

UNE VOIE ORIGINALE ET SELECTIVE DE FONCTIONNALISATION
EN POSITION *META* DU FLUORO- ET DE L'ETHYLBENZENE

Bernard Bennetau, Michèle Krempf et Jacques Dunoguès
*Laboratoire de Chimie organique et organométallique (U.A. 35 CNRS), Université de
Bordeaux I,
351, cours de la Libération 33405 Talence Cédex, France*
Serge Ratton
*Rhône-Poulenc Recherches, Centre de Recherches de Saint-Fons, B.P. 62, 69192
Saint-Fons Cédex, France.*

(Received in Belgium 23 March 1990)

Résumé

Nous rapportons ici une méthode originale et régiosélective de fonctionnalisation en *méta* du fluoro- et de l'éthylbenzène. Nous avons effectué la disilylation de ces composés, en position -2,5, par action du réactif triméthylchlorosilane-lithium dans le tétrahydrofurane. Après aromatisation et monodésilylation en position -2, substitution électrophile du groupe triméthylsilyle en position -5, les *méta* acétyl-, sénéciol-, benzoyl-, et iodo- fluorobenzènes et éthylbenzènes, les sels de sodium des acides *méta* fluoro et *méta* éthylbenzènesulfoniques ainsi que l'aminosulfonyl-3 fluorobenzène ont été obtenus avec de bons rendements.

Abstract

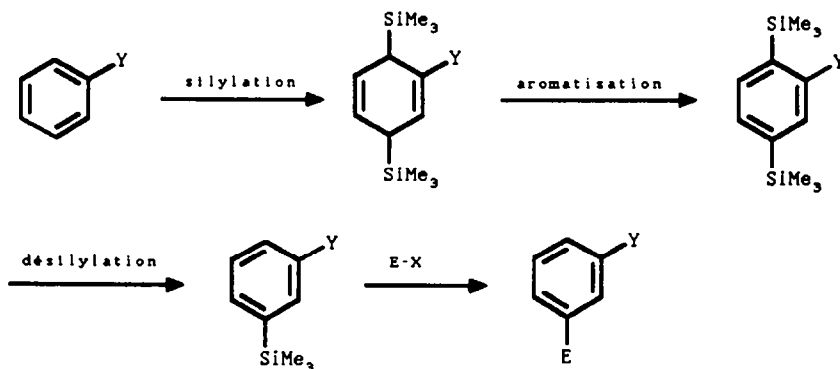
An original and regioselective method for the *meta* functionalisation of fluoro- and ethylbenzene is reported. This process involves a 2,5- disilylation of these substrates using trimethylchlorosilane in the presence of lithium in THF as the solvent. After aromatisation, monodesilylation in position 2- and electrophilic substitution of the trimethylsilyl group in position 5-, *meta* acetyl-, seneciyl-, benzoyl-, and iodo-fluorobenzenes and ethylbenzenes as well as the sodium salts of *meta* fluoro or *meta* ethylbenzenesulfonic acid and 3- aminosulfonylfluorobenzene were obtained in good yields.

INTRODUCTION

L'effet *ipso* du silicium¹ a permis de mettre en oeuvre 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, notamment au Laboratoire⁴, de développer diverses réactions régiospécifiques de fonctionnalisation de composés aromatiques. Toutefois, quelques résultats décrits dans la littérature⁵ tendent à montrer que cet effet est soumis à d'importantes limitations.

Au vu des implications de la série aromatique en chimie pharmaceutique, nous nous sommes intéressés à la fonctionnalisation sélective en *méta* de composés aromatiques monosubstitués.

La stratégie mise en oeuvre à cette fin a été la suivante :



Notre démarche se fondait sur un certain nombre d'observations :

- elle permettait d'introduire en ortho et méta, deux groupes triméthylsilyles sans fonctionnalisation préalable du noyau aromatique.

- l'effet du substituant Y, avec Y donneur, permettait d'espérer une plus grande réactivité du groupe triméthylsilyle en position ortho et donc une plus grande sélectivité lors de la première désilylation.

- l'effet *ipso* du groupe triméthylsilyle en position méta devait orienter la substitution électrophile sur cette position.

- le schéma réactionnel que nous proposons, peut par simple inversion des deux dernières étapes, nous conduire à une voie sélective de fonctionnalisation en position ortho; cette étude fera l'objet d'une prochaine publication.

- la méthode de silylation et d'aromatization que nous avons retenue nous était très familière puisqu'elle a été mise au point et développée dans notre Laboratoire⁶.

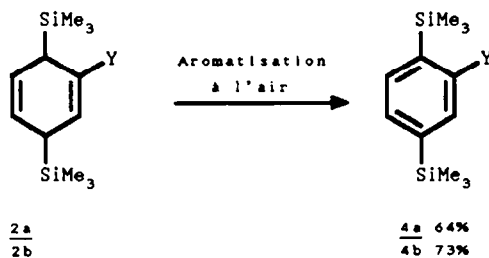
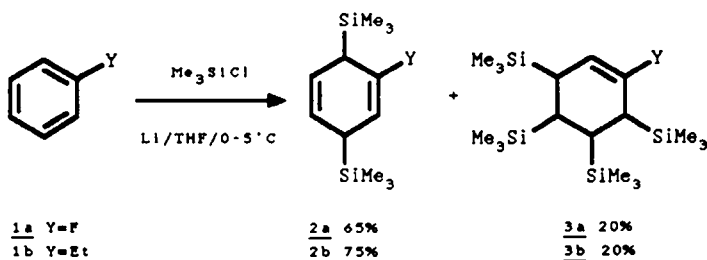
Afin de tester la validité de notre démarche nous avons choisi, comme substrats de départ, le fluorobenzène et l'éthylbenzène. Les motivations de ces choix ont été les suivantes :

- les dérivés fluorés aromatiques ont une grande importance en chimie fine et notamment en chimie thérapeutique et en agrochimie⁷.

- l'éthylbenzène, à cause des potentialités offertes par l'anion CH₃-CH[⊖]-Ph, ouvre la voie aux dérivés tels que CH₃-CH₂-Ar (avec Σ = COOH, COOR, CN etc..). Ces composés sont très importants, car ils font partie de l'importante catégorie de médicaments que sont les agents anti-inflammatoires non stéroïdiens de la famille des acides α-aryls propioniques (tels que le PROFENID[®] ou le BRUFEN[®] par exemple). Ce domaine de recherche représentant un enjeu économique important pour de nombreuses industries pharmaceutiques, il n'est pas étonnant de recenser un très grand nombre de travaux (publications et brevets), sur ce sujet. L'ensemble de ces recherches a d'ailleurs fait l'objet d'une mise au point récente⁸.

RESULTATS ET DISCUSSION*Silylation et aromatisation*

Nous avons utilisé la méthode de silylation décrite par Weyenberg et Toporcer⁹ sur le benzène, méthode comme nous l'avons signalé précédemment, qui a été ensuite mise au point et développée dans notre Laboratoire⁶:

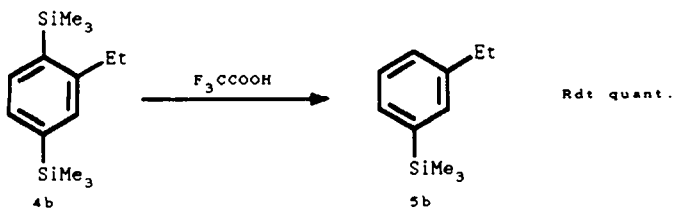


L'aromatisation à l'air pouvant durer plusieurs jours, on peut également utiliser d'autres processus d'aromatisation faisant appel aux quinones¹⁰ ou au soufre¹¹. Toutefois, ces divers procédés ont le désavantage de donner des rendements plus faibles et des sous-produits résultant de réactions de désilylation.

Fonctionnalisation en méta

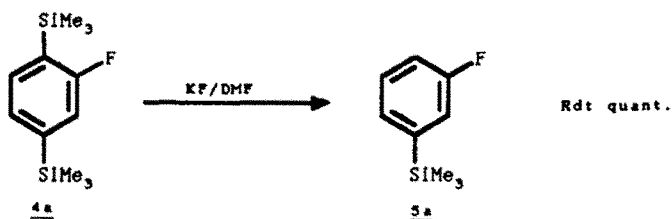
*Monodésilylation de 4b et 4a :

Il était permis de penser, compte tenu des effets électroniques du groupe éthyle, que la protodésilylation se ferait préférentiellement en position ortho; c'est effectivement ce que nous avons observé. Il faut toutefois noter la régiosélectivité totale de la réaction:



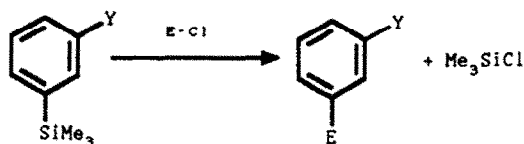
A cause de la trop grande désactivation du noyau aromatique par l'atome de fluor, la protodésilylation de 4a n'a pu être réalisée avec un bon rendement ni avec une bonne

régiosélectivité; nous avons alors tenté d'atteindre notre objectif en utilisant la catalyse nucléophile. Nous avons obtenu le meilleur résultat avec KF/DMF (rendement quantitatif, sélectivité totale, sans doute à cause de l'effet inductif du fluor plus fort en ortho qu'en méta¹²):



*Fonctionnalisation de **5a** et **5b**

Nous avons ensuite effectué une série de substitutions électrophiles afin de mettre à profit l'effet *ipso* du groupe triméthylsilyle selon l'équation suivante:



Les résultats obtenus ont été rassemblés dans le tableau 1:

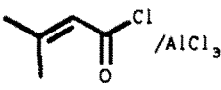
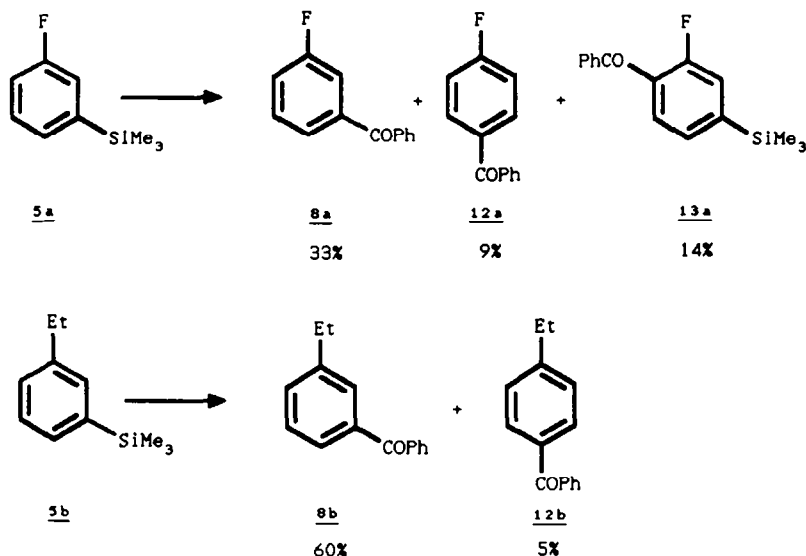
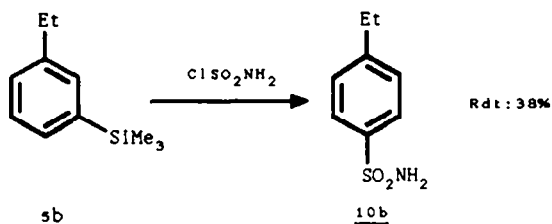
| E-Cl \ Y | F | Et |
|--|----------------|-----------------|
| MeCOCl/AlCl ₃ | <u>6a</u> 80% | <u>6b</u> 86% |
|  /AlCl ₃ | <u>7a</u> 54% | <u>7b</u> 80% |
| PhCOCl/AlCl ₃ | <u>8a</u> 33% | <u>8b</u> 60% |
| Me ₃ SiOSO ₂ Cl | <u>9a</u> 83% | <u>9b</u> 76% |
| H ₂ NSO ₂ Cl/AlCl ₃ | <u>10a</u> 57% | <u>10b</u> ---- |
| ICl | <u>11a</u> 96% | <u>11b</u> 94% |

Tableau 1

Les électrophiles choisis ont, le plus souvent, permis la fonctionnalisation en *méta* avec des rendements élevés. Toutefois, lorsque les rendements diminuent, on remarque que la sélectivité diminue également, comme l'indique l'étude plus approfondie (cf Partie expérimentale) de la benzylation de 5a et 5b:



On voit ici que l'effet *ipso* du groupe triméthysilyle est partiellement surpassé par l'effet du groupe éthyle lorsqu'on utilise PhCOCl au lieu de MeCOCl comme agent électrophile. Ceci est en accord avec des études antérieures montrant l'importance de la nature de l'électrophile sur la régiosélectivité de la substitution en série aromatique^{5c} mais aussi en série allylique¹³. Il en est de même lors de la sulfamoylation de 5b :



En conclusion ces résultats montrent, et cela pour la première fois, qu'il est possible, par le biais de la chimie organosilicique, de fonctionnaliser en *méta* le fluoro- et l'éthylbenzènes d'une manière simple et rapide. Ainsi, toutes les voies décrites jusqu'ici, nécessitaient que le fluoro- et l'éthylbenzène soient déjà substitués sur cette position. Ces exemples de fonctionnalisations sélectives sur une position inhabituelle doivent trouver d'autres prolongements en série aromatique. Cette démarche s'inscrit dans le cadre du processus silylation/désilylation par substitution électrophile. les groupes

triméthylsilyles engagés sont finalement libérés et donc éventuellement recyclables.

La facilité de mise en oeuvre de notre stratégie nous incite à chercher d'autres applications afin d'élaborer des édifices moléculaires à haute valeur ajoutée.

PARTIE EXPERIMENTALE

* Les spectres IR ont été effectués au moyen d'un appareil PERKIN-ELMER 1420. Les spectres ont été réalisés soit en film entre deux plaques de NaCl (produit pur pour les liquides, produit dispersé dans du nujol pour les solides), soit en suspension dans une pastille de KBr pour les solides.

Les composés comprenant des groupes triméthylsilyles, possèdent dans leur spectre les bandes d'absorption caractéristiques à 1250, 840 et 755 cm^{-1} qui ne seront généralement pas mentionnées.

* Les spectres RMN ^1H ont été effectués au moyen d'un appareil PERKIN-ELMER-HITACHI R 24 B fonctionnant à 60 MHz. Les spectres RMN ^{13}C ont été effectués au moyen d'un appareil BRUKER WH 90 fonctionnant à 22,63 MHz.

Le produit est placé:

- dans le cas de la RMN ^1H , en solution dans le tétrachlorure de carbone (sauf mention spéciale) et avec le chlorure de méthylène (5,17 ppm) en référence interne.

- dans le cas de la RMN ^{13}C , en solution dans le chloroforme deutéré (sauf mention spéciale).

Les déplacements chimiques sont exprimés en ppm.

Nous utiliserons les abréviations suivantes pour décrire les spectres :

s = singulet, d = doublet, t = triplet, q = quadruplet, m = multiplet, m.c. = massif complexe (dans ce cas nous donnerons les valeurs des déplacements chimiques prises au pied du premier et du dernier pic).

* La pureté des produits obtenus et des réactifs a été contrôlée en CPV analytique à l'aide des appareils suivants :

-INTERSMAT IGC 120 DBF (à ionisation de flamme) avec l'azote comme gaz vecteur et équipé des colonnes suivantes (diamètre de 1/8 de pouce) :

. silicones SE 30 de 1,5 m à 25% sur Chromosorb W.HMDS 80/100.

. carbowax 20 M de 2 m à 15% sur Chromosorb PAW.

-PERKIN-ELMER 8410 (à catharomètre) avec l'hélium comme gaz vecteur et équipé d'une colonne silicones SE 30 de 1,5 m à 25% sur Chromosorb W.HMDS (diamètre de 1/8 de pouce).

I REACTIONS DE SILYLATION. PREPARATION DE 2a et 2b :

Appareillage : un ballon de Grignard à 3 tubulures, muni d'une agitation magnétique, d'une gaine thermométrique, d'une ampoule à brome isobare. Le réacteur est équipé de façon à travailler sous balayage d'argon sec.

Mode opératoire : à une suspension de 1,8 g (25 mmol) de lithium finement granulé, dans 150 ml de THF déperoxydé anhydre et 40 g (37 mmol) de triméthylchlorosilane fraîchement distillé, on ajoute goutte à goutte, avec agitation, 10 mmol de fluorobenzène ou d'éthylbenzène. La température du milieu réactionnel doit être strictement maintenue entre 0 et 5°C pendant toute la durée de l'addition. Lorsque celle-ci est terminée, l'agitation est poursuivie pendant 15 heures en maintenant la température vers 5-10°C. La réaction terminée, on ajoute, à 0°C, 100 ml de pentane sec ; le lithium restant et le chlorure de lithium formé sont filtrés et le filtrat évaporé sous le vide de la trompe à eau à 30°C. Une deuxième extraction avec 100 ml de pentane sec achève la précipitation du chlorure de lithium. Après filtration et évaporation du filtrat :

- 2a est obtenu avec un rendement de 65% après distillation; $E_{b,0.5 \text{ mm}} = 77^\circ\text{C}$.

IR : C=C 1690 cm^{-1} .

RMN: 0,05(s, 9H, SiMe₃), 0,12(s, 9H, SiMe₃), 2,38(m, 2H, 2 CHSiMe₃), 4,75 à 5,45(m.c., 3H éthyléniques).

Microanalyse:

Calc. C: 59,44%; H: 9,56%; Si: 23,17%.

Trouv. C: 58,72%; H: 9,15%; Si: 24,25%.

- **2b** est obtenu avec un rendement de 75% après distillation; Eb_{25 mm} = 150°C.

RMN: 0,23(s, 9H, SiMe₃), 0,27(s, 9H, SiMe₃), 1,41(t, J=7 Hz, 3H, CH₃), 1,77 à 2,44(m.c., 2H, 2 CHSiMe₃), 2,81(q, J=7 Hz, 2H, CH₂), 5,24 à 5,54(m.c., 3H éthyléniques).

Microanalyse:

Calc. C: 66,58%; H: 11,18%; Si: 22,24%.

Trouv. C: 67,47%; H: 11,02%; Si: 22,82%.

Une identification plus complète de dérivés du type **2** a déjà été donnée⁶.

II AROMATISATION. PREPARATION DE **4a** et **4b** :

* Aromatisation à l'air :

Appareillage et mode opératoire : dans un erlenmeyer de 1 l., **2** (82 mmol) est irradié dans le visible pendant 11 jours avec une lampe de 150 W en refroidissant par un ventilateur. L'eau oxygénée formée est régulièrement éliminée par décantation.

- **4a** est obtenu avec un rendement de 73% après recristallisation dans l'éthanol; F = 91°C

RMN: 0,16(s, 9H, SiMe₃), 0,19(s, 9H, SiMe₃), 7,32(m, 3H, H arom.).

- **4b** est obtenu avec un rendement de 64% après distillation; Eb_{25 mm} = 150°C.

RMN: 0,54(s, 9H, SiMe₃), 0,60(s, 9H, SiMe₃), 1,50(t, 3H, CH₃), 3,00(q, 2H, CH₂), 7,44(m, 3H, H arom.).

Les structures de **4a** et **4b** sont déduites de celles de **2a** et **2b** respectivement, qui ont été aromatisés sans désilylation. Il a déjà été établi sur de nombreux exemples⁶ que l'aromatisation, même accompagnée de désilylation, n'entraînait pas de migration des groupes silyles.

* Aromatisation au soufre :

Appareillage et mode opératoire : dans un ballon de 100 ml muni d'un réfrigérant ascendant, **2** (62 mmol) est chauffé au reflux avec 7,0 g (218 mmol) de soufre dans 45 ml de toluène, pendant 18 h. Le toluène est évaporé et le mélange est repris avec 100 ml de pentane et filtré afin d'éliminer le soufre en excès. Après évaporation du solvant:

- **4a** est obtenu avec un rendement de 53% après recristallisation dans l'éthanol.

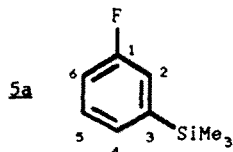
Les essais d'aromatisation avec les quinones ont été conduits selon un mode opératoire déjà décrit¹⁰.

III DESILYLATION. PREPARATION DE **5a** et **5b** :

* Désilylation de **4a** :

Appareillage : un ballon de 500 ml muni d'un réfrigérant ascendant.

Mode opératoire : à 82,5 mmol de **4a**, en solution dans 250 ml de diméthylformamide sont ajoutés 7,2 g (124 mmol) de fluorure de potassium et 1,5 g (82,5 mmol) d'eau. Le mélange est chauffé à 100°C pendant 18 h ; après retour à température ambiante, il est versé dans 200 ml d'eau. La phase aqueuse est extraite avec trois fois 100 ml de pentane. Les phases organiques sont rassemblées et lavées avec 100 ml d'eau, puis séchées sur sulfate de sodium.



est obtenu de façon quantitative après évaporation des solvants.

RMN: -0,02(s, 9H, SiMe₃), 7,10(m, 4H, H arom.).

RMN ¹³C: C₁=163,4; C₂=120,3; C₃=144,2; C₄=129,58; C₅=130,2; C₆=115,4.

Nous avons identifié **5a** en comparant les déplacements chimiques calculés et observés. De plus, dans le cas du fluorobenzène, l'attribution est confirmée par la mesure

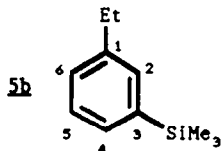
des constantes de couplage:

$^1J_{C-F}=248,54\text{Hz}$, $^2J_{C-F}=20,89$ et $17,60\text{Hz}$, $^3J_{C_3-F}=7,40\text{Hz}$, $^3J_{C_5-F}=7,30\text{Hz}$, $^4J_{C-F}=3,30\text{Hz}$.

* Désilylation de **4b** :

Appareillage : un ballon de 250 ml muni d'un réfrigérant ascendant.

Mode opératoire : à 12 mmol de **4b** en solution dans 75 ml de tétrachlorure de carbone, sont ajoutés à température ambiante, 4.5 g (40 mmol) d'acide trifluoroacétique. Le mélange est chauffé au reflux pendant 15 h; après retour à température ambiante, il est versé dans 150 ml d'eau. La phase aqueuse est extraite avec trois fois 100 ml de pentane. Les phases organiques sont rassemblées et lavées avec 100 ml d'eau, puis séchées sur sulfate de sodium.



est obtenu avec un rendement quantitatif.

RMN: 0,47(s, 9H, SiMe₃), 1,44(t, 3H, J=7Hz, CH₃), 2,80 (q, 2H, J=7Hz, CH₂), 7,35(m, 4H, H arom.).

RMN ^{13}C : C₁=144,4; C₂=133,6; C₃=141,0; C₄=131,4; C₅=129,1; C₆=128,5. Nous avons suivi la même méthodologie que pour **5a**.

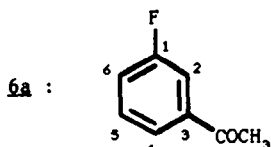
IV FONCTIONNALISATION EN META :

IV.1 ACYLATION :

Appareillage : un ballon à tubulure latérale (sous courant d'argon), équipé d'une ampoule à brome isobare et d'une agitation magnétique).

Mode opératoire : à 1,22 g (9,2 mmol) de chlorure d'aluminium (préalablement dégazé sous vide) en solution dans 10 ml de chlorure de méthylène sec, sont ajoutés à 0°C 9,2 mmol de chlorure d'acide fraîchement distillé. L'agitation est ensuite poursuivie à 0°C pendant 15 mn. Le complexe étant à la température convenable, 2 g (8,3 mmol) de **4a** en solution dans 5 ml de chlorure de méthylène sec, sont ajoutés. Le milieu réactionnel est ensuite abandonné sous agitation à la température et pendant le temps indiqués dans le tableau ci-après. Le mélange est ensuite hydrolysé dans 50 ml d'une solution saturée glacée de chlorure d'ammonium à 10 %. La phase organique est séparée par décantation et la phase aqueuse lavée avec 30 ml de pentane. Les phases organiques sont rassemblées et lavées jusqu'à neutralité avec une solution de bicarbonate de sodium, puis séchées sur sulfate de sodium. Après évaporation des solvants, les produits de la réaction sont séparés par chromatographie sur colonne de silice (70-230 Mesh ; 30 g de silice pour 1 g de produit), en éluant avec un mélange chlorure de méthylène/pentane (v/v: 1/1 dans le cas de l'acétylation et 3/1 dans celui de la benzoylation).

| chlorure d'acide | temp. (°C) d'addition | temp. (°C) de réaction | durée (h) | Rdt |
|----------------------------|-----------------------|------------------------|-----------|-----------------------------------|
| MeCOCl | 0 | 0 | 5 | <u>6a</u> 80% <u>6b</u> 86% |
| (Me) ₂ C=CHCOCl | 20 | reflux | 16 | <u>7a</u> 54% <u>7b</u> 80% |
| PhCOCl | 20 | reflux | 48 | <u>8a</u> 33% <u>8b</u> 60% |



IR : C=O 1690 cm^{-1} .

RMN : 2,33(s, 3H, COCH₃), 6,70 à 7,85 (m, 4H, H arom.).

RMN ¹³C : C₁=163,1, C₂=115,3, C₃=139,6, C₄=124,1, C₅=130,5, C₆=129,1.

¹J_{C-F}=247,1Hz; ²J_{C-F}=20,6 et 21,60Hz; ³J_{C3-F}=6,0Hz; ³J_{C5-F}=7,40Hz; ⁴J_{C-F}=2,70Hz.

La structure de 6a a été confirmée par comparaison avec un échantillon de référence.

6b :

IR : C=O 1680 cm^{-1} .

RMN : 1,10(t, 3H, J=7Hz, CH₃), 2,35(s, 3H, COCH₃), 2,53 (q, 2H, J=7Hz, CH₂), 6,80 à 7,83(m.c., 4H, H arom.).

La structure de 6b a été confirmée par comparaison avec un échantillon de référence.

7a

IR : C=O 1650 cm^{-1} .

RMN : 1,86(s, 3H, CH₃), 2,06(s, 3H, CH₃), 6,53 (s. élargi, 1H, >C=CH), 6,80 à 7,96(m.c., 4H, H arom.).

7b

IR : C=O 1655 cm^{-1} .

RMN : 1,00(t, J=7 Hz, CH₃CH₂), 1,75(s, 3H, H₃C-C=C), 2,02(s, 3H, H₃C-C=C), 2,55(q, 2H, J=7 Hz, CH₂), 6,90(s. élargi, 1H, H-C=C), 7,30 à 8,27(m.c., 4H, H arom.).

Les produits formés lors de la benzoilation ont été séparés par chromatographie liquide sur colonne de silice (70-230 mesh ; 30 g de silice pour 1 g de produit), en éluant avec un mélange toluène/pentane (v/v: 1/4).

8a

F_{étOH} = 57°C

IR : C=O 1655 cm^{-1} .

RMN : 7,00 à 7,85(m.c., H arom.).

La structure de 8a a été confirmée par comparaison avec un échantillon de référence.

12a

F_{étOH} = 44°C

IR : C=O 1650 cm^{-1} .

RMN : 6,77 à 7,93(m.c., H arom.).

La structure de 12a a été confirmée par comparaison avec un échantillon de référence.

13a

F_{étOH} = 40°C

IR : C=O 1665 cm^{-1} .

RMN : 0,25(s, 9H, SiMe₃), 6,85 à 7,80 (m.c., 8H, H arom.).

13a a pu être identifié sans ambiguïté car après désilylation par KF/DMF, nous avons obtenu le benzoyl-2 fluorobenzène qui est décrit dans la littérature.

D'autres produits ont été formés; l'un d'entre eux que nous avons isolé avec un rendement de l'ordre de 10% n'a pu être identifié de façon certaine. Ce composé ne peut être rapproché de celui que nous avons isolé lors de la benzoilation de l'anisole métasilicié^{3c}: le benzoyl-2 triméthylsilyl-3 anisole.

8b

IR : C=O 1650 cm^{-1} .

RMN : 1,25(t, 3H, J=7Hz, CH₃), 2,67(q, 2H, J=7Hz, CH₂), 7,04 à 7,90(m.c., 9H, H arom.).

La structure de 8b a été confirmée par comparaison avec un échantillon de référence.

12b

IR : C=O 1650 cm^{-1} .

RMN : 1,20(t, 3H, J=7Hz, CH₃), 2,80(q, 2H, J=7Hz, CH₂), 7,00 à 7,87(m.c., 9H, H arom.).

La structure de 12b a été confirmée par comparaison avec un échantillon de référence.

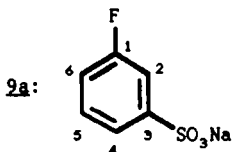
IV.2 Sulfonation

Appareillage : un ballon à tubulure latérale équipé d'une agitation mécanique et d'une ampoule à brome isobare, balayé par un courant d'argon.

Mode opératoire : à une solution de 1,7 g (9 mmol) de chlorosulfonate de triméthylsilyle (obtenu selon le mode opératoire déjà décrit au Laboratoire¹⁴ dans 40 ml de tétrachlorure de carbone, on ajoute 9 mmol de 5a ou 5b, dans 140 ml de tétrachlorure de carbone, à température ambiante. Le mélange est chauffé au reflux pendant 16 h, puis hydrolysé avec 50 ml d'une solution saturée de bicarbonate de sodium. La solution aqueuse est ensuite lavée à l'éther puis évaporée.

Après filtration à chaud afin d'éliminer les sels minéraux, 9a est recristallisé dans l'éthanol avec un rendement de 83 %; $F > 260^{\circ}\text{C}$.

Selon le même protocole opératoire, 9b est obtenu avec un rendement de 76%.



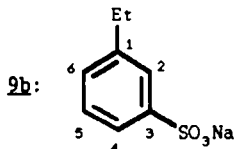
RMN: solvant D_2O , 7,05 à 7,70(m.c., H arom.).

RMN ^{13}C : $\text{C}_1=161,7$, $\text{C}_2=112,6$, $\text{C}_3=150,2$, $\text{C}_4=121,9$, $\text{C}_5=130,2$, $\text{C}_6=115,8$. $^1\text{J}_{\text{C-F}}=245,36\text{Hz}$, $^2\text{J}_{\text{C-F}}=21,97$ et $20,75\text{Hz}$, $^3\text{J}_{\text{C}_3-\text{F}}=6,10\text{Hz}$, $^3\text{J}_{\text{C}_5-\text{F}}=7,32\text{Hz}$, $^4\text{J}_{\text{C-F}}=2,44\text{Hz}$.

Microanalyse:

Calc. C: 36,38%; H: 2,03%; S: 16,18%.

Trouv. C: 37,87%; H: 1,87%; S: 16,56%.



RMN: solvant D_2O , 0,90(t, 3H, $\text{J}=7\text{Hz}$, CH_3), 2,37(q, 2H, $\text{J}=7\text{Hz}$, CH_2), 6,80 à 7,87(m.c., 4H, H arom.).

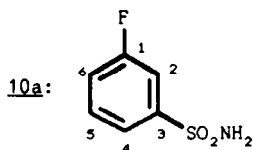
RMN ^{13}C : solvant DMSO D_6 ; $\text{C}_1=147$; $\text{C}_2=124,6$; $\text{C}_3=143$; $\text{C}_4=122,8$; $\text{C}_5=127,5$; $\text{C}_6=128,1$.

IV.3. Sulfamoylation

Appareillage : un ballon à tubulure latérale équipé d'une agitation mécanique et d'une ampoule à brome isobare, balayé par un courant d'argon.

Mode opératoire : 1,2 g (10 mmol) de chlorure de sulfamoyle (obtenu selon un mode opératoire déjà décrit¹⁵) en solution dans 5 ml de chlorure de méthylène, sont ajoutés à 10 mmol de chlorure d'aluminium dans 5 ml de chlorure de méthylène à 0°C . Cette température est maintenue pendant 30 min. On ajoute ensuite goutte à goutte, à -40°C , 10 mmol de 5a (ou à -80°C 10 mmol de 5b) en solution dans 10 ml de chlorure de méthylène. Après addition puis retour à température ambiante, le milieu réactionnel est abandonné sous agitation pendant 15 h. Le mélange est ensuite hydrolysé avec 100 ml d'une solution aqueuse saturée en chlorure d'ammonium et extrait à l'éther. Les phases organiques sont rassemblées et lavées jusqu'à neutralité puis séchées sur sulfate de sodium.

Après évaporation des solvants et recristallisation dans le toluène, 10a est obtenu avec un rendement de 57%; 10b, après recristallisation dans le pentane, est obtenu avec un rendement de 38%.



F=124 °C.

IR : NH₂ 3350-3250 cm⁻¹.

RMN: solvant acétone D₆, 6,25(s large, 2H, NH₂), 6,67 à 7,50(m.c., 4H, H arom.).

RMN ¹³C: solvant DMSO D₆; C₁=162; C₂=112,7; C₃=145,9; C₄=121,6; C₅=131,1; C₆=118,6.
¹J_{C-F}=248,3Hz, ²J_{C-F}=24,2 et 21,2Hz, ³J_{C-F}=6,4Hz et 7,8Hz, ⁴J_{C-F}=3,0Hz.

Microanalyse:

Calc. C: 41,44%; H: 3,45%; N: 8,00%; S: 18,30%.

Trouv. C: 40,96%; H: 3,87%; N: 8,68%; S: 17,58%.

10b

F=116 °C.

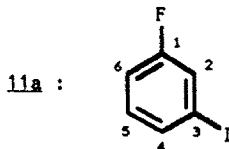
RMN: solvant acétone D₆, 0,97(t, 3H, J=7Hz, CH₃), 2,44(q, 2H, J=7Hz, CH₂), 5,99 (m, 2H, NH₂), 4 raies à : 6,87-7,00-7,32-7,45 (AA'BB', 4H arom.).

IV.4 Ioduration

Appareillage : un ballon à tubulure latérale équipé d'un réfrigérant, d'une agitation mécanique et d'une ampoule à brome isobare, balayé par un courant d'argon.

Mode opératoire : à 1,5 g (9 mmol) de monochlorure d'iode en solution dans 10 ml de tétrachlorure de carbone, sont ajoutés 9 mmol de 5a ou 5b en solution dans 40 ml de tétrachlorure de carbone à température ambiante. Le mélange est chauffé au reflux pendant 48 h. Après refroidissement le milieu réactionnel est versé dans 100 ml d'eau, puis extrait à l'éther. Les phases organiques sont rassemblées et lavées avec une solution de Na₂S₂O₃ puis séchées.

Après évaporation des solvants, 11a et 11b sont obtenus avec les rendements respectifs de 96% et 94%.



RMN: 6,80 à 7,54(m.c., H arom.).

RMN ¹³C: C₁=162,5; C₂=125,0; C₃=93,6; C₄=133,5; C₅=131,3; C₆=115,0. ¹J_{C-F}=251,5Hz, ²J_{C-F}=23,2 et 22,0Hz, ³J_{C3-F}=7,30 et 7,50Hz, ⁴J_{C-F}=2,40Hz.

11b

RMN: 1,17(t, 3H, J=7Hz, CH₃), 2,53(q, 2H, J=7Hz, CH₂), 6,73 à 7,73(m.c., 4H, H arom.).

Nous n'avons pas jugé utile de pousser l'identification de 11b puisqu'il avait été montré^{4d}, que même dans le cas de l'ioduration du méthaxylène silicié en position -4, l'effet ipso était respecté.

BIBLIOGRAPHIE

- 1 - Eaborn, C. J. *Organometal. Chem.* 1975, *100*, 43.
- 2 - Häbich, D.; Effenberger, F. *Synthesis* 1979, 841.
- 3 - Pour des ouvrages ou revues, voir par exemple :
 - a) Fleming, I. "Organosilicon Chemistry" *Comprehensive Organic Chemistry* (Barton, D. & Ollis, W. D. Eds.) Pergamon Press 1979, *3*, 359.
 - b) Calas, R. *Organometal. Chem.* 1980, *200*, 11.
 - c) Colvin, E. W. "Silicon in Organic Chemistry", Butterworths, Londres 1981, 125.
 - d) Weber, W. P. "Silicon Reagents for Organic Synthesis", Springer Verlag, Berlin, Heidelberg, New-York 1983, 114.
 - e) Dunoguès, J. *Chemtech* 1982, 373; Id. , *Ann. Chim. (Paris)* 1983, *8*, 135; Id. , *l'Actualité Chimique* 1986, *3*, 11; Id. , *Bull. Soc. Chim. Fr.* 1987, 659.
- 4 -
 - a) Bourgeois, P.; Calas, R. *Organometal. Chem.* 1975, *84*, 165.
 - b) Félix, G.; Dunoguès, J.; Piscioti, F.; Calas, R. *Angew. Chem. Intern. Ed. (Engl.)* 1977, *16*, 488.
 - c) Félix, G.; Dunoguès, J.; Calas, R. *ibid.* 1979, *18*, 402.
 - d) Félix, G.; Laguerre, M.; Dunoguès, J.; Calas, R. *J. Chem. Res. (S)* 1980, 236.
 - e) Laguerre, M.; Dunoguès, J.; Calas, R. *Tetrahedron Lett.* 1980, *21*, 831.
 - f) Félix, G.; Laguerre, M.; Dunoguès, J.; Calas, R. *J. Org. Chem.* 1982, *47*, 1423.
 - g) Dunoguès, J.; N'Gabe, D.; Laguerre, M.; Duffaut, N.; Calas, R. *Organometallics* 1982, *1*, 1525.
- 5 - Outre diverses références citées dans 1-3, voir par exemple :
 - a) Calas, R.; Gerval, J. *C. R. Acad. Sci. Paris* 1985, *301*, 1289.
 - b) Id., *ibid.* 1978, *305*, 1423.
 - c) Bennetau, B.; Krempf, M.; Dunoguès, J. *Organometal. Chem.* 1987, *334*, 263.
- 6 - Laguerre, M.; Dunoguès, J.; Calas, R.; Duffaut, N. *Organometal. Chem.* 1976, *112*, 49.
- 7 -
 - a) Filler, R.; Naqvi, S. M. "Biomedical Aspects of Fluorine Chemistry" (Filler, R. & Kobayashi, Y. Eds.), Kodensha Ltd., Tokyo and Elsevier Biomedical Press, Amsterdam 1982.
 - b) Filler, R. "Organofluorine Chemicals and Their Industrial Applications" (Banks R.E. Ed.), Ellis Horwood Ltd, Chichester 1979.
- 8 - Rieu, J. P.; Boucherle, A.; Cousse, H.; Mouzin, G. *Tetrahedron Lett.* 1986, *42*, 4095.
- 9- Weyenberg, D. R.; Toporcer, L. H. *J. Amer. Chem. Soc.* 1962, *84*, 2843.
- 10- Mueller, P.; Joly, D.; Mermoud, F. *Helv. Chim. Acta* 1983, *66*, 1110.
- 11- Weyenberg, D. R.; Toporcer, L. H. *J. Org. Chem.* 1965, *30*, 943.
- 12- Furin, G. G.; Vyazankina, O. A.; Gostevsky, B. A.; Vyazankin, N. S. *Tetrahedron* 1988, *44*, 2675 (voir en particulier, page 2705, les ref. 236 et 237).
- 13- Fleming, I.; Dunoguès, J.; Smithers, R. *Organic Reactions* 1989, *37*, 57 (voir en particulier la page 149).
- 14- Duffaut, N.; Calas, R.; Dunoguès, J. *Bull. Soc. Chim. France* 1963, 512.
- 15- Appel, R.; Berger, G. *Chem. Ber.* 1958, *91*, 1339.