

## HALOGENATION REGIOSELECTIVE EN SERIE AROMATIQUE—II

### CHLORATION DES NAPHTOLS ET DE LEURS ETHERS A L'AIDE DE REACTIFS METTANT EN JEU DES INTERACTIONS DU TYPE 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**—The regiospecific chlorination of naphthols by hexachlorocyclohexadienones as selective chlorinating reagents is described. The selectivity attained is better than that which we have obtained with phenol derivatives and confirms the importance of the donor-acceptor interaction between the reagent and the naphthol during the chlorination.

Dans trois publications récentes<sup>1-3</sup> nous avons montré que les hexachlorocyclohexadiénones constituent des agents de chloration doux et régiosélectifs. Ces réactifs sont capables de "reconnaître" les positions en *ortho* ou *para* d'un groupe hydroxyle grâce à l'existence d'une interaction donneur-accepteur et d'une liaison hydrogène entre le substrat et le réactif. Pour réaliser la chloration en *ortho* d'une fonction phénol, nous avons utilisé l'hexachloro-2,3,4,5,6,6 cyclohexadiène-2,4 one-1 (réactif "o"). Pour obtenir la chloration en *para* de cette fonction, nous avons mis en oeuvre l'hexachloro-2,3,4,4,5,6 cyclohexadiène-2,5 one-1 (réactif "p"). Jusqu'à présent nous avons utilisé cette méthode pour chlorer des phénols différemment substitués; l'objectif de la présente publication est d'étendre ces résultats à un nombre d'exemples permettant de conforter nos hypothèses concernant le schéma réactionnel et illustrant l'intérêt de notre méthode en synthèse organique. La chloration sélective des composés naphthaléniques substitués par des groupements électrodonneurs constitue un objectif intéressant. En effet, les naphthols sont des substrats très sensibles aux attaques électrophiles et, avec les agents d'halogénéation classiques, on obtient généralement à côté des différents isomères monochlorés, des produits de polychloration ou de désaromatization du noyau naphthalénique. L'importante densité électronique au niveau du noyau naphthalénique permet la formation de complexes moléculaires avec les composés  $\pi$  accepteurs comme les réactifs "p" ou "o". La plus grande stabilité de ces complexes permet d'envisager une reconnaissance plus précise entre réactif "o" ou "p" et les substrats naphthaléniques et donc une sélectivité accrue pour les réactions de chloration à l'aide de ces réactifs.

La géométrie de certains de ces complexes moléculaires a été déterminée par diffraction des rayons X, elle peut être expliquée, selon C. Couldwell et K. Prout<sup>4</sup> en tenant compte de la répartition de la densité électronique au sein du donneur et de l'accepteur et des interactions possibles entre les substituants des constituants du complexe. Dans le cas des naphthols et du tétracyanobenzène les deux noyaux aromatiques sont dans des plans parallèles: il y a recouvrement des molécules au niveau de la plus forte densité électronique du don-

neur. La liaison hydrogène entre le groupe hydroxyle et un groupe nitrile oriente les deux molécules, la position des autres substituants nitriles est telle que les interactions stériques sont minimales.

La géométrie des complexes donneur-accepteur, c'est-à-dire le mode de reconnaissance de substrats donneurs par des réactifs accepteurs, peut donc être prévue en tenant compte de l'interaction "D.A." et des interactions stériques ou de type liaison hydrogène.

#### Intermédiaire proposé

La géométrie du complexe intermédiaire sera telle qu'il y aura recouvrement maximum des 2 molécules au niveau de la plus forte densité électronique du donneur et de la plus faible densité électronique de l'accepteur. La formation d'une liaison hydrogène entre le naphthol et la cyclohexadiénone, bloque ce complexe dans une conformation privilégiée. Pour le naphthol-2 en présence de "réactif o" il est possible d'envisager un chemin préférentiel passant par un intermédiaire du type III conduisant majoritairement au produit de chloration en 1.

Pour le naphthol-1 en présence de "réactif o", il est raisonnable d'envisager un intermédiaire du type IV conduisant préférentiellement au produit de chloration en 2.

Par contre, le naphthol-1 doit conduire, en présence du "réactif p" au produit de chloration en 4, par l'intermédiaire d'un complexe du type V.

Le transfert de l'atome de chlore est assuré par catalyse nucléophile dans un solvant suffisamment donneur et polaire. Dans le cas du réactif "o" nous avons utilisé du tétrachlorure de carbone à 1, 10 ou 20% de diméthylformamide selon la réactivité du substrat, dans le cas du réactif "p", il est nécessaire d'utiliser du diméthylformamide pur. Nous avons montré<sup>2</sup> que la liaison hydrogène entre le substrat et la cyclohexadiénone jouait non seulement un rôle pour l'orientation de la substitution mais activait aussi le transfert du chloronium par protonation du carbonyle. Quand le substrat naphthalénique ne comporte pas de groupe hydroxyle, le site de chloration dépendra de l'encombrement stérique et de la densité électronique au niveau des différentes positions.

### Chloration des naphthols-1 (Schémas 1 et 2)

Les résultats obtenus avec les naphthols-1 confirment pleinement les hypothèses que nous avons formulées. Que le naphthol soit substitué par un groupe attracteur (chlore) ou par un groupe donneur (méthoxyle) on observe préférentiellement la chloration en 2 lorsque l'on utilise le réactif "o" et la chloration en 4 lorsque l'on utilise le réactif "p" (Tableau 1).

Dans tous les cas la comparaison avec la chloration par le chlore moléculaire en solution diluée illustre l'intérêt de la méthode que nous proposons. En effet, sous

l'action du chlore ces substrats conduisent sans aucune sélectivité à des mélanges complexes de composés polyhalogénés. Il est ainsi possible d'observer la formation de 13 produits dans le cas de la chloration du méthoxy-5 hydroxy-1 naphthalène par le chlore dans  $\text{CCl}_4$ !

Dans le cas des substrats comportant un substituant volumineux en 5 (hydroxy-1 méthoxy-5 naphthalène) l'encombrement stérique gêne la formation du complexe "D.A." avec le réactif "p" la réaction est considérablement ralentie (55% de chloration après 48 heures à 20°).

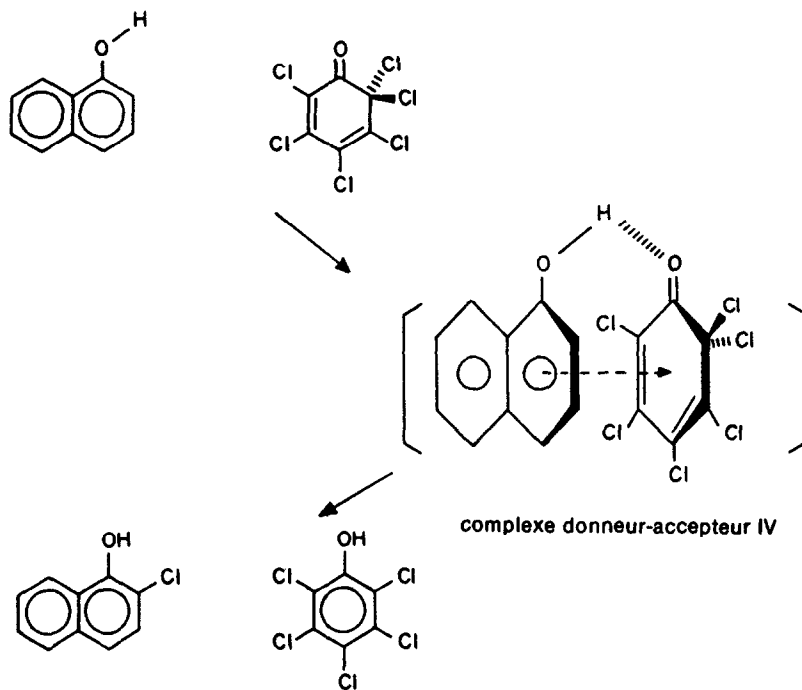


Schéma 1.

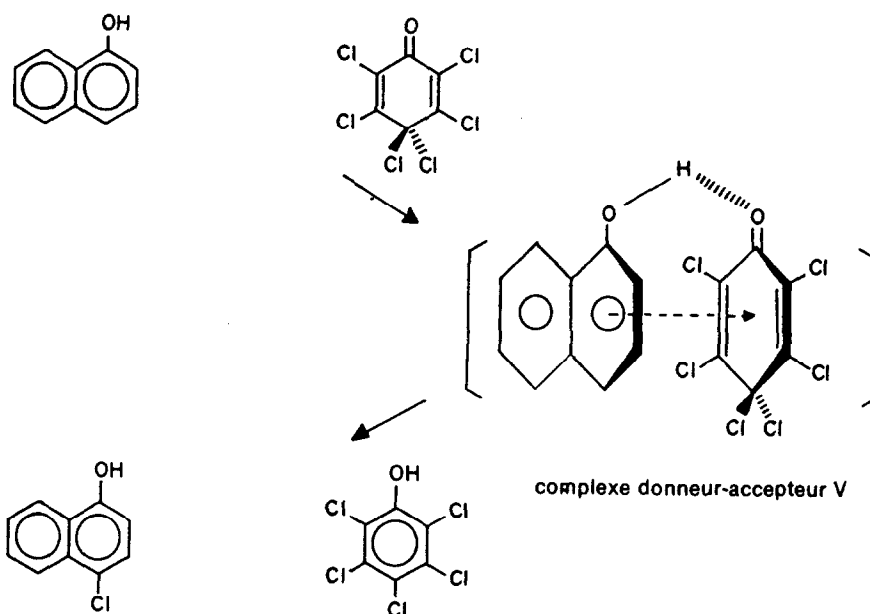


Schéma 2.

Tableau I.

Essais	réactif de chloration	naphtalène substitué	taux de conversion <sup>a</sup>	chloration en -2	chloration en -4	dichloration
A	réactif "o"	hydroxy-1	99 %	72 %	28 %	0 %
B	réactif "p"	id	99 %	30 %	70 %	0 %
C	Cl <sub>2</sub> moléculaire <sup>b</sup>	id	50 %	-	-	100 %
D	réactif "o"	hydroxy-1 chloro-4	90 %	100 %	-	
E	réactif "o"	hydroxy-1 méthoxy-5	75 %	90 %	10 %	-
F	réactif "p"	id	55 %	23 %	77 %	-
G	Cl <sub>2</sub> moléculaire <sup>b</sup>	id	70 %	15 %	35 %	50 % <sup>c</sup>

a mesuré par la disparition du produit de départ

b solution molaire de Cl<sub>2</sub> dans CCl<sub>4</sub>

c 11 impuretés supplémentaires représentant 35 % du total

### Chloration des naphthols-2 (Schémas 3 et 4)

Dans le cas des naphthols-2 il n'existe pas de position libre en *para* du groupe hydroxyle. Avec le réactif "o" on obtient spécifiquement la monochloration en *ortho* du groupe hydroxyle, sur la position *a*. Cette spécificité permet la chloration directe de substrat fortement activés par deux substituants donneurs hydroxy/méthoxy et même dihydroxy. Voir Tableau 2.

L'action du chlore, même en solution diluée conduit majoritairement aux produits di et même tri halogénés avec perte du caractère aromatique dans le cas du méthoxy-7 naphtol-2.

L'absence de sélectivité de chloration par le chlore moléculaire avait déjà été observée pour le dihydroxy-2,7

naphtalène,<sup>6</sup> elle peut être expliquée en tenant compte du faible effet-I du substituant chlore, effet en partie compensé par l'augmentation de l'acidité du phénol; la base conjuguée (phénate) étant plus sensible à l'attaque électrophile, comme l'a montré De La Mare.<sup>5</sup>

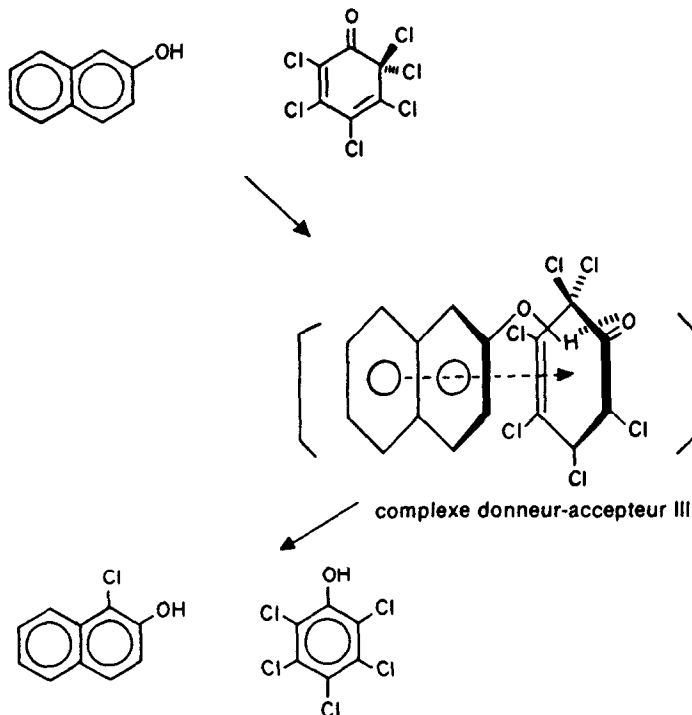
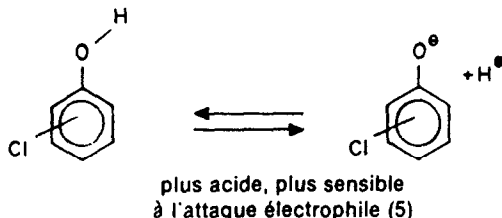


Schéma 3.

Tableau 2.

Essais	Réactif de chloration	Naphtalène substitué	Taux de conversion <sup>a</sup>	Chloration en -1	Chloration en -6 ou en -8	Dichloration
H	réactif "o"	hydroxy-2	100 %	95 %	-	-
I	Cl <sub>2</sub> moléculaire <sub>16</sub>	id	67 %	67 %	-	-
J	réactif "o"	dihydroxy-2,7	100 %	90 %	-	dichloro-1,8 10 %
K	Cl <sub>2</sub> moléculaire <sup>b</sup>	id	50 %	35 %	-	65 %
L	réactif "o"	hydroxy-2 méthoxy-7	100 %	92 %	-	8 %
M	Cl <sub>2</sub> moléculaire <sup>b</sup>	id	60 %	75 %	-	25 % <sup>c</sup>
			93 %	26 %	-	74 % <sup>f</sup>
N	réactif "o"	hydroxy-2 méthoxy-6	95 %	97 %	-	dichloro-1,5 3 % <sup>d</sup>
O	Cl <sub>2</sub> moléculaire <sup>b</sup>	id	68 %	56 %	-	44 % <sup>e</sup>

a mesuré par la disparition du produit de départ

b solution molaire de Cl<sub>2</sub> dans CCl<sub>4</sub>

c mélange de composés polychlorés

d une impureté supplémentaire représentant 10 % du total

e cinq impuretés supplémentaires représentant 28 % du total

f composé 6 (Tableau III)

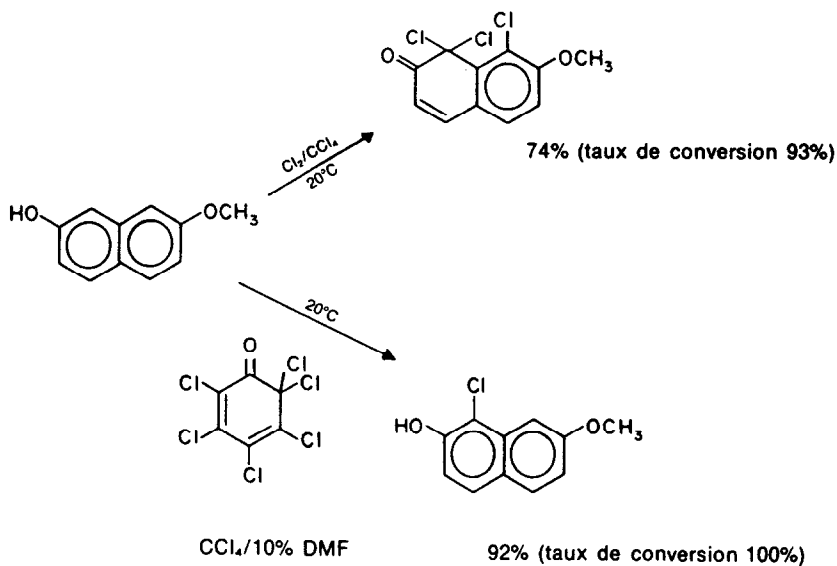


Schéma 4.

Notre méthode résout donc le problème de la monochloration régiosélective des naphthols  $\beta$ ; elle permet d'obtenir directement des produits qui n'étaient accessibles jusqu'ici qu'en mettant en oeuvre des stratégies complexes.

#### Chloration sélective d'éther naphthaléniques

Comme nous l'avons observé pour l'anisole<sup>2</sup> il a été possible de réaliser la monochloration de naphthalènes activés mais ne comportant pas de groupement hydroxyle. Pour des substrats méthoxylés ou éthoxylés on obtient la chloration en position  $\alpha$  ce qui montre que contrairement à ce que l'on observe dans le cas de

l'anisole ce ne sont pas les interactions stériques, mais, plutôt la densité électronique qui détermine le site de chloration.

La comparaison avec la chloration par le chlore moléculaire reste toujours favorable à notre méthode, cependant l'avantage est moins important que dans le cas des substrats hydroxylés; on perd dans ce cas un des facteurs de la spécificité, la formation de la liaison hydrogène entre le substrat et le réactif. Deux exemples de chloration d'éthers sont illustrés par l'éthoxy-2 et le diméthoxy-2,6 naphthalène qui mettent en évidence le caractère spécifique de cette méthode comparée à l'utilisation du chlore moléculaire (Schémas 5 et 6).

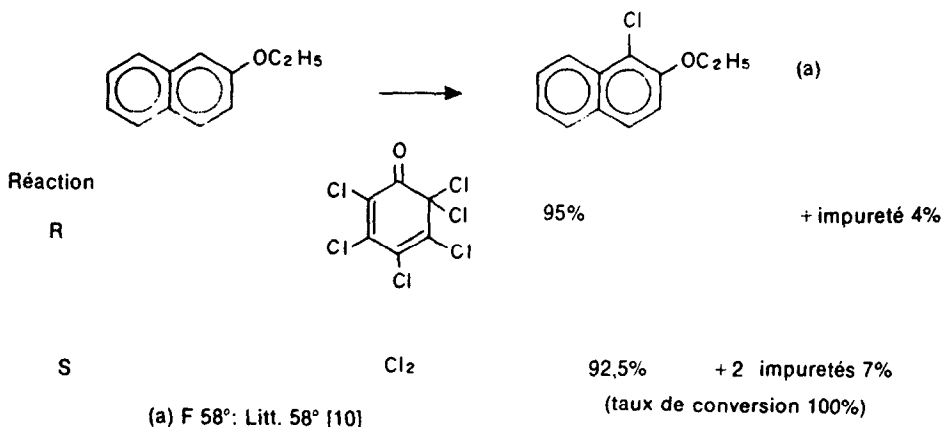


Schéma 5.

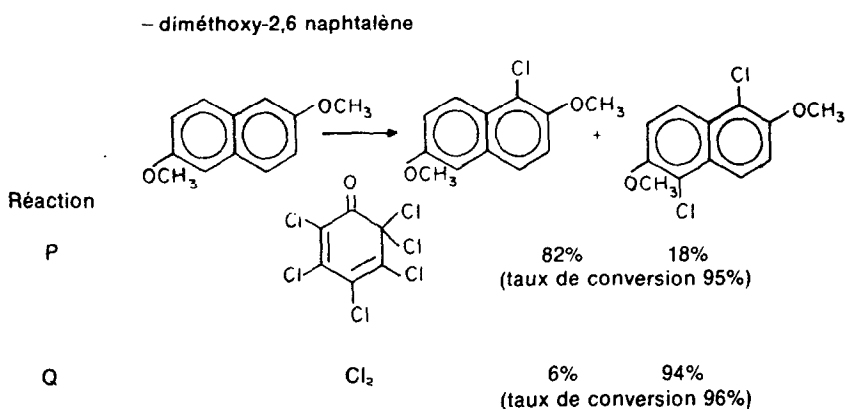
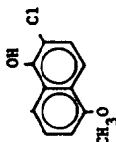
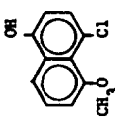
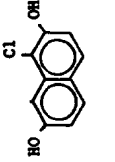
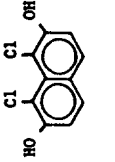
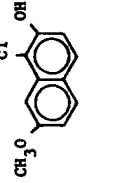
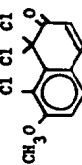
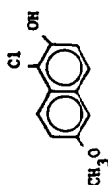
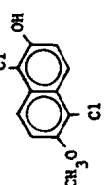
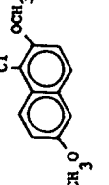
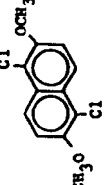


Schéma 6.

Tableau 3.

Produits chlorés	Point de fusion trouvé	Point de fusion litt.	$\nu$ IR ( $\text{cm}^{-1}$ ) KBr	$\delta$ RMN $^1\text{H}$ (ppm)
	86°		OH 3380 C-C arom. 1580 C-O-C 1250 C-Cl 780	<sup>a</sup> CH <sub>3</sub> O (s) 3,9 ; OH (s) 5,95 ; Aromatiques : H <sub>3</sub> (d), 7,33, J 9 Hz ; H <sub>4,B</sub> (d) 7,6, H <sub>6</sub> (d) 6,87, J <sub>app.</sub> 7,5 Hz ; H <sub>7</sub> (dd) 7,42 ;
	159°		OH 3290 C=C arom. 1590 C-O-C 1260 C-Cl 740	<sup>a</sup> CH <sub>3</sub> O (s) 3,95 ; OH (s) 5,2 ; Aromatiques : H <sub>2</sub> (d) 6,71, J 8 Hz ; H <sub>3</sub> (d) 7,33, J 8 Hz ; H <sub>6</sub> (m) 6,97 ; H <sub>7</sub> (dd) 7,43 ; H <sub>8</sub> (dd) 7,84 ;
	168°	170° [9]	OH 3360 C-C arom. 1650 C-O 1270 C-Cl 820	<sup>a</sup> OH (s) 5,94 ; Aromatiques : H <sub>3</sub> (d) 7,01, J 9 Hz ; H <sub>4</sub> (d) 7,61, J 9 Hz ; H <sub>5</sub> (d) 7,55, J <sub>app.</sub> 9 Hz ; H <sub>6</sub> (dd) 6,93 ; H <sub>8</sub> (d) 7,32, J <sub>app.</sub> 2,5 Hz ;
	189°	188° [9]	OH 3350 C-C arom. 1600 C-O 1170 C-Cl 760	<sup>b</sup> Aromatiques : H <sub>3,6</sub> (d) 7,05, J 9 Hz ; H <sub>4,5</sub> (d) 7,55, J 9 Hz ;
	79°		OH 3360 C-C arom. 1600 C-O-C 1170-1210 C-Cl 800	<sup>a</sup> OH (s) 6 ; CH <sub>3</sub> O (s) 3,95 ; Aromatiques : H <sub>3</sub> (d) 7,03, J 9 Hz ; H <sub>4</sub> (d) 7,62, J 9 Hz ; H <sub>5</sub> (d) 7,55, J <sub>app.</sub> 9 Hz ; H <sub>6</sub> (dd) 6,99 ; H <sub>8</sub> (d) 7,28, J <sub>app.</sub> 3 Hz ;

	146°			C-O 1670 C-C 1605-1575 C-O-C 1260-1635 C-Cl 655-705-710	CH <sub>3</sub> O (s) 4 ; H <sub>3</sub> éthylénique (d) 6,15, J 9,5 Hz ; H <sub>4</sub> éthylénique (d) 7,32, J 9,5 Hz ; Aromatiques : H <sub>5</sub> (d) 7,2, J 8,5 Hz ; H <sub>6</sub> (d), 6,95, J 8,5 Hz
	119°			OH 3370 C-C arom. 1590 C-O-C 1160 C-Cl 660-680	CH <sub>3</sub> O (s) 3,92 ; OH (s) 5,7 ; Aromatiques : H <sub>3</sub> (d) 7,18, J 8,5 Hz ; H <sub>4</sub> (d) 7,55, J 8,5 Hz ; H <sub>5</sub> (d) 7,05, J app. 3 Hz ; H <sub>7</sub> (dd) 7,2 ; H <sub>8</sub> (d) 7,93, J app. 8,5 Hz.
	158°			OH 3300 C-C arom. 1595 C-O 1210 C-Cl 760	CH <sub>3</sub> O (s) 4 ; Aromatiques : H <sub>3</sub> (d) 7,3, J 9 Hz ; H <sub>4</sub> (d) 8,05, J 9 Hz ; H <sub>7</sub> (d) 7,38, J 9 Hz ; H <sub>8</sub> (d) 8,09, J 9 Hz ;
	104°	117° [12]		C-C arom. 1590 C-O-C 1250 C-Cl 630	CH <sub>3</sub> O (s) 3,85 ; CH <sub>3</sub> O (s) 3,95 ; Aromatiques : H <sub>3</sub> (d) 7,02, J 9 Hz ; H <sub>4</sub> (d) 7,42, J 9 Hz ; H <sub>5</sub> (d) 6,85, J app. 3 Hz, H <sub>7</sub> (dd) 7 ; H <sub>8</sub> (d) 7,91, J app. 9 Hz ;
	230° (hydrate)	225° [12]		H <sub>2</sub> O 3400 C-C arom. 1590 C-O-C 1260 C-Cl 755-800	CH <sub>3</sub> O (s) 4,02 ; Aromatiques : H <sub>3,7</sub> (d) 7,35, J 3 Hz ; H <sub>4,8</sub> (d) 8,15, J 3 Hz ;

a CDCl<sub>3</sub>b CDCl<sub>3</sub>/Me<sub>2</sub>CO

(s = singulet, d = doublet dédoublé, J app. constante de couplage apparente)

t Tous les composés rapportés ci-dessus ont donné des analyses élémentaires en accord avec leur formule moléculaire

## CONCLUSION

L'ensemble des résultats que nous venons de décrire montre quel profit on peut tirer de l'utilisation des interactions donneur-accepteur, associées à des liaisons hydrogène et à des effets de catalyse acide ou nucléophile. L'association de ces phénomènes est utilisée pour obtenir dans des conditions douces et avec une grande sélectivité la formation de la liaison carbone-chlore, qu'il n'est pas facile de créer sélectivement sur un substrat carboné par les méthodes de chloration classiques.

Il est également intéressant de souligner le fait, qu'avec les réactifs classiques il est d'autant plus difficile d'obtenir une réaction régiosélective que le substrat est riche en électrons. Avec les réactifs "o" et "p", que nous proposons, on note un phénomène inverse. La reconnaissance substrat réactif est d'autant plus précise que le substrat possède un potentiel d'ionisation peu élevé qui permet d'atteindre les sélectivités importantes que nous décrivons. Pour obtenir de tels résultats nous avons construit "sur mesure" des réactifs simples en fonction des substrats et de la réaction recherchée. Ces réactifs ont permis de préparer et de décrire plusieurs dérivés chlorés à partir de substrats naphthaléniques. Malgré leur relative simplicité, la plupart de ces composés n'avaient pas été décrits, probablement du fait de la faible sélectivité des réactifs de chloration disponibles jusqu'ici.

## PARTIE EXPERIMENTALE

Les spectres RMN  $^1\text{H}$  ont été réalisés sur un spectromètre Perkin Elmer R 32. Les signaux décrits sont exprimés en valeur de  $\delta$  par rapport au TMS. Un appareil Perkin Elmer 457 a été utilisé pour réaliser les spectres infrarouges, qui ont été examinés comprimés dans du KBr. Toutes les microanalyses ont été effectuées sur un Analyseur CHN Carlo Erba 1106. Les dosages ont été réalisés par hplc avec un appareil Chromatem 38 sur une colonne de Lichrosorb Si 60  $5\ \mu\text{m}$  après élution par le mélange isoocane 80-acétate d'éthyle 20, la détection est obtenue au moyen d'un détecteur Varichrom à 280 nm.

## Préparation des réactifs de chloration

Les cyclohexadiénones sont préparées à partir de pentachlorophénate et de chlore selon la méthode décrite<sup>2,7</sup> après purification on dose le chlore actif de ces produits selon la méthode décrite par Fort et Denivelle.<sup>7</sup>

## Préparation des méthoxy-naphtalènes

Les naphthols et les dihydroxy-naphtalènes sont des produits commerciaux. Les hydroxy-méthoxy-naphtalènes et les diméthoxy-naphtalènes ont été préparés au cours de la même réaction selon une méthode dérivée de celle de Fischer et Bauer.<sup>8</sup>

On introduit 0.05 mole de sulfate de méthyle sur une solution de 0.1 mole de dinaphthol dans  $100\ \text{cm}^3$  d'eau et 0.2 mole de soude, maintenue sous atmosphère d'argon, à  $100^\circ$ . On porte la suspension obtenue 6 h au reflux puis filtre à chaud sous argon. (On isole ainsi le diméthoxy-naphtalène qui est recristallisé dans l'éthanol). Le filtrat aqueux est amené à pH 1 par de l'acide chlorhydrique 1.0 N puis refroidi à  $20^\circ$ , on essore et on lave à l'eau jusqu'à neutralité. Le produit est recristallisé dans le mélange éthanol 1/eau 4 jusqu'à point de fusion constant.

## Isolement et détermination des structures des produits de chloration (Tableau 3)

Pour préparer les dérivés mono et dihalogénés, nécessaires à l'étalonnage des dosages nous avons utilisé nos méthodes de

chloration avec 1 ou 2 équivalents de cyclohexadiénones selon le produit recherché.

## Chloration par l'hexachloro-2,3,4,4,5,6 cyclohexadiène-2,5 one-1 (réactif "p")

$5\ 10^{-3}$  mole de naphthol sont solubilisées dans  $10\ \text{cm}^3$  de diméthylformamide à  $20^\circ$ . En maintenant la température à  $20^\circ$  par un bain d'eau froide, on introduit un équivalent de cyclohexadiénone (réactif "p"). On laisse 48 h à  $20^\circ$  sous agitation puis on concentre à sec sous vide. On élimine le pentachlorophénol par passage sur 20 parts d'alumine E (élution par le mélange heptane 7/acétate d'éthyle 3). Le produit brut est ensuite chromatographié sur silice H dans le même système éluant, le produit est recristallisé dans l'éther isopropylique ou le mélange éthanol/eau jusqu'à point de fusion constant.

## Chloration par l'hexachloro-2,3,4,5,6,6 cyclohexadiène-2,4 one-1 (réactif "o")

A une solution de  $5\ 10^{-3}$  mole de naphthol dans  $10\ \text{cm}^3$  de tétrachlorure de carbone à 1% (réactions F, L) à 10% (réactions A, M, J) ou à 20% (réactions D, N, P, R) de diméthylformamide, on ajoute 1 ou 2 équivalents de réactif "o" selon le produit recherché. Après 24 h à  $20^\circ$  on concentre à sec sous vide et on purifie les produits selon les techniques décrites au paragraphe précédent.

## Chloration par le chlore moléculaire

Sur une solution de  $5\ 10^{-3}$  mole de naphthol dans  $10\ \text{cm}^3$  de solvant (identiques aux préparations précédentes) on introduit à  $20^\circ$  une solution molaire de chlore dans le tétrachlorure de carbone. Après 2 h la solution est concentrée et les produits purifiés par chromatographie sur silice H dans des conditions identiques à celles décrites dans le cas où nous avons utilisé les réactifs "o" ou "p".

La détermination des structures des différents produits a été réalisée par comparaison avec les données de la littérature lorsque cela était possible et par spectrométrie IR et RMN (90 MHz).

## Dosage des produits, détermination des proportions relatives de chaque isomère

Une fois obtenu un échantillon de chaque produit il nous a été possible de mettre au point des méthodes de dosage par chromatographie liquide haute pression, l'étalonnage est obtenu par injection d'une solution ( $C = 10^{-2}$  mole) contenant un équivalent de chacun des produits possibles. Chaque essai de chloration est dosé après dilution de la solution réactionnelle par de l'acétate d'éthyle. Le pentachlorophénol, produit secondaire n'absorbe pas à la longueur d'onde choisie pour le dosage (280 nm). Les chloro-hexadiénones ne sont généralement que très peu retenues sur la silice et apparaissent très tôt sur le chromatogramme.

## BIBLIOGRAPHIE

- <sup>1</sup>A. Guy, M. Lemaire et J. P. Guetté, *J. Chem. Soc. Chem. Comm.* 9 (1980).
- <sup>2</sup>A. Guy, M. Lemaire et J. P. Guetté, *Tetrahedron* 38, 2339 (1982).
- <sup>3</sup>M. Lemaire, Mémoire d'ingénieur C.N.A.M. Paris (1980).
- <sup>4</sup>C. Couldwell et K. Prout, *J. Chem. Soc.* 160 (1978).
- <sup>5</sup>P. De La Mare in *Electrophilic Halogenation*. Cambridge Chemistry text, Londres (1976).
- <sup>6</sup>F. Bell, J. A. Gilson et R. D. Wilson, *J. Chem. Soc.* 2335 (1956).
- <sup>7</sup>R. Fort et L. Denivelle, *Bull. Soc. Chim. France* 11-12, 1834 (1956).
- <sup>8</sup>G. Fischer et C. Bauer, *J. Prakt. Chem.* 94, 1 (1916).
- <sup>9</sup>R. D. Wilson, *J. Chem. Soc.* 3304 (1968).
- <sup>10</sup>F. Davis, *J. Chem. Soc.* 77 (1940).
- <sup>11</sup>T. Zincke, *Chem. Ber.* 21, 1035 (1888); "Houben-Weyl", G. Thieme Stuttgart 3(5) 691.
- <sup>12</sup>J. C. Richer et A. Rossi, *Can. J. Chem.* 47, 3935 (1969).