



HAL
open science

Nouvelles méthodes d'accès aux éthers de glycérol

Marc Sutter

► **To cite this version:**

Marc Sutter. Nouvelles méthodes d'accès aux éthers de glycérol. Chimie organique. Université Claude Bernard - Lyon I, 2013. Français. NNT : 2013LYO10207 . tel-01167128

HAL Id: tel-01167128

<https://theses.hal.science/tel-01167128>

Submitted on 23 Jun 2015

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

THESE DE L'UNIVERSITE DE LYON

Délivrée par :

L'UNIVERSITE CLAUDE BERNARD LYON 1

ECOLE DOCTORALE DE CHIMIE

Pour l'obtention du

DIPLOME DE DOCTORAT

Spécialité : chimie

(arrêté du 7 août 2006)

Nouvelles méthodes d'accès aux éthers de glycérol

soutenue publiquement le 8 novembre 2013

par

Marc SUTTER

*Institut de Chimie et Biochimie Moléculaires et Supramoléculaires (ICBMS)
Laboratoire de Catalyse, Synthèse et Environnement (CASYEN)*

Directeur de thèse : Pr. Marc LEMAIRE

JURY :

Pr. Jean-Marie AUBRY	Université Lille 1
Dr. François JEROME	Université de Poitiers
Dr. Catherine PINEL	IRCE Lyon, Université Lyon 1
Dr. Yann RAOUL	Société Novance
Dr. Estelle METAY	Université Lyon 1
Pr. Marc LEMAIRE	Université Lyon 1

UNIVERSITE CLAUDE BERNARD - LYON 1

Président de l'Université

M. François-Noël GILLY

Vice-président du Conseil d'Administration

M. le Professeur Hamda BEN HADID

Vice-président du Conseil des Etudes et de la Vie Universitaire

M. le Professeur Philippe LALLE

Vice-président du Conseil Scientifique

M. le Professeur Germain GILLET

Secrétaire Général

M. Alain HELLEU

COMPOSANTES SANTE

Faculté de Médecine Lyon Est – Claude Bernard

Directeur : M. le Professeur J. ETIENNE

Faculté de Médecine et de Maïeutique Lyon Sud – Charles Mérieux

Administrateur provisoire : M. le Professeur G. KIRKORIAN

UFR d'Odontologie

Directeur : M. le Professeur D. BOURGEOIS

Institut des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques

Directeur : Mme la Professeure C. VINCIGUERRA.

Institut des Sciences et Techniques de la Réadaptation

Directeur : M. le Professeur Y. MATILLON

Département de formation et Centre de Recherche en Biologie Humaine

Directeur : M. le Professeur P. FARGE

COMPOSANTES ET DEPARTEMENTS DE SCIENCES ET TECHNOLOGIE

Faculté des Sciences et Technologies

Directeur : M. le Professeur F. De MARCHI

Département Biologie

Directeur : M. le Professeur F. FLEURY

Département Chimie Biochimie

Directeur : Mme la Professeure H. PARROT

Département GEP

Directeur : M. N. SIAUVE

Département Informatique

Directeur : M. le Professeur S. AKKOUCHE

Département Mathématiques

Directeur : M. le Professeur A. GOLDMAN

Département Mécanique

Directeur : M. le Professeur H. BEN HADID

Département Physique

Directeur : Mme S. FLECK

Département Sciences de la Terre

Directeur : Mme la Professeure I. DANIEL

UFR Sciences et Techniques des Activités Physiques et Sportives

Directeur : M. C. COLLIGNON

Observatoire de Lyon

Directeur : M. B. GUIDERDONI

Polytech Lyon

Directeur : M. P. FOURNIER

Ecole Supérieure de Chimie Physique Electronique

Directeur : M. G. PIGNAULT

Institut Universitaire de Technologie de Lyon 1

Directeur : M. C. VITON

Institut Universitaire de Formation des Maîtres

Directeur : M. R. BERNARD

Institut de Science Financière et d'Assurances

Directeur : Mme la Professeure V. MAUME-DESCHAMPS

REMERCIEMENTS

A l'heure où j'achève ce mémoire, qui rend compte de trois années intenses et très enrichissantes passées au laboratoire de Catalyse, Synthèse et Environnement, je réalise que tout le travail accompli n'aurait pas été le même sans les personnes que j'ai été amené à côtoyer et avec qui j'ai travaillé, échangé ou simplement discuté.

Tout d'abord, je remercie le Professeur Marc LEMAIRE, qui m'a accueilli au sein de son équipe et qui m'a permis d'effectuer ma thèse dans les meilleures conditions. Un directeur de thèse comme on n'en fait plus : un puits de sciences passionné, volontaire, créatif et très enthousiaste. Je vous remercie vraiment pour votre disponibilité, pour vos conseils et vos idées, pour les discussions scientifiques que nous avons eues ainsi que pour vos encouragements tout au long de ma thèse. J'ai énormément appris grâce à vous.

Je remercie aussi les partenaires industriels SOFIPROTEOL et NOVANCE, et en particulier les Docteurs Yann RAOUL et Sophie SAMBOU qui m'ont fait confiance pour mener à bien ce projet. Merci pour les échanges fructueux que nous avons eus pendant les réunions, mais aussi pour les moments plus conviviaux passés dans de très bons restaurants et congrès scientifiques.

J'adresse également mes remerciements au Docteur François JEROME (Directeur de recherches CNRS à l'université de Poitiers), au Professeur Jean-Marie AUBRY (Ecole Nationale Supérieure de Chimie de Lille – Université de Lille 1) et au Docteur Catherine PINEL (Directrice de recherches CNRS à l'IRCE Lyon) pour avoir examiné mes travaux de thèse et qui sont pour moi des références dans les procédés relatifs à la chimie verte dans leurs domaines respectifs.

Mes remerciements vont naturellement au Docteur Wissam DAYOUB, qui m'a encadré durant ma première année de thèse. Toujours imperturbable et jamais stressé, j'en suis encore bluffé aujourd'hui. Tu m'as mis le pied à l'étrier, merci pour ta gentillesse, tes conseils, ton aide et tout le temps que tu m'as consacré. Aujourd'hui papa, c'est la plus belle des récompenses, bravo ! Il faudra se refaire un tennis un de ces quatre !

Je n'oublie pas non plus la décoiffante Docteur Estelle METAY, qui a ensuite pris la relève pour les deux dernières années. Je ne sais pas si j'étais un cadeau ou un poison, mais en tout cas j'ai vraiment pris énormément de plaisir à travailler avec toi et je te remercie sincèrement pour tout le temps que tu m'as consacré, tes précieux conseils et ton aide dans la rédaction des articles, car le rythme était industriel sur la fin ! Merci pour ton énergie, ton humour et ton franc-parler, ça faisait du bien dans les moments un peu difficiles. Bravo pour ton premier financement ANR, tu le mérites ! Je serai toujours partant pour faire un appéro et un barbecue chez toi !

Je tiens aussi à remercier la maman du laboratoire, l'indispensable Marie-Christine DUCLOS, qui m'a beaucoup aidé à la paillasse, avec des purifications toujours au top du top et qui m'a tant apporté sur le plan humain. Un esprit sain dans un corps sain : que ce soit au badminton, en salle de sport ou dans les allées du parc pour faire des footings, merci pour ta motivation, ta gentillesse et ta disponibilité au quotidien.

Je souhaite aussi remercier tous mes collègues du laboratoire CASYEN qui ont contribué à l'ambiance studieuse mais aussi conviviale qui règne au sein du laboratoire.

Je pense d'abord aux anciens, Annick aujourd'hui jeune retraitée heureuse, Stéphane (plus connu sous le nom de monsieur LABARRE, fan invétéré de Matt Pokora, qui poursuit aujourd'hui sa carrière dans le sucre parisien, bon courage pour la fin de ton post-doc !), Clément et son humour toujours sous la ceinture, Emilie et ses mouches, Julien (mascotte rousse du laboratoire à l'humour décapant, j'espère que tout va bien dans ta nouvelle vie !), Florence (félicitations pour ton bébé !), Yin-Jie (congratulations for your PhD my friend !), Stéphanie GRACIA (tu venais juste de partir quand je suis arrivé, mais tu es une fille géniale, donc je te rajoute !), Magalie, Simon (auteur de quelques envolées lyriques, dont le best-seller « les noix de coco de Marco »), Stéphanie MARQUES, Etienne, Stéphane (PELLOS), Nan (« a pas marché »), Sarah, Tharwat, Floriane, Nicolas (j'espère que je ne t'ai pas trop traumatisé pendant ton stage de M2, bon courage pour la fin de ta thèse à Compiègne !), Maxime et Elsa.

Je remercie aussi mes collègues de tous les jours pour leur gentillesse, en premier lieu Nicolas DUGUET, papa depuis peu lui aussi, et Eric, qui a toujours le mot pour rire. Je pense à Romain aussi, aujourd'hui technicien au laboratoire, avec qui j'ai travaillé pendant une bonne partie de l'année dernière. Je retiendrai quelques unes de ses phrases cultes et ses références aux Visiteurs (« J'ai de bonnes chaussettes, la ruse est fine ! »). Je pense aussi à

mes copains de galère dans cette troisième année de thèse : Adrien, dit « pouloupoulou », cinéphile du dimanche, tueur de rats à ses heures perdues et Junior, appât de rats à ses heures perdues. Une petite pensée aux doctorants qui vont entamer leur dernière année (oulà, oulà, ça devient sérieux !) : Charlotte, qui doit me supporter comme voisin de bureau, pas facile, et qui est la jet-setteuse officielle du laboratoire ; Carole, pilote automobile professionnelle et Roxan, le monsieur « p'tites pillules » du laboratoire. Je souhaite également bon courage à Antoine, qui démarre sa deuxième année et la bienvenue à Boris, nouveau doctorant du cru 2013, que j'ai encadré avec plaisir pour son stage de M2, il faudra freiner la pêche !

Je remercie les personnes avec qui j'ai collaboré aux services d'analyses de l'ICBMS durant ma thèse, M. Bernard FENET, M. Christophe GILBERT et Mme Anne BAUDOIN pour les RMN ainsi que le Docteur Florian ALBRIEUX (très fort en course à pied maintenant !), Mlle Natali HENRIQUES, M. Christian DUCHAMP et Reynald pour les analyses de spectrométrie de masse. Je tiens aussi à remercier le Professeur Bruno ANDRIOLETTI et son groupe du 2^{ème} étage. J'ai également une pensée pour le personnel, Claude, Nicolas, Damien ainsi que les collègues et doctorants de l'ICBMS que j'ai cotoyés durant ma présence au sein de l'institut.

Enfin, je remercie ma famille, mes proches qui ont toujours été d'un soutien sans faille, et surtout Leyla, qui est aussi passé par là, qui me supporte et m'encourage tous les jours, surtout dans les moments difficiles. Tu m'apportes une énergie folle et l'envie de faire ce métier, merci.

LISTE DES ABREVIATIONS

%mol	pourcentage molaire	Ir/C	iridium sur charbon
%m	pourcentage massique	j	jour
1,2,3-TMP	1,2,3-triméthoxypropane	L	ligand
2-MeTHF	2-méthyltétrahydrofurane	LiAlH₄	tétrahydroaluminate de lithium
3-MCPD	3-chloro-1,2-propanediol	M	molaire
A15	Amberlyst 15	MEG	mono-éther de glycérol
A35	Amberlyst 35	MeI	iodure de méthyle
A36	Amberlyst 36	min	minute
Al₂O₃	alumine	MOF	Réseau métallo-organique
APTS	Acide <i>para</i> -toluènesulfonique	NaBH₄	borohydrure de sodium
BaO/Al₂O₃	oxyde de barium supporté sur alumine	OCDE	Org. de Coopération et de Dév. Economique
CI	Ionisation chimique	OTf	trifluorométhanesulfonate
Conv.	conversion	Pd/Al₂O₃	palladium sur alumine
CMR	Cancérigène, Mutagène, Reprotoxique	Pd/SiO₂	palladium sur silice
CPG	chromatographie en phase gaz	Pd/C	palladium sur charbon
CPG-MS	chromatographie gaz - masse	Pd(OAc)₂	acétate de palladium(II)
CPME	éther cyclopentylméthyle	Pd(PPh₃)₄	tétrakis(triphénylphosphine) de palladium(0)
CSA	acide camphosulfonique	PEG	Polyéthylène glycol
CTAP	permanganate de cetyltriméthylammonium	PPh₃	triphényl phosphine
CTP	catalyse par transfert de phase	Pt/Al₂O₃	platine sur alumine
Cu(OTf)₂	triflate de cuivre	Pt/SiO₂	platine sur silice
DEAD	azodicarboxylate d'éthyle	Pt/C	platine sur charbon
DIBAL	hydruure de diisobutylaluminium	PMHS	polyméthylhydrosiloxane
DMAP	4-diméthylaminopyridine	Rdt	rendement
DMC	carbonate de diméthyle	RMN	résonnance magnétique nucléaire
DMS	sulfate de diméthyle	Rh/C	rhodium sur charbon
DME	diméthoxyéthane	Ru/Al₂O₃	ruthénium sur alumine
DMF	diméthylformamide	Ru/C	ruthénium sur charbon
DMSO	diméthylsulfoxyde	sc	supercritique
ECH	épichlorhydrine	t. a.	température ambiante
EI	impact électronique	TBAB	bromure de tétrabutylammonium
éq.	équivalent molaire	TBAHS	hydrogénosulfate de tétrabutylammonium
ESI	ionisation par électrospray	TBAF	fluorure de tétrabutylammonium
Et₂O	éther diéthylique	TEG	triether de glycerol
Fe(acac)₃	fer acétylacétonate (III)	THF	tétrahydrofurane
FID	détecteur à ionisation de flamme	Ti(O<i>i</i>Pr)₄	tétraisopropylate de titane (IV)
h	heure	TMDS	1,1,3,3-tétraméthylidisiloxane
HPLC	chromatographie liquide haute pression	TPPTS	triphénylphosphinetrisulfonate
InBr₃	tribromure d'indium	tr/min	tours (révolutions) par minute
		V(O)(O<i>i</i>Pr)₃	oxyde de triisopropylate de vanadium (V)

SOMMAIRE

INTRODUCTION GENERALE	1
CHAPITRE 1 : LES ETHERS DE GLYCEROL : EVOLUTION DES PROCEDES DE SYNTHESE DANS UN CONTEXTE DE CHIMIE DURABLE.....	9
1. Introduction	9
2. Intérêts et applications des alkyl- et aryl éthers de (poly)glycérol	11
2.1. Propriétés physico-chimiques et applications	11
2.2. Marché et production	14
3. Préparation des éthers de glycérol.....	14
3.1. A partir du 3-chloro-1,2-propanediol	15
3.2. A partir d'halogénures d'allyles ou de l'alcool allylique.....	17
3.3. A partir de l'épichlorhydrine.....	20
3.4. A partir du glycidol	24
3.5. Ouverture d'époxyde.....	27
3.6. A partir du 1,2- <i>O</i> -isopropylidène glycérol.....	31
3.7. A partir du carbonate de glycérol.....	34
3.8. A partir du glycérol	38
3.9. Synthèse de polyglycérols	66
4. Conclusion.....	72
CHAPITRE 2 : NOUVELLES METHODES DE SYNTHESE D'ETHERS DE GLYCEROL PAR ALKYLATION REDUCTRICE.....	79
I. Nouvelle méthode de synthèse d'éthers de glycérol par alkylation réductrice d'acides carboxyliques.....	79
1. Introduction	79
2. Résultats et discussion.....	81
3. Conclusion.....	105
II. Synthèse d'éthers de (poly)glycérol à partir d'esters.....	106
1. Introduction	106
2. Rappels bibliographiques	108
3. Résultats et discussion : nouvelle méthode de synthèse d'éthers de glycérol selon deux voies : alkylation réductrice d'esters méthyliques - transestérification puis réduction de monoglycérides	117

4. Conclusion.....	136
III. Valorisation des éthers de glycérol : vers des plastifiants originaux et des tensioactifs à deux chaînes carbonées	137
1. Introduction.....	137
2. Plastifiants originaux dérivés des monoéthers de glycérol.....	138
3. Dialkyléthers de glycérol sulfatés : vers des tensioactifs à deux chaînes carbonées .	145
IV. Partie expérimentale	151
CHAPITRE 3 : SYNTHÈSE D'ETHERS AROMATIQUES	169
1. Introduction	169
2. Rappels bibliographiques	171
2.1. Synthèse d'éthers aromatiques en milieu basique.....	171
2.2. Synthèse d'éthers aromatiques en milieu neutre.....	180
2.3. Synthèse d'éthers aromatiques en milieu acide.....	183
2.4. Préparation d'éthers aromatiques par déshydrogénation.....	185
2.5. Conclusion.....	188
3. Résultats et discussion : nouvelle méthode de synthèse d'éthers aromatiques	189
3.1. Faisabilité et optimisation des conditions de réaction.....	189
3.2. Proposition de mécanisme.....	195
3.3. Evaluation de la méthode à différents alcools.....	196
3.4. Cas particulier du glycérol.....	199
3.5. Essai de préparation du diphenyl éther.....	202
3.6. Evaluation de la méthode à différentes cyclohexanones.....	202
3.7. Adaptation de la méthode aux tétralones.....	205
3.8. Recyclage du système catalytique.....	209
4. Conclusion	211
5. Partie expérimentale	212
CHAPITRE 4 : SYNTHÈSE D'AMINES AROMATIQUES	225
1. Introduction	225
2. Rappels bibliographiques	226
2.1. Synthèse d'amines aromatiques en milieu basique.....	226
2.2. Synthèse d'amines aromatiques en milieu neutre.....	232
2.3. Synthèse d'amines aromatiques en milieu acide.....	236
2.4. Préparation d'amines aromatiques par déshydrogénation de réactifs saturés.....	237

2.5. Conclusion.....	241
3. Résultats et discussion : nouvelle méthode de synthèse d'amines aromatiques	242
3.1. Faisabilité et optimisation des conditions de réaction.....	243
3.2. Evaluation de la méthode à différentes amines et α -tétralones	247
3.3. Optimisation du procédé pour les dérivés de la cyclohexanone et de la β -tétralone	249
3.4. Evaluation de la méthode à différentes amines	251
3.5. Evaluation de la méthode à différentes cyclohexanones.....	253
3.6. Proposition de mécanisme.....	254
3.7. Stratégie par transfert d'hydrogène à partir de composés nitro	257
3.8. Recyclage du système catalytique	261
4. Conclusion.....	262
5. Partie expérimentale	263
 CHAPITRE 5 : SYNTHÈSE DE NOUVEAUX SOLVANTS BIOSOURCES PAR CATALYSE DE TRANSFERT DE PHASE – VALORISATION DANS DES TRANSFORMATIONS CHIMIQUES	 273
1. Introduction	273
2. Rappels bibliographiques	276
2.1. Les éthers usuels : état des lieux	276
2.2. Les alternatives.....	278
2.3. Conclusion.....	283
3. Synthèse de trialkyléthers de glycérol par catalyse de transfert de phase.....	284
3.1. Faisabilité et optimisation des conditions de réaction pour la synthèse du 1,2,3- triméthoxypropane	285
3.2. Proposition de mécanisme.....	291
3.3. Adaptation du procédé à la diméthylation de monoéthers de glycérol	293
3.4. Evaluation de la toxicité du 1,2,3-triméthoxypropane	295
4. Valorisation du 1,2,3-triméthoxypropane comme solvant biosourcé alternatif.....	299
4.1. Transestérification des esters méthyliques et des huiles végétales avec le glycérol.....	299
4.2. Réactions organométalliques de types Grignard et Barbier	301
4.3. Réactions de couplage pour la formation de liaisons C-C : Suzuki, Sonogashira et Heck	302
4.4. Synthèse d'éthers aromatiques par alkylation déshydrogénante.....	304

4.5. Réduction de fonctions azotées et oxygénées	304
4.6. Dissolution de polymères	312
5. Conclusion	313
6. Partie expérimentale	315
CONCLUSION GENERALE	329
ANNEXES	337

INTRODUCTION GENERALE

INTRODUCTION GENERALE

L'industrie chimique est un acteur majeur de l'économie française, avec un chiffre d'affaires estimé à 88,9 milliards d'euros en 2012.¹ Tous les secteurs sont représentés, de la chimie minérale et organique à la chimie fine et de spécialité, en passant par les savons, les parfums, les produits d'entretien, les polymères et les produits pharmaceutiques. Cette diversité d'activités lui permet d'occuper aujourd'hui le septième rang mondial et le deuxième rang européen. Longtemps basée sur un modèle centré exclusivement sur les ressources fossiles, cette filière connaît aujourd'hui de profonds bouleversements, où les problématiques liées au développement durable et à la chimie verte sont devenues des enjeux majeurs. Aujourd'hui, un engagement des gouvernements dans des politiques volontaristes a permis la mise en place de projets ambitieux rassemblant des partenaires publics et privés afin de relever le défi d'une industrie chimique verte compétitive, comme par exemple Axel'One² et Pivert³. L'industrie chimique française doit en effet relever ce défi, car cette mutation éco-responsable permettra de la positionner sur les marchés d'avenir et de faire face à l'émergence d'une concurrence mondiale.

Cette chimie verte, ou chimie durable, trouve son origine au début des années 1990, lorsque les préoccupations environnementales ont pour la première fois fait l'objet d'une prise de conscience politique.⁴ Trost⁵ puis Sheldon⁶ ont été parmi les premiers à théoriser les principes d'une chimie plus éco-compatible avec les notions d'économie d'atome et de facteur *E*. Plus tard, les principes de la Chimie Verte ont été formalisés par Warner et Anastas,⁷ et sont aujourd'hui mondialement reconnus et incontournables pour la mise au point de procédés chimiques originaux à faible impact environnemental. La réduction des pollutions à la source, le choix des matières premières en accord avec la réglementation REACH,⁸ la conception de transformations chimiques catalytisées et plus directes, de procédés moins

¹ *Rapport annuel et de développement durable 2012*, UIC, <http://www.uic.fr/Actualites-et-publications/Publications/Rapports-annuels/Rapport-annuel-et-de-developpement-durable-2012>.

² <http://www.axel-one.com/fr/>.

³ <http://www.institut-pivert.com/fr/>.

⁴ *Pollution Prevention Act*, 1990.

⁵ B. Trost, *Science*, 1991, 254, 1471-1477.

⁶ R. A. Sheldon, *Chem. and Ind.*, 1992, 903-906.

⁷ P. T. Anastas, J. C. Warner, *Green Chemistry: Theory and Practice*, Oxford University Press, New York, 1998

⁸ *Enregistrement, Evaluation, Autorisation et Restriction des produits Chimiques*, Règlement disponible sur http://ec.europa.eu/enterprise/sectors/chemicals/reach/index_fr.htm.

dangereux et plus simples à mettre en œuvre, le recours à des milieux réactionnels alternatifs ou encore la limitation de la production de déchets font l'objet de nombreuses études. Enfin, encouragée par la raréfaction prévue à plus ou moins long terme des ressources fossiles, l'utilisation de matières premières issues de la biomasse est devenue l'un des piliers essentiels de la chimie durable, donnant naissance à une chimie du végétal.⁹

Dans ce contexte, il est aujourd'hui indispensable de développer de nouvelles méthodologies qui répondent à ces principes, et c'est pourquoi les recherches se sont intensivement tournées vers le glycérol (1,2,3-propanetriol, Schéma 1).

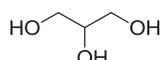


Schéma 1. Structure du glycérol

Aussi connu sous le nom de glycérine, ce motif est présent à l'état naturel dans les triglycérides, comme les huiles végétales et les graisses animales. Formé dans les réactions d'hydrolyse ou de transestérification des triglycérides, il est le co-produit majoritaire de l'industrie oléochimique. Cette filière a connu un développement sans précédent depuis le début des années 2000, en raison de l'expansion du marché des esters méthyliques aussi connus sous le terme de biodiesel.¹⁰ L'Europe a en particulier fortement encouragé l'incorporation de ces composés dans le diesel pétro-sourcé par des décisions politiques.¹¹ Très récemment cependant, cette orientation a été remise en cause en raison de la concurrence de ces carburants agrosourcés de première génération avec le secteur alimentaire.¹² Néanmoins, les dernières estimations tendent à montrer que l'activité biodiesel devrait continuer à croître à l'échelle de la planète dans les prochaines années, car la mise au point de carburants de seconde génération à partir de matières premières non alimentaires rencontre encore des difficultés techniques.¹³

Globalement, la production mondiale de glycérol est ainsi passée de 2 millions de tonnes en 2008 à 2,9 millions de tonnes en 2011 et celle-ci devrait continuer à augmenter pour

⁹ F. Silvestre, J.-M. Aubry, T. Benvegna, J. Brendlé, M. Durand, A. Lavergne, C. Len, V. Molinier, Z. Mouloungui, D. Plusquellec, Y. Zhu, *L'Actualité Chimique*, **2010**, 338-339, 28-40.

¹⁰ R. Luque, J. C. Lovett, B. Datta, J. Clancy, M. Campello, A. A. Romero, *Energy Environ. Sci.*, **2010**, 3, 1706-1721.

¹¹ Directives 2003/30/CE et directive 2009/28/CE visant à promouvoir l'utilisation de biocarburants ou autres carburants renouvelables dans les transports, disponibles sur http://ec.europa.eu/energy/renewables/biofuels/biofuels_fr.htm.

¹² http://ec.europa.eu/energy/renewables/biofuels/doc/biofuels/com_2012_0595_fr.pdf.

¹³ HB International SAS, *Glycerine Market Report*, December **2012**, disponible sur http://www.oleoline.com/wp-content/uploads/products/reports/Dec2012_462181.pdf.

dépasser les 3 millions de tonnes en 2014. L'activité biodiesel restera le plus grand contributeur, avec une part supérieure à 60%.¹³

Actuellement, la demande mondiale en glycérol raffiné ne satisfait que les trois quarts de sa production. Le glycérol est donc une matière première disponible qui nécessite de nouvelles voies de valorisation afin de rétablir l'équilibre entre l'offre et la demande, mais aussi de soutenir les différentes filières de l'industrie oléochimique. Les utilisations traditionnelles du glycérol dans les cosmétiques, le secteur pharmaceutique, alimentaire, l'industrie des polymères et du tabac¹⁴ ont ainsi été récemment enrichies par de nouvelles applications, comme par exemple en tant que liquide antigel à la place des éthers de glycol. En chimie organique, le glycérol peut être employé comme synthon pour préparer une variété de molécules à haute valeur ajoutée et à applications plus spécifiques. Plusieurs revues récentes ont fait état de ces nouvelles voies de valorisation du glycérol, dont quelques exemples sont représentés dans le Schéma 2.¹⁵

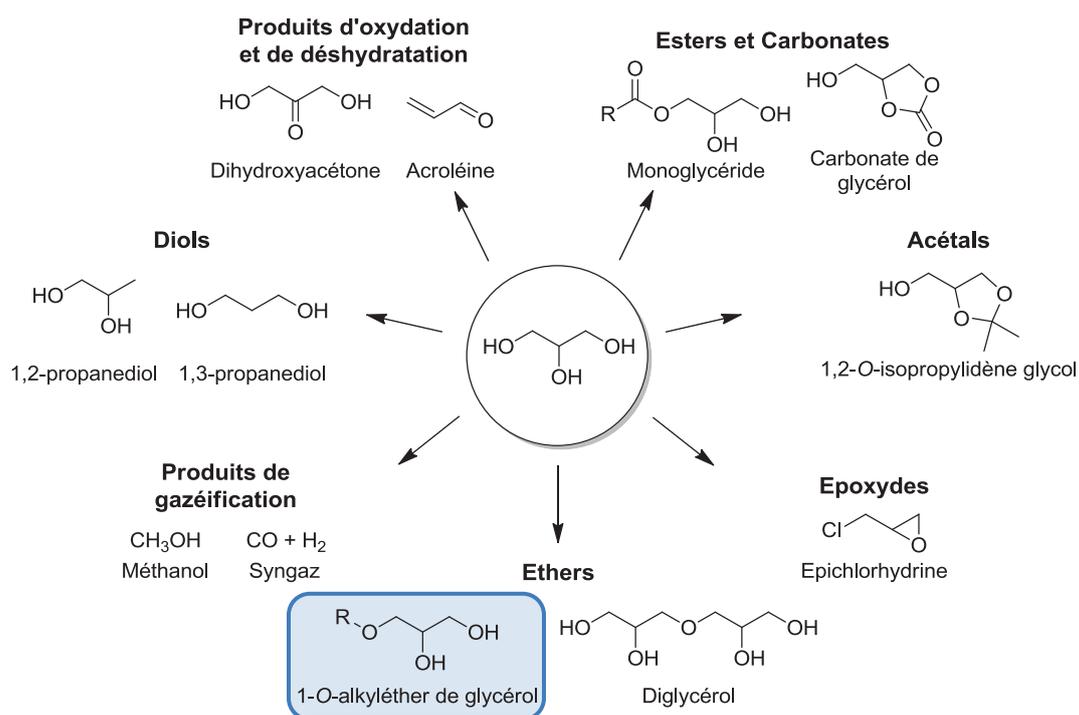


Schéma 2. Le glycérol comme substrat pour la préparation de molécules d'intérêt

¹⁴ M. Pagliaro, M. Rossi, *The Future of Glycerol*, 2nd Ed., RSC Green Chemistry Book Series, **2010**.

¹⁵ (a) S. Claude, *Fett/Lipid*, **1999**, 3, 101-104; (b) J. A. Kenar, *Lipid Technol.*, **2007**, 19, 249-253; (c) M. Pagliaro, R. Ciriminna, H. Kimura, M. Rossi, C. Della Pina, *Angew. Chem., Int. Ed.*, **2007**, 46, 4434-4440; (d) A. Corma, S. Iborra, A. Velty, *Chem. Rev.*, **2007**, 107, 2411-2502; (e) J. Barrault, F. Jérôme, *Eur. J. Lipid Sci. Technol.*, **2008**, 110, 825-830; (f) C.-H. Zhou, J. N. Beltramini, Y.-X. Fan, G. Q. Lu, *Chem. Soc. Rev.*, **2008**, 37, 527-549; (g) F. Jérôme, Y. Pouilloux, J. Barrault, *ChemSusChem*, **2008**, 1, 586-613; (h) A. Behr, J. Eilting, K. Irawadi, J. Leschinski, F. Lindner, *Green Chem.*, **2008**, 10, 13-30; (i) M. Pagliaro, R. Ciriminna, H. Kimura, M. Rossi, C. Della Pina, *Eur. J. Lipid Sci. Technol.*, **2009**, 111, 788-799; (j) B. Katryniok, S. Paul, V. Bellière-Baca, P. Rey, F. Dumeignil, *Green Chem.*, **2010**, 12, 2079-2098; (k) M. Simoes, S. Baranton, C. Coutanceau, *ChemSusChem*, **2012**, 5, 2106-2124.

Certains chemins réactionnels sont en cours d'industrialisation, comme la synthèse du 1,2-propanediol par Oléon ou encore la préparation d'épichlorhydrine par Solvay.¹³

Néanmoins, d'autres voies restent à explorer plus en détail et c'est notamment le cas de celles menant aux éthers de glycérol. Les propriétés physico-chimiques particulières de ces composés permettent de les considérer comme des tensioactifs et des solvants de substitution aux éthers de glycol d'origine fossile. Pourtant, les procédés de synthèse directs, qui utilisent le glycérol comme substrat, plus sélectifs et plus économiques restent encore à mettre au point pour envisager une industrialisation à moyen terme.¹⁵

Dans le cadre d'une collaboration entre un acteur majeur de l'industrie oléo-chimique, le groupe SOFIPROTEOL, et le laboratoire CASYEN (ICBMS, UMR 5246), cette thèse a pour objectif de développer des procédés éco-compatibles et originaux de préparation d'éthers de glycérol en employant une démarche qui s'inscrit clairement dans une chimie durable, avec l'emploi de réactifs issus des ressources renouvelables selon des transformations chimiques catalysées et adaptables à l'échelle industrielle.

Ce projet s'appuie sur l'expérience du laboratoire CASYEN dans les réactions d'éthérifications par alkylation réductrice et dans les réactions de réduction des fonctions organiques. En effet, S. Yan a montré au cours de sa thèse que l'alkylation réductrice d'un aldéhyde avec le glycérol permettait de préparer les 1-*O*-alkyléthers de glycérol correspondants avec une bonne régiosélectivité en une étape sous pression d'hydrogène ou en deux étapes par acétalisation puis hydrogénéolyse de l'acétal intermédiaire en présence d'un hydrure.¹⁶

Le projet de cette thèse s'articule autour de la valorisation du glycérol dans des procédés originaux de synthèse d'éthers de type alkyl- et aryl glycérol, dont certains ont pu être étendus à d'autres réactifs. L'attention a été particulièrement portée sur le développement de systèmes viables sur les plans environnementaux et économiques. Ainsi, la mise au point de systèmes catalytiques hétérogènes et recyclables, l'utilisation de substrats biosourcés ou facilement accessibles à l'échelle industrielle, ainsi que le recours à des réactions sans solvants étaient des aspects très importants et incontournables.

¹⁶ Y. Shi, *Synthesis of glycerol monoethers – the method to convert the byproduct of biodiesel procedure to high value-added products*, Thèse de l'Université Claude Bernard Lyon 1, **2011**.

Ce mémoire se divise en cinq chapitres.

La première partie donne un état des lieux des principales technologies qui ont été mises au point pour préparer les alkyl- et aryl éthers de glycérol, en s'attachant à montrer *via* cet exemple concret l'évolution des approches synthétiques et des améliorations éco-compatibles dans un contexte d'un développement d'une chimie durable.

Le deuxième chapitre présente de nouvelles méthodes de synthèse d'éthers de glycérol par alkylation réductrice d'acides carboxyliques, d'esters méthyliques et d'huiles végétales.

Le troisième chapitre montre un nouveau procédé de synthèse d'éthers aromatiques, y compris des éthers de glycérol aromatiques, par alkylation déshydrogénante de dérivés de la cyclohexanone.

Le quatrième chapitre expose l'extension de la méthodologie d'alkylation déshydrogénante aux amines, afin de préparer une variété d'amines aromatiques.

Enfin, le dernier chapitre décrit la préparation d'une gamme de nouveaux solvants aprotiques dérivés du glycérol selon une catalyse par transfert de phase. En particulier, la toxicité du 1,2,3-triméthoxypropane ainsi que son utilisation dans des transformations chimiques comme nouveau solvant y sont évaluées.

CHAPITRE 1

LES ETHERS DE GLYCEROL: EVOLUTION DES PROCEDES DE SYNTHESE DANS UN CONTEXTE DE CHIMIE DURABLE

1. Introduction	9
2. Intérêts et applications des alkyl- et aryl éthers de (poly)glycérol	11
2.1. Propriétés physico-chimiques et applications	11
2.2. Marché et production	14
3. Préparation des éthers de glycérol	14
3.1. A partir du 3-chloro-1,2-propanediol	15
3.1.1. Préparation du réactif et accessibilité	15
3.1.2. Synthèse d'éthers de glycérol	16
3.2. A partir d'halogénures d'allyles ou de l'alcool allylique	17
3.2.1. Préparation des réactifs et accessibilité	17
3.2.2. Synthèse d'éthers de glycérol	18
3.3. A partir de l'épichlorhydrine	20
3.3.1. Préparation et accessibilité.....	20
3.3.2. Synthèse d'éthers de glycérol	21
3.4. A partir du glycidol	24
3.4.1. Préparation et accessibilité.....	24
3.4.2. Synthèse d'éthers de glycérol	25
3.5. Ouverture d'époxyde	27
3.6. A partir du 1,2-O-isopropylidène glycérol	31
3.6.1. Préparation et accessibilité.....	31
3.6.2. Synthèse d'éthers de glycérol	32
3.7. A partir du carbonate de glycérol	34
3.7.1. Préparation et accessibilité.....	34
3.7.2. Synthèse d'éthers de glycérol	35
3.7.2.1. Avec le carbonate de glycérol comme réactif	35
3.7.2.2. Par formation in situ de carbonate de glycérol	37
3.8. A partir du glycérol	38
3.8.1. Préparation et accessibilité.....	38
3.8.2. Synthèse d'éthers de glycérol	40

3.8.3. <i>En conditions basiques selon la synthèse de Williamson</i>	40
3.8.4. <i>Par benzylation du glycérol avec des halogénures de benzyle</i>	43
3.8.5. <i>Par télomérisation catalytique avec des 1,3-diènes</i>	43
3.8.5.1. <i>Catalyse homogène</i>	44
3.8.5.2. <i>Catalyse hétérogène</i>	47
3.8.6. <i>Par catalyse acide</i>	48
3.8.6.1. <i>Avec des alcools via une catalyse hétérogène</i>	48
3.8.6.2. <i>Avec des alcools via une catalyse homogène</i>	52
3.8.6.3. <i>Addition électrophile sur des alcènes</i>	54
3.8.7. <i>Par alkylation réductrice</i>	57
3.8.7.1. <i>En deux étapes par préparation puis réduction d'un acétal</i>	57
3.8.7.2. <i>Avec des aldéhydes et des cétones en une étape</i>	59
3.8.7.3. <i>Avec des acides et des esters en une étape</i>	62
3.8.8. <i>Par alkylation déshydrogénante</i>	65
3.9. <i>Synthèse de polyglycérols</i>	66
3.9.1. <i>Synthèses traditionnelles de polyglycérols</i>	67
3.9.2. <i>Oligomérisation du glycérol en polyglycérols</i>	68
3.9.2.1. <i>Par catalyse acide ou basique homogène</i>	69
3.9.2.2. <i>Par catalyse acide ou basique hétérogène</i>	70
4. Conclusion	72

CHAPITRE 1 : LES ETHERS DE GLYCEROL : EVOLUTION DES PROCEDES DE SYNTHESE DANS UN CONTEXTE DE CHIMIE DURABLE

Note de l'auteur : ce premier chapitre constitue la base pour une revue dont l'objet sera la préparation des alkyl- et aryl éthers de glycérol. Il a été adapté pour s'intégrer dans la thèse. Afin d'avoir un état des lieux complet et de montrer à travers cet exemple concret les avancées qui ont été apportées dans un contexte de chimie durable, les résultats présentés dans les chapitres suivants sont déjà en partie divulgués dans cette partie.

1. Introduction

Les éthers de glycérol et en particulier les alkyl- et aryl éthers de (poly)glycérol sont parmi les dérivés du glycérol les plus intéressants des points de vues scientifiques et économiques. Cet intérêt est notamment lié à leurs propriétés physico-chimiques et en particulier à leur caractère amphiphile. Les amphiphiles sont en effet des composés omniprésents en industrie et dans la vie quotidienne, car employés dans des domaines variés, comme dans les détergents, les produits de nettoyage, les cosmétiques, en tant qu'additifs dans les produits pharmaceutiques, les textiles, les peintures, les résines ou encore dans le secteur agro-alimentaire.¹⁷ Leur succès est principalement attribuable à leurs propriétés physico-chimiques particulières qui permettent de les utiliser comme tensioactifs, solvants, agents moussants, solubilisants, lubrifiants, dégraissants ou encore émulsifiants.¹⁸

Aussi connus sous le nom de surfactants, ils sont constitués d'une partie hydrophile et d'une partie hydrophobe et peuvent être classés dans quatre familles principales selon la charge de leur tête hydrophile : les tensioactifs anioniques, non-ioniques, cationiques et amphotères qui présentent à la fois une charge positive et négative sur une large gamme de pH. Les deux premières catégories sont les plus répandues.¹⁸ Sans tenir compte des savons connus depuis l'antiquité, l'utilisation des tensioactifs synthétiques n'a cessé de se généraliser depuis leur introduction au début du XX^{ème} siècle. Ils représentent aujourd'hui une part majeure de l'activité industrielle chimique, comme en témoignent les chiffres de leur production mondiale estimée à 14 millions de tonnes en 2011, en croissance de 3 à 4% chaque

¹⁷ Publié par Transparency Market Research « Specialty Surfactants Market – Global Scenario, Raw Material and Consumption Trends, Industry Analysis, Size, Share & Forecast 2011-2017 » <http://www.transparencymarketresearch.com/specialty-surfactants-market.html>.

¹⁸ M. Deleu et M. Paquot, *C. R. Chim.*, **2004**, 7, 641-646.

année.¹⁹ Ces composés jouent par conséquent un rôle clé dans le tissu socio-économique mais aussi sur le plan environnemental. Ils sont en effet régulièrement relargués dans l'environnement, intentionnellement ou non, et posent donc des problèmes de contamination des milieux naturels.²⁰

Actuellement, deux tiers du carbone organique fixé dans les tensioactifs est d'origine fossile.¹⁸ La hausse du prix des matières premières pétro-sourcées ainsi que la nécessité de diminuer les émissions polluantes en pratiquant une chimie plus durable a poussé les recherches académique et industrielle à s'orienter vers de nouveaux produits et méthodes de synthèse. Ainsi, l'utilisation de ressources renouvelables et le développement de procédés originaux à plus faible impact environnemental sont devenus des enjeux majeurs.^{15,21} Plus précisément, la conception de tensioactifs de substitution issus de la chimie du végétal, non toxiques, biodégradables avec les propriétés physico-chimiques requises est d'un intérêt tout particulier pour l'industrie chimique. Dans ce contexte, les éthers de glycérol peuvent représenter une alternative sérieuse aux tensioactifs non-ioniques d'origine fossile, en particulier les tensioactifs (poly)éthoxylés qui présentent des risques toxicologiques.²²

Certains éthers de glycérol trouvent déjà des applications et sont préparés à plus grande échelle, mais selon des synthèses traditionnelles à partir des ressources fossiles. A ce jour, de nouvelles transformations chimiques employant directement le glycérol comme réactif dans des procédés catalytiques, plus sélectifs, plus respectueux de l'environnement, mais aussi moins coûteux ont été développés pour la synthèse de monoéthers de glycérol (MEG). De même, la découverte de propriétés physico-chimiques spécifiques à ces composés a récemment permis d'envisager de nouvelles applications, comme par exemple leur emploi en tant que solvants hydrotropes.²³

Dans ce premier chapitre, les propriétés physico-chimiques et biologiques spécifiques des éthers de glycérol ainsi que leurs domaines d'applications actuels seront discutés. Ensuite, les principales voies d'accès seront étudiées, en insistant sur la nature des substrats mis en jeu, les conditions expérimentales employées et les évolutions des procédés de synthèse. L'attention sera particulièrement portée sur les innovations apportées par les problématiques liées à la

¹⁹ P. Foley, A. Kermansahi Pour, E. S. Beach et J. Zimmerman, *Chem. Soc. Rev.*, **2012**, *41*, 1499-1518.

²⁰ (a) L. N. Britton, *J. Surfactants Deterg.*, **1998**, *1*, 109-117; (b) S. Hatfield Venhuis, M. Mehrvar, *Int. J. Photoenergy*, **2004**, *6*, 115-125; (c) J. P. Giesy, K. Kanna, *Environ. Sci. Technol.*, **2002**, *36*, 146A-152A; (d) C. A. Moody, J. W. Martin, W. Chi Kwan, D. C. G. Muir, S. A. Mabury, *Environ. Sci. Technol.*, **2002**, *36*, 545-551.

²¹ Revues récentes et représentatives : a) P. Gallezot, *Chem. Soc. Rev.*, **2012**, *41*, 1538-1558 ; b) P. Y. Dapsens, C. Mondelli et J. Pérez-Ramírez, *ACS Catal.*, **2012**, *2*, 1487-1499 ; c) M. Patel, G. A. Reinhardt et G. Zemanek, *Fett/Lipid*, **1999**, *101*, 314-320.

²² F. Welsch, *Toxicol. Lett.*, **2005**, *156*, 13-28.

²³ L. Moity, Y. Shi, V. Molinier, W. Dayoub, M. Lemaire, J.-M. Aubry, *J. Phys. Chem., B*, **2013**, *117*, 9262-9272.

chimie durable, afin de montrer que l'exemple des éthers de glycérol est une bonne illustration de l'évolution d'une chimie moderne, où des réactions innovantes, catalytiques, plus sûres et employant des substrats biosourcés occupent des places centrales.

2. Intérêts et applications des alkyl- et aryl éthers de (poly)glycérol

2.1. Propriétés physico-chimiques et applications

Les éthers de glycérol, et plus particulièrement les dérivés mono-alkylés, trouvent déjà des applications dans plusieurs secteurs industriels et représentent l'une des voies les plus encourageantes pour la valorisation à grande échelle du glycérol en produits de chimie fine et de spécialité.

Ces composés sont naturellement présents en faibles quantités dans de nombreux organismes vivants, généralement sous forme énantiomériquement pure. Ainsi, les alcools batylique, chimylique et sélachylique sont les 1-*O*-alkyl éthers de glycérol les plus courants dans la nature. On les trouve principalement comme constituants des membranes lipidiques (Schéma 3).²⁴

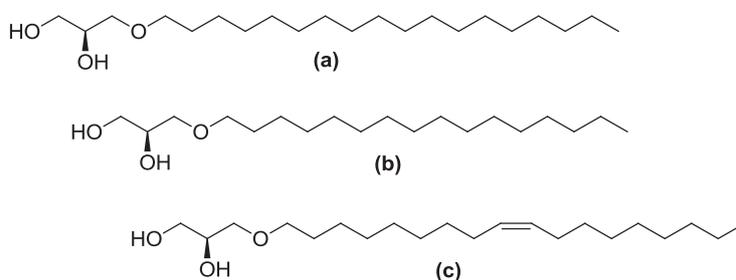


Schéma 3. Monoéthers de glycérol les plus courants dans la nature : **(a)** alcool (*S*)-batylique ((*S*)-3-*O*-octadécyloxy-1,2-propanediol), **(b)** alcool (*S*)-chimylique ((*S*)-hexadécyloxy-1,2-propanediol) et **(c)** alcool (*S*)-sélachylique ((*S,Z*)-3-(9-octadécenyloxy)propane-1,2-diol).

Leur synthèse chimique a été très vite mise en œuvre, car la possibilité de moduler à la fois la partie hydrophile (glycérol, diglycérol, triglycérol,...) et la partie hydrophobe (chaînes linéaires, ramifiées,...) donne l'accès à une large gamme de composés à caractéristiques physico-chimiques et biologiques variées. Plusieurs études ont en effet démontré leur propriétés tensioactives originales qui les démarquent des tensioactifs non-ioniques classiques

²⁴ (a) C. D. Magnusson, G. G. Haraldsson, *Chem. Phys. Lipids*, **2011**, *164*, 315-340; (b) A. Kossel, S. Erdlbacher, *Z. Physiol. Chem.*, **1915**, *94*, 264-283; (c) I. M. Heilbron, W. M. Owen, *J. Chem. Soc. London*, **1928**, 942-947.

de type polyéthylène glycol d'origine pétro-chimique.²⁵ Très récemment par exemple, le groupe de J. M. Aubry a mis en évidence un caractère hydrotrope marqué pour certains MEG à chaînes alkylées courtes.²³ Ces composés présentent également des propriétés biologiques originales, comme des activités immunostimulantes,²⁶ anti-microbiennes,²⁷ ou encore anti-tumorales.²⁸ Pour ces raisons, les éthers de glycérol font déjà l'objet de nombreux brevets et applications et sont à ce titre considérés comme des molécules à haute valeur ajoutée.

Par exemple, on trouve ces dérivés dans le domaine de la cosmétique,²⁹ où ils entrent dans la composition de déodorants,³⁰ de colorations³¹ et shampoings,³² ou encore de crèmes pour la peau.³³ Une des molécules les plus largement répandues dans ce domaine est le 3-[(2-éthylhexyl)oxy]-1,2-propanediol, commercialisé sous le nom de Sensiva[®] SC50 par Schülke & Mayr et préparé industriellement à partir de l'épichlorhydrine (Schéma 4).³⁴

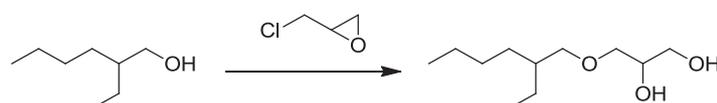


Schéma 4. 3-[(2-éthylhexyl)oxy]-1,2-propanediol (Sensiva[®] SC50), préparé à partir de l'épichlorhydrine

Les MEG sont aussi employés dans le secteur de la détergence, notamment dans les produits de nettoyage³⁵ ou comme agents émulsifiants.³⁶ On les retrouve également dans les

²⁵ (a) S. Queste, P. Baudin, D. Touraud, W. Kunz, J.-M. Aubry, *Green Chem.*, **2006**, 8, 822-830; (b) S. Bigot, H. Bricout, I. Suisse, A. Mortreux, Y. Castanet, *Ind. Eng. Chem. Res.*, **2011**, 50, 9870-9875; (c) I. Blute, B. Kronberg, M. Svensson, R. Unelius, *Tenside Surfactants Deterg.*, **1998**, 35, 207-212; (d) H. Sagitani, Y. Hayashi, M. Ochiai, *J. Am. Oil Chem. Soc.*, **1989**, 66, 146-152; (e) S. Queste, Y. Michina, A. Dewilde, R. Neueder, W. Kunz, J.-M. Aubry, *Green Chem.*, **2007**, 9, 491-499; (f) H. K. Mangold, *Angew. Chem.*, **1979**, 91, 550-560; (g) K. Shinoda, M. Fukuda, A. Carlsson, *Langmuir*, **1990**, 6, 334-337.

²⁶ B. Z. Ngwenya, D. M. Foster, *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, **1991**, 196, 69-75.

²⁷ (a) K. Naniwa, Y. Tsushima, M. Furuya, H. Shirai, Brevet JP 2007291049, **2007**; (b) H. S. Ved, E. Gustow, V. Mahadevan, R. A. Pieringer, *J. Biol. Chem.*, **1984**, 259, 8115-8121; (c) M. P. Haynes, H. R. Buckley, M. L. Higgins, R. A. Pieringer, *Antimicrob. Agents Chemother.*, **1994**, 38, 1523-1529.

²⁸ (a) A. G. Hazra, P. Chatterjee, *Ind. Crops Prod.*, **2008**, 27, 39-43; (b) F. Pedrono, B. Martin, C. Leduc, J. Le Lan, B. Saïag, P. Legrand, J.-P. Moulinoux, A. B. Legrand, *Nutr. Cancer*, **2004**, 48, 64-69; (c) A.-L. Deniau, P. Mosset, F. Pédrone, R. Mitre, D. Le Bot, A. B. Legrand, *Mar. Drugs*, **2010**, 8, 2175-2184.

²⁹ (a) K. H. Diehl, H. Eggensperger, P. Oltmanns, K. H. Scheler, Brevet DE 4140474, **1993**; (b) M. Neuss, T. Albers, S. Bruening, A. Ansmann, H. Gondek, K.-H. Schmid, Brevet US 20100261798, **2010**.

³⁰ (a) W. Beilfuss, K. H. Diehl, H. Eggensperger, P. Oltmanns, Brevet DE 4240674, **1994**; (b) A. Ishikawa, Y. Kuwano, Y. Fujii, Brevet JP 2007282797, **2007**.

³¹ H. Hamashima, M. Aono, J. Mitamura, M. Toda, Brevet JP 2001172134, **2001**.

³² (a) D. Cauwet, C. Dubief, Brevet EP 0555155, **1993**; (b) K. Kasuga, T. Miyajima, Brevet WO 0132134, **2001**.

³³ (a) W. Beilfuss, S. Wutsch, K. Weber, R. Gradtke, Brevet US 20080255015, **2008**; (b) D. Amar, T. Cotton, B. Lavaud, Brevet FR 2923159, **2009**.

³⁴ « Sensiva SC50 multifunctional cosmetic ingredient », http://microsites.schuelke.com/preservative-booster/documents/sensivaSC50_GB.pdf

³⁵ (a) I. K. Vockenroth, M.-S. Schiedel, E.-M. Wikker, T. Gerke, Brevet WO 2012175399, **2012**; (b) K. Kitazawa, S. Nakagawa, Brevet JP 06346092, **1994**; (c) K. Tsukuda, M. Uno, N. Morii, Brevet EP 0926231, **1999**.

³⁶ M. Ishiwatari, M. Mochizuki, H. Takahashi, K. Ito, Brevet US 6074652, **2000**.

encres d'impression,³⁷ les herbicides,³⁸ ou encore comme additifs dans les polymères³⁹ et les lubrifiants.⁴⁰ Enfin, les éthers de glycérol dialkylés et trialkylés donnent de bonnes performances comme additifs dans les carburants.⁴¹

Les éthers de glycérol sont aussi largement présents dans le secteur pharmaceutique où ils entrent dans la composition de crèmes dermatologiques,⁴² d'anti-allergéniques,⁴³ d'antiseptiques et d'antimicrobiens.⁴⁴ Ils permettent aussi le transport de principes actifs à travers la peau,⁴⁵ les membranes lipidiques⁴⁶ et la barrière hémato-encéphalique.⁴⁷

Enfin, les MEG peuvent aussi être utilisés comme intermédiaires pour la préparation de produits chimiques et de matériaux comme par exemple des 1,3-dioxolan-2-ones,⁴⁸ des uréthanes,⁴⁹ des hydrogels⁵⁰ et des tensioactifs ioniques.⁵¹

Globalement, ces études ont non seulement montré la possibilité d'employer les éthers de glycérol comme d'excellents substituts de nombreux composés dérivés des polyéthylènes glycols qui restent actuellement encore très utilisés dans l'industrie, mais elles ont aussi mis en avant leurs caractéristiques spécifiques. Ainsi, une valorisation de ces composés dans des applications plus originales pourrait être envisagée, comme par exemple en tant que solvants alternatifs (Schéma 5).^{23,25}

³⁷ (a) K. Inada, T. Tsutsumi, Brevet JP 2006176692, **2006** ; (b) I. Takagishi, A. Ogawa, M. Iwata, Brevet JP 09208872, **1997**.

³⁸ B. Parant, E. Roussel, Y. Raoul, Brevet WO 2011030061, **2011**.

³⁹ (a) F. Reichwald, M. Willems, Brevet DE 102008053629, **2010**; (b) T. Umemura, S. Ikuo, I. Toshiaki, A. Kazuyuki, Brevet JP 01315460, **1989**.

⁴⁰ W. Beilfuss, W. Siegert, K. Weber, R. Gradtke, K.-H. Diehl, Brevet EP 1369471, **2003**.

⁴¹ (a) F. Frusteri, C. Cannilla, G. Bonura, L. Spadaro, A. Mezzapica, C. Beatrice, G. Di Blasio, C. Guido, *Top. Catal.*, **2013**, *56*, 378-383; (b) N. Rahmat, A. Z. Abdullah, A. R. Mohamed, *Renew. Sust. Energ. Rev.*, **2010**, *14*, 987-1000.

⁴² (a) S. Cupferman, C. Marion, Brevet EP 1000542, **2000** ; (b) S. Cupferman, J.-P. Laugier, Brevet WO 9822081, **1998**; (c) J. Engel, M. Mollière, I. Szelenyi, Brevet EP 0533213, **1994**.

⁴³ S. Brohult, A. Brohult, Brevet EP 0333678, **1989**.

⁴⁴ (a) W. Beilfuss, R. Gradtke, M. Mohr, P. Goroncy-Bermes, S. Behrends, Brevet EP 1468700, **2004**; (b) S. Modak, T. A. Gaonkar, L. Caraos, Brevet WO 03034994, **2003**; (c) V. Burnier, J.-P. Brissonet, Brevet EP 0747047, **1996**; (d) J. F. Andrews, W. G. Cook, Brevet US 20100249247, **2010**; (e) W. Beilfuss, R. Gradtke, W. Siegert, M. Mohr, K. Weber, Brevet US 20100331426, **2010**.

⁴⁵ A. Suzuki, T. Yamaguchi, K. Kawasaki, T. Hase, I. Tokimitsu, *J. Pharm. Pharmacol.*, **2002**, *54*, 1601-1607.

⁴⁶ J. Alexander, J. MD. Brewer, Brevet US 5876721, **1999**.

⁴⁷ (a) B. Erdlenbruch, M. Alipour, G. Fricker, D. S. Miller, W. Kugler, H. Eibl, M. Lakomeck, *Brit. J. Pharmacol.*, **2003**, *140*, 1201-1210; (b) B. Erdlenbruch, V. Jendrosseck, H. Eibl, M. Lakomeck, *Exp. Brain Res.*, **2000**, *135*, 417-422; (c) E. Molnár, E. Barbu, C.-F. Lien, D. C. Górecki, J. Tsibouklis, *Biomacromolecules*, **2010**, *11*, 2880-2889.

⁴⁸ M. Horibe, K. Suzuki, E. Ogura, N. Yamamoto, JP 2000239271, **2000**.

⁴⁹ M. Joyabu, G. Hashimoto, A. Tonegawa, Brevet JP 2011021170, **2011**.

⁵⁰ H. S. M. Lu, S. W. Shuey, Brevet WO 2011002888, **2011**.

⁵¹ (a) K. Urata, N. Takaishi, *J. Am. Oil Chem. Soc.*, **1996**, *73*, 819-830; (b) K. Urata, *Eur. J. Lipid Sci. Technol.*, **2003**, *105*, 542-556; (c) D. Ono, S. Yamamura, M. Magamura, T. Takeda, *J. Surfactants Deterg.*, **1998**, *1*, 201-206 ; (d) E.-M. Varka, E. Coutouli-Argyropoulou, M. R. Infante, S. Pegiadou, *J. Surfactants Deterg.*, **2004**, *7*, 409-414 ; (e) S. Pegiadou, L. Perez, M. R. Infante, *J. Surfactants Deterg.*, **2000**, *3*, 517-525 ; (f) P. Truog, Brevet WO 2011120707, **2011**; (g) E. Barbu, E. Molnar, J. Tsibouklis, D. Gorecki, C.-F. Lien, Brevet WO 2011104134, **2011**; (h) D. Harats, J. George, G. Halperin, I. Mendel, Brevet US 20100048515, **2010**; (i) A. B. Neef, C. Schultz, *Angew. Chem., Int. Ed.*, **2009**, *48*, 1498-1500.

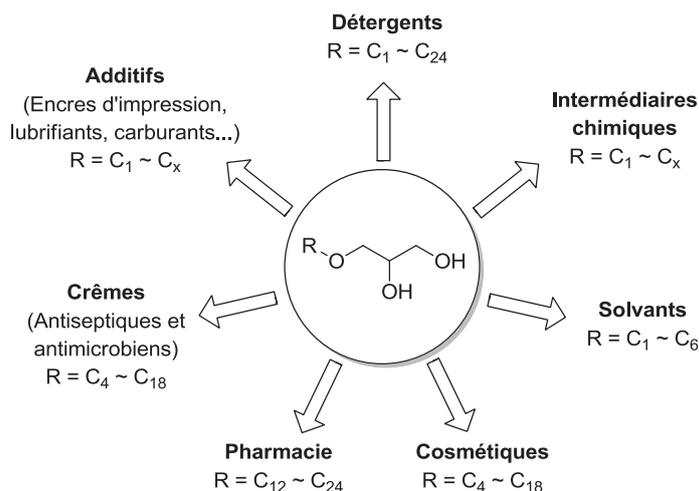


Schéma 5. Applications des monoéthers de glycérol

2.2. Marché et production

Malgré les nombreux domaines d'applications des éthers de glycérol, peu de chiffres concernant leur production et leur demande sont disponibles. Ce constat est probablement lié à leurs utilisations actuelles comme additifs dans les cosmétiques principalement, au caractère nouveau de nombreuses structures (qui ne sont donc pas enregistrées) et à l'absence de procédé de synthèse utilisant directement le glycérol comme substrat. Néanmoins, plusieurs sociétés proposent des éthers de glycérol, comme Schülke & Mayr qui prépare le 2-éthylhexyl éther de glycérol (Sensiva[®] SC50) depuis 1991 dans plusieurs formulations pour les cosmétiques.⁵² La compagnie japonaise KAO prépare également des éthers de glycérol, dont l'isostéaryl éther de glycérol commercialisé sous le nom de Penetol GE-IS.⁵³ Avec un marché des produits cosmétiques pour la peau en croissance de 4% à l'échelle du globe, la demande en éthers de glycérol devrait continuer à croître ses prochaines années dans ce seul secteur.⁵⁴

3. Préparation des éthers de glycérol

De nombreuses méthodes existent pour accéder aux éthers de glycérol. Malgré sa disponibilité actuelle, le glycérol n'est pas encore un substrat incontournable pour la préparation directe d'alkyl- ou d'aryl éthers de glycérol. La réactivité très proche des trois

⁵² http://www.schuelke.com/download/pdf/cint_lint_Personal_Care_Folder_FOL.pdf.

⁵³ http://chemical.kao.com/sg/products/Z0000250_sgen.html.

⁵⁴ *Expression cosmétique, Guide des ingrédients cosmétiques, 2010, hors série décembre.*

hydroxyles à pK_a similaires est en effet un inconvénient pour contrôler la sélectivité de la réaction d'alkylation, tout comme la grande viscosité et la mauvaise miscibilité de ce polyol dans les phases organiques. Des substrats protégés et plus réactifs comme le 3-chloro-1,2-propanediol, le 1,2-*O*-isopropylidène glycérol, l'épichlorhydrine, le glycidol ou le carbonate de glycérol lui sont généralement préférés, impliquant des procédés en plusieurs étapes réactionnelles. Des exemples non catalytiques comme la synthèse d'éthers de Williamson sont par exemple largement décrits. Des transformations chimiques dans des conditions neutres et acides ont également fait l'objet de plusieurs études. De même, le développement de procédés plus propres, plus directs comprenant moins d'étapes réactionnelles et impliquant des substrats biosourcés en présence de catalyseurs homogènes et hétérogènes fait l'objet d'un nombre croissant de publications. Pour modifier la tête hydrophile du tensioactif ou pour des applications dans le domaine des polymères, l'oligomérisation du glycérol en (poly)glycérols a aussi fait l'objet de nombreuses études et sera donc aussi abordée.

3.1. A partir du 3-chloro-1,2-propanediol

3.1.1. Préparation du réactif et accessibilité

Le 3-chloro-1,2-propanediol (3-MCPD), ou α -monochlorohydrine, est certainement le premier réactif à avoir été utilisé pour la synthèse d'alkyl éthers de glycérol. Ce composé peut être préparé selon plusieurs voies, comme par réaction du chlorure d'hydrogène avec le glycérol en phase gaz ou liquide,⁵⁵ ou par hydrolyse de l'épichlorhydrine.⁵⁶ (Schéma 6).

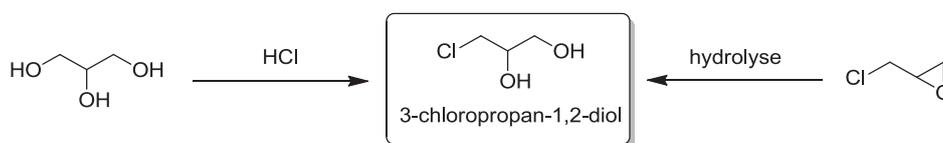


Schéma 6. Voies d'accès au 3-chloro-1,2-propanediol

Des études toxicologiques ont cependant montré que ce composé est cancérigène,⁵⁷ reprotoxique⁵⁸ et neurotoxique,⁵⁹ ce qui limite aujourd'hui très fortement son utilisation dans les procédés chimiques. Il est aujourd'hui considéré comme un contaminant dangereux dans

⁵⁵ R. Tesser, M. Di Serio, R. Vitiello, V. Russo, E. Ranieri, E. Speranza, E. Santacesaria, *Ind. Eng. Chem. Res.*, **2012**, *51*, 8768-8776.

⁵⁶ E. Fourneau, T. R. Y. Marques, *Bull. Soc. Chim. Fr.*, **1926**, *39*, 699-700.

⁵⁷ S. Robjohns, R. Marshall, M. Fellows, G. Kowalczyk, *Mutagenesis*, **2003**, *18*, 401-404.

⁵⁸ E. Samojlik, M. C. Chang, *Biol. Reproduction*, **1970**, *2*, 299-304.

⁵⁹ A. M. Brown, J. Skamarauskas, T. Lister, A. Madjdb, D.E. Ray, *J. Neurochem.*, **2011**, *116*, 996-1004.

l'industrie agro-alimentaire mais reste encore utilisé comme intermédiaire pour la synthèse d'encres ou comme additif dans les explosifs.⁶⁰

3.1.2. Synthèse d'éthers de glycérol

Les éthers peuvent être synthétisés dans les conditions de Williamson,⁶¹ qui consistent à faire réagir un ion alcoolate avec un halogénure primaire ou un ester sulfonique par réaction de type S_N2. La présence d'une base forte en quantité stœchiométrique permet de former un ion alcoolate dans un premier temps (1), qui vient ensuite substituer l'halogénure pour conduire à l'éther ((2), Schéma 7).

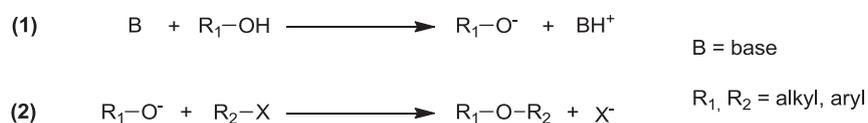


Schéma 7. Schéma général de la réaction de Williamson

S'il est facile d'accès et peu cher, l'alcool peut être solvant de la réaction. Dans le cas contraire, des solvants aprotiques polaires comme le DMF et le DMSO sont généralement employés. L'efficacité de cette voie d'accès aux éthers a permis de l'adapter aux dérivés du glycérol, malgré une faible économie d'atomes en raison de la formation d'une quantité stœchiométrique de sels.

Ainsi, Reboul⁶² a certainement été l'un des premiers à synthétiser un éther de glycérol en appliquant cette méthodologie au 3-chloro-1,2-propanediol et à l'éthanoate de sodium dès 1860. Davies⁶³ a préparé en 1930 des monoéthers de glycérol par réaction du 3-MCPD avec des alcoolates de sodium formés par addition de sodium dans un excès d'alcool, également solvant de la réaction (Schéma 8). Cette méthodologie n'était cependant pas efficace avec des alcools à longues chaînes saturées, comme l'alcool stéarique, probablement par manque de miscibilité des réactifs mis en jeu.

⁶⁰ R. S. Tomar, F. C. Tsai, M. S. Sandy, *Report from the Office of Environmental Health Hazard Assessment*, **2010**.

⁶¹ A. Williamson, *Q. J. Chem. Soc. London*, **1852**, 4, 229-239.

⁶² M. Reboul, *Ann. Chim. Phys.*, **1860**, [3] 60, 5-71.

⁶³ G. G. Davies, I. M. Heilbron, W. M. Owens, *J. Chem. Soc.*, **1930**, 2542-2546.

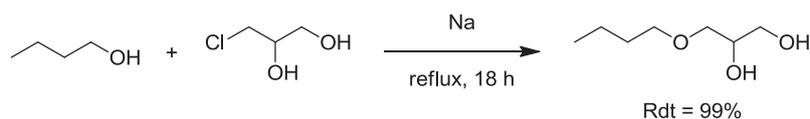


Schéma 8. Ethérisation du butanol avec le 3-chloro-1,2-propanediol

En substituant le chlore par l'iode, Stegerhoek et Verbade ont surmonté en partie cette limitation, mais la réaction avec le stéarate de sodium forme le composé cible avec un faible rendement.⁶⁴

La relative faible disponibilité à l'échelle industrielle du 3-MCPD ainsi que son caractère toxique démontré⁶⁵ ont conduit à la recherche d'alternatives.

3.2. A partir d'halogénures d'allyles ou de l'alcool allylique

3.2.1. Préparation des réactifs et accessibilité

Les halogénures d'allyles et l'alcool allylique ont aussi été très tôt employés pour la synthèse d'éthers de glycérol. Ces réactifs sont issus de la chimie du 1-propène et sont donc d'origine fossile. Le chlorure d'allyle est le composé le plus courant. Il est utilisé comme intermédiaire dans une voie d'accès à l'épichlorhydrine, mais aussi pour la préparation de pesticides ou de produits pharmaceutiques.⁶⁶ Ce composé est obtenu principalement à l'échelle industrielle par la chloration radicalaire sélective du groupement méthyle du propylène à une température de 500 °C (procédé Shell, Schéma 9, **(a)**).⁶⁶

L'alcool allylique est traditionnellement préparé par hydrolyse du chlorure d'allyle en présence d'une base inorganique, mais cette voie génère une quantité stœchiométrique de sels (Schéma 9, **(b)**). Industriellement, celui-ci est plutôt synthétisé par oxydation directe du 1-propène dans l'acide acétique sous oxygène, en présence d'un catalyseur au palladium. L'acétate d'allyle formé est ensuite hydrolysé en alcool allylique et en acide acétique qui est recyclé pour être réutilisé dans l'étape d'oxydation (Schéma 9, **(c)**).

Une autre voie consiste à oxyder le propylène en acroléine qui est ensuite réduit en alcool allylique (Schéma 9, **(d)**). Enfin, un dernier procédé propose une isomérisation de l'oxyde de propylène en présence de Li_3PO_4 , mais celui-ci est peu utilisé industriellement.⁶⁶

⁶⁴ L. J. Stegerhoek, P. E. Verbade, *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas*, **1956**, 75, 143-163.

⁶⁵ (a) M. Habermeyer, S. Guth, G. Eisenbrand, *Eur. J. Lipid Sci. Technol.*, **2011**, 113, 314-318; (b) A. R. Jones, *Life Sci.*, **1983**, 23, 1625-1646.

⁶⁶ H. A. Wittcoff, B. G. Reuben, J. S. Plotkin, *Industrial Organic Chemicals*, 2nd Ed., Wiley-interscience, **2004**.

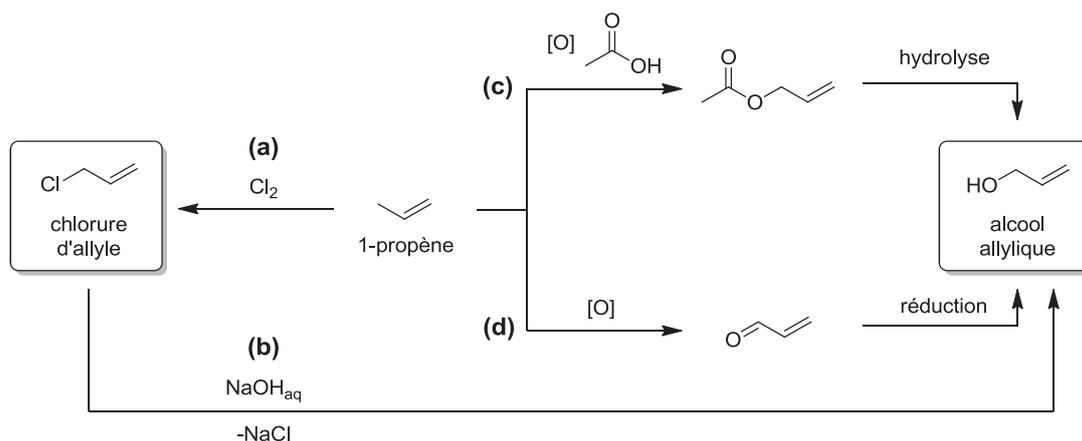


Schéma 9. Voies d'accès principales au chlorure d'allyle et à l'alcool allylique

Le chlorure d'allyle et l'alcool allylique sont produits à plusieurs centaines de milliers de tonnes chaque année.⁶⁷ Ils sont utilisés comme intermédiaires pour la préparation de diols (1,4-butanediol), de résines ou de plastifiants. Néanmoins, les deux composés sont toxiques et ont une activité mutagénique.⁶⁷

3.2.2. Synthèse d'éthers de glycérol

La réaction d'un halogénure d'allyle avec un alcool gras en présence d'une base forte inorganique aboutit à un éther d'allyle intermédiaire. La dihydroxylation directe de l'oléfine dans une deuxième étape conduit ainsi au MEG cible (Schéma 10, (a)).^{63,68} L'époxydation de l'oléfine est aussi possible en présence de peroxyde d'hydrogène,⁶⁹ mais cette stratégie nécessite une étape réactionnelle supplémentaire et ne semble pas avoir été utilisée pour la synthèse d'éthers de glycérol (Schéma 10, (b)).

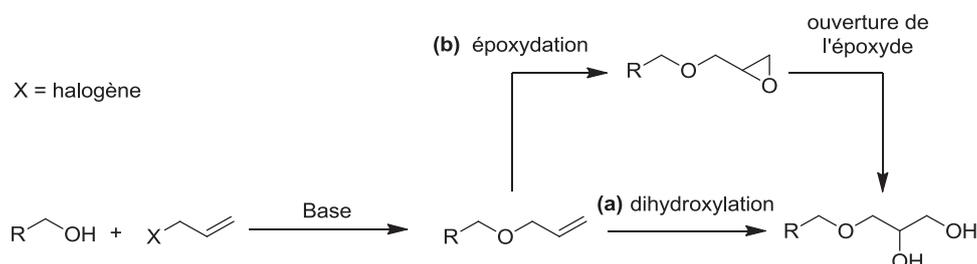


Schéma 10. Stratégies de synthèse d'un éther de glycérol à partir d'un halogénure d'allyle

⁶⁷ (a) *Data Review and Assessment for Allyl Alcohol*, 2005, EPA, disponible sur <http://www.epa.gov/hpv/pubs/summaries/allylchl/c14921rt.pdf>; (b) <http://www.epa.gov/ttnatw01/hlthef/allylchl.html>.

⁶⁸ (a) S. Ayako, N. Kimiyoshi, Y. Goro, Brevet JP 2002069024, 2002; (b) B. V. S. K. Rao, A. Gangadhar, R. Subbarao, G. Lakshminarayana, *Org. Prep. Proced. Int.*, 1991, 23, 119-122.

⁶⁹ B. S. Lane, K. Burgess, *Chem. Rev.*, 2003, 103, 2457-2473.

Selon ce schéma, Subbarao a proposé une catalyse par transfert de phase dans des conditions basiques suivie par une oxydation de l'oléfine en présence de permanganate de cétyltriméthylammonium (CTAP, Schéma 11).^{68b}

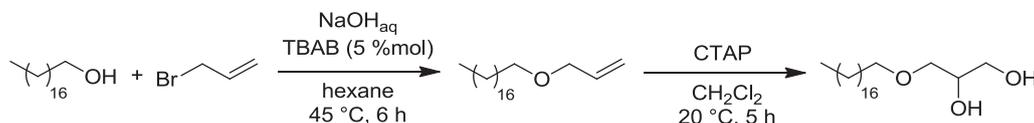


Schéma 11. Synthèse d'un éther de glycérol à partir du bromure d'allyle

Des exemples décrivent également l'éthérification de l'alcool allylique avec un halogénure d'alkyle.⁷⁰ Cette stratégie a été mise au point dès 1930 par Davies.⁶³ Dans cette étude, une dihydroxylation de l'éther d'allyle intermédiaire est réalisée avec du peroxyde d'hydrogène afin d'obtenir les éthers de glycérol cibles. La recherche de procédés plus propres, sans génération de sels, a aussi conduit à l'éthérification directe de l'alcool allylique avec un alcool, soit par déshydrogénation catalysée par des complexes de palladium, de platine ou de ruthénium,⁷¹ soit par une catalyse acide.⁷² Cependant, ces stratégies ne semblent pas avoir été développées plus en détail dans des procédés de synthèse d'éthers de glycérol.

Il est à noter qu'indépendamment de la préparation d'éthers de glycérol, la réaction de dihydroxylation des oléfines a fait l'objet de très nombreuses études en chimie organique. Outre les oxydants classiques, les dihydroxylation en présence de catalyseurs à l'osmium homogènes ou hétérogènes sont parmi les plus efficaces malgré leur toxicité.⁷³ Les méthodologies développées en particulier par Sharpless pour des dihydroxylation stéréosélectives ont aussi été évaluées.⁷⁴

⁷⁰ J. E. Brumwell, N. S. Simpkins, *Tetrahedron*, **1994**, *50*, 13533-13552.

⁷¹ H. Saburi, S. Tanaka, M. Kitamura, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2005**, *44*, 1730-1732.

⁷² E. Moffett, *J. Am. Chem. Soc.*, **1934**, *56*, 2009.

⁷³ (a) Ö. Metin, N. A. Alp, S. Akbayrak, A. Biçer, M. S. Gültekin, S. Özkar, U. Bozkaya, *Green Chem.*, **2012**, *14*, 1488-1492; (b) M. Schröder, *Chem. Rev.*, **1980**, *80*, 187-213; (c) K.-I. Fujita, S. Umeki, M. Yamazaki, T. Ainoya, T. Tsuchimoto, H. Yasuda, *Tetrahedron Lett.*, **2011**, *52*, 3137-3140.

⁷⁴ H. C. Kolb, M. S. VanNieuwenzhe, K. B. Sharpless, *Chem. Rev.*, **1994**, *94*, 2483-2547; (b) K. B. Sharpless, W. Amberg, Y. L. Bennani, G. A. Crispino, J. Hartung, K.-S. Jeong, H.-L. Kwong, K. Morikawa, Z.-M. Wang, D. Xu, X.-L. Zhang, *J. Org. Chem.*, **1992**, *57*, 2768-2771; (c) E. N. Jacobsen, I. Markó, W. S. Mungall, G. Schröder, K. B. Sharpless, *J. Am. Chem. Soc.*, **1988**, *110*, 1968-1970.

3.3. A partir de l'épichlorhydrine

3.3.1. Préparation et accessibilité

L'épichlorhydrine (ECH) est un synthon très important dans l'industrie chimique avec une production supérieure à 1,5 million de tonnes en 2012, en croissance annuelle de 4,8%.⁷⁵ Elle est une matière première très utilisée dans la fabrication de résines époxydiques et échangeuses d'ions, de polyéthers polyhydroxylés, de tensioactifs pour des formulations détergentes, d'élastomères, de résines ou même du glycérol synthétique et de ses dérivés.⁷⁶ Autrefois, l'ECH était exclusivement préparée par la réaction du chlorure d'allyle obtenu à partir du 1-propène avec l'acide hypochloreux, qui donne un mélange de 2,3-dichloropropan-1-ol et de 1,3-dichloropropan-2-ol. Dans une deuxième étape, l'épichlorhydrine est synthétisée par traitement des deux intermédiaires avec une base inorganique, généralement l'hydroxyde de sodium ou de calcium (Schéma 12, **(a)**). Cependant, un procédé à partir du glycérol a été récemment développé par Solvay (procédé Epicérol®)⁷⁶ et a été adapté à l'échelle industrielle début 2012 en Asie avec une capacité de 100 000 tonnes/an. Il consiste à dichlorer le glycérol avec l'acide chlorhydrique, puis à former l'époxyde en présence d'une base inorganique (Schéma 12, **(b)**).

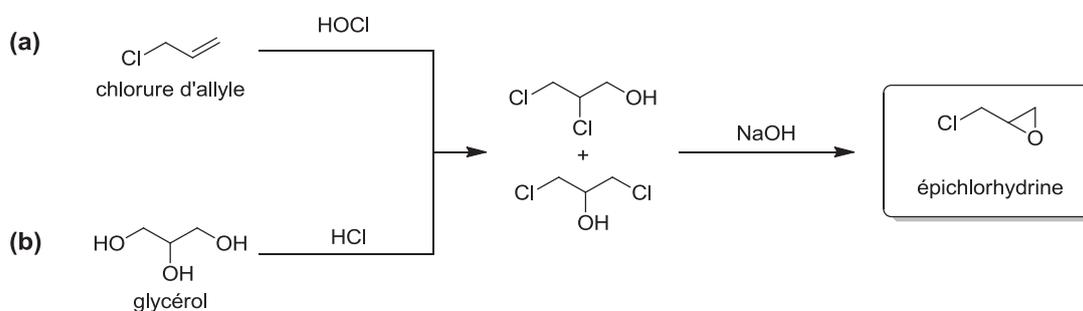


Schéma 12. Voies d'accès principales à l'épichlorhydrine

Comme tout agent alkylant, l'épichlorhydrine est toxique : plusieurs études font état de sa toxicité aiguë et chronique, mais aussi de son effet cancérigène et mutagénique.⁷⁷

⁷⁵ *Epichlorohydrin (ECH) Market, By Applications (Epoxy Resins, Synthetic Glycerin, Water Treatment Chemicals, Pharmaceuticals) & Feedstock (Propylene, Glycerin) - Global Market Trends & Forecast to 2017*, disponible sur <http://www.researchandmarkets.com/research/vm6xg6/epichlorohydrin>.

⁷⁶ (a) K. Urata, *PharmaChem*, **2010**, 9, (5/6), 7-10 ; (b) P. Krafft, P. Gilbeau, Brevet WO 2009000773, **2009**; (c) E. Santacesaria, R. Tesser, M. Di Serio, L. Casale, D. Verle, *Ind. Eng. Chem. Res.*, **2010**, 49, 964-970.

⁷⁷ A. K. Giri, *Mutation Res.*, **1997**, 386, 25-38.

Les conditions expérimentales à partir de l'ECH ont été également améliorées pour gagner en sélectivité et en rendement pour l'éther de glycidol, avec le recours aux micro-ondes⁸² et à la catalyse par transfert de phase.⁸³ Deux procédés alternatifs en trois étapes ont ainsi été développés par le groupe de Takaishi et Urata en 1988.⁸⁴ Après la synthèse de l'éther de glycidol par substitution nucléophile en présence d'un excès d'hydroxyde de sodium et d'une quantité catalytique d'un agent de transfert de phase (CTP), le MEG a été préparé suivant deux voies d'accès différentes. La première consiste à faire réagir l'éther de glycidol intermédiaire avec l'acétone et de l'éthérate de trifluorure de bore pour former le dioxolane correspondant. L'hydrolyse acide de ce dernier permet finalement d'aboutir au composé cible avec un rendement global de 63% (Schéma 15, (a)). L'autre voie propose une ouverture de l'époxyde par action de l'anhydride acétique et d'une amine tertiaire. Après hydrolyse, l'éther de glycérol désiré est également obtenu avec un bon rendement (Schéma 15, (b)). Néanmoins, la plupart de ces réactions ne sont pas catalysées, avec la génération de grandes quantités de sels difficiles à traiter.

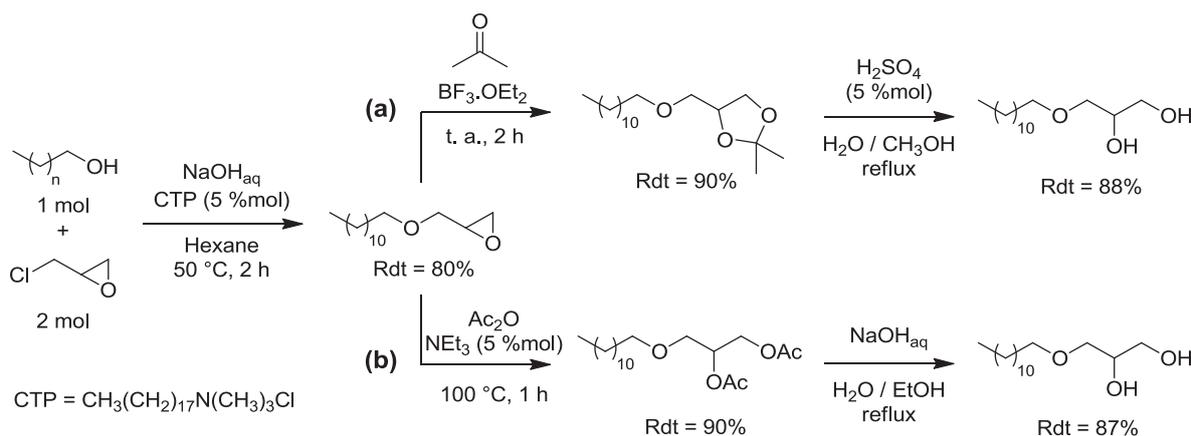


Schéma 15. Synthèse multi-étapes selon deux procédés du 1-*O*-dodécyléther de glycérol à partir d'épichlorhydrine

Des exemples de préparation de MEG par étherification de l'ECH avec un alcool gras dans des conditions acides sont aussi décrits. Dans ce cas, l'addition de l'alcool se fait surtout sur le carbone C3 de l'époxyde en présence d'un acide de Brønsted⁸⁵ ou d'un acide de Lewis⁸⁶ et

⁸² B. K. Pchelka, A. Loupy, A. Petit, *Tetrahedron Lett.*, **2006**, 62, 10968-10979.

⁸³ (a) G. Mouzin, H. Cousse, J.-P. Rieu, A. Duflos, *Synthesis*, **1983**, (2), 117-119 ; (b) H.-C. Kang, B. M. Lee, J. Yoon, M. Yoon, *J. Am. Oil Chem. Soc.*, **2001**, 78, 423-429 ; (c) M. S. L. Karuna, B. L. A. P. Devi, P. S. S. Prasad, R. B. N. Prasad, *J. Surfact. Deterg.*, **2009**, 12, 117-123; (d) J. Bauer, J. Rademann, *J. Am. Chem. Soc.*, **127**, 7296-7297; (e) X.-P. Gu, I. Ikeda, M. Okahara, *Synthesis*, **1985**, (6/7), 649-651.

⁸⁴ K. Urata, S. Yano, A. Kawamata, N. Takaishi; Y. Inamoto, *J. Am. Oil Chem. Soc.*, **1988**, 65, 1299-1302.

⁸⁵ E.-M. A. Varka, M. G. Heli, E. Coutouli-Argyropoulou, S. A. Pegiadou, *Chem. Eur. J.*, **2006**, 12, 8305-8311.

⁸⁶ O. Grummitt, R. F. Hall, *J. Am. Chem. Soc.*, **1944**, 66, 1229-1230.

conduit donc majoritairement à des chlorhydrines. Ensuite, une étape d'époxydation en milieu basique est réalisée, afin de supprimer toute trace de l'intermédiaire chloré de l'éther de glycérol final, comme décrit par Van Elburg par exemple (Schéma 16).⁸⁷

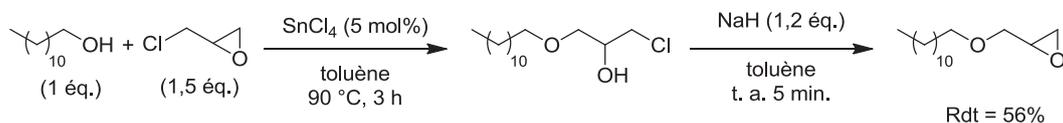


Schéma 16. Réaction de l'épichlorhydrine avec un alcool dans des conditions acides

Canoira a proposé très récemment une synthèse du 1,3-di-*tert*-butoxypropan-2-ol en suivant cette approche, en 3 étapes (Schéma 17).⁸⁸

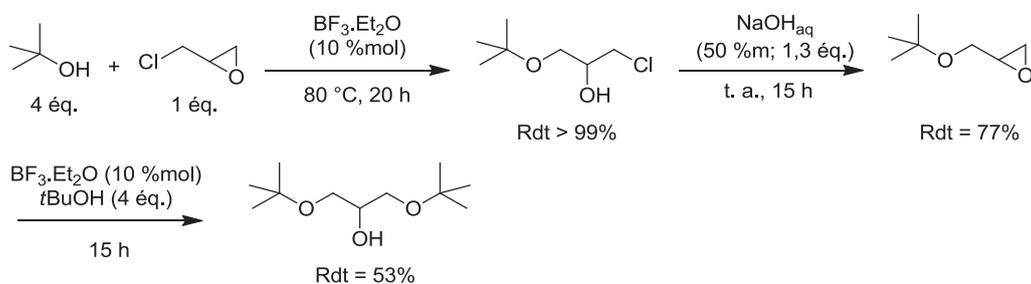


Schéma 17. Synthèse du 1,3-di-*tert*-butoxypropan-2-ol à partir de l'épichlorhydrine

Enfin, notons que quelques procédés par catalyse hétérogène acide existent aussi.⁸⁹ Zhou a par exemple préparé des silices MCM-41 greffées avec du $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ qui ont été évaluées dans la réaction d'addition de l'isobutanol sur l'épichlorhydrine, pour former le 1-isobutoxy-3-chloropropanol. Les auteurs ont observé que les catalyseurs présentant une forte acidité de Brønsted donnent les meilleurs résultats. Les conversions ont ainsi été améliorées à 87% en augmentant la charge de $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ à 0,3 mol par gramme de MCM-41, avec une sélectivité de 95% en produit désiré. (Schéma 18).

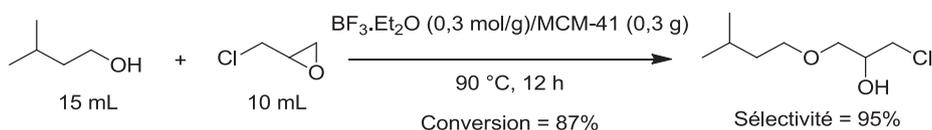


Schéma 18. Synthèse du 1-isobutoxy-3-chloropropanol à partir de l'épichlorhydrine par catalyse hétérogène

⁸⁷ P. A. Van Elburg, O. A. Ormskerk, K. P. de Kloe, P. J. Boogaard, *J. Labelled Cpd. Radiopharm.*, **2000**, *43*, 147-167.

⁸⁸ A.-M. Al-Lal, J.-E. García-González, A. Llamas, A. Monjas, L. Canoira, *Fuel*, **2012**, *93*, 632-637.

⁸⁹ (a) R.-X. Zhou, Y.-J. Wang, X.-M. Zheng, *Catal. Lett.*, **2005**, *100*, 201-203; (b) T. Inagi, A. Hattori, Brevet JP 2010264366, **2010**.

Il a cependant été noté qu'une grande quantité de $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ est lessivée dans le milieu après chaque réaction, ce qui constitue une limitation pour la recyclabilité du catalyseur solide.

3.4. A partir du glycidol

3.4.1. Préparation et accessibilité

Les éthers de glycérol peuvent également être préparés à partir du glycidol. Tout comme les synthons précédents, ce composé est principalement issu de la filière du propylène et obtenu par époxydation de l'alcool allylique,⁹⁰ en présence de peroxyde d'hydrogène et de catalyseurs au vanadium ou au tungstène homogènes ou hétérogènes (Schéma 19, **(a)**).⁹¹ Une autre voie consiste à hydrolyser l'épichlorhydrine en présence d'une base inorganique (Schéma 19, **(b)**).⁹² Des procédés alternatifs à partir du carbonate de glycérol biosourcé ont été plus récemment mis au point et consistent à décarboxyler ce substrat en présence de catalyseurs homogènes ou hétérogènes (Schéma 19, **(c)**).⁹³

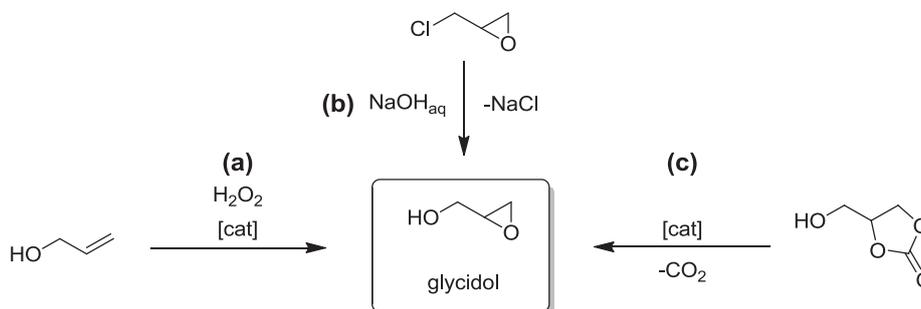


Schéma 19. Voies d'accès au glycidol

Outre son utilisation pour la synthèse d'éthers de glycidol, ce composé est employé comme intermédiaire pour la production de glycérol synthétique à partir d'épichlorhydrine, mais aussi d'époxydes fonctionnalisés et de molécules d'intérêt dans l'industrie pharmaceutique. On le

⁹⁰ G. Sienel, K. Rieth, K. T. Rowbottom, *Epoxides. Ullmann's Encyclopedia of Industrial Chemistry*, **2000**, Wiley-VCH.

⁹¹ G. J. Hutchings, D. F. Lee, A. R. Minihan, *Catal. Lett.*, **1995**, *33*, 369-385.

⁹² K. Weissemel, H.-J. Arpe, *Industrial Organic Chemistry*, 4th Ed. Wiley-VCH, Weinheim, Germany, **2003**.

⁹³ (a) J.-W. Yoo, Z. Mouloungui, A. Gasset, Brevet WO 9840371, **1998**; (b) C. L. Bolívar-Díaz, V. Calvino-Casilda, F. Rubio-Marcos, J. F. Fernández, M. A. Bañares, *Appl. Catal., B*, **2013**, *129*, 575-579; (d) J. S. Choi, F. S. H. Simanjuntaka, J. Y. Oh, K. I. Lee, S. D. Lee, M. Cheong, H. S. Kim, H. Lee, *J. Catal.*, **2013**, *297*, 248-255.

trouve aussi comme additif dans les fluides hydrauliques, les résines ou encore les polymères.⁹⁴ Le glycidol est toxique, irritant et classifié comme substance cancérigène.⁹⁴

3.4.2. Synthèse d'éthers de glycérol

Des conditions basiques peuvent être employées pour préparer des éthers de glycidol précurseurs des MEG, par substitution nucléophile de l'hydroxyle sur un halogénure d'alkyle (Schéma 20).⁹⁵

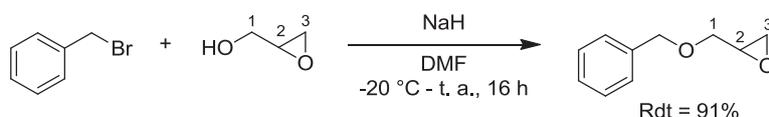


Schéma 20. Synthèse d'un éther de glycidol à partir du glycidol

La tosylation du glycidol suivie par l'addition d'un alcool ou d'un phénol est aussi une possibilité, notamment pour conserver la stéréochimie d'un éventuel centre chiral présent sur l'époxyde.⁹⁶ L'addition nucléophile d'un alcool ou d'un phénol sur le carbone C3 du glycidol est une alternative intéressante car elle permet de former directement le monoéther de glycérol par ouverture de l'époxyde. Celle-ci peut s'effectuer dans des conditions basiques.⁹⁷ Une réaction concurrente de polymérisation est souvent observée et valorisée pour préparer des polyglycérols, comme nous le verrons à la fin de ce chapitre.⁹⁸ Sakanishi a ainsi proposé la synthèse d'alkyl éthers de polyglycérol par une catalyse basique (Schéma 21).^{97a}

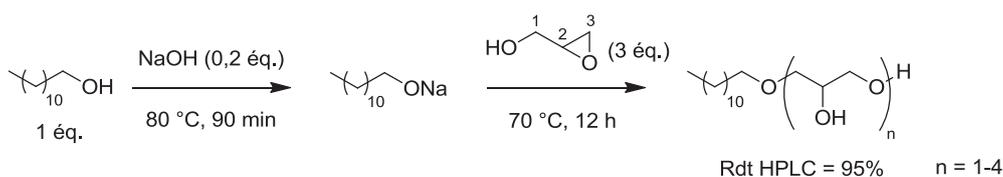


Schéma 21. Synthèse directe d'un éther de glycérol à partir du glycidol

⁹⁴ *Iarc monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans*, **2000**, 77, 469-486. Disponible sur <http://monographs.iarc.fr/ENG/Monographs/vol77/mono77-19.pdf>.

⁹⁵ R. Barbe, J. Hasserodt, *Tetrahedron*, **2007**, 63, 2199-2207.

⁹⁶ (a) K. Kitaori, Y. Furukawa, H. Yoshimoto, J. Otera, *Tetrahedron*, **1999**, 55, 14381-14390; (b) R. Marcos, C. Rodríguez-Esrich, C. I. Herrerías, M. Pericàs, *J. Am. Chem. Soc.*, **2008**, 130, 16838-16839.

⁹⁷ (a) Y. Sakanishi, S. Mihara, Brevet EP 1785410, **2007**; (b) S. Berkowitz, Brevet EP 0024806, **1981**.

⁹⁸ (a) A. Haouet, M. Sepulchre, N. Spassky, *Eur. Polym. J.*, **1983**, 19, 1089-1098; (b) A. Sunder, R. Hanselmann, H. Frey, R. Mülhaupt, *Macromolecules*, **1999**, 32, 4240-4246; (c) A. Sunder, M. Krämer, R. Hanselmann, R. Mülhaupt, H. Frey, *Angew. Chem., Int. Ed.*, **1999**, 38, 3552-3555; (d) D. Wilms, S.-E. Stiriba, H. Frey, *Acc. Chem. Res.*, **2010**, 43, 129-141; (e) L. C. Cesteros, *Green Chem.*, **2011**, 13, 197-206.

Les réactions de polymérisation peuvent être limitées et contrôlées en additionnant un acide de Lewis,⁹⁹ comme par exemple des catalyseurs de Titane (IV),¹⁰⁰ d'étain (Schéma 22),¹⁰¹ le DIBAL,¹⁰² ou encore un acide de Brønsted fort.¹⁰³

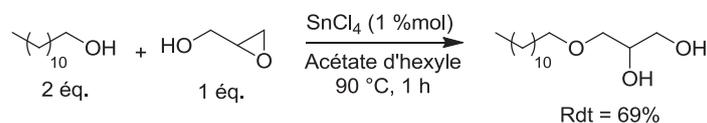


Schéma 22. Synthèse d'un éther de glycidol à partir du glycidol avec un acide de Lewis

Bien que peu utilisée pour la synthèse de MEG, l'addition du glycidol sur un halogénure d'aryle activé dans des conditions basiques par substitution nucléophile aromatique *via* un intermédiaire de Meisenheimer a également été étudiée (Schéma 23).¹⁰⁴ Cette stratégie est cependant limitée à quelques cycles aromatiques activés par des groupements électroattracteurs.

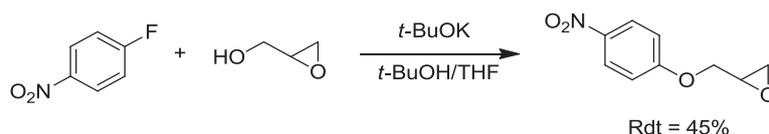


Schéma 23. Substitution nucléophile aromatique du glycidol avec un halogénure d'aryle

Les conditions de Mitsunobu ont aussi été employées avec le glycidol, notamment pour la synthèse de produits pharmaceutiques. Ainsi Liu a décrit la préparation d'un aryl éther de glycidol avec le système classique employant de la triphénylphosphine (PPh₃) en association avec de l'azodicarboxylate d'éthyle (DEAD), qui forment une quantité stoechiométrique de déchets parfois difficiles à traiter (Schéma 24).¹⁰⁵

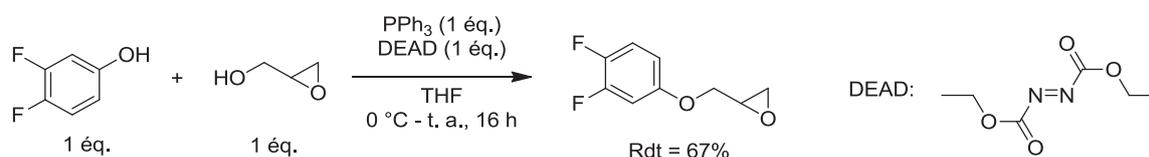


Schéma 24. Synthèse d'un aryl éther de glycidol dans les conditions de Mitsunobu

⁹⁹ R. A. Johnson, C. E. Burgos, E. G. Nidy, *Chem. Phys. Lipids*, **1989**, *50*, 119-126

¹⁰⁰ J. M. Klunder, S. Y. Ko, K. B. Sharpless, *J. Org. Chem.*, **1986**, *51*, 3710-3712.

¹⁰¹ S. Berkowitz, Brevet US 4217296, **1980**.

¹⁰² R. K. Erukulla, H.-S. Byun, R. Bittman, *J. Org. Chem.*, **1995**, *60*, 7706-7708.

¹⁰³ (a) T. Nishi, M. Uno, A. Saito, Y. Seki, G. Yamamoto, Brevet EP 2383307, **2011**; (b) T. Yamamoto, Y. Seki, T. Nishi, Brevet JP 2011153112, **2011**.

¹⁰⁴ W. C. Groutas, J. R. Hoidal, M. J. Brubaker, M. A. Stanga, R. Venkataraman, B. H. Gray, N. V. Rao, *J. Med. Chem.*, **1990**, *33*, 1087-1090.

¹⁰⁵ H.-L. Liu, B. H. Hoff, T. C. Berg, T. Anthonsen, *Chirality*, **2001**, *13*, 135-139.

3.5. Ouverture d'époxyde

Lorsque l'épichlorhydrine et le glycidol sont utilisés comme substrats, et suivant les conditions utilisées, une étape d'ouverture de l'époxyde intermédiaire est souvent nécessaire pour former l'éther de glycérol désiré. L'hydrolyse des époxydes en 1,2-diols a fait l'objet de très nombreuses études.¹⁰⁶ La plupart de ces stratégies optent pour une catalyse par un acide de Lewis¹⁰⁷ ou de Brønsted¹⁰⁸ selon des procédés homogènes ou hétérogènes. D'autres décrivent une réaction en milieu basique, conditions dans lesquelles l'ouverture se fait par une attaque nucléophile sur le carbone le moins encombré, suivant un mécanisme de type S_N2. Dans le cadre de la préparation d'éthers de glycérol, du fait de la faible solubilité des éthers de glycidol dans l'eau, l'ouverture s'effectue plutôt par protection des groupements hydroxyles dans des solvants organiques appropriés afin d'éviter des réactions de dimérisation.¹⁰⁹

Outre le procédé développé par Takaishi qui propose deux voies alternatives (Schéma 15, p. 22),⁸⁴ Goto a décrit dans un brevet de 1994 une ouverture de l'époxyde par action de l'hydroxyde de sodium et d'acide acétique, suivi d'une hydrolyse basique du monoacétate intermédiaire (Schéma 25).¹¹⁰

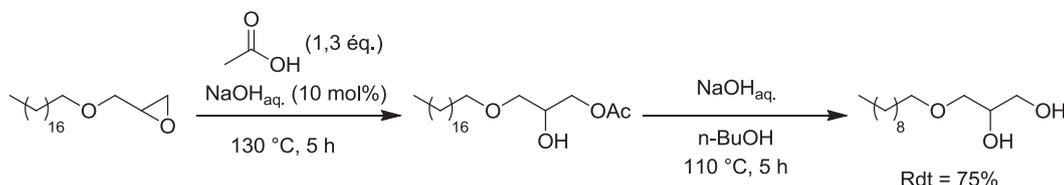


Schéma 25. Ouverture d'un éther de glycidol avec l'acide acétique catalysée par NaOH.

Des conditions proches ont été mises au point en faisant varier la nature de la base (inorganique et organique) et de l'agent acétylant. Le développement de procédés sans purification des intermédiaires acétylés a permis d'obtenir les MEG cibles avec des rendements supérieurs à 90%.¹¹¹ L'hydrolyse directe des éthers de glycidol en diols dans des

¹⁰⁶ (a) J. G. Smith, *Synthesis*, **1984**, (8), 629-656 ; (b) R. E. Parker, N. S. Isaacs, *Chem. Rev.*, **1959**, 59, 737-799.

¹⁰⁷ Quelques exemples : (a) N. G. Khalig, *RSC Adv.*, **2012**, 2, 3321-3327; (b) M. Nardi, M. Oliverio, R. Paonessa, A. Procopio, *Synthesis*, **2009**, (20), 3433-3438 ; (c) M. Moghadam, S. Tangestaninejad, V. Mirkhani, R. Shaibani, *Tetrahedron*, **2004**, 60, 6105-6111 ; (d) S. A. Taghavi, M. Moghadam, I. Mohammadpoor-Baltork, S. Tangestaninejad, V. Mirkhani, A. R. Khosropour, V. Ahmadi, *Polyhedron*, **2011**, 30, 2244-2252.

¹⁰⁸ Un exemple pour la préparation de MEG: I. Toshiaki, M. Haruo, G. Takaaki, Brevet JP 06025053, (**1994**).

¹⁰⁹ K. Urata, N. Takaishi, *J. Surfactants Deterg.*, **2001**, 4, 191-200.

¹¹⁰ T. Goto, H. Morita, T. Inagi, Brevet JP 06025052, **1994**.

¹¹¹ (a) T. Miyajima, M. Uno, Brevet WO 0043340, **2000**; (b) T. Shirasawa, T. Maeda, K. Oka, M. Morishita, Brevet JP 2002114727, **2002**.

solutions aqueuses basiques à haute température en présence d'acides carboxyliques gras a ainsi fait l'objet d'un brevet.¹¹²

Beilfuss a étudié en 2011 une ouverture d'éthers de glycidol avec de l'acide formique catalysée par de l'acide sulfurique. L'éther de glycérol est isolé après hydrolyse en milieu basique sans purification de l'intermédiaire protégé (Schéma 26).¹¹³

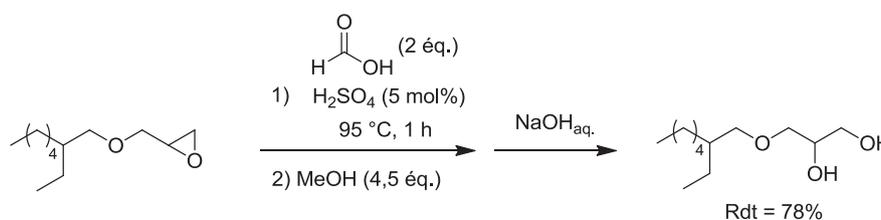


Schéma 26. Ouverture d'un éther de glycidol catalysée par l'acide sulfurique et l'acide formique

Stawinski¹¹⁴ a utilisé un mélange d'anhydride trifluoroacétique (TFAA) avec du trifluoroacetate de tétrabutylammonium ($\text{Bu}_4\text{N}^+\text{TFA}^-$) pour ouvrir l'oxirane en dérivé bis(trifluoroacétylé), qui a ensuite été déprotégé en éther de glycérol correspondant (Schéma 27).

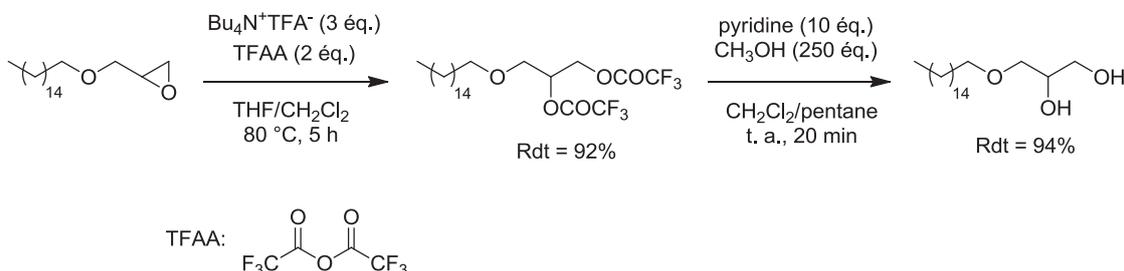


Schéma 27. Ouverture d'un éther de glycidol en présence d'anhydride trifluoroacétique

D'autres groupements protecteurs d'hydroxyles ont été utilisés pour ouvrir les éthers de glycidol, comme par exemple le motif 1,3-dioxolane formé en présence d'acétone et d'un acide de Lewis (Schéma 15, p. 22).⁸⁴

Cependant, malgré l'efficacité de ces procédés, les difficultés de purification des produits et la formation d'une grande quantité de déchets limitent leur développement à plus grande échelle. Ainsi, l'ouverture des époxydes en MEG a pu être récemment réalisée avec de l'eau à haute température,¹¹⁵ à l'état supercritique,¹¹⁶ ou à haute pression¹¹⁷ sans catalyseur et sans

¹¹² R. Osberghaus, W. Stein, Brevet US 3933923, **1976**.

¹¹³ W. Beilfuss, M. Balthasar, R. Gradtke, K. Weber, H.-G. Steffen, Brevet US 20110009676, **2011**.

¹¹⁴ S. D. Stamatov, J. Stawinski, *Tetrahedron Lett.*, **2005**, *46*, 1601-1605.

¹¹⁵ (a) T. Shirasawa, K. Oka, M. Morishita, T. Okutsu, Brevet JP 20032667902, **2003**; (b) Z. Wang, Y.-T. Cui, Z.-B. Xu, J. Qu, *J. Org. Chem.*, **2008**, *73*, 2270-2274.

production de sous produits. Saito a rapporté en 2009 l'ouverture d'éthers de glycidol en éthers de glycérol correspondants à 200 °C sous une pression de 15 bar d'eau (Schéma 28).¹¹⁸ De plus, le procédé a pu être adapté en réacteur continu, mais avec des conditions réactionnelles plus dures.

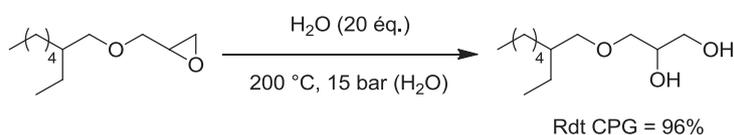


Schéma 28. Ouverture d'un éther de glycidol dans l'eau sous haute pression et haute température

L'ouverture des époxydes par bioconversion ou catalyse enzymatique peut aussi être employée pour la synthèse de MEG. Par exemple, Schöning a utilisé une enzyme époxyde hydrolase issue de la bactérie *Aspergillus niger* pour convertir l'allyle éther de glycidol en éther de glycérol correspondant dans des conditions très douces, sous faible agitation et à pH 7 (Schéma 29).¹¹⁹

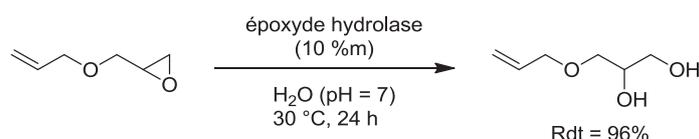


Schéma 29. Ouverture d'un éther de glycidol par catalyse enzymatique

La biocatalyse est aussi employée comme alternative verte aux méthodologies classiques de synthèse asymétrique pour préparer des éthers de glycérol énantiomériquement purs.¹²⁰

Enfin, l'ouverture d'un oxirane par insertion de dioxyde de carbone a été exploitée pour la préparation d'éthers de glycérol. Plus précisément, cette voie est généralement utilisée pour la synthèse de carbonate de diméthyle (DMC) à partir d'oxyde d'éthylène *via* une catalyse basique homogène ou hétérogène.¹²¹ La première étape aboutit au carbonate cyclique qui est ensuite transestérifié avec le méthanol en 1,2-diol correspondant, pour obtenir le DMC

¹¹⁶ T. Shirasawa, K. Naka, A. Saito, Brevet JP 2006106940, **2006**.

¹¹⁷ K. Shibata, H. Nishimura, Brevet JP 2007332036, **2007**.

¹¹⁸ A. Saito, T. Shirasawa, S. Tanahashi, M. Uno, N. Tatsumi, T. Kitsuki, *Green Chem.*, **2009**, *11*, 753-755.

¹¹⁹ K.-U. Schöning, Brevet WO 2006108771, **2006**.

¹²⁰ (a) M. Kotik, J. Brichac, P. Kyslík, *J. Biotechnol.*, **2005**, *120*, 364-375; (b) M. Kotik, V. Štěpánek, M. Grulich, P. Kyslík, A. Archelas, *J. Mol. Catal. B: Enzym.*, **2010**, *65*, 41-48.

¹²¹ Quelques exemples: (a) H.-J. Buysch, H. Krimm, H. Rudolph, Brevet DE 2748718, **1978**; (b) B. M. Bhanage, S.-i. Fujita, Y. Ikushima, K. Torii, M. Arai, *Green Chem.*, **2003**, *5*, 71-75; (c) B. M. Bhanage, S.-i. Fujita, Y. Ikushima, M. Arai, *Appl. Catal., A*, **2001**, *219*, 259-266; (d) H. Cui, T. Wang, F. Wang, C. Gu, P. Wang, Y. Dai, *Ind. Eng. Chem. Res.*, **2003**, *42*, 3865-3870.

(Schéma 30).¹²² Ce dernier est considéré comme un nouveau solvant et réactif à faible impact environnemental.¹²³ Cette voie est notamment industrialisée pour produire des 1,2-diols, comme le propylène glycol à partir de l'oxyde de propylène.⁹²

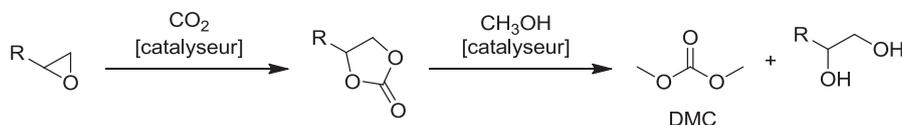


Schéma 30. Synthèse du DMC et d'un 1,2-diol à partir d'un époxyde en deux étapes

Divers procédés et conditions sont décrits pour la cycloaddition de CO₂ sur les époxydes, comme l'utilisation de liquides ioniques¹²⁴ ou encore de catalyseurs homogènes ou hétérogènes,¹²⁵ voire même les micro-ondes.¹²⁶ Kishimoto a proposé un procédé en une seule étape où l'alcool est directement mis à réagir avec un éther de glycidol. Dans cet exemple, la réaction est catalysée par une amine, la 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-ène (DBU), sous 16 bar de CO₂ (Schéma 31).¹²⁷

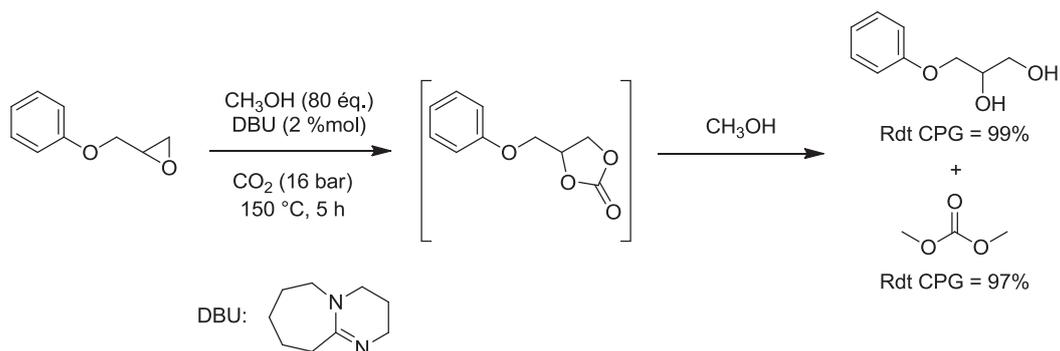


Schéma 31. Ouverture d'un éther de glycidol avec du CO₂ et le méthanol

En optimisant les conditions expérimentales, l'éther de glycérol et le DMC ont été obtenus avec une très bonne sélectivité, et seules des traces de carbonate de glycérol restent présentes dans le milieu.

¹²² (a) J. Li, L. Wang, F. Shi, S. Liu, Y. He, L. Lu, X. Ma, Y. Deng, *Catal. Lett.*, **2011**, *141*, 339-346; (b) T. Okutsu, T. Kitsuki, Brevet JP 2001114719, **2001**.

¹²³ (a) P. Tundo, M. Selva, *Acc. Chem. Res.*, **2002**, *35*, 706-716; S. V. Chankeshwara, *Synlett*, **2008**, (4), 624-625.

¹²⁴ Z.-Z. Yang, Y.-N. Zhao, L.-N. He, *RSC Adv.*, **2011**, *1*, 545-567.

¹²⁵ T. Sakakura, K. Kohno, *Chem. Commun.*, **2009**, 1312-1330.

¹²⁶ J. Tharun, G. Mathai, A. C. Kathalikkattil, R. Roshan, J.-Y. Kwak, D.-W. Park, *Green Chem.*, **2013**, *15*, 1673-1677.

¹²⁷ Y. Kishimoto, I. Ogawa, *Ind. Eng. Chem. Res.*, **2004**, *43*, 8155-8162.

3.6. A partir du 1,2-*O*-isopropylidène glycérol

3.6.1. Préparation et accessibilité

Le 1,2-*O*-isopropylidène glycérol, ou solkétal, pour la première fois préparé par Fischer en 1895,¹²⁸ puis par Newman et Renoll selon un mode opératoire plus facile à mettre en œuvre,¹²⁹ est principalement obtenu par acétalisation du glycérol avec l'acétone ou transacétalisation avec le 2,2-diméthoxypropane, en présence d'une quantité catalytique d'un acide de Brønsted (Schéma 32, (a)).^{25e} L'addition d'une cétone sur le glycidol catalysée par un acide de Lewis est aussi une possibilité (Schéma 32, (b)).⁸⁴

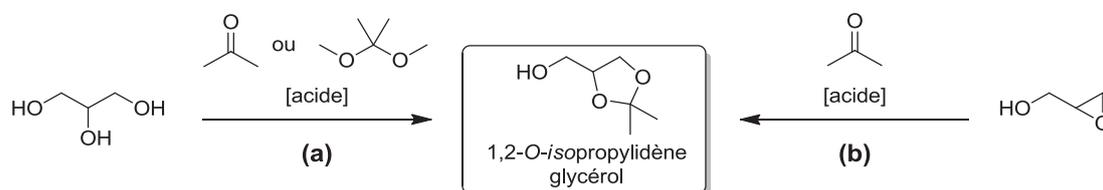


Schéma 32. Voies d'accès au 1,2-*O*-isopropylidène glycérol

Plus récemment, des procédés utilisant des acides solides ont été développés, afin de faciliter la séparation des produits et le recyclage du catalyseur hétérogène.¹³⁰ Le 1,2-*O*-isopropylidène glycérol a l'avantage d'être biosourcé s'il est préparé à partir du glycérol mais ne semble pas encore faire l'objet d'une production à grande échelle. Autrefois exclusivement préparé pour des applications en synthèse organique, surtout pour la synthèse sélective de monoglycérides, ce composé a récemment été évalué comme additif dans les carburants,¹³¹ ou comme solvant dans des procédés chimiques. Le solkétal semble être peu toxique, bien que des études complémentaires soient nécessaires.¹³²

¹²⁸ E. Fischer, *Ber.*, **1895**, 28, 1167.

¹²⁹ M. S. Newman, M. Renoll, *J. Am. Chem. Soc.*, **1945**, 67, 1621.

¹³⁰ (a) G. Vicente, J. A. Melero, G. Morales, M. Paniagua, E. Martin, *Green Chem.*, **2010**, 12, 899-907; (b) D. Nandan, P. Sreenivasulu, L. N. Sivakumar Konathala, M. Kumar, N. Viswanadham, *Microporous Mesoporous Mater.*, **2013**, 179, 182-190 ; (c) J. M. Fraile, R. Mallada, J. A. Mayoral, M. Menéndez, L. Roldán, *Chem. Eur. J.*, **2010**, 16, 3296-3299.

¹³¹ (a) E. García, M. Laca, E. Pérez, A. Garrido, J. Peinado, *Energy Fuels*, **2008**, 22, 4274-4280 ; (b) L. P. Ozorio, R. Pianzoli, A. Beatriz, S. Mota, C. J. A. Mota, *J. Braz. Chem. Soc.*, **2012**, 5, 931-937.

¹³² Fiche de données de sécurité disponible sur <http://www.sigmaaldrich.com>.

3.6.2. Synthèse d'éthers de glycérol

Ce réactif a été largement utilisé à l'échelle du laboratoire pour synthétiser des monoéthers de glycérol dans des conditions basiques en présence d'halogénures d'alkyles,¹³³ de tosylates¹³⁴ ou de mésylates.¹³⁵ La déprotection se fait par hydrolyse acide (Schéma 33).

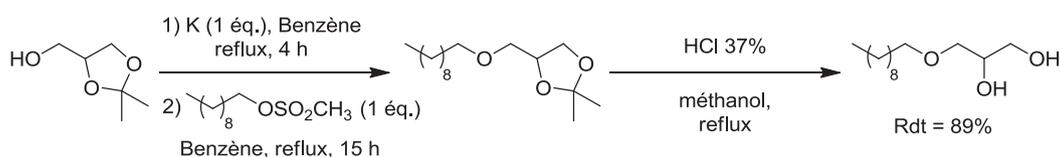


Schéma 33. Ethérisation du 1,2-*O*-isopropylidène glycérol avec le mésylate de décyle^{135a}

Afin de réduire les temps réactionnels et d'utiliser des conditions plus douces, les procédés ont été améliorés grâce à la catalyse par transfert de phase en employant par exemple le bromure de tétrabutylammonium (TBAB, Schéma 34).²⁵

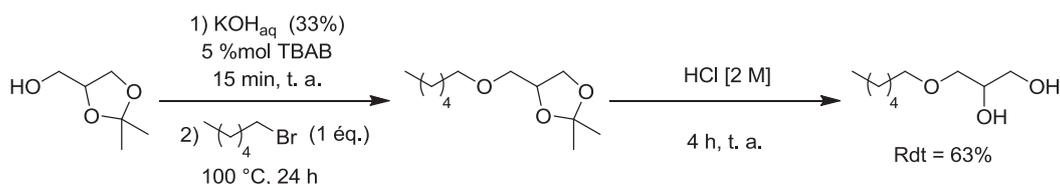


Schéma 34. Ethérisation du 1,2-*O*-isopropylidène glycérol par catalyse par transfert de phase.

D'autres voies de synthèse d'éthers de glycérol avec le solkétal existent. Singh a par exemple récemment mis au point une synthèse de β -bromo éthers de glycérol par une réaction de cohalogénéation d' α -oléfines avec du *N*-bromosuccinide et le solkétal (Schéma 35).¹³⁶

¹³³ (a) E. Baer, H. O. L. Fischer, *J. Biol. Chem.*, **1941**, *140*, 397-410; (b) J. C. Sowden, H. O. L. Fischer, *J. Am. Chem. Soc.*, **1941**, *63*, 3244-3248; (c) T. Markowski, S. Drescher, A. Meister, G. Hause, A. Blume, B. Dobner, *Eur. J. Org. Chem.*, **2011**, (29), 5894-5904; (d) C. D. Magnusson, A. V. Gudmundsdottir, G. G. Haraldsson, *Tetrahedron*, **2011**, *67*, 1821-1836; (e) Z. Huang, F. C. Szoka Jr., *J. Am. Chem. Soc.*, **2008**, *130*, 15702-15712.

¹³⁴ (a) E. Baer, L. J. Rubin, H. O. L. Fischer, *J. Biol. Chem.*, **1944**, *155*, 447-457; (b) E. Baer, H. O. L. Fischer, L. J. Rubin, *J. Biol. Chem.*, **1947**, *170*, 337-342; (c) S. C. Gupta, F. A. Kummerow, *J. Org. Chem.*, **1959**, *24*, 409-410.

¹³⁵ (a) W. J. Bauman, H. K. Mangold, *J. Org. Chem.*, **1964**, *29*, 3055-3057; (b) M. N. Do, K. L. Erickson, *Tetrahedron Lett.*, **1983**, *24*, 5699-5702; (c) Z. Huang, W. Li, F. C. Szoka Jr., *Int. J. Pharm.*, **2012**, *427*, 64-70; (d) B. T. Golding, A. L. Griffin, D. H. Robinson, *Tetrahedron Lett.*, **1993**, *34*, 6459-6462.

¹³⁶ S. Singh, A. Bhadani, R. Kamboj, *Ind. Eng. Chem. Res.*, **2008**, *47*, 8090-8094.

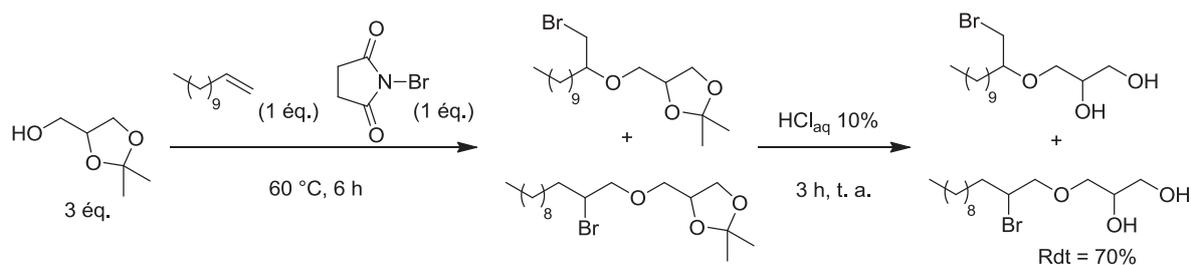


Schéma 35. Synthèse de β -bromo éthers de glycérol par cohalogénéation

Un mélange de régioisomères est obtenu à l'issue de la réaction et les auteurs proposent un mécanisme impliquant la formation d'un ion bromonium cyclique, suivi par son ouverture par addition nucléophile de l'hydroxyle du 1,2-*O*-isopropylidène glycérol (Schéma 36). La formation d'une quantité catalytique de HBr dans le milieu peut aussi être proposée, ce qui impliquerait un mécanisme radicalaire.¹³⁷

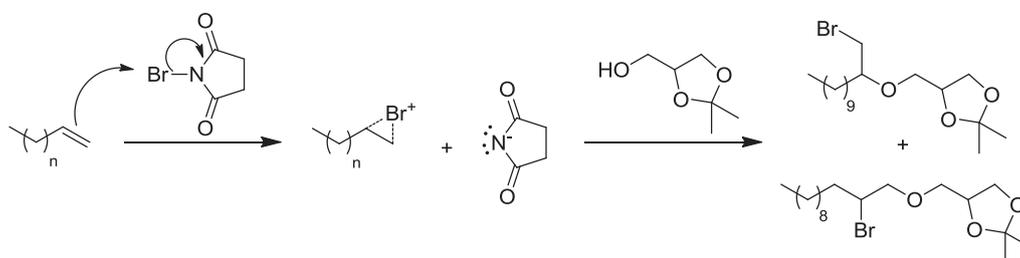


Schéma 36. Mécanisme proposé pour l'éthérisation du solkétal par cohalogénéation

Très récemment, l'éthérisation du solkétal avec des carbonates d'alkyles en présence de carbonate de potassium a fait l'objet d'une étude par Selva.¹³⁸ Ce procédé présente les avantages d'utiliser le carbonate de diméthyle (DMC) comme agent alkylant non toxique, aucun solvant, et une base relativement faible, malgré une température réactionnelle et un temps de réaction élevés (Schéma 37).

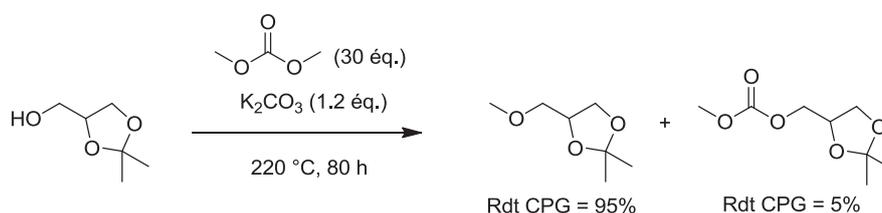


Schéma 37. Ethérisation du solkétal avec le carbonate de diméthyle.

L'hydrolyse du motif isopropylidène pour obtenir l'éther de glycérol est généralement effectuée dans une solution aqueuse d'acide inorganique,^{133-136,139} mais d'autres systèmes ont

¹³⁷ L. Homer, E. H. Winkelmann, *Angew. Chem.*, **1959**, 71, 349-365.

¹³⁸ M. Selva, V. Benedet, M. Fabris, *Green Chem.*, **2012**, 14, 188-200.

¹³⁹ C. A. A. van Boeckel, G. A. van der Marel, P. Westerduin, J. H. van Boom, *Synthesis*, **1982**, (5), 399-402.

été employés, comme un mélange d'acide trifluoroacétique avec du borate de triéthyle dans le 2,2,2-trifluoroéthanol.¹⁴⁰

Bien que les méthodologies développées avec le solkétal soient très efficaces à l'échelle du laboratoire, celles-ci sont inadaptées à plus grande échelle, surtout en raison du prix du réactif.⁸⁴

3.7. A partir du carbonate de glycérol

3.7.1. Préparation et accessibilité

Le 4-hydroxyméthyl-2-oxo-1,3-dioxolane, ou carbonate de glycérol, est aujourd'hui considéré comme une molécule plateforme en synthèse chimique pour la préparation de molécules à hautes valeurs ajoutées en raison de sa large réactivité et de son caractère biosourcé.¹⁴¹ Il présente en effet trois sites électrophiles (le carbone C2 du carbonyle et les deux carbones alkylènes C1 et C3 du cycle 1,3-dioxolan-2-one) et un site nucléophile (l'hydroxyle), induisant une réactivité différente en fonction des substrats et des conditions expérimentales employées (Schéma 38).

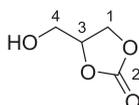


Schéma 38. 4-Hydroxyméthyl-2-oxo-1,3-dioxolane

Les applications de ce composé peu toxique, biodégradable et commercialisé depuis peu sont récentes et concernent par exemple son emploi comme additif dans les batteries, comme nouveau solvant biosourcé¹⁴² ou encore comme réactif pour la production de polymères et de tensioactifs pour les cosmétiques et les détergents.^{141b} La préparation du carbonate de glycérol directement à partir de glycérol a fait l'objet d'une intense recherche scientifique, et plusieurs revues résument les différentes voies d'accès.¹⁴¹ La synthèse de ce composé a notamment été effectuée par des procédés de carbonatation directe du glycérol avec le monoxyde ou le dioxyde de carbone (Schéma 39, (a)),¹⁴³ par transcarbonatation avec le phosgène, des

¹⁴⁰ P. R. J. Gaffney, C. B. Reese, *Tetrahedron Lett.*, **1997**, 38, 2539-2542.

¹⁴¹ (a) J. R. Ochoa-Gómez, O. Gómez-Jiménez-Aberasturi, C. Ramírez-López, M. Belsué, *Org. Process. Res. Dev.*, **2012**, 16, 389-399; (b) M. O. Sonnati, S. Amigoni, E. P. Taffin de Givenchy, T. Darmanin, O. Choulet, F. Guittard, *Green Chem.*, **2013**, 15, 283-306.

¹⁴² B. Schäffner, F. Schäffner, S. P. Verevkin, A. Börner, *Chem. Rev.*, **2010**, 110, 4554-4581.

¹⁴³ (a) E. Da Silva, W. Dayoub, G. Mignani, Y. Raoul, M. Lemaire, *Catal. Commun.*, **2012**, 29, 58-62; (b) G. Mignani, M. Lemaire, E. Da Silva, W. Dayoub, Y. Raoul, Brevet WO 2012095435, **2012**; (c) J. Hu, J. Li, Y.

carbonates d'alkyles ou l'urée (Schéma 39, **(b)** et **(c)**).¹⁴⁴ Une dernière voie propose une insertion du CO₂ sur le glycidol (Schéma 39, **(d)**).¹⁴⁵

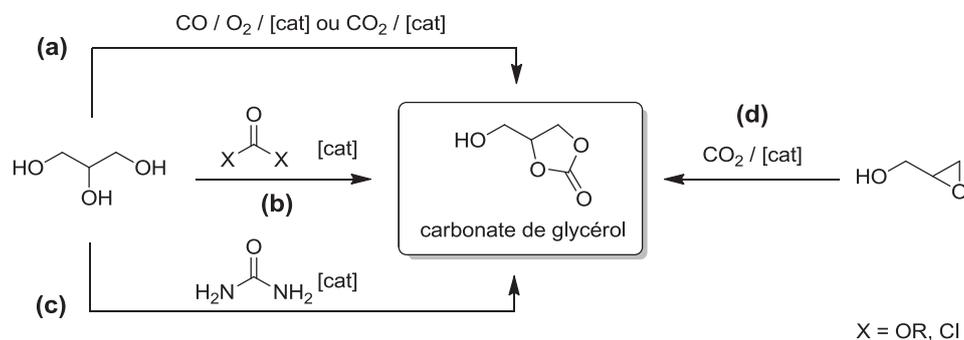


Schéma 39. Voies de préparation du carbonate de glycérol

3.7.2. Synthèse d'éthers de glycérol

3.7.2.1. Avec le carbonate de glycérol comme réactif

La fonctionalisation de l'hydroxyle du carbonate de glycérol avec un groupement tosylo a été étudiée.¹⁴⁶ La réaction de l'intermédiaire tosylé avec un alcool ou un phénol dans des conditions basiques permet ainsi d'accéder à l'éther de glycérol primaire avec une bonne sélectivité (Schéma 40).

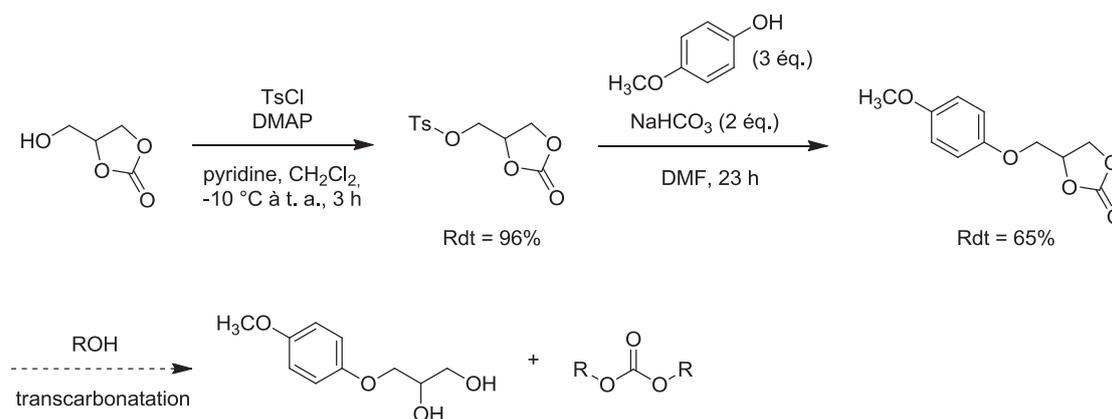


Schéma 40. Tosylation du carbonate de glycérol et étherification

Gu, Z. Guan, W. Mo, Y. Ni, T. Li, G. Li, *Appl. Catal., A*, **2010**, 386, 188-193 ; (d) M. Aresta, A. Dibenedetto, F. Nocito, C. Pastore, *J. Mol. Catal., A*, **2006**, 257, 149-153.

¹⁴⁴ G. Rokicki, P. Rakoczy, P. Parzuchowski, M. Sobiecki, *Green Chem.*, **2005**, 7, 529-539.

¹⁴⁵ S. Claude, Z. Mouloungui, J.-W. Yoo, A. Gaset, Brevet EP 0955298, **1999**.

¹⁴⁶ J. Rousseau, C. Rousseau, B. Lynikaité, A. Šačkus, C. de Leon, P. Rollin, A. Tatibouët, *Tetrahedron*, **2009**, 65, 9571-8581.

Kuran¹⁴⁷ a décrit la réaction en milieu basique du phénol avec le 4-(chlorométhyl)-1,3-dioxolan-2-one, qui est obtenu par addition de CO₂ sur l'épichlorhydrine. Lorsque l'hydroxyde de sodium a été employé comme base, la réaction a donné majoritairement le phényléther de glycérol. L'auteur explique ce résultat par l'attaque du phénolate sur le carbone méthylénique qui entraîne une ouverture du carbonate cyclique et le départ de dioxyde de carbone. Une cyclisation intramolécule avec départ du chlore est l'autre voie possible et celle-ci donne par conséquent le carbonate cyclique avec un faible rendement (Schéma 41).

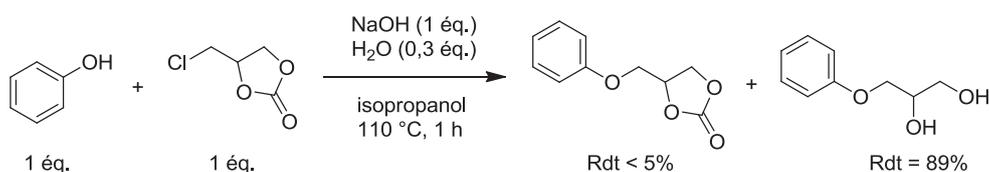


Schéma 41. Ethérisation du 4-(chlorométhyl)-1,3-dioxolan-2-one

L'éthérisation directe du carbonate de glycérol avec un alcool est plus difficile à mettre en œuvre, car celle-ci est en compétition avec la réaction de transcarbonatation. Les phénols, considérés comme des nucléophiles mous, peuvent cependant réagir sélectivement avec les carbones alkylènes cycliques,¹⁴⁸ entraînant l'ouverture du carbonate, la formation d'une liaison éther et le dégagement de CO₂.¹⁴⁹ Nava a proposé par exemple l'emploi de catalyseurs alcalins pour la réaction de phénols avec des carbonates cycliques (Schéma 42).¹⁵⁰ Cependant les temps réactionnels et les rendements en éther ne sont pas indiqués, bien que la conversion du phénol soit complète.

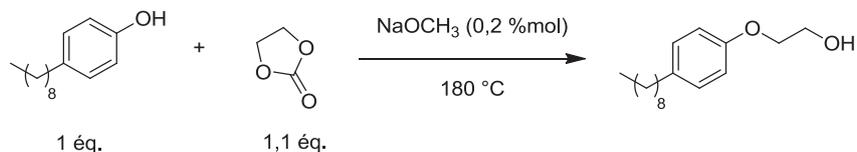


Schéma 42. Ethérisation du nonylphénol avec le carbonate d'éthylène

Lorsqu'un alcool aliphatique est mis en réaction avec le carbonate de glycérol, le produit de transcarbonatation est principalement obtenu.¹⁴⁸ A ce jour, la synthèse de monoéthers de glycérol directement à partir du carbonate de glycérol et d'alcools gras semble n'avoir fait l'objet que d'un seul brevet d'Imamura en 2000, qui décrit une réaction catalysée par des

¹⁴⁷ G. Rokicki, J. Pawlicki, W. Kuran, *J. Prakt. Chem.*, **1985**, 327, 718-722.

¹⁴⁸ J. H. Clements, *Ind. Eng. Chem. Res.*, **2003**, 42, 663-674.

¹⁴⁹ W. W. Carlson, L. H. Cretcher, *J. Am. Chem. Soc.*, **1947**, 69, 1952-1956.

¹⁵⁰ H. Nava, Brevet US 5679871, **1997**.

acides ou des bases, comme par exemple l'hydroxyde de potassium. Cependant, la réaction de transcarbonatation est aussi observée dans plusieurs exemples (Schéma 43).¹⁵¹

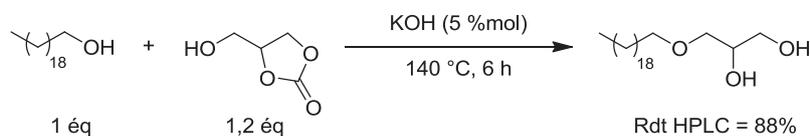


Schéma 43. Ethérisation du carbonate de glycérol avec un alcool gras par catalyse basique

Un procédé alternatif avec des alcools à chaînes alkylées courtes a été récemment mis au point au laboratoire, par une catalyse hétérogène acide avec une résine sulfonique, l'Amberlyst 35 (Schéma 44).¹⁵²

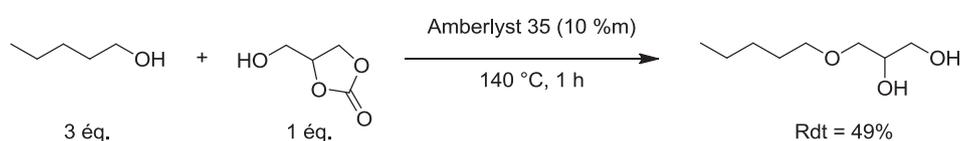


Schéma 44. Ethérisation du carbonate de glycérol avec le pentanol par catalyse acide

3.7.2.2. Par formation *in situ* de carbonate de glycérol

Truscello¹⁵³ a décrit très récemment une approche multi-composantes pour la préparation d'aryl éthers de glycérol, dont certains sont connus pour présenter des activités biologiques comme la guaiphénésine, la méphénésine ou la chlorphénésine.¹⁵⁴ Ces produits sont également employés comme intermédiaires pour la synthèse de médicaments, tels le méthocarbamol utilisé comme relaxant musculaire ou la méphénoxalone employée comme tranquillisant (Schéma 44).¹⁵⁵

La stratégie consiste à faire réagir un équivalent de phénol avec un excès de glycérol et de carbonate de diéthyle (DEC), en présence d'une quantité catalytique de carbonate de potassium. L'éther de glycérol aromatique est ainsi obtenu avec un bon rendement (Schéma 46).

¹⁵¹ H. Imamura, I. Naribayashi, S. Okuda, Brevet JP 2000119205, **2000**.

¹⁵² W. Dayoub, J. Debray, G. Mignani, Y. Raoul, M. Lemaire, Brevet BFF11L0932, déposé en juillet **2012**.

¹⁵³ A. M. Truscello, C. Gambarotti, M. Lauria, S. Auricchio, G. Leonardi, S. U. Shisodia, A. Citterio, *Green Chem.*, **2013**, *15*, 625-628.

¹⁵⁴ (a) S. Shen, H. Shi, H. Sun, *Int. J. Chem. Kinet.*, **2007**, *39*, 440-446; (b) Z.-M. Wang, X.-L. Zhang, K. B. Sharpless, *Tetrahedron Lett.*, **1993**, *34*, 2267-2270.

¹⁵⁵ A. A. Bredikhin, Z. A. Bredikhina, D. V. Zakharychev, A. V. Pashagin, *Tetrahedron: Asymetry*, **2007**, *18*, 1239-1244.

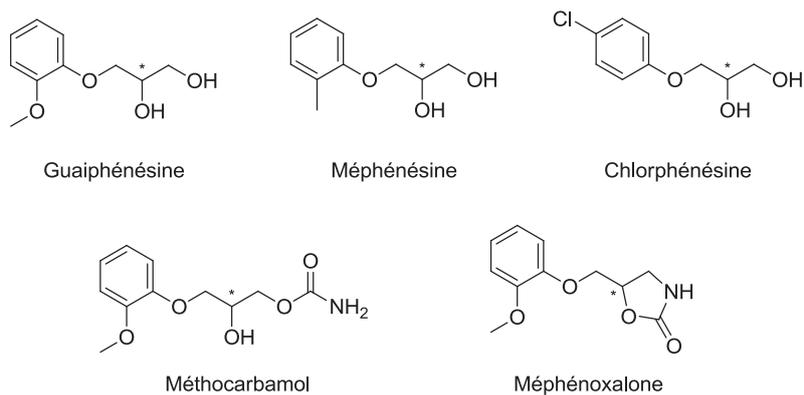


Schéma 45. Aryloxypropanediols présentant des activités biologiques et médicaments dérivés

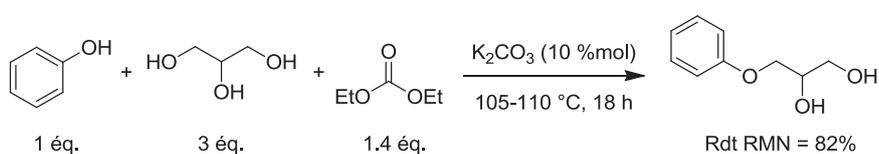


Schéma 46. Synthèse « one-pot » d'aryloxypropanediols à partir du glycérol

L'auteur propose que le carbonate de glycérol est d'abord formé comme intermédiaire réactionnel, puis l'addition nucléophile du phénol sur le carbone alkylène le moins encombré entraîne l'ouverture du carbonate et le dégagement de CO₂ (Schéma 47).

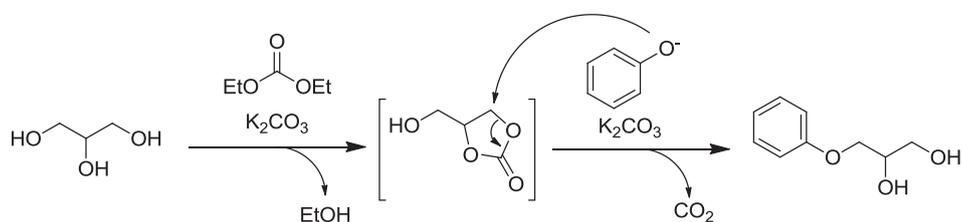


Schéma 47. Formation *in situ* du carbonate de glycérol suivie d'addition nucléophile

3.8. A partir du glycérol

3.8.1. Préparation et accessibilité

Comme déjà évoqué dans l'introduction générale, le glycérol est aujourd'hui principalement issu de l'industrie oléochimique et obtenu comme co-produit des réactions d'hydrolyse ou de transestérification des triglycérides issus des huiles végétales et des graisses animales (Schéma 48).¹⁵

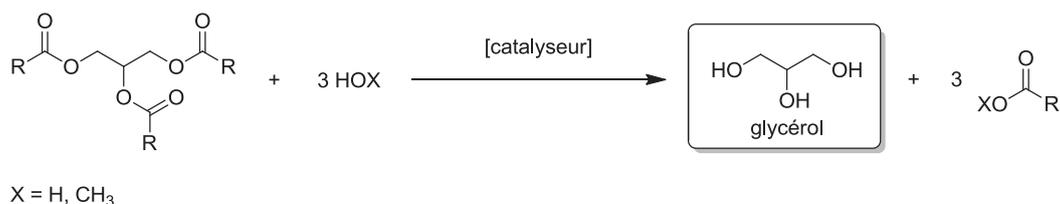


Schéma 48. Synthèse du glycérol à partir des huiles végétales

Actuellement, les industries des savons, des acides et des alcools gras contribuent pour environ un tiers de la production mondiale de glycérol, tandis que celle des esters méthyliques (biodiesel), représente les deux tiers restants (Figure 1, (a)).¹³

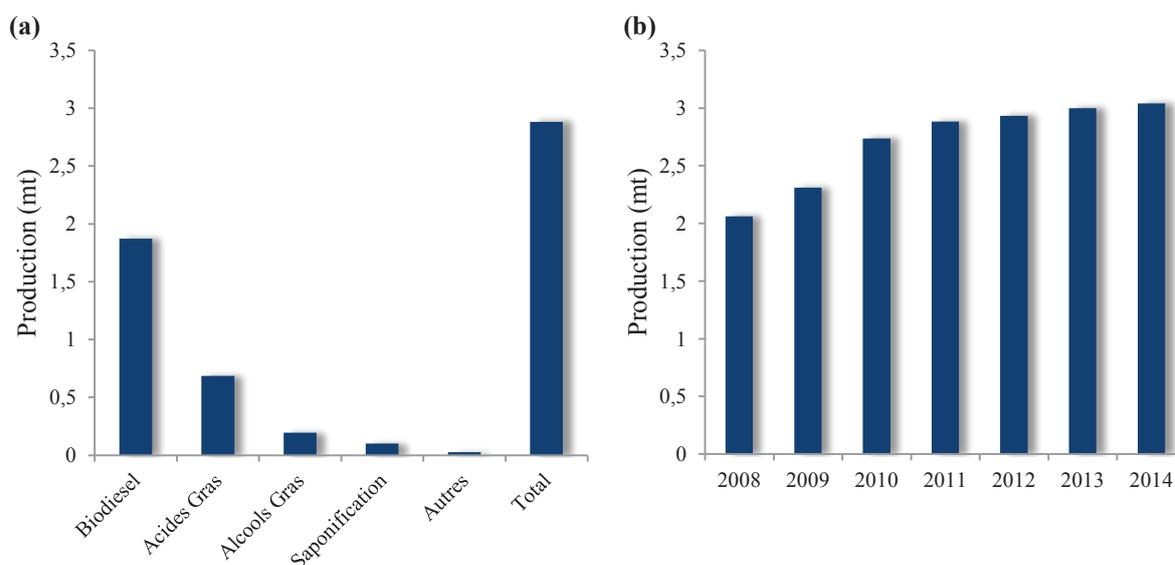


Figure 1. (a) Production mondiale de glycérol en 2011 par secteur industriel et (b) production mondiale de glycérol sur la période 2008-2011 et estimations pour la période 2012-2014

Depuis son développement rapide au début des années 2000 en particulier en Europe grâce à une politique volontariste d'incorporation de carburant agrosourcé dans les essences,¹¹ l'industrie du biodiesel a été à l'origine d'une surproduction de glycérol avec une offre dépassant largement la demande. Pour soutenir l'activité biodiesel et plus généralement toute l'industrie oléochimique, le glycérol a été considéré comme un synthon biosourcé non toxique à valoriser dans de nouvelles applications et transformations chimiques.¹⁵ Cependant, depuis les dernières études,¹⁵ les nouvelles projections indiqueraient que la croissance de la filière biodiesel devrait ralentir à l'échelle du globe dans les prochaines années, notamment en raison d'une concurrence évoquée avec le secteur alimentaire et le développement de biocarburants de deuxième génération.¹³ Ce ralentissement risque d'impacter directement l'offre et donc le prix du glycérol. De plus, quelques nouvelles applications du glycérol ont très récemment été

adaptées à l'échelle industrielle, comme la synthèse d'épichlorhydrine¹⁵⁶ ou celle du propylène glycol.¹⁵⁷ Celles-ci pourraient contribuer à augmenter les besoins en glycérol raffiné d'une manière significative. Par conséquent, le marché entre l'offre et la demande pourrait s'équilibrer dans le futur. Néanmoins, la production globale de glycérol, évaluée à 2,82 millions de tonnes en 2011, devrait continuer à croître d'environ 2,5% par an, pour dépasser les 3,04 millions de tonnes en 2014 (Figure 1, **(b)**).¹³ Au-delà de ces considérations socio-économiques, il conviendrait aussi de valoriser cette matière première dans des produits à plus haute valeur ajoutée destinés à une chimie de spécialité qui représentent des volumes de production plus petits, comme les alkyl- et aryl éthers de glycérol.

3.8.2. Synthèse d'éthers de glycérol

Les procédés d'éthérisation directs du glycérol ont connu un fort développement depuis les années 2000. La disponibilité du substrat a en effet permis de stimuler la recherche vers des procédés innovants par catalyse homogène ou hétérogène, dans l'optique de préparer des éthers de glycérol à grande échelle. Cependant, la réactivité très proche des trois groupements hydroxyles rend difficile l'éthérisation sélective. C'est pourquoi de nombreux procédés d'éthérisation des trois fonctions ont également été mis au point, dans l'optique de synthétiser des composés aprotiques destinés à des applications dans le domaine des solvants ou des additifs pour les carburants.

3.8.3. En conditions basiques selon la synthèse de Williamson

Note de l'auteur : cette partie sera développée dans le chapitre 5 de cette thèse.

L'éthérisation directe du glycérol selon la synthèse de Williamson a été décrite par Stegerhoek et Verbade⁶⁴ pour la préparation de monoéthers de glycérol en faisant réagir le 1-iodooctadécane avec un anion glycérolate obtenu en présence de sodium métallique. Cependant, la réaction est peu sélective pour l'éther de glycérol primaire, avec un rendement isolé de seulement 30% (Schéma 49).

¹⁵⁶ http://www.solvay.com/EN/NewsPress/Documents/2012/20120610_EpicerolChina_EN.pdf.

¹⁵⁷ <http://www.oleon.com/news/minister-president-kris-peeters-starts-up-oleons-new-bio-propylene-glycol-unit>.

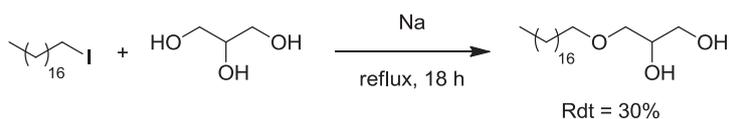


Schéma 49. Ethérisation du glycérol avec le 1-iodooctadécane

Des conditions basiques ont ainsi été employées pour éthériser les trois groupements hydroxyyles. Par exemple, la triallylation du glycérol avec le bromure d'allyle en présence d'une base a nécessité deux étapes afin d'éthériser les trois positions.¹⁵⁸ Des procédés de méthylation du glycérol en présence d'une solution aqueuse d'hydroxyde de sodium (NaOH) avec du sulfate de diméthyle (DMS) ont aussi été mis au point.¹⁵⁹ Très récemment, Chang¹⁶⁰ a décrit la synthèse d'un mélange d'éthers de glycérols diméthylés et triméthylés selon cette stratégie, mais le rendement isolé et la sélectivité pour le 1,2,3-triméthoxypropane (1,2,3-TMP) sont faibles (Schéma 50).

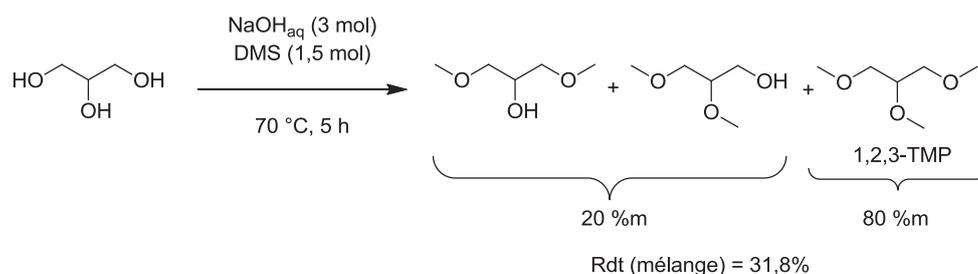


Schéma 50. Méthylation du glycérol avec le DMS et NaOH en solution aqueuse

La préparation sélective du 1,2,3-TMP a fait l'objet de plusieurs études au laboratoire dans le cadre de cette thèse, en raison de son utilisation comme alternative aux solvants aprotiques oxygénés d'origine fossile, tels les éthers de glycol. Ce composé présente en effet la même formule brute que le diglyme, dont l'utilisation est limitée en raison de sa reprotoxicité.¹⁶¹ Plusieurs approches ont été testées pour préparer sélectivement le 1,2,3-TMP. Une catalyse par transfert de phase sans solvant, sans chauffage, avec de l'hydroxyde de potassium (KOH) et du DMS comme agent méthylant ont donné de bons résultats en termes de rendement et de sélectivité pour le composé cible en présence d'hydrogénosulfate de tétrabutylammonium comme agent de transfert de phase (TBAHS, Schéma 51).^{162,163}

¹⁵⁸ P. L. Nichols, E. Yanovsky, *J. Am. Chem. Soc.*, **1945**, *67*, 46-49.

¹⁵⁹ (a) J. Chen, X. Du, *Synth. Commun.*, **2011**, *41*, 1376-1380 ; (b) C. J. A. Mota, V. L. C. Goncalves, Brevet BR 2007000063, **2008**.

¹⁶⁰ J.-S. Chang, Y.-D. Lee, L. Chao-Shan Chou, T.-R. Ling, T.-C. Chou, *Ind. Eng. Chem. Res.*, **2012**, *51*, 660-666.

¹⁶¹ C. D. Driscoll, R. Valentine, R. E. Staples, N. C. Chromey, G. L. Kennedy Jr., *Drug Chem. Toxicol.*, **1998**, *21*, 119-136.

¹⁶² M. Sutter, W. Dayoub, Y. Raoul, M. Lemaire, **2013**, Brevet FR 2981067; WO2013050717.

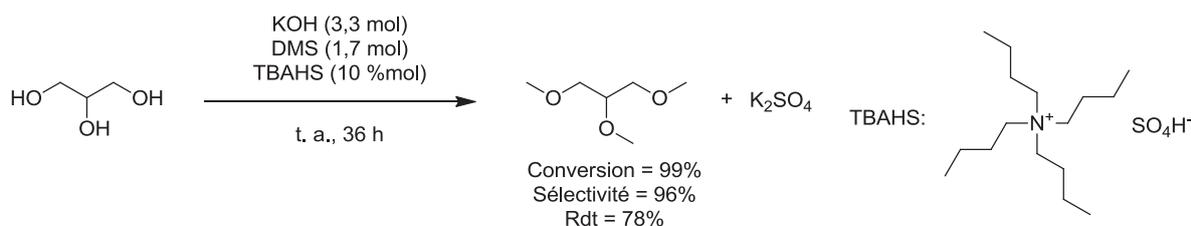


Schéma 51. Synthèse du 1,2,3-triméthoxypropane par catalyse par transfert de phase

Après la réaction, l'extraction et la purification du milieu par distillation sous pression réduite, le 1,2,3-TMP a été obtenu avec un rendement isolé de 78%, sans traces de sulfate de diméthyle. La réaction génère cependant une quantité stœchiométrique de sels qu'il faut traiter.

Des tests toxicologiques ont également été effectués sur ce composé dans une deuxième étude en suivant les lignes directrices pour les essais de produits chimiques fournis par l'Organisation de Coopération et de Développement Economiques (OCDE).¹⁶⁴ Les résultats sont encourageants, puisque le 1,2,3-TMP ne présente pas de toxicité orale et dermale aiguës, ne provoque pas d'irritation cutanée, ni de réaction allergique et n'est pas mutagène. Il n'est pas écotoxique pour l'environnement, mais est irritant pour les yeux et présente une faible biodégradabilité. Enfin, une évaluation du point d'éclair donne une valeur de 45,5 °C, ce qui permet d'envisager des applications variées. Enfin, le 1,2,3-TMP a aussi été évalué comme solvant alternatif dans des transformations chimiques, comme la réduction de fonctions organiques, des réactions organométalliques, de transestérification, d'éthérisation ou encore de couplage carbone-carbone.¹⁶²⁻¹⁶⁴

Ce procédé par catalyse de transfert de phase a aussi été adapté à la préparation de 1-alkoxy-2,3-diméthoxypropanes et de 1-aryloxy-2,3-diméthoxypropanes comme nouveaux solvants aprotiques potentiels, obtenus par diméthylation de 1-*O*-alkyléthers de glycérol (Schéma 52).^{163,165}

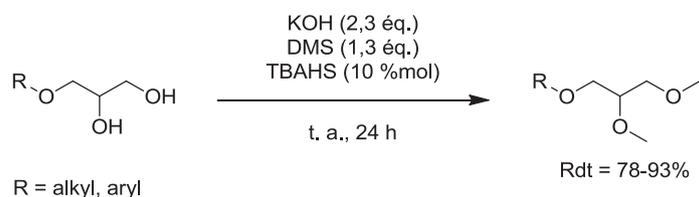


Schéma 52. Synthèse de 1-alkoxy-2,3-diméthoxypropanes et 1-aryloxy-2,3-diméthoxypropanes par CTP

¹⁶³ M. Sutter, W. Dayoub, E. Métay, Y. Raoul, M. Lemaire, *ChemCatChem*, **2013**, 5, 2893-2904.

¹⁶⁴ M. Sutter, L. Pehlivan, R. Lafon, W. Dayoub, Y. Raoul, E. Métay, M. Lemaire, *Green Chem.*, **2013**, 15, 3020-3026.

¹⁶⁵ M. Sutter, W. Dayoub, Y. Raoul, M. Lemaire, Brevet FR 2981068, **2013**; WO2013050718, **2013**.

3.8.4. Par benzylation du glycérol avec des halogénures de benzyle

La benzylation des alcools avec des halogénures de benzyle dans des conditions plus douces est une méthode de choix pour protéger des groupements hydroxyles.¹⁶⁶ Toutefois, celle-ci est souvent peu sélective entre les alcools primaires et secondaires, comme par exemple pour le 1,2-propanediol.¹⁶⁷ Cette voie peut malgré tout être utilisée pour la synthèse de benzyléthers de glycérol. Sirkecioglu¹⁶⁸ a ainsi décrit une benzylation du glycérol avec le chlorure de benzyle sans solvant en présence d'un catalyseur de cuivre homogène (Schéma 53).

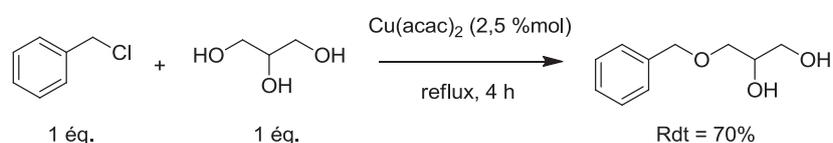


Schéma 53. Benzylation du glycérol avec le chlorure de benzyle catalysée par $\text{Cu}(\text{acac})_2$

D'autres méthodes existent aussi, Kartha a notamment proposé une benzylation sélective de l'alcool primaire du 1,2-propanediol avec deux équivalents molaires de bromure de benzyle et 3 équivalents molaires de carbonate d'argent (Ag_2CO_3).¹⁶⁹ Le produit désiré a été obtenu avec un rendement de 80% après 10 h de réaction à température ambiante.

3.8.5. Par télomérisation catalytique avec des 1,3-diènes

Depuis sa découverte en 1967 indépendamment par Smutny¹⁷⁰ et Takahashi,¹⁷¹ la télomérisation de nucléophiles protiques avec des 1,3-diènes a conduit à de nombreux produits dont les applications sont variées.¹⁷² La réaction consiste à dimériser ou à oligomériser un 1,3-butadiène, appelé *taxogène*, par l'addition d'un nucléophile NuH ou *télogène*. Tout nucléophile présentant un proton acide peut être un télogène. La réaction peut être catalysée par de nombreux métaux de transition, comme le nickel ou le platine, mais les catalyses homogènes par des complexes de palladium sont les plus efficaces et les plus décrites. La télomérisation conduit à des produits dits télomères linéaires ou branchés. Les

¹⁶⁶ M. Schelhaas, H. Waldmann, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, **1996**, 35, 2056-2083.

¹⁶⁷ A. Bouzide, G. Sauvé, *Tetrahedron Lett.*, **1997**, 38, 5945-5948.

¹⁶⁸ O. Sirkecioglu, B. Karliga, N. Talinli, *Tetrahedron Lett.*, **2003**, 44, 8483-8485.

¹⁶⁹ S. Malik, V. A. Dixit, P. V. Bharatam, K. P. R. Kartha, *Carbohydr. Res.*, **2010**, 345, 559-564.

¹⁷⁰ E. J. Smutny, *J. Am. Chem. Soc.*, **1967**, 89, 6793-6794.

¹⁷¹ S. Takahashi, T. Shibano, N. Hagihara, *Tetrahedron Lett.*, **1967**, (26), 2451-2453.

¹⁷² A. Behr, M. Becker, T. Beckmann, L. Johnen, J. Leschinski, S. Reyer, *Angew. Chem., Int. Ed.*, **2009**, 48, 3598-3614.

isomères à configuration E sont majoritaires. Enfin, il est important de noter que l'économie d'atomes de cette réaction catalysée est de 100% sans formation de sels (Schéma 54).

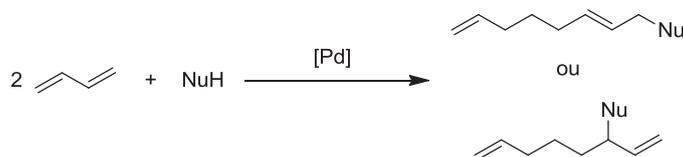


Schéma 54. Schéma général d'une réaction de télomérisation

Deux mécanismes sont communément admis pour les réactions catalysées au palladium en fonction de la nature du catalyseur et des substrats : le mécanisme bisallyl monopalladium, décrit par Jolly,¹⁷³ et le mécanisme bisallyl dipalladium proposé par Keim.¹⁷⁴ Lorsque le nucléophile est un alcool ou un polyol, la réaction suit le premier mécanisme, ou un modèle proche comme démontré par Beller.¹⁷⁵

Récemment, la télomérisation des polyols avec des butadiènes a été étudiée afin de contrôler la sélectivité pour les produits monoalkylés ou monotélomères. Le recours par exemple à des milieux biphasiques (phase aqueuse / phase butadiène) dans le cas de l'éthylène glycol a été décrit par Behr en 2003.¹⁷⁶ La réaction a ensuite été étendue au glycérol par plusieurs groupes suivant des procédés par catalyse homogène ou hétérogène.

3.8.5.1. Catalyse homogène

Behr a adapté ce procédé biphasique au glycérol,¹⁷⁷ en utilisant l'acétylacétonate de palladium(II) (Pd(acac)₂) en présence de triphénylphosphinetrisulfonate (TPPTS) comme ligand. Ainsi, le système catalytique Pd(acac)₂/TPPTS soluble en milieu aqueux grâce aux phosphines hydrosolubles permet d'éthérifier une seule fois le glycérol en MEG correspondant, qui migre ensuite dans la phase organique, ce qui empêche par conséquent une seconde alkylation (Schéma 55).

¹⁷³ (a) P. W. Joly, *Angew. Chem.*, **1985**, 97, 279-291; (b) P. W. Jolly, R. Mynott, B. Raspel, K.-P. Schick, *Organometallics*, **1986**, 5, 473-481.

¹⁷⁴ A. Behr, G. von Ilsemann, W. Keim, C. Krüger, Y.-H. Tsay, *Organometallics*, **1986**, 5, 514-518.

¹⁷⁵ (a) F. Vollmüller, J. Krause, S. Klein, W. Mägerlein, M. Beller, *Eur. J. Inorg. Chem.*, **2000**, 1825-1832; (b) N. D. Clement, L. Routaboul, A. Grotevendt, R. Jackstell, M. Beller, *Chem. Eur. J.*, **2008**, 14, 7408-7420.

¹⁷⁶ (a) A. Behr, M. Urschey, V. A. Brehme, *Green Chem.*, **2003**, 5, 198-204; (b) A. Behr, M. Urschey, *J. Mol. Catal. A: Chem.*, **2003**, 197, 101-113.

¹⁷⁷ A. Behr, M. Urschey, *Adv. Synth. Catal.*, **2003**, 345, 1242-1246.

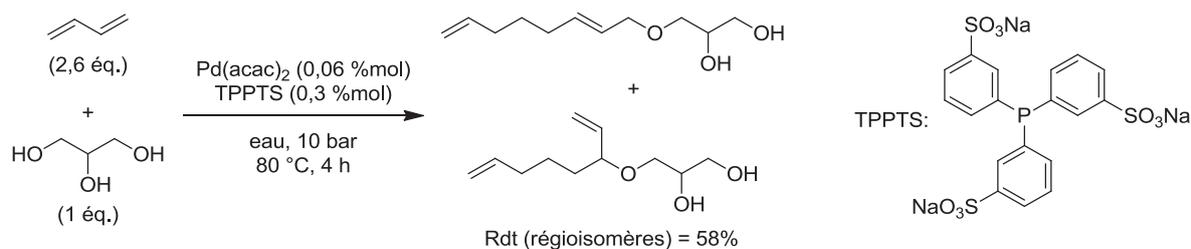


Schéma 55. Télomérisation du glycérol en milieu biphasique

Le ratio entre les deux régioisomères n'est pas indiqué, mais l'encombrement stérique du glycérol facilite l'addition sur le carbone situé en bout de chaîne, augmentant la sélectivité pour l'éther de glycérol primaire. Après la réaction, la phase aqueuse contenant le système catalytique a pu être recyclée 5 fois. Néanmoins, au-delà de trois recyclages, les rendements chutent. Ce procédé a permis d'atteindre un turnover number (TON) de 990 et un turnover frequency (TOF) de 248 h⁻¹. Après 5 recyclages du système catalytique, un TON total de 3300 a été obtenu.

La même méthodologie biphasique catalysée au palladium avec des phosphines a été employée par Okutsu,¹⁷⁸ qui prépare des monoéthers de glycérol saturés après une étape supplémentaire d'hydrogénation catalytique des doubles liaisons.

Weckhuysen¹⁷⁹ a évalué plusieurs systèmes catalytiques associant une source de palladium avec différentes triphénylphosphines (PPh₃) fonctionnalisées, sans ajout d'un solvant ou d'eau dans le milieu réactionnel. Les meilleurs résultats ont été obtenus avec la tris(*ortho*-méthoxyphényl)phosphine (TOMPP). Selon les conditions utilisées, une bonne sélectivité pour les MEG a été obtenue, au détriment cependant de l'activité catalytique. Néanmoins, à moindre sélectivité pour les glycérols monoalkylés, le procédé permet d'atteindre un TON de 8545 et un TOF de 3418 h⁻¹. Dans une étude plus poussée, le même auteur a proposé un mécanisme pour la télomérisation du glycérol avec le butadiène¹⁸⁰ (Schéma 56).

Une addition oxydante de deux molécules de 1,3-butadiène en présence d'un palladium(0), forment le complexe de palladium(II) **II** qui est protoné par le glycérol pour aboutir au complexe **III**. Selon la voie **A**, l'anion glycérolate s'additionne ensuite principalement sur la position C1 du 1,3-diène pour former le complexe **IV** thermodynamiquement plus stable. L'octatriène peut néanmoins être formé comme sous produit de la réaction par β-H élimination. Le catalyseur est régénéré par l'addition de deux nouvelles molécules de 1,3-butadiène et le départ de l'éther de glycérol. En présence d'un excès de phosphine, le

¹⁷⁸ M. Okutsu, T. Kitsuki, A. Nagasawa, Brevet EP 1160232, **2001**.

¹⁷⁹ R. Palkovits, I. Nieddu, R. J. M. Klein Gebbink, B. Weckhuysen, *ChemSusChem*, **2008**, *1*, 193-196.

¹⁸⁰ R. Palkovits, I. Nieddu, C. A. Kruithof, R. J. M. Klein Gebbink, B. Weckhuysen, *Chem. Eur. J.*, **2008**, *14*, 8995-9005.

complexe **V** peut également être obtenu, moins stable (voie **B**). L'addition du glycérol se fait donc en position 1 ou 3, conduisant à la formation de deux régioisomères.

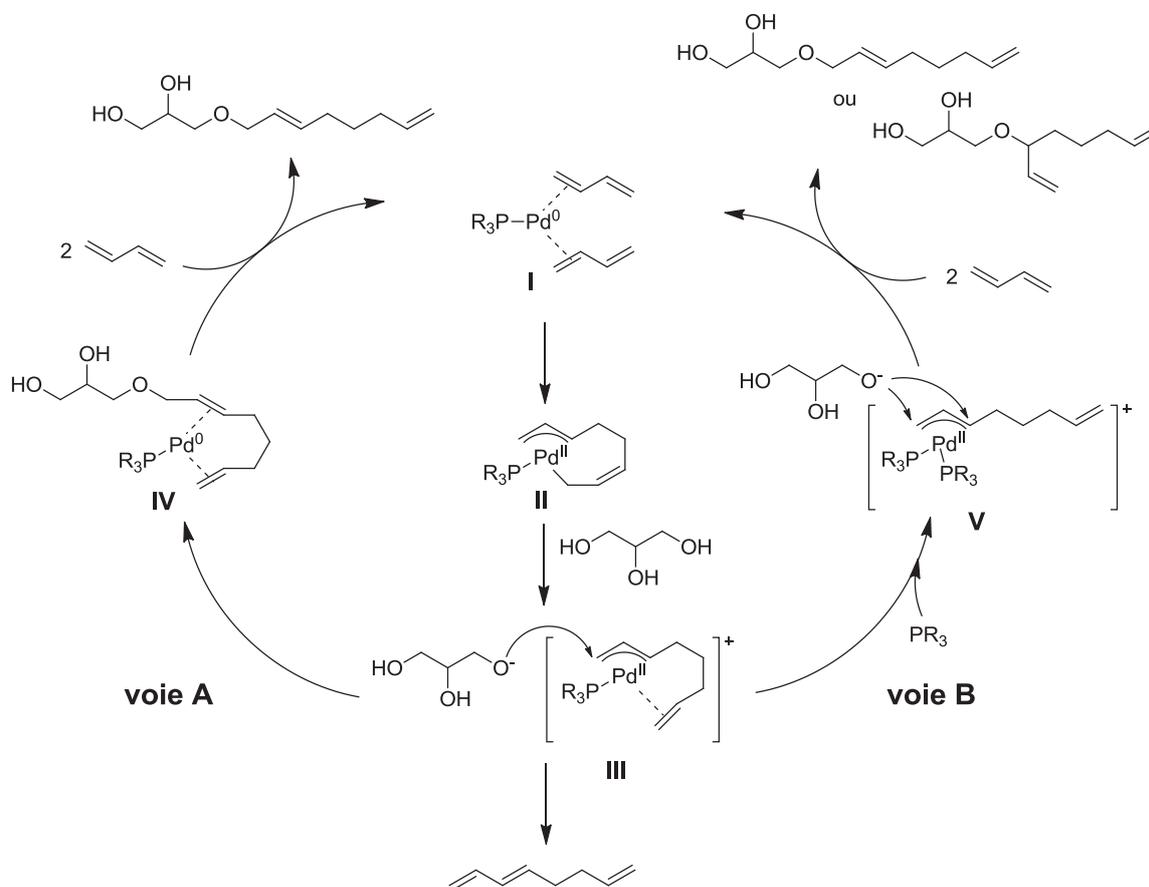


Schéma 56. Mécanisme proposé pour la télomérisation du glycérol avec le 1,3-butadiène

Par la suite, ces deux procédés de télomérisation homogènes du glycérol avec le 1,3-butadiène ont été améliorés par les deux groupes. Weckhuysen a notamment étendu sa méthodologie à d'autres polyols¹⁸¹ tandis que les études du groupe de Behr en milieu monophasique ou biphasique,¹⁸² visaient principalement à optimiser les paramètres expérimentaux, afin de gagner en sélectivité pour les MEG cibles et de mettre finalement au point un procédé en réacteur continu.¹⁸³

¹⁸¹ (a) R. Palkovits, A. N. Parvulescu, P. J. C. Hausoul, C. A. Kruithof, R. J. M. Klein Gebbink, B. M. Weckhuysen, *Green Chem.*, **2009**, *11*, 1155-1160; (b) P. J. C. Hausoul, P. C. A. Bruijninx, R. J. M. Klein Gebbink, B. M. Weckhuysen, *ChemSusChem*, **2009**, *2*, 855-858.

¹⁸² (a) A. Behr, J. Leschinski, C. Awungacha, S. Simic, T. Knoth, *ChemSusChem*, **2009**, *2*, 71-76; (b) A. Behr, J. Leschinski, *Green Chem.*, **2009**, *11*, 609-613.

¹⁸³ (a) A. Behr, J. Leschinski, A. Prinz, M. Stoffers, *Chem. Eng. Proc.*, **2009**, *48*, 1140-1145; (b) J. Leschinski, A. Behr, A. Westfechtel, Brevet DE 102008023015, **2009**; A. Behr, J. Leschinski, A. Westfechtel, Brevet DE 102008023016, **2009**.

Des systèmes catalytiques alternatifs pour cette transformation ont été décrits. Des complexes palladium-carbène¹⁸⁴ ont été notamment employés pour la réaction de télomérisation du glycérol avec l'isoprène (Schéma 57).¹⁸⁵ La base *t*-BuONa est nécessaire pour activer le ligand, tout comme le polyéthylène glycol (PEG-200), qui permet d'avoir une phase homogène dans le réacteur. La réaction donne un mélange de régioisomères, tandis que le polyéthylène glycol est également télomérisé.

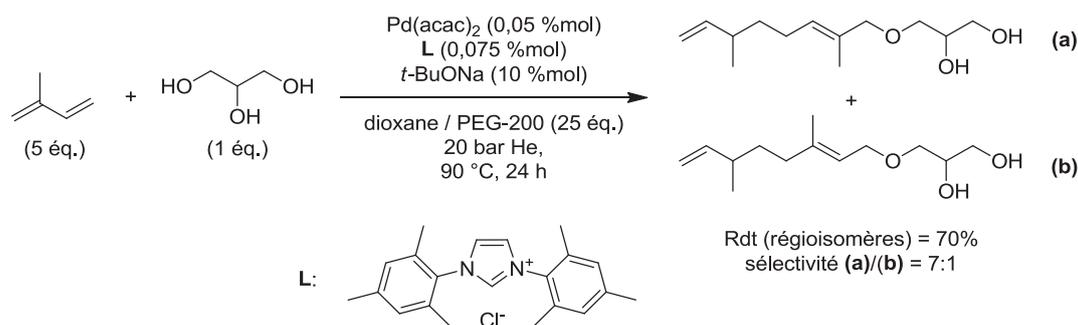


Schéma 57. Télomérisation du glycérol avec l'isoprène

L'influence des conditions expérimentales avec des complexes de phosphines structurellement proches,^{186,25b} ont aussi été étudiées par d'autres groupes, tout comme l'évaluation d'autres polyols biosourcés, notamment par l'équipe de C. Pinel.¹⁸⁷

3.8.5.2. Catalyse hétérogène

Deux études récentes de Bogel-Lukasik rendent compte de l'éthérisation du glycérol par télomérisation avec des 1,3-diènes par catalyse hétérogène avec du palladium sur alumine (Pd/Al₂O₃). La réaction a été effectuée en milieu CO₂ supercritique (sc-CO₂) sans solvant.¹⁸⁸ Bien que les conversions soient faibles, les résultats sont encourageants. Ainsi, la réaction avec un terpène, le β -myrcène, avec le glycérol introduit en quantité stœchiométrique, a donné une faible conversion de 10% mais les glycérols monoalkylés ont été obtenus avec une très bonne sélectivité (Schéma 58).^{188a}

¹⁸⁴ A. Grotevendt, R. Jackstell, D. Michalik, M. Gomez, M. Beller, *ChemSusChem*, **2009**, 2, 63-70

¹⁸⁵ A. Gordillo, L. Durán Pachón, E. de Jesus, G. Rothenberg, *Adv. Synth. Catal.*, **2009**, 351, 325-330.

¹⁸⁶ S. Bigot, J. Lai, I. Suisse, M. Sauthier, A. Mortreux, Y. Castanet, *Appl. Catal., A*, **2010**, 382, 181-189.

¹⁸⁷ (a) V. Desvergnès-Breuil, C. Pinel, P. Gallezot, *Green Chem.*, **2001**, 3, 175-177 ; (b) C. Donzé, C. Pinel, P. Gallezot, P. L. Taylor, *Adv. Synth. Catal.*, **2002**, 344, 906-910; (c) J. Mesnager, C. Quettier, A. Lambin, F. Rataboul, C. Pinel, *ChemSusChem*, **2009**, 2, 1122-1129.

¹⁸⁸ (a) J. M. Lopes, Z. Petrovski, R. Bogel-Lukasik, E. Bogel-Lukasik, *Green Chem.*, **2011**, 13, 2013-2016; (b) L. Conceição, R. Bogel-Lukasik, E. Bogel-Lukasik, *Green Chem.*, **2012**, 14, 673-681.

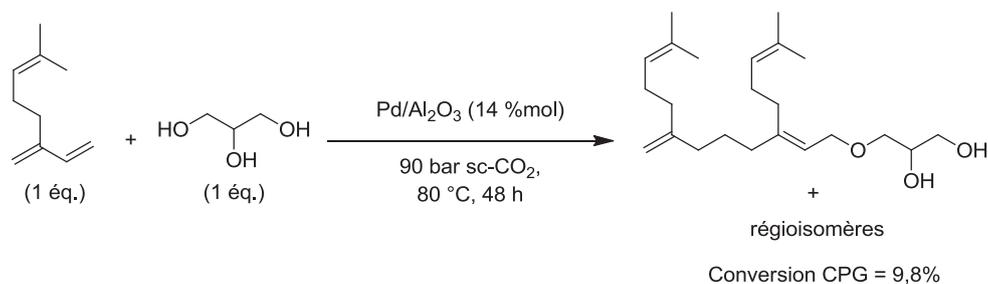


Schéma 58. Téliomérization du β -myrcène avec le glycérol par catalyse hétérogène en $sc\text{-CO}_2$

Les méthodologies développées pour les réactions de téliomérization du glycérol avec des 1,3-diènes sont en accord avec les principes d'une chimie durable, en utilisant des réactifs biosourcés et des catalyseurs très actifs dans des transformations sans solvant ou en milieu biphasique. Un contrôle rigoureux des paramètres expérimentaux permet aujourd'hui d'avoir une bonne sélectivité pour les MEG. Les dernières études utilisant des milieux alternatifs ($sc\text{-CO}_2$) et des catalyseurs métalliques supportés continuent de s'inscrire dans cette démarche.

3.8.6. Par catalyse acide

Le couplage du glycérol avec des alcools ou des alcènes a été très étudié ces dix dernières années, notamment en raison de la bonne accessibilité des substrats et de la simplicité des procédures expérimentales qui s'appuient sur des réactions catalysées qui ne forment pas de sels. La majorité des procédés proposent une alkylation des trois hydroxyles du glycérol afin de préparer des additifs pour les carburants principalement, mais plusieurs études décrivent des méthodes plus sélectives pour les éthers de glycérol mono alkylés. De nombreux travaux sont ainsi axés sur la mise au point de catalyseurs hétérogènes. La structure du catalyseur, la nature et la répartition des sites actifs jouent en effet un rôle prépondérant dans la conversion et la sélectivité des transformations mises au point, selon le concept de « shape selectivity ».

3.8.6.1. Avec des alcools via une catalyse hétérogène

Dans les années 1990, des méthodes d'éthérisation acide d'alcools activés de type benzylique avec des motifs éthylène glycols ou glycérol pour la fonctionnalisation de molécules bio-actives ont été décrites.¹⁸⁹ Par la suite, d'autres études ont proposé la formation d'additifs oxygénés pour les essences par éthérisation d'alcools aliphatiques selon une

¹⁸⁹(a) M. Hovorka, I. Stibor, R. Šcigel, I. Smišková, *Synlett*, **1995**, (3), 251-252; (b) T. C. McMorris, J. Yu, R. Lira, R. Dawe, J. R. MacDonald, S. J. Waters, L. A. Estes, M. J. Kelner, *J. Org. Chem.*, **2001**, 66, 6158-6163.

catalyse acide homogène ou hétérogène.¹⁹⁰ Le groupe de Mravec est certainement l'un des tous premiers à avoir mis au point l'éthérisation du glycérol sans solvant avec le *tert*-butanol par catalyse acide en présence d'une résine échangeuse d'ions ou une zéolite (Schéma 59).¹⁹¹

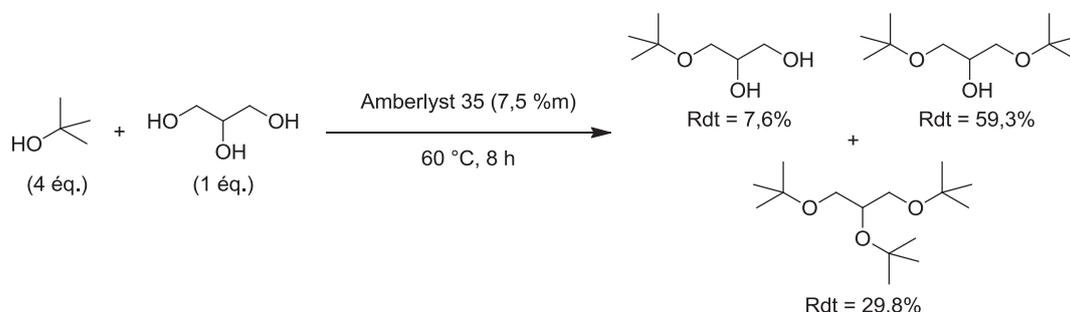


Schéma 59. Ethérisation du glycérol avec le *tert*-butanol par catalyse acide.^{191b}

L'éthérisation des trois hydroxyles du glycérol s'effectue avec le carbocation obtenu après élimination d'une molécule d'eau du *tert*-butanol en milieu acide. Le tri-alkyl éther de glycérol correspondant est une molécule d'intérêt qui a été évaluée comme additif oxygéné dans les essences.¹⁹² Les auteurs ont montré que l'activité des résines dans cette réaction est liée à leur structure, comme la largeur des pores ou encore leur degré de réticulation. Les meilleurs résultats ont été obtenus avec l'Amberlyst 35 (A35) déshydratée, car celle-ci éviterait une solvation trop importante des sites actifs par l'eau formée durant la réaction.

Ces premières études ont ouvert la voie à de très nombreux travaux et brevets sur l'éthérisation directe du glycérol avec des alcools,¹⁹³ et notamment le *tert*-butanol afin de produire des additifs pour les carburants. Ainsi, la nature et la structure du catalyseur hétérogène (résines,¹⁹⁴ zéolites,¹⁹⁵ hétéropolyacides,¹⁹⁶ carbone sulfaté¹⁹⁷), les conditions expérimentales (en réacteur continu,¹⁹⁸ en distillation réactive¹⁹⁹), des études cinétiques,²⁰⁰

¹⁹⁰ (a) F. Ancillotti, V. Fattore, *Fuel Proc. Technol.*, **1998**, *57*, 163-194 ; (b) J. F. Knifton, J. C. Edwards, *Appl. Catal., A*, **1999**, *183*, 1-13.

¹⁹¹ (a) K. Klepáčová, D. Mravec, E. Hájeková, M. Bajus, *Petroleum and Coal*, **2003**, *45*, 54-57; (b) K. Klepáčová, D. Mravec, M. Bajus, *Appl. Catal., A*, **2005**, *294*, 141-147; (c) K. Klepáčová, D. Mravec, M. Bajus, *Chem. Pap.*, **2006**, *60*, 224-230.

¹⁹² H. S. Kesling, Jr., L. J. Karas, F. J. Liotta, Jr., Brevet US 5308365, **1994**.

¹⁹³ V. M. Arredondo, D. J. Back, P. J. Corrigan, D. P. Kreuzer, A. C. Cearley, Brevet WO 2007113776, **2007**.

¹⁹⁴ (a) F. Frusteri, F. Arena, C. Cannilla, L. Spadaro, O. Di Basi, *Appl. Catal., A*, **2009**, *367*, 77-83; (b) M. P. Pico, J. M. Rosas, S. Rodríguez, A. Santos, A. Romero, *J. Chem. Technol. Biotechnol.*, **2013**, DOI 10.1002/jctb.4063.

¹⁹⁵ (a) N. Viswanadham, S. K. Saxena, *Fuel*, **2013**, *103*, 980-986; (b) M. D. González, Y. Cesteros, P. Salagre, *Appl. Catal., A*, **2013**, *450*, 178-188.

¹⁹⁶ N. Essayem, R. Lopes de Souza, B. Hamad, G. Sapaly, P. Pries de Oliveira, W. Gonzalez, Brevet WO 2009141564, **2009**.

¹⁹⁷ (a) J. Janaun, N. Ellis, *J. Appl. Sci.*, **2010**, *10*, 2633-2637 ; (b) M. Gonçalves, V. C. Souza, T. S. Galhardo, M. Mantovani, F. C. A. Figueiredo, D. Mandelli, W. A. Carvalho, *Ind. Eng. Chem. Res.*, **2013**, *52*, 2832-2839.

¹⁹⁸ N. Ozbay, N. Oktar, G. Dogu, T. Dogu, *Ind. Eng. Chem. Res.*, **2012**, *51*, 8788-8795.

des procédures de purification des produits (études en sc-CO_2 ²⁰¹) et même de faisabilité de la réaction à l'échelle industrielle²⁰² font actuellement l'objet d'une intense recherche scientifique.

Néanmoins, plusieurs équipes ont également choisi cette stratégie par catalyse acide pour préparer des monoéthers de glycérol avec une bonne sélectivité en employant des substrats moins réactifs que les alcools tertiaires, mais plus disponibles. Par exemple, le groupe de F. Jérôme et J. Barrault a décrit l'éthérisation d'alcools activés (benzyliques, allyliques, propargyliques,...) avec le glycérol par des catalyseurs acides.²⁰³ Les meilleurs résultats ont été obtenus avec des acides sulfoniques supportés sur silice ($\text{SiO}_2\text{-SO}_3\text{H}$) qui ont donné un mélange de régioisomères avec un rendement de 96% (Schéma 60).

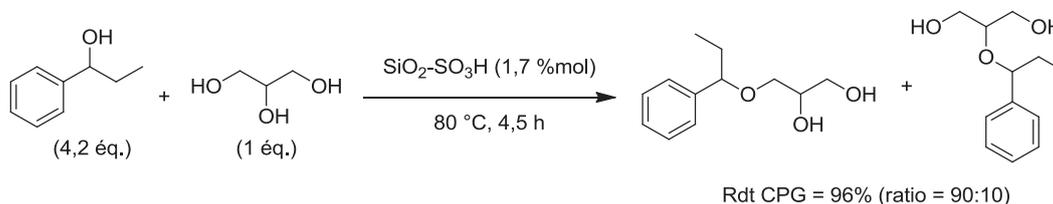


Schéma 60. Ethérisation du glycérol avec l'alcool benzylique

De plus, la recyclabilité du système catalytique a été démontrée en conduisant 5 réactions avec le même catalyseur sans diminution du rendement en MEG. Ce bon résultat s'expliquerait par une forte interaction des acides sulfoniques supportés avec le glycérol, ce qui permet une réaction très rapide du polyol avec le carbocation formé par déshydratation de l'alcool benzylique à la surface du catalyseur (Schéma 61). Cependant, ce procédé n'est pas efficace avec les alcools primaires aliphatiques, pourtant plus accessibles et intéressants.

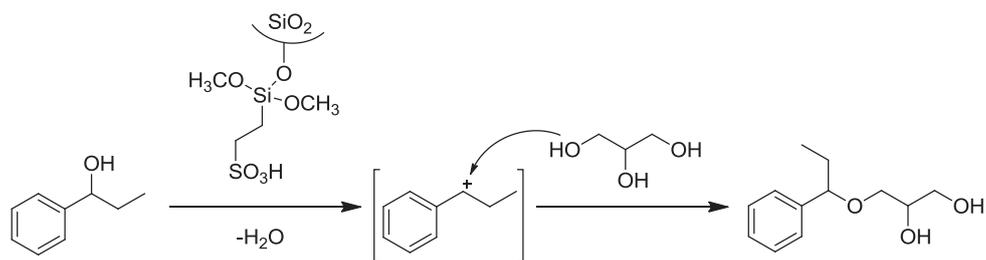


Schéma 61. Mécanisme de l'éthérisation du glycérol *via* une catalyse acide avec $\text{SiO}_2\text{-SO}_3\text{H}$

¹⁹⁹ W. Kiatkittipong, P. Intarachoen, N. Laosiripojana, C. Chaisuk, P. Praserttham, S. Assabumrungrat, *Comput. Chem. Eng.*, **2011**, 35, 2034-2043.

²⁰⁰ M. P. Pico, A. Romero, S. Rodríguez, A. Santos, *Ind. Eng. Chem. Res.*, **2012**, 51, 9500-9509.

²⁰¹ G. Paniri, H. S. Ghaziaskar, M. Rezayat, *J. Supercrit. Fluids*, **2010**, 55, 43-48.

²⁰² E. Vlad, C. S. Bildea, G. Bozga, *The Scientific World Journal*, **2012**, Article ID 180617, 1-12.

²⁰³ Y. Gu, A. Azzouzi, Y. Pouilloux, F. Jérôme, J. Barrault, *Green Chem.*, **2008**, 10, 164-167.

Dans la même étude, une réaction de clivage de liaisons dibenzyle éther avec le même système catalytique a aussi été proposée, afin d'obtenir les monoéthers de glycérol désirés avec de bons rendements (Schéma 62).

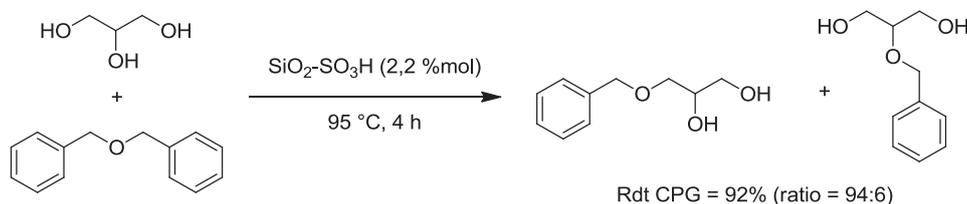


Schéma 62. Ethérisation du glycérol par clivage de liaison dibenzyle éther

L'éthérisation en milieu acide du glycérol avec des alcools benzyliques a aussi été rapportée avec des zéolites,²⁰⁴ ou encore avec des catalyseurs acides de type Starbon® à base de polysaccharides par le groupe de Clark.²⁰⁵

Le couplage d'alcools aliphatiques linéaires avec le glycérol est plus difficile à réaliser par catalyse hétérogène acide. En effet, le carbocation des alcools primaires est plus difficile à former et la différence de polarité des alcools gras avec le glycérol induit des problèmes de miscibilité. Fajula a développé des conditions réactionnelles avec l'éthanol.²⁰⁶ Dans cette étude, les catalyseurs acides qui présentent le plus d'affinité avec le glycérol sont les plus actifs et les meilleurs résultats sont obtenus avec les résines de type Amberlyst. A haute température (160 °C), le glycérol est converti jusqu'à 52% et les monoéthers de glycérol sont obtenus avec 90% de sélectivité. Un large excès d'éthanol a cependant été nécessaire, car une grande quantité d'éther diéthylique est formé comme sous produit de la réaction (Schéma 63).

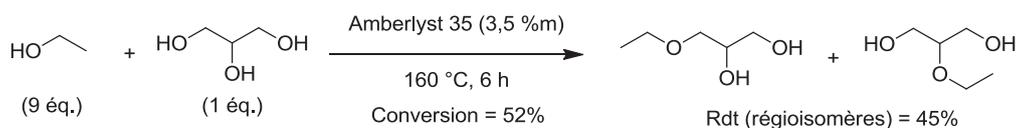


Schéma 63. Ethérisation de l'éthanol avec le glycérol dans des conditions acides

Hou²⁰⁷ a utilisé un catalyseur hétérogène constitué d'acide tungstophosphorique ($H_3PO_4W_{12}$, HPW) supporté sur silice (HPW/SiO₂) pour effectuer la même transformation chimique. Après 20 h de réaction à 160 °C, 97% de glycérol a été converti et les monoéthers de glycérol ont été obtenus avec une sélectivité de 62%. Melero²⁰⁸ propose une catalyse par

²⁰⁴ C. R. B. da Silva, V. L. C. Gonçalves, E. R. Lachter, C. J. A. Mota, *J. Braz. Chem. Soc.*, **2009**, *20*, 201-204.

²⁰⁵ R. Luque, V. Budarin, J. H. Clark, D. J. Macquarrie, *Appl. Catal., B*, **2008**, *82*, 157-162.

²⁰⁶ S. Pariente, N. Tanchoux, F. Fajula, *Green Chem.*, **2009**, *11*, 1256-1261.

²⁰⁷ Z. Yuan, S. Xia, P. Chen, Z. Hou, X. Zheng, *Energy Fuels*, **2011**, *25*, 3186-3191.

²⁰⁸ J. A. Melero, G. Vicente, M. Paniagua, G. Morales, P. Munoz, *Bioresour. Technol.*, **2012**, *103*, 142-151.

des silices mésostructurées sulfonées et étudie l'influence des différents paramètres sur la réaction d'éthérisation du glycérol avec l'éthanol.

Le groupe de F. Jérôme a également développé l'éthérisation du glycérol avec le 1-pentanol catalysée par l'Amberlyst 70 (A70), une résine acide stable à haute température.²⁰⁹ Les MEG désirés ont été obtenus sous forme d'un mélange de régioisomères avec un rendement de 45%, après 96 h de réaction à 130 °C (Schéma 64). Dans ces conditions, les auteurs ont aussi observé la formation de diglycérol et de dipentyl éther.

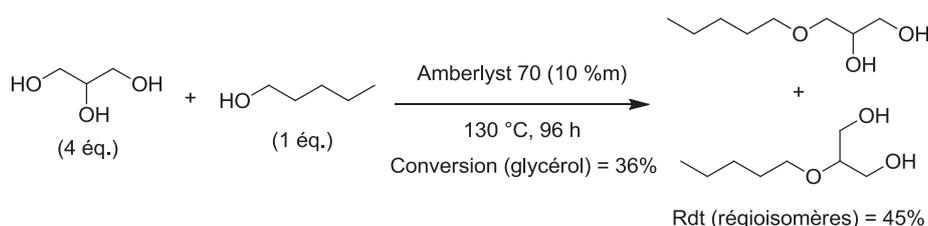


Schéma 64. Ethérisation du glycérol avec le 1-pentanol

Ce procédé est moins efficace avec des alcools à chaînes plus longues en raison de problèmes de transferts de matière et de miscibilité. La conversion du glycérol est en effet faible lorsque le 1-dodécanol est engagé avec le glycérol et la réaction donne le didodécyléther et le diglycérol comme produits majoritaires.

3.8.6.2. Avec des alcools via une catalyse homogène

Peu de travaux décrivent l'éthérisation directe du glycérol avec un alcool par catalyse acide homogène. Jérôme a récemment étudié l'éthérisation du 1-dodécanol avec le glycérol en présence d'un agent de transfert de phase (bromure de cetyltriméthylammonium, CTAB) et d'un acide homogène ou hétérogène (Schéma 65).²¹⁰

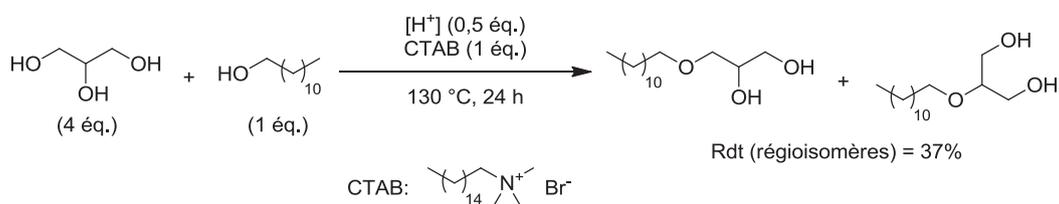


Schéma 65. Ethérisation du glycérol avec le 1-dodécanol par catalyse acide homogène

²⁰⁹ P. Gaudin, R. Jacquot, P. Marion, Y. Pouilloux, F. Jérôme, *ChemSusChem*, **2011**, *4*, 719-722.

²¹⁰ P. Gaudin, R. Jacquot, P. Marion, Y. Pouilloux, F. Jérôme, *Catal. Sci. Technol.*, **2011**, *1*, 616-620.

Dans cette étude, les auteurs ont montré que le 1-bromododécane est l'intermédiaire clé dans la transformation : celui-ci est en effet obtenu par réaction de l'alcool avec du bromure d'hydrogène (HBr) formé *in situ*. Ainsi, l'ajout de 10 %mol de 1-bromodécane permet d'augmenter le rendement en dodécyléther de glycérol à 60%. Dans ces conditions, aucun sel n'est formé et HBr est avantageusement recyclé dans le cycle catalytique (Schéma 66).

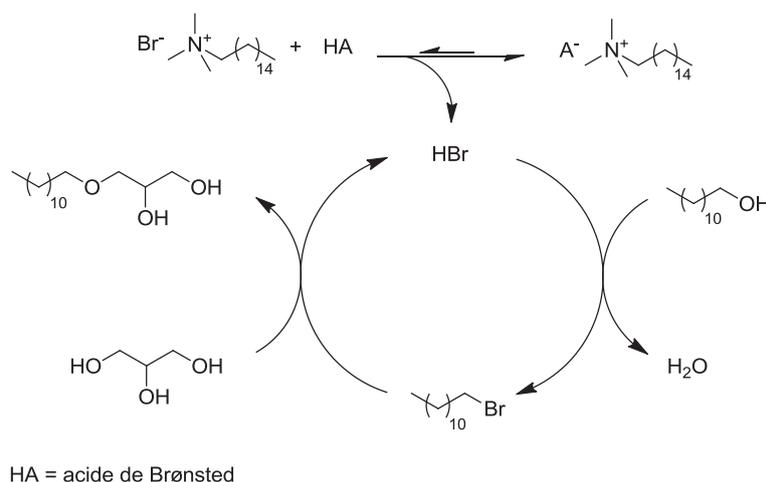


Schéma 66. Cycle catalytique proposé pour l'éthérification acide homogène

Le même groupe a développé un procédé d'éthérification du glycérol avec des alcools aliphatiques à chaînes courtes catalysé par des acides de Lewis.²¹¹ Les meilleurs résultats ont été observés avec les triflates métalliques, en particulier le triflate de Bismuth ($\text{Bi}(\text{OTf})_3$). Par exemple, l'éthérification du 1-butanol avec le glycérol a donné un rendement de 70% pour les monoéthers de glycérol, obtenus sous forme d'un mélange de régioisomères. Cependant, la conversion en MEG chute avec l'augmentation de la chaîne alkylée de l'alcool : 50% pour le 1-pentanol et seulement 32% pour le 1-hexanol (Schéma 67).

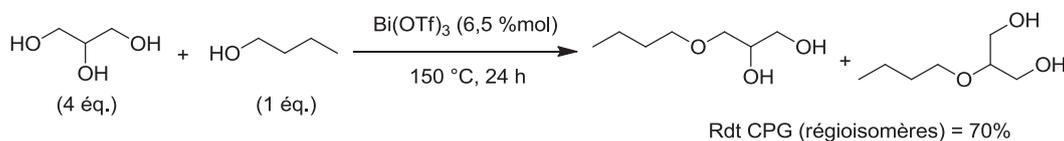


Schéma 67. Ethérification du glycérol avec le 1-butanol catalysée par $\text{Bi}(\text{OTf})_3$

La formation d'acide triflique par glycérolyse *in situ* de $\text{Bi}(\text{OTf})_3$ semble expliquer la bonne sélectivité observée pour les produits monoalkylés (Schéma 68).

²¹¹ F. Liu ; K. De Oliveira Vigier, M. Pera-Titus, Y. Pouilloux, J.-M. Clacens, F. Decampo, F. Jérôme, *Green Chem.*, **2013**, *15*, 901-909.



Schéma 68. Glycérolyse plausible de Bi(OTf)₃

3.8.6.3. Addition électrophile sur des alcènes

L'addition électrophile du glycérol sur des alcènes, en particulier l'isobutène pour *tert*butyler les trois hydroxyles du glycérol a également fait l'objet de nombreuses études et brevets en conditions homogènes ou hétérogènes.²¹² Comme pour les procédés utilisant le *tert*butanol comme substrat, la première étape est la conversion de l'isobutène en carbocation correspondant par catalyse acide, suivie de l'addition du glycérol. Des études axées sur la nature et la structure du catalyseur (acides de Lewis,²¹³ acides de Brønsted,²¹⁴ zéolites,²¹⁵ zéolites sulfonées,²¹⁶ résines acides,²¹⁷ carbones mésostructurés sulfonés²¹⁸, hétéropolyacides et liquides ioniques,²¹⁹ aérogels sulfonés²²⁰...), ou encore sur l'optimisation des paramètres expérimentaux,²²¹ notamment en vue de mettre au point des procédés industriels,²²² ont été menées. Par exemple, le groupe de Mravec²¹⁵ a comparé l'activité de résines acides de type Amberlyst, de zéolites à larges pores de type H-Beta et H-Y et de l'acide *para*-toluènesulfonique dans la réaction d'éthérisation du glycérol avec l'isobutène (Schéma 69).

²¹² (a) J. F. Izquierdo, M. Montiel, I. Palés, P. R. Outón, M. Galán, L. Jutglar, M. Villarrubia, M. Izquierdo, M. P. Hermo, X. Ariza, *Renew. Sust. Energ. Rev.*, **2012**, *16*, 6717-6724 ; (b) G. F. Versteeg, P. Ijben, W. N. Wernink, K. Klepáčová, S. Van Loo, Brevet WO 2009147541, **2009**.

²¹³ X. Zhang, A. Corma, *Chem. Commun.*, **2007**, 3080-3082

²¹⁴ A. Behr, C. Lohr, Brevet DE 4222183, **1994**.

²¹⁵ K. Klepáčová, D. Mravec, A. Kaszonyi, M. Bajus, *Appl. Catal., A*, **2007**, *328*, 1-13.

²¹⁶ (a) M. D. González, Y. Cesteros, J. Llorca, P. Salagre, *J. Catal.*, **2012**, *290*, 202-209; (b) M. D. González, P. Salagre, E. Taboada, J. Llorca, Y. Cesteros, *Green Chem.*, **2013**, *15*, 2230-2239.

²¹⁷ (a) A. Behr, L. Obendorf, *Chem. Ing. Tech.*, **2001**, *73*, 1463-1467; (b) H. J. Lee, D. Seung, I. N. Filimonov, H. Kim, *Korean J. Chem. Eng.*, **2011**, *28*, 756-762.

²¹⁸ J. A. Melero, G. Vicente, G. Morales, M. Paniagua, J. M. Moreno, R. Roldán, A. Ezquerro, C. Pérez, *Appl. Catal., A*, **2008**, *346*, 44-51.

²¹⁹ H. J. Lee, D. Seung, K. S. Jung, H. Kim, I. N. Filimonov, *Appl. Catal., A*, **2010**, *390*, 235-244.

²²⁰ M. D. González, P. Salagre, E. Taboada, J. Llorca, E. Molins, Y. Cesteros, *Appl. Catal., B*, **2013**, *136-137*, 287-293.

²²¹ (a) A. Behr, L. Obendorf, *Eng. Life Sci.*, **2003**, *2*, 185-189; (b) R. S. Karinen, A. O. I. Krause, *Appl. Catal., A*, **2006**, *306*, 128-133; (c) J. Liu, B. Yang, C. Yi, *Ind. Eng. Chem. Res.*, **2013**, *52*, 3742-3751.

²²² E. Vlad, C. S. Bildea, G. Bozga, *Chem. Eng. Technol.*, **2013**, *36*, 251-258.

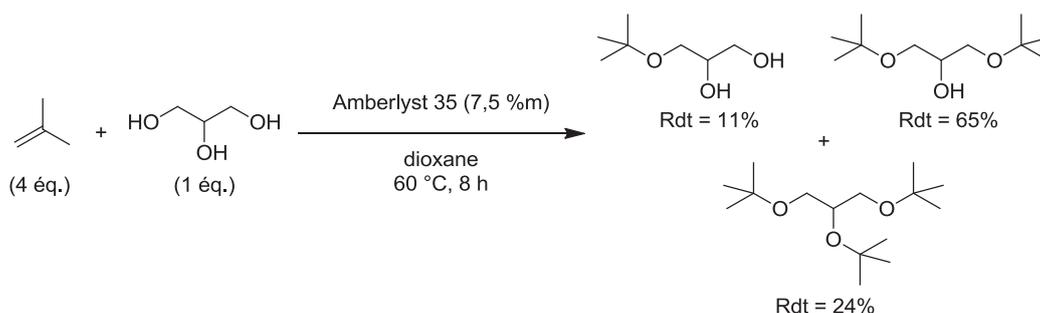


Schéma 69. Ethérisation du glycérol avec l'isobutène en conditions acides.

Les auteurs ont observé une différence de réactivité entre les différents catalyseurs : l'Amberlyst 35 permet de former le produit trialkylé tandis que les réactions employant les zéolites donnent principalement les produits dialkylés. Ces résultats s'expliquent par la taille des pores des zéolites qui empêchent une éthérisation supplémentaire par gêne stérique. Enfin, le solvant utilisé a également une influence sur la réaction : le meilleur compromis consiste malheureusement à utiliser le dioxane cancérigène²²³ qui solubilise les substrats sans solvater les sites actifs du catalyseur d'une manière excessive.

Plus récemment, Yang²²⁴ a mis au point un procédé d'éthérisation du glycérol avec l'isobutène catalysé par un nouveau catalyseur hétérogène thermiquement stable obtenu par carbonisation partielle puis sulfonation de cosses de céréales. Après 2 h de réaction à 70 °C, pour un ratio molaire isobutène/glycérol de 4:1 et 6% en masse de catalyseur, sans solvant, la conversion du glycérol est complète et les glycérols dialkylés et trialkylés sont obtenus avec un rendement global de 92%. En traitant des zéolites H-Y avec de l'acide citrique ou de l'acide nitrique, Zhang²²⁵ a noté une meilleure performance catalytique pour la même transformation chimique, qui donne ici aussi un mélange de glycérols dialkylés et trialkylés. D'après les auteurs, cette amélioration est due au traitement acide qui provoque une déalumination partielle des zéolites, une diminution globale du nombre de sites acides (1,35 mmol/g pour une zéolite H-Y traitée à l'acide citrique contre 3,76 mmol/g pour une zéolite H-Y non traitée), mais aussi une augmentation de la surface spécifique (817 m²/g contre 754 m²/g). Un changement de la porosité ainsi que la formation de sites acides de Brønsted très forts sur la surface du catalyseur (visibles par analyse IR d'absorption-désorption de la pyridine) ont aussi été observés. Frusteri²²⁶ a utilisé pour la même réaction de nouvelles silices supportées de type Hyflon[®], qui limitent la formation d'oligomères d'isobutène

²²³ <http://monographs.iarc.fr/ENG/Monographs/vol71/mono71-25.pdf>.

²²⁴ W. Zhao, B. Yang, C. Yi, Z. Lei, J. Xu, *Ind. Eng. Chem. Res.*, **2010**, 49, 12399-12404.

²²⁵ L. Xiao, J. Mao, J. Zhou, X. Guo, S. Zhang, *Appl. Catal., A*, **2011**, 393, 88-95.

²²⁶ F. Frusteri, L. Frusteri, C. Cannilla, G. Bonura, *Bioresource Technol.*, **2012**, 118, 350-358.

généralement observés comme sous-produits. Très récemment, Yang²²⁷ a modifié des zéolites H- β par dopage avec des métaux de terres rares, et les meilleurs résultats ont été obtenus avec des zéolites enrichies en Néodyme (Nd), qui présentent le plus grand nombre de sites acides de Brønsted forts (732 $\mu\text{mol/g}$) par rapport à une zéolite H- β classique (571 $\mu\text{mol/g}$).

La préparation sélective de monoéthers de glycérol avec des oléfines à longues chaînes carbonées a fait l'objet d'études par le groupe de Weckhuysen. Ainsi, l'éthérisation du 1-octène avec le glycérol a d'abord été étudiée en présence d'une variété de catalyseurs acides, comme l'Amberlyst 70, l'acide *para*-toluènesulfonique et plusieurs types de zéolites.²²⁸ Le meilleur résultat a été obtenu avec une zéolite H- β , avec une conversion du glycérol de 19% pour une sélectivité en MEG de 81% dans des conditions optimisées (Schéma 70).

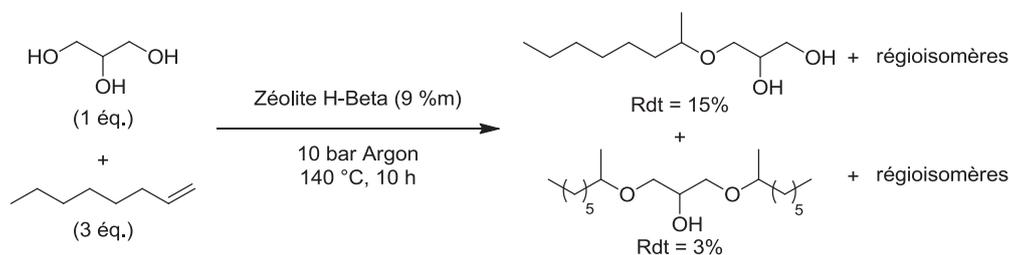


Schéma 70. Ethérisation du glycérol avec le 1-octène

Le MEG branché est obtenu comme produit majoritaire. De nombreux facteurs influencent la conversion et la sélectivité de la réaction, comme l'hydrophilie et la structure des pores du catalyseur. Selon le catalyseur utilisé, des sous-produits de déshydratation ou d'oligomérisation du glycérol et de l'octène sont en effet formés en quantités plus ou moins importantes. Dans une étude plus récente, cette route a été considérée comme complémentaire à la réaction de télomérisation du glycérol avec le butadiène.²²⁹ Le suivi de la réaction à l'échelle microscopique explique pourquoi la conversion du glycérol reste bloquée à 20%.²³⁰ D'une part, les auteurs notent une désactivation progressive du catalyseur en raison de la formation de produits de dégradation de l'alcène (coke) qui se déposent en surface. D'autre part, le glycérol interagit préférentiellement avec les sites actifs présents dans le catalyseur, contrairement à l'alcène qui interagit surtout avec les sites de la surface externe.

²²⁷ W. Zhao, C. Yi, B. Yang, J. Hu, X. Huang, *Fuel Process. Technol.*, **2013**, *112*, 70-75.

²²⁸ A. M. Ruppert, A. N. Parvulescu, M. Arias, P. J. C. Hausoul, P. C. A. Bruijninx, R. J. M. Klein Gebbink, B. M. Weckhuysen, *J. Catal.*, **2009**, *268*, 251-259.

²²⁹ A. N. Parvulescu, P. J. C. Hausoul, P. C. A. Bruijninx, R. J. M. Klein Gebbink, B. M. Weckhuysen, *Catal. Today*, **2010**, *158*, 130-138.

²³⁰ A. N. Parvulescu, D. Mores, E. Stavitski, C. M. Teodorescu, P. C. A. Bruijninx, R. J. M. Klein Gebbink, B. M. Weckhuysen, *J. Am. Chem. Soc.*, **2010**, *132*, 10429-10439.

Finalement, en conclusion de leurs travaux, Gu *et coll.* évaluent l'addition du glycérol sur des oléfines cycliques catalysée par des acides sulfoniques supportés sur silice (Schéma 71).²⁰³ Les MEG correspondants sont obtenus avec de bons rendements, sans formation de sous-produits.

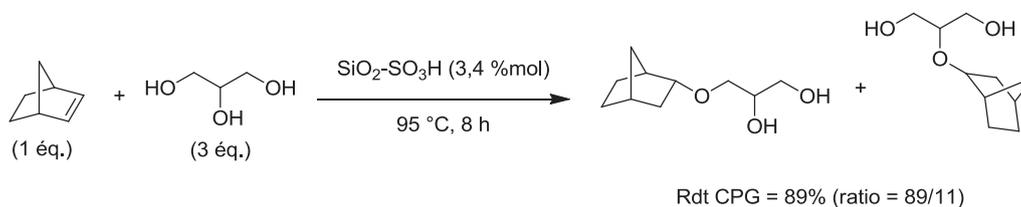


Schéma 71. Addition du glycérol sur le norbornène en conditions acides

3.8.7. Par alkylation réductrice

Les procédés d'alkylation réductrice trouvent leur origine dans la réaction d'Eschweiler-Clarke²³¹ dans laquelle des amines sont méthylées en amines tertiaires avec un excès d'acide formique et la réaction de Leuckart²³² qui consiste à préparer des amines par amination réductrice d'aldéhydes en présence de sels d'ammoniums. Pour former des liens C-O, un composé carbonylé est mis à réagir avec un alcool. L'intermédiaire obtenu est ensuite réduit en éther en présence d'un hydrure ou sous hydrogénation catalytique. Ces réactions peuvent donc se dérouler en une ou deux étapes. Bien que des réacteurs adaptés doivent être utilisés pour les réactions sous pression d'hydrogène, l'avantage principal de cette approche est son excellente économie d'atomes, avec la formation d'eau comme seul sous-produit de la réaction.

3.8.7.1. En deux étapes par préparation puis réduction d'un acétal

Pour préparer des éthers de glycérol par alkylation réductrice, une approche en deux étapes peut être retenue, dans laquelle un acétal cyclique est d'abord formé par condensation d'un aldéhyde avec le glycérol. La réduction des liaisons C-O d'acétals est très utilisée pour la préparation d'éthers et de nombreuses sources d'hydrures ont été utilisées pour cette

²³¹ (a) W. Eischweiler, *Ber.*, **1905**, 38, 880-887; (b) H. T. Clarke, H. B. Gillespie, S. Z. Weisshaus, *J. Am. Chem. Soc.*, **1933**, 55, 4571-4587.

²³² (a) R. Leuckart, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.*, **1885**, 18, 2341-2344; (b) O. Wallach, *Ann.*, **1905**, 343, 54-74.

transformation, comme des hydrures d'aluminium et de bore (LiAlH_4 ,²³³ DIBAL,²³⁴ NaBH_3CN ,²³⁵ BH_3 ²³⁶) ou des silanes (Et_3SiH ,²³⁷ PhSiH_3 ²³⁸). Cependant, ces réactifs présentent des inconvénients, comme leur prix, leur faible stabilité à l'air et à l'humidité, l'incompatibilité avec d'autres fonctions organiques, la nécessité d'avoir un milieu anhydre, le dégagement de gaz pyrophoriques dans le cas des silanes, la génération de sels ou encore la nécessité d'ajouter des acides de Lewis en quantité stœchiométrique dans certains cas.

Les hydrosiloxanes issus de l'industrie du silicone ont été valorisés comme agents réducteurs stables, alternatifs et plus éco-compatibles.²³⁹ Plus précisément, le 1,1,3,3-tétraméthylidisiloxane (TMDS) a été employé au laboratoire pour la réduction d'acétals afin de former des monoéthers de glycérol correspondants dans deux procédés alternatifs.

En présence de palladium sur charbon (Pd/C), d'un excès de TMDS (3 mol/mol de substrat, soit 6 équivalents molaires d'hydrures par équivalent molaire de substrat) et d'acide camphosulfonique (CSA) introduit à hauteur de 10% en masse, les acétals ont pu être réduits en éthers de glycérol (Schéma 72).²⁴⁰

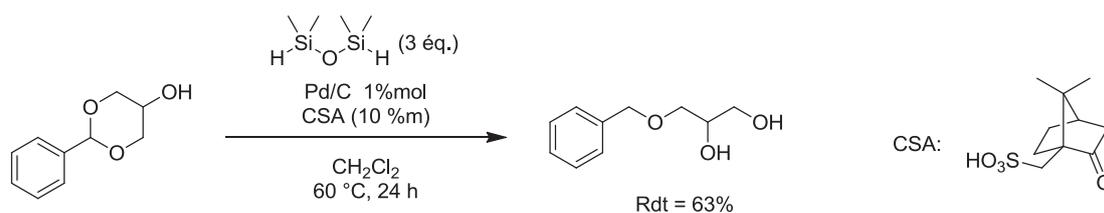


Schéma 72. Réduction d'un acétal en éther de glycérol avec le système TMDS-Pd/C-CSA

Une seconde approche consiste à employer du triflate de cuivre ($\text{Cu}(\text{OTf})_2$) avec une quantité moindre de TMDS (0,6 mol/mol de réactif, soit 1,2 moles d'hydrures), sans co-catalyseur acide (Schéma 73).²⁴¹

²³³ H. M. Doukas, T. D. Fontaine, *J. Am. Chem. Soc.*, **1951**, 73, 5917-5918.

²³⁴ S. E. Denmark, N. G. Almstead, *J. Am. Chem. Soc.*, **1991**, 113, 8089-8110.

²³⁵ A. G. Oleskar, J. Cleophaax, S. D. Gero, *Tetrahedron Lett.*, **1986**, 27, 41-44.

²³⁶ R. Johnsson, D. Olsson, U. Ellervik, *J. Org. Chem.*, **2008**, 73, 5226-5232.

²³⁷ M. P. DeNinno, J. B. Etienne, K. C. Duplantier, *Tetrahedron Lett.*, **1995**, 36, 669-672.

²³⁸ T. Ohta, T. Michbata, K. Yamada, R. Omori, I. Furukawa, *Chem. Commun.*, **2003**, (10), 1192-1193.

²³⁹ N. J. Lawrence, M. D. Drew, S. M. Bushell, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1999**, (23), 3381-3391.

²⁴⁰ Y. Shi, W. Dayoub, G.-R. Cheng, M. Lemaire, *Tetrahedron Lett.*, **2011**, 52, 1281-1283.

²⁴¹ Y.-J. Zhang, W. dayoub, G.-R. Chen, M. Lemaire, *Green Chem.*, **2011**, 13, 2737-2742.

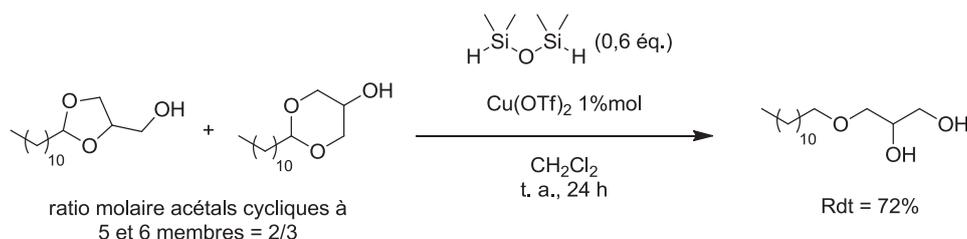


Schéma 73. Réduction d'un acétal en éther de glycérol avec le système TMDS-Cu(OTf)₂

L'hydrogénation catalytique de l'acétal est aussi décrite pour la synthèse d'éthers de glycérol.²⁴² Par exemple, Nagasawa a proposé une réduction d'acétals sous 7 bars d'hydrogène avec un catalyseur de palladium supporté sur aluminosilicates, qui a cependant donné un rendement très faible en MEG (Schéma 74).²⁴³

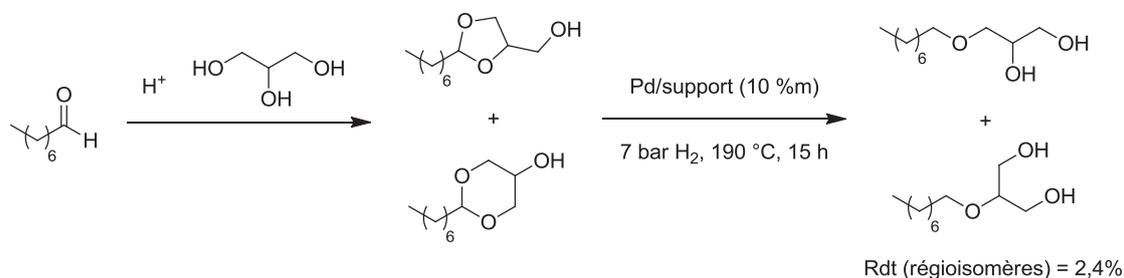


Schéma 74. Réduction d'un acétal en éther de glycérol par hydrogénation catalytique

3.8.7.2. Avec des aldéhydes et des cétones en une étape

Les approches en une seule étape, qui consistent à former puis à réduire l'acétal dans un même réacteur, ont été mises au point suite à des travaux pionniers décrivant l'hydrogénolyse d'acétals avec un catalyseur au rhodium sur alumine,²⁴⁴ la condensation d'alcools sur des composés carbonylés²⁴⁵ ou encore de réduction de cycloalkanones²⁴⁶ catalysées par de l'oxyde de platine et une quantité stœchiométrique d'acide (HCl ou HClO₄). Une synthèse alternative par alkylation réductrice d'alcools primaires ou secondaires avec des aldéhydes ou des cétones a été développée au laboratoire.²⁴⁷ La réaction se déroule sans solvant, en présence d'un catalyseur hétérogène de palladium (Pd/C), sous pression d'hydrogène et l'eau est le seul sous-produit formé. L'un des réactifs (alcool ou cétone) est utilisé en excès, mais peut être recyclé après la réaction (Schéma 75).

²⁴² S. Nakagawa, Y. Yokota, Brevet EP 0624563, **1994**.

²⁴³ A. Nagasawa, M. Okutsu, T. Kitsuki, Brevet WO 0132306, **2001**; Brevet EP 1236511, **2001**.

²⁴⁴ W. L. Howard, J. H. Brown, *J. Org. Chem.*, **1961**, 26, 1026-1028.

²⁴⁵ M. Verzele, M. Acke, M. Anteunis, *J. Chem. Soc.*, **1963**, 5598-5600

²⁴⁶ S. Nishimura, T. Itaya, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1967**, 422-423.

²⁴⁷ V. Bethmont, F. Fache, M. Lemaire, *Tetrahedron Lett.*, **1995**, 36, 4235-4236.

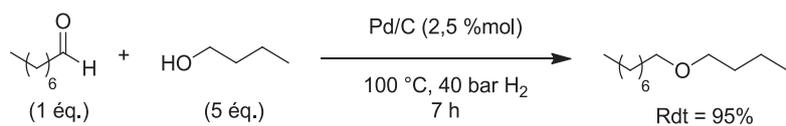


Schéma 75. Alkylation réductrice de l'octanal avec le butanol

Une variété d'éthers a ainsi été préparée avec des rendements isolés compris entre 50% et 95%, sans formation de sels. Le mécanisme proposé suppose la formation d'un héli-acétal par condensation de l'alcool sur le carbonyle activé par le palladium qui est ensuite réduit par hydrogénolyse (Schéma 76).

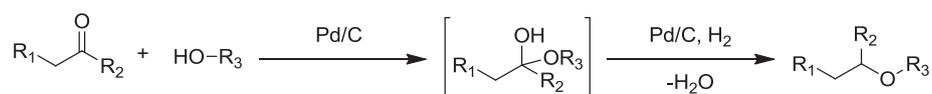


Schéma 76. Mécanisme proposé pour l'alkylation réductrice d'un aldéhyde avec un alcool

Cette réaction a ensuite été développée dans d'autres études visant à optimiser les conditions expérimentales. Kita²⁴⁸ a proposé une méthode sous flux continu d'hydrogène avec un système d'évaporation azéotropique de l'eau formée lors de la réaction. Marecot²⁴⁹ a étudié plus précisément le mécanisme de la transformation en montrant le rôle déterminant du palladium, qui active le carbonyle pour favoriser la formation de l'héli-acétal puis d'un acétal par addition d'une deuxième molécule d'alcool. Cet intermédiaire est ensuite transformé en éther d'énol, avant d'être hydrogéné en éther correspondant. Gooßen²⁵⁰ a mis au point une réaction catalysée par du platine sur charbon (Pt/C), tandis que Mallinson²⁵¹ a utilisé du palladium sur silice (Pd/SiO₂).

L'alkylation réductrice d'un composé carbonyle avec un alcool a également été adaptée aux polyols, notamment au glycérol, dans plusieurs brevets. Cependant, les conditions de température et de pression d'hydrogène utilisées sont souvent très dures, avec une faible sélectivité pour les éthers de glycérol monoalkylés.²⁵² Tulchinsky²⁵³ a proposé par exemple une éthérisation du glycérol avec des aldéhydes à 200 °C sous 100 bar d'hydrogène.

²⁴⁸ Y. Fujii, H. Furugaki, S. Yano, K. Kita, *Chem. Lett.*, **2000**, 926-927.

²⁴⁹ V. Bethmont, C. Montassier, P. Marecot, *J. Mol. Catal. A Chem.*, **2000**, 152, 133-140.

²⁵⁰ L. J. Gooßen, C. Linder, *Synlett*, **2006**, (20), 3489-3491.

²⁵¹ T. T. Pham, S. P. Crossley, T. Sooknoi, L. L. Lobban, D. E. Resasco, R. G. Mallinson, *Appl. Catal., A*, **2010**, 379, 135-140.

²⁵² (a) U. Hess, G. Assmann, F. Schuster, Brevet DE 4124199, **1993**; Brevet WO 9302033, **1993**; (b) T. Okutsu, T. Kitsuki, Brevet JP 2000281610, **2000**; (c) Y. Fujii, S. Yano, K. Kita, Brevet JP 2001031610, **2001**; (d) A. Nagasawa, M. Okutsu, T. Kitsuki, Brevet WO 0132306, **2001**; (e) A. K. Van Dyk, M. L. Tulchinsky, Brevet US 20120052210, **2012**.

²⁵³ M. L. Tulchinsky, J. R. Briggs, C. L. Rand, Brevet US 20100048940, **2010**.

Lorsque la réaction est menée avec le pentanal, un mélange d'éthers est formé avec une sélectivité de 78% pour les monoéthers de glycérol (Schéma 77).

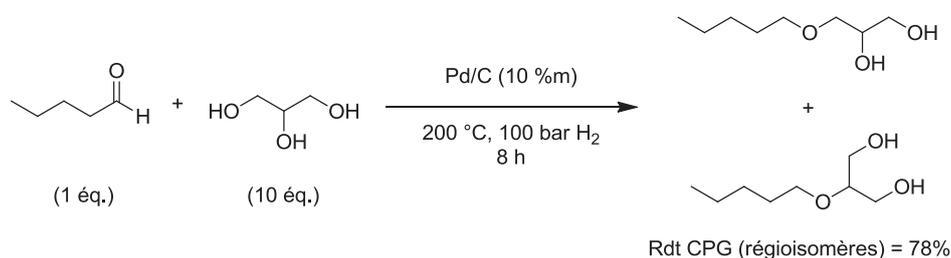


Schéma 77. Ethérisation du glycérol par alkylation réductrice catalysée par Pd/C

Récemment, de nouvelles conditions pour l'alkylation réductrice des aldéhydes et des cétones avec le glycérol ont été développées au laboratoire, sous 10 bar d'hydrogène et à 140 °C, en utilisant un système catalytique associant le Pd/C et un acide de Brønsted fort.^{254,255} Les meilleurs résultats ont été obtenus avec 0,5 %mol de Pd/C et 10% en masse d'acide camphosulfonique (CSA, Schéma 78).

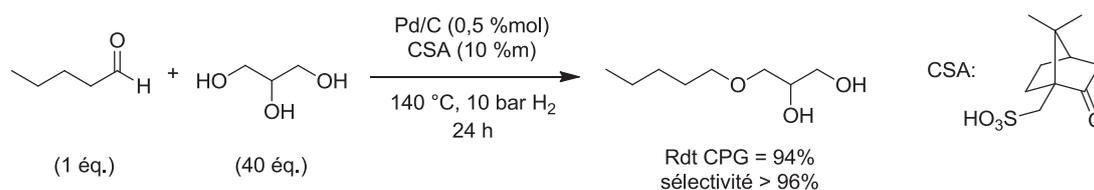


Schéma 78. Ethérisation du glycérol par alkylation réductrice catalysée par Pd/C + CSA

Les rendements et les sélectivités de la réaction sont très bons pour les monoéthers de glycérol primaires. Par exemple, l'alkylation réductrice du pentanal avec le glycérol a donné le MEG correspondant avec un rendement CPG de 94% et une sélectivité supérieure à 96%. Dans une autre étude,²⁵⁶ les auteurs émettent l'hypothèse que la bonne sélectivité pour les composés cibles est liée au rôle déterminant du système catalytique, et proposent un mécanisme pour cette transformation. Un héli-acétal **I** est d'abord formé par addition du glycérol sur le carbonyle. La réaction se déroulant en milieu acide, les analyses montrent que l'héli-acétal se condense en mélange d'acétals cycliques à 5 membres **II** et à 6 membres **III**. Ces deux intermédiaires sont en équilibre en milieu acide, et leur réduction donne principalement le monoéther de glycérol primaire cible **V**. Les auteurs n'excluent pas non

²⁵⁴(a) Y. Shi, W. Dayoub, A. Favre-Réguillon, G.-R. Cheng, M. Lemaire, *Tetrahedron Lett.*, **2009**, 50, 6891-6893 ; (b) Y. Shi, W. Dayoub, G.-R. Chen, M. Lemaire, *Sci. China Chem.*, **2010**, 53, 1953-1956.

²⁵⁵ G. Mignani, R. Jacquot, P. Marion, Y. Raoul, M. Lemaire, W. Dayoub, E. Da Silva, Brevet WO 2012120017, **2012**.

²⁵⁶ Y. Shi, W. Dayoub, G.-R. Chen, M. Lemaire, *Green Chem.*, **2010**, 12, 2189-2195.

plus la formation d'un éther d'énol **IV** par catalyse acide, dont l'hydrogénation forme le produit voulu (Schéma 79).

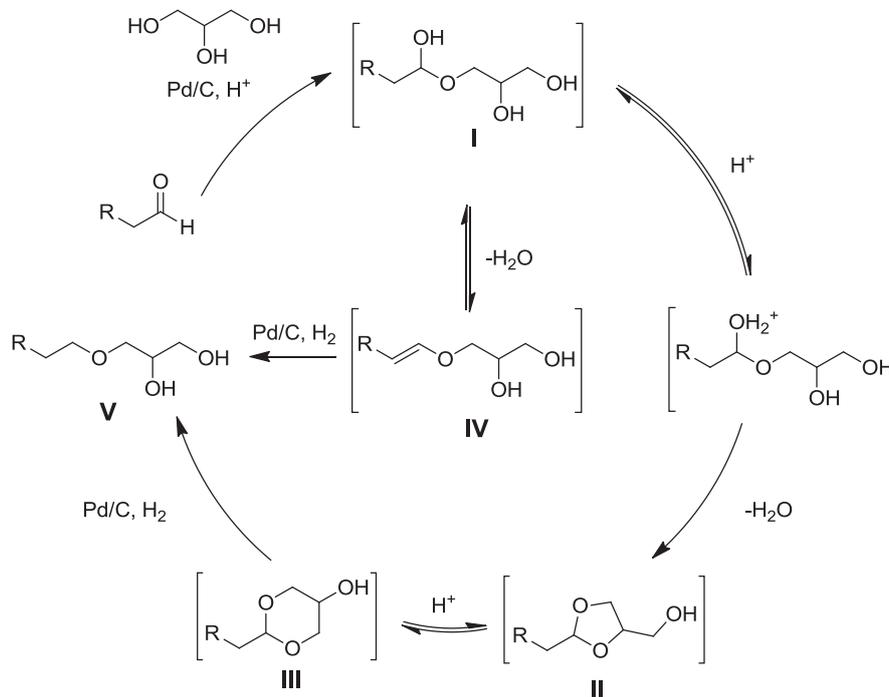


Schéma 79. Mécanisme proposé pour l'alkylation réductrice du glycérol avec un aldéhyde

En utilisant des palladiums supportés sur des carbones mésoporeux acides, Olken a préparé des éthers de glycérol par alkylation réductrice d'aldéhydes dans des conditions de température et de pression d'hydrogène similaires.²⁵⁷ De bons rendements et sélectivités ont été observés et aucun co-catalyseur acide n'était nécessaire en raison de l'acidité suffisante du support.

3.8.7.3. Avec des acides et des esters en une étape

Note de l'auteur : l'ensemble de ces travaux sera développé dans le chapitre 2.

Afin de réduire le coût de préparation des éthers de glycérol et de valoriser des substrats issus de la biomasse, l'alkylation réductrice des acides carboxyliques, sans solvant, sous 50 bar d'hydrogène et à 120 °C a été mise au point dans le cadre de cette thèse.²⁵⁸ Ces composés sont plus disponibles à l'échelle industrielle que les aldéhydes et certains sont également biosourcés, comme les acides gras issus des huiles végétales. Le procédé a été optimisé dans

²⁵⁷ M. M. Olken, M. L. Tulchinsky, Brevet US 20110207969, 2011.

²⁵⁸ M. Sutter, W. Dayoub, Y. Raoul and M. Lemaire, FR Brevet 2969146, 2012; Brevet WO 2012080682, 2012.

une étude approfondie,²⁵⁹ avec le développement d'un système catalytique hétérogène recyclable associant le Pd/C et l'Amberlyst 35 qui remplace avantageusement le CSA cher et soluble dans le glycérol. Les auteurs ont pu recycler le catalyseur 3 fois par filtration du milieu réactionnel sans perdre en sélectivité ni en rendement pour les alkyl éthers de glycérol correspondants (Schéma 80).

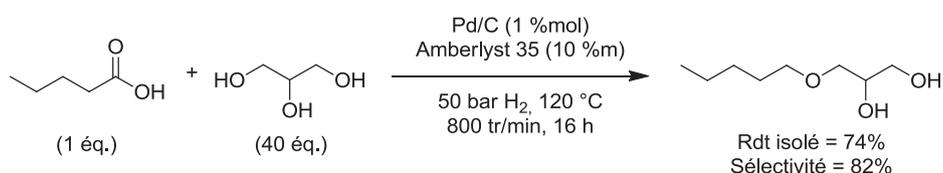


Schéma 80. Alkylation réductrice de l'acide valérique avec le glycérol catalysée par Pd/C-Amberlyst 35

En variant la nature de l'acide carboxylique et en remplaçant le glycérol par le diglycérol ou le triglycérol, différents composés présentant des caractéristiques physico-chimiques variées ont été préparés par ce procédé. Basés sur des essais avec différents substrats, les auteurs ont également proposé un mécanisme pour cette transformation (Schéma 81).

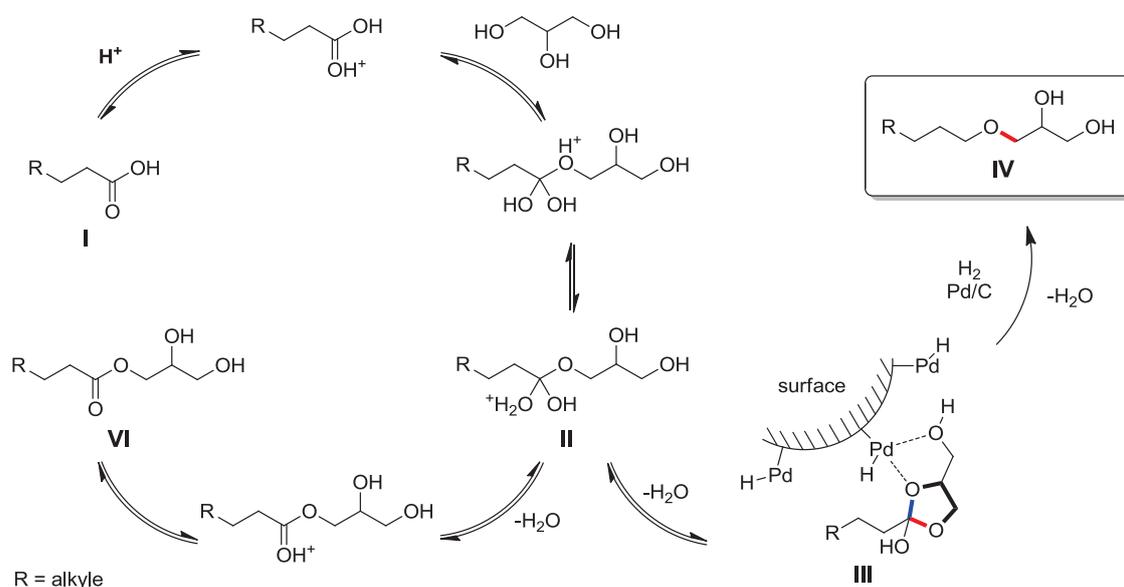


Schéma 81. Proposition de mécanisme pour l'alkylation réductrice des acides carboxyliques avec le glycérol

L'Amberlyst 35 active d'abord le carbonyle de l'acide carboxylique **I** afin de former l'intermédiaire **II** obtenu par addition du glycérol sur le carbonyl. Cet intermédiaire peut être déshydraté en monoglycéride **VI**. La formation de cet ester de glycérol est réversible et donc la réhydratation en intermédiaire **II** est envisageable. Un complexe entre le palladium et un hémio-ortho ester à 5 centres **III** est formé par déshydratation de **II**. L'hydrogénolyse sélective

²⁵⁹ M. Sutter, W. Dayoub, E. Métay, Y. Raoul and M. Lemaire, *ChemSusChem*, **2012**, *5*, 2397-2409.

de la liaison C-O secondaire est favorisée par rapport à la liaison C-O primaire, grâce à la coordination de l'hydroxyle libre du glycérol sur la surface du catalyseur. Finalement, le MEG primaire **IV** est obtenu comme produit majoritaire par hydrogénolyse de l'intermédiaire **III**. Les aryléthers de glycérol sont cependant plus difficile d'accès avec cette méthode, en raison d'une réduction partielle des noyaux aromatiques.

Dans une autre étude menée au laboratoire, une synthèse de MEG en deux étapes à partir d'huile végétale ou d'esters méthyliques a été mise au point.²⁶⁰ Ces substrats ont d'abord été transestérifiés avec un excès de glycérol et une quantité catalytique d'oxyde de barium supporté sur alumine (BaO/Al₂O₃, Schéma 82).

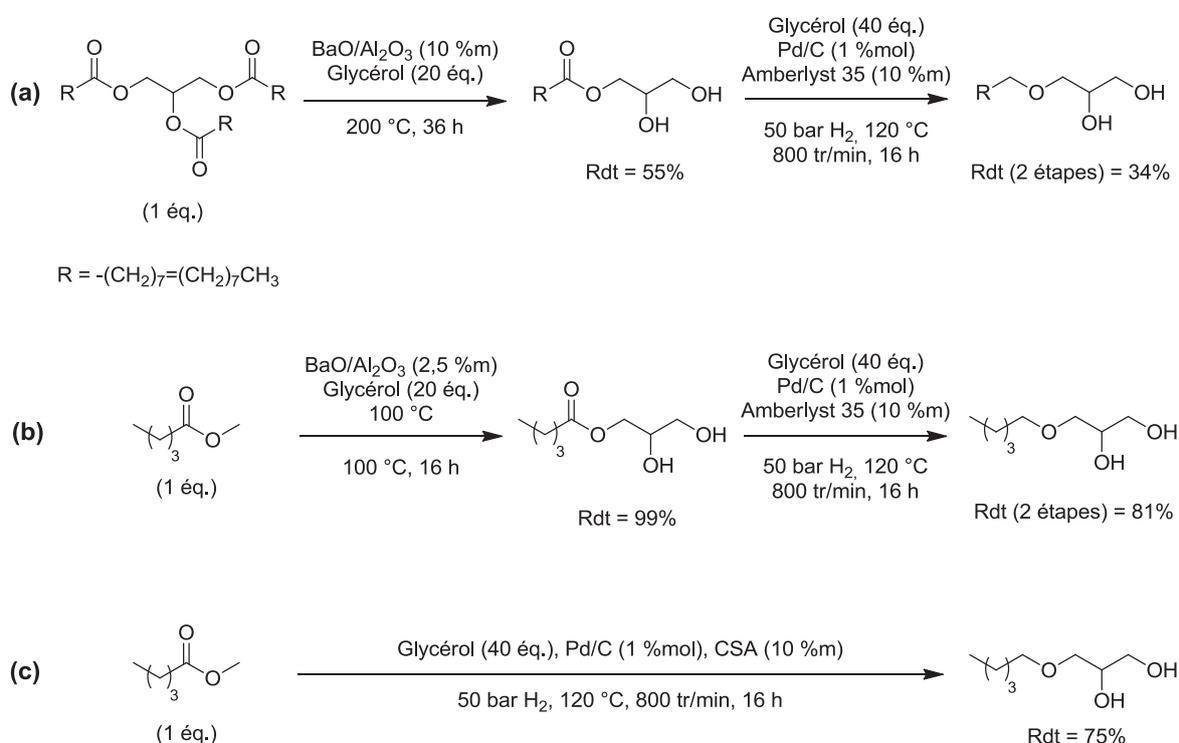


Schéma 82. Synthèse de MEG à partir d'esters méthyliques et d'huiles végétales

Le monoglycéride correspondant a pu être isolé avec un bon rendement et une bonne sélectivité, puis réduit sous pression d'hydrogène en alkyl éther de glycérol dans les mêmes conditions que celles décrites pour l'alkylation réductrice des acides carboxyliques (Schéma 82, **(a)** et **(b)**). Dans le même travail, les auteurs ont montré que l'alkylation réductrice directe des esters méthyliques avec le glycérol est plus difficile à mettre en œuvre avec un système catalytique hétérogène Pd/C-A35, en raison d'une plus faible solubilité des esters méthyliques dans la phase glycérol. En remplaçant l'Amberlyst 35 par un acide soluble dans le milieu, le CSA, les rendements ont pu être améliorés (Schéma 82, **(c)**).

²⁶⁰ M. Sutter, W. Dayoub, E. Métay, Y. Raoul, M. Lemaire, *Green Chem.*, **2013**, *15*, 786-797.

3.8.8. Par alkylation déshydrogénante

Note de l'auteur : l'ensemble de ces travaux sera développé dans le chapitre 3.

Des travaux pionniers sur la préparation de phénols par déshydrogénation de réactifs non aromatiques²⁶¹ ont conduit à la redécouverte de cette chimie, notamment par Stahl.²⁶² Très récemment, l'aromatisation par déshydrogénation a permis de mettre au point de nouveaux procédés de préparation d'éthers aromatiques à partir d'alcools et de substrats non aromatiques. L'eau est formée comme seul sous produit de la réaction. De plus, des réacteurs classiques sous pression atmosphérique peuvent être utilisés dans des procédures simples à mettre en œuvre. Le groupe de Li²⁶³ a par exemple proposé très récemment une catalyse homogène au cuivre, sous atmosphère d'oxygène à partir d'alcools et de dérivés de la 2-cyclohexénone.

Parallèlement, un nouveau procédé de préparation d'éthers aromatiques à partir d'alcools et de dérivés de la cyclohexanone a été mis au point au laboratoire.²⁶⁴ Cette transformation est catalysée par du palladium sur charbon, sans solvant et ne nécessite pas d'atmosphère d'oxygène qui conduit à un risque d'inflammabilité. Les auteurs ont en effet développé des conditions sous air sans additif ou sous argon avec selon le substrat un accepteur d'hydrogène, pour avoir une sélectivité maximale pour le produit cible.²⁶⁵ Le catalyseur hétérogène a pu être recyclé 4 fois sans perdre en rendement ni en sélectivité pour l'éther aromatique désiré. La réaction a été adaptée au glycérol afin de préparer en une seule étape des éthers de glycérol aromatiques (Schéma 83).

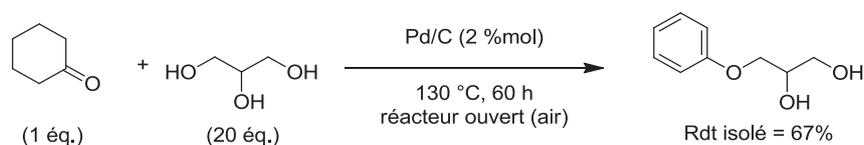


Schéma 83. Synthèse du phényléther de glycérol à partir de la cyclohexanone et du glycérol

Un mécanisme pour la transformation entre le glycérol et la cyclohexanone a été proposé, et suppose la formation très rapide d'un acétal cyclique qui est déshydraté en éther d'énol avant d'être déshydrogéné pour donner l'éther aromatique cible.²⁶⁵ L'oxygène de l'air (ou

²⁶¹ (a) P. P. Fu, R. G. Harvey, *Chem. Rev.*, **1978**, 78, 317-361; (b) P. Bamfield, P. F. Gordon, *Chem. Soc. Rev.*, **1984**, 13, 441-488.

²⁶² Y. Izawa, D. Pun, S. S. Stahl, *Science*, **2011**, 333, 209-213.

²⁶³ M.-O. Simon, S. A. Girard, C.-J. Li, *Angew. Chem., Int. Ed.*, **2012**, 51, 7537-7540.

²⁶⁴ M. Sutter, N. Sotto, Y. Raoul, E. Métay, M. Lemaire, *Green Chem.*, **2013**, 15, 347-352.

²⁶⁵ M. Sutter, R. Lafon, Y. Raoul, E. Métay, M. Lemaire, *Eur. J. Org. Chem.*, **2013**, (26), 5902-5916.

l'additif en réacteur fermé) permet de consommer l'hydrogène formé pendant l'aromatization du cycle et donc d'avoir une bonne sélectivité pour l'éther de glycérol aromatique.

Enfin, la réaction a aussi été étendue aux tétralones, sous atmosphère d'argon et sans additif, afin de préparer une famille de naphtyléthers de (di)glycérol (Schéma 84).

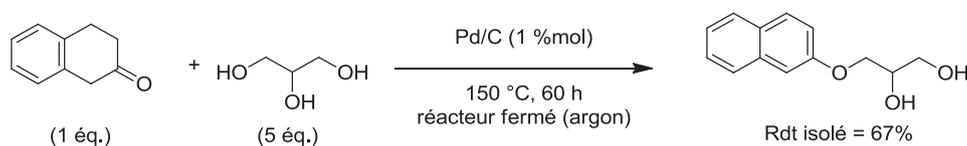


Schéma 84. Synthèse d'un naphtyléther de glycérol à partir de la β-tétralone et du glycérol

3.9. Synthèse de polyglycérols

Comme nous l'avons vu, de nombreux travaux ont été effectués pour moduler la partie hydrophobe d'un éther de glycérol, mais beaucoup d'études ont également eu pour objet de modifier la partie hydrophile en étudiant la formation de polyglycérols.

L'intérêt pour les polyglycérols a augmenté d'une manière significative ces dernières années, car ceux-ci peuvent être une alternative aux éthers de glycol d'origine pétro-chimique. Ces derniers sont encore largement utilisés dans l'industrie comme agents coalescents dans les peintures, les solvants, les encres ou encore les formulations de nettoyage.⁹² Pourtant nombre d'entre eux sont toxiques : certains éthylènes glycols courts sont classés CMR. Trouver des alternatives issues de la biomasse avec des caractéristiques physico-chimiques proches est donc nécessaire (Schéma 85).



Schéma 85. Représentation du diglycérol (a) et du triéthylène glycol (b)

La possibilité de contrôler la longueur et le degré de ramification d'un polyglycérol permet de moduler ses propriétés physico-chimiques et donc de l'employer comme tête hydrophile d'un tensioactif non ionique. Ces composés sont déjà utilisés dans les cosmétiques,²⁶⁶ les lubrifiants, les plastifiants, les dispersants, les tensioactifs,^{267,98c} les polymères,²⁶⁸ les secteurs

²⁶⁶ D. Cauwet, C. Dubief, Brevet EP 0555155, **1993**.

²⁶⁷ H. Kunieda, A. Akahane, J. Feng, M. Ishitobi, *J. Colloid Interf. Sci.*, **2002**, 245, 365-370.

²⁶⁸ S. Morlat, N. Cezard, B. Loubinoux, J.-L. Philippart, J.-L. Gardette, *Polym. Degrad. Stab.*, **2001**, 72, 199-208.

agro-alimentaire,²⁶⁹ médical²⁷⁰ et pharmaceutique.²⁷¹ La préparation de polyglycérols a fait récemment l'objet de plusieurs revues ou chapitres consacrés essentiellement aux systèmes catalytiques utilisés,^{272,15} ou à la formation de petits oligomères comme le diglycérol, le triglycérol ou le tétraglycérol.²⁷³ L'objectif de cette partie est plutôt de rappeler de manière générale les voies principales qui ont été développées pour la synthèse d'éthers de (poly)glycérol ces dernières années, afin de mettre en avant les progrès qui ont été accomplis dans un contexte d'une chimie éco-responsable.

3.9.1. Synthèses traditionnelles de polyglycérols

Historiquement, les polyglycérols ont d'abord été préparés selon des stratégies traditionnelles, afin d'obtenir les oligomères désirés avec une bonne sélectivité (Schéma 86).²⁷⁴

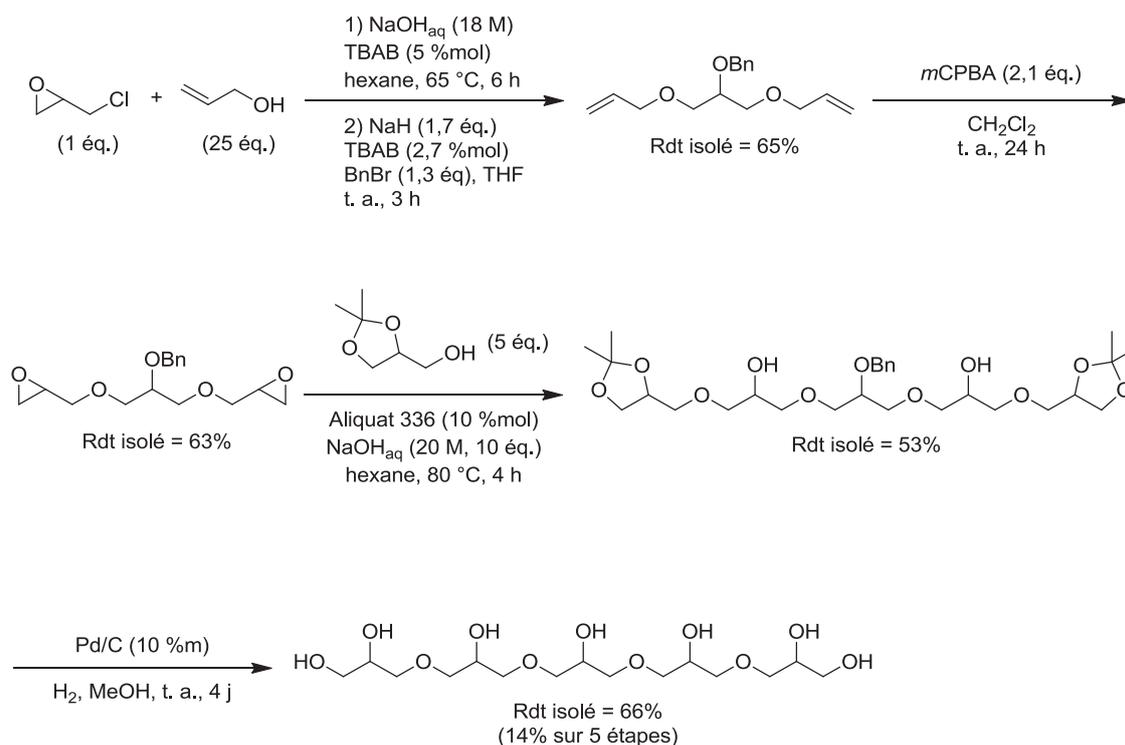


Schéma 86. Préparation du pentaglycérol linéaire à partir d'épichlorhydrine et de l'alcool allylique

²⁶⁹ G. Charles, J.-M. Clacens, Y. Pouilloux, J. Barrault, *Ol., Corps Gras, Lipides*, **2003**, *10*, 74-82.

²⁷⁰ (a) M. Calderón, M. A. Quadir, S. K. Sharma, R. Haag, *Adv. Mater.*, **2010**, *22*, 190-218; (b) D. Wilms; S.-E. Stiriba, H. Frey, *Acc. Chem. Res.*, **2010**, *43*, 129-141.

²⁷¹ H. Frey, R. Haag, *Rev. Mol. Biotechnol.*, **2002**, *90*, 257-267.

²⁷² M. V. Siviah, S. Robles-Manuel, S. Valange, J. Barrault, *Catal. Today*, **2012**, *198*, 305-313.

²⁷³ A. Martin, M. Richter, *Eur. J. Lipid Sci. Technol.*, **2011**, *113*, 100-117.

²⁷⁴ S. Cassel, C. Debaig, T. Benvegnu, P. Chaimbault, M. Lafosse, D. Plusquellec, P. Rollin, *Eur. J. Org. Chem.*, **2001**, 875-896.

Des voies multi-étapes impliquant des protections et déprotections ainsi que l'utilisation de réactifs comme les éthers d'allyles, l'épichlorhydrine, le glycidol ou encore le 1,2-O-isopropylidène glycérol ont été décrites.²⁷⁵ Par exemple, Plusquellec et Rollin ont préparé une série de polyglycérols suivant ces approches conventionnelles (Schéma 86).²⁷⁴

Plusieurs études décrivent aussi des méthodes de polymérisation anionique^{98c,270b,276} ou cationique du glycidol,^{98c,277} qui permettent de préparer des polymères très branchés avec des masses molaires comprises entre 1000 g/mol et 30 000 g/mol (Schéma 87).

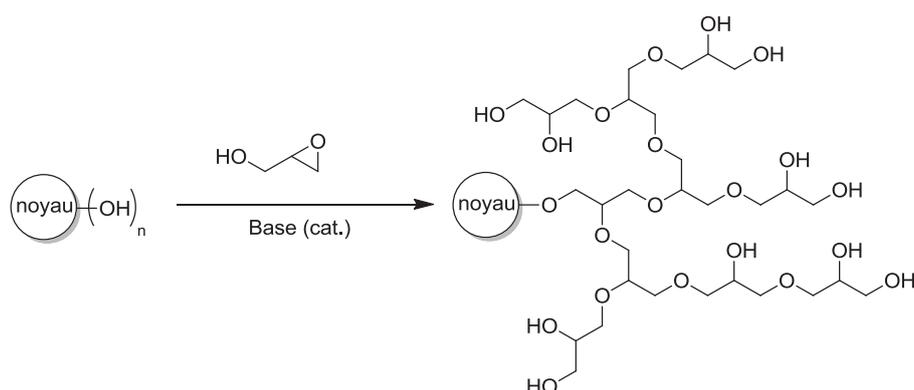


Schéma 87. Synthèse d'un polyglycérol hyper-branché par polymérisation anionique du glycidol

Cependant, le développement d'une chimie éco-responsable a aussi conduit à la mise au point de procédés d'éthérisation du carbonate de glycérol en polyglycérols sous activation micro-ondes, où le glycidol est d'abord formé comme intermédiaire réactionnel par décarboxylation du réactif.²⁷⁸

3.9.2. Oligomérisation du glycérol en polyglycérols

Le contrôle du degré de polymérisation et de la régiosélectivité de la réaction (polymères linéaires, branchés, cycliques) afin d'obtenir un seul oligomère bien défini sont les difficultés majeures rencontrées dans les procédés d'oligomérisations directs du glycérol. La nature et la structure du catalyseur jouent ainsi un rôle très important dans les stratégies qui ont été

²⁷⁵ H. Wittcoff, J. R. Roach, S. E. Miller, *J. Am. Chem. Soc.*, **1949**, 71, 2666-2668.

²⁷⁶ (a) E. J. Vandenberg, *J. Polym. Sci., Part A: Polym. Chem.*, **1985**, 23, 915-949 ; (b) A. Goodwin, D. Baskaran, *Macromolecules*, **2012**, 45, 9657-9665; (c) M. Imran ul-haq, R. A. Shenoj, D. E. Brooks, J. N. Kizhakkedathu, *J. Polym. Sci., Part A: Polym. Chem.*, **2013**, 51, 2614-2621.

²⁷⁷ R. Tokar, P. Kubisa, S. Penczek, *Macromolecules*, **1994**, 27, 320-322.

²⁷⁸ K. Iaych, S. Dumarçay, E. Fredon, C. Gérardin, A. Lemor, P. Gérardin, *J. Appl. Polym. Sci.*, **2011**, 120, 2354-2360.

développées. Enfin, la mise au point de méthodes de séparation des coupes de polyglycérols a aussi été étudiée.²⁷⁹

3.9.2.1. Par catalyse acide ou basique homogène

La polymérisation directe du glycérol par des procédés catalytiques acides ou basiques homogènes a fait l'objet de nombreuses études.

En milieu acide un mécanisme S_N1 est communément admis, dans lequel la protonation d'un hydroxyle conduit à la déshydratation du glycérol en carbocation. Celui-ci réagit ensuite avec un glycérol libre pour former le diglycérol (Schéma 88).²⁷³

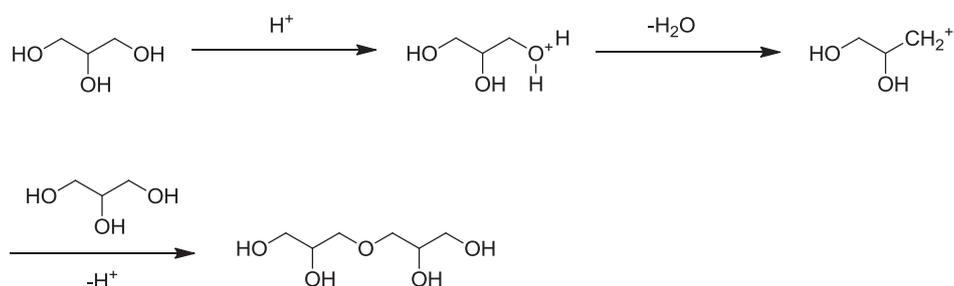


Schéma 88. Oligomérisation du glycérol par catalyse acide selon un mécanisme S_N1

Ainsi, en catalyse acide, on peut retenir des exemples avec de l'acide sulfurique,²⁸⁰ ou phosphorique.²⁸¹ Bien que rapides, ces réactions ne sont pas sélectives, avec la production d'une large quantité de sous-produits de déshydratation comme l'acroléine, mais aussi d'oxydation difficilement identifiables. De plus, ces procédés ne permettent pas d'obtenir une fraction de polyglycérols bien définie.

Par conséquent, des catalyseurs basiques homogènes ont aussi été évalués dans la réaction de polymérisation du glycérol, comme des carbonates et hydroxydes alcalins²⁸². L'étude de Garti²⁸³ a montré que le carbonate de potassium (K₂CO₃) est le catalyseur le plus efficace pour la réaction, car bien que moins basique que KOH, celui-ci est plus soluble dans la phase

²⁷⁹ (a) T. Katsuragi, M. Kusakabe, Brevet JP 05310625, **1993**; (b) G. Jakobson, W. Siemanowski, Brevet DE 3600388, **1987**; (c) G. Terneuil, G. Hotier, D. Longchamp, Brevet FR 2701476, **1994**; (d) Y. Tateishi, S. Oiwa, Brevet JP 2009073763, **2009**.

²⁸⁰ (a) O. Seiden, J. B. Martin, Brevet US 3968169, **1976**; (b) M. A. Medeiros, M. H. Araujo, R. Augusti, L. C. A. de Oliveira, R. M. Lago, *J. Braz. Chem. Soc.*, **2009**, *20*, 1667-1673; (c) S. Salehpour, M. A. Dubé, *Macromol. Chem. Phys.*, **2011**, *212*, 1284-1293.

²⁸¹ M. A. Medeiros, C. M. M. Leite, R. M. Lago, *Chem. Eng. J.*, **2012**, *180*, 364-369.

²⁸² H. Wittcoff, J. R. Roach, S. E. Miller, *J. Am. Chem. Soc.*, **1947**, *69*, 2655-2657.

²⁸³ N. Garti, A. Aserin, B. Zaidman, *J. Am. Oil. Chem. Soc.*, **1981**, *58*, 878-883.

glycérol à haute température. Cependant, l'oligomérisation n'est pas sélective pour un oligomère bien défini (Schéma 89).

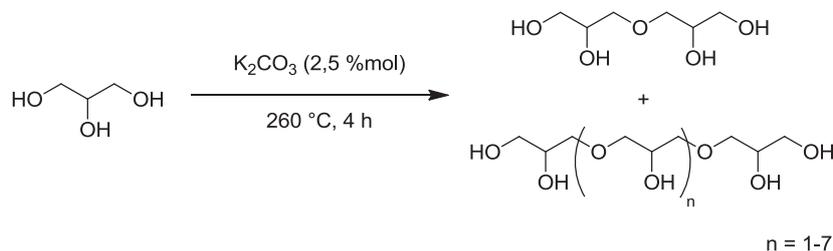


Schéma 89. Polymérisation du glycérol avec K_2CO_3

Dans des conditions basiques, le mécanisme impliqué est plutôt de type S_N2 . L'interaction d'une base BOH avec le glycérol peut former un anion glycérolate qui s'additionne ensuite sur le carbone d'une autre molécule de glycérol avec le départ d'eau (Schéma 90).²⁷³

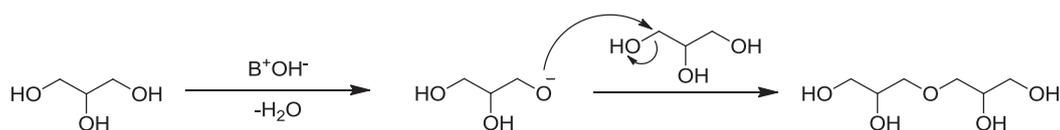


Schéma 90. Oligomérisation du glycérol par catalyse basique selon un mécanisme S_N2

Des travaux ont évalué $CsHCO_3$ ²⁸⁴ ou Na_2CO_3 ²⁸⁵ comme bases solubles pour cette réaction afin d'essayer de contrôler le degré de polymérisation. Par exemple, Khayoon a rapporté l'éthérification du glycérol en diglycérol avec 2 %m de LiOH.²⁸⁶ Cette base a permis une conversion complète du glycérol après 6 h à 240 °C, mais avec une sélectivité de 33% seulement pour le diglycérol.

3.9.2.2. Par catalyse acide ou basique hétérogène

La mise au point de catalyseurs hétérogènes a ainsi été étudiée pour augmenter la sélectivité de la réaction. La structure tridimensionnelle du catalyseur permet en effet de bloquer la formation de polymères à masses molaires trop élevées. De plus, la possibilité de récupérer et recycler plus facilement ces catalyseurs solides s'inscrit dans une volonté de développer des procédés plus respectueux de l'environnement. Plusieurs catalyseurs acides solides ont été employés pour l'oligomérisation du glycérol, comme des résines échangeuses d'ions de type Amberlyst 16 par le groupe de J. Barrault,²⁸⁵ ou un polymère perfluoré

²⁸⁴ M. Richter, Y. K. Krisnandi, R. Eckelt, A. Martin, *Catal. Commun.*, **2008**, 9, 2112-2116.

²⁸⁵ K. Cottin, J.-M. Clacens, Y. Pouilloux, J. Barrault, *Ol., Corps gras, Lipides*, **1998**, 5, 407-412.

²⁸⁶ M. Ayoub, M. S. Khayoon, A. Z. Abdullah, *Bioresour. Technol.*, **2012**, 112, 308-312.

échangeur d'ions de type Nafion[®] NM-112 par Richter.²⁸⁷ Dans ce dernier exemple, une sélectivité d'environ 85% pour l'éther de diglycérol linéaire a pu être obtenue pour une conversion du glycérol supérieure à 90%, avec 0,5 %m à 5 %m de catalyseur, sous une faible pression de 2 mbar à 160 °C. Cet excellent résultat s'explique aussi par la mise au point d'un réacteur de type « falling-film » spécialement conçu pour la réaction, qui évite le contact continu entre le glycérol et le catalyseur et donc une polymérisation excessive.²⁸⁸ L'utilisation de zéolites acides, dont la taille des pores peut bloquer la formation de polymères à masse molaire trop importante, a fait l'objet de plusieurs études. Par exemple, des Zéolites β ont donné des résultats encourageants.²⁸⁵ La même étude a évalué des silices mésoporeuses de type MCM-41.²⁸⁵ Enfin, des argiles acides de type saponite de la famille des montmorillonites ont été étudiées.²⁸⁹

L'oligomérisation du glycérol a également été décrite avec des catalyseurs basiques hétérogènes. Le groupe de Weckhuysen²⁹⁰ a montré que la réaction peut s'effectuer avec plusieurs oxydes métalliques alcalins comme MgO, CaO, SrO et BaO. La conversion du glycérol est liée à la basicité du catalyseur mais aussi à la force des sites acides de Lewis, qui facilitent l'élimination de l'hydroxyle. Une conversion de 80% après 20 h à 220 °C a été obtenue avec l'oxyde de barium (BaO), mais de bons résultats ont aussi été observés avec un oxyde de calcium (CaO) qui présente à la fois des sites basiques et acides de Lewis (Schéma 91).

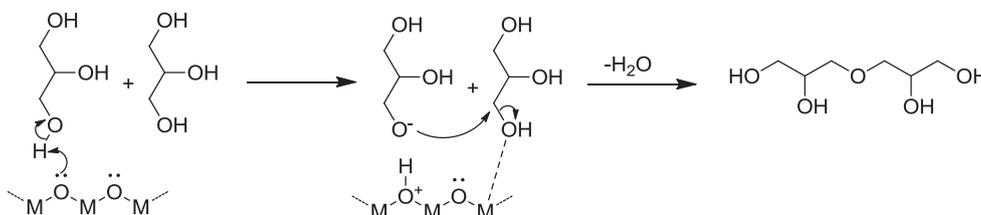


Schéma 91. Oligomérisation du glycérol par catalyse basique avec des sites acides de Lewis

Torres a préparé et évalué des oxydes métalliques mixtes Mg-Al dérivés d'hydrotalcites pour la même transformation chimique.²⁹¹ Une conversion de 50% pour le glycérol a été atteinte pour un rendement en diglycérol de 43% après 24 h de réaction à 220 °C.

Plusieurs groupes ont aussi évalué des catalyseurs basiques hétérogènes pour cette transformation chimique, comme des zéolites X, Y et β échangées avec des ions alcalins qui

²⁸⁷ M. Richter, R. Eckelt, Y. K. Krisnandi, A. Martin, *Chem. Ing. Techn.*, **2008**, *80*, 1573-1577.

²⁸⁸ A. Martin, M. P. Checinski, M. Richter, *Catal. Commun.*, **2012**, *25*, 130-135.

²⁸⁹ A. Kraft, Brevet EP 1316577, **2002**.

²⁹⁰ (a) A. M. Ruppert, J. D. Meeldijk, B. W. M. Kuipers, B. H. Erné, B. M. Weckhuysen, *Chem. Eur. J.*, **2008**, *14*, 2016-2024; (b) M. Calatayud, A. M. Ruppert, B. M. Weckhuysen, *Chem. Eur. J.*, **2009**, *15*, 10864-10870.

²⁹¹ C. García-Sancho, R. Moreno-Trost, J. M. Mérida-Robles, J. Santamaría-González, A. Jiménez-López, P. M. Torres, *Catal. Today*, **2011**, *167*, 84-90.

mènent à de bonnes sélectivités en diglycérol linéaire à basse conversion.²⁹² Les influences de la basicité des ions alcalins et de la structure tridimensionnelle de la zéolite ont été mises en évidence dans ces études. Des matériaux mésoporeux basiques dérivés de silices et aluminosilicates incorporés avec différents éléments alcalins comme Li, Cs, La, Na et Mg ont aussi été décrits pour l'oligomérisation du glycérol.²⁹³ Dans ces études, les meilleurs résultats ont été obtenus avec les matériaux dopés au césium, dont la basicité est plus élevée. Néanmoins, une plus faible stabilité des catalyseurs ainsi qu'une solubilisation du césium dans le milieu ont été observés.

Enfin, d'autres systèmes ont été récemment décrits pour gagner en sélectivité pour un type d'oligomère à conversion complète du glycérol, en travaillant sur la structure et la stabilité du catalyseur à haute température. Par exemple, des réactions avec des hydrotalcites (hydroxydes double lamellaires de formule brute $(\text{Mg}_6\text{Al}_2(\text{OH})_{16}\text{CO}_3 \cdot 4\text{H}_2\text{O})$ ²⁹⁴) ont été décrites par Abdullah.²⁹⁵ Dans une autre étude du même groupe, des argiles de type montmorillonite²⁹⁶ K-10 dopées avec du LiOH ont été ajoutées à 2% en masse de glycérol et ont donné 53% de sélectivité pour le diglycérol à conversion complète après 12 h de réaction à 240 °C.²⁹⁷

Comme pour la préparation de 1-*O*-alkyléthers de glycérol, la préparation sélective d'une fraction de polyglycérols bien définie à partir de glycérol fait encore l'objet d'une intense recherche. L'utilisation de catalyseurs hétérogènes, sans solvant, permet non seulement d'avoir des procédés plus propres mais aussi de gagner en sélectivité pour les produits désirés. De plus, la conception des réacteurs, l'utilisation de conditions moins dures mais aussi la compréhension des mécanismes réactionnels joueront un rôle clé pour la mise au point de procédés efficaces sur les plans environnemental et économique.

4. Conclusion

Depuis les premières synthèses il y a plus de 150 ans, de nombreuses voies d'accès aux alkyl- et aryl- éthers de glycérol ont été développées en raison des vastes possibilités d'applications offertes par ces composés. Historiquement, les procédés employant des

²⁹² Y. K. Krisnandi, R. Eckelt, M. Schneider, A. Martin, M. Richter, *ChemSusChem*, **2008**, *1*, 835-844.

²⁹³ (a) J.-M. Clacens, Y. Pouilloux, J. Barrault, *Appl. Catal., A*, **2002**, *227*, 181-190 ; (b) J. Barrault, J.-M. Clacens, Y. Pouilloux, *Top. Catal.*, **2004**, *27*, 137-142.

²⁹⁴ D. P. Debecker, E. M. Gaigneaux, G. Busca, *Chem. Eur. J.*, **2009**, *15*, 3920-3935.

²⁹⁵ M. R. Anuar, A. Z. Abdullah, M. R. Othman, *Catal. Commun.*, **2013**, *32*, 67-70.

²⁹⁶ J. T. Klopogge, S. Komarneni, J. E. Amonette, *Clays Clay Miner.*, **1999**, *47*, 529-554.

²⁹⁷ M. Ayoub, A. Z. Abdullah, *Catal. Commun.*, **2013**, *34*, 22-25.

substrats protégés issus des ressources fossiles selon des réactions non catalytiques ont d'abord été développés (Schéma 92).

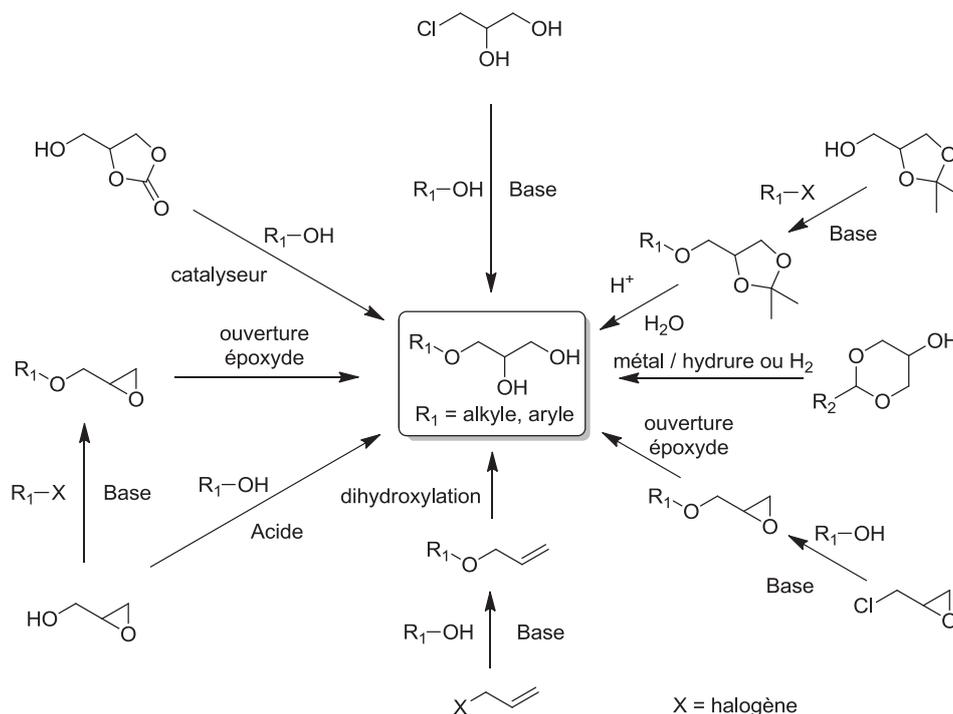


Schéma 92. Principales voies d'accès non directes aux éthers de glycérol

Bien que la sélectivité pour les éthers désirés soit souvent très bonne avec ces stratégies, le développement d'une chimie durable en ce début du XXI^{ème} siècle a mis en évidence des inconvénients qui constituent aujourd'hui de sérieux freins. En premier lieu, la toxicité de la plupart des réactifs mis en jeu (3-chloro-1,2-propanediol, épichlorhydrine, glycidol, halogénures d'allyles et d'alkyles,...) et des intermédiaires formés (éthers de glycidol, chlorhydrines) a été démontrée dans plusieurs études.²⁹⁸ L'utilisation de bases fortes ainsi que de solvants polaires aprotiques difficiles à traiter est souvent nécessaire, tandis que l'accessibilité de certains réactifs pose problème. La plupart de ces méthodes conduisent aussi à la formation d'un grand volume de déchets et nécessitent une approche multi-étapes qui impacte fortement le rendement global. Actuellement, seule la voie épichlorhydrine semble être exploitée à plus grande échelle pour préparer des éthers de glycérol commerciaux.

Depuis quelques années, la très bonne disponibilité du glycérol a suscité une intense recherche académique et industrielle afin de valoriser ce polyol biosourcé dans de nouvelles applications. Son étherification directe et sélective avec des chaînes alkylées ou des groupements aromatiques a notamment été évaluée et apporte depuis peu des résultats probants. Il est intéressant de noter que la plupart des méthodologies mises au point

²⁹⁸ (a) M. Habermeyer, S. Guth, G. Eisenbrand, *Eur. J. Lipid. Sci. Technol.*, **2011**, *113*, 314-318; (b) N. Bakhiya, K. Abraham, R. Gürtler, K. E. Appel, A. Lampen, *Mol. Nutr. Food Res.*, **2011**, *55*, 509-521.

s'inscrivent dans une logique de chimie plus éco-responsable, en mettant l'accent sur le développement de catalyseurs homogènes ou hétérogènes spécifiques et recyclables, en limitant, voire en supprimant l'utilisation de solvants ou encore en s'appuyant sur des transformations chimiques originales qui restent néanmoins simples à mettre en œuvre (Schéma 93).

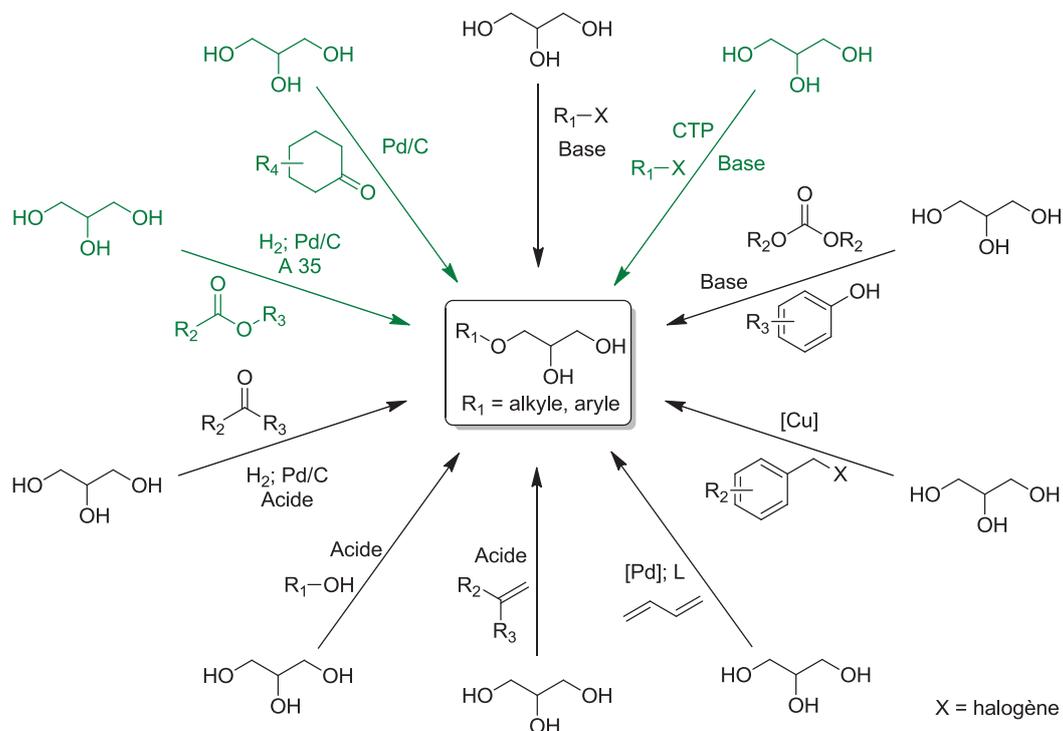


Schéma 93. Principales voies d'accès directs aux éthers de glycérol (voies développées dans le cadre de cette thèse en vert)

Ainsi, celles-ci proposent par exemple d'utiliser des partenaires accessibles et/ou biosourcés comme les alcools ou les acides gras et s'approchent d'une économie d'atomes maximale en limitant la formation de sous-produits. La télomérisation, l'éthérisation acide d'un alcool avec le glycérol, l'alkylation réductrice d'un composé carbonyle avec le glycérol ou la préparation d'éthers de glycérol aromatiques par alkylation déshydrogénante illustrent parfaitement ces innovations et sont des stratégies complémentaires qui donnent aujourd'hui accès à une grande variété de structures.

La préparation sélective d'éthers de glycérol a donc permis de développer de nouvelles méthodologies de synthèse plus propres. Celles-ci s'appuient souvent sur des catalyseurs solides originaux dont la structure joue un rôle prépondérant dans la sélectivité des réactions. En ce sens, cet exemple concret montre comment les principes de la chimie verte peuvent stimuler la mise au point de procédés originaux qui s'avèrent être viables tant sur le plan environnemental que sur le plan économique. Comme le montrent les récentes publications,

cette chimie est actuellement encore en plein développement : la recherche de procédés plus généraux adaptables à d'autres alcools, plus propres, plus simples à mettre en œuvre continue d'être sous investigation.

CHAPITRE 2

NOUVELLES METHODES DE SYNTHÈSE D'ETHERS DE GLYCEROL PAR ALKYLATION REDUCTRICE

I. Nouvelle méthode de synthèse d'éthers de glycérol par alkylation réductrice d'acides carboxyliques	79
1. Introduction	79
2. Résultats et discussion	81
2.1. Faisabilité et optimisation des conditions de réaction	81
2.1.1. <i>Effet de la pression d'hydrogène</i>	82
2.1.2. <i>Effet de la température</i>	83
2.1.3. <i>Effet du ratio molaire acide carboxylique / glycérol</i>	84
2.1.4. <i>Effet de la nature du catalyseur métallique hétérogène</i>	85
2.1.5. <i>Effet du co-catalyseur acide hétérogène</i>	87
2.1.6. <i>Effet de la vitesse d'agitation</i>	89
2.2. Application de la méthodologie à différents substrats	91
2.3. Essai d'application de la réaction aux acides carboxyliques aromatiques	94
2.4. Adaptation de la méthodologie aux diacides carboxyliques	95
2.5. Recyclage du système catalytique et du glycérol	99
2.6. Etude du mécanisme	102
3. Conclusion	105
II. Synthèse d'éthers de (poly)glycérol à partir d'esters	106
1. Introduction	106
2. Rappels bibliographiques	108
2.1. Préparation des esters méthyliques	108
2.2. Préparation de monoglycérides	109
2.2.1. <i>Par estérification du glycérol</i>	109
2.2.2. <i>Par transestérification du glycérol</i>	111
2.3. Réduction de la fonction ester en éther	115
3. Résultats et discussion : nouvelle méthode de synthèse d'éthers de glycérol selon deux voies : alkylation réductrice d'esters méthyliques - transestérification puis réduction de monoglycérides	117
3.1. Faisabilité et optimisation des conditions de réaction	118

3.2. Application de la méthodologie à différents substrats	120
3.3. Préparation de monoéthers de glycérol en deux étapes : transestérification puis réduction.....	122
3.3.1. Préparation de monoglycérides par glycérolyse d'esters méthyliques	123
3.3.2. Transestérification des huiles végétales avec le glycérol et le diglycérol ...	129
3.3.3. Réduction des monoglycérides par hydrogénation catalytique	131
3.3.4. Procédé monotope transestérification/réduction sans purification intermédiaire	133
3.4. Etude du mécanisme.....	135
4. Conclusion.....	136
III. Valorisation des éthers de glycérol : vers des plastifiants originaux et des tensioactifs à deux chaînes carbonées	137
1. Introduction	137
2. Plastifiants originaux dérivés des monoéthers de glycérol	138
2.1. Rappels bibliographiques	138
2.2. Préparation et évaluation de plastifiants originaux dérivés des monoéthers de glycérol.....	140
2.2.1. Synthèse des 4-((alkyloxy)méthyl)-2-phényl-1,3-dioxolanes.....	140
2.2.2. Evaluation de la température de dissolution du PVC	142
2.3. Conclusion.....	144
3. Dialkyléthers de glycérol sulfatés : vers des tensioactifs à deux chaînes carbonées	145
3.1. Rappels bibliographiques	145
3.2. Préparation de tensioactifs originaux dérivés des dialkyléthers de glycérol.....	146
3.2.1. Synthèse de 1,3-dialkyléthers de glycérol par alkylation réductrice	146
3.2.2. Sulfatation des 1,3-dialkyléthers de glycérol	149
3.3. Conclusion.....	150
IV. Partie expérimentale.....	151

CHAPITRE 2 : NOUVELLES METHODES DE SYNTHESE D'ETHERS DE GLYCEROL PAR ALKYLATION REDUCTRICE

I. Nouvelle méthode de synthèse d'éthers de glycérol par alkylation réductrice d'acides carboxyliques

1. Introduction

Comme décrit dans le premier chapitre, l'accès aux 1-*O*-alkyléthers de glycérol a été mis au point au laboratoire à partir d'aldéhydes et du glycérol par alkylation réductrice sous pression d'hydrogène ou par réduction d'un lien acétal avec un catalyseur métallique associé au TMDS.

L'utilisation d'une telle source d'hydrure n'est cependant pas viable d'un point de vue industriel. De plus, il n'existe pas encore de production à l'échelle industrielle d'aldéhydes ou de cétones à partir des ressources renouvelables. A ce jour, ces composés sont en effet encore principalement préparés à partir des matières premières pétrochimiques par hydroformylation d'alcènes.²⁹⁹

Dans l'optique de synthétiser des monoéthers de glycérol selon un procédé écologiquement et économiquement viable, et avec l'expérience du laboratoire dans les méthodologies d'alkylation réductrice, l'attention a été portée sur des composés carbonylés naturels et/ou facilement accessibles. Les acides carboxyliques, abondamment présents dans la nature sous forme d'acides gras, sont des réactifs de choix pour constituer la partie hydrophobe du monoéther de glycérol. Synthétisés industriellement par saponification des graisses animales et des huiles végétales, il est intéressant de noter qu'une variété de ces substrats sont produits à grande échelle avec une bonne accessibilité et à un prix raisonnable.³⁰⁰ Ceux-ci sont d'ailleurs déjà valorisés dans de nombreuses applications et procédés, comme la production d'alcools gras.³⁰¹ Le glycérol, issu de l'industrie oléo-chimique également, peut potentiellement être une excellente tête hydrophile.

La préparation directe d'esters de glycérol à partir de dérivés d'acides gras et du glycérol est une voie d'intérêt, comme mentionné dans la deuxième partie de ce chapitre. Cependant,

²⁹⁹ M. Beller, B. Cornils, C. D. Frohning, C. W. Kohlpaintner, *J. Mol. Catal., A*, **1995**, 104, 17-85.

³⁰⁰ J. O. Metzger, *Eur. J. Lipid Sci. Technol.*, **2009**, 111, 865-876.

³⁰¹ U. Biermann, U. Bornscheuer, M. A. R. Meier et J. O. Metzger, *Angew. Chem., Int. Ed.*, **2011**, 50, 3854-3871.

la stabilité insuffisante de la liaison ester sous des conditions basiques reste un problème pour certaines applications. Pour contourner cette limitation, la formation sélective d'une liaison éther entre l'acide et le motif glycérol est une alternative, bien que la réduction d'une fonction acide carboxylique soit difficile à mettre en œuvre. (Schéma 94).

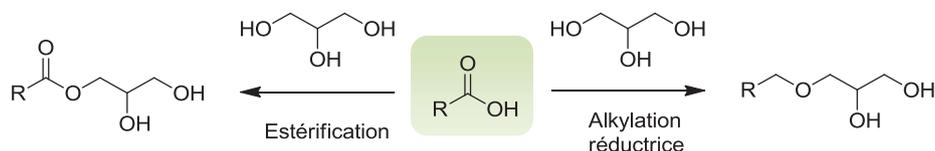


Schéma 94. Estérification et alkylation réductrice d'un acide gras avec le glycérol

A notre connaissance, et malgré leur bonne accessibilité, les acides carboxyliques n'ont jamais été utilisés pour la synthèse directe de 1-*O*-alkyléthers de glycérol. C'est pourquoi l'alkylation réductrice de ces substrats avec le glycérol, catalysée par un système catalytique recyclable, sous pression d'hydrogène et sans solvant représenterait un nouveau procédé compétitif. Il s'agirait ainsi du premier exemple d'une étherification catalytique directe du glycérol avec ces substrats biosourcés et/ou faciles d'accès, permettant d'envisager une production industrielle à grande échelle.

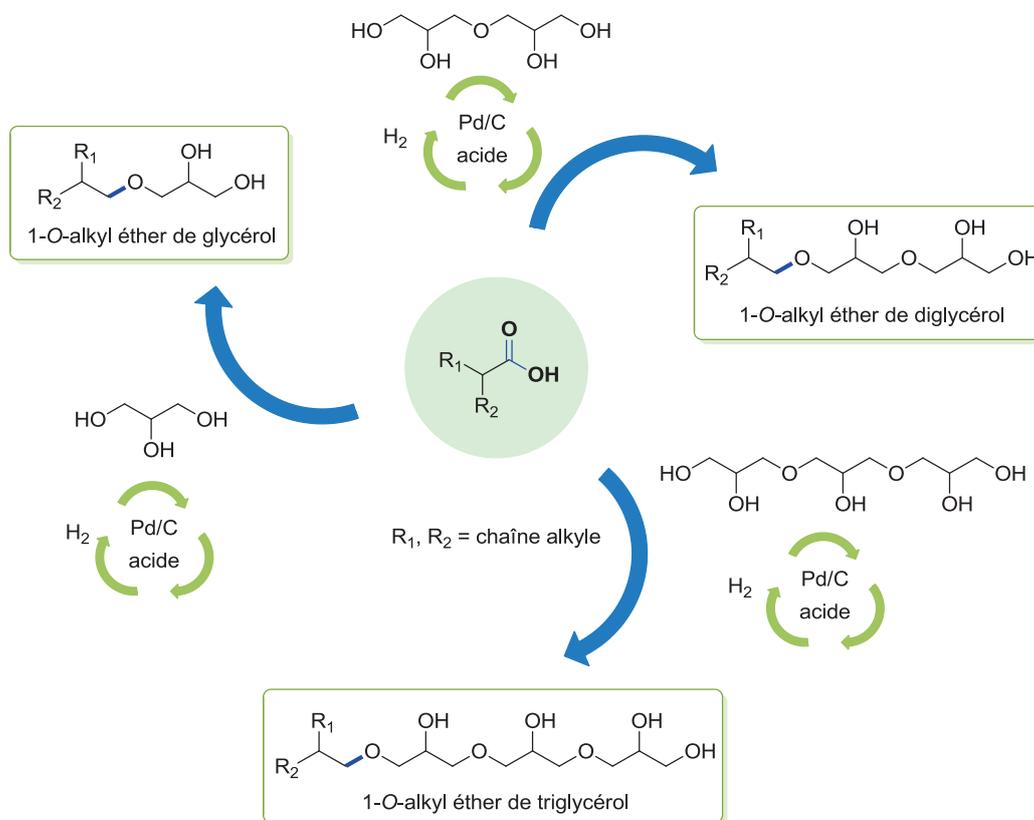


Schéma 95. Méthodologie envisagée pour la synthèse de monoéthers de glycérol, de diglycérol et de triglycérol par alkylation réductrice d'acides carboxyliques avec le glycérol, le diglycérol et le triglycérol avec un système catalytique recyclable.

Plus précisément, l'objectif de cette première partie du chapitre consiste à évaluer la réactivité des acides carboxyliques comme partenaires du glycérol dans la réaction d'alkylation réductrice (Schéma 95).

Les conditions développées à partir des aldéhydes ont constitué la base de départ de ce travail.^{16,256} L'effet de chaque paramètre a été étudié, puis la réaction a été adaptée à une large gamme de réactifs. La mise au point d'un système catalytique hétérogène a été discutée, avec des essais de recyclage. Enfin, le mécanisme réactionnel a été étudié avant de discuter des conclusions et perspectives offertes par ce nouveau procédé.

2. Résultats et discussion

2.1. Faisabilité et optimisation des conditions de réaction

Les expériences d'optimisation ont été réalisées avec des substrats modèles, le glycérol et l'acide valérique **1a**. Cet acide à chaîne alkylée courte permet d'avoir un milieu homogène ce qui limite les problèmes de miscibilité des réactifs dans le réacteur (Schéma 96).

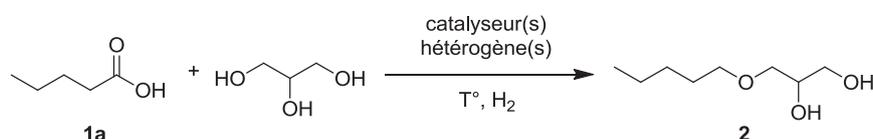


Schéma 96. Alkylation réductrice de l'acide valérique **1a** avec le glycérol en MEG **2** correspondant

Les essais ont été réalisés dans un autoclave Parr muni d'une cuve de 300 mL et agité mécaniquement par une hélice (Figure 2).



Figure 2. Autoclave Parr avec cuve de 300 mL utilisé pour cette étude

Les premières réactions ont été menées sans solvant avec un système catalytique associant le palladium sur charbon et l'acide camphosulfonique (CSA).

2.1.1. Effet de la pression d'hydrogène

Les acides carboxyliques sont des composés plus difficiles à réduire que les aldéhydes. Ainsi, l'influence de la pression d'hydrogène a d'abord été étudiée. L'alkylation réductrice a été réalisée en présence d'une faible quantité de Pd/C (1 %mol), 10% en masse de CSA par rapport à l'acide et un ratio molaire acide valérique **1a** / glycérol de 1:40 à 140 °C pendant 16 h. Les résultats sont donnés dans le Tableau 1.

Tableau 1. Alkylation réductrice de l'acide valérique **1a** avec le glycérol sous différentes pressions de H₂^a

Entrée	Pression H ₂ (bar)	Conversion (1a , %) ^b	Ratio CPG – RMN ¹ H (%)			Sélectivité ^b (éthers / esters)
			Ether 2	Ether 3	Esters 4+5	
1	20	> 99	51	10	38	63:37
2	30	> 99	62	15	21	79:21
3	40	> 99	70	16	11	89:11
4	50	> 99	80	18	2	98:2
5	60	> 99	81	18	1	99:1

^aConditions: ratio molaire acide valérique **1a** / glycérol 1:40, 1 %mol Pd/C (5%), 10 %m CSA, 140 °C, 16 h.
^bConversions et sélectivités déterminées par analyses RMN ¹H et CPG.

Le premier essai a été effectué à 20 bar d'hydrogène. Dans ces conditions, la conversion de l'acide valérique est complète. L'éther de 1-*O*-pentylglycérol **2** a été obtenu avec un rendement de 51%, tandis que l'éther de 2-*O*-pentylglycérol **3** a été détecté à hauteur de 10%. L'acidité du milieu ainsi que la pression insuffisante en hydrogène peuvent expliquer la formation des monoglycérides **4** et **5** avec un rendement global de 38% (entrée 1). En augmentant la pression d'hydrogène, la sélectivité de la réaction pour les MEG **2** et **3** a été améliorée (entrées 2 et 3). Les meilleurs résultats ont été obtenus avec une pression d'hydrogène supérieure à 50 bar, avec une conversion totale de l'acide valérique en éthers **2**

(80%) et **3** (18%, entrées 4 et 5). A cette pression, la sélectivité de la réaction pour les MEG désirés est excellente, avec moins de 2% d'esters **4** et **5** détectés. Ainsi, la suite de l'optimisation a été réalisée avec une pression d'hydrogène de 50 bar. La solubilité de l'hydrogène dans le glycérol à cette pression pourrait expliquer la pression élevée requise, et pourrait être abaissée en milieu CO₂.

Il est intéressant de noter que la sélectivité entre l'éther de glycérol primaire **2** et l'éther de glycérol secondaire **3** est toujours comprise entre 4:1 et 5:1, ce qui suppose un mécanisme réactionnel différent que celui proposé à partir d'aldéhydes et de cétones, où celle-ci se situe autour de 25:1.²⁵⁶

2.1.2. Effet de la température

Le paramètre température a ensuite été étudié. L'alkylation réductrice de l'acide valérique **1a** avec le glycérol a été effectuée dans les mêmes conditions que précédemment, avec des quantités constantes de Pd/C et de CSA, sous 50 bar d'hydrogène, mais en faisant varier la température réactionnelle (Tableau 2).

Tableau 2. Alkylation réductrice de l'acide valérique **1a** avec le glycérol à différentes températures^a

Entrée	T (°C)	Conversion (1a , %) ^b	Ratio CPG – RMN ¹ H (%)			Sélectivité ^b (ethers / esters)
			Ether 2	Ether 3	Esters 4+5	
1	100	79	52	14	10	87:13
2	120	> 99	81	19	0	100:0
3	140	> 99	80	18	2	98:2
4	160	> 99	50	12	29	68:32

^aConditions: ratio molaire acide valérique **1a** / glycérol 1:40, 1 %mol Pd/C (5%), 10 %m CSA, 50 bar H₂, 16 h. ^bConversions et sélectivités déterminées par analyses RMN ¹H et CPG.

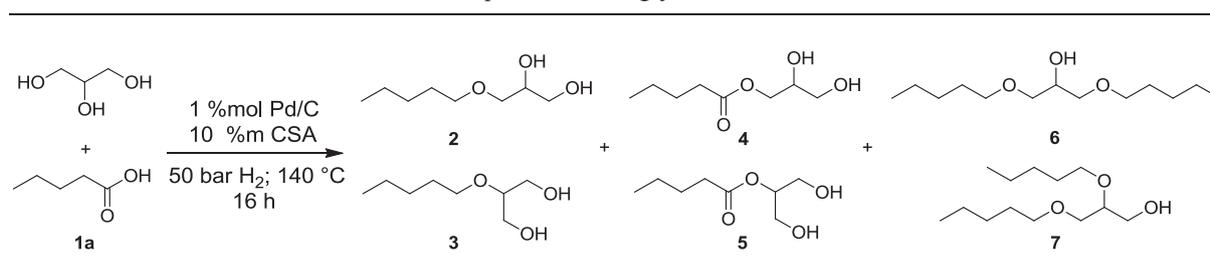
A basse température (100 °C), la conversion du substrat n'est pas complète, et la sélectivité pour les alkyl éthers de glycérol est moins bonne (entrée 1). Le meilleur résultat a été observé à 120 °C : l'acide valérique a été totalement converti en éthers **2** et **3**, sans formation de

monoglycérides (entrée 2). Des résultats très proches ont été observés à 140 °C (entrée 3), tandis qu'à plus haute température (160 °C), des sous-produits complexes ont été obtenus, notamment des produits de déshydratation du glycérol,³⁰² avec une moins bonne sélectivité pour les produits cibles (entrée 4).

2.1.3. Effet du ratio molaire acide carboxylique / glycérol

Ce procédé étant réalisé sans solvant additionnel, il était important de vérifier l'influence du ratio molaire acide carboxylique / glycérol sur l'avancement et la sélectivité de la réaction. Il s'agit d'un paramètre important afin de définir la concentration optimale en substrat dans la phase glycérol qui minimise la production de sous-produits, notamment les dialkyléthers de glycérol. Plusieurs expériences ont donc été effectuées en faisant varier le ratio molaire acide valérique **1a** / glycérol (Tableau 3).

Tableau 3. Ethérisation de l'acide valérique **1a** avec le glycérol selon différents ratio molaires^a



Entrée	Ratio molaire 1a / glycérol	Conversion (1a , %) ^b	Ratio CPG – RMN ¹ H (%)			
			Ether 2	Ether 3	Esters 4+5	Diéthers 6+7
1	1:10	> 99	65	15	6	9
2	1:20	> 99	67	17	5	7
3	1:30	> 99	74	16	4	5
4	1:40	> 99	80	18	2	< 1
5	1:50	> 99	79	18	3	< 1
6	1:60	> 99	81	18	1	< 1

^aConditions: 1 %mol Pd/C (5%), 10 %m CSA, 50 bar H₂, 16 h. ^bConversions déterminées par analyses RMN ¹H et CPG.

Avec un ratio molaire acide valérique **1a** / glycérol élevé de 1:10, la réaction est moins sélective pour les MEG cibles **2** et **3**. Plusieurs sous-produits ont été identifiés : les dipentyl éthers de glycérol **6** et **7** à hauteur de 9% ainsi que les monoglycérides **4** et **5** avec un

³⁰² (a) B. Katryniok, S. Paul, F. Dumeignil, *ACS Catal.*, **2013**, 3, 1819-1834 ; (b) A. Alhanash, E. F. Kozhevnikova, I. V. Kozhevnikov, *Appl. Catal., A*, **2010**, 378, 11-18.

rendement de 6% (entrée 1). Comme attendu, la quantité de composés dialkylés décroît en diluant le milieu (entrées 2 et 3). Les meilleurs résultats ont été observés avec un ratio molaire acide valérique **1a** / glycérol égal ou inférieur à 1:40, pour lequel la réaction conduit à un rendement quasi quantitatif en MEG cibles (entrée 4). Dans ces conditions, seules des traces des sous-produits ont été détectées. Aucune évolution n'a été notée dans des conditions encore plus diluées pour lesquelles les 1-*O*-pentyléthers de glycérol ont été obtenus avec d'excellents rendements (entrées 5 et 6). Ainsi, un ratio molaire substrat / glycérol de 1:40 a été retenu pour poursuivre le travail d'optimisation de la réaction.

2.1.4. Effet de la nature du catalyseur métallique hétérogène

La nature et la quantité de catalyseur métallique utilisé ont une incidence sur le coût du procédé. De plus, l'étude de l'alkylation réductrice des aldéhydes et des cétones avec le glycérol a montré qu'un co-catalyseur acide dans le milieu permettait de catalyser la réduction des acétals intermédiaires.²⁵⁶ Kita a aussi noté que le traitement acide du Pd/C était nécessaire pour améliorer les rendements dans ce type de transformation.²⁴⁸ Enfin, le groupe de Marecot a observé que l'acidité du support d'un catalyseur Pd/C permettait de former les acétals intermédiaires dans l'alkylation réductrice de l'octanal avec l'octanol.²⁴⁹ Plus généralement, il a été démontré que la présence d'un acide améliore l'activité du palladium dans les réactions d'hydrogénation.³⁰³

Dans le cas présent, il était important de vérifier si l'acidité de l'acide carboxylique de départ était suffisante pour atteindre une bonne conversion.

Les premières expériences ont été menées avec différents catalyseurs hétérogènes supportés, sans co-catalyseur acide, dans les conditions de pression d'hydrogène et de température fixées précédemment. La nature du métal a été considérée mais aussi celle de son support, afin d'évaluer des catalyseurs à différents degrés d'acidité (Tableau 4). Avec 1 %mol de Pd/C, sans co-catalyseur acide, la conversion du substrat après 16 h de réaction n'a été que de 51% pour un rendement en monoéther de glycérol très faible (11%, entrée 1). Les monoglycérides **4** et **5** ont été observés dans ce cas comme produits majoritaires. Des essais avec 1 %mol de Pd/Al₂O₃ et 1 %mol de Pd/SiO₂ n'ont conduit qu'à des traces des composés cibles, tandis que la conversion pour les esters a augmenté à 43% et 46%, respectivement (entrées 2 et 3). En changeant la nature du métal, la réaction a donné des résultats similaires: les esters restent les composés majoritaires avec Ru/C pour seulement 3% d'éther de 1-*O*-

³⁰³ P. Chou, M. A. Vannice, *J. Catal.*, **1987**, *107*, 129-139.

pentylglycérol (entrée 4). Aucune trace de MEG n'a été détectée avec Ru/Al₂O₃ (entrée 5). Avec des catalyseurs de platine, les résultats restent inchangés : une faible conversion et 4% de produit cible ont été observés avec Pt/C (entrée 6) tandis que les réactions avec Pt/Al₂O₃ et Pt/SiO₂ ne forment pas les éthers cibles (entrées 7 et 8). Finalement, avec Rh/C et Ir/C, la réaction a donné principalement les monoglycérides **4** et **5** (entrées 9 et 10).

Tableau 4. Alkylation réductrice de l'acide valérique **1a** avec le glycérol avec différents catalyseurs^a

Reaction scheme: Valeric acid (**1a**) + Glycerol $\xrightarrow[50 \text{ bar H}_2, 140 \text{ }^\circ\text{C}, 16 \text{ h}]{\text{catalyseur (1 \%mol), CSA (10 \%m)}}$ Monoalkyl glycerols (**2** and **3**) + Monoalkyl esters (**4** and **5**)

Entrée	Catalyseur métallique	CSA (%m)	Conv. (1a , %) ^b	Ratio CPG – RMN ¹ H (%)		
				Ether 2	Ether 3	Esters 4+5
1	1 %mol Pd/C (5%)	0	51	11	3	37
2	1 %mol Pd/Al ₂ O ₃ (5%)	0	43	0	0	43
3	1 %mol Pd/SiO ₂ (5%)	0	47	< 1	0	46
4	1 %mol Ru/C (5%)	0	28	3	< 1	24
5	1 %mol Ru/Al ₂ O ₃ (5%)	0	36	0	0	36
6	1 %mol Pt/C (5%)	0	49	4	< 1	45
7	1 %mol Pt/Al ₂ O ₃ (5%)	0	50	0	0	50
8	1 %mol Pt/SiO ₂ (5%)	0	32	0	0	32
9	1 %mol Rh/C (5%)	0	42	2	< 1	39
10	1 %mol Ir/C (5%)	0	25	< 1	0	24
11	1 %mol Ir/C (5%)	10	> 99	3	0	97
12	1 %mol Pt/C (5%)	10	> 99	12	3	85
13	1 %mol Rh/C (5%)	10	> 99	42	8	50
14	1 %mol Ru/C (5%)	10	> 99	58	9	33
15	1 %mol Pd/C (5%)	10	> 99	80	18	2

^aConditions: ratio molaire acide valérique **1a** / glycérol 1:40, 50 bar H₂, 16 h. ^bConversions et sélectivités déterminées par analyses RMN ¹H et CPG.

Ces résultats montrent l'importance de la présence d'un acide fort dans le milieu, qui joue le rôle de co-catalyseur pour l'alkylation réductrice d'un acide carboxylique avec le glycérol. Dans ces essais, l'acidité du substrat et du support sont certainement insuffisants. Le co-catalyseur acide joue ainsi un rôle clé dans cette transformation.

Ainsi, les résultats ont été améliorés lorsque le CSA, un acide de Brønsted fort, a été ajouté dans le milieu. En choisissant de mener des essais avec les catalyseurs qui ont déjà permis d'accéder aux MEG **2** et **3** dans les expériences précédentes et 10% en masse de CSA, représentant 4,5 %mol par rapport à l'acide valérique, la conversion du substrat a été complète à chaque essai. Plus précisément, avec le système Ir/C et CSA, 3% du produit **2** a été observé, tandis que les esters restent les produits majoritaires (entrée 11). Avec 1 %mol de Pt/C et 10 %m de CSA, le rendement en produit cible a été amélioré à 12% (entrée 12), puis à 42% avec Rh/C (entrée 13) et enfin à 58% avec Ru/C (entrée 14). Pour finir, l'alkylation réductrice de l'acide valérique avec le glycérol a permis d'aboutir aux MEG cibles avec un rendement quasi quantitatif en utilisant 1 %mol de Pd/C et 10 %m de CSA (entrée 16). Les résultats sont restés inchangés avec 2 %mol de Pd/C tandis qu'une chute de la conversion a été notée avec 0,5 %mol de Pd/C. Les résultats obtenus ont permis de déterminer la nature et la quantité du catalyseur métallique (1 %mol de Pd/C) et également de confirmer l'importance du co-catalyseur acide (10 %m de CSA).

2.1.5. Effet du co-catalyseur acide hétérogène

L'acide camphosulfonique est cher et soluble dans le milieu et ne peut donc pas être aisément recyclé. Des points de vues environnemental et économique, il s'agit d'une sérieuse limitation pour un développement du procédé à plus grande échelle. Des alternatives ont été étudiées et des acides de Brønsted hétérogènes ont été testés. L'alkylation réductrice de l'acide valérique **1a** avec le glycérol a donc été testée en présence de plusieurs acides solides potentiellement recyclables, dans les conditions optimisées précédemment (Tableau 5).

Un essai avec du Nafion NR50, une résine acide sulfonée perfluorée,³⁰⁴ a conduit à 18% d'éther primaire **2** et 4% d'éther secondaire **3** (entrée 1). Les résultats ont été améliorés avec des oxydes métalliques sulfatés connus pour leurs propriétés acides, voire super-acides.³⁰⁵ Ainsi, avec 10% en masse d'oxyde d'hafnium sulfaté, la conversion a été augmentée à 87%, mais seulement 21% de MEG cibles ont été observés (entrée 2). Une conversion complète de l'acide valérique a pu être obtenue avec ZrO₂/SO₄, pour un rendement de 41% en produit cible (entrée 3). La sélectivité de l'alkylation réductrice pour les monoéthers de glycérol primaires a été améliorée en utilisant une résine sulfonique acide Amberlyst 36 (A36, entrée

³⁰⁴ M. A. Harmer, Q. Sun, *Appl. Catal., A*, **2001**, *221*, 45-62.

³⁰⁵ K. Arata, *Appl. Catal., A*, **1996**, *146*, 3-32.

4).³⁰⁴ La réaction avec une zéolite H-ZSM-5 (ratio Si/Al = 23), précédemment calcinée à 650 °C pendant 3 h a permis de gagner encore en sélectivité pour les produits voulus (entrée 5).

Tableau 5. Alkylation réductrice avec différents co-catalyseurs acides hétérogènes^a

Entrée	Co-catalyseur acide (10 %m)	Conv. (1a, %) ^b	Ratio CPG – RMN ¹ H (%)			Sélectivité ^b (ethers / esters)
			Ether 2	Ether 3	Esters 4+5	
1	Nafion NR50	74	18	4	52	30:70
2	HfO ₂ /SO ₄	87	17	3	67	23:77
3	ZrO ₂ /SO ₄	> 99	41	9	50	50:50
4	Amberlyst 36 (dry)	> 99	50	13	37	63:37
5	Zéolite H-ZSM-5	> 99	67	12	21	79:21
6	Amberlyst 35 (dry)	> 99	81	18	1	99:1

^aConditions: ratio molaire acide valérique **1a** / glycérol 1:40, 1 %mol Pd/C (5%), 10 %m acide, 50 bar H₂, 120 °C, 16 h. ^bConversions et sélectivités déterminées par analyses RMN ¹H et CPG.

Finalement, l'utilisation de l'Amberlyst 35 (A35) comme co-catalyseur acide a donné les MEG **2** et **3** avec un excellent rendement global de 99%, qui est comparable au résultat observé avec le CSA (entrée 6). La sélectivité entre l'éther primaire et secondaire est restée de 80:20 et seules quelques traces de monoglycérides ont été observées. La différence d'activité entre l'A35 et l'A36 peut être expliquée par leurs caractéristiques physiques.³⁰⁶ Bien que l'Amberlyst 35 présente moins de site acides (5 moles de H⁺/kg, soit 5,1 %mol par rapport à l'acide valérique **1a**) que l'Amberlyst 36 (5,4 moles de H⁺/kg, soit 5,5 %mol), sa surface spécifique et la taille de ses pores sont plus grandes (50 m²/g contre 33 m²/g et un diamètre moyen des pores de 300 Å contre 240 Å), ce qui permet certainement un meilleur accès des réactifs sur les sites actifs. Un effet de « gonflement » ou « swelling effect » de l'amberlyst 35 dans le glycérol pourrait aussi d'expliquer ce meilleur résultat.

³⁰⁶ (a) Caractéristiques disponibles pour l'Amberlyst 35 dry sur le site internet de Dow : http://www.dow.com/assets/attachments/business/process_chemicals/amberlyst/amberlyst_35dry/tds/amberlyst_35dry.pdf; (b) Caractéristiques disponibles pour l'Amberlyst 36 dry sur le site internet de Dow : http://www.dow.com/assets/attachments/business/process_chemicals/amberlyst/amberlyst_36dry/tds/amberlyst_36dry.pdf.

Enfin, la structure tridimensionnelle de l'A35 ne semble pas avoir un effet sur la sélectivité de la réaction entre les deux régioisomères **2** et **3**, qui reste de 4:1, comme observé avec un co-catalyseur homogène (CSA).

2.1.6. Effet de la vitesse d'agitation

Le système étant sans solvant et hétérogène, l'agitation est un paramètre clé pour surmonter les problèmes de miscibilité. En effet, une bonne agitation mécanique permet un bon contact entre les substrats, *ie* l'hydrogène, le glycérol et l'acide carboxylique avec les catalyseurs Pd/C et Amberlyst 35. C'est pourquoi il a été étudié dans quelle mesure la vitesse d'agitation modifie l'avancement de la réaction et détermine un régime chimique ou physique. Des essais ont ainsi été effectués dans les conditions optimisées en variant la vitesse d'agitation (Tableau 6).

Tableau 6. Alkylation réductrice sous différentes vitesses d'agitation^a

Entrée	Vitesse d'agitation (tr/min)	Conv. (1a , %) ^b	Ratio CPG – RMN ¹ H (%)			Sélectivité ^b (ethers / esters)
			Ether 2	Ether 3	Esters 4+5	
1	200	> 99	41	6	53	47:53
2	400	> 99	60	11	29	71:29
3	600	> 99	75	13	12	88:12
4	700	> 99	77	15	8	92:8
5	800	> 99	81	18	1	99:1

^aConditions: ratio molaire acide valérique **1a** / glycérol 1:40, 1 %mol Pd/C (5%), 10 %m Amberlyst 35, 50 bar H₂, 120 °C, 16 h. ^bConversions et sélectivités déterminées par analyses RMN ¹H et CPG.

A basse vitesse d'agitation (200 tours par minute, tr/min), la conversion de l'acide valérique en MEG **2** cible a seulement été de 41% (entrée 1). En augmentant la vitesse d'agitation, la sélectivité de la réaction pour les éthers cibles a été améliorée, en passant à 71% à 400 tr/min, puis à 88% à 600 tr/min et à 92% à 700 tr/min (entrées 2 à 4). Comme

attendu le meilleur résultat a finalement été observé à 800 tr/min, vitesse maximale d'agitation de l'autoclave, avec une très bonne sélectivité pour les éthers (entrée 5).

Ces résultats montrent que la vitesse d'agitation a une influence directe sur la cinétique et la sélectivité de la réaction, qui est en régime chimique pour des vitesses au-delà de 700 tr/min, comme indiqué sur la Figure 3. Les réactions suivantes ont donc toutes été effectuées à 800 tr/min.

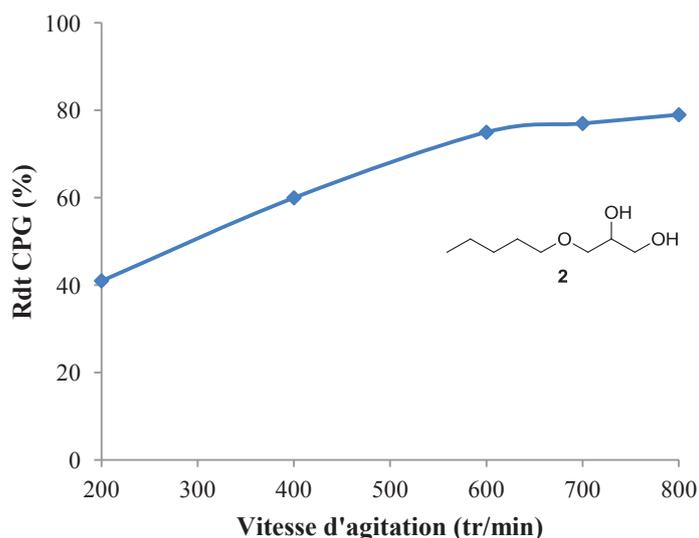


Figure 3. Effet de la vitesse d'agitation sur le rendement en 1-*O*-pentyléther de glycérol **2**

Dans ces conditions optimisées, une analyse CPG-MS du milieu réactionnel (Figure 4) montre la bonne sélectivité du procédé pour les monoéthers de glycérol (Tableau 6, entrée 5).

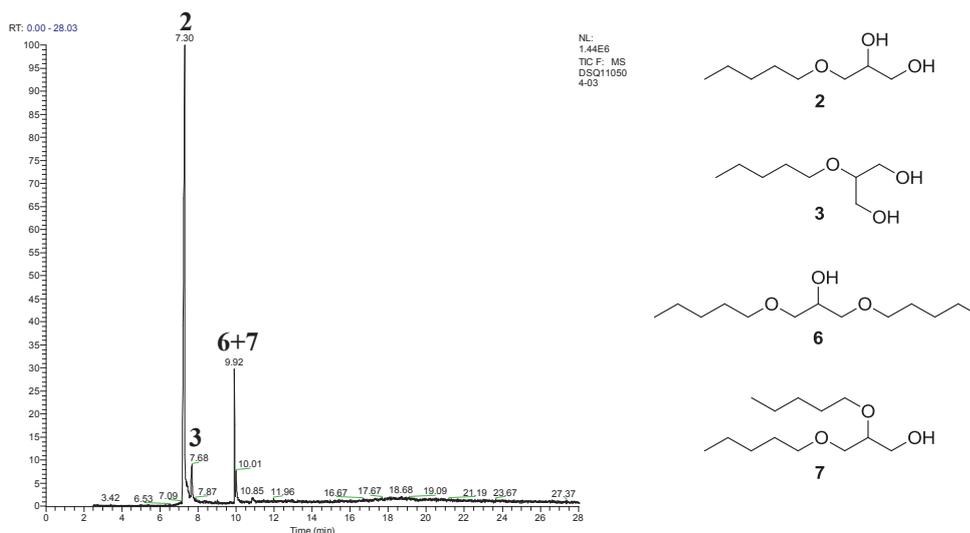


Figure 4. Chromatogramme CPG-MS du brut réactionnel obtenu après l'alkylation réductrice du glycérol avec l'acide valérique **1** dans les conditions optimisées, après extraction (Tableau 6, entrée 5).

La conversion est en effet complète, et le produit majoritaire est bien le monoéther primaire **2**. Dans cet essai, la réaction conduit également à une faible quantité de produits dialkylés **6** et **7**, mais aucune trace de monoglycéride n'est détectée.

2.2. Application de la méthodologie à différents substrats

Les conditions de réaction optimisées ont été appliquées à différents acides carboxyliques et polyols afin de déterminer l'étendue et les limitations de ce procédé. Comme indiqué dans le Schéma 97, les alkylations réductrices ont été conduites avec les conditions réactionnelles suivantes : 50 bar d'hydrogène, à 120 °C, un ratio molaire acide carboxylique / (poly)glycérol de 1:40, 1 %mol de Pd/C (5%), 10% en masse d'Amberlyst 35 et une vitesse d'agitation de 800 tr/min pendant 16 h. Tous les produits ont été isolés après filtration du catalyseur sur filtre millipore puis extraction liquide-liquide et purification sur gel de silice.

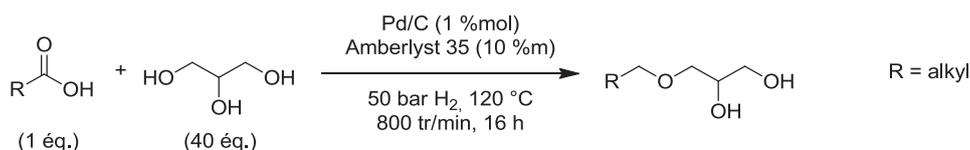


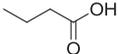
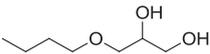
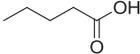
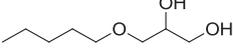
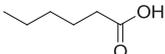
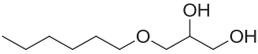
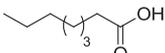
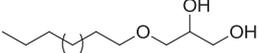
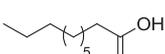
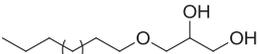
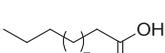
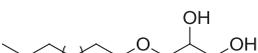
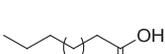
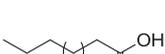
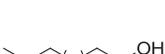
Schéma 97. Alkylation réductrice d'acides carboxyliques avec le glycérol dans les conditions optimisées

La réaction a dans un premier temps été effectuée avec le glycérol et des acides carboxyliques linéaires, en variant la longueur de la chaîne alkyle (Tableau 7).

La réaction de l'acide butyrique **1b** avec le glycérol a abouti à un mélange de monoéthers de glycérol primaire et secondaire avec une sélectivité de 82:18, respectivement. L'éther de glycérol primaire **8** cible a été isolé avec un rendement de 71% (entrée 1). De même, en présence d'acides carboxyliques à chaînes alkylées courtes, comme l'acide valérique **1a** et l'acide hexanoïque **1c**, les éthers **2** et **9** ont été obtenus avec des rendements supérieurs à 70% pour une conversion complète des substrats en MEG (entrées 2 et 3). La méthodologie a ensuite été appliquée sur des acides linéaires à plus longues chaînes carbonées. La réaction de l'acide octanoïque **1d** avec le glycérol a donné 57% de l'éther primaire **10** (entrée 4). Dans ce cas, le régioisomère secondaire **10b** a pu être séparé pour être caractérisé. Les rendements isolés en MEG à partir de l'acide décanoïque **1e**, l'acide dodécanoïque **1f**, l'acide myristique **1g**, l'acide palmitique **1h** et l'acide stéarique **1i** ont été respectivement de 46% pour **11**, 42% pour l'éther **12**, 41% pour le produit **13**, 31% **14** et enfin 29% pour l'éther **15** (entrées 5 à 9). Ainsi, avec l'allongement de la chaîne alkylée, une diminution du rendement en MEG est observée car liée à une chute de la sélectivité, au profit d'une augmentation des rendements en

dialkyl éthers de glycérol. Le milieu réactionnel devient en effet biphasique dans ces cas, ce qui explique ces résultats. Les acides gras à chaînes carbonées longues sont en effet beaucoup moins solubles dans la phase glycérol que leurs homologues à chaînes courtes.

Tableau 7. Alkylation réductrice d'acides carboxyliques linéaires avec le glycérol^a

Entrée	Substrat	Produit (1- <i>O</i> -alkyléther)	Conv. (1, %) ^b	Sélect. ^c	Rdt isolé (1- <i>O</i> -alkyléther, %)
1		1b 	8 > 99	82:18	71
2		1a 	2 > 99	81:19	74
3		1c 	9 > 99	83:17	72
4		1d 	10 > 99	80:20	57
5		1e 	11 > 99	81:19	46
6		1f 	12 > 99	82:18	42
7		1g 	13 > 99	80:20	41
8		1h 	14 > 99	80:20	31
9		1i 	15 > 99	81:19	29

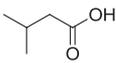
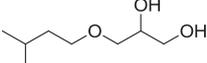
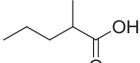
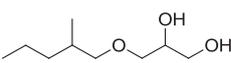
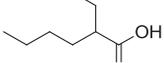
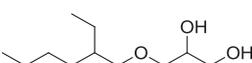
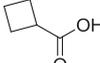
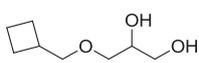
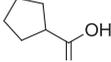
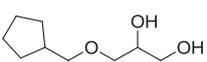
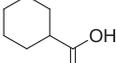
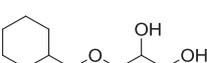
^aConditions: ratio molaire acide carboxylique / glycérol 1:40, 1 %mol Pd/C (5%), 10 %m Amberlyst 35, 50 bar H₂, 120 °C, 16 h. ^bConversions déterminées par analyses RMN ¹H et CPG. ^cSélectivité entre les 1-*O*- et 2-*O*-alkyléthers de glycérol, déterminée par analyses RMN ¹H et CPG.

Par conséquent, le monoéther de glycérol formé après une première étherification, peu hydrophile, migre dans la phase acide carboxylique où il est alkylé une seconde fois. Néanmoins, il est intéressant de noter que les sélectivités entre les éthers de glycérol primaires et les éthers de glycérol secondaires restent toujours légèrement supérieures à 4:1, indépendamment de la longueur de la chaîne carbonée.

Les conditions d'alkylation réductrice ont ensuite été évaluées sur des substrats ramifiés (Tableau 8).

Lorsque l'acide isovalérique **1g**, l'acide 2-méthylvalérique **1h** et l'acide 2-éthylhexanoïque **1i** ont été mis en réaction avec le glycérol, les produits correspondants **16**, **17** et **18** ont été isolés avec des rendements respectifs de 72%, 71% et 47% (entrées 1 à 3). Il s'agit ainsi certainement du premier exemple de préparation de l'éther de glycérol commercial **18**, ou Sensiva SC50, par alkylation réductrice.³⁴ Les sélectivités entre les régioisomères primaires et secondaires sont ici aussi comprises entre 4:1 et 5:1. Enfin, la réaction avec des substrats comportant des cycles hydrogénés comme l'acide cyclobutanoïque **1j**, l'acide cyclopentanoïque **1k** et l'acide cyclohexanoïque **1l** ont abouti aux MEG **19**, **20** et **21** avec des rendements isolés de 74%, 73% et 71%, respectivement (entrées 4 à 6).

Tableau 8. Alkylation réductrice d'acides carboxyliques ramifiés et cycliques avec le glycérol^a

Entrée	Substrat	Produit (1- <i>O</i> -alkyléther)	Conv. (1 , %) ^b	Sélect. ^c	Rdt isolé (1- <i>O</i> -alkyléther, %)
1	 1g	 16	> 99	83:17	72
2	 1h	 17	> 99	84:16	71
3	 1i	 18	> 99	84:16	47
4	 1j	 19	> 99	86:14	74
5	 1k	 20	> 99	88:12	73
6	 1l	 21	> 99	84:16	71

^aConditions: ratio molaire acide carboxylique / glycérol 1:40, 1 %mol Pd/C (5%), 10 %m Amberlyst 35, 50 bar H₂, 120 °C, 16 h. ^bConversions déterminées par analyses RMN ¹H et CPG. ^cSélectivité entre les 1-*O*- et 2-*O*-alkyléthers de glycérol, déterminée par analyses RMN ¹H et CPG.

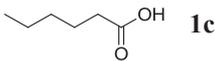
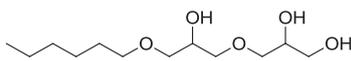
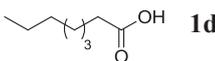
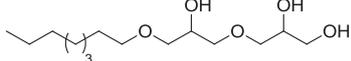
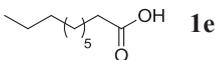
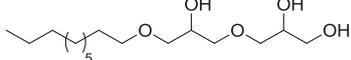
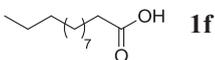
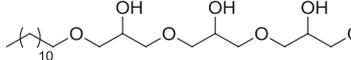
Pour terminer, les conditions optimisées ont également été adaptées au diglycérol et au triglycérol (Tableau 9).

L'alkylation réductrice du diglycérol avec l'acide hexanoïque **1c**, l'acide octanoïque **1d** et l'acide décanoïque **1e** a donné une conversion complète des substrats. Les éthers de diglycérol **22**, **23** et **24** ont été obtenus avec des rendements respectifs de 67%, 65% et 38% (entrées 1 à 3). La réaction de l'acide dodécanoïque **1f** avec le triglycérol a cependant été moins sélective, mais l'éther de triglycérol **25** a néanmoins pu être purifié avec un rendement de 33% (entrée

4). La sélectivité entre les régioisomères n'a pas pu être déterminée, du fait d'une complexité trop importante des signaux en spectroscopie RMN ^1H .

Ces résultats montrent qu'en variant la nature de l'acide carboxylique et du polyol, une large gamme de produits à propriétés physico-chimiques variées peut être obtenue. Une partie de ces composés à d'ailleurs fait l'objet de tests physico-chimiques dans le cadre de la thèse de Yan Shi.¹⁶ Certains présentent des propriétés tensioactives intéressantes, proches des tensioactifs non ioniques éthoxylés. Très récemment, une étude du groupe de J. M. Aubry a montré les propriétés hydrotropes des éthers de glycérol à chaînes courtes, en particulier le composé **2** comportant 5 atomes de carbones.²³

Tableau 9. Alkylation réductrice d'acides carboxyliques avec le diglycérol et le triglycérol^a

Entrée	Substrat	Produit (1- <i>O</i> -alkyléther)	Conv. (1, %) ^b	Sélect. ^c	Rdt isolé (%) ^d
1	 1c	 22	> 99	nd ^e	67
2	 1d	 23	> 99	nd ^e	65
3	 1e	 24	> 99	nd ^e	38
4	 1f	 25	> 99	nd ^e	33

^aConditions: ratio molaire acide carboxylique / glycérol 1:40, 1 %mol Pd/C (5%), 10 %m Amberlyst 35, 50 bar H₂, 120 °C, 16 h. ^bConversions déterminées par analyses RMN ^1H et CPG. ^cSélectivité entre les 1-*O*- et 2-*O*-alkyléthers de glycérol, déterminée par analyses RMN ^1H et CPG. ^dRendement isolé en 1-*O*-alkyléther. ^eSélectivité entre le 1-*O*- et 2-*O*-alkyléther n'a pas pu être déterminée.

2.3. Essai d'application de la réaction aux acides carboxyliques aromatiques

L'alkylation réductrice des acides carboxyliques portant un noyau aromatique est plus délicate car sous haute pression d'hydrogène et à température élevée, les cycles aromatiques peuvent être partiellement ou totalement réduits en présence de catalyseurs de palladium supportés.^{256,307} Cependant, il a aussi été montré que ces derniers peuvent être inactifs pour l'hydrogénation de cycles aromatiques sous certaines conditions.³⁰⁸ Dans le procédé d'alkylation réductrice des aldéhydes avec le glycérol développé au laboratoire,²⁵⁶ la réduction partielle du groupement phényle du 3-phénylpropionaldéhyde a d'ailleurs été

³⁰⁷ A. Stanislaus, B. H. Cooper, *Catal. Rev., Sci. Eng.*, **1994**, *36*, 75-123.

³⁰⁸ H.-U. Blaser, A. Indolese, A. Schnyder, H. Steiner, M. Studer, *J. Mol. Catal., A: Chem.*, **2001**, *173*, 3-18.

observée sous 10 bar d'hydrogène à 140 °C, et explique le rendement CPG maximal de 57% obtenu pour le MEG correspondant (Schéma 98).

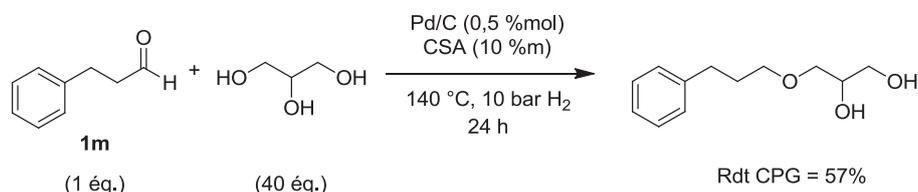


Schéma 98. Alkylation réductrice du 3-phénylpropionaldéhyde avec le glycérol

La méthodologie pour l'alkylation réductrice des acides carboxyliques a donc été testée sur l'acide 3-phénylpropanoïque **1m**. L'essai a conduit à seulement 15% d'éther cible, en raison d'une pression d'hydrogène élevée (50 bar) et malgré une température réactionnelle légèrement plus basse (120 °C). La réaction a en effet abouti à un mélange complexe de sous-produits dont majoritairement l'éther de glycérol primaire comportant un cycle hydrogéné (Schéma 99).

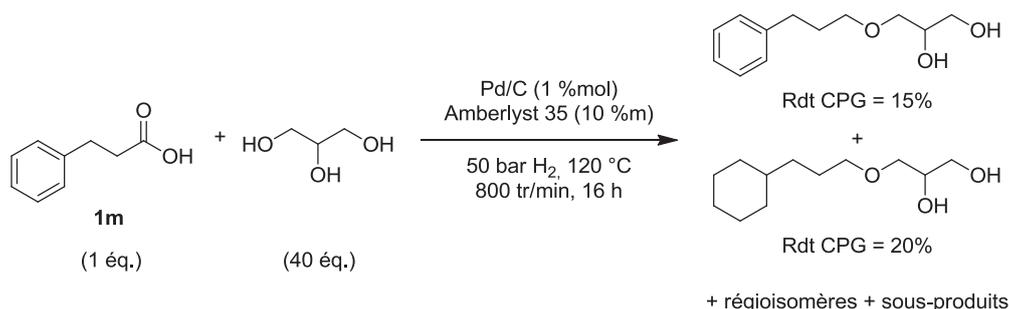


Schéma 99. Alkylation réductrice de l'acide 3-phénylpropanoïque **1m** avec le glycérol

En raison du milieu trop réducteur, le procédé d'alkylation réductrice des acides carboxyliques avec le glycérol n'est donc pas adapté à la synthèse des éthers de glycérol porteurs de noyaux aromatiques. C'est en partie pour cette raison qu'un procédé nouveau et alternatif de synthèse d'éthers aromatiques a été mis au point. Il fera l'objet du troisième chapitre de ce manuscrit.

2.4. Adaptation de la méthodologie aux diacides carboxyliques

Les diacides carboxyliques sont facilement accessibles et nombre d'entre eux sont biosourcés, comme par exemple l'acide azélaïque, obtenu notamment en une étape par ozonolyse de l'acide oléique issu de la saponification des huiles végétales (procédé

Cognis).³⁰⁹ Des voies alternatives en une³¹⁰ ou deux étapes³¹¹ ont aussi été mises au point, comme par exemple au laboratoire où l'acide azélaïque est obtenu après dihydroxylation de la double liaison puis coupure oxydante avec de l'hypochlorite de sodium (ou Javel, Schéma 100).³¹²

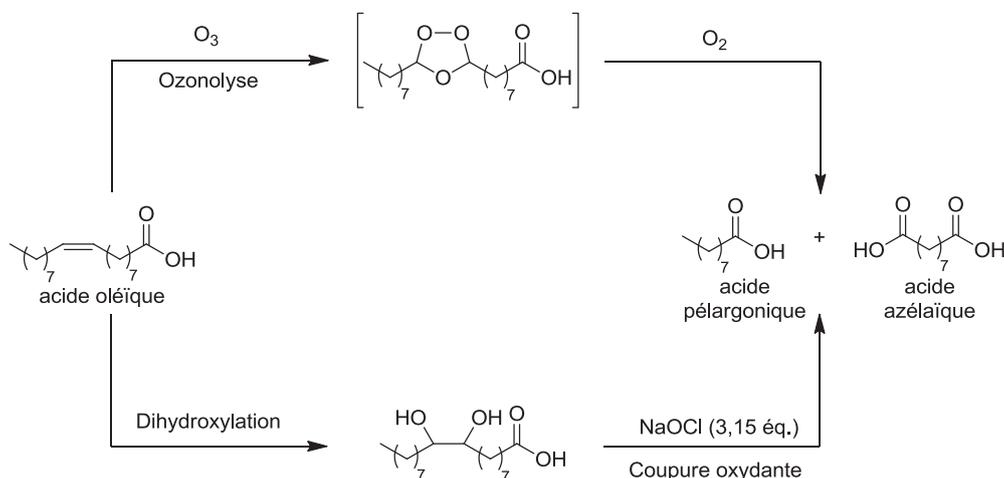


Schéma 100. Synthèse de l'acide azélaïque et de l'acide pélargonique à partir de l'acide oléique

En adaptant le procédé d'alkylation réductrice du glycérol aux diacides carboxyliques, une famille de composés bolaamphiphiles peut être préparée. Plus précisément, il s'agit de tensioactifs à propriétés particulières constitués d'une partie hydrophobe centrale présentant une tête hydrophile à chaque extrémité (Figure 5).³¹³

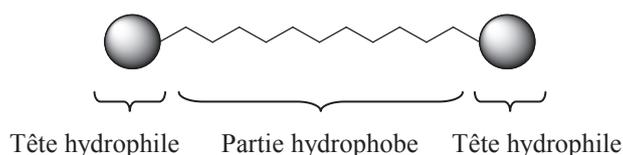


Figure 5. Représentation d'un bolaamphiphile

Cette structure originale conduit à des propriétés physico-chimiques particulières par rapport aux tensioactifs classiques. Ils forment en général des structures singulières en

³⁰⁹ S. Majmudar, A. Dräger, G. Effey, Brevet DE 2754366, **1979**.

³¹⁰ (a) J. Tércio, B. Ferreira, W. O. Cruz, P. C. Vieira, M. Yonashiro, *J. Org. Chem.*, **1987**, 52, 3698-3699 ; (b) P. H. J. Carlsen, T. Katsuki, V. S. Martin, K. B. Sharpless, *J. Org. Chem.*, **1981**, 46, 3936-3938.

³¹¹ (a) J. E. Coleman, C. Ricciuti, D. Swern, *J. Am. Chem. Soc.*, **1956**, 78, 5342-5345; (b) N. A. Milas, S. Sussman, H. S. Mason, *J. Am. Chem. Soc.*, **1939**, 61, 1844-1847; (c) A. Roebuck, H. Adkins, *Org. Synth.*, **1948**, 28, 35-37; (d) H. R. Le Sueur, *J. Chem. Soc. Trans.*, **1901**, 79, 1313-1324 ; (e) G. Schreyer, W. Schwarze, W. Weigert, H. Weigel., Brevet DE 2106913, **1972**; (f) C. Bastioli, T. Miliza, G. Borsotti, Brevet WO 2007039481, **2007**.

³¹² M. Lemaire, A. Favre-Reguillon, B. Paquit, S. Claude, Y. Raoul, Brevet WO 2011107721, **2011** ; FR 2957074, **2011**.

³¹³ J.-H. Fuhrhop, T. Wang, *Chem. Rev.*, **2004**, 104, 2901-2937.

solution, comme des vésicules constituées de membranes mono-couches que l'on retrouve souvent dans les archéobactéries (Figure 6).³¹⁴

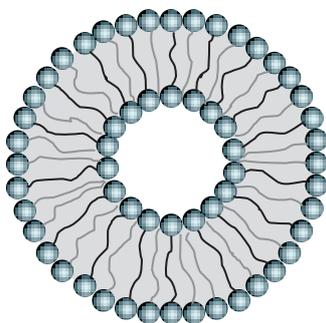


Figure 6. Exemple de vésicule mono-couche formée avec des composés bolaamphiphiles

Ces composés sont très robustes dans des conditions de pH et de température extrêmes.³¹⁵ Les domaines d'applications sont ainsi larges : ils sont employés dans le domaine pharmaceutique pour l'encapsulation de médicaments par exemple,³¹⁶ ou encore comme constituants de fibres, de dispositifs électroniques, optiques ou de surfaces anti-corrosion.³¹³

Quelques exemples de préparation de bolaformes ioniques comprenant des motifs glycérol *via* des voies traditionnelles sont décrits, sur le modèle des structures naturelles trouvées chez les archéobactéries.³¹⁷ Des synthèses de composés non ioniques présentant des motifs 1,2-diols terminaux ont aussi été évaluées,³¹⁸ mais un seul exemple de préparation de bolaamphiphiles non-ioniques comportant un fragment glycérol à chaque extrémité relié par une liaison éther est rapporté à notre connaissance.³¹⁹ En employant une approche synthétique multi-étape classique, le groupe de Noiret a pu préparer une gamme de produits présentant des longueurs de chaînes carbonées différentes (Schéma 101).

³¹⁴ (a) G. D. Sprott, *J. Bioenerg. Biomembr.*, **1992**, *24*, 555-566; (b) Y. Okahata, T. J. Kunitake, *J. Am. Chem. Soc.*, **1979**, *101*, 5231-5234.

³¹⁵ (a) Y. Yan, J. Huang, Z. Li, J. Ma, H. Fu, *J. Phys. Chem. B.*, **2003**, *107*, 1479-1482; (b) C. R. Woese, L. J. Magrum, G. E. Fox, *J. Mol. Evol.*, **1978**, *11*, 245-252; (c) C. G. Choquet, G. B. Patel, T. J. Beveridge, G. D. Sprott, *Appl. Microbiol. Biotechnol.*, **1994**, *42*, 375-384.

³¹⁶ (a) S. Ray, A. K. Das, A. Banerjee, *Chem. Mater.*, **2007**, *19*, 1633-1639; (b) S. Grinberg, N. Kipnis, C. Linder, V. Kolot, E. Heldman, *Eur. J. Lipid. Sci. Technol.*, **2010**, *112*, 137-151.

³¹⁷ Par exemple a) J.-M. Kim, D. H. Thompson, *Langmuir*, **1992**, *8*, 637-644; b) F. M. Menger, X. Y. Chen, *Tetrahedron Lett.*, **1996**, *37*, 323-326; c) D. H. Thompson, C. B. Svendsen, C. Di Meglio, V. C. Anderson, *J. Org. Chem.*, **1994**, *59*, 2945-2955.

³¹⁸ (a) C. Tschierske, H. Zschke, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1990**, 1013-1014; (b) F. Hentrich, C. Tschierske, H. Zschke, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, **1991**, *30*, 440-441.

³¹⁹ Y. Rivaux, N. Noiret, H. Patin, *New J. Chem.*, **1998**, 857-863.

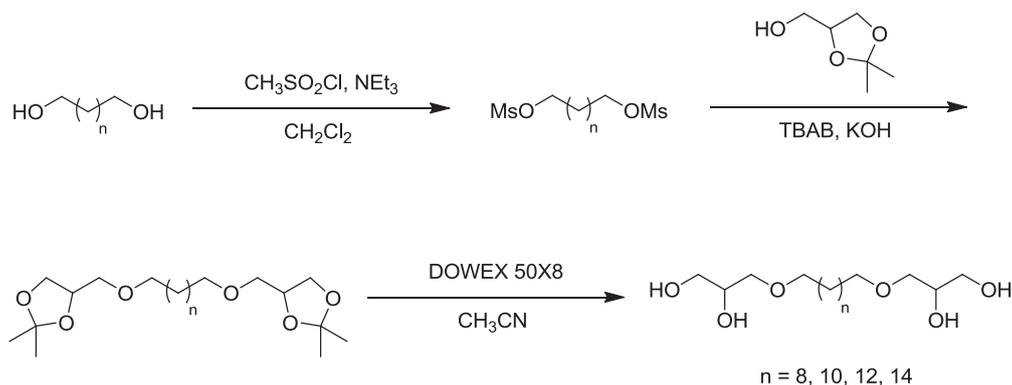


Schéma 101. Préparation de bolaamphiphiles présentant deux motifs glycérol

Dans cette étude, certaines propriétés physico-chimiques ont aussi été déterminées. Ces composés présentent ainsi une faible solubilité dans l'eau, forment des vésicules et ont des propriétés cristaux liquides.

En adaptant les paramètres expérimentaux définis pour l'alkylation réductrice des acides carboxyliques linéaires, des bolaamphiphiles ont été préparés en une seule étape directement à partir du glycérol et de diacides carboxyliques. Les quantités des catalyseurs et le ratio molaire des deux réactifs ont été ajustés afin d'atteindre une conversion complète et une bonne sélectivité pour les produits cibles. Les réactions ont donc été menées avec un ratio molaire diacide / glycérol de 1:60, 2 %mol de Pd/C, 15% en masse d'Amberlyst 35 par rapport au diacide, sous 50 bar d'hydrogène à 120 °C pendant 16 h (Schéma 102).

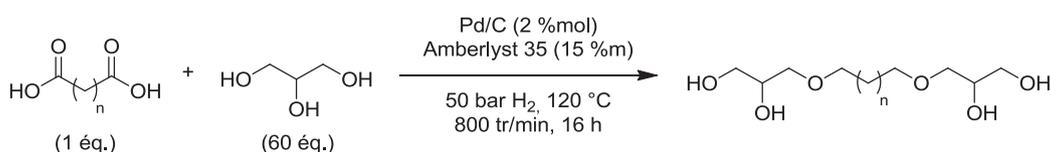


Schéma 102. Alkylation réductrice d'un diacide carboxylique avec le glycérol dans les conditions optimisées

Plusieurs diacides carboxyliques ont été engagés afin de préparer une famille de produits bolaformes (Tableau 10).

Dans les conditions optimisées, 16% de diéther **27** ont été collectés à partir de l'acide adipique **26a**. Ce faible rendement est lié à la difficulté à extraire ce produit de la phase glycérol (entrée 1). De plus, des sous produits complexes ont été formés et n'ont pas pu être caractérisés. En augmentant la longueur de la chaîne alkylée, les diéthers correspondants ont été isolés avec de meilleurs rendements, comme par exemple avec l'acide subérique **26b** et l'acide azélaïque **26c** qui ont donné les produits **28** et **29** avec des rendements respectifs de 52% et 55% (entrées 2 et 3). La réaction avec l'acide dodécanedioïque **26d** a permis d'isoler 44% de diéther **30** (entrée 4).

Tableau 10. Alkylation réductrice de diacides carboxyliques avec le glycérol^a

Entrée	Substrat (diacide)	Produit (diéther)	Conv. (1, %) ^b	Rdt isolé (diéther, %)
1			> 99	16
2			> 99	52
3			> 99	55
4			> 99	44
5			> 99	27
6			> 99	39
7			> 99	32

^aConditions: ratio molaire diacide carboxylique / glycérol 1:60, 2 %mol Pd/C (5%), 15 %m Amberlyst 35, 50 bar H₂, 120 °C, 16 h. ^bConversions déterminées par analyses RMN ¹H et CPG.

Lorsque la chaîne alkylée est plus longue, comme pour le diacide **26e**, la sélectivité pour le produit cible a chuté en raison de problèmes de miscibilité qui conduisent à la formation de produits plus lourds déjà observés avec des mono-acides (entrée 5). Dans le cas des diacides, il s'agirait plutôt d'oligomères à 2 ou 3 unités. Avec le substrat **26f** portant un cycle saturé, l'alkylation réductrice avec le glycérol a donné le diéther **32** avec un rendement de 39% (entrée 6). Enfin, dans les conditions employées, l'insaturation du diacide oléique **26g** a été réduite et le produit **33** a été obtenu avec un rendement de 32% (entrée 7). Outre les problèmes de miscibilité observés en raison de la longueur de la chaîne carbonée, ce rendement plus faible s'explique aussi par la plus faible pureté du substrat **26g** (70%).

Les propriétés physico-chimiques de cette gamme de bolaformes sont en cours d'investigation, afin d'apporter une étude complémentaire aux travaux de Noiret.³¹⁹

2.5. Recyclage du système catalytique et du glycérol

Afin d'assurer la viabilité du procédé d'un point de vue environnemental mais aussi économique, la recyclabilité du système Pd/C / A35 a été étudiée.

Par conséquent, une procédure de recyclage du système catalytique a été mise au point et expérimentée sur la réaction modèle entre l'acide valérique **1a** et le glycérol (Figure 7). Après chaque réaction, le milieu réactionnel a été filtré sur filtre Millipore (Durapore[®] 0,1 µm). Le système catalytique a ensuite été lavé avec un mélange éthanol/méthanol trois fois avant d'être transféré dans l'autoclave dans un minimum de solvant. Le filtrat a été évaporé sous pression réduite puis extrait au toluène trois fois afin de séparer le MEG cible **2** du glycérol. L'autoclave a ensuite été soumis pendant 2 h à un flux d'argon à température ambiante afin d'évaporer les traces de solvant résiduelles. Enfin, l'acide valérique **1a** et le glycérol ont été introduits dans la cuve du réacteur pour démarrer une nouvelle réaction avec le même système catalytique.

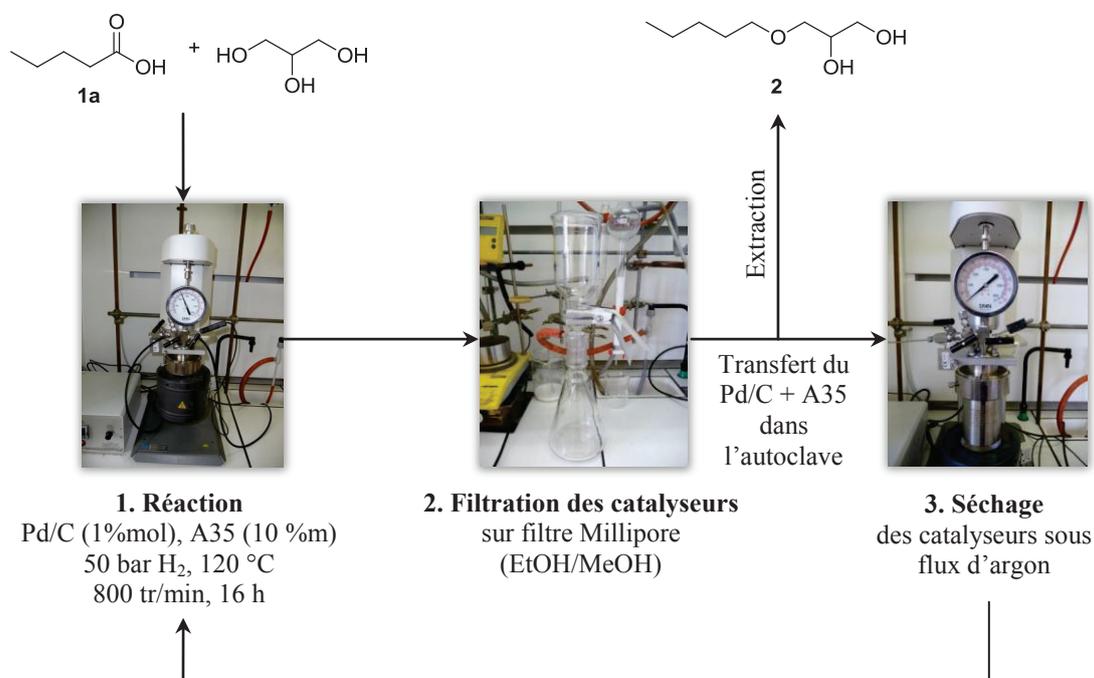


Figure 7. Procédure de recyclage du système catalytique Pd/C + A35

Quatre réactions avec les mêmes catalyseurs Pd/C et Amberlyst 35 ont été effectués avec les substrats modèles (Tableau 11).

La première réaction dans les conditions optimisées a conduit aux monoéthers de glycérol primaire **2** et secondaire **3** avec des rendements de 80% et 18%, respectivement (entrée 1). Après un premier recyclage du système catalytique, les rendements pour les deux régioisomères sont restés constants (entrée 2) mais ont diminué très légèrement après un deuxième recyclage (entrée 3). Finalement, après un troisième recyclage du même Pd/C-A35, la conversion est restée complète pour une sélectivité inchangée pour les MEG (entrée 4).

Tableau 11. Essais de recyclage du système catalytique^a

Entrée	Essai	Conv. (1a, %) ^b	Ratio CPG – RMN ¹ H (%)			Sélectivité ^b (éthers / esters)	TON ^c	TTN ^d
			Ether 2	Ether 3	Esters 4+5			
1	1	> 99	80	18	2	98:2	98	98
2	2	> 99	80	17	1	99:1	97	195
3	3	> 99	75	16	4	96:4	91	286
4	4	> 99	79	18	1	99:1	97	383

^aConditions: ratio molaire acide valérique 1a / glycérol 1:40, 1 %mol Pd/C (5%), 10 %m Amberlyst 35, 50 bar H₂, 120 °C, 16 h. ^bConversion et sélectivité déterminées par analyses RMN ¹H et CPG. ^cTurn Over Number pour les éthers 2 + 3. ^dTotal Turn Over Number pour les éthers 2 + 3.

Par conséquent, après 4 réactions avec le même système catalytique recyclé trois fois, aucune diminution de la sélectivité et du rendement n'ont été observés pour les MEG cibles, obtenus avec des TON supérieurs à 91 à chaque essai.

Une analyse du lessivage (leaching) du palladium par spectrométrie par torche à plasma couplée à une spectrométrie de masse (ICP-MS) a aussi été menée pour identifier d'éventuelles traces de palladium dissoutes dans le brut réactionnel après filtration du catalyseur. L'analyse a révélé une quantité de palladium < 5 ppm, ce qui montre la stabilité du système catalytique utilisé et explique les bons résultats obtenus dans les essais de recyclage.

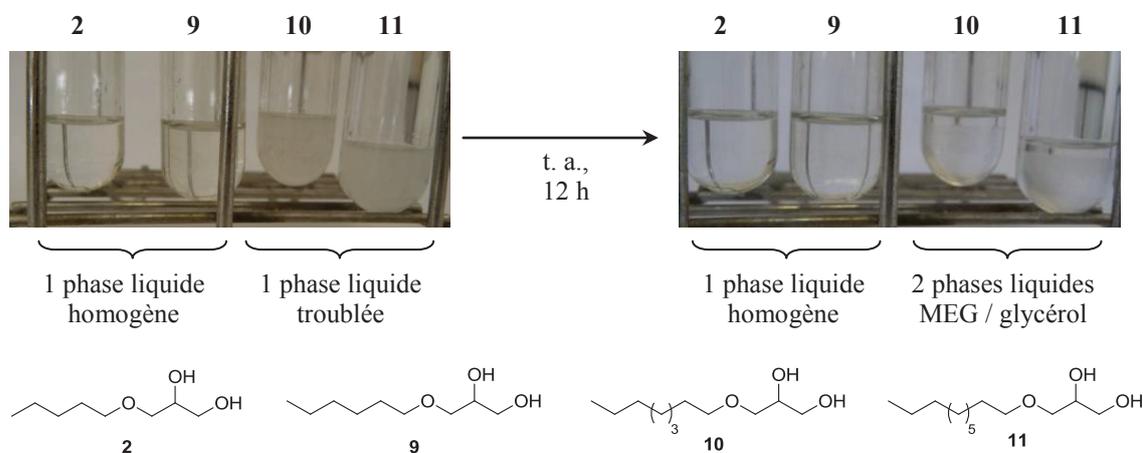


Figure 8. Séparation des éthers de glycérol par décantation : (a) échantillons des milieux réactionnels après filtration et (b) après 12 h de décantation à température ambiante.

Enfin, il était aussi possible de recycler l'excès du glycérol à la fin de la réaction, après filtration du système catalytique. Lorsque les acides carboxyliques utilisés avaient une chaîne carbonée de 8 atomes au minimum, le glycérol a pu être séparé des alkyl éthers de glycérol par décantation (Figure 8).

Pour les chaînes plus courtes, la séparation a été effectuée par extraction liquide-liquide ou distillation sous pression réduite des MEG (pour le MEG **2**, pallier à 84-88 °C / 0,05 mbar et pour le MEG **9**, pallier à 102-106 °C / 0,05 mbar). Après séchage sous pression réduite pendant 2 h, le glycérol a été engagé dans un nouvel essai. L'excès de glycérol a ainsi pu être recyclé trois fois sans diminution notable du rendement en mono-éthers de glycérol.

2.6. Etude du mécanisme

Dans le procédé d'alkylation réductrice des aldéhydes avec le glycérol, les sélectivités entre les 1-*O*-alkyléthers de glycérol et les 2-*O*-alkyléthers de glycérol atteignaient des valeurs supérieures à 25:1.²⁵⁶ Le mécanisme proposé supposait la formation d'acétals cycliques comme intermédiaires clés.³²⁰ Dans le cas des acides carboxyliques, les sélectivités entre les régioisomères sont comprises entre 4:1 et 8:1. Cette différence permet de supposer un mécanisme différent.

Ainsi, pour valider ou écarter des chemins réactionnels, le glycérol a été remplacé par d'autres alcools dans la réaction d'alkylation réductrice. Toutes les expériences ont été menées avec l'acide valérique **1a** dans les conditions optimisées.

Le premier essai a été réalisé avec un alcool primaire linéaire, le 1-propanol, comme substrat et solvant de la réaction selon un ratio molaire acide valérique **1a** / 1-propanol de 1:40, avec 1 %mol de Pd/C et 10 %m de CSA sous 50 bar d'hydrogène pendant 16 h (Tableau 12).

Aucune consommation d'hydrogène n'a été observée et le pentanoate de propyle **35** était le seul produit de la réaction, obtenu avec un rendement CPG de 80% (entrée 1). Aucune trace d'éther de propyle **34**, ni de produits de réduction de l'acide (aldéhyde, alcool) n'a été détectée, ce qui indique que l'alkylation réductrice d'alcools primaires linéaires avec les acides carboxyliques n'est pas possible dans ces conditions. Le mécanisme décrit dans la littérature pour l'alkylation réductrice des aldéhydes avec des alcools linéaires n'est pas applicable dans le cas des acides carboxyliques.²⁴⁷ En effet, une réduction préalable de l'acide

³²⁰ (a) C. X. A. da Silva, V. L. C. Gonçalves, C. J. A. Mota, *Green Chem.*, **2009**, *11*, 38-41; (b) J. Deutsch, A. Martin, H. Lieske, *J. Catal.*, **2007**, *245*, 428-435.

en aldéhyde correspondant aurait pu conduire à la formation d'un héli-acétal après condensation avec l'alcool pour ensuite donner l'éther cible. Il semble donc nécessaire de former un intermédiaire cyclique au cours de la réaction, comme un « héli-ortho ester ». Cette hypothèse peut se vérifier en utilisant des substrats avec au moins deux fonctions hydroxyles, comme des 1,3-diols ou des 1,2-diols.

Tableau 12. Alkylation réductrice de l'acide valérique **1a** avec le 1-propanol **34** et le 1,3-propanediol **36**^a

R = H; OH

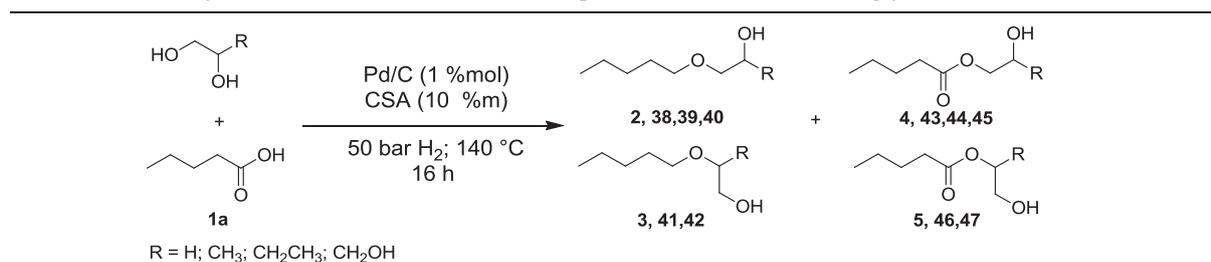
Entrée	Alcool/Solvant	Conv. (1a, %) ^b	Ratio CPG – RMN ¹ H (%)	
			Ether	Ester
1	1-propanol	80	0	34 80 35
2	1,3-propanediol	> 99	6	36 94 37

^aConditions: ratio molaire acide valérique **1a** / alcool 1:40, 1 %mol Pd/C (5%), 10 %m CSA, 50 bar H₂, 140 °C, 16 h. ^bConversions et sélectivités déterminées par analyses RMN ¹H et CPG.

La réaction a donc été répétée dans les mêmes conditions mais en remplaçant le 1-propanol par le 1,3-propanediol (entrée 2). Après 16 h, tout le substrat a été converti, mais l'éther cible **36** n'a été obtenu qu'avec un rendement de 6%, alors que l'ester **37** a été observé avec un rendement de 94%. Cette expérience montre que l'intermédiaire cyclique n'est certainement pas un héli-ortho ester à 6 centres, mais plutôt un héli-ortho ester à 5 centres.

L'alkylation réductrice a par conséquent été réalisée avec le 1,2-propanediol (Tableau 13). La réaction a conduit à un mélange d'éther primaire **38** et d'éther secondaire **41** avec des rendements de 32% et 36%, respectivement. Néanmoins, 31% d'esters **43** et **46** ont aussi été observés (entrée 1). Ce résultat montre donc que l'intermédiaire clé dans le mécanisme réactionnel est certainement un héli-ortho ester cyclique à 5 centres, puisqu'environ 70% d'éthers ont été obtenus. Pour confirmer cette hypothèse, d'autres essais ont été menés avec des 1,2-diols. A partir d'éthylène glycol, le monoéther **39** correspondant a été observé avec un rendement de 49% alors que l'ester **44** a été détecté avec un rendement de 51% (entrée 2). Enfin, l'alkylation réductrice du 1,2-butanediol avec l'acide valérique **1a** a donné un mélange d'éthers primaire **40** et secondaire **42** avec un rendement global de 99% (entrée 3). Avec ce substrat, seules quelques traces d'esters **45** et **47** ont été observées.

Tableau 13. Alkylation réductrice de l'acide valérique avec des 1,2-diols et le glycérol^a



Entrée	Alcool/Solvant	Conv. (1a, %) ^b	Ratio CPG – RMN ¹ H (%)			Sélectivité (2/3) ^b
			Ether 2	Ether 3	Esters 4+5	
1	1,2-propanediol	> 99	32 (38)	36 (41)	31 (43+46)	47:53
2	1,2-éthanediol	> 99	49 (39)	-	51 (44)	-
3	1,2-butanediol	> 99	52 (40)	47 (42)	1 (45+47)	52:48
4	glycérol	> 99	80 (2)	18 (3)	2 (4+5)	81:19

^aConditions: ratio molaire acide valérique **1a** / alcool 1:40, 1 %mol Pd/C (5%), 10 %m CSA, 50 bar H₂, 140 °C, 16 h. ^bConversions et sélectivités déterminées par analyses RMN ¹H et CPG.

Ces trois substrats conduisent cependant à des rendements différents en éthers : les meilleurs résultats sont obtenus avec le 1,2-butanediol, puis le 1,2-propanediol et enfin le 1,2-éthanediol. Cette disparité pourrait s'expliquer par une nucléophilie croissante des groupements hydroxyles avec l'augmentation de l'effet inductif dû à la longueur de la chaîne alkylée. L'addition du 1,2-butanediol sur l'acide carboxylique pourrait ainsi être facilitée, tout comme la coordination des hydroxyles sur la surface du catalyseur.

D'autre part, et comme visible dans le Tableau 13, aucune sélectivité entre les éthers primaires et les éthers secondaires n'est observée pour les réactions avec le 1,2-propanediol et le 1,2-butanediol. Dans le cas du glycérol au contraire, une différence claire de sélectivité est notée, puisque la réaction aboutit principalement au 1-*O*-pentyléther de glycérol **2** avec un rendement de 80%, tandis que le 2-*O*-pentyléther de glycérol **3** n'est obtenu qu'avec un rendement de 18% (entrée 4). Cette différence de sélectivité peut s'expliquer par le rôle clé du 3^{ème} hydroxyle du glycérol, qui peut diriger la sélectivité de la réaction vers les éthers primaires en se coordinant au palladium. Ainsi, sur la base de cette étude et des résultats obtenus durant l'optimisation des paramètres expérimentaux, nous pouvons envisager un mécanisme de surface, impliquant le co-catalyseur acide et les 3 hydroxyles du glycérol (Schéma 103). L'Amberlyst 35 active dans un premier temps le carbonyle de l'acide carboxylique **I** afin de former l'intermédiaire **II** obtenu par addition du glycérol sur le carbonyle. Cet intermédiaire peut être déshydraté en monoglycéride **VI**. La formation de cet ester de glycérol est réversible et donc la réhydratation en intermédiaire **II** est envisageable.

Basés sur nos observations effectuées lors des essais avec différents alcools, un « complexe » entre le palladium et un hémi-*ortho* ester à 5 centres **III** est formé par déshydratation de **II**. L'hydrogénolyse sélective de la liaison C-O secondaire (en bleu) est favorisée par rapport à la liaison C-O primaire (en rouge), grâce à une interaction de l'hydroxyle libre du glycérol avec la surface du catalyseur, notamment sur le palladium. Ce type d'assistance a déjà été décrite par Wang pour l'isomérisation d'alcènes.³²¹ Finalement, le MEG primaire **IV** est obtenu comme produit majoritaire par hydrogénolyse de l'intermédiaire **III**. L'analyse ICP-MS a révélé qu'une quantité négligeable de palladium est dissoute dans le milieu durant la réaction. Par conséquent, un mécanisme de surface est privilégié. D'autre part, ni les produits de déshydratation du glycérol (acroléine), ni de polymérisation (diglycérol et polyglycérols) n'ont été observés sous ces conditions.

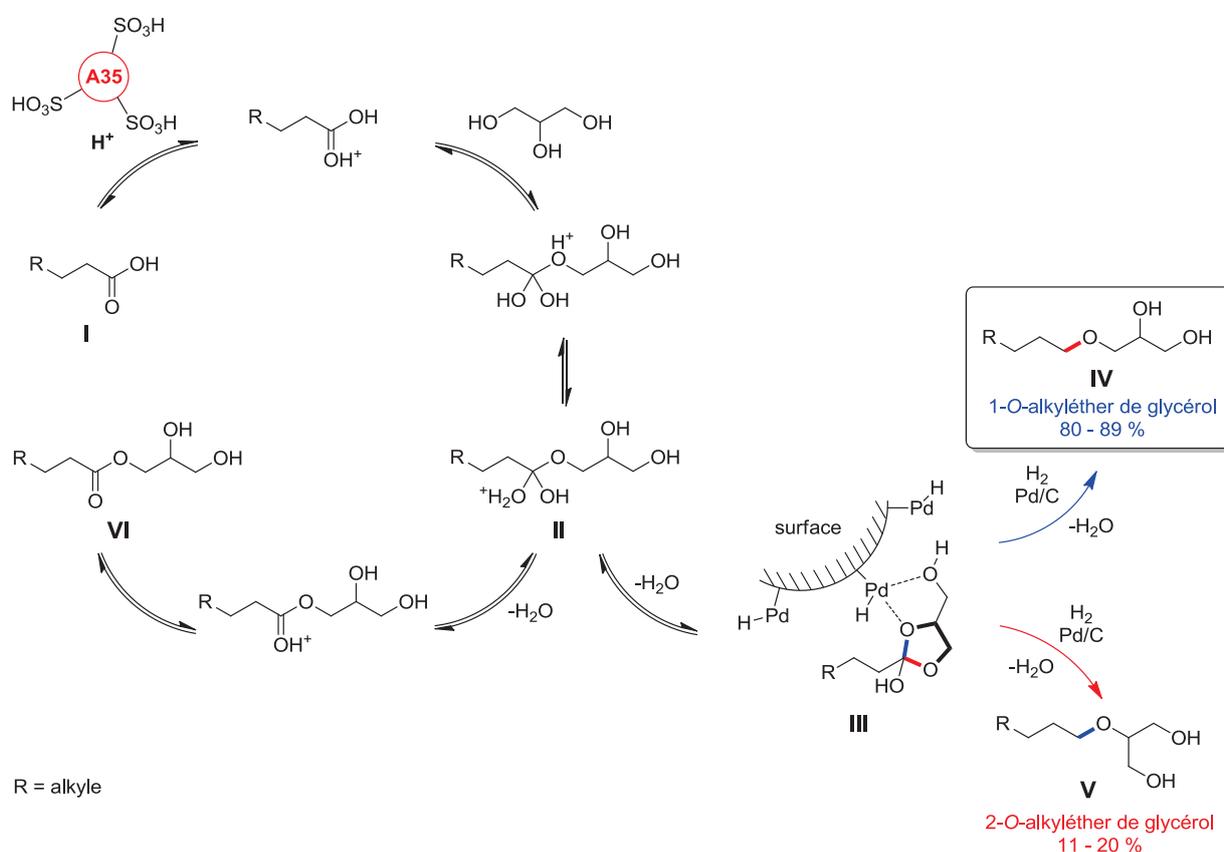


Schéma 103. Proposition de mécanisme pour l'alkylation réductrice des acides carboxyliques avec le glycérol

3. Conclusion

Dans cette première partie du chapitre, une nouvelle voie d'accès aux monoéthers de glycérol a été développée dans des conditions de température et de pression relativement

³²¹ J. Fan, C. Wan, Q. Wang, L. Gao, X. Zheng, Z. Wang, *Org. Biomol. Chem.*, **2009**, *7*, 3168-3172.

douces, sans solvant, par catalyse hétérogène, offrant une alternative aux méthodologies conventionnelles.

L'alkylation réductrice du glycérol, utilisé comme réactif et solvant, a été effectuée avec des acides carboxyliques, substrats biosourcés et/ou facilement accessibles. Un système catalytique hétérogène et recyclable associant le palladium sur charbon et une résine acide, l'Amberlyst 35, a été mis au point avec succès.

Les conditions développées ont permis la préparation d'une variété de MEG avec une bonne sélectivité et de bons rendements, en modifiant la nature de l'acide carboxylique et du polyol (glycérol, diglycérol ou triglycérol). Le procédé a été adapté aux diacides carboxyliques, afin de synthétiser des composés de structure bolaamphiphile en une seule étape.

D'un point de vue mécanistique, l'intermédiaire clé semble être un complexe entre la surface Pd/C et un héli-*ortho* ester cyclique à 5 centres. L'eau est formée comme seul sous produit de la réaction, et le système catalytique ainsi que l'excès de glycérol ont pu être recyclés en fin de réaction.

Ce procédé ouvre la voie à une possible production à plus grande échelle d'une variété de tensioactifs ou solvants présentant des propriétés physico-chimiques variées. Notre partenaire industriel a ainsi commencé à effectuer des essais à plus grande échelle pour cette réaction.

Afin de rendre le procédé encore plus intéressant sur les plans environnemental et économique, la préparation de palladiums supportés sur des acides solides est en cours d'investigation pour éviter d'introduire deux catalyseurs dans le milieu. La caractérisation des catalyseurs hétérogènes devra encore être effectuée, afin de comprendre plus en détail les mécanismes impliqués. Comme nous le verrons dans la suite de ce chapitre, cette réaction a été étendue à d'autres substrats, comme les esters méthyliques et les monoglycérides.

Les résultats de cette partie ont fait l'objet d'une publication²⁵⁹ et d'un brevet étendu à l'international.²⁵⁸

II. SYNTHÈSE D'ETHERS DE (POLY)GLYCEROL A PARTIR D'ESTERS

1. Introduction

Une étude récente montre qu'il est possible de produire assez de biomasse dans le futur pour répondre à la demande industrielle sans compromettre les besoins alimentaires d'une

population mondiale en croissance.³²² Historiquement, les huiles végétales ont été et sont encore les ressources naturelles les plus largement utilisées dans l'industrie chimique.^{300, 301,323} Les transformations les plus pratiquées sur ces triglycérides agissent principalement sur la fonction ester, comme l'hydrolyse en acides gras, ou la transestérification en esters méthyliques pour la filière biodiesel. Durant les 10 dernières années, en raison de la généralisation de l'incorporation du biodiesel dans les essences,³²⁴ la demande en esters méthyliques et par conséquent leur production ont fortement augmenté.

Ainsi, la production annuelle d'huiles végétales (palme, soja, colza, coton, tournesol, noix de palme, olive, noix de coco) est passée de 84,6 millions de tonnes (Mt) en 1999/2000 à 159,6 Mt en 2012/2013, soit une augmentation de 88%.³²⁵ A cela s'ajoute 3,8 Mt d'huiles de plantes mineures (sésame, lin, ricin, maïs) et 22,1 Mt de graisses animales (suif, lard, beurre, poisson) produites en 1999, qui sont passées à 4,4 Mt et 24,5 Mt en 2008.³⁰⁰

Cette très bonne accessibilité des huiles végétales et des esters méthyliques permet d'envisager le développement d'un procédé de préparation de MEG directement à partir de ces substrats en une ou deux étapes réactionnelles.

Dans cette deuxième partie du chapitre, l'alkylation réductrice des esters méthyliques avec le glycérol a été mise au point en adaptant le procédé décrit pour les acides carboxyliques. Alternativement, un procédé en deux étapes à partir d'une huile végétale ou d'un ester méthylique a également été développé : la préparation d'un monoglycéride est suivie de sa réduction en monoéther de glycérol sous hydrogénation catalytique (Schéma 104).

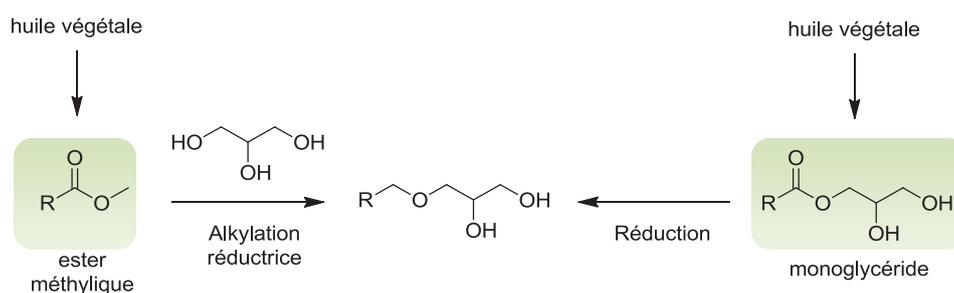


Schéma 104. Préparation d'un éther de glycérol par alkylation réductrice d'un ester méthylique ou réduction d'un monoglycéride

³²² J. O. Metzger, A. Hüttermann, *Naturwissenschaften*, **2009**, 96, 279-288.

³²³ (a) U. Biermann, W. Firedt, S. Lang, W. Lühs, G. Machmüller, J. O. Metzger, M. Rüschen, Klaas, H. J. Schäfer, M. P. Schneider, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2000**, 39, 2206-2224; (b) A. Behr, A. Westfechtel, J. Pérez Gomez, *Chem. Eng. Technol.*, **2008**, 31, 700-714.

³²⁴ (a) S. Lestari, P. Mäki-Arvela, J. Beltramini, G. Q. Max Lu, D. Y. Murzin, *ChemSusChem*, **2009**, 2, 1109-1119; (b) J. A. Melero, J. Iglesias, G. Morales, *Green Chem.*, **2009**, 11, 1285-1308.

³²⁵ (a) United States Department of Agriculture, Major Vegetable Oils: World Supply and Distribution, <http://www.fas.usda.gov/psdonline/circulars/oilseeds.pdf>; (b) F. D. Gunstone, *Lipid Technol.*, **2013**, 25, 144.

A notre connaissance, il s'agirait ici du premier exemple de réduction d'une fonction ester en éther sous hydrogénation par catalyse hétérogène. Un bref rappel bibliographique sur la préparation de monoglycérides et la réduction d'une fonction ester en éther sera suivi des travaux réalisés au laboratoire pour la préparation d'éthers de glycérol à partir d'esters méthyliques et d'huiles végétales.

2. Rappels bibliographiques

2.1. Préparation des esters méthyliques

La préparation d'esters méthyliques par transestérification d'huiles végétales avec du méthanol ou par estérification d'acides gras est très décrite dans la littérature. Plusieurs revues traitent des différents systèmes catalytiques acides, basiques, homogènes et hétérogènes (Schéma 105).³²⁶

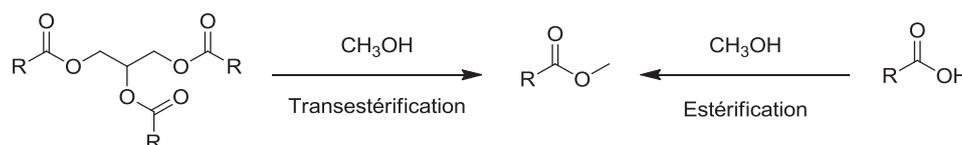


Schéma 105. Synthèse d'esters méthyliques par transestérification d'huiles végétales ou par estérification d'acides gras

Les problèmes économiques, sociaux et techniques que cette filière industrialisée pose aujourd'hui, notamment la compétition avec le secteur alimentaire, font également l'objet de plusieurs études.³²⁷ Ces substrats sont commercialement disponibles à grande échelle dans l'Union Européenne où ils sont incorporés actuellement à hauteur de 7% dans le gazoil.¹¹ En France, Diester Industrie³²⁸ est le producteur majeur de biodiesel et utilise depuis peu le procédé Esterfip-H de transestérification des huiles végétales avec le méthanol en présence d'un catalyseur hétérogène Zinc-Aluminium.³²⁹

³²⁶ (a) U. Schuchardt, R. Sercheli, R. M. Vargas, *J. Braz. Chem. Soc.*, **1998**, 9, 199-210; (b) F. Ma, M. A. Hanna, *Bioresour. Technol.*, **1999**, 70, 1-15; (c) L. C. Meher, D. Vidya Sagar, S. N. Naik, *Renew. Sust. Energ. Rev.*, **2006**, 10, 248-268 ; (d) E. Lotero, Y. Liu, D. E. Lopez, K. Suwannakarn, D. A. Bruce, J. G. Goodwin Jr, *Ind. Eng. Chem. Res.*, **2005**, 44, 5353-5363 ; (e) E. Santacesaria, G. Martinez Vicente, M. Di Serio, R. Tesser, *Catal. Today*, **2012**, 195, 2-13.

³²⁷ (a) S. Pinzi, I. L. Garcia, F. J. Lopez-Gimenez, M. D. Luque de Castro, G. Dorado, M. P. Dorado, *Energy Fuels*, **2009**, 23, 2325-2341 ; (b) F. D. Gunstone, *Eur. J. Lipid Sci. Technol.*, **2011**, 113, 3-7.

³²⁸ <http://www.diester.fr/>

³²⁹ <http://gep-france.com/biocarb/axens.pdf>

2.2. Préparation de monoglycérides

La préparation sélective de monoglycérides est difficile à mettre en œuvre en une seule étape à partir du glycérol, malgré la littérature riche dans ce domaine. La présence des trois groupements hydroxyyles entraîne en effet la formation de diglycérides et de triglycérides.

La synthèse de monoglycérides a d'abord été étudiée en utilisant les outils classiques de synthèse organique, selon une approche multi-étapes par protection/déprotection du motif glycérol. Par exemple, l'estérification du 1,2-*O*-isopropylidène glycol,³³⁰ du glycidol³³¹ et du carbonate de glycérol³³² conduisent à de très bons rendements, mais ne sont pas viables des points de vues environnemental et économique.

Aujourd'hui, les monoesters de glycérol sont généralement préparés par estérification directe du glycérol avec des acides gras ou transestérification du glycérol avec des esters méthyliques ou des huiles végétales selon des transformations catalysées (Schéma 106).

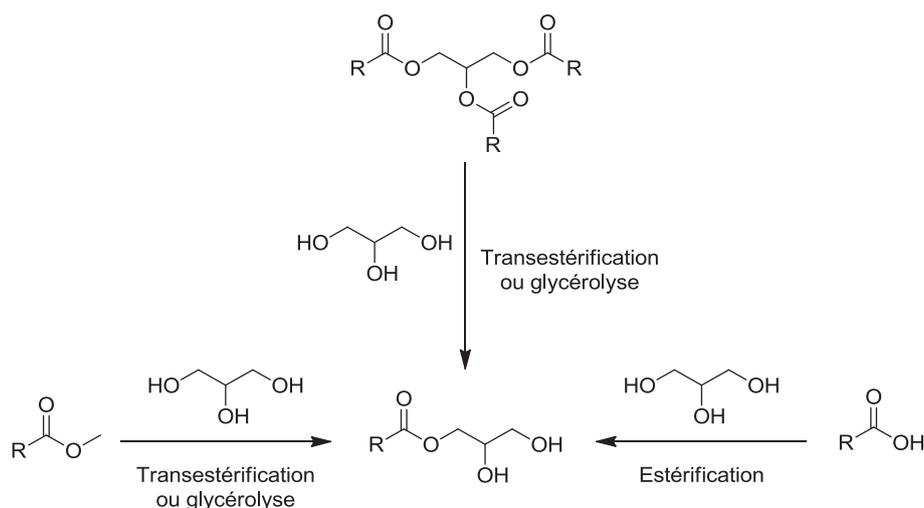


Schéma 106. Principales voies de préparation des monoglycérides

2.2.1. Par estérification du glycérol

L'estérification par catalyse enzymatique de dérivés protégés comme le 1,2-*O*-isopropylidène glycol³³³ ou du glycérol est sélective dans des conditions douces,³³⁴ mais ne

³³⁰ (a) P. F. E. Cook, A. J. Showler, *J. Chem. Soc.*, **1965**, 4594-4598; (b) B. E. Coleman, V. Cwynar, D. J. Hart, F. Havas, J. M. Mohan, S. Patterson, S. Ridenour, M. Schmidt, E. Smith, A. J. Wells, *Synlett*, **2004**, (8), 1339-1342.

³³¹ A. Cauvel, G. Renard, D. Brunel, *J. Org. Chem.*, **1997**, 62, 749-751.

³³² M. Ghandi, A. Mostashari, M. Karegar, M. Barzegar, *J. Am. Oil Chem. Soc.*, **2007**, 84, 681-685.

³³³ Quelques exemples : (a) L. Z. Yi, O. P. Ward, *J. Ind. Microbiol.*, **1994**, 13, 49-52; (b) R. Hess, U. Bornscheuer, A. Capewell, T. Scheper, *Enzyme Microb. Technol.*, **1995**, 17, 725-728; (c) I. I. Junior, M. C.

sera pas discutée ici. Par voie chimique, différentes stratégies en catalyse homogène et hétérogène à partir des acides carboxyliques ont été mises au point.

2.2.1.1. Catalyse homogène

L'estérification du glycérol avec des halogénures d'acyles³³⁵ et des acides carboxyliques par catalyse acide homogène a été étudiée avec plusieurs acides de Brønsted, comme l'acide *para*-toluène sulfonique (APTS).³³⁶ L'utilisation d'acides de Lewis pour cette transformation est également mentionnée.³³⁷ Mais ces conditions sont peu sélectives pour les monoglycérides, avec la formation de nombreux sous-produits (polyglycérols, produits de déshydratation du glycérol, diglycérides,...) et de sels qui rendent la purification des monoglycérides onéreuse et difficile à réaliser.

2.2.1.2. Catalyse hétérogène

Afin de faciliter les étapes de purification, l'estérification du glycérol avec des acides gras dans des réactions par catalyse hétérogène a été étudiée par plusieurs groupes. Ces études ont mis en évidence la relation entre la structure du catalyseur et la sélectivité de la réaction pour les monoglycérides. Des catalyseurs acides ont été généralement utilisés dans ces travaux, comme des résines échangeuses d'ions de type Amberlyst par Pouilloux (Schéma 107).³³⁸

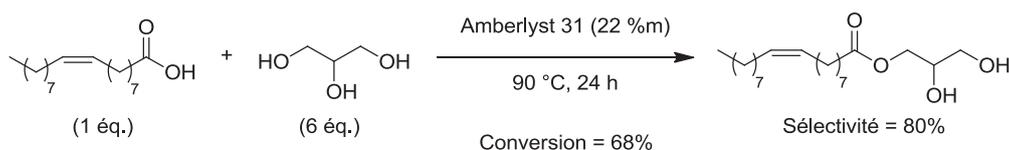


Schéma 107. Estérification du glycérol avec l'acide oléique catalysée par l'Amberlyst 31

Flores, F. K. Sutili, S. G. F. Leite, L. S. de M. Miranda, I. C. R. Leal, R. O. M. A. de Souza, *Org. Process Res. Dev.*, **2012**, *16*, 1098-1101.

³³⁴ Quelques exemples : (a) I. C. Omar, N. Nishio, S. Hagai, *Agric. Biol. Chem.*, **1987**, *51*, 2153-2159 ; (b) R. Schuch, K. D. Mukherjee, *Appl. Microbiol. Biotechnol.*, **1989**, *30*, 332-336 ; (c) D. Wullbrandt, R. Keller, M. Schlingmann, Brevet DE 3447024, **1986** ; (d) M. Berger, M. P. Schneider, *J. Am. Oil Chem. Soc.*, **1992**, *69*, 961-965 ; (e) J. A. Arcos, C. Otero, C. G. Hill Jr, *Biotechnol. Lett.*, **1998**, *20*, 617-621 ; (f) M. T\u00fcter, *J. Am. Oil Chem. Soc.*, **1998**, *75*, 417-420 ; (g) Y. B. Tewari, D. M. Bunk, *J. Mol. Catal., B*, **2001**, *15*, 135-145 ; (h) J. B. Monteiro, M. G. Nascimento, J. L. Ninow, *Biotechnol. Lett.*, **2003**, *25*, 641-644.

³³⁵ L. Hartman, *J. Chem. Soc.*, **1957**, 3572-3575.

³³⁶ A. T. Gros, R. O. Feuge, *J. Am. Oil Chem. Soc.*, **1964**, *41*, 727-731.

³³⁷ R. O. Feuge, E. A. Kraemer, A. E. Bailey, *Oil and Soap*, **1945**, *22*, 202-207.

³³⁸ Y. Pouilloux, S. Abro, C. Vanhove, J. Barrault, *J. Mol. Catal., A*, **1999**, *149*, 243-254.

Une bonne sélectivité pour les monoglycérides a été obtenue à conversion non complète. Les auteurs expliquent ce résultat par un effet de « gonflement » du catalyseur (swelling effect) dans le glycérol qui forme des pseudo-pores limitant la formation de diglycérides et de triglycérides par gêne stérique.

Des études avec des zéolites, dont la structure des pores est très régulière, ont permis d'aboutir à de bonnes sélectivités pour les monoglycérides à basse conversion.³³⁹ Celles-ci sont cependant limitées car la réaction se passe surtout à la surface des catalyseurs. De nombreux travaux ont aussi décrit l'utilisation des matériaux mésoporeux acides, comme des silices de type MCM-41 fonctionnalisées avec des groupements sulfoniques qui ont montré une bonne activité catalytique pour l'estérification d'un acide gras avec le glycérol.³⁴⁰ D'autres matériaux mésoporeux fonctionnalisés ont également montré de bons résultats pour la préparation de monoglycérides, comme des silices SBA15-SO₃H ou HMS-SO₃H.³⁴¹ Enfin, des alternatives ont été évaluées, comme l'emploi d'un milieu CO₂ supercritique,³⁴² de liquides ioniques,³⁴³ de carbones mésoporeux acides,²⁰⁵ ou fonctionnalisés avec des hétéropolyacides.³⁴⁴ Enfin, des exemples avec des oxydes métalliques sulfatés,³⁴⁵ avec des réseaux métallo-organiques (MOF) fonctionnalisés,³⁴⁶ ou très récemment avec des catalyseurs hybrides silice-Nafion par le groupe de Corma³⁴⁷ ont ouvert de nouvelles pistes.

2.2.2. Par transestérification du glycérol

En raison de l'acidité de la fonction acide carboxylique, l'autocatalyse de la réaction d'estérification d'un acide carboxylique avec le glycérol est souvent inévitable. La sélectivité

³³⁹ (a) M. da S. Machado, J. Pérez-Pariente, E. Sastre, D. Cardoso, A. M. de Guereñu, *Appl. Catal., A*, **2000**, 203, 321-328 ; (b) M. da S. Machado, D. Cardoso, J. Pérez-Pariente, E. Sastre, *Stud. Surf. Sci. Catal.*, **2000**, 130, 3417-3422 ; (c) E. Heykants, W. H. Verrelst, R. F. Parton, P. A. Jacobs, *Stud. Surf. Sci. Catal.*, **1997**, 105, 1277-1284.

³⁴⁰ (a) H. E. Hoydonckx, D. E. De Vos, S. A. Chavan, P. A. Jacobs, *Top. Catal.*, **2004**, 27, 83-96 ; (b) W. D. Bossaert, D. E. De Vos, W. M. Van Rhijn, J. Bullen, P. J. Grobet, P. A. Jacobs, *J. Catal.*, **1999**, 182, 156-164 ; (c) I. Díaz, C. Márquez-Alvarez, F. Mohino, J. Pérez-Pariente, E. Sastre, *J. Catal.*, **2000**, 193, 295-302 ; (d) I. Díaz, F. Mohino, J. Pérez-Pariente, E. Sastre, *Appl. Catal., A*, **2001**, 205, 19-30 ; (e) I. Díaz, F. Mohino, J. Pérez-Pariente, E. Sastre, *Appl. Catal., A*, **2003**, 242, 161-169 ; (f) I. Díaz, F. Mohino, T. Blasco, E. Sastre, J. Pérez-Pariente, *Microporous Mesoporous Mater.*, **2005**, 80, 33-42.

³⁴¹ (a) A. Karam, Y. Gu, F. Jérôme, J.-P. Douliez, J. Barrault, *Chem. Commun.*, **2007**, 2222-2224 ; (b) J. A. Melero, R. van Grieken, G. Morales, M. Paniagua, *Energy Fuels*, **2007**, 21, 1782-1791.

³⁴² A. Sakthivel, R. Nakamura, K. Komura, Y. Sugi, *J. Supercrit. Fluids*, **2007**, 42, 219-225.

³⁴³ Y. Deng, F. Shi, J. Beng, K. Qiao, *J. Mol. Catal., A*, **2001**, 165, 33-36.

³⁴⁴ P. Ferreira, I. M. Fonseca, A. M. Ramos, J. Vital, J. E. Castanheiro, *Catal. Commun.*, **2011**, 12, 573-576.

³⁴⁵ (a) F. S. Guner, A. Sirkecioglu, S. Yilmaz, A. T. Ercyes, A. Erdem-Senatarlar, *J. Am. Oil Chem. Soc.*, **1996**, 73, 347-351 ; (b) I. Dosuna-Rodríguez, C. Adrian, E. M. Gaigneaux, *Catal. Today*, **2011**, 167, 56-63.

³⁴⁶ L. H. Wee, T. Lescouet, J. Fritsch, F. Bonino, M. Rose, Z. Sui, E. Garrier, D. Packet, S. Bordiga, S. Kaskel, M. Herskowitz, D. Farrusseng, J. A. Martens, *Catal. Lett.*, **2013**, 143, 356-363.

³⁴⁷ M. J. Climent, A. Corma, S. Iborra, S. Martínez-Silvestre, A. Velty, *ChemSusChem*, **2013**, 6, 1224-1234.

pour les monoglycérides est donc difficilement contrôlable par les catalyseurs employés. Pour limiter cet effet, il est souvent nécessaire de travailler avec des températures réactionnelles relativement basses (100 °C) ce qui entraîne une chute de la conversion de cette réaction équilibrée. Pour cette raison, la transestérification d'esters méthyliques ou d'huiles végétales a été très étudiée, afin de mieux contrôler la sélectivité de la réaction par les catalyseurs et pouvoir utiliser des températures réactionnelles plus élevées. De plus, dans le cas des esters méthyliques, l'élimination de méthanol permet de déplacer plus facilement l'équilibre vers la formation des monoglycérides. Bien que de nombreuses méthodes par catalyse enzymatique ont été mises au point,³⁴⁸ elles ne seront pas décrites ici.

2.2.2.1. Catalyse homogène

Les méthodologies conventionnelles de transestérification utilisent des bases inorganiques.³⁴⁹ Le groupe de F. Jérôme a mis au point une synthèse de monoglycérides par transestérification d'esters méthyliques gras avec le glycérol catalysée par une base de type phosphazène (BEMP, Schéma 108).³⁵⁰ La réaction est très sélective en raison de la forte basicité du catalyseur organique. De plus, le monoglycéride primaire formé précipite dans le solvant de la réaction, l'acétonitrile, ce qui déplace l'équilibre vers la formation sélective de ce régioisomère. Enfin, les auteurs ont pu recycler le milieu réactionnel et le catalyseur homogène plusieurs fois sans perdre en rendement et en sélectivité pour le produit désiré.

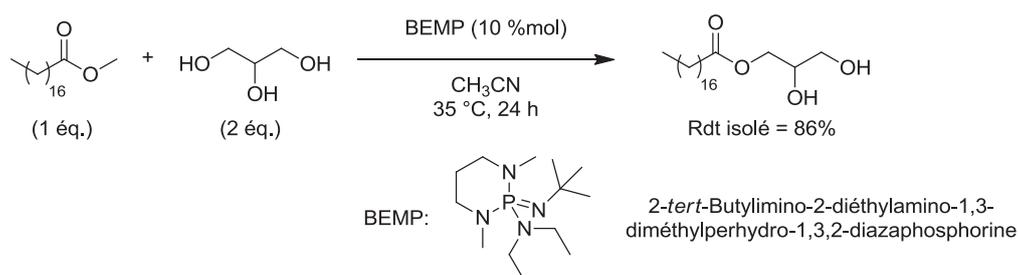


Schéma 108. Transestérification du stéarate de méthyle avec le glycérol par catalyse homogène

Les phosphazènes sont cependant toxiques et l'acétonitrile reste un solvant très onéreux.

³⁴⁸ Quelques exemples : (a) U. Bornscheuer, H. Stamatis, A. Xenakis, T. Yamane, F. N. Kolisis, *Biotechnol. Lett.*, **1994**, *16*, 697-702 ; (b) A. Millqvist Fureby, L. Tian, P. Adlercreutz, B. Mattiasson, *Enzyme Microb. Technol.*, **1997**, *20*, 198-206.

³⁴⁹ (a) N. O. V. Sonntag, *J. Am. Oil Chem. Soc.*, **1982**, *59*, 795-802 ; (b) V. R. Kaufman, N. Garti, *J. Am. Oil Chem. Soc.*, **1982**, *59*, 471-474.

³⁵⁰ G. Kharchafi, F. Jérôme, J.-P. Douliez, J. Barrault, *Green Chem.*, **2006**, *8*, 710-716.

2.2.2.2. Catalyse hétérogène

Comme pour l'estérification des acides gras avec le glycérol, la transestérification des esters méthyliques ou des triglycérides a été beaucoup étudiée. Ces travaux ont notamment montré la relation entre la structure du catalyseur (porosité, dispersion des sites actifs, hydrophilie,...) et la sélectivité de la réaction pour les monoglycérides.

L'utilisation d'oxydes métalliques basiques pour cette réaction a été évaluée par le groupe de Barrault, dans la réaction de transestérification du stéarate de méthyle avec le glycérol.³⁵¹ Les auteurs ont montré que les oxydes les plus basiques avec une grande surface spécifique présentaient une meilleure activité catalytique, comme La_2O_3 et MgO (Schéma 109).

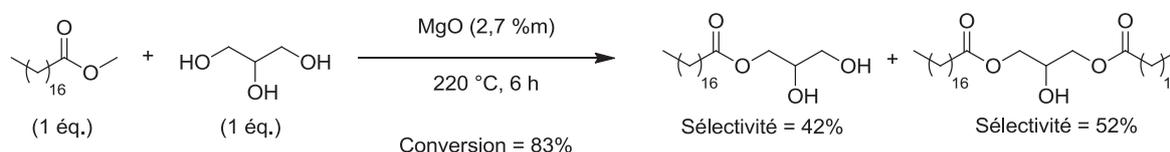


Schéma 109. Transestérification du stéarate de méthyle avec le glycérol en présence de MgO

En travaillant sur les conditions expérimentales, Di Cosimo a pu augmenter la sélectivité de la glycérolyse de l'oléate de méthyle avec MgO pour la préparation des monoglycérides correspondants, obtenus jusqu'à 77% après 2 h de réaction à 250 °C.³⁵² Cette étude a aussi mis en évidence le rôle des sites basiques forts dans la réaction. Dans des travaux plus récents, les effets des conditions d'activation de MgO , le dopage au lithium ainsi qu'une étude de la fonction des sites actifs dans l'adsorption des substrats ont été étudiés.³⁵³

Le groupe de Corma a comparé l'activité d'hydrotalcites Al-Mg présentant une basicité de Lewis et d'hydrotalcites Al-Mg réhydratées comprenant dans leur structure des ions hydroxydes qui jouent le rôle de base de Brønsted.³⁵⁴ Dans la réaction de transestérification de l'oléate de méthyle avec le glycérol, 98% de conversion a été obtenue avec 4 %m d'hydrotalcite hydratée à 32% ($\text{HT}_{\text{r}32}$), pour une sélectivité en monoglycéride de 80% (Schéma 110).

³⁵¹ S. Bancquart, C. Vanhove, Y. Pouilloux, J. Barrault, *Appl. Catal., A*, **2001**, 218, 1-11.

³⁵² C. A. Ferreti, A. Soldano, C. R. Apesteguía, J. I. Di Cosimo, *Chem. Eng. J.*, **2010**, 161, 346-354.

³⁵³ (a) C. A. Ferreti, C. R. Apesteguía, J. I. Di Cosimo, *Appl. Catal., A*, **2011**, 399, 146-153; (b) V. K. Diez, C. A. Ferreti, P. A. Torresi, C. R. Apesteguía, J. I. Di Cosimo, *Catal. Today*, **2011**, 173, 21-27; (c) C. A. Ferreti, S. Fuente, R. Ferullo, N. Castellani, C. R. Apesteguía, J. I. Di Cosimo, *Appl. Catal., A*, **2012**, 413-414, 322-331.

³⁵⁴ A. Corma, S. B. A. Hamid, S. Iborra, A. Velty, *J. Catal.*, **2005**, 234, 340-347.

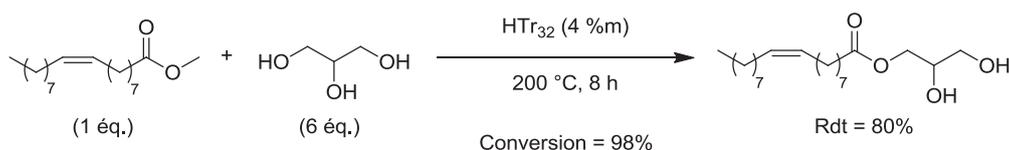


Schéma 110. Transestérification de l'oléate de méthyle avec le glycérol catalysée par HTr₃₂

Les auteurs sont arrivés à la conclusion que le caractère hydrophile du catalyseur permet d'avoir la meilleure sélectivité pour les monoglycérides tandis que la force des sites basiques de Lewis est responsable de l'activité du catalyseur.

Des matériaux mésoporeux basiques ont aussi été évalués dans cette réaction, comme des oxydes métalliques supportés sur silices de type MCM-41.³⁵⁵ Des guanidines supportées sur du polystyrène ont donné de bons résultats pour la transestérification d'esters méthyliques gras avec du glycérol, en raison du caractère basique fort de la base.³⁵⁶ Lorsque la silice a été choisie comme support pour le même procédé, l'utilisation de diméthylsulfoxyde (DMSO) comme solvant de la réaction était nécessaire, afin de limiter l'adsorption du glycérol sur les sites actifs.³⁵⁷

La transestérification des huiles végétales ou de triglycérides avec le glycérol par des catalyses hétérogènes est peu décrite, malgré l'intérêt économique d'utiliser directement ces substrats. Le groupe de Corma a évalué plusieurs catalyseurs basiques solides pour cette réaction.³⁵⁸ Le meilleur résultat a été obtenu avec MgO, pour un ratio molaire trioléine/glycérol de 1:12, à 240 °C après 5 h de réaction. Dans ces conditions, une conversion de 97% a été atteinte pour un rendement en monoglycéride de 73% (Schéma 111).

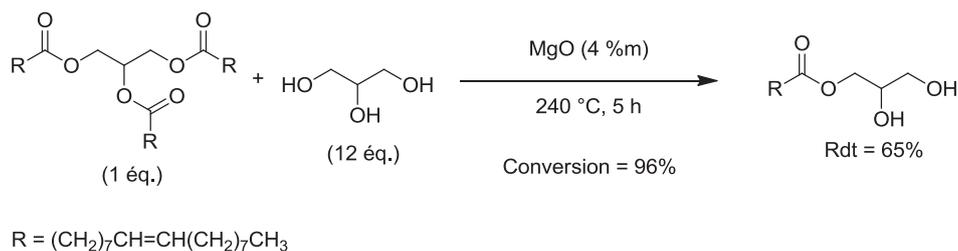


Schéma 111. Glycérolyse de la trioléine catalysée par MgO

La glycérolyse de la trioléine a ensuite été décrite avec des catalyseurs solides mixtes de type base/alumine par Baba.³⁵⁹ Avec K₂CO₃/Al₂O₃ (2,6 mmol de K₂CO₃ par gramme d'alumine), la réaction a donné 63% de monoglycéride primaire et 9% de monoglycéride

³⁵⁵ J. Barrault, S. Bancquart, Y. Pouilloux, *C. R. Chim.*, **2004**, 7, 593-599.

³⁵⁶ F. Jérôme, G. Kharchafi, I. Adam, J. Barrault, *Green Chem.*, **2004**, 6, 72-74.

³⁵⁷ G. Kharchafi, F. Jérôme, I. Adam, Y. Pouilloux, J. Barrault, *New J. Chem.*, **2005**, 29, 928-934.

³⁵⁸ A. Corma, S. Iborra, S. Miquel, J. Primo, *J. Catal.*, **1998**, 173, 315-321.

³⁵⁹ T. Ebiura, T. Echizen, A. Ishikawa, K. Murai, T. Baba, *Appl. Catal., A*, **2005**, 283, 111-116.

secondaire après 5 h de réaction à 110 °C pour un ratio huile/glycérol de 1:6,5. Néanmoins, le catalyseur a été introduit à hauteur de 22% en masse d'huile et le 1,4-dioxane, cancérigène, a été utilisé comme solvant de la réaction. Il reste par conséquent encore une marge de progression dans la réaction de transestérification des huiles végétales avec le glycérol par catalyse basique.

2.3. Réduction de la fonction ester en éther

La réduction de la fonction ester en éther est une transformation importante en synthèse organique, car les esters sont présents dans de nombreux produits naturels, comme dans notre cas les monoglycérides. Cependant, ils s'hydrolysent relativement facilement en présence d'une base, d'où l'intérêt de les réduire en fonctions éthers. Depuis la deuxième moitié du XX^{ème} siècle, la préparation d'éthers peut se réaliser par réduction d'un groupement carbonyle.³⁶⁰

Historiquement, les hydrures de bore et d'aluminium sont les réactifs les plus utilisés pour cette réaction. Au début des années 1960, Pettit a décrit l'utilisation de tétrahydroaluminate de lithium LiAlH_4 en association avec du trifluorure de bore dans l'éther ($\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$) pour la réduction d'esters en éthers.³⁶¹ A température ambiante après 2 h, le rendement en éther est quantitatif. Le même groupe a ensuite remplacé LiAlH_4 par le borohydure de lithium LiBH_4 ou de sodium NaBH_4 (Schéma 112, (a)).³⁶²

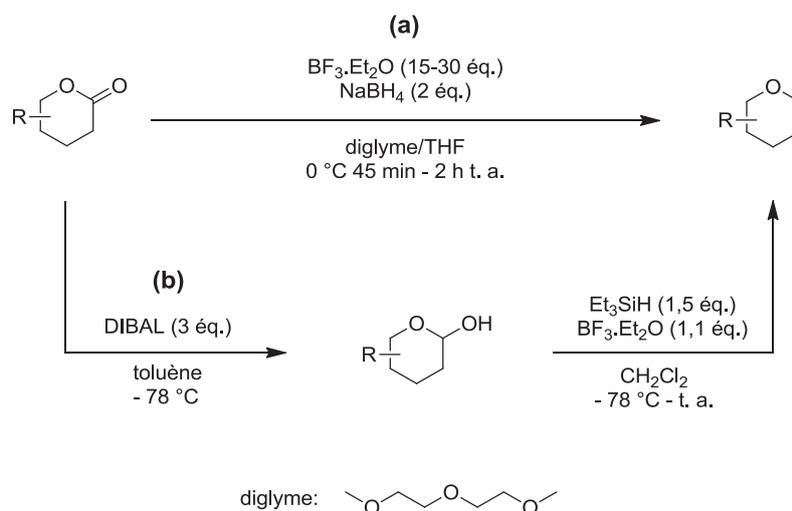


Schéma 112. Réduction d'esters en éthers par $\text{NaBH}_4/\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ (a) et $\text{DIBAL}/\text{Et}_3\text{SiH}-\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ (b)

³⁶⁰ R. C. Larock, *Comprehensive Organic Transformations*, 2nd ed; Wiley-VCH: Weinheim, 1999.

³⁶¹ (a) G. R. Pettit, T. R. Kasturi, *J. Org. Chem.*, **1960**, *25*, 875-876; (b) G. R. Pettit, T. R. Kasturi, *J. Org. Chem.*, **1961**, *26*, 4553-4556.

³⁶² (a) G. R. Pettit, U. R. Ghatak, B. Green, T. R. Kasturi, D. M. Piatak, *J. Org. Chem.*, **1961**, *26*, 1685-1686; (b) G. R. Pettit, D. M. Piatak, *J. Org. Chem.*, **1962**, *27*, 2127-2130.

Au début des années 1980 Kraus a mis au point une méthodologie en deux étapes avec un excès d'hydrure de diisobutylaluminium (DIBAL) qui peut réduire une lactone en lactol, suivi d'une désoxygénation en éther correspondant avec le triéthylsilane et $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ (Schéma 112, **(b)**).³⁶³

Des méthodologies alternatives en deux étapes ont été proposées, avec d'abord une conversion de l'ester en thionoester correspondant. Ce dernier est ensuite désulfurisé en éther par réaction radicalaire avec des hydrures d'étain,³⁶⁴ ou par hydrogénation catalytique avec du Nickel de Raney.³⁶⁵

Plus récemment, des procédés en une ou deux étapes faisant intervenir des complexes métalliques avec des silanes ont été décrits.³⁶⁶ Sakai a par exemple désoxygéné plusieurs esters en éthers d'une manière chimiosélective, sans réduire les halogènes ni les doubles liaisons avec le tribromure d'indium (InBr_3) associé au triéthylsilane (Et_3SiH , Schéma 113).^{366f,g}

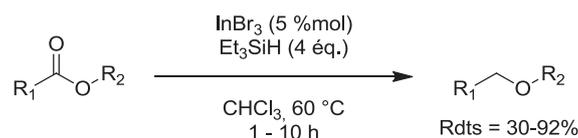


Schéma 113. Désoxygénation d'esters en éthers avec le système $\text{InBr}_3/\text{Et}_3\text{SiH}$

Beller a proposé très récemment un système associant un complexe de fer ($\text{Fe}_3(\text{CO})_{12}$) en présence de 1,1,3,3-tétraméthylidisiloxane (TMDS) comme source d'hydrure pour effectuer cette réaction.³⁶⁷ Enfin, des procédés de désoxygénation d'esters en éther en présence de trichlorosilanes sous irradiation uv ont aussi été mentionnés.³⁶⁸

Ces méthodologies faisant intervenir des hydrures ne sont cependant pas viables des points de vues environnemental ni économique, en raison du coût des hydrures, de difficultés à les manipuler, de la génération de sels difficiles à traiter ou encore de la l'inflammabilité des

³⁶³ G. A. Kraus, K. A. Frazier, B. D. Roth, M. J. Taschner, K. Neuenschwander, *J. Org. Chem.*, **1981**, *46*, 2417-2419.

³⁶⁴ (a) K. C. Nicolaou, M. Sato, E. A. Theodorakis, N. D. Miller, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1995**, 1583-1585; (b) D. O. Jang, S. H. Song, D. H. Cho, *Tetrahedron*, **1999**, *55*, 3479-3488.

³⁶⁵ S. L. Baxter, J. S. Bradshaw, *J. Org. Chem.*, **1981**, *46*, 831-832.

³⁶⁶ Quelques exemples : (a) complexe de Mn : Z. Mao, B. T. Gregg, A. R. Cutler, *J. Am. Chem. Soc.*, **1995**, *117*, 10139-10140; (b) complexe de Ti : M. C. Hansen, X. Verdaguer, S. L. Buchwald, *J. Org. Chem.*, **1998**, *63*, 2360-2361 ; (c) M. Yato, K. Homma, A. Ishida, *Tetrahedron*, **2001**, *57*, 5353-5359 ; (d) complexe de Ru : K. Matsubara, T. Iura, T. Maki, H. Nagashima, *J. Org. Chem.*, **2002**, *67*, 4985-4988 ; (e) complexe de B : N. A. Morra, B. L. Pagenkopf, *Synthesis*, **2008**, (4), 511-514 ; (f) complexe d'Indium : N. Sakai, T. Moriya, T. Konakahara, *J. Org. Chem.*, **2007**, *72*, 5920-5922 ; (g) N. Sakai, T. Moriya, K. Fujii, T. Konakahara, *Synthesis*, **2008**, (21), 3533-3536.

³⁶⁷ S. Das, Y. Li, K. Junge, M. Beller, *Chem. Commun.*, **2012**, *48*, 10742-10744.

³⁶⁸ S. W. Baldwin, S. A. Haut, *J. Org. Chem.*, **1975**, *40*, 3885-3887.

silanes. La réduction d'esters en éthers sous pression d'hydrogène pourrait ainsi être une alternative viable.

L'hydrogénation catalytique d'esters en milieu hétérogène ou homogène est une méthode employée depuis plusieurs décennies pour l'hydrogénolyse d'esters en alcools correspondants, bien qu'une faible tolérance vis-à-vis de certaines fonctions organiques limite son utilisation. Industriellement, l'hydrogénation d'esters gras, comme les triglycérides ou l'oléate de méthyle, est réalisée à des températures voisines de 200-300 °C sous des pressions d'hydrogène comprises entre 200 et 300 bar, en présence de catalyseurs métalliques.³⁶⁹ Dans ce domaine, le chromite de cuivre est l'un des catalyseurs le plus employé, selon la réaction d'Adkins (Schéma 114),³⁷⁰ cependant, d'autres systèmes bimétalliques moins toxiques, tels que le palladium supporté sur de l'oxyde de zinc ont été rapportés.³⁷¹

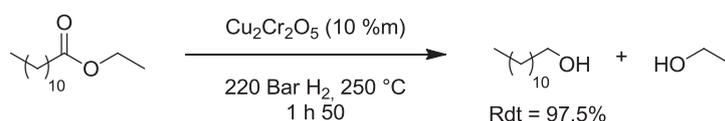


Schéma 114. Réduction du laurate d'éthyle en dodécanol sous hydrogénation catalytique

A notre connaissance, il n'existe aucun exemple de désoxygénation d'esters en éthers sous hydrogénation catalytique : la réduction d'un monoglycéride en monoéther de glycérol correspondant sous pression d'hydrogène constitue donc un grand challenge.

3. Résultats et discussion : nouvelle méthode de synthèse d'éthers de glycérol selon deux voies : alkylation réductrice d'esters méthyliques - transestérification puis réduction de monoglycérides

L'ensemble des données de la littérature associées à notre expérience de l'alkylation réductrice des acides carboxyliques avec le glycérol ont conduit à évaluer deux stratégies pour préparer des MEG. Dans un premier temps l'alkylation réductrice d'un ester méthylique avec le glycérol en monoéther de glycérol a été évaluée (Schéma 115, **(a)**). Une deuxième voie consistait à effectuer une glycérolyse d'une huile végétale ou d'un ester méthylique selon une catalyse hétérogène suivie de la réduction du monoglycéride intermédiaire sous pression d'hydrogène (Schéma 115, **(b)**).

³⁶⁹ Y. Pouilloux, F. Autin, J. Barrault, *Catal. Today*, **2000**, *63*, 87-100.

³⁷⁰ H. Adkins, K. Folkers, *J. Am. Chem. Soc.*, **1931**, *53*, 1095-1097.

³⁷¹ P. S. Wehner, B. K. Gustafson, *J. Catal.*, **1992**, *135*, 420-426.

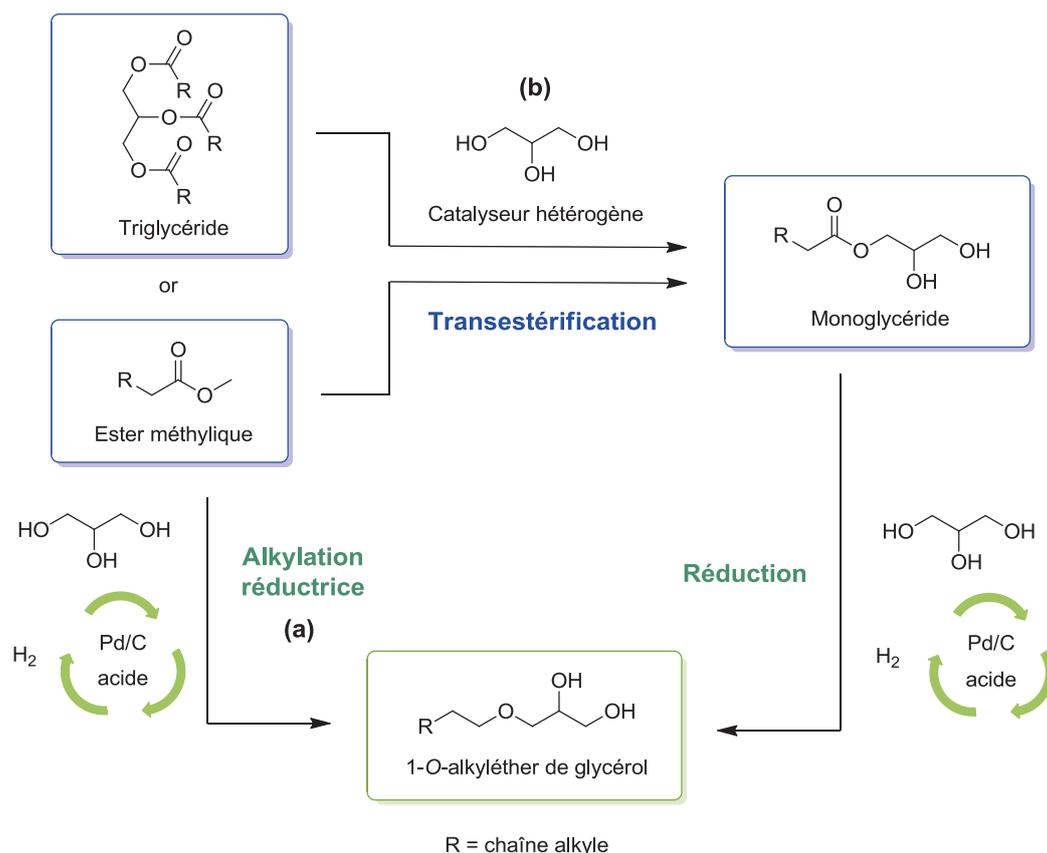


Schéma 115. Préparation de MEG selon deux stratégies : **(a)** alkylation réductrice du glycérol avec des esters méthyliques et **(b)** procédé en deux étapes composé d'une transestérification d'une huile végétale ou d'un ester méthylique suivie d'une réduction sous hydrogénation catalytique du monoglycéride intermédiaire.

Dans cette partie, nous évaluerons d'abord la faisabilité et l'optimisation des conditions réactionnelles pour ces deux stratégies. L'accent sera aussi porté sur la mise au point d'un nouveau système catalytique hétérogène pour la réaction de transestérification. Enfin, le mécanisme réactionnel sera discuté avant de conclure en évoquant les perspectives offertes par ces deux voies.

3.1. Faisabilité et optimisation des conditions de réaction

Les conditions développées pour l'alkylation réductrice des acides carboxyliques avec le glycérol ont été appliquées aux esters méthyliques, en utilisant le même autoclave Parr agité mécaniquement avec une cuve de 300 mL. L'optimisation des conditions expérimentales a été effectuée avec un substrat modèle à chaîne alkylée courte, le valérate de méthyle **48a** (Schéma 116).

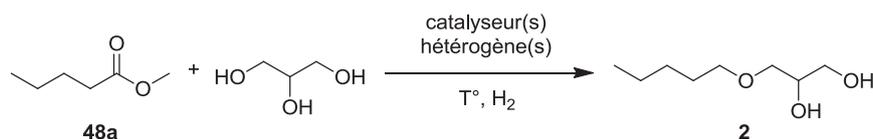


Schéma 116. Alkylation réductrice du valérate de méthyle **48a** avec le glycérol en MEG **2** correspondant

L'alkylation réductrice des esters méthyliques avec le glycérol est cependant plus difficile à réaliser, en raison de leur plus faible solubilité dans le glycérol que les acides carboxyliques correspondants, ce qui a nécessité une adaptation des conditions expérimentales (Tableau 14).

Tableau 14. Alkylation réductrice du valérate de méthyle **48a** sous différentes conditions^a

Entrée	Pd/C	Co-catalyseur acide	Conv. (48a , %) ^b	Ratio CPG – RMN ¹ H (%)			Sélectivité ^b (éthers / esters)
				Ether 2	Ether 3	Esters 4+5	
1	1 %mol	A35 (10 %m)	63	50	9	4	94:6
2	2 %mol	A35 (10 %m)	77	60	11	6	92:8
3	2 %mol	A35 (15 %m)	83	51	10	22	73:27
4	4 %mol	A35 (30 %m)	> 99	46	7	47	53:47
5	1 %mol	A36 (10 %m)	80	24	5	51	36:44
6	2 %mol	A15 (15 %m)	81	51	9	21	74:26
7	4 %mol	A15 (30 %m)	> 99	62	12	26	74:26
8	1 %mol	CSA (10 %m)	> 99	81	17	1	99:1
9	1 %mol	-	26	5	< 1	20	23:77
10	-	CSA (10 %m)	85	0	0	84	0:100

^aConditions: ratio molaire valérate de méthyle **48a** / glycérol 1:40, Pd/C (5%), co-catalyseur acide, 50 bar H₂, vitesse d'agitation = 800 tr/min, 120 °C, 16 h. ^bConversion et sélectivité déterminées par analyses RMN ¹H et CPG.

Le premier essai a ainsi été mené avec un ratio molaire ester méthylique / glycérol de 1:40, 1 %mol de Pd/C et 10 %m d'Amberlyst 35 (soit 5 %mol de H⁺), une pression d'hydrogène de 50 bar à 120 °C. Après 16 h de réaction, une conversion de 63% a été atteinte pour un rendement en MEG primaire de 50% (entrée 1). Ce premier résultat peut s'expliquer par des problèmes de miscibilité de l'ester avec la phase glycérol. Par conséquent, la nature et la quantité de catalyseur ont été évaluées. Avec 2 %mol de Pd/C, la conversion a été améliorée à

77%, mais une légère baisse de sélectivité pour les éthers a été observée au profit des esters (entrée 2). En augmentant la quantité de co-catalyseur acide à 15% en masse de valérate de méthyle **48a**, la sélectivité pour les MEG a chuté à 73% (entrée 3). Une conversion complète a pu être atteinte avec 4 %mol de Pd/C et 30 %m de A35 au détriment de la sélectivité de la réaction pour les produits désirés (entrée 4). Ces résultats ont conduit à changer la nature du co-catalyseur acide, pour faciliter l'addition du glycérol sur l'ester méthylique.

Un essai avec 10% en masse d'Amberlyst 36 plus acide (5,5 %mol de H⁺), a conduit à une mauvaise sélectivité pour les MEG (entrée 5). Ce résultat peut s'expliquer par la structure du catalyseur, comme déjà vu pour l'alkylation réductrice des acides carboxyliques. L'Amberlyst 15 est connue pour son efficacité dans les réactions d'estérification et de transestérification.³⁷² Cependant, une réaction avec 15 %m d'A15 et 2 %mol de Pd/C n'a pas amélioré la conversion (entrée 6). En augmentant les quantités à 30 %m de A15 et 4 %mol de Pd/C, l'ester a pu être complètement converti sans améliorer la sélectivité pour les MEG (entrée 7). Finalement, le meilleur résultat a été obtenu en remplaçant le catalyseur acide solide par un acide de Brønsted fort soluble dans le glycérol, l'acide camphosulfonique (CSA), ajouté à hauteur de 10% en masse de valérate de méthyle **48a**, soit 4,5 %mol de H⁺ (entrée 8). Avec 1 %mol de Pd/C, la conversion était complète et la sélectivité pour les MEG excellente (99%). Ici aussi, le ratio entre les deux régioisomères **2** et **3** est de 4:1, ce qui indiquerait que le mécanisme mis en jeu est certainement très similaire au mécanisme proposé pour l'alkylation réductrice des acides carboxyliques avec le glycérol. Les problèmes de miscibilité rencontrés avec un système catalytique entièrement hétérogène ont ainsi pu être contournés en remplaçant le catalyseur acide solide par un catalyseur homogène. La présence de ce co-catalyseur acide s'est aussi avérée nécessaire dans le cas des esters méthyliques, puisqu'une réaction sans CSA n'a donné qu'une faible conversion et une mauvaise sélectivité pour les MEG (entrée 9). Enfin, le rôle du palladium a été mis en évidence en réalisant une réaction sans Pd/C, qui n'a donné que les monoglycérides avec un rendement de 84% (entrée 10). Le palladium sur charbon est le plus efficace pour cette réaction, car des essais avec d'autres catalyseurs métalliques supportés (Ru/C, Rh/C et Pt/C) ont donné de faibles conversions.

3.2. Application de la méthodologie à différents substrats

Ces conditions optimisées ont été appliquées pour la synthèse de 1-*O*-alkyléthers de (di)glycérol en faisant réagir des esters méthyliques linéaires avec le glycérol ou le diglycérol.

³⁷² D. E. López, J. G. Goodwin Jr., D. A. Bruce, E. Lotero, *Appl. Catal., A*, **2005**, *295*, 97-105.

Les réactions ont été conduites sous 50 bar d'hydrogène, à 120 °C, avec un ratio molaire ester méthylique / (di)glycérol de 1:40, 1 %mol de Pd/C (5%), 10% en masse de CSA et une vitesse d'agitation de 800 tr/min pendant 16 h (Schéma 117).

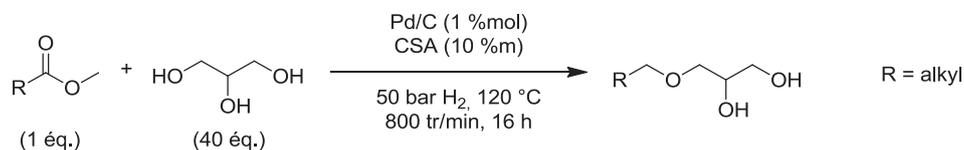


Schéma 117. Alkylation réductrice des esters méthyliques avec le glycérol dans les conditions optimisées

Tous les produits ont été isolés après filtration du catalyseur sur filtre millipore puis extraction liquide-liquide et purification sur colonne de silice (Tableau 15).

Tableau 15. Alkylation réductrice d'esters méthyliques linéaires avec le (di)glycérol^a

Entrée	Substrat	Alcool / Solvant	Produit (1-O-alkyléther)	Conv. (48, %) ^b	Sélect. ^c	Rdt isolé (%) ^d
1	48a	Glycérol		2 > 99	85:15	71
2	48b	Glycérol		9 > 99	83:17	73
3	48c	Glycérol		10 > 99	81:19	53
4	48d	Glycérol		11 > 99	80:20	43
5	48e	Glycérol		12 > 99	83:17	41
6	48f	Glycérol		15 > 99	82:18	26
7	48a	Diglycérol		22 > 99	nd ^e	62
8	48d	Diglycérol		24 > 99	nd ^e	41

^aConditions: ratio molaire ester méthylique **48** / glycérol 1:40, 1 %mol Pd/C (5%), 10 %m CSA, 50 bar H₂, 120 °C, 16 h. ^bConversions déterminées par analyses RMN ¹H et CPG. ^cSélectivité entre les 1-O- et 2-O-alkyléthers de glycérol, déterminée par analyses RMN ¹H et CPG. ^dRendement isolé en 1-O-alkyléther. ^eSélectivité entre le 1-O- et 2-O-alkyléther n'a pas pu être déterminée.

Les réactions avec des esters méthyliques à chaînes carbonées courtes comme le valérate de méthyle **48a** et l'hexanoate de méthyle **48b** ont donné les MEG **2** et **9** avec des rendements isolés respectifs de 71% et 73% (entrées 1 et 2). Les rendements isolés pour les alkyl éthers de glycérol ont diminué avec l'augmentation de la longueur des chaînes alkylées, au profit des dialkyl éthers de glycérol. Comme observé pour les acides carboxyliques, une diminution de l'homogénéité du milieu réactionnel a en effet été observée. Les MEG migrent ainsi dans la phase ester méthylique où ils sont étherifiés une seconde fois. L'alkylation réductrice de l'octanoate de méthyle **48c**, du décanoate de méthyle **48d**, du dodécanoate de méthyle **48e** et du stéarate de méthyle **48f** ont donné les monoéthers de glycérol **10**, **11**, **12** et **15** avec des rendements décroissants de 53%, 43%, 41% et 26%, respectivement (entrées 3 à 6).

La sélectivité entre le régioisomère primaire et secondaire est toujours comprise entre 80:20 et 85:15. Finalement, lorsque le diglycérol a été utilisé comme réactif et solvant avec les esters méthyliques **48a** et **48d**, les monoéthers de diglycérol **22** et **24** ont été obtenus avec des rendements isolés respectifs de 62% et 41% (entrées 7 et 8).

Les rendements en MEG obtenus pour l'alkylation réductrice des esters méthyliques avec le glycérol sont cependant légèrement inférieurs à ceux observés avec les acides carboxyliques (Tableaux 7 à 9, p 92 à 94) et peut s'expliquer par la plus faible solubilité de ces substrats dans la phase glycérol. De plus, comme déjà indiqué, le CSA est cher et difficilement recyclable, ce qui constitue une sérieuse limitation pour ce procédé. Ainsi, une voie alternative a été développée.

3.3. Préparation de monoéthers de glycérol en deux étapes : transestérification puis réduction

Les monoglycérides pourraient représenter une alternative aux esters méthyliques. La préparation sélective de monoglycérides primaires suivie de leur réduction par hydrogénation catalytique a été motivée par plusieurs raisons (Schéma 118):

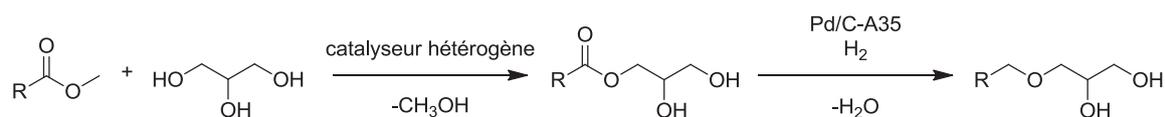


Schéma 118. Préparation de 1-O-alkyléthers de glycérol en 2 étapes : transestérification puis réduction

- (1) Ces composés peuvent être des intermédiaires dans la réaction d'alkylation réductrice des acides carboxyliques ou des esters méthyliques avec le glycérol.

- (2) En raison de la présence du motif glycérol, ces substrats sont plus solubles dans la phase glycérol que les esters méthyliques correspondants, ce qui résout les problèmes de miscibilité et permet d'envisager l'utilisation d'un système catalytique hétérogène recyclable Pd/C-A35 pour la réaction.
- (3) La sélectivité pour les 1-*O*-alkyléthers de glycérol pourrait être améliorée si les réductions sont menées avec des monoglycérides primaires, ou α -monoglycérides.
- (4) Ils sont biosourcés et accessibles.
- (5) Les monoglycérides représentent une nouvelle route pour l'accès aux MEG et trouvent déjà de nombreuses applications dans l'industrie agroalimentaire et pharmaceutique.³⁷³
- (6) Comme indiqué en conclusion du rappel bibliographique, il n'y a à notre connaissance aucun exemple de réduction d'un ester en éther correspondant sous hydrogénation catalytique.

3.3.1. Préparation de monoglycérides par glycérolyse d'esters méthyliques

De nombreux groupes ont démontré que la transestérification des esters méthyliques avec le glycérol permet un meilleur contrôle de la sélectivité de la réaction pour les monoglycérides par rapport à l'estérification d'un acide avec le glycérol.

L'objectif est donc de mettre au point une réaction catalysée par une base solide, sans solvant, afin de faciliter les étapes de purification. La structure du catalyseur hétérogène permet aussi d'envisager un certain contrôle de la sélectivité de la réaction pour les monoglycérides.

3.3.1.1. Effet de la nature du catalyseur hétérogène

Plusieurs catalyseurs basiques, dont principalement des oxydes métalliques, ont été évalués pour la réaction de transestérification du valérate de méthyle **48a** avec le glycérol (Tableau 16). Les premiers essais ont été réalisés avec un ratio molaire ester / glycérol défini à 1:20, afin d'être proche des conditions optimisées développées pour l'alkylation réductrice. Une température réactionnelle de 120 °C pendant 16 h a été définie et la charge de catalyseur basique solide a été choisie à 10% en masse du valérate de méthyle **48a**.

³⁷³ L. Sagalowicz, M. E. Leser, H. J. Watzke, M. Michel, *Trends Food Sci. Tech.*, **2006**, *17*, 204-214.

Tableau 16. Transestérification du valérate de méthyle avec le glycérol avec différents catalyseurs basiques^a

Reaction scheme: Methyl valerate (48a) + Glycerol $\xrightarrow[120\text{ °C, 16 h}]{\text{Catalyseur hétérogène (10 \%m)}}$ α -monoglyceride (4) + β -monoglyceride (5)

Entrée	Catalyseur basique (10 %m)	Surface spécifique (m ² /g)	Conv. (48a, %) ^b	Ratio CPG – RMN ¹ H (%) ^b		Sélect. 4/5 ^b
				α -monogly. 4	β -monogly. 5	
1	La ₂ O ₃	70	42	39	3	93:7
2	La ₂ O ₃ (4%)/Al ₂ O ₃ (96%)	190	35	33	2	94:6
3	CeO ₂	113	3	3	0	100:0
4	CeO ₂ (40%)/ZrO ₂ (60%)	62	49	44	5	90:10
5	CeO ₂ (57%)/Pr ₆ O ₁₁ (43%)	110	47	42	5	89:11
6	Pr ₆ O ₁₁	3,3	63	60	3	95:5
7	Hydroxyapatite	9	1	1	0	-
8	Amberlyst 15	45	74	69	5	93:7
9	MgO (I)	230	90	87	3	97:3
10	MgO (II)	600	86	84	2	97:3
11	BaO	-	99	91	8	92:8
12	BaO (22%)/Al ₂ O ₃ (78%)	103	> 99	98	2	98:2
13	γ -Al ₂ O ₃	150	14	13	1	92:8

^aConditions: ratio molaire valérate de méthyle 48a / glycérol 1:20, 120 °C, 16 h. ^bConversions, rendements et sélectivités déterminés par analyses RMN ¹H et CPG.

Dans les premières expériences, la transestérification du valérate de méthyle **48a** a été effectuée avec un oxyde de lanthane La₂O₃ et un oxyde de lanthane supporté sur alumine La₂O₃/Al₂O₃ avec une surface spécifique plus importante. Dans les deux cas cependant, la conversion du substrat a été mauvaise pour des rendements en ester de glycérol primaire **4** de 39% et 33%, respectivement (entrées 1 et 2). Avec l'oxyde de cérium CeO₂, la conversion était très faible, comme déjà observé par le groupe de Barrault (entrée 3).³⁵¹ Lorsque les essais ont été menés avec des oxydes mixtes CeO₂/ZrO₂ et CeO₂/Pr₆O₁₁ la conversion de l'ester méthylique a été améliorée à 49% et 47% respectivement avec des sélectivités de l'ordre de 90% pour le α -monoglycéride **4** (entrées 4 et 5). L'oxyde de praseodymium a conduit à un rendement amélioré de 60% pour le produit **4** (entrée 6). Des expériences ont aussi été réalisées avec une hydroxyapatite commerciale, un minéral basique de formule générale Ca₅(OH)(PO₄)₃, de l'Amberlyst 15 et des oxydes de magnésium MgO commerciaux. Avec l'hydroxyapatite, seules des traces de monoglycérides ont été observées (entrée 7), tandis que

l'essai mené avec l'A15 a donné 69% de produit cible (entrée 8). Les réactions avec deux oxydes de magnésium à grande surface spécifique de 230 m²/g (MgO(I)) et 600 m²/g (MgO(II)) ont donné de bonnes conversions du valérate de méthyle **48a** en monoglycérides, obtenus à 87% et 84%, respectivement (entrées 9 et 10).

Ces résultats sont en accord avec l'étude de Barrault, qui a montré que l'augmentation de l'activité catalytique du MgO dans cette réaction est liée à la force des sites basiques et à l'accroissement de la surface spécifique.³⁵¹ Avec l'oxyde de barium BaO, la conversion était quasi-complète, et 91% de monoglycéride **4** a été mesuré (entrée 11). Ce résultat peut s'expliquer par la présence de sites basiques plus forts sur BaO que sur MgO, en raison d'une plus faible électronégativité du barium (0,89) que par rapport au magnésium (1,31) conjugué à une taille du cation plus grande dans le cas du barium. Selon ce raisonnement, la densité électronique sur l'anion oxyde pourrait ainsi être plus importante chez BaO. Finalement, le meilleur résultat a été obtenu avec un oxyde de barium supporté sur alumine BaO/Al₂O₃, qui a permis d'atteindre une conversion complète ainsi qu'une excellente sélectivité pour le α -monoglycéride **4**, obtenu avec un rendement de 98% (entrée 12). Ce type de catalyseur, lorsqu'il est combiné avec des métaux nobles, est connu pour montrer une bonne activité dans le traitement des NO_x.³⁷⁴ La très bonne conversion et sélectivité obtenues pour le produit **4** peut s'expliquer par un effet synergique entre les sites basiques forts de BaO et de Al₂O₃, ainsi qu'à la porosité du catalyseur qui pourrait conduire à la formation préférentielle du régioisomère primaire. Un essai avec une γ -alumine basique seule a donné une faible conversion de 14% (entrée 13).

La suite du travail d'optimisation a ainsi été poursuivie avec le catalyseur solide BaO/Al₂O₃.

3.3.1.2. Effet des conditions expérimentales

L'influence de la température, du ratio molaire valérate de méthyle **48a**/glycérol et de la quantité de catalyseur a été évaluée afin de déterminer les meilleures conditions pour une transestérification sans solvant (Tableau 17).

³⁷⁴ Quelques exemples récents : (a) C. Shi, Y. Ji, U. M. Graham, G. Jacobs, M. Crocker, Z. Zhang, Y. Wang, T. J. Toops, *Appl. Catal., B*, **2012**, 119-120, 183-196 ; (b) C. D. DiGiulio, V. G. Komvokis, M. D. Amiridis, *Catal. Today*, **2012**, 184, 8-19 ; (c) B. M. Shakya, M. P. Harold, V. Balakotaiah, *Catal. Today*, **2012**, 184, 27-42; (d) N. Le Phuc, X. Courtois, F. Can, S. Berland, S. Royer, P. Marecot, D. Duprez, *Catal. Today*, **2011**, 176, 424-428 ; (e) A. Kumar, M. P. Harold, V. Balakotaiah, *J. Catal.*, **2010**, 270, 214-223; (f) C.-W. Yi, J. H. Kwak, C. H. F. Peden, C. Wang, J. Szanyi, *J. Phys. Chem. C*, **2007**, 111, 14942-14944.

Tableau 17. Influence de la température, du ratio molaire et de la quantité de catalyseur dans la glycérolyse du valérate de méthyle **48a**^a

Reaction scheme: Methyl valerate (**48a**) + Glycerol $\xrightarrow[16\text{ h}]{\text{BaO/Al}_2\text{O}_3}$ Monoesters (**4** and **5**) + Diglycerides (**49** and **50**)

Entrée	T (°C)	Ratio molaire 48a /glycérol	BaO/Al ₂ O ₃ (%m)	Conv. (48a , %) ^b	Ratio CPG – RMN ¹ H (%) ^b	
					Esters 4+5	Diesters 49+50
1	80	1:20	10	26	26	0
2	100	1:20	10	> 99	> 99	0
3	120	1:20	10	> 99	> 99	0
4	120	1:10	10	88	88	0
5	120	1:5	10	93	73	13
6	120	1:2	10	52	36	12
7	120	1:20	5	> 99	> 99	0
8	120	1:20	2,5	> 99	> 99	0
9	120	1:20	1	57	57	0
10	120	1:20	0	0	0	0

^aConditions: Temps de réaction : 16 h. ^bConversions et rendements déterminés par analyses RMN ¹H et CPG.

A basse température (80 °C), la conversion de l'ester méthylique pour les monoglycérides n'a été que de 26% (entrée 1). Avec une température supérieure à 100 °C, la conversion du substrat en monoesters de glycérol était complète (entrées 2 et 3). Le ratio molaire entre l'ester méthylique et le glycérol était un paramètre important pour définir la sélectivité entre les monoglycérides et les diglycérides. En augmentant le ratio à 1:10, la conversion a légèrement diminué à 88% après 16 h de réaction, sans toutefois modifier la sélectivité de la réaction pour les monoglycérides (entrée 4). Néanmoins, en concentrant le milieu en valérate de méthyle **48a**, avec des ratios de 1:5 et 1:2, les conversions et les sélectivités pour les produits cibles **4** et **5** ont chuté. La glycérolyse a donné les esters cibles avec des rendements respectifs de 73% et 36%, tandis que les diglycérides **49** et **50** ont été obtenus à hauteur de 13% et 12% (entrées 5 et 6). La quantité de catalyseur BaO/Al₂O₃ a finalement été considérée en gardant un ratio molaire entre réactifs de 1:20. En diminuant la charge de catalyseur à 5 %m et 2,5 %m par rapport au valérate de méthyle **48a**, la réaction est restée quantitative pour les monoglycérides (entrées 7 et 8).

Cependant, en passant à 1 %m, le rendement en produits cibles a chuté à 57% (entrée 9). Finalement, un essai sans catalyseur a bien montré que la réaction n'était pas autocatalysée, puisqu'aucune conversion n'a été notée (entrée 10). Ce résultat montre ainsi le rôle clé que joue BaO/Al₂O₃ dans la conversion et la sélectivité de la réaction.

3.3.1.3. Application à différents substrats

L'optimisation réalisée sur le valérate de méthyle **48a** a permis de mettre au point un nouveau procédé de transestérification des esters méthyliques par catalyse hétérogène, sans solvant. Les conditions décrites dans le Schéma 119 ont été appliquées à différents substrats et les réactions ont été menées préférentiellement dans un réacteur fermé sous argon (sauf si mentionné). Après filtration du catalyseur sur filtre Millipore et extraction liquide-liquide pour séparer le glycérol, le brut réactionnel a été purifié par chromatographie sur gel de silice.

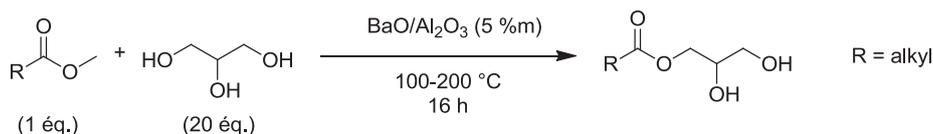


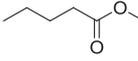
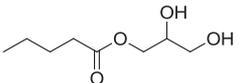
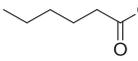
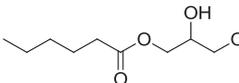
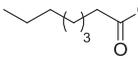
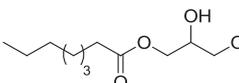
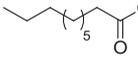
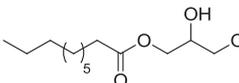
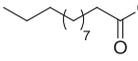
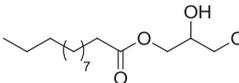
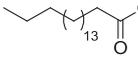
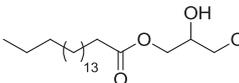
Schéma 119. Transestérification des esters méthyliques avec le glycérol dans les conditions optimisées

Dans un premier temps, les transestérifications ont été menées avec le glycérol en variant la nature de l'ester méthylique. La température réactionnelle a du être adaptée en fonction de la longueur de la chaîne alkylée, afin d'atteindre une conversion maximale après 16 h de réaction (Tableau 18).

La transestérification du glycérol avec des esters méthyliques à chaînes alkylées courtes, comme le valérate de méthyle **48a** et l'hexanoate de méthyle **48b** était efficace dans les conditions optimisées. Les monoglycérides **4** et **51** ont été isolés avec des rendements quantitatifs (entrées 1 et 2). En appliquant cette méthodologie à des substrats présentant des chaînes carbonées plus longues, la température réactionnelle a du être augmentée pour avoir un milieu réactionnel plus homogène et une meilleure conversion après 16 h de réaction. Ainsi, la glycérolyse de l'octanoate de méthyle **48c** a conduit au monoester **52** correspondant avec un rendement de 96%, tandis que 3% de diglycérides ont été observés (entrée 3). Une chute de la sélectivité en fonction de la longueur des chaînes carbonées a été notée : la transestérification avec le décanoate de méthyle **48d** a donné le produit **53** avec un rendement de 79% mais aussi des diglycérides à hauteur de 12% (entrée 4). Avec le dodécanoate de méthyle **48e**, le composé **54** a été isolé avec un rendement de 71% pour 17% de diesters de

glycérol (entrée 5) et enfin un essai avec le stéarate de méthyle **48f** n'a permis d'isoler que 54% de stéarate de glycérol **55**, tandis que la réaction a généré 40% de diglycérides (entrée 6).

Tableau 18. Transestérification d'esters méthyliques avec le glycérol^a

Entrée	Substrat	T (°C)	Produit (α -monoglycérider)	Conv. (48 , %) ^b	Rendement (%)			
					α -mono. ^c	Diesters ^d		
1		48a	100		4	> 99	99	0
2		48b	120		51	> 99	99	0
3		48c	140		52	99	96	3
4		48d	160		53	91	79	12
5		48e	180		54	88	71	17
6 ^e		48f	200		55	94	54	40

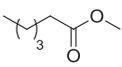
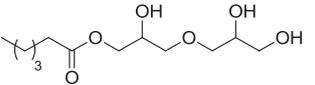
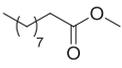
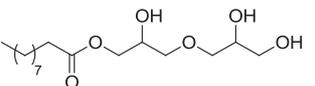
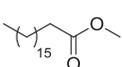
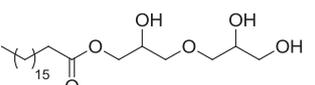
^aConditions: ratio molaire ester méthylique **48** / glycérol 1:20, BaO/Al₂O₃ (5 %m), 16 h. ^bConversion déterminée par analyses RMN ¹H et CPG. ^cRendement isolé en α -monoglycérider. ^dRendement en diglycérider. ^eTemps de réaction : 36 h.

Cette diminution de la conversion accompagnée d'une chute de la sélectivité s'expliquerait par une baisse de la solubilité des substrats et monoglycérider à longues chaînes alkylées dans la phase glycérol, qui conduit à une transestérification consécutive pour former des diglycérider. Néanmoins, la conversion observée pour le stéarate de méthyle est comparable à celles mesurées avec MgO dans la littérature (cf. partie II.2.2.2.2.).^{351,352}

Les conditions ont finalement été appliquées au diglycérol, utilisé comme solvant et réactif pour préparer des esters de diglycérol (Tableau 19).

Les mêmes effets ont pu être observés pour ce polyol, c'est-à-dire une diminution de la conversion et de la sélectivité de la réaction de transestérification pour les monoesters de diglycérol qui est fonction de l'augmentation de la longueur des chaînes alkylées des substrats. Ainsi, l'hexanoate de méthyle **48b** donne le monoester **56** avec un rendement de 83% (entrée 1), tandis que les réactions avec les substrats **48d** et **48f** ont abouti aux produits cibles **57** et **58** avec une moins bonne sélectivité et des rendements respectifs de 54% et 53%, (entrées 2 et 3).

Tableau 19. Transestérification d'esters méthyliques avec le diglycérol^a

Entrée	Substrat	T (°C)	Produit (α -monoglycéride)	Conv. (48, %) ^b	Rendement (%)	
					α -mono. ^c	Diesters ^d
1	 48b	130	 56	> 99	83	17
2	 48d	160	 57	79	54	25
3 ^e	 48f	200	 58	96	53	44

^aConditions: ratio molaire ester méthylique **48** / diglycérol 1:20, BaO/Al₂O₃ (5 %m), 16 h. ^bConversions déterminées par analyses RMN ¹H et CPG. ^cRendement isolé en α -monoester de diglycérol. ^dRendement en diglycérides. ^eTemps de réaction : 36 h.

3.3.2. Transestérification des huiles végétales avec le glycérol et le diglycérol

Etant donné l'efficacité du catalyseur BaO/Al₂O₃ pour la transestérification des esters méthyliques avec le glycérol, il nous a paru intéressant de tester son activité dans la réaction de glycérolyse directe d'une huile végétale. Une huile oléique raffinée de tournesol **59** ($\geq 90\%$ en trioléine) a été utilisée comme substrat modèle pour optimiser les conditions expérimentales (Schéma 120).

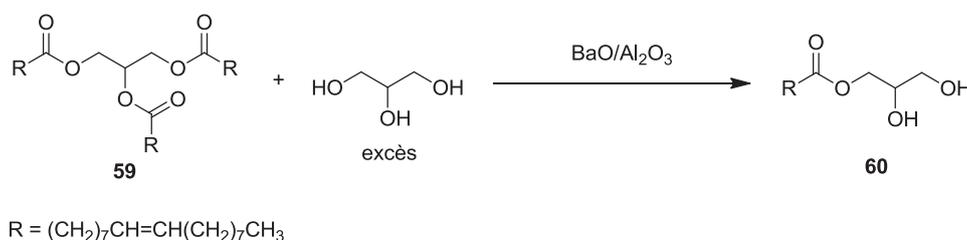


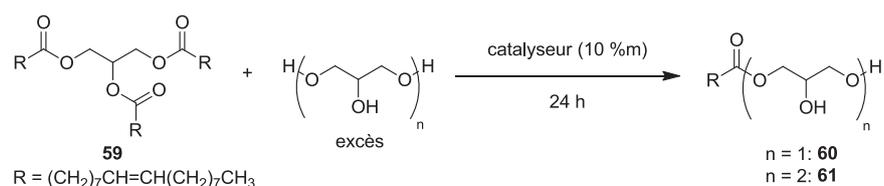
Schéma 120. Transestérification de l'huile oléique avec le glycérol

Les premiers essais ont été effectués avec un ratio molaire huile oléique **59** / glycérol de 1:20, à 120 °C, sans solvant, dans un réacteur fermé en présence de 10% en masse d'oxyde de barium sur alumine par rapport à l'huile oléique (Tableau 20).

Dans ces conditions, la conversion du triglycéride **59** était inférieure à 5% après 24 h de réaction (entrée 1). Pour limiter les problèmes de miscibilité entre la phase huile et le glycérol, le 2-méthyltétrahydrofurane (2-MeTHF) a été ajouté comme co-solvant de la réaction. Cependant, la conversion n'a atteint que 10%, avec un rendement en monoglycéride cible **60** de 7% (entrée 2). Avec un catalyseur basique soluble dans le milieu, K₂CO₃, et une température réactionnelle plus élevée (200 °C), la conversion de l'huile oléique a été quasi

complète, pour un rendement de 68% d'oléate de glycérol primaire **60** (entrée 3). Ce résultat est en accord avec les valeurs trouvées dans la littérature pour les bases inorganiques solubles.³⁴⁹ En remplaçant la base soluble par de l'oxyde de calcium CaO, auparavant calciné à 600 °C pendant 3 h, la transestérification a donné le monoester désiré avec un rendement de 66% (entrée 4). Néanmoins, CaO était en partie soluble dans le milieu, ce qui explique la bonne sélectivité observée. Finalement, un essai à 200 °C avec BaO/Al₂O₃ a donné l'ester **60** avec un rendement de 51% après 24 h de réaction, pour une conversion complète du substrat (entrée 5). La perte de sélectivité peut se justifier par le caractère hétérogène du milieu : en ajoutant le 1,2,3-Triméthoxypropane (1,2,3-TMP) comme co-solvant de la glycérolyse à hauteur de 15 équivalents molaires par rapport à l'huile végétale, un gain de sélectivité a été obtenu pour le monoester de glycérol **60**, isolé avec un bon rendement de 88% (entrée 6).

Tableau 20. Optimisation des conditions expérimentales pour la transestérification de l'huile oléique **59** avec le glycérol ou le diglycérol.^a



Entrée	Alcool / Solvant	Co-solvant	T (°C)	Catalyseur (10 %m)	Conv. (59 , %) ^b	Rendement isolé (%)	
						α-Monoester	Diésters
1	Glycérol	-	120	BaO/Al ₂ O ₃	< 5	4	1
2	Glycérol	2-MeTHF (15 éq.)	120	BaO/Al ₂ O ₃	10	7	3
3	Glycérol	-	200	K ₂ CO ₃	94	68	25
4	Glycérol	-	200	CaO	90	66	24
5 ^c	Glycérol	-	200	BaO/Al ₂ O ₃	> 99	51	49
6 ^c	Glycérol	1,2,3-TMP (15 éq.)	200	BaO/Al ₂ O ₃	> 99	88	12
7 ^c	Diglycérol	-	200	BaO/Al ₂ O ₃	> 99	41	50
8 ^c	Diglycérol	1,2,3-TMP (15 éq.)	200	BaO/Al ₂ O ₃	> 99	63	22

^aConditions: ratio molaire huile oléique **59** / (di)glycérol 1:20, catalyseur (10 %m), 24 h. ^bConversions déterminées par analyses RMN ¹H et CPG.

Comme nous le verrons plus en détail dans le chapitre 5, le 1,2,3-TMP permet une meilleure miscibilité des deux substrats dans une phase homogène et sa température d'ébullition (150 °C) autorise des transformations chimiques à température élevée en réacteur fermé, contrairement aux solvants éthers classiques. A la fin de la réaction, le 1,2,3-TMP a été recyclé par évaporation du brut sous pression réduite.

Finalement, le glycérol a été remplacé par le diglycérol comme solvant et réactif, afin d'aboutir à l'oléate de diglycérol **61**. Deux essais à 200 °C ont été effectués avec un ratio molaire huile végétale/diglycérol de 1:20. Le monoester **61** a été isolé à 41% dans une transestérification sans solvant (entrée 7), et à 63% en présence de 1,2,3-TMP (entrée 8). Dans les deux cas, moins de 5% de monoglycéride **60** ont été détectés.

3.3.3. Réduction des monoglycérides par hydrogénation catalytique

Après avoir préparé une gamme de monoglycérides primaires à longueurs de chaînes variées par glycérolyse d'esters méthyliques ou d'huile végétale, les conditions optimisées développées pour l'alkylation réductrice des acides carboxyliques avec le glycérol ont été directement appliquées à la désoxygénation des α -monoglycérides (Schéma 121).

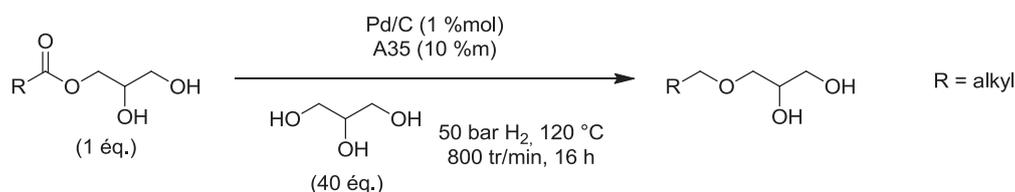


Schéma 121. Réduction des monoglycérides en MEG dans les conditions optimisées

Pour cette réduction en MEG, le glycérol a été choisi comme solvant de la réaction et ajouté à 40 équivalents molaires de substrat. Les produits ont été purifiés par chromatographie sur gel de silice après filtration et extraction liquide-liquide du brut réactionnel. Le système catalytique solide utilisé pour la réaction est ainsi constitué de palladium sur charbon en association avec l'Amberlyst 35, dont la recyclabilité a été démontrée (cf. partie I.2.5.). Les essais ont été conduits sous 50 bar d'hydrogène, à 120 °C pendant 16 h (Tableau 21).

Un premier essai a été mené avec le α -pentanoate de glycérol **4**. Après 16 h de réaction, tout le substrat a été converti en un mélange de 1-*O*-pentyléther de glycérol **2** et de 2-*O*-pentyléther de glycérol **3** obtenus dans un ratio 81:19. Le MEG primaire **2** désiré a pu être isolé avec un rendement de 74% (entrée 1). Ce résultat inattendu montre donc qu'il est possible de réduire des monoglycérides en éthers de glycérol correspondants sous hydrogénation catalytique avec ces conditions. Les problèmes de miscibilité avec le glycérol observés pour le pentanoate de méthyle **48a** n'ont pas été relevés avec le monoglycéride correspondant **4** en raison de la présence du motif glycérol. Il est aussi intéressant de noter que la sélectivité entre les deux régioisomères **2** et **3** est très proche de celle obtenue par

alkylation réductrice des acides carboxyliques avec le glycérol, comprise entre 4:1 et 5:1, alors que les réactions ont été menées avec le monoglycéride primaire **4** exclusivement.

Tableau 21. Hydrogénation catalytique de monoesters de glycérol en éthers correspondants^a

Entrée	Substrat	Produit (1- <i>O</i> -alkyléther)	Conv. (substrat, %) ^b	Sélect. ^c	Rdt isolé (%) ^d
1	4	2	> 99	81:19	74
2	51	9	> 99	86:14	75
3	52	10	> 99	87:13	58
4	53	11	> 99	89:11	49
5	54	12	> 99	89:11	43
6	55	15	> 99	89:11	34
7	60	15	> 99	89:11	35

^aConditions: glycérol (40 éq.), 1 %mol Pd/C (5%), 10 %m Amberlyst 35, 50 bar H₂, 120 °C, 16 h.
^bConversions déterminées par analyses RMN ¹H et CPG. ^cSélectivité entre les 1-*O*- et 2-*O*-alkyléthers de glycérol, déterminée par analyses RMN ¹H et CPG. ^dRendement isolé en 1-*O*-alkyléther.

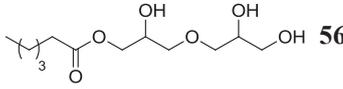
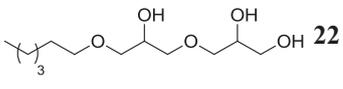
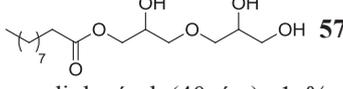
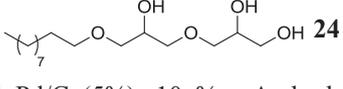
Cela suggère que le mécanisme de réduction mis en jeu ici est certainement très proche de celui proposé pour les acides carboxyliques, avec le passage par un intermédiaire cyclique à 5 centres de type héli-*ortho* ester qui explique la formation du régioisomère secondaire.

Etant donné le bon résultat obtenu pour le pentanoate de glycérol, la réduction a été menée avec d'autres monoglycérides. La réduction de l'hexanoate de méthyle **51** a donné le MEG **9** correspondant avec un rendement isolé de 75% (entrée 2). En augmentant la longueur de la chaîne alkylée, comme l'octanoate de glycérol **52**, le décanoate de glycérol **53**, le dodécanoate de glycérol **54** et le stéarate de glycérol **55**, les rendements isolés en monoéthers de glycérol correspondants ont diminué comme attendu à 58%, 49%, 43% et 34%, respectivement, en raison de la formation de dialkyl éthers de glycérol (entrées 3 à 6). Enfin, avec l'oléate de glycérol **60**, la double liaison a également été réduite pour aboutir au produit **15** avec un rendement isolé de 35% (entrée 7). Néanmoins, avec l'augmentation de la longueur de la

chaîne alkylée, la sélectivité entre les MEG primaires et secondaires est passée de 81:19 à 89:11. Cette observation peut être expliquée par une solubilité moins importante des substrats gras dans la phase glycérol, ce qui limite les réactions de glycérolyse qui peuvent se produire avant la réduction. Globalement, les rendements isolés sont aussi légèrement meilleurs que ceux obtenus à partir des esters méthyliques (Tableau 15, p. 121).

Finalement, les réductions des monoesters de diglycérol ont aussi été tentées dans les mêmes conditions, mais en utilisant le diglycérol comme solvant de réaction (Tableau 22).

Tableau 22. Hydrogénation catalytique de monoesters de diglycérol en éthers correspondants^a

Entrée	Substrat	Produit (1- <i>O</i> -alkyléther)	Conv. (substrat, %) ^b	Sélect. ^c	Rdt isolé (%) ^d
1	 56	 22	73	nd ^e	35
2	 57	 24	61	nd ^e	26

^aConditions: diglycérol (40 éq.), 1 %mol Pd/C (5%), 10 %m Amberlyst 35, 50 bar H₂, 120 °C, 16 h.
^bConversions déterminées par analyses RMN ¹H et CPG. ^cSélectivité entre les 1-*O*- et 2-*O*-alkyléthers de glycérol, déterminée par analyses RMN ¹H et CPG. ^dRendement isolé en 1-*O*-alkyléther. ^eSélectivité entre le 1-*O*- et 2-*O*-alkyléthers n'a pas pu être déterminée.

Etonnamment, les réductions de l'hexanoate de diglycérol **56** et du décanoate de diglycérol **57** n'ont conduit aux éthers correspondants qu'avec de faibles rendements isolés respectifs de 35% et 26%, sans atteindre une conversion complète après 16 h de réaction (entrées 1 et 2). Ces résultats montrent que la réduction de ce type de composé est une réaction complexe et peut s'expliquer par un encombrement stérique du motif diglycérol qui rend difficile la formation de l'intermédiaire cyclique à 5 centres. Une plus faible solubilité de ces substrats dans la phase diglycérol peut aussi être un élément d'explication.

Cette voie d'accès aux MEG peut être une bonne alternative au procédé d'alkylation réductrice directe des esters méthyliques, puisque les deux catalyseurs hétérogènes mis en jeu ici (Pd/C et Amberlyst 35) sont facilement séparables par filtration.

3.3.4. Procédé monotope transestérification/réduction sans purification intermédiaire

Afin de rendre ce procédé en deux étapes le plus compétitif possible sur les plans économique et environnemental, l'étape de purification du monoglycéride intermédiaire a été supprimée. Il s'agit donc d'effectuer une première étape de transestérification d'un ester

méthylrique ou d'une huile végétale catalysée par BaO/Al₂O₃ avec un ratio molaire substrat/glycérol de 1:40. Après filtration du milieu sur filtre Millipore pour séparer le catalyseur solide, le brut a été engagé dans un autoclave pour réduire le monoglycéride en présence de 1 %mol de Pd/C et 10 %m d'Amberlyst 35, sous 50 bar d'hydrogène à 120 °C pendant 16 h. A la fin de la réaction, le milieu a été filtré pour séparer le système catalytique, puis extrait et enfin purifié par chromatographie sur gel de silice (Tableau 23).

Deux essais ont été menés avec le pentanoate de méthyle **48a** et l'hexanoate de méthyle **48b**. Dans le premiers cas, le 1-*O*-pentyléther de glycérol **2** a été isolé avec un rendement global de 81% sur les deux étapes (entrée 1). Ce résultat peut être comparé avec l'alkylation réductrice directe du pentanoate de méthyle avec le glycérol dans les mêmes conditions, en présence de Pd/C et d'A35, qui n'a donné que 50% de MEG correspondant (Tableau 14, p. 119, entrée 1). Il faut remplacer le co-catalyseur solide par le CSA, cher et soluble, pour obtenir un rendement similaire (Tableau 14, p. 119, entrée 8). En appliquant la même méthodologie à l'hexanoate de méthyle **48b**, le monoéther de glycérol **9** désiré a été isolé à hauteur de 80% après les deux étapes (entrée 2).

Tableau 23. Transestérification du pentanoate de méthyle **48a** et de l'hexanoate de méthyle **48b** avec du glycérol^a puis réduction sous hydrogénation catalytique sans purification intermédiaire^b

Entrée	Transestérification ^a		Réduction ^b		Rdt isolé sur 2 étapes (%)
	Conv. (48 , %) ^c	Rdt (%) ^c	Conv. (%) ^c	Rdt (%) ^c	
1	> 99	99 (4)	> 99	82 (2)	81 (2)
2	> 99	98 (51)	> 99	82 (9)	80 (9)

^aConditions: ratio molaire ester méthylrique **48** / glycérol 1:40, BaO/Al₂O₃ (5 %m), 16 h. ^bConditions: glycérol (40 éq.), 1 %mol Pd/C (5%), 10 %m Amberlyst 35, 50 bar H₂, 120 °C, 16 h. ^cConversions et rendements déterminés par analyses RMN ¹H et CPG.

Finalement, cette stratégie en deux étapes sans purification intermédiaire a été appliquée à l'huile de tournesol oléique **59** (Schéma 122).

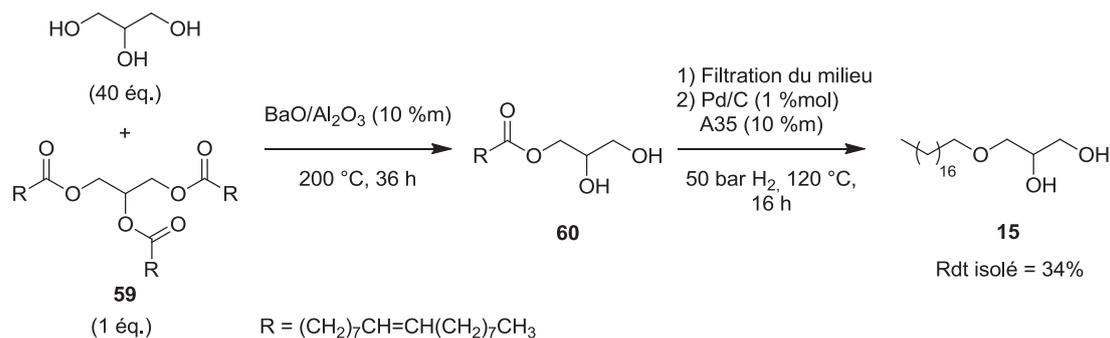


Schéma 122. Glycérolyse de l'huile de tournesol oléique puis réduction sous hydrogénation catalytique sans purification intermédiaire

En appliquant les meilleures conditions trouvées pour la glycérolyse de l'huile oléique sans co-solvant (Tableau 20, p. 130 entrée 5) et les conditions optimisées pour l'alkylation réductrice de l'oléate de glycérol (Tableau 21, p. 132, entrée 7), le 1-*O*-stéaryléther de glycérol **15** désiré a été isolé avec un rendement de 34% sur les deux étapes.

3.4. Etude du mécanisme

Dans cette étude, les résultats tendent à indiquer que le mécanisme de l'alkylation réductrice des esters méthyliques et de la réduction des monoglycérides primaires est très proche de celui que nous avons proposé pour l'alkylation réductrice des acides carboxyliques avec le glycérol (Schéma 103, p. 105). L'étape-clé dans cette transformation est la formation d'un complexe entre la surface de palladium et un héli-*ortho* ester cyclique à 5 centres, qui explique les sélectivités de 4:1 à 9:1 observées entre les MEG primaires et secondaires. La formation de cet intermédiaire justifie en effet la formation de 2-*O*-alkyléthers de glycérol dans la réduction des monoglycérides primaires (Schéma 123).

Dans le cas des esters méthyliques **I**, l'addition du glycérol est catalysée par l'acide pour aboutir à l'intermédiaire **III**. A ce stade, un départ de méthanol est possible et conduit au monoglycéride **II**. La formation de cet ester de glycérol est réversible, puisque la réduction de ce substrat est quantitative en MEG. Dans les deux cas (à partir d'un ester méthylique ou à partir d'un monoglycéride), le départ du méthanol de **III** ou la déshydratation de **III'** conduit à la formation d'un héli-*ortho* ester cyclique à 5 centres coordonné à la surface de palladium pour former le complexe **IV**. Le clivage sélectif de la liaison C-O secondaire est dirigée par le troisième hydroxyle du motif glycérol qui se coordonne à la surface de palladium. Ainsi, l'assistance de cette fonction hydroxyle permet une hydrogénolyse régiosélective de la liaison

C-O secondaire de l'intermédiaire **IV** pour obtenir préférentiellement au 1-O-alkyléther de glycérol **V**.

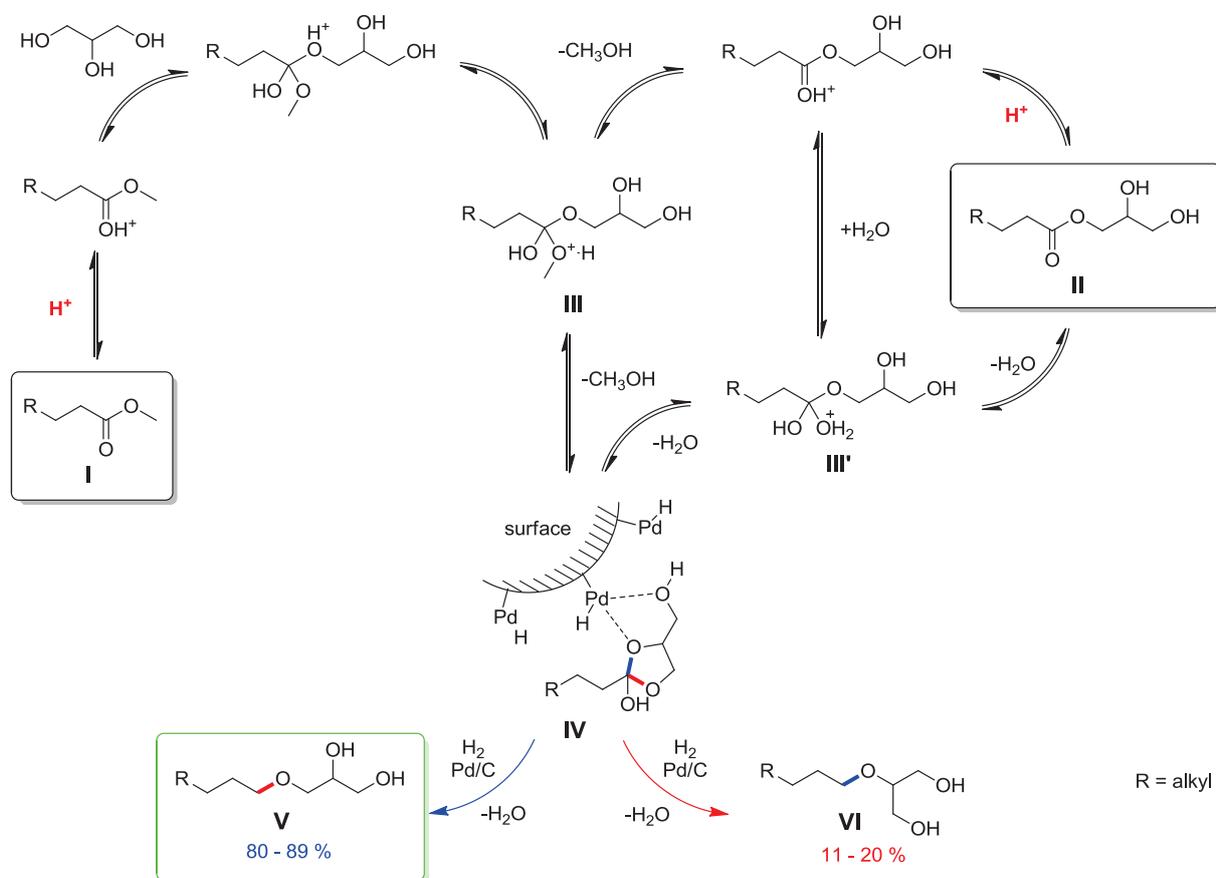


Schéma 123. Proposition de mécanisme pour l'alkylation réductrice d'un ester méthylique **I** avec le glycérol et la réduction d'un monoglycéride primaire **II** par hydrogénation catalytique.

Dans le cas des monoglycérides, une réaction sans co-catalyseur acide a été menée et n'a donné qu'une très faible conversion en MEG. L'acide est donc nécessaire dans l'hydrogénation catalytique des esters de glycérol afin d'activer le carbonyle et ainsi favoriser l'étape de cyclisation intramoléculaire en intermédiaire **IV**.

4. Conclusion

Dans cette deuxième partie du chapitre, deux nouvelles voies d'accès aux monoéthers de glycérol à partir des esters méthyliques et des huiles végétales ont été développées.

L'alkylation réductrice du glycérol, utilisé comme réactif et solvant, a été effectuée avec des esters méthyliques, substrats biosourcés et facilement accessibles en utilisant un système catalytique associant le palladium sur charbon et l'acide camphosulfonique (CSA).

Néanmoins, le coût et la difficulté à recycler l'acide homogène ont conduit à mettre au point une stratégie alternative en deux étapes.

La glycérolyse des esters méthyliques ou d'une huile végétale en monoglycérides correspondants a été réalisée avec un catalyseur basique solide BaO/Al₂O₃. Dans une seconde étape, la réduction par hydrogénation catalytique des monoglycérides intermédiaires en monoéthers de glycérol désirés a été effectuée avec le système catalytique hétérogène Pd/C-Amberlyst 35. Les conditions développées ont permis la préparation d'une variété de MEG avec une bonne sélectivité et de bons rendements. A notre connaissance il s'agirait ainsi du premier exemple de réduction directe d'une fonction ester en éther correspondant sous pression d'hydrogène.

Ce procédé en deux étapes a pu être amélioré en supprimant la purification du monoglycéride intermédiaire : une filtration du milieu après la première étape est suffisante pour séparer le catalyseur basique solide.

Dans le mécanisme, l'intermédiaire clé semble être un héli-*ortho* ester cyclique à 5 centres qui explique notamment la formation du régioisomère secondaire dans le cas de la réduction des monoglycérides primaires. L'eau et/ou le méthanol sont formés comme seuls sous produits de la réaction.

Ces deux voies s'ajoutent à l'alkylation réductrice des acides carboxyliques avec le glycérol, et permettent un accès plus facile aux monoéthers de glycérol et même d'envisager une production à plus grande échelle.

Les résultats de cette deuxième partie ont fait l'objet d'une publication scientifique.²⁶⁰

III. VALORISATION DES ETHERS DE GLYCEROL : VERS DES PLASTIFIANTS ORIGINAUX ET DES TENSIOACTIFS A DEUX CHAINES CARBONEES

1. Introduction

Les éthers de glycérol peuvent être utilisés comme intermédiaires pour la préparation de composés qui font partie d'un marché dont la production annuelle est évaluée à plusieurs millions de tonnes, comme les plastifiants et les tensioactifs ioniques. Dans cette dernière partie du chapitre, les éthers de glycérol préparés par les procédés d'alkylation réductrice ont été fonctionnalisés afin d'obtenir des produits originaux en un nombre limité d'étapes réactionnelles. D'une part, des monoéthers de glycérol ont été condensés avec un aldéhyde afin de préparer des produits originaux à propriétés plastifiantes (Schéma 124, (a)). D'autre

part des dialkyléthers de glycérol obtenus comme sous-produits de l'alkylation réductrice des composés carbonylés à longues chaînes carbonées avec le glycérol ont été sulfatés pour obtenir des tensioactifs anioniques à deux chaînes carbonées (Schéma 124, **(b)**).

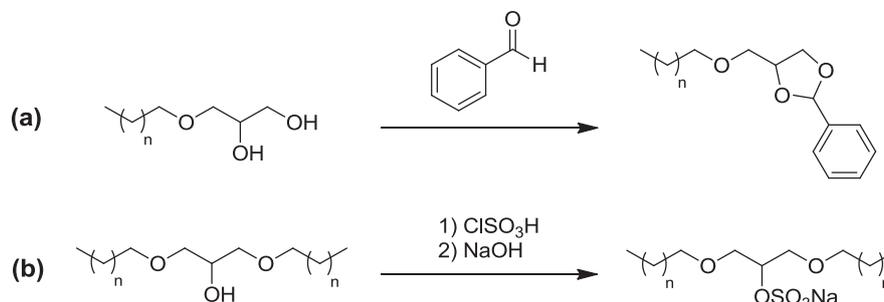


Schéma 124. Fonctionnalisation des éthers de glycérol pour la préparation de plastifiants et de tensioactifs anioniques

Pour chaque cas, un bref rappel bibliographique concernant les utilisations et les méthodes de préparation de ces familles de composés sera exposé. Les résultats obtenus seront ensuite décrits dans une seconde partie et enfin les perspectives et les conclusions seront discutées.

2. Plastifiants originaux dérivés des monoéthers de glycérol

2.1. Rappels bibliographiques

Un plastifiant est un composé incorporé à un polymère rigide dont le rôle est de le rendre plus malléable. Son mode d'action a fait l'objet de plusieurs théories et l'une d'elles consiste à considérer un plastifiant comme le solvant d'un polymère. Celui-ci s'intercale en effet entre les différentes macromolécules pour les rendre plus mobiles en modifiant les interactions faibles (liaisons hydrogènes ou interactions de Van der Waals).³⁷⁵ Selon l'application choisie, ces molécules peuvent représenter jusqu'à 50% de la formule globale du produit fini.

Le marché mondial des plastifiants représentait 6 millions de tonnes en 2010, avec une croissance annuelle estimée à 3%.³⁷⁶ Il existe différentes familles de plastifiants : celle qui est la plus connue et qui représente plus de 80% du marché est la famille des phtalates, dont le plus connu est le di(2-éthylhexyl) phtalate (DEHP, Schéma 125).

³⁷⁵ (a) M. Rahman, C. S. Brazel, *Prog. Polym. Sci.*, **2004**, 29, 1223-1248; (b) G. Wypych, *Handbook of Plasticizers*, 2nd Edition, Ed. ChemTec Publishing, **2012**.

³⁷⁶ E. Calvin, "Plasticizer Update Market" 22nd Annual Vinyl Compounding Conference July 10-13, 2011, <http://www.cpvc.org/PageFiles/126090/spi.pdf>.

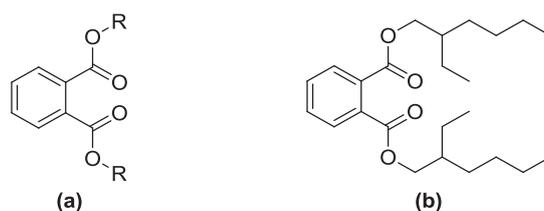


Schéma 125. Structure générale des phtalates (a) et du di(2-éthylhexyl) phtalate DEHP (b)

Cependant, les plastifiants sont principalement d'origine fossile et sont souvent lessivés et dégradés dans l'environnement au cours du cycle de vie d'un matériau. Il a été montré que certains sont dangereux : la reprotoxicité des phtalates a notamment été décrite dans plusieurs études,³⁷⁷ d'où l'intérêt de les remplacer par des alternatives moins toxiques, biosourcées et biodégradables.³⁷⁸

Par exemple, des composés dérivés des huiles végétales, comme des triglycérides fonctionnalisés,³⁷⁹ ou encore des esters de l'acide succinique³⁸⁰ ont été évalués comme plastifiants alternatifs du PVC, le polymère le plus répandu. Des composés non biosourcés ont également été développés et sont déjà commercialisés, comme le Mesamoll[®] par la société Lanxess, constitué d'un mélange de différentes substances (Schéma 126).³⁸¹

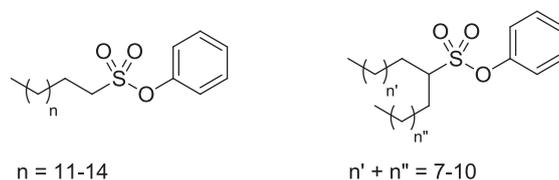


Schéma 126. Structure générale du Mesamoll[®]

De très bonnes performances sont obtenues avec ce composé avec une large gamme de polymères. Trois parties constituent le produit : une chaîne carbonée linéaire ou ramifiée (partie hydrophobe), une partie aromatique et enfin une fonction sulfonate lie ces deux modules.

³⁷⁷ (a) M.-L. Chen, J.-S. Chen, C.-L. Tang, I-F. Mao, *Environ. Int.*, **2008**, *34*, 79-85; (b) A. J. Martino-Andrade, I. Chahoud, *Mol. Nutr. Food Res.*, **2010**, *54*, 148-157.

³⁷⁸ (a) J. E. Crespo, R. Balart, L. Sanchez, J. López, *J. Appl. Polym. Sci.*, **2007**, *104*, 1215-1220 ; (b) M. Gurgel Adeodato Vieira, M. Altenhofen da Silva, L. Oliveira dos Santos, M. Masumi Beppu, *Eur. Polym. J.*, **2011**, *47*, 254-263; (c) H. C. Erythropel, M. Maric, D. G. Cooper, *Chemosphere*, **2012**, *86*, 759-766.

³⁷⁹ H. Baltacıoğlu, D. Balköse, *J. Appl. Polym. Sci.*, **1999**, *74*, 2488-2498.

³⁸⁰ A. Stuart, M. M. McCallum, D. M. Fan, D. J. LeCaptain, C. Y. Lee, D. K. Mohanty, *Polym. Bull.*, **2010**, *65*, 589-598.

³⁸¹ Fiche de données de sécurité disponible à cette adresse :

http://www.sfm.state.or.us/cr2k_subdb/MSDS/MESAMOLL.PDF

Sur ce modèle, un 1-*O*-alkyléther de glycérol pourrait constituer un bon candidat biosourcé pour constituer la partie lipophile et le lien fonctionnel d'un nouveau type de plastifiant. L'idée serait de relier ce substrat à un module aromatique *via* un lien acétal cyclique, obtenu à partir des deux fonctions hydroxyles libres, pour former le 4-((alkyloxy)méthyl)-2-phényl-1,3-dioxolane correspondant (Schéma 127).

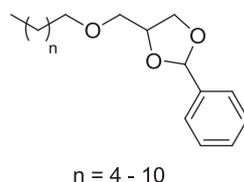


Schéma 127. Structure générale d'un nouveau plastifiant dérivé d'un MEG

Peu de travaux mentionnent la préparation de ce type de composé, surtout utilisé comme intermédiaire protégé pour la préparation d'éthers de glycérol par éthérisation de Williamson.³⁸² Des demandes plus récentes décrivent la préparation d'acétals cycliques à partir de polyols et d'aldéhydes ou de cétones.³⁸³ A notre connaissance, les monoéthers de glycérol n'ont jamais été utilisés pour préparer des produits à propriétés plastifiantes.

2.2. Préparation et évaluation de plastifiants originaux dérivés des monoéthers de glycérol

2.2.1. Synthèse des 4-((alkyloxy)méthyl)-2-phényl-1,3-dioxolanes

Pour préparer des 2-phényl-1,3-dioxolanes dérivés des MEG, une stratégie en deux étapes à partir des acides carboxyliques et du glycérol a été retenue.

L'alkylation réductrice de l'acide carboxylique avec le glycérol dans les conditions optimisées développées dans la première partie de ce chapitre a d'abord été conduite, puis l'acétalisation des deux hydroxyles libres a été réalisée avec 1,1 équivalents de benzaldéhyde. La réaction a été menée sans solvant selon une catalyse hétérogène en présence d'Amberlyst 15 ajoutée à hauteur de 10% en masse du monoéther de glycérol. Après 8 h de réaction à 85 °C, le brut réactionnel a été filtré pour séparer le catalyseur solide, puis décoloré sur du charbon actif. Sous ces conditions optimisées, le dioxolane cible a été obtenu avec un très bon

³⁸² (a) C. Kolar, Brevet EP 0103273, **1984**; (b) K. Fujiwara, A. Amano, T. Tokiwano, A. Murai, *Tetrahedron*, **2000**, 56,1065-1080; (c) A. B. Mikkilineni, P. Kumar, E. Abushanab, *J. Org. Chem.*, **1988**, 53, 6005-6009.

³⁸³ (a) J.-L. Dubois, Brevet FR 2906246, **2008** ; (b) J.-L. Dubois, S. Iborra Chornet, A. I. L. Velty, A. Corma, Brevet US 20100099894, **2010**.

rendement sous forme d'un mélange de diastéréoisomères, en raison de la présence de deux carbones asymétriques (Schéma 128).

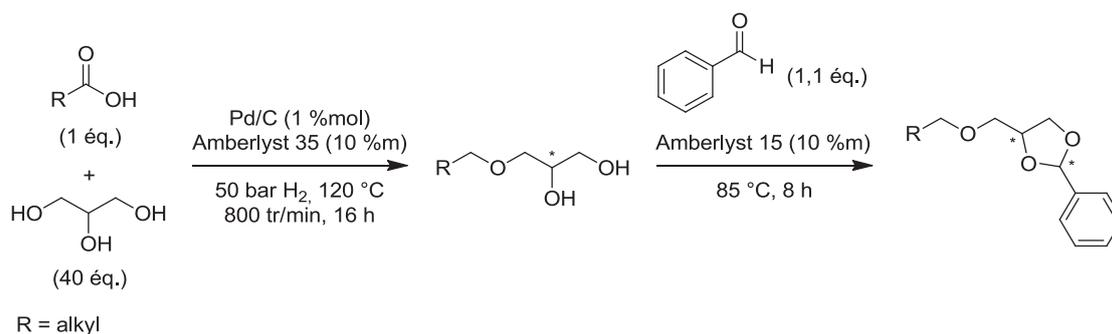


Schéma 128. Préparation de 4-((alkyloxy)méthyl)-2-phényl-1,3-dioxolanes en deux étapes

Les conditions de la deuxième étape ont été appliquées à plusieurs MEG présentant des longueurs de chaînes alkylées variées (Tableau 24).

Tableau 24. Acétalisation de monoéthers de glycérol avec le benzaldéhyde^a

Entrée	Substrat (1-O-alkyléther)	Produit (acétal cyclique)	Conv. (substrat, %) ^b	Rdt isolé (%)
1	9	62	> 99	96
2	10	63	> 99	95
3	11	64	> 99	95
4	12	65	> 99	95

^aConditions: 1-O-alkyléther de glycérol (1 éq.), benzaldéhyde (1,1 éq.), 10 %m Amberlyst 15, 85 °C, 8 h.
^bConversions déterminées par analyses RMN ¹H et CPG.

L'acétalisation du 1-O-hexyléther de glycérol **9** a permis d'isoler 96% d'acétal **62** (entrée 1). La réaction avec des éthers de glycérol à chaînes alkylées plus longues a également conduit à de très bons résultats, puisque les acétals **63**, **64** et **65** correspondants ont été isolés avec des rendements de 95% (entrées 2 à 4).

2.2.2. Evaluation de la température de dissolution du PVC

Pour chacune des molécules synthétisées, la température de dissolution du PVC a été déterminée selon une méthode normée (DIN 53408 - méthode B).³⁸⁴ Cette donnée est une caractéristique basique de tout plastifiant : il s'agit de la température à laquelle le plastifiant solubilise le PVC. La méthode consiste à ajouter du PVC dans une masse définie de plastifiant, une goutte de stabilisant puis à chauffer progressivement le milieu jusqu'à obtention d'une solution limpide. Pour les composés à propriétés plastifiantes, le PVC se solubilise à une température donnée et le milieu forme un gel homogène après refroidissement, tandis qu'une démixtion est observée dans le cas contraire (Figure 9).

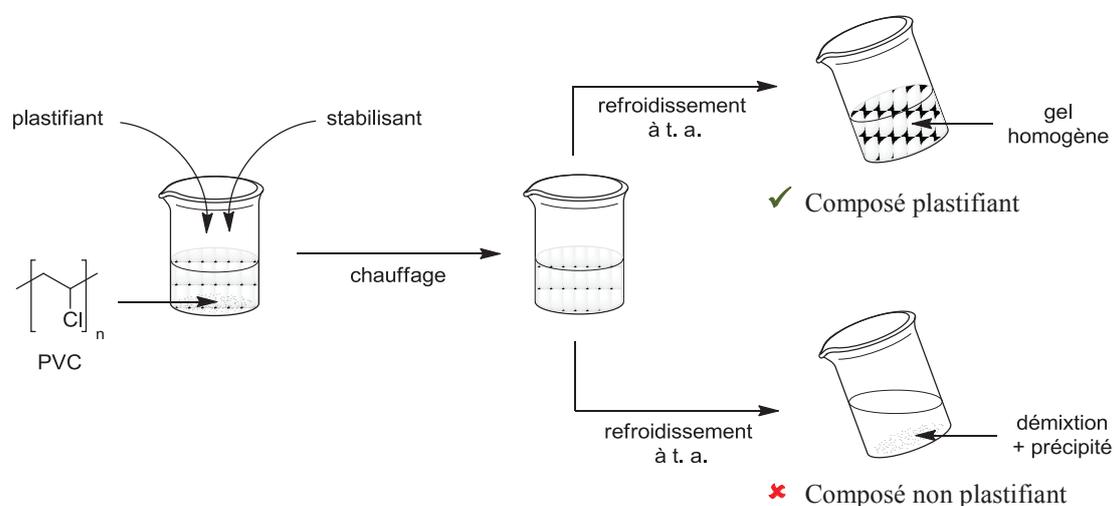


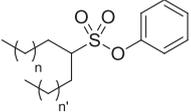
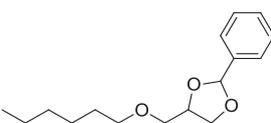
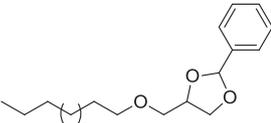
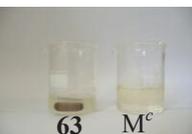
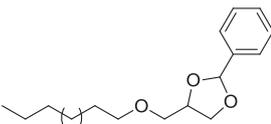
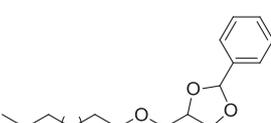
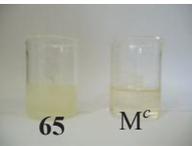
Figure 9. Mesure de la température de dissolution du PVC selon la méthode DIN 53408-B

Le Mesamoll[®] **66** a été utilisé comme témoin dans ce test (Tableau 25, entrée 1). La température de dissolution du PVC a été déterminée à 117 °C, proche de la température donnée par le fabricant (120 °C) et un gel translucide a été obtenu après refroidissement du milieu. Les essais ont ensuite été conduits avec les acétals cycliques préparés à partir des MEG et du benzaldéhyde. Pour l'acétal **62** comportant une chaîne carbonée à 6 carbones, une température de dissolution de 116 °C a été mesurée (entrée 2). Après retour à température ambiante, le milieu s'est solidifié sous la forme d'un gel homogène translucide, comme visible sur la photographie (entrée 2). En augmentant la longueur de la chaîne lipophile, les températures de dissolution du PVC sont passées à 136 °C pour le dioxolane **63** et à 154 °C pour le composé **64**, avec dans les deux cas une bonne gélification du milieu sans démixtion (entrées 3 et 4). Enfin, l'essai avec l'acétal **65** comportant une chaîne alkylée à 12 carbones n'a pas été concluant : même en chauffant le milieu à une température supérieure à 160 °C,

³⁸⁴ Descriptif du test disponible sur <http://www.norme-standard.com/2733/din-53408-juin-1967/>

celui-ci est resté trouble avec l'apparition d'un dégagement gazeux. De plus, une séparation du polymère et du dioxolane **65** a été observée après retour à température ambiante sans gélification notable (entrée 5).

Tableau 25. Températures de dissolution du PVC pour les 2-phényl-1,3-dioxolanes dérivés des MEG^a

Entrée	Substrat	T. dissolution PVC (°C)	Aspect du milieu à t. a.	Commentaire	
1		66 117 (120) ^b	Milieu translucide	 M ^c	Pas de démixtion – bonne gélification
2		62 116	Milieu translucide	 M ^c 62	Pas de démixtion – bonne gélification
3		63 136	Milieu translucide	 63 M ^c	Pas de démixtion – bonne gélification
4		64 154	Milieu translucide	 64 M ^c	Pas de démixtion – bonne gélification
5		65 > 160	Dégagement gazeux, milieu trouble	 65 M ^c	Démixtion du PVC, pas de gélification

^aConditions: plastifiant (12 g), PVC (0,5 g), stabilisant Mark 17 M (1 goutte), chauffage progressif jusqu'à obtention d'une solution limpide. ^bTempérature de dissolution relevée dans la littérature. ³⁸⁵ ^cMesamoll témoin

Ces résultats satisfaisants obtenus pour les composés **62**, **63** et **64** ont conduit à évaluer la stabilité du lien acétal. Ceux-ci sont notamment connus pour être stables en présence de nucléophiles et plus particulièrement vis-à-vis des bases inorganiques, notamment dans des conditions de saponification. Le dioxolane **62** a ainsi été mis en solution aqueuse basique à pH 12 à une concentration de 0,4 M pendant 24 h à température ambiante. Après ce test, aucune ouverture de l'acétal n'a été observée par RMN ¹H.

La stabilité thermique a été évaluée en portant le produit **62** à 180 °C durant 2 h en réacteur ouvert, sans solvant. Une analyse par RMN ¹H avant et après chauffage a montré que le composé ne s'est pas dégradé sous ces conditions (Figure 10).

³⁸⁵ Consultable sur le site de Lanxess

[http://techcenter.lanxess.com/fcc/emea/de/products/datasheet/Mesamoll_\(en\).pdf?docId=8158970&gid=8158968&pid=1154](http://techcenter.lanxess.com/fcc/emea/de/products/datasheet/Mesamoll_(en).pdf?docId=8158970&gid=8158968&pid=1154)

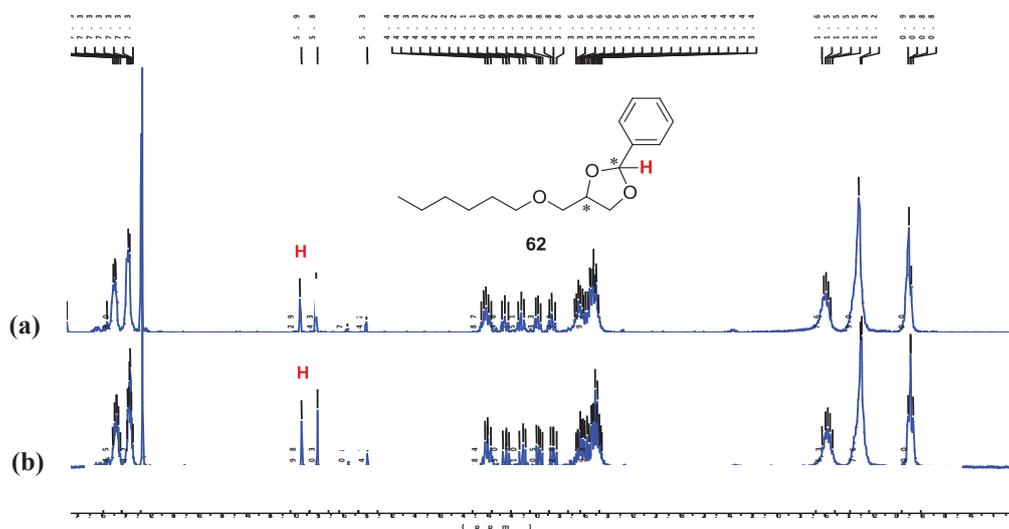


Figure 10. Analyses RMN ^1H de l'acétal **62** avant **(a)** et après **(b)** chauffage à 180 °C pendant 2 h.

2.3. Conclusion

Cette étude a montré qu'il est possible d'utiliser les monoéthers de glycérol comme intermédiaires pour la préparation de composés originaux à propriétés plastifiantes de type 4-((alkyloxy)méthyl)-2-phényl-1,3-dioxolanes.

Des résultats satisfaisants dans un test de température de dissolution du PVC ont en effet été obtenus avec les dioxolanes présentant une chaîne alkylée de moins de 12 carbones. De plus, ces composés semblent stables sous conditions basiques et à des températures relativement élevées, souvent nécessaires pour la mise en forme des matériaux finis.

D'autres tests mécaniques et de stabilité doivent encore être effectués pour ces composés (notamment en milieu acide aqueux dans l'optique d'utiliser ces composés comme plastifiants du PVC), qui peuvent être une alternative biosourcée aux produits existants.

Enfin, un travail sur la partie aromatique peut également être envisagé, en remplaçant le benzaldéhyde par le furfural pour mettre au point une gamme de plastifiants 100% biosourcés dont les propriétés devront aussi être évaluées (Schéma 129).

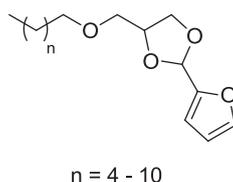


Schéma 129. Structure général d'un plastifiant potentiel 100% biosourcé

3. Dialkyléthers de glycérol sulfatés : vers des tensioactifs à deux chaînes carbonées

3.1. Rappels bibliographiques

Les tensioactifs anioniques ont une charge négative en solution aqueuse et présentent généralement une meilleure solubilité dans l'eau que leurs homologues non ioniques. Sans compter les savons, les alkyles sulfonates et les alkyles sulfates sont les deux principales familles de cette catégorie. Ils constituent un marché important, avec une consommation en Europe de l'Ouest évaluée à plus de 170 000 tonnes en 2003.³⁸⁶ Ils sont principalement utilisés comme agents émulsionnants et moussants dans les détergents et les cosmétiques.

Les tensioactifs composés de deux modules hydrophobes et d'un module hydrophile liés par un groupement fonctionnel ou espaceur peuvent être très intéressants (Schéma 130).

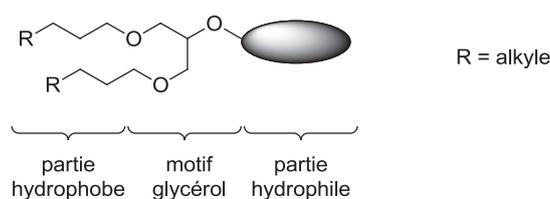


Schéma 130. Structure générale d'un tensioactif à deux chaînes alkylées reliées à une tête hydrophile par un motif glycérol

On peut en effet les assimiler à des tensioactifs géminés,³⁸⁷ qui peuvent former des agrégats en solution dans des concentrations très faibles tout en ayant d'excellentes propriétés de surface. Ce type de structure se retrouve dans les phospholipides naturels qui constituent les membranes lipidiques des cellules (Schéma 131, (a)). Par rapport aux tensioactifs conventionnels, ces composés présentent généralement des propriétés physico-chimiques améliorées et forment des agrégats stables, comme des liposomes (Schéma 131, (b)).

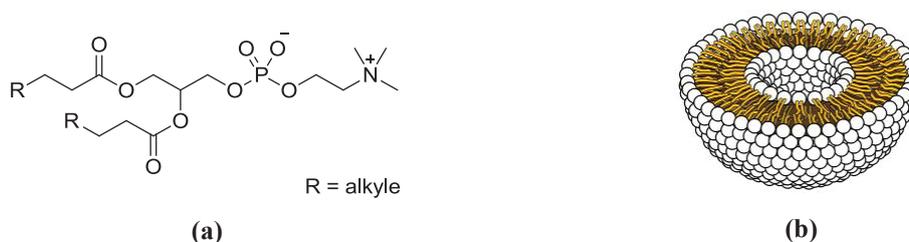


Schéma 131. Structures générales d'un phospholipide de type phosphatidylcholine (a) et d'un liposome (b)

³⁸⁶ G. Könnecker, J. Regelman, S. Belanger, K. Gamon, R. Sedlak, *Ecotox. Environ. Safe.*, **2011**, 74, 1445-1460.

³⁸⁷ F. M. Menger, J. S. Keiper, *Angew. Chem., Int. Ed.*, **2000**, 39, 1907-1920.

En suivant ce modèle, l'objectif a été de valoriser les dialcyléthers de glycérol obtenus comme sous-produits de la réaction d'alkylation réductrice des acides gras avec le glycérol pour la préparation de produits sulfatés. Ceux-ci pourraient en effet montrer des propriétés tensioactives et donc être une alternative biosourcée et robuste, en raison de la présence des deux liens éthers (Schéma 132).

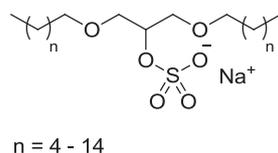


Schéma 132. Structure générale d'un dialcyléther de glycérol sulfaté

Peu de références décrivent la préparation spécifique de 1,3-dialcyléthers de glycérol ou leurs homologues sulfatés.³⁸⁸ Les synthèses décrites reprennent surtout les conditions de Williamson à partir de l'épichlorhydrine et d'un alcool gras (Schéma 133). Ces produits sont ensuite utilisés comme intermédiaires pour la préparation de tensioactifs ioniques, comme des phospholipides,³⁸⁹ ou directement en tant que surfactants ou diluants.³⁹⁰

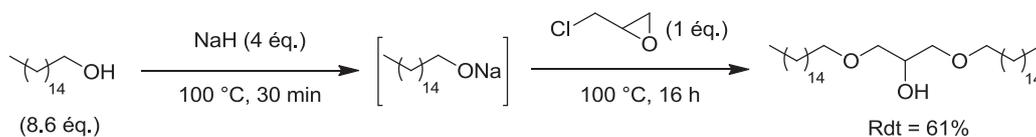


Schéma 133. Préparation du 1,3-(bis)hexadécylpropan-2-ol à partir d'épichlorhydrine^{389a}

A notre connaissance, aucun procédé catalytique n'est décrit pour la préparation de ce type de produit.

3.2. Préparation de tensioactifs originaux dérivés des dialcyléthers de glycérol

3.2.1. Synthèse de 1,3-dialcyléthers de glycérol par alkylation réductrice

Pour préparer des 1,3-dialcyléthers de glycérol en une étape, sans solvant et par réaction catalytique, la stratégie envisagée était d'adapter la réaction d'alkylation réductrice des acides

³⁸⁸ (a) B. D. Condon, *J. Am. Oil. Chem. Soc.*, **1994**, *71*, 739-741; (b) B. Fabry, B. Gruber, F. Tucker, B. Giesen, Brevet WO 9118871, **1991**.

³⁸⁹ (a) T. Li, J. Hamdi, M. F. Hawthorne, *Bioconjugate Chem.*, **2006**, *17*, 15-20; (b) P. L. Zaffalen, A. Zumbuehl, *Synthesis*, **2011**, *5*, 778-782; (c) F. Loosli, D. A. Doval, D. Grassi, P.-L. Zaffalon, F. Favarger, A. Zumbuehl, *Chem. Commun.*, **2012**, *48*, 1604-1606.

³⁹⁰ J. A. Thoen, C. F. Bartelink, C. S. Davis, P. T. Varineau, T. A. Morley, Brevet WO 2008134387, **2008**.

carboxyliques avec le glycérol. En optimisant les conditions expérimentales, notamment en adaptant le ratio molaire acide carboxylique / glycérol, une meilleure sélectivité pour le produit dialkylé peut théoriquement être obtenue (Schéma 134).

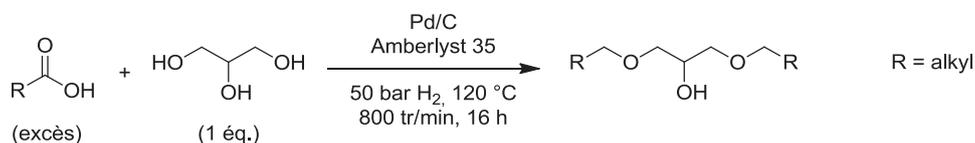


Schéma 134. Préparation de 1,3-dialkyléthers de glycérol par alkylation réductrice d'acides carboxyliques avec le glycérol

L'idée était donc de synthétiser des dialkyles éthers de glycérol par alkylation réductrice.

De plus, l'intérêt d'utiliser le procédé d'alkylation réductrice est double. Outre le fait de mettre au point une nouvelle voie d'accès aux 1,3-dialkyléthers de glycérol avec le système catalytique recyclable associant le palladium sur charbon et l'Amberlyst 35, il permet aussi d'exploiter la régiosélectivité particulière observée lorsque la réaction est effectuée avec des substrats à longues chaînes carbonées. Dans ces exemples, les rendements en MEG diminuent, alors que ceux des dialkyléthers de glycérol augmente (Tableau 7, p. 91), et ce même en milieu dilué, en raison de problèmes de miscibilité entre la phase glycérol et la phase acide gras.

Pour des raisons pratiques, les essais n'ont pas été effectués dans un ratio molaire acide carboxylique / glycérol de 2:1, car les quantités de catalyseurs à introduire dans le réacteur auraient été trop importantes, puisque la réaction se déroule sans solvant. De plus, un essai avec l'acide valérique **1a** et le glycérol à ratio molaire 1:1 a conduit à une conversion non complète et à des sous-produits complexes (Schéma 135).

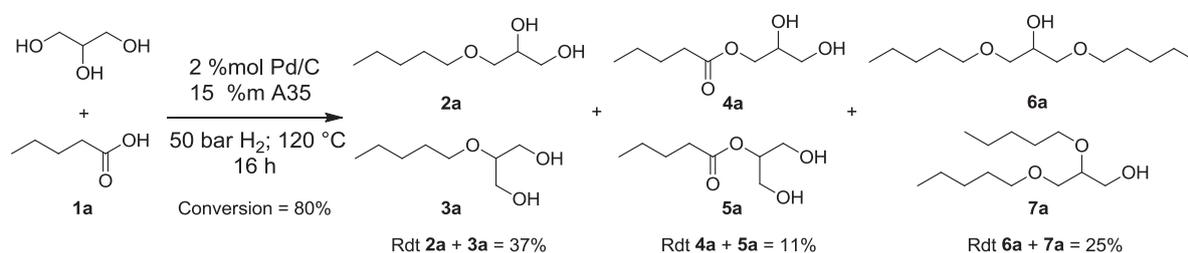


Schéma 135. Alkylation réductrice de l'acide valérique **1a** avec le glycérol à ratio molaire 1:1

Dans cet essai, la quantité de palladium sur charbon a été adaptée à 2 %mol et celle de l'Amberlyst 35 à 15% en masse d'acide carboxylique. Après 16 h de réaction, la conversion n'a pas été complète, et la réaction n'a pas été sélective pour les dialkyl éthers de glycérol **6a**

et **7a**, obtenus avec un rendement global de 25%. Les monoglycérides **4a** et **5a** ont été isolés avec un rendement de 11%, tandis que le rendement en MEG **2a** et **3a** était de 37%.

Pour atteindre une conversion complète tout en limitant la production de monoglycérides et de sous-produits, les réactions ont été menées avec un ratio molaire acide carboxylique / glycérol de 1:5 et dans les conditions indiquées dans le Tableau 26.

Tableau 26. Synthèse de 1,3-dialkoxypropan-2-ols par alkylation réductrice d'un acide carboxylique avec le glycérol^a

R = alkyle

Entrée	Substrat (1)	Produit (1,3-dialkoxypropan-2-ol)	Conv. (1, %) ^b	Rdt isolé (66-71, %) ^c	Rdt isolé (9-14, %) ^d
1	1c	66	> 99	35	51
2	1d	67	> 99	36	33
3	1e	68	> 99	38	31
4	1f	69	> 99	39	29
5	1g	70	> 99	41	26
6	1h	71	> 99	43	22

^aConditions: glycérol (5 équ.), 2 %mol Pd/C (5%), 15 %m Amberlyst 35, 50 bar H₂, 120 °C, 16 h.
^bConversions déterminées par analyses RMN ¹H et CPG. ^cRendement isolé en 1,3-*O,O*-dialkyléther.
^dRendement isolé en 1-*O*-alkyléther.

Les produits purs ont été isolés après filtration du milieu, extraction liquide-liquide et enfin purification sur colonne de silice. La réaction de l'acide hexanoïque **1c** avec le glycérol a conduit à un mélange de dialkyléthers de glycérol, dont principalement le régioisomère 1,3 **66** qui a pu être isolé avec un rendement de 35% (entrée 1). Dans ces conditions, le 1-*O*-hexyléther de glycérol **9** a été obtenu avec un rendement de 51% et des sous produits complexes ont également été observés. Comme attendu, les rendements en produits dialkylés a augmenté avec la longueur de la chaîne carbonée du substrat. L'alkylation réductrice de

l'acide octanoïque **1d** a permis d'aboutir au 1,3-dioctoxypropan-2-ol **67** désiré avec un rendement de 36% (entrée 2), tandis que la réaction avec les acides décanoïque **1e**, dodécanoïque **1f** et tétradécanoïque **1g**, ont donné les produits dialkylés **67**, **68** et **69** avec des rendements croissants de 38%, 39% et 41%, respectivement (entrées 3 à 5). Le meilleur résultat a finalement été obtenu avec l'acide palmitique **1h**, qui a donné le glycérol dialkylé **71** avec un rendement isolé de 43% (entrée 6). La séparation des régioisomères 1,3 et 1,2 sur colonne de silice n'a cependant pas été aisée, et explique aussi en partie les rendements isolés relativement faibles pour les produits cibles.

3.2.2. Sulfatation des 1,3-dialkyléthers de glycérol

L'alcool secondaire du dialkyl éther de glycérol intermédiaire a ensuite été fonctionnalisé avec un sulfate afin de former une tête hydrophile anionique. L'acide chlorosulfonique a été choisi pour sulfater l'hydroxyle libre. Un traitement basique avec une solution aqueuse de NaOH a ensuite permis de faire précipiter le composé cible, qui a finalement été isolé par filtration. Les sulfates ont finalement été purifiés par recristallisation dans l'éthanol (Schéma 136).

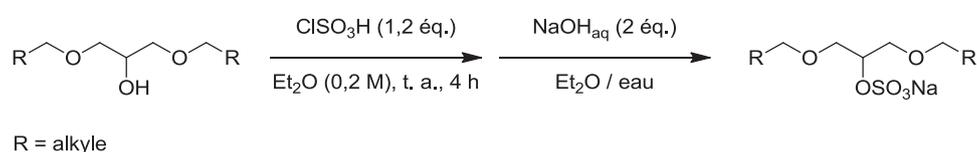


Schéma 136. Sulfatation d'un 1,3-dialkoxypropan-2-ol

La sulfatation des dialkyles éthers de glycérol a été réalisée dans du diéthyle éther anhydre, et les résultats sont indiqués dans le Tableau 27.

A chaque essai, la réaction a conduit à une conversion complète. Les rendements isolés des produits recristallisés ont été de 85% pour le sulfate **72** à deux chaînes hexyles (entrée 1) et de 91% pour le composé **73** à deux chaînes octyles (entrée 2). La sulfatation du réactif **68** a donné le produit **74** avec un rendement de 88% tandis que la réaction avec le 1,3-didodécyléther de glycérol **69** a abouti au produit **75** avec un rendement de 76% (entrées 3 et 4). Finalement, les sulfatations des substrats à chaînes alkylées longues à 14 et 16 carbones **70** et **71** ont conduit aux produits désirés **76** et **77** avec des rendements isolés respectifs de 98% et 83% (entrées 5 et 6).

Tableau 27. Sulfatation des 1,3-dialkoxypropan-2-ols avec l'acide chlorosulfonique^a

Entrée	Substrat	Produit	Conv. (%) ^b	Rdt isolé (%)
1	66	72	> 99	85
2	67	73	> 99	91
3	68	74	> 99	88
4	69	75	> 99	76
5	70	76	> 99	98
6	71	77	> 99	83

^aConditions: 1,3-dialkoxypropan-2-ol (1 éq.), ClSO₃H (1,2 éq.), Et₂O (0,2 M), t. a., 4 h puis NaOH_{aq} (2 éq.).
^bConversions déterminées par analyse RMN ¹H.

3.3. Conclusion

Une nouvelle méthode de synthèse de composés sulfatés a été développée dans cette partie en valorisant les sous-produits de type 1,3-dialkoxypropan-2-ol générés dans l'alkylation réductrice des composés carbonylés avec le glycérol.

Ce procédé permet d'accéder à une gamme de tensioactifs comportant deux chaînes hydrocarbonées reliées à une tête sulfate par un motif glycérol dont les propriétés physico-chimiques devront encore être déterminées. Ces propriétés peuvent aisément être modulées en modifiant la longueur de la chaîne carbonée mais aussi la nature de la tête hydrophile. Une autre voie envisageable pour préparer des 1,3-dialkyléthers de glycérol serait l'alkylation réductrice de 1-O-alkyléthers de glycérol avec un composé carbonyle comportant une chaîne alkylée de longueur différente. Cette stratégie qui comporte donc deux alkylations réductrices successives permettrait d'accéder à des 1,3-dialkyléthers de glycérol à deux chaînes carbonées dissymétriques.

A travers ces deux exemples, nous avons montré qu'il est possible de valoriser les éthers de glycérol obtenus par alkylation réductrice dans des applications nouvelles, selon des procédés simples et modulables (Schéma 137).

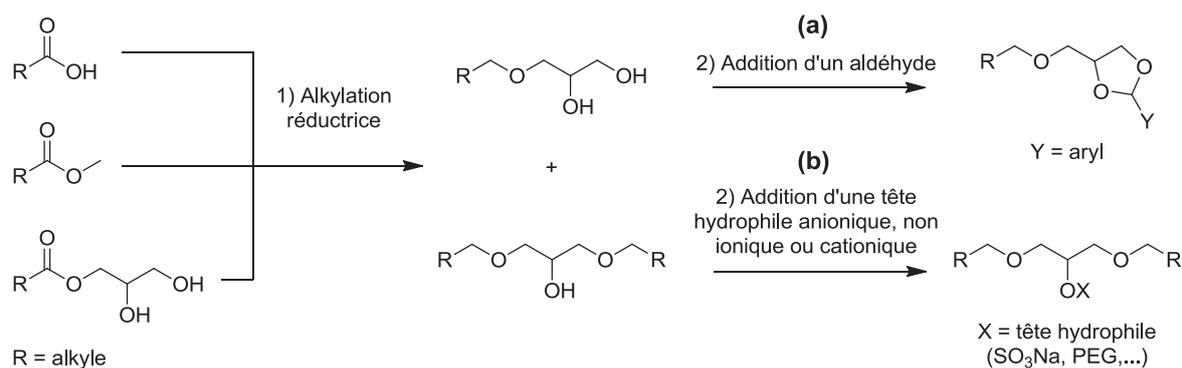


Schéma 137. Procédé de synthèse de plastifiants et de tensioactifs en deux étapes, par alkylation réductrice ou réduction d'un monoglycéride puis **(a)** acétalisation ou **(b)** addition d'une tête hydrophile

IV. PARTIE EXPERIMENTALE

1. General methods

All reagents, carboxylic acids and methyl esters were used as received without further purification from Acros, Sigma-Aldrich, Alfa Aesar and TCI. Glycerol, 99%, *Reagentplus*® was purchased from Sigma-Aldrich, Diglycerol 80% from TCI, Triglycerol 80% from Sigma-Aldrich, the supported metal catalysts and Pd/C (5%) on activated carbon, reduced and dry (Escat 1431) from Strem Chemicals. Oleic sunflower refined oil ($\geq 90\%$ of triolein) was provided by our industrial partner and was used without further purification. Amberlyst 15 dry, Amberlyst 36 dry and Amberlyst 35 dry, were bought from Rohm and Haas.

All reductive alkylation reactions were performed in a 300 mL steel Parr autoclave equipped with a mechanical stirrer.

1.1. NMR

¹H NMR and ¹³C NMR spectra were recorded on a BRUKER DRX 300 or BRUKER ALS 300 (¹H 300 MHz, ¹³C 75 MHz) in CDCl₃ (except when mentioned) and measurements are given in parts per million. Chemical shifts δ are given in ppm. Abbreviations are defined as follows: “*br*” broad singlet, “*s*” singlet, “*d*” doublet, “*dd*” doublet of doublets, “*t*” triplet, “*q*” quadruplet, “*m*” multiplet or massive. *J* coupling constants are expressed in Hertz (Hz).

1.2. IR

IR spectra were recorded on a Spectro Nicolet IS10 Smart ITR with an ATR diamond.

1.3. HRMS

HRMS-ESI mass spectra were recorded:

- in positive-ion mode on a hybrid quadrupole time-of-flight mass spectrometer (MicroTOFQ-II, Bruker Daltonics, Bremen) with an Electrospray Ionization (ESI) ion source. The gas flow of spray gas was 0.6 bar and the capillary voltage was 4.5 kV. The solutions were infused at 180 μ L/h in a mixture of solvents (methanol / dichloromethane / water 45:40:15). The mass range of the analysis was 50-1000m/z and the calibration was done with sodium formate;

- or on an ion trap mass spectrometer (LCQ, Thermo, Bremen, Germany) equipped with an electrospray (ESI) ion source in the positive and negative ion mode. The spray voltage for the positive and negative ion mode was respectively 4kV and -3kV. The capillary transfer temperature was 200 °C.

HRMS-CI (Chemical Ionization) and HRMS-EI (Electron Ionization) mass spectra were recorded on a high resolution double-focusing (reversed Nier-Johns B/E geometry) mass spectrometer (ThermoFinnigan MAT95XL, Bremen, Germany) equipped with a chemical ionization (CI) and an electron ionization (EI) ion sources. The reagent gas for the CI was isobutane and the calibration for high resolution mass spectra was done with perfluorotrybutylamine (FC43). For EI an electron energy of 70eV was used and the calibration was done with perfluorokerozene (PFK).

1.4. GC-MS

GC-MS analysis were performed on a Focus GC (Thermo Electron Corporation, Bremen, Germany) equipped with a DB-5MS capillary column (30m, 0.25mm i.d., 0.25 μ m film thickness) and a DSQ mass spectrometer as a detector (Thermo Electron corporation, Bremen, Germany). The carrier gas was helium, at a flow rate of 1 mL/min. Column temperature was initially 70 °C for 2 min, then gradually increased to 310 °C at 15 °C/min and finally kept at 310 °C for 10 min. The injector temperature was 220 °C and the transfer line temperature was 280 °C. For GC-MS detection an electron ionization system was used with electron energy of 70 eV, and the mass analyzer was a simple quadrupole.

1.5. GC

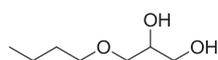
GC analyses were performed on a GC-2025 Gas Chromatograph (Shimadzu) equipped with a ZB-5-MS column (30.0m, 0.25mm i.d., 0.25 μ m film thickness). The carrier gas was N₂, at a flow rate of 1.27 mL/min. Column temperature was initially 70 °C for 2 min, then gradually increased to 280 °C at 10 °C/min and finally kept at 280 °C for 15 min. The injector temperature was 250 °C and for detection a FID was used (280 °C).

2. Procedures

2.1. General procedure for the reductive alkylation of a carboxylic acid with glycerol

Glycerol (716 mmol, 65.94 g, 40 eq.) and carboxylic acid (17.6 mmol, 1 eq.) were mixed at room temperature in a 300 mL steel Parr autoclave equipped with a mechanical stirrer. Next, Amberlyst 35 dry (10 wt%) and Pd/C (1 mol% Pd, 0.39 g) were added to the mixture. The autoclave was first flushed with argon then with hydrogen four times. The solution was stirred (800 rpm) at 120 °C under 50 bar hydrogen for 16 h. The medium was then dissolved in absolute ethanol and filtered (Millipore Durapore filter 0.1 μ m). The solvent was evaporated under reduced pressure and the organic products were extracted four times with dichloromethane or toluene. The crude products were finally purified by silica column chromatography to afford glycerol monoethers (eluent: cyclohexane/ethyl acetate 4:1 ~ 1:0 for short alkyl chain lengths and cyclohexane/ethyl acetate 9:1~1:2 for long alkyl chain lengths).

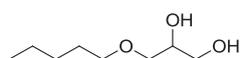
3-(butyloxy)propane-1,2-diol (**8**) [624-52-2]³⁹¹



C₇H₁₆O₃
148.20 g/mol

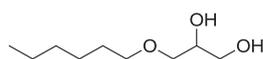
Colorless oil; ¹H NMR: δ = 0.92 (t, J = 7.1 Hz, 3H, CH₃), 1.30-1.42 (m, 2H, CH₂), 1.51-1.76 (m, 2H, CH₂), 2.36 (*br*, 2H, 2 \times OH), 3.44-3.52 (m, 4H, 2 \times CH₂), 3.64-3.71 (m, 2H, CH₂), 3.83-3.86 (m, 1H, CH); ¹³C NMR: δ = 13.9 (CH₃), 19.3 (CH₂), 31.6 (CH₂), 64.2 (CH₂), 70.8 (CH), 71.5 (CH₂), 72.3 (CH₂); IR (ATR): ν_{\max} = 3372, 2958, 2932, 2869, 1459, 1379, 1233, 1109, 1042, 927, 844 cm⁻¹; HRMS-ESI: m/z [MNa]⁺ calcd for C₇H₁₆NaO₃: 171.0992 found: 171.0986.

³⁹¹ Z. Wang, Y.-T. Cui, Z.-B. Xu, J. Qu, *J. Org. Chem.*, **2008**, *73*, 2270-2274.

3-(pentyloxy)propane-1,2-diol (2) [22636-32-4]²⁵⁶

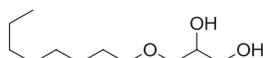
C₈H₁₈O₃
162.23 g/mol

Colorless oil; ¹H NMR: δ = 0.88 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H, CH₃), 1.28-1.32 (m, 4H, 2×CH₂), 1.54-1.59 (m, 2H, CH₂), 2.65 (br, 2H, 2×OH), 3.43-3.52 (m, 4H, 2×CH₂), 3.59-3.71 (m, 2H, CH₂), 3.82-3.86 (m, 1H, CH); ¹³C NMR: δ = 14.1 (CH₃), 22.6 (CH₂), 28.3 (CH₂), 29.4 (CH₂), 64.3 (CH₂), 70.7 (CH), 71.9 (CH₂), 72.5 (CH₂); IR (ATR): ν_{max} = 3373, 2931, 2861, 1458, 1110, 1041 cm⁻¹; HRMS-ESI: *m/z* [MNa]⁺ calcd for C₈H₁₈NaO₃: 185.1148 found: 185.1147.

3-(hexyloxy)propane-1,2-diol (9) [10305-38-1]

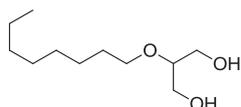
C₉H₂₀O₃
176.25 g/mol

Colorless oil; ¹H NMR: δ = 0.88 (t, *J* = 6.8 Hz, 3H, CH₃), 1.25-1.35 (m, 6H, 3×CH₂), 1.52-1.59 (m, 2H, CH₂), 2.25 (br, 2H, 2×OH), 3.43-3.52 (m, 4H, 2×CH₂), 3.61-3.74 (m, 2H, CH₂), 3.83-3.88 (m, 1H, CH); ¹³C NMR: δ = 14.1 (CH₃), 22.6 (CH₂), 25.7 (CH₂), 29.5 (CH₂), 31.7 (CH₂), 64.1 (CH₂), 70.8 (CH), 71.8 (CH₂), 72.2 (CH₂); IR (ATR): ν_{max} = 3371, 2931, 2859, 1458, 1111, 1041 cm⁻¹; HRMS-ESI: *m/z* [MNa]⁺ calcd for C₉H₂₀NaO₃: 199.1305 found: 199.1307.

3-(octyloxy)propane-1,2-diol (10) [10438-94-5]²⁵⁶

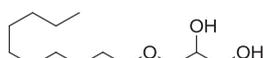
C₁₁H₂₄O₃
204.31 g/mol

Colorless oil; ¹H NMR: δ = 0.88 (t, *J* = 6.7 Hz, 3H, CH₃), 1.25-1.35 (m, 10H, 5×CH₂), 1.54-1.60 (m, 2H, CH₂), 2.51 (br, 2H, 2×OH), 3.44-3.56 (m, 4H, 2×CH₂), 3.61-3.74 (m, 2H, CH₂), 3.83-3.89 (m, 1H, CH); ¹³C NMR: δ = 14.2 (CH₃), 22.7 (CH₂), 26.2 (CH₂), 29.3 (CH₂), 29.5 (CH₂), 29.7 (CH₂), 31.9 (CH₂), 64.3 (CH₂), 70.7 (CH), 71.9 (CH₂), 72.5 (CH₂); IR (ATR): ν_{max} = 3378, 2924, 2855, 1458, 1378, 1112, 1042 cm⁻¹; HRMS-ESI: *m/z* [MNa]⁺ calcd for C₁₁H₂₄NaO₃: 227.1618 found: 227.1624.

2-(octyloxy)propane-1,3-diol (10b) [35396-30-6]³⁹²

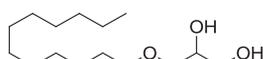
C₁₁H₂₄O₃
204.31 g/mol

Colorless oil; ¹H NMR: δ = 0.88 (t, *J* = 6.7 Hz, 3H, CH₃), 1.25-1.35 (m, 10H, 5×CH₂), 1.54-1.60 (m, 2H, CH₂), 1.93 (br, 2H, 2×OH), 3.44-3.49 (m, 1H, CH), 3.56 (t, *J* = 6.5 Hz, 2H, CH₂), 3.64-3.79 (m, 2H, CH₂); ¹³C NMR: δ = 14.1 (CH₃), 22.7 (CH₂), 26.1 (CH₂), 29.3 (CH₂), 29.5 (CH₂), 30.1 (CH₂), 31.9 (CH₂), 61.8 (2×CH₂), 70.3 (CH₂), 79.7 (CH); IR (ATR): ν_{max} = 3373, 2924, 2855, 1466, 1378, 1109, 1046, 973, 722 cm⁻¹; HRMS-ESI: *m/z* [MNa]⁺ calcd for C₁₁H₂₄NaO₃: 227.1618 found: 227.1621.

3-(decyloxy)propane-1,2-diol (11) [10430-97-4]³⁹³

C₁₃H₂₈O₃
232.36 g/mol

White crystalline solid; Mp < 44 °C; ¹H NMR: δ = 0.87 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H, CH₃), 1.24-1.36 (m, 14H, 7×CH₂), 1.54-1.60 (m, 2H, CH₂), 2.34 (br, 2H, 2×OH), 3.44-3.55 (m, 4H, 2×CH₂), 3.61-3.74 (m, 2H, CH₂), 3.82-3.87 (m, 1H, CH); ¹³C NMR: δ = 14.2 (CH₃), 22.8 (CH₂), 26.1 (CH₂), 29.4 (CH₂), 29.5 (CH₂), 29.6 (CH₂), 29.7 (CH₂), 29.7 (CH₂), 32.0 (CH₂), 64.2 (CH₂), 70.8 (CH), 71.9 (CH₂), 72.3 (CH₂); IR (ATR): ν_{max} = 3347, 2953, 2917, 2850, 1467, 1324, 1121, 1060 cm⁻¹; HRMS-ESI: *m/z* [MNa]⁺ calcd for C₁₃H₂₈NaO₃: 255.1931 found: 255.1925.

3-(dodecyloxy)propane-1,2-diol (12) [1561-07-5]²⁵⁶

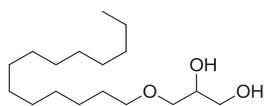
C₁₅H₃₂O₃
260.41 g/mol

White crystalline solid; Mp = 46-47 °C; ¹H NMR: δ = 0.88 (t, *J* = 6.7 Hz, 3H, CH₃), 1.21-1.36 (m, 18H, 9×CH₂), 1.54-1.60 (m, 2H, CH₂), 2.30 (br, 2H, 2×OH), 3.44-3.56 (m, 4H, 2×CH₂), 3.62-3.75 (m, 2H, CH₂), 3.83-3.89 (m, 1H, CH); ¹³C NMR: δ = 14.2 (CH₃), 22.8 (CH₂), 26.2 (CH₂), 29.5 (CH₂), 29.6 (CH₂), 29.7 (CH₂), 29.7 (CH₂), 29.7 (CH₂), 29.8 (CH₂), 32.0 (CH₂), 64.3 (CH₂), 70.7 (CH), 71.9 (CH₂), 72.5 (CH₂); IR (ATR): ν_{max} = 3351, 2954, 2917, 2850, 1469, 1325, 1122, 1094, 1060 cm⁻¹; HRMS-ESI: *m/z* [MNa]⁺ calcd for C₁₅H₃₂NaO₃: 283.2244 found: 283.2241.

³⁹² J. A. C. Flipsen, M. A. van Schaick, R. Dijkman, H. T. W. M. van der Hijden, H. M. Verheij, M. R. Egmond, *Chem. Phys. Lipids*, **1999**, *97*, 181-191.

³⁹³ N. M. Carballeira, R. O'Neill, K. Parang, *Chem. Phys. Lipids*, **2005**, *136*, 47-54.

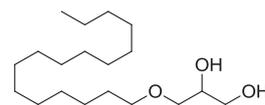
3-(tetradecyloxy)propane-1,2-diol (13) [1561-06-4]³⁹⁴



C₁₇H₃₆O₃
288.47 g/mol

White crystalline solid; Mp = 55-56 °C; ¹H NMR: δ = 0.88 (t, *J* = 6.7 Hz, 3H, CH₃), 1.21-1.37 (m, 22H, 11×CH₂), 1.54-1.60 (m, 2H, CH₂), 2.10 (*br*, 2H, 2×OH), 3.44-3.56 (m, 4H, 2×CH₂), 3.62-3.75 (m, 2H, CH₂), 3.83-3.89 (m, 1H, CH); ¹³C NMR: δ = 14.2 (CH₃), 22.8 (CH₂), 26.2 (CH₂), 29.5 (CH₂), 29.6 (CH₂), 29.7 (CH₂), 29.7 (CH₂), 29.7 (CH₂), 29.8 (CH₂), 29.8 (CH₂), 29.8 (2×CH₂), 32.0 (CH₂), 64.3 (CH₂), 70.7 (CH), 72.0 (CH₂), 72.5 (CH₂); IR (ATR): ν_{max} = 3349, 2954, 2916, 2850, 1470, 1326, 1254, 1238, 1117, 1099, 1061 cm⁻¹; HRMS-ESI: *m/z* [MNa]⁺ calcd for C₁₇H₃₆NaO₃: 311.2557 found: 311.2550.

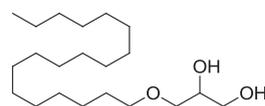
3-(hexadecyloxy)propane-1,2-diol (14) [6145-69-3]³⁹⁵



C₁₉H₄₀O₃
316.52 g/mol

White crystalline solid; Mp = 67-68 °C; ¹H NMR: δ = 0.88 (t, *J* = 6.7 Hz, 3H, CH₃), 1.20-1.37 (m, 26H, 13×CH₂), 1.54-1.60 (m, 2H, CH₂), 2.17 (*br*, 1H, OH), 2.59 (*br*, 1H, OH), 3.43-3.57 (m, 4H, 2×CH₂), 3.62-3.75 (m, 2H, CH₂), 3.83-3.89 (m, 1H, CH); ¹³C NMR: δ = 14.2 (CH₃), 22.8 (CH₂), 26.2 (CH₂), 29.5 (CH₂), 29.6 (CH₂), 29.7 (CH₂), 29.7 (CH₂), 29.7 (CH₂), 29.8 (6×CH₂), 32.1 (CH₂), 64.3 (CH₂), 70.7 (CH), 72.0 (CH₂), 72.5 (CH₂); IR (ATR): ν_{max} = 3355, 2954, 2916, 2849, 1471, 1327, 1254, 1120, 1105, 1060 cm⁻¹; HRMS-ESI: *m/z* [MNa]⁺ calcd for C₁₉H₄₀NaO₃: 339.2870 found: 339.2859.

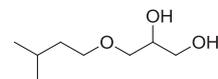
3-(octadecyloxy)propane-1,2-diol (15) [544-62-7]³⁹⁶



C₂₁H₄₄O₃
344.57 g/mol

White crystalline solid; Mp = 72-73 °C; ¹H NMR: δ = 0.88 (t, *J* = 6.6 Hz, 3H, CH₃), 1.20-1.38 (m, 30H, 15×CH₂), 1.55-1.60 (m, 2H, CH₂), 2.15 (*br*, 2H, 2×OH), 3.44-3.56 (m, 4H, 2×CH₂), 3.62-3.75 (m, 2H, CH₂), 3.83-3.88 (m, 1H, CH); ¹³C NMR: δ = 14.2 (CH₃), 22.8 (CH₂), 26.2 (CH₂), 29.5 (CH₂), 29.6 (CH₂), 29.7 (CH₂), 29.7 (CH₂), 29.8 (CH₂), 29.8 (7×CH₂), 32.1 (CH₂), 64.3 (CH₂), 70.7 (CH), 72.0 (CH₂), 72.5 (CH₂); IR (ATR): ν_{max} = 3358, 2954, 2916, 2849, 1471, 1327, 1120, 1060 cm⁻¹; HRMS-ESI: *m/z* [MNa]⁺ calcd for C₂₁H₄₄NaO₃: 367.3183 found: 367.3165.

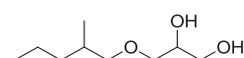
3-(isopentyloxy)propane-1,2-diol (16) [627-92-9]



C₈H₁₈O₃
162.23 g/mol

Colorless oil; ¹H NMR: δ = 0.90 (d, *J* = 6.6 Hz, 6H, 2×CH₃), 1.47 (q, *J* = 6.8 Hz, 2H, CH₂), 1.63-1.71 (m, 1H, CH), 2.30 (*br*, 2H, 2×OH), 3.46-3.54 (m, 4H, 2×CH₂), 3.61-3.74 (m, 2H, CH₂), 3.83-3.87 (m, 1H, CH₂OH); ¹³C NMR: δ = 22.7 (2×CH₃), 25.1 (CH), 38.3 (CH₂), 64.1 (CH₂), 70.2 (CH₂), 70.8 (CHOH), 72.3 (CH₂); IR (ATR): ν_{max} = 3373, 2955, 2927, 2869, 1467, 1385, 1367, 1111, 1040, 924, 864, 828 cm⁻¹; HRMS-ESI: *m/z* [MNa]⁺ calcd for C₈H₁₈NaO₃: 185.1148 found: 185.1142.

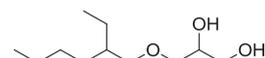
3-((2-methylpentyl)oxy)propane-1,2-diol (17) [no CAS number]



C₉H₂₀O₃
176.25 g/mol

Colorless oil; ¹H NMR: δ = 0.86-0.91 (m, 6H, 2×CH₃), 1.06-1.38 (m, 4H, 2×CH₂), 1.36-1.77 (m, 1H, CH), 2.33 (*br*, 2H, 2×OH), 3.19-3.36 (m, 2H, CH₂), 3.49-3.53 (m, 2H, CH₂), 3.62-3.75 (m, 2H, CH₂), 3.84-3.87 (m, 1H, CH₂OH); ¹³C NMR: δ = 14.2 (CH₃), 16.8 (CH₃), 19.9 (CH₂), 32.8 (CH), 35.7 (CH₂), 64.1 (CH₂), 70.6 (CHOH), 72.3 (CH₂), 76.5 (CH₂); IR (ATR): ν_{max} = 3374, 2956, 2928, 2872, 1457, 1379, 1108, 1042, 928, 856, 739 cm⁻¹; HRMS-ESI: *m/z* [MNa]⁺ calcd for C₉H₂₀NaO₃: 199.1305 found: 199.1301.

3-((2-ethylhexyl)oxy)propane-1,2-diol (18) [70445-33-9]



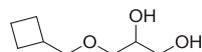
C₁₁H₂₄O₃
204.31 g/mol

Colorless oil; ¹H NMR (400 MHz): δ = 0.85-0.90 (m, 6H, 2×CH₃), 1.25-1.36 (m, 8H, 4×CH₂), 1.47-1.52 (m, 1H, CH), 2.31 (*br*, 2H, 2×OH), 3.31-3.39 (m, 2H, CH₂), 3.46-3.54 (m, 2H, CH₂), 3.63-3.73 (m, 2H, CH₂), 3.73-3.88 (m, 1H, CH₂OH); ¹³C NMR (100 MHz): δ = 11.2 (CH₃), δ = 14.2 (CH₃), 23.2 (CH₂), 24.0 (CH₂), 29.2 (CH₂), 30.7 (CH₂), 39.7 (CH), 64.5 (CH₂), 70.5 (CHOH), 73.0 (CH₂), 74.7 (CH₂); IR (ATR): ν_{max} = 3378, 2958, 2927, 2859, 1459, 1379, 1108, 1043, 925, 853, 768, 727 cm⁻¹; HRMS-ESI: *m/z* [MNa]⁺ calcd for C₁₁H₂₄NaO₃: 227.1618 found: 227.1621.

³⁹⁴ Z. Huang, F. C. Szoka Jr., *J. Am. Chem. Soc.*, **2008**, *130*, 15702-15712.

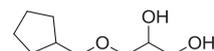
³⁹⁵ T. M. Fyles, C. C. Tong, *New J. Chem.*, **2007**, *31*, 655-661.

³⁹⁶ A. Halldorsson, P. Thordarson, B. Kristinsson, C. D. Magnusson, G. G. Haraldsson, *Tetrahedron: Asymmetry*, **2004**, *15*, 2893-2899.

3-(cyclobutylmethoxy)propane-1,2-diol (19) [no CAS number]

$C_8H_{16}O_3$
160.21 g/mol

Colorless oil; 1H NMR: δ = 1.67-1.78 (m, 2H, CH_2), 1.81-1.97 (m, 2H, CH_2), 2.00-2.10 (m, 2H, CH_2), 2.37 (*br*, 2H, $2 \times OH$), 2.51-2.62 (m, 1H, CH), 3.45 (dd, J = 1.9 Hz, J = 7.0 Hz, 2H, CH_2), 3.49-3.54 (m, 2H, CH_2), 3.61-3.74 (m, 2H, CH_2) 3.82-3.89 (m, 1H, $CHOH$); ^{13}C NMR: δ = 18.7 (CH_2), 25.1 ($2 \times CH_2$), 35.0 (CH), 64.2 (CH_2), 70.8 ($CHOH$), 72.5 (CH_2), 76.3 (CH_2); IR (ATR): ν_{max} = 3373, 2933, 2861, 1325, 1242, 1040, 979, 925, 854, 734 cm^{-1} ; HRMS-ESI: m/z [MNa] $^+$ calcd for $C_8H_{16}NaO_3$: 183.0992 found: 183.0988.

3-(cyclopentylmethoxy)propane-1,2-diol (20) [no CAS number]

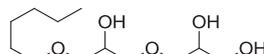
$C_9H_{18}O_3$
174.24 g/mol

Colorless oil; 1H NMR: δ = 1.17-1.24 (m, 2H, CH_2), 1.50-1.61 (m, 4H, $2 \times CH_2$), 1.67-1.76 (m, 2H, CH_2), 2.11-2.31 (m, 1H, CH), 2.31 (*br*, 2H, $2 \times OH$), 3.29-3.39 (m, 2H, CH_2), 3.48-3.58 (m, 2H, CH_2), 3.62-3.75 (m, 2H, CH_2) 3.82-3.87 (m, 1H, $CHOH$); ^{13}C NMR: δ = 25.4 ($2 \times CH_2$), 29.5 ($2 \times CH_2$), 39.3 (CH), 64.2 (CH_2), 70.7 ($CHOH$), 72.5 (CH_2), 76.3 (CH_2); IR (ATR): ν_{max} = 3372, 2948, 2864, 1453, 1110, 1040, 927, 854 cm^{-1} ; HRMS-ESI: m/z [MNa] $^+$ calcd for $C_9H_{18}NaO_3$: 197.1148 found: 197.1142.

3-(cyclohexylmethoxy)propane-1,2-diol (21) [147526-34-9]³⁹⁷

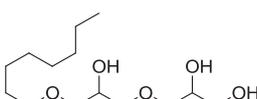
$C_{10}H_{20}O_3$
188.26 g/mol

Colorless oil; 1H NMR: δ = 0.90-0.97 (m, 2H, CH_2), 1.16-1.26 (m, 3H, CH, CH_2), 1.57-1.74 (m, 6H, $3 \times CH_2$), 2.23 (*br*, 2H, $2 \times OH$), 3.24-3.30 (m, 2H, CH_2), 3.49-3.54 (m, 2H, CH_2), 3.65-3.72 (m, 2H, CH_2) 3.82-3.88 (m, 1H, $CHOH$); ^{13}C NMR: δ = 25.9 ($2 \times CH_2$), 26.6 (CH_2), 30.0 ($2 \times CH_2$), 37.9 (CH), 64.2 (CH_2), 70.8 ($CHOH$), 72.5 (CH_2), 77.6 (CH_2); IR (ATR): ν_{max} = 3373, 2920, 2850, 1449, 1120, 1040, 924, 889, 843 cm^{-1} ; HRMS-ESI: m/z [MNa] $^+$ calcd for $C_{10}H_{20}NaO_3$: 211.1305 found: 211.1307.

3-(3-(hexyloxy)-2-hydroxypropoxy)propane-1,2-diol (22) [146490-38-2]

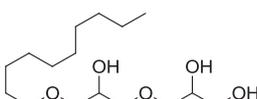
$C_{12}H_{26}O_5$
250.33 g/mol

Colorless oil (Mixture of isomers); 1H NMR: δ = 0.89 (t, J = 6.9 Hz, 3H, CH_3), 1.20-1.39 (m, 6H, $3 \times CH_2$), 1.54-1.60 (m, 2H, CH_2), 2.85 (*br*, 3H, $3 \times OH$), 3.43-3.75 (m, 10H, $5 \times CH_2$), 3.84-3.92 (m, 1H, CH), 3.94-4.00 (m, 1H, CH); ^{13}C NMR: δ = 14.1 (CH_3), 22.6 (CH_2), 25.8 (CH_2), 29.5 (CH_2), 31.7 (CH_2), 63.8 (CH_2), 69.4 (C^*HOH), 69.6 (C^*HOH), 70.9 (C^*HOH), 71.1 (C^*HOH), 71.8 (CH_2), 71.8 (CH_2), 72.8 (CH_2), 72.9 (CH_2), 73.1 (CH_2), 73.2 (CH_2); IR (ATR): ν_{max} = 3363, 2928, 2860, 1457, 1378, 1109, 1040 cm^{-1} ; HRMS-ESI: m/z [MNa] $^+$ calcd for $C_{12}H_{26}NaO_5$: 273.1672 found: 273.1668.

3-(3-(octyloxy)-2-hydroxypropoxy)propane-1,2-diol (23) [85590-50-7]²⁵⁶

$C_{14}H_{30}O_5$
278.39 g/mol

Colorless oil; (Mixture of isomers); 1H NMR: δ = 0.88 (t, J = 6.7 Hz, 3H, CH_3), 1.22-1.37 (m, 10H, $5 \times CH_2$), 1.52-1.61 (m, 2H, CH_2), 2.63 (*br*, 3H, $3 \times OH$), 3.43-3.77 (m, 10H, $5 \times CH_2$), 3.85-3.90 (m, 1H, CH), 3.93-3.99 (m, 1H, CH); ^{13}C NMR: δ = 14.2 (CH_3), 22.7 (CH_2), 26.1 (CH_2), 29.3 (CH_2), 29.5 (CH_2), 29.6 (CH_2), 31.9 (CH_2), 63.8 (CH_2), 69.5 (C^*HOH), 69.6 (C^*HOH), 71.0 (C^*HOH), 71.1 (C^*HOH), 71.8 (CH_2), 71.8 (CH_2), 72.8 (CH_2), 73.0 (CH_2), 73.1 (CH_2), 73.2 (CH_2); IR (ATR): ν_{max} = 3363, 2923, 2855, 1457, 1327, 1110, 1042, 870 cm^{-1} ; HRMS-ESI: m/z [MNa] $^+$ calcd for $C_{14}H_{30}NaO_5$: 301.1985 found: 301.1989.

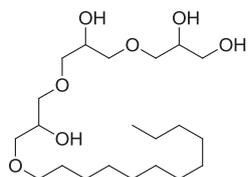
3-(3-(decyloxy)-2-hydroxypropoxy)propane-1,2-diol (24) [88456-94-4]

$C_{16}H_{34}O_5$
306.44 g/mol

Colorless oil; (Mixture of isomers); 1H NMR: δ = 0.88 (t, J = 6.7 Hz, 3H, CH_3), 1.20-1.39 (m, 14H, $7 \times CH_2$), 1.54-1.59 (m, 2H, CH_2), 2.42 (*br*, 1H, OH), 2.91 (*br*, 1H, OH), 3.25 (*br*, 1H, OH), 3.42-3.74 (m, 10H, $5 \times CH_2$), 3.87-3.92 (m, 1H, CH), 3.94-3.99 (m, 1H, CH); ^{13}C NMR: δ = 14.2 (CH_3), 22.7 (CH_2), 26.1 (CH_2), 29.4 (CH_2), 29.5 (CH_2), 29.6 (CH_2), 29.7 (CH_2), 29.7 (CH_2), 31.9 (CH_2), 63.8 (CH_2), 69.4 (C^*HOH), 69.6 (C^*HOH), 70.9 (C^*HOH), 71.1 (C^*HOH), 71.8 (CH_2), 71.8 (CH_2), 72.8 (CH_2), 72.9 (CH_2), 73.1 (CH_2), 73.2 (CH_2); IR (ATR): ν_{max} = 3363, 2922, 2853, 1458, 1378, 1110, 1043 cm^{-1} ; HRMS-ESI: m/z [MNa] $^+$ calcd for $C_{16}H_{34}NaO_5$: 329.2298 found: 329.2288.

³⁹⁷ B. Kosar-Hashemi, W. L. F. Armarego, *Biol. Chem. Hoppe-Seyler*, **1993**, 374, 9-25.

3-(3-(3-(dodecyloxy)-2-hydroxypropoxy)-2-hydroxypropoxy)propane-1,2-diol (25) [123541-03-7]



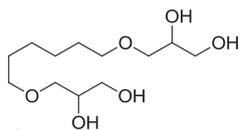
$C_{21}H_{44}O_7$
408.57 g/mol

White gel (Mixture of isomers); 1H NMR: δ = 0.88 (t, J = 6.8 Hz, 3H, CH_3), 1.20-1.35 (m, 18H, $9 \times CH_2$), 1.52-1.59 (m, 2H, CH_2), 3.33 (*br*, 4H, $4 \times OH$), 3.32-3.73 (m, 15H, $7 \times CH_2$, CH), 3.82-3.90 (m, 1H, CH), 3.91-4.01 (m, 1H, CH); ^{13}C NMR (100 MHz): δ = 14.3 (CH_3), 22.8 (CH_2), 26.2 (CH_2), 29.5 (CH_2), 29.6 (CH_2), 29.7 (CH_2), 29.8 (CH_2), 29.8 (CH_2), 32.1 (CH_2), 63.9 (CH_2), 63.9 (CH_2), 69.6 (C^*HOH), 69.7 (C^*HOH), 69.8 (C^*HOH), 69.9 (C^*HOH), 70.9 (C^*HOH), 71.0 (C^*HOH), 71.8 (CH_2), 71.9 (CH_2), 72.8 (CH_2), 72.8 (CH_2), 72.9 (CH_2), 73.1 (CH_2), 73.1 (CH_2), 73.2 (CH_2), 73.2 (CH_2); IR (ATR): ν_{max} = 3355, 2921, 2852, 1456, 1333, 1112, 1040, 932, 891, 717 cm^{-1} ; HRMS-ESI: m/z [MNa] $^+$ calcd for $C_{21}H_{44}NaO_7$: 431.2979 found: 431.2976.

2.2. General procedure for the reductive alkylation of a diacid with glycerol

The same procedure as **2.1.** was followed but 60 eq. of glycerol (800 mmol, 73.69 g) were mixed with 1 eq. of carboxylic diacid (13.33 mmol), with 15 wt% of Amberlyst 35 and 2 mol% of Pd/C (0.57 g). The crude products were purified by silica column chromatography (eluent: cyclohexane/ethyl acetate 4:1 ~ 1:0 for short alkyl chain lengths; cyclohexane/ethyl acetate 95:5 ~ 1:1 for long alkyl chain lengths and dichloromethane/methanol 97:3 for products **31** and **33**).

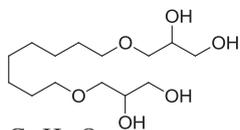
3,3'-(hexane-1,6-diylbis(oxy))bis(propane-1,2-diol) (27) [115235-38-6]⁸⁷



$C_{12}H_{26}O_6$
266.33 g/mol

White gel; 1H NMR (400 MHz, MeOD): δ = 1.35-1.41 (m, 4H, $2 \times CH_2$), 1.55-1.63 (m, 4H, $2 \times CH_2$), 3.42-3.65 (m, 12H, $6 \times CH_2$), 3.72-3.77 (m, 2H, $2 \times CH$); ^{13}C NMR (100 MHz, MeOD): δ = 27.1 (CH_2), 30.7 (CH_2), 64.6 (CH_2), 72.3 (CHOH), 72.5 (CH_2), 73.2 (CH_2); IR (ATR): ν_{max} = 3360, 2941, 2857, 1460, 1361, 1109, 1039 cm^{-1} ; HRMS-ESI: m/z [MH] $^+$ calcd for $C_{12}H_{27}O_7$: 267.1802 found: 267.1804.

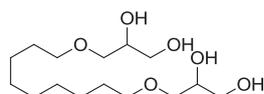
3,3'-(octane-1,8-diylbis(oxy))bis(propane-1,2-diol) (28) [No CAS Number]



$C_{14}H_{30}O_6$
294.38 g/mol

White solid; Mp = 44-48 °C; 1H NMR (MeOD): δ = 1.30-1.41 (m, 8H, $4 \times CH_2$), 1.54-1.63 (m, 4H, $2 \times CH_2$), 3.38-3.60 (m, 12H, $6 \times CH_2$), 3.71-3.78 (m, 2H, $2 \times CH$); ^{13}C NMR (MeOD): δ = 27.1 (CH_2), 30.5 (CH_2), 30.7 (CH_2), 64.6 (CH_2), 72.2 (CHOH), 72.6 (CH_2), 73.2 (CH_2); IR (ATR): ν_{max} = 3363, 2935, 2852, 1461, 1359, 1112, 1040 cm^{-1} ; HRMS-ESI: m/z [MNa] $^+$ calcd for $C_{14}H_{30}NaO_6$: 317.1935 found: 317.1930.

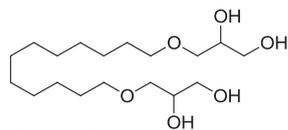
3,3'-(nonane-1,9-diylbis(oxy))bis(propane-1,2-diol) (29) [No CAS Number]



$C_{15}H_{32}O_6$
308.41 g/mol

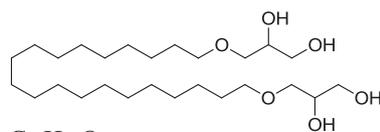
White solid; Mp = 65-68 °C; 1H NMR: δ = 1.25-1.40 (m, 10H, $5 \times CH_2$), 1.52-1.60 (m, 4H, $2 \times CH_2$), 2.75 (*br*, 2H, $2 \times OH$), 3.43-3.51 (m, 8H, $4 \times CH_2$), 3.59-3.72 (m, 4H, $2 \times CH_2$), 3.81-3.89 (m, 2H, $2 \times CH$); ^{13}C NMR (MeOD): δ = 27.2 (CH_2), 30.5 (CH_2), 30.7 (CH_2), 64.5 (CH_2), 72.2 (CHOH), 72.5 (CH_2), 73.2 (CH_2); IR (ATR): ν_{max} = 3362, 2941, 2849, 1458, 1357, 1111, 1040 cm^{-1} ; HRMS-ESI: m/z [MNa] $^+$ calcd for $C_{15}H_{32}NaO_6$: 331.2091 found: 331.2082.

3,3'-(dodecane-1,12-diylbis(oxy))bis(propane-1,2-diol) (30) [208828-06-2]



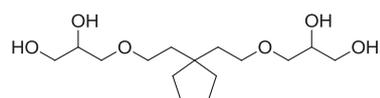
$C_{18}H_{38}O_6$
350.49 g/mol

White solid; Mp = 79-82 °C; 1H NMR (MeOD): δ = 1.26-1.40 (m, 16H, $8 \times CH_2$), 1.53-1.61 (m, 4H, $2 \times CH_2$), 3.38-3.61 (m, 12H, $6 \times CH_2$), 3.71-3.79 (m, 2H, $2 \times CH$); ^{13}C NMR (MeOD): δ = 27.2 (CH_2), 30.6 (CH_2), 30.7 (CH_2), 64.6 (CH_2), 72.2 (CH), 72.6 (CH_2), 73.2 (CH_2); IR (ATR): ν_{max} = 3362, 2940, 2850, 1457, 1359, 1110, 1040 cm^{-1} ; HRMS-ESI: m/z [MNa] $^+$ calcd for $C_{18}H_{38}NaO_6$: 373.2561 found: 373.2542.

3,3'-(icosane-1,20-diylbis(oxy))bis(propane-1,2-diol) (31) [214463-98-6]

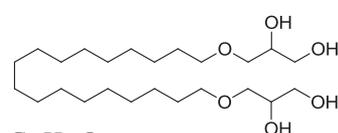
C₂₆H₅₄O₆
462.70 g/mol

White solid; Mp = 106-109 °C; ¹H NMR (400 MHz): δ = 1.21-1.39 (m, 32H, 16×CH₂), 1.53-1.59 (m, 4H, 2×CH₂), 2.29 (*br*, 4H, 4×OH), 3.41-3.75 (m, 12H, 6×CH₂), 3.84-3.93 (m, 2H, 2×CH); ¹³C NMR (100 MHz): δ = 26.2 (CH₂), 29.6 (CH₂), 29.7 (CH₂), 29.7 (CH₂), 29.8 (CH₂), 29.8 (CH₂), 30.2 (CH₂), 64.4 (CH₂), 70.6 (CHOH), 72.0 (CH₂), 72.6 (CH₂); IR (ATR): ν_{max} = 3357, 2929, 2852, 1457, 1339, 1111, 1042 cm⁻¹; HRMS-ESI: *m/z* [MH]⁺ calcd for C₂₆H₅₅O₆: 463.3993 found: 463.3999.

3,3'-((cyclopentane-1,1-diylbis(ethane-2,1-diyl))bis(oxy))bis(propane-1,2-diol) (32) [No CAS]

C₁₅H₃₀O₆
306.40 g/mol

Colorless oil; ¹H NMR (400 MHz, MeOD): δ = 1.44-1.47 (m, 4H, 2×CH₂), 1.61-1.65 (m, 8H, 4×CH₂), 3.38-3.65 (m, 12H, 6×CH₂), 3.71-3.76 (m, 2H, 2×CHOH); ¹³C NMR (100 MHz, MeOD): δ = 25.2 (2×CH₂), 38.9 (2×CH₂), 39.4 (2×CH₂), 44.1 (C_q), 64.4 (2×CH₂), 70.1 (2×CH₂), 72.3 (2×CH), 73.4 (2×CH₂); IR (ATR): ν_{max} = 3363, 2942, 2852, 1457, 1349, 1110, 1039 cm⁻¹; HRMS-ESI: *m/z* [MNa]⁺ calcd for C₁₅H₃₀NaO₆: 329.1935 found: 329.1931.

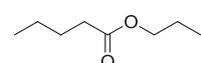
3,3'-(octadecane-1,18-diylbis(oxy))bis(propane-1,2-diol) (33) [214463-97-5]

C₂₄H₅₀O₆
434.65 g/mol

White solid; Mp = 101-103 °C; ¹H NMR: δ = 1.21-1.40 (m, 28H, 14×CH₂), 1.53-1.61 (m, 4H, 2×CH₂), 2.21 (*br*, 4H, 4×OH), 3.44-3.76 (m, 12H, 6×CH₂), 3.84-3.89 (m, 2H, 2×CH); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃/MeOD 2:1): δ = 25.9 (CH₂), 29.5 (CH₂), 29.5 (CH₂), 29.6 (CH₂), 63.8 (CH₂), 70.6 (CH), 71.8 (CH₂), 72.1 (CH₂); IR (ATR): ν_{max} = 3357, 2929, 2852, 1457, 1339, 1111, 1042 cm⁻¹; HRMS-ESI: *m/z* [MNa]⁺ calcd for C₂₄H₅₀NaO₆: 457.3500 found: 457.3491.

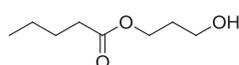
2.3. Procedure for the Pd/C-A35 catalytic system recycling

After each reaction, the crude was dissolved in EtOH and filtered off under argon atmosphere (Millipore Durapore filter 0.1 μm). The Pd/C-A35 catalytic system was carefully washed three times with a mixture of EtOH/MeOH under argon atmosphere before being transferred in the 300 mL steel Parr autoclave. To limit flammability and deactivation risks, it is recommended to work under an argon flow and to transfer the catalyst in the reactor with a small amount of solvent. Then, the reactor was left under an argon flow for 2 h at room temperature. After evaporation of the solvents, both reactants (glycerol and carboxylic acid) were added to the catalyst in order to start a new reaction.

2.4. Study of the mechanism**Propyl pentanoate (35) [141-06-0]**

C₈H₁₆O₂
144.21 g/mol

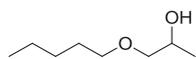
Colorless oil; ¹H NMR: δ = 0.91 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H, CH₃), δ = 0.94 (t, *J* = 7.3 Hz, 3H, CH₃), 1.29-1.38 (m, 2H, CH₂), 1.57-1.68 (m, 4H, 2×CH₂), 2.30 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H, CH₂), 4.02 (t, *J* = 6.7 Hz, 2H, CH₂); ¹³C NMR: δ = 10.4 (CH₃), δ = 13.7 (CH₃), 22.0 (CH₂), 22.3 (CH₂), 27.1 (CH₂), 34.1 (CH₂), 65.8 (CH₂), 173.9 (C_q); IR (ATR): ν_{max} = 2960, 2928, 2875, 1736, 1465, 1380, 1340, 1244, 1174, 1093, 1061, 952, 756 cm⁻¹; HRMS-Cl: *m/z* [MH]⁺ calcd for C₈H₁₇O₂: 145.1223 found: 145.1222.

3-hydroxypropyl pentanoate (37) [35019-17-1]

C₈H₁₆O₃
160.21 g/mol

Colorless oil; ¹H NMR: δ = 0.91 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H, CH₃), δ = 1.28-1.41 (m, 2H, CH₂), 1.55-1.66 (m, 2H, CH₂), 1.81 (*br*, 1H, OH), 1.82-1.92 (m, 2H, CH₂), 2.31 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H, CH₂), 3.69 (t, *J* = 6.5 Hz, 2H, CH₂), 4.23 (t, *J* = 6.2 Hz, 2H, CH₂); ¹³C NMR: δ = 13.7 (CH₃), 22.3 (CH₂), 27.1 (CH₂), 31.8 (CH₂), 34.1 (CH₂), 59.1 (CH₂), 61.3 (CH₂), 174.5 (C_q); IR (ATR): ν_{max} = 3400, 2959, 2933, 2874, 1734, 1716, 1467, 1261, 1175, 1094, 1052, 977, 938 cm⁻¹; HRMS-ESI: *m/z* [MNa]⁺ calcd for C₈H₁₆NaO₃: 183.0992 found: 183.0991.

1-(pentyloxy)propan-2-ol (38) [55546-15-1]²⁵⁶

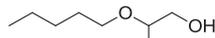


C₈H₁₈O₂

146.23 g/mol

Colorless oil; ¹H NMR (400 MHz): δ = 0.90 (t, *J* = 6.9 Hz, 3H, CH₃), 1.13 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H, CH₃), 1.30-1.36 (m, 4H, 2×CH₂), 1.56-1.60 (m, 2H, CH₂), 2.23 (*br*, 1H, OH), 3.19 (dd, *J* = 8.3 Hz, *J* = 9.3 Hz, 1H, CH_{2a}), 3.39-3.50 (m, 3H, CH_{2b}, CH₂), 3.93-3.98 (m, 1H, CH); ¹³C NMR (100 MHz): δ = 14.2 (CH₃), 18.7 (CH₃), 22.7 (CH₂), 28.4 (CH₂), 29.5 (CH₂), 66.6 (CH), 71.6 (CH₂), 76.4 (CH₂); IR (ATR): ν_{max} = 3417, 2957, 2930, 2859, 1458, 1376, 1324, 1258, 1110, 982, 850, 729 cm⁻¹; HRMS-ESI: *m/z* [MNa]⁺ calcd for C₈H₁₈NaO₂: 169.1199 found: 169.1196.

2-(pentyloxy)propan-1-ol (41) [55546-41-3]²⁵⁶

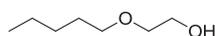


C₈H₁₈O₂

146.23 g/mol

Colorless oil; ¹H NMR (400 MHz): δ = 0.89 (t, *J* = 7 Hz, 3H, CH₃), 1.10 (d, *J* = 6.3 Hz, 3H, CH₃), 1.30-1.34 (m, 4H, 2×CH₂), 1.56-1.60 (m, 2H, CH₂), 2.12 (*br*, 1H, OH), 3.34-3.60 (m, 5H, 2×CH₂, CH); ¹³C NMR (100 MHz): δ = 14.2 (CH₃), 16.0 (CH₃), 22.7 (CH₂), 28.5 (CH₂), 29.9 (CH₂), 66.5 (CH₂), 69.1 (CH₂), 75.8 (CH); IR (ATR): ν_{max} = 3410, 2957, 2931, 2861, 1457, 1375, 1342, 1242, 1091, 1045, 988, 914, 837, 729 cm⁻¹; HRMS-ESI: *m/z* [MNa]⁺ calcd for C₈H₁₈NaO₂: 169.1199 found: 169.1195.

2-(pentyloxy)ethanol (39) [6196-58-3]³⁹⁸

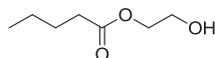


C₇H₁₆O₂

132.20 g/mol

Colorless oil; ¹H NMR: δ = 0.90 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H, CH₃), 1.29-1.35 (m, 4H, 2×CH₂), 1.55-1.62 (m, 2H, CH₂), 2.04 (*br*, 1H, OH), 3.47 (t, *J* = 6.7 Hz, 2H, CH₂), 3.53 (t, *J* = 6.5 Hz, 2H, CH₂), 3.71-3.74 (m, 2H, CH₂); ¹³C NMR: δ = 14.0 (CH₃), 22.5 (CH₂), 28.3 (CH₂), 29.3 (CH₂), 61.7 (CH₂), 71.5 (CH₂), 71.9 (CH₂); IR (ATR): ν_{max} = 3404, 2931, 2860, 1458, 1379, 1357, 1217, 1117, 1063, 992, 888, 729 cm⁻¹; HRMS-ESI: *m/z* [MNa]⁺ calcd for C₇H₁₆NaO₂: 155.1043 found: 155.1038.

2-hydroxyethyl pentanoate (44) [16179-36-5]

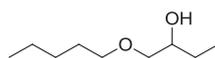


C₇H₁₄O₃

146.18 g/mol

Colorless oil; ¹H NMR: δ = 0.92 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H, CH₃), 1.29-1.42 (m, 2H, CH₂), 1.57-1.67 (m, 2H, CH₂), 1.95 (*br*, 1H, OH), 2.36 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H, CH₂), 3.82 (m, 2H, CH₂), 4.21 (m, 2H, CH₂); ¹³C NMR: δ = 13.7 (CH₃), 22.2 (CH₂), 26.9 (CH₂), 33.9 (CH₂), 60.9 (CH₂), 65.8 (CH₂), 174.4 (C_q); IR (ATR): ν_{max} = 3435, 2959, 2874, 1733, 1456, 1419, 1381, 1260, 1173, 1079, 1031, 940, 886, 734 cm⁻¹; HRMS-ESI: *m/z* [MNa]⁺ calcd for C₇H₁₄NaO₃: 169.0835 found: 169.0831.

1-(pentyloxy)butan-2-ol (40) [131247-93-3]

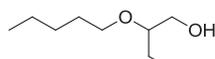


C₉H₂₀O₂

160.25 g/mol

Colorless oil; ¹H NMR: δ = 0.90 (t, *J* = 6.8 Hz, 3H, CH₃), 0.92 (t, *J* = 7.5 Hz, 3H, CH₃), 1.29-1.36 (m, 4H, 2×CH₂), 1.42-1.52 (m, 2H, CH₂), 1.54-1.63 (m, 2H, CH₂), 2.30 (*br*, 1H, OH), 3.24 (dd, *J* = 8.1 Hz, *J* = 9.6 Hz, 1H, CH_{2a}), 3.38-3.50 (m, 3H, CH_{2b}, CH₂), 3.65-3.75 (m, 1H, CH); ¹³C NMR: δ = 10.0 (CH₃), 14.1 (CH₃), 22.6 (CH₂), 26.2 (CH₂), 28.4 (CH₂), 29.4 (CH₂), 71.6 (CH₂), 71.7 (CH), 74.9 (CH₂); IR (ATR): ν_{max} = 3448, 2958, 2930, 2860, 1460, 1379, 1232, 1110, 1030, 921, 777, 729 cm⁻¹; HRMS-ESI: *m/z* [MNa]⁺ calcd for C₉H₂₀NaO₂: 183.1356 found: 183.1350.

2-(pentyloxy)butan-1-ol (42) [131247-96-6]



C₉H₂₀O₂

160.25 g/mol

Colorless oil; ¹H NMR: δ = 0.90 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H, CH₃), 0.91 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H, CH₃), 1.30-1.37 (m, 4H, 2×CH₂), 1.43-1.63 (m, 4H, 2×CH₂), 1.96 (*br*, 1H, OH), 3.24-3.32 (m, 1H, CH), 3.40-3.68 (m, 4H, 2×CH₂); ¹³C NMR: δ = 9.7 (CH₃), 14.1 (CH₃), 22.6 (CH₂), 23.6 (CH₂), 28.4 (CH₂), 29.9 (CH₂), 63.9 (CH₂), 69.7 (CH₂), 81.3 (CH); IR (ATR): ν_{max} = 3412, 2958, 2931, 2873, 1464, 1379, 1348, 1216, 1086, 1049, 920, 842, 729 cm⁻¹; HRMS-ESI: *m/z* [MNa]⁺ calcd for C₉H₂₀NaO₂: 183.1356 found: 183.1351.

2.5. General procedure for the reductive alkylation of a methyl ester with glycerol

The same procedure as **2.1.** was followed but the carboxylic acid was replaced by a methyl ester and Amberlyst 35 was replaced by 10 wt% of camphorsulfonic acid.

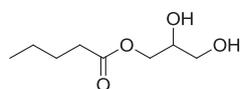
³⁹⁸ C. Loffredo, P. Augusto, R. Pires, M. Imran, O. A. El Seoud, *Dyes Pigments*, **2013**, *96*, 16-24.

2.6. BaO/Al₂O₃ catalyst preparation for transesterification reactions

The BaO/Al₂O₃ catalyst was prepared by incipient-wetness impregnation method according a reported procedure.³⁹⁹ The Al₂O₃ support was obtained after calcination of basic γ -Al₂O₃ (surface area ≥ 150 m²/g; Strem Chemicals) at 600 °C for 2 h. The barium precursor, Ba(NO₃)₂, was purchased from Sigma-Aldrich. Alumina impregnation of barium nitrate was performed in two steps (10 wt% of BaO each time), due to its limited solubility in water. In an open reactor with a magnetic stirrer, 1 g of barium nitrate (3.83 mmol) was dissolved in 5.07 g of demineralized water at 80 °C. Then, 5.31 g of alumina (52.1 mmol) was added to the solution. The resulting gel was dried at 120 °C for 3 h. A second impregnation of barium nitrate at 80 °C on the resulting powder was performed following the same procedure before being dried at 120 °C for 3 h under reduced pressure. Finally, powder was calcinated at 500 °C for 2h to obtain the BaO (22%) / Al₂O₃ (78%) catalyst.

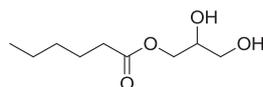
2.7. General procedure for the transesterification of glycerol with methyl esters or triolein

Glycerol (32.23 g, 350 mmol, 20 eq.) and methyl esters (17.5 mmol, 1 eq.) were added in a sealed reactor under an inert atmosphere of argon. The mixture was heated to temperature (100 °C to 200 °C, depending to the substrate) and the catalyst BaO/Al₂O₃ was added (10 wt%) under vigorous stirring. After 16 h, the reaction mixture was diluted in a minimum of ethanol and filtered off (Millipore Durapore filter 0.1 μ m). Solvents were evaporated under reduced pressure and the organic products were extracted three times with dichloromethane or toluene. The crude was finally purified by flash column chromatography on silica gel to afford the desired α -monoglyceride (eluent: cyclohexane/ethyl acetate 4:1~1:0 for short alkyl chain lengths; cyclohexane/ethyl acetate 5:1~1:2 for long alkyl chain lengths and for diglycerol monoesters **56**, **57** and **58**, eluent was dichloromethane/methanol 99:1~9:1).

2,3-dihydroxypropyl pentanoate (4) [64633-17-6]⁴⁰⁰

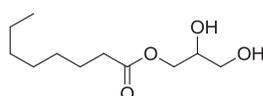
C₈H₁₆O₄
176.21 g/mol

Colorless oil; ¹H NMR: δ = 0.91 (t, J = 7.3 Hz, 3H, CH₃), 1.30-1.40 (m, 2H, CH₂), 1.57-1.65 (m, 2H, CH₂), 2.26 (*br*, 2H, 2 \times OH), 2.35 (t, J = 7.5 Hz, 2H, CH₂), 3.56-3.72 (m, 2H, CH₂), 3.90-3.96 (m, 1H, CH), 4.11-4.22 (m, 2H, CH₂); ¹³C NMR: δ = 13.7 (CH₃), 22.3 (CH₂), 27.0 (CH₂), 33.9 (CH₂), 63.4 (CH₂), 65.1 (CH₂), 70.2 (CH), 174.5 (C_q); IR (ATR): ν_{\max} = 3380, 2958, 2933, 2874, 1717, 1175, 1097, 1048 cm⁻¹; HRMS-ESI: m/z [MNa]⁺ calcd for C₈H₁₆NaO₄: 199.0946 found: 199.0947.

2,3-dihydroxypropyl hexanoate (51) [502-53-4]⁴⁰⁰

C₉H₁₈O₄
190.24 g/mol

Colorless oil; ¹H NMR: δ = 0.90 (t, J = 6.9 Hz, 3H, CH₃), 1.26-1.38 (m, 4H, 2 \times CH₂), 1.58-1.68 (m, 2H, CH₂), 2.18 (*br*, 1H, OH), 2.35 (t, J = 7.5 Hz, 2H, CH₂), 2.57 (*br*, 1H, OH), 3.57-3.72 (m, 2H, CH₂), 3.90-3.96 (m, 1H, CH), 4.11-4.24 (m, 2H, CH₂); ¹³C NMR: δ = 13.9 (CH₃), 22.3 (CH₂), 24.6 (CH₂), 31.3 (CH₂), 34.2 (CH₂), 63.5 (CH₂), 65.1 (CH₂), 70.3 (CH), 174.5 (C_q); IR (ATR): ν_{\max} = 3389, 2956, 2932, 2873, 1719, 1171, 1101, 1046 cm⁻¹; HRMS-ESI: m/z [MNa]⁺ calcd for C₉H₁₈NaO₄: 213.1097 found: 213.1095.

2,3-dihydroxypropyl octanoate (52) [502-54-5]⁴⁰⁰

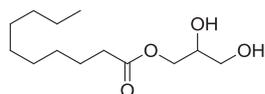
C₁₁H₂₂O₄
218.29 g/mol

Colorless oil; ¹H NMR: δ = 0.88 (t, J = 6.8 Hz, 3H, CH₃), 1.23-1.37 (m, 8H, 4 \times CH₂), 1.60-1.65 (m, 2H, CH₂), 2.16 (*br*, 1H, OH), 2.35 (t, J = 7.5 Hz, 2H, CH₂), 2.58 (*br*, 1H, OH), 3.56-3.72 (m, 2H, CH₂), 3.92-3.96 (m, 1H, CH), 4.11-4.23 (m, 2H, CH₂); ¹³C NMR: δ = 14.1 (CH₃), 22.6 (CH₂), 24.9 (CH₂), 28.9 (CH₂), 29.1 (CH₂), 31.7 (CH₂), 34.2 (CH₂), 63.4 (CH₂), 65.0 (CH₂), 70.2 (CH), 174.4 (C_q); IR (ATR): ν_{\max} = 3375, 2957, 2932, 2874, 1717, 1172, 1100, 1045 cm⁻¹; HRMS-ESI: m/z [MNa]⁺ calcd for C₁₁H₂₂NaO₄: 241.1410 found: 241.1401.

³⁹⁹ E. Rohart, V. Bellière-Baca, K. Yokota, V. Harlé, C. Pitois, *Top. Catal.*, **2007**, 42-43, 71-75.

⁴⁰⁰ D. I. Batovska, S. Tsubota, Y. Kato, Y. Asano, M. Ubukata, *Tetrahedron Asymmetr.*, **2004**, 15, 3551-3559.

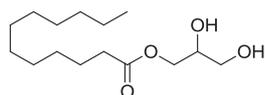
2,3-dihydroxypropyl decanoate (53) [2277-23-8]



C₁₃H₂₆O₄
246.34 g/mol

White solid; Mp < 35 °C; ¹H NMR: δ = 0.87 (t, *J* = 6.6 Hz, 3H, CH₃), 1.20-1.37 (m, 12H, 6×CH₂), 1.58-1.66 (m, 2H, CH₂), 2.22 (*br*, 2H, 2×OH), 2.35 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H, CH₂), 3.57-3.72 (m, 2H, CH₂), 3.90-3.96 (m, 1H, CH), 4.11-4.24 (m, 2H, CH₂); ¹³C NMR: δ = 14.1 (CH₃), 22.7 (CH₂), 24.9 (CH₂), 29.2 (CH₂), 29.3 (CH₂), 29.5 (2×CH₂), 31.9 (CH₂), 34.2 (CH₂), 63.5 (CH₂), 65.1 (CH₂), 70.3 (CH), 174.4 (C_q); IR (ATR): ν_{max} = 3288, 3221, 2954, 2917, 2850, 1729, 1173, 1103, 1047 cm⁻¹; HRMS-ESI: *m/z* [MNa]⁺ calcd for C₁₃H₂₆NaO₄: 269.1723 found: 269.1721.

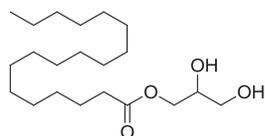
2,3-dihydroxypropyl dodecanoate (54) [142-18-7]³⁵⁰



C₁₅H₃₀O₄
274.40 g/mol

White solid; Mp = 61-62 °C; ¹H NMR: δ = 0.87 (t, *J* = 6.7 Hz, 3H, CH₃), 1.20-1.38 (m, 16H, 8×CH₂), 1.58-1.66 (m, 2H, CH₂), 2.16 (*br*, 1H, OH), 2.35 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H, CH₂), 2.58 (*br*, 1H, OH), 3.56-3.72 (m, 2H, CH₂), 3.90-3.96 (m, 1H, CH), 4.11-4.23 (m, 2H, CH₂); ¹³C NMR: δ = 14.3 (CH₃), 22.8 (CH₂), 25.0 (CH₂), 29.3 (CH₂), 29.4 (CH₂), 29.5 (CH₂), 29.6 (CH₂), 29.7 (2×CH₂), 32.0 (CH₂), 34.3 (CH₂), 63.4 (CH₂), 65.3 (CH₂), 70.4 (CH), 174.5 (C_q); IR (ATR): ν_{max} = 3296, 3225, 2958, 2916, 2850, 1729, 1173, 1103, 1047 cm⁻¹; HRMS-ESI: *m/z* [MNa]⁺ calcd for C₁₅H₃₀NaO₄: 297.2036 found: 297.2030.

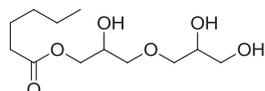
2,3-dihydroxypropyl octadecanoate (55) [123-94-4]³⁵⁰



C₂₁H₄₂O₄
358.56 g/mol

White solid; Mp = 80-81 °C; ¹H NMR: δ = 0.88 (t, *J* = 6.6 Hz, 3H, CH₃), 1.18-1.40 (m, 28H, 14×CH₂), 1.57-1.67 (m, 2H, CH₂), 2.08 (*br*, 2H, OH), 2.35 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H, CH₂), 3.57-3.72 (m, 2H, CH₂), 3.90-3.96 (m, 1H, CH), 4.11-4.24 (m, 2H, CH₂); ¹³C NMR (CDCl₃/MeOD = 9/1): δ = 14.0 (CH₃), 22.6 (CH₂), 24.8 (CH₂), 29.1 (CH₂), 29.2 (CH₂), 29.3 (CH₂), 29.4 (CH₂), 29.6 (CH₂), 29.6 (CH₂), 29.7 (6×CH₂), 31.9 (CH₂), 34.1 (CH₂), 63.2 (CH₂), 65.1 (CH₂), 70.0 (CH), 174.5 (C_q); IR (ATR): ν_{max} = 3300, 2954, 2917, 2848, 1730, 1175, 1058, 988 cm⁻¹; HRMS-ESI: *m/z* [MNa]⁺ calcd for C₂₁H₄₂NaO₄: 381.2975 found: 381.2977.

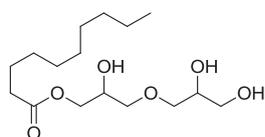
3-(2,3-dihydroxypropoxy)-2-hydroxypropyl hexanoate (56) [1026295-85-1]



C₁₂H₂₄O₆
264.32 g/mol

Colorless oil (Mixture of isomers); ¹H NMR: δ = 0.89 (t, *J* = 6.9 Hz, 3H, CH₃), 1.26-1.35 (m, 4H, 2×CH₂), 1.58-1.66 (m, 2H, CH₂), 2.34 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H, CH₂), 3.05 (*br*, 3H, 3×OH), 3.48-3.78 (m, 6H, 3×CH₂), 3.85-3.91 (m, 1H, CH), 3.99-4.05 (m, 1H, CH), 4.12-4.19 (m, 2H, CH₂); ¹³C NMR: δ = 13.9 (CH₃), 22.3 (CH₂), 24.6 (CH₂), 31.3 (CH₂), 34.1 (CH₂), 63.7 (CH₂), 65.0 (CH₂), 68.6 (C^{*}HOH), 68.7 (C^{*}HOH), 71.0 (C^{*}HOH), 71.1 (C^{*}HOH), 72.6 (CH₂), 72.7 (CH₂), 72.7 (CH₂), 174.1 (C_q); IR (ATR): ν_{max} = 3380, 2954, 2931, 2872, 1733, 1173, 1100, 1041 cm⁻¹; HRMS-ESI: *m/z* [MNa]⁺ calcd for C₁₂H₂₄NaO₆: 287.1465 found: 287.1462.

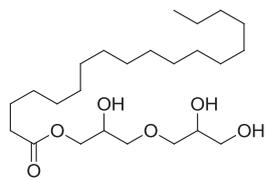
3-(2,3-dihydroxypropoxy)-2-hydroxypropyl decanoate (57) [156153-06-9]



C₁₆H₃₂O₆
320.42 g/mol

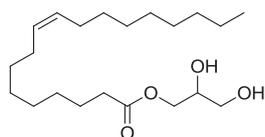
White gel; (Mixture of isomers); ¹H NMR: δ = 0.87 (t, *J* = 6.7 Hz, 3H, CH₃), 1.21-1.36 (m, 12H, 6×CH₂), 1.58-1.67 (m, 2H, CH₂), 2.34 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H, CH₂), 2.86 (*br*, 3H, 3×OH), 3.48-3.78 (m, 6H, 3×CH₂), 3.83-3.92 (m, 1H, CH), 3.98-4.06 (m, 1H, CH), 4.12-4.22 (m, 2H, CH₂); ¹³C NMR: δ = 14.2 (CH₃), 22.7 (CH₂), 24.9 (CH₂), 29.2 (CH₂), 29.3 (CH₂), 29.5 (CH₂), 31.9 (CH₂), 34.2 (CH₂), 63.7 (CH₂), 65.0 (CH₂), 68.7 (C^{*}HOH), 68.8 (C^{*}HOH), 71.0 (C^{*}HOH), 71.1 (C^{*}HOH), 72.7 (CH₂), 72.7 (CH₂), 72.8 (CH₂), 174.1 (C_q); IR (ATR): ν_{max} = 3368, 2923, 2854, 1736, 1172, 1111, 1043 cm⁻¹; HRMS-ESI: *m/z* [MNa]⁺ calcd for C₁₆H₃₂NaO₆: 343.2091 found: 343.2081.

3-(2,3-dihydroxypropoxy)-2-hydroxypropyl octadecanoate (58) [66168-54-5]



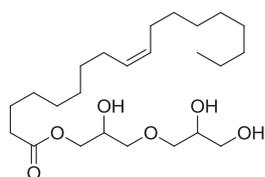
C₂₄H₄₈O₆
432.63 g/mol

White gel; (Mixture of isomers); ¹H NMR (400 MHz): δ = 0.87 (t, *J* = 6.9 Hz, 3H, CH₃), 1.20-1.37 (m, 28H, 14×CH₂), 1.57-1.67 (m, 2H, CH₂), 2.33 (t, *J* = 6.5 Hz, 2H, CH₂), 2.82 (*br*, 3H, OH), 3.48-3.75 (m, 6H, 3×CH₂), 3.84-3.91 (m, 1H, CH), 3.99-4.06 (m, 1H, CH), 4.09-4.19 (m, 2H, CH₂); ¹³C NMR (100 MHz): δ = 14.3 (CH₃), 22.8 (CH₂), 25.0 (CH₂), 29.3 (CH₂), 29.4 (CH₂), 29.5 (CH₂), 29.6 (CH₂), 29.8 (CH₂), 29.8 (CH₂), 32.1 (CH₂), 34.3 (CH₂), 63.9 (CH₂), 65.2 (CH₂), 65.2 (CH₂), 69.0 (C^{*}HOH), 69.1 (C^{*}HOH), 70.9 (C^{*}HOH), 71.0 (C^{*}HOH), 72.6 (CH₂), 72.7 (CH₂), 73.1 (CH₂), 73.1 (CH₂), 174.2 (C_q); IR (ATR): ν_{max} = 3373, 2916, 2849, 1736, 1126, 1044 cm⁻¹; HRMS-ESI: *m/z* [MNa]⁺ calcd for C₂₄H₄₈NaO₆: 455.3343 found: 455.3323.

2,3-dihydroxypropyl oleate (60) [111-03-5]⁴⁰¹

C₂₁H₄₀O₄
356.54 g/mol

White gel; ¹H NMR: δ = 0.87 (t, *J* = 6.7 Hz, 3H, CH₃), 1.20-1.40 (m, 20H, 10×CH₂), 1.58-1.66 (m, 2H, CH₂), 1.96-2.04 (m, 4H, 2×CH₂), 2.35 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H, CH₂), 3.56-3.72 (m, 2H, CH₂), 3.91-3.96 (m, 1H, CH(OH)), 4.11-4.23 (m, 2H, CH₂), 5.30-5.36 (m, 2H, 2×CH); ¹³C NMR: δ = 14.2 (CH₃), 22.8 (CH₂), 25.0 (CH₂), 27.2 (CH₂), 27.3 (CH₂), 29.2 (CH₂), 29.3 (CH₂), 29.4 (CH₂), 29.6 (CH₂), 29.8 (CH₂), 29.8 (3×CH₂), 32.0 (CH₂), 34.2 (CH₂), 63.5 (CH₂), 65.1 (CH₂), 70.3 (CHOH), 129.8 (CH), 130.1 (CH), 174.5 (C_q); IR (ATR): ν_{max} = 3314, 2954, 2917, 2848, 1731, 1175, 1116, 1057 cm⁻¹; HRMS-ESI: *m/z* [MNa]⁺ calcd for C₂₁H₄₀NaO₄: 379.2819 found: 379.2811.

3-(2,3-dihydroxypropoxy)-2-hydroxypropyl oleate (61) [97605-97-5]

C₂₄H₄₆O₆
430.62 g/mol

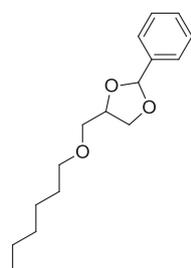
White wax. (Mixture of isomers); ¹H NMR (400 MHz): δ = 0.87 (t, *J* = 6.9 Hz, 3H, CH₃), 1.20-1.39 (m, 20H, 10×CH₂), 1.57-1.66 (m, 2H, CH₂), 1.96-2.03 (m, 4H, 2×CH₂), 2.32 (t, *J* = 7.7 Hz, 2H, CH₂), 2.85 (*br*, 3H, 3×OH), 3.47-3.77 (m, 6H, 3×CH₂), 3.85-3.90 (m, 1H, CH(OH)), 4.00-4.04 (m, 1H, CH(OH)), 4.10-4.17 (m, 2H, CH₂), 5.29-4.36 (m, 2H, 2×CH); ¹³C NMR (100 MHz): δ = 14.3 (CH₃), 22.8 (CH₂), 25.0 (CH₂), 27.3 (CH₂), 27.4 (CH₂), 29.2 (CH₂), 29.3 (CH₂), 29.5 (CH₂), 29.7 (CH₂), 29.8 (CH₂), 29.8 (CH₂), 29.9 (CH₂), 32.0 (CH₂), 34.3 (CH₂), 63.9 (CH₂), 65.2 (CH₂), 65.2 (CH₂), 69.0 (C*HOH), 69.0 (C*HOH), 70.9 (C*HOH), 71.0 (C*HOH), 72.6 (CH₂), 72.7 (CH₂), 73.1 (CH₂), 129.8 (CH), 130.2 (CH), 174.2 (C_q); IR (ATR): ν_{max} = 3376, 2922, 2853, 1736, 1175, 1119, 1043 cm⁻¹; HRMS-ESI: *m/z* [MNa]⁺ calcd for C₂₄H₄₆NaO₆: 453.3187 found: 453.3168.

2.8. General procedure for the reduction of a monoglyceride in glycerol

The same procedure as 2.1. was followed but the carboxylic acid was replaced by an α-monoglyceride.

2.9. General procedure for the preparation of 4-((alkyloxy)methyl)-2-phenyl-1,3-dioxolanes from 1-O-alkylglycerol ethers and benzaldehyde

In a round-bottom flask equipped with a condenser fitted with a CaCl₂ guard, benzaldehyde (44 mmol, 4.67 g, 1.1 eq) was added to 40 mmol of 1-O-alkylglycerol monoether (1 eq). Amberlyst 15 (10 wt% regarding to the glycerol monoether) was added to the mixture under argon atmosphere. The medium was stirred at 85 °C during 8 h. The crude was then dissolved in CH₂Cl₂ and filtered off (Millipore Durapore filter 0.1 μm). The filtrate was discoloured by filtration on activated charcoal and the solvent was finally evaporated under reduced pressure to afford the products as a mixture of diastereoisomers in excellent yield. If necessary, the product was pumped under vacuum for 1 h to remove traces of benzaldehyde or filtered on silica.

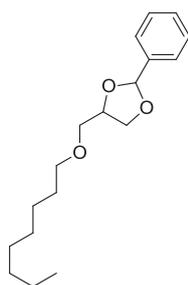
4-((hexyloxy)methyl)-2-phenyl-1,3-dioxolane (62) [No CAS Number]

C₁₆H₂₄O₃
264.36 g/mol

Colorless oil (Mixture of diastereoisomers); ¹H NMR: δ = 0.89 (t, *J* = 6.2 Hz, 6H, CH₃, CH₃'), 1.25-1.39 (m, 12H, 3×CH₂, 3×CH₂'), 1.53-1.62 (m, 4H, CH₂, CH₂'), 3.44-3.67 (m, 8H, 2×CH₂, 2×CH₂'), 3.85 (dd, *J* = 6.6 Hz, *J* = 8.1 Hz, 1H, CH_{2a}), 3.97 (dd, *J* = 5.5 Hz, *J* = 8.1 Hz, 1H, CH_{2b}'), 4.11 (dd, *J* = 7.4 Hz, *J* = 8.0 Hz, 1H, CH_{2a}'), 4.24 (dd, *J* = 6.6 Hz, *J* = 8.1 Hz, 1H, CH_{2b}'), 4.36-4.46 (m, 2H, C*H, C*H'), 5.81 (s, 1H, C*H_{phenyl}), 5.94 (s, 1H, C*H_{phenyl}'), 7.33-7.40 (m, 6H, 3×CH_{arom}, 3×CH_{arom}'), 7.44-7.52 (m, 4H, 2×CH_{arom}, 2×CH_{arom}'), ¹³C NMR: δ = 14.2 (CH₃), 22.7 (CH₂), 25.9 (CH₂), 29.7 (CH₂), 31.8 (CH₂), 67.9 (CH₂), 68.2 (C*H₂), 71.3 (CH₂), 71.7 (C*H₂), 72.0 (CH₂), 72.1 (C*H₂), 75.2 (C*H), 75.6 (C*H'), 103.9 (C*H_{phenyl}), 104.5 (C*H_{phenyl}'), 126.6 (CH_{arom}), 126.8 (C*H_{arom}), 128.4 (CH_{arom}), 129.1 (CH_{arom}), 129.5 (C*H_{arom}), 134.6 (C_q), 138.0 (C'q); IR (ATR): ν_{max} = 2954, 2929, 2859, 1456, 1204, 1097, 1065, 1028, 973, 746 cm⁻¹; HRMS-ESI: *m/z* [MNa]⁺ calcd for C₁₆H₂₄NaO₃: 287.1618 found: 287.1614.

⁴⁰¹ P. Rytczak, M. Koziołkiewicz, A. Okruszek, *New J. Chem.*, **2010**, *34*, 1008-1017.

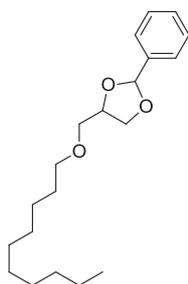
4-((octyloxy)methyl)-2-phenyl-1,3-dioxolane (63) [No CAS Number]



$C_{18}H_{28}O_3$
292.41 g/mol

Colorless oil (Mixture of diastereoisomers); 1H NMR: δ = 0.88 (t, J = 6.7 Hz, 6H, CH_3 , CH_3'), 1.23-1.40 (m, 20H, $5 \times CH_2$, $5 \times CH_2'$), 1.53-1.62 (m, 4H, CH_2 , CH_2'), 3.44-3.67 (m, 8H, $2 \times CH_2$, $2 \times CH_2'$), 3.85 (dd, J = 6.7 Hz, J = 8.3 Hz, 1H, CH_{2a}), 3.97 (dd, J = 5.3 Hz, J = 8.1 Hz, 1H, CH_{2b}), 4.11 (dd, J = 7.0 Hz, J = 7.9 Hz, 1H, CH_{2a}'), 4.24 (dd, J = 6.7 Hz, J = 8.3 Hz, 1H, CH_{2b}'), 4.35-4.46 (m, 2H, C^*H , C^*H'), 5.81 (s, 1H, C^*H_{phenyl}), 5.94 (s, 1H, $C^*H'_{phenyl}$), 7.33-7.40 (m, 6H, $3 \times CH_{arom}$, $3 \times CH'_{arom}$), 7.45-7.53 (m, 4H, $2 \times CH_{arom}$, $2 \times CH'_{arom}$); ^{13}C NMR: δ = 14.1 (CH_3), 22.7 (CH_2), 26.1 (CH_2), 29.3 (CH_2), 29.5 (CH_2), 29.6 (CH_2), 31.9 (CH_2), 67.9 (CH_2), 68.1 (C^*H_2), 71.4 (CH_2), 71.6 (C^*H_2), 71.9 (CH_2), 72.0 (C^*H_2), 75.1 (C^*H), 75.6 (C^*H'), 103.9 (C^*H_{phenyl}), 104.3 ($C^*H'_{phenyl}$), 126.2 (CH_{arom}), 126.7 (C^*H_{arom}), 128.4 (CH_{arom}), 129.1 (CH_{arom}), 129.4 (C^*H_{arom}), 137.6 (C_q), 138.0 (C'_q); IR (ATR): ν_{max} = 2955, 2925, 2856, 1452, 1271, 1110, 1070, 1026, 710 cm^{-1} ; HRMS-ESI: m/z [MNa] $^+$ calcd for $C_{18}H_{28}NaO_3$: 315.1931 found: 315.1921.

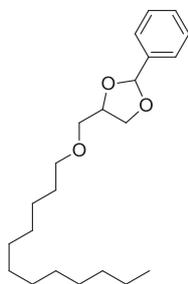
4-((decyloxy)methyl)-2-phenyl-1,3-dioxolane (64) [No CAS Number]



$C_{20}H_{32}O_3$
320.47 g/mol

Colorless oil (Mixture of diastereoisomers); 1H NMR: δ = 0.88 (t, J = 6.2 Hz, 6H, CH_3 , CH_3'), 1.22-1.40 (m, 28H, $7 \times CH_2$, $7 \times CH_2'$), 1.52-1.62 (m, 4H, CH_2 , CH_2'), 3.44-3.69 (m, 8H, $2 \times CH_2$, $2 \times CH_2'$), 3.86 (dd, J = 6.7 Hz, J = 8.0 Hz, 1H, CH_{2a}), 3.97 (dd, J = 5.3 Hz, J = 8.1 Hz, 1H, CH_{2b}), 4.11 (dd, J = 7.1 Hz, J = 7.9 Hz, 1H, CH_{2a}'), 4.24 (dd, J = 6.8 Hz, J = 8.0 Hz, 1H, CH_{2b}'), 4.36-4.47 (m, 2H, C^*H , C^*H'), 5.81 (s, 1H, C^*H_{phenyl}), 5.94 (s, 1H, $C^*H'_{phenyl}$), 7.34-7.40 (m, 6H, $3 \times CH_{arom}$, $3 \times CH'_{arom}$), 7.46-7.54 (m, 4H, $2 \times CH_{arom}$, $2 \times CH'_{arom}$); ^{13}C NMR: δ = 14.2 (CH_3), 22.8 (CH_2), 26.2 (CH_2), 29.4 (CH_2), 29.5 (CH_2), 29.6 (CH_2), 29.7 (CH_2), 29.7 (CH_2), 32.0 (CH_2), 67.9 (CH_2), 68.1 (C^*H_2), 71.3 (CH_2), 71.6 (C^*H_2), 71.9 (CH_2), 72.0 (C^*H_2), 75.1 (C^*H), 75.5 (C^*H'), 103.9 (C^*H_{phenyl}), 104.4 ($C^*H'_{phenyl}$), 126.5 (CH_{arom}), 126.8 (C^*H_{arom}), 128.3 (CH_{arom}), 129.2 (CH_{arom}), 129.4 (C^*H_{arom}), 137.5 (C_q), 138.0 (C'_q); IR (ATR): ν_{max} = 2958, 2923, 2854, 1456, 1203, 1098, 1066, 1027, 973, 745 cm^{-1} ; HRMS-ESI: m/z [MNa] $^+$ calcd for $C_{20}H_{32}NaO_3$: 343.2244 found: 343.2238.

4-((dodecyloxy)methyl)-2-phenyl-1,3-dioxolane (65) [90904-25-9]

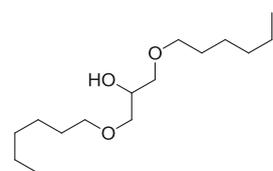


$C_{22}H_{36}O_3$
348.52 g/mol

Colorless oil (Mixture of diastereoisomers); 1H NMR: δ = 0.88 (t, J = 6.4 Hz, 6H, CH_3 , CH_3'), 1.22-1.40 (m, 36H, $9 \times CH_2$, $9 \times CH_2'$), 1.54-1.65 (m, 4H, CH_2 , CH_2'), 3.45-3.67 (m, 8H, $2 \times CH_2$, $2 \times CH_2'$), 3.85 (dd, J = 6.6 Hz, J = 8.1 Hz, 1H, CH_{2a}), 3.97 (dd, J = 5.5 Hz, J = 8.1 Hz, 1H, CH_{2b}), 4.10 (dd, J = 7.0 Hz, J = 7.9 Hz, 1H, CH_{2a}'), 4.24 (dd, J = 6.8 Hz, J = 8.1 Hz, 1H, CH_{2b}'), 4.35-4.46 (m, 2H, C^*H , C^*H'), 5.81 (s, 1H, C^*H_{phenyl}), 5.94 (s, 1H, $C^*H'_{phenyl}$), 7.35-7.40 (m, 6H, $3 \times CH_{arom}$, $3 \times CH'_{arom}$), 7.46-7.51 (m, 4H, $2 \times CH_{arom}$, $2 \times CH'_{arom}$); ^{13}C NMR: δ = 14.2 (CH_3), 22.8 (CH_2), 26.2 (CH_2), 29.4 (CH_2), 29.6 (CH_2), 29.7 (CH_2), 29.8 (CH_2), 32.0 (CH_2), 67.8 (CH_2), 68.1 (C^*H_2), 71.2 (CH_2), 71.6 (C^*H_2), 71.9 (CH_2), 72.0 (C^*H_2), 75.1 (C^*H), 75.5 (C^*H'), 103.8 (C^*H_{phenyl}), 104.4 ($C^*H'_{phenyl}$), 126.5 (CH_{arom}), 126.8 (C^*H_{arom}), 128.3 (CH_{arom}), 129.2 (CH_{arom}), 129.4 (C^*H_{arom}), 137.5 (C_q), 138.0 (C'_q); IR (ATR): ν_{max} = 2960, 2925, 2854, 1458, 1252, 1101, 1070, 1028, 975, 752 cm^{-1} ; HRMS-ESI: m/z [MNa] $^+$ calcd for $C_{22}H_{36}NaO_3$: 371.2557 found: 371.2547.

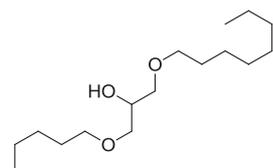
2.10. General procedure for the preparation of 1,3-dialkoxypropan-2-ols by reductive alkylation of a carboxylic acid with glycerol

Same procedure than **2.1.** was followed but reactions were performed with 65.0 g of glycerol (706 mmol, 5 eq) and 141 mmol of carboxylic acid. The catalysts were added as follows: 2 mol% of Pd/C (6.0 g) and 15 wt% of Amberlyst 35 regarding to the carboxylic acid. After the work up, the crude product was purified by silica column chromatography to afford the 1,3-dialkoxypropan-2-ol (eluent: cyclohexane/ethyl acetate 99:1 ~ 95:5.)

1,3-bis(hexyloxy)propan-2-ol (66) [34834-51-0]⁴⁰²

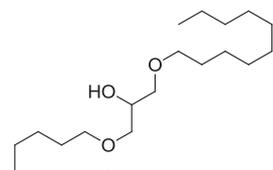
C₁₅H₃₂O₃
260.41 g/mol

Colorless oil; ¹H NMR: δ = 0.88 (t, *J* = 7.0 Hz, 6H, 2×CH₃), 1.22-1.39 (m, 12H, 6×CH₂), 1.52-1.61 (m, 4H, 2×CH₂), 2.40 (*br*, 1H, OH), 3.40-3.51 (m, 8H, 4×CH₂), 3.92-3.96 (m, 1H, CH); ¹³C NMR: δ = 14.2 (2×CH₃), 22.8 (2×CH₂), 25.9 (2×CH₂), 29.7 (2×CH₂), 31.8 (2×CH₂), 69.6 (CH), 71.8 (2×CH₂), 72.0 (2×CH₂); IR (ATR): ν_{max} = 3290, 2930, 2858, 1452, 1377, 1111, 1042 cm⁻¹; HRMS-ESI: *m/z* [MH]⁺ calcd for C₁₅H₃₃O₃: 261.2424 found: 261.2425.

1,3-bis(octyloxy)propan-2-ol (67) [24631-68-3]

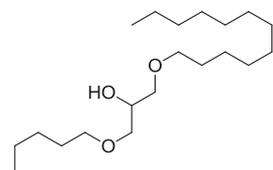
C₁₉H₄₀O₃
316.52 g/mol

Colorless oil; ¹H NMR: δ = 0.88 (t, *J* = 7.0 Hz, 6H, 2×CH₃), 1.21-1.40 (m, 20H, 10×CH₂), 1.53-1.62 (m, 4H, 2×CH₂), 1.98 (*br*, 1H, OH), 3.40-3.51 (m, 8H, 4×CH₂), 3.91-3.97 (m, 1H, CH); ¹³C NMR: δ = 14.3 (2×CH₃), 22.8 (2×CH₂), 26.0 (2×CH₂), 26.4 (2×CH₂), 29.6 (2×CH₂), 29.8 (2×CH₂), 31.9 (2×CH₂), 69.7 (CH), 71.8 (2×CH₂), 72.0 (2×CH₂); IR (ATR): ν_{max} = 3301, 2929, 2854, 1458, 1375, 1099, 1060 cm⁻¹; HRMS-ESI: *m/z* [MH]⁺ calcd for C₁₉H₄₀O₃: 317.3050 found: 317.3046.

1,3-bis(decyloxy)propan-2-ol (68) [95491-64-8]⁴⁰²

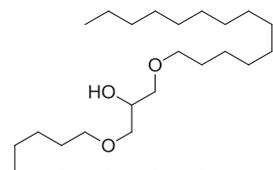
C₂₃H₄₈O₃
372.63 g/mol

White solid; Mp = 38-40 °C; ¹H NMR: δ = 0.88 (t, *J* = 6.7 Hz, 6H, 2×CH₃), 1.20-1.40 (m, 28H, 14×CH₂), 1.52-1.62 (m, 4H, 2×CH₂), 1.89 (*br*, 1H, OH), 3.40-3.51 (m, 8H, 4×CH₂), 3.91-3.98 (m, 1H, CH); ¹³C NMR: δ = 14.3 (2×CH₃), 22.8 (2×CH₂), 26.3 (2×CH₂), 26.5 (2×CH₂), 29.5 (2×CH₂), 29.6 (2×CH₂), 29.7 (2×CH₂), 29.8 (2×CH₂), 32.1 (2×CH₂), 69.6 (CH), 71.8 (2×CH₂), 72.0 (2×CH₂); IR (ATR): ν_{max} = 3301, 2929, 2854, 1458, 1375, 1099, 1060 cm⁻¹; HRMS-ESI: *m/z* [MNa]⁺ calcd for C₂₃H₄₈NaO₃: 395.3496 found: 395.3494.

1,3-bis(dodecyloxy)propan-2-ol (69) [29419-17-8]⁴⁰³

C₂₇H₅₆O₃
428.73 g/mol

White solid; Mp = 40-42 °C; ¹H NMR: δ = 0.88 (t, *J* = 6.7 Hz, 6H, 2×CH₃), 1.20-1.40 (m, 36H, 18×CH₂), 1.52-1.63 (m, 4H, 2×CH₂), 2.47 (*br*, 1H, OH), 3.43-3.50 (m, 8H, 4×CH₂), 3.92-3.98 (m, 1H, CH); ¹³C NMR: δ = 14.2 (2×CH₃), 22.8 (2×CH₂), 26.2 (2×CH₂), 29.5 (2×CH₂), 29.6 (2×CH₂), 29.7 (2×CH₂), 29.8 (8×CH₂), 32.1 (2×CH₂), 69.6 (CH), 71.8 (2×CH₂), 72.0 (2×CH₂); IR (ATR): ν_{max} = 3322, 2935, 2849, 1455, 1371, 1110, 1052 cm⁻¹; HRMS-ESI: *m/z* [MH]⁺ calcd for C₂₇H₅₇O₃: 429.4302 found: 429.4303.

1,3-bis(tetradecyloxy)propan-2-ol (70) [81410-55-1]⁴⁰⁴

C₃₁H₆₄O₃
484.84 g/mol

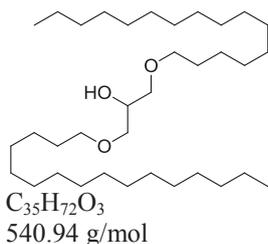
White solid; Mp = 46-49 °C; ¹H NMR: δ = 0.88 (t, *J* = 6.7 Hz, 6H, 2×CH₃), 1.21-1.40 (m, 44H, 22×CH₂), 1.52-1.61 (m, 4H, 2×CH₂), 1.95 (*br*, 1H, OH), 3.40-3.51 (m, 8H, 4×CH₂), 3.92-3.96 (m, 1H, CH); ¹³C NMR: δ = 14.2 (2×CH₃), 22.8 (2×CH₂), 26.2 (2×CH₂), 29.5 (2×CH₂), 29.6 (2×CH₂), 29.7 (2×CH₂), 29.8 (10×CH₂), 29.8 (2×CH₂), 32.1 (2×CH₂), 69.6 (CH), 71.8 (2×CH₂), 72.0 (2×CH₂); IR (ATR): ν_{max} = 3345, 2942, 2856, 1458, 1374, 1111, 1060 cm⁻¹; HRMS-ESI: *m/z* [MH]⁺ calcd for C₃₁H₆₅O₃: 485.4928 found: 485.4926.

⁴⁰² D. Atilla, S. Asma, A. G. Gürek, *J. Coord. Chem.*, **2009**, 62, 3050-3059.

⁴⁰³ S. Rangelov, E. Petrova, I. Berlinova, Ch. Tsvetanov, *Polymer*, **2001**, 42, 4483-4491.

⁴⁰⁴ P. A. Dande, T. M. Hansen, R. D. Hubbard, A. V. Sarthy; Y. Shen, L. Tian, C. K. Wada, X. Zhao, *Brevet US* 20100104629, **2010**.

1,3-bis(hexadecyloxy)propan-2-ol (71) [14690-01-8]^{389c}

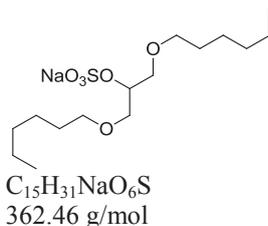


White solid; Mp = 53-55 °C; ¹H NMR: δ = 0.88 (t, *J* = 6.7 Hz, 6H, 2×CH₃), 1.21-1.40 (m, 52H, 26×CH₂), 1.53-1.61 (m, 4H, 2×CH₂), 2.10 (*br*, 1H, OH), 3.40-3.51 (m, 8H, 4×CH₂), 3.91-3.97 (m, 1H, CH); ¹³C NMR: δ = 14.3 (2×CH₃), 22.8 (2×CH₂), 26.2 (2×CH₂), 29.5 (2×CH₂), 29.6 (2×CH₂), 29.8 (2×CH₂), 29.8 (2×CH₂), 29.9 (14×CH₂), 32.1 (2×CH₂), 69.6 (CH), 71.8 (2×CH₂), 72.0 (2×CH₂); IR (ATR): ν_{max} = 3330, 2939, 2854, 1457, 1375, 1109, 1059 cm⁻¹; HRMS-Cl: *m/z* [MH]⁺ calcd for C₃₅H₇₃O₃: 541.5554 found: 541.5550.

2.11. General procedure for the sulfatation of the 1,3-dialkoxypropan-2-ols

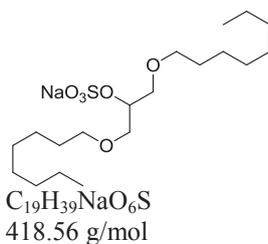
In a 100 mL round-bottom flask equipped with a septum, 5 mmol of 1,3-dialkoxypropan-2-ol (1 eq) was added to 25 mL of anhydrous Et₂O (0.2 M) under argon atmosphere. The mixture was vigorously stirred for 10 min at room temperature to dissolve all the substrate. Next, 1.1 eq of chlorosulfonic acid was carefully added dropwise to the mixture (5.5 mmol, 0.64 g, 0.37 mL) which was then stirred at room temperature during 4 h. Next, the desired sulfate was precipitated as a white solid by adjusting the pH to 9-10 by slow addition of 3 eq NaOH_{aq} 1 N (15 mL). The reaction was exothermic. The crude was filtered and the white solid was washed three times with cold water before being recrystallized in EtOH in order to afford the product as a white powder.

sodium 1,3-bis(hexyloxy)propan-2-yl sulfate (72) [156913-36-9] (component [740061-25-0])



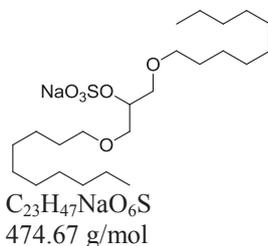
White solid; Mp < 35 °C; ¹H NMR (MeOD): δ = 0.91 (t, *J* = 6.6 Hz, 6H, 2×CH₃), 1.23-1.38 (m, 12H, 6×CH₂), 1.50-1.59 (m, 4H, 2×CH₂), 3.44-3.51 (m, 4H, 2×CH₂), 3.61-3.71 (m, 4H, 2×CH₂), 4.43-4.51 (m, 1H, CH); ¹³C NMR (100 MHz, MeOD): δ = 14.5 (2×CH₃), 23.7 (2×CH₂), 27.4 (2×CH₂), 30.6 (2×CH₂), 33.2 (2×CH₂), 70.1 (2×CH₂), 72.6 (2×CH₂), 77.1 (CH); HRMS-ESI: *m/z* [M-Na⁺] calcd for C₁₅H₃₁O₆S: 339.1847 found: 339.1841.

sodium 1,3-bis(octyloxy)propan-2-yl sulfate (73) [140219-62-1] (component [790177-69-4])

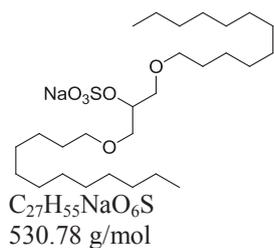


White solid; Mp = 40-42 °C; ¹H NMR (MeOD): δ = 0.90 (t, *J* = 6.7 Hz, 6H, 2×CH₃), 1.23-1.40 (m, 20H, 10×CH₂), 1.50-1.59 (m, 4H, 2×CH₂), 3.44-3.51 (m, 4H, 2×CH₂), 3.62-3.71 (m, 4H, 2×CH₂), 4.43-4.50 (m, 1H, CH); ¹³C NMR (100 MHz, MeOD): δ = 14.5 (2×CH₃), 23.7 (2×CH₂), 27.4 (2×CH₂), 30.5 (2×CH₂), 30.6 (2×CH₂), 30.8 (2×CH₂), 33.1 (2×CH₂), 70.0 (2×CH₂), 72.6 (2×CH₂), 77.2 (CH); HRMS-ESI: *m/z* [M-Na⁺] calcd for C₁₉H₃₉O₆S: 395.2473 found: 395.2479.

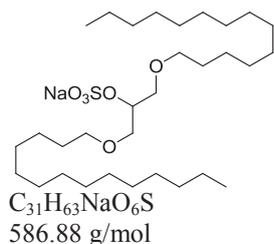
sodium 1,3-bis(decyloxy)propan-2-yl sulfate (74) [No CAS Number]



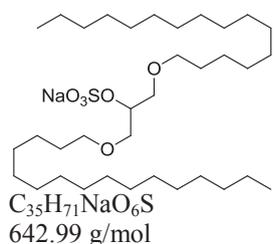
White solid; Mp = 44-47 °C; ¹H NMR (MeOD): δ = 0.90 (t, *J* = 6.6 Hz, 6H, 2×CH₃), 1.23-1.40 (m, 28H, 14×CH₂), 1.50-1.59 (m, 4H, 2×CH₂), 3.44-3.51 (m, 4H, 2×CH₂), 3.62-3.71 (m, 4H, 2×CH₂), 4.43-4.50 (m, 1H, CH); ¹³C NMR (100 MHz, MeOD): δ = 14.6 (2×CH₃), 23.8 (2×CH₂), 27.3 (2×CH₂), 30.5 (2×CH₂), 30.6 (2×CH₂), 30.8 (2×CH₂), 30.8 (2×CH₂), 30.8 (2×CH₂), 33.1 (2×CH₂), 70.0 (2×CH₂), 72.6 (2×CH₂), 77.1 (CH); HRMS-ESI: *m/z* [M-Na⁺] calcd for C₂₃H₄₇O₆S: 451.3101 found: 451.3099.

sodium 1,3-bis(dodecyloxy)propan-2-yl sulfate (75) [114957-35-6]⁴⁰⁵ (component [98093-63-1])

White solid; Mp = 49-52 °C; 1H NMR (MeOD): δ = 0.90 (t, J = 6.7 Hz, 6H, $2 \times CH_3$), 1.22-1.40 (m, 36H, $18 \times CH_2$), 1.50-1.59 (m, 4H, $2 \times CH_2$), 3.44-3.52 (m, 4H, $2 \times CH_2$), 3.62-3.72 (m, 4H, $2 \times CH_2$), 4.43-4.50 (m, 1H, CH); ^{13}C NMR (100 MHz, MeOD): δ = 14.5 ($2 \times CH_3$), 23.8 ($2 \times CH_2$), 27.3 ($2 \times CH_2$), 30.5 ($2 \times CH_2$), 30.6 ($2 \times CH_2$), 30.8 ($2 \times CH_2$), 30.8 ($2 \times CH_2$), 30.8 ($4 \times CH_2$), 33.1 ($2 \times CH_2$), 70.0 ($2 \times CH_2$), 72.6 ($2 \times CH_2$), 77.1 (CH); HRMS-ESI: m/z [$M-Na^+$] calcd for $C_{27}H_{55}O_6S$: 507.3725 found: 507.3716.

sodium 1,3-bis(tetradecyloxy)propan-2-yl sulfate (76) [No CAS Number]

White solid; Mp = 55-57 °C; 1H NMR (MeOD): δ = 0.88 (t, J = 6.6 Hz, 6H, $2 \times CH_3$), 1.21-1.40 (m, 44H, $22 \times CH_2$), 1.50-1.59 (m, 4H, $2 \times CH_2$), 3.42-3.52 (m, 4H, $2 \times CH_2$), 3.62-3.72 (m, 4H, $2 \times CH_2$), 4.46-4.51 (m, 1H, CH); ^{13}C NMR (100 MHz, MeOD/ $CDCl_3$ 4:1): δ = 12.8 ($2 \times CH_3$), 21.9 ($2 \times CH_2$), 25.4 ($2 \times CH_2$), 28.6 ($2 \times CH_2$), 28.8 ($2 \times CH_2$), 28.9 ($2 \times CH_2$), 28.9 ($2 \times CH_2$), 29.0 ($10 \times CH_2$), 31.2 ($2 \times CH_2$), 68.1 ($2 \times CH_2$), 70.8 ($2 \times CH_2$), 75.2 (CH); HRMS-ESI: m/z [$M-Na^+$] calcd for $C_{31}H_{63}O_6S$: 563.4351 found: 563.4344.

sodium 1,3-bis(hexadecyloxy)propan-2-yl sulfate (77) [No CAS Number]

White solid; Mp = 60-63 °C; 1H NMR (MeOD): δ = 0.87 (t, J = 6.5 Hz, 6H, $2 \times CH_3$), 1.21-1.39 (m, 52H, $26 \times CH_2$), 1.50-1.59 (m, 4H, $2 \times CH_2$), 3.41-3.52 (m, 4H, $2 \times CH_2$), 3.63-3.71 (m, 4H, $2 \times CH_2$), 4.46-4.52 (m, 1H, CH); ^{13}C NMR (100 MHz, MeOD/ $CDCl_3$ 4:1): δ = 12.9 ($2 \times CH_3$), 21.9 ($2 \times CH_2$), 25.4 ($2 \times CH_2$), 28.7 ($2 \times CH_2$), 28.8 ($2 \times CH_2$), 28.9 ($2 \times CH_2$), 29.0 ($2 \times CH_2$), 29.0 ($14 \times CH_2$), 31.3 ($2 \times CH_2$), 68.1 ($2 \times CH_2$), 70.9 ($2 \times CH_2$), 75.2 (CH); HRMS-ESI: m/z [$M-Na^+$] calcd for $C_{35}H_{71}O_6S$: 619.4977 found: 619.4998.

⁴⁰⁵ Y. Okahata, G.-I. En-na, *J. Phys. Chem.*, **1988**, *92*, 4546-4551.

CHAPITRE 3

SYNTHESE D'ETHERS AROMATIQUES

1. Introduction	169
2. Rappels bibliographiques	171
2.1. Synthèse d'éthers aromatiques en milieu basique	171
2.1.1. Réaction de Williamson	171
2.1.2. Substitution nucléophile aromatique via un intermédiaire de Meisenheimer ..	173
2.1.3. Condensation de type Ullmann	174
2.1.4. Couplage croisé de Buchwald-Hartwig	176
2.1.5. Réaction de Chan-Lam	178
2.1.6. Addition d'un phénol sur un époxyde	179
2.2. Synthèse d'éthers aromatiques en milieu neutre	180
2.2.1. Réaction de Mitsunobu	180
2.2.2. Télomérisation	182
2.3. Synthèse d'éthers aromatiques en milieu acide	183
2.3.1. Éthérisation d'un phénol avec un alcool	183
2.3.2. Éthérisation d'un phénol avec un alcène	185
2.4. Préparation d'éthers aromatiques par déshydrogénation	185
2.4.1. Déshydrogénation de 2-cyclohexénone en phénols	186
2.4.2. Préparation d'éthers aromatiques par alkylation déshydrogénante	187
2.5. Conclusion	188
3. Résultats et discussion : nouvelle méthode de synthèse d'éthers aromatiques	189
3.1. Faisabilité et optimisation des conditions de réaction	189
3.1.1. Effet du catalyseur métallique hétérogène et de la température	190
3.1.2. Effet de la quantité de catalyseur et du ratio molaire cyclohexanone / alcool	192
3.1.3. Effet du type de réacteur et de l'atmosphère	193
3.2. Proposition de mécanisme	195
3.3. Évaluation de la méthode à différents alcools	196
3.4. Cas particulier du glycérol	199
3.5. Essai de préparation du diphenyl éther	202
3.6. Évaluation de la méthode à différentes cyclohexanones	202
3.7. Adaptation de la méthode aux téralones	205

3.8. Recyclage du système catalytique et expériences de leaching.....	209
4. Conclusion.....	211
5. Partie expérimentale	212

CHAPITRE 3 : SYNTHÈSE D'ETHERS AROMATIQUES

1. Introduction

Les éthers aromatiques sont des structures abondamment présentes dans les composés naturels pourvus d'activités biologiques,⁴⁰⁶ comme la vancomycine, un antibiotique de la famille des glycopeptides.⁴⁰⁷ En chimie organique, ils sont largement utilisés en tant qu'intermédiaires de synthèse, notamment pour la préparation de médicaments très répandus (Schéma 138),^{406,408} mais on les trouve également dans des polymères thermiquement stables de type poly(aryl éthers).⁴⁰⁹

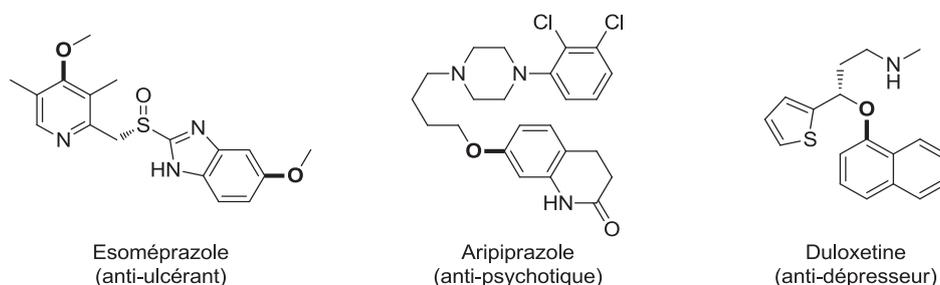


Schéma 138. Sélection de médicaments contenant des unités alkyl-aryl éther

Certains aryl éthers présentent des propriétés physico-chimiques très intéressantes qui justifient une production à grande échelle, comme le diphenyl éther, dont la production en 2007 était estimée à 55 000 tonnes.⁴¹⁰ Le 2-phénoxyéthanol a quant à lui été produit à hauteur de 170 000 tonnes en 2008,⁴¹¹ tandis que la production du 1-phénoxypropan-2-ol est estimée à plusieurs dizaines de milliers de tonnes chaque année (Schéma 139).⁴¹²

⁴⁰⁶ G. Evano, N. Blanchard, M. Toumi, *Chem. Rev.*, **2008**, *108*, 3054-3131.

⁴⁰⁷ J. F. Hartwig, *Angew. Chem., Int. Ed.*, **1998**, *37*, 2046-2067.

⁴⁰⁸ D. J. Mack, M. L. Weinrich, E. Vitaku, J. T. Njaroarson, <http://cbc.arizona.edu/njardarson/group/top-pharmaceuticals-poster>

⁴⁰⁹ T. M. Miller, T. X. Neenan, E. W. Kwock, S. M. Stein, *J. Am. Chem. Soc.*, **1993**, *115*, 356-357.

⁴¹⁰ Chiffre disponible sur le site internet de DOW

http://msdssearch.dow.com/PublishedLiteratureDOWCOM/dh_00bf/0901b803800bfd2e.pdf?filepath=productsafety/pdfs/noreg/233-00298.pdf.&fromPage=GetDoc

⁴¹¹ A. K. Kinage, S. P. Gupte, R. K. Chaturvedi, R. V. Chaudhari, *Catal. Commun.*, **2008**, *9*, 1649-1655.

⁴¹² Voir le rapport SIDS de l'OCDE *Propylene Glycol Phenyl Ether* sur le site internet de l'OCDE <http://www.chem.unep.ch/irptc/sids/OECD/SIDS/122996.pdf>

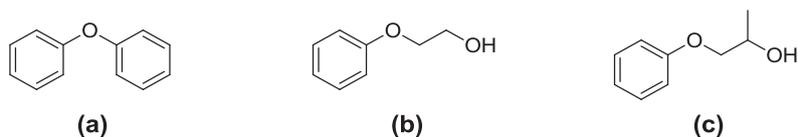


Schéma 139. Diphényl éther (a), 2-phénoxyéthanol (b) et 1-phénoxypropan-2-ol (c)

Le diphényléther est essentiellement utilisé comme solvant à haut point d'ébullition, ou comme précurseur de produits utilisés comme retardateurs de flammes.⁴¹³ Il est préparé industriellement selon plusieurs voies. La réaction entre le phénol et le chlorobenzène en présence de soude à température et pression élevées (450 °C, 350 bar)⁴¹⁴ permet la formation du composé cible. Une voie alternative par déshydratation du phénol a été décrite dès 1910 par Sabatier,⁴¹⁵ aujourd'hui réalisée en phase gaz à 410 °C en présence de catalyseurs acides.⁴¹⁶ Le phénoxyéthanol et le 1-phénoxypropan-2-ol sont employés comme solvants et additifs en chimie de spécialité, dans les détergents, les cosmétiques,⁴¹⁷ les peintures, les enduits et même les produits pharmaceutiques.^{411,418} L'accès industriel à ces composés se fait principalement par réaction du phénol avec l'oxyde d'éthylène ou l'oxyde de propylène en milieu alcalin.⁴¹⁹ Cependant, plusieurs études récentes ont mentionné la toxicité des éthers de glycols en série éthylénique, en particulier le 2-phénoxyéthanol, en soulignant la nécessité de les remplacer.⁴²⁰

C'est dans ce contexte que le développement de produits alternatifs à partir de ressources renouvelables comme le 1-*O*-aryl éther de glycérol, pourrait être une solution (Schéma 140).

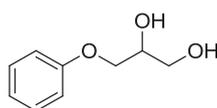


Schéma 140. 3-phénoxypropane-1,2-diol

A ce jour, peu d'études décrivent les propriétés physico-chimiques de ce composé,²³ en raison de l'absence d'une méthode de préparation simple et efficace. D'une manière plus générale, l'accès aux aryl éthers est souvent difficile. Ainsi, de nombreuses méthodologies ont été développées pour former des liaisons C-O. Dans notre cas, l'alkylation réductrice des

⁴¹³ C. A. de Wit, *Chemosphere*, **2002**, *46*, 583-624.

⁴¹⁴ W. E. Smith, Brevet US 4092364, **1978**.

⁴¹⁵ P. Sabatier, A. Mailhe, *CR Acad. Sci.*, **1910**, *151*, 492-494.

⁴¹⁶ G. R. Buske, J. M. Garces, W. P. Dianis, Brevet US 5288922, **1994**.

⁴¹⁷ J. Scognamiglio, L. Jones, C. S. Letizia, A. M. Api, *Food Chem. Toxicol.*, **2012**, *50*, S244-S255.

⁴¹⁸ B. K. Meyer, A. Ni, B. Hu, L. Shi, *J. Pharm. Sci.*, **2007**, *96*, 3155-3167.

⁴¹⁹ Fiche du produit sur le site internet de DOW :

http://msdssearch.dow.com/PublishedLiteratureDOWCOM/dh_00d2/0901b803800d29f2.pdf?filepath=productsa-fety/pdfs/noreg/233-00323.pdf&fromPage=GetDoc.

⁴²⁰ A. Cicolella, *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, **2006**, *1076*, 784-789.

acides carboxyliques aromatiques avec le glycérol n'a pas permis d'isoler les éthers de glycérols correspondants avec des rendements satisfaisants, en raison d'une réduction partielle du noyau aromatique dans les conditions réductrices utilisées (cf. chapitre 2). Le développement d'un procédé alternatif de préparation d'éthers aromatiques par déshydrogénation de substrats non aromatiques constitue donc l'objet de ce troisième chapitre.

Dans une première partie, les principales méthodes employées pour la préparation d'éthers aromatiques en milieu basique, neutre et acide sera exposée. Les résultats obtenus seront ensuite décrits dans une seconde partie et enfin la conclusion et les perspectives du chapitre seront discutées.

2. Rappels bibliographiques

Parmi les différents procédés qui peuvent être employés pour la préparation d'éthers aromatiques, les méthodes utilisant des substrats aromatiques comme des phénols ou des halogénures d'aryle en présence de bases, d'acides ou de métaux de transition sont de très loin les plus largement utilisées, malgré la génération d'une quantité stœchiométrique de sous-produits dans la plupart de ces exemples. Très récemment, la redécouverte de méthodes de déshydrogénation de substrats non aromatiques ont inspiré de nouvelles approches. Dans cette partie, les méthodes les plus appliquées pour préparer des aryl éthers ainsi que les études pionnières par déshydrogénation seront discutées.

2.1. Synthèse d'éthers aromatiques en milieu basique

2.1.1. Réaction de Williamson

L'une des méthodes les plus employées pour la préparation d'éthers aromatiques consiste à faire réagir un ion phénolate avec un halogénoalcane primaire ou un ester sulfonique, par réaction de type S_N2 (réaction de type Williamson).⁶¹ Comme nous l'avons vu dans le premier chapitre, cette réaction nécessite l'utilisation d'une quantité stœchiométrique de base qui génère des sels et de solvants aprotiques polaires plus difficiles à traiter tels le DMF et le DMSO. Enfin, sans discuter le caractère CMR des halogénures d'alkyles, lorsqu'ils sont secondaires et tertiaires une réaction compétitrice d'élimination diminue la sélectivité pour le produit cible.

Néanmoins, le pKa des dérivés phénoliques est généralement plus faible que celui des alcools aliphatiques, ce qui permet d'utiliser des bases plus faibles, comme K_2CO_3 (Schéma 141).⁴²¹

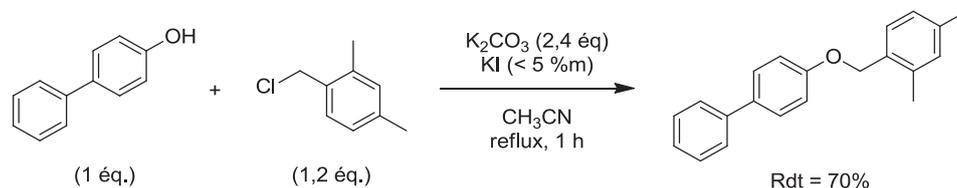


Schéma 141. O-alkylation d'un dérivé phénolique selon la réaction de Williamson^{421a}

L'alkylation des phénols dans les conditions de Williamson a été très étudiée et améliorée, notamment par l'emploi de catalyseurs de transfert de phase⁴²² ou encore des micro-ondes (MW, Schéma 142).^{423,82}

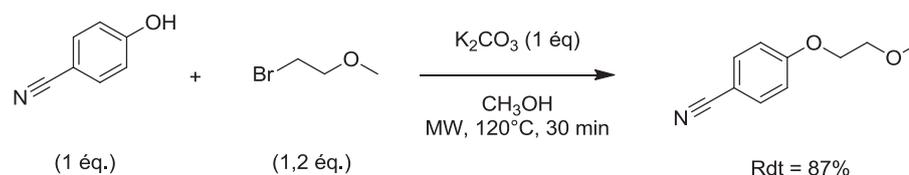


Schéma 142. O-alkylation d'un dérivé phénolique selon la réaction de Williamson sous irradiation micro-ondes⁴²³

Enfin, le recours à des agents alkylants moins toxiques que les halogénoalcane a été étudié, comme les alcools et les carbonates d'alkyles.⁴²⁴ La mise au point d'une version catalytique de la réaction de Williamson (homogène et hétérogène) a aussi été étudiée.⁴²⁵ Kim a par exemple méthylyé des dérivés phénoliques avec le méthanol en réacteur continu, catalysé par des zéolites X basiques dopées au césium, en phase gaz dans un réacteur à lit fixe ou dans un réacteur agité en phase liquide (Schéma 143).⁴²⁶ Les meilleures conversions ont été obtenues avec les zéolites dont la charge en césium était élevée (42% d'ions sodium échangés avec du césium) et les phénols les plus acides, comme le nitrophénol. Comme nous le verrons plus loin, l'alkylation des phénols avec des alcools peut aussi s'effectuer en milieu acide.

⁴²¹ (a) R. Davis, J. M. Muchowski, *Synthesis*, **1982**, (11), 987-988; (b) A. R. Massah, M. Mosharafian, A. R. Momeni, H. Aliyan, H. J. Nagash, M. Adibnejad, *Synth. Commun.*, **2007**, 37, 1807-1815.

⁴²² D. Bogdał, J. Pielichowski, A. Boroń, *Synth. Commun.*, **1998**, 28, 3029-3039.

⁴²³ J. Sarju, T. N. Danks, G. Wagner, *Tetrahedron Lett.*, **2004**, 45, 7675-7677.

⁴²⁴ (a) W.-C. Shieh, S. Dell, O. Repič, *Org. Lett.*, **2001**, 3, 4279-4281; (b) F. Rajabi, M. R. Saidi, *Synth. Commun.*, **2004**, 34, 4179-4188; (c) G. D. Yadav, J. Y. Salunke, *Catal. Today*, **2013**, 207, 180-190.

⁴²⁵ E. Fuhrmann, J. Talbiersky, *Org. Process Res. Dev.*, **2005**, 9, 206-211.

⁴²⁶ S. C. Lee, S. W. Lee, K. S. Kim, T. J. Lee, D. H. Kim, J. C. Kim, *Catal. Today*, **1998**, 44, 253-255.

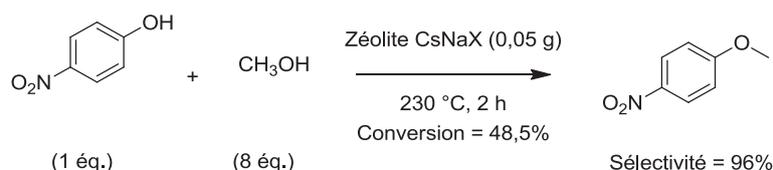


Schéma 143. O-méthylation du 4-nitrophénol en réacteur slurry

2.1.2. Substitution nucléophile aromatique via un intermédiaire de Meisenheimer

La synthèse d'éthers aromatiques peut s'effectuer dans des conditions basiques, sans métaux de transition, selon une réaction de substitution nucléophile aromatique (S_NAr). Meisenheimer⁴²⁷ a décrit dès 1902 cette transformation et Bunnett a ensuite proposé que la plupart des réactions S_NAr se déroulent selon un mécanisme d'addition-élimination.⁴²⁸ Le substrat mis en jeu doit être électroniquement déficient avec la présence d'un groupement électroattracteur sur le noyau aromatique et également posséder un bon groupe partant, appelé nucléofuge. L'addition d'un nucléophile permet de former un complexe σ -anionique appelé « complexe de Meisenheimer », qui est stabilisé par le groupement électroattracteur (Schéma 144, (a)). Ensuite, le départ du nucléofuge permet la réaromatisation du cycle (Schéma 144, (b)).

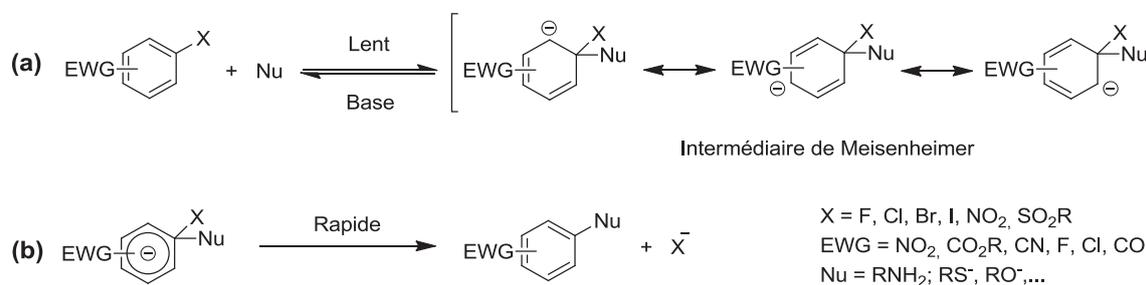


Schéma 144. Substitution nucléophile aromatique par le mécanisme d'addition-élimination

Ce mécanisme suppose aussi que le nucléofuge X doit participer à la stabilisation du cycle car il n'est pas éliminé lors de la première étape, cinétiquement déterminante, ce qui explique les bons résultats obtenus avec $\text{X} = \text{F}$ ou NO_2 . Avec des nucléophiles Nu assez forts, comme des amines, des alcoolates ou des thiolates (obtenus en présence d'une base), cette méthode permet de préparer les produits aromatiques correspondants avec de bons rendements.

L'utilisation de catalyseurs de transfert de phase, des micro-ondes⁴²⁹ ou encore de sels de diaryliodonium comme réactifs⁴³⁰ ont aussi fait l'objet de plusieurs études.

⁴²⁷ J. Meisenheimer, *Justus Liebigs Ann. Chem.*, **1902**, 323, 205-226.

⁴²⁸ J. F. Bunnett, R. E. Zhaler, *Chem. Rev.*, **1951**, 49, 273-412.

⁴²⁹ M. Chaouchi, A. Loupy, S. Marque, A. Petit, *Eur. J. Org. Chem.*, **2002**, (7), 1278-1283.

Par exemple, Wang a synthétisé selon cette méthodologie des diaryléthers à partir de phénols et d'halogénures d'aryles, sous irradiation micro-ondes, dans le DMSO, en présence de 2 équivalents de K_2CO_3 (Schéma 145).⁴³¹

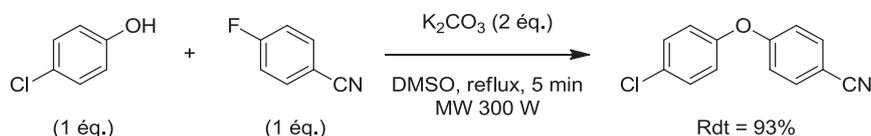


Schéma 145. Synthèse de diaryléthers par substitution nucléophile aromatique

L'étendue de cette réaction reste cependant limitée à quelques substrats activés et nécessite l'emploi d'une base en excès.

2.1.3. Condensation de type Ullmann

La préparation de composés biaryliques *via* une catalyse au cuivre est une réaction très connue et décrite.⁴³² Ullmann⁴³³ puis Goldberg⁴³⁴ ont rapporté dès le début du 20^{ème} siècle la synthèse de diaryléthers et de diarylamines à partir d'halogénures d'aryles et de phénols ou d'anilines. La réaction, connue sous le nom de condensation d'Ullmann, est réalisée en présence d'une base et de cuivre métallique ou de cuivre au degré d'oxydation I, à haute température (Schéma 146).

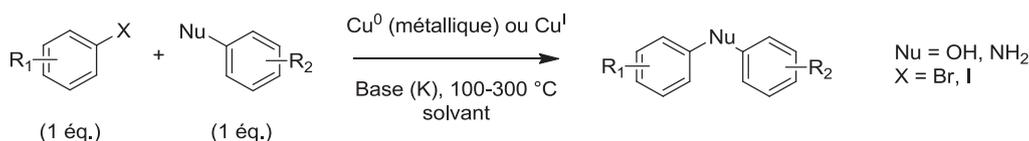


Schéma 146. Synthèse de diaryléthers ou de diarylamines selon la condensation d'Ullmann

Par rapport à la substitution nucléophile aromatique classique, les dérivés aromatiques non activés par des groupements électroattracteurs peuvent être employés. Les conditions initiales supposaient cependant l'utilisation d'une quantité stœchiométrique de cuivre et un excès de base qui conduisaient à la formation d'une grande quantité de sels difficiles à traiter.

⁴³⁰ N. Jalalian, E. E. Ishikawa, L. F. Silva Jr., B. Olofsson, *Org. Lett.*, **2011**, 13, 1552-1555.

⁴³¹ F. Li, Q. Wang, Z. Ding, F. Tao, *Org. Lett.*, **2003**, 5, 2169-2171.

⁴³² J. Hassan, M. Sévignon, C. Gozzi, E. Schultz, M. Lemaire, *Chem. Rev.*, **2002**, 102, 1359-1469.

⁴³³ (a) F. Ullmann, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.*, **1903**, 36, 2382-2384; (b) F. Ullmann, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.*, **1904**, 37, 853-854; (c) F. Ullmann, P. Sponagel, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.*, **1905**, 38, 2211-2212.

⁴³⁴ I. Goldberg, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.*, **1906**, 39, 1691-1692.

Depuis ces travaux pionniers, différents groupes se sont intéressés à cette réaction afin de rendre les conditions réactionnelles plus douces, d'étendre la méthodologie à une plus grande variété de substrats et de diminuer la quantité de cuivre.^{406,435}

Un des premiers exemples modernes de condensation d'Ullmann catalytique pour la formation d'éthers aromatiques a été proposé par Buchwald en 1997, en utilisant une quantité catalytique de $(\text{CuOTf})_2 \cdot \text{PhH}$ comprise entre 0,25 %mol et 2,5 %mol, l'acétate d'éthyle comme ligand (5 %mol) et du carbonate de césium en excès comme base (Schéma 147).⁴³⁶

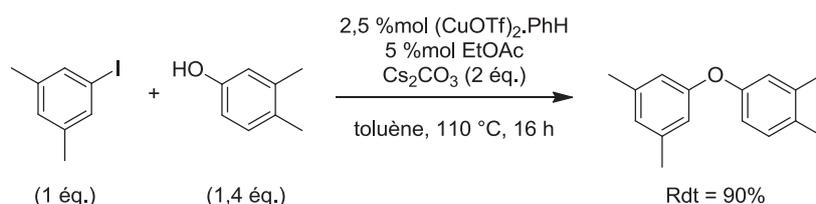


Schéma 147. Synthèse d'un diaryléther par une condensation d'Ullmann catalytique

L'emploi de sources de cuivre à différents degrés d'oxydation (Cu^0 , Cu^I , Cu^{II}) et notamment des complexes résistants à l'air⁴³⁷ ont permis d'abaisser la température réactionnelle mais aussi d'utiliser des solvants moins chers et moins toxiques. Le toluène a par exemple été largement employé à la place de solvants polaires aprotiques à hauts points d'ébullition, comme le DMF. Des catalyseurs de fer en association avec des catalyseurs de cuivre ont aussi prouvé leur efficacité dans cette réaction.⁴³⁸ Yang a récemment mis au point une méthode de préparation de diaryléthers à partir de phénols et d'halogénures d'aryle avec 5 %mol de nanoparticules de ferrite de cuivre CuFe_2O_4 recyclables, dans le NMP à 135 °C en présence de Cs_2CO_3 en excès et d'un ligand dicétone.⁴³⁹

De nombreux ligands ont été décrits, car ceux-ci ont une grande influence sur la condensation.⁴⁴⁰ La plupart sont bidentés (de type N,N;⁴⁴¹ N,O; O,O) mais des phosphines, des carbènes, des ligands tridentés⁴⁴² et même des ligands immobilisés sur de la silice⁴⁴³ ont été évalués. Des additifs ont également été employés, afin de faciliter la solubilisation de

⁴³⁵ (a) I. P. Beletskaya, A. V. Cheprakov, *Coord. Chem. Rev.*, **2004**, *248*, 2337-2364; (b) F. Monnier, M. Taillefer, *Angew. Chem., Int. Ed.*, **2009**, *48*, 6954-6971.

⁴³⁶ J. F. Marcoux, S. Doye, S. L. Buchwald, *J. Am. Chem. Soc.*, **1997**, *119*, 10539-10540.

⁴³⁷ A. V. Kalinin, J. F. Bower, P. Riebel, V. Snieckus, *J. Org. Chem.*, **1999**, *64*, 2986-2987.

⁴³⁸ Y Liu, S. Zhang, *Synlett*, **2011**, (2), 268-271.

⁴³⁹ S. Yang, C. Wu, H. Zhou, Y. Yang, Y. Zhao, C. Wang, W. Yang, J. Xu, *Adv. Synth. Catal.*, **2013**, *355*, 53-58.

⁴⁴⁰ K. Kunz, U. Scholz, D. Ganzer, *Synlett*, **2003**, (15), 2428-2439.

⁴⁴¹ (a) D. Ma, Q. Cai, *Org. Lett.*, **2003**, *5*, 3799-3802; (b) H.-J. Cristau, P. P. Cellier, S. Hamada, J.-F. Spindler, M. Taillefer, *Org. Lett.*, **2004**, *6*, 913-916.

⁴⁴² Y.-J. Chen, H.-H. Chen, *Org. Lett.*, **2006**, *24*, 5609-5612.

⁴⁴³ S. Benyahya, F. Monnier, M. Wong Chi Man, C. Bied, F. Ouazzani, M. Taillefer, *Green Chem.*, **2009**, *11*, 1121-1123.

certaines substrats dans le milieu.⁴³⁶ La base joue un rôle prépondérant dans la réaction et les meilleurs résultats décrits ont montré que le carbonate de césium était le plus efficace pour la formation de liaisons C-O.⁴³⁶

La condensation d'Ullmann a aussi été étendue aux alcools aliphatiques, primaires et secondaires, avec divers cycles aromatiques halogénés. Buchwald a par exemple décrit un procédé sans solvant, avec une quantité catalytique de CuI en présence de 1,10-phénantroline comme ligand et d'un excès de Cs₂CO₃ (Schéma 148).⁴⁴⁴

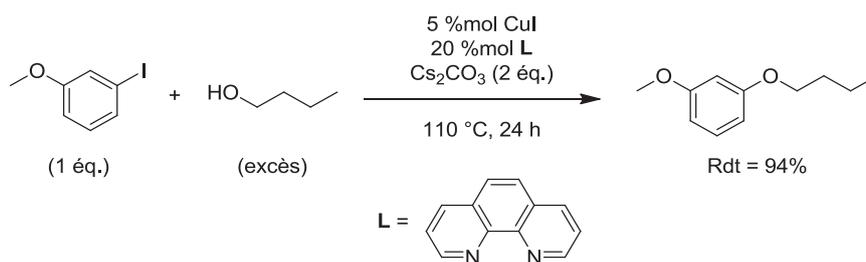


Schéma 148. Synthèse d'un alkyl-aryl éther par condensation de type Ullmann

Des méthodologies proches ont été décrites, avec d'autres ligands⁴⁴⁵ ou même sans ligands avec une base forte.⁴⁴⁶ Enfin, les micro-ondes ont aussi permis d'aboutir à de bons résultats, en utilisant par exemple des nanoclusters de cuivre comme catalyseurs homogènes.⁴⁴⁷

Globalement, les meilleurs résultats sont obtenus avec des iodures d'aryles, puis les bromures d'aryles, tandis que les chlorures d'aryles restent généralement moins réactifs dans les couplages de type Ullmann.

2.1.4. Couplage croisé de Buchwald-Hartwig

Buchwald et Hartwig ont indépendamment découvert une alternative aux condensations d'Ullmann entre un halogénure d'aryle et un phénol. En employant un système catalytique au palladium, il est possible de former des liaisons C-O sous conditions basiques, afin d'obtenir les diaryléthers correspondants (Schéma 149).⁴⁴⁸

⁴⁴⁴ M. Wolter, G. Nordmann, G. E. Job, S. L. Buchwald, *Org. Lett.*, **2002**, *4*, 973-976.

⁴⁴⁵ H. Zang, D. Ma, W. Cao, *Synlett*, **2007**, (2), 243-246.

⁴⁴⁶ J. Huang, Y. Chen, J. Chan, M. L. Ronk, R. D. Larsen, M. M. Faul, *Synlett*, **2011**, (10), 1419-1422.

⁴⁴⁷ G. F. Manbeck, A. J. Lipman, R. A. Stockland Jr., A. L. Freidl, A. F. Hasler, J. J. Stone, I. A. Guzei, *J. Org. Chem.*, **2005**, *70*, 244-250.

⁴⁴⁸ (a) M. Palucki, J. P. Wolfe, S. L. Buchwald, *J. Am. Chem. Soc.*, **1996**, *118*, 10333-10334; (b) M. Palucki, J. P. Wolfe, S. L. Buchwald, *J. Am. Chem. Soc.*, **1997**, *119*, 3395-3396; (c) A. Aranyos, D. W. Old, A. Kiyomori, J. P. Wolfe, J. P. Sadighi, S. L. Buchwald, *J. Am. Chem. Soc.*, **1999**, *121*, 4369-4378; (d) G. Mann, J. F. Hartwig, *J. Am. Chem. Soc.*, **1996**, *118*, 13109-13110; (e) G. Mann, J. F. Hartwig, *Tetrahedron Lett.*, **1997**, *38*, 8005-8008; (f) G. Mann, J. F. Hartwig, *J. Org. Chem.*, **1997**, *62*, 5413-5418; (g) G. Mann, C. Incarvito, A. L. Rheingold, J. F. Hartwig, *J. Am. Chem. Soc.*, **1999**, *121*, 3224-3225.

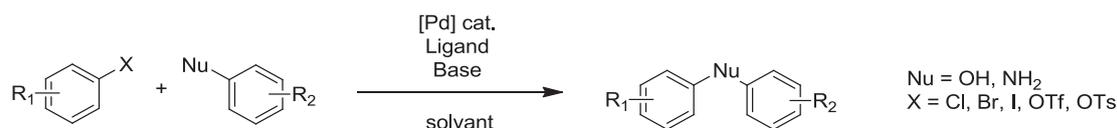


Schéma 149. Schéma général de la réaction de Buchwald-Hartwig

Comme pour la condensation d'Ullmann, cette réaction a été très largement étudiée depuis sa découverte, afin d'améliorer les rendements, la sélectivité, la compatibilité avec divers groupements fonctionnels, et de rendre les conditions expérimentales plus douces.⁴⁴⁹ De nombreuses études ont donc été réalisées sur la nature du ligand, des catalyseurs, des bases et des solvants.

Le couplage de Buchwald-Hartwig s'avère complémentaire à celui d'Ullmann, car les chlorure d'aryles et les bromures d'aryles donnent généralement de meilleurs rendements que les iodures d'aryles.⁴⁴⁹ L'effet du ligand sur la réaction est déterminant. De nombreuses structures ont été évaluées mais les meilleurs résultats ont été obtenus avec des phosphines^{448c,450} et des bis(diphénylphosphino)ferrocènes.^{448g} Buchwald a par exemple préparé des diaryléthers en présence de phosphines biaryliques encombrées et enrichies électroniquement dans le toluène à 100 °C avec un excès de base (K₃PO₄, Schéma 150).⁴⁵¹

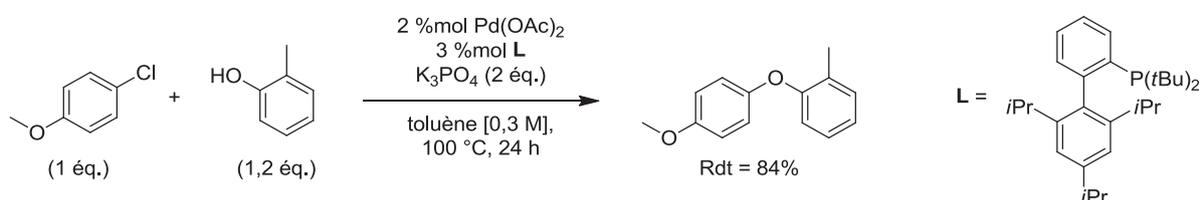


Schéma 150. Synthèse d'un diaryléther par couplage de Buchwald-Hartwig

Cette réaction a également été étendue aux alcools aliphatiques, pour préparer des alkyl-aryl éthers.⁴⁵² L'alkylation du 1-chloronaphtalène avec le butanol a par exemple été décrite en présence de Pd(OAc)₂, d'une monophosphine et d'un excès de carbonate de césium dans le toluène à température ambiante (Schéma 151).^{452a}

⁴⁴⁹ R. Frlan, D. Kikelj, *Synthesis*, **2006**, (14), 2271-2285.

⁴⁵⁰ S. Harkal, K. Kumar, D. Michalik, A. Zapf, R. Jackstell, F. Rataboul, T. Riermeier, A. Monsees, M. Beller, *Tetrahedron Lett.*, **2005**, 46, 3237-3240.

⁴⁵¹ C. H. Burgos, T. E. Barder, X. Huang, S. L. Buchwald, *Angew. Chem., Int. Ed.*, **2006**, 45, 4321-4326.

⁴⁵² (a) K. E. Torraca, X. Huang, C. A. Parrish, S. L. Buchwald, *J. Am. Chem. Soc.*, **2001**, 123, 10770-10771; (b) P. E. Maligrès, J. Li, S. W. Krska, J. D. Schreier, I. T. Raheem, *Angew. Chem., Int. Ed.*, **2012**, 51, 9071-9074.

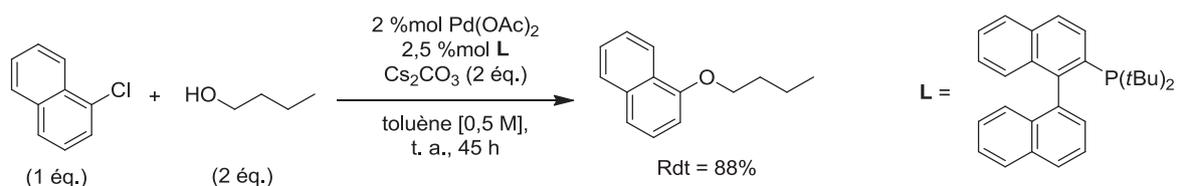


Schéma 151. Synthèse d'un alkyl-aryl éther par couplage de Buchwald-Hartwig

Les systèmes développés utilisent pour la plupart une catalyse homogène où le palladium, qui reste onéreux, n'est pas recyclé. Néanmoins, un avantage de ce couplage est la possibilité de travailler dans des conditions de température généralement plus basses que celles utilisées pour les condensations d'Ullmann. Par contre, l'excès de base utilisée dans les deux méthodologies conduit à la formation d'une quantité de sels qu'il faut traiter.

2.1.5. Réaction de Chan-Lam

En 1998, les groupes de Chan, Lam et Evans ont décrit la *O*-arylation et la *N*-arylation d'acides boroniques avec des anilines et des phénols en présence d'une source de cuivre(II) et d'une base organique de type amine tertiaire (Schéma 152).⁴⁵³

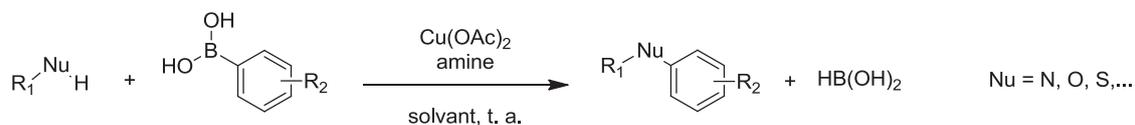


Schéma 152. Schéma général de la réaction de Chan-Lam

La réaction est réalisée à température ambiante, dans un réacteur ouvert sous air avec une large gamme de partenaires nucléophiles. Les conditions initiales nécessitaient cependant une quantité stœchiométrique d'acétate de cuivre ainsi qu'un excès d'acide boronique (2 à 3 équivalents molaires) et de triéthylamine (jusqu'à 10 équivalents molaires) pour atteindre de bonnes conversions dans la synthèse de diaryléthers.

Par la suite, de nombreux groupes ont contribué à améliorer cette méthodologie, en employant notamment des quantités catalytiques en métal, en étudiant l'influence de la nature de la base organique, en développant des versions intramoléculaires,⁴⁵⁴ en étendant la réaction à d'autres substrats, y compris des phénols fonctionnalisés,⁴⁵⁵ ainsi qu'à d'autres partenaires

⁴⁵³ (a) D. M. T. Chan, K. L. Monaco, R.-P. Wang, M. P. Winters, *Tetrahedron Lett.*, **1998**, 39, 2933-2936; (b) D. A. Evans, J. L. Katz, T. R. West, *Tetrahedron Lett.*, **1998**, 39, 2937-2940; (c) P. Y. S. Lam, C. G. Clark, S. Saubern, J. Adams, M. P. Winters, D. M. T. Chan, A. Combs, *Tetrahedron Lett.*, **1998**, 39, 2941-2944.

⁴⁵⁴ H. Deng, J.-K. Jung, T. Liu, K. W. Kuntz, M. L. Snapper, A. H. Hoveyda, *J. Am. Chem. Soc.*, **2003**, 125, 9032-9034.

⁴⁵⁵ B. Kilitoglu, H.-D. Arndt, *Synlett*, **2009**, (5), 720-723.

que les acides boroniques, comme des stannanes,⁴⁵⁶ des esters boroniques, des dérivés silylés ou des sels de trifluoroborates.^{457,458}

Le groupe de Batey a par exemple développé un procédé de préparation d'alkyl-aryl éthers à partir d'alcools et de trifluoroborates de potassium en présence d'une quantité catalytique de $\text{Cu}(\text{OAc})_2$ à température ambiante (Schéma 153).⁴⁵⁹

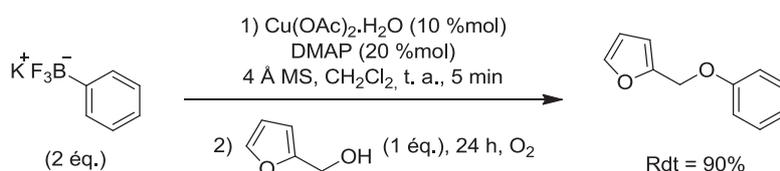


Schéma 153. Réaction de Chan-Lam pour la préparation d'un alkyl-aryl éther

Les meilleurs conditions étaient définies avec une quantité catalytique de base 4-diméthylaminopyridine (DMAP) sous atmosphère d'oxygène en présence de tamis moléculaire (MS) 4 Å pour éliminer l'eau formée au cours de la réaction.

La réaction de Chan-Lam a aussi été évaluée en catalyse hétérogène, avec par exemple des cuivres supportés sur des résines stables à l'air et recyclables.⁴⁶⁰ Cependant, les dérivés boroniques sont généralement préparés à partir des halogénures d'aryles, ce qui nécessite une étape réactionnelle supplémentaire dans les procédés de préparation des éthers aromatiques.

L'acétate de cuivre(II) peut aussi être utilisé pour l'arylation de composés organobismuth, dont la chimie a été développée depuis la deuxième moitié du XIX^{ème} siècle.⁴⁶¹

2.1.6. Addition d'un phénol sur un époxyde

Comme déjà mentionné dans le chapitre 1, la préparation d'éthers aromatiques peut s'effectuer par addition d'un dérivé phénolique sur un époxyde.⁴⁶² Les réactions en milieu alcalin sont les plus répandues et industrialisées, notamment pour la préparation du 2-phénoxyéthanol à partir du phénol et de l'oxyde d'éthylène en réacteur continu,⁴¹⁹ mais des

⁴⁵⁶ M. Blouin, R. Frenette, *J. Org. Chem.*, **2001**, *66*, 9043-9045.

⁴⁵⁷ (a) S. V. Ley, A. W. Thomas, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2003**, *42*, 5400-5449; (b) J. X. Qiao, P. Y. S. Lam, *Synthesis*, **2011**, (6), 829-856.

⁴⁵⁸ D. M. T. Chan, K. L. Monaco, R. Li, D. Bonne, C. G. Clark, P. Y. S. Lam, *Tetrahedron Lett.*, **2003**, *44*, 3863-3865.

⁴⁵⁹ T. D. Quach, R. A. Batey, *Org. Lett.*, **2003**, *5*, 1381-1384.

⁴⁶⁰ (a) G. C. H. Chiang, T. Olsson, *Org. Lett.*, **2004**, *6*, 3079-3082; (b) A. Biffis, M. Gardan, B. Corain, *J. Mol. Catal., A*, **2006**, *250*, 1-5.

⁴⁶¹ J.-P. Finet, *Chem. Rev.*, **1989**, *89*, 1487-1501.

⁴⁶² R. E. Parker, N. S. Isaacs, *Chem. Rev.*, **1959**, *59*, 737-799.

exemples en milieu acide existent également.⁴⁶³ La plus grande acidité d'un phénol par rapport à un alcool permet l'emploi d'amines tertiaires pour former l'ion phénolate. Shum a ainsi décrit la préparation de d'une famille de 3-aryloxy-1,2-propanediols avec une bonne régiosélectivité à partir du glycidol et de phénols (Schéma 154).⁴⁶⁴

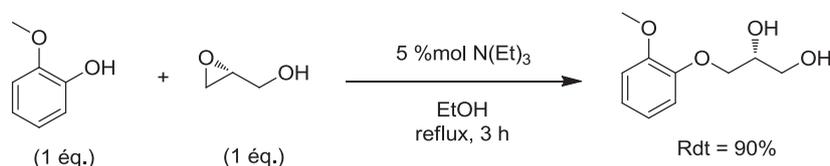


Schéma 154. Préparation de la guaifénésine à partir du glycidol et du 2-méthoxyphénol en milieu basique

L'emploi d'un milieu aqueux basique en association avec des cyclodextrines a donné de très bons résultats,⁴⁶⁵ tout comme l'utilisation d'un polyéthylène glycol (PEG-400) comme solvant, toujours en présence d'une base.⁴⁶⁶

Sur le même modèle, l'addition d'un phénol sur un carbonate cyclique conduit également à l'aryléther correspondant (Schéma 42, p. 36).¹⁵⁰

2.2. Synthèse d'éthers aromatiques en milieu neutre

2.2.1. Réaction de Mitsunobu

La réaction de Mitsunobu, décrite pour la première fois en 1967 pour l'estérification d'un alcool avec un acide carboxylique en présence de triphénylphosphine (PPh₃) et d'azodicarboxylate de diéthyle (DEAD),⁴⁶⁷ peut être utilisée pour préparer de nombreux produits, tels des esters, des imides ou encore des éthers aromatiques (Schéma 155).⁴⁶⁸

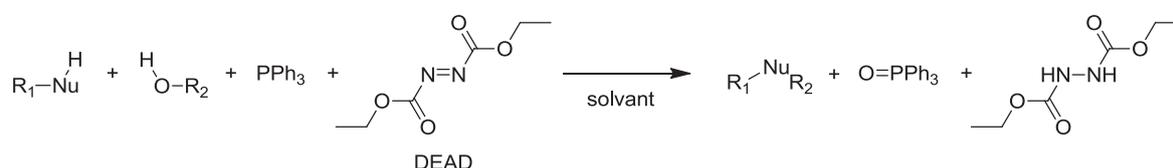


Schéma 155. Schéma général de la réaction de Mitsunobu

⁴⁶³ M. Caron, K. B. Sharpless, *J. Org. Chem.*, **1985**, *50*, 1557-1560.

⁴⁶⁴ J. Chen, W. Shum, *Tetrahedron Lett.*, **1995**, *36*, 2379-2380.

⁴⁶⁵ K. Surendra, N. S. Krishnaveni, Y. V. D. Nageswar, K. R. Rao, *J. Org. Chem.*, **2003**, *68*, 4994-4995.

⁴⁶⁶ B. Das, M. Krishnaiah, P. Thirupathi, K. Laxminarayana, *Tetrahedron Lett.*, **2007**, *48*, 4263-4265.

⁴⁶⁷ O. Mitsunobu, M. Yamada, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **1967**, *40*, 2380-2382.

⁴⁶⁸ O. Mitsunobu, *Synthesis*, **1981**, (1), 1-28.

Par exemple, ces conditions ont été employées avec le glycidol et un phénol, pour donner l'aryléther de glycidol correspondant (Schéma 24, p. 26).¹⁰⁵

Des études ont été réalisées pour modifier la nature de la phosphine, introduite à hauteur d'un équivalent molaire, en la rendant soluble en phase aqueuse afin de faciliter les étapes de purification⁴⁶⁹ mais aussi d'étendre la réaction à une plus large gamme de substrats.⁴⁷⁰

Bien que l'azodicarboxylate de diéthyle (DEAD) soit le plus utilisé, son coût et les difficultés parfois rencontrées pour l'éliminer ont conduit à la recherche d'alternatives, comme l'azodicarboxylate de di-*iso*-propyle (DIAD),⁴⁷¹ moins cher ou encore l'azodicarboxylate de di-*tert*-butyle (DBAD),⁴⁷² plus facile à éliminer par extraction en milieu acide.

La réaction de Mitsunobu conduit à une inversion complète de la configuration des alcools secondaires, ce qui la rend intéressante pour contrôler un centre stéréogène.^{470b} Cependant, l'éthérisation des alcools secondaires est souvent plus difficile à mettre en œuvre, car l'encombrement stérique a une forte influence sur la réactivité. En ajoutant une base faible dans le milieu, une augmentation du rendement a pu être observée par Arunachalam (Schéma 156).⁴⁷³

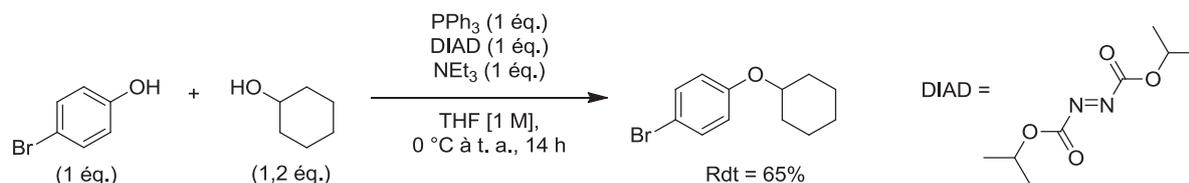


Schéma 156. Réaction de Mitsunobu entre un alcool secondaire et un phénol en présence d'une base faible

Néanmoins, et comme indiqué sur le Schéma 155, la réaction de Mitsunobu n'est pas catalytique. Une quantité stœchiométrique d'oxyde de phosphine et d'hydrazocarboxylate sont produits, ce qui induit donc une mauvaise économie d'atomes et des difficultés de purification des produits. Plusieurs solutions ont été apportées pour améliorer ces points, notamment l'utilisation de phosphines supportées^{472,474} ou la fixation des alcools sur un support solide.⁴⁷⁵

⁴⁶⁹ M. Kiankarimi, R. Lowe, J. R. McCarthy, J. P. Whitten, *Tetrahedron Lett.*, **1999**, 40, 4497-4500.

⁴⁷⁰ (a) C. A. Olsen, M. R. Jørgensen, M. Witt, I. R. Mellor, P. N. R. Usherwood, J. W. Jaroszewski, H. Franzyk, *Eur. J. Org. Chem.*, **2003**, 3288-3299; (b) T. Tsunoda, Y. Yamamiya, S. Itô, *Tetrahedron Lett.*, **1993**, 34, 1639-1642.

⁴⁷¹ S. A. Weissman, K. Rossen, P. J. Reider, *Org. Lett.*, **2001**, 3, 2513-2515.

⁴⁷² J. C. Pelletier, S. Kincaid, *Tetrahedron Lett.*, **2000**, 41, 797-800.

⁴⁷³ P. Manivel, N. P. Rai, V. P. Jayashankara, P. N. Arunachalam, *Tetrahedron Lett.*, **2007**, 48, 2701-2705.

⁴⁷⁴ J. Nithyanandhan, N. Jayaraman, *Tetrahedron*, **2005**, 61, 11184-11191.

⁴⁷⁵ T. A. Rano, K. T. Chapman, *Tetrahedron Lett.*, **1995**, 36, 3789-3792.

2.2.2. Télomérisation

Plusieurs études décrivent la télomérisation de phénols avec des dérivés du 1,3-butadiène afin de préparer des phénoxyoctadiènes correspondants, sur le même modèle que celui mis au point pour le glycérol (chapitre 1). La réaction se déroule selon une catalyse homogène avec un complexe de palladium(II) et généralement la triphénylphosphine (PPh₃) comme ligand. La télomérisation des 1,3-butadiènes avec le phénol a été décrite dès 1967 par Smutny.¹⁷⁰ Une excellente économie d'atomes est obtenue, mais des produits de C-alkylation sont souvent observés (Schéma 157).⁴⁷⁶

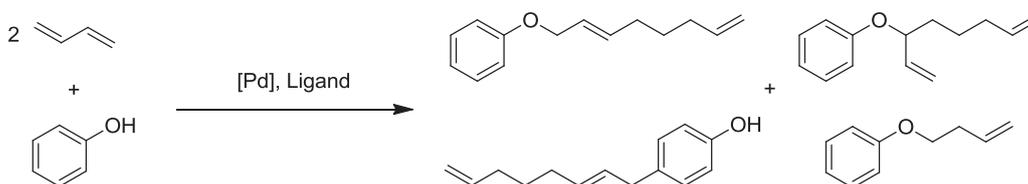


Schéma 157. Schéma général de la télomérisation d'un phénol avec le 1,3-butadiène

Plusieurs groupes ont étudié cette réaction en changeant la nature du métal (Nickel),⁴⁷⁷ des ligands⁴⁷⁸ ou en supportant le palladium sur un polymère.⁴⁷⁹ Beller a par exemple proposé un catalyseur monocarbène palladium(0) dioléfine pour la télomérisation du 1,3-butadiène avec le phénol en phase liquide, en présence d'une quantité catalytique de base qui permet d'activer la réaction. Par rapport au système catalytique Pd(OAc)₂/PPh₃ classique, le rendement en monotélomères est passé de 38% à 56% pour un TON amélioré de 7600 à 12000 (Schéma 158).^{478b}

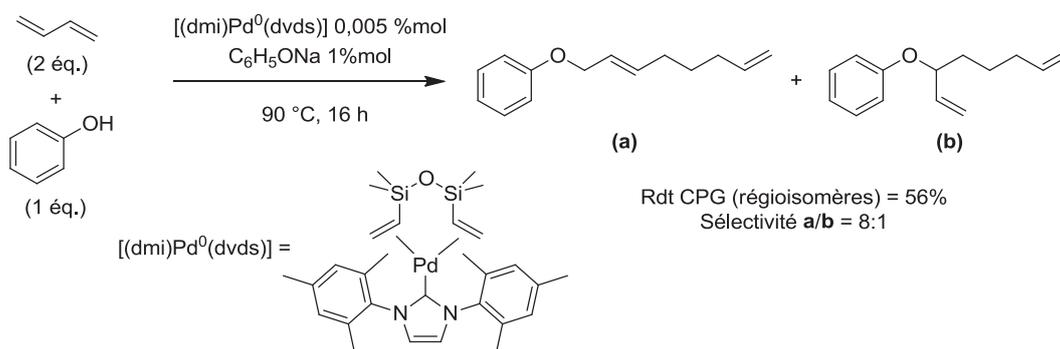


Schéma 158. Télomérisation du 1,3-butadiène avec un complexe palladium-carbène

⁴⁷⁶ A. Kotz, F. Vollmüller, G. Stark, M. Beller, *Chem. Commun.*, **2001**, 195-196.

⁴⁷⁷ F. J. Weigert, W. C. Drinkard, *J. Org. Chem.*, **1973**, *38*, 335-337.

⁴⁷⁸ (a) P. Grenouillet, D. Neitbecker, J. Poirier, I. Tkatchenko, *Angew. Chem.*, **1982**, *94*, 796-797; (b) R. Jackstell, M. Gómez Andreu, A. Frisch, K. Selvakumar, A. Zapf, H. Klein, A. Spannenberg, D. Röttger, O. Briel, R. Karch, M. Beller, *Angew. Chem., Int. Ed.*, **2002**, *41*, 986-989.

⁴⁷⁹ K. Kaneda, H. Kurosaki, M. Terasawa, T. Imanaka, S. Teranishi, *J. Org. Chem.*, **1981**, *46*, 2356-2362.

Behr a décrit un procédé multiphasique en utilisant le $\text{Pd}(\text{acac})_2$ en association avec la triphénylphosphinetrisulfonate (TPPTS) comme ligand soluble dans l'eau, ce qui permet son recyclage, dans un procédé qui a été testé à plus grande échelle.⁴⁸⁰ Ici aussi, une quantité catalytique de base, la triéthylamine, est nécessaire pour activer la réaction.

2.3. Synthèse d'éthers aromatiques en milieu acide

2.3.1. Éthérisation d'un phénol avec un alcool

La formation d'éthers aromatiques par substitution nucléophile peut s'effectuer dans des conditions acides, par protonation de l'hydroxyle d'un phénol puis substitution par un alcool (Schéma 159).

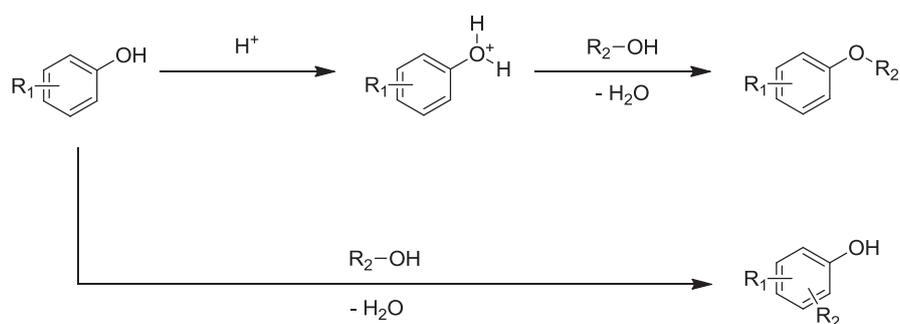


Schéma 159. Formation d'un éther aromatique par catalyse acide

L'eau est le seul sous-produit formé dans la réaction, mais de hautes températures sont souvent nécessaires, ce qui favorise la déshydratation des alcools encombrés en alcènes. De plus, la sélectivité de la réaction pour les alkyl-aryl éthers est parfois difficile à contrôler, en raison de la formation d'éthers symétriques, ainsi que des produits de *C*-alkylation *via* la réaction concurrente d'alkylation de type Friedel-Crafts. En 1900, Davis a décrit la formation d'alkoxynaphtalènes par réaction du 2-naphtol avec un alcool aliphatique en présence d'un acide de Brønsted, (H_2SO_4 , Schéma 160).⁴⁸¹

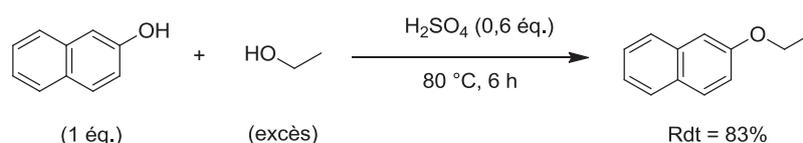


Schéma 160. Éthérisation du 2-naphtol avec l'éthanol en présence d'acide sulfurique

⁴⁸⁰ A. Behr, T. Beckmann, H. Nachtrodt, *Dalton Trans.*, **2009**, 6214-6219.

⁴⁸¹ W. A. Davis, *J. Chem. Soc. Trans.*, **1900**, 77, 33-45.

Un excès d'alcool est cependant nécessaire, car une grande quantité de dialkyl éthers est formée.

La méthylation ou *tert*-butylation du phénol est très étudiée en catalyse acide homogène et hétérogène, en raison des applications industrielles pour les produits *O*-alkylés et *C*-alkylés. Ainsi, des réactions à haute température catalysées par des zéolites,⁴⁸² des hétéropolyacides,⁴⁸³ des aluminosilicates,⁴⁸⁴ des acides supportés,⁴⁸⁵ dans des liquides ioniques⁴⁸⁶ ou des milieux supercritiques⁴⁸⁷ ont notamment été évaluées pour déterminer leur influence sur la conversion et la sélectivité de la réaction pour les produits *O*-alkylés et *C*-alkylés. Enfin, bien que moins nombreux, des essais avec des bases solides ont également été rapportés, comme des silices imprégnées avec des composés alcalins,⁴⁸⁸ ou des oxydes métalliques.⁴⁸⁹

Au laboratoire, un procédé d'éthérisation d'un alcool primaire avec un dérivé du naphthol sans solvant additionnel avec des acides de Lewis et de Brønsted a été développé. A partir d'un système stœchiométrique en éthérate de trifluorure de bore (BF₃.OEt₂), un système catalytique homogène au triflate de cérium (Ce_xOTf) introduit à hauteur de 10 %mol a été mis au point. Une catalyse hétérogène avec une résine sulfonique perfluorée (Nafion[®] NR50), qui a pu être recyclée trois fois sans diminution du rendement pour l'éther aromatique correspondant a également été évaluée (Schéma 161).⁴⁹⁰

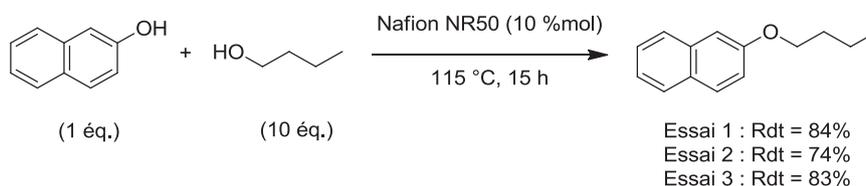


Schéma 161. Ethérisation du 2-naphtol avec le 1-butanol par catalyse avec le Nafion[®] NR50

⁴⁸² (a) M. Marczewski, *J. Mol. Catal.*, **1989**, *50*, 211-218 ; (b) M. E. Sad, C. L. Padró, C. R. Apesteguía, *J. Mol. Catal., A*, **2010**, *327*, 63-72 ; (c) N. Ballarini, F. Cavani, L. Maselli, A. Montaletti, S. Passeri, D. Scagliarini, C. Flego, C. Perego, *J. Catal.*, **2007**, *251*, 423-436 ; (d) M. E. Sad, C. L. Padró, C. R. Apesteguía, *Catal. Today*, **2008**, *133-135*, 720-728.

⁴⁸³ (a) G. Li, B. Wang, J. Wang, L. Yan, J. Suo, *J. Chem. Res.*, **2005**, 173-176; (b) K. U. Nandhini, B. Arabindoo, M. Palanichamy, V. Murugesan, *J. Mol. Catal., A*, **2004**, *223*, 201-210.

⁴⁸⁴ (a) M. Karthik, A. K. Tripathi, N. M. Gupta, A. Vinu, M. Hartmann, M. Palanichamy, V. Murugesan, *Appl. Catal., A*, **2004**, *268*, 139-149; (b) K. G. Bhattacharyya, A. K. Talukdar, P. Das, S. Sivasanker, *J. Mol. Catal., A*, **2003**, *197*, 255-262.

⁴⁸⁵ F. Adam, K. M. Hello, T. H. Ali, *Appl. Catal., A*, **2011**, *399*, 42-49.

⁴⁸⁶ H.-Y. Shen, Z. M. A. Judeh, C. B. Ching, Q.-H. Xia, *J. Mol. Catal., A*, **2004**, *212*, 301-308.

⁴⁸⁷ T. Oku, Y. Arita, T. Ikariya, *Adv. Synth. Catal.*, **2005**, *347*, 1553-1557.

⁴⁸⁸ R. Bal, S. Sivasanker, *Appl. Catal., A*, **2003**, *246*, 373-382.

⁴⁸⁹ F. Cavani, L. Maselli, S. Passeri, J. A. Lercher, *J. Catal.*, **2010**, *269*, 340-350.

⁴⁹⁰ C. Cazorla, E. Pfordt, M.-C. Duclos, E. Métay, M. Lemaire, *Green Chem.*, **2011**, *13*, 2482-2488.

2.3.2. Éthérification d'un phénol avec un alcène

La réaction d'alkylation des phénols avec des oléfines est une réaction acido-catalysée qui donne généralement un mélange de produits *O*-alkylés et *C*-alkylés. Généralement, la formation du carbocation par déprotonation de l'alcène est suivie de l'addition du phénol. La sélectivité pour les produits *O*-alkylés peut être contrôlée avec la nature de l'acide et l'optimisation des conditions expérimentales, notamment la température. Sowa a montré par exemple que l'éthérification du propylène avec le phénol conduit principalement à l'aryléther à 0 °C en présence d'une quantité catalytique de BF₃.OEt₂ (Schéma 162).⁴⁹¹

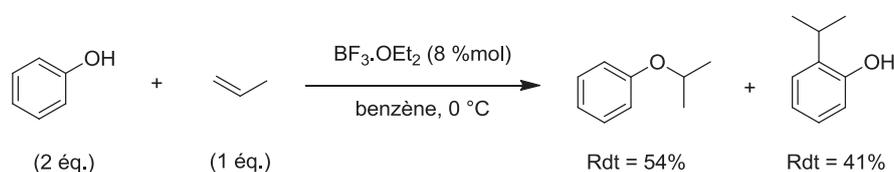


Schéma 162. Éthérification du phénol avec le propylène par catalyse avec BF₃.OEt₂

Les réactions d'hydroalkoxylation peuvent aussi être menées avec une quantité catalytique d'acide triflique.⁴⁹² Des études ont été menées pour mettre au point des procédés par catalyse hétérogène, comme par exemple avec des zéolites,⁴⁹³ des oxydes métalliques acides,⁴⁹⁴ des liquides ioniques fonctionnalisés par des sulfonates,⁴⁹⁵ ou encore des alumino-silicates.⁴⁹⁶

2.4. Préparation d'éthers aromatiques par déshydrogénation

La majorité des procédés décrits mettent en jeu des partenaires aromatiques selon des réactions qui produisent aussi des déchets difficiles à traiter. Récemment, l'accès aux composés aromatiques a également été étudié à partir de dérivés non aromatiques par une réaction de déshydrogénation. Ceux-ci ont en effet permis de redécouvrir des travaux pionniers sur la déshydrogénation de phénols, dans laquelle l'hydrogène est le seul sous-produit formé.

⁴⁹¹ F. J. Sowa, H. D. Hinton, J. A. Nieuwland, *J. Am. Chem. Soc.*, **1932**, *54*, 3694-3698.

⁴⁹² D. C. Rosenfeld, S. Shekhar, A. Takemiya, M. Utsunomiya, J. F. Hartwig, *Org. Lett.*, **2006**, *8*, 4179-4182.

⁴⁹³ S. Waghlikar, S. Mayadevi, S. Sivasanker, *Appl. Catal., A*, **2006**, *309*, 106-114.

⁴⁹⁴ B. M. Devassy, G. V. Shanbhag, S. P. Mirajkar, W. Böhringer, J. Fletcher, S. B. Halligudi, *J. Mol. Catal., A*, **2005**, *233*, 141-146.

⁴⁹⁵ J. Gui, H. Ban, X. Cong, X. Zhang, Z. Hu, Z. Sun, *J. Mol. Catal., A*, **2005**, *225*, 27-31.

⁴⁹⁶ A. de Klerk, R. J. J. Nel, *Ind. Eng. Chem. Res.*, **2007**, *46*, 7066-7072.

2.4.1. Déshydrogénation de 2-cyclohexénones en phénols

Certains métaux de transition, comme le palladium et le platine, sont connus pour leur efficacité dans des réactions de déshydrogénation de composés polycycliques hydro-aromatiques à haute température, souvent supérieures à 200 °C.²⁶¹ En 1947, Horning a décrit l'aromatisation de dérivés de la 2-cyclohexénone en phénols correspondants avec 3 %mol de palladium sur charbon, dans le diphenyl éther à 252 °C sous air (Schéma 163).⁴⁹⁷

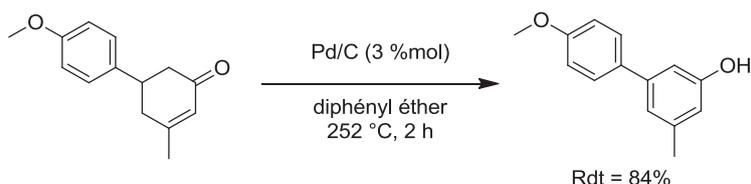


Schéma 163. Déshydrogénation d'un dérivé de la 2-cyclohexénone en phénol catalysé par Pd/C

Les très hautes températures nécessaires réduisent cependant l'étendue de ce procédé et sa compatibilité avec de nombreux groupes fonctionnels, ce qui a conduit au développement de systèmes homogènes avec une quantité stœchiométrique de palladium, comme Pd(Cl₂), en présence d'acides ou de bases, dans des conditions de température généralement inférieures à 100 °C.⁴⁹⁸

Récemment, le groupe de Stahl a mis au point une méthode de déshydrogénation de cyclohexanones sous atmosphère d'oxygène en présence d'un complexe de palladium(II), d'un ligand azoté et d'une quantité catalytique d'acide *para*-toluènesulfonique (APTS). L'acide permet de protoner l'amine tertiaire du ligand dont le caractère électro-défficient est nécessaire (Schéma 164).²⁶²

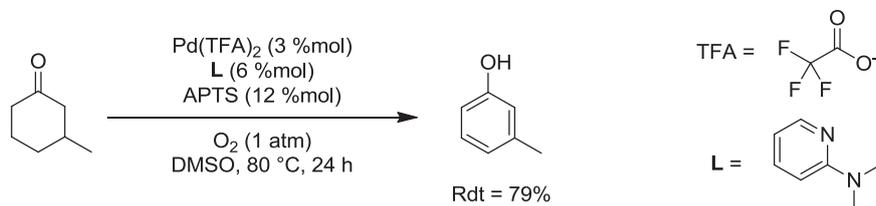


Schéma 164. Déshydrogénation aérobie de cyclohexanones avec une catalyse homogène au palladium

Le même groupe a mis en évidence le rôle des ligands dans la déshydrogénation sélective de la cyclohexanone en 2-cyclohexénone ou en phénol ainsi que la formation de

⁴⁹⁷ E. C. Horning, M. G. Horning, *J. Am. Chem. Soc.*, **1947**, *69*, 1359-1361.

⁴⁹⁸ (a) J. Muzart, *Eur. J. Org. Chem.*, **2010**, 3779-3790 ; (b) T. T. Wenzel, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1989**, 932-933; (c) J. Muzart, J. P. Pete, *J. Mol. Catal.*, **1982**, *15*, 373-376 ; (d) D. Bondon, Y. Pietrasanta, B. Pucci, *Tetrahedron Lett.*, **1977**, (10), 821-824.

nanoparticules de palladium qui participent à la déshydrogénation.⁴⁹⁹ Le cycle catalytique plausible proposé par les auteurs suppose la formation d'un complexe Pd^{II}-énolate **I** par activation α -C-H avec libération de HX suivi par une β -H élimination en espèce Pd^{II}-hydrure **II** qui libère une 2-cyclohexénone. Une élimination réductrice conduit à un Pd⁰ **III** qui est ensuite régénéré en catalyseur Pd^{II} **IV** avec O₂ (Schéma 165).

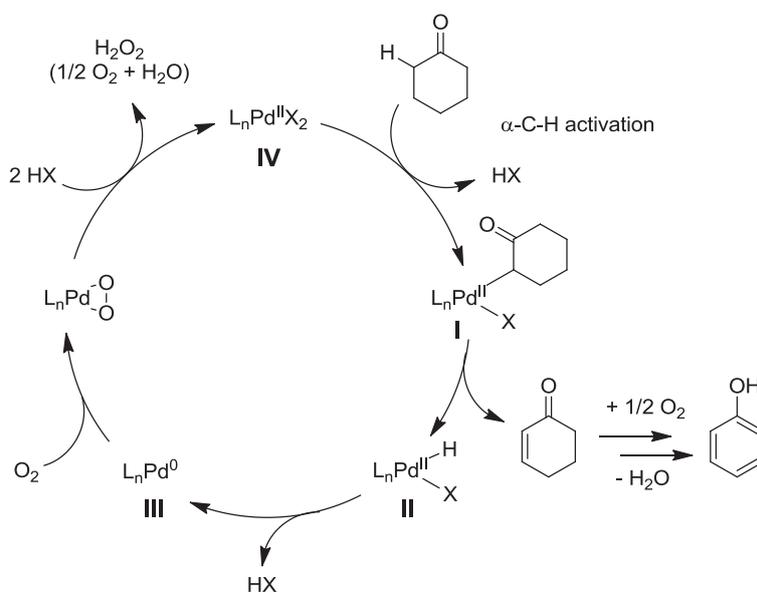


Schéma 165. Mécanisme proposé par Stahl pour la déshydrogénation d'une cyclohexanone par une catalyse au palladium sous atmosphère d'oxygène

D'autres méthodes par catalyse homogène au palladium ont été récemment décrites pour préparer des phénols fonctionnalisés.⁵⁰⁰ Enfin, des procédés d'arylation avec des sources de cuivre⁵⁰¹ ou de vanadium⁵⁰² ont également été développés, ainsi que des méthodes d'oxydation sans métaux avec la 2,3-dichloro-5,6-dicyano-1,4-benzoquinone (DDQ).⁵⁰³

2.4.2. Préparation d'éthers aromatiques par alkylation déshydrogénante

Très peu de méthodes décrivent la préparation d'éthers aromatiques à partir d'un alcool et d'un dérivé de la cyclohexanone par déshydrogénation. Des travaux pionniers utilisant un

⁴⁹⁹ (a) T. Diao, D. Pun, S. S. Stahl, *J. Am. Chem. Soc.*, **2013**, *135*, 8205-8212; (b) D. Pun, T. Diao, S. S. Stahl, *J. Am. Chem. Soc.*, **2013**, *135*, 8213-8221.

⁵⁰⁰ (a) T. Imahori, T. Tokuda, T. Taguchi, H. Takahata, *Org. Lett.*, **2012**, *14*, 1172-1175; (b) Y. Izawa, C. Zheng, S. S. Stahl, *Angew. Chem., Int. Ed.*, **2013**, *52*, 3672-3675; (c) A. N. Campbell, S. S. Stahl, *Acc. Chem. Res.*, **2012**, *45*, 851-863.

⁵⁰¹ E. M. Kosower, G.-S. Wu, *J. Org. Chem.*, **1963**, *28*, 633-638.

⁵⁰² T. Moriuchi, K. Kikushima, T. Kajikawa, T. Hirao, *Tetrahedron Lett.*, **2009**, *50*, 7385-7387.

⁵⁰³ (a) P. F. Schuda, W. A. Price, *J. Org. Chem.*, **1987**, *52*, 1972-1979; (b) F. Zhou, M.-O. Simon, C.-J. Li, *Chem. Eur. J.*, **2013**, *19*, 7151-7155.

large excès d'une source de vanadium comme métal oxydant,⁵⁰⁴ de l'iode⁵⁰⁵ ou de la DDQ⁵⁰⁶ restaient limités à quelques dérivés de la 2-cyclohexénone.

Durant notre étude, le groupe de Li a publié une méthode de préparation d'éthers aromatiques à partir de 2-cyclohexénones et d'alcools aliphatiques en présence d'une quantité stœchiométrique de CuCl₂, dans le toluène et sous atmosphère d'oxygène (Schéma 166).²⁶³

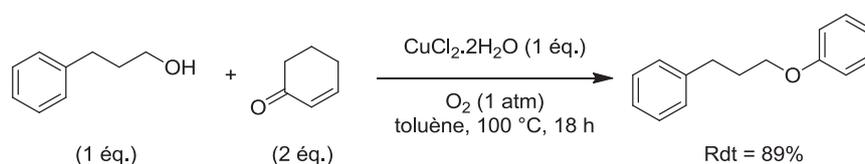


Schéma 166. Condensation oxydative du 3-phényl-1-propanol avec la 2-cyclohexénone par catalyse au cuivre

Dans cette réaction, un éther d'énol serait d'abord formé avant d'être déshydrogéné en produit cible. Des conditions employant une quantité catalytique de triflate de cuivre (Cu(OTf)₂, 10 %mol) ont également été mises au point. Cependant, des co-oxydants KI (1 éq.) et la *N*-hydroxyphthalimide (20 %mol) doivent être ajoutés dans le milieu pour atteindre de bonnes conversions. Ce procédé n'est efficace qu'avec les dérivés de la 2-cyclohexénone et l'utilisation d'une atmosphère d'oxygène nécessite l'emploi de réacteurs adaptés et induit un risque d'incendie non négligeable.

2.5. Conclusion

De très nombreux systèmes ont été décrits pour la synthèse d'éthers aromatiques, offrant de vastes possibilités en fonction du type de substrat choisi et de l'application visée. Des réactions non catalytiques ou catalysées par des métaux, dans des conditions basiques, neutres ou acides emploient dans leur très grande majorité des noyaux aromatiques comme réactifs.

La recherche d'alternatives a conduit à la redécouverte de travaux pionniers sur les réactions de déshydrogénation. Très récemment, quelques études ont été publiées dans ce domaine, mais la marge de progression reste encore très grande pour mettre au point des procédés généraux, sûrs et à faible impact environnemental à partir de substrats totalement saturés comme les cyclohexanones.

⁵⁰⁴ T. Hirao, M. Mori, Y. Ohshiro, *J. Org. Chem.*, **1990**, *55*, 358-360.

⁵⁰⁵ (a) C. A. Horiuchi, H. Fukunishi, M. Kajita, A. Yamaguchi, H. Kiyomiya, S. Kiji, *Chem. Lett.*, **1991**, 1921-1924; (b) A. S. Kotnis, *Tetrahedron Lett.*, **1991**, *32*, 3441-3444.

⁵⁰⁶ T. Akbarzadeh, A. Shafiee, *Synth. Commun.*, **2004**, *34*, 1455-1462.

3. Résultats et discussion: nouvelle méthode de synthèse d'éthers aromatiques

Pour développer une méthode simple d'arylation du glycérol produisant un minimum de déchets, une stratégie par déshydrogénation a été choisie, après condensation de l'alcool sur une cyclohexanone. A notre connaissance, il n'existe aucune méthode de préparation d'éthers aromatiques en une étape, par catalyse hétérogène, à partir de dérivés de la cyclohexanone, plus difficiles à aromatiser.

Ainsi, trois voies complémentaires ont été définies pour préparer des éthers aromatiques (Schéma 167).

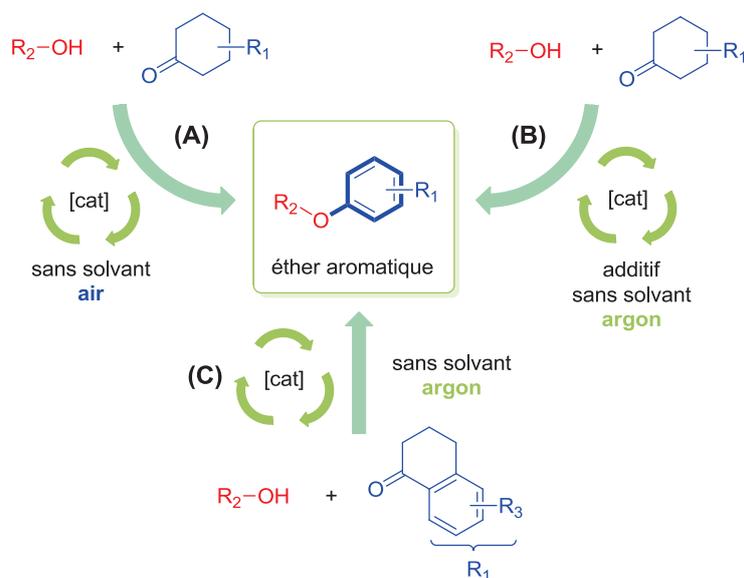


Schéma 167. Stratégies développées pour la préparation d'éthers aromatiques par alkylation déshydrogénante

Pour diminuer l'impact environnemental, un procédé sans solvant a été adopté en présence d'un catalyseur solide métallique. Afin d'éviter l'emploi d'oxygène, en raison du risque d'inflammabilité et de la nécessité d'utiliser des réacteurs adaptés, une première voie en réacteur ouvert a été évaluée (A). Des conditions non aérobies, avec (B) ou sans additif (C), en fonction de la nature du substrat, ont aussi été mises au point.

Dans cette partie, la faisabilité et l'optimisation des conditions réactionnelles pour ces stratégies seront discutées. La mise au point d'un système catalytique hétérogène recyclable sera ensuite étudiée. Enfin, le mécanisme réactionnel sera décrit.

3.1. Faisabilité et optimisation des conditions de réaction

Les expériences d'optimisation de la réaction d'alkylation déshydrogénante ont été réalisées avec deux substrats modèles, l'hexanol **78a** et la cyclohexanone **79a**. Les premiers

essais ont été effectués en réacteur ouvert sous air, sans solvant, en supposant que l'oxygène de l'air jouerait le rôle d'oxydant final de la réaction et ainsi avoir une déshydrogénation aérobie (Schéma 168).

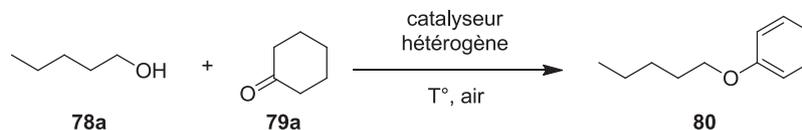


Schéma 168. Alkylation déshydrogénante de la cyclohexanone **79a** avec l'hexanol **78a** en éther aromatique correspondant

3.1.1. Effet du catalyseur métallique hétérogène et de la température

Pour définir les meilleures conditions, des catalyseurs métalliques supportés connus pour leur efficacité dans des réactions de transfert d'hydrogène ont d'abord été considérés. L'alkylation déshydrogénante a dans un premier temps été menée avec un ratio molaire cyclohexanone **79a** / hexanol **78a** de 1:5 à 130 °C pendant 24 h en réacteur ouvert, avec 1 %mol de catalyseur (Tableau 28).

Malgré leur efficacité démontrée dans les réactions de déshydrogénation,⁵⁰⁷ les conversions avec les catalyseurs au rhodium étaient faibles et seules des traces de l'éther aromatique **80** ont été observées (entrées 1 et 2). Avec des catalyseurs au ruthénium, dont certains complexes sont connus pour leur activité dans ce type de chimie,^{507a,508} les conversions ont été légèrement améliorées, pour atteindre 10% avec le ruthénium sur charbon et 7% de rendement pour le produit cible (entrées 3 et 4). Il est intéressant de noter que dans ces cas, l'alcool est en partie déshydrogéné en hexanal **83**, mesuré avec des rendements de 5% à 6%, mais aucune trace de phénol résultant de la déshydrogénation de la cyclohexanone n'a été détectée. Les catalyseurs au platine et à l'iridium sont également décrits dans la littérature comme bons catalyseurs de déshydrogénation,^{507a,509} mais dans notre cas, les conversions sont très faibles avec Pt/C, Pt/Al₂O₃ et Ir/C (entrées 5 à 7). Finalement, des catalyseurs supportés au palladium ont été évalués.^{500c,507b,510} Avec Pd/SiO₂, la conversion a atteint 20%, mais la

⁵⁰⁷ (a) G. E. Dobereiner, R. H. Crabtree, *Chem. Rev.*, **2010**, *110*, 681-703; (b) Z. Shi, C. Zhang, C. Tang, N. Jiao, *Chem. Soc. Rev.*, **2012**, *41*, 3381-3430; (c) G. Song, F. Wang, X. Li, *Chem. Soc. Rev.*, **2012**, *41*, 3651-3678.

⁵⁰⁸ (a) A. Taketoshi, T. Koizumi, T. Kanbara, *Tetrahedron Lett.*, **2010**, *51*, 6457-6459; (b) N. Blaquiere, S. Diallo-Garcia, S. I. Gorelsky, D. A. Black, K. Fagnou, *J. Am. Chem. Soc.*, **2008**, *130*, 14034-14035; (c) G. R. A. Adair, J. M. J. Williams, *Tetrahedron Lett.*, **2005**, *46*, 8233-8235.

⁵⁰⁹ (a) J. Choi, A. H. R. MacArthur, M. Brookhart, A. S. Goldman, *Chem. Rev.*, **2011**, *111*, 1761-1779; (b) U. Fekl, W. Kaminsky, K. I. Goldberg, *J. Am. Chem. Soc.*, **2003**, *125*, 15286-15287.

⁵¹⁰ C. Liu, H. Zhang, W. Shi, A. Lei, *Chem. Rev.*, **2011**, *111*, 1780-1824.

réaction n'était pas sélective et aboutissait aussi à l'acétal **82**, en raison de la plus grande acidité du support (entrée 8), tandis qu'avec Pd/Al₂O₃, seules des traces de l'aryl éther **80** ont été obtenues (entrée 9). Une réaction à 110 °C avec du Pd/C a donné une conversion de 47% pour un rendement de 16% d'éther aromatique **80** et 31% de l'éther d'énol **81** (entrée 10). Finalement, le meilleur résultat a été observé à 130 °C : la conversion était complète, pour un rendement quantitatif en produit cible après 24 h de réaction (entrée 11). Ces deux résultats suggèrent que le palladium joue un rôle clé dans la formation du composé **81** et de l'éther aromatique **80**. Cependant, le support semble aussi avoir un effet sur la formation de l'éther d'énol **81**, car en présence de 20% en masse de charbon, 7% de ce composé ont été mesurés (entrée 12) tandis que sans catalyseur, aucune conversion n'a été observée (entrée 13).

Tableau 28. Alkylation déshydrogénante de la cyclohexanone avec différents catalyseurs supportés^a

Entrée	Catalyseur (1 %mol)	T (°C)	Conv. (79a, %) ^b	Ratios (%) ^b			
				80	81	82	83
1	Rh/Al ₂ O ₃ (5%)	130	4	3	0	0	3
2	Rh/C (5%)	130	9	3	< 1	< 1	1
3	Ru/Al ₂ O ₃ (5%)	130	8	4	0	0	5
4	Ru/C (5%)	130	10	7	2	0	6
5	Pt/C (10%)	130	5	4	< 1	0	0
6	Pt/Al ₂ O ₃ (5%)	130	4	4	0	0	0
7	Ir/C (1%)	130	< 1	0	0	0	0
8	Pd/SiO ₂ (5%)	130	20	11	2	6	< 1
9	Pd/Al ₂ O ₃ (5%)	130	3	2	0	0	< 1
10	Pd/C (5%)	110	47	16	31	0	< 1
11	Pd/C (5%)	130	> 99	99	0	0	< 1
12	Charbon actif ^c	130	9	0	7	< 2	0
13	-	130	< 2	0	< 2	0	0

^aConditions: ratio molaire cyclohexanone **79a** / hexanol **78a** 1:5, 24 h, réacteur ouvert. ^bConversions et ratios déterminés par analyses RMN ¹H. ^cPureté ≥ 99,5%; 20% en masse.

En augmentant la température au-delà de 130 °C, la sélectivité pour l'éther aromatique a chuté, en raison de la formation de sous-produits de dégradation difficiles à identifier.

La suite du travail d'optimisation a ainsi été poursuivie avec le Pd/C comme catalyseur, à une température de 130 °C.

3.1.2. Effet de la quantité de catalyseur et du ratio molaire cyclohexanone / alcool

En diminuant la quantité du catalyseur à 0,5% molaire par rapport à la cyclohexanone, la conversion a baissé à 60% après 24 h dans les mêmes conditions. Etonnamment, l'augmentation à 2 %mol de Pd/C a aussi donné une conversion non complète (85%), certainement en raison de problèmes d'agitation dûs à une charge en catalyseur solide trop importante, puisqu'aucun solvant n'est utilisé pour cette réaction.

L'influence du ratio molaire entre la cyclohexanone et l'hexanol a ensuite été évaluée (Tableau 29).

Tableau 29. Effet du ratio molaire cyclohexanone **79a** / hexanol **78a** sur la réaction^a

78a + 79a $\xrightarrow[\text{sans solvant, 130 °C, 24 h, réacteur ouvert (air)}]{\text{Pd/C 1 \%mol}}$ 80 + 84

Entrée	Ratio molaire cyclohexanone 79a / hexanol 78a	Conversion (79a , %) ^b	Ratio (%) ^b	
			Aryléther 80	Phénol 84
1	1:2	70	59	10
2	1:5	> 99	99	< 1
3	1:10	67	65	< 1

^aConditions: 1 %mol Pd/C (5%), 130, 24 h, réacteur ouvert. ^bConversions et ratios déterminés par analyses RMN ¹H.

A une concentration élevée de la cétone dans l'alcool (ratio molaire 1:2), une conversion de 70% a été observée et l'éther **80** a été obtenu avec un rendement de 59% (entrée 1). La présence de phénol **84** a été notée dans ce cas. En diminuant le ratio molaire à 1:5, la réaction d'alkylation déshydrogénante est quantitative pour l'éther aromatique **80** (entrée 2). Enfin, pour un ratio cyclohexanone / hexanol de 1:10, la cinétique a été fortement ralentie, avec une conversion qui chute à 67% après 24 h de réaction (entrée 3).

Ainsi, un ratio molaire cyclohexanone / hexanol de 1:5 a été retenu pour poursuivre le travail d'optimisation de la réaction.

3.1.3. Effet du type de réacteur et de l'atmosphère

La température nécessaire de 130 °C en réacteur ouvert est une limite pour les alcools à faibles points d'ébullitions. De plus, afin de valider nos hypothèses mécanistiques, la nature du réacteur, de l'atmosphère et l'ajout d'un additif ont été étudiés (Tableau 30).

Tableau 30. Effet du type de réacteur, de l'atmosphère et d'additifs sur l'alkylation déshydrogénante^a

CCCCCCO (78a) + C1CCCCC1=O (79a) $\xrightarrow[\text{sans solvant, 130 }^\circ\text{C}]{\text{Pd/C 1 \%mol}}$ CCCCCCOc1ccccc1 (80) + CCCCCCOC1CCCCC1 (85)

Entrée	Type de réacteur	Additif	Conv. (79a, %) ^b	Ratio (%) ^b	
				Aryléther 80	Ether 85
1	Tube scellé (argon)	-	> 99 (24 h)	50	50
2	Tube scellé (argon)	1-octène (1 éq.)	> 99 (36 h)	70	30
3	Tube scellé (argon)	1-octène (1,3 éq.)	> 99 (36 h)	89	11
4	Tube scellé (argon)	1-octène (2 éq.)	> 99 (36 h)	99	< 1
5	Tube scellé (argon)	oléate de méthyle (2 éq.)	> 99 (48 h)	99	< 1
6	Réacteur ouvert (air)	-	> 99 (24 h)	99	0
7	Tube scellé (oxygène)	-	38 (24 h)	15	23

^aConditions: ratio molaire cyclohexanone **79a** / hexanol **78a** 1:5, 1 %mol Pd/C (5%), 130 °C. ^bConversions et ratios déterminés par analyses RMN ¹H.

L'alkylation déshydrogénante de la cyclohexanone **79a** avec l'hexanol **78a** a d'abord été testée dans un tube scellé sous atmosphère d'argon. Une conversion complète a été obtenue après 24 h, mais la réaction a donné un mélange d'éther aromatique **80** et d'éther hydrogéné **85** avec un ratio 50:50 (entrée 1). Le produit **85** pourrait être obtenu suite à l'hydrogénation de l'éther d'énol intermédiaire formé. L'hydrogène sous forme moléculaire ou adsorbé sur la surface de palladium est en effet produit pendant l'aromatisation du composé **80**. Pour confirmer cette hypothèse, d'autres essais dans des conditions non aérobies ont été évalués, mais en ajoutant dans le milieu un additif qui piège l'hydrogène, en l'occurrence un alcène. Le 1-octène a été choisi, en raison de son accessibilité et de la possibilité de l'éliminer facilement sous pression réduite. Avec une mole d'additif pour une mole de cyclohexanone, la sélectivité de la réaction pour l'éther aromatique **80** a été améliorée à 70% après 36 h de réaction (entrée 2), puis à 89% avec 1,3 moles (entrée 3). Finalement, en ajoutant 2 moles de 1-octène, qui correspond théoriquement à la quantité nécessaire pour consommer tout l'hydrogène formé

durant l'alkylation déshydrogénante, la sélectivité pour le produit cible est complète (entrée 4). La nature de l'alcène n'a pas d'effet significatif sur la sélectivité de la réaction : avec 2 équivalents d'oléate de méthyle comme additif, des résultats similaires ont été obtenus mais après un temps de réaction plus long (48 h, entrée 5). Le rôle de ces additifs a été mis en évidence par la formation des produits réduits, l'octane et le stéarate de méthyle, ce qui confirme la formation d'hydrogène dans le milieu. Ces résultats en réacteur fermé en présence d'un additif sont comparables à ceux observés dans un réacteur ouvert (entrée 6). Dans ce cas, l'oxygène de l'air consommerait l'hydrogène libéré, en formant de l'eau comme seul sous-produit de la réaction. A l'inverse des études récentes menées avec des catalyseurs homogènes,^{262,263} ce procédé par catalyse hétérogène n'est pas efficace sous atmosphère d'oxygène, ce qui supposerait un mécanisme différent (entrée 7). Les réactions en tube scellé avec des additifs nécessitent un temps de réaction plus long pour atteindre une conversion complète (de 36 h à 48 h), certainement en raison d'une dilution du milieu. Ainsi, en augmentant la température réactionnelle à 150 °C, la conversion est complète après 16 h de réaction avec le 1-octène, sans perdre en sélectivité pour l'éther aromatique **80**.

Comme indiqué sur la Figure 11, l'augmentation de la sélectivité en réacteur fermé pour le produit aromatique est liée à l'augmentation de la quantité d'alcène dans le milieu.

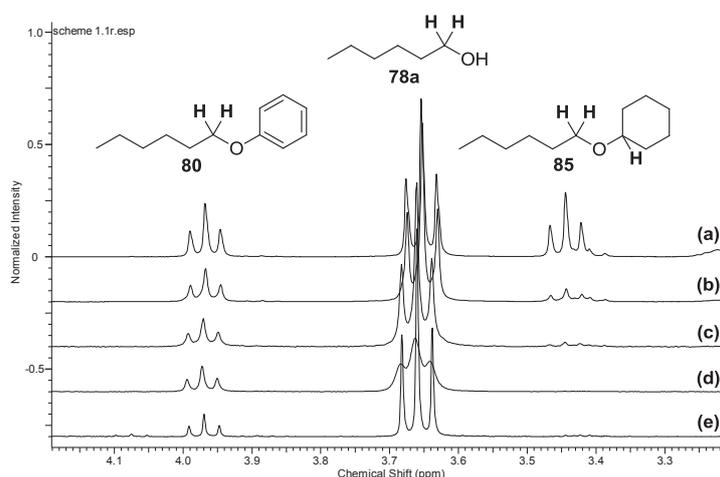


Figure 11. Spectres RMN ¹H des bruts réactionnels de l'alkylation déshydrogénante de la cyclohexanone **79a** avec l'hexanol **78a** en tube scellé, après conversion complète : **(a)** sans additif, **(b)** 100 %mol de 1-octène, **(c)** 130 %mol de 1-octène, **(d)** 200 %mol 1-octène et **(e)** sans additif en réacteur ouvert

3.2. Proposition de mécanisme

Stahl a proposé un mécanisme pour la formation de phénols à partir de cyclohexanones sous atmosphère d'oxygène (O_2) et catalysé par un complexe de palladium(II) (Schéma 165, p. 187).²⁶² Une activation α -C-H du carbonyle par le métal est supposé être la première étape, suivie par une β -H élimination. Cependant, il a aussi observé dans une étude très récente que des nanoparticules de palladium métallique sont formées durant cette réaction, ce qui laisserait supposer un mécanisme alternatif impliquant du palladium(0). Ces particules sont actives pour la déshydrogénation tant qu'elles restent solubles dans le milieu.^{499b} Lorsque les particules de Pd sont hétérogènes ou lorsque la réaction est menée avec du Pd/C, les auteurs n'ont en effet observé aucune conversion. Dans notre cas, l'essai sous oxygène avec Pd/C conduit également à un mauvais résultat (Tableau 30, entrée 7). Avec un complexe de cuivre, Li a proposé la formation d'un éther d'énol comme intermédiaire réactionnel avec l'élimination d'une molécule d'eau dans la réaction d'éthérisation de 2-cyclohexénones avec des alcools sous O_2 .²⁶³

Dans notre étude, plusieurs observations nous ont conduit à proposer un mécanisme de surface, sous conditions aérobies et sous conditions non aérobies, qui explique également la formation de l'éther hydrogéné **85** (Schéma 169). Par souci de simplification, le palladium a été représenté portant deux hydrogènes.

Dans les trois chemins réactionnels, le palladium(0) sur charbon active le carbonyle de la cyclohexanone **I**, pour former l'hémi-acétal **II** qui est déshydraté en éther d'énol **III**. A conversion faible, une CPG-MS du brut réactionnel montre en effet un mélange d'éther d'énol **III** et d'aryl éther **V** (Figure 22, annexes p. 337). Ensuite, le mécanisme pourrait être différent des propositions déjà décrites dans des conditions homogènes.^{262,263} La déshydrogénation de l'éther d'énol **III** peut en effet se dérouler sur la surface du catalyseur palladium(0) sur charbon. Dans un réacteur ouvert sous air, l'intermédiaire **III** est déshydrogéné deux fois afin de donner d'abord le composé **IV** puis l'éther aromatique désiré **V**. Sous ces conditions aérobies, l'hydrogène adsorbé sur le Pd/C est ainsi rapidement consommé par l'oxygène de l'air, avec formation d'eau comme seul sous-produit de la réaction.

Lorsque la cyclohexanone a été mise à réagir dans les mêmes conditions aérobies, mais sans hexanol, le phénol **VII** a été obtenu comme produit majoritaire par déshydrogénation après un long temps de réaction (72 h). Le phénol a également été observé dans des réactions d'alkylations déshydrogénantes avec des alcools moins réactifs, ce qui indique que la

déshydrogénation de la cyclohexanone en phénol est lente par rapport à l'addition de l'alcool puis l'aromatisation en produit désiré.

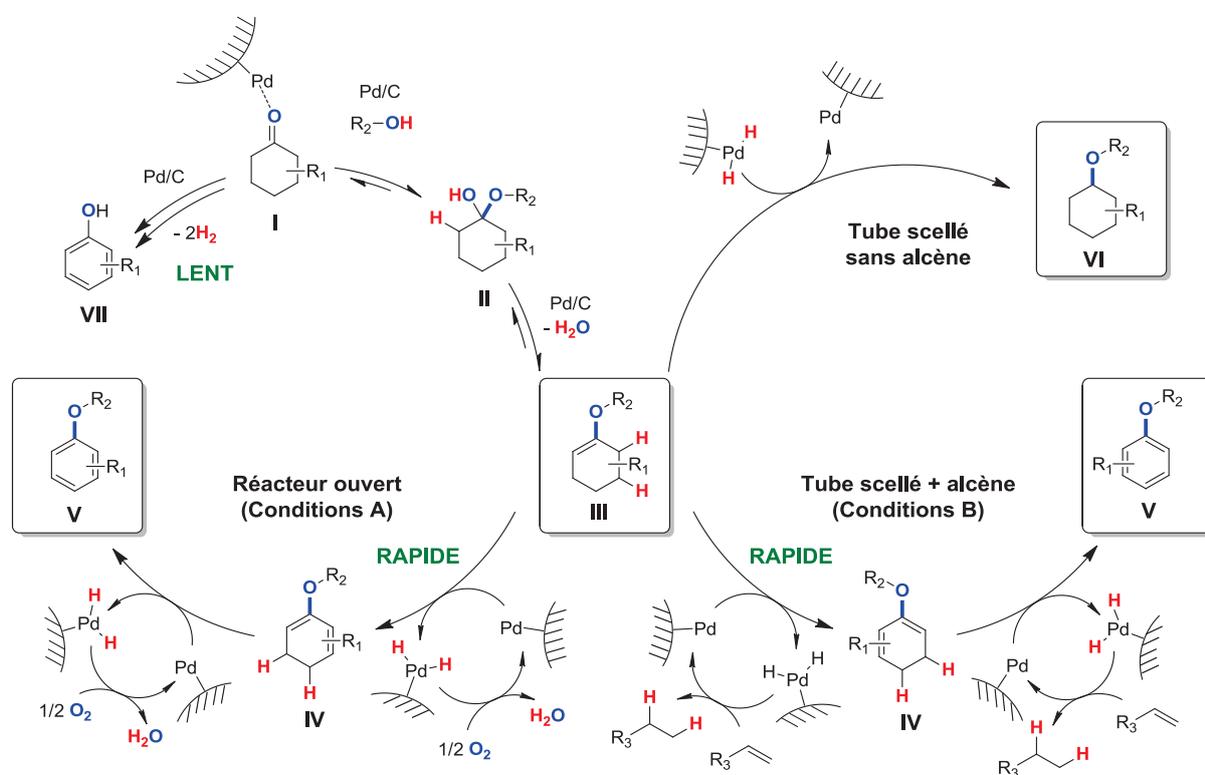


Schéma 169. Mécanisme proposé pour l'alkylation déshydrogénante d'une cyclohexanone avec un alcool sous conditions aérobies **A** dans un réacteur ouvert et sous conditions non aérobies **B** dans un réacteur fermé

Dans un tube scellé sans additif, l'éther d'énol **III** intermédiaire est partiellement hydrogéné en éther **VI** par l'hydrogène libéré dans le milieu réactionnel (Tableau 30, p 193, entrée 1). Finalement, dans un réacteur clos avec les deux équivalents molaires de 1-octène requis, l'éther d'énol **III** est déshydrogéné en produit aromatique **V** avec une excellente sélectivité, grâce à l'hydrogénation complète de l'alcène en alcane. L'octane a en effet été identifié par CPG-MS du brut réactionnel après conversion complète (Figure 23, p. 337).

3.3. Evaluation de la méthode à différents alcools

Deux conditions optimisées pour la préparation d'éthers aromatiques à partir de substrats saturés ont été mises au point, comme indiqué dans le Schéma 170. D'une part, 5 équivalents molaires d'alcool sont mis à réagir avec un équivalent molaire d'un dérivé de la cyclohexanone, sans solvant, avec 1 %mol de Pd/C (5%) à 130 °C dans un réacteur ouvert (**A**). D'autre part, le même ratio molaire alcool / cyclohexanone de 5:1 est porté à 150 °C,

avec 1 %mol de Pd/C (5%) et 2 équivalents molaires de 1-octène dans un tube scellé sous atmosphère d'argon (**B**).

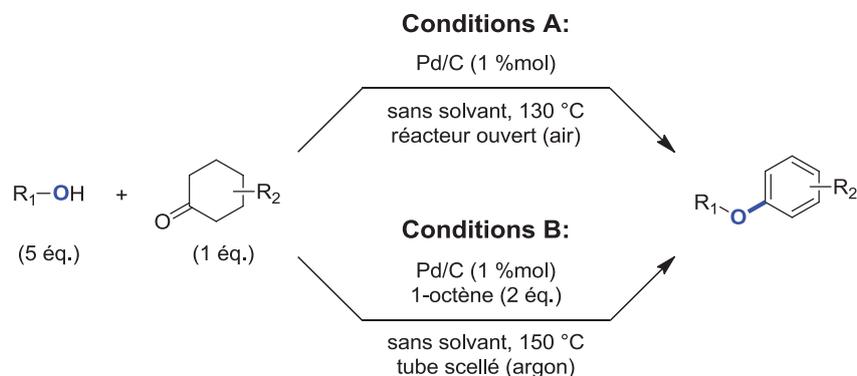


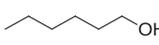
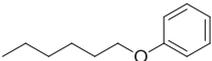
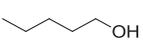
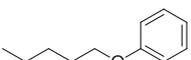
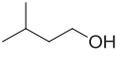
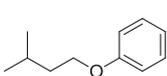
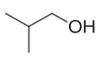
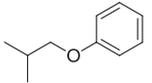
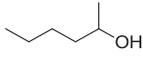
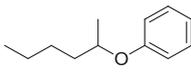
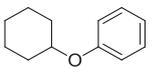
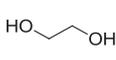
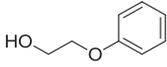
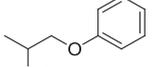
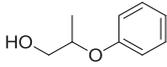
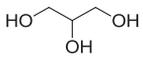
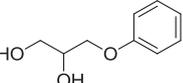
Schéma 170. Conditions optimisées pour la préparation de 1-*O*-aryl éthers : (**A**) dans un réacteur ouvert sous air et (**B**) dans un réacteur fermé sous argon avec l'octène comme additif

Ces deux conditions **A** et **B** se sont révélées être complémentaires et ont été appliquées à différents alcools et dérivés de la cyclohexanone afin de déterminer l'étendue et les limitations de cette nouvelle méthodologie. Tous les produits ont été isolés après filtration du catalyseur sur filtre millipore puis purification sur colonne de silice. Les deux conditions ont d'abord été comparées pour l'alkylation déshydrogénante de la cyclohexanone **79a** avec des alcools primaires et secondaires (Tableau 31).

Dans un premier temps, les conditions sous air (conditions **A**) ont été évaluées pour l'éthérisation d'alcools primaires à hauts points d'ébullition **78a**, **78b** et **78c**. Les aryl éthers correspondants **80**, **86** et **87** ont été isolés avec de bons rendements respectifs de 77%, 71% et 75% (entrées 1 à 3). L'éthérisation de l'hexanol **78a** avec la cyclohexanone a également été réalisée dans les conditions **B** pour un résultat similaire (entrée 1). Cependant, le procédé en réacteur ouvert était moins efficace avec des alcools primaires à points d'ébullition inférieurs à 130 °C, comme le 2-méthylpropan-1-ol **78d** ($T_{\text{éb}} = 108$ °C). Dans ce cas, la température requise n'a pas été atteinte, limitant la conversion de la cyclohexanone à 78% après 24 h pour un rendement isolé en éther **88** de 55% seulement (entrée 4). Dans des conditions non aérobies en réacteur fermé (conditions **B**), cette limitation a pu être surmontée, avec une conversion complète après 24 h pour un rendement isolé de 70% pour l'éther aromatique **88** (entrée 4). L'alkylation déshydrogénante aérobie avec des alcools secondaires plus encombrés comme le 2-hexanol **78e** et le cyclohexanol **78f** a donné les produits aromatiques **89** et **90** avec des rendements isolés de 34% et 32%, respectivement (entrées 5 et 6). Ces chutes de rendements dans ces deux exemples s'expliquent d'une part par la formation de phénol mesurée avec des rendements RMN de 54% et 50%, ainsi que par la volatilité des deux éthers

aromatiques d'autre part. La réaction est donc influencée par l'encombrement stérique des alcools, qui rend leur addition sur la cyclohexanone plus difficile.

Tableau 31. Alkylation déshydrogénante de la cyclohexanone **79a** avec des alcools primaires et secondaires

Entrée	Alcool	Produit (1- <i>O</i> -aryléther)	Conditions A ^a (aérobies)		Conditions B ^b (non aérobies)	
			Conv. (79a , %) ^c	Rdt (%) ^d	Conv. (79a , %) ^c	Rdt (%) ^d
1	 78a	 80	> 99 (24 h)	77 (99)	> 99 (16 h)	81 (99)
2	 78b	 86	> 99 (24 h)	71 (98)	-	-
3	 78c	 87	> 99 (24 h)	75 (96)	-	-
4	 78d	 88	78 (24 h)	55 (73)	> 99 (24 h)	70 (97)
5	 78e	 89	> 99 (60 h)	34 (45)	96 (5 j)	69 (78)
6	 78f	 90	> 99 (60 h)	32 (49)	> 99 (96 h)	74 (88)
7	 78g	 91	92 (60 h)	43 (48)	-	-
8	 78h	 92a	94 (60 h)	40 (44; ratio 92a/92b = 61:39)	-	-
		 92b				
9 ^e	 78i	 93	> 99 (60 h)	67 (77)	> 99 (72 h)	- (15)

^aConditions: ratio molaire cyclohexanone **79a** / alcool 1:5, 1 %mol Pd/C (5%), 130 °C, réacteur ouvert.
^bConditions: ratio molaire cyclohexanone **79a** / alcool 1:5, 1 %mol Pd/C (5%), 1-octène (2 éq.), 150 °C, tube scellé (argon).
^cConversions déterminées par analyses RMN ¹H, temps de réaction entre parenthèses.
^dRendements RMN ¹H entre parenthèses. ^eConditions: ratio molaire cyclohexanone **79a** / glycérol 1:20, 2 %mol Pd/C (5%), 130 °C, 60 h, réacteur ouvert. ^fRatio entre **92a** et **92b** déterminé par spectroscopie RMN ¹H.

Il est intéressant de noter que la sélectivité pour les 1-*O*-aryléthers **89** et **90** a été améliorée dans les conditions **B**, avec la formation de moins de 10% de phénol dans les deux cas et des rendements isolés respectifs de 69% et 74% pour les produits désirés (entrées 5 et 6). Les temps réactionnels étaient cependant plus longs pour atteindre une conversion complète. Des

diols ont ensuite été évalués pour montrer la possibilité d'accès à des composés commerciaux très utilisés. La réaction avec l'éthylène glycol **78g** dans les conditions **A** a abouti au 2-phénoxyéthanol **91** avec un rendement de 43% (entrée 7), tandis que le propylène glycol **78h** a donné un mélange de régioisomères **92a** et **92b** dans un ratio 61:39 avec un rendement de 40% (entrée 8). Dans ces deux exemples, le phénol a aussi été obtenu comme sous-produit, et a été mesuré par RMN à hauteur de 42% et 41%, respectivement. La moins bonne réactivité de ces diols peut s'expliquer par la possibilité d'établir un grand nombre de liaisons hydrogène et leur plus faible solubilité dans la phase cyclohexanone. Dans les conditions **B**, la conversion était faible même après un long temps de réaction, et peut s'expliquer par des problèmes de miscibilité entre la phase octène-cyclohexanone et la phase diol.

Finalement, en utilisant le glycérol comme substrat et solvant de la réaction, les paramètres expérimentaux ont du être reconsidérés, en adaptant le ratio molaire entre les réactifs, la quantité de Pd/C et le temps réactionnel. Dans les conditions aérobies (**A**), le 1-*O*-aryl éther de glycérol **93** a été isolé avec un rendement de 67%, avec une excellente régiosélectivité, puisqu'aucune trace de 2-*O*-aryl éther n'a été détectée (entrée 9). L'alkylation déshydrogénante dans les conditions **B** était très lente et a conduit au produit désiré avec un faible rendement de 15% après 72 h de réaction.

3.4. Cas particulier du glycérol

Avec des ratios molaires cyclohexanone / glycérol élevés de 1:2 et 1:5, la conversion était complète après 72 h avec une mauvaise sélectivité pour l'éther aromatique **93** cible, puisque le phénol **84** a été observé comme produit majoritaire (Tableau 32, entrées 1 et 2). Dans ces conditions, l'acétal **94** a été obtenu avec des rendements respectifs de 32% et 25%. En diminuant le ratio à 1:10, le rendement en produit **93** est passé à 51% (entrée 3). En augmentant la quantité de Pd/C à 2 %mol et 4 %mol par rapport à la cyclohexanone, le rendement en éther aromatique a également grimpé à 59% puis 64% (entrées 4 et 5). Les meilleurs résultats ont été obtenus avec des ratios molaires supérieurs à 1:20, donnant l'aryl éther **93** avec des rendements mesurés autour de 77% après 72 h de réaction (entrées 6 à 8). Finalement, ces conditions optimisées ont conduit à des résultats inchangés après 60 h de réaction (entrée 9). Néanmoins, en diminuant encore la durée de la réaction, l'acétal **94** a été observé avec des rendements croissants (entrées 10 et 11). Dans des conditions non aérobies sans additif, l'acétal **94** a été formé comme seul produit de la réaction (entrée 12), tandis

qu'un essai dans les conditions **B** avec 2 équivalents de 1-octène a montré que la réaction était très lente, avec seulement 15% de produit **93** observé après 72 h (entrée 13).

Tableau 32. Optimisation des conditions expérimentales pour l'alkylation déshydrogénante de la cyclohexanone avec le glycérol^a

Reaction scheme: Glycerol (78i) + Cyclohexanone (79a) $\xrightarrow[130\text{ °C}]{\text{Pd/C}}$ 1-O-phenyl glycerol ether (93) + Acetal (94) + Phenol (84)

Entrée	Temps de réaction	Pd/C (%mol)	Ratio 79a / 78i	Conv. (79a , %) ^b	Rendement (%) ^b		
					Aryléther 93	Acétal 94	Phénol 84
1	72 h	2	1:2	> 99	31	32	38
2	72 h	2	1:5	> 99	33	25	42
3	72 h	1	1:10	> 99	51	29	20
4	72 h	2	1:10	> 99	59	16	25
5	72 h	4	1:10	> 99	64	5	31
6	72 h	2	1:20	> 99	76	5	19
7	72 h	2	1:30	> 99	75	7	18
8	72 h	2	1:40	> 99	77	4	19
9	60 h	2	1:20	> 99	77	4	19
10	48 h	2	1:20	> 99	71	11	18
11	24 h	2	1:20	97	54	36	8
12^c	24 h	2	1:20	> 99	< 1	99	< 1
13^d	72 h	1	1:5	> 99	15	85	< 1

^aConditions: réactions en réacteur ouvert. ^bConversions et rendements déterminés par analyses RMN ¹H. ^cRéaction en tube scellé sans additif. ^dRéaction dans les conditions **B**, avec 2 éq. de 1-octène.

Ces résultats ont amené à la conclusion que dans le cas du glycérol, le mécanisme est légèrement différent (Schéma 171). L'acétal **94** serait en effet d'abord formé après addition du glycérol sur la cyclohexanone avant d'être transformé en éther d'énol **I** par transfert d'hydrogène. Cet acétal a pu être isolé et sa structure a été confirmée. Finalement, l'équilibre de la réaction est déplacé vers la formation du 1-O-aryl éther de glycérol **93** par aromatisation dans des conditions aérobies, en réacteur ouvert.

Pour valider cette proposition, la détermination de la conversion par rapport au temps a été réalisée. Cette étude a montré la formation très rapide de l'intermédiaire **94** qui est ensuite progressivement converti en éther aromatique **93** (Figure 12, gauche). Un chromatogramme CPG-MS du brut réactionnel après 48 h de réaction montre que le phénol est le seul sous

produit formé dans cette réaction, tandis qu'une faible quantité d'acétal **94** est encore présente dans le milieu (Figure 12, droite).

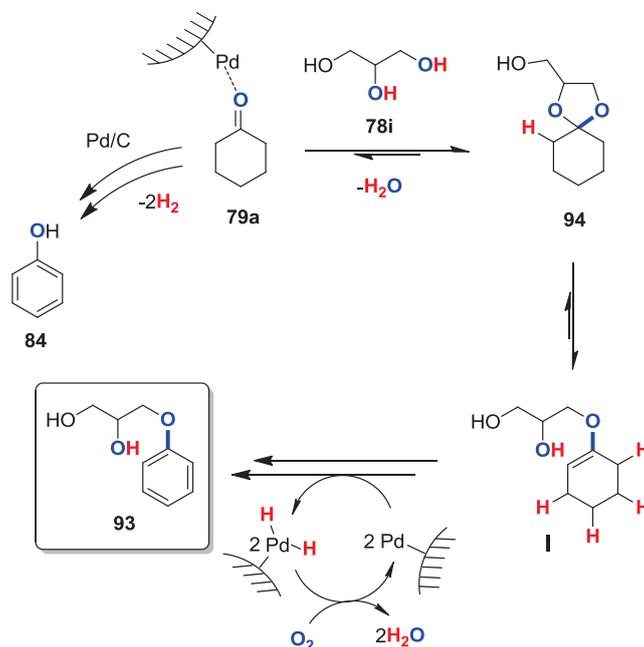


Schéma 171. Mécanisme proposé pour l'alkylation déshydrogénante de la cyclohexanone **79a** avec le glycérol dans des conditions aérobies (A)

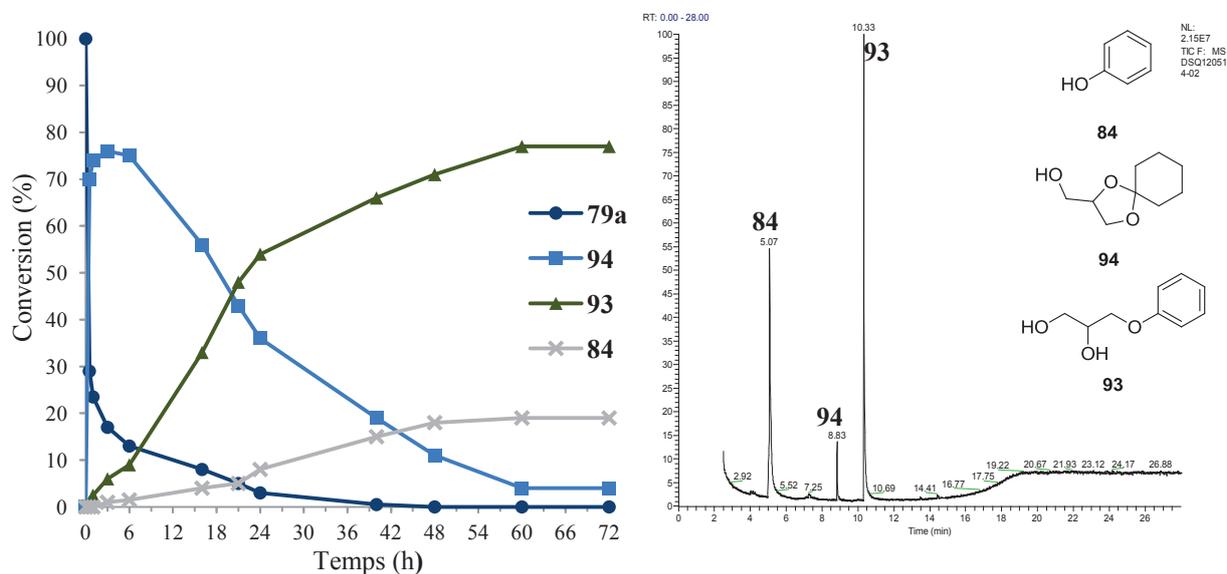


Figure 12. Gauche : Réaction de la cyclohexanone **79a** avec le glycérol **78i** dans des conditions aérobies optimisées (Tableau 32, entrée 9). Droite : Chromatogramme CPG-MS du brut réactionnel après 48 h de réaction (Tableau 32, entrée 10 ; l'excès de glycérol a été enlevé par extraction).

3.5. Essai de préparation du diphényl éther

La synthèse du diphényl éther a également été étudiée en utilisant cette méthodologie par alkylation déshydrogénante à partir de la cyclohexanone **79a** et du phénol **84** (Schéma 172).

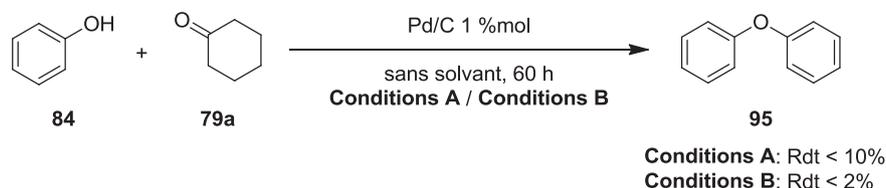


Schéma 172. Alkylation déshydrogénante de la cyclohexanone **79a** avec le phénol **84**. *Conditions (A):* ratio molaire cyclohexanone **79a** / phénol **84** 1:5, 1 %mol Pd/C (5%), 130 °C, 60 h, réacteur ouvert. *Conditions (B):* ratio molaire cyclohexanone **79a** / phénol **84** 1:5, 1 %mol Pd/C (5%), 1-octène (2 éq.), 150 °C, 60 h, tube scellé (argon).

Dans ce cas, les paramètres expérimentaux ont aussi été reconsidérés. Cependant, même en changeant le ratio molaire entre les réactifs, la quantité de Pd/C, la température et la durée de la réaction, le meilleur rendement obtenu pour le diphényl éther **95** dans des conditions aérobies (**A**) après 60 h de réaction était inférieur à 10% avec la formation d'une grande quantité de phénol. En réacteur fermé (conditions **B**), le rendement n'a pas pu être amélioré. Enfin, en employant la cyclohexanone **79a** comme unique réactif, le phénol **84** a été obtenu comme produit très majoritaire et seules des traces de diphényl éther ont été observées.

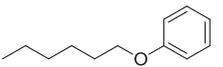
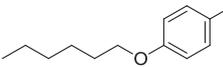
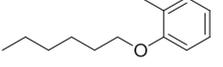
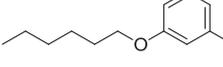
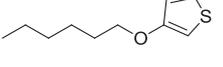
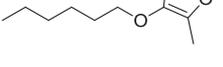
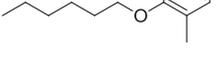
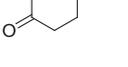
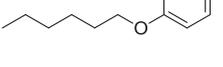
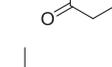
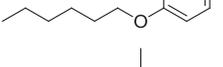
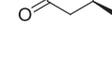
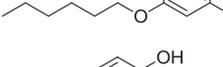
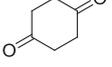
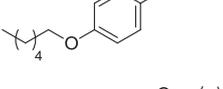
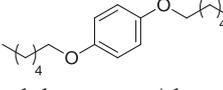
3.6. Evaluation de la méthode à différentes cyclohexanones

Afin d'étudier le domaine d'application du procédé, différentes cyclohexanones ont été engagées dans la réaction avec l'hexanol **78a** dans les conditions **A** et **B** (Tableau 33).

La réaction de l'hexanol **78a** avec la 2-cyclohexénone **79b** dans des conditions aérobies a donné l'éther aromatique **80** avec un rendement moyen de 59%, qui s'explique par la formation de phénol comme sous-produit de la réaction (entrée 1). Dans les conditions **B**, la sélectivité pour l'éther aromatique a été légèrement améliorée, avec un rendement isolé pour le produit **80** de 63% (entrée 1). A partir de cyclohexanones porteuses d'un groupement méthyle, les résultats dans les conditions **A** ont été différents selon sa position sur le cycle. Plus précisément, la réaction avec la 4-méthylcyclohexanone **79c** a donné l'éther aromatique **96** avec un rendement isolé de 58% sans atteindre une conversion complète du réactif (entrée 2), tandis que les éthers **97** et **98** obtenus respectivement à partir de la 2-

méthylcyclohexanone **79d** et de la 3-méthylcyclohexanone **79e** ont été obtenus avec des rendements de 62% et 81% (entrées 3 et 4). Ces écarts peuvent être attribués à des différences de conformation des éthers d'énols intermédiaires induites par la position des méthyles.

Tableau 33. Arylation déshydrogénante de l'hexanol **78a** avec des cyclohexanones et des substrats non aromatiques

Entrée	Substrat	Produit (1- <i>O</i> -aryléther)	Conditions A ^a (aérobies)		Conditions B ^b (non aérobie)	
			Conv. (79a , %) ^c	Rdt (%) ^d	Conv. (79a , %) ^c	Rdt (%) ^d
1		79b 	80	> 99 (24 h) 59 (68)	> 99 (16 h) 63 (75)	
2		79c 	96	82 (24 h) 58 (69)	> 99 (16 h) 86 (96)	
3		79d 	97	91 (24 h) 62 (74)	> 99 (16 h) 85 (98)	
4		79e 	98	> 99 (24 h) 81 (93)	> 99 (16 h) 87 (96)	
5		79f 	99	> 99 (60 h) 56 (59)	< 5 (96 h) -	
6		79g 	100	< 5 (24 h) -	> 99 (60 h) - (33) ^e	
7		79h 	101	10 (24 h) - (8)	91 (5 j) 82 (85)	
8		79i 	102	< 5 (24 h) -	> 99 (60 h) 95 (97)	
9		79j 	103	< 5 (24 h) -	48 (5 j) - (7) ^e	
10		79k 	104	8 (24 h) - (6)	> 99 (60 h) 96 (98)	
11			105a	> 99 (24 h)	36 (41) 12 (14)	
			105b	> 99 (24 h)	> 99 (60 h) 26 (30) 82 (85)	

^aConditions: ratio molaire cyclohexanone / hexanol **78a** 1:5, 1 %mol Pd/C (5%), 130 °C, réacteur ouvert.

^bConditions: ratio molaire cyclohexanone / hexanol **78a** 1:5, 1 %mol Pd/C (5%), 1-octène (2 éq.), 150 °C, tube scellé (argon). ^cConversions déterminées par analyses RMN ¹H, temps de réaction entre parenthèses.

^dRendements RMN ¹H entre parenthèses. ^eVoir texte et Schéma 173 pour l'analyse des sous-produits.

Néanmoins, dans les conditions non aérobies (**B**), aucune différence de réactivité n'a été constatée pour ces substrats avec une conversion complète et des rendements isolés en aryl éthers autour de 86% (entrées 2 à 4). La tétrathiophèn-3-one **79f** a pu être alkylée et aromatisée en thiophène **99** avec un rendement isolé de 56% en réacteur ouvert, mais la vitesse de la réaction était beaucoup plus lente en réacteur fermé (entrée 5). Avec la 2-méthyltétrahydrofuran-3-one **79g**, une très faible conversion a été observée dans les conditions **A**, tandis qu'un mélange complexe de produits a été obtenu dans les conditions **B** avec néanmoins 33% de produit cible **100** (entrée 6). La gêne stérique du méthyle en position 2 expliquerait ces résultats. La 2,6-diméthylcyclohexanone **79h**, un substrat encombré, la 4-*tert*butylcyclohexanone **79i**, la 2-éthoxycyclohexanone **79j** ou encore la L-menthone **79k**, n'ont pas pu être alkylées dans les conditions aérobies (entrées 7 à 10).

Les éthers aromatiques **101**, **102** et **104** ont au contraire pu être isolés avec des rendements respectifs de 82%, 95% et 96% en réacteur fermé sous argon (entrées 7, 8 et 10). L'encombrement stérique du carbonyle des substrats **79h** et **79k** est certainement surmonté par la température plus élevée, tandis que dans le cas de la 4-*tert*butylcyclohexanone **79i** un effet de blocage de la conformation par la fonction *tert*butyle en position 4 pourrait être un élément d'explication. Seuls les essais avec le substrat **79j** n'ont donné aucun résultat probant dans les deux conditions, avec une conversion de seulement 48% après 5 jours de réaction en réacteur fermé. De plus l'éther **103** n'a été obtenu qu'avec un rendement de 7% (entrée 9). Cette faible sélectivité s'explique par la formation du 1,2-bis(hexyloxy)benzène **106** comme produit majoritaire avec un rendement de 24% (Schéma 173).

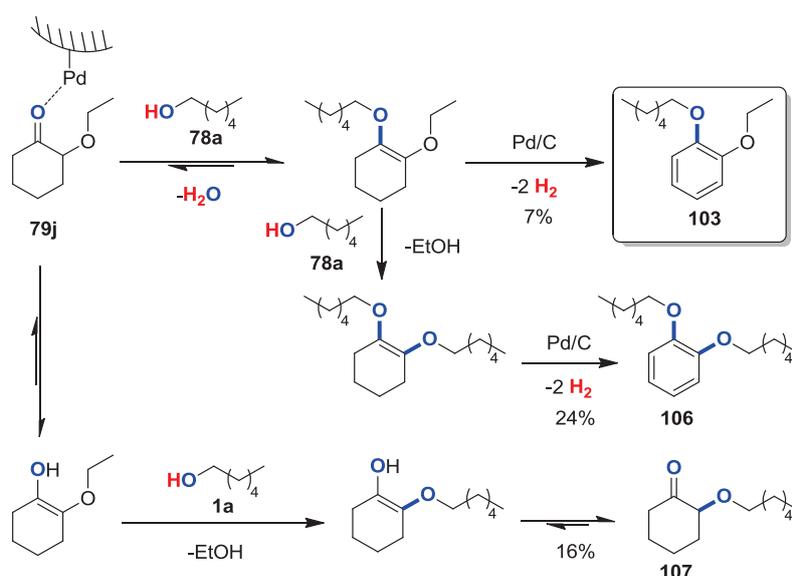


Schéma 173. Proposition de formation des sous-produits **106** et **107** à partir du substrat **79j** et de l'hexanol **78a** (Tableau 33, entrée 9)

Ce composé peut être formé après deux additions consécutives d'hexanol suivies par la déshydrogénation du cycle. La 2-(hexyloxy)cyclohexanone **107** a aussi été formée par substitution du groupe éthoxy par l'hexanol et isolée avec un rendement de 16%. La formation de ces deux produits est certainement due à une vitesse de réaction trop lente, en raison du faible caractère électrophile de la fonction carbonyle du substrat **79j**. La présence du groupe éthoxy en position 2 induit une gêne stérique tout en facilitant et stabilisant la forme énol. En outre, l'éthanol peut être échangé sous ces conditions.

Finalement, l'alkylation déshydrogénante de la 1,4-cyclohexanedione **79i** avec l'hexanol **78a** dans les conditions **A** a donné un mélange d'éthers aromatiques mono-alkylé **105a** et dialkylé **105b** avec un bon rendement global. Le produit dialkylé **105b** a été sélectivement formé dans les conditions **B** et isolé avec un rendement de 82% (entrée 11).

3.7. Adaptation de la méthode aux tétralones

Pour finir, cette transformation a été adaptée aux tétralones. Cependant, l'alkylation déshydrogénante de la α -tétralone **79m** avec l'hexanol **78a** dans les conditions **A** (sous air) n'était pas complète après 24 h. La conversion a néanmoins pu être améliorée à 95% dans un tube scellé sous atmosphère d'argon, sans additif, à 130 °C après 24 h de réaction. Au contraire des dérivés de la cyclohexanone, la sélectivité pour l'éther de naphthyle **108** était étonnement excellente malgré l'absence d'alcène dans le milieu, puisque seules des traces de l'éther hydrogéné **109** ont été observées. Par analyse CPG-MS, seuls des sous-produits de dégradation par déshydratation et déshydrogénation du substrat ont été détectés (**110** à **112**, Figure 13). En appliquant une température réactionnelle de 150 °C, la conversion après 16 h de réaction était complète. Un essai en présence de 1 mole de 1-octène a aussi été mené (conditions **B**). Celle-ci représente théoriquement la quantité nécessaire pour piéger tout le dihydrogène formé par déshydrogénation de la tétralone. Sa conversion complète en octane a été observée, confirmant dans ce cas la libération d'un équivalent d'hydrogène moléculaire (ou adsorbé sur la surface du catalyseur) dans le milieu.

Comme proposé dans le Schéma 174, nous pouvons conclure que dans le cas des dérivés de la tétralone **I**, l'aromatisme de l'éther d'énol intermédiaire **III** est beaucoup plus facile et rapide grâce à l'assistance du phényle, puisqu'une seule réaction de déshydrogénation est nécessaire pour aboutir à l'éther de naphthyle **IV**.

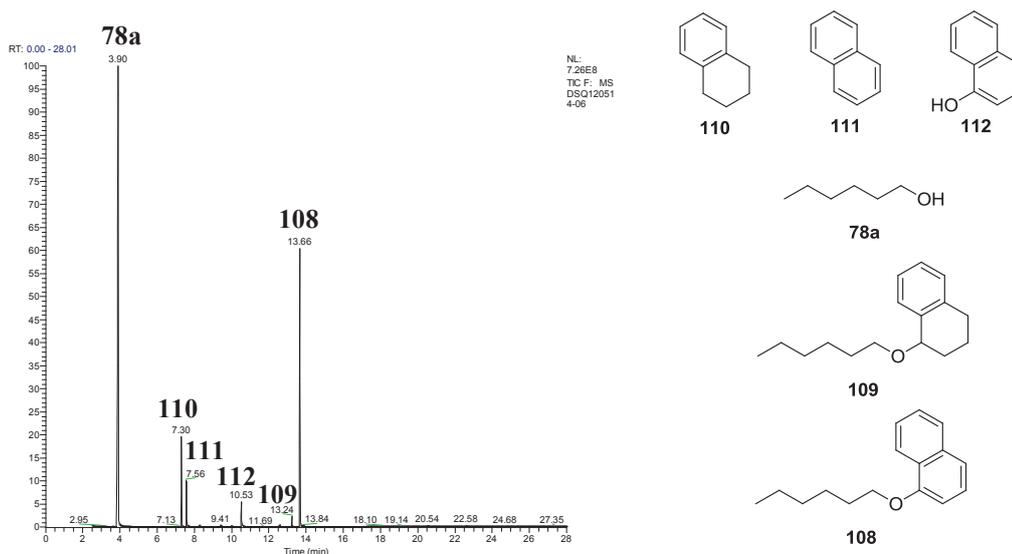


Figure 13. Chromatogramme CPG-MS du brut réactionnel de l'alkylation déshydrogénante de la α -tétralone **79m** avec l'hexanol **78a**. *Conditions:* ratio molaire α -tétralone **79m** / hexanol **78a** 1:5, 1 %mol Pd/C (5%), 1-octène (2 éq.), 150 °C, tube scellé (argon).

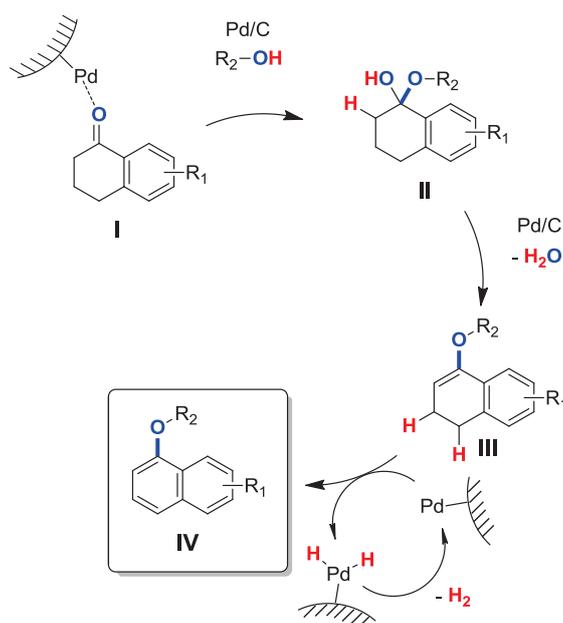


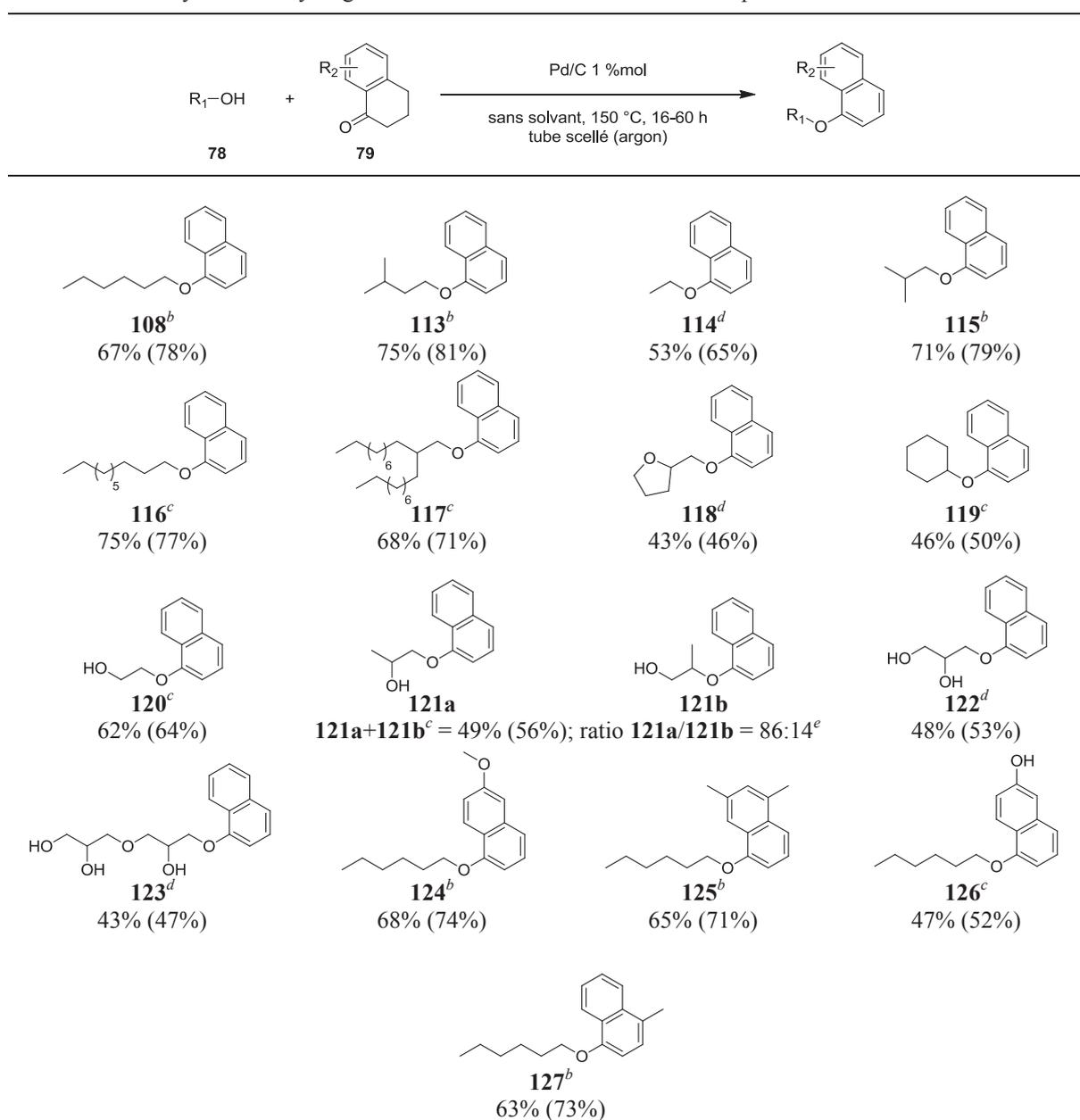
Schéma 174. Mécanisme proposé pour l'alkylation déshydrogénante d'un dérivé de la tétralone avec un alcool dans des conditions non aérobies

Pour tester ce procédé avec les α -tétralones, plusieurs alcools ont été mis à réagir dans un réacteur fermé en conditions non aérobies et sans additif (Tableau 34).

Les premiers essais ont été menés avec des alcools primaires linéaires et ramifiés avec différentes longueurs de chaînes. A partir d'hexanol **78a** et de 3-méthylbutanol **78c**, les éthers de naphyles **108** et **113** ont été isolés avec des rendements respectifs de 67% et 75%. Ce

procédé en réacteur fermé était aussi efficace avec des alcools à bas point d'ébullition comme l'éthanol **78j** et le 2-méthylpropanol **78d**. Les produits **114** et **115** ont en effet été obtenus avec des rendements de 53% et 71%, respectivement. Avec des alcools gras comme le décanol **78k** et le 2-nonylundécane-1-ol **78l**, les temps de réaction ont du être allongés pour atteindre une conversion complète et les éthers aromatiques **116** et **117** correspondants ont été isolés avec des rendements de 75% et 68%.

Tableau 34. Alkylation déshydrogénante des α -tétralones avec des alcools primaires et secondaires^a



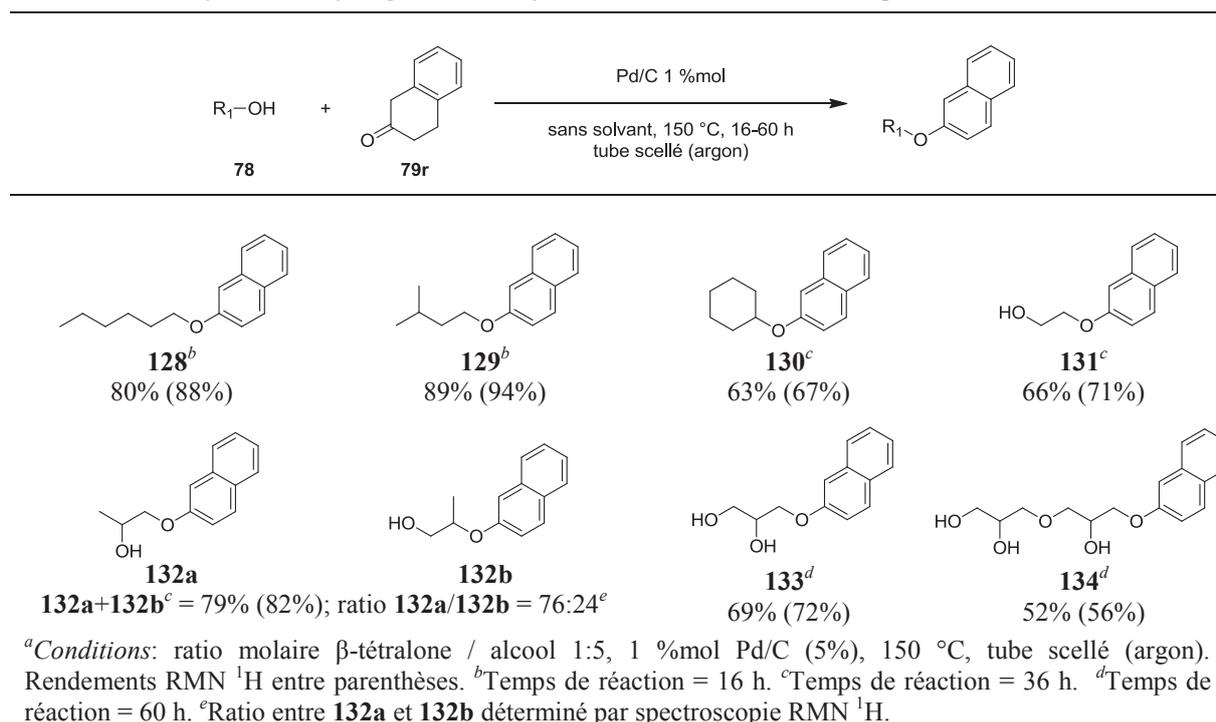
^aConditions: ratio molaire α -tétralone / alcool 1:5, 1 %mol Pd/C (5%), 150 °C, tube scellé (argon). Rendements RMN ¹H entre parenthèses. ^bTemps de réaction = 16 h. ^cTemps de réaction = 36 h. ^dTemps de réaction = 60 h. ^eRatio entre **121a** et **121b** déterminé par spectroscopie RMN ¹H.

Avec l'alcool tétrahydrofurfurylique **78m** biosourcé, la réaction a abouti à un mélange plus complexe difficile à identifier, mais 43% de l'éther de naphthyle **118** ont pu être isolés. Un essai avec un alcool secondaire moins réactif, le cyclohexanol **78f**, a donné le produit **119** à hauteur de 46%. L'alkylation déshydrogénante avec l'éthylène glycol **78g** a permis d'isoler l'éther aromatique **120** correspondant avec un rendement de 62%, tandis qu'avec le propylène glycol **78h** un mélange de deux régioisomères **121a** et **121b** a été obtenu avec un rendement global de 49% et une sélectivité 86:14 pour l'éther primaire. Finalement, en engageant des polyols biosourcés comme le glycérol **78i** et le diglycérol **78n**, la transformation avec la α -tétralone a donné les éthers de naphthyles **122** et **123** désirés avec des rendements respectifs de 48% et 43%. Dans ce cas, et contrairement aux réactions à partir de la cyclohexanone, il n'a pas été nécessaire de réoptimiser les conditions expérimentales pour atteindre de bonnes conversions.

Pour finir cette étude, des dérivés de la α -tétralone ont été mis à réagir avec l'hexanol **78a**. La présence d'un groupement méthoxy ou de deux fonctions méthyles sur le cycle aromatique n'a pas affecté l'efficacité de la réaction et les produits **124** et **125** ont été isolés avec des rendements de 68% et 65%, respectivement. A partir de la 6-hydroxy- α -tétralone, la sélectivité pour l'éther aromatique **126** a légèrement diminué, pour un rendement de 47%. Enfin, dans le cas de la 4-méthyl- α -tétralone la réaction a donné le composé **127** avec un rendement de 63%.

Pour compléter ce travail, la réactivité de la β -tétralone a aussi été étudiée. Ainsi, la réaction de la β -tétralone **79r** avec l'hexanol **78a**, dans les mêmes conditions que celles développées pour la α -tétralone, a donné l'éther de naphthyle **128** avec une meilleure sélectivité, pour un bon rendement de 80% (Tableau 35).

Plus précisément, très peu de sous-produits de déshydratation et de déshydrogénation de la β -tétralone ont été observés. Seules des traces de l'éther hydrogéné ont été notées. Etant donné la sensibilité du procédé à l'encombrement stérique des substrats, ce résultat peut s'expliquer par une gêne stérique moindre du carbonyle de la β -tétralone. Un très bon rendement isolé de 89% en éther aromatique **129** a été obtenu à partir du 3-méthylpropanol **78c**. Avec le cyclohexanol **78f** et l'éthylène glycol **78g**, les produits **130** et **131** désirés ont été isolés avec des rendements respectifs de 63% et 66%. L'arylation déshydrogénante du propylène glycol **78h** a donné un mélange de régioisomères primaire **132a** et secondaire **132b** dans un ratio 76:24 et un rendement de 79%. Pour finir, des essais avec le glycérol ou le diglycérol comme solvants et réactifs ont abouti aux éthers **133** et **134** correspondants avec des rendements isolés de 69% et 52%, respectivement.

Tableau 35. Alkylation déshydrogénante de la β -tétralone **79r** avec des alcools primaires et secondaires^a

3.8. Recyclage du système catalytique

Un grand avantage de ce procédé des points de vues économique et environnemental est l'emploi d'un catalyseur Pd/C hétérogène qui peut potentiellement être recyclé. Une série de réactions a donc été réalisée avec les substrats modèles α -tétralone **79m** et hexanol **78a** en présence du même catalyseur Pd/C. Ce dernier a été recyclé selon une procédure simple et proche de celle mise au point pour l'alkylation réductrice du glycérol avec les acides carboxyliques (cf. chapitre 2). Après chaque réaction, le milieu réactionnel a été dilué dans un mélange dichlorométhane / méthanol avant d'être filtré sur filtre Millipore. Le catalyseur Pd/C a ensuite été transféré dans un tube scellé et séché sous flux d'argon pendant 2 h. Lorsque toutes les traces des solvants ont été évaporées, les deux substrats (hexanol et α -tétralone) ont été ajoutés pour conduire un nouvel essai (Figure 14).

Cinq réactions consécutives ont été réalisées, soit 4 recyclages du catalyseur Pd/C, sans diminution du rendement pour l'éther de naphthyle **108**, qui est resté constant autour de 80%.

Pour contrôler si une solubilisation éventuelle de palladium a lieu au cours de la réaction d'alkylation déshydrogénante de la α -tétralone **79m** et de l'hexanol **78a**, une procédure inspirée du test de Maitlis a été adoptée qui consiste à ajouter un nouveau réactif dans le milieu réactionnel filtré et à suivre la formation éventuelle d'un nouveau produit.⁵¹¹

⁵¹¹ J. E. Hamlin, K. Hirai, A. Millan, P. M. Maitlis, *J. Mol. Catal.*, **1980**, 7, 543-544.

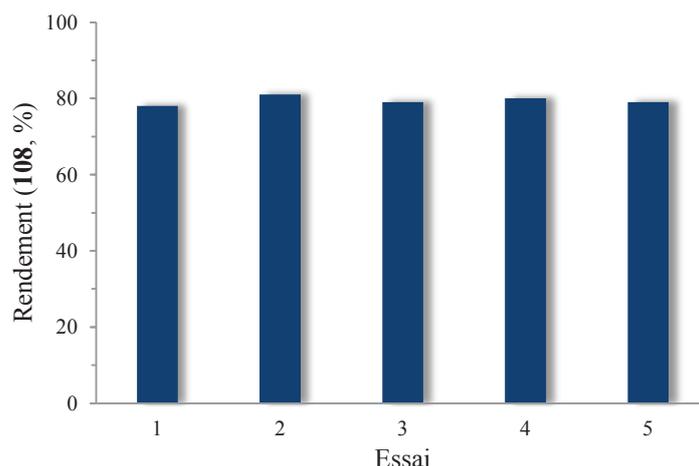


Figure 14. Essais de recyclage du catalyseur dans la réaction de l'alkylation déshydrogénante de la α -tétralone **79m** avec l'hexanol **78a**. *Conditions* : ratio molaire α -tétralone / hexanol 1:5, 1 %mol Pd/C (5%), 150 °C, 16 h, tube scellé (argon).

Le brut réactionnel a donc été filtré à chaud, à 60-80 °C sans solvant et sous argon. Le résidu contenant l'hexanol **78a** et l'éther aromatique **108** a ensuite été engagé dans un nouveau réacteur fermé, et porté à 150 °C pendant 16 h sans catalyseur mais avec 1 équivalent de β -tétralone **79r** afin de pouvoir clairement identifier la formation éventuelle de l'éther de naphthyle **128** par analyses RMN ^1H , CPG ou CPG-MS (Schéma 175).

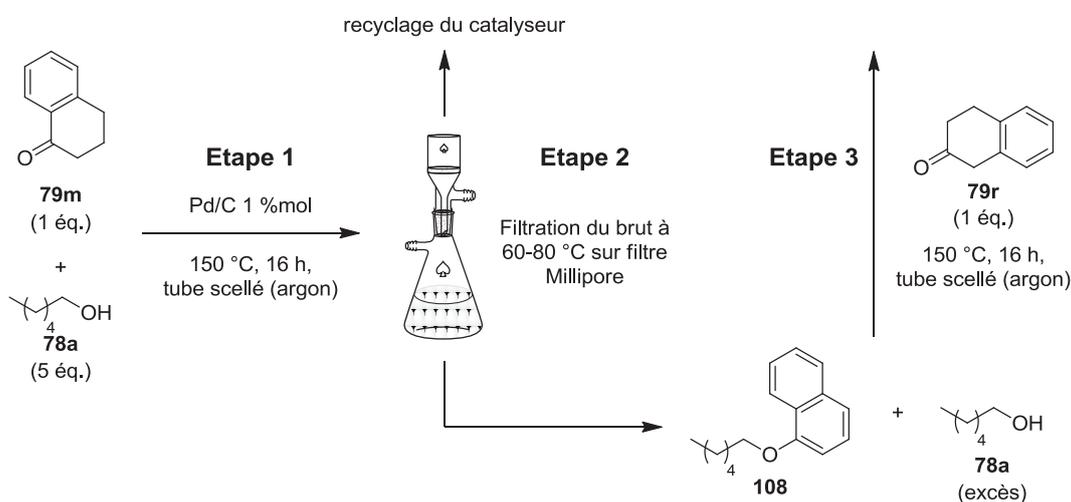


Schéma 175. Méthode pour détecter une solubilisation du palladium dans le milieu réactionnel

Aucune conversion en éther aromatique **128** n'a été observée en CPG (Figure 15, CPG-MS sur la Figure 24 en annexe p. 338) et ce même en ajoutant dans un second essai 20% en masse de charbon actif comme support pour l'éventuel palladium solubilisé dans le milieu. Comme déjà observé dans le cas de la cyclohexanone (Tableau 28, p. 191, entrées 12 et 13), le seul produit formé dans les deux essais était l'éther d'énol **135**, dont la structure a été confirmée

par analyse CPG-MS. Formé par addition de l'hexanol sur la β -tétralone suivie par déshydratation à température élevée, le composé **135** a été obtenu avec un rendement de 8% sans charbon et avec un rendement de 31% en présence de 20 %m de charbon. Enfin, une analyse ICP-MS du filtrat après filtration du Pd/C a révélé une quantité de palladium < 10 ppm présente dans le brut réactionnel (Figure 25, annexes p. 338). Par conséquent, aucune quantité significative de palladium ne semble avoir été solubilisée dans le milieu.

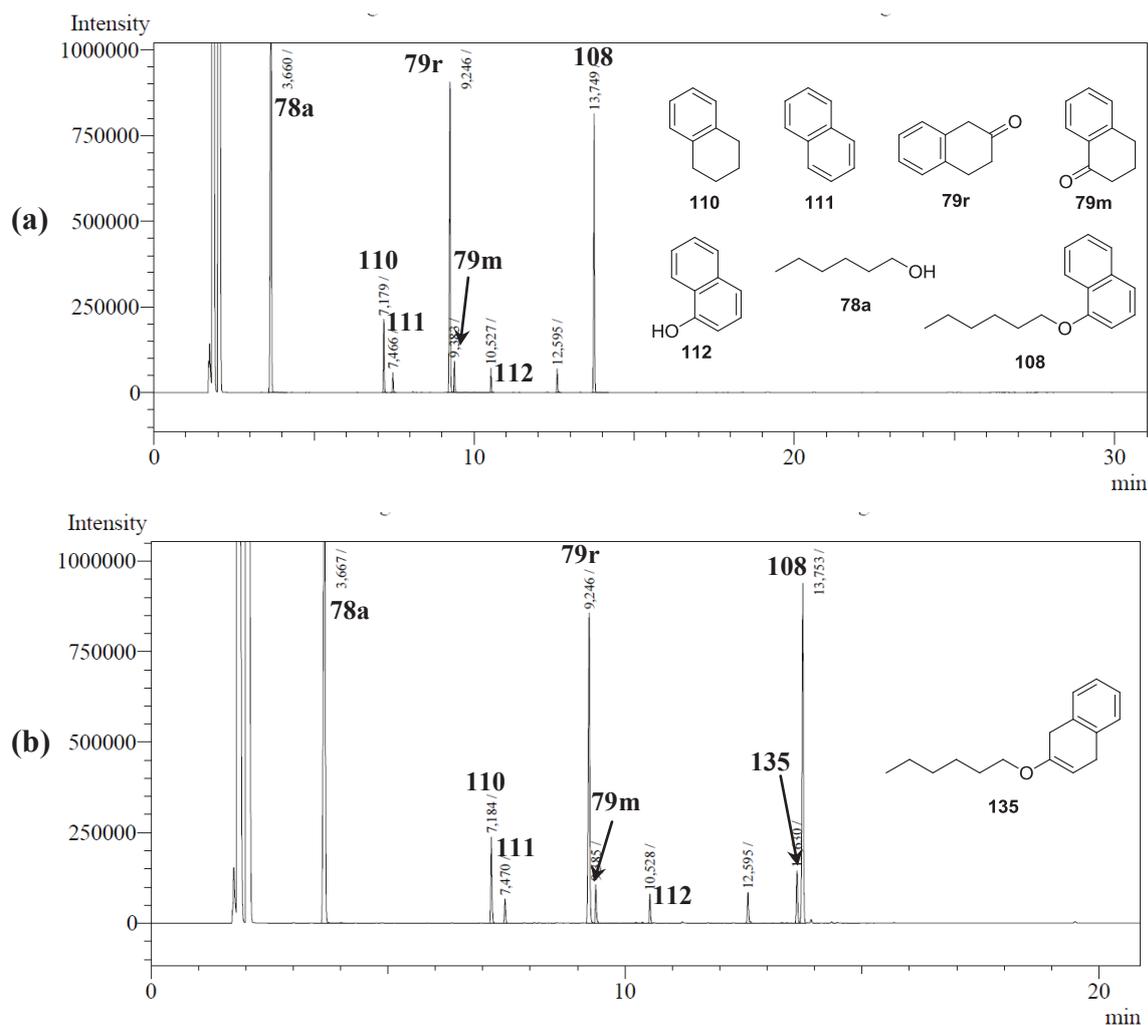


Figure 15. Chromatogrammes CPG-MS du brut après addition de la β -tétralone à $t = 0$ ((a), étape 3) et à $t = 16$ h (b).

4. Conclusion

Un nouveau procédé de préparation d'éthers aromatiques a été développé avec trois conditions complémentaires à partir de dérivés de la cyclohexanone et d'alcools en une étape, sans solvant additionnel et par une catalyse hétérogène avec du Pd/C recyclable.

Plusieurs expériences ont été réalisées pour proposer un mécanisme pour chaque procédure et l'intermédiaire clé de cette transformation semble être un éther d'énol qui est déshydrogéné en produit aromatique. Dans le cas spécifique du glycérol, un suivi de la réaction a montré qu'un acétal est d'abord formé avant d'être progressivement converti en aryl éther cible.

Les conditions aérobies et non-aérobies mises au point sont complémentaires pour la préparation des éthers aromatiques avec de bons rendements et une bonne sélectivité. Par exemple, des limitations observées dans un réacteur ouvert avec des alcools à bas point d'ébullition sont contournées en réacteur fermé avec un alcène comme additif, même si la vitesse de réaction est ralentie.

Contrairement aux méthodes de déshydrogénation très récemment décrites, une atmosphère d'oxygène moléculaire n'est pas nécessaire pour cette méthode, ce qui limite les risques d'inflammabilité et ne nécessite pas d'employer des réacteurs adaptés.

Enfin, cette méthodologie a été généralisée avec succès aux polyols comme le glycérol, le diglycérol et aux tétralones (sans additif dans ce dernier cas), donnant un accès alternatif à une large gamme d'éthers aromatiques dont les propriétés physico-chimiques devront être évaluées. Ce procédé est donc une alternative aux méthodes existantes de formation de liaisons C-O en synthèse organique, plus respectueuse de l'environnement et sans formation de sels ni de sous-produits difficiles à éliminer.

Les résultats de ce chapitre ont fait l'objet de deux publications scientifiques^{264,265} et d'une demande de brevet qui sera étendue à l'international.⁵¹²

5. Partie expérimentale

5.1. General methods

All reagents were used as received from the chemical company. Alcohols, cyclohexanones and tetralone derivatives were supplied by Acros, Sigma-Aldrich, Alfa Aesar and TCI. Glycerol, 99%, *Reagentplus*® was purchased from Sigma-Aldrich, diglycerol 80% from TCI, Pd/C (5%) on activated carbon, reduced and dry (Escat 1431) from Strem Chemicals.

For NMR, IR, HRMS, GC-MS and GC-FID see the general methods of chapter 2.

5.2. Procedures

5.2.1. Procedure A in open reactor under air

In a round-bottom flask equipped with a condenser fitted with a CaCl₂ guard, 3 mmol of cyclohexanone derivative were added to 15 mmol of alcohol. Next, 64 mg of Pd/C (5%) (0.03 mmol, 1 mol%) were added to the mixture, under an inert argon atmosphere. The medium was stirred at 130 °C for 24-60 h at 800 rpm, depending on the substrate. Thereafter, the crude was dissolved in CH₂Cl₂ and

⁵¹² M. Sutter, E. Métay, Y. Raoul, M. Lemaire, Brevet FR1258998, déposé en 2012, étendu PCT en 2013.

filtered off (Millipore Durapore filter 0.1 μm). The solvent was evaporated under reduced pressure and the crude product was finally purified by silica column chromatography to afford the desired aromatic ether (eluent: cyclohexane/ethyl acetate = 100:0~1:1).

5.2.2. Procedure A for glycerol (under aerobic conditions)

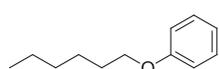
In a round-bottom flask equipped with a condenser fitted with a CaCl_2 guard, 0.30 mL of cyclohexanone **79a** (0.29 g, 3 mmol) was added to 5.53 g of glycerol (60 mmol). 128 mg of Pd/C (5%) (0.06 mmol, 2 mol%) was added to the mixture, under an inert argon atmosphere. The medium was stirred at 130°C during 60 h at 800 rpm. The crude was then dissolved in a 1/1 mixture of MeOH/ CH_2Cl_2 and filtered off (Millipore Durapore filter 0.1 μm). The solvents were concentrated under reduced pressure and the reaction mixture was extracted three times with CH_2Cl_2 and the organic phase was washed with water and dried over MgSO_4 . After evaporation of the solvents under reduced pressure, the crude product was purified by column chromatography on silica gel to afford the desired aromatic ether **93** in 67 % isolated yield (eluent: cyclohexane/ethyl acetate = 6:1~1:2).

In order to confirm the nature of the intermediate, ketal **94** was also isolated.

5.2.3. Procedure B in a sealed tube under argon with an additive

Same procedure as A was followed, but the open reactor was replaced by a sealed tube under an inert argon atmosphere and two molar equivalents of 1-octene (6 mmol, 0.67 g, 0.94 mL) were added. The medium was stirred at 800 rpm at 150 °C for 16-96 h, depending on the substrate.

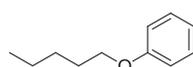
(hexyloxy)benzene (**80**) [1132-66-7]⁵¹³



$\text{C}_{12}\text{H}_{18}\text{O}$
178.27 g/mol

Colorless oil; ^1H NMR: δ = 0.95 (t, J = 7 Hz, 3H, CH_3), 1.35-1.43 (m, 4H, $2\times\text{CH}_2$), 1.43-1.53 (m, 2H, CH_2), 1.77-1.87 (m, 2H, CH_2), 3.98 (t, J = 6.5 Hz, 2H, CH_2), 6.92-6.96 (m, 3H, $3\times\text{CH}_{\text{arom}}$), 7.28-7.34 (m, 2H, $2\times\text{CH}_{\text{arom}}$); ^{13}C NMR: δ = 14.2 (CH_3), 22.7 (CH_2), 25.9 (CH_2), 29.4 (CH_2), 31.7 (CH_2), 67.9 (CH_2), 114.6 ($2\times\text{CH}_{\text{arom}}$), 120.5 (CH_{arom}), 129.5 ($2\times\text{CH}_{\text{arom}}$), 159.3 (C_q); IR (ATR): ν_{max} = 2930, 2858, 1600, 1586, 1497, 1243, 1036, 751; 690 cm^{-1} ; HRMS-ESI: m/z [MH]⁺ calcd for $\text{C}_{12}\text{H}_{19}\text{O}$: 179.1430 found: 179.1432.

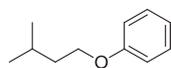
(pentyloxy)benzene (**86**) [2050-04-6]⁵¹⁴



$\text{C}_{11}\text{H}_{16}\text{O}$
164.24 g/mol

Colorless oil; ^1H NMR: δ = 0.94 (t, J = 7 Hz, 3H, CH_3), 1.33-1.50 (m, 4H, $2\times\text{CH}_2$), 1.75-1.85 (m, 2H, CH_2), 3.96 (t, J = 6.6 Hz, 2H, CH_2), 6.88-6.96 (m, 3H, $3\times\text{CH}_{\text{arom}}$), 7.25-7.32 (m, 2H, $2\times\text{CH}_{\text{arom}}$); ^{13}C NMR: δ = 14.1 (CH_3), 22.6 (CH_2), 28.4 (CH_2), 29.1 (CH_2), 67.9 (CH_2), 114.6 ($2\times\text{CH}_{\text{arom}}$), 120.5 (CH_{arom}), 129.5 ($2\times\text{CH}_{\text{arom}}$), 159.3 (C_q); IR (ATR): ν_{max} = 2931, 2855, 1601, 1584, 1497, 1244, 1036, 751; 690 cm^{-1} ; HRMS-ESI: m/z [MH]⁺ calcd for $\text{C}_{11}\text{H}_{17}\text{O}$: 165.1274 found: 165.1274.

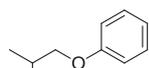
(isopentyloxy)benzene (**87**) [1129-64-2]



$\text{C}_{11}\text{H}_{16}\text{O}$
164.24 g/mol

Colorless oil; ^1H NMR: δ = 0.96 (d, J = 6.6 Hz, 6H, $2\times\text{CH}_3$), 1.54-1.71 (m, 2H, CH_2), 1.82-1.87 (m, 1H, CH), 3.99 (t, J = 6.7 Hz, 2H, CH_2), 6.88-6.93 (m, 3H, $3\times\text{CH}_{\text{arom}}$), 7.25-7.28 (m, 2H, $2\times\text{CH}_{\text{arom}}$); ^{13}C NMR: δ = 22.7 ($2\times\text{CH}_3$), 25.2 (CH), 38.2 (CH_2), 66.3 (CH_2), 114.6 ($2\times\text{CH}_{\text{arom}}$), 120.6 (CH_{arom}), 129.5 ($2\times\text{CH}_{\text{arom}}$), 159.3 (C_q); IR (ATR): ν_{max} = 2956, 2929, 2871, 1600, 1586, 1496, 1242, 1171, 750, 690 cm^{-1} ; HRMS-ESI: m/z [MH]⁺ calcd for $\text{C}_{11}\text{H}_{17}\text{O}$: 165.1274 found: 165.1275.

(isobutyloxy)benzene (**88**) [1126-75-6]

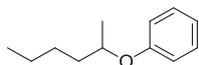


$\text{C}_{10}\text{H}_{14}\text{O}$
150.22 g/mol

Colorless oil; ^1H NMR: δ = 1.03 (d, J = 6.6 Hz, 6H, $2\times\text{CH}_3$), 2.02-2.17 (m, 1H, CH), 3.72 (d, J = 6.6 Hz, 2H, CH_2), 6.89-6.97 (m, 3H, $3\times\text{CH}_{\text{arom}}$), 7.25-7.31 (m, 2H, $2\times\text{CH}_{\text{arom}}$); ^{13}C NMR: δ = 19.4 ($2\times\text{CH}_3$), 28.4 (CH), 74.4 (CH_2), 114.6 ($2\times\text{CH}_{\text{arom}}$), 120.5 (CH_{arom}), 129.5 ($2\times\text{CH}_{\text{arom}}$), 159.4 (C_q); IR (ATR): ν_{max} = 2957, 2927, 2870, 1600, 1586, 1495, 1241, 1170, 750, 689 cm^{-1} ; HRMS-ESI: m/z [MH]⁺ calcd for $\text{C}_{10}\text{H}_{15}\text{O}$: 151.1117 found: 151.1118.

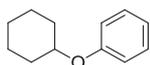
⁵¹³ O. Vechorkin, X. Hu, *Angew. Chem., Int. Ed.*, **2009**, *48*, 2937-2940.

⁵¹⁴ M. A. Keegstra, T. H. A. Peters, L. Brandsma, *Tetrahedron*, **1992**, *48*, 3633-3652.

(hexan-2-yloxy)benzene (89) [23170-95-8]

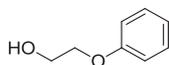
C₁₂H₁₈O
178.27 g/mol

Colorless oil; ¹H NMR: δ = 0.93 (t, *J* = 6.9 Hz, 3H, CH₃), 1.29 (d, *J* = 6 Hz, 3H, CH₃), 1.30-1.81 (m, 6H, 3×CH₂), 4.33-4.40 (m, 1H, CH), 6.89-6.96 (m, 3H, 3×CH_{arom}), 7.26-7.31 (m, 2H, 2×CH_{arom}); ¹³C NMR: δ = 14.2 (CH₃), 19.9 (CH₃), 22.8 (CH₂), 27.9 (CH₂), 36.4 (CH₂), 73.8 (CH), 116.0 (2×CH_{arom}), 120.5 (CH_{arom}), 129.5 (2×CH_{arom}), 158.4 (C_q); IR (ATR): ν_{max} = 2957, 2932, 2861, 1598, 1586, 1493, 1239, 1173, 1116, 749, 691 cm⁻¹; HRMS-ESI: *m/z* [MH]⁺ calcd for C₁₂H₁₉O: 179.1430 found: 179.1428.

(cyclohexyloxy)benzene (90) [2206-38-4]⁴⁹²

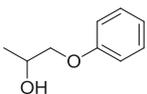
C₁₂H₁₆O
176.25 g/mol

Colorless oil; ¹H NMR: δ = 1.27-1.61 (m, 6H, 3×CH₂), 1.80-1.90 (m, 2H, CH₂), 1.98-2.08 (m, 2H, CH₂), 4.21-4.29 (m, 1H, CH), 6.88-6.94 (m, 3H, 3×CH_{arom}), 7.24-7.30 (m, 2H, 2×CH_{arom}); ¹³C NMR: δ = 23.9 (2×CH₂), 25.7 (CH₂), 32.0 (2×CH₂), 75.4 (CH), 116.2 (2×CH_{arom}), 120.6 (CH_{arom}), 129.5 (2×CH_{arom}), 157.9 (C_q); IR (ATR): ν_{max} = 2932, 2856, 1598, 1586, 1492, 1235, 1169, 1048, 749, 690 cm⁻¹; HRMS-ESI: *m/z* [MH]⁺ calcd for C₁₂H₁₇O: 177.1274 found: 177.1273.

2-phenoxyethanol (91) [122-99-6]⁵¹⁵

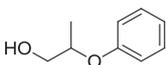
C₈H₁₀O₂
138.16 g/mol

Colorless oil; ¹H NMR: δ = 1.94 (*br*, 1H, OH), 3.95-3.98 (m, 2H, CH₂), 4.07-4.11 (m, 2H, CH₂), 6.91-7.00 (m, 3H, 3×CH_{arom}), 7.26-7.33 (m, 2H, 2×CH_{arom}); ¹³C NMR: δ = 61.7 (CH₂), 69.2 (CH₂), 114.7 (2×CH_{arom}), 121.3 (CH_{arom}), 129.7 (2×CH_{arom}), 158.7 (C_q); IR (ATR): ν_{max} = 3361, 2930, 2874, 1598, 1587, 1495, 1455, 1241, 1172, 1079, 1041, 915, 893, 751, 690 cm⁻¹; HRMS-ESI: *m/z* [MNa]⁺ calcd for C₈H₁₀NaO₂: 161.0573 found: 161.0572.

1-phenoxypropan-2-ol (92a) [770-35-4]⁵¹⁶

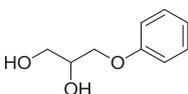
C₉H₁₂O₂
152.19 g/mol

Colorless oil; ¹H NMR (400 MHz): δ = 1.29 (d, *J* = 6.3 Hz, 3H, CH₃), 2.12 (*br*, 1H, OH), 3.75-3.82 (m, 1H, CH_{2a}), 3.93-3.97 (m, 1H, CH_{2b}), 4.16-4.24 (m, 1H, CH), 6.90-6.99 (m, 3H, 3×CH_{arom}), 7.26-7.35 (m, 2H, 2×CH_{arom}); ¹³C NMR (100 MHz): δ = 18.9 (CH₃), 66.4 (CH), 73.3 (CH₂), 114.7 (2×CH_{arom}), 121.3 (CH_{arom}), 129.7 (2×CH_{arom}), 158.7 (C_q); IR (ATR): ν_{max} = 3376, 2973, 2928, 2875, 1598, 1587, 1493, 1239, 1173, 1041, 750, 690 cm⁻¹; HRMS-ESI: *m/z* [MNa]⁺ calcd for C₉H₁₂NaO₂: 175.0730 found: 175.0722.

2-phenoxypropan-1-ol (92b) [4169-04-4]⁵¹⁶

C₉H₁₂O₂
152.19 g/mol

Colorless oil; ¹H NMR (400 MHz): δ = 1.28 (d, *J* = 6.1 Hz, 3H, CH₃), 2.12 (*br*, 1H, OH), 3.69-3.83 (m, 2H, CH₂), 4.49-4.53 (m, 1H, CH), 6.90-6.99 (m, 3H, 3×CH_{arom}), 7.26-7.35 (m, 2H, 2×CH_{arom}); ¹³C NMR (100 MHz): δ = 15.9 (CH₃), 66.5 (CH₂), 76.9 (CH), 116.3 (2×CH_{arom}), 121.4 (CH_{arom}), 129.7 (2×CH_{arom}), 157.8 (C_q); IR (ATR): ν_{max} = 3376, 2973, 2928, 2875, 1598, 1587, 1493, 1239, 1173, 1041, 750, 690 cm⁻¹; HRMS-ESI: *m/z* [MNa]⁺ calcd for C₉H₁₂NaO₂: 175.0730 found: 175.0722.

3-phenoxypropane-1,2-diol (93) [538-43-2]⁵¹⁷

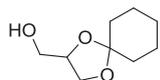
C₉H₁₂O₃
168.19 g/mol

Beige solid; Mp = 57-58 °C; ¹H NMR: δ = 2.41 (*br*, 2H, OH), 3.72-3.87 (m, 2H, CH₂), 4.03-4.06 (m, 2H, CH₂), 4.08-4.14 (m, 1H, CH), 6.89-7.00 (m, 3H, 3×CH_{arom}), 7.26-7.33 (m, 2H, 2×CH_{arom}); ¹³C NMR: δ = 63.8 (CH₂), 69.0 (CH₂), 70.7 (CH), 114.6 (2×CH_{arom}), 121.3 (CH_{arom}), 129.6 (2×CH_{arom}), 158.5 (C_q); IR (ATR): ν_{max} = 3446, 2982, 2934, 2915, 2875, 1598, 1586, 1495, 1472, 1456, 1245, 1171, 1044, 1021, 745, 684 cm⁻¹; HRMS-ESI: *m/z* [MNa]⁺ calcd for C₉H₁₂NaO₃: 191.0679 found: 191.0675.

⁵¹⁵ H. Yamakoshi, N. Kanoh, C. Kudo, A. Sato, K. Ueda, M. Muroi, S. Kon, M. Satake, H. Otori, C. Ishioka, Y. Oshima, H. Osada, N. Chiba, H. Shibata, Y. Iwabuchi, *ACS Med. Chem. Lett.*, **2010**, *1*, 273-276.

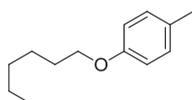
⁵¹⁶ T. D. Nixon, M. K. Whittlesey, J. M. J. Williams, *Tetrahedron Lett.*, **2011**, *52*, 6652-6654.

⁵¹⁷ L. Emmanuvel, T. M. A. Shaik, A. Sudalai, *Org. Lett.*, **2005**, *7*, 5071-5074.

1,4-dioxaspiro[4.5]decan-2-ylmethanol (94) [4167-35-5]⁵¹⁸

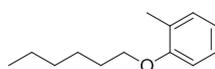
C₉H₁₆O₃
172.22 g/mol

Colorless oil; ¹H NMR: δ = 1.32-1.45 (m, 2H, CH₂), 1.54-1.66 (m, 8H, 4×CH₂), 1.76 (br, 1H, OH), 3.54-3.60 (m, 1H, CH_{2a}), 3.71-3.81 (m, 2H, CH₂), 4.00-4.05 (m, 1H, CH_{2b}), 4.20-4.27 (m, 1H, CH); ¹³C NMR: δ = 23.9 (CH₂), 24.1 (CH₂), 25.2 (CH₂), 34.9 (CH₂), 36.5 (CH₂), 63.2 (CH₂), 65.5 (CH₂), 75.9 (CH), 110.1 (C_q); IR (ATR): ν_{max} = 3426, 2979, 2912, 2877, 1161, 1109, 1044, 1009, 919 cm⁻¹; HRMS-ESI: *m/z* [MNa]⁺ calcd for C₉H₁₆NaO₃: 195.0992 found: 195.0985.

1-(hexyloxy)-4-methylbenzene (96) [57792-40-2]

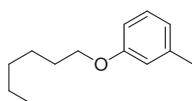
C₁₃H₂₀O
192.30 g/mol

Colorless oil; ¹H NMR: δ = 0.91 (t, *J* = 6.5 Hz, 3H, CH₃), 1.31-1.40 (m, 4H, 2×CH₂), 1.42-1.52 (m, 2H, CH₂), 1.72-1.81 (m, 2H, CH₂), 2.28 (s, 3H, CH₃), 3.92 (t, *J* = 6.6 Hz, 2H, CH₂), 6.78-6.81 (m, 2H, 2×CH_{arom}), 7.05-7.09 (m, 2H, 2×CH_{arom}); ¹³C NMR: δ = 14.2 (CH₃), 20.6 (CH₃), 22.8 (CH₂), 25.9 (CH₂), 29.5 (CH₂), 31.8 (CH₂), 68.2 (CH₂), 114.5 (2×CH_{arom}), 129.7 (C_q), 130.0 (2×CH_{arom}), 157.1 (C_q); IR (ATR): ν_{max} = 2926, 2859, 1614, 1511, 1495, 1241, 1174, 1033, 816 cm⁻¹; HRMS-ESI: *m/z* [MNa]⁺ calcd for C₁₃H₂₀NaO: 215.1406 found: 215.1403.

1-(hexyloxy)-2-methylbenzene (97) [57792-32-2]⁵¹⁹

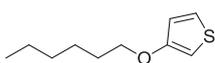
C₁₃H₂₀O
192.30 g/mol

Colorless oil; ¹H NMR: δ = 0.91 (t, *J* = 6.1 Hz, 3H, CH₃), 1.31-1.38 (m, 4H, 2×CH₂), 1.46-1.55 (m, 2H, CH₂), 1.75-1.84 (m, 2H, CH₂), 2.23 (s, 3H, CH₃), 3.96 (t, *J* = 6.5 Hz, 2H, CH₂), 6.79-6.86 (m, 2H, 2×CH_{arom}), 6.86-7.16 (m, 2H, 2×CH_{arom}); ¹³C NMR: δ = 14.2 (CH₃), 16.4 (CH₃), 22.8 (CH₂), 26.0 (CH₂), 29.5 (CH₂), 31.8 (CH₂), 68.0 (CH₂), 111.0 (CH_{arom}), 120.2 (CH_{arom}), 126.8 (CH_{arom}), 126.9 (C_q), 130.7 (CH_{arom}), 157.4 (C_q); IR (ATR): ν_{max} = 2929, 2858, 1602, 1591, 1495, 1461, 1242, 1121, 1050, 747, 712 cm⁻¹; HRMS-ESI: *m/z* [MNa]⁺ calcd for C₁₃H₂₀NaO: 215.1406 found: 215.1404.

1-(hexyloxy)-3-methylbenzene (98) [57792-36-6]

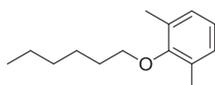
C₁₃H₂₀O
192.30 g/mol

Colorless oil; ¹H NMR: δ = 0.91 (t, *J* = 6.2 Hz, 3H, CH₃), 1.31-1.38 (m, 4H, 2×CH₂), 1.40-1.48 (m, 2H, CH₂), 1.72-1.82 (m, 2H, CH₂), 2.33 (s, 3H, CH₃), 3.94 (t, *J* = 6.6 Hz, 2H, CH₂), 6.69-6.76 (m, 3H, 3×CH_{arom}), 7.13-7.18 (m, 1H, CH_{arom}); ¹³C NMR: δ = 14.2 (CH₃), 21.6 (CH₃), 22.8 (CH₂), 25.9 (CH₂), 29.4 (CH₂), 31.8 (CH₂), 67.9 (CH₂), 111.5 (CH_{arom}), 115.5 (CH_{arom}), 121.4 (CH_{arom}), 129.3 (CH_{arom}), 139.5 (C_q), 159.3 (C_q); IR (ATR): ν_{max} = 2974, 2928, 2859, 1601, 1584, 1489, 1258, 1157, 1048, 1035, 767, 689 cm⁻¹; HRMS-ESI: *m/z* [MNa]⁺ calcd for C₁₃H₂₀NaO: 215.1406 found: 215.1405.

3-(hexyloxy)thiophene (99) [63285-85-8]⁵²⁰

C₁₀H₁₆OS
184.30 g/mol

Colorless oil; ¹H NMR (400 MHz): δ = 0.90 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H, CH₃), 1.31-1.35 (m, 4H, 2×CH₂), 1.42-1.47 (m, 2H, CH₂), 1.68-1.80 (m, 2H, CH₂), 3.94 (t, *J* = 6.5 Hz, 2H, CH₂), 6.21-6.23 (m, 1H, CH_{arom}), 6.74-6.76 (m, 1H, CH_{arom}), 7.15-7.18 (m, 1H, CH_{arom}); ¹³C NMR (100 MHz): δ = 14.2 (CH₃), 22.8 (CH₂), 25.9 (CH₂), 29.4 (CH₂), 31.7 (CH₂), 70.4 (CH₂), 97.1 (CH_{arom}), 119.7 (CH_{arom}), 124.7 (CH_{arom}), 158.2 (C_q); IR (ATR): ν_{max} = 2922, 2851, 1545, 1377, 1370, 1234, 1175, 1071, 1028, 749, 625 cm⁻¹; HRMS-EI: *m/z* [M]⁺ calcd for C₁₀H₁₆OS: 184.0916 found: 184.0912.

2-(hexyloxy)-1,3-dimethylbenzene (101) [80227-88-9]

C₁₄H₂₂O
206.32 g/mol

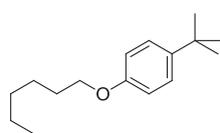
Colorless oil; ¹H NMR: δ = 0.92 (t, *J* = 6.1 Hz, 3H, CH₃), 1.33-1.40 (m, 4H, 2×CH₂), 1.46-1.55 (m, 2H, CH₂), 1.75-1.85 (m, 2H, CH₂), 2.28 (s, 6H, 2×CH₃), 3.76 (t, *J* = 6.6 Hz, 2H, CH₂), 6.87-6.93 (m, 1H, CH_{arom}), 6.99-7.03 (m, 2H, 2×CH_{arom}); ¹³C NMR: δ = 14.2 (CH₃), 16.4 (2×CH₃), 22.8 (CH₂), 26.0 (CH₂), 30.6 (CH₂), 31.9 (CH₂), 72.4 (CH₂), 123.7 (CH_{arom}), 128.9 (2×CH_{arom}), 131.1 (2×C_q), 156.2 (C_q); IR (ATR): ν_{max} = 2955, 2928, 2859, 1475, 1263, 1202, 1091, 765 cm⁻¹; HRMS-ESI: *m/z* [MH]⁺ calcd for C₁₄H₂₃O: 207.1743 found: 207.1740.

⁵¹⁸ C. Crotti, E. Farnetti, N. Guidolin, *Green Chem.*, **2010**, *12*, 2225-2231.

⁵¹⁹ S. Gowrisankar, A. G. Sergeev, P. Anbarasan, A. Spannenberg, H. Neumann, M. Beller, *J. Am. Chem. Soc.*, **2010**, *132*, 11592-11598.

⁵²⁰ E. E. Sheina, S. M. Khersonsky, E. G. Jones, R. D. McCullough, *Chem. Mater.*, **2005**, *17*, 3317-3319.

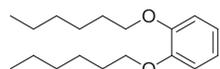
1-(*tert*-butyl)-4-(hexyloxy)benzene (102) [76357-91-0]



C₁₆H₂₆O
234.38 g/mol

Colorless oil; ¹H NMR: δ = 0.91 (t, *J* = 6.9 Hz, 3H, CH₃), 1.30 (s, 9H, 3×CH₃), 1.30-1.39 (m, 4H, 2×CH₂), 1.40-1.48 (m, 2H, CH₂), 1.72-1.79 (m, 2H, CH₂), 3.94 (t, *J* = 6.5 Hz, 2H, CH₂), 6.82-6.85 (m, 2H, 2×CH_{arom}), 7.26-7.31 (m, 2H, 2×CH_{arom}); ¹³C NMR: δ = 14.2 (CH₃), 22.8 (CH₂), 25.9 (CH₂), 29.5 (CH₂), 31.7 (3×CH₃), 31.8 (CH₂), 34.2 (C_q), 68.0 (CH₂), 114.0 (2×CH_{arom}), 126.3 (2×CH_{arom}), 143.2 (C_q), 157.0 (C_q); IR (ATR): ν_{max} = 2955, 2862, 1610, 1513, 1468, 1244, 1182, 1033, 827 cm⁻¹; HRMS-EI: *m/z* [M]⁺ calcd for C₁₆H₂₆O: 234.1978 found: 234.1983.

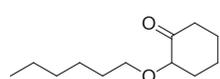
1,2-bis(hexyloxy)benzene (106) [94259-20-8]⁵²¹



C₁₈H₃₀O₂
278.43 g/mol

Colorless oil; ¹H NMR: δ = 0.89 (t, *J* = 6.9 Hz, 6H, 2×CH₃), 1.30-1.43 (m, 8H, 4×CH₂), 1.45-1.57 (m, 4H, 2×CH₂), 1.76-1.86 (m, 4H, 2×CH₂), 3.98 (t, *J* = 6.8 Hz, 4H, 2×CH₂), 6.89 (s, 4H, 4×CH_{arom}); ¹³C NMR: δ = 14.1 (CH₃), 22.8 (CH₂), 25.9 (CH₂), 29.4 (CH₂), 31.7 (CH₂), 69.3 (CH₂), 114.1 (CH_{arom}), 121.1 (CH_{arom}), 149.4 (C_q); IR (ATR): ν_{max} = 2929, 2859, 1592, 1501, 1452, 1250, 1220, 1124, 1044, 737 cm⁻¹; HRMS-ESI: *m/z* [MNa]⁺ calcd for C₁₈H₃₀NaO₂: 301.2138 found: 301.2138.

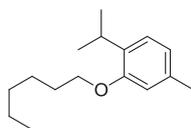
2-(hexyloxy)cyclohexanone (107) [no CAS number]



C₁₂H₂₂O₂
198.30 g/mol

Colorless oil; ¹H NMR (400 MHz): δ = 0.87 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H, CH₃), 1.22-1.40 (m, 6H, 3×CH₂), 1.54-1.82 (m, 5H, 3×CH₂), 1.88-1.99 (m, 2H, CH₂), 2.11-2.18 (m, 1H, CH₂), 2.20-2.30 (m, 1H, CH₂), 2.48-2.56 (m, 1H, CH₂), 3.31-3.37 (m, 1H, CH₂), 3.54-3.61 (m, 1H, CH₂), 3.73-3.77 (m, 1H, CH); ¹³C NMR (100 MHz): δ = 14.2 (CH₃), 22.7 (CH₂), 23.1 (CH₂), 25.8 (CH₂), 27.9 (CH₂), 29.9 (CH₂), 31.8 (CH₂), 34.7 (CH₂), 40.6 (CH₂), 70.4 (CH₂), 83.0 (CH), 210.8 (C_q); IR (ATR): ν_{max} = 2932, 2860, 1722, 1451, 1142, 1114, 1071 cm⁻¹; HRMS-ESI: *m/z* [MNa]⁺ calcd for C₁₂H₂₂NaO₂: 221.1512 found: 221.1511.

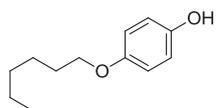
2-(hexyloxy)-1-isopropyl-4-methylbenzene (104) [110490-51-2]



C₁₆H₂₆O
234.38 g/mol

Colorless oil; ¹H NMR (400 MHz): δ = 0.91 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H, CH₃), 1.20 (d, *J* = 7.0 Hz, 6H, 2×CH₃), 1.33-1.40 (m, 4H, 2×CH₂), 1.45-1.54 (m, 2H, CH₂), 1.76-1.84 (m, 2H, CH₂), 2.32 (s, 3H, CH₃), 3.26-3.33 (m, 1H, CH), 3.95 (t, *J* = 6.4 Hz, 2H, CH₂), 6.66 (s, 1H, CH_{arom}), 6.73 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H, CH_{arom}), 7.09 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H, CH_{arom}); ¹³C NMR (100 MHz): δ = 14.2 (CH₃), 21.5 (CH₃), 22.8 (CH₂), 22.9 (2×CH₃), 26.8 (CH), 29.6 (CH₂), 31.7 (CH₂), 68.0 (CH₂), 112.3 (CH_{arom}), 120.9 (CH_{arom}), 125.9 (CH_{arom}), 134.2 (C_q), 136.4 (C_q), 156.4 (C_q); IR (ATR): ν_{max} = 2957, 2928, 2867, 1610, 1505, 1255, 1168, 1116, 1036, 807 cm⁻¹; HRMS-ESI: *m/z* [MH]⁺ calcd for C₁₆H₂₇O: 235.2056 found: 235.2055.

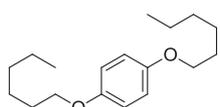
4-(hexyloxy)phenol (105a) [18979-55-0]



C₁₂H₁₈O₂
194.27 g/mol

White solid; Mp = 44-47 °C; ¹H NMR: δ = 0.90 (t, *J* = 6.8 Hz, 3H, CH₃), 1.26-1.40 (m, 4H, 2×CH₂), 1.40-1.52 (m, 2H, CH₂), 1.70-1.80 (m, 2H, CH₂), 3.90 (t, *J* = 6.5 Hz, 2H, CH₂), 4.74 (s, 1H, OH), 6.73-6.81 (m, 4H, 4×CH_{arom}); ¹³C NMR: δ = 14.2 (CH₃), 22.7 (CH₂), 25.9 (CH₂), 29.5 (CH₂), 31.7 (CH₂), 68.9 (CH₂), 115.8 (2×CH_{arom}), 116.1 (2×CH_{arom}), 149.5 (C_q), 153.4 (C_q); IR (ATR): ν_{max} = 3412, 2954, 2932, 2869, 1510, 1454, 1231, 1105, 1035, 823, 768 cm⁻¹; HRMS-ESI: *m/z* [MH]⁺ calcd for C₁₂H₁₉O₂: 195.1380 found: 195.1379.

1,4-bis(hexyloxy)benzene (105b) [67399-93-3]⁵²²



C₁₈H₃₀O₂
278.43 g/mol

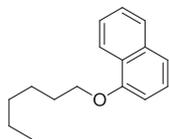
White solid; Mp = 43-45 °C; ¹H NMR: δ = 0.91 (t, *J* = 7.0 Hz, 6H, 2×CH₃), 1.28-1.40 (m, 8H, 4×CH₂), 1.40-1.51 (m, 4H, 2×CH₂), 1.70-1.80 (m, 4H, 2×CH₂), 3.90 (t, *J* = 6.6 Hz, 4H, 2×CH₂), 6.82 (s, 4H, 4×CH_{arom}); ¹³C NMR: δ = 14.2 (CH₃), 22.8 (CH₂), 25.9 (CH₂), 29.5 (CH₂), 31.8 (CH₂), 68.7 (CH₂), 115.5 (2×CH_{arom}), 153.3 (C_q); IR (ATR): ν_{max} = 2955, 2936, 2871, 1507, 1474, 1233, 1116, 1031, 828, 771 cm⁻¹; HRMS-ESI: *m/z* [MH]⁺ calcd for C₁₈H₃₁O₂: 279.2319 found: 279.2314.

⁵²¹ M. J. Howard, F. R. Heirtzler, S. I. G. Dias, *J. Org. Chem.*, **2008**, *73*, 2548-2553.

⁵²² C. L. Moy, R. Kaliappan, A. J. McNeil, *J. Org. Chem.*, **2011**, *76*, 8501-8507.

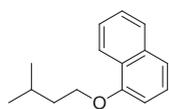
5.2.4. Reaction with a tetralone derivative under non-aerobic conditions

The same procedure as **B** was followed, but no 1-octene was added in the reaction medium.

1-(hexyloxy)naphthalene (108) [60951-03-3]

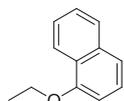
$C_{16}H_{20}O$
228.33 g/mol

Colorless oil; 1H NMR: δ = 0.92 (t, J = 7.0 Hz, 3H, CH_3), 1.37-1.43 (m, 4H, $2 \times CH_2$), 1.54-1.61 (m, 2H, CH_2), 1.88-1.96 (m, 2H, CH_2), 4.14 (t, J = 6.4 Hz, 2H, CH_2), 6.79-6.82 (m, 1H, CH_{arom}), 7.33-7.41 (m, 2H, $2 \times CH_{arom}$), 7.45-7.49 (m, 2H, $2 \times CH_{arom}$), 7.77-7.81 (m, 1H, CH_{arom}), 8.27-8.31 (m, 1H, CH_{arom}); ^{13}C NMR: δ = 14.2 (CH_3), 22.8 (CH_2), 26.1 (CH_2), 29.4 (CH_2), 31.8 (CH_2), 68.2 (CH_2), 104.6 (CH_{arom}), 120.0 (CH_{arom}), 122.2 (CH_{arom}), 125.2 (CH_{arom}), 125.9 (C_q), 126.0 (CH_{arom}), 126.4 (CH_{arom}), 127.5 (CH_{arom}), 134.6 (C_q), 155.0 (C_q); IR (ATR): ν_{max} = 3052, 2928, 2857, 1580, 1508, 1460, 1267, 1239, 1099, 789, 767 cm^{-1} ; HRMS-Cl: m/z $[MH]^+$ calcd for $C_{16}H_{21}O$: 229.1587 found: 229.1587.

1-(isopentyloxy)naphthalene (113) [20213-30-3]

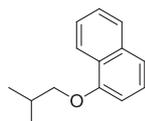
$C_{15}H_{18}O$
214.30 g/mol

Colorless oil; 1H NMR: δ = 1.02 (d, J = 6.6 Hz, 6H, $2 \times CH_3$), 1.80-1.87 (m, 2H, CH_2), 1.91-2.05 (m, 1H, CH), 4.18 (t, J = 6.4 Hz, 2H, CH_2), 6.80-6.83 (m, 1H, CH_{arom}), 7.34-7.42 (m, 2H, $2 \times CH_{arom}$), 7.43-7.50 (m, 2H, $2 \times CH_{arom}$), 7.78-7.81 (m, 1H, CH_{arom}), 8.27-8.30 (m, 1H, CH_{arom}); ^{13}C NMR: δ = 22.8 ($2 \times CH_3$), 25.4 (CH), 38.2 (CH_2), 66.6 (CH_2), 104.6 (CH_{arom}), 120.0 (CH_{arom}), 122.3 (CH_{arom}), 125.2 (CH_{arom}), 125.9 (C_q), 126.0 (CH_{arom}), 126.4 (CH_{arom}), 127.5 (CH_{arom}), 134.6 (C_q), 155.0 (C_q); IR (ATR): ν_{max} = 3052, 2955, 2928, 2870, 1581, 1508, 1460, 1388, 1268, 1239, 1098, 789, 767 cm^{-1} ; HRMS-ESI: m/z $[MH]^+$ calcd for $C_{15}H_{19}O$: 215.1430 found: 215.1423.

1-ethoxynaphthalene (114) [5328-01-8]

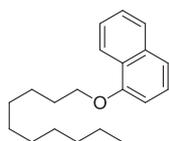
$C_{12}H_{12}O$
172.22 g/mol

Colorless oil; 1H NMR (400 MHz): δ = 1.56 (t, J = 6.9 Hz, 3H, CH_3), 4.2 (q, J = 7.0 Hz, 2H, CH_2), 6.80-6.82 (m, 1H, CH_{arom}), 7.35-7.43 (m, 2H, $2 \times CH_{arom}$), 7.44-7.50 (m, 2H, $2 \times CH_{arom}$), 7.79-7.82 (m, 1H, CH_{arom}), 8.30-8.33 (m, 1H, CH_{arom}); ^{13}C NMR (100 MHz): δ = 15.0 (CH_3), 63.8 (CH_2), 104.7 (CH_{arom}), 120.1 (CH_{arom}), 122.2 (CH_{arom}), 125.2 (CH_{arom}), 125.9 (C_q), 126.0 (CH_{arom}), 126.4 (CH_{arom}), 127.5 (CH_{arom}), 134.6 (C_q), 154.9 (C_q); IR (ATR): ν_{max} = 3052, 2978, 2921, 2851, 1579, 1508, 1460, 1389, 1268, 1239, 1114, 1097, 790, 768 cm^{-1} ; HRMS-EI: m/z $[M]^+$ calcd for $C_{12}H_{12}O$: 172.0883 found: 172.0879.

1-isobutoxynaphthalene (115) [500345-56-2]⁵²³

$C_{14}H_{16}O$
200.28 g/mol

Colorless oil; 1H NMR (400 MHz) δ = 1.15 (d, J = 6.7 Hz, 6H, $2 \times CH_3$), 2.23-2.33 (m, 1H, CH), 3.93 (d, J = 6.5 Hz, 2H, CH_2), 6.80-6.82 (m, 1H, CH_{arom}), 7.36-7.45 (m, 2H, $2 \times CH_{arom}$), 7.46-7.53 (m, 2H, $2 \times CH_{arom}$), 7.80-7.83 (m, 1H, CH_{arom}), 8.32-8.35 (m, 1H, CH_{arom}); ^{13}C NMR (100 MHz): δ = 19.6 ($2 \times CH_3$), 28.6 (CH), 74.5 (CH_2), 104.6 (CH_{arom}), 120.0 (CH_{arom}), 122.2 (CH_{arom}), 125.2 (CH_{arom}), 125.9 (C_q), 126.1 (CH_{arom}), 126.4 (CH_{arom}), 127.6 (CH_{arom}), 134.6 (C_q), 155.1 (C_q); IR (ATR): ν_{max} = 3052, 2957, 2910, 2871, 1580, 1509, 1460, 1390, 1269, 1239, 1099, 1067, 789, 767 cm^{-1} ; HRMS-Cl: m/z $[MH]^+$ calcd for $C_{14}H_{17}O$: 201.1274 found: 201.1271.

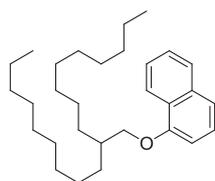
1-(decyloxy)naphthalene (116) [60010-55-1]

$C_{20}H_{29}O$
284.44 g/mol

Colorless oil; 1H NMR: δ = 0.89 (t, J = 6.7 Hz, 3H, CH_3), 1.22-1.50 (m, 12H, $6 \times CH_2$), 1.52-1.65 (m, 2H, CH_2), 1.88-1.97 (m, 2H, CH_2), 4.14 (t, J = 6.4 Hz, 2H, CH_2), 6.79-6.82 (m, 1H, CH_{arom}), 7.33-7.42 (m, 2H, $2 \times CH_{arom}$), 7.43-7.51 (m, 2H, $2 \times CH_{arom}$), 7.77-7.81 (m, 1H, CH_{arom}), 8.27-8.31 (m, 1H, CH_{arom}); ^{13}C NMR: δ = 14.3 (CH_3), 22.9 (CH_2), 26.4 (CH_2), 29.4 (CH_2), 29.5 (CH_2), 29.6 (CH_2), 29.7 (CH_2), 29.8 (CH_2), 32.1 (CH_2), 68.2 (CH_2), 104.6 (CH_{arom}), 120.0 (CH_{arom}), 122.3 (CH_{arom}), 125.1 (CH_{arom}), 125.9 (C_q), 126.0 (CH_{arom}), 126.4 (CH_{arom}), 127.5 (CH_{arom}), 134.6 (C_q), 155.0 (C_q); IR (ATR): ν_{max} = 3053, 2922, 2853, 1581, 1460, 1388, 1268, 1239, 1099, 789, 768 cm^{-1} ; HRMS-ESI: m/z $[MH]^+$ calcd for $C_{20}H_{29}O$: 285.2213 found: 285.2202.

⁵²³ A. Odedra, C.-J. Wu, T. B. Pratap, C.-W. Huang, Y.-F. Ran, R.-S. Liu, *J. Am. Chem. Soc.*, **2006**, *127*, 3406-3412.

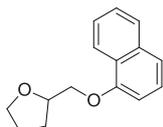
1-((2-nonylundecyl)oxy)naphthalene (117) [no CAS number]



C₃₀H₄₈O
424.70 g/mol

Colorless oil; ¹H NMR: δ = 0.88 (t, *J* = 6.4 Hz, 6H, 2×CH₃), 1.20-1.62 (m, 32H, 16×CH₂), 1.89-1.98 (m, 1H, CH), 4.02 (d, *J* = 6.4 Hz, 2H, CH₂), 6.79-6.82 (m, 1H, CH_{arom}), 7.32-7.42 (m, 2H, 2×CH_{arom}), 7.43-7.50 (m, 2H, 2×CH_{arom}), 7.77-7.81 (m, 1H, CH_{arom}), 8.26-8.30 (m, 1H, CH_{arom}); ¹³C NMR: δ = 14.3 (2×CH₃), 22.9 (CH₂), 27.1 (CH₂), 29.5 (CH₂), 29.8 (CH₂), 29.8 (CH₂), 29.9 (CH₂), 29.9 (CH₂), 30.2 (CH₂), 31.9 (CH₂), 32.1 (CH₂), 38.3 (CH₂), 70.9 (CH₂), 104.5 (CH_{arom}), 120.0 (CH_{arom}), 122.3 (CH_{arom}), 125.1 (CH_{arom}), 126.0 (C_q), 126.1 (CH_{arom}), 126.4 (CH_{arom}), 127.5 (CH_{arom}), 134.7 (C_q), 155.2 (C_q); IR (ATR): ν_{max} = 2921, 2852, 1581, 1460, 1404, 1268, 1239, 1100, 788, 768 cm⁻¹; HRMS-CI: *m/z* [MH]⁺ calcd for C₃₀H₄₉O: 425.3778 found: 425.3779.

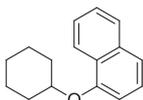
2-((naphthalen-1-yloxy)methyl)tetrahydrofuran (118) [828254-85-9]⁴⁴⁷



C₁₅H₁₆O₂
228.29 g/mol

Colorless oil; ¹H NMR: δ = 1.89-2.21 (m, 4H, 2×CH₂), 3.87-4.03 (m, 2H, CH₂), 4.10-4.22 (m, 2H, CH₂), 4.43-4.48 (m, 1H, CH), 6.81-6.84 (m, 1H, CH_{arom}), 7.34-7.50 (m, 4H, 4×CH_{arom}), 7.77-7.81 (m, 1H, CH_{arom}), 8.27-8.33 (m, 1H, CH_{arom}); ¹³C NMR: δ = 26.0 (CH₂), 28.5 (CH₂), 68.7 (CH₂), 70.6 (CH₂), 77.1 (CH), 104.8 (CH_{arom}), 120.4 (CH_{arom}), 122.2 (CH_{arom}), 125.2 (CH_{arom}), 125.9 (C_q), 126.0 (CH_{arom}), 126.4 (CH_{arom}), 127.4 (CH_{arom}), 134.5 (C_q), 154.7 (C_q); IR (ATR): ν_{max} = 3052, 2925, 2868, 1579, 1394, 1268, 1239, 1101, 1085, 1067, 1019, 790, 768 cm⁻¹; HRMS-ESI: *m/z* [MNa]⁺ calcd for C₁₅H₁₆NaO₂: 251.1043 found: 251.1038.

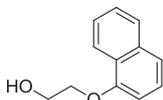
1-(cyclohexyloxy)naphthalene (119) [21571-62-0]⁵²⁴



C₁₆H₁₈O
226.31 g/mol

Colorless oil; ¹H NMR (400 MHz): δ = 1.38-1.63 (m, 4H, 2×CH₂), 1.68-1.80 (m, 2H, CH₂), 1.83-1.93 (m, 2H, CH₂), 2.03-2.11 (m, 2H, CH₂), 4.47-4.55 (m, 1H, CH), 6.85-6.88 (m, 1H, CH_{arom}), 7.34-7.42 (m, 2H, CH_{arom}), 7.43-7.50 (m, 2H, CH_{arom}), 7.78-7.81 (m, 1H, CH_{arom}), 8.30-8.35 (m, 1H, CH_{arom}); ¹³C NMR (100 MHz): δ = 23.8 (2×CH₂), 25.9 (CH₂), 31.8 (2×CH₂), 75.4 (CH), 106.6 (CH_{arom}), 119.9 (CH_{arom}), 122.5 (CH_{arom}), 125.1 (CH_{arom}), 126.0 (C_q), 126.3 (CH_{arom}), 126.8 (CH_{arom}), 127.6 (CH_{arom}), 134.9 (C_q), 153.6 (C_q); IR (ATR): ν_{max} = 3051, 2931, 2856, 1578, 1461, 1398, 1266, 1235, 1093, 788, 768 cm⁻¹; HRMS-CI: *m/z* [MH]⁺ calcd for C₁₆H₁₉O: 227.1430 found: 227.1427.

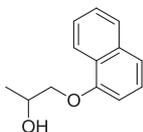
2-(naphthalen-1-yloxy)ethanol (120) [711-82-0]⁵²⁵



C₁₂H₁₂O₂
188.22 g/mol

Brown oil; ¹H NMR: δ = 1.96 (*br*, 1H, OH), 4.11 (t, *J* = 6.0 Hz, 2H, CH₂), 4.28 (t, *J* = 6.0 Hz, 2H, CH₂), 6.83-6.86 (m, 1H, CH_{arom}), 7.35-7.41 (m, 1H, CH_{arom}), 7.44-7.54 (m, 3H, 3×CH_{arom}), 7.79-7.84 (m, 1H, CH_{arom}), 8.25-8.31 (m, 1H, CH_{arom}); ¹³C NMR: 61.6 (CH₂), 69.6 (CH₂), 105.1 (CH_{arom}), 120.7 (CH_{arom}), 121.8 (CH_{arom}), 125.4 (CH_{arom}), 125.6 (C_q), 125.9 (CH_{arom}), 126.5 (CH_{arom}), 127.6 (CH_{arom}), 134.6 (C_q), 154.3 (C_q); IR (ATR): ν_{max} = 3328, 3051, 2918, 2872, 2848, 1580, 1460, 1508, 1398, 1267, 1240, 1102, 1068, 791, 768 cm⁻¹; HRMS-ESI: *m/z* [MNa]⁺ calcd for C₁₂H₁₂NaO₂: 211.0730 found: 211.0735.

1-(naphthalen-1-yloxy)propan-2-ol (121a) [91909-71-6]

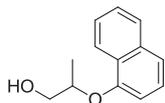


C₁₃H₁₄O₂
202.25 g/mol

White solid; Mp = 64-65 °C (mixture of regioisomers); ¹H NMR: δ = 1.38 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H, CH₃), 2.03 (*br*, 1H, OH), 3.98-4.15 (m, 2H, CH₂), 4.32-4.42 (m, 1H, CH), 6.81-6.84 (m, 1H, CH_{arom}), 7.34-7.42 (m, 1H, CH_{arom}), 7.43-7.54 (m, 3H, 3×CH_{arom}), 7.79-7.83 (m, 1H, CH_{arom}), 8.24-8.27 (m, 1H, CH_{arom}); ¹³C NMR: δ = 19.1 (CH₃), 66.5 (CH), 73.5 (CH₂), 105.1 (CH_{arom}), 120.8 (CH_{arom}), 121.8 (CH_{arom}), 125.4 (CH_{arom}), 125.6 (C_q), 125.9 (CH_{arom}), 126.5 (CH_{arom}), 127.7 (CH_{arom}), 134.6 (C_q), 154.3 (C_q); IR (ATR): ν_{max} = 3232, 3054, 2966, 2918, 2849, 1577, 1459, 1392, 1272, 1243, 1097, 1069, 792, 768 cm⁻¹; HRMS-ESI: *m/z* [MNa]⁺ calcd for C₁₃H₁₄NaO₂: 225.0886 found: 225.0877.

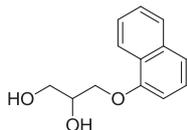
⁵²⁴ P. Manivel, N. P. Rai, V. P. Jayashankara, P. N. Arunachalam, *Tetrahedron Lett.*, **2007**, *48*, 2701-2705.

⁵²⁵ K. Ghosh, S. Adhikari, A. P. Chattopadhyay, P. R. Chowdhury, *Beilstein J. Org. Chem.*, **2004**, *4*, 1-12.

2-(naphthalen-1-yloxy)propan-1-ol (121b) [1225884-62-7]

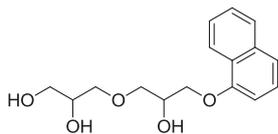
C₁₃H₁₄O₂
202.25 g/mol

White solid; Mp = 64-65 °C (mixture of regioisomers); ¹H NMR: δ = 1.51 (t, *J* = 6.4 Hz, 3H, CH₃), 2.03 (*br*, 1H, OH), 3.87-3.90 (m, 2H, CH₂), 4.71-4.77 (m, 1H, CH), 6.90-6.93 (m, 1H, CH_{arom}), 7.34-7.42 (m, 1H, CH_{arom}), 7.43-7.54 (m, 3H, 3×CH_{arom}), 7.79-7.83 (m, 1H, CH_{arom}), 8.24-8.27 (m, 1H, CH_{arom}); ¹³C NMR: δ = 15.9 (CH₃), 66.4 (CH₂), 75.3 (CH), 107.0 (CH_{arom}), 120.8 (CH_{arom}), 122.0 (CH_{arom}), 125.4 (CH_{arom}), 125.6 (C_q), 125.9 (CH_{arom}), 126.5 (CH_{arom}), 127.7 (CH_{arom}), 134.6 (C_q), 154.3 (C_q); IR (ATR): ν_{max} = 3232, 3054, 2966, 2918, 2849, 1577, 1459, 1392, 1272, 1243, 1097, 1069, 792, 768 cm⁻¹; HRMS-ESI: *m/z* [MNa]⁺ calcd for C₁₃H₁₄NaO₂: 225.0886 found: 225.0877.

3-(naphthalen-1-yloxy)propane-1,2-diol (122) [36112-95-5]⁵²⁶

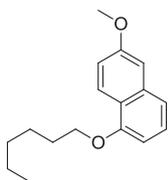
C₁₃H₁₄O₃
218.25 g/mol

Beige solid; Mp = 95-97 °C; ¹H NMR: δ = 1.79 (*br*, 2H, OH), 3.84-3.99 (m, 2H, CH₂), 4.23-4.31 (m, 3H, CH, CH₂), 6.83-6.87 (m, 1H, CH_{arom}), 7.34-7.40 (m, 1H, CH_{arom}), 7.45-7.51 (m, 3H, 3×CH_{arom}), 7.80-7.83 (m, 1H, CH_{arom}), 8.20-8.23 (m, 1H, CH_{arom}); ¹³C NMR (CDCl₃/MeOD = 9/1): δ = 63.6 (CH₂), 69.0 (CH₂), 70.5 (CH), 104.8 (CH_{arom}), 120.5 (CH_{arom}), 121.7 (CH_{arom}), 125.1 (CH_{arom}), 125.4 (C_q), 125.8 (CH_{arom}), 126.4 (CH_{arom}), 127.4 (CH_{arom}), 134.4 (C_q), 154.2 (C_q); IR (ATR): ν_{max} = 3278, 3053, 2938, 2871, 1596, 1577, 1509, 1460, 1392, 1265, 1240, 1103, 1070, 1042, 1018, 987, 892, 790, 767, 734, 625 cm⁻¹; HRMS-ESI: *m/z* [MNa]⁺ calcd for C₁₃H₁₄NaO₃: 241.0835 found: 241.0841.

3-(2-hydroxy-3-(naphthalen-1-yloxy)propoxy)propane-1,2-diol (123) [No CAS Number]

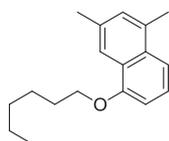
C₁₆H₂₀O₅
292.33 g/mol

White gel (Mixture of isomers) ¹H NMR (400 MHz): δ = 3.50-3.91 (m, 10H, 3×CH₂, CH, OH), 4.05-4.15 (m, 2H, CH₂), 4.28-4.30 (m, 1H, CH), 6.72-6.75 (m, 1H, CH_{arom}), 7.28-7.33 (m, 1H, CH_{arom}), 7.37-7.46 (m, 3H, 3×CH_{arom}), 7.74-7.78 (m, 1H, CH_{arom}), 8.20-8.23 (m, 1H, CH_{arom}); ¹³C NMR (100 MHz): δ = 63.8 (CH₂), 63.9 (CH₂), 69.0 (CH₂), 69.3 (C^{*}H), 69.4 (C^{*}H), 71.1 (C^{*}H), 71.2 (C^{*}H), 73.0 (CH₂), 73.0 (CH₂), 73.1 (CH₂), 105.0 (CH_{arom}), 120.8 (CH_{arom}), 121.9 (CH_{arom}), 125.4 (C_q), 125.6 (CH_{arom}), 125.9 (CH_{arom}), 126.6 (CH_{arom}), 127.7 (CH_{arom}), 134.6 (C_q), 154.2 (C_q); IR (ATR): ν_{max} = 3349, 2925, 2872, 1595, 1580, 1460, 1396, 1268, 1240, 1100, 1068, 1020, 792, 769, 734, 569 cm⁻¹; HRMS-ESI: *m/z* [MNa]⁺ calcd for C₁₆H₂₀NaO₅: 315.1203 found: 315.1187.

1-(hexyloxy)-6-methoxynaphthalene (124) [No CAS Number]

C₁₇H₂₂O₂
258.36 g/mol

White solid; Mp = 66-68 °C; ¹H NMR: δ = 0.92 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H, CH₃), 1.34-1.44 (m, 4H, 2×CH₂), 1.47-1.59 (m, 2H, CH₂), 1.87-1.95 (m, 2H, CH₂), 3.92 (s, 3H, CH₃), 4.12 (t, *J* = 6.4 Hz, 2H, CH₂), 6.66-6.69 (m, 1H, CH_{arom}), 7.10-7.14 (m, 2H, 2×CH_{arom}), 7.26-7.33 (m, 2H, 2×CH_{arom}), 8.18-8.21 (m, 1H, CH_{arom}); ¹³C NMR: δ = 14.2 (CH₃), 22.8 (CH₂), 26.1 (CH₂), 29.4 (CH₂), 31.8 (CH₂), 55.3 (CH₃), 68.2 (CH₂), 102.9 (CH_{arom}), 105.7 (CH_{arom}), 117.5 (CH_{arom}), 119.1 (CH_{arom}), 121.1 (C_q), 124.0 (CH_{arom}), 126.8 (CH_{arom}), 136.0 (C_q), 155.3 (C_q), 158.2 (C_q); IR (ATR): ν_{max} = 2980, 2939, 2854, 1627, 1600, 1584, 1440, 1430, 1371, 1222, 1144, 1097, 1028, 781, 744 cm⁻¹; HRMS-ESI: *m/z* [MH]⁺ calcd for C₁₇H₂₃O₂: 259.1693 found: 259.1692.

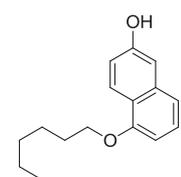
5-(hexyloxy)-1,3-dimethylnaphthalene (125) [No CAS Number]

C₁₈H₂₄O
256.38 g/mol

Colorless oil; ¹H NMR: δ = 0.93 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H, CH₃), 1.32-1.45 (m, 4H, 2×CH₂), 1.48-1.62 (m, 2H, CH₂), 1.88-1.98 (m, 2H, CH₂), 2.49 (s, 3H, CH₃), 2.64 (s, 3H, CH₃), 4.13 (t, *J* = 6.5 Hz, 2H, CH₂), 6.80 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H, CH_{arom}), 7.18 (s, 1H, CH_{arom}), 7.30-7.36 (m, 1H, CH_{arom}), 7.49-7.52 (m, 1H, CH_{arom}), 7.95 (s, 1H, CH_{arom}); ¹³C NMR: δ = 14.2 (CH₃), 19.8 (CH₃), 22.0 (CH₃), 22.8 (CH₂), 26.1 (CH₂), 29.4 (CH₂), 31.8 (CH₂), 68.3 (CH₂), 104.7 (CH_{arom}), 116.2 (CH_{arom}), 119.3 (CH_{arom}), 124.8 (CH_{arom}), 126.1 (C_q), 129.5 (CH_{arom}), 132.1 (C_q), 133.8 (C_q), 134.4 (C_q), 155.0 (C_q); IR (ATR): ν_{max} = 2928, 2857, 1602, 1581, 1440, 1269, 1240, 1206, 1131, 1039, 855, 797, 733 cm⁻¹; HRMS-ESI: *m/z* [MH]⁺ calcd for C₁₈H₂₅O: 257.1900 found: 257.1896.

⁵²⁶ C. J. Marasco Jr., C. Piantadosi, K. L. Meyer, S. Morris-Natschke, K. S. Ishaq, G. W. Small, L. W. Daniel, *J. Med. Chem.*, **1990**, *33*, 985-992.

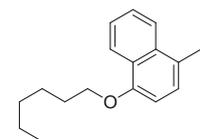
5-(hexyloxy)naphthalen-2-ol (126) [No CAS Number]



C₁₆H₂₀O₂
244.33 g/mol

Orange oil; ¹H NMR: δ = 0.92 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H, CH₃), 1.33-1.47 (m, 4H, 2×CH₂), 1.51-1.62 (m, 2H, CH₂), 1.74-1.95 (m, 2H, CH₂), 4.11 (t, *J* = 6.5 Hz, 2H, CH₂), 4.91 (*br*, 1H, OH), 6.65 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H, CH_{arom}), 7.03-7.10 (m, 2H, 2×CH_{arom}), 7.25-7.34 (m, 2H, 2×CH_{arom}), 8.20 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H, CH_{arom}); ¹³C NMR: δ = 14.2 (CH₃), 22.8 (CH₂), 26.1 (CH₂), 29.4 (CH₂), 31.7 (CH₂), 68.2 (CH₂), 102.8 (CH_{arom}), 109.5 (CH_{arom}), 116.7 (CH_{arom}), 118.7 (CH_{arom}), 121.2 (C_q), 124.4 (CH_{arom}), 127.0 (CH_{arom}), 136.0 (C_q), 153.9 (C_q), 155.2 (C_q); IR (ATR): ν_{max} = 3334, 3055, 2927, 2856, 1629, 1582, 1437, 1382, 1268, 1214, 1170, 1097, 777, 741 cm⁻¹; HRMS-ESI: *m/z* [MH]⁺ calcd for C₁₆H₂₁O₂: 245.1536 found: 245.1526.

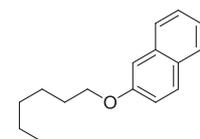
1-(hexyloxy)-4-methylnaphthalene (127) [No CAS Number]



C₁₇H₂₂O
242.36 g/mol

Beige solid; Mp < 44 °C; ¹H NMR: δ = 0.92 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H, CH₃), 1.33-1.45 (m, 4H, 2×CH₂), 1.51-1.62 (m, 2H, CH₂), 1.87-1.97 (m, 2H, CH₂), 2.61 (s, 3H, CH₃), 4.11 (t, *J* = 6.4 Hz, 2H, CH₂), 6.71 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H, CH_{arom}), 7.17-7.21 (m, 1H, CH_{arom}), 7.45-7.58 (m, 2H, 2×CH_{arom}), 7.91-7.94 (m, 1H, CH_{arom}), 8.31-8.35 (m, 1H, CH_{arom}); ¹³C NMR: δ = 14.2 (CH₃), 18.9 (CH₃), 22.8 (CH₂), 26.1 (CH₂), 29.4 (CH₂), 31.8 (CH₂), 68.2 (CH₂), 104.3 (CH_{arom}), 122.7 (CH_{arom}), 124.1 (CH_{arom}), 124.8 (CH_{arom}), 125.8 (C_q), 126.0 (C_q), 126.2 (CH_{arom}), 126.3 (C_{arom}), 133.5 (C_q), 153.6 (C_q); IR (ATR): ν_{max} = 2954, 2936, 2918, 2868, 2853, 1587, 1464, 1382, 1274, 1245, 1087, 1025, 802, 762, 754 cm⁻¹; HRMS-ESI: *m/z* [MH]⁺ calcd for C₁₇H₂₃O: 243.1743 found: 243.1738.

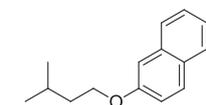
2-(hexyloxy)naphthalene (128) [31059-20-8]⁵²⁷



C₁₆H₂₀O
228.33 g/mol

Colorless oil; ¹H NMR: δ = 0.92 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H, CH₃), 1.32-1.42 (m, 4H, 2×CH₂), 1.46-1.55 (m, 2H, CH₂), 1.80-1.90 (m, 2H, CH₂), 4.08 (t, *J* = 6.6 Hz, 2H, CH₂), 7.13-7.17 (m, 2H, 2×CH_{arom}), 7.29-7.36 (m, 1H, CH_{arom}), 7.39-7.46 (m, 1H, CH_{arom}), 7.70-7.77 (m, 3H, 3×CH_{arom}); ¹³C NMR: δ = 14.2 (CH₃), 22.8 (CH₂), 25.9 (CH₂), 29.4 (CH₂), 31.8 (CH₂), 68.1 (CH₂), 106.6 (CH_{arom}), 119.2 (CH_{arom}), 123.6 (CH_{arom}), 126.4 (CH_{arom}), 126.8 (CH_{arom}), 127.8 (CH_{arom}), 129.0 (C_q), 129.4 (CH_{arom}), 134.8 (C_q), 157.3 (C_q); IR (ATR): ν_{max} = 3057, 2928, 2857, 1628, 1600, 1464, 1256, 1216, 1180, 835, 743, 622 cm⁻¹; HRMS-ESI: *m/z* [MH]⁺ calcd for C₁₆H₂₁O: 229.1587 found: 229.1580.

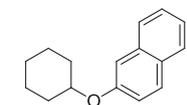
2-(isopentyloxy)naphthalene (129) [635-88-1]



C₁₅H₁₈O
214.30 g/mol

Colorless oil; ¹H NMR: δ = 1.00 (d, *J* = 6.6 Hz, 6H, 2×CH₃), 1.72-1.80 (m, 2H, CH₂), 1.83-1.95 (m, 1H, CH), 4.12 (t, *J* = 6.7 Hz, 2H, CH₂), 7.13-7.17 (m, 2H, 2×CH_{arom}), 7.29-7.35 (m, 1H, CH_{arom}), 7.40-7.46 (m, 1H, CH_{arom}), 7.71-7.78 (m, 3H, 3×CH_{arom}); ¹³C NMR: δ = 22.8 (CH₃), 25.3 (CH), 38.1 (CH₂), 66.5 (CH₂), 106.6 (CH_{arom}), 119.2 (CH_{arom}), 123.6 (CH_{arom}), 126.4 (CH_{arom}), 126.8 (CH_{arom}), 127.8 (CH_{arom}), 129.0 (C_q), 129.4 (CH_{arom}), 134.8 (C_q), 157.2 (C_q); IR (ATR): ν_{max} = 3057, 2955, 2928, 2869, 1629, 1600, 1465, 1257, 1215, 1180, 835, 744, 623 cm⁻¹; HRMS-ESI: *m/z* [MH]⁺ calcd for C₁₅H₁₉O: 215.1430 found: 215.1424.

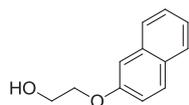
2-(cyclohexyloxy)naphthalene (130) [31582-91-9]



C₁₆H₁₈O
226.31 g/mol

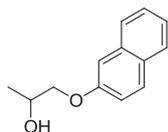
White solid; Mp = 62-64 °C; ¹H NMR: δ = 1.32-1.66 (m, 6H, 3×CH₂), 1.75-1.89 (m, 2H, CH₂), 2.03-2.11 (m, 2H, CH₂), 4.36-4.45 (m, 1H, CH), 7.12-7.17 (m, 2H, 2×CH_{arom}), 7.28-7.34 (m, 1H, CH_{arom}), 7.39-7.45 (m, 1H, CH_{arom}), 7.69-7.77 (m, 3H, 3×CH_{arom}); ¹³C NMR: δ = 24.0 (2×CH₂), 25.8 (CH₂), 31.9 (2×CH₂), 75.5 (CH), 108.7 (CH_{arom}), 120.0 (CH_{arom}), 123.6 (CH_{arom}), 126.3 (CH_{arom}), 126.8 (CH_{arom}), 127.7 (CH_{arom}), 129.0 (C_q), 129.5 (CH_{arom}), 134.8 (C_q), 155.7 (C_q); IR (ATR): ν_{max} = 3054, 2918, 2858, 1626, 1596, 1469, 1450, 1251, 1216, 1175, 1048, 837, 823, 743 cm⁻¹; HRMS-ESI: *m/z* [MNa]⁺ calcd for C₁₆H₁₈NaO: 249.1250 found: 249.1246.

⁵²⁷ K. Yang, Z. Li, Z. Wang, Z. Yao, S. Jiang, *Org. Lett.*, **2011**, *13*, 4340-4343.

2-(naphthalen-2-yloxy)ethanol (131) [93-20-9]⁵²⁸

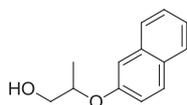
C₁₂H₁₂O₂
188.22 g/mol

White solid; Mp = 74-76 °C; ¹H NMR (400 MHz): δ = 1.90 (*br*, 1H, OH), 4.02-4.05 (m, 2H, CH₂), 4.20-4.23 (m, 2H, CH₂), 7.16-7.19 (m, 2H, 2×CH_{arom}), 7.33-7.37 (m, 1H, CH_{arom}), 7.42-7.47 (m, 1H, CH_{arom}), 7.72-7.79 (m, 3H, 3×CH_{arom}); ¹³C NMR (100 MHz): δ = 61.7 (CH₂), 69.3 (CH₂), 107.0 (CH_{arom}), 118.9 (CH_{arom}), 124.0 (CH_{arom}), 126.6 (CH_{arom}), 126.9 (CH_{arom}), 127.8 (CH_{arom}), 129.3 (C_q), 129.7 (CH_{arom}), 134.6 (C_q), 156.7 (C_q); IR (ATR): ν_{max} = 3364, 3061, 2931, 2870, 2849, 1628, 1599, 1454, 1258, 1215, 1182, 1078, 1047, 841, 816, 739 cm⁻¹; HRMS-ESI: *m/z* [MNa]⁺ calcd for C₁₂H₁₂NaO₂: 211.0730 found: 211.0738.

1-(naphthalen-2-yloxy)propan-2-ol (132a) [108298-91-5]

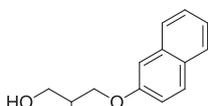
C₁₃H₁₄O₂
202.25 g/mol

Beige solid; Mp = 79-81 °C (mixture of regioisomers); ¹H NMR: δ = 1.34 (d, *J* = 6.5 Hz, 3H, CH₃), 1.98 (*br*, 1H, OH), 3.92-4.09 (m, 2H, CH₂), 4.22-4.33 (m, 1H, CH), 7.14-7.22 (m, 2H, 2×CH_{arom}), 7.27-7.34 (m, 1H, CH_{arom}), 7.35-7.38 (m, 1H, CH_{arom}), 7.42-7.50 (m, 3H, 3×CH_{arom}); ¹³C NMR: δ = 18.9 (CH₃), 66.4 (CH), 73.4 (CH₂), 107.0 (CH_{arom}), 118.8 (CH_{arom}), 123.9 (CH_{arom}), 126.5 (CH_{arom}), 126.9 (CH_{arom}), 127.8 (CH_{arom}), 129.2 (C_q), 129.6 (CH_{arom}), 134.6 (C_q), 156.6 (C_q); IR (ATR): ν_{max} = 3322, 3057, 2975, 2935, 2875, 1627, 1598, 1461, 1256, 1214, 1182, 1035, 839, 816, 741 cm⁻¹; HRMS-ESI: *m/z* [MNa]⁺ calcd for C₁₃H₁₄NaO₂: 225.0886 found: 225.0885.

2-(naphthalen-2-yloxy)propan-1-ol (132b) [108299-58-7]⁵²⁹

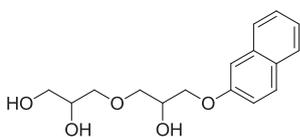
C₁₃H₁₄O₂
202.25 g/mol

Beige solid; Mp = 79-81 °C (mixture of regioisomers); ¹H NMR: δ = 1.35 (d, *J* = 6.3 Hz, 3H, CH₃), 1.98 (*br*, 1H, OH), 3.74-3.82 (m, 2H, CH₂), 4.63-4.70 (m, 1H, CH), 7.14-7.22 (m, 2H, 2×CH_{arom}), 7.27-7.34 (m, 1H, CH_{arom}), 7.35-7.38 (m, 1H, CH_{arom}), 7.42-7.50 (m, 3H, 3×CH_{arom}); ¹³C NMR: δ = 15.8 (CH₃), 66.3 (CH₂), 74.8 (CH), 109.0 (CH_{arom}), 119.6 (CH_{arom}), 123.9 (CH_{arom}), 126.5 (CH_{arom}), 126.9 (CH_{arom}), 127.8 (CH_{arom}), 129.2 (C_q), 129.7 (CH_{arom}), 134.6 (C_q), 155.6 (C_q); IR (ATR): ν_{max} = 3322, 3057, 2975, 2935, 2875, 1627, 1598, 1461, 1256, 1214, 1182, 1035, 839, 816, 741 cm⁻¹; HRMS-ESI: *m/z* [MNa]⁺ calcd for C₁₃H₁₄NaO₂: 225.0886 found: 225.0885.

3-(naphthalen-2-yloxy)propane-1,2-diol (133) [34646-56-5]⁵³⁰

C₁₃H₁₄O₃
218.25 g/mol

Beige solid; Mp = 108-109 °C; ¹H NMR: δ = 2.13 (*br*, 1H, OH), 3.77-3.95 (m, 2H, CH₂), 4.10-4.26 (m, 3H, CH, CH₂), 7.13-7.18 (m, 2H, 2×CH_{arom}), 7.32-7.38 (m, 1H, CH_{arom}), 7.41-7.48 (m, 1H, CH_{arom}), 7.70-7.79 (m, 3H, 3×CH_{arom}); ¹³C NMR (CDCl₃/MeOD = 4/1): δ = 63.3 (CH₂), 68.8 (CH₂), 70.3 (CH), 106.6 (CH_{arom}), 118.5 (CH_{arom}), 123.6 (CH_{arom}), 126.2 (CH_{arom}), 126.6 (CH_{arom}), 127.4 (CH_{arom}), 129.0 (C_q), 129.3 (CH_{arom}), 134.4 (C_q), 156.5 (C_q); IR (ATR): ν_{max} = 3292, 2980, 2880, 1627, 1598, 1508, 1454, 1256, 1213, 1182, 1115, 1053, 839, 741 cm⁻¹; HRMS-ESI: *m/z* [MNa]⁺ calcd for C₁₃H₁₄NaO₃: 241.0835 found: 241.0835.

3-(2-hydroxy-3-(naphthalen-2-yloxy)propoxy)propane-1,2-diol (134) [No CAS Number]

C₁₆H₂₀O₅
292.33 g/mol

White gel (Mixture of isomers); ¹H NMR (400 MHz): δ = 3.53-3.95 (m, 10H, 3×CH₂, CH, OH), 4.06-4.11 (m, 2H, CH₂), 4.20-4.28 (m, 1H, CH), 7.08-7.14 (m, 2H, 2×CH_{arom}), 7.29-7.36 (m, 1H, CH_{arom}), 7.37-7.46 (m, 1H, CH_{arom}), 7.65-7.77 (m, 3H, 3×CH_{arom}); ¹³C NMR (100 MHz): δ = 63.9 (CH₂), 69.0 (CH₂), 69.2 (C^{*}H), 69.3 (C^{*}H), 71.0 (C^{*}H), 71.1 (C^{*}H), 72.9 (CH₂), 73.0 (CH₂), 73.0 (CH₂), 73.1 (CH₂), 107.0 (CH_{arom}), 118.7 (CH_{arom}), 124.0 (CH_{arom}), 126.6 (CH_{arom}), 126.9 (CH_{arom}), 127.8 (CH_{arom}), 129.2 (C_q), 129.6 (CH_{arom}), 134.5 (C_q), 156.5 (C_q); IR (ATR): ν_{max} = 3348, 2924, 2876, 1628, 1600, 1510, 1464, 1257, 1216, 1181, 1118, 1036, 746, 730, 623 cm⁻¹; HRMS-ESI: *m/z* [MNa]⁺ calcd for C₁₆H₂₀NaO₅: 315.1203 found: 315.1203.

5.2.5. Procedure for the Pd/C catalyst recycling

After each reaction, the crude was dissolved in CH₂Cl₂ and MeOH and filtered off under argon atmosphere (Millipore Durapore filter 0.1 μm). The Pd/C catalyst was carefully washed three times with a mixture of CH₂Cl₂ and MeOH under argon atmosphere before being transferred in a reactor. To

⁵²⁸ S. N. Kessler, H. A. Wegner, *Org. Lett.*, **2010**, *12*, 4062-4065.

⁵²⁹ Y.-S. Lin, C.-Y. Lin, C.-W. Liu, T. Y. R. Tsai, *Tetrahedron*, **2006**, *62*, 872-877.

⁵³⁰ G. Egri, A. Kolbert, J. Bálint, E. Fogassy, L. Novák, L. Poppe, *Tetrahedron Asymmetry*, **1998**, *9*, 271-283.

limit flammability and deactivation risks, it is recommended to work under an argon flow and to transfer the catalyst in the reactor with a small amount of solvent. Then, the reactor was left under an argon flow for 2 h at room temperature. After evaporation of the solvents traces, both substrates (alcohol, cyclohexanone derivative and additive if necessary) were added to the catalyst in order to start a new reaction.

CHAPITRE 4

SYNTHESE D'AMINES AROMATIQUES

1. Introduction	225
2. Rappels bibliographiques	226
2.1. Synthèse d'amines aromatiques en milieu basique	226
2.1.1. <i>N-alkylation avec des halogénures d'alkyles</i>	226
2.1.2. <i>Substitution nucléophile aromatique</i>	227
2.1.3. <i>Condensation de type Ullmann</i>	229
2.1.4. <i>Couplage croisé de Buchwald-Hartwig</i>	230
2.1.5. <i>Réaction de Chan-Lam</i>	231
2.1.6. <i>Amination directe d'une liaison C-H</i>	232
2.2. Synthèse d'amines aromatiques en milieu neutre	232
2.2.1. <i>Alkylation réductrice</i>	232
2.2.2. <i>Réaction de Mitsunobu</i>	233
2.2.3. <i>Télomérisation</i>	234
2.2.4. <i>Hydroamination d'alcènes</i>	234
2.2.5. <i>Couplage d'amines aromatiques avec des alcools ou des amines</i>	235
2.3. Synthèse d'amines aromatiques en milieu acide	236
2.3.1. <i>Addition d'une aniline sur un époxyde</i>	236
2.3.2. <i>Autres systèmes</i>	237
2.4. Préparation d'amines aromatiques par déshydrogénation de réactifs saturés	237
2.4.1. <i>Procédés en deux étapes réactionnelles</i>	238
2.4.2. <i>Procédés en une étape réactionnelle</i>	239
2.5. Conclusion	241
3. Résultats et discussion: nouvelle méthode de synthèse d'amines aromatiques	242
3.1. Faisabilité et optimisation des conditions de réaction	243
3.1.1. <i>Effets du catalyseur métallique, de la température, du ratio molaire des réactifs et du type de réacteur</i>	243
3.1.2. <i>Analyse des sous-produits</i>	246
3.2. Evaluation de la méthode à différentes amines et α -tétralones	247
3.3. Optimisation du procédé pour les dérivés de la cyclohexanone et de la β -tétralone	249

3.4. Evaluation de la méthode à différentes amines.....	251
3.5. Evaluation de la méthode à différentes cyclohexanones.....	253
3.6. Proposition de mécanisme.....	254
3.7. Stratégie par transfert d'hydrogène à partir de composés nitro	257
3.7.1. <i>Optimisation des conditions de réaction</i>	258
3.7.2. <i>Evaluation du domaine d'application de la réaction</i>	259
3.8. Recyclage du système catalytique.....	261
4. Conclusion	262
5. Partie expérimentale	263

CHAPITRE 4 : SYNTHÈSE D'AMINES AROMATIQUES

1. Introduction

A l'image des aryléthers, les amines aromatiques sont des structures très répandues dans les molécules bioactives.⁴⁰⁶ A titre d'exemple, ils sont présents dans les médicaments, comme l'aripiprazole, un anti-psychotique, le dabigatran, un anticoagulant ou encore le diclofénac, un anti-inflammatoire plus connu sous le nom commercial Voltarène[®] (Schéma 176).^{408,531}

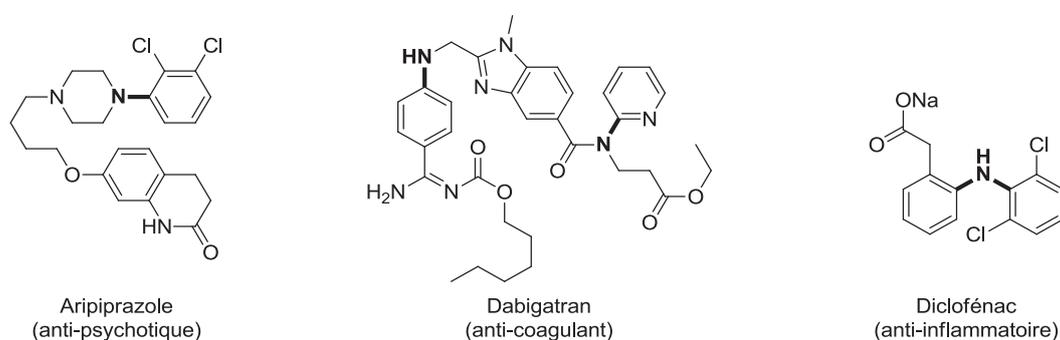


Schéma 176. Sélection de médicaments contenant des unités aryl-alkyl amines

Outre le secteur pharmaceutique,⁵³² cette importante classe de composés trouve aussi des applications dans d'autres domaines, comme l'agrochimie, les colorants ou encore dans l'industrie électronique⁵³³ et les polymères de type polyanilines.⁵³⁴

La formation de liaisons C-N a ainsi fait l'objet de nombreuses recherches qui décrivent des méthodologies très efficaces et souvent proches de celles développées pour la synthèse de liens C-O. Il nous a donc paru intéressant d'étendre le procédé d'alkylation déshydrogénante par catalyse hétérogène aux amines afin de préparer des amines aromatiques en une seule étape par déshydrogénation (Schéma 177).

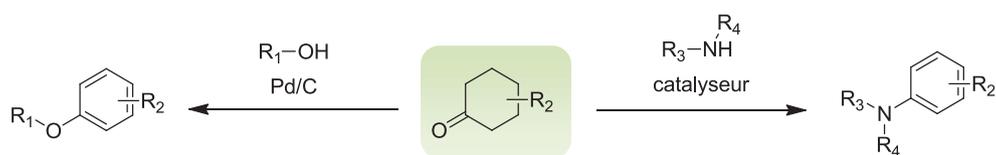


Schéma 177. Extension du procédé d'alkylation déshydrogénante aux amines

⁵³¹ A. W. Czarnik, *Acc. Chem. Res.*, **1996**, 29, 112-113.

⁵³² J. Magano, J. R. Dunetz, *Chem. Rev.*, **2011**, 111, 2177-2250.

⁵³³ (a) A. Ricci, *Amino Group Chemistry: From Synthesis to the Life Sciences*; Wiley-VCH: Weinheim, **2008**; (b) S. A. Lawrence, *Amines: Synthesis, Properties and Applications*; Cambridge University Press: Cambridge, **2004**.

⁵³⁴ G. D'Aprano, M. Leclerc, *Chem. Mater.*, **1995**, 7, 33-42.

Dans un premier temps, un rappel bibliographique concernant les principales méthodes employées pour la préparation d'amines aromatiques en milieu basique, neutre et acide sera exposée. Certains de ces procédés sont communs à la synthèse d'éthers aromatiques, cette partie sera donc succincte et s'attachera à présenter surtout des exemples spécifiques aux amines. Dans une seconde partie, une description des résultats obtenus sera donnée et enfin les perspectives et la conclusion du chapitre seront discutées.

2. Rappels bibliographiques

Historiquement, la plupart des méthodes utilisant des substrats aromatiques en présence de bases, d'acides ou de métaux de transition ont d'abord été mises au point pour la préparation d'amines aromatiques avant d'être étendues à d'autres nucléophiles, comme les alcools. Aujourd'hui, elles restent de très loin les plus largement utilisées. Néanmoins, quelques études pionnières incluant une étape de déshydrogénation de cycles saturés ont aussi inspiré de nouvelles méthodologies par aromatisation. Dans cette partie, les méthodes les plus répandues pour préparer des arylamines ainsi que les études par déshydrogénation seront décrites.

2.1. Synthèse d'amines aromatiques en milieu basique

2.1.1. *N*-alkylation avec des halogénures d'alkyles

L'alkylation des anilines avec des agents alkylants comme des halogénures d'alkyles ou le sulfate de diméthyle selon une réaction de substitution nucléophile en présence de bases (NaH,⁵³⁵ K₂CO₃,⁵³⁶ NaOH,⁵³⁷ Cs₂CO₃,⁵³⁸ ...) mais aussi parfois d'acides inorganiques, est une méthode très employée, bien que la sélectivité pour l'amine aromatique secondaire soit parfois difficile à contrôler, avec l'obtention de l'amine tertiaire, voire de l'ammonium quaternaire.⁵³⁹ Des études se sont attachées à remplacer les solvants polaires aprotiques usuellement employés par des alternatives, comme des liquides ioniques⁵⁴⁰ ou des micro-

⁵³⁵ P. Depreux, H. Aichaoui, I. Lesieur, *Heterocycles*, **1993**, *36*, 1051-1058.

⁵³⁶ A. Kalir, S. Szara, *J. Med. Chem.*, **1966**, *9*, 793-794.

⁵³⁷ X. Li, E. A. Mintz, X. R. Bu, O. Zehnder, C. Bosshard, P. Gunter, *Tetrahedron*, **2000**, *56*, 5785-5791.

⁵³⁸ D. M. Fink, *Synlett*, **2004**, (13), 2394-2396.

⁵³⁹ R. N. Salvatore, C. H. Yoon, K. W. Jung, *Tetrahedron*, **2001**, *57*, 7785-7811.

⁵⁴⁰ C. Chiappe, P. Piccioli, D. Pieraccini, *Green Chem.*, **2006**, *8*, 277-281.

ondes⁵⁴¹ par exemple. L'utilisation de catalyseurs hétérogènes recyclables comme des alumines, des silices ou des zéolites,⁵⁴² de catalyseurs de transfert de phase,⁵³⁷ ainsi que d'agents alkylants moins toxiques comme des carbonates de dialkyles⁵⁴³ ont aussi fait l'objet de recherches. Le groupe de Chilin a par exemple étudié la formation d'amines secondaires sous irradiation micro-ondes (MW) dans l'eau, sans catalyseur (Schéma 178).^{541b}

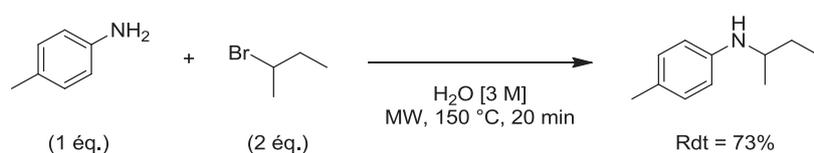


Schéma 178. Synthèse d'amines tertiaires par *N*-alkylation sous irradiations micro-ondes

L'utilisation de bases fortes peut cependant mener à des sous produits en présence de groupements fonctionnels sensibles, ce qui réduit le domaine d'application de ces méthodologies. La formation d'une quantité stœchiométrique de sels à la fin de la réaction est également un inconvénient de cette approche.

2.1.2. Substitution nucléophile aromatique

La substitution nucléophile aromatique (S_NAr) en milieu basique, voie d'accès déjà décrite pour la préparation d'éthers aromatiques (cf. chapitre 3), a également été très étudiée pour la synthèse d'amines aromatiques depuis l'étude fondatrice de Meisenheimer au début du 20^{ème} siècle.⁴²⁷ Dans ce cas, le même mécanisme réactionnel d'addition-élimination est mis en jeu (Schéma 144, p. 173)⁴²⁸ avec la nécessité d'utiliser un substrat aromatique électroniquement déficient possédant un bon groupe partant (nucléofuge). L'addition d'une amine puis l'élimination du nucléofuge permet ainsi de former le produit aromatique cible.

Malgré le meilleur caractère nucléophile des amines, cette réaction non catalysée est limitée à un petit nombre de substrats aromatiques apauvris en électrons. Gorvin a présenté par exemple en 1987 la formation de diarylamines par substitution d'un groupement nitro en présence de carbonate de potassium dans un solvant polaire aprotique (Schéma 179).⁵⁴⁴

⁵⁴¹ (a) Y. Ju, R. S. Varma, *Green Chem.*, **2004**, 6, 219-221; (b) G. Marzaro, A. Guiotto, A. Chilin, *Green Chem.*, **2009**, 11, 774-776.

⁵⁴² (a) S. Yuvaraj, V. V. Balasubramanian, M. Palanichamy, *Appl. Catal., A*, **1999**, 176, 111-117; (b) B. Basu, S. Paul, A. Nanda, *Green Chem.*, **2009**, 11, 1115-1120.

⁵⁴³ M. Selva, P. Tundo, A. Perosa, *J. Org. Chem.*, **2001**, 66, 677-680.

⁵⁴⁴ J. H. Gorvin, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1985**, (4), 238-239.

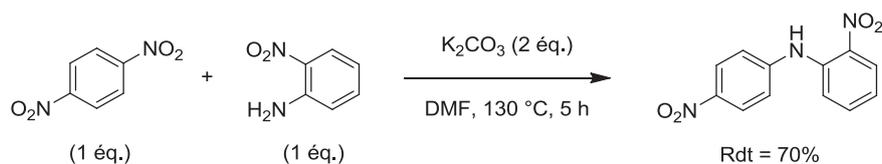


Schéma 179. Synthèse de diarylamines par substitution nucléophile aromatique

L'emploi de méthodes d'activation comme les micro-ondes,⁵⁴⁵ notamment en association avec des liquides ioniques⁵⁴⁶ permet d'étendre la S_NAr à une plus large gamme de réactifs pour la synthèse d'amines aromatiques.

Les groupements fortement électroattracteurs tels F et NO_2 autorisent aussi la formation des adduits σ -anioniques en ortho et para du groupe partant. L'utilisation de nucléophiles (principalement des carbanions) comportants eux-mêmes un bon groupe partant peut aboutir à la formation du composé ciné et télé (respectivement en ortho et méta-para du groupement partant). Cette réaction mise en évidence par Makosza est appelée VNS (Vicarious Nucleophilic Substitution) ou substitution nucléophile assistée.⁵⁴⁷ Il est ainsi possible de substituer un nitroarène sans l'avoir préalablement halogéné.

Enfin, lorsque des sels de d'aryldiazonium sont employés comme substrats, ceux-ci peuvent subir l'attaque d'un nucléophile selon un mécanisme de type S_N1 . Cette particularité provient de N_2 qui est un très bon nucléofuge. Le mécanisme implique (a) la formation lente du cation phényle suivie (b) d'une attaque rapide du nucléophile (Schéma 180).

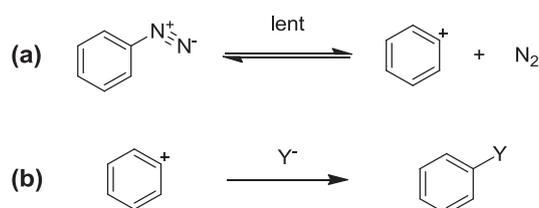


Schéma 180. Mécanisme S_N1 de substitution nucléophile aromatique

Cette réaction est principalement utilisée pour introduire un halogène sur le cycle aromatique, mais on peut aussi imaginer l'utilisation d'autres nucléophiles, comme les amines. Les iodures, bromures et chlorures d'aryles sont ainsi préparés par « la réaction de Sandmeyer » en présence de cuivre(I) selon un mécanisme qui n'est pas connu avec certitude, mais l'introduction de l'halogène par $Cu^I X$ s'opérerait selon un mécanisme radicalaire.⁵⁴⁸

⁵⁴⁵ (a) A. Lanver, H.-G. Schmalz, *Molecules*, **2005**, *10*, 508-515; (b) L. Shi, M. Wang, C.-A. Fan, F.-M. Zhang, Y.-Q. Tu, *Org. Lett.*, **2003**, *5*, 3515-3517 ; (c) F. Diness, D. P. Fairlie, *Angew. Chem., Int. Ed.*, **2012**, *51*, 8012-8016.

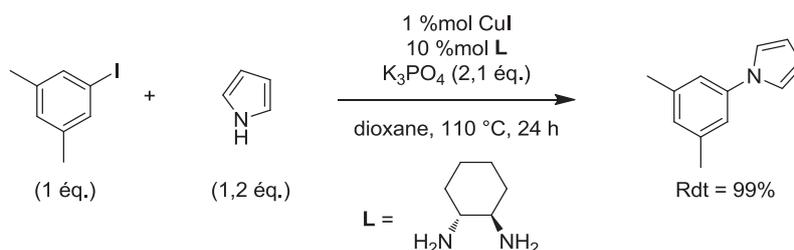
⁵⁴⁶ R. Singh, B. K. Allam, D. S. Raghuvanshi, K. N. Singh, *Tetrahedron*, **2013**, *69*, 1038-1042

⁵⁴⁷ M. Makosza, J. Winiarski, *Acc. Chem. Res.*, **1987**, *20*, 282-289.

⁵⁴⁸ J. Hanson, T. Gilbert, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, **1991**, (7), 1009-1017.

2.1.3. Condensation de type Ullmann

Les travaux pionniers d'Ullmann⁴³³ puis Goldberg⁴³⁴ sur la synthèse de composés biaryliques en présence d'une source de cuivre ont été à l'origine de nombreux procédés de préparation d'amines aromatiques.^{406,435} En effet, les faibles coûts et toxicités des catalyseurs au cuivre ont permis de reconsidérer cette réaction en travaillant sur la nature de l'agent arylant, de la source de cuivre,⁵⁴⁹ de la base,⁵⁵⁰ du solvant et sur les conditions expérimentales. Surtout, l'introduction de ligands a apporté des améliorations considérables en permettant l'emploi d'halogénures d'aryles plus accessibles, des solvants alternatifs aux solvants polaires aprotiques usuellement utilisés, comme l'eau,⁵⁵¹ et des bases inorganiques moins fortes comme K_2CO_3 , K_3PO_4 ou Cs_2CO_3 .⁵⁵² En 2001 par exemple, le groupe de Buchwald a montré que l'utilisation de ligands diamminés permettait d'effectuer des réactions de *N*-arylation dans des conditions relativement douces, dans le dioxane en présence d'une base faible (Schéma 181).⁵⁵³

Schéma 181. *N*-arylation du pyrrole

Afin de développer un procédé plus respectueux de l'environnement, Ulven a décrit très récemment une méthode de *N*-Arylation dans l'eau qui nécessite cependant l'emploi d'une base forte ainsi qu'un additif, le polyéthylène glycol 400 (PEG-400) pour avoir un milieu homogène et donc surmonter les problèmes de miscibilité des réactifs (Schéma 182).⁵⁵⁴

⁵⁴⁹ (a) A. Kiyomori, J.-F. Marcoux, S. L. Buchwald, *Tetrahedron Lett.*, **1999**, 40, 2657-2660; (b) H.-J. Cristau, P. Cellier, J.-F. Spindler, M. Taillefer, *Chem. Eur. J.*, **2004**, 10, 5607-5622.

⁵⁵⁰ K. Okano, H. Tokuyama, T. Fukuyama, *Org. Lett.*, **2003**, 5, 4987-4990.

⁵⁵¹ Z. Lu, R. J. Twieg, *Tetrahedron Lett.*, **2005**, 46, 2997-3001.

⁵⁵² (a) D. S. Surry, S. L. Buchwald, *Chem. Sci.*, **2010**, 1, 13-31; (b) D. Ma, Q. Cai, *Acc. Chem. Res.*, **2008**, 41, 1450-1460.

⁵⁵³ A. Klapars, J. C. Antilla, X. Huang, S. L. Buchwald, *J. Am. Chem. Soc.*, **2001**, 123, 7727-7729.

⁵⁵⁴ J. Engel-Andreasen, B. Shimpukade, T. Ulven, *Green Chem.*, **2013**, 15, 336-340.

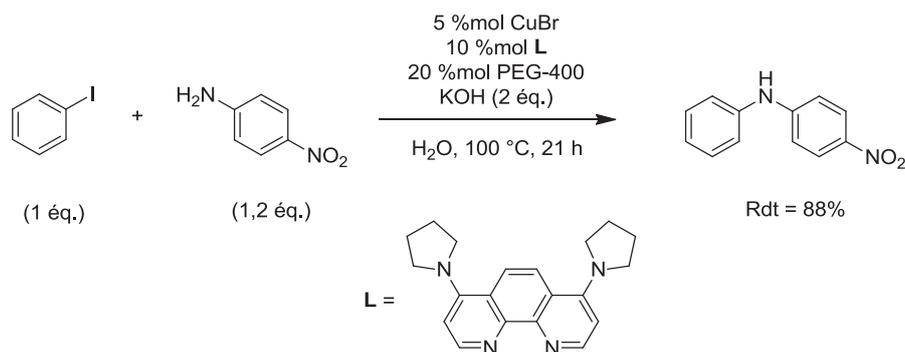


Schéma 182. Synthèse d'une diarylamine dans l'eau *via* un couplage de type Ullmann

2.1.4. Couplage croisé de Buchwald-Hartwig

C'est en 1995 que Buchwald⁵⁵⁵ et Hartwig⁵⁵⁶ ont indépendamment décrit pour la première fois la préparation de diarylamines par un couplage catalysé au palladium. Ces travaux font suite à des études fondatrices notamment par Migita⁵⁵⁷ en 1983 sur l'amination de bromures d'aryles avec des organo-stannanes en présence de palladium et la synthèse de la Lavendamycine par Boger⁵⁵⁸ en 1984 incluant une étape de *N*-arylation intramoléculaire en présence d'une quantité stœchiométrique d'un complexe de palladium(0). Même s'il a été adapté par la suite à la préparation d'éthers aromatiques comme déjà évoqué dans le chapitre 3, ce couplage reste beaucoup plus étudié et utilisé pour la formation de liaisons C-N, et ce même à l'échelle industrielle,⁵⁵⁹ en raison du meilleur caractère nucléophile des amines.

De très nombreuses études ont été effectuées pour rendre ce couplage compatible avec une large gamme de groupements fonctionnels tout en développant des conditions plus douces et en adéquation avec une chimie plus éco-responsable. Les ligands ont une grande influence sur la transformation et les procédés les plus efficaces de préparation d'amines aromatiques utilisent plus spécifiquement des ligands de type diphosphines ou dialkylbiarylphosphines qui permettent de réduire la charge en catalyseur métallique.⁵⁶⁰ De très bons résultats ont notamment été obtenus avec la BrettPhos dans le couplage croisé de chlorures d'aryles avec

⁵⁵⁵ A. S. Guram, R. A. Rennels, S. L. Buchwald, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, **1995**, *34*, 1348-1350.

⁵⁵⁶ J. Louie, J. F. Hartwig, *Tetrahedron Lett.*, **1995**, *36*, 3609-3612.

⁵⁵⁷ M. Kosugi, M. Kameyama, T. Migita, *Chem. Lett.*, **1983**, (6), 927-928.

⁵⁵⁸ D. L. Boger, J. S. Panek, *Tetrahedron Lett.*, **1984**, *25*, 3175-3178.

⁵⁵⁹ C. A. Busacca, D. R. Fandrick, J. J. Song, C. H. Senanayake, *Adv. Synth. Catal.*, **2011**, *353*, 1825-1864.

⁵⁶⁰ (a) D. S. Surry, S. L. Buchwald, *Chem. Sci.*, **2011**, *2*, 27-50; (b) D. Maiti, B. P. Fors, J. L. Henderson, Y. Nakamura, S. L. Buchwald, *Chem. Sci.*, **2011**, *2*, 57-68; (c) R. J. Lundgren, M. Stradiotto, *Aldrichimica Acta*, **2012**, *45*, 59-65; (d) J. P. Wolfe, S. Wagaw, J.-F. Marcoux, S. L. Buchwald, *Acc. Chem. Res.*, **1998**, *31*, 805-818; (e) J. F. Hartwig, *Acc. Chem. Res.*, **2008**, *41*, 1534-1544.

des amines aliphatiques primaires dans le dioxane, avec le bis(triméthylsilyl)amidure de lithium (LHMDS) comme base par le groupe de Buchwald (Schéma 183).^{560b}

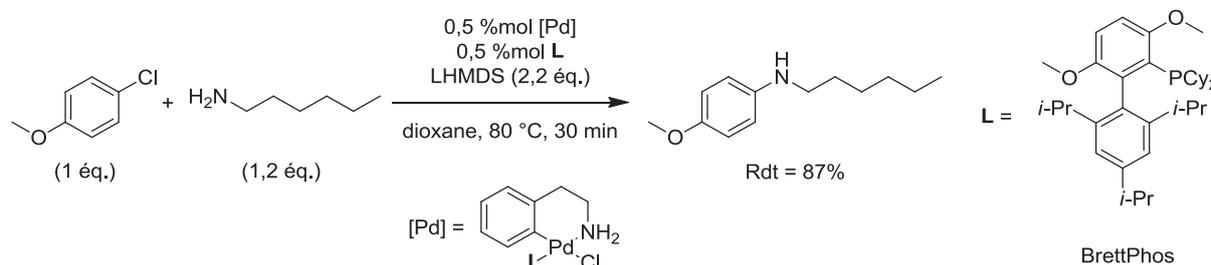


Schéma 183. Préparation d'une alkyl-arylamine par couplage croisé de Buchwald-Hartwig

2.1.5. Réaction de Chan-Lam

En décrivant un protocole employant des acides boroniques catalysé par une source de cuivre dans des conditions de température douces, le procédé de Chan-Lam⁴⁵³ a apporté une alternative pour l'arylation de *N*-nucléophiles et a de ce fait été largement étudié.⁴⁵⁷ Des partenaires de couplage autres que les acides boroniques ont aussi été évalués, comme des phénylstannanes,⁵⁶¹ des arylsiloxanes sans base,⁵⁶² ou encore des arylsilanes.⁵⁶³ Enfin, la nature du catalyseur de cuivre et du ligand a aussi été appréciée pour la préparation d'amines aromatiques.⁵⁶⁴ Lan a par exemple décrit un procédé de synthèse d'alkyl-aryl amines avec une quantité catalytique de $\text{Cu}(\text{OAc})_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ dans le méthanol à reflux, sans base ni ligand (Schéma 184).⁵⁶⁵

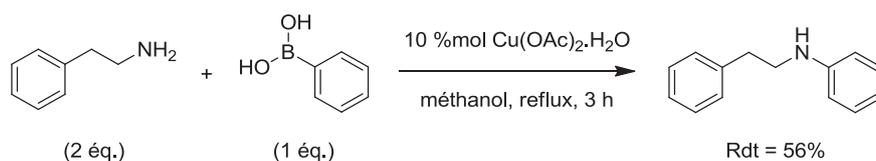


Schéma 184. Synthèse d'une amine aromatique par un couplage Chan-Lam sans ligand ni base

⁵⁶¹ P. Y. S. Lam, G. Vincent, D. Bonne, C. G. Clark, *Tetrahedron Lett.*, **2002**, 43, 3091-3094.

⁵⁶² P. Y. S. Lam, S. Deudon, K. M. Averill, R. Li, M. Y. He, P. DeShong, C. G. Clark, *J. Am. Chem. Soc.*, **2000**, 122, 7600-7601.

⁵⁶³ Y. Miki, K. Hirano, T. Satoh, M. Miura, *Org. Lett.*, **2013**, 15, 172-175.

⁵⁶⁴ (a) J. P. Collman, M. Zhong, *Org. Lett.*, **2000**, 2, 1233-1236 ; (b) J. P. Collman, M. Zhong, C. Zhang, S. Costanzo, *J. Org. Chem.*, **2001**, 66, 7892-7897.

⁵⁶⁵ J. B. Lan, G.-L. Zhang, X.-Q. Yu, J.-S. You, L. Chen, M. Yan, R.-G. Xie, *Synlett*, **2004**, (6), 1095-1097.

2.1.6. Amination directe d'une liaison C-H

L'émergence des complexes de métaux de transition a motivé de nouvelles approches complémentaires, plus directes et donc plus « vertes » pour la préparation d'amines aromatiques par amination directe de liaisons C-H. Des avancées récentes ont été effectuées dans ce domaine et plusieurs stratégies ont donné des résultats probants avec des complexes de cuivre, de palladium ou encore de rhodium dans des conditions généralement basiques.⁵⁶⁶ Par exemple, Mori a décrit en 2009 l'amination directe d'azoles avec un complexe de cuivre et la triphénylphosphine (PPh₃) comme ligand, en présence d'un excès de base sous atmosphère d'oxygène (Schéma 185).⁵⁶⁷

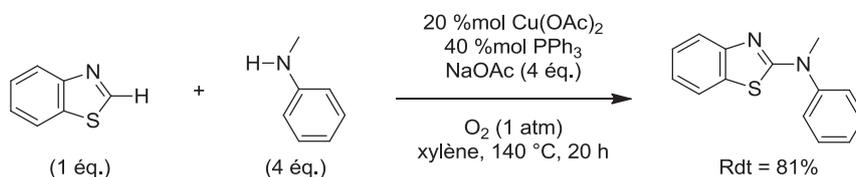


Schéma 185. Amination directe du benzothiazole développée par Mori

Globalement, même si cette voie récente montre une excellente économie d'atomes, des améliorations doivent encore être trouvées pour établir des conditions plus douces et des procédés généralisables à une plus large gamme de réactifs.

2.2. Synthèse d'amines aromatiques en milieu neutre

2.2.1. Alkylation réductrice

Bien plus utilisée que dans le cadre de la formation de liens éthers, l'amination réductrice est une méthode historique pour préparer des amines secondaires ou tertiaires à partir de composés carbonylés et d'amines.^{568,539} La réaction procède en deux étapes, avec d'abord la condensation de l'amine sur le carbonyle qui donne l'imine après élimination d'eau. Ensuite, cet intermédiaire est finalement réduit en amine par l'action d'acide formique (réaction de Leuckart-Wallach²³² ou d'Eschweiler-Clarke²³¹ dans le cas particulier de l'acide formique),

⁵⁶⁶ (a) F. Collet, R. H. Dodd, P. Dauban, *Chem. Commun.*, **2009**, 5061-5064; (b) A. Armstrong, J. C. Collins, *Angew. Chem., Int. Ed.*, **2010**, *49*, 2282-2285; (c) S. H. Cho, J. Y. Kim, J. Kwak, S. Chang, *Chem. Soc. Rev.*, **2011**, *40*, 5068-5083; (d) A. E. Wendlandt, A. M. Suess, S. S. Stahl, *Angew. Chem., Int. Ed.*, **2011**, *50*, 11062-11087.

⁵⁶⁷ D. Monguchi, T. Fujiwara, H. Furukawa, A. Mori, *Org. Lett.*, **2009**, *11*, 1607-1610.

⁵⁶⁸ S. Gomez, J. A. Peters, T. Maschmeyer, *Adv. Synth. Catal.*, **2002**, *344*, 1037-1057.

d'hydrures métalliques,⁵⁶⁹ ou encore de silanes et de siloxanes.⁵⁷⁰ Cependant, l'hydrogénation catalytique avec des catalyseurs hétérogènes reste généralement plus intéressante des points de vues environnemental et économique (Schéma 186).⁵⁶⁸

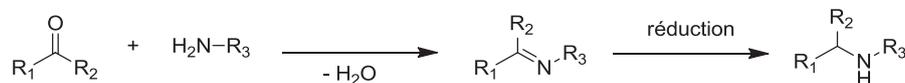


Schéma 186. Mécanisme général de l'amination réductrice

Les catalyseurs supportés au palladium, au platine et au rhodium donnent de bons résultats sous pression d'hydrogène. Cette réaction est néanmoins sensible à l'encombrement stérique des réactifs mis en jeu.⁵⁷¹ Par exemple, Pillai a préparé des amines aromatiques par alkylation réductrice d'anilines avec des composés carbonylés en présence d'un catalyseur de chromite de cuivre dopé à l'oxyde de barium.⁵⁷² Dans son étude, il a observé une chute du rendement de l'amine secondaire lorsque des cétones trop encombrées sont employées (Schéma 187).

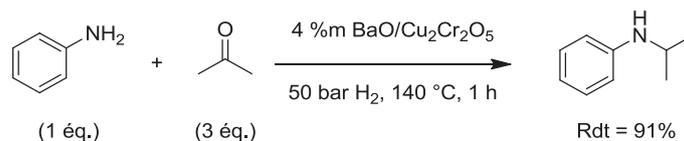


Schéma 187. Préparation d'une alkyl-arylamine par alkylation réductrice sous hydrogène

2.2.2. Réaction de Mitsunobu

La réaction de Mitsunobu⁴⁶⁷ a été moins étudiée pour la formation de liens C-N. Néanmoins, quelques systèmes ont été développés, y compris pour la préparation d'amines aromatiques.⁵⁷³ Par exemple, les conditions classiques utilisant le DEAD en association avec PPh₃ ont donné de bons résultats dans une étude de Bombrun, mais selon les réactifs utilisés, les conditions ont du être adaptées en changeant la nature de la phosphine et de l'azodicarboxylate (Schéma 188).

⁵⁶⁹ (a) P. Marchini, G. Liso, A. Reho, *J. Org. Chem.*, **1975**, *40*, 3453-3456; (b) B. C. Ranu, A. Majee, A. Sarkar, *J. Org. Chem.*, **1998**, *63*, 370-373; (c) A. F. Abdel-Magid, S. J. Mehrman, *Org. Process Res. Dev.*, **2006**, *10*, 971-1031.

⁵⁷⁰ R. Cano, M. Yus, D. J. Ramón, *Tetrahedron*, **2011**, *67*, 8079-8085.

⁵⁷¹ R. E. Malz, H. Greenfield, *Stud. Surf. Sci. Catal.*, **1991**, *59*, 351-358.

⁵⁷² R. B. C. Pillai, *J. Mol. Catal.*, **1993**, *84*, 125-129.

⁵⁷³ (a) S. S. Bhagwat, C. Gude, *Tetrahedron Lett.*, **1994**, *35*, 1847-1850; (b) T. Tsunoda, J. Otsuka, Y. Yamamiya, S. Ito, *Chem. Lett.*, **1994**, 539-542; (c) F. Zaragoza, H. Stephenson, *J. Org. Chem.*, **2001**, *66*, 2518-2512; (d) A. Bombrun, G. Casi, *Tetrahedron Lett.*, **2002**, *43*, 2187-2190.

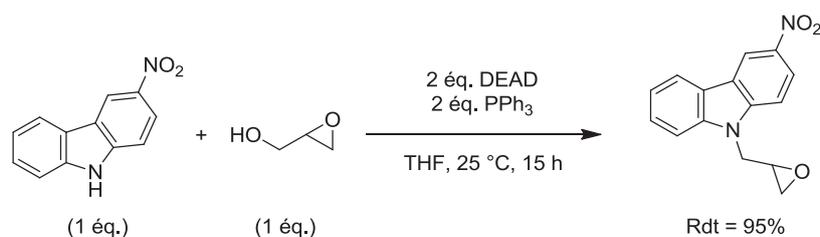


Schéma 188. Réaction de Mitsunobu pour la *N*-alkylation d'un carbazole

2.2.3. Télomérisation

Comme déjà évoqué dans les chapitres précédents, la télomérisation de butadiènes, très intéressante en termes d'économie d'atomes, a aussi été évalué avec d'autres nucléophiles que les alcools et les phénols, et notamment les amines.¹⁷⁰ Dans le cadre de la préparation d'amines aromatiques, Nolan a par exemple décrit en 2003 la télomérisation d'une aniline avec le butadiène catalysée par un complexe de palladium, avec un ligand de type carbène *N*-hétérocyclique (NHC; Schéma 189).⁵⁷⁴

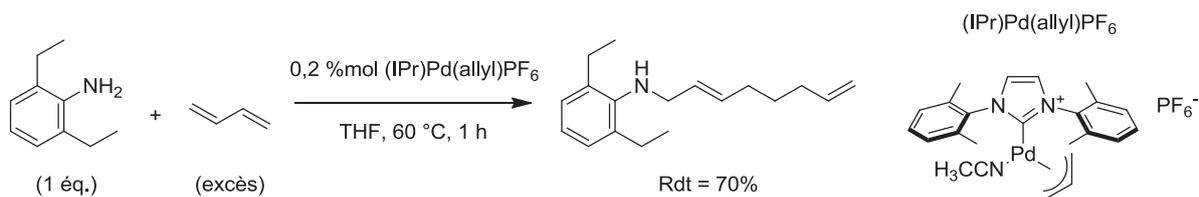


Schéma 189. Télomérisation d'une aniline avec le 1,3-butadiène

2.2.4. Hydroamination d'alcènes

L'addition directe d'amines sur des alcènes ou des alcynes, ou hydroamination, offre une voie alternative avec une très bonne économie d'atomes pour la formation de liaisons C-N. Ces dernières années, cette transformation a été particulièrement étudiée dans le cadre de la préparation de molécules complexes. Les premières études utilisaient plutôt des catalyseurs alcalins et des lanthanides, puis plus récemment des systèmes au zirconium, au titane et aux métaux de transition ont été évalués.⁵⁷⁵ La grande majorité des travaux portent sur des catalyses homogènes dans des conditions neutres, mais des systèmes hétérogènes ont aussi été

⁵⁷⁴ M. S. Viciu, F. K. Zinn, E. D. Stevens, S. P. Nolan, *Organometallics*, **2003**, 22, 3175-3177.

⁵⁷⁵ (a) T. E. Müller, K. C. Hultsch, M. Yus, F. Foubelo, M. Tada, *Chem. Rev.*, **2008**, 108, 3795-3892; (b) T. E. Müller, M. Beller, *Chem. Rev.*, **1998**, 98, 675-703.

évalués. La préparation d'amines aromatiques à partir d'aniline et d'acrylate de méthyle a ainsi été réalisée avec des zéolites acides de la famille des faujasites (Schéma 190).⁵⁷⁶

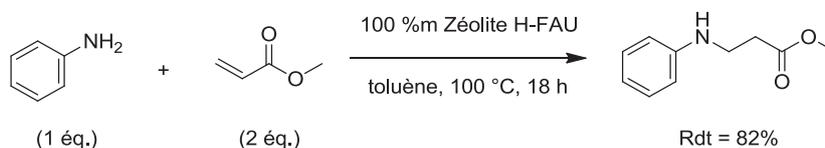


Schéma 190. Hydroamination de l'acrylate de méthyle avec l'aniline

Sous ces conditions acides, les mécanismes généralement proposés impliquent la transformation de l'alcène en carbocation suivie de l'addition de l'amine. Le produit *anti*-Markovnikov est généralement obtenu comme produit majoritaire, comme souvent observé pour ce type de transformation. Dans l'exemple ci-dessus avec l'acrylate de méthyle, une réaction d'addition 1,4 peut aussi être envisagée après protonation du carbonyle.

2.2.5. Couplage d'amines aromatiques avec des alcools ou des amines

Dans une volonté de trouver des voies alternatives qui limitent la formation de déchets tout en employant des substrats plus faciles d'accès, le couplage d'une amine aromatique avec un alcool (ou une autre amine) comme agent alkylant a aussi fait l'objet d'études récentes, selon des procédés qui s'appuient souvent sur une stratégie par transfert d'hydrogène en présence de catalyseurs métalliques. De nombreux catalyseurs homogènes mais aussi hétérogènes ont déjà été développés pour ce type de réaction, en employant par exemple des sources de nickel, de cuivre, de platine, de ruthénium, d'iridium ou encore de palladium. (Schéma 191).⁵⁷⁷

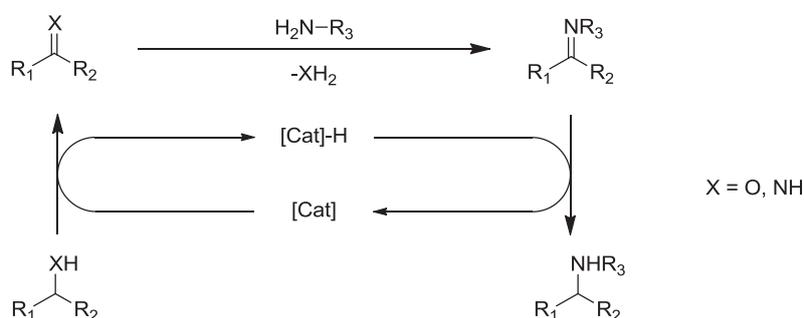


Schéma 191. Schéma général pour la *N*-alkylation d'un électrophile par transfert d'hydrogène

⁵⁷⁶ J. Horniakova, K. Komura, H. Osaki, Y. Kubota, Y. Sugi, *Catal. Lett.*, **2005**, *102*, 191-196.

⁵⁷⁷ G. Guillena, D. J. Ramón, M. Yus, *Chem. Rev.*, **2010**, *110*, 1611-1641.

Dans ce contexte, Shimizu a récemment décrit la formation d'alkyl-aryl amines par couplage d'une aniline avec des amines en présence de 1 %mol de Pd/Al₂O₃ (Schéma 192).⁵⁷⁸

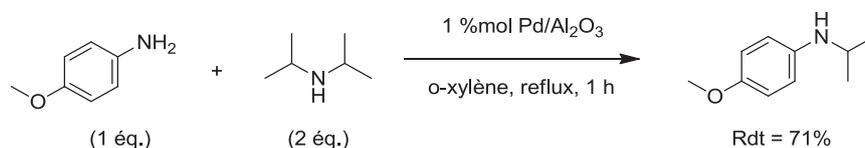


Schéma 192. Couplage de la 4-méthoxyaniline avec la di-*iso*-propylamine

Dans cet exemple, la déshydrogénation puis condensation de la di-*iso*-propylamine avec l'aniline forme un iminium qui est hydrogéné par transfert d'hydrogène en produit cible avec élimination d'*iso*-propylamine.

2.3. Synthèse d'amines aromatiques en milieu acide

2.3.1. Addition d'une aniline sur un époxyde

L'ouverture d'un époxyde par addition d'une amine est une réaction très utilisée pour préparer des β-amino-alcools qui trouvent notamment des applications en synthèse et en chimie pharmaceutique.⁵⁷⁹ Plusieurs systèmes catalytiques, généralement acides, ont été développés pour effectuer cette réaction avec des anilines. Des acides de Lewis sont principalement utilisés comme catalyseurs homogènes et donnent de très bonnes conversions dans des conditions de températures douces. On peut retenir l'utilisation de triflates de cuivre, d'étain,⁵⁸⁰ de bismuth,⁵⁸¹ ou encore des chlorures de zirconium⁵⁸² et de samarium.⁵⁸³ La toxicité de ces catalyseurs et les difficultés rencontrées pour les recycler ont cependant conduit à développer des systèmes hétérogènes dans des solvants moins toxiques, notamment des alumino-silicates acides.⁵⁸⁴ Enfin, grâce au bon caractère nucléophile des amines, des systèmes sans catalyseur ont aussi été étudiés dans des milieux alternatifs comme les liquides ioniques⁵⁸⁵ ou l'eau, comme proposé récemment par Saidi (Schéma 193).⁵⁸⁶

⁵⁷⁸ K. Shimizu, K. Shimura, K. Ohshima, M. Tamura, A. Satsuma, *Green Chem.*, **2011**, *13*, 3096-3100.

⁵⁷⁹ D. J. Ager, I. Prakash, D. R. Schaad, *Chem. Rev.*, **1996**, *96*, 835-875.

⁵⁸⁰ G. Sekar, V. K. Singh, *J. Org. Chem.*, **1999**, *64*, 287-289.

⁵⁸¹ T. Ollevier, G. Lavie-Compin, *Tetrahedron Lett.*, **2004**, *45*, 49-52.

⁵⁸² A. K. Chakraborti, A. Kondaskar, *Tetrahedron Lett.*, **2003**, *44*, 8315-8319.

⁵⁸³ X.-L. Fu, S.-H. Wu, *Synth. Commun.*, **1997**, *27*, 1677-1683.

⁵⁸⁴ J. N. Appaturi, F. Adam, Z. Khanam, *Microporous Mesoporous Mater.*, **2012**, *156*, 16-21.

⁵⁸⁵ J. S. Yadav, B. V. S. Reddy, A. K. Basak, A. V. Narsaiah, *Tetrahedron Lett.*, **2003**, *44*, 1047-1050.

⁵⁸⁶ N. Azizi, M. R. Saidi, *Org. Lett.*, **2005**, *7*, 3649-3651.

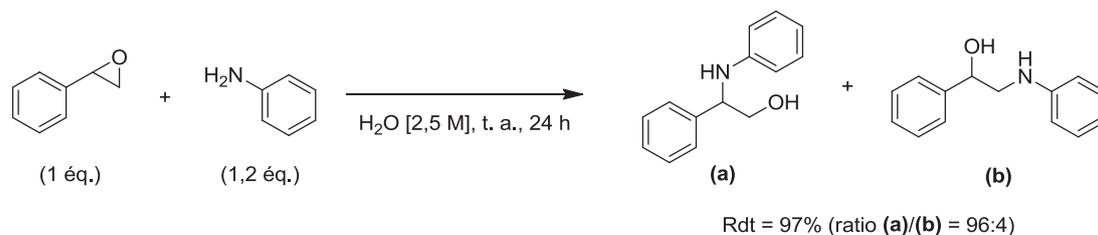


Schéma 193. Addition de l'aniline sur l'oxyde de styrène dans l'eau sans catalyseur

2.3.2. Autres systèmes

Enfin, plusieurs systèmes que nous avons déjà décrit, comme la *N*-alkylation d'halogénures d'alkyles (2.1.1.), l'hydroamination d'alcènes (2.2.4.) et les couplages amine-alcool et amine-amine (2.2.5.) ont été évalués dans des conditions acides. Dans ce dernier cas, de nombreux catalyseurs acides homogènes et hétérogènes ont été développés. L'alkylation des anilines avec des alcools a ainsi été étudiée pour préparer des amines aromatiques,⁵⁸⁷ y compris au laboratoire en phase gaz en présence d'alumine.⁵⁸⁸ Le trifluorure de bore et des résines acides ont aussi été employés au laboratoire pour coupler des phénols avec des anilines.⁴⁹⁰ Les couplages amines-amines ont été par exemple étudiés par Hronec qui a évalué différents catalyseurs acides homogènes et hétérogènes pour la préparation de la diphenylamine à partir d'aniline.⁵⁸⁹ Dans des conditions acides, un mécanisme par transfert d'hydrogène est souvent retenu, mais la protonation d'un des partenaires suivie par l'addition de l'autre réactif est aussi une possibilité.

2.4. Préparation d'amines aromatiques par déshydrogénation de réactifs saturés

Des procédés alternatifs par déshydrogénation de réactifs saturés ont fait l'objet d'études récentes. Celles-ci s'appuient pour l'essentiel sur les travaux de déshydrogénation de cyclohexanones en phénols effectués par Horning,⁴⁹⁷ Stahl^{262,499} et d'autres^{498,500-503} (cf. chapitre 3). La déshydrogénation de dérivés de la cyclohexanone après condensation avec une amine est une voie qui a été redécouverte depuis peu et des méthodes efficaces ont ainsi été très récemment mises au point.

⁵⁸⁷ A.-N. Ko, C.-L. Yang, W. Zhu, H. Lin, *Appl. Catal., A*, **1996**, 134, 53-66.

⁵⁸⁸ F. Valot, F. Fache, R. Jacquot, M. Spagnol, M. Lemaire, *Tetrahedron Lett.*, **1999**, 40, 3689-3692.

⁵⁸⁹ M. Hronec, Z. Cvengrošova, J. Čejka, *Appl. Catal., A*, **2003**, 255, 197-202.

2.4.1. Procédés en deux étapes réactionnelles

En 1956, Leonard et Sauers ont montré que la condensation de la 1,4-cyclohexanedione avec la pyrrolidine donnait la *para*-phénylènediamine après deux étapes, en formant d'abord la *bis*-énamine qui est déshydrogénée sous flux d'air sans catalyseur (Schéma 194).⁵⁹⁰

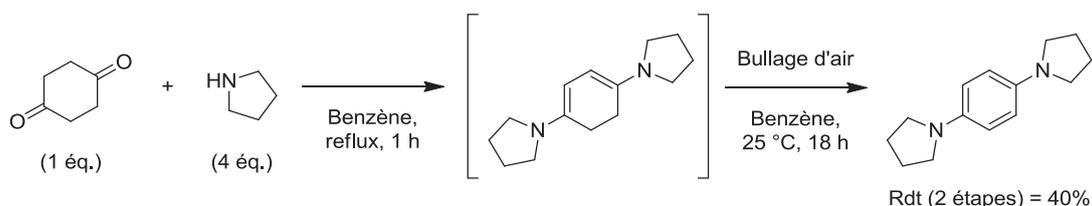


Schéma 194. Réaction de la 1,4-cyclohexanedione avec la pyrrolidine

Sur le même modèle, la préparation de triarylamines à partir de diarylamines et de la 1,4-cyclohexanedione a été étudiée par Haga⁵⁹¹ en présence d'une quantité catalytique d'APTS. Enfin, Yamaguchi a plus récemment décrit la synthèse en une étape de *N,N'*-dialkyl-*p*-phénylènediamines par condensation de cette même dicétone avec des amines primaires sous air, dans l'éthanol et à température ambiante sans catalyseur.⁵⁹² Tous ces procédés restent cependant limités aux 1,4-cyclohexanediones.

En 1989, Semikolenov a développé un procédé en phase gaz pour la préparation de la 2,6-diméthylaniline à partir du diméthylphénol qui fait intervenir une étape de déshydrogénation en présence d'un catalyseur Pd(OH)₂ supporté sur charbon.⁵⁹³

Pour préparer des amines aromatiques à partir de dérivés de la cyclohexanone et d'amines primaires ou secondaires, des procédés en deux étapes ont d'abord été développés. Ils consistent à préparer d'abord une imine ou une énamine qui est aromatisée par déshydrogénation en présence d'un palladium hétérogène⁵⁹⁴ ou homogène en quantité stœchiométrique.⁵⁹⁵ Des procédures employant des systèmes avec Hg(OAc)₂, TiCl₄ et SnCl₄ ont aussi été décrites.⁵⁹⁶ Les premières méthodes employant une quantité catalytique de palladium ont été proposées par Cossy⁵⁹⁷ et Beller⁵⁹⁸ en présence d'accepteurs d'hydrogène.

⁵⁹⁰ N. J. Leonard, R. R. Sauers, *J. Org. Chem.*, **1956**, *21*, 1187-1188.

⁵⁹¹ K. Haga, K. Iwaya, R. Kaneko, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **1986**, *59*, 803-807.

⁵⁹² L. T. Higham, K. Konno, J. L. Scott, C. R. Strauss, T. Yamaguchi, *Green Chem.*, **2007**, *9*, 80-84.

⁵⁹³ V. A. Semikolenov, M. E. Boldyreva, Y. V. Schmidt, A. G. Stepanov, *J. Mol. Catal.*, **1989**, *55*, 415-428.

⁵⁹⁴ (a) Y. L. Janin, E. Bisagni, *Synthesis*, **1993**, (1), 57-59; (b) S. G. R. Guinot, J. D. Hepworth, M. Wainwright, *Dyes Pigments*, **1998**, *36*, 387-393; (c) S. P. Shum, S. D. Pastor, P. A. Odorisio, Brevet WO 9955686, **1999**.

⁵⁹⁵ T. Ishikawa, E. Uedo, R. Tani, S. Saito, *J. Org. Chem.*, **2001**, *66*, 186-191.

⁵⁹⁶ (a) H. Iida, Y. Yuasa, C. Kibayashi, *Synthesis*, **1982**, (6), 471-472; (b) G. Srinivas, M. Periasamy, *Tetrahedron Lett.*, **2002**, *43*, 2785-2788; (c) M. A. Bigdeli, A. Rahmati, H. Abbasi-Ghadim, G. H. Mahdavinia, *Tetrahedron Lett.*, **2007**, *48*, 4575-4578.

⁵⁹⁷ J. Cossy, D. Belotti, *Org. Lett.*, **2002**, *4*, 2557-2559.

L'ajout d'un équivalent de nitrobenzène qui est réduit en benzylamine durant la réaction permet en effet d'avoir une bonne sélectivité pour l'amine aromatique dans l'étude de Cossy (Schéma 195).⁵⁹⁷

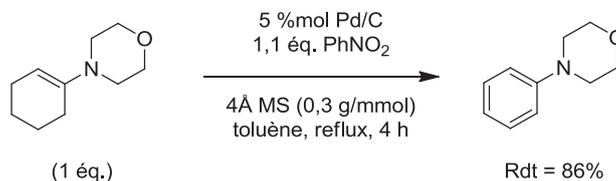


Schéma 195. Aromatisation d'une énamine en présence de palladium sur charbon

2.4.2. Procédés en une étape réactionnelle

Des procédés monotypes de préparation d'amines aromatiques par déshydrogénation et aromatisation ont été évalués très récemment et durant notre étude par plusieurs équipes. Deng a préparé des diarylamines à partir de nitroarènes et de cyclohexanones dans une méthode pallado-catalysée dans la *N*-méthyl-2-pyrrolidone (NMP) en employant le Xantphos comme ligand (Schéma 196).⁵⁹⁹

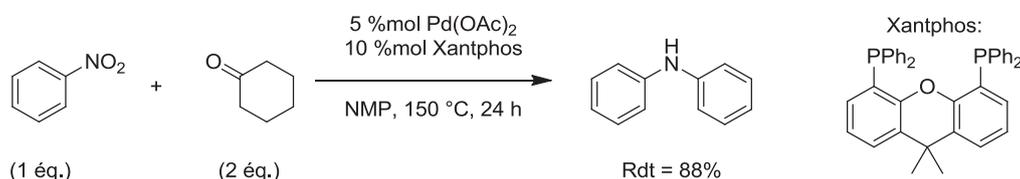


Schéma 196. Formation de la diphenylamine par réaction du nitrobenzène avec la cyclohexanone

Cette méthode emploie une stratégie de transfert d'hydrogène où le nitro **IV** est réduit *in situ* en aniline **V** par l'hydrogène libéré dans la réaction d'aromatisation de la cyclohexanone **I** en 2-cyclohexénone **III** et de l'imine intermédiaire **VI** en diarylamine **VII** (Schéma 197).

Le groupe de Yoshikai⁶⁰⁰ et celui de Li en collaboration avec Deng⁶⁰¹ ont ensuite indépendamment étudié la synthèse d'aryl amines à partir d'amines et de cyclohexanones par déshydrogénation. Ces réactions sont catalysés par des complexes de palladium sous une atmosphère d'oxygène en présence de ligands (Schéma 198).

⁵⁹⁸ H. Neumann, A. Jacobi von Wangelin, S. Klaus, D. Strübing, D. Gördes, M. Beller, *Angew. Chem., Int. Ed.*, **2003**, *42*, 4503-4507.

⁵⁹⁹ Y. Xie, S. Liu, Y. Liu, Y. Wen, G.-J. Deng, *Org. Lett.*, **2012**, *14*, 1692-1695.

⁶⁰⁰ A. Hajra, Y. Wei, N. Yoshikai, *Org. Lett.*, **2012**, *14*, 5488-5491.

⁶⁰¹ S. A. Girard, X. Hu, T. Knauber, F. Zhou, M.-O. Simon, G.-J. Deng, C.-J. Li, *Org. Lett.*, **2012**, *14*, 5606-5609.

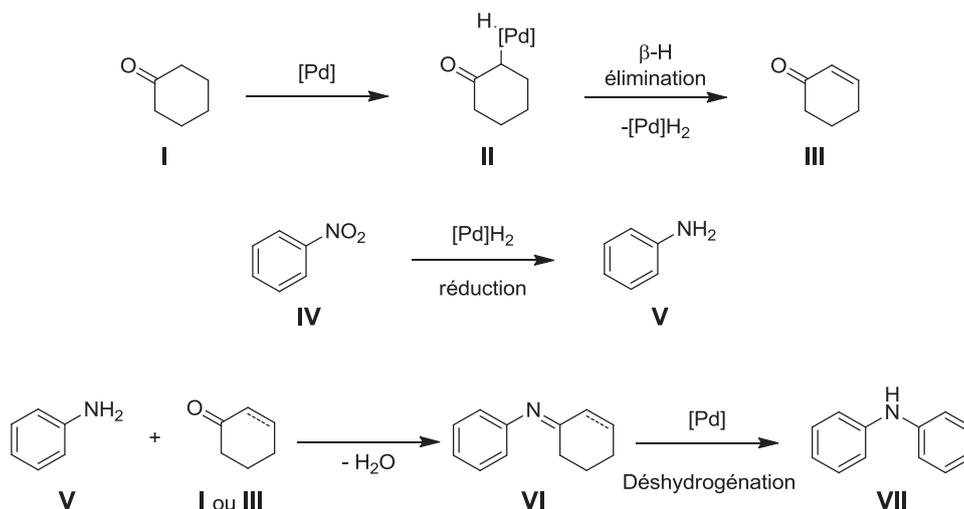


Schéma 197. Mécanisme proposé pour la condensation d'un nitro aromatique avec une cyclohexanone

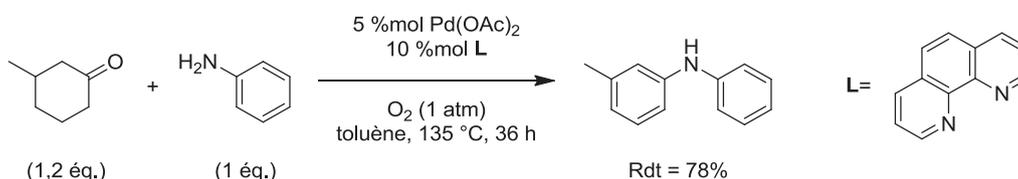


Schéma 198. Formation d'une diarylamine par amination aérobie d'une cyclohexanone avec une aniline⁶⁰¹

D'après les auteurs; la réaction démarre par la condensation des deux réactifs en imine **II** ou en énamine **III**, suivie d'une α -C-H activation avec libération de HX. La tautomérisation de **V** en **VI** permet une β -H élimination qui libère un diène intermédiaire **VIII**. Celui-ci est ensuite déshydrogéné une seconde fois en aryl amine **IX** dans un deuxième cycle catalytique. Le catalyseur **VII** est finalement régénéré en présence d'oxygène (Schéma 199).

L'utilisation d'additifs, de catalyseurs homogènes difficilement recyclables, de solvants polaires aprotiques toxiques dans l'étude de Yoshikai, et les risques d'inflammabilité liés à l'atmosphère d'oxygène constituent de sérieuses limitations pour un développement à plus grande échelle de ces méthodes. La formation de carbazoles à partir d'arylhydrazines et de cyclohexanones a également été étudié par Deng en employant la même stratégie.⁶⁰²

Enfin, des méthodes non catalysées par des métaux ont aussi très récemment été évaluées, mais celles-ci restent limitées aux 2-cyclohexénones.⁶⁰³ Maycock a notamment utilisé du diiode en présence d'une quantité catalytique d'un acide de Brønsted pour préparer des diarylamines (Schéma 200).⁶⁰⁴

⁶⁰² F. Xiao, Y. Liao, M. Wu, G.-J. Deng, *Green Chem.*, **2012**, *14*, 3277-3280.

⁶⁰³ A. E. Rosamilia, J. L. Scott, C. R. Strauss, *Org. Lett.*, **2005**, *7*, 1525-1528.

⁶⁰⁴ (a) M. T. Barros, S. S. Dey, C. D. Maycock, P. Rodrigues, *Chem. Commun.*, **2012**, *48*, 10901-10903; (b) M. T. Barros, S. S. Dey, C. D. Maycock, *Eur. J. Org. Chem.*, **2013**, 742-747.

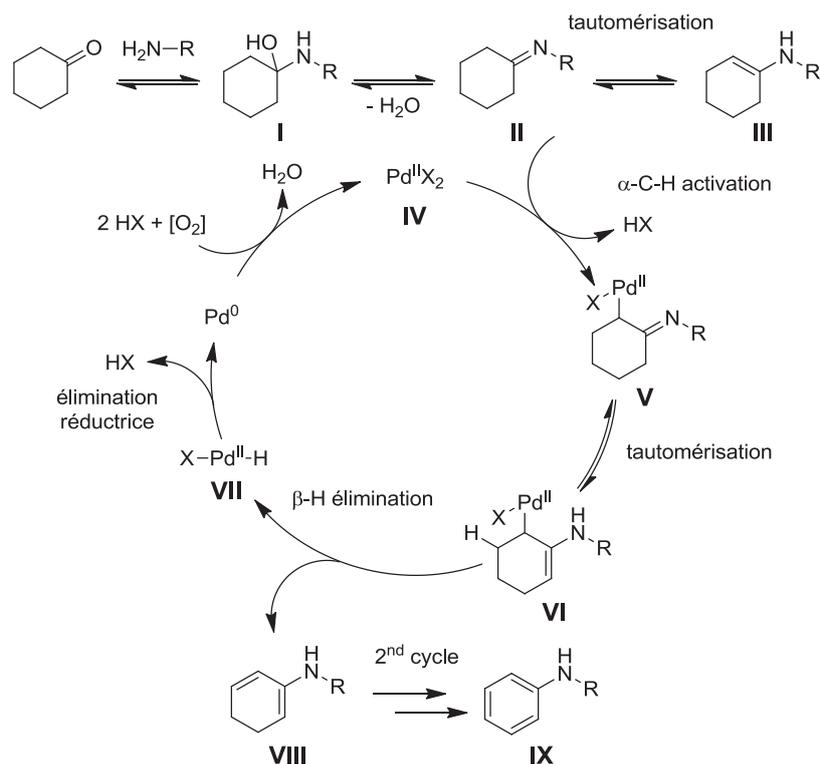


Schéma 199. Mécanisme proposé pour la formation de diarylamines sous oxygène à partir de cyclohexanones

Dans cet exemple, les auteurs proposent que le diiode déshydrogène l'imine intermédiaire avec libération de HI.

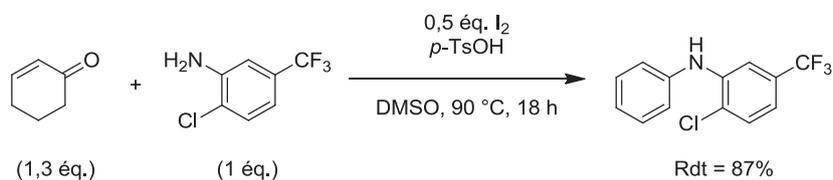


Schéma 200. Synthèse d'une diarylamine à partir de la 2-cyclohexénone et du diiode

2.5. Conclusion

Les méthodologies développées pour la synthèse d'amines aromatiques sont encore plus nombreuses et variées que dans le cas des éthers aromatiques. Historiquement, la plupart des procédés ont en effet été d'abord développés sur des amines puis adaptés à d'autres nucléophiles.

Motivées par des enjeux économiques et environnementaux, des voies alternatives comme l'amination directe de liaisons C-H, l'hydroamination ou les couplages amine-alcool et amine-amine par transfert d'hydrogène sont en plein développement. Très récemment, de

nouvelles approches par déshydrogénation de cyclohexanones en présence de catalyseurs homogènes sous atmosphère d'oxygène ont également été publiées.

3. Résultats et discussion: nouvelle méthode de synthèse d'amines aromatiques

Dans la continuité de nos travaux sur la préparation d'éthers aromatiques par alkylation déshydrogénante, l'extension de cette méthodologie à d'autres nucléophiles, en particulier les amines, était essentielle afin d'explorer l'étendue et les limitations de cette voie alternative aux méthodes décrites.

A ce jour, il n'existe aucun procédé de synthèse d'amines aromatiques en une étape par alkylation déshydrogénante d'une cyclohexanone avec une amine en catalyse hétérogène. Il était essentiel de mettre au point des conditions qui ne nécessitent pas l'emploi d'une atmosphère d'oxygène afin de limiter les risques d'inflammabilité et d'éviter l'utilisation de réacteurs adaptés. Trois voies complémentaires ont été définies pour préparer des amines aromatiques (Schéma 201).

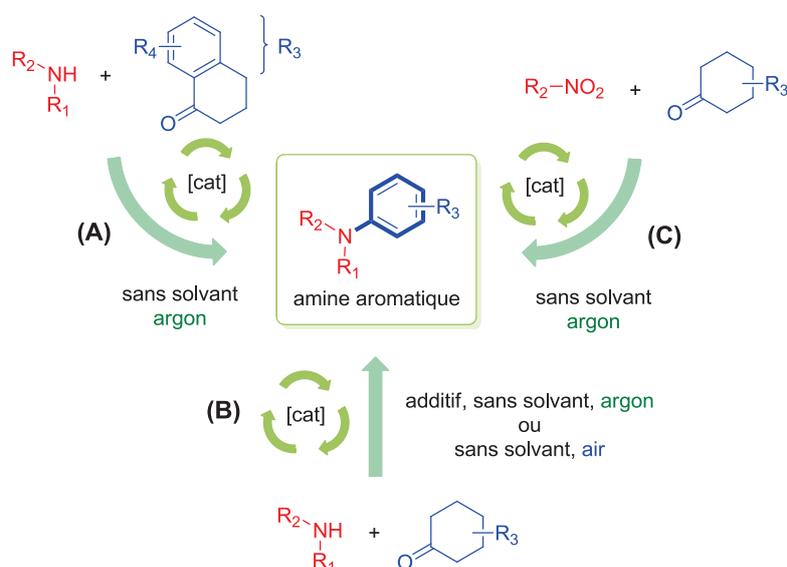


Schéma 201. Stratégies développées pour la préparation d'amines aromatiques par alkylation déshydrogénante

Une première voie en réacteur fermé en conditions non aérobies a été évaluée avec les α -tétralones (A). L'étendue de la réaction aux autres dérivés de la cyclohexanone a ensuite été étudiée, en ajoutant un additif en réacteur fermé ou en travaillant en réacteur ouvert sous air (B). Enfin, la possibilité d'utiliser des composés nitro comme réactifs et accepteurs d'hydrogène dans une stratégie de transfert d'hydrogène a aussi été évaluée (C).

Dans ce chapitre, la faisabilité et l'optimisation des conditions réactionnelles pour ces voies seront d'abord abordées, avant de discuter des mécanismes réactionnels impliqués et du caractère recyclable du système catalytique. Enfin, une conclusion et des perspectives seront données à la fin de cette partie.

3.1. Faisabilité et optimisation des conditions de réaction

A partir des conditions développées pour la préparation d'éthers aromatiques, l'optimisation des paramètres expérimentaux pour la synthèse d'amines aromatiques a été effectuée avec l'hexylamine **136a** et la α -tétralone **79m**. Le choix de la α -tétralone a été motivé par la possibilité de travailler en réacteur fermé, dans des conditions non aérobies, sans additif et sans solvant (Schéma 202).

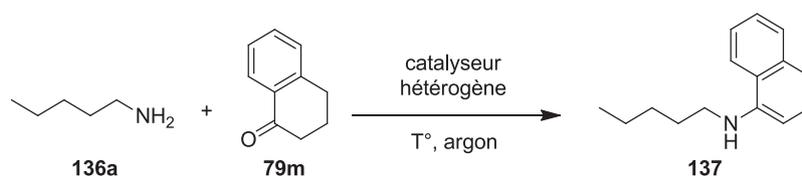


Schéma 202. Alkylation déshydrogénante de l'hexylamine **136a** avec la α -tétralone **79m**

3.1.1. Effets du catalyseur métallique, de la température, du ratio molaire des réactifs et du type de réacteur

Les premiers essais ont donc été effectués à 150 °C, avec un ratio molaire hexylamine **136a** / α -tétralone **79m** défini à 5:1, en tube scellé sous argon (Tableau 36).

L'influence du catalyseur métallique hétérogène sur la formation de la naphtylamine **137** a d'abord été considérée. Avec des catalyseurs au rhodium (Rh/Al₂O₃ et Rh/C), le produit majoritaire observé est l'imine **138**, obtenue après condensation de l'amine sur la α -tétralone et déshydratation. Seules des traces de l'arylamine **137** ont été observées (entrées 1 et 2). Des résultats similaires ont été obtenus avec des catalyseurs au ruthénium supportés (Ru/Al₂O₃, Ru/C; entrées 3 et 4) et d'iridium sur charbon (entrée 5). Des rendements de 3% et 10% en naphtylamine **137** ont été mesurés avec Pd/SiO₂ et Pd/Al₂O₃ (entrées 6 et 7) et finalement une réaction avec Pd/C a donné le produit aromatique désiré avec un rendement de 86% après 16 h de réaction à 150 °C (entrée 8).

Tableau 36. Amination déshydrogénante de la α -tétralone avec différents catalyseurs supportés et à différentes températures réactionnelles^a

Entrée	Catalyseur	Quantité (%mol)	T (°C)	Conv. (79m, %) ^b	Ratio (%) ^b	
					137	138
1	Rh/Al ₂ O ₃ (5%)	1	150	78	2	76
2	Rh/C (5%)	1	150	62	2	60
3	Ru/Al ₂ O ₃ (5%)	1	150	62	0	62
4	Ru/C (5%)	1	150	60	0	60
5	Ir/C (1%)	1	150	34	0	34
6	Pd/SiO ₂ (5%)	1	150	73	3	70
7	Pd/Al ₂ O ₃ (5%)	1	150	78	10	68
8	Pd/C (5%)	1	150	> 99	86	0
9	Pd/C (5%)	1	130	> 99	90	0
10	Pd/C (5%)	1	100	> 99	89	0
11	Pd/C (5%)	1	80	> 99	36	64
12	Pd/C (5%)	1	60	> 99	3	97
13	Pd/C (5%)	2	130	> 99	75	0
14	Pd/C (5%)	0,5	130	95	10	85
15	Charbon actif ^c	-	130	81	0	81
16	-	-	130	96	0	96
17	-	-	60	51	0	51

^aConditions: ratio molaire α -tétralone **79m** / hexylamine **136a** 1:5, catalyseur, 16 h, tube scellé (argon).
^bConversions et ratios déterminés par analyses RMN ¹H. ^cPureté \geq 99,5%; 20% en masse.

Une fois le palladium sur charbon défini comme le meilleur catalyseur pour cette transformation, l'influence de la température a été étudiée. En abaissant la température à 130 °C puis à 100 °C, une meilleure sélectivité pour le produit aromatique **137** a été obtenue, avec un rendement amélioré à 90% (entrées 9 et 10). A ces températures, les sous-produits de déshydratation et de déshydrogénation de la α -tétralone **79m**, comme le 1,2,3,4-tétrahydronaphtalène, le naphtol et le naphtalène ont été formés en plus petites quantités.

A des températures plus basses (80 °C et 60 °C), la vitesse de la réaction est fortement ralentie et l'imine **138** a été obtenue comme produit majoritaire avec des rendements respectifs de 64% et 97% (entrées 11 et 12).

3.1.2. Analyse des sous-produits

Une analyse CPG-MS du brut réactionnel obtenu après conversion complète dans les conditions optimisées montre la formation du produit aromatique **137** avec une sélectivité de 92% (Figure 16, gauche). Seuls le 1,2,3,4-tétrahydronaphtalène **110** et la trihexylamine **139** ont été observés comme sous-produits dans ces conditions. La formation du sous-produit **110** peut s'expliquer par la déshydratation de la α -tétralone suivie d'une hydrogénation de la double liaison par l'hydrogène produit dans la réaction d'aromatization. Comme un excès d'hexylamine **136a** a été utilisé dans la réaction, une petite quantité peut être déshydrogénée en imine, ce qui permet l'addition d'une autre molécule d'hexylamine. L'amine secondaire peut ainsi être obtenue après élimination d'ammoniac et hydrogénation. Enfin, la condensation de cette dernière avec une autre imine selon le même schéma donne l'amine tertiaire **139** avec libération d'amine ou d'ammoniac (Figure 16, droite).

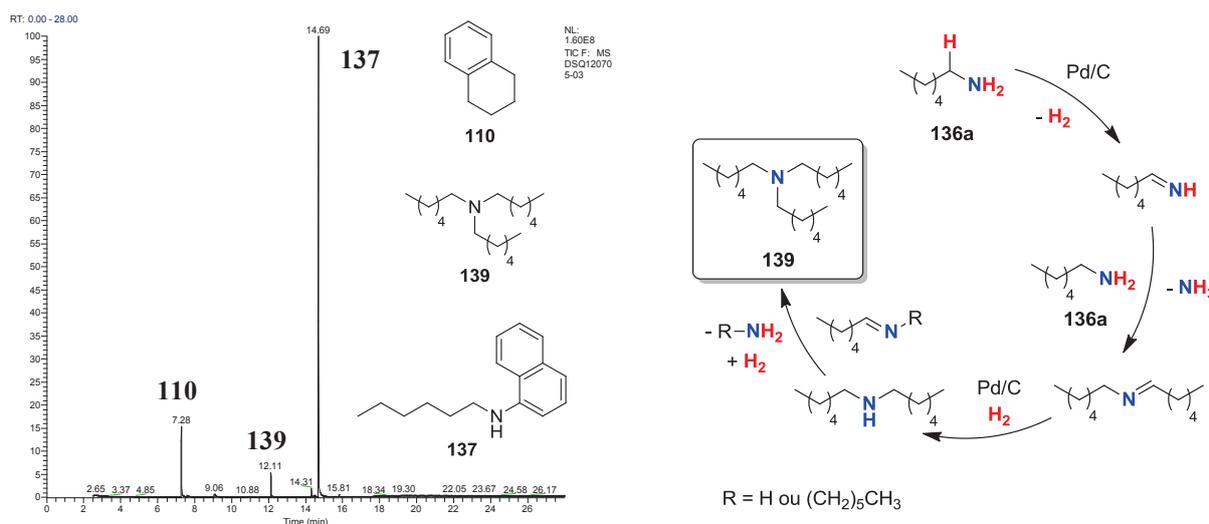


Figure 16. Gauche : Chromatogramme CPG-MS du brut réactionnel de la réaction d'alkylation déshydrogénante de l' α -tétralone **79m** avec l'hexylamine **136** dans les conditions optimisées après conversion complète (Tableau 36, entrée 9 ; l'hexylamine en excès n'apparaît pas). Droite : Mécanisme de formation du sous-produit **139**.

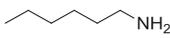
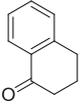
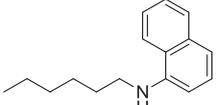
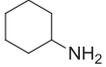
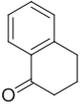
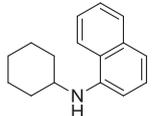
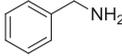
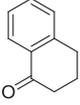
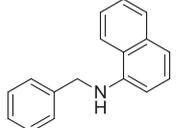
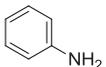
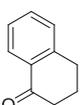
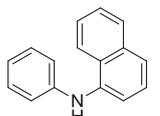
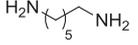
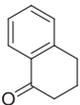
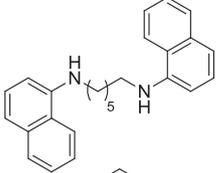
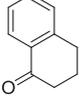
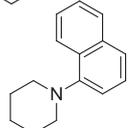
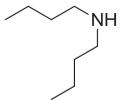
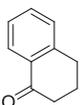
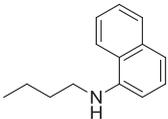
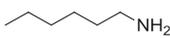
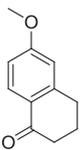
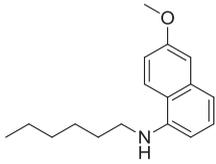
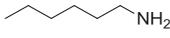
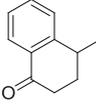
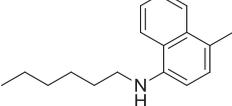
Ce type de réactivité a déjà été exploitée pour préparer des amines secondaires et tertiaires par transfert d'hydrogène (cf. partie 2.2.5.).^{578,605}

⁶⁰⁵ (a) S. Kamiguchi, N. Ikeda, S. Nagashima, H. Kurokawa, H. Miura, T. Chihara, *J. Clust. Sci.*, **2009**, *20*, 683-693; (b) N. Staelens, M.-F. Reyniers, G. B. Marin, *Ind. Eng. Chem. Res.*, **2004**, *43*, 5123-5132; (c) S. Kamiguchi, A. Nakamura, A. Suzuki, M. Kodomari, M. Nomura, Y. Iwasawa, T. Chihara, *J. Catal.*, **2005**, *230*, 204-213.

3.2. Evaluation de la méthode à différentes amines et α -tétralones

Les conditions optimisées ont été appliquées à différents réactifs, en variant la nature de l'amine et de la α -tétralone (Tableau 37).

Tableau 37. Alkylation déshydrogénante de α -tétralones **79** avec des amines primaires et secondaires^a

Entrée	Amine 136	α -Tétralone 79	Produit (naphtylamine)	Conv. (79 , %) ^b	Rdt (%) ^c
1	 136a	 79m	 137	> 99	86 (90)
2	 136b	 79m	 140	> 99	91 (98)
3	 136c	 79m	 141	> 99	59 (62)
4	 136d	 79m	 142	> 99	58 (60)
5 ^d	 136e	 79m	 143	> 99	58 (70)
6	 136f	 79m	 144	60	22 (31)
7	 136g	 79m	 145	> 99	67 (71)
8	 136a	 79n	 146	> 99	73 (80)
9	 136a	 79q	 147	> 99	86 (88)

^aConditions: ratio molaire dérivé de la α -tétralone **79** / amine 1:2, 1 %mol Pd/C (5%), 130 °C, 16 h, tube scellé (argon). ^bConversions déterminées par analyses RMN ¹H. ^cRendement isolé, rendement RMN ¹H entre parenthèses. ^dConditions: ratio molaire **79m** / **136e** = 2,5:1, 2 %mol Pd/C (5%), 130 °C, 16 h, tube scellé (argon).

Les amines primaires aliphatiques comme l'hexylamine **136a** et la cyclohexylamine **136b** ont été arylées en naphtylamines **137** et **140** avec de bons rendements isolés respectifs de 86% et 91% (entrées 1 et 2). L'alkylation déshydrogénante de la benzylamine **136c** a donné le produit aromatique **141** avec un rendement isolé plus faible (59%, entrée 3). Cette chute de rendement s'explique par la formation du 1-aminonaphtalène avec un rendement de 30% par débenzylation *in situ* du composé aromatique, comme déjà observé par Janin au début des années 1990.^{594a} La réaction avec l'aniline **136d**, moins nucléophile, a donné la diarylamine **142** avec un rendement de 58% (entrée 4). L'hexaméthylène diamine **136e** a pu être arylée sur ses deux fonctions en produit **143** avec un rendement isolé de 58% (entrée 5). Dans cet exemple, le ratio molaire α -tétralone / hexaméthylène diamine a été ajusté à 2,5:1 et la quantité de Pd/C à 2 %molaire par rapport à la diamine.

Des amines secondaires ont aussi été engagées dans cette réaction. L'alkylation déshydrogénante de la α -tétralone **79m** avec la pipéridine **136f** n'a donné l'amine tertiaire qu'avec un rendement de 22% (entrée 6). Une mauvaise conversion a en effet été observée et des sous-produits complexes ont été formés. Comme pour la préparation des éthers aromatiques, le procédé semble donc être sensible à l'encombrement stérique des réactifs. D'une manière inattendue, la réaction avec la *N,N*-dibutylamine **136g** a abouti à l'amine secondaire **145** avec un rendement de 67%, tandis que moins de 10% ont été mesurés pour l'amine tertiaire (entrée 7). La perte d'une chaîne butyle s'expliquerait par la sensibilité de cette transformation à l'encombrement stérique et la possibilité de déshydrogéner les amines aliphatiques (Figure 16).^{578,605} La déshydrogénation de l'amine secondaire **136g** en imine peut en effet libérer la butylamine après condensation sur elle-même (Schéma 204).

Lorsqu'elle est formée dans le milieu, l'amine primaire moins encombrée se condense plus facilement sur la α -tétralone, donnant l'imine correspondante qui, après tautomérisation en énamine, est déshydrogénée en naphtylamine **145**. Cette proposition de mécanisme a été confirmée en portant un mélange de *N,N*-dibutylamine et le naphtalène comme partenaire inerte à 130 °C dans un réacteur fermé en présence de 1 %mol de Pd/C. Après 16 h, environ 30% de la *N,N*-dibutylamine a été convertie en un mélange de tributylamine et de butylamine.

Finalement, des dérivés de la α -tétralone ont aussi pu être convertis en naphtylamines correspondantes par alkylation déshydrogénante avec l'hexylamine **136a**. La présence d'un groupe méthoxy ou d'une fonction méthyle n'a pas affecté l'efficacité du procédé, et les produits **146** et **147** ont pu être isolés avec des rendements de 73% et 86%, respectivement (entrées 8 et 9).

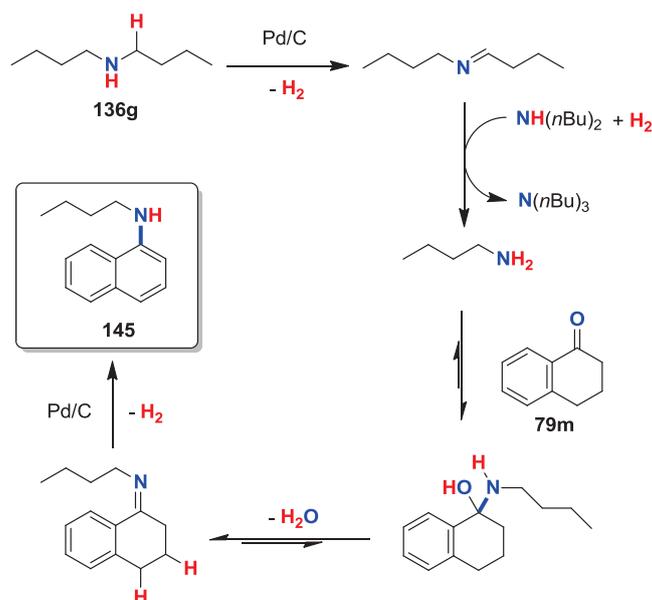
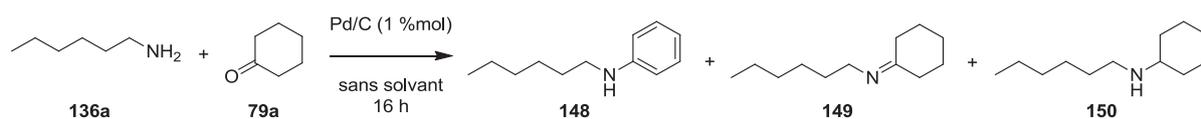


Schéma 204. Mécanisme proposé pour l'alkylation déshydrogénante de la α -tétralone **79m** avec la *N,N*-dibutylamine **136g**

3.3. Optimisation du procédé pour les dérivés de la cyclohexanone et de la β -tétralone

Afin d'augmenter l'étendue de cette méthode, l'amination de la cyclohexanone **79a** a été considérée en nous basant sur les conditions développées pour les α -tétralones (Tableau 38).

Tableau 38. Optimisation des conditions expérimentales pour la cyclohexanone **79a**^a

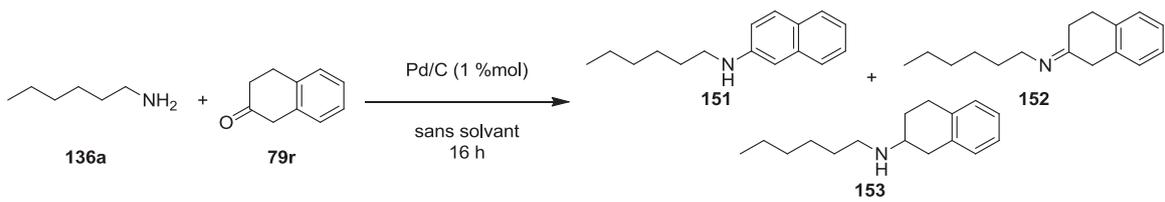


Entrée	Type de réacteur	T (°C)	Additif	Conv. (79a , %) ^b	Ratio (%) ^b		
					148	149	150
1	Tube scellé (argon)	150	-	> 99	57	0	10
2	Tube scellé (argon)	130	-	> 99	31	0	67
3	Tube scellé (argon)	100	-	> 99	33	0	67
4	Tube scellé (argon)	130	1-octène (2 éq.)	> 99	91	0	7
5 ^c	Réacteur ouvert (air)	130	-	> 99	75	0	14
6 ^d	Réacteur ouvert (air)	130	-	25	0	25	0

^aConditions: ratio molaire cyclohexanone **79a** / hexylamine **136a** 1:2, 1 %mol Pd/C (5%), 16 h. ^bConversions et ratios déterminés par analyses RMN ¹H. ^cTemps de réaction = 60 h. ^dRéaction sans Pd/C.

Dans des conditions non aérobies en réacteur fermé à 150 °C, un rendement de 57% pour l'arylamine **148** a été obtenu après 16 h de réaction (entrée 1). Ce résultat s'explique par la formation de l'amine hydrogénée **150** en absence d'accepteur d'hydrogène ainsi que de sous-produits de décomposition à température élevée. En diminuant la température réactionnelle à 130 °C puis 100 °C, la sélectivité de la réaction pour l'amine aromatique **148** a chuté, malgré une forte diminution de la quantité des sous-produits de décomposition. L'amine hydrogénée **150** a en effet été observée comme produit majoritaire avec un rendement de 67% (entrées 2 et 3). Par conséquent, en ajoutant deux équivalents de 1-octène dans le milieu réactionnel comme accepteur d'hydrogène, l'arylamine **148** a été obtenue avec un très bon rendement de 91% (entrée 4). D'autres additifs ont été évalués dans cette réaction et ont montré leur efficacité comme pièges à hydrogène, comme le styrène et l'oléate de méthyle. La vitesse de la déshydrogénation a cependant été diminuée dans le cas de l'oléate de méthyle. Une durée de réaction de 48 h a été nécessaire pour atteindre une conversion complète. Enfin, il est aussi possible de remplacer l'alcène par l'oxygène de l'air en menant des essais en réacteur ouvert sans additif. Avec les amines, les conditions aérobies sont cependant moins efficaces que dans le cas des éthers : le produit **148** désiré a été observé avec un rendement de 75% après 60 h (entrée 5). De plus, 14% d'amine hydrogénée **150** et des sous-produits complexes ont été formés. La diminution de la vitesse de réaction et la formation de sous-produits peuvent être liées à une oxydation partielle du Pd/C par l'oxygène moléculaire de l'air, ainsi qu'à une complexation de l'amine sur le métal. Un essai conduit sans catalyseur métallique en réacteur ouvert n'a donné qu'une faible conversion en imine **149** (entrée 6), ce qui indique que le Pd/C joue dans le cas des cyclohexanones un rôle dès la formation de l'imine.

Finalement, l'alkylation déshydrogénante de la β -tétralone **79r** a aussi du être considérée (Tableau 39). Dans les conditions optimisées pour les dérivés de la α -tétralone (non aérobies et sans additif), un mélange de produit aromatique **151** et non aromatique **153** a été formé (entrée 1) ce qui suggère donc que la vitesse d'aromatization de la β -tétralone est plus faible que celle de la α -tétralone. L'ajout d'un accepteur d'hydrogène dans le milieu est donc nécessaire pour avoir une bonne sélectivité pour la naphtylamine **151** cible (entrée 2). Enfin, une réaction en réacteur ouvert sans additif est efficace et a donné le produit désiré avec un très bon rendement de 98% (entrée 3).

Tableau 39. Optimisation des conditions expérimentales pour la β -tétralone **79r**^a


Entrée	Type de réacteur	T (°C)	Additif	Conv. (79r , %) ^b	Ratio (%) ^b		
					151	152	153
1	Tube scellé (argon)	130	-	> 99	30	0	70
2	Tube scellé (argon)	130	1-octène (2 éq.)	> 99	98	0	0
3	Réacteur ouvert (air)	130	-	> 99	98	0	0

^aConditions: ratio molaire β -tétralone **79r** / hexylamine **136a** 1:2, 1 %mol Pd/C (5%), 16 h. ^bConversions et ratios déterminés par analyses RMN ¹H.

3.4. Evaluation de la méthode à différentes amines

Comme pour les éthers aromatiques, deux conditions ont été retenues pour la préparation d'amines aromatiques à partir de dérivés de la cyclohexanone (Schéma 205). Les premières consistent à faire réagir 1 équivalent molaire de cyclohexanone avec 2 équivalents molaires d'amine en présence de 1 %mol de Pd/C dans un réacteur ouvert (conditions **A**). Les secondes sont non aérobies et se déroulent en présence de 2 équivalents molaires d'un accepteur d'hydrogène, le 1-octène (conditions **B**).

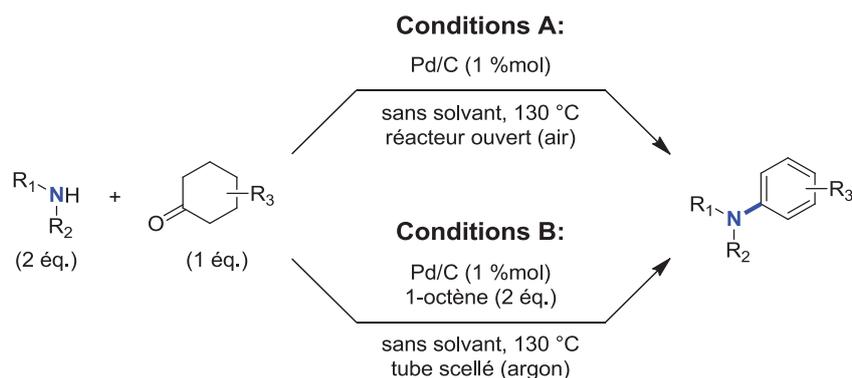
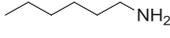
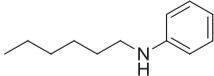
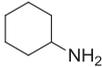
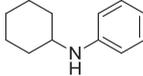
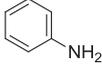
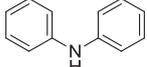
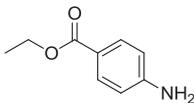
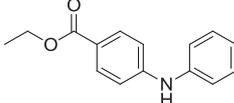
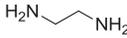
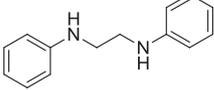
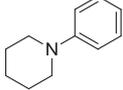
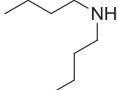
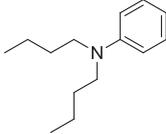


Schéma 205. Conditions optimisées pour la préparation d'amines aromatiques (**A**) dans un réacteur ouvert sous air et (**B**) dans un réacteur fermé sous argon avec l'octène comme additif

Les conditions non aérobies se sont cependant révélées plus efficaces pour préparer des amines aromatiques avec une bonne sélectivité et un bon rendement, et ont donc été principalement retenues pour préparer une variété d'amines aromatiques en modifiant la nature de l'amine dans un premier temps (Tableau 40).

Tableau 40. Alkylation déshydrogénante de la cyclohexanone **79a** avec des amines primaires et secondaires^a

Entrée	Amine 136	Produit (arylamine)	Conv. (79a , %) ^b	Rdt isolé (%) ^c
1	 136a	 148	> 99	86 (91) 69 ^d (75)
2	 136b	 154	> 99	98 (99)
3 ^e	 136d	 155	> 99	52 (57)
4 ^e	 136h	 156	> 99	74 (78)
5 ^f	 136i	 157	> 99	28 (32)
6 ^e	 136f	 158	60	23 (26)
7 ^e	 136g	 159	> 99	45 (50)

^aConditions: ratio molaire cyclohexanone **79a** / amine 1:2, 1 %mol Pd/C (5%), 1-octène (2 éq.), 130 °C, 16 h, tube scellé (argon). ^bConversions déterminées par RMN ¹H. ^cRendement isolé, rendement RMN ¹H entre parenthèses. ^dRéaction en réacteur ouvert (air) dans les conditions A. ^eTemps de réaction = 36 h. ^fConditions: ratio molaire **79a** / **136i** = 2,2:1; 2 %mol Pd/C (5%), 1-octène (2 éq.), 130 °C, 16 h, tube scellé (argon).

Les amines primaires comme l'hexylamine **136a** et la cyclohexylamine **136b** ont pu être arylées en conditions non aérobies avec de très bons rendements isolés respectifs de 86% et 98% (entrées 1 et 2). Le produit **154** a également été préparé selon la voie aérobie sans additif, avec un rendement isolé plus faible (69%, entrée 1). Lorsque l'aniline **136d** a été engagée, la diphenylamine **155** a été isolée avec un rendement de 52% après 36 h de réaction (entrée 3). Dans cet exemple, l'amine hydrogénée a été obtenue comme sous-produit. La vitesse de la réaction était en effet plus lente, ce qui explique la formation du produit saturé et l'allongement du temps de réaction. L'alkylation déshydrogénante était aussi efficace avec une aniline **136h** moins nucléophile substituée en position *para* par un groupement électro-attracteur, donnant le produit **156** avec un rendement de 74% (entrée 4).

La réaction avec l'éthylènediamine **136i** est lente, moins sélective et seulement 28% du produit diarylé **157** a pu être isolé (entrée 5). Un rendement faible de 23% a été obtenu pour l'amine tertiaire **158** résultant de la réaction entre la piperidine **136f** et la cyclohexanone, en

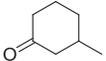
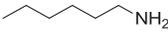
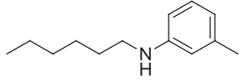
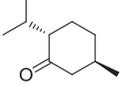
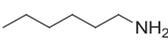
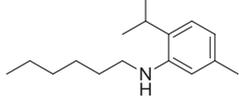
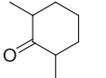
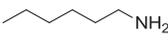
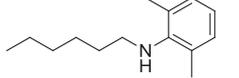
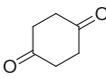
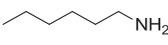
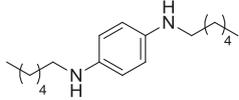
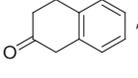
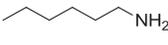
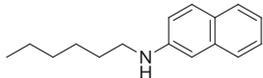
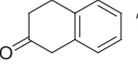
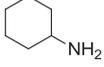
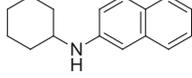
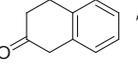
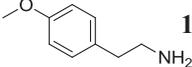
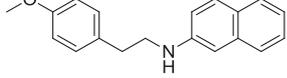
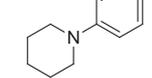
raison d'une conversion modérée et de la formation d'environ 20% d'amine hydrogénée (entrée 6). Enfin, l'arylation de la *N,N*-dibutylamine **136g** avec la cyclohexanone a abouti au produit **159** avec un rendement de 45% (entrée 7). Dans cet exemple, l'amine secondaire, formée par la réaction de la butylamine avec la cyclohexanone, n'a été mesurée qu'avec un rendement de 20%. Cette différence de réactivité en comparaison de celle observée avec la α -tétralone (Tableau 37, p. 247, entrée 7) pourrait s'expliquer par le plus faible encombrement stérique de la cyclohexanone. Des limitations de cette méthode ont cependant été observées avec des amines moins nucléophiles comme l'imidazole, le pyrrole et l'indole qui n'ont pas pu être arylées dans les conditions **A** et **B**.

3.5. Evaluation de la méthode à différentes cyclohexanones

Pour évaluer le domaine d'application du procédé, différentes cyclohexanones et la β -tétralone ont été engagées dans la réaction avec des amines, principalement en réacteur fermé (conditions **B**, Tableau 41).

L'hexylamine **136a** a débordé été arylée avec des cyclohexanones substituées. L'alkylation déshydrogénante de la 3-méthylcyclohexanone **79e** a donné l'amine aromatique **160** avec un rendement isolé de 82% en conditions non aérobies et de seulement 66% en conditions aérobies (entrée 1). Des cyclohexanones encombrées **79k** et **79h** ont pu être alkylées en produits **161** et **162** avec des rendements de 97% et 69%, respectivement, mais les durées des réactions ont dû être allongées à 36 h (entrées 2 et 3). La réaction avec la 1,4-cyclohexanedione **79i** a donné 82% de produit dialkylé **163** en engageant 2,2 équivalents molaires d'hexylamine (entrée 4). Enfin, l'alkylation déshydrogénante de la β -tétralone **79r** était aussi très efficace avec différentes amines primaires: les naphtylamines **151**, **164** et **165** ont en effet été isolées avec des rendements supérieurs à 70% (entrées 5 à 7). Comme déjà observé par Li dans son étude récente,⁶⁰¹ l'utilisation de la 2-cyclohexénone **79b** comme substrat dans la réaction avec la pipéridine **136f** a permis d'isoler l'amine tertiaire **158** avec un meilleur rendement (59%, entrée 8). Ce meilleur résultat pourrait s'expliquer par une vitesse de déshydrogénation du cycle plus rapide que dans le cas de la cyclohexanone (Tableau 40, p. 252, entrée 6).

Tableau 41. Alkylation déshydrogénante de cyclohexanones avec des amines primaires et secondaires^a

Entrée	Cyclohexanone	Amine	Produit (arylamine)	Conv. (79, %) ^b	Rdt (%) ^c
1	 79e	 136a	 160	> 99	82 (87) 66 ^d (71)
2 ^e	 79k	 136a	 161	> 99	97 (99)
3 ^e	 79h	 136a	 162	> 99	69 (79)
4 ^f	 79l	 136a	 163	> 99	82 (87)
5	 79r	 136a	 151	> 99	97 (98) 95 ^d (98)
6	 79r	 136b	 164	> 99	81 (96)
7	 79r	 136i	 165	> 99	70 (78)
8	 79b	 136f	 158	> 99	59 (67)

^aConditions: ratio molaire dérivé de la cyclohexanone / amine 1:2, 1 %mol Pd/C (5%), 1-octène (2 éq.), 130 °C, 16 h, tube scellé (argon). ^bConversions déterminées par analyses RMN ¹H. ^cRendement isolé, rendement RMN ¹H entre parenthèses. ^dRéaction en réacteur ouvert (air) dans les conditions A. ^eTemps de réaction = 36 h. ^fConditions: ratio molaire **79l** / **136a** = 1:2,2; 2 %mol Pd/C (5%), 1-octène (2 éq.), 130 °C, 16 h, tube scellé (argon).

3.6. Proposition de mécanisme

Sur la base de nos résultats et des informations relevées dans la littérature,^{597,601} un mécanisme peut être proposé pour cette transformation dans les conditions aérobies et non aérobies (Schéma 206). Pour simplifier le mécanisme, le palladium a été représenté portant deux hydrogènes. La première étape est la condensation d'une amine avec la cyclohexanone **I** qui donne l'imine **III** après déshydratation de **II**. Le catalyseur Pd/C accélère certainement la vitesse de cette première réaction en activant le carbonyle (Tableau 36, p. 244 entrées 12 et 17 et Tableau 38, p. 249 entrée 6). L'énamine **IV** est ensuite formée par tautomérisation de **III**, et deux réactions de déshydrogénation consécutives catalysées par la surface du Pd/C permettent

finaleme nt d'aboutir à l'amine aromatique **VI**. L'imine **III** a été engagée comme seul substrat dans les conditions **B** et a pu être aromatisée en arylamine après 16 h de réaction.

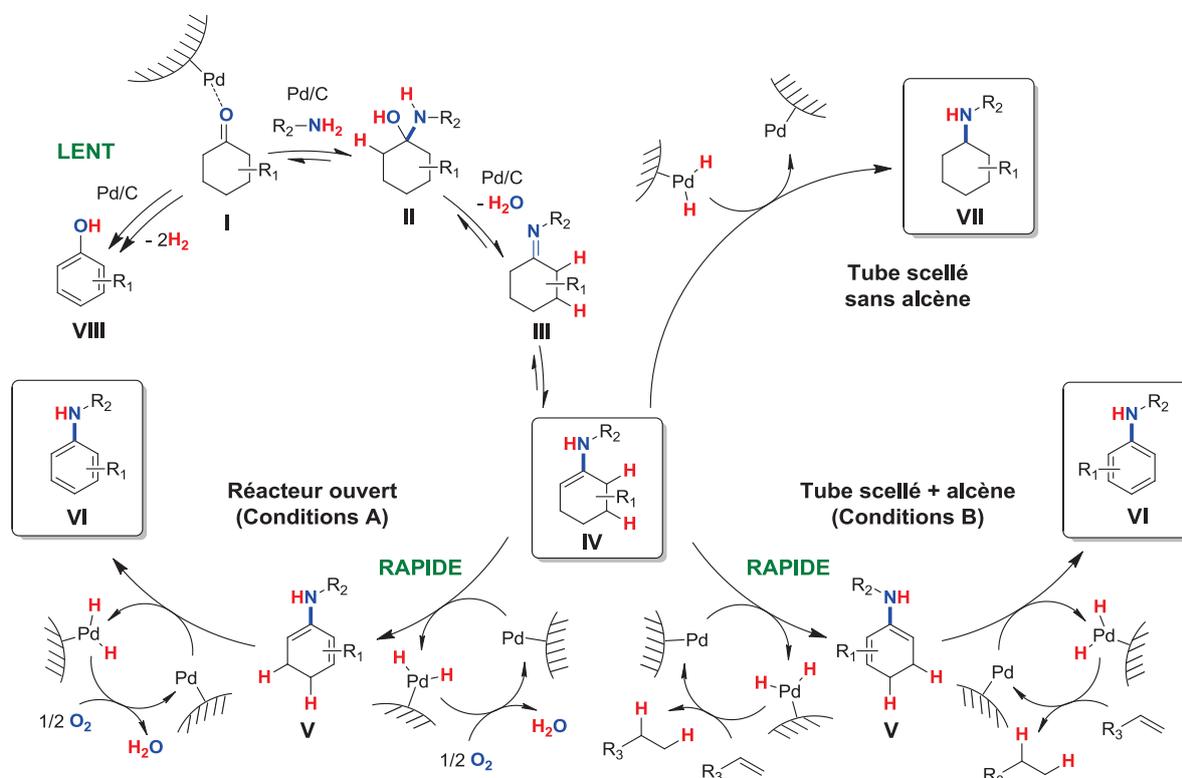


Schéma 206. Mécanisme proposé pour l'alkylation déshydrogénante d'une cyclohexanone avec une amine sous conditions aérobies **A** dans un réacteur ouvert et sous conditions non aérobies **B** dans un réacteur fermé

En conditions homogènes, une α -palladation de l'énamine **IV** suivie par une β -H élimination est une voie communément proposée pour ce type de transformation.^{600,601} Dans notre cas, un mécanisme de surface peut être proposé dans lequel le catalyseur hétérogène Pd(0) adsorbe l'hydrogène formé durant l'étape de déshydrogénation/aromatisation, comme déjà exposé dans le chapitre 3.

En fonction des conditions opératoires employées (aérobies ou non aérobies), l'hydrogène adsorbé en surface est consommé par l'oxygène de l'air ou l'alcène ajouté dans le milieu. Enfin, lorsqu'aucun piège à hydrogène n'est engagé dans le milieu, l'imine **III** et l'énamine **IV** peuvent être hydrogénées en amine saturée **VII**.

Dans le chapitre précédent, un ratio de 1:1 entre le produit hydrogéné **150** et le produit aromatique **148** était généralement observé lorsque la réaction est menée sans accepteur d'hydrogène en réacteur fermé (Tableau 30, p. 193, entrée 1). Dans la cas des amines, le ratio se situe plutôt à 2:1 (Tableau 38, p. 249, entrée 2) et s'explique certainement par la présence

d'une plus grande quantité d'hydrogène dans le milieu, car la déshydrogénation partielle de l'amine de départ en imine libre en effet un surplus d'hydrogène.

Une autre différence notable concerne les synthèses en réacteur ouvert (conditions **A**) qui sont limitées dans le cas des amines, en raison d'une vitesse de réaction et d'une sélectivité pour l'amine aromatique plus faibles (Tableau 38 p. 249, entrée 5). Un suivi par spectroscopie RMN ^1H de la réaction d'alkylation déshydrogénante de la cyclohexanone **79a** avec l'hexylamine **136a** en conditions aérobies (Figure 17, **(a)**), en conditions non aérobies sans accepteur d'hydrogène (Figure 17, **(b)**) et avec accepteur d'hydrogène (Figure 17, **(c)**) a été effectué pour essayer de comprendre cette différence et confirmer le mécanisme proposé.

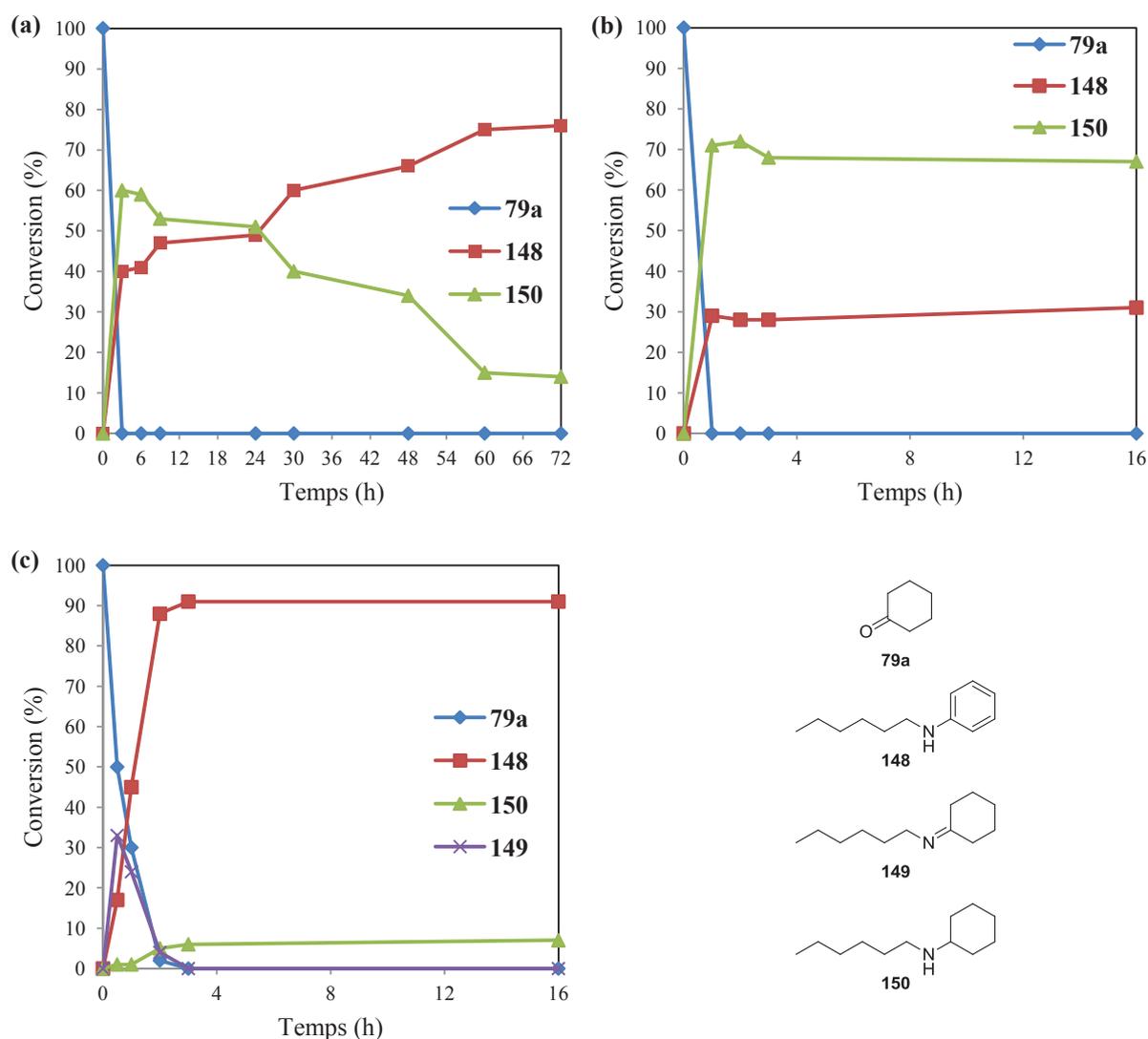


Figure 17. Alkylation déshydrogénante de la cyclohexanone **79a** avec l'hexylamine **136a** : **(a)** en réacteur ouvert sans additif (Conditions **A**, Tableau 38, entrée 5), **(b)** en tube scellé sans additif (Tableau 38, entrée 2) et **(c)** en tube scellé avec 2 équivalents de 1-octène (Conditions **B**, Tableau 38, entrée 4), suivie par spectroscopie RMN ^1H .

En réacteur ouvert, il semblerait donc que l'amine hydrogénée **150** soit formée comme produit majoritaire en début de réaction avant d'être progressivement convertie en aryl amine **148** par déshydrogénation en présence de l'oxygène de l'air. Ce type d'observation a déjà été effectuée dans des études plus anciennes.⁵⁹³ L'oxydation partielle du catalyseur Pd/C par l'oxygène de l'air pourrait expliquer la vitesse de déshydrogénation plus lente en début de réaction. Cependant, des sous-produits complexes ont également été observés dans ces conditions aérobies et de plus des essais avec la *N*-éthylcyclohexylamine comme seul substrat dans les conditions **A** et **B** n'ont donné que 10% d'amine aromatique après 60 h de réaction ainsi que des sous-produits de dégradation. Les intermédiaires jouent certainement un rôle clé dans cette transformation, comme l'imine **III** ou les énamines **IV** et **V**. Généralement, les amines aromatiques sont connues pour être moins stables au contact de l'air et s'oxydent facilement. Cette propriété est d'ailleurs exploitée pour la mise au point de composés anti-oxydants.⁶⁰⁶

En réacteur fermé sans additif (Figure 17, **(b)**), la réaction est très rapide et le ratio amine aromatique **148** / amine hydrogénée **150** de 1:2 reste stable au cours du temps. Enfin, en réacteur fermé avec l'octène comme accepteur d'hydrogène (Figure 17, **(c)**), la sélectivité pour l'amine aromatique **148** est très bonne dès le début de la réaction, bien que la vitesse soit plus faible en raison d'une dilution du milieu par l'alcène. L'imine **149** est en effet observée au début de la réaction avant d'être convertie en produit aromatique.

3.7. Stratégie par transfert d'hydrogène à partir de composés nitro

Pour finir cette étude, il était également intéressant d'utiliser une stratégie de transfert d'hydrogène dans laquelle des composés nitro, à la fois réactifs et accepteurs d'hydrogène, sont mis à réagir avec des cyclohexanones dans un système hétérogène sans solvant (Schéma 207).

Selon cette stratégie, il est possible de réduire la fonction nitro **III** en amine **IV** par l'hydrogène formé lors de l'aromatisation d'une faible quantité de la cyclohexanone **I** en 2-cyclohexénone **II**, voire en phénol **VIII**. La condensation de **I** ou **II** avec **IV** en imine **V** est ainsi possible. L'amine aromatique **VII** est finalement obtenue après tautomérisation en énamine suivie de deux déshydrogénation successives. D'après ce schéma, aucun accepteur d'hydrogène n'est donc requis. Durant cette étude, Deng a décrit un système homogène qui emploie le NMP comme solvant de réaction.⁵⁹⁹

⁶⁰⁶ B. Moosmann, T. Skutella, K. Beyer, C. Behl, *Biol. Chem.*, **2001**, 382, 1601-1612.

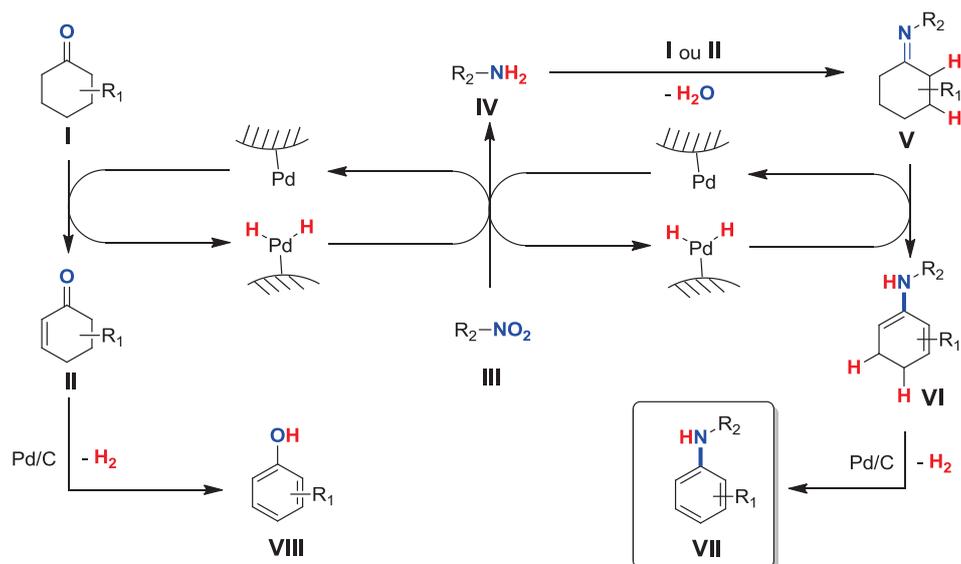


Schéma 207. Mécanisme proposé pour la formation d'amines aromatiques par une stratégie de transfert d'hydrogène à partir d'un composé nitro et d'une cyclohexanone

3.7.1. Optimisation des conditions de réaction

L'optimisation des conditions expérimentales a été réalisée avec le nitrobenzène **166a** et la cyclohexanone **79a** sans solvant dans un tube scellé, sous atmosphère d'argon, à 150 °C pendant 16 h (Tableau 42).

Tableau 42. Optimisation des conditions expérimentales pour la réaction entre le nitrobenzène **166a** et la cyclohexanone **79a**^a

Entrée	Pd/C (%mol)	Ratio molaire 166a / 79a	Conv. (166a , %) ^b	Ratio (%) ^b	
				155	167
1	1	1:2	66	48	18
2	2	1:2	64	49	15
3	2,5	1:2	61	50	11
4	1	1:5	93	79	14
5	2,5	1:5	84	76	7
6	2,5	1:10	> 99	99	1

^aConditions: Pd/C, 150 °C, 16 h, tube scellé (argon). ^bConversions et ratios déterminés par analyses RMN ¹H.

Le premier essai a été mené avec un ratio molaire nitro/cétone de 1:2 et 1%mol de Pd/C. La conversion du nitrobenzène a été de 66% après 16 h et la diphénylamine **155** a été obtenue avec un rendement de 48%, tandis que la triphénylamine **167** a été observée avec un rendement de 18% (entrée 1). Des traces de phénol (1 à 2%) ont également été détectées, ce qui confirme le mécanisme envisagé, avec une initiation de la réaction par la déshydrogénation d'une faible quantité de la cyclohexanone **79a** en phénol. En augmentant la quantité de catalyseur métallique à 2,5 %mol, la conversion a légèrement diminué, mais la sélectivité pour le produit **155** a été améliorée (entrées 2 et 3). La conversion a ensuite pu être augmentée en diminuant le ratio molaire nitro **166a** / cétone **79a** (entrées 4 et 5) et finalement, le meilleur résultat a été observé lorsqu'un équivalent molaire de nitrobenzène a été engagé avec dix équivalents molaires de cyclohexanone en présence de 2,5 %mol de Pd/C. Dans ces conditions, la conversion était complète après 16 h avec une excellente sélectivité pour la diphénylamine **155**, obtenue avec un rendement de 99% (entrée 6). Des traces de phénol ont aussi été mesurées et la cyclohexanone en excès a été recyclée à l'issue de la purification.

Un suivi de la réaction par analyses en spectroscopie RMN ^1H et CPG-MS a été mené dans les conditions optimisées afin de détecter les intermédiaires réactionnels, et notamment l'aniline. Cependant, seuls les réactifs **166a** et **79a**, la diphénylamine **155**, la triphénylamine **167** ainsi que des traces de phénol ont pu être observés, ce qui signifie que l'aniline formée est certainement très rapidement convertie en produit diarylé.

3.7.2. Evaluation du domaine d'application de la réaction

Les conditions optimisées rappelées dans le Schéma 208 ont ensuite été appliquées à différents composés nitro et à des dérivés de la cyclohexanone afin d'évaluer l'étendue et les limitations de ce procédé par transfert d'hydrogène (Tableau 43).

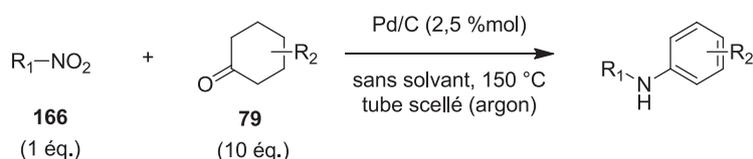


Schéma 208. Conditions optimisées pour la préparation d'amines aromatiques à partir de composés nitro et de cyclohexanones

L'alkylation déshydrogénante « croisée » est efficace avec le nitrobenzène (entrée 1) mais aussi avec des nitroarènes substitués en position *para* avec des groupements électrodonneurs, comme la fonction méthoxy. La diarylamine **168** a été isolée avec un rendement de 73%

(entrée 2). Les groupements électroattracteurs n'ont pas eu d'influence sur la transformation, et le produit aromatique fluoré **169** a été obtenu avec un rendement isolé de 94% (entrée 3). Avec le 4-nitrobenzoate de méthyle **166d**, la diarylamine **170** correspondante a été formée avec un rendement de 58% (entrée 4).

Des cyclohexanones substituées ont également été engagées dans la réaction avec le nitrobenzène. L'alkylation déshydrogénante des réactifs **79e** et **79i** a donné les produits **171** et **172** désirés avec d'excellents rendements respectifs de 95% et 98% (entrées 5 et 6).

Tableau 43. Alkylation déshydrogénante de cyclohexanones avec des nitros^a

Entrée	Nitro 166	cyclohexanone 79	Produit (arylamine)	Conv. (166 , %) ^b	Rdt (%) ^c
1				> 99	98 (99)
2				> 99	73 (79)
3				> 99	94 (95)
4				> 99	58 (75)
5				> 99	95 (96)
6				> 99	98 (99)
7 ^d				> 99	91 (93)
8				< 1	- (< 1)
9				> 99	- (20%)

^aConditions: ratio molaire nitro **166** / dérivé de la cyclohexanone **79** 1:10, 2,5 %mol Pd/C (5%), 150 °C, 16 h, tube scellé (argon). ^bConversions déterminées par analyses RMN ¹H. ^cRendement isolé, rendement RMN ¹H entre parenthèses. ^dTemps de réaction = 36 h.

Un temps de réaction plus long a été cependant nécessaire lorsque la α -tétralone **79m** est engagée dans la réaction, car un seul équivalent molaire d'hydrogène est formé lors de la déshydrogénation du cycle pour aboutir au produit **142**. Celui-ci a néanmoins été isolé avec un rendement de 91% (entrée 7).

Ce procédé n'est pas applicable aux nitro aliphatiques, puisqu'aucune conversion n'a été observée dans le cas du nitrononane **166e** (entrée 8), tandis que seulement 20% d'arylamine **174** ont été mesurés à l'issue de la réaction avec le nitroacétate d'éthyle (entrée 9). Dans ce dernier cas, la conversion du réactif était cependant complète et la mauvaise sélectivité s'explique par la formation d'un mélange complexe de sous-produits difficiles à identifier.

3.8. Recyclage du système catalytique

L'emploi d'un catalyseur hétérogène permet d'envisager son recyclage à l'issue de la réaction. La recyclabilité du Pd/C a donc été évaluée avec des essais utilisant l'hexylamine **136a** et la α -tétralone **79m** comme substrats modèles, dans les conditions non aérobies optimisées. La même procédure que celle qui a été mise au point pour le recyclage du catalyseur dans le chapitre 3 a été utilisée, en diluant d'abord le brut dans un mélange CH_2Cl_2 / CH_3OH à l'issue de la réaction, puis en filtrant le catalyseur sur filtre Millipore. Le Pd/C a ensuite été engagé dans un nouveau réacteur et laissé sous flux d'argon pendant 2 h jusqu'à évaporation complète des traces résiduelles des solvants. Enfin, une nouvelle réaction a été conduite après avoir ajouté les deux réactifs. Il est important de noter que le mélange CH_2Cl_2 / CH_3OH a été choisi en raison des points d'ébullitions modérés des deux solvants, qui sont facilement évaporés lors du séchage du catalyseur. Ce mélange permet aussi une bonne dissolution du brut réactionnel. Pour améliorer cette étape d'un point de vue environnemental, l'éthanol a également été employé comme unique solvant pour cette étape de recyclage du Pd/C avec la même efficacité. Le temps de séchage du catalyseur a néanmoins du être allongé à 4-6 h afin d'évaporer toutes les traces d'éthanol.

Après 4 essais avec le même catalyseur Pd/C, dont 3 recyclages, le rendement pour la naphtylamine **137** est passé de 86% à 76% (Figure 18).

Cette diminution du rendement peut être attribuée à deux raisons. D'une part, après chaque réaction, une faible quantité de produits de dégradation a été formée. Ceux-ci peuvent précipiter et s'accumuler sur les sites actifs du catalyseur après chaque essai, ce qui impacte son activité. D'autre part, une plus grande quantité de palladium peut être lessivée dans le milieu (leaching) que celle qui a été mesurée dans le procédé de préparation des éthers

aromatiques (< 10 ppm). Les amines sont en effet de biens meilleurs ligands que les alcools et peuvent donc solubiliser une partie du métal dans le milieu après chaque réaction.

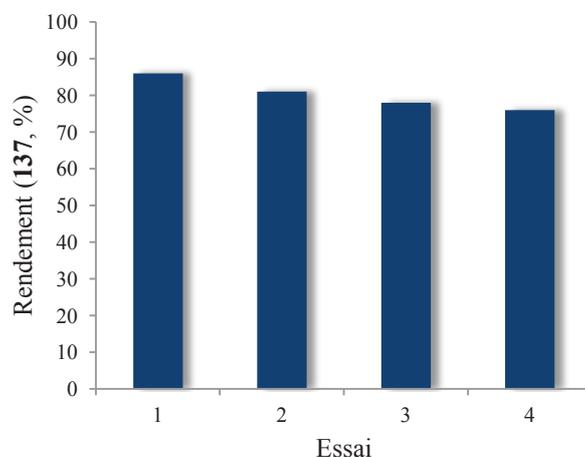


Figure 18. Essais de recyclage du catalyseur dans la réaction de l'alkylation déshydrogénante de la α -tétralone **79m** avec l'hexylamine **136a**. Conditions : ratio molaire α -tétralone / hexylamine 1:2, 1 %mol Pd/C (5%), 130 °C, 16 h, tube scellé (argon).

4. Conclusion

Dans ce chapitre, la méthodologie d'alkylation déshydrogénante a été étendue aux amines pour préparer une variété d'amines aromatiques selon trois voies différentes, en fonction des réactifs mis en jeu.

Les points clés du procédé sont l'emploi d'un catalyseur hétérogène au palladium recyclable, sans solvant additionnel, le non-recours à une atmosphère de dioxygène qui nécessite des réacteurs adaptés et les précautions particulières liées aux risques d'inflammabilité et enfin sa flexibilité qui permet de moduler les paramètres expérimentaux en fonction des substrats choisis.

A partir des dérivés de la α -tétralone, des naphtylamines ont pu être préparées dans des conditions non aérobies et sans additif. L'addition d'un alcène comme accepteur d'hydrogène était nécessaire lorsque des cyclohexanones et des β -tétralones étaient engagées. Il était également possible d'employer des conditions aérobies en réacteur ouvert sans additif.

Après réoptimisation des conditions expérimentales, le Pd/C a pu être utilisé en conditions non aérobies dans une stratégie de transfert d'hydrogène pour l'arylation de composés nitro aromatiques. Cette dernière méthode était très efficace pour préparer des diarylamines et s'est

donc révélée complémentaire aux procédés mettant en jeu des amines, plus performants dans la synthèse d'alkyl-aryl amines.

Sur la base des résultats obtenus dans des expériences additionnelles, des mécanismes impliquant la formation d'une imine comme intermédiaire clé ont été proposés, avec un rôle du catalyseur dans les réactions de déshydrogénation mais aussi probablement dès la condensation de l'amine avec la cyclohexanone.

Ce procédé constitue par conséquent une alternative aux méthodes existantes de formation d'alkyl-aryl amines et de diarylamines en synthèse organique, sans formation de sels ni de sous-produits difficiles à éliminer.

Les résultats de ce chapitre ont fait l'objet d'une publication scientifique⁶⁰⁷ et d'une demande de brevet qui sera étendue à l'international.⁵¹²

5. Partie expérimentale

5.1. General Methods

Amines, nitro compounds, cyclohexanone and tetralone derivatives were purchased from Acros, Sigma-Aldrich, Alfa Aesar, and TCI. All reagents were used as received from the chemical company without further purification, excepted for aniline and nitrobenzene, which were distilled prior to use. Pd/C (5%) on activated carbon, reduced and dry (Escat 1431), and all the supported catalysts were purchased from Strem Chemicals and Sigma-Aldrich.

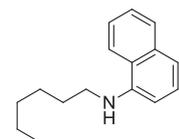
For NMR, IR, HRMS, GC-MS and GC-FID see the general methods of chapter 2.

5.2. Procedures

5.2.1. Dehydrogenativ alkylation of α -tetralones with amines (A)

In a sealed tube under argon, 3 mmol of α -tetralone derivative was added to 6 mmol of amine. Next, 64 mg of Pd/C (5%) (0.03 mmol, 1 mol%) was added to the mixture under an inert argon atmosphere. The medium was stirred at 130 °C for 16-36 h at 800 rpm, depending on the substrate. Thereafter, the crude was dissolved in a mixture of CH₂Cl₂ and CH₃OH and filtered off (Millipore Durapore filter 0.1 μ m). The solvents were evaporated under reduced pressure, and the crude product was finally purified by flash chromatography on silica gel to afford the desired naphthylamine (eluent: cyclohexane/ethyl acetate = 100:0~9:1).

***N*-hexylnaphthalen-1-amine (137) [87619-72-5]⁶⁰⁸**



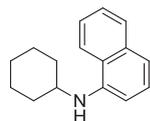
C₁₆H₂₁N
227.34 g/mol

Colorless oil; ¹H NMR: δ = 0.92 (t, J = 7.1 Hz, 3H, CH₃), 1.35-1.45 (m, 4H, 2 \times CH₂), 1.47-1.55 (m, 2H, CH₂), 1.74-1.83 (m, 2H, CH₂), 3.28 (t, J = 7.2 Hz, 2H, CH₂), 6.62 (d, J = 7.5 Hz, 1H, CH_{arom}), 7.22-7.26 (m, 1H, CH_{arom}), 7.33-7.38 (m, 1H, CH_{arom}), 7.42-7.47 (m, 2H, 2 \times CH_{arom}), 7.78-7.83 (m, 2H, 2 \times CH_{arom}); ¹³C NMR (100 MHz): δ = 14.2 (CH₃), 22.8 (CH₂), 27.2 (CH₂), 29.5 (CH₂), 31.8 (CH₂), 44.4 (CH₂), 104.3 (CH_{arom}), 117.2 (CH_{arom}), 119.9 (CH_{arom}), 123.4 (C_q), 124.7 (CH_{arom}), 125.7 (CH_{arom}), 126.8 (CH_{arom}), 128.8 (CH_{arom}), 134.4 (C_q), 143.8 (C_q); IR (ATR): ν_{\max} = 3429, 3052, 2925, 2854, 1581, 1524, 1476, 1407, 1280, 764 cm⁻¹; HRMS-ESI: m/z [MH]⁺ calcd for C₁₆H₂₂N: 228.1747 found: 228.1738.

⁶⁰⁷ M. Sutter, M.-C. Duclos, B. Guicheret, Y. Raoul, E. Méta, M. Lemaire, *ACS Sust. Chem. Ing.*, **2013**, DOI : 10.1021/sc4002164.

⁶⁰⁸ I. P. Beletskaya, A. G. Bessmertnykh, A. D. Averin, F. Denat, R. Guillard, *Eur. J. Org. Chem.*, **2005**, 261-280.

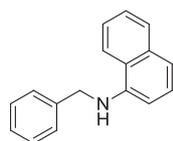
***N*-cyclohexynaphthalen-1-amine (140) [26863-63-8]⁶⁰⁹**



C₁₆H₁₉N
225.15 g/mol

Colorless oil; ¹H NMR: δ = 1.25-1.84 (m, 8H, 4×CH₂), 2.16-2.20 (m, 2H, CH₂), 3.44-3.52 (m, 1H, CH), 4.32 (*br*, 1H, NH), 6.61-6.69 (m, 1H, CH_{arom}), 7.19-7.25 (m, 1H, CH_{arom}), 7.30-7.36 (m, 1H, CH_{arom}), 7.39-7.46 (m, 2H, 2×CH_{arom}), 7.76-7.81 (m, 2H, 2×CH_{arom}); ¹³C NMR: δ = 25.2 (2×CH₂), 26.2 (CH₂), 33.4 (2×CH₂), 51.9 (CH), 104.8 (CH_{arom}), 116.7 (CH_{arom}), 119.9 (CH_{arom}), 123.5 (C_q), 124.6 (CH_{arom}), 125.7 (CH_{arom}), 126.7 (CH_{arom}), 128.8 (CH_{arom}), 134.7 (C_q), 142.4 (C_q); IR (ATR): ν_{max} = 3418, 3052, 2926, 2851, 1579, 1525, 1479, 1407, 1120, 765 cm⁻¹; HRMS-ESI: *m/z* [MH]⁺ calcd for C₁₆H₂₀N: 226.1590 found: 226.1601.

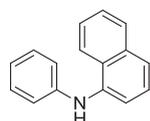
***N*-benzyl-naphthalen-1-amine (141) [6361-33-7]⁶¹⁰**



C₁₇H₁₅N
233.31 g/mol

Light yellow oil; ¹H NMR (400 MHz): δ = 4.52 (s, CH₂), 4.79 (*br*, 1H, NH), 6.66 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H, CH_{arom}), 7.26-7.49 (m, 9H, 9×CH_{arom}), 7.81-7.86 (m, 2H, 2×CH_{arom}); ¹³C NMR (100 MHz): δ = 48.7 (CH₂), 104.9 (CH_{arom}), 117.8 (CH_{arom}), 120.0 (CH_{arom}), 123.5 (C_q), 124.9 (CH_{arom}), 125.9 (CH_{arom}), 126.7 (CH_{arom}), 127.5 (CH_{arom}), 127.8 (2×CH_{arom}), 128.8 (2×CH_{arom}), 128.8 (CH_{arom}), 134.4 (C_q), 139.1 (C_q), 143.2 (C_q); IR (ATR): ν_{max} = 3444, 3047, 1574, 1526, 1480, 1407, 1285, 1119, 765 cm⁻¹; HRMS-ESI: *m/z* [MH]⁺ calcd for C₁₇H₁₆N: 234.1277 found: 234.1274.

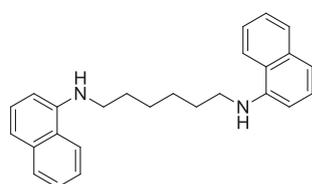
***N*-phenyl-naphthalen-1-amine (142) [90-30-2]⁵⁹⁹**



C₁₀H₁₃N
219.28 g/mol

Light yellow solid; Mp = 60-62 °C; ¹H NMR: δ = 5.81 (*br*, 1H, NH), 6.80 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H, CH_{arom}), 6.85-6.89 (m, 2H, 2×CH_{arom}), 7.11-7.18 (m, 2H, 2×CH_{arom}), 7.24-7.31 (m, 2H, 2×CH_{arom}), 7.32-7.42 (m, 2H, 2×CH_{arom}), 7.46 (dd, *J*³ = 7.3 Hz, *J*⁴ = 1 Hz, 1H, CH_{arom}), 7.75 (dd, *J*³ = 7.4 Hz, *J*⁴ = 1 Hz, 1H, CH_{arom}), 7.90 (dd, *J*³ = 7.4 Hz, *J*⁴ = 1 Hz, 1H, CH_{arom}); ¹³C NMR: δ = 116.0 (CH_{arom}), 117.4 (2×CH_{arom}), 120.5 (CH_{arom}), 121.9 (CH_{arom}), 123.1 (CH_{arom}), 125.8 (CH_{arom}), 126.1 (CH_{arom}), 126.2 (CH_{arom}), 127.8 (C_q), 128.6 (CH_{arom}), 129.4 (2×CH_{arom}), 134.8 (C_q), 138.8 (C_q), 144.8 (C_q); IR (ATR): ν_{max} = 3409, 3052, 1587, 1573, 1523, 1305, 732 cm⁻¹; HRMS-ESI: *m/z* [MH]⁺ calcd for C₁₆H₁₄N: 220.1122 found: 220.1121.

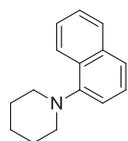
***N*¹,*N*⁶-di(naphthalen-1-yl)hexane-1,6-diamine (143) [185736-50-9]**



C₂₆H₂₈N₂
368.51 g/mol

Beige solid; Mp = 117-120 °C; ¹H NMR: δ = 1.54-1.64 (m, 4H, 2×CH₂), 1.80-1.88 (m, 4H, 2×CH₂), 3.31 (t, *J* = 7.1 Hz, 4H, 2×CH₂), 4.32 (*br*, 2H, 2×NH), 6.62 (d, *J* = 7.4 Hz, 2H, 2×CH_{arom}), 7.21-7.26 (m, 2H, 2×CH_{arom}), 7.32-7.38 (m, 2H, 2×CH_{arom}), 7.41-7.46 (m, 4H, 4×CH_{arom}), 7.77-7.82 (m, 4H, 4×CH_{arom}); ¹³C NMR: δ = 27.3 (CH₂), 29.5 (CH₂), 44.2 (CH₂), 104.3 (CH_{arom}), 117.2 (CH_{arom}), 119.9 (CH_{arom}), 123.4 (C_q), 124.7 (CH_{arom}), 125.8 (CH_{arom}), 126.8 (CH_{arom}), 128.8 (CH_{arom}), 134.4 (C_q), 143.7 (C_q); IR (ATR): ν_{max} = 3415, 3057, 2934, 2857, 1575, 1523, 1477, 1407, 1279, 1111, 766 cm⁻¹; HRMS-ESI: *m/z* [MH]⁺ calcd for C₂₆H₂₉N₂: 369.2325 found: 369.2309.

1-(naphthalen-1-yl)piperidine (144) [62062-39-9]

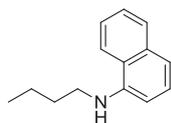


C₁₅H₁₇N
211.30 g/mol

Colorless oil; ¹H NMR (400 MHz): δ = 1.55-1.72 (m, 2H, CH₂), 1.77-1.89 (m, 4H, 2×CH₂), 2.90-3.20 (m, 4H, 2×CH₂), 7.06 (dd, *J*³ = 7.4 Hz, *J*⁴ = 0.9 Hz, 1H, CH_{arom}), 7.37-7.54 (m, 4H, 4×CH_{arom}), 7.80-7.83 (m, 1H, CH_{arom}), 8.20 (dd, *J*³ = 7.3 Hz, *J*⁴ = 0.8 Hz, 1H, CH_{arom}); ¹³C NMR (100 MHz): δ = 24.8 (CH₂), 26.8 (2×CH₂), 54.8 (2×CH₂), 114.6 (CH_{arom}), 123.0 (CH_{arom}), 124.0 (CH_{arom}), 125.3 (CH_{arom}), 125.8 (CH_{arom}), 126.0 (CH_{arom}), 128.4 (CH_{arom}), 129.2 (C_q), 134.9 (C_q), 151.2 (C_q); IR (ATR): ν_{max} = 3011, 2930, 1576, 1517, 1466, 1448, 1427, 1402, 1386, 1154, 990, 771 cm⁻¹; HRMS-ESI: *m/z* [MH]⁺ calcd for C₁₅H₁₈N: 212.1434 found: 212.1430.

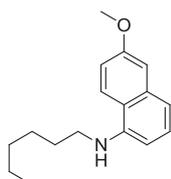
⁶⁰⁹ N. Shankaraiah, N. Markandeya, V. Srinivasulu, K. Sreekanth, C. S. Reddy, L. S. Santos, A. Kamal, *J. Org. Chem.*, **2011**, *76*, 7017-7026.

⁶¹⁰ C.-T. Yang, Y. Fu, Y.-B. Huang, J. Yi, Q.-X. Guo, L. Liu, *Angew. Chem., Int. Ed.*, **2009**, *48*, 7398-7401.

N-butyl-naphthalen-1-amine (145) [6281-00-1]⁶⁰⁹

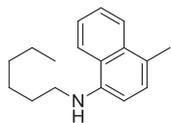
C₁₄H₁₇N
199.29 g/mol

Colorless oil; ¹H NMR: δ = 1.02 (t, *J* = 7.3 Hz, 3H, CH₃), 1.49-1.57 (m, 2H, CH₂), 1.73-1.83 (m, 2H, CH₂), 3.29 (t, *J* = 7.1 Hz, 2H, CH₂), 4.41 (*br*, 1H, NH), 6.64 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H, CH_{arom}), 7.22-7.26 (m, 1H, CH_{arom}), 7.33-7.39 (m, 1H, CH_{arom}), 7.40-7.48 (m, 2H, 2×CH_{arom}), 7.78-7.83 (m, 2H, 2×CH_{arom}); ¹³C NMR: δ = 14.1 (CH₃), 20.6 (CH₂), 31.6 (CH₂), 44.0 (CH₂), 104.2 (CH_{arom}), 117.1 (CH_{arom}), 119.9 (CH_{arom}), 123.4 (C_q), 124.7 (CH_{arom}), 125.7 (CH_{arom}), 126.8 (CH_{arom}), 128.8 (CH_{arom}), 134.4 (C_q), 143.8 (C_q); IR (ATR): ν_{max} = 3427, 3053, 2954, 2926, 2858, 1623, 1581, 1524, 1475, 1407, 1281, 1136, 764 cm⁻¹; HRMS-Cl: *m/z* [MH]⁺ calcd for C₁₄H₁₈N: 200.1434 found: 200.1433.

N-hexyl-6-methoxynaphthalen-1-amine (146) [No CAS Number]

C₁₇H₂₃NO
257.37 g/mol

White solid; Mp = 75-79 °C; ¹H NMR (500 MHz): δ = 0.93 (t, *J* = 6.9 Hz, 3H, CH₃), 1.34-1.39 (m, 4H, 2×CH₂), 1.47-1.52 (m, 2H, CH₂), 1.73-1.80 (m, 2H, CH₂), 3.26 (t, *J* = 7.3 Hz, 2H, CH₂), 3.92 (s, 3H, CH₃), 4.29 (*br*, 1H, NH), 6.50 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H, CH_{arom}), 7.07-7.14 (m, 3H, 3×CH_{arom}), 7.30-7.33 (m, 1H, CH_{arom}), 7.72 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H, CH_{arom}); ¹³C NMR (125 MHz): δ = 14.2 (CH₃), 22.8 (CH₂), 27.2 (CH₂), 29.6 (CH₂), 31.8 (CH₂), 44.5 (CH₃), 55.4 (CH₂), 102.9 (CH_{arom}), 107.0 (CH_{arom}), 116.4 (CH_{arom}), 116.9 (CH_{arom}), 118.7 (C_q), 121.7 (CH_{arom}), 127.6 (CH_{arom}), 135.8 (C_q), 143.9 (C_q), 157.6 (C_q); IR (ATR): ν_{max} = 3417, 2954, 2927, 2845, 1621, 1583, 1531, 1476, 1433, 1381, 1220, 1033, 770, 728 cm⁻¹; HRMS-ESI: *m/z* [MH]⁺ calcd for C₁₇H₂₄NO: 258.1852 found: 258.1844.

N-hexyl-4-methylnaphthalen-1-amine (147) [No CAS Number]

C₁₇H₂₃N
241.37 g/mol

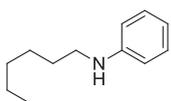
White solid; Mp = 62-64 °C; ¹H NMR: δ = 0.93 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H, CH₃), 1.35-1.46 (m, 4H, 2×CH₂), 1.47-1.54 (m, 2H, CH₂), 1.73-1.83 (m, 2H, CH₂), 2.59 (s, 3H, CH₃), 3.25 (t, *J* = 7.0 Hz, 2H, CH₂), 4.17 (*br*, 1H, NH), 6.54 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H, CH_{arom}), 7.19 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H, CH_{arom}), 7.43-7.55 (m, 2H, 2×CH_{arom}), 7.84-7.87 (m, 1H, CH_{arom}), 7.96 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H, CH_{arom}); ¹³C NMR (125 MHz): δ = 14.2 (CH₃), 19.1 (CH₃), 22.8 (CH₂), 27.1 (CH₂), 29.2 (CH₂), 31.8 (CH₂), 45.5 (CH₂), 106.2 (CH_{arom}), 120.7 (CH_{arom}), 124.3 (2×C_q), 124.8 (CH_{arom}), 125.1 (CH_{arom}), 125.8 (CH_{arom}), 127.1 (CH_{arom}), 133.3 (C_q), 141.1 (C_q); IR (ATR): ν_{max} = 3432, 2947, 2924, 2851, 1585, 1520, 1476, 1425, 1342, 1134, 798, 748, 732 cm⁻¹; HRMS-ESI: *m/z* [MH]⁺ calcd for C₁₇H₂₄N: 242.1903 found: 242.1899.

5.2.2. Dehydrogenative alkylation of cyclohexanones and β-tetralone in nonaerobic conditions (B1)

The same procedure as (A) was followed, but two molar equivalents of 1-octene were added under an inert argon atmosphere. The medium was stirred at 800 rpm at 130 °C for 16-36 h, depending on the substrate.

5.2.3. Dehydrogenative alkylation of cyclohexanones and β-tetralone in aerobic conditions (B2)

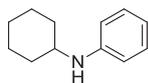
The same procedure as (A) was followed, but the reaction was carried out in a round-bottomed flask equipped with a condenser fitted with a CaCl₂ guard. The medium was stirred at 800 rpm at 130 °C for 16-48 h, depending on the substrate.

N-hexylaniline (148) [4746-32-1]⁶¹⁰

C₁₂H₁₉N
177.29 g/mol

Colorless oil; ¹H NMR (400 MHz): δ = 0.90 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H, CH₃), 1.25-1.38 (m, 4H, 2×CH₂), 1.39-1.44 (m, 2H, CH₂), 1.58-1.66 (m, 2H, CH₂), 3.10 (t, *J* = 7.1 Hz, 2H, CH₂), 3.64 (*br*, 1H, NH), 6.61 (dd, *J*³ = 8.6 Hz, *J*⁴ = 0.8 Hz, 2H, 2×CH_{arom}), 6.67-6.71 (m, 1H, CH_{arom}), 7.15-7.20 (m, 2H, CH_{arom}); ¹³C NMR (100 MHz): δ = 14.2 (CH₃), 22.8 (CH₂), 27.0 (CH₂), 29.7 (CH₂), 31.8 (CH₂), 44.2 (CH₂), 112.8 (2×CH_{arom}), 117.2 (CH_{arom}), 129.4 (2×CH_{arom}), 148.6 (C_q); IR (ATR): ν_{max} = 3411, 3051, 2925, 2855, 1601, 1504, 1466, 1318, 1254, 745, 690 cm⁻¹; HRMS-ESI: *m/z* [MH]⁺ calcd for C₁₂H₂₀N: 178.1590 found: 178.1587.

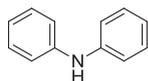
***N*-cyclohexylaniline (154) [1821-36-9]⁶¹¹**



C₁₂H₁₇N
175.27 g/mol

Colorless oil; ¹H NMR: δ = 1.08-1.69 (m, 6H, 3×CH₂), 1.73-1.80 (m, 2H, CH₂), 2.03-2.08 (m, 2H, CH₂), 3.21-3.30 (m, 1H, CH), 3.51 (*br*, 1H, NH), 6.59 (dd, *J*³ = 8.5 Hz, *J*⁴ = 0.9 Hz, 2H, 2×CH_{arom}), 6.63-6.68 (m, 1H, CH_{arom}), 7.12-7.18 (m, 2H, 2×CH_{arom}); ¹³C NMR: δ = 25.1 (2×CH₂), 26.0 (CH₂), 33.5 (2×CH₂), 51.7 (CH), 113.2 (2×CH_{arom}), 116.9 (CH_{arom}), 129.3 (2×CH_{arom}), 147.5 (C_q); IR (ATR): ν_{max} = 3398, 3050, 295, 2851, 1599, 1501, 1448, 1318, 1254, 1116, 744, 690 cm⁻¹; HRMS-ESI: *m/z* [MH]⁺ calcd for C₁₂H₁₈N: 176.1434 found: 176.1432.

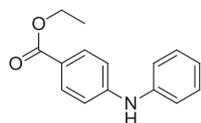
Diphenylamine (155) [122-39-4]⁵⁹⁹



C₁₇H₁₅N
233.31 g/mol

Light yellow oil; ¹H NMR (400 MHz): δ = 4.52 (s, CH₂), 4.79 (*br*, 1H, NH), 6.66 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H, CH_{arom}), 7.26-7.49 (m, 9H, 9×CH_{arom}), 7.81-7.86 (m, 2H, 2×CH_{arom}); ¹³C NMR (100 MHz): δ = 48.7 (CH₂), 104.9 (CH_{arom}), 117.8 (CH_{arom}), 120.0 (CH_{arom}), 123.5 (C_q), 124.9 (CH_{arom}), 125.9 (CH_{arom}), 126.7 (CH_{arom}), 127.5 (CH_{arom}), 127.8 (2×CH_{arom}), 128.8 (2×CH_{arom}), 128.8 (CH_{arom}), 134.4 (C_q), 139.1 (C_q), 143.2 (C_q); IR (ATR): ν_{max} = 3444, 3047, 1574, 1526, 1480, 1407, 1285, 1119, 765 cm⁻¹; HRMS-ESI: *m/z* [MH]⁺ calcd for C₁₇H₁₆N: 234.1277 found: 234.1274.

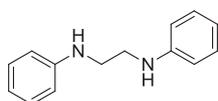
Ethyl 4-(phenylamino)benzoate (156) [64678-66-6]⁵⁹⁹



C₁₅H₁₅NO₂
241.29 g/mol

White solid; Mp = 114-115 °C; ¹H NMR: δ = 1.38 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H, CH₃), 4.34 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H, CH₂), 6.14 (*br*, 1H, NH), 7.00 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H, 2×CH_{arom}), 7.03-7.09 (m, 1H, CH_{arom}), 7.17 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H, 2×CH_{arom}), 7.31-7.36 (m, 2H, 2×CH_{arom}), 7.93 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H, 2×CH_{arom}); ¹³C NMR: δ = 14.5 (CH₃), 60.6 (CH₂), 114.7 (2×CH_{arom}), 120.4 (2×CH_{arom}), 121.5 (C_q), 123.1 (CH_{arom}), 129.6 (2×CH_{arom}), 131.5 (2×CH_{arom}), 141.0 (C_q), 148.1 (C_q), 166.7 (C_q); IR (ATR): ν_{max} = 3358, 3334, 2982, 1687, 1676, 1587, 1528, 1495, 1475, 1335, 1272, 1249, 1173, 1110, 767, 692 cm⁻¹; HRMS-ESI: *m/z* [MNa]⁺ calcd for C₁₅H₁₅NaO₂: 264.0995 found: 264.0988.

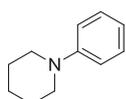
***N*¹,*N*²-diphenylethane-1,2-diamine (157) [150-61-8]⁶¹²**



C₁₄H₁₆N₂
212.29 g/mol

Beige solid; Mp = 65-67 °C; ¹H NMR: δ = 3.41 (s, 4H, 2×CH₂), 3.87 (*br*, 1H, NH), 6.67 (d, *J* = 7.7 Hz, 4H, 4×CH_{arom}), 6.73-6.78 (m, 2H, 2×CH_{arom}), 7.18-7.25 (m, 4H, 4×CH_{arom}); ¹³C NMR: δ = 43.4 (2×CH₂), 113.1 (4×CH_{arom}), 117.9 (2×CH_{arom}), 129.4 (4×CH_{arom}), 148.1 (2×C_q); IR (ATR): ν_{max} = 3415, 3050, 2945, 2921, 2867, 1594, 1512, 1495, 1341, 1263, 1096, 740, 690 cm⁻¹; HRMS-ESI: *m/z* [MH]⁺ calcd for C₁₄H₁₇N₂: 213.1386 found: 213.1379.

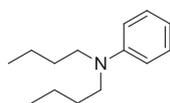
1-phenylpiperidine (158) [4096-20-2]⁶⁰¹



C₁₁H₁₅N
161.24 g/mol

Yellow oil; ¹H NMR: δ = 1.51-1.61 (m, 2H, CH₂), 1.68-1.76 (m, 4H, 2×CH₂), 3.16 (t, *J* = 5.4 Hz, 4H, 2×CH₂), 6.80-6.85 (m, 1H, CH_{arom}), 6.95 (t, *J* = 8.1 Hz, 2H, 2×CH_{arom}), 7.23-7.28 (m, 2H, 2×CH_{arom}); ¹³C NMR: δ = 24.4 (CH₂), 26.0 (2×CH₂), 50.9 (2×CH₂), 116.7 (2×CH_{arom}), 119.4 (CH_{arom}), 129.1 (2×CH_{arom}), 152.3 (C_q); IR (ATR): ν_{max} = 3023, 2931, 2851, 2791, 1596, 1493, 1449, 1234, 1130, 1024, 916, 753, 690 cm⁻¹; HRMS-ESI: *m/z* [MH]⁺ calcd for C₁₁H₁₆N: 162.1277 found: 162.1276.

***N,N*-dibutylaniline (159) [613-29-6]⁶¹³**



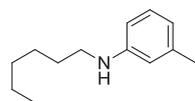
C₁₄H₂₃N
205.34 g/mol

Colorless oil; ¹H NMR: δ = 0.95 (t, *J* = 7.3 Hz, 6H, 2×CH₃), 1.22-1.41 (m, 4H, 2×CH₂), 1.51-1.62 (m, 4H, 2×CH₂), 3.26 (t, *J* = 7.6 Hz, 4H, 2×CH₂), 6.59-6.66 (m, 3H, 3×CH_{arom}), 7.17-7.23 (m, 2H, 2×CH_{arom}); ¹³C NMR: δ = 14.2 (2×CH₃), 20.5 (2×CH₂), 29.5 (2×CH₂), 50.9 (2×CH₂), 111.8 (2×CH_{arom}), 115.2 (CH_{arom}), 129.3 (2×CH_{arom}), 148.3 (C_q); IR (ATR): ν_{max} = 3025, 2955, 2930, 2871, 1595, 15003, 1464, 1360, 1217, 1187, 742, 690 cm⁻¹; HRMS-ESI: *m/z* [MH]⁺ calcd for C₁₄H₂₄N: 206.1903 found: 206.1898.

⁶¹¹ D. Hollmann, S. Bähn, A. Tillack, M. Beller, *Angew. Chem., Int. Ed.*, **2007**, *46*, 8291-8294.

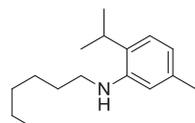
⁶¹² C. A. Caputo, J. T. Price, M. C. Jennings, R. McDonald, N. D. Jones, *Dalton Trans.*, **2008**, 3461-3469.

⁶¹³ C. He, C. Chen, J. Cheng, C. Liu, W. Liu, Q. Li, A. Lei, *Angew. Chem., Int. Ed.*, **2008**, *47*, 6414-6417.

N-hexyl-3-methylaniline (160) [145567-64-2]⁶¹⁴

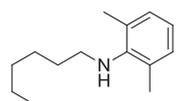
C₁₃H₂₁N
191.31 g/mol

Orange oil; ¹H NMR (400 MHz): δ = 0.90 (t, *J* = 6.9 Hz, 3H, CH₃), 1.30-1.42 (m, 6H, 3×CH₂), 1.57-1.65 (m, 2H, CH₂), 2.28 (s, 3H, CH₃), 3.09 (t, *J* = 7.1 Hz, 2H, CH₂), 3.56 (*br*, 1H, NH), 6.41-6.44 (m, 2H, 2×CH_{arom}), 6.52 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H, CH_{arom}), 7.05-7.09 (m, 1H, CH_{arom}); ¹³C NMR (100 MHz): δ = 14.2 (CH₃), 21.8 (CH₃), 22.8 (CH₂), 27.0 (CH₂), 29.7 (CH₂), 31.8 (CH₂), 44.2 (CH₂), 110.0 (CH_{arom}), 113.6 (CH_{arom}), 118.2 (CH_{arom}), 129.2 (CH_{arom}), 139.1 (C_q), 148.7 (C_q); IR (ATR): ν_{max} = 3409, 2954, 2924, 2855, 1604, 1588, 1508, 1490, 1326, 1179, 765 cm⁻¹; HRMS-ESI: *m/z* [MH]⁺ calcd for C₁₃H₂₂N: 192.1747 found: 192.1747.

N-hexyl-2-isopropyl-5-methylaniline (161) [No CAS Number]

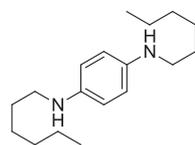
C₁₆H₂₇N
233.39 g/mol

Colorless oil; ¹H NMR: δ = 0.94 (t, *J* = 6.9 Hz, 3H, CH₃), 1.26 (d, *J* = 6.8 Hz, 6H, 2×CH₃), 1.30-1.50 (m, 6H, 3×CH₂), 1.64-1.74 (m, 2H, CH₂), 2.32 (s, 3H, CH₃), 2.77-2.89 (m, 1H, CH), 3.16 (t, *J* = 7.0 Hz, 2H, CH₂), 3.60 (*br*, 1H, NH), 6.49 (s, 1H, CH_{arom}), 6.57 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H, CH_{arom}), 7.05 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H, CH_{arom}); ¹³C NMR: δ = 14.2 (CH₃), 21.6 (CH₃), 22.5 (2×CH₃), 22.8 (CH₂), 27.0 (CH), 27.1 (CH₂), 29.7 (CH₂), 31.8 (CH₂), 44.3 (CH₂), 111.4 (CH_{arom}), 117.7 (CH_{arom}), 124.9 (CH_{arom}), 129.2 (C_q), 136.4 (C_q), 145.2 (C_q); IR (ATR): ν_{max} = 3409, 3010, 2957, 2925, 2857, 1613, 1579, 1517, 1456, 1300, 907, 797, 730 cm⁻¹; HRMS-ESI: *m/z* [MH]⁺ calcd for C₁₆H₂₈N: 234.2216 found: 234.2215.

N-hexyl-2,6-dimethylaniline (162) [213697-52-0]⁶¹⁵

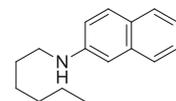
C₁₄H₂₃N
205.34 g/mol

Colorless oil; ¹H NMR: δ = 0.88 (t, *J* = 6.8 Hz, 3H, CH₃), 1.27-1.45 (m, 6H, 3×CH₂), 1.53-1.62 (m, 2H, CH₂), 2.28 (s, 6H, 2×CH₃), 2.97 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H, CH₂), 2.99 (*br*, 1H, NH), 6.77-6.83 (m, 1H, CH_{arom}), 6.98 (d, *J* = 7.5 Hz, 2H, CH_{arom}); ¹³C NMR: δ = 14.2 (CH₃), 18.7 (2×CH₃), 22.8 (CH₂), 27.0 (CH₂), 31.3 (CH₂), 31.9 (CH₂), 48.8 (CH₂), 121.6 (CH_{arom}), 128.9 (2×CH_{arom}), 129.2 (2×C_q), 146.6 (C_q); IR (ATR): ν_{max} = 3381, 3032, 2919, 2850, 1590, 1472, 1375, 1260, 1214, 1096, 756, 719 cm⁻¹; HRMS-ESI: *m/z* [MH]⁺ calcd for C₁₄H₂₄N: 206.1903 found: 206.1905.

N¹,N⁴-dihexylbenzene-1,4-diamine (163) [51833-32-0]⁵⁹²

C₁₈H₃₂N₂
276.46 g/mol

White solid; Mp = 70-72 °C; ¹H NMR: δ = 0.89 (t, *J* = 6.7 Hz, 6H, 2×CH₃), 1.28-1.41 (m, 12H, 6×CH₂), 1.54-1.61 (m, 4H, 2×CH₂), 3.04 (t, *J* = 7.0 Hz, 4H, 2×CH₂), 3.17 (*br*, 2H, 2×NH), 6.55 (s, 4H, 4×CH_{arom}); ¹³C NMR (100 MHz): δ = 14.2 (2×CH₃), 22.8 (2×CH₂), 27.1 (2×CH₂), 29.9 (2×CH₂), 31.9 (2×CH₂), 45.6 (2×CH₂), 114.9 (4×CH_{arom}), 141.1 (2×C_q); IR (ATR): ν_{max} = 3363, 2953, 2918, 2851, 1520, 1467, 1291, 1245, 1218, 1139, 1088, 800 cm⁻¹; HRMS-ESI: *m/z* [MH]⁺ calcd for C₁₈H₃₃N₂: 277.2638 found: 277.2637.

N-hexyl-naphthalen-2-amine (151) [58533-06-5]⁶¹⁶

C₁₆H₂₁N
227.34 g/mol

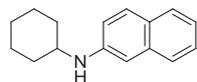
White solid; Mp = 44-46 °C; ¹H NMR (500 MHz): δ = 0.93 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H, CH₃), 1.34-1.39 (m, 4H, 2×CH₂), 1.43-1.49 (m, 2H, CH₂), 1.66-1.72 (m, 2H, CH₂), 3.22 (t, *J* = 7.1 Hz, 2H, CH₂), 3.79 (*br*, 1H, NH), 6.81 (d, *J*^{*t*} = 2.2 Hz, 1H, CH_{arom}), 6.88 (dd, *J*^{*s*} = 8.8 Hz, *J*^{*t*} = 2.5 Hz, 1H, CH_{arom}), 7.18-7.21 (m, 1H, CH_{arom}), 7.35-7.38 (m, 1H, CH_{arom}), 7.61-7.64 (m, 2H, 2×CH_{arom}), 7.67 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H, CH_{arom}); ¹³C NMR (125 MHz): δ = 14.2 (CH₃), 22.8 (CH₂), 27.1 (CH₂), 29.6 (CH₂), 31.8 (CH₂), 44.2 (CH₂), 104.3 (CH_{arom}), 118.1 (CH_{arom}), 121.9 (CH_{arom}), 126.0 (CH_{arom}), 126.4 (CH_{arom}), 127.5 (C_q), 127.8 (CH_{arom}), 129.0 (CH_{arom}), 135.4 (C_q), 146.3 (C_q); IR (ATR): ν_{max} = 3373, 3053, 2965, 2950, 2923, 2849, 1628, 1601, 1492, 1423, 1303, 1135, 843, 800, 751 cm⁻¹; HRMS-ESI: *m/z* [MH]⁺ calcd for C₁₆H₂₂N: 228.1747 found: 228.1741.

⁶¹⁴ B. Lü, P. Li, C. Fu, L. Xue, Z. Lin, S. Ma, *Adv. Synth. Catal.*, **2011**, 353, 100-112.

⁶¹⁵ L. Ackermann, J. H. Spatz, C. J. Gschrei, R. Born, A. Althammer, *Angew. Chem., Int. Ed.*, **2006**, 45, 7627-7630.

⁶¹⁶ L. Ackermann, R. Sandmann, W. Song, *Org. Lett.*, **2011**, 13, 1784-1786.

***N*-cyclohexylnaphthalen-2-amine (164) [23761-52-6]⁶¹⁷**

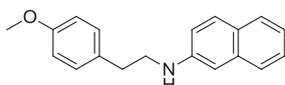


C₁₆H₁₉N

225.33 g/mol

White solid; Mp = 177-180 °C; ¹H NMR (500 MHz): δ = 1.23-1.69 (m, 6H, 3×CH₂), 1.76-1.81 (m, 2H, CH₂), 2.12-2.16 (m, 2H, CH₂), 3.36-3.41 (m, 1H, CH), 6.94-6.97 (m, 2H, 2×CH_{arom}), 7.18-7.22 (m, 1H, CH_{arom}), 7.33-7.37 (m, 1H, CH_{arom}), 7.60-7.66 (m, 3H, 3×CH_{arom}); ¹³C NMR (125 MHz): δ = 25.1 (2×CH₂), 25.9 (CH₂), 32.9 (2×CH₂), 53.3 (CH), 107.2 (CH_{arom}), 118.8 (CH_{arom}), 122.5 (CH_{arom}), 126.2 (CH_{arom}), 126.5 (CH_{arom}), 127.8 (CH_{arom}), 128.1 (C_q), 129.2 (CH_{arom}), 135.1 (C_q), 143.3 (C_q); IR (ATR): ν_{max} = 3421, 3050, 2921, 2854; 1625, 1600, 1522, 1452, 1222, 1144, 1106, 826, 752 cm⁻¹; HRMS-ESI: *m/z* [MH]⁺ calcd for C₁₆H₂₀N: 226.1590 found: 226.1595.

***N*-(4-methoxyphenethyl)naphthalen-2-amine (165) [No CAS Number]**



C₁₉H₁₉NO

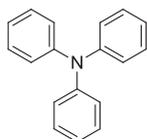
277.36 g/mol

Orange gel; ¹H NMR (400 MHz): δ = 2.95 (t, *J* = 7.0 Hz, 2H, CH₂), 3.48 (t, *J* = 7.0 Hz, 2H, CH₂), 3.81 (s, 3H, CH₃), 6.85-6.91 (m, 4H, 4×CH_{arom}), 7.16 (dd, *J*³ = 11.3 Hz, *J*⁴ = 2.8 Hz, 2H, 2×CH_{arom}), 7.19-7.23 (m, 1H, CH_{arom}), 7.35-7.39 (m, 1H, CH_{arom}), 7.63 (d, *J*³ = 8.5 Hz, 2H, 2×CH_{arom}), 7.67 (d, *J*³ = 8.0 Hz, 1H, CH_{arom}); ¹³C NMR: δ = 34.3 (CH₂), 45.7 (CH₂), 55.4 (CH₃), 105.5 (CH_{arom}), 114.2 (2×CH_{arom}), 118.3 (CH_{arom}), 122.3 (CH_{arom}), 126.1 (CH_{arom}), 126.5 (CH_{arom}), 127.8 (CH_{arom}), 127.9 (C_q), 129.1 (CH_{arom}), 129.9 (2×CH_{arom}), 131.2 (C_q), 135.3 (C_q), 145.3 (C_q), 158.4 (C_q); IR (ATR): ν_{max} = 3401, 3048, 2929, 2835, 1627, 1602, 1510, 1464, 1440, 1225, 1176, 1031, 823, 807, 743 cm⁻¹; HRMS-ESI: *m/z* [MH]⁺ calcd for C₁₉H₂₀NO: 278.1539 found: 278.1534.

5.2.4. Cross-dehydrogenative alkylation of cyclohexanones with nitro compounds (C)

In a sealed tube under argon, 30 mmol of cyclohexanone derivative was added to 3 mmol of nitro compound. Next, 160 mg of Pd/C (5%) (0.075 mmol, 2.5 mol%) was added to the mixture under an inert argon atmosphere. The medium was stirred at 150 °C for 16-36 h at 800 rpm, depending on the substrate. Thereafter, the crude was dissolved in a mixture of CH₂Cl₂ and CH₃OH and filtered off (Millipore Durapore filter 0.1 μm). The solvents were evaporated under reduced pressure and the crude product was finally purified by flash chromatography on silica gel to afford the desired arylamine (eluent: cyclohexane/ethyl acetate = 100:0~9:1).

Triphenylamine (167) [603-34-9]⁶¹⁸

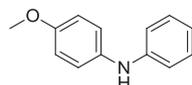


C₁₈H₁₅N

245.32 g/mol

White solid; Mp = 128-130 °C ¹H NMR: δ = 6.97-7.03 (m, 3H, 3×CH_{arom}), 7.05-10 (m, 6H, 6×CH_{arom}), 7.20-7.27 (m, 6H, 6×CH_{arom}); ¹³C NMR: δ = 122.8 (3×CH_{arom}), 124.3 (6×CH_{arom}), 129.3 (6×CH_{arom}), 148.0 (3×C_q); IR (ATR): ν_{max} = 3033, 1582, 1483, 1273, 1172, 1074, 1027, 746, 690 cm⁻¹; HRMS-ESI: *m/z* [MH]⁺ calcd for C₁₈H₁₆N: 246.1277 found: 246.1277.

4-methoxy-*N*-phenylaniline (168) [1208-86-2]⁵⁹⁹



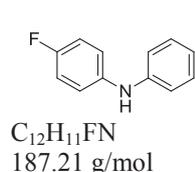
C₁₃H₁₃NO

199.25 g/mol

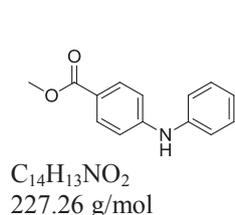
White solid; Mp = 104-106 °C; ¹H NMR: δ = 3.80 (s, 3H, CH₃), 5.49 (*br*, 1H, NH), 6.80-6.92 (m, 5H, 5×CH_{arom}), 7.05-7.09 (m, 2H, 2×CH_{arom}), 7.18-7.24 (m, 2H, 2×CH_{arom}); ¹³C NMR: δ = 55.7 (CH₃), 114.7 (2×CH_{arom}), 115.7 (2×CH_{arom}), 119.6 (CH_{arom}), 122.3 (2×CH_{arom}), 129.4 (2×CH_{arom}), 135.8 (C_q), 145.3 (C_q), 155.3 (C_q); IR (ATR): ν_{max} = 3386, 3035, 2910, 1594, 1461, 1235, 1032, 748 cm⁻¹; HRMS-ESI: *m/z* [MH]⁺ calcd for C₁₃H₁₄NO: 200.1073 found: 200.1070.

⁶¹⁷ X. Li, D. Yang, Y. Jiang, H. Fu, *Green Chem.*, **2010**, *12*, 1097-1105.

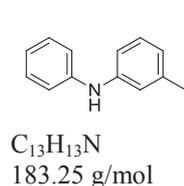
⁶¹⁸ Y. Hirai, Y. Uozumi, *Chem. Commun.*, **2010**, *46*, 1103-1105.

4-Fluoro-N-phenylaniline (169) [330-83-6]⁵⁹⁹

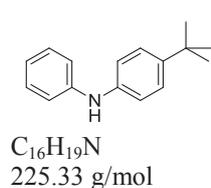
Light yellow solid; Mp = 34-38 °C; ¹H NMR: δ = 5.59 (*br*, 1H, NH), 6.94-7.11 (m, 7H, 7×CH_{arom}), 7.31 (t, *J* = 7.8 Hz, 2H, 2×CH_{arom}); ¹³C NMR: δ = 116.1 (d, *J* = 22 Hz, 2×CH_{arom}), 116.9 (2×CH_{arom}), 120.6 (d, *J* = 7.7 Hz, 2×CH_{arom}), 129.5 (2×CH_{arom}), 139.0 (d, *J* = 2.8 Hz, C_q), 144.0 (C_q), 158.1 (d, *J* = 238.9 Hz, C_q); IR (ATR): ν_{max} = 3395, 3032, 1594, 1492, 1311, 1211, 742 cm⁻¹; HRMS-ESI: *m/z* [MH]⁺ calcd for C₁₂H₁₁FN: 188.0870 found: 188.0870.

Methyl 4-(phenylamino)benzoate (170) [4058-18-8]⁵⁹⁹

White solid; Mp = 109-112 °C; ¹H NMR: δ = 3.88 (s, 3H, CH₃), 6.48 (*br*, 1H, NH), 6.99 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H, 2×CH_{arom}), 7.04-7.06 (m, 1H, CH_{arom}), 7.17 (d, *J* = 7.7 Hz, 2H, 2×CH_{arom}), 7.33 (t, *J* = 7.8 Hz, 2H, 2×CH_{arom}), 7.94 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H, 2×CH_{arom}); ¹³C NMR: δ = 51.8 (CH₃), 114.6 (2×CH_{arom}), 120.5 (2×CH_{arom}), 121.0 (C_q), 123.1 (CH_{arom}), 129.6 (2×CH_{arom}), 131.6 (2×CH_{arom}), 140.9 (C_q), 148.2 (C_q), 167.1 (C_q); IR (ATR): ν_{max} = 3331, 1680, 1587, 1531, 1495, 1272, 745 cm⁻¹; HRMS-ESI: *m/z* [MNa]⁺ calcd for C₁₄H₁₃NNaO₂: 250.0829 found: 250.0838.

3-methyl-N-phenylaniline (171) [1205-64-7]⁵⁹⁹

Colorless oil; ¹H NMR: δ = 2.32 (s, 3H, CH₃), 5.66 (*br*, 1H, NH), 6.76 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H, CH_{arom}), 6.88-6.95 (m, 3H, 3×CH_{arom}), 7.07 (d, *J* = 7.5 Hz, 2H, 2×CH_{arom}), 7.16 (t, *J* = 8.1 Hz, 1H, CH_{arom}), 7.24-7.30 (m, 2H, 2×CH_{arom}); ¹³C NMR: δ = 21.6 (CH₃), 115.0 (CH_{arom}), 117.9 (2×CH_{arom}), 118.6 (CH_{arom}), 120.9 (CH_{arom}), 121.9 (CH_{arom}), 129.2 (CH_{arom}), 129.4 (2×CH_{arom}), 139.2 (C_q), 143.1 (C_q), 143.3 (C_q); IR (ATR): ν_{max} = 3391, 3035, 2917, 1587, 1512, 1492, 1312, 742 cm⁻¹; HRMS-ESI: *m/z* [MH]⁺ calcd for C₁₃H₁₄N: 184.1122 found: 184.1121.

4-tertbutyl-N-phenylaniline (172) [4496-49-5]⁵⁹⁹

Yellow solid; Mp = 64-66 °C; ¹H NMR: δ = 1.31 (s, 9H, 3×CH₃), 5.61 (*br*, 1H, NH), 6.88 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H, CH_{arom}), 7.02 (d, *J* = 8.5 Hz, 4H, 4×CH_{arom}), 7.20-7.30 (m, 4H, 4×CH_{arom}); ¹³C NMR: δ = 31.6 (3×CH₃), 34.3 (C_q), 117.2 (2×CH_{arom}), 118.2 (2×CH_{arom}), 120.5 (C_q), 126.2 (2×CH_{arom}), 129.4 (2×CH_{arom}), 140.4 (C_q), 143.8 (C_q), 144.2 (CH_{arom}); IR (ATR): ν_{max} = 3385, 3032, 2960, 1593, 1469, 1305, 740 cm⁻¹; HRMS-ESI: *m/z* [MH]⁺ calcd for C₁₆H₂₀N: 226.1586 found: 226.1590.

5.2.5. Procedure for the Pd/C catalyst recycling

After each reaction, the crude was dissolved in CH₂Cl₂ and MeOH and filtered off under argon atmosphere (Millipore Durapore filter 0.1 μ m). The Pd/C catalyst was carefully washed three times with a mixture of CH₂Cl₂ and MeOH under argon atmosphere before being transferred in a reactor. To limit flammability and deactivation risks, it is recommended to work under an argon flow and to transfer the catalyst in the reactor with a small amount of solvent. Then, the reactor was left under an argon flow for 2 h at room temperature. After evaporation of the solvents traces, both substrates (amine, cyclohexanone derivative and additive if necessary) were added to the catalyst in order to start a new reaction.

CHAPITRE 5

SYNTHESE DE NOUVEAUX SOLVANTS BIOSOURCES PAR CATALYSE DE TRANSFERT DE PHASE – VALORISATION DANS DES TRANSFORMATIONS CHIMIQUES

1. Introduction	273
2. Rappels bibliographiques	276
2.1. Les éthers usuels : état des lieux	276
2.2. Les alternatives.....	278
2.2.1. <i>Systèmes sans solvant, fluides supercritiques, liquides ioniques et eau</i>	278
2.2.2. <i>Solvants agrosourcés</i>	281
2.2.3. <i>Les éthers de glycérol comme nouveaux solvants biosourcés</i>	283
2.3. Conclusion.....	283
3. Synthèse de trialkyléthers de glycérol par catalyse de transfert de phase	284
3.1. Faisabilité et optimisation des conditions de réaction pour la synthèse du 1,2,3-triméthoxypropane	285
3.1.1. <i>Essais par alkylation réductrice avec le formaldéhyde et méthylation avec le carbonate de diméthyle</i>	285
3.1.2. <i>Synthèse du 1,2,3-triméthoxypropane par catalyse de transfert de phase</i>	286
3.1.2.1. <i>Effet d'un solvant additionnel</i>	287
3.1.2.2. <i>Effet des quantités de base, de la source de méthyle et du catalyseur</i>	289
3.2. Proposition de mécanisme.....	291
3.3. Adaptation du procédé à la diméthylation de monoéthers de glycérol	293
3.4. Evaluation de la toxicité du 1,2,3-triméthoxypropane	295
4. Valorisation du 1,2,3-triméthoxypropane comme solvant biosourcé alternatif	299
4.1. Transestérification des esters méthyliques et des huiles végétales avec le glycérol.....	299
4.2. Réactions organométalliques de types Grignard et Barbier	301
4.3. Réactions de couplages pour la formation de liaisons C-C: Suzuki, Sonogashira et Heck	302
4.4. Synthèse d'éthers aromatiques par alkylation déshydrogénante.....	304
4.5. Réduction de fonctions azotées et oxygénées	304

4.5.1. Réduction de fonctions organiques avec le tétrahydroaluminate de lithium (LiAlH_4)	306
4.5.2. Réduction de fonctions organiques avec le 1,1,3,3-tétraméthylidisiloxane (TMDS)	307
4.5.3. Nouvelle méthode de réduction de la fonction nitrile	308
4.5.3.1. Faisabilité et optimisation des conditions de réaction.....	309
4.5.3.2. Application à différents substrats.....	310
4.6. Dissolution de polymères	312
5. Conclusion	313
6. Partie expérimentale	315

CHAPITRE 5 : SYNTHÈSE DE NOUVEAUX SOLVANTS BIOSOURCES PAR CATALYSE DE TRANSFERT DE PHASE – VALORISATION DANS DES TRANSFORMATIONS CHIMIQUES

1. Introduction

Les solvants sont une classe de substances définies comme des liquides qui ont la propriété de dissoudre, extraire ou diluer d'autres molécules chimiques sans engendrer de modification chimique. Ils sont donc employés dans de nombreux procédés en tant que milieux réactionnels ou comme agents de dissolution, de dilution ou encore d'extraction. En fonction de leurs propriétés physico-chimiques, ils trouvent des applications dans de très nombreux domaines, comme les revêtements, les peintures, les produits phytosanitaires, les produits de nettoyage mais aussi les cosmétiques ainsi que les industries chimiques et pharmaceutiques (Figure 19).⁶¹⁹

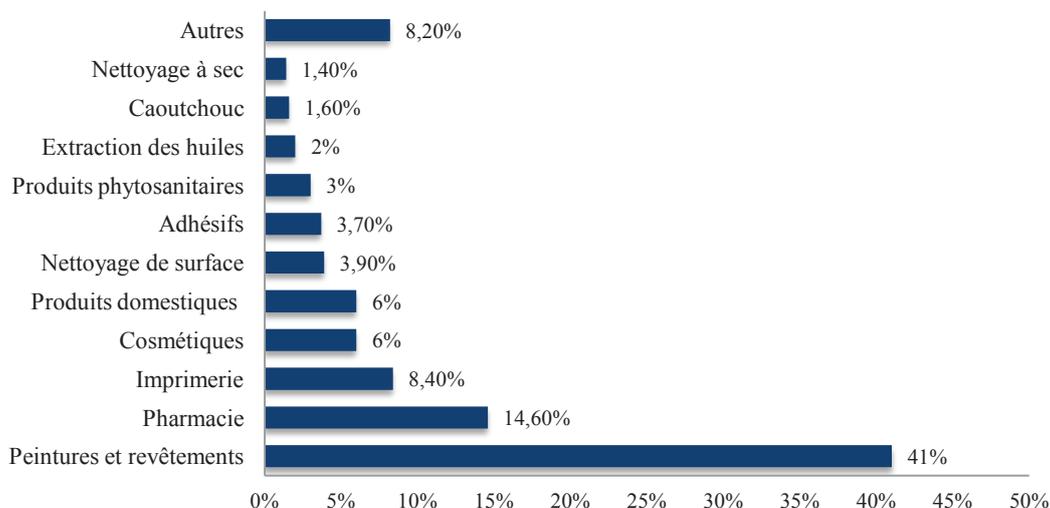


Figure 19. Répartition mondiale des solvants selon leurs applications (2000)^{619a}

Les solvants occupent aujourd'hui des rôles clés dans des secteurs économiques majeurs, avec un marché estimé à 20 millions de tonnes en 2007, en croissance à l'échelle du globe de 2,3% chaque année,⁶²⁰ bien qu'en Europe, la tendance soit plutôt à la baisse en raison de réglementations qui visent à réduire l'emploi des solvants dans certaines applications.

⁶¹⁹ (a) R. De Caro, S. Thiébaud-Roux, *Biosolvents*, Ed. Techniques Ingénieur, IN 102, 2008 ; (b) L. Moity, M. Durant, A. Benazzouz, C. Pierlot, V. Molinier, J.-M. Aubry, *Green Chem.*, 2012, 14, 1132-1145.

⁶²⁰ R. Höfer, J. Bigorra, *Green Chem.*, 2007, 9, 203-212.

Ces chiffres s'expliquent par le développement d'une chimie moderne qui est intimement liée à une utilisation et à une compréhension croissante des solvants. Les effets des solvants sur les transformations chimiques sont en effet parfois spectaculaires, avec des influences directes sur la cinétique, la sélectivité et les rendements des réactions mises en jeu. La chimie organique de la deuxième moitié du XX^{ème} siècle peut être considérée à ce titre comme la chimie des effets des solvants.⁶²¹

Aujourd'hui, il existe plus d'un millier de solvants différents, classés en plusieurs catégories. Les solvants organiques, qui sont composés d'au moins un carbone, sont les plus couramment utilisés. Trois grandes familles se partagent le marché. Les oxygénés représentent une part supérieure à 60% et sont composés des cétones, des esters, des éthers et des alcools. Les hydrocarbonés (aliphatiques et aromatiques) et les halogénés sont les deux autres catégories qui complètent cette famille.⁶¹⁹

La plupart d'entre eux sont d'origine pétrochimique et ont un impact négatif sur l'environnement, en contaminant l'air, les sols et l'eau en raison des difficultés à les contenir et à les recycler.⁶²² Ainsi, durant les 20 dernières années, la toxicité de plusieurs solvants, notamment leur classification en composés organiques volatils (COV) et/ou cancérigènes, mutagènes et reprotoxiques (CMR) ont conduit à l'adoption de plusieurs mesures visant à limiter, voire à supprimer leur emploi.^{619,620} Dans l'Union Européenne par exemple, plusieurs règlements et directives ont conduit à l'interdiction d'utiliser certains solvants halogénés,⁶²³ comme le tétrachlorure de carbone et de limiter les substances COV (1999/13/CE et 2004/42/CE).⁶²⁴

Actuellement, dans un contexte de développement durable très présent en chimie, la recherche d'alternatives viables des points de vues environnementaux et économiques a permis de mettre au point des solutions innovantes, comme des systèmes sans solvant, l'emploi de liquides ioniques, de fluides supercritiques ou encore de solvants issus de ressources renouvelables.^{625,626}

⁶²¹ C. Reichardt, T. Welton, *Solvents and Solvent Effects in Organic Chemistry*, 4^{ème} Ed., Wiley-VCH, Weinheim, **2011**.

⁶²² J. M. DeSimone, *Science*, **2002**, 297, 799-803.

⁶²³ Règlement (CE) 2037/2000, relatif à des substances qui appauvrissent la couche d'ozone, disponible à l'adresse http://www.ineris.fr/aida/consultation_document/475.

⁶²⁴ (a) Directive disponible à l'adresse http://www.ineris.fr/aida/consultation_document/1015; (b) Directive disponible à l'adresse http://www.ineris.fr/aida/consultation_document/957.

⁶²⁵ (a) P. G. Jessop, *Green Chem.*, **2011**, 13, 1391-1398; (b) R. A. Sheldon, *Green Chem.*, **2005**, 7, 267-278; (c) J. H. Clark, S. J. Taverner, *Org. Process Res. Dev.*, **2007**, 11, 149-155; (d) C. Capello, U. Fischer, K. Hungerbühler, *Green Chem.*, **2007**, 9, 927-934.

⁶²⁶ (a) R. K. Henderson, C. Jiménez-González, D. J. C. Constable, S. R. Alston, G. G. A. Inglis, G. Fisher, J. Sherwood, S. P. Binks, A. D. Curzons, *Green Chem.*, **2011**, 13, 854-862; (b) K. Alfonsi, J. Colberg, P. J. Dunn, 274

L'attractivité et l'abondance du glycérol, produit chaque année en large excès par l'industrie oléochimique, en font un excellent candidat comme substrat pour la synthèse de nouveaux solvants utilisables à grande échelle. Plus précisément, la préparation de trialkyléthers de glycérol pourrait constituer une alternative viable et robuste aux solvants éthers classiques d'origine pétrochimique. Certains d'entre eux posent en effet aujourd'hui de sérieux problèmes de toxicité, comme les éthers de glycols employés en tant que solvants de synthèse dans l'industrie pharmaceutique.⁶²⁶ Le 1,2,3-triméthoxypropane (1,2,3-TMP), de même formule brute que le diglyme ($C_6H_{14}O_3$), ainsi que les composés de type 1-alkoxy et 1-aryloxy-2,3-diméthoxypropane pourraient représenter une nouvelle famille de solvants biosourcés remplaçant celle des glymes. En nous basant sur l'expérience acquise dans la synthèse d'éthers de glycérol par alkylation réductrice (chapitre 2) et la préparation d'éthers aromatiques par alkylation déshydrogénante (chapitre 3), l'objet de ce dernier chapitre sera la mise au point de nouveaux solvants polaires aprotiques dérivés du glycérol. Les travaux se focaliseront plus particulièrement sur le 1,2,3-TMP, dont la toxicité sera évaluée ainsi que son efficacité dans des transformations chimiques (Schéma 209).

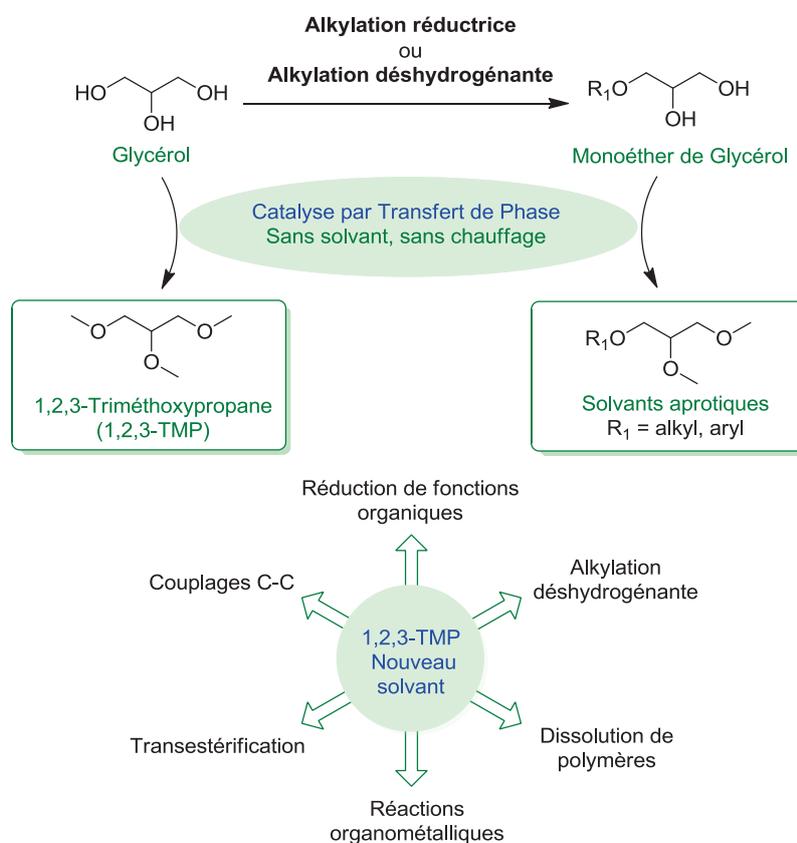


Schéma 209. Voies envisagées pour synthétiser de nouveaux solvants dérivés du glycérol

Après un bref rappel bibliographique sur l'emploi et les problèmes liés aux solvants polaires aprotiques classiques, en particulier les éthers, ainsi que sur les alternatives existantes, les résultats sur la préparation, l'évaluation toxicologique et en synthèse chimique de nouveaux éthers de glycérol seront discutés.

2. Rappels bibliographiques

Les systèmes alternatifs aux solvants traditionnels d'origine pétrochimique sont variés et la préparation de solvants biosourcés est une des nombreuses possibilités. Cette partie s'attachera surtout à donner un aperçu succinct des principales alternatives existantes. Dans le cas plus précis de la synthèse des éthers de glycérol, seuls quelques rappels seront donnés, car la description de l'ensemble des procédés existants fait déjà l'objet du chapitre 1.

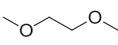
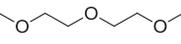
2.1. Les éthers usuels : état des lieux

Récemment, plusieurs rapports ont insisté sur la part prépondérante occupée par les solvants dans l'impact environnemental d'un procédé industriel.⁶²⁶ La société pharmaceutique GSK a par exemple publié un guide de sélection de solvants, qui se présente comme un outil pratique destiné aux scientifiques de l'industrie pharmaceutique.^{626a} Ces travaux permettent d'évaluer l'impact environnemental des solvants existants selon plusieurs critères, comme la formation de déchets, leurs effets sur la santé et les milieux naturels, les risques d'explosivité et d'inflammabilité, leur stabilité au cours du temps, l'impact du procédé de synthèse du solvant et les restrictions réglementaires, afin d'orienter les choix vers des alternatives moins toxiques. De nombreux éthers souffrent d'inconvénients majeurs et doivent être substitués essentiellement pour des risques d'inflammabilité, d'explosivité mais aussi de toxicité, comme le 1,4-dioxane et les solvants de la famille des glymes.⁶²⁶

Les éthers usuels ont été classés dans le Tableau 44, avec quelques propriétés physiques et toxicologiques. Tous les solvants présentés sont d'origine fossile, sauf le 2-méthyltétrahydrofurane (2-MeTHF, entrée 10), dont la synthèse à partir du furfural reste actuellement encore coûteuse pour être viable à très grande échelle. La plupart des molécules sont volatiles, notamment en raison de points d'ébullition modérés, comme par exemple l'éther diéthylique (entrée 1), le diméthoxyméthane (entrée 2) ou le méthyl-*tert*-butyl éther (MTBE, entrée 6). Elles sont donc considérées comme des COV. De plus, la grande majorité des points éclair sont inférieurs à 0 °C, ce qui les rend facilement, voire extrêmement

inflammables. Le THF (entrée 7) est particulièrement sujet à la formation de peroxydes au contact de l'air, ce qui entraîne un risque d'explosivité. Enfin, le glyme (entrée 4), le diglyme (entrée 5) et leurs dérivés sont reprotoxiques,^{22,420,627} ce qui limite très fortement leur utilisation malgré leur efficacité démontrée comme solvants polaires aprotiques dans de nombreuses transformations chimiques, en particulier les réactions organométalliques.⁶²⁶ Le 1,4-dioxane est quant à lui cancérigène et difficile à traiter et à recycler.⁶²⁶

Tableau 44. Caractéristiques d'éthers fréquemment utilisés en synthèse chimique

Entrée	Structure	Nom	CAS	T _{éb} (°C)	Point éclair (°C)	Pictogrammes
1		Ether diéthylique	60-29-7	35	-45	 
2		Ether diisopropylique	108-20-3	68	-28	 
3		Diméthoxyméthane	109-87-5	42	-45	 
4		1,2-Diméthoxyéthane (glyme, DME)	110-71-4	85	-2	  
5		Oxyde de bis(2- méthoxyéthyle) (diglyme)	111-96-6	162	51	 
6		Méthyl- <i>tert</i> -butyl éther (MTBE)	1634-04-4	55	-28	 
7		Tétrahydrofurane (THF)	109-99-9	65	-15	 
8		1,4-dioxane	123-91-1	102	12	  
9		Cyclopentyl méthyl éther (CPME)	5614-37-9	106	-1	 
10 ^a		2-méthyl tétrahydrofurane (2-MeTHF)	96-47-9	80	-11	

^aSolvant biosourcé

⁶²⁷ N. Cherry, H. Moore, R. McNamee, A. Pacey, G. Burgess, J.-A. Clyma, M. Dippnall, H. Baillie, A. Povey, *Occup. Environ. Med.*, **2008**, *65*, 708-714.

Malgré son origine pétrochimique, l'éther cyclopentyl méthylique (CPME, entrée 9) présente des caractéristiques physiques qui tendent à le considérer comme une alternative intéressante, bien qu'il reste encore aujourd'hui relativement peu accessible. En effet, son point d'ébullition plus élevé et son caractère hydrophobe permettent un recyclage plus aisé. De plus, il forme moins de peroxydes que la plupart des autres éthers.

Ainsi, dans la gamme des éthers et plus généralement dans la famille des solvants polaires aprotiques, fréquemment toxiques et difficiles à traiter,^{625a} il existe un besoin d'alternatives qui répondent aux principes d'une chimie plus respectueuse de l'environnement. Cependant, comme souligné par Jessop, ces alternatives ne doivent pas seulement pouvoir répondre à des besoins et à des applications académiques, mais aussi industrielles.^{625a}

2.2. Les alternatives

Les solvants alternatifs, plus respectueux de l'environnement, sont généralement désignés par le terme de « solvants verts ». Il s'agit d'un terme général pour désigner toute alternative susceptible de diminuer les impacts sur l'environnement et la santé par rapport aux systèmes existants, qui peut également répondre aux principes de la chimie verte durant sa phase de production ou de recyclage.⁶¹⁹ Du fait de la difficulté rencontrée pour remplacer les solvants traditionnels, de nombreux systèmes plus éco-compatibles ont été mis au point.

2.2.1. *Systèmes sans solvant, fluides supercritiques, liquides ioniques et eau*

Le moyen le plus simple et efficace pour diminuer l'impact environnemental d'un solvant est de le supprimer d'un procédé. L'utilisation d'un solvant n'est en effet pas toujours nécessaire en synthèse chimique, comme nous l'avons vu avec les méthodologies développées dans les chapitres précédents. Les réactions sans solvant permettent de réduire l'impact environnemental d'un procédé, mais aussi très souvent son coût et sa complexité.⁶²⁸ Dans certains cas, l'activation par micro-ondes peut efficacement remplacer un solvant.⁶²⁹ Han a par exemple proposé un couplage de Heck entre des iodures d'aryles et des oléfines sans solvant, en présence d'un catalyseur de palladium supporté sur une silice SBA-15 modifiée avec de la 1,1,3,3-tétraméthylguanidine (TMG, Schéma 210).⁶³⁰

⁶²⁸ K. Tanaka, F. Toda, *Chem. Rev.*, **2000**, *100*, 1025-1074.

⁶²⁹ R. J. Varma, *Green Chem.*, **1999**, *1*, 43-55.

⁶³⁰ X. Ma, Y. Zhou, J. Zhang, A. Zhu, T. Jiang, B. Han, *Green Chem.*, **2008**, *10*, 59-66.

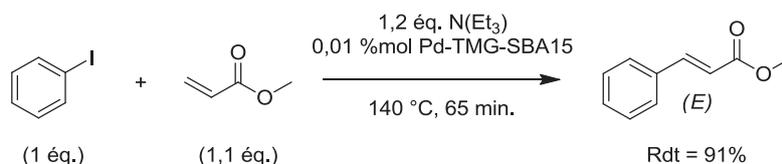


Schéma 210. Couplage de Heck sans solvant

Dans de nombreux cas cependant, l'utilisation de solvants s'avère nécessaire pour résoudre des problèmes de transfert de matière et de chaleur. L'emploi de fluides supercritiques (sc) comme milieux réactionnels alternatifs est une solution qui tend à se développer, en particulier l'eau supercritique (sc-H₂O) et le dioxyde de carbone supercritique (sc-CO₂).⁶³¹ Un fluide supercritique est un matériau qui a été amené à un état au delà de sa température critique et de sa pression critique. Il possède par conséquent des propriétés à la fois des liquides et des gaz, avec une densité comparable à celle de son état liquide et une viscosité proche de celle observée à l'état gazeux. Un procédé d'hydrogénation en réacteur continu dans du sc-CO₂ a par exemple été développé du stade laboratoire jusqu'au pilote industriel,⁶³² montrant la viabilité de cette technologie à plus grande échelle. La nécessité d'avoir des réacteurs adaptés (haute pression) constitue cependant une sérieuse limitation, tout comme le caractère apolaire du sc-CO₂.

Les liquides ioniques ont très vite été proposés en remplacement des solvants organiques conventionnels et trouvent aujourd'hui des applications qui vont de l'électrochimie jusqu'à la biologie.⁶³³ Ces sels complètement composés d'ions et liquides à des températures inférieures à 100 °C ont une pression de vapeur négligeable, sont non-inflammables et présentent de très bonnes propriétés de dissolution pour la plupart des composés organiques et inorganiques. A ce titre, ils peuvent donc être considérés comme des solvants verts. Leurs propriétés, facilement modulables en changeant la nature du cation et de l'anion, ont permis des avancées rapides dans de nombreuses applications, et certains procédés ont même pu être étendus à l'échelle industrielle.⁶³⁴ De nombreux liquides ioniques semblent avoir un impact environnemental réduit, mais leur toxicité est encore en discussion.^{634,635}

⁶³¹ (a) M. J. Hernáiz, A. R. Alcántara, J. I. García, J. V. Sinisterra, *Chem. Eur. J.*, **2010**, *16*, 9422-9437; (b) T. Adschiri, Y.-W. Lee, M. Goto, S. Takami, *Green Chem.*, **2011**, *13*, 1380-1390; (c) A. Loppinet-Serani, C. Aymonier, F. Cansell, *ChemSusChem*, **2008**, *1*, 486-503.

⁶³² P. Licence, J. Ke, M. Sokolova, S. K. Ross, M. Poliakoff, *Green Chem.*, **2003**, *5*, 99-104.

⁶³³ (a) J. P. Hallett, T. Welton, *Chem. Rev.*, **2011**, *111*, 3508-3576; (b) L. Álvarez de Cienfuegos, R. Robles, D. Miguel, J. Justicia, J. M. Cuerva, *ChemSusChem*, **2011**, *4*, 1035-1048; (c) H. Zhao, G. A. Baker, *J. Chem. Technol. Biotechnol.*, **2013**, *88*, 3-12; (d) T. Erdmenger, C. Guerrero-Sanchez, J. Vitz, R. Hoogenboom, U. S. Schubert, *Chem. Soc. Rev.*, **2010**, *39*, 3317-3333.

⁶³⁴ M. Petkovic, K. R. Seddon, L. P. N. Rebelo, C. S. Pereira, *Chem. Soc. Rev.*, **2011**, *40*, 1383-1403

⁶³⁵ J. Ranke, S. Stolte, R. Störmann, J. Aming, B. Jastorff, *Chem. Rev.*, **2007**, *107*, 2183-2206

Comme déjà évoqué, des solvants alternatifs non biosourcés ont également été développés comme substituts des solvants conventionnels. Dans la catégorie des éthers, les polyéthylèneglycols⁶³⁶ et le CPME⁶³⁷ ont été par exemple évalués. Ce dernier, préparé par méthylation du cyclopentanol ou addition du méthanol sur le cyclopentène est relativement peu volatil, hydrophobe (ce qui le rend facile à sécher et à recycler), moins sujet à la formation de peroxydes et stable sous conditions acides ou basiques. Enfin, le CPME montre une faible toxicité aiguë mais est irritant.⁶³⁸ Doucet a par exemple utilisé ce solvant pour l'arylation directe de thiazoles avec des bromures d'aryles (Schéma 211).⁶³⁹

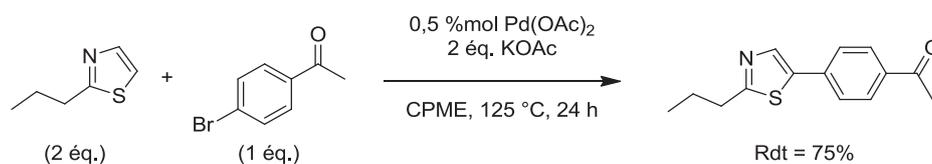


Schéma 211. Couplage du 2-*n*-propylthiazole avec un bromure d'aryle dans le CPME

Enfin, de nombreuses études ont montré que l'eau pouvait être un solvant de choix pour les transformations chimiques.⁶⁴⁰ Sa disponibilité et son innocuité la rendent attractive des points de vues environnemental et économique. De plus, sa structure unique et ses propriétés physico-chimiques sont à l'origine d'interactions particulières (polarité, liaisons hydrogènes et interactions hydrophobes) qui influencent directement la vitesse et la sélectivité d'une réaction chimique. L'effet hydrophobe sur les transformations chimiques a en particulier été étudié par Breslow.⁶⁴¹ A titre d'exemple, Sharpless a montré que la réaction de cycloaddition de l'azodicarboxylate de diméthyle sur le quadricyclane était beaucoup plus rapide dans ou « sur » l'eau que dans les solvants organiques classiques (Schéma 212).⁶⁴²

Cette illustration montre que l'emploi de solvants alternatifs peut également apporter des gains dans la performance de réactions et de procédés existants.

⁶³⁶ S. Chandrasekhar, C. Narsihmulu, S. S. Sultana, N. R. Reddy, *Org. Lett.*, **2002**, *4*, 4399-4401.

⁶³⁷ K. Watanabe, N. Yamagiwa, Y. Torisawa, *Org. Process Res. Dev.*, **2007**, *11*, 251-258.

⁶³⁸ K. Watanabe, *Molecules*, **2013**, *18*, 3183-3194.

⁶³⁹ K. Beydoun, H. Doucet, *ChemSusChem*, **2011**, *4*, 526-534.

⁶⁴⁰ (a) M.-O. Simon, C.-J. Li, *Chem. Soc. Rev.*, **2012**, *13*, 1415-1427; (b) C.-J. Li, L. Chen, *Chem. Soc. Rev.*, **2006**, *35*, 68-82; (c) A. Chanda, V. V. Fokin, *Chem. Rev.*, **2009**, *109*, 725-748

⁶⁴¹ (a) R. Breslow, *Acc. Chem. Res.*, **1991**, *24*, 159-164; (b) D. C. Rideout, R. Breslow, *J. Am. Chem. Soc.*, **1980**, *102*, 7817-7818.

⁶⁴² S. Narayan, J. Muldoon, M. G. Finn, V. V. Fokin, H. C. Kolb, K. B. Sharpless, *Angew. Chem., Int. Ed.*, **2005**, *44*, 3275-3279.

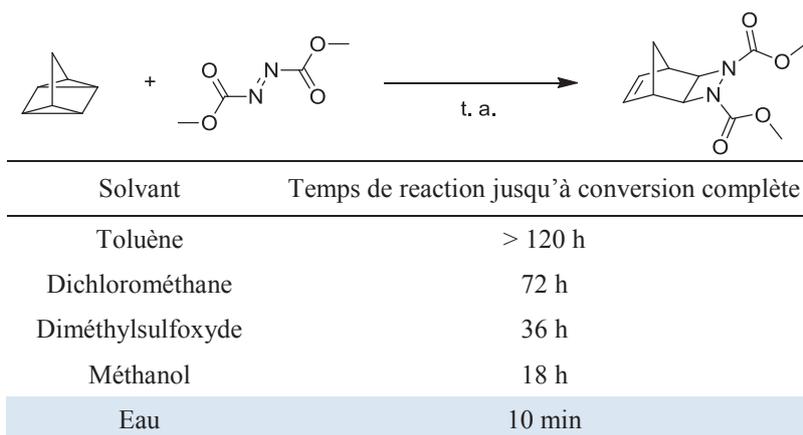


Schéma 212. Cycloaddition de l'azodicarboxylate de diméthyle sur le quadricyclane dans différents solvants

2.2.2. Solvants agrosourcés

Etant donné le poids prépondérant occupé par les solvants dans l'impact environnemental d'un procédé,⁶⁴³ d'autres solutions basées sur les principes de la chimie verte ont été mises au point.⁶⁴⁴

Les molécules préparées à partir de synthons issus des ressources renouvelables et qui présentent un faible impact environnemental peuvent également être considérées comme des solvants verts. Dans ce domaine, de nombreuses structures ont été proposées et évaluées en tant que solvants agrosourcés (Schéma 213).⁶⁴⁵ En France, le marché des agrosolvants représentait 15 000 tonnes en 2008, contre 600 000 tonnes pour les solvants pétroliers. Les estimations pour 2015 indiquent une nette progression à 50 000 tonnes, contre 500 000 tonnes pour les solvants pétrochimiques, soit 10% du marché.⁶⁴⁶

Plusieurs composés présentent en effet des propriétés intéressantes, comme le 2-méthyltétrahydrofurane,⁶⁴⁷ le lactate d'éthyle,⁶⁴⁸ l'acide lactique,⁶⁴⁹ la γ -valérolactone,⁶⁵⁰ des

⁶⁴³ D. J. C. Constable, A. D. Curzons, V. L. Cunningham, *Green Chem.*, **2002**, *4*, 521-527.

⁶⁴⁴ P. Anastas, N. Eghbali, *Chem. Soc. Rev.*, **2010**, *39*, 301-312.

⁶⁴⁵ (a) S. M. Payne, F. M. Kerton, *Green Chem.*, **2010**, *12*, 1648-1653; (b) L. Lomba, I. Bandrés, C. Lafuente, M. R. Pino, B. Giner, *Green Chem.*, **2011**, *13*, 2062-2070.

⁶⁴⁶ E. Garrier, *Fiche Priv - Agrosolvants*, IAR, **2009**.

⁶⁴⁷ V. Pace, P. Hoyos, L. Castoldi, P. Domínguez de Maria, A. R. Alcántara, *ChemSusChem*, **2012**, *5*, 1369-1379.

⁶⁴⁸ (a) S. Aparicio, R. Alcalde, *Green Chem.*, **2009**, *11*, 65-78; (b) C. S. M. Pereira, V. M. T. M. Silva, A. E. Rodrigues, *Green Chem.*, **2011**, *13*, 2658-2671.

⁶⁴⁹ J. Yang, J.-N. Tan, Y. Gu, *Green Chem.*, **2012**, *14*, 3304-3317.

⁶⁵⁰ (a) I. T. Horváth, H. Mehdi, V. Fábos, L. Boda, L. T. Mika, *Green Chem.*, **2008**, *10*, 238-242; (b) D. M. Alonson, S. G. Wettstein, J. A. Dumesic, *Green Chem.*, **2013**, *15*, 584-595.

solutions aqueuses de carbohydrates,⁶⁵¹ des alcools,⁶⁵² des terpènes comme le *D*-limonène⁶⁵³ ainsi que des esters gras.⁶⁵⁴

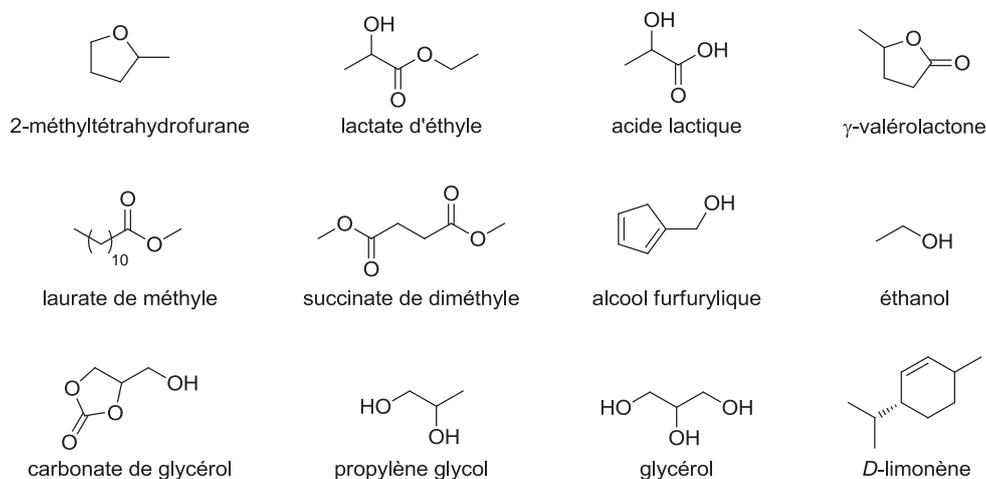


Schéma 213. Représentation de quelques solvants agrosourcés

Cependant, toutes ces solutions doivent également répondre à des contraintes économiques, en particulier un accès aisé au synthon biosourcé et des coûts réduits de production et de recyclage avec la formation d'une quantité limitée de déchets.

L'attractivité et la disponibilité du glycérol⁶⁵⁵ en font donc un candidat idéal pour la préparation de solvants biosourcés. Celui-ci a d'ailleurs déjà été directement évalué comme tel dans de nombreuses transformations chimiques, en raison de son caractère non toxique, non volatile et biodégradable.⁶⁵⁶ Cependant, sa grande viscosité et son hydrophilie limitent son champ d'applications et ont aussi conduit à l'employer comme synthon pour préparer des composés avec des propriétés physico-chimiques différentes, comme le carbonate de glycérol,¹⁴¹ l'acide lactique⁶⁵⁷ et le propylène glycol (Schéma 213).

⁶⁵¹ A. Bellomo, R. Daniellou, D. Plusquellec, *Green Chem.*, **2012**, *14*, 281-284.

⁶⁵² M. Schlaf, *Dalton Trans.*, **2006**, 4645-4653.

⁶⁵³ J. H. Clark, D. J. Macquarrie, J. Sherwood, *Green Chem.*, **2012**, *14*, 90-93.

⁶⁵⁴ S. Salehpour, M. A. Dubé, *Green Chem.*, **2008**, *10*, 321-326.

⁶⁵⁵ Voir la présentation "Introduction on Glycerol as co-product from biodiesel plants", disponible sur <http://www.supermethanol.eu>.

⁶⁵⁶ (a) A. E. Díaz-Álvarez, V. Cadierno, *Appl. Sci.*, **2013**, *3*, 55-69; (b) A. E. Díaz-Álvarez, J. Francos, B. Lastra-Barreira, P. Crochet, V. Cadierno, *Chem. Commun.*, **2011**, *47*, 6208-6227; (c) Y. Gu, F. Jérôme, *Green Chem.* **2010**, *12*, 1127-1138; (d) M. Delamplé, N. Villandier, J.-P. Douliez, S. Camy, J.-S. Condoret, Y. Pouilloux, J. Barrault, F. Jérôme, *Green Chem.*, **2010**, *12*, 804-808; (e) A. Wolfson, C. Dluggy, Y. Shotland, D. Tavor, *Tetrahedron Lett.*, **2009**, *50*, 5951-5953; (f) A. Wolfson, C. Dluggy, Y. Shotland, *Environ. Chem. Lett.*, **2007**, *5*, 67-71; (g) G. Cravotto, L. Orío, E. Calcio Gaudino, K. Martina, D. Tavor, A. Wolfson, *ChemSusChem*, **2011**, *4*, 1130-1134.

⁶⁵⁷ F. Auneau, L. Sadr Arani, M. Besson, L. Djakovitch, C. Michel, F. Delbecq, P. Sautet, C. Pinel, *Top. Catal.*, **2012**, *55*, 474-479.

2.2.3. Les éthers de glycérol comme nouveaux solvants biosourcés

Comme souligné par Jessop, peu d'alternatives ont été proposées pour les solvants polaires aprotiques, notamment en substitution des glymes classés CMR.^{625a} Pour cette raison, utiliser le glycérol comme substrat pour la préparation sélective de trialkyléthers de glycérol est d'un grand intérêt, afin de répondre à la demande de solvants verts à propriétés nouvelles. Détaillées dans le premier chapitre, de nombreuses voies d'accès aux éthers de glycérol ont été mises au point en conditions basiques, neutres ou acides. Les trialkyléthers de glycérol sont généralement préparés selon des synthèses en plusieurs étapes qui utilisent des réactifs protégés comme le glycidol ou l'épichlorhydrine, afin de pouvoir introduire des chaînes alkylées de longueurs différentes. A ce jour, le 1,2,3-TMP est surtout mentionné comme sous-produit. Peu de méthodes décrivent sa préparation et la réaction du glycérol avec un agent méthylant en présence d'une solution aqueuse d'hydroxyde de sodium donne une mauvaise sélectivité et un rendement faible pour le produit triméthylé (Schéma 50, p. 41).¹⁶⁰

De plus, les propriétés physico-chimiques et toxicologiques du 1,2,3-TMP et plus généralement des trialkyléthers de glycérol sont encore pour la plupart méconnues.⁶⁵⁸ Récemment, le groupe de García a évalué les propriétés physico-chimiques d'une famille d'alkyléthers de glycérol, dont le 1,2,3-triméthoxypropane, préparés par des voies conventionnelles.⁶⁵⁹ L'objectif était notamment de prédire des propriétés physico-chimiques afin de sélectionner les structures les plus intéressantes pour une application donnée. Dans ces études, seule la température d'ébullition du 1,2,3-TMP a été évaluée à 150 °C, ce qui indiquerait un caractère peu volatil et donc faiblement COV. Plus récemment encore, l'équipe d'Aubry a évalué les propriétés hydrotropes de plusieurs monoéthers de glycérol et a montré que le 1-*O*-pentyléther et le 1-*O*-benzyléther de glycérol peuvent être classés comme des solvants amphiphiles.²³

2.3. Conclusion

De nombreux systèmes alternatifs aux solvants organiques traditionnels d'origine fossile ont été développés. Motivées par des préoccupations environnementales et de santé publique, ces solutions s'inscrivent dans une chimie plus éco-responsable, mais les applications restent encore limitées, notamment en raison de performances techniques et de disponibilité

⁶⁵⁸ J. Wagner, H. Grill, Brevet US 3888994, 1975.

⁶⁵⁹ (a) J. I. García, H. García-Marín, J. A. Mayoral, P. Pérez, *Green Chem.*, 2010, 12, 426-434; (b) J. I. García, H. García-Marín, J. A. Mayoral, P. Pérez, *Green Chem.*, 2013, 15, 2283-2293.

inférieures aux solvants classiques. Beaucoup de solvants biosourcés ont été évalués, y compris le glycérol et quelques composés dérivés. Le développement de solvants verts aprotiques robustes en remplacement des glymes est un aspect qui reste à évaluer.^{625,626} Le 1,2,3-triméthoxypropane pourrait ainsi être une structure intéressante, mais un procédé de synthèse efficace n'a pas encore été mis au point, tandis que ses caractéristiques physico-chimiques, toxicologiques ainsi que son comportement comme solvant dans des transformations chimiques n'ont jamais été déterminées.

Enfin, il ne faut pas oublier qu'utiliser un solvant vert n'améliore pas nécessairement l'impact environnemental d'une séquence synthétique, car d'autres paramètres sont à considérer, comme l'économie d'atomes, la sélectivité, les rendements ou encore les procédures de purification.

3. Synthèse de trialkyléthers de glycérol par catalyse de transfert de phase

L'objectif premier de ce travail était de préparer le 1,2,3-triméthoxypropane et une série de 1-alkoxy et 1-aryloxy-2,3-diméthoxypropanes en un nombre limité d'étapes. Une stratégie par catalyse par transfert de phase (CTP), a été retenue, sans solvant ni chauffage. Il s'agissait en effet de développer une étherification directe du glycérol (ou de monoéthers de glycérol) qui peut être adaptée à plus grande échelle sans modifications majeures tout en limitant l'apport énergétique nécessaire à la réaction (Schéma 214).

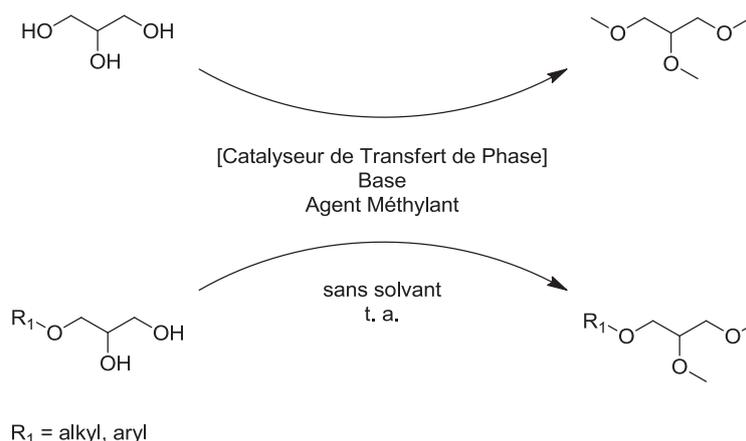


Schéma 214. Préparation du 1,2,3-TMP et de trialkyléthers de glycérol en une étape à partir du glycérol ou de monoéthers de glycérol

Afin de répondre aux exigences d'un solvant vert, une série de tests toxicologiques sur le 1,2,3-TMP sera détaillée en suivant les lignes directrices de l'OCDE dans une deuxième

partie. Finalement, ce composé sera évalué pour la première fois en tant que solvant biosourcé dans des transformations chimiques.

3.1. Faisabilité et optimisation des conditions de réaction pour la synthèse du 1,2,3-triméthoxypropane

Plusieurs stratégies ont été retenues pour préparer sélectivement le 1,2,3-TMP, en utilisant d'abord les conditions les plus acceptables d'un point de vue environnemental.

3.1.1. Essais par alkylation réductrice avec le formaldéhyde et de méthylation avec le carbonate de diméthyle

L'alkylation réductrice du glycérol avec le formaldéhyde (> 35% en solution aqueuse) et le paraformaldéhyde a d'abord été évaluée. Les essais ont été conduits à partir des conditions développées pour l'alkylation réductrice des acides carboxyliques avec le glycérol, en choisissant le Pd/C comme catalyseur et l'Amberlyst 35 comme co-catalyseur acide, sous pression d'hydrogène et sans solvant. Cependant, même en faisant varier le ratio molaire entre les réactifs, la quantité de Pd/C (1 à 5 %mol), d'Amberlyst 35 (5 à 20% en masse), la pression d'hydrogène (10 à 30 bar) et la température (100 à 150 °C), le 1,2,3-TMP **175** n'a jamais été observé. Les conversions obtenues étaient faibles et un mélange de 1,3-dioxolane-4-méthanol **179** et de 1,3-dioxan-5-ol **180** était obtenu à chaque fois, avec quelques traces de glycérol monométhylé et diméthylé (Schéma 215).

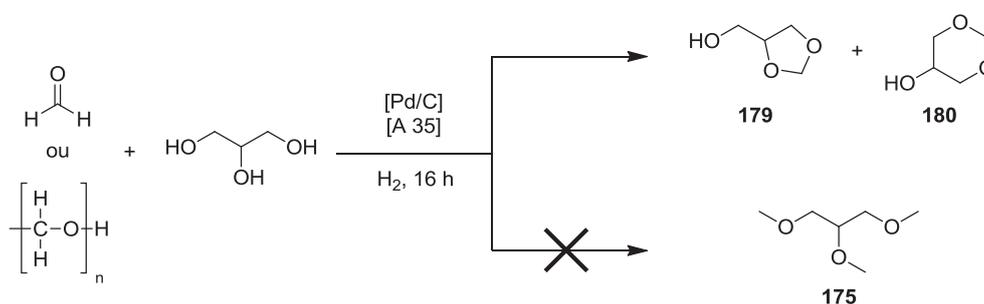


Schéma 215. Essai de méthylation du glycérol par alkylation réductrice

Une autre stratégie a donc été choisie, en utilisant un agent méthylant. Le carbonate de diméthyle (DMC) a d'abord été évalué dans plusieurs essais en raison de sa très faible

toxicité.^{660,123} Sa réactivité en tant qu'agent méthylant est cependant faible. En effet, si la méthylation des phénols avec le DMC a été bien décrite en catalyse homogène et hétérogène,^{660b,661} celle des alcools aliphatiques n'a donné que peu de résultats positifs, avec la nécessité d'employer des conditions drastiques et des températures souvent supérieures à 200 °C.⁶⁶² Les produits de transestérification sont en effet obtenus dans la majorité des exemples.⁶⁶³ Dans le cas du glycérol, la réaction avec le DMC donne en effet principalement le carbonate de glycérol.¹⁴¹

Plusieurs essais de méthylation du glycérol en présence de DMC ont donc été conduits, avec des catalyseurs basiques (K₂CO₃, KOH, 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-ène (DBU),...) et acides (CSA, Amberlyst 35,...), sans solvant et à des températures comprises entre 130 °C et 180 °C. Cependant, le 1,2,3-TMP **175** n'a jamais été observé avec un rendement supérieur à 2%. L'addition d'un catalyseur de transfert de phase, l'hydrogénosulfate de tétrabutylammonium (TBAHS) n'a pas amélioré la sélectivité et les carbonates de glycérol **181** et **182** ont été observés comme produits majoritaires (Schéma 216).

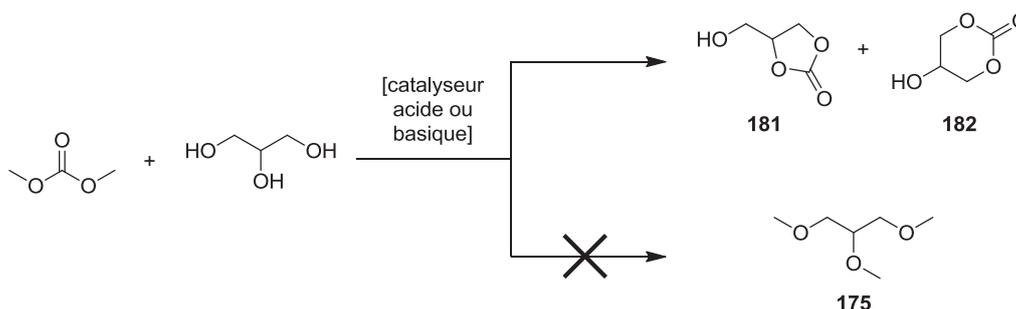


Schéma 216. Essai de méthylation du glycérol avec le carbonate de diméthyle

3.1.2. Synthèse du 1,2,3-triméthoxypropane par catalyse de transfert de phase

Malgré la toxicité du sulfate de diméthyle (DMS), ces résultats ont conduit à l'employer comme agent méthylant, en présence d'une base (KOH). Le DMS est en effet très disponible

⁶⁶⁰ (a) A.-A. Shaikh, S. Sivaram, *Chem. Rev.*, **1996**, 96, 951-976; (b) M. Selva, A. Perosa, *Green Chem.*, **2008**, 10, 457-464.

⁶⁶¹ (a) U. Tilstam, *Org. Process Res. Dev.*, **2012**, 16, 1150-1153; (b) G. Wu, X. Wang, B. Chen, J. Li, N. Zhao, W. Wei, Y. Sun, *Appl. Catal., A*, **2007**, 329, 106-111; (c) Z. L. Shen, X. Z. Jiang, W. M. Mo, B. X. Hu, N. Sun, *Green Chem.*, **2005**, 7, 97-99; (d) S. Ouk, S. Thiebaud, E. Borredon, P. Legars, L. Lecomte, *Tetrahedron Lett.*, **2002**, 43, 2661-2663; (e) T. M. Jyothi, T. Raja, M. B. Talawar, B. S. Rao, *Appl. Catal., A*, **2001**, 211, 41-46.

⁶⁶² (a) M. Selva, E. Millitello, M. Fabris, *Green Chem.*, **2008**, 10, 73-79; (b) P. Tundo, S. Memoli, D. Hérault, K. Hill, *Green Chem.*, **2004**, 6, 609-612.

⁶⁶³ (a) B. Veldurthy, J.-M. Clacens, F. Figueras, *J. Catal.*, **2005**, 229, 237-242; (b) P. Tundo, F. Trotta, G. Moraglio, *Ind. Eng. Chem. Res.*, **1988**, 27, 1565-1571.

à l'échelle industrielle et présente une meilleure économie d'atomes que le MeI si les deux méthyles sont incorporés.^{660b} Pour limiter l'impact négatif du DMS, des conditions de température douces et sans solvant ont été mises au point. Etant donné le caractère multiphasique du milieu réactionnel dans ces conditions, avec une phase solide (la base) et deux phases liquides (glycérol et DMS), un procédé par catalyse de transfert de phase semble être une bonne solution pour limiter les problèmes de miscibilité. Les réactions par CTP, décrites pour la première fois à la fin des années 1960 indépendamment par Makosza et Starks,⁶⁶⁴ sont aujourd'hui très utilisées dans de nombreuses réactions chimiques⁶⁶⁵ et applications industrielles.⁶⁶⁶

Pour cette étude, l'hydrogénosulfate de tétrabutylammonium a été employé comme agent de transfert de phase (Schéma 217).

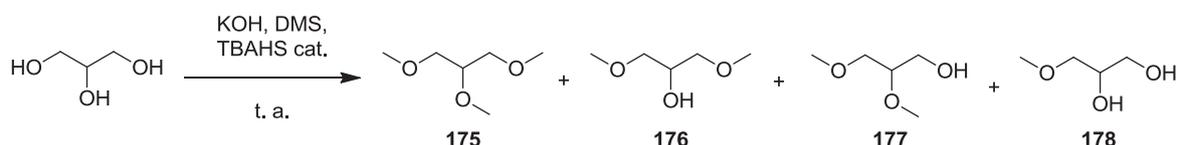


Schéma 217. Synthèse du 1,2,3-TMP à partir du glycérol par catalyse de transfert de phase, avec tous les sous produits obtenus dans les conditions non optimisées

3.1.2.1. Effet d'un solvant additionnel

Les premiers essais ont été effectués en présence d'un solvant, afin de simplifier le système et n'avoir que deux phases liquides. Plusieurs solvants ont ainsi été évalués dans la réaction de méthylation du glycérol avec 3,3 équivalents molaires de KOH et 2,5 équivalents molaires de DMS en présence de 10 %mol de TBAHS à température ambiante durant 24 h. Toutes les réactions ont été conduites avec une concentration de glycérol de 1,5 M dans le solvant (Tableau 45).

⁶⁶⁴ (a) M. Makosza, W. Wawrzyniewicz, *Tetrahedron Lett.*, **1969**, 10, 4659-4662; (b) C. M. Starks, *J. Am. Chem. Soc.*, **1971**, 93, 195-199.

⁶⁶⁵ Quelques revues et articles sélectionnés : (a) H. H. Freedman, R. A. Dubois, *Tetrahedron Lett.*, **1975**, 38, 3251-3254; (b) M. Makosza, *Pure Appl. Chem.*, **2000**, 72, 1399-1403; (c) S. D. Naik, L. K. Doraiswamy, *AIChE J.*, **1998**, 44, 612-646; (d) M. Makosza, M. Fedoryński, *Catal. Rev. Sci. Eng.*, **2003**, 45, 321-367; (e) A. McKillop, J.-C. Fiaud, R. P. Hug, *Tetrahedron*, **1974**, 30, 1379-1382; (f) H.-M. Yang, P.-I. Wu, C.-M. Li, *App. Catal.*, **2000**, 193, 129-137; (g) B. Lygo, B. I. Andrews, *Acc. Chem. Res.*, **2004**, 37, 518-525; (h) T. Ooi, K. Maruoka, *Angew. Chem., Int. Ed.*, **2007**, 46, 4222-4266; (i) G. Keglevich, T. Novák, L. Vida, I. Greiner, *Green Chem.*, **2006**, 8, 1073-1075.

⁶⁶⁶ H. H. Freedman, *Pure Appl. Chem.*, **1986**, 58, 857-868

Tableau 45. Influence du solvant sur la réaction de méthylation du glycérol par CTP^a

Entrée	Solvant	Conversion (glycérol, %) ^b	Rendement (%) ^b				Sélectivité pour le 1,2,3-TMP 175 (%)
			175	176	177	178	
1	Eau	> 99	25	18	21	36	25
2	Toluène	95	66	9	8	12	70
3	Pentane	> 99	67	12	10	10	68
4	2-MeTHF	95	71	8	10	6	75
5	THF	> 99	79	6	6	8	80
6	-	> 99	95	3	2	< 1	96

^aConditions: glycérol (1 éq.), KOH (3,3 éq.), TBAHS (10 %mol), solvant [1,5 M], DMS (2,5 éq.), t. a., 24 h.

^bConversions et rendements déterminés par analyses RMN ¹H et CPG en utilisant le mésitylène comme étalon interne.

Lorsque l'eau a été utilisé comme solvant pour dissoudre l'hydroxyde de potassium, la conversion était complète après 24 h de réaction mais le produit **175** désiré n'a été obtenu qu'avec une sélectivité de 25% (entrée 1). Dans ces conditions, 18% de 1,3-diméthoxypropan-2-ol **176**, 21% de 1,2-diméthoxypropan-1-ol **177** et 36% de 3-méthoxypropan-1,2-diol **178** ont été mesurés. Comme déjà observé par Chang dans son étude,¹⁶⁰ ce premier résultat peut s'expliquer par la réaction concurrente du sulfate de diméthyle avec l'eau qui forme du méthanol et de l'acide sulfurique comme sous produits. Par conséquent, la disponibilité du DMS pour la méthylation du glycérol est réduite, ce qui diminue la sélectivité pour le 1,2,3-TMP. En présence de toluène, le rendement du 1,2,3-TMP a été amélioré à 66% (entrée 2) et à 67% avec le pentane (entrée 3), mais une légère baisse de la sélectivité a été observée dans ce dernier cas. En employant des solvants éthers, comme le 2-MeTHF et le THF, le rendement pour le 1,2,3-triméthoxypropane a augmenté à 71% et 79%, respectivement (entrées 4 et 5). Une meilleure solubilisation des réactifs et des produits dans ces solvants plus polaires réduit les problèmes de miscibilité et expliquerait ces meilleurs rendements (cf. chromatogramme CPG de la réaction dans le THF Figure 27, p. 339).

Finalement, le meilleur résultat a été obtenu dans la réaction d'éthérisation du glycérol en absence de solvant. Après 24 h à température ambiante, la conversion du glycérol était complète et le produit **175** a été obtenu avec un rendement de 95% et une sélectivité de 96% (entrée 6). Comme visible sur le chromatogramme CPG/FID du brut réactionnel après conversion complète du glycérol, les seuls sous-produits observés sont des traces des régioisomères diméthylés **176** et **177** (Figure 20).

Cet excellente sélectivité pour le 1,2,3-TMP pourrait s'expliquer par une CTP selon un système solide-liquide, dans lequel les réactifs ne sont pas dilués dans un solvant. La vitesse

de réaction est ainsi augmentée grâce à un meilleur contact entre le catalyseur de transfert de phase (TBAHS), la base solide (KOH) et la phase liquide (glycérol et DMS). De plus, il est également possible que les traces d'eau présentes dans le glycérol ou formées durant la réaction favorisent la dissolution d'une faible quantité de base sans diminuer la sélectivité de l'éthérisation pour le produit **175**.

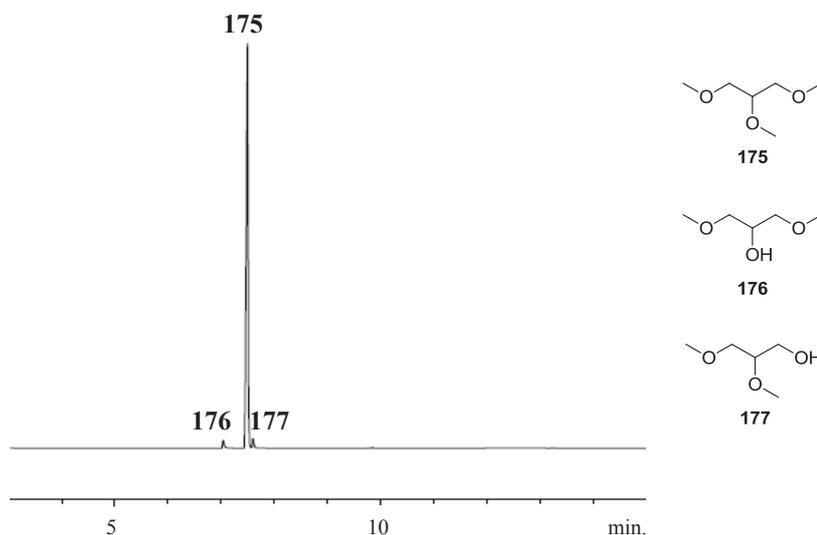


Figure 20. Chromatogramme CPG/FID du brut réactionnel obtenu après la réaction de méthylation du glycérol par catalyse de transfert de phase en absence de solvant (Tableau 45, entrée 6).

3.1.2.2. Effet des quantités de base, de la source de méthyle et du catalyseur

Une fois le système sans solvant développé, les influences de la quantité de base, d'agent méthylant et du catalyseur de transfert de phase ont été évalués (Tableau 46).

Lorsque 4 équivalents de MeI ont été employés à la place du DMS dans les mêmes conditions réactionnelles, le rendement pour le 1,2,3-TMP a chuté à 72% (entrée 1).

Des essais ont été conduits avec différentes quantités de TBAHS pour étudier l'effet du catalyseur de transfert de phase sur la méthylation du glycérol. Une sélectivité maximale pour le produit **175** a été obtenue avec des charges en TBAHS supérieures à 10 %mol (entrées 2 et 3). Avec 5 %mol, la conversion a diminué à 92% tandis que le rendement en 1,2,3-TMP est tombé à 53% (entrée 4). Enfin, lorsqu'aucun catalyseur de transfert de phase n'a été introduit dans le milieu, une conversion modérée du glycérol a été observée (65%) pour un rendement en produit triméthylé de 33% seulement (entrée 5). Malgré l'absence de TBAHS, la réaction de méthylation a quand même eu lieu, car le glycérol pourrait dissoudre une fraction de KOH.

Les traces d'eau présentes dans le milieu et formées durant la réaction peuvent également contribuer à solubiliser une faible quantité de KOH.

Sur la base de ces résultats, il a été choisi de poursuivre l'étude d'optimisation des conditions avec 10 %mol de TBAHS.

Tableau 46. Influence de la quantité de réactifs et de catalyseur de transfert de phase sur la réaction^a

Entrée	KOH (éq.)	Source de méthyle (éq.)	TBAHS (%mol)	Conv. (gly., %) ^b	Rendement (%) ^b				Sélectivité (175, %)
					175	176	177	178	
1	3,3	MeI (4)	10	> 99	72	16	11	1	73
2	3,5	DMS (2,7)	20	> 99	94	3	2	< 1	96
3	3,3	DMS (2,5)	10	> 99	95	3	2	< 1	96
4	3,3	DMS (2,5)	5	92	53	15	12	14	58
5	3,3	DMS (2,5)	-	65	33	9	9	14	50
6	3,3	DMS (2,2)	10	> 99	96	2	2	< 1	96
7	3,3	DMS (1,7)	10	> 99	91	4	4	1	92
8 ^c	3,3	DMS (1,7)	10	> 99	95	2	2	1	96 (79) ^d
9	3	DMS (1,5)	10	89	69	10	8	2	78

^aConditions: glycérol (1 éq.), KOH, TBAHS, agent méthylant, t. a., 24 h. ^bConversions et rendements déterminés par analyses RMN ¹H et CPG en utilisant le mésitylène comme étalon interne. ^cTemps de réaction = 36 h. ^dRendement isolé entre parenthèses.

Théoriquement, pour un équivalent molaire de glycérol introduit dans le réacteur, trois équivalents molaires de base et 1,5 équivalents molaires de DMS sont nécessaires pour convertir tout le substrat en produit triméthylé **175**. Par conséquent, la quantité de DMS a d'abord été réduite à 2,2 équivalents molaires, sans effet notable sur la conversion et la sélectivité de la réaction (entrée 6). Avec 1,7 moles de sulfate de diméthyle, le rendement en 1,2,3-TMP a légèrement fléchi à 91% après 24 h de réaction (entrée 7). Néanmoins, en allongeant la durée de réaction à 36 h, celui-ci a pu être amélioré à 95% (entrée 8). Finalement, en introduisant une quantité stœchiométrique de réactifs et de base, la conversion a diminué à 89% pour un rendement en produit **175** de 69% (entrée 9). Les conditions optimisées nécessitent donc un excès de DMS (1,7 mol/mol) et de KOH (3,3 mol/mol).

Afin de préparer de plus grandes quantités de 1,2,3-triméthoxypropane, le procédé a été monté en échelle dans un réacteur double enveloppe de 2 L équipé d'un agitateur mécanique et d'une hélice de type ancre en téflon (Figure 21). Aucune diminution de la sélectivité et du rendement n'ont été observés à une échelle de 1,5-1,6 mol.



Figure 21. Réacteur double enveloppe équipé d'un agitateur mécanique utilisé pour produire du 1,2,3-triméthoxypropane à plus grande échelle

Il est important de noter que le procédé d'extraction et de purification du 1,2,3-TMP a dû être optimisé, en raison de la formation d'une quantité stœchiométrique de sels. Après filtration des sels avec du pentane, concentration du filtrat puis distillation sous pression réduite, seulement 57% de composé **175** ont pu être isolés. En utilisant un extracteur de Soxhlet, qui permet non seulement de réduire la quantité de solvant d'extraction mais aussi d'extraire en continu une plus grande quantité de 1,2,3-TMP, puis en optimisant la purification par distillation, le rendement isolé du produit **175** a pu être amélioré à 79% avec une excellente pureté (Tableau 46, entrée 8). Une analyse ICP-MS a en effet montré qu'il n'y a aucune trace résiduelle de sulfate de diméthyle dans le produit purifié.

3.2. Proposition de mécanisme

Les mécanismes impliqués dans les catalyses par transfert de phase ont été intensivement étudiés ces dernières décennies surtout dans des systèmes biphasiques liquide-liquide, mais relativement peu de travaux décrivent les mécanismes possibles dans un système solide-liquide.⁶⁶⁵ Basé sur nos observations, un système biphasique solide-liquide a été considéré, avec d'une part une phase solide anhydre (KOH) et une phase liquide comprenant le glycérol et le DMS (Schéma 218).

Par soucis de clarté, la représentation de l'hydrogénosulfate de tétrabutylammonium a été simplifiée. L'étape clé de cette transformation est la formation d'un hydroxyde d'ammonium **II** par échange d'ion sur la surface solide entre le TBAHS **Ia** et la base solide KOH. Cette première réaction forme une nouvelle phase solide KHSO_4 . La paire d'ions **II**, constituée de l'ammonium et de l'anion hydroxyde qui est devenu très réactif, réagit ensuite avec le glycérol **III** pour aboutir à l'alcoolate d'ammonium **IV** et l'élimination d'eau. Finalement, ce

dernier réagit avec le DMS pour donner le 3-méthoxypropan-1,2-diol **V** et la paire d'ions **Ib**. Dans un nouveau cycle catalytique, K_2SO_4 est formé par réaction de **Ib** avec l'hydroxyde de potassium et une deuxième méthylation du glycérol a lieu. Enfin, dans un dernier cycle, la méthylation du dernier hydroxyle libre abouti au 1,2,3-triméthoxypropane **VI**. De l'eau est formée durant la réaction, et comme déjà mentionné, celle-ci peut réagir avec le sulfate de diméthyle pour former du méthanol et de l'acide sulfurique.

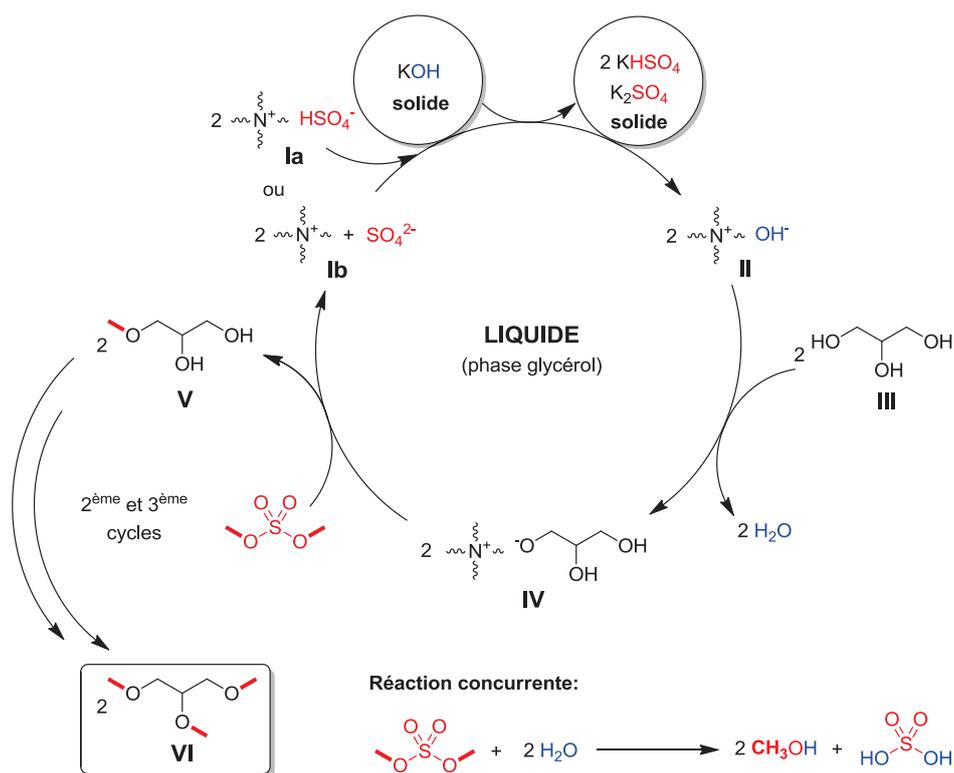


Schéma 218. Mécanisme proposé pour la synthèse du 1,2,3-TMP par catalyse de transfert de phase dans un système solide-liquide

D'après la littérature,^{665b} d'autres mécanismes proches peuvent être retenus pour cette réaction, comme une solubilisation partielle d'une faible quantité de KOH dans la phase glycérol hydrophile. L'échange d'ions avec TBAHS a alors lieu dans la phase liquide. Dans ce cas, le catalyseur n'interagit pas directement avec la surface solide mais avec les anions hydroxydes dissous dans la phase liquide et la présence de traces d'eau peuvent contribuer à la solubilisation de l'hydroxyde de potassium. Enfin, inspiré par un mécanisme interfacial dans un système liquide-liquide proposé par Makosza,^{665b} l'adsorption directe du glycérol sur la surface solide peut aussi être considérée. Le glycérol peut en effet être déprotoné à la surface de KOH. Selon ce modèle, l'anion glycérolate réagit avec le TBAHS pour donner la

paire d'ions **IV**, soluble dans la phase liquide dans laquelle la méthylation en intermédiaire **V** peut se produire.

3.3. Adaptation du procédé à la diméthylation de monoéthers de glycérol

Les composés de type 1-alkoxy-2,3-diméthoxypropanes et 1-aryloxy-2,3-diméthoxypropanes sont très peu décrits, car leur accès sélectif à partir du glycérol est difficile. Cependant, en variant la nature de la partie alkylée ou arylée, une nouvelle gamme de solvants aprotiques dérivés du glycérol pourrait être obtenue.

En combinant l'expérience acquise dans la préparation des MEG dans les chapitres 2 et 3 avec les conditions optimisées pour la synthèse du 1,2,3-TMP par catalyse par transfert de phase, un nouvel accès à une gamme variée de triéthers de glycérol a été mis au point. Par conséquent, deux procédés simples consécutifs ont été envisagés (Schéma 219).

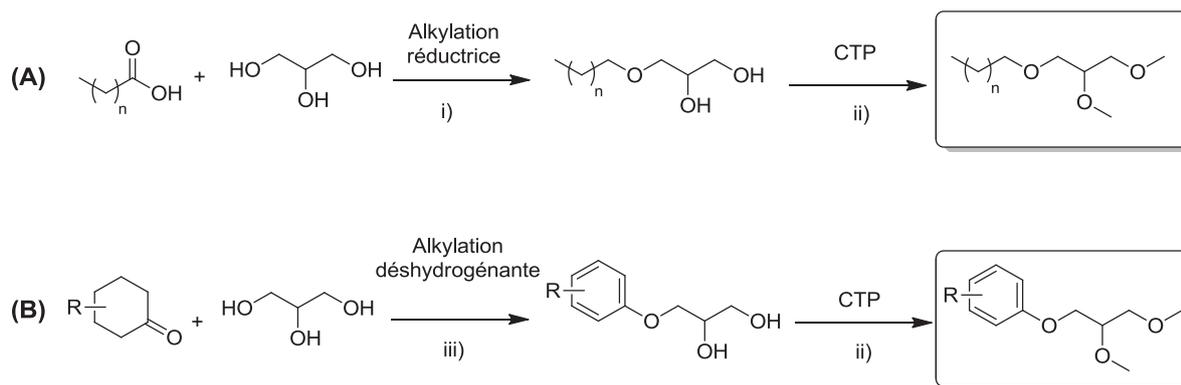


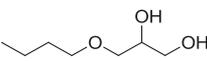
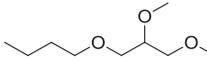
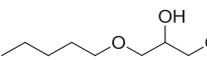
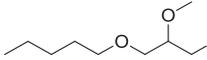
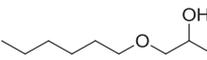
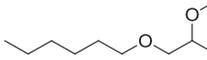
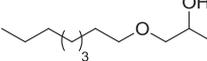
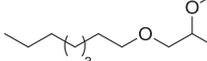
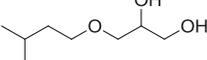
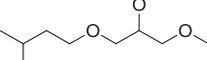
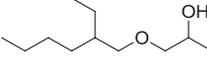
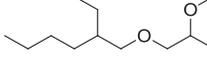
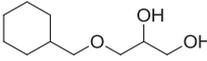
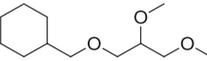
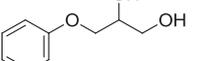
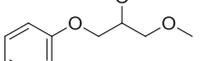
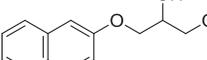
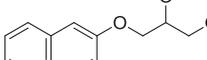
Schéma 219. Stratégies envisagées pour la préparation de composés de type **(A)** 1-alkoxy- et **(B)** 1-aryloxy-2,3-diméthoxypropanes. *Conditions:* i) ratio molaire acide carboxylique/glycérol 1:40, 1 %mol Pd/C (5%), 10 %m A35, 50 bar H₂, 120 °C, 16 h. ii) MEG (1 éq.), KOH (2,3 éq.), TBAHS (10 %mol), DMS (1,3 éq.), t. a., 24 h. iii) ratio molaire cyclohexanone/glycérol 1:20, 2 %mol Pd/C (5%), 130 °C, 60 h, réacteur ouvert (air) ou ratio molaire tétralone/glycérol 1:5, 1 %mol Pd/C (5%), 150 °C, 16 h, tube scellé (argon).

Le procédé **(A)** consiste à préparer dans un premier temps un 1-*O*-alkyléther de glycérol par une réaction d'alkylation réductrice d'un acide gras avec le glycérol, en utilisant les conditions optimisées développées dans le chapitre 2 qui mettent en jeu un système catalytique recyclable associant le Pd/C et l'Amberlyst 35, sous pression d'hydrogène et sans solvant. Alternativement, en utilisant des dérivés de la cyclohexanone et de la tétralone, des 1-*O*-aryléthers de glycérol peuvent être synthétisés par alkylation déshydrogénante, sans solvant et en présence de Pd/C recyclable (**(B)**, chapitre 3).

Enfin, la dernière étape, commune aux deux voies, est une méthylation des deux hydroxyles libres par CTP en présence de DMS et de KOH. La simplicité de ces deux procédures permet d'envisager une montée en échelle sans grandes modifications.

Plusieurs triéthers de glycérol ont été préparés en suivant ces deux séquences synthétiques (Tableau 47). Deux hydroxyles doivent être méthylés : les quantités de base et de sulfate de diméthyle ont donc été adaptées à 2,3 et 1,3 équivalents molaires, respectivement. Pour certains substrats solides à température ambiante, comme les aryléthers de glycérol **93** et **133**, le THF a du être ajouté comme solvant pour éviter les problèmes de miscibilité.

Tableau 47. Méthylation de monoéthers de glycérol par catalyse par transfert de phase^a

Entrée	Monoéther de glycérol	Produit	Conv. (MEG, %) ^b	Rdt isolé (%)	Rdt tot. (%) ^c	
	$ \begin{array}{c} \text{R-O-CH}_2\text{-CH(OH)-CH}_2\text{-OH} \\ \text{R = alkyl, aryl} \end{array} \xrightarrow[\text{sans solvant, t. a., 24 h}]{\begin{array}{c} 2,3 \text{ \u00e9q. KOH} \\ 1,3 \text{ \u00e9q. DMS} \\ 10 \text{ \%mol TBAHS} \end{array}} \begin{array}{c} \text{R-O-CH}_2\text{-CH(OCH}_3\text{)-CH}_2\text{-OCH}_3 \end{array} $					
1		8 	183	> 99	72	54
2		2 	184	> 99	75	56
3		9 	185	> 99	78	57
4		10 	186	> 99	72	43
5		16 	187	> 99	77	58
6		18 	188	> 99	74	45
7		21 	189	> 99	79	60
8^d		93 	190	> 99	88	59
9^d		133 	191	> 99	93	67

^aConditions: monoéther de glycérol (1 éq.), KOH (2,3 éq.), TBAHS (10 %mol), DMS (1,3 éq.), t. a., 24 h.

^bConversions déterminées par analyses RMN ¹H et CPG. ^cRendement sur les deux étapes (alkylation ou arylation + diméthylation). ^dRéaction dans le THF [2,0 M].

A partir du 1-*O*-butyloxyglycérol **8**, le 1-(2,3-diméthoxypropoxy)butane **183** a été isolé avec un rendement de 72% après la méthylation, pour un rendement global de 54% sur les deux étapes (alkylation réductrice et méthylation par catalyse par transfert de phase, entrée 1). Des résultats similaires ont été obtenus avec les MEG **2** et **9**. Les produits diméthylés **184** et **185** ont été obtenus avec des rendements respectifs de 75% et 78% (entrées 2 et 3). Bien que la méthylation du MEG **8** ait donné le produit **186** désiré avec un bon rendement de 72%, le rendement sur les deux étapes a chuté à 43%. Ce résultat s'explique par la moins bonne sélectivité de la réaction d'alkylation réductrice pour les MEG à chaînes alkylées plus longues (cf. chapitre 2). Dans le cas de l'acide octanoïque, le MEG **10** a en effet été isolé avec un rendement de 60% seulement. A partir des monoéthers de glycérol **16**, **18** et **21**, présentant une chaîne carbonée branchée ou cyclique, les triéthers **187**, **188** et **189** correspondants ont été obtenus avec des rendements respectifs de 77%, 74% et 79% (entrées 5 à 7). Finalement, deux méthylations par catalyse par transfert de phase ont été conduites sur les aryléthers de glycérol **93** et **133**, préalablement préparés par alkylation déshydrogénante de la cyclohexanone et de la β -tétralone. La réaction a donné les deux produits **190** et **191** avec de bons rendements isolés respectifs de 88% et 93% (entrées 8 et 9). Les conversions des monoéthers de glycérol étaient complètes dans chacune des réactions de méthylation. La formation d'une faible quantité de régioisomères monométhylés explique ainsi les rendements isolés compris entre 72% et 93%.

A notre connaissance, il n'existe aucune donnée expérimentale concernant les propriétés physico-chimiques de ces nouveaux triéthers de glycérol. L'évaluation de ces propriétés constituera donc une prochaine étape de ce travail, afin de trouver des applications spécifiques pour cette nouvelle famille de composés aprotiques biosourcés, comme par exemple dans le domaine des solvants.

3.4. Evaluation de la toxicité du 1,2,3-triméthoxypropane

Pour pouvoir considérer le 1,2,3-TMP comme un solvant viable et alternatif aux éthers classiques, son caractère biosourcé n'est pas suffisant. Celui-ci doit en effet montrer une faible toxicité et des caractéristiques physiques qui ne limitent pas son utilisation. Des tests toxicologiques sur ce composé ont été effectués par notre partenaire industriel, en suivant les

lignes directrices de l'Organisation de Coopération et de Développement Economiques (OCDE, Tableau 48).⁶⁶⁷

La seule donnée physique qui a pu être relevée dans la littérature concernant le 1,2,3-TMP est son point d'ébullition d'une valeur de 150 °C (entrée 1).^{659a} Le point éclair a été évalué en suivant la norme ISO 2719. Une valeur de 45,5 °C a été trouvée (entrée 2), ce qui le classerait comme liquide inflammable de catégorie 3. La grande majorité des éthers utilisés comme solvants sont de catégorie 2 (très inflammables, comme le THF, le 2-MeTHF ou le CPME par exemple), voire de catégorie 1 (extrêmement inflammables, comme l'éther diéthylique; l'ensemble des points éclair des solvants éthers classiques sont répertoriés dans le Tableau 44, p. 277).⁶⁶⁸ Ainsi, les caractéristiques physiques du 1,2,3-TMP permettent d'envisager une large gamme d'applications.

La toxicité du 1,2,3-TMP a été déterminée par des tests de toxicité aiguë dans un premier temps. Un test de toxicité aiguë par voie orale chez le rat (OCDE 423) a montré une dose létale médiane (LD₅₀) supérieure à 2000 mg/kg, qui est considérée comme non toxique (entrée 3).⁶⁶⁹ Un test de toxicité aiguë par voie cutanée sur le rat (OCDE 402) a également été effectué.⁶⁷⁰ La LD₅₀ est aussi supérieure à 2000 mg/kg révélant que le 1,2,3-TMP n'est pas toxique non plus dans ce cas (entrée 4). Un test d'irritation/corrosion cutanée sur le lapin (OCDE 404) a montré que le 1,2,3-TMP n'irrite pas la peau (entrée 5).⁶⁷¹ Cependant, un essai d'irritation oculaire chez le lapin (OCDE 405) a montré que le produit est irritant par voie oculaire (entrée 6).⁶⁷² Pour déterminer si le 1,2,3-TMP induit des réactions allergiques, une étude de sensibilisation cutanée (Local Lymph Node Assay, LLNA, OCDE 429) a été conduite.⁶⁷³ Celle-ci s'est révélée négative et n'a montré aucune hypersensibilisation induite par le solvant (entrée 7). Aucune activité mutagénique du 1,2,3-TMP n'a été observée dans un test de génotoxicité (test d'Ames, OCDE 471, entrée 8).⁶⁷⁴

⁶⁶⁷ Site internet <http://www.oecd.org/fr/>.

⁶⁶⁸ Définition des catégories sur le document « Liquides Inflammables » de l'INERIS, disponible sur http://www.ineris.fr/ghs-info/files/6%20CLP_liquides_inflammables_INERIS.pdf.

⁶⁶⁹ OCDE, *OECD guideline for the testing of chemicals, Acute Oral Toxicity – Acute Toxic Class Method (423)*. Disponible sur <http://www.oecdbookshop.org/oecd/index.asp?lang=en>.

⁶⁷⁰ OCDE, *OECD guideline for the testing of chemicals, Acute Dermal Toxicity (402)*. Disponible sur <http://www.oecdbookshop.org/oecd/index.asp?lang=en>.

⁶⁷¹ OCDE, *OECD guideline for the testing of chemicals, Acute Dermal Irritation/Corrosion (404)*. Disponible sur <http://www.oecdbookshop.org/oecd/index.asp?lang=en>.

⁶⁷² OCDE, *OECD guideline for the testing of chemicals, Acute Eye Irritation/Corrosion (405)*. Disponible sur <http://www.oecdbookshop.org/oecd/index.asp?lang=en>.

⁶⁷³ OCDE, *OECD guideline for the testing of chemicals, Skin Sensitization: Local Lymph Node Assay (429)*. Disponible sur <http://www.oecdbookshop.org/oecd/index.asp?lang=en>.

⁶⁷⁴ OCDE, *OECD guideline for the testing of chemicals, Bacterial Reverse Mutation Test (471)*. Disponible sur <http://www.oecdbookshop.org/oecd/index.asp?lang=en>

Tableau 48. Mesure du point éclair et tests toxicologiques du 1,2,3-triméthoxypropane

Entrée	Test	Norme ISO / OCDE	Résultat	Commentaire
1	Point d'ébullition	-	150 °C ^{659a}	Liquide inflammable de catégorie 3
2	Point éclair supérieur	ISO 2719	45,5 °C	
3	Toxicité orale aiguë	OCDE 423	LD ₅₀ (rats) > 2000 mg/kg	Non toxique
4	Toxicité cutanée aiguë	OCDE 402	LD ₅₀ (rats) > 2000 mg/kg	Non toxique
5	Effet irritant/corrosif aigu sur la peau	OCDE 404	Lapin: n'irrite pas la peau	
6	Effet irritant/corrosif aigu sur les yeux	OCDE 405	Lapin: irritant par voie oculaire	
7	Sensibilisation cutanée par LLNA	OCDE 429	Négatif, pas d'hypersensibilisation	
8	Mutation réverse sur les bactéries (géntotoxicité – test d'Ames)	OCDE 471	Négatif, non mutagène	
9	Biodégradabilité facile	OCDE 301B	6,4%	Peu biodégradable
10	Algues d'eau douce et cyanobactéries: essai d'inhibition de la croissance	OCDE 201	E _r C ₅₀ (72 h) > 0,104 g/L	Non toxique
11	<i>Daphnia sp.</i> , essai d'immobilisation immédiate	OCDE 202	EC ₅₀ (48 h) > 0,112 g/L	Non toxique
12	Poisson, essai de toxicité aiguë	OCDE 203	LC ₅₀ (96 h) > 0,104 g/L	Non toxique

La biodégradabilité du 1,2,3-TMP a été mesurée en menant un test d'évolution du CO₂ (OCDE 301 B).⁶⁷⁵ Après 28 jours, la biodégradation du produit est faible, avec une valeur relevée de 6,4% seulement, ce qui indique que le 1,2,3-TMP est peu biodégradable (entrée 9). Ce résultat devra néanmoins être complété par un test de bioaccumulation qui permettra de vérifier que le produit n'est pas bioaccumulable dans les organismes vivants.

Finalement, l'impact environnemental du 1,2,3-triméthoxypropane a été considéré plus en détail par des tests d'écotoxicité en environnement aquatique. Un essai d'inhibition de la croissance d'algues d'eaux douces et de cyanobactéries a d'abord été mené (OCDE 201).⁶⁷⁶ Dans cet essai, la concentration de 1,2,3-TMP qui inhibe la croissance de 50% après 72 h (E_rC₅₀) est supérieure à 0,104 g/L, qui est la concentration maximale prévue par le test (entrée 10). Par conséquent, le composé est considéré comme non toxique. La toxicité sur les

⁶⁷⁵ OCDE, *OECD guideline for the testing of chemicals, Ready Biodegradability (301)*. Disponible sur <http://www.oecdbookshop.org/oecd/index.asp?lang=en>.

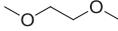
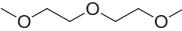
⁶⁷⁶ OCDE, *OECD guideline for the testing of chemicals, Freshwater Alga and Cyanobacteria, Growth Inhibition Test (201)*. Disponible sur <http://www.oecdbookshop.org/oecd/index.asp?lang=en>.

daphnies a aussi été mesurée par un essai d’immobilisation immédiate (OCDE 202).⁶⁷⁷ La concentration estimée pour immobiliser 50% des daphnies (EC₅₀) après 48 h d’exposition est supérieure à 0,112 g/L, correspondant ici aussi à la concentration maximale, ce qui signifie que le composé n’est pas toxique (entrée 11). Enfin, un test de toxicité aiguë sur le poisson a également montré que le 1,2,3-TMP n’est pas toxique, avec une concentration létale médiane (LC₅₀) après 96 h d’exposition supérieure à 0,104 g/L (OCDE 203, entrée 12).⁶⁷⁸

Ces études portant sur la toxicité du 1,2,3-TMP sur les organismes vivants et l’environnement sont donc très encourageantes et permettent d’envisager l’utilisation de ce composé comme solvant.

Les données disponibles pour le 1,2-diméthoxyéthane (glyme) et l’oxyde de bis(2-méthoxyéthyle) ou diglyme, montrent que les résultats pour le 1,2,3-TMP sont très comparables, voire meilleurs (Tableau 49). Le diglyme n’est cependant pas irritant pour les yeux (entrée 4). Le principal inconvénient des glymes est leur reprotoxicité, qu’il faudra encore vérifier pour le 1,2,3-TMP, tout comme sa bioaccumulation.

Tableau 49. Données Toxicologiques pour le 1,2-diméthoxyéthane et le di(2-méthoxyéthyl)éther

Entrée	Test	Glyme ⁶⁷⁹		Diglyme ⁶⁸⁰	
1	OCDE 423 (Toxicité orale aiguë)	LD ₅₀ = 5370 mg/kg		LD ₅₀ = 4760 mg/kg	
2	OCDE 402 (Toxicité cutanée aiguë)	LD ₅₀ > 5000 mg/kg		LD ₅₀ > 5000 mg/kg	
3	OCDE 404 (Effet irritant peau)	Irritant		Non irritant	
4	OCDE 405 (Effet irritant yeux)	Irritant		Non irritant	
5	OCDE 429 (sensibilisation LLNA)	Négatif		Négatif	
6	Reprotoxicité	Positif, reprotoxique		Positif, reprotoxique	
7	OCDE 471 (test d’Ames)	Non mutagène		Non mutagène	
8	Biodégradabilité	0%, non biodégradable		Non biodégradable	
9	OCDE 201 (algues)	Peu toxique		Peu toxique	
10	OCDE 202 (daphnies)	Peu toxique		Peu toxique	
11	OCDE 203 (poissons)	Non toxique		Non toxique	

⁶⁷⁷ OCDE, *OECD guideline for the testing of chemicals*, *Daphnia sp.*, *Acute Immobilisation Test (202)*. Disponible sur <http://www.oecdbookshop.org/oecd/index.asp?lang=en>.

⁶⁷⁸ OCDE, *OECD guideline for the testing of chemicals*, *Fish, Acute Toxicity Test (203)*. Disponible sur <http://www.oecdbookshop.org/oecd/index.asp?lang=en>.

⁶⁷⁹ [http://apps.echa.europa.eu/registered/data/dossiers/DISS-9d8beee2-40bf-6d1f-e044-00144f67d249/DISS-9d8beee2-40bf-6d1f-e044-00144f67d249.html](http://apps.echa.europa.eu/registered/data/dossiers/DISS-9d8beee2-40bf-6d1f-e044-00144f67d249/DISS-9d8beee2-40bf-6d1f-e044-00144f67d249_DISS-9d8beee2-40bf-6d1f-e044-00144f67d249.html).

⁶⁸⁰ [http://apps.echa.europa.eu/registered/data/dossiers/DISS-9c7de22e-295a-1a8d-e044-00144f67d249/DISS-9c7de22e-295a-1a8d-e044-00144f67d249.html](http://apps.echa.europa.eu/registered/data/dossiers/DISS-9c7de22e-295a-1a8d-e044-00144f67d249/DISS-9c7de22e-295a-1a8d-e044-00144f67d249_DISS-9c7de22e-295a-1a8d-e044-00144f67d249.html).

4. Valorisation du 1,2,3-triméthoxypropane comme solvant biosourcé alternatif

En synthèse organique, les solvants polaires aprotiques, dont certains éthers de la famille des glymes, sont encore utilisés en raison de leurs excellentes propriétés pour solubiliser des composés organiques de polarités variées et des sels. Leur toxicité et les difficultés à les séparer par des procédures de purification conventionnelles, comme l'évaporation sous pression réduite ou l'extraction liquide-liquide, sont de sérieux inconvénients. A ce jour, des alternatives efficaces n'ont pas encore été trouvées.

La nature biosourcée du 1,2,3-TMP et les résultats toxicologiques encourageants ont motivé son évaluation dans plusieurs transformations chimiques en tant que solvant. La plupart des exemples présentés n'ont cependant pas été optimisés, les conditions utilisées étant principalement basées sur des données issues de la littérature. La priorité était en effet de montrer que le 1,2,3-TMP peut-être un bon solvant de substitution pour différentes réactions.

Il est important de noter que malgré son haut point d'ébullition (150 °C) il est possible d'évaporer ce solvant sous pression réduite, ce qui simplifie les procédures d'extraction et de purification des produits et le recyclage du solvant.

4.1. Transestérification des esters méthyliques et des huiles végétales avec le glycérol

Les mono-esters de glycérol, ou monoglycérides, trouvent des applications dans de nombreux domaines en tant que tensioactifs (cf. chapitre 2). Néanmoins, le principal problème rencontré lors de leur synthèse par transestérification est la mauvaise solubilité du glycérol dans la phase ester méthylique ou la phase huile végétale, qui limite la sélectivité pour le composé cible. Dans le procédé de transestérification développé dans le chapitre 2, l'oxyde de baryum supporté sur alumine s'est révélé être un bon catalyseur hétérogène pour cette transformation. Cependant, afin d'augmenter la sélectivité de la réaction avec l'huile oléique **59**, le 1,2,3-TMP a été introduit comme co-solvant avec succès (Tableau 20, p. 130). Pour compléter cette étude, le 1,2,3-triméthoxypropane a aussi été utilisé dans la réaction de transestérification du stéarate de méthyle **48f** avec le glycérol et le diglycérol dans les mêmes conditions (Schéma 220).

Les expériences ont donc été menées avec une concentration en substrat **48f** ou **59** dans le 1,2,3-TMP de 0,5 M et 10% en masse de catalyseur, à 200 °C pendant 16 h dans un réacteur fermé sous argon. Ces essais ont été comparés avec des réactions sans solvant. Les résultats obtenus avec l'huile oléique ont aussi été rappelés (Tableau 50).

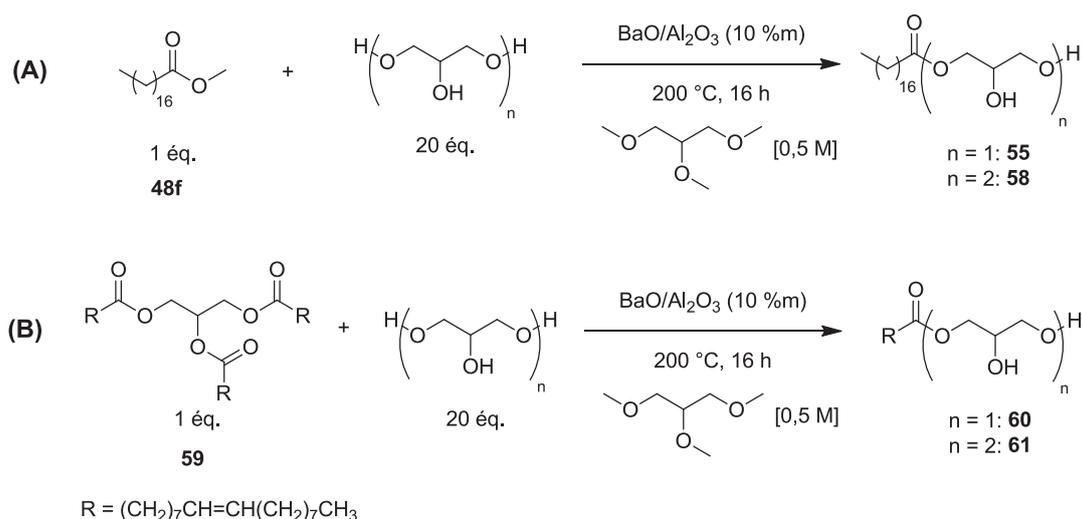


Schéma 220. Transestérification du glycérol ou du diglycérol avec (A) le stéarate de méthyle **48f** et (B) l'huile oléique **59** dans le 1,2,3-TMP.

Tableau 50. Essais de transestérification du stéarate de méthyle et de l'huile oléique avec le glycérol et le diglycérol dans le 1,2,3-TMP.^a

Entrée	Polyol	Substrat	Co-solvant [0,5 M]	Conv. (59 , %) ^b	Rendement isolé (%)	
					α-Monoester ^c	Diesters
1	Glycérol	Stéarate de méthyle 48f	-	94	54 (55)	40
2	Glycérol	Stéarate de méthyle 48f	1,2,3-TMP	> 99	78 (55)	22
3	Diglycérol	Stéarate de méthyle 48f	-	96	53 (58)	47
4	Diglycérol	Stéarate de méthyle 48f	1,2,3-TMP	> 99	67 (58)	33
5	Glycérol	Huile oléique 59	-	> 99	51 (60)	49
6	Glycérol	Huile oléique 59	1,2,3-TMP	> 99	88 (60)	12
7	Diglycérol	Huile oléique 59	-	> 99	41 (61)	50
8	Diglycérol	Huile oléique 59	1,2,3-TMP	> 99	63 (61)	22

^aConditions: ratio molaire substrat / (di)glycérol 1:20, BaO/Al₂O₃ (10 %m), 200 °C, 16 h. ^bConversions déterminées par analyses RMN ¹H. ^cNuméro du produit entre parenthèses.

La transestérification du stéarate de méthyle avec le glycérol sans solvant a donné le monoglycéride **55** correspondant avec un rendement isolé de 54% (entrée 1). Dans ces conditions, la conversion de l'ester méthylique n'était pas complète (94%) et 40% de diglycérides ont aussi été obtenus. Lorsque la réaction a été conduite dans le 1,2,3-TMP, le substrat a été complètement converti et le monoglycéride **55** désiré a pu être isolé avec un rendement amélioré à 78% (entrée 2). La même réaction avec le diglycérol a donné le stéarate de diglycérol **58** avec un rendement de 53% sans solvant (entrée 3), tandis qu'un essai dans le 1,2,3-TMP a permis d'atteindre 67% (entrée 4). Les essais de transestérification de l'huile oléique **59** avec le glycérol et le diglycérol ont aussi été plus sélectifs pour les monoglycérides

dans le 1,2,3-TMP. L'oléate de glycérol **60** et l'oléate de diglycérol **61** ont en effet été isolés avec des rendements respectifs de 88% et 63% en présence du solvant (entrées 6 et 8) alors qu'ils n'étaient que de 51% et 41%, respectivement, dans des conditions sans solvant (entrées 5 et 7).

Ainsi, le 1,2,3-TMP solubilise dans cette transformation les deux réactifs de polarité très différente dans une phase homogène, ce qui permet d'augmenter la sélectivité pour le produit cible.

4.2. Réactions organométalliques de types Grignard et Barbier

Depuis la découverte des réactions de Barbier et de Grignard au début du 20^{ème} siècle,⁶⁸¹ les réactions organométalliques ont été très étudiées en chimie organique comme outils efficaces pour la formation de liaisons C-C. Les solvants éthers anhydres, en particulier le THF, sont traditionnellement employés dans les réactions de Grignard afin d'assurer une bonne solubilité et une parfaite stabilité du réactif organométallique dans le milieu réactionnel. Le 1,2,3-TMP a ainsi été évalué comme solvant alternatif dans ce type de transformation (Schéma 221).

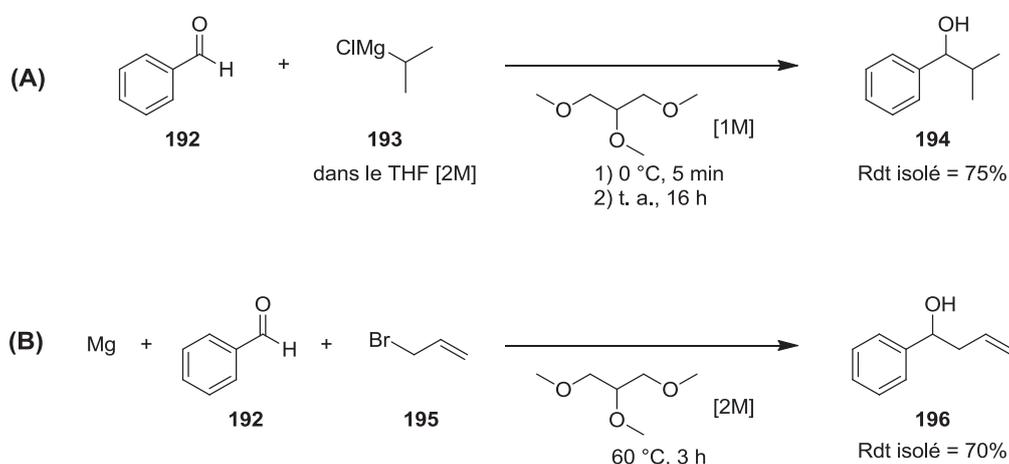


Schéma 221. (A) Réaction de Grignard du benzaldéhyde **192** avec le chlorure d'isopropylmagnésium **193** dans le 1,2,3-TMP. Conditions: **192** (2 mmol, [1,0 M] dans le 1,2,3-TMP), *i*PrMgCl **193** (3 mmol, [2,0 M] dans le THF), t. a., sous argon, 16 h. (B) Réaction de Barbier du benzaldéhyde **192** avec le bromure d'allyle **195** en présence de magnésium dans le 1,2,3-TMP. Conditions: **192** (4 mmol, [2,0 M] dans le 1,2,3-TMP, **195** (8 mmol), Mg (8 mmol), 60 °C, sous argon, 3 h.

⁶⁸¹ (a) P. Barbier, *Compt. Rend.*, **1899**, 128, 110; (b) V. Grignard, *Compt. Rend.*, **1900**, 130, 1322; (c) V. Grignard, *Ann. Chim.*, **1901**, 24, 433.

Très sensible aux traces d'eau, la réaction du benzaldéhyde **192** avec le chlorure d'isopropylmagnésium **193** (2,0 M dans le THF) donne généralement le produit **194** avec un bon rendement dans le THF anhydre. Cette transformation a été évaluée dans le 1,2,3-TMP, en additionnant l'organomagnésien **193** sur l'aldéhyde **192** en solution dans le 1,2,3-TMP à 0 °C. Après 16 h de réaction à température ambiante, l'alcool benzylique **194** a été isolé avec un rendement de 75% (Schéma 221, (A)). La réaction de Barbier a été évaluée dans le 1,2,3-TMP en faisant réagir le benzaldéhyde **192** avec le bromure d'allyle **195** en présence de magnésium métallique. Après 3 h à 60 °C, l'alcool **196** a été isolé avec un rendement de 70% (Schéma 221, (B)). Cependant, la préparation d'un réactif de Grignard dans le 1,2,3-TMP par réaction d'un halogénure d'alkyle avec du magnésium n'a pas été possible.

4.3. Réactions de couplages pour la formation de liaisons C-C : Suzuki, Sonogashira et Heck

Les couplages pour la formation de liaisons C-C, comme les réactions de Heck, Stille, Suzuki et Sonogashira font l'objet d'une intense recherche en raison de leur efficacité, leur compatibilité avec de nombreux groupes fonctionnels et de la diversité des produits qui peuvent être obtenus.^{432,682} Ces couplages ont également été étudiés dans différents milieux comme l'eau, les liquides ioniques, les fluides supercritiques et des solvants alternatifs.⁶⁸³

Trois couplages pallado-catalysés ont été réalisés dans le 1,2,3-TMP. D'abord, la réaction de Suzuki entre le 4-bromoanisole **197** et l'acide phénylboronique **198** a été évaluée dans le 1,2,3-TMP en présence d'un complexe de palladium(0), le tétrakis(triphénylphosphine)-palladium [Pd(PPh₃)₄] et d'un excès de base K₂CO₃ à 140 °C pendant 16 h (Schéma 222).

Sans optimisation des conditions expérimentales, la conversion du 4-bromoanisole était d'environ 80% et le produit biarylique **199** a été isolé avec un rendement de 63%. Un couplage de Sonogashira a également été étudié dans le 1,2,3-TMP en faisant réagir le réactif **197** avec le phénylacétylène **200**, en présence de CuI associé à [Pd(PPh₃)₄]. La *N,N*-diisopropylamine (DIPEA) a été utilisée comme base dans cette réaction. Après 16 h à 70 °C, le produit **201** désiré a été isolé avec un rendement de 76% (Schéma 223).

⁶⁸² Quelques articles et revues représentatifs : (a) T. Mizoroki, K. Mori, A. Ozaki, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **1971**, *44*, 581; (b) R. F. Heck, J. P. Nolley, *J. Org. Chem.*, **1972**, *37*, 2320-2322; (c) I. P. Beletskaya, A. V. Cheprakov, *Chem. Rev.*, **2000**, *100*, 3009-3066; (d) N. Miyaura, T. Yanagi, A. Suzuki, *Synth. Commun.*, **1981**, *11*, 513-519; (e) A. Suzuki, *J. Organomet. Chem.*, **1999**, *576*, 147-168; (f) K. Sonogashira, Y. Tohda, Y. Hagihara, *Tetrahedron Lett.*, **1975**, (50), 4467-4470; (g) R. Chinchilla, C. Nájera, *Chem. Rev.*, **2007**, *107*, 874-922.

⁶⁸³ (a) C.-J. Li, *Chem. Rev.*, **2005**, *105*, 3095-3165; (b) J. Dupont, R. F. de Souza, P. A. Z. Suarez, *Chem. Rev.*, **2002**, *102*, 3667-3692; (c) R. S. Oakes, A. A. Clifford, C. M. Rayner, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **2001**, (9), 917-941.

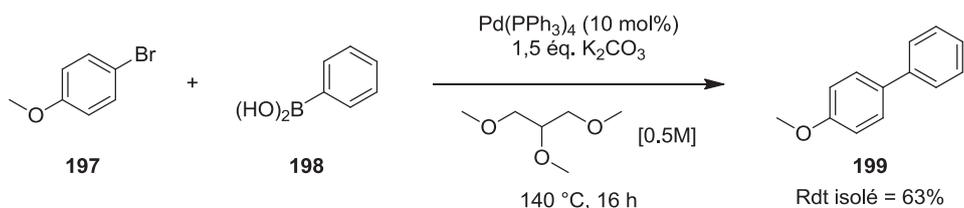


Schéma 222. Couplage de Suzuki entre le 4-bromoanisole **197** et l'acide phénylboronique **198** dans le 1,2,3-TMP. *Conditions:* **15** (1 mmol, [0,5 M] dans le 1,2,3-TMP), **198** (1,5 mmol), [Pd(PPh₃)₄] (10 %mol), K₂CO₃ (1,5 mmol), 140 °C, sous argon, 16 h.

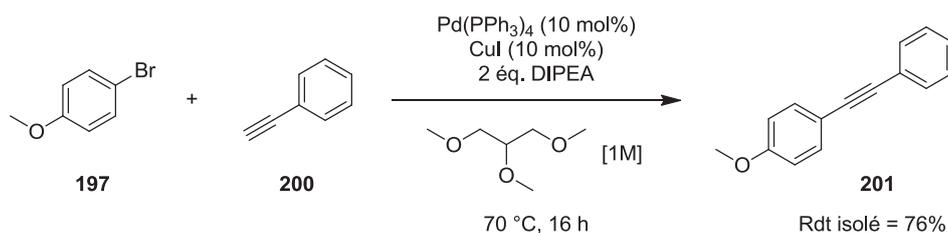


Schéma 223. Couplage de Sonogashira entre le 4-bromoanisole **197** et le phénylacétylène **200** dans le 1,2,3-TMP. *Conditions:* **197** (1 mmol, [1,0 M] dans le 1,2,3-TMP), **200** (1,6 mmol), DIPEA (2 mmol), CuI (10 %mol), [Pd(PPh₃)₄] (10 %mol), 70 °C, sous argon, 16 h.

Finalement, le 1,2,3-TMP a été employé comme solvant dans un couplage de Heck entre le 4-bromoanisole **197** et le styrène **202**. La DIPEA a de nouveau été choisie comme base, l'acétate de palladium comme catalyseur métallique en association avec le ligand cyclohexyl JohnPhos (**L**). La réaction a été menée à 100 °C pendant 16 h. Dans ces conditions, le produit **203** a pu être isolé avec un rendement de 75% (Schéma 224).

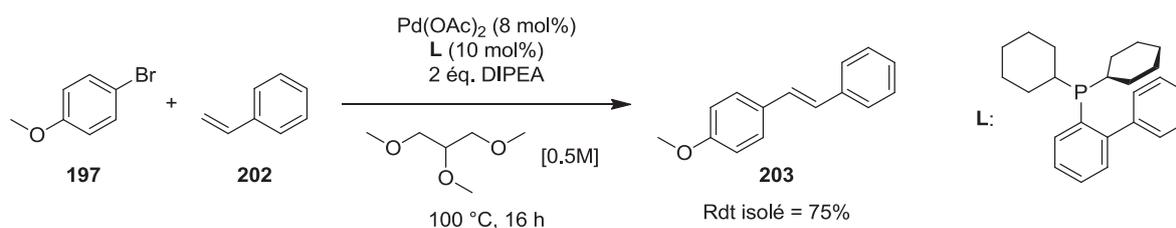


Schéma 224. Couplage de Heck entre le 4-bromoanisole **197** et le styrène **202** dans le 1,2,3-TMP. *Conditions:* **197** (1 mmol, [0,5 M] dans le 1,2,3-TMP), **202** (2 mmol), DIPEA (2 mmol), Pd(OAc)₂ (8 %mol), **L** (10 %mol), 100 °C, sous argon, 16 h.

Ainsi, dans ces trois exemples, le 1,2,3-TMP a été employé avec succès comme solvant alternatif dans des réactions de couplage.

4.4. Synthèse d'éthers aromatiques par alkylation déshydrogénante

Comme déjà mentionné dans le chapitre 3, la formation de liaisons C-O est très étudiée et de nombreuses méthodologies ont été développées. Dans le procédé d'alkylation déshydrogénante entre un dérivé de la cyclohexanone et un alcool mis au point dans ce chapitre, aucun solvant n'est nécessaire. L'alcool est en effet introduit en excès dans le milieu réactionnel, à hauteur de 5 équivalents molaires. Même si cet excès d'alcool peut être recyclé à l'issue de la réaction, de telles conditions sont parfois difficilement applicables lorsque les deux réactifs sont chers ou solides.

Par conséquent, une réaction entre l'hexanol **78a** et la cyclohexanone **79a** a été envisagée dans le 1,2,3-TMP en utilisant une quantité de réactifs proche de la stœchiométrie. Les conditions non aérobies ont été utilisées (conditions **B**), avec deux équivalents molaires de 1-octène comme accepteur d'hydrogène et 1 %mol de Pd/C, à 150 °C dans un réacteur scellé (Schéma 225).

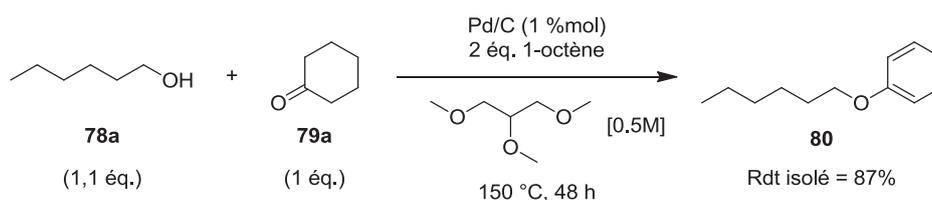


Schéma 225. Alkylation déshydrogénante de la cyclohexanone **79a** avec l'hexanol **78a** dans le 1,2,3-TMP. Conditions: **78a** (3,3 mmol), **79a** (3 mmol, [2,0 M] dans le 1,2,3-TMP), 1-octène (6 mmol), Pd/C (1 %mol), 150 °C, 48 h, tube scellé (argon).

La conversion complète a été atteinte après 48 h de réaction, en raison de la dilution du milieu qui a ralenti la vitesse de la réaction. Néanmoins, la sélectivité pour le produit cible reste excellente et l'éther aromatique **80** a pu être isolé avec un très bon rendement de 87% (cf. CPG du milieu sur la Figure 28 en annexes p. 340). Ainsi, le 1,2,3-TMP pourrait être un bon solvant dans cette transformation chimique lorsque les deux substrats sont chers, peu miscibles et/ou solides.

4.5. Réduction de fonctions azotées et oxygénées

Les réactions de réduction de fonctions organiques sont très utilisées en chimie organique et peuvent s'exécuter sous hydrogénation catalytique ou par action d'un hydrure. Dans cette dernière catégorie, les plus connus sont les hydrures de bore et d'aluminium, qui sont

cependant chers, dangereux et nécessitent des précautions d'emploi.⁶⁸⁴ Au laboratoire, le 1,1,3,3-tétraméthylidisiloxane (TMDS), un co-produit de l'industrie du silicone, a été utilisé comme source d'hydrure sûre et facilement manipulable pour la réduction d'une variété de fonctions organiques en présence d'un catalyseur métallique homogène.⁶⁸⁵ Ces méthodologies représentent des conditions alternatives et plus sûres pour la réduction de fonctions organiques, avec une bonne chimiosélectivité.

Dans cette partie, le 1,2,3-TMP a été évalué comme solvant pour la réduction de quatre fonctions organiques différentes en utilisant d'abord des conditions classiques, puis en employant les méthodologies développées au laboratoire. Enfin, ce solvant a également été employé dans un nouveau procédé de réduction de la fonction nitrile en fonction amine, en présence d'un catalyseur de cuivre associé au TMDS (Schéma 226).

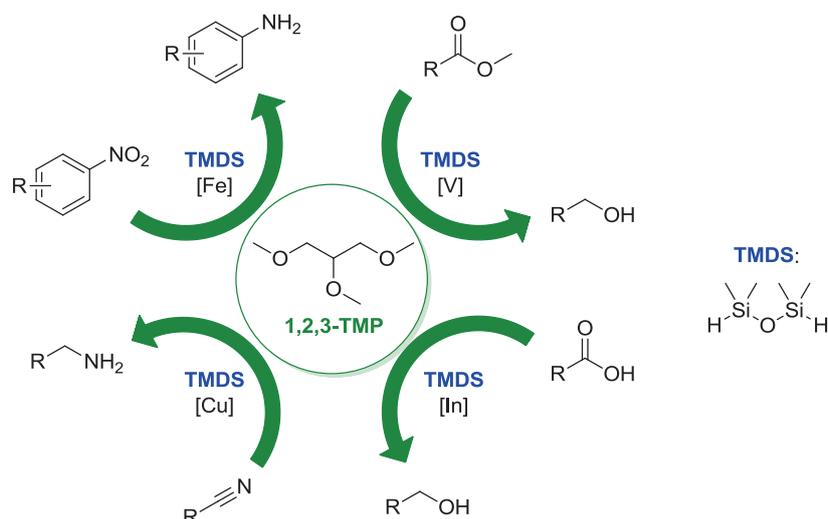


Schéma 226. Utilisation du 1,2,3-TMP comme solvant dans des procédés de réduction de fonctions nitro, ester, acide et nitrile selon une nouvelle méthodologie associant le TMDS avec un catalyseur de cuivre

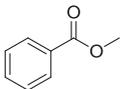
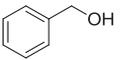
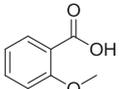
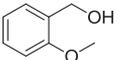
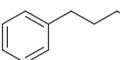
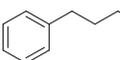
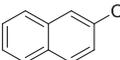
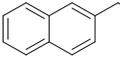
⁶⁸⁴ J. Seyden-Penne, *Reductions by the Alumino- and Borohydrides*, Wiley-VCH, New York, **1991**.

⁶⁸⁵ a) L. Pehlivan, E. Métay, D. Delbrayelle, G. Mignani, M. Lemaire, *Tetrahedron*, **2012**, *68*, 3151-3155; b) S. Laval, W. Dayoub, L. Pehlivan, E. Métay, A. Favre-Réguillon, D. Delbrayelle, G. Mignani, M. Lemaire, *Tetrahedron Lett.*, **2011**, *52*, 4072-4075; c) S. Laval, W. Dayoub, A. Favre-Réguillon, P. Demonchaux, G. Mignani, M. Lemaire, *Tetrahedron Lett.*, **2010**, *51*, 2092-2094; d) L. Pehlivan, E. Métay, S. Laval, W. Dayoub, P. Demonchaux, G. Mignani, M. Lemaire, *Tetrahedron*, **2011**, *67*, 1971-1976; e) L. Pehlivan, E. Métay, S. Laval, W. Dayoub, P. Demonchaux, G. Mignani, M. Lemaire, *Tetrahedron Lett.*, **2010**, *51*, 1939-1941; f) Y.-J. Zhang, W. Dayoub, G.-R. Chen, M. Lemaire, *Eur. J. Org. Chem.*, **2012**, 1960-1966; g) L. Pehlivan, E. Métay, O. Boyron, P. Demonchaux, G. Mignani, M. Lemaire, *Eur. J. Org. Chem.*, **2011**, 4687-4692; h) S. Laval, W. Dayoub, A. Favre-Réguillon, M. Berthod, P. Demonchaux, G. Mignani and M. Lemaire, *Tetrahedron Lett.*, **2009**, *50*, 7005-7007; i) L. Pehlivan, E. Métay, D. Delbrayelle, G. Mignani, M. Lemaire, *Eur. J. Org. Chem.*, **2012**, 4689-4693; j) L. Pehlivan, E. Métay, S. Laval, W. Dayoub, D. Delbrayelle, G. Mignani and M. Lemaire, *Eur. J. Org. Chem.*, **2011**, 7400-7406; k) Y.-J. Zhang, W. Dayoub, G.-R. Chen, M. Lemaire, *Tetrahedron*, **2012**, *68*, 7400-7407.

4.5.1. Réduction de fonctions organiques avec le tétrahydroaluminate de lithium (LiAlH_4)

Dans un premier temps, le 1,2,3-TMP a été évalué comme solvant alternatif pour la réduction de fonctions organiques en utilisant une approche traditionnelle avec un à deux équivalents molaires de tétrahydroaluminate de lithium (LiAlH_4 , Tableau 51).

Tableau 51. Réduction de fonctions organiques dans le 1,2,3-TMP avec LiAlH_4 ^a

Entrée	Substrat	Produit	Conv. (%) ^b	Rdt isolé (%)
1	 204	 208	> 99	99
2	 205	 209	> 99	97
3 ^c	 206	 210	> 99	81
4 ^c	 207	 211	> 99	38

^aConditions: substrat (2 mmol, [1,0 M] dans le 1,2,3-TMP), LiAlH_4 (1,2 éq.), t. a., 2 h. ^bConversions déterminées par analyses RMN ¹H. ^cRéaction avec 2 éq. de LiAlH_4 .

Les réactions ont été conduites à température ambiante durant 2 h. Le benzoate de méthyle **204** a été réduit en alcool benzylique **208** avec un rendement quantitatif (entrée 1) tandis que l'acide 2-méthoxybenzoïque **205** a donné l'alcool **209** correspondant avec un rendement de 97% (entrée 2). Les nitriles ont également été réduits dans le 1,2,3-TMP, comme le 4-phénylbutyronitrile **206** en amine **210** avec un bon rendement de 81% (entrée 3). Cependant, la réduction du naphthalèn-2-carbonitrile **207**, bien que complète, n'a donné l'amine **211** qu'avec un rendement isolé de 38% (entrée 4). Ce mauvais résultat, déjà observé dans la littérature,⁶⁸⁶ s'expliquerait par des problèmes de purification liés à la présence d'une large quantité de sels d'aluminium qui rendent difficile l'extraction du produit réduit.

Ce dernier exemple montre bien l'un des inconvénients des hydrures de bore et d'aluminium classiques qui, outre leur toxicité et leur grande réactivité en présence d'eau, forment une large quantité de sels en fin de réaction.

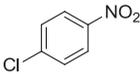
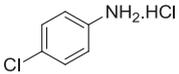
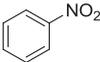
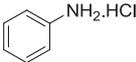
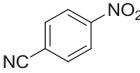
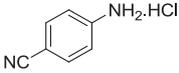
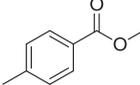
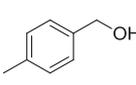
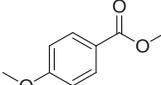
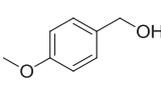
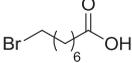
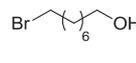
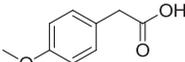
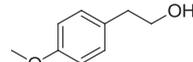
⁶⁸⁶ S. Pandey, K. A. Fletcher, S. N. Baker, G. A. Baker, J. DeLuca, M. F. Fennie, M. C. O'Sullivan, *J. Photochem. Photobiol. A*, **2004**, 162, 387-398.

4.5.2. Réduction de fonctions organiques avec le 1,1,3,3-tétraméthylsiloxane (TMDS)

Les procédés alternatifs développés au laboratoire pour la réduction de fonctions organiques avec le TMDS en association avec un catalyseur métallique sont très sensibles à la nature du solvant.⁶⁸⁵ Dans ces méthodologies, le toluène, le THF et le dichlorométhane, tous d'origine pétrochimique, ont montré les meilleurs résultats. Il était ainsi intéressant d'évaluer le 1,2,3-TMP comme solvant alternatif dans ces procédés.

La réduction des fonctions nitro, ester et acide carboxylique a ainsi été évaluée dans le 1,2,3-TMP en nous basant sur les conditions optimisées décrites (Tableau 52).

Tableau 52. Réduction de fonctions organiques dans le 1,2,3-TMP avec le TMDS en association avec un catalyseur métallique

Entrée	Substrat	Catalyseur métallique	Produit	Conv. (%) ^a	Rdt isolé (%)
1 ^b	 212	Fe(acac) ₃	 218	> 99	95
2 ^b	 166a	Fe(acac) ₃	 219	> 99	96
3 ^b	 213	Fe(acac) ₃	 220	> 99	94
4 ^c	 48f	V(O)(OiPr) ₃	 221	> 99	81
5 ^c	 214	V(O)(OiPr) ₃	 222	> 99	99
6 ^c	 215	V(O)(OiPr) ₃	 223	65	59
7 ^d	 216	InBr ₃	 224	> 99	95
8 ^d	 217	InBr ₃	 225	> 99	66

^aConversions déterminées par analyses RMN ¹H. ^bConditions: nitroarène (3 mmol, [1,0 M] dans le 1,2,3-TMP), Fe(acac)₃ (10 %mol), TMDS (3 éq., 9 mmol), 80 °C, 16 h. ^cConditions: ester méthylique (8 mmol, [2,0 M] dans le 1,2,3-TMP), V(O)(OiPr)₃ (1 %mol), TMDS (2 éq., 16 mmol), 100 °C, 24 h. ^dConditions: acide carboxylique (5 mmol, [1,0 M] dans le 1,2,3-TMP), InBr₃ (1 %mol), TMDS (2 éq., 10 mmol), 60 °C, 24 h.

Trois essais de réduction de nitroarènes ont été réalisés avec une quantité catalytique de Fe(acac)₃ (10 %mol) associé au TMDS.^{685d,e} Tous les substrats ont été réduits dans le 1,2,3-TMP en anilines **218**, **219** et **220** qui ont été isolées sous la forme de chlorures (entrées 1

à 3). Les réactions sont chimiosélectives car aucune déshalogénéation (entrée 1) ni réduction de la fonction nitrile (entrée 3) n'ont été observées. En comparant ces résultats dans le 1,2,3-TMP avec la procédure initiale qui emploie le THF comme solvant de la réaction, les rendements isolés sont similaires. Par exemple, la réduction du nitrobenzène **166a** dans le THF a donné l'aniline **219** avec un rendement de 99%, contre 96% dans le 1,2,3-TMP (entrée 2).

Ensuite, trois esters méthyliques ont été réduits en alcools correspondants avec 1 %molaire d'un complexe de vanadium (V(O)(OiPr)₃) et du TMDS comme source d'hydrure. Dans ces exemples, le 1,2,3-TMP remplace le toluène.^{685j} Le stéarate de méthyle **48f** a été réduit en alcool stéarique **221** avec un rendement isolé de 81% (entrée 4), tandis que la réduction de l'ester aromatique **214** a donné l'alcool **222** quantitativement (entrée 5). Cependant, les mêmes limitations que dans l'étude initiale ont été observées,^{685j} puisque le *para*-méthoxybenzoate de méthyle **215** n'a été converti qu'à 65%, pour un rendement isolé en alcool **223** de 59% (entrée 6). De plus, les esters méthyliques aromatiques comportant des groupements azotés, comme le 4-cyanobenzoate de méthyle, n'ont pas pu être réduits.

Finalement, des acides carboxyliques ont été sélectivement réduits en alcools dans le 1,2,3-TMP en présence de 1% molaire de tribromure d'indium (InBr₃) associé avec le TMDS. Dans ces exemples, le 1,2,3-TMP a efficacement remplacé le toluène ou le dichlorométhane utilisés dans les études antérieures.^{685i,687} Les réductions des acides **216** et **217** ont donné les alcools **224** et **225** avec des rendements respectifs de 95% et 66%, sans déshalogénéation du substrat **216** (entrées 7 et 8).

4.5.3. Nouvelle méthode de réduction de la fonction nitrile

Au laboratoire, la réduction des nitriles aromatiques et aliphatiques en amines correspondantes a été décrite en employant une quantité stœchiométrique de complexe de titane Ti(OiPr)₄ avec du TMDS dans le toluène.^{685h} Même si les produits sont obtenus avec de bons rendements selon cette méthodologie, une grande quantité de sels est également formée, rendant les procédures d'extraction et de purification parfois difficiles à réaliser. Ainsi, une nouvelle méthode de réduction de la fonction nitrile a été développée dans le 1,2,3-TMP ou le 2-MeTHF comme solvants alternatifs biosourcés en employant une quantité catalytique d'un complexe métallique associé au TMDS.

⁶⁸⁷ (a) N. Sakai, K. Kawana, R. Ikeda, Y. Nakaike, T. Konakahara, *Eur. J. Org. Chem.*, **2011**, (17), 3178-3183; (b) N. Sakai, Y. Usui, R. Ikeda, T. Konakahara, *Adv. Synth. Catal.*, **2011**, 353, 3397-3401.

4.5.3.1. Faisabilité et optimisation des conditions de réaction

Suite aux travaux antérieurs réalisés au laboratoire lors de la thèse de Leyla Pehlivan,⁶⁸⁸ plusieurs complexes métalliques ont été évalués en association avec des hydrosiloxanes comme sources d'hydrures et en particulier le TMDS ou le polyméthylhydrosiloxane (PMHS), un polymère de 40 unités. Le benzonitrile **226** a été utilisé comme substrat modèle et le toluène comme solvant de réaction initial. De nombreux essais ont été effectués à une température de 100 °C pendant 24 h avec des complexes de cobalt, de palladium, de nickel, de cuivre, de fer et de bismuth, en association avec le PMHS ou le TMDS. Dans la grande majorité des cas, aucune réaction n'a eu lieu.

Néanmoins, avec certains systèmes, et notamment avec le triflate de cuivre Cu(OTf)₂, la benzylamine **227** a pu être observée (Tableau 53).

Tableau 53. Optimisation des conditions expérimentales pour la réduction du benzonitrile **226**^a

[catalyseur métallique]
TMDS (2-4 éq.)
solvant [0,5 M], 24 h

Entrée	Catalyseur (%mol)	TMDS (éq.)	Solvant [0,5 M]	Temp. (°C)	Rendement (%) ^b
1	Cu(OTf) ₂ (20)	4	Toluène	100	0
2	Cu(OTf) ₂ (20)	4	2-MeTHF	100	> 95
3	Cu(OTf) ₂ (10)	2	2-MeTHF	100	82 ^c
4	Cu(OTf) ₂ (10)	2	2-MeTHF	60	< 30
5	Cu(OTf) ₂ (10)	2	1,2,3-TMP	100	94 ^c

^aConditions: benzonitrile **226** (2 mmol, [0,5 M] dans un solvant anhydre), complexe métallique (10-20 %mol), TMDS (2-4 éq.), 100 °C, 24 h, tube scellé (argon). ^bRendements déterminés par analyses RMN ¹H. ^cRendement isolé du chlorhydrate avec une pureté > 99% après traitement acide (HCl/Et₂O, 2 M).

Avec 20 %mol de triflate de cuivre et 4 moles de TMDS pour 1 mole de benzonitrile, soit 8 hydrures introduits, aucune conversion en benzylamine **227** n'a été observée (entrée 1). D'une manière inattendue, celle-ci a dépassé 95% lorsque le toluène a été remplacé par le 2-MeTHF (entrée 2). Ce résultat met en évidence le rôle clé du solvant dans cette réaction. A notre connaissance, le triflate de cuivre n'a jamais été employé pour la réduction de nitriles

⁶⁸⁸ L. Pehlivan, *Nouveaux systèmes réducteurs utilisant des hydrosiloxanes comme substitués des hydrures de bore et d'aluminium, Application à la réduction de fonctions azotées et oxygénées*, Thèse de l'Université Lyon 1, n° d'ordre 222-2012, **2012**.

avec le TMDS. En effet, ce catalyseur a été utilisé en association avec un silane ou un siloxane pour la réduction d'acétals en éthers,^{241,685f} d'aldéhydes et d'acides carboxyliques en alcools^{685k} et d'oxydes de phosphines en phosphines.⁶⁸⁹

Une fois le Cu(OTf)₂ sélectionné comme catalyseur, les autres paramètres expérimentaux ont été optimisés. La quantité du complexe métallique a pu être diminuée à 10 %mol et celle de TMDS à 2 mol/mol, soit 4 hydrures par mole de substrat. Dans ces conditions, la benzylamine **227** a été isolée sous forme de chlorhydrate avec un rendement de 82% (entrée 3). La température réactionnelle est un paramètre important, car à 60 °C la conversion est faible après 24 h de réaction (entrée 4). Finalement, lorsque la réduction du benzonitrile **226** a été réalisée dans le 1,2,3-TMP avec 10 %mol de Cu(OTf)₂ et 2 équivalents molaires de TMDS, l'amine cible a pu être isolée avec un excellent rendement de 94% après 24 h de réaction à 100 °C (entrée 5).

Le 1,2,3-TMP a donc un effet positif dans la réduction des nitriles avec ce système réducteur.

4.5.3.2. Application à différents substrats

Les conditions optimisées rappelées dans le Schéma 227 ont ensuite été utilisées pour réduire des nitriles aliphatiques et aromatiques, en comparant les résultats obtenus dans les deux meilleurs solvants, à savoir le 2-MeTHF et le 1,2,3-TMP. Les amines correspondantes ont ensuite été isolées sous forme de chlorhydrates après un traitement acide (Tableau 54).

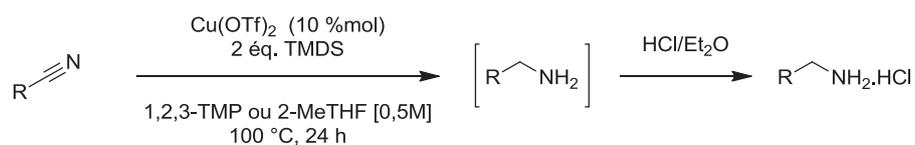


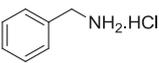
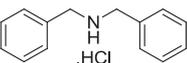
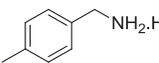
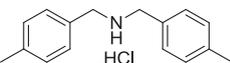
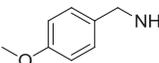
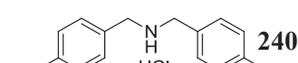
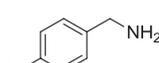
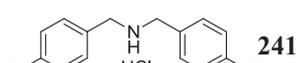
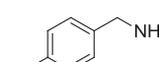
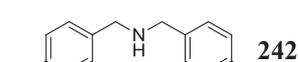
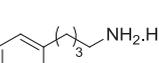
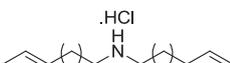
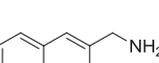
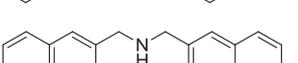
Schéma 227. Conditions optimisées pour la réduction de nitriles en amines, dans le 2-MeTHF et le 1,2,3-TMP

Le benzonitrile **226** a été sélectivement réduit en benzylamine **227** correspondante dans les deux solvants avec de bons rendements isolés (entrée 1). La présence d'un groupement électrodonneur en position *para* du cycle aromatique sur les substrats **228** et **229** n'a pas affecté la réduction sélective de la fonction nitrile en amine. Les amines primaires **232** et **233** ont en effet été obtenues avec une excellente sélectivité et isolées avec des rendements supérieurs à 94% dans les deux solvants (entrées 2 et 3). Cependant, une première différence entre le 2-MeTHF et le 1,2,3-TMP a été relevée dans la réduction du 4-chlorobenzonitrile

⁶⁸⁹ Y. Li, S. Das, S. Zhou, K. Junge and M. Beller, *J. Am. Chem. Soc.*, **2012**, *134*, 9727-9732.

230. Dans le 2-MeTHF, un mélange d'amines primaire **234** et secondaire **241** a été obtenu dans un ratio 90:10, alors que dans le 1,2,3-TMP la sélectivité de la réaction pour l'amine primaire **234** est restée excellente pour un rendement isolé de 94% (entrée 4). De la même manière, la réduction du 4-hydroxybenzonnitrile **231** dans le 2-MeTHF a donné un mélange d'amines primaire **235** et secondaire **242** avec un ratio 86:14 alors que la réaction dans le 1,2,3-TMP est restée sélective pour l'amine primaire **235** isolée sous forme de sel avec un rendement de 97% (entrée 5; Spectres RMN ¹H des bruts réactionnels sur la Figure 29 en annexes p. 340). La réduction d'un nitrile aliphatique, le 4-phénylbutyronitrile **206** a été sélective pour l'amine primaire dans les deux solvants, mais un meilleur rendement dans le 1,2,3-TMP (89%) que dans le 2-MeTHF (78%) a été obtenu (entrée 6).

Tableau 54. Réduction de nitriles en amines avec le système Cu(OTf)₂/TMDS dans le 2-MeTHF et le 1,2,3-TMP^a

Entrée	Nitrile	Amine primaire A	Amine secondaire B	Solvant	Ratio A / B	Rdt (%) ^b
1	 226	 227	 238	2-MeTHF	100:0	82
				1,2,3-TMP	100:0	94
2	 228	 232	 239	2-MeTHF	100:0	95
				1,2,3-TMP	100:0	96
3	 229	 233	 240	2-MeTHF	100:0	97
				1,2,3-TMP	100:0	94
4	 230	 234	 241	2-MeTHF	90:10	75
				1,2,3-TMP	100:0	94
5	 231	 235	 242	2-MeTHF	86:14	62
				1,2,3-TMP	100:0	97
6	 206	 236	 243	2-MeTHF	100:0	78
				1,2,3-TMP	100:0	89
7	 207	 237	 244	2-MeTHF	70:30	-
				1,2,3-TMP	>95:5	81

^aConditions: nitrile (2 mmol, [0,5 M] dans le 2-MeTHF ou le 1,2,3-TMP), Cu(OTf)₂ (10 %mol), TMDS (4 mmol), 100 °C, 24 h, tube scellé (argon). ^bRendement isolé en amine primaire sous forme de chlorhydrate avec une pureté > 99% après traitement acide (HCl/Et₂O, 2 M).

Enfin, à partir du naphthalèn-2-carbonitrile **207**, la différence entre les deux solvants était encore plus prononcée. Dans le 2-MeTHF, un mélange de produits réduits **237** et **244** a été obtenu dans un ratio 70:30, ce qui rend difficile la purification du composé **237** par précipitation. Dans le 1,2,3-TMP au contraire, la sélectivité de la réduction pour l'amine

primaire est supérieure à 95%, ce qui a permis sa purification avec un rendement de 81% (entrée 7). Ce dernier résultat peut être comparé avec la méthode employant LiAlH_4 , qui a donné l'amine primaire avec un rendement de seulement 38% (Tableau 51, p. 306, entrée 4).

4.6. Dissolution de polymères

Comme souligné par Jessop,^{625a} les solvants employés comme milieux réactionnels en synthèse organique dans le secteur académique ne représentent qu'un faible pourcentage du volume total consommé. Ils sont en effet utilisés dans de nombreuses activités industrielles à grande échelle comme nous l'avons évoqué dans l'introduction de ce chapitre (Figure 19, p. 273). Pour diminuer l'impact environnemental global des solvants, d'autres applications doivent par conséquent être considérées. Par exemple, dans le domaine des polymères synthétiques, dont le marché est estimé à plus de 30 millions de tonnes chaque année, les solvants représentent la plus grande part de déchets.^{633d} Ils jouent en effet des rôles clés dans cette industrie comme milieux réactionnels, le recyclage des plastiques ou la production de matériaux et de composés chimiques dérivés.⁶⁹⁰ Des alternatives plus acceptables d'un point de vue environnemental ont aussi été évaluées comme l'eau, les liquides ioniques et les fluides supercritiques.^{633d} Dans ce contexte, le 1,2,3-TMP est un solvant biosourcé et peu toxique qui pourrait être employé pour le recyclage des polymères.

Pour avoir une idée de sa capacité à dissoudre les polymères, des essais de solubilisation de différentes structures ont été effectués dans le 1,2,3-TMP en employant un protocole simple. Dans un tube scellé sous argon, une masse définie de polymère a été ajoutée à 2 mL de 1,2,3-triméthoxypropane. La solution a ensuite été chauffée durant un temps défini sous vive agitation (800 tr/min). Enfin, 1 mL du liquide surnageant a été exactement prélevé à haute température, puis évaporé sous pression réduite. La masse du résidu solide obtenu a ensuite été pesée pour avoir une valeur de la concentration à saturation du polymère à température définie (Tableau 55).

Les polyamides comme le nylon 6, le nylon 6,6 et le nylon 11 ne sont que peu solubles dans le 1,2,3-TMP, avec des valeurs comprises entre 1 et 4 g/L à 120 °C (entrées 1 à 3). Ces résultats ne sont pas surprenants car il est en effet très difficile de solubiliser des polyamides dans des solvants conventionnels non protiques. Seuls certains solvants donneurs et accepteurs de liaisons hydrogènes dissolvent efficacement ces structures.⁶⁹¹

⁶⁹⁰ B. A. Miller-Chou, J. L. Koenig, *Prog. Polym. Sci.*, **2003**, 28, 1223-1270.

⁶⁹¹ R. Mendichi, S. Russo, L. Ricco, A. Giacometti Schieroni, *J. Sep. Sci.*, **2004**, 27, 637-644.

Tableau 55. Tests de dissolution de polymères dans le 1,2,3-TMP^a

Entrée	Polymère	M _n ; M _w ^b	Temp. (°C)	t (h)	Conc. (g/L) ^c
1	Nylon 6	-	120	48	1,5
2	Nylon 6,6	-	120	48	< 1
3	Nylon 11	-	120	48	4
4	Cellulose	-	80	48	2
5	Acétate de cellulose	M _n ≈ 30 000	120	16	57
6	Polychlorure de vinyle (PVC)	-	150	48	40
7	Polyéthylène (PE)	M _n ≈ 1 700; M _w ≈ 4 000	120	48	27
8	Poly(acrylamide)	M _w ≈ 5 000 000	120	48	< 1
9	Polystyrène (PS)	M _w ≈ 250 000	120	16	> 410
10	Polycaprolactone (PCL)	M _n ≈ 10 000; M _w ≈ 14 000	100	16	406
11	Polytéréphtalate d'éthylène (PET)	-	120	48	13
12	Poly(bisphénol-A-carbonate)	M _w ≈ 45 000	120	16	37

^aConditions: 0,5 g de polymère, 1,2,3-TMP (2 mL), 800 tpm. ^bSpécifications du fournisseur, en équivalents polystyrène. ^cConcentration du polymère dissout. ^dConditions: 1 g de polymère, 1,2,3-TMP (2 mL), 800 tpm.

La cellulose a été chauffée à plus basse température pour limiter la dégradation du polymère, mais seulement 2 g/L ont pu être dissous (entrée 4). L'acétate de cellulose a été solubilisé avec une valeur de 57 g/L à 120 °C (entrée 5). Les polyoléfines comme le polychlorure de vinyle (PVC) et le polyéthylène (PE) ont donné des concentrations à saturation respectives de 40 g/L et 27 g/L (entrées 6 et 7). Le poly(acrylamide) n'a cependant pas pu être solubilisé dans le 1,2,3-TMP (entrée 8) alors que le polystyrène au contraire était très soluble, pour une concentration à saturation supérieure à 410 g/L à 120 °C (entrée 9). Un essai de solubilisation de la polycaprolactone a également conduit à un bon résultat, avec une concentration à saturation de 406 g/L (entrée 10). Finalement, les solubilités du polytéréphtalate d'éthylène et du poly(bisphénol-A-carbonate) ont été établies à 13 g/L et à 37 g/L, respectivement (entrées 11 et 12).

5. Conclusion

Dans ce dernier chapitre, le 1,2,3-triméthoxypropane (1,2,3-TMP) a été préparé en une seule étape à partir du glycérol avec un bon rendement et une bonne sélectivité par une catalyse par transfert de phase. Aucun solvant ni chauffage ne sont requis pour ce procédé

dans lequel le sulfate de diméthyle (DMS) est utilisé comme agent méthylant en présence d'une base (KOH) et d'un catalyseur de transfert de phase, l'hydrogénosulfate de tétrabutylammonium (TBAHS). Ces conditions, combinées aux méthodologies développées dans les chapitres 2 et 3 pour la préparation de monoéthers de glycérol, ont donné un nouvel accès à une famille de triéthers de glycérol dont les propriétés restent à évaluer.

Pour la première fois, le 1,2,3-TMP a été évalué comme solvant agrosourcé alternatif, et des tests de toxicité ont montré des résultats très encourageants, avec un point éclair élevé, une innocuité dans des tests de toxicité aiguë, de sensibilisation allergique, de mutagénicité et d'écotoxicité. Cependant, celui-ci est peu biodégradable et doit par conséquent faire l'objet d'études complémentaires, notamment des tests de bioaccumulation et de reprotoxicité.

Le 1,2,3-TMP a aussi été évalué avec succès dans plusieurs transformations chimiques en tant que solvant de substitution, comme des réactions de transestérification entre deux réactifs peu miscibles, des réactions organométalliques de type Grignard et Barbier ou encore des réactions de couplage pour la formation de liaisons carbone-carbone. De même, celui-ci a été employé dans la réaction d'éthérisation par alkylation déshydrogénante mise au point dans le chapitre 3 et enfin dans des réductions de fonctions organiques avec un complexe métallique associé au 1,1,3,3-tétraméthylidisiloxane (TMDS) comme source d'hydrure.

Encore plus important, les propriétés particulières du 1,2,3-TMP ont permis de mettre au point un nouveau procédé de réduction de la fonction nitrile en amine, avec une quantité catalytique de triflate de cuivre ($\text{Cu}(\text{OTf})_2$) en présence de TMDS.

Enfin ce solvant a montré des propriétés intéressantes dans des essais de solubilisation de polymères, qui ouvrent la voie vers des applications dans des domaines plus variés.

Néanmoins, pour définitivement définir le 1,2,3-triméthoxypropane comme un bon solvant de substitution, plusieurs aspects importants doivent encore être élucidés, comme une étude complète de ses propriétés physico-chimiques (paramètres de solubilité de Hansen, solubilité dans différents milieux...) et son comportement dans d'autres transformations chimiques et applications comme solvant de substitution. La mise au point d'une méthode de synthèse plus respectueuse de l'environnement est aussi d'un intérêt premier. En effet, bien que ce procédé de méthylation du glycérol soit très efficace et économique, avec une excellente accessibilité des réactifs à l'échelle industrielle, le remplacement du DMS comme source de méthyle reste une priorité pour établir un procédé de synthèse plus propre et moins dangereux. D'autres voies d'accès sont ainsi à l'étude au laboratoire.

Un accent particulier devra également être mis sur ses propriétés particulières dont découleront des applications spécifiques (paramètres de solubilité de Hansen,...), qui permettraient de consolider le 1,2,3-TMP comme un solvant incontournable à l'avenir.

Ce chapitre a fait l'objet de deux publications scientifiques et de deux demandes de brevets étendus à l'international.^{162,163,164,165}

6. Partie expérimentale

5.1. General methods

All reagents, reactants, catalysts and metal complexes were supplied by Acros, Sigma-Aldrich, Alfa Aesar and Strem and used as received without further purification. Oleic sunflower refined oil ($\geq 90\%$) was provided by our industrial partner and glycerol, 99 %, *Reagentplus*® was purchased from Sigma-Aldrich.

For NMR, IR, HRMS, GC-MS and GC-FID see the general methods of chapter 2.

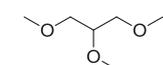
The GC-FID analyses for the specific preparation of 1,2,3-trimethoxypropane were performed on a GC-2025 Gas Chromatograph (Shimadzu) equipped with a ZB-5-MS column (30.0m, 0.25mm i.d., 0.25 μ m film thickness). The carrier gas was N₂, at a flow rate of 1.27 mL/min. Column temperature was initially 40 °C for 4 min, then gradually increased to 200 °C at 15 °C/min and finally kept at 200 °C for 15 min. The injector temperature was 250 °C and for detection a FID was used (280 °C).

5.2. Procedures

5.2.1. Preparation of 1,2,3-trimethoxypropane by phase transfer catalysis

In a 2 L double walled glass reactor equipped with a cooling system (water stream) and a mechanical anchor Teflon stirrer, glycerol (139 g, 111 mL, 1.51 mol, 1 equiv.), 142 g of KOH pellets 85% (2.53 mol, 1.65 equiv.) and 5.28 g of (*n*-Bu)₄NHSO₄ (15.6 mmol, 10 mol%) were successively introduced in small portions under stirring. The mixture was then stirred at room temperature for 30 min until the medium became more homogeneous. After cooling down the reactor to 15 °C by a cold water stream, dimethyl sulfate (166 g, 125 mL, 1.30 mol, 0.85 equiv.) was slowly added dropwise to the reaction medium. Next, the rest of KOH was slowly added (142 g, 2.53 mol, 1.65 equiv.) before adding the remaining DMS dropwise (166 g, 125 mL, 1.30 mol, 0.85 equiv.). The basicity of the mixture was then checked by pH measurement, and the medium was vigorously stirred at room temperature for 24 h to 36 h. Pentane was then added to the crude and the salts (Na₂SO₄) were filtered and washed several times with pentane. Next, the salts were engaged in a Soxhlet extractor overnight with pentane as extraction solvent. The solutions obtained after filtration and Soxhlet extraction were concentrated and finally distilled under reduced pressure over CaH₂ to remove pentane at 35°C / 950 mbar, and to separate traces of 3-methoxy-1,2-propanediol **178**, 1,3-dimethoxypropan-2-ol **176** and 2,3-dimethoxypropan-1-ol **177**. Finally, 1,2,3-trimethoxypropane **175** was obtained at 66-69°C / 90 mbar in 79% yield (161 g) as a colorless liquid. Without Soxhlet extraction of the salts, 1,2,3-TMP was isolated in 57% yield.

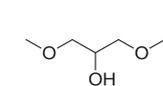
1,2,3-triméthoxypropane (175) [20637-49-4]^{659a}



C₆H₁₄O₃
134.17 g/mol

Colorless liquid; ¹H NMR: δ = 3.37 (s, 6H, 2 \times CH₃), 3.42-3.52 (m, 8H, CH₃, CH, 2 \times CH₂); ¹³C NMR: δ = 57.6 (CH₃), 59.0 (2 \times CH₃), 72.0 (2 \times CH₂), 78.9 (CH); IR (ATR): ν_{\max} = 2981, 2888, 2815, 1452, 1192, 1107, 961, 834 cm⁻¹; GC-MS: RT = 4.12 min. *m/z* (intensity %) = 102 (48) [M - CH₃OH]⁺, 89 (100), 71 (16), 59 (92), 45 (46); HRMS-ESI: *m/z* [MNa]⁺ calcd for C₆H₁₄NaO₃: 157.0835 found: 157.0831.

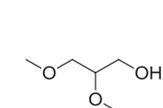
1,3-dimethoxypropan-2-ol (176) [CAS 623-69-8]



C₅H₁₂O₃
120.15 g/mol

Colorless liquid; ¹H NMR: δ = 2.31 (*br*, 1H, OH), 3.38 (*s*, 6H, 2×CH₃), 3.39-3.52 (*m*, 4H, 2×CH₂), 3.92-3.98 (*m*, 1H, CH); ¹³C NMR: δ = 59.2 (2×CH₃), 69.3 (CH), 73.9 (2×CH₂); IR (ATR): ν_{max} = 3422, 2892, 2821, 1452, 1195, 1102 cm⁻¹; GC-MS: RT = 3.88 min. *m/z* (intensity %) = 102 (8) [M - H₂O]⁺, 88 (10), 75 (50), 71 (16), 59 (6), 45 (100); HRMS-ESI: *m/z* [MNa]⁺ calcd for C₅H₁₂NaO₃: 143.0679 found: 143.0673.

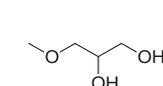
2,3-dimethoxypropan-1-ol (177) [CAS 40453-77-8]



C₅H₁₂O₃
120.15 g/mol

Colorless liquid; ¹H NMR: δ = 2.09 (*br*, 1H, OH), 3.37 (*s*, 3H, CH₃), 3.38-3.45 (*m*, 1H, CH), 3.46 (*s*, 3H, CH₃), 3.48-3.53 (*m*, 2H, CH₂), 3.59-3.78 (*m*, 2H, CH₂); ¹³C NMR: δ = 57.7 (CH₃), 59.3 (CH₃), 62.0 (CH₂), 72.2 (CH₂), 80.1 (CH); IR (ATR): ν_{max} = 3424, 2930, 2883, 2828, 1459, 1191, 1085, 1052 cm⁻¹; GC-MS: RT = 4.22 min. *m/z* (intensity %) = 89 (60), 75 (72), 58 (96), 45 (100); HRMS-ESI: *m/z* [MNa]⁺ calcd for C₅H₁₂NaO₃: 143.0679 found: 143.0672.

3-methoxypropan-1,2-diol (178) [CAS 623-39-2]



C₄H₁₀O₃
106.12 g/mol

Colorless liquid; ¹H NMR: δ = 2.80 (*br*, 2H, OH), 3.38 (*s*, 3H, CH₃), 3.44-3.47 (*m*, 2H, CH₂), 3.57-3.72 (*m*, 2H, CH₂), 3.82-3.88 (*m*, 1H, CH); ¹³C NMR: δ = 59.2 (CH₃), 64.0 (CH₂), 70.8 (CH), 74.1 (CH₂); IR (ATR): ν_{max} = 3357, 2927, 2883, 1453, 1194, 1090, 1037 cm⁻¹; GC-MS: RT = 4.17 min. *m/z* (intensity %) = 88 (6) [M - H₂O]⁺, 75 (40), 61 (26), 45 (100); HRMS-ESI: *m/z* [MNa]⁺ calcd for C₄H₁₀NaO₃: 129.0522 found: 129.0522.

5.2.2. Preparation of 1-O-alkylglyceryl ethers by reductive alkylation

For the preparation and characterization of products **8**, **2**, **9**, **10**, **16**, **18** and **21**, please see the experimental section of [chapter 2](#).

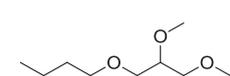
5.2.3. Preparation of 1-O-arylglyceryl ethers by dehydrogenative alkylation

For the preparation and characterization of products **93** and **133**, please see the experimental section of [chapter 3](#).

5.2.4. Dimethylation of glycerol monoethers by phase transfer catalysis

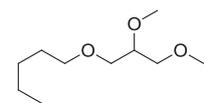
In a Schlenk tube equipped with a septum under argon flow was added a magnetic stirring bar, followed by 3 mmol of glycerol monoether and 0.46 g of KOH 85% (6.9 mmol, 2.3 equiv.). Next, 102 mg of (*n*-Bu)₄NHSO₄ (0.3 mmol, 10 mol%) was added to the mixture. The medium was stirred for 20 min at room temperature until it became homogeneous. Then, dimethyl sulfate (0.42 g, 0.31 mL, 3.3 mmol, 1.3 equiv.) was carefully added dropwise to the reaction medium. The reaction mixture was vigorously stirred for 16 h at room temperature. Next, the crude was dissolved in CH₂Cl₂ and the salts (Na₂SO₄) were filtered and washed several times with CH₂Cl₂. The solvent was then evaporated under reduced pressure, and the residue was finally purified by silica flash column chromatography to afford the desired glycerol triethers as colorless oils (eluent: cyclohexane/ethyl acetate = 7:1).

1-(2,3-dimethoxypropoxy)butane (183) [CAS 1242082-85-4]



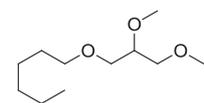
C₉H₂₀O₃
176.25 g/mol

Colorless liquid; ¹H NMR: δ = 0.91 (*t*, *J* = 6.9 Hz, 3H, CH₃), 1.31-1.41 (*m*, 2H, CH₂), 1.53-1.59 (*m*, 2H, CH₂), 3.37 (*s*, 3H, CH₃), 3.42-3.50 (*m*, 10H, 3×CH₂, CH, CH₃); ¹³C NMR: δ = 13.9 (CH₃), 19.3 (CH₂), 31.7 (CH₂), 57.9 (CH₃), 59.2 (CH₃), 70.2 (CH₂), 71.4 (CH₂), 72.5 (CH₂), 79.3 (CH); IR (ATR): ν_{max} = 2930, 2871, 1459, 1194, 1110 cm⁻¹; HRMS-ESI: *m/z* [MNa]⁺ calcd for C₉H₂₀NaO₃: 199.1305 found: 199.1306.

1-(2,3-dimethoxypropoxy)pentane (184) [CAS 1428897-03-3]

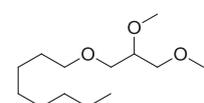
C₁₀H₂₂O₃
190.28 g/mol

Colorless liquid; ¹H NMR (400 MHz): δ = 0.89 (t, *J* = 6.8 Hz, 3H, CH₃), 1.29-1.35 (m, 4H, 2×CH₂), 1.53-1.59 (m, 2H, CH₂), 3.37 (s, 3H, CH₃), 3.42-3.52 (m, 10H, 3×CH₂, CH, CH₃); ¹³C NMR (100 MHz): δ = 14.2 (CH₃), 22.6 (CH₂), 28.4 (CH₂), 29.4 (CH₂), 58.1 (CH₃), 59.4 (CH₃), 70.3 (CH₂), 71.8 (CH₂), 72.6 (CH₂), 79.4 (CH); IR (ATR): ν_{max} = 2929, 2861, 1460, 1194, 1111 cm⁻¹; HRMS-ESI: *m/z* [MNa]⁺ calcd for C₁₀H₂₂NaO₃: 213.1461 found: 213.1457.

1-(2,3-dimethoxypropoxy)hexane (185) [CAS 1428897-04-4]

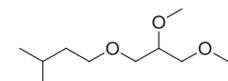
C₁₁H₂₄O₃
204.31 g/mol

Colorless liquid; ¹H NMR: δ = 0.88 (t, *J* = 6.8 Hz, 3H, CH₃), 1.25-1.35 (m, 6H, 3×CH₂), 1.53-1.60 (m, 2H, CH₂), 3.37 (s, 3H, CH₃), 3.41-3.52 (m, 10H, 3×CH₂, CH, CH₃); ¹³C NMR: δ = 14.1 (CH₃), 22.7 (CH₂), 25.8 (CH₂), 29.6 (CH₂), 31.7 (CH₂), 58.0 (CH₃), 59.3 (CH₃), 70.2 (CH₂), 71.7 (CH₂), 72.5 (CH₂), 79.3 (CH); IR (ATR): ν_{max} = 2928, 2859, 1459, 1194, 1111 cm⁻¹; HRMS-ESI: *m/z* [MNa]⁺ calcd for C₁₁H₂₄NaO₃: 227.1618 found: 227.1623.

1-(2,3-dimethoxypropoxy)octane (186) [CAS 1428897-05-5]

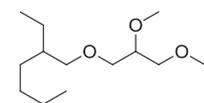
C₁₃H₂₈O₃
232.36 g/mol

Colorless liquid; ¹H NMR: δ = 0.87 (t, *J* = 6.7 Hz, 3H, CH₃), 1.25-1.35 (m, 10H, 5×CH₂), 1.51-1.60 (m, 2H, CH₂), 3.37 (s, 3H, CH₃), 3.41-3.51 (m, 10H, 3×CH₂, CH, CH₃); ¹³C NMR: δ = 14.1 (CH₃), 22.7 (CH₂), 26.2 (CH₂), 29.3 (CH₂), 29.5 (CH₂), 29.7 (CH₂), 31.9 (CH₂), 58.0 (CH₃), 59.3 (CH₃), 70.2 (CH₂), 71.8 (CH₂), 72.5 (CH₂), 79.3 (CH); IR (ATR): ν_{max} = 2924, 2856, 1459, 1194, 1112 cm⁻¹; HRMS-ESI: *m/z* [MNa]⁺ calcd for C₁₃H₂₈NaO₃: 255.1931 found: 255.1933.

1-(2,3-dimethoxypropoxy)-3-methylbutane (187) [no CAS number]

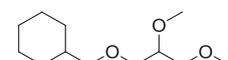
C₁₁H₂₄O₃
190.28 g/mol

Colorless liquid; ¹H NMR: δ = 0.89 (d, *J* = 6.6 Hz, 6H, 2×CH₃), 1.43-1.50 (m, 2H, CH₂), 1.60-1.75 (m, 1H, CH), 3.36 (s, 3H, CH₃), 3.43-3.52 (m, 10H, 3×CH₂, CH, CH₃); ¹³C NMR: δ = 22.7 (2×CH₃), 25.1 (CH), 38.5 (CH₂), 58.0 (CH₃), 59.3 (CH₃), 70.1 (CH₂), 70.3 (CH₂), 72.5 (CH₂), 79.3 (CH); IR (ATR): ν_{max} = 2955, 2926, 2870, 1466, 1194, 1111 cm⁻¹; HRMS-ESI: *m/z* [MNa]⁺ calcd for C₁₁H₂₄NaO₃: 227.1618 found: 227.1623.

3-((2,3-dimethoxypropoxy)methyl)heptane (188) [no CAS number]

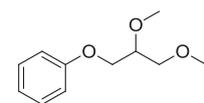
C₁₃H₂₈O₃
232.36 g/mol

Colorless liquid (mixture of diastereoisomers); ¹H NMR: δ = 0.87 (m, 6H, 2×CH₃), 1.23-1.38 (m, 8H, 4×CH₂), 1.47-1.54 (m, 1H, CH), 3.32 (d, *J* = 6.0 Hz, 2H, CH₂), 3.37 (s, 3H, CH₃), 3.43-3.52 (m, 8H, 2×CH₂, CH, CH₃); ¹³C NMR: δ = 11.1 (CH₃), 14.2 (CH₃), 23.2 (CH₂), 23.9 (CH₂), 29.1 (CH₂), 30.6 (CH₂), 39.6 (CH), 58.1 (CH₃), 59.3 (CH₃), 70.5 (CH₂), 72.7 (CH₂), 74.5 (CH₂), 79.3 (CH); IR (ATR): ν_{max} = 2958, 2926, 2873, 1460, 1194, 1109 cm⁻¹; HRMS-ESI: *m/z* [MNa]⁺ calcd for C₁₃H₂₈NaO₃: 255.1931 found: 255.1919.

((2,3-dimethoxypropoxy)methyl)cyclohexane (189) [CAS 811804-21-4]

C₁₂H₂₄O₃
216.32 g/mol

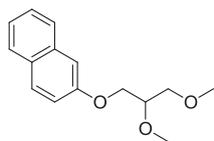
Colorless liquid; ¹H NMR: δ = 0.88-0.97 (m, 2H, CH₂), 1.12-1.28 (m, 3H, CH₂, CH), 1.54-1.76 (m, 6H, 3×CH₂), 3.24 (d, *J* = 6.5 Hz, 2H, CH₂), 3.37 (s, 3H, CH₃), 3.43-3.52 (m, 8H, 2×CH₂, CH, CH₃); ¹³C NMR: δ = 25.9 (CH₂), 26.7 (CH₂), 30.1 (CH₂), 30.1 (CH₂), 38.0 (CH), 58.0 (CH₃), 59.3 (CH₃), 70.4 (CH₂), 72.6 (CH₂), 77.6 (CH₂), 79.3 (CH); IR (ATR): ν_{max} = 2921, 2851, 1449, 1193, 1112 cm⁻¹; HRMS-ESI: *m/z* [MNa]⁺ calcd for C₁₂H₂₄NaO₃: 239.1618 found: 239.1611.

(2,3-dimethoxypropoxy)benzene (190) [CAS 256444-82-3]

C₁₁H₁₆O₃
196.24 g/mol

Colorless liquid; ¹H NMR: δ = 3.40 (s, 3H, CH₃), 3.52 (s, 3H, CH₃), 3.53-3.65 (m, 2H, CH₂), 3.68-3.75 (m, 1H, CH), 4.01-4.12 (m, 2H, CH₂), 6.91-6.98 (m, 3H, 3×CH_{arom}), 7.24-7.31 (m, 2H, 2×CH_{arom}); ¹³C NMR: δ = 58.2 (CH₃), 59.4 (CH₃), 67.3 (CH₂), 72.0 (CH₂), 78.7 (CH), 114.6 (2×CH_{arom}), 121.0 (CH_{arom}), 129.5 (2×CH_{arom}), 158.8 (C_q); IR (ATR): ν_{max} = 2927, 2880, 2826, 1599, 1587, 1496, 1456, 1243, 1194, 1095, 1037, 752, 691 cm⁻¹; HRMS-ESI: *m/z* [MNa]⁺ calcd for C₁₁H₁₆NaO₃: 219.0992 found: 219.0987.

2-(2,3-dimethoxypropoxy)naphthalene (191) [no CAS number]



C₁₅H₁₈O₃
246.30 g/mol

Colorless liquid; ¹H NMR: δ = 3.43 (s, 3H, CH₃), 3.57 (s, 3H, CH₃), 3.59-3.70 (m, 2H, CH₂), 3.76-3.83 (m, 1H, CH), 4.15-4.25 (m, 2H, CH₂), 7.17-7.21 (m, 2H, 2×CH_{arom}), 7.31-7.37 (m, 1H, CH_{arom}), 7.41-7.47 (m, 1H, CH_{arom}), 7.71-7.76 (m, 3H, 3×CH_{arom}); ¹³C NMR: δ = 58.2 (CH₃), 59.4 (CH₃), 67.4 (CH₂), 72.0 (CH₂), 78.6 (CH), 106.8 (CH_{arom}), 118.9 (CH_{arom}), 123.7 (CH_{arom}), 126.4 (CH_{arom}), 126.8 (CH_{arom}), 127.6 (CH_{arom}), 129.1 (C_q), 129.4 (CH_{arom}), 134.5 (C_q), 156.7 (C_q); IR (ATR): ν_{max} = 2927, 2880, 2825, 1628, 1600, 1510, 1465, 1257, 1217, 1181, 1117, 1094, 836, 810, 746 cm⁻¹; HRMS-ESI: *m/z* [MNa]⁺ calcd for C₁₅H₁₈NaO₃: 269.1148 found: 269.1148.

5.2.5. Short descriptions of the toxicological tests performed on 1,2,3-TMP (Tableau 48 p. 297)

OECD, OECD guideline for the testing of chemicals, Acute Oral Toxicity – Acute Toxic Class Method (423) (entry 3)

Acute toxicities studies were carried out to evaluate the toxicity of 1,2,3-TMP when being exposed in large quantities at a time. Acute oral toxicity tests were performed on rats in order to evaluate the toxicity of 1,2,3-TMP when it is swallowed. The Median Lethal Dose (LD₅₀) value, which is the dose required to kill half the rats, was determined.

OECD, OECD guideline for the testing of chemicals, Acute Dermal Toxicity (402) (entry 4)

This test provided information on health hazard likely to arise from a short-term exposure 1,2,3-TMP by the dermal route.

OECD, OECD guideline for the testing of chemicals, Acute Dermal Irritation/Corrosion (404) (entry 5)

This test provided information on health hazard likely to arise from exposure to 1,2,3-TMP by dermal application. Rabbits were used for this test to see if there is any irritation and corrosion.

OECD, OECD guideline for the testing of chemicals, Acute Eye Irritation/Corrosion (405) (entry 6)

This test provided information on health hazard likely to arise from exposure to 1,2,3-TMP by application on the eye. Rabbits were used for this test. 1,2,3-TMP was applied in a single dose in the conjunctival sac of one eye of each animal. The other eye, which remained untreated, served as a control.

OECD, OECD guideline for the testing of chemicals, Skin Sensitization: Local Lymph Node Assay (429)(entry 7)

Local Lymph Node Assay (LLNA) is a test performed on mice. It measures the proliferative response of the lymph node cells from the draining auricular lymph node, after application of 1,2,3-TMP. As explained on OECD website, “This proliferation is proportional to the dose applied and provides a measurement of sensitization. The method described is based on the use of radioactive labelling to measure cell proliferation.”

OECD, OECD guideline for the testing of chemicals, Bacterial Reverse Mutation Test (471) (Ames Test, entry 8)

This test was performed to predict mutagenicity and thus carcinogenicity of 1,2,3-TMP. Suspensions of bacterial cells as *Salmonella typhimurium* and *Escherichia coli* were exposed to 1,2,3-TMP in the presence and in the absence of an exogenous metabolic activation system.

OECD, OECD guideline for the testing of chemicals, Ready Biodegradability (301) (entry 9)

The biodegradability of 1,2,3-TMP in an aerobic aqueous medium was measured with the CO₂ evolution test (test B). A solution of 1,2,3-TMP in a mineral medium was incubated or inoculated. After 28 days, degradation was measured by CO₂ production compared to a reference without 1,2,3-TMP.

OECD, OECD guideline for the testing of chemicals, Freshwater Alga and Cyanobacteria, Growth Inhibition Test (201) (entry 10)

This test was performed to determine the effects of 1,2,3-TMP on the growth of freshwater microalgae and/or cyanobacteria. Exponentially growing test organisms were exposed to 1,2,3-TMP in batch cultures over a period of 72 hours. Several concentration of 1,2,3-TMP were studied and the limit test corresponds to one dose level of 0.1 g/L (maximum dose). The concentration of 1,2,3-TMP bringing 50% inhibition of growth rate (E_rC_{50}) after 72 h was determined.

OECD, OECD guideline for the testing of chemicals, Daphnia sp., Acute Immobilisation Test (202) (entry 11)

This test described the acute toxicity of 1,2,3-TMP towards daphnids, which were exposed to 1,2,3-TMP for 48 h. The immobilization of daphnids was recorded at 24 h and 48 h and compared to a control experiment without 1,2,3-TMP. Several concentration of 1,2,3-TMP were studied and the limit test corresponds to one dose level of 0.1 g/L (maximum dose). The concentration estimated to immobilize 50% of the daphnids (EC_{50}) was determined after 48 h.

OECD, OECD guideline for the testing of chemicals. Fish, Acute Toxicity Test (203) (entry 12)

This test described the acute toxicity of 1,2,3-TMP towards fish, which were exposed to 1,2,3-TMP 96 h. Mortalities were recorded at 24 h, 48 h, 72 h and 96 h and the concentrations which kill 50 per cent of the fish (LC_{50}) were determined. Several concentration of 1,2,3-TMP were studied and the limit test corresponds to one dose level of 0.1 g/L (maximum dose).

5.2.6. General procedure for the transesterification of glycerol with methyl stearate or triolein in 1,2,3-TMP

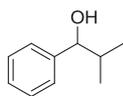
Glycerol (1.84 g, 20 mmol, 20 equiv.) and methyl stearate or triolein (1 mmol, 1 equiv.) were added in 1,2,3-TMP (2 mL) in a sealed reactor under an inert atmosphere of argon. The mixture was heated to temperature (200 °C) and the catalyst BaO/Al₂O₃ was added (10 wt%) under vigorous stirring. After 16 h, the reaction mixture was diluted in a minimum of ethanol and filtered off (Millipore Durapore filter 0.1 µm). The solvents were concentrated under reduced pressure and the organic products were extracted three times with dichloromethane. The crude was finally purified by flash column chromatography on silica gel to afford the desired monoglyceride (eluent: cyclohexane/ethyl acetate = 5:1~1:2).

For the characterization of products **55**, **58**, **60** and **61**, please see the experimental section of chapter 2.

5.2.7. Grignard reaction in 1,2,3-TMP

In a flame-dried Schlenk tube under argon flow was added a magnetic stirring bar, followed by 1,2,3-TMP (2 mL). Then, benzaldehyde **192** was charged (2 mmol, 0.20 mL) and the temperature was decreased to 0°C. Next, isopropylmagnesium chloride **193** (3 mmol, 1.5 mL, 2.0 M in THF) was added dropwise and the medium was stirred at room temperature for 16 h under argon atmosphere. Next, the mixture was diluted in CH₂Cl₂ and HCl 1M was added. After extraction with CH₂Cl₂ (2×25 mL), the solvent was removed under vacuum and the residue was purified by flash column chromatography on silica gel (eluent: cyclohexane/ethyl acetate 99:1~9:1) to afford product **194** in 75% yield as a colorless oil.

2-methyl-1-phenylpropan-1-ol (**194**) [611-69-8]⁶⁹²



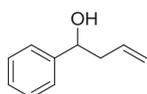
C₁₀H₁₄O
150.22 g/mol

Colorless liquid; ¹H NMR: δ = 0.80 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H, CH₃), 1.01 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H, CH₃), 1.80 (*br*, 1H, OH), 1.90-2.03 (m, 1H, CH), 4.36 (d, *J* = 6.9 Hz, 1H, CHOH), 7.26-7.39 (m, 5H, 5×CH_{arom}); ¹³C NMR: δ = 18.4 (CH₃), 19.1 (CH₃), 35.4 (CH), 80.1 (CHOH), 126.7 (2×CH_{arom}), 127.5 (CH_{arom}), 128.3 (2×CH_{arom}), 143.8 (C_q); IR (ATR): ν_{max} = 3396, 2958, 2871, 1468, 1019, 759, 699 cm⁻¹; GC-MS: RT = 7.48 min. *m/z* (intensity %) = 150 (8) [M]⁺, 107 (100), 79 (50), 51 (6); HRMS-Cl: *m/z* [MH-H₂O]⁺ calcd for C₁₀H₁₂: 133.1012 found: 133.1010.

5.2.8. Barbier reaction in 1,2,3-TMP

In a flame-dried Schlenk tube under argon flow was added a magnetic stirring bar, followed by magnesium turnings (194 mg, 8 mmol, 2 equiv.) and benzaldehyde **192** (0.4 mL, 4 mmol, 1 equiv.). Then, 1,2,3-TMP (1 mL) was charged, and allyl bromide **195** (0.70 mL, 8 mmol, 2 equiv.) was added dropwise at room temperature. The medium was stirred at 60 °C for 3 h under argon atmosphere. The mixture was diluted in CH₂Cl₂ and HCl 1N was added. After extraction with CH₂Cl₂ (2×25 mL), the solvent was removed under vacuum and the residue was purified by flash column chromatography on silica gel (eluent: cyclohexane/ethyl acetate 99:1~9:1) to afford product **196** in 70% yield as a colorless oil.

1-phenylbut-3-en-1-ol (**196**) [936-58-3]⁶⁹³



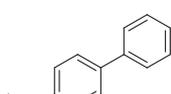
C₁₀H₁₂O
148.20 g/mol

Yellow oil; ¹H NMR: δ = 1.96 (*br*, 1H, OH), 2.46-2.55 (m, 2H, CH₂), 4.72-4.77 (m, 1H, CHOH), 5.12-5.21 (m, 2H, =CH₂), 5.74-5.89 (m, 1H, CH), 7.25-7.39 (m, 5H, 5×CH_{arom}); ¹³C NMR: δ = 43.9 (CH₂), 73.4 (CHOH), 118.5 (=CH₂), 125.9 (2×CH_{arom}), 127.7 (CH_{arom}), 128.5 (2×CH_{arom}), 134.6 (=CH), 144.0 (C_q); IR (ATR): ν_{max} = 3400, 2996, 1647, 759, 699 cm⁻¹; GC-MS: RT = 7.68 min. *m/z* (intensity %) = 148 (1) [M]⁺, 129 (3), 107 (100), 79 (56), 51 (7).

5.2.9. Suzuki reaction in 1,2,3-TMP

In a sealed tube under argon flow was added a magnetic stirring bar, followed by 4-bromoanisole **197** (1 mmol, 0.125 mL), 1,2,3-TMP (2 mL), phenyl boronic acid **198** (1.5 mmol, 183 mg) and K₂CO₃ (1.5 mmol, 210 mg). The medium was heated to 140 °C, and Pd(PPh₃)₄ (115 mg, 10 mol%) was added. The tube was sealed and stirred at 140 °C for 16 h. After cooling to room temperature, the reaction mixture was diluted in CH₂Cl₂ and HCl 1N. After extraction with CH₂Cl₂ (2×25 mL), the solvent was removed under vacuum and the residue was purified by flash column chromatography on silica gel (eluent: cyclohexane/ethyl acetate 99:1~9:1) to afford product **199** in 63% yield as a white solid.

4-methoxy-1,1'-biphenyl (**199**) [613-37-6]⁶⁹⁴



C₁₃H₁₂O
184.23 g/mol

White solid Mp = 87-90 °C; ¹H NMR: δ = 3.86 (s, 3H, CH₃), 6.97-7.00 (m, 2H, 2×CH_{arom}), 7.30-7.33 (m, 1H, CH_{arom}), 7.39-7.44 (m, 2H, 2×CH_{arom}), 7.52-7.57 (m, 4H, 4×CH_{arom}); ¹³C NMR: δ = 55.4 (CH₃), 114.3 (2×CH_{arom}), 126.8 (CH_{arom}), 126.9 (2×CH_{arom}), 128.3 (2×CH_{arom}), 128.8 (2×CH_{arom}), 133.9 (C_q), 140.9 (C_q), 159.3 (C_q); IR (ATR): ν_{max} = 3003, 2962, 1604, 1521, 1483, 1464, 1248, 1200, 1184, 1034, 833, 758, 686 cm⁻¹; GC-MS: RT = 11.53 min. *m/z* (intensity %) = 184 (100) [M]⁺, 169 (60), 152 (6), 141 (50), 115 (34).

5.2.10. Sonogashira reaction in 1,2,3-TMP

In a sealed tube under argon flow was added a magnetic stirring bar, followed by 4-bromoanisole **197** (1 mmol, 0.125 mL), 1,2,3-TMP (1 mL), phenylacetylene **200** (1.6 mmol, 0.18 mL), *N,N*-diisopropylethylamine (2 mmol, 0.278 mL) and CuI (20 mg, 10 mol%). The medium was heated to 70

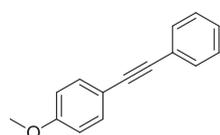
⁶⁹² M. Hatano, O. Ito, S. Suzuki, K. Ishihara, *J. Org. Chem.*, **2010**, 75, 5008-5016.

⁶⁹³ D. Guijarro, B. Mancheno, M. Yus, *Tetrahedron*, **1992**, 48, 4593-4600.

⁶⁹⁴ G. Zhang, *Synthesis*, **2005**, (4), 537-542.

°C, and Pd(PPh₃)₄ (115 mg, 10 mol%) was added. The tube was sealed and stirred at 70 °C for 16 h. After cooling to room temperature, the reaction mixture was diluted in CH₂Cl₂ and HCl 1N. After extraction with CH₂Cl₂ (2×25 mL), the solvent was removed under vacuum and the residue was purified by flash column chromatography on silica gel (eluent: cyclohexane/ethyl acetate 99:1~9:1) to afford product **201** in 76% yield as a beige solid.

1-methoxy-4-(phenylethynyl)benzene (**201**) [7380-78-1]⁶⁹⁵



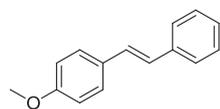
C₁₅H₁₂O
208.26 g/mol

Beige solid Mp = 55-57 °C; ¹H NMR (400 MHz) : δ = 3.83 (s, 3H, CH₃), 6.87-6.90 (m, 2H, 2×CH_{arom}), 7.30-7.36 (m, 3H, 3×CH_{arom}), 7.46-7.53 (m, 4H, 4×CH_{arom}); ¹³C NMR (100 MHz): δ = 55.4 (CH₃), 88.2 (C_q), 89.5 (C_q), 114.1 (2×CH_{arom}), 115.5 (C_q), 123.7 (C_q), 128.1 (CH_{arom}), 128.4 (2×CH_{arom}), 131.6 (2×CH_{arom}), 133.2 (2×CH_{arom}), 159.7 (C_q); IR (ATR): ν_{max} = 2993, 2835, 2217, 1594, 1508, 1440, 1288, 1244, 1179, 1027, 780, 752, 690 cm⁻¹; GC-MS: RT = 13.63 min. *m/z* (intensity %) = 208 (100) [M]⁺, 193 (58), 165 (40), 139 (10).

5.2.11. Heck reaction in 1,2,3-TMP

In a sealed tube under argon flow was added a magnetic stirring bar, followed by 4-bromoanisole **197** (1 mmol, 0.125 mL), 1,2,3-TMP (2 mL), styrene **202** (2 mmol, 0.23 mL), *N,N*-diisopropylethylamine (2 mmol, 0.278 mL). The medium was heated to 100 °C, and the ligand (cyclohexyl JohnPhos, 0.35 mg, 10 mol%) and Pd(OAc)₂ (19 mg, 8 mol%) were added. The tube was sealed and stirred at 100 °C for 16 h. After cooling to room temperature, the reaction mixture was diluted in CH₂Cl₂ and HCl 1N. After extraction with CH₂Cl₂ (2×25 mL), the solvent was removed under vacuum and the residue was purified by flash column chromatography on silica gel (eluent: cyclohexane/DCM 99:1~9:1) to afford product **203** in 75% yield as a white solid.

(*E*)-1-methoxy-4-styrylbenzene (**203**) [1142-15-0]⁶⁹⁶



C₁₅H₁₄O
210.27 g/mol

White solid Mp = 132-134 °C; ¹H NMR : δ = 3.83 (s, 3H, CH₃), 6.89-6.92 (m, 2H, 2×CH_{arom}), 7.00-7.11 (dd, *J* = 14.5, 16.6 Hz, 2H, 2×CH), 7.23-7.26 (m, 1H, CH_{arom}), 7.32-7.37 (m, 2H, 2×CH_{arom}), 7.44-7.51 (m, 4H, 4×CH_{arom}); ¹³C NMR : δ = 55.4 (CH₃), 114.2 (2×CH_{arom}), 126.4 (2×CH_{arom}), 126.7 (CH), 127.3 (CH), 127.8 (2×CH_{arom}), 128.3 (CH_{arom}), 128.8 (2×CH_{arom}), 130.2 (C_q), 137.7 (C_q), 159.4 (C_q); IR (ATR): ν_{max} = 3003, 2964, 2837, 1601, 1509, 1446, 1245, 1177, 1029, 966, 827, 812, 749, 688 cm⁻¹; GC-MS: RT = 13.92 min. *m/z* (intensity %) = 210 (100) [M]⁺, 195 (18), 179 (14), 167 (30), 165 (34), 152 (24), 139 (6).

5.2.12. Dehydrogenative alkylation of cyclohexanone with hexanol in 1,2,3-TMP

In a sealed tube under an inert atmosphere of argon was added a magnetic stirring bar, followed by 3 mmol of cyclohexanone **79a** (0.30 mL, 1 equiv.), 1.5 mL of 1,2,3-TMP and 3.3 mmol of hexanol **78a** (0.41 mL, 1.1 equiv.). Next, 1-octene (6 mmol, 0.94 mL, 2 equiv.) and 64 mg of Pd/C (5%) (0.03 mmol, 1 mol%) were added to the mixture. The tube was sealed and the medium was stirred at 150 °C during 16 h at 800 rpm. The crude was dissolved in CH₂Cl₂ and filtered off (Millipore Durapore filter 0.1 μm). After concentration under reduced pressure, the crude product was purified by column chromatography on silica gel to afford the aromatic ether **80** as a colorless liquid in 87% isolated yield (eluent: cyclohexane/ethyl acetate = 99:1~9:1).

For the characterization of product **80**, please see the experimental section of chapter 3.

5.2.13. Reduction of organic functions in 1,2,3-TMP with LiAlH₄ as hydride source

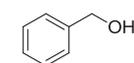
In a double-neck round bottom flask under an inert atmosphere of argon was added a suspension of LiAlH₄ (2.4 to 4 mmol) in 1.5 mL of 1,2,3-TMP. Next, a solution of substrate **204**, **205**, **206** or **207** (2

⁶⁹⁵ S. B. Park, H. Alper, *Chem. Commun.*, **2004**, (11), 1306-1307.

⁶⁹⁶ Z. Xiong, N. Wang, M. Dai, A. Li, J. Chen, Z. Yang, *Org. Lett.*, **2004**, 6, 3337-3340.

mmol) in 0.5 mL of 1,2,3-TMP was carefully added dropwise to the reaction medium at 0 °C. The reaction was allowed to warm to room temperature and stirred for 2 h. The mixture was cooled at 0 °C and water (0.1 mL), followed by an aqueous solution of NaOH 1N (0.2 mL) and water (0.3 mL) were added in the crude. The reaction was allowed to warm to room temperature and stirred for 1 h. Then, 10 mL of CH₂Cl₂ were added and the salts were filtered. 5 mL of a saturated aqueous solution of NaCl were added and the mixture was extracted with CH₂Cl₂ (3×20 mL). After concentration under reduced pressure, the crude was purified by column chromatography on silica gel to afford reduced product **208**, **209**, **210** or **211** (eluent: cyclohexane/ethyl acetate = 99:1~9:1 for products **208** and **209** and methanol/CH₂Cl₂ = 95:5~5:1 for products **210** and **211**).

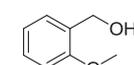
Benzyl alcohol (**208**) [CAS 100-51-6]^{685k}



C₇H₈O
108.14 g/mol

Colorless liquid; ¹H NMR: δ = 1.84 (*br*, 1H, OH), 4.69 (*s*, 2H, CH₂), 7.26-7.39 (*m*, 5H, 5×CH_{arom}); ¹³C NMR: δ = 65.1 (CH₂), 127.0 (2×CH_{arom}), 127.6 (CH_{arom}), 128.5 (2×CH_{arom}), 140.9 (C_q); IR (ATR): ν_{max} = 3310, 3030, 2930, 1498, 1450, 1205, 910, 804, 729 cm⁻¹; GC-MS: RT = 5.32 min. *m/z* (intensity %) = 108 (72) [M]⁺, 137 (31), 79 (100), 77 (62).

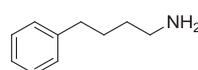
(2-methoxyphenyl)methanol (**209**) [CAS 612-16-8]⁶⁹⁷



C₈H₁₀O₂
138.16 g/mol

White solid; ¹H NMR: δ = 2.30 (*t*, *J* = 6.5 Hz, 1H, OH), 3.87 (*s*, 3H, CH₃), 4.69 (*d*, *J* = 6.1 Hz, 2H, CH₂), 6.88-6.97 (*m*, 2H, 2×CH_{arom}), 7.26-7.29 (*m*, 2H, 2×CH_{arom}); ¹³C NMR: δ = 55.1 (CH₃), 61.5 (CH₂), 110.1 (CH_{arom}), 120.5 (CH_{arom}), 128.5 (CH_{arom}), 128.7 (CH_{arom}), 129.1 (C_q), 157.2 (C_q); IR (ATR): ν_{max} = 3346, 2938, 2936, 1601, 1589, 1491, 1462, 1238, 1027, 750 cm⁻¹; GC-MS: RT = 7.95 min. *m/z* (intensity %) = 138 (100) [M]⁺, 121 (24), 105 (70), 91 (38), 77 (58), 65 (18), 51 (16).

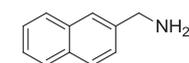
4-phenylbutylamine (**210**) [CAS 13214-66-9]⁶⁹⁸



C₁₀H₁₅N
149.23 g/mol

Yellow gel; ¹H NMR (400 MHz, MeOD): δ = 1.63-1.71 (*m*, 4H, 2×CH₂), 2.64 (*t*, *J* = 6.0 Hz, 2H, CH₂), 2.87 (*t*, *J* = 6.0 Hz, 2H, CH₂), 7.13-7.27 (*m*, 5H, 5×CH_{arom}); ¹³C NMR (100 MHz, MeOD): δ = 28.9 (CH₂), 29.4 (CH₂), 36.2 (CH₂), 40.9 (CH₂), 126.9 (CH_{arom}), 129.4 (2×CH_{arom}), 129.4 (2×CH_{arom}), 143.0 (C_q); IR (ATR): ν_{max} = 3200, 2973, 2916, 1605, 1497, 1453, 1029, 745, 697 cm⁻¹; GC-MS: RT = 8.76 min. *m/z* (intensity %) = 149 (42) [M]⁺, 132 (18), 117 (10), 104 (44), 91 (68), 77 (16), 65 (36), 51 (14), 45 (100).

2-naphthalenemethanamine (**211**) [CAS 2018-90-8]^{686,699}



C₁₁H₁₁N
157.21 g/mol

White solid, Mp = 55-57 °C; ¹H NMR (400 MHz, MeOD): δ = 3.94 (*s*, 2H, CH₂), 7.42-7.47 (*m*, 3H, 3×CH_{arom}), 7.76-7.83 (*m*, 4H, 4×CH_{arom}); ¹³C NMR (100 MHz, MeOD): δ = 46.8 (CH₂), 126.5 (CH_{arom}), 126.6 (CH_{arom}), 127.0 (CH_{arom}), 127.1 (CH_{arom}), 128.6 (CH_{arom}), 128.7 (CH_{arom}), 129.2 (CH_{arom}), 134.1 (C_q), 135.1 (C_q), 140.9 (C_q); IR (ATR): ν_{max} = 3246, 2957, 1596, 1459, 1364, 815, 738 cm⁻¹; GC-MS: RT = 11.08 min. *m/z* (intensity %) = 157 (80) [M]⁺, 156 (100), 141 (14), 129 (58), 115 (14), 102 (6), 77 (16), 63 (8), 51 (6).

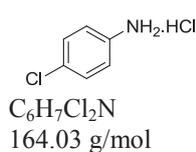
5.2.14. Reduction of nitroarenes in 1,2,3-TMP with the system Fe(acac)₃/TMDS

In a sealed tube under an inert atmosphere of argon was added a magnetic stirring bar, followed by a solution of nitro compound **212**, **166a** or **213** (2 mmol) in 1,2,3-TMP (2 mL, [1 M]), Fe(acac)₃ (10 mol%, 70 mg) and TMDS (2 equiv., 0.71 mL). After 24 h under stirring and heating at 80 °C, the reaction mixture was allowed to cool to room temperature and a solution of HCl 2M in Et₂O (2 equiv) was then added dropwise. The mixture was stirred for 5 min and the formed precipitate was filtered. The solid was washed several times with Et₂O and dried to afford the desired product **218**, **219** or **220** as hydrochloride salts.

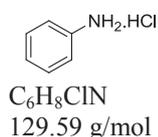
⁶⁹⁷ G. Zhang, B. L. Scott, S. K. Hanson, *Angew. Chem., Int. Ed.*, **2012**, *51*, 12102-12106.

⁶⁹⁸ Y. Shimizu, H. Morimoto, M. Zhang, T. Ohshima, *Angew. Chem., Int. Ed.*, **2012**, *51*, 8564-8567.

⁶⁹⁹ P. Gaspari, T. Banerjee, W. P. Malachowski, A. J. Muller, G. C. Prendergast, J. DuHadaway, S. Bennett, A. M. Donovan, *J. Med. Chem.*, **2006**, *49*, 684-692.

4-chloroaniline hydrochloride (218) [CAS 20265-96-7]^{685d}

Brown solid, Mp = 193-194 °C; ¹H NMR (MeOD): δ = 7.39 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H, 2×CH_{arom}), 7.57 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H, 2×CH_{arom}); ¹³C NMR (MeOD): δ = 126.1 (2×CH_{arom}), 130.0 (C_q), 131.4 (2×CH_{arom}), 135.4 (C_q); IR (ATR): ν_{max} = 2804, 2602, 2554, 1489, 1093, 1015, 819 cm⁻¹; MS-EI: *m/z* (intensity %): 129 (34) [M-Cl+H]⁺, 127 (100) [M-HCl]⁺, 100 (8), 92 (15), 65 (17).

aniline hydrochloride (219) [CAS 142-04-1]^{685d}

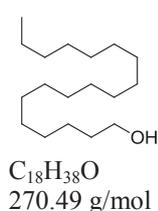
Brown solid, Mp = 189-191 °C; ¹H NMR (MeOD): δ = 7.38 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H, 2×CH_{arom}), 7.51-7.59 (m, 3H, 3×CH_{arom}); ¹³C NMR (MeOD): δ = 124.0 (2×CH_{arom}), 130.0 (CH_{arom}), 131.2 (2×CH_{arom}), 131.4 (C_q); IR (ATR): ν_{max} = 2813, 2570, 1490, 1463, 740, 686 cm⁻¹; MS-EI: *m/z* (intensity %): 93 (100) [M-HCl]⁺, 66 (20).

4-cyanoaniline hydrochloride (220) [CAS 2570-98-1]^{685d}

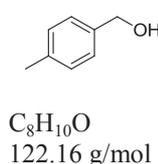
Light brown solid, Mp = 168 °C; ¹H NMR (MeOD): δ = 7.10 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H, 2×CH_{arom}), 7.63 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H, 2×CH_{arom}); ¹³C NMR (MeOD): δ = 111.4 (C_q), 124.3 (2×CH_{arom}), 135.2 (2×CH_{arom}), 137.8 (C_q); IR (ATR): ν_{max} = 2800, 2545, 2236, 1607, 1574, 1553, 1503, 1107, 1067, 835 cm⁻¹; MS-EI: *m/z* (intensity %): 118 (100) [M-HCl]⁺, 91 (60).

5.2.15. Reduction of methyl esters in 1,2,3-TMP with the system V(O)(OiPr)₃/TMDS

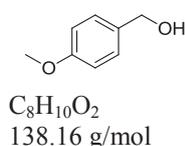
In a sealed tube under an inert atmosphere of argon was added a magnetic stirring bar, followed by a solution of ester **48f**, **214** or **215** (8 mmol) in 1,2,3-TMP (4 mL, [2 M]). Next, V(O)(OiPr)₃ (1 mol%, 0.08 mmol, 0.019 mL) and TMDS (2 equiv., 16 mmol, 2.8 mL) were added. The reaction mixture was stirred at 100 °C for 24 h. Thereafter, THF (10 mL) and TBAF (1 M in THF, 1 equiv., 8 mL) were added and the mixture was stirred for 2 h. The organic phase was recovered with dichloromethane and washed with water, dried with MgSO₄, and the solvents were removed under reduced pressure. The crude product was purified by column chromatography on silica gel (cyclohexane/ethyl acetate, 99:1~9:1) to yield alcohol **221**, **222** or **223**.

octadecan-1-ol (221) [CAS 112-92-5]^{685l}

White solid, Mp = 57-58 °C; ¹H NMR: δ = 0.87 (t, *J* = 6.7 Hz, 3H, CH₃), 1.20-1.40 (m, 30H, 15×CH₂), 1.53-1.58 (m, 2H, CH₂), 3.63 (t, *J* = 6.6 Hz, 2H, CH₂); ¹³C NMR: δ = 14.2 (CH₃), 22.8 (CH₂), 25.9 (CH₂), 29.5 (CH₂), 29.6 (CH₂), 29.8 (CH₂), 29.8 (CH₂), 29.8 (CH₂), 32.1 (CH₂), 32.9 (CH₂), 63.2 (CH₂); IR (ATR): ν_{max} = 3292, 2956, 2916, 2848, 1472, 1462, 1262, 1061, 801, 730, 719 cm⁻¹; GC-MS: RT = 14.31 min. *m/z* (intensity %) = 252 (2) [M-H₂O]⁺, 224 (4), 182 (2), 168 (4), 153 (5), 139 (6), 125 (22), 111 (46), 97 (76), 83 (100), 69 (76), 55 (95), 43 (64).

4-methylbenzyl alcohol (222) [CAS 589-18-4]^{685k}

White solid, Mp = 64 °C; ¹H NMR: δ = 1.62 (*br*, 1H, OH), 2.36 (s, 3H, CH₃), 4.65 (s, 2H, CH₂), 7.17 (d, *J* = 7.9 Hz, 2H, 2×CH_{arom}), 7.26 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H, 2×CH_{arom}); ¹³C NMR: δ = 21.2 (CH₃), 65.0 (CH₂), 127.1 (2×CH_{arom}), 129.2 (2×CH_{arom}), 137.2 (C_q), 138.0 (C_q); IR (ATR): ν_{max} = 3350, 2920, 1518, 1453, 1444, 1340, 1207, 1027, 1011, 802 cm⁻¹; GC-MS: RT = 6.38 min. *m/z* (intensity %) = 122 (100) [M]⁺, 121 (20), 107 (100) [M - CH₃]⁺, 93 (34), 91 (60) [M - CH₂OH]⁺, 79 (72), 77 (32).

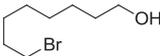
4-methoxybenzyl alcohol (223) [CAS 105-13-5]^{685k}

Colorless oil; ¹H NMR: δ = 1.66 (*br*, 1H, OH), 3.81 (s, 3H, CH₃), 4.62 (s, 2H, CH₂), 6.89 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H, 2×CH_{arom}), 7.29 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H, 2×CH_{arom}); ¹³C NMR: δ = 55.4 (CH₃), 64.9 (CH₂), 114.0 (2×CH_{arom}), 128.7 (2×CH_{arom}), 133.2 (C_q), 159.2 (C_q); IR (ATR): ν_{max} = 3335, 2935, 2850, 1609, 1511, 1244, 1171, 1032, 1001, 813 cm⁻¹; GC-MS: RT = 7.89 min. *m/z* (intensity %) = 138 (100) [M]⁺, 137 (29), 109 (40), 107 (10) [M - CH₂OH]⁺, 77 (9).

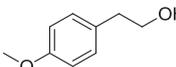
5.2.16. Reduction of carboxylic acids in 1,2,3-TMP with the system InBr₃/TMDS

In a sealed tube under an inert atmosphere of argon was added a magnetic stirring bar, followed by a solution of carboxylic acid **216** or **217** (5 mmol) in 1,2,3-TMP (5 mL, [1 M]). Next, InBr₃ (1 mol%, 0.05 mmol, 17.7 mg) was added. TMDS (2 equiv. 10 mmol, 1.77 mL) was then added carefully and slowly over several minutes. The reaction mixture was then stirred at 60 °C for 24 h. The solvent was evaporated under reduced pressure and the crude material was purified by column chromatography on silica gel (cyclohexane/ethyl acetate, 99:1~9:1) to afford alcohol **224** or **225**.

8-bromo-1-octanol (**224**) [CAS 50816-19-8]⁷⁰⁰


Colorless oil; ¹H NMR: δ = 1.31-1.40 (m, 6H, 3×CH₂), 1.41-1.50 (m, 2H, CH₂), 1.51-1.60 (m, 3H, CH₂, OH), 1.81-1.90 (m, 2H, CH₂), 3.40 (t, *J* = 6.9 Hz, 2H, CH₂), 3.65 (t, *J* = 6.7 Hz, 2H, CH₂); ¹³C NMR: δ = 25.9 (CH₂), 28.2 (CH₂), 28.9 (CH₂), 29.4 (CH₂), 32.6 (CH₂), 32.9 (CH₂), 34.0 (CH₂), 62.3 (CH₂); IR (ATR): ν_{max} = 3342, 2940, 2852, 1465, 1258, 1025, 870, 720 cm⁻¹; GC-MS: RT = 7.52 min. *m/z* (intensity %) = 208 (2) [M]⁺, 162 (20), 148 (15), 135 (4), 111 (23), 83 (40), 69 (94), 55 (100), 41 (58).
C₈H₁₇BrO
209.12 g/mol

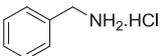
2-(4-methoxyphenyl)ethanol (**225**) [CAS 702-23-8]⁶⁸⁵¹


Colorless oil; ¹H NMR: δ = 1.51 (*br*, 1H, OH), 2.82 (t, *J* = 6.5 Hz, 2H, CH₂), 3.80 (s, 3H, CH₃), 3.83 (t, *J* = 6.5 Hz, 2H, CH₂), 6.86 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H, 2×CH_{arom}), 7.15 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H, 2×CH_{arom}); ¹³C NMR: δ = 38.4 (CH₂), 55.3 (CH₃), 63.9 (CH₂), 114.1 (2×CH_{arom}), 130.1 (2×CH_{arom}), 130.6 (C_q), 158.4 (C_q); IR (ATR): ν_{max} = 3402, 2956, 2849, 1610, 1509, 1242, 1170, 1020, 807 cm⁻¹; MS-ESI: *m/z* [MH]⁺ found: 153.1.
C₉H₁₂O₂
152.19 g/mol

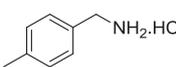
5.2.17. Reduction of nitriles in 1,2,3-TMP with the system Cu(OTf)₂/TMDS

In a sealed tube under an inert atmosphere of argon was added a magnetic stirring bar, followed by a solution of nitrile (2 mmol) in 1,2,3-TMP (2 mL, [1 M]) and Cu(OTf)₂ (10 mol%, 72 mg). Next, TMDS (2 equiv., 4 mmol, 0.71 mL) were carefully added and the reaction mixture was stirred at 100 °C for 24 h before being allowed to cool to room temperature. A solution of HCl 2M in Et₂O (2 equiv) was then added dropwise. The mixture was stirred for 5 min and the formed precipitate was filtered. The solid was washed several times with Et₂O and dried to afford the desired amines as hydrochloride salts.

Benzylamine hydrochloride (**227**) [CAS 3287-99-8]^{685i,701} (benzylamine CAS 100-46-9)


Yellow solid, Mp > 240 °C; ¹H NMR (MeOD): δ = 4.11 (s, 2H, CH₂), 7.42-7.47 (m, 5H, 5×CH_{arom}); ¹³C NMR (MeOD): δ = 45.4 (CH₂), 130.8 (4×CH_{arom}), 130.9 (CH_{arom}), 135.1 (C_q); IR (ATR): ν_{max} = 3344, 2966, 2879, 2689, 2573, 1595, 1477, 1467, 1382, 1215, 1112, 1058 745, 693 cm⁻¹; MS-ESI: *m/z* [M-Cl]⁺ found: 107.9.
C₇H₁₀ClN
143.61 g/mol

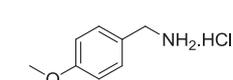
4-methylbenzylamine hydrochloride (**232**) [CAS 26177-45-7]⁷⁰²


Yellow solid, Mp > 185 °C; ¹H NMR (400 MHz, MeOD): δ = 2.37 (s, 3H, CH₃), 4.08 (s, 2H, CH₂), 7.27 (d, *J* = 7.8 Hz, 2H, 2×CH_{arom}), 7.35 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H, 2×CH_{arom}); ¹³C NMR (100 MHz, MeOD): δ = 22.1 (CH₃), 45.0 (CH₂), 130.9 (2×CH_{arom}), 131.7 (2×CH_{arom}), 132.3 (C_q), 141.3 (C_q); IR (ATR): ν_{max} = 3309, 3094, 2917, 1621, 1592, 1515, 1381, 1245, 1032, 971, 813, 669 cm⁻¹; MS-ESI: *m/z* [MH-Cl]⁺ found: 123.8.
C₈H₁₂ClN
157.64 g/mol

⁷⁰⁰ W. R. F. Goundry, J. E. Baldwin, V. Lee, *Tetrahedron*, **2003**, 59, 1719-1729.

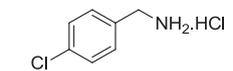
⁷⁰¹ S. G. Koenig, C. P. Vandenbossche, H. Zhao, P. Mousaw, S. P. Singh, R. P. Bakale, *Org. Lett.*, **2009**, 11, 433-436.

⁷⁰² K. Miyamoto, Y. Sakai, S. Goda, M. Ochiai, *Chem. Commun.*, **2012**, 48, 982-984.

4-methoxybenzylamine hydrochloride (233) [CAS 17061-61-9]⁷⁰²

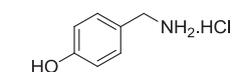
C₈H₁₂ClNO
173.64 g/mol

Yellow-orange solid, Mp > 220 °C; ¹H NMR (MeOD): δ = 3.84 (s, 3H, CH₃), 4.07 (s, 2H, CH₂), 7.01 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H, 2×CH_{arom}), 7.41 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H, 2×CH_{arom}); ¹³C NMR (MeOD): δ = 44.8 (CH₂), 56.7 (CH₃), 116.3 (2×CH_{arom}), 127.1 (C_q), 132.6 (2×CH_{arom}), 162.2 (C_q); IR (ATR): ν_{max} = 3320, 3093, 2950, 2785, 2600, 1615, 1498, 1379, 1244, 1191, 1019, 829, 640 cm⁻¹; MS-ESI: *m/z* [M-Cl]⁺ found: 138.1.

4-chlorobenzylamine hydrochloride (234) [CAS 42365-43-5]⁷⁰²

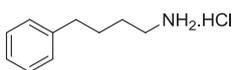
C₇H₉Cl₂N
178.06 g/mol

White solid, Mp > 194 °C; ¹H NMR (400 MHz, MeOD): δ = 4.12 (s, 2H, CH₂), 7.46-7.50 (m, 4H, 4×CH_{arom}); ¹³C NMR (100 MHz, MeOD): δ = 44.6 (CH₂), 131.1 (2×CH_{arom}), 132.8 (2×CH_{arom}), 134.0 (C_q), 137.0 (C_q); IR (ATR): ν_{max} = 3313, 3095, 2944, 2790, 2731, 2599, 1567, 1491, 1381, 1214, 1095, 1019, 827, 640 cm⁻¹; MS-ESI: *m/z* [M-Cl]⁺ found: 141.9.

4-hydroxybenzylamine hydrochloride (235) [CAS 1004-23-5]

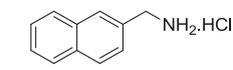
C₇H₁₀ClNO
159.61 g/mol

Green solid, Mp > 190 °C; ¹H NMR (300 MHz, MeOD): δ = 3.98 (s, 2H, CH₂), 6.81 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H, 2×CH_{arom}), 7.25 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H, 2×CH_{arom}); ¹³C NMR (100 MHz, MeOD): δ = 44.5 (CH₂), 116.8 (2×CH_{arom}), 124.9 (C_q), 131.8 (2×CH_{arom}), 159.3 (C_q); IR (ATR): ν_{max} = 3269, 3134, 2974, 2554, 1613, 1517, 1472, 1449, 1383, 1214, 1085, 825, 617 cm⁻¹; MS-ESI: *m/z* [M-Cl]⁺ found: 123.8.

4-phenylbutylamine hydrochloride (236) [CAS 30684-06-1]

C₁₀H₁₆ClN
185.69 g/mol

Yellow solid, Mp = 157-161 °C; ¹H NMR (300 MHz, MeOD): δ = 1.60-1.70 (m, 4H, 2×CH₂), 2.67 (t, *J* = 6.4 Hz, 2H, CH₂), 2.92 (t, *J* = 7.0 Hz, 2H, CH₂), 7.12-7.28 (m, 5H, 5×CH_{arom}); ¹³C NMR (100 MHz, MeOD): δ = 28.1 (CH₂), 29.3 (CH₂), 36.2 (CH₂), 40.8 (CH₂), 126.9 (CH_{arom}), 129.4 (2×CH_{arom}), 129.5 (2×CH_{arom}), 142.8 (C_q); IR (ATR): ν_{max} = 3108, 2973, 2916, 2757, 2618, 2518, 1605, 1497, 1395, 745, 696 cm⁻¹; MS-ESI: *m/z* [M-Cl]⁺ found: 150.0.

(2-Naphthylmethyl)amine hydrochloride (237) [CAS 2241-98-7]⁷⁰³

C₁₁H₁₂ClN
193.67 g/mol

Beige solid, Mp > 240 °C; ¹H NMR (400 MHz, MeOD): δ = 4.31 (m, 2H, CH₂), 7.55-7.59 (m, 3H, 3×CH_{arom}), 7.92-8.00 (m, 4H, 4×CH_{arom}); IR (ATR): ν_{max} = 3250, 3054, 2915, 2766, 2737, 2612, 1575, 1508, 1441, 1408, 1126, 995, 863, 826, 738 cm⁻¹; MS-ESI: *m/z* [M-Cl]⁺ found: 157.9.

⁷⁰³ C. Decroocq, L. Mamani Laparra, D. Rodríguez-Lucena, P. Compain, *J. Carbohyd. Chem.*, **2011**, *30*, 559-574.

CONCLUSION GENERALE

CONCLUSION GENERALE

L'objectif de ce travail était de montrer que la valorisation chimique du glycérol dans une démarche de chimie éco-responsable a permis de développer des procédés originaux pour synthétiser des molécules à plus haute valeur ajoutée.

La volonté était en particulier de développer de nouvelles voies d'accès aux éthers de glycérol qui utilisent des substrats facilement accessibles, qui s'appuient sur des procédés simples à mettre en œuvre et qui sont viables sur les plans environnemental et économique. Il s'agissait aussi de limiter la production de sous-produits et de déchets, en mettant au point des réactions catalysées par des systèmes hétérogènes recyclables et sans solvant.

Au laboratoire, les éthers de glycérol avaient déjà fait l'objet d'études antérieures et deux méthodologies complémentaires avaient été mises au point : la première par alkylation réductrice d'un aldéhyde avec le glycérol sous pression d'hydrogène et la seconde par réduction d'un lien acétal avec le TMDS associé à un complexe métallique, en présence d'acides de Brønsted forts (Schéma 228).

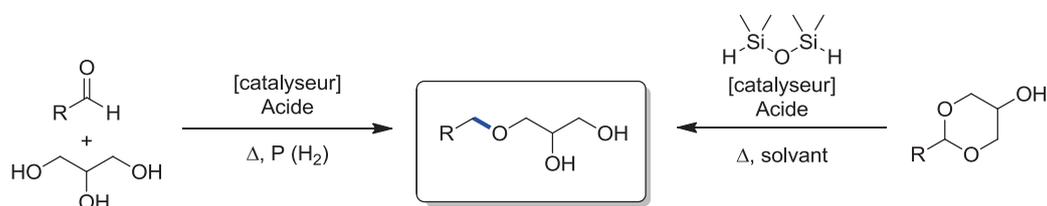


Schéma 228. Précédentes synthèses d'éthers de glycérol développées au laboratoire

En s'appuyant sur cette expérience et sur les principes d'une chimie plus éco-responsable qui a récemment contribué à bouleverser profondément les recherches académiques et industrielles, de nouvelles voies d'accès aux éthers de glycérol ont fait l'objet de mon projet de thèse.

Dans un premier temps, l'état de l'art concernant la préparation d'éthers de glycérol montre que les différentes méthodes mises au point ont été particulièrement influencées par les principes d'une chimie durable. L'accès à ces composés a stimulé la recherche scientifique vers des procédés plus sélectifs, efficaces, économiques et surtout plus respectueux de l'environnement. La notion d'économie d'atomes et l'utilisation de substrats biosourcés et

facilement accessibles occupent des places centrales dans les méthodologies décrites ces dernières années.

Dans un deuxième temps, un nouveau procédé de synthèse de 1-*O*-alkyléthers de glycérol a été étudié selon trois voies d'accès différentes. Ces produits peuvent être préparés par alkylation réductrice d'acides carboxyliques avec le glycérol en utilisant un système catalytique recyclable associant le palladium sur charbon et une résine acide, sans solvant et sous pression d'hydrogène. Cette voie a été étendue aux diacides carboxyliques, mais réduit les noyaux aromatiques (Schéma 229, (A)).

La deuxième voie d'accès aux monoéthers de glycérol a été développée pour les esters méthyliques, dont l'alkylation réductrice directe avec le glycérol a été catalysée par le système Pd/C-CSA (Schéma 229, (B)).

Une dernière voie en deux étapes a été mise au point à partir de ces mêmes réactifs et des triglycérides. Une transestérification en présence d'un catalyseur hétérogène en monoglycéride a été suivie par une réduction en 1-*O*-alkyléthers de glycérol sous hydrogénation catalytique en employant le système catalytique Pd/C-A35 (Schéma 229, (C)).

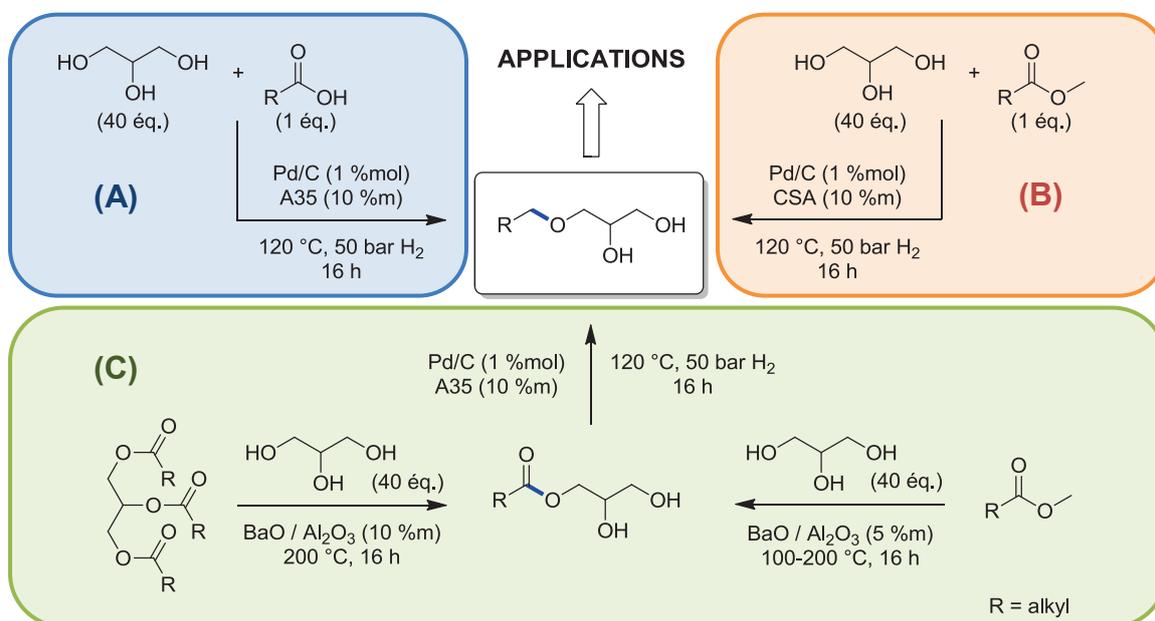


Schéma 229. Conditions de synthèse de 1-*O*-alkyléthers de glycérol selon trois voies différentes

Les éthers de glycérol préparés selon ces trois voies ont finalement été valorisés comme réactifs pour la synthèse de plastifiants et de tensioactifs anioniques.

Dans une troisième partie, l'objectif était de développer un nouvel accès aux éthers de glycérol aromatiques, difficiles à préparer par les voies d'alkylation réductrice. Ainsi, une nouvelle approche par alkylation déshydrogénante a été développée. Ces produits ont été obtenus à partir de dérivés de la cyclohexanone et d'alcools en une étape, sans solvant et par une catalyse hétérogène au Pd/C recyclable. Trois conditions complémentaires ont été développées pour synthétiser une variété d'éthers aromatiques avec de bons rendements et une bonne sélectivité. Des conditions aérobies en réacteur ouvert (Schéma 230, (A)) et des conditions non-aérobies en réacteur fermé avec un alcène comme accepteur d'hydrogène selon le substrat (Schéma 230, (B) et (C)). La simplicité et la flexibilité de cette procédure permettent de l'employer comme une alternative aux méthodes existantes de formation de liaisons C-O sans production de sels ni de sous-produits difficiles à éliminer.

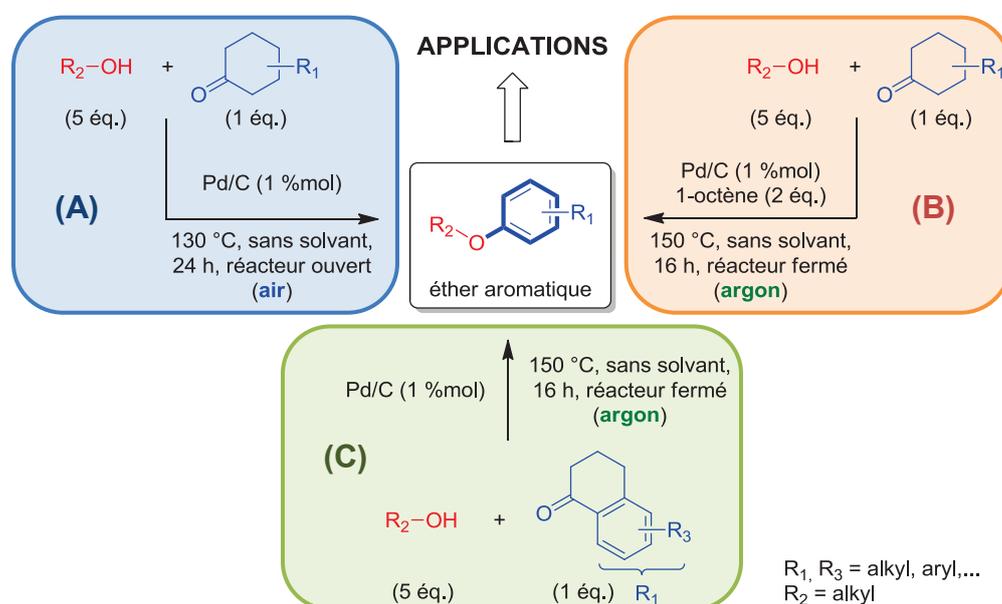


Schéma 230. Conditions de synthèse d'éthers aromatiques selon trois voies différentes

Dans un quatrième chapitre, la stratégie d'alkylation déshydrogénante a été étendue aux amines pour préparer une variété d'amines aromatiques selon trois conditions différentes, en fonction là aussi des réactifs mis en jeu. Le même catalyseur recyclable (Pd/C) a été utilisé, sans solvant (Schéma 231, (A) et (B)). Les réactions en réacteur ouvert étaient cependant moins efficaces dans le cas des amines. Enfin, des diarylamines ont pu être préparées selon une dernière voie qui emploie une stratégie de transfert d'hydrogène à partir de nitro aromatiques et de dérivés de la cyclohexanone (Schéma 231, (C)).

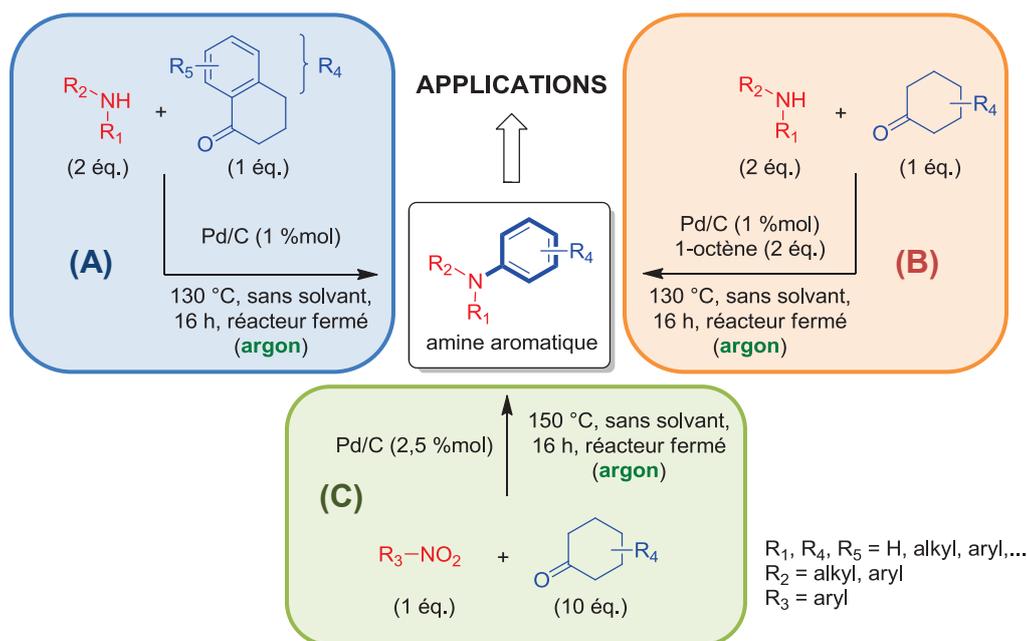


Schéma 231. Conditions de synthèse d'amines aromatiques selon trois voies différentes

Dans la dernière partie de ce mémoire, des triéthers de glycérol ont été préparés comme nouveaux solvants polaires aprotiques biosourcés, en particulier le 1,2,3-triméthoxypropane. Ce composé a été synthétisé en une seule étape à partir du glycérol avec un bon rendement et une bonne sélectivité par une catalyse par transfert de phase, sans solvant additionnel, ni chauffage. Ces conditions, combinées aux méthodologies développées dans les chapitres précédents, ont donné un nouvel accès à une famille de triéthers de glycérol (Schéma 232).

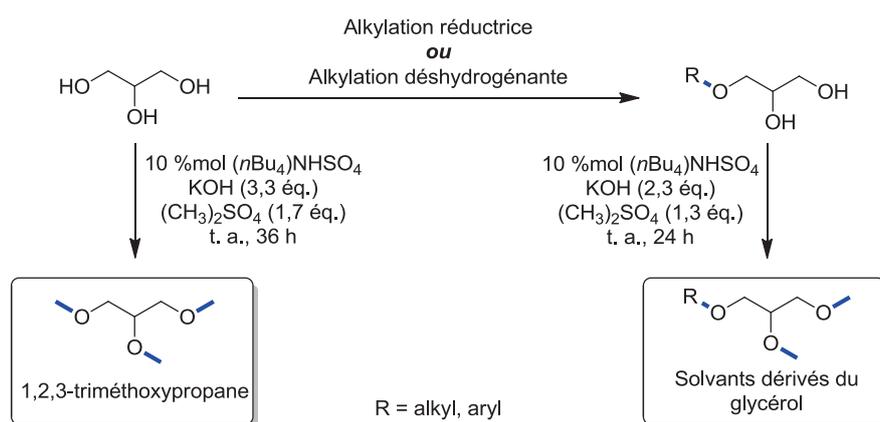


Schéma 232. Conditions de synthèse de solvants dérivés du glycérol

Pour la première fois, le 1,2,3-triméthoxypropane (1,2,3-TMP) a été évalué comme solvant agrosourcé. Des tests de toxicité ont été réalisés, révélant une faible toxicité aiguë sur l'Humain et l'environnement, mais d'autres expériences devront être menées afin d'évaluer sa

bioaccumulation. Ce composé a été employé avec succès dans plusieurs transformations chimiques comme solvant de substitution. De plus, ses propriétés particulières ont permis de développer une nouvelle méthode de réduction de la fonction nitrile en amine en utilisant une quantité catalytique de triflate de cuivre associé au 1,1,3,3-tétraméthylidisiloxane (TMDS) comme source d'hydrure éco-compatible (Schéma 233).

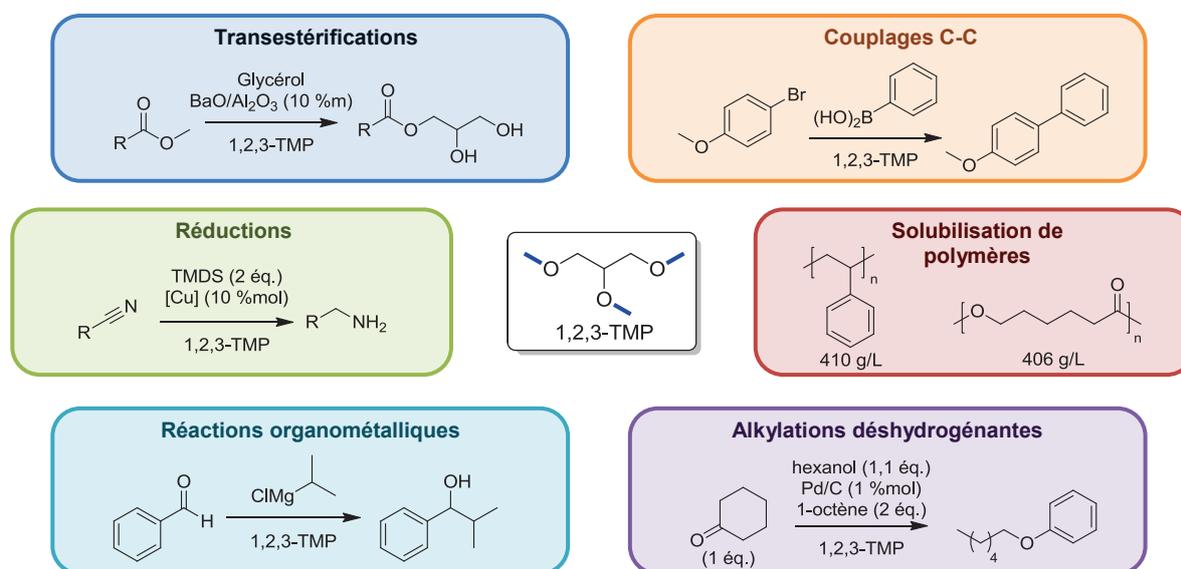


Schéma 233. Valorisation du 1,2,3-triméthoxypropane comme solvant biosourcé et peu toxique

L'ensemble des caractéristiques physico-chimiques du 1,2,3-triméthoxypropane devront néanmoins encore être étudiées et il sera primordial de mettre au point un procédé de synthèse plus respectueux de l'environnement. D'autres voies d'accès sont ainsi à l'étude au laboratoire.

Ce travail a montré que la valorisation chimique du glycérol, dans un contexte de chimie durable, se traduit par la mise au point de procédés nouveaux, simples à mettre en œuvre, en exploitant si possible des réactifs issus des ressources renouvelables. Surtout, ces méthodes s'inscrivent dans une volonté d'innovation, avec la recherche de chemins réactionnels originaux, plus directs, catalysés et plus propres.

La plupart des procédés mis au point dans le cas particulier du glycérol peuvent être adaptés à d'autres réactifs et alcools. Les connaissances acquises dans cette chimie particulière sont en effet déjà mises à profit au laboratoire pour développer de nouvelles stratégies de synthèse.

Plusieurs méthodes originales de préparation d'éthers de glycérol ont été développées au cours de cette thèse et étendues à d'autres réactifs (Schéma 234). Certaines sont également en cours d'évaluation pour un développement à plus grande échelle.

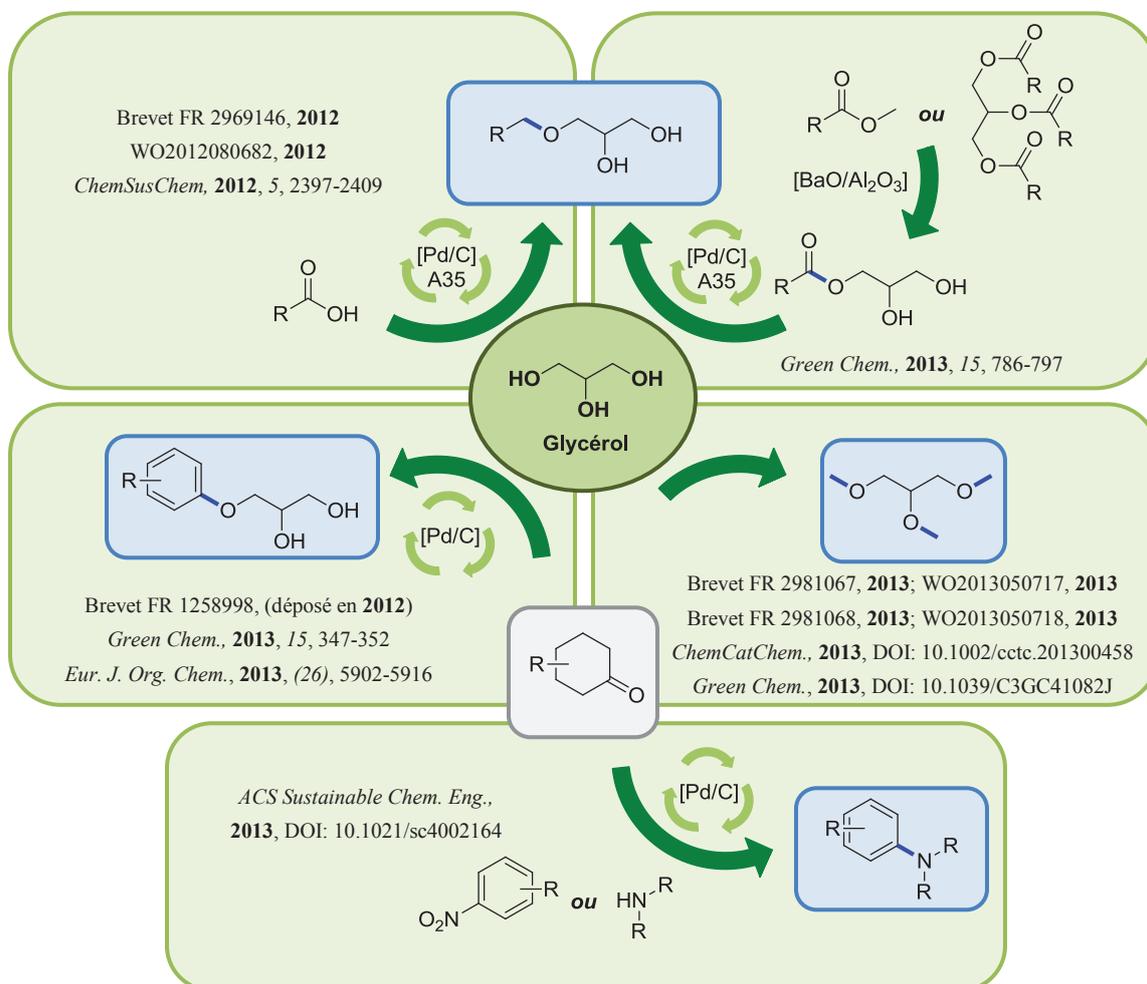


Schéma 234. Voies développées dans le cadre de cette thèse

ANNEXES

ANNEXES

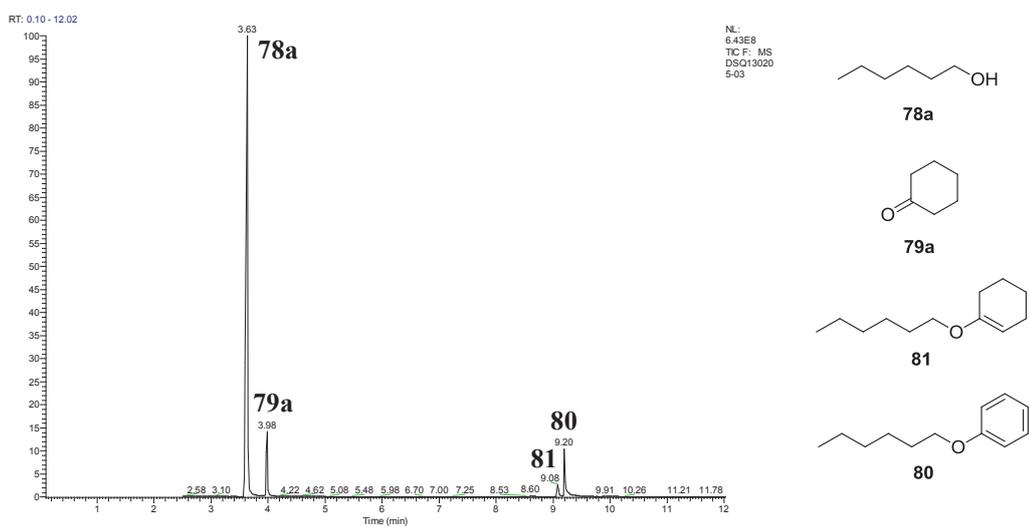


Figure 22. Chromatogramme CPG/MS du brut réactionnel de l'alkylation déshydrogénante de la cyclohexanone **79a** avec l'hexanol **78a** en réacteur ouvert à faible conversion

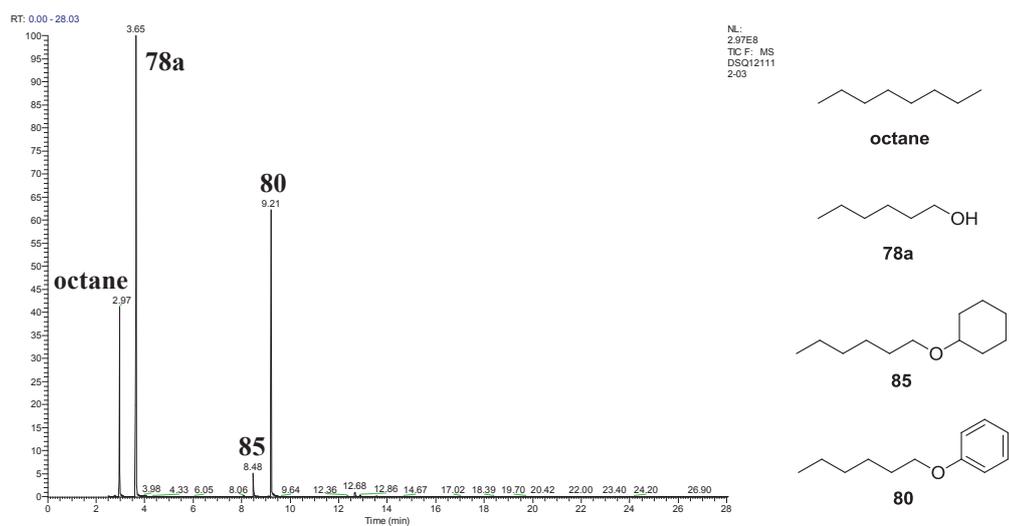


Figure 23. Chromatogramme CPG/MS du brut réactionnel de l'alkylation déshydrogénante de la cyclohexanone **79a** avec l'hexanol **78a** en réacteur fermé avec deux équivalents de 1-octène après conversion complète

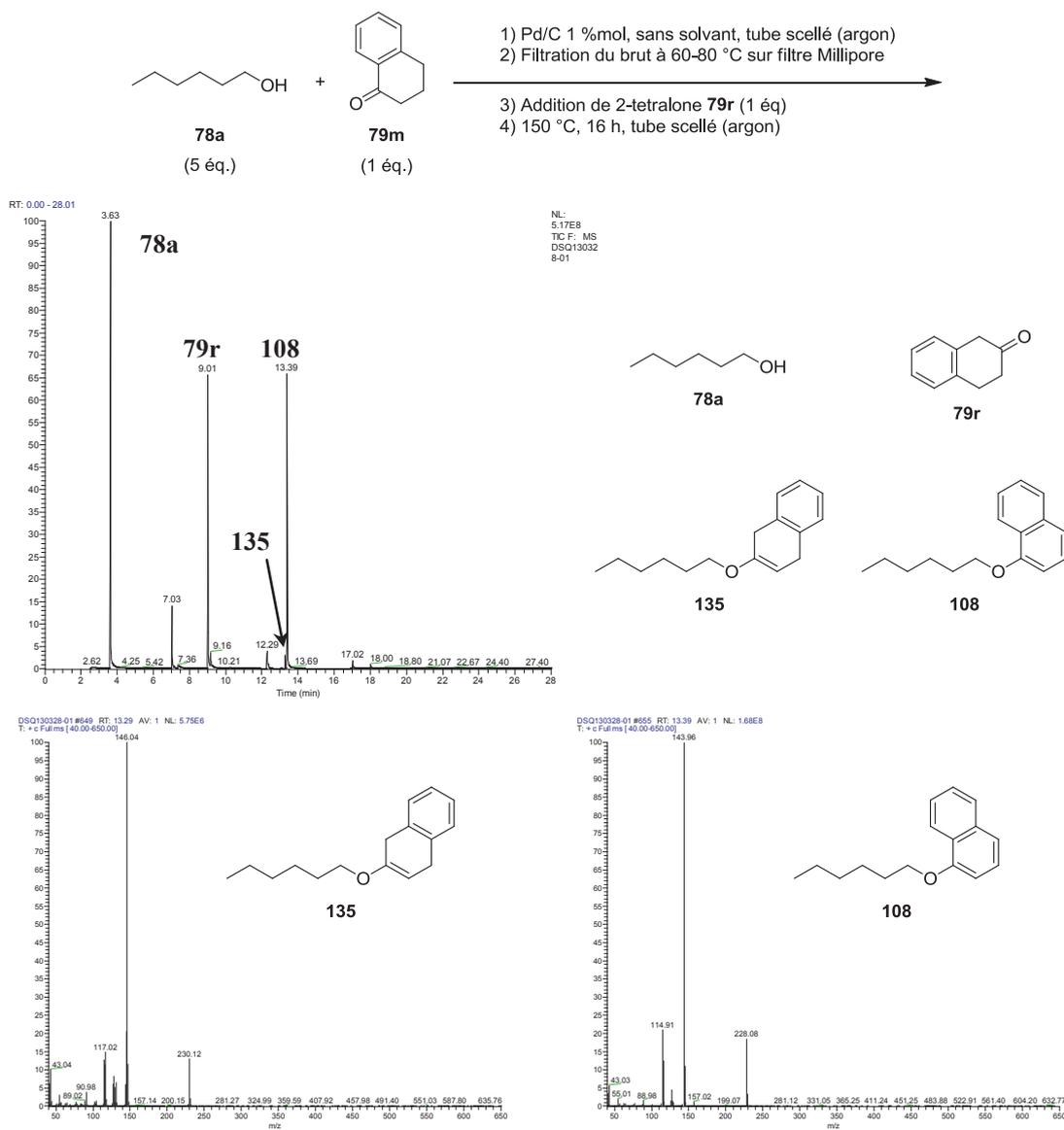
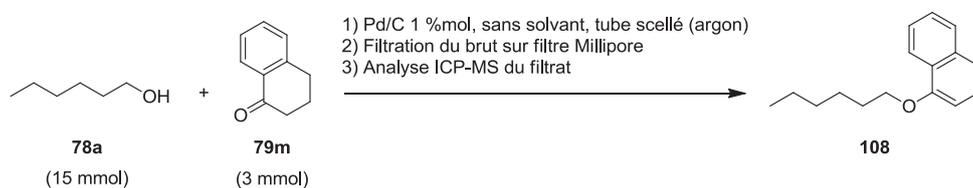


Figure 24. Chromatogrammes CPG-MS du brut après 16 h (étape 4).



Bon de commande :	4500200986	Du	28/03/2013
Référence	MS669-1	Date de réception	04/04/13
		N° SCA	13/03047
Pd	<10 ppm		
Remarques :			

Figure 25. Analyse ICP-MS du brut de la réaction d'alkylation déshydrogénante entre la α -tétralone **79m** et l'hexanol **78a**.

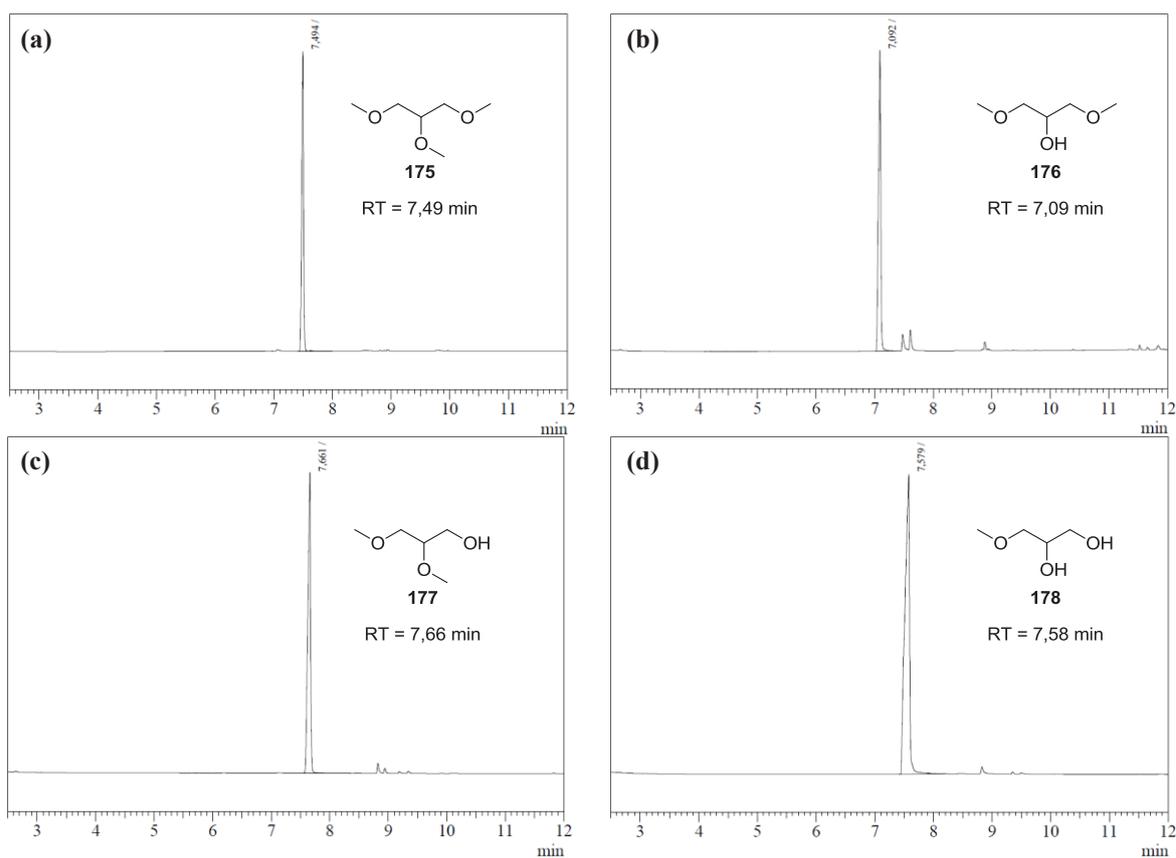


Figure 26. Chromatogrammes CPG-FID (a) du 1,2,3-triméthoxypropane **175**, (b) du 1,3-diméthoxypropan-2-ol **176**, (c) du 1,2-diméthoxypropan-1-ol **177** et (d) du 3-méthoxypropan-1,2-diol **178** (Programme CPG utilisé décrit dans la partie expérimentale du chapitre 5).

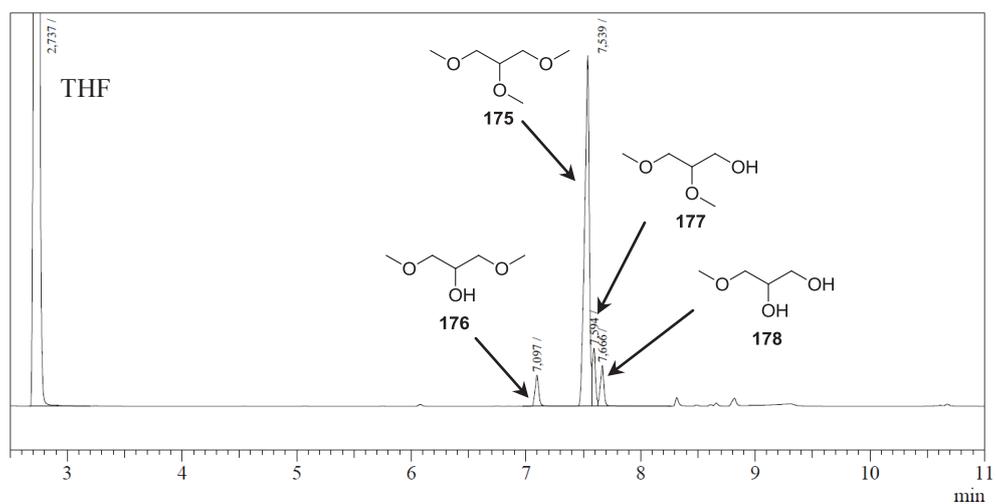
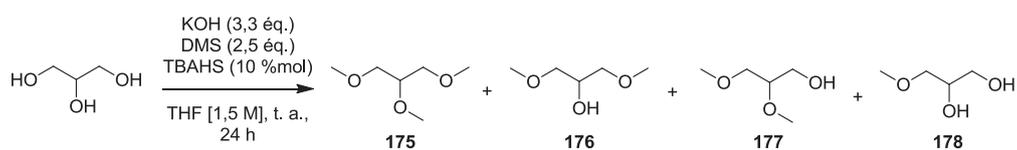


Figure 27. Chromatogramme CPG-FID du milieu réactionnel de la réaction de méthylation du glycérol dans le THF (Tableau 45, p. 288 entrée 5; Programme CPG utilisé décrit dans la partie expérimentale du chapitre 5).

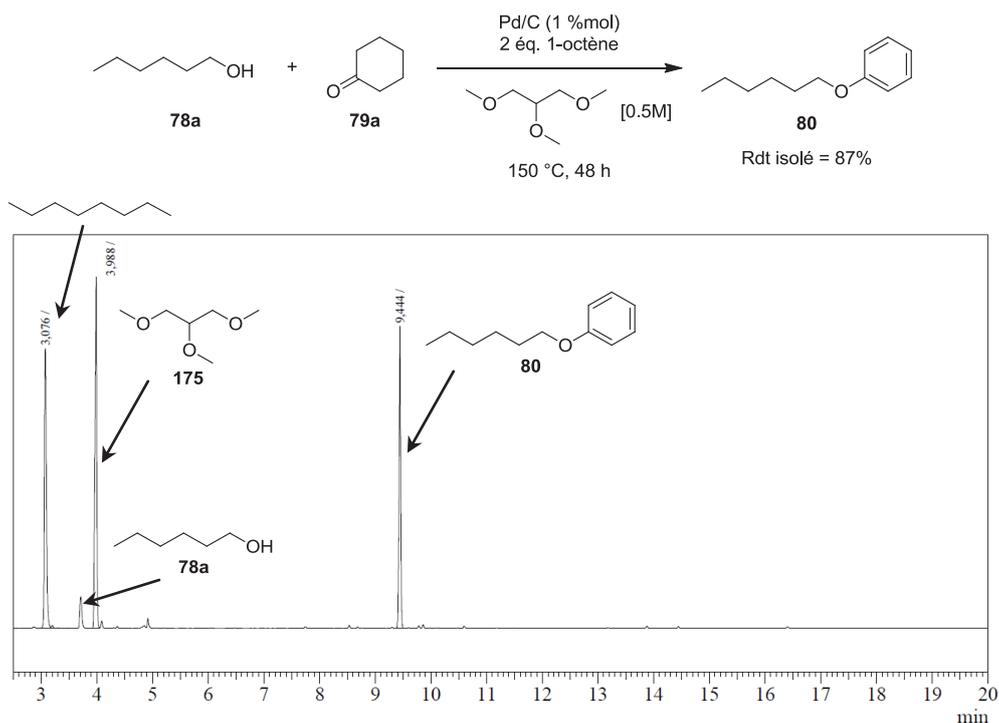


Figure 28. Chromatogramme CPG-FID du milieu réactionnel après conversion complète de la réaction d'alkylation déshydrogénante de la cyclohexanone **79a** avec l'hexanol **78a** dans le 1,2,3-triméthoxypropane (Programme CPG utilisé décrit dans la partie expérimentale du chapitre 2).

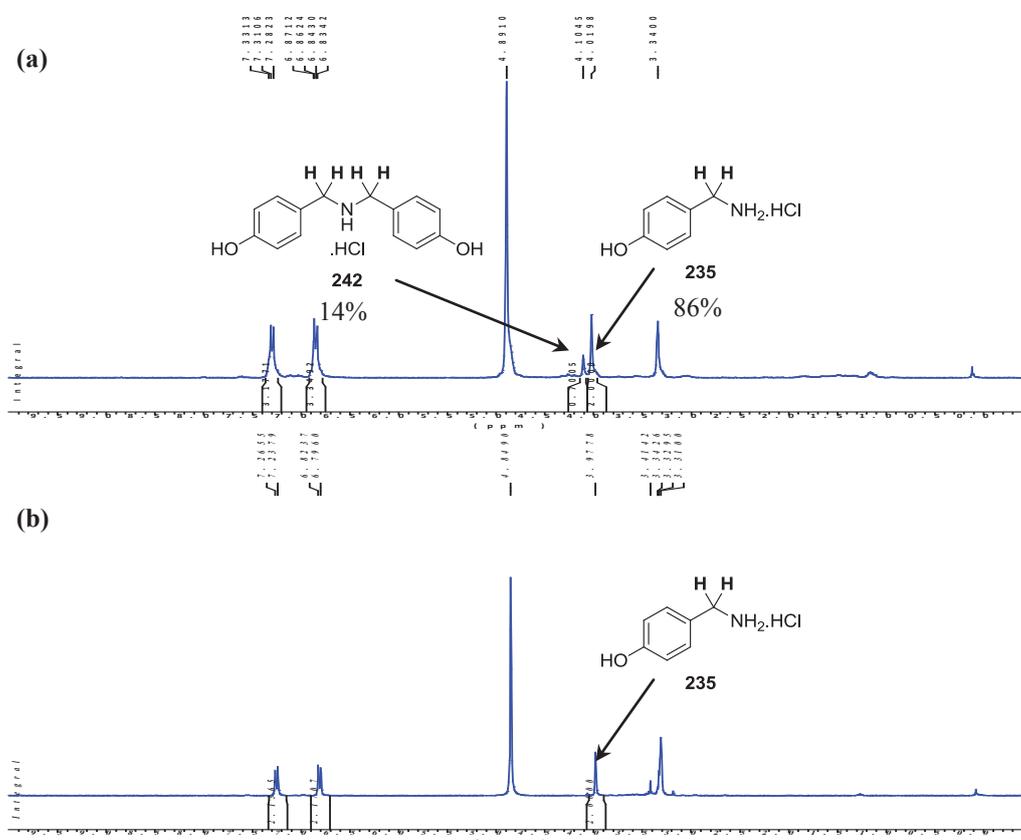


Figure 29. Spectres RMN ^1H de la réduction du 4-hydroxybenzamide **231** après traitement acide (a) dans le 2-MeTHF et (b) dans le 1,2,3-triméthoxypropane (Tableau 54, p. 311, entrée 5).

Nouvelles méthodes d'accès aux éthers de glycérol

Ces dernières années, la notion de Développement Durable a bouleversé la recherche académique et industrielle dans le domaine de la chimie. L'utilisation de matières premières issues des ressources renouvelables en constitue l'un des aspects les plus marquants. De même, le développement de procédés originaux, qui s'appuient sur des systèmes catalytiques recyclables, des transformations chimiques innovantes et de nouveaux solvants plus respectueux de l'environnement font l'objet d'un intérêt croissant, en raison des gains environnementaux et économiques. Les travaux de recherche décrits dans cette thèse s'inscrivent dans ce contexte et présentent la mise au point de nouvelles voies d'accès aux éthers de glycérol, des molécules à haute valeur ajoutée.

Plusieurs procédés originaux ont été développés en utilisant le glycérol comme substrat biosourcé issu de l'industrie oléo-chimique. Ainsi, l'alkylation réductrice d'acides carboxyliques avec le glycérol en présence de palladium sur charbon et d'une résine acide a permis de préparer une variété de 1-*O*-alkyléthers de glycérol. Une procédure alternative a été développée à partir des huiles végétales et des esters méthyliques, par transestérification puis réduction de l'ester intermédiaire sous hydrogénation catalytique. Ensuite, un procédé d'alkylation déshydrogénante de dérivés de la cyclohexanone avec le glycérol a donné un nouvel accès aux 1-*O*-aryléthers de glycérol et a été étendu aux éthers et aux amines aromatiques. Enfin, de nouveaux solvants aprotiques dérivés du glycérol ont été synthétisés par une catalyse de transfert de phase. En particulier, la toxicité du 1,2,3-triméthoxypropane ainsi que son utilisation dans des transformations chimiques comme nouveau solvant ont été évaluées.

New access methods to glyceryl ethers

In recent years, sustainable development brought unprecedented changes in industrial and academic researches. The use of raw materials from renewable resources is one of the most outstanding aspects of these changes. The development of original processes, with recyclable catalytic systems, new chemical transformations as well as new solvents with a lower environmental impact are of growing interest, because of environmental and economical profits. The research work described in this thesis is focused on the development of new accesses to glyceryl ethers as high value added compounds.

Thus, several processes were developed by using glycerol as accessible and bio-based starting material from the oleochemical industry. First, we found a benign and eco-friendly process for the synthesis of 1-*O*-alkyl glyceryl ethers by catalytic reductive alkylation of carboxylic acids with a recyclable catalytic system associating palladium on carbon and an acid ion exchange resin. A second two steps procedure was also developed when starting from a vegetable oil or a methyl ester, which was transesterified to the corresponding monoglyceride followed by its reduction by catalytic hydrogenation. We report also a straightforward and palladium catalyzed dehydrogenative alkylation of cyclohexanone derivatives with alcohols, including glycerol, and amines in order to prepare a variety of aryl ethers and aryl amines. Finally, we prepared new aprotic and glycerol-based solvents by a solvent-free phase-transfer catalysis. In particular, the toxicity of 1,2,3-trimethoxypropane and its utilization as alternative solvent in chemical transformations was evaluated.

DISCIPLINE : Chimie

MOTS-CLES: glycérol, acide carboxylique, ester, huile végétale, alkylation réductrice, déshydrogénation, étherification, éthers aromatiques, amines aromatiques, palladium, amberlyst, catalyse hétérogène, solvant, tensioactif, chimie verte

KEY-WORDS: glycerol, carboxylic acid, ester, vegetable oil, reductive alkylation, dehydrogenation, etherification, aromatic ethers, aromatic amines, palladium, amberlyst, heterogeneous catalysis, solvent, surfactant, green chemistry

Institut de Chimie et Biochimie Moléculaires et Supramoléculaires (ICBMS)

Laboratoire de Catalyse, Synthèse et Environnement (CASYEN)

UMR 5246 CNRS - Université Claude Bernard Lyon 1

Domaine scientifique de la Doua - Bât. CPE (Curien 308) - 2ème et 3ème étage

43 boulevard du 11 novembre 1918 - F-69622 Villeurbanne cedex France