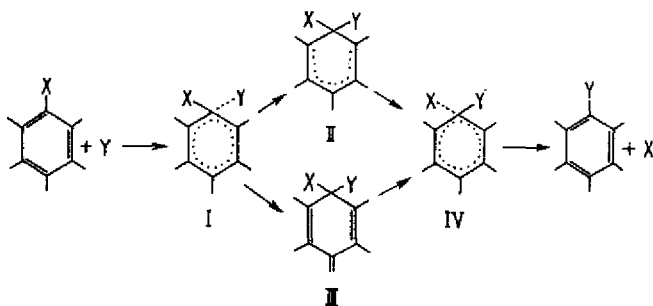


60. Déplacement nucléophile aromatique bimoléculaire. Isolement d'un intermédiaire dans la réaction entre le malonate d'éthyle et le dinitro-2,4-fluoro-1-benzène

par P. Baudet

(19. X. 65)

Le déplacement bimoléculaire nucléophile dans la série aromatique a beaucoup plus d'analogies avec le mécanisme de substitution bimoléculaire (S_N2) engageant un carbonyle qu'avec ce même mécanisme intéressant un carbone saturé. En effet, comme pour l'hydrolyse de certains esters, tels que le trifluoracétate d'éthyle [1], parfois un intermédiaire de réaction peut être stabilisé, dans lequel le groupe entrant Y et le groupe sortant X sont liés par covalence au carbone intéressé. Dans le cas d'un déplacement nucléophile aromatique, la stabilité de l'intermédiaire est déterminée avant tout par la résonance du noyau benzénique et par la grandeur de l'influence inductive de substituants accepteurs d'électrons éventuellement présents dans ce cycle. On admet [2] que les états de transition des substitutions aromatiques peuvent être représentés par les structures I et IV, le benzénonium II devant être considéré davantage comme un intermédiaire que comme un état de transition. Pour certains auteurs, cette dernière structure (II) caractérise les complexes de MEISENHEIMER et de JANOVSKY [3].



On doit s'attendre pour certaines réactions à ce que l'état de transition I puisse former une molécule ou un ion [4] intermédiaire III de stabilité suffisante pour permettre son isolement.

On doit à MEISENHEIMER [5] la mise en évidence d'intermédiaires lors de la réaction de l'éthoxyde de potassium et du trinitroanisole d'une part, et du méthoxyde de potassium et du trinitrophénétol d'autre part. FARR, BARD & WHELLAND [6] observent que la solution du *m*-dinitrobenzène dans l'ammoniac est rouge et conduit le courant électrique.

On sait que parmi les halogénures d'aryle, le fluorure est de beaucoup le plus réactif; par ex. BEVAN [7] observe que vis-à-vis du méthoxyde de sodium, la réactivité du nitro-4-fluoro-1-benzène est 227 fois plus élevée que celle du chlorure, qui à son

tour est un peu plus réactif que le bromure correspondant. La très forte électro-négativité du fluor explique ce comportement, qui a aussi pour conséquence de rendre sa liaison avec un carbone sp^3 beaucoup plus stable que sa liaison avec un carbone sp^2 . On pouvait donc espérer que dans des fluorures du nitro-2- ou -4-, du dinitro-2,4- ou du trinitro-2,4,6-benzène, l'état intermédiaire de substitution nucléophile serait particulièrement facile à saisir. En effet, BUNNET & RANDALL [8] semblent démontrer par des mesures cinétiques que la réaction de la N-méthylaniline avec le dinitro-2,4-fluoro-1-benzène procède par un déplacement nucléophile, catalysé par les bases en général et particulièrement par l'acétate de sodium, qui décomposent un intermédiaire par déshalogénéation.

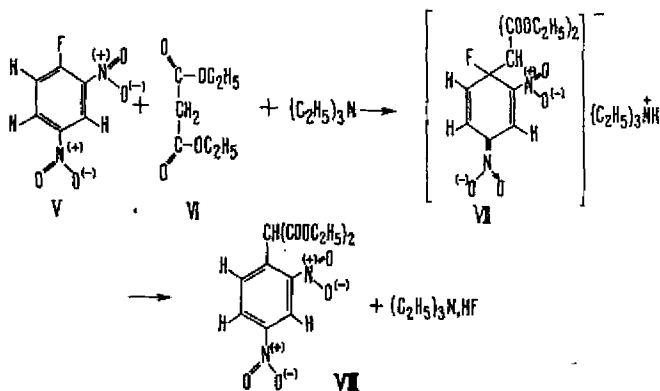
BOLTON, MILLER & PARKER [9] ont annoncé l'isolement d'un intermédiaire formé par l'action de l'azide de sodium sur le nitro-4-fluoro-1-benzène dans le diméthylformamide. Mais reprenant ces expériences, ils constatèrent [10] que les propriétés qu'ils attribuaient à un intermédiaire devaient être d'une part celles d'un produit de décomposition du nitro-4-azido-1-benzène et de l'autre du nitro-4-diméthylamino-1-benzène provenant de la réaction de l'halogénure sur la diméthylamine produite par la décomposition photochimique du diméthylformamide.

Nous observons que le dinitro-2,4-fluoro-1-benzène réagit rapidement par substitution avec certains méthylènes activés, agents nucléophiles, en présence d'une base tertiaire. A l'occasion de ces réactions, nous avons isolé quelques-uns de ces produits intermédiaires, dans lesquels l'halogène et le substituant sont encore liés au carbone intéressé. Dans ce mémoire nous décrivons l'intermédiaire du déplacement nucléophile aromatique du fluor dans le dinitro-2,4-fluoro-1-benzène par le malonate d'éthyle, et les propriétés du dinitro-2,4-phénylmalonate d'éthyle, produit final de cette réaction.

Le mélange de quantités équimoléculaires de dinitro-2,4-fluoro-1-benzène (V), de malonate d'éthyle (VI) et de triéthylamine, en absence de solvant, donne rapidement un produit d'intense couleur rouge. D'abord de consistance huileuse, il cristallise très lentement à 4°. Exposé à l'air, sa couleur vire rapidement au jaune. Ses solutions dans les solvants protiques sont jaunes. Dans les solvants aprotiques anhydres tels que le tétrahydrofuranne et le cyclohexane, il se dissout en passant du rouge au jaune. Il se décompose dans le méthanol, et l'addition d'eau à cette solution provoque la cristallisation d'un produit; il s'agit du dinitro-2,4-phénylmalonate d'éthyle (VIII), obtenu avec un rendement de 80%. Ainsi le produit isolable dans cette réaction de substitution nucléophile aromatique bimoléculaire, qui frappe par sa couleur rouge intense, est un intermédiaire dans la formation du dérivé malonique aromatique. En fait, il représente une étape dans la transformation de l'état de transition I aboutissant au dérivé aromatique final (v. p. 545). Il paraît être un anion relativement stable de structure cyclohexadiénique (VII).

En effet, le spectre infrarouge de cet intermédiaire, placé entre 2 plaques de chlorure de sodium, montre à 1680 cm^{-1} l'absorption caractéristique d'un cyclohexadiène dont l'intensité est aussi importante que celle des absorptions des carbonyles esters de la molécule, à 1725 et 1745 cm^{-1} . Mais l'intense couleur rouge de cette préparation passe rapidement au jaune par frottement des deux plaques de sel l'une sur l'autre, en même temps que la bande d'absorption à 1680 cm^{-1} disparaît au profit des absorptions infrarouges caractéristiques du dinitro-2,4-phénylmalonate

d'éthyle (VIII). Après lavage à l'acétone des plaques de sel, y demeure insoluble un résidu incolore dont le spectre IR. est identique à celui du fluorhydrate de triéthylamine (2725, 2585, 2480 cm^{-1}). Le spectre UV. dans le cyclohexane du produit extrait par l'acétone est celui-là même du dinitro-2,4-phénylmalonate d'éthyle dissous dans ce même solvant (λ_{max} 247 nm). De très petites quantités d'eau doivent intervenir dans cette transformation de l'intermédiaire cyclohexadiénique en dérivé aromatique. Il peut s'agir d'une solvatation de l'anion, déterminant le départ du fluor et la formation du fluorhydrate de triéthylamine, ou bien, ce qui est moins probable,



d'une hydrolyse qui remplace le fluor par un reste OH, suivie de la régénération de cette molécule d'eau, l'hydroxyle formé n'ayant pas une stabilité suffisante pour demeurer en place. La décomposition de l'intermédiaire placé entre deux plaques de chlorure de sodium, par le frottement de l'une sur l'autre, comme celle qui intervient dans les solvants aprotiques (dont la teneur en eau, si minime soit-elle, est encore élevée pour le phénomène qui nous intéresse) doit dépendre de la présence d'eau intervenant selon l'un ou l'autre de ces mécanismes. Mais dans le diméthylsulfoxyde et le diméthylformamide l'intermédiaire est stable, malgré la présence de petites quantités d'eau dans ces solvants. La couleur rouge de ces solutions est extrêmement intense. Cependant, lorsqu'on les dilue avec de l'eau, le produit se décompose en dinitro-2,4-phénylmalonate d'éthyle jaune. Cette décomposition est également rapide lorsqu'on étale ces solutions à l'air. Dans le diméthylformamide, le spectre visible de l'intermédiaire présente deux maximums, l'un de très grande intensité à 397 nm et l'autre moins important à 510 nm (voir fig. 1). Dans le diméthylsulfoxyde, le spectre possède également deux maximums, cette fois un maximum de faible extinction à 370 nm et une bande de très forte intensité à 520 nm (voir fig. 1). Cette remarquable différence pourrait indiquer que l'interaction entre l'intermédiaire et, respectivement, le diméthylformamide et le diméthylsulfoxyde est de nature différente, sans pour autant modifier la structure cyclodiénique, comme on peut le juger par l'absorption à 1680 cm^{-1} , présente dans le diméthylsulfoxyde (voir fig. 2).

Le produit VII rouge se dissout intégralement dans le diméthylformamide et le diméthylsulfoxyde (même à 12% de concentration). Ces solutions sont parfaitement limpides. Par contre, le fluorure de triéthylammonium est insoluble dans le diméthyl-

sulfoxyde. On peut donc en inférer que cet halogénure ne se forme que lors de la décomposition de l'intermédiaire VII avec production de dinitro-2,4-phénylmalonate d'éthyle. La lente cristallisation du produit intermédiaire obtenu comme une huile, en absence de solvant, observée à 4°, n'est accompagnée ni de l'apparition du fluorhydrate de triéthylammonium ni de modifications spectrales; il ne semble donc pas qu'elle soit le fait d'une décomposition.

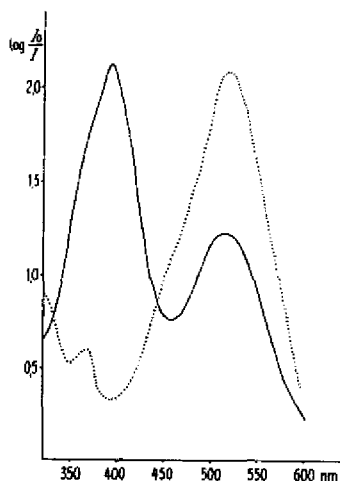


Fig. 1. Spectres UV de l'intermédiaire VII
 — dans le diméthylformamide
 ($c = 0,088\%$)
 dans le diméthylsulfoxyde
 ($c = 0,10\%$)

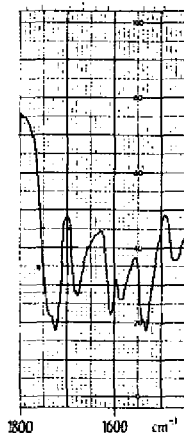


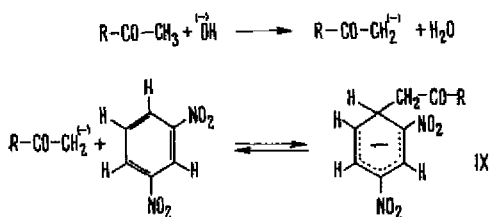
Fig. 2. Spectre IR de l'intermédiaire VII, dans le diméthylsulfoxyde, entre 1800 et 1450 cm^{-1}

Malgré ces résultats convaincants pour la présence de la structure III (v. p. 545) dans cet intermédiaire, nous ne pouvons négliger le fait que RUSSEL & JANZEN [11] ont démontré qu'un carbanion comme l'ion *t*-butyle réagit avec le *p*-nitrotoluène pour former deux radicaux relativement stables qui, dans un mélange de diméthylsulfoxyde et d'alcool *t*-butylique, donnent une solution rouge. Cependant notre produit VII, préparé en absence de solvant puis dissous dans le diméthylformamide (8% de concentration), ne présente aucun signal caractéristique de radicaux, lorsque cette solution est examinée dans l'«electron spin resonance spectrophotometer»¹⁾.

Il semble donc que les propriétés que nous attribuons à l'intermédiaire de la réaction du malonate d'éthyle avec le dinitro-2,4-fluoro-1-benzène appartiennent bien à la structure cyclohexadiénique du type quinol (VII) prévue pour un intermédiaire d'un déplacement nucléophile aromatique (III).

On peut rapprocher cette structure de celle que l'on propose [12] pour le complexe rouge (IX), obtenu par la réaction de JANOVSKY [13], entre le *m*-dinitrobenzène et une cétone ou aldéhyde aliphatique en présence d'hydroxyde de sodium:

¹⁾ Nous remercions le Dr E. A. C. LUCKEN (CYANAMID EUROPEAN RESEARCH INSTITUTE, Cologny-Genève) d'avoir bien voulu examiner cette solution dans le spectrophotomètre.



IX est considéré par CANBACK [14] comme un anion cyclohexadiénate, complexe du type σ . Formé avec de l'acétone, ce complexe présente dans l'UV. un λ_{max} à 570 nm. Pour celui provenant de la condensation du *m*-dinitrobenzène avec le malonate d'éthyle, POLLITT & SAUNDERS [3] trouvent dans le diméthylformamide un $\lambda_{\text{max} 1}$ de 363 nm et un $\lambda_{\text{max} 2}$ de 556 nm, comparables aux deux maximums de l'anion VII, à 397 et 510 nm dans le diméthylformamide, que nous avons observés. Mais l'intermédiaire VII se distingue de ce type de complexe aromatique non seulement par sa nature diénique, mais aussi parce qu'il ne peut pas reformer le dérivé dinitré original; il évolue nécessairement vers le terme final de la substitution, la nouvelle molécule aromatique (v. p. 547).

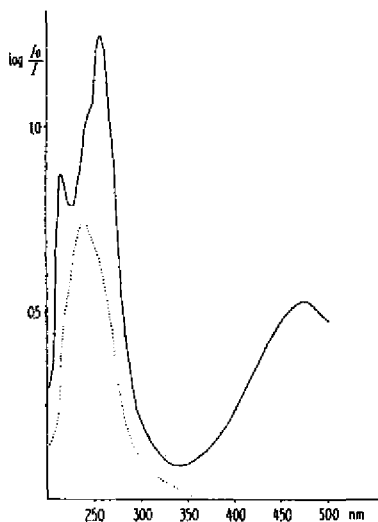


Fig. 3. Spectres UV.

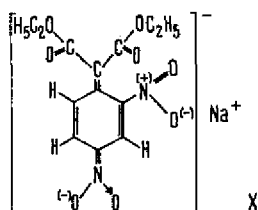
(dans le méthanol, $c = 0,002\%$)

— du sel de sodium de la forme

quinonique X

..... du dinitro-2,4-phénylmalonate d'éthyle (VIII)

L'acidité du dinitro-2,4-phénylmalonate d'éthyle est très supérieure à celle du malonate d'éthyle. En effet, en présence d'une base même faible telle que la pyridine ou la γ -collidine, le produit forme un sel rouge intense de structure X d'un type



quinonique. Cette structure est beaucoup plus stable que la structure VII, du type quinolique, de l'intermédiaire. En solution alcoolique en présence de tampon phosphate M/15, la coloration se développe dès pH 8; elle n'acquiert sa pleine intensité que dans un milieu très alcalin. Le spectre du sel sodique dans le méthanol présente des maximums à 217,5, 260 et 475 nm (fig. 3), tandis que le dinitro-2,4-phénylmalonate d'éthyle dans ce même solvant n'a qu'un maximum à 247 nm (fig. 3). Le sel de triéthylammonium, isolé à l'état solide, présente à 1665 cm^{-1} l'absorption caractéristique de la structure cyclodiénique, absente du dérivé aromatique.

Partie expérimentale

1. *Formation de l'intermédiaire VII.* – 1.1. *En l'absence de solvant.* On mélange 0,2 g (0,189 ml, 0,0012 mole) de malonate d'éthyle *puriss.* ($d = 1,055$), 0,23 g (0,0012 mole) de dinitro-2,4-fluoro-1-benzène *puriss.* et 0,126 g (1,39 ml, 0,0012 mole) de triéthylamine ($d = 0,723$). L'intermédiaire rouge se forme immédiatement. En absence d'humidité, il est stable.

1.2. *En présence de solvant.* On dissout les mêmes quantités de réactifs qu'en 1.1. dans 16 ml de diméthylformamide ou de diméthylsulfoxyde (qualité *puriss.*). La dissolution avec coloration rouge intense est immédiate. Les solutions sont stables en absence d'humidité, à température ordinaire.

2. *Obtention du dinitro-2,4-phénylmalonate d'éthyle (IV) à partir de l'intermédiaire VII.* Au produit de réaction 1.1. on ajoute 5 ml de méthanol; il s'y dissout rapidement, donnant une solution jaune. Après l'adjonction de 30 ml d'eau, la cristallisation du dinitro-2,4-phénylmalonate d'éthyle s'effectue à 4°. Après 24 h, on filtre et sèche au vide de 0,07 Torr jusqu'à poids constant: 0,266 g (81%). F. 38–40°.

$\text{C}_{13}\text{H}_{14}\text{O}_5\text{N}_2$ (326,2) Calc. C 47,85 H 4,38 N 8,58% Tr. C 48,18 H 4,48 N 8,68%

3. *Stabilité de l'intermédiaire VII.* – 3.1 *Dans les solvants protiques:* Méthanol (0,03% d'eau) et éthanol (0,04% d'eau). La décomposition de l'intermédiaire dans ces solvants est immédiate; il se forme le dinitro-2,4-phénylmalonate d'éthyle dont les solutions sont jaunes.

3.2. *Dans les solvants aprotiques:* Cyclohexane (0,005% d'eau) et tétrahydrofurane (0,05% d'eau). La décomposition de l'intermédiaire en dinitro-2,4-phénylmalonate d'éthyle est rapide dans ces solvants.

3.3. *Dans le diméthylformamide* (0,01% d'eau, *puriss.*) *et le diméthylsulfoxyde* (0,10% d'eau, *purum*): L'intermédiaire se dissout dans ces solvants en donnant des solutions intensément rouges. La stabilité de l'intermédiaire dans ces solutions est très grande, pourvu qu'elles soient à l'abri de l'humidité.

4. *Spectrophotométrie.* – 4.1. *Ultra-violette.* Les spectres des préparations suivantes ont été pris à l'aide du spectrophotomètre DU BECKMAN dans des cuves de quartz de 10 mm d'épaisseur:

4.1.1. Intermédiaire VII préparé en absence de solvant et dissous dans le diméthylformamide ($c = 0,10\%$) (v. fig. 1).

4.1.2. Intermédiaire préparé en absence de solvant et dissous dans le diméthylsulfoxyde ($c = 0,088\%$) (v. fig. 1).

4.1.3. Dinitro-2,4-phénylmalonate d'éthyle dissous dans le méthanol ($c = 0,002\%$) (v. fig. 3).

4.1.4. Sel sodique de la forme quinonique (X) du dinitro-2,4-phénylmalonate d'éthyle dissous dans le méthanol ($c = 0,002\%$) (v. fig. 3).

4.2. *Infrarouge.* Les spectres des préparations suivantes ont été pris dans le spectrophotomètre PERKIN-ELMER 521: (fréquences en cm^{-1} , $F =$ forte, $mf =$ moyenne, $f =$ faible, $sh =$ épaule).

4.2.1. Intermédiaire VII entre deux plaques de chlorure de sodium.

4.2.2. Intermédiaire préparé en absence de solvant et dissous dans le diméthylsulfoxyde à raison de 12%. Cette solution est introduite dans une cuve de chlorure de sodium de 50 μ et pour la prise du spectre, on compense l'absorption due au solvant par une cuve de chlorure de sodium de même épaisseur contenant le diméthylsulfoxyde (v. fig. 2).

4.2.3. Dinitro-2,4-phénylmalonate d'éthyle (VIII) dans le nujol: 3070 f , 1750 F , 1728 F , 1605 mf , 1530 F , 1352 F , 1308 mf , 1240 (doublet) mf , 1200 mf , 1175 mf , 1165 sh , 1110 f , 1100 sh , 1065 f , 1025 F , 918 mf , 895 f , 832 mf , 730 F .

4.2.4. Sel sodique de la forme quinonique du dinitro-2,4-phénylmalonate d'éthyle (X) dans le nujol: 3070 *f*, 1745 *mf*, 1727 *F*, 1665 *F*, 1590 *F*, 1560 *sh*, 1525 *F*, 1408 *f*, 1348 *F*, 1325 *F*, 1302 *F*, 1280 *mf*, 1240 *mf*, 1195 *f*, 1175 *f*, 1135 *f*, 1068 *mf*, 1020 *mf*, 992 *f*, 910 *mf*, 900 *f*, 830 (doublet) *mf*, 785 *f*, 722 *mf*.

Nous exprimons nos sentiments de reconnaissance à la MAISON HOFFMANN-LA ROCHE S.A. à Bâle, dont l'aide nous a permis de réaliser ce travail. Nous remercions le professeur B. SUSZ d'avoir bien voulu mettre le spectrophotomètre PERKIN-ELMER 521 à notre disposition. Notre gratitude s'adresse au Dr F.-R. HUDSON (CYANAMID EUROPEAN RESEARCH INSTITUTE, Cologny-Genève) pour les utiles renseignements qu'il nous a fournis.

SUMMARY

By reaction of ethyl malonate with 2,4-dinitro-1-fluoro-benzene in presence of triethylamine an intensely red coloured product is formed. The IR. absorption which it shows at 1680 cm^{-1} is characteristic of a cyclohexadiene structure. In contact with traces of moisture, either in air or in aprotic solvents, this product is transformed into 2,4-dinitrophenylmalonate ethyl ester; similar behaviour is shown in protic solvents. On the other hand the intermediate remains stable in dimethylformamide and in dimethylsulfoxide where it shows double absorption: 397 and 510 nm, 370 and 520 nm, respectively. The introduction of water into these latter solutions also affects the transformation to 2,4-dinitrophenylmalonate ethyl ester.

This red product behaves like the postulated intermediate VII in the nucleophilic aromatic substitution of 2,4-dinitro-1-fluoro-benzene by the ethyl malonate. It appears to be the triethylammonium salt of an *aci*-nitro-cyclohexadienate anion in which the fluorine and the malonyl residue are bound to the same aromatic carbon atom.

Laboratoire de chimie organique et pharmaceutique
de l'Université de Genève

BIBLIOGRAPHIE

- [1] F. SWARTS, Bull. Soc. chim. belges 35, 414 (1926); M. L. BENDER, J. Amer. chem. Soc. 75, 5986 (1953).
- [2] G. S. HAMMOND, J. Amer. chem. Soc. 77, 340 (1955).
- [3] R. J. POLLITT & B. C. SAUNDERS, J. chem. Soc. 1965, 4615.
- [4] C. K. INGOLD, Structure and Mechanism in Organic Chemistry, Cornell University Press (Ithaca, New-York) 1953, p. 808.
- [5] J. MEISENHEIMER, Liebigs Ann. Chem. 323, 205 (1902).
- [6] J. D. FARR, C. C. BARD & G. W. WHELAND, J. Amer. chem. Soc. 71, 2013 (1949).
- [7] C. W. L. BEVAN, J. chem. Soc. 1955, 2340.
- [8] J. F. BUNNETT & J. J. RANDALL, J. Amer. chem. Soc. 80, 6020 (1958).
- [9] R. BULTON, J. MILLER & A. J. PARKER, Chemistry & Ind. 1960, 1026.
- [10] R. BOLTON, J. MILLER & A. J. PARKER, Chemistry & Ind. 1963, 492.
- [11] G. A. RUSSEL & E. G. JANZEN, J. Amer. chem. Soc. 84, 4153 (1962).
- [12] R. FORSTER & R. K. MACKIE, Tetrahedron 18, 1131 (1962).
- [13] J. V. JANOSKY & L. ERB, Ber. deutsch. chem. Ges. 19, 2155 (1886).
- [14] T. CANBACK, Farm. Revy. 48, 153, 217, 234 (1949).