré que *s*-BuLi et *t*-BuLi ne métallent pas l'acide 2fluorobenzoïque (2.7) mais déplacent le fluor pour donner respectivement les produits d'ipsosubstitution 2.8 (29%) et 2.10 (63%, Schéma 61). À notre connaissance, le déplacement par un nucléophile d'un groupe alkoxy en ortho d'un carboxylate est décrit dans un seul exemple. Dans sa thèse de doctorat soutenue à l'Université du Maine en 2006, Thi Huu Nguyen a montré que s-BuLi réagit avec l'acide ortho-anisique 2.9 pour donner l'acide 2.8 avec un rendement faible (25%).^{110,115} Il a été montré sur un exemple (PhLi) que les aryllithiens sont susceptibles de donner des réactions S_NAr avec les acides benzoïques

¹²⁷ (a) Chen, M. H.; Beylin, V. G.; Iakovleva, E.; Kesten, S. J.; Magano, J.; Vrieze, D. Synth. Comm. 2002, 32, 411. (b) Barrett, S. D.; Kaufman, M. D.; Plummer, M. S.; Reed, J. E.; Roth, B. D.; Schlosser, K. M. (Warner-Lambert Company) WO2005007616A1 (2005). (c) Tran, T. P.; Ellsworth, E. L.; Sanchez, J. P.; Watson, B. M. Bioorg. Med. Chem. Lett. 2007, 17, 1312. (d) Chen, M. H. G.; Magano, J.. (Warner-Lambert Company, USA). PCT Int. Appl. (2000), WO2000064856A1. (e) Irdam, E. A.; Nanninga, T. N.; Davis, E. M.; Tjiong, H. I.; Weaver, J. K.; Winkle, D. D. (Warner-Lambert Company LLC, USA). PCT Int. Appl. (2006), WO 2006134469 A1. (f) Marlow, A., L.; Wallace, E.; Seo, J.; Lyssikatos, J., P.; Yang, H. W.; Blake, J.; Storey, R. A.; Se Booth, R. J.; Pittam, J. D.; Leonard, J.; Fielding, M. R. (Array Biopharma Inc. and Astrazeneca AB) WO2007044084A2.

¹²⁸ Shpiro, N.; Marquez, R. Synth. Commun. 2005, 35, 2265.

¹²⁹ (a) Suzuki, T.; Hotta, H.; Hattori, T.; Miyano, S. *Chem. Lett.* **1990**, 807. (b) Hattori, T.; Hotta, H.; Suzuki, T.; Miyano, S. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1993**, *66*, 613. (c) Hattori, T.; Koike, N.; Miyano, S. *J. Chem. Soc., Perkin Trans.1* **1994**, 2273. (d) Hattori, T.; Shimazumi, Y.; Goto, H.; Yamabe, O.; Morohashi, N.; Kawai, W.; Miyano, S. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 2099.

¹³⁰ (a) Gohier, F.; Castanet, A.-S.; Mortier, J. *Synth. Commun.* **2005**, *35*, 799. (b) Tilly, D.; Samanta, S. S.; Castanet, A.-S.; De, A.; Mortier, J. *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, 174. (c) Tilly, D.; Castanet, A.-S.; Mortier, J. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 1121.

ortho-fluorés.¹¹⁵ Cependant, la réaction de PhLi avec **2.7** à -30 °C donne le BP **2.11** avec un rendement médiocre (17%). Le produit majoritaire est la benzophénone **2.12** (75%) résultant de l'addition de la base lithiée sur le groupe carbonyle.¹³¹

Schéma 61. Réactions de s-BuLi, t-BuLi et PhLi avec l'acide 2-fluorobenzoïque (2.7) et l'acide orthoanisique 2.9



2- La réaction S_NArAB — Observations antérieures

La fonction CO₂H permet un remarquable contrôle de la régiosélectivité de la métalation de deux centres en *ortho* non équivalents. L'acide 2-fluorobenzoïque (**2.7**) en présence de LTMP à -78 °C est déprotonné en *ortho* de l'atome de fluor alors que les acides 2-chloro/bromobenzoïques (**2.13** et **2.14**) sont lithiés dans la position *ortho* voisine du carboxylate (Directed *ortho*-Metalation, DoM, Figure 12).⁶ La déprotonation de l'acide 2-anisique¹³² (**2.9**) s'effectue exclusivement en *ortho* du carboxylate par traitement avec *s*-BuLi/TMEDA à -78 °C¹¹⁰ alors qu'un changement de régiosélectivité est observé avec *n*-BuLi/*t*-BuOK.





¹³¹ (a) Jorgenson, M. J. Org. React. **1970**, 18, 1. (b) Ahn, T.; Cohen, T. Tetrahedron Lett. **1994**, 35, 203.

¹³² Acide produit de l'action oxydante de l'acide nitrique sur l'essence d'anis (Littré).

Il a été montré dans la thèse de Thi Huu Nguyen que les acides 2-fluoro et 2méthoxybenzoïques (2.7 et 2.9) réagissent totalement différemment avec *n*-BuLi, *s*-BuLi, *t*-BuLi et PhLi.^{6,110} Une réaction S_NAr est observée, conduisant à des acides 2-alkylbenzoïques et à l'acide 2-biphenylcarboxylique. Cependant, la réaction S_NAr est génée par la réaction compétitive d'addition nucléophile (NA) de l'anion sur le carboxylate, conduisant à des rendements élevés de cétones (30-70%).¹³¹

Afin de contourner ce problème, un groupe TMS a été introduit en position C6 de **2.7** et **2.9** (composés **2.15** et **2.16**). La stratégie développée repose sur les observations suivantes: 1) prenant en compte un certain nombre de résultats précédemment obtenus au laboratoire,¹³³ on peut prévoir que la présence d'un atome de silicium devrait réduire l'électrophilie du carboxylate en *ortho*; 2) les arylsilanes sont relativement peu réactifs vis-à-vis des organolithiens;¹³⁴ 3) les arylsilanes portant des groupes électro-attracteurs (e.g. CO_2Li) sont susceptibles de donner ultérieurement des réactions d'ipso-substitution;¹³⁵ 4) l'introduction d'un groupe silyle fournit des précurseurs potentiels de réactions de couplage.¹³⁶

3- Préparation des acides 2-méthoxy-6-triméthylsilylbenzoïque et 2-fluoro-6-triméthylsilylbenzoïque

L'acide 2-méthoxy-6-(triméthylsilyl)benzoïque (**2.16**) a été préparé à partir de l'acide 2méthoxybenzoïque (**2.9**) en utilisant le protocole ISQ (LTMP/TMSCl, 89%, Schéma 62).^{110,137} Comme l'acide 2-fluorobenzoïque (**2.7**) ne peut pas être métallé en position C6 (*vide supra*),⁶ l'accès à l'acide 2-fluoro-6-(triméthylsilyl)benzoïque (**2.15**) a été envisagé à partir du 1-

¹³³ Il a précédemment été observé que la lithiation de l'acide 3-méthoxy-2-triméthylsilylbenzoïque par *s*-BuLi/TMEDA à -30 °C s'effectue régiosélectivement en *ortho* de la fonction CO₂Li. La cétone correspondante est formée à moins de 5% de rendement: voir ref.¹¹⁶

¹³⁴ (a) Colvin, E. W. *Silicon Reagents in Organic Synthesis*; Academic Press: London, 1988; pp. 39–43. (b) Rappoport, Z.; Apeloig, Y. *The Chemistry of Organic Silicon Compounds*, Wiley- Interscience: New York, 1998, vol. 2, pp. 431-494.

¹³⁵ Ipsodésilylation-S_EAr: (a) Revue: Bennetau, B.; Dunoguès, J. Synlett 1993, 171. (b) Références principales citées dans: Mills, R. J.; Taylor, N. J.; Snieckus, V. J. Org. Chem. 1989, 54, 4372. (c) Felix, G.; Dunoguès, J.; Pisciotti, F.; Calas, R. Angew. Chem. Int. Ed. Engl. 1977, 16, 488. (d) Barrett, A. G. M.; O'Neil, I. A. J. Org. Chem. 1988, 53, 1815. Ipsodesilylation-bromo/iodosubstitution: (e) Wilbur, D. S.; Stone, W. E.; Anderson, K. W. J. Org. Chem. 1983, 48, 1542. (f) Hashimoto, T. J. Pharm. Soc. Jpn. 1960, 80, 1399. Boro ipsodesilylation: (g) Zhao, Z.; Snieckus, V. Org. Lett. 2005, 7, 2523. Utilisation de B(O-i-Pr)₃ (in situ quench): (h) Caron, S.; Hawkins, J. M. J. Org. Chem. 1998, 63, 2054. (i) El Sheikh, S.; Schmalz, H.-G. Drug Disc. Develop. 2004, 7, 882.

¹³⁶ Couplages des arylsilanes: (a) Hiyama, T. In Organosilicon Compounds in Cross-Coupling Reactions; Diederich, F.; Stang, P. J., Eds. Metal-catalyzed cross-coupling reactions. Wiley-VCH, 1998; pp. 421-453. (b) Brook, M. Silicon in Organic, Organometallic, and Polymer Chemistry, Wiley: New York, 2000, p 569. (c) Alberico, D.; Scott, M. E.; Lautens, M. Chem. Rev. 2007, 107, 174. Réactions de couplage de dérivés iodés utilisant un catalyseur au palladium: (d) Denmark, S. E.; Wu, Z. Org. Lett. 1999, 1, 1495. (e) Lee, H.M.; Nolan, S. P. Org. Lett. 2000, 2, 2053. Couplage d'alcènes pour donner des dérivés styréniques utilisant l'acétate de Pf sous atmosphère d'oxygène: (f) Parrish, J. P.; Jung, Y. C.; Shin, S. I.; Jung, K. W. J. Org. Chem. 2002, 67, 7127. (g) Koike, T.; Du, X.; Sanada, T.; Danda, Y.; Mori, A. Angew. Chem. Int. Ed. 2003, 42, 89. Les arylsilanes réagissent avec les halogénures d'alkyle pour donner les arènes correspondants en présence de catalyseur à base de palladium: (h) Mowery, M. E.; DeShong, P. J. Org. Chem. 1999, 64, 3266. Lee, J.-y.; Fu, G. C. J. Am. Chem. Soc. 2003, 125, 5616.

¹³⁷ Krizan, T.; Martin, J. J. Am. Chem. Soc. **1983**, 105, 6155.

bromo-3-fluorobenzene (2.17) dont la déprotonation par le LDA (2 équiv),¹³⁸ suivi du piégeage par de la carboglace fournit l'acide 2-bromo-6-fluorobenzoïque (2.18).

Schéma 62. Préparation des acides 2-fluoro et 2-méthoxy-6-(triméthylsilyl)benzoïque (2.16 et 2.15)



La séquence « réaction d'échange halogène-lithium¹³⁹— piégeage par TMSCl » (2.18 \rightarrow 2.15) a ensuite été étudiée (Tableau 3). À -78 °C dans des conditions de piégeage externe (EQ), la réaction donne l'acide 2-fluorobenzoïque (2.7, 28%) à côté de l'acide 2fluoro-6-triméthylsilylbenzoïque (2.15, 65%) attendu (entrée 1).¹⁴⁰ La quantité de 2.7 formée est réduite à 10% à -90 °C (entrée 2). Ces résultats sont reproductibles, cependant 2.7 et 2.15 ne sont pas séparables par chromatographie.

Deux raisons peuvent être proposées pour expliquer ces résultats: 1) l'intermédiaire organométallique formé lors de la réaction d'échange halogène-lithium réagit avec les traces d'eau présentes dans le solvant; 2) l'intermédiaire soustrait un atome d'hydrogène au solvant. Il a été montré que les résultats observés ne sont pas dus à la présence d'eau dans le solvant en changeant l'ordre d'addition des réactifs: lorsque *n*-BuLi est ajouté à du THF séché sur sodium-benzophénone (ce qui doit détruire les traces d'humidité) et que l'acide 2-bromo-6-fluorobenzoïque (**2.18**) (sans solvant) et TMSCl sont ajoutés successivement, l'acide 6-fluorobenzoïque (**2.7**) est formé en quantité similaire.

Afin de supprimer cette réaction parasite, il est nécessaire que l'agent de couplage soit présent *in situ* avant addition de *n*-BuLi. De cette façon, nous avons pu obtenir le dérivé silylé recherché **2.15** en dissolvant TMSCl et le composé halogénoaromatique dans du THF sec (entrée 3), puis en refroidissant à -78 °C et en ajoutant *n*-BuLi [technique de piégeage *in situ*

¹³⁸ Bridges, A. J.; Lee, A.; Maduakor, E. C.; Schwartz, C. E. Tetrahedron Lett. **1992**, *33*, 7499.

¹³⁹ (a) Parham, W. E.; Bradcher, C. K. Acc. Chem. Res. **1982**, 15, 300. (b) Goto, S.; Velder, J.; El Sheikh, S.; Sakamoto, Y.; Mitani, M.; Elmas, S.; Alder, A.; Becker, A.; Neudörfl, J.-M.; Lex, J. Schmalz, H.-G. Synlett **2008**, 1361.

¹⁴⁰ TMSCl est additionné au dianion préformé **2.19** obtenu par traitement de **2.18** avec 2 equiv de *n*-BuLi. Voir: Seganish, W. M.; DeShong, P. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 6790 et références citées.

(ISQ)] (61%).¹³⁷ Il s'ensuit que la réaction d'échange halogène-lithium doit être plus rapide que la réaction de *n*-BuLi avec TMSCl.¹⁴¹

entrée	<i>T</i> (°C)	Mode d'addition ^a	n ^b	EX °	2.15/2.7-6 <i>d</i> ₁	2.7	2.18 ^d
1	-78	EQ	2	TMSCl	65	28	0
2	-90	EQ	2	TMSCl	82 (47*)	10	0
3	$-90 \rightarrow -78$	ISQ	2.5	TMSCl	70 (54*)	0	10
4	$-90 \rightarrow -78$	ISQ	2.5	D_2O	30	0	65
5	$-90 \rightarrow -78$	ISQ	6	D ₂ O ^e	52	0	48

Tableau 3. Réaction d'échange Br-Li/piégeage par TMSCl ou D₂O

^a EQ: piégeage externe. ISQ: piégeage interne. ^b *n*-BuLi (*n* équiv). ^c 4 équiv (sauf indication contraire). ^d Acide de départ restant. ^e 8 équiv.

Un résultat étonnant a été observé lors de cette étude. Nous avons découvert que la séquence échange Br-Li/piégeage par D₂O est compétitive avec l'attaque directe de D₂O par *n*-BuLi.¹⁴² Un atome de deutérium est incorporé en C6 avec un rendement de 30% lorsqu'on ajoute goutte-à-goutte *n*-BuLi à un mélange de **2.18** et D₂O (entrée 4). 52% est le taux d'incorporation maximum observé lorsqu'un large excès de *n*-BuLi (6 équiv) est utilisé (entrée 5).^{141,143,144}

$\label{eq:sections} \begin{array}{l} 4\mbox{-} Réactions \ S_N Ar \ des \ acides \ 2\mbox{-} méthoxy-6\mbox{-} triméthylsilylbenzoïque \ et \ 2\mbox{-} fluoro-6\mbox{-} triméthylsilylbenzoïques \end{array}$

Les acides benzoïques silylés **2.15** et **2.16** ont été mis en réaction avec une série d'organolithiens et réactifs de Grignard. Les conditions expérimentales et les rendements obtenus sont résumés dans le Tableau 4. La formation de cétones est diminuée dans la plupart des cas et les produits de couplage sont obtenus avec de bons rendements. Il est intéressant de noter que les biaryls **2.22-2.26** sont obtenus avec de bons rendements (entrées 4-8). Les grignards sont trop faiblement réactifs dans les conditions réactionnelles étudiées.

¹⁴¹ Il est connu que TMSCl est stable plusieurs heures en présence de *n*-BuLi à basse température (-78 °C). (a) Taylor, R. *Tetrahedron Lett.* **1975**, *16*, 435. (b) Schlosser, M; Guio, L.; Leroux, F. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 3822.

¹⁴² Un essai devra être réalisé dans les mêmes conditions avec DCl.

¹⁴³ (a) Hart, H.; Nwokogu, G. C. *Tetrahedron Lett.* **1983**, *24*, 5721. (c) Nwokogu, G. C.; Hart, H. *Tetrahedron Lett.* **1983**, *24*, 5725. (c) Gallagher, D. J.; Beak, P. J. Am. Chem. Soc. **1991**, *113*, 7984.

¹⁴⁴ L'existence d'un cluster, d'un agrégat pourrait permettre d'expliquer pourquoi *n*-BuLi ne réagit pas directement avec l'électrophile (D₂O): *n*-BuLi étant engagé avec le substrat à l'intérieur du complexe supramoléculaire par des liaisons électrostatiques faibles, c'est la topologie de la poche qui déterminerait la suite de réactions observées lors de l'entrée de l'électrophile dans celle-ci (*rapid intra-aggregate lithiation*). Le transfert "*intra-supramoléculaire*" du deuterium de D₂O au lithien, est compétitif en vitesse avec l'attaque attendue de l'électrophile par le butyllithium. Une interprétation similaire a déjà été proposée avec les énolates par Seebach dans le cas du « *proton caché* ». Voir: Seebach, D. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1988**, *27*, 1624. Cependant cette réaction doit être réétudiée avec DCl. En effet, il est vraisemblable que D₂O se solidifie lors de son addition au goutte-à-goutte dans le milieu. Sa réaction avec *n*-BuLi pourrait être ralenti en conséquence.

Tableau 4. Réactions S_NArAB des acides 2-fluoro et 2-méthoxy-6-(triméthylsilyl)benzoïques (2.15 et2.16)^{a,b}

TMS X	1) RM, THF, 2 h 2) H_3O^+ M = Li or Mg	TMS R	
2.15 X = F 2.16 X = OMe		2.19 R = n -Bu 2.20 R = s -Bu 2.21 R = t -Bu 2.22 R = Ph 2.23 R = 2 -MeC ₆ H ₄ 2.24 R = 4 -MeC ₆ H ₄ 2.25 R = 4 -MeOC ₆ H ₄ 2.26 R = 4 -Me ₂ NC ₆ H	2.27 R = <i>n</i> -Bu 2.28 R = <i>s</i> -Bu 2.29 R = <i>t</i> -Bu 2.30 R = Ph a X = F b X = OMe

Entrée	Acide	RM (2.2 équiv), conditions	2.19-2.26	2.27-2.30
1	2.15	n-BuLi, −78 °C	70 (65*) [2.19]	20 [2.27a]
2	2.15	s-BuLi, −78 °C	88 (69*) [2.20]	10 (7*) [2.28a]
3	2.15	t-BuLi, −78 °C	80 (72*) [2.21]	0
4	2.15	PhLi, −30 °C→ rt	60 (47*) [2.22]	0
5	2.15	2-MeC ₆ H ₄ Li, −30 °C \rightarrow rt	^c [2.23]	—
6	2.15	4-MeC ₆ H ₄ Li, −30 °C \rightarrow rt	^c [2.24]	—
7	2.15	4-MeOC ₆ H ₄ Li, −30 °C → rt	69 (50*) [2.25]	0
8	2.15	4-Me ₂ NC ₆ H ₄ Li, −30 °C → rt	60 (43*) [2.26]	0
9	2.15	<i>n</i> -BuMgBr, 30 °C	<5 [2.19]	17 [2.27a]
10	2.15	PhMgBr, 30 °C	<5 [2.22]	17 [2.30 a]
11	2.16	n-BuLi, −78 °C	0 [2.19]	44 [2.27b]
12	2.16	s-BuLi, −78 °C	36 [2.20]	0 [2.28b]
13	2.16	t-BuLi, −78 °C	0 [2.21]	0
14	2.16	PhLi, −30 °C→ rt	38 [2.22]	0
15	2.16	<i>n</i> -BuMgBr, 30°C	0 [2.19]	37 [2.27b]
16	2.16	PhMgBr, 30°C	0 [2.22]	13 [2.30b]

^a Les structures ont été confirmées par spectroscopies IR, MS, RMN ¹H (NOESY) et RMN ¹³C. ^b Rendements RMN (%). Les rendements purifiés sont suivis par un astérisque (*). Voir la partie expérimentale. ^c À reprendre ultérieurement.

Il n'est pas aisé de rationaliser l'ensemble des résultats observés et d'expliquer notamment pourquoi un substituant silylé est capable de protéger si efficacement un carboxylate voisin contre les attaques nucléophiles. L'encombrement stérique et les effets électroniques induits par le groupe SiMe₃ jouent en principe un rôle important dans ces transformations.^{145,146} Si l'on considère que l'énergie du premier état de transition est proche

¹⁴⁵ Silicon-mediated Transformations of Functional Groups, Vorbrüggen, H.; Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, Weinheim, 2004.

¹⁴⁶ Hwu, J. R.; Chen, B.-L.; Shiao, S.-S. J. Org. Chem. **1995**, 60, 2448 et références citées.

de celui du complexe de Meisenheimer (**D**) (Schéma 63)¹⁴⁷ qui doit être plan compte tenu de son état d'hybridation, le complexe CIPE¹⁴⁸ **C** (pour lequel l'atome Li⁺ est chélaté à un oxygène du carboxylate et le méthoxy ou le fluor) précurseur de **D** ne peut résulter que de **A**. Le fait que l'introduction d'un atome de silicium en ortho du carboxylate entraîne une diminution de la quantité de cétone formée ne semble donc pas lié à l'encombrement stérique du silicium mais plutôt aux effets électroniques de ce dernier.¹⁴⁹

Les effets électroniques d'un groupe R_3Si sont de 4 types : (i) inductifs, (ii) de champ, (iii) recouvrement (p-d) π , et (iv) hyperconjugaison.¹⁵⁰ L'effet électronique total résultant d'un groupe R_3Si dans une molécule ou un intermédiaire est la combinaison de ces effets. Par effet inductif, la liaison carbone-silicium est polarisée Si⁺-C⁻. L'effet électronique total serait également *globalement donneur*.

Dans le complexe CIPE C, le groupe R approche le noyau aromatique orthogonalement au nuage π et prend une position quasi-axiale. Cela est compatible avec l'absence d'inhibition stérique observée lors de l'addition de nucléophiles encombrés tels que *t*-BuLi.¹⁵¹





Ultérieurement, la réaction de **2.19-2.26** avec le benzaldéhyde en présence de CsF dans le DMF anhydre, dans des conditions acido-catalysées, pourra être étudiée (Schéma 64). Les phthalides **2.31** devraient pouvoir être obtenus. La réaction de bromo ipsodésilylation¹³⁵⁸ pourra également être examinée. Le traitement de **2.19-2.26** par le dibrome dans le CCl₄ conduit en principe à la formation des acides bromobenzoïques **2.33**. Le

¹⁴⁷ (a) Buncel, E.; Park, K.-T.; Dust, J. M.; Manderville, R. A. J. Am. Chem. Soc. 2003, 125, 5388. (b) Riggs, J. C.; Singh, K. J.; Yun, M.; Collum, D. B. J. Am. Chem. Soc. 2008, 130, 13709 et références citées.

¹⁴⁸ Whisler, M. N.; MacNeil, S.; Snieckus, V.; Beak, P. Angew. Chem., Int. Ed. 2004, 43, 2206.

¹⁴⁹ En principe, l'introduction d'un groupe silicié plus encombré devrait être favorable à la formation de cétones.

¹⁵⁰ The Chemistry of Organosilicone Compounds; Vol. 2, Rappoport, Z.; Apeloig, Y. Eds; Wiley: Chichester, 1998.

¹⁵¹ (a) Hwu, J. R.; King, K. Y.; Wu, I.-F.; Hakimelahi, G. H. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 3721. (b) Top, S.; Jaouen, G.; Sayer, B. G.; McGlinchey, M. J. J. Am. Chem. Soc. **1983**, *105*, 6426.

triphényldifluorostannate de tétrabutylammonium $(2.32)^{152}$ fournit une source nonhygroscopique d'ions fluorures.

Schéma 64. Ipsodésilylation — substitution électrophile de 2.19-2.26



Le déplacement des groupes *ortho*-fluoro et *ortho*-méthoxy par les alkyl et arylithiens est sans précédent dans la littérature. Le procédé qui s'effectue dans des conditions réactionnelles douces ($-78 \rightarrow -40$ °C, THF) et avec de bons rendements présente un potentiel en synthèse extrêmement important. La présence d'un TMS en *ortho* du groupe CO₂Li réduit de façon importante la formation de cétones et réoriente la substitution nucléophile en position 2. Cependant, dans l'état actuel, cette réaction ne peut pas être généralisée aux organomagnésiens.

5- Réactions des acides 2,6-difluoro et 2,6-diméthoxybenzoïques

La réactivité des acides 2,6-difluoro et 2,6-diméthoxybenzoïques (**2.34** et **2.35**) avec les organolithiens simples (MeLi, *n*-BuLi, *s*-BuLi, *t*-BuLi et PhLi) a été étudiée (Figure 13). Les résultats suivants ont déjà été observées. La réactivité des acides *ortho*-halobenzoïques **2.36** est relativement complexe. Lorsque X est un chlore, la position *ortho* du carboxylate est métallée par le mélange *s*-BuLi/TMEDA. Lorsque X est un fluor, la substitution nucléophile aromatique (S_NAr) est observée. Le *n*-butyllithium réagit préférentiellement avec le carboxylate (addition 1,2) pour donner la cétone correspondante.¹³¹ Avec LTMP, l'aryllithien formé n'est pas stable quand X est un brome, il y a élimination de bromure de lithium et formation d'un benzyne. Par traitement avec le complexe *s*-BuLi/TMEDA à –78 °C, l'acide 2-anisique (**2.37**) est déprotonné exclusivement en *ortho* du carboxylate. Un changement de régiosélectivité est observé *n*-BuLi/*t*-BuOK.



Figure 13. Réactivité des acides 2,6-difluoro et 2,6-diméthoxybenzoïques

¹⁵² (a) Gingras, M. *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 7381. (b) See also: Collins, I.; Castro, J. L.; Street, L. J. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 781.

Les composés **2.34** et **2.35** sont susceptibles de donner ces différentes réactions. L'organolithien peut également réagir deux fois pour donner un acide *ortho, ortho* 'disubstitué.

5-1- Acide 2,6-difluorobenzoïque (2.34)

Mis en réaction avec *n*-BuLi (2.2 équiv), l'acide 2,6-difluorobenzoïque (**2.34**) conduit exclusivement au produit de monosubstitution **2.38** (51%, Schéma 65).¹⁵³ **II n'y a pas attaque nucléophile du lithien sur le carboxylate (la cétone 2.40 n'est pas formée)**. En fin de réaction, l'ajout de MeI ne permet pas de mettre en évidence la formation de produits méthylés donc le cycle aromatique n'a pas été métallé. Lorsqu'un excès de *n*-BuLi (5 équiv) est utilisé, un mélange des produits mono et disubstitué (**2.38** et **2.39**) non séparables par chromatographie est obtenu et dont les proportions n'ont pas pu être déterminées par RMN ¹H. II a été montré précédemment au laboratoire que, mis en présence de *n*-BuLi, l'acide 2-fluorobenzoïque conduit exclusivement à la cétone **2.41** résultant de l'addition du lithien sur le carbonyle (48%).





* : l'astérisque indique que le rendement est purifié. Sinon, il s'agit du rendement brut estimé par RMN ¹H

En présence de *s*-BuLi (3 équiv), le composé **2.42** résultant de la substitution des deux atomes de fluor est formé (Schéma 66). Lorsque la quantité de *s*-BuLi est réduite à 2.2 équiv, on obtient un mélange des produits **2.42** et **2.43** non séparables par chromatographie (ratio **2.42/2.43** 42:58). Dans ce cas également, il n'y a pas d'addition du lithien sur le carbonyle et la cétone **2.44** n'est pas formée. Avec l'acide 2-fluorobenzoïque, un mélange du produit d'*ipso*-substitution et de la cétone est obtenu dans les mêmes conditions.

Schéma 66. Acide 2,6-difluorobenzoïque et s-BuLi



¹⁵³ La réactivité de la (2,6-difluorophényl)oxazoline vis-à-vis des réactifs organomagnésiens et organolithiens a été étudiée par Meyers. Voir ref⁵⁶.

Traité par PhLi (2.2 équiv) à -30 °C, l'acide **2.34** donne le biaryle **2.45** (Schéma 67). Dans ces conditions, le terphényle **2.46** et la cétone **2.47** résultant de l'addition du lithien sur le carbonyle ne sont pas formés.

Schéma 67. Acide 2,6-difluorobenzoïque et PhLi



La présence d'un fluor en C6 rend le carboxylate inerte vis-à-vis des organolithiens.

Comme déjà discuté plus haut avec le groupe triméthylsilyle, si l'on considère que l'énergie du premier état de transition est proche de celui du complexe de Meisenheimer (**D**) qui doit être plan compte tenu de l'état d'hybridation (Schéma 68),¹⁴⁷ le complexe CIPE¹⁴⁸ **C** (pour lequel l'atome Li⁺ est chélaté à un oxygène du carboxylate et au fluor) précurseur de **D** ne peut résulter que de **A**. Dans le complexe **C**, le groupe R approche le noyau aromatique orthogonalement au nuage π et prend une position quasi-axiale. Ce qui est compatible avec l'absence d'inhibition stérique observée lors de l'addition de nucléophiles encombrés tels que *t*-BuLi.¹⁵⁴

Schéma 68. Mécanisme probable de la réaction SNArAB et rôle du deuxième atome de fluor



Il est assez aisé d'expliquer pourquoi un deuxième atome de fluor est capable de protéger si efficacement un carboxylate voisin contre les attaques nucléophiles. Pour les cycles aromatiques, l'effet électronique des substituants est établi conventionnellement grâce

¹⁵⁴ (a) Hwu, J. R.; King, K. Y.; Wu, I.-F.; Hakimelahi, G. H. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 3721. (b) Top, S.; Jaouen, G.; Sayer, B. G.; McGlinchey, M. J. J. Am. Chem. Soc. **1983**, *105*, 6426.
à la constante de Hammett (σ).¹⁵⁵ L'effet électronique donneur (σ_R) pour le fluor est significativement plus important (-0.39) comparé à celui des autres halogènes (-0.19, -0.22et -0.24 pour Cl, Br et I, respectivement). Ceci est dû au fait que le recouvrement est meilleur entre les orbitales 2p des paires libres du fluor et les orbitales 2p du carbone. L'effet électrodonneur joue un rôle important dans les cas où le fluor est relié au centre réactif *via* des liaisons π . L'effet σ_R du fluor en C2 (Figure 14) pourrait être responsable de l'augmentation de la densité de charge au niveau du carboxylate, rendant celui-ci moins électrophile et réorientant l'attaque de RLi vers le carbone C6 pour donner la réaction S_NArAB.





5-2- Acide 2,6-diméthoxybenzoïque (2.35)

La réactivité de l'acide 2,6-diméthoxybenzoïque (2.35) vis-à-vis de *n*-BuLi est résumée dans le Schéma 69.^{15,156,157} Mis en présence de 2.2 équiv de *n*-BuLi à 0 °C, un mélange de trois produits 2.48-2.50 est obtenu après piégeage par MeI. Le produit d'*ipso*-substitution 2.49 est partiellement métallé latéralement par l'excès de base puis piégé par MeI pour conduire à 2.50. Le piégeage direct par H⁺ conduit au 1,3-diméthoxybenzène (2.51) et au produit d'ipso-substitution 2.49. La baisse de température favorise la formation du produit d'ipso-substitution.

Schéma 69. Acide 2,6-diméthoxybenzoïque et n-BuLi



¹⁵⁵ (a) Organofluorine Chemistry, Uneyama, K.; Blackwell Publishing Ltd, 2006. (b) O'Hagan, D. Chem. Soc. Rev. **2008**, *37*, 308.

¹⁵⁶ Étude de la réactivité de la (2,6-diméthoxyphényl)oxazoline vis-à-vis des grignards: ref¹⁷.

¹⁵⁷ Voir aussi: Hattori, T.; Takeda, A.; Suzuki, K.; Koike, N.; Koshiishi, E.; Miyano, S. J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1 **1998**, 3661.

Les deux composés **2.48** et **2.51** résultent de l'attaque du butyllithium sur le carbonyle (Schéma 70). Le dialcoolate **2.52** n'est pas stable et se décompose en 2,6diméthoxyphényllithium **2.53** et en pentanoate de lithium **2.54**.¹⁵⁸ En raison de la présence des deux groupements méthoxy, cet anion est fortement stabilisé.^{12,159} La force motrice de la réaction serait la décompression stérique résultant de l'élimination de pentanoate de lithium.¹⁶⁰ Le pentanoate de lithium **2.54** réagit avec l'excès de *n*-BuLi pour donner la nonanone **2.57**.¹⁶¹ Comme l'alcool tertiaire **2.56** n'est pas formé, l'intermédiaire dialcoolate **2.55** est vraisemblablement la forme stable avant hydrolyse acide.





L'intérêt en synthèse organique des réactions d'addition nucléophile d'organolithiens à des fonctions carbonyles est bien établi.¹⁶² La réaction des organolithiens avec les acides carboxyliques constitue un procédé général de synthèse de cétones.¹³¹ Il est généralement admis que le premier équivalent de base permet la formation du carboxylate de lithium, le second réagit avec le carboxylate (addition 1,2) pour donner un *gem*-dialcoolate de dilithium tétraédrique 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 dilithium.¹⁶³ hydrolysables en benzophénones (Schéma 71).^{164,165,166}

¹⁵⁸ L'acide pentanoïque, soluble dans l'eau (40 g/L à 20 °C), n'est pas directement observable.

¹⁵⁹ Saa, J. M.; Deya, P. M.; Suner, G. A.; Frontera, A. J. Am. Chem. Soc. **1992**, 114, 9093.

¹⁶⁰ Concernant les réactions de fragmentation d'anions par décompression stérique résultant de la libération d'un anion lithié stabilisé, voir: Tomboulian, P.; Stehower, K. *J. Org. Chem.* **1968**, *33*, 1509.

¹⁶¹ En infrarouge, une bande CO à 1700 cm⁻¹ est observée.

¹⁶² (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.

¹⁶³ Hodge, P.; Perry, G. M.; Yates, P. J. Chem. Soc., Perkin Trans 1 1977, 680.

¹⁶⁴ Gilman, H.; Van Ess, P. R. J. Am. Chem. Soc. **1933**, 55, 1258.

Schéma 71. Organolithiens et carboxylate de lithium: synthèse générale de cétones



Il a été montré dans la littérature que les *gem*-dialcoolates PhC(OLi)₂Ar sont stables lorsque Ar = 4-tolyle, 4- ou 2-méthoxyphényle, phényle. Lorsque Ar = 2-thiényle, 2-furyle, ils se décomposent avec rupture de la liaison C-Ar.^{167,168} La décomposition par le phényllithium de l'acide 2,6-diméthoxybenzoïque (**2.35**) en acide benzoïque et en 1,3-diméthoxybenzène a déjà été étudiée dans la littérature.¹⁶³ Le dialcoolate de dilithium intermédiaire est instable lorsque le groupe partant [Ar¹ dans Ar¹C(OLi)₂Ar²] donne un carbanion Ar^{1–} plus stable que le *gem*-dialcoolate. L'effet des substituants présents sur les cycles aromatiques détermine en général la liaison qui est clivée.¹⁶⁹

Des décarboxylations ont aussi été observées comme réactions secondaires non désirées lors de la conversion en cétones d'acides carboxyliques perfluorés¹⁶⁶ et phénylés.^{160,170} Les carboxylates dérivés d'acides carboxyliques aliphatiques non énolisables substitués en α par des groupements phényle ou phénylthio **2.58** conduisent à température ambiante, par attaque nucléophile de MeI (5 équiv), à des intermédiaires gem-dialcoolates **2.60** qui, dans les solvants très coordinants comme le HMPA, se fragmentent pour conduire à des carbanions stabilisés **2.61** piégeables par des électrophiles divers (MeI, CH₃SSCH₃, TMSC1...) (Schéma 72).¹⁷¹

Schéma 72. Mécanisme de décarboxylation de dérivés d'acides carboxyliques aliphatiques non énolisables substitués en α par un groupement phénylthio



¹⁶⁵ Le gem-dialcoolate (CF₃)₂C(OLi)₂ est isolable: Ogden, P. H.; Nicholsen, G. C. *Tetrahedron Lett.* **1968**, *9*, 355.

¹⁶⁶ 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.

¹⁶⁷ Gassman, P. G.; Lumb, J. T.; Zalar, F. V. J. Am. Chem. Soc. 1967, 89, 946.

¹⁶⁸ Rawson, G.; Wynberg, H. Rec. Trav. Chim. Pays-Bas 1971, 90, 46.

¹⁶⁹ Davies, D. G.; Derenberg, M.; Hodge, P. J. Chem. Soc. (C) **1971**, 455.

¹⁷⁰ Olah, G. A.; Pittman, C. U. Jr.; Namanworth, E.; Comisarow, M. J. Am. Chem. Soc. **1966**, 88, 5571.

¹⁷¹ Gilday, J. P.; Paquette, L. A. *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 4505 et références citées.

Nous avons montré également que le méthyllithium (MeLi) réagit uniquement sur le carboxylate pour donner un dialcoolate de dilithium qui se décompose en arylanion **2.53** et en acide acétique (Schéma 73). L'arylanion **2.53** réagit partiellement avec l'iodométhane ajouté en fin de réaction pour donner **2.48** et **2.51**. La réaction d'ipsosubstitution n'est donc pas observée.

Schéma 73. Acide 2,6-diméthoxybenzoïque et MeLi



Avec *s*-BuLi, **2.35** conduit aux produits de mono et de disubstitution **2.63** et **2.41** ainsi qu'au produit de métallation **2.64** (Schéma 74). Le produit de décarboxylation n'est pas observé. Lorsqu'on augmente la quantité de base, la formation du produit **2.64** est favorisée.¹⁷²

Schéma 74. Acide 2,6-diméthoxybenzoïque et s-BuLi



Le *tert*-butyllithium (*t*-BuLi) conduit au produit de décarboxylation **2.51**, au produit de mono-ipsosubstitution **2.65** et à l'acide pivalique **2.66** (Schéma 75). L'acide pivalique **2.66** résulte de la décarboxylation du dialcoolate correspondant. Le mécanisme proposé au Schéma 70 est confirmé avec cet exemple. Avec l'acide 2-anisique, seul le produit d'ipsosubstitution est observé.

Schéma 75. Acide 2,6-diméthoxybenzoïque et t-BuLi



Le phényllithium (PhLi) conduit principalement au produit de décarboxylation **2.51** (Schéma 76). Le produit d'ipsosubstitution n'est pas formé. Une fraction importante de l'acide **2.35** n'a pas réagi (48%). On récupère également 5% de benzophénone (**2.67**). Ce résultat confirme le mécanisme proposé plus haut.

¹⁷² Les produits d'ipsosubstitution **2.63** et **2.41** réagissent partiellement avec l'excès de base pour donner les cétones correspondantes.

Schéma 76. Acide 2,6-diméthoxybenzoïque et PhLi



Il est possible de rationnaliser les résultats obtenus en prenant en compte les commentaires déjà effectués avec les acides 2-fluoro et 2-méthoxy-6-(triméthylsilyl)benzoïques (**2.15** et **2.16**) et l'acide 2,6-difluorobenzoïque (**2.34**) (Schéma 63 et Schéma 68). Il est connu dans la littérature qu'en phase cristalline, l'acide 2,6-diméthoxybenzoïque (**2.35**) n'est pas plan : le groupe OMe est plus encombrant que le fluor et le phényle fait un angle $\Phi = 56^{\circ}$ avec le carboxylate (Figure 15).¹⁷³

Figure 15. Structure spatiale de l'acide 2,6-diméthoxybenzoïque (2.35)



Si l'on considère comme précédemment que l'énergie du premier état de transition est proche de celui du complexe de Meisenheimer (**D**) (Figure 16), les contraintes stériques font que **B** constitue une forme plus stable que A/A'. La molécule n'étant pas plane, la délocalisation de charge des deux groupes OMe électrodonneurs contribuant à enrichir la densité électronique du carboxylate n'est pas observée et les nucléophiles peuvent attaquer le carboxylate de **B**.





6- Conclusion

La première étude systématique de la réaction de substitution nucléophile aromatique des acides benzoïques *ortho*-fluorés et *ortho*-méthoxylés (S_NArAB) avec les organolithiens et les organomagnésiens a été réalisée. Afin de réduire le taux d'addition de l'organométallique

¹⁷³ Portalone, G. Acta Cryst. **2009**, *E65*, o327–o328.

sur le carboxylate conduisant à des cétones, l'introduction d'un groupe TMS en *ortho* du carboxylate a été testée. Lors de la préparation des acides 2-méthoxy-6-triméthylsilylbenzoïque et 2-fluoro-6-triméthylsilylbenzoïque, il a été découvert que la séquence échange Br-Li/piégeage par D₂O est compétitive avec l'attaque directe de D₂O par le *n*-BuLi.

L'introduction d'un atome de fluor supplémentaire en C6 rend le carboxylate inerte visà-vis des organolithiens qui réagissent uniquement selon le mode S_NArAB . L'acide 2,6difluorobenzoïque conduit aux produits d'*ipso*-C2-substitution sans formation de cétones. L'effet σ_R du fluor en C2 pourrait être responsable de l'augmentation de la densité de charge au niveau du carboxylate, rendant celui-ci moins électrophile et réorientant l'attaque de RLi vers le carbone C6 pour donner la réaction S_NArAB . Une décarboxylation partielle est observée dans le cas de l'acide 2,6-diméthoxybenzoïque.

De façon analogue à la réaction de Meyers des aryloxazolines avec les organolithiens et organomagnésiens,¹⁷⁴ nous proposons que dans la réaction S_NArAB , le carboxylate est dans le plan du noyau phényle au niveau du premier état de transition dont l'énergie doit être proche du complexe de Meisenheimer.¹⁷⁵

Par contre, pour la réaction d'*ortho*-lithiation des acides benzoïques, la stabilisation est vraisemblablement plus grande lorsque le carboxylate est perpendiculaire au plan du phényle lors de l'approche du lithien (Schéma 77).¹⁷⁶ Ceci est en accord avec des résultats obtenus par Clayden et Wheatley avec les arylamides.¹⁷⁷ Des études RX ont montré en effet que la complexation du carbonyle de l'amide est cruciale à la stabilité des espèces *ortho*-lithiées, et que ce mode de complexation ne peut être réalisé que si l'amide et le plan du cycle adoptent une géométrie twistée.

Schéma 77



¹⁷⁴ Meyers, A. I.; Meier, A.; Rawson, D. J. *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 853.

¹⁷⁵ Belaud-Rotureau, M.; Le, T. T.; Phan, T. H. T.; Nguyen, T. H.; Aissaoui, R.; Gohier, F.; Derdour, A.; Nourry, A.; Castanet, A.-S.; Nguyen, K. P. P.; Mortier, J. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 2406.

¹⁷⁶ Gohier, F.; Castanet, A.-S.; Mortier, J. Org. Lett. 2003, 5, 1919.

¹⁷⁷ Clayden, J.; Davies, R. P.; Hendy, M. A.; Snaith, R.; Wheatley, A. E. H. Angew. Chem., Int. Ed. Engl. 2001, 40, 1238.

7- Partie expérimentale

7-1- Instrumentation

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

7-2- Materials

All experiments were carried out under argon with anhydrous solvents in dried glassware, using syringe-septum cap techniques. For standard working practice, see ref¹⁷⁸. THF was purchased from Aldrich and dried using the drying station GT S100 (Glass Technology). *n*-BuLi and *s*-BuLi were purchased from Acros Chemicals and the Aldrich Chemical Company as solutions in cyclohexane and were titrated periodically against *N*-benzylbenzamide.¹⁷⁹ Tetraméthyl-1,2-ethylenediamine (TMEDA) was distilled from CaH₂. Potassium *tert*-butylate (*t*-BuOK) was sublimated. Flash column chromatography was carried out using Merck Kieselgel 60 silica gel (particle size: 32-63). Analytical TLC was performed using Merck precoated silica gel 60 F-254 sheets.

7-3- 2-Fluoro-6-trimethylsilylbenzoic acid (2.15)

6-Bromo-2-fluorobenzoic acid (2.18)



To a flask containing anhydrous diisopropylamine (9.24 mL, 66 mmol) in dry THF (300 mL) at -30 °C, was added dropwise *n*-BuLi (1.6 M in hexane, 41.3 mL, 66 mmol, 1.1 equiv. The mixture was then cooled to -78 °C, and 3-bromofluorobenzene (**2.17**) (6.6 mL, 60 mmol, 1 equiv) was added. After 2 h at -78 °C, the reaction mixture was quenched with dry ice. Stirring was maintained at this temperature for 3 h, and was then slowly allowed to warm up to rt overnight, and hydrolyzed with water (300 mL). The aqueous layer was washed with ether (2 × 150 mL), acidified with 2M HCl (pH 1-2), and extracted with ether (3 × 150 mL). The organic layer was dried over MgSO₄, filtered and concentrated *in vacuo*. Purification of the residue followed by recrystallization (cyclohexane/ethylacetate) afforded 6-bromo-2-fluorobenzoic acid (**2.18**) as a white solid (11.8 g, 90%). Mp 154-155 °C (lit.¹⁸⁰ 152-154 °C).

¹⁷⁸ Schlosser, M. Organometallics in Synthesis. A Manual; Wiley: Chichester, 2nd Edition, 2002.

¹⁷⁹ Burchat, A. F.; Chong, J. M.; Nielsen, N. J. Organomet. Chem. **1997**, 542, 281.

¹⁸⁰ Mongin, F.; Schlosser, M. Tetrahedron Lett. **1996**, *37*, 6551.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 7.45 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.32 (dt, J = 8.4 Hz, J = 5.8 Hz, 1H), 7.14 (dd, J = 9.4 Hz, J = 1.1 Hz, 1H). ¹³C NMR (100 MHz, DMSO- d_6) δ : 164.6, 158.2 (d, J = 250.0 Hz), 132.1 (d, J = 8.9 Hz), 128.6, 125.7 (d, J = 22.0 Hz), 118.6 (d, J = 5.1 Hz), 115.1 (d, J = 21.2 Hz). IR (v cm⁻¹): 2872, 2665, 1696, 1600, 1449, 1297.

2-Fluoro-6-trimethylsilylbenzoic acid (2.15)



External quench (Tableau 3, entrée 2)

n-BuLi (1.6 M in hexane, 26 mL, 41 mmol) was added dropwise to a solution of 2fluoro-6-bromobenzoic acid (**2.18**) (4.38 g, 20 mmol) in dry THF (120 mL) at -90 °C. The mixture was slowly allowed to warm to -78 °C for 2 h, and TMSCl (9.2 mL, 70 mmol) was added. Stirring was maintained for 4 h at rt, and the solution was hydrolyzed with 1*M* NaOH (pH 10-11). The aqueous layer was washed with ether (2 × 50 mL), acidified with 2M HCl (pH 1-2), and extracted with ether (3 × 60 mL). The organic layer was dried over MgSO₄, filtered and concentrated *in vacuo* to give a sticky residue containing 2-fluoro-6trimethylsilylbenzoic acid (**2.15**) (82% ¹H NMR yield) and 2-fluorobenzoic acid (10% ¹H NMR yield). 2-Fluoro-6-trimethylsilylbenzoic acid (**2.15**) was separated by chromatography on silicagel (hexane/ether 90:10) (2.0 g, 47%, white solid, mp 88.4-89 °C). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 7.47-7.52 (m, 2H), 7.14 (m, 1H), 0.34 (s, 9H). ¹³C NMR (50 MHz, CDCl₃) δ : 172.8, 161.0 (d, *J* = 258.0 Hz), 144.1, 132.6 (d, *J* = 8.1 Hz), 130.6, 124.1 (d, *J* = 10.6 Hz), 117.0 (d, *J* = 22.3 Hz), 0.54. IR (v cm⁻¹): 2957, 2654, 1686, 1464, 1291, 1236.

In situ Quench (Tableau 3, entry 3)

To a flask containing 2-fluoro-6-bromobenzoic acid (**2.18**) (0.876 g, 4 mmol) in dry THF (24 mL) at -90 °C under argon, were added successively TMSCl (2.24 mL, 16 mmol) and *n*-BuLi (1.6 M in hexane, 6.25 mL, 10 mmol). The mixture was stirred between -90 °C and -80 °C for 2 h, allowed to warm to rt over a period of 6 h, and hydrolyzed with water (20 mL). 1*M* NaOH was then added (pH 9-10). The aqueous layer was washed with ether (2 × 30 mL), acidified with 1M HCl (pH 1-2), and extracted with ether (3 × 30 mL). The organic layer was dried over MgSO₄, filtered and concentrated *in vacuo*. Compound **2.15** (0.46 g, 54%) was purified by filtration on silicagel and recrystallized (hexane/toluene) as a white solid (mp 88.4-89 °C).

7-4- 2-Methoxy-6-trimethylsilylbenzoic acid (2.16)



To a solution of LTMP (9 mmol) in THF (20 mL) at -78 °C were added successively chlorotrimethylsilane (1.38 mL, 10.5 mmol) in THF (5 mL) and 2-methoxybenzoic acid (**2.9**) (0.46 g, 3 mmol) in THF (3 mL). After being warmed gradually to rt for 4 h, the solution was allowed to warm to rt. Aqueous 2 *M* NaOH was added until the pH reached 10. The aqueous layer was washed with diethyl ether, acidified with aqueous 4 *M* HCl, and extracted with diethyl ether. The organic layer was dried over MgSO₄, filtrated, and concentrated in *vacuo*. The residue was purified by colum chromatography on silicagel (cyclohexane/diethyl ether 90:10) to give 2-methoxy-6-trimethylsilylbenzoic acid (**2.16**) (0.60 g, 89%) as a white solid (mp 85.5-87.0 °C).¹¹⁰ ¹H NMR (200 MHz, CDCl₃) δ ppm: 0.33 (s, 9H), 3.98 (s, 3H), 7.05 (d, 1H, *J* = 8.4 Hz), 7.37 (d, 1H, *J* = 7.8 Hz), 7.51 (dd, 1H, *J* = 8.4 Hz, *J* = 7.8 Hz). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ ppm: 0.6 (3C), 56.0, 112.1, 124.2, 127.9, 131.8, 144.4, 157.2, 170.3. IR (neat): 2840, 1681, 1571, 1445, 1243, 1126, 950 cm⁻¹. Anal. calcd. for C₁₁H₁₆O₃Si: C, 58.89; H, 7.19. Found: C, 58.94; H, 7.12.

7-5- 6-Deutero-2-fluorobenzoic acid (2.7-6d1)



To a solution of 2-fluoro-6-bromobenzoic acid (2.18) (0.423 g, 3 mmol) and D₂O (0.43 mL, 24 mmol, 8 équiv.) in dry THF (18 mL) at -90 °C, was added dropwise *n*-BuLi (1.6 M in hexane, 18 mmol, 6 equiv). After being stirred at this temperature for 2 h, the reaction mixture was allowed to warm up to rt over a period of 6 h, and hydrolyzed with water (30 mL). The aqueous layer was washed with ether (2 × 30 mL). The aqueous layer was acidified with 2M HCl (pH 1-2) and extracted with ether (3 × 30 mL). The organic phase was dried (MgSO₄), filtered and concentrated *in vacuo*. The yield was evaluated by ¹H NMR spectroscopy. ¹H NMR (200 MHz, CDCl₃) δ : 7.61 (m, 1H), 7.13-7.31 (m, 2H).

7-6- S_NAr reactions of 2-fluoro-6-trimethylsilylbenzoic acid (2.15) and 2-methoxy-6-trimethylsilylbenzoic (2.16) (Tableau 4)

A- Alkyllithiums

The nucleophile (10.5 mol) was added dropwise to a solution of **2.15** or **2.16** (5 mmol) in dry THF (20 mL) at -78 °C under argon. After 2 h-stirring at -78 °C, the reaction mixture was allowed to warm to rt, and hydrolyzed with water (30 mL). The aqueous layer was washed with ether (2 × 30 mL). The aqueous layer was acidified with 1*M* HCl (pH 1-2), and extracted with ether (3 × 30 mL). The organic phase was dried over MgSO₄, filtered and concentrated *in vacuo* to give the ipso-substitution product which was purified by chromatography.

2-Butyl-6-trimethylsilylbenzoic acid (2.19)



Prepared according to the general procedure, with 2-fluoro-6-trimethylsilylbenzoic acid (2.15) (0.424 g, 2 mmol) and *n*-BuLi (2.2 mL, 4.4 mmol, 2 *M* in hexanes). Chromatography on silicagel (cyclohexane/diethylether 90:10) (0.331 g, 65%, white solid, mp 76-77.8 °C). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 7.46 (dd, *J* = 7.2 Hz, *J* = 1.6 Hz, 1H), 7.36 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.28 (dd, *J* = 7.6 Hz, *J* = 1.5 Hz, 1H), 2.76 (m, 2H), 1.73-1.56 (m, 2H), 1.49-1.31 (m, 2H), 0.94 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H), 0.34 (s, 9H).

2-sec-Butyl-6-trimethylsilylbenzoic acid (2.20)



s-BuLi (1.3 M in hexanes, 8.1 mL, 10.5 mmol). Chromatography on silicagel (cyclohexane/ethylacetate 90:10), 69% (colorless oil). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 7.44 (dd, *J* = 7.4 Hz, *J* = 1.5 Hz, 1H), 7.40 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.33 (dd, *J* = 7.6 Hz, *J* = 1.5 Hz, 1H), 2.93 (m, 1H), 1.76-1.56 (m, 2H), 1.27 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 0.85 (t, *J* = 7.6 Hz, 3H), 0.35 (s, 9H). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ : 177.9, 174.5, 144.3, 137.6, 132.2, 129.5, 126.7, 38.1, 31.2, 22.2, 12.3, -0.6. IR (ν cm⁻¹): 2961, 2650, 1686, 1457, 1285, 1246. HRMS calcd for C₁₄H₂₂O₂Si ([M]⁺): 250.1389, found: 250.1395.

2-tert-Butyl-6-trimethylsilylbenzoic acid (2.21)



t-BuLi (1.6 M in hexane, 6.6 mL, 10.5 mmol). Chromatography on silicagel (cyclohexane/ethylacetate 90:10), 72% (white solid, 163-165 °C). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 7.54 (dd, J = 8.0 Hz, J = 1.3 Hz, 1H), 7.47 (dd, J = 7.3 Hz, J = 1.1 Hz, 1H), 7.36 (dd, J = 7.8 Hz, J = 7.6 Hz, 1H), 1.48 (s, 9H), 0.35 (s, 9H). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ : 179.8, 146.2, 137.8, 136.9, 132.4, 128.9, 127.5, 36.2, 31.5, -0.6. IR (v cm⁻¹): 2960, 2637, 1688, 1287, 1244, 1103. Anal. calcd for C₁₄H₂₂O₂Si: C, 67.15; H, 8.86, found: C, 66.86; H, 8.58. HRMS calcd for C₁₄H₂₂O₂Si ([M]⁺): 250.1389, found: 250.1387.

B- Aryllithiums

n-BuLi (4.13 mL, 6.6 mmol, 1.6 M in hexanes) was added dropwise to a solution of the arylbromide (6.6 mmol) in dry THF (12 mL) at -78 °C. After 1 h stirring, the mixture was warmed to -50 °C, and the acid (**2.15** or **2.16**) (3 mmol) in THF (4 mL) was added. The

mixture was stirred at rt for 24 h (for 2.15) or refluxed during the same period for 2.16. Water (30 mL) was then added, the aqueous layer was washed with ether (2×30 mL), and acidified with 1*M* HCl (pH 1-2). After extraction with ether (3×30 mL), the organic layer was dried over MgSO₄, and filtered *in vacuo* to give the *ipso*-substitution product which were purified by chromatography or recrystallization.

3-(Trimethylsilyl)biphenyl-2-carboxylic acid (2.22)



From bromobenzene (1.04 g, 0.7 mL, 6.6 mmol), *n*-BuLi (4.13 mL, 6.6 mmol, 1.6 *M* in hexanes) and 2-fluoro-6-(triméthylsilyl)benzoïque (**2.15**) (0.64 g, 3 mmol) according to the general procedure. Recrystallization (cyclohexane) afforded **2.22** as a white solid (0.38 g, 47%, mp 146-148 °C). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 7.60 (dd, *J* = 7.4 Hz, *J* = 1.3 Hz, 1H), 7.47 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.40-7.36 (m, 5H), 0.38 (s, 9H). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ : 177.6, 140.9, 140.1, 138.7, 133.6, 130.8, 129.4, 128.5, 128.4, 127.5, -0.6. IR (ν cm⁻¹): 2957, 2558, 1685, 1427, 1299, 1249, 1135. HRMS calcd for C₁₆H₁₈O₂Si ([M]⁺): 270.1076, found: 270.1078.

2-(4-Methoxyphenyl)-6-trimethylsilylbenzoic acid (2.25)



From 4-methoxy-1-bromobenzene (1.24 g, 0.83 mL, 6.6 mmol), *n*-BuLi and 2-fluoro-6-(triméthylsilyl)benzoïque (**2.15**), according to the general procedure. Chromatography (hexane/ethylacetate 90:10) (0.45 g, 50%, white solid, mp 164-166 °C). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 7.56 (dd, J = 7.6 Hz, J = 1.3 Hz, 1H), 7.43 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.35 (dd, J = 7.8 Hz, J = 1.3 Hz, 1H), 7.31 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.90 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 3.83 (s, 3H), 0.38 (s, 9H), ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ : 177.6, 159.2, 139.7, 138.6, 137.1, 133.3, 130.8, 129.5, 113.9, 55.3, -0.6. IR (v cm⁻¹): 2958, 2639, 1683, 1513, 1299, 1240.

2-(4-Dimethylaminophenyl)-6-trimethylsilylbenzoic acid (2.26)



From 4-dimethylamino-1-bromobenzene (1.32 g, 6.6 mmol), *n*-BuLi and 2-fluoro-6-(triméthylsilyl)benzoïque (**2.15**), according to the general procedure. Recrystallization (cyclohexane/ethylacetate), (0.404 g, 43%, white solid, mp 182-184 °C). ¹H NMR (400 MHz,

CDCl₃) δ : 7.53 (dd, J = 7.6 Hz, J = 1.5 Hz, 1H), 7.42 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.39 (dd, J = 7.8 Hz, J = 1.3 Hz, 1H), 7.30 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.71 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 2.83 (s, 6H), 0.38 (s, 9H). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ : 176.8, 149.7, 139.8, 138.3, 137.5, 132.7, 131.0, 129.1, 113.4, 41.0, -0.6. IR (v cm⁻¹): 2955, 2558, 1692, 1609, 1521, 1285, 1250.

7-7- S_NAr reactions of 2,6-difluoro and 2,6-dimethoxybenzoic acids

2-Butyl-6-fluorobenzoic acid (2.38) — General procedure



To a stirred solution of 2,6-difluorobenzoic acid (2.34) (791 mg, 5 mmol) in dry THF (30 mL) at -78 °C was added *n*-BuLi (6.9 mL, 11 mmol, 1.6 M in hexanes). The reaction mixture was stirred at this temperature for 2 h and iodomethane (1.25 mL, 12 mmol) was added. The solution was hydrolyzed at rt with water (20 mL) and the aqueous layer was washed with ethylacetate $(3 \times 40 \text{ mL})$. The aqueous layer was acidified (pH 1) and extracted with ethylacetate ($3 \times 40 \text{ mL}$). The combined organic layers were dried (MgSO₄) and concentrated in vacuo. The residue was purified by chromatography on silicagel (cyclohexane/ethylacetate 95:5) to give 2-butyl-6-fluorobenzoic acid (2.38) (505 mg, 2.58 mmol, 51%) as a yellow oil. Addition of iodomethane before hydrolysis did not modify the course of the reaction. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 11.04 (s broad, 1H), 7.35 (td, J_{HF} = 5.7 Hz, J = 8.0 Hz, 1H, H5), 7.05 (d, J = 7.6 Hz, 1H, H4), 6.97 (dd, J = 8.2 Hz, $J_{HF} = 9.6$ Hz, 1H, H6), 2.81 (t, J = 7.8 Hz, 2H), 1.62 (m, 2H) 1.38 (m, 2H), 0.93 (t, J = 7.3 Hz, 3H). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ : 171.6, 160.3 (d, J = 253 Hz), 144.2 (d, J = 1.3 Hz), 131.9 (d, J = 9.2 Hz), 120.0 (d, J = 14.3 Hz), 125.5 (d, J = 3.2 Hz), 113.4 (d, J = 21.8 Hz), 33.5, 33.2, 22.5, 13.8. IR (ATR, cm⁻¹): 2960, 2873, 2662, 2873, 1704, 1615, 1576, 1467, 1405, 1293. HRMS $[M+NH_4]^+$ calculated for C₁₁H₁₇NO₂F: 214.1243, found: 214.1246.

2,6-di-sec-Butylbenzoic acid (2.42)



Prepared from 2,6-difluorobenzoic acid (**2.34**) (791 mg, 5 mmol) and *s*-BuLi (10.7 mL, 15.0 mmol, 1.4 *M* in cyclohexane) according to the general procedure. The reaction mixture was stirred at 0 °C for 4 h. Standard workup followed by recrystallization (cyclohexane/ethyl acetate) afforded 2,6-di-*sec*-butylbenzoic acid (**2.42**) (661 mg, 2.81 mmol, 56%) as a white solid (mp 125-126 °C). Addition of iodomethane before hydrolysis did not modify the course of the reaction. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 7.36 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.13 (d, *J* = 7.8 Hz, 2H), 2.73 (sext, *J* = 7.0 Hz, 2H), 1.75-1.55 (m, 4H), 1.27 (dd, *J* = 1.6 Hz, *J* = 6.8 Hz, 6H), 0.85 (t, *J* = 7.4 Hz, 6H). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ : 176.2, 143.2, 133.4, 129.5, 122.8,

38.7, 30.9, 22.0, 12.1. IR (ATR, cm⁻¹): 2955, 2925, 2864, 1705, 1594, 1585, 1456, 1390, 1379, 1260. HRMS $[M+NH_4]^+$ calculated for $C_{15}H_{26}NO_2$: 252.1964, found: 252.1963.

3-Fluorobiphenyl-2-carboxylic acid (2.45)



Prepared from 2,6-difluorobenzoic acid (**2.34**) (474 mg, 3 mmol) and PhLi (4.55 mL, 6.6 mmol, 1.45 *M* in di-*n*-butyl ether) according general procedure. The reaction mixture was stirred at -30 °C for 2 h. Standard workup followed by column chromatography on silicagel (cyclohexane/ethylacetate 95:5 \rightarrow 90:10) afforded 3-fluorobiphenyl-2-carboxylic acid (**2.45**) (185 mg, 0.856 mmol, 29%) as yellow solid (mp 122.5-125 °C). ¹H NMR (200 MHz, CDCl₃) δ : 7.53-7.40 (m, 6H), 7.22-7.09 (m, 2H). ¹³C NMR (50 MHz, CDCl₃) δ : 171.1, 159.8 (d, *J* = 252.6 Hz), 142.8 (d, *J* = 2.4 Hz), 139.0 (d, *J* = 2.3 Hz), 131.7 (d, *J* = 9.1 Hz), 128.5 (2C), 128.2 (2C), 128.1, 125.7 (d, *J* = 3.2 Hz), 120.3 (d, *J* = 15.7 Hz), 114.7 (d, *J* = 21.6 Hz). IR (ATR, cm⁻¹): 2860, 2654, 1690, 1612, 1567, 1460, 1401, 1293, 1267, 1238. HRMS [M]⁺ calcd for C₁₃H₉FO₂: 216.0587, found: 216.0587.

2,6-Dimethoxytoluene (2.48)¹⁸¹



Prepared from 2,6-dimethoxybenzoic acid (**2.35**) (547 mg, 3.0 mmol) and *n*-BuLi (4.3 mL, 6.6 mmol, 1.55 *M* in hexanes) according to the general procedure. After 2 h stirring at rt, iodomethane (1.25 mL, 12 mmol) was added. After hydrolysis with water (20 mL), the aqueous layer was extracted with ethylacetate (3×20 mL). The combined organic layers were dried (MgSO₄) and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by chromatography on silicagel (cyclohexane/ethylacetate 100:0 \rightarrow 95:5) to give 1,3-dimethoxytoluene (**2.48**) (151 mg, 0.99 mmol, 33%) as a colorless oil which slowly crystallized (mp 41-43 °C, litt. 39-41°C). ¹H NMR (200 MHz, CDCl₃), δ : 7.11 (t, *J* = 8.3 Hz, 1H), 6.54 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 3.82 (s, 6H), 2.10 (s, 3H).

1,3-Dimethoxybenzene (2.51)¹⁸²



¹⁸¹ Azzena, U.; Denurra T.; Melloni G.; Piroddi A. M. J. Org. Chem. 1990, 55, 5386.

¹⁸² Saa, J. M.; Dopico, M.; Martonell, G.; Garcia-Raso, A. J. Org. Chem. **1990**, 55, 991.

Prepared from 2,6-dimethoxybenzoic acid (2.35) (547 mg, 3.0 mmol) and *n*-BuLi (4.55 mL, 6.6 mmol, 1.45 *M* in hexanes) according to the general procedure. The reaction mixture was stirred at rt for 2 hours. After hydrolysis with water (20 mL), the aqueous layer was extracted with ethylacetate (3 × 20 mL). The combined organic layers were dried (MgSO₄) and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by chromatography on silicagel (cyclohexane/ethylacetate 100:0 \rightarrow 98:2) to give 1,3-dimethoxybenzene (2.51) (46 mg, 0.33 mmol, 11%) as a colorless oil. ¹H NMR (200 MHz, CDCl₃) δ : 7.19 (td, *J* = 0.7 Hz, *J* = 8.1 Hz, 1H), 6.53 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 6.50-6.42 (m, 2H), 3.79 (s, 6H).

2-Butyl-6-methoxy-benzoic acid (2.49)¹⁸³



Prepared from 2,6-dimethoxybenzoic acid (2.35) (547 mg, 3.0 mmol) and *n*-BuLi (4.55 mL, 6.6 mmol, 1.45 *M* in hexanes) according to the general procedure. The reaction mixture was stirred for 2 h at rt. Standard workup followed by chromatography on silicagel (cyclohexane/ethylacetate/NEt₃ 85:5:10 \rightarrow 70:20:10) afforded 2-butyl-6-methoxybenzoic acid (2.49) (78 mg, 0.375 mmol, 13%) as colorless oil. ¹H NMR (200 MHz, CDCl₃) δ : 7.31 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.88 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H), 6.81 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 3.89 (s, 3H), 2.74 (t, *J* = 7.8 Hz), 1.69-1.52 (m, 2H), 1.47-1.28 (m, 2H), 0.93 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H).

2-sec-Butyl-6-methoxy-benzoic acid (2.63)



Prepared from 2,6-dimethoxybenzoic acid (**2.35**) (547 mg, 3.0 mmol) and *s*-BuLi (4.7 mL, 6.6 mmol, 1.4 *M* in cyclohexane) according to the general procedure. The reaction mixture was stirred at -30 °C for 4 h. Standard workup followed by recrystallisation (cyclohexane/ethylacetate) afforded 2-sec-butyl-6-methoxybenzoic acid (**2.63**) (210 mg, 1.01 mmol, 34%) as a white solid (mp 117-119 °C). ¹H NMR (200 MHz, CDCl₃) δ : 7.36 (t, *J* = 8.1 Hz, 1H), 6.92 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 6.79 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 3.88 (s, 3H), 2.83 (sext, *J* = 7.0 Hz, 1H), 1.64 (m, 2H), 1.25 (d, *J* = 6.8 Hz, *J* = 6.8 Hz, 3H), 0.84 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ : 172.5, 155.9, 146.4, 130.8, 122.6, 118.2, 108.3, 56.0, 38.7, 30.9, 22.0, 12.2. HRMS [M+H]⁺ calcd for C₁₂H₂₀NO₃: 209.1133, found: 209,1185.

2-tert-Butyl-6-methoxybenzoic acid (2.65)

¹⁸³ Phillion, D. P.; Pratt J. K. Synth. Commun. **1992**, 22, 13.



Prepared from 2,6-dimethoxybenzoic acid (**2.35**) (911 mg, 5.0 mmol) and *t*-BuLi (6.95 mL, 11 mmol, 1.58 *M* in pentane) according to the general procedure. The reaction mixture was stirred at 0 °C for 2 h. Standard workup followed by column chromatography on silica gel (cyclohexane/ethylacetate 9:1) afforded 2-*tert*-butyl-6-methoxybenzoic acid (**2.65**) (249 mg, 1.20 mmol, 24%) as a colorless oil. ¹H NMR (200 MHz, CDCl₃) δ : 7.31 (t, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.09 (dd, *J* = 0.8 Hz, *J* = 8.2 Hz, 1H), 6.82 (dd, *J* = 0.7 Hz, *J* = 8.2 Hz, 1H), 3.86 (s, 3H), 1.44 (s, 9H). ¹³C NMR (50 MHz, CDCl₃) δ : 176.4, 156.4, 148.1, 129.9, 122.4, 119.3, 108.7, 56.2, 36.1, 31.5. IR (ATR, cm⁻¹): 2958, 1698, 1576, 1456, 1285, 1258. HRMS [M-H]⁺ calcd for C₁₂H₁₅O₃: 207.1021, found: 207.1028.

Chapitre 3 — La réaction S_NArAB — Formation de liaisons C-N par réaction des acides benzoïques et naphtoïques *ortho*fluorés et *ortho*-méthoxylés non protégés avec des amidures de lithium — Nouvelle synthèse générale d'acides anthraniliques

1- Introduction — littérature

Les acides anthraniliques *N*-arylés et *N*-alkylés sont d'importants intermédiaires synthétiques qui ont été commercialisés comme agents anti-inflammatoires, pour le traitement de la dysménorrhée et des douleurs rhumatismales,¹⁸⁴ et comme candidats à la thérapie contre des maladies amyloïdes et neurodégénératives.¹⁸⁵ Les acides anthraniliques *N*-arylés sont aussi des précurseurs synthétiques d'acridines, qui ont été utilisés comme médicaments anticancéreux et antipaludiques.¹⁸⁶ Traditionnellement, ces composés sont synthétisés par couplage entre des amines et des acides halobenzoïques en présence de cuivre (réaction d'Ullmann).¹⁸⁷ Le succès de ces réactions nécessite souvent l'utilisation d'halogénures d'aryle fortement activés et des conditions de réaction drastiques. De plus, l'isolement des produits requiert des étapes fastidieuses afin d'éliminer les sous-produits du cuivre. La réaction d'amination de Buchwald-Hartwig utilisant des 2-halobenzoates d'alkyles en présence de base et de catalyseur (palladium) suivi du clivage de l'ester peut également être une alternative utile.²²

L'élimination efficace des traces palladium ou du cuivre des principes actifs pharmaceutiques (API: Active Pharmaceutical Ingredients) pose des problèmes aigus compte tenu du fait que les limites admises par les autorités de la santé publique sont très basses. Les directives de l'Agence Européenne des Médicaments ont fixé la dose quotidienne de

¹⁸⁴ Scherrer, R. A.; Short, F. W. US3313848, 1967.

¹⁸⁵ (a) Green, N. S.; Palaninathan, S. K.; Sacchettini, J. C.; Kelly, J. W. J. Am. Chem. Soc. 2003, 125, 13404. (b)
Oza, V. B.; Smith, C.; Raman, B.; Koepf, E. K.; Lashuel, H. A.; Petrassi, H. M.; Chiang, K. P.; Powers, E. T.;
Sachettinni, J.; Kelly, J. W. J. Med. Chem. 2002, 45, 321. (c) Wolf, C.; Liu, S.; Mei, X.; August, A. T.; Casimir,
M. D. J. Org. Chem. 2006, 71, 3270.

¹⁸⁶ (a) Sebolt-Leopold, J. S.; Dudley, D. T.; Herrera, R.; Van Becelaere, K.; Wiland, A.; Gowen, R. C.; Tecle, H.; Barrett, S. D.; Bridges, A.; Przybranowski, S.; Leopold, W. R.; Saltiel, A. R. *Nat. Med. (N. Y., NY, U. S.)* **1999**, *5*, 810. (b) Barrett, S. D.; Kaufman, M. D.; Milbank, J. B.; Rewcastle, G. W.; Spicer, J. A.; Tecle, H. WO03062191, 2003.

¹⁸⁷ Hassan, J.; Sévignon, M.; Gozzi, C.; Schulz, E.; Lemaire, M. Chem. Rev. 2002, 102, 1359.

palladium ingérée et tolérée par patient, à $100 \ \mu g/jour$ pour des doses orales et $10 \ \mu g/jour$ pour des doses parentérales.¹⁸⁸ Sur la base de ces directives, l'industrie pharmaceutique doit généralement atteindre une dose en palladium inférieure à 10 ppm et 1 ppm, respectivement pour les médicaments ingérés par voie orale et par voie parentérale. Pour les synthèses à grande échelle, il est préférable d'éviter l'utilisation du palladium au cours des trois dernières étapes de la synthèse et de placer les réactions de couplage au palladium le plus tôt possible dans le schéma de synthèse afin de réduire la quantité de métal résiduel en fin de synthèse. D'un point de vue pratique, lorsqu'un schéma synthétique nécessite l'utilisation d'un métal tel que le palladium en fin d'une synthèse et que les limites autorisées de l'API sont dépassées, il est nécessaire de trouver empiriquement une méthode de purification comme l'ultrafiltration ou l'utilisation d'agents dépolluants, ce qui est coûteux en temps et en argent.¹⁸⁹

Il est communément admis que la réaction de substitution nucléophile aromatique (S_NAr) d'acides benzoïques nécessite des étapes de protection et de déprotection du groupe carbonyle, qui agit comme un point d'ancrage carboné essentiel pour des transformations chimiques ultérieures. Bien qu'il y ait eu de nombreuses publications utilisant les aryloxazolines^{10b,190} et les 2,6-dialkylphénylarylcarboxylates¹⁹¹ pour contrôler la réaction S_NAr, ces méthodes souffrent de diverses contraintes, la plus importante étant certainement la difficulté à retirer la protection du groupe carbonyle. Les benzamides et les benzoates 2,6-disubstitués sont particulièrement inertes à l'hydrolyse sauf dans les cas où des groupes électrophiles en position *ortho* sont présents. En effet, l'assistance anchimérique induite par ces groupes, permet la formation d'intermédiaires tétraédriques cycliques à cinq ou six chaînons, ce qui améliore grandement les vitesses d'hydrolyse des amides.^{46,192} Trouver de nouvelles méthodologies plus efficaces et plus courtes pour accéder aux acides anthraniliques continue à être du plus grand intérêt.

Au cours de nos travaux sur l'*ortho*-lithiation des acides benzoïques et ayant obtenu comme sous-produits des produits de couplage par réaction S_NAr des alkyllithiens avec les acides benzoïques fluoro substitués,^{5,6} nous avons décidé d'étudier plus systématiquement ces réactions. Étonnamment très peu d'études ont été réalisées sur la réaction S_NAr des dérivés acides 2-fluorobenzoïques par des amidures de lithium.^{193,194} Nous montrons ici que le

¹⁸⁸ Note for guidance on specification limits for residues of metal catalysts, 2002. The European Agency for the Evaluation of Medicinal Products Web site. <u>http://www.emea.europa.eu/pdfs/human/swp/444600en.pdf</u> (accessible le 21 avril 2010).

¹⁸⁹ Voir par exemple: (a) Prasad, K.; Repic, O.; Blacklock, T. J. *Org. Proc. Res. Dev.* **2003**, *7*, 733. (b) Pink, C. J.; Wong, H. t.; Ferreira, F. C; Livingston, A. G. *Org. Proc. Res. Dev.* **2008**, *12*, 589. (c) Crudden, C. M.; Sateesh, M.; Lewis, R.; *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 10045.

¹⁹⁰ (a) Meyers, A. I.; Gabel, R. J. Org. Chem. **1977**, 42, 2653. (b) Hoeve, W.; Kruse, C. G.; Luteyn, J. M.; Thiecke, J. R. G.; Wynberg, H. J. Org. Chem. **1989**, 54, 5101.

¹⁹¹ Hattori, T.; Satoh, T.; Miyano, S. Synthesis **1996**, 514.

¹⁹² La déprotection des 2-amino-aryloxazolines nécessite des conditions acides (HCl 3 M, 12-24 h, reflux) suivie d'une réaction d'estérification qui n'est pas compatible avec les structures sensibles. Les rendements n'excèdent pas 70% et dans plusieurs cas, la déprotection conduit seulement à la dégradation des produits. Voir ref.

¹⁹³ Deux publications récentes ont décrit le couplage promu par LiHMDS d'anilines primaires *N*-substitués avec l'acide 2-fluorobenzoïque (ou amide) pour donner des acides *N*-arylanthraniliques et des *N*-arylanthranilamides:
(a) Ref¹²⁷a. (b) Davis, E. M.; Nanninga, T. N.; Tjiong, H. I.; Winkle, D. D. *Org. Process Res. Dev.* 2005, *9*, 843.

procédé est général et permet d'accéder à des acides anthraniliques avec de bons rendements en l'absence de catalyseur. *Le traitement d'acides 2-méthoxybenzoïques par des amidures de lithium conduit au déplacement du groupe méthoxy.*

2- Amination des acides 2-fluoro et 2-méthoxybenzoïques

Le groupe amino remplace le groupe *ortho*-fluoro/méthoxy avec des rendements satisfaisants (Tableau 5). Les amides LiNEt₂, LiN(CH₂CH₂)₂NMe, LiNMeBn, et LiNBn₂ réagissent avec le sel lithié de l'acide 2-fluorobenzoïque (**3.1**) à -50 °C pour donner les acides anthraniliques **3.3-3.10** (entrées 1-4). La réaction de déplacement du benzoate **3.1** par les arylamidures et diarylamidures de lithium doit être effectuée à température plus élevée (50-60 °C, entrées 5 et 6).¹⁹³ Cela est attribuable aux valeurs plus faibles de pKa comparativement à celles des dialkylamines. Les exemples les plus étonnants sont ceux réalisés avec les bases dites "non nucléophiles" telles que le LDA et LiNH*t*-Bu (entrées 7 et 9). Aucune contrainte stérique susceptible d'empêcher le déplacement de l'atome de fluor ne semble s'exercer au cours de ces réactions. Le LDA qui est généralement utilisé comme base forte de faible nucléophilie, réagit avec le benzoate de lithium **3.1** permettant la formation du produit **3.9** en quantité appréciable.¹⁹⁵ En raison de l'électrophilie du carbonyle et de la sensibilité en milieu acide du groupe *t*-Bu pendant le traitement, *t*-BuNHLi conduit également à l'amide **3.11** qui est seul obtenu par réaction de LiNH₂ avec **3.1** (entrée 8).

Tableau 5. Réactions d'amination des acides 2-fluoro et 2-méthoxybenzoïques (3.1 et 3.2)

CO ₂ H	1) LiNR ¹ R ² (n equiv) T (°C), THF 2) H ₃ O ⁺	CO ₂ H NR ¹ R ²
3.1 X = F 3.2 X = OMe		3.3-3.10

Entrée	3.1,3.2	LiNR ¹ R ² (n equiv) ^a	<i>T</i> (°C)	3.3-3.10% ^b	Autres
1	1	LiNEt ₂ (2.2)	-50	97 (73*) [3.3]	_
2	1	LiN(CH ₂ CH ₂) ₂ NMe (2.2)	-50	95 (88*) [3.4]	—
3	1	LiNMeBn (2.2)	-50	95 (85*) [3.5]	_
4	1	$LiNBn_2$ (2.2)	-50	93 (80*) [3.6]	—
5	1	LiNMePh (2.2)	50	100 (60*) [3.7]	—
6	1	LiNPh ₂ (2.2)	60	70 [3.8]	—
7	1	LDA (2.2)	-50	33 (28*) [3.9]	—
8	1	LiNH ₂ (3.5)	60	0	50 (40*) [3.11]
9	1	LiNH <i>t</i> -Bu (2.2)	0	60 (36*) [3.10]	30 (15*) [3.11] ^c
10	1	LTMP (2.2)	-50	0	d

¹⁹⁴ Il est bien connu que les attaques nucléophiles de dérivés d'acides 2-fluorobenzoïques sont observées lorsque la molécule porte d'autres substituants électroattracteurs (NO₂, CF₃, CN, $F_{x...}$). Voir ref^{125b}.

¹⁹⁵ La synthèse d'acides anthraniliques par réaction d'amines encombrées avec les arynes en présence de CO_2 a été décrite: Yoshida, H.; Morishita, T.; Ohshita, J. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 3845.

Entrée	3.1,3.2	LiNR ¹ R ² (n equiv) ^a	<i>T</i> (°C)	3.3-3.10% ^b	Autres
11	2	LiNEt ₂ (2.2)	$-50 \rightarrow 0$	97 (73*) [3.3]	_
12	2	$LiN(CH_2CH_2)_2NMe$ (2.2)	0	87 (70*) [3.4]	_
13	2	LiNMeBn (2.2)	$-50 \rightarrow 0$	90 (65*) [3.5]	_
14	2	LiNMeBn (5)	$-50 \rightarrow 0$	5 [3.5]	95 (51*) [3.13] ^e
15	2	$LiNBn_2(2)$	$0 \rightarrow rt$	50 (45*) [3.6]	—
16	2	LiNMePh (2.2)	60	14 [3.7]	—
17	2	LiNPh ₂ (2.2)	60	0	—
18	2	LDA (2.2)	0	5 [3.9]	—
		ÇONHR			



^a Les amidures de lithium LiNR¹R² sont préparés *in situ* par déprotonation des amines correspondantes avec *n*-BuLi. ^b Rendements RMN (%). Les rendements isolés (recristallisés ou chromatographiés) sont suivis par un astérisque (*). Les nouveaux composés fournissent des données analytiques en accord avec les structures proposées. Voir partie expérimentale. ^c La déterbutylation de **3.12** conduit à l'amide **3.11**. ^d Voir Schéma 78. ^e Voir Schéma 79.

Le 2,2,6,6-tétraméthylpipéridure de lithium possède une réactivité chimique totalement différente de celle du LDA vis-à-vis de **3.1** (entrée 10 et Schéma 78). Le réactif LTMP métalle la position adjacente à l'atome de fluor permettant la formation d'un dianion **3.14** qui élimine partiellement LiF pour donner l'intermédiaire benzyne 3-carboxylate de lithium (**3.16**).⁶ Le piégeage électrophile de **3.14** par D₂O fournit **3.15** tandis que la réaction du benzyne **3.16** avec l'excès de LTMP suivi du piégeage par D₂O conduit à **3.17**. La capacité « *ortho*-métalante » de LTMP dans ses réactions avec les acides halobenzoïques non protégés⁶ nous a empêchés de découvrir plus tôt la réaction décrite dans ce chapitre. Alors que l'acide 2-méthoxybenzoïque (**3.2**) ne réagit pas par traitement avec LTMP suivi de l'addition d'iodométhane à –50 °C dans des conditions de piégeage externe (EQ), le piégeage *in situ* (ISQ) avec LTMP en présence de TMSCl à –78 °C conduit à la formation régiosélective du composé **3.19** (92%), *via* **3.18**.¹⁹⁶

¹⁹⁶ La base et le Me₃SiCl sont mélangés avant addition de l'acide carboxylique. La déprotonation qui produit une faible concentration d'aryllithium **24**, est suffisamment rapide pour faire obstacle au procédé compétitif de la réaction de la base avec l'électrophile présent *in situ* (TMSCl). Voir: (a) ref¹³⁷. (b) ref¹¹⁰.



Schéma 78. Réactions des acides benzoïques 3.1 et 3.2 avec LDA et LTMP

Le groupe méthoxy⁴⁶ est également un bon groupe partant. La réaction de l'acide 2méthoxybenzoïque (**2**) avec les réactifs LiNEt₂, LiN(CH₂CH₂)₂NMe et LiNMeBn permet de synthétiser les acides anthraniliques **3-5** avec de bons rendements (entrées 11-13). L'utilisation de 5 équiv. de LiNMeBn modifie le cours de la réaction (entrée 14). Le dioxindole **3.13** est obtenu majoritairement.¹⁹⁷ Compte tenu du fait qu'il est peu probable que les amidures de lithium réagissent selon un mécanisme par transfert d'électrons (ET),^{17,198} il est raisonnable de proposer que le mécanisme réactionnel de cette réaction s'effectue selon un mécanisme d'addition-élimination.^{199,200}

²⁰⁰ Si l'on admet que ces réactions s'effectuent selon une mécanisme d'addition-élimination, alors le complexe σ B permet au carboxylate de se réorienter lui-même dans une conformation coplanaire avec le cycle aromatique pendant que l'ion Li⁺ forme un complexe de type CIPE avec les groupements fluoro/méthoxy et le carboxylate. Le groupement NR¹R² entrerait perpendiculairement au cycle aromatique (au nuage π). Cela est cohérent avec l'absence d'inhibition stérique lors d'addition d'amidures volumineux (type LDA).



¹⁹⁷ La structure est confirmée par analyse des spectres RMN NOESY et HMBC (voir partie expérimentale).

¹⁹⁸ Cependant, voir : Newkome, G. R.; Hager, D. C. J. Org. Chem. **1982**, 47, 599.

¹⁹⁹ Smith, M. B.; March, J. *Advanced Organic Chemistry*, 6th ed.; Wiley- Interscience: New York, 2007; pp 853-864 et références citées. L'addition de pièges à radicaux (2-méthyl-2-nitrosopropane dimère) à un mélange composé de **3.1** et de LiNEt₂ induit seulement une légère diminution du rendement en produit substitué **3.3**.

Le Schéma 79 propose un mécanisme selon lequel le composé **3.13** est susceptible de se former. Il a été montré au préalable que **3.5** réagit avec LiNMeBn (5 equiv) pour donner **3.13** avec un rendement de 20%. La déprotonation benzylique de **3.5** par LiNMeBn conduit au benzyllithium **3.20** qui cyclise pour donner l'espèce gem-dialcoolate dilithiée **3.21**.²⁰¹ Le dialcoolate **3.21** élimine spontanément une molécule de Li₂O pour donner **3.22** qui est remétallé par LiNMeBn. L'oxydation du composé **3.23** par le dioxygène contenu le THF non dégazée²⁰² s'effectue *via* le peroxyde lithié **3.24**²⁰³ qui est réduit par les ions hydrures issus de LiNMeBn²⁰⁴ pour fournir l'alcoolate **3.25**. Un réarrangement de type 1,2-phényl²⁰⁵ suivi d'une hydrolyse acide conduit à **3.13**.^{206,207}





La réaction de LiNBn₂ avec l'acide 2-méthoxybenzoïque **3.2** permet d'obtenir l'acide anthranilique **3.6** (45%) (entrée 15). Les amidures de lithium LiNMePh, LiNPh₂ et LDA sont peu réactifs vis-à-vis de **3.2**. Cela confirme bien que le groupe fluoro est meilleur groupe partant que le méthoxy.^{10,190,191}

²⁰¹ Le groupement gem-dialcoolate dimétallé $C(OM)_2$ (M = Li, K) est un bon groupe *ortho*-directeur: Tilly, D.; Samanta, S. S.; De, A.; Castanet, A.-S.; Mortier, J. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 827.

²⁰² Les oxydations de dérivés organométalliques sont bien décrites dans la littérature, cependant les hydroxylations directes sont plus rares. Voir: (a) Clayden, J.; Menet, C. J. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 3059. (b) Parker, K. A.; Koziski, K. A. *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 674.

²⁰³ Sosnovsky, G.; Brown, J. H. *Chem. Rev.* **1966**, *66*, 529.

²⁰⁴ Majewski, M.; Gleave, D. M. J. Organomet. Chem. **1994**, 470, 1.

²⁰⁵ Un réarrangement similaire, aboutissant à la formation de dioxindoles, a déjà été décrit: Kafka, S.; Klasek, A.; Kosmrlj, J. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 6394.

²⁰⁶ Les dérivés dioxindoles sont largement répandus dans la nature. Voir ref²⁰⁵.

 $^{^{207}}$ En l'absence d'oxygène, la réaction de **3.2** avec LiNMeBn (5 équiv) conduit à **3.3** (> 90%). L'étape de réduction conduisant à l'alcoolate **3.25** est vraisemblablement l'étape irréversible de cette séquence.

3- Amination des acides 2,3-diméthoxy, 2,3,4-triméthoxy et 2,6diméthoxybenzoïques et de l'acide 2,6-difluorobenzoïque

La réaction des acides commerciaux 2,3-diméthoxy, 2,3,4-triméthoxy et 2,6diméthoxybenzoïques (**3.26-3.28**) avec LiNEt₂ conduit aux dérivés *ortho*-substitués **3.29-3.31** (Schéma 80).²⁰⁸ La réaction de LiNEt₂ avec l'acide 2,6-diméthoxybenzoïque **3.28** est moins efficace probablement à cause de l'encombrement stérique.²⁰⁹

Schéma 80. Réactions d'amination des acides polyméthoxybenzoïques 27-29



Lors d'un essai d'introduction de deux substituants en positions *ortho* de l'acide benzoïque **3.32** (Schéma 81), 5 équivalents de LiNEt₂ ont été utilisés et le composé 2,6disubstitués **3.33** est formé avec un bon rendement (THF, $-30 \rightarrow 0$ °C). En présence d'un nucléophile plus faible tel que LiNMePh, le produit mono-substitué **3.34** est formé exclusivement, même en réalisant la réaction au reflux du THF. Ces résultats suggèrent qu'il devrait être possible d'introduire deux groupes amino différents. Les composés **3.34** et **3.35** peuvent effectivement être obtenus avec de bons rendements. Dans la littérature, des exemples de réactions d'amination directe de naphtalène sont rares.^{10,190,191}

Schéma 81. Réactions d'amination de l'acide 2,6-difluorobenzoïque (3.32)



²⁰⁸ Tous les nouveaux composés présentent des données analytiques en accord avec les structures proposées. Voir la partie expérimentale.

²⁰⁹ Les alkoxyaryloxazolines présentent des réactivités similaires: (a) ref^{56} . (b) ref^{17} .

4- Amination de l'acide 2-méthoxy-1-naphthoïque et de l'acide 1méthoxy-2-naphthoïque

La réaction de l'acide 2-méthoxy-1-naphthoïque $(3.36)^{210}$ et de l'acide 1-méthoxy-2naphthoïque $(3.38)^{211}$ avec LiNEt₂ fournit les naphtalènes **3.37** et **3.39** (Schéma 82).



Schéma 82. Réactions d'amination des acides naphthoïques 37 et 39

La chimie présentée pourrait rapidement devenir une alternative intéressante aux systèmes oxazoline et ester BHA. Le substituant acide carboxylique qui peut être modifié chimiquement de façon extrêmement variée, ne nécessite pas d'étapes de protection/déprotection et peut réagir en l'absence de catalyseur métallique. Ces résultats montrent que l'amination d'acides benzoïques *ortho*-fluorés et *ortho*-méthoxylés fournit une nouvelle approche performante aux acides anthraniliques substitués.

5- Conclusion

Dans ce chapitre, la réaction S_NArAB des acides benzoïques et naphtoïques *ortho*fluorés et *ortho*-méthoxylés avec les amidures de lithium a été étudiée. Cette réaction conduit en une étape à des acides anthraniliques et ne requiert pas la protection et la déprotection de la fonction acide carboxylique. L'utilisation d'un excès de LiNMeBn conduit à un dioxindole pour lequel un mécanisme de formation est proposé.

Cette méthode doit permettre de synthétiser des acides anthraniliques inédits. Les acides anthraniliques sont les précurseurs de nombreuses molécules d'intérêt biologique.²¹² Ces travaux sont poursuivis au laboratoire.

²¹⁰ (a) Fuson, R. C. J. Am. Chem. Soc. **1956**, 78, 5409. (b) Gant, T. G.; Meyers, A. I. J. Am. Chem. Soc. **1992**, 114, 1010.

²¹¹ Castagnetti, E.; Schlosser, M. Chem. Eur. J. 2002, 8, 799.

²¹² Voir par exemple : (a) Green, N. S.; Palaninathan, S. K.; Sacchettini, J. C.; Kelly, J. W. J. Am. Chem. Soc. **2003**, *125*, 13404. (b) Oza, V. B.; Smith, C.; Raman, B.; Koepf, E. K.; Lashuel, H. A.; Petrassi, H. M.; Chiang, K. P.; Powers, E. T.; Sachettinni, J.; Kelly, J. W. J. Med. Chem. **2002**, *45*, 321. (c) Sebolt-Leopold, J. S.; Dudley, D. T.; Herrera, R.; Van Becelaere, K.; Wiland, A.; Gowen, R. C.; Tecle, H.; Barrett, S. D.; Bridges, A.; Przybranowski, S.; Leopold, W. R.; Saltiel, A. R. Nat. Med. (N. Y., NY, U. S.) **1999**, *5*, 810. (d) Barrett, S. D.; Kaufman, M. D.; Milbank, J. B.; Rewcastle, G. W.; Spicer, J. A.; Tecle, H. WO03062191, 2003.

6- Partie expérimentale

For instrumentation and materials, see chap 2 (parts 6-1- and 6-2-).

6-1- General procedure for the preparation of anthranilic acids 3-10. Synthesis of 2-(diethylamino)benzoic acid (3.3)

Lithium amides were prepared from the corresponding freshly distilled amines and *n*-butyllithium 1.6 *M* in hexane. *n*-BuLi (1 équiv) was added dropwise to secondary amines at - 30 °C, and the reaction mixture was stirred at 0 °C for 30 min. For primary amines, *n*-BuLi (1 équiv) was added at 0 °C, and the mixture was stirred at rt for 1 h.

The preparation of 2-(diethylamino)benzoic acid (3.3) is representative.



Reaction of 2-fluorobenzoic acid (3.1). To a stirred solution of lithium diethylamide (6.6 mmol) in dry THF (12 mL) at – 50 °C was added dropwise **3.1** (420 mg, 3 mmol) in dry THF (5 mL). The reaction mixture was stirred at –50 °C for 14 h after which water (30 mL) was added at 0 °C. The aqueous layer was acidified (pH 1) with 2*M* HCl and the aqueous layer was extracted with DCM (3 × 50 mL). The combined organic layers were dried over MgSO₄, and concentrated *in vacuo*. Recrystallization (benzene/hexane 9:1) afforded 2-(diethylamino)benzoic acid (**3.3**) as a white solid (425 mg, 73%). Mp 122.4-123.0 °C (lit.²¹³ 120-121 °C). ¹H NMR (200 MHz, CDCl₃) δ : 8.34 (dd, *J* = 1.5 Hz, *J* = 8 Hz, 1H), 7.62 (dt, *J* = 1.3 Hz, *J* = 8 Hz, 1H), 7.47-7.35 (m, 2H), 3.20 (m, 4H), 1.06 (t, *J* = 7 Hz, 6H). ¹³C NMR (50 MHz, CDCl₃) δ : 167.9, 146.9, 133.8, 131.5, 128.0, 127.8, 122.4, 51.1 (2C), 11.6 (2C). IR (ATR, cm⁻¹): 2972, 1653, 1205. HRMS calcd for C₁₁H₁₆NO₂ ([M+H]⁺⁻): 194.1181, found: 194.1176. Anal. calcd for C₁₁H₁₅NO₂: C, 68.37; H, 7.82; N, 7.25, found: C, 68.39; H, 7.77; N, 7.17.

Reaction of 2-methoxybenzoic acid (3.2). After dropwise addition of **2** (456 mg, 3 mmol) in THF (5 mL) to a solution of lithium diethylamide (6.6 mmol) in THF (5 mL) at - 50 °C, the solution was allowed to warm to 0 °C and stirred at this temperature for 14 h. Standard workup followed by recrystallization gave **3.3** (541 mg, 93%).

2-(4-Methylpiperazin-1-yl)benzoic acid (3.4)



²¹³ Haslam, J. L.; Eyring, E. M. J. Phys. Chem. 1967, 71, 4470.

Prepared from **3.1** and lithium (4-methylpiperazin-1-yl)amide (6.6 mmol) according to the general procedure given above. After hydrolysis at 0 °C, the aqueous layer was acidified to pH 1 (2*M* HCl) and washed with ethylacetate (3 × 50 mL). Addition of 2 *M* NaOH (pH 6), and removal of water *in vacuo* gave a residue which was triturated with DCM (300 mL). After filtration, the organic layer was dried over MgSO₄ and concentrated. The crude product was recrystallized in methanol to afford **3.4** as a white solid (583 mg, 88%). Mp 211-215 °C. ¹H NMR (200 MHz, CDCl₃) δ : 8.30 (dd, *J* = 2 Hz *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.60 (m, 1H), 7.47-7.38 (m, 2H), 3.10 (t, *J* = 4.8 Hz, 4H), 2.70 (m, 4H), 2.40 (s, 3H). ¹³C NMR (50 MHz, CDCl₃) δ : 166.9, 150.29, 133.9, 132.3, 127.6, 125.1, 122.4, 54.9, 53.4, 45.8. IR (ATR, cm⁻¹): 3063, 2975, 1657, 1232. HRMS calcd for C₁₂H₁₇N₂O₂ ([M+H]⁺): 221.1290, found: 221.1296. Anal. calcd for C₁₂H₁₆N₂O₂: C, 65.43; H, 7.32; N, 12.72, found: C, 65.14; H, 7.48; N, 12.71.

Prepared from **3.2** (456 mg, 3 mmol) in dry THF (5 mL) and lithium (4-methylpiperazin-1-yl)amide (6.6 mmol) according to the general procedure. The solution was allowed to warm to 0 $^{\circ}$ C and stirred at this temperature over a period of 14 h. Standard workup followed by recrystallization gave **3.4** (464 mg, 70%).

2-(Benzyl(methyl)amino)benzoic acid (3.5)



Prepared from **3.1** and lithium 2-benzyl(methyl)amide according to the general procedure given above. The reaction mixture was stirred at -50 °C for 14 h. Standard workup followed by recrystallization (MeOH/H₂O 6:4) afforded 2-(benzyl(methyl)amino)benzoic acid (**3.5**) as a white solid (617 mg, 85%). Mp 86-88 °C. ¹H NMR (200 MHz, CDCl₃) δ : 8.29 (dd, J = 1.7 Hz, J = 7.9 Hz, 1H), 7.64-7.33 (m, 7 H), 4.11 (s, 2H), 2.72 (s, 3H). ¹³C NMR (50 MHz, CDCl₃) δ : 167.1, 150.9, 134.1, 133.8, 132.1, 129.8, 128.7, 128.6, 127.6, 125.5, 122.8, 62.6, 42.6. IR (ATR, cm⁻¹): 3059, 1690, 1220. HRMS calcd for C₁₅H₁₆NO₂ ([M+H]⁺⁻): 242.1181, found: 242.1175. Anal. calcd for C₁₅H₁₅NO₂: C, 74.67; H, 6.27; N, 5.81, found: C, 74.78; H, 6.23; N, 5.86.

Prepared from **3.2** (304 mg, 2 mmol) in dry THF (5 mL) and lithium 2-benzyl(methyl)amide (6.6 mmol) according to the general procedure. The solution was allowed to warm to 0 $^{\circ}$ C and stirred at this temperature for 5 h. Standard workup followed by recrystallization gave **3.5** (316 mg, 65%).

2-(Dibenzylamino)benzoic acid (3.6)



Prepared from **3.1** and lithium 2-dibenzylamide according to the general procedure given above. After hydrolysis with water (30 mL) at 0 °C, the mixture was acidified (pH 1). Dibenzylamine hydrochloride was removed by filtration. Conventional workup followed by recrystallization (ether) afforded 2-(dibenzylamino)benzoic acid (**3.6**) as a white solid (763 mg, 80%). Mp 102-104 °C. ¹H NMR (200 MHz, CDCl₃) δ : 8.15 (dd, J = 1.6 Hz, J = 7.8 Hz, 1H), 7.62-7.54 (m, 1H), 7.49-7.44 (m, 1H) 7.37-7.16 (m, 11H) 4.16 (s, 4H). ¹³C NMR (50 MHz, CDCl₃) δ : 166.8, 148.6, 134.0, 133.3, 132.0, 130.5, 130.0, 129.2, 129.0, 128.7, 128.4, 127.5, 126.7, 124.1, 60.1. IR (ATR, cm⁻¹): 3024, 1681, 1292. HRMS calcd for C₂₁H₂₀NO₂ ([M+H]⁺⁻): 318.1494, found: 318.1471. Anal. calcd for C₂₁H₁₉NO₂: C, 79.47; H, 6.03; N, 4.41, found: C, 79.55; H, 6.07; N, 4.45.

Prepared from **3.2** (304 mg, 2 mmol) in dry THF (5 mL) and lithium 2-dibenzylamide (4 mmol) according to the general procedure. The solution was allowed to warm to 0 $^{\circ}$ C and stirred at this temperature for 5 h. Standard workup followed by column chromatography on silicagel (ethylacetate/cyclohexane 3:7) gave **3.6** (287 mg, 45%)

2-(Methyl(phenyl)amino)benzoic acid (3.7)



Prepared from **3.7** (280 mg, 2 mmol) and lithium 2-methylphenylamide (4.2 mmol) in THF (8 mL) according to the general procedure given above at 60 °C. The reaction mixture was stirred at this temperature for 3.5 h. Standard workup followed by recrystallization (ether/hexane) afforded 2-(methyl(phenyl)amino)benzoic acid (**3.7**) as a green solid (289 mg, 64%). Mp 103-107 °C (lit.²¹⁴ 104-104.5 °C). ¹H NMR (200 MHz, CDCl₃) δ : 14.42 (bs, 1H), 8.40 (dd, J = 0.4 Hz, J = 7.8 Hz, 1H), 7.62-7.40 (m, 2H), 7.39-7.20 (m, 2H) 7.18-7.05 (m, 2H) 7.00-6.90 (m, 2H) 3.23 (s, 3H). IR (ATR, cm⁻¹): 2815, 1681, 1297.

2-(Diphenyl)amino)benzoic acid (3.8)



Prepared from **3.1** (280 mg, 2 mmol) and lithium 2-methylphenylamide (4.4 mmol, in THF, 8 mL) at 60 °C. Stirring was maintained for 3 days. Standard workup afforded 2- (diphenyl)amino)benzoic acid (**3.8**) as a green solid (416 mg, 72% crude yield). Compound **3.8** gave ¹H NMR and ¹³C NMR spectra identical to that already published.²¹⁵ ¹H NMR (200

²¹⁴ Gilman, H.; Spatz, S. M. J. Org. Chem. **1952**, 17, 860.

²¹⁵ Kim, Y. K.; Lee, S. J.; Anh, K. H. J. Org. Chem. 2000, 65, 7807.

MHz, CDCl₃) δ: 7.95 (dd, *J* = 1.7 Hz, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.50 (td, *J* = 1.8 Hz, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.30-7.10 (m, 6H) 7.00-6.85 (m, 6H).

2-(Diisopropylamino)benzoic acid (3.9)



Prepared from **3.1** (420 mg, 3 mmol) and lithium 2-methylphenylamide (6.6 mmol) according to the general procedure given above. The pH was adjusted to 8-9 (2*M* HCl) and the solution was extracted with DCM (3 × 50 mL). Standard workup followed by recrystallization (ether/cyclohexane 55:45) afforded 2-(diisopropylamino)benzoic acid (**3.9**) as a white solid (186 mg, 28%). Mp 90.5-91.5 °C. ¹H NMR (200 MHz, CDCl₃) δ : 8.37 (dd, *J* = 1.9 Hz, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.60-7.40 (m, 2H), 7.29 (dd, *J* = 1.4 Hz, *J* = 7.6 Hz, 1H), 3.75 (m, 2H), 1.20 (d, *J* = 6.6 Hz, 6H), 1.10 (d, *J* = 6.6 Hz, 6H). ¹³C NMR (50 MHz, CDCl₃) δ : 168.5, 142.8, 132.2, 131.3, 129.8, 127.9, 125.2, 51.1, 20.2, 18.3. IR (ATR, cm⁻¹): 3542, 2984, 2940, 1667. HRMS calcd for C₁₃H₁₉NO₂ ([M]⁺): 221.1416, found: 221.1425.

2-(tert-Butylamino)benzoic acid (3.10)



Prepared from 3.1 (280 mg, 2 mmol) and lithium *tert*-butylamide (added at -10 °C) (6 mmol) in THF (6 mL) according to the general procedure given above (and for 3 days at 0 °C). The pH was adjusted to 8-9 (2M HCl) and the solution was extracted with DCM (3 \times 50 mL). Standard workup followed by column chromatography on silicagel (ethylacetate/cyclohexane 20:80) afforded 2-(tert-butylamino)benzoic acid (3.10) which was recystallized in acetonitrile to give a brown solid (140 mg, 36%). Mp 152-153° C (lit.²¹⁶ 151-153 °C). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 10.48 (bs, 1H), 8.08 (dd, J = 1.6 Hz J = 8 Hz, 1H), 7.37 (ddd, J = 1.8 Hz J = 7.2 Hz J = 8.7 Hz, 1H), 7.19 (d, J = 8.3 Hz 1H), 6.87 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 1.40 (s, 9H). ¹³C NMR (50 MHz, CDCl₃) *δ*: 172.5, 145, 133.3, 132.6, 119.4, 118.3, 117.5, 54.1, 28.6. IR (ATR, cm⁻¹): 2979, 2359, 1676, 1586, 1365, 1199. HRMS calcd for C₁₁H₁₆NO₂ ([M+H]^{+·}): 194.1187, found: 194.1179. 2-Fluorobenzamide **3.11** was also isolated as a byproduct (beige solid, 42 mg, 15%). ¹H NMR²¹⁷ (200 MHz, CDCl₃) δ: 8.17-8.09 (m, 1H), 7.57-7.46 (m, 1H), 7.32-7.09 (m, 2H), 6.72 (bs, 1H, NH), 6.09 (bs, 1H, NH). HRMS calcd for C₇H₇FNO ([M+H]⁺): 140.0512, found: 140.0508.

²¹⁶ Coombs, R. V. J. Org. Chem. **1977**, 42, 1812.

²¹⁷ Abraham, R. J.; Byrne, J. J.; Griffiths, L.; Perez, M. Magn. Reson. Chem. 2006, 44, 491.

6-2- Preparation of 3-hydroxy-1-methyl-3-phenylindolin-2-one (3.13)



To a stirred solution of lithium methylbenzylamide (10 mmol) in THF (8 mL) at $-50 \,^{\circ}$ C was added dropwise 2-methoxybenzoic acid (**3.2**) (304 mg, 2 mmol) in THF (5 mL). The reaction mixture was stirred at $-50 \,^{\circ}$ C for 1 h, and at 0 $^{\circ}$ C for 3 h, after which water (30 mL) was added. The pH was adjusted to 1 (*2M* HCl) and the aqueous layer was extracted with DCM (3 × 50 mL). The combined organic layers were dried over MgSO₄, and concentrated *in vacuo*. Column chromatography on silicagel (ethylacetate/cyclohexane 20:80) afforded 3-hydroxy-1-methyl-3-phenylindolin-2-one (**3.13**) which was recrystallized in MeOH/H₂O to give a green solid (246 mg, 51%). Mp 141-142 $^{\circ}$ C (lit.²⁰⁵ 141-142 $^{\circ}$ C). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 7.40-7.20 (m, 7H), 7.10 (td, *J* = 0.8 Hz, *J* = 7.5 Hz, 1H), 6.91 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 3.25 (s, 3H), 2.55 (s, 1H, OH). ¹³C NMR (50 MHz, CDCl₃) δ : 177.5, 143.6, 140.1, 131.5, 129.9, 128.6, 128.3, 125.4, 125, 123.6, 108.7, 78.5, 26.6. IR (ATR, cm⁻¹): 3338, 2538, 1704, 1612, 1406, 1093. HRMS calcd. for C₁₅H₁₃NO₂ ([M]⁺): 239.0946, found: 239.0969. Anal. calcd for C₁₅H₁₃NO₂: C, 75.30; H, 5.48; N, 5.85; O, 13.37, found: C, 74.89; H, 5.38; N, 5.81; O, 13.08.

The structure was confirmed by HMBC analysis. A correlation was observed between the C at 78.1 ppm (C3, carbinol carbon) and the Hs at 7.28 and 7.38 ppm (belonging to two different aromatic rings). There is also a correlation spot between the N-Me protons (3.26 ppm) and the Cs at 177.5 ppm (CO) and 143.6 ppm (aromatic carbon connected to the nitrogen) (Figure 17).

Figure 17. Correlations obtained from the analysis of HMBC spectra of 3.13



The proposed structure is also consistent with correlations observed in the NOESY spectrum between N-Me at 3.26 ppm and an aromatic doublet at 6.91 ppm and between OH and aromatic protons at 7.38 ppm (Figure 18).

Figure 18. Correlations obtained from the analysis of NOESY spectra of 3.13



6-3- Preparation of methoxy and dimethoxy anthranilic acids 3.29-3.31

2-(Diethylamino)-3-methoxybenzoic acid (3.29)



Prepared from 2,3-dimethoxybenzoic acid (**3.26**) (364 mg, 2 mmol) in THF (5 mL) and lithium diethylamide (10 mmol) in THF (6 mL) according to the general procedure given above. The reaction mixture was stirred at 0 °C for 3 h and hydrolyzed with water (5 mL). The pH was adjusted to 7 (2*M* HCl). The aqueous layer was extracted with ethylacetate (2 × 20 mL) and the combined organic layers were washed with 2*M* NaOH, dried over MgSO₄ and concentrated *in vacuo* affording 2-(diethylamino)-3-methoxybenzoic acid (**3.29**) as a white solid (338 mg, 76%) after chromatography (DCM/MeOH gradient 98:2 \rightarrow 96:4). Mp 68-71 °C. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 7.96 (dd, *J* = 1.4 Hz, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.39 (dd, *J* = 8.0 Hz, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.10 (dd, *J* = 1.4 Hz, *J* = 8.3 Hz, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.41 (m, 2H), 3.27 (m, 2H), 1.06 (t, *J* = 7.4 Hz, 6H). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ : 168.3, 156.0, 131.9, 130.2, 128.8, 123.4, 115.5, 55.8, 48.1, 12.0. IR (ATR, cm⁻¹): 3080, 2980, 1655, 1578, 1476, 1270, 1077. HRMS calcd for C₁₂H₁₈NO₃ ([M+H]⁺): 224.1287, found: 224.1281.

2-(Diethylamino)-3,4-dimethoxybenzoic acid (3.30)



Prepared from 2,3,4-trimethoxybenzoic acid (3.27) (840 mg, 4 mmol) in THF (8 mL) and lithium diethylamide (20 mmol) in THF (15 mL) at -30 °C. The reaction mixture was stirred at this temperature for 1 h, allowed to warm up to 0 °C for 3 h, and hydrolyzed. The pH was adjusted to 7 (2*M* HCl). The aqueous layer was extracted with DCM (3 × 30 mL) and the combined organic layers were dried over MgSO₄ and concentrated *in vacuo* to afford 2-(diethylamino)-3,4-dimethoxybenzoic acid (3.30) as a white solid (771 mg, 76%) after chromatography (DCM/MeOH gradient 98:2 \rightarrow 96:4). Mp 57-62 °C. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 8.08 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 6.99 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 3.95 (s, 6H), 3.29 (m, 4H), 1.08

(t, J = 7.5 Hz, 6H). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ : 168.2, 156.2, 146.0, 137.5, 126.9, 121.5, 111.5, 60.4, 56.0, 48.9, 12.1. IR (ATR, cm⁻¹): 3277, 2976, 2942, 1650, 1591, 1469, 1454, 1270. HRMS calcd for C₁₃H₂₀NO₄ ([M+H]⁺⁻): 254.1392, found: 254.1360.

2-(Diethylamino)-6-methoxybenzoic acid (3.31)



Prepared from 2,6-dimethoxybenzoic acid (**3.28**) (546 mg, 3 mmol) in THF (10 mL) and lithium diethylamide (6.6 mmol) in THF (10 mL) at -30 °C. The reaction mixture was stirred at this temperature for 1 h, allowed to warm up at 0 °C and stirred for 3 h, and hydrolyzed. Standard workup followed by recrystallization (ethylacetate/cyclohexane) afforded 2-(diethylamino)-6-methoxybenzoic acid (**3.31**) as a white solid (206 mg, 31%). Mp 115-117 °C. ¹H NMR (200 MHz, CDCl₃) δ : 7.55 (t, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.03 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 6.93 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 4.10 (s, 3H), 3.15 (q, *J* = 7.2 Hz, 4H), 1.11 (t, = 7.2 Hz, 6H). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ : 165.8, 161.7, 148.7, 133.2, 117.5, 114.0, 111.9, 56.5, 51.0, 11.6. IR (ATR, cm⁻¹): 1619, 1603, 1585, 1472, 1155. HRMS calcd for C₁₂H₁₈NO₃ ([M+H]⁺): 224.1242, found: 224.1286.

6-4- Preparation of benzoic acids 3.33-3.35

2,6-Bis(diethylamino)benzoic acid (3.33)



To a stirred solution of lithium diethylamide (15 mmol) in THF (30 mL) was added dropwise 2,6-difluorobenzoic acid (**3.32**) (474 mg, 3 mmol) in dry THF (10 mL) at -30 °C. The reaction mixture was stirred at this temperature for 1 h, allowed to warm up at 0 °C (3 h), and hydrolyzed with 1*M* NaOH (20 mL) at rt. The aqueous layer was neutralized (1*M* HCl) and extracted with DCM (4 × 30 mL). The combined organic layers were dried (MgSO₄) and concentrated *in vacuo*, affording 2,6-bis(diethylamino)benzoic acid (**3.33**) (420 mg, 53%). Mp 112-114 °C. ¹H NMR (200 MHz, CDCl₃) δ : 7.38 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.90 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 3.21 (q, *J* = 7.2 Hz, 8H), 1.11 (t, *J* = 7.2 Hz, 12H). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ : 167.1, 150.7 (2C), 131.3 (2C), 119.6, 115.6, 48.7 (4C), 11.9 (4C). IR (ATR, cm⁻¹): 3430, 2671, 2612, 2072, 1582, 1459, 1368, 1262. HRMS calcd for C₁₅H₂₅N₂O₂ ([M+H]⁺⁻): 265.1871, found: 265.1909.

2-Fluoro-6-(methyl(phenyl)amino)benzoic acid (3.34)



To a stirred solution of lithium methylphenylamide (15 mmol) in THF (30 mL) was added dropwise 2,6-difluorobenzoic acid (**3.32**) (474 mg, 3 mmol) dissolved in dry THF (10 mL) at rt. The reaction mixture was stirred at 60 °C overnight, and hydrolyzed with water (20 mL) at rt. The aqueous layer was washed with ethylacetate (3×20 mL), neutralized (1*M* HCl), and extracted with ethylacetate (4×30 mL). The combined organic layers were dried over MgSO₄ and concentrated *in vacuo*, affording 2-fluoro-6-(methyl(phenyl)amino)benzoic acid (**3.34**) as a beige solid (530 mg, 72%). Mp 120-122 °C. ¹H NMR (200 MHz, CDCl₃) δ : 7.46 (d, J_{HH} = 8 Hz, J_{HF} = 6 Hz, 1H), 7.24 (dd, *J* = 8.8 Hz, *J* = 7.2 Hz, 2H), 7.06 (dd, J_{HH} = 8.8 Hz, J_{HF} = 9.6 Hz, 1H), 6.98 (d, *J* = 8 Hz, 1H), 6.94 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H), 6.82 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 3.25 (s, 3H). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ : 166.0, 160.5 (d, *J* = 260 Hz), 149.0, 148.3, 133.6 (d, *J* = 10 Hz), 129.5 (2C), 123.7, 122.8, 121.4, 117.5 (2C), 114.1 (d, *J* = 22 Hz), 41,4. ¹⁹F NMR (376 MHz, CDCl₃) δ : -111,0. IR (ATR, cm⁻¹): 3063, 1705, 1613, 1495, 1350, 1161, 1209, 995, 825, 756, 694, 608.

2-(Diethylamino)-6-(methyl(phenyl)amino)benzoic acid (3.35)



To a stirred solution of lithium diethylamide (5.5 mmol in 20 mL of THF) was added dropwise 2-fluoro-6-(methyl(phenyl)amino)benzoic acid (3.34) (261 mg, 1.1 mmol) in dry THF (10 mL) at -30 °C. The reaction mixture was stirred at rt overnight, and hydrolyzed with water (20 mL). After the removal of THF in vacuo, the aqueous layer was neutralized (1M HCl) and extracted with DCM (4 \times 30 mL). The combined organic layers were dried over MgSO₄ and concentrated in vacuo, affording 2-(diethylamino)-6-(methyl(phenyl)amino)benzoic acid (3.35) (320 mg, 98%). Mp 149-150 °C. ¹H NMR (200 MHz, CDCl₃) δ : 7.54 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 7.34 (dd J = 8.8 Hz, J = 1.8 Hz, 1H), 7.22 (d, J = 8.8 Hz, J = 1.8 Hz, 1H), 7.14 (dd, J = 7.2Hz, J = 7.8 Hz, 2H), 6,70 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 6.60 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 3.28 (s, 3H), 3.14 (q, J = 7.2 Hz, 4H), 1.11 (t, J = 7.2 Hz, 6H). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ: 165.1, 151.2, 148.9 (2C), 133.1, 130.6, 128.8 (2C), 119.5, 117.5, 113.9 (2C), 51.0, 40.3 (2C), 11.7. IR (ATR, cm⁻¹): 2979, 2937, 1592, 1474, 1420, 1380, 1321, 1276, 1229, 1185.

6-5- Preparation of naphtoic acids 3.37 and 3.39

2-(Diethylamino)-1-naphthoic acid (3.37)



To a stirred solution of lithium diethylamide (6.6 mmol) in THF (12 mL) was added dropwise 2-methoxy-1-naphtoic acid (**3.36**) (603 mg, 3 mmol, prepared according to Fuson and Meyers)²¹⁰ dissolved in dry THF (20 mL) at -78 °C. The solution was then stirred at rt overnight. The reaction mixture was hydrolyzed with water (40 mL) and neutralized with 1*M* HCl. The aqueous layer was extracted with DCM (3 × 50 mL). The combined organic layers were dried over MgSO₄ and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by chromatography on silica gel (DCM/MeOH 9:1) to afford 2-(diethylamino)-1-naphthoic acid (**3.37**) as a yellow liquid (400 mg, 55%). Mp 188-190 °C. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ : 8.63 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 8.09 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 7.96 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.66 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 7.62-7.51 (m, 2H), 3.22 (q, *J* = 7.2 Hz, 4H), 0.94 (t, *J* = 7.2 Hz, 6H). ¹³C NMR (100 MHz, DMSO-d₆) δ : 168.8, 144.5, 131.7, 131.3, 130.7, 128.1, 127.4, 125.9, 125.6, 120.7, 48.8, 11.8. IR (ATR, cm⁻¹): 2963, 1373, 821, 788, 649, 442, 418.

1-(Diethylamino)-2-naphthoic acid (3.39)



To a stirred solution of lithium diethylamide (6.6 mmol) in THF (12 mL) was added dropwise 1-methoxy-2-naphtoic acid (**3.38**) (603 mg, 3 mmol, prepared according to Schlosser)²¹¹ dissolved in dry THF (20 mL) at -78 °C. The reaction mixture was stirred at at rt overnight, hydrolyzed with water (40 mL), and acidified to pH 1 (2*M* HCl). The aqueous layer was extracted with ethylacetate (3 × 30 mL), and the combined organic layers were dried over MgSO₄ and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by recrystallization (hexane/ethylacetate 1:3) affording 1-(diethylamino)-2-naphthoic acid (**3.39**) as a yellow solid (483 mg, 66%). Mp 95-97 °C. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 8.41 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 8.11 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.96 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.89 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.64-7.57 (m, 2H), 3.65 (q, *J* = 7.3 Hz, 4H), 1.13 (t, *J* = 7.3 Hz, 6H). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ : 168.3, 142.3, 137.1, 130.0, 128.7, 128.0, 127.4, 127.1, 126.5, 123.7, 118.6, 50.05, 12.7. IR (ATR, cm⁻¹): 3000, 1367, 839, 788, 641, 434, 406. HRMS calcd for C₁₅H₁₈NO₂ ([M+H]⁺): 244.1339, found: 244.1338. Anal. calcd for C₁₅H₁₇NO₂: C, 74.05; H, 7.04; N, 5.76, found: C, 73.72; H, 7.03; N, 5.45.

Chapitre 4 — Métalation des acides 2- et 3-(*tert*-butoxycarbonylamino)benzoïques

1-Introduction

Dans ce dernier chapitre sont présentés les résultats préliminaires relatifs à l'étude de la de métalation des acides 2- et 3-(*tert*-butoxycarbonylamino)benzoïques (**4.1** et **4.2**) (Schéma 83). L'objectif est de métaller sélectivement les différentes positions du cycle aromatique en faisant varier la base, les conditions réactionnelles, afin de proposer des nouvelles synthèses de dérivés d'acides anthraniliques.

Schéma 83. Métalation des acides 2- et 3-(*tert*-butoxycarbonylamino)benzoïques (4.1 et 4.2) par les bases fortes, schéma général



Dans une première partie sont présentés les principaux travaux de la littérature concernant la métalation d'anilines *N*-protégées. Les premiers résultats obtenus dans le cadre de ce travail sont ensuite décrits.

2- Métalation des anilines — Littérature

Face au potentiel synthétique que possèdent les anilines substituées comme molécules d'intérêt biologique ou comme intermédiaires de synthèse,²¹⁸ la réaction d'*ortho*-lithiation des anilines *N*-protégées a inspiré de nombreux travaux tant méthodologiques que de synthèse totale.⁴⁶ Les amines primaires aromatiques ne sont pas directement métallables et doivent être préalablement protégées.^{219,220}

²¹⁸ (a) *The Chemistry of Anilines*; Part 1, Patai, S., Ed.; Wiley: New York, 2007. (b) Hartwig, J. F. In *Modern Amination Methods*; Ricci, A., Ed.; Wiley-VCH: Toronto, 2000; p 195-262. (c) Yang, B. H.; Buchwald, S. L. *J. Organomet. Chem.* **1999**, *576*, 125.

²¹⁹ Gschwend, H. W. J. Org. Chem. **1978**, 44, 1133.

²²⁰ Chauder, B.; Green, L.; Snieckus, V. Pure. Appl. Chem. **1999**, 71, 1521.

2-1- Le groupe N,N-dialkylamine

Parmi les premiers groupes protecteurs connus, les amines alkylées ont été les premières étudiées.²²¹ Le choix de ce type de groupe protecteur doit être judicieux car il doit être tenu compte du fait que des métalations latérales sont susceptibles de se produire.²²² Les dialkylamines sont moyennement réactives.^{219,223} La *N*,*N*-diméthylaniline^{221,224} (**4.3**), métallée par *n*-BuLi au reflux de l'hexane (68 °C) pendant 20 h et piégée par Ph₂CO conduit au produit d'*ortho*-substitution **4.4** avec un rendement de 56% (Schéma 84).²²³

Schéma 84. Le groupe N,N-dialkylamine



La métalation des *N*-phényl pyrrolidines méta substituées par des groupes alkoxy (**4.5**) ne s'effectue pas exclusivement dans la position *ortho* commune (C2) (Schéma 85). La régiosélectivité dépend de la nature du substituant alkoxy, de l'amine, de la base utilisée et du solvant (Tableau 6).

Schéma 85. Métalation des N-phényl pyrrolidines méta substituées par des groupes alkoxy (4.5)



Tableau 6. Métalation des N-phényl pyrrolidines méta substituées par des groupes alkoxy (4.5)

X	Y	Base, conditions	EX/E	Ratio 4.6:4.7
Me	$\mathrm{CH}_2\mathrm{OCH}_2$	<i>n</i> -BuLi, Et ₂ O, reflux, 20 h	DMF/CHO	67:0
$\mathrm{CH}_2\mathrm{OCH}_3$	$(CH_{2})_{3}$	n-BuLi, n-hexane, TA, 24 h	DMF/CHO	72:0
CH ₂ OCH ₃	(CH ₂) ₃	<i>n</i> -BuLi/TMEDA, <i>n</i> -hexane, TA, 2 h	DMF/CHO	28:38
$\mathrm{CH}_2\mathrm{OCH}_3$	$(CH_{2})_{3}$	<i>n</i> -BuLi, Et ₂ O, reflux, 3 h	MeI/Me	0:78
CONEt ₂	(CH ₂) ₃	s-BuLi/TMEDA, THF, -78 °C, 1 h	TMSCI/TMS	0:96

²²¹ Slocum, D. W.; Jennings, C. A. J. Org. Chem. 1976, 41, 3653.

²²² Clark, R. D.; Jahangir, A. Org. React. 1995, 47, 1.

²²³ Skowronska-Ptasinska, M.; Verboom, W.; Reinhoudt, D. N. J. Org. Chem. **1985**, 50, 2690.

²²⁴ Lepley, A. R.; Khan, W. A. B.; Giumanini, A. B.; Giumanini, A. G. J. Org. Chem. **1966**, *31*, 2047.

Le groupe *t*-Bu donne des meilleurs rendements de métalation et la régiosélectivité est meilleure. Cependant, l'étape de déprotection en milieu acide n'est jamais totale (70–80%) et peut nécessiter des temps de réaction excessivement longs (3-5 jours).²²⁵

Il est également possible de métaller les anilines *N*-siliciées (NHTMS ou NTMS₂) avec des rendements moyens (Schéma 86).²²⁶ La métalation des deux isomères *para* **4.8** et méta **4.10** de la trifluorométhoxyaniline présentant un atome d'azote protégé par deux groupes TMS conduit aux composés **4.9** et **4.11**. Le groupe OCF₃ est plus activant dans le cas de l'isomère para. La métalation des benzènes méta substitués s'effectue normalement dans la position *ortho* commune. Ce résultat est observé avec le composé monosilicié **4.12** mais pas dans le cas du composé disilicié **4.10**. Le pouvoir coordinant (effet CIPE)^{148,227} de NLiTMS avec *t*-BuLi est plus important, ce qui pourrait expliquer la formation privilégiée de **4.13**.

Schéma 86. Métalation des anilines N-silylées (NHTMS ou NTMS₂)



Les arylamines de structure **4.14**,²²⁸ **4.15**,²²⁹ **4.16**²³⁰ et **4.17**²³¹ sont métallables mais les produits de substitution sont obtenus avec des rendements moyens (Schéma 87).

Schéma 87. Dérivés arylaminés 4.14-4.17



²²⁵ Greene, T. W.; Wuts, P. G. *Protective groups in Organic Synthesis*; 4nd ed; Wiley: New York, 803-806, 2007.

²²⁶ Leroux, F.; Castagnetti, E.; Schlosser, M. J. Org. Chem. 2003, 68, 4693.

²²⁷ (a) Beak, P.; Meyers, A. I. Acc. Chem. Res. **1986**, 19, 356. (b) Klump, G. W. Rec. Trav. Chim. Pays-Bas **1986**, 105, 1.

²²⁸ Narasimham, N. S.; Chandrachood, P. S. *Synthesis* **1979**, 589.

²²⁹ Shafer, S. J.; Clossen, W. D. J. Org. Chem. **1975**, 40, 889.

²³⁰ Dahlgren, T.; Hallberg, A.; Helitzer, R.; Martin, A. R. J. Heterocyclic Chem. **1983**, 20, 34.

²³¹ Cram, D. J.; Dicker, I. B.; Lauer, M.; Knobler, C. B.; Trueblood, K. N. J. Am. Chem. Soc. **1984**, 106, 7150.
2-2- Le groupe NHCOt-Bu

Grâce à son bon pouvoir complexant (effet CIPE),²²⁷ la fonction NCO*t*-Bu exerce une meilleure capacité *ortho* métallante. L'intermédiaire dilithié **4.18** piégé par divers électrophiles (Me₂S₂, DMF, PhCHO, TMSCl, CH₃CHO, CO₂) conduit aux produits *ortho*-substitués correspondants **4.19** avec de bon rendements (Schéma 88).²³² Avec l'iodométhane, l'utilisation d'1.1 équiv conduit au produit **4.19** (E = Me) attendu (71%). Lorsqu'un large excès d'électrophile est utilisé (4 équiv), il y a méthylation simultanée de l'azote et le produit **4.20** est formé avec un rendement de 79%.

Schéma 88. Le groupe NHCOt-Bu



Le composé **4.21** substitué en méta par un groupe méthoxy de pouvoir *ortho* directeur moyen conduit aux produits **4.22** et **4.23** substitués exclusivement dans la position *ortho* commune (Schéma 89).¹¹² Piégé par le disulfure de diméthyle, l'isomère para **4.24** conduit à un mélange de produits de monosubstitution (**4.25** et **4.26**). Dans les conditions réactionnelles utilisées, le pouvoir *ortho*-directeur du groupe pivaloylamide est donc très proche de celui de la fonction méthoxy.

Schéma 89. Le groupe NHCOt-Bu substitué en méta ou para par un groupe MeO



²³² Sato, N.; Yue, Q. *Tetrahedron* **2003**, *59*, 5831 et références citées.

Les conditions de déprotection sont difficiles à maîtriser. Les conditions suivantes, qui ne sont pas applicables de façon générale, sont le plus souvent utilisées: (a) MeSNa, MeOH, 20 °C, 2 h; (b) aq. Et₃OBF₄; (c) conc. aq. HCl, reflux, 3-5 jours.^{233,234}

2-3- Le groupe NH-Boc

Le groupe *NH*-Boc (NCO₂*t*-Bu) a été développé afin de régler les problèmes de déprotection rencontrés avec les groupes protecteurs pivaloyle ou monoalkylamine (NH*t*-Bu).^{234,235} *NH*-Boc est d'emploi facile (protection, déprotection) et résiste bien en milieu basique. La déprotection peut être réalisée dans des conditions d'hydrolyse douces (CF₃CO₂H, TA, 5-10 min) ou [HCl (1M), 90% AcOH, TA, 20 min].^{233,236,237}

La fonction carbamate est réactive vis-à-vis des nucléophiles forts tels que *n*-BuLi et la réaction de **4.27** conduit en général à un mélange de produits d'addition sur le carbonyle (**4.28-4.30**) (Schéma 90).²³⁴

Schéma 90. Le groupe NBoc (NCO₂t-Bu)



La métalation est efficace lorsque le *tert*-butyl phenylcarbamate (4.27) est mis en présence de *t*-BuLi (2,4 équiv) à -20° C pendant ~ 2 h. La métalation est régiosélective et s'effectue dans la position adjacente au groupe azoté. En fonction du nombre d'équivalents de base utilisés, comme observé avec le dérivé *N*-pivaloyl correspondant, l'iodométhane conduit à un mélange de produit monosubstitué 4.31 et disubstitué 4.32 (Schéma 91).

Schéma 91. Métalation du tert-butyl phenylcarbamate (4.27) par t-BuLi



Les résultats obtenus avec divers électrophiles sont résumés dans le Tableau 7. Avec Me₂S₂, PhCHO, 4-Cl-C₆H₄-CHO, Ph₂CO, PhNCS, PhCN, PhNCO, l'utilisation d'un léger

²³³ Greene, T. W.; Wuts, P. G. *Protective groups in Organic Synthesis;* 2nd ed; Wiley: New York, **1991**, 627.

²³⁴ Muchowski, J.M.; Venuti, M. C. J. Org. Chem. **1980**, 45, 4798.

²³⁵ Agami, C.; Couty, F. Tetrahedron, 2002, 58, 2701.

²³⁶ Ravi, V.; Sreelatha, N.; Srinivas. R. A. J. Org. Chem. **2006**, 71, 8283.

²³⁷ Darnbrough, S.; Mervic, M.; Condon, S. M.; Burns, C. J. Synth Commun. 2001, 31, 3273.

excès (1.25 équiv) d'électrophile conduit aux produits attendus avec de bons rendements. CO_2 et DMF sont utilisés en excès (Schéma 92).²³⁸

Schéma 92. Métalation du tert-butyl phenylcarbamate (4.27) par t-BuLi



EX/E	4.33 (%)	EX/E	4.33 (%)
Me ₂ S ₂ /MeS	91	PhNCO/CONPh ^a	73
PhCHO/CH(OH)Ph	67	PhCN/C=NPh ^a	83
4-ClC ₆ H ₄ CHO/4-ClC ₆ H ₄ CH(OH)	72	CO ₂ /COOH (excès)	73
Ph ₂ CO/CH(OH)Ph ₂	78	DMF/CHO (excès)	53-65

Tableau 7. Métalation du tert-butyl phenylcarbamate (4.27) par t-BuLi

^a Produit cyclisé.

La métalation des *tert*-butyl phenylcarbamates para substitués **4.34** a été examinée récemment avec *s*-BuLi et *s*-BuLi/TMEDA (Schéma 93).²³⁹ Seul le complexe *s*-BuLi/TMEDA permet de produire après piégeage par la sulfinylimine **4.35** les composés *ortho*-substitués **4.36-4.40**. La présence d'un substituant attracteur en para du carbamate conduit aux meilleurs rendements. Le carbamate exerce un pouvoir *ortho*-directeur plus fort que Cl, F, CF₃ et OMe: la métalation a lieu exclusivement en position *ortho* du carbamate.

Schéma 93. Métalation des tert-butyl phenylcarbamates 4.34 par s-BuLi et s-BuLi/TMEDA



La migration du groupe CO_2t -Bu — réarrangement anionique *ortho*-Fries²⁴⁰— donnant **4.42** est observée lorsque le biarylamide **4.41** est traité par le complexe *t*-BuLi/TMEDA (Schéma 94).

²³⁸ Voir aussi: Cho, I.-S.; Gong, L.; Muchowski, J. M. J. Org. Chem. **1991**, 56, 7288.

²³⁹ Rajapakse, H. A.; Young, M. B.; Zhu, H.; Charlton, S.; Tsou, N. N. Tetrahedron Lett. 2005, 46, 8909.

²⁴⁰ Fu, J.; Zhao, B.; Sharp, M. J.; Snieckus, V. J. Org. Chem. **1991**, *56*, 1683.





Les trois isomères thiométhylés du carbamate **4.43-4.45** ne sont pas métallés sur le cycle aromatique par les organolithiens, quelles que soient les conditions expérimentales utilisées. La base LiCKOR permet de métaller le groupe SMe (Schéma 95).²⁴¹

Schéma 95. Métalation latérale des trois isomères thiométhylés des carbamates 4.43-4.45 par la base LiCKOR



Les isomères *ortho* et *para* de la *N*-Boc-anisidine (**4.49** et **4.50**) sont métallés par *t*-BuLi régiospécifiquement dans la position adjacente de l'azote.²⁴² Cette régiosélectivité s'explique par la forte coordination entre le carbamate et le lithium de la base. En revanche, avec la base LiCKOR, le groupe méthoxy oriente régiosélectivement la métalation en position vicinale (Schéma 96).²⁴³ En règle générale, les superbases attaquent la position aromatique en *ortho* du substituant le plus électronégatif.²⁴⁴ La métalation par *t*-BuLi (THF, –75 °C) des dérivés *N*-(*tert*-butoxycarbonyl)-2- et 4-(trifluorométhoxy)aniline (**4.51** et **4.52**) suivi du piégeage par divers électrophiles conduit aux composés substitués en *ortho* de la fonction carbamate avec de bons rendements.

²⁴¹ Cabiddu, M.G.; Cabiddu, S.; Cadoni, E.; De Montis, S.; Fattuoni, C.; Melis, S. *Tetrahedron* **2003**, *59*, 2893.

²⁴² Maggi, R.; Schlosser, M. J. Org. Chem. 1996, 61, 5430.

²⁴³ Scheffold, R., Schlosser, M.; Faigl, F.; Franzini, L.; Geneste, H.; Katsoulos, G.; Zhong, G.-f. Pure Appl. Chem. **1994**, *66*, 1423.

²⁴⁴ Revues: (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.

Schéma 96. Métalation des isomères *ortho* et *para* de la *N*-Boc-anisidine (4.49 et 4.50) et leurs analogues OCF₃ (4.51 et 4.52) par *t*-BuLi



Par contre, par traitement avec *t*-BuLi, le dérivé **4.54**, dont la position C2 est doublement activée, ne donne pas de produits de substitution après piégeage par CO₂ (Schéma 97). Lorsque la réaction est réalisée dans le THF- d_8 (Schéma 97), le produit 2-deutérié **4.55** est formé avec un rendement de 55%. Le dianion intermédiaire **4.56** n'est pas stable et se décompose par coupure homolytique de la liaison C2-Li pour donner une espèce radicalaire, qui par transfert de deutérium conduit à **4.55**.²⁴⁵ La formation de l'espèce lithiée intermédiaire **4.56** a été mise en évidence par piégeage *in situ* dans les conditions LDA/TMSCl.¹³⁷ La réaction du dianion avec TMSCl conduisant à **4.53** est plus rapide que sa décomposition en radical anion.

Schéma 97. Métalation de 4.54



Depuis la publication de Muchowski,²³⁴ la grande majorité des travaux utilise les conditions [(a) *t*-BuLi (2.4 équiv), THF, -78 °C. (b) EX, 2-2.5 h, -20 °C]. Cependant, les rendements obtenus sont très variables. Les travaux de Mihovilovic²⁴⁶ ont permis de montrer que *t*-BuLi est plus stable dans l'éther que dans le THF entre -20 °C et 0 °C. La durée de demie vie (t_{1/2}) de *t*-BuLi dans le THF à -20 °C est d'environ 42 min, contre 8 h dans l'éther.

²⁴⁵ Ion-Radical Organic Chemistry, Principles and Applications, 2nd Edition, Todres, Z. V., CRC Press, Boca Raton, 2009.

²⁴⁶ Stanetty, P.; Koller, H.; Mihovilovic, M. J. Org. Chem. 1992, 57, 6833.

La métalation du *tert*-butyl phenylcarbamate (4.27) a été réexaminée dans $Et_2O a - 10$ °C. Le piégeage par différents électrophiles conduit aux produits *ortho*-substitués 4.57-4.59 avec des rendements nettement améliorés (Schéma 98).





3- Métalation des acides 2- et 3-(tert-butoxycarbonylamino)benzoïques

3-1- Préparation des acides 2- et 3-(*tert*-butoxycarbonylamino)benzoïques (4.1 et 4.2)

Les acides 2- et 3-(*tert*-butoxycarbonylamino)benzoïques (**4.1** et **4.2**) ont été préparés de façon classique à partir des aminoacides correspondants **4.60** et **4.61** par réaction avec Boc₂O, selon des protocoles décrits dans la littérature (Schéma 99, voir partie expérimentale).^{236,247}

Schéma 99. Préparation des acides 2- et 3-(tert-butoxycarbonylamino)benzoïques (4.1 et 4.2)



3-2- Métalation de l'acide 2-(tert-butoxycarbonylamino)benzoïque (4.1)

Différentes bases ont été testées pour métaller l'acide 2-(*tert*-butoxycarbonylamino) benzoïque (**4.1**) (Schéma 100). Il est connu que *s*-BuLi/TMEDA déprotonne efficacement l'acide benzoïque parent (PhCO₂H).¹¹³ Cette même base est également capable de métaller le phénylcarbamate de *tert*-butyle (PhNHBoc).²³⁹ *t*-BuLi est normalement la base appropriée pour métaller les arylcarbamates. À notre connaissance, LTMP n'a jamais été testé avec les arylcarbamates. Dans ce travail, lorsque le piégeage est *externe* et l'iodométhane et le disulfure de diméthyle ont été utilisés comme électrophiles. L'électrophile en solution dans le THF est ajouté goutte-à-goutte à l'anion préalablement formé. Dans les conditions de

²⁴⁷ (a) Bromfield, K. M.; Cianci, J.; Duggan, P. J. *Molecules* 2004, *9*, 427. (b) Norman, M. H.; Rigdon, G. C.;
Hall, W. R.; Navas, F., II *J. Med. Chem.* 1996, *39*, 1172. (c) Mu, F.; Coffing, S. L.; Riese, D. J., II; Geahlen, R. L.; Verdier-Pinard, P.; Hamel, E.; Johnson, J.; Cushman, M. *J. Med. Chem.* 2001, *44*, 441. (d) El Kazzouli, S.; Koubachi, J.; Berteina-Raboin, S.; Mouaddib, A.; Guillaumet, G. *Tetrahedron Lett.* 2006, *47*, 8575.

piégeage *interne* (« *in situ quench* »), TMSCl est mélangé à LTMP à -78 °C avant addition de **4.1**.¹³⁷ Il est connu dans la littérature que l'iode est détruit lentement par LTMP à basse température (≈ -78 °C) et cet électrophile est susceptible de réagir dans les conditions de piégeage interne à condition que la réaction de I₂ avec LTMP soit moins rapide que la métalation du substrat par la base.¹²⁰ Le solvant utilisé dans ces expériences est le THF anhydre qui est capable de solvater efficacement les espèces lithiées. Les trianions **4.72**' et/ou **4.72**" sont susceptibles d'être formés dans ces transformations.





Des quantités variables du complexe *s*-BuLi/TMEDA ont été mises en réaction avec l'acide anthranilique protégé (entrées 1-3, Tableau 8). Lorsque l'iodométhane est utilisé comme électrophile (piégeage externe), quelles que soient la stœchiométrie et la température de réaction, il est obtenu au plus 20% d'un mélange de deux produits (entrée 2). L'analyse du mélange brut réactionnel permet de montrer que ces deux composés sont **4.62a/4.63a** ou **4.64a/4.65a**. Il y a eu méthylation partielle de l'azote de **4.62a**. Les produits méthylés sur le cycle aromatique (**4.62a/4.63a** ou **4.64a/4.65a**) ne sont pas séparables par chromatographie. La cétone **4.66** résultant de l'addition de *s*-BuLi à la fonction acide carboxylique est également formée.¹³¹

 Tableau 8. Réactivité de l'acide 2-(*tert*-butoxycarbonylamino)benzoïque (4.1) vis-à-vis des bases alkyllithiées

Entrée	Conditions ^a	4.62-4.65	Autres
1	1) <i>s</i> -BuLi/TMEDA (3.5 équiv), –78 °C, 2 h 2) MeI (2 équiv), –78 °C, 1 h (EQ)	15	35 [4.66]
2	1) <i>s</i> -BuLi/TMEDA (5 équiv), –90 °C, 4 h 2) MeI (20 équiv), –90 °C, 1 h (EQ)	20	32 [4.66]
3	1) s-BuLi/TMEDA (3.5 équiv), -78 °C → -60 °C, 2 h	8 [4.64b]	22 [4.66],

Entrée	Conditions ^a	4.62-4.65	Autres
-	2) Me ₂ S ₂ (8 équiv), -60 °C, 2 h (EQ)		12 [4.69]
4	1) <i>t</i> -BuLi (3.5 équiv), -78 °C, 0.25 h	0	54 [4.67],
	2) Me ₂ S ₂ (1.25 équiv), $-78 \degree C \rightarrow -60 \degree C$, 2 h (EQ)		11 [4.70]
5	1) <i>t</i> -BuLi (3.5 équiv), -78 °C, 2 h	4	70 [4.67]
	2) MeI (8 équiv), -78 °C, 1 h (EQ)		
6	1) <i>n</i> -BuLi (2 équiv), –78 °C	4	41 [4.67]
	2) <i>t</i> -BuLi (3 équiv), −90 °C → −78 °C, 1 h		
	3) MeI (20 équiv), -78 °C, 2 h (EQ)		
7	1) LICKOR (4 équiv), $-85 \text{ °C} \rightarrow -70 \text{ °C}$, 2 h	< 5	57 [4.68]
	2) MeI (8 équiv), -70 °C, 1 h (EQ)		
8	LTMP/TMSCl (1:1, 5 équiv), -78 °C (ISQ)	76	—
9	LTMP/I ₂ (1:2) (ISQ)	0	—

^a Rendement RMN ¹H. EQ: piégeage externe (l'électrophile est ajouté à l'anion préalablement formé). ISQ: piégeage interne (l'électrophile et l'agent métallant — LTMP — sont mélangés à basse température avant addition de **4.1**).

L'acide 2-(*tert*-butoxycarbonylamino)-6-méthylthiobenzoïque (**4.64b**), bien que formé avec un rendement de 8%, est purifiable par chromatographie sur gel de silice (entrée 3). Une étude spectroscopique par RMN (¹H, ¹³C, HSQC, HMBC, NOESY) permet de confirmer la structure du produit. Le spectre RMN ¹H de **4.64b** présente des signaux à 1.52 ppm et 2.45 ppm correspondant aux substituants Boc et SMe (Figure 19). Au niveau des protons aromatiques, on observe la présence de deux doublets à 6.98 ppm (J = 8.1 Hz) et 8.04 ppm (J = 8.3 Hz) ainsi que d'un *pseudo* triplet à 7.39 ppm (J = 8.2 Hz). Ces signaux sont caractéristiques de la présence de protons sur trois positions contiguës du noyau aromatique. L'enchaînement de ces protons aromatiques peut être établie par l'analyse du spectre NOESY. Le proton à 6.98 ppm présente une tache de corrélation dans le spectre NOESY phasée avec le SMe à 2.45 ppm. Par ailleurs, le proton aromatique à 8.04 ppm montre une interaction NOESY avec le groupement Boc à 1.52 ppm. Les spectres HMBC et HSQC de **4.64b** sont également compatibles avec la structure proposée.



Figure 19. Spectre NOESY phasée de 4.64b

t-BuLi ne conduit pas à de meilleurs résultats (entrées 4 et 5). Lorsque l'électrophile est le disulfure de diméthyle, les amides **4.69** et **4.70** résultant de l'attaque de *s*-BuLi et *t*-BuLi sont également formés (entrées 4 et 5). L'analyse RMN ¹H des mélanges bruts réactionnels montre par ailleurs que le produit de départ qui n'a pas réagi ne s'est pas dégradé dans le milieu. Dans ces différents essais réalisés, le substrat a été ajouté au goutte-à-goutte à la base. Ultérieurement, il sera intéressant d'opérer selon le mode d'addition inverse.

Avec la base LICKOR,²⁴⁴ il y a formation quasi exclusive de la cétone **4.68** (entrée 7). Lorsque l'acide anthranilique *N*-Boc protégé (**4.1**) est métallé par LTMP²⁴⁸ en présence de TMSCl dans les conditions de piégeage interne (ISQ, entrée 8),¹³⁷ le groupe TMS est incorporé au cycle et un seul régioisomère est formé avec un rendement purifié de 76% (Figure 20). Dans les mêmes conditions ISQ, l'iode n'est pas incorporé au cycle aromatique pour donner **4.62d** et/ou **4.64d** (entrée 9). Les études NOESY, HSQC et HMBC ne permettent pas de conclure avec certitude quant à la position exacte du groupe TMS sur le cycle.

²⁴⁸ Le pK_a de tétraméthylpipéridine dans le THF est de 37.3: Fraser, R. R.; Mansour, T. S. *J. Org. Chem.* **1984**, *49*, 3442.





Lors de la réaction ISQ (LTMP/TMSCl), le trianion (**4.72**' ou **4.72**'')²⁴⁹ n'est pas formé stœchiométriquement (Schéma 101). Il réagit avec TMSCl au fur et à mesure de sa formation pour donner **4.62(4.64)c**. La réaction de LTMP avec **4.1**' est plus rapide que la réaction de LTMP avec TMSCl.

Schéma 101. Mécanisme de formation de 4.62(4.64)c



Il a été montré par voie chimique que le dérivé silicié formé entrée 8 possède vraisemblablement la structure **4.64c**. Mis en présence de NBS dans le DCM, le produit formé lors de la réaction ISQ (LTMP/TMSCl) ne donne pas au produit bromé d'ipsosubstitution attendu **4.74** mais conduit au *tert*-butyl 1,1-diméthyl-3-oxo-1,3-dihydrobenzo[c][1,2]oxasilol-4-ylcarbamate (**4.73**) (Schéma 102). La silalactone **4.73** peut également être obtenue à partir de **4.64c** dans les conditions (I₂, pyridine).

Schéma 102. Préparation du *tert*-Butyl 1,1-diméthyl-3-oxo-1,3-dihydrobenzo[c][1,2]oxasilol-4-ylcarbamate (4.73)



Une étude RMN ¹H–NOESY permet de confirmer la structure de **4.73** (Figure 21). Le spectre RMN ¹H présente des signaux à 0.57 ppm et 1.54 ppm correspondant à SiMe₂ (6H) et au Boc (9H). Au niveau des protons aromatiques, on observe deux doublets à 7.23 ppm (J = 7.0 Hz, 1H) et 8.49 ppm (J = 8.4 Hz, 1H) et un doublet dédoublé à 7.59 ppm (J = 8.4 Hz et J = 7.0 Hz, 1H). Ces signaux sont caractéristiques de la présence de trois protons contigus sur le

²⁴⁹ The chemistry of organolithium compounds; Rappoport, Z. Marek, I. Eds; John Wiley & Sons, Ltd, 2004.

cycle aromatique. L'enchaînement de ces protons aromatiques peut être établie par l'analyse du spectre NOESY. Le proton à 7.23 ppm présente une tache de corrélation phasée avec les méthyles du SiMe₂ à 0.57 ppm. Par ailleurs, le proton aromatique à 8.49 ppm montre une interaction avec le groupement Boc à 1.54 ppm.





Cette réaction permettant de former des silalactones a été décrite récemment dans la littérature (Schéma 103).²⁵⁰ Un mécanisme de type "push-pull" mettant en jeu un intermédiaire tétraorganosilane pentacoordiné a été proposé. Une référence plus ancienne²⁵¹ indique que l'acide *ortho*-triméthysilylbenzoïque dans les conditions (Br₂/AcOH) conduit au produit d'ipsosubstitution *ortho*-bromé. Lorsque **4.64c** est mis en présence de Br₂/AcOH, il y a déprotection partielle du groupe *NH*-Boc et un mélange de silalactone et de dérivé bromé est formé.

Schéma 103. Synthèse de silalactones — Mécanisme "push-pull" (Shindo, M.; Matsumoto, K.; Shishido, K. *Angew. Chem. Int. Ed.* 2004, *43*, 104)



²⁵⁰ (a) Shindo, M.; Matsumoto, K.; Shishido, K. Angew. Chem. Int. Ed. **2004**, 43, 104. Voir aussi: (b) Wannagat, U.; Schrader, R. J. Organomet. Chem. **1988**, 341, 95.

²⁵¹ Hashimoto, Y. Yakugaku Zasshi 1967, 87, 528.

3-3- Métalation de l'acide 3-(*tert*-butoxycarbonylamino)benzoïque (4.2)

Les premiers essais de métalation réalisés avec l'acide 3-(*tert*butoxycarbonylamino)benzoïque (**4.2**) (Schéma 104) sont résumés dans le Tableau 9. Seuls les conditions ISQ permettent d'isoler des produits de substitution du cycle aromatique (entrées 3 et 4). Mis en présence du mélange LTMP/TMSCl (2.2 équiv), la réaction de **4.2** conduit à un mélange de produit de monosubstitution et de disubstitution dans le rapport 80:20 (entrée 4). Ces résultats seront repris ultérieurement.

Schéma 104. Métalation de l'acide 3-(*tert*-butoxycarbonylamino)benzoïque (4.2)



Tableau 9. Réactions de l'acide 3-(tert-butoxycarbonylamino)benzoïque (4.2) avec les bases fortes

Entrée	Conditions	4.75-4.78
1	1) s-BuLi/TMEDA (3.5 équiv), -78 °C, 2 h (EQ)	5
	2) MeI (8 équiv), -78 °C, 1 h	
2	1) LICKOR (4 équiv), -78 °C, 2 h (EQ)	0
	2) MeI (20 équiv), -78 °C, 1 h	
3	LTMP/TMSCl (1:1) (5 équiv, $-78 \text{ °C} \rightarrow \text{rt}, 4 \text{ h})$ (ISQ)	33:46
4	LTMP/TMSCl (2:1) (5 équiv, $-78 \text{ °C} \rightarrow \text{rt}, 4 \text{ h})$ (ISQ)	80:20
5	LTMP/I ₂ (1:2) (5 équiv, $-78 \text{ °C} \rightarrow \text{rt}, 4 \text{ h})$ (ISQ)	0
6	LTMP/I ₂ (1:0.5) (5 équiv, $-78 \text{ °C} \rightarrow \text{rt}, 4 \text{ h})$ (ISQ)	0
7	LTMP/MeI (1:4) (5 équiv, $-78 \text{ °C} \rightarrow \text{rt}, 4 \text{ h})$ (EQ)	0

4- Conclusion — perspectives

Puisque la métalation « *stœchiométrique* » de l'acide anthranilique n'est pas réalisable dans des conditions classiques — la production d'un trianion n'est pas une opération aisée²⁴⁹ —, une synthèse originale d'acides 2-aminobenzoïques substitués en 3 ou 6 pourra être envisagée selon le Schéma 105. Le groupe TMS de **4.64c** peut servir de groupe protecteur. La métalation de **4.64c** avec les bases fortes courantes pour accéder au trianion silicié **4.80** pourra être étudiée. Après désilylation en milieu acide, on devrait pouvoir préparer des acides **4.79**

substitués en position C3. Les arylsilanes sont susceptibles de donner des réactions de couplage (formation de **4.81**) qu'il sera intéressant d'étudier.¹³⁶



Schéma 105. Perspectives

Plus généralement, tout substrat aromatique métallable uniquement dans les conditions de piégeage *in situ* doit pouvoir être dérivé selon la technique décrite. En particulier, il sera intéressant d'étudier la métalation de l'acide *ortho*-aminobenzoïque *NH*-Boc protégé dans les conditions ISQ en utilisant comme pièges internes $B(Oi-Pr)_3^{252,253}$ et Si(OEt)₄ (formation de **4.82** et **4.83**) (Figure 22).

Figure 22. Réactions ISQ avec B(Oi-Pr)₃ et Si(OEt)₄



5- Partie expérimentale

For instrumentation and materials, see chap 2 (parts 6-1- and 6-2-).

5-1- Preparation of 2- et 3-(tert-butoxycarbonylamino)benzoïques (4.1 et 4.2)

2-(tert-Butoxycarbonylamino)benzoic acid (4.1)



NaOH (0.65 g, 16.5 mmol), in water (16 mL) and *tert*-butanol (22 mL), was added to anthranilic acid (**4.60**) (2.05 g, 14.9 mmol). Di-*tert* butyl dicarbonate (3.23 g, 14.8 mmol) was then added with vigorous stirring over 15 minutes. The reaction was left to stir at rt for 17 h after which it was cooled to 0 °C and acidified to pH 2-3 with citric acid (10% w/v). The

²⁵² La réaction ISQ avec B(O*i*-Pr)₃ est connue: (a) ref^{137} . (b) ref^{135h} .

²⁵³ Vazquez, E.; Davies, I. W.; Payack, J. F. J. Org. Chem. 2002, 67, 7551.

reaction mixture was then extracted with ether $(2 \times 100 \text{ mL})$ and the combined organic extracts were dried over MgSO₄ and the solvent evaporated under vacuum. The residue was recrystallised from dichloromethane and methanol to give 2-(*tert*-butoxycarbonylamino)benzoic acid (**4.1**) as white needles (2.16 g, 61%). Mp 150-152 °C (lit.^{247a} 155-157 °C). ¹H NMR (200 MHz, CDCl₃) δ : 10.03 (s, 1H, NH), 8.47 (dd, J = 8.6 Hz and 0.8 Hz, 1H), 8.09 (dd, J = 8.0 Hz and 1.6 Hz, 1H), 7.57 (dt, J = 7.9 Hz and 1.6 Hz, 1H), 7.04 (dt, J = 7.6 and 1.1 Hz, 1H), 1.55 (s, 9H, *t*-Bu); 13C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ : 173.0, 152.9, 143.1, 135.7, 132.1, 121.5, 119.2, 113.5, 81.0, 28.5.

3-(tert-Butoxycarbonylamino)benzoic acid (4.2)



A solution of 3-aminobenzoic acid (**4.61**) (5.0 g, 36.5 mmol), 5% Na₂CO₃ (25 mL) in 1,4-dioxane (40 mL) were cooled in an ice-water bath, and a solution of di-*tert*-butyl dicarbonate (19.9 g, 91.1 mmol, 2.5 equiv) in 1,4-dioxane (20 mL) was added dropwise. The reaction mixture was allowed to warm to room temperature and stir for 24 h. The reaction mixture was cooled with an ice-water bath, and an additional portion of di-*tert*-butyl dicarbonate (1.0 equiv) in 1,4-dioxane (20 mL) was added dropwise. The reaction mixture was allowed to stir at rt for 2 days. The solvent was removed *in vacuo*, and H₂O (150 mL) was added to the resulting white solid. The pH was adjusted to 2 with 1*M* HCl, and the aqueous layer was extracted with ethylacetate. The organic layer was dried over MgSO₄, filtered, and concentrated to give a white solid. The solid was triturated in hexane and dried to give 3-(*tert*-butoxycarbonylamino)benzoic acid (**4.2**) (7.48 g, 86%) as a white solid.^{247b} ¹H NMR (CDCl₃) δ : 12.92 (bs, 1H), 9.56 (bs, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.63 (dd, 1H, *J* = 0.9 Hz and 7.9 Hz), 7.54 (dd, 1H, *J* = 1.2 Hz and 6.5 Hz), 7.37 (t, 1H, *J* = 7.9 Hz), 1.49 (s, 9H).

5-2- Metalation of 2-(*tert*-Butoxycarbonylamino)benzoic acid (4.1)

Metalation with s-BuLi/TMEDA (entry 2, Tableau 8)

To a mixture of *s*-BuLi/TMEDA (25 mmol, 1.6 *M* in hexanes) in dry THF (15 mL) at - 90 °C, was added dropwise a solution of 2-(*tert*-butoxycarbonylamino)benzoic acid (4.1) (1.19 g, 5 mmol) in THF (7 mL). After being stirred for 4 h at this temperature, the mixture was quenched with iodomethane (2.5 mL, 40 mmol). Stirring was maintained for 1 h, and the solution was allowed to warm to rt and hydrolyzed with water (30 mL). The aqueous layer was washed with ether (2 × 30 mL), and acidified with 2*M* HCl. The aqueous phase was extracted with ether (3 × 40 mL, dried over MgSO₄, filtered and concentrated *in vacuo*.

2-(tert-Butoxycarbonylamino)-6-methylthiobenzoic acid (4.64b) (entry 3, Tableau 8)



Prepared according to the previous procedure. 2-(*tert*-Butoxycarbonylamino)-6methylthiobenzoic acid (**4.64b**) was purified by chromatography on silicagel (ethylacetate/cyclohexane). Brown solid (0.113 g, 8%). Voir Figure 19 (spectre NOESY phasé) et commentaires dans texte. ¹H NMR (200 MHz, CDCl₃) δ : 9 (s, NH), 7.97 (d, J = 8.3Hz, 1H), 7.3 (t, J = 8.3 Hz, 1H), 6.9 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 2.37 (s, 3H, SMe), 1.45 (s, 9H). ¹³C NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 170.3 (CO₂H), 151.9 (CONH), 141.5, 140, 131.6, 119.3, 116, 115.6, 80.1, 27.3, 16.2.

2-(tert-Butoxycarbonyl)-6-(trimethylsilyl)benzoic acid (4.64c) (entry 8, Tableau 8)





To a solution of LTMP (15 mmol) in THF (20 mL) at -78 °C were added successively chlorotrimethylsilane (1.94 mL, 15 mmol) and 2-(*tert*-butoxycarbonylamino)benzoic acid (**4.1**) (0.71 g, 3 mmol) in THF (10 mL). After 1 h at -78 °C, the mixture was warmed gradually to 0 °C for 2 h, and hydrolyzed at rt. 2 *M* NaOH was added (to pH 10). The aqueous layer was washed with ether (2 × 30 mL), acidified with 2 *M* HCl, and extracted with ether (2 × 30 mL). The organic layer was dried over MgSO₄, filtered, and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by recrystallization (toluene/hexane) to give 2-(*tert*-butoxycarbonyl)-6-(trimethylsilyl)benzoic acid (**4.64c**) (0.70 g, 2.28 mmol, 76%) (white solid, mp : 138-140 °C). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 9.29 (s, 1H, NH), 7.89 (d, *J* = 8 Hz, 1H, H3), 7.45 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H, H4), 7.3 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H, H5), 1.45 (s, 9H), 0.26 (s, 9H). ¹³C NMR (200 MHz, CDCl₃) δ : 173.6 (CO₂H), 152 (CONH), 143.4, 139.8, 131.9, 128.9, 120.3, 79.9, 27.3, 0.33. HRMS calc. for C₁₅H₂₄N₄Si [M+H⁺]: 310.1396, found: 310.1458.

5-3- Preparation of *tert*-Butyl 1,1-dimethyl-3-oxo-1,3dihydrobenzo[*c*][1,2]oxasilol-4-ylcarbamate (4.73)



To a stirred solution of 2-(*tert*-butoxycarbonyl)-6-(trimethylsilyl)benzoic acid (**4.64c**) (0.309 g, 1 mmol) in DCM (5 mL) was added NBS (0.4 g, 2.2 mmol). After 5 h-stirring at rt, aq. Na₂S₂O₃ (20 mL) was added. The aqueous layer was extracted with ethylacetate (3×20 mL), the organic layers were combined, dried over MgSO₄ and concentrated *in vacuo* to give

tert-butyl 1,1-dimethyl-3-oxo-1,3-dihydrobenzo[*c*][1,2]oxasilol-4-ylcarbamate (**4.73**) which was purified by distillation (brown sticky oil, 0.278 g, 0.95 mmol, 95%). ¹H RMN (200 MHz, CDCl₃) δ : 9.95 (s, 1H, NH), 8.49 (dd, *J* = 8.4 Hz and *J* = 0.8 Hz, 1H), 7.59 (dd, *J* = 8.4 Hz and *J* = 7.0 Hz, 1H), 7.23 (dd, *J* = 7.0 Hz and *J* = 0.8 Hz, 1H), 1.55 (s, 9H), 0.58 (s, 6H, SiMe₂). HRMS calcd for C₁₄H₁₉NO₄Si [M]⁺: 293.1083, found: 293.1126. Voir aussi Figure 21 et commentaires associés.

Conclusion générale

Une étude bibliographique de la réaction de Meyers a été présentée (>1994). La première étude systématique de la réaction de substitution nucléophile aromatique des acides benzoïques *ortho*-fluorés et *ortho*-méthoxylés (S_NArAB) avec les organolithiens et les organomagnésiens a été réalisée. Afin de réduire le taux d'addition de l'organométallique sur le carboxylate conduisant à des cétones, un groupe TMS a été introduit en *ortho* du carboxylate (Schéma 106). Lors de la préparation des acides 2-méthoxy-6-triméthylsilylbenzoïque et 2-fluoro-6-triméthylsilylbenzoïque, il a été découvert que la séquence échange Br-Li/piégeage par D₂O est compétitive avec l'attaque directe de D₂O par le *n*-BuLi. Un atome de deutérium est incorporé en C6 avec un rendement de 30% lorsqu'on ajoute goutte-à-goutte le *n*-BuLi à un mélange d'acide 2-bromo-6-fluorobenzoïque et de D₂O. 52% est le taux d'incorporation maximum observé lorsqu'un large excès de *n*-BuLi (6 équiv) est utilisé.

Schéma 106. Réactions S_NArAB des acides 2-fluoro et 2-méthoxy-6-(triméthylsilyl)benzoïques



De façon notable, l'introduction d'un fluor en C6 rend le carboxylate inerte vis-à-vis des organolithiens qui réagissent uniquement selon le mode S_NAr (Schéma 107). L'acide 2,6-difluorobenzoïque conduit aux produits d'*ipso*-C2-substitution sans formation de cétones alors qu'une décarboxylation partielle est observée avec l'acide 2,6-diméthoxybenzoïque.





Dans le troisième chapitre, une étude concernant la réaction S_NAr des acides *ortho*-fluoro/méthoxy benzoïques et naphtoïques avec les amidures de lithium a été effectuée (Schéma 108). La réaction conduit en une étape à des acides anthraniliques et ne requiert pas

d'étapes de protection et de déprotection. L'utilisation d'un excès de LiNMeBn conduit à un dioxindole. Un mécanisme de formation de ce composé a été proposé.

Schéma 108. Réactions d'amination des acides 2-fluoro et 2-méthoxybenzoïques/naphtoïques



Enfin, les réactions de métalation des acides *ortho*- et para-aminobenzoïques *NH*-Boc protégés par les bases alkyllithiées ont été étudiées (Schéma 109). Dans les conditions de piégeage externe, il n'est pas possible de former les trianions. Lorsque l'acide anthranilique *NH*-Boc est métallé par LTMP en présence de TMSCl dans les conditions de piégeage interne, l'acide 2-(*tert*-butoxycarbonylamino)-6-(triméthylsilyl)benzoïque est formé avec un rendement purifié de 76%. Traité par NBS, ce dernier composé cyclise en silalactone.

Schéma 109. Métalation des acides 2- et 3-(tert-butoxycarbonylamino)benzoïques



En perspective, il a été montré au laboratoire dans le cadre de la thèse de Regadia Aissaoui que les acides 1- et 2-naphtoïques fluorés ou méthoxylés sont très réactifs vis-à-vis de ArLi, ArMgX, AlkLi et AlkMgX, et conduisent aux produits de couplage. Avec ArLi et ArMgX, des biraryles sont obtenus avec d'excellents rendements.

Fait remarquable, la formation de cétones n'est pas observée.

Schéma 110. Réaction S_NArAB des acides 1- et 2-naphtoïques fluorés ou méthoxylés avec ArLi et ArMgX



Conclusion générale

Un minimum de trois substituants est généralement requis pour donner une barrière de rotation suffisante à l'obtention de deux atropoisomères (Schéma 111). Nous avons vérifié que les biaryles trisubstitués sont accessibles selon la technique S_NArAB en faisant réagir des acides benzoïques 2,3-disubstitués avec des aryllithiens/magnésiens *ortho*-substitués. Toutes les conditions sont donc réunies pour évaluer l'induction asymétrique de substituants chiraux.

Schéma 111. Barrière de rotation — atropoisomérie



L'objectif principal consistera à étudier la réactivité d'arylithiens et d'arylmagnésiens avec des acides benzoïques comportant un groupe alkoxy chiral (O-chiral) pour accéder à des BPs optiquement actifs (Schéma 112).²⁵⁴





La diversité structurale qui peut être donnée aux acides benzoïques comportant un groupe alkoxy chiral (O-chiral) est grande (Figure 23). Le groupe O-chiral partant sera dérivé d'un alcool naturel (*l*-menthyle, quinyle, quinidinyle, α -fenchyle et bornyle). Le groupe chiral pourra également être porté par le nucléophile. L'utilisation de complexes de type spartéine pourra être envisagée. La réaction SNArAB devrait permettre de préparer des 1,1'-binaphtalènes, des 2,2'-binaphtalènes et des 1,2'-binaphtalènes chiraux.⁹ Les atropoisomères énantiopurs de ces composés trouvent des applications industrielles très larges dans la résolution d'aminoacides par complexation ou comme réactifs chiraux pour la réduction de cétones en alcools optiquement actifs. Les degrés de reconnaissance moléculaire et d'induction asymétrique observés sont parmi les plus élevés jamais rapportés.

²⁵⁴ Cram a montré qu'une induction asymétrique est observée lors du départ de nucléofuges *chiraux* dans la réaction de Meyers: ref⁸⁸.





Ce travail est actuellement poursuivi au laboratoire.

Références bibliographiques et notes

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

² De nombreuses sociétés (Biotage avec ISOLUTE[®] Si-Thiol, PhosphonicsTM Metal Scavenging Products...) vantent les mérites de leurs produits pour éliminer qui le palladium, qui le cuivre, qui le rhodium.

³ Les réactions de Stille, Suzuki et Negishi nécessitent l'incorporation d'un atome d'étain, de bore ou de zinc dans la partie aromatique du substrat de départ et ne sont donc pas "directes". Pour des questions de coût, les couplages avec les dérivés chlorés se développent mais nécessitent malgré tout l'utilisation de phosphines complexes onéreuses.

⁴ Meyers, A. I.; Nelson, T. D.; Moorlag, H.; Rawson, D. J.; Meier, A. *Tetrahedron* **2004**, *60*, 4459 et références citées.

⁵ Bennetau, B.; Mortier, J.; Moyroud, J.; Guesnet, J. L. J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1 1995, 1265.

⁶ Gohier, F.; Castanet, A.-S.; Mortier, J. Org. Lett. 2003, 5, 1919.

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

⁸ CH-activation : (a) Goldman, A. S.; Goldberg, K. I. *Organometallic C-H Bond Activation: An Introduction* ACS Symposium Series 885, Activation and Functionalization of C-H Bonds, **2004**, 1-43. (b) Arndtsen, B. A.; Bergman, R. G.; Mobley, T. A.; Peterson, T. H. *Acc. Chem. Res.* **1995**, *28*, 154.

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

¹⁰ (a) Reuman, M.; Meyers, A. I. *Tetrahedron Rep.* **1985**, *41*, 837. (b) Gant, T. G.; Meyers, A. I. *Tetrahedron Rep.* **1994**, *50*, 2297.

¹¹ (a) Rossiter, B. E.; Swingle, N. M. Chem. Rev. **1992**, 92, 771. (b) Meyers, A. I. J. Heterocycl. Chem. **1998**, 35, 991.

¹² Clayden, J. Organolithiums: Selectivity for Synthesis; Pergamon: Amsterdam, The Netherlands, 2002.

¹³ Meyers, A. I.; Mihelich, E. D. J. Am. Chem. Soc. 1975, 97, 7383.

¹⁴ Mckew, J. C.; Lee, K. L.; Chen, L.; Vargas, R.; Clark, J. D.; Williams, C.; Clerin, V.; Marusic, S.; Pong, K. WO2006128142A2.

¹⁵ Seijas, J. A.; Vazquez-Tato, M. P.; Martinez, M. M.; Santiso, V. Tetrahedron Lett. 2004, 45, 1937.

¹⁶ Application pour la préparation des leucotriènes: Gleason, J. G.; Smallheer, J. M.; Hall, R. F. EP0375348 (A1)

(1990). Préparation d'inhibiteurs de 5-lipoxygenase: Hite, G.A.; Mihelich, E. D.; Suarez, T. US5028629 (1991).

¹⁷ Meyers, A. I.; Gabel, R.; Mihelich, E. D. J. Org. Chem. **1978**, 43, 1372.

¹⁸ Meyers, A. I.; Gabel, R. J. Org. Chem. **1977**, 42, 2653.

¹⁹ Navarro, O.; Kelly, R. A., III; Nolan, S. P. J. Am. Chem. Soc. 2003, 125, 16194.

²⁰ Hyang, J.; Nolan, S. P. J. Am. Chem. Soc. **1999**, 121, 9889.

²¹ Dai, C.; Fu, G. C. J. Am. Chem. Soc. **2001**, 123, 2719.

²² Alors que les réactions de couplage croisé catalysées par les métaux de transition sont connues depuis plusieurs décennies, des avancées récentes ont permis d'étendre leur champs d'application et de faciliter leur mise en œuvre. Voir: (a) Martin, R.; Buchwald, S. L. *Acc. Chem. Res.* **2008**, *41*, 1461. (b) Shen, Q.; Ogata, T.; Hartwig, J. F. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 6586. (c) Hartwig, J. F. *Acc. Chem. Res.* **2008**, *41*, 1534.

²³ Astley, D.; Saygi, H.; Gezer, S.; Astley, S. T. Tetrahedron Lett. 2004, 45, 7315.

²⁴ Les analogues bromés et iodés subissent une réaction d'échange halogène-métal avec Ph₂CuLi: Cetin, F.; Senogul, H. B.; Gezer, S.; Astley, D.; Astley, S. T. *J. Organomet. Chem.* **2004**, *689*, 154.

²⁵ Cahiez, G.; Lepifre, F.; Ramiandrasoa, P. Synthesis **1999**, 2138.

- ²⁶ Fukuda, Y.; Seto, S.; Furuta, H.; Ebisu, H.; Oomori, Y.; Terashima, S. J. Med. Chem. 2001, 44, 1396.
- ²⁷ Introduction to Alkaloids, A Biogenetic Approach; Cordell, G. A., Wiley: New York, 1981.
- ²⁸ (a) Markham, A.; Goa, K. L. Drugs **1997**, 54, 299. (b) Croom, K. F.; Keating, G. M. Am. J. Cardiovasc. Drugs 2004, 4, 395.
- (a) Sharpe, M.; Jarvis, B.; Goa, K. L. Drugs 2001, 61, 1501. (b) Yusuf, S. Am. J. Cardiol. 2002, 89, 18A.
- ³⁰ Matheron, M. E.; Porchas, M. *Plant Dis.* **2004**, *88*, 665.
- ³¹ Source: <u>www.expresspharmaonline.com</u>; Cygnus Research.
- ³² Effelson, C. E.; Prodan, K. A.; Brougham, L. R.; Miller, A. J. Med. Chem. **1980**, 23, 977.
- ³³ Carini, D. J.; Duncia, J. V.; Aldrich, P. E.; Chiu, A. T.; Johnson, A. L.; Pierce, M. E.; Price, W. A.; Santella, J. B., III; Wells, G. J.; Wexler, R. R.; Pancras, C. W.; Sung-Eun, Y.; Timmermans, P. B. M. W. M. J. Med. Chem. 1991, 34, 2525.
- ³⁴ VanAtten, M. K.; Ensinger, C. L.; Chiu, A. T.; McCall, D. E.; Nguyen, T. T.; Wexler, R. R.; Timmermans, P. B. M. W. M. J. Med. Chem. 1993, 36, 3985.
- ³⁵ Meyers, A. I.; Reuman, M.; Gabel, R. A. J. Org. Chem. 1981, 46, 783 et références citées.
- ³⁶ Meyers, A. I.; Hutchings, R. H. Tetrahedron Lett. 1993, 34, 6185 et références citées.
- ³⁷ Chattopadhyay, S. C.; Chattopadhyay, U.; Mathur, P. P.; Saini, K. S.; Ghosal, S. Planta Med. 1983, 49, 252.
- ³⁸ Hutchings, R. H.; Meyers, A. I. J. Org. Chem. **1996**, *61*, 1004.
- ³⁹ Doglas, W. W. Goodman and Gilman's The Pharmacological Basics of Therapeutics 7th Ed., Gilman, A. G.; Goodman, L. S.; Rall, T. W.; Murad, F. Eds.; Macmillan Pub. Co., New York, 1975, pp. 639-659.
- ⁴⁰ Bandurco, V. T.; Murray, W. V.; Wachter, M. P.; Hadden, S.; Gill, A.; Addo, M.; Lewis, J.; Underwood, D.; Cheung, W.-M. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1993**, *3*, 375.
- Les pyridines substitués sont des antagonistes potentiels des récepteurs de l'angiotensine II. Voir: Ueyama, N.; Yanagisawa, T.; Kawai, T.; Sonegawa, M.; Baba, H.; Mochizuki, S.; Kosakai, K.; Tomiyama, T. Chem. Pharm. Bull. 1994, 42, 1841.
- ⁴² Hsi, J. O.; Murray, W. V.; Gill, A. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1993**, *3*, 1523.
- 43 Morita, H.; Takeya, K.; Itokawa, H. Bioorg. Med. Chem. Lett. 1995, 5, 597.
- ⁴⁴ (a) Feldman, K. S.; Cutarelli, T. D. J. Am. Chem. Soc. 2002, 124, 11600. (b) Feldman, K. S.; Cutarelli, T. D.; Di Florio, R. J. Org. Chem. 2002, 67, 8528.
- ⁴⁵ Abarbri, M.; Thibonnet, J.; Bérillon, L.; Dehmel, F.; Rottländer, M.; Knochel, P. J. Org. Chem. **2000**, 65, 4618.
- ⁴⁶ Snieckus, V. *Chem. Rev.* **1990**, *90*, 879.
- ⁴⁷ Hoarau, C.; Couture, A.; Deniau, E.; Grandclaudon, P. J. Org. Chem. 2002, 67, 5846.
- ⁴⁸ Huang, C. Q.; Wilcoxen, K.; McCarthy, J. R.; Haddach, M.; Webb, T. R.; Gu, J.; Xie, Y. F.; Grigoriadis, D. E.; Chen, C. Bioorg. Med. Chem. Lett. 2003, 13, 3375.
- ⁴⁹ Seijas, J. A.; Vazquez-Tato, M. P.; Montserrat Martinez, M.; Pizzolatti, M. G. Tetrahedron Lett. 2005, 46, 5827.
- ⁵⁰ Gerhard. U.; Mackay. J. P.: Maplestone, R.A.; Williams, D. H. J. Am. Chem. Soc. 1993, 115, 232 et références citées.
- Zhu, J.; Beugelmans, R.; Bigot, A.; Singh, G. P.; Bois-Choussy, M. Tetrahedron Lett. 1993, 34, 7401.
- ⁵² Fürstner, A.; Stelzer, F.; Rumbo, A.; Krause, H. Chem. Eur. J. 2002, 8, 1856.
- ⁵³ Jones, W. D; Ciske, F. L. J. Org. Chem. 1996, 61, 3920.
 ⁵⁴ Sargent, M. V. J. Chem Soc., Perkin Trans. 1 1987, 2553.
- ⁵⁵ Martins, C. I.; Coelho, P. J.; Carvalho, L. M.; Oliveira-Campos, A. M. F.; Samat, A.; Guglielmetti, R. Helv. Chim. Acta 2003, 86, 570.
- Meyers, A. I.; Williams, B. E. Tetrahedron Lett. 1978, 19, 223.
- ⁵⁷ Coelho, P. J.; Salvador, M. A.; Oliveira, M. M.; Carvalho, L. M. Synthesis 2004, 1015.
- ⁵⁸ Coelho, P. J.; Salvador, M. A.; Oliveira, M. M.; Carvalho, L. M. Tetrahedron 2004, 60, 2593.
- ⁵⁹ Saha, A.; Nasipuri, D. J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1 1993, 2223.
- ⁶⁰ Laursen, B.; Denieul, M.-P.; Skrydstrup, T. Tetrahedron 2002, 58, 2231.
- ⁶¹ Uozumi, Y.; Kyota, H.; Kishi, E.; Kitayama, K.; Hayashi, T. Tetrahedron: Asymmetry 1996, 6, 1603.
- 62 (a) Uozumi, Y.; Kato, K.; Hayashi, T. J. Am. Chem. Soc. 1997, 119, 5063. (b) Uozumi, Y.; Kato, K.; Hayashi,
- T. J. Org. Chem. 1998, 63, 5071. (c) Wang, F.; Zhang, Y. J.; Yang, G.; Zhang, W. Tetrahedron Lett. 2007, 48, 4179.
- 63 Gant, T. G.; Noe, M. C.; Corey, E. J. Tetrahedron Lett. 1995, 36, 8745.
- ⁶⁴ Meyers, A. I.; Himmelsbach, R. J. J. Am. Chem. Soc. 1985, 107, 682.
- ⁶⁵ Meyers, A. I.; Lutomski, K. A. J. Am. Chem. Soc. 1982, 46, 879.

⁶⁶ La diastéréosélectivité observée est faible voir nulle, probablement en raison d'un manque de différenciation faciale (stériquement la différence entre un groupement alkyle et un hydrogène est beaucoup plus forte que celle entre deux groupes alkyles).

- Meyers, A. I.; Flisak, J. R.; Aitken, R. A. J. Am. Chem. Soc. 1987, 109, 5446.
- 68 Warshawsky, A. M.; Meyers, A. I. J. Am. Chem. Soc. 1990, 112, 8090.
- ⁶⁹ Meyers, A. I.; Meier, A.; Rawson, D. J. *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 853.
- ⁷⁰ Meyers, A. I.; Nelson, T. D.; Moorlag, H.; Rawson, D. J.; Meier, A. *Tetrahedron* **2004**, *60*, 4459.
- ⁷¹ Moorlag, H.; Meyers, A. I. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 6989.
- ⁷² Moorlag, H.; Meyers, A. I. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 6993.
- ⁷³ Baker, R. W.; Kyasnoor, R. V.; Sargent, M. V. Tetrahedron Lett. **1999**, 40, 3475.
- ⁷⁴ (a) Kyasnoor, R. V.; Sargent, M. V. Chem. Commun. **1998**, 2713. (b) Baker, R. W.; Kyasnoor, R. V.; Sargent,
- M. V.; Skelton, B. W.; White, A. H. Aust. J. Chem. 2000, 53, 487.
- ⁷⁵ Boisnard, S.; Neuville, L.; Bois-Choussy, M.; Zhu, J. Org. Lett. 2000, 2, 2459.
- ⁷⁶ Pu, L. Chem. Rev. **1998**, 98, 2405.
- ⁷⁷ Leighton, B. N.; Rizzacasa, M. A. J. Org. Chem. 1995, 60, 5702.
- ⁷⁸ Gable, R. W.; Martin, R. L.; Rizzacasa, M. A. Aust. J. Chem. **1995**, 48, 2013.
- ⁷⁹ (a) Rizzacasa, M. A.; Sargent, M. V. J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1 1991, 2773. (b) Rizzacasa, M. A.; Sargent, M. V. J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1 1991, 845.
- ⁸⁰ Chau, P.; Czuba, I. R.; Rizzacasa, M. A.; Bringmann, G.; Gulden, K.-P.; Schäffer, M. J. Org. Chem. 1996, 61, 7101.
- ⁸¹ (a) Wang, S.; Chen, J.; Keana, J. F. W.; Guao, M. US20080021110 A1, 2008. (b) Juin, P.; Geneste, O.; Raimbaud, E.; Hickman, J. A. Biochim. Biophys. Acta 2004, 1644, 251.
- Matlin, S. A.; Belengue, A. G.; Tyson, R.; Brooks, R. G. J. High Resolut. Chromatogr. 1987, 10, 86.
- ⁸³ Meyers, A. I.; Willemsen, J. J. Chem. Commun. 1997, 1573.
- ⁸⁴ Mortier, J.; Castanet, A.-S.; Chau, N. T. T. " Gossypol and Apogossypol Derivatives, Preparation Thereof and *Uses Thereof*" WO2009080949 (2009). ⁸⁵ Baker, R. W.; Brkic, Z.; Sargent, M. V.; Skelton, B. W.; White, A. H. *Aust. J. Chem.* **2000**, *53*, 925.
- ⁸⁶ Sunthankar, S. V.; Gilman, H. J. Org. Chem. **1951**, 16, 8.
- ⁸⁷ Degman, A. P.; Meyers, A. I. J. Am. Chem. Soc. 1999, 121, 2762.
- ⁸⁸ (a) Wilson, J. M.; Cram, D. J. J. Am. Chem. Soc. 1982, 104, 881. (b) Wilson, J. M.; Cram, D. J. Org. Chem. 1984. 49. 4930.
- ⁸⁹ Des exemples d'induction asymétrique par l'utilisation de groupes partants chiraux liés à des atomes autres que le carbone (par exemple l'étain) ont été décrits. Voir par exemple: (a) Duggan, P. G.; Murphy, W. S. J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1 1976, 634. (b) McManus, S. P.; Roberts, F. E.; Lam, D. H.; Hovanes, B. J. Org. Chem. 1982, 47, 4386. (c) McManus, S. P.; Safavy, K. K.; Roberts, F. E. J. Org. Chem. 1982, 47, 4388.
- ⁹⁰ Les naphtyloxazolines **1.187-1.191** sont synthétisés à partir de α -bromo- β -oxazolinonaphthalene et de l'alcoolate de sodium correspondant (NaH + ROH) dans le DMF à 50 °C.
- (a) Dawson, G. J.; Frost, C. G.; Williams, J. M. J. Tetrahedron Lett. 1993, 34, 3149. (b) See also: Coote, S. J.: Dawson, G. J.; Frost, C. G.; Williams, J. M. J. Synlett 1993, 509. (c) Allen, J. V.; Dawson, G. J.; Frost, C. G.; Williams, J. M. J.; Coote, S. J. Tetrahedron 1994, 50, 799.
- ⁹² McManus, H. A.; Guiry, P. J. Chem. Rev. 2004, 104, 4151, et references citées.
- 93 Crabtree, R. Acc. Chem. Res. 1979, 12, 331.
- ⁹⁴ (a) Helmchen, G.; Pfaltz, A. Acc. Chem. Res. 2000, 33, 336. (b) Grützmacher, H. Angew. Chem., Int. Ed. 2008, 47, 1814.
- (a) Langer, T.; Helmchen, G. Tetrahedron Lett. 1996, 37, 1381. (b) Tani, K.; Behenna, D. C.; McFadden, R. M.; Stoltz, B. M. Org. Lett. 2007, 9, 2529.
- ⁹⁶ Sprinz, J.; Helmchen, G. Tetrahedron Lett. **1993**, 34, 1769.
- ⁹⁷ Sedinkin, S. L.; Rath, N. P.; Bauer, E. B. J. Organomet. Chem. 2008, 693, 3081.
- ⁹⁸ Frölander, A.; Lutsenko, S.; Privalov, T.; Moberg, C. J. Org. Chem. 2005, 70, 9882.
- ⁹⁹ Ganchegui, B.; Chevrin, C.; Bouquillon, S.; Bras, J.; Hénin, F.; Muzart, J. Phosphorus, Sulfur Silicon Relat. Elem. 2006, 181, 2635.
- ¹⁰⁰ Pour la synthèse de bis(o-diarylphosphinophenyl)tetrahydro-bis(1,3-oxazoles) optiquement purs, voir: (a) Lee, S.-g.; Lim, C. W.; Song, C. E.; Kim, I. O.; Jun, C. H. Tetrahedron: Asymmetry 1997, 2927. (b) Lee, S.-G.; Song, C.-E.; Lim, C.-W. US5994556 (1999).
- ¹⁰¹ (a) Sakai, N.; Mano, S.; Nozaki, K.; Takaya, H. J. Am. Chem. Soc. **1993**, 115, 7033. (b) Sakai, N.; Nozaki, K.; Takaya, H. J. Chem. Soc., Chem. Commun. 1994, 395.
- ¹⁰² McCarthy, M.; Guiry, P. J. Tetrahedron 2001, 57, 3809.
- ¹⁰³ Gladiali, S.; Loriga, G.; Medici, S.; Taras, R. J. Mol. Catal. A: Chem. **2003**, 196, 27.

- ¹⁰⁴ Gladiali, S.; Medici, S.; Pirri, G.; Pulacchini, S.; Fabbri, D. Can. J. Chem. 2001, 79, 670.
- ¹⁰⁵ Wenkert, E.; Michelotti, E. L.; Swindell, C. S. J. Am. Chem. Soc. **1979**, 101, 2246.
- ¹⁰⁶ Bueno, A.; Moreno, R. M.; Moyano, A. Tetrahedron: Asymmetry 2005, 16, 1763.
- ¹⁰⁷ Catasús, M.; Bueno, A.; Moyano, A.; Maestro, M. A.; Mahía, J. J. Organomet. Chem. 2002, 642, 212.

¹⁰⁸ Yamakuchi, M.; Matsunaga, H.; Tokuda, R.; Ishizuka, T.; Nakajima, M.; Kunieda, T. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 4019.

- ¹⁰⁹ Whelligan, D. K.; Bolm, C. J. Org. Chem. 2006, 71, 4609.
- ¹¹⁰ Nguyen, T. H.; Castanet, A.-S.; Mortier, J. Org. Lett. 2006, 8, 765.
- ¹¹¹ (a) Broady, S. D.; Rexhausen, J. E.; Thomas, E. J. J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1 1999, 1083. (b) Haack, T.; Kurtkaya, S.; Snyder, J. P.; Georg, G. I. Org. Lett. 2003, 5019.
- ¹¹² Sugaya, T.; Mimura, Y.; Kato, N.; Ikuta, M.; Mimura, T.; Kasai, M.; Tomioka, S. Synthesis 1994, 73.
- ¹¹³ (a) Mortier, J.; Moyroud, J.; Bennetau, B.; Cain, P. A. J. Org. Chem. **1994**, 59, 4042. (b) Moyroud, J.; Guesnet, J.-L.; Bennetau, B.; Mortier, J. Tetrahedron Lett. **1995**, 36, 881. (c) Moyroud, J.; Guesnet, J.-L.; Bennetau, B.; Mortier, J. Bull. Soc. Chim. Fr. **1996**, 133, 133. (e) Ameline, G.; Vaultier, M.; Mortier, J. Tetrahedron Lett. **1996**, 37, 8175. (f) Mortier, J.; Vaultier, M.; Cantegril, R.; Dellis, P. Aldrichimica Acta **1997**, 30 (2), 34. (g) Mortier, J.; Vaultier, M. In Recent Research Developments in Organic Chemistry, Transworld Research Network, Trivandrum, India, USA, 1998, vol. 2, pp. 269-283 (chapitre de livre). (h) Mortier, J.; Vaultier, M. C. R. Acad. Sci. Série IIC 1998, vol. 1, p. 465 (revue).

¹¹⁴ Nguyen, T. H.; Chau, N. T. T.; Castanet, A.-S.; Nguyen, K. P. P.; Mortier, J. J. Org. Chem. 2007, 72, 3419.
 ¹¹⁵ Nguyen, T. H. thèse de doctorat, Université du Maine, 2006. Accessible sur Internet: <u>http://tel.archives-</u>

- ouvertes.fr/docs/00/10/81/57/PDF/THESE_PDF3.pdf ¹¹⁶ Nguyen, T. H.; Chau, N. T. T.; Castanet, A.-S.; Nguyen, K. P. P.; Mortier, J. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 2445.
- ¹¹⁷ Sinha, S.; Mandal, B.; Chandrasekaran, S. Tetrahedron Lett. 2000, 41, 3157.
- ¹¹⁸ Gohier, F., thèse de doctorat de l'Université du Maine, 2003.
- ¹¹⁹ Gohier, F.; Mortier, J. J. Org. Chem. 2003, 68, 2030.
- ¹²⁰ Gohier, F.; Castanet, A.-S.; Mortier, J. J. Org. Chem. 2005, 70, 1501.
- ¹²¹ Chau, N. T. T.; Nguyen, T.-H.; Castanet, A.-S.; Nguyen, K. P. P.; Mortier, J. *Tetrahedron* **2008**, *64*, 10552.
- ¹²² Castanet, A.-S.; Tilly, D.; Véron, J.-B.; Samanta, S. S.; De, A.; Ganguly, T.; Mortier, J. *Tetrahedron* **2008**, *64*, 3331.

¹²³ Tilly, D.; Fu, J.-m.; Zhao, B.-p.; Alessi, M.; Castanet, A.-S.; Snieckus, V.; Mortier, J. Org. Lett. 2010, 12, 68.
 ¹²⁴ Micheel, F.; Weichbrodt, K.; Plenikowski, J. Liebigs Ann. Chem. 1953, 581, 238 et 242.

¹²⁵ (a) Kato, S.; Morie, T.; Ohno, K.; Yoshida, N.; Yoshida, T.; Naruto, S. *Chem. Pharm. Bull.* 1995, 43, 582. (b) Tempest, P.; Ma, V.; Kelly, M. G.; Jones, W.; Hulme, C. *Tetrahedron Lett.* 2001, 42, 4963. (c) Abrous, L.; Hynes, J.; Friedrich, S. R.; Smith, A. B. III; Hirschmann, R. *Org. Lett.* 2001, 3, 1089. (d) Abrous, L.; Jokiel, P. A.; Friedrich, S. R.; Hynes, J. Jr.; Smith, A. B. III; Hirschmann, R. *J. Org. Chem.* 2004, 69, 280. (e) Ritchie, T. J.; Dziadulewicz, E. K.; Culshaw, A. J.; Mller, W.; Burgess, G. M.; Bloomfield, G. C.; Drake, G. S.; Dunstan, A. R.; Beattie, D.; Hughes, G. A.; Ganju, P.; McIntyre, P.; Bevan, S. J.; Davis, C.; Yaqoo, M. *J. Med. Chem.* 2004, 47, 4642. (f) Nosova, E. V.; Lipunova, G. N.; Laeva, A. A.; Charushin, V. N. *Russ. Chem. Bull.* 2005, 54, 733. (g) Hennequin, L. F.; Allen, J.; Breed, J.; Curwen, J.; Fennell, M.; Green, T. P.; Lambert-van der Brempt, C.; Morgentin, R.; Norman, R. A.; Olivier, A.; Otterbein, L.; Plé, P.; Warin, N.; Costello, G. *J. Med. Chem.* 2006, 49, 6465.

¹²⁶ Hashimoto, A.; Matsuda, S.; Tai, K.; Tone, H.; Nishi, T.; Inamikawa, J.; Tominaga, M. (Otsuka Pharmaceutical Co., Ltd.) WO2000015596.

¹²⁷ (a) Chen, M. H.; Beylin, V. G.; Iakovleva, E.; Kesten, S. J.; Magano, J.; Vrieze, D. Synth. Comm. 2002, 32, 411. (b) Barrett, S. D.; Kaufman, M. D.; Plummer, M. S.; Reed, J. E.; Roth, B. D.; Schlosser, K. M. (Warner-Lambert Company) WO2005007616A1 (2005). (c) Tran, T. P.; Ellsworth, E. L.; Sanchez, J. P.; Watson, B. M. Bioorg. Med. Chem. Lett. 2007, 17, 1312. (d) Chen, M. H. G.; Magano, J.. (Warner-Lambert Company, USA). PCT Int. Appl. (2000), WO2000064856A1. (e) Irdam, E. A.; Nanninga, T. N.; Davis, E. M.; Tjiong, H. I.; Weaver, J. K.; Winkle, D. D. (Warner-Lambert Company LLC, USA). PCT Int. Appl. (2006), WO 2006134469 A1. (f) Marlow, A., L.; Wallace, E.; Seo, J.; Lyssikatos, J., P.; Yang, H. W.; Blake, J.; Storey, R. A.; Se Booth, R. J.; Pittam, J. D.; Leonard, J.; Fielding, M. R. (Array Biopharma Inc. and Astrazeneca AB) WO2007044084A2.

¹²⁸ Shpiro, N.; Marquez, R. Synth. Commun. 2005, 35, 2265.

¹²⁹ (a) Suzuki, T.; Hotta, H.; Hattori, T.; Miyano, S. *Chem. Lett.* **1990**, 807. (b) Hattori, T.; Hotta, H.; Suzuki, T.; Miyano, S. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1993**, *66*, 613. (c) Hattori, T.; Koike, N.; Miyano, S. *J. Chem. Soc., Perkin Trans.1* **1994**, 2273. (d) Hattori, T.; Shimazumi, Y.; Goto, H.; Yamabe, O.; Morohashi, N.; Kawai, W.; Miyano, S. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 2099.

¹³⁰ (a) Gohier, F.; Castanet, A.-S.; Mortier, J. Synth. Commun. 2005, 35, 799. (b) Tilly, D.; Samanta, S. S.; Castanet, A.-S.; De, A.; Mortier, J. Eur. J. Org. Chem. 2006, 174. (c) Tilly, D.; Castanet, A.-S.; Mortier, J. Tetrahedron Lett. 2006, 47, 1121.

¹³¹ (a) Jorgenson, M. J. Org. React. 1970, 18, 1. (b) Ahn, T.; Cohen, T. Tetrahedron Lett. 1994, 35, 203.

¹³² Acide produit de l'action oxydante de l'acide nitrique sur l'essence d'anis (Littré).

¹³³ Il a précédemment été observé que la lithiation de l'acide 3-méthoxy-2-triméthylsilylbenzoïque par s-BuLi/TMEDA à -30 °C s'effectue régiosélectivement en ortho de la fonction CO₂Li. La cétone correspondante est formée à moins de 5% de rendement: voir ref.¹¹⁶

¹³⁴ (a) Colvin, E. W. Silicon Reagents in Organic Synthesis; Academic Press: London, 1988; pp. 39–43. (b) Rappoport, Z.; Apeloig, Y. The Chemistry of Organic Silicon Compounds, Wiley- Interscience: New York. 1998, vol. 2, pp. 431-494.

¹³⁵ Ipsodésilylation-S_FAr: (a) Revue: Bennetau, B.; Dunoguès, J. Synlett **1993**, 171. (b) Références principales citées dans: Mills, R. J.; Taylor, N. J.; Snieckus, V. J. Org. Chem. 1989, 54, 4372. (c) Felix, G.; Dunoguès, J.; Pisciotti, F.; Calas, R. Angew. Chem. Int. Ed. Engl. 1977, 16, 488. (d) Barrett, A. G. M.; O'Neil, I. A. J. Org. Chem. 1988, 53, 1815. Ipsodesilylation-bromo/iodosubstitution: (e) Wilbur, D. S.; Stone, W. E.; Anderson, K. W. J. Org. Chem. 1983, 48, 1542. (f) Hashimoto, T. J. Pharm. Soc. Jpn. 1960, 80, 1399. Boro ipsodesilylation: (g) Zhao, Z.; Snieckus, V. Org. Lett. 2005, 7, 2523. Utilisation de B(O-i-Pr)₃ (in situ quench): (h) Caron, S.; Hawkins, J. M. J. Org. Chem. 1998, 63, 2054. (i) El Sheikh, S.; Schmalz, H.-G. Drug Disc. Develop. 2004, 7, 882.

¹³⁶ Couplages des arylsilanes: (a) Hiyama, T. In Organosilicon Compounds in Cross-Coupling Reactions; Diederich, F.; Stang, P. J., Eds. Metal-catalyzed cross-coupling reactions. Wiley-VCH, 1998; pp. 421-453. (b) Brook, M. Silicon in Organic, Organometallic, and Polymer Chemistry, Wiley: New York, 2000, p 569. (c) Alberico, D.; Scott, M. E.; Lautens, M. Chem. Rev. 2007, 107, 174. Réactions de couplage de dérivés iodés utilisant un catalyseur au palladium: (d) Denmark, S. E.; Wu, Z. Org. Lett. 1999, 1, 1495. (e) Lee, H.M.; Nolan, S. P. Org. Lett. 2000, 2, 2053. Couplage d'alcènes pour donner des dérivés styréniques utilisant l'acétate de Pf sous atmosphère d'oxygène: (f) Parrish, J. P.; Jung, Y. C.; Shin, S. I.; Jung, K. W. J. Org. Chem. 2002, 67, 7127. (g) Koike, T.; Du, X.; Sanada, T.; Danda, Y.; Mori, A. Angew. Chem. Int. Ed. 2003, 42, 89. Les arylsilanes réagissent avec les halogénures d'alkyle pour donner les arènes correspondants en présence de catalyseur à base de palladium: (h) Mowery, M. E.; DeShong, P. J. Org. Chem. 1999, 64, 3266. Lee, J.-v.; Fu, G. C. J. Am. Chem. *Soc.* **2003**, *125*, 5616. ¹³⁷ Krizan, T.; Martin, J. J. Am. Chem. Soc. **1983**, *105*, 6155.

¹³⁸ Bridges, A. J.; Lee, A.; Maduakor, E. C.; Schwartz, C. E. *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 7499.

¹³⁹ (a) Parham, W. E.; Bradcher, C. K. Acc. Chem. Res. 1982, 15, 300. (b) Goto, S.; Velder, J.; El Sheikh, S.; Sakamoto, Y.; Mitani, M.; Elmas, S.; Alder, A.; Becker, A.; Neudörfl, J.-M.; Lex, J. Schmalz, H.-G. Synlett 2008, 1361.

¹⁴⁰ TMSCl est additionné au dianion préformé **2.19** obtenu par traitement de **2.18** avec 2 equiv de *n*-BuLi. Voir: Seganish, W. M.; DeShong, P. J. Org. Chem. 2004, 69, 6790 et références citées.

Il est connu que TMSCl est stable plusieurs heures en présence de *n*-BuLi à basse température (-78 °C). (a) Taylor, R. Tetrahedron Lett. 1975, 16, 435. (b) Schlosser, M; Guio, L.; Leroux, F. J. Am. Chem. Soc. 2001, 123, 3822.

¹⁴² Un essai devra être réalisé dans les mêmes conditions avec DCl.

¹⁴³ (a) Hart, H.; Nwokogu, G. C. Tetrahedron Lett. 1983, 24, 5721. (c) Nwokogu, G. C.; Hart, H. Tetrahedron Lett. 1983, 24, 5725. (c) Gallagher, D. J.; Beak, P. J. Am. Chem. Soc. 1991, 113, 7984.

¹⁴⁴ L'existence d'un cluster, d'un agrégat pourrait permettre d'expliquer pourquoi *n*-BuLi ne réagit pas directement avec l'électrophile (D2O): n-BuLi étant engagé avec le substrat à l'intérieur du complexe supramoléculaire par des liaisons électrostatiques faibles, c'est la topologie de la poche qui déterminerait la suite de réactions observées lors de l'entrée de l'électrophile dans celle-ci (rapid intra-aggregate lithiation). Le transfert "intra-supramoléculaire" du deuterium de D₂O au lithien, est compétitif en vitesse avec l'attaque attendue de l'électrophile par le butyllithium. Une interprétation similaire a déjà été proposée avec les énolates par Seebach dans le cas du « proton caché ». Voir: Seebach. D. Angew. Chem., Int. Ed. Engl. 1988, 27, 1624. Cependant cette réaction doit être réétudiée avec DCl. En effet, il est vraisemblable que D₂O se solidifie lors de son addition au goutte-à-goutte dans le milieu. Sa réaction avec *n*-BuLi pourrait être ralenti en conséquence.

¹⁴⁵ Silicon-mediated Transformations of Functional Groups, Vorbrüggen, H.; Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, Weinheim, 2004.

¹⁴⁶ Hwu, J. R.; Chen, B.-L.; Shiao, S.-S. J. Org. Chem. **1995**, 60, 2448 et références citées.

¹⁴⁷ (a) Buncel, E.; Park, K.-T.; Dust, J. M.; Manderville, R. A. J. Am. Chem. Soc. 2003, 125, 5388. (b) Riggs, J.

C.; Singh, K. J.; Yun, M.; Collum, D. B. J. Am. Chem. Soc. 2008, 130, 13709 et références citées.

¹⁴⁸ Whisler, M. N.; MacNeil, S.; Snieckus, V.; Beak, P. Angew. Chem., Int. Ed. 2004, 43, 2206.

- ¹⁴⁹ En principe, l'introduction d'un groupe silicié plus encombré devrait être favorable à la formation de cétones.
- ¹⁵⁰ The Chemistry of Organosilicone Compounds; Vol. 2, Rappoport, Z.; Apeloig, Y. Eds; Wiley: Chichester, 1998.
- ¹⁵¹ (a) Hwu, J. R.; King, K. Y.; Wu, I.-F.; Hakimelahi, G. H. Tetrahedron Lett. 1998, 39, 3721. (b) Top, S.; Jaouen, G.; Sayer, B. G.; McGlinchey, M. J. J. Am. Chem. Soc. 1983, 105, 6426.
- (a) Gingras, M. Tetrahedron Lett. 1991, 32, 7381. (b) See also: Collins, I.; Castro, J. L.; Street, L. J. Tetrahedron Lett. 2000, 41, 781.
- ¹⁵³ La réactivité de la (2,6-difluorophényl)oxazoline vis-à-vis des réactifs organomagnésiens et organolithiens a été étudiée par Meyers. Voir ref⁵⁶.
- ¹⁵⁴ (a) Hwu, J. R.; King, K. Y.; Wu, I.-F.; Hakimelahi, G. H. Tetrahedron Lett. **1998**, 39, 3721. (b) Top, S.; Jaouen, G.; Saver, B. G.; McGlinchev, M. J. J. Am. Chem. Soc. 1983, 105, 6426.
- ¹⁵⁵ (a) Organofluorine Chemistry, Unevama, K.; Blackwell Publishing Ltd, 2006, (b) O'Hagan, D. Chem, Soc. Rev. 2008, 37, 308.
- ¹⁵⁶ Étude de la réactivité de la (2,6-diméthoxyphényl)oxazoline vis-à-vis des grignards: ref¹⁷.
- ¹⁵⁷ Voir aussi: Hattori, T.; Takeda, A.; Suzuki, K.; Koike, N.; Koshiishi, E.; Miyano, S. J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1 1998, 3661.
- ¹⁵⁸ L'acide pentanoïque, soluble dans l'eau (40 g/L à 20 °C), n'est pas directement observable.
- ¹⁵⁹ Saa, J. M.; Deya, P. M.; Suner, G. A.; Frontera, A. J. Am. Chem. Soc. **1992**, 114, 9093.
- ¹⁶⁰ Concernant les réactions de fragmentation d'anions par décompression stérique résultant de la libération d'un anion lithié stabilisé, voir: Tomboulian, P.; Stehower, K. J. Org. Chem. 1968, 33, 1509.
- ¹⁶¹ En infrarouge, une bande CO à 1700 cm^{-1} est observée.
- ¹⁶² (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.
- ¹⁶³ Hodge, P.; Perry, G. M.; Yates, P. J. Chem. Soc., Perkin Trans 1 1977, 680.
- ¹⁶⁴ Gilman, H.; Van Ess, P. R. J. Am. Chem. Soc. 1933, 55, 1258.
- ¹⁶⁵ Le gem-dialcoolate (CF₃)₂C(OLi)₂ est isolable: Ogden, P. H.; Nicholsen, G. C. Tetrahedron Lett. 1968, 9, 355.
- ¹⁶⁶ 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. ¹⁶⁷ Gassman, P. G.; Lumb, J. T.; Zalar, F. V. *J. Am. Chem. Soc.* **1967**, *89*, 946.
- ¹⁶⁸ Rawson, G.; Wynberg, H. Rec. Trav. Chim. Pays-Bas 1971, 90, 46.
- ¹⁶⁹ Davies, D. G.; Derenberg, M.; Hodge, P. J. Chem. Soc. (C) 1971, 455.
- ¹⁷⁰ Olah, G. A.; Pittman, C. U. Jr.; Namanworth, E.; Comisarow, M. J. Am. Chem. Soc. 1966, 88, 5571.
- ¹⁷¹ Gilday, J. P.; Paquette, L. A. Tetrahedron Lett. 1988, 29, 4505 et références citées.
- ¹⁷² Les produits d'ipsosubstitution 2.63 et 2.41 réagissent partiellement avec l'excès de base pour donner les cétones correspondantes.
- ¹⁷³ Portalone, G. Acta Cryst. **2009**, *E65*, o327–o328.
- ¹⁷⁴ Meyers, A. I.; Meier, A.; Rawson, D. J. *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 853.
- ¹⁷⁵ Belaud-Rotureau, M.; Le, T. T.; Phan, T. H. T.; Nguyen, T. H.; Aissaoui, R.; Gohier, F.; Derdour, A.; Nourry, A.; Castanet, A.-S.; Nguyen, K. P. P.; Mortier, J. Org. Lett. 2010, 12, 2406.
- Gohier, F.; Castanet, A.-S.; Mortier, J. Org. Lett. 2003, 5, 1919.
- ¹⁷⁷ Clayden, J.; Davies, R. P.; Hendy, M. A.; Snaith, R.; Wheatley, A. E. H. Angew. Chem., Int. Ed. Engl. 2001, 40, 1238.
- Schlosser, M. Organometallics in Synthesis. A Manual; Wiley: Chichester, 2nd Edition, 2002.
- ¹⁷⁹ Burchat, A. F.; Chong, J. M.; Nielsen, N. J. Organomet. Chem. **1997**, 542, 281.
- ¹⁸⁰ Mongin, F.; Schlosser, M. Tetrahedron Lett. 1996, 37, 6551.
- ¹⁸¹ Azzena, U.; Denurra T.; Melloni G.; Piroddi A. M. J. Org. Chem. 1990, 55, 5386.
- ¹⁸² Saa, J. M.; Dopico, M.; Martonell, G.; Garcia-Raso, A. J. Org. Chem. **1990**, 55, 991.
- ¹⁸³ Phillion, D. P.; Pratt J. K. Synth. Commun. 1992, 22, 13.
- ¹⁸⁴ Scherrer, R. A.; Short, F. W. US3313848, 1967.

¹⁸⁵ (a) Green, N. S.; Palaninathan, S. K.; Sacchettini, J. C.; Kelly, J. W. J. Am. Chem. Soc. 2003, 125, 13404. (b) Oza, V. B.; Smith, C.; Raman, B.; Koepf, E. K.; Lashuel, H. A.; Petrassi, H. M.; Chiang, K. P.; Powers, E. T.; Sachettinni, J.; Kelly, J. W. J. Med. Chem. 2002, 45, 321. (c) Wolf, C.; Liu, S.; Mei, X.; August, A. T.; Casimir, M. D. J. Org. Chem. 2006, 71, 3270.

¹⁸⁶ (a) Sebolt-Leopold, J. S.; Dudley, D. T.; Herrera, R.; Van Becelaere, K.; Wiland, A.; Gowen, R. C.; Tecle, H.; Barrett, S. D.; Bridges, A.; Przybranowski, S.; Leopold, W. R.; Saltiel, A. R. Nat. Med. (N. Y., NY, U. S.) 1999, 5, 810. (b) Barrett, S. D.; Kaufman, M. D.; Milbank, J. B.; Rewcastle, G. W.; Spicer, J. A.; Tecle, H. WO03062191, 2003.

¹⁸⁷ Hassan, J.; Sévignon, M.; Gozzi, C.; Schulz, E.; Lemaire, M. Chem. Rev. 2002, 102, 1359.

¹⁸⁸ Note for guidance on specification limits for residues of metal catalysts, 2002. The European Agency for the Evaluation of Medicinal Products Web site. http://www.emea.europa.eu/pdfs/human/swp/444600en.pdf (accessible le 21 avril 2010).

Voir par exemple: (a) Prasad, K.; Repic, O.; Blacklock, T. J. Org. Proc. Res. Dev. 2003, 7, 733. (b) Pink, C. J.; Wong, H. t.; Ferreira, F. C; Livingston, A. G. Org. Proc. Res. Dev. 2008, 12, 589. (c) Crudden, C. M.; Sateesh, M.; Lewis, R.; J. Am. Chem. Soc. 2005, 127, 10045.

¹⁹⁰ (a) Meyers, A. I.; Gabel, R. J. Org. Chem. 1977, 42, 2653. (b) Hoeve, W.; Kruse, C. G.; Lutevn, J. M.; Thiecke, J. R. G.: Wynberg, H. J. Org. Chem. 1989, 54, 5101.

¹⁹¹ Hattori, T.; Satoh, T.; Miyano, S. Synthesis 1996, 514.

¹⁹² La déprotection des 2-amino-aryloxazolines nécessite des conditions acides (HCl 3 M, 12-24 h, reflux) suivie d'une réaction d'estérification qui n'est pas compatible avec les structures sensibles. Les rendements n'excèdent pas 70% et dans plusieurs cas, la déprotection conduit seulement à la dégradation des produits. Voir ref.¹⁹

¹⁹³ Deux publications récentes ont décrit le couplage promu par LiHMDS d'anilines primaires N-substitués avec l'acide 2-fluorobenzoïque (ou amide) pour donner des acides N-arylanthraniliques et des N-arylanthranilamides:

(a) Ref^{127a}. (b) Davis, E. M.; Nanninga, T. N.; Tjiong, H. I.; Winkle, D. D. *Org. Process Res. Dev.* **2005**, *9*, 843. ¹⁹⁴ Il est bien connu que les attaques nucléophiles de dérivés d'acides 2-fluorobenzoïques sont observées lorsque la molécule porte d'autres substituants électroattracteurs (NO₂, CF₃, CN, F_x...). Voir ref^{125t}

¹⁹⁵ La synthèse d'acides anthraniliques par réaction d'amines encombrées avec les arynes en présence de CO₂ a été décrite: Yoshida, H.; Morishita, T.; Ohshita, J. Org. Lett. 2008, 10, 3845.

¹⁹⁶ La base et le Me₃SiCl sont mélangés avant addition de l'acide carboxylique. La déprotonation qui produit une faible concentration d'aryllithium 24, est suffisamment rapide pour faire obstacle au procédé compétitif de la réaction de la base avec l'électrophile présent *in situ* (TMSCl). Voir: (a) ref¹³⁷. (b) ref¹¹⁰.

¹⁹⁷ La structure est confirmée par analyse des spectres RMN NOESY et HMBC (voir partie expérimentale).

¹⁹⁸ Cependant, voir : Newkome, G. R.; Hager, D. C. J. Org. Chem. 1982, 47, 599.
¹⁹⁹ Smith, M. B.; March, J. Advanced Organic Chemistry, 6th ed.; Wiley- Interscience: New York, 2007; pp 853-864 et références citées. L'addition de pièges à radicaux (2-méthyl-2-nitrosopropane dimère) à un mélange composé de 3.1 et de LiNEt₂ induit seulement une légère diminution du rendement en produit substitué 3.3.

 200 Si l'on admet que ces réactions s'effectuent selon une mécanisme d'addition-élimination, alors le complexe σ B permet au carboxylate de se réorienter lui-même dans une conformation coplanaire avec le cycle aromatique pendant que l'ion Li⁺ forme un complexe de type CIPE avec les groupements fluoro/méthoxy et le carboxylate. Le groupement NR¹R² entrerait perpendiculairement au cycle aromatique (au nuage π). Cela est cohérent avec l'absence d'inhibition stérique lors d'addition d'amidures volumineux (type LDA).



²⁰¹ Le groupement gem-dialcoolate dimétallé $C(OM)_2$ (M = Li, K) est un bon groupe *ortho*-directeur: Tilly, D.; Samanta, S. S.; De, A.; Castanet, A.-S.; Mortier, J. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 827.²⁰² Les oxydations de dérivés organométalliques sont bien décrites dans la littérature, cependant les

hydroxylations directes sont plus rares. Voir: (a) Clayden, J.; Menet, C. J. Tetrahedron Lett. 2003, 44, 3059. (b) Parker, K. A.; Koziski, K. A. J. Org. Chem. 1987, 52, 674.

Sosnovsky, G.; Brown, J. H. Chem. Rev. 1966, 66, 529.

²⁰⁴ Majewski, M.; Gleave, D. M. J. Organomet. Chem. **1994**, 470, 1.

²⁰⁵ Un réarrangement similaire, aboutissant à la formation de dioxindoles, a déjà été décrit: Kafka, S.; Klasek, A.; Kosmrlj, J. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 6394. ²⁰⁶ Les dérivés dioxindoles sont largement répandus dans la nature. Voir ref²⁰⁵.

²⁰⁷ En l'absence d'oxygène, la réaction de **3.2** avec LiNMeBn (5 équiv) conduit à **3.3** (> 90%). L'étape de réduction conduisant à l'alcoolate 3.25 est vraisemblablement l'étape irréversible de cette séquence.

²⁰⁸ Tous les nouveaux composés présentent des données analytiques en accord avec les structures proposées. Voir la partie expérimentale.

²⁰⁹ Les alkoxyaryloxazolines présentent des réactivités similaires: (a) ref⁵⁶. (b) ref¹⁷.

- ²¹⁰ (a) Fuson, R. C. J. Am. Chem. Soc. **1956**, 78, 5409. (b) Gant, T. G.; Meyers, A. I. J. Am. Chem. Soc. **1992**, 114, 1010.
- ²¹¹ Castagnetti, E.; Schlosser, M. Chem. Eur. J. 2002, 8, 799.

²¹² Voir par exemple : (a) Green, N. S.; Palaninathan, S. K.; Sacchettini, J. C.; Kelly, J. W. J. Am. Chem. Soc. **2003**, *125*, 13404. (b) Oza, V. B.; Smith, C.; Raman, B.; Koepf, E. K.; Lashuel, H. A.; Petrassi, H. M.; Chiang, K. P.; Powers, E. T.; Sachettinni, J.; Kelly, J. W. J. Med. Chem. **2002**, *45*, 321. (c) Sebolt-Leopold, J. S.; Dudley, D. T.; Herrera, R.; Van Becelaere, K.; Wiland, A.; Gowen, R. C.; Tecle, H.; Barrett, S. D.; Bridges, A.; Przybranowski, S.; Leopold, W. R.; Saltiel, A. R. Nat. Med. (N. Y., NY, U. S.) **1999**, *5*, 810. (d) Barrett, S. D.; Kaufman, M. D.; Milbank, J. B.; Rewcastle, G. W.; Spicer, J. A.; Tecle, H. WO03062191, 2003.

- ²¹³ Haslam, J. L.; Eyring, E. M. J. Phys. Chem. **1967**, 71, 4470.
- ²¹⁴ Gilman, H.; Spatz, S. M. J. Org. Chem. 1952, 17, 860.
- ²¹⁵ Kim, Y. K.; Lee, S. J.; Anh, K. H. J. Org. Chem. 2000, 65, 7807.
- ²¹⁶ Coombs, R. V. J. Org. Chem. 1977, 42, 1812.
- ²¹⁷ Abraham, R. J.; Byrne, J. J.; Griffiths, L.; Perez, M. Magn. Reson. Chem. 2006, 44, 491.
- ²¹⁸ (a) *The Chemistry of Anilines*; Part 1, Patai, S., Ed.; Wiley: New York, 2007. (b) Hartwig, J. F. In *Modern Amination Methods*; Ricci, A., Ed.; Wiley-VCH: Toronto, 2000; p 195-262. (c) Yang, B. H.; Buchwald, S. L. J. Organomet. Chem. **1999**, 576, 125.
- ²¹⁹ Gschwend, H. W. J. Org. Chem. **1978**, 44, 1133.
- ²²⁰ Chauder, B.; Green, L.; Snieckus, V. Pure. Appl. Chem. **1999**, 71, 1521.
- ²²¹ Slocum, D. W.; Jennings, C. A. J. Org. Chem. 1976, 41, 3653.
- ²²² Clark, R. D.; Jahangir, A. Org. React. 1995, 47, 1.
- ²²³ Skowronska-Ptasinska, M.; Verboom, W.; Reinhoudt, D. N. J. Org. Chem. 1985, 50, 2690.
- ²²⁴ Lepley, A. R.; Khan, W. A. B.; Giumanini, A. B.; Giumanini, A. G. J. Org. Chem. **1966**, *31*, 2047.
- ²²⁵ Greene, T. W.; Wuts, P. G. Protective groups in Organic Synthesis; 4nd ed; Wiley: New York, 803-806, 2007.
- ²²⁶ Leroux, F.; Castagnetti, E.; Schlosser, M. J. Org. Chem. 2003, 68, 4693.
- ²²⁷ (a) Beak, P.; Meyers, A. I. Acc. Chem. Res. **1986**, 19, 356. (b) Klump, G. W. Rec. Trav. Chim. Pays-Bas **1986**, 105, 1.
- ²²⁸ Narasimham, N. S.; Chandrachood, P. S. Synthesis 1979, 589.
- ²²⁹ Shafer, S. J.; Clossen, W. D. J. Org. Chem. 1975, 40, 889.
- ²³⁰ Dahlgren, T.; Hallberg, A.; Helitzer, R.; Martin, A. R. J. Heterocyclic Chem. **1983**, 20, 34.
- ²³¹ Cram, D. J.; Dicker, I. B.; Lauer, M.; Knobler, C. B.; Trueblood, K. N. J. Am. Chem. Soc. 1984, 106, 7150.
- ²³² Sato, N.; Yue, Q. *Tetrahedron* 2003, 59, 5831 et références citées.
- ²³³ Greene, T. W.; Wuts, P. G. *Protective groups in Organic Synthesis*; 2nd ed; Wiley: New York, **1991**, 627.
- ²³⁴ Muchowski, J.M.; Venuti, M. C. J. Org. Chem. **1980**, 45, 4798.
- ²³⁵ Agami, C.; Couty, F. Tetrahedron, 2002, 58, 2701.
- ²³⁶ Ravi, V.; Sreelatha, N.; Srinivas. R. A. J. Org. Chem. 2006, 71, 8283.
- ²³⁷ Darnbrough, S.; Mervic, M.; Condon, S. M.; Burns, C. J. Synth Commun. 2001, 31, 3273.
- ²³⁸ Voir aussi: Cho, I.-S.; Gong, L.; Muchowski, J. M. J. Org. Chem. **1991**, *56*, 7288.
- ²³⁹ Rajapakse, H. A.; Young, M. B.; Zhu, H.; Charlton, S.; Tsou, N. N. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 8909.
- ²⁴⁰ Fu, J.; Zhao, B.; Sharp, M. J.; Snieckus, V. J. Org. Chem. **1991**, 56, 1683.
- ²⁴¹ Cabiddu, M.G.; Cabiddu, S.; Cadoni, E.; De Montis, S.; Fattuoni, C.; Melis, S. *Tetrahedron* **2003**, *59*, 2893.
- ²⁴² Maggi, R.; Schlosser, M. J. Org. Chem. 1996, 61, 5430.
- ²⁴³ Scheffold, R., Schlosser, M.; Faigl, F.; Franzini, L.; Geneste, H.; Katsoulos, G.; Zhong, G.-f. Pure Appl. Chem. **1994**, 66, 1423.

²⁴⁴ Revues: (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 Schlever, P. *Organometallics* 1996, *15*, 585.

²⁴⁵ Ion-Radical Organic Chemistry, Principles and Applications, 2nd Edition, Todres, Z. V., CRC Press, Boca Raton, 2009.

²⁴⁶ Stanetty, P.; Koller, H.; Mihovilovic, M. J. Org. Chem. **1992**, *57*, 6833.

²⁴⁷ (a) Bromfield, K. M.; Cianci, J.; Duggan, P. J. *Molecules* 2004, *9*, 427. (b) Norman, M. H.; Rigdon, G. C.;
Hall, W. R.; Navas, F., II *J. Med. Chem.* 1996, *39*, 1172. (c) Mu, F.; Coffing, S. L.; Riese, D. J., II; Geahlen, R.
L.; Verdier-Pinard, P.; Hamel, E.; Johnson, J.; Cushman, M. *J. Med. Chem.* 2001, *44*, 441. (d) El Kazzouli, S.;

Koubachi, J.; Berteina-Raboin, S.; Mouaddib, A.; Guillaumet, G. Tetrahedron Lett. 2006, 47, 8575.

- ²⁴⁸ Le pK_a de tétraméthylpipéridine dans le THF est de 37.3: Fraser, R. R.; Mansour, T. S. *J. Org. Chem.* **1984**, *49*, 3442.
- ²⁴⁹ The chemistry of organolithium compounds; Rappoport, Z. Marek, I. Eds; John Wiley & Sons, Ltd, 2004.

²⁵⁰ (a) Shindo, M.; Matsumoto, K.; Shishido, K. Angew. Chem. Int. Ed. 2004, 43, 104. Voir aussi: (b) Wannagat, U.; Schrader, R. J. Organomet. Chem. 1988, 341, 95.
²⁵¹ Hashimoto, Y. Yakugaku Zasshi 1967, 87, 528.
²⁵² La réaction ISQ avec B(Oi-Pr)₃ est connue: (a) ref¹³⁷. (b) ref^{135h}.
²⁵³ Vazquez, E.; Davies, I. W.; Payack, J. F. J. Org. Chem. 2002, 67, 7551.
²⁵⁴ Cram a montré qu'une induction asymétrique est observée lors du départ de nucléofuges chiraux dans la réaction de Meyers: ref⁸⁸.

Annexe

Le présent travail a fait l'objet d'une publication :

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

Deux demandes de brevet ont été déposées :

Mortier, J.; Castanet, A.-S.; Rotureau-Belaud, M. "*Procédé de préparation de composés chimiques d'intérêt par substitution nucléophile aromatique de dérivés d'acides carboxyliques aromatiques*" brevet français FR1051226, 2010.

Mortier, J.; Castanet, A.-S.; Nourry, A.; Rotureau-Belaud, M. "*Procédé de substitution nucléophile aromatique à partir d'acides difluorobenzoïques*" brevet français FR1054645, 2010.

2010 Vol. 12, No. 10

2406 - 2409

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

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

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

jacques.mortier@univ-lemans.fr

Received April 1, 2010

ABSTRACT



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

N-Aryl and *N*-alkyl anthranilic acids are very important synthetic intermediates which have been marketed as antiinflammatory agents for the treatment of dysmenorrhea and rheumatic pain and as candidates for the therapy of neurodegenerative and amyloid diseases.¹ *N*-Aryl anthranilic acids are also synthetic precursors of acridines, which have been utilized as antimalarial and anticancer drugs.² Traditionally, these compounds have been prepared by the copper-mediated coupling of amines with halobenzoic acids (the Ullmann reaction).³ The success of this reaction often requires strongly activated aryl halides and forcing reaction conditions. An-thranilic acids have also been prepared by Buchwald–Hartwig amination with alkyl 2-halobenzoates in the presence of base and palladium catalyst and subsequent ester cleavage.⁴

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

[†] Université du Maine and CNRS.

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

[§] Université d'Oran Es-Senia.

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

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

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

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

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

Conventional wisdom indicates that the nucleophilic aromatic substitution (S_NAr) reaction of benzoic acids requires steps of protection and deprotection of the carbonyl which acts as an essential carbon anchor group for subsequent chemical transformations. Although there have been numbers of reports using aryloxazolines⁷ and 2,6-dialkylphenyl arylcarboxylates⁸ to dictate the S_NAr reaction course, these methods have suffered from several limitations, the most severe being most certainly the difficulty of removal of the protecting carbonyl group. 2,6-Disubstituted benzamides and benzoates are especially inert to hydrolysis except in cases where anchimeric assistance by ortho-introduced electrophiles is capable of forming five- or six-membered-ring tetrahedral intermediates, which greatly enhances amide hydrolytic rates.^{9,10} Therefore, there is still a need to explore more efficient and concise methodologies.

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

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

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

LiNEt₂, LiN(CH₂CH₂)₂NMe, LiNMeBn, and LiNBn₂ readily displaced the fluorine of the lithium salt of 2-fluorobenzoic acid (1) at -50 °C to give anthranilic acids 3-6(entries 1-4). Lithium arylamides and diarylamides entered into the displacement reaction with benzoate 1 under somewhat forcing conditions (50-60 °C, entries 5 and 6). This may be attributed to lower pK_a values in comparison to dialkylamines.¹⁴ Most striking are those examples using so-called "nonnucleophilic" bases such as LDA and LiNHt-Bu, indicating that there are virtually no steric effects to inhibit fluoro displacement (entries 7 and 9). LDA which is commonly used as a strong base of scarce nucleophilicity due to steric congestion reacted with lithium benzoate 1 to afford the aminated product 9 in appreciable amount.¹⁵ In an attempt to introduce an ortho-NH₂ unit, 1 was treated with a THF solution of $LiNH_2$ (3.5 equiv) (entry 8). However, the amidation product 11 was the only isolable product from this reaction. LiNHt-Bu also led to 11 by rapid degradation of **12** during acidic workup.

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

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

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



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

⁽⁶⁾ See, for instance: (a) Prasad, K.; Repic, O.; Blacklock, T. J. Org. Process Res. Dev. 2003, 7, 733-742. (b) Pink, C. J.; Wong, H. t.; Ferreira,

F. C.; Livingston, A. G. Org. Process Res. Dev. 2008, 12, 589-595. (7) Gant, T. G.; Meyers, A. I. Tetrahedron 1994, 50, 2297-2360.

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

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

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

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

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

⁽¹⁴⁾ Lithium arylamides have weaker nucleophilic strengths than lithium dialkylamines but are more stable at higher temperature (50-60 °C).

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

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

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

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

eliminated LiF to give the transient lithium benzyne-3carboxylate (16). Electrophilic quenching of 14 with D_2O provided 15, whereas reaction of benzyne 16 with the excess of LTMP followed by quench with D_2O gave 17.





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

An attractive rationale for the formation of dioxindole 13 would involve initial benzylic deprotonation of 5 by the excess of LiNMeBn leading to 20 as outlined in Scheme 2. In an experiment to probe this question, 5 was allowed to react with 5 equiv of LiNMeBn to give a red solution which was hydrolyzed to 13. It can be assumed that the benzylic lithiation of 5 is followed by an intramolecular nucleophilic addition of the carbanion to the carboxylate leading to indolin-3-one 22 by way of the geminal dilithio dialkoxide 21.²⁰ Deprotonation by the excess of base in the presence of molecular oxygen contained in the nondegassed

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

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

Scheme 2. Postulated Mechanism for the Formation of Dioxindole 13



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

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

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

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

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

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



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

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

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

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

OL1007586

⁽²⁰⁾ The geminal dimetallo dialkoxide $C(OM)_2$ (M = Li, K) group is a good director of *ortho*-metalation: Tilly, D.; Samanta, S. S.; De, A.; Castanet, A.-S.; Mortier, J. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 827–830.

⁽²¹⁾ Clayden, J.; Menet, C. J. *Tetrahedron Lett.* 2003, 44, 3059–3062.
(22) Rappoport, Z. *The Chemistry of Peroxides*; Wiley-Interscience: New York, 2006; Vol. 2, part 1.

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

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

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

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

⁽²⁸⁾ Castagnetti, E.; Schlosser, M. *Chem.*—*Eur. J.* **2002**, *8*, 799–804. (29) A patent application was filed: Mortier, J.; Castanet, A.-S.; Belaud-Rotureau, M. patent pending, filing number FR201051226 (2010).

INSTITUT NATIONAL DE LA PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE

26 bis, rue de Saint Pétersbourg - 75800 Paris Cedex 08 Pour vous informer : INPI Direct 0820 210 211 Pour déposer par télécopie : 33 (0)1 53 04 52 65

BREVET D'INVENTION

Code de la propriété intellectuelle - Livre VI

REQUÊTE EN DÉLIVRANCE

REMISE DES PIÈCES		1 NOM ET ADRESSE DU DEMANDEUR OU DU		
DATE		À QUI LA CORRESPONDANCE DOIT ÊTRE ADRESSÉE		
N° D'ENREGISTREMENT NATIONAL ATTRIBUÉ PAR L'INPI		de Mareüil-Villette Caroline		
DATE DE DÉPÔT ATTRIBUÉE PAR L'INPI		ICOSA 142 rue de Rennes		
Vos références pour ce dossier		75006 PARIS		
mortier				
2 NATURE DE LA DEMANDE				
Nature	Brevet d'invention			
3 TITRE DE L'INVENTION				
Titre	PROCEDE DE F PAR SUBSTITU D'ACIDES CARI	PROCEDE DE PREPARATION DE COMPOSES CHIMIQUES D'INTERET PAR SUBSTITUTION NUCLEOPHILE AROMATIQUE DE DERIVES D'ACIDES CARBOXYLIQUES AROMATIQUES		
4 PRIORITÉ				
5-1 DEMANDEUR	Personne mora	le		
Nom	CENTRE NATIC	NAL DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE		
Affaire suivie par				
Rue	3, rue Michel An	ige		
Code postal et ville	75016 PARIS			
Pays	FR			
Nationalité	FR			
Forme juridique				
N° SIREN				
Code APE-NAF				
N° de téléphone				
N° de télécopie				
Courrier électronique				
5-2 DEMANDEUR	Personne mora	ile		
Nom	UNIVERSITE D			
Affaire suivie par				
Rue	Avenue Olivier Messiaen			
Code postal et ville	72000 LE MANS			
Pays	FR			
Nationalité	FR			
Forme juridique				
N° SIREN				
Code APE-NAF				
N° de téléphone				
--	---	-----------------------	-------------------	---------------------------------
N° de télécopie				
Courrier électronique				
6 MANDATAIRE				
Nom	de Mareüil-Villette			
Prénom	Caroline			
Qualité	CPI : 09-0658, pas	de pouvoir		
Rue	142 rue de Rennes			
Code postal et ville	75006 PARIS			
Pays	FR			
N° de téléphone	01 53 63 46 90			
N° de télécopie	01 42 84 46 50			
Courrier électronique	cdm@icosa.fr			
7 RAPPORT DE RECHERCHE		han the second second		sartes in Statement
Type d'établissement	Établissement imm	édiat		
8 RÉDUCTION DU TAUX DES REDEVANCES				
9 DÉPÔT DE MATIÈRE BIOLOGIQUE				
10 SÉQUENCES DE NUCLÉOTIDES ET/OU D'ACIDES AMINÉS				
11 DOCUMENTS ET FICHIERS JOINTS	Fichier éle	ctronique	Dé	tails
Inventeur	Design.PDF			
Fichier corps du texte	textebrevet.pdf		page(s) 45, D 36,	R 8, AB 1
12 MODE DE PAIEMENT				tering the second second second
Mode de paiement	Prélèvement du co	mpte client		
Numéro du compte	3924			
13 REDEVANCES JOINTES	Devise	Taux	Quantité	Montant à payer
062 Dépôt d'une demande électronique	EURO	26	1	26
063 Rapport de recherche	EURO	500	1	500
068 Revendication à partir de la 11ème	EURO	40	2	80
Total	EURO			606
14 ANNOTATION				
15 DATE ET SIGNATURE				
Signé numériquement par	Subject: FR, ICOS, INPI-EN-LIGNE 1.0	A, Caroline DE M	AREUIL-VILLETTE;	Issuer: FR, INPI,
Date	19 February 2010)		
Signataire	Mandataire			





BREVET D'INVENTION CERTIFICAT D'UTILITE

Réception électronique de la soumission

Il est certifié par la présente qu'une demande de brevet (ou d'un certificat d'utilité) a été reçue par le biais du dépôt électronique sécurisé de l'INPI. Après réception, un numéro d'enregistrement et une date de réception ont été automatiquement attribués.

Numéro de demande	1051226		
Numéro de soumission	1000072669		
Date de réception	19 février 2010		
Vos références	mortier		
Demandeur	CENTRE NATIONAL DE LA RECH	IERCHE SCIENTIFIQUE	
Pays	FR		
Titre de l'invention	PROCEDE DE PREPARATION DE COMPOSES CHIMIQUES D'INTERET PAR SUBSTITUTION NUCLEOPHILE AROMATIQUE DE DERIVES D'ACIDES CARBOXYLIQUES AROMATIQUES		
Documents envoyés	package-data.xml	requetefr.xml	
	application-body.xml	fr-fee-sheet.xml	
	requetefr.pdf (2 p.)	comment.pdf (2 p.)	
	indication-bio-deposit.xml	design.pdf (1 p.)	
	fr-office-specific-info.xml	textebrevet.pdf (45 p.)	
Déposé par	CN=Caroline DE MAREUIL-VILLETTE,O=ICOSA,C=FR		
Méthode de dépôt	Dépôt électronique		
Date et heure de réception électronique	19 février 2010, 17:09:28 (CET)		
Empreinte officielle du dépôt	B8:7F:0A:36:0D:3E:1F:E2:20:BC:52:AC:BC:0F:C2:CD:83:16:E9:7B		

/INPI, section dépôt/





BREVET D'INVENTION CERTIFICAT D'UTILITE

Réception électronique de la soumission

Il est certifié par la présente qu'une demande de brevet (ou d'un certificat d'utilité) a été reçue par le biais du dépôt électronique sécurisé de l'INPI. Après réception, un numéro d'enregistrement et une date de réception ont été automatiquement attribués.

Numéro de demande	1054645		
Numéro de soumission	1000081750		
Date de réception	11 juin 2010		
Vos références	CDM-90/FR		
Demandeur	CENTRE NATIONAL DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE		
Pays	FR		
Titre de l'invention	PROCÉDE DE SUBSTITUTION NUCLÉOPHILE AROMATIQUE À PARTIR D'ACIDES DIFLUOROBENZOÏQUES		
Documents envoyés	package-data.xml	requetefr.xml	
	application-body.xml	fr-fee-sheet.xml	
	requetefr.pdf (2 p.)	comment.pdf (2 p.)	
	indication-bio-deposit.xml	design.pdf (1 p.)	
	fr-office-specific-info.xml	textebrevet.pdf (25 p.)	
Déposé par	CN=Caroline DE MAREUIL-VILLETTE,O=ICOSA,C=FR		
Méthode de dépôt	Dépôt électronique		
Date et heure de réception électronique	11 juin 2010, 15:17:43 (CEST)		
Empreinte officielle du dépôt	0F:FA:F3:57:40:99:79:D6:D8:F1:C1:3A:B8:F5:B1:CC:87:48:4F:46		

/INPI, section dépôt/



BREVET D'INVENTION

Code de la propriété intellectuelle - Livre VI

26 bis, rue de Saint Pétersbourg - 75800 Paris Cedex 08 Pour vous informer : INPI Direct 0820 210 211 Pour déposer par télécopie : 33 (0)1 53 04 52 65

DÉSIGNATION D'INVENTEUR(S)

Vos références pour ce dossier	CDM-90/FR
N° D'ENREGISTREMENT NATIONAL	
TITRE DE L'INVENTION	
Titre	PROCÉDE DE SUBSTITUTION NUCLÉOPHILE AROMATIQUE À PARTIR D'ACIDES DIFLUOROBENZOÏQUES
LE(S) DEMANDEUR(S)	CENTRE NATIONAL DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE, UNIVERSITE DE MAINE
DÉSIGNE(NT) EN TANT QU'INVENTEUR(S)	
INVENTEUR 1	
Nom	MORTIER
Prénom	Jacques
Rue	23 route de Fontenailles
Code postal et ville	72220 Ecommoy
Pays	FR
INVENTEUR 2	
Nom	CASTANET
Prénom	Anne-Sophie
Rue	30 rue Gastelier
Code postal et ville	72000 Le Mans
Pays	FR
INVENTEUR 3	
Nom	NOURRY
Prénom	Arnaud
Rue	14 rue de Bellevue
Code postal et ville	72000 Le Mans
Pays	FR
INVENTEUR 4	
Nom	BELAUD-ROTUREAU
Prénom	Mickael
Rue	39 avenue Frédéric Auguste Bartholdi
Code postal et ville	72000 Le Mans
Pays	FR
DATE ET SIGNATURE	
Signé numériquement par	
Date	
Signataire	

INDIAL INSTITUT NATIONAL DE LA PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE

26 bis, rue de Saint Pétersbourg - 75800 Paris Cedex 08 Pour vous informer : INPI Direct 0820 210 211 Pour déposer par télécopie : 33 (0)1 53 04 52 65

BREVET D'INVENTION

Code de la propriété intellectuelle - Livre VI

REQUÊTE EN DÉLIVRANCE

REMISE DES PIÈCES		1 NOM ET ADRESSE DU DEMANDEUR OU DU MANDATAIRE	
DATE		À QUI LA CORRESPONDANCE DOIT ÊTRE ADRESSÉE	
N° D'ENREGISTREMENT NATIONAL ATTRIBUÉ PAR L'INPL			
DATE DE DÉPÔT ATTRIBUÉE		ICOSA	
PAR L'INPI		142 rue de Rennes	
Vos références pour ce dossier CDM-90/FR		75006 Paris FR	
2 NATURE DE LA DEMANDE			
Nature	Brevet d'invention		
3 TITRE DE L'INVENTION			
Titre	PROCÉDE DE SI D'ACIDES DIFLU	JBSTITUTION NUCLÉOPHILE AROMATIQUE À PARTIR OROBENZOÏQUES	
4 PRIORITÉ			
5-1 DEMANDEUR	Personne morale	e	
Nom	CENTRE NATIONAL DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE		
Affaire suivie par			
Rue	3, rue Michel Ang	e	
Code postal et ville	75016 Paris		
Pays	FR		
Nationalité	FR		
Forme juridique	Etablissement pu	blic	
N° SIREN			
Code APE-NAF			
N° de téléphone			
N° de télécopie			
Courrier électronique			
5-2 DEMANDEUR	Personne morale	e	
Nom	UNIVERSITE DE	MAINE	
Affaire suivie par			
Rue	Avenue Olivier Mo	essiaen	
Code postal et ville	72000 Le Mans		
Pays	FR		
Nationalité	FR		
Forme juridique	Etablissement pu	blic	
N° SIREN			
Code APE-NAF			
N° de téléphone			

N° de télécopie				
Courrier électronique				
6 MANDATAIRE				
Nom	DE MAREÜIL-VILL	ETTE		
Prénom	Caroline			
Qualité	CPI : 09-0658, pas	de pouvoir		
Rue	142 rue de Rennes			
Code postal et ville	75006 Paris			
Pays	FR			
N° de téléphone	01 53 63 46 90			
N° de télécopie	01 42 84 46 50			
Courrier électronique	cdm@icosa.fr			
7 RAPPORT DE RECHERCHE				
Type d'établissement	Établissement imme	édiat		
8 RÉDUCTION DU TAUX DES REDEVANCES				
En qualité de	Organisme à but no	on lucratif		
9 DÉPÔT DE MATIÈRE BIOLOGIQUE				
10 SÉQUENCES DE NUCLÉOTIDES ET/OU D'ACIDES AMINÉS				
11 DOCUMENTS ET FICHIERS JOINTS	Fichier élec	ctronique	Dé	etails
Inventeur	Design.PDF			
Fichier corps du texte	textebrevet.pdf		page(s) 25, D 18,	, R 6, AB 1
12 MODE DE PAIEMENT				
Mode de paiement	Prélèvement du cor	npte client		
Numéro du compte	3924			
13 REDEVANCES JOINTES	Devise	Taux	Quantité	Montant à payer
062R Dépôt à taux réduit	EURO	13	1	13
063R Rapport de recherche à taux réduit	EURO	250	1	250
Total	EURO			263
14 ANNOTATION				
15 DATE ET SIGNATURE				
Signé numériquement par	Subject: FR, ICOSA INPI-EN-LIGNE 1.0	A, Caroline DE MA	REUIL-VILLETTE;	Issuer: FR, INPI,
Date	11 June 2010			
Cignotoiro	Mandataire			

Abstract

As part of investigations directed toward achieving a general overview of the reactivity of benzoic acids with strong bases, the first systematic study on the aromatic nucleophilic substitution reaction of *ortho*-fluoro and *ortho*-methoxybenzoic acids (S_NArAB) with organolithium and grignard reagents was performed. A review on the Meyers reaction (> 1994) was initially conducted. In order to reduce the nucleophilic addition of the organometallic species to the carboxylate affording ketone byproducts, a TMS group was introduced *ortho* to the carboxylate (C6). During the preparation of 2-methoxy-6trimethylsilylbenzoic acid and 2-fluoro-6- trimethylsilylbenzoic acid, it was found that the sequence [Br-Li-exchange/D₂O-quench] is competitive in rate with the reaction of *n*-BuLi with D₂O. Interestingly, the presence of an additional fluorine in C6 makes the carboxylate inert toward organolithiums. 2,6-Difluorobenzoic acid afforded *ipso*-C2-substitution products exclusively whereas 2,6-dimethoxybenzoic acid also led to decarboxylation products.

The S_N ArAB reaction of *ortho*-fluoro and *ortho*-methoxybenzoic and naphthoic acids with lithium amides was next presented. The method allows the preparation of substituted anthranilic acids and does not require protection and deprotection steps. The use of an excess of LiNMeBn provided a dioxindole whose formation mechanism was studied.

Finally, a preliminary study on the metalation of 2- and 3-(*tert*-butoxycarbonylamino) benzoic acids with strong bases was realised. The trianion can not be generated under external quench conditions. However, when 2-(*tert*-butoxycarbonylamino)benzoic acid was allowed to react with LTMP in the presence of TMSCl under *in situ* quench (ISQ) conditions, 2-(*tert*-butoxycarbonylamino)-6-(trimethylsilyl)benzoic acid was formed in 76% yield.

Aromatic nucleophilic substitution	Directed metalation	Arylsilanes
Meyers reaction	Halogen-lithium exchange	Anthranilic acids
Formation of C-C and C-N bonds	Benzoic acids	Organolithiums
Green chemistry	Naphthoic acids	Lithium amides

Key words

Résumé

Dans le cadre d'un projet général d'étude de la réactivité des acides benzoïques non protégés avec les bases fortes, la réaction de substitution nucléophile aromatique des acides benzoïques *ortho*-fluorés et *ortho*-méthoxylés (S_NArAB) avec les organolithiens et les réactifs de Grignard est étudiée pour la première fois de façon systématique. Une revue de la littérature de la réaction de Meyers (>1994) a été faite. Afin de réduire le taux d'addition 1,2 de l'organométallique sur le carboxylate conduisant à la formation de cétones, un groupe TMS a été introduit en *ortho* (C6) du carboxylate. Lors de la préparation des acides 2-méthoxy-6-triméthylsilylbenzoïque et 2-fluoro-6-triméthylsilylbenzoïques, il a été découvert que la séquence [échange Br-Li/piégeage par D₂O] est compétitive avec l'attaque directe de *n*-BuLi sur D₂O. De façon intéressante, la présence d'un fluor en C6 rend le carboxylate totalement inerte vis-à-vis des organolithiens. L'acide 2,6-difluorobenzoïque conduit aux produits d'*ipso*-C2-substitution sans formation de cétones alors qu'une décarboxylation partielle est observée avec l'acide 2,6-diméthoxybenzoïque.

La réaction S_NArAB des acides benzoïques et naphtoïques *ortho*-fluorés et *ortho*méthoxylés avec les amidures de lithium a ensuite été étudiée. Cette réaction conduit en une étape à des acides anthraniliques et ne requiert pas protection et déprotection de la fonction acide carboxylique. L'utilisation d'un excès de LiNMeBn conduit à un dioxindole pour lequel un mécanisme de formation est proposé.

Enfin, une étude préliminaire de la réaction de métalation des acides 2- et 3-(*tert*butoxycarbonylamino) benzoïques par les bases alkyllithiées a été réaliséé. Il n'a pas été possible de former les trianions correspondants. Cependant, lorsque l'acide 2-(*tert*butoxycarbonylamino)benzoïque est traité par LTMP en présence de TMSCl dans les conditions de piégeage interne (ISQ), l'acide 2-(*tert*-butoxycarbonylamino)-6-(triméthylsilyl)benzoïque est formé avec un rendement de 76%.

Substitution nucléophile aromatique	Métalation dirigée	Arylsilanes
Réaction de Meyers	Échange halogène-lithium	Acides anthraniliques
Formation de liaisons C-C et C-N	Acides benzoïques	Organolithiens
Chimie verte	Acides naphtoïques	Amidures de lithium

Mots clés