

## LE COMPORTEMENT DES TROIS BROMOCHLORO-BENZÈNES DANS LES RÉACTIONS D'ACYLATION DE FRIEDEL-CRAFTS

Mlle N. T. CAM-VAN, BUI K. DIEP et N. P. BUU-HOÏ

Ecole Nationale Vétérinaire d'Alfort, Seine, France

(Received 27 May 1964)

**Résumé**—Il est montré que l'*o*- et le *m*-bromochlorobenzène sont acétylés et benzoylés, dans les conditions de la réaction de Friedel-Crafts, en position *para* par rapport au chlore, alors que le *p*-bromochlorobenzène est acétylé et benzoylé en position *ortho* par rapport au brome. Les réactivités observées diminuent dans l'ordre: *ortho* > *méta* > *para*.

**Abstract**—*o*- and *m*-Bromochlorobenzene undergo Friedel-Crafts acetylation and benzoylation in the position *para* to the chlorine substituent, whereas in the case of *p*-bromochlorobenzene these reactions occur in the position *ortho* to the bromine. The reactivities diminish in the following order: *ortho* > *meta* > *para*.

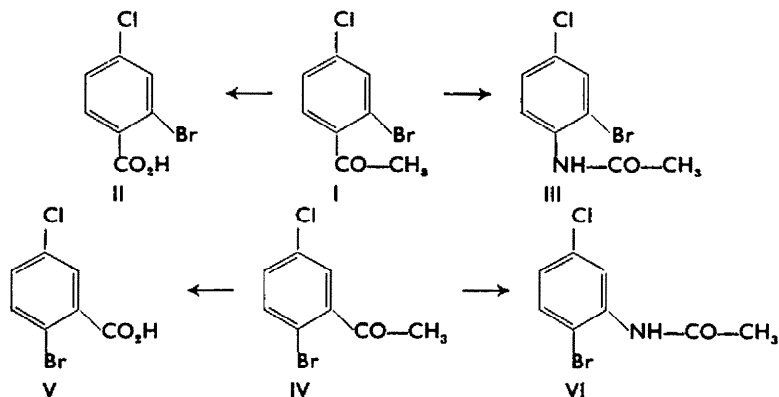
L'ETUDE des pouvoirs directeurs comparés de substituants halogénés présents dans la même molécule d'un hydrocarbure aromatique simple (tel que le benzène) est une méthode expérimentale qui, devant l'absence actuelle de données fournies par le calcul théorique, permet de classer *grosso modo* les substituants selon l'importance des divers effets électroniques qu'ils exercent sur la molécule aromatique donnée, soit à l'état statique, soit lorsque celle-ci entre en réaction. Dans la plupart des cas, les études de ce genre, dues à Ingold,<sup>1</sup> ont été effectuées par la méthode de nitration. Récemment toutefois, il a été montré que, dans le cas des chlorofluorobenzènes, la réaction de Friedel-Crafts d'acétylation est également utile dans ce type de recherches, les résultats étant même plus nettes qu'avec la méthode de nitration: l'acétylation de l'*o*- et du *m*-chlorofluorobenzène se fait en *para* du substituant fluoro, et l'acétylation de l'isomère *para* se fait au contraire en *ortho* du substituant chloro.<sup>2,3</sup> Appliquée à l'*o*-bromochlorobenzène, cette méthode a montré en outre que la substitution se fait en *para* par rapport au chlore.<sup>2</sup>

Dans le présent travail, nous montrons que, comme dans le cas de l'isomère *ortho*, le *m*-bromochlorobenzène s'acétyle en *para* par rapport au chlore, mais que, dans le cas de l'isomère *para*, l'acétylation se fait en *ortho* par rapport au brome. En effet, la cétone (I) obtenue à partir du *m*-bromochlorobenzène (il ne semble pas qu'il y ait de quantités notables d'un autre isomère) est oxydée par l'hypobromite de sodium en acide 2-bromo-4-chlorobenzoïque (II), et la cétone (IV) obtenue à partir du *p*-bromochlorobenzène est oxydée pareillement en acide 2-bromo-5-chlorobenzoïque (V). En outre, la transposition de Beckmann des oximes des cétones (I) et (IV) fournit respectivement le 2-bromo-4-chloroacétanilide (III) et le 2-bromo-5-chloroacétanilide (VI). Ainsi, dans la réaction d'acétylation, les trois bromochlorobenzènes se comportent exactement comme les trois chlorofluorobenzènes; au point de vue des

<sup>1</sup> cf. C. Ingold, *Structure and Mechanism in Organic Chemistry*. Cornell Univ. Press, Ithaca (1963).

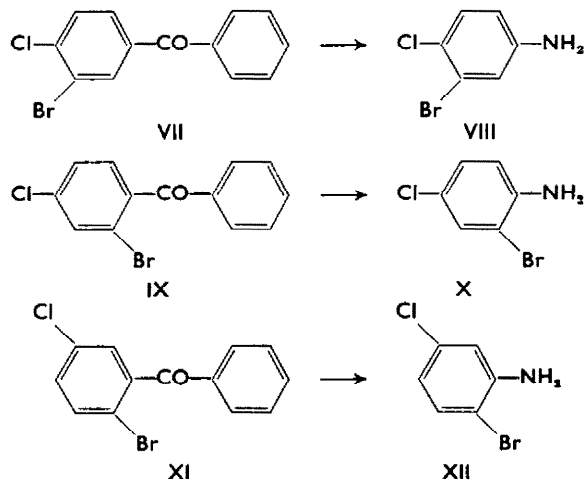
<sup>2</sup> B. K. Diep, N. P. Buu-Hoï et N. D. Xuong, *J. Chem. Soc.* 2784 (1963).

<sup>3</sup> E. D. Bergmann et S. Berkovic, *J. Org. Chem.* **26**, 918 (1961).



réactivités comparées (estimées d'après les rendements en cétones obtenues dans les mêmes conditions expérimentales) des trois isomères, celles-ci décroissent dans l'ordre: *ortho* > *méta* > *para*.

Etant donné que, très souvent dans les réactions de Friedel-Crafts de benzylation, la substitution n'a pas lieu sur la même position que dans les réactions d'acétylation,<sup>4</sup> nous avons également examiné le comportement des trois bromochlorobenzènes dans la benzylation. Cette benzylation a été nettement plus difficile à réaliser, notamment dans le cas de l'isomère *para*, mais ici encore, il a été constaté que la substitution a lieu en *para* par rapport au chlore en ce qui concerne les isomères *ortho* et *méta*, et en *ortho* par rapport au brome en ce qui concerne l'isomère *para*. En effet, la cétone (VII) obtenue à partir de l'*o*-bromochlorobenzène conduit, par transposition de Beckmann de son oxime, puis hydrolyse du N-benzoylaminobromochlorobenzène ainsi obtenu, à la 3-bromo-4-chloroaniline (VIII); par ailleurs, cette cétone est



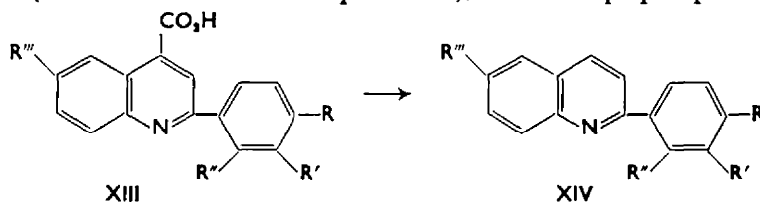
identique à la 3-bromo-4-chlorobenzophénone obtenue en effectuant une réaction de Friedel-Crafts sur le chlorure de 3-bromo-4-chlorobenzoyle et le benzène. La structure de la 2-bromo-4-chlorobenzophénone (IX) obtenue par benzylation du *m*-bromochlorobenzène, et celle de la 2-bromo-5-chlorobenzophénone (XI) obtenue à partir

<sup>4</sup> cf. L. F. Fieser, *J. Amer. Chem. Soc.* 53, 3546, 3558 (1931).

du *p*-bromochlorobenzène, ont été établies par la dégradation de leurs oximes en 2-bromo-4-chloroaniline (X) et 2-bromo-5-chloroaniline (XII) respectivement, et aussi, par synthèse à partir des chlorures de 2-bromo-4-chloro- et 2-bromo-5-chlorobenzoyle respectivement. Par conséquent, dans la benzylation des trois bromochlorobenzènes, l'orientation est la même que dans leur acétylation. Enfin, nous n'avons observé, au cours de ces acétylations ni au cours de ces benzylations, de déplacement des atomes d'halogènes, déplacement dont on pouvait craindre *a priori* qu'il ne se produise de façon importante en présence de chlorure d'aluminium à chaud. Il faut également noter que nos résultats sur les acylations du *p*-bromochlorobenzène diffèrent des observations récemment faites par Mamedaliev et Alimardanov sur l'isopropylation du *p*-bromochlorobenzène (par le propylène en présence d'acide sulfurique), réaction qui, selon ces auteurs, a lieu en *ortho* par rapport à l'atome de chlore;<sup>5</sup> de telles différences entre les réactions de Friedel-Crafts d'acylation et les réactions de Friedel-Crafts d'alkylation en ce qui concerne la position des substituants, sont d'ailleurs bien connues chez les hydrocarbures aromatiques.<sup>6</sup>

En conclusion, et en joignant les présents résultats à ceux obtenus antérieurement,<sup>2,3</sup> on peut considérer que, dans les réactions de Friedel-Crafts d'acylation des dihalogénobenzènes dont les deux halogènes sont différents, le pouvoir directeur prédominant est celui de l'halogène dont l'électronégativité est la plus élevée dans l'échelle de Pauling (F > Cl > Br), sauf dans le cas des dérivés *para* où c'est exactement l'inverse.

Au cours du présent travail, et en vue tant d'identification, que d'études pharmacologiques (activité anti-inflammatoire potentielle), nous avons préparé plusieurs acides



2-dihalogénophényl-cinchoniniques (XIII) à partir des cétones (I) et (IV); ces acides cinchoniniques sont aisément décarboxylés en quinoléines (XIV) sous l'action de la chaleur.

#### PARTIE EXPÉRIMENTALE

##### 2-Bromo-4-chloroacétophénone (I)

On chauffe au bain-marie bouillant pendant 70 heures, et en agitant vigoureusement, une solution de 150 g de *m*-bromochlorobenzène et 110 g de chlorure d'acétyle dans 150 ml de sulfure de carbone avec 180 g de chlorure d'aluminium. Après décomposition par la glace et l'acide chlorhydrique, la couche organique est lavée à la soude aqueuse diluée, puis à l'eau, et séchée sur  $\text{SO}_4\text{Na}_2$ ; le résidu de l'évaporation du solvant donne, après distillation fractionnée sous vide, un rendement de 70% en cétone (I),  $E_b$  145°, cristallisant de l'hexane en prismes incolores,  $F$  44° (Trouvé: C, 41.5; H, 2.3. Calc. pour  $\text{C}_7\text{H}_6\text{BrClO}$ : C, 41.1; H, 2.6%). L'augmentation de la quantité de sulfure de carbone est préjudiciable à la réaction.

*Oxime*: aiguilles incolores (du méthanol),  $F$  128° (Trouvé: C, 39.0; H, 2.5. Calc. pour  $\text{C}_8\text{H}_7\text{BrClNO}$ : C, 38.7; H, 2.8%).

*Oxydation de (I)*: Réalisée au moyen d'une solution aqueuse d'hypobromite de sodium en excès, d'abord à froid, puis, pour terminer, à 60°, cette opération fournit, avec 80% de rendement, l'acide

<sup>5</sup> Y. G. Mamedaliev et R. S. Alimardanov, *Azerb. Khim. Zh.* 6, 15 (1961).

<sup>6</sup> cf. L. F. Fieser et M. Fieser, *Advanced Organic Chemistry*, Reinhold, New York (1961).

*2-bromo-4-chlorobenzotque* (II), cristallisant de l'éthanol aqueux en prismes incolores, F 155°; littérature:<sup>7</sup> F 154–155°.

#### *2-Bromo-4-chloroacétanilide* (III)

Une solution de 20 g de l'oxime de la cétone (I) dans 100 ml d'éther anhydre est agitée pendant 5 minutes avec 30 g de pentachlorure de phosphore finement pulvérisé; le solvant est chassé sous vide et le résidu, traité avec précaution avec de la glace, fournit un précipité qui, lavé à l'eau et recristallisé de l'éthanol, donne 15 g de *2-bromo-4-chloroacétanilide*, F 136° (litt.:<sup>8</sup> F 135°). L'hydrolyse par l'acide chlorhydrique en milieu éthanol fournit, après alcalinisation avec la soude, la *2-bromo-4-chloroaniline*, cristallisant de l'hexane en aiguilles incolores, F 69° (litt.:<sup>9</sup> F 65–67°) (Trouvé: C, 34.8; H, 2.1. Calc. pour C<sub>8</sub>H<sub>6</sub>BrClN: C, 34.9; H, 2.4%).

#### *2-Bromo-5-chloroacétophénone* (IV)

Obtenu avec 47–50% de rendement, en chauffant à 130° pendant 20 heures et sous agitation énergique, un mélange de 150 g de *p*-bromochlorobenzène, 110 g de chlorure d'acétyle et 180 g de chlorure d'aluminium, cette cétone est une huile jaune pâle, E<sub>1<sub>D</sub></sub> 155–156°, n<sub>D</sub><sup>20</sup> 1.5517 (Trouvé: C, 41.4; H, 2.8%). La présence d'un solvant tel que le sulfure de carbone empêche la réaction.

*Oxime*. Aiguilles incolores (du méthanol), F 118° (Trouvé: C, 39.0; H, 2.5%). La transposition de Beckmann, effectuée comme précédemment, fournit le *2-bromo-5-chloroacétanilide* (VI), prismes incolores (du méthanol), F 139°, et dont l'hydrolyse conduit à la *2-bromo-5-chloroaniline*, cristallisant de l'hexane en prismes incolores, F 59°.

#### *Acide 2-bromo-5-chlorobenzotque* (V)

Obtenu par oxydation de (IV) par l'hypobromite de sodium, cet acide cristallise de l'éthanol aqueux en aiguilles incolores, F 146–147° (litt.:<sup>9</sup> F 148°); le chlorure de 2-bromo-5-chlorobenzoyl fond à 36° (litt.:<sup>9</sup> F 34–35°). Une solution de 30 g de ce chlorure d'acide dans 50 ml de benzène déthiophéné est chauffée au reflux pendant 10 heures sous agitation, avec 30 g de chlorure d'aluminium; après le traitement habituel, on obtient, avec 70% de rendement, la *2-bromo-5-chlorobenzotphénone* (XI), E<sub>1<sub>D</sub></sub> 226°, cristallisant de l'hexane en prismes incolores, F 104° (litt.:<sup>9</sup> 100–102°) (Trouvé: C, 53.0; H, 2.7. C<sub>13</sub>H<sub>8</sub>BrClO: C, 52.8; H, 2.7%).

#### *Benzoylation du p-bromochlorobenzène*

Réalisée avec 150 g de *p*-bromochlorobenzène, 140 g de chlorure de benzoyl et 180 g de chlorure d'aluminium, sans solvant et dans les mêmes conditions que pour l'acétylation, cette opération conduit, avec 60% de rendement, à une cétone, F 105°, identique à la cétone (XI) (Trouvé: C, 53.1; H, 2.7%). L'oxime correspondante cristallise du méthanol en aiguilles incolores, F 110°, et donne, par transposition de Beckmann, la *N-benzoyl-2-bromo-5-chloroaniline*, F 121°, et dont la structure est établie par hydrolyse (avec l'acide chlorhydrique dans l'éthanol bouillant) et alcalinisation subséquente, en *2-bromo-5-chloroaniline* (XII), F 59°.

#### *3-Bromo-4-chlorobenzophénone*

(a) A partir de l'acide 3-bromo-4-chlorobenzotque: cet acide donne un chlorure F 42° (3-bromo-4-chlorobenzamide, F 137°) lequel, traité par le benzène et le chlorure d'aluminium comme dans l'exemple précédent, fournit la cétone (VII), cristallisant du méthanol en aiguilles incolores, F 109° (Trouvé: C, 53.1; H, 2.7%). L'oxime correspondante cristallise du méthanol en prismes incolores, F 102°.

(b) Par benzoylation de l'*o*-bromochlorobenzène: on obtient, avec 70% de rendement, une cétone identique à celle obtenue par la méthode (a); une confirmation supplémentaire de sa structure est obtenue à partir de l'oxime correspondante, F 102°, dont la transposition de Beckmann a conduit à la *N-benzoyl-3-bromo-4-chloroaniline*, F 128°, et dont l'hydrolyse fournit la *3-bromo-4-chloroaniline* (VIII), F 82°.

<sup>7</sup> J. B. Cohen et Smith Ellis, *J. Chem. Soc.* **105**, 1913 (1912).

<sup>8</sup> J. M. W. Scott, *Canad. J. Chem.* **38**, 2441 (1960).

<sup>9</sup> F. A. Vingiello, *J. Org. Chem.* **23**, 1139 (1958).

*2-Bromo-4-chlorobenzophénone (IX)*

(a) A partir de l'acide 2-bromo-4-chlorobenzoïque: le chlorure de cet acide (30 g), condensé avec le benzène (50 ml) en présence de chlorure d'aluminium (35 g), donne, avec 70% de rendement, la *cétone* (IX),  $E_{14}$  220°, F 33° (de l'hexane) (Trouvé: C, 53.1; H, 2.8%); l'*oxime* correspondante cristallise du méthanol en prismes incolores, F 98°.

(b) Par benzoylation du *m*-bromochlorobenzène: on chauffe pendant 80 heures, au bain-marie bouillant et sous agitation, une solution de 150 g de *m*-bromochlorobenzène et 140 g de chlorure de benzoyle dans 150 ml de sulfure de carbone avec 180 g de chlorure d'aluminium. Rendement: 58% en une *cétone*, F 33° (oxime, F 98°), identique à (IX). Une confirmation de sa structure est obtenue par transposition de Beckmann de cette oxime en *N*-benzoyl-2-bromo-4-chloroaniline, F 112°, hydrolysable en 2-bromo-4-chloroaniline (X), F 69°. Si la durée du chauffage est réduite à 40 heures, les rendements en *cétone* sont infimes.

*Réactions de Pfitzinger*

La réaction de Pfitzinger a été appliquée aux deux *cétone*s (I et IV) d'une part, et à l'isatine et la 5-bromoisatine d'autre part. Elle a été pratiquée de la manière suivante: une solution de la *cétone* (1 mole) et de l'isatine (1 mole) dans une solution à 15% de potasse dans l'éthanol (3 mole) est chauffée au reflux pendant 24 heures; après évaporation de l'éthanol sous vide, la résidu est traité par l'eau en présence d'un peu d'éther, la couche aqueuse est acidifiée avec de l'acide acétique, et le précipité ainsi obtenu est recristallisé dans l'éthanol. Les rendements en acide cinchoninique sont de 75-90%. Les produits obtenus sont des aiguilles incolores ou très faiblement jaunâtres, et qui, chauffés au-dessus de leur point de fusion, sont décarboxylés, et donnent les quinoléines (XIII) et XIV) correspondantes, qui cristallisent de l'éthanol en prismes incolores.

*Acide 2-(2-bromo-4-chlorophényl)cinchoninique*, F 237° (Trouvé: C, 52.9; H, 2.1. Calc. pour  $C_{18}H_9BrClNO_2$ : C, 53.0; H, 2.5%); 2-(2-bromo-4-chlorophényl)quinoléine, F 164° (Trouvé: N, 4.2. Calc. pour  $C_{15}H_9BrClN$ : N, 4.4%).

*Acide 2-(2-bromo-5-chlorophényl)cinchoninique*, F 205° (Trouvé: C, 52.8; H, 2.5%); 2-(2-bromo-5-chlorophényl)quinoléine, F 141° (Trouvé: N, 4.6%).

*Acide 6-bromo-(2-bromo-4-chlorophényl)cinchoninique*, F 260° (Trouvé: C, 43.1; H, 2.2. Calc. pour  $C_{16}H_9Br_2ClNO_2$ : C, 43.4; H, 2.0%); 6-bromo-(2-bromo-4-chlorophényl)quinoléine, F 178° (Trouvé: N, 3.7. Calc. pour  $C_{13}H_8Br_2ClN$ : N, 3.5%).

*Acide 6-bromo-(2-bromo-5-chlorophényl)cinchoninique*, F 239° (Trouvé: C, 43.2; H, 1.7%); 6-bromo-(2-bromo-5-chlorophényl)quinoléine, F 163° (Trouvé: N, 3.8%).