

HALOGENATION REGIOSELECTIVE EN SÉRIE AROMATIQUE—I

CHLORATION DES PHÉNOLS ET DE LEURS ÉTHERS A L'AIDE DE REACTIFS METTANT EN JEU DES INTERACTIONS DONNEUR-ACCEPTEUR

ALAIN GUY, MARC LEMAIRE et JEAN-PAUL GUETTÉ

Laboratoire de Chimie Organique, Conservatoire National des Arts et Métiers, 292, rue Saint-Martin, 75141 Paris,
Cedex 03, France

(Received in France 14 September 1981)

Abstract—An efficient regiospecific route for the chlorination of phenol involving hexachlorocyclohexadienones is described. The selectivity is attained by using a reagent tailored in such a way that it is able to participate in charge transfer interactions and hydrogen bonding with the substrate. This recognition between substrate (phenol) and 2, 3, 4, 4, 5, 6-hexachlorocyclohexa 2, 5-dien 1-one 1 which we have called "réactif *p*" allows the chlorination of phenol in the *para* position. The use of 2, 3, 4, 5, 6, 6-hexachlorocyclohexa 2,4-dien-1 one 2 we have called "réactif *o*" permits the chlorination in the *ortho* position. These two reagents are stable and inexpensive materials, synthesized from pentachlorophenol and chlorine. The chlorination of anisole with these two reagents, gives solely the parachloro derivative, under steric control.

La chloration régiosélective des noyaux aromatiques constitue un problème important et difficile à résoudre en synthèse organique. De nombreuses molécules utilisées comme principes actifs de médicaments, comme produits phytosanitaires ou comme colorants comportent un atome de chlore substituant un noyau aromatique en une position bien déterminée.¹ Contrairement au cas de la bromation ou de l'iodation, il n'est pas facile de contrôler le nombre et la position des atomes de chlore introduits sur des noyaux aromatiques activés par des substituants électrodonneurs. La chloration par les méthodes classiques conduit le plus souvent à un mélange de composés polychlorés en position *ortho* et/ou en *para* des substituants. Quelques réactifs permettant de réaliser la chloration dans les conditions douces ont été décrits par le passé.^{2,3} Ils permettent de limiter le nombre d'atomes de chlore introduits, mais n'autorisent généralement pas le contrôle de la régiosélectivité de la substitution. Les réactifs doux et encombrés conduisent principalement au dérivé chloré en *para* du substituant activant le noyau.⁴ Un réactif susceptible d'être complexé par les électrons *n* d'un substituant donneur favorise la chloration en *ortho* de celui-ci.⁵

Pour notre part nous avons recherché des réactifs de chloration capables de "reconnaître" le substrat de telle sorte que l'atome de chlore soit introduit dans une position bien déterminée par rapport au substituant présent sur le noyau aromatique. La reconnaissance des deux partenaires de la réaction est assurée par des interactions donneur-accepteur⁶ et une liaison hydrogène.⁷ Les prémisses d'une telle approche peuvent être trouvées dans un travail de Juenge.⁸ Cet auteur a réalisé en effet la chloration ménagée de noyaux aromatiques à l'aide de l'acide trichloroisocyanurique mais la symétrie particulière de ce réactif ne permet pas d'envisager le contrôle de la régiosélectivité de la réaction.

Pour atteindre nos objectifs nous avons choisi d'utiliser comme réactifs de chloration l'hexachloro-2, 3, 4, 4, 5, 6, cyclohexadiène-2,5 one-1 1, "réactif *p*" et l'hexachloro-2,3,4,5,6,6 cyclohexadiène-2,4 one-1 2, "réactif

o".⁹ Ces composés sont très proches de la tétrabromo-2, 4, 4, 6 cyclohexadiène-2, 5 one-1 préconisée par Calò¹⁰ pour bromer régiosélectivement diverses anilines substituées. Aucun mécanisme n'a toutefois été proposé pour rendre compte de la régiosélectivité observée par Calò. A notre avis, les phénomènes mis en jeu dans les expériences de Calò sont analogues à ceux auxquels nous faisons appel pour assurer un mode de reconnaissance bien défini:

(1) L'approche du substrat par le réactif s'effectue dans des plans sensiblement parallèles de telle sorte que les interactions donneur-accepteur puissent se développer de manière optimale.⁶ En fait ce parallélisme n'est pas rigoureux et il peut être sérieusement perturbé par l'encombrement stérique des substituants présents sur le réactif et/ou sur le substrat.

(2) La position relative du réactif et du substrat par rapport à un axe perpendiculaire aux plans parallèles contenant les noyaux est définie par l'existence possible d'une liaison hydrogène se formant entre le groupe hydroxyle (amino dans le cas des expériences de Calò) et le groupe carbonyle des cyclohexadiénones chlorées ou bromées.

Si le transfert de l'entité réalisant la chloration a bien lieu au sein d'un tel complexe, la cyclohexadiénone 2 ("réactif *o*") doit conduire au dérivé chloré en *ortho* et le réactif 1 ("réactif *p*") au produit de chloration en *para*. On conçoit de la même manière pourquoi le réactif de Calò conduit aux anilines bromées en *para*.

RESULTATS

La réalisation de chloration sélectives selon le schéma que nous proposons suppose résolu plusieurs problèmes dont les solutions apparaissent contradictoires. C'est ainsi que la reconnaissance entre le substrat et le réactif sera d'autant plus précise que l'interaction donneur-accepteur et la liaison hydrogène seront plus fortes. Il faut pour cela que le milieu soit peu polaire.⁶ La constante *Z* de Kosower¹¹ traduit bien l'influence de la polarité du solvant sur la stabilité d'un complexe

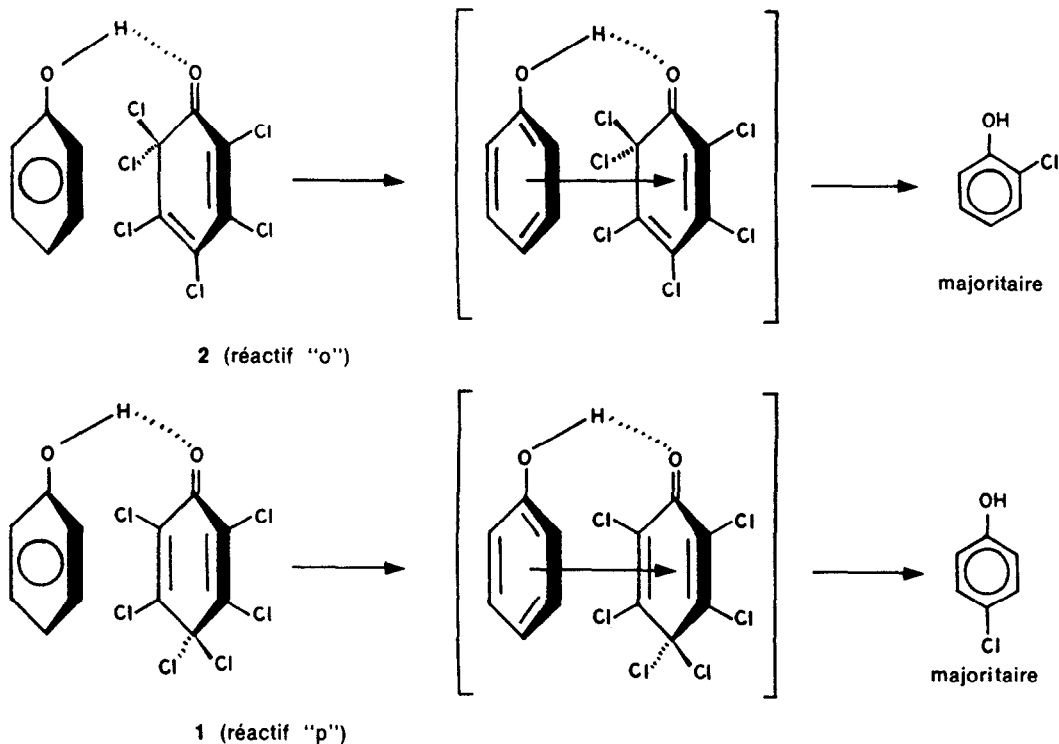


Schéma 1.

donneur-accepteur. Il convient donc de choisir un solvant possédant une constante Z aussi faible que possible. Par contre, la réaction débute par la libération d'un ion chloronium au sein du complexe intermédiaire. L'augmentation de la polarité du milieu favorise donc cette ionisation mais affaiblit simultanément la stabilité du complexe.

Des travaux préliminaires nous ont montré⁹ qu'il est possible de rompre la liaison carbone-chlore par photolyse. Cette méthode fournit d'excellents résultats dans le cas de la chloration du phénol mais elle présente de sérieux inconvénients s'il s'agit de substrats plus fragiles. Nous avons donc cherché des conditions opératoires qui

réalisent un compromis satisfaisant entre les diverses exigences que nous avons rappelées plus haut.

Les résultats obtenus dans le cas de la chloration du phénol à 20° par l'hexachloro-2, 3, 4, 5, 6, 6 cyclohexadiène-2, 4 one-1 dans différents solvants ou en présence de diverses bases sont rassemblés dans le Tableau 1.

Comme prévu, il apparaît que l'utilisation de solvants permettant une interaction maximale au sein du complexe donneur-accepteur ne conduit pas à la réaction de chloration. Pour que la réaction de transfert de chlore du réactif au substrat ait lieu, le solvant doit être suffisamment polaire (le THF est sans action). L'emploi de

Tableau 1. Chloration du phénol à 20° par l'hexachloro-2, 3, 4, 5, 6, 6 cyclohexadiène-2, 4 one-1

Solvant	ϵ	μ (D)	Pouvoir donneur (Guttman)	Z (Kosower)	% monochloration après 24h/20°C	$\frac{o}{p}$	$\frac{\%o}{\%p + \%o}$
Tétrachlorure de carbone	2,24	0,00		32,5	0		
Acide acétique	6,15	1,68		79,2	0		
T.H.F.	7,6	1,75	20	58,8	0		
Ethanol	24,55	1,66		51,9	100	0,45	31
N-méthyl pyrrolidone	32,7	4,09	27,3	42,2	100	0,37	27
Nitrométhane	36,7	3,17	2,7	46,3	< 5		
Diméthyl formamide	37,5	3,86	26,6	43,8	86	0,45	31
Diméthylacétamide	37,8	3,72	27,8	66,9	100	0,56	36
Acétonitrile	37,7	3,44	14,1	46,0	0	0,56	36

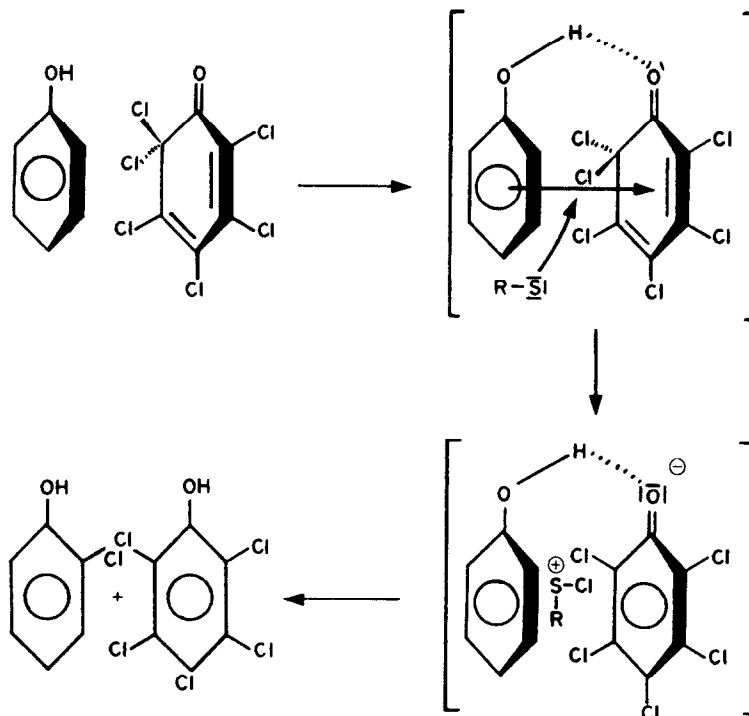


Schéma 2.

Tableau 2. Action d'une base ou d'un solvant donneur sur le complexe phénol "réactif o" formé dans un solvant peu polaire

Solvant	Base ou solvant donneur (3 eq)	T °C	t/heures	% monochloration	% $\frac{o}{o+p}$	$\frac{o}{p}$
CCl ₄	Triéthylamine	20° C	24	56	63	1,70
CCl ₄	Pyridine	0° C	24	63	56	1,27
CCl ₄	Ethanol	0° C	24	4	—	—
CCl ₄	Diméthyl formamide	0° C	24	66	56	1,27
Hexane	Triéthylamine	0° C	24	44	44	0,78
Nitrométhane	Triéthylamine	20° C	24	25	46	0,85

solvants très polaires ne permet de réaliser qu'une réaction peu sélective dans laquelle le réactif de chloration est sans doute une paire d'ions plus ou moins intime ($C_6Cl_5O^{\ominus}/Cl^{\oplus}$). L'utilisation de solvant nucléophile capable de rompre la liaison carbone-chlore a donné des résultats plus satisfaisants sans atteindre toutefois ceux que nous avons obtenus par irradiation UV. Les amines encombrées ont déjà été utilisées pour transférer le brome d'un hypobromite à un substrat riche en électrons. On obtient ainsi un réactif plus doux et encombré qui permet une certaine sélectivité. Cette méthode qui s'est avérée efficace pour la bromation n'a pas donné de bons résultats dans le cas de la chloration du phénol par la *N*-chloro-*t*-butylamine.¹²

Nous avons tenté de favoriser la rupture de la liaison carbone-chlore au sein du complexe cyclohexadiène-phénol par addition d'une quantité de base ou de solvant donneur agissant par catalyse nucléophile. Si le complexe est suffisamment fort (utilisation d'un solvant peu polaire et à basse température) on doit s'attendre à une meilleure sélectivité selon le Schéma 2.

Les résultats du Tableau 2 montrent bien que selon le Schéma 2, il est possible d'obtenir une interaction donneur-accepteur entre substrat et réactif en se plaçant dans un solvant peu polaire, l'adjonction d'un solvant donneur permettant la réaction de chloration. Le mélange CCl₄/DMF est le mélange le plus intéressant car il ne favorise pas la formation des produits secondaires que nous avons observés avec les autres mélanges. La recherche du mélange optimal pour contrôler la sélectivité de la réaction a conduit aux résultats groupés dans le Tableau 3.

La courbe représentant la variation de la sélectivité (%(*o*/*o*+*p*)) en fonction du pourcentage de DMF dans CCl₄ après 48 h et 120 h de réaction montre bien l'influence du DMF d'une part sur la réactivité de l'hexachloro-2, 3, 4, 5, 6, 6 cyclohexadiène-2, 4 one-1 et d'autre part sur la sélectivité (Fig. 1). Le DMF favorise la rupture de la liaison C-Cl par son pouvoir donneur (assistance nucléophile), mais perturbe aussi la géométrie du complexe orienté que nous avons postulé et diminue le rapport chloration en *ortho*/chloration en *para*. En milieu

Tableau 3. Influence de la concentration de DMF sur la chloration du phénol par le "réactif o"

% DMF dans CCl ₄	Max. d'halogénéation	% $\frac{o}{o+p}$ *	$\frac{o}{p}$
(après 48 heures à 20° C)			
2	13	90	9
5	30	77,5	3,44
10	73	62,5	1,66
25	94 (après 24 h)	40	0,66
50	92,5 (3 h 30)	35	0,538
100	100	31	0,449
(après 120 heures à 20° C)			
2	20	81	4,26
5	56	73	2,70
10	92	55	1,22
25	94	39	0,639
50	93	30	0,428
100	100	31	0,42

*Analyse par cpv

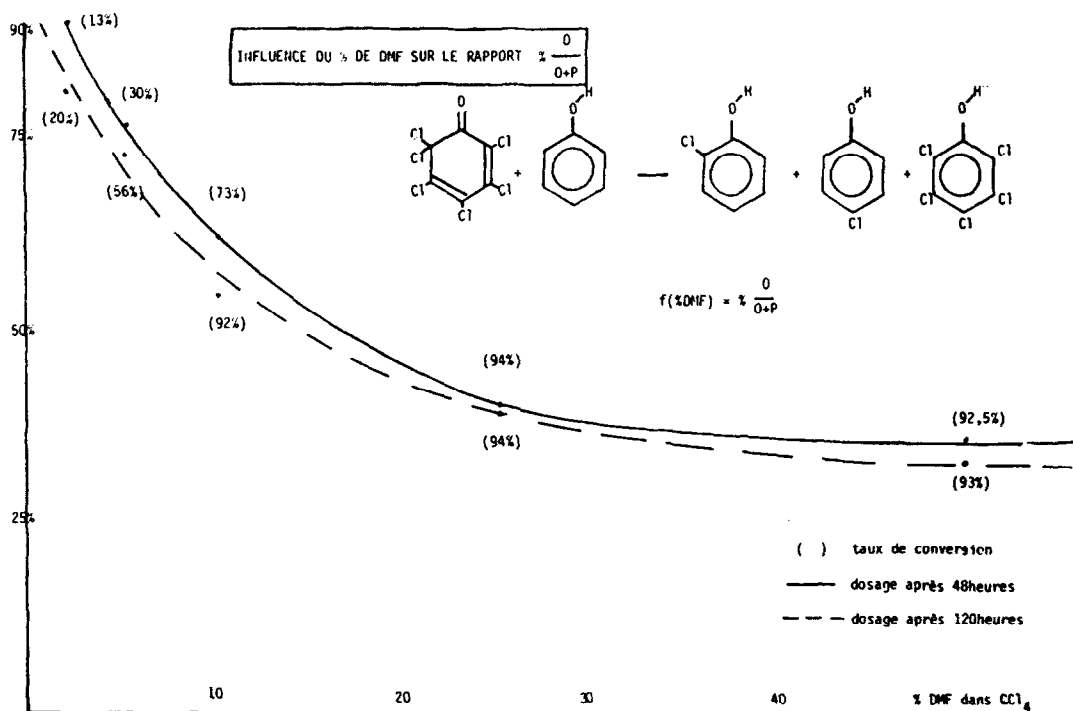


Fig. 1.

très polaire (50% de DMF et plus) l'intervention d'une paire d'ions semble prépondérante. On observe alors sensiblement la même proportion chloration en *ortho*/chloration en *para* pour les deux réactifs 1 et 2 ce qui tend à montrer que dans de tels milieux ces réactifs sont dissociés et n'agissent plus que comme des agents de monochloration doux et encombrés (analogue à l'hypochlorite de *t*-butyle par exemple).

D'autres phénols monosubstitués ont été soumis à l'action de ces deux réactifs. Le Tableau 4 donne les résultats obtenus pour la chloration en *ortho* du sub-

stituante avec le "réactif o" en milieu tétrachlorure de carbone à 10% de DMF et en *para* en présence du "réactif p" en solution dans le DMF.

L'étude de la chloration de l'anisole (voir Tableau 5) nous a permis d'évaluer l'influence de la liaison hydrogène aussi bien du point de vue de la stabilisation du complexe intermédiaire, du "verrouillage" de ce dernier qui rend compte de la sélectivité observée, que d'une éventuelle assistance électrophile permettant une expulsion plus facile d'un atome de chlore. En effet, dans le cas de la chloration de l'anisole par les hexachloro-

Tableau 4. Chloration de l'*o*-crésol et du chloro-2 phénol par le "réactif *o*" et le "réactif *p*"

Substrat	"réactif <i>o</i> "				"réactif <i>p</i> "			
	Solvant	Tp Temps	% monochlor.	% chlorat. en 6	Solvant	Tp Temps	% monochlor.	% chlorat. en 4
méthyl-2 phénol	CCl ₄	20°				20°		
	10 % DMF	48h	73 %	70 %	DMF	28h	92 %	90 %
chloro-2 phénol	CCl ₄	20°				20°		
	10 % DMF	360h	85 %	51 %	DMF	360h	90 %	91,6 %

*Analyse par cpv

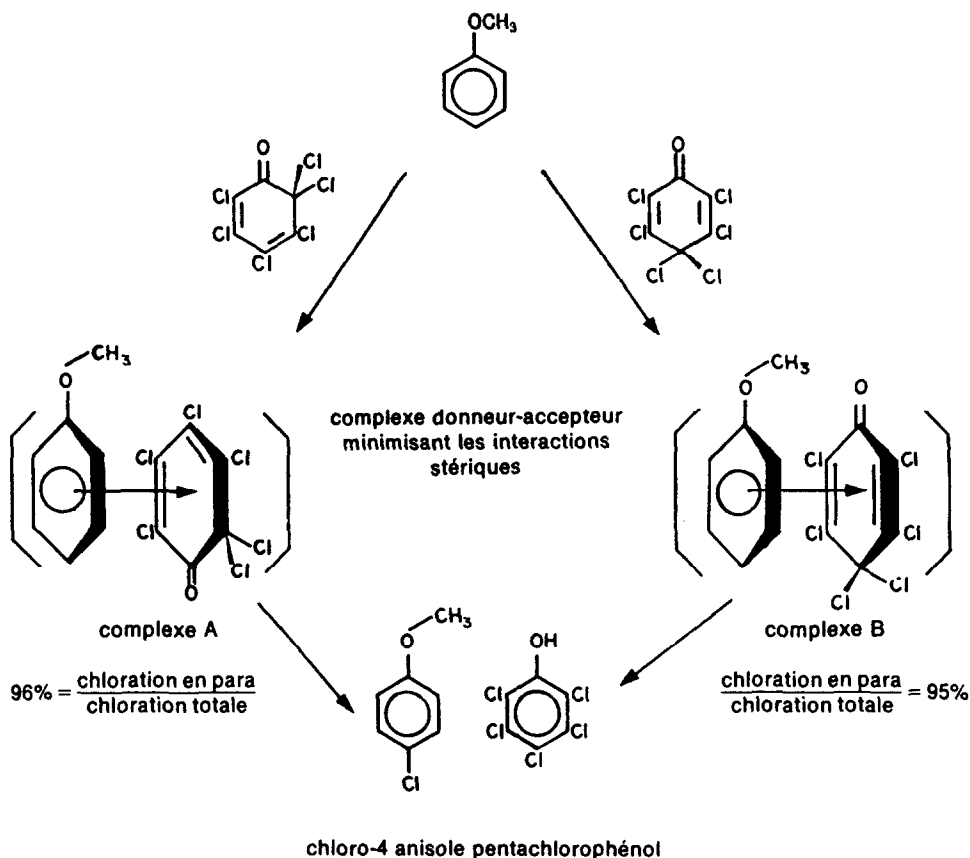


Schéma 3.

cyclohexadiénones réactifs "*o*" et "*p*" on peut aussi admettre que la réaction passe par un intermédiaire au sein duquel une interaction du type donneur-accepteur associe le réactif (accepteur) et le substrat (donneur) Schéma 3.

Ce complexe qui ne peut être orienté par une liaison hydrogène entre le carbonyle et un hydroxyle adopte une conformation dans laquelle les interactions stériques entre le groupement méthyle de l'anisole et le réactif de chloration sont minimales, c'est-à-dire lorsque les deux atomes de chlore fixés sur le carbone sp^3 sont les plus éloignés du méthoxyle (Schéma 3). La sélectivité observée (Tableau 5) au cours de la chloration de l'anisole à

l'aide des deux "hexachlorocyclohexadiénones" rend compte de ce chemin préférentiel. Il est d'ailleurs intéressant de noter que la vitesse de chloration de l'anisole en présence du réactif "*o*" est considérablement plus lente que celle que l'on observait avec le phénol. Par contre, dans le cas du réactif "*p*", on observe une vitesse de chloration du phénol et de l'anisole à peu près identique. Ces observations démontrent que la possibilité d'une attaque en *para* par un chlore "doux" semble peu probable compte tenu de la différence de réactivité observée pour les deux cyclohexadiénones. Le changement notable de réactivité que l'on observe en utilisant le réactif "*o*", pour chlorer le phénol et l'anisole conforte

Tableau 5. Chloration de l'anisole par le "réactif o" et le "réactif p"

Agent de chloration	Conditions	T/heures	% mono-chloration	% chloration en P / mono-chloration	R = $\frac{o}{p}$
 hexachloro-2,3,4,5,6,6 cyclohexadiène-2,4 one-1 réactif "o"	Tétrachlorure de carbone à 10 % de diméthylformamide 20° C (C)=0,3 mole/l	3 h 30	3	98,7	0,0131
		72 h 00	15		
		120 h 00	32		
		500 h 00	55		
 hexachloro-2,3,4,4,5,6 cyclohexadiène-2,4 one-1 réactif "p"	diméthylformamide 20° C (c)=0,3 mole/l	3 h 30	26	95,8	0,0438
		72 h 00	73		
		120 h 00	77		
		140 h 00	90		
				94,4	0,059

aussi l'hypothèse que nous formulons sur la géométrie du complexe formé transitoirement. En effet, si dans le cas du phénol, le réactif "o" présente une réactivité plus importante que le réactif "p" ce qui correspond à une stabilité moins importante du premier réactif par rapport au second réactif, les deux complexes intermédiaires étant soumis aux mêmes effets stabilisants ont des stabilités voisines. Dans le cas de l'anisole on observe une diminution globale de la réactivité en présence de l'une ou l'autre des cyclohexadiénones. L'hexachloro-2, 3, 4, 4, 5, 6 cyclohexadiène-2, 5 one-1 réagissant plus vite que l'hexachloro-2, 3, 4, 5, 6, 6 cyclohexadiène-2, 4 one-1, on peut penser que cette observation rend compte de la stabilisation plus importante du complexe B par rapport au complexe A (Schéma 3).

La sélectivité que nous observons est supérieure à celle des méthodes classiques, elle est comparable à celle observée par Breslow¹⁵ en présence de cyclodextrine et à celle obtenue par Scott et Martin qui ont utilisé des *N*-chloracétanilides comme agents de chloration.¹³

L'importance de l'interaction donneur-accepteur au cours de la réaction de chloration par le "réactif o" apparaît aussi dans le tableau 6 où l'on note une augmentation de la vitesse de la réaction de chloration au fur et à mesure que le caractère donneur du substrat augmente.

La grande différence de réactivité d'une position activée par un groupe hydroxyle par rapport à une même position activée par un groupe méthoxyle vis-à-vis du

"réactif o" nous a permis d'envisager la chloration sélective de molécules possédant plusieurs sites de chloration. Le (méthoxy-4' phényl)-4 phénol est un substrat intéressant car il comporte deux noyaux aromatiques sur lesquels sont fixés des substituants qui activent chaque noyau différemment (Schéma 4). Un tel composé ne conduit pas à une chloration sélective en présence de chlore. Nous avons montré qu'en présence de "réactif o", il était possible de réaliser une chloration sélective en ortho du groupement hydroxyle sans fixer un atome de chlore sur le noyau aromatique portant le groupe méthoxyle. La chloration par le chlore moléculaire ne conduit qu'à 47% du dérivé monochloré en *ortho* du groupe hydroxyle et à un mélange de produits polychlorés.

CONCLUSION

Les "hexachlorocyclohexadiénones" "o" et "p" permettent de réaliser sélectivement la chloration de noyaux aromatiques riches en électrons. Jusqu'à présent ce type de réaction, caractérisé par une absence de sélectivité, n'avait pu être effectuée avec d'aussi bons rendements. Dans le cas du phénol, l'orientation du complexe donneur-accepteur dépend de la formation de la liaison hydrogène. Dans le cas de l'anisole, les interactions stériques déterminent la géométrie du complexe. L'étude de la structure de complexes de transfert de charge cristallisés laissait prévoir de telles observations.

Tableau 6. Influence du caractère donneur du substrat sur la vitesse de chloration par le "réactif o"

Substrats	Conditions opératoires	Temps	Taux de conversion
Méthoxy-4 phénol	CCl ₄ à 10 % DMF 20°C	24 H	94 %
Phénol	"	120 H	92 %
Chloro-2 phénol	"	360 H	85 %
Anisole	"	500 H	55 %

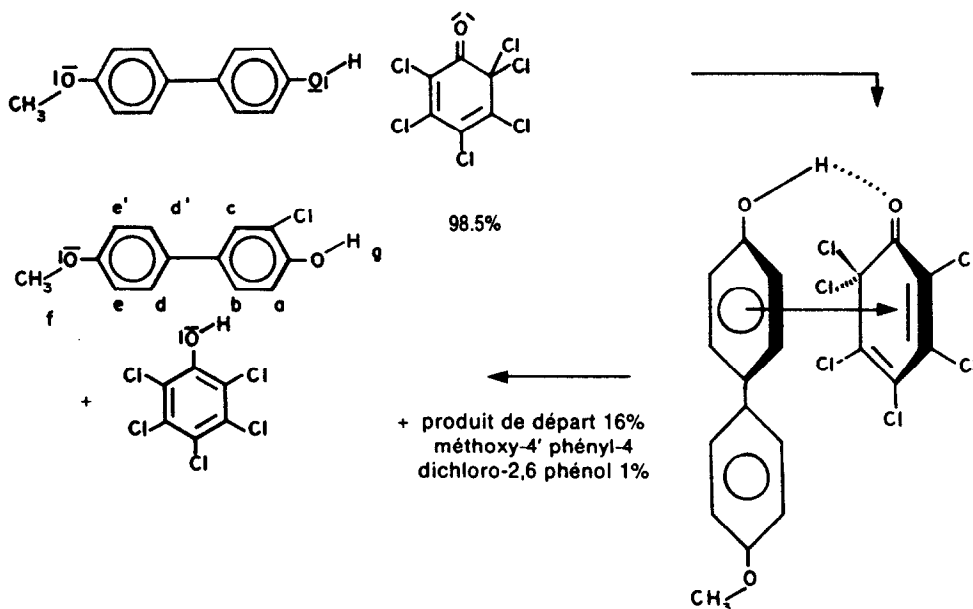


Schéma 4. Chloration du (méthoxy-4' phényl)-4 phénol.

Le fait que la vitesse de chloration de l'anisole avec les réactifs "o" et "p" soit considérablement plus faible que celle du phénol met en évidence l'importance de la liaison hydrogène dans le processus réactionnel. Cette différence de vitesse démontre que les hexachlorocyclohexadiénones n'agissent pas comme de simples générateurs d'ions chloronium. La rupture de la liaison carbone-chlore est catalysée à la fois par l'acidité du phénol (protonation du carbonyle) et par l'assistance nucléophile du solvant donneur vis-à-vis de l'atome de chlore. Ce type de catalyse bifonctionnelle est possible parce que les entités engagées dans ce processus sont rassemblées au sein d'un complexe situé sur le chemin réactionnel. Le gain d'énergie obtenu par l'aromatization de la cyclohexadiénone permet de réaliser la réaction de chloration dans des conditions douces. Il nous semble que la nouvelle méthode que nous proposons illustre l'intérêt de l'approche biomimétique pour résoudre le problème du contrôle de la régiosélectivité des réactions organiques.^{16,17} organiques.^{16,17}

PARTIE EXPERIMENTALE

Les spectres de RMN sont enregistrés sur un spectrographe Perkin Elmer R 32 à 90 MHz. Les signaux décrits sont exprimés en valeur de δ par rapport au TMS.

Le dosage du mélange réactionnel a été effectué par chromatographie en phase gazeuse et par chromatographie en phase liquide sous pression après détermination des coefficients de réponse des différents composés. Les chromatographies en phase gazeuse ont été réalisées sur un chromatographe Carlo Erba type Fractovap 2150 équipé d'un détecteur à ionisation de flamme. Les chromatographies en phase liquide sous pression ont été effectuées sur un ensemble Chromatem^R type M 38, la détection est assurée par un spectrophotomètre UV/visible Varian type Varichrom^R.

A. Préparation des réactifs de chloration¹⁴

Hexachloro-2, 3, 4, 5, 6 cyclohexadiène-2, 4 one-1 2. On ajoute, sous vive agitation, 57,5 g (0,2 mole) de pentachlorophénate de sodium à 300 cm³ de tétrachlorure de carbone con-

tenant 1 mole/l de chlore (0,3 mole) en maintenant la température à 0°/5° par un bain de glace et d'eau. On laisse pendant 3 h à cette température, puis on filtre et on concentre à sec sous vide ($T < 40^\circ$). On reprend par 200 cm³ d'éther de pétrole et on laisse sous agitation à -10° pendant 24 h. On essore et lave par le même solvant à -10°, on obtient 34 g du produit cherché (0,11 mole, soit 56,5%) qui est utilisé tel quel comme agent de chloration. F_k 50°. Litt. 51°. IR (KBr) $\nu_{C=O}$ 1710 cm⁻¹, ν_{C-C-O} 1578 cm⁻¹, ν_{C-C} 1570 cm⁻¹. UV (CCl₄) λ_{max} 365 nm et 255 nm.

Hexachloro-2, 3, 4, 4, 5, 6 cyclohexadiène-2, 5 one-1 1. Du chlore gazeux sec est introduit pendant 4 h dans une suspension de 53,5 g (0,2 mole de pentachlorophénol et de 5 g (0,1 part) de chlorure d'aluminium anhydre. Après 48 h à 20°, on vérifie qu'il y a un excès de chlore, on filtre et concentre à sec sous vide. On cristallise dans 200 cm³ d'éther de pétrole, on obtient 28 g (0,093 mole) soit 46,6% de produit qui est généralement utilisable comme réactif de chloration, quelquefois il doit être recristallisé dans le tétrachlorure de carbone. F_k : 107°. Litt. 106°. IR (KBr) $\nu_{C=O}$ 1690 cm⁻¹, ν_{C-C-O} 1575 cm⁻¹. UV (CCl₄) λ_{max} 265 nm, 310 nm.

B. Chloration du phénol en présence de solvant polaire ou de base

Les essais ont été effectués sur 10⁻³ mole dans des mini-réacteurs "réactivial" de 4 cm³ contenant 3 cm³ de solvant, soit une concentration en phénol et en "réactif p ou o" de 0,33 mole/l. On dose les mélanges phénol/chlorophénols en cpv (colonne 5% Carbowax 20 M, longueur 3 m, diamètre 6,5 mm.† gaz vecteur hélium 20 ml/min) et en hplc (colonne sphérosil XOA 600, L 15 cm, débit de l'éluant 1 ml/min, mélange: isoocane 84, chlorure de méthylène 15/méthanol 1).

C. Chloration de l'anisole par le "réactif o"

La chloration de l'anisole par la cyclohexadiène-2, 4 one-1 2 est réalisée sur 0,216 g (2 · 10⁻³ mole) d'anisole en solution dans 3 cm³ de tétrachlorure de carbone à 10% de diméthylformamide, auquel on ajoute en une fois 0,660 g de "réactif o" (2,210⁻³ mole). On dose le mélange par cpv (Résultats Tableau 5).

D. Chloration de l'anisole par le "réactif p"

On opère sur 0,216 g (2 · 10⁻³ mole) d'anisole, en solution dans 4 cm³ de diméthylformamide, on ajoute à 20°C 0,660 g (2,2 · 10⁻³ mole) de "réactif p" et laisse réagir 3 semaines. Après ce délai, on concentre la solution sous vide ($T < 80^\circ$) puis on reprend par 20 cm³ d'éther, on lave par deux fois 20 cm³ de soude 1 N,

†Programmation de température 140° à 210° à 10°/min.

puis à l'eau jusqu'à neutralité et on concentre à sec sous vide. On obtient 0.260 g (91%) d'un produit contenant 92% de chloro-4 méthoxybenzène et 8% d'anisole.

E. Chloration du (méthoxy-4' phényl)-4 phénol par le "réactif o"

A une solution de 0.400 g ($2 \cdot 10^{-3}$ mole de (méthoxy-4 phényl)-4 phénol dans 8 cm³ de chlorure de méthylène à 25% de diméthylformamide, on ajoute 0.6 g ($2 \cdot 10^{-2}$ mole) d'hexachloro-2, 3, 4, 5, 6, 6 cyclohexadiène-2, 4 one-1. On laisse cette solution 48 h à 20° puis on concentre à sec sous vide. La chromatographie préparative sous pression (8 kg/cm²) sur silice Merck H type 60, élution chlorure de méthylène 95/méthanol 5 conduit au (méthoxy-4' phényl)-4 chloro-2 phénol avec 80% de rendement. F_k : 92°. IR (KBr) ν_{OH} 3480 cm⁻¹, ν_{CH} 2960 cm⁻¹, 2840 cm⁻¹. ν_{aromat} : 1605 cm⁻¹, ν_{O-C} 1140 cm⁻¹. RMN (CDCl₃) H_a 7.04 ppm (d J_{ab} 8.8 Hz), H_b 7.32 ppm (dd J_{bc} 2.2 Hz) H_c 7.38 ppm (d), H_d, 7.43 ppm (J_{ed} 9 Hz), H_e 6.94 ppm (d), H_f 3.84 ppm (s), H_g 5.51 ppm (s).

BIBLIOGRAPHIE

- ¹A. Kleeman, *Pharmazeutische Wirkstoffe*, edit. Georg Thieme Verlag, Stuttgart (1978).
²R. S. Neale, R. G. Schepers et M. R. Walsch, *J. Org. Chem.* **29**, 3390 (1964).
³H. W. Moore et G. Cajipe, *Synthesis* 49 (1973).
⁴P. D. de la Mare *Electrophilic Halogenation*. Cambridge Chem. Text., Londres (1976).
⁵C. Buehler et D. E. Pearson *Synthesis* 455, (1971).
⁶R. Forster *Molecular Complexes*. Elek Sciences. Londres (1974).
⁷J. C. Spekman, *The Hydrogen Bond*. Chemical Society Letchworth.
⁸E. C. Juenge, D. A. Beal et W. P. Ducan, *J. Org. Chem.* **35**, 719 (1970).
⁹A. Guy, A. Lemaire et J. P. Guetté, *J. Chem. Soc. Comm.* 8 (1980).
¹⁰V. Calò, L. Lopez et P. E. Todesco, *J. Chem. Soc. (C)* 3652 (1971); V. Calò, L. Lopez, G. Pesca et P. E. Todesco, *Chimica et l'Industria* **53**, 467 (1967).
¹¹C. Reichardt, *Effets de solvant en chimie organique*. Flammarion Sciences, Paris (1970).
¹²D. E. Pearson, R. D. Wysong et C. V. Breder, *J. Org. Chem.* **32**, 2358 (1967).
¹³S. W. Scott et S. G. Martin, *Can. J. Chem.* **44**, 2901 (1966).
¹⁴R. Fort et L. Denivelle, *Bull. Soc. Chim. France* 1834 (1956).
¹⁵R. Breslow et P. Campbell, *Bioorg. Chem.* **1**, 140 (1971).
¹⁶R. Breslow, *Quart. Rev.* 553 (1972); R. Breslow, *Acc. Chem. Res.* **13**, 170 (1980).
¹⁷H. Dugas et C. Penney, *Bioorganic Chemistry*. Springer Verlag, New York (1981).