



HAL
open science

Développement de voies alternatives de coupure oxydante d'alcools vicinaux biosourcés

Boris Guicheret

► **To cite this version:**

Boris Guicheret. Développement de voies alternatives de coupure oxydante d'alcools vicinaux biosourcés. Chimie organique. Université de Lyon, 2017. Français. NNT : 2017LYSE1020 . tel-02285709

HAL Id: tel-02285709

<https://theses.hal.science/tel-02285709>

Submitted on 13 Sep 2019

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.

N°d'ordre : 2017LYSE1020



THESE de DOCTORAT DE L'UNIVERSITE DE LYON
opérée au sein de
l'Université Claude Bernard Lyon 1

Ecole Doctorale 206
ECOLE DOCTORALE DE CHIMIE DE L'UNIVERSITE DE LYON

Spécialité de doctorat :
Discipline : Chimie

Soutenue publiquement le 10/02/2017, par :
Boris Guicheret

**Développement de voies alternatives de
coupure oxydante d'alcools vicinaux
biosourcés**

Devant le jury composé de :

Pinel, Catherine *DR2*
Vigier De Oliveira, Karine *MC.-HdR*
Sauthier, Mathieu *Pr.*
Raoul, Yann *Dr.*

IRCELYON Lyon 1
Université de Poitiers
Université de Lille
OLEON Venette

Métay, Estelle *CR.-HdR*
Lemaire, Marc *Pr.*

Université Lyon 1
Université Lyon 1

UNIVERSITE CLAUDE BERNARD - LYON 1

Président de l'Université
Président du Conseil Académique
Vice-président du Conseil d'Administration
Vice-président du Conseil Formation et Vie Universitaire
Vice-président de la Commission Recherche
Directrice Générale des Services

M. le Professeur Frédéric FLEURY
M. le Professeur Hamda BEN HADID
M. le Professeur Didier REVEL
M. le Professeur Philippe CHEVALIER
M. Fabrice VALLÉE
Mme Dominique MARCHAND

COMPOSANTES SANTE

Faculté de Médecine Lyon Est – Claude Bernard
Faculté de Médecine et de Maïeutique Lyon Sud – Charles
Mérieux
Faculté d'Odontologie
Institut des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques
Institut des Sciences et Techniques de la Réadaptation
Département de formation et Centre de Recherche en Biologie
Humaine

Directeur : M. le Professeur G.RODE
Directeur : Mme la Professeure C. BURILLON
Directeur : M. le Professeur D. BOURGEOIS
Directeur : Mme la Professeure C. VINCIGUERRA
Directeur : M. X. PERROT
Directeur : Mme la Professeure A-M. SCHOTT

COMPOSANTES ET DEPARTEMENTS DE SCIENCES ET TECHNOLOGIE

Faculté des Sciences et Technologies
Département Biologie
Département Chimie Biochimie
Département GEP
Département Informatique
Département Mathématiques
Département Mécanique
Département Physique
UFR Sciences et Techniques des Activités Physiques et Sportives
Observatoire des Sciences de l'Univers de Lyon
Polytech Lyon
Ecole Supérieure de Chimie Physique Electronique
Institut Universitaire de Technologie de Lyon 1
Ecole Supérieure du Professorat et de l'Éducation
Institut de Science Financière et d'Assurances

Directeur : M. F. DE MARCHI
Directeur : M. le Professeur F. THEVENARD
Directeur : Mme C. FELIX
Directeur : M. Hassan HAMMOURI
Directeur : M. le Professeur S. AKKOUCHE
Directeur : M. le Professeur G. TOMANOV
Directeur : M. le Professeur H. BEN HADID
Directeur : M. le Professeur J-C PLENET
Directeur : M. Y.VANPOULLE
Directeur : M. B. GUIDERDONI
Directeur : M. le Professeur E.PERRIN
Directeur : M. G. PIGNAULT
Directeur : M. le Professeur C. VITON
Directeur : M. le Professeur A. MOUGNIOTTE
Directeur : M. N. LEBOISNE

Remerciements.

La fin d'une course intense de 3 ans s'achève, avec en ligne d'arrivée le remerciement du pilote pour tous les sponsors intellectuels qu'ils l'ont accompagné.

La première coupe revient au chef du laboratoire Marc Lemaire. Je le remercie de m'avoir fait confiance et accueilli dans son laboratoire en stage en 2013 et m'avoir fait confiance pour faire avancer ce projet. C'est un plaisir d'avoir pu discuter de sciences mais pas que, avec une personne passionnée pour la chimie. Je tiens aussi à signaler que je n'ai jamais manqué de moyen dans ce projet et je vous en remercie.

Je salue nos partenaires industriels d'OLEON, je pense à Yann RAOUL, Philippe BLACH, Sophie SAMBOU qui ont suivi ce projet avec beaucoup d'attention. Je remercie plus particulièrement Philippe avec qui j'ai pu discuter franchement de chimie concrète, et comprendre les nuances qui séparent le monde académique et industriel. Ceci m'a aidé à remettre en question ma façon d'aborder ce projet en cherchant des solutions qui seraient bénéfiques pour le laboratoire mais aussi concevables à plus grande échelle.

Je remercie également Karine Vigier de Oliveira (Université de Poitiers), Mathieu Sauthier (Université de Lille) et Catherine Pinel (IRCELYON-1), d'avoir examiné ce travail car vous êtes selon moi des chercheurs qui ont choisi de développer une chimie durable, engagement que je partage.

Ma fierté est d'avoir été encadré par Estelle Métaï. Je te remercie de m'avoir fait confiance pour ce projet, ton premier « bébé » qui aura des suites positives je n'en doute pas. Tu as su mettre en avant mes qualités et faire avec mes gros défauts. Je ne suis pas forcément facile à manager!!! Mais je crois que tu t'en es bien sortie!!! J'ai beaucoup appris grâce à toi, en sciences mais surtout pour la rédaction même si il y a encore un peu de travail. Je pense que la route est encore longue, mais je suis sur le bon chemin. En mettant de côté la science, je te remercie pour les repas, barbecues, apéro où on a beaucoup rigolé et partagé, et j'espère qu'on aura encore souvent l'occasion de remettre le couvert. Je te souhaite beaucoup de courage pour la suite, une belle carrière et une vie de famille épanouie.

Pour faire une bonne thèse il faut de la motivation, du courage et un petit bout de femme s'appelant Marie Christine DUCLOS. On a appris beaucoup de choses ensemble en ne laissant pas les petits problèmes mécaniques de côté, réparation, entretien du matériel je pense qu'on s'est plutôt bien complété. Je serai différent, le laboratoire serait différent si tu n'étais pas là. Comment décrire la doyenne du labo qui sait tout faire? Chimiste, comptable, gestion des équipements, mécano et j'en

passé bref « l'ancienne » sait tout faire. Il ne faut pas trop que je t'éloge au risque de faire jaser les gens!!! On va se manquer mutuellement, mais impossible de t'oublier, je passerai te voir c'est certain. Je te souhaite qu'une seule chose pour la suite, gagné au loto et à toi la gloire l'argent les

Je remercie aussi Nicolas Duguet, pour tes blagues à deux balles et ton goût pour la bonne bière, je comprends mieux le recrutement d'Aubin Charvieu en doctorat. Tu n'as pas eu trop à m'encadrer dans ce projet mais je sais que je pouvais aller te voir sans retenu pour des questions existentielles donc merci pour cela.

J'ai bercé entre deux crûs d'étudiants avec les fesses entre deux chaises en 2014, j'ai vu partir et arriver des personnes formidables avec qui j'ai forcément gardé le contact.

Je remercie tous mes amis thésards du laboratoire, les plus anciens, Marc Sutter mon mentor (oui j'ai freiné la pêche) et Leyla Pehlivan, nouveaux parents aux petits soins. Ne changez pas vous êtes parfaits. Dans la série, j'appelle Romain Laffon technicien de qualité, l'ami des amis, devine ? Je salue aussi les CHA qui se reconnaîtront, grosse pensée des CHOU. Un gros merci à Carole Guyon, on se ressemble un peu à ne jamais savoir dire non. Tu m'as beaucoup conseillé, et tu étais la seule à venir me voir le soir quand tu sentais que mon cerveau fumait pour trier les idées débordantes. Pour continuer dans les amis thésards 2013, je cite Adrien Montaigut d'une énergie dingue, maîtrise l'événementiel du barbecue jusqu'au congrès !!! Chapeau-bas mec.

Une thèse se partage je remercie tous mes collègues actuels, Robert (Aurélien Herbinski) qui digère le sucre en tensioactif, et pourtant, il est taillé comme un athlète. C'est toi le plus vieux maintenant bon courage... Je remercie mon premier stagiaire, un vietnamien avec un caractère bien trempé, maintenant thésard, mascotte du labo pour son goût pour la reine. Je remercie Rim et Bilal, doctorants cotutelles, pour leur bonne humeur et leur spécialité culinaire, overdose de feuilles de vignes grâce à vous!!! Une pensée pour Yann Bertholo qui a réalisé son stage IUT avec moi, et se retrouve maintenant en alternance au laboratoire, ce n'est pas si mal. Tu as pu rester sur Lyon et maman continue à te faire des bons petits plats !!! Bon courage à tout le monde pour vos travaux, soyez forts, mais surtoutentraidez-vous c'est la clef pour réussir.

J'oublie forcément des personnes, mais je souhaite du courage et de la réussite à tous ceux avec qui j'ai pu discuter durant ce projet, les collègues des autres labos, Alexis, petit et gros poulet, victor, les ami du fluor, Charles, et j'en passe.

Je remercie sincèrement les chercheurs du LGPC notamment, Alain Favre-Réguillon, Laurent Vanoye, Régis Philippe et Frédéric Bornette, pour m'avoir accueilli deux mois chez vous et apporté une autre

façon d'aborder mon projet. Prenez bien soin de Julien à qui je souhaite du courage pour porter ces travaux jusqu'au bout.

Je remercie Florian Albrieux, Nathalie Henriques pour les analyses de spectrométrie de masse. Vous avez laissé votre place à Alexandra Berlioz Barbier qui gère le service de façon exemplaire et prend soin de Christian Duchamp, enfin j'espère. Merci au service de spectrométrie RMN, Anne Baudoin et Christophe Gilbert.

Je remercie tout particulièrement ma famille, mon père, ma mère et ma belle-famille qui m'ont soutenu durant ces années, et je fini par le meilleur, merci à Marlène, ma compagne au petit soin et compréhensive pendant plus de 4 ans.

Abréviations

| | | | |
|--------------------------------|---|---|------------------------------------|
| %mol | Pourcentage molaire | NAL | Nonanal |
| %m | Pourcentage massique | NaOCl | Hypochlorite de sodium |
| °C | Degrés Celsius | Ni | Nickel |
| AM | Acide azélaïque mono méthyle ester | Ni/SiO ₂ | Nickel sur silice |
| Atm | Atmosphère | [Ox] | Oxydant |
| AZAL | 9-oxooctanoate | OAL | Acide oléique |
| Al ₂ O ₃ | Alumine | OLAM | Oléate de méthyle |
| Bi(Otf) ₃ | Triflate de bismuth | OA | Acide octanoïque |
| Cat. | Catalyseur | PA | Acide pélargonique |
| Conv. | Conversion | PAM | Acide pimélique mono méthyle ester |
| CO ₂ | Dioxyde de carbone | SiO ₂ | Silice |
| CPG | Chromatographie en phase gaz | Pd/C | Palladium sur charbon |
| CPG-MS | Chromatographie en phase-masse | Pd(OAc) ₂ | Acétate de palladium |
| DHSA | 9,10-dihydroxystéarique acide | PdCl ₂ | Chlorure de palladium |
| DHSE | 9,10-dihydroxystéarique mono méthyle ester | Pd(acac) ₂ | Acétylacétate de palladium |
| DMSO | Diméthylsulfoxyde | SAM | Acide subérique mono méthyle ester |
| DMS | Sulfure de diméthyle | PTC | Agent de transfert de phase |
| EI | Impact électronique | RMN | Résonance magnétique nucléaire |
| ESE | 9,10-époxytéarique mono méthyle ester | Rdt. | Rendement |
| ESI | Ionisation par électrospray | Ru | Ruthénium |
| FID | Détecteur à ionisation de flamme | Ru/Al ₂ O ₃ | Ruthénium sur alumine |
| h | heure | Ru/C | Ruthénium sur charbon |
| H ₂ O ₂ | Eau oxygénée | Ru(OH) _x /Al ₂ O ₃ | Ruthénium hydroxyde sur alumine |
| HA | Acide heptanoïque | P | pression |
| DK | 9,10-dioxooctadecanoïque mono méthyle ester, dicétone | Pt/SiO ₂ | Platine sur silice |
| éq. | Equivalent | Pt/C | Platine sur charbon |
| KA | 10-hydroxy-9-oxooctadecanoïque mono méthyle ester, hydroxycétone, | s | seconde |
| M | Molaire (en rapport avec une concentration dans un solvant donné) | Sc | supercritique |
| MeOH | méthanol | t | temps |
| MK | 9-oxooctadecanoïque mono méthyle ester, monocétone | Ta | Température ambiante |
| min | minute | TGH | Triglycéride hydroxylé |
| | | Tr/min | Tours par minute |

Sommaire

| | |
|---|-----------|
| INTRODUCTION | 1 |
| I ETAT DE L'ART CONCERNANT LA COUPURE OXYDANTE DE DERIVES D'HUILES VEGETALES VERS LA FORMATION D'ACIDES CARBOXYLIQUES | 5 |
| 1 SYNTHESE DE L'ACIDE PELARGONIQUE ET AZELAIQUE A PARTIR DE DERIVES PETRO-SOURCES | 5 |
| 1.1 SYNTHESE DE L'ACIDE AZELAIQUE | 5 |
| 1.2 SYNTHESE DE L'ACIDE PELARGONIQUE | 6 |
| 2 COUPURE DIRECTE | 8 |
| 2.1 OZONOLYSE DES DERIVES OLEIQUES..... | 8 |
| 2.2 COUPURE OXYDANTE AVEC UN OXYDANT ACIDE FORT | 10 |
| 2.3 COUPURE OXYDANTE EN PRESENCE DE PERMANGANATE DE POTASSIUM..... | 11 |
| 2.4 UTILISATION DU TETRAOXYDE D'OSMIUM | 12 |
| 2.5 CLIVAGE AU RUTHENIUM..... | 13 |
| 2.6 UTILISATION DE L'EAU OXYGENEE OU L'OXYGENE ASSOCIES A UN METAL POUR LE CLIVAGE D'ALCENE | 16 |
| 2.6.1 <i>H₂O₂ comme oxydant pour le clivage d'oléfines grasses</i> | 16 |
| 2.6.2 <i>O₂ comme oxydant pour le clivage d'oléfines grasses.</i> | 21 |
| 3 COUPURE INDIRECTE VIA UN DIOL INTERMEDIAIRE | 22 |
| 3.1 PROCEDE EN COURS DE DEVELOPPEMENT INDUSTRIEL | 23 |
| 3.1.1 <i>Procédé NOVAMONT</i> | 23 |
| 3.1.2 <i>Dihydroxylation de l'huile</i> | 24 |
| 3.1.3 <i>Coupure oxydante du composé dihydroxylé</i> | 24 |
| 3.1.4 <i>Purification des acides obtenus</i> | 25 |
| 3.2 COUPURE OXYDANTE DU DHSA A L'ECHELLE DU LABORATOIRE PAR CATALYSE HETEROGENE | 26 |
| II ETUDE ET MISE AU POINT DES CONDITIONS POUR LA COUPURE OXYDANTE DE DIOLS | 26 |
| 1 ANALYSE DES RESULTATS | 28 |
| 1.1 MASSE THEORIQUE, RENDEMENT, CONVERSION, BILAN CARBONE, RENDEMENT BRUT..... | 28 |
| 1.2 DETERMINATION DE LA CONSOMMATION EN OXYGENE..... | 29 |
| 2 CHOIX DU CATALYSEUR | 29 |
| 2.1 RUTHENIUM, CATALYSEUR POUR L'OXYDATION DES ALCOOLS..... | 29 |
| 2.2 RESULTATS ET DISCUSSIONS | 34 |
| 3 ETUDE DE LA STABILITE DE LA MATIERE PREMIERE ET DES REACTIONS SECONDAIRES POTENTIELLES PAR COUPURE OXYDANTE D'UN DIOL BIO-SOURCE | 35 |

| | | |
|----------|--|-----------|
| 3.1 | CHOIX DE LA MATIERE PREMIERE | 35 |
| 3.1.1 | <i>Etude de l'acide 9,10-dihydroxystéarique</i> | 35 |
| 3.1.1.1 | Stabilité thermique du DHSA | 35 |
| 3.1.1.2 | Solubilité du sel de l'acide dihydroxystéarique | 36 |
| 3.1.2 | <i>Etude 9,10 dihydroxystéarate mono méthyle ester</i> | 36 |
| 3.1.3 | <i>Etude du 9,10-époxyatéarate (ESE) mono méthyle ester</i> | 38 |
| 3.1.4 | <i>Etude sur l'huile de tournesol oléique hydroxylée</i> | 39 |
| 3.1.5 | <i>Etude du 10-oxostéarate de méthyl ou 9-oxostéarate de méthyl</i> | 40 |
| 3.1.6 | <i>Conclusion sur le choix de la matière première</i> | 40 |
| 3.2 | REACTIVITE DE LA MATIERE AVEC LES PRODUITS FINAUX | 40 |
| 3.2.1 | <i>Réaction entre l'acide pélargonique et le DHSE</i> | 40 |
| 3.2.2 | <i>Réaction du 9-oxononanoate de méthyle et du nonanal avec le DHSE</i> | 42 |
| 3.3 | CONCLUSION SUR LA FORMATION DE SOUS-PRODUITS AU COURS DU CLIVAGE D'UN DIOL | 42 |
| 4 | EVALUATION DES PARAMETRES PHYSICO-CHIMIQUES DU CLIVAGE OXYDANT | 43 |
| 4.1 | COUPURE OXYDANTE DU DHSA DANS UN MILIEU AQUEUX ALCALIN | 43 |
| 4.1.1 | <i>Influence de la quantité de soude introduite</i> | 43 |
| 4.1.2 | <i>Augmentation de la quantité d'oxygène et bilan de la réaction en milieu basique</i> | 44 |
| 4.1.3 | <i>Conclusion</i> | 45 |
| 4.2 | COUPURE OXYDANTE DU DIHYDROXYSTEARATE DE METHYLE (DHSE) DANS L'EAU | 46 |
| 4.2.1 | <i>Optimisation de la pression d'oxygène</i> | 47 |
| 4.2.2 | <i>Influence de la quantité d'eau introduite dans le milieu</i> | 47 |
| 4.2.3 | <i>Influence de la température</i> | 49 |
| 4.2.4 | <i>Détermination de la charge en ruthénium nécessaire pour le clivage</i> | 50 |
| 4.2.5 | <i>Conclusion</i> | 50 |
| 5 | SYNTHESE ET REACTIVITE DES INTERMEDIAIRES SUPPOSES EN COUPURE OXYDANTE | 51 |
| 5.1 | HYDROXYCETONE ET DICETONE | 51 |
| 5.1.1 | <i>Synthèse de l'hydroxycétone et réactivité sous oxygène</i> | 51 |
| 5.1.2 | <i>Synthèse de la dicétone et réactivité</i> | 52 |
| 5.2 | ETUDE DES INTERMEDIAIRES ALDEHYDES | 54 |
| 5.2.1 | <i>Aldéhyde comme oxydant secondaire</i> | 54 |
| 5.2.2 | <i>Oxydation d'un aldéhyde en acide</i> | 55 |
| 5.2.3 | <i>Oxydation du nonanal au laboratoire</i> | 57 |
| 6 | COUPURE OXYDANTE DU DHSE, ETUDE DES PRODUITS FORMES AU COURS DU TEMPS | 58 |
| 6.1 | DEFINITION DU CATALYSEUR POUR L'ETUDE | 58 |
| 6.2 | PRESSION LIMITANTE D'OXYGENE | 59 |
| 6.3 | ETUDE DES PRODUITS FORMES AU COURS DU TEMPS | 59 |

| | | |
|------------|---|-----------|
| 6.3.1 | <i>Produits formés à 130 °C</i> | 60 |
| 6.3.2 | <i>Produits formés à 150 °C</i> | 61 |
| 6.3.3 | <i>Produits formés à 170 °C</i> | 61 |
| 6.4 | OXYDATION SIMULTANEE DU NONANAL ET DU 9-OXONONANOATE DE METHYLE | 62 |
| 6.5 | OXYDATION DU CETOL DANS LES CONDITIONS DE COUPURE OXYDANTE | 63 |
| 6.6 | BILAN MASSIQUE ET PERTE DE MASSE..... | 64 |
| 6.7 | CONCLUSION | 65 |
| 7 | OPTIMISATION DES PARAMETRES DE COUPURE OXYDANTE EN MILIEU BIPHASIQUE | 66 |
| 7.1 | COUPURE OXYDANTE DU DHSE DANS UN MELANGE EAU-CO ₂ | 66 |
| 7.2 | OXYDATION DU DHSE DANS UN MELANGE EAU-DODECANE | 67 |
| 7.2.1 | <i>Effet du ratio dodécane-eau</i> | 68 |
| 7.2.2 | <i>Diminution des quantités d'eau introduites en mélange bi-phasique</i> | 69 |
| 7.2.3 | <i>Influence de la température lors du clivage biphasique</i> | 70 |
| 7.2.4 | <i>Ajout d'un additif dans le milieu</i> | 71 |
| 7.2.4.1 | L'acide pélargonique | 71 |
| 7.2.4.2 | Le nonanal | 71 |
| 7.2.5 | <i>Recyclage du catalyseur Ru/Al₂O₃</i> | 72 |
| 8 | DISCUSSION DU MECANISME DE LA REACTION | 74 |
| 9 | CONCLUSION | 77 |
| III | MISE AU POINT DE VOIES D'ACCES DE LA FONCTION HYDROXYCETONE | 78 |
| 1 | METHODE DE PREPARATION DE LA FONCTION ACYLOINE | 78 |
| 1.1 | OUVERTURE D'EPOXYDE..... | 78 |
| 1.2 | ETAT DE L'ART PLUS LARGE POUR LA PREPARATION DE LA FONCTION ACYLOÏNE..... | 79 |
| 1.3 | MONO-OXYDATION DE DIOLS | 80 |
| 1.4 | MONO-OXYDATION DE POLYOLS | 83 |
| 1.4.1 | <i>Mono-oxydation par catalyse homogène au palladium</i> | 83 |
| 1.4.2 | <i>Mono-oxydation de polyols par catalyse hétérogène sous oxygène</i> | 85 |
| 2 | SYNTHESE D'ALPHA-HYDROXYCETONE PAR DESHYDROGENATION D'UN DIOL PAR CATALYSE | |
| | HOMOGENE AU PALLADIUM | 85 |
| 2.1 | METHODE ANALYTIQUE POUR LE CALCUL DES CONVERSIONS DU DIOL EN CETOL PAR RMN DU PROTON..... | 85 |
| 2.2 | OXYDATION DU DHSE EN KA DANS L'EAU EN PRESENCE D'ACETATE DE PALLADIUM..... | 87 |
| 2.2.1 | <i>Oxydation du DHSE dans l'eau résultats préliminaires</i> | 87 |
| 2.2.2 | <i>Etude de la quantité de Pd(OAc)₂ introduite</i> | 88 |
| 2.2.3 | <i>Influence du précurseur de palladium homogène</i> | 89 |
| 2.2.4 | <i>Introduction d'un ligand néocuproïne</i> | 89 |

| | | |
|----------|---|-----------|
| 2.3 | OPTIMISATION DE L'OXYDATION DU DHSE PAR CATALYSE HOMOGENE PD/NEOCUPROINE | 90 |
| 2.3.1 | <i>Oxydation dans le méthanol</i> | 90 |
| 2.3.2 | <i>Influence de la quantité de catalyseur</i> | 91 |
| 2.3.3 | <i>Choix de l'oxydant et influence sur la sélectivité en KA</i> | 92 |
| 2.3.4 | <i>Essai de ligands amines</i> | 93 |
| 2.3.5 | <i>Optimisation de la sélectivité en KA via l'ajout d'un additif acide</i> | 94 |
| 2.3.6 | <i>Nature de l'acide</i> | 95 |
| 2.3.7 | <i>Oxydation d'autres diols</i> | 96 |
| 2.4 | CONCLUSION | 96 |
| 3 | SYNTHESE D'ALPHAHYDROXYCETONE PAR DESHYDROGENATION D'UN DIOL PAR CATALYSE HETEROGENE | 97 |
| | OXYDATION D'ALCOOL PAR DESHYDROGENATION | 97 |
| 4 | RESULTATS ET DISCUSSION : DESHYDROGENATION DE DIOL PAR CATALYSE HETEROGENE | 99 |
| 4.1 | ACTIVITE DE DIFFERENTS METAUX NOBLES SUPPORTES POUR LA DESHYDROGENATION DU DHSE | 100 |
| 4.2 | OPTIMISATION DES CONDITIONS AVEC LE RUTHENIUM SUR ALUMINE..... | 101 |
| 4.2.1 | <i>Température de réaction</i> | 101 |
| 4.2.2 | <i>Conditions opératoires</i> | 102 |
| 4.2.3 | <i>Influence de la quantité de ruthénium introduite</i> | 103 |
| 4.2.4 | <i>Conclusion</i> | 104 |
| 4.3 | DESHYDROGENATION DU DHSE PAR LE NICKEL..... | 104 |
| 4.3.1 | <i>Essais préliminaires</i> | 104 |
| 4.3.2 | <i>Evaluation d'autres catalyseurs hétérogènes à base de nickel ou de cuivre</i> | 105 |
| 4.4 | OPTIMISATION DE LA DESHYDROGENATION DU DHSE AVEC LE NICKEL SUR SILICE SOUS PRESSION REDUITE | 106 |
| 4.4.1 | <i>Activation du Nickel sur silice</i> | 106 |
| 4.4.2 | <i>Optimisation de l'activation, définition du protocole</i> | 107 |
| 4.4.3 | <i>Influence de la quantité de nickel introduite</i> | 108 |
| 4.5 | OPTIMISATION DE LA DESHYDROGENATION DU DHSE EN PRESENCE D'UN ACCEPTEUR D'HYDROGENE..... | 109 |
| 4.5.1 | <i>Quantité de 1-décène introduite</i> | 109 |
| 4.5.2 | <i>Influence de la température</i> | 111 |
| 4.5.3 | <i>Mode opératoire d'introduction du 1-décène</i> | 112 |
| 4.5.4 | <i>Recyclage du nickel sur silice</i> | 113 |
| 4.5.5 | <i>Introduction du dodécane dans le milieu</i> | 114 |
| 4.5.6 | <i>Extension de la méthode à d'autres diols</i> | 114 |
| 4.5.7 | <i>Déshydrogénation d'un triglycéride hydroxylé</i> | 116 |
| 4.6 | CHEMIN REACTIONNEL DE LA REACTION DE DESHYDROGENATION..... | 118 |
| 4.7 | CONCLUSION | 119 |

| | |
|---|------------|
| IV VALORISATION DE LA FONCTION HYDROXYCETONE | 120 |
| 1 ACCES AUX ALDEHYDES PAR RETRO-BENZOÏNE CATALYSE PAR UN CARBENE. | 120 |
| 2 SYNTHÈSE DE NITRILES A PARTIR DES HYDROXYCETONES..... | 121 |
| 2.1 FRAGMENTATION DE BECKMANN DES HYDROXYCETONES..... | 121 |
| 2.2 SYNTHÈSE DE NITRILES | 121 |
| 2.2.1 <i>Clivage en présence de NH₂OH.HCl</i> | 121 |
| 2.2.2 <i>Clivage en présence de NH₂OH 50% aqueux</i> | 122 |
| 3 TRANSFORMATION DES CETOLS EN ACIDES CARBOXYLIQUES..... | 123 |
| 3.1 CONDITIONS DE CLIVAGE DE CETOLS EN ACIDE DECRITES DANS LA LITTÉRATURE..... | 123 |
| 3.2 SYNTHÈSE D'ACIDES PAR CLIVAGE DU CETOL | 127 |
| 3.2.1 <i>Clivage sous oxygène dans le méthanol</i> | 127 |
| 3.2.2 <i>Clivage de KA en présence d'un peracide</i> | 130 |
| 3.2.3 <i>Mécanisme de clivage du cétole en présence d'un peracide</i> | 130 |
| 3.3 CONCLUSION | 131 |
| CONCLUSION GENERALE | 132 |
| V EXPERIMENTAL PART | 135 |
| 1 OXIDATIVE CLEAVAGE OF VICINAL ALCOHOLS | 135 |
| 1.1 MATERIAL AND METHODS | 135 |
| 1.2 GC ANALYSIS AND CALIBRATION | 136 |
| 1.2.1 <i>Calibration with hexadecane as internal standard on DB-5MS column</i> | 136 |
| 1.2.2 <i>Calibration with C₂₀(eicosan) internal standard Column SLB-5ms fast</i> | 139 |
| 1.3 CALIBRATION PROCEDURE AFTER OXIDATIVE CLEAVAGE | 143 |
| 1.4 CALIBRATION | 143 |
| 2 PREPARATION OF HYDROXYLATED SUBSTRATES AND INTERMEDIATES..... | 144 |
| 2.1 ESTERIFICATION OF METHYL 9,10-DIHYDROXYSTEARIC ACID | 144 |
| 2.1.1 <i>Recrystallization of 9,10-dihydroxystearic acid</i> | 144 |
| 2.1.2 <i>Esterification of DHSA recrystallized</i> | 145 |
| 2.2 PREPARATION OF DHSE IN TWO STEPS AND OTHER DIOLS | 145 |
| 2.3 INTERMEDIATES AND BY-PRODUCTS..... | 148 |
| 2.3.1 <i>Diketone synthesis</i> | 148 |
| 2.3.2 <i>Ketals by-products</i> | 149 |
| 2.4 PROCEDURE FOR OXIDATIVE CLEAVAGE OF DHSE..... | 149 |
| 2.4.1 <i>Ru(OH)_x/Al₂O₃¹⁰⁷</i> | 149 |
| 2.4.2 <i>Cleavage of DHSE in sealed tube with Ru/Al₂O₃</i> | 150 |

| | | |
|-----------|---|------------|
| 2.4.3 | <i>Cleavage of DHSE in 300 mL autoclave reactor connected with oxygen ballast</i> | 150 |
| 2.4.3.1 | Cleavage of DHSE in water | 150 |
| 2.4.3.2 | Cleavage of DHSA in alkaline solution | 151 |
| 2.4.3.3 | Cleavage of DHSE in water/dodecane | 151 |
| 2.4.3.4 | Cleavage of DHSE in ScCO ₂ | 151 |
| 3 | DEHYDROGENATION OF DHSE AND SOME DERIVATIVES | 151 |
| 3.1 | GENERAL METHODS | 151 |
| 3.1.1 | <i>Dehydrogenation with palladium in water in sealed tube</i> | 151 |
| 3.1.2 | <i>Palladium/neocuproine in methanol</i> | 152 |
| 3.1.3 | <i>General procedure of dehydrogenation under low pressure with nickel</i> | 152 |
| 3.1.4 | <i>General procedure of dehydrogenation with 1-decene additive</i> | 152 |
| 4 | PERACID CLEAVAGE OF KA | 154 |
| VI | ANNEXES | 156 |
| | ANNEXE 1 : Ru/Al ₂ O ₃ ICP | 156 |
| | ANNEXE 2 : SPECTRUMS, ¹ H-NMR, ¹³ C-NMR..... | 156 |
| | 9,10-dihydroxystearic acid, 9,10-dihydroxyoctadecanoic acid p171 | 156 |
| | Methyl 9,10-dihydrostearate; Methyl 9,10-dihydroxyoctadecanoate p172..... | 156 |
| | Dimethyl 9,10-dihydroxyoctadecanedioate p173..... | 156 |
| | Methyl 13,14-dihydroxydocosanoate p174 | 156 |
| | 1,2-dihydroxydodecane p175 | 156 |
| | Hydroxylated oleic oil p176 | 156 |
| | Methyl 9,10-dioxooctadecanoate p177 | 156 |
| | Methyl 8-(2,5-dioctyl-1,3-dioxolan-4-yl)octanoate p178..... | 156 |
| | Dimethyl 8-8'-(5-octyl-1,3-dioxolan-2,4-diyl)dioctanoate p179 | 156 |
| | Methyl 10-hydroxy-9-oxooctadecanoate p180 | 156 |
| | Methyl 14-hydroxy-13-oxodocosanoate p181..... | 156 |
| | Dimethyl 9-hydroxy-10-oxooctadecanedioate p182 | 156 |
| | 2-hydroxycyclododecanone p183..... | 156 |
| | ANNEXE 1 | 157 |
| | ANNEXE 2 Spectrums, ¹ H-NMR, ¹³ C-NMR..... | 158 |

INTRODUCTION

Ce travail s'inscrit dans le cadre du projet COUPOX soutenu par l'ANR programme CD2i 2013. L'acronyme COUPOX, pour « Coupure oxydante de diols biosourcés » a été défini par les deux partenaires, le laboratoire CASYEN, équipe LEMAIRE, et la société OLEON. OLEON est une société leader en Europe dans la production de produits chimiques à partir de corps gras, huiles végétales et graisses animales. Les applications visées des composés produits par la société concernent notamment les secteurs des lubrifiants, des cosmétiques, de la détergence et des polymères. Les huiles végétales sont une source de précurseurs pour des substrats variés ayant des applications ciblés. Des réactions chimiosélectives permettent de viser les fonctions cibles des huiles ou dérivés afin d'obtenir de nouveaux substrats à plus hautes valeurs ajoutées.

L'objectif du projet COUPOX est de proposer une solution alternative à la synthèse de mono et diacides carboxyliques à partir d'huiles végétales insaturées. Deux molécules sont particulièrement visées : les acides pélargonique (mono acide C9) et azélaïque (diacide C9).¹

La production de l'acide azélaïque est aujourd'hui réalisée par l'ozonolyse de l'acide oléique à hauteur de dizaine de milliers de tonnes/an par le groupe Emery (Cincinnati-Ohio-Etats-Unis)² ainsi qu'à Loxstedt en Allemagne. Cet acide est utilisé pour différentes applications. Par exemple l'acide azélaïque est présent dans la formule d'une crème DERMAZ-99³ produite par BASF pour le traitement de l'acné. L'acide azélaïque entre dans la composition de la synthèse des polyamides et notamment dans la synthèse du nylon (6-9).⁴ Ce motif à 9 carbones confère aux polyamides une bonne flexibilité, une résistance accrue à la chaleur et à l'eau. Ces polymères sont retrouvés dans les plastiques et fibres. De la même façon par réaction avec un diol, il est possible d'accéder à une large gamme de polyesters utilisés dans les fibres, les films, adhésifs ou encore en cosmétique.⁵ Plus spécifiquement, les polyesters produits à partir d'acide azélaïque sont incorporés dans les résines alkydes comme liants dans les formulations des peintures⁶. Ces formulations permettent d'obtenir une part biosourcée dans la composition du film lisse. Le diacide azélaïque peut substituer en partie l'anhydride phtalique afin de diminuer la viscosité du liant et offrir plus de flexibilité au matériau visé.

¹Kirk-Othmer, *Encyclopedia of Chemical Technology*, John Wiley & Sons, Inc., 4th edition, volume 8, **1993**, p. 119-132.

²Industry & Business, *Chem. Eng. News*, **1959**, 37, 25-26

³BASF, Dermaz 99 – Azelaic Acid 99%, <https://industries.basf.com/en/APIs-Raw-Materials/Dermaz.html>, consulté le 15 septembre **2016**.

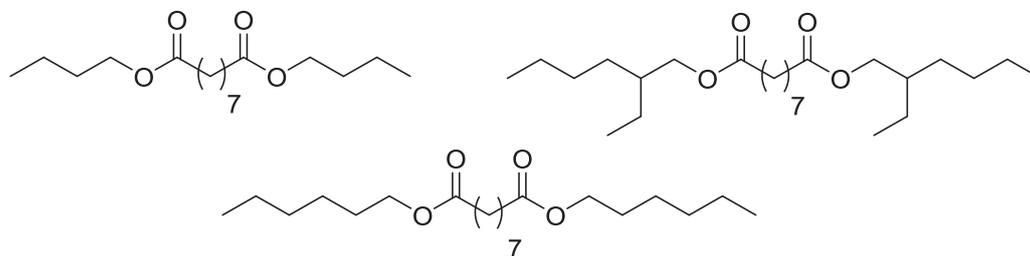
⁴Kirk-Othmer, *Encyclopedia of Chemical Technology*, John Wiley & Sons, Inc., 4th edition, volume 19, **1996**, p. 499.

⁵Guiliani, B., Benedusi, A., Mascolo, A., Marzani, B., Bregaglio, G., WO 2014/020158 A1, **2014**.

⁶Kirk-Othmer, *Encyclopedia of Chemical Technology*, John Wiley & Sons, Inc., 4th edition, volume 2, **1992**, p. 57-58.

Les diesters de l'acide azélaïque sont d'excellents plastifiants⁷. Les trois esters représentés dans la Figure 1 ci-après sont des plastifiants du PVC.

Figure 1 : Plastifiant, diester d'acide azélaïque⁷



D'autres esters de l'acide azélaïque sont d'excellents lubrifiants, en partie grâce à leur haut point éclair. Ils sont non-corrosifs. Ils peuvent être des additifs pour gazole ou pour huiles moteurs. L'application lubrifiant représente une part importante de la valorisation de l'acide azélaïque.

La production annuelle d'acide pélargonique, co-produit issu de l'ozonolyse de l'acide oléique, est similaire à celle de l'acide azélaïque. Ce mono-acide⁸ présente également un grand intérêt. Il est notamment le solvant de la réaction d'ozonolyse de l'acide oléique. Le pélargonate de méthyle est aussi un solvant de choix pour solubiliser les acides gras. Sous forme de sel, l'acide pélargonique présente des propriétés tensioactives. Il peut être incorporé dans les résines alkydes pour modifier la brillance et limiter le jaunissement des peintures.⁹ Il est également le constituant de certains herbicides.¹⁰ Son application sur une plante jeune est efficace. Le traitement de zones ciblées doit être effectué par temps sec. L'acide pélargonique recouvre les feuilles des jeunes pousses. La couche d'acide gras se comporte comme une barrière hydrophobe et favorise le dessèchement et la mort de la plante. L'application en surface est différente du Roundup qui pénètre dans la plante (produit systémique) diminuant ainsi les risques de contamination des sols et d'autres végétaux.

Ce projet propose le développement industriel des acides azélaïque et pélargonique par la coupure oxydante de diols biosourcés. Ce projet fait suite à une collaboration initiée quelques années auparavant dans le cadre de la thèse de Bénédicte Paquit financée par OLEON et réalisée au

⁷Kirk-Othmer, *Encyclopedia of Chemical Technology*, John Wiley & Sons, Inc., 4th édition, volume 19, **1996**, p. 254.

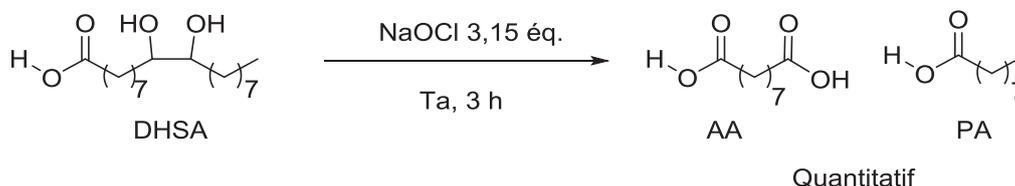
⁸Kirk-Othmer, *Encyclopedia of Chemical Technology*, John Wiley & Sons, Inc., 4th édition, volume 5, **1993**, p 149.

⁹Kirk-Othmer, *Encyclopedia of Chemical Technology*, John Wiley & Sons, Inc., 4th édition, volume 2, **1992**, p 63.

¹⁰La révolution des nouveaux désherbants <<bio>>, Le figaro.fr : Jardin, <http://www.lefigaro.fr/jardin/2015/05/08/30008-20150508ARTFIG00228-la-revolution-des-nouveaux-desherbants-bio.php>, consulté le 27 octobre 2016.

laboratoire.¹¹ Cette étude a montré que le DHSA en présence d'eau de javel commerciale conduisait à la formation des acides azélaïque et pèlargonique (Schéma 1).

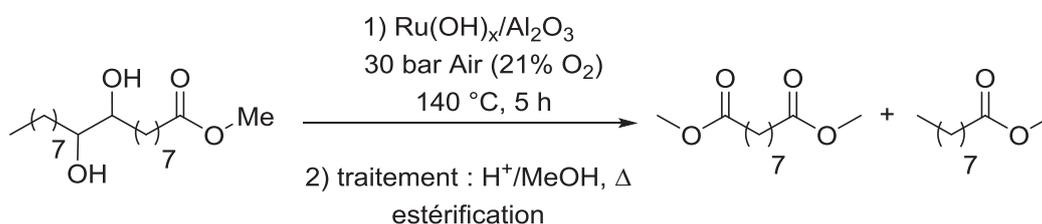
Schéma 1 : Clivage de diols par l'eau de javel



L'eau de javel commerciale (dosée à 10%) permet de couper un diol à température ambiante en quelques heures avec un rendement quantitatif en acides carboxyliques cibles. Une exothermie est observée en début de réaction. Cette étude a révélé que les traces (ppm) de métaux présents dans l'eau de javel sont essentielles pour catalyser la réaction. Le ruthénium ou le nickel ou l'ensemble des métaux présents sont responsables de la vitesse et de la sélectivité observées pour les acides cibles. L'eau de javel préparée au laboratoire ne permet pas de cliver les diols, mais oxyde la fonction en cétone alcool. Lors du transfert à l'échelle pilote (5kg), le contrôle de la température s'est avéré difficile. Des dérivés chlorés et autres produits corrosifs ont été observés. La présence de ces impuretés constitue une sérieuse limitation pour un développement à plus grande échelle de ce procédé.

Suite à ces observations des conditions alternatives ont été développées et brevetées. Ce procédé suppose l'emploi d'un catalyseur hétérogène (schéma 2) sous 30 bar d'air à 140 °C sans solvant. Les analyses GC réalisées sur le milieu brut réactionnel montrent une conversion complète du diol avec la formation presque exclusive des acides cibles.

Schéma 2 : Coupure oxydante sous air, essai préliminaire^{12,13}



Lors de ces essais, Eric Da Silva a distillé le milieu réactionnel et isolé seulement 20% des acides attendus. L'objectif de ce travail a été d'étudier le mécanisme mis en jeu dans cette transformation

¹¹Paquit, B., Nouvelles méthodologies pour le clivage oxydant de doubles liaisons d'acides gras, **2006**.

¹²Lemaire, M., Métaï, E., Sutter, M., Raoul, Y., Da Silva, E., Sambou, S., Blach, P., Brevet WO 2015/097418 A1, **2015**.

¹³Lemaire, M., Métaï, E., Sutter, M., Debray, J., Raoul, Y., Duguet, N., Brevet WO 2014/020281 A1, **2014**.

afin d'être en mesure de comprendre cette différence entre rendement isolé et conversion complète. Cette étude est indispensable pour optimiser ce procédé et envisager une montée en échelle.

Après une analyse de la littérature concernant la coupure oxydante de dérivés d'huiles végétales, les résultats obtenus seront présentés et discutés. Plus précisément, avant de présenter des conditions de coupure oxydante, les données de la littérature concernant l'utilisation de catalyseurs de ruthénium en oxydation seront rappelées. Une étude concernant la stabilité des matières premières ainsi que des intermédiaires supposés en présence ou non des produits attendus seront présentés. Ces travaux ont non seulement permis d'affiner les conditions expérimentales pour la coupure oxydante de diols mais également elles nous ont conduit à développer de nouvelles voies d'accès aux hydroxycétones.

I ETAT DE L'ART CONCERNANT LA COUPURE OXYDANTE DE DERIVES D'HUILES VEGETALES VERS LA FORMATION D'ACIDES CARBOXYLIQUES

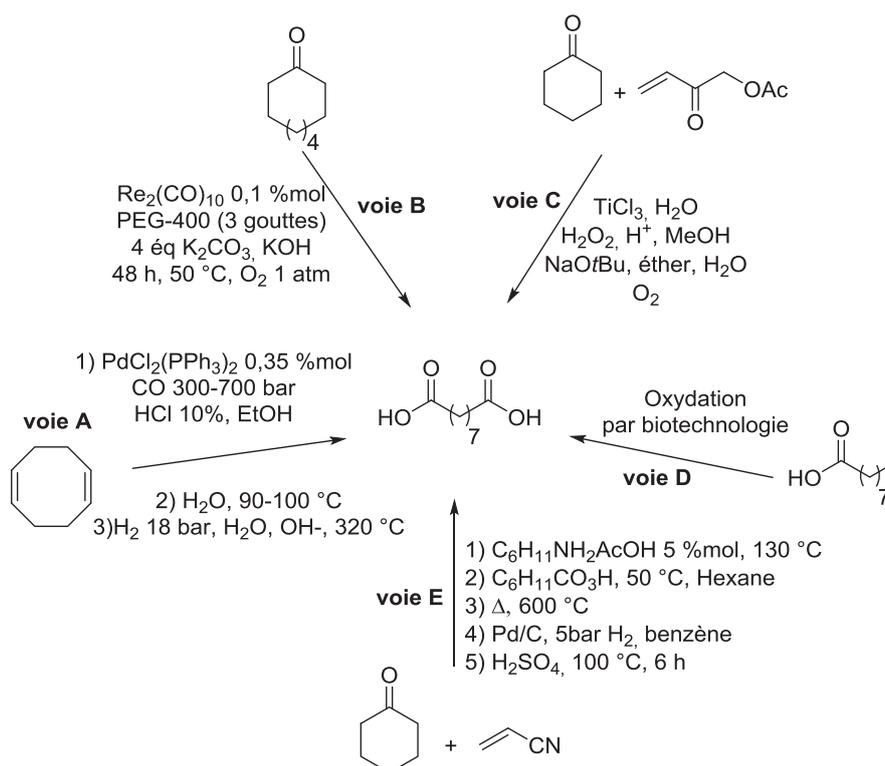
Les acides pélargonique et azélaïque peuvent être obtenus à partir de précurseurs pétro-sourcés. Les principales voies d'accès sont représentées sur les schémas ci-après.

1 SYNTHÈSE DE L'ACIDE PELARGONIQUE ET AZÉLAÏQUE A PARTIR DE DERIVES PETRO-SOURCES

1.1 SYNTHÈSE DE L'ACIDE AZÉLAÏQUE

L'acide azélaïque peut être obtenu à partir du cyclooctadiène (Schéma 3, **voie A**). Cette voie proposée par K. Bittler¹⁴ et reprise par D. T. Thompson¹⁵ inclut 3 étapes distinctes.

Schéma 3 : Voies d'accès à l'acide azélaïque



Dans un premier temps, une des deux doubles liaisons est carbonylée sous pression de monoxyde de carbone en présence d'un complexe de palladium dans l'éthanol à 65 °C. L'ester formé est saponifié dans l'eau puis la double liaison résiduelle est hydrogénée. Une dernière étape consiste à cliver le

¹⁴Bittler, K., Kutepow, N. V., Neubauer, D., Reis, H., *Angew. Chem. Int. Ed.*, **1968**, 7, 329-335

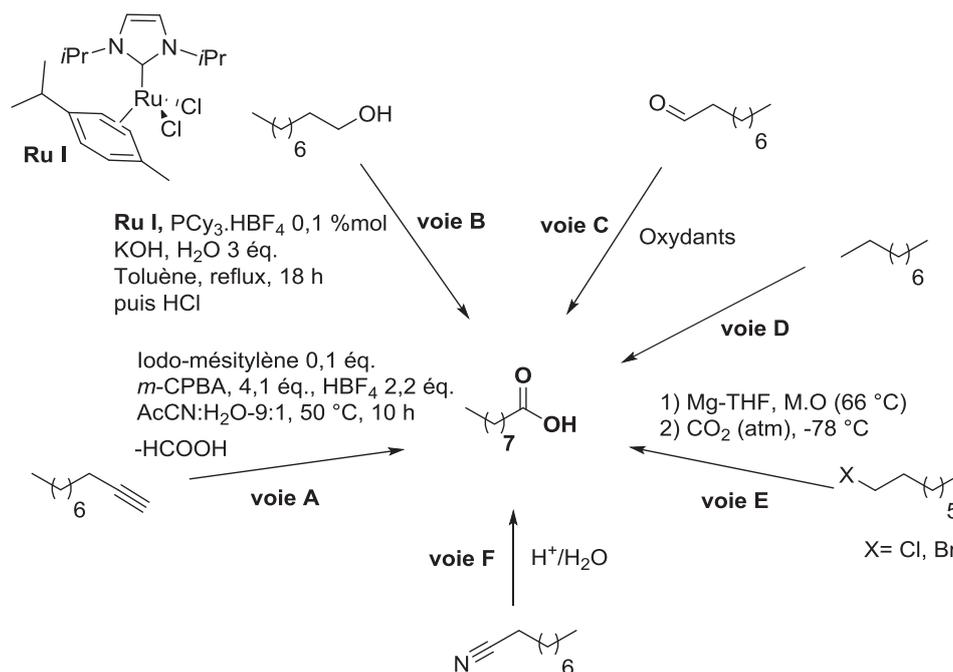
¹⁵Thompson, D. T., *Platinum Metals Rev.*, **1975**, 19, 88-92.

cycle monocarboxylique dans la soude à 320 °C. La **voie B**¹⁶ du schéma 3 décrit l'accès à l'acide azélaïque par l'ouverture de la cyclononane par le rhénium en milieu basique dans le DME. Un rendement de 86 % en diacide a pu être obtenu. Les **voies C**¹⁷ et **E**¹⁸ proposent des stratégies similaires consistant à additionner la cyclohexanone sur une double liaison activée puis réaliser le Baeyer Villiger. Le nombre d'étapes est élevé avec des rendements modérés pour ces deux voies. L'oxydation par biotechnologie de l'acide pélargonique a aussi été envisagée **voie D**.¹⁹

1.2 SYNTHÈSE DE L'ACIDE PELARGONIQUE²⁰

Les différentes stratégies permettant d'obtenir l'acide pélargonique sont regroupées dans le Schéma 4. L'acide pélargonique est obtenu avec un rendement de 81% *via* les conditions décrites selon la **voie A**.²¹ Cette transformation utilisant l'iodure de mésitylène avec *m*-CPBA (acide métachloroperbenzoïque) en excès génère aussi une mole d'acide formique par mole de substrat oxydé.

Schéma 4 : Voies d'accès à l'acide pélargonique



¹⁶ Osowska-Pacewicka, K., Alper, H., *J. Org. Chem.* **1988**, 53, 808-810.

¹⁷ Karim, M. K., Sampson, P., *J. Org. Chem.*, **1990**, 55, 598-605.

¹⁸ Cotarca, L., Delogu, P., Maggioni, P., Nardelli, A., Bianchini, R., Sguassero, S., *Synthesis*, **1997**, 3, 328-332.

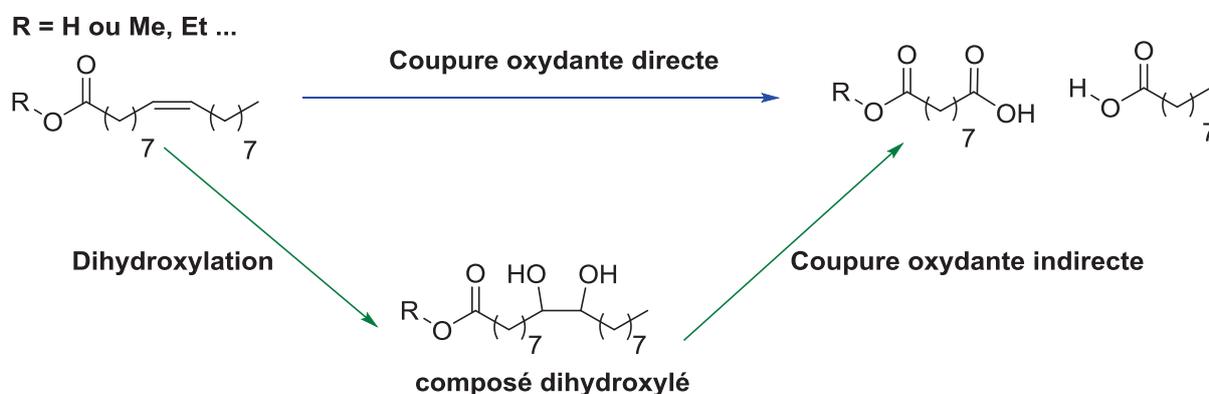
¹⁹ Akabori, S., Shio, I., Uchio, R., U.S. Patent, 1,300,455, **1970**.

²⁰ Kirk-Othmer, *Encyclopedia of Chemical Technology*, John Wiley & Sons, Inc., 4th edition, volume 5, **1993**, p 176.

²¹ Miyamoto, K., Sei, Y., Yamaguchi, K., Ochiai, M., *J. Am. Chem. Soc.*, **2009**, 131, 1382-1383

Une alternative développée dans la **voie B**²² propose de faire réagir le complexe de **Ru I** avec un excès de base (3 éq.) dans le toluène. L'alcool est déshydrogéné jusqu'au carboxylate. Ce dernier est hydrolysé par un traitement acide. Un rendement de 82% en PA a pu être isolé à partir du nonanol. L'oxydation des aldéhydes dans les conditions de Pinnick²³ ou d'autres oxydants tels que l'oxone, l'oxygène ou un peracide permet de synthétiser les acides correspondants **voie C**, cependant, ces réactifs seront détaillés ultérieurement (II, 3. 2). Une stratégie mise en place par A. Hulshof²⁴ consiste à préparer l'organomagnésien sous activation micro-ondes en présence de magnésium et d'un halogénure d'alkyle (1-bromo-octyle) dans le THF (**voie E**). L'organomagnésien réagit dans un second temps avec du CO₂ à -78 °C pour donner l'acide désiré avec un carbone de plus. L'hydrolyse d'un nitrile (**voie F**) conduit à la formation de l'amide puis de l'acide carboxylique. L'oxydation du nonane a été étudiée par biotechnologies (**voie D**)¹⁹ Les corps gras offrent l'accès à une diversité d'acides gras insaturés permettant la formation d'une variété d'acides carboxyliques par coupure oxydante. L'analyse de la littérature permet de dégager deux grandes stratégies d'accès. La coupure oxydante directe suppose le clivage de la double liaison en aldéhydes ou acides. La seconde stratégie repose sur la coupure oxydante du diol intermédiaire obtenu par dihydroxylation de l'alcène. L'analyse de la littérature est présentée ci-après selon ces deux stratégies. De façon générale ces deux voies peuvent être représentées selon le Schéma 5 suivant.

Schéma 5 : Stratégies d'accès aux acides par coupure oxydante d'un acide gras insaturé^{25,26,27}



²²Santilli, C., Makarov, I. S., Fristrup, P., Madsen, R., *J. Org. Chem.* **2016**, *81*, 9931-9938

²³Kurti, L., Czako, B., Pinnick Oxidation, dans "Strategic Applications of Named Reactions in Organic Synthesis", Elsevier, **2005**, p354-355.

²⁴Van de Kruijs, B. H. P., Dressen, M. H. C. L., Meuldijk, J., Vekemans, J. A. J. M., Hulshof, L. A., *Org. Biomol. Chem.*, **2010**, *8*, 1688-1694

²⁵Kerenkan, A. E., Béland, F., Do, T.-O., *Catal. Sci. Technol.*, **2016**, *6*, 971-987.

²⁶Köckritz, A., Martin, A., *Eur. J. Lipid Sci. Technol.* **2008**, *11*, 812-824.

²⁷Köckritz, A., Martin, A., *Eur. J. Lipid Sci. Technol.* **2011**, *113*, 83-91.

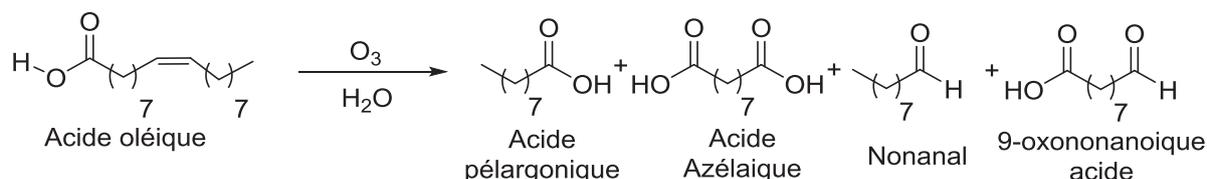
2 COUPURE DIRECTE

Parmi les conditions décrites dans la littérature, les réactions d'ozonolyse oxydantes, ainsi que les réactions en milieu acide fort, ou en présence de dérivés permanganate, osmium et ruthénium seront discutées. Enfin une attention particulière sera portée à l'utilisation d'eau oxygénée ou d'oxygène associée à un métal de transition.

2.1 OZONOLYSE DES DERIVES OLEIQUES

La coupure oxydante de l'acide oléique par ozonolyse est actuellement le procédé industriel de synthèse des acides pélargonique et azélaïque. Selon M. B. Rubin²⁸, en 1847, C. F. Schonbein a découvert que l'ozone pouvait être utilisé comme réactif pour décomposer des substrats inconnus en fragments connus, ou identifiables. La réaction d'ozonolyse permettait d'identifier ou localiser les insaturations présentes dans une molécule. En 1900, C. D. Harries a étudié l'effet de l'ozone sur le caoutchouc. Il a montré alors l'importance de l'ozone pour la chimie organique. En 1909, il publie la coupure oxydante de l'acide oléique avec l'ozone.²⁸

Schéma 6 : Schéma général décrit par Harries



Un mélange des acides pélargonique et azélaïque ainsi que le nonanal et l'acide 9-oxononanoïque est alors obtenu (Schéma 6). Ces travaux ont été repris par A. Rieche²⁹ en 1932. En contrôlant la température de la réaction à 90 °C, l'acide oléique est clivé en acides cibles avec des rendements quantitatifs. Ces travaux montrent l'importance du contrôle de la température pour la formation de l'ozonide et sa décomposition. 30 ans après, Charles Goebel³⁰ en partenariat avec la société Emery apporte des modifications aux conditions initiales. Plus précisément, la température est abaissée à 45 °C, et l'acide pélargonique est utilisé comme solvant (50% en poids par rapport à l'acide oléique) permettant une viscosité plus faible du milieu réactionnel. L'ozonide est formé à température ambiante puis décomposé à 95 °C sous oxygène pour oxyder les aldéhydes intermédiaires formés. La coupure de 1 kg d'acide oléique sous ozone conduit à la formation de 1170 g de produits dont 700 g d'acide oléique, 400 g d'acide pélargonique et 70 g de déchets.

²⁸Rubin M. B., *Helv. Chim. Acta.*, **2003**, 86, 930-941.

²⁹Rieche, A., Patent, DE 565158, **1932**.

³⁰Goebel, C. G., Brown, A. C., Oehlschlaeger, H. F., Rolfes, R. P., US Patent 2813113, **1953**.

Le mécanisme de cette réaction détaillé dans le schéma suivant a été décrit par R. Criegee³¹ en 1975.

A partir d'une double liaison et d'ozone, 3 réactions successives sont proposées :

Schéma 7 : Formation de l'ozonide primaire

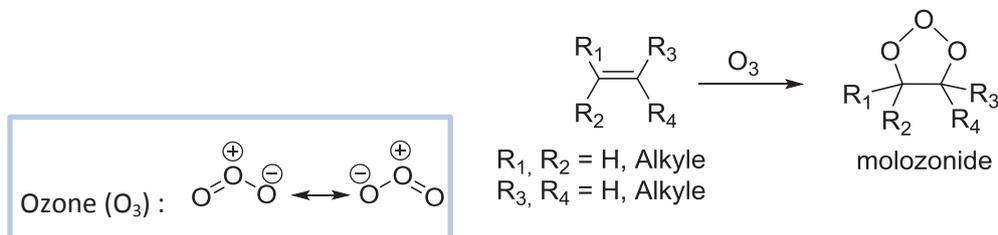


Schéma 8 : Décomposition du molozonide

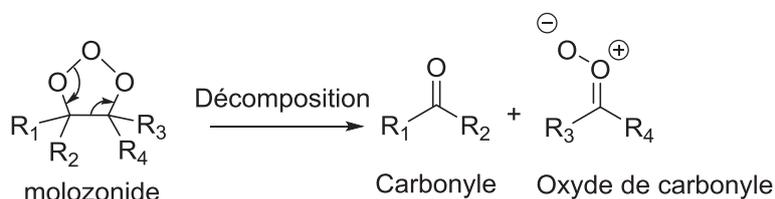
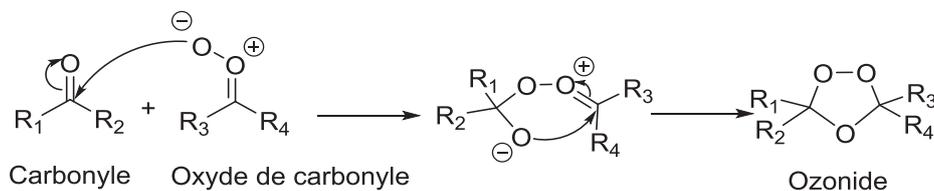


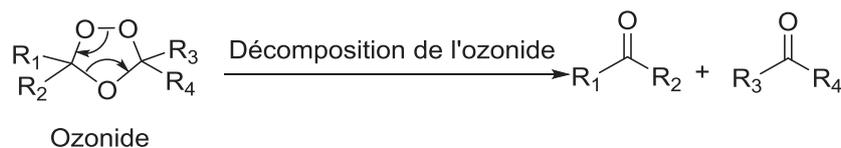
Schéma 9 : Addition de l'oxyde de carbonyle sur le carbonyle



Dans un premier temps, la réaction 1,3 dipolaire entre l'ozone et la double liaison forme le molozonide (Schéma 7). Ce dernier se décompose en deux espèces, carbonyle et oxyde de carbonyle (Schéma 8), réagissant ensemble pour former l'ozonide (Schéma 9).

L'ozonide se décompose, selon les groupements R₁, R₂, R₃, R₄, en cétones ou aldéhydes et acides carboxyliques. Pour synthétiser sélectivement les acides carboxyliques, un oxydant terminal est ajouté tel que l'oxygène, ou l'eau oxygénée.

Schéma 10 : Décomposition de l'ozonide



³¹Criegee, R., *Angew. Chem. Int. Ed.*, **1975**, *14*, 745-751.

Dans le cas où R_1 et R_3 sont des hydrogènes et R_2 , R_4 des groupements alkyles, un mélange d'aldéhydes et d'acides carboxyliques est formé. Lorsque R_1 et R_2 sont des hydrogènes, du formol ou de l'acide formique est libéré. Le solvant de réaction a été modifié en travaillant soit dans l'eau (A. Magiollio)³² soit dans le méthanol (A. Ackman).³³ A ce jour, l'ozonolyse de l'acide oléique est le procédé industriel permettant la synthèse de l'acide azélaïque et pèlargonique. Ce procédé est aussi applicable à d'autres substrats tels que l'acide érucique pour la synthèse de l'acide brassylique. Cependant, l'ozone est un réactif toxique, et les intermédiaires réactionnels sont explosifs nécessitant un contrôle des conditions. Des voies alternatives sont développées pour oxyder les doubles liaisons des acides gras insaturés en acides.

2.2 COUPURE OXYDANTE AVEC UN OXYDANT ACIDE FORT

Le clivage de l'acide oléique par l'acide nitrique sans ajout de catalyseur a été breveté en 1956.³⁴ Les auteurs mentionnent qu'il est préférable de chauffer au-delà de 120 °C pour que la réaction soit suffisamment rapide. Dans un exemple particulier,²⁵ 21 g d'acides gras insaturés composés de 70% en masse d'acide oléique sont traités en présence de 504 mL d'acide nitrique aqueux à 18% à 150 °C pendant 15 minutes. 64 % de conversion sont observés en faveur de 9,1 g d'un mélange de diacides, 2,1 g d'acide pèlargonique et 5,1 g de résidus. Dans l'exemple, il est mentionné que 11% de la matière première sont oxydés en gaz.

Par contre, l'association d'un métal à l'acide nitrique est bénéfique lorsque 10 mmol de cet acide concentré à 88% réagissent à 30 °C avec 1 équivalent d'acide oléique en présence de 0,1% en masse de vanadate d'ammonium.³⁵ 46 à 60% d'un mélange de diacides et 20 à 57% d'acide pèlargonique sont obtenus. Le clivage de l'acide oléique en présence de 10% de dioxyde de manganèse³⁶ dans l'acide nitrique à 70% (3,4 éq.) produit 27% de diacides et 10% de monoacides. Bien que l'utilisation de l'acide nitrique pose des problèmes de corrosion pour les réacteurs et engendre des composés NOx toxiques, il est utilisé dans le procédé industriel de la synthèse de l'acide adipique.¹⁸⁰ En 1948, l'acide chromique³⁷ a été utilisé pour couper une variété d'acides gras insaturés. Une solution d'acide chromique est préparée à partir de sulfate de chrome, d'acide sulfurique et d'eau par électrolyse. L'acide oléique est traité avec cette solution à 90 °C, formant environ 35% de produit de coupure. Au

³² Magiollio, A., US Patent, 2865937, **1956**.

³³ Ackman, R. G., Retson, M. E., Gallay, L. R., Vandenheuvel, F. A., *Can. J. Chem.* **1961**, 39, 1956-1963.

³⁴ Englert, R. D., Park, M., Richards, L. M., US patent 2773095, **1956**.

³⁵ Ellingboe, E. K., US patent, 2203680, **1940**.

³⁶ Price, D., US patent, 2365290, **1941**.

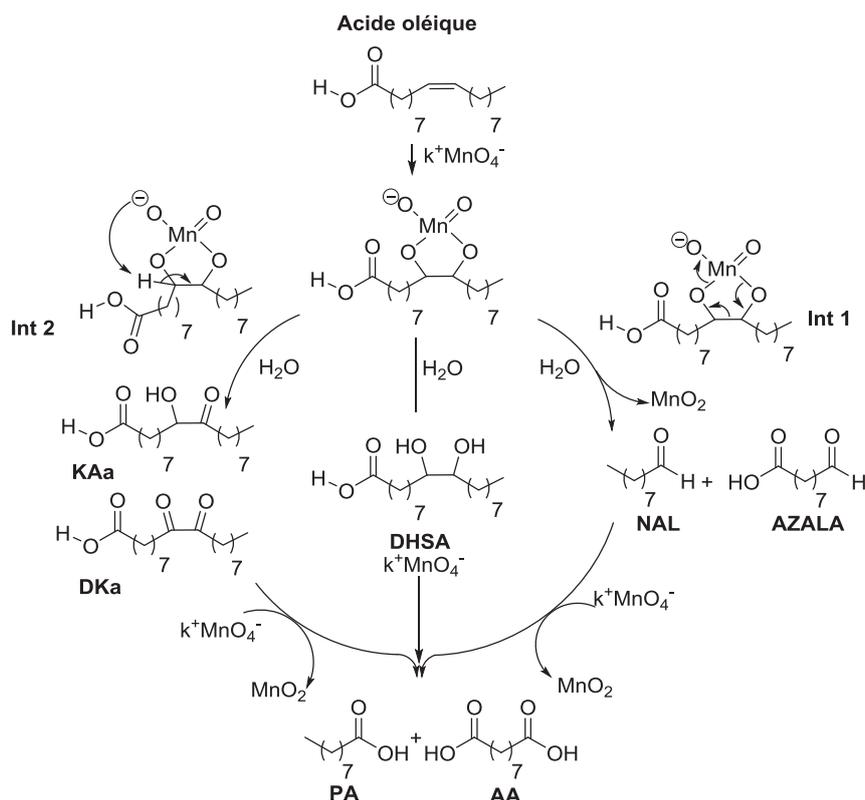
³⁷ Fitzpatrick, J.D., Myers, L.D., US Patent 2450858, **1948**.

même titre que l'acide nitrique, cette réaction engendre une grande quantité de sels de chrome toxiques. De plus le pH très acide conduit à une corrosion des réacteurs.

2.3 COUPURE OXYDANTE EN PRESENCE DE PERMANGANATE DE POTASSIUM

Parmi les réactifs oxydants, le permanganate de potassium a fait l'objet de nombreuses études. Le clivage d'un alcène en présence de permanganate de potassium produit des acides. Pour cette réaction, plusieurs intermédiaires sont proposés. Le permanganate de potassium en solution aqueuse a été utilisé sur des oléfines autres que l'acide oléique. En 1933,³⁸ l'acide azélaïque est obtenu après le traitement de l'acide ricinoléique en milieu basique par 4 équivalents de KMnO_4 . Le rendement en diacide (AA) est de 50% et 33% après recristallisation. L'oxydation par KMnO_4 produit des quantités stœchiométriques de dioxyde de manganèse. C'est E. Rudloff³⁹ qui a étudié la coupure oxydante de l'acide oléique. Dans ce cas, le permanganate de potassium est catalytique (10 %mol) et régénéré par le périodate de sodium (8 éq.).

Schéma 10 : Coupure oxydante de l'acide oléique en présence de permanganate de potassium



Le pH est ajusté à 7-8 avec 3 équivalents de carbonate de sodium. La réaction est réalisée dans l'eau (0,0025M) à 20 °C pendant 20 heures. Les rendements en AA et PA après traitement sont

³⁸Hill, J. W., McEwen, W. L., *Org. Synth.*, **1943**, 2, 53.

³⁹Lemieux, R. U., Rudloff, E. V., *Can. J. Chem.*, **1955**, 33, 1701-1709.

quantitatifs. Plusieurs intermédiaires sont proposés et cohérents avec l'étude de D. Swern de 1956⁴⁰. Les composés dihydroxylés, acyloïne, dioxo, et aldéhydes sont identifiés au cours de la réaction. La sélectivité pour ces produits est dépendante du pH de la réaction. De manière générale, la coupure oxydante en présence de permanganate de potassium est proposée selon le mécanisme présenté dans le Schéma 10. Le clivage de l'acide oléique en milieu aqueux en présence d'un excès de KMnO_4 , donne deux aldéhydes AZALA et NAL, ces derniers sont oxydés ensuite en acides respectifs. L'intermédiaire 1 (**Int 1**) peut s'hydrolyser en DHSa. Le DHSa est oxydé en aldéhyde NAL et AZAL puis en acide **PA** et **AA**. Une autre voie décrite conjointement par Swern⁴⁰, passerait par la formation d'acyloïne **KaA** et dioxo **DKa**, suroxydés en acides par l'excès de permanganate suivant le pH, la dilution et la température. Les conditions développées par E. Rudolff ont connu quelques modifications, notamment l'ajout d'un agent émulsifiant. E. Avni⁴¹ a ajouté 0,5% en masse de polyéthylène à chaînes grasses (Brij 35 ou Myrj 59). L'acide oléique est placé dans un grand volume d'eau (0,2 M) contenant 6 équivalents de KMnO_4 . La réaction est menée à 10 °C sous forte agitation (1200 t/min) pendant 30 min formant dans le meilleur des cas, 87% d'AA après conversion complète de l'acide oléique. Ces conditions permettent de s'affranchir de la base.

Cette réaction est efficace puisque des rendements quantitatifs sont obtenus. Des quantités importantes de déchets sont formées : le dioxyde de manganèse, et les additifs permettant d'ajuster le pH. Les conditions développées par E. Rudolff nécessitent moins de KMnO_4 mais forment des sous-produits iodés dû à l'excès de NaIO_4 .

2.4 UTILISATION DU TETRAOXYDE D'OSMIUM

En 2001, B. Borhan⁴² propose une alternative à l'ozonolyse de l'oléate de méthyle par l'utilisation du mélange oléate de méthyle/ OsO_4 / KHSO_5 (1/0,01/4).

Les auteurs proposent un mécanisme singulier concerté sans passer par l'intermédiaire hydroxylé détaillé ci-détaillé ci-dessous

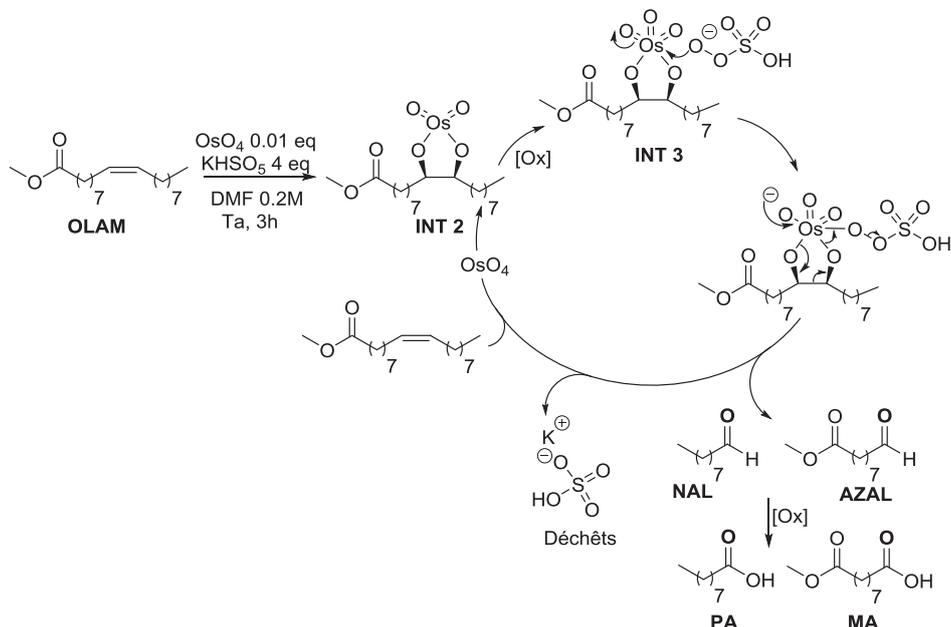
Schéma 11. Le tétra-oxyde d'osmium s'insère sur l'alcène (**INT 2**) et est oxydé par KHSO_5 libérant le complexe (**INT 3**). Cet intermédiaire 3 se réarrange libérant les aldéhydes **NAL** et **AZAL** et le catalyseur. Les aldéhydes sont oxydés par la suite par l'oxone pour former **PA** et **MA**. Le 1,2-phényléthanediol n'est pas clivé dans ces conditions prouvant que l'intermédiaire réactionnel n'est pas le DHSE.

⁴⁰Coleman, J. E., Ricciuti, C., Swern, D., *J. Am. Chem. Soc.*, **1956**, 78, 5342-5345.

⁴¹Garti, I., Avni, E., *J. Am. Oil. Chem. Soc.*, **1981**, 58, 840-841.

⁴²Travis, B. R., Narayan, R. S., Borhan, B., *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124, 3824-3825.

Schéma 11 : Clivage de l'oléate de méthyle par Borhan



Le *tétra*-oxyde d'osmium est très toxique et coûteux, d'où l'intérêt de l'utiliser seulement en condition catalytique. D'autres oxydants tels que NaIO_4 ,⁴³ en excès, en présence d' OsO_4 (catalytique) permettent la coupure du cyclohexène dans le dioxane en adipaldéhyde à hauteur de 77%. NaOCl ⁴⁴ ou H_2O_2 ⁴⁵ peuvent être associés à l'osmium, dans ce cas les composés hydroxylés sont obtenus.

A. Kockritz⁴⁶ a mélangé K_2OsO_4 avec de l'acide formique et H_2O_2 (10 éq.) sans solvant pour le clivage de l'acide oléique. 5 h de réaction à 85°C permettent d'obtenir 40% de produits de clivage avec une conversion de 100%. Si les réactions étudiées précédemment peuvent être compétitives vis-à-vis des rendements obtenus par ozonolyse, trop de sous-produits sont formés.

2.5 CLIVAGE AU RUTHENIUM

De façon compétitive à l'osmium, les complexes de ruthénium homogène⁴⁷ couplés aux oxydants tels que l'oxone,⁴⁸ le périodate de sodium,⁴⁹ TBHP,⁵⁰ l'acide peracétique,³⁰ ou encore le

⁴³Pappo, R., Allen D. S., Lemieux, R. U., Johnson, W. S., *J. Org. Chem.*, **1956**, 21, 478-479.

⁴⁴Foglia, T. A., Barr, P. A., Malloy, A. J., Costanzo, M. J., *J. Am. Oil Chem. Soc.*, **1977**, 54, 870A-872A.

⁴⁵Jonsson, S. Y., Farnegardh, K., Backvall, J-E., *J. Am. Chem. Soc.*, **2001**, 123, 1365-1371.

⁴⁶Kockritz, A., Blumenstein, M., Martin, A., *Eur. J. Lipid Sci. Technol.*, **2010**, 112, 58-63.

⁴⁷Plietker, B., *Synthesis*, **2005**, 15, 2453-2472.

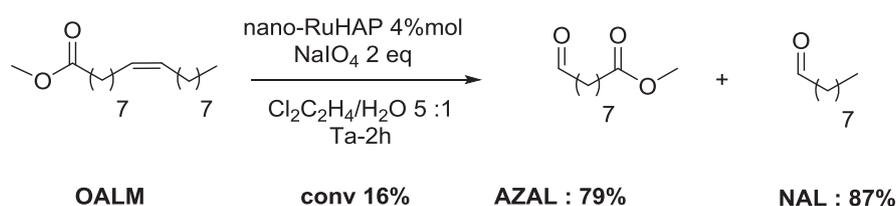
⁴⁸Yang, D., Zhang, C., *J. Org. Chem.*, **2001**, 66, 4814-4818.

⁴⁹Carlsen, H. J., Katsuki, T., Martin, S. V., Sharpless, K. B., *J. Org. Chem.* **1981**, 46, 3936-3938.

⁵⁰Zaidman, B., Klislev, A., Sasson, Y., Garti, N., *J. Am. Oil Chem. Soc.*, **1988**, 65, 611-615.

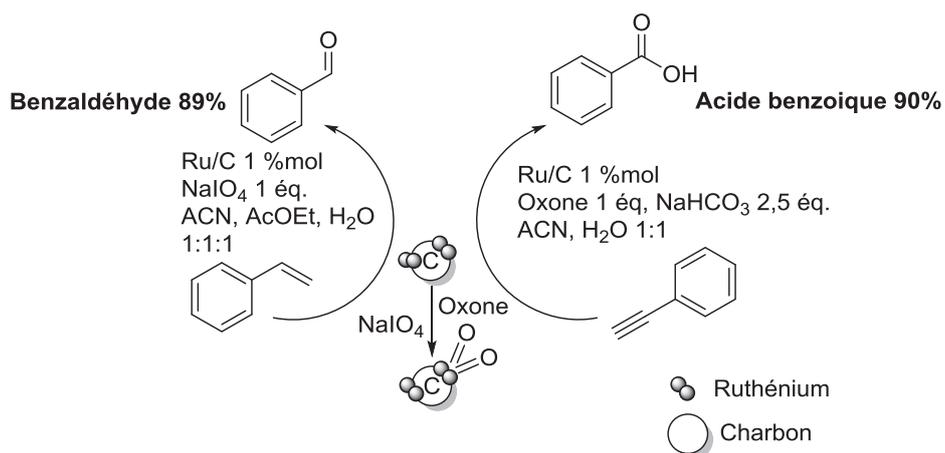
nitrate d'ammonium cérique CAN^{51} permettent de cliver une double liaison. La coupure de l'acide oléique et ses dérivés a été très peu étudiée en catalyse hétérogène. Seuls deux exemples avec du ruthénium évoquent la récupération du catalyseur en fin de réaction. Une publication de 1976 de M. J. Costanzo,⁵² a montré que le RuO_2 associé à l'hypochlorite de sodium en milieu basique clive l'oléate de méthyle avec des rendements en acide supérieurs à 90%. L'espèce active est le RuO_4 . Cependant en fin de réaction, le RuO_2 est filtré sur célite. C-M. Che a montré que 16% d'oléate de méthyle sont transformés en présence de nanoparticules de ruthénium supportées sur hydroxyapatite (HAP).

Schéma 12 : Clivage de l'oléate de méthyle selon C-M. Che⁵³



Les rendements en aldéhydes sont faibles mais une bonne sélectivité est notée. Les oléfines plus activées, par exemple le 1,2-diphényléthène, sont clivées quantitativement en aldéhydes avec des rendements supérieurs à 80%. Des résultats intéressants ont été rapportés par V. Kumar concernant la coupure de doubles liaisons bien qu'aucun exemple concernant les dérivés d'acides gras ne soit mentionné.⁵⁴ Le ruthénium sur charbon, associé à l'oxone (1 éq.) permet d'oxyder les alcynes en acides carboxyliques. Le Ru/C permet la synthèse d'aldéhydes à partir de dérivés du styrène (Schéma 13).

Schéma 13 : Coupure oxydante d'alcènes et d'alcynes en présence de sels oxydants et de Ru/C



⁵¹Hirai, Y., Kojima, T., Mizutani, Y., Shiota, Y., Yoshizawa, K., Fukuzumi, S., *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2008**, *47*, 5772-5776.

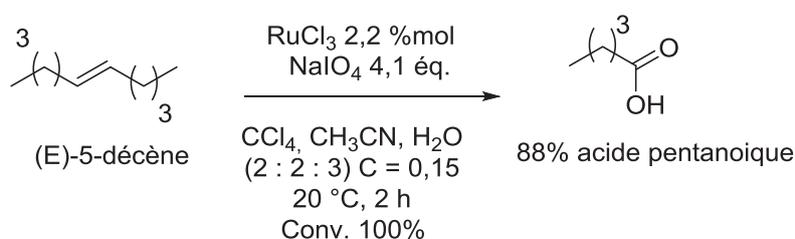
⁵²Foglia, T. A., Barr, P. A., Malloy, A. J., Costanzo, M. J., *J. Am. Oil Chemists' Soc.*, **1977**, *54*, 870A-872A.

⁵³Ho, C-H., Yu, W-Y., Che, C-H., *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2004**, *43*, 3303-3307.

⁵⁴Vijay Kumar, A., Prakash Reddy, V., Sridhar, R., Srinivas, B., Rama Rao K., *Synlett*, **2009**, *5*, 739-742.

D'excellents rendements sont obtenus à partir de dérivés du styrène et de phénylacétylène (>80%). Les diols tels que le cyclohexanediol ou l'octanediol sont coupés respectivement en aldéhydes avec des rendements de 59% et 74%. D'un point de vue mécanistique, le sel (oxone ou périodate), oxyde potentiellement le ruthénium présent en surface du catalyseur. L'espèce active de ruthénium oxydé s'insère sur l'alcène et oxyde le substrat. Afin de s'assurer que le ruthénium actif n'est pas en solution pendant la réaction, les auteurs ont agité le Ru/C avec 5 équivalents d'oxone dans le solvant de réaction. Le catalyseur est filtré et le filtrat est engagé en oxydation ne donnant aucune modification du phénylacétylène (test de Maitlis). RuO₄ permet de former un diol à partir d'un alcène.⁵⁵ Les auteurs introduisent en général RuCl₃ comme précurseur de ruthénium, transformé en RuO₄ en présence de l'oxydant. K. B. Sharpless⁴⁹ a mis au point les conditions de clivage d'alcènes en 1981. Ses essais sur le (*E*)-5-décène ont conduit à l'acide pentanoïque avec un rendement de 88% (Schéma 14).

Schéma 14 : Clivage du 5-décène dans les conditions de Sharpless⁴⁹



Un mélange de solvants donne les meilleures sélectivités. Par exemple cette même réaction (Schéma 14) réalisée dans un mélange acétone : eau 5 : 1 transforme 25% de l'oléfine en 20% de *n*-pentanal. Ces résultats ont été repris et appliqués à l'acide oléique et à l'oléate de méthyle par N. Oget.^{56,57,58} Le CCl₄ toxique est retiré. En revanche, l'acétonitrile est conservé car l'oxydation par RuO₄ est favorisée dans ce solvant qui peut aussi jouer le rôle de ligand. Les nouvelles conditions sont les suivantes (schéma 15).

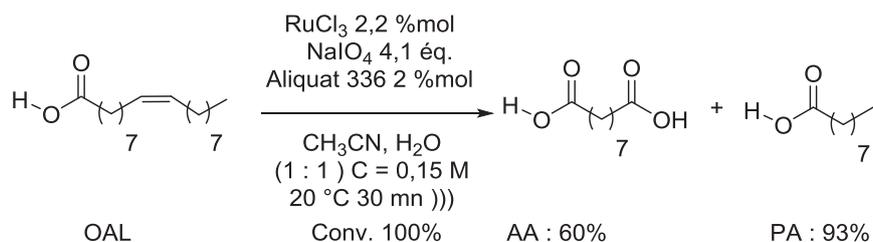
Schéma 15 : Clivage de l'acide oléique selon N. Oget

⁵⁵Plietker, B., Niggemann, M., *Org. Biomol. Chem.*, **2004**, 2, 2403-2407.

⁵⁶Rup, S., Thèse : Oxydation catalytique de l'acide oléique sous ultrasons par le tétra-oxyde de ruthénium : valorisation de l'acide pélagronique pour la précipitation sélective de cations métalliques, **2009**

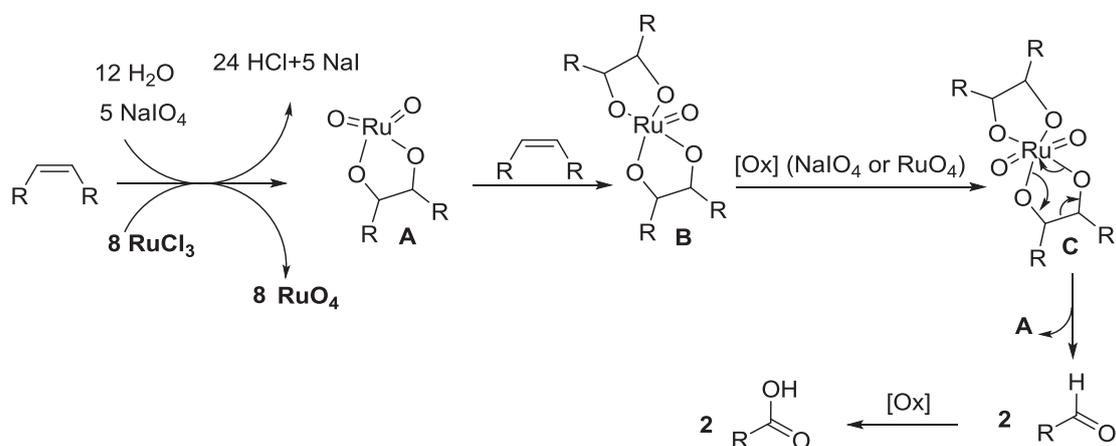
⁵⁷Rup, S., Oget, N., Ruthenium-catalysis for oxidative cleavage of oleic acid derivatives. dans "Ruthenium, Properties, production and applications." Watson, D. B., NOVA. **2011**, Chapitre 10, 311-328.

⁵⁸Rup, S., Zimmermann, F., Meux, E., Schneider, M., Sindt, M., Oget, N., *Ultrason. Sonochem.*, **2009**, 16, 266-272.



Les auteurs ont montré que l'ajout de 2 mol% d'agent de transfert de phase (aliquat 336) augmente fortement le rendement de la réaction en homogénéisant le milieu réactionnel. La réaction sous chauffage classique donne des résultats similaires mais en 3 heures. La différence de sélectivité entre PA et AA est expliquée par des problèmes d'extraction de l'acide azélaïque. Le mécanisme proposé est le suivant (Schéma 16).

Schéma 16 : Coupure oxydante d'un alcène en présence de RuO_4 et NaIO_4



Le précurseur RuCl_3 est oxydé en RuO_4 et s'insère sur l'alcène pour donner **A**. Un deuxième alcène peut s'insérer et donner le complexe **B**. Le ruthénium est ensuite oxydé par NaIO_4 ou une autre molécule de RuO_4 formant le complexe **C**. Le clivage de la liaison carbone-carbone libère 2 aldéhydes suroxydés par la suite en acides. Ces conditions mises au point pour le clivage de l'acide oléique en acides sont intéressantes. Les solvants utilisés ne sont pas toxiques et les rendements obtenus sont bons. En revanche RuO_4 est un oxydant très puissant, toxique et peut enflammer une matière organique. Il doit être manipulé avec précaution. De plus l'excès de NaIO_4 nécessaire pour obtenir une conversion complète implique un traitement important des effluents iodés en phase aqueuse.

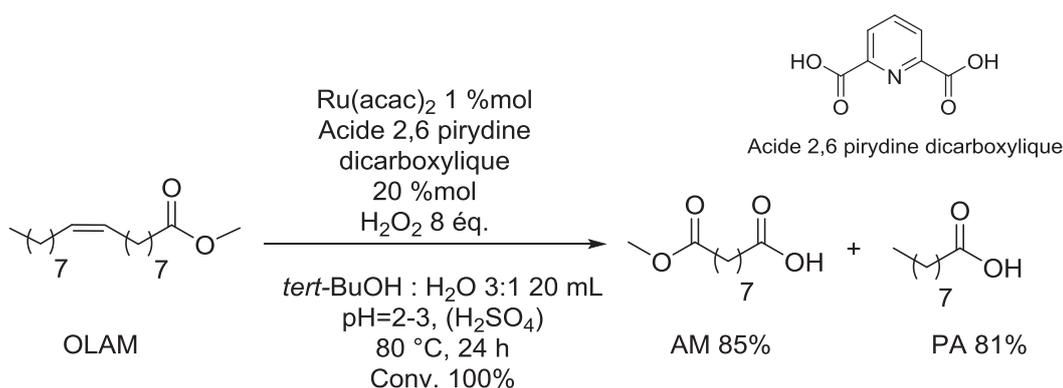
2.6 UTILISATION DE L'EAU OXYGENEE OU L'OXYGENE ASSOCIES A UN METAL POUR LE CLIVAGE D'ALCENE

2.6.1 H₂O₂ comme oxydant pour le clivage d'oléfines grasses

L'utilisation d'oxydants plus respectueux de l'environnement est probablement la clef pour le développement d'une nouvelle méthodologie de coupure d'acides gras insaturés. L'eau oxygénée et l'oxygène sont deux oxydants ayant un faible impact sur l'environnement. Ces deux oxydants sont accessibles, peu coûteux et forment de l'eau au cours de la réaction. Comme tous les agents oxydants, l'oxygène et l'eau oxygénée doivent être manipulés avec précaution. L'oxygène en présence d'un composé organique et d'une source d'ignition peut entraîner une combustion ou une explosion.⁵⁹ L'eau oxygénée à des concentrations massiques dans l'eau supérieures à 70% réagit violemment avec toute matière organique. La réaction est fortement exothermique et peut spontanément s'enflammer. Afin de limiter ces risques, l'ajout d'un catalyseur permet de diminuer fortement la température de réaction et donc diminuer les risques d'explosion. L'emploi de solvants adéquats tels que l'eau ou le CO₂ super critique permet aussi de diminuer les risques liés à l'utilisation d'agents oxydants.

Les travaux concernant l'utilisation de l'eau oxygénée en présence d'un catalyseur pour le clivage d'acides ou d'esters gras insaturés sont détaillés dans le paragraphe suivant. A. Berh⁶⁰ a substitué le périodate par l'eau oxygénée (Schéma 17). Le catalyseur utilisé est le ruthénium complexé avec l'acide dipicolinique (PDC).

Schéma 17 : Clivage de l'oléate de méthyle selon les conditions développées par A. Berh⁴⁷



Cette réaction suppose la formation de l'époxyde, puis son ouverture en diol suivi du clivage en aldéhydes. Enfin les aldéhydes sont oxydés en acides cibles. Les conditions mises au point sont

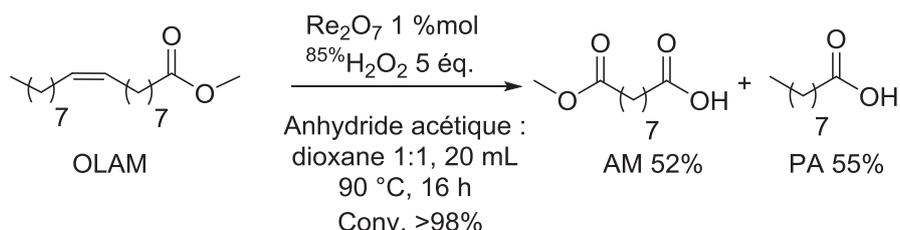
⁵⁹ Osterberg, P. M., Niemeier, J. K., Welch, C. J., Hawkins, J. M., Martinelli, J. R., Johnson, T. E., Root, T. W., Stahl, S. S., *Org. Process Res. Dev.*, **2015**, *19*, 1537-1543.

⁶⁰ Behr, A., Tenhumberg, N., Wintzer, A., *RSC Adv.*, **2013**, *3*, 172-180.

spécifiques au substrat, le pH est ajusté entre 2 et 3 et la température maintenue à 80 °C favorisant l'ouverture de l'époxyde. L'eau oxygénée est introduite au cours du temps sur 20 heures pour limiter sa dégradation. Les rendements (>80%) sont encourageants. Le catalyseur homogène n'est en revanche, pas recyclable.

Warwell⁵⁶ a étudié deux systèmes catalytiques : le premier associant le Ru(acac)₃ et un peracide et le second l'oxyde de rhénium à l'eau oxygénée pour le clivage de l'acide oléique et l'oléate de méthyle.

Schéma 18 : Clivage de l'oléate de méthyle catalysé par le rhénium⁶¹



Les rendements obtenus pour le diacide sont respectivement de 79% avec le ruthénium et de 52% avec le rhénium (Schéma 18). Le choix de travailler avec le rhénium plutôt que le ruthénium provient du fait que l'eau oxygénée se dégrade moins au contact du rhénium. Le ruthénium ou le rhénium étant des métaux onéreux, de nombreuses études sont consacrées à l'utilisation de catalyseurs peu coûteux.

S. Woodward⁶² a mis au point le clivage de l'écruate de méthyle en présence d'un système catalytique complexe avec du cobalt, de l'acide tungstique, du *N*-hydroxyphthalimide (NHPI), de H₂O₂, et de l'oxygène. Le clivage est séquentiel (Schéma 19).

Schéma 19 : Clivage de l'acide oléique par S. Woodward



Dans un premier temps, l'époxyde est formé en chauffant au reflux l'oléfine avec l'eau oxygénée et l'acide tungstique dans le *tert*-butanol pendant 2 heures. Puis le cobalt est ajouté avec le *N*-hydroxyphthalimide (NHPI oxydant secondaire)⁶³ sous flux d'oxygène. Le milieu est maintenu sous agitation pendant 5 heures. Ces conditions permettent de former 54% de PA et 41% de BA (acide

⁶¹Rüsch gen, M., Bavaj, Klaas. I., Warwel, S., *Fat Sci. Technol.* **1995**, 97, 359-367.

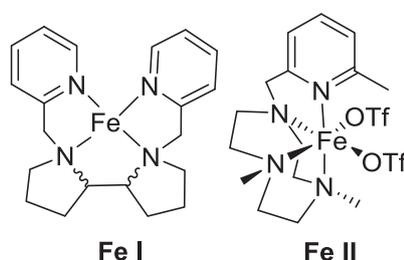
⁶²Oakley, M. A., Woodward, S., Coupland, K., Parker, D., Temple-Heald, C., *Journal of Molecular Catalysis A: Chemical*, **1999**, 150, 105-111.

⁶³Lucio Melone, L., Carlo Punta, C., *Beilstein J. Org. Chem.*, **2013**, 9, 1296-1310.

brassylique di-acides C11). En revanche le clivage de l'acide oléique et de l'oléate de méthyle conduit à des rendements de l'ordre de 20% en acide pélargonique et dérivé azélaïque.

A. Bruijninx et M. Gebbink⁶⁴ ont proposé la synthèse en 2013 d'acides carboxyliques à partir de l'oléate de méthyle avec 2 équivalents d'oxone et 1,5 équivalents de NaIO₄ dans l'acétonitrile. Ils obtiennent après 18 heures de réaction 9% de conversion de l'oléate de méthyle en faveur de 9% de produits de coupure. Afin de limiter l'utilisation de KHSO₅, les conditions développées ont été modifiées avec de l'eau oxygénée. Les 2 complexes de fer suivants ont été étudiés.

Schéma 20 : Complexes de fer^{65,66}



Le complexe de **fer I**⁶⁵ permet de réaliser l'époxydation avec l'eau oxygénée, l'époxyde est ouvert en présence d'H₂SO₄. Le diol est clivé sélectivement en nonanal (92%) et 9-oxooctanoate (86%) par NaIO₄. Pour obtenir les acides, le complexe de **fer II**⁶⁶ est préféré en présence d'un excès de NaIO₄ et d'eau oxygénée. Les réactions d'époxydation, ouverture et oxydation du diol sont réalisées de façon séquentielles sans traitement des intermédiaires. Les acides pélargonique et azélaïque mono méthyle ester sont obtenus avec un rendement de 80%.

Le « Meat industry research institute »⁶⁷ a étudié le clivage de l'acide oléique afin de valoriser les déchets émis par l'industrie alimentaire. Les meilleurs rendements ont été obtenus en utilisant un complexe de molybdène avec l'eau oxygénée. Le rendement en acide obtenu est de 82%. Ces conditions sont proches de celles développées par V. Ishii⁶⁸ dans les années 1980. En effet ce groupe de recherche a montré qu'il était possible de réaliser le clivage de diols et d'oléfines avec des catalyseurs de type Q⁺[MOPO]. Q⁺ est un ammonium quaternaire, M est un oxyde métallique, le

⁶⁴Spannring, P., Bruijninx, P. C. A., Weckhuysen, B. M., Gebbink, R. J. M. K., *RSC Adv.*, **2013**, 3, 6606-6613.

⁶⁵Spannring, P., Vital Yazerski, V., Bruijninx, P. C. A., Weckhuysen, B. M., Klein Gebbink, R. J. M., *Chem. Eur. J.* **2013**, 19, 15012-15018.

⁶⁶Spannring, P., Prat, I., Costas, M., Lutz, M., Bruijninx, P. C. A., Weckhuysen, B. M., Klein Gebbink, R. J. M., *Catal. Sci. Technol.*, **2014**, 4, 708-716.

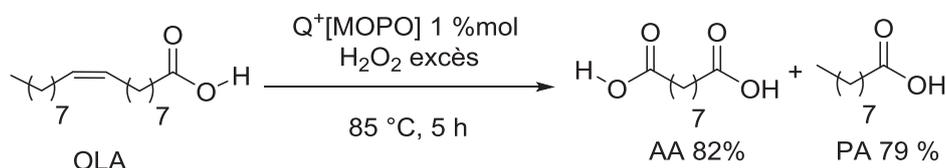
⁶⁷Turnwald, S. E., Lorier, M. A., Wright, L. J., *J. Mat. Sci. Lett.*, **1998**, 17, 1305-1307.

⁶⁸Ishii, Y., Yamawaki, K., Ura, T., Yamada, H., Yoshida, T., Ogawa M., *J. Org. Chem.* **1988**, 53, 3581-3593.

molybdène, le tungstène et P un phosphate. Plus généralement ces catalyseurs sont de type Keggin,⁶⁹ étudiés en 1932 pour leurs structures. C. Venturello a aussi participé à l'étude de ces hétéropolyoxyacides pour l'époxydation⁷⁰ d'alcènes, ou le clivage de diol.⁷¹

En 1989, cette même équipe a publié le clivage de l'acide oléique ainsi que l'étude mécanistique.⁷²

Schéma 21 : Clivage de l'acide oléique avec un hétéropolyacide et l'eau oxygénée⁷²



Le catalyseur de la réaction d'oxydation est le péroxophosphotungstate suivant [(n-C₈H₁₇)₃NCH₃]₃{PO₄[WO(O₂)₂]₄}. Le clivage de l'acide oléique est effectué à 85 °C en 5 h sans solvant, en présence de 1 %mol du catalyseur et d'un excès d'eau oxygénée titrée à 40%. Le chemin réactionnel proposé suppose l'époxydation de l'alcène. Puis deux voies sont en compétition à partir de l'époxyde. D'une part l'ouverture par l'eau de l'époxyde en diol, suivie de l'oxydation en cétole puis le clivage en acide. D'autre part, une ouverture perhydrolytique (ouverture par ⁻OOH) avec un intermédiaire pouvant se décomposer en aldéhyde ou cétole. Ces deux derniers sont oxydés par la suite en acides dans le milieu oxydant. Les rendements en PA et AA obtenus sont respectivement de 82% et 79%.

Y. V. Mattsat⁷³ a adapté les conditions de C. Venturello à des esters gras insaturés. L'oléate de méthyle est clivé avec le même catalyseur à 85 °C en 4 heures avec 5 équivalents de H₂O₂ titrée à 30%. Les rendements obtenus en acide pélargonique et azélaïque sont de 83% et 84%. Des rendements similaires sont obtenus en clivant l'ester de ricinoléate. Z. Mouloungui⁷⁴ a mis au point un catalyseur de formule [C₅H₅N(n-C₁₆H₃₃)₃]₃{PO₄[WO(O₂)₂]₄}. Les rendements en PA et AA à partir de l'acide oléique sont respectivement de 82% et 86%. Les conditions retenues pour ce clivage sont ^{30%}H₂O₂/Cat/substrat (5/0.02/1) à 85 °C pendant 5 heures.

Pour l'ensemble de ces études, le recyclage du catalyseur est problématique. R. Neumann⁷⁵ a proposé en 2009 un autre type d'ammonium quaternaire de type alkyle PEI dans la structure de ces catalyseurs. Plus précisément, un polymère « polyéthylèneimine » est alkylé par des iodoalkyles. Le polymère composé d'ammonium quaternaire (alk-PEI) est associé au polyoxométal [Alk PEI

⁶⁹Keggin, J. F., *Proc. Roy. Soc., A*, **1934**, 144, 75-100.

⁷⁰Venturello, C., Alneri, E., Ricci, M., *J. Org. Chem.*, **1983**, 48, 3831-3833.

⁷¹Venturello, C., Ricci, M., *J. Org. Chem.*, **1986**, 51, 1599-1602.

⁷²Antonelli, E., D'Aloisio, R., Gambaro, M., Fiorani, T., Venturello, C., *J. Org. Chem.* **1998**, 63, 7190-7206.

⁷³Tatiana, B., Khlebnikova, T. B., Pai, Z. P., Fedoseeva, L. A., Mattsat, Y., V., *React. Kinet. Catal. Lett.*, **2009**, 98, 9-17.

⁷⁴Godard, A., De Caro, P., Thiebaud-Roux, S., Vedrenne, E., Mouloungui, Z., *J. Am. Oil. Chem. Soc.*, **2013**, 90, 133-140.

⁷⁵Haimov, A., Cohen, H., Neumann, R., *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, 126, 11762-11763.

{PO₄[WO(O₂)₂]. Le catalyseur possède une masse moléculaire élevée et plus facilement recyclable. Le clivage de l'oléate de méthyle à 70 °C en présence de 2 équivalents d'H₂O₂ (titre : 60%) en 24 h forme 97% d'aldéhydes NAL et AZAL. L'époxydation du cyclododécène à température ambiante avec le catalyseur [Alk-PEI [ZnWZn₂(H₂O)₂(ZnW₉O₃₄)₂]] 0,5 %mol en présence de 4 équivalents d'H₂O₂ a été répétée 3 fois sans perte d'activité du catalyseur avec 95% de rendement.

Globalement le mécanisme évoqué dans ces études suppose la formation d'un peroxytungstophosphate qui est l'espèce active pour l'époxydation et la coupure du diol.

Les études cinétiques menées par Z. Mouloungui⁷⁴ montrent que les intermédiaires présents au cours de la réaction sont l'époxyde, le diol puis les aldéhydes oxydés en acides. Finalement l'ammonium quaternaire permet une meilleure approche du catalyseur (polaire) vers l'alcène (apolaire) dans le milieu bi-phasique. Ces conditions sont encore explorées de façon à simplifier les réactifs introduits.⁷⁶

Enfin, d'autres catalyseurs associés à l'eau oxygénée présentent une réactivité intéressante. C'est le cas du catalyseur MIL-101, appelé aussi MOFs (« métal organic framework »). L'équipe de M. Moghadam⁷⁷ a obtenu un rendement de 90% en acide adipique à partir du cyclohexène. Ce catalyseur MIL-101 contient notamment des atomes de chrome sensibles dans ces conditions. L'étude du recyclage du catalyseur a montré que du chrome est lixivié en solution entraînant une perte d'activité dès la deuxième utilisation.

2.6.2 O₂ comme oxydant pour le clivage d'oléfines grasses.

La littérature concernant la coupure oxydante d'acides gras insaturés sous pression d'oxygène est restreinte. Pourtant l'oxygène est l'oxydant le plus abondant. Quelques rapports mentionnent la coupure oxydante de l'acide oléique en présence d'oxygène. Cependant les rendements sont faibles. Un brevet de 1942⁷⁸ protège la coupure oxydante de l'acide oléique sous 40 bar d'air en présence d'acétate de cobalt. Les auteurs montrent que 77% de la matière première sont convertis en PA, AA et polymères. Les rendements en acides attendus ne dépassent pas 15%. Dans un autre brevet publié en 1946,⁷⁹ 32% d'acide azélaïque sont obtenus en chauffant l'acide oléique avec un catalyseur solide à base de vanadium, et de fer à des températures supérieures à 400 °C. Une étude réalisée par Y. Ikushima⁸⁰ décrit le clivage de l'oléique dans le scCO₂. Le meilleur catalyseur développé est le chrome

⁷⁶ Benessere, V., Cucciolito, M. E., De Santis, A., Di Serio, M., Esposito, R., Ruffo, F., Turco, R., *J. Am; Oil Chem. Soc.*, **2015**, 92, 1701-1707.

⁷⁷ Saedi, Z., Tangestaninejad, S., Moghadam, M., Mirkhani, V., Mohammadpoor-Baltork, I., *Catal. Commun.*, **2012**, 17, 18-22.

⁷⁸ Loder, D. J., Salzberg, P.L., *U.S. Patent 2,292,950*, **1942**.

⁷⁹ Oljeslageriaktiebolaget, S., *G.B. Patent 652355*, **1946**.

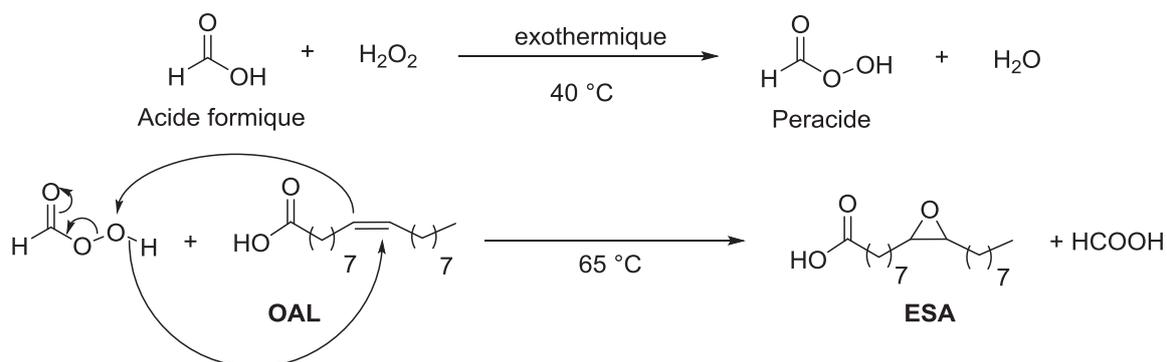
⁸⁰ Dapurkar, S. E., Kawanami, H., Yokoyama, T., Ikushima, Y., *Top Catal.*, **2009**, 52, 707-713.

supporté sur silice mésoporeuse (MCM-41). La coupure oxydante est réalisée sous 100 bar de CO₂ et 10 bar d'oxygène à 80 °C. En 8 heures, l'acide oléique est converti à 99%. Les rendements en C9 acide sont de 30%, 10% de composés acides en C8 sont aussi dosés. Le clivage d'une double liaison sous oxygène pose des problèmes de sélectivité. Des produits de haut poids moléculaire sont formés durant le clivage sous oxygène comme explicité par D. Swern⁸¹ en 1945.

3 COUPURE INDIRECTE VIA UN DIOL INTERMEDIAIRE

La formation d'un diol peut être envisagée selon deux stratégies. La voie directe utilise un réactif oxydant de type KMnO₄,⁸² OsO₄,⁴⁵ RuO₄,⁵⁵ dans des conditions douces. Cependant, ces oxydants sont toujours utilisés dans des conditions stœchiométriques et génèrent une quantité importante de sels. La voie indirecte passe par la formation de l'époxyde suivie de son ouverture en milieu acide ou basique. La formation de l'époxyde peut être réalisée par la réaction d'un peroxyde avec un alcène. Par exemple, mCPBA ou l'acide perbenzoïque⁸³ oxydent les alcènes en époxyde, cependant 1 mole d'acide benzoïque est produite pour 1 mole de substrat oxydé. L'eau oxygénée est l'oxydant (peroxyde) le plus adapté pour former un époxyde à partir d'un alcène. L'eau oxygénée seule ne réagit pas avec une double liaison excepté en milieu basique où l'anion (HO-O⁻) est libéré et attaque l'alcène activé. Il est possible de faire réagir l'eau oxygénée avec un acide carboxylique pour former le peracide. Le peracide réagit ensuite avec l'alcène conduisant au produit attendu (Schéma 22). Dans ce mécanisme, l'acide formique est utilisé en quantité catalytique, car régénéré après l'époxydation. Généralement, moins d'un équivalent d'acide carboxylique est nécessaire pour obtenir une conversion complète de l'alcène.

Schéma 22 : Formation d'un époxyde par réaction d'un peracide avec un alcène



⁸¹Swern, D., Knight, H. B., Scanlan J. T., Ault, W. C., *J. Am. Chem. Soc.*, **1945**, 67, 1132-1135.

⁸²Carey, F. A., Sundberg R. J. Chapitre 12 : oxidation ; Addition of Oxygen at Carbon-Carbon Double Bands, dans *Advanced organic chemistry ; part B : Reaction and synthesis*. Plenum edition **1990**, p624-642.

⁸³Kurti, L., Czako, B., *Prilezhaev Reaction* dans *Strategic Applications of Named Reactions in Organic Synthesis*, Elsevier, **2005**, p362-363

L'eau oxygénée, se dégradant au cours du temps, est introduite en excès, 1,5 à 2 équivalents. Les meilleurs rendements sont obtenus en préformant à température ambiante le peracide (H_2O_2 introduite goutte à goutte dans l'acide formique). Une température comprise entre 50 et 70 °C est nécessaire pour faire réagir le peracide sur l'alcène.

L'hydrolyse de l'époxyde est favorable en milieu acide, avec un pH compris en 2 et 3 soit avec du H_2SO_4 ou des dérivés de l'acide phosphorique (H_3PO_4 ou H_3PO_3). Il est important de noter que les méthodes décrites précédemment (I, 2.6) sont efficaces pour l'époxydation de l'oléate de méthyle ou de l'acide oléique. Cette première étape de dihydroxylation de la double liaison est maîtrisée à l'échelle pilote par notre partenaire.

De la même façon, la majorité des protocoles discutés dans les paragraphes précédents est adaptée au clivage de diols (Venturello, Oget, Behr, Kockritz, Bruijninx). En effet, le diol est un intermédiaire lors de la coupure oxydante d'un alcène. Par exemple, $NaIO_4$ ⁸⁴ coupe le DHSE en aldéhydes. Les réactifs tels que l'oxyde de chrome⁸⁵ ou les dérivés du réactif de Dess Martin⁸⁶ clivent un diol pour former des aldéhydes et des acides. Ces oxydants présentent l'inconvénient d'être stœchiométriques par rapport au diol et ainsi générer une quantité importante de sels. Pour cette seconde partie deux procédés seront détaillés : l'étude réalisée par la société NOVAMONT et celle supposant une catalyse à l'or.

3.1 PROCEDE EN COURS DE DEVELOPPEMENT INDUSTRIEL

3.1.1 Procédé NOVAMONT

La société Novamont intensifie ses recherches dans la préparation de plastiques biosourcés. Par exemple la gamme Mater-Bi est composé d'amidon et de diacide et qualifié de biodégradable et compostable.⁸⁷ Les acides azélaïque et pélargonique sont les cibles recherchés par le groupe. Pour devenir autonome dans la production de ses plastiques, la société s'entoure de nombreux partenaires afin d'avoir un projet dans sa globalité : de la culture de la plante jusqu'à la vente de ses produits. Le chardon est implanté en Sardaigne et cultivé sur des terres non fertiles et arides. L'huile extraite de la graine du chardon comporte une forte teneur en acide gras mono-insaturé (acide oléique) supérieure à 80%. D'un point de vue éthique, la culture du chardon est un choix stratégique car cette plante ne rentre que très peu dans l'alimentation humaine. Le reste de la plante, à savoir le

⁸⁴ Mithran, S., Subbaraman, A. S., *Molecules*, **1999**, *4*, 159-164

⁸⁵ Koblsch, C. F., *J. Am. Chem. Soc.*, **1946**, *68*, 148-149

⁸⁶ Shibuya, M., Shibuta, T., Fukuda, H., Iwabuchi, Y., *Org. Lett.*, **2012**, *14*, 510-513.

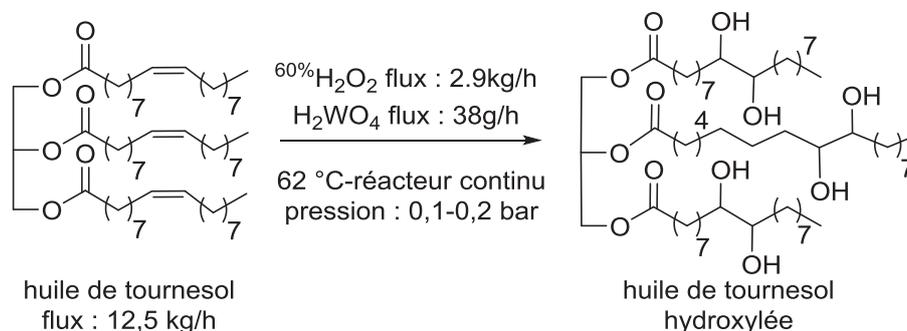
⁸⁷ Formule verte, url : <http://formule-verte.com/novamont-lance-sa-ive-generation-de-bioplastiques>. Consulté le 2 octobre **2015**.

tourteau, riche en protéine, est redistribué pour l'alimentation animale. Les déchets de bois sont compactés et brûlés pour fournir un apport énergétique nécessaire à la production. Selon les données disponibles dans le journal Formule Verte,⁸⁸ environ 11 000 et 15000 tonnes respectivement d'acides azélaïque et pélargonique sont produits par an. Ces résultats sont encore faibles vis-à-vis de la capacité de production de bioplastiques de l'entreprise Matrica (160 000 T/an). Le procédé de synthèse de PA et AA s'effectue en 2 étapes, une étape de dihydroxylation utilisant l'eau oxygénée comme agent oxydant et de l'acide tungstique.⁸⁹ La seconde étape de coupure oxydante du diol est effectuée sous pression d'air catalysée par un sel de cobalt. Ce procédé constitue une réelle alternative à l'ozonolyse oxydante et est détaillé ci-après.

3.1.2 Dihydroxylation de l'huile

La dihydroxylation de l'huile de tournesol (Schéma 23) est effectuée dans un réacteur parfaitement agité, en continu de 100 L. Le triglycéride est composé de 82% d'acide oléique, 10% d'acide linoléique, 3,5% d'acide stéarique. La masse molaire d'un tel triglycéride est approximativement de 885 g/mol (approximation : huile de tournesol composée uniquement d'acide oléique).

Schéma 23 : Dihydroxylation de l'huile de tournesol, procédé Novamont⁸⁹



Les quantités molaires à un instant « t » d'huile de tournesol, d'acide tungstique et d'eau oxygénée introduites sont respectivement, 14,12 mol (1 éq.), 0,15 mol (1 %mol, 0,03 éq./insaturation), 51 mol (3,6 éq., 1,2 éq./insaturation). La pression réduite (0,1, 0,2 bar) maintient le milieu réactionnel concentré en distillant l'eau en continu (1,25 kg/h d'eau retirée). Le réacteur continu permet de conserver une quantité d'eau oxygénée constante et élevée diminuant le temps de réaction par rapport à un réacteur batch. Les rendements de cette étape ne sont pas mentionnés.

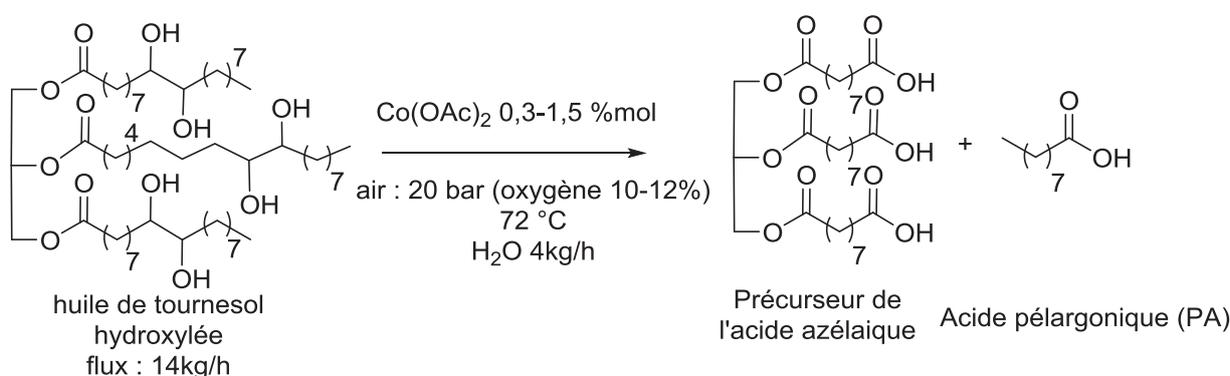
⁸⁸Formule Verte, url : <http://formule-verte.com/matrica-du-chardon-aux-bioplastiques>. Consulté le 2 octobre 2015.

⁸⁹Bieser, A., Borsotti, G., Digiola, F., Ferrari, A., Pirocco, A., NOVAMONT, WO 2011/080296 A1, 2011

3.1.3 Coupure oxydante du composé dihydroxylé

La coupure oxydante de l'huile de tournesol hydroxylée (Schéma 24) est effectuée en continu dans un réacteur parfaitement agité de 100 L (jet Loop reactor). Le triglycéride hydroxylé possède une masse molaire approximative de 986 g/mol, (approximation : huile de tournesol composée uniquement d'acide oléique, rendement de l'étape de dihydroxylation : 100%). Les quantités molaires introduites à un instant « t » du triglycéride hydroxylé, du cobalt et de l'eau sont respectivement 14,1 mol (1 éq.), 0,1 mol à 0,8 %mol, 222 mol = 4 L, suspension du triglycéride dans l'eau = 3,5 M).

Schéma 24 : Coupure oxydante au cobalt, procédé Novamont



Le volume dans le réacteur est maintenu à 60 L, soit un ciel gazeux d'air de 40 L. La pression d'air est maintenue à 20 bar avec un ratio d'oxygène compris entre 10 et 12%. Cette pression correspond à 2,79 mol d'oxygène constant en phase gaz. La pression partielle d'oxygène est de 2 à 2,4 bar. Un recyclage de la phase aqueuse est inclus dans le procédé. Sur les 4 kg/h d'eau introduite, 2 kg/h proviennent d'un recyclage partiel en sortie de réaction. Cette solution de recyclage contient le catalyseur cobalt soluble en phase aqueuse. Les rendements donnés pour l'étape de coupure oxydante après purification et traitement du précurseur de l'acide azélaïque sont de 80% en AA et PA, ainsi que 3% d'acide octanoïque(OA) et subérique (SA). La réaction menée en réacteur continu permet d'augmenter de 10% le rendement par rapport à un réacteur batch. De plus la sélectivité en acides pélargonique et azélaïque par rapport à OA et SA est meilleure.

3.1.4 Purification des acides obtenus

La phase organique composée du triglycéride azélaïque, l'acide pélargonique et octanoïque est séparée de l'eau par décantation. Les acides pélargonique et octanoïque sont distillés. Le triglycéride azélaïque est extrait du culot de distillation et hydrolysé dans l'eau à 300 °C sous 105 bar pendant 20 min. Le brut est refroidi entre 2 et 5 °C formant un solide riche en acide azélaïque. L'eau

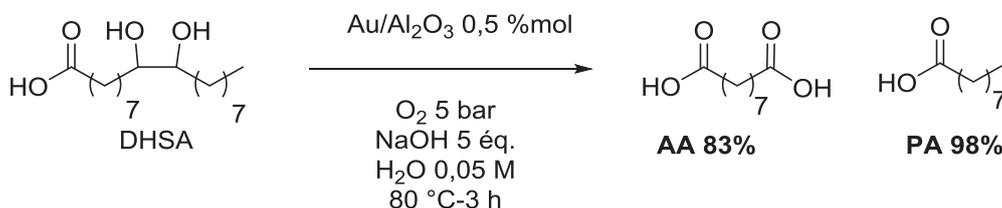
riche en glycérol est séparée du solide en continu par décantation solide/liquide. La phase organique (solide) est distillée pour séparer de nouveau une faible quantité de mono-acide (PA, OA). Le culot de distillation composé majoritairement d'acide azélaïque et d'une faible quantité d'acide gras saturé tels que les acides stéarique et palmitique est purifié.

Le procédé décrit une méthode unique de coupure oxydante à l'échelle pilote à partir d'un triglycéride riche en acide oléique. Dans le brevet, les auteurs expliquent qu'un intermédiaire formé pendant l'étape de dihydroxylation accélère l'étape de coupure oxydante du diol. L'ajout de 3 à 5% de cet intermédiaire favorise la coupure oxydante. Parmi les produits formés durant la dihydroxylation, les intermédiaires potentiels supposés sont les aldéhydes,^{72,74} ou l'hydroxycétone.¹⁴⁴

3.2 COUPURE OXYDANTE DU DHSA A L'ECHELLE DU LABORATOIRE PAR CATALYSE HETEROGENE

A. Kockritz a développé des conditions douces de clivage de l'acide oléique^{90,91} en milieu basique par une catalyse hétérogène à l'or (Schéma 25). Le clivage du DHSA est réalisé en milieu homogène alcalin dilué (0,05 M). Les meilleures sélectivités sont obtenues avec 0,2% en masse d'or supporté en masse sur l'alumine

Schéma 25 : Clivage du DHSA sous pression d'oxygène par catalyse à l'or



L'oxygène pur est préféré à l'air. Un rendement en produits de coupure supérieur à 80% est obtenu après 3 heures de réaction à 80 °C. 5 équivalents de base sont introduits pour que le milieu soit totalement homogène en phase aqueuse. Le milieu basique nécessite une hydrolyse acide pour isoler les produits cibles. Les intermédiaires proposés par l'équipe sont l'hydroxycétone et la dicétone.⁹² Le catalyseur coûteux est introduit en faible quantité, cependant une désactivation est observée durant le recyclage. Les réactions sont menées en milieu très dilué.

⁹⁰Kulik, A., Janz, A., Pohl, M-M., Martin, A., Kockritz, A., *Eur. J. Lipid Sci. Technol.*, **2012**, 114, 1327-1332.

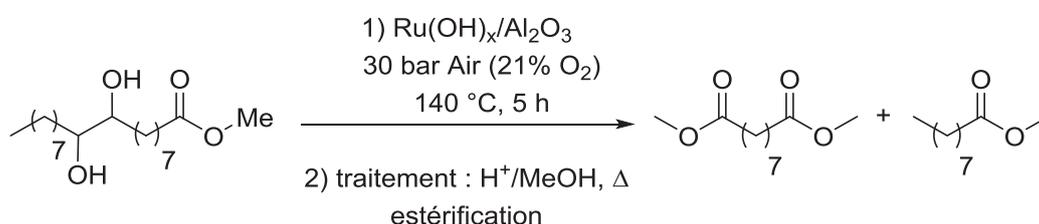
⁹¹Kockritz, A., DE 102010002603A1, **2011**.

⁹²Kulik, A., Martin, A., Pohl, M-M., Fischer, C., Köckritz, A., *Green Chem.*, **2014**, 16, 1799-1806.

II ETUDE ET MISE AU POINT DES CONDITIONS POUR LA COUPURE OXYDANTE DE DIOLS

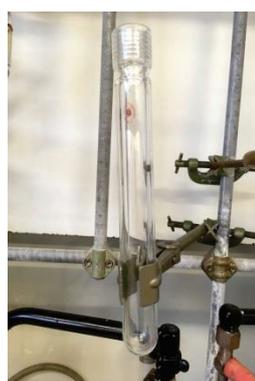
Le travail décrit ci-après s'inscrit dans la continuité des résultats préliminaires obtenus au laboratoire supposant la coupure oxydante de diols par un complexe de ruthénium sous air.

Schéma 2: Coupure oxydante sous air, essai préliminaire.



Afin d'étudier cette transformation, le laboratoire s'est équipé d'un réacteur inox pour travailler sous pression d'oxygène. La nature du catalyseur, de la matière première, des intermédiaires réactionnels et des paramètres température et pression d'oxygène ont été étudiés avec attention et sont discutés ci-après.

Reacteurs



caractéristiques

40 mL, Pmax 4 bar

30 mL, Pmax 60 bar

300 mL, Pmax 130 bar

avantages

Petites quantités de substrats, tests catalyseurs et substrats rapides

Contrôle de la pression d'oxygène. Possibilité de connecter le ballast, petite quantité de substrat

Contrôle de la température, de la pression d'oxygène, agitation mécanique.

| | | | |
|----------------------|---|------------------------------------|--|
| inconvénients | Chauffage en bain d'huile | Chauffage en bain non | Quantité de matières requis pour l'agitation. |
| | non homogène, pas de contrôle de la pression d'oxygène. Agitation magnétique | homogène, agitation magnétique. | |

Suivant l'étude en cours, chaque réacteur a son utilité. Les tubes scellés permettent de tester rapidement des conditions et d'évaluer la faisabilité d'une réaction. Le réacteur autoclave de 30 mL permet de réaliser une transition entre le tube scellé et le réacteur batch de 300 mL. La pression du gaz peut être étudiée cependant l'agitation et le contrôle de la température sont limités. Le réacteur batch 300 mL réunit toutes les caractéristiques pour réaliser des études cinétiques. La température est déterminée par une sonde trempant dans la réaction. Une réserve d'oxygène (ballast) permet d'évaluer la consommation d'oxygène de la réaction. Les hélices d'agitation mécaniques peuvent être modifiées suivant les mélanges utilisés (hélice 4 pales inclinées, hélice Rushton).

1 ANALYSE DES RESULTATS

1.1 MASSE THEORIQUE, RENDEMENT, CONVERSION, BILAN CARBONE, RENDEMENT BRUT

Les rendements dans ce chapitre sont dosés par CPG. Cette méthode d'analyse nous permet de déterminer les masses de produits en solution. (Partie expérimentale, méthode analytique, titrage CPG)

Le calcul des masses théoriques χ^{th} s'effectue pour une conversion et une sélectivité de 100% pour le produit cible. Soit « i » un produit formé à partir d'un substrat « j » et M la masse molaire de la molécule. Soit χ la masse dosée en CPG.

Soit ξ le nombre carbone. ξ_j le nombre de carbone de la matière première. Σ la somme de tous les carbones des produits formés ainsi que ceux de matière première non convertis. Soit χ^{tot} la masse attendue pour une réaction complète et sélective à 100% en produits cibles et χ_b la masse brute de produits organiques pesée après traitement et évaporation des solvants.

Exemple :

Soit la coupure oxydante de 4000 mg de 9,10-dihydroxystéarate de méthyl (DHSE).à (96%) en pureté formant l'acide pélagronique et l'acide azélaïque mono méthyl ester

Analyse chromatographique phase gaz après réaction : [acide pélargonique (PA) 1000 mg], [acide azélaïque mono méthyl ester (AM) 1300 mg]. [DHSE 500 mg]. Masse du brut après évaporation des solvants d'extraction : 4025 mg

$$\chi^{\text{tot}} = ((12.1 \text{ mmol} \times 0.96 \times 158 \text{ g/mol}) + (12.1 \text{ mmol} \times 0.96 \times 202 \text{ g/mol})) = 4189 \text{ mg}$$

$$\text{Rdt. PA} = 1000 / (12.1 * 0.96 * 158) * 100 = 54\%$$

$$\text{Rdt AM} = 1300 / (12.1 * 0.96 * 202) * 100 = 55\%$$

$$\text{Conv.} = (1 - (500/4000)) * 100 = 87\%$$

$$\text{Rdt brut} = 4025/4181 * 100 = 96\%$$

$$\text{Bilan carbone} = (0.54 * 9) + (0.55 * 9) + (0.13 * 18) / 18 = 67.5\%$$

Si aucun autre produit n'est détecté, 20 % de carbones est perdu au cours de la réaction. Le rendement brut de 96% indique que cette perte de carbone demeure dans l'échantillon sous forme de produits inconnus.

1.2 DETERMINATION DE LA CONSOMMATION EN OXYGENE

L'acquisition d'un ballast, (réserve d'oxygène) permet d'introduire en continu de l'oxygène dans le réacteur en fonction de la consommation au sein du réacteur. Les caractéristiques de ce ballast sont les suivantes : 300 mL, Pmax = 40 bar, précision de la lecture = 0,1 bar. Par la loi PV=NRT, $n_{O_2} = (0.0003 \times 10000) / 298 / 8.31$ soit 0.00121 mmol. 0,1 bar délivré par le ballast correspond à 1,21 mmol d'oxygène. La lecture de la consommation dans le ballast permet de connaître la consommation en oxygène dans le réacteur et le nombre d'équivalents d'oxygène consommés. Lors de ces travaux, la lecture de la consommation s'est faite aussi bien manuellement que informatiquement.

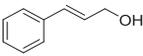
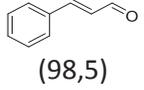
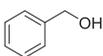
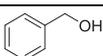
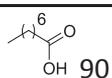
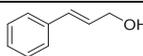
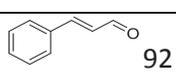
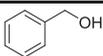
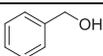
2 CHOIX DU CATALYSEUR

Les essais préliminaires ayant montré que le ruthénium permettait de cliver un diol. Une analyse de la littérature concernant l'oxydation d'alcools catalysée par des catalyseurs de ruthénium supportés est présentée.

2.1 RUTHENIUM, CATALYSEUR POUR L'OXYDATION DES ALCOOLS

Parmi les catalyseurs homogènes au ruthénium, le RuO₄⁹³ est souvent utilisé. Bien que RuO₄ soit très efficace pour oxyder un alcool ou cliver un diol, ce réactif demeure toxique coûteux et non recyclable. L'utilisation de ruthénium supporté permet potentiellement une séparation aisée et un recyclage du catalyseur. Les supports détaillés par la suite sont généralement des oxydes d'alumine, silice, titane, hydrotalcite (HT) et hydroxyapatite (HPA). Le Tableau 1 suivant reprend les catalyseurs préparés pour l'oxydation d'alcool ainsi que leur activité sous oxygène.

Tableau 1 : Oxydation aérobie par catalyse hétérogène au ruthénium

| Entrées ^a | Cata (%mol ; TOF (h ⁻¹)) | Substrats | Produits (Rdt) | T (°C) ; Tps | Réfs. |
|----------------------|--|---|--|--------------|------------------------|
| 1 ⁸² | RuO ₂ (0,1 ; 0,38) |  |  (98,5) | 70 ; 26 h | 94 |
| 2 ⁸³ | RuO ₄ /silice (10 ; 13,3) |  |  100 | 75 ; 45 min | 95 96 97 98 , , , , |
| 3 | Ru/HAP (0,17) 1,96 |  |  99 | 80 ; 3h | 99 |
| 4 | Ru/CeO ₂ /Co(OH) (0,1 ; 2,5) |  |  90 | 80 ; 4h | 100 |
| 5 | Ru/HT (0,1 ; 1,25) |  |  92 | 60 ; 8h | 101 |
| 6 ⁹⁰ | Ru/TiO ₂ (0,005 ; 84) |  |  94 | 100 ; 2h | 102 103 , , |
| 7 | Ru(OH) _x /Fe ₂ O ₃ (3,8 ; 26) |  |  99 | 100 ; 1h | 104 |

⁹³Pagliari, M., Campestrini, S., Ciriminna, R., *Chem. Soc. Rev.*, **2005**, 34, 837-845.

⁹⁴Matsumoto, M., Watanabe, N., *J. Org. Chem.* **1984**, 49, 3435-3436.

⁹⁵Pagliari, M., Ciriminna, R., *Tetrahedron Lett.* **2001**, 42, 4511-4514.

⁹⁶Campestrini, S., Carraro, M., Franco, L., Ciriminna, R., Pagliaro, M., *Tetrahedron Lett.* **2008**, 49, 419-423.

⁹⁷Friedrich, H. B., Singh, N., *J. Mol. Catal. A* **2000**, 160, 461-463.

⁹⁸Bleloch, A., Johnson, B. F. G., Ley, S. L., Price, A. J., Shephard, D. S., Thomas, A. W., *Chem. Commun.*, **1999**, 1907-1908.

⁹⁹Kaneda, K., Mori, K., Mizugaki, T., Ebitani, K., *Current Organic Chemistry*, **2006**, 10, 241-255.

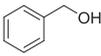
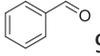
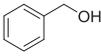
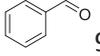
¹⁰⁰Ebitani, K., Ji, H.-B., Mizugaki, T., Kaneda, K., *J. Mol. Catal. A*, **2004**, 212, 161-170.

¹⁰¹Kaneda, K., Yamashita, T., Matsushita, T., Ebitani, K., *J. Org. Chem.* **1998**, 63, 1750-1751.

¹⁰²Kockritz, A., Sebek, M., Dittmar, A., Radnik, J., Bruckner, A., Bentrup, U., Pohl, M.-M., Hugl, H., Magerlein, W., *J. Mol. Catal. A*, **2006**, 246, 85-99.

¹⁰³Yamaguchi, K., Kim, J. W., He, J., Mizuno, N., *J. Catal.*, **2009**, 268, 343-349

¹⁰⁴Kotani, M., Koike, T., Yamaguchi, K., Mizuno, N., *Green Chem.*, **2006**, 8, 735-741

| | | | | | |
|-----------------------|--|---|---|---------------|----------------------|
| 8⁹³ | Ru/Al ₂ O ₃ (97) |  |  99 | 90 ; 45min | 105 106 , |
| 9⁹⁵ | Ru(OH) _x /Al ₂ O ₃ (40) |  |  99 | 83 ; 1h | 107 , 108 , 109 , |

^a Pression O₂ : Pression atmosphérique ; entrée 6 : 4 bar ; entrée 8 : 5 bar ; Solvants : 1,2-dichloroéthane (entrées 1 et 6), toluène (entrées 2, 3, 5, 7, 8), trifluorotoluène (entrées 4 et 9)

L'alcool cinnamique⁹⁴ est oxydé quantitativement en faveur de l'aldéhyde par le RuO₂ (Tableau 1 entrée 1). Les auteurs ont montré que l'ajout d'oxygène permet de diminuer la quantité de RuO₂ introduite à 10 %mol. L'ajout d'un dérivé du phénol tel que le 2,6-Di-*tert*-butyl-4-méthylphénol limite la suroxydation de l'aldéhyde en acide. RuO₂ n'étant pas un catalyseur très actif pour l'oxydation, l'immobilisation du tétraoxyde de ruthénium sur support est rapportée. C'est le cas des recherches de R. Ciriminna⁹⁵ décrivant l'encapsulation du TPAP dans un réseau de silice selon un procédé de préparation sol-gel. Le meilleur TOF est de 13.3 h⁻¹ avec l'alcool benzylique et le catalyseur est aussi capable d'oxyder l'octanol en octanal mais avec un rendement plus modéré. Les auteurs ont adapté ces conditions en travaillant dans le CO₂ supercritique,⁹⁶ cependant le TOF chute à 0.75 h⁻¹. Le tétraoxyde de ruthénium peut être aussi immobilisé sur silice^{97,98} et conduire à la formation d'une variété d'aldéhydes sous atmosphère d'oxygène. La lixiviation du ruthénium rapportée pour ces études est faible. K. Kaneda a développé une série de ruthénium supporté sur hydroxyapatite (HPA), le Ru/CeO₂/Co(OH), ou encore hydrotalcite (HT).^{99,100,101} Les TOF (h⁻¹) pour ces catalyseurs ne dépassent pas 2.5 h⁻¹ (Tableau 1, entrées 3-4-5). Notons que l'octanol (Tableau 1, entrée 4) est oxydé directement en acide en présence du catalyseur Ru/CeO₂/Co(OH). Ce catalyseur oxyde l'alcool benzylique avec un TOF de 10 h⁻¹. Une dernière famille de ruthénium supporté a fait son apparition dans les années 2000, avec notamment les travaux de N. Mizuno. Ce groupe de recherche a préparé différents ruthénium supportés de type M(OH)_x/Support. (Support : l'oxyde de titane¹⁰³(anatase), sur ferrite¹⁰⁴ ou encore sur alumine¹⁰⁷). En termes de TOF, le Ru(OH)_x/TiO₂ donne les meilleurs résultats (TOF = 84 h⁻¹) ce qui a été démontré par A. Kockritz¹⁰² (Tableau 1, entrée 6). Le ruthénium sur ferrite permet d'oxyder l'alcool benzylique quantitativement en benzaldéhyde. L'avantage de ce catalyseur réside dans le protocole de séparation magnétique du solide de la phase liquide. Le Ru(OH)_x/Al₂O₃ oxyde des alcools primaires et secondaires dans des conditions douces, 60-80 °C dans le toluène ou

¹⁰⁵Zotova, N., Hellgardt, K., Kelsall, G. H., Jessiman, A. S., Hii, K. K., *Green Chem.*, **2010**, *12*, 2157-2163

¹⁰⁶Bavykin, D. V., Lapkin, A. A., Kolaczkowski, S. T., Plucinski, P. K., *Appl. Catal. A*, **2005**, *288*, 175-184.

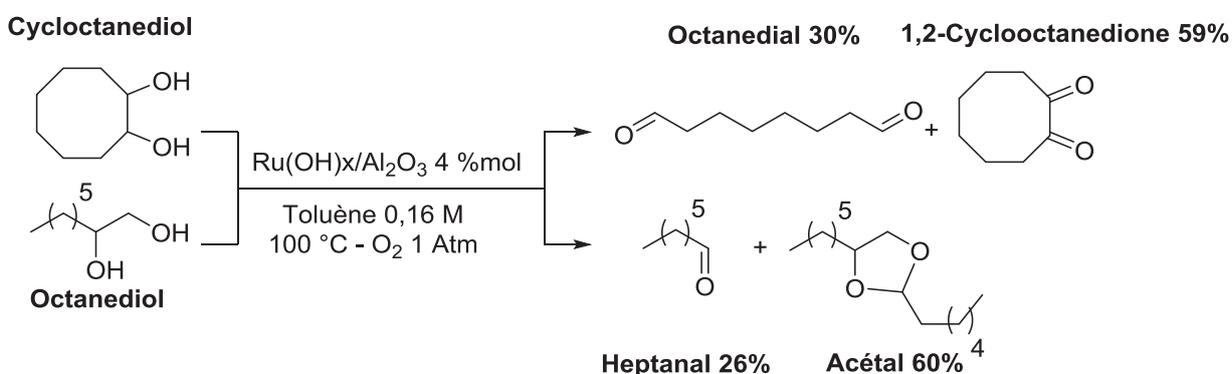
¹⁰⁷Mizuno, N., Yamaguchi, K., *Catal. Today* **2008**, *132*, 18-26.

¹⁰⁸Mannel, D. S., Stahl, S. S., Root, T. W., *Org. Process Res. Dev.*, **2014**, *18*, 1503-1508

¹⁰⁹Rozhko, E., Raabova, K., Macchia, F., Malmusi, A., Righi, P., Accorinti, P., Alini, S., Babini, P., Cerrato, G., Manzoli, M. Cavani, F., *ChemCatChem*, **2013**, *5*, 1998-2008.

le trifluorotoluène sous atmosphère d'oxygène. Des diols ont également été engagés dans ces conditions (Schéma 26)

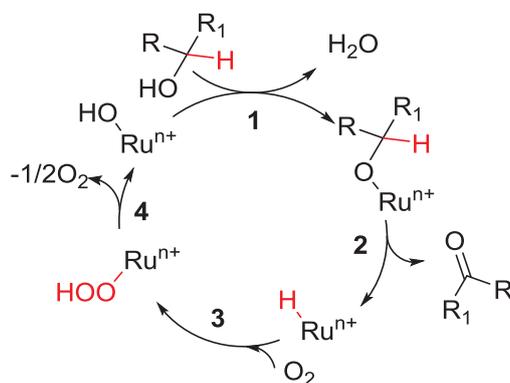
Schéma 26 : Oxydation du Cyclooctanediol et de l'octane diol en présence de $Ru(OH)_x/Al_2O_3$ ⁹²



L'oxydation du cyclooctanediol en présence de 4 %mol de catalyseur dilué dans le toluène à 100 °C conduit à 30% d'octanedial et 59% de composé dicarbonylé sous 1 atmosphère d'oxygène en 6 heures.

L'octanediol est clivé en octanal à hauteur de 26%. 60% d'acétal issus de la réaction entre l'heptanal et le diol de départ sont aussi identifiés. Le mécanisme d'oxydation d'un alcool est proposé (Schéma 27).

Schéma 27 : Mécanisme d'oxydation d'un alcool par le $Ru(OH)_x/Al_2O_3$ sous oxygène¹⁰⁷



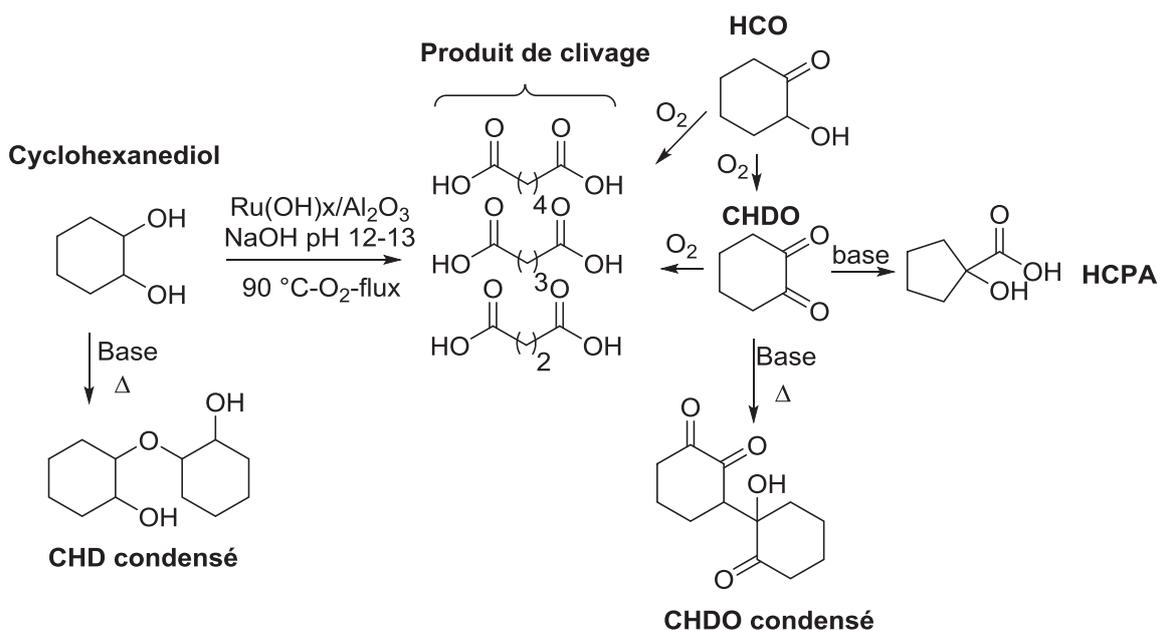
L'alcool s'insère sur le ruthénium hydroxy avec libération d'une molécule d'eau (étape 1) et formation d'un ruthénium alkoxyde. L'étape de β -H élimination (étape 2) conduit à la formation du produit carbonylé. L'oxygène réagit avec le ruthénium hydruide pour former l'hydropéroxyde de ruthénium (étape 3). H_2O_2 est libérée et dégradée en eau et dioxygène et l'hydroxyde de ruthénium est régénéré. Lors de l'étape 4, un alcool ou l'eau peut venir s'insérer sur l'hydropéroxyde de ruthénium et libérer l'eau oxygénée. Ce mécanisme pourrait expliquer la formation de composé cétole ou dicétone à partir d'un diol, en revanche il ne permet pas d'expliquer la formation d'aldéhydes. Les

conditions mises en place par N. Mizuno¹⁰⁷ ont été reprises par S. S. Stahl en réacteur continu (X-Cube).¹⁰⁸ Plusieurs alcools benzyliques sont oxydés en aldéhydes. La suroxydation en acide tel que l'acide benzoïque empoisonne le catalyseur. En cas de perte de sélectivité ou d'activité, un lavage en milieu basique permet de régénérer le Ru(OH)_x/Al₂O₃. L'étude sur l'oxydation du 2-(hydroxyméthyl)thiophène dilué dans le toluène (0,15 M) a été réalisée sur 72 h en présence de 20 g de Ru(OH)_x/Al₂O₃. Le résultat montre que le rendement en furfural est constant et donné à 99.9%. Le calcul par rapport à un débit de 0,16mL/min indique que 4%mol de catalyseur ont été utilisés. Le TON dans ce cas est de 25 et le TOF de 0.34 h⁻¹. Ce qui est plus faible que les TOF calculés en batch par N. Mizuno (TOF = 26 h⁻¹ 2-thiophène carboxaldéhyde).¹⁰⁷

Le ruthénium sur alumine commercial a aussi été utilisé pour l'oxydation d'alcool benzylique par l'équipe de K. K. Hii¹⁰⁵ (Tableau 2, entrée 8). La réaction menée dans un réacteur continu de type X-Cube permet la synthèse du benzaldéhyde avec un TOF de 97 h⁻¹. Le groupe a pu montrer l'influence de la pression d'oxygène sur la réaction d'oxydation. En effet, l'alcool benzylique est oxydé deux fois plus rapidement sous 25 bar d'oxygène que sous 5 bar. L'oxydation des alcools primaires conduit à la formation de produits d'aldolisation/crotonisation en faible quantité. Le Ru/Al₂O₃ a aussi été utilisé en réacteur multicanaux par l'équipe de Plucinsky.¹⁰⁶ Comme évoqué précédemment, le mécanisme général proposé par Mizuno⁹³ (Schéma 25) ne permet pas d'expliquer la formation d'aldéhydes lors de l'oxydation d'un diol. Pourtant une quantité non négligeable d'aldéhydes est détectée lors de l'oxydation du cyclooctanediol. Les analyses proposées par les auteurs (Hii⁹⁰, Mizuno⁹³, Stahl⁹⁴) ne montrent pas de lixiviation du ruthénium.

F. Cavani¹⁰⁹ a réalisé une étude complète sur l'oxydation du cyclohexanediol en milieu basique sous oxygène catalysée par Ru(OH)_x/Al₂O₃. Les catalyseurs ayant des charges en ruthénium supérieures à 1,5 %m sur l'alumine sont plus stables en solution aqueuse. Les intermédiaires et sous-produits identifiés dans cette réaction sont rassemblés dans le Schéma 28.

Schéma 28 : Coupure oxydante du cyclohexanediol, intermédiaire et sous-produits formés



L'étude démontre que la matière première se condense sans catalyseur au cours du temps. L'acide adipique est observé ainsi que d'autres diacides à chaînes plus courtes (C5 et C4). L'hydroxycyclohexanone **HCO** et le dioxocyclohexane **CHDO** sont deux intermédiaires proposés dans ce travail. **HCO** est clivé en acide adipique sous oxygène en milieu basique sans catalyseur mais aussi oxydé en **CHDO**. La dicétone se condense par aldolisation. **HCPA** est formé à partir de la **CHDO** en milieu basique.¹¹⁰Cette contraction de cycle est associée à la réaction de Favorskii¹¹¹.

Le $\text{Ru}(\text{OH})_x/\text{Al}_2\text{O}_3$, est un catalyseur de choix pour l'oxydation d'alcools en aldéhydes. La procédure de préparation de ce catalyseur est simple. N. Mizuno a complété l'oxydation d'alcools avec des diols. Ces composés sont clivés en aldéhydes. Le $\text{Ru}/\text{Al}_2\text{O}_3$ et le Ru/C sont commerciaux et ont aussi montré une activité catalytique d'intérêt.

2.2 RESULTATS ET DISCUSSIONS

Afin de valider le choix du catalyseur en accord avec les résultats préliminaires obtenus, nous avons repris les conditions (Tableau 2, entrée 9) de N. Mizuno adapté au 9,10-dihydroxystéarate de méthyle. F. Cavani a observé que les charges de ruthénium élevées déposées sur alumine confèrent au catalyseur plus de stabilité.

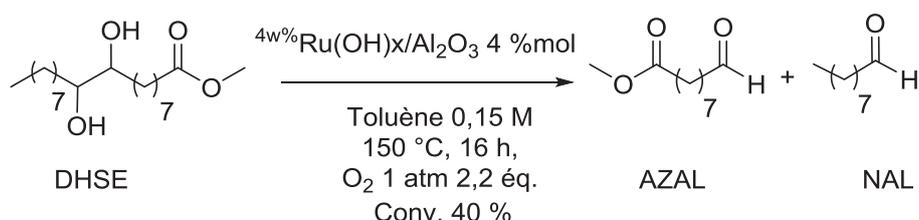
Le diol a été placé dans un tube scellé en présence de toluène (0,15 M), et chauffé à 80 °C en présence de 2 %mol de $^{49\text{m}}\text{Ru}(\text{OH})_x/\text{Al}_2\text{O}_3$. Le milieu réactionnel a été agité pendant une nuit sous 1

¹¹⁰Huber, M. M., Ternes, T. A., Gunten, U. V., *Environ. Sci. Technol.*, **2004**, 38, 5177-5186

¹¹¹Kurti, L., Czako, B., *Favorskii and Homo-Favorskii Rearrangement*, dans Strategic Applications of Named Reactions in Organic Synthesis, Elsevier, **2005**, p164-165.

atmosphère d'oxygène (0,8 éq.) Aucune conversion n'a pu être observée. La température a été augmentée à 150 °C, en conservant les conditions précédentes. Dans ce cas des produits de coupure et notamment des aldéhydes ont été formés à hauteur de 10% pour une conversion estimée à 15%. La quantité d'oxygène étant limitante dans le tube scellé, le DHSE a été introduit de façon à avoir 2,2 éq. d'oxydants disponible dans le tube scellé (Schéma 29).

Schéma 29 : Clivage du DHSE dans les conditions de N. Mizuno



Dans ce cas, la conversion s'élève à 40%, 20% d'aldéhydes AZAL et NAL sont dosés. Les acides pélargonique et azélaïque mono méthyle ester sont aussi détectés (10%). Des traces de benzaldéhyde et d'alcool benzylique provenant de l'oxydation du toluène sont aussi identifiées. Les conversions obtenues sont faibles et la sélectivité entre l'acide et l'aldéhyde semble difficile à contrôler durant l'oxydation du DHSE. Afin d'éviter l'oxydation du solvant, le toluène a été substitué par l'eau. Dans ce cas, le DHSE est converti entièrement en acides cibles. Un titrage par CPG donne 70% de rendement pour les acides pélargonique et azélaïque mono méthyle ester. Le $5w\%$ Ru/Al₂O₃ conduit au même rendement en acides. Lorsque le support alumine est remplacé par le charbon, le clivage est complet cependant des acides à plus courte chaîne sont détectés en CPG, ainsi que des produits ayant un temps de rétention supérieur à celui du DHSE (produit à haut poids moléculaire).

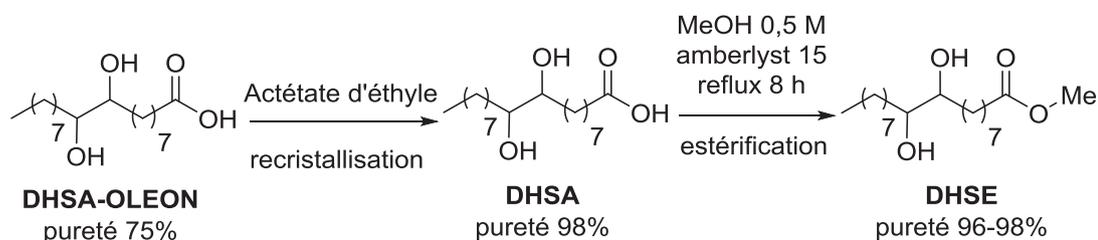
D'autres métaux tel que l'oxyde de molybdène ont été engagés dans ces conditions, cependant des rendements inférieurs à 30% ont été obtenus. L'oxyde de manganèse (MnO₂ 1,2éq.) clive également le DHSE, cependant l'utilisation de ce métal pour la coupure oxydante de diol est revendiquée par Novamont. Ces tests nous permettent d'appuyer les résultats préliminaires obtenus avec le Ru(OH)x/Al₂O₃. C'est pourquoi pour la suite de cette étude seul le Ru(OH)x/Al₂O₃ et le Ru/Al₂O₃ seront utilisés.

3 ETUDE DE LA STABILITE DE LA MATIERE PREMIERE ET DES REACTIONS SECONDAIRES POTENTIELLES PAR COUPURE OXYDANTE D'UN DIOL BIO-SOURCE

3.1 CHOIX DE LA MATIERE PREMIERE

L'acide 9,10-dihydroxystéarique (DHSA) et le 9,10-dihydroxystéarate de méthyle (DHSE) sont deux dérivés dihydroxylés issus d'huile végétale. La synthèse du DHSA est bien maîtrisée par notre partenaire à l'échelle pilote. Le DHSA synthétisé industriellement est recristallisé en grosse quantité au laboratoire. Le DHSA est estérifié dans le méthanol catalysé par l'amberlyst 15 pour produire le DHSE avec un rendement quantitatif (Schéma 30).

Schéma 30 : Synthèse du DHSA et DHSE au laboratoire

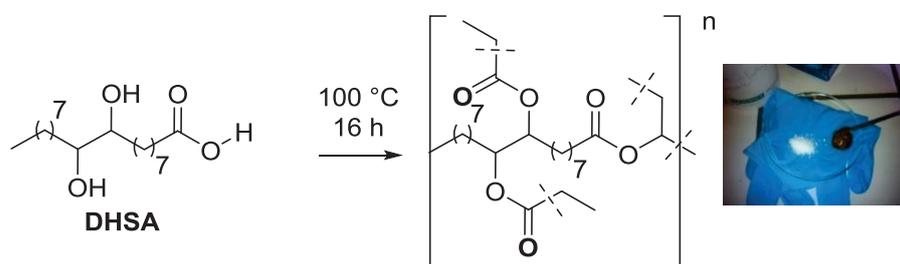


3.1.1 Etude de l'acide 9,10-dihydroxystéarique

3.1.1.1 Stabilité thermique du DHSA

Afin de comprendre les résultats obtenus sans solvant, le DHSA pur à 98% a été chauffé pendant 10 heures à 100°C.

Schéma 31 : Réactivité du DHSA au chauffage sans solvant



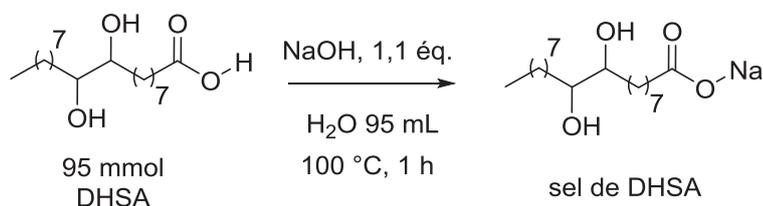
Le milieu réactionnel s'épaissit visuellement au cours du temps conduisant à un produit visqueux et collant. Un polymère insoluble coloré (photo schéma 31), est obtenu après 16 heures de chauffage du DHSA. Ce produit est obtenu par réaction entre les fonctions diol et acide présentes sur la molécule. Des essais de solubilisation de la pâte orange ont été réalisés sans succès dans le THF, le

dichlorométhane et le méthanol. Le DHSA n'est pas adapté à un procédé sans solvant à des températures supérieures ou égales à 100 °C. Afin de limiter ces réactions d'estérification permettant l'accès à un polymère non soluble, la solubilité du DHSA dans l'eau a été étudiée à différentes températures. 500 mg de DHSA ont été ajoutés à 5 mL d'eau. Aucune solubilisation du diol n'a pu être observée à des températures comprises entre 100 à 150 °C. En diminuant la quantité de DHSA à 100 mg dans 5 mL d'eau, un trouble est observé à 150 °C cependant deux phases distinctes sont visibles. Ainsi, les fonctions acides et alcools présentes sur la molécule ne sont pas suffisantes pour solubiliser le DHSA dans l'eau.

3.1.1.2 Solubilité du sel de l'acide dihydroxystéarique

Pour augmenter la solubilité du dérivé acide, le sel du DHSA a été préparé.

Schéma 32 : Formation du sel de DHSA

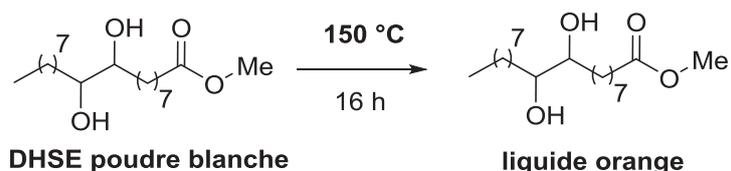


Le DHSA est complètement dissous dans le milieu alcalin. L'eau est ensuite évaporée et un solide blanc est alors obtenu. Cette poudre est entièrement soluble dans l'eau à température ambiante. Cette solubilité dans l'eau est un avantage pour éviter la formation de liaisons esters. Afin de limiter la quantité de sels présents dans le milieu, la solubilité du DHSA a été étudiée avec un ajout croissant de base. Le DHSA anionique soluble dans l'eau pourrait jouer le rôle de tensioactif pour solubiliser l'acide non miscible. 0,8 éq. de NaOH sont nécessaires à 100 °C pour dissoudre intégralement le DHSA dans l'eau.

3.1.2 Etude 9,10 dihydroxystéarate mono méthyle ester

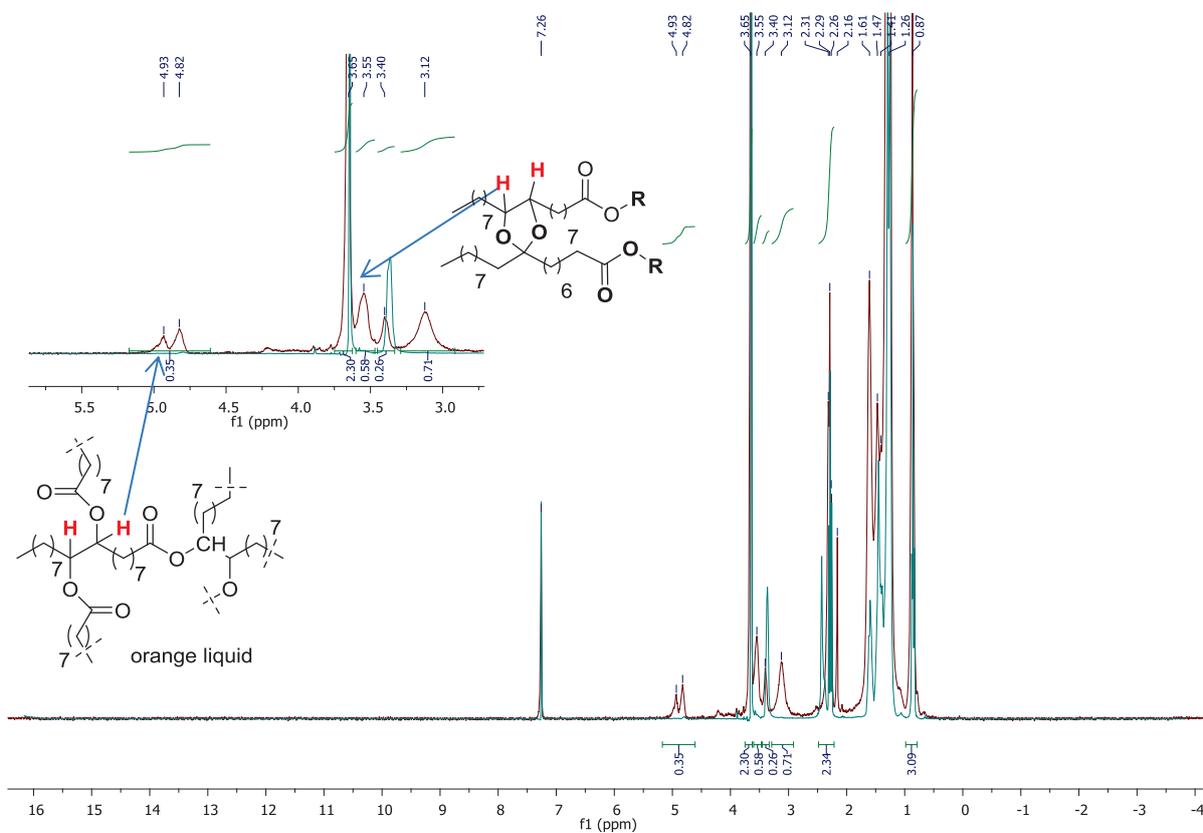
De la même façon, le DSHE a été chauffé pendant 16 heures à 150 °C. La poudre blanche introduite devient au cours du temps un liquide orange (Schéma 33). Après retour à température ambiante le brut réactionnel reste sous la forme d'un liquide visqueux.

Schéma 33 : Stabilité du DHSE au chauffage



Le spectre vert (Figure 2) est le DHSE, comme référence. Le spectre en rouge correspond aux signaux après 16 h de chauffage du DHSE à 150 °C. Les CH-hydroxy sont consommés (3,4 ppm) et deux signaux apparaissent à 4,93 et 4,86 ppm pouvant être associés à des CH-O-CO-R obtenus par trans-estérification.

Figure 2 : RMN-¹H brut réactionnel après chauffage



Le spectre vert (Figure 2) est le DHSE, comme référence. Le spectre en rouge correspond aux signaux après 16 h de chauffage du DHSE à 150 °C. Les CH-hydroxy sont consommés (3,4ppm) et deux signaux apparaissent à 4,93 et 4,86 ppm pouvant être associés à des CH-O-CO-R obtenus par trans-estérification. Un chauffage excessif peut conduire à la déshydratation du diol formant une monocétone. Ce composé peut réagir avec le diol pour former un acétal. Les liaisons CH-O (acétal) peuvent être repérées sur la figure 2 à 3,5 ppm. Les modifications observées sont différentes de celles rencontrées dans le cas de l'acide.

Le DHSE est plus stable que l'acide pour être utilisé comme matière première pour la coupure oxydante. Le DHSE a été introduit dans un tube scellé avec de l'eau pour limiter la transestérification. Le mélange a été chauffé à 150 °C et aucune solubilité du DHSE n'a pu être observée. L'eau n'est pas un solvant pour cette matière première, mais l'eau peut néanmoins servir de phase dispersante sous forte agitation à haute température.

3.1.3 Etude du 9,10-époxyatéarate (ESE) mono méthyle ester

Le précurseur époxyde liquide est une matière première qui doit également être considérée. Des essais de coupure oxydante de l'ESE seront présentés ultérieurement.

Schéma 34 : Stabilité de l'ESE au chauffage avec ou sans eau

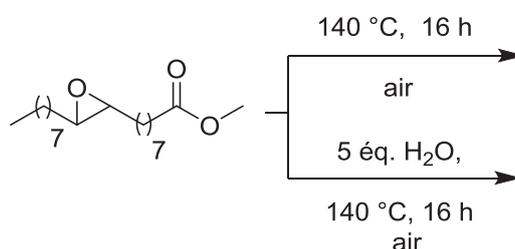
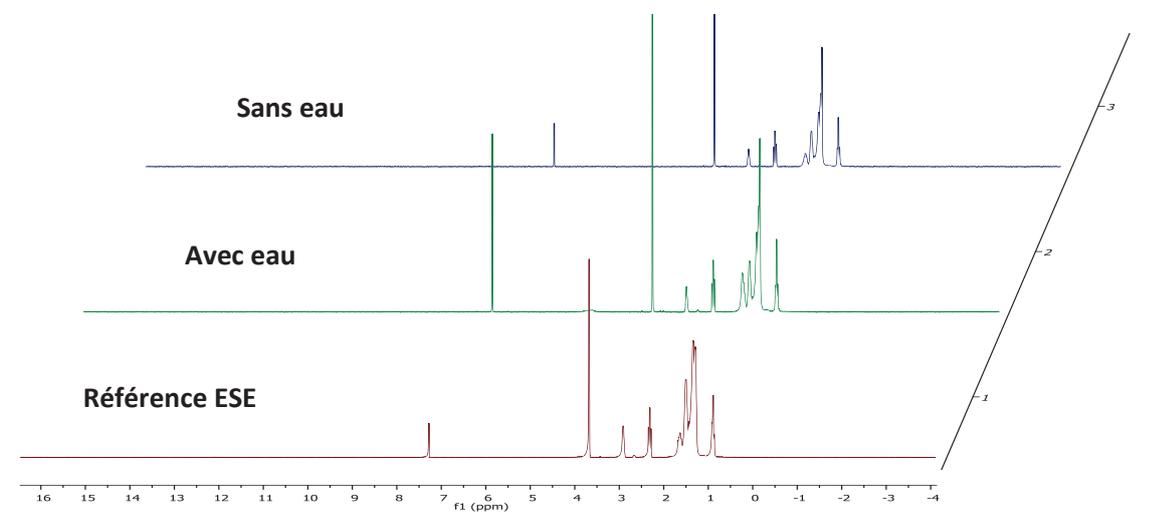


Figure 3 : Comparatif RMN-¹H du Schéma 34 réactionnel

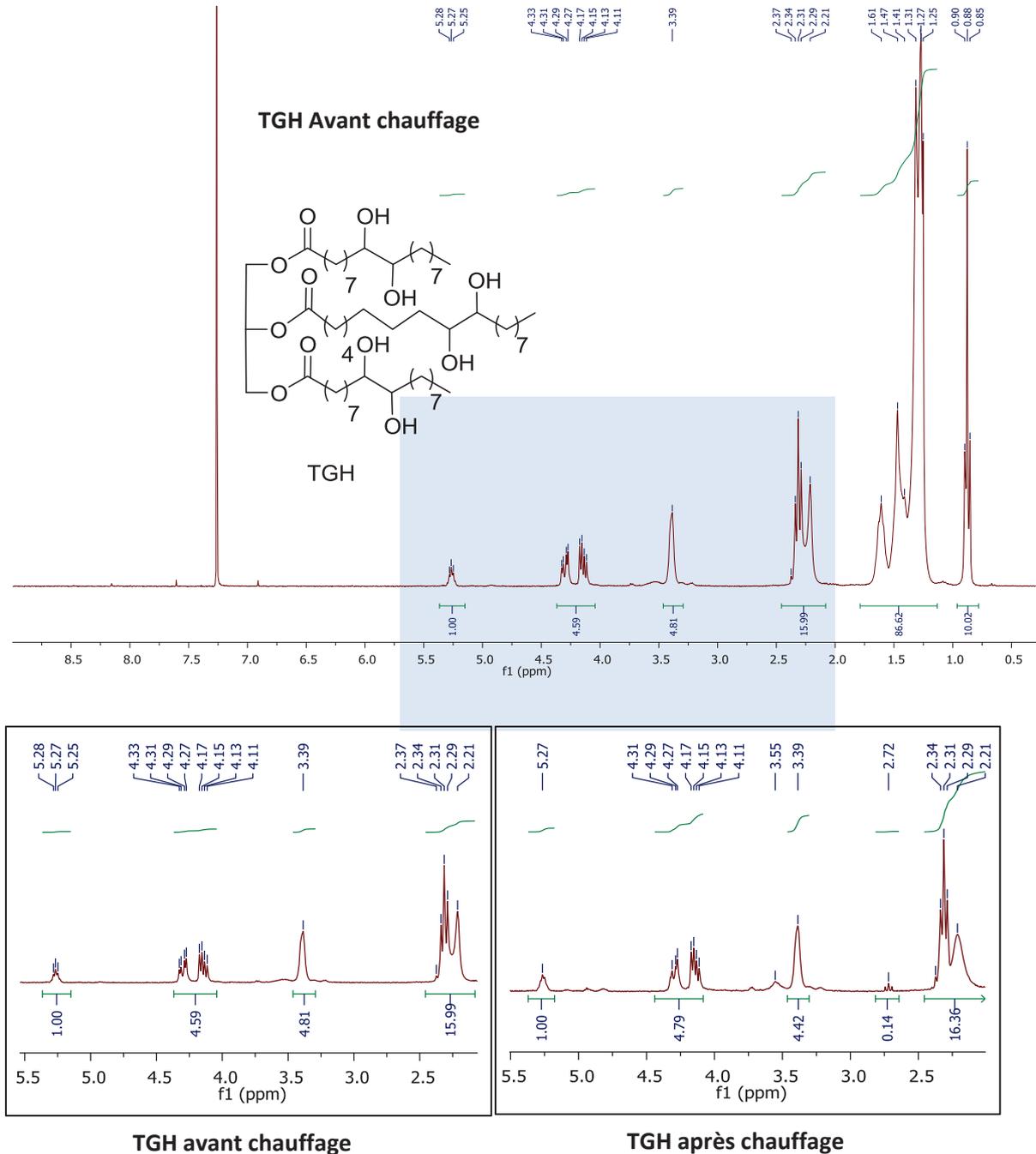


L'ESE a été introduit dans un tube scellé sec ou en présence de 5 équivalents d'eau (Schéma 34). Le milieu est chauffé pendant 16 h à 140 °C. L'analyse RMN proton est présentée dans la Figure 3. La RMN-1H montre que l'ESE est une matière première stable thermiquement sans solvant. De l'eau a aussi été rajoutée pour essayer d'ouvrir l'époxyde en diol. Aucune trace de DHSE n'a pu être observée. L'ESE est stable pendant 16 h de chauffage à 140 °C.

3.1.4 Etude sur l'huile de tournesol oléique hydroxylée

L'huile de tournesol oléique hydroxylée préparée au laboratoire a été chauffée afin d'identifier des sous-produits éventuels. Les conditions de synthèse sont détaillées en partie expérimentale.

Figure 4 : Analyse RMN du proton d'une huile hydroxylée avant et après chauffage



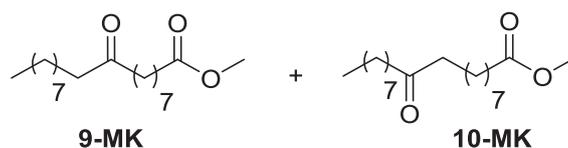
Afin d'évaluer une dégradation de la matière première, l'intégration des protons CH-OH est comparée avant et après chauffage comme pour le DHSE (Figure 4). En comparant l'intégration des CH-OH présents au déplacement de 3,4ppm, une légère diminution est détectée avec des valeurs

respectivement avant et après 4,81 et 4,42. L'huile hydroxylée TGH est relativement stable après 15 h de chauffage à 150 °C. Sa solubilité dans l'eau n'a pas été évaluée. En revanche elle n'est pas miscible dans les solvants usuels tels que l'acétate d'éthyle à température ambiante.

3.1.5 Etude du 10-oxostéarate de méthyl ou 9-oxostéarate de méthyl

L'ester gras mono carbonylé Figure 5 est une matière première potentielle. Ces régioisomères peuvent être obtenus par un réarrangement de Meinwald¹¹² à partir de l'époxyde.

Figure 5 : 10-oxostéarate de méthyl et 9-oxostéarate de méthyl



Ces molécules ont été synthétisées dans les conditions décrites par K. M. Doll¹¹³ afin de les identifier dans la suite de cette étude. Cependant les composés mono-carbonylés n'ont pas été envisagés comme matière première pour la coupure oxydante.

3.1.6 Conclusion sur le choix de la matière première

Le DHSE est une matière première stable par rapport à la forme acide (DHSA) qui polymérise plus facilement. L'ESE est la matière première la plus stable et liquide, cependant son ouverture doit également être étudiée puisque l'eau seule ne permet pas l'accès au diol. L'huile hydroxylée est stable thermiquement. Pour la suite de l'étude, le 9,10-dihydroxystéarate de méthyle est retenu comme matière première.

3.2 REACTIVITE DE LA MATIERE AVEC LES PRODUITS FINAUX

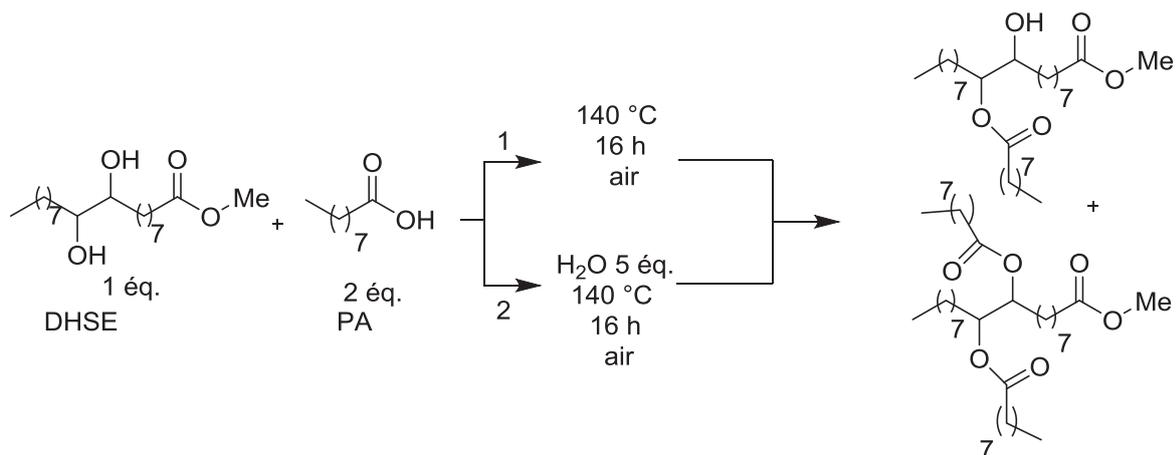
3.2.1 Réaction entre l'acide pélagronique et le DHSE

Le DHSE a été choisi pour sa stabilité ainsi que son accessibilité. Nous avons pu constater que le DHSA réagit facilement sur lui-même par des réactions d'estérification. Cela implique qu'un diol réagit facilement avec une fonction acide à forte température. La réactivité entre l'acide pélagronique cible et le DHSE a été évaluée y compris en milieu aqueux (Schéma 35).

¹¹²Robinson, M. W. C., Davies, A. M., Buckle, R., Mabbett, I., Taylor, S. T., Graham, A. E., *Org. Biomol. Chem.*, **2009**, 7, 2559-2564.

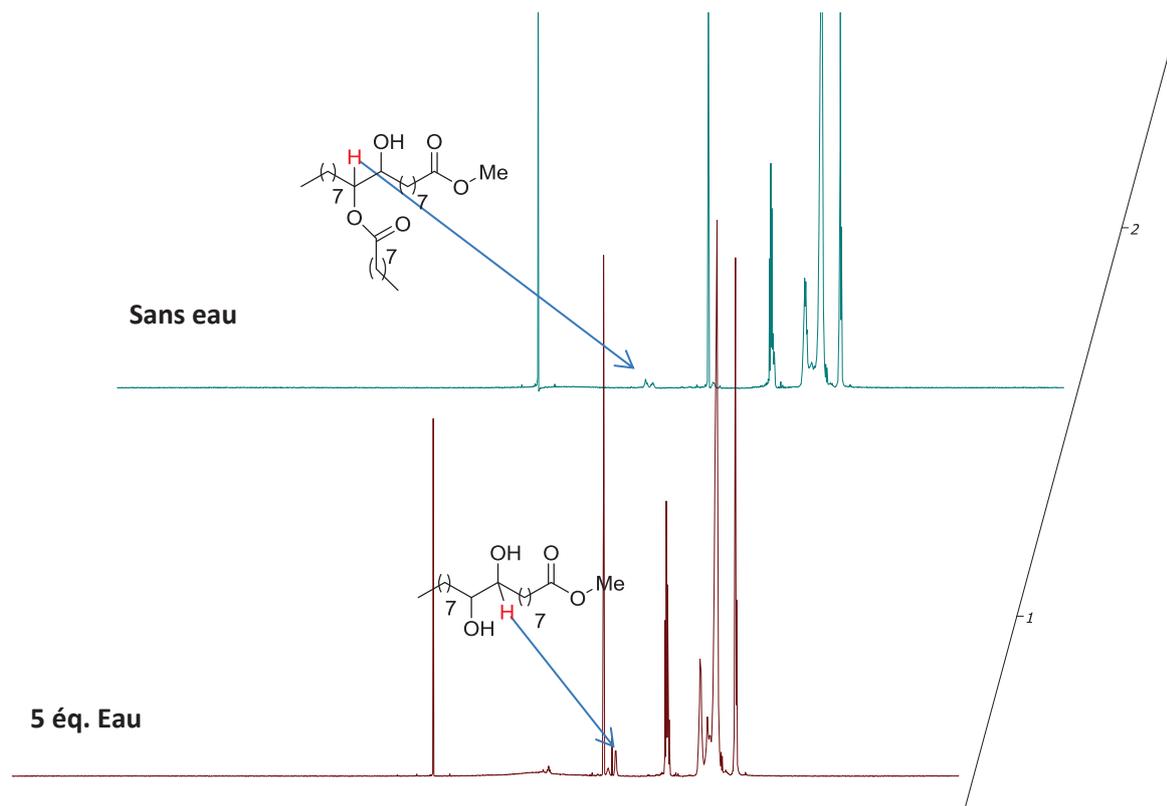
¹¹³Doll, K. M., Bantchev, G. B., Murray, R. E., *ACS Sustainable Chem. Eng.*, **2013**, 1, 39-45

Schéma 35 : Réaction entre l'acide pélargonique et le DHSE



Le DHSE et 2 éq. d'acide pélargonique ont été introduits dans un tube scellé sans solvant (voie 1), après 16 heures de réaction tout le DHSE est consommé et des signaux à 4,8ppm apparaissent (Figure 6).

Figure 6 : RMN-¹H de la réaction de l'acide pélargonique et du DHSE

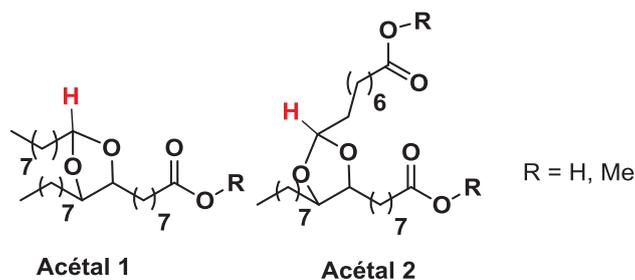


Ces signaux sont attribués à la formation de liaisons esters. En présence d'eau, après 16 h de chauffage le diol est détecté. L'eau limite donc la réaction d'estérification

3.2.2 Réaction du 9-oxononanoate de méthyle et du nonanal avec le DHSE

Les travaux de Mizuno ont mis en évidence la formation d'acétals au cours du clivage de diols en présence du catalyseur $\text{Ru}(\text{OH})_x/\text{Al}_2\text{O}_3$. Au cours de ce travail, deux acétals ont pu être isolés et caractérisés. Ces acétals sont obtenus par réaction entre la matière première hydroxylée et le nonanal ou le 9-oxononanoate de méthyle (Figure 7).

Figure 7 : Structures des acétals



Ces deux produits ont un signal à 4.86ppm en RMN du proton caractéristique du proton acétal, comme illustré sur la Figure 7. Ils sont identifiables en CPG lorsque R est un méthyle.

3.3 CONCLUSION SUR LA FORMATION DE SOUS-PRODUITS AU COURS DU CLIVAGE D'UN DIOL

Cette étude montre la formation des dérivés de hauts poids moléculaires lorsque l'on travaille en milieu concentré, des esters ou des acétals au détriment d'une bonne sélectivité vis-à-vis des acides pélargonique et azélaïque. Plusieurs réactions entrent en compétition pendant ce procédé. Les acides formés réagissent avec le substrat de départ par estérification. De la même façon, des aldéhydes formés au cours de la réaction forment les acétals. Des sous-produits à plus courtes chaînes carbonées peuvent être obtenus tels que les acides octanoïque, heptanoïque, subérique et pimélique lors de l'oxydation des aldéhydes. Afin de limiter ces réactions secondaires, travailler en milieu aqueux semble être une bonne solution pour disperser la matière.

Les tests réalisés avec les différents catalyseurs, ont montré que travailler dilué dans l'eau permet d'accéder aux acides cibles. A. Kockritz⁹⁰ a développé une méthode de coupure oxydante catalysée par l'or dans un milieu alcalin. Nous avons envisagé tout d'abord le clivage du DHSA en milieu alcalin.

4 EVALUATION DES PARAMETRES PHYSICO-CIMIQUES DU CLIVAGE OXYDANT

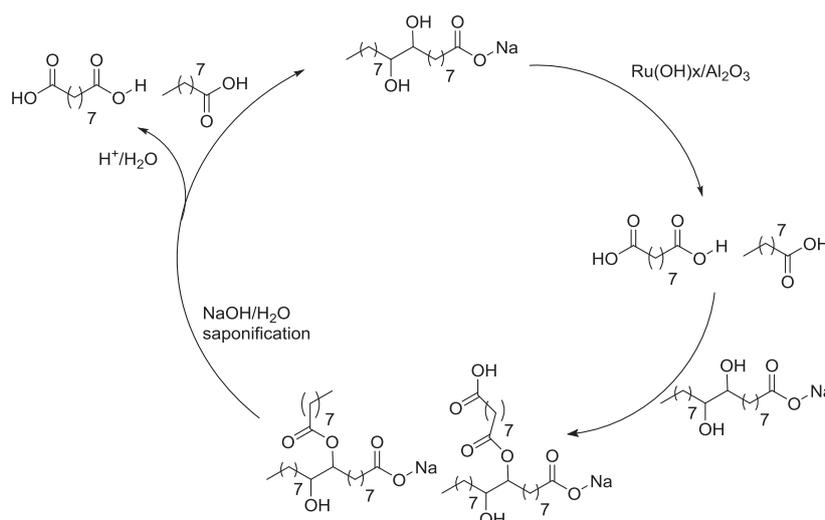
4.1 COUPURE OXYDANTE DU DHSA DANS UN MILIEU AQUEUX ALCALIN

Les réactions d'estérification et d'acétalisation sont défavorisées en milieu aqueux. Pourtant nous avons pu constater que l'ajout de cinq équivalents d'eau ne permet pas de s'affranchir des réactions d'estérifications. Les travaux d'A. Kockritz sont menés en milieu aqueux avec 5 équivalents de NaOH dans un large volume d'eau. De même, F. Cavani¹⁰⁹ clive le cyclohexanediol à pH alcalin.

4.1.1 Influence de la quantité de soude introduite

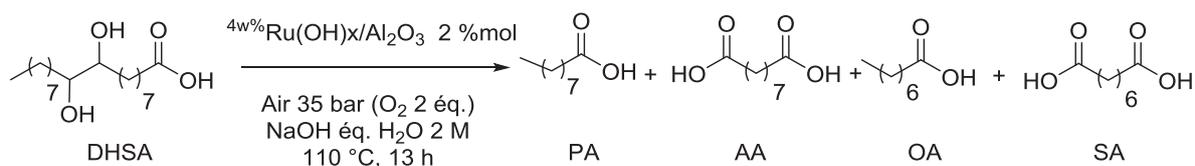
La base est introduite dans le milieu pour saponifier les liaisons esters formées au cours du temps (Schéma 36).

Schéma 36 : Effet d'une solution alcaline durant la coupure oxydante du DHSA



A partir des travaux préliminaires, l'acide dihydroxystéarique a été engagé en coupure oxydante en milieu aqueux en faisant varier la quantité de base. Les réactions ont été réalisées sous pression d'air.

Tableau 2 : Influence de la quantité de base introduite



| ^a Entrées | NaOH éq. | T °C | ^b conv % DHSA | ^b Rdt % | | | | | |
|----------------------|-------------|------|-----------------------------|--------------------|----|----|----|----|--------|
| | | | | brut | PA | AA | OA | SA | autres |
| 1 | - | 110 | >90 | 83 | 23 | 10 | 3 | 3 | 70 |
| 2 | 0,6 | 110 | >90 | 93 | 56 | 34 | 5 | 7 | 50 |
| 3 | 1,1 | 110 | >60 | 89 | 36 | 19 | 4 | 5 | 30 |
| 4 | 2 | 130 | 15 | 97 | 9 | 7 | - | - | - |

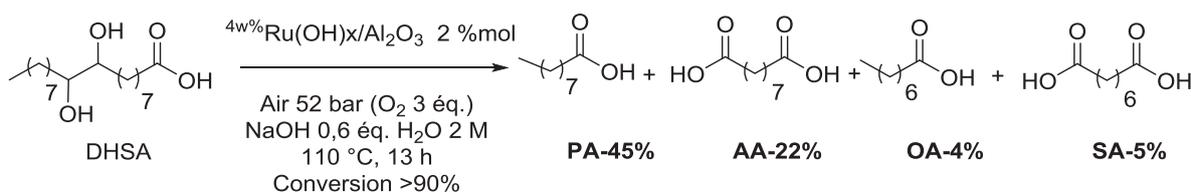
Conditions : ^a 12g DHSA (38 mmol), 1,9g ^{4,1w%}Ru(OH)x/Al₂O₃, autoclave 300 mL, 800 t/min, Air 35 bar (froid), 110 °C. ^b Rdt : Calibration CPG, étalon hexadécane.

Dans un premier temps le DHSA est mis en réaction sans base (Tableau 2 entrée 1). Dans ce cas, 23% de PA et 10% de AA sont dosés en GC alors que la conversion du diol est supérieure à 90%. Le rendement brut est de 83%, cela peut s'expliquer par la formation de polymères insolubles perdus au cours de la filtration du catalyseur. En ajoutant une quantité sous-stœchiométrique de base la conversion est similaire mais la quantité d'acides formés est plus importante (Tableau 2 entrée 2). La conversion du DHSA chute à 60% lors de l'ajout de 1,1 éq. de base (Tableau 2 entrée 3). En revanche 36% de PA et 19% d'AA sont titrés en CPG et donc une meilleure sélectivité pour les acides formés. Ainsi 2 éq. de base ont été introduits dans la réaction cependant aucune conversion n'a pu être observée. La température a été augmentée à 130 °C et seulement 15% de conversion en faveur de 10% de produit de clivage sont détectés (Tableau 2 entrée 4). Le milieu basique a donc un effet inhibiteur sur la réaction.

4.1.2 Augmentation de la quantité d'oxygène et bilan de la réaction en milieu basique

La réaction conduisant au meilleur rendement (Tableau 2 entrée 2) a été répétée avec plus d'oxygène.

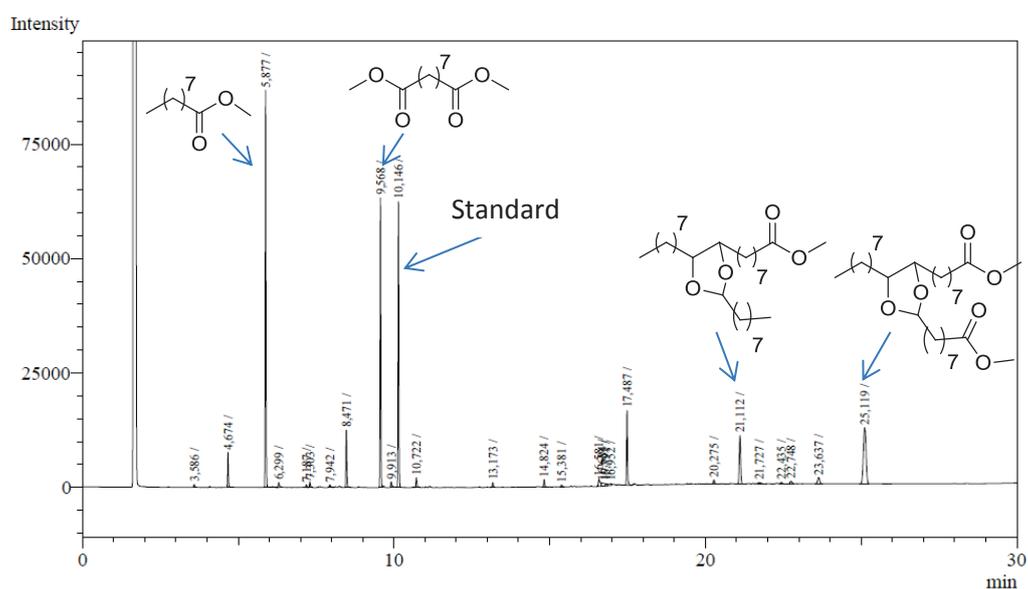
Schéma 37 : Clivage du DHSA en présence d'une base sous 52 bar d'air



Ces conditions menées sur 13 h conduisent à la conversion complète du DHSA. 45% de PA et 22% de AA sont titrés par CPG ainsi que 5% de produits en C8. Devant cette différence importante entre la

conversion et le rendement, le brut collecté a été mis en présence de 5 éq. de base à 80 °C pendant 1 nuit. Le mélange a été neutralisé, extrait de la phase aqueuse et titré de nouveau. 57% d'acide pélargonique et 37% d'acide azélaïque sont présents dans le milieu ainsi que 7% de produits en C8. Une quantité estimée de 15% de DHSA est aussi titrée. Cette expérience montre que même en milieu basique (Schéma 37, Schéma 36), la formation des liaisons esters ne peut être éliminée. Un gain de 15% de rendement est obtenu grâce au traitement basique post-clivage. Finalement le milieu saponifié est traité dans le méthanol avec 10 %m d'amberlyst 15 au reflux pendant 1 nuit. L'objectif de ce traitement est de visualiser plus de produits en CPG en transformant toutes les fonctions acides en esters (Figure 8).

Figure 8 : CPG du brut méthylé



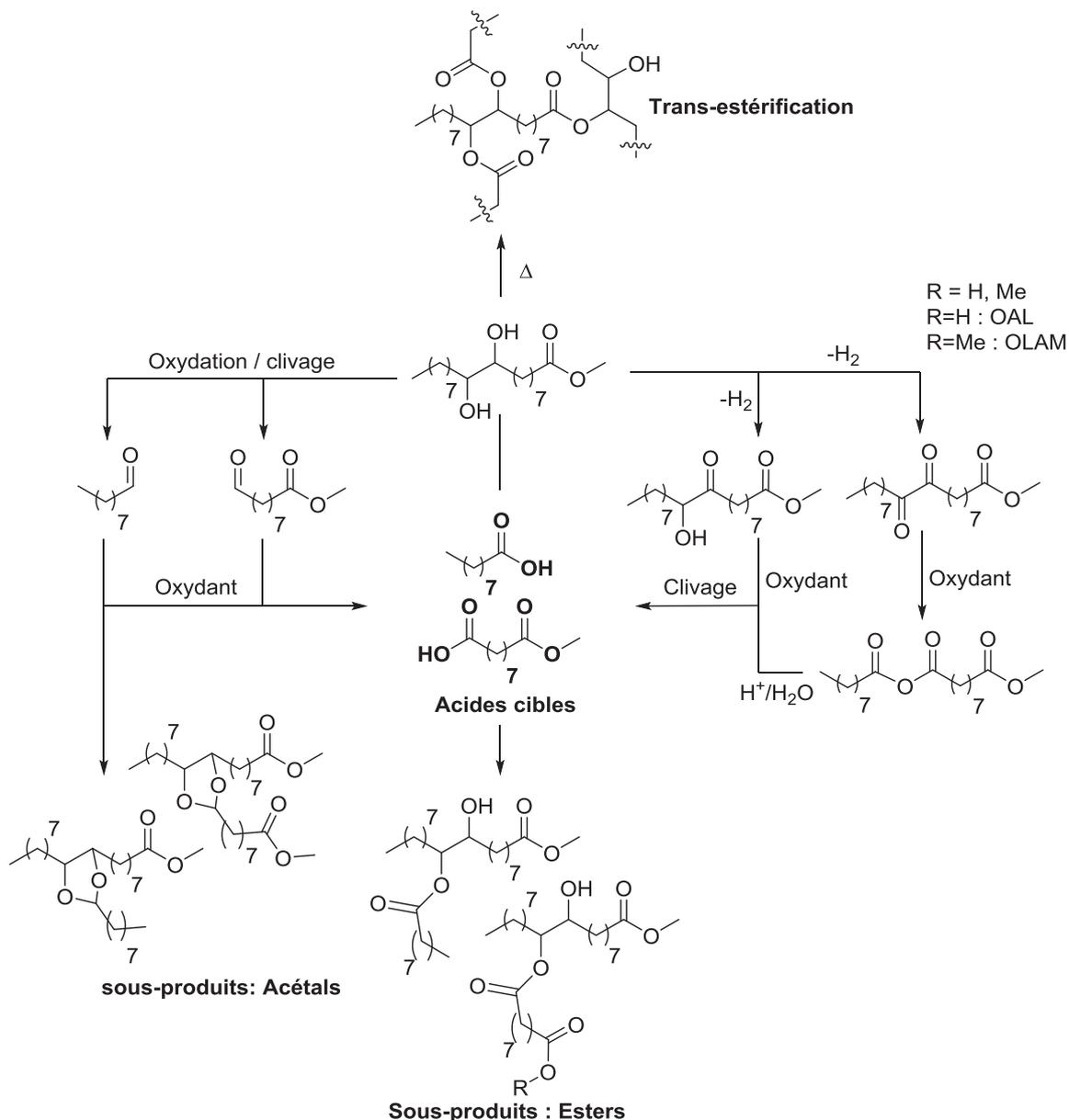
Le brut estérifié révèle la présence d'une quantité importante estimée à 15% des acétals 1 et 2 décrits dans le paragraphe précédent (Figure 7). Les fonctions acétals sont donc stables et sont formées en milieu aqueux basique.

4.1.3 Conclusion

Un schéma général proposant les intermédiaires réactionnels et les coproduits formés est proposé ci-après (Schéma 38). L'influence des différents paramètres pour la réaction est abordée afin d'améliorer le rendement en acides. Cette étude en milieu alcalin démontre l'influence des réactions secondaires sur le rendement. Travailler avec une quantité sous-stœchiométrique en base ne permet pas de s'affranchir des réactions secondaires d'estérifications des acides cibles et du diol. L'emploi d'un excès de base n'est favorable ni sur la sélectivité en produits cibles ni pour les déchets salins

formés. Notons aussi que les acétals 1 et 2 (Figure 7) se forment et sont stables en milieu aqueux alcalin. L'ajout d'une base n'apporte pas un gain significatif sur le rendement.

Schéma 38 : Chemin réactionnel et formation de sous-produits



4.2 COUPURE OXYDANTE DU DIHYDROXYSTEARATE DE METHYLE (DHSE) DANS L'EAU

Les résultats obtenus lors du choix du catalyseur en tube scellé (II, 2.2) montrent que l'oxydation dans l'eau à 150 °C est favorable pour la formation des acides. Ces conditions ont été reprises pour évaluer les paramètres de la réaction.

4.2.1 Optimisation de la pression d'oxygène

En premier lieu, la pression d'oxygène est étudiée pour le clivage du DHSE. Dans ce cas, le réacteur autoclave 300 mL permettant de contrôler la pression d'oxygène et d'évaluer la quantité de gaz consommé est utilisé.

Tableau 3 : Influence de la pression d'oxygène

| Entrées ^a | t (min) | P _{O₂} | O ₂ Cons. éq. | ^b Conv. % | ^b Rdt % | | | | |
|----------------------|------------|----------------------------|-----------------------------|-------------------------|--------------------|----|----|----|-----|
| | | | | | brut | PA | AM | OA | SAM |
| 1 | 200 | 4 | 1,4 | 99 | 88 | 50 | 51 | 6 | 7 |
| 2 | 100 | 6 | 1,5 | 99 | 87 | 52 | 55 | 5 | 7 |
| 3 | 90 | 7 | 1,5 | 99 | 87 | 48 | 49 | 3 | 3 |
| 4 | 60 | 8 | 1,8 | 99 | 86 | 35 | 41 | 3 | 3 |

Conditions: ^a DHSE 4g (12,1 mmol), 1,9g Cat., 120 mL H₂O, O₂ Bar constant.
^b Rdt ; Calibration CPG, étalon hexadécane.

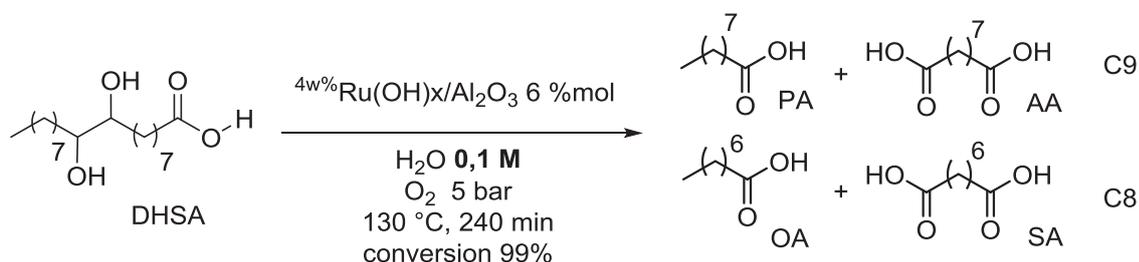
Le diol est coupé sous 4 bar d'oxygène en 3 h 20 (Tableau 3 entrée 1). Le rendement en PA et AM est titré à 50% et 51% ainsi que 6% de composés C8. En ajustant la pression à 6 bar (Tableau 3 entrée 2), les rendements sont proches de ceux observés précédemment en AM (55%) et PA (52%) pour un temps de réaction 2 fois plus court. L'augmentation de la pression à 7 et 8 bar (Tableau 3 entrées 3-4) diminue le temps de réaction, cependant une chute des rendements est notée en acides cibles proche de 40% sous 8 bar. Une pression d'oxygène comprise entre 4 et 6 bar est suffisante pour effectuer le clivage du DHSE avec un temps réactionnel raisonnable. Nous noterons que les rendements observés sont plus faibles que ceux mesurés en tubes scellés avec pourtant une agitation moins bonne.

4.2.2 Influence de la quantité d'eau introduite dans le milieu

Le DHSE n'est pas soluble dans l'eau (II, 3.1.2). Cependant, ce solvant ou phase dispersante permet en partie d'éviter les réactions secondaires d'estérification. Bien que le DHSE ne soit pas soluble dans l'eau la quantité d'eau introduite sera mentionnée en concentration molaire par rapport

au DHSE. Une concentration faible comprise entre 0,1 et 0,5 M traduit un volume d'eau important et une forte dispersion de la matière organique dans l'eau.

Schéma 39 : Clivage du DHSA dans un large volume d'eau



Avec 6 %mol de catalyseur, sous 5 bar d'oxygène constant (Schéma 39), le DHSA est converti en 46% de PA et 36% de AA en 4 h. 6% de produits en C8 sont aussi titrés. Ce résultat démontre qu'il est favorable de disperser la matière première dans l'eau. Cependant, la différence entre la conversion et le rendement demeure importante. La coupure oxydante du DHSE, plus stable thermiquement a été réalisée.

Tableau 4 : Clivage du DHSE : Influence de la quantité d'eau introduite dans le milieu

| entrées | t (min) | [DHSE] ^{H₂O} | O ₂ Cons. éq. | ^d Conv. % | ^d Rdt % | | | | |
|----------------------|------------|----------------------------------|-----------------------------|-------------------------|--------------------|----|----|----|-----|
| | | | | | brut | PA | AM | OA | SAM |
| 1^a | 300 | 0,05 | 1,4 | 99 | 90 | 56 | 55 | 5 | 6 |
| 2^b | 240 | 0,1 | 1,5 | 99 | 94 | 63 | 62 | 7 | 8 |
| 3^c | 240 | 0,2 | 1,5 | 99 | 93 | 61 | 54 | 10 | 12 |

Conditions: ^aDHSE 2g (6,05mmol), 1,9g Cat. ; 120 mL H₂O. ^bDHSE 4g (12,1 mmol), 1,9g Cat. ; 120 mL H₂O. ^cDHSE 4g (12,1 mmol), 1,9g Cat. ; 60 mL H₂O. ^{a, b, c} O₂, 5 bar constant, 130 °C, t (min).
^dRdt : Calibration CPG, étalon hexadécane.

Le DHSE (2g) est dispersé dans un large volume d'eau (120 mL), avec 6 %molaire de catalyseur. La réaction est complète au bout de 5 heures (Tableau 4 entrée 1). L'analyse CPG dose 56% de PA et 55% d'AM ainsi que 5% de C8. La masse du milieu réactionnel après traitement rapportée à la masse théorique de produits attendus fourni un rendement brut de 90%. La masse de diol est doublée tout en conservant le même volume d'eau. Les rendements en acides cibles PA et AM sont de 63% et 62% (Tableau 4 entrée 2). La concentration est de nouveau augmentée, (Tableau 5 entrée 3), mais dans

ce cas une légère diminution du rendement en AM à 54% est détectée. Les rendements en PA et AM se rapprochent de ceux observés en tube scellé (Tableau 4 entrée 2). La quantité importante d'eau introduite dans la réaction permet d'obtenir des rendements supérieurs à 60%.

4.2.3 Influence de la température.

Des écarts de température peuvent expliquer les différences de rendement en tube scellé et en réacteur. En effet le chauffage en bain d'huile n'est pas forcément homogène et constant car la température est celle de l'huile et non celle du milieu réactionnel.

Tableau 5 : Détermination de la température de réaction pour ce système

| Entrées ^a | t (min) | T °C | O ₂ Cons. éq. | ^b Conv. % | ^b Rdt % | | | | |
|----------------------|------------|------|-----------------------------|-------------------------|--------------------|----|----|----|-----|
| | | | | | brut | PA | AM | OA | SAM |
| 1 | 510 | 110 | 1,3 | 98 | 94 | 56 | 45 | 7 | 8 |
| 2 | 330 | 120 | 1,4 | 98 | 94 | 57 | 50 | 7 | 8 |
| 3 | 210 | 130 | 1,5 | 98 | 93 | 61 | 58 | 7 | 8 |
| 4 | 160 | 140 | 1,4 | 98 | 92 | 51 | 56 | 6 | 7 |
| 5 | 80 | 150 | 1,8 | 98 | 91 | 52 | 56 | 7 | 7 |

Conditions: ^a DHSE 4g (12,1 mmol), cat 1,9g. 120 mL H₂O, O₂ 5 Bar constant T °C.
Rdt : ^b Calibration CPG, étalon hexadécane.

Les réactions sont titrées par CPG à conversion complète. En faisant varier la température de 110 à 150 °C, le temps de réaction diminue de 8 h à 1 h 20. En travaillant à 110 °C, le temps de réaction est long, 56% et 45% de PA et AM sont dosés (Tableau 5 entrée 1). En augmentant la température à 130 °C (Tableau 5 entrée 3), les acides cibles PA et AM sont titrés respectivement à 61% et 58%. Une quantité stable de 7% de C8 sont formés de 110 à 130 °C (Tableau 5 entrées 1-3). Une légère chute du rendement brut à 91% est notée à plus forte température ainsi qu'une surconsommation de 1,8 éq. d'oxygène (Tableau 5 entrée 5). A part diminuer le temps de réaction, l'augmentation de la température de réaction au-delà de 130 °C (Tableau 5 entrées 4-5) n'améliore pas le rendement en acide pélargonique et azélaïque mono méthyl ester. Une température de 130 °C est retenue pour le

clivage du DHSE. En fixant la concentration à 0,1 M, la pression d'oxygène à 5 bar, et la température à 130 °C, la charge de catalyseur engagée peut finalement être modifiée.

4.2.4 Détermination de la charge en ruthénium nécessaire pour le clivage

Tableau 6 : Influence de la quantité de ruthénium supporté introduite

$4w\% \text{Ru(OH)}_x/\text{Al}_2\text{O}_3 \text{ \%mol}$
 $\text{H}_2\text{O } 0,1 \text{ M}$
 $\text{O}_2 \text{ bar constant}$
 $130 \text{ }^\circ\text{C}, t \text{ min.}$

| Entrées ^a | t (min) | Cat. %mol | O ₂ Cons. éq. | ^b Conv. % | ^b Rdt % | | | | |
|----------------------|------------|--------------|-----------------------------|-------------------------|--------------------|----|----|----|-----|
| | | | | | brut | PA | AM | OA | SAM |
| 1 | 240 | 2 | 1,5 | 98 | 94 | 51 | 52 | 5 | 6 |
| 2 | 210 | 4 | 1,5 | 98 | 93 | 61 | 58 | 7 | 8 |
| 3 | 210 | 6 | 1,5 | 98 | 94 | 63 | 62 | 10 | 12 |
| 4 | 150 | 15 | 1.4 | 98 | 93 | 61 | 65 | 11 | 13 |

Conditions: ^a DHSE 4g (12,1 mmol), Cat. %mol. 120 mL H₂O, O₂ 5 Bar constant, t (min).
 Rdt : ^b Calibration CPG, étalon hexadécane.

Avec 2 %mol en catalyseur (Tableau 6 entrée 1), le DHSE est clivé en 4 h en faveur de 50% des acides cibles ainsi que 6 % de C8. Lorsque la quantité de catalyseur est comprise entre 4 et 6 %mol le temps de réaction est abaissé à 3 h 30. Le rendement en PA et AM augmente à 60% (Tableau 6 entrées 2-3). 10 % de C8 sont titrés pour 6 %mol de catalyseur engagé, (Tableau 6 entrée 3). En augmentant la quantité de catalyseur à 15 %mol les rendements en PA et AM sont respectivement de 61% et 65%. La quantité de C8 augmente à 12%. Une quantité importante de ruthénium semble favorable à la formation des produits cibles. L'acide octanoïque et subérique sont formés en plus grande quantité, mais ces acides à chaîne carbonée plus courte sont valorisables. Une quantité comprise entre 4 et 6 %mol de ruthénium semble favorable pour cliver le DHSE avec un rendement en acides cibles de l'ordre de 60%.

4.2.5 Conclusion

L'optimisation réalisée nous a conduits à introduire un large volume d'eau, pour limiter la formation de co-produits. Cette dilution a permis d'être beaucoup plus sélectif vis-à-vis de PA et AM. La modification des autres paramètres n'a pas permis d'atteindre un rendement en PA et AM supérieur à 65% pour des conversions complètes du DHSE. De plus en estimant le bilan carbone des

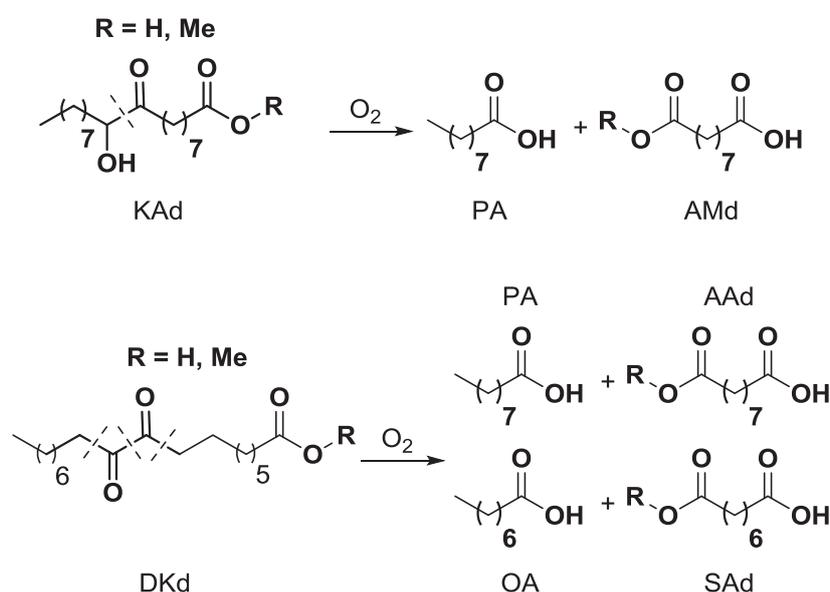
réactions réalisées dans cette optimisation, l'ajout des masses des produits dosés par rapport à la masse de diol engagée est dans chaque cas inférieur à 70%. Pourtant aucun sous-produit majoritaire n'est détecté en fin de réaction. Des produits ayant une masse moléculaire élevée ou du CO₂ sont probablement formés. Afin de progresser dans l'optimisation de ce procédé, la compréhension du mécanisme apparaît essentielle. Pour cela les espèces intermédiaires doivent être identifiées.

5 SYNTHÈSE ET REACTIVITE DES INTERMÉDIAIRES SUPPOSES EN COUPURE OXYDANTE

5.1 HYDROXYCÉTONE ET DICÉTONE

Le groupe d'A. Köckritz⁹² a proposé deux intermédiaires lors de la coupure oxydante du DHSA par catalyse à l'or sous oxygène : l' α -hydroxycétone KA et la dicétone DK. Ces deux composés seraient clivés sous oxygène sans catalyseur. Plus précisément, selon l'auteur la coupure de l'hydroxycétone KA en présence d'oxygène conduirait aux acides attendus alors que la formation de la dicétone KA expliquerait la présence des acides à chaînes plus courtes (Schéma 40).

Schéma 40 : Coupure oxydante de l' α -hydroxycétone KA et la dicétone DK sous oxygène



Afin de vérifier la réactivité de ces composés dans les conditions développées, ces deux intermédiaires ont été synthétisés et étudiés.

5.1.1 Synthèse de l'hydroxycétone et réactivité sous oxygène

La synthèse de KA a été optimisée selon plusieurs protocoles, par catalyse homogène et hétérogène et sa synthèse est détaillée dans le chapitre III. Cet intermédiaire a été placé sans solvant

dans un réacteur de 30 mL sous pression d'air (Tableau 7). L'influence du catalyseur a aussi été étudiée dans cette expérience.

Tableau 7 : Coupure oxydante de l'intermédiaire α -hydroxycétone

| entrées | Conversion de KA % | Catalyseur | Rdt ^a % | | | |
|---------|--------------------|---|--------------------|----|----|-----|
| | | | PA | AM | OA | MSA |
| 1 | 98 | sans | 37 | 40 | 2 | 2 |
| 2 | 84 | Ru(OH)x/Al ₂ O ₃ 2 %mol | 43 | 38 | 8 | 8 |

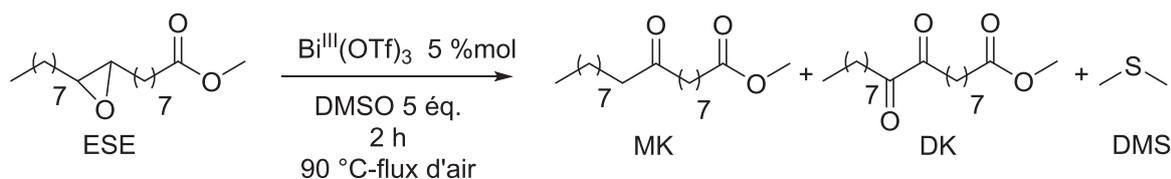
^aRdt: déterminés par CPG avec un étalon interne (hexadécane)

L'hydroxycétone KA est oxydée en PA et MA en 12 h sans catalyseur sous pression d'oxygène. Les produits de coupure PA et AM sont obtenus avec un rendement de 40%. 2% de produits en C8 OA et MSA sont aussi formés entrée 1. Avec le catalyseur de ruthénium, la conversion n'est pas totale 84% mais un rendement similaire en acide C9 a été obtenu. En revanche, 8% de C8 sont obtenus dans ces conditions. Ces résultats laissent supposer si le catalyseur de N. Mizuno est ajouté, la dicétone est formée en plus grande quantité conduisant à la formation de plus de C8. Pour valider cette hypothèse le 9,10-dioxostéarate de méthyle DK a été synthétisé et placé dans des conditions oxydantes.

5.1.2 Synthèse de la dicétone et réactivité

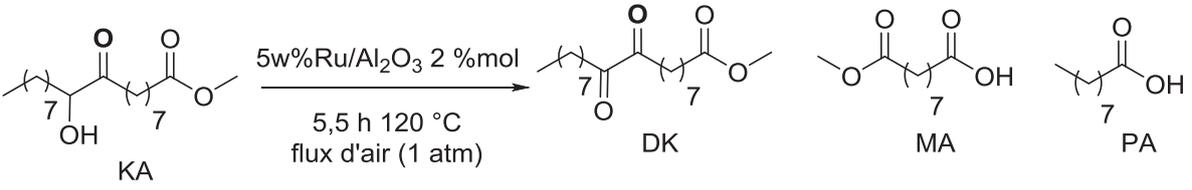
La synthèse de la dicétone a été décrite par K. M. Doll¹¹³ à partir de l'époxyde de façon non sélective en monocétone (MK) et dicétone (DK). Dans les meilleures conditions seulement 30% de produit DK sont obtenus pour 60% de MK (Schéma 41).

Schéma 41 : Ouverture oxydante d'un époxyde en présence de bismuth dans le DMSO



Ces deux produits sont inséparables sur gel de silice (polarité identique) ou distillation (point d'ébullition trop proche). A la vue des résultats précédents, la dicétone a été synthétisée au laboratoire à partir de l' α -hydroxycétone sous air avec le catalyseur de Ru/Al₂O₃.

Tableau 8 : Oxydation du cétole en dicétone sous oxygène avec le Ru/Al₂O₃

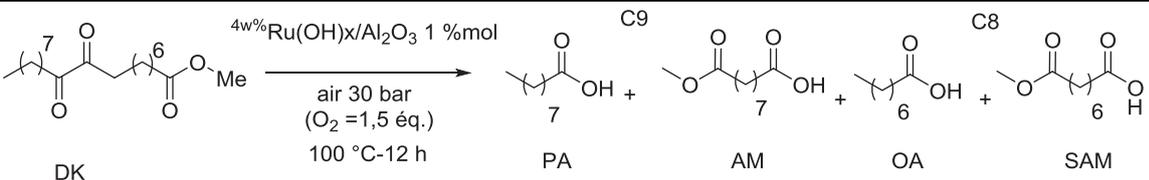


| Conversion de KA % | ratio GC % | | |
|--------------------|------------------------|----|----|
| | DK | PA | MA |
| 88 | 45, (30 ^a) | 8 | 8 |

^a Rendement isolé par flash chromatographie

Cette synthèse n'a pas été optimisée mais a permis d'isoler l'intermédiaire dicarbonylé avec 30% de rendement. Des produits de coupure oxydante tels que PA et MA sont formés à hauteur de 8%. De la même façon que la fonction cétole, le composé dicétone a été engagé sous pression d'oxygène avec le catalyseur Ru(OH)_x/Al₂O₃.

Tableau 9 : Coupure oxydante de KA



| Conversion de KA% | Catalyseur | Rdt ^a % | | | |
|-------------------|--|--------------------|----|----|-----|
| | | PA | MA | OA | MSA |
| 93 | Ru(OH) _x /Al ₂ O ₃ 1 %mol | 38 | 34 | 8 | 8 |

^aRdt: déterminés en CPG avec un étalon interne (hexadécane)

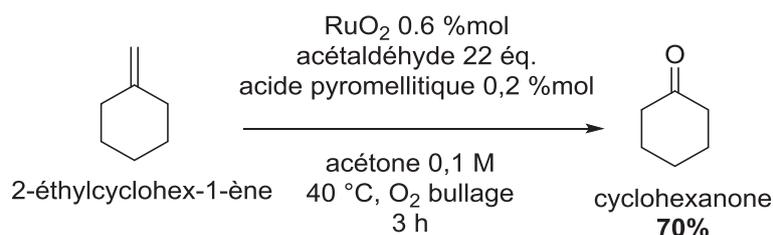
La dicétone est oxydée sous oxygène en présence du catalyseur au ruthénium. La coupure de ce composé est moins sélective pour les produits mono et diacides en C9. Les rendements observés sont similaires à ceux déterminés en partant de l' α -hydroxycétone (Tableau 7 entrée 2). Ces résultats sont en accord avec les observations proposées par A. Kockritz.⁹²

5.2 ETUDE DES INTERMEDIAIRES ALDEHYDES

5.2.1 Aldéhyde comme oxydant secondaire

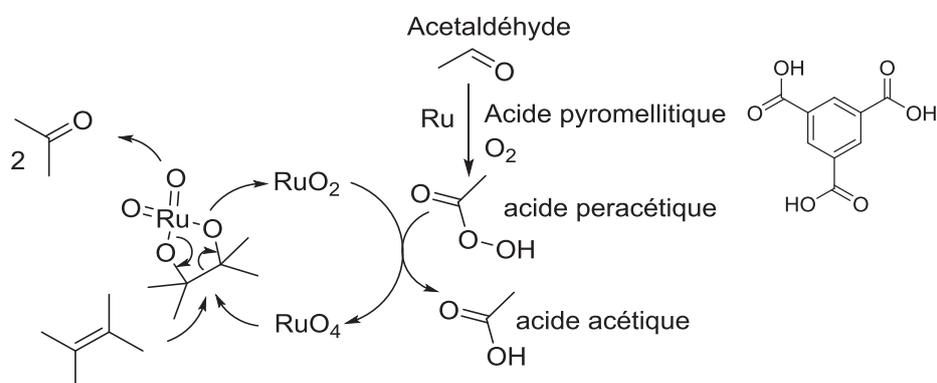
Dans la littérature les aldéhydes sont proposés comme oxydant secondaire. Par exemple, K. Kaneda¹¹⁴ a montré que le dioxyde de ruthénium en présence d'un excès d'aldéhyde sous oxygène permet de cliver directement une double liaison. Les conditions réactionnelles sont décrites dans le Schéma 42 ci-dessous.

Schéma 42 : Scission d'une double liaison selon Kaneda¹¹⁴



Différents alcènes ont été oxydés dans ces conditions. Plus spécifiquement, l'oxydation de l'oct-2-ène conduit à seulement 38% d'acide heptanoïque. 21% de 2,3-époxyoctane ainsi que 30% de 2,3-dioxooctane sont identifiés dans ces conditions. Le Schéma 43 suivant détaille les différentes étapes de l'oxydation.

Schéma 43 : Mécanisme d'oxydation d'un alcène en présence de RuO₂, aldéhydes, O₂ proposé par Kaneda



L'oxygène oxyde l'acétaldéhyde en acide peracétique. Cette intermédiaire d'oxydation oxyde RuO₂ en RuO₄ et libère l'acide acétique. Le ruthénium oxydé clive la double liaison. L'acide pyromellitique joue le rôle de catalyseur lors de l'étape d'oxydation de l'aldéhyde selon les auteurs. L'aldéhyde joue aussi le rôle d'oxydant dans l'époxydation d'alcènes de type Mukaiyama.¹¹⁵ L'aldéhyde est un intermédiaire souvent obtenu durant le clivage d'un diol vers deux acides. Précédemment, les

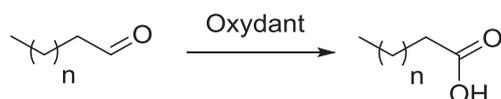
¹¹⁴Kaneda, K., Haruna, S., Imanaka, T., Kawamoto, K., *J. Chem. Soc. Chem. Commun.*, **1990**, 1467-1468.

¹¹⁵Vanoye, L., Hamami, Z. E., Wang, J., De Bellefon, C., Fongarland, P., Favre-Reguillon, A., *Eur. J. Lipid Sci. Technol.*, **2016**, *118*, 1-7.

catalyseurs de ruthénium supporté ont montré une activité intéressante pour l'oxydation des alcools en aldéhydes. Les travaux de N. Mizuno¹⁰⁷ ou K. K. Hii¹⁰⁵ sous atmosphère d'oxygène rapportent l'oxydation une variété d'alcools en aldéhydes. Cependant dans ces conditions, seules des traces d'acides sont détectées. Qu'en est-il de la formation sélective d'acides par oxydation d'aldéhydes?

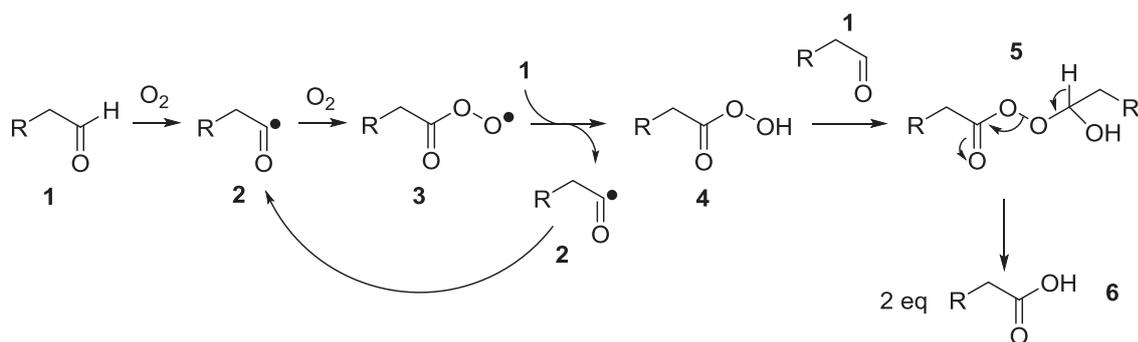
5.2.2 Oxydation d'un aldéhyde en acide

Schéma 44 : Oxydation d'un aldéhyde en acide



La réaction formelle est proposée dans le Schéma 44. Une diversité d'oxydant (KMnO_4 , Chrome, Hypochlorite, Brome, Ag) permet d'oxyder un aldéhyde en acide.¹¹⁶ L'oxone est un oxydant puissant pouvant transformer un aldéhyde en acide. En 1997, J. Ruskay¹¹⁷ montra que le nonanal est transformé à 86% en PA en 1 h 30 à température ambiante avec 1,8 éq. d'oxone. Les peracides tels que l'acide peracétique, l'acide performique ou encore l'acide perbenzoïque¹¹⁸ sont d'excellents oxydants pour la synthèse d'acides à partir d'aldéhydes. Les méthodes mentionnées dans le chapitre précédent, pour le clivage direct d'oléfine en présence d'eau oxygénée et d'un catalyseur péroxotungstate (I,2.6.1), sont efficaces pour l'oxydation des aldéhydes. Ces méthodes utilisent un excès d'oxydant avec la formation de sels dans certain cas. L'oxydation des aldéhydes par l'oxygène représente la meilleure alternative à ces méthodes. Le mécanisme de l'oxydation d'un aldéhyde par l'oxygène est décrit dans le schéma suivant :

Schéma 45 : Oxydation d'un aldéhyde par l'oxygène¹¹⁹



L'aldéhyde **1** réagit avec l'oxygène pour former le radical acyle **2** instable réagissant de nouveau avec une molécule d'oxygène pour former le radical peroxy **3**. L'intermédiaire **3** réagit avec **2** pour donner

¹¹⁶Tojo, G., Fernandez, M., Oxidation of primary alcohols to carboxylic acids, A guide to current common practice, Springer, **2007**, p105-109.

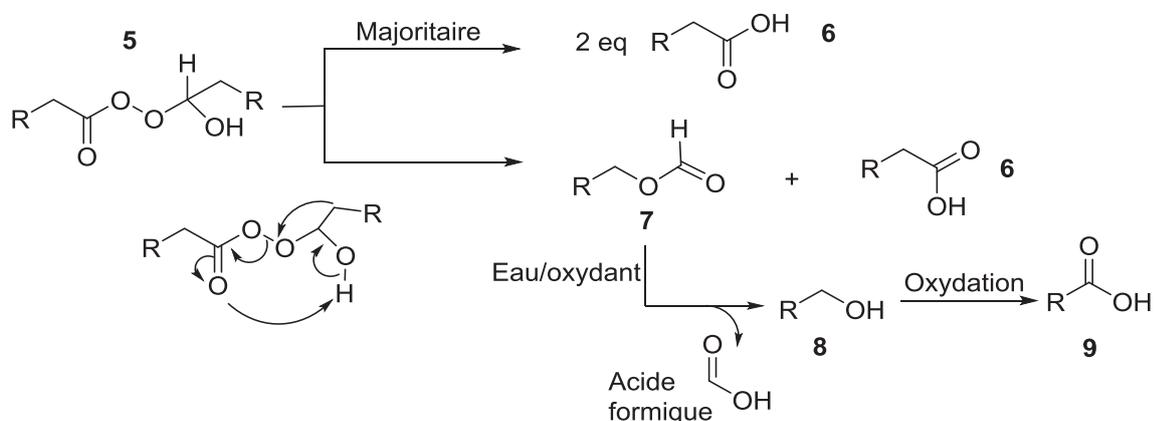
¹¹⁷Kevin, S., Webb, S. K., Ruskay, S. J., *Tetrahedron*, **1998**, 54, 401-410.

¹¹⁸Swern, D., *Chem. Rev.*, **1949**, 45, 1-68.

¹¹⁹Vanoye, L., Favre-Reguillon, A., Aloui, A., Philippe, R., De Bellefon, C., *RSC Adv.*, **2013**, 3, 18931-18937.

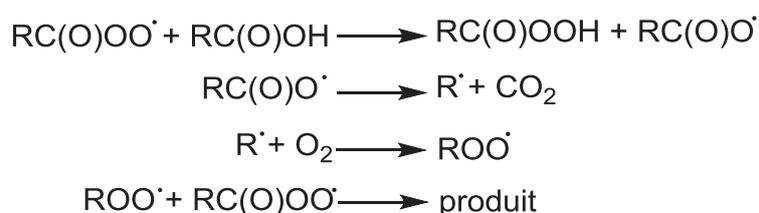
le peracide **4**. Ce dernier réagit avec un aldéhyde formant l'intermédiaire de Criegee **5** instable, ce dernier se fragmente et donne deux acides **6**. Une migration d'un groupement alkyle peut avoir lieu lors de la décomposition de l'intermédiaire de Criegee (Schéma 46 espèce 5)

Schéma 46 : Réarrangement de l'intermédiaire de Criegee¹¹⁹



La migration d'un groupement alkyle au cours de l'oxydation d'aldéhydes forme le dérivé formate **7** qui est hydrolysé dans l'eau en alcool. Une molécule d'acide formique est libérée dans des conditions oxydantes expliquant la perte d'un carbone. L'alcool **8** est ensuite oxydé en acide **9**. L'oxydation de l'aldéhyde étant un processus radicalaire, la pression d'oxygène joue un rôle important dans le processus d'initiation et de propagation de radicaux. Les explications livrées par T. E. Denisov,¹²⁰ peuvent permettre d'expliquer la formation de produit à plus courte chaîne.

Schéma 47 : Cascade radicalaire et décarboxylation¹²⁰



Un radical peroxyacyl et un acide conduisent à la formation du peracide et du radical carboxylique. Ce dernier se décompose en radical alcane et CO₂. La libération de CO₂ explique également la formation d'acides à chaînes plus courtes. Le choix du solvant est aussi important pour oxyder un aldéhyde. La vitesse d'oxydation des aldéhydes est largement supérieure dans les alcanes (heptane, octane...) par rapport à l'eau ou l'acétonitrile par exemple.¹¹⁴ Finalement certaines espèces introduites dans le milieu peuvent bloquer l'oxydation des aldéhydes. L'étude publiée par G. J.

¹²⁰Denisov, E. T., Afanas'ev, I. B., Oxidation of carbonyl compound and decarboxylation of acids dans Oxidation and antioxidants in organic chemistry and biology, Taylor and Francis, 2005, chapitre 8, p326-329.

Hutchings¹²¹ sur l'oxydation du benzaldéhyde a montré que l'alcool benzylique bloque l'étape de propagation radicalaire. Les résultats montrent que le benzaldéhyde pur est rapidement oxydé en acide sous oxygène alors qu'un mélange de benzaldéhyde et d'alcool benzylique dans des proportions 75 : 25 est inerte sous oxygène. Ce même phénomène a aussi été démontré sur un mélange de 1-octanal/1-octanol.

5.2.3 Oxydation du nonanal au laboratoire

Les aldéhydes sont identifiés comme produits de clivage d'un diol sous oxygène en présence du ruthénium supporté. Ainsi, le nonanal étant commercial, sa réactivité sous oxygène a été étudiée.

Tableau 10 : Oxydation du nonanal dans l'eau

| Entrées | Ru(OH) _x /Al ₂ O ₃ %mol | [NAL] ^{H₂O} | Conv. NAL % ^c | Rdt % ^c | | | | |
|----------------|---|---------------------------------|-----------------------------|--------------------|----|----|-----|----|
| | | | | PA | OA | HA | DOC | 1a |
| 1 ^a | - | 0,15 | 100 | 85 | 4 | 1 | 5 | nd |
| 2 ^a | 4 | 0,15 | 100 | 86 | 6 | 1 | 2 | nd |
| 3 ^a | 8 | 0,15 | 100 | 73 | 4 | 1 | 1 | nd |
| 4 ^b | 4 | 0,5 | 85 | 26 | 14 | nd | 1 | 43 |

conditions : ^a 42mg NAL (0,3mmol), 1,66 mL H₂O, tube scellé (19 mL), O₂ 1 atm (2 éq.), 140 °C, 14 h. ^b 500mg NAL (3,5mmol), 3 mL H₂O, tube scellé (19 mL), O₂ 1 atm (0,2 éq.), 140 °C, 14 h. ^c Rendement et conversion déterminés par ratio d'aires CPG.

Le nonanal, 42 mg, est placé dans un tube scellé avec 1,6 mL d'eau. L'atmosphère d'air est chassée avec de l'oxygène avant la fermeture du tube. 2 équivalent d'oxygène sont disponibles dans ces conditions (Tableau 10 entrée 1). Après 14 h de chauffage, 85% d'acide pélagronique sont formés. 4% d'acide octanoïque, 1% d'acide heptanoïque ainsi que 5% de dicyclohexylcétone (DOC) sont aussi détectés. Le produit DOC peut être formé par la réaction de Piria, mais l'acide pélagronique a été placé dans ces mêmes conditions sans former le produit DOC. L'oxydation du produit d'aldolisation suivi d'une décarboxylation peut aussi expliquer la formation de ce produit minoritaire. L'ajout de 4 %mol de catalyseur Ru(OH)_x/Al₂O₃ (Tableau 10 entrée 2), modifie peu les ratios observés sans

¹²¹Sankar, M., Nowicka, E., Carter, E., Murphy, D. M., Knight, D. W., Bethell, D., Hutchings, G. J., *Nat. Commun.*, **2014**, 5, 3332.

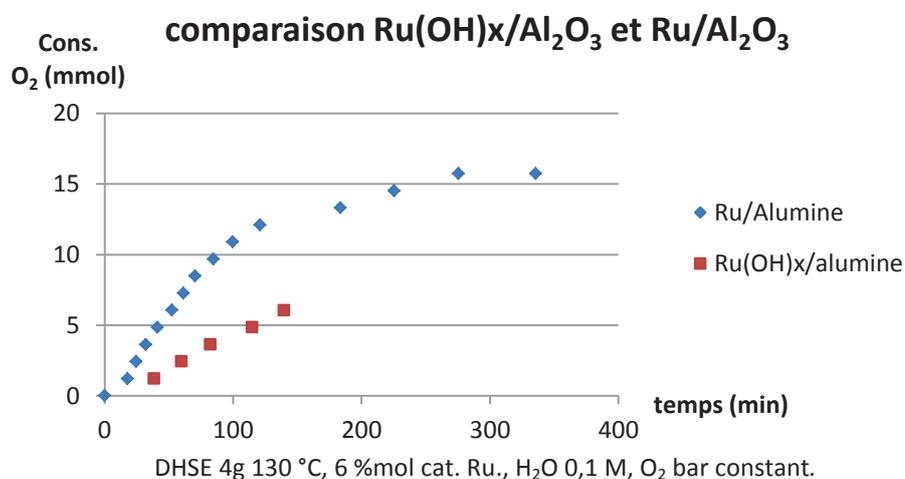
catalyseur. En augmentant la quantité de catalyseur à 8 %mol, le ratio en acide pélargonique chute à 73%. Une partie de l'acide est peut être piégé à la surface du catalyseur. L'oxydation du nonanal en défaut d'oxygène, (Tableau 10 entrée 4), conduit à la formation de 26% d'acide pélargonique, et 14% d'acide octanoïque. L'oxygène étant limitant la réaction d'oxydation du nonanal est lente et l'aldolisation-crotonisation (43%) du produit sur lui-même devient majoritaire. Nous pouvons en déduire qu'une quantité limitante d'oxygène n'est pas favorable à l'oxydation de l'aldéhyde et favorise la formation de sous-produits. La présence de produit à plus courte chaîne peut s'expliquer par le mécanisme d'oxydation présenté précédemment (Schéma 46). Les aldéhydes ainsi que les produits céto et dicéto sont des intermédiaires impliqués dans la formation d'acides. Une étude des espèces formées au cours du temps est nécessaire pour définir lesquels de ces intermédiaires sont formés majoritairement au cours du clivage du DHSE.

6 COUPURE OXYDANTE DU DHSE, ETUDE DES PRODUITS FORMES AU COURS DU TEMPS

6.1 DEFINITION DU CATALYSEUR POUR L'ETUDE

Nous avons pu constater que le Ru/Al₂O₃ et le Ru(OH)_x/Al₂O₃ donnent des résultats similaires en tubes scellés (II,2.2). Le Ru/Al₂O₃ commercial est choisi pour la suite de cette étude. Par ailleurs en comparant le profil de consommation d'oxygène lors du clivage du DHSE, nous noterons que le Ru/Al₂O₃ est plus actif (Graphique 1). Les rendements observés dans ces conditions en acides cibles sont de 60% et 8% de C8. Ils sont similaires à ceux observés avec le catalyseur Ru(OH)_x/Al₂O₃ (Tableau 6 entrée 3).

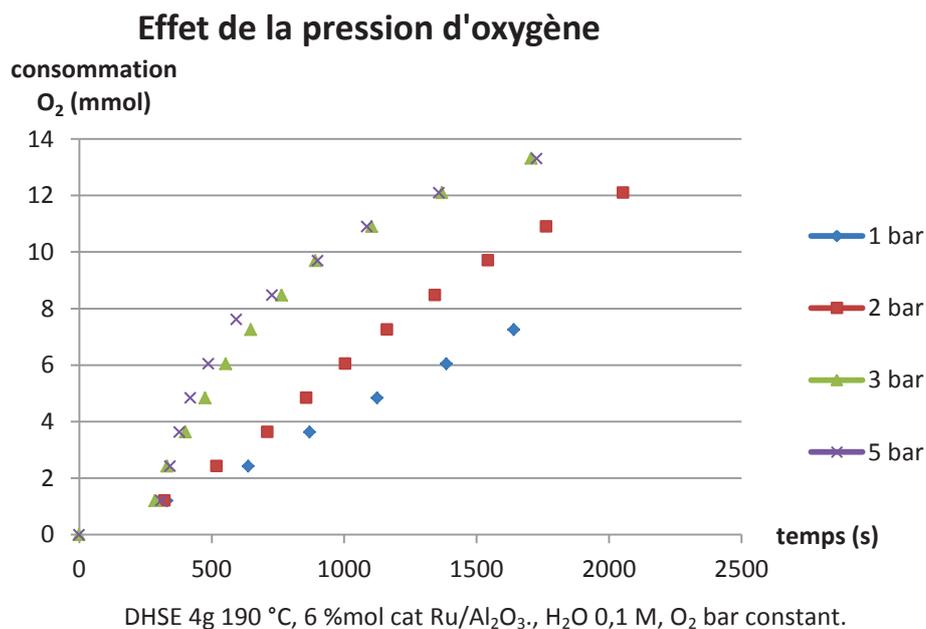
Graphique 1 : Consommation d'oxygène lors du clivage du DHSE en présence de deux catalyseurs de ruthénium



6.2 PRESSION LIMITANTE D'OXYGENE

Avant d'étudier les espèces formées au cours du temps, la pression partielle d'oxygène a de nouveau été étudiée afin de s'assurer que le gaz ne sera pas limitant dans la suite de cette étude. La pression limitante d'oxygène est déterminée par les différences de consommation du gaz en début de réaction.

Graphique 2 : Profil de consommation d'oxygène à différentes pressions partielles

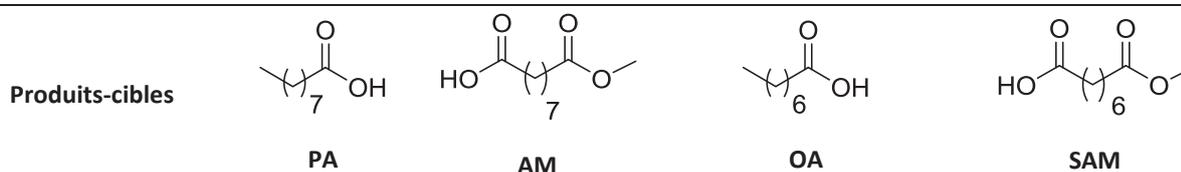


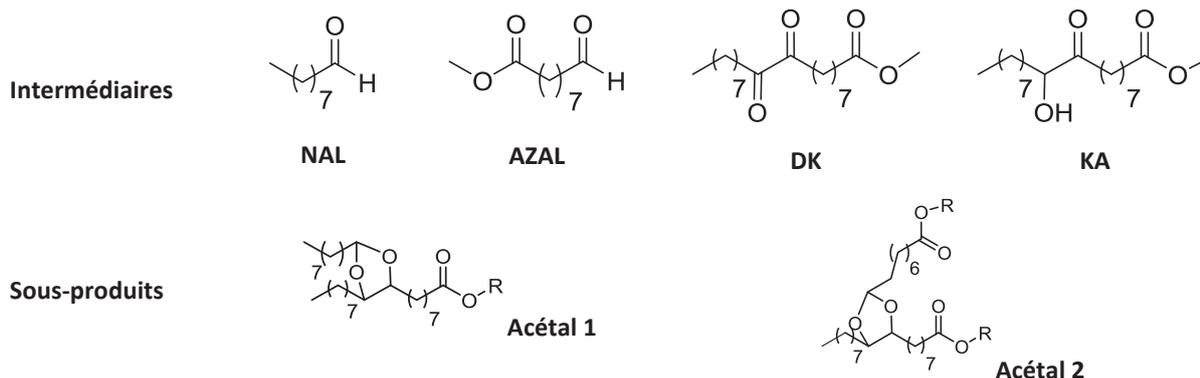
Les courbes de consommation d'oxygène dans le graphique 2 montrent une pente différente en travaillant de 1 à 3 bar. En revanche la différence de consommation entre 3 et 5 bar est moins franche indiquant que la pression d'oxygène est suffisante pour diffuser l'oxydant jusqu'au catalyseur au cours du cycle catalytique.

6.3 ÉTUDE DES PRODUITS FORMES AU COURS DU TEMPS

Les produits suivants (Figure 9) ont été dosés au cours du temps à 130, 150 et 170 °C. Les produits n'ont pas la même solubilité dans l'eau. Le prélèvement d'un échantillon représentatif du milieu réactionnel en purgeant le milieu n'est pas possible. Aussi pour chaque point de l'étude des produits formés au cours du temps, une nouvelle réaction est réalisée.

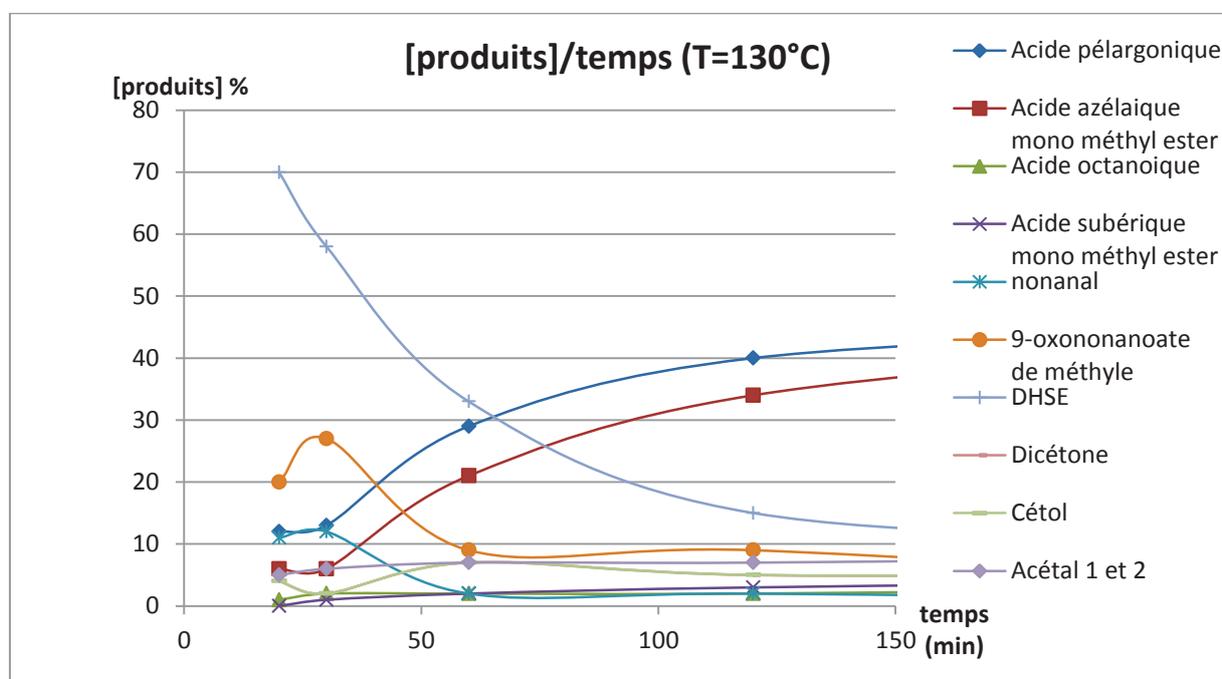
Figure 9 : Produits dosés pour cette étude





6.3.1 Produits formés à 130 °C

Graphique 3 : Produits formés à 130 °C au cours du temps



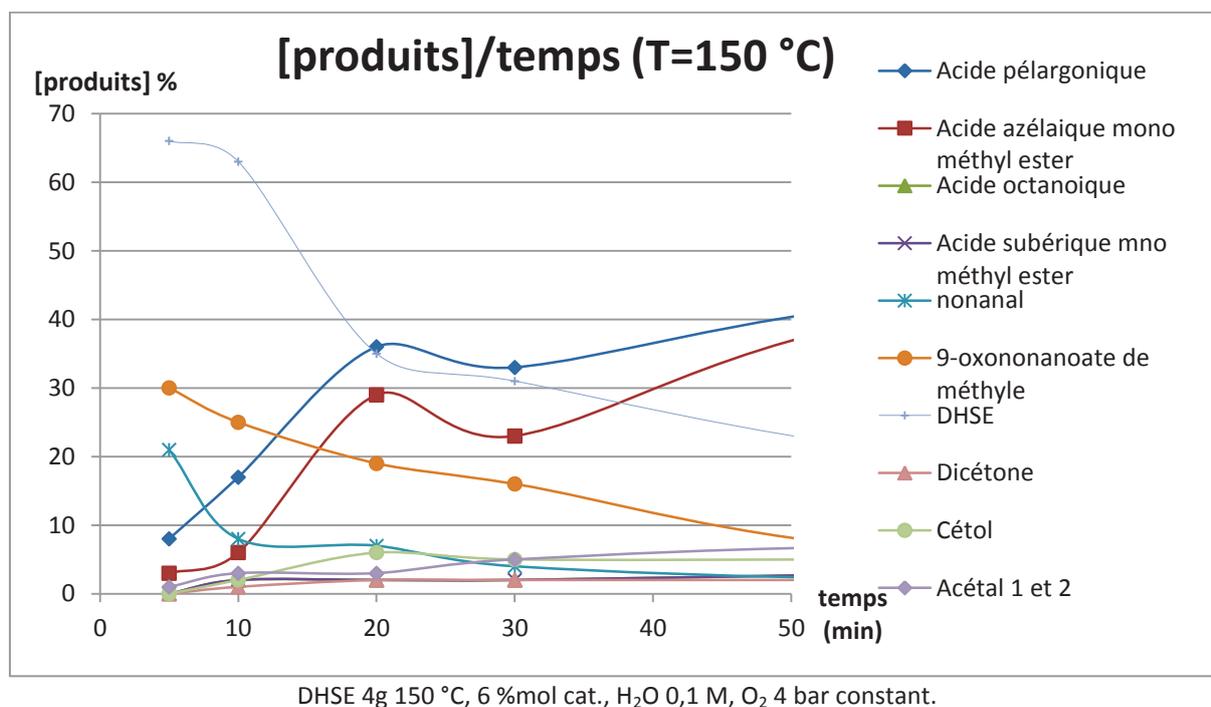
DHSE 4g 130 °C, 6 %mol cat., H₂O 0,1 M, O₂ 4 bar constant.

Après 20 minutes, 30% du diol sont consommés. Le produit majoritaire est AZAL titré à 20% et le nonanal à 12%. 11% et 5% de rendement respectif pour PA et AM sont détectés. DK n'est pas identifié en CPG, en revanche 2% de KA sont dosés. Notons que 5% d'acétal 1 et 2 sont formés à 20 min. Ces résultats montrent que ces deux produits sont formés en début de réaction lorsque les concentrations en aldéhydes et diol sont les plus élevées dans le milieu. Les analyses à 30 minutes révèlent un maximum de concentration en AZAL (27%) alors que l'acide AM est titré à 6%. La concentration en nonanal demeure identique alors que PA augmente légèrement à 11%. Les C8 (2%), apparaissent après 30 min. A cet instant, la concentration en aldéhyde diminue dans le milieu en faveur de la formation des acides PA et AM. La concentration en acétal n'est pas modifiée

démontrant une très bonne stabilité de ces composés dans ces conditions. La concentration en C8 ne dépasse pas 2% de même que celle de la dicétone. L'apparition des acides semble liée à l'oxydation des aldéhydes.

6.3.2 Produits formés à 150 °C

Graphique 4 : Produits formés au cours du temps à 150 °C

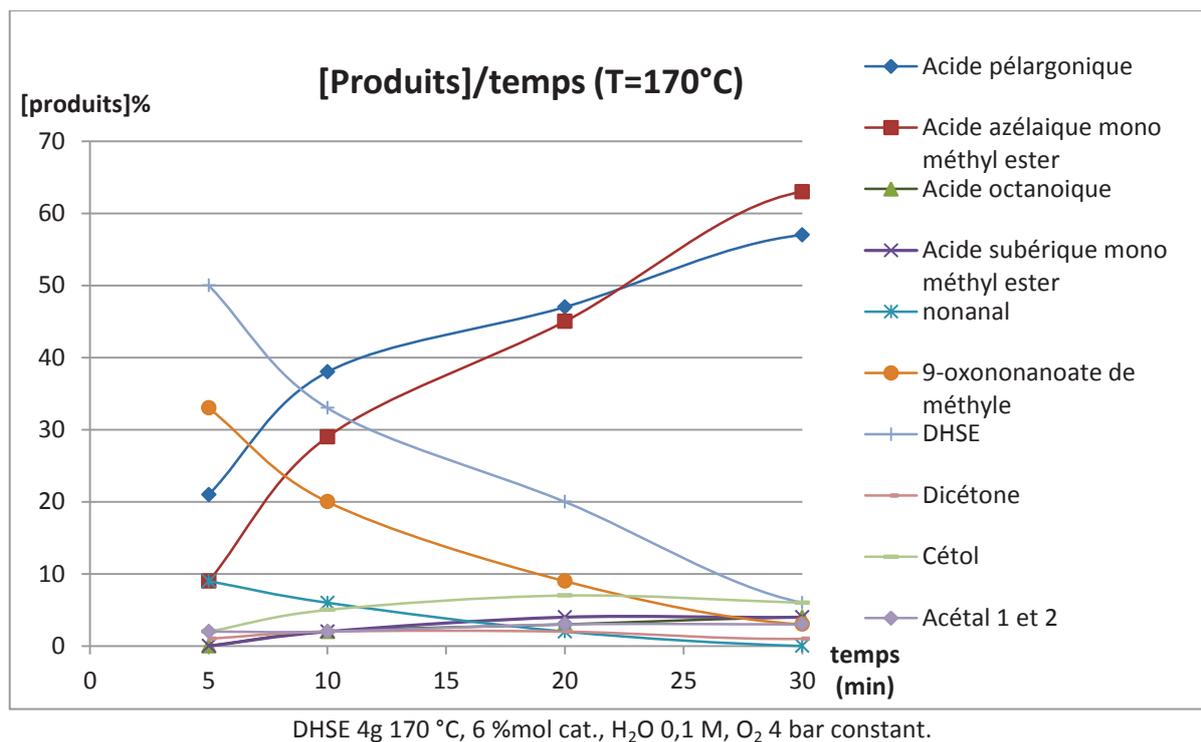


A 150 °C, après 5 min, 35% du diol sont consommés en faveur d'une nouvelle fois des aldéhydes. En effet 30% de nonanal et 20% d'AZAL sont titrés. Le maximum d'acétal est obtenu à 10 min, 3%. La concentration en cétol atteint un maximum de 6% à 20 min et demeure stable à 5% au cours du temps. Le suivi des produits au cours du temps à 150 °C est similaire à celui mené à 130 °C.

6.3.3 Produits formés à 170 °C

La réaction à 170 °C est rapide. Après 5 min, 50% de conversion du DHSE est révélée. 33% d'AZAL et 9% de nonanal sont dosés. Les concentrations en acides cibles sont de 10% pour AM et 21% l'acide pélargonique. Une conversion quasiment complète du DHSE est obtenue après 30 min. A ce temps 60% d'acides cibles sont mesurés. La concentration en cétol atteint un maximum de 6% à 20 minutes. Cette concentration demeure identique même pour une faible concentration en diol. Ceci indique que la cétone alcool n'est pas directement clivée à sa formation dans ces conditions 3% d'acétal 1, 2 sont aussi titrés. A cette température, la concentration en acétal ne dépasse pas 3%. Ainsi une vitesse de réaction élevée semble limiter la formation de sous-produits. Selon ces graphiques, le nonanal est plus facilement oxydé en acide que le 9-oxonanoate de méthyle.

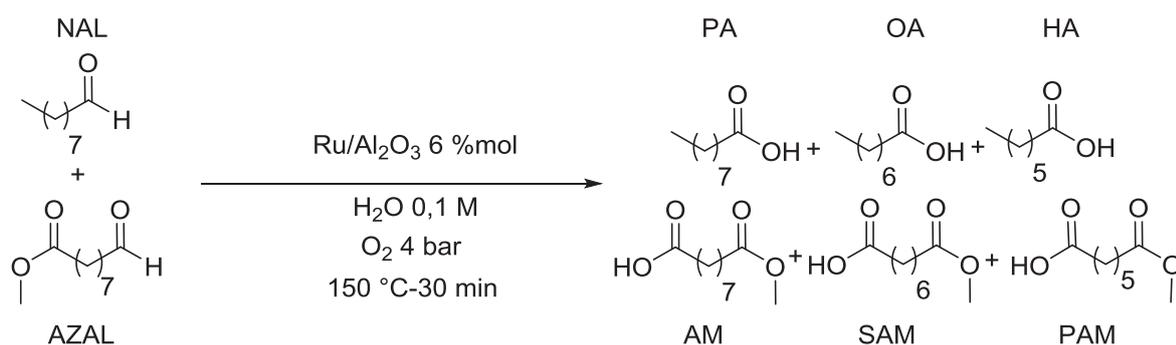
Graphique 5 : Produits formés au cours du temps à 170 °C



6.4 OXYDATION SIMULTANEE DU NONANAL ET DU 9-OXONONANOATE DE METHYLE

Deux réactions sont réalisées en parallèle afin de valider le chemin réactionnel du clivage du DHSE. Le 9-oxononanoate de méthyle est préparé pour cette étude. Cet aldéhyde est obtenu en clivant le DHSE en présence de périodate de sodium. Le nonanal et le 9-oxononanoate de méthyle sont séparés par distillation.

Tableau 11 : Oxydation du nonanal et 9-oxononanoate de méthyle dans les conditions de coupure oxydante

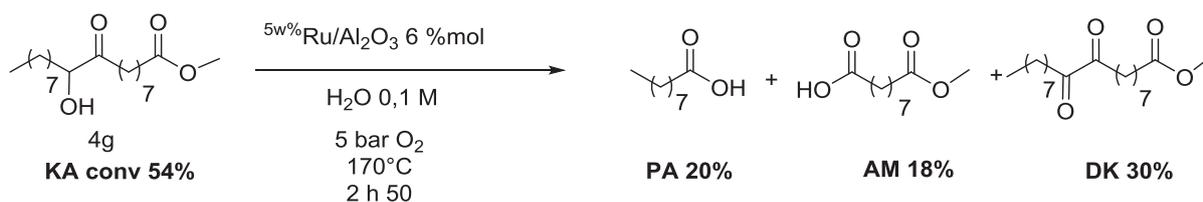


| Conv. % | Conv. % | Rdt % | | | | | | |
|---------|---------|---------|----|----|----|----|-----|-----|
| | | Brut/BC | PA | OA | HA | AM | SAM | PAM |
| AZAL | NAL | 98/83 | 79 | 4 | 1 | 78 | 4 | 1 |

L'oxydation simultanée des deux aldéhydes dans les conditions de coupure oxydante montre que les acides PA et AM sont obtenus avec le même rendement en 30 min. La distribution en C8 et C7 est identique. La masse de brut réactionnel est proche de 100% pourtant le bilan carbone (BC) est de 80%. Cela signifie qu'une partie des produits oxydés n'est pas identifiable en CPG. Cette expérience révèle qu'une oxydation non contrôlée des aldéhydes implique une perte de masse en fin de réaction.

6.5 OXYDATION DU CETOL DANS LES CONDITIONS DE COUPURE OXYDANTE

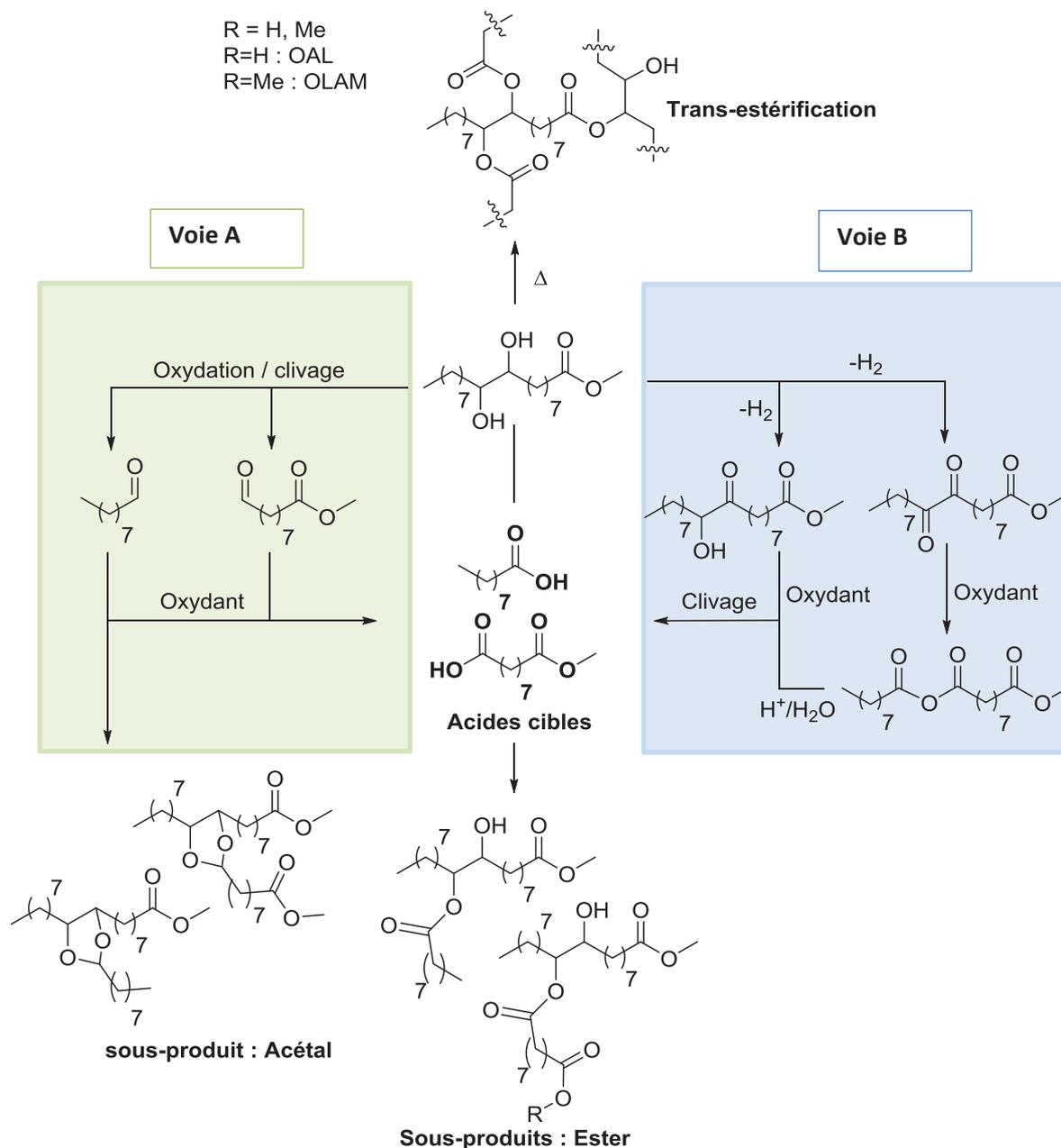
Schéma 48 : Oxydation de KA



La coupure oxydante de KA en milieu aqueux dilué (0,1 M) en présence de 6 %mol de ruthénium sous 5 bar d'oxygène à 170 °C pendant 2 h 30 libère 20% d'acides cibles. Le produit majoritaire est la dicétone par mono oxydation du cétole. L'hydroxycétone est un intermédiaire dans le processus de clivage du DHSE mais cette voie d'accès n'est probablement pas favorisée. En accord avec les données obtenues, le chemin réactionnel est défini.

Les deux voies proposées, en accord avec les données de la littérature démontrent que la voie A (aldéhyde) est favorisée. C'est-à-dire que le diol est clivé en aldéhydes puis ces derniers sont rapidement oxydés en acides. Ainsi l'optimisation de l'oxydation des aldéhydes dans le milieu doit être réalisée. Nous avons d'ailleurs observé que le bilan carbone de l'oxydation simultanée du nonanal et du 9-oxooctanoate de méthyle est de 83%. Cette perte de masse doit être comprise et évitée.

Schéma 49 : Chemin réactionnel du clivage du DHSE en présence de Ru supporté

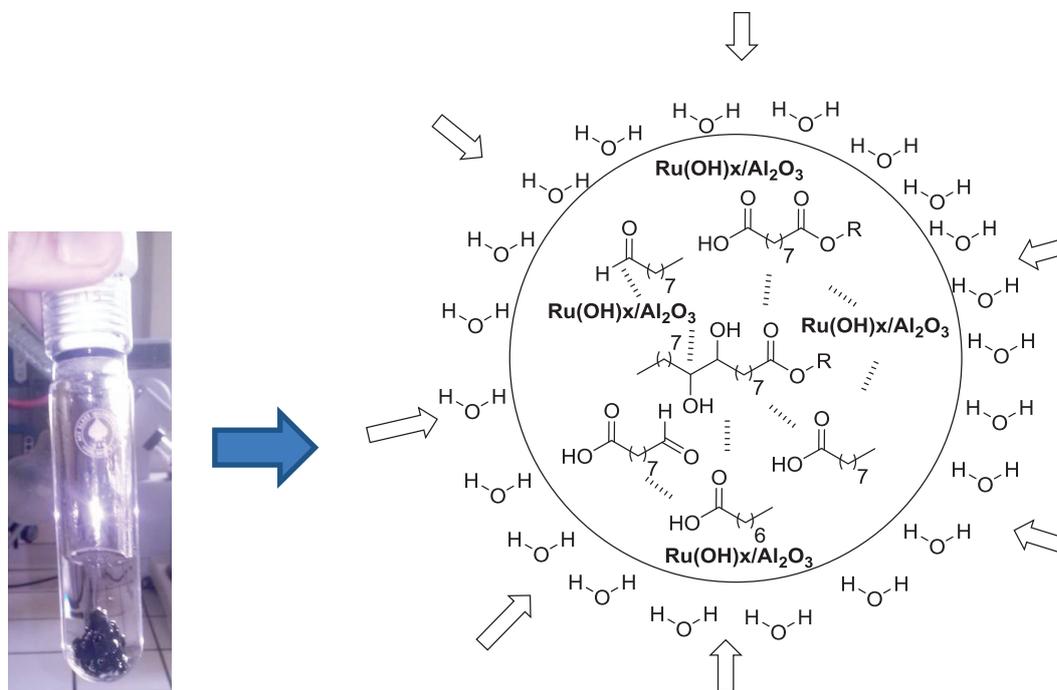


6.6 BILAN MASSIQUE ET PERTE DE MASSE

La majorité des produits formés au cours du clivage ont été identifiés. En additionnant toutes les masses titrées par CPG, le bilan carbone de toutes les réactions de clivage menées à conversion complète est toujours inférieur à 75%. Le système analytique a été vérifié plusieurs fois. L'incertitude de calibration est inférieure à 3%. La masse du brut réactionnel est correcte, des produits non détectables en CPG doivent se former. L'eau introduite en grande quantité par rapport au diol évite en partie d'obtenir des sous-produits d'estérification et d'acétalisation. Hormis l'acide azélaïque (AA), le substrat et les produits de clivage ne sont pas soluble dans l'eau. Schématiquement, des

aldéhydes, des acides, un diol, et d'autres produits se retrouvent concentrés et entourés d'eau (Schéma associé à la photo 1).

Photo 1 : Concentration des produits hydrophobes sur le catalyseur.



Avant l'ajout d'un solvant d'extraction, le milieu organique et le catalyseur s'agglomèrent. En agitant, la phase organique se disperse mais ce phénomène est persistant.

L'ajout d'un agent de transfert de phase (l'hydrogénosulfate de tétrabutylammonium: TBAHS, ou l'aliquat 336) favorisent la dispersion et les échanges entre les phases. Ces deux PTC ont été introduits en coupure oxydante en tant que surfactant mais aucun gain significatif n'a été obtenu. Le groupe d'E. Monflier¹²² a décrit que lors de la formylation d'acides gras insaturés, l'ajout de charbon actif joue le rôle d'agent de transfert dans une réaction multi-phasique (gaz-organique-aqueux). Dans notre cas, l'ajout de charbon actif n'apporte aucune amélioration. Une augmentation de la quantité de sous-produits à courtes chaînes a même été notée.

6.7 CONCLUSION

Le chemin réactionnel a été complété démontrant que les intermédiaires aldéhydes sont formés en début de réaction. KA et DK apparaissent au cours du clivage cependant dans des quantités toujours inférieures à 10 %.

¹²²Boulanger, J., Ponchel, A., Bricout, H., Hapiot, F., Monflier, E., *Eur. J. Lipid Sci. Technol.*, **2012**, *114*, 1439-1446.

L'eau a permis de limiter les réactions secondaires d'estérifications et d'acétalisations. Un solvant organique devrait permettre de diminuer les réactions en compétition et avoir une influence positive sur le bilan carbone.

7 OPTIMISATION DES PARAMETRES DE COUPURE OXYDANTE EN MILIEU BIPHASIQUE

La littérature montre que l'oxydation d'un aldéhyde est favorisée dans un solvant organique de type alcane. En effet la solubilité de l'oxygène est renforcée dans ces solvants. D'autre part le CO₂ est connu pour aider à solubiliser les gaz dans un milieu. L'oxygène dilué dans le CO₂ supercritique est un solvant de choix. De plus, le CO₂ supercritique évite éventuellement le risque de combustion.

7.1 COUPURE OXYDANTE DU DHSE DANS UN MELANGE EAU-CO₂

Les conditions précédemment définies pour le clivage du DHSE ont été reprises en ajoutant une pression croissante de CO₂. Une pression de CO₂ connue a été ajoutée dans le mélange réactionnel avant le chauffage. Les résultats sont décrits dans le tableau ci-dessous. Tous les produits connus sont dosés afin d'avoir un bilan carbone complet. Les conditions réalisées sans CO₂ (Tableau 12 entrée 1) montrent que le diol est complètement converti en 2 h à hauteur de 61% de PA et 66% de AM ainsi que 6% de C8. 3% de KA, 2% de DK et 3 % d'acétal sont aussi dosés en fin de réaction. Le bilan carbone est de 72%. La pression autogène de l'eau plus celle de l'oxygène s'élève à 7,5 bar. Les manipulations qui suivent (Tableau 12 entrées 2-4) n'ont pas été effectuées sous oxygène constant. La pression d'oxygène de 4 bar est introduite à froid puis complétée avec du CO₂. La pression (P) correspond à la pression d'oxygène plus celle du CO₂ à 170 °C

Tableau 12 : Oxydation du DHSE en présence de CO₂

| Entrées ^a | P bar | Conv.% ^b DHSE | Rdt % ^b | | | | | | | | | |
|----------------------|----------|-----------------------------|--------------------|----|-----------|-----|--------------|------|----|----|---------|---|
| | | | C9 Acides | | C8 Acides | | C9 Aldéhydes | | KA | DK | Acétals | |
| | | | PA | AM | OA | SAM | NAL | AZAL | | | | |
| 1 | 7.5 | 98 | 72 | 61 | 66 | 6 | 6 | - | - | 3 | 2 | 3 |

| | | | | | | | | | | | | |
|----------|-----|------|-----------|----|----|---|---|---|---|---|---|---|
| 2 | 70 | 100 | 70 | 59 | 61 | 6 | 6 | - | - | 2 | 3 | 2 |
| 3 | 80 | 99 | 75 | 67 | 66 | 6 | 6 | 1 | 2 | 2 | 3 | 1 |
| 4 | 110 | <10% | 100 | | | | | | | | | |

Conditions : ^aDHSE 4g, (12,1 mmol), Ru 6 %mol, H₂O 0,1 M, PO₂ 4 bar (froid),
P = PCO₂ + PO₂ bar (chaud), 170 °C.

^bdéterminés en CPG avec un étalon interne (Eicosane)

Lorsque P s'élève à 70 bar, les rendements obtenus sont légèrement inférieurs à ceux titrés sans CO₂ (Tableau 12 entrée 2). En revanche, la réaction menée à 80 bar permet d'obtenir 67% de PA ainsi que 66% d'AM. Seul 1% d'acétal est identifié en fin de réaction. Le bilan carbone augmente à 75%. La pression totale indique que le CO₂ est très proche de l'état super critique. La pression est donc augmentée à 110 bar (Tableau 12 entrée 4). De façon inattendue, le DHSE est peu converti. A cette pression, l'acide carbonique est formé de façon importante dans le milieu aqueux empoisonnant probablement le catalyseur.

Pour répondre à cette hypothèse, la réaction a été réalisée sans eau. A 170 °C dans le CO₂ supercritique, (P =120 bar), le DHSE est converti à 100% en 1 h. 66% de PA et 70% d'AM sont obtenus après calibration. Le bilan carbone est de 73%. Ce résultat est très intéressant puisque les mêmes rendements sont obtenus que dans l'eau seule. Quelques essais supplémentaires ont été réalisés mais l'appareillage est limitant pour ces conditions. En effet ni, la température ni la charge de catalyseur n'ont eu d'effet bénéfique sur le rendement. Le réacteur n'est pas adapté pour éviter des phénomènes de limitation de transfert de masse lié au volume et à l'agitation. De plus il est impossible de suivre la consommation en oxygène. Pour estimer un rendement tenant compte de la concentration du DHSE dans le CO₂, il faudrait travailler dans un volume de l'ordre de 20 mL pour concentrer la matière première dans le CO₂ avec une forte agitation.

7.2 OXYDATION DU DHSE DANS UN MELANGE EAU-DODECANE

Le dodécane est choisi pour sa tension de vapeur plus faible que celles des alcanes de type heptane ou octane décrits pour l'oxydation des aldéhydes. Son point éclair étant de 71 °C, l'oxygène sera dilué dans l'argon à hauteur de 11% (limite de l'appareillage). Le risque réside par la présence d'un ciel au-dessus du mélange réactionnel. Une combustion n'est pas impossible si l'oxygène est le seul gaz présent dans le ciel gazeux. En diluant l'oxygène dans un gaz inerte, la propagation d'une détente est limitée.

7.2.1 Effet du ratio dodécane-eau

Pour limiter les problèmes d'agitation, des ratios dodécane/eau sont introduits dans le réacteur pour un volume total de 120 mL de solvants bi-phasiques. Tous les produits sont dosés pour obtenir un bilan carbone précis.

Tableau 13 : Effet du ratio dodécane/eau

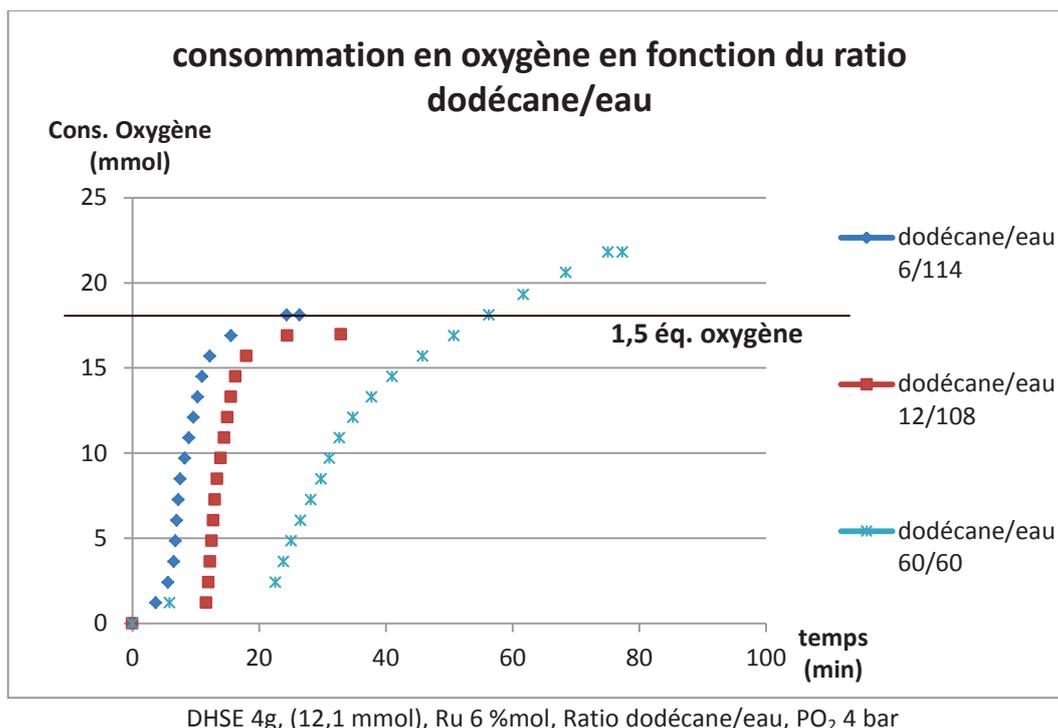
5wt% Ru/Al₂O₃ 6 %mol
 H₂O/Dodécane
 O₂ 4 bar
 170 °C, t min
 Conv. 100%

| Entrées ^a | Volume mL | | BC % | Rdt % ^b | | | | | | | |
|----------------------|------------------|---------|-----------|--------------------|----|-----------|-----|--------------|------|----|----|
| | Dodécane /eau | t (min) | | C9 Acides | | C8 Acides | | C9 Aldéhydes | | KA | DK |
| | | | | PA | AM | OA | SAM | NAL | AZAL | | |
| 1 | 60/60 | 1h30 | 72 | 51 | 49 | 2 | 2 | 6 | 7 | 4 | 2 |
| 2 | 20/100 | 45 | 86 | 73 | 73 | 5 | 5 | 2 | 2 | 3 | 5 |
| 3 | 12/108 | 30 | 90 | 79 | 81 | 6 | 6 | 1 | 2 | 5 | 2 |
| 4 | 6/114 | 20 | 88 | 75 | 78 | 6 | 6 | 1 | 3 | 3 | 6 |

Conditions : ^aDHSE 4g, (12,1 mmol), Ru 6 %mol, V H₂O + V dodécane = 120 mL, PO₂ 4 bar, 170 °C.
^bdéterminés en CPG avec un étalon interne (Eicosane)

Dans un premier temps, un mélange dodécane/eau de 60/60, Tableau 13 entrée 1), est introduit arbitrairement. Les rendements titrés sont moins bons que dans l'eau seule, PA 51%, AM 49%. Des aldéhydes sont présents en fin de réaction ainsi que 4% de diol. Le bilan carbone est de 72%. Le DHSE étant soluble dans le dodécane, un ratio 20/100 est testé pour concentrer le DHSE dans le dodécane. Dans ce cas le bilan carbone augmente à 86%. Les acides cibles sont titrés à 73% ainsi que 5% de C8 et 2% d'aldéhydes (Tableau 13 entrée 2). En concentrant le DHSE dans le dodécane, (Tableau 13 entrée 3), un ratio de 12 mL de dodécane pour 108 mL d'eau permet d'obtenir une conversion complète, avec un bilan carbone de 90%. Les acides cibles sont majoritaires à 80% titrés ainsi que 6% de C8. Quelques pourcents d'aldéhydes et d'intermédiaires de déshydrogénation sont titrés pour un total de 10%. Le ratio dodécane/eau : 6/114 donne approximativement le même rendement que la réaction menée précédemment (entrée 3) tout en conservant un bilan carbone de 88% (Tableau 13 entrée 4). Notons que la formation d'acétals n'a pas lieu dans ces conditions. Un aperçu du profil de la consommation d'oxygène est illustré dans le Graphique 6 ci-dessous.

Graphique 6 : Consommation d'oxygène en fonction du ratio dodécane/eau

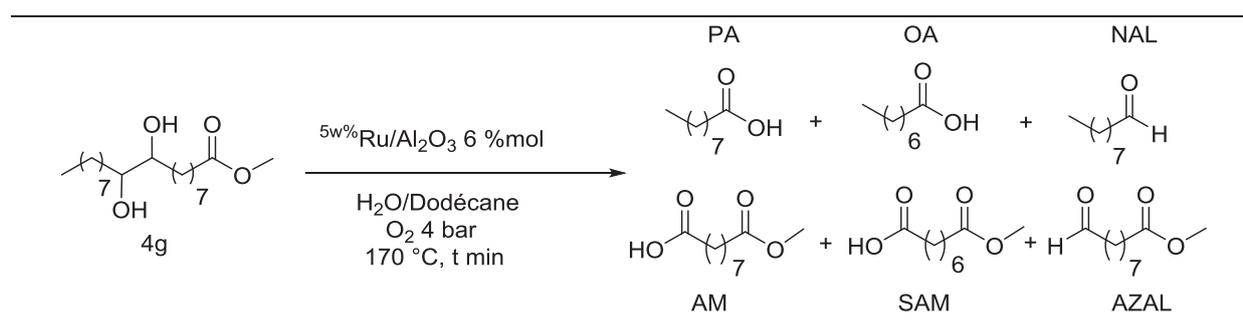


La consommation d'oxygène est soutenue en milieu concentré dans le dodécane. En milieu dilué, les contacts substrats-catalyseurs sont limités. La réaction est moins sélective. La dilution modifie le temps d'initiation.

7.2.2 Diminution des quantités d'eau introduites en mélange bi-phasique

La phase aqueuse est également concentrée.

Tableau 14 : Effet de la diminution de l'eau dans le milieu



| Entrées | Volume mL Dodécane /eau | Conv. % ^c DHSE | BC % | Rdt % ^c | | | | | | | |
|----------------|-------------------------------|------------------------------|------|--------------------|----|-----------|-----|--------------|------|----|----|
| | | | | C9 Acides | | C8 Acides | | C9 Aldéhydes | | KA | DK |
| | | | | PA | AM | OA | SAM | NAL | AZAL | | |
| 1 ^a | 12/108 | 100 | 90 | 79 | 81 | 6 | 6 | 1 | 2 | 5 | 2 |
| 2 ^a | 12/60 | 100 | 93 | 83 | 86 | 4 | 6 | 1 | 1 | 3 | 2 |
| 3 ^a | 12/20 | 100 | 95 | 80 | 85 | 5 | 6 | 1 | 1 | 5 | 3 |

4^b 12/0 100 92 77 84 8 7 2 2 1 2

Conditions : ^a DHSE 4g, (12,1 mmol), Ru 6 %mol, V H₂O mL, dodécane 12 mL, PO₂ 4 bar, 170 °C.

^b DHSE 4g, (12,1 mmol), Ru 6 %mol, dodécane 12 mL, PO₂ 4 bar, 150 °C. réacteur autoclave 30 mL, agitation magnétique.

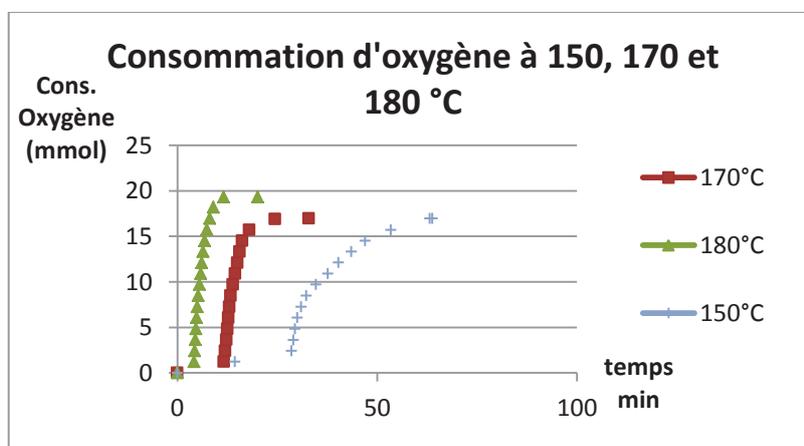
^c déterminés en CPG avec un étalon interne (Eicosane)

Les quantités d'eau sont diminuées progressivement de 108 mL à 20 mL. Un ratio dodécane/eau 12/60 (Tableau 14 entrée 2) est testé. Le bilan carbone est de 93% avec une formation sélective des acides cibles à hauteur de 83% pour PA et 86% pour AM. 5% de C8 sont formés. 2% et 3% de dicétone et de cétone alcool sont dosés respectivement. Lorsque 20 mL d'eau sont introduites pour 12 mL de dodécane, le bilan carbone est presque complet (95%). L'acide pélargonique 80% et l'acide azélaïque mono méthyl ester 85% sont majoritaires. Lorsque 20 mL d'eau sont introduites pour 12 mL de dodécane, le bilan carbone est presque complet (95%). L'acide pélargonique 80% et l'acide azélaïque mono méthyl ester 85% sont majoritaires. Un essai sans eau à 150 °C a été réalisé dans un autoclave de 30 mL. L'eau n'est pas nécessaire pour obtenir 80% d'acides cibles avec un bilan carbone de 92%. Cependant ces conditions sans eau demeurent difficiles à mettre en œuvre. En effet, pour conserver une bonne agitation, une grande quantité de matière première et de catalyseur sont nécessaires pour travailler dans un réacteur autoclave de 300 mL. Conserver de l'eau dans le milieu apporte une sécurité pour chaque manipulation réalisée. C'est pourquoi nous conserverons un ratio dodécane/eau 12/108 pour la suite de cette étude et pour l'influence de la température.

7.2.3 Influence de la température lors du clivage biphasique

Hormis le temps de réaction, le rendement en acides cibles est identique à 150-170-180 °C. PA et AM sont titrés à 80%. 6% de C8 sont obtenus. Le bilan carbone est de 90%.

Graphique 7 : Evolution de la consommation d'oxygène à 3 température données



DHSE 4g, (12,1 mmol), Ru 6 %mol, H₂O 108 mL, dodécane 12 mL, PO₂ 4 bar, 180-170-150 °C

Le cumul des masses d'aldéhydes, de dicétone et alpha-hydroxycétone est inférieur à 10%. La consommation d'oxygène est donnée ci-dessous (Graphique 7). La réaction à 150 °C est complète en 1 heure avec 30 minutes de temps d'initiation. Ce temps d'initiation est réduit à 14 et 4 min en travaillant à 170 et 180 °C. Notons que la pente en début de consommation d'oxygène est proche pour ces trois courbes (Graphique 7). Cela indique qu'un intermédiaire formé est favorisé à plus forte température. Une fois formé cet intermédiaire favorise le clivage du DHSE.

7.2.4 Ajout d'un additif dans le milieu

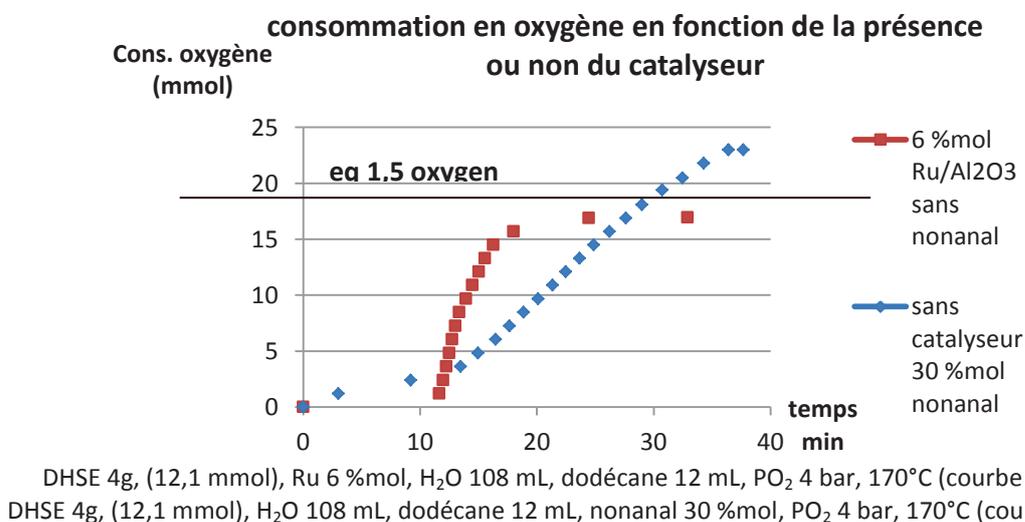
7.2.4.1 L'acide pélargonique

L'acide pélargonique pourrait jouer le rôle de surfactant en début de réaction. Le DHSE est alors introduit dans le réacteur avec 6 %mol de ruthénium. Un ratio dodécane/eau 108/12 est conservé pour cette expérience. 10% mol d'acide pélargonique est ajouté dans le milieu par rapport au DHSE. Le milieu est chauffé puis 4 bar d'oxygène sont introduits. Aucune modification n'est constatée au niveau de la consommation d'oxygène. 78% d'acide pélargonique (introduction de 10% mol prise en compte dans le résultat) et 84% d'azélate de méthyle sont titrés en fin de réaction pour un bilan carbone de 92%.

7.2.4.2 Le nonanal

Le mécanisme d'oxydation du nonanal passe par un intermédiaire de type peracide. D'ailleurs l'utilisation d'un aldéhyde comme co-réactif en présence d'oxygène est rapporté dans la littérature.¹¹⁴ Ce composé est-il capable d'oxyder le diol ? Le réacteur est nettoyé plusieurs fois pour éliminer toutes traces de métaux.

Graphique 8 : Oxydation du DHSE en présence de 30 %mol d'aldéhyde



Le résultat montre que l'oxydation du diol est possible sans catalyseur. Cependant les rendements titrés après 40 min de réaction sont inférieurs à ceux utilisant le catalyseur. 53% d'acide pélargonique et 55% d'acide azélaïque sont obtenus. L'analyse révèle aussi la présence de 10% d'hydroxycétone, ainsi que 3% de dicétone. Le bilan carbone est de 78% (90% avec le catalyseur). Il est probable que la présence d'aldéhydes dans le milieu réactionnel favorise le clivage du DHSE. Un blanc consistant à placer le diol, le dodécane, l'eau et l'oxygène à 170 °C ne conduit à aucune consommation en 2 h.

7.2.5 Recyclage du catalyseur Ru/Al₂O₃

Ces conditions sont idéales pour être transposées en réacteur continu de type lit fixe. Pour cela la stabilité du catalyseur doit être évaluée. La charge de catalyseur engagée pour ce recyclage est diminuée à 2 %mol. Une désactivation du catalyseur sera d'autant plus visible que la quantité introduite est faible.

Tableau 15 : Recyclage du Catalyseur.

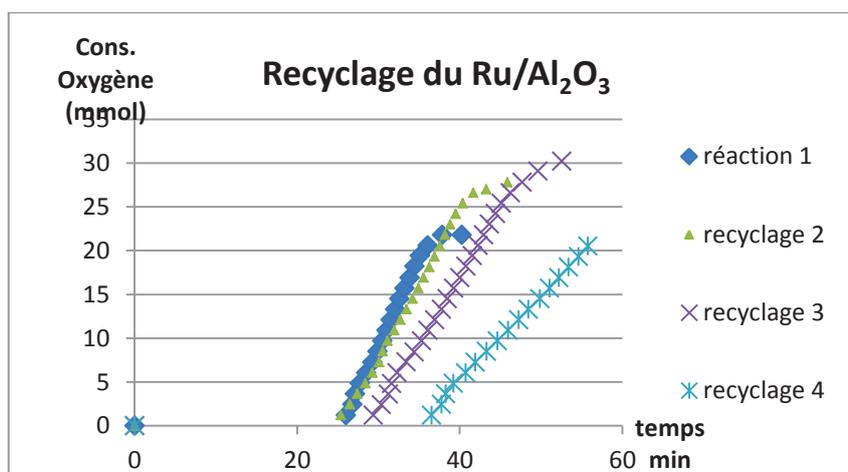
| Entrées/ recyclage | t (min) | Cat. % mol | Rdt % ^c | | | | | | | | |
|-----------------------|---------|---------------|--------------------|-----------|----|-----------|-----|--------------|------|----|----|
| | | | BC % | C9 Acides | | C8 Acides | | C9 Aldéhydes | | KA | DK |
| | | | | PA | AM | OA | SAM | NAL | AZAL | | |
| 1^a | 40 | 2 | 92 | 76 | 82 | 6 | 5 | 2 | 2 | 5 | 3 |
| 2 | 45 | 1,8 | 88 | 74 | 78 | 6 | 5 | 2 | 2 | 5 | 4 |
| 3 | 50 | 1,6 | 85 | 75 | 77 | 6 | 4 | 1 | 1 | 3 | 3 |
| 4 | 55 | 1,4 | 83 | 62 | 66 | 4 | 4 | 4 | 6 | 4 | 10 |
| 5^b | 55 | 1,4 | 86 | 80 | 79 | 6 | 4 | - | - | 2 | 2 |

Conditions : ^a DHSE 4g, (12,1 mmol), Ru 2 %mol, H₂O 108 mL, dodécane 12 mL, PO₂ 4 bar, 170 °C.
^b DHSE 4g, (12,1 mmol), Ru 1,4 %mol neuf, dodécane 12 mL, PO₂ 4 bar, 170 °C.
^c déterminés en CPG avec un étalon interne (Eicosane)

Le clivage du DHSE avec 2 %mol de Ru/Al₂O₃ est réalisé en 40 min. Le bilan carbone est de 92%. Les produits majoritaires sont les acides pélargonique et azélaïque mono méthyl ester formés respectivement à 76% et 78%. Une distribution de produit complémentaire comprenant les acides en C8 ainsi que les aldéhydes, KA et DK sont titrés à 16% (Tableau 15 entrée 1). Le catalyseur est lavé à

l'acétate d'éthyle, séché puis engagé de nouveau. Une perte de masse liée aux manipulations de filtration et de séchage diminue la quantité de ruthénium à 1,8 %mol au deuxième recyclage (Tableau 15 entrée 2). Globalement le bilan carbone diminue de 4%, au même titre que le rendement en acides. Le temps de réaction augmente à 45 min. Cette même manipulation est répétée encore deux fois avec à chaque fois une perte en charge catalytique (Tableau 15 entrées 3-4). Cependant une baisse notable du bilan massique à 83% ainsi que la sélectivité vers les produits cibles sont notées (Tableau 15 entrée 4). La pente de chaque recyclage montre une perte d'activité et un temps d'initiation plus long entre les recyclages 2-3-4.

Graphique 9 : Recyclage du ruthénium sur alumine



DHSE 4g, (12,1 mmol), Ru %mol, H₂O 108 mL, dodécane 12 mL, PO₂ 4 bar, 170 °C

Ne pouvant conclure sur la provenance de cette chute de rendement, 1,4 %mol de catalyseur neuf est introduit dans le réacteur (Tableau 15 entrée 5). Afin de pouvoir comparer les résultats, le temps de réaction (55 min) est volontairement identique entre le recyclage 4 et le test entrée 5. Le catalyseur neuf permet de former sélectivement les deux acides avec un rendement de 80%. Ces résultats démontrent que le Ru/Al₂O₃ se désactive. Il est connu dans la littérature¹⁰⁷ qu'un lavage basique permet de régénérer le catalyseur.

Le catalyseur issu du 4^{ème} recyclage a été traité dans une solution de soude à 1 M pendant 30 minutes. Le catalyseur est filtré et lavé à l'eau pure jusqu'à pH neutre puis séché. La phase aqueuse alcaline est réservée puis ramenée à pH 2 avec de l'acide chlorhydrique 1 M. La phase aqueuse acidifiée est extraite plusieurs fois avec de l'acétate d'éthyle. Une analyse CPG montre une quantité non dosée d'acide azélaïque.

Le catalyseur lavé est de nouveau engagé en réaction avec 3 g de DHSE représentant une charge catalytique de 2 %mol. La calibration du milieu réactionnel a mis en évidence la formation sélective

de 80% d'acides. Avec un bilan carbone de 90%. Nous pouvons conclure que le traitement basique a permis de retrouver les rendements initiaux.

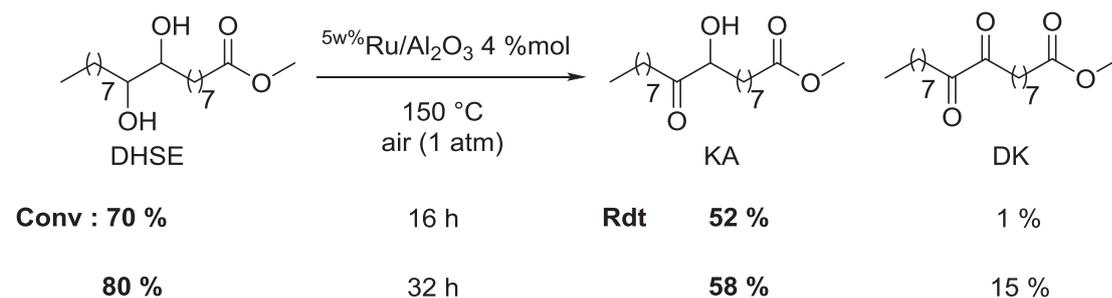
Finalement la phase aqueuse prélevée à chaud lors du premier recyclage a été envoyée en ICP à l'IRCELYON. La phase aqueuse contient 0,0003 g/L de ruthénium, soit une quantité négligeable compte tenu de la précision. Le Ru/Al₂O₃ commercial et utilisé 5 fois a été soumis à une minéralisation. Cependant, une minéralisation incomplète du catalyseur n'a pas permis de connaître la masse de ruthénium déposé sur alumine pour le catalyseur commercial ainsi que celui soumis à 5 recyclages (voir ANNEXE 1).

8 DISCUSSION DU MECANISME DE LA REACTION

Cette étude montre que l'oxydation des aldéhydes en acides est sélective dans un solvant organique. Cette oxydation contrôlée a permis d'avoir un bilan carbone supérieur à 90%. Cependant, la formation des aldéhydes en début de réaction, reste à étudier. Une réaction entre le substrat et le catalyseur ou l'oxygène et le catalyseur ou les trois favorisent le clivage du diol en aldéhydes. Comme décrit dans la littérature, le Ru(OH)_x/Al₂O₃ ou le Ru/Al₂O₃ sont très actifs pour l'oxydation d'alcools. Le mécanisme associé à ces oxydations est en faveur de la mono-oxydation du diol en cétoal plutôt qu'un clivage direct (Schéma 27).

Par exemple, Le Ru/Al₂O₃ engagé avec le DHSE sans solvant sous 1 atmosphère d'air à 150 °C forme le cétoal comme illustré sur le schéma ci-dessous.

Schéma 50 : Déshydrogénation aérobie d'un diol en présence de Ru/Al₂O₃



A t = 16 h 70% du diol sont convertis. L'analyse RMN du proton donne 52% de KA formés et 1% de DK. En laissant cette réaction 16 h supplémentaires, KA est oxydé en DK. Ces résultats démontrent que dans des conditions sans solvant, et sous atmosphère d'oxygène, les produits de mono oxydation sont privilégiés par rapport au clivage direct.

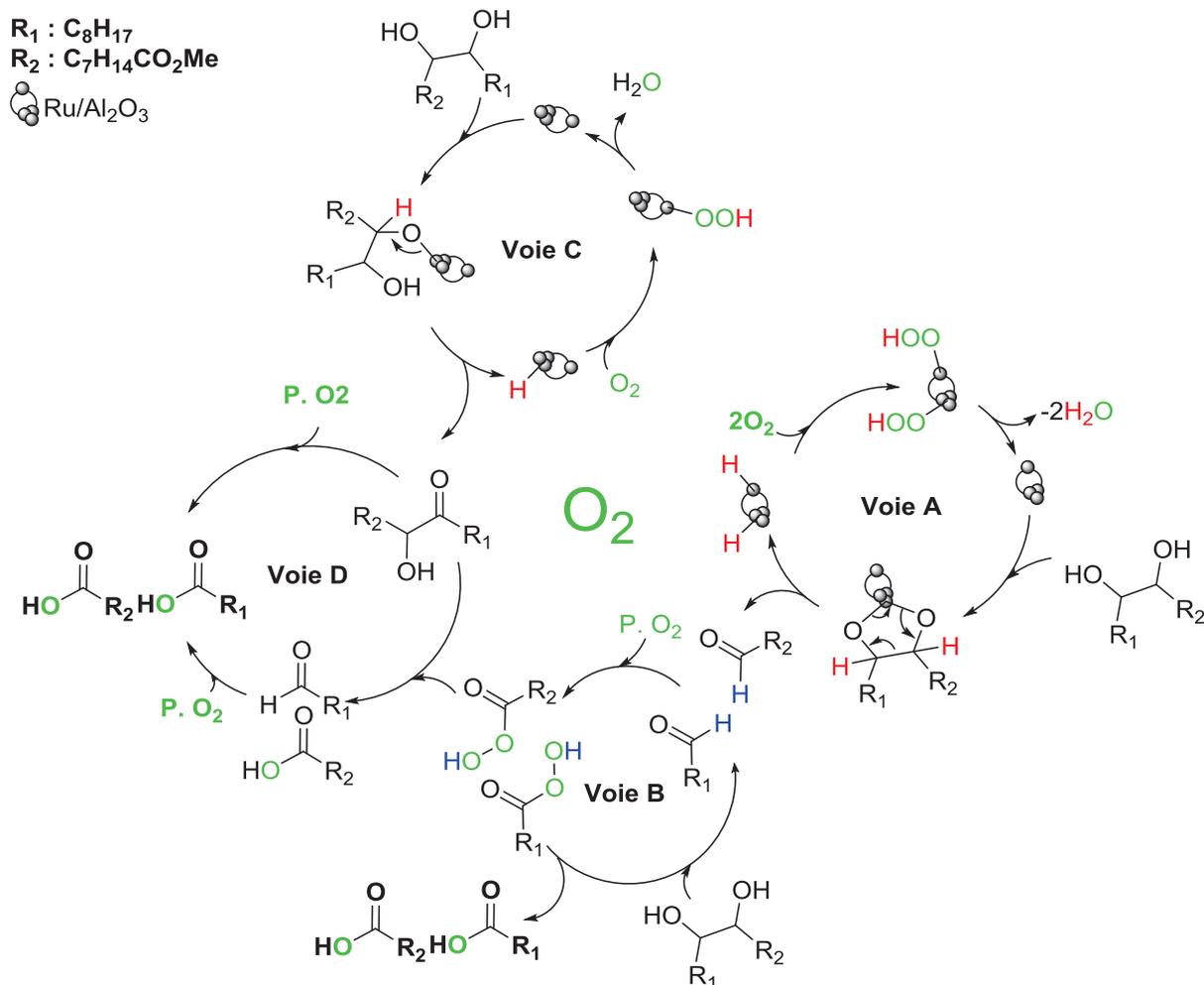
Nous avons aussi constaté que le clivage complet du cétoal sous pression d'oxygène à 100 °C forme seulement 40% d'acides. Cela signifie que le cétoal est un intermédiaire mais que la coupure ne sera

pas sélective à 100% pour les produits acides. L'étude des produits formés au cours du temps montre que le clivage en aldéhydes est favorisé dans nos conditions en début de réaction alors que KA et DK sont titrés à moins de 10% au cours du temps. Ces aldéhydes sont oxydés en acides sous pression d'oxygène. L'oxydation d'un aldéhyde est sélective pour l'acide lorsque l'oxygène n'est pas limitant dans le milieu. En revanche, la présence d'un alcool peut inhiber la propagation radicalaire de l'oxydation.¹²¹ L'oxydation des aldéhydes est probablement favorisée pour des conversions importantes du diol. Lorsque le nonanal est placé avec le diol sous pression d'oxygène, une auto-oxydation se produit. Cependant la réaction est plus lente, la sélectivité dans ce cas chute en faveur de nombreux sous-produits. Cela démontre que le catalyseur joue un rôle dans ce système en initiant le clivage en aldéhydes, et en contrôlant l'oxydation du diol pendant l'oxydation des aldéhydes. Par ailleurs lorsque le catalyseur est introduit en faible quantité ou retiré (

Graphique 8, Graphique 9), la consommation d'oxygène dépasse largement 1,5 équivalents renforçant le rôle du catalyseur dans ce système. K. Kaneda⁹⁹ a utilisé un aldéhyde associé à l'oxygène comme oxydant secondaire du ruthénium pour l'oxydation de double liaison. Ainsi en s'oxydant les aldéhydes présents dans le milieu interagissent avec le catalyseur et favorisent le clivage du diol en aldéhydes. Ceci pourrait expliquer la pente en début de réaction lors de nos travaux en milieu bi-phasique dodécane-eau. Enfin, des résultats dans le quatrième chapitre (IV 3.2.2) concernant la valorisation des hydroxycétones en acides démontrent que la fonction cétole (KA) est clivée en acide et aldéhyde dans un mélange eau oxygénée/acide formique (autrement dit un peroxyacide). Nous avons placé KA dans des conditions de coupure oxydante pendant 2 h avec 30% de nonanal sous 4 bar d'oxygène. Le but de cette manipulation étant de voir si les intermédiaires d'oxydation des aldéhydes clivent KA en acide. Une conversion estimée à 60% de KA a été mesurée, en faveur de DK 40%, cependant, 15% d'acide azélaïque mono méthyl ester sont formés.

A partir des expériences menées et des informations issues de la littérature, un schéma réactionnel est proposé pour le clivage du DHSE selon plusieurs voies (**Erreur ! Référence non valide pour un signet.**). 4 voies sont présentées. Elles interviennent toutes durant le clivage du diol. La **voie A** semble être majoritaire au cours du clivage. Elle découle de l'étude des produits formés au cours du temps et explique la formation majoritaire des aldéhydes dans les conditions mises au point. Cette **voie A** nécessite la présence d'oxygène en abondance et du catalyseur. La **voie B**, comprend l'oxydation des aldéhydes en peroxyacides et l'accès aux acides. Cependant nous avons pu constater que l'oxydation d'un aldéhyde à haute température associé au DHSE clive le diol en faveur des acides.

Schéma 51 : Mécanisme de clivage du DHSE en présence de Ru/Al₂O₃



Une auto-oxydation non sélective entre alors en compétition avec l'oxydation directe des aldéhydes en acides. La **voie C** est minoritaire mais n'est pas négligé car l'hydroxycétone ainsi que la dicétone sont formés au cours du temps. L'hydroxycétone est un intermédiaire décrit par A. Kockritz, ainsi que C. Venturello et est observée dans ce travail. Cet intermédiaire est clivé en acides sous pression d'oxygène. Les peracides formés durant cette oxydation peuvent réagir avec KA selon un mécanisme de type Baeyer-Villiger formant un aldéhyde et un acide (**voie D**). Les résultats de ce travail tendent à mettre en avant les **voies A et B** majoritaires par rapport aux **voies C et D**. Le rendement global associé à ce mécanisme en milieu biphasique dodécane eau est de l'ordre de 80% en acides cibles. Les produits de déshydrogénation DK et KA sont titrés à moins de 10% en fin de réaction. La réaction est rapide limitant les sous-produits (acétals et esters) et favorise la sélectivité pour les acides pèlargonique et azélaïque mono méthyl ester.

9 CONCLUSION

A partir de résultats préliminaires, montrant qu'un diol biosourcé (DHSE) peut être clivé sous pression d'air avec un catalyseur hétérogène, une étude complète a été réalisée. Ces travaux avaient pour but d'une part de comprendre le mécanisme de la réaction de clivage et d'autre part envisager une montée en échelle. La compréhension du mécanisme ainsi que les réactions secondaires en compétition dans ce procédé ont été identifiées. Chaque partie de l'étude a joué un rôle dans l'optimisation du procédé, car des solutions ont été proposées pour contourner ou favoriser les réactions limitantes. En partant d'un rendement de 20%, l'optimisation des conditions réactionnelles ont conduit à des bilans massiques supérieurs à 90% ainsi qu'une sélectivité de 80% pour l'acide pélargonique et l'acide azélaïque mono méthyl ester.

Dans un contexte général les points suivants peuvent être mis en avant :

- ✓ L'utilisation d'un catalyseur hétérogène.
- ✓ Pas d'acide ou de base ne sont ajoutés dans le milieu réactionnel.
- ✓ Un solvant organique peut être associé à l'eau.
- ✓ Les temps de réaction peuvent être courts selon la température employée.

Un point important à souligner est le prix élevé du catalyseur. Les recyclages en batch ont été réalisés mais ne sont pas suffisants pour démontrer que le catalyseur peut atteindre des TON très élevés. Cette réaction est à ce jour transposée du réacteur batch vers un lit fixe. Une étude sur lit fixe permettra de prouver si le catalyseur Ru/Al₂O₃ est recyclable.

III MISE AU POINT DE VOIES D'ACCES DE LA FONCTION HYDROXYCETONE

La fonction hydroxycétone issue de l'oxydation du 9,10-dihydroxystéarate de méthyle a été proposée dans le chapitre précédent (II.5.1.1) comme un intermédiaire de la coupure oxydante du diol. Dans notre étude, KA est formé au cours du clivage du diol mais n'est pas l'espèce majoritaire formée en comparaison avec la coupure directe du diol en aldéhydes. Nous nous sommes intéressés à sa préparation, peu détaillée dans la littérature, en faisant le choix de développer une méthode respectueuse de l'environnement. Par ailleurs nous verrons dans le chapitre suivant (IV) que la fonction acyloïne peut être considérée comme une molécule plateforme vers d'autres substrats d'intérêt.

1 METHODE DE PREPARATION DE LA FONCTION ACYLOINE

Historiquement, la fonction hydroxycétone est préparée par la réaction de condensation benzoïne.¹²³ Deux aldéhydes en présence d'un carbène, comme le cyanure de potassium, réagissent par un processus « Umpolung. » Dans cette étude, le produit KA pourrait être synthétisé par ce processus, cependant les aldéhydes précurseurs ne sont pas biosourcés et coûteux, notamment AZAL. D'autres stratégies sont possibles et détaillées dans les paragraphes suivants.

1.1 OUVERTURE D'EPOXYDE

La synthèse de KA est très peu détaillée dans la littérature. Une seule publication de 1965 révèle l'accès à ce produit.¹²⁴

Schéma 52 : Synthèse de KA par l'ouverture d'époxyde



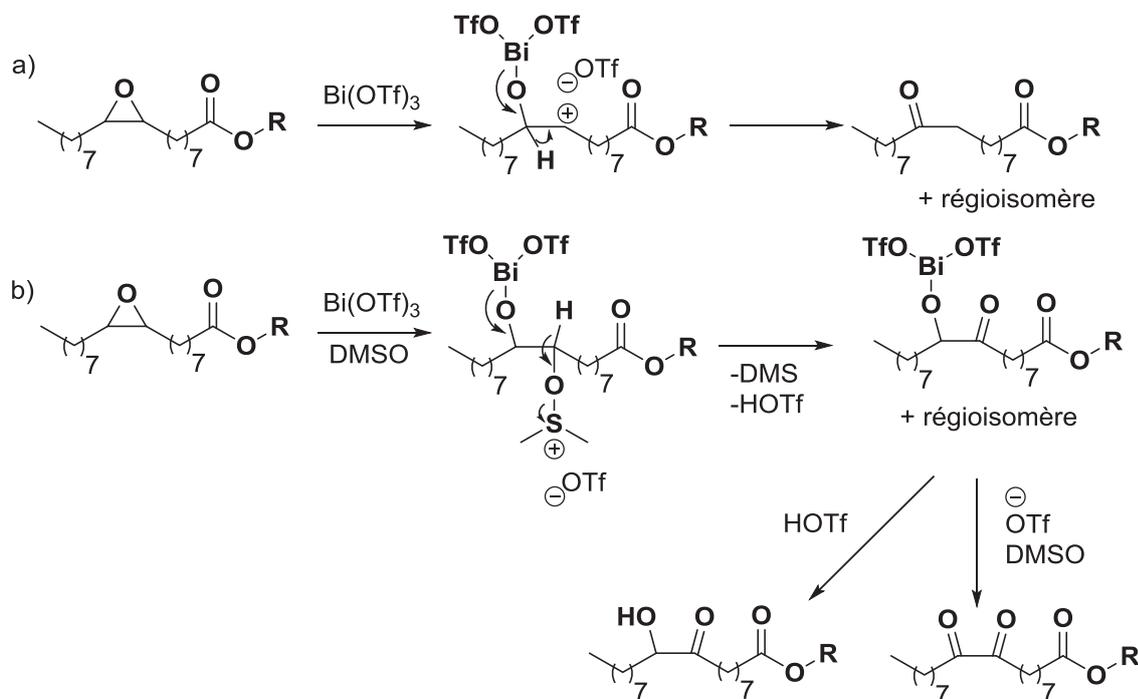
Plus précisément, l'époxyde de stéarate de méthyle (ESE) est converti en KA (63%), en présence de trifluorure de bore dans le DMSO (Schéma 52). L'ouverture d'époxyde en hydroxycétone est décrite sur d'autres substrats tels que l'époxyde cyclohexane. L' α -hydroxycyclohexanone est obtenue à 91% en quelques minutes en présence de montmorillonite KSF (100 %massique) et de 1 équivalent de DMSO

¹²³ Kürti, L., Czako, B., Strategic applications of Named reactions in organic synthesis, Elsevier, Benzoin and retro-benzoin condensation, **2005**, p54.

¹²⁴ Brousse, E., Lefort, D., C. R. Acad. Sci., **1965**, 261, 1990-1991.

sous irradiation micro-ondes.¹²⁵ Lors de l'ouverture de l'époxyde, différents produits peuvent être obtenus, la monocétone,¹¹³ la dicétone¹²⁶ ou encore des aldéhydes.¹²⁷ Lorsque les produits sont obtenus en mélange, leur séparation est difficile. De plus, au cours de la réaction du DMS (sulfure de diméthyle), gaz odorant, toxique et inflammable, est libéré.

Schéma 53 : Ouvertures d'époxydes en présence de triflate de bismuth¹¹³



L'ouverture d'un époxyde en présence d'un acide de Lewis sans DMSO conduit à la formation de la monocétone. En présence de DMSO, la dicétone et l'hydroxycétone peuvent être formées (Schéma 53). Le molybdate d'ammonium associé à l'eau oxygénée permet seulement l'oxydation des époxydes terminaux.¹²⁸

1.2 ETAT DE L'ART PLUS LARGE POUR LA PREPARATION DE LA FONCTION ACYLOÏNE

Le permanganate de potassium dilué réagit avec l'acide oléique dans l'eau en présence de KOH (1 éq./acide oléique), pour former l'acide 9,10-cétohydroxystéarique avec un rendement de 75%.¹²⁹ Le pH de la réaction doit être compris entre 9 et 9,5 pour observer une bonne sélectivité en faveur du produit céto. L'oxydation directe de doubles liaisons en céto est également décrite en

¹²⁵Villemin, D., Hammadi, M., *Synthetic Commun.*, **1995**, 25, 3141-3144.

¹²⁶Antoniotti, S., Dunach, E., *J. Mol. Cat. A*, **2004**, 208, 135-145.

¹²⁷Antoniotti, S., Golebioski, J., Cabrol-bass, D., Dunach, E., *J. Mol. Struct. THEOCHEM*, **2006**, 763, 155-159.

¹²⁸Ismail, N., Nageswara Rao, R., *Chem. Lett.*, **2000**, 844-845.

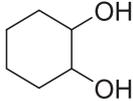
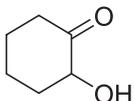
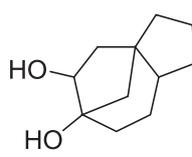
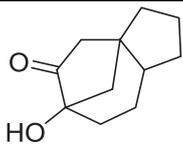
¹²⁹Coleman, J. E., Ricciuti, C., Swern, D., *J. Am. Chem. Soc.*, **1956**, 78, 5342-5345.

présence de ruthénium et d'oxone (5 éq.) en milieu basique NaHCO₃ (2,3 éq.).¹³⁰ Le motif cétole est accessible selon d'autres schémas réactionnels tels que la dihydroxylation de Sharpless d'éther d'énol ou un éther d'énol silylé,¹³¹ l'acyloine condensation,¹³² l'oxydation par le mCPBA d'un éther d'énol triméthylsilylé¹³³ ou encore la condensation d'un chlorure d'acide avec un ester en présence de iodure de samarium et d'iodure de nickel.¹³⁴

1.3 MONO-OXYDATION DE DIOLS

Une alternative à l'ouverture d'époxyde en cétole est la mono-oxydation d'un diol. Les réactifs classiques tels que l'iode hypervalent,¹³⁵ le chrome,¹³⁶ le cérium¹³⁷ conduisent aux aldéhydes directement. D'un point de vue méthodologique, certains réactifs développés pour l'oxydation d'alcools secondaires sont adaptés pour oxyder un diol. Par exemple les oxydants : acide 2-iodoxybenzoïque (IBX), dioxirane de diméthyle (DMDO), NaOCl, ainsi que des voies enzymatiques ont été utilisés pour la synthèse de cétoles.¹³⁸ Cependant lors de ces études, l'accès à la fonction acyloine n'apparaît qu'en exemple parmi l'oxydation d'alcools.

Tableau 16 : Conditions sélectives d'accès au hydroxycétole à partir d'un diol

| Entrées | Substrats | Produits (Rdt) | Conditions | Réfs. |
|---------|---|---|--|-------|
| 1 |  |  (96) | Dioxirane 1,2 éq. CH ₂ Cl ₂ /acétone 7/3 0 °C - 8 h | 139 |
| 2 |  |  (72) | Cl ₂ , 4 éq., Et ₃ N 12 éq. DMSO 0,7 mL CHCl ₃ 0,1 M -78 °C 2 h puis Ta | 140 |

¹³⁰Plietker, B., Niggemann, M., *Org. Biomol. Chem.*, **2004**, 2, 2403-2407.

¹³¹Hashiyama, T., Morikawa, K., Sharpless, K. B., *J. Org. Chem.*, **1992**, 57, 5067-5068.

¹³²Finley, K. T., *Chem. Rev.*, **1964**, 64, 573-589.

¹³³Rubottom, G. M., Vazquez, M. A., Pelegrina, D. R., *Tetrahedron. Lett.* **1974**, 15, 4319-4322.

¹³⁴Machrouhi, F., Namy, J-L., Kagan, H. B., *Tetrahedron. Lett.*, **1997**, 38, 7183-7186.

¹³⁵Duke, F. R., *J. Am. Chem. Soc.*, **1947**, 69, 3054-3055.

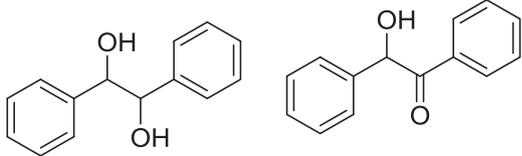
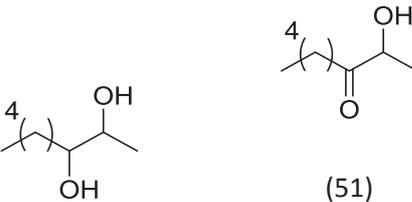
¹³⁶Kwart, H., Ford, J. A., Corey, G. C., *J. Am. Chem. Soc.*, **1962**, 84, 1252-1256

¹³⁷Trahanovsky, W. S., Gilmore, J. R., Heaton, P. C., *J. Org. Chem.*, **1973**, 58, 760-763.

¹³⁸Arterburn, J. B., *Tetrahedron*, **2001**, 57, 9765-9788.

¹³⁹D'Accolti, L., Detomaso, A., Fusco, C., Rosa, A., Curci, R., *J. Org. Chem.* **1993**, 58, 3600-3601.

¹⁴⁰Corey, E. J., Kim, C. U., *Tetrahedron Lett.*, **1974**, 3, 287-290.

| | | | |
|---|---|--|-----|
| 3 |  | NBS 2 éq., Cu(OTf) ₂ 0,1 éq. K ₂ CO ₃ 2 éq. CHCl ₃ , Ta, 3 h | 141 |
| 4 |  | Me ₂ SnCl ₂ 0,1 éq. Et ₄ NBr 1 éq. MeOH 0,2 M electrolyse (100 mA) | 142 |
| 5 |  | NaBrO ₃ /NaHSO ₃ 1:1 1,2 éq., H ₂ O:CH ₃ CN, 1.1:1 0, 25 M, pH = 1,7 Ta, 6 h. | 143 |
| 6 |  | [C ₅ H ₅ N(CH ₂) ₁₅] ⁻ CH ₃] ₃ {PO ₄ [W(O)(O ₂) ₂] ₄ } 1 %mol H ₂ O ₂ 6 éq. CHCl ₃ - reflux - 16 h | 144 |
| | (34) régioisomère | | |

Des produits de coupure ainsi que la dicétone sont des réactions secondaires observées. Le Tableau 16 réunit quelques méthodes sélectives permettant l'accès aux cétoles par oxydation de diols. Le dioxirane (Tableau 16 entrée 1) oxyde sélectivement les diols en hydroxycétone. Le réactif de E. J. Corey et C. U. Kim¹⁴⁰ (Tableau 16 entrée 2) est également efficace, cependant les exemples choisis possèdent tous un alcool quaternaire évitant la suroxydation. Le *N*-Bromosuccinimide¹⁴¹ en quantité stœchiométrique permet la formation du cétole en présence de cuivre et en milieu basique (Tableau 16 entrée 3). L'oxydation électrochimique de diols a été développée par O. Onomura¹⁴¹ en présence d'un catalyseur dérivé de l'étain (Tableau 16 entrée 4). Le bromate de sodium (Tableau 16 entrée 5)

¹⁴¹Onomura, O., Arimoto, H., Matsumura, Y., Demizu, Y., *Tetrahedron Lett.*, **2007**, *48*, 8668–8672.

¹⁴²Maki, T., Iikawa, S., Mogami, G., Harasawa, H., Matsumura, Y., Onomura, O., *Chem. Eur. J.*, **2009**, *15*, 5364–5370.

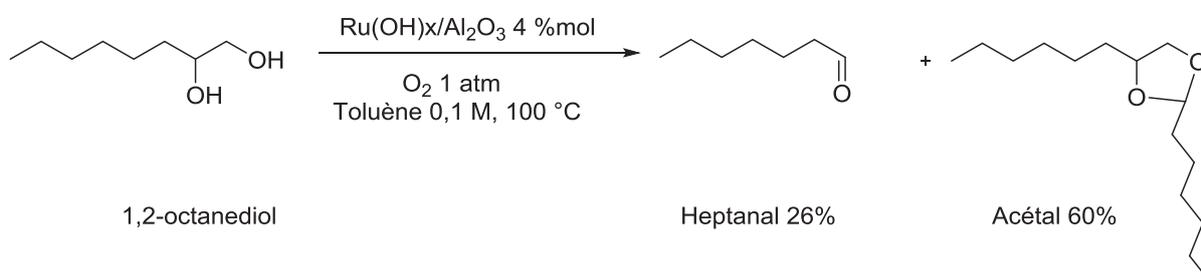
¹⁴³Bierenstiel, M., D'Hondt, P. J., Schlaf, M., *Tetrahedron*, **2005**, *61*, 4911–4917.

¹⁴⁴Sakata, Y., Ishii, Y., *J. Org. Chem.*, **1991**, *56*, 6233–6235.

oxyde le cyclohexanediol à 99% en hydroxycyclohexanone en 6 heures à température ambiante. Le pH de la réaction doit être acide (1,7) et du bisulfite de sodium est ajouté en proportion stœchiométrique. Ces conditions permettent d'oxyder une variété de diols avec de bons rendements cependant une quantité importante de sels est générée. L'eau oxygénée¹⁴⁴ (Tableau 16 entrée 4) est un oxydant peu coûteux et accessible, cependant le catalyseur "peroxotungstophosphate" n'est pas recyclable et certains substrats tel que le cyclohexanediol sont clivés en acides. Ces conditions peuvent être utilisées à l'échelle du laboratoire, mais le coup de traitement des sels formés et des métaux solubles peut freiner le développement d'un procédé industriel.

L'oxydation des alcools primaires et secondaires par catalyse homogène et hétérogène a été largement décrit en présence d'oxydants variés.^{145,146,147,148} Cependant, l'oxydation sélective d'un diol en hydroxycétone utilisant un oxydant tel que l'oxygène ou l'eau oxygénée avec une catalyse hétérogène est un défi pour les chercheurs.¹⁴⁹ L'immobilisation de métaux nobles tel que l'or, le palladium, ou le ruthénium a permis d'oxyder une grande variété d'alcools sous oxygène. Cependant, aucune méthode n'est sélective vers la formation de cétoles. Des réarrangements entre les produits et la matière première sont observés. La coupure oxydante du diol en aldéhyde est la réaction secondaire majoritaire.

Schéma 54 : Oxydation d'un diol



A titre d'exemple, l'oxydation des alcools catalysés par le $\text{Ru(OH)}_x/\text{Al}_2\text{O}_3$ sous oxygène (Schéma 54) ne permet pas de synthétiser l'acyloïne. Le diol est oxydé en aldéhyde. L'aldéhyde réagit avec le diol pour former un acétal.

¹⁴⁵ Kaneda, K., Mitsudome, T., Design of Well-Defined Active Sites on Crystalline Materials for Liquid-Phase Oxidations dans *Modern Heterogeneous Oxidation Catalysis*, Mizuno, N., Wiley VCH, **2009**, p 157-166.

¹⁴⁶ Matsumoto, T., Ueno, M., Wang, N., Kobayashi, S., *Chem. Asian J.* **2008**, 3, 196-214.

¹⁴⁷ Dimitratos, N., Lopez-Sanchez, J. A., Hutchings, G. J., *Chem. Sci.*, **2012**, 3, 20-44.

¹⁴⁸ Parmeggiani, C., Cardona, F., *Green Chem.*, **2012**, 14, 547-564.

¹⁴⁹ Mallat, T., Baiker, A., *Chem. Rev.* **2004**, 104, 3037-3058.

1.4 MONO-OXYDATION DE POLYOLS

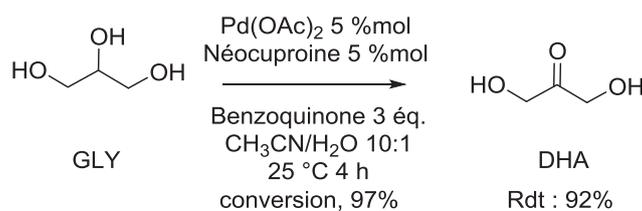
La monoxydation de polyols a également fait l'objet d'études surtout depuis l'intérêt croissant des chercheurs pour les produits biosourcés.

1.4.1 Mono-oxydation par catalyse homogène au palladium

Le palladium est largement décrit comme étant un catalyseur de choix pour l'oxydation d'alcools.¹⁵⁰ Des ligands aminés,¹⁵¹ phosphorés¹⁵² et carbènes¹⁵³ ont été associés au palladium pour renforcer son activité en catalyse homogène et diminuer les quantités de métal utilisées.

R. Waymouth a largement étudié la mono-oxydation de polyols en cétoles. Il a démontré l'efficacité du ligand néocuproïne associé à l'acétate de palladium. L'équipe de recherche propose l'oxydation du glycérol en DHA (Schéma 57).¹⁵⁴

Schéma 55 : Oxydation du glycérol en dihydroxyacétone¹⁵⁴



Ces conditions permettent la monoxydation d'un polyol, avec une très bonne sélectivité de 95% (Schéma 57). Cependant, l'utilisation de benzoquinone fait chuter l'économie d'atome dans cette réaction. Les auteurs ont aussi réalisé cette réaction sous air, en présence d'une plus grande quantité de palladium (10 %mol). Les rendements observés en travaillant sous air sont plus faibles (73%) en 18 h. L'équipe de Waymouth a publié en 2013,¹⁵⁵ l'oxydation de divers polyols en utilisant la benzoquinone, l'air ou l'oxygène comme oxydants. L'utilisation de l'oxygène ou de l'air pose deux problèmes d'un point de vue mécanistique :

- l'oxygène doit être suffisamment présent pour ne pas être limitant dans l'étape d'oxydation du palladium (0) en palladium (II).
- Leurs recherches ont aussi montré que l'oxygène était responsable de l'oxydation du ligand néocuproïne pendant la réaction formant un complexe palladié stabilisé par un carboxylate inactif **G**.

¹⁵⁰Muzart, J., *Tetrahedron*, **2003**, 59, 5789-5816.

¹⁵¹John, L. C., Gunay, A., Wood, A. J., Emmert, M. H., *Tetrahedron*, **2013**, 69, 5758-5764.

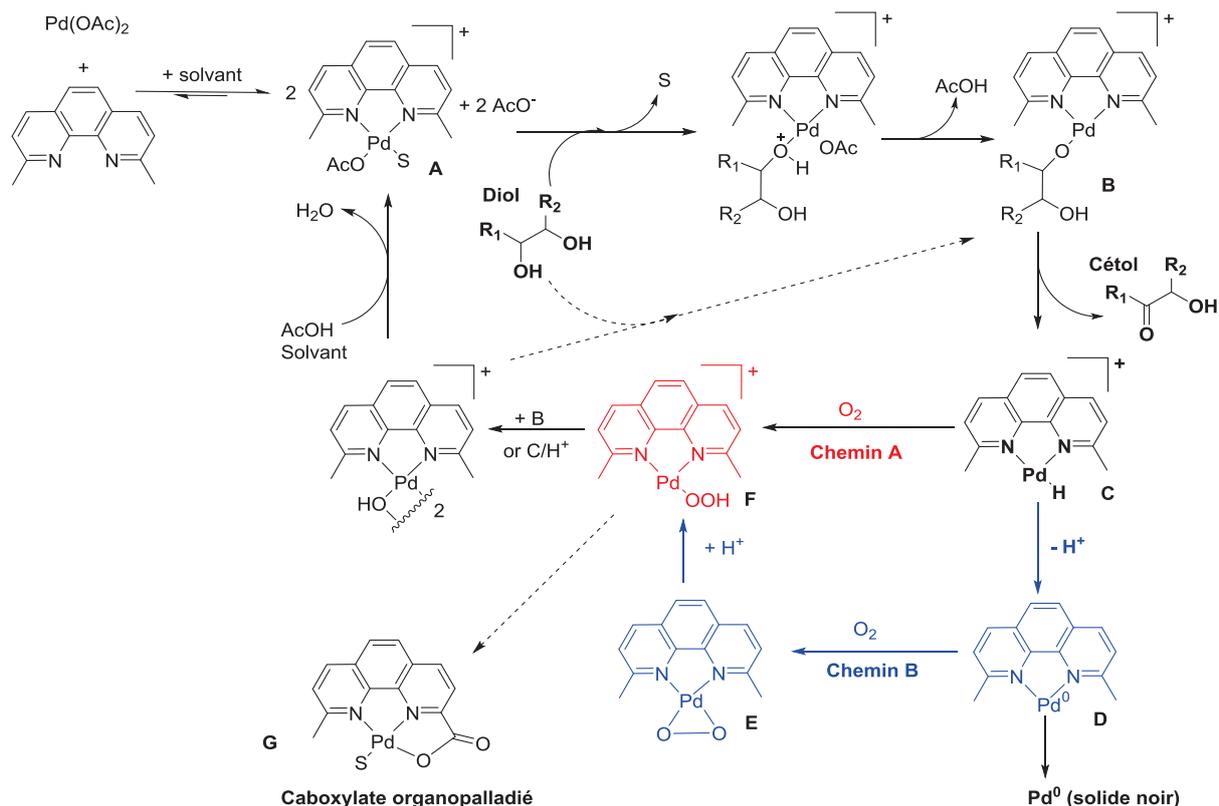
¹⁵²Gowrisankar, S., Neumann, H., Gordes, D., Thurow, K., Jiao, H., Beller, M., *Chem. Eur. J.* **2013**, 19, 15979-15984.

¹⁵³Sigman M. S., David R., Jensenacc, D. R., *Chem. Res.* **2006**, 39, 221-229.

¹⁵⁴Painter, R. M., Pearson, D. M., Waymouth, R. M., *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2010**, 49, 9456-9459.

¹⁵⁵Chung, K., Banik, S. M., De Crisci, A. G., Pearson, D. M., Blake, T. R., Olsson, J. V., Ingram, A. J., Zare, R. N., Waymouth R. N., *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, 135, 7593-7602.

Schéma 56 : Mécanisme d'oxydation d'un diol en hydroxycétone par catalyse au palladium



Le détail du mécanisme publié en 2007¹⁵⁶ est présenté ci-avant (Schéma 56). Dans un premier temps, la néocuproïne se complexent au palladium, formant le monomère cationique **A**. Le diol se coordine au complexe **A** pour former **B** subissant une déshydrogénation et libérant le **cétole** cible ainsi que le complexe **C**. Ce dernier est réoxydé en présence d'oxygène en passant par l'intermédiaire complexe peroxy **F**. A cette étape, le méthyle présent sur la néocuproïne peut être oxydé en complexe **G** inactif. L'eau oxygénée est libérée et dégradée lors de l'insertion d'une nouvelle molécule de diol. Les auteurs ont contourné le problème en travaillant avec un ligand néocuproïne trifluorométhylé¹⁵⁷ (inoxydable) mais ce ligand est moins efficace.

Récemment, le groupe a décrit l'effet de l'ajout de dérivé phénolique, (2,6-diisopropylphénol) permettant de réduire considérablement la charge catalytique engagée dans les réactions de mono-oxydation de polyols en limitant l'oxydation du ligand.¹⁵⁸ Les conditions développées par R. Waymouth permettent de mono-oxyder un polyol sous oxygène. Le coup et le recyclage du catalyseur restent problématiques.

¹⁵⁶De Crisci, A. G., Chung, K., Oliver, A. G., Solis-Ibarra, D., Waymouth, R.M., *Organometallics*, **2007**, *32*, 2257-2266

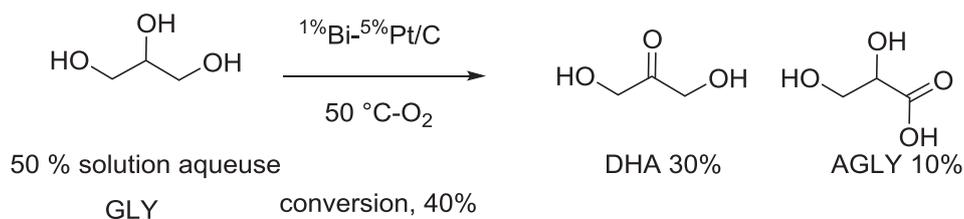
¹⁵⁷Pearson, D. M., Conleyn N. R., Waymouth, R. M., *Organometallics*, **2011**, *30*, 1445-1453.

¹⁵⁸Kevin Chung, K., Waymouth R. M., *ACS Catal.* **2016**, *6*, 4653-4659.

1.4.2 Mono-oxydation de polyols par catalyse hétérogène sous oxygène

Comme évoqué précédemment, l'oxydation d'un diol sous oxygène avec un catalyseur hétérogène conduit à plusieurs produits secondaires. La synthèse de la DHA a été étudiée en présence d'un catalyseur bimétallique (Bi-Pt) supporté sur charbon disposé dans un lit fixe (Schéma 57).¹⁵⁹

Schéma 57 : Transformation du glycérol en DHA



Après 3 heures de réaction, la conversion du glycérol est fixe à 40% (Schéma 57). La DHA est produite avec une sélectivité de 80%. L'acide glycérique (AGLY) est un sous-produit de la réaction lié à l'oxydation de l'alcool primaire, ou l'isomérisation de la DHA en aldéhyde, suivie de l'oxydation de l'aldéhyde en acide.

Récemment Pérez-Ramírez¹⁶⁰ a étudié la synthèse de la DHA sous oxygène à partir du glycérol avec un catalyseur d'oxyde ferrique (Fe₂O₃) supporté sur silice. La réaction est effectuée en réacteur continu phase gaz à 350°C. Après 1 heure, les conversions du GLY sont supérieures à 95% et la sélectivité pour la DHA est supérieure à 90%.

2 SYNTHÈSE D'ALPHA-HYDROXYCETONE PAR DESHYDROGENATION D'UN DIOL PAR CATALYSE HOMOGENE AU PALLADIUM

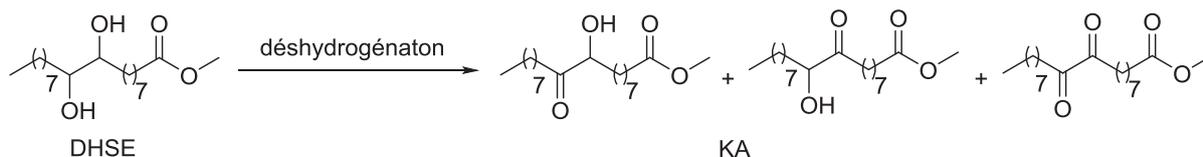
L'analyse des travaux rassemblés dans la littérature montre notamment que la sélectivité vers le produit cétone alcool doit être élevée car la séparation des mélanges obtenus est difficile. L'utilisation d'oxygène comme oxydant terminal est un défi pour contrôler la sélectivité du produit cible.

2.1 METHODE ANALYTIQUE POUR LE CALCUL DES CONVERSIONS DU DIOL EN CETOL PAR RMN DU PROTON

¹⁵⁹Kimura, H., *Appl. Catal. A*, **1993**, 105, 147-158.

¹⁶⁰Lari, G. M., Mondelli, C., Pérez-Ramírez, J., *ACS Catal.*, **2015**, 5, 1453-1461.

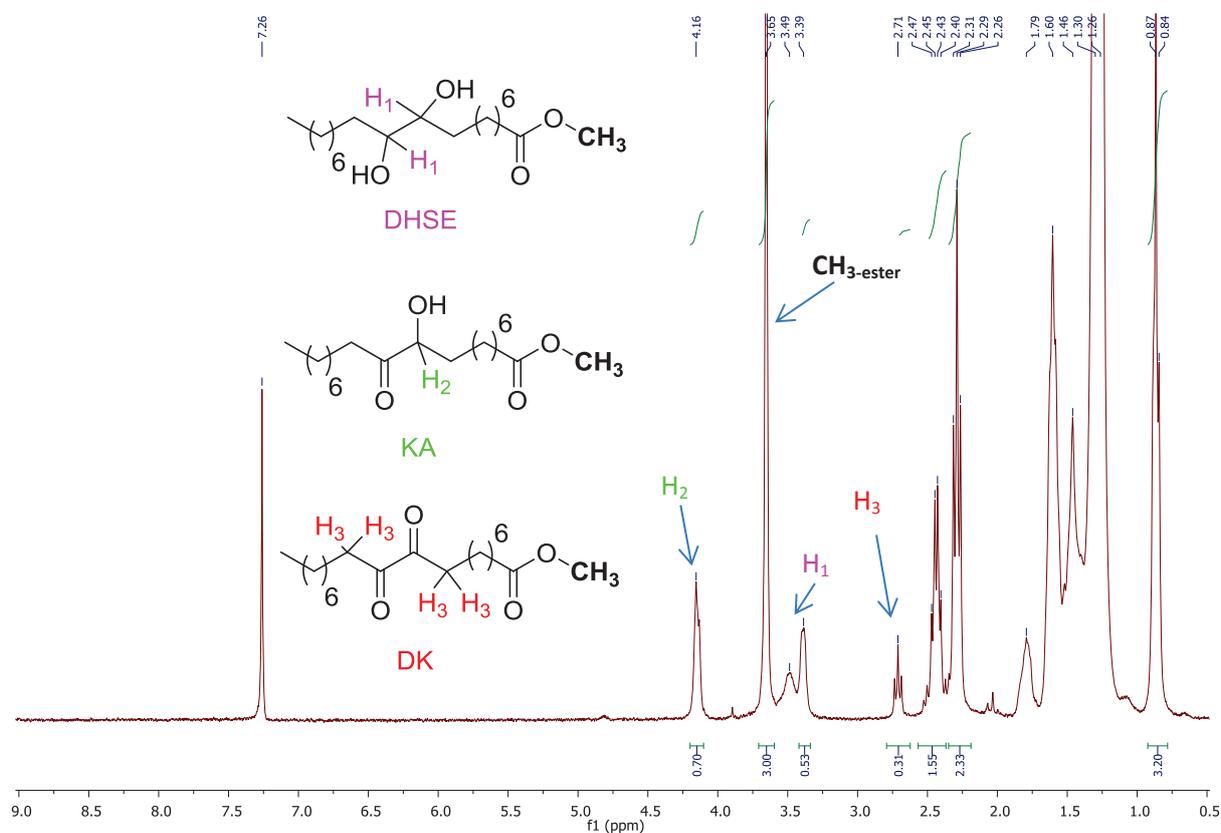
Schéma 58 : Transformation du DHSE en KA



L'analyse RMN du proton Figure 10 nous donne les informations suivantes :

- DK : 4 protons distinctifs : 2,71 ppm H₃
- KA : 1 proton distinctifs : 4,36 ppm H₂ ;
- DHSE : 2 protons distinctifs : 3,39 ppm H₁ ;
- protons en commun : CH_{3-ester}. 3,65 ppm

Figure 10 : Analyse RMN du proton de l'oxydation du DHSE en KA



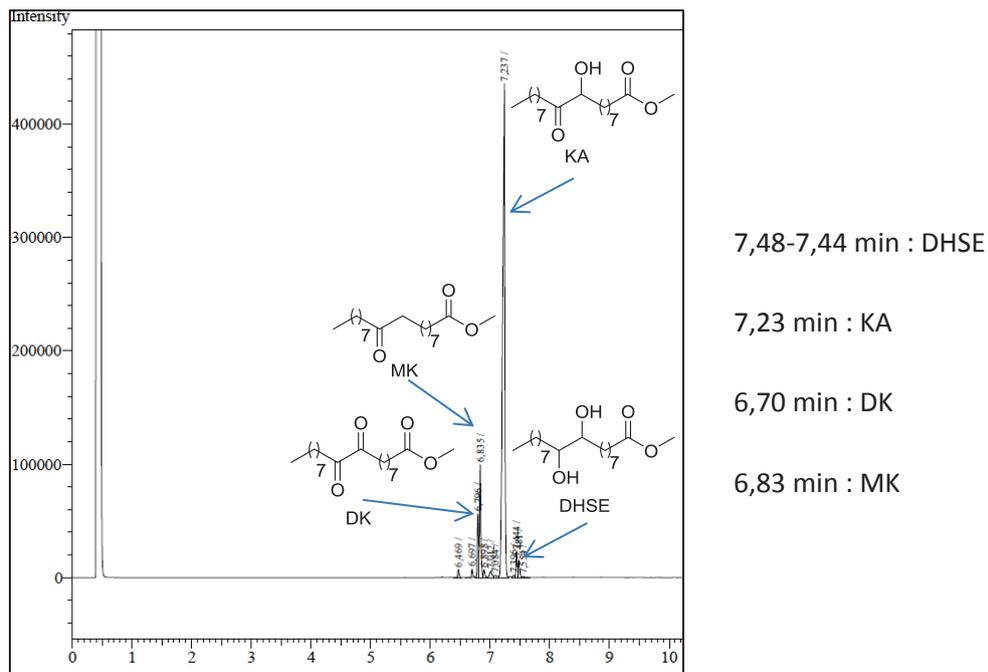
Conversion DHSE% (Intégration CH_{3-ester} = 3) : 100-(intégration H₁/2), dans ce cas, 100-25 = 75% conv.

Rdt. KA%(Intégration CH_{3-ester} = 3) : intégration H₂, dans ce cas, 70% rdt

Rdt. DK%(Intégration CH_{3-ester} = 3) : intégration H₃/4, dans ce cas, 31/4 rdt = 7%.

Dans ce cas (Figure 10), la somme des rendements est supérieure à la conversion du DHSE de 2%. L'analyse CPG de la déshydrogénation permet d'identifier rapidement certains sous-produits issus du clivage de KA, en revanche, les temps de rétentions de DK et de MK sont proches.

Figure 11 : CPG oxydation du DHSE en céto



L'interprétation des résultats (Figure 11) : Conversion du DHSE = 96% ; Rdt : DK = 5% ; MK = 10% ; KA = 76%. En cas de doute sur la conversion, ou les pourcentages de formation des produits, la CPG est corrélée avec la RMN du proton.

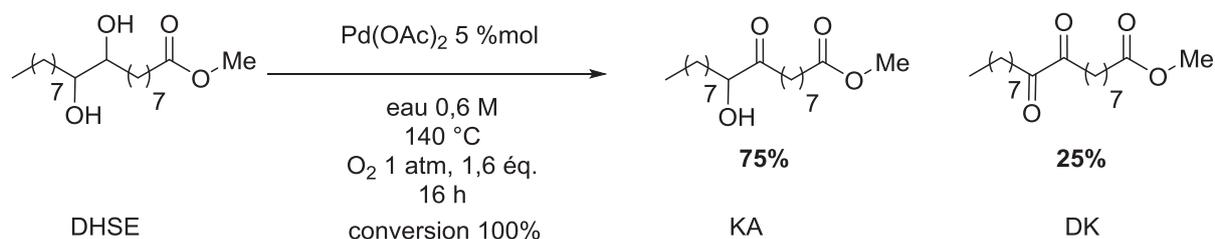
2.2 OXYDATION DU DHSE EN KA DANS L'EAU EN PRESENCE D'ACETATE DE PALLADIUM

En s'inspirant des travaux de Waymouth, la transformation d'un diol en hydroxycétone par une catalyse homogène au palladium a été étudiée au laboratoire.

2.2.1 Oxydation du DHSE dans l'eau résultats préliminaires

Au début de cette étude, le DHSE a été placé dans un tube scellé dans l'eau sous atmosphère d'oxygène en présence de 5% molaire d'acétate de palladium.

Schéma 59 : Oxydation du DHSE dans l'eau en présence de Pd(OAc)₂ sous oxygène



Le DSHE n'est pas soluble dans l'eau et son point de fusion est proche de 100°C. Le mélange a donc été porté à 140°C, afin de limiter la viscosité du milieu. Après 16 heures de chauffage, le diol est entièrement converti, 75% de KA et 25% de DK sont détectés en RMN du proton (Schéma 59). La phase organique est noire et contient le palladium en suspension. Cette même réaction (Schéma 59) a été engagée sous argon, dans ces conditions seuls 7 % de KA ont pu être détectés. Ces résultats montrent l'importance de l'oxygène probablement responsable de la réoxydation du catalyseur au cours de la réaction.

2.2.2 Etude de la quantité de Pd(OAc)₂ introduite

La quantité de palladium introduite est un paramètre important. Les résultats sont résumés dans le tableau suivant :

Tableau 17 : Influence de la quantité introduite d'acétate de palladium

$\text{DHSE} \xrightarrow[\text{eau 0,6 M, 130 °C, O}_2 \text{ 1 atm 1 éq., 4 h}]{\text{Pd(OAc)}_2} \text{KA} + \text{DK}$

| Entrées ^a | Pd(OAc) ₂ %mol | Conv. % ^b | KA % ^b | DK % ^b |
|----------------------|---------------------------|----------------------|-------------------|-------------------|
| 1 | 1.5 | 45 | 41 | 3 |
| 2 | 3 | 90 | 80 | 8 |
| 3 | 6 | 91 | 77 | 8 |
| 4 | 12 | 95 | 78 | 12 |

Conditions: ^a DHSE, 500mg, (1,5 mmol), eau 2,5 mL, tube scellé (40 mL), O₂ 1 atm 1 éq./diol, 130 °C, 4 h.
^b Conversions et rendements évalués en RMN-¹H.

Le volume d'oxygène gazeux disponible dans le tube scellé est estimé à 40 mL, et représente 1,5 mmol soit 1 équivalent par rapport au DHSE. En présence de 1,5 %mol de catalyseur, le diol est converti à 45% en cétone alcool (41%) et dicétone (3%) (Tableau 17 entrée 1). L'augmentation de la charge en catalyseur de 3, 6 et 12 % molaire (Tableau 17 entrées 2-4) conduit à des conversions supérieures à 90%, cependant 3 %mol permettent de limiter la suroxydation de KA (80%) en DK 8% (Tableau 17 entrée 2).

2.2.3 Influence du précurseur de palladium homogène

D'autres précurseurs de palladium ont été testés dans ces conditions. Avec des précurseurs de palladium (0), (Tableau 18 entrées 1-2), 10% de diol sont convertis en 4 heures.

Tableau 18 : Effet du précurseur de palladium

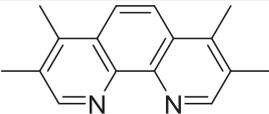
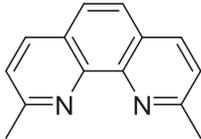
| Entrées ^a | Précurseurs (3 %mol) | Conv. % ^b | KA % ^b | DK % ^b |
|----------------------|------------------------------------|----------------------|-------------------|-------------------|
| 1 | Pd ₂ (dba) ₃ | 10 | 9 | - |
| 2 | Pd ₃ (dba) ₆ | 10 | 9 | - |
| 3 | PdCl ₂ | 10 | 8 | - |

Conditions: ^aDHSE, 500mg, (1,5 mmol), eau 2,5 mL, tube scellé (40 mL), O₂ 1 atm 1 éq./diol, 130 °C, 4 h.
^bConversions et rendements évalués en RMN-¹H.

Un précipité noir est présent dès le début de la réaction. Le palladium (0) est difficilement oxydé en palladium (2) dans ces conditions. De même, le chlorure de palladium (II) ne permet pas d'oxyder le DHSE à plus de 10%. Cette différence de réactivité entre le PdCl₂ et le Pd(OAc)₂ a été observé par K. W. Jung¹⁶¹ lors de l'oxydation du glucose en acide formique dans l'eau. Devant cette différence de réactivité, l'ajout d'un ligand a été testé.

2.2.4 Introduction d'un ligand néocuproïne

Tableau 19 : Ligands du palladium testés

| Entrées ^a | ligands | Conv. % ^b | KA % ^b | DK % ^b |
|----------------------|---|----------------------|-------------------|-------------------|
| 1 |  | 0 | 0 | 0 |
| 2 |  | 89 | 84 | 4 |

Conditions : ^aDHSE, 500mg, (1,5 mmol), Pd(OAc)₂ 2,5 %mol, ligand 3 %mol, eau 2,5 mL, tube scellé (40 mL), O₂ 1 atm 1 éq./diol, 130 °C, 4 h.

^bConversions et rendements évalués en RMN-¹H.

¹⁶¹Zargari, N., Kim, Y., Jung, K. W., *Green Chem.*, **2015**, *17*, 2736-2740.

L'addition de 3 %mol de 3,4,7,8-tétra-méthylphénantroline (Tableau 19 entrée 1), inhibe la réaction puisque la conversion du DHSE est nulle. Ce ligand enrichi fortement en électrons le centre métallique, diminuant les interactions diol/palladium. En revanche, lorsque la néocuproïne est engagée (Tableau 19, entrée 2), 89% du diol est converti en KA 84% et DK 4%.

2.3 OPTIMISATION DE L'OXYDATION DU DHSE PAR CATALYSE HOMOGENE Pd/NEOCUPROÏNE

La sélectivité et le rendement en KA observés en travaillant dans l'eau en présence du ligand néocuproïne sont bons (Tableau 20 entrée 2). La suite de cette étude a pour but d'optimiser ce résultat en travaillant dans les conditions inspirées de celles de R. Waymouth.¹⁵⁵

2.3.1 Oxydation dans le méthanol

L'ajout d'un solvant a été considéré, bien que le DHSE soit un solide peu soluble à basse température dans les liquides organiques usuels d'oxydation tel que l'acétonitrile. Le méthanol a été retenu comme solvant pour cette étude. Le DHSE est soluble dans le méthanol à 50 °C pour des concentrations inférieures à 3 molaires. Les solvants éthers ont été écartés car l'oxygène est utilisé comme co-oxydant. Nous avons tout d'abord évalué l'effet de la concentration dans le méthanol (Tableau 20).

Tableau 20 : Effet de la dilution dans le méthanol sur l'oxydation du DHSE par catalyse au palladium

| Entrées | PO ₂ | [DHSE] _{MeOH} | Conv. % ^c | KA % ^c | DK % ^c |
|----------------------|-----------------------|------------------------|----------------------|-------------------|-------------------|
| 1^a | Atm ^{25°C} | 0,5 | 54 | 49 | 3 |
| 2^a | Atm ^{25°C} | 1,5 | 58 | 54 | 1 |
| 3^a | Atm ^{25°C} | 3 | 77 | 69 | 1 |
| 4^b | 3 bar ^{50°C} | 1,5 | 100 | 90 | 10 |

Conditions : ^a DHSE 1g, (3 mmol), Pd : Ligand = 1 : 1 (4 %mol), tube scellé 40 mL, O₂ = 1 Atm, 0,5 éq.
^b DHSE 4g, (12 mmol), Pd : Ligand = 1 : 1 (4 %mol), réacteur 30 mL, O₂ = 3 bar constant.
^c Conversion et rendement calculés par ratio CPG.

Dans un premier temps, le DHSE (1g) a été introduit dans un tube scellé de 40 mL, en présence de 4 %mol de palladium et de néocuproïne ainsi que 6 mL de méthanol. Le volume d'oxygène gazeux disponible dans le tube scellé est estimé à 34 mL, et représente 1,4 mmol soit 0,46 équivalents par rapport au DHSE (Tableau 20 entrée 1). Dans ces conditions, le produit de départ est converti à 54% pour former sélectivement 49% de KA et 3% de DK. La concentration du diol dans le méthanol est augmentée à 1,5 M (Tableau 20 entrée 2), en diminuant le volume de méthanol introduit, sans incidence sur la conversion par rapport aux conditions de l'entrée 1. Une augmentation significative à 77% est notée à plus forte concentration (Tableau 20 entrée 3), 70% du produit cible sont détectés. Dans ces 3 réactions (Tableau 20 entrées 1-2-3), un dépôt noir est rapidement formé dans le milieu réactionnel. Ce solide noir peut être attribué à la formation d'agrégats de palladium au degré d'oxydation(0) inactif pour l'oxydation des alcools. Afin de favoriser la régénération du palladium (0) en palladium (II), les conditions utilisées (Tableau 20 entrée 2) ont été répétées dans un réacteur autoclave de 30 mL sous 3 bar d'oxygène constant (Tableau 20 entrée 4). Dans ce cas l'oxygène est en excès tout au long de la réaction. Ceci a permis de convertir entièrement le diol et former 90% de KA et 10% de DK. La formation de la dicétone est associée à la suroxydation du produit visé. C'est une réaction limitante dans ce procédé faisant chuter la sélectivité en faveur de KA. La quantité de catalyseur introduite est étudiée.

2.3.2 Influence de la quantité de catalyseur

Une quantité de catalyseur ajustée peut modifier la sélectivité en produit KA.

Tableau 21 : Influence de la quantité de palladium introduit

Pd(OAc)_2 %mol
 Néocuproïne %mol
 Réacteur autoclave 30 mL
 50 °C, O₂ 3 bar constant,
 [DHSE]_{MeOH} = 1,5 M

| Entrées ^a | Pd %mol | Temps (h) | Conv. % ^b | | Rdt. % ^b | |
|----------------------|---------|-----------|----------------------|----|---------------------|----|
| | | | DHSE | KA | DK | DK |
| 1 | 4 | 0,4 | 100 | 90 | 10 | |
| 2 | 2,5 | 1,4 | 99 | 89 | 8 | |
| 3 | 1 | 1 | 67 | 62 | 1 | |

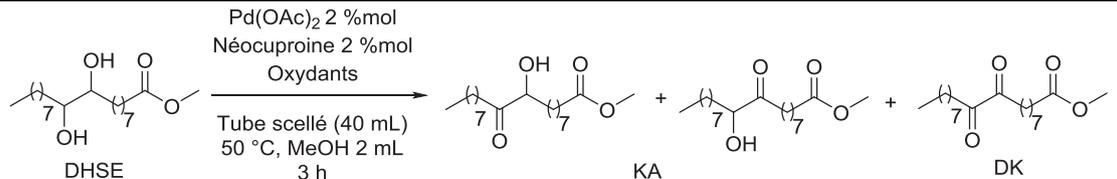
Conditions : ^a DHSE 4g, (12 mmol), Pd : Ligand = 1 : 1 , réacteur 30 mL, O₂ = 3 bar constant.
^b Conversion et rendement calculés par ratio CPG.

La charge de catalyseur introduite est diminuée à 2,5 %mol, la réaction est stoppée après 1 h 25, 99% de conversion du DHSE pour 89% de KA et 8% de DK détectés en CPG (Tableau 21 entrée 2). Le temps de réaction est plus court (25 min), en travaillant avec 4 %mol de palladium, la sélectivité en faveur de KA est identique (Tableau 21 entrée 1). Cette sélectivité est augmentée lorsque 1 % molaire de palladium est introduit (Tableau 21 entrée 3) cependant le temps de réaction est plus long. De plus, prolonger le temps de réaction à 4 heures ne permet pas d'atteindre une conversion du DHSE supérieur à 70%. Le catalyseur est inactif après un certain temps de réaction.

2.3.3 Choix de l'oxydant et influence sur la sélectivité en KA

Comme abordé précédemment, l'oxydation du palladium 0 (noir) en palladium (II) est une réaction limitante dans la transformation du diol en acyloïne. L'oxygène a été choisi comme co-oxydant de choix car c'est un réactif disponible à grande échelle. Cependant nous avons choisi de tester la benzoquinone et l'eau oxygénée comme oxydant.

Tableau 22 : Benzoquinone et eau oxygénée comme oxydant

|  | | | | |
|---|-----------------------------------|----------------------|----|----|
| Entrées ^a | Oxydants (éq.) | Conv. % ^b | | |
| | | DHSE | KA | DK |
| 1 | Benzoquinone (1) | 95 | 94 | 1 |
| 2 | Benzoquinone (2) | 100 | 70 | 30 |
| 3 | H ₂ O ₂ (1) | 83 | 74 | 2 |
| 4 | H ₂ O ₂ (2) | 26 | 22 | 1 |

Conditions : ^a DHSE 1g, (3 mmol), Pd : Ligand = 1 : 1, 2 %mol, tube scellé 40 mL, argon.
^b Conversion et rendement calculés par ratio CPG.

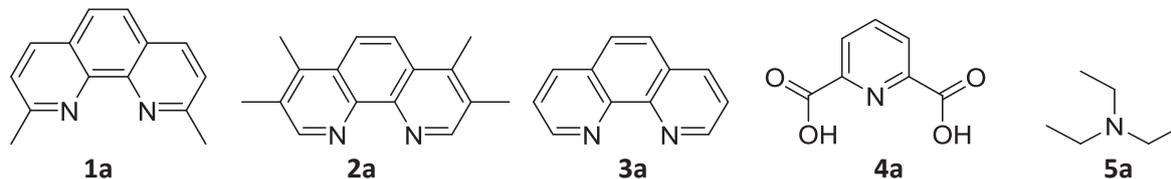
Le diol (1g) est introduit dans un tube scellé en présence de 2 %mol de palladium et néocuproïne dans 2 mL de méthanol ainsi que 1 équivalent de benzoquinone. Le milieu est placé sous atmosphère inerte (argon) puis chauffé à 50 °C pendant 3 heures (Tableau 22 entrée 1). Dans ces conditions, le DHSE est converti à 95% en faveur de 94% du produit cible, 1% de dicétone est aussi détectée. En

plaçant deux équivalents de benzoquinone (Tableau 22 entrée 2), la conversion est totale cependant 30% de produit de suroxydation (DK) sont formés diminuant ainsi la sélectivité du produit recherché KA (70%). L'eau oxygénée introduite en quantité stœchiométrique par rapport au DHSE (Tableau 22 entrée 3), permet de convertir 83% du substrat de départ en acyloïne (74%). Néanmoins lorsqu'un excès de cet oxydant est introduit, (Tableau 22 entrée 4), 22% de KA sont détectés pour une conversion de 26%. Ceci s'explique par l'eau introduite en plus grande quantité formant un mélange bi-phasique perturbant le cycle catalytique. La benzoquinone donne la meilleure conversion (95%) et sélectivité vis-à-vis du produit cible (99%), (Tableau 22 entrée 1), l'hydroquinone est formée en quantité stœchiométrique diminuant l'économie l'atome. Il est plus favorable de travailler dans des conditions utilisant de l'oxygène (Tableau 22 entrée 2).

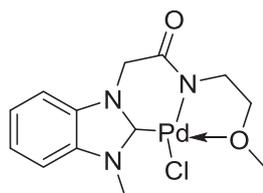
2.3.4 Essai de ligands amines

Le ligand joue un rôle important dans le cycle catalytique. D'autres ligands ont été testés pour réaliser l'oxydation du DHSE en acyloïne. Le palladium seul a été introduit en présence du DHSE dans le méthanol sous 1 atmosphère d'oxygène, seulement 6% de conversion du DHSE sans formation de KA ont pu être détectés par CPG.

Schéma 60 : Choix du ligands



K. W. Jung complexe¹⁶¹ :



Les ligands phénantroline **3a** et *tétra*-méthylphénantroline **2a** ont des structures proches de la néocuproïne, mais ne conduisent à aucune conversion du DHSE. L'acide dipicolinique (acide pyridine-2,6-carboxylique) **4a** ainsi que la triéthylamine **5a** ne donnent aucun résultats. Certains ligands carbènes notamment utilisés par l'équipe de K. W. Jung donne d'excellents résultats sur l'oxydation du glucose en acide formique. Cependant ces ligands carbènes ne sont pas commerciaux et n'ont donc pas été évalués dans cette transformation. L'acétate de palladium sous sa forme trimère est stable. L'effet stérique des deux méthyles en alpha des azotes de la néocuproïne permettent de former un monomère actif à 16 électrons laissant la possibilité au diol de se coordonner comme proposé par Waymouth.¹⁵⁶ Une désactivation du système catalytique est observée au cours du temps

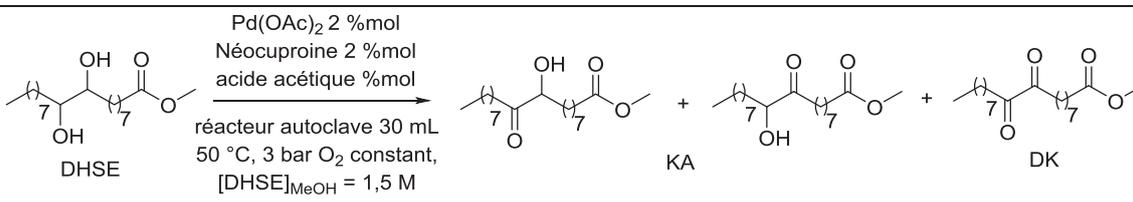
de réaction. Cette désactivation est due à une oxydation partielle de la néocuproïne formant un ligand carboxylate stable bloquant les interactions substrat/complexe.

2.3.5 Optimisation de la sélectivité en KA via l'ajout d'un additif acide

L'ajout d'un acide ou d'une base comme additif est décrit dans la littérature pour faciliter la réoxydation du complexe de palladium(0).^{162,163}

Nous avons testé l'effet de l'ajout d'acide acétique dans la réaction, ainsi que l'influence de la source de proton utilisée.

Tableau 23 : Ajout d'acide dans le milieu réactionnel



| Entrées ^a | Acide acétique | Temps (h) | Conversion % ^b | | | Rdt % ^b | | |
|----------------------|----------------|------------|---------------------------|-----------|----------|--------------------|----|----|
| | %mol | | DHSE | KA | DK | DHSE | KA | DK |
| 1 | 0 | 1.4 | 99 | 89 | 8 | | | |
| 2 | 3 | 1 | 100 | 92 | 6 | | | |
| 3 | 4.5 | 1.4 | 100 | 90 | 8 | | | |
| 4 | 6 | 1.4 | 95 | 92 | 3 | | | |
| 5 | 12 | 1.4 | 74 | 71 | 3 | | | |
| 6 | 12 | 3 | 94 | 91 | 3 | | | |

Conditions : ^a DHSE 4g, (12 mmol), Pd : Ligand = 1 : 1 , réacteur 30 mL, O₂ = 3 bar constant.
^b Conversion et rendement calculés par ratio CPG.

Cette étude est réalisée dans un réacteur autoclave de 30 mL, sous pression d'oxygène constant. Lorsque 3 %mol d'acide acétique sont ajoutés dans le milieu réactionnel (Tableau 23 entrée 1), 100% du DHSE sont convertis en 92% de KA, 6% de DK sont détectés. Des résultats similaires sont observés

¹⁶²Iwasawa, T. Tokunaga, M., Obora, Y., Tsuji, Y., *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 6554-6555.

¹⁶³Konnick, M. M., Gandhi, B. A., Guzei, I. A., Stahl, S. S., *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2006**, *45*, 2904–2907

en ajoutant 4,5 %molaire d'acide acétique (Tableau 23 entrée 2). La vitesse de réaction diminue lorsque 6 %mol d'acide acétique sont introduits, la conversion n'est pas complète 95% (comparaison Tableau 23 entrées 2 et 3), mais la sélectivité est nettement augmentée. En augmentant à nouveau la quantité d'acide acétique (12 %mol), la réaction est ralentie puisqu'il faut 3 heures pour convertir 94% du DHSE dans ce cas (Tableau 23 entrée 6). Un milieu trop acide peut bloquer la coordination ligand/métal et ralentir la réaction.

2.3.6 Nature de l'acide

D'autres acides ont été utilisés pour substituer l'acide acétique. L'amberlyst 15 et l'acide pivalique ont été introduits dans deux réactions différentes afin de comparer l'influence de la source de protons.

Tableau 24 : Effet de la nature de l'acide employé

| Entrées ^a | additifs | Temps (h) | Conv. % ^b | | Rdt % ^b | |
|----------------------|----------------------------|--------------|----------------------|----|--------------------|----|
| | | | DHSE | KA | KA | DK |
| 1 | Amberlyst 15 (10 %m) | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 2 | Acide pivalique (0,06 éq.) | 1,4 | 98 | 92 | 92 | 5 |

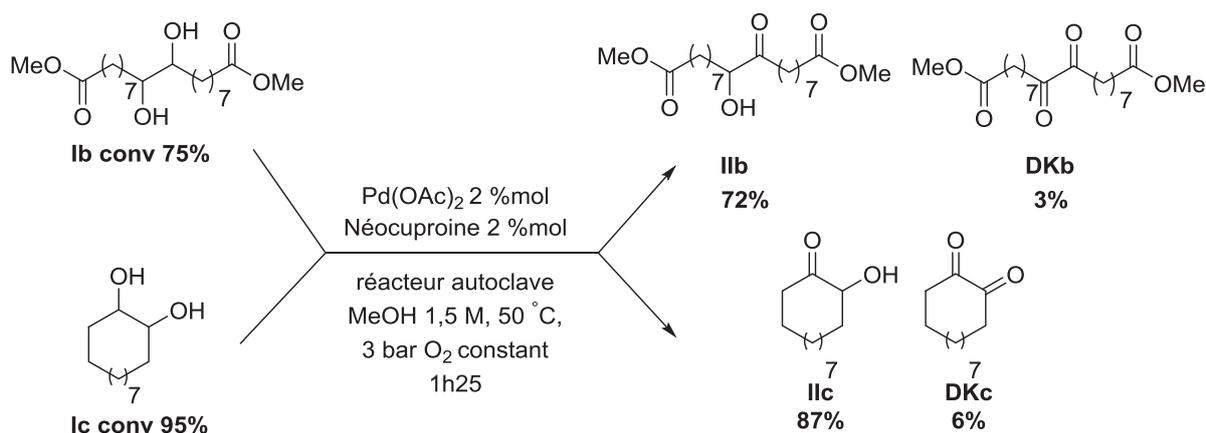
Conditions : ^a DHSE 4g, 12 mmol, Pd : Ligand = 1 : 1, réacteur 30 mL, O₂ = 3 bar constant.
^b Conversion et rendement calculés par ratio CPG.

L'emploi d'acide hétérogène (amberlyst 15, Tableau 24 entrée 1) inhibe complètement la réaction. Dans ce cas, l'amberlyst peut modifier la complexation de la néocuproïne avec le palladium en protonant le ligand. L'acide pivalique (Tableau 24 entrée 2) a le même effet que l'acide acétique, des résultats similaires (Tableau 23 entrée 4) sont observés. KA est formé avec une sélectivité de 95% pour une conversion du diol de 98% en 1 heure et 25 min. D'un point de vue économique, l'utilisation d'acide acétique est préférable à l'acide pivalique.

2.3.7 Oxydation d'autres diols

Les conditions mises en place avec le complexe néocuproïne/acétate de palladium, a permis de synthétiser KA avec 97% de sélectivité pour 95% de conversion du DHSE. L'oxydant est l'oxygène ce qui permet de se distinguer des travaux de R. Waymouth utilisant principalement la benzoquinone. La charge catalytique a été diminuée à 2 %mol par rapport au DHSE. De plus ces conditions sont applicables sur un diol issu d'acide gras. Les conditions ont été appliquées à deux diols.

Schéma 61 : Oxydation du diméthyl-8,9-dihydroxyoctadécane-1,17-dioate **Ib** et du Dihydroxycyclododécane **Ic**



Pour ces substrats (Schéma 61), l'additif acide n'a pas été rajouté lors de l'oxydation. Le diméthyl-8,9-dihydroxyoctadécane-1,17-dioate **Ib** est converti à 75% en cétole **IIb** avec un ratio CPG de 72% en acyloïne et 3% de composé dioxo **DKb**. Le cyclododécane-1,2-diol **Ic** est oxydé à 95% en acyloïne **IIc** (87%) correspondant ainsi que 6% 1,2-dioxocyclododécane **DKc**.

2.4 CONCLUSION

Ces travaux nous ont permis de mettre en place une méthode efficace d'oxydation de diol en hydroxycétone par catalyse homogène au palladium. L'oxygène a pu être utilisé comme co-oxydant du palladium lors du processus d'oxydation. Une désactivation liée à l'oxydation du ligand ainsi que le prix du catalyseur sont deux points limitants dans ce procédé. L'alternative à cette catalyse homogène est l'utilisation de métaux supportés. En revanche l'oxydation d'alcool par catalyse hétérogène est réalisée à plus haute température. La réaction de mono-oxydation du diol en cétole n'est plus majoritaire. Des produits de clivages (aldéhydes ou acides) ainsi que les composés dicarbonylés comme DK sont formés. Une stratégie de déshydrogénation anaérobie a été envisagée.

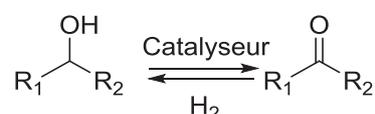
3 SYNTHÈSE D'ALPHAHYDROXYCÉTONNE PAR DESHYDROGÉNATION D'UN DIOL PAR CATALYSE HÉTÉROGÈNE

OXYDATION D'ALCOOL PAR DESHYDROGÉNATION

L'oxydation d'alcools sous atmosphère inerte est une alternative à l'utilisation de l'oxygène comme oxydant. La réaction est alors limitée par la diffusion de l'hydrogène dans le milieu réactionnel.

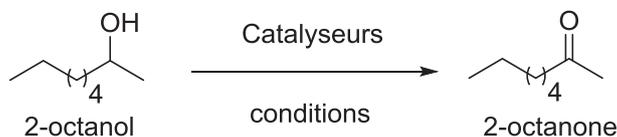
De façon très générale la réaction de déshydrogénation est décrite selon le Schéma 62.

Schéma 62 : Déshydrogénation d'alcool



L'hydrogène formé peut être piégé par un accepteur d'hydrogène pour favoriser l'avancement de la réaction. Le piège à hydrogène peut être un alcène (éthylène, cyclohexène), une cétone (acétone), un nitro ou une imine.

Tableau 25 : Catalyseurs pour la déshydrogénation d'alcools



| Entrées | Catalyseurs (%mol) | Conv.- Rdts. (%) | Conditions | Accepteur d'hydrogène | Réfs. |
|---------|--|---------------------|---------------------------------------|--------------------------|-------|
| 1 | Ni/Al ₂ O ₃ (1) | 86-82 | <i>o</i> -Xylène 1 M ; 144 °C 12 h | - | 164 |
| 2 | Cu/Al ₂ O ₃ (15) | 100-100 | Toluène 0,1 M ; 90°C ; 4 h | Styrène 1 éq. | 165 |
| 3 | Ag/Al ₂ O ₃ (2) | 53-50 | Toluène 0,3 M ; | - | 166 |

¹⁶⁴ Shimizu, K-I., Kon, K., Shimura, K., Hakim, S. M. M. A., *J. Catal.*, **2013**, 300, 242-250.

¹⁶⁵ Zaccheria, F., Ravasio, N., Psaro, N., Fusi, A., *Chem. Commun.*, **2005**, 253-255.

¹⁶⁶ Shimizu, K-I., Sugino, K., Sawabe, K., Satsuma, A., *Chem Eur. J.*, **2009**, 15, 2341 -2351.

| | | | | | |
|---|---|---------|--|---------------|----------------|
| | | | 100 °C ; 24 h | | |
| 4 | ^{6,6} Cu- ² Ni/Al ₂ O ₃ (20 %m) | 99-99 | Mésitylène 130 °C ; 24 h | Styrène 4 éq. | ¹⁶⁷ |
| 5 | Ag/HT(0.005) | 59-58 | <i>p</i> -xylène 0,2 M ; 130 °C reflux ; 24 h | - | ¹⁶⁸ |
| 6 | ³ La/ ¹¹ Cu-MgAlO (Cu : 18% mol) (La : 2% mol) | 100-100 | Mésitylène 0,25 M ; 150 °C ; 1 h | Styrène 4 éq. | ¹⁶⁹ |
| 7 | Nickel Raney | - | Benzène ; reflux-3 h | - | ¹⁷⁰ |

De nombreux catalyseurs sont capables d'effectuer cette transformation. Cette réaction peut être réalisée par catalyse homogène ou hétérogène. Les métaux nobles tels que le ruthénium,¹⁷¹ ou le palladium¹⁷² ont été utilisés dans la réaction de déshydrogénation. Un intérêt croissant vers d'autres métaux économiquement plus accessibles tels que le cuivre, l'argent, le nickel est observable et suscite un intérêt croissant. Les résultats issus de la littérature sont résumés dans le tableau suivant. Le nickel supporté sur alumine (Tableau 25 entrée 1) transforme les alcools secondaires sans piège à hydrogène. Le substrat modèle est oxydé en 2-octanone à 80% en 12 heures dans le *o*-xylène. Le catalyseur est activé avant chaque réaction sous pression d'hydrogène à 500 °C. Le catalyseur Cu/Al₂O₃ déshydrogène les alcools secondaires à 90 °C en quelques heures, 1 équivalent de styrène est nécessaire pour obtenir des conversions complètes (Tableau 25 entrée 2). L'argent déposé sur alumine, oxyde les alcools benzyliques secondaires en cétones correspondantes sans accepteur d'hydrogène (Tableau 25 entrée 3). Une seconde classe de catalyseur tel que, l'argent déposé sur hydrotalcite (HT) ou le catalyseur bimétallique Cu-Ni/Al₂O₃ sont capables de déshydrogéner des alcools primaires (moins réactifs) pour des conversions inférieurs à 50% (Tableau 25 entrée 4). Une très faible quantité d'argent supporté sur hydrotalcite est introduite (0,005 %mol) pour déshydrogéner une variété d'alcools sans accepteur d'hydrogène. Dans ces conditions (Tableau 25

¹⁶⁷Lu, T., Du, Z., Liu, J., Chen, C., Xu, J., *Chin. J. Catal.*, **2014**, *35*, 1911-1916.

¹⁶⁸Mitsudome, T., Mikami, Y., Funai, H., Mizugaki, T., Jitsukawa, K., Kaneda, K., *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 138-141.

¹⁶⁹Zhang, M., Zhao, Y., Liu, Q., Yang, L., Fan, G., Li, F., *Dalton Trans.*, **2016**, *45*, 1093-1102.

¹⁷⁰Holton, A. R., Williams, D. A., Kennedy, R. M., *J. Org. Chem.*, **1986**, *51*, 5482-5484.

¹⁷¹Karvembua, R., Prabhakaranb, R., Senthilkumarb, K., Viswanathamurthi, P., Natarajan, K., *React. Kinet. Catal. Lett.*, **2005**, *86*, 211-216.

¹⁷²Keresszegi, C., Mallat, T., Baiker, A., *New J. Chem.*, **2001**, *25*, 1163-1167.

entrée 5), les alcools benzyliques (plus réactifs) sont convertis en aldéhydes à 100% en 24 h. Le catalyseur bimétallique La-Cu sur MgAlO oxyde les alcools primaires et secondaires en 6 à 8 h (Tableau 25 entrée 6). Le 2-octanol est convertit en cétone en 1 heure à 130 °C dans le mésitylène. Les auteurs utilisent 4 équivalents de styrène pour obtenir des conversions complètes. Le nickel de Raney permet d'oxyder le 2-octanol au reflux du benzène en 3 heures (Tableau 25 entrée 1). Les auteurs ont remarqué que l'ajout de 1-octène diminue la conversion.

Les catalyseurs au nickel présentés dans le Tableau 25 ont un intérêt pour l'oxydation des alcools secondaires. Le nickel sur cérium est utilisé pour des réactions de type Guerbet¹⁷³ avec des alcools secondaires.

Les catalyseurs permettant l'oxydation des alcools primaires sont relativement rares, l'or¹⁷⁴ est généralement utilisé pour ce genre de réaction.

Zhang a cependant montré que le catalyseur La/Cu-MgAlO oxyde l'hexanol, l'octanol et le décanol en aldéhydes correspondants en moins de 8 heures (Tableau 26). Les conversions sont supérieures à 90 % pour des sélectivités en aldéhydes de 99%.

Tableau 26 : Déshydrogénation d'alcools primaires en présence du catalyseur bimétallique¹⁶⁹

$$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_n\text{OH} \xrightarrow[\text{2 mmol}]{\text{La/Cu-MgAlO 0,2 g, Styrene 4 \acute{e}q., m\acute{e}sytyl\acute{e}ne 0,25 M, 150\text{ }^\circ\text{C, reflux}}} \text{CH}_3(\text{CH}_2)_n\text{CHO}$$

| n | Temps (h) | Conv. (%) | Rdts. (%) |
|---|-----------|-----------|-----------|
| 3 | 6 | 95 | 95 |
| 5 | 6 | 97 | 97 |
| 7 | 8 | 89 | 89 |

4 RESULTATS ET DISCUSSION : DESHYDROGENATION DE DIOL PAR CATALYSE HETEROGENE

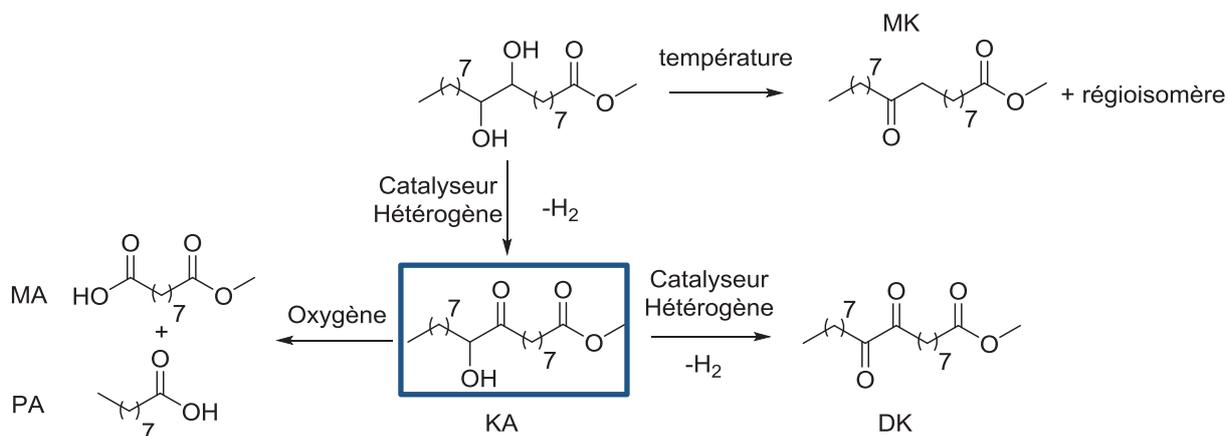
Suite aux hypothèses émises lors de la coupure oxydante de diols, ou l'hydroxycétone serait un intermédiaire, la synthèse de ce composé en présence d'un catalyseur hétérogène a été étudiée. Les

¹⁷³Shimura, K., Kon, K., Siddiki, S. M. A. H., Shimizu, K-I., *Appl. Catal. A.*, **2013**, 462-463, 137-142.

¹⁷⁴Davis, S. E., Ide, M. S., Davis, R. J., *Green Chem.*, **2013**, 15, 17-45.

sous-produits connus issus de cette réaction sous atmosphère inerte sont la monocétone (MK) et la dicétone (DK). La présence d'oxygène entraîne la coupure oxydante de l'acyloïne ou le clivage du diol en aldéhydes pour donner les acides correspondants comme détaillée dans l'étude de coupure oxydante du dihydroxystéarate de méthyle.

Schéma 63 : Chemin général d'accès à la fonction cétole par déshydrogénation et sous-produits probables



4.1 ACTIVITE DE DIFFERENTS METAUX NOBLES SUPPORTES POUR LA DESHYDROGENATION DU DHSE

Afin de trouver le métal le plus adapté à cette transformation, différents catalyseurs ont été testés. Le DHSE est retenu comme substrat modèle. Les réactions ont été effectuées à 140 °C sans solvant dans un tube scellé de 20 mL sous atmosphère inerte pendant 16 h.

Tableau 27 : Déshydrogénation du DHSE en présence de catalyseurs hétérogènes

| Entrées ^a | Catalyseur | Conv. DHSE % ^b | Rdt KA % ^b |
|----------------------|---|---------------------------|-----------------------|
| 1 | 5% ^m Pd/SiO ₂ | <1 | no |
| 2 | 5% ^m Pd/Al ₂ O ₃ | <1 | no |
| 3 | 5% ^m Pd/C | <1 | no |
| 4 | 5% ^m Rh/Al ₂ O ₃ | 6 | 2 |
| 5 | 5% ^m Rh/C | 12 | 3 |
| 6 | 10% ^m Pt/C | 40 | 15 |
| 7 | 5% ^m Pt/Al ₂ O ₃ | 7 | 3 |

| | | | |
|---|---|----|----|
| 8 | 5% ^m Ru/C | 20 | 7 |
| 9 | 5% ^m Ru/Al ₂ O ₃ | 45 | 13 |

Conditions : ^a DHSE, 1,5g (4,5 mmol), catalyseur 2,5 %mol, tubes scellés (19 mL), 140 °C, argon flash, 16 h, agitation magnétique 800t/min.
^b Conversions et rendements mesurés en RMN-1H.

Afin de pouvoir comparer les différents essais, la transformation du DHSE est évaluée par RMN du proton et notée dans le Tableau 27. Le ratio en produit cible est estimé de la même façon. Suite aux résultats obtenus en catalyse homogène, des catalyseurs au palladium ont été testés. Cette réaction de déshydrogénation a été réalisée dans un premier temps à 140 °C. Quelle que soit la nature du support avec ce métal, le DHSE reste inchangé (Tableau 27 entrées 1-2-3). En présence de rhodium, des traces d'hydroxycétone, (2 à 3%), sont observées (Tableau 27 entrées 4-5). Une augmentation de la conversion est observée lorsque le platine sur charbon est introduit (Tableau 27 entrée 6). Des résultats similaires sont obtenus avec le ruthénium sur charbon (Tableau 27 entrée 8). Le ruthénium sur alumine (Tableau 27 entrée 9) a donné une conversion de 45%. Le platine supporté sur alumine a donné une moins bonne conversion dans ce cas (Tableau 27 entrée 6).

4.2 OPTIMISATION DES CONDITIONS AVEC LE RUTHENIUM SUR ALUMINE

4.2.1 Température de réaction

Les meilleurs résultats ont été obtenus avec du ruthénium sur alumine. Afin d'évaluer de façon rapide l'influence de la température sur la conversion et la sélectivité favorisant la formation de l'hydroxycétone.

Tableau 28 : Déshydrogénation du DHSE sous micro-ondes et thermique par catalyse au Ru/Al₂O₃

| Réacteurs | Entrées | T °C | Temps (h) | Conv. du DHSE % ^e | Rdts % ^e | | |
|-------------|----------------|------|-----------|------------------------------|---------------------|----|----|
| | | | | | KA | DK | MK |
| | 1 ^a | 140 | 2.5 | 35 | 12 | Nd | no |
| Micro-ondes | 2 ^b | 170 | 2 | 70 | 45 | Nd | <1 |

| | | | | | | | |
|------------------|----------------------|-----|----|----|---------|----|----|
| | 3^b | 180 | 2 | 75 | 49 | Nd | <2 |
| | 4^c | 170 | 12 | 90 | 66 (51) | nd | nd |
| Autoclave | 5^c | 190 | 7 | 84 | 68 (55) | 1 | 1 |
| | 6^d | 195 | 6 | 85 | 70 (65) | 1 | 2 |

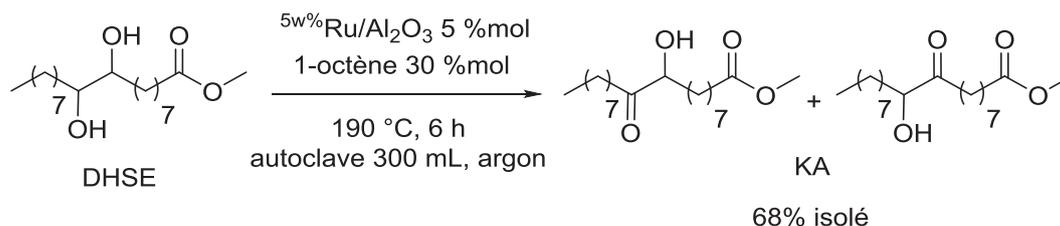
Conditions: ^a DHSE 2,3g, (6,9 mmol), 3 %mol Ru/Al₂O₃, ^b DHSE 2,3g, (6,9 mmol), 5 %mol Ru/Al₂O₃ ; micro-ondes, réacteur 10 mL fermé, argon, agitation magnétique 900 t/min
^c DHSE, 15,4g, ^d DHSE 40g, 5 mol% Ru/Al₂O₃, réacteur autoclave 300 mL, argon, agitation mécanique, 800 t/min.
^e Conversions et rendements déterminés par RMN-¹H, Rdt. isolé entre parenthèse

les réactions suivantes ont été réalisées sous micro-ondes puis en réacteur autoclave. Des conditions similaires à l'entrée 9 Tableau 27 ont été testés pour noter l'effet d'un chauffage du milieu réactionnel par micro-ondes. Après 2 heures et demi de chauffage, 1 bar de pression est observé dans le réacteur, l'analyse RMN montre que 35% du diol est converti et 12% de KA sont formés (Tableau 28 entrée 1). Les conditions de déshydrogénation sont durcies, 5 mol% de catalyseur sont introduits et le réacteur est chauffé 2 heures à 170°C (Tableau 28, entrée 2). 45% de KA sont détectés ainsi que 1% de mono-cétone, pour une conversion de 70%, 6 bar sont aussi notés après 2 heures de chauffage. La température est finalement augmentée à 180 °C, 75% de conversion et 49% de KA sont déterminés par RMN du proton, 2% de monocétone sont formés avec une pression finale dans le réacteur de 7 bars. L'utilisation de micro-ondes montre que la température est un paramètre important. En revanche, l'appareillage micro-ondes est limitant vis-à-vis de la quantité de catalyseur introduite ainsi que de l'agitation. Ces conditions ont été reproduites en réacteur sous agitation mécanique (hélice : 4 pales inclinées). Le diol est introduit avec 5 %mol de catalyseur dans une cuve inox de 300 mL. Le milieu est chauffé à 170 °C pendant 12 heures (Tableau 28, entrée 4). L'analyse montre une conversion de 90% du DHSE pour 66% de KA formés. La température est augmentée à 190 puis 195 °C, le temps de réaction est réduit à 6 heures pour des conversions et rendements similaires (Tableau 28 entrées 5 et 6).

4.2.2 Conditions opératoires

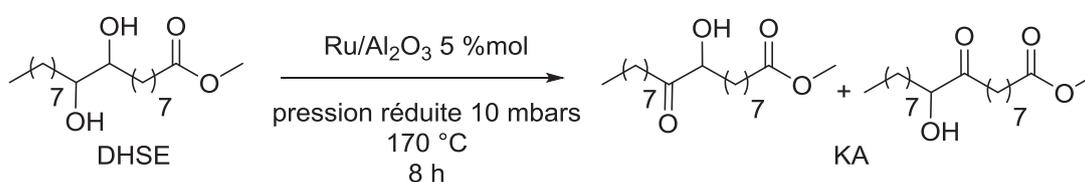
Une pression dans le réacteur a pu être observée en travaillant sous micro-ondes. De l'hydrogène libéré au cours de la réaction peut expliquer cela. Pour valider cette hypothèse, de l'oct-1-ène a été introduit comme piège à hydrogène chimique.

Schéma 64 : Influence de l'ajout de 30 %mol d'octène



En présence de 30 %mol de 1-octène, 68% de KA ont été isolés. Ce résultat est similaire à celui obtenu sans piège à hydrogène. L'ajout d'un accepteur d'hydrogène ne permet pas d'augmenter la conversion de cette réaction.

Schéma 65: Déshydrogénation sous pression réduite

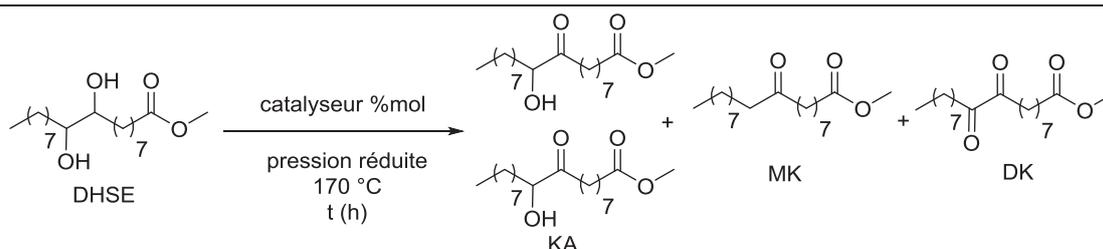


La réaction de déshydrogénation a été réalisée sous pression réduite (Schéma 65). Dans ces conditions, une meilleure sélectivité pour KA en un temps de réaction réduit est observée mais ne permet pas de d'obtenir une conversion complète (70%), en faveur de 69% de KA (8 heures).

4.2.3 Influence de la quantité de ruthénium introduite

La quantité de catalyseur introduite peut permettre d'augmenter la vitesse de la réaction ainsi que la conversion. En travaillant sans solvant, la masse de solide introduite pour 5 %mol de catalyseur par rapport au diol représente plus d'un tiers. Des problèmes d'agitation et de transfert de masse sont à considérer lorsque la charge introduite en Ru/Al₂O₃ est supérieure à 5 %mol. Un catalyseur de ruthénium type ^{10w%}Ru(OH)_x/Al₂O₃ a été préparé par imprégnation selon le protocole par N. Mizuno.¹⁰⁷ Les résultats concernant l'activité de ce catalyseur sont rassemblés dans le tableau suivant.

Tableau 29 : Effet de la quantité de ruthénium introduit



| Entrées ^a | Catalyseurs | temps(h) | Conv. du DHSE | Rdts % ^b | | |
|----------------------|--|----------|----------------|---------------------|----|----|
| | %mol | | % ^b | KA | DK | MK |
| 1 | ^{5w%} Ru/Al ₂ O ₃ (5) | 8 | 70 | 69 | - | - |
| 2 | ^{10w%} Ru(OH) _x /Al ₂ O ₃ (5) | 8 | 78 | 70 | - | - |
| 3 | ^{10w%} Ru(OH) _x /Al ₂ O ₃ (10) | 8 | 80 | 70 | - | - |
| 4 | ^{10w%} Ru(OH) _x /Al ₂ O ₃ (10) | 10 | 83 | 69 | - | - |

Conditions : ^a DHSE 4g, (12,1 mmol), pression 4 mbar, réacteur schlenk, agitation magnétique.
^b Conversions et rendements déterminés par RMN-¹H.

Dans un premier temps, 5 mol de ^{10w%}Ru(OH)_x/Al₂O₃ ont été introduits (Tableau 29 entrée 1). Après 8 heures de réaction, 78% de DHSE sont convertis pour former 70% de KA. La sélectivité est plus faible par rapport au Ru/Al₂O₃ (69%) entrée 1. La charge de catalyseur est alors doublée (Tableau 29 entrée 3), cependant aucune réelle amélioration n'est notée même en augmentant le temps de réaction à 10 h (Tableau 29 entrée 4).

4.2.4 Conclusion

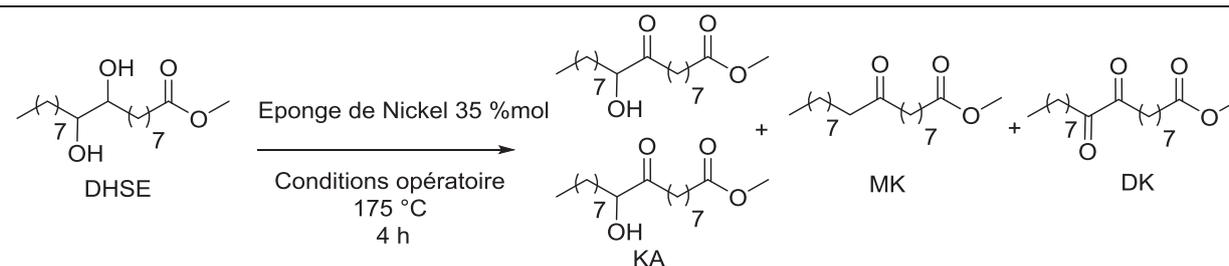
A ce jour, le meilleur rendement obtenu au laboratoire en utilisant un catalyseur au ruthénium plafonne à 70% pour des conversions de l'ordre de 80%. La sélectivité pour le produit KA est supérieure à 90%. Cette méthodologie développée à partir de diols aliphatiques est innovante, cependant le ruthénium est un métal onéreux.

4.3 DESHYDROGENATION DU DHSE PAR LE NICKEL

4.3.1 Essais préliminaires

Parmi les travaux de la littérature,^{164,167,170} le nickel a été décrit comme catalyseur de déshydrogénation. Les premiers essais ont montré que le nickel éponge, de la famille du nickel de Raney, est capable de réaliser la réaction de déshydrogénation du DHSE pour former le produit KA attendu.

Tableau 30 : Effet des conditions opératoires sur la déshydrogénation avec l'éponge de nickel



| Entrées | Conditions | Conversion | Rdts % ^c | | |
|----------------|------------------|------------------------|---------------------|----|----|
| | | du DHSE % ^c | KA | DK | MK |
| 1 ^a | Tube scellé | 30 | 25 | - | 2 |
| 2 ^b | Schlenk | 95 | 76 | 10 | 7 |
| | Pression réduite | | | | |

Conditions : ^a DHSE 2g, (6mmol), tube scellé, argon ; ^b réacteur schlenk, agitation magnétique, pression 10 mbar.
^c Conversions et rendements déterminés par en RMN-¹H et CPG.

L'éponge de nickel est un catalyseur en suspension dans une solution aqueuse alcaline. Ce dernier est nettoyé à l'eau puis à l'acétone ou au THF et séché sous vide avant son utilisation. Le DHSE est introduit dans un tube scellé en présence de 35 %mol de nickel sous une atmosphère d'argon (Tableau 30 entrée 1). Après 4 heures de réaction, 30% de DHSE sont convertis et 25% de KA sont formés. Une surpression dans le tube scellé est notée au moment de l'ouverture. Cette même réaction est réalisée de nouveau sous pression réduite (10 mbar) dans un schlenk (Tableau 30 entrée 2). Pour un même temps de réaction, la conversion atteint 95 %, les produits KA, DK et MK sont formés respectivement à 76 %, 10% et 7%. L'hydrogène formé au cours de la réaction doit être retiré pour déplacer l'équilibre.

4.3.2 Evaluation d'autres catalyseurs hétérogènes à base de nickel ou de cuivre

Le nickel sur silice ainsi que le cuivre éponge sont ensuite utilisés afin de valider le choix du catalyseur pour la suite de l'étude. L'éponge de cuivre est mise en réaction sous pression réduite dans un schlenk à 175 °C.

Tableau 31 : Réactivité de l'éponge de cuivre et du nickel sur silice en condition déshydrogénante

Reaction scheme: DHSE $\xrightarrow[\text{pression réduite 5-10 mbar, 175 °C, 4 h}]{\text{catalyseur 35 \%mol}}$ KA + MK + DK

| Entrées ^a | catalyseurs | Conversion | Rdts % ^b | | |
|----------------------|--------------------------------------|------------------------|---------------------|----|----|
| | | du DHSE % ^b | KA | DK | MK |
| 1 | Eponge de nickel | 95 | 76 | 10 | 7 |
| 2 | Eponge de cuivre | 45 | 38 | 1 | 1 |
| 3 | ⁶⁴ w% Ni/SiO ₂ | 99 | 77 | 12 | 7 |

Conditions : ^a DHSE 2g, (6mmol), réacteur schlenk, agitation magnétique, pression 5-10 mbar.
^b Conversions et rendements déterminés par RMN-¹H et CPG.

45% du diol sont convertis et 38% de KA sont formées (Tableau 31 entrée 2). Au cours de la réaction des agrégats de cuivre se forment rendant ce catalyseur inutilisable pour la suite dans ces conditions. Le nickel sur silice montre une activité similaire au cuivre éponge en effet après 4 heures de réaction la conversion est quasiment complète, 77% du produit cible sont formés ainsi que 12 % de dicétone et 7 % de monocétone (Tableau 31 entrée 3). Il est préférable au laboratoire d'utiliser le nickel sur silice, car aucun lavage préalable n'est nécessaire. Le temps de réaction est important car il influe sur la formation des sous-produits.

4.4 OPTIMISATION DE LA DESHYDROGENATION DU DHSE AVEC LE NICKEL SUR SILICE SOUS PRESSION REDUITE

4.4.1 Activation du Nickel sur silice

Les conditions du tableau 32, entrée 3 ont été reproduites, la conversion après 1 heure de réaction est faible, 8% pour seulement 4% de KA formés (Tableau 32 entrée 1). Cette donnée laisse supposer que le catalyseur n'est pas actif en début de réaction. L'hydrogène formé au cours du temps activerait le catalyseur. Afin de valider cette hypothèse, le nickel sur silice a été activé une nuit dans un réacteur batch, à 200 °C sous 80 bar d'hydrogène et engagé ensuite dans la réaction de déshydrogénation.

Tableau 32 : Réactivité du nickel sur silice après activation sous hydrogène

| Entrées | 64w% Ni/SiO ₂ | Conversion | | Rdts % ^c | | |
|----------------|--------------------------|------------------------|----|---------------------|----|--|
| | | du DHSE % ^c | KA | DK | MK | |
| 1 ^a | Non activé | 8 | 4 | - | - | |
| 2 ^b | Activé | 99 | 89 | 6 | 4 | |

Conditions : ^a DHSE 2g, (6mmol), réacteur schlenk, agitation magnétique.
 pression 5-10 mbar; ^b catalyseur activé sous H₂.
 Conversions et rendements déterminés par RMN-¹H et CPG.

L'activation du nickel sous hydrogène montre une réelle influence sur la réactivité du catalyseur. En effet, après une heure de réaction en présence du catalyseur activé (Tableau 32 entrée 2), la conversion est complète, 89% de produits cibles sont détectés ainsi que 6% de dicétone et 4% de monocétone.

4.4.2 Optimisation de l'activation, définition du protocole

L'activation du catalyseur étant laborieuse, un protocole plus simple est alors mis en place. Le DHSE est introduit dans le schlenk fermé sous hydrogène. Après un certain temps d'activation sous hydrogène à 175 °C, le milieu réactionnel est placé sous pression réduite pendant 30 minutes.

Tableau 33 : Activation du catalyseur en début de réaction

| Entrées ^a | Temps d'activation (min) | Conv. DHSE % ^b | Rdt % ^b | | |
|----------------------|--------------------------|---------------------------|--------------------|----|----|
| | | | KA | DK | MK |
| | | | | | |

| | | | | | |
|---|----|----|----|---|---|
| 1 | 5 | 3 | 2 | - | - |
| 2 | 10 | 31 | 27 | 1 | - |
| 3 | 15 | 86 | 83 | 1 | 1 |
| 4 | 20 | 85 | 82 | 1 | 1 |
| 5 | 30 | 93 | 90 | 1 | 1 |

Conditions : ^a DHSE 2g, (6mmol), réacteur schlenk, agitation magnétique, pression 5-10 mbar Temps d'activation en enceinte fermée.

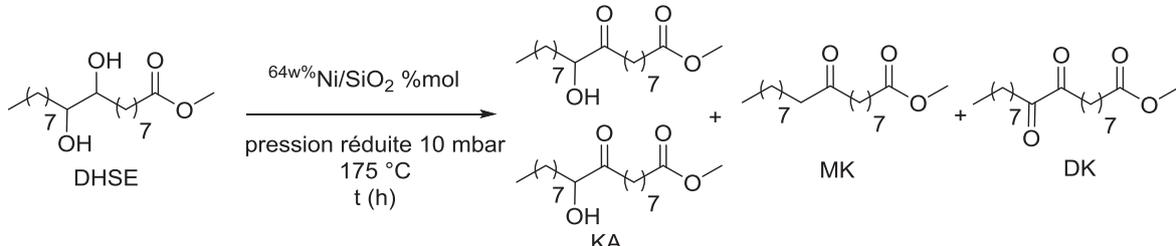
^b Conversions et rendements déterminés par RMN-¹H et CPG.

Lorsque le catalyseur est exposé 30 min sous hydrogène la conversion et la sélectivité sont proches de 90% (Tableau 33 entrée 1). Pour des temps d'activation égaux ou supérieurs à 15 minutes, la conversion est supérieure à 85% et des rendements de plus de 80% en produits cibles sont atteints, (Tableau 33 entrées 1-3). La formation des sous-produits dicétone et monocétone est limitée dans ce cas car le temps de réaction est inférieur à 1 heure. En dessous de 15 min d'exposition, la conversion chute à 31%. Pour la suite de l'étude le catalyseur sera toujours activé 15 minutes sous hydrogène avec la matière première dans une enceinte fermée pour limiter le problème de répétabilité des résultats.

Les premiers essais réalisés ont été effectués avec 35 %mol pour des raisons pratiques de mise en place de la procédure. Cependant, la quantité de catalyseur a été étudiée afin de vérifier si elle ne pouvait pas être diminuée.

4.4.3 Influence de la quantité de nickel introduite

Tableau 34 : Influence de la quantité de catalyseur introduite

| | | | | | | |
|--|-----------|------|------------------------|--------------------|----|----|
|  | | | | | | |
| Entrées ^a | Temps (h) | %mol | Conv. | Rdt % ^b | | |
| | | | du DHSE % ^b | KA | DK | MK |

| | | | | | | |
|----------|---|-----|----|----|---|---|
| 1 | 2 | 2,5 | 33 | 31 | 1 | 1 |
| 2 | 2 | 5 | 77 | 75 | 1 | 1 |
| 3 | 1 | 10 | 74 | 69 | 1 | 1 |
| 4 | 1 | 20 | 87 | 80 | 3 | 2 |
| 5 | 1 | 35 | 93 | 90 | 1 | 1 |

Conditions : ^a DHSE 2g, (6mmol), réacteur schlenk, agitation magnétique, pression 10 mbar, temps d'activation, enceinte fermée 15 min.

^b Conversions et rendements déterminés en RMN-¹H et CPG.

La quantité de catalyseur est modifiée de 2,5 à 35 %mol. Pour 2,5 %mol de nickel introduit, 33% du diol sont convertis et 31% de KA sont formés en 2 heures (Tableau 34 entrée 1). En doublant cette quantité la conversion atteint 77% donnant 75% de cétone alcool (Tableau 34 entrée 2). Le temps de réaction diminue en fonction de la quantité de nickel introduite. Des charges allant de 10 à 35 %molaire, (Tableau 34 entrées 3-5) permettent respectivement de former 69 à 90% du produit cible. Ces résultats montrent que la quantité de nickel nécessaire pour réaliser la réaction peut être diminuée à 5 %mol. Le choix de travailler avec une charge importante en catalyseur se justifie par son prix et par la diminution du temps de réaction, en supposant que le catalyseur soit recyclable.

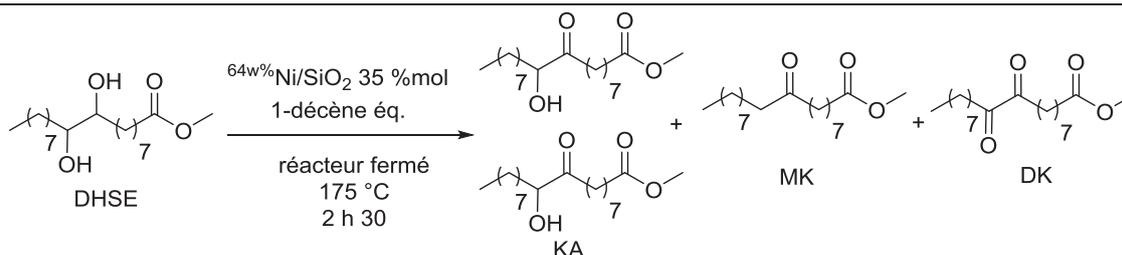
Les résultats obtenus avec le nickel sont meilleurs que ceux développés avec le ruthénium. Cependant la procédure sous pression réduite n'est pas compatible avec des substrats ayant un bas point d'ébullition.

4.5 OPTIMISATION DE LA DESHYDROGENATION DU DHSE EN PRESENCE D'UN ACCEPTEUR D'HYDROGENE

4.5.1 Quantité de 1-décène introduite

Comme dans le cas du ruthénium, nous avons vérifié qu'un piège à hydrogène pouvait être utilisé avec les catalyseurs au nickel. La réaction de déshydrogénation a été réalisée en présence de DHSE, 1-décène, et nickel sur silice. La quantité d'accepteur d'hydrogène nécessaire (1-décène) est d'abord étudiée (tableau 36). Un temps de 15 minutes d'activation sous hydrogène est maintenu. L'hydrogène est éliminé par un flux d'argon avant l'introduction du 1-décène.

Tableau 35 : Influence de la quantité de 1-décène introduite



| Entrées ^a | 1-décène (éq.) | Conv. du DHSE % ^b | Rdts % ^b | | |
|----------------------|-------------------|---------------------------------|---------------------|----|----|
| | | | KA | DK | MK |
| 1 | - | 34 | 28 | 2 | 1 |
| 2 | 0,5 | 59 | 52 | 3 | 2 |
| 3 | 0,8 | 71 | 67 | 1 | - |
| 4 | 0,9 | 70 | 66 | 2 | - |
| 5 | 1 | 70 | 65 | 2 | - |
| 6 | 1,1 | 33 | 27 | 2 | 1 |
| 7 | 1,2 | 5 | 2 | 1 | 1 |

Conditions : ^a DHSE 2g, (6mmol), réacteur schlenk, agitation magnétique, temps d'activation, enceinte fermée 15 min.
^b Conversions et rendements déterminés par RMN-¹H et CPG

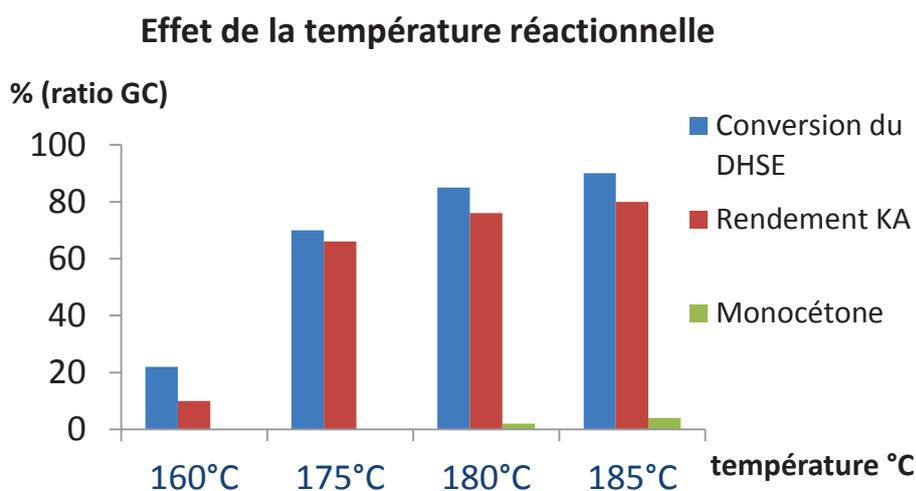
Une réaction sans accepteur d'hydrogène (Tableau 35 entrée) est menée et sert de référence. Le DHSE est placé 15 minutes sous hydrogène en présence du catalyseur de nickel. L'hydrogène est retiré *via* un flux d'argon puis le milieu est chauffé dans un schlenk fermé pendant 2 h 30. Sans décène 34% du DHSE sont convertis en cétone alcool (28%). Des quantités croissantes de 1-décène sont ajoutées (Tableau 35 entrées 2-5) montrant que pour 0,5 éq. ajoutés dans le milieu réactionnel, la conversion augmente à 59% et 52% d'acyloïne sont alors formées. Un maximum de conversion et de rendement 70% est atteint en ajoutant 0,9 ou 1 équivalent de 1-décène. Lorsque plus d'un équivalent d'accepteur d'hydrogène sont introduits, (1,1 éq. Tableau 35 entrée 6), la conversion chute à 33%, jusqu'à inhiber la réaction, (1,2 équivalent Tableau 35 entrée 7). La réaction entrée 7 du tableau 36 a été répétée sur 4 heures sans modification de la conversion. En comparant les pics attribués au 1-décène, on remarque une transformation de ce dernier au cours de la réaction. En effet les signaux relatifs à la double liaison terminale 4,99 et 5,86ppm shift pour donner un massif à 5,39ppm caractéristique des oléfines non terminales. Une oléfine non terminale est plus difficile à

réduire et plus nucléophile, augmentant les affinités avec le centre métallique. Les réactions d'isomérisation et migration d'oléfines sont connues¹⁷⁵ et peuvent expliquer la perte d'activité observée en utilisant 1,2 équivalent de 1-décène.

4.5.2 Influence de la température

Cette isomérisation peut être liée à la température. La réaction d'hydrogénation de l'alcène est en compétition avec la migration de la double liaison.

Graphique 10 : Effet de la température sur la déshydrogénation du DHSE en présence de 0,9 éq. de 1-décène



DHSE 2g, (6mmol), réacteur schlenk, agitation magnétique, temps d'activation, enceinte fermée 15 min
Ni 35 %mol, 1-décène 0,9 éq., temps de réaction 2 h 30.

Afin de valider ce paramètre, des réactions en présence de 0,9 équivalent de 1-décène et 35% de Nickel ont été engagées sur le DHSE à 160, 180 et 185 °C pendant 2 heures 30. Les résultats sont présentés dans le Graphique 10 ci-dessus. Le DHSE est converti à 22% et 10% de KA sont détectés en travaillant à 160 °C. La conversion du DHSE ainsi que le rendement en KA augmentent respectivement à 85% et 76% lorsque la température est fixée à 180 °C, 2% de MK sont aussi détectés. La réaction menée à 185 °C permet d'obtenir 90% de conversion ainsi que 80% de rendement en KA, cependant 4% de MK sont formés. Une température supérieure à 170 °C est nécessaire pour que la réaction soit efficace, et inférieure à 180 °C pour limiter la déshydratation du DHSE.

¹⁷⁵Bartok, M., Stereochemistry Of Heterogeneous Metal Catalysis, John Wiley and Sons, 1985, p60-62

4.5.3 Mode opératoire d'introduction du 1-décène

Lorsqu'un réactif est instable dans le milieu réactionnel, une solution peut consister à l'introduire progressivement. Afin de valider cette hypothèse, le 1-décène a été introduit en 4 fois et au pousse seringue selon 2 réactions différentes (Tableau 36).

Tableau 36 : Méthode d'introduction du 1-décène

| Entrées | Temps | Introduction 1-décène | Conv. du DHSE % ^d | Rdts % ^d | | |
|----------------------|--------|--------------------------|---------------------------------|---------------------|----|----|
| | | | | KA | DK | MK |
| 1^a | 2 h 15 | 4 fois | 96 | 90 | 3 | 2 |
| 2^b | 1 h 30 | Pousse | 98 | 92 | 4 | 1 |
| | | seringue | | | | |
| 3^c | 1 h 20 | Pousse seringue | 97 | 92 | 3 | 1 |

Conditions : ^a DHSE 2g, (6mmol), 1-décène 6 mmol (4*210 mg), ^b pousse-seringue, injection 840 mg au goutte à goutte sur 1 heure, ^c 20g DHSE, 9,3g 1-décène, pousse seringue, réacteur schlenk agitation magnétique.
^d Conversions et rendements déterminés en RMN-¹H et CPG.

Le 1-décène est introduit en 4 fois en 1 heure 30 à travers un septum avec une seringue dans le milieu réactionnel contenant le nickel et le diol. La réaction est maintenue 30 minutes après la dernière injection puis analysée (Tableau 36 entrée 1). Après 2 heures globale de réaction, 96% du diol sont convertis, le 1-décène est intégralement réduit en décane, et 90% de cétone alcool sont formés ainsi que 3% et 2 % respectivement de DK et MK. L'accepteur d'hydrogène est ensuite introduit au pousse seringue, (Tableau 36 entrée 2), pendant 1 heure, puis la réaction est maintenue 15 minutes. Dans ce cas-là, la conversion est complète, 92% de KA est obtenue pour une sélectivité de 94%. Cette même réaction a été répétée sur 20 grammes, (Tableau 36 entrée3), et des rendements similaires ont été obtenus.

4.5.4 Recyclage du nickel sur silice

Le catalyseur est finalement recyclé 5 fois. Le protocole utilisant le pousse seringue est retenu pour effectuer ce recyclage. Le catalyseur est lavé soigneusement avec de l'acétate d'éthyle pendant la filtration entre chaque réaction puis séché sous vide pendant 15 minutes avant nouvelle utilisation. Le temps de réaction est fixé à 1 h 30 pour chaque expérience. La première réaction, (Tableau 37 entrée 1), a été stoppée involontairement avant la fin de l'introduction du 1-décène, donnant une conversion incomplète de 87% et 85% de rendement cétone alcool.

Tableau 37 : Recyclage du nickel sur silice

| Entrées/ Recyclages ^a | Conv. du DHSE % ^b | KA | DK | MK |
|-------------------------------------|---------------------------------|----|----|----|
| 1 | 87 | 85 | 1 | 1 |
| 2 | 99 | 92 | 5 | 1 |
| 3 | 98 | 91 | 3 | 2 |
| 4 | 97 | 91 | 2 | 2 |
| 5 | 97 | 90 | 4 | 1 |

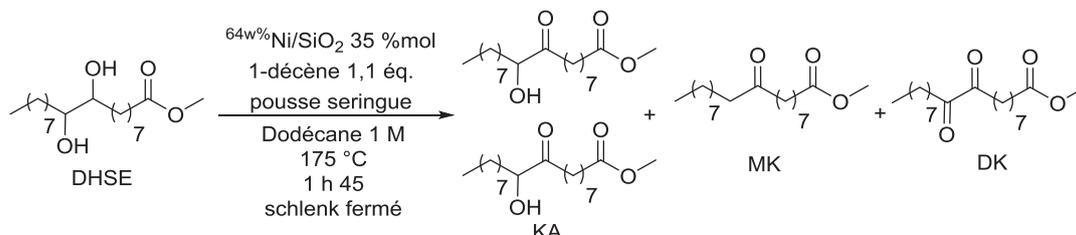
^a Conditions : DHSE 2g, (6mmol), pousse-seringue, 1-décène injection 840 mg goutte à goutte sur 1 heure, schlenk agitation magnétique. Temps d'activation, enceinte fermée 15 min.
^b Conversions et rendements déterminés en RMN-1H et CPG.

Le recyclage successif du nickel sur silice sur 4 réactions permet d'obtenir des conversions et rendements supérieurs à 90% sans perte d'activité. De plus une légère perte de masse de nickel dû au traitement post-réaction entre chaque réaction n'est pas compensée au cours de ce recyclage. Les conditions mises en place pourraient être transposées dans un réacteur de type lit fixe. Cependant le DHSE est un produit solide à température ambiante d'où l'intérêt d'envisager l'emploi d'un solvant pour faciliter l'introduction. Xylène, mésitylène, toluène, benzène et alcane sont des solvants employés que l'on peut retrouver dans les réactions d'hydrogénation/déshydrogénation grâce à leur haut point d'ébullition.

4.5.5 Introduction du dodécane dans le milieu

Le dodécane peu polaire permet de solubiliser le DHSE à 50 °C. Le diol est dissous en concentration 1 molaire dans le dodécane. La concentration du diol dans le dodécane doit rester élevée pour conserver un bon échange substrat/support, et éviter de consommer trop de solvant.

Schéma 66 : Déshydrogénation du DHSE dans le dodécane



Les conditions décrites Schéma 66 ont permis de convertir à 95 % le diol en KA (90%), 1% de DK et MK ont aussi été formés. Le solvant n'a donc pas d'effet négatif sur la réaction. Le dodécane peut être utilisé pour introduire la matière première dans un réacteur de type lit fixe.

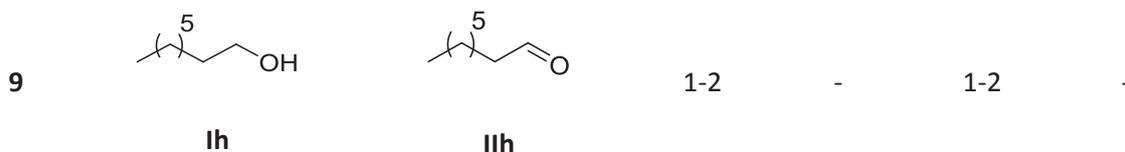
4.5.6 Extension de la méthode à d'autres diols

Les conditions retenues sous pression réduite ou en présence d'un accepteur d'hydrogène ont été utilisées sur d'autres substrats afin de valider la méthode. Certaines molécules ont été déshydrogénées selon les deux protocoles, les résultats sont présentés dans le Tableau 38. Dans un premier temps, des diols provenant d'acides gras ont été placés dans ces conditions de déshydrogénation. A l'aide du protocole utilisant le 1-décène, le dihydroxyérucate de méthyle, **Id** dérivé de l'acide l'érucique est transformé en cétole **IId** à hauteur de 96% après 1 heure 30 de réaction. 90% de rendement CPG sont donnés en faveur du produit cible **IId** (Tableau 38 entrée 4), la purification du brut réactionnel conduit à un rendement isolé de 70%. Le reste est un mélange de cétole et de produit dicarboxylé. Aucune perte de masse n'est détectée. Le diol diester (Tableau 38 entrée 2) **Ib** pur à 80% est converti à 96% en chauffant sous pression réduite (10 mbar).

Tableau 38 : Application des conditions de déshydrogénation à d'autres substrats

| Entrées | Substrats (Pureté)% | Produits (+régioisomère) | Sous pression réduite ^a | | En présence de 1-décène ^b | |
|---------|------------------------|-----------------------------|---------------------------------------|-------------------------|---|----------------------|
| | | | Conv % I | Rdt GC, II (isolé) % | Conv % | Rdt GC, (isolé) % |
| <hr/> | | | | | | |

| | | | | | | |
|---|--------------------|-------------------------|------------------|-----------------|----|---------|
| 1 | | | 93 | 90 (80) | 97 | 92 (90) |
| | Ia(98) | IIa | | | | |
| 3 | | | 96 | 90 (57) | - | - |
| | Ib(80) | IIb | | | | |
| 4 | | | 88 | 84 (75) | - | - |
| | Ic(98) | IIc | | | | |
| 2 | | | - | - | 96 | 90 (70) |
| | Id(96) | IIId | | | | |
| 5 | | | - | - | nd | nd |
| | Ie Meso-96% | IIe | | | | |
| 6 | | | 99 ^c | 99 ^c | - | - |
| | If | IIIf^a | | | | |
| 7 | | | 100 ^d | 84 ^d | - | - |
| | If | IIIf^b | | | | |
| 8 | | | 25 | 15 | 28 | 18 |
| | Ig | IIg | | | | |



Conditions : ^a Alcool 12 mmol, ^{64m%}Ni/SiO₂ 35 %mol, schlenk, agitation magnétique, pression réduite 10 mbar, 175 °C, 1 h 15.

^b alcool 12 mmol, ^{64m%}Ni/SiO₂ 35 %mol, schlenk, agitation magnétique, décène 1,1 éq. injecté *via* pousse-seringue, (goutte à goutte) sur 1 heure à 175 °C puis 15 min à 175 °C.

^c Alcool 6 mmol, ^{64m%}Ni/SiO₂ 35 %mol, tube scellé 20 mL, Agitation magnétique, 175 °C, 3 h, argon.

^d Alcool 6 mmol, ^{64m%}Ni/SiO₂ 35 %mol, tube scellé 20 mL, Agitation magnétique, 175 °C, 16 h, argon.

Le rendement isolé en produit cible **IIb** est de 57%. Ceci est lié aux impuretés présentes dans le diol. Sous pression réduite, 75% de 2-hydroxycyclododécane **IIc** (84%) ont pu être isolés à partir du dihydroxycyclododécane **Ic** à 88% (Tableau 38 entrée 3). La déshydrogénation du cyclohexanediol (Tableau 38 entrée 5) donne un mélange complexe. Le produit **IIe** est détecté en RMN du proton ainsi que du 1, 2- dihydroxybenzène (catéchol). La suroxydation est favorisée pour le substrat **IIe**, les conditions entraînent l'aromatisation. Diminuer la température pourrait augmenter la sélectivité envers **IIe** en limitant la suroxydation. Le 2-octanol (**If**) est déshydrogéné sans ajout de décène, sous pression réduite en 3 heures en 2-octanone **IIf^a** (entrée 6 condition a). En revanche cette même réaction après 16 heures (Tableau 38 entrée 7 condition b), conduit à la cétone **IIf^b**. Ce produit est issu de la réaction de condensation du produit **IIf^a**, suivie d'une déshydratation puis d'une réduction. C'est une réaction de Guerbet¹⁷³ sur alcool secondaire. Les composés **Ig et Ih** sont très peu réactifs dans ces conditions. Le produit **IIg** est détecté en CPG pour un ratio ne dépassant pas 18% et des conversions inférieures à 30% du 1,2-octanediol **Ig** dans les meilleures conditions. La déshydrogénation des alcools primaires est décrite comme étant non favorable. En effet les travaux de la littérature concernant l'oxydation d'alcool primaire par déshydrogénation est pauvre. Les catalyseurs au cuivre, nickel et argent supportés sur alumine sont peu efficaces. Seule une poignée de catalyseurs bimétalliques ou déposés sur un support autre que l'alumine, tels que le Cu-Ni/Al₂O₃, Ag/HT et La-Cu/MgAlO déshydrogèrent les alcools primaires (III 0 p97). Cependant l'alcool primaire n'était pas la cible prioritaire dans ce travail.

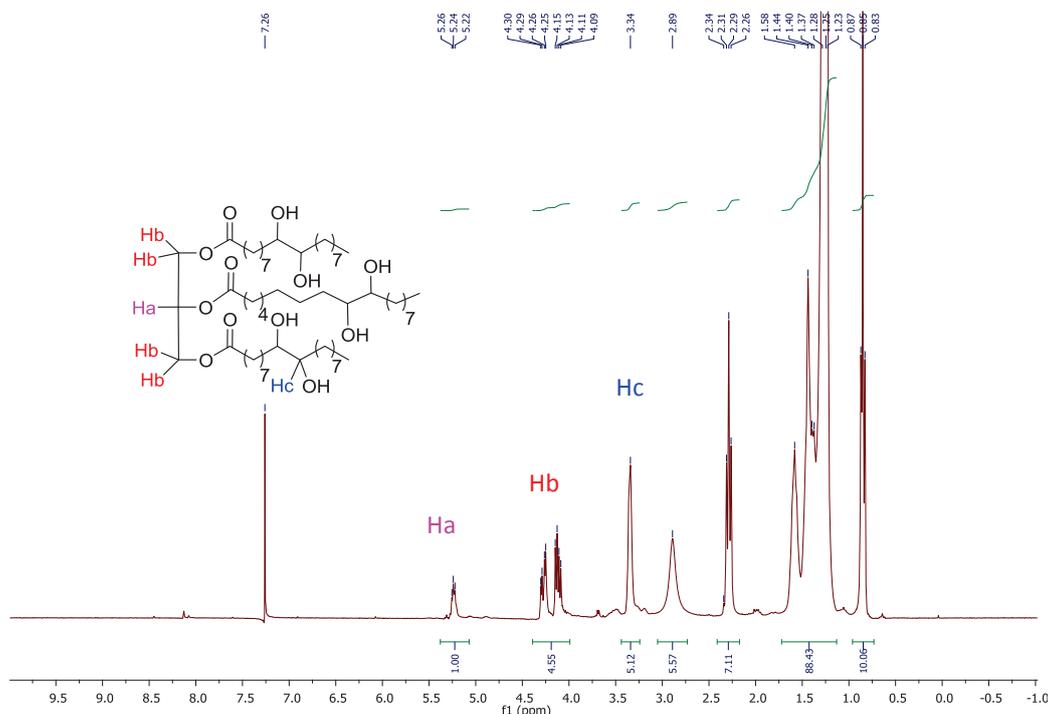
4.5.7 Déshydrogénation d'un triglycéride hydroxylé

La réaction de déshydrogénation d'un triglycéride hydroxylé présente l'avantage potentiel de gagner l'étape de séparation du motif glycérol-acide gras. Un triglycéride hydroxylé a été préparé à partir de l'huile de tournesol oléique enrichie à 85% en acide gras mono-insaturé en position 9,10

(Acide oléique). Le triglycéride comportant plus de 57 carbones, est peu soluble dans les solvants usuels, tel que l'acétate d'éthyle.

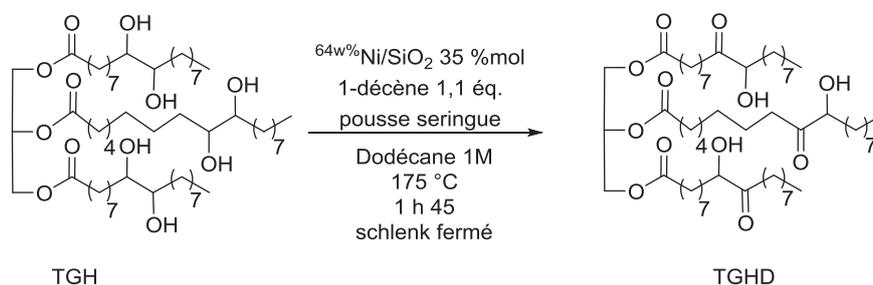
Le triglycéride hydroxylé est isolé, et recristallisé dans l'acétate d'éthyle pour enrichir en composés polaire hydroxylés. Le spectre du triglycéride hydroxylé est présenté ci-dessous.

Figure 12 : Triglycéride hydroxylé : matière première



Pour un triglycéride hydroxylé homogène et pur : intégration de Ha = 1 (5,2 ppm) ; intégration Hb = 4 (4,2ppm), et Hc = 6 (3.34ppm). Dans cette étude pour Ha = 1, Hc = 5,1ppm signifiant que 85% des chaînes grasses comportent le motif diol. Ce composé a été placé dans les conditions optimisées.

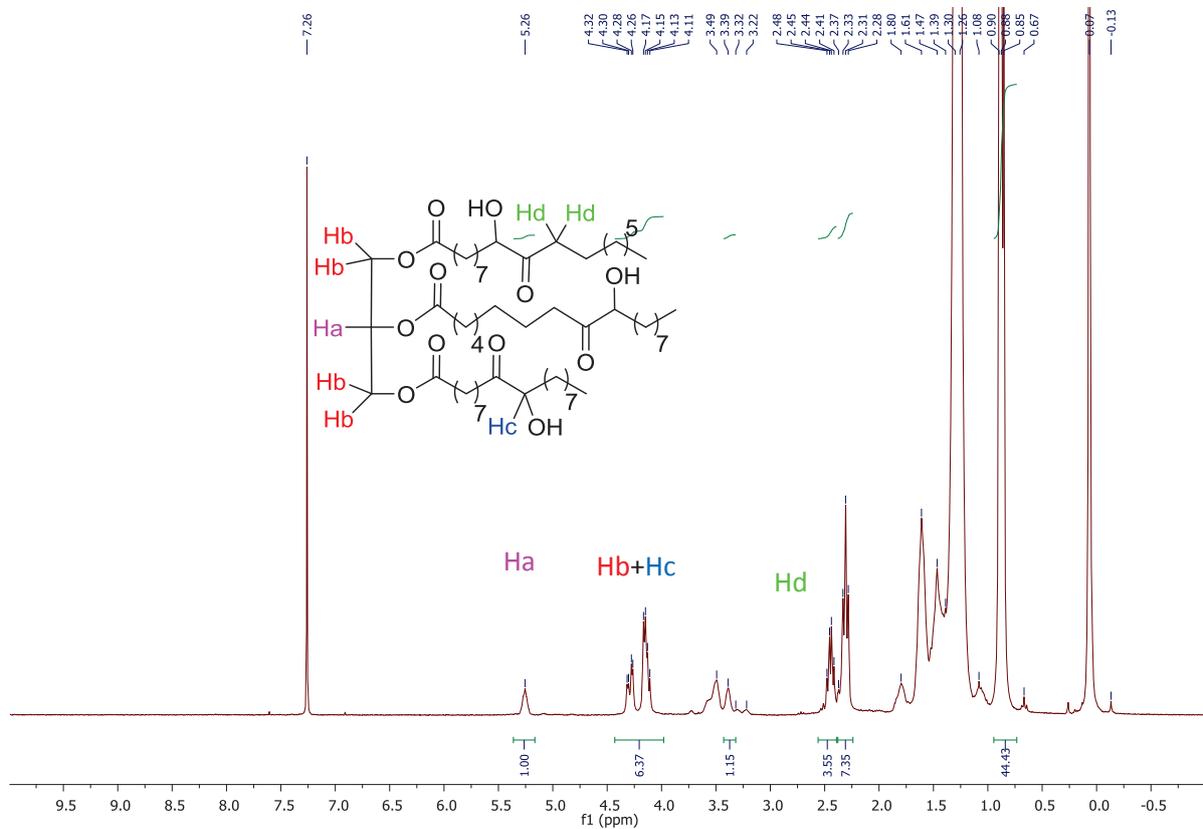
Schéma 67 : Réaction de déshydrogénation du triglycéride



Après réaction, pour Ha = 1 ; 5,26 ppm, Hb et Hc sont confondus (4,2ppm), et Hd 2,44ppm. En se basant sur les intégrales, environ 80% des chaînes hydroxylées sont transformés (signal : 3,32ppm, intégration 1,15). Hb + Hc sont intégrés pour 6,37 et Hd pour 3,55 environ, correspondant à 55 - 60%

de formation du motif cétole. La méthode développée est donc suffisamment robuste pour déshydrogéner des diols dérivés d'huiles végétales.

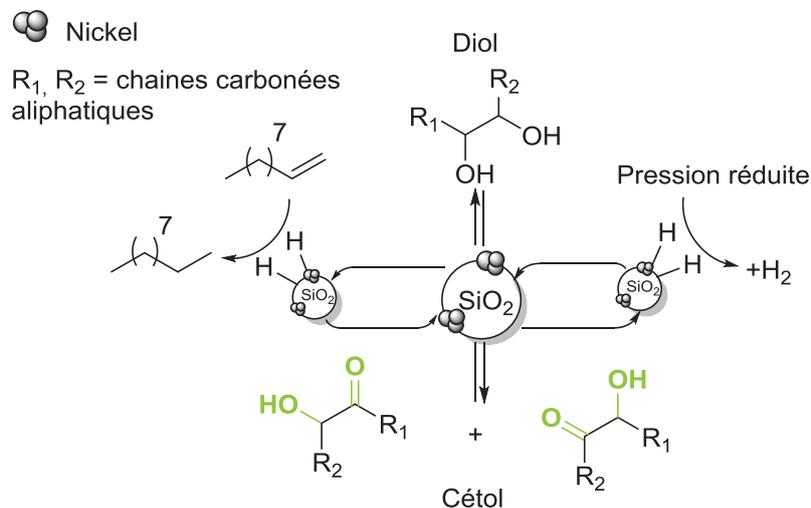
Figure 13 : Déshydrogénation du TGH



4.6 CHEMIN REACTIONNEL DE LA REACTION DE DESHYDROGENATION

Suivant les résultats décrits dans la littérature^{164,173} le chemin réactionnel de déshydrogénation est proposé ci-dessous.

Schéma 68 : Chemin réactionnel de la déshydrogénation d'un diol



Le diol est déshydrogéné au contact du nickel. L'hydrogène formé lors de cette étape est adsorbé sur le nickel et le support. L'équilibre de déshydrogénation du diol est déplacé en se plaçant sous pression réduite pour faciliter la désorption et l'élimination de l'hydrogène. Un alcène introduit en réaction est réduit en alcane déplaçant l'équilibre vers la formation du cétole. Les deux protocoles ne sont pas applicables simultanément. L'utilisation d'un alcène comme piège à hydrogène nécessite de travailler dans un réacteur fermé.

4.7 CONCLUSION

La synthèse du motif hydroxycétone à partir d'un diol a été décrite dans la littérature *via* l'utilisation d'oxydants générant à long terme une quantité importante de sels. La transformation de composés biosourcés tel que le DHSE en KA doit être réalisée dans des conditions de synthèse respectueuse de l'environnement. L'oxydation de DHSE a tout d'abord été abordée par une catalyse homogène au palladium. L'étude de cette transformation a conduit à la formation de KA avec une sélectivité de 97% pour une conversion de 93% de la matière première. Le palladium est un métal noble coûteux et non recyclable dans ce procédé. Nos recherches se sont tournées vers le développement d'une méthode par catalyse hétérogène. Le ruthénium supporté sur alumine a permis de convertir le DHSE à 90% et formé 70% de cétole sous atmosphère inerte. Devant la faisabilité de cette réaction par catalyse hétérogène, le ruthénium a été substitué par le nickel moins coûteux. Deux protocoles ont été mis en place permettant de transformer le DHSE avec des conversions supérieures à 90% et des sélectivités en KA au-delà de 95%. Le protocole sous pression réduite est applicable à des substrats à haut point d'ébullition. Typiquement les composés hydroxylés issus des acides gras insaturés peuvent être déshydrogénés sous pression réduite sans former de polymères. Aucun solvant n'est utilisé, et le cétole formé est suffisamment pur pour être valorisé directement. Dans le cas de substrats plus volatils, il est possible d'utiliser un piège à hydrogène tel que le 1-décène tout en conservant de bonnes conversions et sélectivités. Le nickel sur silice est un bon catalyseur pour transformer les diols issus d'acides gras insaturés ainsi que les alcools secondaires mais inactif pour déshydrogéner les alcools primaires. Les cétoles étant facilement accessibles par la méthode développée au laboratoire, leur intérêt comme plateforme moléculaire a été exploré.

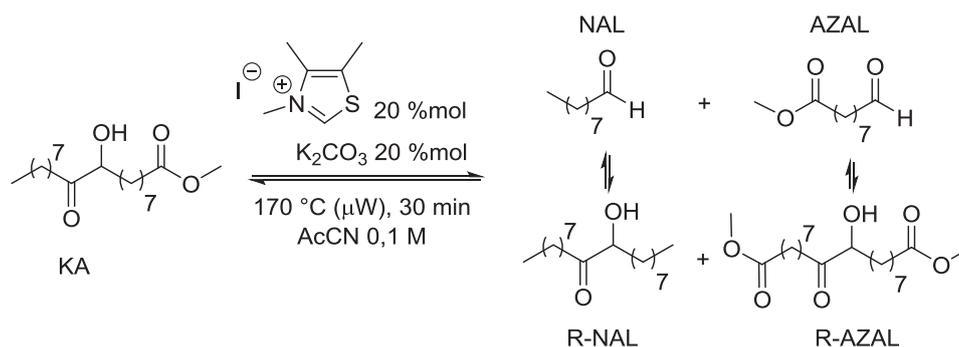
IV VALORISATION DE LA FONCTION HYDROXYCÉTONE

A la vue des résultats obtenus pour la synthèse de l'alpha hydroxycétone en condition déshydrogénante. Nous avons exploré des conditions pour valoriser ce produit. Des essais menés au laboratoire associés à la littérature sont détaillés dans les paragraphes suivants pour chaque proposition de valorisation.

1 ACCES AUX ALDEHYDES PAR RETRO-BENZOÏNE CATALYSE PAR UN CARBENE.

La réactivité des aldéhydes est intéressante pour de nombreuses réactions cependant peu sont biosourcés. Ainsi le développement de voies d'accès originales reste un défi à ce jour. Au Laboratoire, la coupure non oxydante de KA est à l'étude. Les conditions supposent l'emploi d'un organocatalyseur.¹⁷⁶

Schéma 69 : Synthèse d'aldéhydes.



Elsa Deruer, Souleymane Bah, Nam Vu Duc et Aubin Charvieu ont travaillé sur ce projet. Ils ont montré que la réaction est équilibrée. Les aldéhydes formés au cours de temps NAL et AZAL peuvent réagir entre eux pour former les hydroxycétones R-NAL et R-AZAL. Après 30 min de chauffage sous micro-ondes dans l'acétonitrile en présence du dérivé thiazolium, un équilibre réactionnel est atteint. Avec 60% de conversion du produit de départ, 40% d'aldéhydes (NAL et AZAL) sont détectés en CPG ainsi que 20% des acyloïnes R-NAL et R-AZAL (schéma 18).

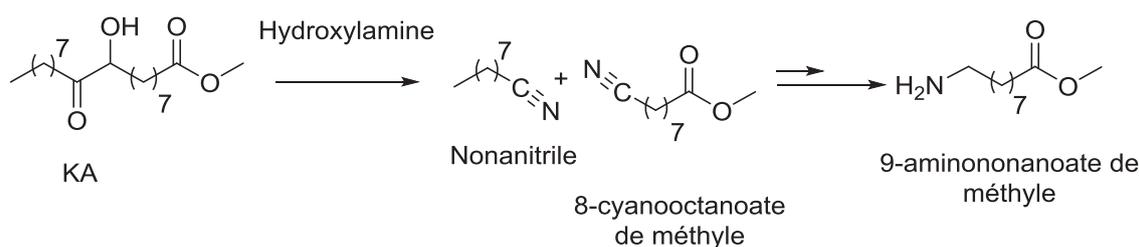
¹⁷⁶Deruer, E., Duguet, N., Lemaire, M., *ChemSusChem.*, **2015**, 8, 2481 – 2486.

2 SYNTHÈSE DE NITRILES A PARTIR DES HYDROXYCETONES.

2.1 FRAGMENTATION DE BECKMANN DES HYDROXYCETONES

L'accès aux nitriles par fragmentation des cétoles est très peu étudié. Une méthode efficace de clivage des cétoles en nitriles permettrait d'accéder à un précurseur de polymères : 9-aminononanoate de méthyle (Schéma 70).

Schéma 70 : Synthèse de nitriles à partir de cétole.



A notre connaissance, la fragmentation de KA en nitrile n'est pas décrite dans la littérature. Le 9-aminononanoate de méthyle peut être issu de transformations successives de l'acide ricinoléique.¹⁷⁷ Une seconde alternative consisterait en une fragmentation de Beckmann.^{178,179}

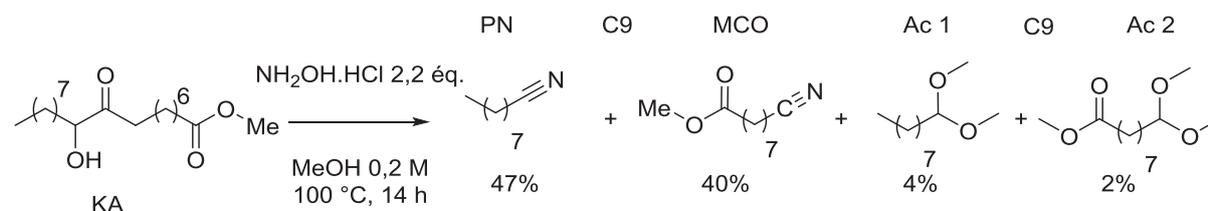
2.2 SYNTHÈSE DE NITRILES

Finalement, la synthèse des nitriles biosourcés a été évaluée à partir de KA en présence de l'hydroxylamine.

2.2.1 Clivage en présence de $\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}$

En se penchant sur les résultats décrits dans la littérature et plus précisément ceux de Miljkovic,¹⁷⁸ le chlorhydrate d'hydroxylamine a été utilisé comme source d'azote pour la synthèse de nitriles.

Schéma 71 : Synthèse de nitrile à partir de KA avec le chlorhydrate d'hydroxylamine.



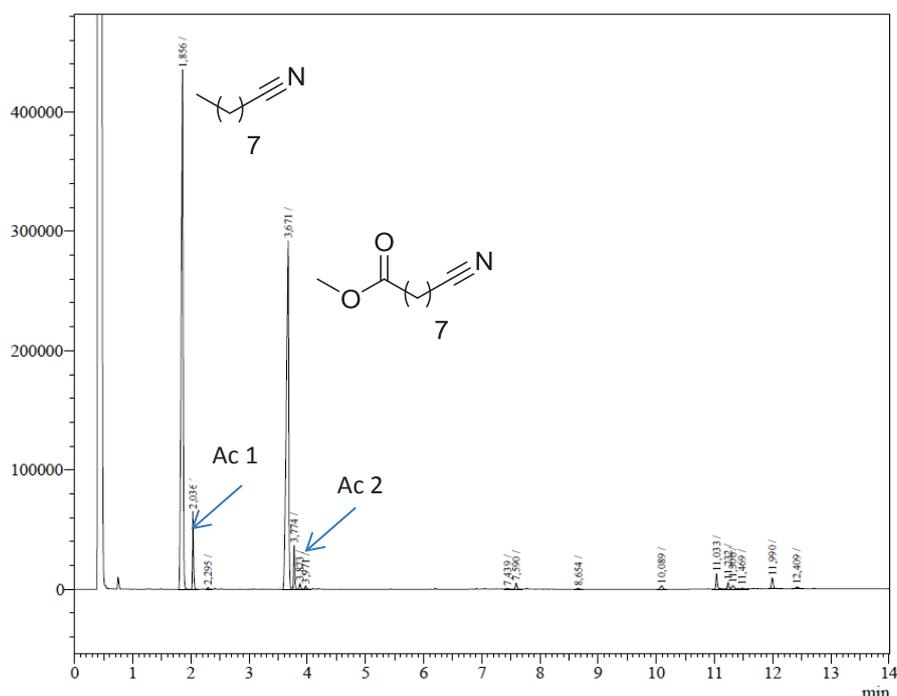
¹⁷⁷Dubois, J-L., Patent, 2,938,533, 2008.

¹⁷⁸Miljkovic, D., Petrovi, J., Stajic, M., Mijcovic, M., *J. Org. Chem.* **1973**, 38, 3585-3588.

¹⁷⁹Fujioka, H., Miyazaki, M., Yamanaka, T., Yamamoto, H., Kita, Y., *Tetrahedron Lett.* **1990**, 31, 5951-5954.

Le méthanol est utilisé comme solvant pour dissoudre le sel. Cette réaction permet néanmoins d'identifier un certain nombre de produits notamment les nitriles PN et MCO cibles. Des acétals issus de la réaction entre le méthanol et les aldéhydes sont identifiés comme **Ac 1** et **Ac 2** sur la figure 14. Deux équivalents d'hydroxylamine sont introduits pour avoir deux molécules nitriles en fin de réaction.

Figure 14 : CPG : Réaction identifié sur le Schéma 71

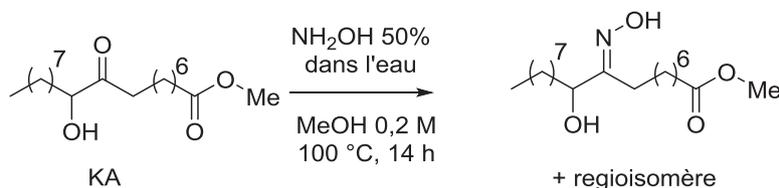


Aucune optimisation n'a été effectuée sur cette réaction, un rendement isolé sera bientôt défini.

2.2.2 Clivage en présence de NH_2OH 50% aqueux

L'hydroxylamine aqueuse a été employée pour remplacer le sel d'hydroxylamine puisqu'il est préférable d'éviter la formation de sels ou le relargage d'acide chlorhydrique dans une réaction.

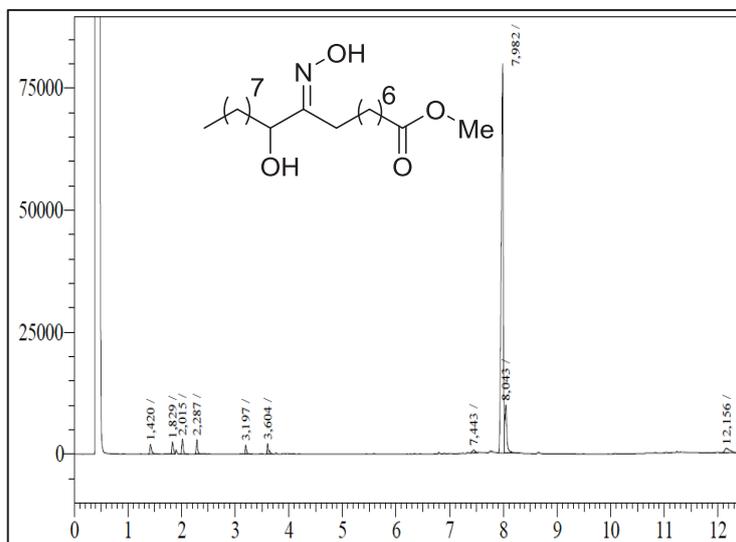
Schéma 72 : Réaction entre KA et L'hydroxylamine aqueux



La réaction entre KA et NH_2OH (aqueux) dans le méthanol forme un produit en CPG à 7,98 min. Le produit formé est potentiellement l'intermédiaire oxime, non réactif sans la présence d'un acide fort ou la présence d'un groupe partant en alpha. Ce résultat signifie que le chlorhydrate présent pour le

sel d'hydroxylamine joue un rôle important dans le mécanisme de clivage non élucidé pour le moment.

Figure 15 : CPG : Réaction du Schéma 72



Le signal à 7,98 min (Figure 15) est identifié comme étant l'oxime représentée dans le Schéma 72. En se basant sur les données présentes dans la littérature,^{178,179} le motif cétol est clivé en formant un aldéhyde et un nitrile. L'aldéhyde réagit avec l'excès d'hydroxylamine pour former une oxime. L'acide chlorhydrique joue un rôle important pour transformer l'oxime en nitrile. De plus, l'hydroxylamine en solution aqueuse s'additionne sur le carbonyle sans réaction de clivage consécutive. Cela signifie que l'acide joue aussi un rôle pour fragmenter la fonction hydroxycétone. D'autres réactifs ont été testés pour cliver les cétoles et conforter le chemin réactionnel à savoir les chlorhydrates de semicarbazide, *N,O*-diméthylhydroxylamine, *O*-benzyl-hydroxylamine. Aucun produit de coupure n'a pu être observé avec ces réactifs.

3 TRANSFORMATION DES CETOLS EN ACIDES CARBOXYLIQUES

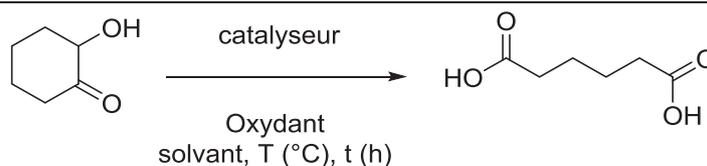
3.1 CONDITIONS DE CLIVAGE DE CETOLS EN ACIDE DECRITES DANS LA LITTERATURE

C'est en 2012 que A. Kockritz a proposé l'hydroxycétone KA comme intermédiaire de synthèse aux acides nonanoïques PA et azélaïques AA en milieu oxydant. Afin de valider les hypothèses mécanistiques, les deux intermédiaires, hydroxycétone et dicétone ont été synthétisés par les auteurs à partir de l'acide 9,10-dihydroxystéarique, puis engagées dans des conditions de coupure oxydante.

Compte tenu du peu de données collectées dans la littérature concernant la coupure oxydante de KA en acide, la valorisation de l'hydroxycyclohexanone en acide adipique est reportée ci-après. Ce

composé d'intérêt industriel est actuellement synthétisé par oxydation du mélange cyclohexanol/cyclohexanone en présence d'acide nitrique.^{180,181} La recherche de réactifs alternatifs moins corrosifs est d'un réel intérêt. L'hydroxycétone peut être transformée en acide en présence d'un excès d'oxydants forts tels que du périodate de potassium,¹⁸² du tétra-acétate de plomb¹⁸³ ou encore le réactif de Jones.¹⁸⁴ Mais ces réactifs ont un impact réel sur l'environnement. D'autres agents oxydants sont possibles. Dans le tableau suivant, sont rassemblées les données de la littérature concernant la synthèse de l'acide adipique par oxydation de l'hydroxycyclohexanone.

Tableau 39 : Conditions opératoires pour cliver le motif acyloïne en acides ou esters.



| Entrées | Oxydants (éq.) | Catalyseurs (%mol) | Rdts. % | Solvants | T (°C) | Temps (h) | Refs. |
|---------|---|---|------------|------------------|--------|--|---------------|
| 1 | KHSO ₅ (4) | - | 98 | MeOH (0,2 M) | Ta | 18 h | 185 |
| 2 | NaOCl (40) | - | 87 | H ₂ O | 100 | ^a 30 min, ^b 3 min ^c 6 h | 186187 188 |
| 3 | ^{30%} H ₂ O ₂ (8) | CH ₃ ReO ₃ 1 %mol (MgSO ₄) | 85 | ACN | 81 | 6 h | 189 |

¹⁸⁰Castellan, A., Bart, J. C. J., Cavallaro, S., *Catal. Today*, **1991**, 3, 237-328.

¹⁸¹Sheldon A. R., Van Santen, A. R., *Catalytic oxidation, Principles and applications*, **1995**, p 11.

¹⁸²Clutterbuck, W. P., Reuter, F., *J. Chem. Soc.*, **1935**, 1467-1469.

¹⁸³Floresca, R., Kurihara, M., Watt, D. S., *J. Org. Chem.* **1993**, 58, 2196-2200.

¹⁸⁴Epifanio, R. de A., Carmargo, W., Pinto, C. A., *Tetrahedron Lett*, **1988**, 49, 6403-6406.

¹⁸⁵Yan, Y., Travis, B. R., Borhan, B., *J. Org. Chem.*, **2004**, 69, 9299-9302.

¹⁸⁶Yang, C. T. D., Zhang, J. C., Fu, P. P., Kabalka, G. W., *Synthetic Commun.*, **1997**, 27(9), 1601-1605.

¹⁸⁷Yang, C. T. D., Zhang, J. C., Haynie, C. B., Fu, P. P., Kabalka, G. W., *Synthetic Commun.*, **1997**, 27(18), 3235-3239.

¹⁸⁸Nwaukwa, S. O., Keen, P. M., *Tetrahedron. Lett.*, **1982**, 23, 3135-3138

¹⁸⁹Jain, S. L., Sharma, V., B., Sain, B., *Synthetic Commun.* **2003**, 33, 3875-3878.

| | | | | | | | |
|-----------|---------------------------------------|---|-----------|-----------------------------------|-----|--------|-----|
| | | | | ACN/H ₂ O | | | |
| 4 | O ₂ 3 atm, UV 420 nm | Mpg-C ₃ N ₄ 30 %m additif : acide acétique | 53 | (6 : 1) (0,1 M) | 100 | 10 h | 190 |
| 5 | | | | DMSO | | | |
| | O ₂ 1 atm | Bi(III)-mandélate | 66 | (0,6 M) | 95 | 57 h | 191 |
| | | | | AcOH/H ₂ O | | | |
| 6 | O ₂ 1 atm | K10MT (35 %m), H ₂ SO ₄ (7 %mol) | 50 | 4,5/0,5 (1 M) | 70 | 24 h | 192 |
| | | | | EtOH, | | | |
| 7 | O ₂ 1 atm | VO(OEt)Cl ₂ 1 %mol | 55 | (0,01 M) | Ta | 30 min | 193 |
| 8 | O ₂ 1 atm | HPA-3 ^d | 97 | H ₂ O (1,5 M) | 60 | 8 h | 194 |
| | | V ^{5%_m} / Ca ₁₀ (PO ₄) ₆ F ₂ | | AcOH/ H ₂ O | | | |
| 9 | O ₂ | V : 1,25 %mol Ca ₁₀ (PO ₄) ₆ F ₂ = PN | 99 | 4,5/0,5 (0,16 M) | 60 | 30 min | 195 |
| | | | | MeOH | | | |
| 10 | O ₂ | VO ²⁺ / Nafion | 88 | (1 M) | 60 | 24 h | 196 |
| 11 | O ₂ | - | 71 | H ₂ O, pH 12,1-12,9 | 90 | 3 h | 109 |

^a ultrasons (irradiation), ^b micro-ondes (irradiation), ^c chauffage classique, ^dHPA-3= H₆[PMo₉V₃O₄₀].11H₂O

¹⁹⁰Zhan, H., Liu, W., Fu, M., Cen, J., Lin, J., Cao, H., *Appl. Catal. A*, **2013**, 468, 184-189.

¹⁹¹Le Boisselier, V., Coin, C., Postel, M., Dunach, E., *Tetrahedron*, **1995**, 17(51), 4991-4996.

¹⁹²Younssi, el I., Rhadfi, T., Atlamsani, A., Quisefit, J-P., Herbst, F., Draoui, K., *J. Mol. Cat. A*, **2012**, 363-364, 437-445.

¹⁹³Kirihara, M., Takizawa, S., Momose, T., *J. Chem. Soc., Perkin Trans.*, **1998**, 1, 7-8.

¹⁹⁴Vennat, M., Herson, P., Brégeault, J-M., Shul'pin, B. G., *Eur. J. Inorg. Chem.*, **2003**, 908-917.

¹⁹⁵Dakkach, M., Atlamsani, A., Sebt, S., *C. R. Chimie*, **2012**, 15, 482-492.

¹⁹⁶Aakel, el L., Launay, F., Brégeault, J-M., Atlamsani, A., *J. Mol. Cat. A*, **2004**, 212, 171-182.

En présence d'un excès (4 éq.) d'oxone (KHSO₅), l'hydroxycyclohexanone est ouverte dans le méthanol et estérifiée en adipate de diméthyle avec un rendement supérieur à 98% (Tableau 39 entrée 1). L'hypochlorite de sodium est un oxydant peu coûteux permettant aussi d'obtenir le diacide. G. W. Kabalka¹⁸⁶ a montré que l'hydroxycyclohexanone est oxydée en 6 heures à 100°C dans une solution commerciale d'eau de javel à 5% en ions hypochlorites.

Cependant un large excès d'oxydant est nécessaire. L'activation micro-ondes ou ultrasons permet de réduire les temps de réaction à quelques minutes (Tableau 39 entrée 2). En 1983, P. M. Keen¹⁸⁸ a utilisé 2 équivalents d'hypochlorite de calcium pour obtenir 55% d'acide adipique à partir de l'hydroxycyclohexanone.

Afin de limiter la formation importante de sels liés aux quantités d'oxydants mises en réaction, l'utilisation de l'oxygène ou encore de l'eau oxygénée associée à un métal a été étudiée. Par exemple, le trioxorhénium de méthyle en présence d'eau oxygénée conduit à la formation d'acides à partir de hydroxycyclohexanones (Tableau 39 entrée 4).

L'équipe de H. Cao¹⁹⁰ pour la même transformation, a travaillé sous oxygène et rayonnement UV (420nm) pour activer un catalyseur hétérogène de type graphite. L'acide adipique a été obtenu avec un rendement de 53% en 10 heures.

E. Dunach¹⁹¹ a synthétisé les acides carboxyliques à partir d'hydroxycétone en présence de bismuth (III) sous oxygène dans le DMSO. Les rendements et les temps de réaction varient en fonction des substituants présents sur la molécule de départ. De façon générale, la réactivité est meilleure lorsque la fonction acyloïne est terminale avec des rendements observés en acides supérieurs à 60% pour des temps de réactions inférieurs à 5 heures. Cependant, la coupure oxydante de la benzoïne ou du 6-hydroxydécan-5-one nécessitent des temps de réaction respectivement de 72 et 53 heures. Le composé dicarbonylé issu de la mono oxydation de l'hydroxycétone est détecté au cours de la réaction et est proposé comme intermédiaire. La dicétone avait déjà été identifiée par Rigby¹⁹⁷ en 1951 en utilisant l'oxyde de bismuth Bi₂O₃. Les études décrites ci-après associent un catalyseur hétérogène à l'oxygène pour la coupure oxydante. Plus précisément, K. Draoui¹⁹² introduit la montmorillonite K10MT comme catalyseur acide sous 1 bar d'oxygène dans un mélange de solvant acide acétique/eau. Les meilleurs résultats ont été obtenus avec l'ajout de 7% d'acide sulfurique (Tableau 39 entrée 6). Ces chercheurs ont montré que la présence des métaux présents dans K10 commerciale est essentielle pour la réaction. Ils observent une perte en calcium, fer et aluminium provenant du catalyseur au cours des recyclages. Le vanadium, métal utilisé dans la coupure

¹⁹⁷Rigby, W., *J. Chem. Soc.*, **1951**, 793-795.

oxydante de l'olone, montre une très bonne activité en catalyse homogène (Tableau 39 entrée 7). L'activité de ce métal sur support tel que le Nafion NR50 (Tableau 39 entrée 10), l'hydroxyapatite HPA-3 (tableau 8, entrée 8) ou encore un phosphate naturel, (Tableau 39 entrée 9) a été évalué. Le vanadium supporté sur phosphate naturel (PN) montre la meilleure activité pour cliver l'hydrocyclohexanone en acide adipique avec un rendement de 99% en 30 min (Tableau 39 entrée 9). Cependant pour ces trois études (Tableau 39 entrée 8, 9, 10), le support lui-même catalyse la réaction et le métal augmente la sélectivité vers l'acide. Par exemple, J-M. Brégeault (Tableau 39 entrée 10) a montré que le Nafion seul permet de cliver les cétoles, avec un faible rendement (37%).¹⁹⁶ Selon l'auteur, cette perte de sélectivité serait due à des réactions de polymérisation non contrôlées lors de l'oxydation. Finalement en 2013, F. Cavani¹⁰⁹ (Tableau 39 entrée 11) a démontré que l'hydroxycyclohexanone est un intermédiaire dans la coupure oxydante du cyclohexane diol. Le cétole est clivé sous oxygène dans une solution alcaline (pH 12,2-12,9) sans ajout de métaux, avec un rendement de 70%. Ces études focalisées sur le clivage de l'hydroxycyclohexanone démontrent l'importance de cette transformation pour les applications visées. Les conditions générant à terme une quantité importante de sel peuvent être transposées à des composés hydroxycétone issus d'acide gras. L'eau oxygénée ou l'oxygène en présence ou non d'un métal sont les oxydants de choix pour couper les cétoles en acides.

3.2 SYNTHÈSE D'ACIDES PAR CLIVAGE DU CETOL

3.2.1 Clivage sous oxygène dans le méthanol

L'étude mécanistique présentée dans le chapitre d'oxydation du DHSE par le ruthénium supporté a montré que le composé KA pouvait être coupé en acide sous oxygène sans catalyseur. Cependant les rendements dosés par CPG des acides cibles sont faibles pour des conversions complètes.

Tableau 40 : Oxydation de KA sous oxygène^a

| Conv. de KA % | Catalyseur | Rdt % ^b | | | |
|---------------|------------|--------------------|----|----|-----|
| | | PA | MA | OA | MSA |
| 98 | sans | 37 | 40 | 2 | 2 |

Conditions : ^a KA 1g, (3 mmol), autoclave 30 mL, air 30 bar, 100 °C, 12 h.
^bRdt : Calibration CPG, étalon hexadécane.

Le clivage de KA sous 5 bar d'oxygène sans solvant conduit à un mélange de 37% de PA et 40% de MA (Tableau 40 entrée 1). Cette faible sélectivité est due à des réactions secondaires radicalaires ou d'auto-oxydation par l'oxygène difficilement identifiables. Afin d'améliorer ce résultat, l'ajout d'un acide, permettant de favoriser KA sous sa forme énol, a été étudié. Quelques catalyseurs acides hétérogènes ont été testés pour cette réaction de clivage dans le méthanol pour obtenir directement les esters.

L'hydroxycétone (KA) est placée dans un autoclave de 30 mL, diluée dans le méthanol (0,5 M) en présence d'une résine acide, sous 5 bar d'oxygène pendant 4 heures à 100 °C. En l'absence de catalyseur acide (Tableau 41 entrée 1), 10% de KA sont coupés et des traces d'esters (1-2%) sont détectés.

Tableau 41 : Clivage de KA dans le méthanol sous oxygène en présence d'un catalyseur acide

KA $\xrightarrow[\text{MeOH 0,5 M, 100 °C, 4 h}]{\text{Résine acide, O}_2 \text{ 5 bar}}$ PAM + DMA + DK

| Entrées ^a | Conv. de KA % | Résines acides (%m) | Rdt % ^b | | |
|----------------------|---------------|---------------------|----------------------|----------------------|----|
| | | | PAM | DMA | DK |
| 1 | 10 | sans | 2 | 1 | 2 |
| 2 | 95 | Amberlyst 15 (10) | 61 | 64 | 9 |
| 3 | 97 | K10 (10) | 11 (20) ^c | 15 (11) ^c | 36 |

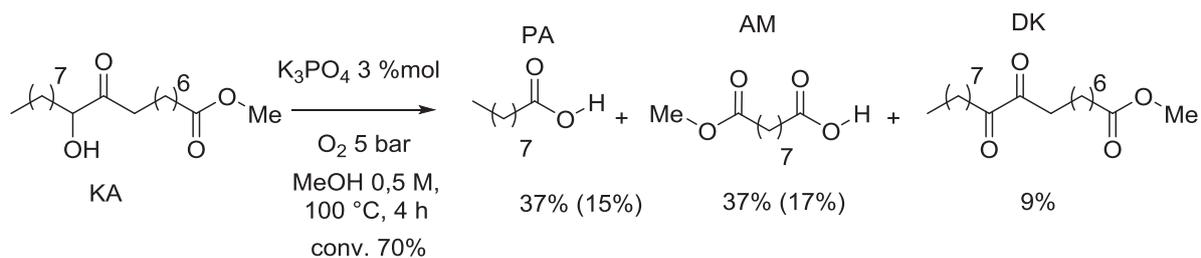
^a Conditions: 3 KA 1g, (3 mmol), méthanol 6 mL, résine acide, autoclave 30 mL, oxygène 5 bar constant, 100 °C.
^b Rdt : calibration CPG, étalon : eicosan, ^c rendement produits acides non estérifiés (PA, AM).

L'ajout de 10% en masse d'amberlyst 15, (Tableau 41 entrée 2), conduit à une conversion de 95% en 4 h, avec des rendements en PAM et DMA respectivement de 61% et 64%. 9 % de DK sont aussi dosés après traitement. Lorsque de l'argile (K10) est ajouté dans la réaction (Tableau 41 entrée 5), le cétole est clivé à hauteur de 97%. Un mélange d'ester, (11% PAM, 15% DMA) et d'acide, (20% PA, 11% AM) est dosé en CPG. 36% de dicétone sont également formées dans ces conditions. Ces résultats montrent que l'ajout d'un acide catalyse la coupure du cétole. La source de proton a une influence sur la sélectivité si l'on compare les résultats obtenus entre la K10 et l'amberlyst 15 (Tableau 41 entrées 2 et 3). La K10 utilisé par K. Draoui,¹⁹² n'est pas le bon catalyseur pour estérifier les acides formés

pendant la réaction. On peut supposer que la formation de la dicétone en présence de K10 est liée aux oxydes métalliques entrant dans la composition de cette argile.

La méthanolyse d'un triglycéride est réalisée par trans-estérification dans le méthanol en milieu acide : H_2SO_4 (estérification de Fisher) ou en présence d'une base : K_3PO_4 permet de transestérifier un triglycéride en présence de méthanol. Cette base a été testée dans les conditions similaires du Tableau 41.

Schéma 73 : Clivage de KA en présence de K_3PO_4



Le cérol KA est clivé à 70% en 4 h en faveur d'un mélange d'acides et d'esters : 37% de PA et 15% de PAM ainsi que 37% d'AM et 17% de DMA sont dosés en CPG. 9% de dicétone sont dosés au cours de la réaction Schéma 73 K_3PO_4 n'est pas un bon catalyseur d'estérification mais permet de réaliser la réaction. Ces résultats montrent la faisabilité de cliver KA en milieu acide ou basique sous oxygène. Un rendement maximum de 61% de PAM et 64% de DMA a été obtenu en utilisant l'amberlyst 15. Une partie du brut réactionnel n'est pas quantifiable pour ces réactions d'oxydation. En règle générale, un métal permet de limiter ce type de réaction. En revanche, la littérature et notamment les travaux de J-M. Brégeault et K. Draoui ont montré qu'il est possible d'utiliser l'oxygène pour cliver la fonction cétole avec d'excellents rendements. Le vanadium (utilisé dans l'oxydation de l'olone par l'acide nitrique) est un métal de choix pour ces oxydations. D'autres métaux sont capables de réagir avec un peroxyde, tels que le cobalt (procédé novamont), le nickel¹⁹⁸ (époxydation de Mukaiyama), le fer (Fenton).¹⁹⁹

Une alternative combinant les observations de C. Venturello⁷², A. Kockritz,⁴⁶ ainsi que Y. Ishii¹⁴⁴ consiste à utiliser l'eau oxygénée pour cliver le cétole en présence d'un métal dans chaque cas. Cependant cette fonction cétole définie dans les mécanismes est potentiellement clivable par un peracide.

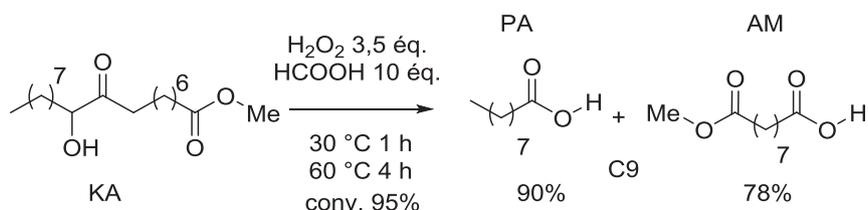
¹⁹⁸Wentzel, B. B., Alsters, P. L., Feiters, M. C., Nolte, R. J. M., *J. Org. Chem.*, **2004**, 69, 3453-3464.

¹⁹⁹Furman, O., Laine, D. F., Blumenfeld, A., Teel, A. L., Shimizu, K., Cheng, I. F., Watts, R. J., *Sci. Technol.*, **2009**, 43, 1528-1533.

3.2.2 Clivage de KA en présence d'un peracide

Le motif céto présente un état d'oxydation supérieur à celui du diol. La liaison C-C en position 9,10 de KA est moins stable. Nous avons évalué la réactivité de KA dans un mélange oxydant de type acide formique/eau oxygénée.

Schéma 74 : Clivage de KA dans un milieu oxydant de type peracide

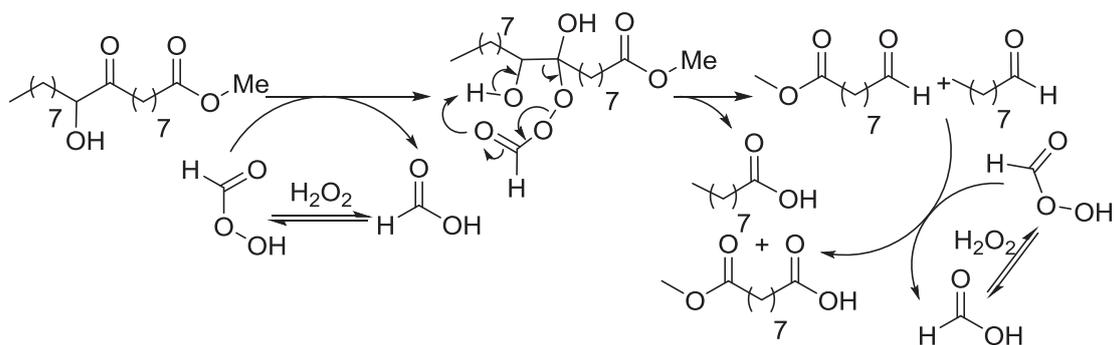


La réaction est menée dans un ballon, KA est dilué dans 10 équivalents d'acide formique (réactif et solvant), pendant 1 heure. L'eau oxygénée est introduite au pousse seringue à température ambiante puis le mélange est chauffé 4 h (Schéma 74). Le rendement en acide pélargonique est de 90% ainsi que 78% d'AM. La coupure oxydante de KA dans ces conditions est très intéressante car l'eau oxygénée et l'acide formique forment un mélange oxydant couramment utilisé industriellement pour l'époxydation des oléfines.

3.2.3 Mécanisme de clivage du céto en présence d'un peracide

Le clivage du céto par un peracide forme un aldéhyde et un acide. Lorsque la quantité de peracide introduite est forte, l'oxydation des aldéhydes est rapide. Inversement lorsque le peracide est introduit en sous-stœchiométrie, les aldéhydes sont détectés par CPG.

Schéma 75 : Clivage d'un céto avec un peracide



Nous avons pu constater qu'une diminution de la quantité d'acide formique est défavorable. 10 éq. d'acide formique permettent de solubiliser le céto. L'ensemble eau oxygénée, acide formique, et céto forme une seule phase. L'acide peracétique donne une faible conversion dans les conditions du

Schéma 74. Un co-catalyseur acide est potentiellement nécessaire pour accélérer l'équilibre de formation du peracide et activer le carbonyle du céto. ¹¹⁸

3.3 CONCLUSION

L'hydroxycétone KA, synthétisée *via* une déshydrogénation innovante, est une molécule plateforme pour diverses réactions chimiques. L'oxydation de ce produit sous oxygène en présence d'amberlyst 15 a permis d'obtenir un mélange d'esters de pélargonate et d'azélate de diméthyles à hauteur de 61% de rendement. L'oxydation par un peracide montre qu'il est possible de synthétiser les acides pélargonique et le mono-ester d'acide azélaïque sans ajout de métal, et sans formation de sels, avec des rendements de l'ordre de 80%.

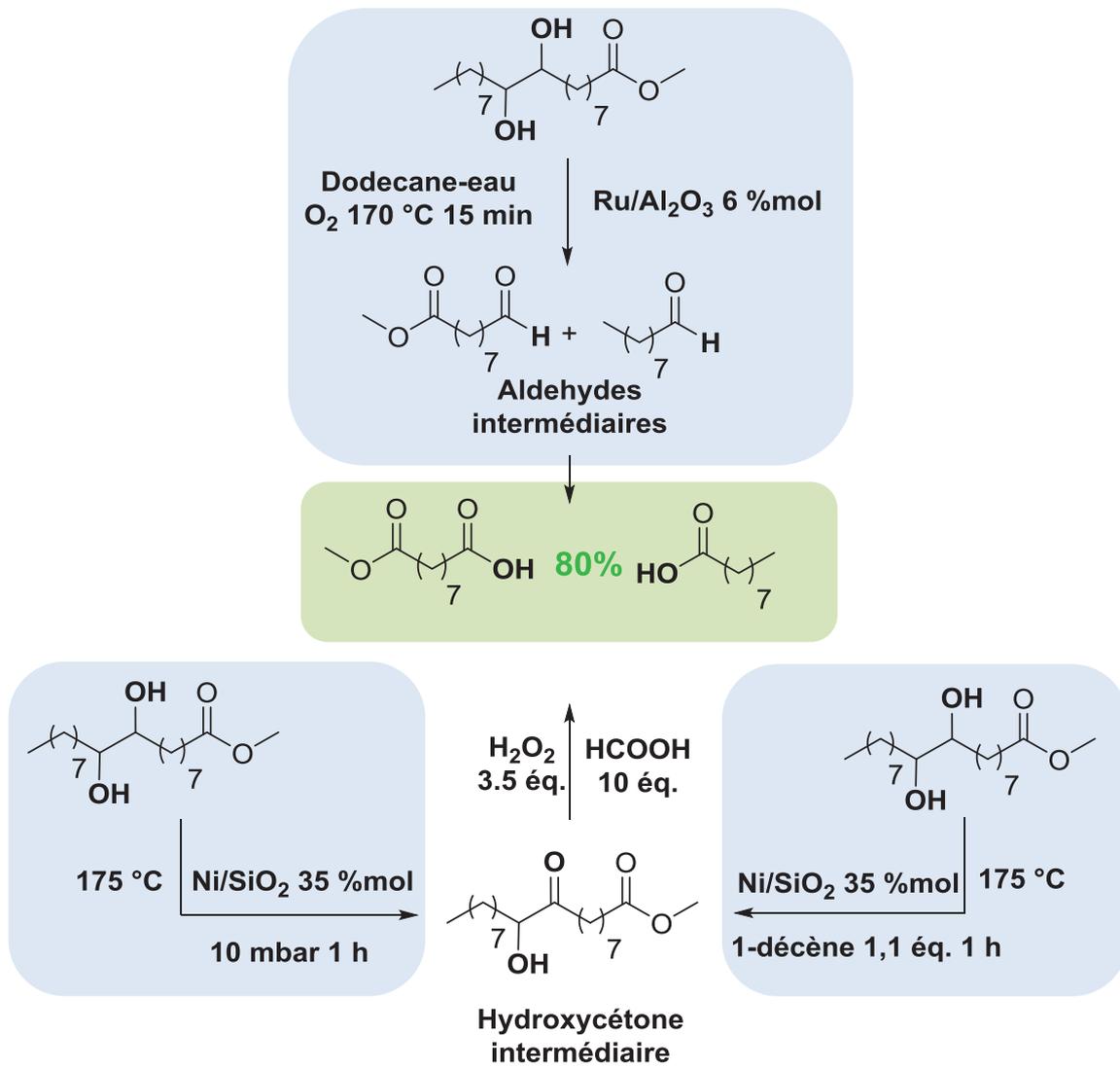
Enfin, la réaction entre le chlorhydrate d'hydroxylamine et KA clive le céto en nitrile avec une bonne sélectivité. Cette réaction n'a jamais été effectuée sur un composé aliphatique biosourcé tel que KA. Des conditions s'affranchissant du sel de chlore restent à être déterminées et aucun rendement calibré ou isolé n'a encore été déterminé.

de ces derniers conduit aux acides pélargonique et azélaïque. L'addition d'eau a notamment permis d'obtenir des rendements de l'ordre de 70% en produits cibles cependant le bilan carbone calculé par CPG est inférieur à 80%. Cette perte de masse n'étant pas identifiable en CPG, la formation de produits à faible ou haut poids moléculaire est suspectée. Les esters gras hydroxylés ne sont pas solubles dans l'eau même à chaud. Ainsi en diluant le DHSE dans le dodécane, des rendements de l'ordre de 80% en PA et AM ont été obtenus avec un bilan carbone de plus de 90%. L'optimisation des conditions réactionnelles en milieu bi-phasique a montré qu'une concentration du diol dans le dodécane supérieure à 1M est favorable et que le volume d'eau introduit peut être diminué voir nul. Le catalyseur hétérogène est robuste et sa recyclabilité en flux continu est actuellement à l'étude.

Le composé hydroxycétone (KA) proposé dans la littérature⁹⁰ est formé pendant le clivage du DHSE comme le composé dicarboxylé (DK). L'étude de l'état de l'art a montré une demande concernant la synthèse de la fonction hydroxycétone. Deux stratégies ont été développées au laboratoire. La monoxydation du DHSE catalysé par le complexe palladium-néocuproïne sous oxygène. Cette méthodologie permet l'oxydation du DHSE à 95% en faveur de 92% du produit cétole. Des alternatives utilisant des catalyseurs hétérogènes au ruthénium, puis au nickel sous atmosphère inerte ont été mises au point. Le catalyseur Ni/SiO₂ s'est révélé efficace pour déshydrogéner le DHSE. Le rendement après optimisation pour le produit KA est supérieur à 90%.

Au cours de ce projet, nous avons pu montrer que l'hydroxycétone KA est clivée sous pression d'oxygène sans catalyseur avec un rendement titré par CPG de 40%. Le clivage sous pression d'oxygène n'est pas sélectif. La coupure par un peracide a donc été mise au point. Des rendements de 80% en acide pélargonique et méthyl azélaïque ont été obtenus. Le clivage proposé en deux étapes, déshydrogénation/peracide représente une alternative aux travaux menés avec le ruthénium. Ce procédé au nickel est désavantagé puisqu'il requière une étape supplémentaire. Cependant, le catalyseur est peu coûteux et la déshydrogénation est réalisée sans solvant sous pression réduite. KA formée peut être directement engagée après filtration du nickel dans une réaction de clivage par le peracide. L'étape de déshydrogénation est relativement rapide (1 heure) et favorisée par un excès de catalyseur. L'utilisation d'eau oxygénée et d'acide formique pour le clivage du cétole est maîtrisée pour l'époxydation d'oléfines par OLEON.

schéma 77 : Stratégies alternatives de coupure oxydante de diols biosourcés



V EXPERIMENTAL PART

1 OXIDATIVE CLEAVAGE OF VICINAL ALCOHOLS

1.1 MATERIAL AND METHODS

All reagents were used as received from the suppliers: Sigma Aldrich, Alfa Aesar and TCI. Catalysts and metals were purchased on Strem Chemicals. All reagents and reactants were used without further purification.

^1H NMR and ^{13}C NMR spectra were recorded on a BRUKER DRX 300 or BRUKER ALS 300 (^1H 300 MHz, ^{13}C 75 MHz) in CDCl_3 (except when mentioned) and chemical shifts are given in ppm. CDCl_3 ^1H -NMR: 7.26ppm; ^{13}C -NMR: 77.16ppm, DMSO ^1H -NMR: 2.50ppm; ^{13}C -NMR: 39.5ppm, J values are given in Hertz (Hz). Abbreviations are defined as follows: s = singlet, d = doublet, t = triplet, m = multiplet, br = broad. IR spectra were recorded on a Spectro Nicolet IS10 Smart ITR with an ATR diamond and frequencies are given in cm^{-1} .

The HRMS-ESI mass spectra were recorded in a positive ion mode on a hybrid quadrupole time-of-flight mass spectrometer (MicroTOFQ-II, Bruker Daltonics, Bremen, Germany) with an Electrospray Ionization (ESI) ion source. The gas flow of spray gas is 0.6 bar and the capillary voltage is 4.5kV. The solutions are infused at 180 $\mu\text{L}/\text{h}$ in a mixture of solvents (methanol / dichloromethane / water 45/40/15). The mass range of the analysis is 50-1000 m/z and the calibration was done with sodium formate. The mass HRMS-CI spectra were recorded on a double-focusing mass spectrometer (ThermoFinnigan MAT95XL, Bremen, Germany) equipped with a chemical ionization (CI) source.

The GC-MS analysis was performed on Focus GC (Thermo Electron Corporation, Bremen, Germany) equipped with a DB-5MS capillary column (30m, 0.25mm i.d, 0.25 μm 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 1mL/min. Column temperature was initially 70 $^\circ\text{C}$ for 2 min, then gradually increased to 310 $^\circ\text{C}$ at 15 $^\circ\text{C}/\text{min}$ and finally at 310 $^\circ\text{C}$ during 10 min. The injector temperature was 220 $^\circ\text{C}$ and the transfer line temperature was 280 $^\circ\text{C}$. For GC-MS detection an electron ionization system was used with an energy electron of 70eV for the ionization and the mass analyzer was a simple quadrupole.

1.2 GC ANALYSIS AND CALIBRATION

Solutions of defined concentration products were injected on gas chromatography with a constant concentration of the standard. The response factor (RF) according to each compound was done by the slope number $y = RF \cdot x$ where $y = \text{area product}/\text{area standard}$ and $x = [\text{product}]/[\text{standard}]$.

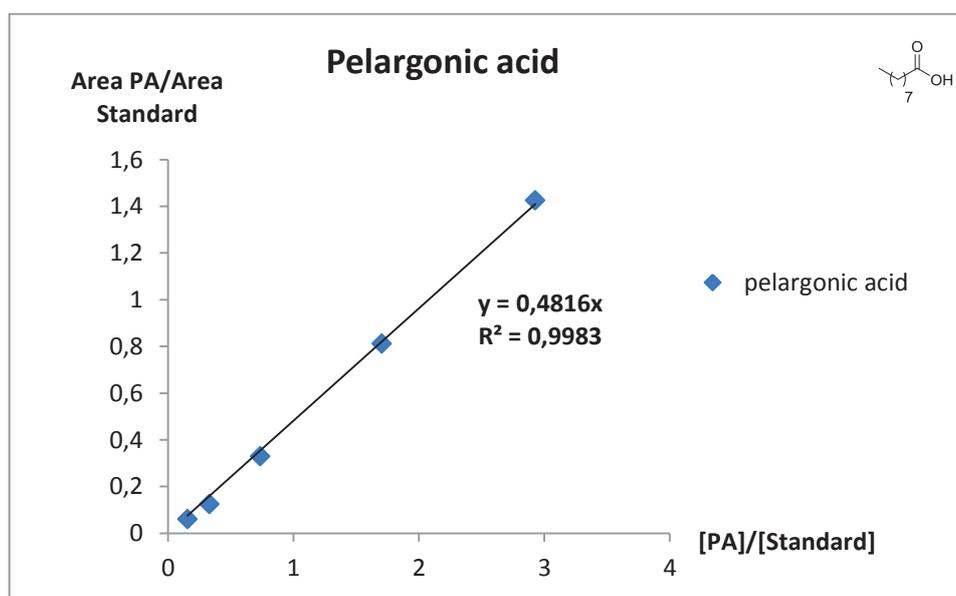
Approximations: -Compound having the same carbon number have the same RF. RF is modified by 0.1 by carbon for molecule having similar structure. (ex: RF of pelargonic acid= 0.37; RF of octanoic acid= RF pelargonic acid – 0.1 = 0.27). These approximations were done for products which are no in majority.

R_{time} (retention time) is the time when peak was detected, depending of the column characteristic and the temperature program.

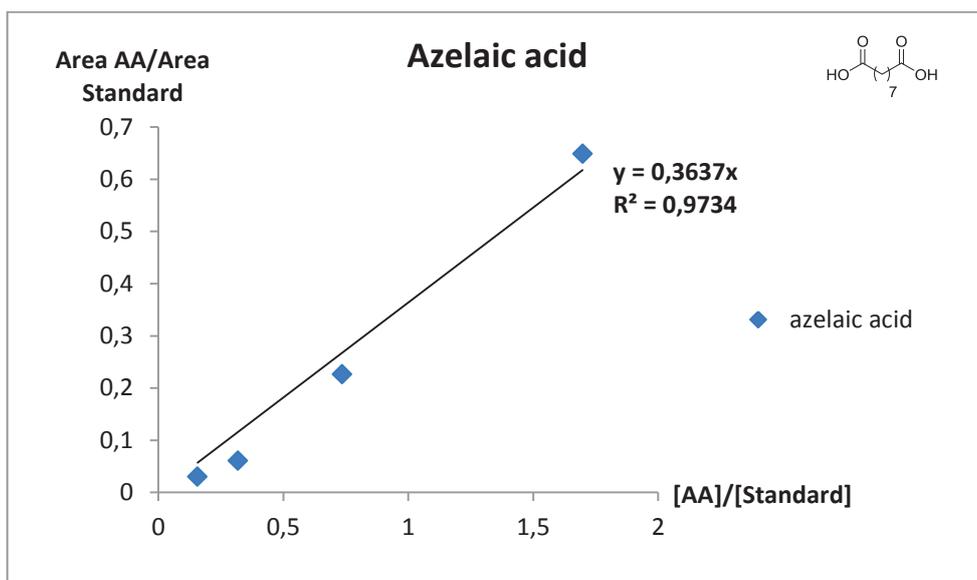
1.2.1 Calibration with hexadecane as internal standard on DB-5MS column

The GC analysis was performed on Shimadzu 2025 instrument, equipped with a DB-5MS column (30m, 0.25mm i.d, 0.25 μm film thicknesses). Injector, split ratio 1:40. The carrier gas was nitrogen, the flow rate 1.19 mL/min and the linear velocity was 32cm/sec. Column temperature was initially 100 °C during 2 min, and then gradually increased to 300 °C at 12 °C/min for 10 min and to 310 °C at 5 °C/min for 10 min. The injector temperature was 300 °C and FID was 315 °C. [Hexadecane]^{AcOEt} 800 mg/L, R_{time} : 10.14 min was used as internal standard.

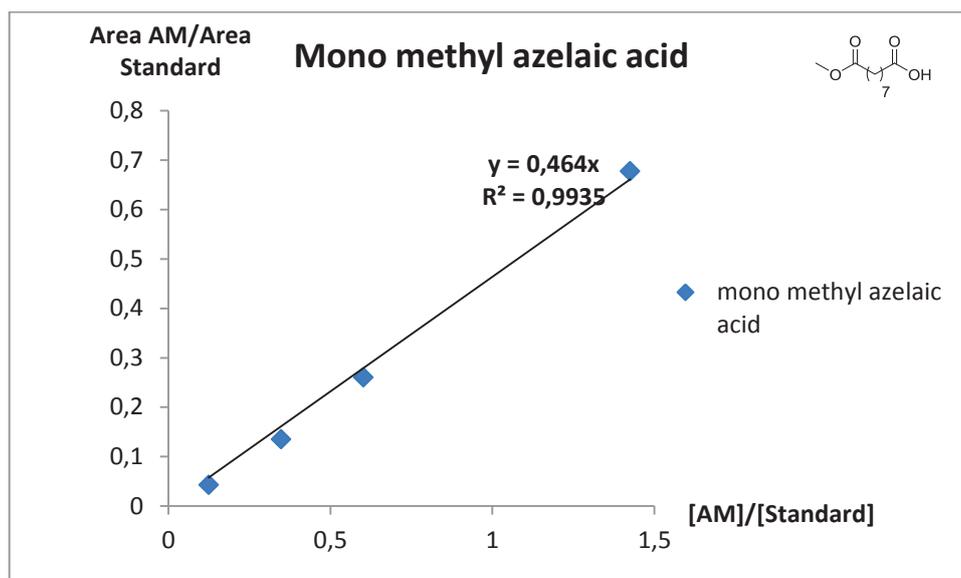
Pelargonic acid (PA) R_{time} 6.46 min [Hexadecane]^{AcOEt} 800 mg/L



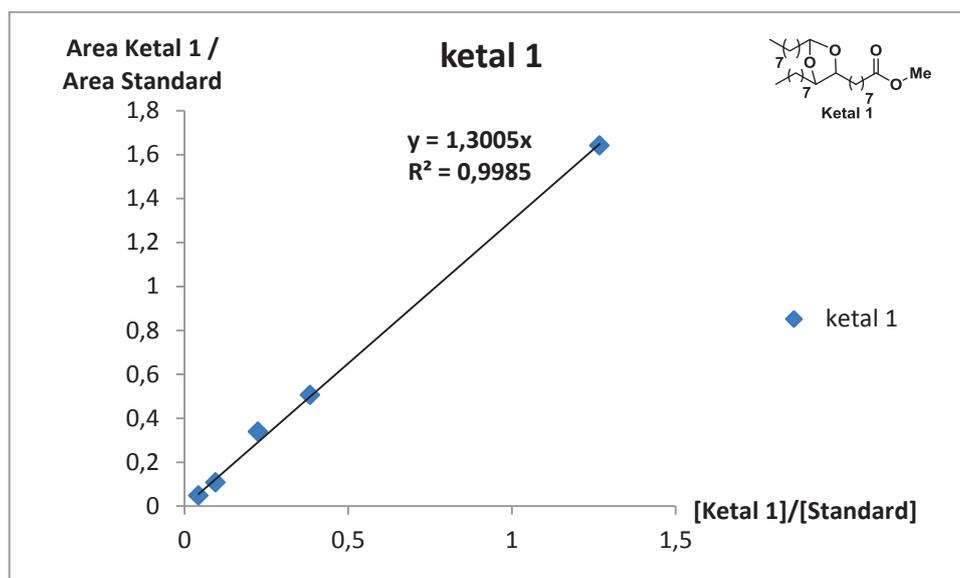
Azelaic acid (AA) R_{time} 10.49 min [Hexadecane]^{AcOEt} 800 mg/L



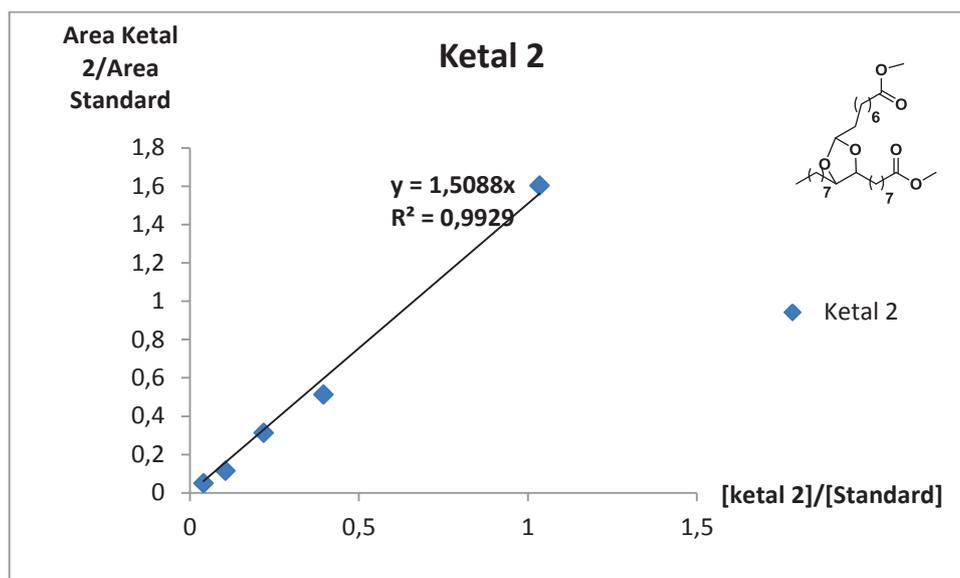
Mono methyl azelaic acid (AM) R_{time} 9.98 min, [Hexadecane]^{AcOEt} 800 mg/L



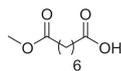
Ketal 1 R_{time} 21.09 min, [Hexadecane]^{AcOEt} 800 mg/L



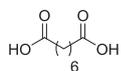
Ketal 2 R_{time} 25.02 min, [Hexadecane]^{AcOEt} 800 mg/L



Octanoic acid, R_{time} 5.12 min approximately: Pelargonic acid RF -0.1; RF = 0.38



Mono methyl Suberic acid R_{time} 8.86 min Approximately Methyl Azelaic acid RF, -0.1; RF = 0.36



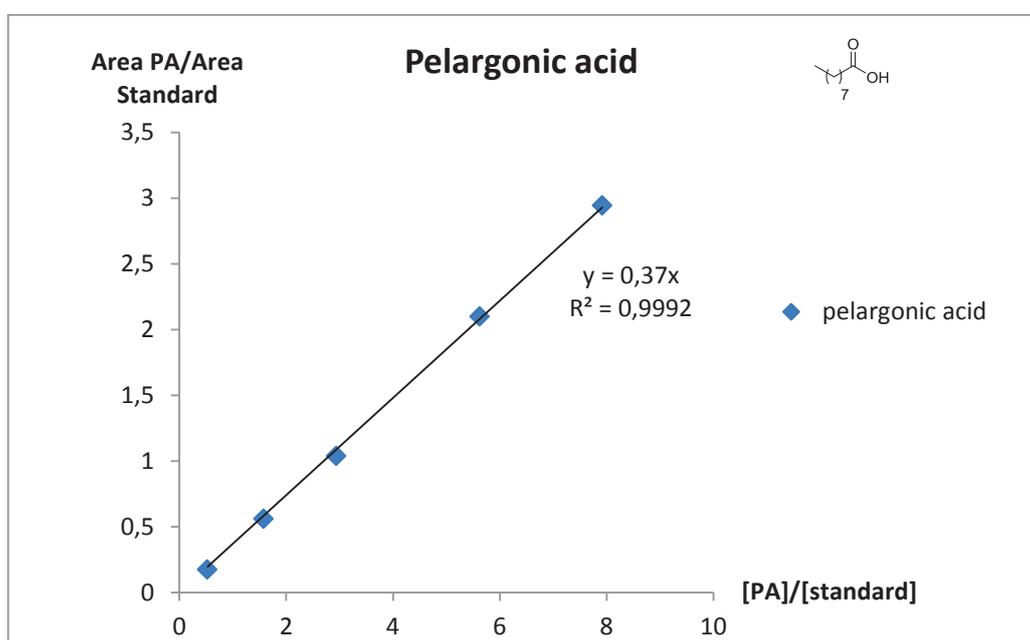
Suberic acid R_{time} 9.43 min Approximately Azelaic acid RF -0.1; RF = 0.25

1.2.2 Calibration with C₂₀ (eicosan) internal standard Column SLB-5ms fast

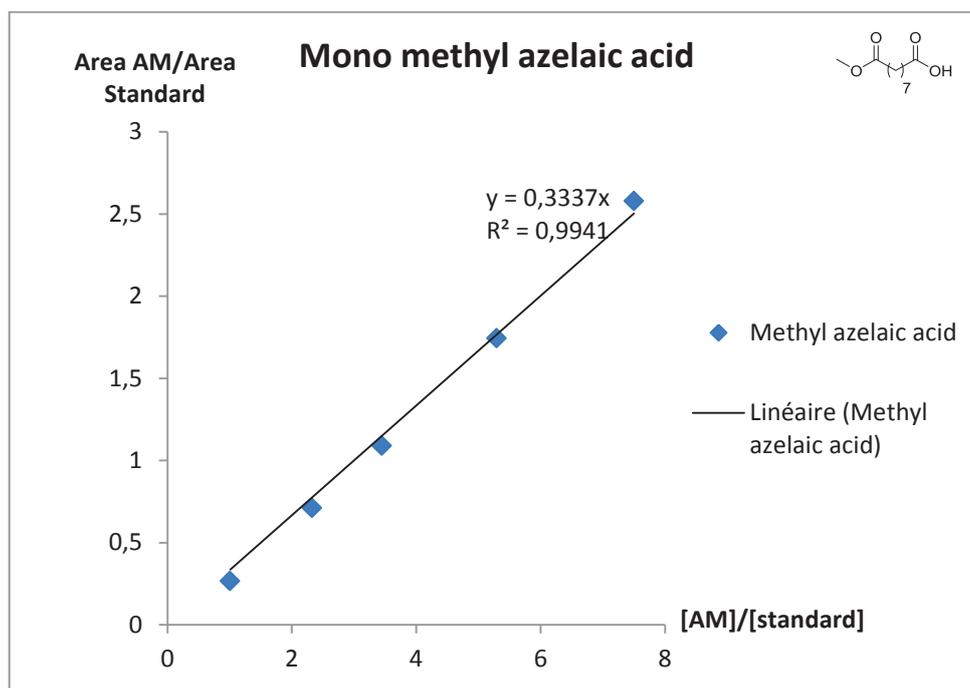
The GC analysis was performed on a Shimadzu 2025 instrument, equipped with a DB-5MS column (10m, 0.1mm i.d, 0.1 µm film thicknesses). Injector, split ratio 1:100. The carrier gas was nitrogen, the flow rate was 1.19 mL/min and the linear velocity was 32 cm/sec. Column temperature was initially 100 °C during 1 min, and then gradually increased to 260 °C at 25 °C/min for 2.5 min and to 315 °C at 45 °C/min for 4 min. The injector temperature was 300°C and FID was 315 °C.

[eicosan]^{AcOEt} 804 mg/L, R_{time}: 5.75 min

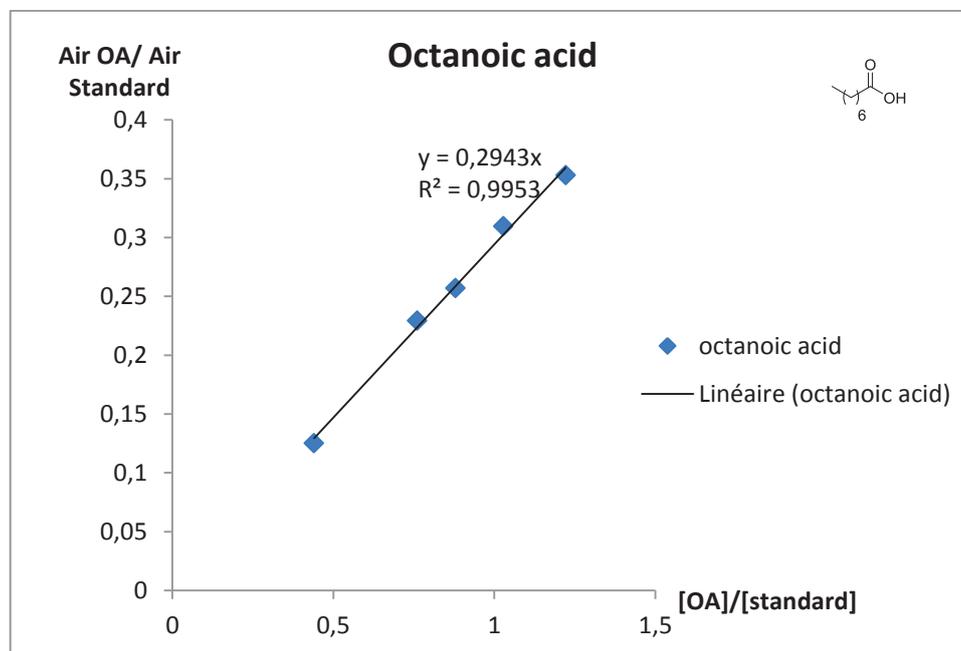
Pelargonic acid, R_{time} 2.35 min, [eicosan]^{AcOEt} 804 mg/L,



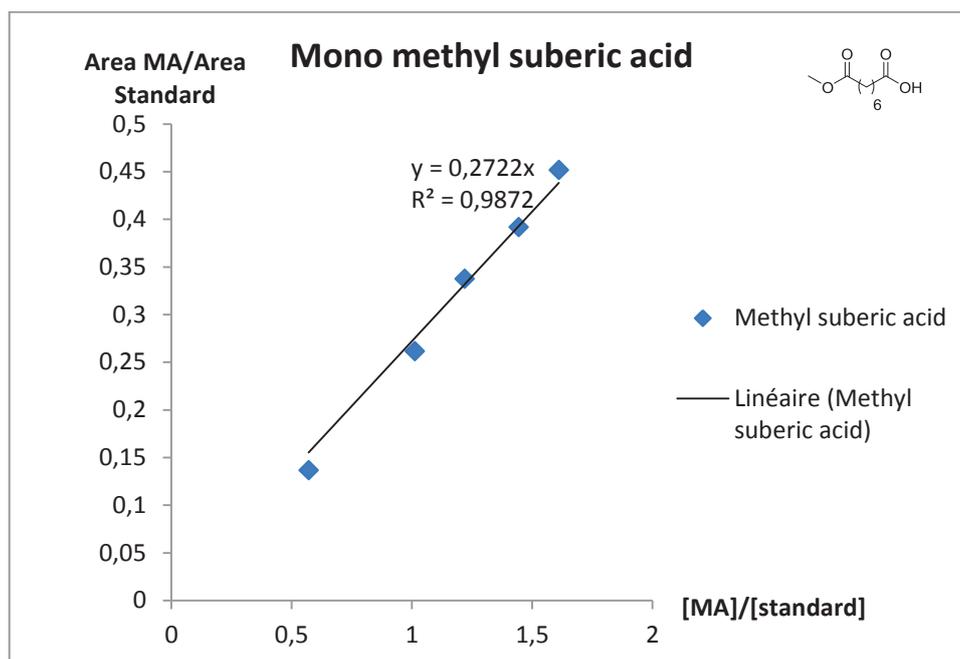
Mono methyl azelaic acid, R_{time} 4.06 min, [eicosan]^{AcOEt} 804 mg/L



Octanoic acid R_{time} 1.78 min, [eicosan]^{AcOEt} 804 mg/L,

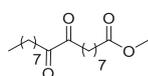
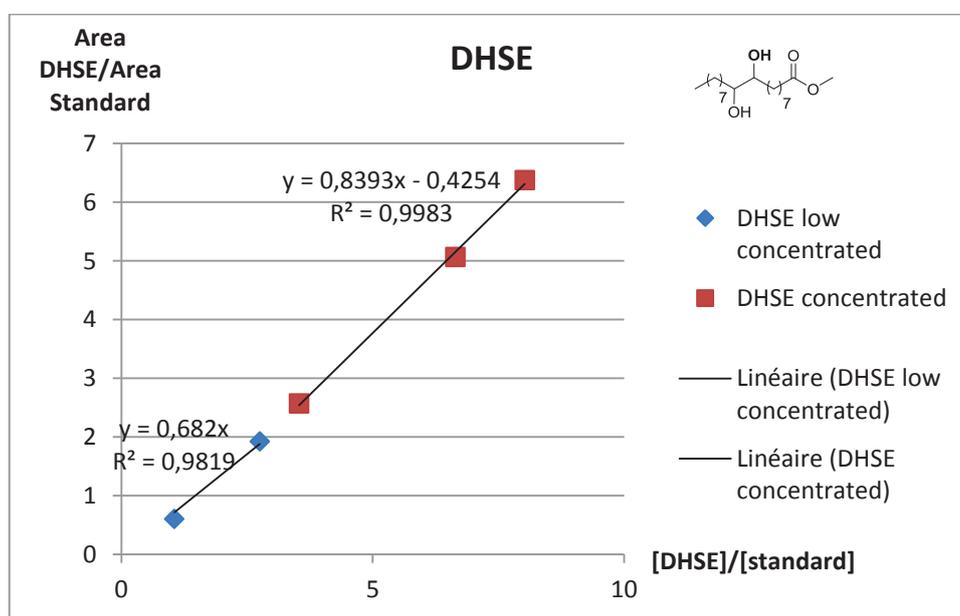


Methyl suberic acid R_{time} 3.51 min, [eicosan]^{AcOEt} 804 mg/L

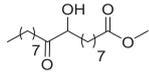


DHSE, R_{time} 7.5 min, [eicosan]^{AcOEt} 804 mg/L

For low conversion <50%, RF DHSE = 0.83, for high conversion, RF DHSE = 0.68.

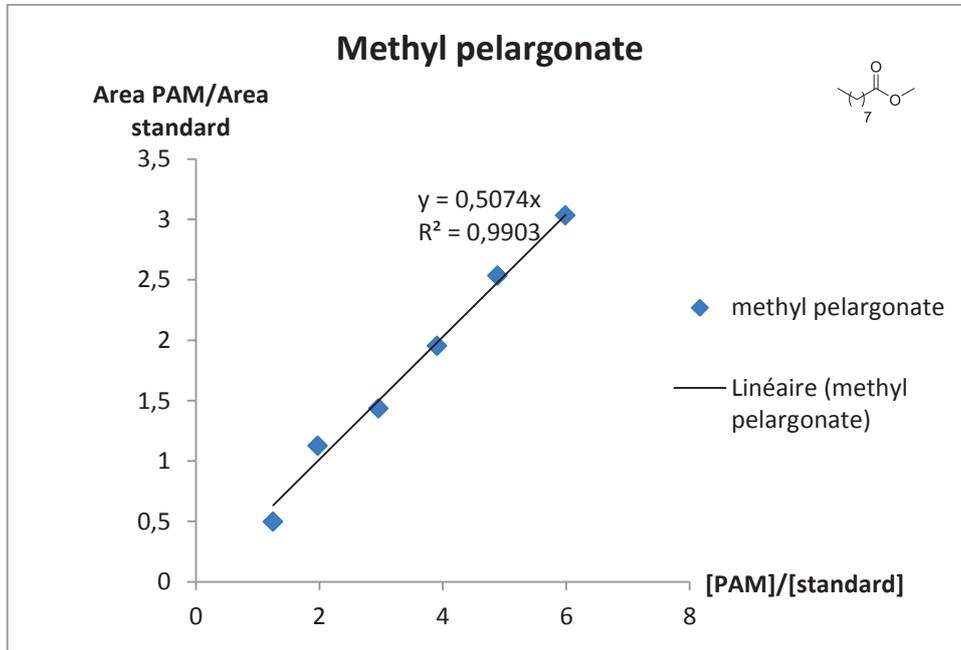


DK, Methyl-9, 10-dioxooctadecanoate R_{time} 6.8 min, RF = RF DHSE (same carbon number)

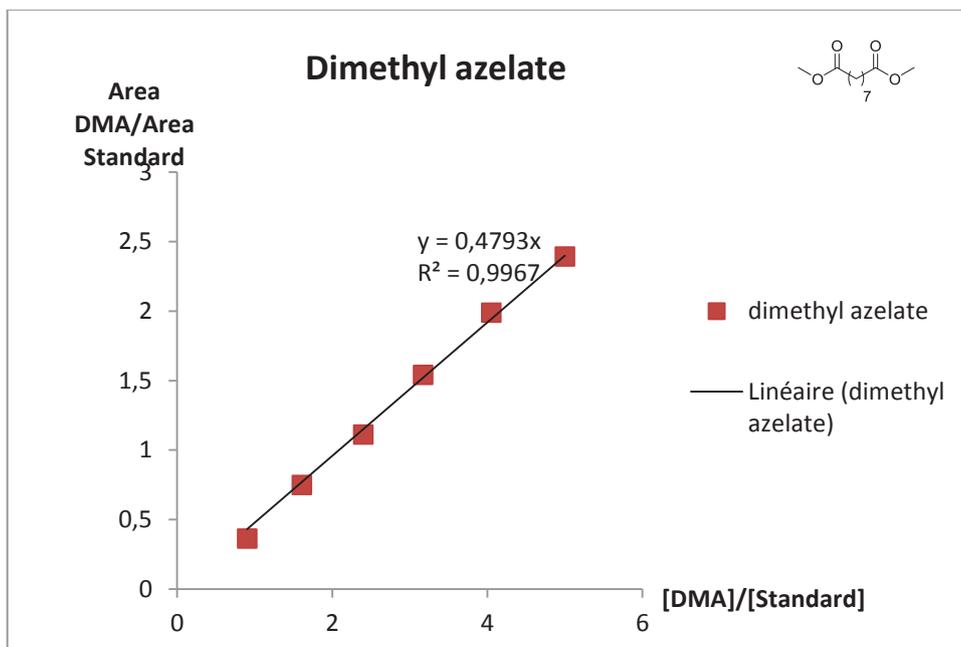


KA, Methyl 9-hydroxy-10-oxooctadecanoate, methyl 10-hydroxy-9-oxooctadecanoate,
 R_{time} 7.2 min RF = RF DHSE (same carbon number)

Methyl pelargonate R_{time} 1.94, [eicosan]^{AcOEt} 804 mg/L



Dimethyl azelate R_{time} 3.67 min, [eicosan]^{AcOEt} 804 mg/L



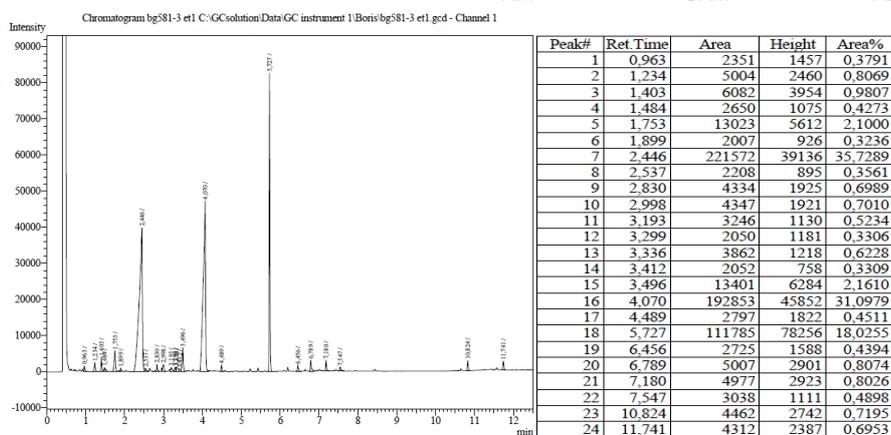
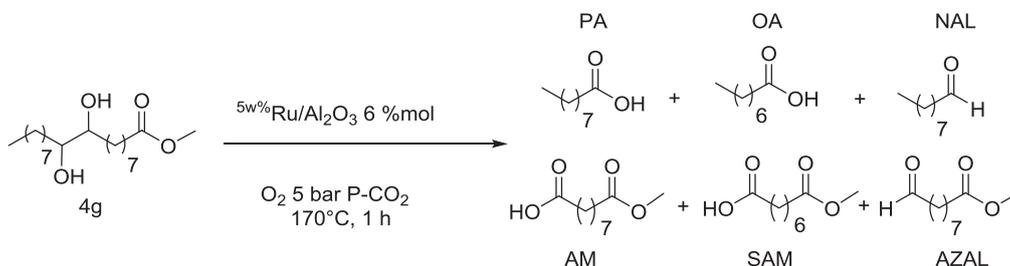
1.3 CALIBRATION PROCEDURE AFTER OXIDATIVE CLEAVAGE

After treatment including: washing the reactor, filtration of the catalyst, extraction of organic compounds from water with ethyl acetate, organic layers were directly introduced in volumetric flask. Standard was added in order to keep the same concentration of the calibration procedure. The solution was injected twice; with for each volume 0.5 μL . Average of mass for each compound was determined by the calibration curves.

Sum-up of volumetric flask used in function of the scale of starting material introduced for oxidative cleavage.

| DHSE g | Volumetric flask L |
|---------|--------------------|
| 0.1-0.2 | 0.025 |
| 0.5-1 | 0.1 |
| 1-2 | 0.25 |
| 2-6 | 0.5 |
| 8-16 | 1 |

1.4 CALIBRATION



Calibration with C₂₀ (eicosan) internal standard Column SLB-5ms fast, standard 402 mg, volumetric flask 500 mL

Pelargonic acid 2.44 min, area 221572; Methyl azelaic acid 4.070 min, area 192853; standard 5.72 min area 111785

Pelargonic acid (PA): $\text{Area PA/Area standard} = 0.37 \cdot [\text{PA}]/[\text{standard}] \Leftrightarrow \text{PA mmol} = \text{Area PA/Area Standard} \cdot [\text{standard}]/0.37 \Leftrightarrow \text{PA mmol} = 221572/111785 \cdot (402/282)/0.37 = 7.63 \text{ mmol}$

Methyl azelaic (AM): $192853/111785 \cdot 402/282/0.33 = 7.45 \text{ mmol}$

11.86 mmol of DHSE introduced. Yield of PA: 65%; yield of AM = 64 %.

2 PREPARATION OF HYDROXYLATED SUBSTRATES AND INTERMEDIATES

2.1 ESTERIFICATION OF METHYL 9,10-DIHYDROXYSTEARIC ACID

2.1.1 Recrystallization of 9,10-dihydroxystearic acid

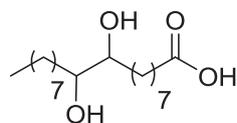
The dihydroxystearic acid was obtained as a mixture of dihydroxylated fatty acids with 9,10-dihydroxystearic acid (DHSA) as major product. The quantity of DHSA in this mixture is approximately 75-80 wt%.

Table 1: composition of the “methylated” acids mixture supplied by oleon. (Oleon certificate)

| %area | DE 937-05-PF1 |
|--|---------------|
| Methyl palmitate | 4.83 |
| Methyl oleate + linoleate + linolenate | 1.12 |
| Methyl stearate | 4.23 |
| Methyl epoxidized oleate + isomers | 1.73 |
| Methyl 9,10,12,13-diepoxyestearate | 0.05 |
| Methyl 9,10-dihydroxystearate | 75.22 |
| Methyl 9,10-diformiatestearate | 1.33 |
| Methyl 9,10,12,13-tetrahydroxystearate | 4.17 |
| Others products | 7.32 |
| %wt | |
| Methyl 9,10-dihydroxystearate | 80.75 |

800 g of an acid mixture (Table 1) was introduced into 3 L jacketed reactor with 1.6 L of EtOAc and 300 mL of MeOH. This system was equipped with a condenser and a mechanic stirring. After complete dissolution at reflux, the mixture was slowly cooled to room temperature. The white solid

formed is filtered on sintered glass (pores 3) and wash with cold ethyl acetate and then pentane. The white solid dihydroxystearic acid DHSA (>95% purity) is dry under vacuum 12 h at 40 °C.

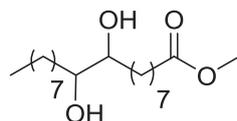


DHSA, 9, 10-dihydroxystearic acid, [120-87-6], $C_{18}H_{36}O_4$, 316.26 g/mol¹¹.

White solid, Mp: 105 °C, IR (ATR) ν_{\max} : 3330, 2951, 2913, 2846, 1701, 721, 657 cm^{-1} . $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz; $\text{DMSO-}d_6$), δ = 0.86 (t, J = 6.9 Hz, 3H, CH_3), 1.24-1.48 (m, 30H, CH_2), 2.18 (t, J = 7.5 Hz, 2H, CH_2), 3.20 (m, 2H, CH-OH), 4.13 (br, 2H, OH), 11.96 (br, 1H, OH). $^{13}\text{C-NMR}$: ($\text{DMSO-}d_6$; 75MHz) δ = 14.0 (CH_3), 22.2, 25.7, 28.8, 29.1, 29.2, 29.3, 29.4, 29.3, 29.4, 31.4, 32.5 (CH_2), 73.2 (CH), 174.5 (C) HRMS-ESI: m/z [MH]⁻ calculated for: [$C_{18}H_{35}O_4$]: 315.2527, found: 315.2541.

2.1.2 Esterification of DHSA recrystallized.

DHSA (>95% purity) 100 g was placed in 1 liter round bottom flask with 600 mL of dry methanol as solvent and 10 wt% (10 g) of Amberlyst 15 or 35 dry. The reaction was stirred for 6 hours and the conversion was followed by gas chromatography. After completed conversion, Amberlyst was removed and approximately a half part of methanol was evaporated. The residual pale yellow liquid containing DHSE and methanol was cooled to 0-5°C to promote crystallization of DHSE. The white solid formed was filtered and washed with cold methanol and then dried in vacuum at 40°C for 12 hours. The yield of esterification after successive treatment is 90%.



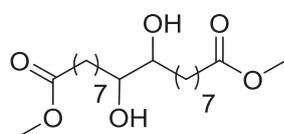
DHSE, Methyl 9, 10-dihydroxystearate, [115-01-1], $C_{19}H_{38}O_4$, 330.27 g/mol.¹⁷⁶

White solid, Mp: 95 °C, IR (ATR) ν_{\max} : 3338, 2913, 2846, 1741, 720, 653 cm^{-1} . $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz ; CDCl_3), δ = 0.87 (t, J = 6.9 Hz, 3H, CH_3), 1.24-1.49 (m, 25H, CH_2), 1.58-1.63 (br, 2 H, CH_2), 2.15 (2H, OH), 2.29 (t, J = 7.5 Hz, 2H, CH_2), 3.37-3.40 (m, 2H, CH-OH), 3.65 (s, 3H, CH_3). $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 ; 75MHz), δ = 14.1 (CH_3), 22.7, 24.9, 25.7, 25.8, 29.1, 29.2, 29.3, 29.5, 29.6, 29.8, 31.9, 33.6, 34.1 (CH_2), 51.5 (CH_3), 74.5, 74.5 (2CH-OH), 174,4(C). HRMS-ESI: m/z [MNa]⁺ calculated for: [$C_{19}H_{38}NaO_4$]: 353.2645, found: 353.2662.

2.2 PREPARATION OF DHSE IN TWO STEPS AND OTHER DIOLS

In 200 mL jacketed reactor, methyl oleate (50 g, 169 mmol) was mixed with (6.21 g, 135 mmol, 0.8 eq.) formic acid at room temperature. Then, 304 mmol, 34 mL 1.8 eq. of H_2O_2 (30%) was added dropwise during 1 hour at 40 °C. After complete addition, the reaction was heated at 60 °C during 4 hours and the conversion was followed by GC or H-NMR. After complete conversion, the crude was

discharged from the reactor and washed with heptane. The crude was diluted in heptane then the organic layers were washed with hot water in funnel to remove peroxide. Before concentration, peroxide value is measured by Merck Peroxid-Test. (< 0.5 mg/L H₂O₂). Organic layer are concentrated under low pressure. The crude (52 g) containing epoxide was vigorously stirred with 10 eq. of water and 270 mg, 2 mol% of H₃PO₃ at 90 °C for 3 hours in round bottom flask equipped with condenser. After complete conversion of epoxide to the diol, the crude was diluted in heptane and washed again with hot water then dried with anhydrous MgSO₄. Heptane was removed under reduced pressure. DHSE was recrystallized in methanol using the same procedure than before. The overall yield of the two steps was closed to 70% depending in majority of the final recrystallization.

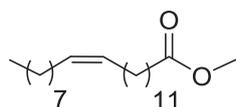


Dimethyl 9, 10-dihydroxyoctadecanedioate, C₂₀H₃₈O₆, 374.26 g/mol

White solid, Mp: 81-83 °C, IR (ATR) ν_{\max} : 3333, 2912, 2847, 1742, 720 cm⁻¹. ¹H-NMR (300 MHz; CDCl₃), δ = 1.25-1.57 (m, 26H, CH₂), 2.24 (t, J = 7.5 Hz, 4H, CH₂), 3.00 (br, 2H, OH), 3.30-3.32 (m, 2H, CH-OH), 3.60 (s, 6H, CH₃). ¹³C-NMR (CDCl₃; 75MHz) δ = 24.9, 25.6, 29.1, 29.2, 29.5, 33.5, 34.0 (CH₂), 51.5 (CH₃), 74.4 (2x CH-OH), 174.4 (2x C).

HRMS-ESI: m/z [MH]⁺ calculated for: [C₂₀H₃₉O₆]: 375.2732, found: 375.2741

Erucic acid derivatives

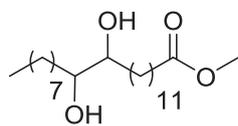


(Z)-methyl docos-13-enoate, [1120-34-9], C₂₃H₄₄O₂, 352.59 g/mol

Following the literature,²⁰⁰ 103 g of erucic oil (supplied by OLEON) was diluted in 600 mL of MeOH then 4 g of K₃PO₄ (4 wt% of oil) was added into a 1 L-round bottom flask. This mixture was heated to 70 °C then kept under reflux for 2 hours. The conversion of starting material was controlled by H-NMR analysis. Then, the flask was immersed in cooled water to separate methyl fatty ester (F1) and the methanol phase. This phase was concentrated to obtain a crude containing a part of methyl fatty ester, glycerol and catalyst K₃PO₄. This residue was diluted in CH₂Cl₂ then filtered through membrane paper (0.1 μ m) to remove solid catalyst then evaporated to afford a mixture of red heavily liquid (glycerol) and methyl fatty ester. This mixture was loaded to funnel to remove glycerol then the fatty product was combined with fraction 1 (F1) and dissolved in 500 mL of heptane. This organic solvent was washed with 300 mL water, 300 mL brine before drying by MgSO₄. Finally, this solution

²⁰⁰ S.S. Rahayu, A. Mindarynani *WCECS* **2009**, Methanolysis of coconut oils: the kinetic of heterogeneous reaction, ISBN 978-988-17012-6-8.

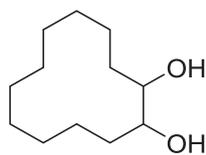
was filtered and evaporated to afford 100 g of yellowish liquid. This crude contained 3.5% of C16-ester, 44% of methyl oleate and methyl linoleate, 8% of C20-ester and 41% of methyl erucate (determined by GC analysis). To purify methyl erucate, a distillation was performed. The temperature of the crude was increased slowly from 50 °C to 140 °C when the pressure was kept constant at 0.02 mbar. Finally 44 g of methyl erucate were obtained in the residue of the mixture.



Methyl 13, 14-dihydroxydocosanoate, [2189-23.3], C₂₃H₄₆O₄, 386.33 g/mol.²⁰¹

White solid, Mp: 79-81 °C, IR (ATR) ν_{\max} : 3330, 2912, 2847, 1740, 720 cm⁻¹. ¹H-NMR (300 MHz; CDCl₃), δ = 0.84 (t, *J* = 6.9 Hz, 3H, CH₃), 1.23-1.58 (m, 34H, CH₂), 2.26 (t, *J* = 7.5Hz, 2H, CH₂), 2.72 (br 2H, OH), 3.34 (m, 2H, CH-OH), 3.62 (s, 3H, CH₃). ¹³C-NMR (CDCl₃; 75MHz), δ = 14.2 (CH₃) 22.7, 25.0, 25.8, 29.2, 29.3, 29.4, 29.5, 29.7, 29.8, 32.0, 33.7, 34.2 (CH₂), 51.5 (CH₃) 74,6 (CH-OH) 174.5 (C).

HRMS-ESI: *m/z* [MH]⁺ calculated for [C₂₃H₄₇O₂]: 387.3474, found: 387.3464.



1, 2-dihydroxycyclododecane, [159-41-4], C₁₂H₂₄O₂, 200.17 g/mol²⁰²

White solid, Mp: 110-112 °C, IR (ATR) ν_{\max} : 3385, 2932, 2846, 1020, 727, 687 cm⁻¹. ¹H-NMR (300 MHz ; CDCl₃), δ = 1.32-1.70 (m, 20H, CH₂), 2.51 (br, 2H, OH), 3.67 (m, 1.6H, CH-OH trans) 3.79 (0.38H, CH-OH Cis). ¹³C-NMR (CDCl₃; 75MHz) δ = 20.7, 21.9, 22.0, 23.0, 23.8, 24.1, 24.5, 27.0, 28.1, 29.8 (CH₂), 71.7, 73.1 (CH-OH cis, trans).

HRMS-ESI: *m/z* [MNa]⁺ calculated for [C₁₂H₂₄NaO₂]: 223.1669, found: 223.1659.

Hydroxylated oil derivatives.

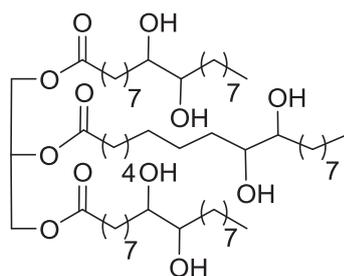
High oleic sunflower oil (85 wt% of oleic) was supplied by OLEON. This database was confirmed by NMR analysis and GC analysis of methanolysis product of sunflower oil. Following the procedure reported in the literature,²⁰³ 50 g of high sunflower oil (48 mmol), 6.9 g HCOOH (3 eq.) and 0.25 mL H₂SO₄ (0.01 eq) were introduced to jacket reaction at 40 °C. Then 46 mL H₂O₂ 35 wt% (9 eq.) was added dropwise during 1 h. The reaction was heated to 60 °C and maintained for 3 hours. The conversion was controlled by ¹H-NMR. Then, this mixture was cooled down and water phase was discarded. The resulting oil was diluted in 500 mL of ethyl acetate then extracted with warm water until pH was neutral. Then organic phase was extracted with brine, dried by MgSO₄, filtered and evaporated under reduced pressure to afford 53.5 g of viscous oil.

²⁰¹B. Testud, D. Pintori, E. Grau, D. Taton, H. Cramail, *Green Chem.*, **2017**, DOI: 10.1039/C6GC02294D.

²⁰²Wen Chai, W., Takeda, A., Hara, M., Ji, S-J., Horiuchia, C. A., *Tetrahedron*, **2005**, 61 2453-2463.

²⁰³S. Pimchanok, L. Jérôme, D. Eric, T. Varapon, *Express Polym Lett.* **2013**, 7, 910-924.

Inspired by the OLEON procedure,²⁰⁴ 50 g of epoxy oil (50 mmol), 25 mL H₂O (6 M) and 248mg H₃PO₃ (0.02 eq. of epoxy mol) were introduced into 200 mL jacketed reactor then this mixture was heated to 90 °C and kept under stirring for 3 h. Conversion was controlled by ¹H-NMR. After completing, the reaction was cooled down and the water phase was discarded. The product was dissolved in 500 mL of CH₂Cl₂ then washed with warm water, brine until the pH of the solution was neutral. The organic solution was dried under MgSO₄, filtered then concentrated under reduced pressure to afford 52.8 g of a white sticky solid.



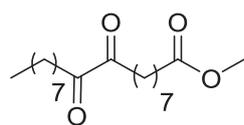
71% Hydroxylated oleic oil, C₅₇H₁₁₀O₁₂, 986.79 g/mol²⁰⁴

Sticky solid, (v_{max}): 3359, 2918, 2850, 2361, 2311, 1740, 1462, 1415, 1377, 1072, 841, 721, 668; ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃), δ = 0.85-0.90 (m, 9H, CH₃), 1.25-1.40 (m, 60H, CH₂), 1.40-1.63 (m, 18H, CH₂), 2.31 (t, J = 7.5 Hz, 6H), 2.35 (t, J = 7.5 Hz, 12H, CH₂), 3.21-3.39 (m, 6H, CH-OH), 3.47-3.58 (m, 12H, CH-OH), 4.10-4.31 (m, 4H, CH₂), 5.23-5.29 (m, 1H, CH). ¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃) δ = 14.1 (CH₃), 22.6, 24.8, 25.6, 25.7, 28.9, 29.0, 29.1, 29.2, 29.2, 29.3, 29.4, 29.5, 29.6, 29.6, 29.7, 31.7, 31.8, 33.5, 33.6, 33.9, 34.1 (CH₂), 62.1 (CH₂), 68.8 (CH), 74.45 (CH-(OH)) 172.8, 173.2, 173.3 (C).
ESI, [MH]⁺ detected = 987,8 g/mol.

2.3 INTERMEDIATES AND BY-PRODUCTS.

2.3.1 Diketone synthesis

In a 30 mL autoclave reactor were placed 6.13 g, 18.6 mmol of KA with 2 mol% of Ru/Al₂O₃. The mixture was stirred at 120 °C under an oxygen flow 0.5 mL/min for 2 hours. After complete conversion of KA, catalyst was filtered on Millipore filter 0.1 μm and washed with ethyl acetate. The solution was concentrated under low pressure and purified on silica gel column, (eluent DCM). 1.5 g 25% was isolated as a pure product.



Methyl 9, 10-dioxooctadecanoate, [7108-68-1], C₁₉H₃₄O₄, 326,24 g/mol¹¹³

Green powder, Mp: 56-59 °C IR (ATR) v_{max} = 2923, 2848, 1738, 1710, 1225, 1177 cm⁻¹. ¹H-NMR (300 MHz; CDCl₃), δ = 0.82 (t, J = 6.9 Hz 3H, CH₃), 1.23-1.26 (m, 16H, CH₂), 1.50-1.56 (m, 6H, CH₂), 2.25 (t, J

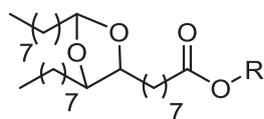
²⁰⁴ P. Blach, M. S. Sambou, J. Allard, A. Lemor, Brevet FR 3003254 A1.

= 7.5 Hz, 2H, CH₂), 2.67 (t, *J* = 7.5 Hz, 4H, CH₂), 3.61 (s, 3H, CH₃). ¹³C-NMR (CDCl₃; 75MHz) δ = 14.1 (CH₃), 22.7, 23.0, 23.1, 24.9, 29.0, 29.1, 29.2, 29.4, 31.9, 34.1, 36.0, 36.1 (CH₂) 51.5 (CH₃), 174.2 (C_{ester}), 200.0, 200.1 (C_{ketone})

HRMS-ESI: *m/z* [MH]⁺ calculated for: [C₂₀H₃₈NaO₆]: 349.2355, found: 349.2348

2.3.2 Ketals by-products

The crude after an oxidative cleavage was methylated and distilled. Distillation residue was purified on flash column chromatography using dichloromethane as eluent.

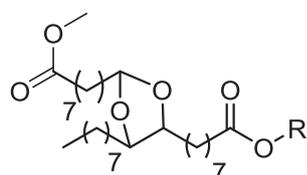


(Ketal 1): Methyl 8-(2, 5-dioctyl-1, 3-dioxolan-4-yl)octanoate, C₂₈H₅₄O₄, 454.40

g/mol (~80% purity)

Colorless oil, IR (ATR) ν_{\max} = 2923, 2853, 1741, 1117 cm⁻¹. ¹H-NMR (300 MHz; CDCl₃), δ = 0.84 (t, *J* = 6.9 Hz 6H, 2CH₃), 1.24-1.58 (m, 40H, CH₂), 2.29 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H, CH₂), 3.51 (br, 2H, CH-O_{ketal}) 3.63 (s, 3H, CH₃), 4.91 (m, 1H (CH_{ketal})). ¹³C-NMR (CDCl₃; 75MHz) δ = 14.1 (CH₃), 22.7, 24.1, 25.0, 26.1, 29.1, 29.4, 29.3, 29.6, 29.7, 31.9, 33.2, 34.1, 34.5 (CH₂) 51.4 (CH₃), 80.1, 82.2 (CH-O_{ketal}) 103.2 (CH_{ketal}) 174.5 (C).

HRMS-ESI: *m/z* [MH]⁺ calculated for: [C₂₈H₅₄NaO₄]: 477.3920, found: 477.3906.



(Ketal 2): Dimethyl 8-8'-(5-octyl-1, 3-dioxolan-2, 4-diyl)diocanoate,

C₂₉H₅₄O₆, 498.39 g/mol (~80% purity)

Colorless oil, IR (ATR) ν_{\max} = 2925, 2854, 1738, 1458, 1168, 724 cm⁻¹. ¹H-NMR (300 MHz; CDCl₃), δ = 0.80 (t, *J* = 6.9 Hz 3H, CH₃), 1.19-1.53 (m, 38H, CH₂), 2.21 (t, *J* = 7.5 Hz, 4H, CH₂), 3.47 (br, 2H, CH-O_{ketal}) 3.58 (s, 6H, CH₃), 4.86 (m, 1H (CH_{ketal})). ¹³C-NMR (CDCl₃; 75MHz) δ = 14.1 (CH₃), 22.6, 23.9, 24.9, 26.0, 29.0, 29.1, 29.2, 29.4, 29.5, 31.8, 33.1, 34.0, 34.4.(CH₂) 51.3 (CH₃), 80.9, 82.1 (CH-O_{ketal}) 103.0 (CH-ketal) 174.1 (C_{ester}).

HRMS-ESI: *m/z* [MH]⁺ calculated for: [C₂₉H₅₄NaO₆]: 521.3818, found: 521.3802.

2.4 PROCEDURE FOR OXIDATIVE CLEAVAGE OF DHSE

2.4.1 Ru(OH)_x/Al₂O₃¹⁰⁷

The powder γAl₂O₃ (2.0 g) calcined at 550 °C for 3 hours was vigorously stirred with 60 mL of an aqueous solution of RuCl₃ (8.3 mM) at room temperature. After 15 min, the pH of the solution

was adjusted to 13.2 by addition of an aqueous solution of NaOH (1 M) and the resulting slurry was stirred for 24 h at room temperature. The solid was then filtered off, washed with a large amount of milliQ water, and dried under vacuum at 100 °C overnight to afford 2.1 g of Ru(OH)_x/Al₂O₃ as a dark green powder (Ru content: 2.1 wt%). The loading of ruthenium is adjusted by the initial concentration of ruthenium in water.

2.4.2 Cleavage of DHSE in sealed tube with Ru/Al₂O₃

0.1 g, 0.3 mmol of DHSE, 40 mg of ^{5wt%}Ru/Al₂O₃ (6 mol% Ru) and 2 mL of water were introduced in 40 mL sealed tube. Atmosphere was purged 3 times with oxygen before closing. The reaction was heated during 16 hours in oil bath at 150 °C. The reaction was cooled down, and 10 mL of ethyl acetate were added to extract organic products and the catalyst filtered on celite. Ethyl acetate containing acid targets was introduced in 25 mL volumetric flask with 20 mg of eicosan as standard.

2.4.3 Cleavage of DHSE in 300 mL autoclave reactor connected with oxygen ballast.

2.4.3.1 Cleavage of DHSE in water

In 300 mL inox tank were introduced, 4 g; 12.1 mmol of DHSE with 1.45 g of ^{5wt%}Ru/Al₂O₃ (6 mol% Ru) and 120 mL of water. Tank was connected to mechanic stirring system of Parr instrument. Oxygen ballast was connected to the reactor. At room temperature, desired oxygen pressure was introduced in the reactor (4 bar) by ballast controller. Valve between ballast and reactor was closed then the pressure in the reactor was purged by argon. The reaction was heated to 130-190 °C (desired temperature). When the temperature was reached, valve between ballast and reactor was opened (4 bar introduced) corresponding to the initial time. The ballast equipment adjusted 4 bar in continuous in the reactor in function of the oxygen consumption during the reaction. When the reaction was stopped, valve between ballast was closed and ballast controller also. When reaction temperature is less than 90 °C, oxygen pressure in the reactor was purged by argon. When reactor temperature is less than 50 °C, the equipment was depressurized and opened in safety. All the reactor connections and tank were washed with ethyl acetate and collected in beaker. Ruthenium catalyst was filtered through Millipore filter 0.1 μm. Organic layers were separated from water and water was extracted two times by 100 mL of ethyl acetate. Collecting ethyl acetate solutions were dried over MgSO₄ and put directly in 500 mL volumetric flask with 402 mg of eicosan. The crude was injected 2 times on gas chromatography (0.5 μL). Ethyl acetate was then evaporated in order to determine the mass balance.

2.4.3.2 Cleavage of DHSA in alkaline solution

DHSE oxidative cleavage procedure was used (V.2.4.3). The concentration of DHSA in water was 2 M. NaOH was added to obtain the alkaline equivalence desired. Hydrochloric acid (1 M; pH 2) treatment was performed during aqueous extraction by ethyl acetate in order to obtain pelargonic and azelaic acid.

2.4.3.3 Cleavage of DHSE in water/dodecane

The same procedure was used than before (cleavage of DHSE in water) but dodecane was introduced at the beginning with water.

2.4.3.4 Cleavage of DHSE in ScCO₂

4 g, 12.1 mmol of DHSE, 1.45 g of ^{5wt%}Ru/Al₂O₃ (6 mol% Ru) were introduced in 300 mL inox tank. The tank was connected to mechanic stirring system of Parr instrument. Oxygen ballast was connected to the reactor. At room temperature, desired oxygen pressure was introduced in the reactor (4 bar) by ballast controller. Valve between ballast and reactor was closed. Oxygen pressure was kept and 50-55 bar of CO₂ were added. The reaction was heated to desired temperature. The pressure at desired temperature was closed to 120 bar. When the reaction was stopped, reactor was cooled down to 30 °C then CO₂ and O₂ gases were released slowly. Reactor was washed with ethyl acetate, ruthenium catalyst was filtered on Millipore filter 0.1 µm. Ethyl acetate solutions containing the crude was introduced in 500 mL volumetric flask with 402 mg of eicosan (standard). The solution was injected 2 times (0.5 µL) in gas chromatography. Ethyl acetate was evaporated in order to determine the mass balance.

3 DEHYDROGENATION OF DHSE AND SOME DERIVATIVES

3.1 GENERAL METHODS

3.1.1 Dehydrogenation with palladium in water in sealed tube

500 mg of DHSE, 7 mg of Pd(OAc)₂ and 2.5 mL of water were introduced in a sealed tube of 40 mL. The sealed tube was purged 3 times with oxygen and closed. The reaction was heated to 130 °C for 4 hours. Reaction was cooled to room temperature, 20 mL of ethyl acetate was added and palladium black was removed on silica gel. Then the organic layer was concentrated under vacuum. Crude reaction was analyzed by H¹-NMR in order to determine the conversion and the percentage of KA.

3.1.2 Palladium/neocuproine in methanol

In 30 mL steel reactor, DHSE (4 g, 12 mmol), Pd(OAc)₂ (54 mg, 0.24 mmol, 0.02 eq), neocuproine (50 mg, 0.24 mmol, 0.02 eq) were successively introduced in 8 mL of MeOH under stirring. The mixture was stirring at room temperature in a few minutes until the medium became more homogeneous. Next, glacial acetic acid (43 mg, 0.72 mmol, 0.06 eq) was added to the solution before closing the apparatus. 3 bar of O₂ were charged in the reactor, then the reaction was allowed to heat up to 50 °C by using oil bath and kept for 1.4 h. At the end of process, the reactor was cooled down to 25 °C, oxygen was released before adding 20 mL of EtOAc. The solution obtained after filtration was evaporated under reduced pressure to give 3.97 g of green oil. The crude was purified by column chromatography on silica gel to afford desired product 2a+2b as white solid (3.2 g, isolated yield 80%) (Eluent: DCM/EtOAc = 100/0 ~ 95/5).

3.1.3 General procedure of dehydrogenation under low pressure with nickel

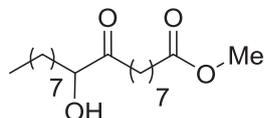
A schlenk, 100mL, equipped with condenser, and close with septum was purged 3 times with argon. DHSE, 2g, (6 mmol), 192 mg, 0.35 mol% of ^{64wt%}Ni/SiO₂ were introduced in the schlenk reactor. Atmosphere was purged by argon then hydrogen. The reaction was heated to 175 °C under hydrogen (balloon) during 15 min at 800 rpm (catalyst activation time). Schlenk tube was connected to the pump and pressure was controlled at 10 mbar. After 1 hour, the reaction was cooled to room temperature and argon was introduced in the schlenk. The crude is diluted by 25 mL of ethyl acetate. Catalyst was filtered through celite and ethyl acetate was concentrated. The crude (1.90 g), was purified by silica column chromatography to afford 1.6 g (yield: 80%) of desired ketol compound (eluent: DCM/EtOAc = 100:0~98:2).

3.1.4 General procedure of dehydrogenation with 1-decene additive

A schlenk, 100 mL, equipped with condenser, and close with septum was purged 3 times with argon. DHSE, 2 g, (6 mmol), 192 mg, 0.35 mol% of ^{64wt%}Ni/SiO₂ were introduced in the schlenk reactor. Atmosphere was purged again with argon and finally with hydrogen. The reaction was heated to 175 °C under hydrogen (balloon) during 15 min at 800 rpm (catalyst activation time). Thereafter, hydrogen atmosphere was replaced by argon. 924 mg of 1-decene (99%), 1.1 eq., was introduced dropwise by a syringe pump for 1 hour. After complete addition of 1-decene the reaction was kept stirring for 15 min. The reaction was cooled and argon was introduced in the schlenk reactor. The crude was diluted by 25 mL of ethyl acetate. Nickel catalyst was filtered through celite

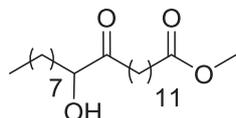
and organic layers were concentrated. Decane is removed by fast distillation (60 °C: 0.5 mbar). The crude product 1.98 g, containing more than 90% of desired ketol compound was kept.

Methyl 10-hydroxy-9-oxooctadecanoate [7108-21-6], C₁₉H₃₆O₄, 328.26 g/mol¹⁷⁶



Mixture of regioisomers, White solid, Mp: 30-35 °C, IR (ATR) ν_{\max} = 3317, 2931, 2915, 2849, 1735, 1710, 1245, 1215, 1177, 1105, 1087 cm⁻¹. ¹H-NMR (300 MHz; CDCl₃), δ = 0.82 (t, *J* = 6.9 Hz, 3H, CH₃), 1.20-1.58 (m, 24H, CH₂), 2.24 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H, CH₂), 2.3-2.5 (m, 2H, CH₂), 3.52 (br, 1H, OH), 3.6 (s, 3H, O-CH₃), 4.07-4.13 (m, 1H, CH). ¹³C-NMR (CDCl₃; 75MHz) δ = 14.1 (CH₃), 22.6, 23.6, 24.9, 29.0, 29.1, 29.2, 29.3, 29.4, 29.5, 29.6, 31.8, 33.9, 34.0, 37.9 (CH₂), 51.4 (O-CH₃), 76.4 (CH-OH), 174.2, 212.5 (C).

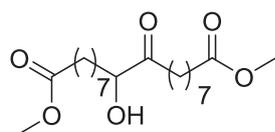
HRMS-ESI: *m/z* [MNa]⁺ calculated for: [C₁₉H₃₆NaO₄]: 351,2511 found: 351.2502.



Methyl 14-hydroxy-13-oxodocosanoate, [113057-94-6], C₂₃H₄₄O₄, 384.32 g/mol

Mixture of regioisomers, White solid, Mp: 50-52 °C, IR (ATR) ν_{\max} = 2914, 2847, 1734, 1710, 684, 661 cm⁻¹. ¹H-NMR (300 MHz; CDCl₃), δ = 0.83 (t, *J* = 6.9 Hz, 3H, CH₃), 1.15-1.85 (m, 33H, CH₂), 2.25 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H, 2x CH₂), 2.3-2.5 (m, 2H, CH₂), 3.40 (br, 1H, OH), 3.61 (s, 3H, CH₃), 4.09-4.13 (m, 1H, CH). ¹³C-NMR (CDCl₃; 75MHz) δ = 14.1 (CH₃), 22.6, 23.6, 24.9, 25.0, 29.1, 29.2, 29.3, 29.4, 29.5, 29.6, 31.8, 33.8, 34.1, 37.9 (CH₂), 51.4 (CH₃), 76.4 (CH-OH), 174.4 (C_{ester}), 212.6 (C_{ketone}).

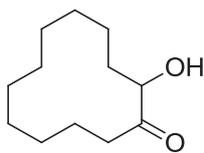
HRMS-ESI: *m/z* [MH]⁺ calculated for [C₂₃H₄₅O₄]: 385.3301 found: 385.3312



Dimethyl 9-hydroxy-10-oxooctadecanedioate, C₂₀H₃₆O₆, 372,5 g/mol¹⁷⁶

White solid, Mp: 43-45 °C, IR (ATR) ν_{\max} = 3490, 3349, 2916, 2846, 1737, 1708, 721, 682 cm⁻¹. ¹H-NMR (300 MHz; CDCl₃), δ = 1.15-1.85 (m, 24H, CH₂), 2.25(t, *J* = 7.5 Hz, 2H, CH₂), 2.35-2.51 (m, 2H, CH₂), 3.35 (br, 1H, OH), 3.60 (s, 6H, CH₃), 4.05-4.11 (m, 1H, CH). ¹³C-NMR (CDCl₃; 75MHz) δ = 23.5, 24.7, 24.8, 24.9, 28.9, 29.0, 29.0, 29.1, 29.2, 33.7, 34.0, 34.0, 37.8 (CH₂), 51.4 (CH₃), 76.4 (CH-OH), 174.4, 212.6 (C).

HRMS-ESI: *m/z* [MNA]⁺ calculated for [C₂₀H₃₆NaO₆]: 395.2404, found: 395.2388.



2-Hydroxycyclododecanone, [19025-38-8], C₁₂H₂₂O₂, 198.30 g/mol²⁰⁵

White solid, Mp: 65-68 °C, IR (ATR) ν_{\max} = 3425, 3920, 2846, 1708, 1021, 730, 702 cm⁻¹. ¹H-NMR (300 MHz; CDCl₃), δ = 0.68-0.85 (m, 1H, CH₂), 1.02-1.61(m, 17H, CH₂), 1.75-1.95 (m, 2H, CH₂), 2.05-2.22(2H, CH₂), 2.88-3.05 (m, 1H, CH₂), 3.51 (s, 1H, OH), 4.28-4.38 (m, 1H, CH). ¹³C-NMR (CDCl₃; 75MHz) δ = 18.7, 21.3, 22.0, 22.4, 22.7, 23.9, 26.1, 26.1, 30.7, 34.2 (CH₂), 76.5 (CH), 212.8 (C_{ketone}) HRMS-ESI: m/z [MH]⁺ calculated for [C₁₂H₂₃O₂]: 221.1517 found: 221.1507

4 PERACID CLEAVAGE OF KA

In a 25 mL three-necked round bottom flask, 2 g (6 mmol) of KA and 2.8 g (60 mmol; 10 eq.) of formic acid were introduced. 2.2 g (21 mmol; 3.5 eq) of H₂O₂ was added dropwise by syringe pump during 1 hour at 30 °C. After complete addition of hydrogen peroxide, the reaction was stirred at 60 °C during 4 hours. Reaction was cooled down then 10 mL of ethyl acetate were introduced. The medium was transferred to a beaker. MnO₂ was added to remove residual oxygen peroxide (gas formation). After stabilization of the crude, the solution was placed in a funnel and water was extracted 3 times with 20 mL of ethyl acetate. Organic layers were dried over MgSO₄ and solids (MnO₂ and MgSO₄) were filtered off. The organic layers were placed in 250 mL volumetric flask with 201 mg of eicosan as standard. Calibration by CPG gave 90 % and 78 % yields respectively for pelargonic acid and mono methyl azelaic acid.

²⁰⁵W. Wen Chai, A. Takeda, M. Hara, S-J. Ji, C. A. Horiuchia, *Tetrahedron*, **2005**, *61*, 2453-2463.

Développement de voies alternatives de coupure oxydante d'alcools vicinaux biosourcés.

La transformation d'alcènes par oxydation peut conduire à des familles de composés à plus haute valeur ajoutée utilisées comme intermédiaires de synthèse dans les domaines de l'industrie chimique, pharmaceutique, cosmétique et de la parfumerie. L'objectif de ce projet est de développer un procédé intégré économiquement et écologiquement viable pour la production industrielle d'acides mono et di-carboxyliques *via* l'oxydation de dérivés d'huiles végétales. La méthode de synthèse proposée repose sur deux étapes consécutives mettant en œuvre la formation de diols correspondants, aujourd'hui bien maîtrisée par OLEON à l'échelle pilote, suivit de la préparation d'acides carboxyliques en milieu oxydant et en présence d'un catalyseur supporté. L'originalité et la force du procédé proposé résident dans la réalisation de cette transformation faite en présence d'oxygène et d'un catalyseur supporté. Une compréhension fine du mécanisme a été nécessaire pour nous permettre d'une part d'atteindre des rendements élevés en produits désirés et d'autre part de lever les difficultés inhérentes à la montée en échelle. L'analyse des intermédiaires réactionnels ainsi que l'élaboration de méthodologies innovantes d'accès à ces intermédiaires ont été considérées. L'objectif final de ce projet est la mise en place d'un procédé intégré dédié à la transformation de dérivés d'huiles végétales en produits chimiques valorisables.

Development of alternatives oxidative cleavage of biosourced vicinal alcohols.

Oxidation reactions are widely practiced in the Chemical Industry and products obtained through this method represent a huge market. The transformation of alkenes through oxidation processes leads to the production of a large panel of compounds that are used as such or as intermediates in the preparation of organic chemicals, perfumes, cosmetics or pharmaceutical products. The aim of this project is to develop an economically and environmentally viable integrated process for the industrial production of mono and di-carboxylic acids of high purity from the oxidative cleavage of vegetable oils. The synthetic process, dealing with the cleavage of unsaturated fatty acids, involves two distinct successive steps. The formation of the corresponding diols, a well mastered transformation at pilot scale recently patented by OLEON, then the production of mono and dicarboxylic acids in oxidative conditions, which is the key challenging step. The originality and the strength of the proposed process are to perform this second transformation with oxygen as oxidant and in the presence of a supported catalyst. Nevertheless, a full understanding of the mechanism is required in order to reach high yields and selectivity in one hand and to facilitate the scale-up stage in another hand. The analysis and new synthesis methodology of this intermediates was considered. The final objective of this project is to set up an integrated process from the initial chosen feedstock down to the valuable chemicals.

DISCIPLINE : chimie

MOTS-CLES : Coupure oxydante, acide pélargonique, acide azélaïque, nonanal, 9-oxononanoate de méthyle, hydroxycétone, alcènes, diols, catalyse hétérogène, ruthénium, nickel, déshydrogénation, peracides, recyclage, mécanisme.

KEY-WORDS : Oxidative cleavage, pelargonic acid, azelaic acid, nonanal, methyl 9-oxononanoate hydroxyketone, alkenes, diols, heterogeneous catalysis, ruthenium, nickel, dehydrogenation, peracids, recycling, mechanism.

VI ANNEXES

ANNEXE 1 : Ru/Al₂O₃ ICP

ANNEXE 2 : SPECTRUMS, ¹H-NMR, ¹³C-NMR

9,10-dihydroxystearic acid, 9,10-dihydroxyoctadecanoic acid p171

Methyl 9,10-dihydrostearate; Methyl 9,10-dihydroxyoctadecanoate p172

Dimethyl 9,10-dihydroxyoctadecanedioate p173

Methyl 13,14-dihydroxydocosanoate p174

1,2-dihydroxydodecane p175

Hydroxylated oleic oil p176

Methyl 9,10-dioxooctadecanoate p177

Methyl 8-(2,5-dioctyl-1,3-dioxolan-4-yl)octanoate p178

Dimethyl 8-8'-(5-octyl-1,3-dioxolan-2,4-diyl)dioctanoate p179

Methyl 10-hydroxy-9-oxooctadecanoate p180

Methyl 14-hydroxy-13-oxodocosanoate p181

Dimethyl 9-hydroxy-10-oxooctadecanedioate p182

2-hydroxycyclododecanone p183



Service Analyse-Texture

Tel : 04.72.44.53.11 / Fax 04.72.44.53.99

pascale.mascunan@ircelyon.univ-lyon1.fr ou noelle.cristin@ircelyon.univ-lyon1.fr


Résultats d'analyses chimiques

ANR N°:

N°Ircelyon : 2016-012NCR-15
 Groupe : CASYEN
 Identifiant demandeur :

Du 7/12/2015
 Nom responsable : B Guicheret
 Nom demandeur : Guicheret

Produit(s) : Ru/alumine commercial (réduit)Nature de l'analyse : Dosage de Ru

RESULTATS :

Mise(s) en solution : Attaque en bombe $H_2SO_4 + HNO_3$ étuve à 130 °C pendant une nuit.
 Ajout HCl/HNO₃ fumant. étuve à 100°C.

Dosage(s) : ICP-OES « Activa » Jobin Yvon

Remarques : les resultats sont rendus sous réserve étant donné les problèmes de minéralisation.

| Longueur d'onde (nm) | 240.27 266.16 | |
|----------------------|---------------|---|
| Echantillons | Ru | Remarques |
| références | % pds | |
| BG565 | ≈ 0.3 mg/l | |
| BG560-1 | 0.61 | trouble + grains noirs |
| | 0.65 | trouble + gros grains noirs |
| BG560-2 | 0.79 | Trouble blanc + léger depot noir qui s'homogeneise en agitant |
| | 0.75 | Trouble blanc + léger depot noir qui s'homogeneise en agitant |

ANNEXE 2 Spectrums, ¹H-NMR, ¹³C-NMR

