

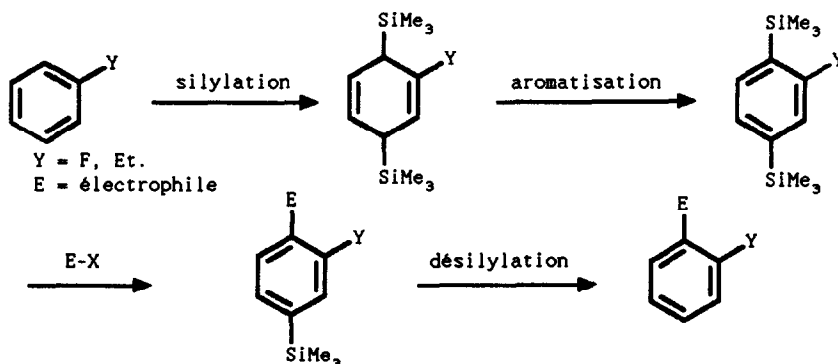
UNE VOIE ORIGINALE ET SELECTIVE DE FONCTIONNALISATION EN POSITION ORTHO DU FLUORO- OU DE L'ETHYLBENZENE

Bernard BENNETAU, Michèle KREMPP et Jacques DUNOGUES
Laboratoire de Chimie organique et organométallique, Université de Bordeaux
I,351, cours de la Libération 33405 Talence, France
Serge RATTON
RHONE-POULENC Recherches, Centre de Recherches de Saint-Fons, B.P.62, 69192
Saint-Fons, France.

A new ortho functionalisation of fluoro- and ethylbenzene involving a 2,5-disilylation with trimethylchlorosilane in the presence of lithium in THF is reported. After aromatisation, electrophilic substitution of the TMS group in position 2, desilylation in position 5, ortho acetyl-, benzoyl-, bromo- and iodo- fluorobenzenes and ethylbenzenes are obtained in good yields.

L'effet ipso du silicium¹ a conduit à une nouvelle voie de fonctionnalisation régiosélective des composés aromatiques, par substitution électrophile, gouvernée non par les effets de substituants, mais par la position des groupes silyles préalablement introduits¹⁻³. Ainsi, cet effet ipso a permis de développer diverses fonctionnalisations régiospécifiques de composés aromatiques⁴. Toutefois, quelques résultats décrits dans la littérature⁵ tendent à montrer que cet effet est soumis à d'importantes limitations.

Nous avons d'abord réalisé la fonctionnalisation sélective en méta de composés aromatiques monosubstitués⁶. Nous avons envisagé ici, par simple inversion des deux dernières étapes, une fonctionnalisation sélective en position ortho selon le schéma suivant:



Notre démarche se fondait sur plusieurs observations :

- la méthode de silylation et d'aromatization que nous avons retenue a été mise au point et développée dans notre Laboratoire⁷. Elle consiste à introduire en ortho et méta, deux groupes triméthylsilyles, sans fonctionnalisation préalable du noyau aromatique.

- l'effet du substituant Y, avec Y donneur, par effet inductif ou mésomère, permettait d'espérer une plus grande réactivité du groupe triméthylsilyle en position ortho et donc une plus grande sélectivité lors de la substitution électrophile.

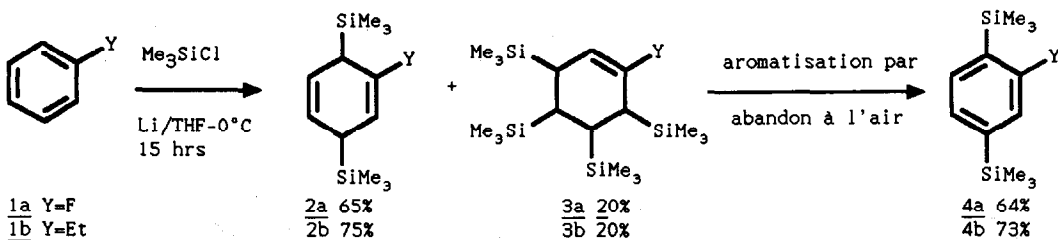
Nous avons testé ce schéma sur le fluorobenzène et l'éthylbenzène, car:

- les dérivés fluorés aromatiques ont une grande importance en chimie thérapeutique et en agrochimie⁸.

- l'éthylbenzène, à cause des potentialités offertes par l'anion $\text{CH}_3\text{-CH}^\ominus\text{-Ph}$, ouvre la voie aux dérivés tels que $\text{CH}_3\text{-CH}\Sigma\text{-Ar}$ (avec $\Sigma = \text{COOH, COOR, CN etc.}$), dont font partie des anti-inflammatoires non stéroïdiens de la famille des acides α -arylpropioniques (tels que le PROFENID[®] ou le BRUFEN[®] par exemple)⁹.

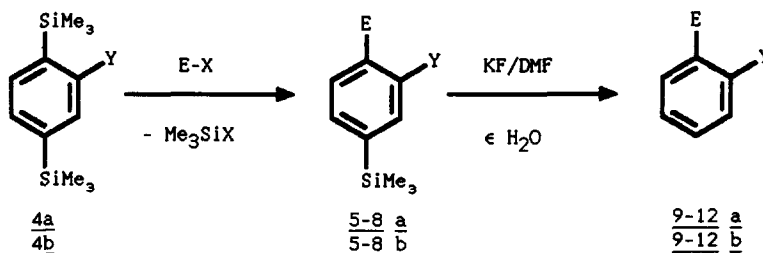
SILYLATION ET AROMATISATION.

Nous avons utilisé une méthode de silylation déjà décrite¹⁰ sur le benzène, et mise au point et développée dans notre Laboratoire⁷:



La séparation entre 2 et 3 ne pose aucun problème puisque les produits 3 sont beaucoup plus lourds. L'aromatization à l'air pouvant demander plusieurs jours, on peut également utiliser d'autres processus d'aromatization faisant appel aux quinones¹¹ ou au soufre¹². Toutefois, ces divers procédés ont le désavantage de donner des rendements plus faibles et des sous-produits résultant de réactions de désilylation.

Le processus réactionnel est le suivant :



Les résultats obtenus sont rassemblés dans le tableau ci-dessous :

E \ Y	F		Et	
	MeCOCl/AlCl ₃	79% <u>9a</u>	-80°C puis -40°C (3h)	68% <u>9b</u>
PhCOCl/AlCl ₃	52% <u>10a</u>	20°C puis reflux(18h)	41% <u>10b</u>	20°C puis reflux(12h)
Br ₂	51% <u>11a</u>	20°C puis 80°C(3h)	44% <u>11b</u>	20°C puis 50°C(3h)
ICl	32% <u>12a</u>	20°C puis 80°C(10h)	45% <u>12b</u>	20°C puis 50°C(5h)

Ces résultats appellent les commentaires suivants:

1°) les produits obtenus ont identifiés par RMN ¹H et RMN C¹³ et leur pureté contrôlée par CPV.

2°) avec l'éthylbenzène, l'effet donneur du groupe éthyle permet, comme attendu, une bonne régiosélectivité de la substitution électrophile sur la position ortho. Les rendements modérés sont dus à la non optimisation des résultats d'une part (en particulier, présence de produit de départ n'ayant pas réagi) et à l'intervention de réactions secondaires d'autre part, parmi lesquelles la désilylation.

3°) avec le fluorobenzène, puisque le fluor oriente en ortho/para avec désactivation, les mêmes remarques s'appliquent.

En conclusion, le travail que nous rapportons ici, en plus de celui déjà décrit antérieurement⁶, montre pour la première fois qu'il est possible de fonctionnaliser en méta ou en ortho, le fluoro- et l'éthylbenzène. Ce résultat est très important, car la méthodologie que nous avons choisie permet une fonctionnalisation de ces deux composés sur la position ortho ou la position méta, et cela sans introduction préalable d'un substituant sur le noyau aromatique.

BIBLIOGRAPHIE

- 1 - C. EABORN, *J. Organometal. Chem.*, 100, 43(1975).
- 2 - D. HAEBICH et F. EFFENBERGER, *Synthesis*, 841(1979).
- 3 - Pour des ouvrages ou revues voir, par exemple :
- a) I. FLEMING "Organosilicon Chemistry" in "Comprehensive Organic Chemistry" (D.H.R. Barton & W.D. Ollis Eds.) Pergamon Press vol. 3, p. 359(1979).
 - b) R. CALAS, *J. Organometal. Chem.*, 200, 11(1980)
 - c) E.W. COLVIN "Silicon in Organic Chemistry", Butterworths, Londres, 125(1981).
 - d) W.P. WEBER "Silicon Reagents for Organic Synthesis", Springer Verlag, Berlin, Heidelberg, New-York, 114(1983).
 - e) J. DUNOGUES, *Chemtech*, 373 (1982) ; *Ann. Chim. (Paris)*, (8)135(1983) ; *l'Actualité Chimique*, (3), 11(1986) ; *Bull. Soc. Chim. Fr.*, 659(1987).
- 4 - a) P. BOURGEOIS et R. CALAS, *J. Organometal. Chem.*, 84, 165(1975).
- b) G. FELIX, J. DUNOGUES, F. PISCIOTTI et R. CALAS, *Angew. Chem. Intern. Ed. (Engl.)* 16, 488(1977).
- c) G. FELIX, J. DUNOGUES et R. CALAS, *ibid.* 18, 402(1979).
 - d) G. FELIX, M. LAGUERRE, J. DUNOGUES et R. CALAS, *J. Chem. Res. (S)*, 236(1980).
 - e) M. LAGUERRE, J. DUNOGUES et R. CALAS, *Tetrahedron Lett.*, 21, 831(1980).
 - f) G. FELIX, M. LAGUERRE, J. DUNOGUES and R. CALAS, *J. Org. Chem.*, 47, 1423(1982).
 - g) J. DUNOGUES, D. N'GABE, M. LAGUERRE, N. DUFFAUT et R. CALAS, *Organometallics*, 1, 1525(1982).
- 5 - Outre les références citées dans 1-3, voir par exemple :
- a) R. CALAS et J. GERVAL, *C. R. Acad. Sci. Paris*, 301, 1289(1985).
 - b) Id., *ibid.*, 305, 1423(1978).
 - c) B. BENNETAU, M. KREMPP et J. DUNOGUES, *J. Organometal. Chem.*, 334, 263(1987).
- 6- B. BENNETAU, M. KREMPP, J. DUNOGUES et S. RATTON, *Tetrahedron*, accepté pour publication.
- 7 - M. LAGUERRE, J. DUNOGUES, R. CALAS et N. DUFFAUT, *J. Organometal. Chem.*, 112, 49(1976).
- 8 - a) R. FILLER et S.M. NAQVI "Biomedical Aspects of Fluorine Chemistry" (R. FILLER & Y. KOBAYASHI Eds.), Kodensha Ltd, Tokyo, and Elsevier Biomedical Press, Amsterdam, 1982.
- b) R. FILLER "Organofluorine Chemicals and Their Industrial Applications" (R.E. BANKS Ed.), Ellis Horwood Ltd, Chichester 1979.
- 9 - J.P. RIEU, A. BOUCHERLE, H. COUSSE et G. MOUZIN, *Tetrahedron*, 42, 4131(1986).
- 10- D.R. WEYENBERG et L.H. TOPORCER, *J. Org. Chem.*, 21, 113(1965).
- 11 - I. FLEMING, *Helv. Chim. Acta*, 67, 105(1984).
- 12- R. APPEL et G. BERGER, *Chem. Ber.*, 91, 1339(1958).

(Received in France 6 July 1990)