

1. Introduction

La réaction SNArAB (Substitution nucléophile aromatique des acides benzoïques non Protégés) étudiée dans le cadre de cette mémoire, permet de préparer des biphényles en l'absence de catalyseur métallique tout en s'affranchissant des étapes de protection et de déprotection. Cette réaction consiste à faire réagir des acides benzoïques et naphthoïques non protégés Fluorés ou méthoxylés avec des aryllithiens/magnésiens⁶⁶

les réactions anioniques de Meyers et de Miyano requièrent des étapes supplémentaires de protection et de déprotection de la fonction carbonyle (CO) indispensable comme point d'ancrage carboné pour une fonctionnalisation chimique ultérieure, induisant un sur coût important de fabrication Pour synthétiser des nouveaux BPs d'intérêt, les chimistes utilisent ou adaptent les méthodes existantes mais peu ou pas de réactions fondamentalement nouvelles voient le jour⁶⁷.

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

L'oxazoline peut être chirale et la réaction avec des aryllithiens ou magnésiens conduit à des biaryles optiquement actifs⁶⁸.

⁶⁶ Regadia Aissaoui. (*Réaction de substitution nucléophile aromatique des acides naphthoïques ortho-fluorés/ méthoxylés avec les réactifs de Grignards et les organolithiens (SNArAB)*), thèse de doctorat, U. F. R des Sciences et Techniques ; Université du Maine, .2012 .p 17.

⁶⁷ Mickaël Belaud-Rotureau, (*Substitution nucléophile aromatique des acides benzoïques et naphthoïques ortho fluorés/méthoxylés nonprotégés (SNArAB) par les bases fortes (RLi, RMgX et R2NLi) en l'absence de catalyseur métallique*), U. F. R. des Sciences et Techniques , thèse de doctorat ; Université du Maine, 2010, p. 16.

⁶⁸ Regadia Aissaoui. (*Réaction de substitution nucléophile aromatique des acides naphthoïques ortho-fluorés/ méthoxylés avec les réactifs de Grignards et les organolithiens (SNArAB)*), thèse de doctorat, U. F. R des Sciences et Techniques ; Université du Maine, .2012 .p. 58.

2. Réaction de Meyer

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

2. A Substitution nucléophile assistée par les oxazolines

Le principe général de la réaction de Meyers est simple. Le groupe oxazoline permet la substitution d'un groupe *ortho*-alkoxy ou *ortho*-fluoro par les réactifs organométalliques (Schéma. 2.1).^{69,70}. Ainsi la réaction des aryloxazolines et avec les organolithiens (THF, -30 ou -45°C) donne avec de bons rendements les oxazolines substituées en position 2. Lorsque les aryllithiens fournissent le produit de substitution avec de faibles rendements, l'utilisation des organomagnésiens permet d'augmenter la conversion.

Les organomagnésiens servent d'intermédiaires très utiles dans la fabrication d'autres composés : ils servent dans l'industrie pharmaceutique, mais aussi dans la synthèse des alcools.

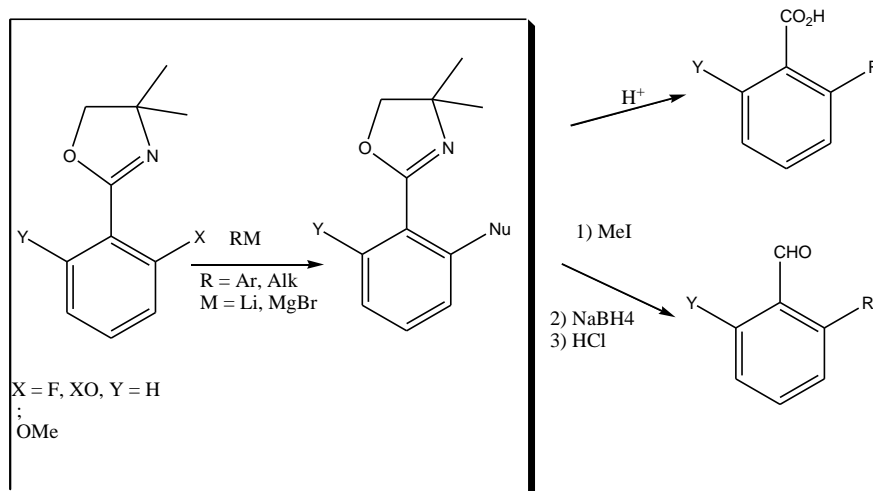


Schéma. 2.1 : Réaction de Meyers.

Les rendements sont généralement bons mais diminuent notablement lors de l'utilisation d'aryloxazolines encombrées stériquement telles que les 2-6 diméthoxyaryloxazolines. En effet, l'encombrement stérique provoqué par les deux groupes méthoxy empêche l'oxazoline

⁶⁹Meyers, A. I.; Mihelich, E. D. *J. Am. Chem. Soc.* **1975**, *97*, 7383.

⁷⁰Mckew, J. C.; Lee, K. L.; Chen, L.; Vargas, R.; Clark, J. D.; Williams, C.; Clerin, V.; Marusic, S.; Pong, K. WO2006128142A2.

et le noyau aromatique d'être coplanaires, ce qui inhibe la réaction. L'hydrolyse en milieu acide ($H^+/MeOH$) des aryloxazolines monosubstituées ($Y = H$) en acides carboxyliques a ($R = \text{alkyl ou aryl}$) ou leur conversion en aldéhydes se produit généralement avec des rendements modérés ou faibles. Pour $Y \neq H$, la déprotection de l'oxazoline n'est pas réalisable. Les alkylorganomagnésiens à longue chaîne sont réactifs vis-à-vis des 2-aryloxazolines et la réaction de Meyers permet d'isoler les acides anacardiques avec des rendements moyens à bons (49-88%) (Schéma. 2.2)^{71,72}

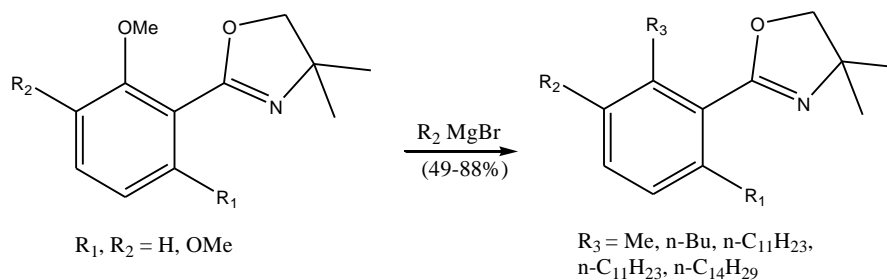


Schéma. 2.2 : Réaction des alkylorganomagnésiens à longue chaîne

La réaction de l'oxazoline avec l'organomagnésien (dérivé de l'acide 2-bromobenzoïque) permet d'isoler le biaryle dissymétrique avec un rendement de 88% (Schéma. 2.3)⁷³. L'hydrolyse de donne l'acide dicarboxyliquebiarylique (93%). La formation du phénol est une réaction secondaire courante dans ces transformations.

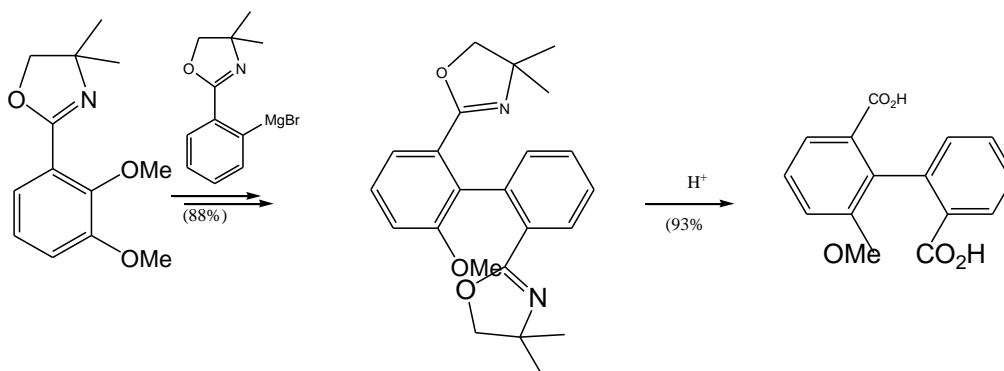


Schéma. 2.3 : Synthèse du biaryle dissymétrique

Les amidures de lithium (issus des amines primaires et secondaires) sont aussi des nucléophiles efficaces⁷⁴. Le groupe méthoxy peut être facilement substitué par un groupe amino (Schéma 2.4). Cependant la conversion des aminooxazolines ou en esters est très

⁷¹Seijas, J. A.; Vazquez-Tato, M. P.; Martinez, M. M.; Santiso, V. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 1937.

⁷²Application pour la préparation des leucotriènes: Gleason, J. G.; Smallheer, J. M.; Hall, R. F. EP0375348 (A1) (**1990**). Préparation d'inhibiteurs de 5-lipoxygénase: Hite, G.A.; Mihelich, E. D.; Suarez, T. US5028629 (**1991**).

⁷³Meyers, A. I.; Gabel, R.; Mihelich, E. D. *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 1372.

⁷⁴Meyers, A. I.; Gabel, R. *J. Org. Chem.* **1977**, *42*, 2653.

difficile. Les bases encombrées telles que le LDA ou le tbutylamide de lithium sont également réactives, ce qui montre que les effets stériques ne jouent pratiquement aucun rôle sur la réactivité du nucléophile. Dans le composé les substituants oxazoline et méthoxy sont positionnés en *ortho* du méthoxy, ce qui génère un encombrement stérique important pour cette molécule. Comme il est improbable que la réaction avec les amidures de lithium se déroule selon un mécanisme par transfert monoélectronique, la réaction met probablement en jeu une séquence addition-élimination.

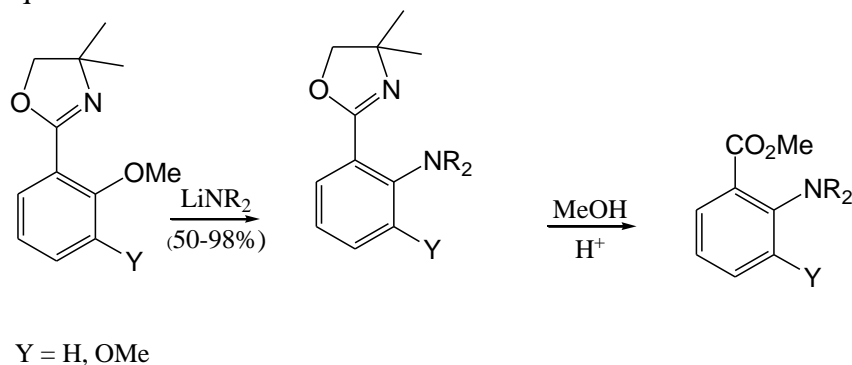


Schéma. 2.4 : Réactions des amidures de lithium

Une grande variété de réactifs organométalliques⁷³ peut être utilisée et seuls les nucléophiles correspondant à des anions délocalisés (par exemple $\text{CH}_2=\text{CHLi}$ ou BnMgBr) sont inertes.

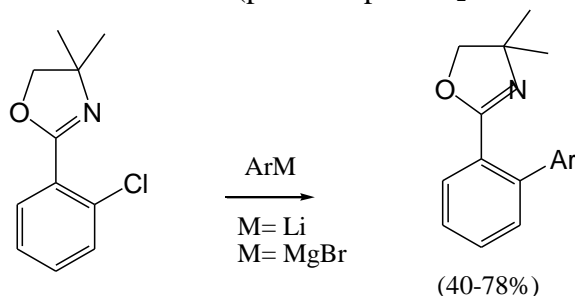


Schéma. 2.5 : Réactions de couplage croisé des chlorures aromatiques

Au cours des dernières années, les réactions de couplage croisé des chlorures aromatiques ont suscité un très fort intérêt, en raison du faible coût et de la bonne disponibilité de ces dérivés halogénés. De nombreux travaux ont porté sur la synthèse des biaryles ou d'arènes substitués par des réactions catalysées au Pd (couplage de Suzuki⁷⁵, de Kumada⁷⁶, de Negishi⁷⁷ ou de Heck).⁷⁸ La 2-chloroaryloxazoline réagit avec les aryllithiens ou les organomagnésiens en excès (4-8 equiv.) en l'absence de catalyseur. Le dialdéhyde peut être préparé par une double réaction de Meyers (Schéma. 2.6)⁷⁹.

Le traitement de la bisoxazoline par le bromure d'éthylmagnésium fournit, avec une conversion totale, le dérivé diéthylé qui est converti avec un rendement médiocre (10%) en dialdéhyde par une séquence alkylation (MeI)/réduction (NaBH_4).

⁷⁵Navarro, O.; Kelly, R. A., III; Nolan, S. P. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 16194.

⁷⁶Hyang, J.; Nolan, S. P. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 9889.

⁷⁷Dai, C.; Fu, G. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 2719.

⁷⁸Martin, R.; Buchwald, S. L. *Acc. Chem. Res.* **2008**, *41*, 1461.

⁷⁹Fukuda, Y.; Seto, S.; Furuta, H.; Ebisu, H.; Oomori, Y.; Terashima, S. *J. Med. Chem.* **2001**, *44*, 1396.

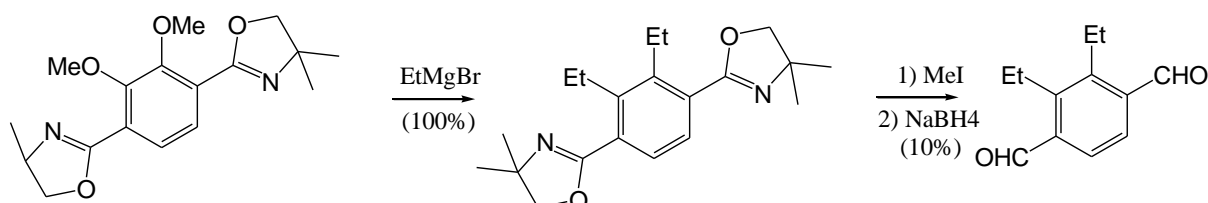
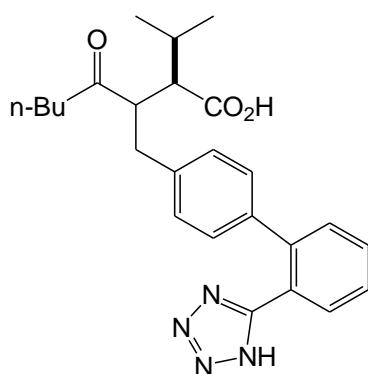


Schéma 2.6 : Synthèse du dialdéhyde

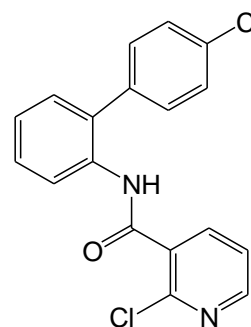
2.B Synthèse racémique de biaryles

La substitution nucléophile aromatique assistée par des oxazolines a été largement utilisée dans la synthèse de biaryles.

Les biphényles (BPs) constituent le squelette moléculaire de composés organiques utiles en tant que tels ou comme intermédiaires pour la préparation d'un nombre sans cesse croissant de médicaments tel le DiovanTM, un des block-busters les plus prescrits au monde pour le traitement de l'hypertension et des insuffisances cardiaques, de pesticides comme le BoscalidTM antifongique, de cristaux liquides pour les écrans LCD, batteries rechargeables, de ligands chiraux notamment pour la préparation de catalyseurs d'importantes réactions industrielles, etc..(Schéma. 2.7).



Diovan (Valsartan, Novartis)



Boscalid (BASF)

Schéma. 2.7 : Block-busters biphenyliques

- Exemples de la réaction de Meyers (racémique de biaryles)

Ex 1 : Synthèse de l'oxoassoanine

De nombreux composés hétérocycliques d'intérêt biologique sont efficacement préparés par la réaction de Meyers. L'efficacité de cette réaction a été initialement illustrée par la synthèse d'aryltétrahydroisoquinoléines testées comme antagonistes de la dopamine⁸⁰ ou comme antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II^{81,82}.

⁸⁰Effelson, C. E.; Prodan, K. A.; Brougham, L. R.; Miller, A. *J. Med. Chem.* **1980**, *23*, 977.

⁸¹Carini, D. J.; Duncia, J. V.; Aldrich, P. E.; Chiu, A. T.; Johnson, A. L.; Pierce, M. E.; Price, W. A.; Santella, J.B., III; Wells, G. J.; Wexler, R. R.; Pancras, C. W.; Sung-Eun, Y.; Timmermans, P. B. M. W. M. *J. Med. Chem.* **1991**, *34*, 2525.

La réaction de Meyers permet l'accès aux alcaloïdes de la famille des pyrrol ophenanthridones qui possèdent d'intéressantes propriétés biologiques⁸³. La réaction du bromure d'indolinylmagnésium avec l'oxazoline conduit à la formation du biaryle qui est transformé en oxoassoanine par une suite de transformations chimiques simples (Schéma. 2.8).

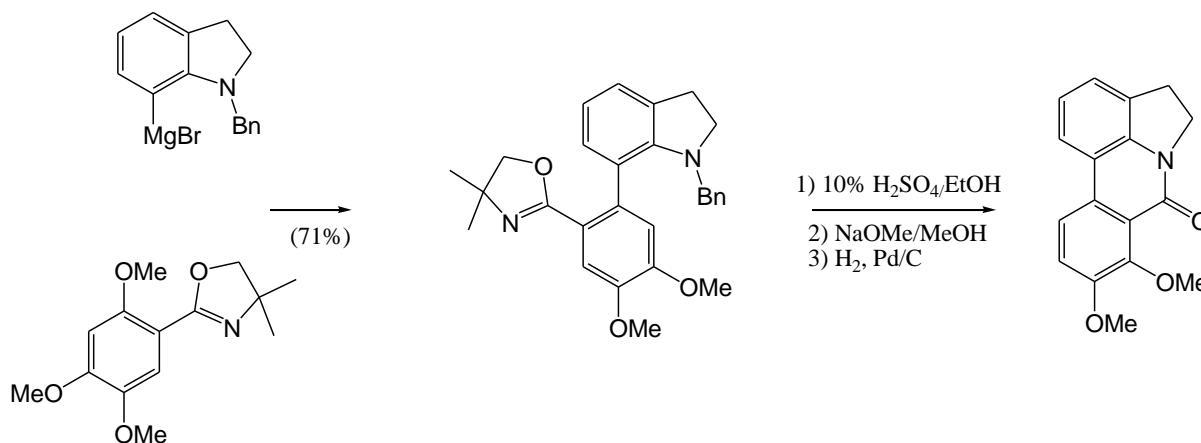
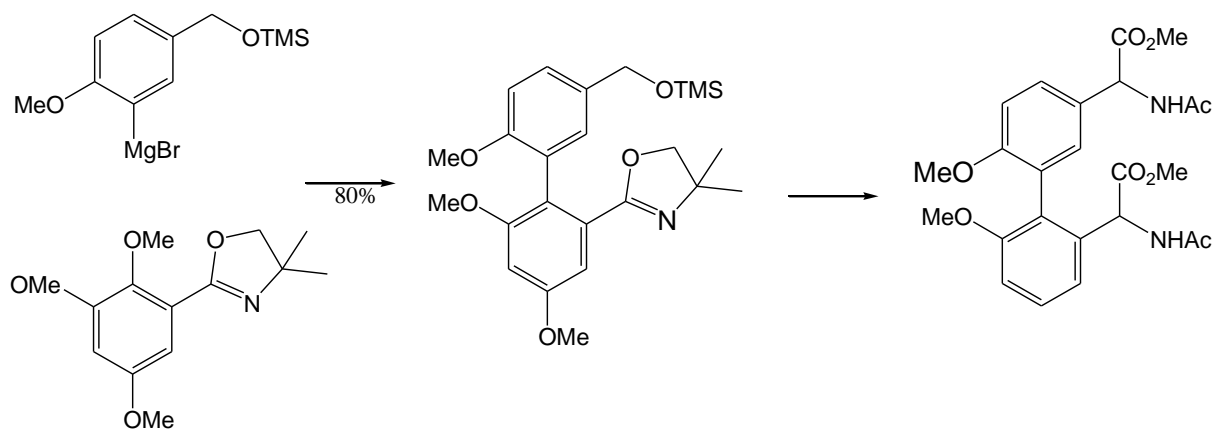


Schéma. 2.8 : Synthèse de l'oxoassoanine

Ex 2 : Synthèse de l'acide actinoïdique protégé

La vancomycine⁸⁴ est un antibiotique de type glycopeptidique. Dans le cadre de la synthèse totale de ce composé, l'acide actinoïdique protégé a été synthétisé par Zhu avec un rendement global de 18% en utilisant comme étape clé le couplage de l'arylgriignard avec la 2,3,5-triméthoxyphényloxazoline (Schéma. 2.9).



⁸²VanAtten, M. K.; Ensinger, C. L.; Chiu, A. T.; McCall, D. E.; Nguyen, T. T.; Wexler, R. R.; Timmermans, P.B. M. W. M. *J. Med. Chem.* **1993**, *36*, 3985.

⁸³Meyers, A. I.; Hutchings, R. H. *TetrahedronLett.* **1993**, *34*, 6185 et références citées

⁸⁴Gerhard, U.; Mackay, J. P.; Maplestone, R.A.; Williams, D. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 232 et références citées.

Schéma. 2.9 : Synthèse de l'acide actinoïdique protégé

Ex 3 : Synthèse de la dengibsine

La réaction de Meyers constitue une voie d'accès efficace aux fluore nonés substitués. La dengibsine) est un produit naturel isolé de l'orchidée *Dendrobium gibsonii*.

La préparation du précurseur repose sur le couplage de la 2-isopropoxyoxazoline avec l'arylgrignard (80%)^{85,86}.

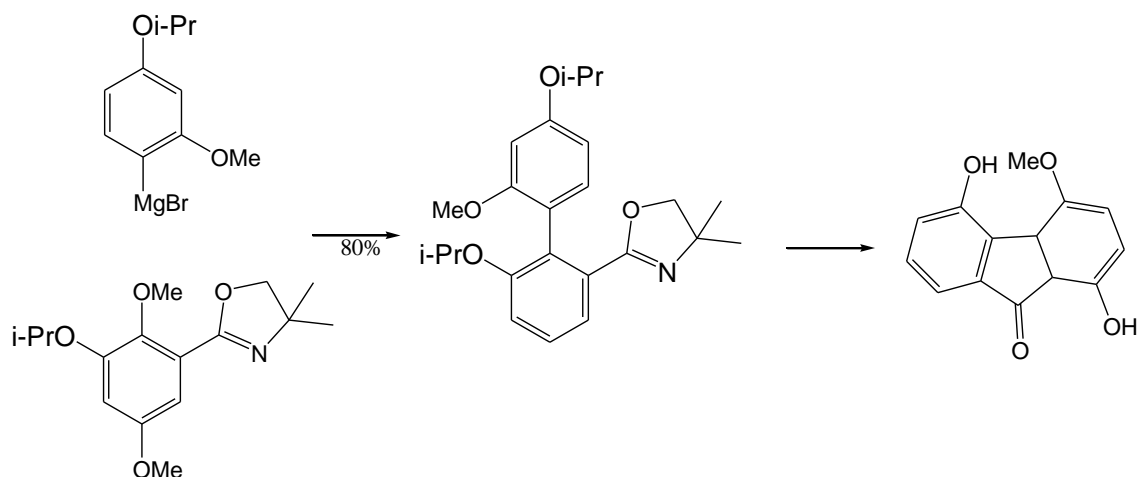


Schéma. 2.10 : Synthèse de la dengibsine

3. Miyano des alkyl- et arylnaphtylesters

Les premières réactions de substitution nucléophile aromatique activées par un ester ont été décrites par Fuson (Schéma 2.11)⁸⁷. La réaction du 2-méthoxynapht-1-oate de phényle avec les arylgrignards (phényl, *o*- et *p*-tolyl, 1-naphtyl) fournit avec de bons rendements les 2-arylnapht-1-oates de phényle. Les esters obtenus ne peuvent pas être déprotégés en acide naphtoïque par action d'une solution aqueuse d'hydroxyde de sodium ou de la potasse alcoolique. Toutefois, un traitement avec de l'acide sulfurique concentré permet de les transformer en fluénonés.

⁸⁵Jones, W. D; Ciske, F. L. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 3920.

⁸⁶Sargent, M. V. *J. Chem Soc., Perkin Trans. 1* **1987**, 2553.

⁸⁷Fuson, R. C.; Wassmundt, F. W. *J. Am. Chem. Soc.* **1956**, *78*, 5409-5413.

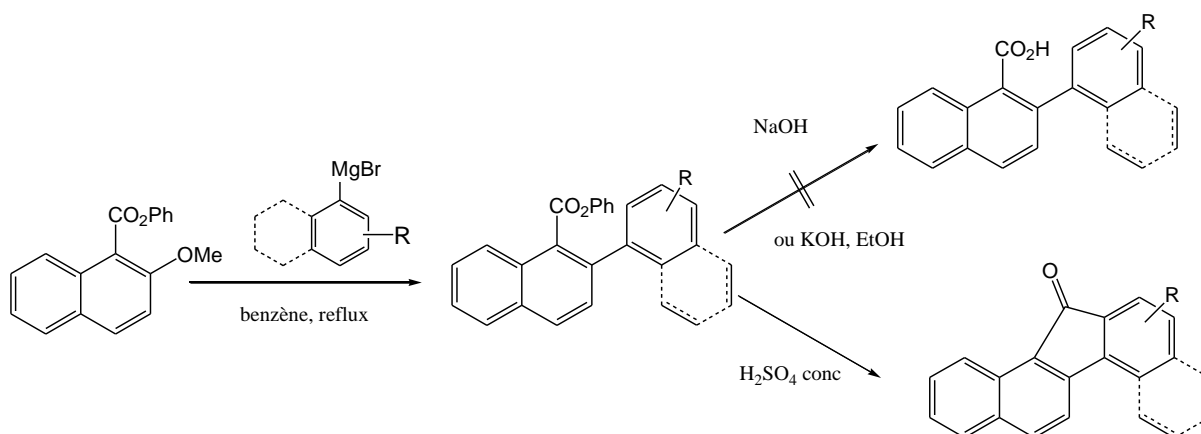


Schéma 2.11 : Réaction du 2-méthoxynapht-1-oate de phényle avec les arylgrignards

Miyano a montré que la réaction de 1-méthoxy-2-naphtoates avec divers Naphtyl grignards conduit, avec de bons rendements, aux 1,1'-binaphtalènes substitués en position 2 et facilement saponifiables par la potasse (Schéma 2.12)⁸⁸.

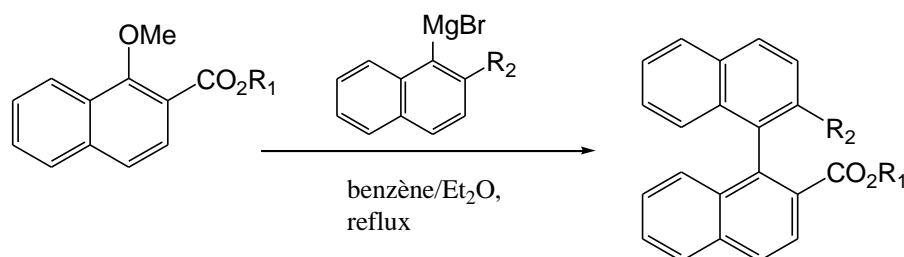


Schéma 2.12 : Réaction de 1-méthoxy-2-naphtoates avec divers naphtyl Grignards

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

Cette réaction a été utilisée avec le 1-isopropoxy-2-naphtoate d'isopropyle (Schéma 2.13). Le bromure de 2-méthyl-1-naphtylmagnésium fournit, par couplage avec l'ester, le binaphtalène, précurseur du diacide binaphtalénique. Ce diacide a été largement utilisé dans la préparation de binaphtalènes optiquement actifs⁸⁹.

⁸⁸Hotta, H.; Suzuki, T.; Miyano, S. *Chem. Lett.* **1990**, 143.

⁸⁹Hattori, T.; Tanaka, H.; Okaishi, Y.; Miyano, S. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1995**, 235.

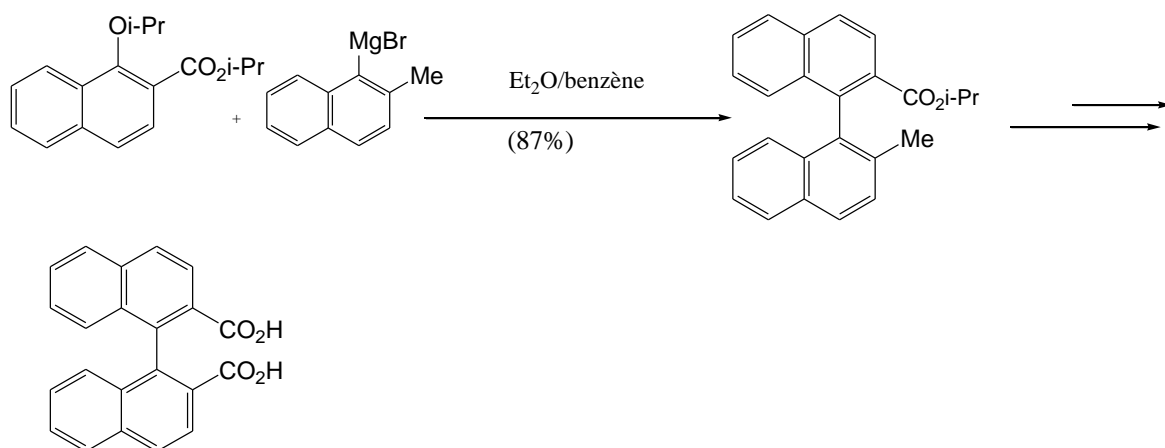


Schéma 2.13 : Réaction du 1-isopropoxy-2-naphtoate d'isopropyle avec le bromure de 2-méthyl-1-naphtylmagnésium

Les lignanes 1-arylnaphtalènes présentent des activités pharmacologiques très variées (anti-inflammatoire, antivirale, anticancéreuse...) (Schéma 2.14). Le squelette arynaphtalène de la taiwaninea et de la chinensine, deux liganes naturelles, a pu être synthétisé efficacement par couplage du 1-méthoxy-2-naphtoate d'isopropyle fonctionnalisé avec les phénylorganomagnésiens.

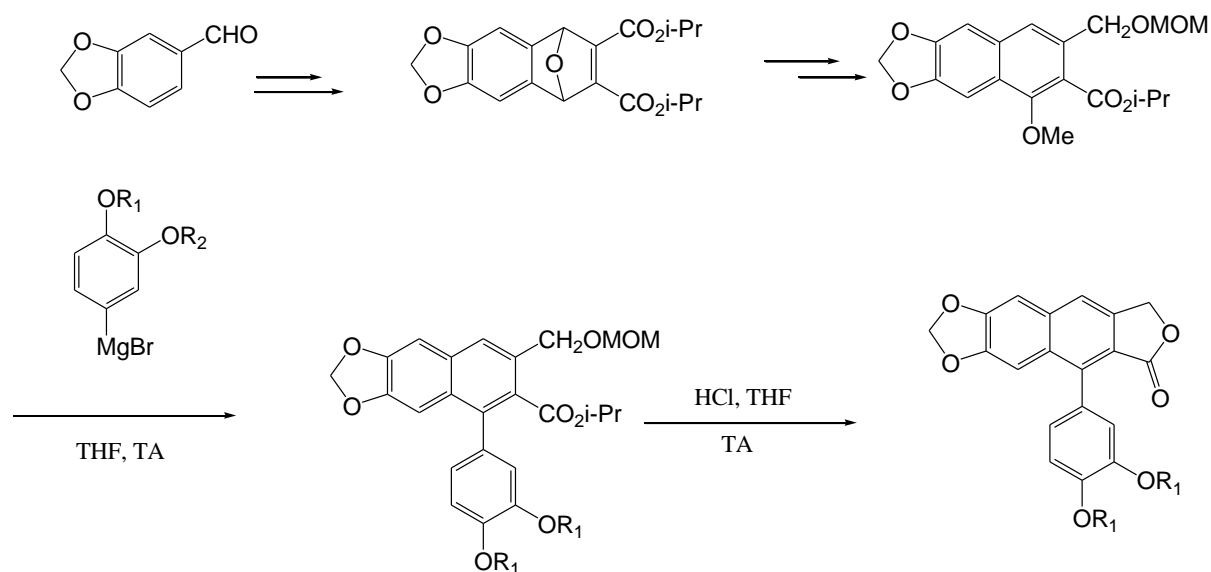


Schéma. 2.14 Couplage du 1-méthoxy-2-naphtoate d'isopropyle fonctionnalisé avec les Phénylorganomagnésien

La synthèse de métabolites dihydrodiols du benzo[*j*]fluoranthène a été décrite (Schéma. 2.15)⁹⁰. Le trans-4,5-dihydro-4,5-dihydroxybenzo[*j*]fluoranthène 1.49 a été préparé à partir du 9-méthoxy-11*H*-benzo[*a*]fluorène. L'étape clé fait intervenir le couplage de avec le magnésien.

⁹⁰Rice, J. E.; Shih, H. C.; Hussain, N.; LaVoie, E. J. *J. Org. Chem.* **1987**, 52, 849.

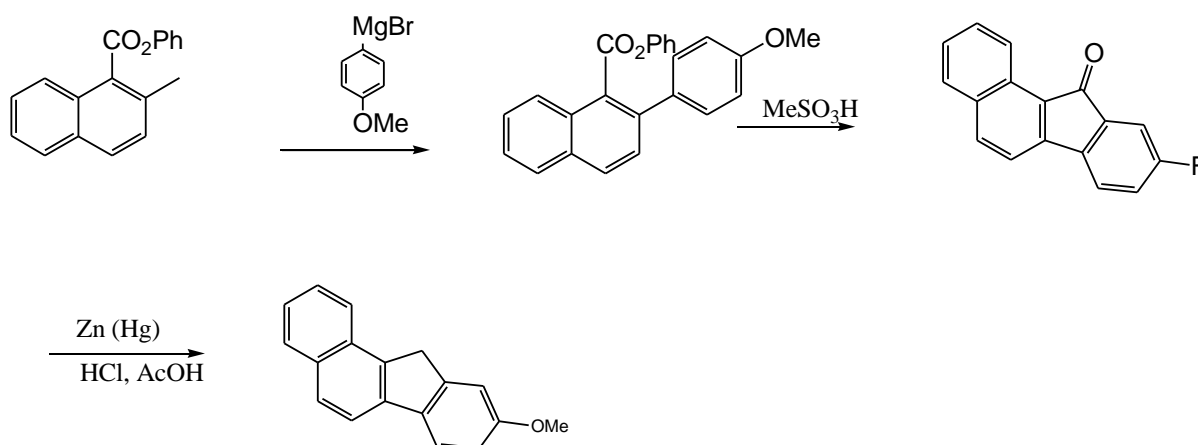


Schéma. 2.15 : Synthèse du *trans*-4,5-dihydro-4,5-dihydroxybenzo[*j*]fluoranthène

La réaction du 9-fluoro-11*H*-benzo[*a*]fluorén-11-one [obtenu après cyclisation en milieu acide (MeSO₃H), à partir de et du bromure de (4fluorophenyl)magnésium réagit avec le 2-(2-bromoéthyl)-1,3-dioxane pour donner l'hydroxy acétal avec un rendement quantitatif (Schéma. 2.16)⁹¹. La cyclodéshydratation en présence d'acide polyphosphorique (PPA) à 100 °C conduit au 4-fluorobenzo[*j*]fluoranthène avec un rendement de 35 %.

Il a été montré⁹² que la présence d'un substituant 2-sulfonyle active le méthoxy du 1-méthoxynaphtalène (Schéma. 2.18), conduit à des 1,1'-binaphtènes portant en position 2 un groupement SO sous forme racémique ou chirale (atropoisomère).

⁹¹Rice, J. E.; He, Z. M. *J. Org. Chem.* **1990**, 55, 5490.

⁹²Hattori, T.; Suzuki, M.; Tomita, N.; Takeda, A.; Miyano, S. *J. Chem. Soc., Perkin Trans.* **1997**, 1117.

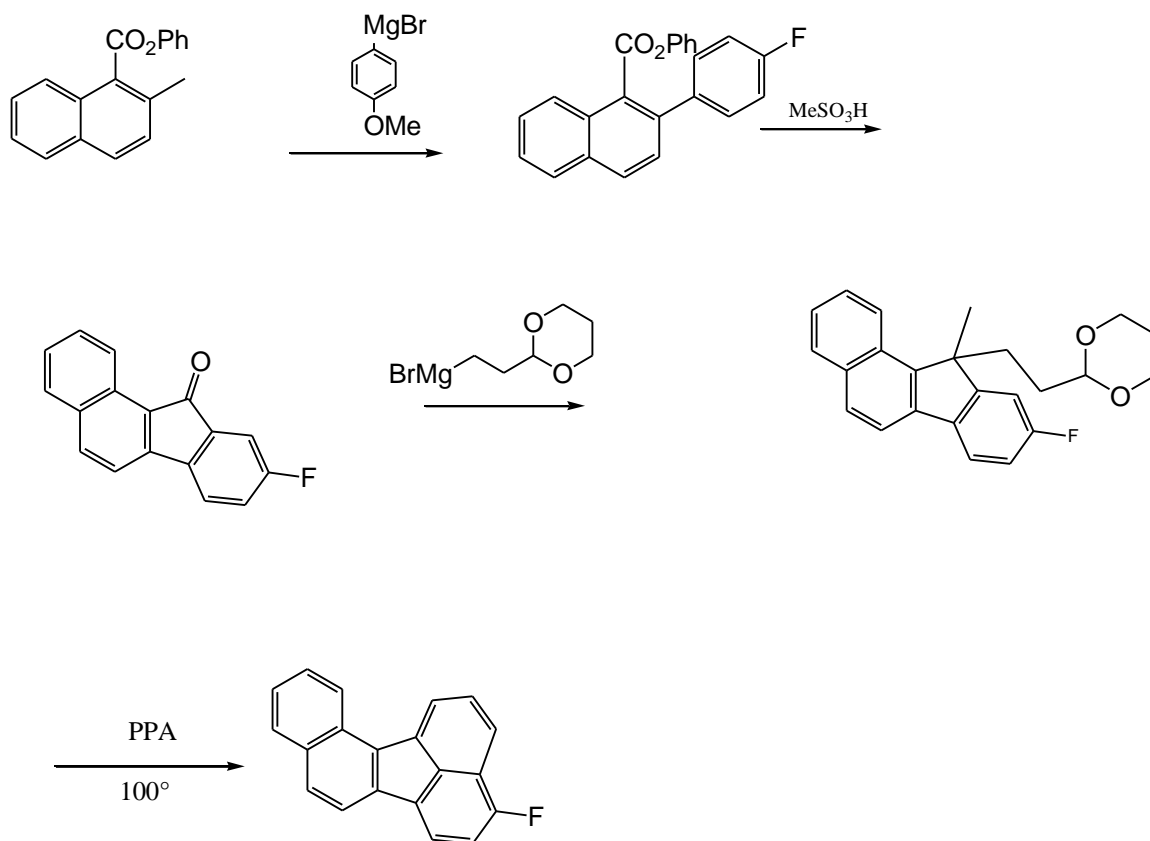


Schéma. 2.16 : Synthèse du 4-fluorobenzo[j]fluoranthène

Les 1-naphtyl grignards déplacent efficacement le groupe 1-alkoxy des esters 1-alkoxy-2-naphtoïques pour donner les 1,1'-binaphtyl-2-carboxylates correspondants avec de bons rendements (Schéma.2.17). Le groupe ester isopropylique est suffisamment encombré pour empêcher l'addition du grignard sur la fonction carbonyle. Une induction asymétrique élevée est obtenue (jusqu'à 98 %) avec les esters 1-(*l-p*-menth-3-yloxy)-2-naphtoates⁹³.

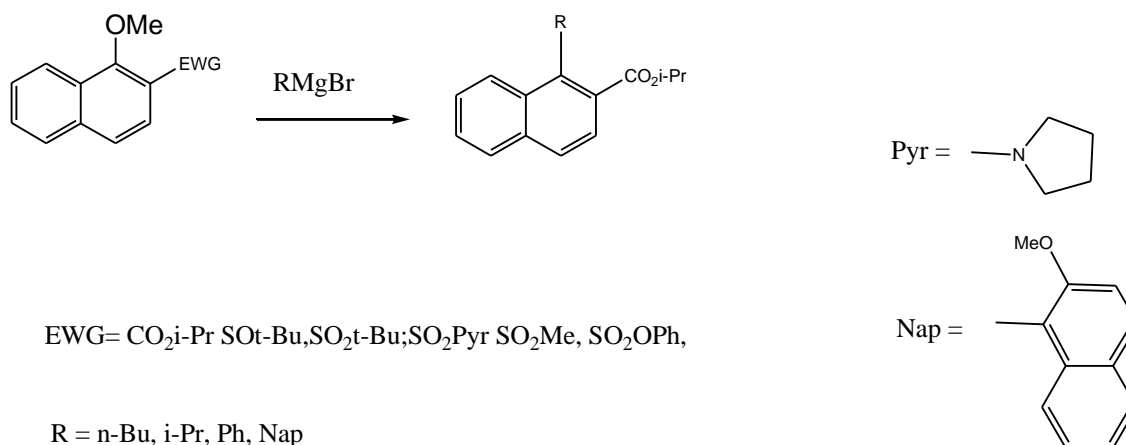


Schéma 2.17: Synthèse des 1,1'-binaphtalènes

Une synthèse asymétrique de 1,1':5',1''- et de 1,1':4',1''-ternaphtalènes a été mise au

⁹³Hattori, T.; Hotta, H.; Suzuki, T.; Miyano, S. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1993**, 66, 613.

point selon une technique similaire (Schéma 2.18)⁹⁴. La réaction du diméthyl 1,5-diméthoxynaphtalène-2,6-dicarboxylate et de son régioisomère, le diméthyl 1,4-diméthoxynaphtalène-2,3-dicarboxylate, avec le bromure de 2-méthoxynaphtalène-1-ylmagnésium conduit au diméthyl 2,2''-diméthoxy-1,1':5',1''-ternaphtalène-2',6'-dicarboxylate et au diméthyl 2,2''-diméthoxy-1,1':4',1''-ternaphtalène-2',3'-dicarboxylate énantiomériquement et diastéréomériquement purs avec des rendements de 70 % et 63 % après purification par chromatographie⁹⁵.

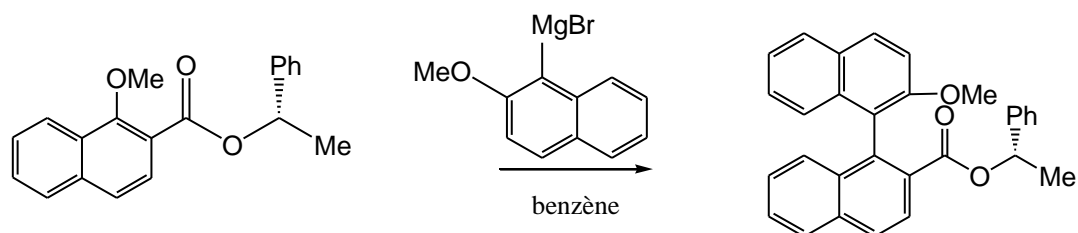


Schéma.2.18 : Synthèse des 1,1'-binaphtyl-2-carboxylates

Le design, la synthèse, la caractérisation et l'activité catalytique de catalyseurs binaphtaléniques à base de Ru pour la métathèse ont été décrits (Schéma 2.19)⁹⁶. L'étape clé fait intervenir la *S_NAr* de l'ester naphthoïque chiral avec le magnésien

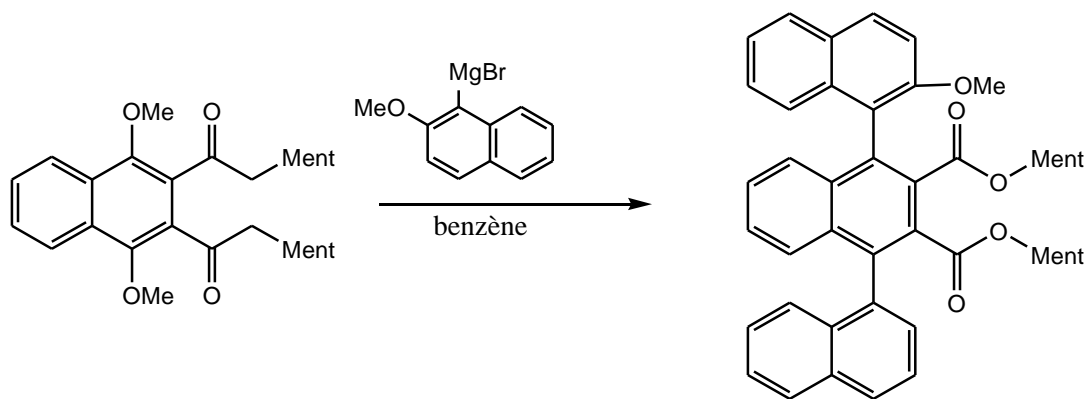


Schéma 2.19 : Synthèse asymétrique de 1,1':5',1''- et de 1,1':4',1''-ternaphtalènes

⁹⁴Hattori, T.; Iwato, H.; Natori, K.; Miyano, S. *Tetrahedron: Asymmetry* **2004**, *15*, 881.

⁹⁵(a) Suzuki, T.; Hotta, H.; Hattori, T.; Miyano, S. *Chem. Lett.* **1990**, 807

⁹⁶Van Veldhuizen, J. J.; Gillingham, D. G.; Garber, S. B.; Kataoka, O.; Hoveyda, A. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 12502

4. Des réactions et des réactifs de Grignard

Les produits de couplage sont obtenus avec des rendements corrects à bons (40-78%), bien que les réactions avec les grignards nécessitent des quantités plus importantes de réactifs et/ou des temps de réaction plus longs.

4.1 Réactions des alkyllithiens et des réactifs de Grignard

À $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$, les alkyllithiens primaires, secondaires et tertiaires donnent de très bons rendements en produits de substitution (entrée 1-8, Tableau 2)⁹⁷. Le déplacement d'un fluor ou d'un méthoxy s'effectue avec la même facilité.

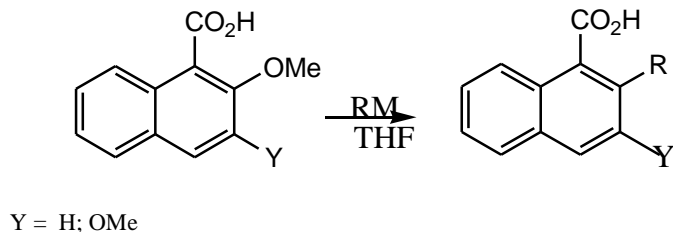
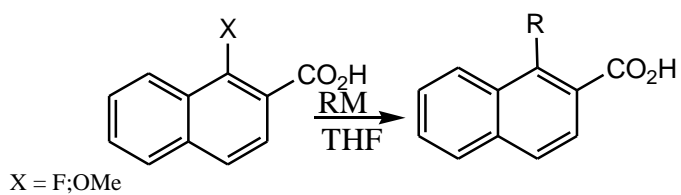
Dans la littérature, les déplacements de méthoxy sont plus fréquemment rencontrés que les déplacements de fluor parce que les produits correspondants sont plus accessibles alors le fluor permet la substitution de positions plus encombrées. Dans ces transformations, l'absence d'ortho-lithiation est confirmée par le piégeage du milieu réactionnel en fin de réaction par l'iodométhane (après addition de *n*-BuLi, *s*-BuLi et *t*-BuLi).

Il est intéressant de noter que les réactions de couplage au palladium faisant intervenir des composés organométalliques hybridés C (sp^3) conduisent dans la littérature à une décomposition spontanée par élimination de LiM ou lente transmétallation⁹⁸. En conséquence, il est généralement nécessaire d'utiliser des combinaisons de ligands ou métaux pour promouvoir la réaction de couplage. Les réactifs de Grignard EtMgBr et *n*-BuMgBr sont très réactifs même à $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ alors que le bromure de vinylmagnésium requiert un chauffage au reflux du THF (entrées 9-11)⁹⁹.

⁹⁷Les alkyllithiens commerciaux et le phényllithium sont dosés avant utilisation : Burchat, A.F.; Chong, J. M.; Nielsen, N. *J. Organomet. Chem.* **1997**, 281.

⁹⁸Jane, R.; Pathak, T. P.; Sigman, M. S. *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 1417.

⁹⁹*The chemistry of Organomagnesium Compounds*; Rappoport, Z., Marek, I. Eds, John Wiley & Sons, **2008**, p. 321.



a R = n-Bu

b R = s-Bu

c R = t-Bu

d R = Et

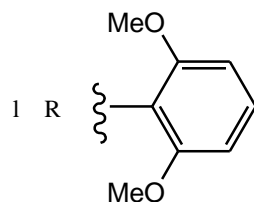
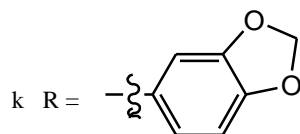
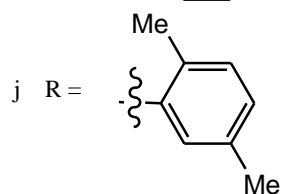
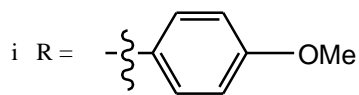
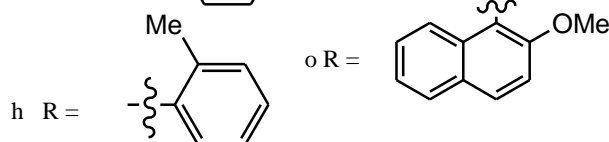
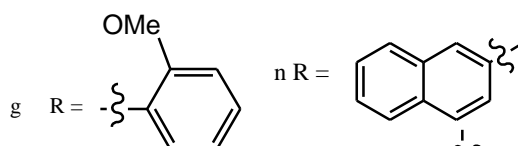
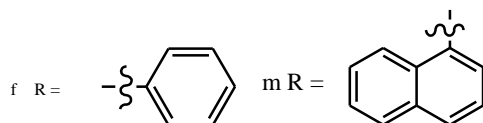
e R = -CH=CH₂

Schéma 2. 20. Substitution nucléophile aromatique des acides 1- et 2-naphtoïques avec les alkyl/vinyl/arylithiens et magnésiens ($M = Li, MgX$)

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

Tableau 2. Substitution nucléophile aromatique des acides 1- et 2-naphtoïques avec les alkyllithiens (M = Li, MgX)¹⁰⁰

4.2 Réactions des phényllithiens et des réactifs de Grignard

Cette méthode étudiée permet de préparer extrêmement facilement des 1- et 2-phénylnaphtalènes, 1,1'-binaphtalènes et 2,2'-binaphtalènes (Tableau 2 et Tableau 3). Les acides naphtoïques mis en réaction avec le phényllithium et le phénylmagnésium conduisent à l'acide 1-phényl-2-naphtoïque avec de bons rendements (Tableau 3, entrées 1-3).

La réaction de avec PhLi suivie du piégeage par l'iodométhane conduit au produit d'ortho-substitution (Schéma 2.20) alors que PhMgBr donne exclusivement le biaryle (entrées 4 et 5). La réaction est aussi efficace lorsqu'un groupe méthoxy additionnel est présent dans l'acide naphtoïque de départ (entrée 6)¹⁰¹.

¹⁰⁰ Regadia Aissaoui. (Réaction de substitution nucléophile aromatique des acides naphtoïques ortho-fluorés/ méthoxylés avec les réactifs de Grignards et les organolithiens (SNArAB)), thèse de doctorat, U. F. R des Sciences et Techniques ; Université du Maine, .2012 .p 72.

¹⁰¹ Résultat obtenu par Thi Thanh Hà Dao, stage de recherche de master 2 (2011), Université d'Angers, Laboratoire SONAS, Faculté de Pharmacie.

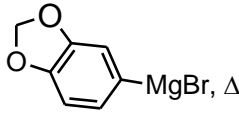
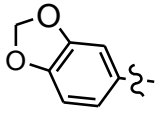
Entrée	X ; Y	RM (2-4 équiv)	R	Rdt (%)
1	X= F	PhLi, -30 °C	Ph-	75 [l]
2	X= OMe	PhLi, -30 °C	Ph-	80 [f]
3	X= OMe	PhMgBr, 0 °C	Ph-	84 [f]
4	Y= H	1) PhLi, -30 °C. 2)MeIc	Ph-	86 [f]
5	Y= H	PhMgBr, b	Ph-	67 [f]
6	Y = OMe	PhMgBr,	Ph-	81 [f]
7	X= F	2-MeOC ₆ H ₄ Li, -30 °C	2-MeOC ₆ H ₄ -	53 [g]
8	X= OMe	2-MeOC ₆ H ₄ Li, -30 °C	2-MeOC ₆ H ₄ -	20 [g]
9	X= F	2-MeOC ₆ H ₄ MgBr, D	2-MeOC ₆ H ₄ -	60 [g]
10	X= OMe	2-MeOC ₆ H ₄ MgBr,	2-MeOC ₆ H ₄ -	64 [g]
11	X= F	2-MeC ₆ H ₄ Li, -30 °C	2-MeC ₆ H ₄ -	85 [h]
12	X= OMe	2-MeC ₆ H ₄ Li, -30 °C	2-MeC ₆ H ₄ -	84 [h]
13	X= OMe	2-MeC ₆ H ₄ MgBr	2-MeC ₆ H ₄ -	81 [h]
14	X= OMe	4-MeOC ₆ H ₄ MgBr, rt	4-MeOC ₆ H ₄ -	83 [i]
15	X= OMe	2,5- diMeC ₆ H ₄ MgBr,	2,5-diMeC ₆ H ₄ -	72 [j]
16	Y = OMe			70 [k]
17	X= F	2,6 - diMeOC ₆ H 4Li,	2,6- diMeOC ₆ H ₄	37 [l]
18	X= F	2,6- diMeOC ₆ H ₄ MgBr ,	2,6- diMeOC ₆ H ₄	13 [l]
19	X= OMe	2,6-diMeOC ₆ H ₄ Li ,	2,6-diMeOC ₆ H ₄	29 [l]

Tableau 3. Réactions des phényllithiens et des réactifs de Grignard¹⁰²

¹⁰² Regadia Aissaoui. (Réaction de substitution nucléophile aromatique des acides naphthoïques ortho-fluorés/méthoxylés avec les réactifs de Grignards et les organolithiens (SNArAB)), thèse de doctorat, U. F. R des Sciences et Techniques ; Université du Maine, .2012 .p 73.

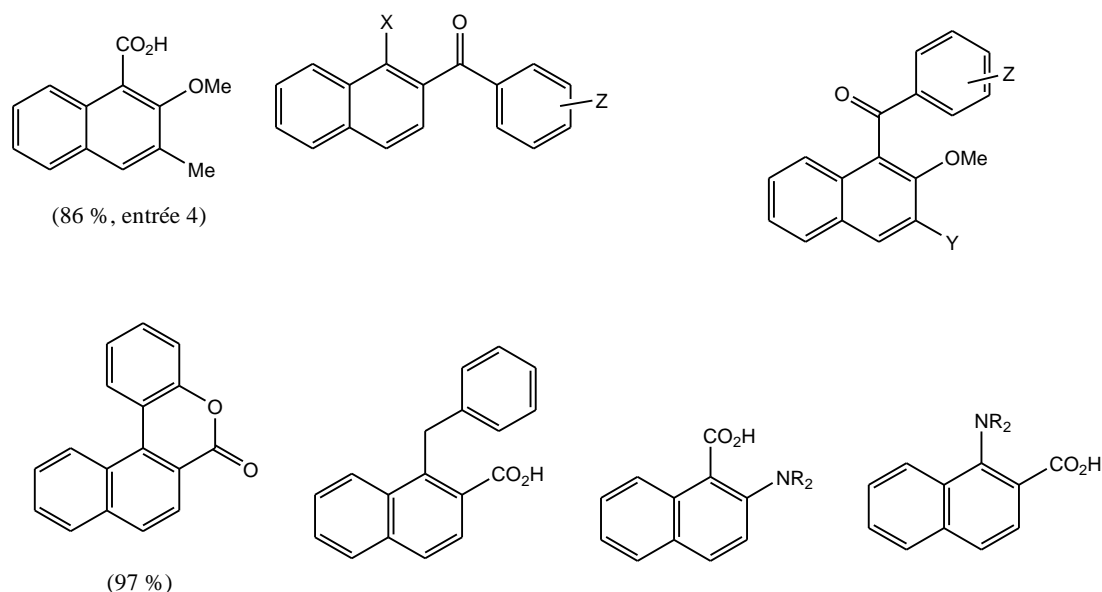


Schéma 2.21 : Acides naphthoïques substitués cétones chroménone

Il est intéressant de noter que dans les exemples où les aryllithiens donnent des rendements moyens-faibles en produits de couplage, les réactifs de Grignard sont beaucoup plus efficaces (comparer les entrées 7 et 8 avec les entrées 9 et 10).

Le *o*-tolyllithium, le bromure de *o*-tolylmagnésium, le bromure de (4-méthoxyphényl)magnésium, le bromure de (2,5-diméthylphényl)magnésium et le bromure de benzo[*d*][1,3]dioxol-5-ylmagnésium déplacent facilement le groupe fluoro/méthoxy en ortho du groupe CO₂M pour donner 3.30hj et 3.32k (entrées 11-16) alors que la réaction du bromure de (2,6-diméthoxyphényl)magnésium est moins efficace sans doute en raison de l'encombrement stérique causé par les deux groupes ortho-méthoxy (entrées 17-19). Au-dessus de 0°C, les seuls autres produits formés en quantité sont les cétones qui sont facilement séparées par chromatographie sur colonne.

Le phénylnaphtalène 3.30g est un produit particulièrement intéressant. La déprotection du groupe méthoxy suivie d'une cyclisation est réalisée par BBr₃ pour donner la 6*H*-naphtho[2,1-*c*]chromén-6-one qui est isolée avec un rendement de 97 % (Schéma 2.22).

Cette lactone est extrêmement utile pour la préparation de composés atropoisomères optiquement actifs après ouverture énantiosélective du cycle lactone selon la technique mise au point par Bringmann¹⁰³. HBr génère in situ catalyse vraisemblableme

¹⁰³ Bringmann, G.; Breuning, M.; Pfeifer, R. M.; Schreiber, P. *Tetrahedron: Asymmetry* **2003**, *14*, 2225.

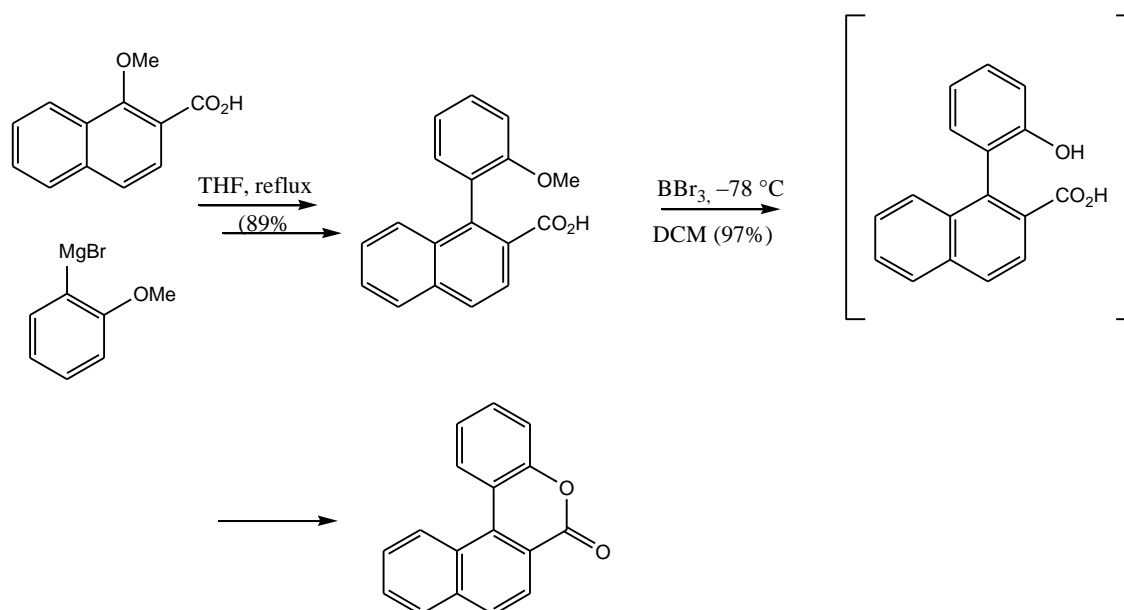


Schéma. 2.22 : Préparation de la 6H-naphtho[2,1-c]chromén-6-one

5. Conclusion

Dans ce chapitre, il a été montré que Synthèse des biaryles en l'absence de catalyseur métallique. Cette réaction permet de préparer des biaryles diversement substitués tout en s'affranchissant des étapes de protection et de déprotection de la fonction acide (CO₂H). Les alkyllithiens linéaires et ramifiés réagissent avec la même efficacité que les alkylmagnésiens à basse température (-78 °C) et des temps de réaction plus longs