

Vers la synthèse sélective sous activation micro-onde de quinoléines et phénanthrolines à partir d'un composé biosourcé : le glycérol

Hanen Saggadi, Denis Luart, Isabelle Polaert, Lionel Estel et Christophe Len

Résumé	Une réaction modifiée de Skraup par chimie verte respectueuse de l'environnement dans l'eau seule a été développée en utilisant le glycérol, comme substrat bon marché et abondant, dans des conditions d'irradiation micro-ondes. À partir de dérivés de l'aniline, divers quinoléines ont été obtenues avec des rendements de 10-66 %. L'utilisation de nitroaniline conduit aux phénanthrolines correspondantes avec des rendements respectifs de 15-52 %. De plus, la substitution de l'aniline par le nitrobenzène conduit à la 6-hydroxyquinoléine avec un rendement de 77 % <i>via</i> le réarrangement de Bamberger et la réaction de Skraup modifiée.
Mots-clés	Chimie verte, quinoléine, phénanthroléine, 6-hydroxyquinoléine, glycérol, réaction de Skraup, réarrangement de Bamberger.
Abstract	Toward the selective synthesis of quinoline and phenanthroline under microwave activation starting from bio-based compound: glycerol Efficient "green" modified Skraup reaction in neat water was developed using inexpensive, abundant and environmentally-friendly glycerol under microwave irradiation conditions. Starting from aniline derivatives, various quinolines were obtained in 10-66% yields. The use of nitroaniline led to the corresponding phenanthrolines in 15-52% yields, respectively. Moreover substitution of aniline by nitrobenzene afforded the 6-hydroxyquinolines in 77% <i>via</i> both Bamberger rearrangement and modified Skraup reaction.
Keywords	Green chemistry, quinoline, phenanthroline, 6-hydroquinoline, glycerol, Skraup reaction, Bamberger rearrangement.

Les dérivés de type quinoléine et phénanthroline représentent une classe importante de composés hétérocycliques aminés. En effet, les quinoléines et les phénanthrolines sont largement utilisées dans l'industrie chimique comme colorants et solvants pour différentes résines et en catalyse. Ces composés hétérocycliques aromatiques peuvent être obtenus selon différentes réactions classiques, notamment la réaction de type Skraup à partir du glycérol.

La réaction de Skraup a été décrite à la fin du XIX^e siècle ; elle permet d'obtenir un rendement d'environ 40 % en quinoléine à partir d'aniline et de glycérol en milieu acide [1-2]. Les conditions de réaction très dures sont un facteur limitant à son utilisation en conditions industrielles. En effet, des agents oxydants toxiques, tels que l'oxyde d'arsenic et le nitrobenzène, sont utilisés dans l'acide sulfurique concentré comme solvant, chauffé au reflux. Le mécanisme de la réaction de Skraup suppose la double déshydratation du glycérol en acroléine qui interagit ensuite avec l'aniline pour former le motif quinoléine. L'acroléine, composé important de l'industrie chimique mais toxique pour la synthèse de l'acide acrylique et dérivés, est donc également un intermédiaire clé non isolé de la réaction de Skraup. Il est à noter que la

synthèse de l'acroléine par double déshydratation du glycérol est effectuée principalement en phase gazeuse, bien que quelques travaux sont décrits en conditions critiques de type eau sub- ou supercritique [3-4].

Dans le but de développer une approche durable de la synthèse de quinoléines et de phénanthrolines, une nouvelle méthode dérivée de la réaction de Skraup, utilisant le glycérol comme molécule biosourcée, est proposée. Le choix de l'eau, solvant vert, et de l'irradiation micro-ondes comme moyen d'intensification du procédé ont été fixés. L'activation micro-ondes permet un mode de chauffage volumique et rapide, et donc une amélioration de productivité tout en réduisant les coûts énergétiques par diminution des temps de réaction.

La modification des conditions initiales de la réaction de Skraup a été réalisée en travaillant dans l'eau comme solvant, en présence d'acide sulfurique en faible quantité ainsi qu'un chauffage par activation micro-ondes. Les oxydants toxiques (oxyde d'arsenic, nitrobenzène...), généralement utilisés dans la réaction de Skraup, ont été éliminés. Cette étude nous a permis de définir les conditions optimales suivantes : aniline (10 mmol), glycérol (3 éq.), acide sulfurique (3 éq.) dans l'eau (10 mL) avec une montée en température progressive jusqu'à

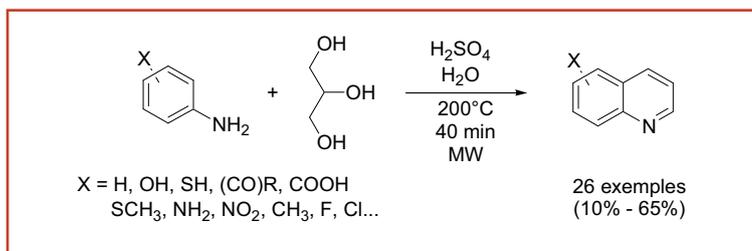


Figure 1 - Réaction de Skraup réalisée à partir de diverses anilines substituées.
MW : micro-ondes.

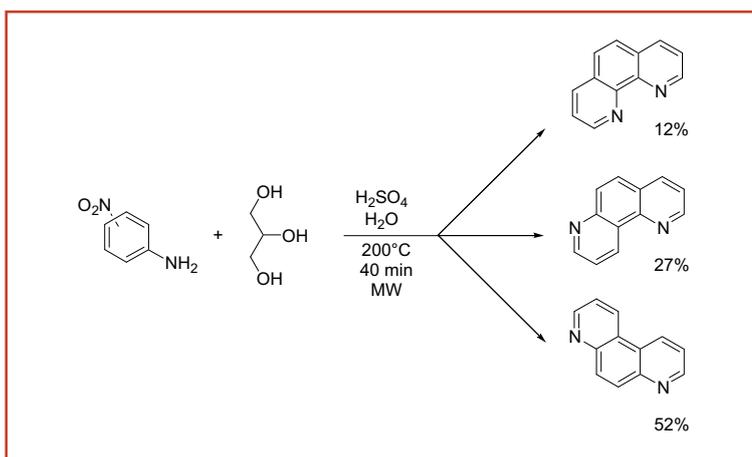


Figure 2 - Synthèse de phénanthrolines à partir des nitroanilines.
MW : micro-ondes.

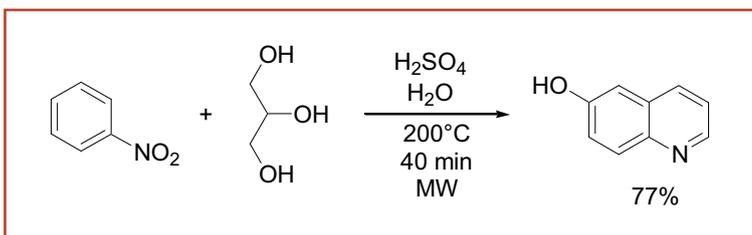


Figure 3 - Synthèse de la 6-hydroxyquinoléine à partir du nitrobenzène.

200 °C suivie d'un palier à cette température pour une durée réactionnelle totale de 40 minutes et des pressions comprises entre 15 et 25 bar [5]. Cette méthode a été appliquée à partir de diverses anilines substituées en ortho, méta et para et nous a permis d'obtenir les quinoléines correspondantes avec des rendements allant jusqu'à 65 % (figure 1).

À partir des nitroanilines, la réaction conduit, de façon surprenante, à la formation de phénanthrolines (figure 2), avec des rendements compris entre 12 et 52 %. Il est probable que, dans ces conditions réactionnelles, le groupement nitro soit réduit, ce qui permet de réaliser une double réaction de Skraup. Notons qu'il est nécessaire d'utiliser quatre équivalents de glycérol, et non plus trois, afin d'obtenir les phénanthrolines avec de meilleurs rendements. Le point fort de cette stratégie de synthèse de phénanthroline est la régio-sélectivité de la réaction. En effet, seul un régioisomère est obtenu malgré les multiples et différentes cyclisations possibles.

Lors de la synthèse de phénanthroline décrite précédemment, la probable réduction du groupement nitro nous a conduits à remplacer l'aniline par le nitrobenzène (figure 3). Dans ce cas, la formation de la quinoléine native n'est pas observée. Seule la 6-hydroxyquinoléine est obtenue avec un rendement de 77 % [6]. Le groupement hydroxyle absent du substrat de départ, le nitrobenzène, s'avère présent sur la molécule cible, la 6-hydroxyquinoléine. Ceci a été expliqué par la combinaison de la réaction de type Skraup et du réarrangement de Bamberger [6]. Dans les conditions opératoires, le nitrobenzène est converti en 4-hydroxyaniline, qui conduit ensuite selon la réaction de Skraup au composé cible. Il est à noter que la 6-hydroxyquinoléine est un synthon présent dans différentes molécules naturelles telles que la quinine, ayant des activités antivirales.

La dernière partie de ce travail est consacrée à l'intensification de ce procédé, c'est-à-dire au passage d'une synthèse sur quelques millilitres au laboratoire à une échelle plus importante, de l'ordre du kg/h. Cette partie, qui présente un grand nombre de défis (dimensionnement du réacteur, travail en flux continu à haute pression et haute température, gestion du champ micro-ondes sur un grand volume...) est actuellement en cours de réalisation.

Références

- [1] Kouznetsov V.V., Mendez L.Y.V., Gomez C.M.M., Recent progress in the synthesis of quinolines, *Curr. Org. Chem.*, **2005**, 9, p. 141.
- [2] Prajapati S.M., Patel K.D., Vekariya R.H., Panchal S.N., Patel H.D., Recent advances in synthesis of quinolines: a review, *RSC Adv.*, **2014**, 4, p. 24463.
- [3] Katryniok B., Paul S., Bellière-Baca V., Reye P., Dumeignil F., Glycerol dehydration to acrolein in the context of new uses of glycerol, *Green Chem.*, **2010**, 12, p. 2079.
- [4] Len C., Luque R., Continuous flow transformations of glycerol to valuable products: an overview, *Sustain. Chem. Process.*, **2014**, 2, p. 1.
- [5] Saggadi H., Luart D., Thiebault N., Polaert I., Estel L., Len C., Quinoline and phenanthroline preparation starting from glycerol via improved microwave-assisted modified Skraup reaction, *RSC Adv.*, **2014**, 4, p. 21456.
- [6] Saggadi H., Luart D., Thiebault N., Polaert I., Estel L., Len C., Toward the synthesis of 6-hydroxyquinoline starting from glycerol via improved microwave-assisted modified Skraup reaction, *Catal. Commun.*, **2014**, 44, p. 15.



H. Saggadi

Hanen Saggadi (auteur correspondant) est ATER à l'INSA Rouen ; elle a effectué ses travaux de thèse à l'ESCOM (TIMR) et à l'INSA Rouen (LSPC)¹⁻².

Denis Luart est enseignant-chercheur à l'ESCOM¹. **Isabelle Polaert** est maître de conférences, et **Lionel Estel**, professeur, au LSPC, INSA Rouen². **Christophe Len** est professeur à l'Université de Technologies de Compiègne (UTC), directeur de recherche à l'ESCOM et professeur honoraire à l'Université de Hull (R.-U.)¹⁻³.

¹ TIMR (Transformations Intégrées de la Matière Renouvelable), EA 4297 UTC-ESCOM, ESCOM, 1 allée du réseau Bückmaster, F-60200 Compiègne.

² Courriel : hanen.saggadi@utc.fr
LSPC (Laboratoire de Sécurité des Procédés Chimiques), EA 4704-INSA Rouen, Avenue de l'Université, F-76800 Saint-Étienne du Rouvray.

³ Department of Chemistry, University of Hull, Hull, HU6 7RX (R.-U.).