

Fonctionnalisation régiosélective en position 2 de benzènes 1,3-disubstitués

Bernard Bennetau, Florent Rajarison et Jacques Dunoguès

Laboratoire de Chimie Organique et Organométallique (URA 35 CNRS), Université Bordeaux I
351 cours de la Libération, 33405 Talence Cédex, France

Pierre Babin

Laboratoire de Pharmacie Chimique, Université Bordeaux II
Place de la Victoire, 33000 Bordeaux Cédex, France

(Received in Belgium 14 April 1993; accepted 15 July 1993)

Abstract

Functionalisation in 2 position of benzenes 1,3-disubstituted by *para*-directing groups has been investigated, involving 2-trimethylsilylated intermediates when the classical methods (particularly these involving the anion in 2 position) are ineffective. Thus 2-trimethylsilyl derivatives of 1,3-dihalo- or 1,3-dimethoxybenzene have been prepared in good yields. Their conversion into the corresponding 1,2,3-trisubstituted benzenes has been conveniently performed upon acetylation, iodination or sulfonation, except in the case of the sulfonation of the 1,3-dimethoxylated compound in which the *ipso* effect of the silyl group is surpassed by the directing effect of the methoxy substituents. In contrast, with the same substrate, cyanation in position 2 was successfully carried out using chlorosulfonyl isocyanate: to our knowledge this reaction is the first example of substitution of a trimethylsilyl by a cyano group in the aromatic series.

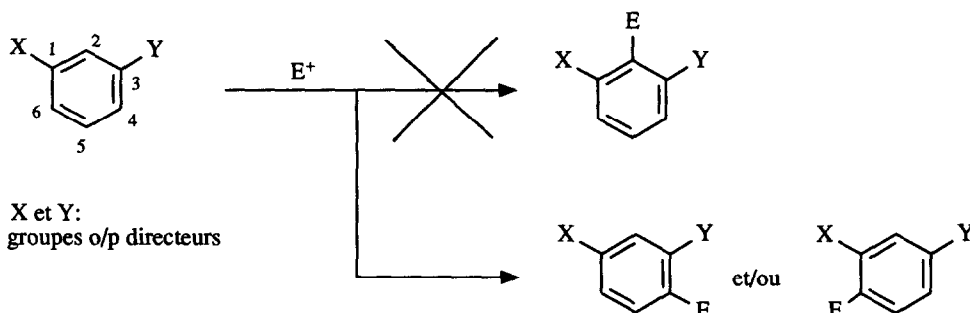
Résumé

La fonctionnalisation en position 2 de benzènes 1,3-disubstitués par des groupes essentiellement *para*-directeurs a été étudiée en utilisant la voie organosilicique, lorsque les méthodes classiques (et, tout particulièrement celles faisant appel à l'anion en position 2) ne sont pas opérationnelles. Ainsi, à partir de 1,3-dihalogéno- et du 1,3-diméthoxybenzène il a été préparé, avec de bons rendements, les dérivés triméthylsiliciés en position 2 correspondants. Ces derniers ont été soumis à l'acétylation, l'ioduration et la sulfonation et ont conduit, dans de bonnes conditions, aux benzènes 1,2,3-trifonctionnels attendus, sauf en ce qui concerne la sulfonation du composé 1,3-diméthoxylé pour laquelle l'effet *ipso* du groupe triméthylsilyle ne s'exerce pas. Par contre, toujours avec le dérivé 1,3-diméthoxylé, la cyanuration de l'arylsilane intermédiaire au moyen de l'isocyanate de chlorosulfonyle conduit bien au dérivé cyané en position 2: à notre connaissance cette réaction constitue le premier exemple de cyanuration directe d'un arylsilane.

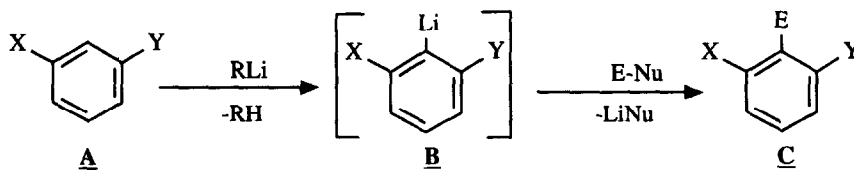
INTRODUCTION

L'introduction régiosélective d'un électrophile sur la position 2 de benzènes 1,3-disubstitués par des groupes ortho/para directeurs est généralement impossible car elle s'effectue préférentiellement sur

les positions 4 et/ou 6 du noyau benzénique, selon les activations respectives des groupes X et Y¹⁻⁸:



D'autre part, la réaction de métallation dirigée des composés aromatiques monosubstitués est connue depuis longtemps⁹⁻¹⁰. Aujourd'hui, cette stratégie constitue une bonne méthode pour synthétiser des composés aromatiques di-, tri- et polysubstitués¹¹⁻¹³. Aussi, afin de fonctionnaliser sélectivement en position 2 des benzènes 1,3-disubstitués, certains auteurs ont effectué la métallation du noyau aromatique par des organolithiens et piégé l'anion formé, par divers électrophiles¹¹⁻¹⁵:



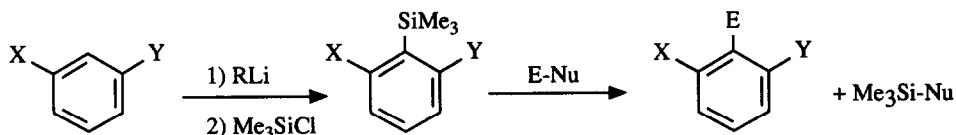
Cette méthode présente cependant deux inconvénients majeurs:

- lorsque l'électrophile mis en jeu conduit à la formation du composé **C** susceptible de réagir avec l'organolithien **B** plus vite que l'électrophile lui-même¹⁴, la stratégie est inapplicable.
- dans le cas des dérivés 1,3-dihalogénés, des températures de réaction supérieures à -40°C ne peuvent être envisagées car ces composés sont connus pour donner facilement les benzynes^{11,16} correspondants. Ceci constitue un facteur très limitant lorsque les électrophiles requis sont des électrophiles "faibles", ce qui nécessite de piéger l'anion à plus haute température.

En vue de contourner ces difficultés, nous avons réenvisagé la fonctionnalisation sélective en position 2, par réaction de Friedel et Crafts, mais en utilisant la voie arylsilane afin de mettre à profit l'effet *ipso* du groupe triméthylsilyle¹⁷.

En effet, il a déjà été montré³⁻¹⁷, tout particulièrement au Laboratoire¹⁸, que l'effet *ipso* peut souvent surpasser les effets des substituants pour conduire à une substitution en position inusuelle. De plus, dans les substrats considérés, l'activation en position 2 due aux substituants n'étant pas négligeable (puisque en ortho de ces substituants), on pouvait donc raisonnablement penser que la superposition de l'effet *ipso* sur cette position permettrait une fonctionnalisation sélective en 2 et non en 4 comme observée habituellement.

La stratégie proposée est la suivante:



Il va de soi que cette démarche ne présentait un intérêt synthétique que pour des substrats pour lesquels la réaction du lithien intermédiaire sur E-Nu n'est pas opérationnelle.

Nous avons choisi, comme substrats :

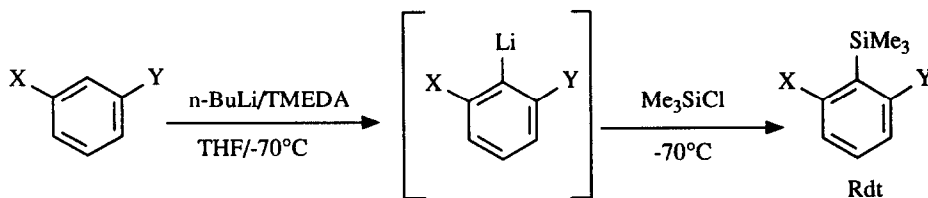
- le 1,3-diméthoxybenzène afin d'évaluer la potentialité de l'effet *ipso* du groupe silyle dans le cas de substituants à effet *para*-directeur très puissant ;
- les 1,3-dihalogénobenzènes, en raison de la faible stabilité du lithien intermédiaire (formation d'arynes), des difficultés rencontrées pour la fonctionnalisation ultérieure¹¹, mais aussi, bien évidemment, à cause de l'importance des 1,3-dihalogénobenzènes fonctionnalisés en position 2, en particulier des dérivés fluorés, en chimie pharmaceutique et en agrochimie^{15,19,20}.

Nous rapportons ici l'ensemble de nos résultats.

RESULTATS

Préparation des arylsilanes intermédiaires

Afin d'éviter la formation de produits secondaires résultant de l'intervention de mécanismes de type aryne, nous avons effectué la réaction de silylation à basse température selon le schéma suivant:

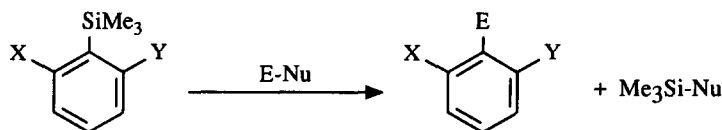


1	X = OMe; Y = OMe	95%
2	X = Cl; Y = F	90%
3	X = Y = F	90%
4	X = Y = Cl	92%

1 avait déjà été obtenu²¹ mais n'avait donné lieu à aucune tentative de fonctionnalisation ; à notre connaissance, les composés **2**, **3** et **4** n'avaient jamais été décrits.

Fonctionnalisation

Disposant dans de bonnes conditions de ces 4 arylsilanes de départ, nous avons envisagé quatre réactions; l'acétylation, l'ioduration, la sulfonation et la cyanuration:



E = COCH₃ (**5-8**), I (**9-12**), SO₃Na (**13-15**), CN (**18**).

Les résultats observés sont résumés dans le **Tableau 1**:

E-Nu Pdt de départ	CH ₃ COCl/AlCl ₃ CH ₂ Cl ₂ /-40°C Pdt/durée(h)/Rdt	ICl CCl ₄ /reflux Pdt/durée(h)/Rdt	ClSO ₃ SiMe ₃ CCl ₄ /reflux Pdt/durée(h)/Rdt
	1	5 (2) 95%	9 (24) 95%
2	6 (2) 92%	10 (48) 70%	13 (18) 80%
3	7 (2) 90%	11 (48) 70%	14 (24) 80%
4	8 (2) 94%	12 (24) 95%	15 (24) 90%

Tableau 1.

Les résultats obtenus lors des différents essais de substitution électrophile appellent les commentaires suivants:

** Acylation*

Afin d'introduire la fonction acétyle en position 2 des dérivés méta-dihalogénés, nous avons opéré dans les conditions habituelles d'acylation^{1,22}. La réaction s'effectue de manière quasi quantitative et, de plus, est régiosélective. L'utilité synthétique de la voie organosiliciée est bien mise en évidence si on la compare avec les exemples disponibles dans la littérature tels que l'acétylation directe du 1,3-difluorobenzène⁶ et du 1,3-diméthoxybenzène¹ qui s'effectue en position 4. De plus, par action du chlorure d'acétyle sur les organolithiens intermédiaires respectifs, les composés acétylés correspondants sont obtenus avec les rendements de 7%¹⁵ et 14%¹⁴. Avec les précurseurs de **2** et **4**, cette réaction n'étant pas rapportée, nous avons repris les conditions opératoires décrites par ces auteurs^{14,15}. Nous avons récupéré très majoritairement les produits de départ et les produits acétylés n'ont été obtenus qu'avec de très faibles rendements (8% et 6% respectivement). La voie organosilicique est donc ici très fructueuse.

Un essai a même été effectué avec un chlorure d'acide aromatique sur l'arylsilane **4**:

	X	Y	E	Pdt	Rdt
<u>4</u>	Cl	Cl	p-CH ₃ PhCO	<u>16</u>	60%

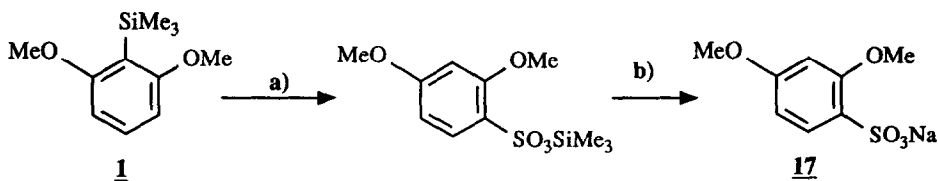
*** Ioduration**

On sait que l'effet *ipso* du groupe triméthylsilyle s'exerce par substitution électrophile au moyen de l'iode²³, ou du monochlorure d'iode^{24,25}. Au Laboratoire, des réactions de mono- et polyiodurations régiospécifiques ont été réalisées avec succès^{26,27}. Par substitution nucléophile de l'iode, on peut obtenir:

- des éthers-couronnes biphenyliques symétriques²⁸;
- des molécules qui possèdent des propriétés pharmacologiques^{15,19,20}. Notons, en particulier, que 12 est précurseur d'analgésiques et anti-inflammatoires^{19,20}.

*** Sulfonation**

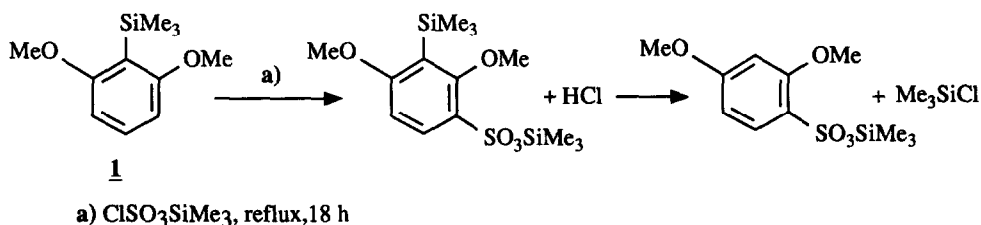
Nous avons utilisé, comme agent de sulfonation, le chlorosulfonate de triméthylsilyle, dont la synthèse a été mise au point dans notre Laboratoire²⁹. Ce réactif est plus doux que H₂SO₄ ou ClSO₃H, mais aussi puissant et il permet la sulfonation de nombreux dérivés siliciés aromatiques^{27,30,31}. Ici encore nous avons isolé, avec de bons rendements, un seul produit formé résultant de la substitution régiosélective du silicium (cf. **Tableau 1**). La voie siliciée se révèle dans ce cas particulièrement attractive, puisque lors de toutes nos tentatives pour piéger l'anion intermédiaire par le chlorosulfonate de triméthylsilyle, nous avons toujours obtenu des mélanges complexes de produits dont aucun n'a pu être identifié. Par contre, la sulfonation de 1 dans les mêmes conditions opératoires que pour les dihalogénés benzéniques siliciés, a conduit au résultat suivant:



Rdt: 95%

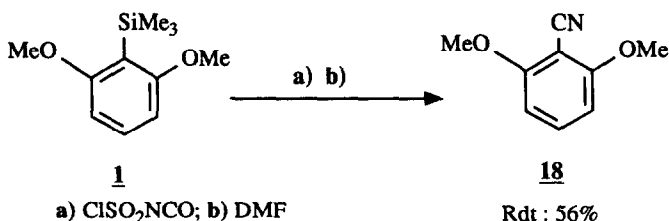
a) ClSO₃SiMe₃/CCl₄, reflux, 18 h. b) H₂O, NaHCO₃.

Ici l'effet *ipso* du groupe triméthylsilyle ne s'exerce donc pas, peut-être à cause de l'encombrement stérique du chlorosulfonate de triméthylsilyle. Il faut aussi noter que l'effet *ipso* est dépendant de l'électrophile mis en jeu¹⁷. Ainsi, dans le cas de la sulfonation de PhSiMe₃, l'activation par le silicium n'est pas aussi importante que pour d'autres réactions de substitution électrophile¹⁷: il se pourrait donc que, dans ce cas, les vitesses relatives de substitution en 4 et en 2 soient inversées, d'où le résultat observé:



** Cyanuration*

Par action de l'isocyanate de chlorosulfonyl (CSI) sur 1, nous avons obtenu le 2,6-diméthoxybenzonnitrile 18 selon le schéma réactionnel:



Bien que ce résultat n'ait pu être reproduit avec les arylsilanes halogénés homologues, il n'en reste pas moins important pour plusieurs raisons:

- 18 avait été obtenu précédemment à partir du 2,6-diméthoxybenzène par action de $(\text{SCN})_2$ sur l'anion correspondant avec un rendement de 5%³²;
- la régiosélectivité de la réaction est bien assurée dans ce cas par l'effet *ipso* du groupe triméthylsilyle puisque l'action du CSI sur le 1,3-diméthoxybenzène conduit exclusivement au 2,4-diméthoxybenzonnitrile⁴;
- si l'action du CSI sur des arylstannanes était déjà décrite³³ (ces derniers sont bien connus pour être plus réactifs³⁴ mais aussi infiniment plus toxiques que les dérivés organosiliciés ce qui limite sévèrement leur domaine d'application), c'est à notre connaissance, le premier exemple de cyanuration par le CSI décrit avec un arylsilane.

CONCLUSION

Il ressort de cette étude que la voie organosilicique est une méthode de choix pour l'acylation et la sulfonation des modèles que nous avons choisis. Dans ce dernier cas, la littérature ne propose d'ailleurs aucune alternative pour sulfoner en position 2 ces modèles.

En ce qui concerne l'ioduration, compte tenu des possibilités de substitution par l'iode des modèles où $\text{X} = \text{Y} = \text{OMe}$ ou F ^{14,15}, l'avantage de la voie siliciée se limite aux dérivés où X ou $\text{Y} = \text{Cl}$.

La méthode que nous proposons, par la simplicité de sa mise en oeuvre, les conditions douces requises et les rendements obtenus est tout à fait compétitive même si elle exige l'étape supplémentaire de silylation, car elle ouvre la voie à des composés inaccessibles ou difficiles à préparer (très faibles rendements) par la voie classique. L'intérêt de ce travail a justifié le dépôt d'un brevet par l'industrie³⁵.

PARTIE EXPERIMENTALE

Les spectres IR ont été enregistrés au moyen d'un appareil PERKIN-ELMER 1420. Ils 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 pas mentionnées.

Les spectres RMN ^1H ont été enregistrés au moyen d'un appareil PERKIN-ELMER-HITACHI R24 B fonctionnant à 60 MHz. Les spectres RMN ^{13}C , ainsi que quelques spectres RMN ^1H , ont été effectués au moyen d'un appareil BRUKER AC 250 fonctionnant à 250 MHz pour les études RMN ^1H et à 62,9 MHz pour les études RMN ^{13}C , équipé d'un ordinateur ASPECT 3000. 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 deutérié (sauf mention spéciale).

Les déplacements chimiques sont exprimés en ppm. Nous utiliserons les abréviations suivantes pour décrire les spectres:

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

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 silicone SE 30 de 1,5 m à 25% sur Chromosorb W. HMDS (diamètre de 1/8 de pouce).

Pour les chromatographies sur couches minces (CCM), nous avons utilisé des plaques Merck de gel de silice (60 F₂₅₄, épaisseur = 0,2 mm) sur feuille d'aluminium 200 x 200 mm).

Pour les chromatographies sur colonne, nous avons utilisé des colonnes de silice (70-230 Mesh; 30 g de silice pour 1 g de produit).

Les points de fusion ont été mesurés sur un banc Kofler et n'ont pas été corrigés.

Les produits connus, **1**, **5-12**, **15**, **17** et **18**, ont été identifiés par comparaison de leurs caractéristiques physico-chimiques avec celles d'échantillons de référence. A notre connaissance, les autres dérivés n'avaient pas été décrits.

Appareillage

Il est constitué d'un ballon de 100 ml à tubulure latérale équipé d'une agitation magnétique et d'une ampoule à brome isobare, balayé par un courant d'argon.

1,3-Diméthoxy-2-triméthylsilylbenzène **1**:

Mode opératoire

A une solution de 1,3-diméthoxybenzène (6,9 g, 50 mmol) et de TMEDA (6,4 g, 50 mmol) dans 50 ml de pentane, une solution, 2,5 M de n-BuLi dans l'hexane (22 ml), est ensuite additionnée lentement à ce mélange, à 0°C, avec agitation. Celle-ci est poursuivie pendant 4 h à température ambiante. Un précipité jaune pâle se forme. Le mélange est de nouveau refroidi à 0°C, puis Me₃SiCl (6 g, 55 mmol) est ajouté; la température est maintenue à 0°C pendant 1 h. L'agitation est ensuite poursuivie à température ambiante pendant 4 h; le précipité blanchit. Le mélange est versé dans 100 ml d'une solution saturée glacée de NH₄Cl. Après extraction à l'éther puis évaporation des solvants, 10 g du produit attendu **1** sont obtenus après recristallisation dans l'éthanol.

Rdt: 95%; F_{EIOH}=40°C; RMN ^1H : δ = 0,59 (s, 9H, Si(CH₃)₃); 3,85 (s, 6H, 2 -OCH₃); 6,35-7,45 (m, 3H).

1-chloro-2-triméthylsilyl-3-fluorobenzène **2**:

A une solution de 1-chloro-3-fluorobenzène (3,3 g, 25 mmol) et de TMEDA (2,9 g, 25 mmol), diluée dans 30 ml de THF, refroidie à -75°C, une solution (10 ml) 2,5 M de n-BuLi dans l'hexane, diluée dans 10 ml de THF, est ajoutée lentement. L'agitation est poursuivie à cette température pendant 3 h, le milieu réactionnel prend une coloration marron. Me₃SiCl (2,7 g, 25 mmol), en solution dans 10 ml de THF, est ensuite additionné. L'agitation est maintenue pendant 4 h à -75°C (la solution devient

incolore), puis 15 h à température ambiante. Le mélange est ensuite versé dans 150 ml d'une solution saturée glacée de NH_4Cl . Après extraction à l'éther et évaporation des solvants, 4,6 g de **2** sont obtenus après distillation.

Rdt: 90%; $E_{b_{30\text{mm}}}$ = 105°C; RMN ^1H : δ = 0,5 (d, $^5J_{\text{H,F}}$ = 2Hz, 9H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_3$); 6,46-7,41 (m, 3H). RMN ^{13}C : δ = 1,2 (d, 4J = 4 Hz, SiMe_3); 114 (d, 2J = 28 Hz, C_4); 124,6 (d, 2J = 26 Hz, C_2); 126,1 (d, 4J = 3 Hz, C_6); 131,7 (d, 3J = 11 Hz, C_5); 141,6 (d, 3J = 13,4 Hz, C_1); 167,6 (d, 1J = 245,4 Hz, C_3). Microanalyse : calc. pour $\text{C}_9\text{H}_{12}\text{ClFSi}$ (202,73): C 53,31; H 5,97; Cl 17,49 ; tr. : C 53,22; H 5,95; Cl 17,24.

1,3-Difluoro-2-triméthylsilylbenzène **3**:

Le mode opératoire est identique à celui décrit pour la préparation de **2**. **3** a été purifié par distillation.

Rdt: 90%; $E_{b_{30\text{mm}}}$ = 75°C; RMN ^1H : δ = 0,39 (t, $^5J_{\text{H,F}}$ = 1,5Hz, 9H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_3$); 6,37-7,4 (m, 3H); RMN ^{13}C : δ = 0,38 (t, 4J = 2,6 Hz, SiMe_3); 110,7 (dd, 2J = 30,4 Hz, 4J = 2,5 Hz, $\text{C}_4=\text{C}_6$); 113,5 (t, 2J = 34 Hz, C_2); 131,4 (t, 3J = 10,6 Hz, C_5); 169,1 (dd, 1J = 243,7 Hz, 3J = 15,8 Hz, $\text{C}_3=\text{C}_1$). Microanalyse : calc. pour $\text{C}_9\text{H}_{12}\text{F}_2\text{Si}$ (186,26): C 58,03 ; H 6,49 ; tr. : C 58,07; H 6,41.

1,3-Dichloro-2-triméthylsilylbenzène **4**:

Le mode opératoire est identique à celui décrit pour la préparation de **2**. **4** a été purifié par distillation.

Rdt: 92%; $E_{b_{0,1\text{mm}}}$ = 70°C; RMN ^1H : δ = 0,38 (s, 9H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_3$); 6,93-7,08 (m, 3H); RMN ^{13}C : δ = 3,15 ($\text{Si}(\text{CH}_3)_3$); 128,8 ($\text{C}_4=\text{C}_6$); 130,8(C_5); 137 (C_2); 142 ($\text{C}_3=\text{C}_1$). Microanalyse : calc. pour $\text{C}_9\text{H}_{12}\text{Cl}_2\text{Si}$ (219,18): C 49,32; H 5,52; Cl 32,35 ; tr. : C 49,14; H 5,71; Cl 32,42.

Acétylation. Synthèse des dérivés acétylés **5-8**:

A une solution de chlorure d'aluminium (0,74 g, 5,5 mmol, préalablement dégazé sous vide) dans 10 ml de chlorure de méthylène sec, on ajoute à 0°C, le chlorure d'acétyle (0,43 g, 5,5 mmol). L'agitation est poursuivie à 0°C pendant 15 mn. Le complexe est ensuite refroidi à -80°C. L'arylsilane (4,5 mmol), en solution dans 5 ml de chlorure de méthylène sec est alors additionné. Après agitation à -40°C pendant 2h, le mélange est hydrolysé dans 50 ml d'une solution saturée glacée de NH_4Cl . 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.

2,6-diméthoxyacétophénone **5**:

5 a été purifié par recristallisation dans l'éther.

Rdt: 95%; F_{ether} = 73°C; IR (KBr): ν = 1640 (C=O); RMN ^1H : δ = 2,33 (s, 3H, $\text{CH}_3\text{-CO}$); 3,82 (s, 6H, 2OMe); 6,55 (d, 3J = 9,05 Hz, 2H, H_3 et H_5); 7,26 (t, 3J = 9,05 Hz, H_4).

2-chloro-6-fluoroacétophénone **6**:

Rdt: 92%; IR (film): ν = 1700 (C=O); RMN ^1H : δ = 2,45 (s, 3H, $\text{CH}_3\text{-CO}$); 6,80-7,24 (m, 3H); RMN ^{13}C : δ = 31,7 (d, 4J = 1,7 Hz, CH_3); 114,1 (d, 2J = 21,8 Hz, C_5); 125,5 (d, 4J = 3 Hz, C_3); 128,8 (d, 2J = 21,5 Hz, C_1); 130,5 (d, 3J = 6 Hz, C_2); 131 (d, 3J = 10 Hz, C_4); 160,7 (d, 1J = 250,3 Hz, C_6); 197,4 (C=O).

2,6-difluoroacétophénone **7**:

Rdt: 90%; IR (film): ν = 1700 (C=O); RMN ^1H : δ = 2,5 (t, 3J = 1,7 Hz, 3H, $\text{CH}_3\text{-CO}$); 6,80-7,4 (m, 3H); RMN ^{13}C : δ = 32,2 (t, 4J = 2,5 Hz, CH_3); 111,8 (dd, 2J = 26,1 Hz, 4J = 2,5 Hz, C_3 et C_5); 118,1 (t, 2J = 18,5 Hz, C_1); 135 (t, 3J = 10,6 Hz, C_4); 162 (dd, 1J = 254,1 Hz, 3J = 7,2 Hz, C_2 et C_6); 194,6 (C=O).

2,6-dichloroacétophénone **8**:

Rdt: 94%; IR (film): ν = 1695 (C=O); RMN ^1H : δ = 2,46 (s, 3H, $\text{CH}_3\text{-CO}$); 7,11-7,22 (m, 3H); RMN

^{13}C : $\delta = 31,07$ (CH_3); 128,1 (C_3 et C_5); 130,05 (C_2 et C_6); 130,4 (C_4); 139,9 (C_1); 199,81 ($\text{C}=\text{O}$).

Synthèse de la 2,6-dichloro-4'-méthylbenzophénone **16**:

A une solution de chlorure d'aluminium (0,74 g, 5,5 mmol, préalablement dégazé sous vide) dans 10 ml de chlorure de méthylène sec à 0°C, on ajoute le chlorure de para-méthylbenzoyle (0,85 g, 5,5 mmol). L'agitation est poursuivie à 0°C pendant 15 mn. Le complexe est ensuite ramené à la température ambiante. L'arylsilane (1 g, 4,5 mmol), en solution dans 5 ml de chlorure de méthylène sec est alors ajouté. Après agitation au reflux pendant 48h, le mélange est hydrolysé dans 50 ml d'une solution saturée glacée de NH_4Cl . Après extraction de la phase aqueuse, lavage et séchage des phases organiques réunies, la cétone aromatique est obtenue par recristallisation dans l'éthanol après évaporation des solvants.

Rdt: 60%; $F_{\text{éthanol}} = 114^\circ\text{C}$; IR (KBr): $\nu = 1670$ ($\text{C}=\text{O}$); RMN ^1H : $\delta = 2,42$ (s, 3H, CH_3); 7,26-7,75 (m, 7H). Microanalyse : calc. pour $\text{C}_{14}\text{H}_{10}\text{Cl}_2\text{O}$ (265,12): C 63,42; H 3,80; Cl 26,74 ; tr. : C 63,66; H 3,58; Cl 26,64.

Un composé qui pourrait correspondre à **16** a été mentionné mais non décrit³⁶.

Ioduration. Synthèse des dérivés iodés **9-12**:

A une solution de 9 mmol d'arylsilane dans 40 ml de CCl_4 , on ajoute, goutte à goutte, à température ambiante, le monochlorure d'iode (1,5 g, 9 mmol) en solution dans 10 ml de CCl_4 . Le mélange est chauffé au reflux (voir **Tableau 1**). Après refroidissement, il est versé dans 100 ml d'eau puis extrait à l'éther. Les phases organiques sont rassemblées et lavées avec une solution aqueuse de $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ puis séchées. Après évaporation du solvant, les dérivés iodés ont été purifiés par recristallisation pour les produits solides ou chromatographiés sur colonne de silice en éluant au pentane.

2,6-diméthoxyiodobenzène **9**:

9 a été purifié par recristallisation dans l'éthanol.

Rdt: 95%; $F_{\text{éthanol}} = 100^\circ\text{C}$; RMN ^1H : $\delta = 3,82$ (s, 6H, 2OMe); 6,5 (d, $^3\text{J} = 8,3$ Hz, 2H, H_3 et H_5); 7,24 (t, $^3\text{J} = 8,3$ Hz, 1H, H_4); RMN ^{13}C : $\delta = 56,64$ (CH_3); 77,64 (C_1); 104,1 (C_3 et C_5); 129,9 (C_4); 159,5 (C_2 et C_6).

2-chloro-6-fluoro-iodobenzène **10**:

Rdt: 70%; RMN ^1H : $\delta = 6,89$ -7,26 (m, 3H); RMN ^{13}C : $\delta = 87,3$ (d, $^2\text{J} = 26$ Hz, C_1); 113,3 (d, $^2\text{J} = 25$ Hz, C_5); 125,1 (d, $^4\text{J} = 3$ Hz, C_3); 130,4 (d, $^3\text{J} = 9$ Hz, C_4); 131,5 (d, $^3\text{J} = 10$ Hz, C_2); 164,6 (d, $^1\text{J} = 247,3$ Hz, C_6).

2,6-difluoro-iodobenzène **11**:

Rdt: 70%; RMN ^1H : $\delta = 6,66$ -6,81 (m, 2H, H_3 et H_5); 7,14-7,26 (m, 1H, H_4); RMN ^{13}C : $\delta = 70,4$ (t, $^2\text{J} = 29$ Hz, C_1); 111,3 (dd, $^2\text{J} = 24,3$ Hz, $^4\text{J} = 3$ Hz, C_3 et C_5); 130,4 (t, $^3\text{J} = 9,5$ Hz, C_4); 164 (dd, $^1\text{J} = 247,3$ Hz, $^3\text{J} = 6$ Hz, C_2 et C_6).

2,6-dichloro-iodobenzène **12**:

12 a été purifié par recristallisation dans l'éthanol.

Rdt: 95%; $F_{\text{éthanol}} = 69^\circ\text{C}$; RMN ^1H : $\delta = 7,04$ -7,22 (m, 3H); RMN ^{13}C : $\delta = 127,3$ (C_3 et C_5); 140,7 (C_2 et C_6); 129,8 (C_4); 103,9 (C_1).

Sulfonation. Synthèse des dérivés sulfonés **13-15** et **17**:

A une solution de **1** (1,89 g, 9 mmol) dans 40 ml de CCl_4 on ajoute goutte à goutte, à température ambiante, une solution de chlorosulfonate de triméthylsilyle (1,7 g, 9 mmol) dans 40 ml de CCl_4 . Le mélange est chauffé au reflux pendant 18 h, puis hydrolysé avec 50 ml d'une solution saturée de NaHCO_3 . La phase organique est éliminée par décantation et la phase aqueuse lavée avec 30 ml

d'éther. Après séchage sous vide d'une pompe à palettes, à 50°C, **17** est recristallisé dans l'éthanol (après filtration à chaud afin d'éliminer les sels minéraux). Nous avons ainsi isolé 2 g de **17**.

Pour les autres composés le mode opératoire est identique. Le temps de réaction et les rendements sont indiqués dans le Tableau 1.

2,4-diméthoxybenzènesulfonate de sodium **17**:

17 a été purifié par recristallisation dans l'éthanol.

Rdt: 95%; $F_{\text{éthanol}} > 260^\circ\text{C}$; RMN ^1H (D_2O): $\delta = 3,69$ (s, 3H, 1OMe); 3,76 (s, 3H, 1OMe); 6,42-6,51 (m, 2H); 7,55-7,58 (m, 1H); RMN ^{13}C (D_2O): $\delta = 57$ (CH_3); 57,1 (CH_3); 100,6 (C_3); 105,9 (C_5); 124,2 (C_1); 130,9 (C_6); 159 (C_2); 164,5 (C_4).

2-chloro-6-fluorobenzènesulfonate de sodium **13**:

13 a été purifié par recristallisation dans l'éthanol.

Rdt: 80%; $F_{\text{éthanol}} > 260^\circ\text{C}$; RMN ^1H (D_2O): $\delta = 7,24$ -7,61 (m, 3H); RMN ^{13}C (D_2O): $\delta = 117,8$ (d, $^2\text{J} = 25,6$ Hz, C_5); 129 (d, $^4\text{J} = 3$ Hz, C_3); 129,4 (d, $^2\text{J} = 14,5$ Hz, C_1); 133,7 (d, $^3\text{J} = 2$ Hz, C_2); 134,4 (d, $^3\text{J} = 11$ Hz, C_4); 162,5 (d, $^1\text{J} = 253,8$ Hz, C_6).

2,6-difluorobenzènesulfonate de sodium **14**:

14 a été purifié par recristallisation dans l'éthanol.

Rdt: 80%; $F_{\text{éthanol}} > 260^\circ\text{C}$; RMN ^1H (D_2O): $\delta = 7,26$ -7,33 (m, 2H); 7,68-7,80 (m, 1H); RMN ^{13}C (D_2O): $\delta = 114,2$ (dd, $^2\text{J} = 24,1$ Hz, $^4\text{J} = 3,4$ Hz, C_3 et C_5); 120 (t, $^2\text{J} = 20$ Hz, C_1); 134,7 (t, $^3\text{J} = 11$ Hz, C_4); 161 (dd, $^1\text{J} = 252,4$ Hz, $^3\text{J} = 5,5$ Hz, C_2 et C_6).

2,6-dichlorobenzènesulfonate de sodium **15**:

15 a été purifié par recristallisation dans l'éthanol.

Rdt: 90%; $F_{\text{éthanol}} > 260^\circ\text{C}$; RMN ^1H (D_2O): $\delta = 7,12$ -7,32 (m, 3H); RMN ^{13}C (D_2O): $\delta = 132,2$ (C_3 et C_5); 132,9 (C_4); 134,2 (C_2 et C_6); 138,29 (C_1).

Cyanuration. Synthèse du 2,6-diméthoxybenzonitrile **18**:

A **1** (2 g, 9,5 mmol) en solution dans 4 ml de chlorure de méthylène sec, à 0°C, on ajoute goutte à goutte l'isocyanate de chlorosulfonyle (1,37 g, 7 mmol) en solution dans 2 ml de chlorure de méthylène. L'addition terminée, l'agitation est poursuivie à température ambiante pendant 2 h. Le DMF (1,43 g, 9,5 mmol) est alors ajouté et l'agitation maintenue pendant 1 h. Le milieu réactionnel est ensuite versé dans 10 g de glace; lorsque celle-ci a fondu, 15 ml de chlorure de méthylène sont ajoutés. Après extraction de la phase aqueuse au chlorure de méthylène, les phases organiques sont rassemblées lavées avec 30 ml d'eau. Après évaporation des solvants, un solide blanc est obtenu, lavé à l'eau puis filtré et séché. **18** a été purifié par recristallisation dans l'éthanol.

Rdt: 56%; $F_{\text{éthanol}} = 121^\circ\text{C}$; IR (KBr): $\nu = 2210$ (CN); RMN ^1H : $\delta = 3,80$ (s, 6H, 2 OMe); 6,5 (m, 3H).

BIBLIOGRAPHIE

1. Olah, G. A. In *Friedel and Crafts and Related Reactions*; Interscience Publishers, J. Wiley & Sons, London, Vol. I-IV, 1963.
2. Pearson, D.E.; Buehler, C. A. *Synthesis* **1972**, 249.
3. Effenberger, F. *Synthesis* **1980**, 151 et réfs. citées.
4. Lohaus, G. *Org. Synth.* **1970**, 50, 52.
5. Sugiyama, T. *Bull. Chem. Soc. Japan* **1981**, 54, 2847.

6. Belsham, B. G.; Muir A.R.; Kinns, M.; Phillips, L.; Twanmoh L. M. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. II*, **1974**, 119.
7. Diep, B. K.; Buu-Hoi, N. P.; Xuong, N. D. *J. Chem. Soc.* **1963**, 2784.
8. Bohdan, S.; Ludwika, C.; Irena, M. *Przem Chem.* **1978**, 57, 23; *Chem. Abstr.* **1978**, 88, 136253j.
9. Gilman, H.; Morton, J. W. *Org. React.* **1954**, 8, 258.
10. Wittig, G.; Pockels, U.; Dröge, H. *Chem. Ber.* **1938**, 71, 1903.
11. Gschwend, H. W.; Rodriguez, H. R. *Org. React.* **1979**, 26, 73.
12. Snieckus, V. *Bull. Soc. Chim. France* **1988**, 1, 67 et réfs. citées.
13. Snieckus, V. *Chem. Rev.* **1990**, 90, 879.
14. Boltze, K. H.; Dell, H. D.; Jansen, H. *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1967**, 709, 63.
15. Roe, A. M.; Burton R. A.; Willey, G. L.; Baines, M. W. *J. Med.Chem.* **1968**, 11, 814.
16. Adejare, A.; Miller, D. D. *Tetrahedron Lett.* **1984**, 25, 5597.
17. Eaborn, C.; *J. Organomet. Chem.* **1975**, 100, 43 et réfs. citées.
18. Bennetau, B.; Dunoguès, J. *Synlett* **1993**, 171 et réfs. citées.
19. Hamari Yakuhin Yoghio K.K. Brevet japonais 80 66, 551 (20/05/80); *Chem.Abstr.* **1980**, 93, 167947w.
20. Kyowa Hakko Kogyo Co., Ltd., Brevet japonais 80 552 (20/05/80); *Chem. Abstr.* **1980**, 93, 167948x.
21. Growther, G. P.; Sundberg, R. J.; Sarpeshkar, A. M. *J. Org. Chem.* **1984**, 49, 4657.
22. Kohnstam, G. *J. Chem. Soc.* **1960**, 512.
23. Eaborn, C.; Walton, D. R. M.; Young, D. J. *J. Chem. Soc. B* **1969**, 15.
24. Aalbersberg, W. G. L.; Borkovich, A. J.; Funk, R. L.; Hillard III, R. L.; Vollhardt, K. P. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1975**, 97, 5600.
25. Funk, R. L.; Vollhardt, K. P. C. *J. Chem. Soc. Chem Commun.* **1976**, 833.
26. Félix, G.; Dunoguès, J.; Piscioti, F.; Calas, R. *Angew Chem. Intern. Ed* , **1977**, 16, 488.
27. Félix, G.; Laguerre, M.; Dunoguès, J.; Calas, R. J; *Chem. Res.* **1980**, 236.
28. Lindsten, G.; Wennerstroem, O.; Isaksson, R. *J. Org. Chem.* **1987**, 52, 547.
29. Duffaut, N.; Calas, R.; Dunoguès, J. *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1963**, 512.

30. Bourgeois, P.; Calas, R. *J. Organomet. Chem.* **1975**, *84*, 165.
31. Félix, G.; Dunoguès, J.; Calas R. *Angew. Chem., Intern. Ed.* **1979**, *18*, 402.
32. Boltze, K. H.; Dell, H. D.; Jansen, H. *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1967**, *63*, 709.
33. Arnswald, M.; Neumann, W. *Chem. Ber.* **1991**, *124*, 1997.
34. Neumann, W. *J. Organomet. Chem.* **1992**, *437*, 23 et réfs. citées.
35. Bennetau, B.; Babin, P.; Dunoguès, J. *Brevet européen n° 385 874, 1990; Chem.Abstr.* **1991**, *114*, 206807z.
36. El-Khawaga, *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1987**, 372.