



0040-4020(93)E0052-H

## UNE VOIE DE SYNTHÈSE SIMPLE ET RAPIDE DE PHÉNOLS MÉTA ACYLÉS

Bernard Bennetau, Florent Rajarison et Jacques Dunoguès

*Laboratoire de Chimie Organique et Organométallique (U.A. 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*

### Abstract

A new method for the meta acylation of anisole and its para-methyl or fluoro derivatives, is described. Addition of two trimethylsilyl groups in the 2 and 5 positions (relative to the methoxy group), followed by hydrolysis affords the corresponding 5-trimethylsilyl-3-cyclohexenones. Electrophilic substitution of the silyl group using  $\text{RCOCl}/2\text{AlCl}_3$  at low temperature provides, after final aromatisation promoted by Pd/C or  $\text{CuBr}_2/\text{LiBr}$ , the expected meta acylated products. This mode of meta functionalization has been successfully applied to an original synthesis of ketoprofen starting from anisole.

### Résumé

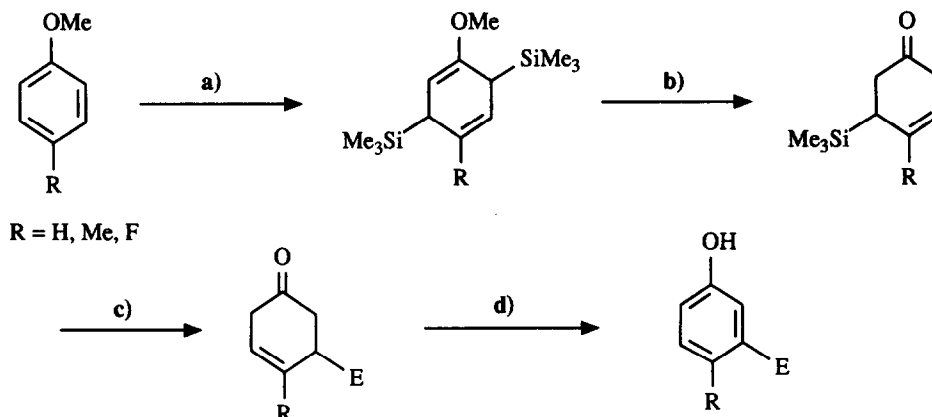
Une méthode originale de fonctionnalisation en méta de l'anisole et de ses homologues para-fluoré ou méthylé, conduisant à des phénols méta-acylés, est proposée. La démarche consiste en l'addition de deux groupes triméthylsilyles en 2 et 5 du substituant méthoxyle, suivie d'une hydrolyse donnant les 5-triméthylsilyl-3-cyclohexénones correspondantes. L'acylation de ces dernières par réaction de la fonction allylsilane avec  $\text{RCOCl}/2\text{AlCl}_3$  à basse température conduit, après aromatisation au moyen de palladium sur charbon ou de  $\text{CuBr}_2/\text{LiBr}$ , aux phénols méta-acylés attendus. Cette stratégie de fonctionnalisation en méta du groupe méthoxyle a ouvert une voie d'accès inédite au kétoprofène à partir de l'anisole.

### INTRODUCTION

Les phénols méta-substitués sont des produits recherchés, car ils sont utilisés comme précurseurs de nombreux composés possédant des propriétés thérapeutiques<sup>1-5</sup>. La synthèse de ces dérivés par substitution électrophile directe classique sur le phénol est impossible, à cause de l'effet ortho/para directeur du groupe hydroxyle. La substitution en méta du groupe hydroxyle a été parfois réalisée avec certains phénols substitués par utilisation des superacides<sup>6a</sup> ou des complexes du chrome<sup>6b,6c</sup>.

Bien que la voie organosilicique ait permis de mettre au point une nouvelle méthode de substitution inusuelle en série aromatique<sup>7-9</sup> (orientée non pas par les effets des substituants mais par la position des groupes silyles préalablement introduits), la fonctionnalisation par substitution électrophile sur la position méta de l'anisole<sup>10</sup> ou du phénol lui-même est impossible, sauf dans certains cas bien précis<sup>6</sup>. L'utilisation des précurseurs méta-siliciés s'étant révélée rarement bénéfique<sup>11,12</sup>, nous avons imaginé une nouvelle méthode d'acylation en méta de phénols, associant deux types de réactions

développées au Laboratoire<sup>13-15</sup> et impliquant une réaromatisation dans la dernière étape. Notre démarche peut être schématisée comme suit:



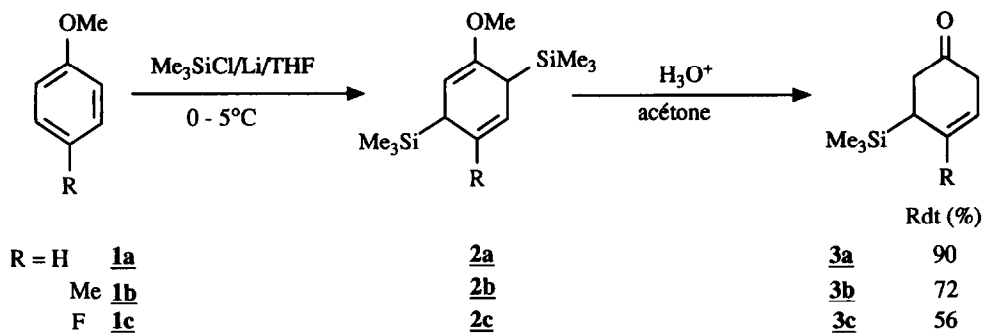
a) silylation; b) hydrolyse; c) fonctionnalisation; d) aromatisation

Nous rapportons ci-après nos résultats.

## RESULTATS

### Préparation des cétones $\beta,\gamma$ -éthyléniques $\delta$ siliciées

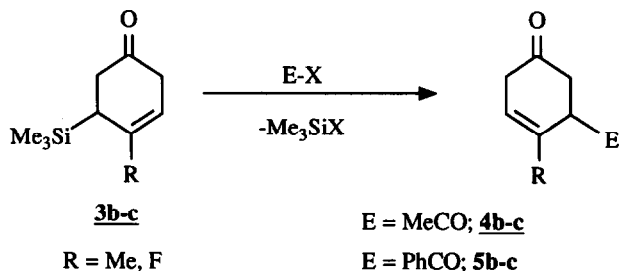
Nous avons utilisé la méthode mise au point au Laboratoire<sup>13,14</sup>, qui constituait une importante optimisation de la réaction décrite par Weyenberg et Toporcer dans le cas du benzène<sup>16</sup>, et obtenu, après hydrolyse, **3a**, **3b** et **3c**:



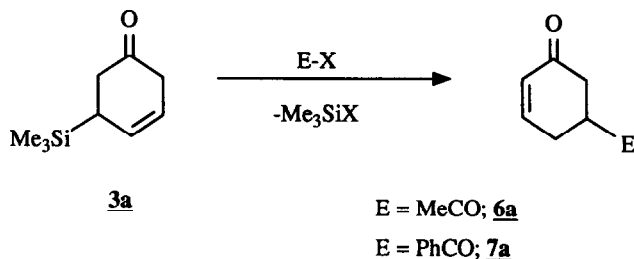
### Acylation

Nous avons envisagé l'acétylation et la benzoïylation des trois cétones **3a**, **3b** et **3c** avec le chlorure d'acétyle et de benzoyle.

Avec R= Me ou F, les cétones  $\beta,\gamma$ -éthyléniques ont été normalement obtenues:



Par contre, lorsque R=H, les cétones  $\beta,\gamma$ -éthyléniques s'isomérisent rapidement et spontanément à température ambiante en cétones conjuguées :



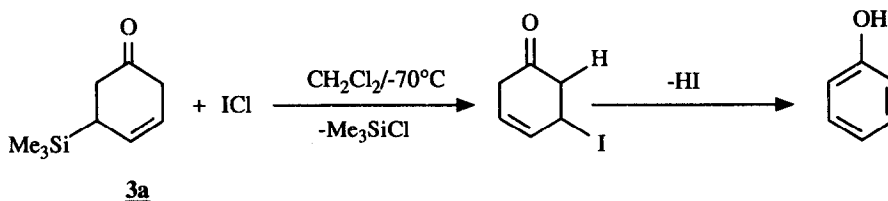
A condition d'opérer avec une quantité légèrement supérieure à 2 équivalents de chlorure d'aluminium, les cétones sont obtenues avec de bons rendements (cf. **Tableau 1**).

**Tableau 1.** Synthèse de cétones éthyléniques acylées

R	E	Désignation	Rdt (%)
H	COMe	<b>6a</b>	70
Me	COMe	<b>4b</b>	60
F	COMe	<b>4c</b>	60
H	COPh	<b>7a</b>	80
Me	COPh	<b>5b</b>	-
F	COPh	<b>5c</b>	50

Lorsque R=Me, la cétone **5b** n'a pu être isolée dans de bonnes conditions, car il se forme un mélange de produits qui n'ont pas été identifiés. Ceci pourrait s'expliquer par le fait que la benzylation étant, comme prévisible, moins facile que l'acétylation<sup>17</sup>, il est possible que, dans ces conditions, la présence des 3 atomes d'hydrogène allyliques portés par le groupe méthyle lié à la double liaison entraîne des réactions secondaires.

D'autres essais de fonctionnalisation avec le chlorosulfonate de triméthylsilyle ( $\text{ClSO}_3\text{SiMe}_3$ ) ont été effectués. A chaque fois, nous avons récupéré un mélange de produits lourds non identifiés. En outre, un essai d'ioduration de **3a** avec  $\text{ICl}$ , dans le dichlorométhane à  $-70^\circ\text{C}$  pendant 2 heures a quantitativement restitué le phénol. Ceci s'explique par substitution du groupe  $\text{SiMe}_3$  par l'iode suivie d'une élimination de HI et d'une tautomérisation:



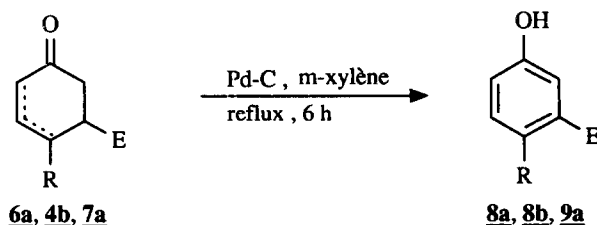
### Aromatisation

L'aromatisation des cyclohexénones substituées devait ouvrir la voie aux phénols méta-fonctionnels. A cette fin, nous avons testé deux méthodes de déshydrogénation décrites dans la littérature, pour aromatiser les cyclohexénones fonctionnelles.

#### Aromatisation par le palladium

Le procédé couramment utilisé pour aromatiser les cyclohexénones conjuguées, mono- ou disubstituées, fait appel à un réactif de déshydrogénation comme le palladium sur charbon<sup>18</sup>. Cette méthode consiste simplement à chauffer les cyclohexénones au reflux d'un solvant à point d'ébullition assez élevé en présence de palladium sur charbon en quantité catalytique.

Ce procédé nous a permis d'aromatiser les cyclohexénones conjuguées méta-acylées en utilisant comme solvant le méta-xylène:



Les résultats obtenus sont rassemblés dans le **Tableau 2**.  
**Tableau 2.** Synthèse de phénols méta-acylés (avec Pd-C).

Composé de départ	Produit obtenu	Rendement (%)
<b>6a</b>	<b>8a</b>	40
<b>4b</b>	<b>8b</b>	50
<b>7a</b>	<b>9a</b>	60

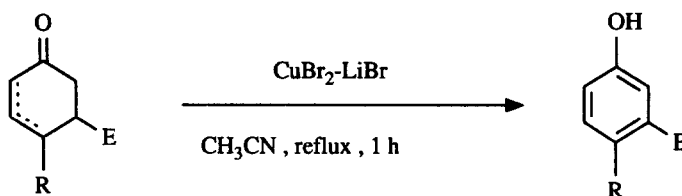
Les résultats n'ont pas été optimisés ni l'étude complétée, car la deuxième voie d'aromatisation a été plus performante (v. ci-après).

#### Aromatisation par le complexe $\text{CuBr}_2/\text{LiBr}$

Afin d'améliorer les rendements, nous avons testé une autre méthode d'aromatisation.

Au cours de travaux assez anciens, Kosower et Wu<sup>19</sup> ont constaté que le traitement de la cyclohexénone et de la 3-méthyl-2-cyclohexénone par le couple  $\text{CuCl}_2/\text{LiCl}$ , dans le diméthylformamide à 80°C, ne permettait pas d'obtenir les  $\alpha$ -chlorocétone attendues, mais conduisait respectivement au phénol et au méta-crésol. D'autres auteurs<sup>20</sup> ont amélioré les conditions opératoires en utilisant le couple  $\text{CuBr}_2/\text{LiBr}$  dans l'acétonitrile et appliqué ce type de réaction à l'aromatisation de systèmes polycycliques. Nous avons utilisé le même mode opératoire pour aromatiser nos

cyclohexénone: cette méthode nous a permis de réaliser une réaction rapide et avec des rendements assez élevés:



**8a-c; 9a; 9c**

A partir des cinq cétones acylées, précédemment préparées, les cinq phénols attendus ont été obtenus (cf. **Tableau 3**).

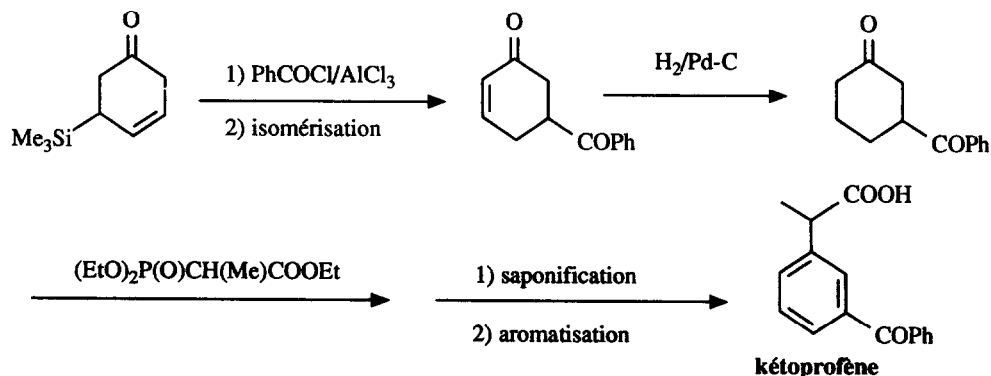
**Tableau 3.** Synthèse de phénols méta-acylés (avec  $\text{CuBr}_2\text{-LiBr}$ ).

R	E	Produit	Rdt (%)
H	MeCO	<b>8a</b>	75
Me	MeCO	<b>8b</b>	80
F	MeCO	<b>8c</b>	70
H	PhCO	<b>9a</b>	75
F	PhCO	<b>9c</b>	77

Un mécanisme permettant d'interpréter la réaction d'aromatisation de cyclohexénone par  $\text{CuBr}_2\text{-LiBr}$  a déjà été proposé<sup>19</sup> et s'applique bien à nos résultats.

Disposant d'une méthode de synthèse de dérivés aromatiques méta-substitués, nous avons envisagé de l'appliquer à la synthèse du kétoprofène<sup>21</sup>, dérivé aromatique 1,3-disubstitué, anti-inflammatoire non stéroïdien très puissant, commercialisé sous l'appellation de PROFENID® ou BIPROFENID®.

Nous ne reprenons ici pour mémoire que le schéma réactionnel de cette synthèse puisque ce travail a été publié par ailleurs<sup>22</sup>, la synthèse à partir de la 3-benzoylcyclohexanone étant déjà connue<sup>23,24</sup>.



L'ensemble de ces recherches a donné lieu à un dépôt de brevet<sup>25</sup>.

## 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 triméthylsiliés possèdent dans leur spectre les bandes d'absorption caractéristiques à 1250, 840 et 755  $\text{cm}^{-1}$ , qui ne seront pas mentionnées.

Les spectres RMN  $^1\text{H}$  ont été enregistrés au moyen d'un appareil PERKIN-ELMER-HITACHI R 24 B fonctionnant à 60 MHz. Les spectres RMN  $^{13}\text{C}$ , ainsi que quelques spectres RMN  $^1\text{H}$ , ont été obtenus au moyen d'un appareil BRUKER AC 250 fonctionnant à 250 MHz pour les études RMN  $^1\text{H}$  et à 62,9 MHz pour les études RMN  $^{13}\text{C}$  et équipé d'un ordinateur ASPECT 3000. Le produit est placé:

- dans le cas de la RMN  $^1\text{H}$ , 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  $^{13}\text{C}$ , en solution dans le diméthylsulfoxyde deutérié.

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

s = singulet, d = doublet, dd = doublet dédoublé, dt = doublet détriplé, 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 silicones 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 F<sub>254</sub>, 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.

### Synthèse des cyclohexadiènes disiliciés

#### Appareillage

Il est constitué d'un ballon de Grignard de 500 ml à 3 tubulures, muni d'une agitation magnétique, d'une gaine thermométrique et d'une ampoule à brome isobare. Le réacteur est équipé de façon à travailler sous balayage d'argon sec.

### 3,6-bistriméthylsilyl-1-méthoxy-1,4-cyclohexadiène **2a**

#### Mode opératoire

A une suspension de lithium (1,8 g, 25 mmol) finement granulé dans 150 ml de THF déperoxydé anhydre et de  $\text{Me}_3\text{SiCl}$  (40 g, 370 mmol) fraîchement distillé, on ajoute goutte à goutte, avec agitation, l'anisole (10,8 g, 100 mmol). 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 achevée, l'agitation est poursuivie pendant 12 heures, en maintenant la température entre 5 et 10°C. La réaction terminée, on ajoute à 0°C 100 ml de pentane sec; le lithium restant et LiCl formé sont filtrés et le filtrat évaporé sous vide de la trompe à eau à 30°C. Une deuxième extraction avec 100 ml de pentane sec achève la précipitation de LiCl. Après filtration et évaporation du filtrat, **2a** (23,8 g, rdt: 95%) est obtenu. La pureté de **2a** (tout

comme celle de **2b** et **2c**) permet leur utilisation sans autre purification. Les données physico-chimiques sont en parfait accord avec celles déjà publiées pour ce produit<sup>14</sup>.

### **3,6-bis(triméthylsilyl)-1-méthoxy-4-méthyl-1,4-cyclohexadiène 2b**

Le mode opératoire est identique à celui décrit pour la préparation de **2a**. Rdt: 90%; RMN <sup>1</sup>H: δ = 0,16 (s, 9H); 0,19 (s, 9H); 1,83 (s, 3H); 2,20-2,55 (m, 2H); 3,51 (s, 3H); 4,67 (m, 1H); 5,19 (m, 1H).

### **3,6-bis(triméthylsilyl)-1-méthoxy-4-fluoro-1,4-cyclohexadiène 2c**

Le mode opératoire est identique à celui décrit pour la préparation de **2a**. Rdt: 80%; RMN <sup>1</sup>H: δ = 0,16 (s, 9H); 0,20 (s, 9H); 2,44-2,66 (m, 2H); 3,53 (s, 3H); 4,35-5,06 (m, 2H).

## **Synthèse des cyclohexénones siliciées**

### *Appareillage*

Il est constitué d'un ballon de Grignard de 250 ml à 3 tubulures, muni d'une agitation magnétique, d'une gaine thermométrique et d'une ampoule à brome isobare.

### **5-triméthylsilyl-3-cyclohexénone 3a**

#### *Mode opératoire*

A 100 ml d'acétone non séchée additionnée de 3 gouttes d'HCl concentré, on additionne l'éther d'énol (22,6 g, 100 mmol), sous vive agitation et lentement, afin que la température ne dépasse pas 40°C (l'hydrolyse est très exothermique). A la fin de l'addition, l'agitation est maintenue environ 4 à 5 mn à 20°C. On neutralise par quelques gouttes d'une solution saturée de carbonate de sodium et on évapore rapidement l'acétone sous vide, sans chauffer. Le résidu est repris par 100 ml d'éther et décanté. La phase organique est traitée avec une solution de NH<sub>4</sub>Cl à 10%, puis séchée et évaporée. Après distillation, la cétone **3a** (16 g, rdt: 95%) est obtenue. Eb<sub>0,5mm</sub> = 75°C; IR (film): ν = 1720 (C=O); RMN <sup>1</sup>H: δ = 0,06 (s, 9H); 1,90-2,22 (m, 1H); 2,43 (m, 2H); 2,75 (m, 2H); 5,68 (m, 2H).

### **5-triméthylsilyl-4-méthyl-3-cyclohexénone 3b**

Le mode opératoire est identique à celui décrit pour la préparation de **3a**. Rdt: 80%; Eb<sub>0,5mm</sub> = 73°C; IR (film): ν = 1700 (C=O); RMN <sup>1</sup>H: δ = -0,07 (s, 9H); 1,61-1,87 (m, 4H); 2,40 (m, 2H); 2,47-2,75 (m, 2H); 5,10-5,27 (m, 1H).

### **5-triméthylsilyl-4-fluoro-3-cyclohexénone 3c**

Le mode opératoire est identique à celui décrit pour la préparation de **3a**. Rdt: 70%; Eb<sub>0,5mm</sub> = 64°C; IR (film): ν = 1710 (C=O); RMN <sup>1</sup>H: δ = 0,3 (s, 9H); 2,10-2,36 (m, 1H); 2,56 (m, 2H); 2,66-3,00 (m, 2H); 5,06-5,36 (m, <sup>3</sup>J<sub>H-F</sub> = 16Hz, 1H).

## **Acylation des cyclohexénones siliciées**

### *Appareillage*

Il est composé d'un ballon à tubulure latérale équipé d'une agitation magnétique et d'une ampoule à brome isobare. Le montage est balayé par un courant d'argon.

### *Mode opératoire*

A une solution de chlorure d'aluminium (1,4 g, 11 mmol, préalablement dégazé sous vide) dans 10 ml de chlorure de méthylène sec on ajoute, à 0°C, le chlorure d'acyle (5,5 mmol). L'agitation est poursuivie à 0°C pendant 15 mn. Le complexe est ensuite refroidi à -80°C. La cyclohexénone siliciée (4,5 mmol), en solution dans 5 ml chlorure de méthylène sec est alors additionnée. Après agitation à -40°C pendant 2h, le mélange est hydrolysé dans 50 ml d'une solution saturée glacée de NH<sub>4</sub>Cl. La phase organique est séparée par décantation et la phase aqueuse lavée avec 30 ml de pentane. Les phases organiques sont rassemblées, neutralisées avec une solution de bicarbonate de sodium, séchées sur sulfate de sodium, puis évaporées.

Les produits obtenus ont été purifiés par chromatographie sur colonne de silice ou par recristallisation dans l'éthanol.

**5-acétyl-2-cyclohexénone 6a**

Eluant: CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/CH<sub>3</sub>CO<sub>2</sub>Et (99/1, v/v); Rdt: 70%; IR (film):  $\nu = 1690$  et  $1660$  (C=O); RMN <sup>1</sup>H:  $\delta = 2,06$  (s, 3H); 2,26-2,60 (m, 4H); 2,83 (m, 1H); 5,76 (dt, <sup>3</sup>J<sub>H-H</sub> = 10Hz, <sup>4</sup>J<sub>H-H</sub> = 2Hz, 1H); 6,76 (dt, <sup>3</sup>J<sub>H-H</sub> = 10Hz, <sup>3</sup>J<sub>H-H</sub> = 4Hz, 1H).

**5-acétyl-4-méthyl-3-cyclohexénone 4b**

Eluant: CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/CH<sub>3</sub>CO<sub>2</sub>Et (99/1, v/v); Rdt: 60%; IR (film):  $\nu = 1720$  et  $1710$  (C=O); RMN <sup>1</sup>H:  $\delta = 1,80$  (m, 3H); 2,00 (s, 3H); 2,16-2,66 (m, 4H); 3,31 (m, 1H); 5,52 (m, 1H).

**5-acétyl-4-fluoro-3-cyclohexénone 4c**

Eluant: CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/CH<sub>3</sub>CO<sub>2</sub>Et (96/4, v/v); Rdt: 60%; IR (film):  $\nu = 1730$  et  $1710$  (C=O); RMN <sup>1</sup>H:  $\delta = 2,23$  (s, 3H); 2,53-2,96 (m, 4H); 3,46-3,86 (m, 1H); 5,29 (dt, <sup>3</sup>J<sub>H-F</sub> = 15Hz, <sup>3</sup>J<sub>H-H</sub> = 4Hz, 1H).

**5-benzoyl-2-cyclohexénone 7a**

F<sub>EtOH</sub> = 63°C; Rdt: 80%; IR (KBr):  $\nu = 1690$  et  $1670$  (C=O); RMN <sup>1</sup>H:  $\delta = 2,25$ -2,50 (m, 4H); 3,92 (m, 1H); 5,80 (d, <sup>3</sup>J<sub>H-H</sub> = 10Hz, 1H); 6,72 (dt, <sup>3</sup>J<sub>H-H</sub> = 10Hz, <sup>3</sup>J<sub>H-H</sub> = 3Hz, 1H); 7,10-7,94 (m, 5H).

**5-benzoyl-4-fluoro-3-cyclohexénone 5c**

F<sub>EtOH</sub> = 102°C; Rdt: 80%; IR (KBr):  $\nu = 1705$  et  $1690$  (C=O); RMN <sup>1</sup>H:  $\delta = 2,86$ -3,36 (m, 4H); 4,63-5,13 (m, 1H); 5,63 (dt, <sup>3</sup>J<sub>H-F</sub> = 14Hz, <sup>3</sup>J<sub>H-H</sub> = 4Hz, 1H); 7,25-8,1 (m, 5H).

**Ioduration**

A une solution de cétone siliciée (9 mmol), dans 40 ml de CCl<sub>4</sub>, on ajoute goutte à goutte, à -70°C, le monochlorure d'iode (1,5 g, 9 mmol) en solution dans 10 ml de CCl<sub>4</sub>. L'agitation est poursuivie à cette température pendant 2 heures. Le mélange est ensuite versé dans 100 ml d'eau et extrait à l'éther. Les phases organiques sont rassemblées et lavées avec une solution aqueuse de Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub>, puis séchées. Après évaporation du solvant, le phénol est récupéré quantitativement.

**Aromatisation avec Pd/C***Appareillage*

Il est constitué d'un ballon muni d'un réfrigérant ascendant et d'un agitateur magnétique.

*Mode opératoire*

A une solution de **7a** (2 g, 10 mmol) diluée dans 25 ml de xylène, l'on ajoute 0,18 g de Pd/C à 10%. Le mélange est chauffé au reflux pendant 6 heures. Après retour à la température ambiante, le catalyseur est éliminé par filtration et rincé avec un peu d'acétate d'éthyle joint ensuite au mélange. La solution organique est extraite trois fois avec 10 ml de solution de soude à 10%. Les phases alcalines sont ensuite lavées avec 10 ml de pentane et diluées dans 25 ml d'eau. Après addition de 1 ml de HCl concentré, le mélange est refroidi à 0°C; quelques gouttes de HCl dilué sont ensuite additionnées, jusqu'à la formation d'un précipité. L'agitation est poursuivie deux heures puis, après filtration, lavage à l'eau et recristallisation dans le benzène, on récupère le phénol **9a** (1,1 g; rdt: 60%).

Pour les composés **8a** et **8b**, nous avons utilisé le même protocole opératoire avec des rendements respectifs de 40% et de 50%.

**Aromatisation avec CuBr<sub>2</sub>/LiBr***Appareillage*

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

*Mode opératoire*

A une solution de CuBr<sub>2</sub> (4,46 g, 20 mmol) et de LiBr (0,86g, 10 mmol) dans 20 ml d'acétonitrile, on ajoute **7a** (2 g, 10 mmol) goutte à goutte en solution dans 5 ml d'acétonitrile, à température ambiante. Un léger dégagement de HBr est observé. Afin de compléter la réaction, le mélange est porté



au reflux pendant une heure. Après évaporation de l'acétonitrile sous vide, le mélange est repris par de l'éther puis versé dans 50 ml d'eau. La phase aqueuse est extraite à l'éther. L'ensemble des phases organiques est ensuite lavé par une solution saturée de NaCl et séché avec Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Après évaporation des solvants, purification sur colonne de silice en éluant avec CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> et recristallisation dans le benzène, **9a** (1,5 g, rdt: 75%) est obtenu; pour les phénols **8a**, **8b**, **8c** et **9c**, nous avons utilisé le même mode opératoire.

### 3-hydroxyacétophénone **8a**

Rdt: 75%; les caractéristiques physico-chimiques sont identiques à celles d'un échantillon de référence.

### 2-méthyl-5-hydroxyacétophénone **8b**

Rdt: 80%; F<sub>benzène</sub> = 128°C; IR (nujol):  $\nu$  = 3180 (OH) 1660 (C=O); RMN <sup>1</sup>H (DMSO d<sub>6</sub>):  $\delta$  = 2,30 (s, 3H); 2,48 (s, 3H); 6,81-7,16 (mc, 3H); 9,52 (s élargi échangeable à D<sub>2</sub>O, 1H); RMN <sup>13</sup>C:  $\delta$  = 19,9 (CH<sub>3</sub>); 29,4 (CH<sub>3</sub>); 138,2 (C<sub>1</sub>); 126,8 (C<sub>2</sub>); 132,4 (C<sub>3</sub>); 118,3 (C<sub>4</sub>); 155 (C<sub>5</sub>); 115,9 (C<sub>6</sub>); 201,2 (CO).

### 2-fluoro-5-hydroxyacétophénone **8c**

Rdt: 70%; F<sub>benzène</sub> = 97°C; IR (nujol):  $\nu$  = 3180 (OH) 1670 (C=O); RMN <sup>1</sup>H (DMSO d<sub>6</sub>):  $\delta$  = 2,48 (d, <sup>5</sup>J<sub>H,F</sub> = 5Hz; 3H); 6,71-6,94 (mc, 2H); 7,09-7,33 (mc, 1H); 8,94 (s élargi échangeable à D<sub>2</sub>O, 1H); RMN <sup>13</sup>C:  $\delta$  = 31,2 (CH<sub>3</sub>); 125,4 (C<sub>1</sub>, <sup>2</sup>J = 15Hz); 157,7 (C<sub>2</sub>, <sup>1</sup>J = 246,2Hz); 117 (C<sub>3</sub>, <sup>2</sup>J = 25Hz); 121,7 (C<sub>4</sub>, <sup>3</sup>J = 8,6Hz); 153,2 (C<sub>5</sub>, <sup>4</sup>J = 2Hz); 115,6 (C<sub>6</sub>, <sup>3</sup>J = 2,5Hz); 196 (CO).

### 3-hydroxybenzophénone **9a**

Rdt: 75%; les caractéristiques physico-chimiques sont identiques à celles d'un échantillon de référence.

### 2-fluoro-5-hydroxybenzophénone **9c**

Rdt: 70%; F<sub>benzène</sub> = 117°C; IR (nujol):  $\nu$  = 3400 (OH) 1660 (C=O); RMN <sup>1</sup>H (DMSO d<sub>6</sub>):  $\delta$  = 6,73-7,67 (mc, 8H); 7,8 (s élargi échangeable à D<sub>2</sub>O, 1H); RMN <sup>13</sup>C:  $\delta$  = 126,5 (C<sub>1</sub>, <sup>2</sup>J = 16Hz); 156 (C<sub>2</sub>, <sup>1</sup>J = 245,4Hz); 116,9 (C<sub>3</sub>, <sup>2</sup>J = 24Hz); 120,5 (C<sub>4</sub>, <sup>3</sup>J = 8Hz); 152,3 (C<sub>5</sub>, <sup>4</sup>J = 2,2Hz); 116,6 (C<sub>6</sub>, <sup>3</sup>J = 2,5Hz); 128,5 (C<sub>3</sub>=C<sub>5</sub>); 130 (C<sub>2</sub>=C<sub>6</sub>); 133 (C<sub>4</sub>); 136,7 (C<sub>1</sub>); 195 (CO).

## BIBLIOGRAPHIE

1. Fromantin, J.P.; (Unicler S.A.), *Brevet français*, demande n° 78/7.962, (20/03/78) ; cf. *Chem. Abstr.* **1980**, *93*, 46189s.
2. Astoin, J.; Lepage, F.; Fromantin J.P.; Poisson M. *Eur. J. Med. Chem.* **1980**, *15*, 457.
3. Mangel, S.; Sangwan, N.K.; Rastogi, S.N. *Chim. Acta Turc.* **1986**, *14*, 307 ; cf. *Chem. Abstr.* **1988**, *108*, 128777v.
4. a) Ningur, N.; Erdogan, B.; Bilge, C.; Ufuk, A. *Gazi Univ. Eczacilik Fak. Derg.* **1987**, *4*, 47 ; cf. *Chem. Abstr.* **1988**, *108*, 131654n.  
b) Ningur, N.; Erdogan, B.; Bilge, C.; Ufuk, A. *Gazi Univ. Eczacilik Fak. Derg.* **1987**, *4*, 33 ; cf. *Chem. Abstr.* **1988**, *108*, 131672s.
5. Coutts, S.M.; Dietchweiler R.L. (Rorer Pharmaceutical Corp.) *Brevet américain* 830, 421 (18/02/86) ; cf. *Chem. Abstr.* **1988**, *108*, 26979z.

6. a) Jacquesy, J.-C.; Gesson J.-P.; Jouannetaud M.-P. *Rev. Chem. Intermed.* **1988**, *9*, 1 et réf. citées.  
b) Semmelhack, M. F.; Clark, G.; *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, *99*, 1675.  
c) Fukui, M.; Ikeda, T.; Oishi, T.; *Tetrahedron Lett.* **1982**, 1605.
7. Eaborn, C.; *J. Organomet. Chem.* **1975**, *100*, 43 et réf. citées.
8. Effenberger, F. *Synthesis* **1980**, 151 et réf. citées.
9. Bennetau, B.; Dunoguès, J. *Synlett* **1993**, 171 et réf. citées.
10. Bennetau, B.; Krempp, M.; Dunoguès, J. *Organomet. Chem.* **1987**, *334*, 263.
11. Babin, P.; Bennetau, B.; Bourgeois, P.; Rajarison, F.; Dunoguès, J. *Bull. Soc.Chim. Fr.* **1992**, *129*, 25.
12. Wilbur, D.S.; Stone, W.E.; Anderson, K.W. *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 1542.
13. Laguerre, M.; Dunoguès, J.; Calas, R.; Duffaut, N. *J. Organomet. Chem.* **1972**, *112*, 49.
14. Laguerre, M.; Dunoguès, J.; Duffaut, N.; Calas, R. *J. Organomet. Chem.* **1976**, *120*, 319.
15. Calas, R.; Dunoguès, J.; Pillot, J.-P.; Biran, C.; Piscioti, F.; Arréguy, B. *J. Organomet. Chem.* **1975**, *85*, 149 et réf. citées, notamment: Calas, R.; Dunoguès, J. *J. Organomet. Chem.* **1971**, *27*, C21.
16. Weyenberg, D.R.; Toporcer, L.H. *J. Am. Chem. Soc.* **1962**, *84*, 2843.
17. Voir par exemple, Bennetau, B.; Krempp, M.; Dunoguès, J. *Tetrahedron*, **1990**, *46*, 8131.
18. a) Horning, E.C.; Horning, M.G. *J. Am. Chem. Soc.* **1947**, *69*, 1359.  
b) Horning, E.C.; Horning, M.G., Walker, G.N. *J. Am. Chem. Soc.* **1949**, *71*, 169.
19. Kosower, E.M.; Wu, G.S. *J. Org. Chem.* **1963**, *28*, 633.
20. Bondon, D.; Pietrasanta, Y.; Pucci, B. *Tetrahedron Lett.* **1977**, 821.
21. Rieu, J.-P.; Boucherle, A.; Cousse, H.; Mouzin, G. *Tetrahedron* **1986**, *42*, 4095 et réf. citées ; voir notamment Rhône-Poulenc (Soc. Usines Chim.), *Brevet français* n° 2.202.873 (1974) ; cf. *Chem.Abstr.* **1975**, *82*, 111782u.
22. Bennetau, B.; Krempp, M.; Dunoguès, J. *Synth.Commun.*, soumis pour publication.
23. Sagami Chemical Research Center, *Brevet japonais* 8190, 036 (21/06/81) ; cf. *Chem. Abstr.* **1982**, *96*, 6399v.
24. Sagami Chemical Research Center, *Brevet japonais* 8190, 035 (21/06/81) ; cf. *Chem. Abstr.* **1982**, *96*, 6412q.
25. Bennetau, B.; Babin, P.; Rajarison, F.; Dunoguès, J. *Brevet français* n° 2.668.484 (26/10/1990) ; Cf. *Chem. Abstr.* **1993**, *118*, 59417z.