

**SYNTHÈSE DES BISCOUMARINES
EN MILIEU BIPHASIQUE SOLIDE / LIQUIDE
1-CONDENSATION DE L'ALDÉHYDE SALICYLIQUE
AVEC LE m-PHÉNYLÈNE DIACÉTONITRILE**

H. AMMAR *, Y. LE BIGOT **, R. EL GHARBI *

* *Laboratoire de Synthèse et Physicochimie Organique, Faculté des Sciences de Sfax, 3038 Sfax, Tunisie*

** *Laboratoire de Catalyse, Chimie Fine et Polymères, ENSCT, 118, route de Narbonne, 31077 Toulouse Cedex, France*

(Soumis en janvier 2000, accepté en mars 2000)

RESUME: La condensation de l'aldéhyde salicylique avec le m-phénylène diacétonitrile catalysée par les résines échangeuses d'ions conduit sélectivement à la biscoumarine ou bisiminocoumarine correspondante avec un haut rendement. L'étude des effets des différents paramètres physicochimiques intervenant sur le comportement de l'échangeur d'ions conduit à la détermination des conditions les plus favorables au déroulement de la réaction. Les meilleurs résultats sont obtenus avec la résine macroporeuse IRA 900 convenablement hydratée. Un mécanisme réactionnel faisant intervenir des intermédiaires de structure ionique est proposé.

Mots clés: Résines échangeuses d'ions, Biscoumarines, Aldéhyde salicylique.

SUMMARY: The condensation of salicylic aldehyde with m-phenylene diacetonitrile, when catalysed by anion-exchange resins, leads selectively to the corresponding biscoumarin or bisiminocoumarin in high yield. A study of the effects of various physicochemical parameters governing the behaviour of the ion exchanger allowed the most favorable reaction conditions to be determined. The best results were obtained using IRA 900 macropores resin, appropriately hydrated. A reaction mechanism involving ionic intermediates is proposed.

Keywords: Ion-exchange resins, Biscoumarins, Salicylic aldehyde.

INTRODUCTION

Les composés coumariniques ont fait l'objet de nombreuses applications dans divers secteurs: en optoélectronique, en biologie comme sondes luminescentes, en pharmacologie [1-2]... Les molécules intégrant dans leur structure deux motifs coumariniques sont particulièrement intéressantes et très recherchées pour ce genre d'applications.

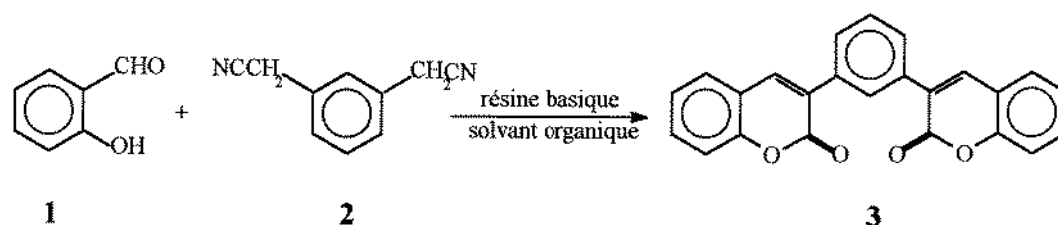
Si les données de la littérature concernant la synthèse des coumarines simples sont relativement abondantes, on ne relève que quelques références décrivant l'obtention des biscoumarines. Les voies de synthèse permettant d'accéder à ce genre de structure utilisent soit la

condensation directe des 2-hydroxybenzaldéhydes avec des réactifs bifonctionnels [3-4] soit le couplage de deux composés coumariniques simples [5-6]. Les méthodes proposées ne présentent pas un caractère général et ne peuvent être appliquées à la synthèse des 3,3'-phénylènes biscoumarines.

Nos premiers travaux concernant la synthèse des coumarines simples ont permis de montrer que la réaction de Knoevenagel réalisée en milieu biphasique solide / liquide conduit par condensation d'arylacétonitriles avec l'aldéhyde salicylique et ses dérivés aux 3-arylcoumarines et 3-aryliminocoumarines correspondantes [7-8]. L'extension de cette voie de synthèse à l'obtention des composés biscoumariniques, que nous nous proposons d'aborder dans cet article, nous conduit à étudier la condensation de l'aldéhyde salicylique **1** avec le m-phénylène diacétonitrile **2**. L'étude du comportement de ce système modèle dans différentes conditions d'expérimentation permet de discuter des effets des différents paramètres physicochimiques intervenant dans cette condensation afin de définir les conditions les plus favorables à la formation des composés biscoumariniques par ce procédé de synthèse.

RESULTATS ET DISCUSSION

La condensation de l'aldéhyde salicylique **1** avec le m-phénylène diacétonitrile **2** conduit en présence d'une résine basique à la biscoumarine correspondante **3** :

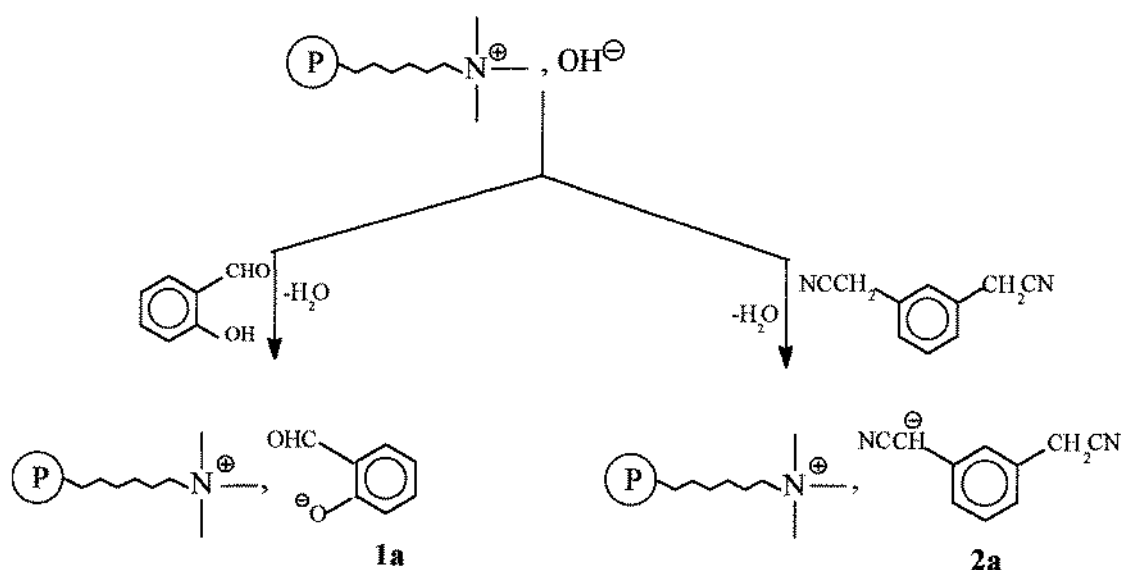


Le rendement et la sélectivité de la réaction sont étroitement liés aux conditions d'expérimentation notamment : la nature de la résine échangeuse d'ions et celle du solvant organique, la température et le taux d'hydratation du milieu réactionnel.

Influence de la nature de l'échangeur d'ions

Ce sont les résines basiques fortes de structure macroporeuse qui se révèlent les mieux adaptées à cette condensation. Les résines type gel ne présentent aucun intérêt dans le cadre de cette réaction, en raison des difficultés de diffusion des réactifs dans les interstices de l'échangeur d'ions [9]. Dans le cas des résines macroporeuses, l'accès aux sites catalytiques ne pose aucun problème;

l'efficacité de ces matériaux reste toutefois tributaire de la nature de leurs groupes fonctionnels. Ainsi les résines IRA 900 et MP 500 présentent une activité catalytique intéressante liée non seulement à leur structure macroporeuse mais aussi à la présence de groupes hydroxyde d'alkylammonium greffés sur le support polystyrénique. Ces derniers peuvent interagir aussi bien avec la fonction phénolique de l'aldéhyde salicylique qu'avec le groupe méthylénique du m-phénylène diacétonitrile pour conduire respectivement aux espèces anioniques **1a** et **2a** :



Compte tenu des différences entre les pKa des deux réactifs, l'évolution du système dans la voie conduisant à **1a** est nettement favorisée. Il est donc indispensable de déterminer les conditions d'utilisation de l'échangeur d'ions les plus propices à l'accumulation de l'espèce carbanionique **2a** sur les sites catalytiques, première étape du processus réactionnel conduisant à la biscoumarine **3**.

Influence de la nature du solvant organique

L'étude de cette réaction dans une série de solvants organiques présentant des caractéristiques assez différentes (cyclohexane, méthoxyéthanol, dioxane, toluène, nitrobenzène) fait apparaître une dépendance très limitée de l'évolution du système vis à vis de la polarité du solvant.

Solvant	cyclohexane	méthoxyéthanol	dioxane	toluène	nitrobenzène
rdt (% 3)*	61	65	58	62	60

* taux d'hydratation de la résine : 200 mg eau / g de résine sèche.

Ce comportement est loin d'être surprenant si l'on considère qu'en milieu hétérogène, le solvant organique intervient essentiellement au niveau de la diffusion des réactifs vers les sites catalytiques de la résine et de l'extraction des produits de la réaction des pores de la résine [9]. Dans le cas présent, la diffusion des deux réactifs dans les macropores de l'échangeur d'ions est pratiquement indépendante de la nature du solvant organique, en raison de la forte affinité de l'aldéhyde salicylique et du m-phénylène diacétonitrile envers:

- le réseau polystyrénique eu égard à leur structure aromatique,
- les groupes fonctionnels en raison des interactions acidobasiques qu'ils peuvent développer avec ces derniers pour former les espèces anioniques **1a** et **2a**.

L'extraction, des pores de la résine, de la biscoumarines **3** au fur et à mesure de sa formation est par contre liée d'une part à la température du milieu réactionnel et d'autre part à la nature du solvant organique utilisé. Un apport thermique s'avère en effet indispensable non seulement pour des considérations cinétiques relatives au déroulement de la réaction d'hétérocyclisation mais également pour favoriser l'extraction de la biscoumarine. En opérant à 80°C dans un solvant apolaire (cyclohexane, toluène, dioxane), la biscoumarine reste malgré tout en partie adsorbée sur la résine. On procède dans ces conditions à son élution en fin de réaction par le dichlorométhane.

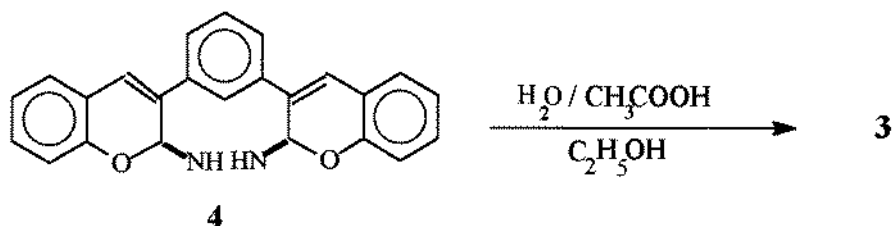
Influence du taux d'hydratation

L'étude du déroulement de la condensation de l'aldéhyde salicylique avec le m-phénylène diacétonitrile en présence de différents taux d'hydratation du milieu réactionnel fait ressortir l'extrême sensibilité de l'activité catalytique de l'échangeur d'ions vis à vis de ce paramètre. Le dosage de l'eau par la méthode Karl Fisher [10] dans les deux phases du milieu réactionnel montre que les molécules d'eau sont presque entièrement localisées dans l'environnement des sites catalytiques de l'échangeur d'ions surtout lorsque le solvant n'est pas miscible à l'eau.

Une forte hydratation des groupes fonctionnels réduit considérablement la réactivité nucléophile des ions hydroxydes fortement solvatés qui n'interagissent dans ces conditions qu'avec la fonction phénolique de l'aldéhyde salicylique. La formation de l'espèce carbanionique **2a** est de ce fait totalement inhibée et la biscoumarine ne peut être obtenue. Une diminution progressive du taux d'hydratation présente un effet favorable sur le déroulement de la réaction d'hétérocyclisation. En utilisant une résine présentant initialement un taux d'hydratation de 200 mg eau / g de résine sèche, la réaction conduit sélectivement à la formation de la biscoumarine **3** avec un rendement de 61 %.

Une déshydratation plus poussée de l'échangeur d'ions grâce à un entraînement azeotropique

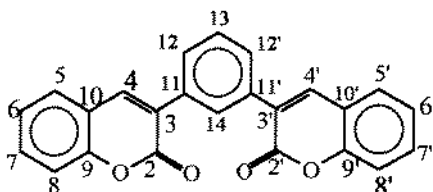
de l'eau résiduelle par le cyclohexane permet d'atteindre un rendement de 85 % en produit de condensation. Une analyse chromatographique et spectroscopique par FTIR du brut obtenu en fin de réaction montre qu'il se forme dans ces conditions un mélange de biscoumarine **3** et de bisiminocoumarine correspondante **4** que l'on transforme aisément en biscoumarine **3** par hydrolyse dans l'éthanol en présence d'acide acétique :



Caractérisation des produits de la réaction

Le spectre FTIR du brut obtenu en fin de réaction comparé à celui de la biscoumarine **3** pure confirme bien la formation d'un mélange de **3** et **4**. Il montre en effet les bandes d'absorption caractéristiques de la bisiminocoumarine **4** : 3286 cm^{-1} relative à $=\text{N}-\text{H}$ et 1641 cm^{-1} due à la vibration de $-\text{C}=\text{N}-$ en plus de celle caractéristique de la bis-coumarine **3** : 1722 cm^{-1} relative au carbonyle.

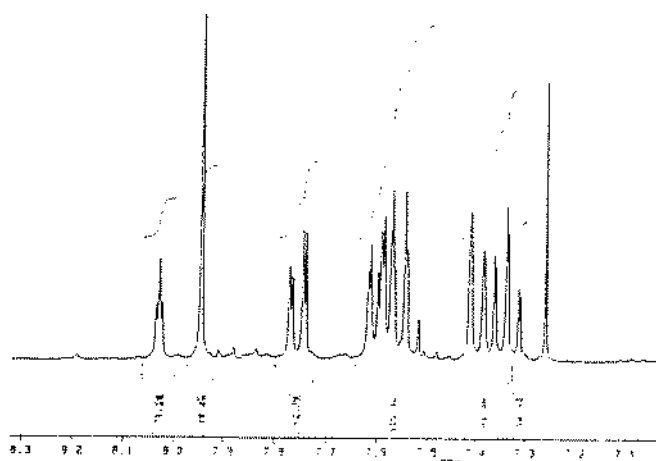
La caractérisation de la biscoumarine **3** par RMN ^{13}C a été réalisée à partir de l'analyse des spectres de ce composé enregistrés à 75 MHz dans CDCl_3 en mode B.B (13 signaux situés entre 116 ppm et 161 ppm), en mode D.E.P.T (8 signaux), et en mode Gated. L'attribution des signaux aux différents carbones a été réalisée en se référant aux données de la littérature relatives aux 3-aryl coumarines [7] :



C 2 (2') 160,5; C 3 (3') 127,8; C 4 (4') 140,3; C 5 (5') 129,0; C 6 (6') 124,5; C 7 (7') 131,5; C 8 (8') 116,4; C 9 (9') 153,5; C 10 (10') 119,6; C 11 (11') 134,9; C 12 (12'), 13, 14 128,0, 128,6, 128,7.

Le spectre RMN ^1H de la bis-coumarine **3** (Figure 1) enregistré à 300 MHz dans CDCl_3 confirme lui aussi la structure de ce composé :

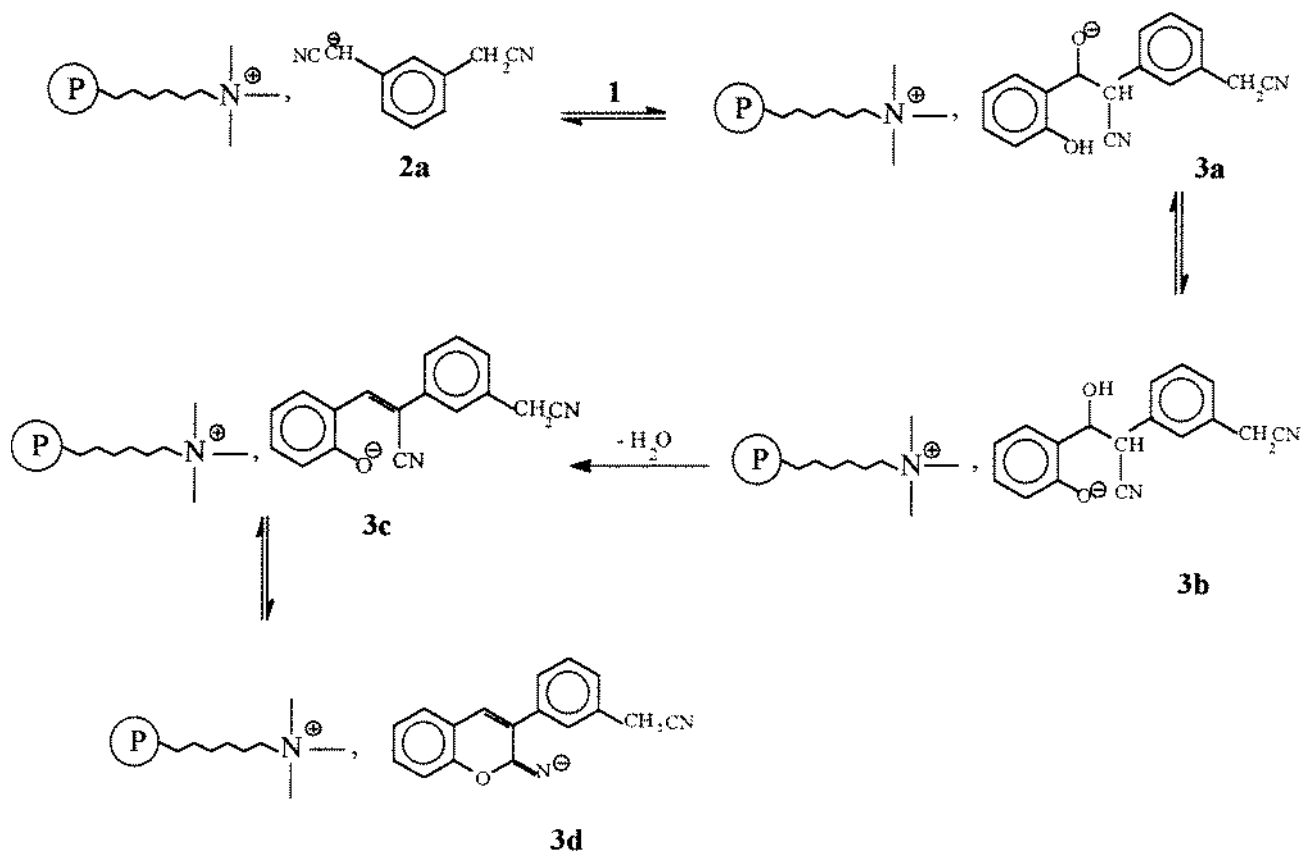
8,02 (t, 1H, $\underline{\text{H}}_{14}$); 7,94 (s, 2H, $\underline{\text{H}}_{4,4'}$); 7,75 (dd, 2H, $\underline{\text{H}}_{8,8'}$); 7,50-7,61 (m, 5H, $\underline{\text{H}}_{5,5',12,12',13}$); 7,30-7,42 (m, 4H, $\underline{\text{H}}_{6,6',7,7'}$).

Figure 1 : Spectre RMN¹H de **3** (CDCl₃ / TMS)

Discussion du mécanisme réactionnel

Le schéma réactionnel que nous proposons pour la formation de la biscoumarine **3** traduit les résultats expérimentaux que nous venons de rapporter et de discuter.

L'oxyanion **3a** résultant de l'interaction du carbanion **2a** avec le groupe carbonyle de l'aldéhyde salicylique libre dans le milieu réactionnel conduit, suite à un premier processus d'hétérocyclisation, à l'espèce ionique **3d** (Schéma 1).

Schéma 1 : Processus de formation de l'espèce ionique **3d**

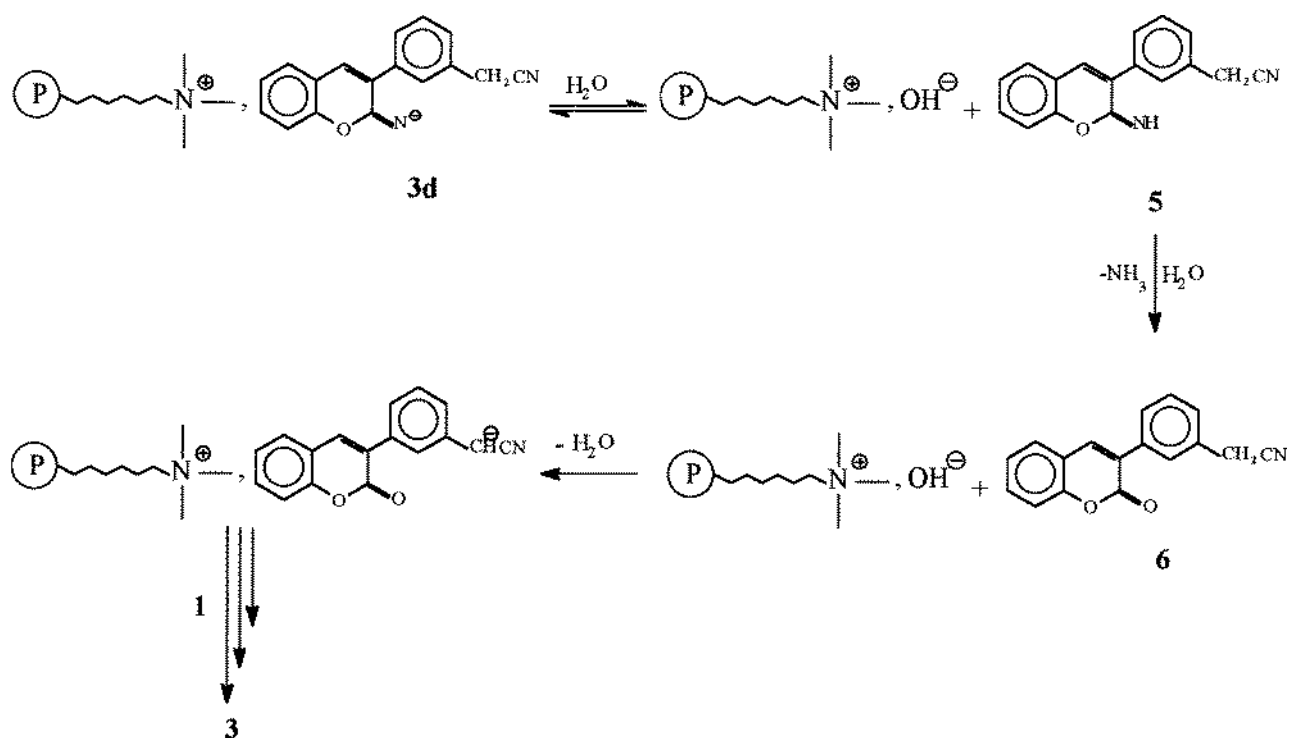


Schéma 2 : Processus d'évolution P₁

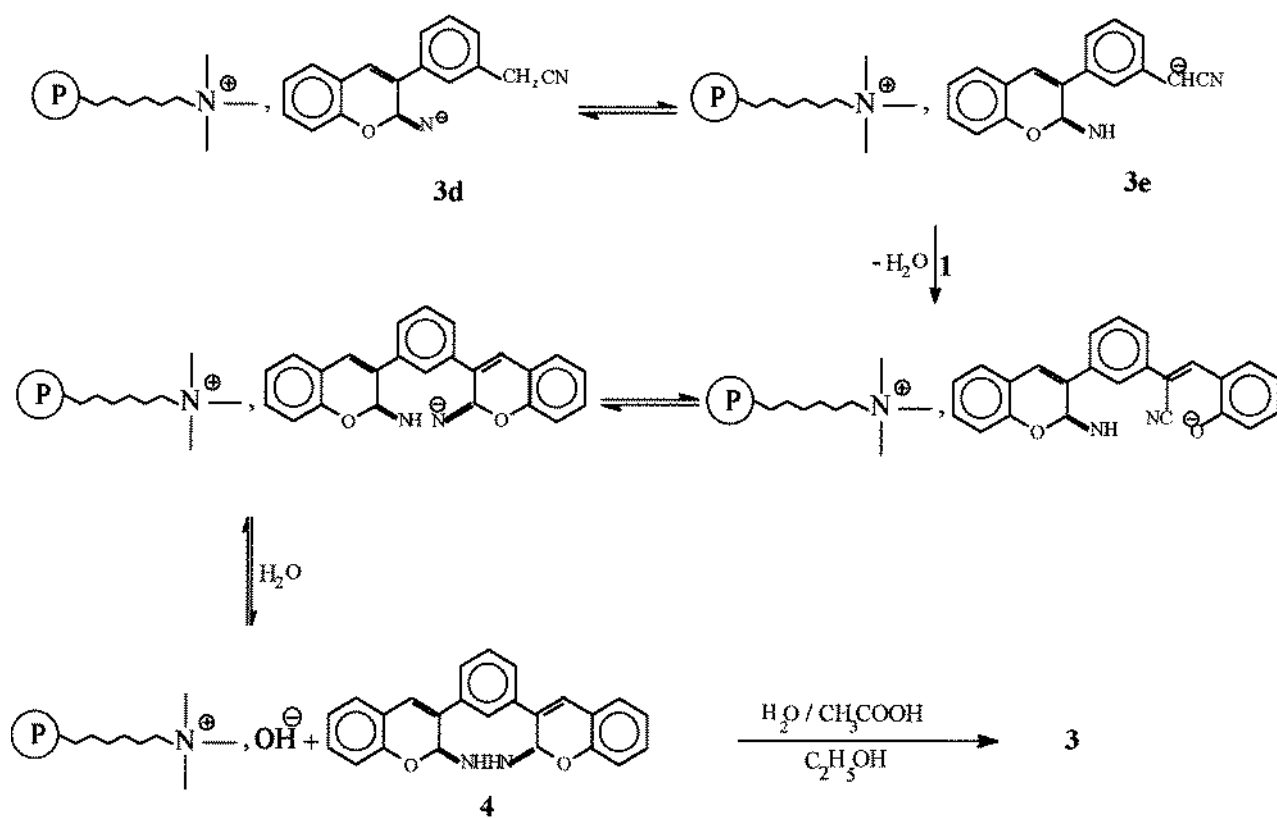


Schéma 3 : Processus d'évolution P₂

L'évolution de l'espèce **3d** vers la biscoumarine **3** peut être envisagée selon les deux processus ioniques P_1 et P_2 décrits sur les schémas 2 et 3.

L'évolution selon le processus P_1 nécessite la présence d'une quantité d'eau libre suffisante dans le milieu réactionnel. En opérant avec une résine fortement déshydratée, la quantité très limitée d'eau présente dans le milieu est engagée dans un processus de solvation des groupes fonctionnels et des espèces ioniques intermédiaires. Cela rend particulièrement difficile sa participation éventuelle dans la transformation de l'imino-coumarine **5** en coumarine **6**.

Le processus P_2 qui fait intervenir dans un premier temps la transformation de **3d** en **3e** par prototropie nous paraît plus compatible avec les résultats que nous avons obtenus en milieu très faiblement hydraté dès l'instant où dans ces conditions, la biscoumarine **3** n'apparaît qu'en faible proportion, la bisiminocoumarine **4** étant le produit principal de la réaction. Cependant, il semble à priori surprenant qu'un tel mécanisme faisant intervenir la formation d'intermédiaires ioniques soit peu sensible à la variation de la polarité du solvant organique. Ce phénomène qui a été déjà observé dans d'autres réactions [11] peut être interprété si l'on considère la nature spécifique de l'échangeur d'ions. C'est en effet la forte concentration des groupes fonctionnels dans les macropores de l'échangeur d'ions qui confère à ce matériau une structure particulière qui joue un rôle original quant à la solvation des espèces anioniques localisées dans l'espace à la différence du milieu homogène.

CONCLUSION

L'étude de la condensation de l'aldéhyde salicylique avec le m-phénylène diacétonitrile réalisée en milieu hétérogène souligne le rôle décisif joué par l'échangeur d'ions dans la formation de la biscoumarine correspondante. La discussion des effets relatifs aux différents paramètres physicochimiques qui régissent l'évolution de cette réaction a permis de faire ressortir le rôle déterminant de la nature de la résine anionique et celui du taux d'hydratation du milieu réactionnel et de proposer un mécanisme réactionnel traduisant la formation du composé biscoumarinique.

PARTIE EXPERIMENTALE

La réaction est réalisée dans un tricol de 250 ml muni d'un appareil de Dean-Stark, d'un agitateur mécanique et d'un système de chauffage thermostaté. On introduit 25 ml de cyclohexane, 3 g de résine IRA 900 et 0,3 mmol d'aldéhyde salicylique. Le mélange est agité sous reflux du cyclohexane. On réalise ainsi un entraînement azéotropique de l'eau pendant 3 h; on introduit ensuite 0,1 mmol de m-phénylène diacétonitrile. Le mélange réactionnel est alors agité à 80°C pendant 8 h et l'évolution de la réaction est contrôlée au moyen de la chromatographie sur couche mince. En fin de

réaction, le mélange réactionnel est séparé du catalyseur solide par filtration. Le produit de la réaction retenu dans les pores de la résine est récupéré par élution au moyen du dichlorométhane. Le résidu obtenu après évaporation du solvant est agité dans un mélange éthanol / acide acétique (70 / 30) au reflux de l'éthanol pendant 1 h. Après refroidissement la biscoumarine est récupérée par filtration puis séchée sous vide à 100 °C (Tf = 258°C).

Les spectres IR sont enregistrés en pastilles KBr sur un appareil JASCO FT-IR 420. Les spectres RMN sont enregistrés en solution dans CDCl₃ / TMS sur un appareil Bruker WP 300.

BIBLIOGRAPHIE

- [1] B. Valeur, J. Pouget, J. Bourson, M. Kaschke et N. P. Ernsting, *J. Phys. Chem.*, **1992**, *96*, 6545.
- [2] J. Bourson, J. Pouget et B. Valeur, *J. Phys. Chem.*, **1993**, *97*, 4552.
- [3] D. Specht, P. Martic et S. Farid, *Tetrahedron*, **1982**, *38*, 1203.
- [4] L. Zhiting, *Huaxue Shijie*, **1996**, *11*, 588; *Chem. Abstr.*, **1997**, *127*, 50508 h.
- [5] N. Karsli et C. Erk, *Dyes and Pigments*, **1996**, *2*, 85.
- [6] J. Reisch et J. Zappel, *J. Heterocyclic Chem.*, **1992**, *29*, 1035.
- [7] C. Mhiri, F. Ladhar, Y. Le Bigot et R. El Gharbi, *Synthetic Commun.*, **1999**, *29*, 1451.
- [8] C. Mhiri, Y. Le Bigot et R. El Gharbi, *Synthetic Commun.*, **1999**, *29*, 3385.
- [9] R. El Gharbi, M. Delmas et A. Gaset, *Chimia*, **1981**, *35*, 478.
- [10] K. Fisher, *Angew. Chem.*, **1935**, *48*, 394.
- [11] R. El Gharbi, M. Delmas et A. Gaset, *Tetrahedron*, **1983**, *39*, 613.

