

Alain Denis, Michel Delmas et Antoine Gaset

Laboratoire de Chimie Organique et d'Agrochimie Ecole Nationale Supérieure de Chimie,  
I.N.P. 118, route de Narbonne, 31077 Toulouse Cédex, France  
Reçu le 8 Septembre 1982

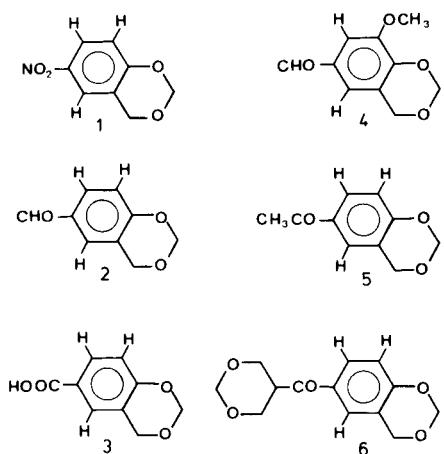
La condensation de phénols diversement substitués avec le paraformaldéhyde est étudiée. L'utilisation d'échangeurs d'ions comme catalyseurs associée à un contrôle précis de l'hydratation du milieu réactionnel permet l'obtention hautement sélective des benzo (4*H*) dioxinnes-1,3 correspondants.

J. Heterocyclic Chem., 21, 517 (1984).

Les benzo (4*H*) dioxinnes-1,3 présentent des activités spécifiques dans des domaines aussi variés que l'agrochimie [1-4], l'industrie pharmaceutique [5-7], l'industrie des polymères [8-10], etc...

D'un façon générale ils sont obtenus par condensation d'un composé phénolique avec du formaldéhyde aqueux de préférence au trioxanne ou au paraformaldéhyde en milieu acide homogène [1-10]. Les rendements sont faibles. De nombreux produits secondaires dérivés de l'hydroxyméthylation des phénols apparaissent. Les réactions sont généralement effectuées avec un très large excès de formaldéhyde qui est ensuite difficile à éliminer en fin de réaction.

Nous proposons une méthode originale de synthèse qui met en jeu dans le diméthoxy-1,2 éthane un échangeur d'ions sulfonique polystyrénique (Amberlite IR 120) ou carbofluoré (Nafion 501) sous forme H<sup>+</sup> comme catalyseur, des phénols diversement substitués et du paraformaldéhyde utilisé en quantité stoechiométrique (deux molécule de paraformaldéhyde pour une de phénol):



Ces réactions conduisent uniquement aux benzo (4*H*) dioxinnes-1,3 correspondants à l'exception de la *p*-hydroxyacétophénone qui est transformée pour une part importante en composé 6.

Le catalyseur est récupéré en fin de réaction par simple filtration et n'a subi aucune altération. Le solvant est évaporé et l'obtention du benzo (4*H*) dioxinne-1,3 est particulièrement aisée puisqu'il suffit simplement de le séparer du phénol qui n'a pas réagi et que l'on peut recycler.

Le taux d'hydratation initial de l'échangeur d'ions conditionne, en milieu organique, l'activité catalytique [11]. Il doit se situer autour de deux molécules d'eau par groupe sulfonique. Ceci correspond à une hydratation voisine de 190 ± 10 mg d'eau par g de résine Amberlite IR 120 (exprimée en matériau sec) et de 40 ± 5 mg d'eau par gramme de Nafion 501.

La forte sensibilité de ce type de condensation à la quantité d'eau, présente dans le milieu réactionnel, est confirmée par la valeur limite atteinte par le rendement en hétérocycle. Ce phénomène est en effet attribuable à la libération d'eau au cours de la réaction [11,12]. Cette eau sature progressivement les sites actifs et inhibe leur activité catalytique, empêchant la formation de l'hétérocycle par voie de conséquence.

L'addition du formaldéhyde protoné en ortho de la fonction phénol qui s'explique par le fort effet mésomère donneur du groupe hydroxyle sera sensible à la densité électronique globale du cycle aromatique. Ceci est illustré par le fort effet attracteur du groupe nitro qui est responsable du rendement limite en nitro-6 benzo (4*H*) dioxinne-1,3 1 observé.

Le caractère "super-acide" du Nafion 501 [13] joue un rôle très avantageux dans ce type de réaction puisque les rendements observés sont systématiquement supérieurs sans perte de sélectivité à ceux notés avec l'Amberlite IR 120.

Les échangeurs d'ions sulfoniques apparaissent donc comme des catalyseurs particulièrement performants dans ce type de réactions. L'hétérocyclisation reste hautement sélective quelle que soit la nature des substituants portés par le noyau aromatique ce qui n'est pas le cas en présence d'acides minéraux.

## PARTIE EXPERIMENTALE

Les spectres de résonance magnétique nucléaire du proton ont été enregistrés sur un appareil Brucker-WH 90 en utilisant le TMS comme référence interne.

Les déplacements chimiques sont donnés en partie par millions ppm ( $\delta$  = singulet,  $d$  = doublet,  $t$  = triplet,  $q$  = quartet,  $m$  = multiplet), les constantes de couplage  $J$  sont données en Hz. Les spectres de résonance magnétique nucléaire du carbone 13 ont été enregistrés sur un appareil Brucker WP 60 (15.08 Hz) avec le TMS comme référence interne. Les analyses chromatographiques ont été effectuées sur un appareil Intersmat IGC 120 DFL équipé d'une colonne non plaire (10% SE 30 sur Chromosorb WAW 80-100 mesh.  $1.5 \times 1/8$  pouce) en programmation de température de 140 à 250°.

Les microanalyses ont été effectuées aux Services de Microanalyses de l'Ecole National Supérieure de Chimie de Toulouse et du Centre National de la Recherche Scientifique à Lyon.

Les points de fusion des différents produits synthétisés ont été mesurés au moyen d'un four Mettler FP 1 à affichage automatique.

La résine Amberlite IR 120 (Rohm et Haas) est une résine type gel constituée par un squelette polystyrénique fonctionnalisé par des groupes sulfoniques.

Le Nafion 501 (Dupont de Nemours) est une résine de porosité moyenne (100 Å) constituée par un squelette carbofluoré fonctionnalisé par des groupes sulfoniques.

La mise sous forme acide des échangeurs d'ions ainsi que la détermination de leur taux d'hydratation avant réaction sont effectuées selon un protocole classique que nous avons déjà décrit [11,13].

### Mode opératoire général pour la préparation des composés 1 à 6.

On introduit dans un réacteur de 250 ml un mélange constitué de phénol (0.1 mole) de paraformaldéhyde (0.2 mole en formaldéhyde monomère) et de 70 ml de diméthoxy-1,2 éthane. Après une courte agitation l'échangeur de cations est ajouté en quantité équivalente à 0.03 mole d'ions H<sup>+</sup>. Le taux d'hydratation du catalyseur est de 190 ± 10 mg d'eau par g de résine sèche pour les réactions effectuées en présence d'Amberlite IR 120 et de 40 ± 5 mg d'eau par g de matériau sec en présence de Nafion 501. Le contrôle du taux d'hydratation du milieu réactionnel est effectué avant réaction selon la méthode de dosage de l'eau de Karl Fischer adaptée aux échangeurs d'ions [14].

Le milieu réactionnel est ensuite agité à 70° pendant 25 heures. En fin de réaction, la résine est filtrée et récupérée. Elle ne subit aucune altération et peut être recyclée. Les benzo (4H) dioxinnes-1,3 sont obtenus après évaporation du solvant et sont purifiés très simplement par recristallisation du résidu obtenu dans l'éthanol absolu puisque la quantité résiduelle de phénol est soluble dans l'éthanol absolu.

### Nitro-6 benzo (4H) dioxinne-1,3 (1).

Le composé 1 a été obtenu sous forme de cristaux jaunes à partir du p-nitrophénol avec un rendement de 4,5 g (25%) en présence d'Amberlite IR 120 et 8,2 g (45%) en présence de Nafion 501, pf 149°; rrmn <sup>1</sup>H, (chloroforme deutéré) δ 4.98 (s, méthylène-2), 5.35 (s, méthylène-4), 6,97 (d, J = 9.2 Hz, H-8), 7.92 (d, J = 2.8 Hz, H-5), 8.09 (m, J = 9.2 et 2.8 Hz, H-7); rrmn <sup>13</sup>C (chloroforme deutéré) 65.4 (C-4), 91.6 (C-2), 117.2 (C-8), 122.0 (C-7), 122.3 (C-4a), 123.9 (C-5), 140.9 (C-6), 157.7 (C-8a).

*Anal.* Calculé pour C<sub>8</sub>H<sub>8</sub>O<sub>4</sub>N: C, 53.0; H, 3.9; N, 7.7. Trouvé: C, 53.1; H, 3.9; N, 7.5.

### Formyl-6 benzo (4H) dioxinne-1,3 (2).

Le composé 2 a été obtenu sous forme de paillettes blanches à partir du p-hydroxybenzaldehyde avec un rendement de 9 g (55%) en présence d'Amberlite IR 120 et de 12,3 g (75%) en présence de Nafion 501, pf 58°; rrmn <sup>1</sup>H (chloroforme deutéré) δ 4.93 (s, méthylène-2), 5.30 (s, méthylène-4), 6.98 (d, J = 8.6, H-8), 7.53 (d, J = 2.4 Hz, H-5), 7.71 (m, J = 8.6 et 2.4 Hz, H-7), 9.82 (s, H-formyl); rrmn <sup>13</sup>C: 66.1 (C-4), 91.6 (C-2), 117.5 (C-8), 121.7 (C-4a), 127.2 (C-7), 130.2 (C-6), 130.4 (C-5), 157.7 (C-8a), 190.7 (C-formyl).

*Anal.* Calculé pour C<sub>9</sub>H<sub>8</sub>O<sub>3</sub>: C, 65.8; H, 4.9. Trouvé: C, 65.8; H, 5.0.

### Carboxy-6 benzo (4H) dioxinne-1,3 (3).

Le composé 3 a été obtenu sous forme de cristaux blancs à partir de l'acide p-hydroxybenzoïque avec un rendement de 10,8 g (60%) en présence d'Amberlite IR 120 et 14,4 g (80%) en présence de Nafion 501, pf 193°; rrmn <sup>1</sup>H (DMSO deutéré) δ 4.95 (s, méthylène-2), 5.34 (s, méthylène-4), 6.93 (d, J = 8.5 Hz, H-8), 7.69 (d, J = 2.2 Hz, H-5), 7.77 (m, J = 8.5 et 2.2 Hz, H-7); rrmn <sup>13</sup>C (DMSO deutéré) 65.4 (C-4), 91.2 (C-2), 116.3 (C-8), 121.5 (C-4a), 123.5 (C-6), 127.4 (C-7), 129.4 (C-5), 155.9 (C-8a), 167.0 (C-carboxy).

*Anal.* Calculé pour C<sub>9</sub>H<sub>8</sub>O<sub>4</sub>: C, 60.0; H, 4.5. Trouvé: C, 59.9; H, 4.5.

### Formyl-6 méthoxy-8 benzo (4H) dioxinne-1,3 (4).

Le composé 4 a été obtenu sous forme de cristaux blancs à partir de l'hydroxy-4, méthoxy-3 benzaldéhyde (vanilline) avec un rendement de 12.3 g (63%) en présence d'Amberlite IR 120 et de 16,7 g (86%) en présence de Nafion 501, pf 79°; rrmn <sup>1</sup>H (acétone deutéré) δ 3.91 (s, méthoxy), 4.98 (s, méthylène-2), 5.37 (s, méthylène-4), 7.29 (d, J = 2.0 Hz, H-5), 7.37 (d, J = 2.0 Hz, H-7), 9.77 (s, H-formyl); rrmn <sup>13</sup>C (acétone deutéré) 66.3 (C-4), 92.4 (C-2), 109.4 (C-7), 122.1 (C-5), 123.1 (C-4a), 130.8 (C-6), 148.3 (C-8), 149.7 (C-8a), 191.2 (C-méthoxy).

*Anal.* Calculé pour C<sub>10</sub>H<sub>10</sub>O<sub>4</sub>: C, 61.9; H, 5.2. Trouvé: C, 62.0; H, 5.3.

### Acétyl-6 benzo (4H) dioxinne-1,3 (5).

Le composé 5 a été obtenu sous forme de cristaux blancs à partir de l'acide p-hydroxyacétophénone avec un rendement de 11,4 g (64%) en présence d'Amberlite IR 120 et de 11,9 g (67%) en présence de Nafion 501 pf 73°; rrmn <sup>1</sup>H (chloroforme deutéré) δ 2.55 (s, CH<sub>3</sub>-acétyl), 4.95 (s, méthylène-2), 5.32 (s, méthylène-4), 6.93 (d, J = 8.4 Hz, H-8), 7.68 (d, J = 2.2 Hz, H-5), 7.80 (m, J = 8.4 et 2.2 Hz, H-7); rrmn <sup>13</sup>C: δ 26.3 (Me- $\alpha$  carbonyle), 66.3 (C-4), 91.7 (C-2), 116.8 (C-8), 121.2 (C-4a), 126.2 (C-7), 129.0 (C-5), 130.7 (C-6), 156.8 (C-8a), 196.6 (C-carbonyle).

*Anal.* Calculé pour C<sub>10</sub>H<sub>10</sub>O<sub>3</sub>: C, 67.4; H, 5.7. Trouvé: C, 67.5; H, 5.7.

Le composé 6 résulte de la formation d'un hétérocycle dioxannique [15] à partir de la position enolisable constituée par le méthyle en  $\alpha$  du groupe carbonyle lors de la synthèse du composé 5 [16]. Il est obtenu avec un rendement de 2,8 g (11%) en présence d'Amberlite IR 120 et de 3 g (12%) en présence de Nafion 501, pf 119°. Ses caractéristiques spectrales ainsi que l'optimisation de sa synthèse ont été précédemment décrites [16].

*Anal.* Calculé pour C<sub>13</sub>H<sub>14</sub>O<sub>5</sub>: C, 62.4; H, 5.7. Trouvé: C, 62.3; H, 5.6.

### Remerciements.

Les auteurs remercient l'I. N. S. A. et l'I. N. P. de Toulouse pour le financement de ce travail dans le cadre du contrat-programme "Valorisation de la biomasse végétale".

## BIBLIOGRAPHIE ET NOTES

- [1] K. Hamprecht, A. Hartmann, E. Klauke, I. Hamman, H. P. Roessler et W. Brandes, Brevet Allemand, 2.708.440 (1978); *Chem. Abstr.*, **89**, 215117s (1978).
- [2] W. Sirrenberg, H. U. Alles, I. Hamman et W. Stendel, Brevet Allemand, 2.637.947, (1978); *Chem. Abstr.*, **88**, 170157r (1978).
- [3] Farben Fabriken Bayer A.G., Brevet Français, 1.597.735, (1970); *Chem. Abstr.*, **74**, 88000m (1971).
- [4] W. E. Dick et J. E. Hodge, *J. Agric. Food. Chem.*, **26**, 723 (1978).
- [5] K. Nakamura, Y. Yamamoto et S. Kabuto, Brevet Japonais, 75.84.580, (1975); *Chem. Abstr.*, **83**, 42815p (1975).
- [6] D. Humbert, F. Clemence et F. Dugnaux, Brevet Allemand, 2.917.902, (1979); *Chem. Abstr.*, **92**, 128938d (1980).
- [7] H. Otomatsu, Brevet Japonais, 68.00.519, (1968); *Chem. Abstr.*, **69**, 51837l (1968).
- [8] A. Heslinga et A. Schors, *J. Appl. Polym. Sci.*, **8**, 1921 (1964).
- [9] T. Okamoto, H. Ikeyama et H. Hato, Brevet Japonais, 77.112.693, (1977); *Chem. Abstr.*, **88**, 8411x (1978).
- [10] S. H. Harisson, Brevet U. S., 2.789.985, (1957); *Chem. Abstr.*, **51**, 12986i (1957).

[11] M. Delmas et A. Gaset, *J. Mol. Catal.*, **14**, 269 (1982).  
[12] A. Denis, Thèse Docteur-Ingénieur, I. N. P. Toulouse, No.

102, (1980).

[13] M. Delmas, A. Denis, J. P. Gorrichon et A. Gaset, *Synth. Commun.*, **10**, 517 (1980).

[14] D. J. Pietrzyk, *C. R. C. Crit. Rev. Anal. Chem.*, **6**, 131 (1976).

[15] Une augmentation de la stoechiométrie du paraformaldéhyde dans un proportion 5/2 par rapport à la *p*-hydroxyacétophénone permet d'augmenter le rendement en composé **6** (89%) au détriment du composé **5**.

[16] A. Denis, M. Delmas et A. Gaset, *Synth. Commun.*, **12**, 533 (1982).

#### English Summary.

The condensation reactions between variously substituted phenols and paraformaldehyde were carried out in the presence of ion exchangers used as catalysts. The control of the hydration rate of the reaction medium afforded the selective formation of the corresponding 4*H*-benzo-1,3-dioxins.