

SUBSTITUTION NUCLEOPHILE AROMATIQUE. ETUDE CINETIQUE DE LA C-ARYLATION DE CYANOACETAMIDES PAR LES HALOGENONITROBENZENES DANS LE N,N-DIMETHYLFORMAMIDE

C. GERMAIN

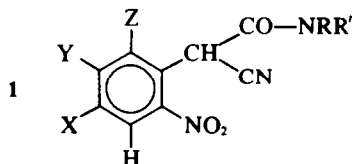
Laboratoire de Chimie Organométallique et Hétérocyclique, Université de Paris-Sud, Centre d'Orsay, bâtiment 411,
91405 Orsay, France

(Received in France 4 February 1976; Received in the UK for publication 26 March 1976)

Résumé—La C-arylation de N,N-diméthylcyanoacétamides sodés dans le DMF est étudiée. Les résultats cinétiques obtenus, peuvent s'interpréter si l'on tient compte des deux entités sous lesquelles se présente le nucléophile dans le milieu réactionnel; la forme libre (anion isolé) est alors beaucoup plus réactive que la forme associée (paire d'ions). En utilisant l'hypothèse d'Acree il a été possible de déterminer les deux constantes de vitesse correspondantes, k_i (pour les ions libres) et k_p (pour les paires d'ions), pour différents substrats aromatiques. La variation du rapport k_i/k_p permet de rendre compte de la sélectivité, observée dans certains cas.

Abstract—The C-arylation of the sodium salt of N,N-dimethylcyanoacetamides, in DMF, has been investigated. The kinetics can be explained if two forms of the nucleophile, the isolated carbanion and the less reactive ion pair, are involved by use of Acree's theory, it has been possible to elucidate constants k_i (for isolated carbanion) and k_p (for ion pair) for different aromatic substrates. The variation of k_i/k_p may account for the selectivity observed in some cases.

De nombreux (nitro-2 phényl)-2 cyanoacétamides **1** ont été synthétisés par une réaction d'arylation de cyanoacétamides par des halogénonitrobenzènes dans des solvants aprotiques polaires.¹



Ces composés **1** nous ont permis de mettre au point une nouvelle voie d'accès aux dérivés de la gramine et de la tryptamine.²

Il nous a semblé intéressant, d'étudier d'un point de vue cinétique, ce type de substitution aromatique conduisant à **1**, en particulier dans le cas où: $R = R' = CH_3$ et soit $X = Y = Z = H$, soit $X = Cl$, $Y = Z = H$, ou soit $X = H$, $Y = Cl$ et $Z = H$.

Si des réactions analogues ont été souvent utilisées dans un but synthétique, on rencontre dans la littérature peu d'exemples d'études cinétiques: Leffek³ et Tuzun⁴ ont étudié l'arylation du malonate d'éthyle par des halogénonitrobenzènes très réactifs dans le DMSO.

L'utilisation de solvants protiques (alcools) perturbe ces réactions car l'alcoolate peut lui aussi réagir sur le composé aromatique.⁵ Le benzène ralentit fortement ce type de réactions, qui ne deviennent alors possibles qu'avec l'utilisation d'halogénonitrobenzènes très réactifs.⁶

L'utilisation de solvants aprotiques polaires marque donc un grand progrès dans ce type de réactions. C'est pourquoi nous avons entrepris l'étude cinétique de la C-arylation de cyanoacétamides par des halogénonitrobenzènes dans le DMF.

RESULTATS

L'obtention du seul composé résultant de la substitution nucléophile aromatique exclue un mécanisme de type arylique.¹

Dans une substitution nucléophile aromatique, les auteurs⁷ admettent un mécanisme en deux étapes: addition puis élimination, avec formation intermédiaire d'un complexe σ dont la stabilité plus ou moins grande détermine l'allure générale de la réaction.

Dans le cas du chloro-2 nitrobenzène, on peut supposer le schéma réactionnel suivant (Schéma 1).

Ce schéma réactionnel s'applique à l'action du N,N-diméthyl cyanoacétamide sodé sur le chloro-2 nitrobenzène, le dichloro-2,5 nitrobenzène, et le chloro-4 nitrobenzène.

Dans un tel schéma, la dernière étape, très rapide, n'intervient que pour la mesure de la concentration en carbanion B^- .

Si a et b représentent les concentrations initiales en réactifs, et x la concentration en produit formé au temps t , la vitesse v de la réaction est donnée par l'éqn (I):

$$v = \frac{dx}{dt} = k \cdot (a - x) \cdot (b - 2x). \quad (I)$$

Cette relation après intégration conduit à la forme habituelle (II):

$$kt = \frac{1}{b - 2a} \ln \frac{a(b - 2x)}{b(a - x)}. \quad (II)$$

Dans le cas de la réaction du N,N-diméthyl éthyl-2 cyanoacétamide sodé sur le dichloro-2,5 nitrobenzène, le schéma réactionnel se simplifie puisqu'il n'y a plus d'hydrogène mobile sur (C); la formule (II) devient:

$$kt = \frac{1}{b - a} \ln \frac{a(b - x)}{b(a - x)}. \quad (III)$$

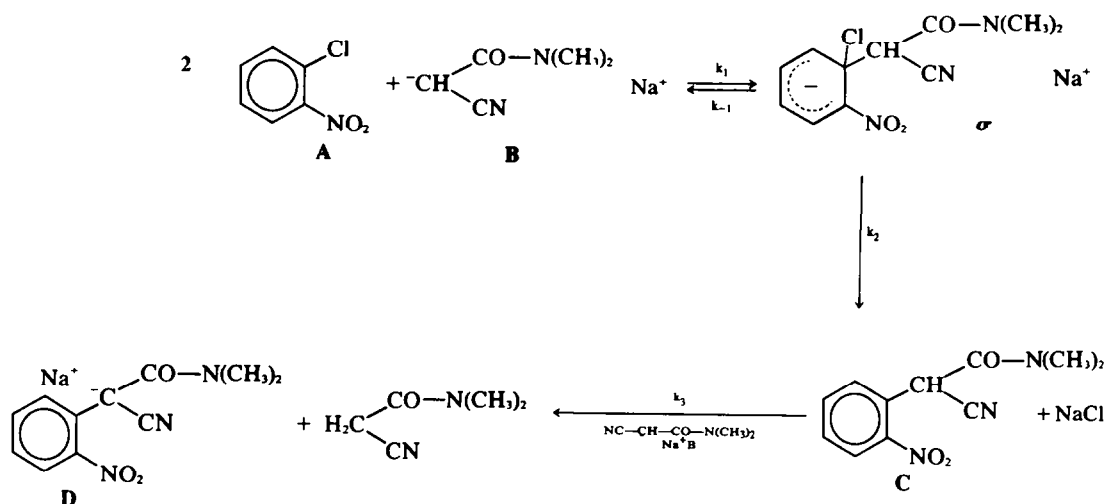


Schéma 1.

Dans tous les cas, l'avancement de la réaction est mesuré par dosage potentiométrique de l'ion Cl^- .

Dans les tableaux suivants sont reportés les résultats obtenus, selon les réactifs utilisés, dans le DMF à 25°C.

Tableau 1. Constantes de vitesse de la réaction du N,N - diméthylcyanoacétamide sodé sur le chloro-2 nitrobenzène

a (mole · l ⁻¹)	b (mole · l ⁻¹)	10 ² k (l · mole ⁻¹ · mn ⁻¹)
0.2857	0.115	3.8
0.2857	0.194	2.95
0.2857	0.296	2.4
0.1714	0.075	4.85
0.1714	0.160	3.55
0.1714	0.238	2.8
0.1714	0.368	2.2
0.114	0.105	4.9
0.114	0.182	3.35
0.114	0.266	3.0
0.114	0.3785	2.35

Tableau 2. Constantes de vitesse de la réaction du N,N - diméthylcyanoacétamide sodé sur le dichloro - 2,5 nitrobenzène

a (mole · l ⁻¹)	b (mole · l ⁻¹)	k (l · mole ⁻¹ · mn ⁻¹)
0.040	0.080	2.27
0.114	0.346	1.15

Tableau 3. Constantes de vitesse de la réaction du N,N - diméthylcyanoacétamide sodé sur le chloro-4 nitrobenzène

a (mole · l ⁻¹)	b (mole · l ⁻¹)	10 ² k (l · mole ⁻¹ · mn ⁻¹)
0.114	0.114	2.2
0.114	0.135	1.8
0.114	0.264	1.4
0.114	0.307	1.15

Tableau 4. Constantes de vitesse de la réaction du N,N - diméthyl éthyl - 2 cyanoacétamide sodé sur le dichloro - 2,5 nitrobenzène

a (mole · l ⁻¹)	b (mole · l ⁻¹)	k (l · mole ⁻¹ · mn ⁻¹)
0.114	0.101	0.21
0.114	0.225	0.12
0.114	0.3235	0.10

Quelles que soient les concentrations a et b, on observe une cinétique du second ordre (jusqu'à un avancement de 30 à 40% de la réaction), mais, la constante de vitesse k varie en sens inverse de la concentration initiale en nucléophile, b.

Acree⁸ a émis l'hypothèse selon laquelle la constante de vitesse mesurée k pouvait être liée aux constantes de vitesse de second ordre k_i et k_p , des ions et des paires d'ions respectivement, et au coefficient de dissociation α des paires d'ions, par la relation:

$$k = \alpha k_i + (1 - \alpha)k_p \quad (\text{IV})$$

que l'on peut écrire sous la forme:

$$\frac{k}{1 - \alpha} = \frac{\alpha}{1 - \alpha} k_i + k_p \quad (\text{V})$$

Afin de vérifier si l'hypothèse d'Acree pouvait rendre compte de nos résultats, nous avons déterminé, à partir de mesures conductimétriques, le coefficient de dissociation α du N,N-diméthylcyanoacétamide sodé, dans le DMF.

Dans le cas de la réaction de ce nucléophile avec le chloro-2 nitrobenzène, en utilisant la relation d'Acree sous la deuxième forme (V) et en portant $k/(1 - \alpha)$ en fonction de $\alpha/(1 - \alpha)$, on obtient une droite (Tableau 5 et Fig. 1) dont la pente et l'ordonnée à l'origine, calculées par la méthode des moindres carrés, nous a permis de déterminer k_i et k_p .

L'ensemble des résultats obtenus, dans les différents cas, est reporté dans le Tableau 6.

La théorie d'Acree semble donc bien s'appliquer dans

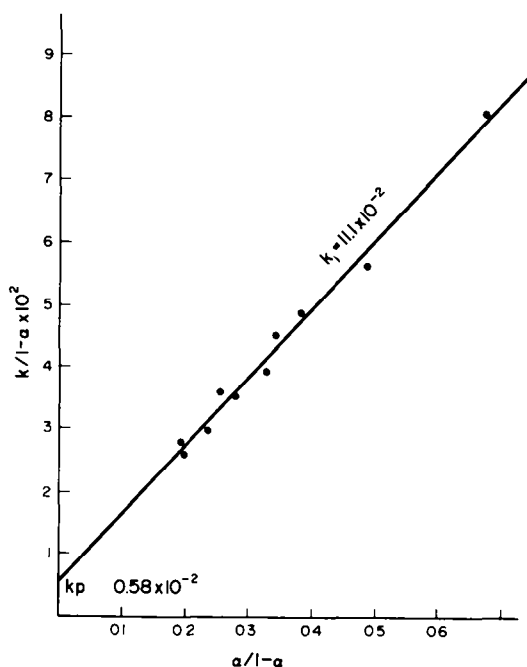
Tableau 5. Application numérique de l'équation d'Acree dans le cas de la première réaction (cf. Tableau 1)

b (M)	α	$1 - \alpha$	$\frac{\alpha}{1 - \alpha}$	$10^2 k$	$\frac{10^2 k}{1 - \alpha}$
0.115	0.327	0.673	0.486	3.8	5.65
0.194	0.245	0.755	0.325	3.0	3.97
0.296	0.188	0.812	0.232	2.4	2.96
0.075	0.400	0.600	0.667	4.85	8.08
0.160	0.275	0.725	0.379	3.55	4.90
0.238	0.215	0.785	0.274	2.8	3.57
0.368	0.163	0.837	0.195	2.2	2.63
0.182	0.253	0.747	0.339	3.4	4.55
0.266	0.201	0.799	0.252	2.9	3.63
0.3785	0.160	0.840	0.190	2.35	2.80

Tableau 6. Valeurs de k_i et k_p en $l \cdot \text{mole}^{-1} \cdot \text{mn}^{-1}$. Réaction: NC-CH-CO-N(CH₃)₂ + halogénonitrobenzène dans le DMF à 25°

Halogénonitrobenzène	k_i	k_p	k_i/k_p
Chloro-2 nitrobenzène	11.1×10^{-2}	0.58×10^{-2}	19
Dichloro-2,5 nitrobenzène†	5.4	0.3	18
Chloro-4 nitrobenzène	6.22×10^{-2}	0.08×10^{-2}	78

† Valeurs approchées déterminées à partir de deux mesures.

Fig. 1. Réaction: NC-CH-CO-N(CH₃)₂ + Cl-2-C₆H₃NO₂ à 25° dans le DMF; détermination de k_i et k_p d'après la relation (V) selon Acree.

notre cas et montre que le nucléophile réagit sous deux formes comme le montre le Schéma 2.

La constante de dissociation du N,N-diméthylcyanoacétamide sodé, K sur le Schéma 2, a pu être mesurée, selon une méthode décrite par certains auteurs,⁹ ceci nous a conduit à $K \approx 1 \times 10^{-2} \text{ mole} \cdot \text{l}^{-1}$.

DISCUSSION

Dans ce type de substitution nucléophile aromatique, nous avons mis en évidence l'influence de différents facteurs.

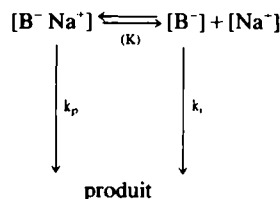


Schéma 2.

Influence de la structure du nucléophile

Lorsque l'on substitue l'hydrogène par un groupe éthyle dans le N,N-diméthylcyanoacétamide sodé, la comparaison des constantes de vitesse de second ordre k_i , mesurées à des concentrations voisines, fait apparaître un ralentissement de la vitesse globale de la réaction (facteur ≈ 13); ce ralentissement peut être attribué à l'encombrement stérique du nucléophile (en supposant que le coefficient d'association des paires d'ions est du même ordre de grandeur dans les deux cas).

Influence des substituants de l'halogénonitrobenzène

(i) Le Tableau 6 montre qu'il y a une très forte augmentation de vitesse lorsque l'on remplace l'hydrogène situé en para du groupe partant par un atome de chlore. Les constantes k_i et k_p sont multipliées par 50 environ. On peut en conclure que les effets électroniques des substituants du réactif électrophile, ont la même influence sur la réactivité des ions et des paires d'ions.

Une mesure approchée de la constante ρ de Hammett de cette réaction conduit à une valeur voisine de +5 à 25°C. Ceci est en accord avec les valeurs trouvées dans la littérature⁷ et corrobore l'observation faite lors de nos manipulations préparatives:¹ réaction exothermique et très rapide en présence de groupe électro-attracteur (NO₂ ou CF₃) mais réaction nécessitant une température plus élevée (60°C) en présence d'un groupe donneur d'électrons (OCH₃, par ex.).²

(ii) La comparaison des constantes de vitesse k (Tableaux 1 et 3) met en évidence la moins grande réactivité du chloro-4 nitrobenzène, relativement à celle du chloro-2 nitrobenzène; les rapports k_i/k_p sont également différents (Tableau 6), les paires d'ions étant très peu réactives vis à vis du chloro-4 nitrobenzène.

Ceci a été confirmé par l'expérience suivante: en milieu concentré (0.45 M) l'arylation du N,N-diméthylcyanoacétamide par le dichloro-2,4 nitrobenzène conduit principalement au produit substitué en -2. En effet, à une telle concentration, la proportion de paires d'ions est très importante par rapport aux ions libres. Si l'on appelle k_p^0 la constante de vitesse des paires d'ions vis à vis du chloro-2 nitrobenzène (ortho) et k_p^p celle vis à vis du chloro-4 nitrobenzène (para), dans notre cas k_p^0 est nettement supérieur à k_p^p (qui peut être négligé).

Ce type d'évolution a été récemment confirmé.¹⁰ De même Pietra¹¹ montre que les paires d'ions peuvent être réactives dans le seul cas de composés orthonitrés: il peut y avoir formation d'un complexe σ stabilisé par la structure hexacyclique due à l'interaction entre le cation et le groupe nitro voisin, comme le montre le Schéma 3.

Ce qui conduit à $k_p^0 > k_p^p = 0$; en effet dans le paragraphe précédent nous avons montré que les effets électroniques affectaient autant k_i que k_p .

Quant à la différence de réactivité des ions libres ($k_i^0 \geq k_p^p$), il paraît raisonnable de penser qu'elle est due à un phénomène de décompression stérique, qui dans le cas

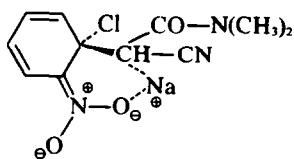


Schéma 3.

du composé orthonitré assure la coplanéité du groupe NO_2 et du cycle benzénique, dans le complexe σ , ce qui diminue son niveau énergétique (et donc augmente sa stabilité).

CONCLUSION

L'intérêt de l'utilisation des solvants aprotiques polaires, dans les substitutions nucléophiles, est connu depuis longtemps, notamment en ce qui concerne l'accélération de ces réactions.¹² Cependant l'essentiel des résultats se rapporte aux substitutions nucléophiles aliphatiques.

Dans les substitutions nucléophiles aromatiques, l'influence de la concentration en agent nucléophile n'a été étudiée que pour les alcoolates,¹³ les halogénures alcalins (échange isotopique),¹⁴ ou lors de la formation de complexes σ symétriques.¹⁵

Notre travail contribue donc à l'étude de l'influence de paires d'ions dans les réactions de substitution nucléophile aromatique. Les résultats obtenus lors de l'arylation de cyanoacétamides sodés par des halogénonitrobenzènes, dans le DMF à 25°C, conduisent aux conclusions suivantes: (a) En milieu moyennement concentré en carbanion (0.1–0.5 M), où l'on effectue en général les réactions préparatives, les paires d'ions prédominent (60–85%). (b) Les deux entités (ion libre et paire d'ions) réagissent avec des vitesses différentes; leurs constantes de vitesse k_f et k_p sont reliées au coefficient de dissociation α des paires d'ions et à la constante de vitesse k , de second ordre, mesurée expérimentalement, par la relation d'Acree: $k = \alpha k_f + (1 - \alpha)k_p$. Dans tous les cas k_f est supérieur à k_p . Cette plus grande réactivité des formes les moins associées, se retrouve dans le cas de réactions d'échanges d'halogènes aromatiques qui sont favorisés par l'emploi d'halogénures de Cs ou Rb (peu associés) plutôt que d'halogénure de Li (très associé).¹⁶ (c) Une influence des effets électroniques du réactif électrophile, sur les constantes k_f et k_p est mise en évidence: cette influence est la même vis à vis des ions libres et des paires d'ions. (d) La différence de réactivité du cyanoacétamide sodé, vis à vis des isomères chloro-2 et chloro-4 nitrobenzènes provient de la réactivité très différente des ions libres et des paires d'ions. Les paires d'ions sont nettement plus réactives vis à vis de l'isomère orthosubstitué. Ceci peut être mis à profit, dans un but synthétique, en milieu concentré riche en paires d'ions, pour orienter sélectivement la substitution nucléophile aromatique en position -2 d'un halogénonitrobenzène.

Ainsi quelle que soit la réaction de substitution nucléophile étudiée, surtout en milieu aprotique polaire, entre un substrat neutre et un réactif anionique, la présence des paires d'ions doit être envisagée: ceci a été montré par des études cinétiques,⁷ mais également par des études concernant la régiosélectivité de telles réactions (O- ou C-alcoylation d'anions ambidents¹⁷ ou bien compétition entre substitution et β -élimination¹⁸).

Nos résultats confirment toutes ces conclusions et contribuent ainsi à étendre le champ d'application d'un tel phénomène, important quant à ses conséquences tant

pour la compréhension du mécanisme réactionnel, que pour ses applications synthétiques.

PARTIE EXPERIMENTALE

Tous les produits aromatiques ont été recristallisés avant leur utilisation. DMF était séché sur MgSO_4 , puis sur BaO et enfin distillé sous pression réduite d'azote sec. Sa conductivité a été mesurée: $1.2 \times 10^{-6} \Omega^{-1} \cdot \text{cm}^{-1}$ (le DMF le plus pur, obtenu par Thomas¹⁹ a une conductivité de 10^{-7} et renferme 10^{-3} mole d'eau par litre). N,N-diméthylcyanoacétamide était préparé par réaction à température ambiante du cyanoacétate d'éthyle sur un excès de diméthylamine dans l'éthanol. Il a été recristallisé deux fois dans le benzène: $F = 66^\circ$ ($F = 65\text{--}66^\circ$ N,N-diméthyl éthyl-2 cyanoacétamide était préparé par alkylation (NaH , $\text{C}_2\text{H}_5\text{--Br}$), dans le DMF, du produit précédent, puis distillé deux fois, afin d'éliminer le produit di-alkylé; $E_b = 115^\circ$ ($E_b = 120^\circ$).²¹

Préparation du N,N-diméthyl (chloro-5 nitro-2 phényl)-2-cyanoacétamide

A une suspension de 5.0 g d'hydrure de sodium (0.208 mole) dans 50 ml de DMF, on ajoute une solution de 11.7 g de N,N-diméthylcyanoacétamide (0.104 mole) dans 100 ml de DMF, en veillant à ce que la température ne dépasse pas 50°. Lorsque la sodation est terminée, une solution de 20.0 g de dichloro-2,4 nitrobenzène (0.164 mole) dans 75 ml de DMF est introduite en une dizaine de minutes. Le mélange se colore instantanément. Il est agité pendant plusieurs heures à la température de 20°; puis, lorsque les dosages potentiométriques indiquent un taux de réaction voisin de 100% le mélange réactionnel est filtré puis dilué dans un demi litre d'eau glacée acidifiée par 10–12 ml d'acide chlorhydrique: on précipite ainsi le produit attendu à l'état brut ($F = 132^\circ$); par recristallisation dans le méthanol, on obtient 20.1 g de produit pur (Rdt 72%). $F = 135^\circ$. $\text{C}_{11}\text{H}_{10}\text{N}_2\text{O}_3\text{Cl}$ ($\text{C}_6\text{H}_4\text{N}$). RMN (60 MHz, CDCl_3): δ 5.95 (s, 1, CH); 3.21 (d, 6, 2 CH_3); 7.9 (m, 3, H aromatiques).

Etude cinétique

(i) *Mesure de l'avancement des réactions.* On introduit dans une série de tubes, placés dans un thermostat à $25.0 \pm 0.1^\circ$, n_B ml d'une solution, dans le DMF, de cyanoacétamide (préalablement sodé par NaH) à la concentration de [B] mole par litre (dosé par acidimétrie). Après équilibre de température, au temps $t = 0$, on verse dans chaque tube n_A ml d'une solution, à la même température, dans le DMF, d'halogénonitrobenzène à la concentration de [A] mole par litre. Après mélange la concentration en cyanoacétamide sodé est:

$$b = [B] \frac{n_B}{n_B + n_A}$$

et celle en composé aromatique:

$$a = [A] \frac{n_A}{n_A + n_B}$$

La réaction est arrêtée à un temps connu, par acidification (HNO_3 dilué) et refroidissement simultanés. L'ion Cl^- est alors dosé par potentiométrie (AgNO_3 N/10). La recherche du point d'inflexion de la courbe $E_{mv} = f(V_{ag})$ permet de déterminer le point d'équivalence correspondant à la concentration en ion Cl^- . Cette mesure a été effectuée à l'aide d'un appareil "pH" meter 22", marque Radiometer, équipé d'une électrode d'argent et d'une électrode à Hg_2SO_4 .

La constante de vitesse k a été calculée, par la relation (II) en début de réaction (moins de 30 à 40% d'avancement de la réaction). Le résultat ainsi obtenu, est confirmé par la mesure de la pente de la tangente, à l'origine, à la courbe $x = f(t)$; x étant la concentration en produit formé.

(ii) *Mesures conductimétriques.* Elles ont été effectuées à l'aide d'un pont de mesure de conductibilité "PR 9500" de la marque Philips, équipé d'une cellule de mesure de constante 1.30. La concentration des différentes solutions de carbanion est mesurée par acidimétrie, après avoir effectué la mesure conductimétrique (sous azote à 25°). Les résultats obtenus sont présentés dans le Tableau 7.

Tableau 7. Mesure de la conductibilité de solutions de N,N - diméthylcyanoacétamide sodé, dans le DMF à 25°

b (mole · l ⁻¹)	λ: conductibilité équivalente (cm ² · équiv. ⁻¹ · Ω ⁻¹)
0.540	8.45
0.340	11.95
0.275	13.80
0.160	19.35
0.110	23.90
0.065	31.25
0.040	37.80
0.0125	53.30
0.0091	57.15

† Mesurée avec une précision de ±2%.

Tableau 8. Calcul du coefficient de dissociation α du N,N - diméthylcyanoacétamide, par approximations successives

b (mole · l ⁻¹)	α ₁ = $\frac{\lambda}{\lambda_0}$	α ₂	α ₃
0.540	0.094	0.121	0.124
0.340	0.133	0.169	0.173
0.275	0.1535	0.195	0.198
0.160	0.215	0.269	0.273
0.110	0.265	0.328	0.333
0.065	0.347	0.421	0.427
0.040	0.420	0.499	0.505
0.0125	0.592	0.672	0.676
0.0091	0.635	0.711	0.715

La valeur de la conductibilité équivalente limite est obtenue par extrapolation de la courbe $\lambda = f(\sqrt{b})$ pour $b \rightarrow 0$; ce résultat est affiné par une deuxième extrapolation de $\lambda = f[\sqrt{(\lambda b/\lambda_0)}]$ pour $b \rightarrow 0$: on trouve ainsi $\lambda_0 = 90 \text{ cm}^2 \cdot \text{équiv}^{-1} \cdot \Omega^{-1}$.

Nous avons ensuite utilisé la méthode décrite par différents auteurs^{9,22} pour calculer le coefficient α par approximations successives: en effet on ne peut confondre concentration et activité pour le nucléophile anionique, à des concentrations relativement élevées (0.1–0.5 M). La formulation mathématique utilisée est présentée en annexe; les valeurs de α ainsi obtenues sont portées sur le Tableau 8 (seules deux itérations ont été nécessaires: en effet α₃ = α₄), la Fig. 2 représente la courbe α = f(b).

ANNEXE

Formulation mathématique utilisée pour le calcul de α (coefficient de dissociation) par la méthode des approximations successives:

$$\alpha = \frac{\lambda[1 + 2.30 \cdot S \cdot \sqrt{(\alpha b)}]}{\lambda_0[1 + 2.30 \cdot S \cdot \sqrt{(\alpha b)} - (S'/\lambda_0)\sqrt{(\alpha b)}]}$$

$$S = \frac{1.825 \times 10^6}{(D \cdot T)^{3/2}} \quad \text{pente limite de Debye-Hückel}$$

$$S' = \frac{8.2 \times 10^6}{(D \cdot T)^{3/2}} \lambda_0 + \frac{82.4}{\eta(D \cdot T)^{1/2}} \quad \text{pente limite}$$

$$D = 36.7; \quad T = 298.2^\circ\text{K}; \quad \eta = 0.8 \times 10^{-2} \text{ poise.}$$

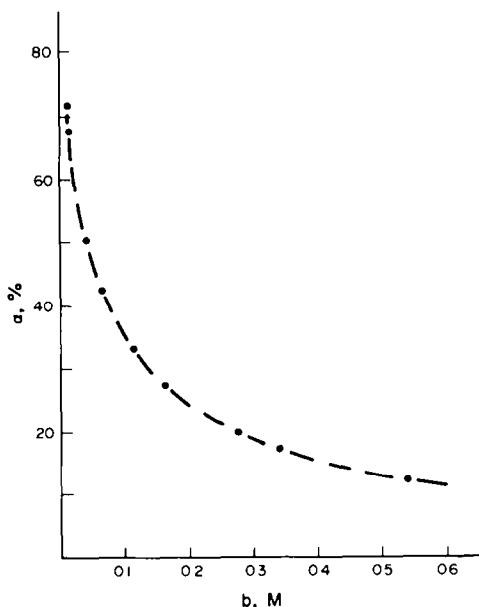


Fig. 2. Coefficient de dissociation α en fonction de la concentration b en N,N - diméthylcyanoacétamide sodé

Remerciements—Nous remercions MM. J. Bourdais et D. Abenham pour l'aide et l'intérêt portés tout au long de ce travail. Nous remercions également Mme E. Henry-Basch dont les conseils nous ont été particulièrement précieux.

REFERENCES

- J. Bourdais et C. Germain, *Tetrahedron Letters* 195 (1970).
- C. Germain et J. Bourdais, *Chimie Thérapeutique* 6, 647 (1973).
- K. T. Lefkoff et P. H. Tremaine, *Canad. J. Chem.* 51, 1659 (1973).
- C. Tuzun et C. Erk, *Comm. Faculté Sci. Univ. Ankara* 188, 1 (1971).
- D. B. Dey et Y. Doraiswami, *J. Indian Chem. Soc.* 10, 309 (1933).
- S. H. Zaeher et G. S. Sidhu, *Ibid.* 24, 134 (1947); H. R. Snyder et al., *J. Am. Chem. Soc.* 80, 4622 (1958).
- J. Miller, *Aromatic Nucleophilic Substitution* (1968).
- S. F. Acree, *Am. Chem. J.* 48, 453 (1912).
- A. Brandstrom, *Ark. Kemi*, 11, 567 (1957); 13, 51 (1968); H. P. Marshall et E. Grindwald, *J. Chem. Phys.* 21, 2143 (1963).
- I. V. Tselinski et G. I. Kolesetskaya, *Chem. Abstracts* 80, 59605f (1974); T. O. Bamkole, H. Hirst et E. I. Uddessien, *J. Chem. Soc., Perkin II* 2114 (1973).
- F. del Cima, G. Biggi et F. Pietra, *J. Chem. Soc., Perkin II* 55 (1973).
- B. Tchoubar, *Bull. Soc. Chim. Fr.* 2069 (1964); F. Madaule-Aubry, *Ibid.* 1456 (1966); A. J. Parker, *Advances in Phys. Org. Chem.* 5, 173 (1967); *Chem. Rev.* 69, 1 (1969).
- J. D. Reinheimer et al., *J. Am. Chem. Soc.* 83, 2873 (1961).
- P. H. Gore, S. D. Hammond et D. F. C. Morris, *J. Chem. Soc.* 1883 (1973).
- C. F. Bernasconi, *J. Am. Chem. Soc.* 90, 4982 (1968).
- G. C. Finger et C. W. Kruse, *Ibid.* 78, 6034 (1956).
- F. Guibe et G. Bram, *Bull. Soc. Chim. Fr.* 933 (1975).
- A. Loupy et J. Seyden-Penne, *Ibid.* 2306 (1971).
- A. B. Thomas et E. Z. Rochon, *J. Am. Chem. Soc.* 79, 1843 (1967).
- R. E. Bowmann et J. F. Cavalla, *J. Chem. Soc.* 1171 (1964).
- H. F. Schwartz, L. F. Worrel et J. N. Delgado, *J. Pharm. Sci.* 56, 80 (1967).
- A. L. Kurtz et al., *Tetrahedron* 27, 4759 (1971).