



Métallation et substitution nucléophile aromatique des acides benzoïques non protégés : application à la synthèse totale de l'apogossypol

Tin Thanh Le

► To cite this version:

Tin Thanh Le. Métallation et substitution nucléophile aromatique des acides benzoïques non protégés : application à la synthèse totale de l'apogossypol. Autre. Le Mans Université, 2011. Français. NNT : 2011LEMA1016 . tel-00689229

HAL Id: tel-00689229

<https://theses.hal.science/tel-00689229>

Submitted on 19 Apr 2012

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

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

THÈSE

Présentée à

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

Pour obtenir le grade de

Docteur de l'Université du Maine

Spécialité : Chimie fine – Chimie organique

Par

LE Tin Thanh

Métallation et substitution nucléophile aromatique des acides benzoïques non protégés. Application à la synthèse totale de l'apogossypol

Soutenue le 16 décembre 2011 devant la commission d'examen

M ^{me} Florence Mongin	Professeur, Université de Rennes 1	Rapporteur
M. Vincent Levacher	DR CNRS, Université de Rouen	Rapporteur
M ^{me} Nguyen Kim Phi Phung	Professeur, Université de Science	Examineur
M. Philippe Bertus	Professeur, Université du Maine	Examineur
M ^{me} Anne-Sophie Castanet	Professeur, Université du Maine	Co-dir. thèse
M. Jacques Mortier	Professeur, Université du Maine	Dir. thèse

–2011–

Table des matières

REMERCIEMENTS	I
LISTE DES FIGURES	III
LISTE DES SCHEMAS	IV
LISTE DES TABLEAUX.....	VIII
PRINCIPALES ABBREVIATIONS	IX
INTRODUCTION GENERALE	1
CHAPITRE 1 — SYNTHÈSE TOTALE RACÉMIQUE D'ANALOGUES STRUCTURAUX DE L'APOGOSSYPOL METTANT EN JEU DES RÉACTIONS DE MÉTALLATION AROMATIQUE	5
1- INTRODUCTION.....	5
2- STRUCTURE, STÉREOISOMÉRIE ET TAUTOMÉRIE DU GOSSYPOL	8
3- BIOSYNTHESE DU GOSSYPOL.....	9
4- HÉMISYNTHESE DE DÉRIVÉS DU GOSSYPOL.....	10
5- SYNTHÈSE TOTALE DU GOSSYPOL, DE SES DÉRIVÉS ET ANALOGUES — LITTÉRATURE.....	11
5-1- Synthèse totale asymétrique du gossypol par Meyers.....	11
5-2- Synthèse totale racémique de l'apogossypol protégé 1.39 et du 1,1'-didésoxygossypol (1.51).....	13
5-3- Synthèse d'analogues de l'hémigossypol, de l'apogossypol ou du gossypol diversement substitués en position 5.....	16
6- BIOLOGIE DU GOSSYPOL ET DE SES DÉRIVÉS.....	20
6-1- Activité contraceptive.....	20
6-2- Activité antivirale et antiparasitaire.....	21
6-3- Activité antioxydante et inhibition de la prolifération des kératinocytes.....	22
6-4- Activité anticancéreuse	22
7- SYNTHÈSE TOTALE RACÉMIQUE D'ANALOGUES STRUCTURAUX DE L'APOGOSSYPOL — RÉSULTATS ANTERIEURS.....	25
7-1- Ortho-méallation des acides benzoïques et naphthoïques	25
7-2- Synthèse d'analogues du gossypol — Études préliminaires	28
8- SYNTHÈSE TOTALE RACÉMIQUE D'ANALOGUES STRUCTURAUX DE L'APOGOSSYPOL — RÉSULTATS	33
9- CONCLUSION — PERSPECTIVES	37
10- PARTIE EXPÉRIMENTALE	38
10-1- Instrumentation.....	38
10-2- Materials.....	38
10-3- Preparation of 4-hydroxy-6,7-dimethoxy-8-methyl-2-naphthoic acid (1.104).....	39
10-4- Lateral lithiation of 4-hydroxy-6,7-dimethoxy-8-methyl-2-naphthoic acid (1.104).....	39
10-5- Preparation of 3-(hydroxymethyl)-6,7-dimethoxy-5-alkylnaphthalen-1-ols 1.116 and 1.117a-d	42
10-6- Preparation of 6,7-dimethoxy-3-methyl-5-alkylnaphthalen-1-ols (1.118), 1.119a-d and 6,7-dimethoxy-2,8-dimethyl-1,2,3,4-tetrahydronaphthalene (1.120).....	44
10-7- Dimerization reactions. Preparation of binaphthalenes 1.121	47
10-8- Dimerization reactions. Preparation of binaphthalenes 1.122, 1.123a-d.....	47
CHAPITRE 2 — VERS LA SYNTHÈSE ATROPOSELECTIVE D'ANALOGUES DU GOSSYPOL	53
1- INTRODUCTION.....	53
2- SYNTHÈSES ATROPOSELECTIVES DE BIARYLES - LITTÉRATURE	54
2-1- Couplage biarylique diastéréosélectif.....	54
2-2- Synthèse énantiosélective de biaryles	58
2-3- Transformations atroposélectives de biaryles pro-chiraux — Concept lactone.....	61
3- VERS LA SYNTHÈSE ATROPOSELECTIVE D'ANALOGUES DU GOSSYPOL EN UTILISANT LE CONCEPT LACTONE — RÉSULTATS.....	64
3-1- Rétrosynthèse	64
3-2- Synthèse de l'ester 2.15 (voie A).....	66
3-3- Synthèse de la lactone 2.14 à partir de l'ester 2.16 (voie B)	67
4- CONCLUSION — PERSPECTIVES	71
5- PARTIE EXPERIMENTALE	72
3-Bromo-4-hydroxy-6,7-dimethoxy-8-methylnaphthalen-2-carboxylic acid (2.19).....	72
3-Bromo-4,6,7-trimethoxy-8-methylnaphthalen-2-carboxylic acid (2.18)	73

3-Bromo-4,6,7-trimethoxy-8-methyl-2-naphthalen-2-carboxylic acid 6,7-dimethoxy-3,5-dimethyl-naphthalen-1-yl ester (2.16)	73
2,3,9,10,12-Pentamethoxy-1,8,13-trimethyl-5-oxa-benzo[b]chrysene-6-one (2.14)	74
2,2-Dimethyl-propionic acid 6,7-dimethoxy-3,5,dimethyl-naphthalen-1-yl ester (2.20)	75
CHAPITRE 3 — SUBSTITUTION NUCLEOPHILE AROMATIQUE DES ACIDES BENZOÏQUES PROTEGES – ÉTUDE DE L'INFLUENCE DES SUBSTITUANTS	77
1- INTRODUCTION.....	77
2- DEVELOPPEMENT DE LA REACTION S_NAr ASSISTEE PAR LES ESTERS.....	78
2-1- Nature de l'ester utilisé.....	78
2-2- Influence des nucléophiles carbonés sur la réaction S_NAr activée par les esters	87
2-3- Influence de la substitution de l'ester sur la réaction S_NAr	89
2-4- Synthèse atroposélective de biaryles chiraux.....	92
3- SUBSTITUTION NUCLEOPHILE AROMATIQUE ASSISTEE PAR LES OXAZOLINES.....	102
4- SUBSTITUTION NUCLEOPHILE AROMATIQUE ASSISTEE PAR LES AMIDES	103
5- CONCLUSION	104
CHAPITRE 4 — SUBSTITUTION NUCLEOPHILE AROMATIQUE DES ACIDES BENZOÏQUES NON PROTEGES POLYMETHOXYLES/HALOGENES AVEC LES ARYLORGANOMAGNESIENS ET LITHIENS	105
1- INTRODUCTION.....	105
2- METALLATION DES ACIDES HALOGENOBENZOÏQUES ET METHOXYBENZOÏQUES NON PROTEGES – LITTERATURE	107
3- LA REACTION S_NArAB – LITTERATURE ET TRAVAUX ANTERIEURS DE L'EQUIPE	110
3-1- Formation de liaisons carbone – hétéroatome (O, N)	110
3-2- Formation de liaison carbone – carbone.....	113
4- LA REACTION S_NArAB – INFLUENCE DU GROUPEMENT ALCOXY — RESULTATS.....	118
5- LA REACTION S_NArAB – INFLUENCE DES HALOGENES.....	122
5-1- Préparation d'acides poly(halogéno)benzoïques.....	122
5-2- Réactivité des acides 2-fluoro-Z-halogénobenzoïques ($3 \leq Z \leq 6$) avec le bromure de p-méthoxyphénylmagnésium	123
5-3- Réaction S_NAr des acides 2,6- et 2,4-difluorobenzoïques et 2-chloro-6-fluorobenzoïque (4.8d, 4.8b et 4.9d) avec le p-méthoxyphényllithium	127
5-4- Application de la réaction S_NArAB à la synthèse des acides 3-halogéno-2-biphénylcarboxyliques..	131
5-5- Réactivité des acides 2,3,6- et 2,4,6-trifluorobenzoïques (4.87) et (4.88) avec le bromure de p-méthoxyphénylmagnésium	134
5-6- Synthèse de terphényles par S_NArAB — Résultats préliminaires.....	135
6- CONCLUSION – PERSPECTIVES	135
7- PARTIE EXPÉRIMENTALE	136
7-1- Reactions of 2,Z-dimethoxybenzoic acids (4.7a-d) and 2,3,4-trimethoxybenzoic acid (4.43) with 4-MeOC ₆ H ₄ MgBr (Table 12 and table 13)	136
7-2- Reactions of 2,3-dimethoxybenzoic acid (4.7a) and 2,6-dimethoxybenzoic acid (4.7d) with phenyllithium	141
7-3- Preparation of poly(halo)benzoic acids.....	142
7-4- S_NAr reactions of 2-fluoro-Z-halobenzoic acids with p-methoxyphenylmagnesium bromide (Table 14)	145
7-5- S_NAr reactions of 2,6-difluorobenzoic acid (4.8d) with p-methoxyphenyllithium (Table 15)	154
7-6- S_NAr reactions of 2,6-difluorobenzoic acid (4.8d), 2-chloro-6-fluorobenzoic acid (4.9d) and trifluorobenzoic acids 4.87 and 4.88 – Synthesis of 3-halo-[1,1'-biphenyl]-2-carboxylic acids 4.115-4.125	156
7-7- Synthesis of terphenyls.....	166
CONCLUSION GENERALE	169
REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES ET NOTES	173
ANNEXE.....	185
ABSTRACT.....	187
RESUME	188

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 (France).

Je tiens à exprimer toute ma gratitude à M. Jacques MORTIER, Professeur de l'Université du Maine, qui m'a accueilli dans l'équipe et m'a guidé durant toutes ces années. Je le remercie pour l'enseignement dont j'ai bénéficié, pour la confiance qu'il m'a accordée. Ses compétences et ses nombreux conseils m'ont permis de progresser dans la recherche scientifique.

J'adresse ma profonde reconnaissance à ma co-directrice de thèse, M^{me} Anne-Sophie CASTANET, Professeur de l'Université du Maine, pour ses nombreux conseils, son aide précieuse et sa grande disponibilité tout au long de ces trois années. Elle a passé beaucoup de temps pour la correction de ce manuscrit et m'a soutenu par sa confiance et sa sympathie. Pour tout cela, je la remercie vivement.

Je remercie M^{me} Florence MONGIN, Professeur de l'Université Rennes 1, et M. Vincent LEVACHER, Directeur de recherche de l'Université de Rouen, qui ont accepté de juger ce travail en tenant le rôle de rapporteurs. J'adresse aussi mes remerciements à M. Philippe BERTUS, Professeur de l'Université du Maine, pour avoir accepté de participer au mon comité de suivi de thèse pendant mes trois ans de thèse et également d'examiner ce travail en étant membre de mon jury de thèse.

J'adresse mes remerciements à M^{me} Kim Phi Phung NGUYEN, Professeur de l'Université de Science, mon maître de stage de licence, qui m'a beaucoup aidée dans l'acquisition des premières connaissances en chimie organique avant de venir en France. Je la remercie d'avoir accepté de venir en France pour participer à mon jury de thèse.

Je veux dire un grand merci à M^{me} Christine SALUZZO, Professeur de l'Université du Maine et au Dr. Stéphane GUILLARME pour m'avoir encadrée pendant mon stage de Master II et pour m'avoir soutenue.

Je tiens à remercier M. Gilles DUJARDIN, Directeur de Recherche au CNRS, pour son accueil chaleureux. Mes remerciements vont également aux permanents de l'Unité : Amélie et Cécile pour leur gentillesse et leur disponibilité pour le service RMN; Patricia pour les analyses de spectrométrie de masse; Fred pour son travail pour le bon fonctionnement du laboratoire; Stéphanie, Morwenna, Fabien, Catherine, Maryvonne, Jizhen pour leur amabilité et leur gentillesse.

J'adresse également tous mes remerciements à Arnaud pour son aide précieuse et ses conseils scientifiques. Je remercie également Paul, Anthony, Ariane, Gwénaél, Sylvain et Mike pour les bons moments que nous avons passés ensemble.

Je voudrais exprimer aussi mes remerciements à Anh Bình, Anh Điền, avec qui j'ai acquis beaucoup de connaissances en chimie et aussi d'expériences pour travailler à la

palliasse. Je les remercie pour leurs conseils scientifiques, leurs aides et leurs encouragements.

Je remercie chaleureusement Anh Thy, Chị Trang, Anh Đệ, Chị Huyền, Anh Tâm, Chị Thu, Chị Cúc pour leurs encouragements et leurs soutiens.

Mes remerciements vont également à Minh Hà, Phương Anh, Vân Anh, Duy, Hạc pour leurs pensées, leurs soutiens, leurs encouragements. Merci pour les agréables moments que nous avons passés ensemble.

J'adresse également mes remerciement à Chị Diễm, Chị Thúy, Chị Thủy, Anh Tuấn, Nga, Anh Đạo, Hiền, Nhung, Hương, Bé Châu, Bé Loan, Hà (x2), Hằng, Huyền, Hưng, Đạt avec qui j'ai partagé ma vie quotidienne pendant mon séjour en France.

Je dédie cette thèse à mes parents et à mes sœurs: merci pour votre amour, votre soutien inconditionnel, votre aide, vos conseils tout au long de ma vie quotidienne et de mes études. Mille mercis.

Liste des Figures

Figure 1. Gossypol et apogossypol	2
Figure 2. Les deux formes atropoisomères (R) et (S) du gossypol	5
Figure 3. Structure du gossypol (1.1) et de l'apogossypol (1.2).....	6
Figure 4: Iminolactone gossylique 1.70, acide 1,1'-didésoxygossylique (1.71) et 1,1'-didésoxygossypol (1.72)	21
Figure 5. Dérivés nitriles gossyliques péri-diacyles 1.73	22
Figure 6: Interactions moléculaires entre l'apogossypol et Bcl-2	24
Figure 7. Structures de l'apogossypol (1.2), de l'apogossypolone (1.77) et de leurs analogues 1.74-1.76	25
Figure 8. Métallation régioflexible de l'acide 3-méthoxybenzoïque (1.85).....	27
Figure 9. Spectre NOESY phasé de l'analogue méthylé de l'apogossypol tétraméthyléther 1.121.....	37
Figure 10. Analogues alkylés racémiques de l'apogossypol synthétisés par métallation latérale de 1.104 .	38
Figure 11. Application de la réaction de Meyers diastéréosélective à la synthèse de produits naturels	57
Figure 12. Intermédiaire réactionnel postulé par Cram.....	59
Figure 13. Ligands utilisés dans les couplages de Suzuki atropoénantiosélectifs	61
Figure 14. Stratégies utilisées pour l'ouverture atroposélective d'une lactone biarylique racémique	63
Figure 15. Application du concept lactone à la synthèse de produits naturels	64
Figure 16. Spectre NOESY phasé de 2.19	69
Figure 17. Analyse RMN ¹ H du composé 2.19	69
Figure 18. Naphtol 1.118 et ester 2.20	71
Figure 19. Complexation entre les esters 3.60a, 3.53 et les réactifs de Grignard. Ester 2,3- (méthylènedioxy)benzoïque 3.75	91
Figure 20. Structure des esters BHA 3.80, 3.81, 3.82 et du benzyne 3.83.....	92
Figure 21. Acides 2,Z-diméthoxybenzoïques 4.7 et acides 2-fluoro-Z-halogénobenzoïques (4.8-4.10)	107
Figure 22. Acide 2-méthoxy-3-méthyl-1-naphtoïque 4.65.....	117
Figure 23. Complexation de l'acide 2,3-diméthoxybenzoïque avec les organomagnésiens.....	121
Figure 24. Esters 4.112, 4.113 et amide 4.114	132
Figure 25. Fonctionnalisation des acides 3-halogénobiphényl-2-carboxyliques	136
Figure 26. Possible structures of <i>ipso</i> -substituted product synthesized by reaction of 4.87 with 4- MeOC ₆ H ₄ MgBr	163
Figure 27. ¹⁹ F- ¹ H, ¹⁹ F- ¹³ C and ¹⁹ F- ¹⁹ F coupling constants of fluorobenzene derivatives.....	164
Figure 28. ¹⁹ F NMR spectrum (400MHz-CDCl ₃)	165

Liste des Schémas

Schéma 1. Réaction des dérivés d'acides benzoïques <i>ortho</i> -fluorés et <i>ortho</i> -méthoxylés avec ArM (M = Li, MgX).....	2
Schéma 2. Rétrosynthèse des analogues du gossypol et de l'apogossypol	8
Schéma 3. Formes tautomères symétriques du gossypol	9
Schéma 4. Biosynthèse du gossypol	10
Schéma 5. Synthèse de quelques dérivés importants du gossypol : gossypolone 1.16, bases de Schiff du gossypol 1.17, apogossypol (1.2), désapogossypol protégé 1.18.....	11
Schéma 6. Synthèse totale asymétrique du gossypol réalisée par Meyers.....	13
Schéma 7. Synthèse racémique de l'apogossypol protégé 1.39 par Edwards et Cashaw	14
Schéma 8. Synthèse de l'éther hexaméthylque de l'apogossypol 1.39 selon Venuti	15
Schéma 9. Synthèse du 1,1'-didésoxygossypol (1.51)	16
Schéma 10. Synthèse d'analogues de l'hémigossypol substitués en position 2,5 par des groupements alkyles.	17
Schéma 11. Synthèse du 5,5'-didés- <i>iso</i> -propyl- 5,5'-diéthylgossypol (1.62)	18
Schéma 12. Synthèse d'analogues de l'apogossypol substitués en position 5,5' par des groupements amides	19
Schéma 13. Synthèse d'analogues de l'apogossypol substitués en position 5,5' par des alkyles.....	20
Schéma 14. Formation de cétone et d'alcool tertiaire à partir de l'acide benzoïque et de RLi.....	26
Schéma 15. Addition conjuguée des organolithiens aux acides 1- et 2-naphtoïques	28
Schéma 16. Métallation de l'acide 1-naphtoïque (1.86) par LTMP.....	28
Schéma 17. Métallation de l'acide 1-naphtoïque (1.86) par LICKOR	28
Schéma 18. Métallation de l'acide vératrique (1.8).....	30
Schéma 19. Mécanisme de formation de 1.98	30
Schéma 20. Métallation latérale de l'acide 2-méthylvératrique (1.98a)	31
Schéma 21. Rétrosynthèse des composés 5,5'-didés- <i>iso</i> -propyl-5,5'-dialkylapogossypol 1.109.....	32
Schéma 22. Métallation latérale de l'acide 4,6,7-triméthoxy-8-méthyl-2-naphtoïque (1.6a).....	33
Schéma 23. Préparation de l'acide 4-hydroxy-6,7-diméthoxy-8-méthyl-2-naphtoïque (1.104)	34
Schéma 24. Métallation latérale de l'acide 4-hydroxy-6,7-diméthoxy-8-méthyl-2-naphtoïque (1.104)	34
Schéma 25. Synthèse des analogues 5,5'-didés- <i>iso</i> -propyl-5,5'-dialkylapogossypol 1.109	36
Schéma 26. Principe général du couplage biarylique diastéréosélectif utilisant une agrafe chirale.....	55
Schéma 27. Utilisation d'une agrafe chirale dérivée d'un diol de symétrie C_2	55
Schéma 28. Utilisation du couplage biarylique diastéréosélectif pour la synthèse de produits naturels et de ligands chiraux.....	56
Schéma 29. Principe général du couplage atropodistéréosélectif intermoléculaire.....	56
Schéma 30. Mécanisme probable de la réaction de Meyers diastéréosélective.....	57
Schéma 31. Couplage d'Ullmann de la bromooxazoline 2.3.....	58
Schéma 32. Equilibre entre (S,S,S)-2.4 et (S,S,R)-2.4.....	58
Schéma 33. Synthèse atropoénantiosélective d'un binaphtalène par S_NAr d'un 1-(l)-menthoxynaphtalène	59
Schéma 34. Couplage oxydant énantiosélectif utilisant un sel de cuivre associé à une amine chirale	60

Schéma 35. Concept lactone	62
Schéma 36. Résolution cinétique dynamique lors de l'ouverture atroposélective d'une lactone biarylique	62
Schéma 37. Rétrosynthèse des analogues du gossypol (approches racémique et atroposélective).....	65
Schéma 38. Bromoesters 2.15 et 2.16, précurseurs potentiels de la lactone 2.14	66
Schéma 39. Bromation du naphthol 1.118 par le NBS dans CCl ₄	67
Schéma 40. Synthèse de l'acide 3-bromo-4,6,7-triméthoxy-8-méthyl-naphtalène-2-carboxylique (2.18)....	68
Schéma 41. Synthèse du bromoester 2.16	70
Schéma 42. Lactone 2.14 et ses précurseurs 1.6a et 1.118	72
Schéma 43. S _N Ar d'acides benzoïques protégés.....	77
Schéma 44. Synthèse du 4-fluorobenzol[j]fluoranthène 3.11.....	79
Schéma 45. Synthèse du diol 3.12 par S _N Ar du 2-méthoxynapht-1-oate de phényle (3.1)	79
Schéma 46. Mécanisme de formation de la cétone 3.17 proposé par Miyano	80
Schéma 47. Synthèse du diacide binaphtalénique 3.19	81
Schéma 48. Synthèse de la Taiwanine C 3.22a et de la Chinensine 3.22b	81
Schéma 49. Synthèse d'un antagoniste des récepteurs de la neurokinine	82
Schéma 50. Synthèse du triarylcarbinol 3.27 à partir du 2-méthoxybenzoate d'iso-propyle (3.26)	82
Schéma 51. Synthèse du cannabinoïde 3.35	84
Schéma 52. Synthèse de l'acide 4'-méthylbiphénylcarboxylique 3.38.....	85
Schéma 53. Synthèse de l'acide biphénylcarboxylique 3.42, précurseur de la fluorénone 3.43	86
Schéma 54. Synthèse du blestriarène C racémique.....	87
Schéma 55. Réaction du bromure de benzylmagnésium (3.57) avec le benzoate 3.53 et naphtoate 3.1.....	89
Schéma 56. Influence d'un groupe méthoxy en position 3 sur la sélectivité S _N Ar/addition 1,2.....	90
Schéma 57. Synthèse d'un intermédiaire clé dans la synthèse des michellamines	91
Schéma 58. <i>Ipso</i> -substitution d'un méthoxy activée en <i>para</i> par un ester BHA	92
Schéma 59. Préparation par S _N Ar d'un intermédiaire clé de la synthèse de la blépharismine-3	92
Schéma 60. Mécanisme de la réaction S _N Ar activée par un ester chiral	94
Schéma 61. Réaction S _N Ar utilisant le (<i>R</i>)-7-mésityl-2,2-diméthyl-2,3-dihydro-1 <i>H</i> -indène comme auxiliaire chiral.....	95
Schéma 62. Synthèse d'un indanol chiral par S _N Ar	95
Schéma 63. Mécanisme de la réaction S _N Ar utilisant un groupe partant chiral.....	97
Schéma 64. Synthèse asymétrique de 1,1':5',1''- et 1,1':4',1''-ternaphtalènes	98
Schéma 65. Synthèse d'un catalyseur à base de ruthénium pour la métathèse d'oléfines.....	98
Schéma 66. Réaction S _N Ar de l'ester (<i>S</i>)-2,3-éthylidènedioxybenzoate 3.110 avec l'aryllithien 3.111.....	99
Schéma 67. Mécanisme de la réaction S _N Ar atroposélective de l'ester 3.110.....	100
Schéma 68. S _N Ar du 2-méthoxynaphtoate 3.113 avec le naphtyllithium 3.114 en présence de ligands chiraux.....	100
Schéma 69. Synthèse asymétrique des binaphtyles 3.117 utilisant des esters à chiralité planaire.....	100
Schéma 70. Réaction S _N Ar atroposélective d'un ester à chiralité planaire.....	101
Schéma 71. Synthèse de biaryles chiraux à partir des complexes (η ⁶ -arène)Cr(CO) ₃	101
Schéma 72. Réaction S _N Ar des complexes 3.119 et 3.120.....	102
Schéma 73. Réaction de Meyers. Substitution d'un groupe <i>ortho</i> -alcoxy ou <i>ortho</i> -fluoro par les réactifs organométalliques	102
Schéma 74. S _N Ar de la 2,6-difluorooxazoline (3.130)	103

Schéma 75. S _N Ar de l'amide 3.132 par le <i>s</i> -BuLi.....	104
Schéma 76. Synthèse d'isoindolin-1-ones substituées par réaction S _N Ar	104
Schéma 77. Synthèse d'acides benzoïques <i>ortho</i> -substitués par S _N Ar d'aryloxazolines	106
Schéma 78. Réaction de <i>s</i> -BuLi et <i>t</i> -BuLi avec l'acide 2-fluorobenzoïque (4.1a).....	106
Schéma 79. Métallation régioflexible de l'acide <i>ortho</i> -anisique (4.1b)	108
Schéma 80. Métallation régioflexible de l'acide <i>méta</i> -anisique (4.13).....	108
Schéma 81. Métallation de l'acide 2-fluorobenzoïque (4.1a)	109
Schéma 82. Métallation des acides 2-chloro- et 2-bromobenzoïques (4.20a) et (4.20b).....	109
Schéma 83. Métallation des acides 4-halogénobenzoïques 4.26a-c	110
Schéma 84. Métallation des acides 3-halogénobenzoïques, 3,4-difluorobenzoïque et des acides 2,4-dihalogénobenzoïques	110
Schéma 85. Déplacement par les amines libres aliphatiques de l'atome de fluor d'acides 2-fluorobenzoïques 4.37 activés	111
Schéma 86. Réaction des arylamidures avec les acides 2-fluorobenzoïques 4.39	111
Schéma 87. Réaction de l'acide 2-fluoro-4-bromobenzoïque (4.10b) avec les alcoolates de sodium.....	112
Schéma 88. Déplacement du fluor et du méthoxy des acides 4.1a et 4.1b par les amidures de lithium.....	112
Schéma 89. Amination des acides benzoïques polyméthoxylés 4.7a, 4.7d, 4.43	112
Schéma 90. Amination de l'acide 2,6-difluorobenzoïque (4.8d)	113
Schéma 91. Déplacement du fluor de l'acide 2-fluorobenzoïque (4.1a) par les organolithiens	113
Schéma 92. Réactions de MeMgBr avec l'acide perfluorobenzoïque 4.52	114
Schéma 93. S _N Ar de l'acide 4-bromo-2-fluorobenzoïque (4.10b) avec les alkylorganomagnésiens	114
Schéma 94. S _N Ar de l'acide 3-fluorobiphényl-4-carboxylique 4.55	115
Schéma 95. Mécanisme de la réaction S _N Ar des acides naphtoïques.....	116
Schéma 96. Réactions S _N Ar de l'acide 2-fluoro-6-triméthylsilylbenzoïque (4.66) avec les aryllithiens	118
Schéma 97. Acide 2,3,4-triméthoxybenzoïque (4.43) et 4-MeOC ₆ H ₄ MgBr	120
Schéma 98. Réaction S _N Ar de poly(méthoxy)benzonitrile avec EtMgBr	120
Schéma 99. Réaction de l'acide 2,3-diméthoxybenzoïque (4.7a) avec le <i>p</i> -méthoxyphényllithium	121
Schéma 100. Réaction de l'acide 2,6-diméthoxybenzoïque (4.7d) avec le phényllithium.....	122
Schéma 101. Mécanisme de décarboxylation des dialcoolates de dilithium.....	122
Schéma 102. Préparation des acides poly(halogéno)benzoïques	123
Schéma 103. Mécanisme de la réaction S _N ArAB.....	126
Schéma 104. Mécanisme de formation du 1-(<i>n</i> -butyl)-4-méthoxybenzène (4.103)	128
Schéma 105. Formation du <i>p</i> -méthoxyphényllithium à partir de <i>t</i> -BuLi et du <i>p</i> -bromoanisole	129
Schéma 106. Mécanisme de formation de l'acide 4.105.....	129
Schéma 107. Mécanisme de formation de l'acide 4.106 et de la cétone 4.107	130
Schéma 108. Réaction de l'acide 2,4-difluorobenzoïque (4.8b) avec 4-MeOC ₆ H ₄ Li	131
Schéma 109. Réaction de l'acide 2-chloro-6-fluorobenzoïque (4.11d) avec 4-MeOC ₆ H ₄ Li	131
Schéma 110. Réaction S _N Ar de l'acide 2,3,6-trifluorobenzoïque (4.87).....	134
Schéma 111. Réactivité de l'acide 2,4,6-trifluorobenzoïque (4.88) avec 4-MeOC ₆ H ₄ MgBr	135
Schéma 112. Synthèse du terphényle 4.131.....	135
Schéma 113. Synthèse des 5,5'-didés- <i>iso</i> -propyl-5,5'-dialkylapogossypol.....	169
Schéma 114. Concept lactone appliqué à la lactone	170
Schéma 115. Synthèse de nouveaux analogues de l'apogossypol	170

Schéma 116. Réaction S_NArAB des acides 2,3-diméthoxybenzoïque et 2-fluoro-6-halogénobenzoïque 171

Liste des Tableaux

Tableau 1. Synthèse de la lactone 2.14 par couplage pallado-catalysé	71
Tableau 2. Substitution nucléophile aromatique du 2-méthoxynapht-1-oate de phényle (3.1) avec les arylorganomagnésiens 3.2.....	78
Tableau 3. Synthèse de 1,1'-binaphtalènes par S_NAr de 1-méthoxynapht-2-oates d'alkyle 3.13	80
Tableau 4. Réaction des 2-méthoxybenzoates d'aryle 3.28a-c avec les bromures d'arylmagnésiens 3.2a, 3.29a-c.....	83
Tableau 5. Réaction de l'ester 3.53 avec les organomagnésiens et organolithiens.....	88
Tableau 6. Influence de substituants méthoxy et halogène en position 3 du noyau aromatique benzoate..	89
Tableau 7. Réactivité du 2,3-diméthoxybenzoate 3.60a et des 3-halogéno-2-méthoxybenzoates 3.60b-d avec le bromure de benzylmagnésium.....	90
Tableau 8. Synthèse atroposélective de biaryles reposant sur l'utilisation d'esters chiraux.....	93
Tableau 9. Synthèse atroposélective des binaphtalènes utilisant des groupes partant chiraux	96
Tableau 10. Réaction des 2-[-(-)-menthoxy]benzoates de 2- <i>tert</i> -butylphényle avec divers réactifs de Grignard.....	99
Tableau 11. Substitution nucléophile aromatique des acides 1- et 2-naphtoïques <i>ortho</i> -fluorés et <i>ortho</i> - méthoxylés par les arylorganomagnésiens ou lithiens.....	116
Tableau 12. Réaction des acides 2,Z-diméthoxybenzoïques (4.7a-d) avec le bromure de <i>p</i> - méthoxyphénylmagnésium	118
Tableau 13. Optimisation de la réaction S_NArAB entre l'acide 4.7a et le bromure de <i>p</i> - méthoxyphénylmagnésium	119
Tableau 14. Réactions S_NAr des acides 2-fluoro-Z-halogénobenzoïques avec le bromure de <i>p</i> - méthoxyphénylmagnésium	124
Tableau 15. Optimisation des conditions d'échange brome-lithium.....	127
Tableau 16. Réactions S_NArAB des acides 2,6-difluorobenzoïque et 2-chloro-6-fluorobenzoïque (4.8d et 4.9d)	132
Table 17. Theoretical ^{19}F - 1H and ^{19}F - ^{19}F coupling constants for biphenyls 4.128 and 4.132.....	164
Table 18. Theoretical ^{13}C - ^{19}F coupling constants for biphenyls 4.128 and 4.132.....	165

Principales abréviations

AcOH	Acide acétique
Ac ₂ O	Anhydride acétique
Ar	Aryle
Arom	Aromatique
BHA	2,6-Di- <i>tert</i> -butyl-4-méthoxyphényle
BHT	2,6-Di- <i>tert</i> -butyl-4-méthylphényle
BINAL-H	2,2'-Dihydroxy-1,1'-binaphthyllithium aluminum hydride
BINAP	2,2'-Bis(diphénylphosphino)-1,1'-binaphtyle
BINOL	1,1'-Bi-2-naphtol
Bn	Benzyle
CAN	Nitrate de cérium et d'ammonium
CHIRAPHOS	2,3-Bis(diphenylphosphino)butane
CIPE	Complex induced proximity effect
config.	Configuration
DABCO	1,4-Diazabicyclo[2,2,2]octane
DBDMH	1,3-Dibromo-5,5-diméthylhydantoïne
DCC	Dicyclohexylcarbodiimide
DCM	Dichlorométhane
DDQ	2,3-Dichloro-5,6-dicyano-1,4-benzoquinone
DEPT	Distortionless enhancement by polarization transfer
DIPEA	Di- <i>iso</i> -propyléthylamine
DIPP	2,6-Di- <i>iso</i> -propylphényle
DMA	Diméthylacétamide
DMAP	4-(Diméthylamino)pyridine
DME	1,2-Diméthoxyéthane
DMF	<i>N,N</i> -Diméthylformamide
DMPU	<i>N,N'</i> -Diméthylpropylèneurée
DMSO	Diméthylsulfoxyde
dr	Diastéréomérique ratio
ed	Excès diastéréomérique
EDCI	1-Éthyle-3-(3'-diméthylaminopropyle)carbodiimide
ee	Excès énantiomérique
EQ	External quench (piégeage externe)
équiv.	Équivalent
ET	État de transition
Et	Éthyle
FG	Groupe fonctionnel
GD	Groupe directeur
h	Heure
HMBC	Heteronuclear multiple bond correlation
HMPA	Hexaméthylphosphotriamide
HMTTA	Hexaméthyltriéthylène-tétraamine
HOBt	<i>N</i> -Hydroxybenzotriazole
HPLC	Chromatographie liquide à haute performance
HRMS	Spectrométrie de masse à haute résolution
HSQC	Heteronuclear single quantum coherence

Hz	Hertz
<i>i</i> -	<i>iso</i> -
IR	Infrarouge
ISQ	In situ quench (piégeage <i>in situ</i>)
LDA	Di- <i>iso</i> -propylamidure de lithium
LiHMDS	Bis(triméthylsilyl)amidure de lithium
LiCKOR	<i>n</i> -BuLi/ <i>t</i> -BuOK(ratio 1:1)
LiDMEA	2-(Diméthylamino)éthanolate de lithium
Litt.	Littérature
LTMP	2,2,6,6-Tétraméthylpipéridure de lithium
Me	Méthyle
Ment	Menthyle
MeO-BIPHEP	(6,6'-Dimethoxybiphenyl-2,2'-diyl)bis(diphenylphosphine)
MOM	Méthoxyméthyle
Mp	Melting point (point de fusion)
Mes	2,4,6-Triméthylphényle
<i>n</i>	Nombre de mole
NBS	<i>N</i> -bromosuccinimide
<i>n</i> -	Normal
NMP	<i>N</i> -Méthyl-2-pyrrolidinone
NMR	Nuclear magnetic resonance
NOE	Nuclear overhauser effect
NOESY	Nuclear overhauser enhancement spectroscopy
Nu	Nucléophile
Ox	Oxazoline
PCC	Chlorochromate de pyridinium
Ph	Phényle
Piv	Pivalate
PLA	Phénylalanine amonialysase
PMDTA	<i>N,N,N',N'',N'''</i> -Pentaméthyl-diéthylène-triamine
PP	Diphosphate
PPE	Ester polyphosphate
Py	Pyridine
QUADAC	Quasi-diAnion complex
rdt	Rendement
RMN	Résonance magnétique nucléaire
rt	Room temperature
S	Solvant
<i>s</i> -	Secondaire
SET	Single-electron transfer
<i>S_N</i> Ar	Substitution nucléophile aromatique
<i>S_N</i> ArAB	Substitution nucléophile aromatique des acides benzoïques
<i>t</i>	Temps
<i>t</i> -	Tertiaire
TA	Température ambiante
TBAF	Fluorure de tétrabutylammonium
TBDMS	<i>tert</i> -Butyldiméthylsilyle
Tf	Triflate
TFA	Acide trifluoroacétique
TFAA	Anhydride trifluoroacétique

THF	Tétrahydrofurane
TMEDA	<i>N,N,N',N'</i> -Tétraméthyléthylènediamine
TMP	2,2,6,6-Tétraméthylpipéridine
TMS	Tétraméthylsilane
TMSCl	Chlorure de triméthylsilyle
VIH	Virus de l'immunodéficience humaine de type 1

Introduction générale

La métallation dirigée des cycles aromatiques est un outil très utile en synthèse organique car elle offre un accès large aux composés aromatiques polysubstitués qui constituent les motifs structuraux essentiels de nombreux pharmacophores, ligands, complexants, cryptants et matériaux moléculaires. Dans notre équipe, nous nous intéressons plus particulièrement à la métallation des acides carboxyliques en série benzénique. Des conditions opératoires permettant d'*ortho*-métaller les acides benzoïques sans protection préalable de la fonction acide carboxylique ont été mises au point au laboratoire et les réactions de métallation des acides benzoïques et naphthoïques diversement substitués par des bases fortes telles que les amidures de lithium encombrés (LDA, tétraméthylpipéridure de lithium – LTMP) et les alkyllithiens ont été étudiées. L'objectif de ces travaux est notamment de déterminer les paramètres qui gouvernent la régiosélectivité de ces transformations.

Ces travaux méthodologiques trouvent actuellement une application dans la synthèse totale d'analogues structuraux du gossypol, le pigment principal des graines du cotonnier (Figure 1). De nombreuses vertus thérapeutiques sont attribuées au gossypol (contraceptif oral masculin, activité antivirale sur les virus du VIH ou de l'herpès, antipaludéen...) mais ce sont ses propriétés anticancéreuses qui sont actuellement les plus étudiées. Le gossypol est un bon ligand des protéines de la famille Bcl-2 impliquées dans l'apoptose et son activité antitumorale est actuellement évaluée dans des études cliniques de phase II. On ne connaît quasiment rien de l'influence des deux groupements lipophiles 5,5'-di-*iso*-propyle et 3,3'-diméthyle sur les propriétés biologiques du gossypol. Toutefois des études récentes de docking suggèrent qu'il pourrait être possible de moduler l'activité biologique de cette molécule en modifiant notamment la nature des substituants en 5,5'. L'apogossypol correspond au gossypol déformylé. Il présente également des propriétés antitumorales et est moins toxique et plus stable que le gossypol. Dans ce contexte, dans une première partie de ce travail, nous avons développé une voie de synthèse originale d'analogues de l'apogossypol utilisant comme étapes clés des métallations, permettant de remplacer les groupements *iso*-propyles par des groupements structurellement proches (éthyle, *n*-propyle, butyle...) ou plus éloignés...

Introduction générale

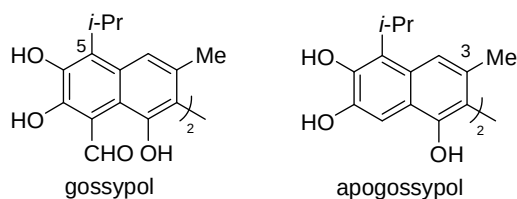


Figure 1. Gossypol et apogossypol

Dans le cadre de recherches sur la métallation d'acides benzoïques simples, il a été montré au laboratoire que le *t*-butyllithium réagit de façon inattendue avec l'acide 2-fluorobenzoïque pour donner le produit de substitution nucléophile aromatique et ne donne pas le produit de métallation du substrat comme observé avec *s*-BuLi/TMEDA. La substitution nucléophile aromatique des acides benzoïques *ortho*-fluorés ou *ortho*-méthoxylés non protégés (acronyme S_NArAB) est étudiée de façon systématique dans l'équipe depuis 2009. Lorsque les amidures de lithium sont utilisés comme nucléophiles, la réaction S_NArAB permet un accès performant à des acides anthraniliques simples et originaux qui sont des composés importants, notamment sur le plan biologique (thèse de Mickaël Belaud, 2010). Avec les aryllithiens ou les réactifs de Grignard, les acides naphthoïques *ortho*-fluorés ou *ortho*-méthoxylés donnent avec de très bons rendements les biaryles alors que 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 (thèse de Regadia Aissaoui, soutenance prévue en janvier 2012).

L'influence des substituants portés par le cycle aromatique sur la réaction S_NArAB utilisant les réactifs de Grignard et les organolithiens a été étudiée au cours de ce travail (Schéma 1).

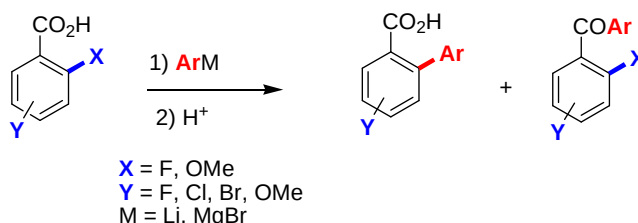


Schéma 1. Réaction des dérivés d'acides benzoïques *ortho*-fluorés et *ortho*-méthoxylés avec ArM ($M = Li, MgX$)

Ce mémoire est divisé en 4 chapitres. Dans une première partie, les résultats biologiques récents liés au gossypol ainsi que ses principales synthèses chimiques font l'objet d'une courte présentation bibliographique. Les travaux antérieurs de l'équipe sur la synthèse d'analogues de l'apogossypol sont résumés et les résultats expérimentaux obtenus au cours de ma thèse dans ce domaine sont ensuite décrits. Le deuxième chapitre concerne la synthèse atroposélective d'analogues structuraux de l'apogossypol. Dans le troisième chapitre, une revue complète de la réaction de substitution nucléophile aromatique activée par les esters est présentée. Les principales caractéristiques de la réaction S_NAr activée par les oxazolines sont également décrites brièvement. Enfin, dans la dernière partie de ce manuscrit, l'effet d'un atome d'halogène (F, Cl, Br) ou d'un alcoxy supplémentaire sur la réaction S_NArAB a été

Introduction générale

évalué. Il est montré que les acides 2-fluoro-6-halogénobenzoïques permettent un accès simple et efficace à des biaryles par substitution nucléophile aromatique.

Chapitre 1 — Synthèse totale racémique d'analogues structuraux de l'apogossypol mettant en jeu des réactions de métallation aromatique

1- Introduction

Le gossypol (1,1',6,6',7,7'-hexahydroxy-5,5'-di-*iso*-propyl-3,3'-diméthyl-2,2'-binaphtalène-8,8'-dicarboxaldéhyde) (**1.1**) est le pigment principal des semences de coton. Ce composé binaphtalénique polyhydroxylé de symétrie C₂ existe sous deux formes atropoisomères (*R*) et (*S*). La déconnexion de la liaison C2-C2' donne deux naphthalènes identiques (Figure 2).

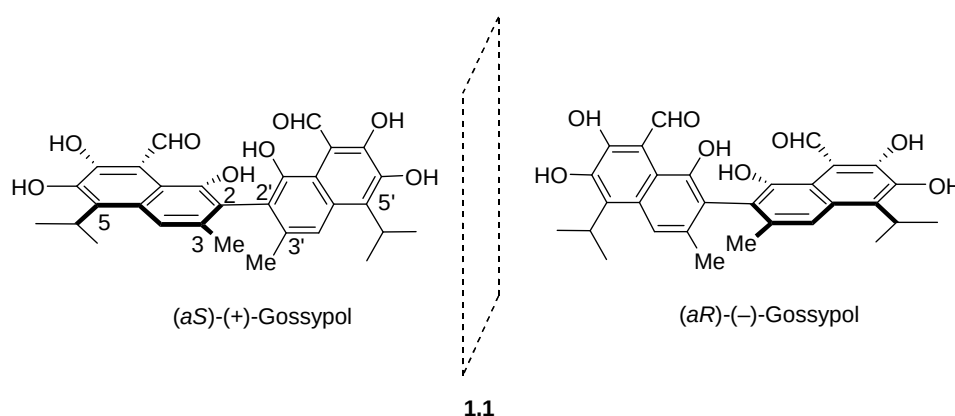


Figure 2. Les deux formes atropoisomères (*R*) et (*S*) du gossypol

De nombreuses vertus thérapeutiques sont attribuées au gossypol¹: contraceptif oral masculin, antiviral, antipaludéen... Mais ce sont les propriétés anticancéreuses du gossypol qui sont actuellement les plus étudiées. Le gossypol est un bon ligand des protéines Bcl-2 qui interviennent dans la régulation de l'apoptose. Ces protéines sont souvent surexprimées dans de nombreux types de tumeurs humaines et leur inhibition constitue une cible de choix pour restaurer un processus normal d'apoptose. Or des chercheurs de l'université du Michigan ont montré que le gossypol assimilé par voie orale génère une telle inhibition. Plusieurs brevets ont été déposés² et une start-up, Ascenta Therapeutics (Malvern, Pennsylvania),³ a été créée

¹ Revues récentes : (a) Kenar, J. A. *J. Am. Oil Chem. Soc.* **2006**, 83, 269. (b) Dodou, K. *Expert Opin. Investig. Drugs* **2005**, 14, 1419.

² (a) Wang, S.; Yang, D. WO2005094804 A1, 2005. (b) Flack, M. R.; Knazek, R.; Reidenberg, M. US5385936, 1995 et US 6114397, 2000.

pour développer cliniquement le produit par l'Université du Michigan. L'apogossypol (**1.2**) (Figure 3) correspond au gossypol déformylé. Il est moins toxique et plus stable que le gossypol.⁴ Alors que les deux fonctions aldéhydes du gossypol sont indispensables pour cibler certaines protéines telles que les déhydrogénases, l'apogossypol présente également des propriétés antitumorales prometteuses.⁵

D'un point de vue structural, le gossypol est constitué de deux parties: un bloc hydrophile et un bloc lipophile. Compte tenu de sa structure complexe, on trouve peu de travaux décrivant sa synthèse chimique.⁶ Une seule synthèse totale asymétrique a été réalisée⁷ et seules les activités anticancéreuses du produit naturel, de prodrogues obtenues par modification structurale de la partie hydrophile (Figure 3) et de dérivés d'hémisynthèse (bases de Schiff, esters, éthers, etc...) avaient été décrites dans la littérature au commencement de nos travaux sur le gossypol. L'influence des deux groupements lipophiles 5,5'-di-iso-propyle et 3,3'-diméthyle sur les propriétés thérapeutiques du gossypol n'avait pas été étudiée. Des études de docking suggéraient néanmoins qu'il devait être possible de moduler l'activité biologique du gossypol (en termes d'efficacité et de spécificité) en modifiant notamment la nature des substituants en 5,5'.⁸

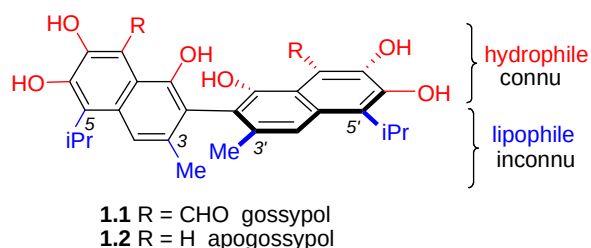


Figure 3. Structure du gossypol (1.1) et de l'apogossypol (1.2)

Dans ce contexte, nous avons entrepris des travaux dont l'objectif était de développer de nouvelles voies de synthèse de substances analogues du gossypol et de l'apogossypol en remplaçant les deux groupes *iso*-propyles et méthyles par des groupes structurellement proches (éthyle, *n*-propyle, *n*-butyle, etc...) ou plus éloignés (esters, alkylsulfényle, sulfonyle, etc...) afin de tester leurs propriétés biologiques.

La rétrosynthèse initialement envisagée est résumée dans le Schéma 2. Compte tenu de

³ Ascenta Therapeutics Web site. <http://www.ascenta.com/development/index.php#at101> (accessible au 15 octobre 2011). Voir aussi : Wang, S.; Yang, D. US2003008924A1, 2003.

⁴ Becattini, B.; Kitada, S.; Leone, M.; Monosov, E.; Chandler, S.; Zhai, D.; Kipps, T. J.; Reed, J. C.; Pellecchia, M. *Chem. Biol.* **2004**, *11*, 389.

⁵ Kitada, S.; Kress, C. L.; Krajewska, M.; Jia, L.; Pellecchia, M.; Reed, J. C. *Blood* **2008**, *111*, 3211.

⁶ (a) Edward, J. D. Jr.; Cashaw, J. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1956**, *78*, 3224. (b) Edward, J. D. Jr.; Cashaw, J. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1958**, *80*, 3798. (c) Ognyanov, V. I.; Petrov, O. S.; Tiholov, E. P.; Mollov, N. M. *Helv. Chim. Acta* **1989**, *72*, 353. (d) Venuti, M. C. *J. Org. Chem.* **1981**, *46*, 3124. (e) Shirley, D. A.; Dean, W. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1957**, *79*, 1205.

⁷ (a) Meyers, A. I.; Willemsen, J. J. *Chem. Commun.* **1997**, 1573. (b) Meyers, A.; Willemsen, J. J. *Tetrahedron* **1998**, *54*, 10493.

⁸ Brown, W. M.; Metzger, L. E.; Barlow, J. P.; Humsaker, L. A.; Deck, L. M.; Royer, R. E.; Vander Jagt, D. L. *Chem.-Biol. Interact.* **2003**, *143-144*, 481.

notre expérience dans le domaine, les réactions d'*ortho*-métallation, de métallation à distance et de métallation latérale ont été privilégiées comme étapes clés à plusieurs niveaux de la synthèse. Nous avons ainsi envisagé d'introduire simultanément les deux fonctions aldéhydiques des analogues du gossypol **1.3** par métallation après construction du binaphtalène **1.4** (analogues de l'apogossypol) grâce à la double assistance électronique (*ortho* et *péri*) des groupements méthoxy. Les deux fonctions aldéhydiques peuvent également être installées par des réactions classiques de formylation (Vilsmaier-Haack etc...). Le composé **1.4** est accessible par couplage oxydant du naphthalène **1.5** (synthèse racémique). La molécule **1.5** peut être préparée par réduction de **1.6**, synthétisable par condensation de Stobbe à partir de **1.7**. La diversité structurale pourrait être créée à plusieurs niveaux de la synthèse : par *ortho*-lithiation de **1.8** ou par métallation latérale de **1.7**, **1.6** ou **1.4**.

Finalement, il devrait être possible de préparer des analogues chiraux grâce au « concept lactone », stratégie utilisée avec succès par Bringmann pour d'autres composés polyaromatiques (voir le chapitre 2, page 61).⁹ Les oxazaborolidines chirales sont susceptibles de réduire asymétriquement les lactones **1.9**. Ces dernières peuvent être synthétisées à partir des deux sous-unités naphthaléniques **1.6** et **1.5**.

⁹ (a) Bringmann, G.; Menche, D. *Acc. Chem. Res.* **2001**, 34, 615. (b) Bringmann, G.; Pfeifer, R. M.; Schreiber, P.; Hartner, K.; Kocher, N.; Brun, R.; Peters, K.; Peters, E. M.; Breuning, M. *Tetrahedron* **2004**, 60, 6335.

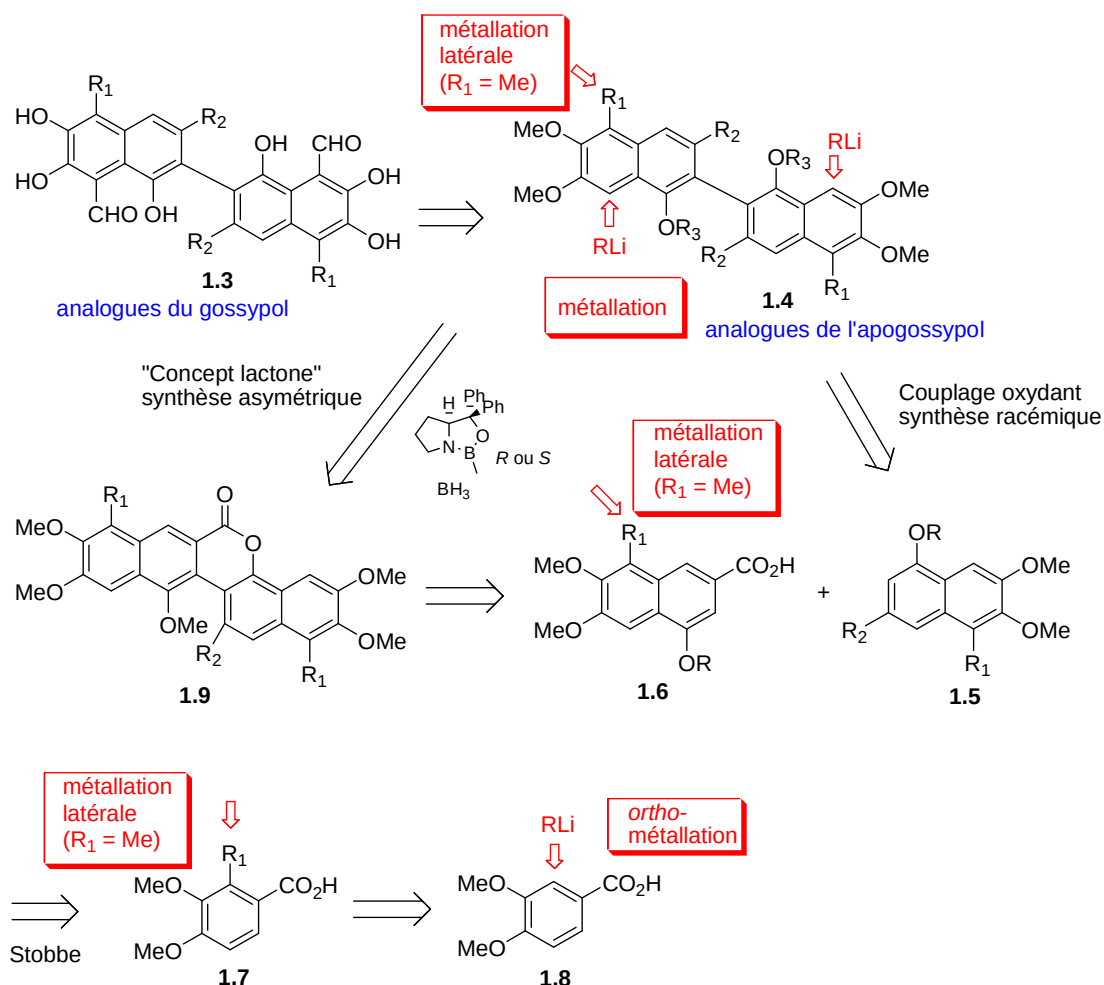


Schéma 2. Rétrosynthèse des analogues du gossypol et de l'apogossypol

La première partie de ce chapitre résume les principales voies d'accès au gossypol et à ses analogues. Les activités biologiques sont ensuite présentées. Les résultats antérieurs de l'équipe dans le domaine sont enfin brièvement décrits avant la description du travail réalisé au cours de cette thèse.

2- Structure, stéréoisomérisation et tautomérisation du gossypol

Le squelette binaphtalénique du gossypol comporte six groupes OH. Les deux groupements hydroxyles en position 1, 1' (position *péri*) sont plus réactifs que les quatre OH restants en 6,6' et 7,7' et permettent une chimie très riche notamment en raison de la proximité des deux fonctions -CHO en 8,8'. Les deux fonctions aldéhydes permettent une chimie diversifiée.¹ Il est généralement considéré qu'elles sont à l'origine de la toxicité de la molécule.¹⁰ Les quatre groupes alkyles, deux méthyles et deux *iso*-propyles respectivement en position 3,3' et 5,5' se trouvent situés du même côté du plan naphtalénique et constituent la région lipophile du gossypol, alors que les groupes hydroxyles et aldéhydes définissent la région lipophile (Figure 3).

¹⁰ Vander Jagt, D. L.; Deck, L. M.; Royer, R. E. *Current Med. Chem.* **2000**, 7, 479.

Le gossypol existe sous la forme de deux atropoisomères (Figure 2). Les énantiomères (–) et (+) correspondent respectivement au (*R*)-gossypol et au (*S*)-gossypol. Les deux atropoisomères sont présents dans les graines de coton et leurs proportions relatives varient d'une espèce à l'autre.¹¹ Ils sont optiquement stables dans les conditions employées lors des études pharmacologiques (température ambiante, pH neutre). Des études sur la stabilité conformationnelle du gossypol ont montré que la barrière rotationnelle autour de la liaison 2,2'-naphtyle est supérieure à 50 kcal/mol.¹² Le dédoublement du (+/–)-gossypol est généralement réalisé par cristallisation ou chromatographie de diastéréoisomères dérivés du gossypol, le plus souvent des bases de Schiff.¹³

De plus, le gossypol peut exister sous trois formes tautomères symétriques ou asymétriques : (i) aldéhyde, (ii) cétole et (iii) lactol (Schéma 3).

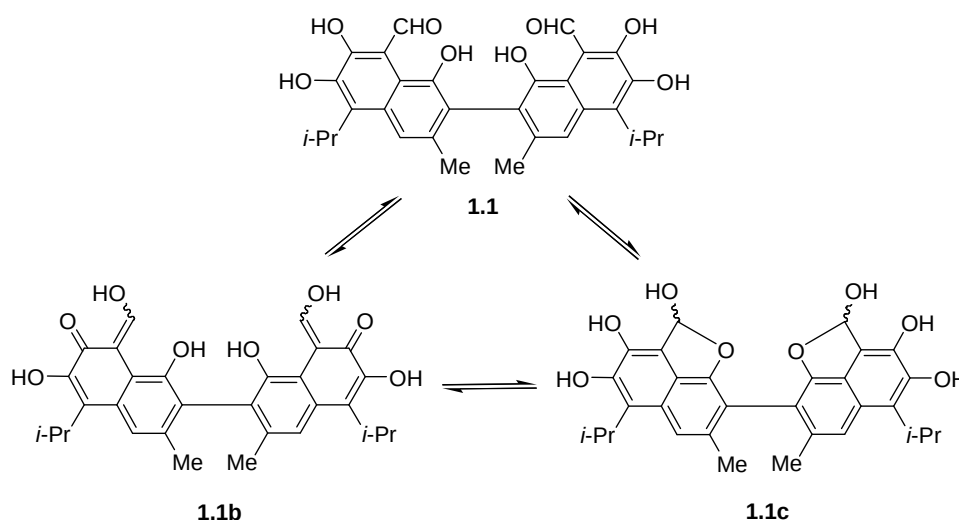


Schéma 3. Formes tautomères symétriques du gossypol

3- Biosynthèse du gossypol

Le gossypol est un disesquiterpène issu de l'acide mévalonique **1.10**.¹⁴ Le premier intermédiaire cyclique dans la biosynthèse du gossypol correspond au (+)- δ -cadinène **1.13** (Schéma 4). **1.13** est issu, via le diphosphate de nérolidyle **1.12**, du diphosphate de farnésyle **1.11**. Les intermédiaires entre le δ -cadinène et le désoxyhémigossypol **1.14** n'ont pas été identifiés. **1.14** est converti en hémigossypol **1.15**. La dimérisation de **1.15**, grâce à une enzyme peroxidase,¹⁵ fournit un mélange de (+)- et (–)-gossypol.

¹¹ (a) Cass, G. B.; Tiritan, E.; Matlin, S. A.; Freire, E. E. *Phytochemistry* **1991**, 30, 2655. (b) King, T. J.; de Silva, L. B. *Tetrahedron Lett.* **1968**, 3, 261. (c) Datta, S. C.; Murti, V. V. S.; Seshadri, T. R. *Indian J. Chem., Sect. B* **1972**, 10, 263.

¹² Jaroszewski, J. W.; Strom-Hansen, T.; Hansen, L. L. *Chirality* **1992**, 4, 216.

¹³ (a) Tyson, R. *Chem. Ind. (London)* **1988**, 118. (b) Matlin, S. A.; Belenguer, A.; Tyson, R. G.; Brookes, A. N. *J. High Resolut. Chromatogr. Chromatogr. Commun.* **1987**, 10, 86.

¹⁴ Stipanovic, R. D.; Bell, A. A.; Benedict, C. R. *Biologically active natural products : Agrochemicals*, CRC Press, 1999, chapitre 18.

¹⁵ (a) Kumar, S.; Adediran, S. A.; Nukaga, M.; Pratt, R. F. *Biochemistry* **2004**, 43 (9), 2664. (b) Liu, J.; Stipanovic, R. D.; Bell, A. A.; Puckhaber, L. S.; Magill, C. W. *Phytochemistry* **2008**, 69, 3038.

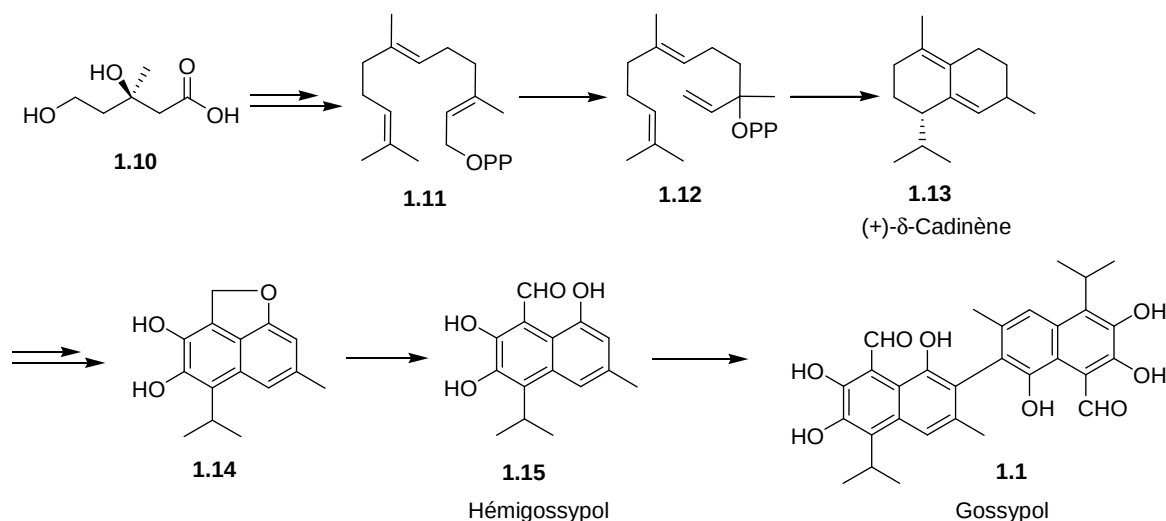


Schéma 4. Biosynthèse du gossypol

4- Hémisynthèse de dérivés du gossypol

La chimie du gossypol a fait l'objet récemment d'une revue et le lecteur pourra utilement s'y référer.^{1a}

Le Schéma 5 présente quelques transformations importantes du gossypol. Une des réactions les plus fréquemment utilisées est la condensation du gossypol avec une amine primaire. En effet, afin de diminuer la toxicité du gossypol, attribuée notamment à la présence des deux fonctions aldéhydes, de nombreuses bases de Schiff **1.17** ont été préparées et leurs propriétés pharmacologiques évaluées.¹⁶

L'apogossypol (**1.2**) peut être obtenu à partir du gossypol (**1.1**) en chauffant ce dernier dans une solution aqueuse concentrée d'hydroxyde de sodium.¹⁷ Le traitement de l'apogossypol protégé par une solution concentrée d'acide sulfurique provoque la perte des deux groupements *iso*-propyles pour conduire au désapogossypol protégé **1.18**.^{17c}

La gossypolone **1.16** est obtenue par oxydation du gossypol, notamment en présence de FeCl₃ dans un mélange acide acétique/acétone.¹⁸

¹⁶ Voir Dao, V. T. thèse de doctorat de l'université Paris XI-Orsay, n° d'ordre 7072, 2002. <http://tel.archives-ouvertes.fr/docs/00/04/59/23/PDF/tel-00004168.pdf> (accessible au 15 octobre 2011) et références citées.

¹⁷ (a) Carruth, F. E. *J. Am. Chem. Soc.* **1918**, 40, 647. (b) Clark, E. P. *J. Biol. Chem.* **1928**, 78, 159. (c) Adams, R.; Butterbaugh, D. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1938**, 60, 2174.

¹⁸ Hass, R. H.; Shirley, D. A. *J. Org. Chem.* **1965**, 30, 4111.

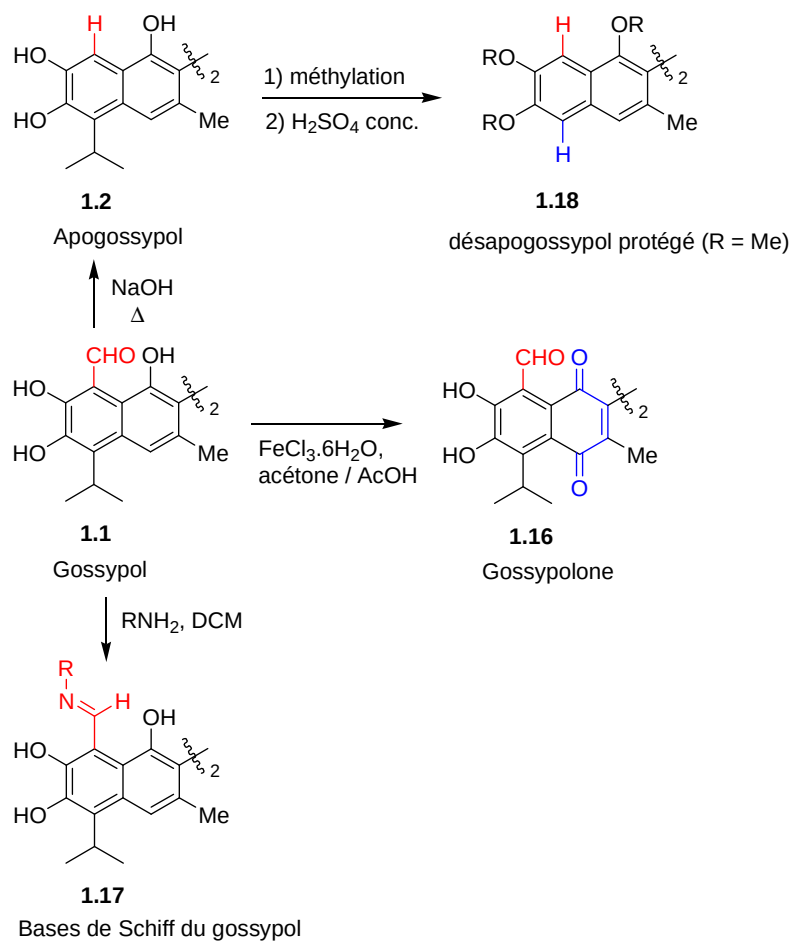


Schéma 5. Synthèse de quelques dérivés importants du gossypol : gossypolone 1.16, bases de Schiff du gossypol 1.17, apogossypol (1.2), désapogossypol protégé 1.18

5- Synthèse totale du gossypol, de ses dérivés et analogues – Littérature

5-1- Synthèse totale asymétrique du gossypol par Meyers

Une seule synthèse totale asymétrique du gossypol est décrite dans la littérature.^{7b} La chiralité est introduite au niveau de la jonction des cycles binaphtyles grâce à un couplage de type Ullmann utilisant comme précurseur chiral une bromonaphtyloxazoline (Schéma 6).¹⁹ L'oxazoline **1.20** est préparée à partir de l'acide 2,3,4-triméthoxybenzoïque (**1.19**). Par réaction avec le chlorure d'iso-propylmagnésium (5 équiv.),^{20,21} le déplacement d'un groupe méthoxy est observé et l'oxazoline **1.21** est obtenue avec un bon rendement (96 %). Un groupe formyle est introduit par métallation régiosélective utilisant EVL-HMPA (EVL : 1-éthoxyvinylolithium)²² suivie d'un piégeage par le DMF. Après réduction par LiAlH_4 puis

¹⁹ (a) Nelson, T. D.; Meyers, A. I. *Tetrahedron Lett.* **1993**, 34, 3061. (b) Nelson, T. D.; Meyers, A. I. *J. Org. Chem.* **1994**, 59, 2655. (c) Nelson, T. D.; Meyers, A. I. *J. Org. Chem.* **1994**, 59, 7184. (c) Meyers, A. I.; McKennon, M. J. *Tetrahedron Lett.* **1995**, 36, 5869.

²⁰ Gant, T. G.; Meyers, A. I. *Tetrahedron* **1994**, 50, 2297.

²¹ (a) Reuman, M.; Meyers, A. I. *Tetrahedron* **1985**, 41, 837. (b) Meyers, A. I.; Williams, B. E. *Tetrahedron Lett.* **1978**, 19, 223. (c) Meyers, A. I.; Mihelich, E. D. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1976**, 15, 270.

²² Shimano, M.; Meyers, A. I. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, 116, 10815.

traitement par NaH et MeI, l'oxazoline **1.22** est isolée avec un rendement de 72 %. L'oxazoline est transformée en aldéhyde **1.23** qui est converti en naphтол **1.24** par la séquence réactionnelle : {(1) condensation de Stobbe,²³ (2) cyclisation,^{6c} (3) saponification}. Après protection du naphтол, le traitement de **1.26** successivement par le chlorure d'oxalyle, le (S)-(+)-*t*-leucinol puis le chlorure de thionyle conduit à l'oxazoline (S)-**1.27** avec un rendement de 87 %. La bromation régiosélective de (S)-**1.27** est effectué par réaction de Br₂ dans l'acide acétique pour donner (S)-**1.28** (74 %).

Le couplage de type Ullmann de (S)-**1.28** est réalisé en présence de Cu⁰ au reflux du DMF. Le diastéréoisomère résultant (*aS,S*)-**1.29** est converti en bis-carbinol (S)-**1.30** avec un rendement de 72 %.²⁴ Le bis-carbinol (S)-**1.30** est réduit en (S)-**1.31** par traitement avec du Pd/C sous atmosphère d'hydrogène à 40 psi.²⁵ La déprotection des huit groupes protecteurs est effectuée par le tribromure de bore. Une oxydation de Swern²⁶ conduit au (S)-gossypol (S)-**1.1** avec un rendement de 81 % pour les deux dernières étapes.

²³ Johnson, W. S.; Daub, G. H. *Org. Reactions* **1951**, 6, 1.

²⁴ Meyers, A. I.; Himmelsbach, R. J.; Reuman, M. J. *Org. Chem.* **1983**, 48, 4053.

²⁵ Moorlag, H.; Meyers, A. I. *Tetrahedron Lett.* **1993**, 34, 6993.

²⁶ (a) Omura, K.; Swern, D. *Tetrahedron* **1978**, 34, 1651. (b) Marx, M.; Tidwell, T. T. *J. Org. Chem.* **1984**, 49, 788.

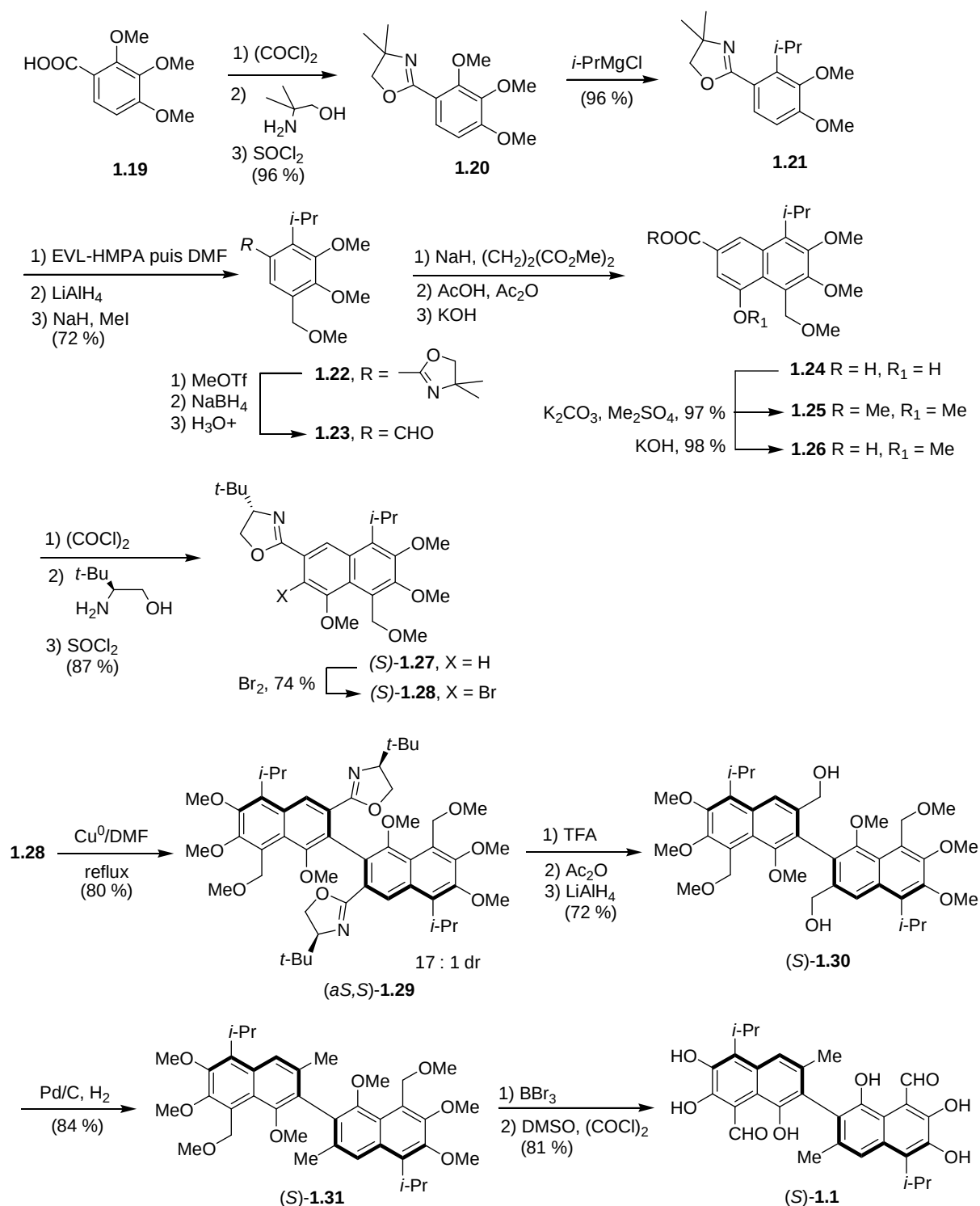


Schéma 6. Synthèse totale asymétrique du gossypol réalisée par Meyers

5-2- Synthèse totale racémique de l'apogossypol protégé 1.39 et du 1,1'-didésoxygossypol (1.51)

La première synthèse totale racémique de l'apogossypol protégé **1.39** a été réalisée par Edwards et Cashaw.²⁷ Par réaction du 1-bromo-2-iso-propyl-3,4-diméthoxybenzène (**1.32**)

²⁷ Edwards, J. D. Jr.; Cashaw, J. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1957**, 79, 2283 et ref ^{6b}.

avec le bromure d'éthylmagnésium puis piégeage par DMF, l'aldéhyde **1.33** est obtenu avec un rendement de 91 % (Schéma 7).^{28,29} La condensation de Stobbe³⁰ de **1.33** conduit à l'hémi-ester **1.34** (80 %). La cyclodéshydratation de **1.34** avec l'acétate de sodium, dans AcOH/Ac₂O suivie d'une étape de saponification génère l'acide **1.35** (86 %). Le naphtol **1.36** est préparé par réduction de ce dernier avec LiAlH₄ (93 %). L'hydrogénation de **1.36** avec du Pd/C conduit au naphtol **1.37** (41 %). La dimérisation de **1.37** est réalisée par simple chauffage et produit le binaphtol **1.38** avec un rendement quantitatif. La méthylation de **1.38** permet l'isolation de l'hexaméthyle éther apogossypol **1.39** avec un rendement de 42 %.

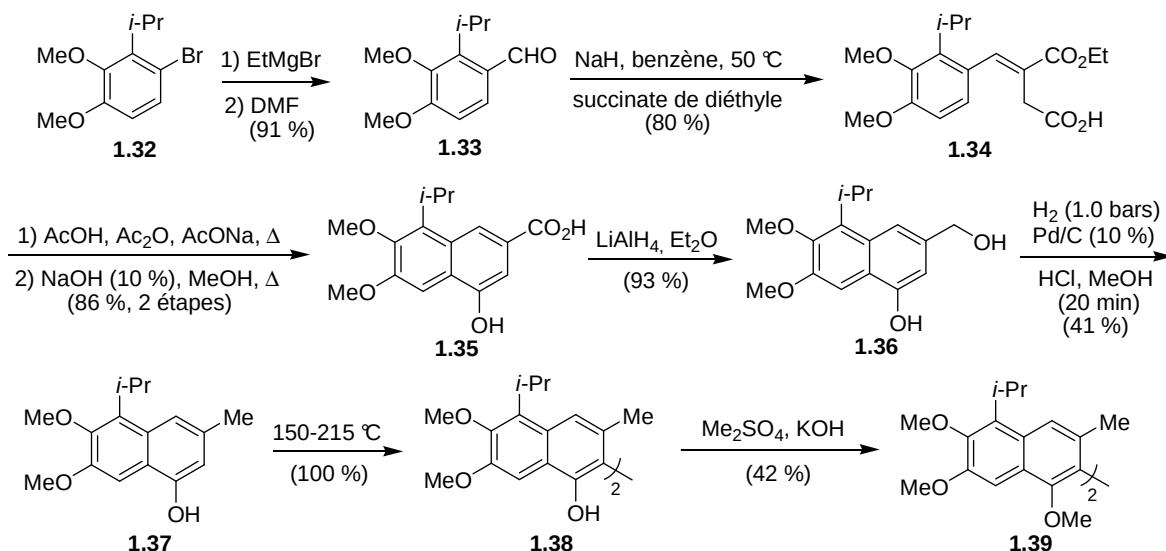


Schéma 7. Synthèse racémique de l'apogossypol protégé **1.39** par Edwards et Cashaw

Venuti a préparé l'apogossypol protégé **1.39** selon une voie de synthèse différente (Schéma 8).^{6d} L'aldéhyde **1.33**, également obtenu par réaction du bromure aromatique **1.32** (80 %),³¹ est traité avec Me₃SiCN/ZnI₂, métallé par *n*-BuLi puis mis en réaction avec le crotonate de *tert*-butyle³² pour donner le cétoester **1.40** (88 %). La fonction cétone est réduite (H₂, Pd/C) dans un mélange d'acide acétique et d'acide perchlorique³³ pour conduire quantitativement au produit **1.41**. Le traitement de ce dernier par l'ester polyphosphate (PPE)/CH₂Cl₂³⁴ conduit à la tétralone **1.42** (86 %). La cétone **1.42** est ensuite convertie en acétate d'énol en présence d'acétate d'*iso*-propényle et d'une quantité catalytique de H₂SO₄ et l'acétate d'énol intermédiaire est aromatisé par le chloranil³⁵ pour conduire à l'acétate **1.43**.

²⁸ Nelson, D. J.; Uschak, E. A. *J. Org. Chem.* **1977**, 42, 3308.

²⁹ La synthèse du 1-bromo-2-*iso*-propyl-3,4-diméthoxybenzène **1.32** à partir du 3-*iso*-propylcatéchol est décrite par Mollov. Voir ref ^{6c}.

³⁰ Bell, K. H.; Weiss, U. *Aust. J. Chem.* **1965**, 18, 1273.

³¹ (a) Edwards, J. D.; Cashaw, J. L. *J. Org. Chem.* **1955**, 20, 847. (b) Edwards, J. D.; Cashaw, J. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1956**, 78, 3821.

³² Hunig, S.; Wehner, G. *Chem. Ber.* **1980**, 113, 302.

³³ Horning, E. C.; Reisner, D. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1949**, 71, 1036.

³⁴ Kanaoka, Y.; Machida, M.; Yonemitsu, O.; Ban, Y. *Chem. Pharm. Bull.* **1965**, 13, 1065.

³⁵ Fu, P. P.; Harvey, R. G. *Chem. Rev.* **1978**, 78, 317.

(98 %). Après réduction par NaBH_4 ³⁶ (96 %), le naphthol **1.37** est dimérisé par chauffage puis méthylé (Me_2SO_4) pour donner l'hexaméthyle éther apogossypol **1.39** avec un rendement de 87 %.

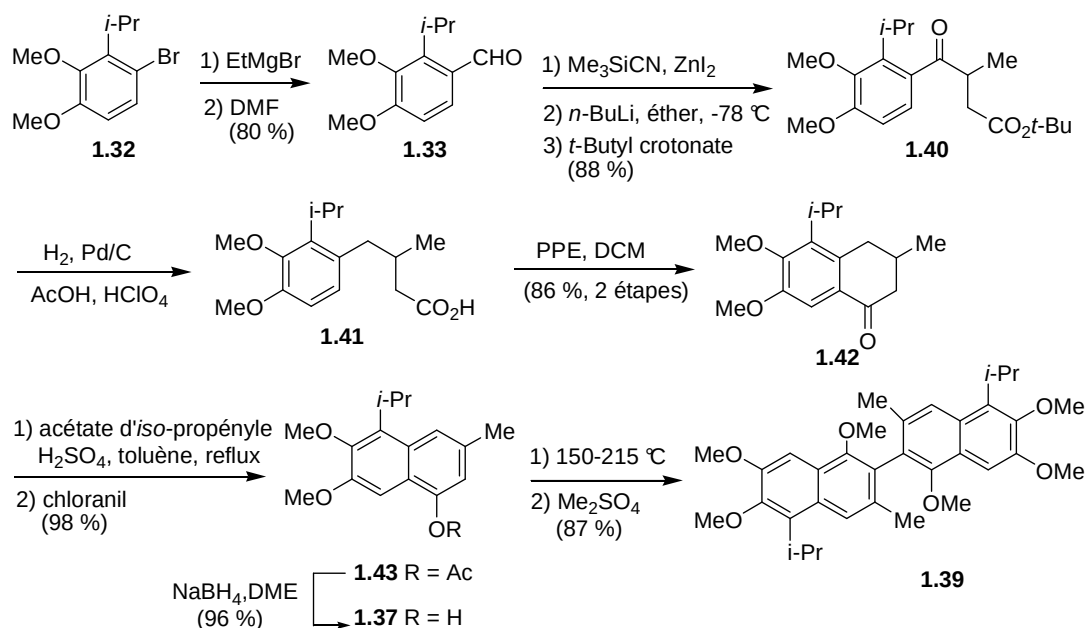


Schéma 8. Synthèse de l'éther hexaméthylé de l'apogossypol **1.39** selon Venuti

Le 1,1'-didésoxygossypol **1.51** a été préparé par Vander Jagt (Schéma 9).³⁷ La réaction du 1-bromo-2-iso-propyl-3,4-diméthoxybenzène (**1.32**) avec le bromure d'éthylmagnésium suivie du piégeage par le 3-méthyl-4-oxobut-2-énoate d'éthyle conduit au produit d'addition **1.44** (79 %). L'acide obtenu par saponification de **1.44** est ensuite réduit (H_2 , Pd/C) pour donner **1.45** (89 %). Ce dernier est cyclisé grâce à l'ester polyphosphate (PPE, 80 %) et la cétone intermédiaire est réduite en alcool (NaBH_4) qui se déshydrate pour former **1.46** (91 %). La bromation de **1.46** (Br_2/DCM) conduit au bromure vinylique **1.47** (91 %). Ce dernier est aromatisé par action du DDQ dans le benzène pour donner le bromonaphtalène **1.48** (92 %). La dimérisation de **1.48** s'effectue en présence de $n\text{-BuLi}/\text{CoCl}_2$ et donne **1.49** (53 %). La formylation est réalisée par réaction de **1.49** en présence de TiCl_4 et de méthyldichlorométhyléther (84 %). Les éthers méthyliques de **1.50** sont déprotégés par BBr_3 pour former le 1,1'-didésoxygossypol (**1.51**).

³⁶ Quick, J.; Crelling, J. K. *J. Org. Chem.* **1978**, 43, 155.

³⁷ Royer, R. E.; Deck, L. M.; Vander Jagt, T. J.; Martinez, F. J.; Mills, R. G.; Young, S. A.; Vander Jagt, T. L. *J. Med. Chem.* **1995**, 38, 2427.

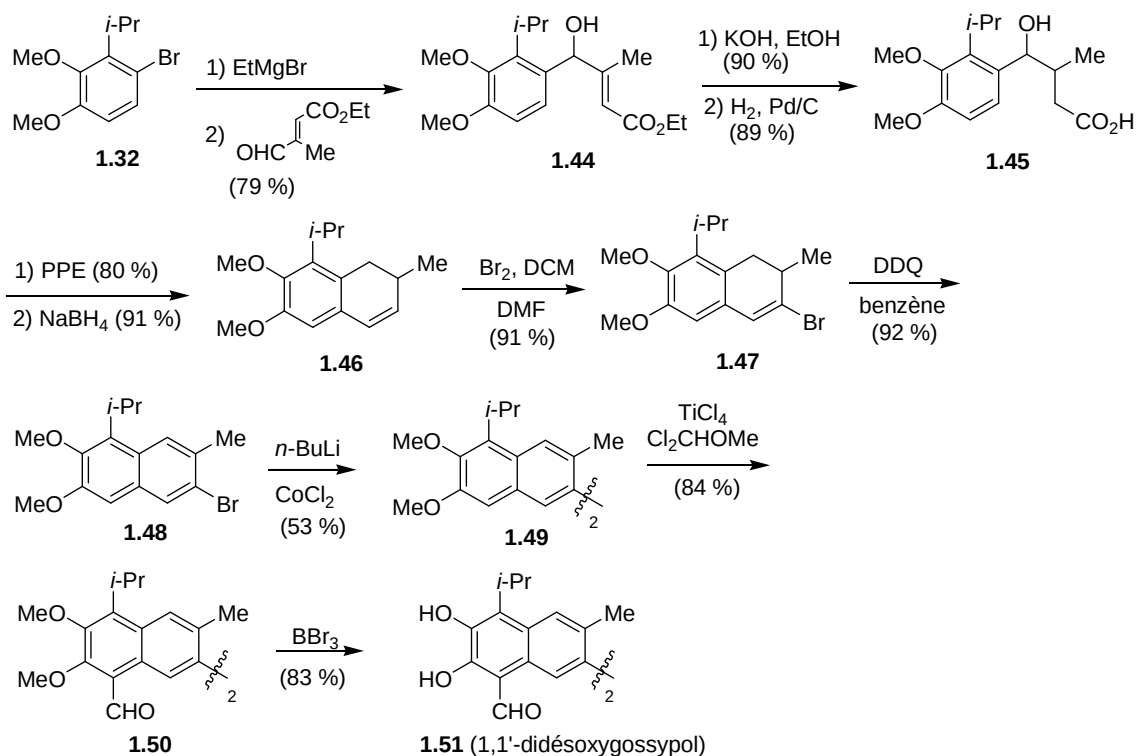


Schéma 9. Synthèse du 1,1'-didésoxygossypol (1.51)

5-3- Synthèse d'analogues de l'hémigossypol, de l'apogossypol ou du gossypol diversement substitués en position 5

Deck a récemment décrit la synthèse totale d'analogues de l'hémigossypol diversement substitués par des groupements alkyles en position 2,5.³⁸ Les organomagnésiens dérivés des 1-bromo-2-alkyl-3,4-diméthoxybenzène **1.52a-c**^{31a,39} sont condensés avec les dérivés 4-oxobut-2-énoate d'éthyle **1.53a,b** pour conduire aux lactones **1.54a-c** (63-70 %). Ces dernières sont transformées en naphthols **1.55a-c** par traitement avec BBr_3 par une séquence réactionnelle consistant en {(1) ouverture de la lactone, (2) cyclisation de Friedel-Craft, (3) déshydratation et (4) aromatisation} (70-90 %). La formylation de **1.55a-c** est réalisée par réaction avec $\text{TiCl}_4/\text{MeOCHCl}_2$ et fournit les composés **1.56a-c** avec des rendements faibles (10-20 %). L'anhydrohémigossypol **1.57a** et ses dérivés **1.57b,c** sont également formés (4-25 %) et peuvent être convertis en aldéhydes **1.56a-c** en présence d'acide chlorhydrique (Schéma 10).

³⁸ Wei, J.; Vander Jagt, D. L.; Royer, R. E.; Deck, L. M. *Tetrahedron Lett.* **2010**, 51, 5757.

³⁹ Deck, L. M.; Brazwell, E. M.; Vander Jagt, D. L.; Royer, R. E. *Org. Prep. Proced. Int.* **1990**, 22, 495.

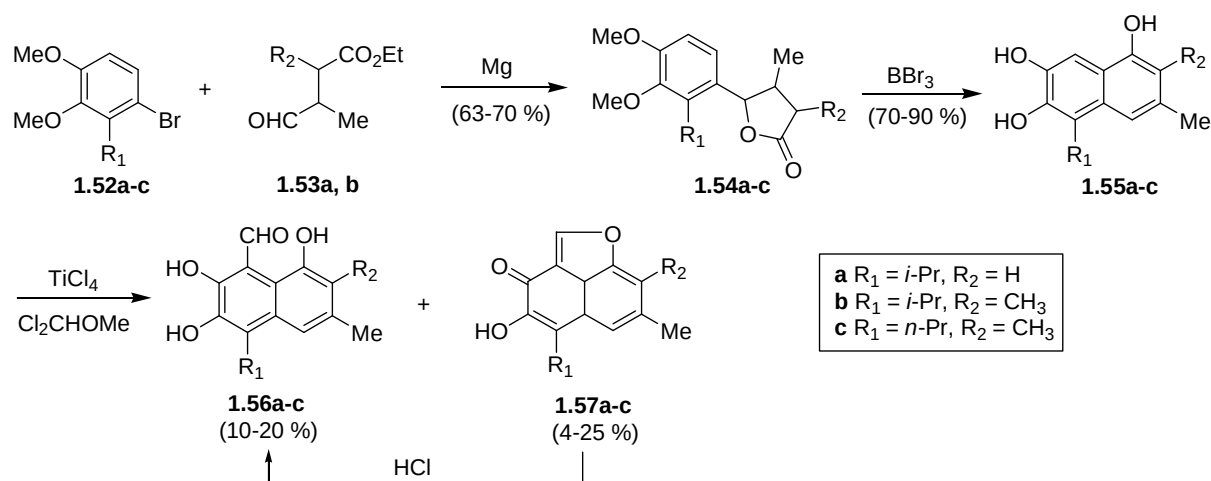


Schéma 10. Synthèse d'analogues de l'hémigossypol substitués en position 2,5 par des groupements alkyles.

Par ailleurs, le 5,5'-didés-*iso*-propyl-5,5'-diéthylgossypol (**1.62**) a été préparé par hémisynthèse à partir du gossypol (Schéma 11).⁴¹ Le gossypol (**1.1**) est traité par de la soude pour donner l'apogossypol (**1.2**), qui est ensuite méthylé pour donner le composé **1.39** (81 % pour les deux réactions). Le dialdéhyde **1.58** est obtenu par traitement avec le méthylchlorométhyléther en présence de TiCl_4 (70 %). La réaction de Wittig du dialdéhyde **1.58** avec le méthylènetriphénylphosphorane conduit au composé divinyle **1.59** (87 %) qui est hydrogéné pour donner le composé **1.60** (96 %). Les essais de formylation de **1.60** dans un grand nombre de conditions (Vilsmeier-Haack, *N,N*-diphénylformamidine...) ont échoué. Comme les réactions de formylation sont favorisées en *ortho* d'une fonction hydroxyle, **1.60** est déprotégé par BBr_3 puis formylé par le méthylchlorométhyléther en présence de TiCl_4 pour conduire au composé cible 5,5'-didés-*iso*-propyl-5,5'-diéthylgossypol (**1.62**). Ce composé présente une stabilité modérée, et bien qu'un rendement brut satisfaisant soit obtenu pour les deux étapes, la purification conduit à un rendement en produit final analytiquement pur de seulement 5 % (sur deux étapes depuis **1.60**).

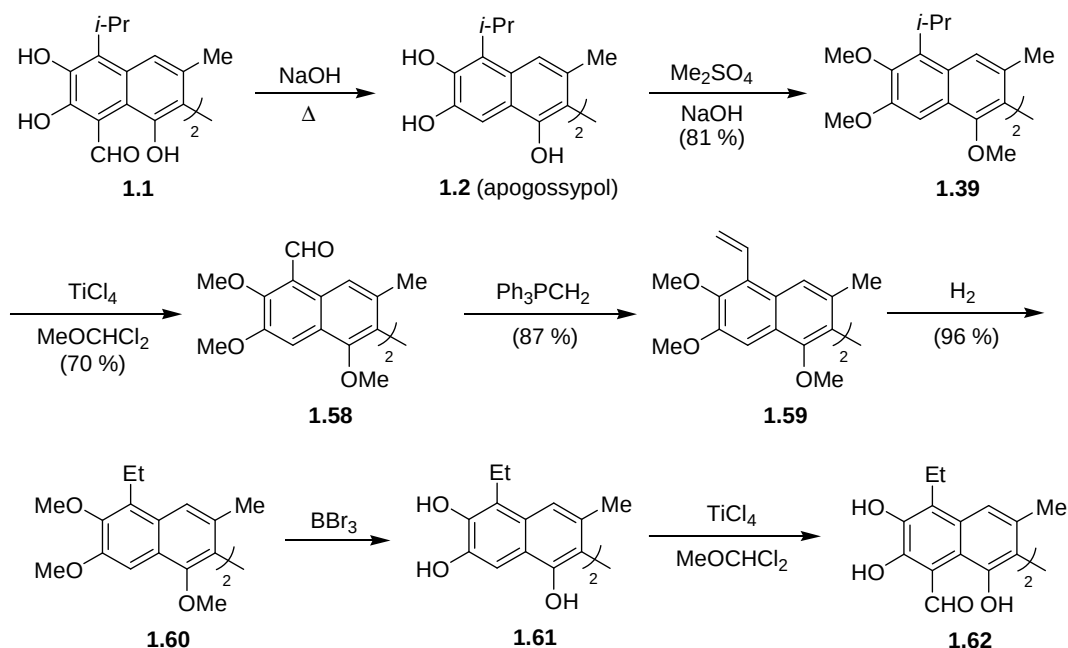


Schéma 11. Synthèse du 5,5'-didés-iso-propyl- 5,5'-diéthylgossypol (1.62)

Parallèlement à nos travaux, le groupe de Pellecchia a développé la synthèse d'analogues de l'apogossypol substitués en position 5,5' par des amides ou des chaînes alkyles.⁴⁰

L'apogossypol protégé **1.39** est préparé comme décrit précédemment à partir du gossypol.⁴¹ Le traitement du composé **1.39** par TiCl₄ à température ambiante suivie de l'addition du méthylchlorométhyléther provoque la perte des groupes *iso*-propyles puis une réaction de bisformylation pour conduire à l'aldéhyde **1.58** (40 %) (Schéma 12). **1.58** est oxydé en acide **1.63** avec l'hypochlorite de sodium (85 %).³⁷ Le composé **1.63** est ensuite couplé avec différentes amines commerciales en présence de 1-éthyl-3-(3'-diméthylaminopropyl)carbodiimide (EDCI) à température ambiante pour donner les amides **1.64** (40-50 %).⁴² La déprotection des composés **1.64** par le tribromure de bore conduit aux analogues de l'apogossypol **1.65** (65-80 %) (Schéma 12).³⁷

⁴⁰ Wei, J.; Kitada, S.; Rega, M. F.; Stebbins, J. L.; Zhai, D.; Cellitti, J.; Yuan, H.; Emdadi, A.; Dahl, R.; Zhang, Z.; Yang, L.; Reed, J. C.; Pellecchia, M. *J. Med. Chem.* **2009**, 52, 4511.

⁴¹ Meltzer, P. C.; Bickford, H. P.; Lambert, G. J. *J. Org. Chem.* **1985**, 50, 3121.

⁴² Yamanoi, Y.; Nishihara, H. *J. Org. Chem.* **2008**, 73, 6671.

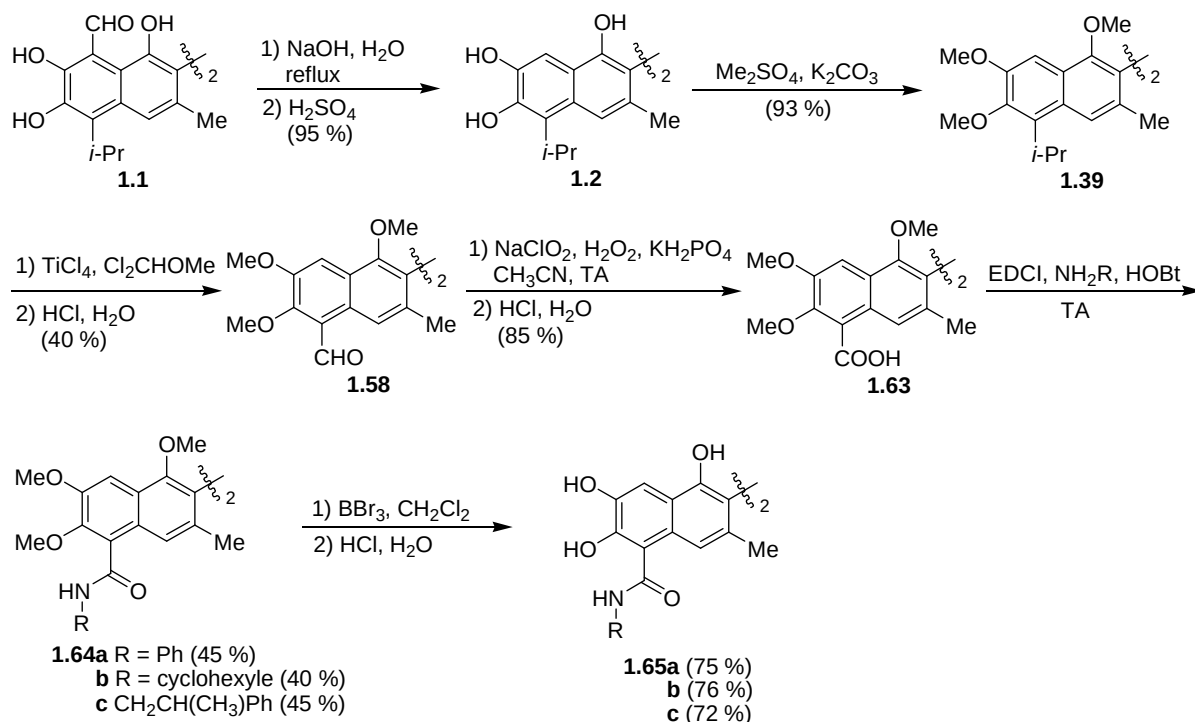


Schéma 12. Synthèse d'analogues de l'apogossypol substitués en position 5,5' par des groupements amides

La synthèse des analogues de l'apogossypol **1.69** substitués par des chaînes alkyles en 5,5' est décrite dans le Schéma 13.⁴⁰ Le composé **1.58** est mis en réaction avec divers réactifs de Grignard ou alkylolithiens pour donner les alcools benzyliques **1.66**. Les composés **1.66** bruts sont oxydés par le chlorochromate de pyridinium pour conduire aux cétones **1.67** avec des rendements très modestes ($\approx 20\%$). La fonction cétone de **1.67** est ensuite réduite en groupement alkyle par le triéthylsilane dans l'acide trifluoroacétique (80-90 %). Les éthers méthyliques de **1.68** sont déprotégés par BBr₃ pour conduire aux analogues **1.69** de l'apogossypol substitués en 5,5' par des alkyles (70-80 %).

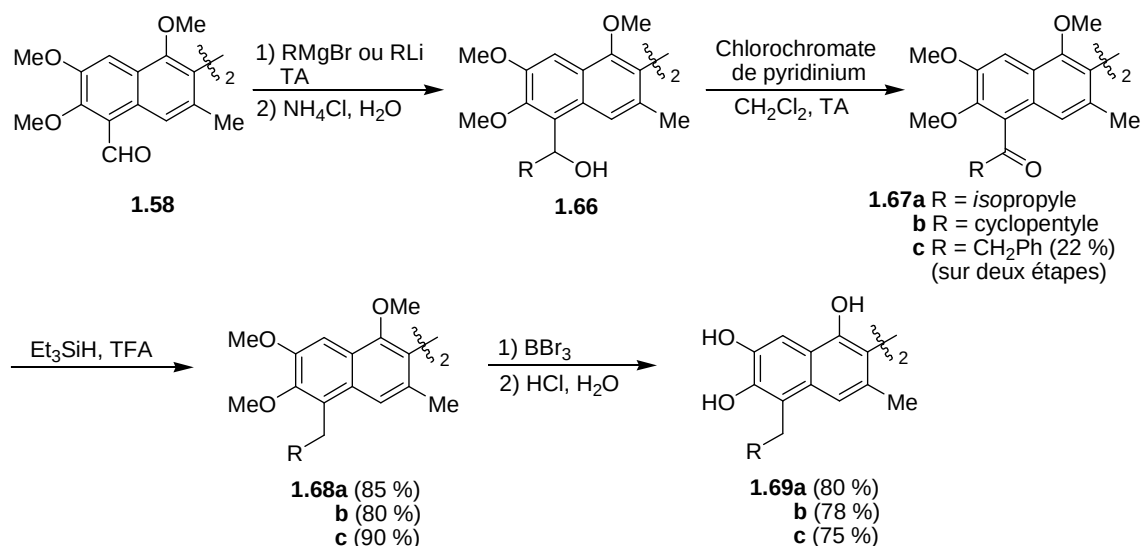


Schéma 13. Synthèse d'analogues de l'apogossypol substitués en position 5,5' par des alkyles

6- Biologie du gossypol et de ses dérivés

6-1- Activité contraceptive

Les premiers travaux sur les propriétés biologiques du gossypol ont été menés dans le cadre d'études sur son action contraceptive. En effet, une diminution significative de la natalité avait été remarquée en Chine dans les régions de production du coton. Cette observation a été associée aux habitudes alimentaires des populations locales qui utilisaient l'huile des graines de cotonnier dans leurs préparations culinaires. Par la suite, le gossypol a été reconnu comme l'agent responsable de la dénatalité observée.⁴³ Des études cliniques plus approfondies ont été réalisées dans dix-huit provinces chinoises avec la participation de milliers de volontaires. Elles ont révélé que la dose moyenne de 20 mg/jour pendant deux mois conduit à la stérilité masculine. Toutefois l'inconvénient majeur de ce contraceptif est l'irréversibilité de son action observée chez 10 % des patients un an après l'arrêt du traitement. Une hypokaliémie pouvant conduire à une arythmie cardiaque a également été observée chez 0.75 % des patients. Il a été montré que seul le (–)-gossypol est contraceptif,⁴⁴ tandis que la toxicité est comparable pour les deux énantiomères. Une étude structurale sur l'activité contraceptive du gossypol (**1.1**) a révélé que les dérivés éthers méthyliques du gossypol (éther tétraméthyle ou éther hexaméthyle du gossypol) sont moins actifs que le gossypol lui-même.⁴⁵ Il a été découvert d'autre part que l'activité contraceptive de **1.1** est liée à la présence de la fonction aldéhyde. L'inhibition de la lactase déshydrogénase LDH-C4, indispensable à la capacitation,⁴⁶ serait notamment responsable de l'action contraceptive du

⁴³ (a) Minerva, S. *Ginecol.* **2007**, 59, 299. (b) Coutinho, F. M. *Contraception* **2002**, 65, 259. (c) Qian, S.-Z.; Wang, Z. -G. *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.* **1984**, 24, 329. (d) Segal, S. J. *Gossypol, a Potential Contraceptive for Men*, Plenum Press, New York, 1985.

⁴⁴ Yu, Y.; Deck, A.; Hunsaker, L. A. *Biochem. Pharmacol.* **2001**, 62, 81.

⁴⁵ Wichmann, K.; Krusius, T.; Sinervirta, R.; Puranen, J.; Janne, J. *Contraception* **1986**, 33, 519.

⁴⁶ La capacitation correspond à l'ensemble des modifications membranaires et intracellulaires qui rendent les spermatozoïdes capables de féconder l'ovocyte.

gossypol.^{1b}

6-2- Activité antivirale et antiparasitaire

Le gossypol présente une activité antivirale sur les virus enveloppés tels que le virus de l'immunodéficience humaine de type 1 (VIH-1) ou le virus de l'herpès simplex de type 2. Par contre, il n'a aucun effet sur les poliovirus, virus non enveloppés.⁴⁷ Les deux énantiomères du gossypol ne montrent pas la même activité antivirale.^{47c} Ainsi pour le VIH-1, la concentration inhibitrice à 50 % (IC₅₀) est de 5,2 µM pour le (–)-gossypol alors qu'elle atteint 50,7 µM pour l'énantiomère (+). L'étude de l'activité anti-VIH de divers dérivés du gossypol (iminolactone gossylique **1.70**, acide 1,1'-didésoxygossylique (**1.71**), 1,1'-didésoxygossypol (**1.72**), Figure 4)³⁷ révèle que les groupements phénoliques en position *péri* 1,1' ne sont pas responsables de l'activité biologique de même que les fonctions aldéhydes du gossypol responsables de la toxicité de cette molécule. L'activité anti-VIH du gossypol est due à l'inhibition de l'enzyme transcriptase inverse VIH-1.⁴⁸

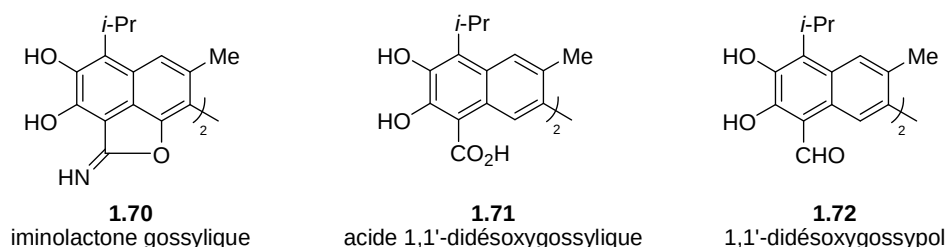


Figure 4: Iminolactone gossylique **1.70**, acide 1,1'-didésoxygossylique (**1.71**) et 1,1'-didésoxygossypol (**1.72**)

L'activité antiparasitaire la plus importante du gossypol est certainement l'inhibition de la croissance du parasite *Plasmodium Falciparum* responsable du paludisme. Des dérivés du gossypol (par exemple les dérivés nitriles gossyliques *péri*-diacyles **1.73**, Figure 5) présentent une activité anti-malaria très intéressante.^{10,49} Ils exerceraient leur activité biologique en inhibant la lactate déshydrogénase (LDH) et la malate déshydrogénase (MDH) parasitaire, deux enzymes responsables de la production d'énergie cellulaire.¹⁰

⁴⁷ (a) Radloff, R. J.; Deck, L. M.; Royer, R. E. *Pharmacology Res. Comm.* **1986**, 18, 1063. (b) Dorsett, P. H.; Kerstine, E. E. *J. Pharm. Sci.* **1975**, 64 (6), 1073. (c) Lin, T. S.; Schinazi, R.; Griffith, B. P.; August, E. M.; Eriksson, B. F. H.; Zheng, D. K.; Huang, L.; Prusoff, W. H. *Antimicrob. Agents Chemother.* **1989**, 33 (12), 2149.

⁴⁸ (a) Lin, T. S.; Shinazi, R. F.; Zhu, J. *Biochem. Pharmacol.* **1993**, 46 (2), 251. (b) Keller, P. A.; Birch, C.; Leach, S. P.; Tyssen, D.; Griffith, R. J. *Mol. Graphics Model.* **2003**, 21, 365.

⁴⁹ (a) Royer, R. E.; Deck, L. M.; Campos, N. M.; Hunsaker, L. A.; Vander Jagt, D. L. *J. Med. Chem.* **1986**, 29, 1799. (b) Razakantoanina, V.; Nguyen, K. P. P.; Jaureguiberry, G. *Parasit. Res.* **2000**, 86, 665.

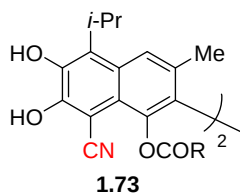


Figure 5. Dérivés nitriles gossyliques péri-diacyles 1.73

6-3- Activité antioxydante et inhibition de la prolifération des kératinocytes

Il est connu que les polyphénols sont des antioxydants puissants et le gossypol ne déroge pas à cette règle. Par ailleurs, il a été montré que le gossypol est un inhibiteur efficace de la prolifération des kératinocytes HPV-16.¹ Ces deux caractéristiques font du gossypol une molécule très intéressante pour le traitement du psoriasis.^{50,51}

6-4- Activité anticancéreuse

Le gossypol inhibe la croissance de nombreuses lignées cellulaires tumorales *in vitro* (cancer des ovaires, du sein, du col de l'utérus, des poumons, du colon, de la prostate, mélanome...).⁵² Les activités sont de l'ordre du micromolaire. Le (–)-gossypol est nettement plus actif que l'énantiomère (+).⁵³ Plusieurs brevets ont été déposés^{2a,54} et une licence d'exploitation a été acquise par la société Ascenta Therapeutics (San Diego, Californie) pour le développement commercial d'un dérivé du (–)-gossypol (AT 101), actuellement en phase clinique.⁵⁵

Il a été mis en évidence que le gossypol exerce son action tumorale en induisant l'apoptose des cellules tumorales.⁵⁶ Les mécanismes de l'apoptose sont régulés par les

⁵⁰ Le psoriasis est une affection d'origine génétique qui, à la suite de l'action de certains facteurs tels que des blessures ou une infection, conduit à une surproduction de cellules cutanées, les kératinocytes, qui provoquent un épaississement de la peau avec des parties écailleuses, rouges à la surface. À ce jour, aucun traitement curatif permettant de guérir complètement du psoriasis n'est connu.

⁵¹ Dodou, K.; Anderson, R. J.; Lough, W. J.; Small, D. A. P.; Shelley, M. D.; Groundwater, P. W. *Bioorg. Med. Chem.* **2005**, 13, 4228.

⁵² (a) Ref ^{1b}. Voir aussi : (b) ref ¹⁶. (c) Gunassekaran, G. R.; Priya, D. K. D.; Gayathri, R.; Sakthisekaran, D. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **2011**, 411, 661.

⁵³ Il est à noter que les études de phase clinique II portent sur le (–)-gossypol et non sur le gossypol racémique. Voir également Qiu, J.; Levin, L. R.; Buck, J.; Reidenberg, M. M. *Exp. Biol. Med.* **2002**, 227, 398.

⁵⁴ (a) Wang, S.; Yang, D. WO2002097053A3, 2002. Voir aussi : (b) Wang, S.; Chen, J.; Keana, J. F. W.; Guao, M.; US20080021110 A1, 2008.

⁵⁵ Actuellement en phase clinique II aux Etats-Unis pour des patients atteints de glioblastome, de carcinome cortical adrénaire, de cancer de la prostate. Voir : (a) <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00891072> (b) <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00848016> (c) <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00666666> (accessible au 27 octobre 2011).

⁵⁶ (a) Wolter, K. G.; Wang, S. J.; Henson, B. S.; Wang, S.; Griffith, K. A.; Kumary, B.; Chen, J.; Carey, T. E.; Bradfory, C. R.; D'Silva, N. J. *Neoplasia* **2006**, 8, 163. (b) Zhang M.; Liu, H.; Tian, Z.; Griffith, B. N.; Ji, M.; Quentin Li, Q. *Life Sciences* **2007**, 80, 767. (c) Gilbert, N. E.; O'Reilly, J. E.; George Chang, C. J.; Lit, Y. C.; Brueggemeier, R. W. *Life Sciences* **1995**, 57, 61. (d) Xu, L.; Yang, D.; Wang, S.; Tang, W.; Liu, M.; Davis, M.; Chen, J.; Rae, J. M.; Lawrence, T.; Lippman, M. E. *Mol. Cancer Ther.* **2005**, 4, 197. (e) Oliver, C. L.; Bauer, J. A.; Wolter, K. G.; Ubell, M. L.; Narayan, A.; O'Connell, K. M.; Fisher, S. G.; Wang, S.; Wu, X.; Ji, M.; Carey, T. E.; Bradford, C. R. *Clin. Cancer Res.* **2004**, 10, 7757. (f) Chang J. S.; Hsu, Y. L.; Kuo, P. L.; Chiang, L. C.; Lin, C. C. *Clin. Exp. Pharmacol. Physiol.* **2004**, 31 (10), 716. (g) Carruthers, N. J.; Dowd, M. K.; Stemmer, P. M. *Eur. J. Pharmacology* **2007**, 555, 106. (h) Wang, G.; Nikolovska-Coleska, Z.; Yang, C. Y.; Wang, R.; Tang,

protéines de la famille Bcl-2 qui comprend trois groupes de protéines : les protéines antiapoptotiques à multidomaines BH1-4 (Bcl-2, Bcl-X_L...), les protéines proapoptotiques à multidomaines BH1-3 (Bax, Bak...) et protéines proapoptotiques à BH3-seulement (Bid, Bad...). La direction ou non vers l'apoptose dans une cellule, est définie par le ratio entre les protéines pro- et antiapoptotiques. En effet, les protéines antiapoptotiques sont capables d'empêcher l'apoptose en formant des hétérodimères avec les protéines proapoptotiques Bax/Bak *via* la poche hydrophobe du domaine BH3. Les protéines proapoptotiques à BH3-seulement peuvent se lier à la poche hydrophobe de Bcl-2 pour libérer Bax/Bak et/ou activer directement Bax/Bak. Lorsque les protéines Bax/Bak sont activées, elles forment des oligomères permettant la perméabilisation de la mitochondrie, point de départ de la mort cellulaire.⁵⁷ De nombreuses tumeurs sont caractérisées par une surexpression de protéines antiapoptotiques. Ainsi Bcl-2 est notamment surexprimée dans 80 % des lymphomes à cellules B, dans 30-60 % des cancers de la prostate, dans 90 % des adénocarcinomes colorectaux et Bcl-X_L est surexprimée, par exemple, dans les cancers du sein et des poumons.⁵⁸ L'expression accrue de ces protéines contribue à la prolifération des cellules néoplasiques. De plus, les traitements radiothérapeutiques et cytotoxiques du cancer provoquant indirectement l'apoptose, l'efficacité de ces traitements anticancéreux conventionnels est fortement réduite en présence d'une concentration élevée de Bcl-2. C'est pourquoi, l'inhibition de ces protéines constitue une cible de choix pour restaurer un processus normal d'apoptose dans les cellules cancéreuses et rendre les cellules tumorales plus sensibles aux traitements de chimiothérapie et radiothérapie.

Il a été montré que le gossypol est capable de se lier à une poche hydrophobe présente à la surface des protéines antiapoptotiques de la famille Bcl-2 et ainsi, il permet de restaurer un phénomène normal d'apoptose.⁵⁸ Des études de docking basé sur la protéine Bcl-2 ont conduit récemment Pellecchia à sélectionner et tester divers analogues du gossypol. Les deux fonctions aldéhydes sont inutiles pour l'activité anticancéreuse et l'apogossypol (+/-) inhibe Bcl-2 et Bcl-X plus efficacement que le gossypol (+/-) tout en présentant une toxicité moindre et une meilleure stabilité.⁵ Par ailleurs, contrairement au gossypol, les deux énantiomères de l'apogossypol présentent une activité anticancéreuse comparable et identique à celle du composé racémique.⁵⁹ Les études de docking réalisées suggèrent que l'apogossypol (**1.2**) forme deux liaisons hydrogènes avec les résidus Arg 143 et Tyr 105 de Bcl-2 par l'intermédiaire des groupes hydroxyles respectivement en position 1 et 1' (Figure 6). Des interactions de type liaison hydrogène impliquent également les résidus Trp 141 et Tyr 199 de Bcl-2 ainsi que le groupement hydroxyle en position 6' de **1.2**. Les deux groupements isopropyles s'insèrent dans deux poches hydrophobes de Bcl-2 (P1 et P2). Toutefois, il apparaît

G.; Guo, J. *J. Med. Chem.* **2006**, 49, 6139. (i) Volate, S. R.; Kawasaki, B. T.; Hurt, E. M.; Milner, J. A.; Kim, Y. S.; White, J.; Farrar, W. L. *Mol. Cancer Ther.* **2010**, 9 (2), 461. (j) Pang, X.; Wu, Y.; Wu, Y.; Lu, B.; Chen, J.; Wang, J.; Yi, Z.; Qu, W.; Liu, M. *Mol. Cancer Ther.* **2011**, 10, 795. (k) Balakrishnan, K.; Wierda, W. G.; Keating M. J.; Gandhi, V. *Blood* **2008**, 112 (5), 1971. (l) Sung, B.; Ravindran, J.; Prasad, S.; Pandey, M. K.; Aggarwal, B. B. *J. Biol. Chem.* **2010**, 285 (46), 35418.

⁵⁷ Johnstone, R. W.; Ruefli, A. A.; Lowe, S. W. *Cell* **2002**, 108, 153.

⁵⁸ Kitada, S.; Leone, M.; Sareth, S.; Zhai, D.; Reed, J. C.; Pellecchia, M. *J. Med. Chem.* **2003**, 46, 4259.

⁵⁹ Wei, J.; Rega, M. F.; Kitada, S.; Yuan, H.; Zhai, D.; Risbood, P.; Seltzman, H. H.; Twine, C. E.; Reed, J. C.; Pellecchia, M. *Cancer Letters* **2009**, 273, 107.

que ces deux alkyles n'occupent pas totalement ces poches hydrophobes et qu'il serait préférable de les remplacer par des groupes hydrophobes stériquement plus importants.

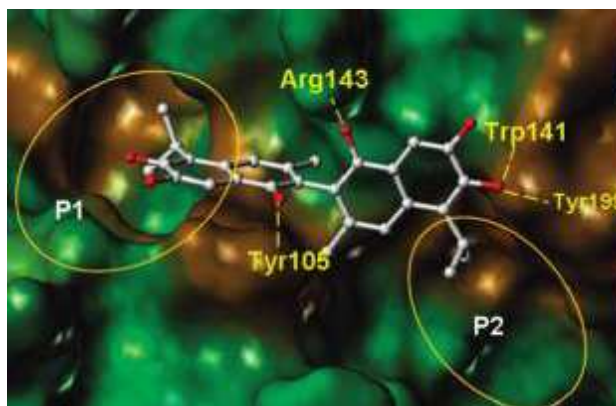


Figure 6: Interactions moléculaires entre l'apogossypol et Bcl-2

Une série d'analogues substitués en position 5,5' par divers groupements hydrophobes (alkyles, cétones, amides) a donc été synthétisée par l'équipe de Pellecchia et leur effet sur la viabilité cellulaire de lignées cellulaires cancéreuses surexprimant Bcl-2 a été mesuré.⁴⁰ Les tests effectués ont confirmé qu'il est possible d'améliorer l'interaction avec Bcl-2 en remplaçant les groupements *iso*-propyles en 5,5' par des groupements hydrophobes plus longs et plus flexibles. Parmi les différents analogues de l'apogossypol testés, les dérivés **1.74** et **1.75**⁶⁰ (Figure 7) apparaissent comme des inhibiteurs de Bcl-2 et Bcl-X particulièrement prometteurs^{40,61} et montrent une efficacité sur des cellules cancéreuses surexprimant Bcl-2 supérieure à celle de l'apogossypol (**1.2**). Le composé **1.76**, un analogue de l'apogossypolone⁶² **1.77**, semble également particulièrement efficace.⁶³

⁶⁰ Racémique ou optiquement pur.

⁶¹ (a) Wei, J.; Kitada, S.; Rega, M. F.; Emdadi, A.; Yuan, H.; Cellitti, J.; Stebbins, J. L.; Zhai, D.; Sun, J.; Yang, L.; Dahl, R.; Zhang, Z.; Wu, B.; Wang, S.; Reed, T. A.; Lawrence, N.; Sebt, S.; Reed, J. C.; Pellecchia, M. *Mol. Cancer Ther.* **2009**, 8, 904. (b) Wei, J.; Stebbins, J. L.; Kitada, S.; Dash, R.; Placzek, W.; Rega, M. F.; Wu, B.; Cellitti, J.; Zhai, D.; Yang, L.; Dahl, R.; Fisher, P. B.; Reed, J. C.; Pellecchia, M. *J. Med. Chem.* **2010**, 53, 4166.

⁶² La gossypolone résulte de l'oxydation du gossypol. Elle présente également une activité anticancéreuse. (a) Shelley, M. D.; Hartley, L.; Fish, R. G.; Groundwater, P.; Morgan, J. J. G.; Mort, D.; Mason, M.; Evans, A. *Cancer Lett.* **1999**, 135, 171. (b) Flack, M. R.; Knazek, R.; Reidenberg, M. U.S. Patent 40862, 2009. L'apogossypolone **1.77** est un inhibiteur de Bcl-2 présentant une activité anticancéreuse notable. (a) Wang, S.; Nikolovska-Coleska, Z.; Yang, C.-Y.; Chen, J. WO 2006050447 A2, 2006. (b) Sun, J.; Li, Z.-M.; Hu, Z.-Y.; Zeng, Z.-L.; Yang, D.-J.; Jiang, W.-Q. *Oncol. Rep.* **2009**, 22, 193. (c) Arnold, A. A.; Aboukameel, A.; Chen, J.; Yang, D.; Wang, S.; Al-Katib, A.; Mohammad, R. M. *Mol. Cancer* **2008**, 7, 20.

⁶³ Wei, J.; Kitada, S.; Stebbins, J. L.; Placzek, W.; Zhai, D.; Wu, B.; Rega, M. F.; Zhang, Z.; Cellitti, J.; Yang, L.; Dahl, R.; Reed, J. C.; Pellecchia, M. *J. Med. Chem.* **2010**, 53, 8000.

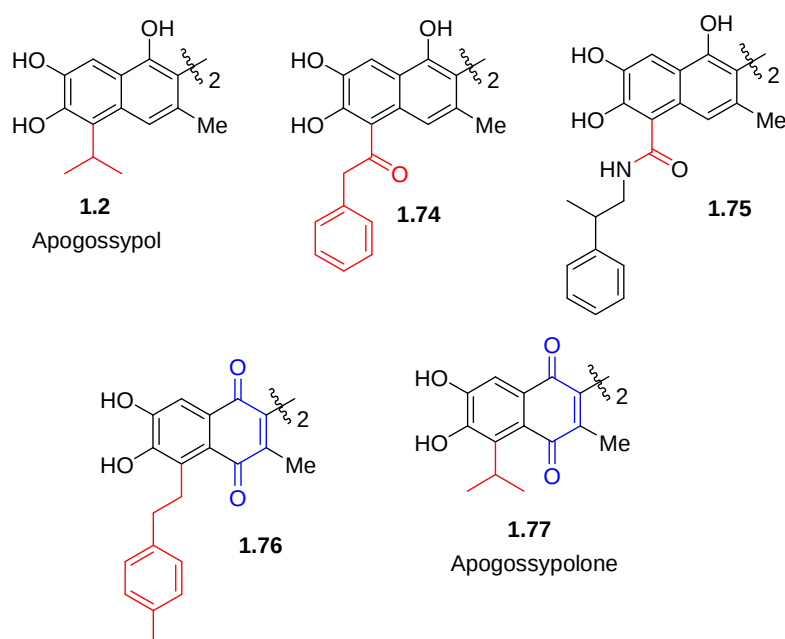


Figure 7. Structures de l'apogossypol (1.2), de l'apogossypolone (1.77) et de leurs analogues 1.74-1.76

7- Synthèse totale racémique d'analogues structuraux de l'apogossypol — Résultats antérieurs

Dans le schéma rétrosynthétique envisagé (Schéma 2), les réactions d'*ortho*-métallation et de métallation à distance d'acides benzoïques et naphthoïques substitué interviennent comme étapes clés à trois niveaux. Dans ce paragraphe, quelques rappels bibliographiques sur la métallation des acides benzoïques et naphthoïques sont présentés. Les résultats obtenus précédemment au laboratoire sur la synthèse d'analogues du gossypol en utilisant les réactions d'*ortho*-lithiation sont également résumés.

7-1- *Ortho*-métallation des acides benzoïques et naphthoïques

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 **1.79** pour conduire à un intermédiaire dilithié tétraédrique **1.80** (Schéma 14). La formation de l'alcool **1.83** se produit lorsque la cétone **1.81**, qui est formée par décomposition de l'intermédiaire tétraédrique *avant* hydrolyse réagit avec une troisième molécule d'organolithien pour donner **1.82**. À des températures supérieures à 20 °C, l'attaque nucléophile devient compétitive avec la déprotonation de l'acide carboxylique et l'intermédiaire **1.84** est formé.⁶⁴

⁶⁴ Einhorn, C.; Einhorn, J.; Luche, J.-L. *Tetrahedron Lett.* **1991**, 32, 2771.

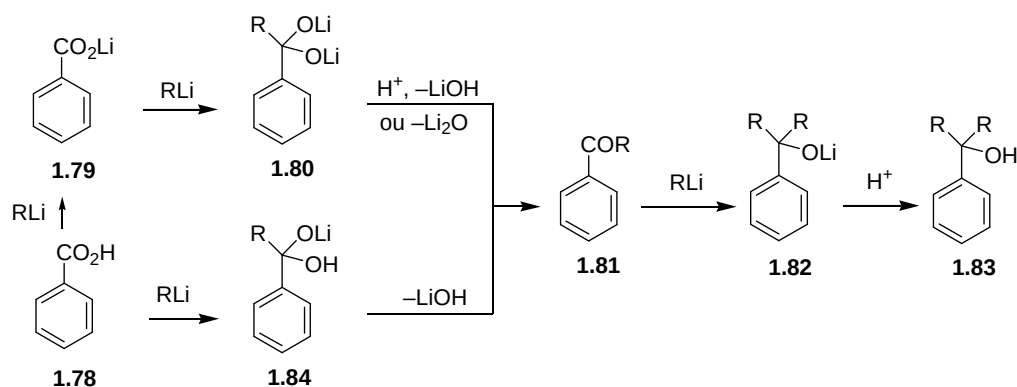


Schéma 14. Formation de cétone et d'alcool tertiaire à partir de l'acide benzoïque et de RLi

Beak, Meyers et Snieckus ont tenté de contourner la difficulté en préconisant l'emploi de groupes *ortho*-directeurs protégés tels que les fonctions dialkylamide tertiaire et oxazoline.⁶⁵ Cependant, la déprotection de ces groupements nécessite des conditions souvent drastiques (HCl 12*N* au reflux pour les amides tertiaires) incompatibles avec de nombreuses fonctions chimiques. En fonction du type de substitution choisi, l'hydrolyse peut même devenir impossible.

Dans ce contexte, des conditions expérimentales permettant de métaller le cycle aromatique, sans protection préalable de la fonction acide carboxylique, ont été mises au point précédemment dans l'équipe. L'agent métallant utilisé peut être le complexe 1:1 *s*-BuLi/TMEDA (THF, -78 °C) mais les bases amidures et organopotassiques de type Lochmann-Schlosser sont également efficaces dans certains cas.⁶⁶

Relativement aux groupes *ortho*-directeurs connus, la fonction CO₂H présente un pouvoir *ortho*-directeur moyen. Même si cela peut paraître paradoxal au premier abord, cette caractéristique est plutôt un avantage. En effet, alors que les groupes amides secondaire ou tertiaire et oxazoline acidifient comparativement beaucoup trop fortement leur position adjacente qui est exclusivement métallée, quelles que soient les conditions réactionnelles utilisées, il est possible avec les dérivés d'acides benzoïques de changer la position de métallation en modulant les conditions expérimentales, notamment en changeant la base. Ainsi, les alkylthiens réagissent la plupart du temps selon un mécanisme de type CIPE (Complex Inducted Proximity Effect) sous contrôle cinétique⁶⁷ et la position *ortho* du carboxylate est souvent la seule métallée. L'effet CIPE résume l'échange hydrogène-lithium

⁶⁵ (a) Snieckus, V. *Chem. Rev.* **1990**, 90, 879. (b) Quéguiner, G.; Marsais, F.; Snieckus, V.; Epszajn, J. *Adv. Heterocyclic Chem.* **1991**, 52, 187. (c) Schlosser, M. *Organometallics in Synthesis. A Manual*; Wiley: Chichester, 2nd Edition, 2002.

⁶⁶ (a) Gohier, F.; Castanet, A.-S.; Mortier, J. *Org. Lett.* **2003**, 5, 1919. (b) Gohier, F.; Mortier, J. *J. Org. Chem.* **2003**, 68, 2030. (c) Tilly, D.; Samanta, S. S.; De, A.; Castanet, A.-S.; Mortier, J. *Org. Lett.* **2005**, 7, 827. (d) Tilly, D.; Castanet, A.-S.; Mortier, J. *Chem. Lett.* **2005**, 34, 446. (e) Gohier, F.; Castanet, A.-S.; Mortier, J. *Synth. Comm.* **2005**, 35, 831. (f) Gohier, F.; Castanet, A.-S.; Mortier, J. *J. Org. Chem.* **2005**, 70, 1501. (g) Nguyen, T. H.; Chau, N. T. T.; Castanet, A.-S.; Nguyen, K. P. P.; Mortier, J. *Org. Lett.* **2005**, 7, 2445. (h) Tilly, D.; Samanta, S. S.; Castanet, A.-S.; De, A.; Mortier, J. *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, 7, 827. (i) Tilly, D.; Castanet, A.-S.; Mortier, J. *Tetrahedron Lett.* **2006**, 47, 1121. (j) Nguyen, T. H.; Castanet, A.-S.; Mortier, J. *Org. Lett.* **2006**, 8, 765.

⁶⁷ Whisler, M. N.; MacNeil, S.; Snieckus, V.; Beak, P. *Angew. Chem, Int. Ed.* **2004**, 43, 2206.

en deux étapes : dans un premier temps, un complexe de pré lithiation se forme entre l'organolithien (acide de Lewis) et le groupe directeur de métallation (base de Lewis). Cette complexation entraîne des perturbations d'ordre stéréoelectronique, stérique, inductif, et de résonance, au niveau de la molécule et l'effet de proximité facilite la déprotonation en *ortho*. Les bases amidures métallent le substrat sous contrôle thermodynamique avec une régiosélectivité généralement différente des alkyllithiens. La base de Lochmann-Schlosser LiCKOR (*n*-BuLi/*t*-BuOK, ratio 1:1),⁶⁸ plus "vorace" et moins sélective, est davantage sensible à l'encombrement stérique et réagit préférentiellement en *ortho* du groupe *ortho*-directeur le plus électronégatif.

La différence de réactivité entre les différentes bases est parfaitement illustrée lors de la métallation de l'acide 3-méthoxybenzoïque (**1.85**).^{66j} Ainsi le 2,2,6,6-tétraméthylpipéridure de lithium (LTMP) métalle sélectivement la position C2. Traité par le mélange superbasisque (*n*-butyllithium/*tert*-butanolate de potassium à -50 °C), l'acide **1.85** est métallé sélectivement en C4. Les acides 3-méthoxybenzoïques substitués en C6 peuvent être synthétisés en utilisant la séquence {(1) LTMP, Me₃SiCl, -78 °C; (2) *s*-BuLi/TMEDA, -78 °C > -30 °C; (3) EX; (4) H₃O⁺}.

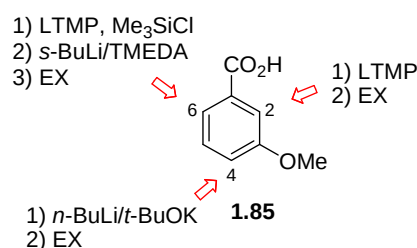


Figure 8. Métallation régioflexible de l'acide 3-méthoxybenzoïque (**1.85**)

La réactivité des acides naphthoïques vis-à-vis des bases lithiées est relativement complexe. Une étude réalisée précédemment au sein du laboratoire a permis de montrer que les bases alkyllithiées donnent des réactions d'addition-1,4 avec les acides 1- et 2-naphthoïques (**1.86**) et (**1.87**) (Schéma 15).⁶⁹ Lorsque **1.88** et **1.89** sont piégés par l'addition d'un électrophile, la réaction conduit aux acides dihydronaphthoïques 1,1,2-trisubstitués **1.90** et **1.91**.

⁶⁸ 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.

⁶⁹ (a) Plunian, B.; Mortier, J.; Vaultier, M. *J. Org. Chem.* **1996**, 61, 5206. (b) Mortier, J.; Vaultier, M.; Plunian, B.; Sinbandhit, S. *Can. J. Chem.* **1999**, 77, 98 et références citées. (c) Plunian, B.; Vaultier, M.; Mortier, J. *Chem. Comm.* **1998**, 1, 81.

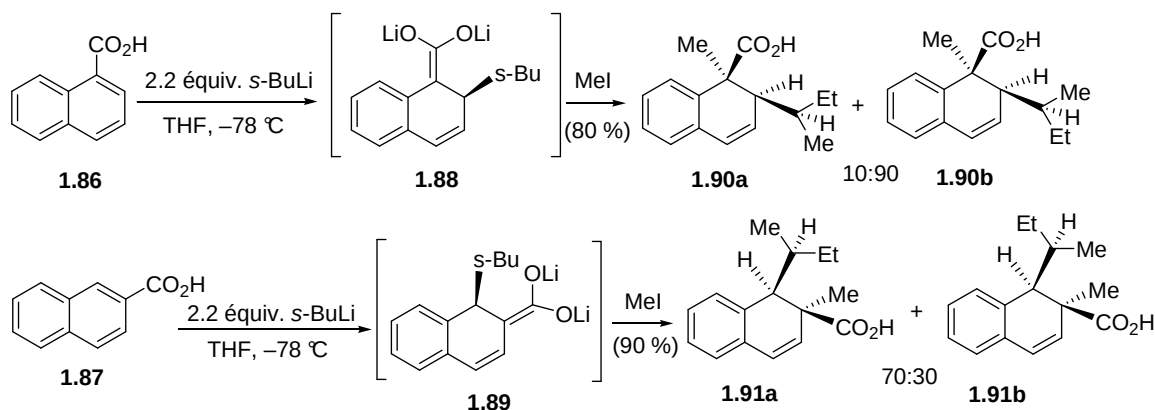
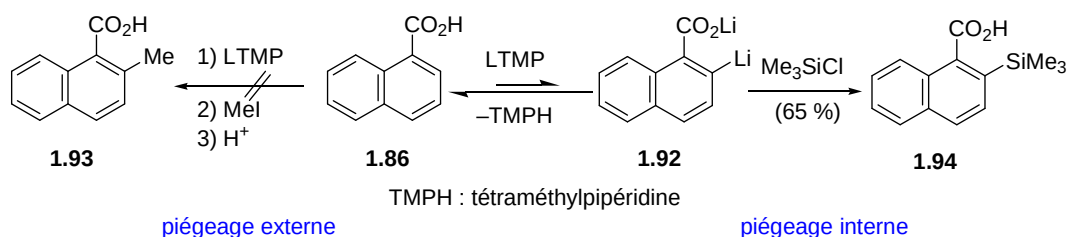
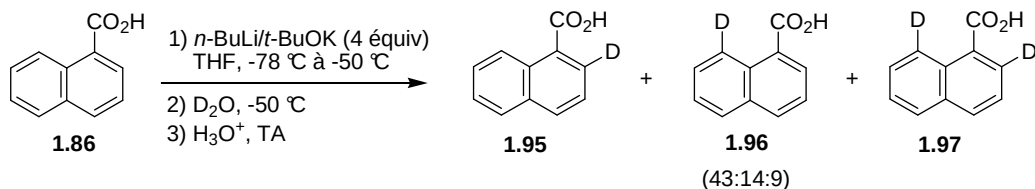


Schéma 15. Addition conjuguée des organolithiens aux acides 1- et 2-naphtoïques

Par ailleurs, la réactivité des acides 1- et 2-naphtoïques vis-à-vis des amidures de lithium encombrés a été étudiée (Schéma 16). Alors que **1.86** ne réagit pas dans les conditions de piégeage externe pour donner **1.93**, le mélange LTMP/TMScI, (technique de piégeage *in situ*) permet d'obtenir l'acide 2-triméthylsilylnaphtoïque (**1.94**) avec un rendement de 65 %. Bien que l'équilibre entre **1.86** et **1.92** soit très déplacé vers la gauche, la vitesse de réaction du LTMP avec TMScI est lente et ce dernier réagit avec **1.92** de façon irréversible pour conduire au composé *ortho*-silylé **1.94**.^{66d}


 Schéma 16. Métallation de l'acide 1-naphtoïque (**1.86**) par LTMP

Enfin, l'utilisation de 4 équiv. de base LICKOR (formée à partir du mélange stœchiométrique *n*-BuLi/*t*-BuOK) dans le THF à -78 °C conduit à la déprotonation de l'acide 1-naphtoïque (**1.86**) en position *ortho* et *péricyclique* (Schéma 17).


 Schéma 17. Métallation de l'acide 1-naphtoïque (**1.86**) par LICKOR

A ce jour, aucune méthode efficace d'*ortho*-métallation de l'acide 2-naphtoïque (**1.87**) n'a été trouvée.

7-2- Synthèse d'analogues du gossypol – Études préliminaires

Dans le schéma rétrosynthétique initialement proposé (Schéma 2), les modifications

structurales peuvent être apportées à plusieurs étapes de la synthèse : par *ortho*-lithiation de **1.8** ou par métallation latérale de **1.7**, **1.6** ou **1.4**.

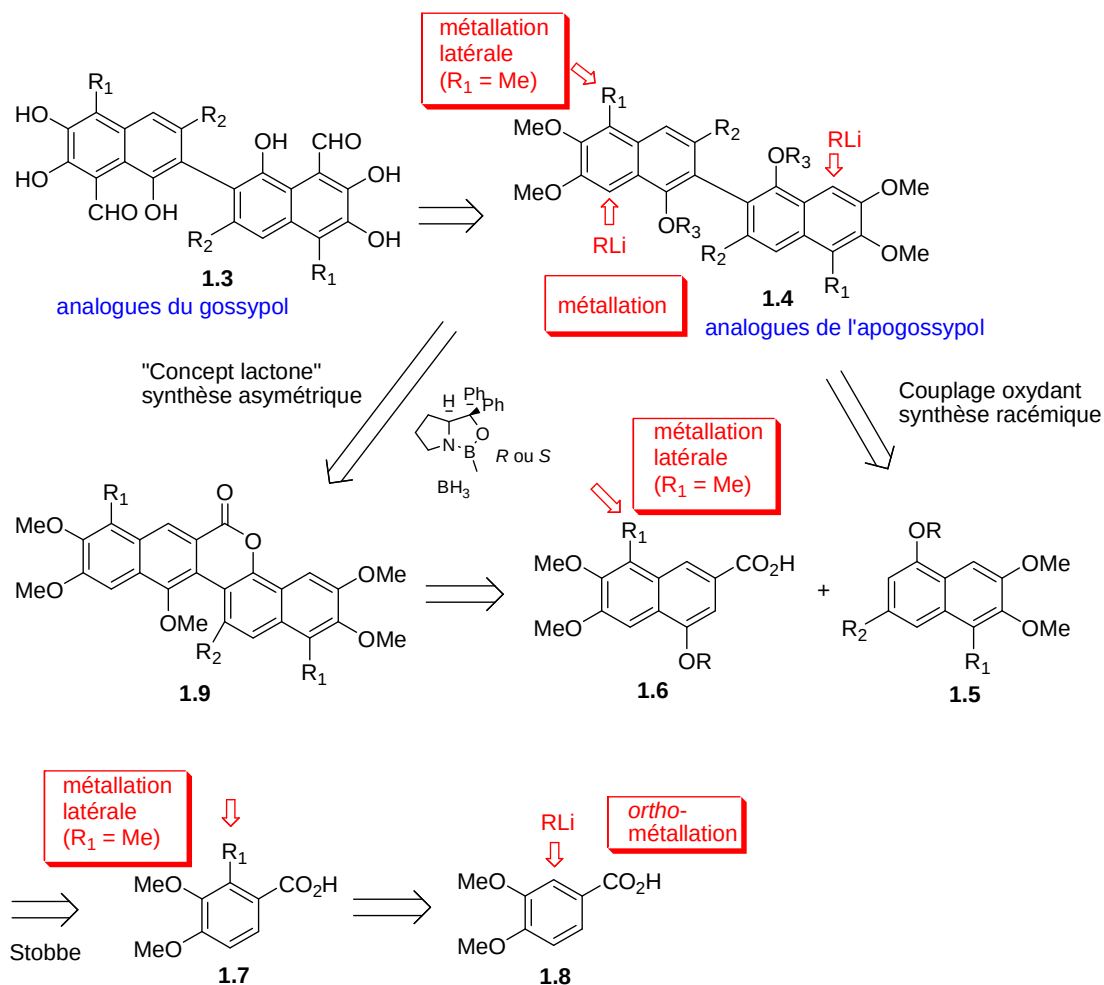


Schéma 2. Rétrosynthèse des analogues du gossypol et de l'apogossypol

Des conditions réactionnelles permettant l'*ortho*-métallation de **1.8** et la métallation latérale de **1.7** et **1.6a** ($R = R_1 = \text{Me}$) ont été mise au point par Thanh Chau précédemment au laboratoire.⁷⁰

Ainsi, la première méthode générale de préparation d'acides vératriques substitués en position 2 a été décrite. La métallation de l'acide **1.8** par LTMP suivie du piégeage (externe) par divers électrophiles permet d'isoler avec des rendements corrects les acides **1.9b** substitués en position 2, utilisés comme précurseurs dans de nombreuses synthèses de pesticides ou de composés pharmaceutiques (Schéma 18).⁷¹ Lorsque LTMP et TMSCl sont

⁷⁰ Voir Chau, N. T. T., thèse de doctorat, Université du Maine, 2008. http://tel.archives-ouvertes.fr/docs/00/32/28/32/PDF/2008-09-17_TheseThanhChau.pdf (accessible au 15 octobre 2011)

⁷¹ Pour des applications de l'acide 3,4-diméthoxy-2-méthylbenzoïque, voir par exemple (a) Dressman, B. A.; Fritz, J. E.; Hammond, M.; Hornback, W. J.; Kaldor, S. W.; Kalish, V. J.; Munroe, J. E.; Reich, S. H.; Tatlock, J. H.; Shepherd, T. A.; Rodriguez, M. J.; Jungheim, L. N. World Patent WO9509843, 1995. (b) Golding, B. T.; Griffin, R. J.; Quartermann, C. P.; Slack, J. A.; Williams, J. G. U.S. Patent US6258840B1, 2001. Acide 2-chloro-3,4-diméthoxybenzoïque (c) Michelotti, E. L.; Springman, E. B.; Nguyen, D.; Shetty, R. S.; Lee, Y.; Moffett, K.

utilisés dans des conditions de piégeage *in situ*,⁷² un changement complet de régiosélectivité est observé et l'acide 4,5-diméthoxy-2-triméthylsilylbenzoïque (**1.99**) est majoritairement formé.⁷³

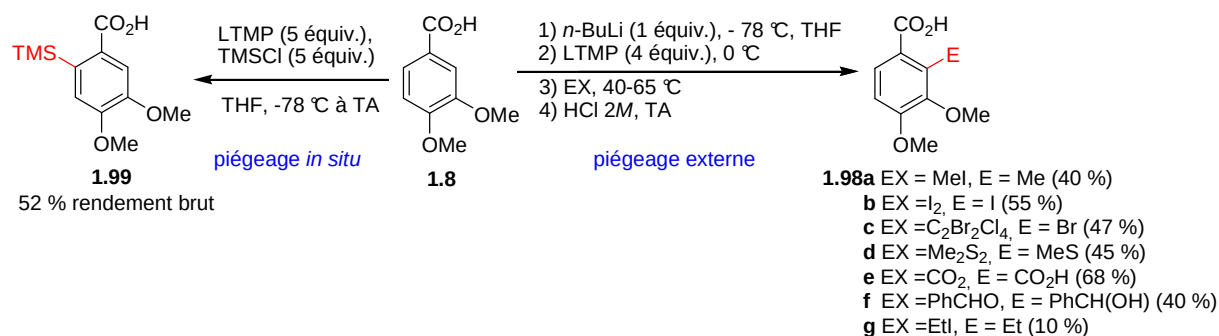


Schéma 18. Métallation de l'acide vératrique (1.8)

Les résultats obtenus peuvent être rationalisés de la façon suivante. Le fait que la réaction de **1.8** par LTMP/TMSCl dans les conditions de piégeage *in situ* ne soit pas régiosélective est une indication forte que les trois dianions **1.100-1.102** ont été formés. Dans les conditions de piégeage externe, il y a isomérisation des 5-lithio- et 6-lithio 3,4-diméthoxybenzoates de lithium (**1.100** et **1.101**), grâce à une séquence protonation/déprotonation faisant intervenir la 2,2,6,6-tétraméthylpipéridine (TMP)/LTMP, pour donner **1.102** lithié en C2 qui est thermodynamiquement plus stable (Schéma 19).⁷⁴

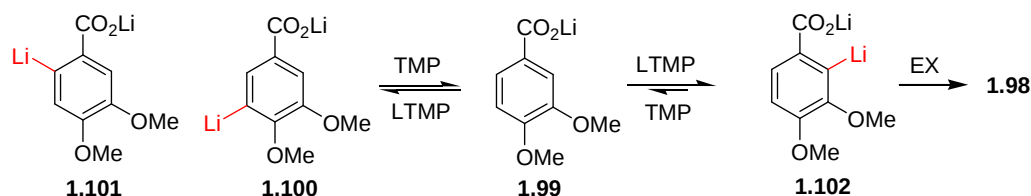


Schéma 19. Mécanisme de formation de 1.98

En règle générale, les alkylbenzènes à chaîne longue sont difficilement accessibles par réaction directe d'un aryllithien avec un halogénure d'alkyle. Ainsi, la réaction de EtI avec le dianion **1.102** conduit à l'acide 2-éthyl-3,4-diméthoxybenzoïque (**1.98g**) avec un rendement très faible (10 %). Or la réaction de métallation latérale (en position benzylique) a été largement étudiée dans la littérature et les anions benzyliques sont souvent plus réactifs vis-à-

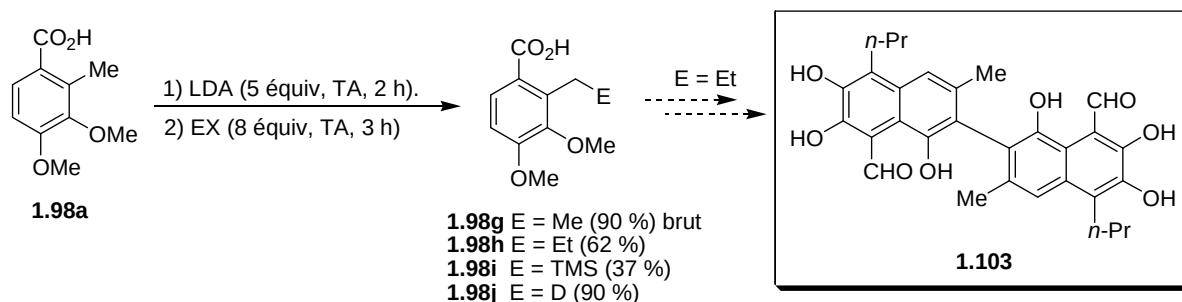
K.; Ludington, J. L.; Fujimoto, T. T.; Konteatis, Z. D.; Liu, B.; Hollinger, F.; Dorsey, B. D. WO06062982A2, 2006. (d) Blaszykowski, C.; Aktoudianakis, E.; Bressy, C.; Alberico, D.; Lautens, M. *Org. Lett.* **2006**, 8, 2043. (e) Betzemeier, B.; Krist, B.; McConnell, D.; Steurer, S.; Impagnatiello, M.; Weyer-Czernilofsky, U.; Hilberg, F.; Brueckner, R.; Daiimann, G.; Heckel, A.; Kley, J.; Lehmann-Lintz, T.; Roth, G. European Patent EP1645556A1, 2006.

⁷² Piégeage *in situ* : le substrat est ajouté à une solution contenant LTMP et TMSCl, voir Krizan, T. D.; Martin, J. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, 105, 6155 et références citées.

⁷³ Les acides 3,4-diméthoxy-2-triméthylsilylbenzoïque et 3,4-diméthoxy-5-triméthylsilylbenzoïque sont formés avec des rendements bruts inférieurs à 10 %.

⁷⁴ En raison de l'effet coopératif des groupements CO₂Li et OMe qui stabilise l'anion lithié dans la position *ortho* commune par complexation.

vis des halogénures d'alkyle à chaîne longue.⁷⁵ Afin de disposer d'une synthèse permettant l'accès à des analogues du gossypol présentant en position 5,5' de longues chaînes alkyles, la réaction de métallation latérale de l'acide 2-méthylvératrique (**1.98a**) a été étudiée. Dans les conditions optimales {(1) LDA (5 équiv, TA, 2 h), (2) MeI (8 équiv, TA, 3 h)}, l'acide 3,4-diméthoxy-2-éthylbenzoïque (**1.98g**) est obtenu avec un rendement brut de 90 %.⁷⁶ L'acide 2-*n*-propylvératrique (**1.98h**), formé avec un rendement de 62 %, est un précurseur de l'analogue *n*-propylé du gossypol **1.103** de même formule brute que le gossypol et dont la préparation constitue un objectif immédiat (Schéma 20).

Schéma 20. Métallation latérale de l'acide 2-méthylvératrique (**1.98a**)

Pour la synthèse des analogues du gossypol, il peut cependant apparaître plus intéressant d'introduire la diversité structurale à un stade plus avancé de la synthèse.

En principe, la métallation latérale de **1.104** ou **1.6a** suivie d'une réaction d'alkylation devrait donner, *via* **1.105** ou **1.106**, les acides naphthoïques **1.107** ou **1.108** possédant un substituant alkyle. La réduction du carboxylate des composés **1.107** ou **1.108** suivie de la dimérisation du naphthalène obtenu devrait fournir les dérivés de l'apogossypol **1.109**. (Schéma 21).

⁷⁵ Clark, R. D.; Jahangir, A. *Org. Reactions* **1995**, 47, 1.

⁷⁶ Rendement brut. Le composé **1.98g** n'est pas aisément purifié par recristallisation ou chromatographie sur gel de silice.

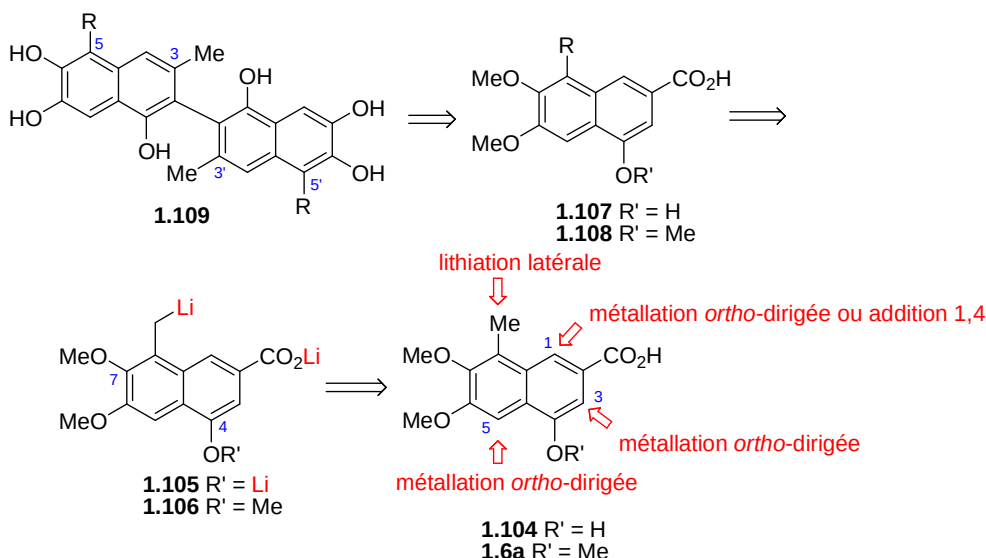


Schéma 21. Rétrosynthèse des composés 5,5'-didés-iso-propyl-5,5'-dialkylapogossypol 1.109

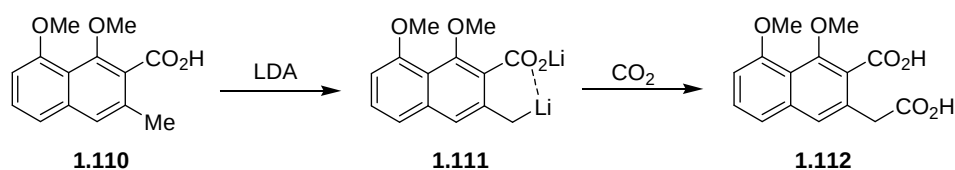
Cependant, les acides 1- et 2-naphtoïques ont une réactivité complexe vis-à-vis des organolithiens (voir paragraphe 7-1, page 25). Par conséquent, les composés **1.104** et **1.6a** sont également potentiellement métallables par les bases fortes en *ortho* du carboxylate et/ou des méthoxy en position 1, 3, ou 5. Le groupe CO₂Li pourrait également favoriser l'addition 1,4 du réactif organométallique au système π du naphthalène. De plus, la réaction de lithiation latérale des composés aromatiques nécessite la présence en *ortho* d'un groupement qui soit capable de délocaliser une charge négative ou de stabiliser l'anion par coordination.^{75,77} Alors que la lithiation latérale de l'acide *ortho*-toluïque est facilement réalisée par traitement avec la base LDA, la réaction de l'*ortho*-méthylanisole avec les bases lithiées conduit à la formation concurrente des produits d'*ortho*-lithiation.^{75,77} Par ailleurs, à notre connaissance, un seul exemple de lithiation latérale d'un dérivé de l'acide naphtoïque a été mentionné dans la littérature.⁷⁸

Comme la lithiation latérale de **1.104** implique la formation d'un trianion **1.105** qui est sans précédent dans la série du naphthalène, la métallation de l'acide 4,6,7-triméthoxy-8-méthylbenzoïque **1.6a** a été testée de façon préliminaire. LTMP (5 équiv.) déprotonne latéralement l'acide **1.6a** et l'alkylation ultérieure avec MeI et EtI conduit efficacement aux produits **1.108a** (90 %) et **1.108b** (77 %). Avec le diméthylsulfure, le produit monoalkylé

⁷⁷ Clayden, J. *Organolithiums: Selectivity for Synthesis*; Pergamon: Oxford, 2002.

⁷⁸ Dolbier, W. R.; Enoch, H. O. *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, 99, 4533.

Le composé **1.110** est converti, par réaction avec le LDA, en dianion **1.111** stabilisé par coordination du lithium avec le carboxylate. Le piégeage de l'anion par la carboglace suivie d'une hydrolyse acide conduit à l'acide naphthalèneacétique **1.112** (~85 %).



1.108d est remétallé pendant le piégeage pour conduire au composé **1.108c**.⁷⁹ L'utilisation de LTMP/TMSCl dans les conditions de piégeage *in situ*⁸⁰ permet d'isoler **1.108e** avec un rendement de 88 %.

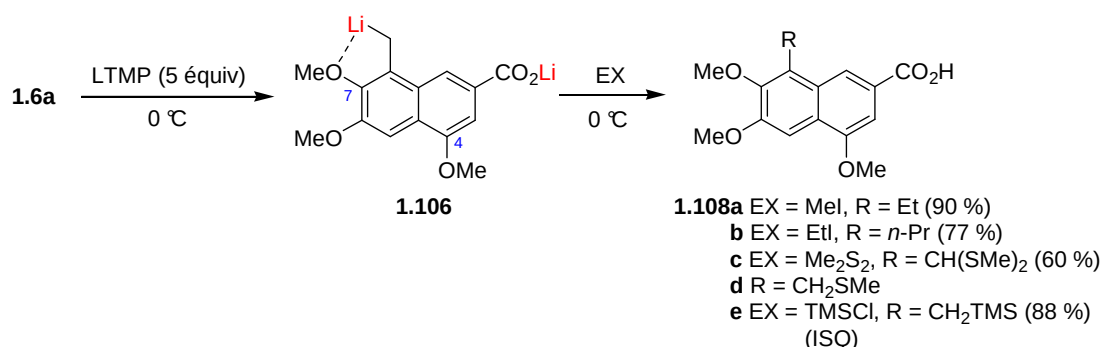


Schéma 22. Métallation latérale de l'acide 4,6,7-triméthoxy-8-méthyl-2-naphtoïque (**1.6a**)

N'ayant pas trouvé de conditions réactionnelles efficaces pour dimériser les naphthalènes **1.108**, il est apparu nécessaire de mettre au point la métallation latérale du composé **1.104**. Ceci a constitué l'un des objectifs de ma thèse.

8- Synthèse totale racémique d'analogues structuraux de l'apogossypol — Résultats

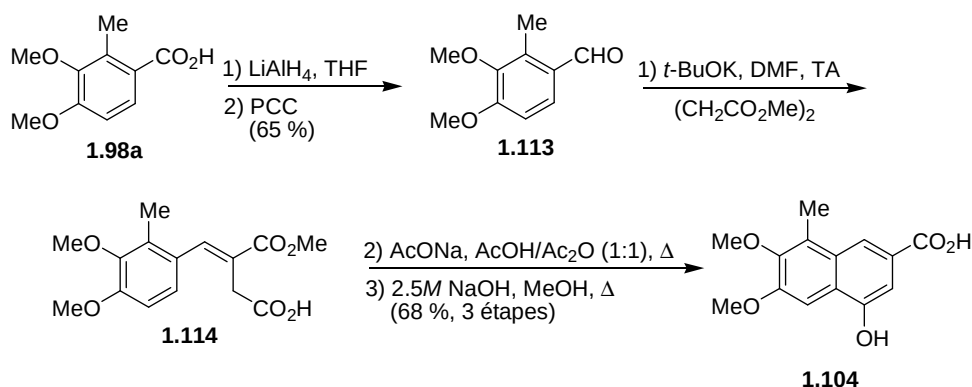
La préparation de l'acide naphtoïque **1.104** est décrite dans le Schéma 23. La réduction de l'acide 3,4-diméthoxy-2-méthylbenzoïque (**1.98a**)⁸¹ par LiAlH₄/PCC⁸² donne l'aldéhyde **1.113**. Le composé **1.113** est soumis à des conditions de condensation de Stobbe^{6d} en utilisant *t*-BuOK et le succinate de diméthyle pour donner l'hémiester **1.114** qui n'est pas isolé mais directement mis en réaction avec l'acétate de sodium dans AcOH/Ac₂O (1:1). Après saponification, l'acide naphtoïque **1.104** est isolé avec un rendement de 68 % (calculé sur 3 étapes).

⁷⁹ La remétallation de **1.108d** est vraisemblablement plus rapide que la destruction de l'excès de LTMP par l'électrophile. Voir ref ^{66f}.

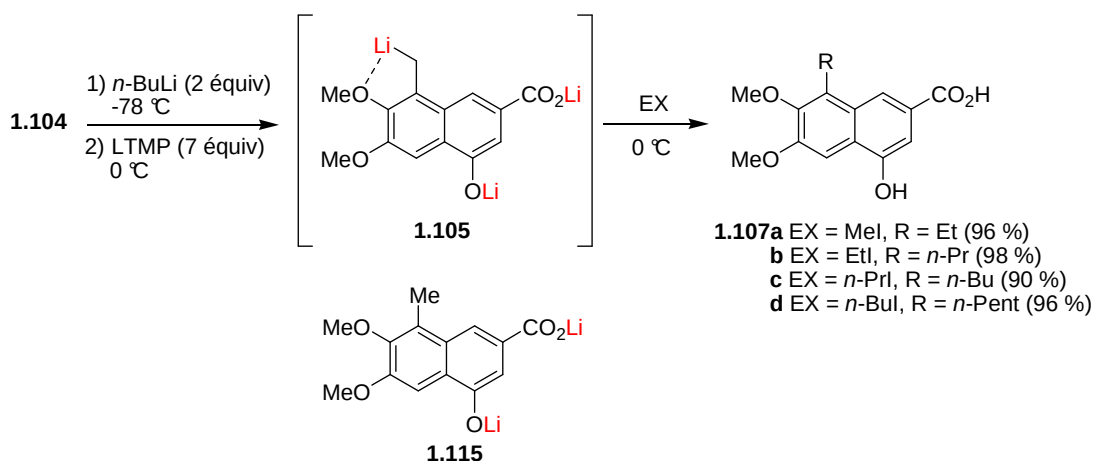
⁸⁰ **1.6a** est ajouté à un mélange de LTMP/TMSCl à -78 °C. Voir ref ⁷².

⁸¹ Préparé par métallation de l'acide vératrique avec LTMP (4 équiv.) à 0 °C suivie du piégeage du dianion par l'iodométhane. Voir: Chau, N. T. T.; Nguyen, T. H.; Castanet, A.-S.; Nguyen, K. P. P.; Mortier, J. *Tetrahedron* **2008**, 64, 10552.

⁸² Borchardt, R. T.; Bhatia, P. *J. Med. Chem.* **1982**, 25, 263.

Schéma 23. Préparation de l'acide 4-hydroxy-6,7-diméthoxy-8-méthyl-2-naphtoïque (**1.104**)

La métallation latérale de l'acide naphtoïque **1.104** avec LTMP suivie de l'alkylation par MeI du trianion résultant donne le produit **1.107a** avec un excellent rendement (96 %) (Schéma 24). Pour cette transformation, les meilleurs résultats sont obtenus lorsque la réaction est réalisée avec 7 équivalents de LTMP dans THF à 0 °C, après avoir préalablement formé *in situ* le sel de dilithium **1.115** avec 2 équiv. de $n\text{-BuLi}$ à -78 °C. Un excès de LTMP est nécessaire très probablement en raison de la complexation des électrons p des groupements méthoxy et alcoolate par la base.⁸³ Les conditions de métallation optimisées ont été utilisées pour faire réagir **1.105** avec différents iodoalcanes. Les dérivés alkylés **1.107a-d** sont isolés avec d'excellents rendements. La bonne stabilité thermique de **1.105** est à souligner. En effet aucune réaction d'autocondensation de **1.105** n'est observée, même à 0 °C. Cette propriété est certainement à relier à la présence en position 4 de l'alcoolate (OLi) qui diminue l'électrophilie du groupement carbonyle grâce à son effet donneur d'électrons.

Schéma 24. Métallation latérale de l'acide 4-hydroxy-6,7-diméthoxy-8-méthyl-2-naphtoïque (**1.104**)

Les naphthalènes **1.104** et **1.107a-d** sont convertis en alcools **1.116** et **1.117a-d** par réduction avec LiAlH_4 au reflux du THF (Schéma 25). L'hydrogénation catalytique de **1.116** et **1.117a-d** pour donner les composés 5-alkyl-6,7-diméthoxy-3-méthyl-1-naphtalènes **1.118**

⁸³ Marsais, F.; Cronnier, A.; Trecourt, F.; Quéguiner, G. *J. Org. Chem.* **1987**, 52, 1133.

et **1.119a-d** n'est pas simple.^{84,85} Dans les conditions expérimentales utilisées par Meyers,⁷ **1.116** est transformé directement en 1,2,3,4-tétrahydronaphtalène **1.120** (86 %). À température plus élevée (70 °C), un mélange de **1.118** et **1.120** est obtenu (55:45). Les meilleurs rendements de **1.118** et **1.119a-d** ont été obtenus lorsque la réduction est réalisée avec Pd/C à 10 % sous une pression de 3.5 bars de H₂ et une quantité catalytique de HCl pour des temps de réaction plus courts (10-45 min).⁸⁶

⁸⁴ Hudlicky, M. *Reductions in Organic Chemistry*, Wiley: New York, 1984, pp. 76.

⁸⁵ (a) Bringmann, G.; Ochse, M.; Götz, R. *J. Org. Chem.* **2000**, 65, 2069. (b) Bringmann, G.; Hamm, A.; Schraut, M. *Org. Lett.* **2003**, 5, 2805.

⁸⁶ Frija, L. M. T.; Cristiano, M. L. S.; Guimarães, E. M. O.; Martins, N. C.; Loureiro, R. M. S.; Bickley, J. F. J. *Mol. Catal. A: Chem.* **2005**, 242 (1-2), 241.

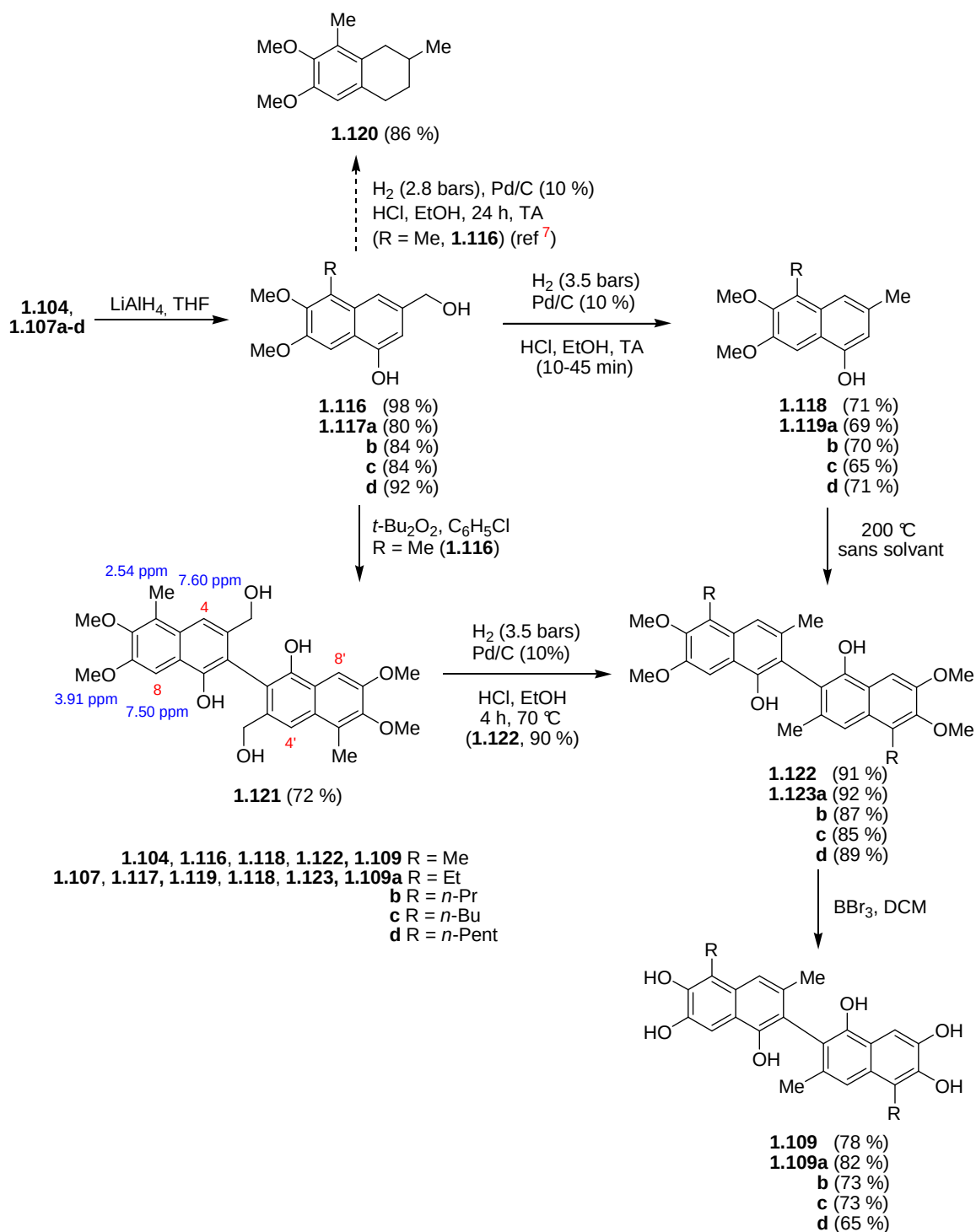


Schéma 25. Synthèse des analogues 5,5'-didés-iso-propyl-5,5'-dialkylapogossypol **1.109**

Le couplage oxydant de **1.116** menant au binaphtalènediol **1.121** a été réalisé avec *t*-Bu₂O₂ avec un rendement de 72 %.⁸⁷ La structure de **1.121** est déterminée par analyse du spectre NOESY phasé de **1.121** (Figure 9). Les protons H₄, H_{4'} (7.60 ppm) montrent clairement les interactions avec le groupe méthyle à 2.54 ppm. Il y a aussi des interactions

⁸⁷ Armstrong, D. R.; Breckenbridge, R. J.; Cameron, C.; Nonhebel, D. C.; Pauson, P. L.; Perkins, P. G. *Tetrahedron Lett.* **1983**, 24, 1071.

entre H8, H8' (7.50 ppm) et MeO (3.91 ppm).

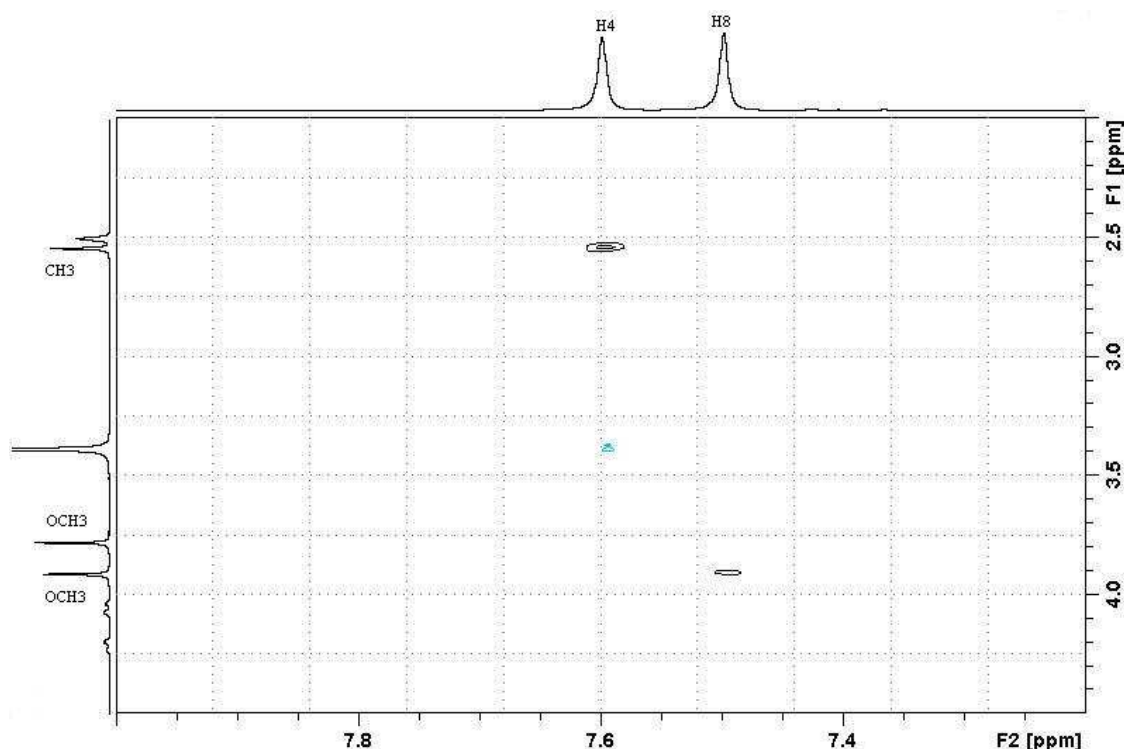


Figure 9. Spectre NOESY phasé de l'analogue méthylé de l'apogossypol tétraméthyléther **1.121**

Par simple chauffage à 200 °C, sans solvant, les composés **1.118**, **1.119a-d** dimérisent pour donner les binaphtols **1.122**, **1.123a-d** avec des rendements élevés (> 85 %). Le binaphtol **1.122** est également obtenu par hydrogénation catalytique du composé **1.121** (90 %). La déméthylation ultérieure utilisant le tribromure de bore BBr₃³⁷ conduit aux 5,5'-didés-*iso*-propyl-5,5'-dialkylapogossypol **1.109**, **1.109a-d** attendus. Les conversions de ces réactions sont bonnes (> 90 %) mais la purification est délicate. Les analogues **1.109**, **1.109a-d** ont été isolés avec de bons rendements (65-82 %).

9- Conclusion – Perspectives

Le présent travail a permis de préparer divers 5,5'-didés-*iso*-propyl-5,5'-dialkylapogossypol racémiques **1.109a-d**, des analogues structurellement très proches de l'apogossypol (Figure 10). Pour ce faire, nous avons mis à profit les compétences du laboratoire dans le domaine des réactions de métallation. L'étape clé de notre synthèse correspond à la métallation latérale de l'acide 4-hydroxy-6,7-diméthoxy-8-méthyl-2-naphtoïque (**1.104**) par le tétraméthylpipéridure de lithium (LTMP) suivie du piégeage du trianion ainsi généré par des iodoalcane. Une large gamme d'électrophiles pourrait être utilisée dans cette transformation et la stratégie développée permet potentiellement d'introduire en position 5 du squelette naphthalénique une grande variété de substituants. Les naphthalènes substitués obtenus à l'issue de l'étape de métallation sont réduits puis dimérisés dans des conditions oxydantes pour conduire au squelette racémique de l'apogossypol.

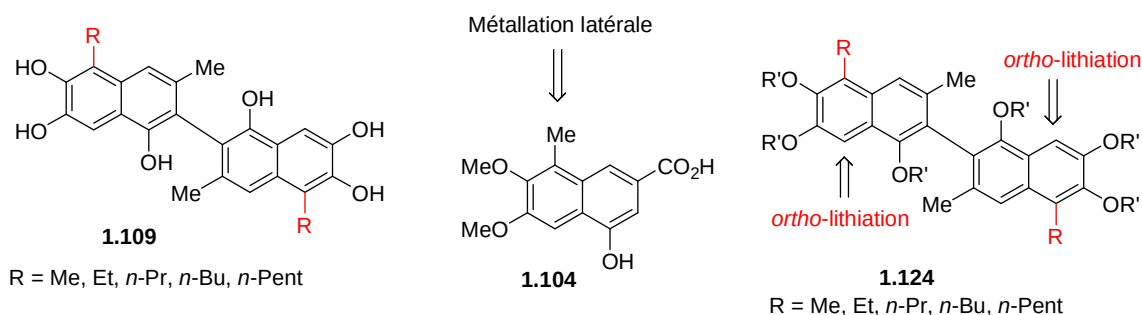


Figure 10. Analogues alkylés racémiques de l'apogossypol synthétisés par métallation latérale de **1.104**

La formylation en position 8,8' des composés **1.124** permettrait d'accéder à des analogues du gossypol. Les essais préliminaires réalisés utilisant $\text{TiCl}_4/\text{MeOCHCl}_2$ n'ont pas permis d'isoler les composés souhaités. Les travaux sur la formylation de **1.124** devront être poursuivis et dans ce cadre, la métallation des composés **1.124** par les bases fortes pourra être étudiée.

10- Partie expérimentale

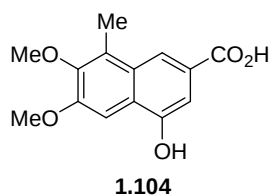
10-1- Instrumentation

^1H 200 MHz, ^1H 400 MHz, ^{13}C 50 MHz, and ^{13}C 100 MHz NMR spectra were recorded on a Bruker 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.

10-2- Materials

For standard working practice, see ref^{65c}. 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.⁸⁸ Tetramethyl-1,2-ethylenediamine (TMEDA) was distilled from CaH_2 . Potassium *tert*-butoxide (*t*-BuOK) was sublimated. LTMP was prepared by reacting *n*-BuLi (1 equiv.) at 0 °C with anhydrous 2,2,6,6-tetramethylepiperidin (1 equiv.) in dry THF (1.3 mL/mmol of LTMP) for 30 min. Flash column chromatography was carried out using Merck Kieselgel 60 silica gel (particle size: 32-63 Å). Analytical TLC was performed using Merck precoated silica gel 60 F-254 sheets.

⁸⁸ Burchat, A. F.; Chong, J. M.; Nielsen, N. J. *Organomet. Chem.* **1997**, 542, 281.

10-3- Preparation of 4-hydroxy-6,7-dimethoxy-8-methyl-2-naphthoic acid (1.104)

To a solution of 3,4-dimethoxy-2-methylbenzaldehyde (**1.113**)⁸⁹ (6.50 g, 0.036 mol) and dimethyl succinate (4.8 mL, 0.036 mol) in dry DMF (150 mL) was added *t*-BuOK (4.83 g, 0.043 mol). The mixture was allowed to stir at rt overnight. Water (100 mL) was added and the mixture was washed with diethyl ether (3 × 100 mL). The aqueous layer was acidified to pH 3 by adding aq. 3M HCl and extracted with diethyl ether (3 × 100 mL). The combined organic layers were dried over MgSO₄, and the solvent was evaporated *in vacuo* to yield half ester acid **1.114** (10.26 g). The crude compound **1.114** was then dissolved in acetic acid/acetic anhydride (1:1, 200 mL), dry sodium acetate (6.50 g, 0.079 mol) was added, and the mixture was refluxed overnight. The resulting solution was cooled at 0 °C and neutralized to pH 6-7 with aq. 2.5M NaOH. Diethyl ether (100 mL) was added to dissolve the yellow precipitate. The aqueous layer was extracted with diethyl ether (5 × 100 mL). The combined organic layers were dried over MgSO₄ and the solvent was evaporated *in vacuo* to give a crude residue (21.71 g) which was dissolved in aq. 2.5M NaOH/methanol (1:1, 250 mL). The mixture was refluxed overnight. After evaporation of MeOH, the resulting solution was acidified at 0 °C to pH 2 by adding aq. 3M HCl, the precipitate was filtered and washed with hot chloroform. The precipitate was dissolved in ethylacetate, the organic layer was dried (MgSO₄), and concentrated *in vacuo* to yield 4-hydroxy-6,7-dimethoxy-8-methyl-2-naphthoic acid (**1.104**) as a pale yellow solid [6.37 g, 68 % calculated from 3,4-dimethoxy-2-methylbenzaldehyde **1.113**]. Mp > 250 °C (decomposition). ¹H NMR (400 MHz, acetone-*d*₆) δ: 8.23 (s, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.48 (s, 1H), 4.02 (s, 3H), 3.86 (s, 3H), 2.61 (s, 3H). ¹³C NMR (50 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 167.8, 152.7, 152.4, 147.2, 128.5, 126.6, 126.2, 124.4, 117.3, 106.7, 99.7, 60.2, 55.4, 11.2. IR (ATR, cm⁻¹): 3418, 3002, 2942, 1678, 1601. HRMS calcd for C₁₄H₁₅O₅ ([M+H]⁺): 263.0919. Found: 263.0912.

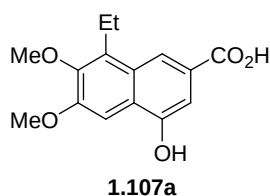
10-4- Lateral lithiation of 4-hydroxy-6,7-dimethoxy-8-methyl-2-naphthoic acid (1.104)***Lateral lithiation of 4-hydroxy-6,7-dimethoxy-8-methyl-2-naphthoic acid (1.104). General procedure***

To a stirred solution of dilithium salt **1.115** [prepared by addition of 2 equiv of *n*-BuLi to 4-hydroxy-6,7-dimethoxy-8-methyl-2-naphthoic acid (**1.104**) (0.524 g, 2 mmol) at -78 °C] in dry THF (8 mL) at 0 °C, was added dropwise LTMP (14 mmol) in dry THF (16 mL). The

⁸⁹ Prepared from 3,4-dimethoxy-2-methylbenzoic acid (**1.98a**) according to: ref.⁸². Compound **1.98a** was prepared by metalation of veratric acid with LTMP (4 equiv.) at 0 °C followed by quench with iodomethane. See: Chau, N. T. T.; Nguyen, T. H.; Castanet, A.-S.; Nguyen, K. P. P.; Mortier, J. *Tetrahedron* **2008**, 64, 10552.

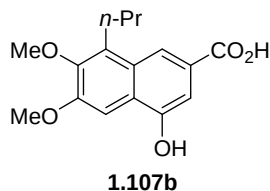
mixture was stirred at 0 °C for 15 min and the electrophile (MeI, EtI, *n*-PrI, *n*-BuI, 10 equiv) was slowly added. The resulting solution was stirred for 1-3 h and quenched with water (5 mL). The aqueous phase was washed with ethylacetate (2 × 20 mL), acidified to pH 1-2 by adding aq. 2M HCl, and extracted with ethylacetate (3 × 40 mL). The combined organic layers were dried over MgSO₄, and concentrated *in vacuo*. The crude residue was chromatographed over silica gel (ethylacetate) to give naphthoic acids **1.107a-d**.

8-Ethyl-4-hydroxy-6,7-dimethoxy-2-naphthoic acid (1.107a)



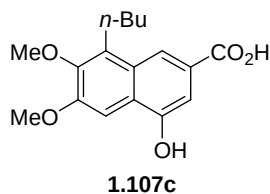
Prepared according to the general procedure using iodomethane (1.3 mL, 20 mmol) as an electrophile. Stirring was maintained at 0 °C for 1 h. Purification by column chromatography on silica gel (ethylacetate) yielded 8-ethyl-4-hydroxy-6,7-dimethoxy-2-naphthoic acid (**1.107a**) as a beige solid (0.532 g, 96 %). Mp 226-228 °C. ¹H NMR (400 MHz, acetone-*d*₆) δ : 8.28 (s, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.49 (s, 1H), 4.03 (s, 3H), 3.91 (s, 3H), 3.15 (q, *J* = 7.6 Hz, 2H), 1.30 (t, *J* = 7.6 Hz, 3H). ¹³C NMR (100 MHz, acetone-*d*₆) δ : 171.1, 154.5, 153.5, 148.5, 134.2, 129.1, 127.2, 126.4, 119.2, 107.8, 101.2, 61.2, 56.0, 19.8, 15.9. IR (ATR, cm⁻¹): 3338, 2934, 1671, 1602, 1582, 1471, 1435, 1407, 1278, 1257, 1230, 1213, 1177. HRMS calcd for C₁₅H₁₇O₅ ([M+H]⁺): 277.1076. Found: 277.1074.

4-Hydroxy-6,7-dimethoxy-8-propyl-2-naphthoic acid (1.107b)



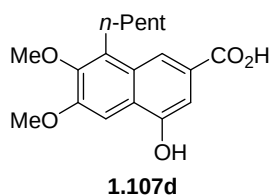
Prepared according to the general procedure using iodoethane (1.6 mL, 20 mmol) as an electrophile. Stirring was maintained at 0 °C for 2 h. Purification by column chromatography on silica gel (ethylacetate) afforded 4-hydroxy-6,7-dimethoxy-8-propyl-2-naphthoic acid (**1.107b**) as a beige solid (0.566 g, 98 %). Mp 226-228 °C. ¹H NMR (400 MHz, acetone-*d*₆) δ : 8.26 (s, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.45 (s, 1H), 4.01 (s, 3H), 3.89 (s, 3H), 3.08 (m, 2H), 1.69 (m, 2H), 1.05 (t, *J* = 7.5 Hz, 3H). ¹³C NMR (100 MHz, acetone-*d*₆) δ : 168.3, 154.3, 153.3, 148.8, 132.5, 129.4, 126.9, 126.2, 119.3, 107.6, 101.1, 61.0, 55.9, 28.5, 24.9, 14.7. IR (ATR, cm⁻¹): 3390, 2963, 2929, 2873, 1675, 1617, 1468. HRMS calcd for C₁₆H₂₂NO₅ ([M+NH₄]⁺): 308.1498. Found: 308.1495.

8-Butyl-4-hydroxy-6,7-dimethoxy-2-naphthoic acid (1.107c)



Prepared according to the general procedure using 1-iodopropane (2 mL, 20 mmol) as an electrophile. Stirring was maintained at 0 °C for 3 h. Purification by column chromatography on silica gel (ethylacetate) afforded 8-butyl-4-hydroxy-6,7-dimethoxy-2-naphthoic acid (**1.107c**) as a beige solid (0.545 g, 90 %). Mp 178-181 °C. ¹H NMR (400 MHz, acetone-*d*₆) δ : 8.27 (s, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.46 (s, 1H), 4.01 (s, 3H), 3.89 (s, 3H), 3.11 (m, 2H), 1.65 (m, 2H), 1.50 (m, 2H), 0.99 (t, *J* = 7.3 Hz, 3H). ¹³C NMR (100 MHz, acetone-*d*₆) δ : 168.6, 154.3, 153.4, 148.6, 132.7, 129.3, 127.0, 126.2, 119.4, 107.6, 101.1, 61.0, 55.9, 34.0, 26.2, 23.7, 14.3. IR (ATR, cm⁻¹): 3350, 2944, 2868, 1672, 1601, 1466, 1422, 1353, 1240, 1203, 1166, 1112, 1087. HRMS calcd for C₁₇H₂₁O₅ ([M+H]⁺): 305.1389. Found: 305.1389.

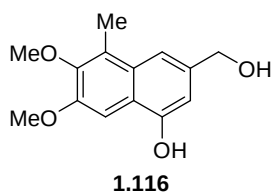
4-Hydroxy-6,7-dimethoxy-8-pentyl-2-naphthoic acid (1.107d)



Prepared according to the general procedure using 1-iodobutane (2.3 mL, 20 mmol) as an electrophile. Stirring was maintained at 0 °C for 3 h. Column chromatography on silica gel (ethylacetate) yielded 4-hydroxy-6,7-dimethoxy-8-pentyl-2-naphthoic acid (**1.107d**) as a beige solid (0.608 g, 96 %). Mp 198-204 °C. ¹H NMR (400 MHz, acetone-*d*₆) δ : 8.28 (s, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.50 (s, 1H), 4.02 (s, 3H), 3.90 (s, 3H), 3.09 (m, 2H), 1.69 (m, 2H), 1.53-1.38 (m, 4H), 0.94 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H). ¹³C NMR (100 MHz, acetone-*d*₆) δ : 168.6, 154.3, 153.3, 148.6, 132.7, 129.3, 127.2, 126.2, 119.3, 107.6, 101.0, 61.0, 55.9, 32.9, 31.4, 26.5, 23.1, 14.3. IR (ATR, cm⁻¹): 3361, 2930, 2857, 1672, 1601, 1465, 1428, 1402, 1351, 1238, 1199, 1164, 1110, 1088. HRMS calcd for C₁₈H₂₆NO₅ ([M+NH₄]⁺): 336.1811. Found: 336.1816.

10-5- Preparation of 3-(hydroxymethyl)-6,7-dimethoxy-5-alkylnaphthalen-1-ols 1.116 and 1.117a-d

3-(Hydroxymethyl)-6,7-dimethoxy-5-methylnaphthalen-1-ol (1.116)

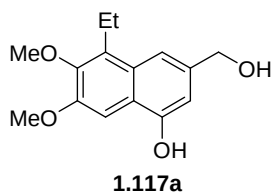


To a suspension of LiAlH_4 (0.30 g, 7.92 mmol) in dry THF (3 mL) was added dropwise a solution of 4-hydroxy-6,7-dimethoxy-8-methyl-2-naphthoic acid (**1.104**) (1.04 g, 3.96 mmol) in dry THF (12 mL).⁹⁰ The reaction mixture was refluxed overnight, hydrolyzed (10 mL) and acidified to pH 1-2 by adding aq. 2M HCl. The aqueous layer was extracted with diethyl ether (3×20 mL). The combined organic layers were dried over MgSO_4 and concentrated *in vacuo* to yield 3-(hydroxymethyl)-6,7-dimethoxy-5-methyl-naphthalen-1-ol (**1.116**) as a beige solid (0.96 g, 98 %). Mp 175-177 °C. ^1H NMR (400 MHz, acetone- d_6) δ : 8.84 (s, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.38 (s, 1H), 6.91 (s, 1H), 4.70 (d, $J = 5.8$ Hz, 1H), 4.17 (t, $J = 5.8$ Hz, 2H), 3.96 (s, 3H), 3.82 (s, 3H), 2.52 (s, 3H). ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 151.8, 150.7, 146.8, 137.4, 129.4, 124.8, 120.9, 112.3, 106.4, 99.2, 64.3, 59.6, 54.5, 10.5. IR (ATR, cm^{-1}): 3419, 3169, 2935, 2872, 1607. HRMS calcd for $\text{C}_{14}\text{H}_{17}\text{O}_4$ ($[\text{M}+\text{H}]^+$): 249.1127. Found: 249.1136. Anal. calcd for $\text{C}_{14}\text{H}_{16}\text{O}_4$: C, 67.73; H, 6.50. Found: C, 67.83; H, 6.51.

General procedure for the preparation of 1.117a-d

To a suspension of LiAlH_4 (4 equiv) in dry THF (1 mL/mmol of **1.107a-d**) was added dropwise a solution of **1.107a-d** in dry THF (3 mL/mmol). The reaction mixture was heated at 30 °C overnight. After hydrolysis and acidification to pH 1-2 (aq. 2M HCl), the aqueous layer was extracted with diethyl ether (3×20 mL). The combined organic layers were dried over MgSO_4 , and concentrated *in vacuo* to yield spectroscopically pure compounds **1.117a-d**.

5-Ethyl-3-(hydroxymethyl)-6,7-dimethoxynaphthalen-1-ol (1.117a)

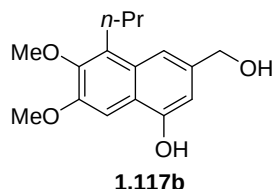


Prepared according to the general procedure from 8-ethyl-4-hydroxy-6,7-dimethoxy-2-naphthoic acid (**1.107a**) (0.800 g, 2.90 mmol). Standard workup gave 5-ethyl-3-(hydroxymethyl)-6,7-dimethoxynaphthalen-1-ol (**1.117a**) as a beige solid (0.605 g, 80 %). Mp 150-152 °C. ^1H NMR (400 MHz, acetone- d_6) δ : 8.71 (s, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.43 (s, 1H), 6.88

⁹⁰ Takeya, T.; Doi, H.; Ogata, T.; Otsuka, T.; Okamoto, I.; Kotani, E. *Tetrahedron* **2004**, 60, 6295.

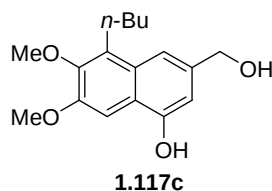
(s, 1H), 4.70 (d, $J = 5.7$ Hz, 2H), 4.10 (t, $J = 5.7$ Hz, 1H), 3.95 (s, 3H), 3.86 (s, 3H), 3.12 (q, $J = 7.5$ Hz, 2H), 1.23 (t, $J = 7.5$ Hz, 3H). ^{13}C NMR (100 MHz, acetone- d_6) δ : 153.4, 152.2, 147.9, 139.3, 132.4, 129.9, 122.7, 113.3, 107.6, 101.0, 65.5, 61.0, 55.7, 19.6, 15.7. IR (ATR, cm^{-1}): 3431, 3201, 2954, 2866, 1605, 1467, 1409, 1250, 1219. HRMS calcd for $\text{C}_{15}\text{H}_{18}\text{O}_4$ ($[\text{M}]^+$): 262.1205. Found: 262.1194.

3-(Hydroxymethyl)-6,7-dimethoxy-5-propylnaphthalen-1-ol (1.117b)

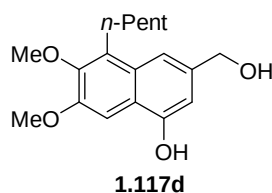


Prepared according to the general procedure from 4-hydroxy-6,7-dimethoxy-8-propyl-2-naphthoic acid (**1.107b**) (0.400 g, 1.38 mmol). Standard workup gave 3-(hydroxymethyl)-6,7-dimethoxy-5-propylnaphthalen-1-ol (**1.117b**) as a beige solid (0.320 g, 84 %). Mp 169-170 °C. ^1H NMR (400 MHz, acetone- d_6) δ : 8.69 (s, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.42 (s, 1H), 6.87 (s, 1H), 4.68 (d, $J = 5.6$ Hz, 2H), 4.08 (t, $J = 5.6$ Hz, 1H), 3.95 (s, 3H), 3.85 (s, 3H), 3.03-2.99 (m, 2H), 1.70-1.61 (m, 2H), 1.03 (t, $J = 7.5$ Hz, 3H). ^{13}C NMR (100 MHz, acetone- d_6) δ : 153.4, 152.1, 148.2, 139.3, 130.8, 130.2, 122.6, 113.4, 107.5, 101.0, 65.4, 60.9, 55.7, 28.6, 24.7, 14.8. IR (ATR, cm^{-1}): 3431, 3425, 3175, 2947, 2867, 1606, 1468, 1415. HRMS calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{21}\text{O}_4$ ($[\text{M}+\text{H}]^+$): 277.1440. Found: 277.1436.

5-Butyl-3-(hydroxymethyl)-6,7-dimethoxynaphthalen-1-ol 1.117c



Prepared according to the general procedure from 8-butyl-4-hydroxy-6,7-dimethoxy-2-naphthoic acid (**1.107c**) (0.800 g, 2.63 mmol). Standard workup gave 5-butyl-3-(hydroxymethyl)-6,7-dimethoxynaphthalen-1-ol (**1.117c**) as a beige solid (0.644 g, 84 %). Mp 171-173 °C. ^1H NMR (400 MHz, acetone- d_6) δ : 8.69 (s, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.42 (s, 1H), 6.87 (s, 1H), 4.68 (d, $J = 5.8$ Hz, 2H), 4.07 (t, $J = 5.8$ Hz, 1H), 3.95 (s, 3H), 3.86 (s, 3H), 3.06-3.02 (m, 2H), 1.66-1.58 (m, 2H), 1.52-1.43 (m, 2H), 0.97 (s, $J = 7.3$ Hz, 3H). ^{13}C NMR (100 MHz, acetone- d_6) δ : 153.3, 152.2, 148.2, 139.3, 131.0, 130.2, 122.6, 113.5, 107.5, 101.0, 65.5, 60.9, 55.7, 33.8, 26.2, 23.7, 14.3. IR (ATR, cm^{-1}): 3405, 3169, 2956, 2930, 2869, 1606, 1467, 1410. HRMS calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{22}\text{O}_4$ ($[\text{M}]^+$): 290.1518. Found: 290.1514.

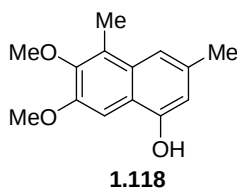
3-(Hydroxymethyl)-6,7-dimethoxy-5-pentyl-naphthalen-1-ol (1.117d)

Prepared according to the general procedure from 4-hydroxy-6,7-dimethoxy-8-pentyl-2-naphthoic acid (**1.107d**) (0.496 g, 1.56 mmol). Standard workup gave 3-(hydroxymethyl)-6,7-dimethoxy-5-pentyl-naphthalen-1-ol (**1.117d**) as a beige solid (0.435 g, 92 %). Mp 150-152 °C. ^1H NMR (400 MHz, acetone- d_6) δ : 8.72 (s, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.42 (s, 1H), 6.88 (s, 1H), 4.69 (s, 2H), 4.12 (bs, 1H), 3.95 (s, 3H), 3.86 (s, 3H), 3.05-3.01 (m, 2H), 1.68-1.60 (m, 2H), 1.49-1.35 (m, 4H), 0.92 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H). ^{13}C NMR (100 MHz, acetone- d_6) δ : 153.4, 152.2, 148.2, 139.3, 131.1, 130.2, 122.6, 113.4, 107.6, 101.0, 65.5, 60.9, 55.7, 33.0, 31.2, 26.5, 23.2, 14.4. IR (ATR, cm^{-1}): 3418, 3174, 2950, 2931, 2865, 1606, 1464, 1410. HRMS calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{25}\text{O}_4$ ($[\text{M}+\text{H}]^+$): 305.1753. Found: 305.1738.

10-6- Preparation of 6,7-dimethoxy-3-methyl-5-alkylnaphthalen-1-ols (1.118), 1.119a-d and 6,7-dimethoxy-2,8-dimethyl-1,2,3,4-tetrahydronaphthalene (1.120)

General procedure

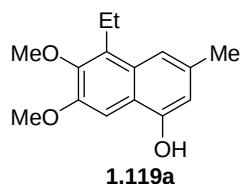
To a solution of 3-(hydroxymethyl)-6,7-dimethoxy-5-alkylnaphthalen-1-ols **1.116**, **1.117a-d** in ethanol (10 mL/mmol) was added 10 % Pd/C (0.160 g/mmol) and aq. 1M HCl (1 mL/mmol). The reaction mixture was stirred for 45 min at 25 °C (10 min for **1.116**) under a hydrogen pressure of 3.5 bar. The catalyst was filtered off over Celite 545[®] and washed with acetone. The combined filtrates were concentrated *in vacuo* to give a residue which was dissolved in DCM (10 mL/mmol). The DCM layer was washed with sat. NaHCO_3 , water, and dried over MgSO_4 . Concentration *in vacuo* gave a residue which was purified by chromatography on silica gel (cyclohexane/ethylacetate 8:2).

6,7-Dimethoxy-3,5-dimethylnaphthalen-1-ol (1.118)

Prepared according to the general procedure from 3-(hydroxymethyl)-6,7-dimethoxy-5-methylnaphthalen-1-ol (**1.116**) (1.656 g, 6.67 mmol). Standard workup followed by recrystallization (cyclohexane/ethylacetate) and chromatography on silica gel (cyclohexane/ethylacetate 9:1) provided pure 6,7-dimethoxy-3,5-dimethylnaphthalen-1-ol (**1.118**) as a beige solid (1.100 g, 71 %). Mp 165 °C. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 9.86 (s, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.09 (s, 1H), 6.66 (s, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.73 (s, 3H), 2.43 (s, 3H), 2.37 (s, 3H). ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO- d_6) δ : 152.2, 150.2, 146.7, 133.4, 129.6, 124.4, 119.8,

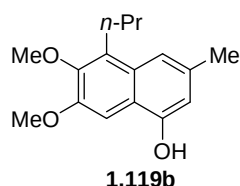
113.9, 109.5, 99.6, 60.1, 55.1, 21.7, 11.1. IR (ATR, cm^{-1}): 3342, 2932, 1605, 1583. HRMS calcd for $\text{C}_{14}\text{H}_{17}\text{O}_3$ ($[\text{M}+\text{H}]^+$): 233.1178. Found: 233.1168.

5-Ethyl-6,7-dimethoxy-3-methylnaphthalen-1-ol (1.119a)



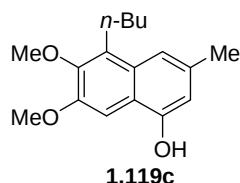
Prepared according to the general procedure from 5-ethyl-3-(hydroxymethyl)-6,7-dimethoxynaphthalen-1-ol (**1.117a**) (0.470 g, 1.80 mmol). Standard workup and purification afforded 5-ethyl-6,7-dimethoxy-3-methylnaphthalen-1-ol (**1.119a**) as a pale yellow solid (0.305 g, 69 %). Mp 126-128 °C. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.37 (s, 1H), 7.27 (s, 1H), 6.59 (s, 1H), 5.18 (s, 1H), 3.97 (s, 3H), 3.89 (s, 3H), 3.06 (q, $J = 7.5$ Hz, 2H), 2.43 (s, 3H), 1.27 (t, $J = 7.5$ Hz, 3H). ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 151.1, 150.8, 147.0, 133.5, 131.8, 129.4, 120.3, 115.8, 110.1, 99.6, 61.1, 55.5, 22.0, 19.1, 15.2. IR (ATR, cm^{-1}): 3348, 2962, 2932, 1602, 1448, 1409, 1373, 1264, 1232, 1215, 1201, 1148. HRMS calcd for $\text{C}_{15}\text{H}_{19}\text{O}_3$ ($[\text{M}+\text{H}]^+$): 247.1334. Found: 247.1331.

6,7-Dimethoxy-3-methyl-5-propylnaphthalen-1-ol (1.119b)



Prepared according to the general procedure from 3-(hydroxymethyl)-6,7-dimethoxy-5-propylnaphthalen-1-ol (**1.117b**) (0.355 g, 1.28 mmol). Standard workup and purification provided 6,7-dimethoxy-3-methyl-5-propylnaphthalen-1-ol (**1.119b**) (0.234 g, 70 %) as an orange solid. Mp 132-134 °C. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.36 (s, 1H), 7.25 (s, 1H), 6.58 (s, 1H), 5.05 (bs, 1H), 3.97 (s, 3H), 3.88 (s, 3H), 3.02-2.98 (m, 2H), 2.43 (s, 3H), 1.63-1.72 (m, 2H), 1.05 (t, $J = 7.5$ Hz, 3H). ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 151.0, 150.8, 147.3, 133.4, 130.3, 129.7, 120.2, 116.0, 110.1, 99.6, 61.0, 55.5, 28.0, 24.0, 22.0, 14.6. IR (ATR, cm^{-1}): 3401, 2956, 2924, 2868, 1601, 1582, 1464, 1411. HRMS calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{21}\text{O}_3$ ($[\text{M}+\text{H}]^+$): 261.1491. Found: 261.1503.

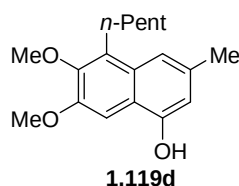
5-Butyl-6,7-dimethoxy-3-methylnaphthalen-1-ol (1.119c)



Prepared according to the general procedure from 5-butyl-3-(hydroxymethyl)-6,7-

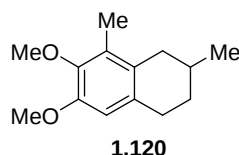
dimethoxynaphthalen-1-ol (**1.117c**) (0.500 g, 1.72 mmol). Standard workup and purification afforded 6,7-dimethoxy-5-butyl-3-methylnaphthalen-1-ol (**1.119c**) as an orange oil (0.307 g, 65 %). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.37 (s, 1H), 7.25 (s, 1H), 6.58 (s, 1H), 5.21 (s, 1H), 3.96 (s, 3H), 3.88 (s, 3H), 3.01-3.04 (m, 2H), 2.43 (s, 3H), 1.59-1.66 (m, 2H), 1.44-1.53 (m, 2H), 0.97 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H). ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 151.0, 150.8, 146.9, 133.5, 130.5, 129.6, 120.4, 115.7, 110.1, 99.6, 61.1, 55.4, 32.9, 25.7, 23.2, 22.0, 14.0. IR (ATR, cm^{-1}): 3375, 2954, 2930, 2868, 1578, 1465, 1411, 1335, 1246, 1212, 1148, 1093, 1043. HRMS calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{23}\text{O}_3$ ($[\text{M}+\text{H}]^+$): 275.1647. Found: 275.1639.

6,7-Dimethoxy-3-methyl-5-pentyl-naphthalen-1-ol (**1.119d**)

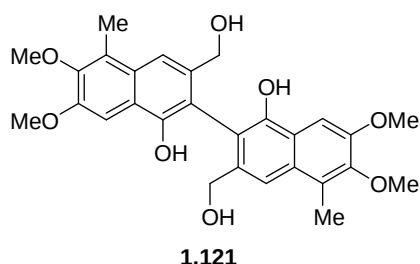


Prepared according to the general procedure from 3-(hydroxymethyl)-6,7-dimethoxy-5-pentyl-naphthalen-1-ol (**1.117d**) (0.424 g, 1.39 mmol). Standard workup and purification provided 6,7-dimethoxy-3-methyl-5-pentyl-naphthalen-1-ol (**1.119d**) as an orange oil (0.286 g, 71 %). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.34 (s, 1H), 7.24 (s, 1H), 6.56 (s, 1H), 5.52 (bs, 1H), 3.95 (s, 3H), 3.87 (s, 3H), 2.99-3.03 (m, 2H), 2.41 (s, 3H), 1.68-1.60 (m, 2H), 1.49-1.34 (m, 4H), 0.91 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H). ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 151.0, 147.1, 133.5, 130.6, 129.7, 120.5, 115.9, 110.2, 99.7, 61.1, 55.5, 32.4, 30.5, 26.0, 22.6, 22.1, 14.1. IR (ATR, cm^{-1}): 3371, 2954, 2926, 2860, 1603, 1467, 1410. HRMS calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{25}\text{O}_3$ ($[\text{M}+\text{H}]^+$): 289.1804. Found: 289.1802.

6,7-Dimethoxy-2,8-dimethyl-1,2,3,4-tetrahydronaphthalene (**1.120**)



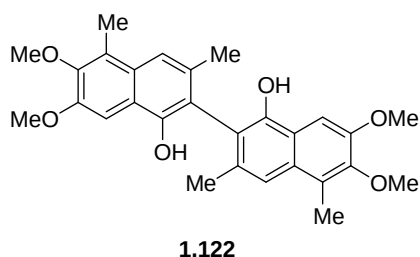
To a solution of 3-(hydroxymethyl)-6,7-dimethoxy-5-methylnaphthalen-1-ol (**1.116**) (77 mg, 0.31 mmol) in ethanol (4 mL) were added 10 % Pd/C (0.15 g) and aq. 3M HCl (0.25 mL). The reaction mixture was stirred for 24 h at 25 °C under a hydrogen pressure of 2.8 bar. The catalyst was filtered off over Celite 545[®] and washed with ethanol (2 × 20 mL). The filtrate was concentrated *in vacuo* and the residue was dissolved in DCM (20 mL). The DCM layer was washed with sat. NaHCO_3 (10 mL), water (10 mL), dried over MgSO_4 , and concentrated *in vacuo* to yield 6,7-dimethoxy-2,8-dimethyl-1,2,3,4-tetrahydronaphthalene (**1.120**) as a yellow orange oil (59 mg, 86 %). ^1H NMR (200 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 6.56 (s, 1H), 3.72 (s, 3H), 3.60 (s, 3H), 2.72-2.49 (m, 4H), 2.04 (s, 3H), 1.80-1.72 (m, 2H), 1.30-1.19 (m, 1H), 1.04 (d, $J = 6.4$ Hz, 3H). ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 149.2, 144.1, 131.0, 129.1, 127.1, 108.9, 59.4, 54.6, 34.4, 30.2, 29.1, 28.4, 21.3, 10.5. HRMS calcd for $\text{C}_{14}\text{H}_{24}\text{NO}_2$ ($[\text{M} + \text{NH}_4]^+$): 238.1807. Found: 238.1813.

10-7- Dimerization reactions. Preparation of binaphthalenes 1.121**3,3'-Bis(hydroxymethyl)-6,6',7,7'-tetramethoxy-5,5'-dimethyl-2,2'-binaphthyl-1,1'-diol (1.121)**

To a solution of 3-(hydroxymethyl)-6,7-dimethoxy-5-methylnaphthalen-1-ol (**1.116**) (113 mg, 0.45 mmol) in chlorobenzene (6 mL) was added di-*t*-butyl peroxide (82 μ L, 0.45 mmol).^{6c,87,91} The mixture was heated at 105 °C for 50 h, then cooled and concentrated *in vacuo*. The crude residue was recrystallized in benzene to yield 3,3'-bis(hydroxymethyl)-6,6',7,7'-tetramethoxy-5,5'-dimethyl-2,2'-binaphthyl-1,1'-diol (**1.121**) as a white solid (80 mg, 72 %). Mp 289-291 °C. ¹H NMR (200 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 8.33 (s, 2H), 7.60 (s, 2H), 7.50 (s, 2H), 5.00 (bs, 2H), 4.21 (d, *J* = 14.0 Hz, 2H), 4.05 (d, *J* = 14.0 Hz, 2H), 3.91 (s, 6H), 3.78 (s, 6H), 2.54 (s, 6H). In the NOESY spectrum, the protons H4, H4' (7.60 ppm) show clear interactions with the methyl group at 2.54 ppm. There are also spatial interactions between H8, H8' (7.50 ppm) and MeO (3.91 ppm). ¹³C NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 150.6, 149.2, 146.7, 137.6, 128.9, 124.9, 121.4, 115.0, 112.5, 100.4, 61.6, 60.2, 55.4, 11.4. IR (KBr, cm⁻¹): 3465, 3348, 2942, 1741, 1686, 1604, 1577, 1470, 1253, 1083, 1004, 844. HRMS calcd for C₂₈H₃₁O₈ ([M+H]⁺): 495.2019. Found: 495.2028.

10-8- Dimerization reactions. Preparation of binaphthalenes 1.122, 1.123a-d**General procedure**

The neat compounds **1.118**, **1.119a-d** were heated overnight at 200 °C²⁷ to give the products **1.122**, **1.123a-d** which were purified by sublimation.

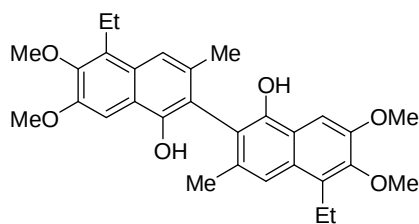
2-(1-Hydroxy-6,7-dimethoxy-3,5-dimethylnaphthalen-2-yl)-6,7-dimethoxy-3,5-dimethylnaphthalen-1-ol (1.122)

Prepared according to the general procedure from 6,7-dimethoxy-3,5-dimethylnaphthalen-1-ol (**1.118**) (0.400 g, 1.72 mmol). 2-(1-Hydroxy-6,7-dimethoxy-3,5-

⁹¹ Armstrong, D. R.; Cameron, C.; Nonhebel, D. C.; Perkins, P. G. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2* **1983**, 563.

dimethylnaphthalen-2-yl)-6,7-dimethoxy-3,5-dimethylnaphthalen-1-ol (**1.122**) was isolated as a brown solid (0.364 g, 91 %). Mp > 290 °C (decomposition). ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 8.23 (s, 2H), 7.48 (s, 2H), 7.33 (s, 2H), 3.90 (s, 6H), 3.76 (s, 6H), 2.51 (s, 6H), 1.98 (s, 6H). ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO- d_6) δ : 150.3, 149.4, 146.6, 133.5, 128.9, 124.3, 120.7, 118.2, 115.3, 100.5, 60.2, 55.3, 20.5, 11.2. IR (ATR, cm^{-1}): 3342, 2954, 2901, 1604, 1573, 1486, 1473, 1457, 1412, 1400, 1368, 1334, 1244, 1189, 1138. HRMS calcd for $\text{C}_{28}\text{H}_{31}\text{O}_6$ ($[\text{M}+\text{H}]^+$): 463.2121. Found: 463.2138.

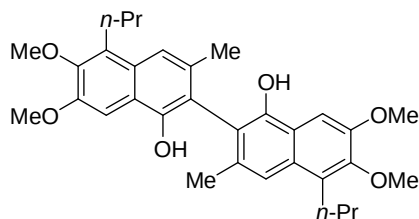
5-Ethyl-2-(5-ethyl-1-hydroxy-6,7-dimethoxy-3-methylnaphthalen-2-yl)-6,7-dimethoxy-3-methylnaphthalen-1-ol (1.123a)



1.123a

Prepared according to the general procedure from 5-ethyl-6,7-dimethoxy-3-methylnaphthalen-1-ol (**1.119a**) (0.295 g, 1.20 mmol). 5-Ethyl-2-(5-ethyl-1-hydroxy-6,7-dimethoxy-3-methylnaphthalen-2-yl)-6,7-dimethoxy-3-methylnaphthalen-1-ol (**1.123a**) was isolated as a brown solid (0.270 g, 92 %). Mp > 290 °C (decomposition). ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 8.27 (s, 2H), 7.49 (s, 2H), 7.36 (s, 2H), 3.91 (s, 6H), 3.81 (s, 6H), 3.02 (q, J = 7.5 Hz, 4H), 1.97 (s, 6H), 1.24 (t, J = 7.5 Hz, 6H). ^{13}C NMR (50 MHz, DMSO- d_6) δ : 150.3, 149.6, 146.2, 133.6, 130.5, 127.9, 121.1, 118.0, 114.9, 100.8, 60.5, 55.3, 20.7, 18.5, 15.4. IR (ATR, cm^{-1}): 3383, 2958, 2925, 1600, 1573, 1456, 1401, 1367, 1236, 1191, 1140. HRMS calcd for $\text{C}_{30}\text{H}_{35}\text{O}_6$ ($[\text{M}+\text{H}]^+$): 491.2434. Found: 491.2441.

2-(1-Hydroxy-6,7-dimethoxy-3-methyl-5-propylnaphthalen-2-yl)-6,7-dimethoxy-3-methyl-5-propylnaphthalen-1-ol (1.123b)

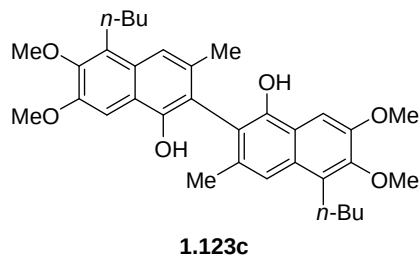


1.123b

Prepared according to the general procedure from 6,7-dimethoxy-3-methyl-5-propylnaphthalen-1-ol (**1.119b**) (0.300 g, 1.15 mmol). 2-(1-Hydroxy-6,7-dimethoxy-3-methyl-5-propylnaphthalen-2-yl)-6,7-dimethoxy-3-methyl-5-propylnaphthalen-1-ol (**1.123b**) was isolated as a brown solid (0.260 g, 87 %). Mp 247-248 °C. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 7.95 (s, 2H), 7.51 (s, 2H), 7.35 (s, 2H), 3.91 (s, 6H), 3.82 (s, 6H), 2.98 (t, J = 7.9 Hz, 4H), 1.99 (s, 6H), 1.64-1.70 (m, 4H), 1.04 (t, J = 7.5 Hz, 6H). ^{13}C NMR (50 MHz, DMSO- d_6) δ : 150.2, 149.5, 146.5, 133.5, 128.9, 128.2, 121.1, 118.0, 115.0, 100.8, 60.4, 55.3, 27.4, 23.7,

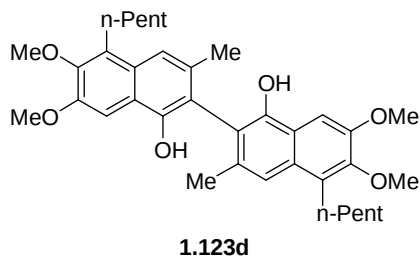
20.7, 14.5. IR (ATR, cm^{-1}): 3429, 3392, 2931, 2868, 1600, 1574, 1462, 1417, 1404, 1250, 1140, 1096. HRMS calcd for $\text{C}_{32}\text{H}_{39}\text{O}_6$ ($[\text{M}+\text{H}]^+$): 519.2747. Found: 519.2759.

5-Butyl-2-(5-butyl-1-hydroxy-6,7-dimethoxy-3-methylnaphthalen-2-yl)-6,7-dimethoxy-3-methylnaphthalen-1-ol (1.123c)



Prepared according to the general procedure from 6,7-dimethoxy-5-butyl-3-methylnaphthalen-1-ol (**1.119c**) (0.375 g, 1.36 mmol). 5-Butyl-2-(5-butyl-1-hydroxy-6,7-dimethoxy-3-methylnaphthalen-2-yl)-6,7-dimethoxy-3-methylnaphthalen-1-ol (**1.123c**) was isolated as a brown solid (0.318 g, 85 %). Mp 148-152 °C. ^1H NMR (400 MHz, acetone- d_6) δ : 7.64 (s, 2H), 7.54 (s, 2H), 7.43 (s, 2H), 3.96 (s, 6H), 3.89 (s, 6H), 3.10-3.06 (m, 4H), 2.07 (s, 6H), 1.72-1.64 (m, 4H), 1.59-1.50 (m, 4H), 1.02 (t, $J = 7.2$ Hz, 6H). ^{13}C NMR (100 MHz, acetone- d_6) δ : 151.9, 151.1, 148.4, 134.6, 130.4, 130.1, 122.0, 116.6, 116.4, 101.7, 61.0, 55.7, 33.9, 26.2, 23.8, 21.1, 14.3. IR (ATR, cm^{-1}): 3432, 2958, 2930, 2864, 1598, 1462, 1417, 1373, 1250, 1204, 1140, 1099. HRMS calcd for $\text{C}_{34}\text{H}_{43}\text{O}_6$ ($[\text{M}+\text{H}]^+$): 547.3060. Found: 547.3077.

2-(1-Hydroxy-6,7-dimethoxy-3-methyl-5-pentylnaphthalen-2-yl)-6,7-dimethoxy-3-methyl-5-pentylnaphthalen-1-ol (1.123d)



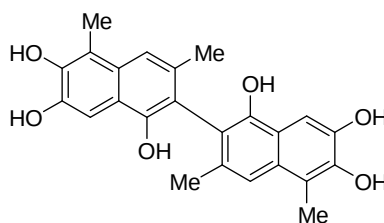
Prepared according to the general procedure from 6,7-dimethoxy-3-methyl-5-pentylnaphthalen-1-ol (**1.119d**) (0.292 g, 1.01 mmol). 2-(1-Hydroxy-6,7-dimethoxy-3-methyl-5-pentylnaphthalen-2-yl)-6,7-dimethoxy-3-methyl-5-pentylnaphthalen-1-ol (**1.123d**) was isolated as a brown solid (0.259 g, 89 %). Mp 131-133 °C. ^1H NMR (400 MHz, acetone- d_6) δ : 7.56 (s, 2H), 7.55 (s, 2H), 7.44 (s, 2H), 3.96 (s, 6H), 3.89 (s, 6H), 3.09-3.05 (m, 4H), 2.08 (s, 6H), 1.75-1.67 (m, 4H), 1.56-1.40 (m, 8H), 0.95 (t, $J = 7.1$ Hz, 6H). ^{13}C NMR (100 MHz, acetone- d_6) δ : 151.9, 151.2, 148.3, 134.6, 130.5, 130.1, 122.0, 116.5, 116.4, 101.7, 61.0, 55.8, 33.1, 31.4, 26.4, 23.2, 21.1, 14.4. IR (ATR, cm^{-1}): 3420, 2928, 2858, 1598, 1461, 1417, 1372, 1243, 1199, 1141. HRMS calcd for $\text{C}_{36}\text{H}_{47}\text{O}_6$ ($[\text{M}+\text{H}]^+$): 575.3373. Found: 575.3365.

G. Deprotection of the methoxy groups. Preparation of 5,5'-dides-*iso*-propyl-5,5'-dialkylapogossypols **1.109**, **1.109a-d**

General procedure

To a solution of binaphthalenes **1.122**, **1.123a-d** dissolved in dry DCM (40 mL/mmol) at $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ was added dropwise BBr_3 (1M in DCM) (10 equiv).⁴⁰ The reaction mixture was stirred for 1 h at $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ and for 1 h at rt. Aq. 6M HCl (50 mL/mmol) (cooled beforehand at $0\text{ }^{\circ}\text{C}$) was added and the reaction mixture was stirred at $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ for 1 h. The aqueous layer was extracted with diethyl ether, the combined organic layers were washed with water and brine, dried over MgSO_4 , and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by flash chromatography on silica gel (cyclohexane/ethylacetate 8:2 $\rightarrow$ 5:5) and C-18 column chromatography (H_2O /acetonitrile) to provide pure 5,5'-dides-*iso*-propyl-5,5'-dialkylapogossypols **1.109**, **1.109a-d**.

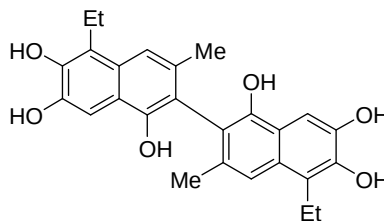
3,5-Dimethyl-2-(1,6,7-trihydroxy-3,5-dimethylnaphthalen-2-yl)naphthalen-1,6,7-triol (**1.109**)



1.109

Prepared according to the general procedure from 2-(1-hydroxy-6,7-dimethoxy-3,5-dimethylnaphthalen-2-yl)-6,7-dimethoxy-3,5-dimethylnaphthalen-1-ol (**1.122**) (0.112 g, 0.24 mmol). 3,5-Dimethyl-2-(1,6,7-trihydroxy-3,5-dimethylnaphthalen-2-yl)naphthalene-1,6,7-triol (**1.109**) was isolated as a beige solid (0.077 g, 78 %). Mp $> 150\text{ }^{\circ}\text{C}$ (decomposition). ^1H NMR (200 MHz, acetone- d_6) δ : 7.54 (s, 2H), 7.30 (s, 2H), 7.20 (bs, 2H), 2.52 (s, 6H), 2.08 (s, 6H). ^{13}C NMR (50 MHz, acetone- d_6) δ : 150.8, 145.1, 144.6, 134.0, 131.1, 119.4, 116.0, 115.8, 114.7, 103.6, 21.0, 11.1. IR (KBr, cm^{-1}): 3442, 2921, 1691, 1639, 1619, 1508, 1458, 1349, 1310, 1232, 1165, 1041, 854. HRMS calcd for $\text{C}_{24}\text{H}_{23}\text{O}_6$ ($[\text{M}+\text{H}]^+$): 407.1495. Found: 407.1478.

5-Ethyl-2-(5-ethyl-1,6,7-trihydroxy-3-methylnaphthalen-2-yl)-3-methylnaphthalen-1,6,7-triol (**1.109a**)

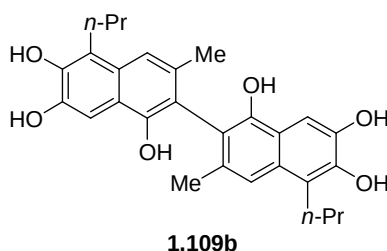


1.109a

Prepared according to the general procedure from 5-ethyl-2-(5-ethyl-1-hydroxy-6,7-

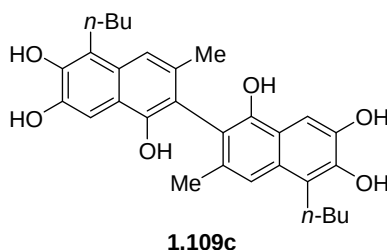
dimethoxy-3-methylnaphthalen-2-yl)-6,7-dimethoxy-3-methylnaphthalen-1-ol (**1.123a**) (0.101 g, 0.21 mmol), 5-ethyl-2-(5-ethyl-1,6,7-trihydroxy-3-methylnaphthalen-2-yl)-3-methylnaphthalene-1,6,7-triol (**1.109a**) was isolated as a beige solid (0.073 g, 82 %). Mp > 150 °C (decomposition). ¹H NMR (400 MHz, acetone-*d*₆) δ : 8.86 (bs, 2H), 7.56 (s, 2H), 7.38 (s, 2H), 7.14 (s, 2H), 3.12 (q, *J* = 7.5 Hz, 4H), 2.07 (s, 6H), 1.30 (t, *J* = 7.5 Hz, 6H). ¹³C NMR (50 MHz, acetone-*d*₆) δ : 151.0, 144.6 (2), 134.1, 130.2, 122.4, 119.7, 115.7, 114.6, 103.9, 21.1, 19.2, 14.7. IR (ATR, cm⁻¹): 3440, 2962, 2929, 2872, 1613, 1504, 1446, 1264, 1213, 1154. HRMS calcd for C₂₆H₂₇O₆ ([M+H]⁺): 435.1808. Found: 435.1803.

3-Methyl-5-propyl-2-(1,6,7-trihydroxy-3-methyl-5-propylnaphthalen-2-yl)naphthalene-1,6,7-triol (1.109b)



Prepared according to the general procedure from 2-(1-hydroxy-6,7-dimethoxy-3-methyl-5-propylnaphthalen-2-yl)-6,7-dimethoxy-3-methyl-5-propylnaphthalen-1-ol (**1.123b**) (0.100 g, 0.19 mmol). 3-Methyl-5-propyl-2-(1,6,7-trihydroxy-3-methyl-5-propylnaphthalen-2-yl)naphthalene-1,6,7-triol (**1.109b**) was isolated as a beige solid (0.065 g, 73 %). Mp > 150 °C (decomposition). ¹H NMR (400 MHz, acetone-*d*₆) δ : 8.87 (bs, 2H), 7.56 (s, 2H), 7.40 (bs, 2H), 7.37 (s, 2H), 7.13 (s, 2H), 3.09-3.05 (m, 4H), 2.06 (s, 6H), 1.79-1.70 (m, 4H), 1.09 (t, *J* = 7.5 Hz, 6H). ¹³C NMR (50 MHz, acetone-*d*₆) δ : 150.9, 145.0, 144.5, 134.0, 130.5, 121.0, 119.6, 115.9, 114.6, 103.9, 28.1, 23.9, 21.1, 14.8. IR (ATR, cm⁻¹): 3445, 2956, 2929, 2864, 1698, 1614, 1504, 1447, 1376, 1349, 1243, 1210, 1148, 1089. HRMS calcd for C₂₈H₃₀O₆ ([M]⁺): 462.2042. Found: 462.2052.

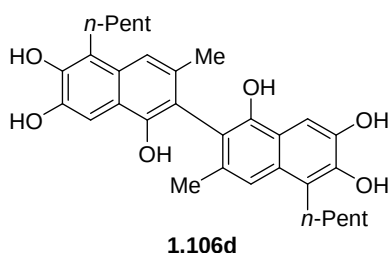
5-Butyl-2-(5-butyl-1,6,7-trihydroxy-3-methylnaphthalen-2-yl)-3-methylnaphthalene-1,6,7-triol (1.109c)



Prepared according to the general procedure from 5-butyl-2-(5-butyl-1-hydroxy-6,7-dimethoxy-3-methylnaphthalen-2-yl)-6,7-dimethoxy-3-methylnaphthalen-1-ol (**1.123c**) (0.051 g, 0.093 mmol). 5-Butyl-2-(5-butyl-1,6,7-trihydroxy-3-methylnaphthalen-2-yl)-3-methylnaphthalene-1,6,7-triol (**1.109c**) was isolated as a beige solid (0.033 g, 73 %). Mp > 150 °C (decomposition). ¹H NMR (400 MHz, acetone-*d*₆) δ : 7.76 (s, 2H), 7.62 (s, 2H),

7.54 (s, 2H), 7.36 (s, 2H), 7.12 (bs, 2H), 3.11-3.07 (m, 4H), 2.05 (s, 6H), 1.73-1.66 (m, 4H), 1.59-1.49 (m, 4H), 1.01 (t, $J = 7.3$ Hz, 6H). ^{13}C NMR (50 MHz, acetone- d_6) δ : 150.9, 144.9, 144.4, 133.9, 130.4, 121.1, 119.6, 115.7, 114.5, 103.8, 32.9, 25.7, 23.8, 21.1, 14.4. IR (ATR, cm^{-1}): 3411, 2958, 2925, 2854, 1738, 1614, 1505, 1449, 1351, 1228, 1147. HRMS calcd for $\text{C}_{30}\text{H}_{34}\text{O}_6$ ($[\text{M}]^+$): 490.2355. Found: 490.2362.

3-Methyl-5-pentyl-2-(1,6,7-trihydroxy-3-methyl-5-pentyl-naphthalen-2-yl)naphthalene-1,6,7-triol (1.109d)



Prepared according to the general procedure from 2-(1-hydroxy-6,7-dimethoxy-3-methyl-5-pentyl-naphthalen-2-yl)-6,7-dimethoxy-3-methyl-5-pentyl-naphthalen-1-ol (**1.123d**) (0.055 g, 0.095 mmol). 3-Methyl-5-pentyl-2-(1,6,7-trihydroxy-3-methyl-5-pentyl-naphthalen-2-yl)naphthalene-1,6,7-triol (**1.109d**) was isolated as a beige solid (0.032 g, 65 %). Mp > 150 °C (decomposition). ^1H NMR (400 MHz, acetone- d_6) δ : 7.54 (s, 2H), 7.34 (s, 2H), 3.09-3.05 (m, 4H), 2.04 (s, 6H), 1.75-1.67 (m, 4H), 1.55-1.39 (m, 8H), 0.94 (t, $J = 7.1$ Hz, 6H). ^{13}C NMR (50 MHz, acetone- d_6) δ : 150.9, 144.9, 144.5, 134.0, 130.5, 121.2, 119.6, 115.8, 114.5, 103.8, 33.0, 30.4, 26.0, 23.4, 21.1, 14.5. IR (ATR, cm^{-1}): 3403, 2953, 2924, 2857, 1697, 1614, 1589, 1505, 1448, 1352, 1269, 1228, 1165. HRMS calcd for $\text{C}_{32}\text{H}_{39}\text{O}_6$ ($[\text{M}+\text{H}]^+$): 519.274.

Chapitre 2 — Vers la synthèse atroposélective d'analogues du gossypol

1- Introduction

Dans le précédent chapitre, la synthèse *racémique* d'analogues de l'apogossypol a été réalisée. Comme les deux atropoisomères du gossypol présentent des activités biologiques différentes (cf. chapitre 1), il est intéressant de disposer d'une voie d'accès atroposélective aux analogues du gossypol et de l'apogossypol. À l'instar du gossypol, de nombreuses molécules biologiquement actives présentent dans leur squelette un biaryle chiral.⁹² On peut citer, entre autres, la vancomycine (antibiotique),⁹³ la korupensamine A (anti VIH),⁹⁴ la steganone (anti-leucémique)⁹⁵ ... Par ailleurs, les biaryles chiraux ont trouvé de nombreuses applications comme auxiliaires ou ligands chiraux⁹⁶ (par exemple le BINAP (2,2'-bis(diphénylphosphino)-1,1'-binaphtyle)⁹⁷ ou le MeO-BIPHEP ((6,6'-diméthoxybiphényl-2,2'-diyl)bis(diphénylphosphine))⁹⁸ ...) et sont largement utilisés en synthèse ou catalyse asymétrique. Enfin les biaryles chiraux sont également très utiles dans le domaine des matériaux, par exemple pour l'élaboration de cristaux liquides.⁹⁹ Pour toutes les applications précédemment citées, il est essentiel de contrôler la stéréochimie de l'axe biarylique. Historiquement, les premières voies d'accès aux biaryles chiraux ont consisté à synthétiser le racémique puis à dédoubler ce dernier.¹⁰⁰ Malheureusement, si un seul des deux énantiomères a une application, alors 50 % minimum du racémique formé est inutilisable. Pour éviter cet écueil, différentes méthodes de synthèse atroposélectives de biaryles ont été développées.

⁹² (a) Torssell, K. B. G. *Natural Product Chemistry*; Taylor & Francis: New York, 1997. (b) Okuda, T.; Yoshida, T.; Hatano, T. *In Prog. Chem. Org. Nat. Prod.*; Herz, W.; Kirby, G. W.; Moore, R. E.; Steglich, W.; Tamm, C.; Eds.; Springer: Wien, 1995; Vol. 66, p 1. (c) Bringmann, G.; Pokorny, F. *In The Alkaloids*; Cordell, G. A., Ed.; Academic: New York, 1995; Vol. 46, p 127.

⁹³ (a) Nicolaou, K. C.; Li, H.; Boddy, C. N. C.; Ramanjulu, J. M.; Yue, T.-Y.; Natarajam, S.; Chui, X. J.; Bräse, S.; Rübsam, F. *Chem. Eur. J.* **1999**, 5, 2584. (b) Williams, D. H.; Bardsley, B. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, 38, 1172.

⁹⁴ Lipshutz, B. H.; Keith, J. M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, 38, 3530.

⁹⁵ Monovich, L. G.; Le Huérou, Y.; Rönn, M.; Molander, G. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122 (1), 52.

⁹⁶ (a) Walsh, P. J.; Lurain, A. E.; Balsells, J. *Chem. Rev.* **2003**, 103, 3297. (b) Pu, L. *Chem. Rev.* **2004**, 104, 1687. (c) Mikami, K.; Yamanaka, M. *Chem. Rev.* **2003**, 103, 3369.

⁹⁷ Noyori, R. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, 41, 2008.

⁹⁸ Schmid, R.; Foricher, J.; Cereghetti, M.; Schönholzer, P. *Helv. Chim. Acta* **1991**, 74, 370.

⁹⁹ (a) Goodby, J. W.; Clark, N. A.; Lagerwall, S. T. *Ferroelectric Liquid Crystals: Principles, Properties and Applications*; Gordon and Breach: Philadelphia, 1991. (b) Collings, P. J.; Hird, M. *Introduction to Liquid Crystals Chemistry and Physics*; Taylor and Francis: London, 1997.

¹⁰⁰ Voir par exemple (a) Kazlauskas, R. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, 111, 4953. (b) Jacques, J.; Fouquay, C. *Org. Synth.* **1988**, 67, 1.

Dans ce chapitre, les principales méthodes de synthèse stéréosélectives de biaryles chiraux sont présentées succinctement, puis nos travaux vers la synthèse asymétrique d'analogues du gossypol sont décrits.

2- Synthèses atroposélectives de biaryles - Littérature

Diverses approches, conceptuellement très différentes, ont été développées pour la synthèse atroposélective des biaryles chiraux. Ces méthodes peuvent schématiquement être classées en trois catégories :¹⁰¹

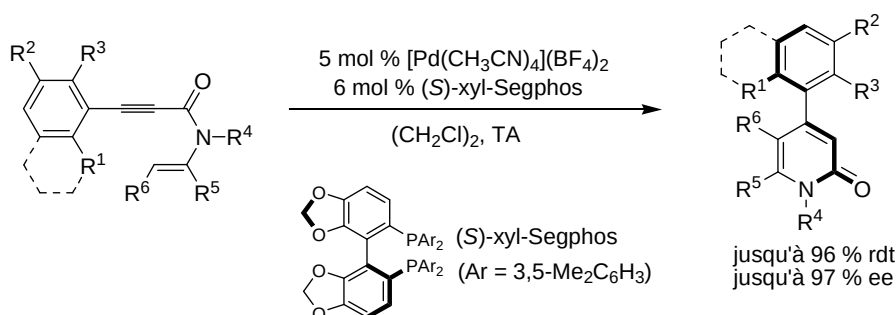
- (i) Dans la première approche, la plus classique, la création de la liaison C-C biarylique et l'induction chirale ont lieu simultanément. Selon le substrat et la réaction mise en œuvre, le couplage biarylique peut être atropodiasélectif ou atropoénantiosélectif.
- (ii) La deuxième stratégie consiste à convertir atroposélectivement un biaryle achiral ou racémique afin d'obtenir une molécule optiquement active. Dans cette approche, le couplage non atroposélectif des deux entités aromatiques précède l'introduction de la chiralité.
- (iii) Enfin, dans une troisième approche, un substituant non aromatique d'un cycle aromatique est transformé de façon atroposélective en un second noyau aromatique. Cette troisième approche ne sera pas présentée dans la suite de ce mémoire.¹⁰²

2-1- Couplage biarylique diastéréosélectif

Les couplages biaryliques diastéréosélectifs ont été réalisés principalement par (i) l'utilisation d'une agrafe chirale reliant les deux entités aromatiques (couplage intramoléculaire) ou (ii) l'utilisation d'un dérivé aromatique substitué par un auxiliaire chirale en position *ortho* (couplage intermoléculaire).

¹⁰¹ Revues : (a) Lloyd-Williams, P.; Giralt, E. *Chem. Soc. Rev.* **2001**, 30, 145. (b) Kamikawa, K.; Uemura, M. *Synthlett* **2000**, 7, 938. (c) Stanforth, S. P. *Tetrahedron* **1998**, 54, 263. (d) Bringmann, G.; Walter, R.; Weirich, R. dans: Helmchen, G.; Hoffmann, R. W.; Mulzer, J.; Schaumann, E. (Eds.), *Methods of Organic Chemistry* (Houben Weyl), fourth ed., vol. E21a, Thieme, Stuttgart, **1995**, 567. (e) Bringmann, G.; Walter, R.; Weirich, R. *Angew. Chem.* **1990**, 102, 1006. (f) Bringmann, G.; Walter, R.; Weirich, R. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1990**, 29, 977. (g) Lutowski, K. A.; Meyers, A. I. dans : Morrison, J. D. (Ed.) *Asymmetric Synthesis*, vol. 3, Academic Press, New York, **1984**, 213. (h) Bringmann, G.; Mortimer, A. J. P.; Keller, P. A.; Gresser, M. J.; Garner, J.; Breuning, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, 44, 5384. (i) Bringmann, G.; Gulder, T.; Gulder, T. A. M.; Breuning, M. *Chem. Rev.* **2011**, 111, 563.

¹⁰² Voir par exemple Imase, H.; Suda, T.; Shibata, Y.; Noguchi, K.; Hirano, M.; Tanaka, K. *Org. Lett.* **2009**, 11 (8), 1805.



2-1-1- Couplage intramoléculaire atropodistérosélectif.

Le couplage de deux unités aryliques, préfixées par une agrafe chirale, a été utilisé avec succès pour la synthèse de divers biaryles chiraux. Si l'agrafe chirale ne se retrouve pas dans le squelette du composé final souhaité, cette stratégie nécessite des étapes supplémentaires pour introduire puis éliminer l'auxiliaire chiral (Schéma 26).

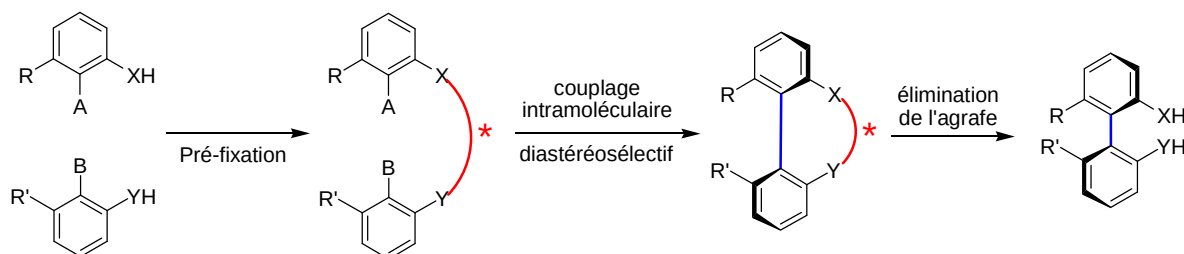


Schéma 26. Principe général du couplage biarylique diastéréosélectif utilisant une agrafe chirale

Cette méthode permet l'accès efficace aux biaryles symétriques ou dissymétriques et la formation intramoléculaire de la liaison biarylique s'effectue généralement par couplage d'Ullmann,¹⁰³ couplage de cuprates mixtes¹⁰⁴ ou couplage oxydant¹⁰⁵ avec des rendements corrects (50-80 %). De très bonnes inductions chirales ont pu être obtenues en utilisant comme agrafes chirales des diols de symétrie C_2 ^{103,105} (BINOL, diols dérivés de l'acide tartrique...) (Schéma 27).

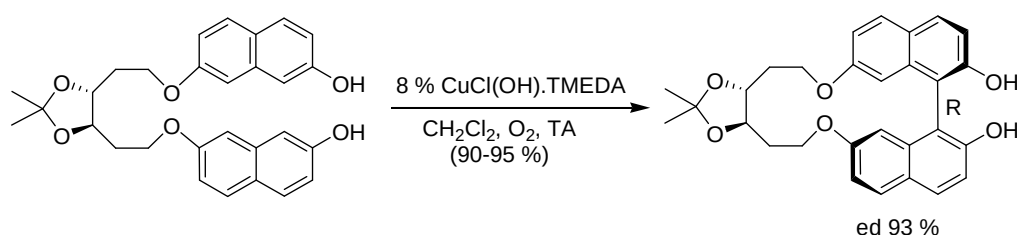


Schéma 27. Utilisation d'une agrafe chirale dérivée d'un diol de symétrie C_2

Cette approche a notamment trouvé des applications dans la synthèse de produits naturels¹⁰⁶ et de ligands pour la catalyse asymétrique (Schéma 28).¹⁰⁷

¹⁰³ (a) Miyano, S.; Fukushima, H.; Handa, S.; Ito, H.; Hashimoto, H. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1988**, 61, 3249. (b) Miyano, S.; Handa, S.; Shimizu, K.; Tagami, K.; Hashimoto, H. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1984**, 57, 1943.

¹⁰⁴ (a) Lipshutz, B. H.; Kayser, F.; Liu, Z.-P. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1994**, 33, 1842. (b) Lipshutz, B. H.; Siegmann, K.; Garcia, E.; Kayser, F. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 115, 9276.

¹⁰⁵ Lipshutz, B. H.; James, B. J.; Vance, S.; Carrico, I. *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38 (5), 753.

¹⁰⁶ (a) Lipshutz, B. H.; Müller, P.; Leinweber, D. *Tetrahedron Lett.* **1999**, 40, 3677. (b) Lin, G.-Q.; Zhong, M. *Tetrahedron: Asymmetry* **1997**, 8, 1369. (c) Lin, G.-Q.; Zhong, M. *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 1087. (d) Baker, R. W.; Kyasnoor, R. V.; Sargent, M. V.; Skelton, B. W.; White, A. H. *Aust. J. Chem.* **2000**, 53, 487. (e) Lipshutz, B. H.; Liu, Z.-P.; Kayser, F. *Tetrahedron Lett.* **1994**, 35, 5567.

¹⁰⁷ (a) Madec, J.; Michaud, G.; Genêt, J.-P.; Marinetti, A. *Tetrahedron: Asymmetry* **2004**, 15, 2253. (b) Michaud, G.; Bulliard, M.; Ricard, L.; Genêt, J.-P.; Marinetti, A. *Chem. Eur. J.* **2002**, 8, 3327. (c) Qiu, L.; Wu, J.; Chan, S.; Au-Yeung, T. T. L.; Ji, J.-X.; Guo, R.; Pai, C.-C.; Zhou, Z.; Li, X.; Fan, Q.-H.; Chan, A. S. C. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* **2004**, 101, 5815.

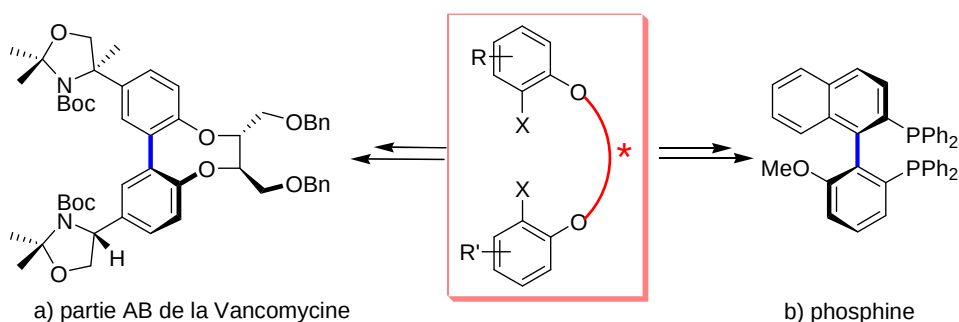


Schéma 28. Utilisation du couplage biarylique diastéréosélectif pour la synthèse de produits naturels et de ligands chiraux

2-1-2- Couplage atropodistéréosélectif intermoléculaire

La fonctionnalisation en *ortho* d'un des deux partenaires de couplage par un auxiliaire chiral peut être une méthode efficace pour la synthèse atroposélective de biaryles chiraux (Schéma 29).

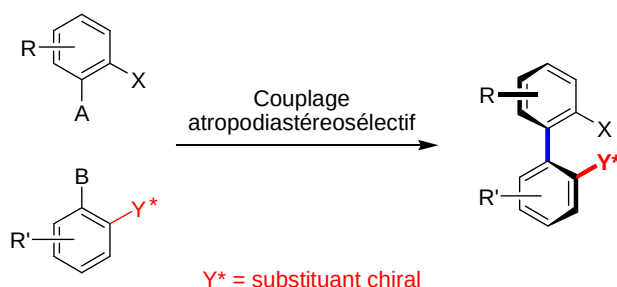


Schéma 29. Principe général du couplage atropodistéréosélectif intermoléculaire

Diverses réactions de couplage intermoléculaires peuvent être mises en œuvre, notamment la substitution nucléophile aromatique (S_NAr) d'*ortho*-méthoxyaryloxazoline chirales développées par Meyers (désignée dans la suite de ce mémoire par le terme réaction de Meyers) ou le couplage diastéréosélectif d'Ullmann.

L'accès aux biaryles chiraux par réaction de substitution nucléophile aromatique d'*ortho*-méthoxyaryloxazoline chirales a été développé par Meyers.^{20,21a,108} Dans cette transformation, le substituant oxazoline facilite l'attaque du nucléophile (un arylorganomagnésien) en stabilisant la charge négative qui se développe lors de la réaction et induit la stéréosélectivité. La réaction se déroule selon un mécanisme d'addition-élimination et la diastéréosélectivité est déterminée par les deux étapes. En général, la présence en *ortho* du Mg d'un substituant capable de se complexer à celui-ci est nécessaire pour assurer un état de transition bien défini et conduire à d'excellentes diastéréosélectivités (> 98 : 2). Le mécanisme probable de la réaction est illustré dans le Schéma 30. 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 **2.1** formé avant élimination de $Mg(OMe)Br$, la libre rotation

¹⁰⁸ Mortier, J. *Curr. Org. Chem.* **2011**, 15, 2413.

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. Avec R¹ = CH₂OTBDMS, la formation du diastéréoisomère *S* est préférée et d'excellentes diastéréosélectivités sont observées.

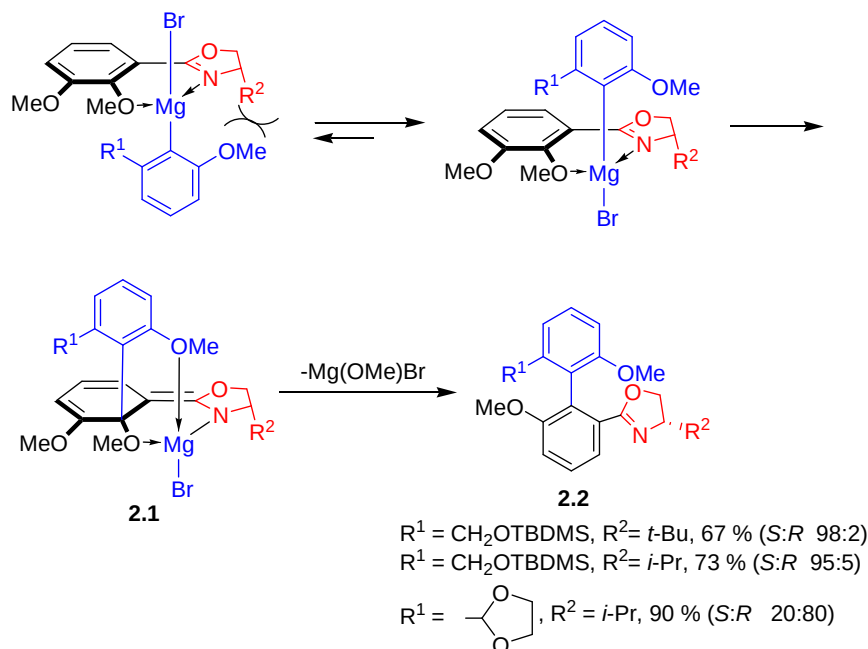


Schéma 30. Mécanisme probable de la réaction de Meyers diastéréosélective

Cette approche a été très largement appliquée pour la synthèse de produits naturels (par exemple (–)-isoschizandrin, (–)-ancistrocladinine, (–)-steganone, desertorin C...) (Figure 11).^{20,21a,108}

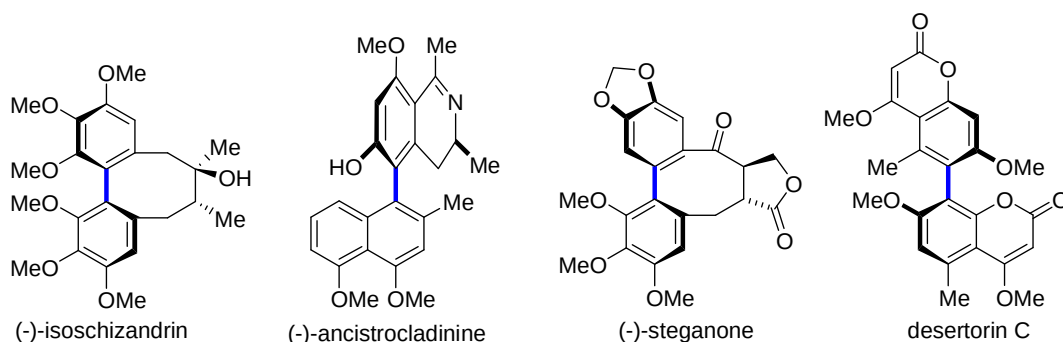


Figure 11. Application de la réaction de Meyers diastéréosélective à la synthèse de produits naturels

Les biaryles chiraux peuvent aussi être synthétisés par couplage d'Ullmann diastéréosélectif. Ainsi la dimérisation de la bromooxazoline chirale **2.3** en présence de cuivre à 110 °C pendant 24 h dans le DMF conduit au biphenyle **2.4** avec un rendement de 58 % et le ratio diastéromérique *SSS*:*SSR* est 94:6 (Schéma 31).¹⁰⁹ Sous contrôle thermodynamique, le diastéréoisomère (*S,S,R*)-**2.4** initialement formé est converti dans les

¹⁰⁹ Meyers, A. I.; Nelson, T. D.; Moorlag, H.; Rawson, D. J.; Meier, A. *Tetrahedron* **2004**, 60, 4459.

conditions réactionnelles en diastéréoisomère (S,S,S)-**2.4**, plus stable (Schéma 32).

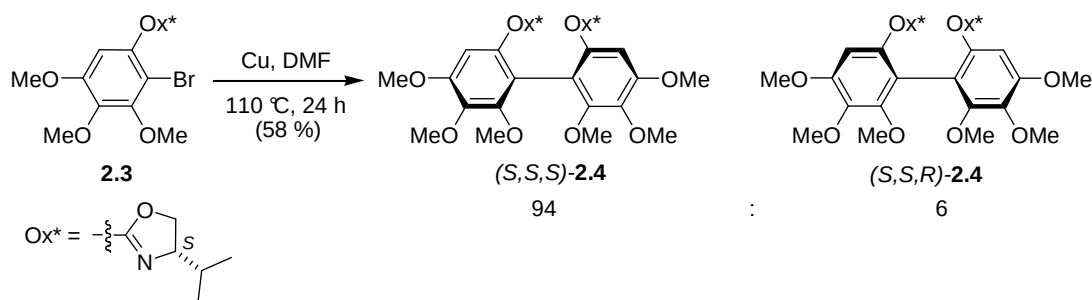


Schéma 31. Couplage d'Ullmann de la bromooxazoline **2.3**

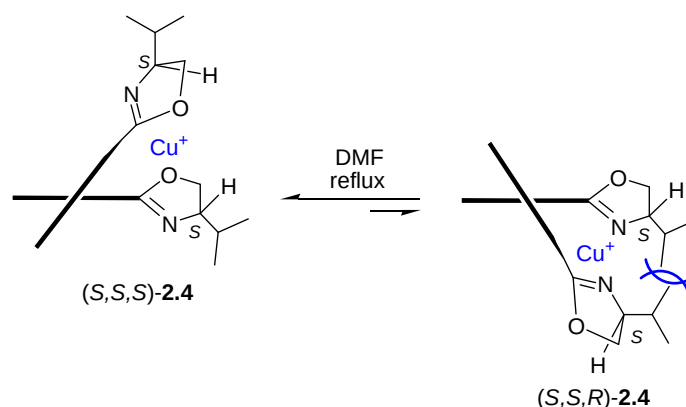


Schéma 32. Equilibre entre (S,S,S)-**2.4** et (S,S,R)-**2.4**

Ce type de couplage a été utilisé dans la synthèse asymétrique du gossypol par Meyers (voir chapitre 1, partie 5-1, page 11).

2-2- Synthèse énantiosélective de biaryles

Les principales voies d'accès atropoénantiosélectives aux biaryles chiraux reposent sur (i) l'utilisation d'un groupe partant chiral (ii) l'utilisation de ligands chiraux associés à divers métaux de transition.

2-2-1- Couplages intermoléculaires utilisant des groupes partants chiraux

Cram et Miyano ont développé une version énantiosélective de la réaction de substitution nucléophile aromatique activée par les oxazolines¹¹⁰ ou les esters encombrés.¹¹¹ La stratégie retenue consiste à utiliser comme groupe partant des substituants alcoyles chiraux issus de substances naturelles (l-menthoxy, quinoxy, quinidinoxy, fenchoxy....). Lors de cette réaction, la meilleure efficacité de transfert chiral¹¹² est obtenue avec le l-menthoxy (Schéma 33).¹¹⁰

¹¹⁰ Wilson, J. M.; Cram, D. *J. Org. Chem.* **1984**, 49, 4930.

¹¹¹ Suzuki, T.; Hotta, H.; Hattori, T.; Miyano, S. *Chem. Lett.* **1990**, 807.

¹¹² L'efficacité de transfert chiral est défini par Cram par la relation (rendement chimique × excès énantiomérique)/100.

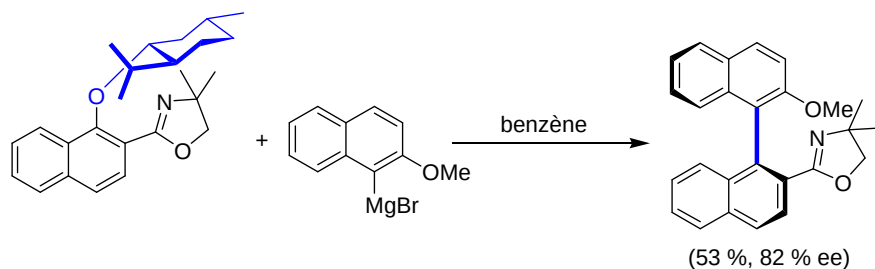


Schéma 33. Synthèse atropoénantiosélective d'un binaphtalène par S_NAr d'un 1-(1)-menthoxy-naphtalène

La chélation du substrat au magnésium et les effets stériques expliquent la stéréochimie observée (Figure 12).

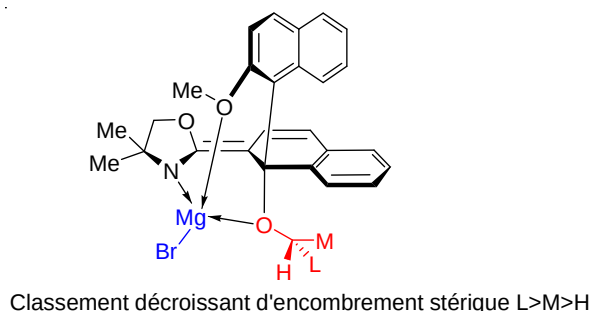


Figure 12. Intermédiaire réactionnel postulé par Cram

Le recours à des sulfoxydes chiraux en tant que groupes partants a également été testé.¹¹³

2-2-2- Couplages atropoénantiosélectifs catalysés par les métaux de transition

Des binaphtols chiraux peuvent être préparés avec de bons rendements et une bonne atropoénantiosélectivité par couplage oxydant en présence de sels de cuivre et d'amines chirales (spartéine, dérivés de la proline...) (Schéma 34).¹¹⁴

¹¹³ (a) Baker, R. W.; Pocock, G. R.; Sargent, M. V.; Twiss, E. *Tetrahedron: Asymmetry* **1993**, 4, 2423. (b) Baker, R. W.; Sargent, M. V. *Pure Appl. Chem.* **1994**, 66, 2143. (c) Baker, R. W.; Hockless, D. C. R.; Pocock, G. R.; Sargent, M. V.; Skelton, B. W.; Sobolev, A. N.; Twiss, E.; White, A. H. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1995**, 2615.

¹¹⁴ (a) Nakajima, M.; Kanayama, K.; Miyoshi, I.; Hashimoto, S.-I. *Tetrahedron Lett.* **1995**, 36, 9519. (b) Nakajima, M.; Miyoshi, I.; Kanayama, K.; Hashimoto, S.-I.; Noji, M.; Koga, K. *J. Org. Chem.* **1999**, 64, 2264. (c) Kozlowski, M. C.; Morgan, B. J.; Linton, E. C. *Chem. Soc. Rev.* **2009**, 38, 3193.

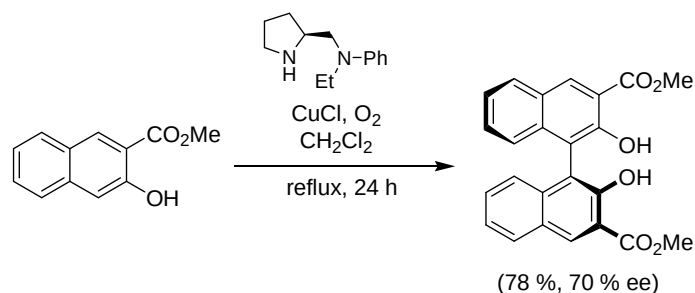


Schéma 34. Couplage oxydant énantiosélectif utilisant un sel de cuivre associé à une amine chirale

Cette réaction est principalement limitée à l'homocouplage, des couplages dissymétriques ont également été décrits mais conduisent généralement à des rendements plus modestes.¹¹⁵

Les couplages catalysés par les métaux de transition (couplage de Suzuki, Stille, Negishi, Kumada...) sont à l'heure actuelle une voie d'accès importante aux biaryles racémiques.¹¹⁶ Ces réactions présentent plusieurs avantages : elles permettent l'accès à des biaryles symétriques ou dissymétriques (couplage croisé), ne sont pas limitées à une substitution particulière et les conditions réactionnelles utilisées sont relativement douces.

Bien que le couplage de Suzuki-Miyaura soit l'une des réactions de couplage biarylique les plus utilisées,¹¹⁷ les exemples de couplage atropoénantiosélectif sont relativement peu nombreux (Figure 13).¹¹⁸

¹¹⁵ Smrcina, M.; Poláková, J.; Vyskocil, S.; Kokovsky, P. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 4534.

¹¹⁶ Hassan, J.; Sévignon, M.; Gozzi, C.; Schulz, E.; Lemaire, M. *Chem. Rev.* **2002**, *102*, 1359.

¹¹⁷ Hiyama, T. *Metal-Catalyzed Cross-coupling Reactions*; Diederich, F.; Stang, P. J. Ed.; Wiley-VCH, 1998.

¹¹⁸ (a) Cammidge, A. N.; Crépy, K. V. L. *Chem. Comm.* **2000**, 1723. (b) Yin, J.; Buchwald, S. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 12051. (c) Castanet, A.-S.; Colobert, F.; Broutin, P.-E.; Obringer, M. *Tetrahedron: Asymmetry* **2002**, *13*, 659. (d) Mikami, K.; Miyamoto, T.; Hatano, M. *Chem. Commun.* **2004**, 2082. (e) Bermejo, A.; Ros, A.; Fernandez, R.; Lassaletta, J. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 15798. (f) Uozumi, Y.; Matsuura, Y.; Arakawa, T.; Yamada, Y. M. A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 2708.

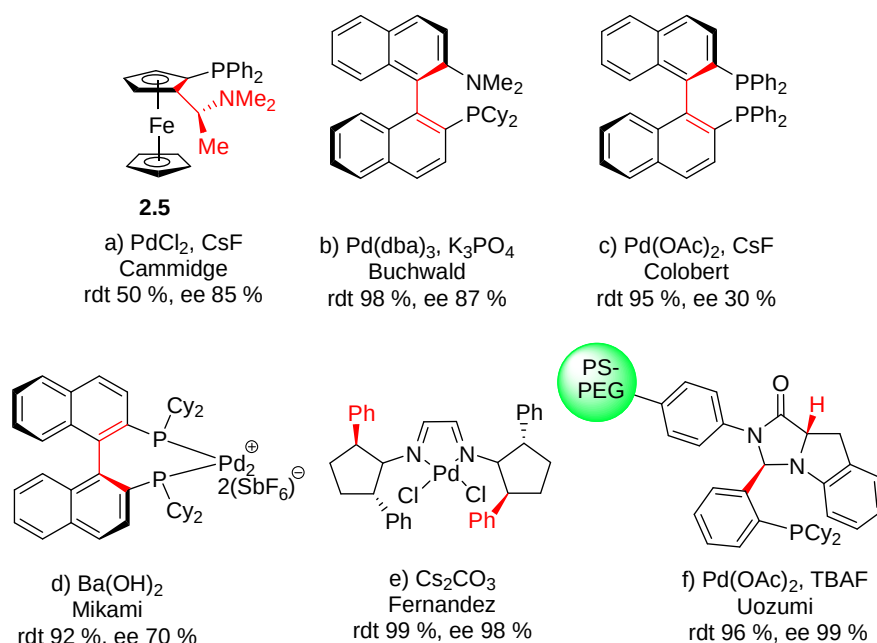


Figure 13. Ligands utilisés dans les couplages de Suzuki atropoénantiosélectifs

Le développement de la réaction de Suzuki atropoénantiosélective est relativement récent et il n'existe pas à l'heure actuelle de procédure standard; chaque nouveau système catalytique et substrat nécessitent une optimisation, souvent assez longue, des conditions réactionnelles. De plus, la réaction de couplage est généralement en concurrence avec l'hydrodéboration, ce qui rend nécessaire l'utilisation d'un excès d'acide boronique.

2-3- Transformations atroposélectives de biaryles pro-chiraux – Concept lactone

A côté de ces synthèses directes de biaryles chiraux, diverses stratégies consistant à construire le biaryle chiral en deux étapes distinctes ont été élaborées. Une première approche consiste à désymétriser des biaryles achiraux.^{119,120} Mais la transformation de biaryles pro-chiraux la plus utilisée en synthèse totale a été développée par Bringmann et repose sur l'ouverture atroposélective de lactones biaryliques.¹²¹ Cette stratégie est souvent désignée dans la littérature par le terme « concept lactone » (Schéma 35). L'estérification de l'acide *ortho*-halogénobenzoïque **2.6** avec le phénol **2.7** conduit au bromoester **2.8**, précurseur de la lactone racémique **2.9** par couplage pallado-catalysé intramoléculaire. L'ouverture atropoénantio- ou atropodiastéréosélective de la lactone **2.9** par une large gamme de

¹¹⁹ Des bons rendements et une excellente énantiosélectivité ont été obtenus lors de la réaction de 2,6-ditriflates achiraux avec des réactifs de Grignard en présence d'un complexe de palladium chiral. Voir (a) Kamikawa, T.; Hayashi, T. *Tetrahedron* **1999**, 55, 3455. (b) Kamikawa, T.; Uozumi, Y.; Hayashi, T. *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37, 3161. (c) Hayashi, T.; Niizuma, S.; Kamikawa, T.; Suzuki, N.; Uozumi, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, 117, 9101.

¹²⁰ Une excellente diastéréosélectivité a également été obtenue lors de la formation de lactames biaryliques par réaction, avec le (*R*)-phénylglycinol, d'un biaryle substitué en *ortho*, *ortho'* par un groupement ester et une cétone. Voir (a) Penhoat, M.; Levacher, V.; Dupas, G. *J. Org. Chem.* **2003**, 68, 9517. (b) Bouet, A.; Heller, B.; Papamicaël, C.; Dupas, G.; Oudeyer, S.; Marsais, F.; Levacher, V. *Org. Biomol. Chem.* **2007**, 5, 1397.

¹²¹ (a) Bringmann, G.; Breuning, M.; Tasler, S. *Synthesis* **1999**, 4, 525. (b) Bringmann, G.; Breuning, M.; Pfeifer, R.-M.; Schenk, W. A.; Kamikawa, K.; Uemura, M. *J. Organomet. Chem.* **2002**, 661, 31 et ref. citées dans ces deux revues.

nucléophiles permet d'accéder aux biaryles chiraux **2.10** avec une très bonne atroposélectivité (Schéma 35).

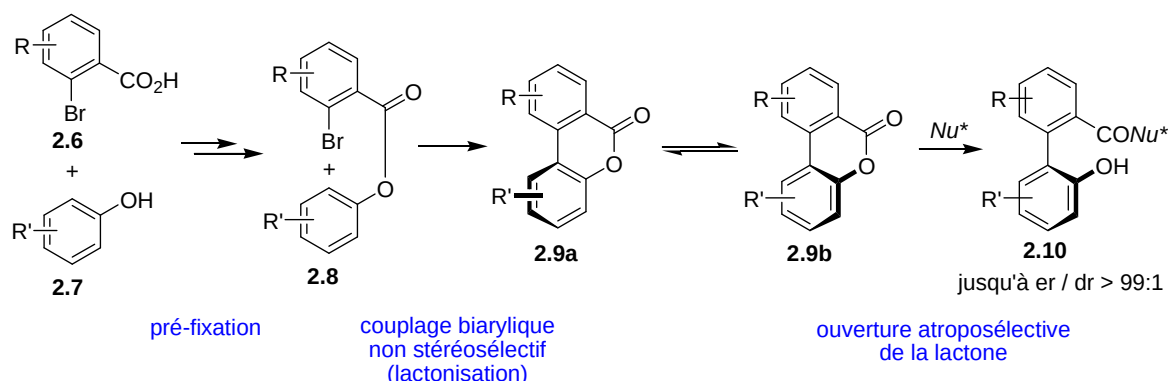


Schéma 35. Concept lactone

Les lactones biaryliques **2.11** ne sont pas planes et existent sous la forme de deux atropoisomères. Lorsque ces énantiomères s'interconvertissent très rapidement et qu'ils réagissent avec des nucléophiles chiraux, il est possible d'obtenir par résolution cinétique dynamique très majoritairement un seul des deux atropoisomères à partir de la lactone biarylique racémique (Schéma 36).

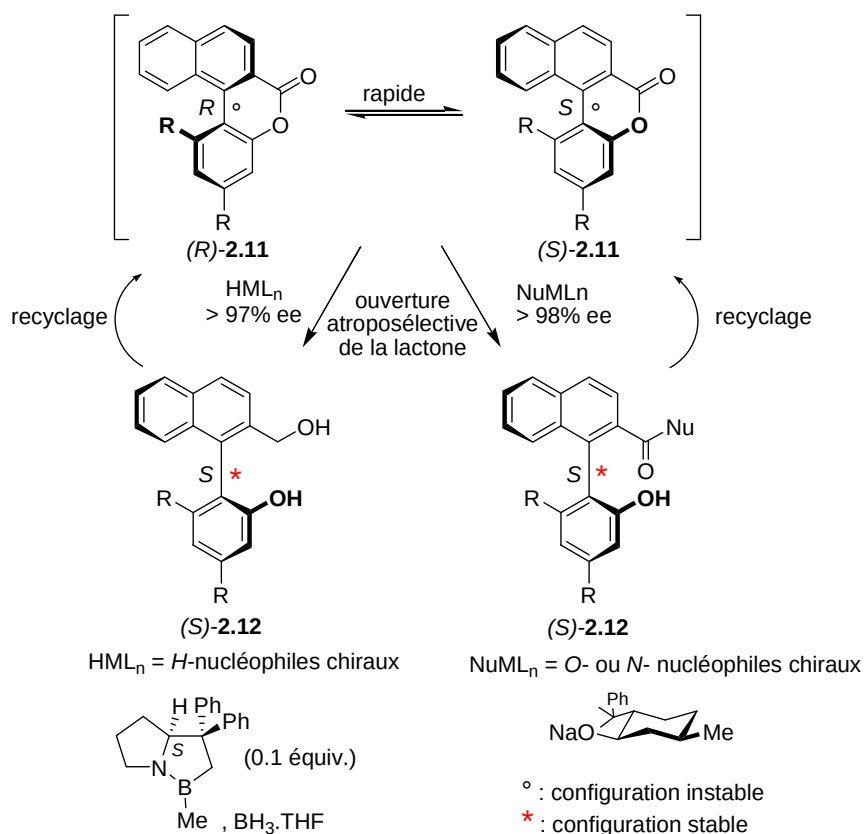


Schéma 36. Résolution cinétique dynamique lors de l'ouverture atroposélective d'une lactone biarylique

Trois méthodes peuvent être utilisées pour l'ouverture atroposélective des lactones : (i) l'ouverture des lactones par un nucléophile chiral chargé, (ii) la complexation du carbonyle de

la lactone par un acide de Lewis puis l'attaque par un nucléophile non chargé et (iii) l'activation et la stéréodifférentiation du système aromatique par la formation d'un complexe (η^6 -arène)chrometricarbonyle ou un complexe du ruthénium chiral (Figure 14).

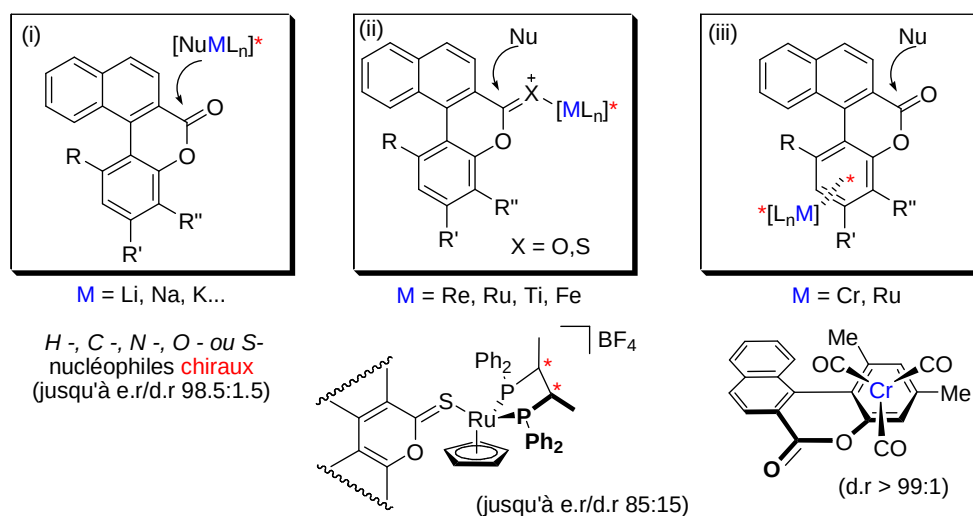


Figure 14. Stratégies utilisées pour l'ouverture atroposélective d'une lactone biarylique racémique

La méthode la plus courante correspond au cas (i)^{9a,121,122} et les nucléophiles chiraux les plus utilisés sont les alcoolates (par exemple mentholate de sodium),¹²³ les amidures (notamment le 1-phényléthylamide de potassium)¹²⁴ ou des hydrures (complexes borane-oxazaborolidine ou BINAL-H).¹²⁵ En utilisant l'un ou l'autre des énantiomères de ces nucléophiles, il est possible de favoriser la formation du biaryle de configuration axiale *S* ou *R*. Par ailleurs, l'atropoisomère non désiré éventuellement formé peut être recyclé en préparant de nouveau la lactone initiale (Schéma 36).

La deuxième stratégie (cas ii) repose sur l'activation du carbonyle de la lactone par complexation avec un acide de Lewis, suivie de l'attaque de la lactone par un nucléophile non chargé chiral. Une alternative consiste à utiliser un acide de Lewis chiral, ce qui permet par la suite l'utilisation d'un nucléophile non chiral. Ainsi dans l'exemple présenté Figure 14 cas ii, la thionolactone est complexée par le complexe chiral ruthénium/*S,S*-CHIRAPHOS. A l'issue de la séquence réactionnelle, le complexe de ruthénium peut être récupéré et recyclé.

La troisième approche (cas iii) s'appuie sur la préparation de complexes de type (η^6 -arène)chrometricarbonyl¹²⁶ ou (η^6 -arène) cyclopentadiényleruthénium.¹²⁷ Un complexe

¹²² Bringmann, G.; Tasler, S.; Pfeifer, R.-M.; Breuning, M. *J. Organomet. Chem.* **2002**, 661, 49.

¹²³ Bringmann, G.; Breuning, M.; Walter, R.; Wuzik, A.; Peters, K.; Peters, E.-M. *Eur. J. Org. Chem.* **1999**, 3047.

¹²⁴ Bringmann, G.; Breuning, M.; Tasler, S.; Endress, H.; Ewers, C. L. J.; Göbel, L.; Peters, K.; Peters, E.-M. *Chem. Eur. J.* **1999**, 5, 3029.

¹²⁵ Bringmann, G.; Hartung, T. *Tetrahedron* **1993**, 49, 7891.

¹²⁶ Bringmann, G.; Wuzik, A.; Stowasser, R.; Rummey, C.; Göbel, L.; Stalke, D.; Pfeiffer, M.; Schenk, W. A. *Organometallics* **1990**, 18, 5017.

¹²⁷ Kamikawa, K.; Norimura, K.; Furusyo, M.; Uno, T.; Sato, Y.; Konoo, A.; Bringmann, G.; Uemura, M. *Organometallics* **2003**, 22, 1038.

présentant une chiralité planaire est obtenu et une bonne atroposélectivité lors de l'ouverture de la lactone peut être observée, même en présence de nucléophiles achiraux (Figure 14 cas iii).

Le « concept lactone » a été appliqué à la synthèse de nombreux produits naturels tels que des naphtylisoquinolines (par exemple korupensamine B^{85a} et dioncophylline C¹²⁸), des sesquiterpènes dimériques (mastigophorene A),¹²⁹ des phénylanthraquinones (knipholone),¹³⁰ des bicoumarines (isokotanin A),¹³¹ des biscarbazoles biaryliques (bismurayaquinone-A)^{9a} (Figure 15).

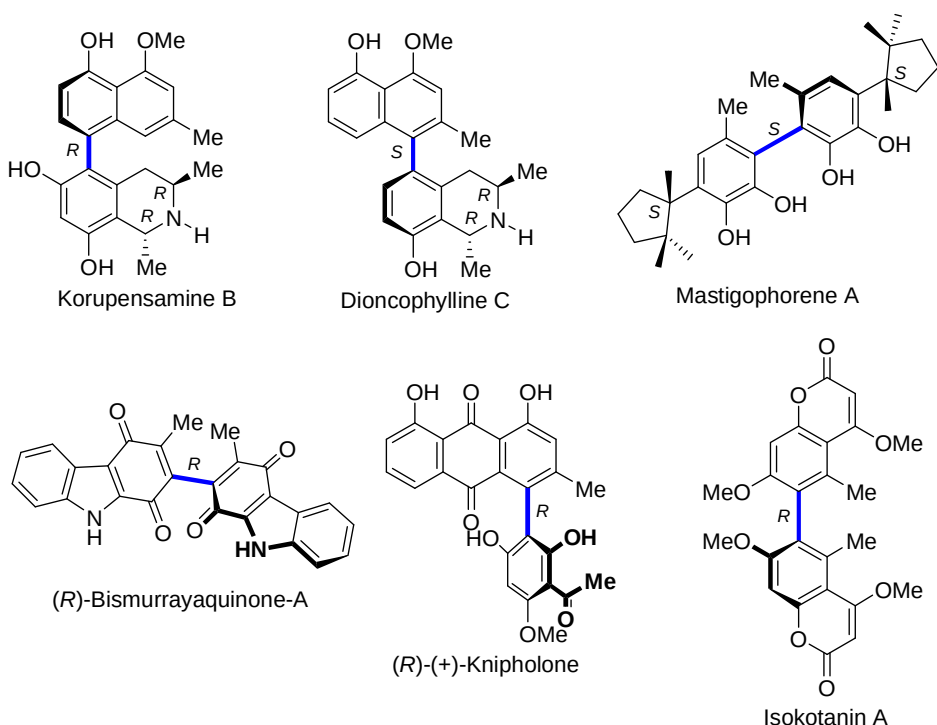


Figure 15. Application du concept lactone à la synthèse de produits naturels

3- Vers la synthèse atroposélective d'analogues du gossypol en utilisant le concept lactone – Résultats

3-1- Rétrosynthèse

Bien que les biaryles chiraux possèdent des nombreuses applications, il n'existe que relativement peu de méthodes permettant la construction régio et stéréosélective de ces structures chirales... Parmi celles-ci, le « concept lactone » a été utilisé avec succès pour synthétiser une grande variété de composés naturels biaryliques qui, pour certains, possèdent en *ortho*, *ortho'* de l'axe biarylique des substituants identiques à ceux du gossypol (par

¹²⁸ Bringmann, G.; Holenz, J.; Weirich, R.; Rübenacker, M.; Funke, C. *Tetrahedron* **1998**, 54, 497.

¹²⁹ Bringmann, G.; Pabst, T.; Henschel, P.; Kraus, J.; Peters, K.; Peters, E.-M.; Rycroft, D. S.; Connolly, J. D. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122, 9127.

¹³⁰ Gerhard Bringmann, G.; Menche, D.; Kraus, J.; Mühlbacher, J.; Peters, K.; Peters, E. M.; Brun, R.; Bezabih, M.; Abegaz, B. M. *J. Org. Chem.* **2002**, 67, 5595.

¹³¹ Bringmann, G.; Hinrichs, J.; Henschel, P.; Kraus, J.; Peters, K.; Peters, E.-M. *Eur. J. Org. Chem.* **2002**, 1096.

exemple la mastigophorene A, l'isokotanin A (Figure 15)). Ces différents éléments nous ont amené à retenir cette stratégie pour la synthèse atroposélective d'analogues du gossypol.

Le schéma rétrosynthétique proposé est présenté ci-dessous.

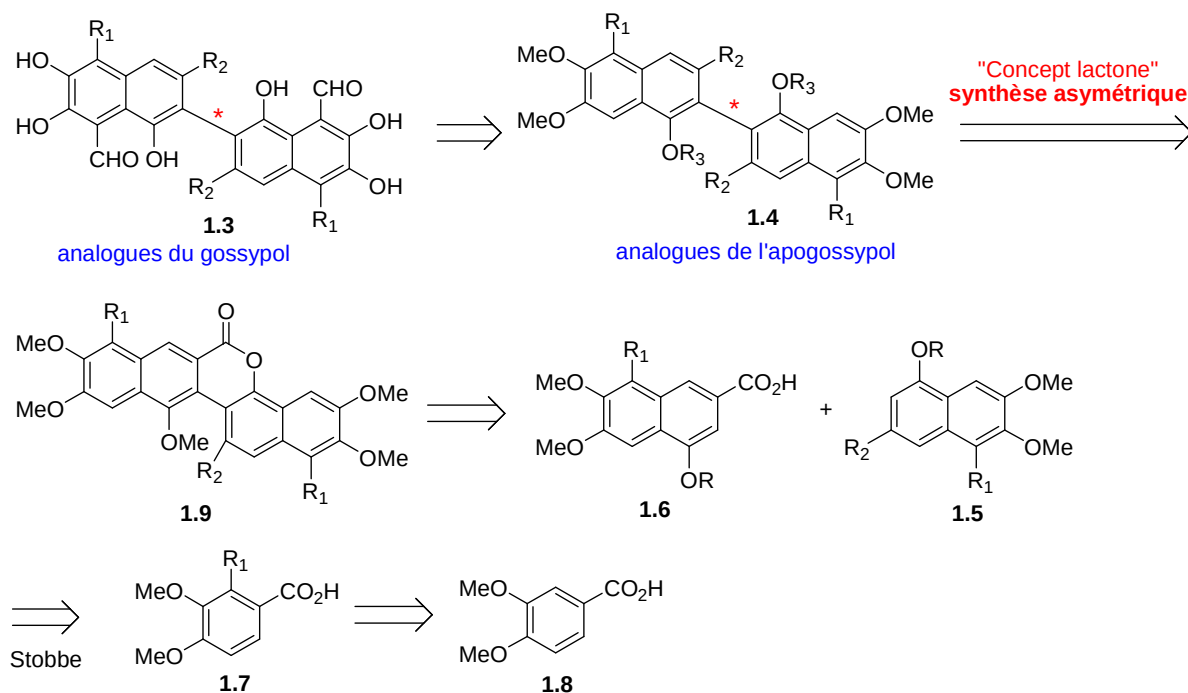


Schéma 37. Rétrosynthèse des analogues du gossypol (approches racémique et atroposélective)

Il devrait être possible d'accéder à des analogues chiraux du gossypol par ouverture par des nucléophiles chiraux des lactones **1.9**.⁹ Ces dernières peuvent être synthétisées par condensation des deux sous-unités naphthaléniques **1.6** et **1.5** qui sont des intermédiaires synthétiques déjà préparés lors de la synthèse racémique des analogues de l'apogossypol.

Il a été décidé de mettre au point la synthèse asymétrique des analogues de l'apogossypol dans le cas du 5,5'-dides-*iso*-propyl-5,5'-diméthylapogossypol. Deux précurseurs de la lactone **2.14** sont envisageables, à savoir les dérivés bromés **2.15** et **2.16** (Schéma 38). L'acide **1.6a** et l'alcool **2.17** devraient conduire à l'ester bromé **2.15** (voie A). De même, l'ester **2.16** pourrait être obtenu à partir des composés **1.118** et **2.18** issu de la bromation de **1.104** (voie B). Les précurseurs **1.104** et **1.118** ont été préparés lors de la synthèse racémique d'analogues de l'apogossypol (cf. chapitre 1, page 11).

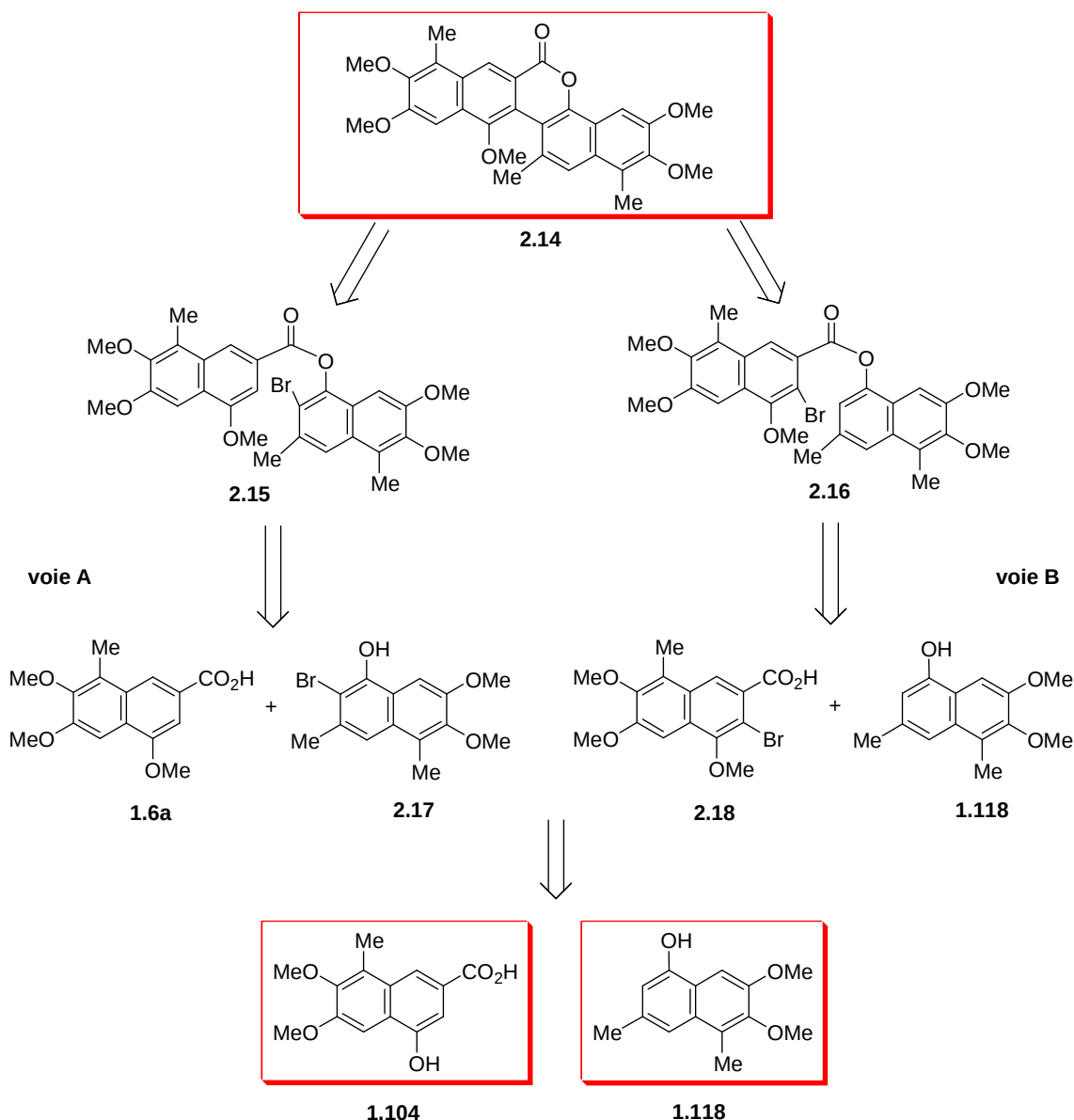


Schéma 38. Bromoesters 2.15 et 2.16, précurseurs potentiels de la lactone 2.14

3-2- Synthèse de l'ester 2.15 (voie A)

Au cours de la thèse de Thanh Chau,⁷⁰ un unique essai de bromation du 6,7-diméthoxy-3,5-diméthyl-1-naphtol **1.118** a été réalisé. Les conditions réactionnelles {1 équiv. de NBS dans le tétrachlorure de carbone à température ambiante} ont conduit à la formation du 2-bromo-6,7-diméthoxy-3,5-diméthyl-1-naphtalène-1-ol (**2.17**) avec un rendement brut de 83 %. La structure du composé **2.17** a été déterminée par les expériences de NOESY, HMBC et HSQC. En reprenant ce travail, il est apparu que ces conditions réactionnelles ne sont pas reproductibles. En fin de réaction, le produit 2-bromo-6,7-diméthoxy-3,5-diméthyl-naphtalène-1-ol (**2.17**) est effectivement le produit majoritairement formé mais il est isolé en mélange avec un autre produit bromé dans des proportions variables d'un essai à l'autre (Schéma 39). Des conditions de séparation efficaces de ces deux composés par chromatographie sur gel de silice ou recristallisation n'ont pu être trouvées.

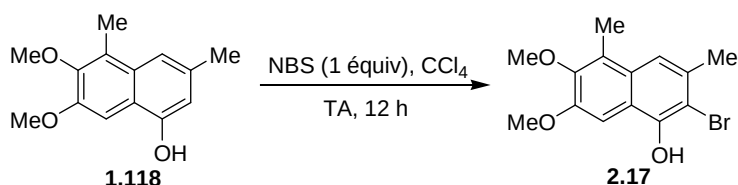


Schéma 39. Bromation du naphthol **1.118** par le NBS dans CCl_4

La structure du deuxième produit formé n'a pas pu être identifiée, toutefois les spectres RMN ^{13}C et DEPT135 permettent d'exclure un composé issu de la bromation benzylique de **2.17** alors qu'une analyse HPLC couplé masse permet d'écarter un dérivé dibromé.

D'autres conditions réactionnelles pour la bromation électrophile du 3,5-diméthyl-6,7-diméthoxy-1-naphthol **1.118** ont été testées. L'utilisation du dibrome (dans l'acide acétique¹³² ou dans l'acétonitrile¹³³), de la 1,3-dibromo-5,5-diméthylhydantoïne (DBDMH) dans l'acétate d'éthyle¹³⁴ ou du *N*-bromosuccinimide (NBS) dans le dichlorométhane en présence de di-*iso*-propylamine¹³⁵ conduit à un mélange complexe de produits non séparables.

Compte tenu du manque de reproductibilité observée lors de la bromation de **1.118**, la synthèse de la lactone **2.14** par la voie A n'a pas été poursuivie.

3-3- Synthèse de la lactone **2.14** à partir de l'ester **2.16** (voie B)

3-3-1- Synthèse de l'acide 3-bromo-4,6,7-triméthoxy-8-méthyl-naphtalène-2-carboxylique (**2.18**)

La réaction de **1.104** avec la 1,3-dibromo-5,5-diméthylhydantoïne (DBDMH)¹³⁶ dans l'acétate d'éthyle à température ambiante conduit à l'acide 3-bromo-4-hydroxy-6,7-diméthoxy-8-méthyl-naphtalène-2-carboxylique (**2.19**) (70 %) facilement isolé par recristallisation (Schéma 40). Après protection de l'hydroxyle [K_2CO_3 , Me_2SO_4 , acétone, TA] et saponification,¹³⁷ on obtient l'acide 3-bromo-4,6,7-triméthoxy-8-méthyl-naphtalène-2-carboxylique (**2.18**) (91 %).

¹³² Lanfranchi, D. A.; Hanquet, G. *J. Org. Chem.* **2006**, 71, 4854.

¹³³ Carreño, M. C.; Ruano, J. L. G.; Sanz, G.; Toledo, M. A.; Urbano, A. *Synlett* **1997**, 1241.

¹³⁴ Connolly, T.J.; Matchett, M.; McGarry, P.; Sukhtankar, S.; Zhu, J. *Org. Proc. Res. Dev.* **2004**, 8, 624.

¹³⁵ Krohn, K.; Bernhard, S.; Flörke, U.; Hayat, N. *J. Org. Chem.* **2000**, 65, 3218.

¹³⁶ (a) Auerbach, J.; Weissman, S. A.; Blackblock, T. J.; Angelos, M. R.; Hoogsteen, K. *Tetrahedron Lett.* **1993**, 34, 931. (b) Chassaing, C.; Haudrechy, A.; Langlois, Y. *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 4415.

¹³⁷ Tamura, Y.; Fukata, F.; Sasho, M.; Tsugoshi, T.; Kita, Y. *J. Org. Chem.* **1985**, 50, 2273.

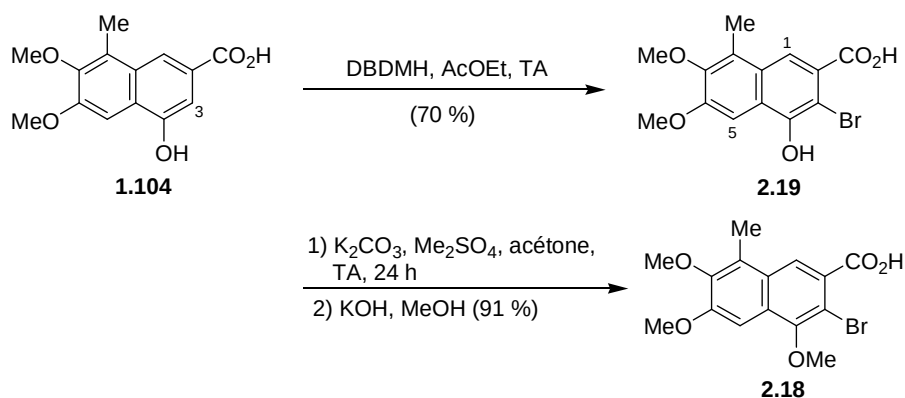


Schéma 40. Synthèse de l'acide 3-bromo-4,6,7-triméthoxy-8-méthyl-naphtalène-2-carboxylique (**2.18**)

La position de l'atome de brome pour le composé **2.19** a été établie par une expérience NOESY phasée (Figure 16). Cette expérience permet de mettre en évidence une tache de corrélation entre un proton aromatique à 7.77 ppm et les protons du groupement méthyle à 2.50 ppm ainsi qu'une tache de corrélation entre un proton aromatique à 7.53 ppm et les protons du groupement méthoxy (3.95 ppm). Seule la structure **2.19** est compatible avec ces résultats. En effet, l'isomère de position **2.19a** ne possède pas de proton aromatique à proximité du groupement méthyle et **2.19b** ne possède pas de proton aromatique adjacent à un groupement méthoxy.

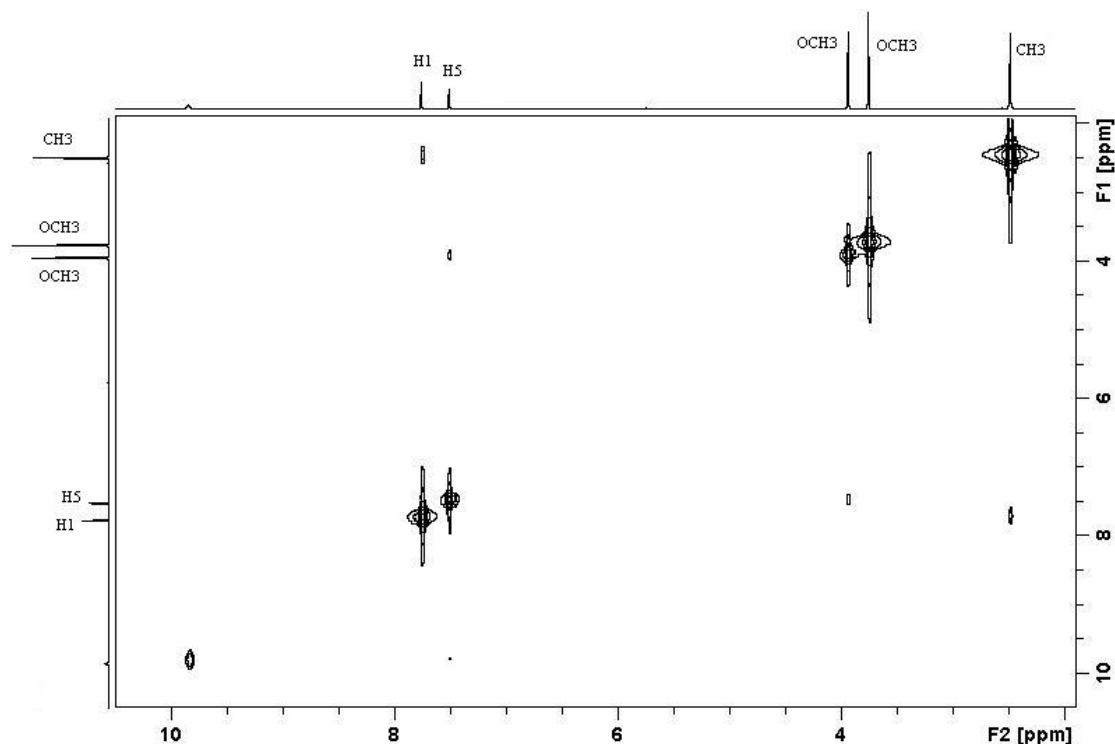


Figure 16. Spectre NOESY phasé de 2.19

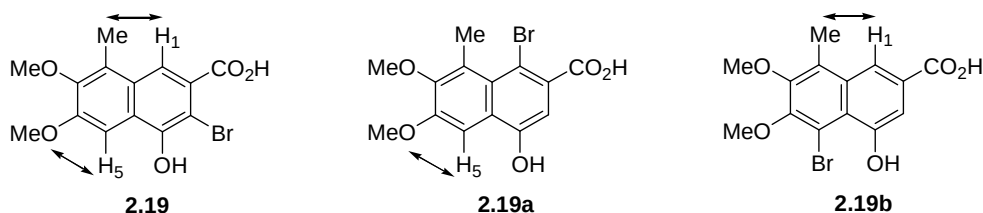


Figure 17. Analyse RMN ^1H du composé 2.19

3-3-2- Synthèse du bromo-ester 2.16

L'acide **2.18** et l'alcool **1.118**, en présence de dicyclohexylcarbodiimide (DCC) et de 4-(diméthylamino)pyridine (DMAP) dans le DCM¹³⁸ conduisent au bromoester **2.16** avec un rendement modéré de 53 % après chromatographie sur gel de silice (Schéma 41). L'estérification réalisée dans les conditions développées par Yamaguchi {chlorure de 2,4,6-trichlorobenzoyl/ Et_3N /DMAP}¹³⁹ ne permet pas d'améliorer le rendement. Afin d'optimiser cette étape, il conviendrait de tester d'autres conditions d'estérification.¹⁴⁰

¹³⁸ Bringmann, G.; Menche, D.; Mühlbacher, J.; Reichert, M.; Saito, N.; Pfeiffer, S. S.; Lipshutz, B. H. *Org. Lett.* **2002**, 4, 2833.

¹³⁹ (a) Tamiya, M.; Ohmori, K.; Kitamura, M.; Kato, H.; Arai, T.; Oorui, M.; Suzuki, K. *Chem. Eur. J.* **2007**, 13, 9791. (b) Inanaga, J.; Hirata, K.; Saeki, H.; Katsuki, T.; Yamaguchi, M. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1979**, 52, 1989.

¹⁴⁰ Otera, J. *Esterification : Methods, reactions and applications*; Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, 2010.

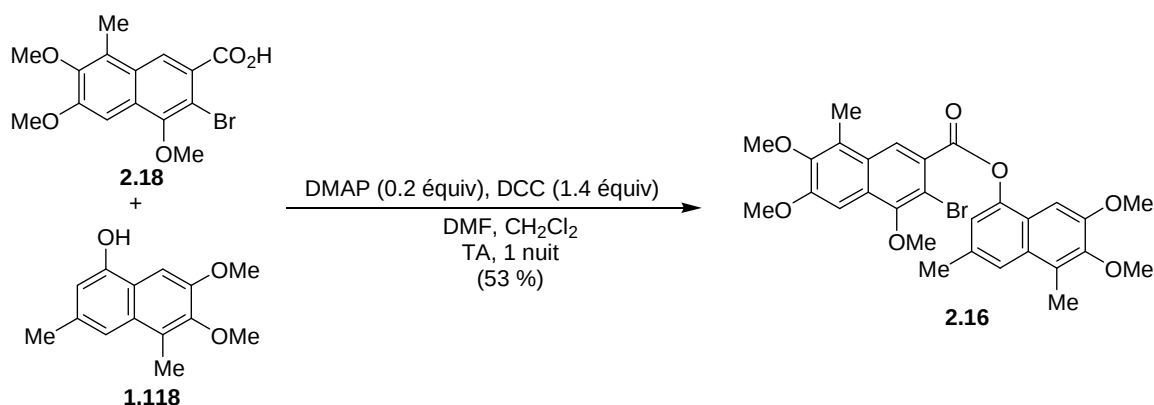


Schéma 41. Synthèse du bromoester 2.16

3-3-3- Synthèse de la lactone 2.14 par couplage pallado-catalysé

La formation de la lactone **2.14** par couplage pallado-catalysé du bromoester **2.16** en présence d'une base a ensuite été étudiée.

L'examen de la littérature^{9a,102i} révèle que pour ce type de couplage, il est nécessaire d'optimiser, pour chaque substrat, le catalyseur et la base utilisée. Le diméthylacétamide (DMA) est le solvant classiquement utilisé pour cette réaction. La plupart des réactions d'arylation directe catalysées au Pd, décrites dans le cadre de synthèses totales de produits biologiques actifs, utilisent comme système catalytique le dichlorobis(triphénylphosphine)palladium(II) Pd(PPh₃)₂Cl₂ (avec ou sans triphénylphosphine supplémentaire), le palladium acétate (avec ou sans triphénylphosphine supplémentaire) ou le palladacycle de Hermann¹⁴¹ (préparé à partir de palladium acétate Pd(OAc)₂ et de tri(*o*-tolyl)phosphine). Les quantités de palladium utilisées sont habituellement comprises entre 10 et 30 % molaire. Par ailleurs, des travaux de méthodologie montrent que pour ce type de couplage, le remplacement de la triphénylphosphine (ou de la tri(*o*-tolyl)phosphine) par d'autres ligands tels que la tricyclohexylphosphine P(cy)₃¹⁴² ou le (2-(diphénylphosphino)-2'-(*N,N*-diméthylamino)biphényle peuvent permettre, pour certaines réactions, d'améliorer de façon très significative la conversion.¹⁴³ La nature de la base utilisée peut aussi avoir une influence notable sur le rendement de la réaction et les bases les plus fréquemment utilisées sont l'acétate de sodium NaOAc, le carbonate de potassium K₂CO₃, le carbonate de césium Cs₂CO₃ et le pivalate de sodium NaOPiv^{138,144} ...

Le premier essai de couplage a été réalisé en utilisant l'acétate de sodium NaOAc (2 équiv.) et le palladium acétate Pd(OAc)₂ (0.1 équiv.) associé à la triphénylphosphine PPh₃ (0.2 équiv.) au reflux du DMA (entrée 1, Tableau 1). Dans ces conditions, la lactone **2.14** est formée avec un rendement brut de 40 %. Le remplacement de l'acétate de sodium par le pivalate de sodium permet d'augmenter le rendement brut jusqu'à 63 % (entrée 3) alors que la

¹⁴¹ Bringmann, G.; Hinrichs, J.; Kraus, J.; Wuzik, A.; Schulz, T. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 2517.

(a) Cuny, G. D. *Tetrahedron Lett.* **2004**, 45, 5167; (b) Fagnou, K; Campeau, L.-C. *Chem. Comm.* **2006**, 1253.

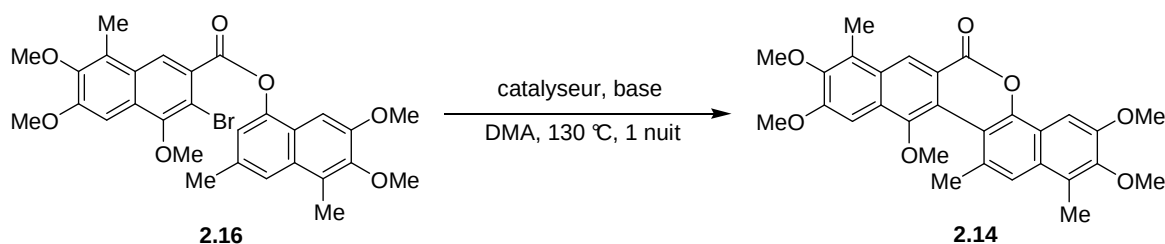
¹⁴³ Campeau, L.-C.; Parisien, M.; Leblanc, M.; Fagnou, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, 126, 9186.

144 Alam, A.; Tsuboi, S. *Tetrahedron* **2007**, 63, 10454.

lactone n'est formée qu'à l'état de traces lorsque le pivalate de césium est utilisé comme base (entrée 5). Dans ce dernier cas, on isole comme sous-produit en fin de réaction le naphthol **1.118** et l'ester **2.20** (20 %) (Figure 18). Quelle que soit la base employée (NaOAc ou NaOPiv), l'augmentation de la quantité de Pd(OAc)₂ ne permet pas d'améliorer le rendement (entrées 2 et 4). Afin d'améliorer encore le rendement de cette étape, il serait intéressant de tester d'autres systèmes catalytiques (palladacycle de Hermann, palladium acétate associé à la tricyclohexylphosphine...).

La purification de la lactone **2.14** n'est pas aisée et il n'a pas été possible de séparer le composé **2.14** du bromoester **2.16** par chromatographie sur gel de silice.

Tableau 1. Synthèse de la lactone **2.14** par couplage pallado-catalysé



Entrée	Catalyseur, base	Rendement brut 2.14 ^a (%)
1	Pd(OAc) ₂ (0.1 équiv.), PPh ₃ (0.2 équiv.), NaOAc (2 équiv.)	40
2	Pd(OAc) ₂ (0.3 équiv.), PPh ₃ (0.6 équiv.), NaOAc (2 équiv.)	25
3	Pd(OAc) ₂ (0.1 équiv.), PPh ₃ (0.2 équiv.), NaOPiv (2 équiv.)	63
4	Pd(OAc) ₂ (0.2 équiv.), PPh ₃ (0.4 équiv.), NaOPiv (2 équiv.)	59
5	Pd(OAc) ₂ (0.1 équiv.), PPh ₃ (0.2 équiv.), CsOPiv (2 équiv.)	<5

^a Le rendement brut est calculé à partir du spectre RMN ¹H du brut réactionnel

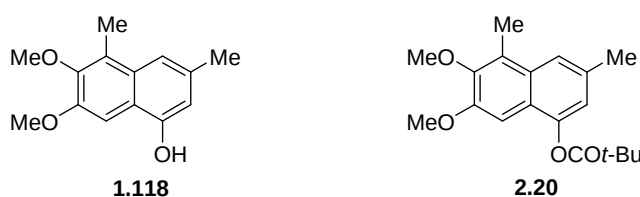


Figure 18. Naphthol **1.118** et ester **2.20**

4- Conclusion – Perspectives

La stratégie retenue pour la synthèse asymétrique d'analogues de l'apogossypol repose sur le concept lactone. La lactone **2.14**, un intermédiaire clé de la synthèse a été préparée à partir de l'acide 4,6,7-triméthoxy-8-méthyl-naphtalène-2-carboxylique (**1.6a**) et du 6,7-diméthoxy-3,5-diméthyl-naphtalèn-1-ol (**1.118**), des composés déjà préparés lors de nos travaux sur la synthèse racémique des analogues de l'apogossypol (Schéma 42). Il reste désormais à étudier l'ouverture de cette lactone par des nucléophiles chiraux. Parmi eux, on

pourra tester le complexe BH_3 -oxazaborolidine chirale. Alternativement des alcoolate chiraux (mentholate de sodium) ou des amidures chiraux pourront être évalués.

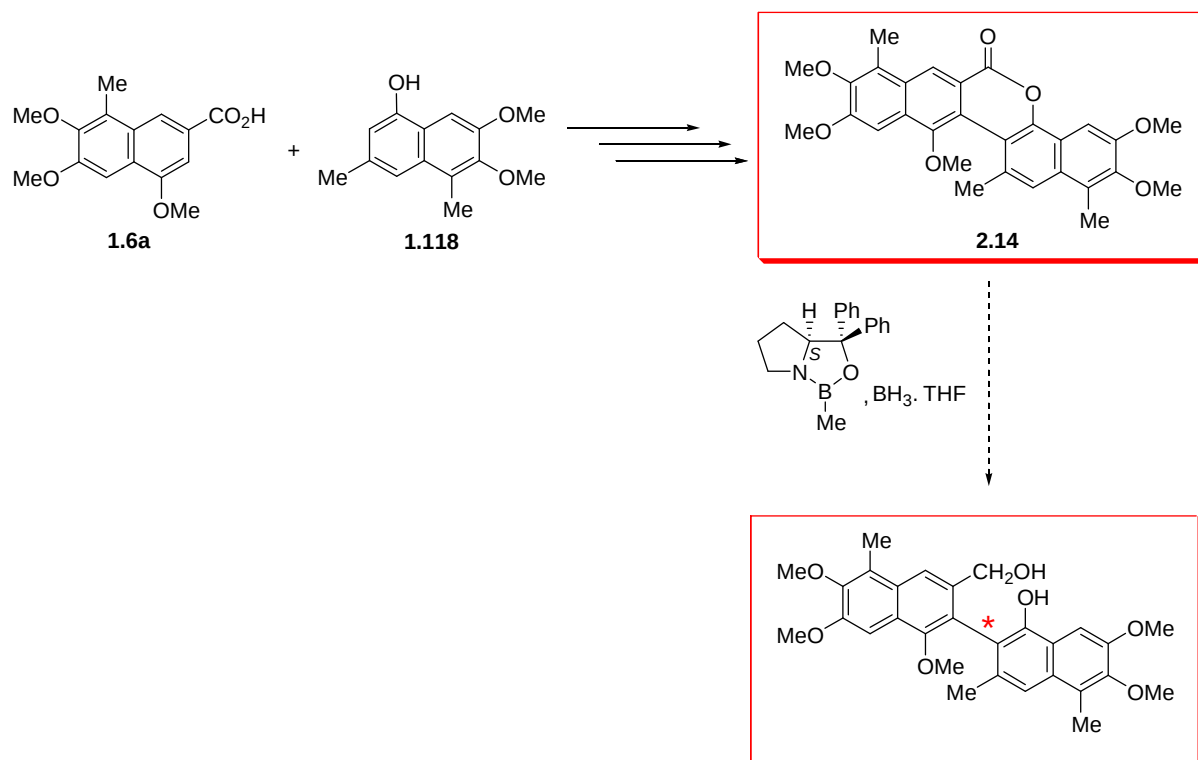
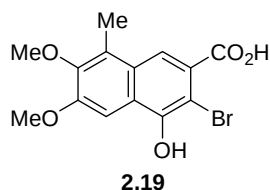


Schéma 42. Lactone 2.14 et ses précurseurs 1.6a et 1.118

5- Partie expérimentale

3-Bromo-4-hydroxy-6,7-dimethoxy-8-methylnaphthalen-2-carboxylic acid (2.19)

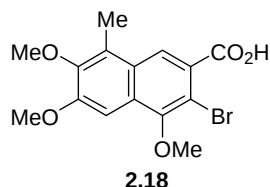


To a solution of 4-hydroxy-6,7-dimethoxy-8-methylnaphthalen-2-carboxylic acid (**1.104**) (0.159 g, 0.605 mmol) in ethylacetate (15 mL) was added 1,3-dibromo-5,5-dimethylhydantoin (DBDMH) (0.090 g, 0.308 mmol).^{134,145} After 24 h stirring at room temperature, the reaction mixture was washed successively with a 0.6M solution of sodium sulfite (0.5 mL) and with water (3 x 10 mL). The organic phase was dried over MgSO_4 , and concentrated *in vacuo*. Recrystallization (cyclohexane/ethylacetate) afforded 3-bromo-4-hydroxy-6,7-dimethoxy-8-methylnaphthalen-2-carboxylic acid (**2.19**) as a yellow solid (0.144 g, 70 %). Mp > 210 °C (decomposition) ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7.77 (s, 1H), 7.53 (s, 1H), 3.95 (s, 3H, OCH_3), 3.77 (s, 3H, OCH_3), 2.50 (s, 3H, CH_3). ^{13}C NMR (50 MHz,

¹⁴⁵ (a) McKillop, A.; Turrell, A. G.; Young, D. W.; Taylor, E. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, 102, 6504. (b) Albrecht, M. *Synthesis* **1996**, 230.

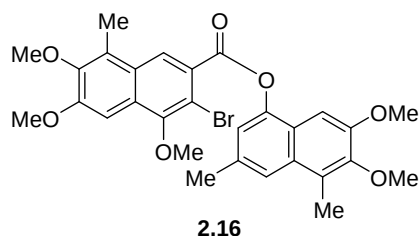
DMSO- d_6) δ 168.0, 153.1, 149.4, 147.4, 129.4, 126.9, 126.5, 124.2, 118.0, 102.0, 100.2, 60.2, 55.5, 11.1. IR (ATR, cm^{-1}): 3432, 2932, 1693, 1606. HRMS, calcd for $\text{C}_{14}\text{H}_{13}\text{BrO}_5$ ($[\text{M}]^+$): 341.0025. Found: 341.0018.

3-Bromo-4,6,7-trimethoxy-8-methylnaphthalen-2-carboxylic acid (**2.18**)



To a solution of 3-bromo-4-hydroxy-6,7-dimethoxy-8-methylnaphthalen-2-carboxylic acid (**2.19**) (0.369 g, 1.08 mmol) in acetone (10 mL) were added successively potassium carbonate (0.552 g, 4 mmol) and dimethyl sulfate (0.21 mL, 2.2 mmol). The reaction mixture was stirred at room temperature for 24 h, filtered on celite, and washed with cyclohexane (2×10 mL). The solvent was evaporated, and the residue was dissolved in dichloromethane (20 mL). The DCM solution was washed with water (3×10 mL), dried over MgSO_4 , and concentrated *in vacuo*. The crude product was used without purification for the next step. A suspension of 3-bromo-4,6,7-trimethoxy-8-methyl-naphthalen-2-carboxylic acid methyl ester (0.400 g, 1.08 mmol) and KOH (0.24 g, 4.32 mmol) in methanol (40 mL) was refluxed overnight. The methanol was removed *in vacuo*, the residue was dissolved in water (40 mL), and acidified to pH 2 (aq. 3M HCl). The white precipitate was filtered off, washed with water and dissolved in ethylacetate (50 mL). This organic layer was dried over MgSO_4 , and concentrated *in vacuo* to yield 3-bromo-4,6,7-trimethoxy-8-methylnaphthalen-2-carboxylic acid (**2.18**) as a yellow solid (0.350 g, 91 %). Mp 198-200 °C. ^1H NMR (200 MHz, CDCl_3) δ : 8.43 (s, 1H), 7.34 (s, 1H), 4.05 (s, 3H, OCH_3), 4.02 (s, 3H, OCH_3), 3.89 (s, 3H, OCH_3), 2.63 (s, 3H, CH_3). ^{13}C NMR (50 MHz, CDCl_3) δ : 171.5, 155.1, 153.4, 148.1, 128.9, 128.3, 127.9, 125.7, 110.9, 99.4, 60.9, 60.8, 55.7, 11.3. IR (ATR, cm^{-1}): 2931, 1690, 1607. HRMS, calcd for $\text{C}_{15}\text{H}_{15}\text{BrO}_5$ ($[\text{M}]^+$): 355.0181. Found: 355.0162.

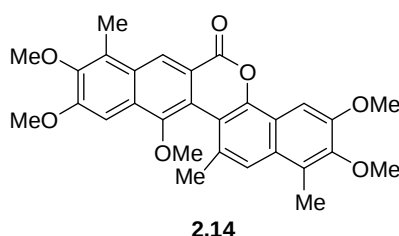
3-Bromo-4,6,7-trimethoxy-8-methyl-2-naphthalen-2-carboxylic acid 6,7-dimethoxy-3,5-dimethyl-naphthalen-1-yl ester (**2.16**)



At 0°C, to a solution of 3-bromo-4,6,7-trimethoxy-8-methylnaphthalen-2-carboxylic acid (**2.18**) (0.200 mg, 0.565 mmol) in a mixture of dry DMF (0.5 mL) and dry CH_2Cl_2 (0.5 mL) were successively added 4-dimethylaminopyridine (DMAP) (12.8 mg, 0.113 mmol), 6,7-dimethoxy-3,5-dimethylnaphthalen-1-ol (**1.118**) (130 mg, 0.565 mmol) and dicyclohexylcarbodiimide (DCC) (162 mg, 0.791 mmol). The reaction mixture was stirred at

this temperature for 15 min then at rt overnight. After filtration, the solvent was removed *in vacuo*. The residue was dissolved in DCM (10 mL). The DCM solution was washed with 0.5M HCl (2 × 5 mL), and with sat. aq. NaHCO₃ (2 × 5 mL). The combined organic phases were dried over MgSO₄, and concentrated *in vacuo*. Chromatography on silica gel (CH₂Cl₂) afforded ester **2.16** as a yellow solid (169 mg, 53 %). Mp 156 °C. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.51 (s, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.25 (d, 1H, *J* = 1.5 Hz), 7.21 (s, 1H), 4.07 (s, 3H, OCH₃), 4.06 (s, 3H, OCH₃), 3.91 (s, 6H, 2OCH₃), 3.85 (s, 3H, OCH₃), 2.66 (s, 3H, CH₃), 2.60 (s, 3H, CH₃), 2.56 (s, 3H, CH₃). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 165.2, 155.0, 153.4, 152.0, 148.2, 147.4, 145.9, 133.0, 130.2, 128.6, 128.0, 127.9, 127.0, 125.8, 124.5, 122.4, 121.5, 119.2, 110.5, 99.4, 98.5, 60.9, 60.7, 60.6, 55.6, 55.3, 21.7, 11.3. IR (ATR, cm⁻¹): 2936, 1737, 1607, 1583. HRMS, calcd for C₂₉H₃₀BrO₇ ([M+H]⁺): 569.1175. Found : 569.1163.

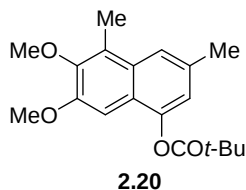
2,3,9,10,12-Pentamethoxy-1,8,13-trimethyl-5-oxa-benzo[*b*]chrysene-6-one (2.14)



Under an argon atmosphere, a 10 mL, oven-dried, round-bottomed flask, equipped with a reflux condenser, was charged with dry *N,N*-dimethylacetamide (DMA, 2 mL), ester **2.16** (70 mg, 0.123 mmol), palladium(II) acetate (2.76 mg, 0.0123 mmol), triphenylphosphine (6.5 mg, 0.0246 mmol), and sodium pivalate (30.5 mg, 0.246 mmol). The suspension was degassed three times, placed in a preheated (130 °C) oil bath, and stirred at 130 °C overnight. Removal of the solvent *in vacuo* at 40 °C gave a black oily residue which was chromatographed (cyclohexane/ethylacetate 95/1 → 9/1) to give the lactone **2.14** with 62 % of conversion.¹⁴⁶ ¹H NMR (200 MHz, CDCl₃) δ 8.83 (s, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.61 (s, 1H), 4.10 (s, 3H, OCH₃), 4.07 (s, 3H, OCH₃), 3.92 (s, 3H, OCH₃), 3.91 (s, 3H, OCH₃), 3.55 (s, 3H, OCH₃), 2.74 (s, 3H, CH₃), 2.65 (s, 3H, CH₃), 2.63 (s, 3H, CH₃). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 162.4, 155.4, 153.4, 152.2, 148.5, 145.4, 131.5, 130.6, 129.3, 129.2, 128.5, 125.3, 123.4, 121.8, 119.9, 119.7, 119.2, 113.1, 99.8, 99.6, 61.1, 60.9, 60.8, 56.0, 55.8, 23.0, 11.7, 11.4. HRMS, calcd for C₂₉H₂₉O₇ ([M+H]⁺) : 489.1913. Found : 489.1904.

¹⁴⁶ Isolated as a mixture with bromoester **2.16**

**2,2-Dimethyl-propionic acid 6,7-dimethoxy-3,5-dimethyl-naphtalen-1-yl ester
(2.20)**



Compound **2.20** was isolated as a white solid (8 mg, 20 %) (table 1, entry 5). ^1H NMR (200 MHz, CDCl_3) δ : 7.53 (s, 1H), 6.98 (s, 2H), 3.91 (s, 3H, OCH_3), 3.83 (s, 3H, OCH_3), 2.56 (s, 3H, CH_3), 2.49 (s, 3H, CH_3), 1.49 (s, 9H, 3CH_3). ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 174.9, 149.9, 145.4, 143.9, 131.1, 128.3, 123.9, 120.5, 119.1, 117.2, 96.2, 58.7, 53.2, 37.3, 25.3, 19.7, 9.3. HRMS, calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{24}\text{O}_4$ ($[\text{M}]^+$): 316.1675. Found : 316.1660.

Chapitre 3 — Substitution nucléophile aromatique des acides benzoïques protégés – Étude de l'influence des substituants

1- Introduction

Les réactions de substitution nucléophiles aromatique¹⁴⁷ de dérivés d'acides benzoïques ont été très étudiées dans la littérature et sont un outil important pour la création de liaisons C-C mais aussi C-N ou C-O. Afin de limiter l'addition du nucléophile sur le carbonyle, la fonction CO₂H peut être protégée notamment sous la forme oxazoline, ester, amide. Ces groupements permettent la substitution d'un groupe *ortho*-alcoxy ou *ortho*-fluoro par les réactifs organométalliques selon un mécanisme d'addition-élimination (Schéma 43).

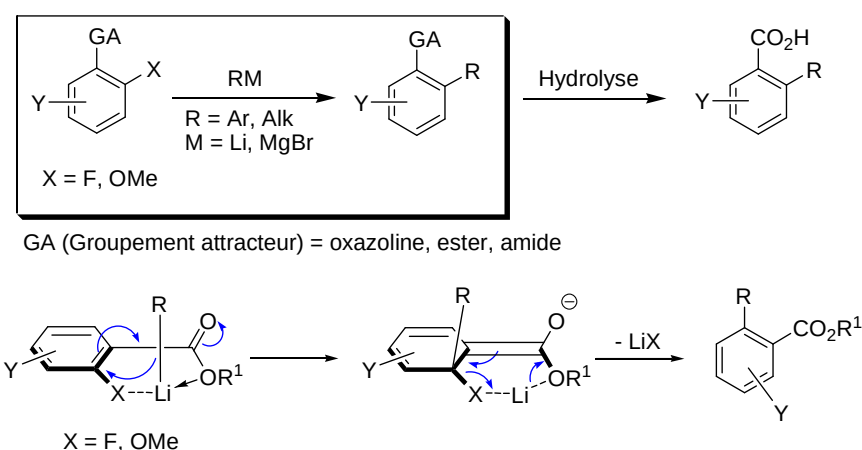


Schéma 43. S_NAr d'acides benzoïques protégés

La partie bibliographique qui suit décrit les réactions S_NAr utilisant des dérivés d'acides benzoïques et est limitée à l'utilisation de nucléophiles carbonés. Une revue complète des réactions S_NAr assistées par les esters est présentée. Les principales caractéristiques des S_NAr activées par les oxazolines et les amides sont ensuite décrites.

¹⁴⁷ Pour des informations générales sur la réaction de substitution nucléophile aromatique voir : (a) Suwinski, J.; Swierczek, K. *Tetrahedron* **2001**, 57, 1639. (b) Rossi, R. A.; Pierini, A. B.; Peñeñory, A. B. *Chem. Rev.* **2003**, 103, 71. (c) Makosza, M.; Wojciechowski, K. *Chem. Rev.* **2004**, 104, 2631. (d) Charushin, V. N.; Chupakhin, O. N. *Mendeleev Commun.* **2007**, 17, 249. (e) Crampton, M. R. In *Organic Reaction Mechanisms*; A. C. Knappe, W. E. W., Ed.; John Wiley & Sons: UK, 2004, p 189.

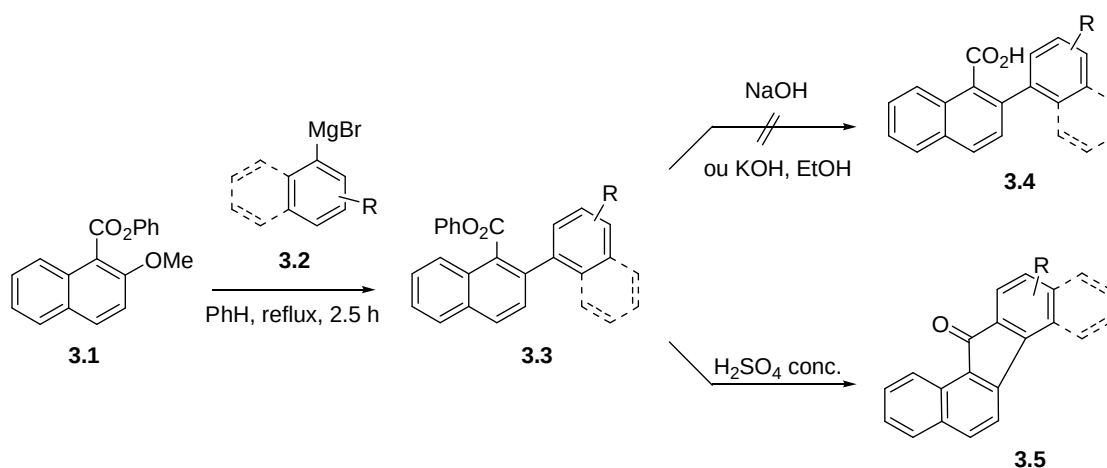
2- Développement de la réaction S_NAr assistée par les esters

2-1- Nature de l'ester utilisé

2-1-1- Substitution nucléophile aromatique des 1- ou 2-naphtoates d'aryles ou d'alkyles

Les premières réactions de substitution nucléophile aromatiques activées par un ester ont été décrites par Fuson en 1956.¹⁴⁸ Ainsi, la réaction du 2-méthoxynapht-1-oate de phényle (**3.1**) avec divers arylorganomagnésiens **3.2** (phényle, *o*- et *p*-tolyle, 1-naphtyle) fournit avec de bons rendements les 2-arylnapht-1-oates de phényle correspondants **3.3** (Tableau 2). Les esters obtenus ne peuvent pas être déprotégés en acide naphtoïque **3.4** par action d'une solution aqueuse d'hydroxyde de sodium ou de potasse alcoolique. Toutefois, un traitement avec de l'acide sulfurique concentré permet de les transformer en fluorénones **3.5**.

Tableau 2. Substitution nucléophile aromatique du 2-méthoxynapht-1-oate de phényle (**3.1**) avec les arylorganomagnésiens **3.2**



ArMgBr 3.2	Ar	3.3 , rdt (%)	3.5 , rdt (%)
3.2a	phényle-	70	79
3.2b	1'-naphtyle	78	71
3.2c	<i>o</i> -tolyle	63	74
3.2d	<i>p</i> -tolyle	63	60

Malgré le potentiel de cette réaction pour former des liaisons biaryliques, très peu de travaux ont utilisé les conditions de S_NAr développées par Fuson, probablement en raison des difficultés liées à la déprotection des naphtoates de phényle. La réaction a cependant été appliquée à la synthèse de dérivés de fluorénones.

Ainsi la réaction de l'ester **3.1** avec le bromure de *p*-fluorophénylmagnésium (**3.6**) fournit avec un bon rendement le biphényle **3.7**. Après cyclisation, la fluorénone **3.8** réagit avec l'organomagnésien **3.9** pour donner le fluorénol **3.10**, précurseur du 4-

¹⁴⁸ Fuson, R. C.; Wassmundt, F. W. *J. Am. Chem. Soc.* **1956**, 78, 5409.

fluorobenzo[j]fluoranthène **3.11**¹⁴⁹ par cyclodéshydratation (Schéma 44).

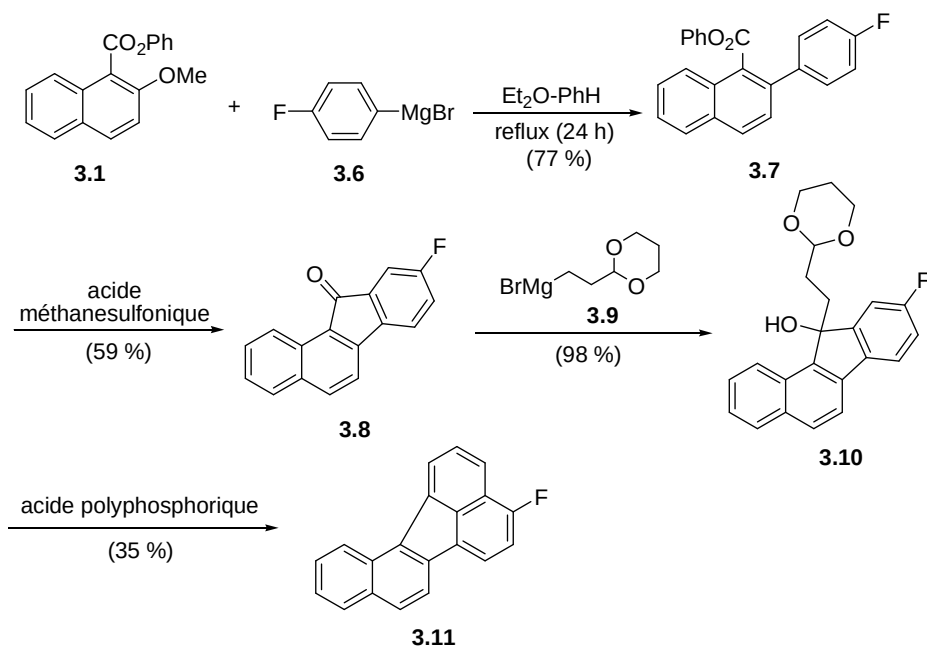


Schéma 44. Synthèse du 4-fluorobenzo[j]fluoranthène **3.11**

Des métabolites dihydrodiols du benzo[j]fluoranthène **3.12** ont été préparés selon une stratégie similaire (Schéma 45).¹⁵⁰

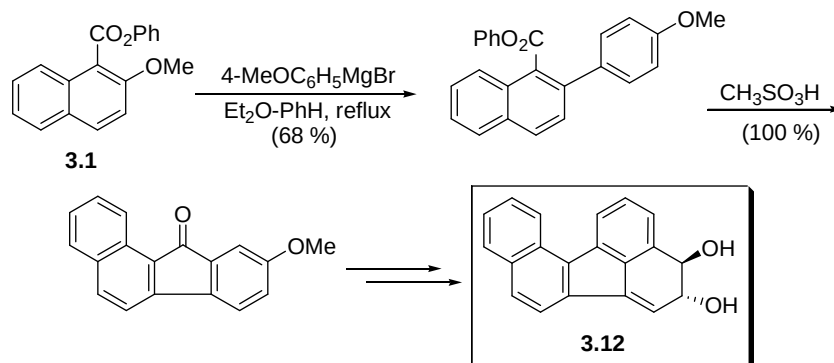


Schéma 45. Synthèse du diol **3.12** par S_NAr du 2-méthoxynapht-1-oate de phényle (**3.1**)

En 1990, Miyano a montré que la réaction du 1-méthoxynapht-2-oate d'iso-propyle (**3.13b**) avec divers naphtylorganomagnésiens **3.14** conduit, avec de bons rendements, aux 1,1'-binaphtalènes **3.15**, facilement saponifiables par une solution aqueuse de potasse (Tableau 3).¹⁵¹

¹⁴⁹ Rice, J. E.; He, Z.-M. *J. Org. Chem.* **1990**, 55, 5490.

¹⁵⁰ Rice, J. E.; Shih, H.-C.; Hussain, N.; LaVoie, E. J. *J. Org. Chem.* **1987**, 52, 849.

¹⁵¹ Hotta, H.; Suzuki, T.; Miyano, S. *Chem. Lett.* **1990**, 143.

Tableau 3. Synthèse de 1,1'-binaphtalènes par S_NAr de 1-méthoxynapht-2-oates d'alkyle **3.13**

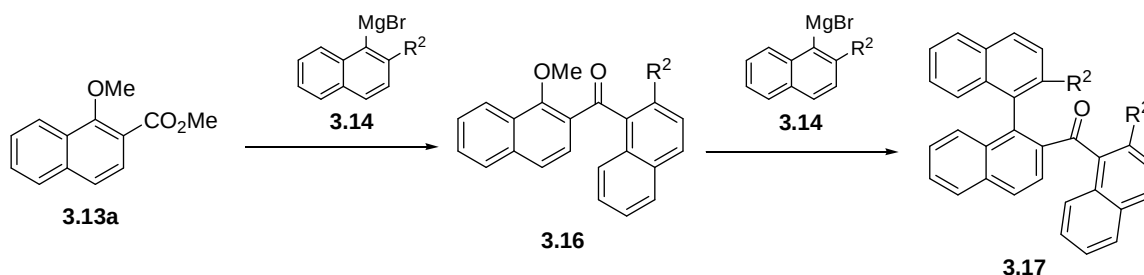
3.13a $R^1 = \text{Me}$ **3.14a** $R^2 = \text{H}$
3.13b $R^1 = i\text{-Pr}$ **3.14b** $R^2 = \text{Me}$
 3.14c $R^2 = \text{OMe}$

3.15a-f

Entrée	3.13	3.14 ^a	R^1	R^2	3.15a-f, rdt (%)
1	3.13a	3.14a	Me	H	52 [3.15a]
2	3.13b	3.14a	<i>i</i> -Pr	H	93 [3.15b]
3	3.13a	3.14b	Me	Me	90 [3.15c]
4	3.13b	3.14b	<i>i</i> -Pr	Me	82 [3.15d]
5	3.13a	3.14c	Me	OMe	50 [3.15e]
6	3.13b	3.14c	<i>i</i> -Pr	OMe	87 [3.15f]

^a **3.14/3.13** = 1.8 (mol/mol); Et₂O-PhH (1/1); température ambiante (3 h) puis reflux (2 h).

Alors que le groupement *iso*-propyle génère un encombrement stérique suffisant pour empêcher l'addition de l'organomagnésien sur le carbonyle de l'ester (entrées 2, 4, 6, Tableau 3), le naphthoate de méthyle **3.13a** fournit, par réaction avec les réactifs de Gignard **3.14a** et **3.14c**, les biaryles **3.15** avec des rendements moyens en raison de la formation concurrente de la cétone **3.17** (entrées 1 et 5, Tableau 3). Il a été proposé par Miyano que l'addition de l'organomagnésien **3.14** au carbonyle de l'ester **3.13a** donne la cétone **3.16** qui conduit à **3.17** par réaction S_NAr (Schéma 46).

Schéma 46. Mécanisme de formation de la cétone **3.17** proposé par Miyano

Il est à noter que pour le bromure de 2-méthoxy-1-naphtylmagnésium (**3.14c**), la coordination du groupement *o*-méthoxy au magnésium semble réduire l'encombrement stérique apparent du carbanion et favorise l'addition du nucléophile au carbonyle (entrée 5 vs 3, Tableau 3).

D'autres substituants alcoxy peuvent être utilisés comme groupes partants. Ainsi le 1-*iso*-propoxy-2-naphthoate d'*iso*-propyle (**3.18**), mis en réaction avec le bromure de 2-méthyl-1-naphtylmagnésium (**3.14b**), conduit au binaphtalène **3.15d**, précurseur du diacide binaphtalénique **3.19** (Schéma 47). Ce diacide est largement utilisé pour la préparation de

divers dérivés binaphtyles optiquement actifs.¹⁵²

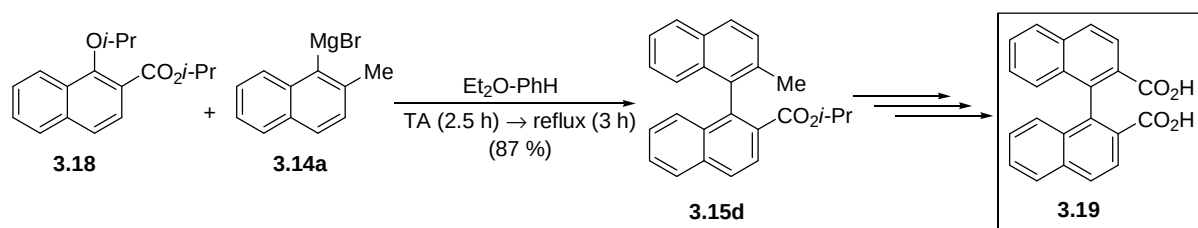


Schéma 47. Synthèse du diacide binaphtalénique 3.19

La substitution nucléophile aromatique de 1-méthoxynapht-2-oates d'iso-propyle a également été appliquée à la synthèse de divers composés d'intérêt pharmaceutique.

Les lignanes 1-arylnaphtalènes présentent diverses activités pharmacologiques (anti-inflammatoire, antiviral, anticancéreuse...). La Taiwanine C **3.22a** et la Chinensine **3.22b**, deux lignanes naturelles, ont été synthétisées efficacement par couplage du 1-méthoxynapht-2-oate d'iso-propyle fonctionnalisé **3.20** avec le bromure d'arylmagnésien **3.21** (Schéma 48).¹⁵³

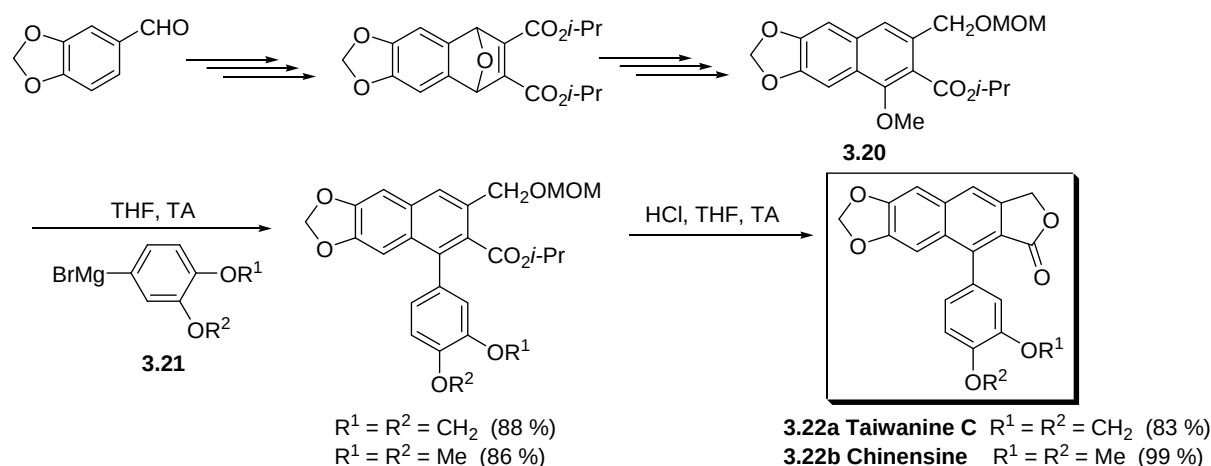


Schéma 48. Synthèse de la Taiwanine C 3.22a et de la Chinensine 3.22b

Dans le cadre de la synthèse du composé **3.25**, un antagoniste des récepteurs de la neurokinine, l'ester méthylique **3.24** a été préparé à l'échelle du kilogramme par réaction de **3.23** avec le bromure d'éthylmagnésium (Schéma 49).¹⁵⁴ Dans ce cas, on n'observe pas l'addition du nucléophile au carbonyle de l'ester, probablement en raison de la présence du groupement nitrile qui favorise la réaction S_NAr .

¹⁵² Oi, S.; Matsunaga, K.; Hattori, T.; Miyano, S. *Synthesis* **1993**, 895.

¹⁵³ Hattori, T.; Tanaka, H.; Okaishi, Y.; Miyano, S. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1995**, 235.

¹⁵⁴ Parker, J. S.; Smith, N. A.; Welham, M. J.; Moss, W. O. *Org. Process Res. Dev.* **2004**, 8 (1), 45.

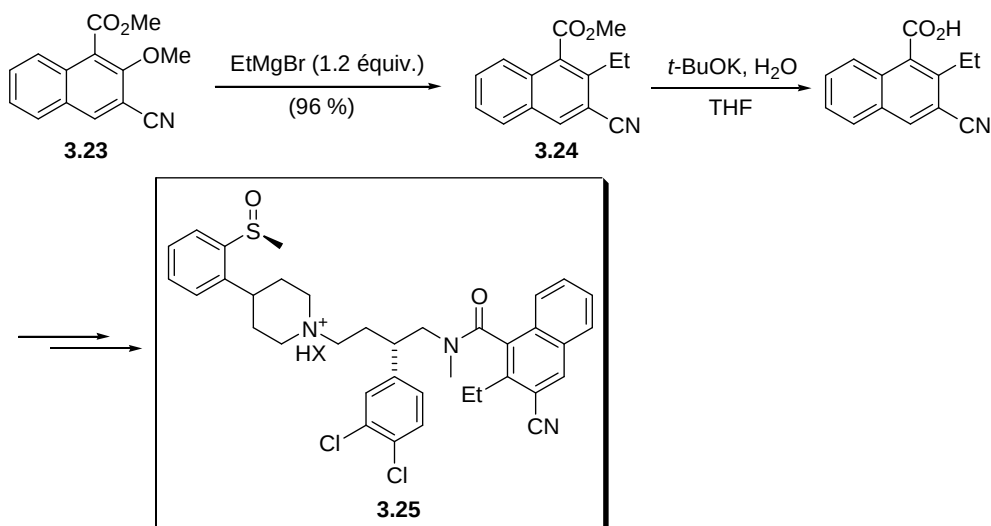
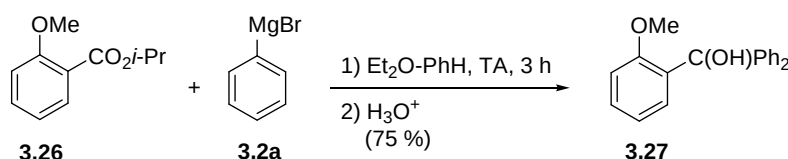


Schéma 49. Synthèse d'un antagoniste des récepteurs de la neurokinine

2-1-2- Substitution nucléophile aromatique de benzoates d'aryle - Synthèse de biphényles

Alors que le 1-méthoxynapht-2-oate d'iso-propyle donne, par réaction avec l'organomagnésien **3.2a**, les produits d'*ipso*-substitution avec d'excellents rendements,¹⁵⁵ le 2-méthoxybenzoate d'iso-propyle (**3.26**) n'est pas un substrat adapté à la réaction S_NAr et conduit à la formation exclusive du triarylcarbinol **3.27** (Schéma 50).¹⁵⁶

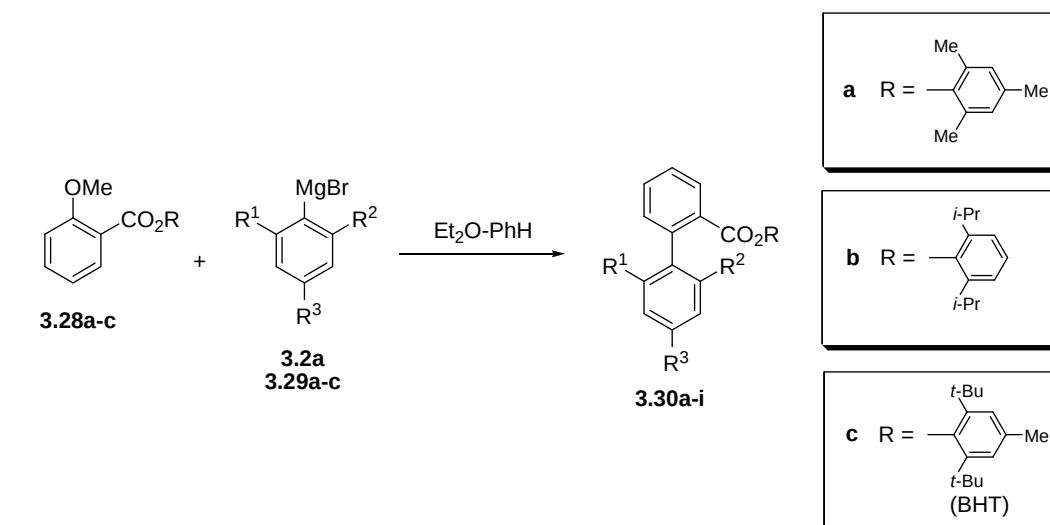
Schéma 50. Synthèse du triarylcarbinol **3.27** à partir du 2-méthoxybenzoate d'iso-propyle (**3.26**)

Pour éviter l'addition de l'organomagnésien au carbonyle du benzoate, il est nécessaire d'ajuster l'encombrement stérique de l'ester à celui de l'organomagnésien (Tableau 4). Ainsi la réaction du 2-méthoxybenzoate de mésityle (**3.28a**) avec le bromure de phénylmagnésium (**3.2a**) donne le biphényle **3.30a** avec un rendement de 56 % accompagné du carbinol **3.27** (25 %) (entrée 1) alors que ce dernier produit n'est pas formé avec l'ester de 2,6-di-iso-propylphényle **3.28b** (entrée 2). Pour le bromure de 2-méthoxyphénylmagnésium (**3.29a**), il est nécessaire d'utiliser un ester encore plus encombré que **3.28b** et le 2-méthoxybenzoate de 2,6-di-*tert*-butyl-4-méthylphényle (**3.28c**) conduit au biphényle **3.30e** avec un bon rendement (entrées 4 et 5). Avec les organomagnésiens très encombrés tels que **3.29c**, l'ester **3.28c** ne permet pas de synthétiser le produit de couplage et seul le produit issu de la déméthylation de **3.28c** est formé (entrée 9).

¹⁵⁵ Un dérivé naphthalénique peut être transformé dans une réaction S_NAr plus facilement qu'un dérivé benzénique analogue. Voir Brückner, R. *Mécanismes réactionnels en chimie organique*; De Boeck Université 1999.

¹⁵⁶ Hattori, T.; Suzuki, T.; Miyano, S. *J. Chem. Soc., Chem. Com.* **1991**, 1375.

Tableau 4. Réaction des 2-méthoxybenzoates d'aryle 3.28a-c avec les bromures d'arylmagnésiens 3.2a, 3.29a-c



Entrée	3.28	3.2a 3.29a-c	R ¹	R ²	R ³	3.30, rdt (%)
1	3.28a	3.2a	H	H	H	56 [3.30a]
2	3.28b	"	"	"	"	71 [3.30b]
3	3.28c	"	"	"	"	96 [3.30c]
4	3.28b	3.29a	OMe	H	H	0 [3.30d] ^a
5	3.28c	"	"	"	"	98 [3.30e]
6	3.28a	3.29b	Me	H	H	70 [3.30f]
7	3.28a	3.29c	Me	Me	Me	68 [3.30g]
8	3.28b	"	"	"	"	80 [3.30h]
9	3.28c	"	"	"	"	0 [3.30i] ^b

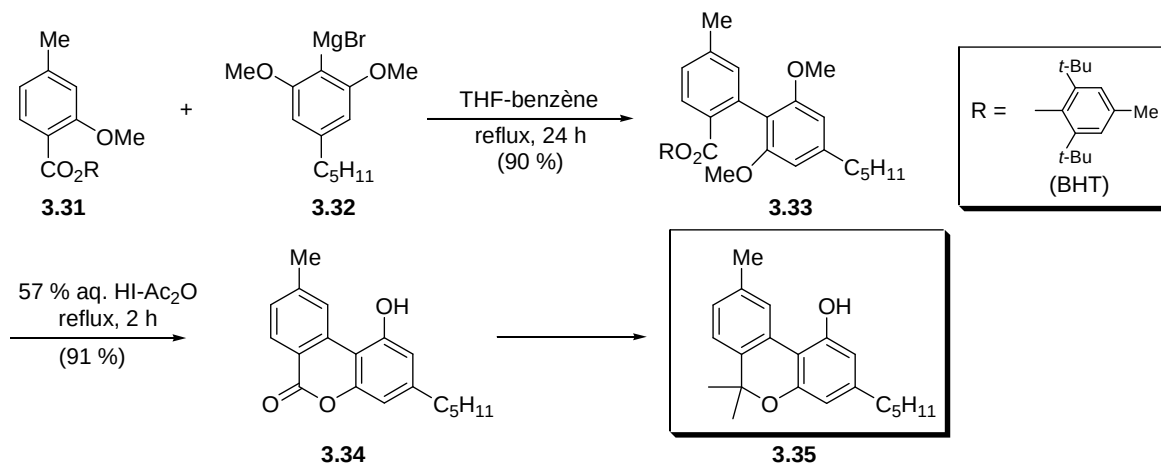
^a addition du réactif de Grignard au carbonyle. ^b déprotection du groupement méthoxy

Alors que les benzoates de 2,6-di-*iso*-propylphényle peuvent être hydrolysés relativement facilement en acide biphenylcarboxylique dans des conditions basiques (potasse alcoolique au reflux), la déprotection du résidu 2,6-di-*tert*-butylphényle des esters correspondants est beaucoup plus délicate et repose sur des réactions de transestérification intramoléculaires (lactonisation en milieu acide des biphenylesters possédant un substituant 2'-méthoxy) ou intermoléculaires (NaOMe dans toluène/1-méthyl-2-pipéridone (NMP), DMF ou HMPA suivi de l'hydrolyse de l'ester méthylique ainsi généré). Les synthèses suivantes permettent d'illustrer ces deux cas de figures.

Le cannabinoïde **3.35** est une molécule extraite de *cannabis sativa* L.¹⁵⁷ dont la synthèse totale a pu être réalisée en utilisant comme étape clé la substitution du 2-méthoxy-4-

¹⁵⁷ Heathcock, C. H.; Pirrung, M. C.; Montgomery, S. H.; Lampe, J. *Tetrahedron* **1981**, 23, 4087.

méthylbenzoate **3.31** par le bromure de 2,6-diméthoxy-4-pentylphénylmagnésium (**3.32**).¹⁵⁸ Le traitement de l'ester **3.33** par une solution aqueuse d'acide iodhydrique à 57 % au reflux de l'anhydride acétique permet d'isoler la lactone **3.34** avec un excellent rendement (91 %) (Schéma 51).



La réaction du 2-méthoxybenzoate de 2,6-di-*tert*-butyl-4-méthylphényle (**3.28c**) avec le bromure de 4-méthylphénylmagnésium (**3.36**) fournit le 4'-méthylbiphényl-2-carboxylate **3.37** avec un excellent rendement.¹⁵⁹ L'ester **3.37** est déprotégé avec un rendement quantitatif par transestérification avec le méthanolate de sodium dans un mélange toluène-DMF suivie d'une étape d'hydrolyse. L'acide 4'-méthylbiphénylcarboxylique **3.38** ainsi obtenu est un intermédiaire clé dans la synthèse du DuP753, un antagoniste des récepteurs de l'angiotensine II (Schéma 52).¹⁶⁰

¹⁵⁸ Hattori, T.; Suzuki, T.; Hayashizaka, N.; Koike, N.; Miyano, S. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1993**, 66 (10), 3034.

¹⁵⁹ Hattori, T.; Hayashizaka, N.; Miyano, S. *Synthesis* **1995**, 41.

¹⁶⁰ (a) Huang, H.-C.; Reitz, D. B.; Chamberlain, T. S.; Olins, G. M.; Corpus, V. M.; McMahon, E. G.; Palomo, M. A.; Koepke, J. P.; Smits, G. J.; McGraw, D. E.; Blaine, E. H.; Manning, R. E. *J. Med. Chem.* **1993**, 36, 2172.
(b) Kubo, K.; Kohara, Y.; Imamiya, E.; Sugiura, Y.; Inada, Y.; Furukawa, Y. Nishikawa, K.; Naka, T. *J. Med. Chem.* **1993**, 36, 2182. et les références citées.

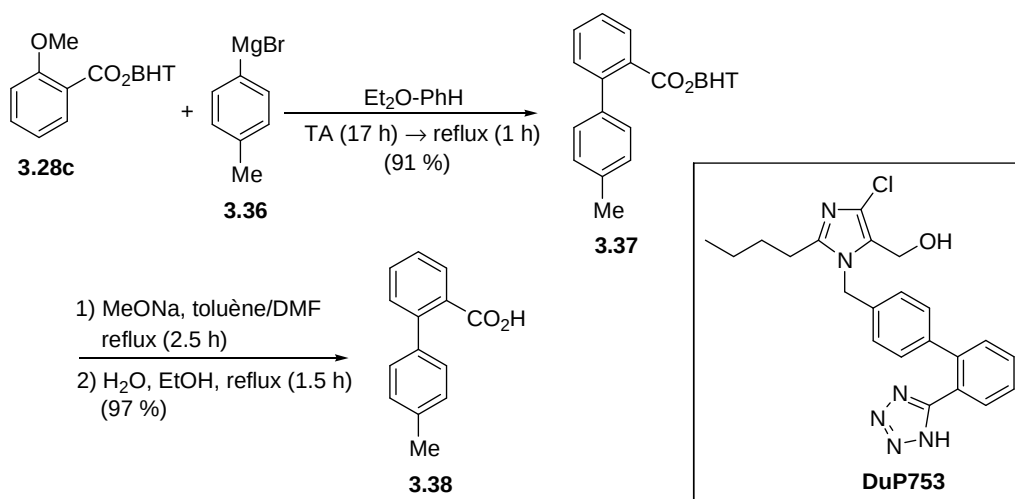


Schéma 52. Synthèse de l'acide 4'-méthylbiphénylcarboxylique 3.38

Pour des esters très encombrés stériquement, la réaction de transestérification peut échouer. Ainsi, alors que le couplage des 2-méthoxybenzoates de 2,6-di-*tert*-butylphényle **3.39a** et **3.39b** avec l'organomagnésien **3.40** fournit le biphényle ester **3.41a** avec un excellent rendement, la conversion de **3.41a** en acide **3.42** par transestérification se révèle impossible.¹⁶¹ Des conditions de déprotection « oxydantes » utilisant le nitrate de cérium et d'ammonium (CAN)¹⁶² appliquées au benzoate de 2,6-di-*tert*-butyl-4-méthoxyphényle **3.41b** permettent d'isoler l'acide **3.42** avec un rendement modéré (54 %) (Schéma 53). L'acide **3.42** est un intermédiaire clé de la synthèse de la fluorénone **3.43**, utilisée pour lutter contre la dégénérescence du système nerveux central et périphérique.¹⁶³

¹⁶¹ Aki, S.; Haraguchi, Y.; Sakikawa, H.; Ishigami, M.; Fujioka, T.; Furuta, T.; Minamikawa, J.-I. *Org. Process Res. Dev.* **2001**, 5 (5), 535.

¹⁶² Pirrung, M. C.; Heathcock, C. H. *J. Org. Chem.* **1980**, 45, 1727.

¹⁶³ Tanaka, T.; Sakurai, Y.; Fujisawa, N.; Hongoh, O.; Nishi, T. WO95/00468, 1995.

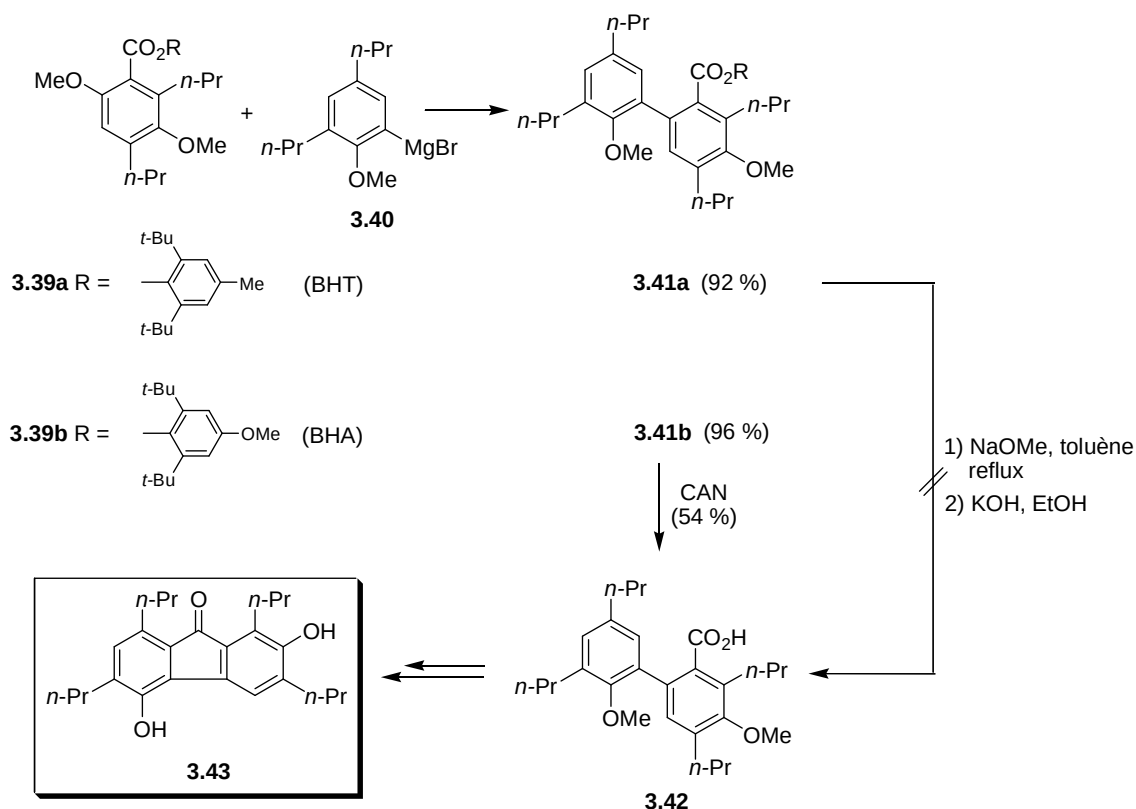


Schéma 53. Synthèse de l'acide biphenylcarboxylique 3.42, précurseur de la fluorénone 3.43

D'autres transformations intramoléculaires des biphenylesters sont possibles. Le blestiarène C **3.52**, un biphenanthrène naturel isolé d'orchidées, présente une activité antibactérienne intéressante.¹⁶⁴ Le couplage, dans le benzène, de l'organomagnésien **3.45** avec l'ester **3.44** produit le biphenyle **3.46** avec un excellent rendement. La complexation de l'organomagnésien au substrat est importante pour favoriser la S_NAr et la conversion est nettement plus faible (57 %) si la réaction est réalisée dans un mélange THF/benzène. L'ester **3.46**, par traitement avec le diéthylamidure de lithium, génère l'anion benzylique **3.47**, qui additionne intramoléculairement le carbonyle de l'ester pour conduire au phénanthrol **3.49**. L'élimination de l'hydroxy *via* le triflate suivie de la déprotection du méthoxyméthyle éther donne le phénanthrène **3.50**, précurseur du biphenantrol **3.51** par couplage oxydant. La déprotection des deux groupements hydroxy en 7,7' permet d'isoler le blestiarène C racémique (Schéma 54).¹⁶⁵

¹⁶⁴ Yamaki, M.; Bai, L.; Inoue, K.; Takagi, S. *Phytochemistry* **1989**, 28, 3503.

¹⁶⁵ (a) Hattori, T.; Shimazumi, Y.; Yamabe, O.; Koshiishi, E.; Miyano, S. *Chem. Commun.* **2002**, 2234. (b) Hattori, T.; Shimazumi, Y.; Goto, H.; Yamabe, O.; Morohashi, N.; Kawai, W.; Miyano, S. *J. Org. Chem.* **2003**, 68, 2099.

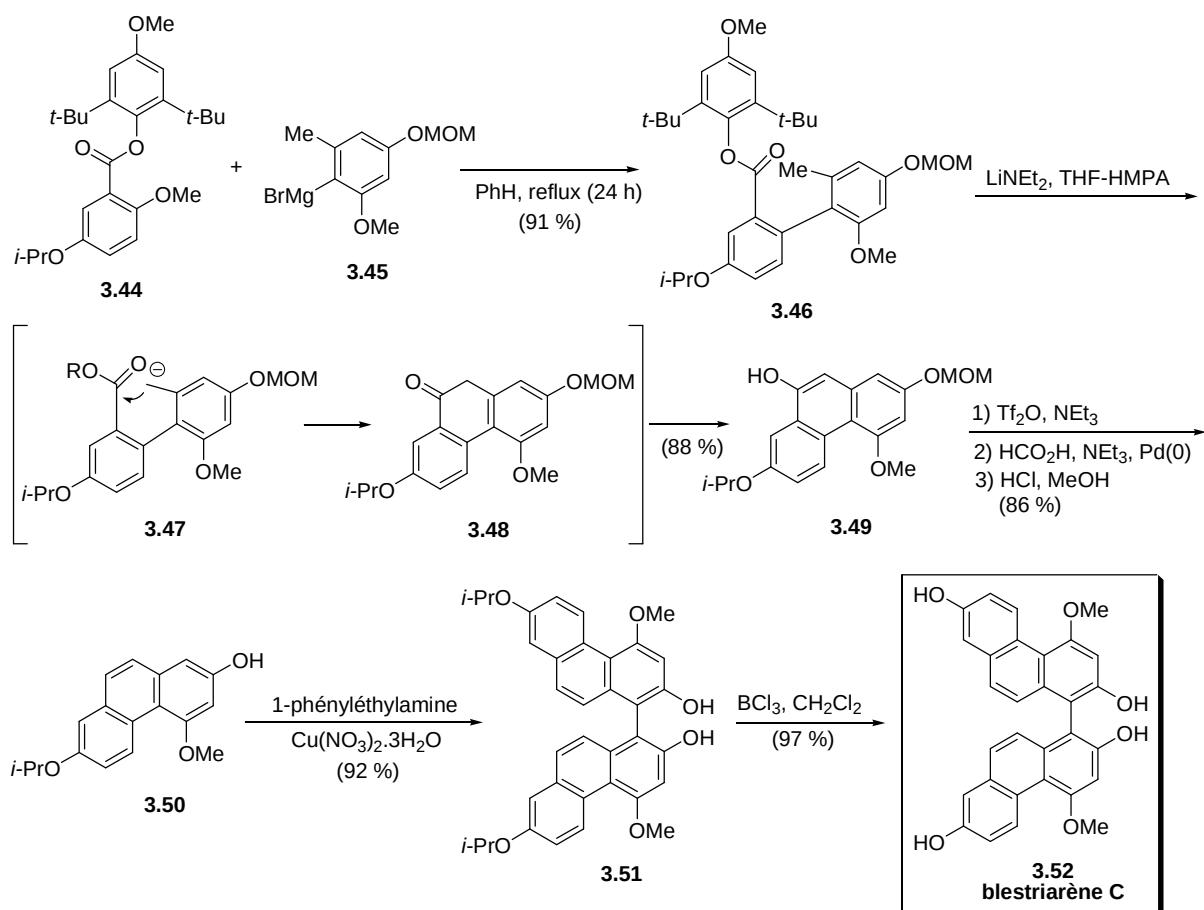


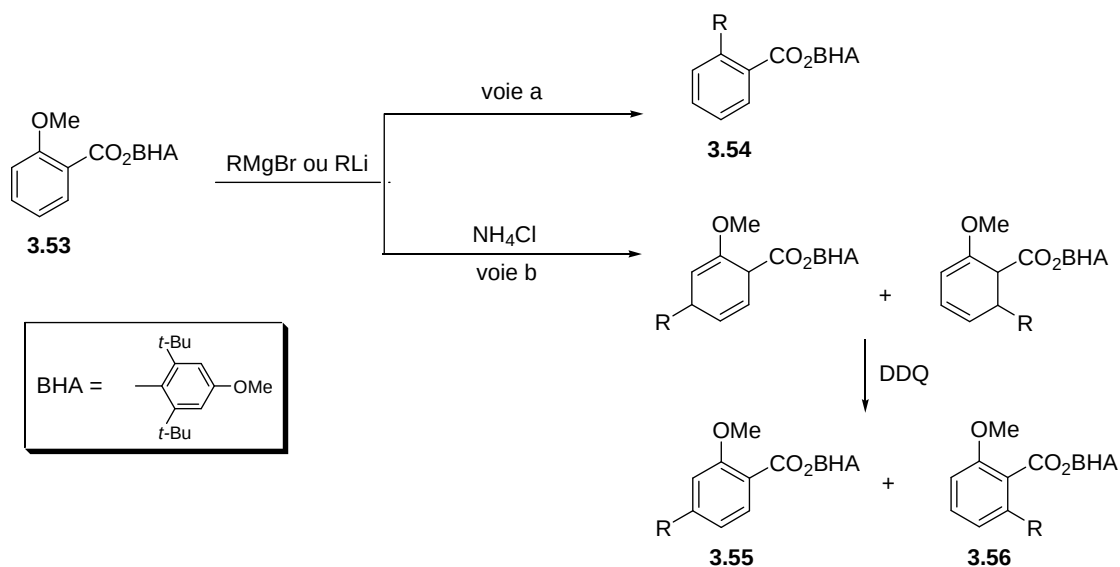
Schéma 54. Synthèse du blestriarène C racémique

2-2- Influence des nucléophiles carbonés sur la réaction S_NAr activée par les esters

La plupart des exemples décrits dans la littérature de S_NAr activées par les esters utilisent comme nucléophile un bromure d'arylmagnésium. La réactivité du 2-méthoxybenzoate de 2,6-di-*tert*-butyl-4-méthoxyphényle (**3.53**) vis-à-vis de divers organolithiens et magnésiens a été étudiée.¹⁶⁶ Tous les nucléophiles carbonés ne donnent pas lieu à la réaction S_NAr . Alors que d'excellents rendements en produits d'*ipso*-substitution (voie a, Tableau 5) sont obtenus avec *n*-BuMgBr, *i*-PrMgBr, le *n*-BuLi ou le phényllithium (entrées 1, 2, 5 et 6), les réactifs *t*-BuMgBr, PhCH₂M (M = Li, MgBr) et allylLi conduisent à l'addition conjuguée du nucléophile sur le cycle aromatique pour donner des cyclohexadiènes (entrées 3, 4, 9 et 10). Un mécanisme opérant par transfert monoélectronique (Single Electron Transfer mechanism) a été proposé pour cette transformation. Par traitement avec la dichlorodicyanobenzoquinone (DDQ), les cyclohexadiènes réaromatisent (voie b, Tableau 5).

¹⁶⁶ Hattori, T.; Koike, N.; Satoh, T.; Miyano, S. *Tetrahedron Lett.* **1995**, 36, 4821.

Tableau 5. Réaction de l'ester 3.53 avec les organomagnésiens et organolithiens



Entrée	Nucléophile	Produits, rdt (%)		
		3.54	3.55	3.56
1 ^a	<i>n</i> -BuMgBr	93	-	-
2 ^a	<i>i</i> -PrMgBr	92	-	-
3 ^a	<i>t</i> -BuMgBr	-	74	-
4 ^a	PhCH ₂ MgBr	-	76	-
5 ^b	PhLi	85	-	-
6 ^b	BuLi	70	-	-
7 ^b	<i>i</i> -PrLi	-	14	57
8 ^b	<i>t</i> -BuLi	50	33	-
9 ^b	Allyl-Li	-	73	-
10 ^b	PhCH ₂ Li	-	71	-

^a Et₂O-PhH, TA. ^b THF, -78 °C.

Il convient toutefois de signaler que le substrat utilisé influence également le chemin réactionnel (voie a ou voie b). Ainsi alors que le bromure de benzylmagnésium (**3.57**) donne par réaction avec le benzoate **3.53** le produit d'addition 1,6 **3.58**, le 2-méthoxynapht-1-oate de phényle (**3.1**) réagit avec cet organomagnésien par réaction S_NAr et le 2-benzylnapht-1-oate de phényle (**3.59**) est isolé avec un rendement de 81 % (Schéma 55).¹⁴⁸

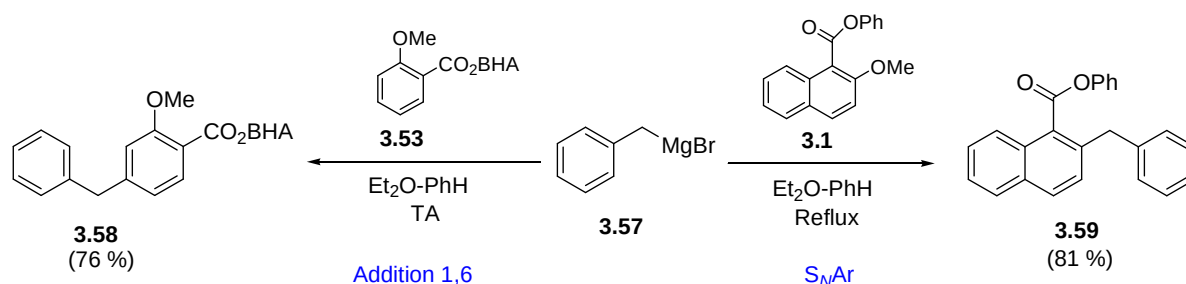


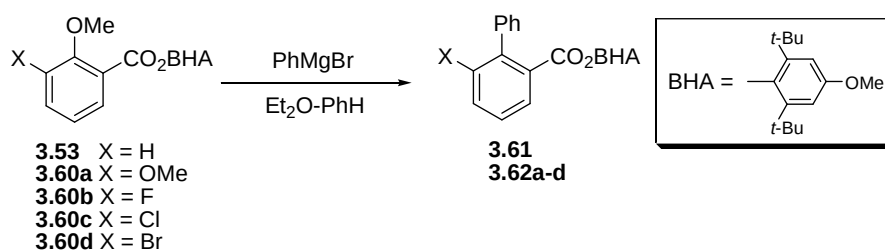
Schéma 55. Réaction du bromure de benzylmagnésium (3.57) avec le benzoate 3.53 et naphthoate 3.1

2-3- Influence de la substitution de l'ester sur la réaction S_NAr

L'influence de substituants méthoxy ou halogène (F, Cl, Br) en position 3 ou 5 du noyau aromatique benzoate a été étudiée par Miyano.¹⁶⁷

Par rapport au 2-méthoxybenzoate **3.53**, la réaction S_NAr est accélérée lorsqu'un groupement méthoxy ou un atome de fluor, chlore ou brome est installé en position 3 du benzoate (Tableau 6). Par ailleurs, en position 5 du benzoate, un atome de chlore favorise la réaction S_NAr tandis qu'un substituant méthoxy en position 5 ralentit au contraire la réaction.

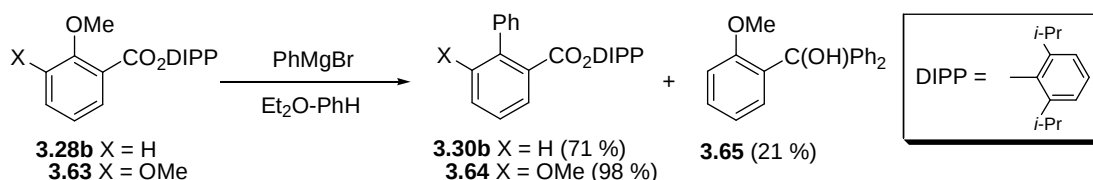
Tableau 6. Influence de substituants méthoxy et halogène en position 3 du noyau aromatique benzoate



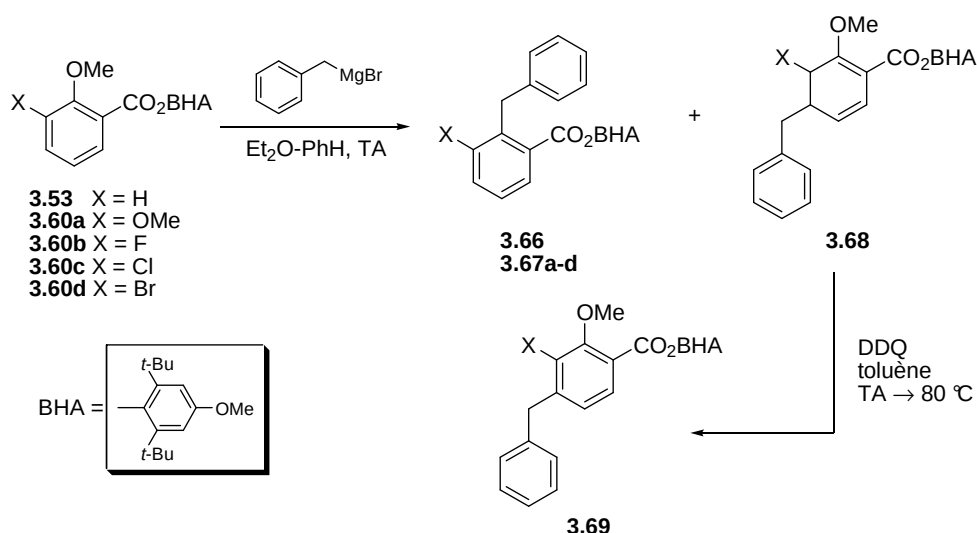
Substrat	Température (°C), t (h)	3.61, 3.62a-d, rdt (%)
3.53	TA, 18-24 h puis reflux, 1 h	93
3.60a	TA, 1 h	94
3.60b	TA, 1 h	92
3.60c	TA, 1 h	98
3.60d	TA, 1 h	89

L'effet bénéfique du méthoxy ou d'un atome d'halogène en position 3 de l'ester permet de limiter l'addition du nucléophile au carbonyle de l'ester. Le carbinol **3.65** est formé avec un rendement de 21 % lors de la réaction du 2-méthoxybenzoate de 2,6-di-iso-propylphényle (**3.28b**) avec le bromure de phénylmagnésium (Schéma 56). La présence d'un substituant méthoxy en position 3 permet d'éviter l'addition du réactif de Grignard sur l'ester et seule la formation du produit d'*ipso*-substitution **3.64** est observée.

¹⁶⁷ Hattori, T.; Takeda, A.; Suzuki, K.; Koike, N.; Koshiishi, E.; Miyano, S. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1998**, 3661.


 Schéma 56. Influence d'un groupe méthoxy en position 3 sur la sélectivité S_NAr /addition 1,2

Enfin, alors que le 2-méthoxybenzoate **3.53** conduit, par réaction avec le bromure de benzylmagnésium, au produit d'addition conjuguée 1,6 (entrée 1, Tableau 7), un complet changement de sélectivité est obtenu avec le 2,3-diméthoxybenzoate **3.60a** et les 3-halogéno-2-méthoxybenzoates **3.60b-d**. Pour ces substrats, les produits d'*ipso*-substitution sont isolés avec d'excellents rendements (entrées 2-5).

 Tableau 7. Réactivité du 2,3-diméthoxybenzoate **3.60a** et des 3-halogéno-2-méthoxybenzoates **3.60b-d** avec le bromure de benzylmagnésium


Entrée	Substrat	t (h)	3.66, 3.67a-d, rdt (%)	3.69, rdt (%)
1	3.53	96h	-	76
2	3.60a	6h	89	-
3	3.60b	3h	55	-
4	3.60c	3h	45	-
5	3.60d	3h	65	-

D'un point de vue stérique, un méthoxy ou un atome d'halogène en position 3 devrait retarder plutôt qu'accélérer la réaction S_NAr .¹⁶⁸ Le pouvoir inductif attracteur des atomes d'halogène explique l'effet bénéfique de ces atomes sur la réaction S_NAr .^{169,170}

¹⁶⁸ La présence d'un méthyle en position 3 retarde la réaction S_NAr voir Hattori, T.; Koike, N.; Miyano, S. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1994**, 2273.

¹⁶⁹ Il est généralement admis que les substituants électroattracteurs favorisent la S_NAr alors que les groupements électrodonneurs la retardent. Voir Bunnett, J. F.; Zahler, R. E. *Chem. Com.* **1951**, 273.

L'effet bénéfique du brome en position 3 a été utilisé lors de l'allylation régiosélective du 3-bromo-2,6-diméthoxybenzoate **3.71**¹⁶⁷ en position 2 qui permet d'accéder au naphтол substitué **3.72**, un intermédiaire clé dans la synthèse des michellamines A-C¹⁷¹ (Schéma 57).

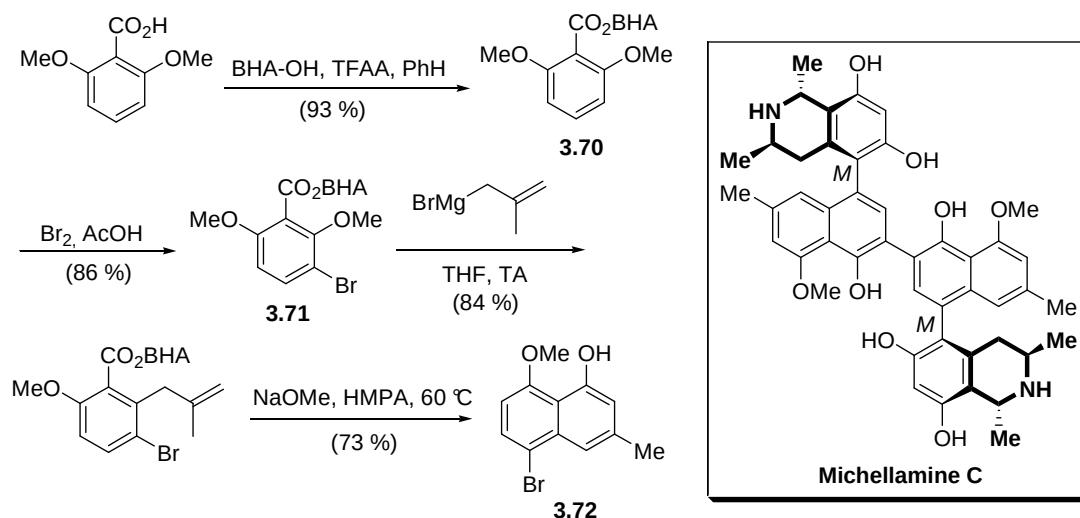


Schéma 57. Synthèse d'un intermédiaire clé dans la synthèse des michellamines

Avec le 2,3-diméthoxybenzoate **3.60a**, la réaction S_NAr met probablement en jeu le complexe **3.73** pour lequel le magnésium est complexé par les deux méthoxy en position 2 et 3. Ce complexe s'opposerait plus efficacement à la stabilisation par résonance de la liaison $C_{ipso}-O$ et polariserait plus cette liaison que le complexe **3.74**, ce qui faciliterait l'*ipso*-substitution (Figure 19).^{167,172} Ce mécanisme par double chélation est cohérent avec la réactivité du 2,3-(méthylènedioxy)benzoate **3.75**, pour lequel une telle double complexation est impossible stériquement et qui présente une réactivité similaire à celle du 2-méthoxybenzoate **3.53**.

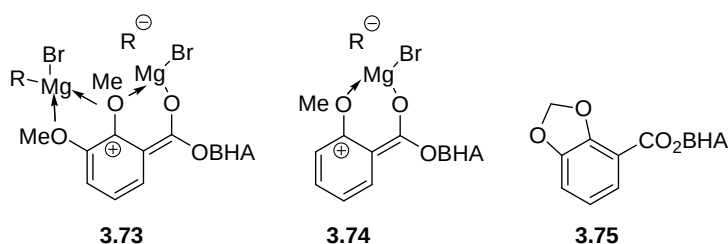


Figure 19. Complexation entre les esters **3.60a**, **3.53** et les réactifs de Grignard. Ester 2,3-(méthylènedioxy)benzoïque **3.75**

De plus, l'*ipso*-substitution d'un méthoxy en *para* d'un ester BHA est possible si la position méta est occupée par un substituant capable de complexer le cation métallique Mg^{2+}

¹⁷⁰ Wells, K. M.; Shi, Y.; Lynch, J. E.; Humphrey, G. R.; R. P. Volante R. P.; Reider, P. J. *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37, 6439.

¹⁷¹ Boyd, M. R.; Hallock, Y. F.; Cardellina II, J. H.; Manfredi, K. P.; Blunt, J. W.; McMahon, J. B.; Buckheit Jr., R. W.; Bringmann, G.; Schäffer, M.; Cragg, G. M.; Thomas, D. W.; Jato, J. G. *J. Med. Chem.* **1994**, 37, 1740.

¹⁷² Pour un effet similaire en série benzonitrile, voir Fuson, R. C; Chadwick, D. W. *J. Org. Chem.* **1948**, 13, 484.

(Schéma 58) et les 3,4-diméthoxy- et 3,4,5-triméthoxybenzoate **3.76** et **3.77** conduisent, avec d'excellents rendements, aux biphényles **3.78** et **3.79**.¹⁶⁷

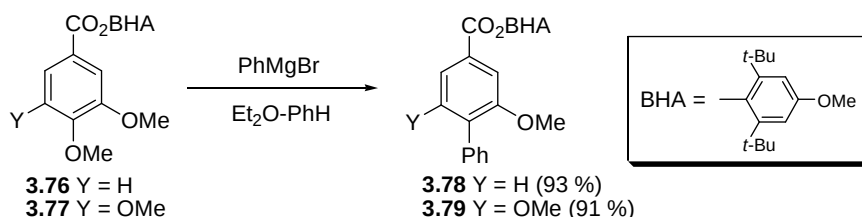


Schéma 58. Ipso-substitution d'un méthoxy activée en *para* par un ester BHA

Cette réaction a été appliquée dans le cadre de la synthèse totale de la blépharismine-3, une molécule possédant d'intéressantes propriétés photodynamiques (Schéma 59).¹⁷³

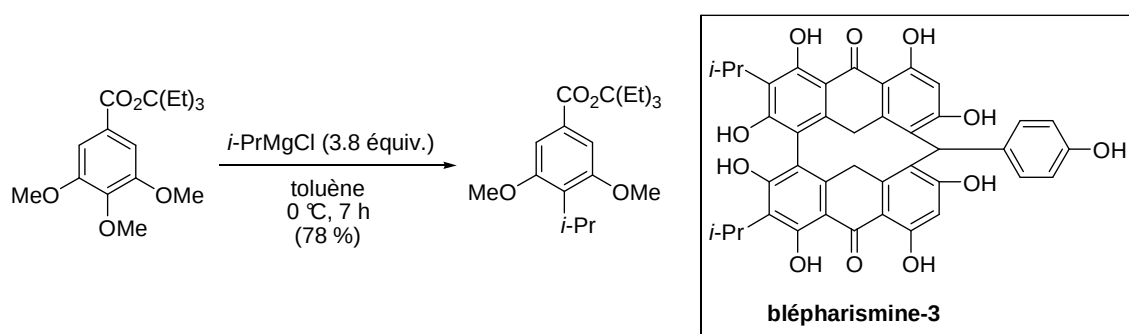


Schéma 59. Préparation par $\text{S}_{\text{N}}\text{Ar}$ d'un intermédiaire clé de la synthèse de la blépharismine-3

Les esters 3-halogéno-4-méthoxybenzoates **3.80** et le 3,4-difluorobenzoate **3.81** ne donnent pas de produit d'*ipso*-substitution par réaction avec le bromure de phénylmagnésium et la métallation en position 2 (en *ortho* de l'ester et de l'halogène) se produit. En fin de réaction, le 4-méthoxy-2-phénylbenzoate **3.82**, vraisemblablement issu du benzyne **3.83** est isolé avec un rendement de 21 % (Figure 20).¹⁶⁷

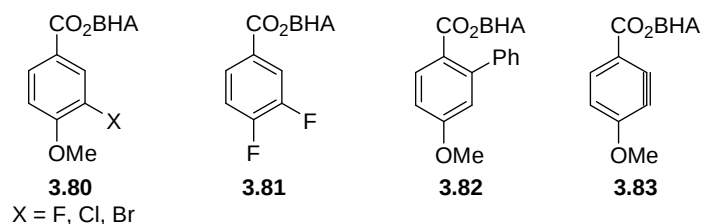


Figure 20. Structure des esters BHA **3.80**, **3.81**, **3.82** et du benzyne **3.83**

2-4- Synthèse atroposélective de biaryles chiraux.

La synthèse de biaryles chiraux a fait l'objet de nombreux travaux depuis 30 ans. 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 efficacement en synthèse asymétrique. Plusieurs stratégies ont été développées pour la synthèse atroposélective de

¹⁷³ Kojima, T.; Ohishi, T.; Yamamoto, I.; Matsuoka, T.; Kotsuki, H. *Tetrahedron Lett.* **2001**, 42, 1709.

biaryles chiraux par substitution nucléophile aromatique.

2-4-1- Utilisation d'un ester chiral

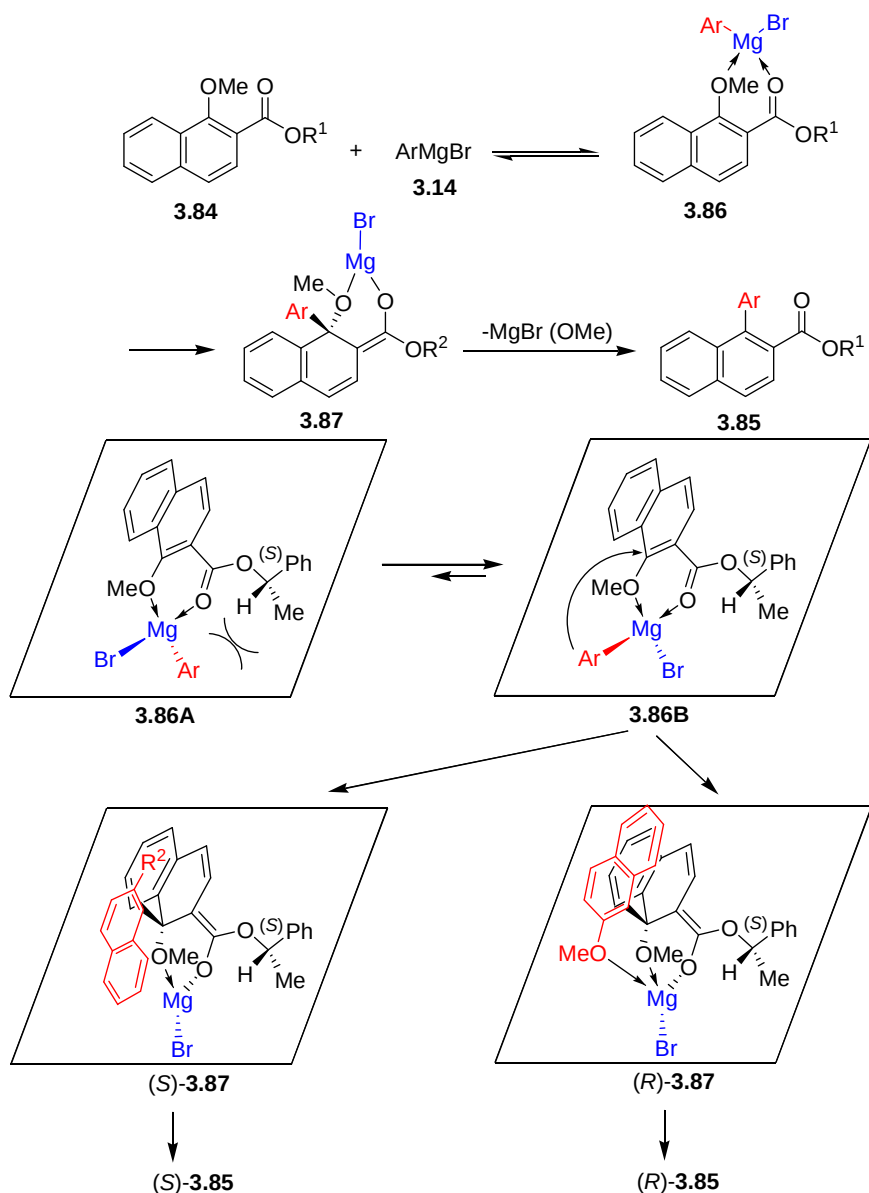
L'utilisation d'esters chiraux pour la synthèse atroposélective de biaryles a été testée. Les diastéréosélectivités obtenues sont très faibles avec le 1-méthoxy-2-naphtoate de (–)-menthyle (< 10 %) (entrées 2, 4 et 6 Tableau 8) mais l'excès diastéréomérique peut atteindre jusqu'à 51 % quand l'ester (S)-1-phényléthylrique **3.84a** est utilisé (entrée 5 Tableau 8).¹⁵¹ Un éloignement trop important entre le centre chiral et le site de couplage explique probablement ces résultats mitigés.

Tableau 8. Synthèse atroposélective de biaryles reposant sur l'utilisation d'esters chiraux

Entrée	3.84	3.14	R ¹	R ²	3.85a-f, rdt (%)	ed (%)	Config.
1	3.84a	3.14a	(S)-CHMePh	H	96 [3.85a]	28	<i>R</i>
2	3.84b	3.14a	(–)-Menthyle	H	86 [3.85b]	4.4	<i>R</i>
3	3.84a	3.14b	(S)-CHMePh	Me	93 [3.85c]	20	<i>R</i>
4	3.84b	3.14b	(–)-Menthyle	Me	99 [3.85d]	8.9	<i>S</i>
5	3.84a	3.14c	(S)-CHMePh	OMe	92 [3.85e]	51	<i>R</i>
6	3.84b	3.14c	(–)-Menthyle	OMe	88 [3.85f]	9.5	<i>R</i>

La réaction commence par la complexation du magnésium aux doublets de l'oxygène du carbonyle et du méthoxy (Schéma 60).¹⁷⁴ L'organomagnésien réagit préférentiellement par la face supérieure du naphthalène. L'induction asymétrique dépend des effets stériques et électroniques des substituants *ortho* de l'organomagnésien. La répulsion stérique entre les deux cycles naphthalènes conduit à l'intermédiaire (S)-**3.87** pour les réactifs **3.14a** et **3.14b**. Dans le cas de **3.14c**, la complexation du groupe méthoxy en position 2 avec le magnésium favorise la formation de l'intermédiaire (R)-**3.87**.

¹⁷⁴ Hattori, T.; Hotta, H.; Suzuki, T.; Miyano, S. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1993**, 66, 613.


 Schéma 60. Mécanisme de la réaction S_NAr activée par un ester chiral

L'alcool chiral 7-mésityl-2,2-diméthylindan-1-ol a également été testé comme auxiliaire chiral lors du couplage du 2,3-diméthoxybenzoate **3.88** avec le bromure de 2-méthoxy-4,6-diméthylphénylmagnésium (**3.89**) (Schéma 61). Le biphenyle **3.90** est formé avec un rendement de 91 % et un excès diastéréomérique de 72 %.¹⁷⁵

¹⁷⁵ Koshiishi, E.; Hattori, T.; Ichihara, N.; Miyano, S. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **2002**, 377.

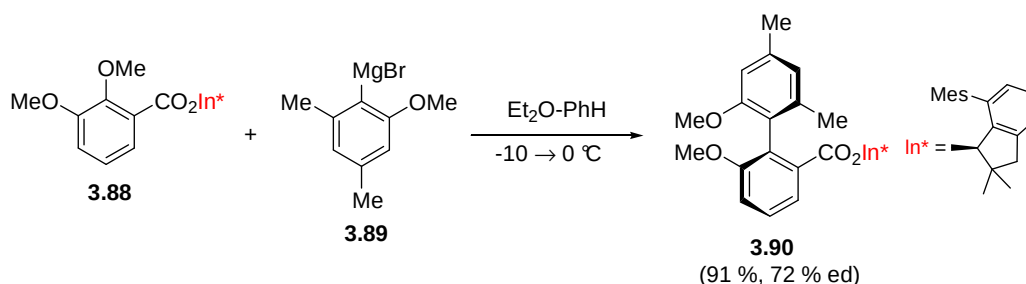


Schéma 61. Réaction S_NAr utilisant le (*R*)-7-mésityl-2,2-diméthyl-2,3-dihydro-1*H*-indène comme auxiliaire chiral

L'indanol chiral **3.93** utilisé dans la préparation de **3.88** est également préparé par réaction S_NAr (Schéma 62). Pour cela, les deux méthoxy du 2,6-diméthoxybenzoate **3.70** sont déplacés consécutivement par le bromure de prop-1-énylmagnésium puis par le bromure de 2,6-diméthylphénylmagnésium pour conduire à l'ester 2,6-disubstitué **3.92**. Une suite de transformations usuelles conduit à l'alcool racémique **3.93**. La résolution optique de **3.93** repose sur son estérification avec l'acide (*S_a*)-2'-méthoxy-1,1'-binaphtyl-2-carboxylique pour donner des esters chiraux **3.94**.¹⁷⁵

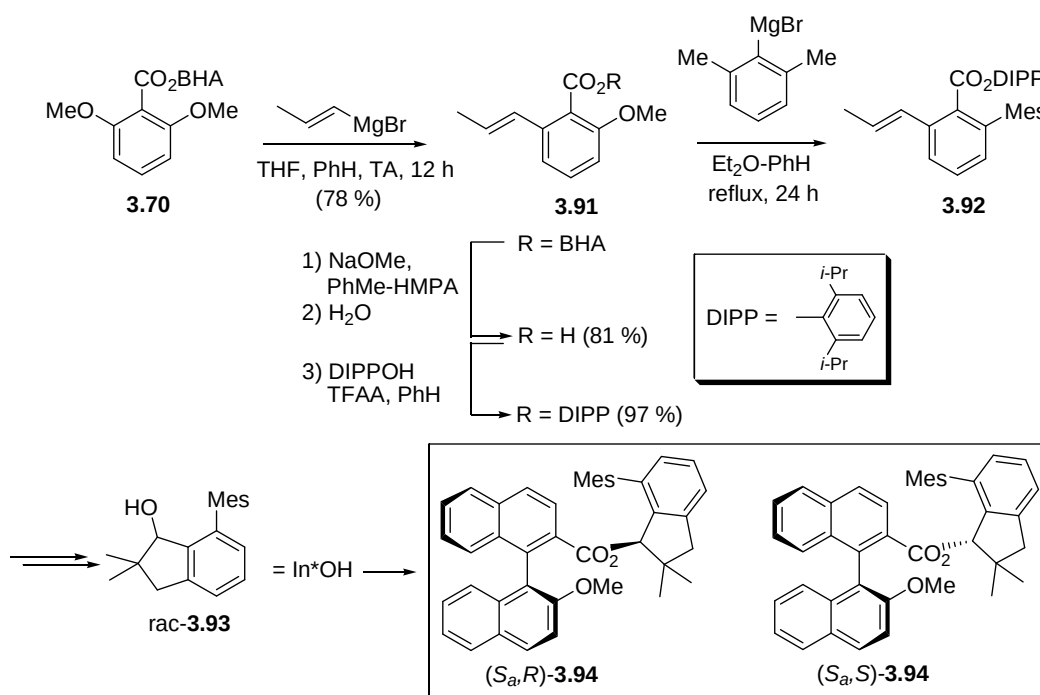


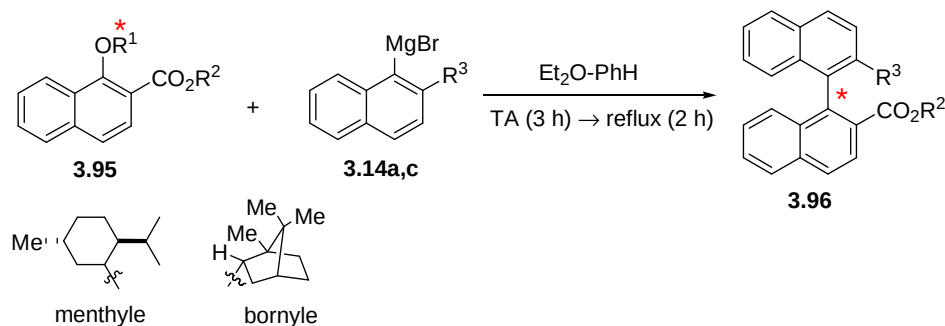
Schéma 62. Synthèse d'un indanol chiral par S_NAr

2-4-2- Utilisation d'un groupe partant chiral

Une synthèse asymétrique de binaphtalènes chiraux reposant sur l'utilisation de groupes partant chiraux a été développée par Miyano. D'excellents excès énantiomériques sont observés avec le (–)-menthoxy (entrée 1-5, Tableau 9).^{111,174} L'induction chirale est essentiellement gouvernée par le groupe menthoxy et n'est influencée que marginalement par l'ester chiral en position 2 (entrée 1 vs 3). Le sens de l'induction asymétrique dépend cependant également de la nature du groupement R^3 en position 2 de l'organomagnésien

(entrée 1 vs 2). Une stéréosélectivité très faible a été obtenue quand le bornyle est utilisé comme un groupe partant, sans doute parce que ce groupe est quasiment sphérique et ne produit pas une dissymétrie suffisante pour générer une bonne induction chirale.

Tableau 9. Synthèse atroposélective des binaphtalènes utilisant des groupes partant chiraux



Entrée	3.95	3.14a,c	R ¹	R ²	R ³	3.96a-f, rdt (%)	Rdt optique (%)	Config.
1	3.95a	3.14c	<i>l</i> -menthyle	<i>i</i> -Pr	OMe	92[3.96a]	97	aS-(S)
2	3.95a	3.14a	"	"	H	95[3.96b]	80	aS-(R)
3	3.95b	3.14c	<i>l</i> -menthyle	<i>l</i> -menthyle	OMe	81[3.96c]	98	aS-(S)
4	3.95b	3.14a	"	"	H	93[3.96d]	76	aS-(R)
5	3.95c	3.14c	<i>d</i> -menthyle	(S)-CHMePh	OMe	85[3.96e]	91	aR-(R)
6	3.95c	3.14a	"	"	H	74[3.96f]	91	aR-(S)
7	3.85d	3.14c	<i>l</i> -bornyle	<i>l</i> -bornyle	OMe	71[3.96g]	10	aR-(R)

Un mécanisme possible permettant d'expliquer l'atroposélectivité élevée observée est présenté dans le Schéma 63.¹⁷⁴ Le groupe menthoxy se positionne préférentiellement au-dessus du plan du naphthalène. Le carbanion naphthalénique approche par la face inférieure du plan du naphthalène **3.95**, afin de minimiser les répulsions stériques. Selon les effets stériques et électroniques des substituants *ortho* de l'organomagnésien, l'intermédiaire (S)-**3.98** ou (R)-**3.98** est formé.

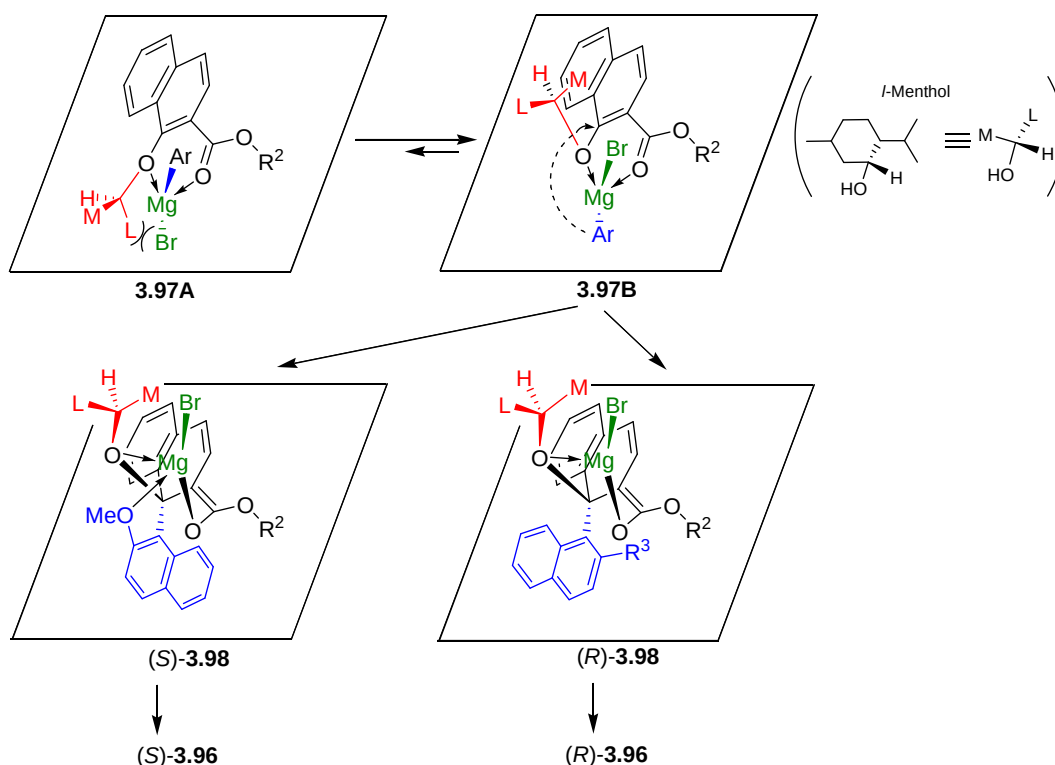
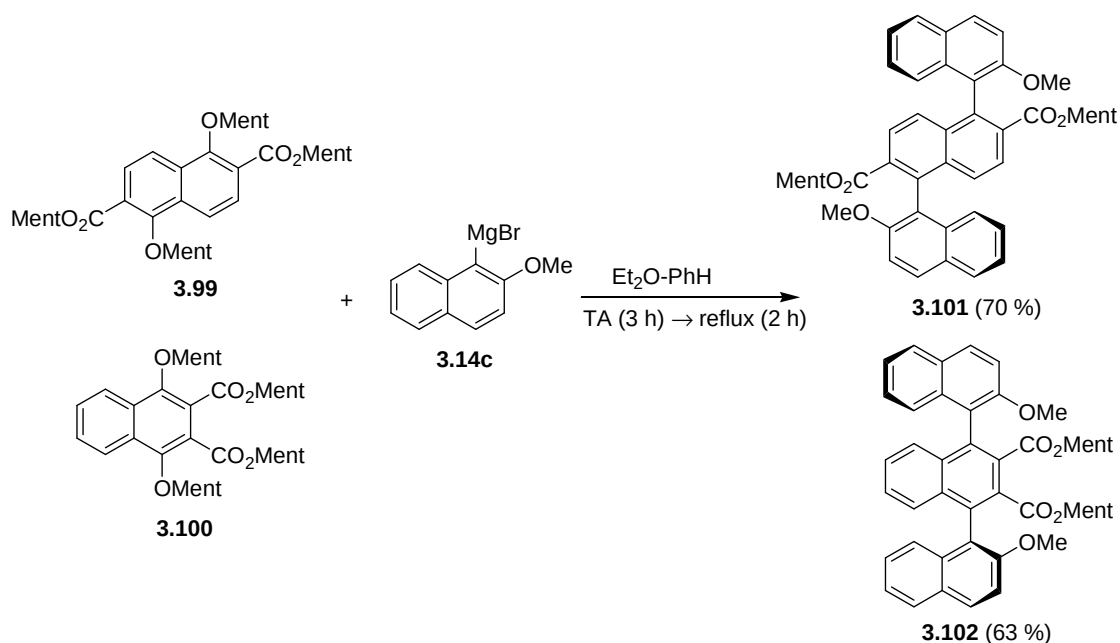


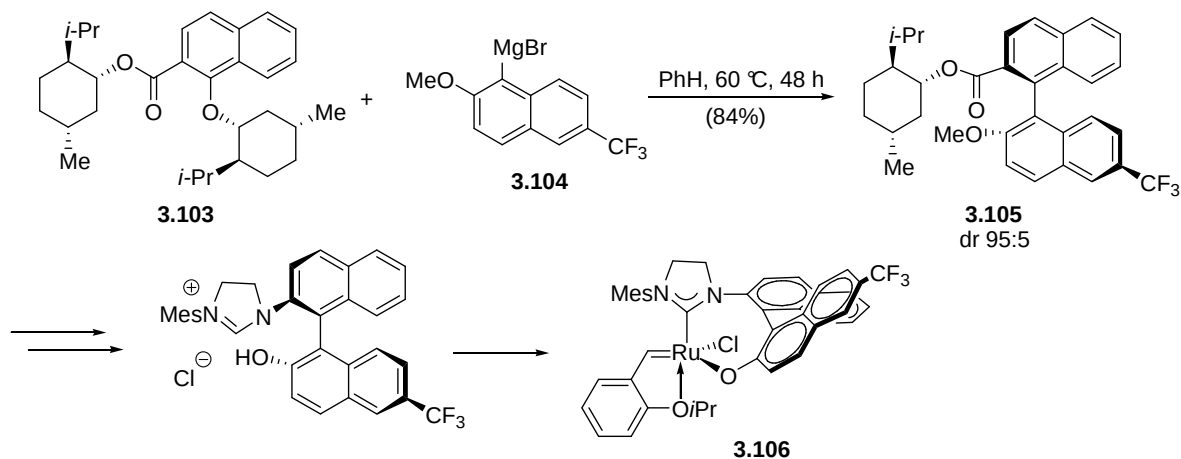
Schéma 63. Mécanisme de la réaction S_NAr utilisant un groupe partant chiral

Cette technique a été appliquée à la synthèse asymétrique de ternaphtalènes.¹⁷⁶ Ainsi le traitement du 1,5-diméthoxynaphtalène 2,6-dicarboxylate de diméthyle (**3.99**) et de son régioisomère, le 1,4-diméthoxynaphtalène-2,3-dicarboxylate de diméthyle (**3.100**), avec le bromure de 2-méthoxynaphtalène-1-ylmagnésium (**3.14c**) fournit, après purification par chromatographie sur gel de silice, le 2,2''-diméthoxy-1,1':5',1''-ternaphtalène-2',6'-dicarboxylate de diméthyle (**3.101**) et le 2,2''-diméthoxy-1,1':4',1''-ternaphtalène-2',3'-dicarboxylate de diméthyle (**3.102**) énantiomériquement et diastéréomériquement purs avec des rendements respectifs de 70 % et 63 % (Schéma 64).

¹⁷⁶ Hattori, T.; Iwato, H.; Natori, K.; Miyano, S. *Tetrahedron. Asym.* **2004**, 15, 881.



Par ailleurs, la réaction entre le naphthoate **3.103** et le naphthylmagnésien **3.104** constitue l'étape-clé de la synthèse du binaphtalène chirale **3.105** qui a été utilisée pour la préparation du catalyseur **3.106** dans le cadre d'études sur la métathèse asymétrique des oléfines (Schéma 65).¹⁷⁷



La technique peut être étendue efficacement à la synthèse asymétrique de biphenyles (Tableau 10).¹⁶⁸ La réaction des dérivés 2-[(–)-menthoxy]benzoates de 2-*tert*-butylphényle (**3.107**) avec les bromures de phénylmagnésium **3.2c**, **3.29a**, **3.108a,b** conduit aux biphenyl-2-carboxylates **3.109** avec des énantiosélectivités modérées à bonnes. Le biphenylester obtenu peut être facilement déprotégé par traitement avec la potasse alcoolique à température ambiante.

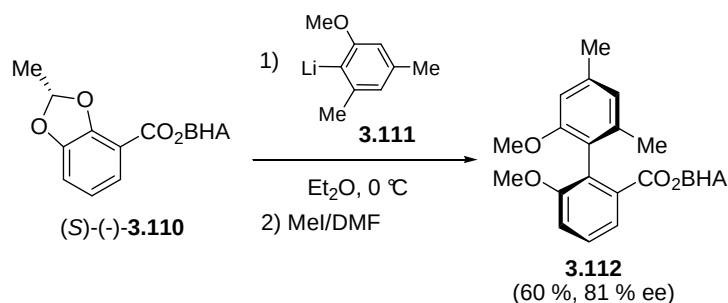
¹⁷⁷ Van Veldhuizen, J. J.; Gillingham, D. G.; Garber, S. B.; Kataoka, O.; Hoveyda, A. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 12502.

Tableau 10. Réaction des 2-[-menthoxy]benzoates de 2-*tert*-butylphényle avec divers réactifs de Grignard

3.107a R¹ = Me
3.107b R¹ = OMe
3.2c R² = Me, R³ = R⁴ = H
3.29a R² = OMe, R³ = R⁴ = H
3.108a R² = CH₂OMOM, R³ = R⁴ = H
3.108b R² = R⁴ = OMe, R³ = Me

R ¹	R ²	R ³	R ⁴	Produits	Rdt (%)	ee (%)
Me	OMe	H	H	(+)- 3.109a	65	62
Me	CH ₂ OMOM	H	H	(S)-(+)- 3.109b	92	67
Me	Me	H	H	(S)-(+)- 3.109c	45	22
OMe	CH ₂ OMOM	H	H	(R)-(+)- 3.109d	95	75
OMe	Me	H	H	(R)-(+)- 3.109e	95	56
OMe	OMe	Me	OMe	(R)-(+)- 3.109f	92	94

D'autre part, la réaction de l'ester (S)-2,3-éthylidènedioxybenzoate **3.110** avec l'aryllithien **3.111** conduit au biaryl **3.112** avec un rendement de 60 % et un excès énantiomérique de 81 % (Schéma 66).¹⁷⁸

**Schéma 66. Réaction S_NAr de l'ester (S)-2,3-éthylidènedioxybenzoate **3.110** avec l'aryllithien **3.111****

Afin de limiter la répulsion stérique, l'aryllithien additionne le benzoate **3.110** du côté opposé à celui du méthyle du substituant éthylènedioxy (Schéma 67).

¹⁷⁸ Koike, N.; Hattori, T.; Takeda, A.; Okaishi, Y.; Miyano, S. *Chem. Lett.* **1997**, 641.

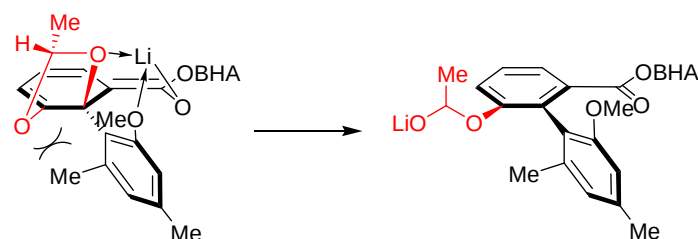


Schéma 67. Mécanisme de la réaction S_NAr atroposélective de l'ester **3.110**

2-4-3- S_NAr en présence de ligands chiraux

La réaction du naphtyllithium **3.114** avec le 1-méthoxynaphtoate **3.113** dans le toluène en présence de *(R,R)*-1,2-diphényléthan-1,2-diol fournit le binaphtalène **3.115** avec un très bon rendement et un excès énantiomérique modéré (52 %) (Schéma 68).¹⁷⁹

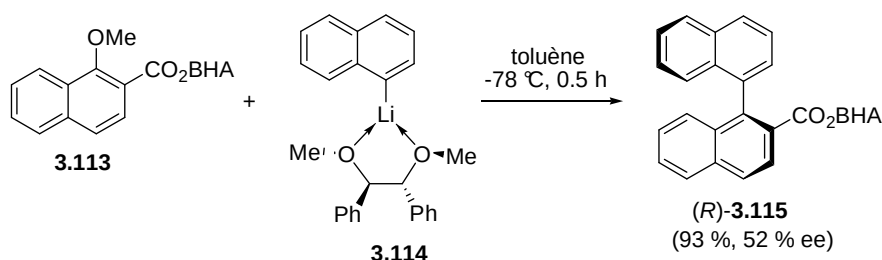


Schéma 68. S_NAr du 2-méthoxynaphtoate **3.113** avec le naphtyllithium **3.114** en présence de ligands chiraux

2-4-4- S_NAr avec des esters à chiralité planaire

La chiralité axiale biarylique peut être efficacement induite par la chiralité planaire du substrat naphtoate. Ainsi l'oxanaphtalénophane *(R)*-**3.116** réagit avec les bromures de 1-naphtylmagnésium **3.14a,c** pour donner les binaphtyles **3.117** avec de très bonnes puretés énantiomériques (> 90 %) (Schéma 69).¹⁸⁰

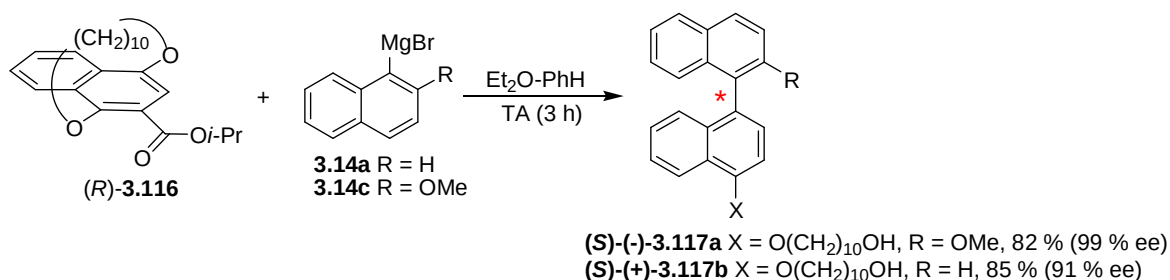


Schéma 69. Synthèse asymétrique des binaphtyles **3.117** utilisant des esters à chiralité planaire

Le cycle ansa protège la face supérieure du naphtoate contre l'attaque nucléophile du réactif de Grignard. Avec le bromure de 2-méthoxy-1-naphtylmagnésium (**3.14c**), la chélation du Mg par le méthoxy est observée et cela conduit à la formation de l'atropoisomère *(S)*-**3.117** (Schéma 70).

¹⁷⁹ Shindo, M.; Yamamoto, Y.; Yamada, K. -I.; Tomioka, K. *Chem. Pharm. Bull.* **2009**, 57 (7), 752.

¹⁸⁰ Hattori, T.; Koike, N.; Okaishi, Y.; Miyano, S. *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37, 2057.

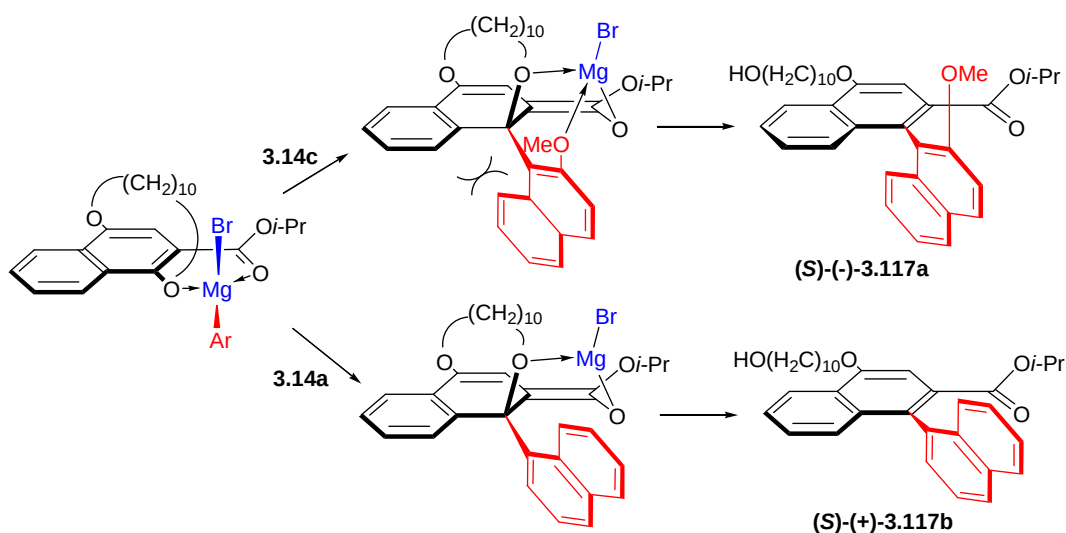
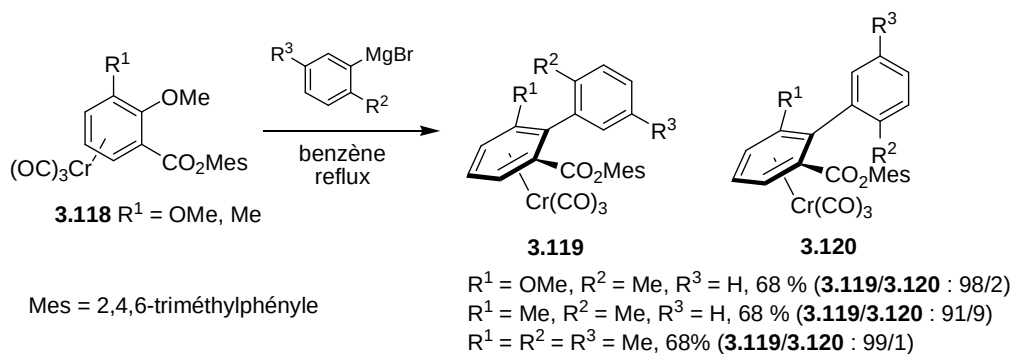


Schéma 70. Réaction SNAr atroposélective d'un ester à chiralité planaire

La synthèse atroposélective de biaryles chiraux par substitution nucléophile des complexes chiraux $(\eta^6\text{-arène})\text{Cr}(\text{CO})_3$ par des arylmagnésiens a également été décrite dans la littérature (Schéma 71).¹⁸¹


 Schéma 71. Synthèse de biaryles chiraux à partir des complexes $(\eta^6\text{-arène})\text{Cr}(\text{CO})_3$

La réaction se déroule vraisemblablement *via* le complexe 3.121 pour lequel le magnésium est complexé par deux atomes d'oxygène. La migration de l'aryle sur le C_{ipso} conduit aux complexes 3.122 et 3.123 (Schéma 72). Dans le complexe formé avant l'élimination de $\text{Mg}(\text{OMe})\text{Br}$, la libre rotation autour de la liaison σ est possible et en raison d'effets stériques, la formation du diastéréoisomère 3.119 est préférée.

¹⁸¹ Kamikawa, K.; Uemura, M. *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37, 6359.

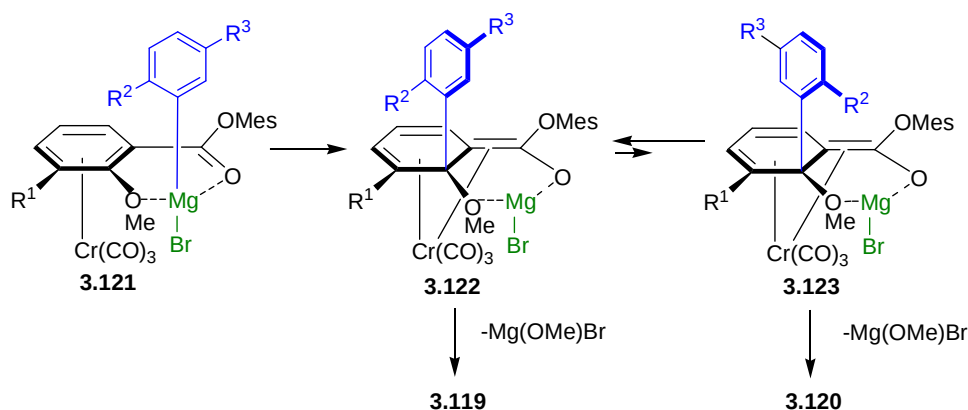


Schéma 72. Réaction S_NAr des complexes 3.119 et 3.120

3- Substitution nucléophile aromatique assistée par les oxazolines

La réaction de substitution nucléophile aromatique assistée par les oxazolines (réaction de Meyers) a trouvé de nombreuses applications dans le domaine de la chimie fine, de la synthèse de produits naturels, de la préparation de catalyseurs chiraux ou de l'élaboration de phases stationnaires chirales ou de matériaux pour l'optoélectronique.^{20,21a,108}

Ce paragraphe est limité aux faits marquants de la réaction de Meyers. Cette réaction a fait l'objet très récemment d'une revue, que le lecteur pourra utilement consulter.¹⁰⁸

Le groupe oxazoline permet la substitution d'un groupe *ortho*-alcoxy ou *ortho*-fluoré par les réactifs organométalliques.¹⁸² Une grande variété de réactifs organométalliques (lithiens ou magnésiens) peuvent être utilisés et seuls les anions délocalisés (par exemple $CH_2=CHLi$ ou $BnMgBr$) sont inertes (Schéma 73).¹⁸³

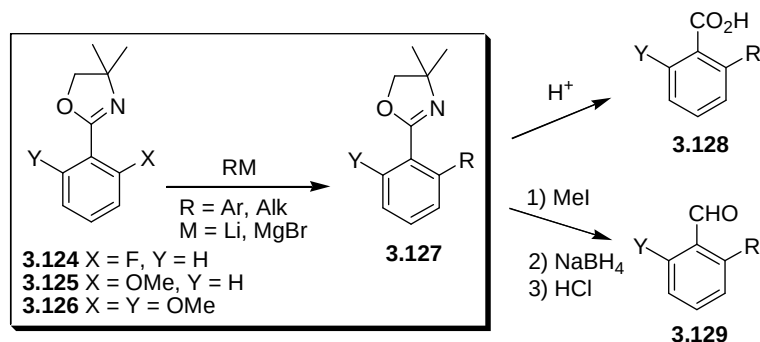


Schéma 73. Réaction de Meyers. Substitution d'un groupe *ortho*-alcoxy ou *ortho*-fluoro par les réactifs organométalliques

L'hydrolyse en milieu acide ($H^+/MeOH$) des aryloxazolines monosubstituées 3.127 ($Y = H$) en acides carboxyliques 3.128 ou leur conversion en aldéhydes 3.129 se produit généralement avec des rendements modérés. Pour $Y \neq H$, la déprotection de l'oxazoline n'est pas réalisable.^{20,21a}

¹⁸² Meyers, A. I.; Mihelich, E. D. *J. Am. Chem. Soc.* **1975**, 97, 7383.

¹⁸³ Meyers, A. I.; Gabel, R.; Mihelich, E. D. *J. Org. Chem.* **1978**, 43, 1372.

Les rendements de la substitution sont généralement bons mais diminuent notablement lors de l'utilisation d'aryloxazolines encombrées stériquement telles que les 2,6-diméthoxyaryloxazolines (**3.126**).¹⁸⁴ 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.

Avec la 2,6-difluorooxazoline (**3.130**), il est possible d'introduire deux substituants identiques ou différents sur le noyau aromatique par réaction S_NAr (Schéma 74).^{21b} À basse température ($< 0\text{ }^{\circ}\text{C}$), l'oxazoline **3.131** conduit à la formation du produit de monosubstitution. L'introduction du second substituant nécessite une température supérieure à $25\text{ }^{\circ}\text{C}$.

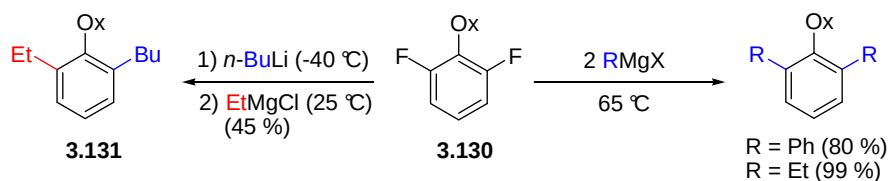


Schéma 74. S_NAr de la 2,6-difluorooxazoline (**3.130**)

Par ailleurs, la réaction de Meyers a été largement utilisée pour la synthèse de (hétéro)biaryles. Elle offre un accès efficace aux biaryles chiraux (cf. chapitre 2, page 56).

4- Substitution nucléophile aromatique assistée par les amides

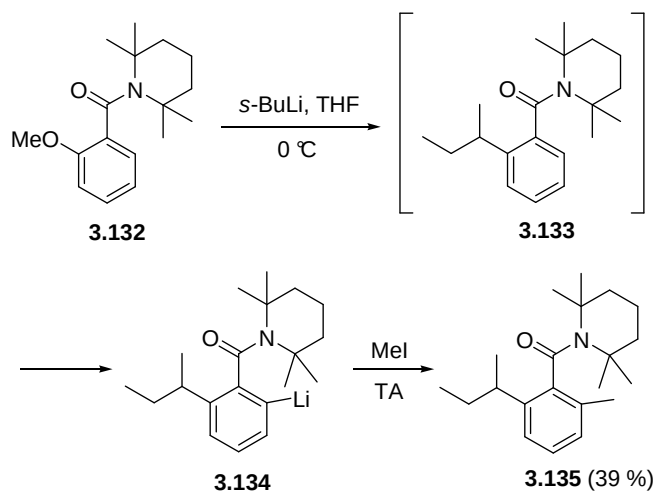
Alors que de nombreux exemples de substitution de méthoxy en *ortho* de benzamides (primaire, secondaire ou tertiaire) par les amidures ont été décrits dans la littérature,¹⁸⁵ les exemples de formation de liaisons C-C sont nettement moins fréquents.

Le *s*-BuLi déplace le substituant méthoxy en *ortho* de l'amide de **3.132** pour conduire au composé **3.133** qui est ensuite métallé par l'excès de *s*-BuLi. L'anion **3.134** ainsi généré est piégé par MeI et donne **3.135** avec un rendement de 39 % (Schéma 75).¹⁸⁶

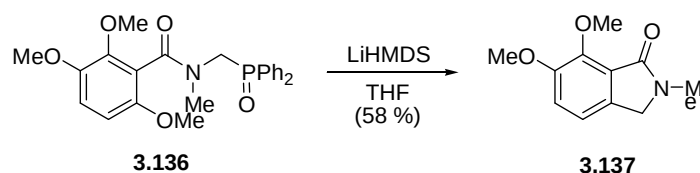
¹⁸⁴ Meyers, A. I.; Williams, B. E. *Tetrahedron Lett.* **1978**, 3, 223.

¹⁸⁵ (a) Sasikumar, T. K.; Burnett, D. A.; Zhang, H.; Smith-Torhan, A.; Fawzi, A.; Lachowicz, J. E. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2006**, 16 (17), 4543. (b) Guo, Z.; Schultz, A. G. *Tetrahedron Lett.* **2001**, 42 (9), 1603. (c) Kim, D.; Wang, L.; Hale, J. J.; Lynch, C. L.; Budhu, R. J.; MacCoss, M.; Mills, S. G.; Malkowitz, L.; Gould, S. L.; DeMartino, J. A.; Springer, M. S.; Hazuda, D.; Miller, M.; Kessler, J.; Hrin, R. C.; Carver, G.; Carella, A.; Henry, K.; Lineberger, J.; Schleif, W. A.; Emini, E. A. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2005**, 15 (8), 2129.

¹⁸⁶ Clayden, J.; Foricher, Y. J. Y.; Lam, H. K. *Eur. J. Org. Chem.* **2002**, 3558.

Schéma 75. S_NAr de l'amide 3.132 par le *s*-BuLi

Des isoindolin-1-ones substituées **3.137** ont été préparées par coupure basique de la liaison C-P de lactames phosphorylés obtenus par cyclisation basique (LiHMDS) d'*ortho*-méthoxy-N-(phosphorylméthyl)benzamides **3.136** (Schéma 76).¹⁸⁷

Schéma 76. Synthèse d'isoindolin-1-ones substituées par réaction S_NAr

5- Conclusion

Les réactions de substitution nucléophile aromatique assistée par les oxazolines ou les esters permettent d'accéder efficacement aux composés biraryliques. Toutefois, l'étape de déprotection permettant de libérer la fonction acide carboxylique peut être difficile à réaliser, en particulier dans le cas des dérivés 2,6-disubstitués.

Dans le chapitre suivant, la réaction de substitution nucléophile aromatique des acides *ortho*-fluoro ou *ortho*-méthoxybenzoïques non protégés (réaction S_NArAB) est étudiée. Nous montrons qu'il n'est pas indispensable de protéger la fonction acide carboxylique. Les substituants halogènes (F, Cl, Br) ou méthoxy sont susceptibles de diminuer voire d'inhiber l'addition du nucléophile sur le carbonyle et les produits d'*ipso*-substitution peuvent être isolés avec de bons rendements.

¹⁸⁷ (a) Hoarau, C.; Couture, A.; Deniau, E.; Grandclaudeon, P. *Synthesis* **2000**, 655. (b) Moreau, A.; Couture, A.; Deniau, E.; Grandclaudeon, P. *Synthesis* **2004**, 1664.

Chapitre 4 — Substitution nucléophile aromatique des acides benzoïques non protégés polyméthoxylés/halogénés avec les arylorganomagnésiens et lithiens

1- Introduction

Les réactions de substitution nucléophile aromatique (S_NAr) constituent une méthode simple de fonctionnalisation de noyaux aromatiques activés par un groupement électroattracteur.¹⁸⁸ Elles peuvent en particulier offrir une voie d'accès efficace aux biphényles (nucléophile $Nu^- = ArLi$ ou $ArMgX$). À cet égard, elles peuvent être une alternative aux réactions de couplage catalysées au Pd (couplage de Suzuki, Stille, Negishi...). Dans l'industrie pharmaceutique, l'élimination des traces de métaux dans les principes actifs (Active Pharmaceutical Ingredients API), le plus souvent le palladium, pose un problème aigu dans la mesure où les teneurs résiduelles fixées par les autorités sanitaires sont très faibles.¹⁸⁹ Sur un plan pratique, quand le schéma synthétique impose d'utiliser un métal précieux en fin de synthèse et que les normes de teneur en métal permises dans le principe actif sont dépassées, il faut de façon un peu empirique trouver une méthode d'élimination, ce qui peut être coûteux en temps et en argent. Par ailleurs, les réactions de Stille, Suzuki ou Negishi nécessitent l'utilisation d'un dérivé de l'étain, du bore ou du zinc, fréquemment préparé par transmétallation à partir du dérivé lithien ou organomagnésien correspondant. La réaction S_NAr réalisée avec le lithien ou l'organomagnésien peut alors apparaître comme une méthode de couplage « plus directe ».

Il est généralement considéré que la réaction de substitution nucléophile aromatique d'acides benzoïques nécessite des étapes de protection et de déprotection du groupe carbonyle. Le groupe protecteur le plus utilisé est la fonction oxazoline. À partir d'un acide benzoïque **4.1** *ortho*-substitué par un atome de fluor ou par un groupe alcoxy ($X = F$ et OR), la fonction carbonyle (CO_2H) est préalablement protégée (**4.1** → **4.2**) (Schéma 77). Après substitution du fluor ou du méthoxy (**4.2** → **4.3**), une étape de déprotection pour libérer la fonction CO_2H et

¹⁸⁸ Chupakhin, O. N.; Charushin, V. N.; Vander Plas, H. C. *Nucleophilic Aromatic Substitution of Hydrogen*; Academic Press: San Diego, CA, 1994.

¹⁸⁹ l'Agence européenne d'évaluation des médicaments (EMA) indique pour le palladium une dose journalière tolérée de 10 ppm et 1 ppm, si l'API est administré respectivement par voie orale et par voie parentérale, Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP), *Guideline on the specification limits for residues of metal catalysts or metal reagents*, London, 21 Février 2008, http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003586.pdf (accessible au 29 septembre 2011).

obtenir le composé attendu **4.4** doit être ensuite effectuée.

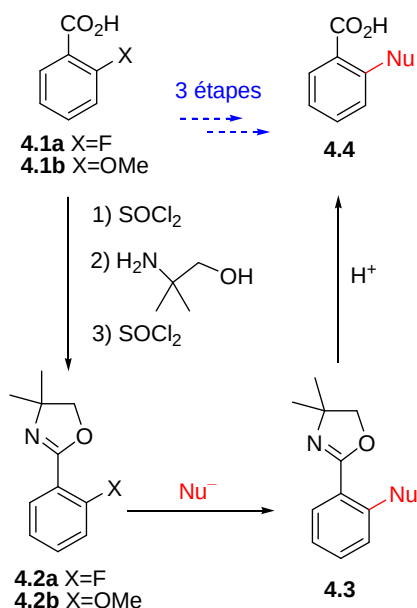


Schéma 77. Synthèse d'acides benzoïques *ortho*-substitués par S_NAr d'aryloxazolines

D'autres groupes protecteurs de la fonction carbonyle peuvent être utilisés, notamment les esters encombrés. Bien que de nombreuses publications utilisent les aryloxazolines et les esters pour promouvoir la réaction S_NAr, ces méthodes souffrent de diverses contraintes, la plus importante étant certainement la difficulté à retirer la protection du groupe carbonyle.

Précédemment, il a été découvert dans l'équipe que le *s*-BuLi et le *t*-BuLi ne métallent pas l'acide 2-fluorobenzoïque **4.1a** mais déplacent le fluor pour donner respectivement les produits d'*ipso*-substitution **4.5** (47 %) et **4.6** (63 %) (Schéma 78).¹⁹⁰

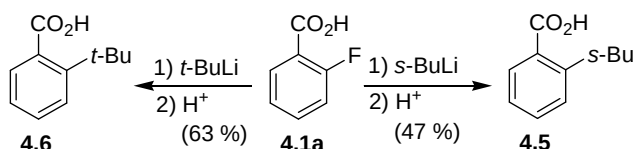


Schéma 78. Réaction de *s*-BuLi et *t*-BuLi avec l'acide 2-fluorobenzoïque (**4.1a**)

Par la suite, il a été montré que la réaction de substitution nucléophile aromatique des acides 2-fluoro- et 2-méthoxybenzoïque (**4.1a** et **4.1b**) avec les aryllithiens est concurrencée par l'addition nucléophile de l'anion sur le carboxylate, conduisant à des rendements médiocres en composés biaryliques et à la formation importante de cétones.

Le choix judicieux de substituants sur le noyau aromatique doit permettre de favoriser la réaction S_NAr, notamment en modifiant la densité électronique au niveau du carboxylate et du noyau aromatique de l'acide benzoïque et/ou en gênant stériquement l'approche du nucléophile au carboxylate. Ainsi, il est connu que pour les substitutions assistées par les esters, les substituants méthoxy et les halogènes (F, Cl, Br) peuvent favoriser la réaction S_NAr

¹⁹⁰ Bennetau, B.; Mortier, J.; Moyroud, J.; Guesnet, J. L. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1995**, 1265.

(cf. chapitre 3, page 89). Nous avons donc étudié la réaction des arylorganomagnésiens et des aryllithiens avec les acides 2,Z-diméthoxybenzoïques (**4.7**) et les acides 2-fluoro-Z-halogénobenzoïques (**4.8-4.10**) (pour $3 \leq Z \leq 6$) (Figure 21). Potentiellement, ces substrats sont susceptibles de conduire, par réaction avec les organolithiens/magnésiens à diverses réactions compétitives : (i) le déplacement du fluor ou du méthoxy en *ortho* du groupement COOH (réaction S_NArAB), (ii) l'addition du nucléophile sur le carboxylate, (iii) la métallation en *ortho* du carboxylate, de l'halogène ou du méthoxy. L'objectif de ce travail est donc d'évaluer l'influence de la substitution des acides benzoïques sur la réaction S_NArAB et de proposer des conditions réactionnelles qui permettent de synthétiser efficacement des biphényles par cette réaction.

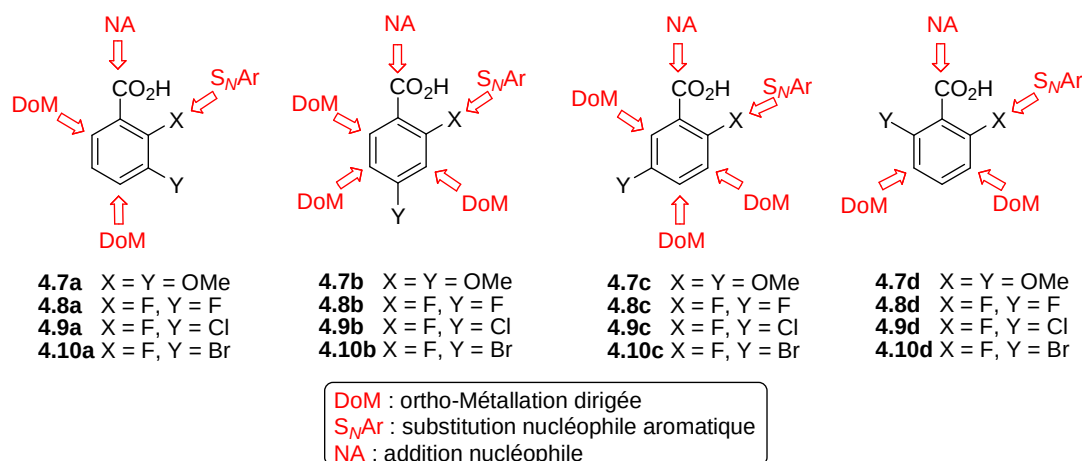


Figure 21. Acides 2,Z-diméthoxybenzoïques **4.7** et acides 2-fluoro-Z-halogénobenzoïques (**4.8-4.10**)

Dans ce chapitre, un résumé des principaux résultats obtenus au laboratoire dans le domaine de la métallation des acides méthoxybenzoïques et halogénobenzoïques est présenté. Les résultats de la littérature concernant la réaction S_NArAB sont ensuite décrits. L'influence d'un substituant méthoxy en position 3, 4, 5 ou 6 du noyau aromatique de l'acide 2-méthoxybenzoïque sur la réaction S_NArAB est évaluée. Enfin la réactivité des acides 2-fluoro-Z-halogénobenzoïques a été étudiée.

2- Métallation des acides halogénobenzoïques et méthoxybenzoïques non protégés – Littérature

La métallation des acides méthoxybenzoïques et halogénobenzoïques a été précédemment étudiée dans l'équipe. Comme la fonction acide carboxylique présente un pouvoir *ortho*-directeur moyen, les réactions de métallation peuvent être régioflexibles. Ainsi, la réaction de l'acide *ortho*-anisique (**4.1b**) avec le complexe 1:1 *s*-BuLi/TMEDA suivie du piégeage par des électrophiles divers, conduit à des acides anisiques **4.11** substitués dans la position *ortho* du carboxylate (Schéma 79). Avec la base de Schlosser-Lochmann (*n*-BuLi/*t*-BuOK), la position *ortho* du méthoxy est préférentiellement métallée et les acides **4.12** sont formés.^{66j,191}

¹⁹¹ Nguyen, T. H.; Chau, N. T. T.; Castanet, A.-S.; Nguyen, K. P. P.; Mortier, J. *J. Org. Chem.* **2007**, 72, 3419.

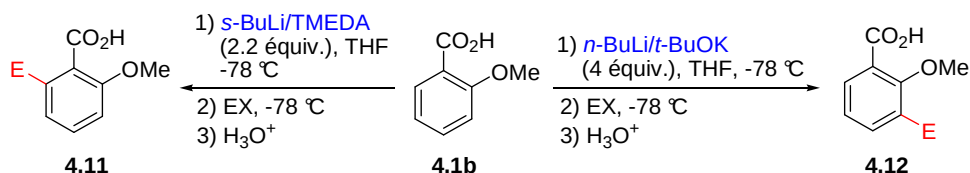


Schéma 79. Métallation régioflexible de l'acide *ortho*-anisique (4.1b)

De même, nous avons montré qu'il est également possible de sélectionner le site de métallation de l'acide 3-méthoxybenzoïque (4.13) par un simple changement de base (Schéma 80 et chapitre 1, partie 7-1, page 25).^{66g}

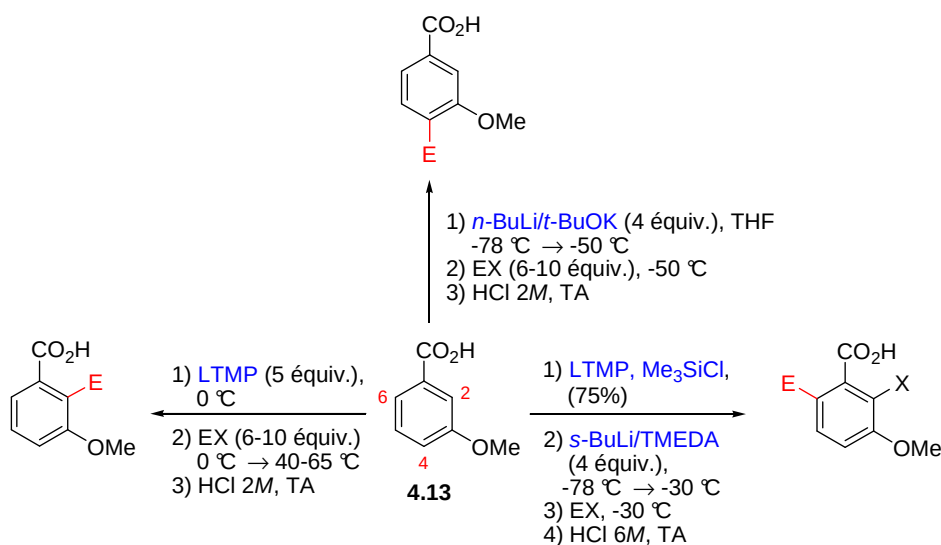


Schéma 80. Métallation régioflexible de l'acide *méta*-anisique (4.13)

La réactivité des acides *ortho*-halogénobenzoïques 4.1a, 4.20a-b vis-à-vis des bases lithiées est relativement complexe.¹⁹² En présence de bases alkylolithiées, l'acide 2-fluorobenzoïque (4.1a) donne les produits 4.14 issus de l'*ipso*-substitution de l'atome de fluor. Avec LTMP, la métallation en *ortho* de l'atome de fluor est observée. Dans les conditions de piégeage in situ {LTMP/TMSCl}, l'acide 3-triméthylsilyl-2-fluorobenzoïque (4.15) est isolé avec un bon rendement (74 %). En l'absence de TMSCl, l'intermédiaire lithié 4.16 n'est pas stable (aux températures supérieures à -50 °C), et conduit après élimination de LiF au benzyne dissymétrique 4.17. L'addition de LTMP à ce dernier fournit le composé 4.19 comme seul isomère après hydrolyse (Schéma 81).^{66a}

¹⁹² Gohier, F. Thèse de doctorat, Université du Maine, 2003. <http://cyberdoc.univ-lemans.fr/theses/2003/2003LEMA1005.pdf> (accessible au 20 octobre 2011).

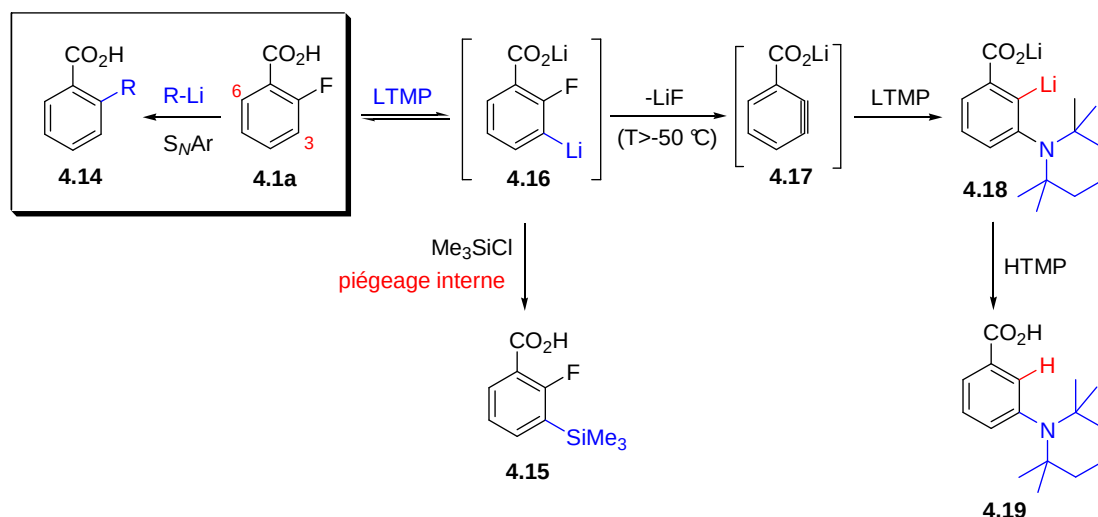


Schéma 81. Méallation de l'acide 2-fluorobenzoïque (4.1a)

Les réactions des acides 2-chloro- et 2-bromobenzoïques (**4.20a**) et (**4.20b**) avec le LTMP à -78 °C conduisent aux espèces lithiées en *ortho* du carboxylate **4.21a** et **4.21b**. Lorsque la technique de piégeage *in situ* n'est pas utilisée, à -50 °C, les anions **4.21** s'isomérisent en anions 3-lithio-2-halogénobenzoate de lithium (**4.23**) qui éliminent LiX comme dans le cas précédent, pour donner **4.19** *via* le benzyne **4.17** (Schéma 82). Le mélange *s*-BuLi/TMEDA métalle l'acide 2-chlorobenzoïque (**4.20a**) en *ortho* du carboxylate pour conduire aux acides **4.25**.

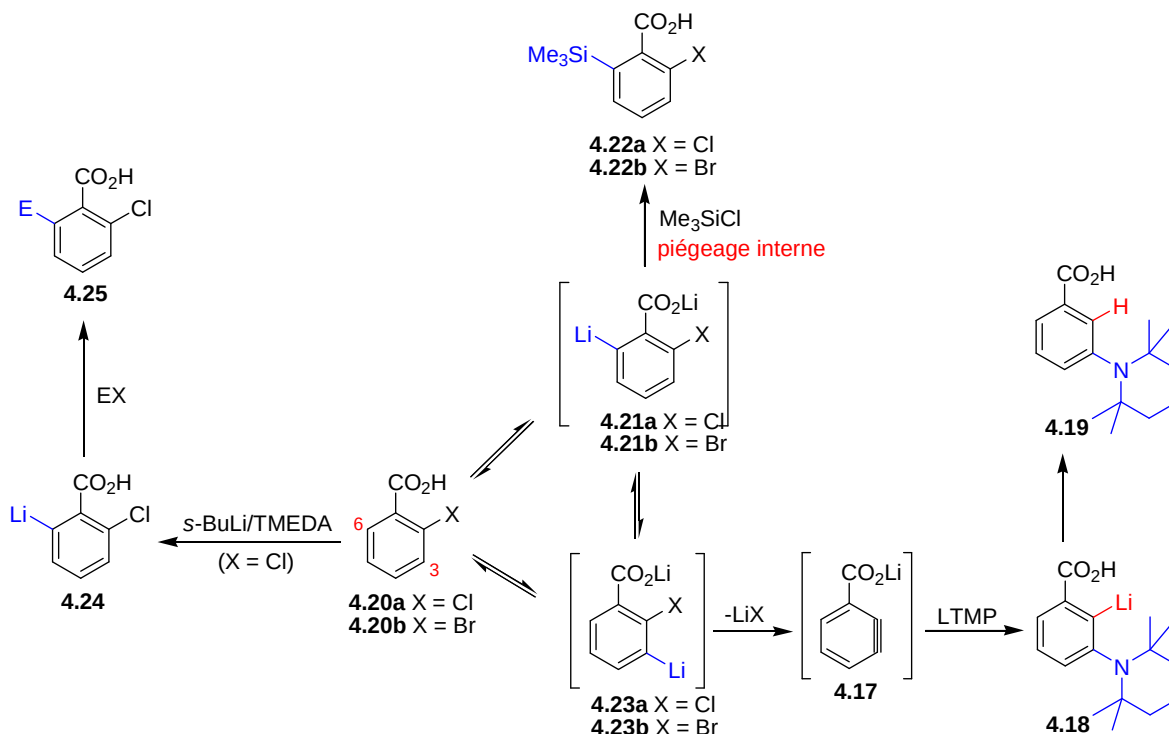
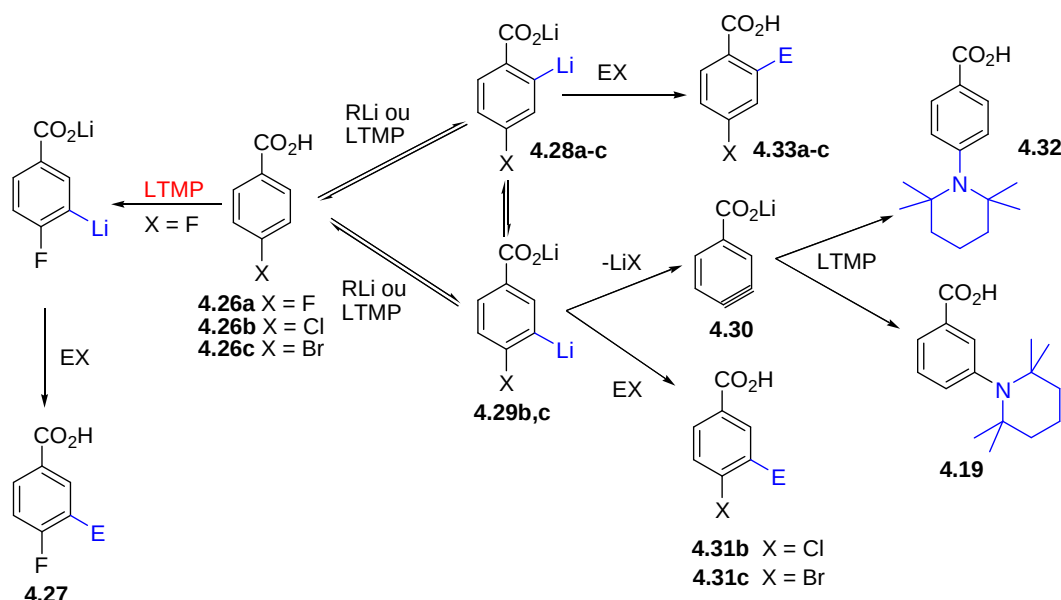


Schéma 82. Méallation des acides 2-chloro- et 2-bromobenzoïques (4.20a) et (4.20b)

Par traitement avec *s*-BuLi, *s*-BuLi/TMEDA ou *t*-BuLi à -78 °C, les acides 4-fluoro et 4-chlorobenzoïques (**4.26a**) et (**4.26b**) sont métallés préférentiellement dans la position

adjacente au carboxylate pour conduire majoritairement aux anions **4.28a,b** (Schéma 83).^{66f} Un complet changement de sélectivité en présence du LTMP est observé dans le cas du dérivé fluoré **4.26a**. Les réactions des acides 4-chloro- et 4-bromobenzoïques **4.26b,c** avec LTMP conduisent à des déprotonations non régiosélectives. Les anions **4.29b** et **4.29c** éliminent partiellement LiX pour conduire au benzyne **4.30**, précurseur de **4.19** et **4.32**.

Schéma 83. Méallation des acides 4-halogénobenzoïques **4.26a-c**

Enfin, en présence de LTMP, les acides 3-halogénobenzoïques **4.34** et 3,4-difluorobenzoïque (**4.35**) donnent une gamme large d'acides 3-halogénobenzoïques substitués en position C2 (Schéma 84). Les acides 2,4-difluorobenzoïque (**4.8b**) et 2-chloro-4-fluorobenzoïque (**4.36**) conduisent par métallation avec *s*-BuLi/TMEDA aux produits métallés en position C3.¹⁹⁰ Ces acides donnent les mêmes réactions quand *n*-BuLi seul est utilisé comme agent métallant.

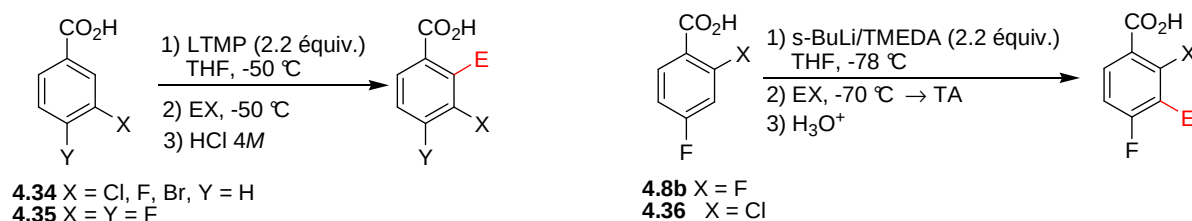


Schéma 84. Méallation des acides 3-halogénobenzoïques, 3,4-difluorobenzoïque et des acides 2,4-dihalogénobenzoïques

3- La réaction S_NArAB – Littérature et travaux antérieurs de l'équipe

3-1- Formation de liaisons carbone – hétéroatome (O, N)

Les exemples de substitution, par les amines libres aliphatiques, de l'atome de fluor d'acides 2-fluorobenzoïques **4.37** activés par un ou plusieurs groupes électroattracteurs

nitrés/halogénés/sulfonylés sont nombreux (Schéma 85).^{193,194} La réaction conduit aux acides 2-aminobenzoïques **4.38**.

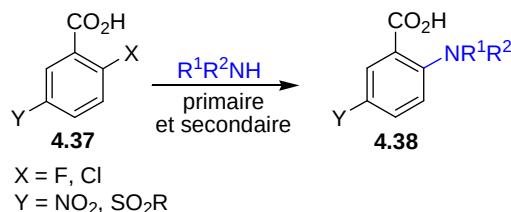


Schéma 85. Déplacement par les amines libres aliphatiques de l'atome de fluor d'acides 2-fluorobenzoïques **4.37** activés

Les arylamidures, obtenus par traitement des arylamines avec LiHMDS, réagissent également avec les acides 2-fluorobenzoïques **4.39** pour donner des dérivés d'acides anthraniliques **4.40** (FG: groupe fonctionnel) (Schéma 86).¹⁹⁵

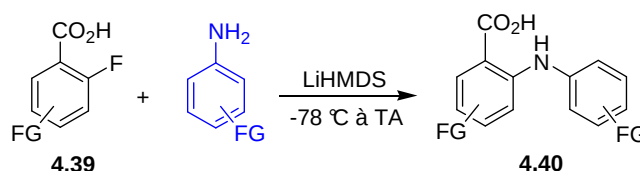


Schéma 86. Réaction des arylamidures avec les acides 2-fluorobenzoïques **4.39**

Par ailleurs, l'atome de fluor de l'acide 2-fluoro-4-bromobenzoïque (**4.10b**) peut être efficacement substitué par les alcoolates de sodium pour conduire aux aryléthers **4.41** (Schéma 87).¹⁹⁶

¹⁹³ Micheel, F.; Weichbrodt, K.; Plenikowski, J. *Liebigs Ann. Chem.* **1953**, 581, 238 et 242.

¹⁹⁴ (a) Kato, S.; Morie, T.; Ohno, K.; Yoshida, N.; Yoshida, T.; Naruto, S. *Chem. Pharm. Bull.* **1995**, 43, 582. (b) Tempest, P.; Ma, V.; Kelly, M. G.; Jones, W.; Hulme, C. *Tetrahedron Lett.* **2001**, 42, 4963. (c) Abrous, L.; Hynes, J.; Friedrich, S. R.; Smith, A. B. III; Hirschmann, R. *Org. Lett.* **2001**, 3, 1089. (d) Abrous, L.; Jokiel, P. A.; Friedrich, S. R.; Hynes, J. Jr.; Smith, A. B. III; Hirschmann, R. *J. Org. Chem.* **2004**, 69, 280. (e) Ritchie, T. J.; Dziadulewicz, E. K.; Culshaw, A. J.; Miller, W.; Burgess, G. M.; Bloomfield, G. C.; Drake, G. S.; Dunstan, A. R.; Beattie, D.; Hughes, G. A.; Ganju, P.; McIntyre, P.; Bevan, S. J.; Davis, C.; Yaqoo, M. *J. Med. Chem.* **2004**, 47, 4642. (f) Nosova, E. V.; Lipunova, G. N.; Laeva, A. A.; Charushin, V. N. *Russ. Chem. Bull.* **2005**, 54, 733. (g) Hennequin, L. F.; Allen, J.; Breed, J.; Curwen, J.; Fennell, M.; Green, T. P.; Lambert-van der Brempt, C.; Morgentint, R.; Norman, R. A.; Olivier, A.; Otterbein, L.; Plé, P.; Warin, N.; Costello, G. *J. Med. Chem.* **2006**, 49, 6465.

¹⁹⁵ (a) Chen, M. H.; Beylin, V. G.; Iakovleva, E.; Kesten, S. J.; Magano, J.; Vrieze, D. *Synth. Comm.* **2002**, 32, 411. (b) Tran, T. P.; Ellsworth, E. L.; Sanchez, J. P.; Watson, B. M. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2007**, 17, 1312. (c) 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. WO2007044084A2, 2007. (d) Davis, E. M.; Nanninga, T. N.; Tjiong, H. I.; Winkle, D. *Org. Process Res. Dev.* **2005**, 9, 843.

¹⁹⁶ Imanishi, M.; Tomishima, Y.; Itou, S.; Hamashima, H.; Nakajima, Y.; Washizuka, K.; Sakurai, M.; Matsui, S.; Imamura, E.; Ueshima, K.; Yamamoto, T.; Yamamoto, N.; Ishikawa, H.; Nakano, K.; Unami, N.; Hamada, K.; Matsumura, Y.; Takamura, F.; Hattori, K. *J. Med. Chem.* **2008**, 51, 1925.

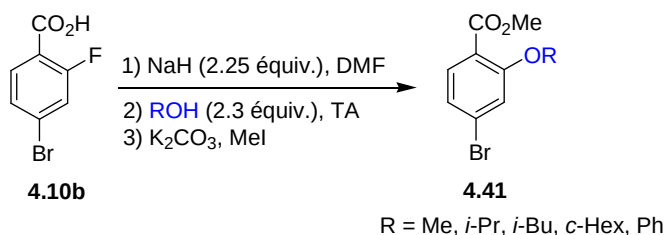


Schéma 87. Réaction de l'acide 2-fluoro-4-bromobenzoïque (4.10b) avec les alcoolates de sodium

Très récemment, la substitution nucléophile aromatique des dérivés d'acides 2-fluorobenzoïques et 2-méthoxybenzoïques *non activés* par les amidures de lithium a été étudiée dans l'équipe. Cette réaction, efficace et générale, permet d'accéder avec de bons rendements aux acides anthraniliques (Schéma 88).¹⁹⁷ Les acides 2-fluorobenzoïque (4.1a) et 2-méthoxybenzoïque (4.1b) réagissent avec les arylamidures mais aussi avec les alkylamidures et les dialkylamidures pour donner les produits de substitution correspondants.

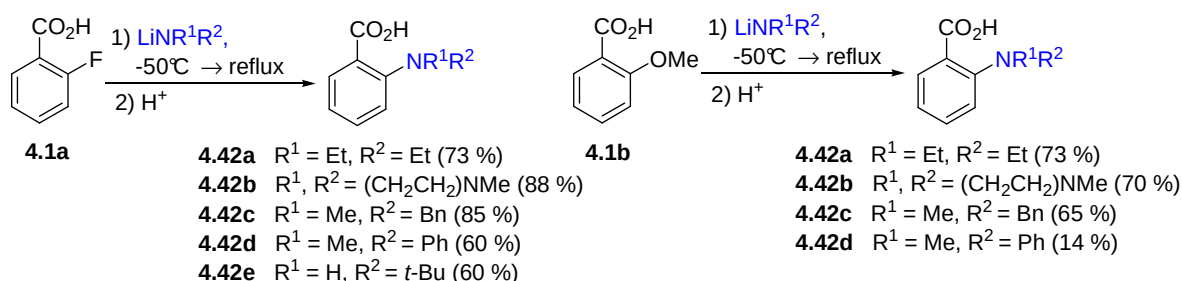


Schéma 88. Déplacement du fluor et du méthoxy des acides 4.1a et 4.1b par les amidures de lithium

La présence de plusieurs groupes alcoxy est compatible avec la réaction S_NAr. La réaction des acides commerciaux 2,3-diméthoxybenzoïque (4.7a), 2,6-diméthoxybenzoïque (4.7d) et 2,3,4-triméthoxybenzoïques (4.43) avec LiNEt₂ conduit aux dérivés *ortho*-substitués 4.44-4.46 (Schéma 89). La réaction de LiNEt₂ avec l'acide 2,6-diméthoxybenzoïque est moins efficace, probablement à cause de l'encombrement stérique.¹⁹⁸

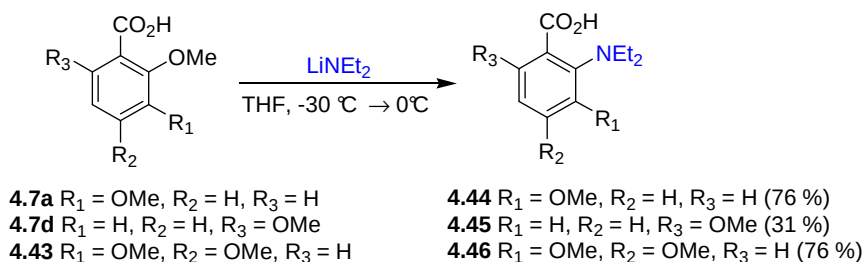


Schéma 89. Amination des acides benzoïques polyméthoxylés 4.7a, 4.7d, 4.43

Avec l'acide 2,6-difluorobenzoïque (4.8d), il est possible d'introduire deux

¹⁹⁷ (a) Beleaud-Rotureau, M., thèse de doctorat, Université du Maine, 2010. http://tel.archives-ouvertes.fr/docs/00/51/08/19/PDF/210-07-09_thA_seMB.pdf (accessible au 20 octobre 2011). (b) Beleaud-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 (10), 2406.

¹⁹⁸ Les alcoxyaryloxazolines présentent une réactivité similaire : ref^{21b} et ref¹⁸³.

groupements amino identiques (**4.8d** → **4.47**) ou différents (**4.8d** → **4.49**) (Schéma 90).

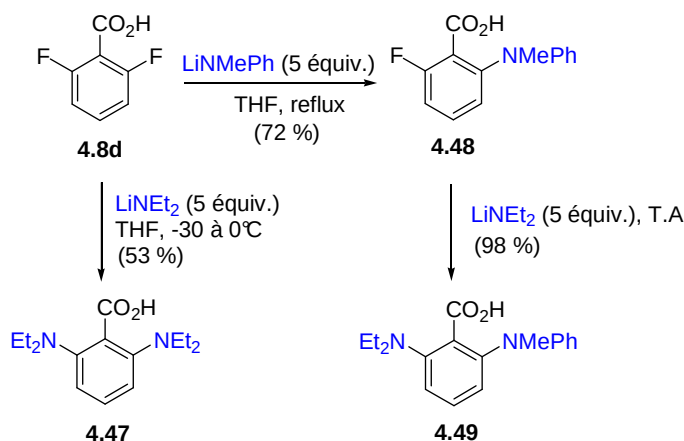


Schéma 90. Amination de l'acide 2,6-difluorobenzoïque (**4.8d**)

3-2- Formation de liaison carbone – carbone

Comme le *s*-BuLi et *t*-BuLi, les aryllithiens sont susceptibles de donner des réactions $\text{S}_{\text{N}}\text{Ar}$ avec les acides benzoïques *ortho*-fluorés; toutefois, la réaction de PhLi avec **4.1a** à -30 °C donne le biphényle **4.50** avec un rendement médiocre (17 %) (Schéma 78).^{197a} Le produit majoritaire est la benzophénone **4.51** (75 %) résultant de l'addition de la base lithiée sur la fonction carbonyle. L'*ipso*-substitution de l'acide 2-méthoxybenzoïque rencontre le même problème. Ainsi *s*-BuLi réagit avec l'acide *ortho*-anisique (**4.1b**) pour fournir l'acide **4.5** avec un rendement faible (25 %).

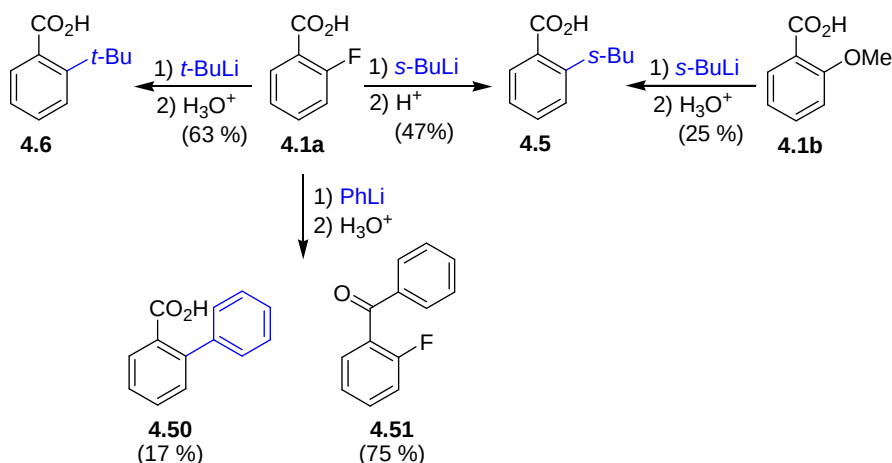


Schéma 91. Déplacement du fluor de l'acide 2-fluorobenzoïque (**4.1a**) par les organolithiens

Depuis cette découverte, quelques exemples de formation de liaison C-C par $\text{S}_{\text{N}}\text{Ar}$ d'acides 2-fluorobenzoïques ont été décrits dans la littérature.

MeMgBr réagit avec l'acide perfluorobenzoïque **4.52** pour donner le produit méthylé **4.53** résultant de la substitution *ipso* du fluor situé en *ortho* du carboxylate (Schéma 92).¹⁹⁹

¹⁹⁹ Hashimoto, A.; Matsuda, S.; Tai, K.; Tone, H.; Nishi, T.; Inamikawa, J.; Tominaga, M. (Otsuka Pharmaceutical Co., Ltd.) WO2000015596, 2000.

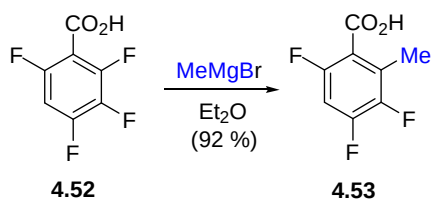


Schéma 92. Réactions de MeMgBr avec l'acide perfluorobenzoïque 4.52

Le bromure d'éthylmagnésium et le chlorure d'*iso*-propylmagnésium réagissent avec l'acide 2-fluoro-4-bromobenzoïque (**4.10b**) pour conduire aux produits d'*ipso*-substitution **4.54a**²⁰⁰ et **4.54b**¹⁹⁶ avec des rendements modestes (Schéma 93).

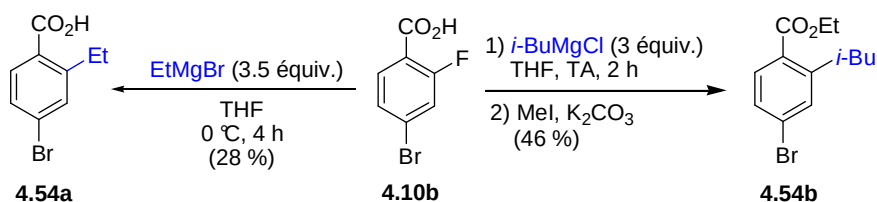
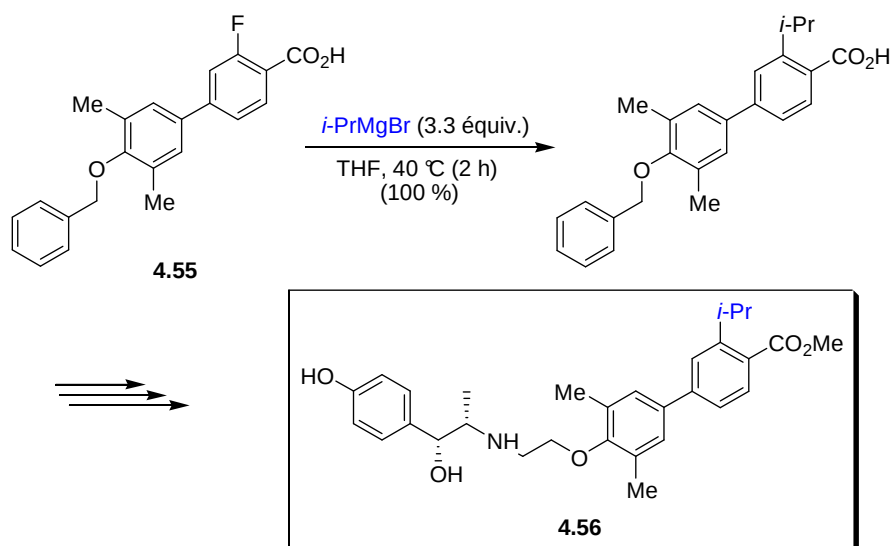


Schéma 93. S_NAr de l'acide 4-bromo-2-fluorobenzoïque (4.10b) avec les alkylorganomagnésiens

Par ailleurs, le bromure d'*iso*-propylmagnésium déplace, avec un rendement quantitatif, l'atome de fluor de l'acide 3-fluorobiphényl-4-carboxylique **4.55** (Schéma 94). Cette réaction constitue l'étape clé de la synthèse de l'aminoalcool **4.56**, qui peut être utilisé dans le traitement de l'obésité.²⁰¹

²⁰⁰ (a) Frazee, J. S.; Hammond, M.; Manns, S.; Thompson, S. K.; Washburn, D. G.; Kano, K.; Nakamura, H. U.S. Patent US 20090233955 A1, 2009. (b) Hammond, M.; Washburn, D. G.; Hoang, T. H.; Manns, S.; Frazee, J. S.; Nakamura, H.; Patterson, J. R.; Trizna, W.; Wu, C.; Azzarano, L. M.; Nagilla, R.; Nord, M.; Trejo, R.; Head, M. S.; Zhao, B.; Smallwood, A. M.; Hightower, K.; Laping, N. J.; Schnackenberg, C. G.; Thompson, S. K. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2009**, 19, 4441.

²⁰¹ Kasai, K.; Kubota, M.; Suzuki, R.; Ozawa, T.; Ishikawa, T.; Kobayashi, M.; Sonehara, J.; Kobayashi, M. U.S. Patent US 20090030218 A1, 2009.

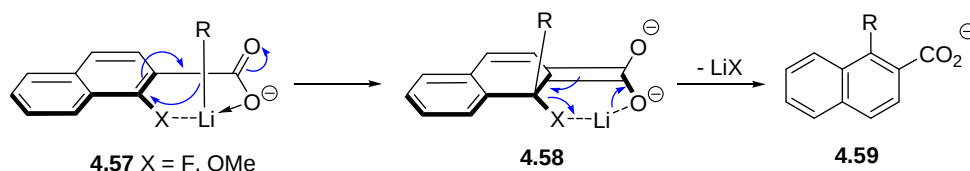
Schéma 94. S_NAr de l'acide 3-fluorobiphényl-4-carboxylique 4.55

À part la réaction citée plus haut, aucun exemple dans la littérature ne décrit la réaction S_NArAB des acides benzoïques *ortho*-alcoxylés. Au sein de l'équipe, nous avons entrepris d'étudier de façon détaillée le potentiel de la réaction S_NArAB pour la formation de liaisons C-C biaryliques.

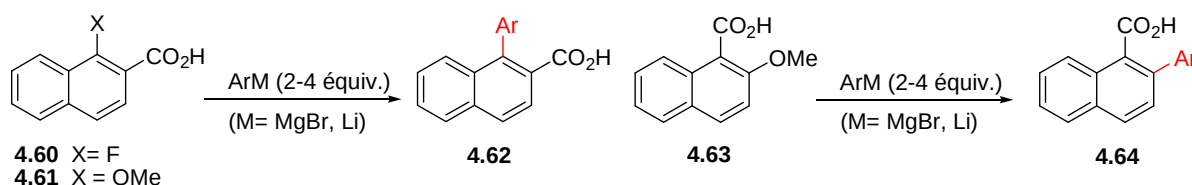
Contrairement aux acides 2-fluoro- et 2-méthoxybenzoïques, les acides 1- et 2-naphtoïques *ortho*-fluorés et *ortho*-méthoxylés par réaction avec les organomagnésiens et les lithiens, conduisent exclusivement aux produits d'*ipso*-substitution avec d'excellents rendements (la cétone n'est pas formée).^{202,203} Les alkylthiens linéaires (*n*-BuLi) et encombrés (*t*-BuLi) réagissent avec la même efficacité. La réaction S_NAr apparaît peu sensible à l'encombrement stérique. Si l'on admet que ces réactions s'effectuent selon un mécanisme d'addition-élimination, le carboxylate s'oriente dans une conformation coplanaire avec le cycle aromatique pendant que l'ion Li^+ forme un complexe avec les groupements fluoro (ou méthoxy) et le carboxylate (complexe **4.57**) (Schéma 95). Le groupement R entrerait perpendiculairement au cycle aromatique (intermédiaire **4.58**). Cela est cohérent avec l'absence d'inhibition stérique observée lors de l'addition de réactifs organométalliques volumineux (type *t*-BuLi).

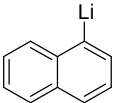
²⁰² (a) Travaux de thèse de Regadia Aissaoui, soutenance prévue en janvier 2012. (b) Aissaoui, R.; Nourry, A.; Coquel, A.; Dao, T. T. H.; Derdour, A.; Helesbeux, J. J.; Duval, O.; Castanet, A.-S.; Mortier, J. *J. Org. Chem.* Soumis.

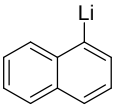
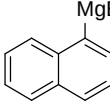
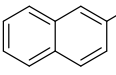
²⁰³ D'une façon générale, les réactions de substitution nucléophile aromatique des dérivés naphthaléniques sont plus facile que celles des dérivés benzéniques correspondants. Voir (a) Brückner, R. *Mécanismes réactionnels en chimie organique*; De Boeck Université 1999. (b) Voir aussi Bunnett, J. F.; Zahler, R. E. *Chem. Rev.* **1951**, 273.

Schéma 95. Mécanisme de la réaction S_NAr des acides naphthoïques

La réaction S_NArAB est également efficace pour la synthèse de 1- et 2-phénylnaphtalènes. Quelques exemples des structures synthétisées sont présentés dans le Tableau 11. Des phénylnaphtalènes mono-, di- ou trisubstitué en *ortho*, *ortho'* de l'axe biarylique sont préparés avec d'excellents rendements et les nucléophiles 2-MeC₆H₄Li, 2-MeC₆H₄MgBr, 4-MeOC₆H₄MgBr et 2,5-diMeC₆H₃MgBr déplacent facilement le fluor ou le méthoxy en *ortho* du groupement CO₂M pour conduire aux composés **4.62a-c** (entrées 1-5). La réaction avec le 2,6-diMeOC₆H₃MgBr et le 2,6-diMeOC₆H₃Li est moins efficace, probablement en raison de l'encombrement stérique. Avec l'acide 2-méthoxy-1-naphtoïque **4.63** et le phényllithium, on n'observe pas la formation du produit d'*ipso*-substitution **4.64** (entrée 9) mais l'acide 2-méthoxy-3-méthyl-1-naphtoïque (**4.65**) (Figure 22), résultant de la métallation en *ortho* du méthoxy, est formé avec un excellent rendement (86 %). Les 1,1'-binaphtalènes et les 2,2'-binaphtalènes sont également accessibles par réaction S_NArAB (entrées 10-13).

Tableau 11. Substitution nucléophile aromatique des acides 1- et 2-naphtoïques *ortho*-fluorés et *ortho*-méthoxylés par les arylorganomagnésiens ou lithiens

Entrée	Acide	ArM (2-4 équiv.), température	4.62, 4.64, rdt (%) ^a
1	4.60	2-MeC ₆ H ₄ Li, -30 °C	85 [4.62a]
2	4.61	2-MeC ₆ H ₄ Li, -30 °C	84 [4.62a]
3	4.61	2-MeC ₆ H ₄ MgBr, Δ ^b	81 [4.62a]
4	4.61	4-MeOC ₆ H ₄ MgBr, TA	83 [4.62b]
5	4.61	2,5-diMeC ₆ H ₃ MgBr, Δ ^b	72 [4.62c]
6	4.60	2,6-diMeOC ₆ H ₃ Li, Δ ^b	37 ^c [4.62d]
7	4.60	2,6-diMeOC ₆ H ₃ MgBr, Δ ^b	37 [4.62d]
8	4.61	2,6-diMeOC ₆ H ₃ MgBr, Δ ^b	29 [4.62d]
9	4.63	1) PhLi, -30 °C. 2) MeI	0 [4.64]
10	4.60	 , -30 °C	87 [4.62f]

Entrée	Acide	ArM (2-4 équiv.), température	4.62, 4.64, rdt (%) ^a
11	4.61	 , -30 °C	91 [4.62g]
12	4.61	 , Δ ^b	70 [4.62h]
13	4.63	 , Δ ^b	94 [4.64]

^a Rendement isolé. ^b Reflux du THF. ^c Rendement RMN ¹H.

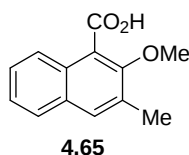


Figure 22. Acide 2-méthoxy-3-méthyl-1-naphtoïque 4.65

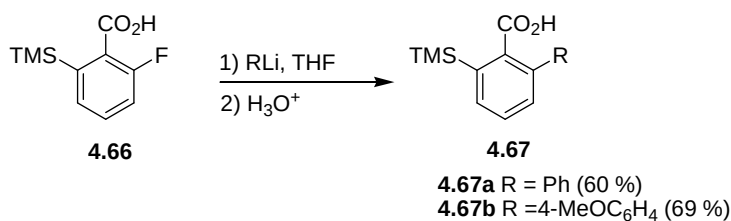
En série benzénique, afin de réduire le taux d'addition du nucléophile (lithien ou magnésien) sur le carboxylate, l'introduction d'un groupe triméthylsilyle TMS en *ortho* du carboxylate a été testée. La formation de cétones est diminuée dans la plupart des cas. Ainsi la réaction de l'acide 2-fluoro-6-triméthylsilylbenzoïque (**4.66**) avec le phényllithium et le 4-méthoxyphényllithium, conduit à la formation des produits d'*ipso*-substitution **4.67a-b** avec de bons rendements (respectivement 60 % et 69 %) ²⁰⁴ (Schéma 96). ^{197a} L'encombrement stérique et les effets électroniques induits par le groupe SiMe₃ jouent très probablement un rôle important pour protéger le carbonyle des attaques nucléophiles. ^{205,206} Les effets électroniques d'un groupe R₃Si sont de 4 types : (i) inductifs, (ii) de champ, (iii) recouvrement (p-d) π , et (iv) hyperconjugaison. ²⁰⁷ L'effet électronique total résultant d'un groupe R₃Si 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*.

²⁰⁴ Rendement RMN.

²⁰⁵ Vorbrüggen, H. *Silicon-mediated Transformations of Functional Groups*; Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, Weinheim, 2004.

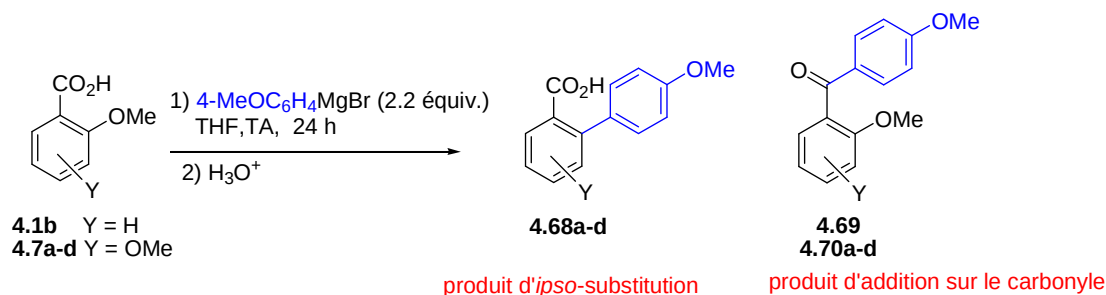
²⁰⁶ Hwu, J. R.; Chen, B.-L.; Shiao, S.-S. *J. Org. Chem.* **1995**, 60, 2448 et références citées.

²⁰⁷ Rappoport, Z.; Apeloig, Y. Eds; Wiley: Chichester *The Chemistry of Organosilicon Compounds*; Vol. 2, 1998.

Schéma 96. Réactions S_NAr de l'acide 2-fluoro-6-triméthylsilylbenzoïque (4.66) avec les aryllithiens

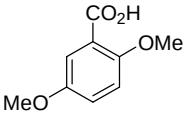
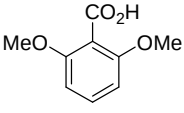
4- La réaction S_NArAB – Influence du groupement alcoxy — Résultats

La réactivité de l'acide 2-méthoxybenzoïque (**4.1b**) et des acides 2,Z-diméthoxybenzoïques (**4.7a-d**) vis-à-vis du bromure de *p*-méthoxyphénylmagnésium a été étudiée.²⁰⁸ Pour cela, les acides ont été mis en présence de l'organomagnésien (2.2 équiv.), à température ambiante pendant une journée. Les résultats obtenus sont résumés dans le Tableau 12.

Tableau 12. Réaction des acides 2,Z-diméthoxybenzoïques (4.7a-d) avec le bromure de *p*-méthoxyphénylmagnésium

Entrée	Acide 4.1b, 4.7a-d	4.68a-d, rdt (%)	4.69, 4.70a-d, rdt (%)
1	 4.1b	0	86 ^a
2	 4.7a	50 ^a	34 ^a
3	 4.7b	10 ^a	54 ^a

²⁰⁸ Les travaux sur les acides 2,Z-diméthoxybenzoïques (**4.7a-d**) ont été initiés par Arnaud Nourry, ATER 2009-2010.

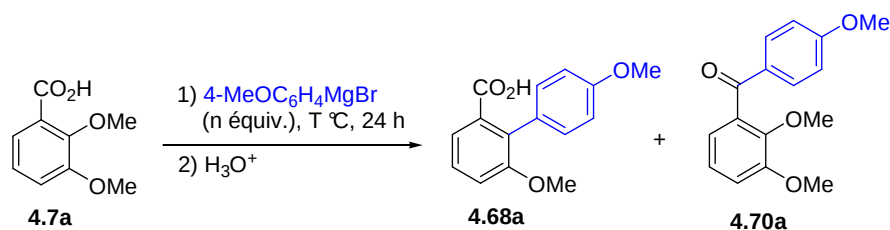
Entrée	Acide 4.1b , 4.7a-d	4.68a-d , rdt (%)	4.69 , 4.70a-d , rdt (%)
4	 4.7c	0	81 ^a
5	 4.7d	12 ^b	40 ^a

^a Rendement isolé. ^b Rendement RMN ¹H

L'acide 2-méthoxybenzoïque (**4.1b**) conduit à la formation exclusive de la cétone **4.69** (entrée 1). Un résultat similaire est obtenu en présence d'un substituant OMe en position 5 du noyau aromatique de l'acide benzoïque (entrée 4). Les acides 2,4-diméthoxy- et 2,6-diméthoxybenzoïque (**4.7b**) et (**4.7d**) fournissent les produits d'*ipso*-substitution **4.68b** et **4.68d** avec un rendement isolé d'environ 10 % (entrées 3 et 5). Un groupement MeO en position 3 favorise la réaction S_NArAB et le produit d'*ipso*-substitution **4.68a** est isolé avec un rendement de 50 % (entrée 2). Dans ces conditions, la cétone **4.70a** est également formée (34 %).

Un travail d'optimisation des conditions réactionnelles a été accompli avec l'acide 2,3-diméthoxybenzoïque (**4.7a**). L'augmentation du nombre d'équivalents d'arylmagnésien (entrées 1-3, Tableau 13) ainsi que la diminution de la température (jusqu'à 0 °C) (entrées 4-5) favorise la formation de la cétone **4.70a** au détriment du produit d'*ipso*-substitution **4.68a**. Avec les conditions réactionnelles optimisées (2.0 équiv. de *p*-MeOC₆H₄MgBr, TA), le biphenyle **4.68a** est isolé avec un rendement de 66 % (entrée 1, Tableau 13).

Tableau 13. Optimisation de la réaction S_NArAB entre l'acide **4.7a** et le bromure de *p*-méthoxyphénylmagnésium



Entrée	T (°C)	n ^a	4.68a	4.70a
1	20	2.0	66 ^b	34 ^c
2	20	2.2	50 ^b	34 ^c
3	20	3.0	29 ^b	64 ^c
4	0	2.0	36 ^b	23 ^c
5	0	2.2	18 ^c	46 ^c

^a 4-MeOC₆H₄MgBr (n équiv.). ^b Rendement isolé. ^c Rendement RMN ¹H

La réactivité de l'acide 2,3,4-triméthoxybenzoïque (**4.43**) avec le 4-MeOC₆H₄MgBr a également été examinée (Schéma 97). Par rapport à l'acide 2,3-diméthoxybenzoïque (**4.7a**), la présence supplémentaire du groupement méthoxy en position 4 est défavorable à la réaction S_NArAB. En fin de réaction, 27 % de l'acide de départ sont récupérés et le produit d'*ipso*-substitution **4.71** est isolé avec un rendement de seulement 25 %. La cétone **4.72** est le produit majoritairement formé (41 %).

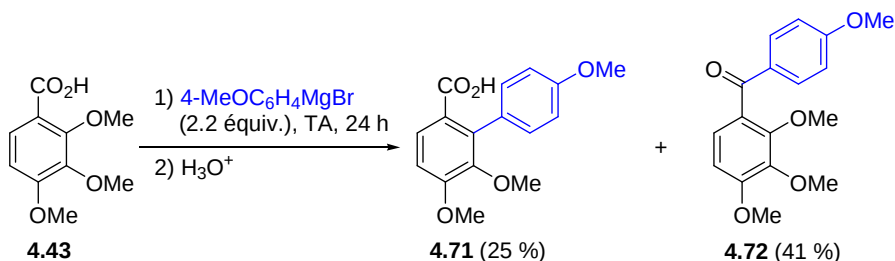


Schéma 97. Acide 2,3,4-triméthoxybenzoïque (4.43) et 4-MeOC₆H₄MgBr

Il est communément admis que par son effet mésomère donneur un substituant méthoxy enrichit le noyau aromatique en densité électronique. Ceci a pour conséquence de défavoriser la réaction de substitution nucléophile aromatique.^{203b} Toutefois, de nombreux travaux montrent que pour la réaction S_NAr , la présence d'un méthoxy (ou alcoxy) en *ortho* du groupe partant favorise au contraire la substitution. Ainsi les réactifs de Grignard ne déplacent le méthoxy des composés 2-méthoxybenzonitriles que si la position 3 est occupée par un second méthoxy (Schéma 98).¹⁷²

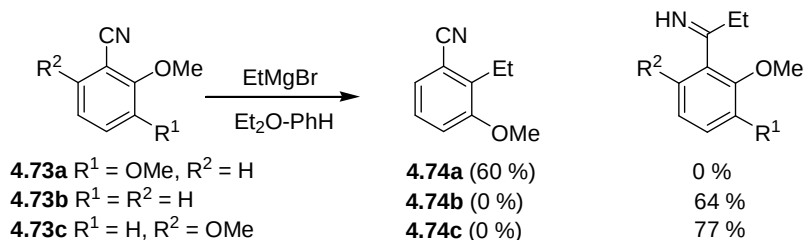


Schéma 98. Réaction S_NAr de poly(méthoxy)benzonitrile avec EtMgBr

La substitution du méthoxy en position 4 de la (3,4-diméthoxyphényl)mésitylcétone par le bromure de benzylmagnésium a également été décrite.²⁰⁹ Par ailleurs, Meyers a observé la substitution régiosélective, par des organomagnésiens, de l'alcoxy en position 2 sur des substrats [2,6-dialcoxy-3,4-(méthylène-dioxy)phényl]oxazoles.²¹⁰ Pour les S_NAr activés par les esters, l'influence favorable d'un substituant méthoxy en position 3 du benzoate a été décrite dans le chapitre précédent (page 89). La chélation de l'organomagnésien aux groupes méthoxy pourrait être à l'origine de l'effet favorable exercé par le groupe OMe en 3. En effet, une telle coordination serait susceptible de placer non seulement le nucléophile à proximité du groupe partant mais également pourrait favoriser électroniquement la réaction S_NAr .

²⁰⁹ Voir Fuson, R. C.; Gaertner, R. *J. Org. Chem.* **1948**, 13, 496.

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

(notamment par une meilleure polarisation de la liaison C_{ipso}-O).²¹¹ Ceci constitue un exemple d'effet « CIPE » (complex induced proximity effect).²¹² De façon similaire, on peut proposer que pour l'acide **4.7a**, le substituant méthoxy en position 3 favorise la réaction de substitution nucléophile par effet CIPE (Figure 23). Cet effet bénéfique est cependant nettement diminué lorsqu'un troisième substituant méthoxy est présent en position 4 (acide **4.43**). L'effet électronique mésomère donneur du méthoxy joue probablement un rôle dans la moindre réactivité de **4.43** par rapport à **4.7a**. La formation d'un chélate entre l'organomagnésien et les substituants méthoxys en position 3 et 4 n'est pas exclue.

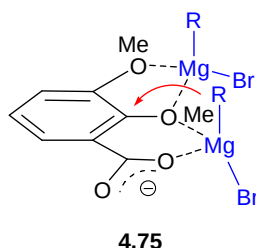


Figure 23. Complexation de l'acide 2,3-diméthoxybenzoïque avec les organomagnésiens

Les aryllithiens présentent une réactivité nettement différente des organomagnésiens. Ainsi, mis en réaction avec l'acide 2,3-diméthoxybenzoïque (**4.7a**) à -30 °C pendant 24 h, le *p*-méthoxyphényllithium conduit à la formation exclusive de la cétone **4.70a**. Le produit d'*ipso*-substitution n'est pas formé (Schéma 99).

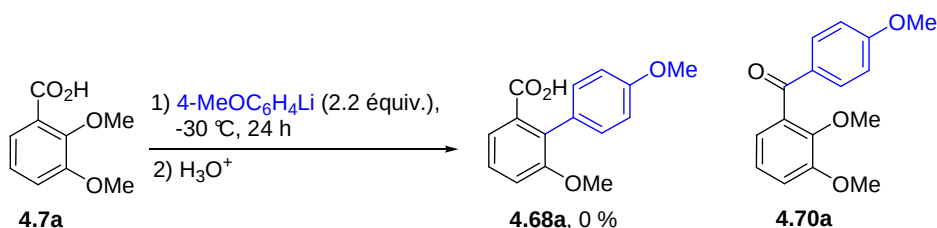


Schéma 99. Réaction de l'acide 2,3-diméthoxybenzoïque (**4.7a**) avec le *p*-méthoxyphényllithium

Avec l'acide 2,6-diméthoxybenzoïque (**4.7d**), le phényllithium (PhLi) conduit principalement au produit de décarboxylation **4.76** (Schéma 100).^{197a} Le produit d'*ipso*-substitution n'est pas formé. Une fraction importante de l'acide **4.7d** n'a pas réagi (48 %). On récupère également 5 % de benzophénone (**4.77**).

²¹¹ Gaertner, R. *Chem. Rev.* **1949**, 45, 493.

²¹² L'effet CIPE a été largement évoqué dans le cadre des réactions de déprotonation par les bases lithiées. Revue : (a) Beak, P.; Meyers, A. I. *Acc. Chem. Res.* **1986**, 19, 356. Voir également (b) Castanet, A.-S.; Tilly, D.; Véron, J.-B.; Samanta, S. S.; De, A.; Ganguly, T.; Mortier, J. *Tetrahedron* **2008**, 64, 3331. (c) refs^{66a,f,g} et ref⁶⁷.

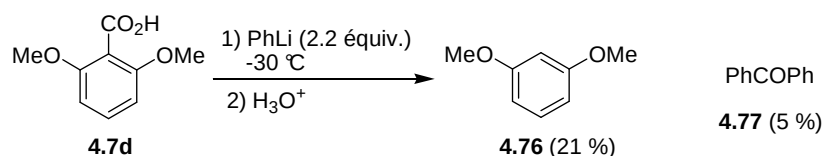


Schéma 100. Réaction de l'acide 2,6-diméthoxybenzoïque (4.7d) avec le phényllithium

Les deux composés **4.76** et **4.77** résultent de l'attaque du phényllithium sur le carbonyle (Schéma 101).²¹³ Le dialcoolate **4.78** n'est pas stable et se décompose en 2,6-diméthoxyphényllithium (**4.79**) et en benzoate de lithium **4.80**. En raison de la présence des deux groupements méthoxy, cet anion est fortement stabilisé.^{77,214} La force motrice de la réaction serait la décompression stérique résultant de l'élimination du benzoate de lithium.²¹⁵ Le benzoate de lithium **4.80** réagit avec l'excès de PhLi pour donner la benzophénone (**4.77**).

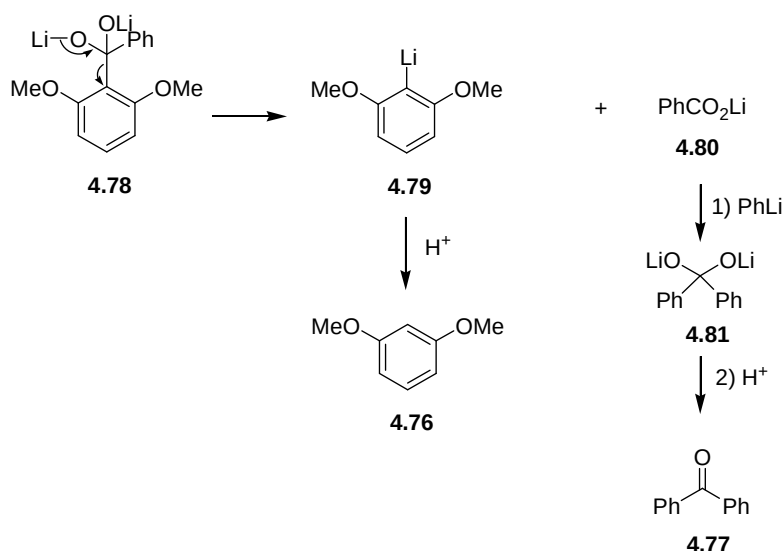


Schéma 101. Mécanisme de décarboxylation des dialcoolates de dilithium

Il est généralement admis que le dialcoolate de dilithium $\text{Ar}^1\text{C}(\text{OLi})_2\text{Ar}^2$ est instable lorsque le groupe partant $[\text{Ar}^1 \text{ dans } \text{Ar}^1\text{C}(\text{OLi})_2\text{Ar}^2]$ 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.²¹⁶

5- La réaction $\text{S}_{\text{N}}\text{ArAB}$ – Influence des halogènes

5-1- Préparation d'acides poly(halogéno)benzoïques

Divers acides poly(halogéno)benzoïques ont été préparés selon des protocoles décrits

²¹³ (a) Hodge P.; Perry, G. M.; Yates, P. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1977**, 680. (b) Gilday, J. P.; Paquette, L. A. *Tetrahedron Lett.* **1988**, 29 (36), 4505 et ref citées. (c) Mehta, G.; Venkateswaran, R. V. *Tetrahedron* **2000**, 56, 1399.

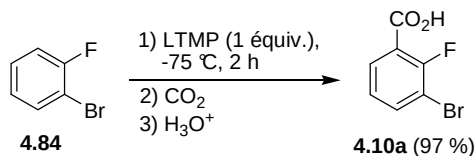
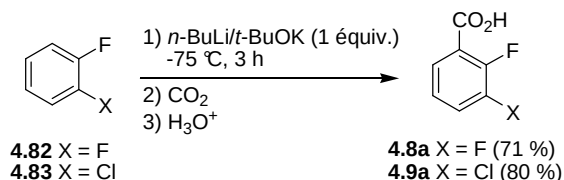
²¹⁴ Saa, J. M.; Deya, P. M.; Suner, G. A.; Frontera, A. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, 114, 9093.

²¹⁵ Concernant les réactions de fragmentation d'anions par décompression stérique résultant de la libération d'un anion lithié stabilisé, voir: Tomboulia, P.; Stehower, K. *J. Org. Chem.* **1968**, 33, 1509.

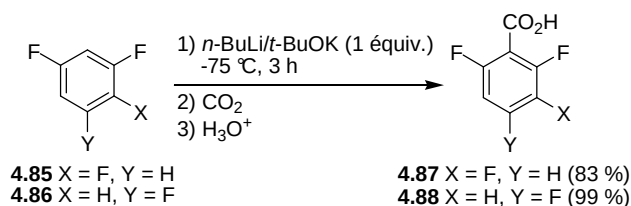
²¹⁶ Davies, D. G.; Derenberg, M.; Hodge, P. *J. Chem. Soc. (C)* **1971**, 455.

dans la littérature²¹⁷ par métallation des poly(halogéno)benzènes correspondants avec des bases fortes puis piégeage de l'anion formé par de la carboglace (Schéma 102, voir partie expérimentale, page 142).

Synthèse d'acides 2-fluoro-3-halobenzoïques



Synthèse d'acides trifluorobenzoïques



Synthèse de l'acide 2-bromo-6-fluorobenzoïque

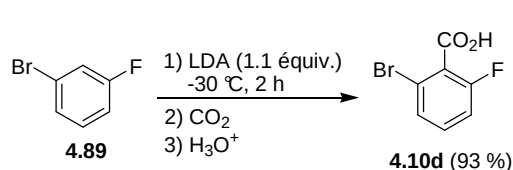
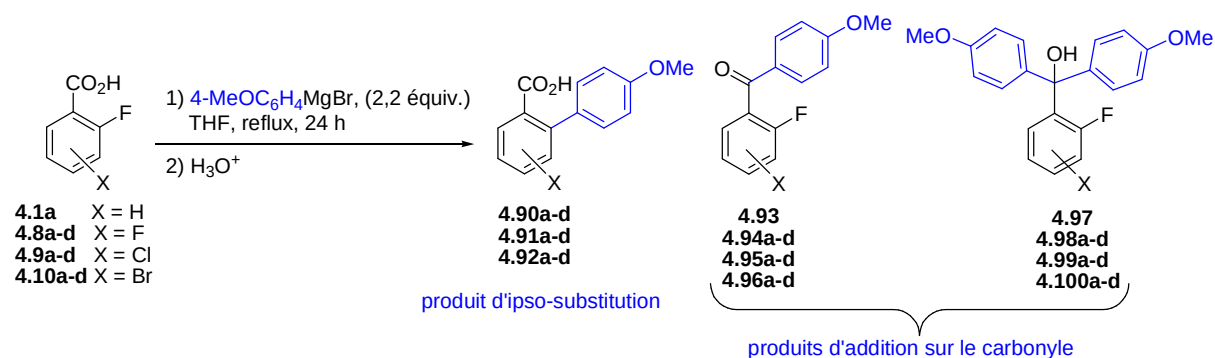


Schéma 102. Préparation des acides poly(halogéno)benzoïques

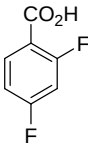
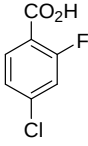
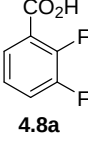
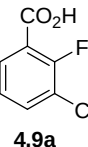
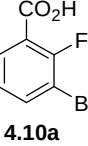
5-2- Réactivité des acides 2-fluoro-Z-halogénobenzoïques ($3 \leq Z \leq 6$) avec le bromure de *p*-méthoxyphénylmagnésium

L'influence d'un substituant halogène (F, Cl, Br) en position 3, 4, 5 ou 6 du noyau aromatique de l'acide 2-fluorobenzoïque sur la réaction S_NArAB a été étudiée. Afin de s'affranchir d'éventuelles réactions de métallation compétitive, l'étude a été menée en utilisant comme nucléophile un organomagnésien. Pour cela, les acides **4.8-4.10a-d** ont été mis en réaction avec le bromure de *p*-méthoxyphénylmagnésium (2.2 équiv., reflux du THF, 24 h) et leur réactivité a été comparée à celle de l'acide 2-fluorobenzoïque (**4.1a**). Les résultats obtenus sont regroupés dans le Tableau 14.

²¹⁷ (a) Schlosser, M.; Katsoulos, G.; Takagishi, S. *Synlett* **1990**, 747. (b) Mongin, F.; Schlosser, M. *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37 (36), 6551. (c) Moyroud, J.; Guesnet, J.-L.; Bennetau, B.; Mortier, J. *Tetrahedron Lett.* **1995**, 36 (6), 881.

Tableau 14. Réactions S_NAr des acides 2-fluoro-Z-halogénobenzoïques avec le bromure de p-méthoxyphénylmagnésium


Entrée	Acide	4.90-4.92a-d, rdt (%)	Cétone 4.93, 4.94-4.96a-d, rdt (%)	Carbinol 4.97, 4.98-4.100a-d, rdt (%)
1	 4.1a	< 5	20 ^b	64 ^a
2	 4.8d	74 ^a	< 5	< 5
3	 4.9d	65 ^a	n.d ^c	n.d ^c
4	 4.10d	65 ^a	n.d ^c	n.d ^c
5	 4.8c	< 5	39 ^b	44 ^b

Entrée	Acide	4.90-4.92a-d, rdt (%)	Cétone 4.93, 4.94-4.96a-d, rdt (%)	Carbinol 4.97, 4.98-4.100a-d, rdt (%)
6	 4.8b	38 ^a	n.d ^c	39 ^a
7	 4.9b	13 ^a	22 ^b	30 ^b
8	 4.8a	34 ^a	n.d ^c	< 5
9	 4.9a	35 ^a	< 5	44 ^a
10	 4.10a	8 ^a	< 5	62 ^a

^a rendement isolé. ^b rendement RMN. ^c non déterminé

Dans tous les essais réalisés, l'acide benzoïque mis en réaction est entièrement consommé.

Avec l'acide 2-fluorobenzoïque (**4.1a**), le bromure de *p*-méthoxyphénylmagnésium réagit uniquement sur le carboxylate pour donner, après hydrolyse acide, la cétone **4.93** et le carbinol **4.97** (entrée 1, Tableau 14).²¹⁸ Une réactivité similaire est observée lorsque le noyau aromatique de l'acide benzoïque est substitué en position 5 par un second atome de fluor (entrée 5).²¹⁹

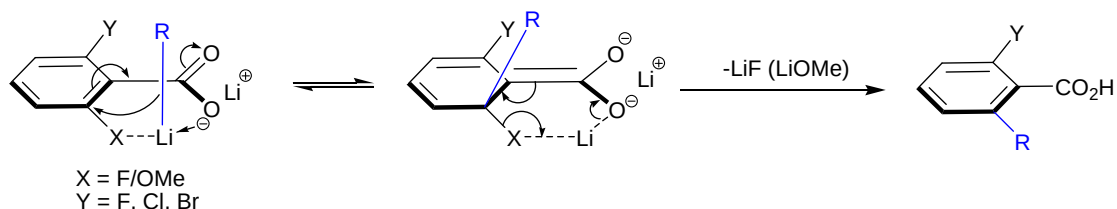
La présence d'un atome de F, Cl ou Br supplémentaire en position 3, 4 ou 6 du cycle

²¹⁸ Jorgenson, M. J. *Org. Reactions* **1970**, 18, 1.

²¹⁹ Les réactions réalisées à température ambiante conduisent également à la formation exclusive de produits d'addition sur le carbonyle.

aromatique favorise la formation du produit d'*ipso*-substitution. Ainsi avec les acides 2-fluorobenzoïques substitués en position 3 ou 4 par un halogène, un mélange du produit d'*ipso*-substitution et des produits d'addition sur le carbonyle est obtenu. Les rendements isolés en biphényles **4.90a-b**, **4.91a-b**, **4.92a** sont toutefois moyens (< 40 %) (entrées 6-10). Les acides 2-fluoro-6-halogénobenzoïques **4.8-4.10d** conduisent à la formation très majoritaire du produit d'*ipso*-substitution et les acides 3-halogénobiphényl-2-carboxyliques **4.90-4.92d** sont isolés avec des rendements satisfaisants (65 % à partir des dérivés chlorés et bromés **4.9d** et **4.10d**; 74 % pour le dérivé fluoré **4.8d**) (entrées 2-4). Pour les acides **4.9d** et **4.10d**, seul l'atome de fluor est déplacé. La réactivité des halogénures d'aryle vis-à-vis des réactions S_NAr est bien établie et diminue dans l'ordre $F > Cl > Br$.²²⁰ L'atome de fluor, petit et fortement électroattracteur, facilite sensiblement l'addition du nucléophile au système aromatique.

Sur l'ensemble des essais réalisés, le fluor (halogène le plus électroattracteur) apparaît comme l'halogène favorisant le plus la réaction S_NAr (entrées 2-4, entrée 6 vs 7). Il est connu depuis longtemps que les atomes d'halogène accélèrent les réactions de substitution nucléophile aromatique en raison de leur effet inductif attracteur.^{203b} Les halogènes appauvrissent le noyau aromatique en densité électronique (effet -I) et sont donc également susceptibles de favoriser l'addition de nucléophile sur le benzoate. Il n'est donc pas aisé de prévoir quelle réaction sera favorisée pour un substituant donné. Dans la littérature, il est admis que le déplacement par S_NAr de F/OMe par les composés organométalliques polaires s'effectue selon un mécanisme d'addition 1,4 suivi d'une élimination (Schéma 103).^{221,222} La régiosélectivité observée lors des réactions réalisées dépend donc de la compétition entre addition 1,2 (formation de cétones) et addition 1,4 (addition conjuguée qui conduit aux produits d'*ipso*-substitution).

Schéma 103. Mécanisme de la réaction S_NArAB

La sélectivité entre addition 1,2 et addition 1,4 est un problème bien étudié dans la littérature.²²³ Il apparaît que la valeur du coefficient de l'orbitale la plus basse vacante

²²⁰ Amii, H.; Uneyama, K. *Chem. Rev.* **2009**, *109*, 2119.

²²¹ Un mécanisme de type S_NR1 pour les acides 2-fluoro ou 2-méthoxybenzoïques semble peu vraisemblable dans la mesure où l'addition de pièges à radicaux (tétraphénylhydrazine ou dimère du 2-méthyl-2-nitrosopropane) à un mélange d'acide 2-fluorobenzoïque et $LiNEt_2$ conduit seulement à une faible diminution du rendement en produit de réaction. Voir ref ^{197b}.

²²² L'addition conjuguée d'organolithiens aux acides 1- et 2-naphtoïques suivi par un piégeage par divers électrophiles permet un accès efficace aux 1,2-dihydronaphtalènes 1,1,2- et 1,2,2-trisubstitués. Voir ref ^{69a}.

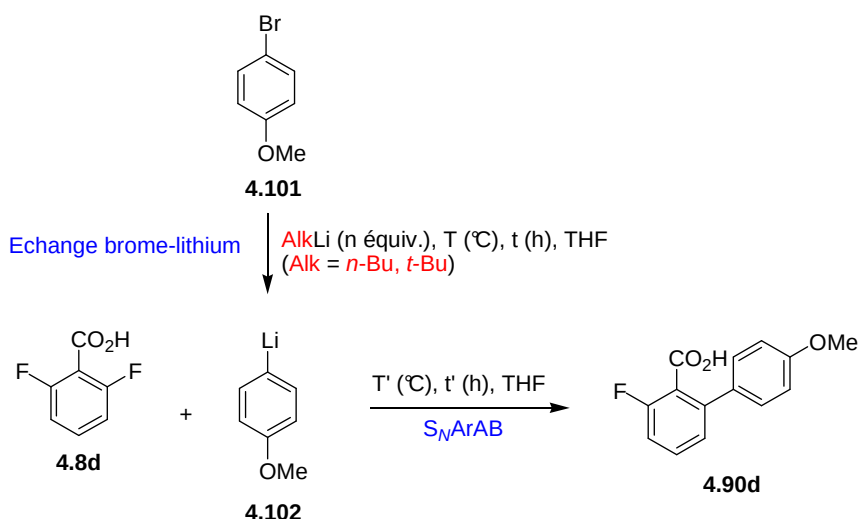
²²³ (a) Lefour, J.-M.; Loupy, A. *Tetrahedron* **1978**, *34*, 2597. (b) Deschamps, B.; Nguyen, T. A.; Seyden Penne, J. *Tetrahedron Lett.* **1973**, *7*, 527. (c) Cohen, T.; Abraham, W. D.; Myers, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 7923. (d) Yamazaki, T.; Hiraoka, S.; Kitazume, T. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 5100. (e) Pridgen, L. N.;

(LUMO) pourrait être un des facteurs gouvernant la régiosélectivité observée.²²⁴ Dans ce contexte, des contacts ont été pris avec le D^r R. Schurhammer du Laboratoire de modélisation et simulation moléculaire de l'Université de Strasbourg pour étudier ces transformations sur un plan théorique.

5-3- Réaction S_NAr des acides 2,6- et 2,4-difluorobenzoïques et 2-chloro-6-fluorobenzoïque (4.8d, 4.8b et 4.9d) avec le *p*-méthoxyphényllithium

L'acide 2,6-difluorobenzoïque (4.8d) a ensuite été mis en réaction avec le *p*-méthoxyphényllithium. Ce dernier est préparé par échange brome-lithium à partir du *p*-bromoanisole. Divers protocoles expérimentaux sont décrits dans la littérature pour synthétiser un aryllithien à partir du bromure d'aryle correspondant et les conditions réactionnelles utilisées lors de l'échange brome-lithium ont une influence notable sur le rendement de la réaction S_NArAB (Tableau 15).

Tableau 15. Optimisation des conditions d'échange brome-lithium

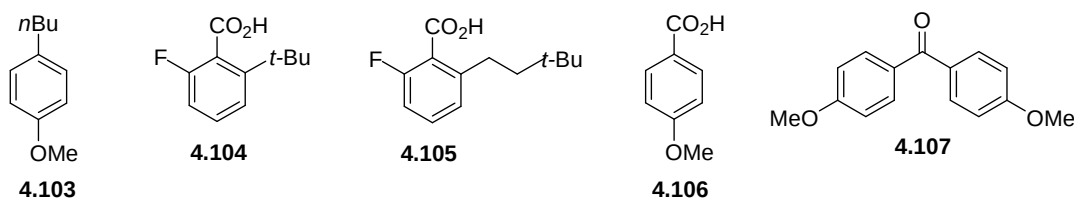


Entrée	Conditions réactionnelles ^a		4.90d, rdt (%)	Autres
	Échange brome-lithium	S _N ArAB		
1	1 équiv. <i>n</i> -BuLi/1 équiv. ArBr, -50 °C	-50 °C à 0 °C, 2 h	70 ^b	[4.103]
2	2 équiv. <i>t</i> -BuLi/1 équiv. ArBr, -50 °C	-50 °C à 0 °C, 2 h	0	80 ^b [4.104]
3	2 équiv. <i>t</i> -BuLi/1 équiv. ArBr, -78 °C à 0 °C	-50 °C à 0 °C, 2 h	50 ^b	18 ^c [4.105], 9 ^c [4.106], 17 ^c [4.107]
4	1 équiv. <i>t</i> -BuLi/1 équiv. ArBr, -78 °C	-30 °C, 8 h	71 ^b	-
5	1 équiv. <i>t</i> -BuLi/1 équiv. ArBr, -78 °C	-30 °C, 24 h	91 ^b	-

^a 2.2 équiv. de *p*-MeOC₆H₄Br sont utilisés. ^b Rendement isolé. ^c Rendement RMN

Mokhallalati, M. K.; Wu, M.-J. *J. Org. Chem.* **1992**, 57, 1237. (f) Reich, H. J.; Sikorski, W. H. *J. Org. Chem.* **1999**, 64, 14. (g) Chatfield, D. C.; Augsten, A.; D'Cunha, C.; Lewandowska, E.; Wnuk, S. F. *Eur. J. Org. Chem.* **2004**, 313. (h) Sosnicki, J. G. *Tetrahedron* **2009**, 65, 1336.

²²⁴ (a) Tomioka, K.; Shioya, Y.; Nagaoka, Y.; Yamada, K.-I. *J. Org. Chem.* **2001**, 66, 7051. (b) Tomioka, K.; Okamoto, T.; Kanai, M.; Yamataka, M. *Tetrahedron Lett.* **1994**, 35 (12), 1891.



Lorsque l'échange halogène-lithium est réalisé avec le *n*-butyllithium (1 équiv. *n*-BuLi/équivalent bromure d'aryle) à -50 °C et que la réaction S_NArAB est ensuite effectuée entre -50 °C et 0 °C pendant 2 h, le produit d'*ipso*-substitution **4.90d** est isolé avec un rendement de 70 %. La formation du 1-*n*-butyl-4-méthoxybenzène (**4.103**) est également observée (entrée 1, Tableau 15).²²⁵ Ce produit résulte de l'alkylation de l'anion aryllithié **4.102** par le *n*-bromobutane, sous-produit de l'échange halogène-lithium (Schéma 104).

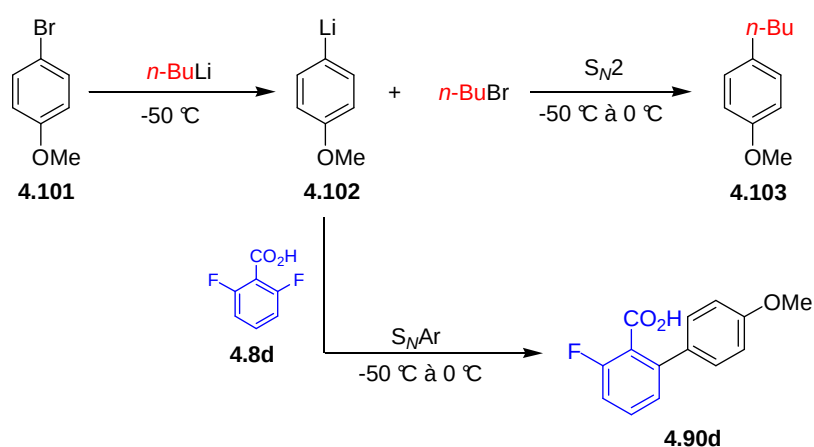


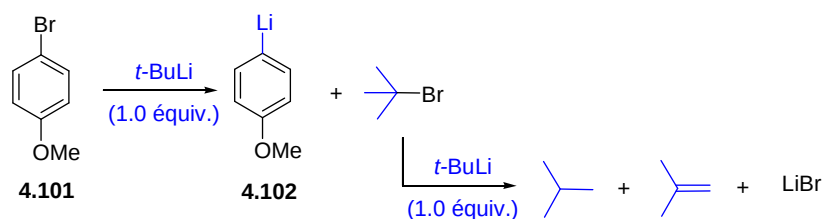
Schéma 104. Mécanisme de formation du 1-(*n*-butyl)-4-méthoxybenzène (**4.103**)

En concurrence avec la réaction S_NAr , cette réaction consomme le nucléophile ArLi et peut donc s'opposer à une conversion quantitative en produit d'*ipso*-substitution. Cette alkylation compétitive a déjà été observée dans la littérature. Pour contourner ce problème, une solution consiste à utiliser le *t*-BuLi pour l'échange halogène-lithium.²²⁶ Deux équivalents de *t*-BuLi par équivalent de bromure d'aryle sont habituellement utilisés. Le premier équivalent forme l'aryllithien et le deuxième détruit le *t*-bromobutane généré *in situ* pour conduire à l'*iso*-butane et l'*iso*-butène (Schéma 105). La température utilisée lors de cette séquence réactionnelle varie selon les publications,²²⁷ et est généralement comprise entre -78 °C et 0 °C.

²²⁵ D'après la RMN du brut réactionnel, on peut estimer que sur les 2.2 équiv. d'aryllithiens potentiellement formés par échange brome-lithium, 0.5 équiv. sont consommés par cette réaction d'alkylation.

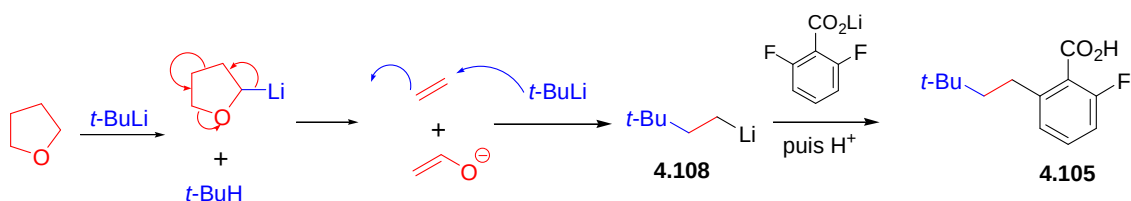
²²⁶ Bailey, W. F.; Ludere, M. R.; Jordan, K. P. *J. Org. Chem.* **2006**, 71, 2825.

²²⁷ (a) Bailey, W. F.; Punzalan, E. R.; *J. Org. Chem.* **1990**, 55, 5404. (b) Bailey, W. F.; Patricia, J. J. *J. Organomet. Chem.* **1988**, 352, 1. (c) Goto, S.; Velder, J.; El Sheikh, S.; Sakamoto, S.; Mitani, N.; Elmas, S.; Adler, A.; Becker, A.; Neudörfl, J.-M.; Lex, J.; Schmalz, H.-G. *Synlett* **2008**, 1361. (d) Wilcox, C. S.; Cowart, M. D. *Carbohydrate Research* **1987**, 171, 141. (e) Condo, Y.; Asai, M.; Miura, T.; Uchiyama, M.; Sakamoto, M. *Org. Lett.* **2001**, 3 (1), 13.

Schéma 105. Formation du *p*-méthoxyphényllithium à partir de *t*-BuLi et du *p*-bromoanisole

Un essai a donc été réalisé en effectuant l'échange halogène-lithium avec 2 équivalents de *t*-BuLi par équivalent de bromure d'aryle à -50 °C pendant 1 h.²²⁸ L'acide 2,6-difluorobenzoïque (**4.8d**) est ensuite ajouté au milieu réactionnel à -50 °C et la réaction S_NArAB est menée entre -50 °C et 0 °C. Dans ces conditions, seul l'acide 2-*t*-butyl-6-fluorobenzoïque (**4.104**) est isolé en fin de réaction (80 % de rendement) (entrée 2, Tableau 15). La réaction d'élimination du *t*-bromobutane par le *t*-BuLi ne se produit pas (ou est très lente) à -50 °C et, entre -50 °C et 0 °C, cette réaction est moins rapide que la réaction concurrente de S_NAr entre l'acide 2,6-difluorobenzoïque (**4.8d**) et le *t*-BuLi. Ce résultat montre également que le *t*-BuLi est plus réactif vis-à-vis de **4.8d** que l'aryllithien **4.102** dans la réaction S_NAr .

L'échange halogène-lithium a donc été effectué avec 2 équivalents de *t*-BuLi par équivalent de bromure d'aryle entre -78 °C et 0 °C pendant 1 h puis le lithien a été ramené à -50 °C avant d'être ajouté goutte-à-goutte à l'acide **4.8d** préalablement refroidi à -50 °C. À l'issue de la réaction, le produit d'*ipso*-substitution est isolé avec un rendement de 50 %. L'acide **4.105** est également formé avec une conversion de 18 % (entrée 3, Tableau 15). La formation de ce composé s'explique aisément. Lors de l'échange halogène-lithium, à 0 °C, l'attaque du THF (solvant de la réaction) par le *t*-BuLi²²⁹ est en concurrence avec l'élimination du *t*-bromobutane et génère l'anion lithié *t*-BuCH₂CH₂Li **4.108**.⁷⁷ Ce dernier réagit ensuite avec l'acide 2,6-difluorobenzoïque (**4.8d**) pour former, après hydrolyse, le produit d'*ipso*-substitution **4.105** (Schéma 106).⁷⁷

Schéma 106. Mécanisme de formation de l'acide **4.105**

On observe également la formation des composés **4.106** et **4.107** qui pourraient résulter de l'attaque de l'organolithien sur le carbonyle de l'acide **4.18d** (Schéma 107). Le dialcoolate **4.109** décompose vraisemblablement en *p*-méthoxybenzoate de lithium **4.111** et en 2,6-difluorophényllithium **4.110**²³⁰ qui est susceptible d'éliminer LiF. L'addition de

²²⁸ Nourry, A. stage post-doctoral, 2010.

²²⁹ Le temps de demi-vie du *t*-Buli dans le THF à 0 °C est inférieur à 45 min. Voir ref⁷⁷

²³⁰ Voir Gupta, L.; Hoepker, A. C.; Singh, K. J.; Collum, D. B. *J. Org. Chem.* **2009**, 74, 2231.

l'organolithien au carboxylate **4.111** conduit, après hydrolyse, à la cétone **4.107**.

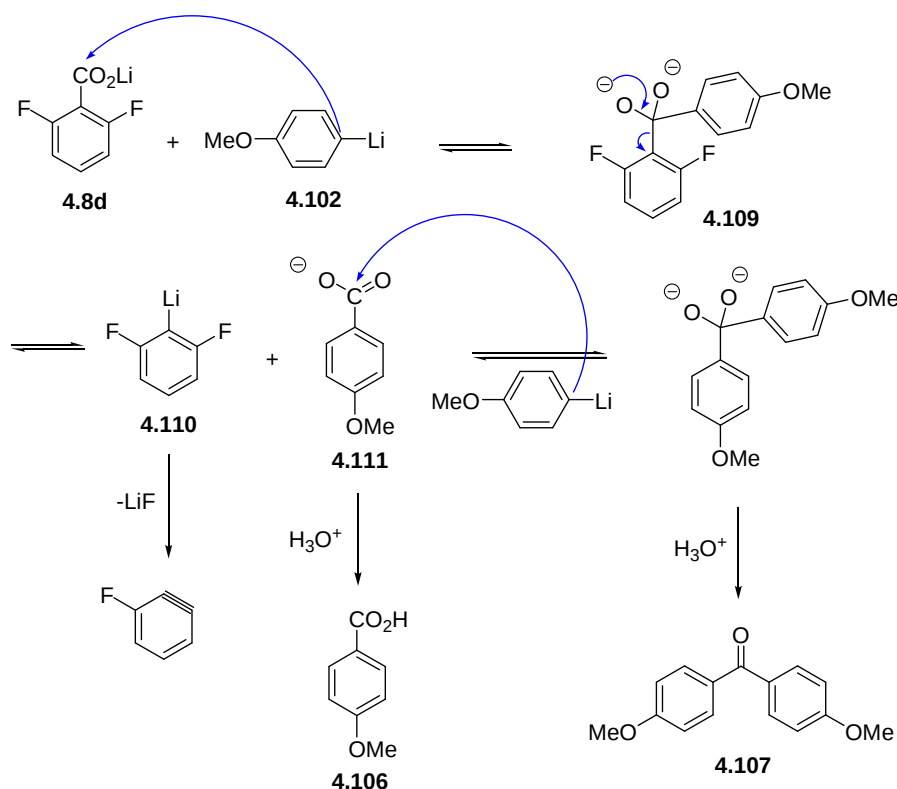
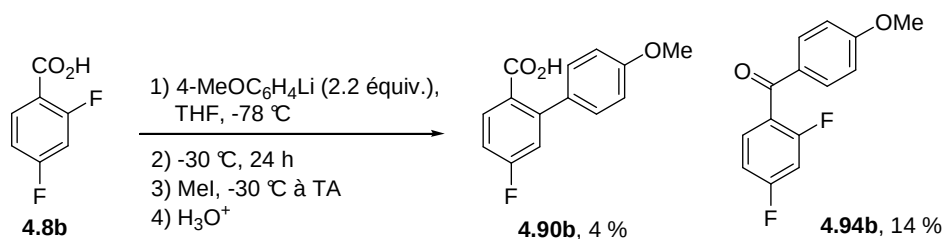


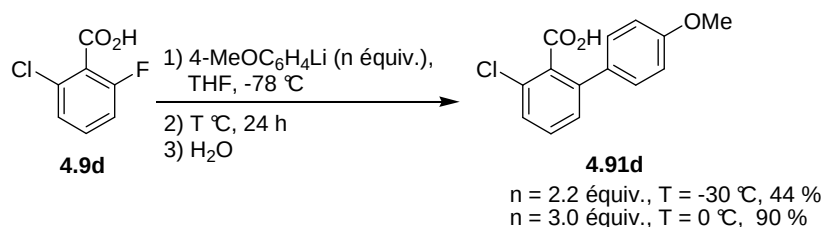
Schéma 107. Mécanisme de formation de l'acide **4.106** et de la cétone **4.107**

Finalement, l'échange halogène-lithium a été réalisé avec un seul équivalent de *t*-BuLi à -78 °C pendant 30 min. L'aryllithien est additionné à l'acide **4.8d** préalablement refroidi à -30 °C. Après 8 h de réaction à -30 °C, le rendement en produit d'*ipso*-substitution **4.90d** atteint 71 % (entrée 4) et après 24 h de réaction, le composé **4.90d** est isolé avec un rendement de 91 % (entrée 5). Notablement plus réactif que l'organomagnésien correspondant, l'aryllithien **4.102** permet de réaliser la réaction S_NAr à une température bien plus basse et à -30 °C aucun sous-produit résultant de l'attaque du lithien **4.102** sur le carbonyle de l'acide **4.8d** n'est formé.

La réactivité de l'acide 2,4-difluorobenzoïque (**4.8b**) avec le *p*-méthoxyphényllithium (2.2 équiv.) a été étudiée. Après 24 h de réaction à -30 °C, le brut réactionnel est piégé à cette température par du MeI (10 équiv.) puis est laissé remonter lentement à température ambiante. Le produit d'*ipso*-substitution **4.90b** est isolé avec un rendement très faible (4 %) et le produit majoritairement formé est la cétone **4.94b** (14 %) (Schéma 108). Aucun produit méthylé, résultant de l'*ortho*-lithiation de **4.8b** par l'aryllithien, n'est décelé dans le brut réactionnel et 80 % de l'acide **4.8b** engagé dans la réaction est récupéré.

Schéma 108. Réaction de l'acide 2,4-difluorobenzoïque (**4.8b**) avec 4-MeOC₆H₄Li

La réaction S_NArAB a également été testée sur l'acide 2-chloro-6-fluorobenzoïque (**4.9d**). L'acide **4.9d** est moins réactif que l'acide 2,6-difluorobenzoïque (**4.8d**) et après 24 h de réaction à -30 °C avec 2.2 équivalents d'aryllithien, le produit d'*ipso*-substitution **4.91d** est isolé avec un rendement de 44 %.²³¹ L'augmentation de la température jusqu'à 0 °C et l'utilisation de 3 équiv. d'aryllithien permettent d'augmenter notablement le rendement (90 %). Les produits d'addition de l'aryllithien sur le carbonyle ne sont pas détectés (Schéma 109).

Schéma 109. Réaction de l'acide 2-chloro-6-fluorobenzoïque (**4.11d**) avec 4-MeOC₆H₄Li

Il serait intéressant de mettre l'acide 2-bromo-6-fluorobenzoïque (**4.12d**) en réaction avec le *p*-méthoxyphényllithium. Toutefois, la réaction d'échange brome-lithium sera très probablement en concurrence avec la réaction S_NArAB.²³²

5-4- Application de la réaction S_NArAB à la synthèse des acides 3-halogéno-2-biphénylcarboxyliques

Le potentiel de la réaction S_NArAB pour la synthèse d'acides 3-halogénobiphényl-2-carboxyliques a ensuite été examiné. Les dérivés d'acides 3-halogénobiphényl-2-carboxyliques présentent diverses applications, notamment pharmaceutiques. À titre d'exemple, les esters méthyliques **4.112** et **4.113** sont des antagonistes efficaces du récepteur B1 de la bradykinine,²³³ une hormone impliquée dans divers processus physiopathologiques

²³¹ 53 % du réactif de départ **4.9d** est récupéré à l'issue de la réaction.

²³² La vitesse d'échange halogène-lithium diminue dans l'ordre ArI > ArBr > ArCl > ArF; les composés ArCl et ArF ne sont pas utiles en synthèse pour de tels échanges. Voir ref⁷⁷.

²³³ (a) Zischinsky, G.; Stragies, R.; Schaudt, M.; Pfeifer, J. R.; Gibson, C.; Locardi, E.; Scharn, D.; Richter, U.; Kalkhof, H.; Dinkel, K.; Schnatbaum, K. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2010**, 20, 1229. (b) Tang, C.; Subramanian, R.; Kuo, Y.; Krymgold, S.; Lu, P.; Kuduk, S. D.; Ng, C.; Feng, D.-M.; Elmore, C.; Soli, E.; Ho, J.; Bock, M. G.; Baillie, T. A.; Prueksaritanont, T. *Chem. Res. Toxicol.* **2005**, 18, 934. (c) Kuduk, S. D.; Di Marco, C. N.; Chang, R. K.; Wood, M. R.; Schirripa, K. M.; Kim, June J.; Wai, J. M. C.; DiPardo, R. M.; Murphy, K. L.; Ransom, R. W.; Harrell, C. M.; Reiss, D. R.; Holahan, M. A.; Cook, J.; Hess, J. F.; Sain, N.; Urban, M. O.; Tang, C.; Prueksaritanont, T.; Pettibone, D. J.; Bock, M. G. *J. Med. Chem.* **2007**, 50, 272. (d) Wood, M. R.; Schirripa, K. M.; Kim, J. J.; Kuduk, S. D.; Chang, R. K.; Di Marco, C. N.; DiPardo, R. M.; Wan, B.-L.; Murphy, K. L.;

(douleur, allergies, inflammations chroniques...) alors que l'amide **4.114** est un agoniste des récepteurs muscariniques M1 (Figure 24).^{234,235}

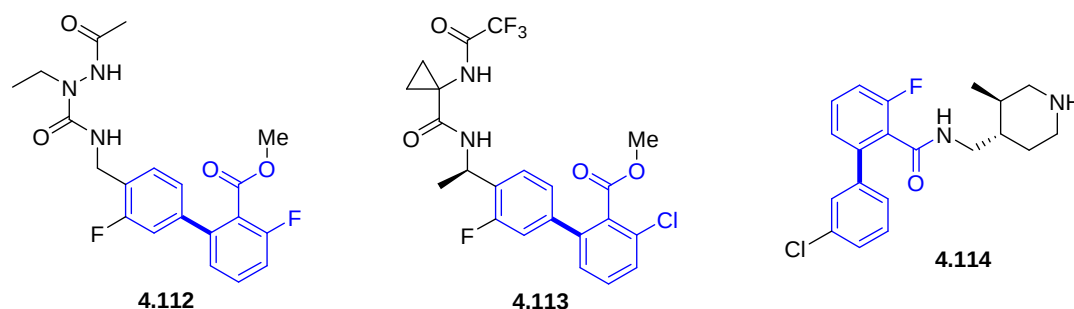
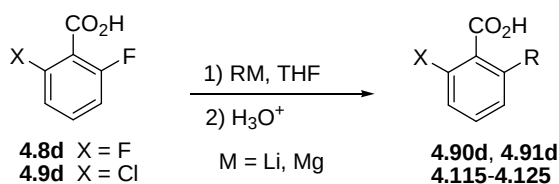


Figure 24. Esters **4.112**, **4.113** et amide **4.114**

Les acides 2,6-difluorobenzoïque (**4.8d**) et 2-chloro-6-fluorobenzoïque (**4.9d**) ont été mis en réaction avec une série de réactifs de Grignard et d'aryllithiens. Avec les aryllithiens, les conditions réactionnelles ont été optimisées pour chaque substrat. Les conditions expérimentales et les rendements obtenus sont résumés dans le Tableau 16.

Tableau 16. Réactions S_NArAB des acides 2,6-difluorobenzoïque et 2-chloro-6-fluorobenzoïque (**4.8d** et **4.9d**)



Entrée	Acide	Conditions	4.90d, 4.91d 4.115-4.125, rdt (%)	Autres (%)
1	4.8d	4-MeOC ₆ H ₄ MgBr (2.2 équiv.), reflux	74 ^a [4.90d]	-
2	4.8d	4-MeOC ₆ H ₄ Li (2.2 équiv.), -30 °C	91 ^a [4.90d]	-
3	4.8d	C ₆ H ₅ MgBr (2.2 équiv.), reflux	68 ^a [4.115]	-
4	4.8d	C ₆ H ₅ Li (3.0 équiv.), 0 °C	90 ^a [4.115]	-
5	4.8d	2-MeOC ₆ H ₄ MgBr (2.2 équiv.), reflux	< 5 [4.116]	-
6	4.8d	2-MeOC ₆ H ₄ Li (2.2 équiv.), 0 °C	38 ^a [4.116]	26 ^a [4.126]

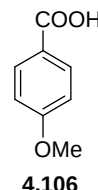
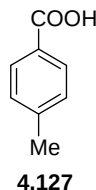
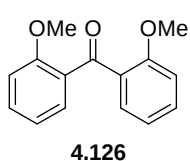
Ransom, R. W.; Chang, R. S. L.; Holahan, M. A.; Cook, J. J.; Lemaire, W.; Mosser, S. D.; Bednar, R. A.; Tang, C.; Prueksaritanont, T.; Wallace, A. A.; Mei, Q.; Yu, J.; Bohn, D. L.; Clayton, F. C.; Adarayn, E. D.; Sitko, G. R.; Leonard, Y. M.; Freidinger, R. M.; Pettibone, D. J.; Bock, M. G. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2008**, 18, 716. (e) Tang, C.; Carr, B. A.; Poignant, F.; Ma, B.; Polsky-Fisher, S. L.; Kuo, Y.; Strong-Basalyga, K.; Norcross, A.; Richards, K.; Eisenhandler, R.; Carlini, E. J.; Di Marco, C. N.; Kuduk, S. D.; Yu, N. X.; Raab, C. E.; Rushmore, T.; Frederick, C. B.; Bock, M. G.; Prueksaritanont, T. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **2008**, 325, 935.

²³⁴ Les agonistes des récepteurs muscariniques M1 pourraient permettre un traitement symptomatique de la maladie d'Alzheimer. Fisher, A.; Pittel, Z.; Haring, R.; Bar-Ner, N.; Kligerspatz, M.; Natan, N.; Egozi, I.; Sonogo, H.; Marcovitch, I.; Brandeis, R. *J. Mol. Neurosci.* **2003**, 20, 349.

²³⁵ Budzik, B.; Garzya, V.; Shi, D.; Walker, G.; Lauchart, Y.; Lucas, A. J.; Rivero, R. A.; Langmead, C. J.; Watson, J.; Wu, Z.; Forbes, I. T.; Jin, J. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2010**, 20, 3545.

Entrée	Acide	Conditions	4.90d, 4.91d 4.115-4.125, rdt (%)	Autres (%)
7	4.8d	4-MeC ₆ H ₄ MgBr (2.2 équiv.), reflux	24 ^a (55) ^b [4.117]	-
8	4.8d	4-MeC ₆ H ₄ Li (3.0 équiv.), 0 °C	78 ^a (96) ^b [4.117]	2 ^a [4.127]
9	4.8d	2-MeC ₆ H ₄ MgBr (2.2 équiv.), reflux	53 ^a [4.118]	-
10	4.8d	2-MeC ₆ H ₄ Li (3.0 équiv.), 0 °C	96 ^a [4.118]	-
11	4.8d	4-FC ₆ H ₄ MgBr (2.2 équiv.), reflux	44 ^a (63) ^b [4.119]	-
12	4.8d	2-naphtylMgBr (2.2 équiv.), reflux	29 ^a (80) ^b [4.120]	-
13	4.8d	2-naphtylLi (3.0 équiv.), 0 °C	11 ^a (44) ^b [4.120]	-
14	4.8d	2,6-diMeC ₆ H ₃ Li (3.0 équiv.), 0 °C	62 ^a [4.121]	-
15	4.9d	4-MeOC ₆ H ₄ MgBr (2.2 équiv.), reflux	65 ^a [4.91d]	-
16	4.9d	4-MeOC ₆ H ₄ Li (3.0 équiv.), 0 °C	90 ^a [4.91d]	-
17	4.9d	4-MeC ₆ H ₄ Li (3.0 équiv.), 0 °C	53 ^a (62) ^b [4.122]	-
18	4.9d	2-MeC ₆ H ₄ Li (3.0 équiv.), 0 °C	59 ^a [4.123]	-
19	4.9d	2,5-diMeC ₆ H ₃ Li (3.0 équiv.), 0 °C	85 ^a [4.124]	-
20	4.9d	2,4,6-triMeC ₆ H ₂ Li (3.0 équiv.), 0 °C	9 ^a [4.125]	-

^a Rendement purifié. ^b Rendement RMN.



Le *p*-méthoxyphényllithium, le phényllithium, le *p*-tolyllithium et l'*o*-tolyllithium déplacent un des deux atomes de fluor de l'acide 2,6-difluorobenzoïque (**4.8d**) pour donner les biphenyles correspondants **4.90d**, **4.115**, **4.117**, **4.118** avec d'excellents rendements (entrées 2, 4, 8 et 10). Le 2,6-diméthylphényllithium (entrée 14) conduit au produit d'*ipso*-substitution avec un rendement plus faible, mais néanmoins satisfaisant, (62 %), probablement en raison de l'encombrement stérique. La formation de produits d'addition sur le carbonyle n'est observée qu'à l'état de traces, sauf lors de l'utilisation du 2-méthoxyphényllithium. Dans ce cas, le rendement isolé en acide **4.116** n'est que de 38 % et 26 % de cétone **4.126** (entrée 6) sont également formés. Il est probable que **4.126** soit issue de l'addition sur le carbonyle de *o*-méthoxybenzoate de lithium par un mécanisme similaire à celui présenté dans le Schéma 107.

À l'exception du 2-naphtyllithium, les aryllithiens testés sont plus réactifs que les organomagnésiens correspondants. Les bromures de *p*-méthoxyphénylmagnésium, de *p*-tolylmagnésium, d'*o*-tolylmagnésium conduisent, par réaction avec **4.8d**, aux biphenyles **4.90d**, **4.115**, **4.117**, **4.118** avec des rendements isolés compris entre 50 et 74 % (entrées 1, 3, 7 et 9). La présence d'un substituant inductif attracteur (atome de fluor) sur l'arylmagnésien (2.2 équiv.) diminue la réactivité du nucléophile. Après 24 h de réaction à reflux, une fraction

importante de l'acide de départ **4.8d** n'a pas réagi et le rendement brut en biphényle **4.119** est de 63 % (entrée 11). Dans les mêmes conditions réactionnelles, la conversion est également incomplète avec le bromure de 2-naphtylmagnésium (entrée 12), ce qui complique la purification du phénylnaphtalène synthétisé. Pour ces deux derniers essais, il serait intéressant de réaliser de nouvelles réactions en augmentant la quantité d'organomagnésien et/ou le temps de réaction.

Des rendements corrects à excellents en produit d'*ipso*-substitution sont également obtenus lors de la réaction de l'acide 2-chloro-6-fluorobenzoïque (**4.9d**) avec les aryllithiens. La réaction apparaît cependant plus sensible à l'encombrement stérique. Alors que le 2,5-diméthylphényllithium génère le biphényle **4.124** avec un rendement isolé de 85 % (entrée 19), le 2,4,6-triméthylphényllithium est très peu réactif à 0 °C (9 % de biphényle **4.125** isolé, 70 % du réactif de départ récupéré) (entrée 20).

Par ailleurs, la formation de terphényles n'a été observée dans aucun des essais réalisés.

5-5- Réactivité des acides 2,3,6- et 2,4,6-trifluorobenzoïques (**4.87**) et (**4.88**) avec le bromure de *p*-méthoxyphénylmagnésium

La réaction de l'acide 2,3,6-trifluorobenzoïque (**4.87**) avec 2.2 équiv. de 4-MeOC₆H₄MgBr est parfaitement régiosélective et conduit à la formation d'un seul produit d'*ipso*-substitution. L'acide 3,6-difluoro-2-(4-méthoxyphényl)benzoïque (**4.128**) est isolé avec un rendement de 83 % (Schéma 110) (pour la discussion de la structure du produit d'*ipso*-substitution, voir la partie expérimentale, page 163). L'atome de fluor en position 3 de l'acide benzoïque permet de diriger la réaction vers la substitution du fluor en position adjacente.²³⁶

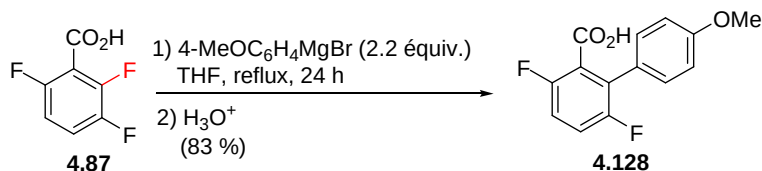


Schéma 110. Réaction S_NAr de l'acide 2,3,6-trifluorobenzoïque (**4.87**)

En présence de 4-MeOC₆H₄MgBr (2.2 équiv.), l'acide 2,4,6-trifluorobenzoïque (**4.88**) conduit à un mélange des produits mono- et disubstitués **4.129** et **4.130** difficilement séparables par chromatographie sur gel de silice (réaction quantitative, **4.129/4.130** 3:1) (Schéma 111). Avec les mêmes conditions réactionnelles, l'acide 2,6-difluorobenzoïque (**4.8d**) ne conduit pas à la formation du terphényle. Ceci est en accord avec l'effet activant pour la réaction S_NArAB d'un atome de fluor en position C4.

Le rendement brut en produit monosubstitué **4.129** atteint 88 % lorsque 2.0 équiv. d'arylorganomagnésien sont utilisés. La séparation de **4.129** et du réactif de départ **4.88** est difficile à réaliser par chromatographie sur gel de silice et **4.129** est isolé avec un rendement

²³⁶ Pour d'autres exemples de réactions S_NAr « dirigées » par un atome d'halogène, voir Ouellet, S. G.; Bernardi, A.; Angelaud, R.; O'Shea, P. D. *Tetrahedron Lett.* **2009**, 50, 3776.

de 39 %.

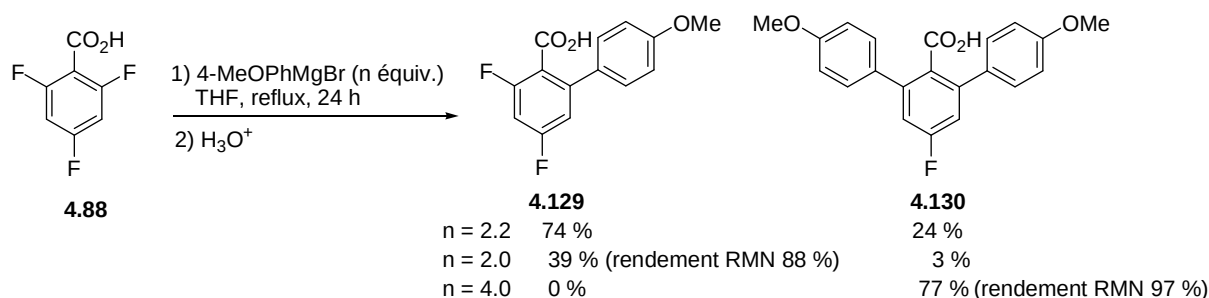


Schéma 111. Réactivité de l'acide 2,4,6-trifluorobenzoïque (4.88) avec 4-MeOC₆H₄MgBr

5-6- Synthèse de terphényles par S_NArAB — Résultats préliminaires

Les premiers essais de synthèse de terphényles par réaction S_NArAB ont été réalisés. Lorsque l'acide 2,4,6-trifluorobenzoïque (4.88) est mis en réaction avec 4 équiv. de 4-MeOC₆H₄MgBr, le terphényle **4.130** peut être isolé avec un très bon rendement de 77 % (Schéma 111).

Par ailleurs, l'acide 2-fluoro-6-(4-méthoxyphényl)benzoïque (**4.90d**) a été mis en réaction avec 2.2 équiv. de 4-MeOC₆H₄Li ou de 4-MeOC₆H₄MgBr. Le terphényle correspondant est isolé avec des rendements (non optimisés) de 49 % et 45 % respectivement (Schéma 112).

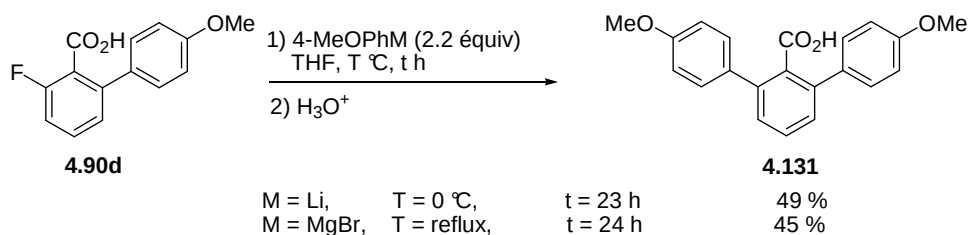


Schéma 112. Synthèse du terphényle 4.131

6- Conclusion – Perspectives

L'influence des substituants halogénés (F, Cl, Br) et méthoxylés d'acides benzoïques ortho-fluorés et ortho-méthoxylés sur la sélectivité S_NAr/addition 1,2 a été évaluée.

Dans le cas de l'acide 2,3-diméthoxybenzoïque, il a été découvert que la présence d'un substituant méthoxy en position 3 permet d'isoler le produit d'*ipso*-substitution avec un rendement correct. La réaction pourrait faire intervenir un complexe mettant en jeu une double chélation du magnésium par les groupes méthoxy.

La présence d'un atome d'halogène supplémentaire en position 6 permet d'inhiber l'addition du nucléophile au carbonyle. Les acides 2-fluoro-6-halogénobenzoïques conduisent aux produits de C2-substitution sans formation de cétones. Les acides 3-halogéno-biphényl-2-carboxyliques efficacement obtenus pourraient être les précurseurs de structures variées (Figure 25).

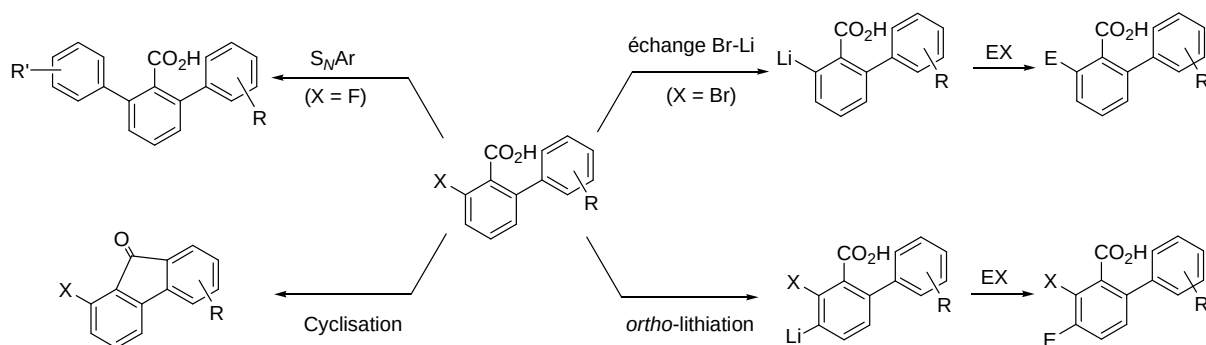


Figure 25. Fonctionnalisation des acides 3-halogénobiphényl-2-carboxyliques

7- Partie expérimentale

For instrumentation and materials, see chapter 1 (parts 10-1 and 10-2).

Grignard and organolithium reagents were titrated against 2-((2-phenylhydrazono)methyl)phenol²³⁷ and *N*-benzylbenzamide⁸⁸ respectively.

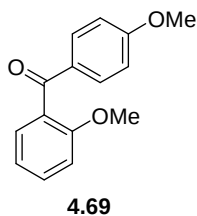
7-1- Reactions of 2,*Z*-dimethoxybenzoic acids (4.7a-d) and 2,3,4-trimethoxybenzoic acid (4.43) with 4-MeOC₆H₄MgBr (Table 12 and table 13)

General procedure

To a solution of 2-methoxybenzoic acid, 2,*Z*-dimethoxybenzoic acid or 2,3,4-trimethoxybenzoic acid (**4.43**) (3.0 mmol) in THF (20 mL) was added dropwise *p*-methoxyphenylmagnesium bromide (6.0 mmol) at room temperature. The reaction mixture was stirred at this temperature for 24 h, quenched with water at rt (5 mL), acidified to pH 1 (3M HCl) and extracted with ethylacetate (3 × 40 mL). The combined organic layers were dried (MgSO₄) and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by chromatography on silica gel (cyclohexane/ethylacetate).

(4-Methoxyphenyl)(2-methoxyphenyl)methanone (4.69)²³⁸

Table 12, entry 1



According to the general procedure, 2-methoxybenzoic acid **4.1b** (304 mg, 2.0 mmol) was allowed to react with 4-methoxyphenylmagnesium bromide (1.58M in THF, 2.8 mL, 4.4 mmol). Stirring was maintained at rt for 24 h. Standard workup and chromatography on silica gel (cyclohexane/ethylacetate 95/5 → 7/3) afforded (2-methoxyphenyl)(4-

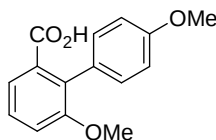
²³⁷ Brian, E. L.; Edward, G. J. *J. Org. Chem.* **1999**, 64, 3755.

²³⁸ Liao, Y.-X.; Hu, Q.-S. *J. Org. Chem.* **2010**, 75 (20), 6986.

methoxyphenyl)methanone (**4.69**) (416 mg, 86 %) as a slightly pink oil. ^1H NMR (200 MHz, CDCl_3) δ : 7.81 (d, $J = 9.1$ Hz, 2H), 7.62 (ddd, $J = 8.3$ Hz, $J = 7.5$ Hz, $J = 1.8$ Hz, 1H), 7.32 (dd, $J = 7.5$ Hz, $J = 1.8$ Hz, 1H), 7.07-7.6.97 (m, 2H), 6.92 (d, $J = 9.1$ Hz, 2H), 3.87 (s, 3H), 3.74 (s, 3H). ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 195.1, 163.6, 157.1, 132.3, 131.5, 130.7, 129.3, 129.2, 120.5, 113.6, 111.5, 55.6, 55.5.

6,4'-Dimethoxy-[1,1'-biphenyl]-2-carboxylic acid (4.68a**)**

Table 13, entry 2

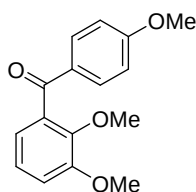


4.68a

According to the general procedure, 2,3-dimethoxybenzoic acid (**4.7a**) (546 mg, 3.0 mmol) was allowed to react with 4-methoxyphenylmagnesium bromide (1.60M in THF, 3.8 mL, 6.0 mmol). Stirring was maintained at rt for 24 h. Standard workup and chromatography on silica gel (cyclohexane/ethylacetate 95/5 $\rightarrow$ 8/2) afforded 6,4'-dimethoxy-[1,1'-biphenyl]-2-carboxylic acid (**4.68a**) (512 mg, 66 %) as a white solid. Mp 173-175 $^{\circ}\text{C}$ (litt. 170-172 $^{\circ}\text{C}$).²³⁹ ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.48 (dd, $J = 7.8$ Hz, $J = 1.0$ Hz, 1H), 7.35 (t, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.19 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 7.10 (dd, $J = 8.1$ Hz, $J = 1.2$ Hz, 1H), 6.91 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 3.83 (s, 3H), 3.74 (s, 3H). ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 173.2, 158.8, 157.3, 132.0, 131.3, 130.7, 128.4, 128.2, 122.2, 114.6, 113.4, 56.1, 55.2. IR (ATR, cm^{-1}): 2962, 2942, 2827, 2566, 1697, 1672, 1613, 1593, 1578, 1516, 1459, 1435, 1420, 1408, 1301, 1289, 1253, 1241, 1187, 1170, 1102, 1060, 1036. HRMS calcd for $\text{C}_{15}\text{H}_{14}\text{O}_4$ ($[\text{M}]^+$): 258.0892. Found: 258.0885.

(2,3-dimethoxyphenyl)(4-methoxyphenyl)methanone (4.70a**)**²⁴⁰

Table 13, entry 1



4.70a

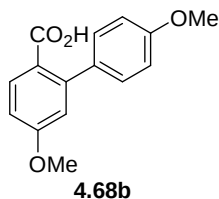
^1H NMR (200 MHz, CDCl_3) δ : 7.82 (d, $J = 9.1$ Hz, 2H), 7.16-7.00 (m, 2H), 6.93-6.86 (m, 3H), 3.91 (s, 3H), 3.85 (s, 3H), 3.73 (s, 3H). ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 195.0, 163.8, 152.7, 146.6, 134.6, 132.4, 130.4, 124.0, 120.3, 114.0, 113.6, 61.7, 55.9, 55.5. HRMS calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{O}_4$ ($[\text{M}]^+$): 272.1049. Found: 272.1062.

²³⁹ Chew, W.; Hynes, R. C.; Harpp, D. N. *J. Org. Chem.* **1993**, 58, 4398.

²⁴⁰ Compound **4.70a** was isolated as a mixture with 4-MeOC₆H₄OH (ratio 94:6).

5,4'-Dimethoxy-[1,1'-biphenyl]-2-carboxylic acid (4.68b)

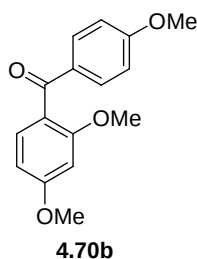
Table 12, entry 3



According to the general procedure, 2,4-dimethoxybenzoic acid (**4.7b**) (546 mg, 3.0 mmol) was allowed to react with 4-methoxyphenylmagnesium bromide (1.57M in THF, 3.8 mL, 6.0 mmol). Stirring was maintained at rt for 24 h. Standard workup and chromatography on silica gel (cyclohexane/ethylacetate 99/1 → 9/1) afforded 5,4'-dimethoxy-[1,1'-biphenyl]-2-carboxylic acid (**4.68b**) (77 mg, 10 %) as a yellow oil. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.96 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.26 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 6.91 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.89 (dd, J = 8.6 Hz, J = 2.4 Hz, 1H), 6.81 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.84 (s, 3H). ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 171.3, 162.1, 159.0, 145.6, 133.8, 133.2, 129.6, 121.7, 116.6, 113.4, 112.3, 55.5, 55.2. IR (ATR, cm^{-1}): 2934, 2903, 2833, 2627, 2528, 1668, 1611, 1599, 1571, 1556, 1515, 1491, 1458, 1440, 1403, 1274, 1241, 1222, 1173, 1152, 1109, 1021, 1005. HRMS calcd for $\text{C}_{15}\text{H}_{15}\text{O}_4$ ($[\text{M}+\text{H}]^+$): 259.0970. Found: 259.0972.

(2,4-Dimethoxyphenyl)(4-methoxyphenyl)methanone (4.70b)

Table 12, entry 3

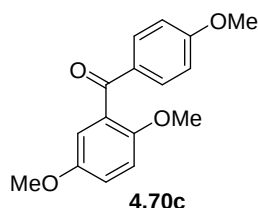


^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ :²⁴¹ 7.78 (d, J = 9.1 Hz, 2H), 7.34 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 6.90 (d, J = 9.1 Hz, 2H), 6.55-6.51 (m, 2H), 3.86 (s, 6H), 3.72 (s, 3H). ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 194.3, 163.2, 162.9, 159.2, 132.1, 131.6, 131.5, 122.0, 113.3, 104.5, 98.9, 55.6, 55.5, 55.4. IR (ATR, cm^{-1}): 2933, 2838, 1650, 1596, 1574, 1504, 1460, 1417, 1304, 1275, 1348, 1207, 1148, 1120, 1107, 1024. HRMS calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{O}_4$ ($[\text{M}]^+$): 272.1049. Found: 272.1057.

²⁴¹ Sharghi, H.; Tamaddon, F. *Tetrahedron* **1996**, 52 (43), 13623.

(2,5-Dimethoxyphenyl)(4-methoxyphenyl)methanone (4.70c)

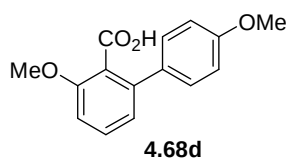
Table 12, entry 4



According to the general procedure, 2,5-dimethoxybenzoic acid (**4.7c**) (547 mg, 3.0 mmol) was allowed to react with 4-methoxyphenylmagnesium bromide (1.57M in THF, 3.8 mL, 6.0 mmol). Stirring was maintained at rt for 24 h. Standard workup and chromatography on silica gel (cyclohexane/ethylacetate 98/2 → 9/1) afforded (2,5-dimethoxyphenyl)(4-methoxyphenyl)methanone (**4.70c**) (664 mg, 81 %) as a yellow oil. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.81 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H), 6.97 (m, 1H), 6.92-6.89 (m, 3H), 6.87 (d, $J = 3.2$ Hz, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.78 (s, 3H), 3.68 (s, 3H). ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 194.8, 163.7, 153.5, 151.1, 133.3, 130.5, 130.0, 116.7, 114.3, 113.6, 113.0, 56.4, 55.8, 55.5. IR (ATR, cm^{-1}): 2934, 2844, 1656, 1595, 1572, 1491, 1462, 1442, 1419, 1310, 1288, 1249, 1217, 1167, 1148, 1113, 1040, 1021, 964, 845, 809. HRMS calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{O}_4$ ($[\text{M}]^+$): 272.1049. Found: 272.1061.

3,4'-Dimethoxy-[1,1'-biphenyl]-2-carboxylic acid (4.68d)

Table 12, entry 5

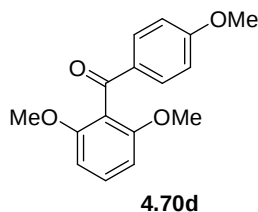


According to the general procedure, 2,6-dimethoxybenzoic acid (**4.7d**) (546 mg, 3.0 mmol) was allowed to react with 4-methoxyphenylmagnesium bromide (1.62M in THF, 4.2 mL, 6.6 mmol). Stirring was maintained at room temperature for 24 h. Standard workup and chromatography on silica gel (cyclohexane/ethylacetate 98/2 → 9/1) afforded 3,4'-dimethoxy-[1,1'-biphenyl]-2-carboxylic acid (**4.68d**) (90 mg, 12 % (NMR yield)).²⁴² ^1H NMR (200 MHz, CDCl_3) δ : 7.44-7.36 (m, 3H), 6.99-6.90 (m, 4H), 3.90 (s, 3H), 3.83 (s, 3H). ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 172.8, 157.7, 156.5, 140.9, 132.3, 130.7, 129.6, 122.4, 122.3, 113.9, 109.6, 56.2, 55.3. HRMS calcd for $\text{C}_{15}\text{H}_{15}\text{O}_4$ ($[\text{M}+\text{H}]^+$): 259.0970. Found: 259.0962.

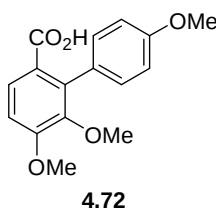
²⁴² **4.68d** could not be separated from 2,6-dimethoxybenzoic acid (**4.7d**)

(2,6-Dimethoxyphenyl)(4-methoxyphenyl)methanone (4.70d)

Table 12, entry 5

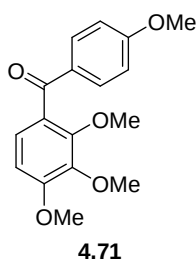


Beige solid. Mp 103-105 °C. ^1H NMR (200 MHz, CDCl_3) δ : 7.82 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 7.33 (t, J = 8.3 Hz, 1H), 6.90 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 6.61 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 3.85 (s, 3H), 3.71 (s, 6H). ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 193.9, 163.7, 157.5, 131.8, 131.0, 130.6, 118.2, 113.7, 104.1, 55.9, 55.5. IR (ATR, cm^{-1}): 2995, 2929, 2840, 1660, 1590, 1573, 1508, 1468, 1430, 1420, 1300, 1288, 1248, 1187, 1172, 1140, 1102, 1018, 928. HRMS calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{17}\text{O}_4$ ($[\text{M}+\text{H}]^+$): 273.1127. Found: 273.1114.

5,6,4'-Trimethoxy-[1,1'-biphenyl]-2-carboxylic acid (4.72)

According to the general procedure, 2,3,4-trimethoxybenzoic acid (**4.43**) (424 mg, 2.0 mmol) was allowed to react with 4-methoxyphenylmagnesium bromide (1.58M in THF, 2.8 mL, 4.4 mmol). Stirring was maintained at room temperature for 24 h. Standard workup and chromatography on silica gel (cyclohexane/ethylacetate 9/1 $\rightarrow$ 0/1) afforded 5,6,4'-trimethoxy-[1,1'-biphenyl]-2-carboxylic acid (**4.72**) (144 mg, 25 % (NMR yield)).²⁴³ ^1H NMR (200 MHz, CDCl_3) δ : 7.79 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.19 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 6.95-6.90 (m, 3H), 3.94 (s, 3H), 3.85 (s, 3H), 3.47 (s, 3H). ^{13}C NMR (50 MHz, CDCl_3) δ : 168.3, 158.1, 154.9, 153.7, 146.2, 136.1, 130.2, 128.8, 125.7, 125.3, 112.8, 111.0, 59.9, 55.8, 54.9. HRMS calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{O}_5$ ($[\text{M}]^+$): 288.0998. Found: 288.0996.

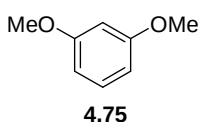
²⁴³ **4.71** could not be separated from 2,3,4-trimethoxybenzoic acid (**4.43**)

(4-Methoxyphenyl)(2,3,4-trimethoxyphenyl)methanone (4.71)

Beige solid. Mp 72-73 °C. ^1H NMR (200 MHz, CDCl_3) δ : 7.81 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 7.09 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 6.92 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 6.72 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.90 (s, 3H), 3.87 (s, 3H), 3.77 (s, 3H). ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 194.2, 163.5, 155.7, 152.3, 142.1, 132.3, 131.0, 126.9, 124.6, 113.5, 106.8, 61.9, 61.0, 56.1, 55.5. IR (ATR, cm^{-1}): 3000, 2970, 2940, 2838, 1654, 1593, 1574, 1509, 1494, 1461, 1420, 1406, 1308, 1281, 1262, 1224, 1172, 1159, 1097. HRMS calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{O}_5$ ($[\text{M}]^+$): 302.1154. Found: 302.1167.

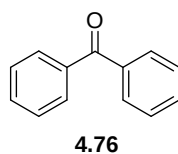
7-2- Reactions of 2,3-dimethoxybenzoic acid (4.7a) and 2,6-dimethoxybenzoic acid (4.7d) with phenyllithium**General procedure**

At -30 °C, to a solution of 2,3-dimethoxybenzoic acid (**4.7a**) or 2,6-dimethoxybenzoic acid (**4.7d**) (547 mg, 3.0 mmol) in THF (5 mL) was added dropwise the aryllithium (6.6 mmol). The reaction mixture was stirred at this temperature for T h, quenched with water at rt (10 mL), acidified to pH 1 (3M HCl) and extracted with ethylacetate (3 $\times$ 40 mL). The combined organic layers were dried (MgSO_4) and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by chromatography on silica gel (cyclohexane/ethylacetate).

1,3-Dimethoxybenzene (4.75)²⁴⁴

Prepared from 2,6-dimethoxybenzoic acid (**4.7d**) (547 mg, 3.0 mmol) and PhLi (1.45M in hexanes, 4.55 mL, 6.6 mmol) according to the general procedure. The reaction mixture was stirred at -30°C for 2 h. After hydrolysis with water (20 mL), the aqueous layer was extracted with ethylacetate (3 $\times$ 20 mL). Standard work-up and chromatography on silica gel (cyclohexane/ethylacetate 100/0 $\rightarrow$ 98/2) afforded 1,3-dimethoxybenzene (**4.75**) (87 mg, 21 %) as a colorless oil. ^1H NMR (200 MHz, CDCl_3) δ : 7.19 (td, J = 8.1 Hz, J = 0.7 Hz, 1H), 6.53 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.50-6.42 (m, 2H), 3.79 (s, 6H).

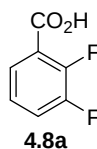
²⁴⁴ Saa, J. M.; Dopico, M.; Martonell, G.; Garcia-Raso, A. *J. Org. Chem.* **1990**, 55, 991.

Benzophenone (4.76)²⁴⁵

Isolated as side-product when 2,6-dimethoxybenzoic acid (**4.7d**) was allowed to react with phenyllithium (schema 99). ¹H NMR (200 MHz, CDCl₃) δ : 7.83-7.78 (m, 4H), 7.64-7.44 (m, 6H).

7-3- Preparation of poly(halo)benzoic acids**General procedure**

Under argon, at -75 °C, fluoroarene (1 equiv.) was added dropwise to a stirred solution of base (n equiv.) in dry THF (2 mL/1.0 mmol of fluoroarene). After 3 h stirring at -75 °C, the reaction mixture was poured on an excess of freshly crushed dry ice and slowly allowed to warm up to rt. The solvent was removed *in vacuo* and the solid residue was dissolved in aq. 2.5M NaOH (2 mL/1.0 mmol of fluoroarene). The aqueous phase was washed with diethyl ether, acidified to pH 1 (3M HCl) and extracted with diethyl ether. The combined organic layers were washed with brine, dried (MgSO₄) and concentrated *in vacuo* to yield halobenzoic acids.

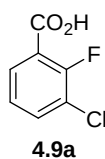
2,3-Difluorobenzoic acid (4.8a)

2,3-Difluorobenzoic acid (**4.8a**) was prepared from *n*-BuLi/*t*-BuOK²⁴⁶ (50 mmol) and 1,2-difluorobenzene (**4.82**) (4.9 mL, 50 mmol) in dry THF (100 mL) according to the general procedure. Standard workup afforded **4.8a** (5.62 g, 71 %) as a white solid. Mp 159-160 °C (lit. 163-165 °C).²⁴⁷ ¹H NMR (200 MHz, acetone-*d*₆) δ : 10.95 (br s, 1H), 7.77 (dddd, *J* = 7.9 Hz, *J* = 6.2 Hz, *J* = 5.0 Hz, *J* = 1.7 Hz, 1H), 7.56 (tdd, *J* = 8.3 Hz, *J* = 7.2 Hz, *J* = 1.7 Hz, 1H), 7.31 (m, 1H). ¹³C NMR (50 MHz, CDCl₃) δ : 164.4 (dd, *J* = 3.5 Hz, *J* = 2.9 Hz), 151.9 (dd, *J* = 246.4 Hz, *J* = 12.5 Hz), 151.0 (dd, *J* = 260.0 Hz, *J* = 13.3 Hz), 128.0 (d, *J* = 3.7 Hz), 125.3 (dd, *J* = 5.1 Hz, *J* = 6.9 Hz), 122.3 (dd, *J* = 17.4 Hz, *J* = 1.1 Hz), 122.0 (d, *J* = 7.3 Hz). IR (ATR, cm⁻¹): 3105, 2832, 2670, 2553, 1683, 1625, 1593, 1487, 1419, 1306, 1276, 1237, 1201, 1160, 1072, 945. HRMS calcd for C₇H₅NO₂F₂ ([M+NH₄]⁺): 176.0523. Found: 176.0532.

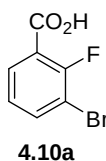
²⁴⁵ Commercial product. CAS : 119-61-9.

²⁴⁶ Prepared by adding *n*-BuLi (1.40M in hexane, 35 mL, 50 mmol) at -75 °C to a suspension of *t*-BuOK (5.6 g, 50 mmol) in dry THF (100 mL).

²⁴⁷ Commercial product. CAS : 4519-39-5.

3-Chloro-2-fluorobenzoic acid (4.9a)

3-Chloro-2-fluorobenzoic acid (**4.9a**) was prepared from *n*-BuLi/*t*-BuOK²⁴⁸ (25 mmol) and 1-chloro-2-fluorobenzene (**4.83**) (2.6 mL, 25 mmol) in dry THF (50 mL) according to the general procedure. Standard workup afforded **4.9a** (3.49 g, 80 %) as a white solid. Mp 163-166 °C (lit. 163-165 °C).²⁴⁹ ¹H NMR (200 MHz, CDCl₃) δ 7.94 (ddd, *J* = 8.0 Hz, *J* = 6.4 Hz, *J* = 1.8 Hz, 1H), 7.66 (ddd, *J* = 8.0 Hz, *J* = 6.6 Hz, *J* = 1.8 Hz, 1H), 7.20 (ddd, *J* = 7.9 Hz, *J* = 3.0 Hz, *J* = 1.2 Hz, 1H). ¹³C NMR (50 MHz, DMSO-*d*₆) δ 164.1 (d, *J* = 3.7 Hz), 156.3 (d, *J* = 259.1 Hz), 134.5, 130.6 (d, *J* = 1.1 Hz), 125.1 (d, *J* = 5.1 Hz), 121.2 (d, *J* = 6.2 Hz), 121.0 (d, *J* = 1.8 Hz). IR (ATR, cm⁻¹): 2839, 2677, 2579, 1677, 1602, 1571, 1455, 1423, 1301, 1244, 1212, 1157, 1132, 1087, 1068, 938. HRMS calcd for C₇H₄O₂FCl ([M]⁺): 173.9884. Found: 173.9891.

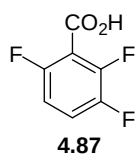
3-Bromo-2-fluorobenzoic acid (4.10a)

3-Bromo-2-fluorobenzoic acid (**4.10a**) was prepared from LTMP²⁵⁰ (12 mmol) and 2-bromofluorobenzene (**4.84**) (1.3 mL, 12 mmol) in dry THF (50 mL) according to the general procedure. After 2 h stirring at -78 °C, the reaction mixture was quenched with dry ice and was slowly allowed to warm up to rt overnight. Recrystallization (heptane/diethylether) gave 3-bromo-2-fluorobenzoic acid (**4.10a**) (2.56 g, 97 %) as a white solid. Mp 169-170 °C (lit. 164-166 °C).^{217b} ¹H NMR (200 MHz, CDCl₃) δ 9.59 (s, 1H), 7.96 (ddd, *J* = 8.2 Hz, *J* = 6.5 Hz, *J* = 1.8 Hz, 1H), 7.77 (ddd, *J* = 7.9 Hz, *J* = 6.1 Hz, *J* = 1.8 Hz, 1H), 7.13 (td, *J* = 7.9 Hz, *J* = 1.0 Hz, 1H). ¹³C NMR (50 MHz, acetone-*d*₆) δ 164.5 (d, *J* = 3.7 Hz), 158.9 (d, *J* = 258.7 Hz), 138.7 (d, *J* = 0.7 Hz), 132.53 (d, *J* = 0.7 Hz), 126.33 (d, *J* = 5.1 Hz), 121.55 (d, *J* = 11.3 Hz), 110.9 (d, *J* = 22.0 Hz). IR (ATR, cm⁻¹): 3089, 2978, 2861, 2643, 1687, 1599, 1446, 1262. HRMS calcd for C₇H₄BrFNO₂ ([M+NH₄]⁺): 235.9722. Found: 235.9720.

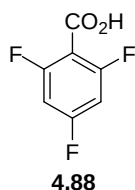
²⁴⁸ Prepared by adding *n*-BuLi (1.50M in hexane, 16.7 mL, 25 mmol) at -75 °C to a suspension of *t*-BuOK (2.8 g, 25 mmol) in dry THF (50 mL).

²⁴⁹ Commercial product. CAS : 161957-55-7.

²⁵⁰ Prepared by adding *n*-BuLi (1.14M in hexane, 10.5 mL, 12 mmol) at -78 °C to a solution of anhydrous 2,2,6,6-tetramethylpiperidin (4.2 mL, 12 mmol) in dry THF (50 mL).

2,3,6-Trifluorobenzoic acid (4.87)

2,3,6-Trifluorobenzoic acid (**4.87**) was prepared from *n*-BuLi/*t*-BuOK²⁵¹ (15 mmol) and 1,2,5-trifluorobenzene (**4.85**) (1.6 mL, 15 mmol) in dry THF (30 mL) according to the general procedure. Standard workup afforded **4.87** (2.9 g, 83 %) as a white solid. Mp 129-130 °C (lit. 130-131 °C).²⁵² ¹H NMR (200 MHz, CDCl₃) δ : 10.26 (s, 1H), 7.34 (tdd, *J* = 9.3 Hz, *J* = 8.4 Hz, *J* = 4.8 Hz, 1H), 6.97 (tdd, *J* = 9.3 Hz, *J* = 3.7 Hz, *J* = 2.2 Hz, 1H). ¹³C NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 161.4 (d, *J* = 2.7 Hz), 156.5 (ddd, *J* = 250.6 Hz, *J* = 4.8 Hz, *J* = 2.9 Hz), 148.95 (ddd, *J* = 255.8 Hz, *J* = 15.7 Hz, *J* = 7.3 Hz), 147.9 (ddd, *J* = 244.1 Hz, *J* = 12.4 Hz, *J* = 4.0 Hz), 120.7 (ddd, *J* = 19.8 Hz, *J* = 10.2 Hz, *J* = 1.8 Hz), 114.0 (dd, *J* = 20.0 Hz, *J* = 15.0 Hz), 113.1 (ddd, *J* = 24.5 Hz, *J* = 6.6 Hz, *J* = 4.4 Hz). IR (ATR, cm⁻¹): 3113, 2991, 2831, 2693, 2586, 1693, 1490, 1296. HRMS calcd for C₇H₅F₃NO₂ ([M+NH₄]⁺): 194.0429. Found: 194.0427.

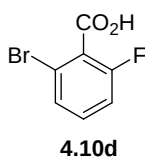
2,4,6-Trifluorobenzoic acid (4.88)

2,4,6-Trifluorobenzoic acid (**4.88**) was prepared from *n*-BuLi (1.34M in hexane, 14.9 mL, 20 mmol) and 1,3,5-trifluorobenzene (**4.86**) (2.0 mL, 20 mmol) in dry THF (40 mL) according to the general procedure. Standard workup afforded **4.88** (4.01 g, 99 %) as a yellow solid. Mp 140-142 °C (lit. 142-143 °C).²⁵³ ¹H NMR (200 MHz, CDCl₃) δ : 6.77 (m, 2H). ¹³C NMR (50 MHz, acetone-*d*₆) δ : 164.95 (td, *J* = 252.1 Hz, *J* = 15.7 Hz), 162.15 (ddd, *J* = 255.4 Hz, *J* = 15.7 Hz, *J* = 9.1 Hz), 161.7 (br s), 109.3 (td, *J* = 19.0 Hz, *J* = 4.7 Hz), 102.0 (ddd, *J* = 27.0 Hz, *J* = 26.3 Hz, *J* = 4.0 Hz). IR (ATR, cm⁻¹): 3117, 2982, 2672, 1701, 1614, 1593, 1494, 1280. HRMS calcd for C₇H₅F₃NO₂ ([M+NH₄]⁺): 194.0429. Found: 194.0430.

²⁵¹ Prepared by adding *n*-BuLi (1.34M in hexane, 11.2 mL, 15 mmol) at -75 °C to a suspension of *t*-BuOK (1.68 g, 15 mmol) in dry THF (30 mL).

²⁵² Commercial product. CAS : 2358-29-4.

²⁵³ Commercial product. CAS : 28314-80-9.

2-Bromo-6-fluorobenzoic acid (4.10d)

2-Bromo-6-fluorobenzoic acid (**4.10d**) was prepared from LDA²⁵⁴ (17 mmol) and 3-bromofluorobenzene (1.7 mL, 15.5 mmol) in dry THF (100 mL) according to the general procedure. After 2 h stirring at -78 °C, the reaction mixture was quenched with dry ice. Stirring was maintained at this temperature for 3 h, and the reaction mixture was then allowed to warm up to rt overnight and hydrolyzed with water (100 mL). The organic phase was separated. The aqueous layer was washed with diethylether (2 × 150 mL), acidified with 2M HCl (pH 1-2), and extracted with diethylether (3 × 150 mL). These combined organic layers were dried over MgSO₄, filtered and concentrated *in vacuo*. Purification of the residue by recrystallization (cyclohexane/ethylacetate) afforded **4.10d** (3.14 g, 93 %) as a white solid. Mp 154-155 °C (lit. 152-154 °C).^{217b} ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 7.45 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.32 (ddd, *J* = 8.1 Hz, *J* = 8.1 Hz, *J* = 5.6 Hz, 1H), 7.14 (ddd, *J* = 9.1 Hz, *J* = 8.1 Hz, *J* = 1.1 Hz, 1H). ¹³C NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 164.5, 158.2 (d, *J* = 250.0 Hz), 132.1 (d, *J* = 8.9 Hz), 128.6 (d, *J* = 3.7 Hz), 125.7 (d, *J* = 22.0 Hz), 118.6 (d, *J* = 5.1 Hz), 115.1 (d, *J* = 21.4 Hz). IR (ATR, cm⁻¹): 2872, 2665, 1696, 1600, 1449, 1297. HRMS calcd for C₇H₄BrO₂ ([M+NH₄]⁺): 217.9379. Found: 217.9382.

7-4- S_NAr reactions of 2-fluoro-Z-halobenzoic acids with *p*-methoxyphenylmagnesium bromide (Table 14)

General procedure

To a solution of 2-fluoro-Z-halobenzoic acid (3.0 mmol) in THF (20 mL) was added dropwise *p*-methoxyphenylmagnesium bromide (6.6 mmol) at room temperature. The reaction mixture was refluxed for 24 h, quenched with water at rt (10 mL), acidified to pH 1 (3M HCl) and extracted with ethylacetate (3 × 40 mL). The combined organic layers were dried (MgSO₄) and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by chromatography on silica gel.

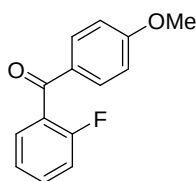
(2-Fluorophenyl)(4-methoxyphenyl)methanone (4.93) and (2-fluorophenyl)bis(4-methoxyphenyl)methanol (4.97)

Table 14, entry 1 (4.1a + 4-MeOC₆H₄MgBr)

According to the general procedure, 2-fluorobenzoic acid (**4.1a**) (420 mg, 3.0 mmol) was allowed to react with 4-methoxyphenylmagnesium bromide (1.22M in THF, 5.4 mL, 6.6 mmol). Standard workup and chromatography on silica gel (cyclohexane/ethylacetate 99/1 → 9/1) afforded (2-fluorophenyl)(4-methoxyphenyl)methanone (**4.93**) (135 mg, 20 % (NMR yield)) and (2-fluorophenyl)bis(4-methoxyphenyl)methanol (**4.97**) (645 mg, 64 %).

²⁵⁴ Prepared by adding *n*-BuLi (1.29M in hexane, 13.4 mL, 17 mmol) at -78 °C to a solution of anhydrous di-*iso*-propylamine (2.4 mL, 17 mmol) in dry THF (50 mL).

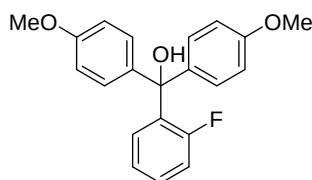
(2-Fluorophenyl)(4-methoxyphenyl)methanone (**4.93**)²³⁸



4.93

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 7.83 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.52-7.47 (m, 2H), 7.25 (m, 1H), 7.15 (t, J = 8.6 Hz, 1H), 6.94 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 3.88 (s, 3H). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ : 191.8, 163.9, 159.6 (d, J = 250.8 Hz), 132.4 (d, J = 8.0 Hz), 132.3, 130.3 (d, J = 3.2 Hz), 130.1, 127.4 (d, J = 16.0 Hz), 124.1 (d, J = 3.2 Hz), 116.0 (d, J = 22.4 Hz), 113.7, 55.4. IR (ATR, cm⁻¹): 2958, 2844, 1657, 1597, 1499, 1483, 1449, 1420, 1316, 1296, 1248, 1175, 1157, 1145, 1101, 1027. HRMS calcd for C₁₄H₁₂FO₂ ([M+H]⁺): 231.0821. Found: 231.0817.

(2-Fluorophenyl)bis(4-methoxyphenyl)methanol (**4.97**)

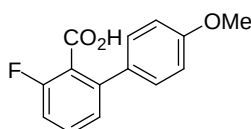


4.97

Orange oil. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 7.28 (m, 1H), 7.17 (d, J = 8.8 Hz, 4H), 7.05 (ddd, J = 11.0 Hz, J = 8.1 Hz, J = 1.2 Hz, 1H), 7.01 (td, J = 7.6 Hz, J = 1.2 Hz, 1H), 6.84 (d, J = 9.0 Hz, 4H), 6.8 (td, J = 8.1 Hz, J = 1.7 Hz, 1H), 3.79 (s, 6H), 3.48 (OH). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ : 160.5 (d, J = 245.5 Hz), 158.4, 137.7, 134.3 (d, J = 10.3 Hz), 129.7 (d, J = 2.9 Hz), 129.1 (d, J = 9.6 Hz), 128.4, 123.2 (d, J = 3.7 Hz), 115.7 (d, J = 23.6 Hz), 112.8, 80.0, 54.8. IR (ATR, cm⁻¹): 3502, 3000, 2916, 2848, 1608, 1582, 1508, 1483, 1463, 1450, 1414, 1298, 1246, 1174, 1161, 1115, 1101, 1031. HRMS calcd for C₂₁H₁₉FO₃ ([M]⁺): 338.1318. Found: 338.1306.

3-Fluoro-4'-methoxy-[1,1'-biphenyl]-2-carboxylic acid (4.90d)

Table 14, entry 2 (**4.8d** + 4-MeOC₆H₄MgBr)



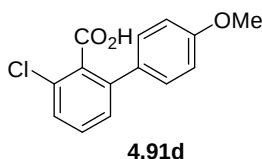
4.90d

According to the general procedure, 2,6-difluorobenzoic acid (**4.8d**) (474 mg, 3.0 mmol) was allowed to react with 4-methoxyphenylmagnesium bromide (1.58M in THF, 4.2 mL, 6.6 mmol). Standard workup and chromatography on silica gel (cyclohexane/ethylacetate 95/5 → 0/1) afforded 3-fluoro-4'-methoxy-[1,1'-biphenyl]-2-

carboxylic acid (**4.90d**) (548 mg, 74 %) as a white solid. Mp 147-149 °C. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.44 (ddd, $J = 8.3$ Hz, $J = 8.3$ Hz, $J = 5.9$ Hz, 1H), 7.34 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 7.17 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.10 (dd, $J = 9.3$ Hz, $J = 8.3$ Hz, 1H), 6.94 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 3.84 (s, 3H). ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 170.7, 159.8 (d, $J = 252.4$ Hz), 159.6, 142.3 (d, $J = 2.4$ Hz), 131.6 (d, $J = 11.2$ Hz), 131.5, 129.5, 125.7 (d, $J = 3.2$ Hz), 120.5 (d, $J = 16.0$ Hz), 114.2 (d, $J = 21.6$ Hz), 114.1, 55.3. IR (ATR, cm^{-1}): 2960, 2838, 2636, 2536, 1691, 1666, 1605, 1569, 1516, 1483, 1438, 1291, 1245, 1177, 1133, 1099, 1038, 1021, 940. HRMS calcd for $\text{C}_{14}\text{H}_{12}\text{FO}_3$ ($[\text{M}+\text{H}]^+$): 247.0770. Found: 247.0771.

3-Chloro-4'-methoxy-[1,1'-biphenyl]-2-carboxylic acid (**4.91d**)

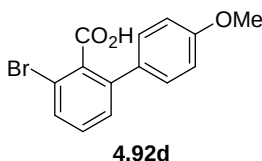
Table 14, entry 3 (**4.9d** + 4-MeOC₆H₄MgBr)



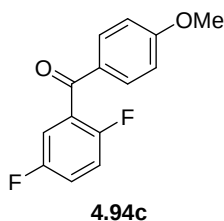
According to the general procedure, 2-chloro-6-fluorobenzoic acid (**4.9d**) (574 mg, 3.0 mmol) was allowed to react with 4-methoxyphenylmagnesium bromide (1.42M in THF, 4.7 mL, 6.6 mmol). Standard workup and chromatography on silica gel (cyclohexane/ethylacetate 9/1 $\rightarrow$ 1/1) afforded 3-chloro-4'-methoxy-[1,1'-biphenyl]-2-carboxylic acid (**4.91d**) (512 mg, 65 %) as a beige solid. Mp 142-143 °C. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.41-7.38 (m, 2H), 7.35 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 7.28 (m, 1H), 6.93 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 3.84 (s, 3H). ^{13}C NMR (50 MHz, CDCl_3) δ : 172.6, 159.6, 141.2, 132.0, 131.3, 130.8, 130.5, 129.5, 128.3, 127.9, 114.0, 55.3. IR (ATR, cm^{-1}): 3072, 2966, 2925, 2831, 1696, 1608, 1512, 1447, 1385, 1248, 1177, 1049, 899, 793. HRMS calcd for $\text{C}_{14}\text{H}_{12}\text{ClO}_3$ ($[\text{M}+\text{H}]^+$): 263.0475. Found: 263.0466.

3-Bromo-4'-methoxy-[1,1'-biphenyl]-2-carboxylic acid (**4.92d**)

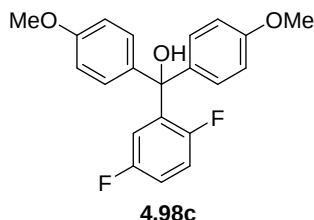
Table 14, entry 4 (**4.10d** + 4-MeOC₆H₄MgBr)



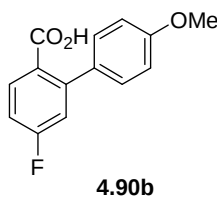
According to the general procedure, 2-bromo-6-fluorobenzoic acid (**4.10d**) (426 mg, 2.0 mmol) was allowed to react with 4-methoxyphenylmagnesium bromide (1.13M in THF, 3.9 mL, 4.4 mmol). Standard workup and chromatography on silica gel (cyclohexane/ethylacetate 98/2 $\rightarrow$ 8/2) afforded 3-bromo-4'-methoxy-[1,1'-biphenyl]-2-carboxylic acid (**4.92d**) (398 mg, 65 %) as an orange oil. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.56 (m, 1H), 7.35 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 7.32-7.29 (m, 2H), 6.93 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 3.83 (s, 3H). ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 171.7, 159.6, 141.4, 134.3, 131.5, 131.1, 130.7, 129.6, 128.9, 119.2, 114.1, 55.3. IR (ATR, cm^{-1}): 2930, 2836, 1704, 1608, 1556, 1513, 1439, 1244, 1177, 1150, 1111, 1039, 1023. HRMS calcd for $\text{C}_{14}\text{H}_{11}\text{O}_3\text{Br}$ ($[\text{M}]^+$): 305.9892. Found: 305.9883.

(2,5-Difluorophenyl)(4-methoxyphenyl)methanone (4.94c)Table 14, entry 5 (4.8c + 4-MeOC₆H₄MgBr)

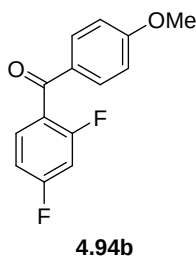
According to the general procedure, 2,5-difluorobenzoic acid (**4.8c**) (474 mg, 3.0 mmol) was allowed to react with 4-methoxyphenylmagnesium bromide (1.44M in THF, 4.6 mL, 6.6 mmol). Standard workup and chromatography on silica gel (cyclohexane/ethylacetate 98/2 → 8/2) afforded (2,5-difluorophenyl)(4-methoxyphenyl)methanone (**4.94c**) as a white solid (117 mg, 16 %). Mp 65-67 °C. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 7.83 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.23-7.10 (m, 3H), 6.96 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 3.89 (s, 3H). ¹³C NMR (50 MHz, CDCl₃) δ: 190.4, 164.1, 158.3 (dd, *J* = 246.3 Hz, *J* = 3.7 Hz), 155.5 (dd, *J* = 248.5 Hz, *J* = 3.7 Hz), 132.3, 129.5 (d, *J* = 0.7 Hz), 128.5 (dd, *J* = 13.9 Hz, *J* = 11.0 Hz), 118.9 (dd, *J* = 17.6 Hz, *J* = 15.4 Hz), 117.4 (dd, *J* = 18.3 Hz, *J* = 15.0 Hz), 116.6 (dd, *J* = 16.1 Hz, *J* = 12.8 Hz), 113.4, 55.6. IR (ATR, cm⁻¹): 3081, 2942, 2840, 1643, 1621, 1595, 1514, 1485, 1468, 1439, 1416, 1319, 1309, 1263, 1199, 1172, 1188, 1120, 1021. HRMS calcd for C₁₄H₁₁F₂O₂ ([M+H]⁺): 249.0727. Found: 249.0719.

(2,5-Difluorophenyl)bis(4-methoxyphenyl)methanol (4.98c)Table 14, entry 5 (4.8c + 4-MeOC₆H₄MgBr)

Yellow oil. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 7.17 (d, *J* = 8.8 Hz, 4H), 7.03-6.93 (m, 2H), 6.85 (d, *J* = 8.8 Hz, 4H), 6.61 (m, 1H), 3.81 (s, 6H), 3.37 (OH). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ: 159.0, 158.1 (dd, *J* = 242.9 Hz, *J* = 2.4 Hz), 156.6 (dd, *J* = 241.3 Hz, *J* = 2.4 Hz), 137.4, 136.5 (dd, *J* = 12.8 Hz, *J* = 6.4 Hz), 128.7, 117.1 (dd, *J* = 26.4 Hz, *J* = 8.8 Hz), 116.9 (dd, *J* = 26.4 Hz, *J* = 4.0 Hz), 115.4 (dd, *J* = 24.0 Hz, *J* = 8.8 Hz), 113.3, 80.1, 55.2. IR (ATR, cm⁻¹): 3480, 3002, 2957, 2837, 1608, 1583, 1508, 1481, 1464, 1442, 1416, 1331, 1299, 1245, 1175, 1128, 1116, 1092, 1031. HRMS calcd for C₂₁H₁₈F₂O₃ ([M]⁺): 356.1224. Found: 356.1236.

5-Fluoro-4'-methoxy-[1,1'-biphenyl]-2-carboxylic acid (4.90b)Table 14, entry 6 (4.8b + 4-MeOC₆H₄MgBr)

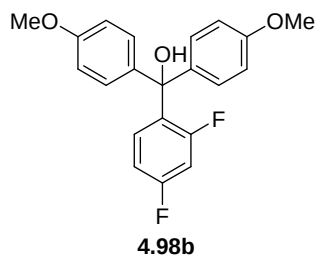
According to the general procedure, 2,4-difluorobenzoic acid (**4.8b**) (474 mg, 3.0 mmol) was allowed to react with *p*-methoxyphenylmagnesium bromide (1.30M in THF, 5.1 mL, 6.6 mmol). Standard workup and chromatography on silica gel (cyclohexane/ethylacetate 99/1 → 85/15) afforded 5-fluoro-4'-methoxy-[1,1'-biphenyl]-2-carboxylic acid (**4.90b**) (277 mg, 38 %) as a white solid. Mp 147-149 °C. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 7.97 (dd, *J* = 8.6 Hz, *J* = 5.9 Hz, 1H), 7.22 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.09-7.02 (m, 2H), 6.92 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 3.84 (s, 3H). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ: 172.5, 164.5 (d, *J* = 254.3 Hz), 159.5, 146.4 (d, *J* = 8.8 Hz), 133.5 (d, *J* = 9.6 Hz), 132.4 (d, *J* = 1.5 Hz), 129.5, 125.3 (d, *J* = 2.9 Hz), 118.2 (d, *J* = 22.1 Hz), 113.8 (d, *J* = 21.4 Hz), 113.7, 55.3. IR (ATR, cm⁻¹): 2960, 2838, 2636, 2536, 1691, 1666, 1605, 1569, 1516, 1483, 1438, 1291, 1245, 1177, 1133, 1099, 1038, 1021, 940. HRMS calcd for C₁₄H₁₂FO₃ ([M + H]⁺): 247.0770. Found: 247.0771.

(2,4-Difluorophenyl)(4-methoxyphenyl)methanone (4.94b)Table 14, entry 6 (4.8b + 4-MeOC₆H₄MgBr)

Beige oil. ¹H NMR (200 MHz, CDCl₃) δ: 7.81 (dd, *J* = 9.1 Hz, *J* = 1.4 Hz, 2H), 7.55 (ddd, *J* = 7.8 Hz, *J* = 7.8 Hz, *J* = 6.5 Hz, 1H), 7.04-6.85 (m, 4H), 3.88 (s, 3H). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ: 190.8, 164.5 (dd, *J* = 254.0 Hz, *J* = 12.0 Hz), 164.0, 160.5 (dd, *J* = 254.8 Hz, *J* = 12.8 Hz), 132.2 (d, *J* = 1.6 Hz), 130.2, 123.8 (dd, *J* = 15.2 Hz, *J* = 4.0 Hz), 113.8, 111.8 (dd, *J* = 21.6 Hz, *J* = 3.2 Hz), 104.5 (t, *J* = 25.6 Hz), 55.6. IR (ATR, cm⁻¹): 3071, 2937, 2842, 1643, 1595, 1512, 1493, 1468, 1440, 1420, 1318, 1308, 1292, 1258, 1177, 1145, 1137, 1121, 1092, 1019. HRMS calcd for C₁₄H₁₀F₂O₂ ([M]⁺): 248.0649. Found: 249.0651.

(2,4-Difluorophenyl)bis(4-methoxyphenyl)methanol (4.98b)

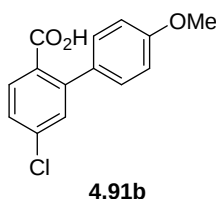
Table 14, entry 6 (4.8b + 4-MeOC₆H₄MgBr)



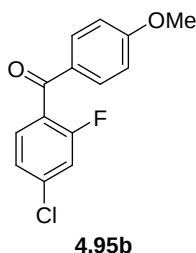
Beige solid. Mp 57-59 °C. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 7.15 (d, *J* = 8.8 Hz, 4H), 6.86-6.77 (m, 6H), 6.74 (ddd, *J* = 9.1 Hz, *J* = 9.1 Hz, *J* = 2.4 Hz, 1H), 3.80 (s, 6H), 3.34 (OH). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ: 162.4 (dd, *J* = 249.2 Hz, *J* = 12.5 Hz), 160.7 (dd, *J* = 248.4 Hz, *J* = 11.8 Hz), 158.9, 137.9, 131.1-130.9 (m, 2*C), 128.7, 113.3, 110.4 (dd, *J* = 19.9, *J* = 2.9 Hz), 104.7 (dd, *J* = 26.5 Hz, *J* = 25.8 Hz), 80.1, 55.3. IR (ATR, cm⁻¹): 3526, 3078, 2999, 2965, 2841, 1607, 1507, 1497, 1467, 1444, 1423, 1340, 1295, 1284, 1270, 1241, 1231, 1187, 1169, 1155, 1138, 1094, 1026, 1017. HRMS calcd for C₂₁H₁₈F₂O₃ ([M]⁺): 356.1224. Found: 356.1210.

5-Chloro-4'-methoxy-[1,1'-biphenyl]-2-carboxylic acid (4.91b)

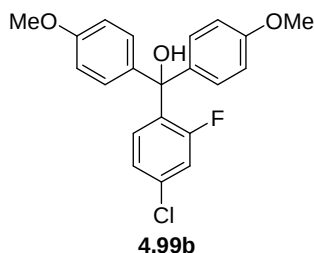
Table 14, entry 7 (4.9b + 4-MeOC₆H₄MgBr)



According to the general procedure, 4-chloro-2-fluorobenzoic acid (**4.9b**) (262 mg, 1.5 mmol) was allowed to react with 4-methoxyphenylmagnesium bromide (1.44M in THF, 2.3 mL, 3.3 mmol). Standard workup and chromatography on silica gel (cyclohexane/ethylacetate 99/1 → 8/2) afforded 5-chloro-4'-methoxy-[1,1'-biphenyl]-2-carboxylic acid (**4.91b**) (51 mg, 13 %) as a beige solid. Mp 165-168 °C. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 7.87 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 7.38-7.34 (m, 2H), 7.24 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 6.91 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 3.84 (s, 3H). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ: 172.6, 159.4, 144.9, 138.2, 132.2, 132.0, 131.3, 129.6, 127.0, 113.7, 55.2. IR (ATR, cm⁻¹): 2934, 2839, 2508, 1673, 1607, 1588, 1513, 1462, 1438, 1405, 1295, 1241, 1178, 1111, 1037, 1021. HRMS calcd for C₁₄H₁₂ClO₃ ([M+H]⁺): 263.0475. Found: 263.0468.

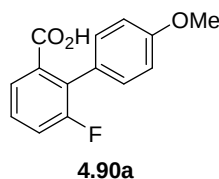
(4-Chloro-2-fluorophenyl)(4-methoxyphenyl)methanone (4.95b)²⁵⁵Table 14, entry 7 (4.9b + 4-MeOC₆H₄MgBr)

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 7.80 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.47 (m, 1H), 7.25 (m, 1H), 7.19 (d, J = 9.3 Hz, J = 1.7 Hz, 1H), 6.95 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 3.88 (s, 3H). ¹³C NMR (50 MHz, CDCl₃) δ : 190.8, 164.2, 159.8 (d, J = 255.0 Hz), 137.9 (d, J = 10.2 Hz), 132.3 (d, J = 1.5 Hz), 131.5 (d, J = 4.4 Hz), 130.0 (d, J = 1.1 Hz), 126.1 (d, J = 15.4 Hz), 124.9 (d, J = 3.7 Hz), 117.0 (d, J = 25.6 Hz), 113.9, 55.6. IR (ATR, cm⁻¹): 2999, 2925, 2835, 1644, 1598, 1569, 1511, 1479, 1460, 1403, 1318, 1294, 1248, 1212, 1176, 1186, 1151, 1120, 1076. HRMS calcd for C₁₄H₁₁FO₂Cl ([M + H]⁺): 265.0432. Found: 265.0431.

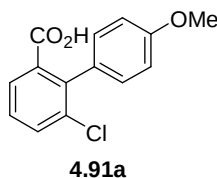
(4-Chloro-2-fluorophenyl)bis(4-methoxyphenyl)methanol (4.99b)Table 14, entry 7 (4.9b + 4-MeOC₆H₄MgBr)

Beige oil. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 7.15 (d, J = 8.8 Hz, 4H), 7.09 (dd, J = 11.5 Hz, J = 2.0 Hz, 1H), 7.02 (dd, J = 8.3 Hz, J = 2.2 Hz, 1H), 6.85 (d, J = 8.8 Hz, 4H), 6.81 (dd, J = 8.8 Hz, J = 8.6 Hz, 1H), 3.77 (s, 6H), 3.30 (OH). ¹³C NMR (50 MHz, CDCl₃) δ : 160.4 (d, J = 249.2 Hz), 158.8, 137.5, 134.2 (d, J = 11.1 Hz), 133.5 (d, J = 10.3 Hz), 130.7 (d, J = 3.7 Hz), 128.6, 123.8 (d, J = 3.7 Hz), 116.8 (d, J = 26.5 Hz), 113.2, 79.9, 55.1. IR (ATR, cm⁻¹): 3489, 3000, 2917, 2836, 1605, 1583, 1573, 1507, 1481, 1462, 1441, 1402, 1365, 1299, 1245, 1217, 1173, 1156, 1115, 1079, 1031, 1006. HRMS calcd for C₂₁H₁₈FO₂Cl ([M]⁺): 372.0929. Found: 372.0940.

²⁵⁵ Compound **4.95b** was isolated as a mixture with 4,4'-dimethoxybiphenyl (ratio 88:12).

6-Fluoro-4'-methoxy-[1,1'-biphenyl]-2-carboxylic acid (4.90a)Table 14, entry 8 (4.8a + 4-MeOC₆H₄MgBr)

According to the general procedure, 2,3-difluorobenzoic acid (**4.8a**) (316 mg, 2.0 mmol) was allowed to react with 4-methoxyphenylmagnesium bromide (1.30M in THF, 3.4 mL, 4.4 mmol). Standard workup workup and chromatography on silica gel (cyclohexane/ethylacetate 98/2 → 0/1) afforded 6-fluoro-4'-methoxy-[1,1'-biphenyl]-2-carboxylic acid (**4.90a**) (165 mg, 34 %) as a white solid. Mp 135-137 °C. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 7.72 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.37 (ddd, *J* = 8.0 Hz, *J* = 8.0 Hz, *J* = 5.1 Hz, 1H), 7.30 (ddd, *J* = 9.3 Hz, *J* = 8.3 Hz, *J* = 1.2 Hz, 1H), 7.23 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 6.94 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 3.84 (s, 3H). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ: 172.1 (d, *J* = 3.7 Hz), 160.0 (d, *J* = 245.9 Hz), 159.3, 132.0 (d, *J* = 2.9 Hz), 130.6 (d, *J* = 1.5 Hz), 130.2 (d, *J* = 17.7 Hz), 128.4 (d, *J* = 8.8 Hz), 126.2 (d, *J* = 3.7 Hz), 125.5, 119.6 (d, *J* = 23.8 Hz), 113.5, 55.2. IR (ATR, cm⁻¹): 2962, 1702, 1603, 1573, 1514, 1449, 1409, 1278, 1239, 1175, 1034, 1020. HRMS calcd for C₁₄H₁₂FO₃ ([M+H]⁺): 247.0770. Found: 247.0770.

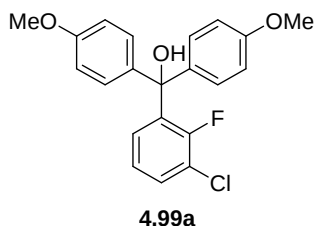
6-Chloro-4'-methoxy-[1,1'-biphenyl]-2-carboxylic acid (4.91a)Table 14, entry 9 (4.9a + 4-MeOC₆H₄MgBr)

According to the general procedure, 3-chloro-2-fluorobenzoic acid (**4.9a**) (349 mg, 2.0 mmol) was allowed to react with 4-methoxyphenylmagnesium bromide (1.13M in THF, 3.9 mL, 4.4 mmol). Standard workup workup and chromatography on silica gel (cyclohexane/ethylacetate 98/2 → 8/2) afforded 6-chloro-4'-methoxy-[1,1'-biphenyl]-2-carboxylic acid (**4.91a**) (185 mg, 35 %) as a beige solid. Mp 132-134 °C (litt. 137-139).²⁵⁶ ¹H NMR (200 MHz, CDCl₃) δ: 7.82 (dd, *J* = 7.8 Hz, *J* = 1.3 Hz, 1H), 7.64 (dd, *J* = 8.0 Hz, *J* = 1.3 Hz, 1H), 7.35 (dd, *J* = 7.8 Hz, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.16 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 6.94 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 3.86 (s, 3H). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ: 172.5, 159.0, 140.8, 135.3, 133.2, 132.5, 130.1, 129.8, 128.6, 128.1, 113.4, 55.1. IR (ATR, cm⁻¹): 2827, 2537, 1698, 1610, 1584, 1512, 1454, 1432, 1404, 1288, 1261, 1236, 1175, 1036, 1020, 906. HRMS calcd for C₁₄H₁₂ClO₃ ([M+H]⁺): 263.0475. Found: 263.0480.

²⁵⁶ Castanet, A.-S.; Tilly, D.; Véron, J. B.; Samanta, S. S.; De, A.; Ganguly, T.; Mortier, J. *Tetrahedron* **2008**, 64, 3331.

(3-Chloro-2-fluorophenyl)bis(4-methoxyphenyl)methanol (4.99a)

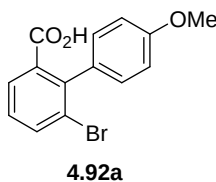
Table 14, entry 9 (4.9a + 4-MeOC₆H₄MgBr)



Brown oil. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 7.35 (ddd, *J* = 8.0 Hz, *J* = 6.9 Hz, *J* = 1.7 Hz, 1H), 7.16 (d, *J* = 8.8 Hz, 4H), 6.96 (ddd, *J* = 8.0 Hz, *J* = 8.0 Hz, *J* = 1.0 Hz, 1H), 6.85 (d, *J* = 8.8 Hz, 4H), 6.77 (ddd, *J* = 7.6 Hz, *J* = 7.6 Hz, *J* = 1.7 Hz, 1H), 3.80 (s, 6H), 3.34 (OH). ¹³C NMR (50 MHz, CDCl₃) δ: 159.0, 156.3 (d, *J* = 257.6 Hz), 137.6, 136.6 (d, *J* = 10.3 Hz), 130.2, 128.8, 128.5 (d, *J* = 2.9 Hz), 124.0 (d, *J* = 4.4 Hz), 122.0 (d, *J* = 19.0 Hz), 113.5, 80.5, 55.3. IR (ATR, cm⁻¹): 3484, 3002, 2935, 2836, 1607, 1583, 1508, 1449, 1365, 1297, 1245, 1174, 1115, 1030. HRMS calcd for C₂₁H₁₈FO₃Cl ([M]⁺): 372.0929. Found: 372.0933.

6-Bromo-4'-methoxy-[1,1'-biphenyl]-2-carboxylic acid (4.92a)

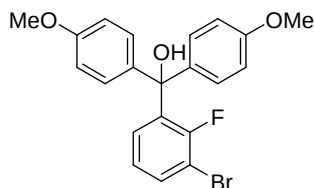
Table 14, entry 10 (4.10a + MeOC₆H₄MgBr)



According to the general procedure, 3-bromo-2-fluorobenzoic acid (**4.10a**) (426 mg, 2.0 mmol) was allowed to react with 4-methoxyphenylmagnesium bromide (1.39M in THF, 3.2 mL, 4.4 mmol). Standard workup and chromatography on silica gel (cyclohexane/ethylacetate 98/2 → 0/1) afforded 6-bromo-4'-methoxy-[1,1'-biphenyl]-2-carboxylic acid (**4.92a**) (50 mg, 8 % (NMR yield)) as an orange oil. ¹H NMR (200 MHz, CDCl₃) δ: 7.86 (m, 2H), 7.26 (t, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.13 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 6.94 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H), 3.85 (s, 3H). IR (ATR, cm⁻¹): 2953, 2931, 2832, 2532, 1702, 1681, 1610, 1512, 1452, 1428, 1403, 1288, 1258, 1236, 1175, 1035, 915. HRMS calcd for C₁₄H₁₂BrO₃ ([M+H]⁺): 306.9970. Found: 306.9973.

(3-Bromo-2-fluorophenyl)bis(4-methoxyphenyl)methanol (4.100a)

Table 14, entry 10 (4.10a + 4-MeOC₆H₄MgBr)



4.100a

Brown oil. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 7.50 (ddd, *J* = 8.0 Hz, *J* = 6.6 Hz, *J* = 1.7 Hz, 1H), 7.16 (d, *J* = 9.0 Hz, 4H), 7.91 (ddd, *J* = 7.8 Hz, *J* = 7.8 Hz, *J* = 0.7 Hz, 1H), 6.85 (d, *J* = 9.0 Hz, 4H), 6.80 (ddd, *J* = 7.8 Hz, *J* = 7.8 Hz, *J* = 1.7 Hz, 1H), 3.81 (s, 6H), 3.35 (OH). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ: 158.8, 156.8 (d, *J* = 246.9 Hz), 137.4, 136.4 (d, *J* = 11.8 Hz), 132.9, 129.1 (d, *J* = 3.0 Hz), 128.6, 124.3 (d, *J* = 4.4 Hz), 113.2, 109.9 (d, *J* = 22.1 Hz), 80.3, 55.1. IR (ATR, cm⁻¹): 3557, 3029, 2958, 2928, 2838, 1605, 1585, 1507, 1441, 1413, 1321, 1294, 1253, 1239, 1223, 1182, 1168, 1131, 1119, 1027, 1018. HRMS calcd for C₂₁H₁₈O₃FBr ([M]⁺): 416.0423. Found: 416.0405.

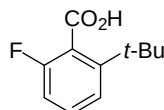
7-5- S_NAr reactions of 2,6-difluorobenzoic acid (4.8d) with *p*-methoxyphenyllithium (Table 15)

General procedure

To a stirred solution of *p*-bromoanisole (*n* equiv.) in dry THF (15 mL) at -T °C was added dropwise the alkyllithium (*n'* equiv.). The reaction mixture was stirred at this temperature for 30 minutes then the *p*-methoxyphenyllithium was added to a solution of 2,6-difluorobenzoic acid (**4.8d**) (3.0 mmol, 1 equiv.) in dry THF (5 mL) at -T' °C. After *t* h stirring at this temperature, the reaction mixture was quenched with water (5 mL), acidified with 3M HCl (pH 1) and extracted with ethylacetate (3 × 40 mL). The combined organic layers were dried (MgSO₄) and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by chromatography on silica gel (cyclohexane/ethylacetate).

2-*tert*-Butyl-6-fluoro-benzoic acid (4.104)

Table 15, entry 2



4.104

To a stirred solution of *p*-bromoanisole (2.2 equiv.) in dry THF (15 mL) at -50 °C was added dropwise *t*-BuLi (4.4 equiv.). The reaction mixture was stirred at this temperature for 1 h then the *p*-methoxyphenyllithium was added to a solution of 2,6-difluorobenzoic acid (**4.8d**) (3.0 mmol, 1 equiv.) in dry THF (5 mL) at -50 °C. The reaction mixture was allowed to warm up to 0 °C and stirred at this temperature for 2 h. The reaction mixture was quenched with

water (10 mL). The aqueous layer was acidified (pH 1) with 2M HCl and was extracted with ethylacetate (3 × 50 mL). The combined organic layers were dried over MgSO₄, and concentrated in vacuo to afford 2-*tert*-butyl-6-fluorobenzoic acid (**4.104**) (469 mg, 80 %) as a beige solid. Mp 103-106 °C. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 7.34 (ddd, *J* = 8.3 Hz, *J* = 8.3 Hz, *J* = 6.4 Hz, 1H), 7.27 (m, 1H), 7.00 (ddd, *J* = 8.8 Hz, *J* = 7.8 Hz, *J* = 1.0 Hz, 1H), 1.45 (s, 9H). ¹³C NMR (50 MHz, CDCl₃) δ: 174.1 (d, *J* = 2.6 Hz), 159.7 (d, *J* = 246.4 Hz), 149.5 (d, *J* = 1.5 Hz), 130.6 (d, *J* = 9.0 Hz), 122.5 (d, *J* = 2.9 Hz), 120.9 (d, *J* = 17.6 Hz), 112.9 (d, *J* = 21.6 Hz), 36.4 (d, *J* = 1.8 Hz), 31.4. IR (ATR, cm⁻¹): 2969, 2871, 2639, 1693, 1613, 1575, 1477, 1454, 1398, 1366, 1293, 1268, 1248, 1120, 1071, 938. HRMS calcd for C₁₁H₁₃FO₂ ([M]⁺): 196.0900. Found: 196.0896.

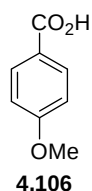
3-Fluoro-4'-methoxy-[1,1'-biphenyl]-2-carboxylic acid

Table 15, entry 5

To a stirred solution of *p*-bromoanisole (0.82 mL, 6.6 mmol) in dry THF (15 mL) at -78 °C was added dropwise *t*-BuLi (1.23M in hexane, 5.4 mL, 6.6 mmol). The reaction mixture was stirred at this temperature for 30 minutes then the *p*-methoxyphenyllithium was added to a solution of 2,6-difluorobenzoic acid (**4.8d**) (474 mg, 3.0 mmol) in dry THF (5 mL) at -30 °C. After 24 h stirring at this temperature, the reaction mixture was quenched with water (10 mL). Standard work-up and chromatography on silica gel afforded 3-fluoro-4'-methoxy-[1,1'-biphenyl]-2-carboxylic acid (673 mg, 91 %).

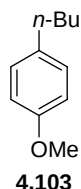
Isolated side-products

4-Methoxybenzoic acid (**4.106**)²⁵⁷



¹H NMR (200 MHz, CDCl₃) δ: 8.07 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H), 6.95 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H), 3.88 (s, 3H).

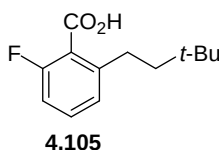
1-(*n*-Butyl)-4-methoxybenzene (**4.103**)²⁵⁸



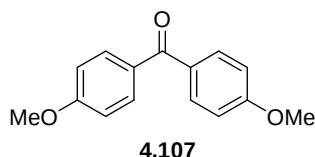
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 7.08 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 6.81 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 3.78 (s, 3H), 2.55 (t, *J* = 7.7 Hz, 2H), 1.56 (m, 2H), 1.38 (m, 2H), 0.92 (t, *J* = 7.3 Hz, 3H).

²⁵⁷ Commercial product. CAS : 100-09-4.

²⁵⁸ Inés, B.; Moreno, I.; Sanmartín, R.; Domínguez, E. *J. Org. Chem.* **2008**, 73 (21), 8448.

2-(3,3-Dimethylbutyl)-6-fluorobenzoic acid (**4.105**)

White solid. Mp 102-103 °C. ^1H NMR (200 MHz, CDCl_3) δ : 11.0 (s, 1H), 7.35 (ddd, J = 8.2 Hz, J = 7.8 Hz, J = 5.6 Hz, 1H), 7.06-6.92 (m, 2H), 2.81-2.72 (m, 2H), 1.55-1.42 (m, 2H), 0.96 (s, 9H). ^{13}C NMR (50 MHz, Acetone- d_6) δ : 172.1, 160.4 (d, J = 252.9 Hz), 145.1 (d, J = 1.5 Hz), 132.2 (d, J = 9.2 Hz), 125.6 (d, J = 3.0 Hz), 120 (d, J = 14.3 Hz), 113.4 (d, J = 21.6 Hz), 46.4, 30.7, 30.2, 29.4 (d, J = 2.2 Hz), 29.3, 27.0. IR (ATR, cm^{-1}): 2959, 2909, 2867, 2811, 2672, 1693, 1618, 1575, 1461, 1408, 1298, 1262, 1125, 1068, 1047, 1013. HRMS calcd for $\text{C}_{13}\text{H}_{18}\text{FO}_2$ ($[\text{M}+\text{H}]^+$): 225.1291. Found: 225.1291.

Bis(4-methoxyphenyl)methanone (**4.107**)²⁵⁹

^1H NMR (200 MHz, CDCl_3) δ : 7.79 (d, J = 8.8 Hz, 4H), 6.96 (d, J = 9.0 Hz, 4H), 3.89 (s, 6H). ^{13}C NMR (50 MHz, CDCl_3) δ : 194.9, 163.0, 132.4, 130.6, 113.5, 55.5.

7-6- $\text{S}_{\text{N}}\text{Ar}$ reactions of 2,6-difluorobenzoic acid (4.8d), 2-chloro-6-fluorobenzoic acid (4.9d) and trifluorobenzoic acids 4.87 and 4.88 – Synthesis of 3-halo-[1,1'-biphenyl]-2-carboxylic acids 4.115-4.125

General procedure with Grignard reagents

To a solution of 2-fluorohalobenzoic acid (3.0 mmol) in THF (20 mL) was added dropwise *p*-methoxyphenylmagnesium bromide (6.6 mmol) at room temperature. The reaction mixture was refluxed for 24 h, quenched with water at rt (10 mL), acidified to pH 1 (3M HCl) and extracted with ethylacetate (3 $\times$ 40 mL). The combined organic layers were dried (MgSO_4) and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by chromatography on silica gel.

General procedure with organolithium

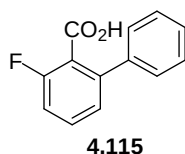
To a stirred solution of *p*-bromoanisole (n equiv.) in dry THF (15 mL) at $-T$ °C was added dropwise the alkylolithium (n' equiv.). The reaction mixture was stirred at this temperature for 30 minutes then the aryllithium was added to a solution of 2-fluorobenzoic acid (3.0 mmol, 1 equiv.) in dry THF (5 mL) at $-T'$ °C. After 24 h stirring at this temperature, the reaction mixture was quenched with water (5 mL), acidified with 3M HCl (pH 1) and extracted with ethylacetate (3 $\times$ 40 mL). The combined organic layers were dried (MgSO_4)

²⁵⁹ Ishiyama, T.; Hartwig, J. J. *Am. Chem. Soc.* **2000**, 122 (48), 12043.

and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by chromatography on silica gel (cyclohexane/ethylacetate).

3-Fluoro-[1,1'-biphenyl]-2-carboxylic acid (**4.115**)

Table 16, entries 3 et 4



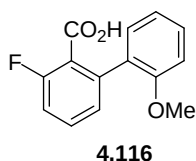
According to the general procedure, 2,6-difluorobenzoic acid (**4.8d**) (316 mg, 2.0 mmol) was allowed to react with phenylmagnesium bromide (1.13M in THF, 3.9 mL, 4.4 mmol). Standard workup and chromatography on silica gel (cyclohexane/ethylacetate 99/1 → 9/1) afforded 3-fluoro-[1,1'-biphenyl]-2-carboxylic acid (**4.115**) (293 mg, 68 %) as a white solid.

Alternatively, 2,6-difluorobenzoic acid (**4.8d**) (474 mg, 3.0 mmol) was allowed to react with phenyllithium (9.0 mmol) at 0 °C for 24 h. Standard workup afforded 3-fluoro-[1,1'-biphenyl]-2-carboxylic acid (**4.115**) (584 mg, 90 %).

Mp 122.5-125°C. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 7.46 (td, *J* = 8.3 Hz, *J* = 5.6 Hz, 1H), 7.40-7.38 (m, 5H), 7.19 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.13 (td, *J* = 9.5 Hz, *J* = 8.6 Hz, 1H). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ: 171.2, 159.9 (d, *J* = 252.4 Hz), 142.8 (d, *J* = 2.4 Hz), 139.0 (d, *J* = 2.4 Hz), 131.8 (d, *J* = 8.8 Hz), 128.5, 128.2, 128.1, 125.8 (d, *J* = 3.2 Hz), 120.4 (d, *J* = 16.0 Hz), 114.7 (d, *J* = 21.6 Hz). IR (ATR, cm⁻¹): 2860, 2654, 1690, 1612, 1567, 1460, 1401, 1293, 1267, 1238. HRMS calcd for C₁₃H₉FO₂ ([M]⁺): 216.0587. Found: 216.0587.

3-Fluoro-2'-methoxy-[1,1'-biphenyl]-2-carboxylic acid (**4.116**)

Table 16, entry 6

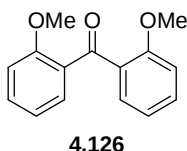


According to the general procedure, 2,6-difluorobenzoic acid (**4.8d**) (316 mg, 2.0 mmol) was allowed to react with 2-methoxyphenyllithium (6.0 mmol). Stirring was maintained at 0 °C for 24 h. Standard workup and chromatography on silica gel (cyclohexane/ethylacetate 99/1 → 8/2) afforded 3-fluoro-2'-methoxy-[1,1'-biphenyl]-2-carboxylic acid (**4.116**) (188 mg, 38 %) as a brown oil. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 7.46 (ddd, *J* = 8.3 Hz, *J* = 8.3 Hz, *J* = 5.6 Hz, 1H), 7.34 (ddd, *J* = 8.1 Hz, *J* = 7.3 Hz, *J* = 1.7 Hz, 1H), 7.25 (dd, *J* = 7.3 Hz, *J* = 1.7 Hz, 1H), 7.14-7.09 (m, 2H), 7.01 (ddd, *J* = 7.6 Hz, *J* = 1.2 Hz, *J* = 1.0 Hz, 1H), 6.89 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 3.72 (s, 3H). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ: 168.2, 159.0 (d, *J* = 253.2 Hz), 155.0, 138.8 (d, *J* = 2.4 Hz), 130.7 (d, *J* = 9.6 Hz), 129.3, 128.5, 127.3 (d, *J* = 2.4 Hz), 125.7 (d, *J* = 3.2 Hz), 120.2 (d, *J* = 14.4 Hz), 119.8, 113.8 (d, *J*

= 22.4 Hz), 109.6, 53.9. IR (ATR, cm^{-1}): 2967, 2932, 2871, 1725, 1602, 1583, 1570, 1498, 1457, 1433, 1376, 1274, 1241, 1081. HRMS calcd for $\text{C}_{14}\text{H}_{12}\text{FO}_3$ ($[\text{M}+\text{H}]^+$): 247.0770. Found: 247.0765.

Bis(2-methoxyphenyl)methanone (4.126)

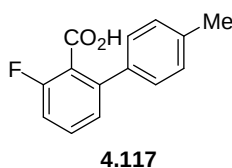
Table 16, entry 6



Brown oil. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.51 (dd, $J = 7.6$ Hz, $J = 1.7$ Hz, 2H), 7.43 (ddd, $J = 8.3$ Hz, $J = 7.3$ Hz, $J = 1.7$ Hz, 2H), 6.99 (td, $J = 7.6$ Hz, $J = 1.0$ Hz, 2H), 6.91 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 3.66 (s, 3H). ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 194.4, 157.1, 131.4, 129.2, 128.9, 119.1, 110.2, 54.4. IR (ATR, cm^{-1}): 2938, 2835, 1650, 1599, 1581, 1485, 1462, 1434, 1309, 1281, 1247, 1165, 1117, 1107, 1049, 1018. HRMS calcd for $\text{C}_{15}\text{H}_{15}\text{O}_3$ ($[\text{M}+\text{H}]^+$): 243.1021. Found: 243.1024.

3-Fluoro-4'-methyl-[1,1'-biphenyl]-2-carboxylic acid (4.117)

Table 16, entries 7 et 8



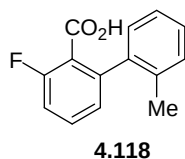
According to the general procedure, 2,6-difluorobenzoic acid (**4.8d**) (474 mg, 3.0 mmol) was allowed to react with 4-methylphenylmagnesium bromide (1.47M in THF, 4.5 mL, 6.6 mmol). Standard workup afforded 3-fluoro-4'-methyl-[1,1'-biphenyl]-2-carboxylic acid (**4.117**) (167 mg, 24 % (55 % (NMR yield))) as a white solid.

Alternatively, 2,6-difluorobenzoic acid (**4.8d**) (474 mg, 3.0 mmol) was allowed to react with 4-methylphenyllithium (9.0 mmol). Stirring was maintained at 0 °C for 24 h. Standard workup and chromatography on silica gel (cyclohexane/ethylacetate 99/1 $\rightarrow$ 8/2) afforded 3-fluoro-4'-methyl-[1,1'-biphenyl]-2-carboxylic acid (**4.117**) (540 mg, 78 %).

Mp 104-109 °C. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 9.8 (br s, 1H), 7.41 (ddd, $J = 8.1$ Hz, $J = 8.1$ Hz, $J = 5.6$ Hz, 1H), 7.28 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 7.20-7.14 (m, 3H), 7.08 (td, $J = 8.6$ Hz, $J = 1.0$ Hz, 1H), 2.37 (s, 3H). ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 171.1, 159.9 (d, $J = 252.1$ Hz), 142.8 (d, $J = 2.2$ Hz), 138.0, 136.2 (d, $J = 2.2$ Hz), 131.7 (d, $J = 8.8$ Hz), 129.4, 128.2, 125.8 (d, $J = 2.9$ Hz), 120.4, 114.5 (d, $J = 21.4$ Hz), 21.3. IR (ATR, cm^{-1}): 2920, 2656, 1702, 1613, 1564, 1459, 1401, 1294, 1238, 1091, 925. HRMS calcd for $\text{C}_{14}\text{H}_{11}\text{FO}_2$ ($[\text{M}]^+$): 230.0743. Found: 230.0752.

3-Fluoro-2'-methyl-[1,1'-biphenyl]-2-carboxylic acid (4.118)

Table 16, entries 9 et 10



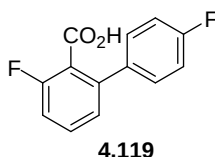
According to the general procedure, 2,6-difluorobenzoic acid (**4.8d**) (474 mg, 3.0 mmol) was allowed to react with 2-methylphenylmagnesium bromide (1.1M in THF, 6.0 mL, 6.6 mmol). Standard workup afforded 3-fluoro-2'-methyl-[1,1'-biphenyl]-2-carboxylic acid (**4.118**) (379 mg, 53 %) as a white solid.

Alternatively, 2,6-difluorobenzoic acid (**4.8d**) (474 mg, 3.0 mmol) was allowed to react with 2-methylphenyllithium (9.0 mmol). Stirring was maintained at 0 °C for 24 h. Standard workup and chromatography on silica gel (cyclohexane/ethylacetate 99/1 → 8/2) afforded 3-fluoro-2'-methyl-[1,1'-biphenyl]-2-carboxylic acid (**4.118**) (679 mg, 96 %).

Mp 113-119 °C. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 9.9 (br s, 1H), 7.43 (dd, , *J* = 8.1 Hz, , *J* = 8.1 Hz, *J* = 5.4 Hz, 1H), 7.26-7.07 (m, 5H), 7.01 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 2.10 (s, 3H). ¹³C NMR (50 MHz, CDCl₃) δ: 170.8, 160.1 (d, *J* = 253.9 Hz), 143.2 (d, *J* = 1.8 Hz), 138.7 (d, *J* = 2.2 Hz), 135.8, 131.8 (d, *J* = 9.1 Hz), 130.1, 129.0, 128.2, 126.2 (d, *J* = 3.3 Hz), 125.5, 120.8 (d, *J* = 14.3 Hz), 114.9 (d, *J* = 21.6 Hz), 20.1. IR (ATR, cm⁻¹): 2933, 2651, 2570, 1693, 1614, 1573, 1463, 1408, 1299, 1273, 1241, 1120, 1089. HRMS calcd for C₁₄H₁₂FO₂ ([M+H]⁺): 231.0821. Found: 231.0823.

3,4'-Difluoro-[1,1'-biphenyl]-2-carboxylic acid (4.119)

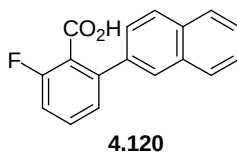
Table 16, entry 11



According to the general procedure, 2,6-difluorobenzoic acid (**4.8d**) (474 mg, 3.0 mmol) was allowed to react with 4-fluorophenylmagnesium bromide (1.30M in THF, 5.1 mL, 6.6 mmol). Stirring was maintained at reflux for 24 h. Standard workup and chromatography on silica gel (cyclohexane/ethylacetate 99/1 → 9/1) afforded 3,4'-difluoro-[1,1'-biphenyl]-2-carboxylic acid (**4.119**) (313 mg, 44 %) as beige solid. Mp 120-122 °C. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 7.47 (ddd, *J* = 8.6 Hz, *J* = 5.6 Hz, *J* = 5.4 Hz, 1H), 7.35 (dd, *J* = 8.8 Hz, *J* = 5.4 Hz, 2H), 7.17-7.07 (m, 4H). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ: 171.1, 162.7 (d, *J* = 247.7 Hz), 159.8 (d, *J* = 252.4 Hz), 141.7 (d, *J* = 2.4 Hz), 135.0 (dd, *J* = 3.9 Hz, *J* = 2.4 Hz), 131.8 (d, *J* = 9.6 Hz), 130.0 (d, *J* = 8.0 Hz), 125.7 (d, *J* = 3.2 Hz), 120.2 (d, *J* = 15.2 Hz), 115.5 (d, *J* = 21.6 Hz), 114.9 (d, *J* = 21.6 Hz). IR (ATR, cm⁻¹): 3019, 2868, 2652, 2545, 1689, 1605, 1573, 1510, 1462, 1429, 1410, 1398, 1280, 1237, 1219, 1158, 1129, 1088. HRMS calcd for C₁₃H₉F₂O₂ ([M+H]⁺): 235.0571. Found: 235.0578.

2-Fluoro-6-naphthalen-2-yl-benzoic acid (4.120)

Table 16, entries 12 et 13



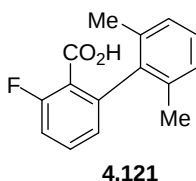
According to the general procedure, 2,6-difluorobenzoic acid (**4.8d**) (474 mg, 3.0 mmol) was allowed to react with 2-naphthylmagnesium bromide (1.53M in THF, 4.3 mL, 6.6 mmol). Stirring was maintained at reflux for 24 h. Standard workup and chromatography on silica gel (cyclohexane/ethylacetate 99/1 → 9/1) afforded 2-fluoro-6-naphthalen-2-yl-benzoic acid (**4.120**) (233 mg, 29 %) (80 % NMR yield) as beige solid.

Alternatively, 2,6-difluorobenzoic acid (**4.8d**) (474 mg, 3.0 mmol) was allowed to react with 2-naphtyllithium (9.0 mmol) at 0 °C for 24 h. Standard workup afforded 2-fluoro-6-naphthalen-2-yl-benzoic acid (**4.120**) (85 mg, 11 % (NMR yield 44 %)).

Mp 119-121 °C. ¹H NMR (200 MHz, CDCl₃) δ 7.86-7.75 (m, 4H), 7.54-7.44 (m, 4H), 7.28 (dd, *J* = 7.8 Hz, *J* = 0.9 Hz, 1H), 7.15 (ddd, *J* = 9.4 Hz, *J* = 8.3 Hz, *J* = 1.1 Hz, 1H). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 170.6, 159.9 (d, *J* = 252.4 Hz), 142.7 (d, *J* = 2.4 Hz), 136.5 (d, *J* = 2.4 Hz), 133.2, 132.8, 131.7 (d, *J* = 9.6 Hz), 128.2, 128.1, 127.7, 127.3, 126.5, 126.4, 126.2, 126.0 (d, *J* = 3.2 Hz), 120.6 (d, *J* = 16.0 Hz), 114.7 (d, *J* = 21.6 Hz). IR (ATR, cm⁻¹): 3054, 2906, 2652, 1702, 1613, 1598, 1573, 1458, 1395, 1295, 1259, 1240. HRMS calcd for C₁₇H₁₁FO₂ ([M]⁺): 266.0743. Found: 266.0731.

3-Fluoro-2',6'-dimethyl-[1,1'-biphenyl]-2-carboxylic acid (4.121)

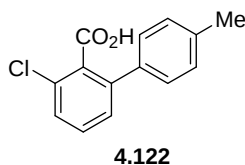
Table 16, entry 14



According to the general procedure, 2,6-difluorobenzoic acid (**4.8d**) (474 mg, 3.0 mmol) was allowed to react with 2,6-dimethylphenyllithium (9.0 mmol). Stirring was maintained at 0 °C for 24 h. Standard workup and chromatography on silica gel (cyclohexane/ethylacetate 98/2 → 9/1) afforded 3-fluoro-2',6'-dimethyl-[1,1'-biphenyl]-2-carboxylic acid (**4.121**) (454 mg, 62 %) as a white solid. Mp 158-160 °C. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.49 (ddd, *J* = 8.3 Hz, *J* = 7.8 Hz, *J* = 5.6 Hz, 1H), 7.18-7.12 (m, 2H), 7.06 (d, *J* = 7.6 Hz), 6.95 (dd, *J* = 7.6 Hz, *J* = 1.0 Hz), 1.98 (s, 6H). ¹³C NMR (50 MHz, CDCl₃) δ 169.8, 160.3 (d, *J* = 243.3 Hz), 142.4 (d, *J* = 2.2 Hz), 138.2 (d, *J* = 1.5 Hz), 136.0, 132.2 (d, *J* = 8.8 Hz), 127.8, 127.1, 125.7 (d, *J* = 3.7 Hz), 120.6 (d, *J* = 14.7 Hz), 114.7 (d, *J* = 22.1 Hz), 20.4. IR (ATR, cm⁻¹): 3055, 2923, 2856, 2656, 2537, 1693, 1611, 1573, 1462, 1291, 1128, 896, 769. HRMS calcd for C₁₅H₁₄FO₂ ([M+H]⁺): 245.0978. Found: 245.0970.

3-Chloro-4'-methyl-[1,1'-biphenyl]-2-carboxylic acid (4.122)

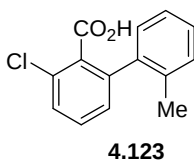
Table 16, entry 17



According to the general procedure, 2-chloro-6-fluorobenzoic acid (**4.9d**) (350 mg, 2.0 mmol) was allowed to react with 4-methylphenyllithium (6.0 mmol). Stirring was maintained at 0 °C for 24 h. Standard workup and chromatography on silica gel (cyclohexane/ethylacetate 98/2 → 6/4) afforded 3-chloro-4'-methyl-[1,1'-biphenyl]-2-carboxylic acid (**4.122**) (260 mg, 53 %) as a white solid. Mp 149-152 °C. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.41-7.39 (m, 2H), 7.32 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.29 (dd, *J* = 6.1 Hz, *J* = 2.7 Hz, 1H), 7.21 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 2.40 (s, 3H). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 172.7, 141.7, 138.0, 136.1, 132.0, 130.9, 130.6, 129.3, 128.3, 128.2, 128.1, 21.2. IR (ATR, cm⁻¹): 3028, 2925, 2655, 2551, 1698, 1592, 1558, 1515, 1457, 1443, 1393, 1288, 1191, 1157, 1129, 1043, 928. HRMS calcd for C₁₄H₁₁ClO₂ ([M]⁺): 246.0448. Found: 246.0445.

3-Chloro-2'-methyl-[1,1'-biphenyl]-2-carboxylic acid (4.123)

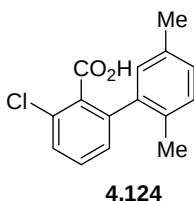
Table 16, entry 18



According to the general procedure, 2-chloro-6-fluorobenzoic acid (**4.9d**) (350 mg, 2.0 mmol) was allowed to react with 2-methylphenyllithium (6.0 mmol). Stirring was maintained at 0 °C for 24 h. Standard workup and chromatography on silica gel (cyclohexane/ethylacetate 98/2 → 8/2) afforded 3-chloro-2'-methyl-[1,1'-biphenyl]-2-carboxylic acid (**4.123**) (288 mg, 59 %) as a white solid. Mp 120-122 °C. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.43-7.36 (m, 2H), 7.30-7.22 (m, 2H), 7.19-7.12 (m, 3H), 2.11 (s, 3H). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 171.9, 141.4, 138.1, 136.0, 132.7, 130.7, 130.2, 130.0, 129.2, 128.4, 128.3, 128.2, 125.4, 20.0. IR (ATR, cm⁻¹): 3021, 2925, 2642, 2542, 1697, 1605, 1565, 1491, 1457, 1440, 1387, 1286, 1187, 1156, 1130, 1051. HRMS calcd for C₁₄H₁₁ClO₂ ([M]⁺): 246.0448. Found: 246.0461.

3-Chloro-2',5'-dimethyl-[1,1'-biphenyl]-2-carboxylic acid (4.124)

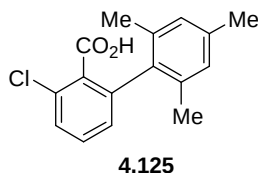
Table 16, entry 19



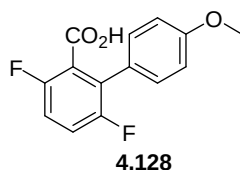
According to the general procedure, 2-chloro-6-fluorobenzoic acid (**4.9d**) (574 mg, 3.0 mmol) was allowed to react with 2,5-dimethylphenyllithium (9.0 mmol). Stirring was maintained at 0 °C for 24 h. Standard workup and chromatography on silica gel (cyclohexane/ethylacetate 99/1 → 9/1) afforded 3-chloro-2',5'-dimethyl-[1,1'-biphenyl]-2-carboxylic acid (**4.124**) (665 mg, 85 %) as a beige solid. Mp 115-118 °C. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.42-7.34 (m, 2H), 7.13 (dd, *J* = 7.3 Hz, *J* = 1.5 Hz, 1H), 7.11-7.06 (m, 2H), 6.95 (s, 1H), 2.29 (s, 3H), 2.06 (s, 3H). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 171.7, 141.6, 138.0, 134.8, 132.8, 132.7, 130.6, 130.2, 129.9, 129.0, 128.4, 128.1, 20.8, 19.5. IR (ATR, cm⁻¹): 2921, 2858, 2644, 1698, 1592, 1562, 1499, 1462, 1446, 1402, 1381, 1300, 1175, 1155, 1141, 1123. HRMS calcd for C₁₅H₁₄ClO₂ ([M+H]⁺): 261.0682. Found: 261.0680.

3-Chloro-2',4',6'-trimethyl-[1,1'-biphenyl]-2-carboxylic acid (4.125)

Table 16, entry 20



According to the general procedure, 2-chloro-6-fluorobenzoic acid (**4.9d**) (350 mg, 2.0 mmol) was allowed to react with 2,4,6-trimethylphenyllithium (6.0 mmol). Stirring was maintained at 0 °C for 24 h. Standard workup and chromatography on silica gel (cyclohexane/ethylacetate 99/1) afforded 3-chloro-2',4',6'-trimethyl-[1,1'-biphenyl]-2-carboxylic acid (**4.125**) (50 mg, 9 %) as a white solid. Mp 201-204 °C. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.42-7.40 (m, 2H), 7.05 (dd, *J* = 5.6 Hz, *J* = 3.2 Hz, 1H), 6.89 (s, 2H), 2.32 (s, 3H), 1.96 (s, 3H). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 171.3, 140.8, 137.6, 136.4, 134.9, 133.0, 130.8, 128.3, 128.1, 128.0, 21.1, 20.3. IR (ATR, cm⁻¹): 2921, 2853, 1699, 1611, 1590, 1562, 1459, 1443, 1397, 1376, 1292, 1189; 1153, 1126, 1036. HRMS calcd for C₁₆H₁₅ClO₂ ([M]⁺): 274.0761. Found: 274.0784.

3,6-Difluoro-4'-methoxy-[1,1'-biphenyl]-2-carboxylic acid (4.128)

According to the general procedure, 2,3,6-trifluorobenzoic acid (**4.87**) (528 mg, 3.0 mmol) was allowed to react with 4-methoxyphenylmagnesium bromide (1.10M in THF, 6.0 mL, 6.6 mmol). Stirring was maintained at reflux for 24 h. Standard workup and chromatography on silica gel (cyclohexane/ethylacetate 98/2 → 0/1) afforded 3,6-difluoro-4'-methoxy-[1,1'-biphenyl]-2-carboxylic acid (**4.128**) (436 mg, 83 %) as a white solid. Mp 130-132 °C. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.30 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 7.19 (ddd, $J = 9.0$ Hz, $J = 9.0$ Hz, $J = 4.4$ Hz, 1H), 7.07 (ddd, $J = 9.0$ Hz, $J = 9.0$ Hz, $J = 3.9$ Hz, 1H), 6.90 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 3.85 (s, 3H). ^{13}C NMR (50 MHz, CDCl_3) δ : 169.4 (d, $J = 2.9$ Hz), 159.8, 155.6 (dd, $J = 249.1$ Hz, $J = 2.9$ Hz), 155.6 (dd, $J = 243.3$ Hz, $J = 2.9$ Hz), 130.6, 129.2 (dd, $J = 19.9$ Hz, $J = 2.9$ Hz), 122.3 (dd, $J = 17.7$ Hz, $J = 2.2$ Hz), 124.3 (d, $J = 1.5$ Hz), 118.7 (dd, $J = 25.8$ Hz, $J = 8.8$ Hz), 115.7 (dd, $J = 13.6$ Hz, $J = 8.1$ Hz), 114.0, 55.3. ^{19}F NMR (188 MHz, CDCl_3) δ : -44.7 (ddd, $J_{\text{F-F}} = 17.3$ Hz, $J_{\text{F-H}} = 8.0$ Hz, $J_{\text{F-H}} = 4.6$ Hz, 1F), -45.7 (ddd, $J_{\text{F-F}} = 17.3$ Hz, $J_{\text{F-H}} = 9.2$ Hz, $J_{\text{F-H}} = 3.4$ Hz, 1F). IR (ATR, cm^{-1}): 2921, 1705, 1609, 1581, 1517, 1468, 1365, 1247, 1178, 1165, 1085, 1029. HRMS calcd for $\text{C}_{14}\text{H}_{10}\text{FO}_3$ ($[\text{M}]^+$): 264.0598. Found: 264.0625.

Structure determination of *ipso*-substituted product

Theoretically two structures (**4.128** and **4.132**) are possible for the *ipso*-substituted product (Figure 26) :

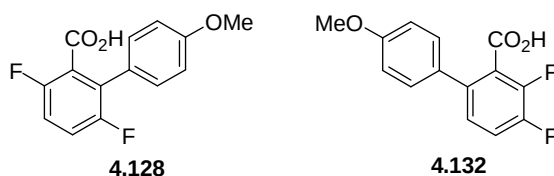
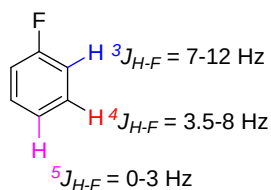
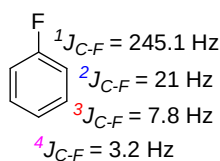
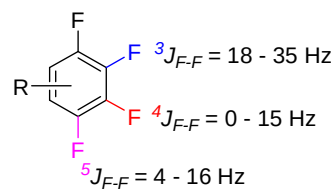


Figure 26. Possible structures of *ipso*-substituted product synthesized by reaction of 4.87 with 4-MeOC₆H₄MgBr

It is not so trivial to identify the structure of the *ipso*-substituted product from its ^1H , ^{13}C and ^{19}F NMR spectra. Usual values for ^{19}F - ^1H , ^{19}F - ^{13}C and ^{19}F - ^{19}F coupling constants are shown in Figure 27.²⁶⁰

²⁶⁰ Pretsch, E.; Bühlmann, P.; Affolter, C. *Structure determination of Organic Compounds*; Springer-Verlag Berlin, 2000.

Coupling constants $^{19}\text{F} - ^1\text{H}$

 Coupling constants $^{19}\text{F} - ^{13}\text{C}$

 Coupling constants $^{19}\text{F} - ^{19}\text{F}$

 Figure 27. $^{19}\text{F}-^1\text{H}$, $^{19}\text{F}-^{13}\text{C}$ and $^{19}\text{F}-^{19}\text{F}$ coupling constants of fluorobenzene derivatives

Analysis of the structures **4.128** and **4.132** indicates that theoretical ^{19}F NMR spectra of these compounds show different $^{19}\text{F}-^1\text{H}$ and $^{19}\text{F}-^{19}\text{F}$ coupling constants (Table 17).

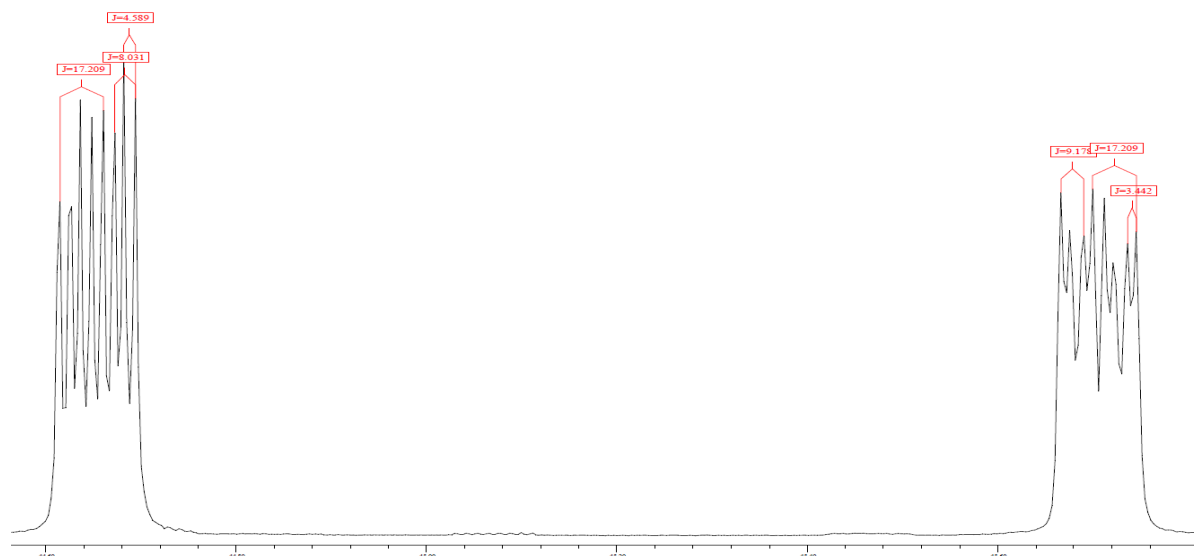
 Table 17. Theoretical $^{19}\text{F}-^1\text{H}$ and $^{19}\text{F}-^{19}\text{F}$ coupling constants for biphenyls **4.128** and **4.132**

Structure	Fluor	Expected multiplicity, coupling constants
 4.128	- F _A	ddd, $^5J_{F-F} = 4-16$ Hz, $^3J_{H-F} = 7-12$ Hz, $^4J_{H-F} = 3.5-8$ Hz
	- F _B	ddd $^5J_{F-F} = 4-16$ Hz, $^3J_{H-F} = 7-12$ Hz, $^4J_{H-F} = 3.5-8$ Hz
 4.132	- F _A	ddd, $^3J_{F-F} = 18-35$ Hz, $^4J_{H-F} = 3.5-8$ Hz, $^5J_{H-F} = 0-3$ Hz
	- F _B	ddd, $^3J_{F-F} = 18-35$ Hz, $^3J_{H-F} = 7-12$ Hz, $^4J_{H-F} = 3.5-8$ Hz

^{19}F NMR spectrum of the *ipso*-substituted compound is shown in Figure 28. It reveals two signals at -44.7 ppm and -45.7 ppm:

$$\delta = -44.7 \text{ ppm, ddd, } J_{F-F} = 17.3 \text{ Hz, } J_{F-H} = 8.0 \text{ Hz, } J_{F-H} = 4.6 \text{ Hz}$$

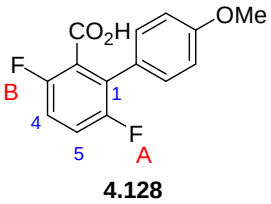
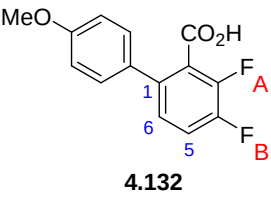
$$\delta = -45.7 \text{ ppm, ddd, } J_{F-F} = 17.3 \text{ Hz, } J_{F-H} = 9.2 \text{ Hz, } J_{F-H} = 3.4 \text{ Hz,}$$

Figure 28. ^{19}F NMR spectrum (400MHz- CDCl_3)

The measured coupling constant ^{19}F - ^{19}F (17.3 Hz) doesn't allow an unambiguous structure elucidation of the *ipso*-substituted product. It is also difficult to give any conclusion from $J_{\text{F-H}}$ values, although the measured values seem to be closer to those of **4.128** than those of **4.132**.

Theoretical ^{13}C NMR spectra of **4.128** and **4.132** also show differences, especially for some aromatic carbons (Table 18).²⁶⁰

Table 18. Theoretical ^{13}C - ^{19}F coupling constants for biphenyls **4.128** and **4.132**

Structure	Carbon	Expected multiplicity, coupling constants
 4.128	-C ₁	dd, $^2J_{\text{C-F}} = 21 \text{ Hz}$, $^3J_{\text{C-F}} = 7.8 \text{ Hz}$
	-C ₄	dd, $^2J_{\text{C-F}} = 21 \text{ Hz}$, $^3J_{\text{C-F}} = 7.8 \text{ Hz}$
	-C ₅	dd, $^2J_{\text{C-F}} = 21 \text{ Hz}$, $^3J_{\text{C-F}} = 7.8 \text{ Hz}$
 4.132	-C ₁	dd, $^3J_{\text{C-F}} = 7.8 \text{ Hz}$, $^4J_{\text{C-F}} = 3.2 \text{ Hz}$
	-C ₅	dd, $^2J_{\text{C-F}} = 21 \text{ Hz}$, $^3J_{\text{C-F}} = 7.8 \text{ Hz}$
	-C ₆	dd, $^3J_{\text{C-F}} = 7.8 \text{ Hz}$, $^4J_{\text{C-F}} = 3.2 \text{ Hz}$

^{13}C NMR spectrum of the *ipso*-substituted product show the following these characteristic signals.²⁶¹

$$\delta = 129.2 \text{ ppm, dd, } J_{\text{C-F}} = 19.9 \text{ Hz, } J = 2.9 \text{ Hz (C}_1\text{)}$$

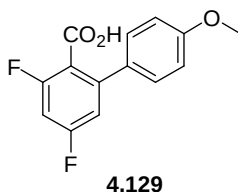
²⁶¹ Identified by analysis of HMBC and HSQC 2D NMR.

$\delta = 118.7$ ppm, dd, $J_{C-F} = 25.8$ Hz, $J_{C-F} = 8.8$ Hz (CH)

$\delta = 115.7$ ppm, dd, $J_{C-F} = 13.6$ Hz, $J_{C-F} = 8.1$ Hz (CH)

On the basis of the above spectral feature, the *ipso*-substituted compound was identified as 3,6-difluoro-2-(4-methoxyphenyl)benzoic acid (**4.128**). It would be interesting to confirm this conclusion with a X-ray diffraction.

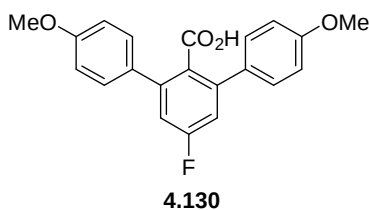
4,6-Difluoro-4'-methoxy-[1,1'-biphenyl]-2-carboxylic acid (**4.129**)



According to the general procedure, 2,4,6-trifluorobenzoic acid (**4.88**) (390 mg, 2.0 mmol) was allowed to react with 4-methoxyphenylmagnesium bromide (1.40M in THF, 3.8 mL, 4.0 mmol). Stirring was maintained at reflux for 24 h. Standard workup and chromatography on silica gel (cyclohexane/ethylacetate 98/2 $\rightarrow$ 85/15) afforded 4,6-difluoro-4'-methoxy-[1,1'-biphenyl]-2-carboxylic acid (**4.129**) (207 mg, 39 % (NMR yield 88 %))²⁶² as a white solid. Mp 130-132 °C. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 7.30 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 6.94-6.82 (m, 4H), 3.84 (s, 3H). ¹³C NMR (50 MHz, CDCl₃) δ : 170.6, 163.5 (dd, $J = 253.2$ Hz, $J = 13.2$ Hz), 160.8 (dd, $J = 255.0$ Hz, $J = 13.2$ Hz), 160.0, 144.5 (dd, $J = 10.2$ Hz, $J = 3.7$ Hz), 130.6 (dd, $J = 2.6$ Hz, $J = 2.2$ Hz), 129.4, 116.6 (dd, $J = 15.4$ Hz, $J = 3.7$ Hz), 114.2, 113.1 (dd, $J = 21.9$ Hz, $J = 3.7$ Hz), 102.8 (dd, $J = 26.0$ Hz, $J = 26.0$ Hz), 55.3. IR (ATR, cm⁻¹): 2917, 2654, 2537, 1698, 1607, 1590, 1517, 1432, 1396, 1345, 1294, 1279, 1247, 1208, 1180, 1128, 1030. HRMS calcd for C₁₄H₁₀FO₃ ([M]⁺): 264.0598. Found: 264.0620.

7-7- Synthesis of terphenyls

5-Fluoro-4,4''-di-methoxy-[1,1':3',1''-terphenyl]-2-carboxylic acid (**4.130**)

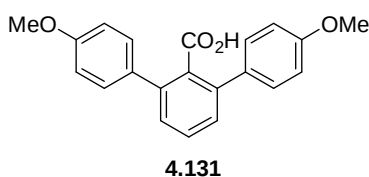


To a solution of 2,4,6-trifluorobenzoic acid (**4.88**) (390 mg, 2.0 mmol) in THF (20 mL) was added dropwise *p*-methoxyphenylmagnesium bromide (1.35M in THF, 5.9 mL, 8.0 mmol) at rt. The reaction mixture was refluxed for 24 h, quenched with water at rt (10 mL), acidified to pH 1 (3M HCl) and extracted with ethylacetate (3 $\times$ 40 mL). The combined organic layers were dried (MgSO₄) and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by

²⁶² **4.129** could not be separated with 4-fluoro-2,6-di(methoxyphenyl)benzoic acid **4.130**.

chromatography on silica gel (cyclohexane/ethylacetate 98/2 → 1/1) to afford 5-fluoro-4,4''-di-methoxy-[1,1':3',1''-terphenyl]-2-carboxylic acid (**4.130**) (542 mg, 77 %) as a yellow solid. Mp 194-196 °C. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 9.5 (s, 1H), 7.34 (d, J = 8.7 Hz, 4H), 7.02 (d, J = 9.3 Hz, 2H), 6.92 (d, J = 8.7 Hz, 4H), 3.84 (s, 6H). ^{13}C NMR (100 MHz, acetone- d_6) δ : 169.0, 161.8 (d, J = 246.9 Hz), 159.5, 141.9 (d, J = 8.1 Hz), 131.7 (d, J = 1.5 Hz), 130.2 (d, J = 3 Hz), 129.5, 114.7 (d, J = 22 Hz), 113.5, 54.6. IR (ATR, cm^{-1}): 2938, 2833, 2639, 1704, 1608, 1590, 1513, 1428, 1393, 1296, 1251, 1177, 1162, 1110, 1031. HRMS calcd for $\text{C}_{21}\text{H}_{18}\text{FO}_4$ ($[\text{M}+\text{H}]^+$): 353.1189. Found: 353.1182.

4,4''-di-methoxy-[1,1':3',1''-terphenyl]-2-carboxylic acid (4.131**)**



To a stirred solution of *p*-bromoanisole (0.57 mL, 4.53 mmol) in dry THF (12 mL) at –78 °C was added dropwise *t*-BuLi (7.25 mL, 9.06 mmol). The reaction mixture was stirred at this temperature for 30 minutes then the aryllithium was added to a solution of 3-fluoro-4'-methoxy-[1,1'-biphenyl]-2-carboxylic acid (**4.90d**) (508 mg, 2.1 mmol) in THF (15 mL) at 0 °C. After 24 h stirring at this temperature, the reaction mixture was quenched with water (5 mL), acidified with 3M HCl (pH 1) and extracted with ethylacetate (3 × 40 mL), the combined organic layers were dried (MgSO_4) and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by chromatography on silica gel (cyclohexane/ethylacetate 8/2 → 1/1) to afford 4,4''-di-methoxy-[1,1':3',1''-terphenyl]-2-carboxylic acid (**4.131**) (336 mg, 49 %) as a white solid.

Alternatively, 3-fluoro-4'-methoxy-[1,1'-biphenyl]-2-carboxylic acid (**4.90d**) (504 mg, 2.0 mmol) was allowed to react with *p*-methoxyphenylmagnesium bromide (1.49M in THF, 3.0 mL, 4.4 mmol). Stirring was maintained at reflux for 24 h. Standard workup afforded 4,4''-di-methoxy-[1,1':3',1''-terphenyl]-2-carboxylic acid (**4.131**) (312 mg, 45 %).

Mp 139-141 °C. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.55-7.29 (m, 7H), 6.92 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 3.83 (s, 6H). ^{13}C NMR (50 MHz, CDCl_3) δ : 174.6, 159.1, 139.7, 132.7, 131.7, 129.5, 129.4, 128.6, 113.7, 55.2. IR (ATR, cm^{-1}): 3068, 3003, 2978, 2929, 2830, 2652, 2537, 1703, 1609, 1514, 1449, 1295, 1247, 1180, 1032. HRMS calcd for $\text{C}_{21}\text{H}_{18}\text{O}_4$ ($[\text{M}]^+$): 334.1205. Found: 334.1204.

Conclusion générale

Dans le cadre d'un projet général concernant l'étude de la réactivité des acides benzoïques non protégés avec les organométalliques polaires, la synthèse totale d'analogues structuraux de l'apogossypol mettant en jeu des réactions de métallation aromatique a été étudiée ainsi que la réaction de substitution nucléophile aromatique des acides benzoïques *ortho*-fluorés et *ortho*-méthoxylés.

Le gossypol, (1,1',6,6',7,7'-hexahydroxy-5,5'-di-*iso*-propyl-3,3'-diméthyl-2,2'-binaphtalène-8,8'-dicarboxaldéhyde), pigment principal des graines de coton, existe sous la forme de deux atropoisomères et possède de multiples applications pharmaceutiques. Il est notamment un inhibiteur efficace des protéines anti-apoptotiques de la famille Bcl-2. Le gossypol déformylé ou apogossypol présente des propriétés similaires mais est plus stable, plus sélectif et moins toxique. Une méthode permettant de remplacer les groupes *iso*-propyles du gossypol par des groupes structurellement proches a été mise au point. La stratégie retenue met à profit les compétences du laboratoire dans le domaine des réactions de métallation et repose sur la lithiation latérale de l'acide 4-hydroxy-6,7-diméthoxy-8-méthyl-2-naphtoïque par le tétraméthylpipéridure de lithium. Divers dérivés 5,5'-didés-*iso*-propyl-5,5'-dialkylapogossypol racémiques ont été préparés selon cette méthode (Schéma 113).

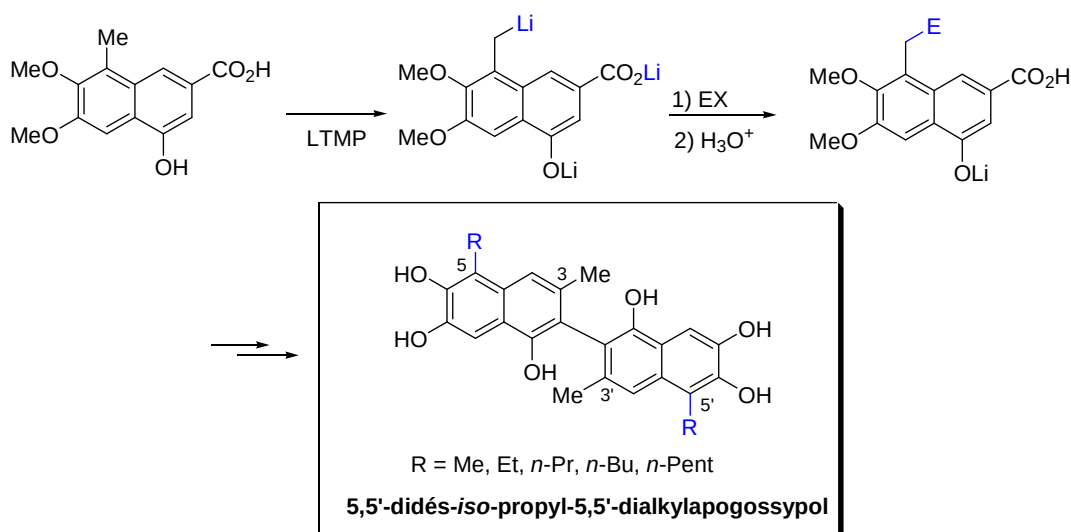


Schéma 113. Synthèse des 5,5'-didés-*iso*-propyl-5,5'-dialkylapogossypol

La synthèse asymétrique d'analogues de l'apogossypol a également été étudiée et la voie de synthèse sélectionnée repose sur le « concept lactone ». Un intermédiaire avancé de la synthèse, une lactone fonctionnalisée a été préparée (Schéma 114).

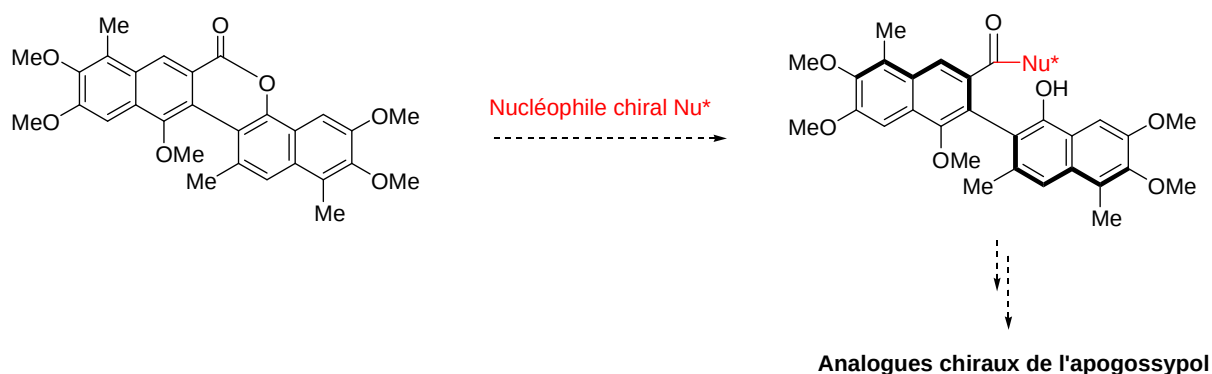


Schéma 114. Concept lactone appliqué à la lactone

Les perspectives offertes par ce travail sont nombreuses. Les travaux sur la synthèse atroposélective d'analogues de l'apogossypol pourront être poursuivis par l'étude de l'ouverture de la lactone synthétisée par des nucléophiles chiraux. Par ailleurs, afin d'accéder aux analogues du gossypol, la formylation des analogues de l'apogossypol pourra être étudiée. Enfin la nature des substituants en position 3,3' de l'apogossypol doit pouvoir être modifiée facilement. En effet les tosylates dérivés des 3-(hydroxyméthyl)-6,7-diméthoxy-5-alkyl-naphtalène-1-ol sont susceptibles de réagir avec les nucléophiles pour conduire à des analogues de l'apogossypol totalement nouveaux.

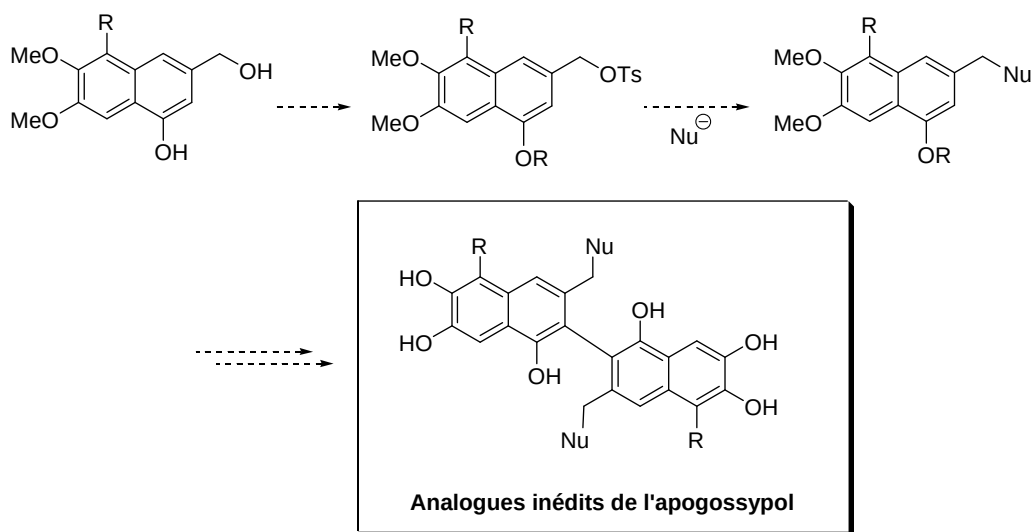


Schéma 115. Synthèse de nouveaux analogues de l'apogossypol

La synthèse reportée a été brevetée.²⁶³ L'activité anticancéreuse des analogues de l'apogossypol synthétisés doit être prochainement évaluée. Notre objectif est également de tester les propriétés anti VIH, antivirales, antipsoriasis et contraceptives des produits synthétisés.

La deuxième partie de la thèse est consacrée à l'étude de la réaction de substitution nucléophile aromatique des acides benzoïques *ortho*-fluorés et *ortho*-méthoxylés (réaction S_NArAB). Une revue de la littérature des réactions de substitution nucléophile aromatique

²⁶³ Mortier, J.; Castanet, A.-S.; Chau, N. T. T. WO2009080949 A1, 2009.

activée par les esters a été présentée. L'influence de substituants méthoxylés et halogénés (F, Cl, Br) sur la sélectivité S_NAr /addition 1,2 a été évaluée. De façon notable, la présence d'un substituant méthoxy en position 3 permet de limiter la formation de cétone et le produit d'ipsosubstitution est isolé avec un rendement correct. Il a également été montré que les acides 2-fluoro-6-halobenzoïques conduisent, par réaction avec les aryllithiens et les arylmagnésiens, aux produits d'*ipso*-C2-substitution avec un excellent rendement et la réaction S_NArAB permet un accès efficace aux acides 3-halogénobiphényl-2-carboxyliques (Schéma 116).

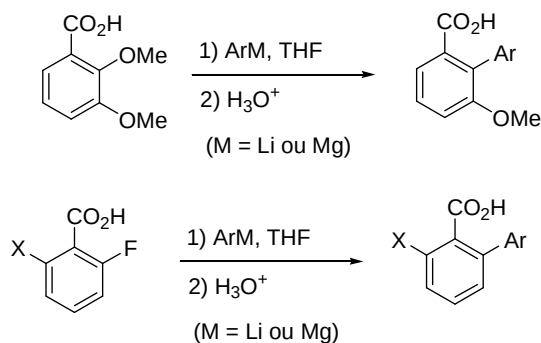


Schéma 116. Réaction S_NArAB des acides 2,3-diméthoxybenzoïque et 2-fluoro-6-halogénobenzoïque

Références bibliographiques et notes

- ¹ Revues récentes : (a) Kenar, J. A. *J. Am. Oil Chem. Soc.* **2006**, 83, 269. (b) Dodou, K. *Expert Opin. Investig. Drugs* **2005**, 14, 1419.
- ² (a) Wang, S.; Yang, D. WO2005094804 A1, 2005. (b) Flack, M. R.; Knazek, R.; Reidenberg, M. US5385936, 1995 et US 6114397, 2000.
- ³ Ascenta Therapeutics Web site. <http://www.ascenta.com/development/index.php#at101> (accessible au 15 octobre 2011). Voir aussi : Wang, S.; Yang, D. US2003008924A1, 2003.
- ⁴ Becattini, B.; Kitada, S.; Leone, M.; Monosov, E.; Chandler, S.; Zhai, D.; Kipps, T. J.; Reed, J. C.; Pellecchia, M. *Chem. Biol.* **2004**, 11, 389.
- ⁵ Kitada, S.; Kress, C. L.; Krajewska, M.; Jia, L.; Pellecchia, M.; Reed, J. C. *Blood* **2008**, 111, 3211.
- ⁶ (a) Edward, J. D. Jr.; Cashaw, J. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1956**, 78, 3224. (b) Edward, J. D. Jr.; Cashaw, J. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1958**, 80, 3798. (c) Ognyanov, V. I.; Petrov, O. S.; Tiholov, E. P.; Mollov, N. M. *Helv. Chim. Acta* **1989**, 72, 353. (d) Venuti, M. C. *J. Org. Chem.* **1981**, 46, 3124. (e) Shirley, D. A.; Dean, W. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1957**, 79, 1205.
- ⁷ (a) Meyers, A. I.; Willemsen, J. J. *Chem. Commun.* **1997**, 1573. (b) Meyers, A.; Willemsen, J. J. *Tetrahedron* **1998**, 54, 10493.
- ⁸ Brown, W. M.; Metzger, L. E.; Barlow, J. P.; Humsaker, L. A.; Deck, L. M.; Royer, R. E.; Vander Jagt, D. L. *Chem.-Biol. Interact.* **2003**, 143-144, 481.
- ⁹ (a) Bringmann, G.; Menche, D. *Acc. Chem. Res.* **2001**, 34, 615. (b) Bringmann, G.; Pfeifer, R. M.; Schreiber, P.; Hartner, K.; Kocher, N.; Brun, R.; Peters, K.; Peters, E. M.; Breuning, M. *Tetrahedron* **2004**, 60, 6335.
- ¹⁰ Vander Jagt, D. L.; Deck, L. M.; Royer, R. E. *Current Med. Chem.* **2000**, 7, 479.
- ¹¹ (a) Cass, G. B.; Tiritan, E.; Matlin, S. A.; Freire, E. E. *Phytochemistry* **1991**, 30, 2655. (b) King, T. J.; de Silva, L. B. *Tetrahedron Lett.* **1968**, 3, 261. (c) Datta, S. C.; Murti, V. V. S.; Seshadri, T. R. *Indian J. Chem., Sect. B* **1972**, 10, 263.
- ¹² Jaroszewski, J. W.; Strom-Hansen, T.; Hansen, L. L. *Chirality* **1992**, 4, 216.
- ¹³ (a) Tyson, R. *Chem. Ind. (London)* **1988**, 118. (b) Matlin, S. A.; Belenguer, A.; Tyson, R. G.; Brookes, A. N. *J. High Resolut. Chromatogr. Chromatogr. Commun.* **1987**, 10, 86.
- ¹⁴ Stipanovic, R. D.; Bell, A. A.; Benedict, C. R. *Biologically active natural products : Agrochemicals*, CRC Press, 1999, chapitre 18.
- ¹⁵ (a) Kumar, S.; Adediran, S. A.; Nukaga, M.; Pratt, R. F. *Biochemistry* **2004**, 43 (9), 2664. (b) Liu, J.; Stipanovic, R. D.; Bell, A. A.; Puckhaber, L. S.; Magill, C. W. *Phytochemistry* **2008**, 69, 3038.
- ¹⁶ Voir Dao, V. T. thèse de doctorat de l'université Paris XI-Orsay, n° d'ordre 7072, 2002. <http://tel.archives-ouvertes.fr/docs/00/04/59/23/PDF/tel-00004168.pdf> (accessible au 15 octobre 2011) et références citées.
- ¹⁷ (a) Carruth, F. E. *J. Am. Chem. Soc.* **1918**, 40, 647. (b) Clark, E. P. *J. Biol. Chem.* **1928**, 78, 159. (c) Adams, R.; Butterbaugh, D. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1938**, 60, 2174.
- ¹⁸ Hass, R. H.; Shirley, D. A. *J. Org. Chem.* **1965**, 30, 4111.
- ¹⁹ (a) Nelson, T. D.; Meyers, A. I. *Tetrahedron Lett.* **1993**, 34, 3061. (b) Nelson, T. D.; Meyers, A. I. *J. Org. Chem.* **1994**, 59, 2655. (c) Nelson, T. D.; Meyers, A. I. *J. Org. Chem.* **1994**, 59, 7184. (c) Meyers, A. I.; McKennon, M. J. *Tetrahedron Lett.* **1995**, 36, 5869.
- ²⁰ Gant, T. G.; Meyers, A. I. *Tetrahedron* **1994**, 50, 2297.
- ²¹ (a) Reuman, M.; Meyers, A. I. *Tetrahedron* **1985**, 41, 837. (b) Meyers, A. I.; Williams, B. E. *Tetrahedron Lett.* **1978**, 19, 223. (c) Meyers, A. I.; Mihelich, E. D. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1976**, 15, 270.
- ²² Shimano, M.; Meyers, A. I. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, 116, 10815.
- ²³ Johnson, W. S.; Daub, G. H. *Org. Reactions* **1951**, 6, 1.
- ²⁴ Meyers, A. I.; Himmelsbach, R. J.; Reuman, M. *J. Org. Chem.* **1983**, 48, 4053.

Références bibliographiques et notes

- ²⁵ Moorlag, H.; Meyers, A. I. *Tetrahedron Lett.* **1993**, 34, 6993.
- ²⁶ (a) Omura, K.; Swern, D. *Tetrahedron* **1978**, 34, 1651. (b) Marx, M.; Tidwell, T. T. *J. Org. Chem.* **1984**, 49, 788.
- ²⁷ Edwards, J. D. Jr.; Cashaw, J. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1957**, 79, 2283 et ref ^{6b}.
- ²⁸ Nelson, D. J.; Uschak, E. A. *J. Org. Chem.* **1977**, 42, 3308.
- ²⁹ La synthèse du 1-bromo-2-iso-propyl-3,4-diméthoxybenzène **1.32** à partir du 3-iso-propylcatéchol est décrite par Mollov. Voir ref ^{6c}.
- ³⁰ Bell, K. H.; Weiss, U. *Aust. J. Chem.* **1965**, 18, 1273.
- ³¹ (a) Edwards, J. D.; Cashaw, J. L. *J. Org. Chem.* **1955**, 20, 847. (b) Edwards, J. D.; Cashaw, J. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1956**, 78, 3821.
- ³² Hunig, S.; Wehner, G. *Chem. Ber.* **1980**, 113, 302.
- ³³ Horning, E. C.; Reisner, D. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1949**, 71, 1036.
- ³⁴ Kanaoka, Y.; Machida, M.; Yonemitsu, O.; Ban, Y. *Chem. Pharm. Bull.* **1965**, 13, 1065.
- ³⁵ Fu, P. P.; Harvey, R. G. *Chem. Rev.* **1978**, 78, 317.
- ³⁶ Quick, J.; Crelling, J. K. *J. Org. Chem.* **1978**, 43, 155.
- ³⁷ Royer, R. E.; Deck, L. M.; Vander Jagt, T. J.; Martinez, F. J.; Mills, R. G.; Young, S. A.; Vander Jagt, T. L. *J. Med. Chem.* **1995**, 38, 2427.
- ³⁸ Wei, J.; Vander Jagt, D. L.; Royer, R. E.; Deck, L. M. *Tetrahedron Lett.* **2010**, 51, 5757.
- ³⁹ Deck, L. M.; Brazwell, E. M.; Vander Jagt, D. L.; Royer, R. E. *Org. Prep. Proced. Int.* **1990**, 22, 495.
- ⁴⁰ Wei, J.; Kitada, S.; Rega, M. F.; Stebbins, J. L.; Zhai, D.; Cellitti, J.; Yuan, H.; Emdadi, A.; Dahl, R.; Zhang, Z.; Yang, L.; Reed, J. C.; Pellicchia, M. *J. Med. Chem.* **2009**, 52, 4511.
- ⁴¹ Meltzer, P. C.; Bickford, H. P.; Lambert, G. J. *J. Org. Chem.* **1985**, 50, 3121.
- ⁴² Yamanoi, Y.; Nishihara, H. *J. Org. Chem.* **2008**, 73, 6671.
- ⁴³ (a) Minerva, S. *Ginecol.* **2007**, 59, 299. (b) Coutinho, F. M. *Contraception* **2002**, 65, 259. (c) Qian, S.-Z.; Wang, Z. -G. *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.* **1984**, 24, 329. (d) Segal, S. J. *Gossypol, a Potential Contraceptive for Men*, Plenum Press, New York, 1985.
- ⁴⁴ Yu, Y.; Deck, A.; Hunsaker, L. A. *Biochem. Pharmacol.* **2001**, 62, 81.
- ⁴⁵ Wichmann, K.; Krusius, T.; Sinervirta, R.; Puranen, J.; Janne, J. *Contraception* **1986**, 33, 519.
- ⁴⁶ La capacitation correspond à l'ensemble des modifications membranaires et intracellulaires qui rendent les spermatozoïdes capables de féconder l'ovocyte.
- ⁴⁷ (a) Radloff, R. J.; Deck, L. M.; Royer, R. E. *Pharmacology Res. Comm.* **1986**, 18, 1063. (b) Dorsett, P. H.; Kerstine, E. E. *J. Pharm. Sci.* **1975**, 64 (6), 1073. (c) Lin, T. S.; Schinazi, R.; Griffith, B. P.; August, E. M.; Eriksson, B. F. H.; Zheng, D. K.; Huang, L.; Prusoff, W. H. *Antimicrob. Agents Chemother.* **1989**, 33 (12), 2149.
- ⁴⁸ (a) Lin, T. S.; Shinazi, R. F.; Zhu, J. *Biochem. Pharmacol.* **1993**, 46 (2), 251. (b) Keller, P. A.; Birch, C.; Leach, S. P.; Tyssen, D.; Griffith, R. J. *Mol. Graphics Model.* **2003**, 21, 365.
- ⁴⁹ (a) Royer, R. E.; Deck, L. M.; Campos, N. M.; Hunsaker, L. A.; Vander Jagt, D. L. *J. Med. Chem.* **1986**, 29, 1799. (b) Razakantoanina, V.; Nguyen, K. P. P.; Jaureguiberry, G. *Parasit. Res.* **2000**, 86, 665.
- ⁵⁰ Le psoriasis est une affection d'origine génétique qui, à la suite de l'action de certains facteurs tels que des blessures ou une infection, conduit à une surproduction de cellules cutanées, les kératinocytes, qui provoquent un épaissement de la peau avec des parties écailleuses, rouges à la surface. À ce jour, aucun traitement curatif permettant de guérir complètement du psoriasis n'est connu.
- ⁵¹ Dodou, K.; Anderson, R. J.; Lough, W. J.; Small, D. A. P.; Shelley, M. D.; Groundwater, P. W. *Bioorg. Med. Chem.* **2005**, 13, 4228.
- ⁵² (a) Ref ^{1b}. Voir aussi : (b) ref ¹⁶. (c) Gunassekaran, G. R.; Priya, D. K. D.; Gayathri, R.; Sakthisekaran, D. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **2011**, 411, 661.
- ⁵³ Il est à noter que les études de phase cliniques II portent sur le (–)-gossypol et non sur le gossypol racémique. Voir également Qiu, J.; Levin, L. R.; Buck, J.; Reidenberg, M. M. *Exp. Biol. Med.* **2002**, 227, 398.
- ⁵⁴ (a) Wang, S.; Yang, D. WO2002097053A3, 2002. Voir aussi : (b) Wang, S.; Chen, J.; Keana, J. F. W.; Guao, M.; US20080021110 A1, 2008.
- ⁵⁵ Actuellement en phase clinique II aux Etats-Unis pour des patients atteints de glioblastome, de carcinome cortical adréna, de cancer de la prostate. Voir : (a) <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00891072> (b)

Références bibliographiques et notes

<http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00848016> (c) <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00666666> (accessible au 27 octobre 2011).

⁵⁶ (a) Wolter, K. G.; Wang, S. J.; Henson, B. S.; Wang, S.; Griffith, K. A.; Kumary, B.; Chen, J.; Carey, T. E.; Bradfory, C. R.; D'Silva, N. J. *Neoplasia* **2006**, 8, 163. (b) Zhang M.; Liu, H.; Tian, Z.; Griffith, B. N.; Ji, M.; Quentin Li, Q. *Life Sciences* **2007**, 80, 767. (c) Gilbert, N. E.; O'Reilly, J. E.; George Chang, C. J.; Lit, Y. C.; Brueggemeier, R. W. *Life Sciences* **1995**, 57, 61. (d) Xu, L.; Yang, D.; Wang, S.; Tang, W.; Liu, M.; Davis, M.; Chen, J.; Rae, J. M.; Lawrence, T.; Lippman, M. E. *Mol. Cancer Ther.* **2005**, 4, 197. (e) Oliver, C. L.; Bauer, J. A.; Wolter, K. G.; Ubell, M. L.; Narayan, A.; O'Connell, K. M.; Fisher, S. G.; Wang, S.; Wu, X.; Ji, M.; Carey, T. E.; Bradford, C. R. *Clin. Cancer Res.* **2004**, 10, 7757. (f) Chang J. S.; Hsu, Y. L.; Kuo, P. L.; Chiang, L. C.; Lin, C. C. *Clin. Exp. Pharmacol. Physiol.* **2004**, 31 (10), 716. (g) Carruthers, N. J.; Dowd, M. K.; Stemmer, P. M. *Eur. J. Pharmacology* **2007**, 555, 106. (h) Wang, G.; Nikolovska-Coleska, Z.; Yang, C. Y.; Wang, R.; Tang, G.; Guo, J. J. *Med. Chem.* **2006**, 49, 6139. (i) Volate, S. R.; Kawasaki, B. T.; Hurt, E. M.; Milner, J. A.; Kim, Y. S.; White, J.; Farrar, W. L. *Mol. Cancer Ther.* **2010**, 9 (2), 461. (j) Pang, X.; Wu, Y.; Wu, Y.; Lu, B.; Chen, J.; Wang, J.; Yi, Z.; Qu, W.; Liu, M. *Mol. Cancer Ther.* **2011**, 10, 795. (k) Balakrishnan, K.; Wierda, W. G.; Keating M. J.; Gandhi, V. *Blood* **2008**, 112 (5), 1971. (l) Sung, B.; Ravindran, J.; Prasad, S.; Pandey, M. K.; Aggarwal, B. B. *J. Biol. Chem.* **2010**, 285 (46), 35418.

⁵⁷ Johnstone, R. W.; Ruefli, A. A.; Lowe, S. W. *Cell* **2002**, 108, 153.

⁵⁸ Kitada, S.; Leone, M.; Sareth, S.; Zhai, D.; Reed, J. C.; Pellecchia, M. *J. Med. Chem.* **2003**, 46, 4259.

⁵⁹ Wei, J.; Rega, M. F.; Kitada, S.; Yuan, H.; Zhai, D.; Risbood, P.; Seltzman, H. H.; Twine, C. E.; Reed, J. C.; Pellecchia, M. *Cancer Letters* **2009**, 273, 107.

⁶⁰ Racémique ou optiquement pur.

⁶¹ (a) Wei, J.; Kitada, S.; Rega, M. F.; Emdadi, A.; Yuan, H.; Cellitti, J.; Stebbins, J. L.; Zhai, D.; Sun, J.; Yang, L.; Dahl, R.; Zhang, Z.; Wu, B.; Wang, S.; Reed, T. A.; Lawrence, N.; Sebti, S.; Reed, J. C.; Pellecchia, M. *Mol. Cancer Ther.* **2009**, 8, 904. (b) Wei, J.; Stebbins, J. L.; Kitada, S.; Dash, R.; Placzek, W.; Rega, M. F.; Wu, B.; Cellitti, J.; Zhai, D.; Yang, L.; Dahl, R.; Fisher, P. B.; Reed, J. C.; Pellecchia, M. *J. Med. Chem.* **2010**, 53, 4166.

⁶² La gossypolone résulte de l'oxydation du gossypol. Elle présente également une activité anticancéreuse. (a) Shelley, M. D.; Hartley, L.; Fish, R. G.; Groundwater, P.; Morgan, J. J. G.; Mort, D.; Mason, M.; Evans, A. *Cancer Lett.* **1999**, 135, 171. (b) Flack, M. R.; Knazek, R.; Reidenberg, M. U.S. Patent 40862, 2009. L'apogossypolone **1.77** est un inhibiteur de Bcl-2 présentant une activité anticancéreuse notable. (a) Wang, S.; Nikolovska-Coleska, Z.; Yang, C.-Y.; Chen, J. WO 2006050447 A2, 2006. (b) Sun, J.; Li, Z.-M.; Hu, Z.-Y.; Zeng, Z.-L.; Yang, D.-J.; Jiang, W.-Q. *Oncol. Rep.* **2009**, 22, 193. (c) Arnold, A. A.; Aboukameel, A.; Chen, J.; Yang, D.; Wang, S.; Al-Katib, A.; Mohammad, R. M. *Mol. Cancer* **2008**, 7, 20.

⁶³ Wei, J.; Kitada, S.; Stebbins, J. L.; Placzek, W.; Zhai, D.; Wu, B.; Rega, M. F.; Zhang, Z.; Cellitti, J.; Yang, L.; Dahl, R.; Reed, J. C.; Pellecchia, M. *J. Med. Chem.* **2010**, 53, 8000.

⁶⁴ Einhorn, C.; Einhorn, J.; Luche, J.-L. *Tetrahedron Lett.* **1991**, 32, 2771.

⁶⁵ (a) Snieckus, V. *Chem. Rev.* **1990**, 90, 879. (b) Quéguiner, G.; Marsais, F.; Snieckus, V.; Epszajn, J. *Adv. Heterocyclic Chem.* **1991**, 52, 187. (c) Schlosser, M. *Organometallics in Synthesis. A Manual*; Wiley: Chichester, 2nd Edition, 2002.

⁶⁶ (a) Gohier, F.; Castanet, A.-S.; Mortier, J. *Org. Lett.* **2003**, 5, 1919. (b) Gohier, F.; Mortier, J. *J. Org. Chem.* **2003**, 68, 2030. (c) Tilly, D.; Samanta, S. S.; De, A.; Castanet, A.-S.; Mortier, J. *Org. Lett.* **2005**, 7, 827. (d) Tilly, D.; Castanet, A.-S.; Mortier, J. *Chem. Lett.* **2005**, 34, 446. (e) Gohier, F.; Castanet, A.-S.; Mortier, J. *Synth. Comm.* **2005**, 35, 831. (f) Gohier, F.; Castanet, A.-S.; Mortier, J. *J. Org. Chem.* **2005**, 70, 1501. (g) Nguyen, T. H.; Chau, N. T. T.; Castanet, A.-S.; Nguyen, K. P. P.; Mortier, J. *Org. Lett.* **2005**, 7, 2445. (h) Tilly, D.; Samanta, S. S.; Castanet, A.-S.; De, A.; Mortier, J. *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, 7, 827. (i) Tilly, D.; Castanet, A.-S.; Mortier, J. *Tetrahedron Lett.* **2006**, 47, 1121. (j) Nguyen, T. H.; Castanet, A.-S.; Mortier, J. *Org. Lett.* **2006**, 8, 765.

⁶⁷ Whisler, M. N.; MacNeil, S.; Snieckus, V.; Beak, P. *Angew. Chem, Int. Ed.* **2004**, 43, 2206.

⁶⁸ 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.

⁶⁹ (a) Plunian, B.; Mortier, J.; Vaultier, M. *J. Org. Chem.* **1996**, 61, 5206. (b) Mortier, J.; Vaultier, M.; Plunian, B.; Sinbandhit, S. *Can. J. Chem.* **1999**, 77, 98 et références citées. (c) Plunian, B.; Vaultier, M.; Mortier, J. *Chem. Comm.* **1998**, 1, 81.

⁷⁰ Voir Chau, N. T. T., thèse de doctorat, Université du Maine, 2008. http://tel.archives-ouvertes.fr/docs/00/32/28/32/PDF/2008-09-17_TheseThanhChau.pdf (accessible au 15 octobre 2011)

⁷¹ Pour des applications de l'acide 3,4-diméthoxy-2-méthylbenzoïque, voir par exemple (a) Dressman, B. A.; Fritz, J. E.; Hammond, M.; Hornback, W. J.; Kaldor, S. W.; Kalish, V. J.; Munroe, J. E.; Reich, S. H.; Tatlock, J.

Références bibliographiques et notes

H.; Shepherd, T. A.; Rodriguez, M. J.; Jungheim, L. N. World Patent WO9509843, 1995. (b) Golding, B. T.; Griffin, R. J.; Quarterman, C. P.; Slack, J. A.; Williams, J. G. U.S. Patent US6258840B1, 2001. Acide 2-chloro-3,4-diméthoxybenzoïque (c) Michelotti, E. L.; Springman, E. B.; Nguyen, D.; Shetty, R. S.; Lee, Y.; Moffett, K. K.; Ludington, J. L.; Fujimoto, T. T.; Konteatis, Z. D.; Liu, B.; Hollinger, F.; Dorsey, B. D. WO06062982A2, 2006. (d) Blaszykowski, C.; Aktoudianakis, E.; Bressy, C.; Alberico, D.; Lautens, M. *Org. Lett.* **2006**, 8, 2043. (e) Betzemeier, B.; Krist, B.; McConnell, D.; Steurer, S.; Impagnatiello, M.; Weyer-Czernilofsky, U.; Hilberg, F.; Brueckner, R.; Daiimann, G.; Heckel, A.; Kley, J.; Lehmann-Lintz, T.; Roth, G. European Patent EP1645556A1, 2006.

⁷² Piégeage *in situ* : le substrat est ajouté à une solution contenant LTMP et TMSCl, voir Krizan, T. D.; Martin, J. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, 105, 6155 et références citées.

⁷³ Les acides 3,4-diméthoxy-2-triméthylsilylbenzoïque et 3,4-diméthoxy-5-triméthylsilylbenzoïque sont formés avec des rendements bruts inférieurs à 10 %.

⁷⁴ En raison de l'effet coopératif des groupements CO₂Li et OMe qui stabilise l'anion lithié dans la position *ortho* commune par complexation.

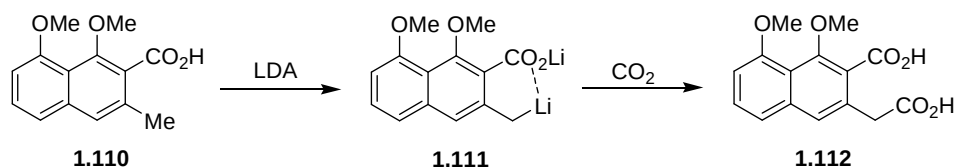
⁷⁵ Clark, R. D.; Jahangir, A. *Org. Reactions* **1995**, 47, 1.

⁷⁶ Rendement brut. Le composé **1.98g** n'est pas aisément purifié par recristallisation ou chromatographie sur gel de silice.

⁷⁷ Clayden, J. *Organolithiums: Selectivity for Synthesis*; Pergamon: Oxford, 2002.

⁷⁸ Dolbier, W. R.; Enoch, H. O. *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, 99, 4533.

Le composé **1.110** est converti, par réaction avec le LDA, en dianion **1.111** stabilisé par coordination du lithium avec le carboxylate. Le piégeage de l'anion par la carboglace suivie d'une hydrolyse acide conduit à l'acide naphthalèneacétique **1.112** (~85 %).



⁷⁹ La remétallation de **1.108d** est vraisemblablement plus rapide que la destruction de l'excès de LTMP par l'électrophile. Voir ref ^{66f}.

⁸⁰ **1.6a** est ajouté à un mélange de LTMP/TMSCl à -78 °C. Voir ref ⁷².

⁸¹ Préparé par métallation de l'acide vératrique avec LTMP (4 équiv.) à 0 °C suivie du piégeage du dianion par l'iodométhane. Voir: Chau, N. T. T.; Nguyen, T. H.; Castanet, A.-S.; Nguyen, K. P. P.; Mortier, J. *Tetrahedron* **2008**, 64, 10552.

⁸² Borchardt, R. T.; Bhatia, P. *J. Med. Chem.* **1982**, 25, 263.

⁸³ Marsais, F.; Cronnier, A.; Trecourt, F.; Quéguiner, G. *J. Org. Chem.* **1987**, 52, 1133.

⁸⁴ Hudlicky, M. *Reductions in Organic Chemistry*, Wiley: New York, 1984, pp. 76.

⁸⁵ (a) Bringmann, G.; Ochse, M.; Götz, R. *J. Org. Chem.* **2000**, 65, 2069. (b) Bringmann, G.; Hamm, A.; Schraut, M. *Org. Lett.* **2003**, 5, 2805.

⁸⁶ Frija, L. M. T.; Cristiano, M. L. S.; Guimarães, E. M. O.; Martins, N. C.; Loureiro, R. M. S.; Bickley, J. F. *J. Mol. Catal. A: Chem.* **2005**, 242 (1-2), 241.

⁸⁷ Armstrong, D. R.; Breckenbridge, R. J.; Cameron, C.; Nonhebel, D. C.; Pauson, P. L.; Perkins, P. G. *Tetrahedron Lett.* **1983**, 24, 1071.

⁸⁸ Burchat, A. F.; Chong, J. M.; Nielsen, N. *J. Organomet. Chem.* **1997**, 542, 281.

⁸⁹ Prepared from 3,4-dimethoxy-2-methylbenzoic acid (**1.98a**) according to: ref ⁸². Compound **1.98a** was prepared by metalation of veratric acid with LTMP (4 equiv.) at 0 °C followed by quench with iodomethane. See: Chau, N. T. T.; Nguyen, T. H.; Castanet, A.-S.; Nguyen, K. P. P.; Mortier, J. *Tetrahedron* **2008**, 64, 10552.

⁹⁰ Tetsuya, T.; Hirohisa, D.; Tokutaro, O.; Tsuyoshi, O.; Iwao, O.; Eiichi, K. *Tetrahedron* **2004**, 60, 6295.

⁹¹ Armstrong, D. R.; Cameron, C.; Nonhebel, D. C.; Perkins, P. G. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2* **1983**, 563.

⁹² (a) Torssell, K. B. G. *Natural Product Chemistry*; Taylor & Francis: New York, 1997. (b) Okuda, T.; Yoshida, T.; Hatano, T. *In Prog. Chem. Org. Nat. Prod.*; Herz, W.; Kirby, G. W.; Moore, R. E.; Steglich, W.; Tamm, C.; Eds.; Springer: Wien, 1995; Vol. 66, p 1. (c) Bringmann, G.; Pokorny, F. *In The Alkaloids*; Cordell, G. A., Ed.; Academic: New York, 1995; Vol. 46, p 127.

Références bibliographiques et notes

- ⁹³ (a) Nicolaou, K. C.; Li, H.; Boddy, C. N. C.; Ramanjulu, J. M.; Yue, T.-Y.; Natarajam, S.; Chui, X. J.; Bräse, S.; Rübsam, F. *Chem. Eur. J.* **1999**, 5, 2584. (b) Williams, D. H.; Bardsley, B. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, 38, 1172.
- ⁹⁴ Lipshutz, B. H.; Keith, J. M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, 38, 3530.
- ⁹⁵ Monovich, L. G.; Le Huérou, Y.; Rönn, M.; Molander, G. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122 (1), 52.
- ⁹⁶ (a) Walsh, P. J.; Lurain, A. E.; Balsells, J. *Chem. Rev.* **2003**, 103, 3297. (b) Pu, L. *Chem. Rev.* **2004**, 104, 1687. (c) Mikami, K.; Yamanaka, M. *Chem. Rev.* **2003**, 103, 3369.
- ⁹⁷ Noyori, R. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, 41, 2008.
- ⁹⁸ Schmid, R.; Foricher, J.; Cereghetti, M.; Schönholzer, P. *Helv. Chim. Acta* **1991**, 74, 370.
- ⁹⁹ (a) Goodby, J. W.; Clark, N. A.; Lagerwall, S. T. *Ferroelectric Liquid Crystals: Principles, Properties and Applications*; Gordon and Breach: Philadelphia, 1991. (b) Collings, P. J.; Hird, M. *Introduction to Liquid Crystals Chemistry and Physics*; Taylor and Francis: London, 1997.
- ¹⁰⁰ Voir par exemple (a) Kazlauskas, R. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, 111, 4953. (b) Jacques, J.; Fouquay, C. *Org. Synth.* **1988**, 67, 1.
- ¹⁰¹ Revues : (a) Lloyd-Williams, P.; Giralt, E. *Chem. Soc. Rev.* **2001**, 30, 145. (b) Kamikawa, K.; Uemura, M. *Synthlett* **2000**, 7, 938. (c) Stanforth, S. P. *Tetrahedron* **1998**, 54, 263. (d) Bringmann, G.; Walter, R.; Weirich, R. dans: Helmchen, G.; Hoffmann, R. W.; Mulzer, J.; Schaumann, E. (Eds.), *Methods of Organic Chemistry* (Houben Weyl), fourth ed., vol. E21a, Thieme, Stuttgart, **1995**, 567. (e) Bringmann, G.; Walter, R.; Weirich, R. *Angew. Chem.* **1990**, 102, 1006. (f) Bringmann, G.; Walter, R.; Weirich, R. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1990**, 29, 977. (g) Lutomski, K. A.; Meyers, A. I. dans : Morrison, J. D. (Ed.) *Asymmetric Synthesis*, vol. 3, Academic Press, New York, **1984**, 213. (h) Bringmann, G.; Mortimer, A. J. P.; Keller, P. A.; Gresser, M. J.; Garner, J.; Breuning, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, 44, 5384. (i) Bringmann, G.; Gulder, T.; Gulder, T. A. M.; Breuning, M. *Chem. Rev.* **2011**, 111, 563.
- ¹⁰² Voir par exemple Imase, H.; Suda, T.; Shibata, Y.; Noguchi, K.; Hirano, M.; Tanaka, K. *Org. Lett.* **2009**, 11 (8), 1805.
- 5 mol % [Pd(CH₃CN)₄](BF₄)₂
6 mol % (S)-xyl-Segphos
(CH₂Cl)₂, TA

(S)-xyl-Segphos
(Ar = 3,5-Me₂C₆H₃)

jusqu'à 96 % rdt
jusqu'à 97 % ee
- ¹⁰³ (a) Miyano, S.; Fukushima, H.; Handa, S.; Ito, H.; Hashimoto, H. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1988**, 61, 3249. (b) Miyano, S.; Handa, S.; Shimizu, K.; Tagami, K.; Hashimoto, H. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1984**, 57, 1943.
- ¹⁰⁴ (a) Lipshutz, B. H.; Kayser, F.; Liu, Z.-P. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1994**, 33, 1842. (b) Lipshutz, B. H.; Siegmann, K.; Garcia, E.; Kayser, F. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 115, 9276.
- ¹⁰⁵ Lipshutz, B. H.; James, B. J.; Vance, S.; Carrico, I. *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38 (5), 753.
- ¹⁰⁶ (a) Lipshutz, B. H.; Müller, P.; Leinweber, D. *Tetrahedron Lett.* **1999**, 40, 3677. (b) Lin, G.-Q.; Zhong, M. *Tetrahedron: Asymmetry* **1997**, 8, 1369. (c) Lin, G.-Q.; Zhong, M. *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 1087. (d) Baker, R. W.; Kyasnoor, R. V.; Sargent, M. V.; Skelton, B. W.; White, A. H. *Aust. J. Chem.* **2000**, 53, 487. (e) Lipshutz, B. H.; Liu, Z.-P.; Kayser, F. *Tetrahedron Lett.* **1994**, 35, 5567.
- ¹⁰⁷ (a) Madec, J.; Michaud, G.; Genêt, J.-P.; Marinetti, A. *Tetrahedron: Asymmetry* **2004**, 15, 2253. (b) Michaud, G.; Bulliard, M.; Ricard, L.; Genêt, J.-P.; Marinetti, A. *Chem. Eur. J.* **2002**, 8, 3327. (c) Qiu, L.; Wu, J.; Chan, S.; Au-Yeung, T. T. L.; Ji, J.-X.; Guo, R.; Pai, C.-C.; Zhou, Z.; Li, X.; Fan, Q.-H.; Chan, A. S. C. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* **2004**, 101, 5815.
- ¹⁰⁸ Mortier, J. *Curr. Org. Chem.* **2011**, 15, 2413.
- ¹⁰⁹ Meyers, A. I.; Nelson, T. D.; Moorlag, H.; Rawson, D. J.; Meier, A. *Tetrahedron* **2004**, 60, 4459.
- ¹¹⁰ (a) Wilson, J. M.; Cram, D. J. *J. Org. Chem.* **1984**, 49, 4930.
- ¹¹¹ Suzuki, T.; Hotta, H.; Hattori, T.; Miyano, S. *Chem. Lett.* **1990**, 807.
- ¹¹² L'efficacité de transfert chiral est défini par Cram par la relation (rendement chimique × excès énantiomérique)/100.

Références bibliographiques et notes

- ¹¹³ (a) Baker, R. W.; Pocock, G. R.; Sargent, M. V.; Twiss, E. *Tetrahedron: Asymmetry* **1993**, 4, 2423. (b) Baker, R. W.; Sargent, M. V. *Pure Appl. Chem.* **1994**, 66, 2143. (c) Baker, R. W.; Hockless, D. C. R.; Pocock, G. R.; Sargent, M. V.; Skelton, B. W.; Sobolev, A. N.; Twiss, E.; White, A. H. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1995**, 2615.
- ¹¹⁴ (a) Nakajima, M.; Kanayama, K.; Miyoshi, I.; Hashimoto, S.-I. *Tetrahedron Lett.* **1995**, 36, 9519. (b) Nakajima, M.; Miyoshi, I.; Kanayama, K.; Hashimoto, S.-I.; Noji, M.; Koga, K. *J. Org. Chem.* **1999**, 64, 2264. (c) Kozlowski, M. C.; Morgan, B. J.; Linton, E. C. *Chem. Soc. Rev.* **2009**, 38, 3193.
- ¹¹⁵ Smrcina, M.; Poláková, J.; Vyskocil, S.; Kokovsky, P. *J. Org. Chem.* **1993**, 58, 4534.
- ¹¹⁶ Hassan, J.; Sévignon, M.; Gozzi, C.; Schulz, E.; Lemaire, M. *Chem. Rev.* **2002**, 102, 1359.
- ¹¹⁷ Hiyama, T. *Metal-Catalyzed Cross-coupling Reactions*; Diederich, F.; Stang, P. J. Ed.; Wiley-VCH, 1998.
- ¹¹⁸ (a) Cammidge, A. N.; Crépy, K. V. L. *Chem. Comm.* **2000**, 1723. (b) Yin, J.; Buchwald, S. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122, 12051. (c) Castanet, A.-S.; Colobert, F.; Broutin, P.-E.; Obringer, M. *Tetrahedron: Asymmetry* **2002**, 13, 659. (d) Mikami, K.; Miyamoto, T.; Hatano, M. *Chem. Commun.* **2004**, 2082. (e) Bermejo, A.; Ros, A.; Fernandez, R.; Lassaletta, J. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, 130, 15798. (f) Uozumi, Y.; Matsuura, Y.; Arakawa, T.; Yamada, Y. M. A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, 48, 2708.
- ¹¹⁹ Des bons rendements et une excellente énantiosélectivité ont été obtenus lors de la réaction de 2,6-ditriflates achiraux avec des réactifs de Grignard en présence d'un complexe de palladium chiral. Voir (a) Kamikawa, T.; Hayashi, T. *Tetrahedron* **1999**, 55, 3455. (b) Kamikawa, T.; Uozumi, Y.; Hayashi, T. *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37, 3161. (c) Hayashi, T.; Niizuma, S.; Kamikawa, T.; Suzuki, N.; Uozumi, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, 117, 9101.
- ¹²⁰ Une excellente diastéréosélectivité a également été obtenue lors de la formation de lactames biaryliques par réaction, avec le (R)-phénylglycinol, d'un biaryle substitué en *ortho*, *ortho'* par un groupement ester et une cétone. Voir (a) Penhoat, M.; Levacher, V.; Dupas, G. *J. Org. Chem.* **2003**, 68, 9517. (b) Bouet, A.; Heller, B.; Papamicaël, C.; Dupas, G.; Oudeyer, S.; Marsais, F.; Levacher, V. *Org. Biomol. Chem.* **2007**, 5, 1397.
- ¹²¹ (a) Bringmann, G.; Breuning, M.; Tasler, S. *Synthesis* **1999**, 4, 525. (b) Bringmann, G.; Breuning, M.; Pfeifer, R.-M.; Schenk, W. A.; Kamikawa, K.; Uemura, M. *J. Organomet. Chem.* **2002**, 661, 31 et ref. citées dans ces deux revues.
- ¹²² Bringmann, G.; Tasler, S.; Pfeifer, R.-M.; Breuning, M. *J. Organomet. Chem.* **2002**, 661, 49.
- ¹²³ Bringmann, G.; Breuning, M.; Walter, R.; Wuzik, A.; Peters, K.; Peters, E.-M. *Eur. J. Org. Chem.* **1999**, 3047.
- ¹²⁴ Bringmann, G.; Breuning, M.; Tasler, S.; Endress, H.; Ewers, C. L. J.; Göbel, L.; Peters, K.; Peters, E.-M. *Chem. Eur. J.* **1999**, 5, 3029.
- ¹²⁵ Bringmann, G.; Hartung, T. *Tetrahedron* **1993**, 49, 7891.
- ¹²⁶ Bringmann, G.; Wuzik, A.; Stowasser, R.; Rummey, C.; Göbel, L.; Stalke, D.; Pfeiffer, M.; Schenk, W. A. *Organometallics* **1990**, 18, 5017.
- ¹²⁷ Kamikawa, K.; Norimura, K.; Furusyo, M.; Uno, T.; Sato, Y.; Konoo, A.; Bringmann, G.; Uemura, M. *Organometallics* **2003**, 22, 1038.
- ¹²⁸ Bringmann, G.; Holenz, J.; Weirich, R.; Rübenacker, M.; Funke, C. *Tetrahedron* **1998**, 54, 497.
- ¹²⁹ Bringmann, G.; Pabst, T.; Henschel, P.; Kraus, J.; Peters, K.; Peters, E.-M.; Rycroft, D. S.; Connolly, J. D. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122, 9127.
- ¹³⁰ Gerhard Bringmann, G.; Menche, D.; Kraus, J.; Mühlbacher, J.; Peters, K.; Peters, E. M.; Brun, R.; Bezabih, M.; Abegaz, B. M. *J. Org. Chem.* **2002**, 67, 5595.
- ¹³¹ Bringmann, G.; Hinrichs, J.; Henschel, P.; Kraus, J.; Peters, K.; Peters, E.-M. *Eur. J. Org. Chem.* **2002**, 1096.
- ¹³² Lanfranchi, D. A.; Hanquet, G. *J. Org. Chem.* **2006**, 71, 4854.
- ¹³³ Carreño, M. C.; Ruano, J. L. G.; Sanz, G.; Toledo, M. A.; Urbano, A. *Synlett* **1997**, 1241.
- ¹³⁴ Connolly, T.J.; Matchett, M.; McGarry, P.; Sukhtankar, S.; Zhu, J. *Org. Proc. Res. Dev.* **2004**, 8, 624.
- ¹³⁵ Krohn, K.; Bernhard, S.; Flörke, U.; Hayat, N. *J. Org. Chem.* **2000**, 65, 3218.
- ¹³⁶ (a) Auerbach, J.; Weissman, S. A.; Blackblock, T. J.; Angelos, M. R.; Hoogsteen, K. *Tetrahedron Lett.* **1993**, 34, 931. (b) Chassaing, C.; Haudrechy, A.; Langlois, Y. *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 4415.
- ¹³⁷ Tamura, Y.; Fukata, F.; Sasho, M.; Tsugoshi, T.; Kita, Y. *J. Org. Chem.* **1985**, 50, 2273.
- ¹³⁸ Bringmann, G.; Menche, D.; Mühlbacher, J.; Reichert, M.; Saito, N.; Pfeiffer, S. S.; Lipshutz, B. H. *Org. Lett.* **2002**, 4, 2833.
- ¹³⁹ (a) Tamiya, M.; Ohmori, K.; Kitamura, M.; Kato, H.; Arai, T.; Oorui, M.; Suzuki, K. *Chem. Eur. J.* **2007**, 13, 9791. (b) Inanaga, J.; Hirata, K.; Saeki, H.; Katsuki, T.; Yamaguchi, M. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1979**, 52, 1989.

Références bibliographiques et notes

- ¹⁴⁰ Otera, J. *Esterification : Methods, reactions and applications*; Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, 2010.
- ¹⁴¹ Bringmann, G.; Hinrichs, J.; Kraus, J.; Wuzik, A.; Schulz, T. *J. Org. Chem.* **2000**, 65, 2517.
- ¹⁴² (a) Cuny, G. D. *Tetrahedron Lett.* **2004**, 45, 5167; (b) Fagnou, K.; Campeau, L.-C. *Chem. Comm.* **2006**, 1253.
- ¹⁴³ Campeau, L.-C.; Parisien, M.; Leblanc, M.; Fagnou, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, 126, 9186.
- ¹⁴⁴ Alam, A.; Tsuboi, S. *Tetrahedron* **2007**, 63, 10454.
- ¹⁴⁵ (a) McKillop, A.; Turrell, A. G.; Young, D. W.; Taylor, E. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, 102, 6504. (b) Albrecht, M. *Synthesis* **1996**, 230.
- ¹⁴⁶ Isolated as a mixture with bromoester **2.16**
- ¹⁴⁷ Pour des informations générales sur la réaction de substitution nucléophile aromatique voir : (a) Suwinski, J.; Swierczek, K. *Tetrahedron* **2001**, 57, 1639. (b) Rossi, R. A.; Pierini, A. B.; Peñéñory, A. B. *Chem. Rev.* **2003**, 103, 71. (c) Makosza, M.; Wojciechowski, K. *Chem. Rev.* **2004**, 104, 2631. (d) Charushin, V. N.; Chupakhin, O. N. *Mendeleev Commun.* **2007**, 17, 249. (e) Crampton, M. R. In *Organic Reaction Mechanisms*; A. C. Knipe, W. E. W., Ed.; John Wiley & Sons: UK, 2004, p 189.
- ¹⁴⁸ Fuson, R. C.; Wassmundt, F. W. *J. Am. Chem. Soc.* **1956**, 78, 5409.
- ¹⁴⁹ Rice, J. E.; He, Z.-M. *J. Org. Chem.* **1990**, 55, 5490.
- ¹⁵⁰ Rice, J. E.; Shih, H.-C.; Hussain, N.; LaVoie, E. J. *J. Org. Chem.* **1987**, 52, 849.
- ¹⁵¹ Hotta, H.; Suzuki, T.; Miyano, S. *Chem. Lett.* **1990**, 143.
- ¹⁵² Oi, S.; Matsunaga, K.; Hattori, T.; Miyano, S. *Synthesis* **1993**, 895.
- ¹⁵³ Hattori, T.; Tanaka, H.; Okaishi, Y.; Miyano, S. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1995**, 235.
- ¹⁵⁴ Parker, J. S.; Smith, N. A.; Welham, M. J.; Moss, W. O. *Org. Process Res. Dev.* **2004**, 8 (1), 45.
- ¹⁵⁵ Un dérivé naphthalénique peut être transformé dans une réaction S_NAr plus facilement qu'un dérivé benzénique analogue. Voir Brückner, R. *Mécanismes réactionnels en chimie organique*; De Boeck Université 1999.
- ¹⁵⁶ Hattori, T.; Suzuki, T.; Miyano, S. *J. Chem. Soc., Chem. Com.* **1991**, 1375.
- ¹⁵⁷ Heathcock, C. H.; Pirrung, M. C.; Montgomery, S. H.; Lampe, J. *Tetrahedron* **1981**, 23, 4087.
- ¹⁵⁸ Hattori, T.; Suzuki, T.; Hayashizaka, N.; Koike, N.; Miyano, S. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1993**, 66 (10), 3034.
- ¹⁵⁹ Hattori, T.; Hayashizaka, N.; Miyano, S. *Synthesis* **1995**, 41.
- ¹⁶⁰ (a) Huang, H.-C.; Reitz, D. B.; Chamberlain, T. S.; Olins, G. M.; Corpus, V. M.; McMahon, E. G.; Palomo, M. A.; Koepke, J. P.; Smits, G. J.; McGraw, D. E.; Blaine, E. H.; Manning, R. E. *J. Med. Chem.* **1993**, 36, 2172. (b) Kubo, K.; Kohara, Y.; Imamiya, E.; Sugiura, Y.; Inada, Y.; Furukawa, Y. Nishikawa, K.; Naka, T. *J. Med. Chem.* **1993**, 36, 2182. et les références citées.
- ¹⁶¹ Aki, S.; Haraguchi, Y.; Sakikawa, H.; Ishigami, M.; Fujioka, T.; Furuta, T.; Minamikawa, J.-I. *Org. Process Res. Dev.* **2001**, 5 (5), 535.
- ¹⁶² Pirrung, M. C.; Heathcock, C. H. *J. Org. Chem.* **1980**, 45, 1727.
- ¹⁶³ Tanaka, T.; Sakurai, Y.; Fujisawa, N.; Hongoh, O.; Nishi, T. WO95/00468, 1995.
- ¹⁶⁴ Yamaki, M.; Bai, L.; Inoue, K.; Takagi, S. *Phytochemistry* **1989**, 28, 3503.
- ¹⁶⁵ (a) Hattori, T.; Shimazumi, Y.; Yamabe, O.; Koshiishi, E.; Miyano, S. *Chem. Commun.* **2002**, 2234. (b) Hattori, T.; Shimazumi, Y.; Goto, H.; Yamabe, O.; Morohashi, N.; Kawai, W.; Miyano, S. *J. Org. Chem.* **2003**, 68, 2099.
- ¹⁶⁶ Hattori, T.; Koike, N.; Satoh, T.; Miyano, S. *Tetrahedron Lett.* **1995**, 36, 4821.
- ¹⁶⁷ Hattori, T.; Takeda, A.; Suzuki, K.; Koike, N.; Koshiishi, E.; Miyano, S. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1998**, 3661.
- ¹⁶⁸ La présence d'un méthyle en position 3 retarde la réaction S_NAr voir Hattori, T.; Koike, N.; Miyano, S. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1994**, 2273.
- ¹⁶⁹ Il est généralement admis que les substituants électroattracteurs favorisent la S_NAr alors que les groupements électrodonneurs la retardent. Voir Bunnett, J. F.; Zahler, R. E. *Chem. Com.* **1951**, 273.
- ¹⁷⁰ Wells, K. M.; Shi, Y.; Lynch, J. E.; Humphrey, G. R.; R. P. Volante R. P.; Reider, P. J. *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37, 6439.

Références bibliographiques et notes

- 171 Boyd, M. R.; Hallock, Y. F.; Cardellina II, J. H.; Manfredi, K. P.; Blunt, J. W.; McMahon, J. B.; Buckheit Jr., R. W.; Bringmann, G.; Schäffer, M.; Cragg, G. M.; Thomas, D. W.; Jato, J. G. *J. Med. Chem.* **1994**, 37, 1740.
- 172 Pour un effet similaire en série benzonitrile, voir Fuson, R. C.; Chadwick, D. W. *J. Org. Chem.* **1948**, 13, 484.
- 173 Kojima, T.; Ohishi, T.; Yamamoto, I.; Matsuoka, T.; Kotsuki, H. *Tetrahedron Lett.* **2001**, 42, 1709.
- 174 Hattori, T.; Hotta, H.; Suzuki, T.; Miyano, S. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1993**, 66, 613.
- 175 Koshiishi, E.; Hattori, T.; Ichihara, N.; Miyano, S. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **2002**, 377.
- 176 Hattori, T.; Iwato, H.; Natori, K.; Miyano, S. *Tetrahedron. Asym.* **2004**, 15, 881.
- 177 Van Veldhuizen, J. J.; Gillingham, D. G.; Garber, S. B.; Kataoka, O.; Hoveyda, A. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 12502.
- 178 Koike, N.; Hattori, T.; Takeda, A.; Okaishi, Y.; Miyano, S. *Chem. Lett.* **1997**, 641.
- 179 Shindo, M.; Yamamoto, Y.; Yamada, K. -I.; Tomioka, K. *Chem. Pharm. Bull.* **2009**, 57 (7), 752.
- 180 Hattori, T.; Koike, N.; Okaishi, Y.; Miyano, S. *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37, 2057.
- 181 Kamikawa, K.; Uemura, M. *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37, 6359.
- 182 Meyers, A. I.; Mihelich, E. D. *J. Am. Chem. Soc.* **1975**, 97, 7383.
- 183 Meyers, A. I.; Gabel, R.; Mihelich, E. D. *J. Org. Chem.* **1978**, 43, 1372.
- 184 Meyers, A. I.; Williams, B. E. *Tetrahedron Lett.* **1978**, 3, 223.
- 185 (a) Sasikumar, T. K.; Burnett, D. A.; Zhang, H.; Smith-Torhan, A.; Fawzi, A.; Lachowicz, J. E. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2006**, 16 (17), 4543. (b) Guo, Z.; Schultz, A. G. *Tetrahedron Lett.* **2001**, 42 (9), 1603. (c) Kim, D.; Wang, L.; Hale, J. J.; Lynch, C. L.; Budhu, R. J.; MacCoss, M.; Mills, S. G.; Malkowitz, L.; Gould, S. L.; DeMartino, J. A.; Springer, M. S.; Hazuda, D.; Miller, M.; Kessler, J.; Hrin, R. C.; Carver, G.; Carella, A.; Henry, K.; Lineberger, J.; Schleif, W. A.; Emini, E. A. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2005**, 15 (8), 2129.
- 186 Clayden, J.; Foricher, Y. J. Y.; Lam, H. K. *Eur. J. Org. Chem.* **2002**, 3558.
- 187 (a) Hoarau, C.; Couture, A.; Deniau, E.; Grandclaude, P. *Synthesis* **2000**, 655. (b) Moreau, A.; Couture, A.; Deniau, E.; Grandclaude, P. *Synthesis* **2004**, 1664.
- 188 Chupakhin, O. N.; Charushin, V. N.; Vander Plas, H. C. *Nucleophilic Aromatic Substitution of Hydrogen*; Academic Press: San Diego, CA, 1994.
- 189 l'Agence européenne d'évaluation des médicaments (EMA) indique pour le palladium une dose journalière tolérée de 10 ppm et 1 ppm, si l'API est administré respectivement par voie orale et par voie parentérale, Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP), *Guideline on the specification limits for residues of metal catalysts or metal reagents*, London, 21 Février 2008, http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003586.pdf (accessible au 29 septembre 2011).
- 190 Bennetau, B.; Mortier, J.; Moyroud, J.; Guesnet, J. L. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1995**, 1265.
- 191 Nguyen, T. H.; Chau, N. T. T.; Castanet, A.-S.; Nguyen, K. P. P.; Mortier, J. *J. Org. Chem.* **2007**, 72, 3419.
- 192 Gohier, F. Thèse de doctorat, Université du Maine, 2003. <http://cyberdoc.univ-lemans.fr/theses/2003/2003LEMA1005.pdf> (accessible au 20 octobre 2011).
- 193 Micheel, F.; Weichbrodt, K.; Plenikowski, J. *Liebigs Ann. Chem.* **1953**, 581, 238 et 242.
- 194 (a) Kato, S.; Morie, T.; Ohno, K.; Yoshida, N.; Yoshida, T.; Naruto, S. *Chem. Pharm. Bull.* **1995**, 43, 582. (b) Tempest, P.; Ma, V.; Kelly, M. G.; Jones, W.; Hulme, C. *Tetrahedron Lett.* **2001**, 42, 4963. (c) Abrous, L.; Hynes, J.; Friedrich, S. R.; Smith, A. B. III; Hirschmann, R. *Org. Lett.* **2001**, 3, 1089. (d) Abrous, L.; Jokiel, P. A.; Friedrich, S. R.; Hynes, J. Jr.; Smith, A. B. III; Hirschmann, R. *J. Org. Chem.* **2004**, 69, 280. (e) Ritchie, T. J.; Dziadulewicz, E. K.; Culshaw, A. J.; Miller, W.; Burgess, G. M.; Bloomfield, G. C.; Drake, G. S.; Dunstan, A. R.; Beattie, D.; Hughes, G. A.; Ganju, P.; McIntyre, P.; Bevan, S. J.; Davis, C.; Yaqoo, M. *J. Med. Chem.* **2004**, 47, 4642. (f) Nosova, E. V.; Lipunova, G. N.; Laeva, A. A.; Charushin, V. N. *Russ. Chem. Bull.* **2005**, 54, 733. (g) Hennequin, L. F.; Allen, J.; Breed, J.; Curwen, J.; Fennell, M.; Green, T. P.; Lambert-van der Brempt, C.; Morgentini, R.; Norman, R. A.; Olivier, A.; Otterbein, L.; Plé, P.; Warin, N.; Costello, G. *J. Med. Chem.* **2006**, 49, 6465.
- 195 (a) Chen, M. H.; Beylin, V. G.; Iakovleva, E.; Kesten, S. J.; Magano, J.; Vrieze, D. *Synth. Comm.* **2002**, 32, 411. (b) Tran, T. P.; Ellsworth, E. L.; Sanchez, J. P.; Watson, B. M. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2007**, 17, 1312. (c) 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. WO2007044084A2, 2007. (d) Davis, E. M.; Nanninga, T. N.; Tjiong, H. I.; Winkle, D. *Org. Process Res. Dev.* **2005**, 9, 843.

Références bibliographiques et notes

- ¹⁹⁶ Imanishi, M.; Tomishima, Y.; Itou, S.; Hamashima, H.; Nakajima, Y.; Washizuka, K.; Sakurai, M.; Matsui, S.; Imamura, E.; Ueshima, K.; Yamamoto, T.; Yamamoto, N.; Ishikawa, H.; Nakano, K.; Unami, N.; Hamada, K.; Matsumura, Y.; Takamura, F.; Hattori, K. *J. Med. Chem.* **2008**, *51*, 1925.
- ¹⁹⁷ (a) Beleaud-Rotureau, M., thèse de doctorat, Université du Maine, 2010. http://tel.archives-ouvertes.fr/docs/00/51/08/19/PDF/210-07-09_thA_seMB.pdf (accessible au 20 octobre 2011). (b) Beleaud-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* (10), 2406.
- ¹⁹⁸ Les alcoxyaryloxazolines présentent une réactivité similaire : ref ^{21b} et ref ¹⁸³.
- ¹⁹⁹ Hashimoto, A.; Matsuda, S.; Tai, K.; Tone, H.; Nishi, T.; Inamikawa, J.; Tominaga, M. (Otsuka Pharmaceutical Co., Ltd.) WO2000015596, 2000.
- ²⁰⁰ (a) Frazee, J. S.; Hammond, M.; Manns, S.; Thompson, S. K.; Washburn, D. G.; Kano, K.; Nakamura, H. U.S. Patent US 20090233955 A1, 2009. (b) Hammond, M.; Washburn, D. G.; Hoang, T. H.; Manns, S.; Frazee, J. S.; Nakamura, H.; Patterson, J. R.; Trizna, W.; Wu, C.; Azzarano, L. M.; Nagilla, R.; Nord, M.; Trejo, R.; Head, M. S.; Zhao, B.; Smallwood, A. M.; Hightower, K.; Laping, N. J.; Schnackenberg, C. G.; Thompson, S. K. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2009**, *19*, 4441.
- ²⁰¹ Kasai, K.; Kubota, M.; Suzuki, R.; Ozawa, T.; Ishikawa, T.; Kobayashi, M.; Sonehara, J.; Kobayashi, M. U.S. Patent US 20090030218 A1, 2009.
- ²⁰² (a) Travaux de thèse de Regadia Aissaoui, soutenance prévue en janvier 2012. (b) Aissaoui, R.; Nourry, A.; Coquel, A.; Dao, T. T. H.; Derdour, A.; Helesbeux, J. J.; Duval, O.; Castanet, A.-S.; Mortier, J. *J. Org. Chem. Soumis*.
- ²⁰³ D'une façon générale, les réactions de substitution nucléophile aromatique des dérivés naphthaléniques sont plus facile que celles des dérivés benzéniques correspondants. Voir (a) Brückner, R. *Mécanismes réactionnels en chimie organique*; De Boeck Université 1999. (b) Voir aussi Bunnett, J. F.; Zahler, R. E. *Chem. Rev.* **1951**, 273.
- ²⁰⁴ Rendement RMN.
- ²⁰⁵ Vorbrüggen, H. *Silicon-mediated Transformations of Functional Groups*; Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, Weinheim, 2004.
- ²⁰⁶ Hwu, J. R.; Chen, B.-L.; Shiao, S.-S. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 2448 et références citées.
- ²⁰⁷ Rappoport, Z.; Apeloig, Y. Eds; Wiley: Chichester *The Chemistry of Organosilicone Compounds*; Vol. 2, 1998.
- ²⁰⁸ Les travaux sur les acides 2,Z-diméthoxybenzoïques (**4.7a-d**) ont été initiés par Arnaud Nourry, ATER 2009-2010.
- ²⁰⁹ Voir Fuson, R. C.; Gaertner, R. *J. Org. Chem.* **1948**, *13*, 496.
- ²¹⁰ Hutchings, R. H.; Meyers, A. I. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 1004.
- ²¹¹ Gaertner, R. *Chem. Rev.* **1949**, *45*, 493.
- ²¹² L'effet CIPE a été largement évoqué dans le cadre des réactions de déprotonation par les bases lithiées. Revue : (a) Beak, P.; Meyers, A. I. *Acc. Chem. Res.* **1986**, *19*, 356. Voir également (b) Castanet, A.-S.; Tilly, D.; Véron, J.-B.; Samanta, S. S.; De, A.; Ganguly, T.; Mortier, J. *Tetrahedron* **2008**, *64*, 3331. (c) refs ^{66a,f,g} et ref ⁶⁷.
- ²¹³ (a) Hodge P.; Perry, G. M.; Yates, P. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1977**, 680. (b) Gilday, J. P.; Paquette, L. A. *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29* (36), 4505 et ref citées. (c) Mehta, G.; Venkateswaran, R. V. *Tetrahedron* **2000**, *56*, 1399.
- ²¹⁴ Saa, J. M.; Deya, P. M.; Suner, G. A.; Frontera, A. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 9093.
- ²¹⁵ Concernant les réactions de fragmentation d'anions par décompression stérique résultant de la libération d'un anion lithié stabilisé, voir: Tomboulia, P.; Stehower, K. *J. Org. Chem.* **1968**, *33*, 1509.
- ²¹⁶ Davies, D. G.; Derenberg, M.; Hodge, P. *J. Chem. Soc. (C)* **1971**, 455.
- ²¹⁷ (a) Schlosser, M.; Katsoulos, G.; Takagishi, S. *Synlett* **1990**, 747. (b) Mongin, F.; Schlosser, M. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37* (36), 6551. (c) Moyroud, J.; Guesnet, J.-L.; Bennetau, B.; Mortier, J. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36* (6), 881.
- ²¹⁸ Jorgenson, M. *J. Org. Reactions* **1970**, *18*, 1.
- ²¹⁹ Les réactions réalisées à température ambiante conduisent également à la formation exclusive de produits d'addition sur le carbonyle.
- ²²⁰ Amii, H.; Uneyama, K. *Chem. Rev.* **2009**, *109*, 2119.
- ²²¹ Un mécanisme de type S_NR1 pour les acides 2-fluoro ou 2-méthoxybenzoïques semble peu vraisemblable dans la mesure où l'addition de pièges à radicaux (tétraphénylhydrazine ou dimère du 2-méthyl-2-

Références bibliographiques et notes

nitrosopropane) à un mélange d'acide 2-fluorobenzoïque et LiNEt₂ conduit seulement à une faible diminution du rendement en produit de réaction. Voir ref^{197b}.

²²² L'addition conjuguée d'organolithiens aux acides 1- et 2-naphtoïques suivi par un piégeage par divers électrophiles permet un accès efficace aux 1,2-dihydronaphtalènes 1,1,2- et 1,2,2-trisubstitués. Voir ref^{69a}.

²²³ (a) Lefour, J.-M.; Loupy, A. *Tetrahedron* **1978**, *34*, 2597. (b) Deschamps, B.; Nguyen, T. A.; Seyden Penne, J. *Tetrahedron Lett.* **1973**, *7*, 527. (c) Cohen, T.; Abraham, W. D.; Myers, M. J. *Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 7923. (d) Yamazaki, T.; Hiraoka, S.; Kitazume, T. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 5100. (e) Pridgen, L. N.; Mokhallalati, M. K.; Wu, M.-J. *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 1237. (f) Reich, H. J.; Sikorski, W. H. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 14. (g) Chatfield, D. C.; Augsten, A.; D'Cunha, C.; Lewandowska, E.; Wnuk, S. F. *Eur. J. Org. Chem.* **2004**, 313. (h) Sosnicki, J. G. *Tetrahedron* **2009**, *65*, 1336.

²²⁴ (a) Tomioka, K.; Shioya, Y.; Nagaoka, Y.; Yamada, K.-I. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 7051. (b) Tomioka, K.; Okamoto, T.; Kanai, M.; Yamataka, M. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35* (12), 1891.

²²⁵ D'après la RMN du brut réactionnel, on peut estimer que sur les 2.2 équiv. d'aryllithiens potentiellement formés par échange brome-lithium, 0.5 équiv. sont consommés par cette réaction d'alkylation.

²²⁶ Bailey, W. F.; Ludere, M. R.; Jordan, K. P. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 2825.

²²⁷ (a) Bailey, W. F.; Punzalan, E. R.; *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 5404. (b) Bailey, W. F.; Patricia, J. J. *J. Organomet. Chem.* **1988**, *352*, 1. (c) Goto, S.; Velder, J.; El Sheikh, S.; Sakamoto, S.; Mitani, N.; Elmas, S.; Adler, A.; Becker, A.; Neudörfl, J.-M.; Lex, J.; Schmalz, H.-G. *Synlett* **2008**, 1361. (d) Wilcox, C. S.; Cowart, M. D. *Carbohydrate Research* **1987**, *171*, 141. (e) Condo, Y.; Asai, M.; Miura, T.; Uchiyama, M.; Sakamoto, M. *Org. Lett.* **2001**, *3* (1), 13.

²²⁸ Nourry, A. stage post-doctoral, 2010.

²²⁹ Le temps de demi-vie du *t*-Buli dans le THF à 0 °C est inférieur à 45 min. Voir ref⁷⁷.

²³⁰ Voir Gupta, L.; Hoepker, A. C.; Singh, K. J.; Collum, D. B. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 2331.

²³¹ 53 % du réactif de départ **4.9d** est récupéré à l'issue de la réaction.

²³¹ La vitesse d'échange halogène-lithium diminue dans l'ordre ArI > ArBr > ArCl > ArF; les composés ArCl et ArF ne sont pas utiles en synthèse pour de tels échanges. Voir ref⁷⁷.

²³³ (a) Zischinsky, G.; Stragies, R.; Schaudt, M.; Pfeifer, J. R.; Gibson, C.; Locardi, E.; Scharn, D.; Richter, U.; Kalkhof, H.; Dinkel, K.; Schnatbaum, K. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2010**, *20*, 1229. (b) Tang, C.; Subramanian, R.; Kuo, Y.; Krymgold, S.; Lu, P.; Kuduk, S. D.; Ng, C.; Feng, D.-M.; Elmore, C.; Soli, E.; Ho, J.; Bock, M. G.; Baillie, T. A.; Prueksaritanont, T. *Chem. Res. Toxicol.* **2005**, *18*, 934. (c) Kuduk, S. D.; Di Marco, C. N.; Chang, R. K.; Wood, M. R.; Schirripa, K. M.; Kim, June J.; Wai, J. M. C.; DiPardo, R. M.; Murphy, K. L.; Ransom, R. W.; Harrell, C. M.; Reiss, D. R.; Holahan, M. A.; Cook, J.; Hess, J. F.; Sain, N.; Urban, M. O.; Tang, C.; Prueksaritanont, T.; Pettibone, D. J.; Bock, M. G. *J. Med. Chem.* **2007**, *50*, 272. (d) Wood, M. R.; Schirripa, K. M.; Kim, J. J.; Kuduk, S. D.; Chang, R. K.; Di Marco, C. N.; DiPardo, R. M.; Wan, B.-L.; Murphy, K. L.; Ransom, R. W.; Chang, R. S. L.; Holahan, M. A.; Cook, J. J.; Lemaire, W.; Mosser, S. D.; Bednar, R. A.; Tang, C.; Prueksaritanont, T.; Wallace, A. A.; Mei, Q.; Yu, J.; Bohn, D. L.; Clayton, F. C.; Adarayn, E. D.; Sitko, G. R.; Leonard, Y. M.; Freidinger, R. M.; Pettibone, D. J.; Bock, M. G. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2008**, *18*, 716. (e) Tang, C.; Carr, B. A.; Poignant, F.; Ma, B.; Polsky-Fisher, S. L.; Kuo, Y.; Strong-Basalyga, K.; Norcross, A.; Richards, K.; Eisenhandler, R.; Carlini, E. J.; Di Marco, C. N.; Kuduk, S. D.; Yu, N. X.; Raab, C. E.; Rushmore, T.; Frederick, C. B.; Bock, M. G.; Prueksaritanont, T. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **2008**, *325*, 935.

²³⁴ Les agonistes des récepteurs muscariniques M1 pourraient permettre un traitement symptomatique de la maladie d'Alzheimer. Fisher, A.; Pittel, Z.; Haring, R.; Bar-Ner, N.; Kligerspatz, M.; Natan, N.; Egozi, I.; Sonogo, H.; Marcovitch, I.; Brandeis, R. *J. Mol. Neurosci.* **2003**, *20*, 349.

²³⁵ Budzik, B.; Garzya, V.; Shi, D.; Walker, G.; Lauchart, Y.; Lucas, A. J.; Rivero, R. A.; Langmead, C. J.; Watson, J.; Wu, Z.; Forbes, I. T.; Jin, J. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2010**, *20*, 3545.

²³⁶ Pour d'autres exemples de réactions SNAr « dirigées » par un atome d'halogène, voir Ouellet, S. G.; Bernardi, A.; Angelaud, R.; O'Shea, P. D. *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 3776.

²³⁷ Brian, E. L.; Edward, G. J. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 3755.

²³⁸ Liao, Y.-X.; Hu, Q.-S. *J. Org. Chem.* **2010**, *75* (20), 6986.

²³⁹ Chew, W.; Hynes, R. C.; Harpp, D. N. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 4398.

²⁴⁰ Compound **4.70a** was isolated as a mixture with 4-MeOC₆H₄OH (ratio 94:6).

²⁴¹ Sharghi, H.; Tamaddon, F. *Tetrahedron* **1996**, *52* (43), 13623.

²⁴² **4.68d** could not be separated from 2,6-dimethoxybenzoic acid (**4.7d**)

²⁴³ **4.71** could not be separated from 2,3,4-trimethoxybenzoic acid (**4.43**)

Références bibliographiques et notes

- ²⁴⁴ Saa, J. M.; Dopico, M.; Martonell, G.; Garcia-Raso, A. *J. Org. Chem.* **1990**, 55, 991.
- ²⁴⁵ Commercial product. CAS : 119-61-9.
- ²⁴⁶ Prepared by adding *n*-BuLi (1.40M in hexane, 35 mL, 50 mmol) at -75 °C to a suspension of *t*-BuOK (5.6 g, 50 mmol) in dry THF (100 mL).
- ²⁴⁷ Commercial product. CAS : 4519-39-5.
- ²⁴⁸ Prepared by adding *n*-BuLi (1.50M in hexane, 16.7 mL, 25 mmol) at -75 °C to a suspension of *t*-BuOK (2.8 g, 25 mmol) in dry THF (50 mL).
- ²⁴⁹ Commercial product. CAS : 161957-55-7.
- ²⁵⁰ Prepared by adding *n*-BuLi (1.14M in hexane, 10.5 mL, 12 mmol) at -78 °C to a solution of anhydrous 2,2,6,6-tetramethylpiperidin (4.2 mL, 12 mmol) in dry THF (50 mL).
- ²⁵¹ Prepared by adding *n*-BuLi (1.34M in hexane, 11.2 mL, 15 mmol) at -75 °C to a suspension of *t*-BuOK (1.68 g, 15 mmol) in dry THF (30 mL).
- ²⁵² Commercial product. CAS : 2358-29-4.
- ²⁵³ Commercial product. CAS : 28314-80-9.
- ²⁵⁴ Prepared by adding *n*-BuLi (1.29M in hexane, 13.4 mL, 17 mmol) at -78 °C to a solution of anhydrous di-*iso*-propylamine (2.4 mL, 17 mmol).
- ²⁵⁵ Compound **4.95b** was isolated as a mixture with 4,4'-dimethoxybiphenyl (ratio 88:12).
- ²⁵⁶ Castanet, A.-S.; Tilly, D.; Véron, J. B.; Samanta, S. S.; De, A.; Ganguly, T.; Mortier, J. *Tetrahedron* **2008**, 64, 3331.
- ²⁵⁷ Commercial product. CAS : 100-09-4.
- ²⁵⁸ Inés, B.; Moreno, I.; Sanmartín, R.; Domínguez, E. *J. Org. Chem.* **2008**, 73 (21), 8448.
- ²⁵⁹ Ishiyama, T.; Hartwig, J. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122 (48), 12043.
- ²⁶⁰ Pretsch, E.; Bühlmann, P.; Affolter, C. *Structure determination of Organic Compounds*; Springer-Verlag Berlin, 2000.
- ²⁶¹ Identified by analysis of HMBC and HSQC 2D NMR.
- ²⁶² **4.129** could not be separated with 4-fluoro-2,6-di(methoxyphenyl)benzoic acid **4.130**.
- ²⁶³ Mortier, J.; Castanet, A.-S.; Chau, N. T. T. WO2009080949 A1, 2009.

Annexe

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

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.

Le, T. T.; Chau, N. T. T.; Nguyen, T. T.; Brien, J.; Thai, T. T.; Nourry, A.; Castanet, A.-S.; Nguyen, K. P. P.; Mortier J. « *Evidence for a Trianion Intermediate in the Metalation of 4-Hydroxy-6,7-dimethoxy-8-methyl-2-naphthoic Acid. Methodology and Application to Racemic 5,5'-Didesisopropyl-5,5'-dialkylapogossypol Derivatives* » *J. Org. Chem.* **2011**, 76 (2), 601-608.

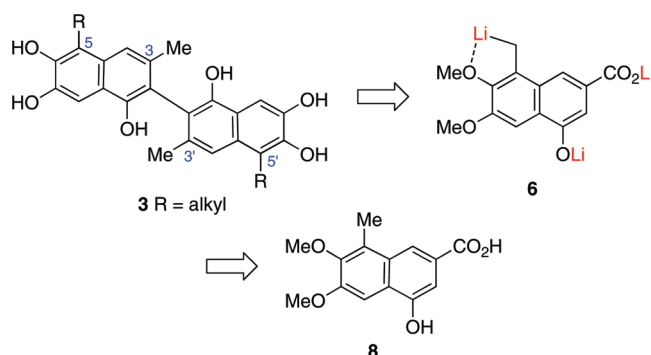
Evidence for a Trianion Intermediate in the Metalation of 4-Hydroxy-6,7-dimethoxy-8-methyl-2-naphthoic Acid. Methodology and Application to Racemic 5,5'-Didesisopropyl-5,5'-dialkylapogossypol Derivatives

Tin Thanh Le,[‡] Nguyet Trang Thanh Chau,^{‡,§} Tai Tan Nguyen,[‡] Josselin Brien,[‡] Trieu Tien Thai,[‡] Arnaud Nourry,[‡] Anne-Sophie Castanet,[‡] Kim Phi Phung Nguyen,[§] and Jacques Mortier^{*,‡}

[‡]Université du Maine and CNRS, Unité de Chimie Organique Moléculaire et Macromoléculaire (UMR 6011), Faculté des Sciences, avenue Olivier Messiaen, 72085 Le Mans Cedex 9, France, and [§]University of Ho Chi Minh City, École des Sciences naturelles, Laboratoire de Chimie Organique, 227/2 Nguyen van Cu, Arrondissement 5, Ho Chi Minh City, Viet Nam

jacques.mortier@univ-lemans.fr

Received October 28, 2010



The metalation of 4-hydroxy-6,7-dimethoxy-8-methyl-2-naphthoic acid (**8**) affording trianion **6** is presented and applied to the regioselective efficient construction of a series of 5,5'-didesisopropyl-5,5'-dialkylapogossypol derivatives **3** that are potent pan-active inhibitors of antiapoptotic Bcl-2 family proteins.

Introduction

Due to the ample ortho substitution present in the complex polyphenolic binaphthyl gossypol (**1**) (Figure 1), the yellow main pigment of cotton seed, restricted rotation about the symmetrically structural aryl–aryl bond shows relatively stable axially chiral enantiomers and indeed both have been isolated from natural sources.¹ Compound **1** displays multiple pharmacological applications: male oral contraceptive, treatment of bronchitis, total inhibitor of the replication of HIV 1, in vitro antiviral activity against herpes type 2 virus, influenza virus.¹

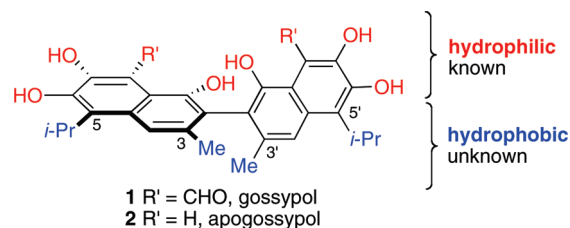


FIGURE 1. Gossypol (**1**) and apogossypol (**2**).

These are gossypol's anticancer properties that have most recently generated the most interest. Gossypol is a potent inhibitor of Bcl-2, Bcl-XL, and Mcl-1, functioning as a BH3

*To whom correspondence should be addressed. Fax: +33 (0) 243 83 39 02.
(1) Reviews: (a) Kenar, J. A. *J. Am. Oil Chem. Soc.* **2006**, *83*, 269–302.
(b) Dodou, K. *Expert Opin. Invest. Drugs* **2005**, *14*, 1419–1434.
(2) (a) Kitada, S.; Leone, M.; Sareth, S.; Zhai, D.; Reed, J. C.; Pellicchia, M. *J. Med. Chem.* **2003**, *46*, 4259–4264. (b) Zhang, M.; Liu, H.; Guo, R.; Ling, Y.; Wu, X.; Li, B.; Roller, P. P.; Wang, S.; Yang, D. *Biochem. Pharmacol.* **2003**, *66*, 93–103.

(3) Ascenta Therapeutics Web site. <http://www.ascenta.com/development/index.php#at101> (accessed October 27, 2010). See also : Wang, S.; Yang, D. US2003008924A1, 2003.

mimetic.² It is currently in phase II clinical trials, displaying single-agent antitumor activity in patients with advanced malignancies.³

In spite of its broad biological interest, very little attention has been paid to the total synthesis of **1**. A formal racemic synthesis was reported by Edwards and Cashaw in 1956.⁴ In the course of their synthesis of desapogossypol hexamethyl ether, Shirley reported an organolithium–CoBr₂ oxidative coupling that proceeded in poor yield (25%).⁵ The first asymmetric total synthesis of (*S*)-(+)-gossypol was described by Meyers using chiral oxazolines as the naphthyl substituent via an asymmetric Ullmann coupling.⁶

Whereas many efforts were focused on modifying the hydrophilicity of gossypol's structure by hemisynthesis to enhance its therapeutic effects while minimizing its toxicity,¹ almost nothing is known about the influence of the two hydrophobic 5,5'-diisopropyl and 3,3'-dimethyl moieties. Recent docking studies suggest that it might be possible to modulate the biological activity in terms of efficiency and specificity by modifying the substitution pattern at the 5,5' positions.⁷ In mice studies, compound **1** displays some toxicity and off target effects likely due to the two reactive aldehyde groups, which are important for targeting other cellular proteins such as dehydrogenases, for example. Apogossypol (**2**), a degradation derivative of **1** that lacks the aldehydes, retains activity against antiapoptotic Bcl-2 family proteins in vitro and in cells.⁸

A recent report by Pellicchia et al.⁹ describing an hemisynthesis to 5,5'-substituted apogossypol derivatives **3** that replaces the isopropyl groups with alkyl groups prompts us to describe our own results in reaching these important substances. Retrosynthetic analysis pointed to a naphthoic acid such as **8** as a possible precursor to the apogossypol skeleton (Figure 2). Lateral lithiation of **8** followed by alkylation should afford in principle naphthoic acid **4** possessing the requisite alkyl substituent. Parent 1- and 2-naphthoic acids display a rather complex reactivity toward organolithium reagents.¹⁰ Therefore, compound **8** can be metalated potentially by strong bases ortho to the carboxy¹⁰ and methoxy¹¹ functions, i.e., in positions 1, 3, and 5. The CO₂H group is also

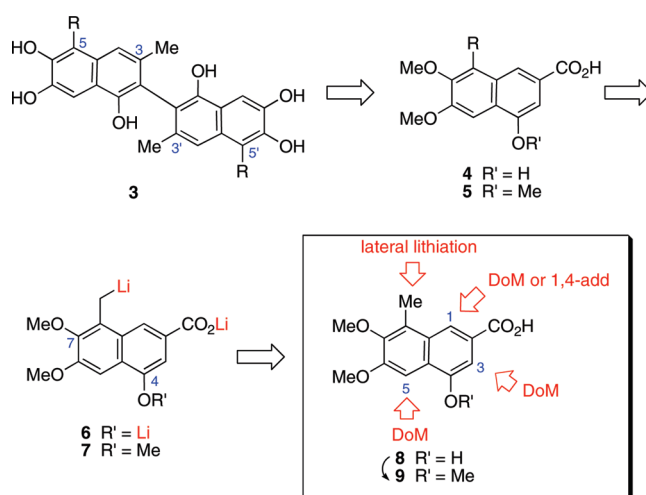
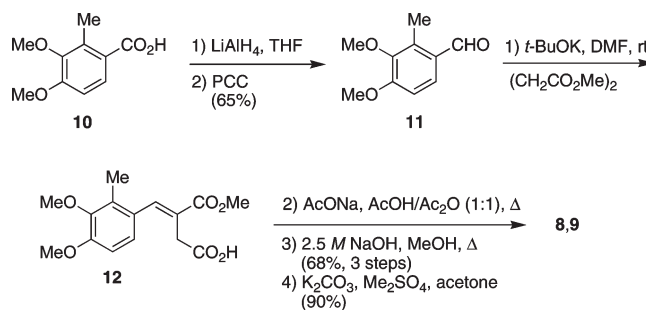


FIGURE 2. 5,5'-Didesisopropyl-5,5'-dialkylapogossypol derivatives **3** from naphthoic acid precursors **8** and **9**.

known to promote 1,4-addition of metallating agents to the naphthalene π -system.¹²

Since lateral lithiation of **8** involves the formation of a trianion **6** that is unprecedented in the naphthalene series, metalation of trimethoxylated naphthoic acid **9** via the intermediacy of dianion **7** was preliminarily tested. Last, reduction of the carboxylate of compound **4** followed by dimerization of the resulting α -naphthol should provide apogossypol derivatives **3**.

SCHEME 1. Preparation of 4-Hydroxy-6,7-dimethoxy-8-methyl-2-naphthoic Acid (**8**) and 4,6,7-Trimethoxy-8-methyl-2-naphthoic Acid (**9**)



Results and Discussion

Naphthoic acids **8** and **9** were prepared according to Scheme 1. Reduction of 3,4-dimethoxy-2-methylbenzoic acid (**10**)¹³ providing aldehyde **11** was achieved with LiAlH₄/PCC.¹⁴ Aldehyde **11** was subjected to Stobbe condensation conditions^{4c} by using *t*-BuOK/dimethyl succinate to give the half-ester acid **12**, which was not isolated but directly treated with sodium acetate in AcOH/Ac₂O (1:1). After saponification, naphthoic acid **8** was isolated in 68% yield (3 steps). Subsequent

(4) (a) Edward, J. D., Jr.; Cashaw, J. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1956**, *78*, 3224–3225. See also: (b) Ognyanov, V. I.; Petrov, O. S.; Tiholov, E. P.; Mollov, N. M. *Helv. Chim. Acta* **1989**, *72*, 353–360. (c) Venuti, M. C. *J. Org. Chem.* **1981**, *46*, 3124–3127.

(5) Shirley, D. A.; Dean, W. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1957**, *79*, 1205–1207.

(6) (a) Meyers, A. I.; Willemsen, J. J. *Chem. Commun.* **1997**, 1573–1574. (b) Meyers, A. I.; Willemsen, J. J. *Tetrahedron* **1998**, *54*, 10493–10511.

(7) Brown, W. M.; Metzger, L. E.; Barlow, J. P.; Humsaker, L. A.; Deck, L. M.; Royer, R. E.; Vander Jagt, D. L. *Chem.-Biol. Interact.* **2003**, *143*–144, 481–491.

(8) Becattini, B.; Kitada, S.; Leone, M.; Monosov, E.; Chandler, S.; Zhai, D.; Kipps, T. J.; Reed, J. C.; Pellicchia, M. *Chem. Biol.* **2004**, *11*, 389–395.

(9) Wei, J.; Kitada, S.; Rega, M. F.; Stebbins, J. L.; Zhai, D.; Cellitti, J.; Yuan, H.; Emdadi, A.; Dahl, R.; Zhang, Z.; Yang, L.; Reed, J. C.; Pellicchia, M. *J. Med. Chem.* **2009**, *52*, 4511–4523.

(10) Tilly, D.; Castanet, A.-S.; Mortier, J. *Chem. Lett.* **2005**, *34*, 446–447.

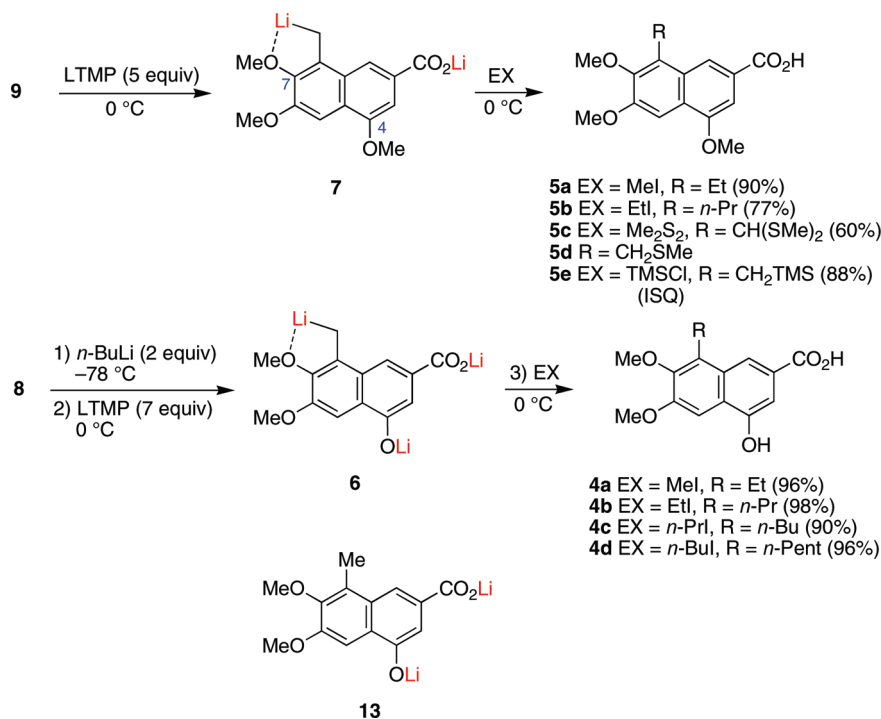
(11) (a) Nguyen, T. H.; Chau, N. T. T.; Castanet, A.-S.; Nguyen, K. P. P.; Mortier, J. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 3419–3429. (b) Nguyen, T. H.; Castanet, A.-S.; Mortier, J. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 765–768. (c) Nguyen, T. H.; Chau, N. T. T.; Castanet, A.-S.; Nguyen, K. P. P.; Mortier, J. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 2445–2448. (d) Substitution of the methoxy group in unprotected 2-methoxy-1-naphthoic acid and 1-methoxy-2-naphthoic acid to afford the corresponding anthranilic acids occurs upon reaction with lithioamides: Belaud-Rotureau, M.; Le, T. T.; Phan, T. H. T.; Nguyen, T. H.; Aissaoui, R.; Gohier, F.; Dardour, A.; Nourry, A.; Castanet, A.-S.; Nguyen, K. P. P.; Mortier, J. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 2406–2409.

(12) Plunian, B.; Mortier, J.; Vaultier, M.; Toupert, L. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 5206–5207.

(13) Prepared by metalation of veratric acid with LTMP (4 equiv) at 0 °C followed by quench with iodomethane. See: Chau, N. T. T.; Nguyen, T. H.; Castanet, A.-S.; Nguyen, K. P. P.; Mortier, J. *Tetrahedron* **2008**, *64*, 10552–10557.

(14) Borchardt, R. T.; Bhatia, P. *J. Med. Chem.* **1982**, *25*, 263–271.

SCHEME 2. Lateral Lithiation of 4,6,7-trimethoxy-8-methyl-2-naphthoic Acid (9) and 4-Hydroxy-6,7-dimethoxy-8-methyl-2-naphthoic Acid (8)



methylation of **8** to give **9** was performed under standard conditions.

Lateral lithiation of benzenes requires an ortho-stabilizing group capable of either delocalizing a negative charge or stabilizing the organolithium by coordination.¹⁵ Primary, allylic, and benzylic halides usually give good yields of laterally alkylated products. Secondary and acetylenic halides have been used in several instances. Successful reaction with these substrates is noteworthy since many aryllithiums arising from ortho-lithiation reactions do not alkylate or give poor yields with halides other than iodomethane.¹⁶ Whereas lateral lithiation of *o*-toluic acids is readily accomplished by treatment with LDA, reaction of *o*-methylanisole with organolithium reagents suffers from competing ortho-lithiation.¹⁵

LTMP (5 equiv) deprotonated laterally the trimethoxylated naphthoic acid **9** to dianion **7** stabilized by coordination of the benzylic lithium with the etheral oxygen in position 7 (Scheme 2). Subsequent alkylation with MeI and EtI afforded **5a** (90%) and **5b** (77%). With dimethyl disulfide, the monosubstitution product **5d** was remetalated during the quench to provide **5c** exclusively.¹⁷ Under in situ quench (ISQ) conditions, in which **9** was added to a mixture of LTMP/TMSCl at $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$,¹⁸ **5e** was isolated in 88% yield.

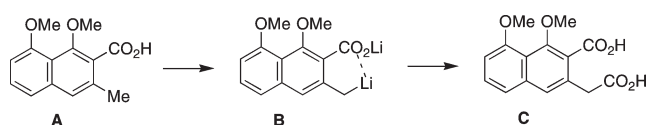
To our delight, lateral lithiation/alkylation of naphthoic acid **8** with LTMP/MeI afforded **4a** in excellent yield (96%).

Best results were obtained when the reaction was carried out with 7 equiv of LTMP in THF at $0\text{ }^{\circ}\text{C}$, after in situ formation of the dilithium salt **13** with 2 equiv of *n*-BuLi at $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$, followed by addition of MeI. The excess of LTMP produced a trilitium reagent presumed to be **6** as a reddish brown solution. No traces of ortho-substitution products were detected in the crude reaction mixture. An excess of LTMP was required presumably because the p-electrons of the methoxy and lithium alkoxide groups coordinate strongly with the base.¹⁹ According to these optimized conditions, **6** also reacted with a variety of iodoalkanes to give the substitution products **4b–d** in excellent yields. The hydroxy substituent as the lithium alkoxide at position 4, which is expected to decrease the electrophilicity of the carbonyl group by an electronic effect, confers stability to **6**: self-condensation was not observed even at $0\text{ }^{\circ}\text{C}$. To the best of our knowledge, the formation of a trianion in the naphthalenic series is unprecedented.^{20,21}

The pentasubstituted naphthalenes **8** and **4a–d** were converted to the alcohols **14** and **15a–d** by treatment with LiAlH₄ in refluxing THF (Scheme 3). Catalytic hydrogenation of **14**, **15a–d** to give 5-alkyl-6,7-dimethoxy-3-methylnaphthalen-1-ols

(19) Marsais, F.; Cronnier, A.; Trecourt, F.; Quéguiner, G. *J. Org. Chem.* **1987**, 52, 1133–1136.

(20) Only one example of lateral lithiation of a naphthoic acid derivative was mentioned in the literature: Hauser, F. M.; Rhee, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, 99, 4533–4534. Compound A, upon treatment with LDA, was converted to a dilithium anion B which was carboxylated and hydrolyzed to give naphthaleneacetic acid C. The benzylic anion is stabilized by coordination of the lithium with the carboxylate.



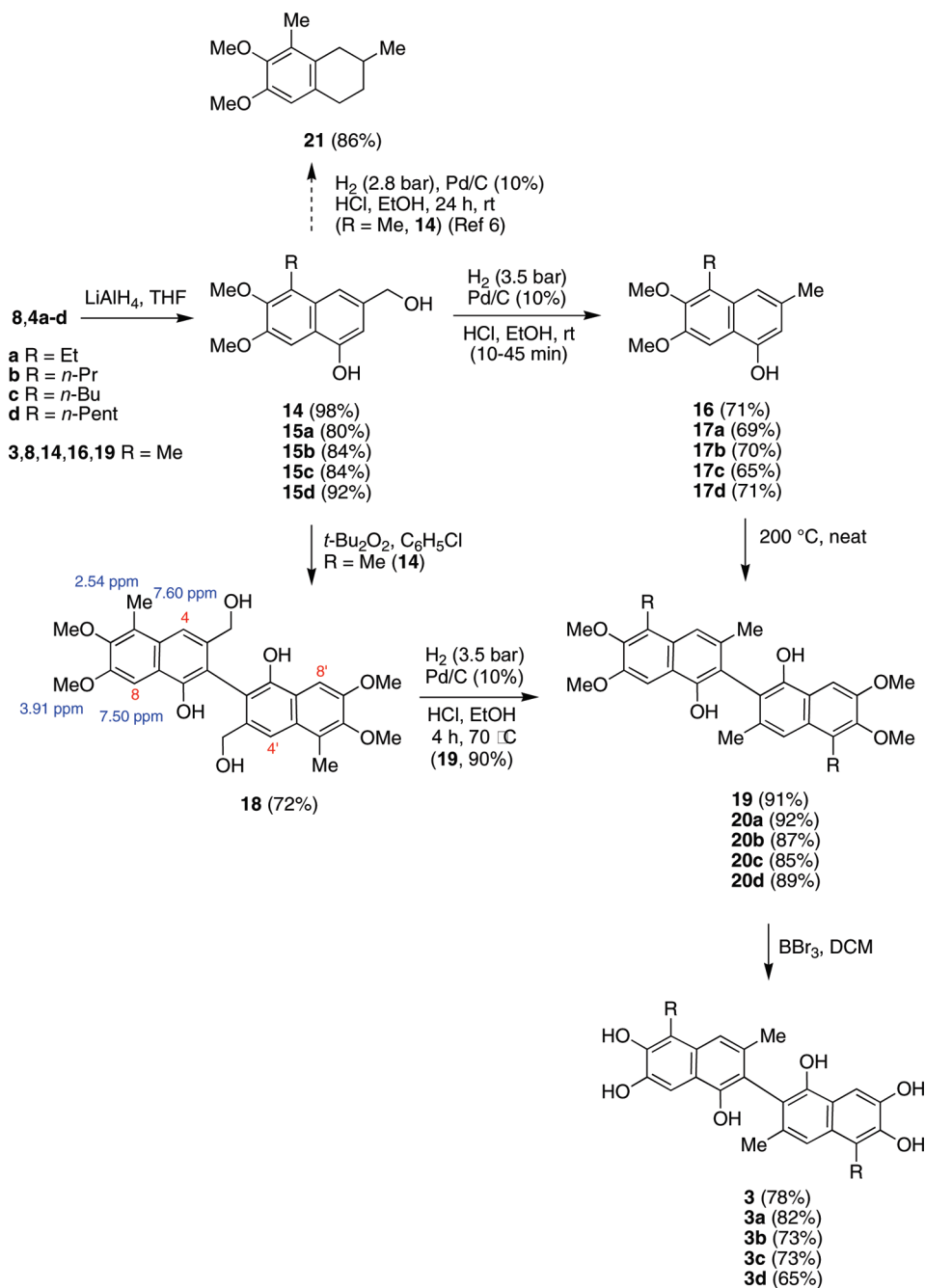
(15) (a) Clark, R. D.; Jahangir, A. *Org. React.* **1995**, 47, 1–314. (b) Clayden, J. *Organolithiums: Selectivity for Synthesis*; Pergamon: Oxford, 2002; pp 73–85.

(16) (a) Bennetau, B.; Mortier, J.; Moyroud, J.; Guesnet, J. L. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1995**, 1265–1271. (b) Flippin, L. A. *Tetrahedron Lett.* **1991**, 32, 6857–6860. (c) Buttery, C. D.; Knight, D. W.; Nott, A. P. *Tetrahedron Lett.* **1982**, 23, 4127–4130. (d) Comins, D. L.; Brown, J. D.; Mantlo, N. B. *Tetrahedron Lett.* **1982**, 39, 3979–3982.

(17) Remetalation of **5d** presumably occurs faster than destruction of the excess of LTMP by the electrophile. See: Gohier, F.; Castanet, A.-S.; Mortier, J. *J. Org. Chem.* **2005**, 70, 1501–1504.

(18) Krizan, T.; Martin, J. *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, 105, 6155–6157.

SCHEME 3. Synthesis of 5,5'-Didesisopropyl-5,5'-dialkylapogossypol (3)



16, 17a–d was not straightforward.^{22,23} The presence of three oxygen atoms makes the naphthalene ring easily reducible. Under the experimental conditions used by Meyers,⁶ **14** was directly transformed into 1,2,3,4-tetrahydronaphthalene **21** (86%). At higher temperature (70 °C) a mixture of **16, 21**

was obtained (55:45). Best yields of **16, 17a–d** were obtained when the reduction was carried out with 10% Pd/C under a pressure of 3.5 bar of H₂ and a catalytic amount of HCl for a shorter reaction time (10–45 min).²⁴

The phenolic coupling of **14** leading to binaphthalenediol **18** was achieved with *t*-Bu₂O₂ in 72% yield.²⁵ Structure of **18** was determined by the NOESY technique.²⁶ Upon warming

(21) Lateral lithiations involving trianions are very scarce. See: (a) Tahara, N.; Fukuda, T.; Iwao, M. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 5117–5120. (b) Katz, A. H.; Demerson, C. A.; Shaw, C. C.; Asselin, A. A.; Humber, L. G.; Conway, K. M.; Gavin, G.; Guinasso, C.; Jensen, N. P.; Mobilio, D.; Noureldin, R.; Schmid, J.; Shah, U.; Van Engen, D.; Chau, T. T.; Weichman, B. M. *J. Med. Chem.* **1988**, *31*, 1244–1250.

(22) Hudlicky, M. *Reductions in Organic Chemistry*; Wiley: New York, 1984; pp 76–81.

(23) (a) Bringmann, G.; Ochse, M.; Götz, R. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 2069–2077. (b) Bringmann, G.; Hamm, A.; Schraut, M. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 2805–2808.

(24) Frija, L. M. T.; Cristiano, M. L. S.; Guimarães, E. M. O.; Martins, N. C.; Loureiro, R. M. S.; Bickley, J. F. *J. Mol. Catal. A: Chem.* **2005**, *242* (1–2), 241–250.

(25) Armstrong, D. R.; Breckenbridge, R. J.; Cameron, C.; Nonhebel, D. C.; Pauson, P. L.; Perkins, P. G. *Tetrahedron Lett.* **1983**, *24*, 1071–1074.

(26) The protons H4, H4' (7.60 ppm) show clear interactions with the methyl group at 2.54 ppm. There are also spatial interactions between H8, H8' (7.50 ppm) and MeO (3.91 ppm).

at 200 °C, neat compounds **16**, **17a–d** dimerized to binaphthols **19**, **20a–d** in high yields. Binaphthol **19** was also obtained by catalytic hydrogenation of **18** (90%). Subsequent demethylation with boron tribromide²⁷ afforded the expected 5,5'-didesisopropyl-5,5'-dialkylapogossypols **3**, **3a–d**.

Conclusion

This straightforward de novo synthesis gives access to a variety of apogossypol derivatives which are not accessible by conventional hemisynthetic means.⁹ The mesylates/tosylates derived from **14**, **15a–d** and **18** are particularly useful in that they may be used in substitution reactions with a wide variety of nucleophiles to give apogossypol analogues modified in the 3,3' positions.²⁸ The 2,2'-binaphthalenes **3** were screened to determine their effect on the development of tumoral cells. These results will be reported elsewhere.

Experimental Section

A. Preparation of 4-Hydroxy-6,7-dimethoxy-8-methyl-2-naphthoic Acid (8). To a solution of 3,4-dimethoxy-2-methylbenzaldehyde (**11**)²⁹ (6.50 g, 0.036 mol) and dimethyl succinate (4.8 mL, 0.036 mol) in dry DMF (150 mL) was added *t*-BuOK (4.83 g, 0.043 mol). The mixture was allowed to stir at rt overnight. Water (100 mL) was added and the mixture was washed with diethyl ether (3 × 100 mL). The aqueous layer was acidified to pH 3 by adding aq 3 M HCl and extracted with diethyl ether (3 × 100 mL). The combined organic layers were dried over MgSO₄, and the solvent was evaporated in vacuo to yield half ester acid **12** (10.26 g). The crude compound **12** was then dissolved in acetic acid/acetic anhydride (1:1, 200 mL), dry sodium acetate (6.50 g, 0.079 mol) was added, and the mixture was refluxed overnight. The resulting solution was cooled at 0 °C and neutralized to pH 6–7 with aq 2.5 M NaOH. Diethyl ether (100 mL) was added to dissolve the yellow precipitate. The aqueous layer was extracted with diethyl ether (5 × 100 mL). The combined organic layers were dried over MgSO₄ and the solvent was evaporated in vacuo to give a crude residue (21.71 g) that was dissolved in aq 2.5 M NaOH/methanol (1:1, 250 mL). The mixture was refluxed overnight. After evaporation of MeOH, the resulting solution was acidified at 0 °C to pH 2 by adding aq 3 M HCl, then the precipitate was filtered and washed with hot chloroform. The precipitate was dissolved in ethylacetate, then the organic layer was dried (MgSO₄) and concentrated in vacuo to yield 4-hydroxy-6,7-dimethoxy-8-methyl-2-naphthoic acid (**8**) as a pale yellow solid [6.37 g, 68% calculated from 3,4-dimethoxy-2-methylbenzaldehyde (**11**)]. Mp > 250 °C dec. ¹H NMR (400 MHz, acetone-*d*₆) δ 8.23 (s, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.48 (s, 1H), 4.02 (s, 3H), 3.86 (s, 3H), 2.61 (s, 3H). ¹³C NMR (50 MHz, DMSO-*d*₆) δ 167.8, 152.7, 152.4, 147.2, 128.5, 126.6, 126.2, 124.4, 117.3, 106.7, 99.7, 60.2, 55.4, 11.2. IR (ATR, cm^{−1}) 3418, 3002, 2942, 1678, 1601. HRMS calcd for C₁₄H₁₅O₅ ([M + H]⁺) 263.0919, found 263.0912.

B. Preparation of 4,6,7-Trimethoxy-8-methyl-2-naphthoic Acid (9). To a solution of 4-hydroxy-6,7-dimethoxy-8-methyl-2-naphthoic acid (**8**) (0.262 g, 1 mmol) in acetone (10 mL) were added successively potassium carbonate (0.553 g, 4 mmol) and dimethyl sulfate (0.21 mL, 2.2 mmol). The mixture was stirred at rt for 24 h, the insoluble was filtered off, and the filtrate was concentrated in vacuo. The residue was dissolved in DCM

(20 mL), then the DCM solution was washed with water (3 × 10 mL), dried over MgSO₄, and concentrated in vacuo. Chromatography on silica gel (cyclohexane/ethylacetate 9:1) gave methyl 4,6,7-trimethoxy-8-methyl-2-naphthoate as a white solid (0.260 g, 90%). Mp 125–126 °C. ¹H NMR (200 MHz, CDCl₃) δ 8.28 (s, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.36 (s, 1H), 4.05 (s, 3H), 4.01 (s, 3H), 3.97 (s, 3H), 3.87 (s, 3H), 2.64 (s, 3H). ¹³C NMR (50 MHz, CDCl₃) δ 167.7, 154.6, 153.7, 147.8, 128.8, 127.7, 125.7, 125.2, 119.9, 102.6, 99.6, 60.7, 55.7, 55.6, 52.1, 11.6. IR (ATR, cm^{−1}) 3002, 2947, 1709, 1599. Anal. Calcd for C₁₆H₁₈O₅: C, 66.19, H, 6.25. Found: C, 65.95, H, 6.25. HRMS *m/z* calcd for C₁₆H₁₉O₅ ([M + H]⁺) 291.1232, found 291.1241.

Methyl 4,6,7-trimethoxy-8-methyl-2-naphthoate (0.260 g, 0.896 mmol) was dissolved in aq 1 M KOH (12.5 mL). The resulting mixture was heated to reflux overnight, cooled to rt, and acidified to pH 2 (aq 2 M HCl). The white precipitate was filtered off, washed with water, and dissolved in ethylacetate. The organic layer was dried over MgSO₄ and concentrated in vacuo to provide pure 4,6,7-trimethoxy-8-methyl-2-naphthoic acid (**9**) as a white solid (0.228 g, 92%). Mp 126–127 °C. ¹H NMR (200 MHz, CDCl₃) δ 8.41 (s, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.42 (s, 1H), 4.07 (s, 3H), 4.02 (s, 3H), 3.88 (s, 3H), 2.66 (s, 3H). ¹³C NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆) δ 167.7, 154.0, 153.2, 147.4, 128.0, 126.9, 126.1, 124.7, 118.9, 102.7, 99.3, 60.2, 55.6, 55.4, 11.2. IR (ATR, cm^{−1}) 2940, 1678, 1603. HRMS *m/z* calcd for C₁₅H₁₇O₅ ([M + H]⁺) 277.1076, found 277.1073.

C. Lateral Lithiation of 4,6,7-Trimethoxy-8-methyl-2-naphthoic Acid (9) and 4-Hydroxy-6,7-dimethoxy-8-methyl-2-naphthoic Acid (8). Lateral Lithiation of 4,6,7-Trimethoxy-8-methyl-2-naphthoic Acid (9). General Procedure. 4,6,7-Trimethoxy-8-methyl-2-naphthoic acid (**9**) in dry THF (20 mL/mmol of **9**) was added dropwise to a solution of LTMP in THF (1.5 M, 5 equiv) at 0 °C. The resulting mixture was allowed to warm to rt, stirred for 2 h, and treated with an electrophile (8–10 equiv). After 2 h of stirring, water (15 mL) was added. The aqueous layer was washed with diethyl ether (2 × 15 mL), acidified to pH 1–2 by adding aq 2 M HCl, and extracted with diethyl ether (3 × 15 mL). The combined organic layers were dried over MgSO₄ and concentrated in vacuo. The crude residue was recrystallized to give naphthoic acids **5a–d**.

8-Ethyl-4,6,7-trimethoxy-2-naphthoic Acid (5a). **5a** was prepared from 4,6,7-trimethoxy-8-methyl-2-naphthoic acid (**9**) (0.414 g, 1.5 mmol), LTMP (7.5 mmol), and iodomethane (0.93 mL, 15 mmol) according to the general procedure. Recrystallization (cyclohexane/ethylacetate) gave 8-ethyl-4,6,7-trimethoxy-2-naphthoic acid (**5a**) as a white solid (0.392 g, 90%). Mp 234 °C. ¹H NMR (200 MHz, acetone-*d*₆) δ 8.22 (s, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.29 (s, 1H), 3.96 (s, 3H), 3.89 (s, 3H), 3.78 (s, 3H), 3.02 (q, *J* = 7.5 Hz, 2H), 1.16 (t, *J* = 7.5 Hz, 3H). ¹³C NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆) δ 167.8, 154.2, 153.2, 146.9, 132.9, 127.0, 126.5, 125.0, 118.5, 102.6, 99.6, 60.6, 55.6, 55.4, 18.6, 15.4. IR (KBr, cm^{−1}) 2940, 2826, 2637, 1682, 1464. HRMS calcd for C₁₆H₁₉O₅ ([M + H]⁺) 291.1232, found 291.1230.

4,6,7-Trimethoxy-8-propyl-2-naphthoic Acid (5b). **5b** was prepared from 4,6,7-trimethoxy-8-methyl-2-naphthoic acid (**9**) (0.202 g, 0.73 mmol), LTMP (3.65 mmol), and iodoethane (0.47 mL, 5.84 mmol) according to the general procedure. Recrystallization (cyclohexane/ethylacetate) gave 4,6,7-trimethoxy-8-propyl-2-naphthoic acid (**5b**) as a white solid (0.170 g, 77%). Mp 223–224 °C. ¹H NMR (200 MHz, acetone-*d*₆) δ 8.44 (s, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.41 (s, 1H), 4.07 (s, 3H), 4.03 (s, 3H), 3.91 (s, 3H), 3.11 (t, *J* = 8.0 Hz, 2H), 1.81–1.62 (m, 2H), 1.08 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H). ¹³C NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆) δ 167.8, 154.1, 153.0, 147.2, 131.3, 127.3, 126.5, 124.9, 118.6, 102.5, 99.6, 60.4, 55.5, 55.4, 27.3, 23.8, 14.2. IR (KBr, cm^{−1}) 3438, 2962, 2646, 1686, 1602, 1505, 1422, 1259, 1062, 838. HRMS calcd for C₁₇H₂₁O₅ ([M + H]⁺) 305.1389, found 305.1391.

8-[Bis(methylthio)methyl]-4,6,7-trimethoxy-2-naphthoic Acid (5c). **5c** was prepared from 4,6,7-trimethoxy-8-methyl-2-naphthoic

(27) Royer, R. E.; Deck, L. M.; Vander Jagt, T. J.; Martinez, F. J.; Mills, R. G.; Young, S. A.; Vander Jagt, D. L. *J. Med. Chem.* **1995**, *38*, 2427–2432.

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

(29) Prepared from 3,4-dimethoxy-2-methylbenzoic acid (**10**) according to ref 14. Compound **10** was prepared by metalation of veratric acid with LTMP (4 equiv) at 0 °C followed by quench with iodomethane: see ref 13.

acid (**9**) (0.120 g, 0.44 mmol), LTMP (2.2 mmol), and dimethyl disulfide (0.33 mL, 4.4 mmol) according to the general procedure. Recrystallization (cyclohexane/ethylacetate) gave 8-(bis(methylthio)methyl)-4,6,7-trimethoxy-2-naphthoic acid (**5c**) as a yellow solid (0.095 g, 60%). Mp >250 °C dec. ¹H NMR (200 MHz, acetone-*d*₆) δ 9.14 (s, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.44 (s, 1H), 5.91 (s, 1H, *CH*(*n*-CH₃)₂), 4.11 (s, 3H), 4.07 (s, 3H), 3.96 (s, 3H), 2.28 (s, 6H). ¹³C NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆) δ 165.4, 151.7, 149.8, 143.9, 126.4, 123.4, 123.2, 123.0, 119.2, 100.5, 99.1, 58.9, 53.4, 53.3, 46.8, 14.7. IR (KBr, cm⁻¹) 3423, 2940, 2635, 1682, 1601, 1501, 1429, 1260, 1040, 850, 697. HRMS calcd for C₁₆H₂₀O₅S ([M - SCH₃]⁺) 321.0797, found 321.0782.

4,6,7-Trimethoxy-8-[(trimethylsilyl)methyl]-2-naphthoic Acid (5e). To a solution of LTMP (4.2 mmol) in THF (10 mL) at -78 °C were added successively chlorotrimethylsilane (0.72 mL, 5.7 mmol) and 4,6,7-trimethoxy-8-methyl-2-naphthoic acid (**9**) (0.276 g, 1 mmol). Stirring was maintained at this temperature for 1 h. The reaction mixture was warmed gradually to rt over a period of 2 h. Water (10 mL) was added and the solution was basified to pH 10 by adding aq 2 M NaOH. The aqueous layer was washed with diethyl ether (2 × 15 mL), acidified to pH 1–2 (aq 2 M HCl), and extracted with diethyl ether (3 × 20 mL). The combined organic layers were dried over MgSO₄ and concentrated in vacuo. The residue was purified by recrystallization (cyclohexane/ethylacetate) to yield 4,6,7-trimethoxy-8-[(trimethylsilyl)methyl]-2-naphthoic acid (**5e**) as a white solid (0.307 g, 88%). Mp 236.5–237.5 °C. ¹H NMR (200 MHz, CDCl₃) δ 8.37 (s, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.40 (s, 1H), 4.07 (s, 3H), 4.03 (s, 3H), 3.88 (s, 3H), 2.63 (s, 2H), 0.02 (s, 9H). ¹³C NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆) δ 167.8, 153.9, 153.2, 145.8, 130.4, 127.1, 125.3, 124.8, 120.0, 102.3, 98.0, 59.6, 55.5, 55.3, 16.0, -0.8. IR (KBr, cm⁻¹) 2942, 2646, 1686, 1599, 1468, 1420, 1263, 1121, 1031, 839. HRMS calcd for C₁₈H₂₅O₅Si ([M + H]⁺) 349.1471, found 349.1468.

Lateral Lithiation of 4-Hydroxy-6,7-dimethoxy-8-methyl-2-naphthoic Acid (8). General Procedure. To a stirred solution of dilithium salt **13** [prepared by addition of 2 equiv of *n*-BuLi to 4-hydroxy-6,7-dimethoxy-8-methyl-2-naphthoic acid (**8**) (0.524 g, 2 mmol) at -78 °C] in dry THF (8 mL) at 0 °C was added dropwise LTMP (14 mmol) in dry THF (16 mL). The mixture was stirred at 0 °C for 15 min and the electrophile (MeI, EtI, *n*-PrI, *n*-BuI, 10 equiv) was slowly added. The resulting solution was stirred for 1–3 h and quenched with water (5 mL). The aqueous phase was washed with ethylacetate (2 × 20 mL), acidified to pH 1–2 by adding aq 2 M HCl, and extracted with ethylacetate (3 × 40 mL). The combined organic layers were dried over MgSO₄ and concentrated in vacuo. The crude residue was chromatographed over silica gel (ethylacetate) to give naphthoic acids **4a–d**.

8-Ethyl-4-hydroxy-6,7-dimethoxy-2-naphthoic Acid (4a). **4a** was prepared according to the general procedure with iodoethane (1.3 mL, 20 mmol) as an electrophile. Stirring was maintained at 0 °C for 1 h. Purification by column chromatography on silica gel (ethylacetate) yielded 8-ethyl-4-hydroxy-6,7-dimethoxy-2-naphthoic acid (**4a**) as a beige solid (0.532 g, 96%). Mp 226–228 °C. ¹H NMR (400 MHz, acetone-*d*₆) δ 8.28 (s, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.49 (s, 1H), 4.03 (s, 3H), 3.91 (s, 3H), 3.15 (q, *J* = 7.6 Hz, 2H), 1.30 (t, *J* = 7.6 Hz, 3H). ¹³C NMR (100 MHz, acetone-*d*₆) δ 171.1, 154.5, 153.5, 148.5, 134.2, 129.1, 127.2, 126.4, 119.2, 107.8, 101.2, 61.2, 56.0, 19.8, 15.9. IR (ATR, cm⁻¹) 3338, 2934, 1671, 1602, 1582, 1471, 1435, 1407, 1278, 1257, 1230, 1213, 1177. HRMS calcd for C₁₅H₁₇O₅ ([M + H]⁺) 277.1076, found 277.1074.

4-Hydroxy-6,7-dimethoxy-8-propyl-2-naphthoic Acid (4b). **4b** was prepared according to the general procedure with iodoethane (1.6 mL, 20 mmol) as an electrophile. Stirring was maintained at 0 °C for 2 h. Purification by column chromatography on silica gel (ethylacetate) afforded 4-hydroxy-6,7-dimethoxy-8-propyl-2-naphthoic acid (**4b**) as a beige solid (0.566 g, 98%).

Mp 226–228 °C. ¹H NMR (400 MHz, acetone-*d*₆) δ 8.26 (s, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.45 (s, 1H), 4.01 (s, 3H), 3.89 (s, 3H), 3.08 (m, 2H), 1.69 (m, 2H), 1.05 (t, *J* = 7.5 Hz, 3H). ¹³C NMR (100 MHz, acetone-*d*₆) δ 168.3, 154.3, 153.3, 148.8, 132.5, 129.4, 126.9, 126.2, 119.3, 107.6, 101.1, 61.0, 55.9, 28.5, 24.9, 14.7. IR (ATR, cm⁻¹) 3390, 2963, 2929, 2873, 1675, 1617, 1468. HRMS calcd for C₁₆H₂₂NO₅ ([M + NH₄]⁺) 308.1498, found 308.1495.

D. Preparation of 3-(Hydroxymethyl)-6,7-dimethoxy-5-alkylnaphthalen-1-ols 14 and 15a–d. 3-(Hydroxymethyl)-6,7-dimethoxy-5-methylnaphthalen-1-ol (14). To a suspension of LiAlH₄ (0.30 g, 7.92 mol) in dry THF (3 mL) was added dropwise a solution of 4-hydroxy-6,7-dimethoxy-8-methyl-2-naphthoic acid (**8**) (1.04 g, 3.96 mmol) in dry THF (12 mL).³⁰ The reaction mixture was refluxed overnight, hydrolyzed (10 mL), and acidified to pH 1–2 by adding aq 2 M HCl. The aqueous layer was extracted with diethyl ether (3 × 20 mL). The combined organic layers were dried over MgSO₄ and concentrated in vacuo to yield 3-(hydroxymethyl)-6,7-dimethoxy-5-methylnaphthalen-1-ol (**14**) as a beige solid (0.96 g, 98%). Mp 175–177 °C. ¹H NMR (400 MHz, acetone-*d*₆) δ 8.84 (s, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.38 (s, 1H), 6.91 (s, 1H), 4.70 (d, *J* = 5.8 Hz, 1H), 4.17 (t, *J* = 5.8 Hz, 2H), 3.96 (s, 3H), 3.82 (s, 3H), 2.52 (s, 3H). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 151.8, 150.7, 146.8, 137.4, 129.4, 124.8, 120.9, 112.3, 106.4, 99.2, 64.3, 59.6, 54.5, 10.5. IR (ATR, cm⁻¹) 3419, 3169, 2935, 2872, 1607. HRMS calcd for C₁₄H₁₇O₄ ([M + H]⁺) 249.1127, found 249.1136. Anal. Calcd for C₁₄H₁₆O₄: C, 67.73; H, 6.50. Found: C, 67.83; H, 6.51.

General Procedure for the Preparation of 15a–d. To a suspension of LiAlH₄ (4 equiv) in dry THF (1 mL/mmol of **4a–d**) was added dropwise a solution of **4a–d** in dry THF (3 mL/mmol). The reaction mixture was heated at 30 °C overnight. After hydrolysis and acidification to pH 1–2 (aq 2 M HCl), the aqueous layer was extracted with diethyl ether (3 × 20 mL). The combined organic layers were dried over MgSO₄ and concentrated in vacuo to yield spectroscopically pure compounds **15a–d**.

5-Ethyl-3-(hydroxymethyl)-6,7-dimethoxynaphthalen-1-ol (15a). **15a** was prepared according to the general procedure from 8-ethyl-4-hydroxy-6,7-dimethoxy-2-naphthoic acid (**4a**) (0.800 g, 2.90 mmol). Standard workup gave 5-ethyl-3-(hydroxymethyl)-6,7-dimethoxynaphthalen-1-ol (**15a**) as a beige solid (0.605 g, 80%). Mp 150–152 °C. ¹H NMR (400 MHz, acetone-*d*₆) δ 8.71 (s, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.43 (s, 1H), 6.88 (s, 1H), 4.70 (d, *J* = 5.7 Hz, 2H), 4.10 (t, *J* = 5.7 Hz, 1H), 3.95 (s, 3H), 3.86 (s, 3H), 3.12 (q, *J* = 7.5 Hz, 2H), 1.23 (t, *J* = 7.5 Hz, 3H). ¹³C NMR (100 MHz, acetone-*d*₆) δ 153.4, 152.2, 147.9, 139.3, 132.4, 129.9, 122.7, 113.3, 107.6, 101.0, 65.5, 61.0, 55.7, 19.6, 15.7. IR (ATR, cm⁻¹) 3431, 3201, 2954, 2866, 1605, 1467, 1409, 1250, 1219. HRMS calcd for C₁₅H₁₈O₄ ([M]⁺) 262.1205, found 262.1194.

3-(Hydroxymethyl)-6,7-dimethoxy-5-propylnaphthalen-1-ol (15b). **15b** was prepared according to the general procedure from 4-hydroxy-6,7-dimethoxy-8-propyl-2-naphthoic acid (**4b**) (0.400 g, 1.38 mmol). Standard workup gave 3-(hydroxymethyl)-6,7-dimethoxy-5-propylnaphthalen-1-ol (**15b**) as a beige solid (0.320 g, 84%). Mp 169–170 °C. ¹H NMR (400 MHz, acetone-*d*₆) δ 8.69 (s, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.42 (s, 1H), 6.87 (s, 1H), 4.68 (d, *J* = 5.6 Hz, 2H), 4.08 (t, *J* = 5.6 Hz, 1H), 3.95 (s, 3H), 3.85 (s, 3H), 3.03–2.99 (m, 2H), 1.70–1.61 (m, 2H), 1.03 (t, *J* = 7.5 Hz, 3H). ¹³C NMR (100 MHz, acetone-*d*₆) δ 153.4, 152.1, 148.2, 139.3, 130.8, 130.2, 122.6, 113.4, 107.5, 101.0, 65.4, 60.9, 55.7, 28.6, 24.7, 14.8. IR (ATR, cm⁻¹) 3431, 3425, 3175, 2947, 2867, 1606, 1468, 1415. HRMS calcd for C₁₆H₂₁O₄ ([M + H]⁺) 277.1440, found 277.1436.

E. Preparation of 6,7-Dimethoxy-3-methyl-5-alkylnaphthalen-1-ols 16, 17a–d and 6,7-Dimethoxy-2,8-dimethyl-1,2,3,4-tetrahydronaphthalene (21). General Procedure. To a solution of

(30) Tetsuya, T.; Hirohisa, D.; Tokutaro, O.; Tsuyoshi, O.; Iwao, O.; Eiichi, K. *Tetrahedron* **2004**, *60*, 6295–6310.

3-(hydroxymethyl)-6,7-dimethoxy-5-alkylnaphthalen-1-ols **14**, **15a–d** in ethanol (10 mL/mmol) was added 10% Pd/C (0.160 g/mmol) and aq 1 M HCl (1 mL/mmol). The reaction mixture was stirred for 45 min at 25 °C (10 min for **14**) under a hydrogen pressure of 3.5 bar. The catalyst was filtered off over Celite 545 and washed with acetone. The combined filtrates were concentrated in vacuo to give a residue that was dissolved in DCM (10 mL/mmol). The DCM layer was washed with sat. NaHCO₃ and water, and dried over MgSO₄. Concentration in vacuo gave a residue that was purified by chromatography on silica gel (cyclohexane/ethylacetate 8:2).

6,7-Dimethoxy-3,5-dimethylnaphthalen-1-ol (16). **16** was prepared according to the general procedure from 3-(hydroxymethyl)-6,7-dimethoxy-5-methylnaphthalen-1-ol (**14**) (1.656 g, 6.67 mmol). Standard workup followed by recrystallization (cyclohexane/ethylacetate) and chromatography on silica gel (cyclohexane/ethylacetate 9:1) provided pure 6,7-dimethoxy-3,5-dimethylnaphthalen-1-ol (**16**) as a beige solid (1.100 g, 71%). Mp 165 °C. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.86 (s, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.09 (s, 1H), 6.66 (s, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.73 (s, 3H), 2.43 (s, 3H), 2.37 (s, 3H). ¹³C NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆) δ 152.2, 150.2, 146.7, 133.4, 129.6, 124.4, 119.8, 113.9, 109.5, 99.6, 60.1, 55.1, 21.7, 11.1. IR (ATR, cm⁻¹) 3342, 2932, 1605, 1583. HRMS *m/z* calcd for C₁₄H₁₇O₃ ([M + H]⁺) 233.1178, found 233.1168.

5-Ethyl-6,7-dimethoxy-3-methylnaphthalen-1-ol (17a). **17a** was prepared according to the general procedure from 5-ethyl-3-(hydroxymethyl)-6,7-dimethoxynaphthalen-1-ol (**15a**) (0.470 g, 1.80 mmol). Standard workup and purification afforded 5-ethyl-6,7-dimethoxy-3-methylnaphthalen-1-ol (**17a**) as a pale yellow solid (0.305 g, 69%). Mp 126–128 °C. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.37 (s, 1H), 7.27 (s, 1H), 6.59 (s, 1H), 5.18 (s, 1H), 3.97 (s, 3H), 3.89 (s, 3H), 3.06 (q, *J* = 7.5 Hz, 2H), 2.43 (s, 3H), 1.27 (t, *J* = 7.5 Hz, 3H). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 151.1, 150.8, 147.0, 133.5, 131.8, 129.4, 120.3, 115.8, 110.1, 99.6, 61.1, 55.5, 22.0, 19.1, 15.2. IR (ATR, cm⁻¹) 3348, 2962, 2932, 1602, 1448, 1409, 1373, 1264, 1232, 1215, 1201, 1148. HRMS calcd for C₁₅H₁₉O₃ ([M + H]⁺) 247.1334, found 247.1331.

6,7-Dimethoxy-3-methyl-5-propylnaphthalen-1-ol (17b). **17b** was prepared according to the general procedure from 3-(hydroxymethyl)-6,7-dimethoxy-5-propylnaphthalen-1-ol (**15b**) (0.355 g, 1.28 mmol). Standard workup and purification provided 6,7-dimethoxy-3-methyl-5-propylnaphthalen-1-ol (**17b**) (0.234 g, 70%) as an orange solid. Mp 132–134 °C. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.36 (s, 1H), 7.25 (s, 1H), 6.58 (s, 1H), 5.05 (br s, 1H), 3.97 (s, 3H), 3.88 (s, 3H), 3.02–2.98 (m, 2H), 2.43 (s, 3H), 1.63–1.72 (m, 2H), 1.05 (t, *J* = 7.5 Hz, 3H). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 151.0, 150.8, 147.3, 133.4, 130.3, 129.7, 120.2, 116.0, 110.1, 99.6, 61.0, 55.5, 28.0, 24.0, 22.0, 14.6. IR (ATR, cm⁻¹) 3401, 2956, 2924, 2868, 1601, 1582, 1464, 1411. HRMS calcd for C₁₆H₂₁O₃ ([M + H]⁺) 261.1491, found 261.1503.

6,7-Dimethoxy-2,8-dimethyl-1,2,3,4-tetrahydronaphthalene (21). To a solution of 3-(hydroxymethyl)-6,7-dimethoxy-5-methylnaphthalen-1-ol (**14**) (77 mg, 0.31 mmol) in ethanol (4 mL) were added 10% Pd/C (0.15 g) and aq 3 M HCl (0.25 mL). The reaction mixture was stirred for 24 h at 25 °C under a hydrogen pressure of 2.7 bar. The catalyst was filtered off over Celite 545 and washed with ethanol (2 × 20 mL). The filtrate was concentrated in vacuo and the residue was dissolved in DCM (20 mL). The DCM layer was washed with sat. NaHCO₃ (10 mL) and water (10 mL), dried over MgSO₄, and concentrated in vacuo to yield 6,7-dimethoxy-2,8-dimethyl-1,2,3,4-tetrahydronaphthalene (**21**) as a yellow orange oil (59 mg, 86%). ¹H NMR (200 MHz, DMSO-*d*₆) δ 6.56 (s, 1H), 3.72 (s, 3H), 3.60 (s, 3H), 2.72–2.49 (m, 4H), 2.04 (s, 3H), 1.80–1.72 (m, 2H), 1.30–1.19 (m, 1H), 1.04 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 149.2, 144.1, 131.0, 129.1, 127.1, 108.9, 59.4, 54.6, 34.4, 30.2, 29.1, 28.4, 21.3, 10.5. HRMS *m/z* calcd for C₁₄H₂₄NO₂ ([M + NH₄]⁺) 238.1807, found 238.1813.

F. Dimerization Reactions. Preparation of Binaphthalenes 19, 20a–d. General Procedure. The neat compounds **16**, **17a–d** were heated overnight at 200 °C³¹ to give the products **19**, **20a–d** which were purified by sublimation.

2-(1-Hydroxy-6,7-dimethoxy-3,5-dimethylnaphthalen-2-yl)-6,7-dimethoxy-3,5-dimethylnaphthalen-1-ol (19). **19** was prepared according to the general procedure from 6,7-dimethoxy-3,5-dimethylnaphthalen-1-ol (**16**) (0.400 g, 1.72 mmol). 2-(1-Hydroxy-6,7-dimethoxy-3,5-dimethylnaphthalen-2-yl)-6,7-dimethoxy-3,5-dimethylnaphthalen-1-ol (**19**) was isolated as a brown solid (0.364 g, 91%). Mp > 290 °C dec. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.23 (s, 2H), 7.48 (s, 2H), 7.33 (s, 2H), 3.90 (s, 6H), 3.76 (s, 6H), 2.51 (s, 6H), 1.98 (s, 6H). ¹³C NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆) δ 150.3, 149.4, 146.6, 133.5, 128.9, 124.3, 120.7, 118.2, 115.3, 100.5, 60.2, 55.3, 20.5, 11.2. IR (ATR, cm⁻¹) 3342, 2954, 2901, 1604, 1573, 1486, 1473, 1457, 1412, 1400, 1368, 1334, 1244, 1189, 1138. HRMS calcd for C₂₈H₃₁O₆ ([M + H]⁺) 463.2121, found 463.2138.

5-Ethyl-2-(5-ethyl-1-hydroxy-6,7-dimethoxy-3-methylnaphthalen-2-yl)-6,7-dimethoxy-3-methylnaphthalen-1-ol (20a). **20a** was prepared according to the general procedure from 5-ethyl-6,7-dimethoxy-3-methylnaphthalen-1-ol (**17a**) (0.295 g, 1.20 mmol). 5-Ethyl-2-(5-ethyl-1-hydroxy-6,7-dimethoxy-3-methylnaphthalen-2-yl)-6,7-dimethoxy-3-methylnaphthalen-1-ol (**20a**) was isolated as a brown solid (0.270 g, 92%). Mp > 290 °C dec. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.27 (s, 2H), 7.49 (s, 2H), 7.36 (s, 2H), 3.91 (s, 6H), 3.81 (s, 6H), 3.02 (q, *J* = 7.5 Hz, 4H), 1.97 (s, 6H), 1.24 (t, *J* = 7.5 Hz, 6H). ¹³C NMR (50 MHz, DMSO-*d*₆) δ 150.3, 149.6, 146.2, 133.6, 130.5, 127.9, 121.1, 118.0, 114.9, 100.8, 60.5, 55.3, 20.7, 18.5, 15.4. IR (ATR, cm⁻¹) 3383, 2958, 2925, 1600, 1573, 1456, 1401, 1367, 1236, 1191, 1140. HRMS calcd for C₃₀H₃₅O₆ ([M + H]⁺) 491.2434, found 491.2441.

2-(1-Hydroxy-6,7-dimethoxy-3-methyl-5-propylnaphthalen-2-yl)-6,7-dimethoxy-3-methyl-5-propylnaphthalen-1-ol (20b). **20b** was prepared according to the general procedure from 6,7-dimethoxy-3-methyl-5-propylnaphthalen-1-ol (**17b**) (0.300 g, 1.15 mmol). 2-(1-Hydroxy-6,7-dimethoxy-3-methyl-5-propylnaphthalen-2-yl)-6,7-dimethoxy-3-methyl-5-propylnaphthalen-1-ol (**20b**) was isolated as a brown solid (0.260 g, 87%). Mp 247–248 °C. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.95 (s, 2H), 7.51 (s, 2H), 7.35 (s, 2H), 3.91 (s, 6H), 3.82 (s, 6H), 2.98 (t, *J* = 7.9 Hz, 4H), 1.99 (s, 6H), 1.64–1.70 (m, 4H), 1.04 (t, *J* = 7.5 Hz, 6H). ¹³C NMR (50 MHz, DMSO-*d*₆) δ 150.2, 149.5, 146.5, 133.5, 128.9, 128.2, 121.1, 118.0, 115.0, 100.8, 60.4, 55.3, 27.4, 23.7, 20.7, 14.5. IR (ATR, cm⁻¹) 3429, 3392, 2931, 2868, 1600, 1574, 1462, 1417, 1404, 1250, 1140, 1096. HRMS calcd for C₃₂H₃₉O₆ ([M + H]⁺) 519.2747, found 519.2759.

3,3'-Bis(hydroxymethyl)-6,6',7,7'-tetramethoxy-5,5'-dimethyl-2,2'-binaphthyl-1,1'-diol (18). To a solution of 3-(hydroxymethyl)-6,7-dimethoxy-5-methylnaphthalen-1-ol (**14**) (113 mg, 0.45 mmol) in chlorobenzene (6 mL) was added di-*tert*-butyl peroxide (82 μL, 0.45 mmol).^{4b,25,32} The mixture was heated at 105 °C for 50 h, then cooled and concentrated in vacuo. The crude residue was recrystallized in benzene to yield 3,3'-bis(hydroxymethyl)-6,6',7,7'-tetramethoxy-5,5'-dimethyl-2,2'-binaphthyl-1,1'-diol (**18**) as a white solid (80 mg, 72%). Mp 289–291 °C. ¹H NMR (200 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.33 (s, 2H), 7.60 (s, 2H), 7.50 (s, 2H), 5.00 (br s, 2H), 4.21 (d, *J* = 14.0 Hz, 2H), 4.05 (d, *J* = 14.0 Hz, 2H), 3.91 (s, 6H), 3.78 (s, 6H), 2.54 (s, 6H). In the NOESY spectrum, the protons H4,H4' (7.60 ppm) show clear interactions with the methyl group at 2.54 ppm. There are also spatial interactions between H8,H8' (7.50 ppm)

(31) Edward, J. D., Jr.; Cashaw, J. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1957**, 79, 2283–2285.

(32) Armstrong, D. R.; Cameron, C.; Nonhebel, D. C.; Perkins, P. G. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2* **1983**, 563–568.

and MeO (3.91 ppm). ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO- d_6) δ 150.6, 149.2, 146.7, 137.6, 128.9, 124.9, 121.4, 115.0, 112.5, 100.4, 61.6, 60.2, 55.4, 11.4. IR (KBr, cm^{-1}) 3465, 3348, 2942, 1741, 1686, 1604, 1577, 1470, 1253, 1083, 1004, 844. HRMS, m/z calcd for $\text{C}_{28}\text{H}_{31}\text{O}_8$ ($[\text{M} + \text{H}]^+$) 495.2019, found 495.2028.

G. Deprotection of the Methoxy Groups. Preparation of 5,5'-Didesisopropyl-5,5'-dialkylapogossypols 3, 3a–d. General Procedure. To a solution of binaphthalenes **19**, **20a–d** dissolved in dry DCM (40 mL/mmol) at -78°C was added dropwise BBr_3 (1 M in DCM) (10 equiv).⁹ The reaction mixture was stirred for 1 h at -78°C and for 1 h at rt. Aq 6 M HCl (50 mL/mmol) (cooled beforehand at 0°C) was added and the reaction mixture was stirred at 0°C for 1 h. The aqueous layer was extracted with diethyl ether, then the combined organic layers were washed with water and brine, dried over MgSO_4 , and concentrated in vacuo. The residue was purified by flash chromatography on silica gel (cyclohexane/ethylacetate 8:2 $\rightarrow$ 5:5) and C-18 column chromatography (H_2O /acetonitrile) to provide pure 5,5'-didesisopropyl-5,5'-dialkylapogossypols **3**, **3a–d**.

3,5-Dimethyl-2-(1,6,7-trihydroxy-3,5-dimethylnaphthalen-2-yl)-naphthalene-1,6,7-triol (3). **3** was prepared according to the general procedure from 2-(1-hydroxy-6,7-dimethoxy-3,5-dimethylnaphthalen-2-yl)-6,7-dimethoxy-3,5-dimethylnaphthalen-1-ol (**19**) (0.112 g, 0.24 mmol). 3,5-Dimethyl-2-(1,6,7-trihydroxy-3,5-dimethylnaphthalen-2-yl)naphthalene-1,6,7-triol (**3**) was isolated as a beige solid (0.077 g, 78%). Mp $> 150^\circ\text{C}$ dec. ^1H NMR (200 MHz, acetone- d_6) δ 7.54 (s, 2H), 7.30 (s, 2H), 7.20 (br s, 2H), 2.52 (s, 6H), 2.08 (s, 6H). ^{13}C NMR (50 MHz, acetone- d_6) δ 150.8, 145.1, 144.6, 134.0, 131.1, 119.4, 116.0, 115.8, 114.7, 103.6, 21.0, 11.1. IR (KBr, cm^{-1}) 3442, 2921, 1691, 1639, 1619, 1508, 1458, 1349, 1310, 1232, 1165, 1041, 854. HRMS calcd for $\text{C}_{24}\text{H}_{23}\text{O}_6$ ($[\text{M} + \text{H}]^+$) 407.1495, found 407.1478.

5-Ethyl-2-(5-ethyl-1,6,7-trihydroxy-3-methylnaphthalen-2-yl)-3-methylnaphthalene-1,6,7-triol (3a). **3a** was prepared according to the general procedure from 5-ethyl-2-(5-ethyl-1-hydroxy-6,7-dimethoxy-3-methylnaphthalen-2-yl)-6,7-dimethoxy-3-methylnaphthalen-1-ol (**20a**) (0.101 g, 0.21 mmol). 5-Ethyl-2-(5-ethyl-1,6,7-

trihydroxy-3-methylnaphthalen-2-yl)-3-methylnaphthalene-1,6,7-triol (**3a**) was isolated as a beige solid (0.073 g, 82%). Mp $> 150^\circ\text{C}$ dec. ^1H NMR (400 MHz, acetone- d_6) δ 8.86 (br s, 2H), 7.56 (s, 2H), 7.38 (s, 2H), 7.14 (s, 2H), 3.12 (q, $J = 7.5$ Hz, 4H), 2.07 (s, 6H), 1.30 (t, $J = 7.5$ Hz, 6H). ^{13}C NMR (50 MHz, acetone- d_6) δ 151.0, 144.6 (2), 134.1, 130.2, 122.4, 119.7, 115.7, 114.6, 103.9, 21.1, 19.2, 14.7. IR (ATR, cm^{-1}) 3440, 2962, 2929, 2872, 1613, 1504, 1446, 1264, 1213, 1154. HRMS calcd for $\text{C}_{26}\text{H}_{27}\text{O}_6$ ($[\text{M} + \text{H}]^+$) 435.1808, found 435.1803.

3-Methyl-5-propyl-2-(1,6,7-trihydroxy-3-methyl-5-propylnaphthalen-2-yl)naphthalene-1,6,7-triol (3b). **3b** was prepared according to the general procedure from 2-(1-hydroxy-6,7-dimethoxy-3-methyl-5-propylnaphthalen-2-yl)-6,7-dimethoxy-3-methyl-5-propylnaphthalen-1-ol (**20b**) (0.100 g, 0.19 mmol). 3-Methyl-5-propyl-2-(1,6,7-trihydroxy-3-methyl-5-propylnaphthalen-2-yl)naphthalene-1,6,7-triol (**3b**) was isolated as a beige solid (0.065 g, 73%). Mp $> 150^\circ\text{C}$ dec. ^1H NMR (400 MHz, acetone- d_6) δ 8.87 (br s, 2H), 7.56 (s, 2H), 7.40 (br s, 2H), 7.37 (s, 2H), 7.13 (s, 2H), 3.09–3.05 (m, 4H), 2.06 (s, 6H), 1.79–1.70 (m, 4H), 1.09 (t, $J = 7.5$ Hz, 6H). ^{13}C NMR (50 MHz, acetone- d_6) δ 150.9, 145.0, 144.5, 134.0, 130.5, 121.0, 119.6, 115.9, 114.6, 103.9, 28.1, 23.9, 21.1, 14.8. IR (ATR, cm^{-1}) 3445, 2956, 2929, 2864, 1698, 1614, 1504, 1447, 1376, 1349, 1243, 1210, 1148, 1089. HRMS calcd for $\text{C}_{28}\text{H}_{30}\text{O}_6$ ($[\text{M}]^+$) 462.2042, found 462.2052.

Acknowledgment. T.T.L. and N.T.T.C. are indebted to the French Ministry of Research and Technologies and the Agence Universitaire de la Francophonie for doctoral fellowships. We also express appreciation to Patricia Gangnery and Frédéric Legros (Université du Maine) for technical assistance.

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

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

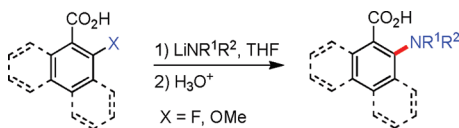
Mickaël Belaud-Rotureau,[†] Tin Thanh Le,^{†,‡} Thi Huong Thu Phan,^{†,‡} Thi Huu Nguyen,[†] Regadia Aissaoui,^{†,§} Frédéric Gohier,[†] Aïcha Derdour,[§] Arnaud Nourry,[†] Anne-Sophie Castanet,[†] Kim Phi Phung Nguyen,[‡] and Jacques Mortier^{*,†}

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

jacques.mortier@univ-lemans.fr

Received April 1, 2010

ABSTRACT



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

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

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

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

[†] Université du Maine and CNRS.

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

[§] Université d'Oran Es-Senia.

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

(2) (a) Sebolt-Leopold, J. S.; Dudley, D. T.; Herrera, R.; Van Becelaere, K.; Wiland, A.; Gowen, R. C.; 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, $100 \mu\text{g}\cdot\text{day}^{-1}$ for oral doses and $10 \mu\text{g}\cdot\text{day}^{-1}$ for parenterally administered drugs.⁵ On the basis of these guidelines, the pharmaceutical industry generally needs to achieve less than 10 and 1 ppm, for oral and parenteral 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 ($S_N\text{Ar}$) reaction of benzoic acids requires steps of protection and deprotection of the carbonyl which acts as an essential carbon anchor group for subsequent chemical transformations. Although there have been numbers of reports using aryloxazolines⁷ and 2,6-dialkylphenyl aryl-carboxylates⁸ to dictate the $S_N\text{Ar}$ 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.

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

LiNEt_2 , $\text{LiN}(\text{CH}_2\text{CH}_2)_2\text{NMe}$, LiNMeBn , and LiNBn_2 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 ($50\text{--}60^\circ\text{C}$, entries 5 and 6). This may be attributed to lower $\text{p}K_a$ 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*- NH_2 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

(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.; Tjong, H. I.; Winkle, D. D. *Org. Process Res. Dev.* **2005**, 9, 843–846.

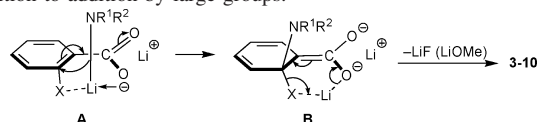
(13) Nucleophilic displacements of 2-fluorobenzoic acid derivatives are well known to occur readily in the presence of strong electron-withdrawing substituents (NO_2 , CF_3 , CN , F , ...). See: Crampton, M. R. *Organic Reaction Mechanisms*; A. C. Knappe, W. E. W., Ed.; John Wiley & Sons: UK, 2004; p 189.

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

(15) The synthesis of anthranilic acids using sterically hindered amines via a three-component coupling with arynes and CO_2 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 LiNEt_2 gave only a slight decrease of yield of the substitution product **3**.

(17) If it is assumed that these reactions proceed via an addition–elimination sequence, then the σ complex **B** allows the carboxylate to orientate itself in a coplanar fashion with the aromatic ring while Li^+ forms a strong complex with the fluoro/methoxy group and the carboxylate. For the complex-induced proximity effect, CIPE, see: Whisler, M. N.; MacNeil, S.; Snieckus, V.; Beak, P. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2004**, 43, 2206–2225. The transition state leading to **B** may be envisioned as forming from **A**, where the NR^1R^2 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.

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

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

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

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

1) LiNR^1R^2 (n equiv)
 T ($^{\circ}\text{C}$), THF
 2) H_3O^+

1 $\text{X} = \text{F}$
 2 $\text{X} = \text{OMe}$

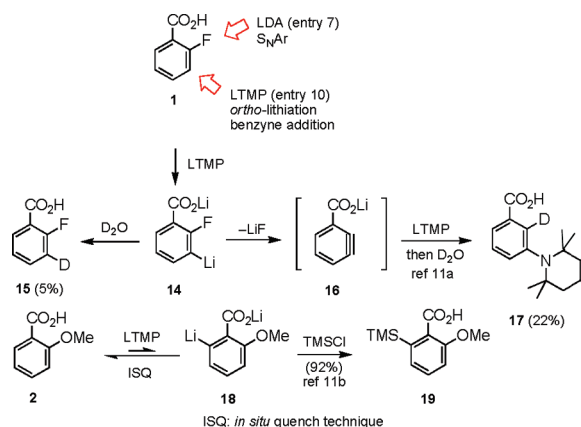
3–10

entry	1, 2	LiNR^1R^2 (equiv) ^a	temp ($^{\circ}\text{C}$)	3–10 % ^b	others
1	1	LiNEt_2 (2.2)	−50	87 (73*) [3]	—
2	1	$\text{LiN}(\text{CH}_2\text{CH}_2)_2\text{NMe}$ (2.2)	−50	95 (88*) [4]	—
3	1	LiNMeBn (2.2)	−50	95 (85*) [5]	—
4	1	LiNBn_2 (2.2)	−50	93 (80*) [6]	—
5	1	LiNMePh (2.2)	50	100 (64*) [7]	—
6	1	LiNPh_2 (2.2)	60	72 [8]	—
7	1	LDA (2.2)	−50	33 (28*) [9]	—
8	1	LiNH_2 (3.5)	60	0	50 (40*) [11]
9	1	LiNHt-Bu (2.2)	0	60 (36*) [10]	30 (15*) [11] ^c
10	1	LTMP (2.2)	−50	0	^d
11	2	LiNEt_2 (2.2)	−50 → 0	97 (93*) [3]	—
12	2	$\text{LiN}(\text{CH}_2\text{CH}_2)_2\text{NMe}$ (2.2)	0	87 (70*) [4]	—
13	2	LiNMeBn (2.2)	−50 → 0	90 (65*) [5]	—
14	2	LiNMeBn (5)	−50 → 0	5 [5]	95 (51*) [13] ^c
15	2	LiNBn_2 (2)	0 → rt	50 (45*) [6]	—
16	2	LiNMePh (2.2)	60	14 [7]	—
17	2	LiNPh_2 (2.2)	60	0	—
18	2	LDA (2.2)	0	5 [9]	—
19	2	LTMP (2.2)	−50	0	^d

11 $\text{R} = \text{H}$
 12 $\text{R} = t\text{-Bu}$
 13

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

eliminated LiF to give the transient lithium benzyne-3-carboxylate (**16**). Electrophilic quenching of **14** with D_2O provided **15**, whereas reaction of benzyne **16** with the excess of LTMP followed by quench with D_2O gave **17**.

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

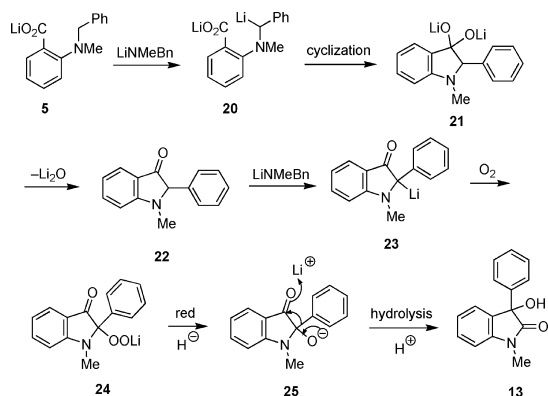
To our delight, the methoxy group was also found to be an efficient leaving group. Reaction of 2-methoxybenzoic acid (**2**) with LiNEt_2 , $\text{LiN}(\text{CH}_2\text{CH}_2)_2\text{NMe}$, and LiNMeBn gave anthranilic acids **3–5** in good yields (entries 11–13). Increasing the amount of LiNMeBn to 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 TMSI 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 (TMSI). See ref 11b.

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

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



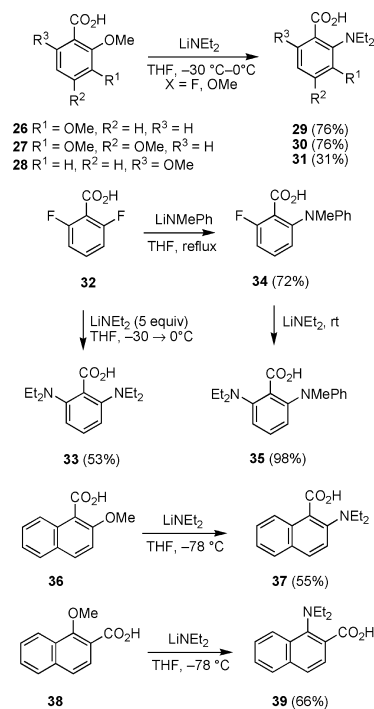
THF solution²¹ provides an organolithium peroxide species **24**.²² Reduction by a hydride ion transferred by LiNMeBn²³ affords alkoxide **25** which undergoes subsequent 1,2-phenyl shift²⁴ to dioxindole **13** after acidic hydrolysis.²⁵

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

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

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

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



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

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

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

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

OL1007586

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

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

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

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

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

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

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

(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).

Abstract

As part of a program directed toward the study of the reactivity of unprotected benzoic acids with polar organometallics, the total racemic synthesis of apogossypol analogues by metalation reactions was studied as well as the aromatic nucleophilic substitution reaction of *ortho*-fluoro- and *ortho*-methoxybenzoic acids (S_NArAB reaction).

Gossypol (1,1',6,6',7,7'-hexahydroxy-5,5'-di-*iso*-propyl-3,3'-diméthyl-2,2'-binaphtalène-8,8'-dicarboxaldéhyde) which is the main pigment of cotton seed, displays multiple pharmacological applications. It is a potent anti-apoptotic Bcl-2 protein inhibitor. The racemic route developed herein allows the replacement of the *iso*-propyl groups by virtually any alkyl groups, providing a series of 5,5'-dides-*iso*-propyl-5,5'-dialkylapogossypol derivatives. Lateral metalation of 4-hydroxy-6,7-dimethoxy-8-methyl-2-naphthoic acid with LTMP is the key step of the synthesis. Atroposelective synthesis of apogossypol analogue was also examined. The strategy relies on the "lactone concept" and involves a functionalized lactone as a key intermediate

The influence of halogen atoms (F, Cl, Br) and methoxy groups on the 1,2-addition/ S_NArAB selectivity was examined. Treatment of 2-fluoro-6-halobenzoic acids with organolithiums or Grignard reagents gives *ipso*-substituted products in excellent yields. The method allows the efficient preparation of 3-halo-[1,1'-biphenyl]-2-carboxylic acids and does not require protection of the carboxylate. Interestingly, the presence of an additional methoxy in C3 reduces the nucleophilic addition of the organometallic species to the carboxylate and 2,3-dimethoxybenzoic acid affords *ipso*-substituted products in good yields.

Key words

Benzoic acid	Lateral metalation	Aromatic nucleophilic substitution (S_NAr)
Gossypol	Biaryl	<i>Ipso</i> -substitution
Apogossypol	Atropoisomer	Organolithium
Bcl-2	Lactone concept	Grignard reagent
Lithiation	Atropoisomery	Formation of C-C bonds

Résumé

Dans le cadre d'un projet général concernant l'étude de la réactivité des acides benzoïques non protégés avec les organométalliques, la synthèse totale d'analogues structuraux de l'apogossypol mettant en jeu des réactions de métallation aromatique a été étudiée ainsi que la réaction de substitution nucléophile aromatique des acides benzoïques *ortho*-fluorés et *ortho*-méthoxylés.

Le gossypol, (1,1',6,6',7,7'-hexahydroxy-5,5'-di-*iso*-propyl-3,3'-diméthyl-2,2'-binaphtalène-8,8'-dicarboxaldéhyde), pigment principal des graines du cotonnier, existe sous la forme de deux atropoisomères et possède de multiples applications pharmaceutiques. Il est notamment un inhibiteur efficace des protéines anti-apoptotiques de la famille Bcl-2. Le gossypol déformylé ou apogossypol présente des propriétés similaires mais est plus stable, plus sélectif et moins toxique. Une méthode permettant de remplacer les groupes *iso*-propyles du gossypol par des groupes structurellement proches a été mise au point. La stratégie retenue met à profit les compétences du laboratoire dans le domaine des réactions de métallation et repose sur la lithiation latérale de l'acide 4-hydroxy-6,7-diméthoxy-8-méthyl-2-naphtoïque par le tétraméthylpipéridure de lithium. Divers dérivés 5,5'-didés-*iso*-propyl-5,5'-dialkylapogossypol racémiques ont été préparés selon cette méthode. La synthèse asymétrique d'analogues de l'apogossypol a également été étudiée et la voie de synthèse sélectionnée repose sur le « concept lactone ». Un intermédiaire avancé de la synthèse, une lactone fonctionnalisée potentiellement réductible de façon asymétrique, a été préparée.

La deuxième partie est consacrée à l'étude de la réaction de substitution nucléophile aromatique des acides benzoïques *ortho*-fluorés et *ortho*-méthoxylés (réaction S_NArAB). Une revue de la littérature des réactions de substitution nucléophile aromatique activée par les esters est présentée. L'influence de substituants méthoxylés et halogénés (F, Cl, Br) sur la sélectivité S_NAr /addition 1,2 a été évaluée. Il est montré que les acides 2-fluoro-6-halogénobenzoïques conduisent, par réaction avec les aryllithiens et les arylmagnésiens, aux produits d'*ipso*-C2-substitution avec un excellent rendement et la réaction S_NArAB permet un accès efficace aux acides 3-halogéno-[1,1'-biphényl]-2-carboxyliques. Dans le cas de l'acide 2,3-diméthoxybenzoïque, il a été découvert que la présence d'un substituant méthoxy en position 3 permet de limiter la formation de cétone et le produit d'*ipso*-substitution est isolé avec un rendement correct.

Mots-clés

Acide benzoïque	Métallation latérale	Substitution nucléophile aromatique (S_NAr)
Gossypol	Biaryle	S_NAr activée par les esters
Apogossypol	Atropoisomère	<i>Ipso</i> -substitution
Bcl-2	Concept lactone	Organolithien
Lithiation	Atropoisomérisation	Organomagnésiens