

### 239. Un nouveau mécanisme réactionnel en série aromatique: addition – substitution

par **J.-D. Aubort**<sup>1)</sup>

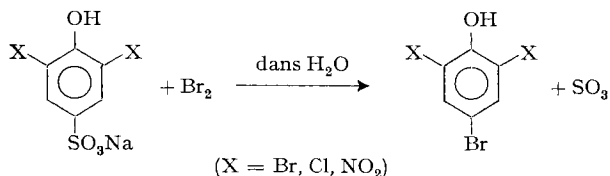
Institut de chimie organique, Université de Lausanne

(14 X 68)

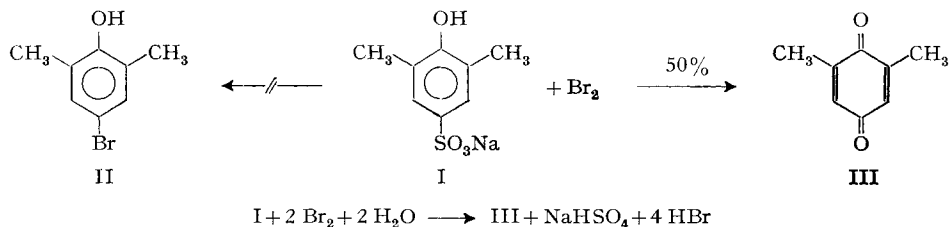
*Summary.* Reactions of three disubstituted sodium phenolsulfonates with bromine are examined in various conditions. In aqueous medium, two reactions may occur: bromodesulfonation (an electrophilic substitution) or/and formation of corresponding *p*-benzoquinones. In methanol, only bromodesulfonation is observed. Formation of *p*-benzoquinones is explained by a solvolytic displacement on the quinoloid product of bromine addition on phenolsulfonate.

A reaction scheme is proposed, which explains the observed effects of substrate structure and reaction medium.

Certains *p*-phénolsulfonates de Na halogénés ou nitrés subissent avec le brome dans l'eau une réaction de remplacement électrophile aromatique, dite bromodésulfonation [1].



Dans le cadre de travaux sur la bromodésulfonation [2], nous avons examiné la réaction du diméthyl-3,5-hydroxy-4-benzènesulfonate de Na (I) avec le brome. Dans l'eau, le produit désulfoné et bromé II ne se forme pas, on n'a isolé que la diméthyl-2,6-benzoquinone-1,4 (III) obtenue avec un rendement de 50%<sup>2)</sup>. Dans cette réaction, 2 molécules de brome sont nécessaires pour transformer I en III:

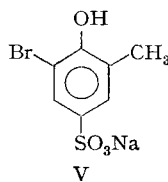
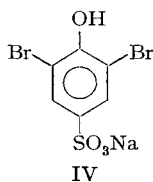


Dans le méthanol, par contre, I forme avec le brome quantitativement le produit désulfoné et bromé II.

Pour préciser ces différences de comportement, nous avons fait réagir les substrats I, IV et V avec le brome en variant les conditions (v. tableau).

<sup>1)</sup> Adresse actuelle: Chemistry Dept., University of Kent at Canterbury.

<sup>2)</sup> Rendement déterminé par rapport au brome, toujours utilisé en défaut.



*Réactions de I, IV et V avec le brome*

Température:  $25,0^\circ \pm 0,1^\circ$ ; [substrat] = 0,050 M;  $[\text{Br}_2] = 0,039 \text{ M}$

Substrat	Milieu	% produit désulfoné et bromé <sup>a)</sup>	% quinone <sup>a)</sup>
I	H <sub>2</sub> O	10	90
	CH <sub>3</sub> OH	100	0
	H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub> 1N dans H <sub>2</sub> O	7	93
	HBr 1N dans H <sub>2</sub> O	2	98
	CH <sub>3</sub> COOH 0,5M/CH <sub>3</sub> COONa 0,5M dans H <sub>2</sub> O	0	100
IV	H <sub>2</sub> O	100	0
	CH <sub>3</sub> OH	100	0
	H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub> 1N dans H <sub>2</sub> O	100	0
	HBr 1N dans H <sub>2</sub> O	100	0
	CH <sub>3</sub> COOH 0,5M/CH <sub>3</sub> COONa 0,5M dans H <sub>2</sub> O	0	b)
V	H <sub>2</sub> O	31	69
	CH <sub>3</sub> OH	100	0
	H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub> 1N dans H <sub>2</sub> O	80	20
	HBr 1N dans H <sub>2</sub> O	86	14
	CH <sub>3</sub> COOH 0,5M/CH <sub>3</sub> COONa 0,5M dans H <sub>2</sub> O	0	b)

a) Déterminé par intégration du spectre de RMN. du produit de la réaction.

b) Quinone non isolée, celle-ci ayant subi des réactions de substitution et de dégradation.

On constate que dans le méthanol, les substrats I, IV et V ne subissent que la bromodésulfonation. Dans l'eau (en milieu non tamponné), IV ne forme que le produit désulfoné et bromé, alors que I et V forment principalement les quinones correspondantes. En milieu aqueux acide (H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 1N et HBr 1N) IV ne subit toujours que la bromodésulfonation; pour V la bromodésulfonation devient prépondérante, alors que I forme essentiellement la quinone III. En milieu aqueux, à un pH plus élevé (environ 4,7), les substrats I, IV et V ne subissent apparemment pas de bromodésulfonation: I ne forme que la quinone III; quant à IV et V, il semble que les quinones correspondantes se forment, mais subissent des réactions de remplacement nucléophile du brome. Les hydroxyquinones ainsi formées, essentiellement hydrosolubles, n'ont pas été isolées.

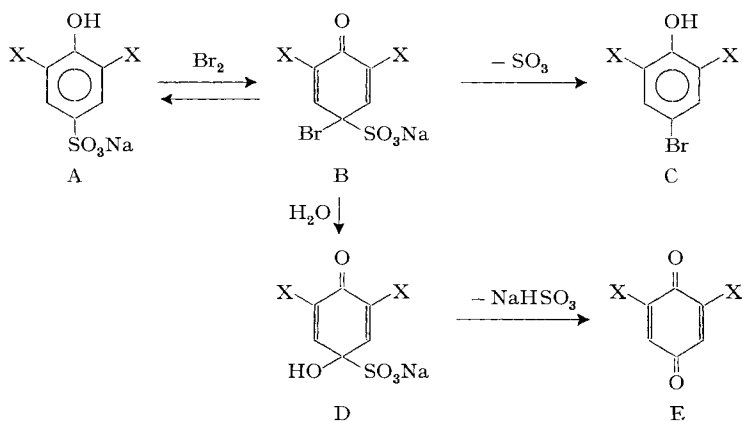
Pour expliquer la formation des quinones, nous postulons le schéma réactionnel suivant: la réaction réversible du substrat A avec le brome forme l'intermédiaire quinoloïde B de la bromodésulfonation; pour la réaction de IV, cet intermédiaire a été identifié par CANNELL [1] par spectrophotométrie dans l'UV., et pour les réactions de I et IV, il l'a été par nous-mêmes par spectrophotométrie dans l'UV. et par spectrométrie de RMN.

B peut subir deux transformations non réversibles:

a) Élimination de la particule SO<sub>3</sub>, avec formation du produit désulfoné et bromé C,

b) Remplacement nucléophile de Br par H<sub>2</sub>O sur l'atome de C hybridé sp<sup>3</sup>, ce qui conduirait à un nouvel intermédiaire quinoloïde, le quinol D.

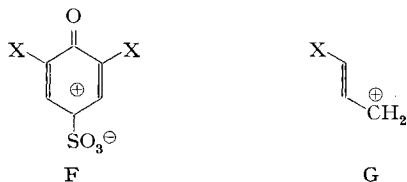
Le quinol intermédiaire D peut alors former la quinone E par élimination de NaHSO<sub>3</sub>.



Un argument en faveur de ce schéma est l'existence d'un composé d'addition de NaHSO<sub>3</sub> sur la *p*-benzoquinone [3], de structure analogue à celle de l'intermédiaire D.

Sur la base de cette hypothèse, il est possible d'expliquer les différences de comportement des substrats I, IV et V d'une part, et l'influence du milieu réactionnel d'autre part.

*Rôle de la structure du substrat.* La transformation de B en D est une solvolysse par H<sub>2</sub>O, qui évolue probablement essentiellement par un mécanisme du type S<sub>N</sub>1 (la position substituée est doublement allylique). Pour ce type de réaction, la réactivité doit être fonction de la stabilité du cation carbonium intermédiaire F. En première approximation, la stabilité du cation F peut être comparée à celle d'un cation allylium G, structure partielle de F.



On a observé que la solvolysse (essentiellement par un mécanisme du type S<sub>N</sub>1) du chlorure de  $\gamma$ -méthylallyle, dans l'éthanol-eau 50:50, est 95 fois plus rapide que la solvolysse du chlorure d'allyle [4]; on explique ce fait par la stabilisation du cation allylium intermédiaire (G avec X = CH<sub>3</sub>), due au groupe méthyle. Le chlorure de  $\gamma$ -chloroallyle, par contre, est solvolysé avec une vitesse pratiquement égale à celle de la solvolysse du chlorure d'allyle; contrairement au groupe méthyle, l'atome de chlore ne stabilise pas le cation carbonium intermédiaire (G avec X = Cl) [4].

Ainsi, dans la mesure où les groupes méthyle stabilisent le cation carbonium F (avec X = CH<sub>3</sub>) lors de la réaction de I avec le brome, la solvolysse est favorisée; la solvolysse (conduisant à D) l'emporte sur l'élimination (conduisant à C), et il se forme

principalement la quinone E. Par contre, lors de la réaction de IV, le cation carbonium F (avec X = Br) ne sera pas stabilisé; la solvolysé (conduisant à D) est défavorisée, c'est l'élimination (conduisant à C) qui sera prépondérante. Dans le cas du substrat V, le cation carbonium F n'est stabilisé que par un seul groupe méthyle; le comportement de V doit donc être intermédiaire entre celui de I et celui de IV, ce que l'on observe effectivement (v. tableau).

*Influence du milieu réactionnel.* On connaît l'importance du rôle joué par la polarité du solvant dans la solvolysé des halogénures d'allyles substitués ou non. Ainsi, la solvolysé du chlorure d'allyle dans l'éthanol pur est 27 fois plus lente que dans l'éthanol-eau 50:50; ceci est encore plus marqué pour la solvolysé du chlorure de  $\gamma$ -méthylallyle, qui est 150 fois plus lente dans l'éthanol pur que dans l'éthanol-eau 50:50 [5].

Dès lors, la réaction des substrats I, IV et V avec le brome dans le méthanol doit évoluer essentiellement vers la bromodésulfonation, car la solvolysé conduisant à la quinone E *via* D est fortement défavorisée; c'est ce que l'on observe effectivement.

En milieu aqueux, l'orientation de la réaction dépendra encore du pH: en milieu acide, le réactif nucléophile de la solvolysé est H<sub>2</sub>O, mais à un pH plus élevé, ce réactif pourra être HO<sup>⊖</sup>, beaucoup plus efficace que H<sub>2</sub>O [6]. Ainsi, la formation de la quinone E (c'est-à-dire la part de solvolysé) sera d'autant plus importante que le pH est plus élevé. En effet, on constate (v. tableau) qu'en milieu fortement acide, IV et V ne forment pas ou que peu de quinones; à un pH plus élevé (environ 4,7) par contre, les substrats IV et V (ainsi que I) ne forment pas de produit de bromodésulfonation, et il est probable que seules les quinones se forment.

**Partie expérimentale.** – Les F. sont corrigés. Appareils utilisés: spectrophotomètre UV. BECKMAN modèle DB-G, couplé à un enregistreur de même marque, modèle «10 inches»; spectromètre de RMN. VARIAN modèle A 60-A.

1. *Substrats.* – *Diméthyl-3,5-hydroxy-4-benzènesulfonate de Na (I).* Le diméthyl-2,6-phénol a été sulfoné par un procédé adapté de KARRER & LEISER [7]; après deux recristallisations dans l'eau, le rendement était de 36%. – Sel de S-benzylisothio-uronium (préparé selon [8]): F. 185–186,5°.

C<sub>18</sub>H<sub>20</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>S<sub>2</sub> (368,5) Calc. C 52,15 H 5,47 N 7,60% Tr. C 52,10 H 5,47 N 7,37%

*Dibromo-3,5-hydroxy-4-benzènesulfonate de Na (IV).* Sa préparation a été décrite précédemment [2].

*Méthyl-3-bromo-5-hydroxy-4-benzènesulfonate de Na (V).* Le méthyl-3-hydroxy-4-benzènesulfonate de Na a été bromé par un procédé adapté de ALLAIN-LE CANU [9]. Après deux recristallisations dans l'eau, le rendement était de 38%.

2. *Réactions avec le brome (tableau).* Une solution de 1,00 mmole de substrat (I, IV ou V) dans 10 ml de solvant (H<sub>2</sub>O, CH<sub>3</sub>OH, H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 1N dans H<sub>2</sub>O, HBr 1N dans H<sub>2</sub>O, ou CH<sub>3</sub>COOH 0,5M/CH<sub>3</sub>COONa 0,5M dans H<sub>2</sub>O) et une solution de 0,040 ml (0,78 mmole) de brome dans 10 ml du même solvant sont thermostabilisées à 25,0° ± 0,1° pendant une nuit. Les deux solutions sont mélangées, et le mélange est maintenu 24 à 48 h à la même température, jusqu'à réaction négative au papier ioduro-amidoné. Le mélange est alors extrait 3 fois par 5 ml de chloroforme<sup>3)</sup>, les extraits réunis sont lavés par 10 ml d'eau, séchés sur Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, et le solvant est évaporé sous vide. Le résidu est examiné par spectrométrie de RMN. (solvant CCl<sub>4</sub>, standard interne tétraméthylsilane), pour déterminer les rendements (v. tableau). Pour les réactions de I et V, on a intégré les signaux des groupes méthyle: produit de la bromodésulfonation de I (diméthyl-2,6-bromo-4-phénol):  $\tau = 7,80$  ppm; quinone dérivée de I (diméthyl-2,6-benzoquinone-1,4):  $\tau = 7,97$  ppm; produit de la bromodésulfonation de V (dibromo-2,4-méthyl-6-phénol):  $\tau = 7,75$  ppm; quinone dérivée de V (bromo-2-méthyl-6-benzoquinone-1,4):  $\tau = 7,90$  ppm. Pour les réactions de IV, on a observé le

<sup>3)</sup> Pour les réactions effectuées dans le tampon acétate, on a traité préalablement par 3 ml de HCl 36–38%.

signal des H aromatiques du produit de bromodésulfonation (tribromo-2,4,6-phénol):  $\tau = 2,46$  ppm.

3. *Mise en évidence des intermédiaires B.* – a) *Par spectrophotométrie dans l'UV.* Conditions de mesure: [substrat introduit] =  $1,30 \cdot 10^{-4}$  M; [ $\text{Br}_2$  introduit] =  $1,04 \cdot 10^{-4}$  M; [ $\text{HClO}_4$ ] =  $1,43 \times 10^{-2}$  M; solvant =  $\text{H}_2\text{O}$ .

Réaction de I (qui n'absorbe que faiblement au-dessus de 250 nm): pour l'intermédiaire B on a  $\lambda_{\text{max}} = 261$  nm ( $\epsilon = 6000$ ).

Réaction de IV (qui n'absorbe que faiblement au-dessus de 250 nm): pour l'intermédiaire B on a  $\lambda_{\text{max}} = 278,5$  nm ( $\epsilon = 11\,200$ ).

b) *Par spectrométrie de RMN.* Conditions de mesure: [substrat introduit] = 0,35 M; [ $\text{Br}_2$  introduit] = 0,21 M; [ $\text{NaBr}$ ] = 0,07 M; [ $\text{HBr}$ ] = 0,05 M; solvant =  $\text{D}_2\text{O}$ ; température  $-1,5^\circ \pm 0,1^\circ$ ; référence interne =  $\text{H}_2\text{O}$ .

Réaction de I: intermédiaire B:  $\delta = -130$  cps (H du cycle) et  $\delta = +191$  cps (groupes  $\text{CH}_3$ ); I:  $\delta = -148$  cps (H arom.) et  $\delta = +173$  cps (groupes  $\text{CH}_3$ ).

Réaction de IV: intermédiaire B:  $\delta = -175$  cps (H du cycle); IV:  $\delta = -178$  cps (H arom.).

L'auteur exprime à M. le Professeur H. DAHN de l'Université de Lausanne, ainsi qu'à M. le Professeur H. ZOLLINGER de l'Ecole Polytechnique Fédérale de Zurich, sa sincère gratitude pour les précieux conseils qu'ils lui ont prodigués au cours de la réalisation de ce travail; il remercie vivement le FONDS NATIONAL SUISSE DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE de l'appui financier qu'il lui a accordé.

#### BIBLIOGRAPHIE

- [1] L. G. CANNELL, J. Amer. chem. Soc. *79*, 2927, 2932 (1957).
- [2] H. DAHN & J.-D. AUBORT, Helv. *51*, 1537 (1968).
- [3] LABORATORIES OM S.A., Ind. Pat. 70.219, Chem. Zbl. *33*, 1496 (1964).
- [4] R. H. DEWOLFE & W. G. YOUNG, Chem. Rev. *56*, 786 (1956).
- [5] A. STREITWIESER JR., Chem. Rev. *56*, 650 (1956).
- [6] J. HINE, «Physical Organic Chemistry», 2<sup>e</sup> ed., p. 161, McGraw-Hill, New-York 1962.
- [7] P. KARRER & P. LEISER, Helv. *27*, 680 (1944).
- [8] E. CHAMBERS & G. W. WATT, J. org. Chemistry *6*, 379 (1941).
- [9] M. J. ALLAIN-LE CANU, Bull. Soc. chim. France [2] *47*, 881 (1887).

## 240. (4-Phenyl-2-thiazolyl)-acetone and its Enamines: Synthesis and NMR. Spectra<sup>1)2)</sup>

by T. R. Govindachari, S. Rajappa and K. Nagarajan

CIBA RESEARCH CENTRE, Goregaon East, Bombay 63, India

(11. IX. 68)

*Summary.* The synthesis of (4-phenyl-2-thiazolyl)-acetone and its enamines is reported. Their NMR. spectra are discussed.

**Synthesis.** – The reaction of thioamides with  $\alpha$ -bromoketones such as phenacyl bromide to form 2-substituted thiazoles is well-known [1]. It was of interest to find out how  $\beta$ -imino-thiobutyramide (I) would react under the same conditions. This compound has four nucleophilic centres, any two of which could react with the two

<sup>1)</sup> Contribution No. 134 from CIBA RESEARCH CENTRE

<sup>2)</sup> Vorgetragen am 28. Sept. 1968 an der Herbstversammlung der Schweiz. Chem. Gesellschaft und auf Englisch veröffentlicht laut besonderem Beschluss des Redaktionskomitees.