

METABROMATION DU DIMETHYL-2,6 PHENOL ET DE SON ETHER METHYLIQUE EN MILIEU SUPERACIDE†

J. C. JACQUESY et M. P. JOUANNETAUD

Laboratoire de Chimie XII, E.R.A. 556, Faculté des Sciences, 40, Avenue du Recteur Pineau, 86022 Poitiers,
France

(Received in France 16 June 1980)

Abstract—In SbF_5 -HF, reaction of bromine with 2,6-dimethylphenol gives the *meta* bromo compound **1b** which is further halogenated to 3,4-dibromo-2,6-dimethylphenol **1c**. In the same conditions ether **2a** yields successively **2b** and **2d**. *Meta* bromination of compounds **1a**, **2a**, **2b** implies electrophilic attack on the O-protonated substrate, whereas reaction of the neutral phenol **1b** leads to the *p*-bromoderivative **1c**. All products are obtained in excellent yields (> 85%).

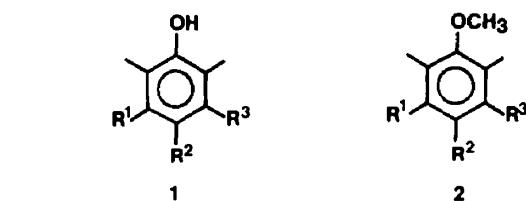
Les réactions de substitution électrophile sur le diméthyl-2,6 phénol **1a** et ses dérivés ont fait l'objet de nombreux travaux¹⁻³ en raison de la réactivité particulière de ce type de composés liée à leur structure. On observe en particulier que les proportions relatives des produits formés sont fonction de la nature du groupe porté par l'oxygène, de l'acide utilisé comme catalyseur, sans qu'aucune explication satisfaisante ait été avancée pour rendre compte de la quantité importante d'isomère métâ éventuellement obtenue. Nous rapportons ici les résultats obtenus lors de l'action du brome sur le phénol **1a** et son éther méthylique **2a** en solution dans HF-SbF₅.

La réaction est effectuée à -45° dans des conditions déjà décrites⁴ le brome étant ajouté à une solution du produit dans le superacide. Après réaction et traitement habituel, le brut réactionnel est chromatographié sur gel de silice.

RESULTATS

Les résultats sont résumés dans le Tableau 1.

La structure des produits formés découle de leurs caractéristiques spectrales (IR, RMN), de leur analyse et de leurs propriétés chimiques. En particulier, l'hydrogénolyse des produits bromés effectuée dans l'acétate d'éthyle en présence de Pd/C redonne le phénol **1a** ou son éther **2a**, ce qui implique que le squelette carboné de la



- 1 a R¹ = R² = R³ = H
- b R¹ = Br, R² = R³ = H
- c R¹ = R² = Br, R³ = H
- d R¹ = R³ = Br, R² = H
- e R¹ = R³ = H, R² = Br

Schéma 1.

molécule n'a pas été modifié en cours de réaction. En RMN, les déplacements chimiques des protons aromatiques ont des valeurs en accord avec celles calculées pour des dérivés de ce type.

Le phénol **1a** et son éther **2a** conduisent tous les deux à des dérivés monobromés en métâ de la fonction oxygénée. La dibromation donne lieu au contraire à des réactions différentes, formation d'un dérivé bromé en position 3 et 4 à partir du phénol **1a**, en 3 et 5 à partir de l'éther **2a**.

†Ce travail constitue une partie de la thèse de Docteur ès-Sciences de M. P. Jouannetaud.

Tableau 1.

Substrat	Temps de réaction	[Br ₂] / substrat*	Produit (%)
1a	60 minutes	0,7	1b (85)
1a	150 minutes	1,4	1c (85) + 1d (5)
2a	15 minutes	0,7	2b (90)
2a	75 minutes	1,4	2d (90)

*- La quantité de brome est suffisante pour réaliser, suivant les cas, une mono ou une dibromation. L'acide bromhydrique formé dans le milieu doit être oxydé dans HF-SbF₅ (4).

Les bromations en méta observées (formation de 1b, 2b, 2d) apparaissent liées à l'acidité du milieu. L'action du brome (1 équivalent), sur les composés 1a, 2a, 2b en solution dans le tétrachlorure de carbone, ou l'acide fluorhydrique pur conduit avec un excellent rendement (>90%) respectivement aux produits "normaux" 1e, 2e et 2c.^t Ceux-ci ne sont pas les précurseurs des dérivés métabromés et restent inchangés dans HF-SbF₅, dans les conditions de la réaction; il en résulte que la réaction observée est donc une bromation directe en méta de la fonction.

Nature des entités présentes dans le milieu. Compte tenu des conditions très acides du milieu HF-SbF₅, le substrat neutre est en équilibre avec ses diverses formes protonées.

Celles-ci ont été observées en RMN^{5,6} qui fait apparaître que les formes les plus stables (favorisées à l'équilibre) sont de nature différente dans le phénol et son éther. En effet le phénol conduit essentiellement à l'ion 3a, alors que l'éther méthylique dans les mêmes conditions d'acidité, comparables à celles utilisées dans cette étude, fournit l'ion 4b. A acidité plus forte, l'éther 2a donne l'ion 5b espèce diprotonnée résultant d'un protonation sur l'oxygène et sur le carbone en méta de la fonction. L'absence de forme C-protonée 3b à l'équilibre à partir de l'éther est due aux deux groupes méthyles en position 2 et 6 qui rendent difficile la coplanéité du méthoxyle avec le cycle qui interviendrait lors d'une C-protonation⁶.

Olah a mis en évidence la basicité de la molécule de brome dans HF-SbF₅.⁷ L'espèce résultante Br₂H⁺ doit être un agent halogénant très actif susceptible de réagir sur un dérivé aromatique pour donner une réaction de substitution électrophile.



^tUne acidité intermédiaire conduit à un mélange des isomères para et méta bromés: c'est ainsi que dans HF/SbF₅ (0.45 M) le phénol 1a conduit à un mélange des phénols 1b (62%) et 1e (38%) dosage par CPV.

L'acide bromhydrique formé est ensuite oxydé par le milieu⁴ pour conduire à l'équivalent de [Br⁺] ce qui explique que moins d'un équivalent de brome permette d'effectuer une monobromation. Il en résulte que les réactions observées font peut être intervenir deux électrophiles de natures différentes.

L'électrophile va réagir avec les entités présentes, le cours de la réaction étant déterminé par les concentrations et les réactivités relatives des diverses formes du substrat présentes dans le milieu.

Les formes protonées sur le cycle sont trop désactivées pour réagir, de sorte que la réaction se fera sur l'espèce neutre ou sur la forme O-protonée du substrat.

La forme O-protonée doit être peu réactive mais peut intervenir si sa concentration, comparée à celle de l'espèce neutre, n'est pas trop faible dans les conditions utilisées (acidité, température). Son intervention explique la formation des composés 1b, 2b et 2d, l'effet commun des méthyles et du groupe oxygéné protoné favorisant la réaction en méta de la fonction (Schéma 2). L'éther 2d peut être obtenu par bromation dans HF-SbF₅ de l'éther 2a ou de l'éther 2b (Schéma 3), tous ces composés se trouvant dans le milieu essentiellement sous forme O-protonée.

Il faut remarquer que les bromations en méta observées se font par l'intermédiaire d'ions qui sont l'équivalent de formes diprotonées, qui résulteraient d'une O- et d'une C-protonation en méta. Ces ions sont de même nature que l'espèce observée en RMN à partir de l'éther 2a en milieu très acide.⁵

La forme neutre est l'espèce la plus réactive vis-à-vis d'un électrophile mais sa concentration est faible dans HF-SbF₅, plus élevée dans les milieux moins acides. Son intervention explique la formation des produits "normaux" 1e, 2e et 2c dans HF ou CCl₄, et du phénol dibromé 1c. Ce composé, dont nous avons vérifié qu'il ne provenait pas de l'isomérisation dans le milieu du phénol 1d, peut être obtenu par bromation du phénol 1a dans HF-SbF₅, ou du phénol 1b, quel que soit le milieu utilisé. Le phénol bromé 1b est donc le précurseur du composé 1c et la RMN montre qu'il se trouve dans le milieu essentiellement sous forme C-protonée 7 (Schéma 4) comme son homologue non bromé 1a. Par contre, en

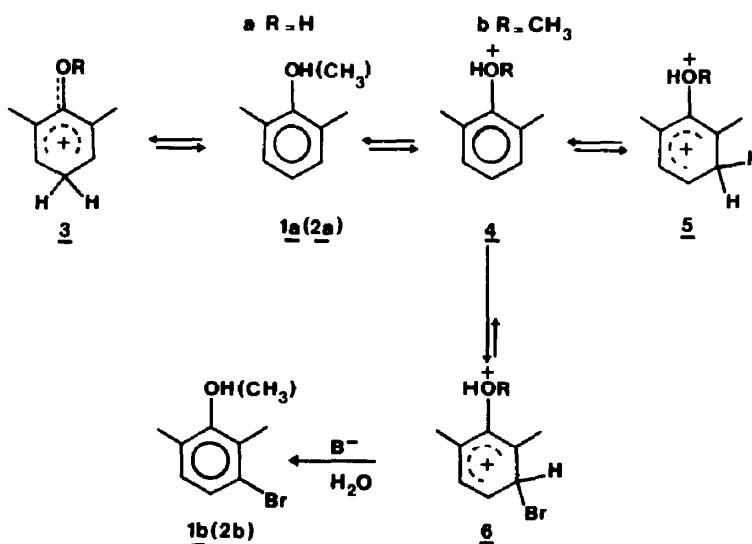


Schéma 2.

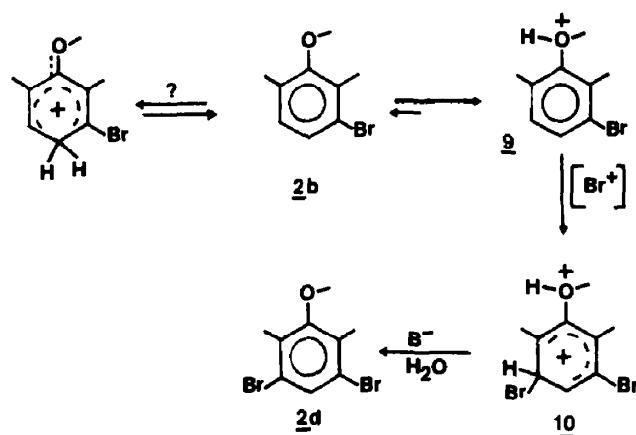
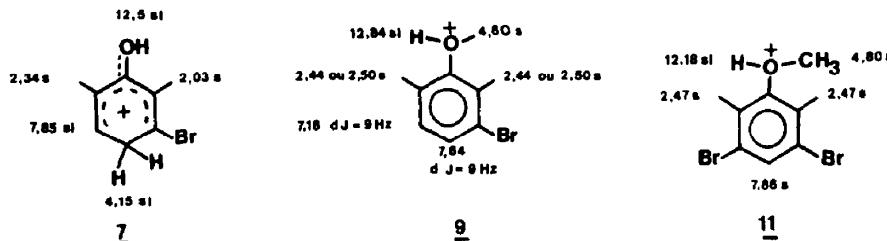


Schéma 3.



Formes protonées stables en milieu superacide des composés 1b, 2b et 2d. Valeurs des déplacements chimiques* des protons en RMN à -55°C dans HF-SbF₅ 3:1. * singulet

s singulet large

d doublet

*- Les déplacements chimiques sont donnés en δ en prenant comme référence le TMS externe.

Schéma 4.

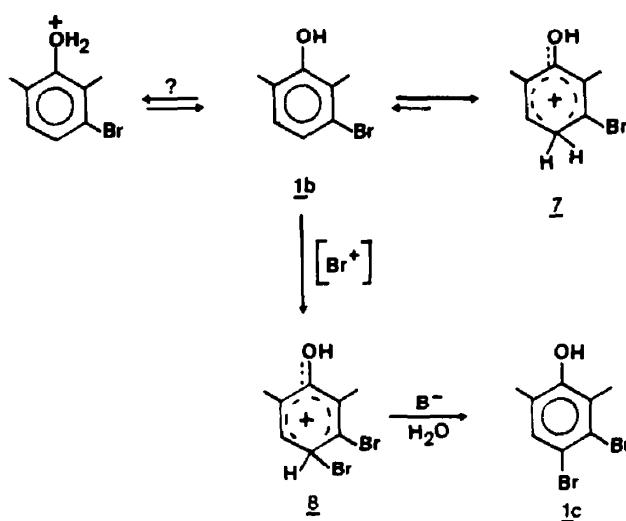


Schéma 5.

raison de l'atome de brome dont la présence diminue la basicité de la molécule, la forme neutre doit être ici plus favorisée. La réaction de cette forme avec l'électrophile conduit à l'ion 8 (stabilisé par l'hydroxyle et l'atome de brome), puis au phénol 1c (Schéma 5).

CONCLUSION

Dans HF-SbF₅, le diméthyl 2,6 phénol et son éther conduisent au dérivé méta bromé, le substrat réagissant sous forme O-protonée. L'intervention d'espèces analogues (résultant de la protonation de l'oxygène, ou seulement de sa complexation par un acide) permet d'expliquer la formation en quantité importante d'isomères méta observée dans des réactions antérieurement décrites, le phénomène étant plus marqué avec les éthers qu'avec le phénol.¹

Nous avons déjà montré que des substitutions analogues étaient observées avec les phénols para alkylés et leurs éthers lors de bromations ou d'alkylations^{4,8} ce qui confère à ce type de réaction un caractère relativement général, l'emploi d'un superacide se traduisant par une désactivation des carbones en ortho et para de la fonction oxygénée, ce qui oriente la substitution en méta.

PARTIE EXPERIMENTALE

On entend par "extraction habituelle" une extraction à l'éther suivie de lavage par une solution basique ou acide jusqu'à neutralisation. Un dernier lavage à l'eau est effectué, suivi de lavage par une solution saturée de chlorure de sodium et ensuite de séchage de la solution éthérée sur sulfate de sodium, puis évaporation du solvant au bain-marie et sous vide. Les chromatoplastes ont été utilisées pour suivre le déroulement des réactions, l'adsorbant utilisé étant le Kieselgel G de Merck, et les éluants des mélanges cyclohexane-acétate d'éthyle. Pour les chromatographies sur colonne, nous avons utilisé le Kieselgel 0.05-0.2 m de Merck et pour éluer des mélanges éther-éther de pétrole. Les points de fusion instantanés ont été pris avec un appareil Büchi 510. Les spectres de RMN du proton ont été enregistrés sur un appareil JNM PMX 60 dans CCl₄ en prenant comme référence interne le tétraméthylsilane. Les spectres de masse ont été enregistrés sur un appareil Kratos MS 25 à introduction directe. Les analyses centésimales ont été effectuées dans laboratoire de Microanalyse du CNRS à Thiais.

Bromation du phénol 1a dans HF-SbF₅

A une solution de HF-SbF₅ 1.7 M (15 ml) contenu dans un flacon en teflon et refroidi à -45°, on ajoute le brome (0.15 ml) (rapport molaire Br₂/substrat 0.7) puis le phénol 1a (4.1 mmoles). Le brut est maintenu à -45° sous agitation magnétique pendant 60 min puis est traité de la manière habituelle. Le mélange éther-éther de pétrole 10-90 élue le bromo-3 diméthyl-2,6 phénol 1b⁹ (700 mg; 85%). F = 60°; F_{Litt.} = 60-61.5°; RMN: δ 2.13 et 2.17 (6H, 2s, 2-CH₃); 4.60 (1H, s, -OH); 6.70 et 6.97 (2H, 2d, J = 8 Hz, H aromatiques méta et ortho).

Bromation du phénol 1a dans HF

A une solution de HF (9 ml) refroidie à -45°, on ajoute le brome (0.15 ml) et le phénol 1a (2 mmoles). Le brut est maintenu à -45° sous agitation magnétique pendant 40 mn puis est traité de la manière habituelle. On obtient le bromo-4 diméthyl-2,6 phénol 1c¹⁰ F = 78°; F_{Litt.} = 78-79°; RMN: δ 2.13 (6H, s, -2CH₃); 4.50 (1H, s, -OH); 6.98 (2H, s, H aromatiques méta).

Bromation de l'éther 2a dans HF-SbF₅

Les conditions expérimentales sont les mêmes que celles utilisées avec le phénol 1a, mais le temps de réaction est alors de 15 min. Après extraction, le produit brut est filtré sur gel de silice. Le mélange éther-éther de pétrole 5-95 élue le bromo-3 diméthyl-2,6 anisole 2b (790 mg; 90%). RMN: δ 2.18 et 2.30 (6H, 2s, 2-CH₃); 3.63 (3H, s, -OCH₃); 6.73 et 7.08 (2H, 2d, J = 8 Hz, H

aromatiques méta et para). Analyse centésimale: C₉H₁₁OBr: Calc. C, 50.26; H, 5.16. Tr.: C, 49.91; H, 5.08%.

Bromation de l'éther 2a dans HF

Les conditions expérimentales sont les mêmes que celles utilisées avec le phénol 1a, mais le temps de réaction est alors de 20 min. On obtient le bromo-4 diméthyl-2,6 anisole 2e¹⁰ RMN: δ 2.17 (3H, s, -CH₃); 3.57 (3H, s, -OCH₃); 6.97 (2H, s, H aromatiques méta).

Dibromation du phénol 1a dans HF-SbF₅

A une solution de HF-SbF₅ 1.7 M refroidie à -45°, on ajoute le brome (0.3 ml) (rapport molaire Br₂/substrat 1.4) puis le phénol 1a (4.1 mmoles). Le brut est maintenu à -45° sous agitation magnétique pendant 150 min puis est traité de la manière habituelle. Le mélange éther-éther de pétrole 10-90 élue le dibromo-3,4 diméthyl-2,6 phénol 1c¹⁰ (970 mg; 85%). F = 86°C, F_{Litt.} = 86-7°; RMN: δ 2.13 (3H, s, -CH₃); 2.37 (3H, s, -CH₃); 4.85 (1H, s, -OH); 7.20 (1H, s, H aromatique). SM: m/e 282, 280, 278, 199, 201.

Dibromation de l'éther 2a dans HF-SbF₅

Les conditions expérimentales sont les mêmes que celles utilisées avec le phénol 1a mais le temps de réaction est alors de 75 min. Après extraction, le produit brut est filtré sur gel de silice. Le mélange éther-éther de pétrole 5-95 élue le dibromo-3,4 diméthyl-2,6 anisole 2e¹⁰ (1080 mg; 90%). F = 55.5°; RMN: δ 2.27 (6H, s, 2-CH₃); 3.63 (3H, s, -OCH₃); 7.45 (1H, s, H aromatique). Analyse centésimale: C₉H₁₀Br₂O: Calc. C, 36.77; H, 3.43. Tr. C, 36.71, H, 3.50%.

Bromation de l'éther 2b dans HF

A un mélange HF-SbF₅ 1.7 M (9 ml) refroidi à -45°, on ajoute le brome 0.075 ml, puis l'éther 2b (215 mg; 1 mmole). Le brut est maintenu à -45° sous agitation magnétique pendant 15 min puis est traité de la manière habituelle. On obtient le dibromo-3,4 diméthyl-2,6 anisole 2c¹⁰ (270 mg; 92%). RMN: δ 2.13 (3H, s, -CH₃); 2.30 (3H, s, -CH₃); 3.70 (3H, s, -OCH₃); 7.21 (1H, s, H aromatique). SM: m/e 292, 294, 296.

Spectre RMN¹H de l'ion 7 dans HF/SbF₅, 3:1 à -55°

δ 2.03 (3H, s, -CH₃), 2.34 (3H, s, -CH₃); 4.15 (2H, s, -CH₂); 7.85 (1H, s, -CH); 12.50 (1H, s, -OH).

Spectre RMN¹H de l'ion 9 dans HF/SbF₅, 3:1 à -55°

δ 2.44 (3H, s, -CH₃); 2.50 (3H, s, -CH₃); 4.80 (3H, s, -⁺OCH₃); 7.18 et 7.64 (2H, 2d, J = 9 Hz, 2H aromatiques); 12.84 (1H, s, -⁺OH).

Spectre RMN¹H de l'ion 11 dans HF-SbF₅, 3:1 à -55°

δ 2.47 (6H, s, 2-CH₃); 4.80 (3H, s, -⁺OCH₃); 7.86 (1H, s, H aromatique); 12.18 (1H, s, -⁺OH).

Remerciements—Nous remercions pour leur aide financier le CNRS et la D.G.R.S.T. C78.7.0243. Nous remercions également le Prof. Sommer pour la prise et l'interprétation des spectres de RMN du proton des ions formés à partir des composés 1b, 2b et 2d.

BIBLIOGRAPHIE

- M. P. McLaughlin, V. Creedon et B. Miller, *Tetrahedron Letters* 3537 (1978); B. Miller et M. P. McLaughlin, *Ibid* 3541 (1978).
- B. E. Leach, *J. Org. Chem.* 43, 1794 (1978).
- P. B. D. de la Mare et B. N. B. Hannan, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* 156 (1970).
- J. C. Jacquesy, M. P. Jouannetaud et S. Makani, *Nouv. J. Chim.* in press.

⁵G. A. Olah et Y. K. Mo, *J. Org. Chem.* **38**, 353 (1973).

⁶R. F. Childs et B. D. Parrington, *Can. J. Chem.* **52**, 3303 (1974);
S. M. Blackstock, K. E. Richards et G. J. Wright, *Ibid.* **52**, 3313
(1974).

⁷G. A. Olah et J. Shen, *J. Am. Chem. Soc.* **95**, 3582 (1973).

⁸J. P. Gesson, L. Di Giusto et J. C. Jacquesy, *Tetrahedron* **34**,
1715 (1978).

⁹K. Auwers et T. Markovits, *Ber.* **41**, 2332 (1908).

¹⁰T. C. Bruice, N. Kharasch et R. J. Winzler, *J. Org. Chem.* **18**,
83 (1953).