

## Lithiations *ortho*-dirigées par la fonction acide carboxylique et par les atomes de fluor et de chlore.

### II. Synthèse régiosélective d'acides benzoïques et d'acétophénones polysubstitués

Joël Moyroud<sup>1</sup>, Jean-Luc Guesnet<sup>1</sup>, Bernard Bennetau<sup>2</sup>, Jacques Mortier<sup>1\*</sup> †

<sup>1</sup> Rhône-Poulenc Secteur Agro, Centre de recherches de la Dargoire,  
BP 9163, 69263 Lyon cedex 09;

<sup>2</sup> Laboratoire de chimie organique et organométallique, unité associée au CNRS n° 35,  
Université Bordeaux I, 351, cours de la Libération, 33405 Talence, France

(Reçu le 7 juillet 1995; accepté le 4 décembre 1995)

**Résumé** — La réaction de benzoates de lithium *ortho*-lithiés fonctionnalisés avec divers réactifs électrophiles dans le THF à 78 °C permet un accès régiosélectif à des acides benzoïques et des acétophénones 2,3-, 2,3,4- et 2,3,4,5-substitués.

**ortho-lithiation / ipso-désilylation / acylation par Friedel-Crafts / acide benzoïque / acétophénone**

**Summary** — Lithiations directed by carboxylic acid, fluorine and chlorine: the regioselective synthesis of polysubstituted benzoic acids and acetophenones. *Lithiation/electrophilic quenching of ortho-lithiated benzoates allows the totally regiocontrolled synthesis of a wide range of 2,3-, 2,3,4-, and 2,3,4,5-polysubstituted benzoic acids and related acetophenones.*

**ortho-lithiation / ipso-desilylation / Friedel-Crafts acylation / benzoic acid / acetophenone**

### Introduction

Les acides benzoïques *ortho*-substitués sont des réactifs qui présentent un grand intérêt en synthèse [1]. Nous avons montré récemment que les acides benzoïques *non protégés* peuvent être dimétallés par les alkylolithiens puis *ortho*-fonctionnalisés par les réactifs électrophiles [2]. L'intérêt essentiel de cette nouvelle méthode de préparation d'acides benzoïques *ortho*-substitués, réside dans le fait que les réactions d'*ortho*-lithiation en série benzénique jusqu'à présent développées pour accéder à ce type de composés, impliquaient la protection puis la déprotection de la fonction carbonyle [3].

Le mémoire précédent de cette série décrivait nos observations sur l'étude de la compétition intramoléculaire entre la fonction acide carboxylique et divers groupes *ortho*-directeurs (OMe, Cl, F, CONEt<sub>2</sub>) ainsi que les premiers exemples de métallation en positions *méta* et *para* d'acides benzoïques halogénés [4].

Dans la première partie du présent mémoire, nous décrivons les développements que nous apportons à cette réaction et nous proposons une méthode générale de synthèse d'acides benzoïques substitués dans les positions 2,3-, 2,3,4- et 2,3,4,5-. Nous rapportons également que les 1,2-dihalobenzènes peuvent être métallés

et alkylés avec de bons rendements. En deuxième partie, nous montrons que les acides benzoïques ainsi obtenus sont des précurseurs d'acétophénones — intermédiaires clés dans la synthèse de nombreux composés pesticides et pharmaceutiques — de structures originales. La fonctionnalisation d'arylsilanes 1,2-dihalogénés par réaction de Friedel et Crafts permet également un accès intéressant à ce type de composés.

### Résultats et discussion

Nous avons décrit récemment l'activité antifongique des 3-aryl-4-chloropyrazoles comportant un substituant en position *ortho* du noyau phényle [5]. L'étape clé de la synthèse de ces composés est la préparation des acides benzoïques *ortho*-fonctionnalisés. Dans notre communication préliminaire [2a], nous avons montré que ces composés sont facilement obtenus par *ortho*-lithiation d'acides benzoïques, via un intermédiaire dianionique *ortho*-lithio benzoate de lithium 1 *sans protection préalable de la fonction acide carboxylique* (schéma 1). Le traitement à -90 °C d'un acide benzoïque par 2,2 équiv du complexe 1:1 butyllithium secondaire (sec-BuLi)/TMEDA dans le THF conduit, après réaction

\* Correspondance et tirés à part

† Adresse actuelle : Groupe de recherches de physicochimie structurale, URA CNRS 704, Université Rennes-I, avenue du Général-Leclerc, 35042 Rennes cedex.

Tableau I. Synthèse d'acides benzoïques.

Entrée	Réaction	$R^{2-4}X/R^{2-4}$	$R^2$	$R^3$	$R^4$	$R^5$	Produit	Rdt (%) <sup>a</sup>
1	i	$C_2Cl_6/Cl$	Cl	F	H	H	<b>2</b>	71
2	i	$(CCl_2Br)_2/Br$	Br	F	H	H	<b>3</b>	77
3	iv/A	$CO_2/CO_2H$	F	Cl	H	H	<b>4</b>	70
4	i	$(CCl_2Br)_2/Br$	Br	Cl	H	H	<b>5</b>	51
5	iv/B	$CO_2/CO_2H$	F	Br	H	H	<b>6</b>	73
6	iv/B	$CO_2/CO_2H$	Cl	Br	H	H	<b>7</b>	55
7	iv/B	$CO_2/CO_2H$	F	CN	F	H	<b>8</b>	54
8	iv/A	$CO_2/CO_2H$	F	Me	Cl	H	<b>9</b>	68
9	iv/A	$CO_2/CO_2H$	Cl	$CF_3$	H	H	<b>10</b>	68
10	iv/A	$CO_2/CO_2H$	F	Ph	H	H	<b>11</b>	60
11	i	$C_2Cl_6/Cl$	Cl	Cl	F	Cl	<b>12</b>	20
12	i	$MeI/Me$	Me	Cl	F	Cl	<b>13</b>	30
13	iv/B	$CO_2/CO_2H$	F	Cl	F	Cl	<b>14</b>	35

<sup>a</sup> Rendements en produits purifiés (voir Partie expérimentale).

avec des électrophiles variés à  $-78^{\circ}C$ , aux dérivés *ortho*-substitués [6].

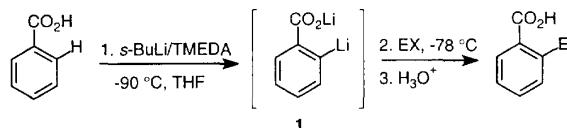


Schéma 1

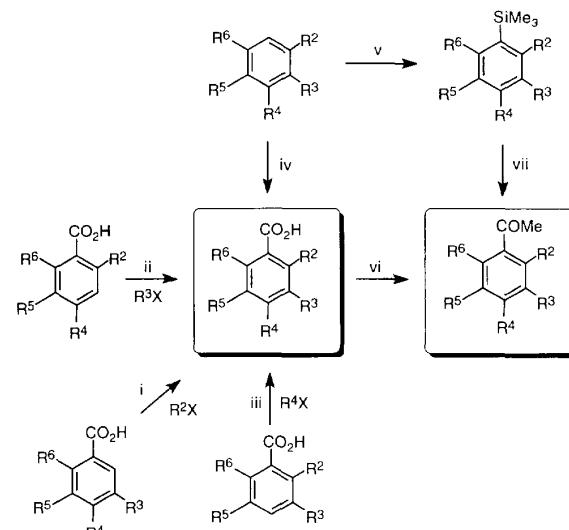
Les principaux résultats présentés dans notre mémoire précédent sont brièvement rappelés : un effet de complémentarité est observé dans le cas des acides *méta*-substitués par un atome de fluor ou de chlore : la substitution électrophile s'effectue toujours dans la position adjacente aux deux groupes *ortho*-directeurs. Avec les acides benzoïques 2,4-dihalogénés l'échange hydrogène-métal a lieu dans la position adjacente aux deux atomes d'halogène. L'étude de la compétition intramoléculaire entre la fonction acide carboxylique et les groupes méthoxy, chloro, fluoro ou diéthylamino, dans le cas des acides benzoïques *ortho*- et *para*-substitués, nous a également permis de montrer que la fonction carboxylique présente un pouvoir *ortho*-directeur moyen-fort [4].

#### Synthèse d'acides benzoïques *ortho*-substitués

Dans ce mémoire est décrite la première méthode de préparation d'acides benzoïques 2,3-dihalogénés (F, Cl, Br). Singulièrement, des six isomères possibles, seuls les acides 2-bromo-3-fluoro- et 3-bromo-2-chlorobenzoïques, préparés pour le premier à partir de la 2-fluoroaniline via un intermédiaire isatine [7] et pour le second par une réaction d'échange chlore-brome de l'acide 2,3-dibromobenzoïque [8], sont connus. Ces six composés sont facilement obtenus grâce aux deux procédés suivants développés dans nos laboratoires (schéma 2) :

– la réaction d'*ortho*-lithiation des acides 3-fluoro et 3-chlorobenzoïques que nous venons de présenter et qui nous a permis de synthétiser les acides benzoïques 2,3-dihalogénés **2**, **3** et **5** (réaction i, entrées 1, 2 et 4, tableau I) ;

– la réaction d'*ortho*-lithiation des 1,2-dihalogénobenzènes (chloro-fluoro, bromo-fluoro et bromo-chloro) suivie du piégeage de l'anion lithié par le dioxyde de carbone permettant de préparer les acides **4**, **6** et **7** (réaction iv, entrées 3, 5 et 6) [9].



(i-iii) 2,2 équiv *sec*-BuLi, TMEDA, THF,  $-90^{\circ}C$ ;  $R^{2-4}X$ ;  $H_3O^+$ . (iv, v) A : 1,1 équiv *n*-BuLi, THF,  $-78^{\circ}C$ ;  $CO_2$  ou  $Me_3SiCl$ ;  $H_3O^+$ . B : 1,1 équiv LDA, THF,  $-78^{\circ}C$ ;  $CO_2$  ou  $Me_3SiCl$ ;  $H_3O^+$ . (vi) A :  $MeLi$ , THF,  $-70^{\circ}C$ . B :  $SOCl_2$ ;  $EtOMgCH(CO_2Et)_2$ ;  $H_3O^+$ . (vii)  $AlCl_3$ ,  $MeCOCl$ ,  $CH_2Cl_2$ .

Schéma 2

Les acides benzoïques 2,3-dihalogénés mixtes sont obtenus avec de bons rendements. Les entrées 3, 5 et 6 montrent que l'échange hydrogène-lithium des 1,2-dihalogénobenzènes s'effectue spécifiquement du côté de l'halogène possédant le plus petit numéro atomique. Le diisopropylamidure de lithium (LDA) permet de métaller facilement les composés comportant un atome de brome (entrées 5 et 6) ; il est de cette façon possible d'éviter la réaction d'échange brome-lithium [10]. Le 1,2-dibromotétrachloroéthane et l'hexachloroéthane

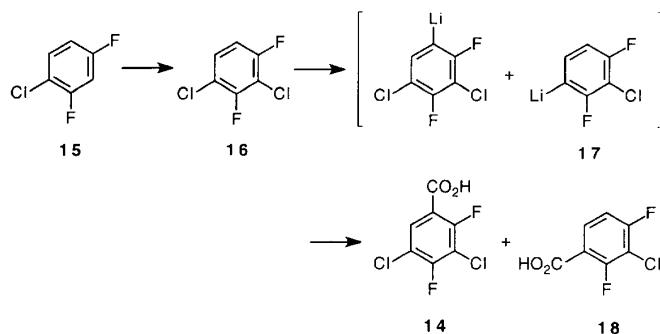


Schéma 3

Tableau II. Préparation d'acétophénones à partir d'acides benzoïques.

Entrée	Réaction	Substrat	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>	R <sup>6</sup>	Produit	Rdt (%) <sup>a</sup>
1	vi/A	[4]	Me	Cl	H	H	H	<b>19</b>	82
2	vi/A	"	Et	Cl	H	H	H	<b>20</b>	82
3	vi/A	"	n-Pr	Cl	H	H	H	<b>21</b>	54
4	vi/B	"	allyl	Cl	H	H	H	<b>22</b>	86
5	vi/B	"	SMe	Cl	H	H	H	<b>23</b>	78
6	vi/A	"	Me	F	H	H	H	<b>24</b>	11
7	vi/B	"	Cl	Cl	F	H	H	<b>25</b>	73
8	vi/B	"	F	Cl	F	H	H	<b>26</b>	73
9	vi/A	<b>2</b>	Cl	F	H	H	H	<b>27</b>	61
10	vi/B	<b>3</b>	Br	F	H	H	H	<b>28</b>	84
11	vi/A	<b>4</b>	F	Cl	H	H	H	<b>29</b>	48
12	vi/B	<b>5</b>	Br	Cl	H	H	H	<b>30</b>	80
13	vi/B	<b>7</b>	Cl	Br	H	H	H	<b>31</b>	0
14	vi/A	<b>9</b>	F	Me	Cl	H	H	<b>32</b>	67
15	vi/B	<b>10</b>	Cl	CF <sub>3</sub>	H	H	H	<b>33</b>	75
16	vi/B	<b>11</b>	F	Ph	H	H	H	<b>34</b>	63
17	vi/B	<b>13</b>	Me	Cl	F	Cl	H	<b>35</b>	48
18	vi/B	<b>14</b>	F	Cl	F	Cl	H	<b>36</b>	63

<sup>a</sup> Rendements en produits purifiés (voir Partie expérimentale).

permettent l'introduction des atomes de brome et de chlore (entrées 1, 2 et 4).

Les entrées 7-13 montrent également que :

– la fonction nitrile est compatible avec les conditions de métallation à condition d'utiliser comme base le LDA (entrée 7) ; l'acide 2,4-difluoro-3-cyanobenzoïque **8** est ainsi obtenu avec un rendement satisfaisant (54 %) ;

– l'accès aux acides 2-chloro-3-(trifluorométhyl)- et 2-fluoro-3-phénylbenzoïques **10** [11] et **11** est aisément obtenu avec un rendement satisfaisant (54 %) ;

– les acides 3,4,5-trihalogénobenzoïques peuvent être métallés puis alkylés en position *ortho* de la fonction CO<sub>2</sub>H permettant un accès simple aux acides benzoïques 2,3,4,5-tétrasubstitués **12** et **13** [12] (entrées 11 et 12) ;

– comme variante (schéma 3), l'acide 3,5-dichloro-2,4-difluorobenzoïque **14** est obtenu à partir du 1,3-dichloro-2,4-difluorobenzène **16** par réaction avec le LDA à -78 °C puis piégeage de l'anion par le dioxyde de carbone (entrée 13). Lorsque le LDA est remplacé par le butyllithium (*n*-BuLi), **14** est obtenu en mélange avec l'acide 2,4-difluoro-3-chlorobenzoïque **18** dans le rapport 20:80. L'échange chlore-lithium a déjà été observé dans le cas de noyaux benzéniques tétrahalogénés

[13] : l'acide **18** résulte vraisemblablement de la carbonatation de l'anion 3-lithio-2,6-difluoro-1-chlorobenzène **17**. Le 1,3-dichloro-2,4-difluorobenzène **16** est préparé par traitement du 2,4-difluoro-1-chlorobenzène **15** commercial par le butyllithium et piégeage de l'anion formé par l'hexachloroéthane.

#### Synthèse d'acétophénones à partir d'acides benzoïques

Le tableau II résume nos résultats relatifs à la préparation d'acétophénones à partir d'acides benzoïques. Deux méthodes ont été étudiées :

– le traitement séquentiel des acides benzoïques par le méthyllithium et le chlorotriméthylsilane (réaction vi/A, schéma 2) [14] a fait l'objet de peu de travaux [15]. Par cette méthode, les rendements moyens obtenus ont pour origine la formation en quantité importante des alcools tertiaires résultant de la double addition du méthyllithium sur la fonction carbonyle. Cette réaction, simple de mise en œuvre, n'est pas générale : **22** et **26** ne sont pas formés dans les conditions vi/A et **24** est obtenu avec un rendement faible.

– le traitement du chlorure de benzoyle par l'éthoxy-magnésien du malonate de diéthyle, suivi de l'hydrolyse acide de l'oxomalonate résultant, conduit dans des conditions plus douces aux composés recherchés (réaction vi/B) [16]. Cette méthode relativement ancienne, qui n'a jamais été développée à notre connaissance, donne de meilleurs résultats que la réaction précédente et est plus générale : **22** et **26** sont formés dans des rendements de 86 et 73 % respectivement. Nous préconisons l'utilisation de ce procédé.

#### *Synthèse d'acétophénones par acétylation d'arylsilanes*

L'introduction régiosélective d'un électrophile en position 3 de benzènes 1,2-disubstitués par des groupes *ortho/para*-directeurs n'est généralement pas possible car la substitution s'effectue préférentiellement en position 4 et/ou 5 du noyau benzénique. L'effet *ipso* du silicium permet la fonctionnalisation régiosélective de composés aromatiques par substitution aromatique, gouvernée non pas par les effets des substituants mais par la position des groupes silylés préalablement introduits [17, 18, 19]. Récemment, l'un d'entre nous a montré que les 1,3-dihalogénobenzènes peuvent être métallés puis triméthylsilylés en position 2 [9g]. La fonctionnalisation des arylsilanes en acétophénones par réaction de Friedel et Crafts (réaction vii, schéma 2) est connue depuis longtemps [17] et a été étudiée de façon intensive en particulier par l'équipe de Jacques Dunoguès à Talence [20].

Cette stratégie a été utilisée pour synthétiser des acétophénones fonctionnalisées. Les dérivés 3-silylés des 1,2-dihalogénobenzènes **37-40** ont été préparés avec de bons rendements par réaction d'une base forte – *n*-BuLi (réaction v/A) ou LDA (réaction v/B) – puis piégeage de l'anion formé par le chlorotriméthylsilane (tableau III). Comme montré plus haut, l'échange hydrogène-lithium des 1,2-dihalogénobenzènes s'effectue préférentiellement du côté de l'atome d'halogène possédant le plus petit numéro atomique. Dans le cas des dérivés bromés, l'utilisation du LDA permet d'éviter l'échange halogène-métal.

Les conditions usuelles d'acétylation ayant été utilisées [9g, 20], la réaction s'effectue avec de bons rendements. La (1,3-bromo-2-chlorophényl)éthanone **31**, qui n'avait pu être préparée par la méthode précédente (entrée 13, tableau II) est, dans ces nouvelles conditions, obtenue avec un rendement satisfaisant (56 %, entrée 3, tableau III).

**Tableau III.** Préparation d'acétophénones par acétylation d'arylsilanes.

Entrée	<i>R</i> <sup>2</sup>	<i>R</i> <sup>3</sup>	<i>R</i> <sup>4</sup>	<i>R</i> <sup>5</sup>	<i>R</i> <sup>6</sup>	Arylsilane (%)	Acétophénone (%) <sup>c</sup>
1	F	Cl	H	H	H	<b>37<sup>a</sup></b> (83)	<b>29</b> (75)
2	F	Br	H	H	H	<b>38<sup>b</sup></b> (88)	<b>41</b> (75)
3	Cl	Br	H	H	H	<b>39<sup>b</sup></b> (60)	<b>31</b> (56)
4	F	Cl	H	H	F	<b>40<sup>a</sup></b> (65)	<b>42</b> (54)

<sup>a</sup> Réaction v/A (*n*-BuLi). <sup>b</sup> Réaction v/B (LDA). <sup>c</sup> Réaction vii ( $\text{AlCl}_3$ ,  $\text{MeCOCl}$ , 0 °C, 1,2-dichloroéthane).

#### Conclusion

La première méthode générale *directe* de préparation d'acides benzoïques et d'acétophénones 2,3-, 2,3,4- et 2,3,4,5-substitués a été proposée. Les développements que nous apportons à la réaction d'*ortho*-fonctionnalisation des acides benzoïques non protégés sont orientés vers la préparation de composés aromatiques difficilement accessibles par les méthodes classiques de la littérature.

#### Partie expérimentale

Le butyllithium secondaire (1,3 M en solution dans un mélange cyclohexane/hexanes) et le butyllithium (1,6 M en solution dans l'hexane), commercialisés par Janssen Chimica et Aldrich Chemical Company, sont titrés périodiquement par l'alcool 2,5-diméthoxybenzylique. Les solvants utilisés sont préalablement séchés, puis distillés. Les spectres de RMN ont été enregistrés sur un spectromètre Bruker AC-250 opérant à 250 MHz pour le proton, à 62,9 MHz pour le carbone 13 et à 235,4 MHz pour le fluor. Les déplacements chimiques  $\delta$  sont exprimés en ppm par rapport au tétraméthylsilane (TMS) utilisé comme référence interne lorsque  $\text{CDCl}_3$  est utilisé comme solvant. Les constantes de couplage sont exprimées en Hz. Les abréviations suivantes sont utilisées : *s* (singulet), *d* (doublet), *dd* (doublet dédoublé), *t* (triplet), *q* (quadruplet), *m* (multiplet).

Les spectres SMEI ont été réalisés sur un spectromètre VG 70 E. Les spectres infrarouges ont été enregistrés à l'aide d'un spectromètre Bruker IFS-45. Les fréquences d'absorption sont exprimées en  $\text{cm}^{-1}$ .

Les chromatographies-éclair sur colonne ont été effectuées sur du gel de silice 60 Merck (70-230 mesh et 230-400 mesh). Les plaques Merck en aluminium recouvertes de gel de silice 60 F 254 (0,2 mm) sont utilisées pour les chromatographies analytiques sur couche mince. Les éluants et solvants de cristallisation (éther éthylique, heptane, acétate d'éthyle) sont utilisés sans purification préalable. Les points de fusion ont été déterminés à l'aide d'un appareil Büchi 510 et ne sont pas corrigés. Les analyses centimales ont été réalisées par le Service central d'analyse du CNRS de Vernaison.

#### *Synthèse des acides benzoïques substitués 2, 3, 5, 12 et 13 (réaction i)*

Dans un ballon de 500 mL à tubulure latérale muni d'une ampoule à addition isobare, sont introduits sous argon 12,8 g (0,11 mol) de TMEDA redistillée ( $E_b = 121$  °C) et 100 mL de THF anhydre. Le mélange est agité mécaniquement et refroidi à –90 °C grâce au mélange acétone-carboglace-azote liquide. On additionne successivement le butyllithium secondaire (0,11 mol, 84,6 mL d'une solution 1,3 M dans un mélange cyclohexane/hexanes) puis l'acide 3-fluoro ou 3-chlorobenzoïque (0,05 mol) solubilisé dans 30 mL de THF en maintenant la température constante à –90 °C. La solution résultante est agitée pendant 30 min puis réchauffée à –78 °C. L'agent électrophile (0,2 mol) en solution dans 50 mL de THF est introduit au goutte à goutte. Le mélange résultant est alors traité par l'eau, lavé à l'éther éthylique puis acidifié par HCl 2N. Après extraction à l'éther éthylique, la phase organique est lavée puis séchée sur  $\text{MgSO}_4$ . Les acides benzoïques **2**, **3**, **5**, **12** et **13** sont purifiés par recristallisation dans un mélange heptane/éther éthylique. Le composé **13**, qui n'a pu être séparé de son acide précurseur, a été caractérisé au stade acétophénone (composé **35**). Les caractéristiques spectroscopiques des acides benzoïques **2**, **3** et **5** ont été décrites dans notre mémoire précédent [4].

• *Acide 4-fluoro-2,3,5-trichlorobenzoïque 12*

Rdt : 20 %. F = 156-158 °C.

RMN <sup>1</sup>H (DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ : 13,78 (s, 1H); 8,01 (d, *J* = 7,3 Hz, 1H).

Anal calc pour C<sub>7</sub>H<sub>2</sub>Cl<sub>3</sub>FO<sub>2</sub> (243,4) : C (34,54), H (0,83), Cl (43,69), F (7,80). Tr : C (34,32), H (0,88), Cl (43,66), F (7,60).

*Synthèse des acides benzoïques substitués 4 et 9-11 (réaction iv/A)*

Dans un ballon de 500 mL à tubulure latérale muni d'une ampoule à addition isobare, 100 mL de THF anhydre, agités mécaniquement sous argon, sont refroidis à -78 °C. Après addition rapide du butyllithium (0,11 mol, 68,75 mL d'une solution 1,6 M dans l'hexane), le dérivé benzénique (0,05 mol) solubilisé dans 30 mL de THF est ajouté au goutte à goutte à goutte en maintenant la température constante à -78 °C. Le milieu réactionnel est agité pendant 30 min puis versé dans un Erlenmeyer contenant un mélange agité de 200 mL de THF anhydre saturé par un large excès de neige carbonique. Après un retour lent à 5 °C, le milieu réactionnel est traité par l'eau, lavé à l'éther éthylique puis acidifié par HCl 2N. Après extraction à l'éther éthylique, la phase organique est lavée puis séchée sur MgSO<sub>4</sub>. Après filtration et concentration sous vide, les acides benzoïques 4 et 9-11 sont purifiés par recristallisation dans un mélange heptane/éther éthylique.

• *Acide 3-chloro-2-fluorobenzoïque 4*

Rdt : 70 %. F = 179-181 °C.

IR (KBr) : 3 000-2 500 (large), 1 699, 1 603, 1 308, 758, 716 cm<sup>-1</sup>.

RMN <sup>1</sup>H (DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ : 13,45 (s, 1H); 7,65-7,85 (m, 2H); 7,26 (t, *J* = 7,9 Hz, 1H).

RMN <sup>13</sup>C (DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ : 164,1 (d, *J* = 3,1 Hz); 156,3 (d, *J* = 259,3 Hz); 134,4; 130,5; 125,0 (d, *J* = 5,0 Hz); 121,8 (d, *J* = 5,9 Hz); 121,0 (d, *J* = 1,5 Hz).

RMN <sup>19</sup>F (DMSO-*d*<sub>6</sub>) : -113,0.

*m/z* (intensité relative) : 174 (90), 157 (100), 129 (48).

Anal calc pour C<sub>7</sub>H<sub>4</sub>ClFO<sub>2</sub> (174,6) : C (48,17), H (2,31), Cl (20,31), F (10,88). Tr : C (47,99), H (2,32), Cl (20,47), F (10,63).

• *Acide 4-chloro-2-fluoro-3-méthylbenzoïque 9*

Rdt : 68 %. F = 198-200 °C.

IR (KBr) : 3 000-2 500 (large), 1 690, 1 605, 1 317, 939, 777 cm<sup>-1</sup>.

RMN <sup>1</sup>H (DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ : 13,30 (s, 1H); 7,70 (t, *J* = 7,9 Hz, 1H); 7,38 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H); 2,29 (s, 3H).

RMN <sup>13</sup>C (DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ : 164,4 (d, *J* = 3,5 Hz); 159,4 (d, *J* = 259,1 Hz); 138,4 (d, *J* = 6,4 Hz); 129,6 (d, *J* = 2,5 Hz); 124,6 (d, *J* = 20,2 Hz); 124,6 (d, *J* = 3,9 Hz); 118,1 (d, *J* = 11,8 Hz); 11,6 (d, *J* = 5,4 Hz).

RMN <sup>19</sup>F (DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ : -108,6.

*m/z* (intensité relative) 188 (92), 171 (100), 143 (31), 107 (38).

Anal calc pour C<sub>8</sub>H<sub>6</sub>ClFO<sub>2</sub> (188,6) : C (50,95), H (3,21), Cl (18,80), F (10,08). Tr : C (50,82), H (3,17), Cl (18,73), F (9,82).

• *Acide 2-chloro-3-(trifluorométhyl)benzoïque 10*

Rdt : 68 %. F = 135-137 °C.

RMN <sup>1</sup>H (DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ : 13,80 (s, 1H); 7,96 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H); 7,92 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H); 7,59 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H).

RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>) δ : 166,3; 135,3; 129,5 (q, *J* = 5,9 Hz); 128,7; 127,9 (q, *J* = 30,6 Hz); 127,7; 122,6 (q, *J* = 273,3 Hz).

RMN <sup>19</sup>F (DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ : -60,7.

Anal calc pour C<sub>8</sub>H<sub>4</sub>ClF<sub>3</sub>O<sub>2</sub> (224,6) : C (42,79), H (1,80), Cl (15,79), F (25,38). Tr : C (42,38), H (1,83), Cl (15,82), F (25,49).

• *Acide 2-fluoro-3-phénylbenzoïque 11*

Rdt : 60 %. F = 209-211 °C.

IR (KBr) : 3 000-2 500 (large), 1 691, 1 614, 1 315, 1 223, 760, 698 cm<sup>-1</sup>.

RMN <sup>1</sup>H (DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ : 13,28 (s, 1H); 7,89 (m, 1H); 7,70 (m, 1H); 7,60-7,30 (m, 6 H).

RMN <sup>13</sup>C (DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ : 165,2 (d, *J* = 2,5 Hz); 157,7 (d, *J* = 258,5 Hz); 134,9 (d, *J* = 4,0 Hz); 130,9; 129,8 (d, *J* = 14,4 Hz); 128,9; 128,6; 128,1; 124,5 (d, *J* = 4,6 Hz); 120,3 (d, *J* = 11,9 Hz).

RMN <sup>19</sup>F (DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ : -146,5.

Anal calc pour C<sub>13</sub>H<sub>9</sub>FO<sub>2</sub> (216,2) : C (72,22), H (4,20), F (8,79). Tr : C (72,01), H (4,29) F (8,50).

*Synthèse des acides benzoïques substitués 6-8 et 14 (réaction iv/B)*

La méthode précédente est utilisée mais le butyllithium est remplacé par le LDA.

• *Acide 3-bromo-2-fluorobenzoïque 6*

Rdt : 73 %. F = 166-168 °C.

RMN <sup>1</sup>H (DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ : 13,50 (s, large, 1H); 7,80-7,90 (m, 2H); 7,22 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H).

RMN <sup>13</sup>C (DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ : 164,1 (d, *J* = 3,6 Hz); 157,1 (d, *J* = 273,1 Hz); 137,4; 131,3; 125,6 (d, *J* = 4,7 Hz); 121,0 (d, *J* = 11,6 Hz); 109,7 (d, *J* = 21,6 Hz).

RMN <sup>19</sup>F (DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ : -104,4.

Anal calc pour C<sub>7</sub>H<sub>4</sub>BrFO<sub>2</sub> (219,0) : C (38,39), H (1,84). Tr : C (38,30), H (1,86).

• *Acide 3-bromo-2-chlorobenzoïque 7*

Rdt : 55 %. F = 170-172 °C.

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ TMS : 11,68 (s, 1H); 7,50 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H); 7,39 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H); 7,21 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H).

RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>) δ : 171,0; 134,6; 131,6; 131,5; 131,0; 128,5; 119,5.

Anal calc pour C<sub>7</sub>H<sub>4</sub>BrClO<sub>2</sub> (235,5) : C (35,71), H (1,71), Br (33,93), Cl (15,06). Tr : C (35,63), H (1,70), Br (33,78), Cl (14,89).

• *Acide 3-cyano-2,4-difluorobenzoïque 8*

Rdt : 54 %. F = 100-102 °C.

RMN <sup>1</sup>H (CD<sub>3</sub>COCD<sub>3</sub>) δ : 8,39 (m, 1H); 7,46 (m, 1H).

Anal calc pour C<sub>8</sub>H<sub>3</sub>F<sub>2</sub>NO<sub>2</sub> (183,1) : C (52,47), H (1,65), F (20,75), N (7,65). Tr : C (52,36), H (1,63), F (20,88), N (7,70).

• *Acide 3,5-dichloro-2,4-difluorobenzoïque 14*

Rdt : 35 %. F = 177-179 °C.

RMN <sup>1</sup>H (DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ : 13,90 (s, large, 1H); 7,98 (t, *J* = 5,3 Hz, 1H).

RMN <sup>13</sup>C (DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ : 162,5 (d, *J* = 4,0 Hz); 156,3 (dd, *J* = 261,3; 2,5 Hz); 156,0 (dd, *J* = 254,7; 2,5 Hz); 130,6; 117,6 (dd, *J* = 11,8; 4,4 Hz); 116,5 (dd, *J* = 18,2; 4,9 Hz); 111,6 (t, *J* = 20,7 Hz).

RMN <sup>19</sup>F (DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ : -109,0; -106,0.

*m/z* (intensité relative) : 226 (87), 209 (100), 181 (34), 146 (23).

*Synthèse du 2,4-difluoro-1,3-dichlorobenzène 16*

Dans un ballon de 500 mL à tubulure latérale muni d'une ampoule à addition isobare, une solution de 2,4-difluoro-1-chlorobenzène commercial **15** (25 g, 0,168 mol) dans 200 mL de THF anhydre est agitée sous argon et refroidie à -78 °C. Le butyllithium (0,201 mol, 126 mL d'une solution 1,6 M dans l'hexane) est ajouté au goutte à goutte en maintenant la température constante à -78 °C. Le milieu réactionnel est agité pendant 1 h puis l'hexachloroéthane (47,8 g, 0,201 mol) en solution dans 200 mL de THF anhydre est additionné lentement à -78 °C. Après un retour à 5 °C, le milieu réactionnel est hydrolysé par une solution aqueuse de chlorure d'ammonium saturée puis lavé à l'eau. Après extraction à l'éther éthylique, la phase organique est lavée puis séchée sur MgSO<sub>4</sub>. Après filtration et concentration sous vide, le 2,4-difluoro-1,3-dichlorobenzène **16** est distillé sous pression réduite.

Rdt : 88 %. Eb<sub>20 mm</sub> = 70-75 °C.

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ : 7,29 (m, 1H); 6,97 (m, 1H).

RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>) δ : 157,5 (dd, *J* = 251,0; 2,0 Hz); 158,8 (dd, *J* = 252,0; 3,5 Hz); 128,0 (d, *J* = 7,9 Hz); 117,5 (dd, *J* = 17,9; 4,3 Hz); 112,0 (dd, *J* = 22,0; 4,4 Hz); 111,3 (d, *J* = 21,8 Hz).

RMN <sup>19</sup>F (CDCl<sub>3</sub>) δ : -112,1; -114,2.

Anal calc pour C<sub>6</sub>H<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>F<sub>2</sub> (183,0) : C (39,38), H (1,10), Cl (38,75), F (20,77). Tr : C (39,28), H (1,10), Cl (38,52), F (21,05).

*Synthèse des acétophénones 19-21, 24, 27, 29 et 32 (réaction vi/A)*

Une solution agitée magnétiquement sous argon d'acide benzoïque (0,04 mol) dans 200 mL de THF anhydre est refroidie à 0 °C par un bain de glace. Le méthyllithium en solution 1,6 M dans l'éther éthylique (125 mL, 0,20 mol) est ajouté rapidement. Après 1 h à 0 °C, le chlorotriméthylsilane (76 mL, 0,6 mol) est additionné sous agitation puis, après réchauffement à 10 °C, une solution de HCl 2N est introduite au goutte à goutte. Le milieu réactionnel est extracté à l'éther éthylique, la phase organique est lavée puis séchée sur MgSO<sub>4</sub>. Après filtration et concentration sous vide, les acétophénones **19-21**, **24**, **27**, **29** et **32** sont purifiées par chromatographie sur gel de silice (éluant : acétate d'éthyle/heptane).

• *1-(3-Chloro-2-méthylphényl)éthanone 19*

Rdt : 82 %.

IR (KBr) : 1 693, 1 354, 1 258 cm<sup>-1</sup>.

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ TMS : 7,48 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H); 7,43 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H); 7,16 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H); 2,56 (s, 3H).

• *1-(3-Chloro-2-éthylphényl)éthanone 20*

Rdt : 82 %.

IR (KBr) : 1 691, 1 354, 1 250, 785 cm<sup>-1</sup>.

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ TMS : 7,45 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H); 7,41 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H); 7,19 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H); 2,90 (q, *J* = 7,3 Hz, 2H); 2,57 (s, 3H); 1,20 (t, *J* = 7,3 Hz, 3H).

RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>) δ : 201,8; 140,9; 140,5; 135,8; 132,0; 126,5; 126,4; 30,3; 23,8; 14,2.

*m/z* (intensité relative) 182 (24), 167 (100), 139 (7).

Anal calc pour C<sub>10</sub>H<sub>11</sub>ClO (182,6) : C (65,76), H (6,07), Cl (19,41). Tr : C (65,45), H (6,22), Cl (19,34).

• *1-(3-Chloro-2-propylphényl)éthanone 21*

Rdt : 54 %.

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ TMS : 7,49 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H); 7,42 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H); 7,20 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H); 2,88 (m, 2H); 2,57 (s, 3H); 1,61 (m, 2H); 1,00 (s, 3H).

• *1-(3-Fluoro-2-méthylphényl)éthanone 24*

Rdt : 11 %.

IR (KBr) : 1 691, 1 578, 1 458, 1 356, 1 261, 789 cm<sup>-1</sup>.

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ TMS : 7,45 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H); 7,20 (m, 1H); 7,15 (m, 1H); 2,58 (s, 3H); 2,40 (d, *J* = 1,0 Hz, 3H).

RMN <sup>19</sup>F (CDCl<sub>3</sub>) δ : -115,8.

Anal calc pour C<sub>9</sub>H<sub>9</sub>FO (152,2) : C (71,04), H (5,96), F (12,49). Tr : C (71,25), H (5,98), F (12,52).

• *1-(2-Chloro-3-fluorophényl)éthanone 27*

Rdt : 61 %.

IR (KBr) : 1 703, 1 574, 1 437, 1 358, 1 271, 791 cm<sup>-1</sup>.

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ TMS : 7,40-7,20 (m, 3H); 2,63 (s, 3H).

RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>) δ : 199,1 (d, *J* = 2,3 Hz); 163,6 (d, *J* = 289,3 Hz); 141,1; 128,0 (d, *J* = 7,6 Hz); 124,3 (d, *J* = 3,7 Hz); 119,0; 118,7 (d, *J* = 21,8 Hz); 30,6.

RMN <sup>19</sup>F (CDCl<sub>3</sub>) δ : -113,4.

*m/z* (intensité relative) 172 (30), 157 (100), 129 (22).

Anal calc pour C<sub>8</sub>H<sub>6</sub>ClFO (172,6) : C (55,68), H (3,50), Cl (20,54), F (11,01). Tr : C (55,48), H (3,62), Cl (20,29), F (10,88).

• *1-(3-Chloro-2-fluorophényl)éthanone 29*

Rdt : 48 %.

IR (KBr) : 1 693, 1 599, 1 452, 1 362, 1 271, 1 236, 789 cm<sup>-1</sup>.

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ TMS : 7,75 (m, 1H); 7,59 (m, 1H); 7,19 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H); 2,65 (d, *J* = 3,4 Hz, 3H).

RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>) δ : 194,7 (d, *J* = 3,6 Hz); 157,5 (d, *J* = 256,5 Hz); 134,7; 128,7 (d, *J* = 2,0 Hz); 127,0 (d, *J* = 13,0 Hz); 124,5 (d, *J* = 4,9 Hz); 122,2 (d, *J* = 19,2 Hz); 31,1 (d, *J* = 7,2 Hz).

Anal calc pour C<sub>8</sub>H<sub>6</sub>ClFO (172,6) : C (55,68), H (3,50), Cl (20,54), F (11,01). Tr : C (55,79), H (3,45), Cl (20,68), F (11,29).

• *1-(4-Chloro-2-fluorophényl)éthanone 32*

Rdt : 67 %. F = 55-60 °C.

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ TMS : 7,62 (t, *J* = 7,3 Hz, 1H); 7,20 (d, *J* = 7,3 Hz, 1H); 2,60 (d, *J* = 5,8 Hz, 1H); 2,32 (d, *J* = 1,0 Hz, 3H).

RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>) δ : 195,2 (d, *J* = 3,5 Hz); 160,6 (d, *J* = 256,7 Hz); 140,4 (d, *J* = 6,2 Hz); 127,9 (d, *J* = 3,9 Hz); 125,0 (d, *J* = 13,4 Hz); 124,9 (d, *J* = 4,3 Hz); 124,2 (d, *J* = 14,7 Hz); 31,3 (d, *J* = 7,8 Hz); 11,9 (d, *J* = 5,4 Hz).

Anal calc pour C<sub>9</sub>H<sub>8</sub>ClFO (186,6) : C (57,93), H (4,32), Cl (19,00), F (10,18). Tr : C (57,64), H (4,39), Cl (19,01), F (9,95).

*Synthèse des acétophénones 22, 23, 25, 26, 28, 30 et 33-36 (réaction vi/B)*

Le chlorure de benzoyle est préparé par chauffage au reflux pendant 1 h de l'acide benzoïque (0,05 mol) et du chlorure de thionyle (4,38 mL, 0,06 mol) dans 50 mL de 1,2-dichloroéthane en présence d'une quantité catalytique de DMF. Après évaporation du solvant, le chlorure d'acide, dissous dans 20 mL d'éther éthylique, est ajouté au goutte

à goutte à une solution de l'éthoxymagnésien du malonate de diéthyle dans 10 mL d'éther éthylique. L'éthoxymagnésien du malonate de diéthyle est préparé préalablement par chauffage pendant 1 h dans 50 mL d'éther éthylique de 7,44 g d'éthanolate de magnésium avec 10,4 g de malonate de diéthyle. Le milieu réactionnel est porté au reflux pendant 20 min, refroidi, puis traité par de l'eau et par une solution d'acide chlorhydrique 2N. La phase éthérale est séparée, lavée deux fois à l'eau puis concentrée. Le résidu sirupeux est ensuite chauffé pendant 2 h sous agitation au reflux d'un mélange de 10 mL d'eau, 2 mL d'acide sulfurique concentré et 15 mL d'acide acétique glacial. Le milieu réactionnel est alors versé dans de l'eau glacée et neutralisé par de la soude à 20 %. La phase aqueuse est extraite par de l'acétate d'éthyle qui est ensuite séché sur MgSO<sub>4</sub>. Après filtration et concentration sous vide, les acétophénones **22**, **23**, **25**, **26**, **28**, **30** et **33-36** sont purifiées par chromatographie sur gel de silice (éluant : acétate d'éthyle/heptane).

• *1-(2-Allyl-3-chlorophényl)éthanone 22*

Rdt : 86 %.

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ TMS : 7,50 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H); 7,46 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H); 7,22 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H); 5,95 (m, 1H); 5,02 (m, 2H); 3,74 (m, 2H); 2,54 (s, 3H).

Anal calc pour C<sub>11</sub>H<sub>11</sub>ClO (194,7) : C (67,87), H (5,70), Cl (18,21). Tr : C (67,85), H (5,71), Cl (18,25).

• *1-[3-Chloro-2-(méthylthio)phényl]éthanone 23*

Rdt : 78 %.

IR (KBr) : 1 703, 1 404, 1 271, 789 cm<sup>-1</sup>.

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ TMS : 7,52 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H); 7,30 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H); 7,18 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H); 2,62 (s, 3H); 2,41 (s, 3H).

RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>) δ : 202,8; 149,3; 140,4; 131,1; 130,6; 129,7; 124,4; 31,3; 19,4.

*m/z* (intensité relative) 200 (30), 185 (100), 170 (6), 150 (24).

Anal calc pour C<sub>9</sub>H<sub>9</sub>ClOS (200,7) : C (53,87), H (4,52), Cl (17,66). Tr : C (53,79), H (4,71), Cl (17,48).

• *1-(2,3-Dichloro-4-fluorophényl)éthanone 25*

Rdt : 73 %.

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ TMS : 7,49 (m, 1H); 7,16 (m, 1H); 2,64 (s, 3H).

RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>) δ : 198,5; 160,0 (d, *J* = 255,6 Hz); 137,0; 131,7; 128,3 (d, *J* = 9,3 Hz); 122,3 (d, *J* = 19,0 Hz); 114,0 (d, *J* = 20,2 Hz); 30,6.

Anal calc pour C<sub>8</sub>H<sub>5</sub>Cl<sub>2</sub>FO (207,0) : C (46,41), H (2,43), Cl (34,25), F (9,18). Tr : C (46,25), H (2,41), Cl (34,65), F (9,09).

• *1-(3-Chloro-2,4-difluorophényl)éthanone 26*

Rdt : 73 %.

IR (KBr) : 1 693, 1 453, 1 364, 1 016 cm<sup>-1</sup>.

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ TMS : 7,85 (m, 1H); 7,60 (m, 1H); 2,65 (s, 3H).

RMN <sup>19</sup>F (CDCl<sub>3</sub>) δ : -104,8; -108,8.

• *1-(2-Bromo-3-fluorophényl)éthanone 28*

Rdt : 84 %.

IR (KBr) : 1 705, 1 570, 1 429, 1 358, 1 269, 791 cm<sup>-1</sup>.

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ TMS : 7,35-7,15 (m, 3H); 2,60 (s, 3H).

RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>) δ : 199,0; 159,0; 143,3; 128,8; 123,8; 118,0; 106,2; 30,1.

RMN <sup>19</sup>F (CDCl<sub>3</sub>) δ : -104,7.

Anal calc pour C<sub>8</sub>H<sub>6</sub>BrFO (217,0) : C (44,27), H (2,79), Br (36,82), F (8,75). Tr : C (43,95), H (2,81), Br (37,13), F (8,57).

• *1-(2-Bromo-3-chlorophényl)éthanone 30*

Rdt : 80 %.

IR (KBr) : 1 707, 1 402, 1 275, 787 cm<sup>-1</sup>.

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ TMS : 7,55 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H); 7,32 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H); 7,24 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H); 2,60 (s, 3H).

Anal calc pour C<sub>8</sub>H<sub>6</sub>BrClO (233,5) : C (41,15), H (2,59). Tr : C (41,28), H (2,61).

• *1-[2-Chloro-3-(trifluorométhyl)phényl]éthanone 33*

Rdt : 75 %.

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ TMS : 7,81 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H); 7,60 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H); 7,47 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H); 2,68 (s, 3H).

RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>) δ : 200,2; 142,4; 131,9; 131,3; 129,0; 128,6; 128,4; 122,3; 30,7.

RMN <sup>19</sup>F (CDCl<sub>3</sub>) δ : -62,8.

Anal calc pour C<sub>9</sub>H<sub>6</sub>ClF<sub>3</sub>O (222,6) : C (48,56), H (2,72), Cl (15,93), F (25,61). Tr : C (48,62), H (2,78), Cl (15,98), F (25,31).

• *1-(2-Fluoro-1,1'-biphényl-3-yl)éthanone 34*

Rdt : 63 %.

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ TMS : 7,88 (m, 1H); 7,65-7,35 (m, 7H); 2,68 (s, 3H).

RMN <sup>19</sup>F (CDCl<sub>3</sub>) δ : -115,9.

*m/z* (intensité relative) 214 (56), 199 (100), 171 (17).

Anal calc pour C<sub>14</sub>H<sub>11</sub>FO (214,2) : C (78,49), H (5,18), F (8,87). Tr : C (78,36), H (5,17), F (8,89).

• *1-(3,5-Dichloro-4-fluoro-2-méthylphényl)éthanone 35*

Rdt : 48 %. F = 62 °C.

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ TMS : 7,80 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H); 2,60 (s, 3H); 2,48 (s, 3H).

RMN <sup>19</sup>F (CDCl<sub>3</sub>) δ : -106,7.

• *1-(3,5-Dichloro-2,4-difluorophényl)éthanone 36*

Rdt : 63 %. F = 49-52 °C.

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ TMS : 7,92 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H); 2,68 (d, *J* = 5,2 Hz, 3H).

RMN <sup>19</sup>F (CDCl<sub>3</sub>) δ : -103,9; -109,6.

Anal calc pour C<sub>8</sub>H<sub>4</sub>Cl<sub>2</sub>F<sub>2</sub>O (225,0) : C (42,70), H (1,79), Cl (31,51), F (16,89). Tr : C (42,65), H (1,79), Cl (31,55), F (16,95).

*Synthèse des arylsilanes substitués 37 et 40 (réaction v/A)*

Dans un ballon de 500 mL à tubulure latérale muni d'une ampoule à addition isobare, le dérivé benzénique (0,10 mol) est solubilisé dans 150 mL de THF anhydre. Le butyllithium (0,11 mol, 68,75 mL d'une solution 1,6 M dans l'hexane) est ajouté au goutte à goutte en maintenant la température constante à -78 °C. La solution est agitée pendant 30 min puis le chlorotriméthylsilane (63,5 mL, 0,5 mol) est additionné au goutte à goutte. Après un retour lent à 5 °C, le milieu réactionnel est traité par une solution de soude 3N jusqu'à pH neutre, lavé à l'eau puis séchée sur MgSO<sub>4</sub>. Après filtration et concentration sous vide, les arylsilanes **37** et **40** sont purifiés par distillation sous pression réduite.

• *1-Chloro-2-fluoro-3-(triméthylsilyl)benzène 37*

Rdt : 83 %.  $E_{b18\text{ mm}} = 85^\circ\text{C}$ .  
 IR (KBr) : 2 959, 1 425, 1 252, 1 109, 843, 760  $\text{cm}^{-1}$ .  
 RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  TMS : 7,39 (m, 1H); 7,25 (m, 1H); 7,07 (t,  $J = 7,9$  Hz, 1H).  
 RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 161,8 (d,  $J = 242,7$  Hz); 133,1 (d,  $J = 10,9$  Hz); 131,7; 128,2 (d,  $J = 30,7$  Hz); 124,6 (d,  $J = 3,7$  Hz); 120,6 (d,  $J = 21,9$  Hz); -1,1.   
 RMN  $^{19}\text{F}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : -104,3.

$m/z$  (intensité relative) 202 (28), 187 (27), 159 (4), 105 (100).  
 Anal calc pour  $\text{C}_9\text{H}_{12}\text{ClFSi}$  (202,7) : C (53,32), H (5,97), Cl (17,49), F (9,37), Si (13,85). Tr : C (53,06), H (5,81), Cl (17,41), F (9,25), Si (14,15).

• *1-Chloro-2,4-difluoro-3-(triméthylsilyl)benzène 40*

Rdt : 65 %.  $E_{b18\text{ mm}} = 86^\circ\text{C}$ .  
 IR (KBr) : 2 959, 1 589, 1 421, 1 252, 1 097, 843, 760  $\text{cm}^{-1}$ .  
 RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  TMS : 7,35 (m, 1H); 6,78 (m, 1H).  
 RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 165,2; 161,3; 131,9; 116,3; 115,2; 112,0; 0,1.  
 RMN  $^{19}\text{F}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : -98,9 (d,  $J = 4,2$  Hz); -99,4 (d,  $J = 4,2$  Hz).  
 $m/z$  (intensité relative) 220 (49), 205 (35), 169 (15).  
 Anal calc pour  $\text{C}_9\text{H}_{11}\text{ClF}_2\text{Si}$  (220,7) : C (48,98), H (5,02), Cl (16,06), Tr : C (48,58), H (5,04), Cl (16,05).

*Synthèse des arylsilanes substitués 38 et 39*  
*(réaction v/B)*

La méthode précédente est utilisée mais le butyllithium est remplacé par le LDA.

• *1-Bromo-2-fluoro-3-(triméthylsilyl)benzène 38*

Rdt : 88 %.  $E_{b0,19\text{ mm}} = 50-55^\circ\text{C}$ .  
 IR (KBr) : 2 959, 1 589, 1 421, 1 252, 1 097, 843, 760  $\text{cm}^{-1}$ .  
 RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  TMS : 7,54 (m, 1H); 7,31 (m, 1H); 7,00 (t,  $J = 7,6$  Hz, 1H); 0,30 (s, 9H).  
 RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 162,7 (d,  $J = 241,3$  Hz); 134,7; 134,0 (d,  $J = 10,9$  Hz); 128,1 (d,  $J = 31,9$  Hz); 125,1 (d,  $J = 3,5$  Hz); 108,9 (d,  $J = 25,3$  Hz); -1,1.   
 RMN  $^{19}\text{F}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : -95,6.  
 $m/z$  (intensité relative) 246 (18), 231 (13), 151 (100).  
 Anal calc pour  $\text{C}_9\text{H}_{12}\text{BrFSi}$  (247,2) : C (43,73), H (4,89), Br (32,33), F (7,69), Si (11,36). Tr : C (44,00), H (4,95), Br (31,98), F (7,35), Si (11,32).

• *1-Bromo-2-chloro-3-(triméthylsilyl)benzène 39*

Rdt : 60 %.  $E_{b0,26\text{ mm}} = 90^\circ\text{C}$ .  
 IR (KBr) : 2 957, 1 568, 1 408, 1 252, 849, 777  $\text{cm}^{-1}$ .  
 RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  TMS : 7,43 (d,  $J = 7,6$  Hz, 1H); 7,28 (d,  $J = 7,6$  Hz, 1H); 7,04 (t,  $J = 7,6$  Hz, 1H); 0,50 (s, 9H).  
 $m/z$  (intensité relative) 262 (4), 247 (58), 105 (100).

*Synthèse des acétophénones 29, 31, 41 et 42*  
*(réaction vii)*

A une solution de chlorure d'aluminium (8 g, 0,06 mol) dans 50 mL de chlorure de méthylène sec est ajouté le chlorure d'acétyle (4,71 g, 0,06 mol). L'agitation est poursuivie à  $0^\circ\text{C}$  pendant 15 min, puis le complexe est refroidi à  $-78^\circ\text{C}$ . L'arylsilane (0,05 mol), en solution dans 50 mL de chlorure de méthylène, est alors additionné. Après agitation à  $-40^\circ\text{C}$  pendant 1 h, le mélange est hydrolysé dans 200 mL

d'une solution saturée glacée de chlorure d'ammonium. La phase organique est séparée par décantation et la phase aqueuse est lavée par 100 mL de chlorure de méthylène. Les phases organiques sont réunies, lavées jusqu'à neutralité avec une solution de bicarbonate de sodium puis séchées sur  $\text{MgSO}_4$ . Après filtration et concentration sous vide, les acétophénones 29, 31, 41 et 42 sont purifiées par chromatographie sur gel de silice (éluant : acétate d'éthyle/heptane).

• *1-(3-Chloro-2-fluorophényl)éthanone 29*

Rdt : 75 %.  
 Les caractéristiques spectroscopiques sont décrites plus haut dans le texte.

• *1-(3-Bromo-2-chlorophényl)éthanone 31*

Rdt : 56 %.  
 RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  TMS : 7,49 (d,  $J = 7,9$  Hz, 1H); 7,37 (d,  $J = 7,9$  Hz, 1H); 7,19 (t,  $J = 7,9$  Hz, 1H); 2,60 (s, 3H).  
 RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 200,4; 141,8; 131,1; 130,7; 129,9; 128,5; 117,8; 30,7.  
 Anal calc pour  $\text{C}_8\text{H}_6\text{BrClO}$  (233,5) : C (41,15), H (2,59), Br (34,21), Cl (15,18). Tr : C (41,13), H (2,65), Br (34,34), Cl (15,35).

• *1-(3-Bromo-2-fluorophényl)éthanone 41*

Rdt : 75 %.  
 IR (KBr) : 1 691, 1 595, 1 447, 1 362, 1 269, 1 232  $\text{cm}^{-1}$ .  
 RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  TMS : 7,75 (m, 2H); 7,11 (m, 1H); 2,65 (d,  $J = 5,2$  Hz, 3H).  
 RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 194,6 (d,  $J = 3,8$  Hz); 158,2 (d,  $J = 254,9$  Hz); 137,7 (d,  $J = 0,8$  Hz); 129,6 (d,  $J = 2,1$  Hz); 126,9 (d,  $J = 14,3$  Hz); 125,1 (d,  $J = 4,3$  Hz); 110,2 (d,  $J = 23,1$  Hz); 31,1 (d,  $J = 7,3$  Hz).  
 RMN  $^{19}\text{F}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : -103,8.  
 $m/z$  (intensité relative) 216 (35), 201 (100), 173 (20).  
 Anal calc pour  $\text{C}_8\text{H}_6\text{BrFO}$  (217,0) : C (44,27), H (2,79), Br (36,82), F (8,75). Tr : C (44,48), H (3,00), Br (36,77), F (8,45).

• *1-(3-Chloro-2,6-difluorophényl)éthanone 42*

Rdt : 54 %.  
 RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  TMS : 7,45 (m, 1H); 6,92 (m, 1H); 2,59 (d,  $J = 1,5$  Hz, 3H).  
 RMN  $^{19}\text{F}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : -113,1 (d,  $J = 4,2$  Hz); -113,9 (d,  $J = 4,2$  Hz).  
 Anal calc pour  $\text{C}_8\text{H}_5\text{ClF}_2\text{O}$  (190,6) : C (50,42), H (2,64), Cl (18,60), F (19,94). Tr : C (50,35), H (2,68), Cl (18,50), F (19,64).

Références

- a) Ogiarusu MA, Wolfe JF, *The Synthesis of Carboxylic Acids and Esters and their Derivatives*, Patai S, Ed, Wiley, New York, 1979  
 b) Sneeden RPA, *The Formation of Carboxylic Acids and their Derivatives from Organometallic Compounds*, Patai S, Ed, Wiley, New York, 1969.
- 2 a) Mortier J, Moyroud J, Bennetau B, Cain PA, *J Org Chem* (1994) 59, 4042  
 b) Moyroud J, Guesnet JL, Bennetau B, Mortier J, *Tetrahedron Lett* (1995) 36, 881.
- 3 Revues concernant les réactions de métallation de composés benzéniques :  
 a) Gschwend HW, Rodriguez HR, *Org React* (1979) 26, 1

- b) Snieckus V, *Chem Rev* (1990) 90, 879.  
Revue concernant les réactions de métallation de composés hétérocycliques :
- c) Quéguiner G, Marsais F, Snieckus V, Epszajn J, *Adv Heterocyclic Chem* (1991) 52, 187.
- 4 Bennetau B, Mortier J, Moyroud J, Guesnet JL, *J Chem Soc, Perkin Trans 1* (1995) 1265.
- 5 a) Chêne A, Peignier R, Vors JP, Mortier J, Cantegril R, Croisat D, *Brevet européen EP 538156* (1993); *Chem Abstr* (1993) 119, 160271  
b) Cantegril R, Croisat D, Desbordes P, Guigues F, Mortier J, Peignier R, Vors JP, *Brevet mondial WO 9322287* (1993).
- 6 Les conditions réactionnelles standard ont été choisies après avoir effectué la mise au point suivante : l'acide benzoïque parent n'est pas métallé par réaction avec 2,2 équiv de *n*-BuLi/TMEDA dans le THF à -78 °C. Après réaction avec 2,2 équiv de *sec*-BuLi/TMEDA à -78 °C puis piégeage par l'iode de méthyle, un mélange d'acide *ortho*-toluïque (52 %) et de *sec*-butylphénylcétone (22 %) est obtenu. La même réaction effectuée à -90 °C permet d'augmenter le rendement en acide (65 %) et de diminuer le rendement en cétone non désirée (8 %).
- 7 Hughes P, Schmid J, Asselin AA, Shaw CC, Noureldin R, Gavin G, *J Heterocyclic Chem* (1990) 27, 2151.
- 8 Liedholm B, *Acta Chem Scand, Ser B* (1984) B38 (8), 713.
- 9 L'*ortho*-métallation dirigée par les atomes de fluor et de chlore a fait l'objet de peu de travaux :
- a) Gilman H, Soddy TS, *J Org Chem* (1957) 22, 1716  
b) Tamborski C, Soloski EJ, *J Org Chem* (1966) 31, 743  
c) Furlano DC, Calderon SN, Chen G, Kirk KL, *J Org Chem* (1988) 49, 3145  
d) Schlosser M, Katsoulos G, Takagishi S, *Synlett* (1990) 747  
e) Bridges AJ, Lee A, Maduakor EC, Schwartz CE, *Tetrahedron Lett* (1992) 33, 7495 et 7499  
f) Katsoulos G, Schlosser M, *Tetrahedron Lett* (1993) 34, 6263  
g) Bennetau B, Rajarison F, Dunoguès J, Babin P, *Tetrahedron* (1993) 49, 10843.
- 10 Bridges AJ, Patt WC, Stickney TM, *J Org Chem* (1990) 55, 773 et réfs citées.
- 11 Kysela E, Baasner B, Schaller K, *Brevet allemand DE 3836159* (1988).
- 12 Perrior TR, Tapolczay DJ, *Brevet européen EP 259048* (1987).
- 13 Haiduc L, Gilman H, *Chem Ind (London)* (1968), 1278.
- 14 Une coloration rouge intense est observée lors de l'addition du deuxième équivalent de méthyllithium à la solution de l'acide benzoïque dans le THF.
- 15 a) Rubottom GM, Kim C-W, *J Org Chem* (1983) 48, 1550  
b) Ahn T, Cohen T, *Tetrahedron Lett* (1994) 35, 203.
- 16 a) Fuller AT, Tonkin IM, Walker J, *J Chem Soc* (1945) 633  
b) Gandhi RP, Vig OP, Mukherji SM, *Tetrahedron* (1959) 7, 236.
- 17 Eaborn C, *J Organomet Chem* (1975) 100, 43 et réfs citées.
- 18 Revues :
- a) Fleming I, *Organosilicon Chemistry, 'Comprehensive Organic Chemistry'*, Barton DHR, Ollis WD, Eds, Pergamon, Oxford, 1979, 3, 359.  
b) Dunoguès J, *Chemtech* (1982) 373.  
c) Dunoguès J, *Bull Soc Chim Fr* (1987) 659.  
d) Bennetau B, Dunoguès J, *Synlett* (1993) 171 et réfs citées.
- 19 La réaction directe du chlorure d'acétyle avec les aryllithiens conduit aux acétophénones avec des rendements faibles ou nuls. Voir par exemple : Roe AM, Burton RA, Wiley GL, Baines MW, *J Med Chem* (1968) 11, 814.
- 20 Par exemple, voir :
- a) Laguerre M, Dunoguès J, Calas R, *Tetrahedron Lett* (1980) 21, 831  
b) Félix G, Laguerre M, Dunoguès J, Calas R, *J Org Chem* (1982) 47, 1423  
c) Dunoguès J, N'Gabe D, Laguerre M, Duffaut N, Calas R, *Organometallics* (1982) 1, 1525.