

Université
de Toulouse

THÈSE

En vue de l'obtention du

DOCTORAT DE L'UNIVERSITÉ DE TOULOUSE

Délivré par :

Institut National Polytechnique de Toulouse (INP Toulouse)

Présentée et soutenue par :

Manon BERGEZ-LACOSTE

le jeudi 19 décembre 2013

Titre :

Conception de biosolvants à partir de la molécule plateforme furfural,
en laboratoires virtuel et réel.

École doctorale et discipline ou spécialité :

ED SDM : Sciences des agroressources - CO019

Unité de recherche :

Laboratoire de Chimie Agro-industrielle (LCA)

Directeur(s) de Thèse :

Pascale DE CARO, Maître de Conférences, INP-Ensiacet, Toulouse

Sophie THIEBAUD-ROUX, Maître de Conférences, INP-Ensiacet, Toulouse

Jury :

Marc LEMAIRE, Rapporteur, Professeur, Université Claude-Bernard Lyon 1

Norbert HOFFMANN, Rapporteur, Directeur de recherche, CNRS Université de Reims

Carine ALFOS, Membre, Directrice innovation, ITERG, Bordeaux

Philippe MARION, Membre, Responsable R&D, Rhodia-Solvay, Lyon

Vincent GERBAUD, Membre, Directeur de recherche, CNRS, INP-Ensiacet, Toulouse

Zéphirin MOULOUNGUI, Membre, Directeur de recherche, INRA, INP-Ensiacet, Toulouse

Remerciements

Merci, A tous ceux qui ont rendu ces trois années de thèses aussi belles.

Merci,

A l'ensemble des membres de mon jury de thèse qui ont apporté un regard critique et expert sur ce travail.

A mes deux rapporteurs M. Norbert Hoffmann et M. Marc Lemaire, pour leurs remarques pertinentes et leur vision de chimistes organiciens. Merci d'avoir bien voulu faire un pas vers le laboratoire virtuel !

A Carine Alfos, pour notre échange enrichissant,

A Philippe Marion, pour avoir pris une part si active à ce projet, et avoir amené une réalité industrielle.

A Vincent Gerbaud, j'ai été très heureuse que tu présides ce jury, après ces trois années de collaboration LCA-LGC.

Merci,

A M. Zéphirin Mouloungui, pour avoir toujours été une oreille attentive pendant ces trois années. Ce fut un plaisir de m'enrichir sous votre bienveillante expertise.

A mes directrices de thèse, Sophie, Pascale, merci pour tout ! Vous avez donné une teinte spéciale à ces trois années. Vous m'avez laissé piloter la barque mais étiez toujours là pour redresser la barre et me conseiller. Merci pour votre engagement à mes côtés sur ce projet.

Merci,

A toutes les personnes qui m'ont aidé dans ce projet :

A Jean-François, d'avoir fait de moi une geek,

A Isabelle, pour ton aide et ton soutien,

A Juliette et Moises, de m'avoir fait rentrer dans votre monde et d'avoir contribué à ce que IBSS puisse être l'outil qui a été au cœur de ma thèse,

A Marc et Simon, pour m'avoir permis de collaborer avec Rhodia-Solvay,

A Laurianne, ma « binôme » d'InBioSynSolv, merci pour ton sérieux et ta bonne humeur constante,

Merci,

A l'ensemble du personnel du LCA, merci pour vos sourires échangés au détour des couloirs et les moments de convivialité partagés,

M. Carlos Vaca-Garcia, directeur du laboratoire, merci pour votre accueil et votre soutien,

A l'équipe logistique, Didier, Manu et Ingrid,

A Anne, Julie et Muriel mes voisines du labo rouge,

A l'ensemble des doctorants pour la bonne ambiance régnant dans notre couloir et l'entraide qui rend le quotidien plus agréable !

Merci,

A ceux que j'ai côtoyés pendant mes activités d'enseignement :

Martine, après avoir été ton élève, ce fut un plaisir d'enseigner à tes côtés,

Valérie, Caroline, merci de m'avoir fait confiance pour les TP chimie analytique,

Claire, Jérôme, Manu, merci pour ces bons moments passés sous le signe du rire !

Merci,

A Assad, Bastien, Benjamin, pour votre bonne humeur communicative et les pauses repas animées,

Remerciements

A Pablo, Winda, Sabina-bina héhé mes collègues de bureau,
Clémouille, merci pour nos rires et discussions partagées,

Alice, Cécile, merci pour ces bons moments shopping-potins-rires-pauses-piscine
partagés ; Cécilouille, merci d'avoir rendu mes journées de rédaction moins longues avec nos
pauses potins,

Jibouille, merci pour tout, des conseils artistiques, aux angèles chatounades en passant
par toutes les histoires que tu m'as racontées pour me faire rire ou te confier,

Romain et Loulou, vous m'avez accueillie à mon arrivée et depuis nous avons partagé
de supers moments ensemble à Toulouse, Bayonne, Castanet, Oullins et bientôt Saint-Genis
Pouilly et Saint Quentin Fallavier !

A Dothy pour ces bons moments partagés et les concerts de piano sans fausses notes
(ou pas...enfin je parle pour moi !),

Anayous, merci pour tout, grande sœur de thèse, tu m'as beaucoup appris ;
covoitureuse, on a beaucoup papoté ; binôme de pause coca, on a beaucoup papoté (encore !) ;
merci d'avoir été une oreille attentive de tous les jours ! C'est sûr nous partagerons encore de
beaux moments ensemble !

Merci,

A mes amis du lycée, qui sont toujours resté de fidèles compagnons,

A mes amis de l'A7 pour tous les bons moments partagés et à venir : Fred, Vinz,
Brian, Gregg,

Noufil, je suis heureuse de t'avoir en ami et d'avoir partagé tous ces moments avec toi,

Fannini et Gougga, merci pour votre fidèle amitié et nos supers weekends filles,
prochaines destinations Le Havre et Genève !

Sissi et Ralou, merci pour les repas filles, les virées shopping, les rires et les pleurs
partagés, et votre amitié fidèle à toute épreuve !

A Cathy et Claire, pour ces journées de révision commune, vous avez presque fait de
moi un médecin, mais si je suis docteur c'est grâce à vous aussi ! Cacounette, je sais que tu
seras toujours là et réciproquement. Clarie, merci tous les moments partagés entre filles ou
avec nos hommes. J'ai toujours tout partagé avec toi et ce n'est pas prêt de s'arrêter !

Merci,

A ma famille,

Julie, Séb, pour votre soutien. Princesse Lisounette, merci d'être mon rayon de soleil,

Jean-Louis et Fatima, pour les bons moments partagés,

Mami Jo, Patrick, Marie, Valentin dits « les toulousains », merci de m'avoir accueilli à
bras ouverts et pour tous ces moments partagés riches en rires !

Dominique, merci pour tout, je suis heureuse que vous fassiez partie de ma vie,

Tonton et Marraine, merci d'avoir partagé ce jour spécial avec moi, merci pour votre
amour, et ces beaux moments en famille qui ont jalonné mon enfance,

Papou et Mamou, merci d'avoir suivi ces trois années avec fierté,

Papi et Mamé, merci pour votre amour,

Papa et Maman, merci pour tout, vous m'avez accompagnée tout au long du parcours
et je sais que vous êtes toujours là pour moi !

Tilou, mon petit frère, je suis fière de toi et t'aime très fort !

Et enfin, François, tu as occupé tous les postes pendant ces trois années : soutien
moral, relecteur, photographe officiel, comique pour me faire retrouver le sourire, compagnon
de voyages... mais ton meilleur rôle c'est celui que tu occupes au quotidien, je suis heureuse
que tu sois l'homme de ma vie.

Résumé

Les solvants occupent une place prépondérante dans l'industrie chimique et se retrouvent au cœur de nombreuses applications telles que la formulation de produits phytosanitaires, d'encre ou de peintures, le nettoyage industriel ou les procédés d'extraction, de synthèse ou de séparation. L'épuisement des ressources pétrolières, le durcissement de la réglementation, et une prise de conscience collective motivent le développement d'alternatives à l'utilisation de solvants pétrochimiques. En effet, environ 45% des émissions de composés organiques volatils (COVs) en France proviennent de l'utilisation des solvants, qui, pour la plupart, présentent une empreinte environnementale et sanitaire peu favorable. Le panorama des solvants industriels amorce inévitablement une mutation, qui nécessite la recherche de solvants plus respectueux de l'environnement et des utilisateurs, au regard de leurs propriétés et de leur mode de production.

Outre les liquides ioniques, les fluides supercritiques et les solvants fluorés qualifiés de solvants verts, les biosolvants sont apparus comme une solution alternative capable de répondre à un grand nombre de spécifications requises dans diverses applications. L'élaboration de biosolvants s'accompagne d'un changement de matière première, au profit de ressources renouvelables issues de la biomasse. Parmi les molécules plateforme biosourcées utilisées pour la synthèse de bioproduits, le furfural, obtenu par déshydratation des sucres contenus dans les rafles de maïs, a été sélectionné dans le cadre de cette étude visant à développer de nouveaux biosolvants, en collaboration avec la société Rhodia-Solvay (projet InBioSynSolv).

Ainsi, afin de substituer des solvants conventionnels utilisés pour formuler des actifs phytosanitaires ou pour le nettoyage industriel, deux méthodologies, différentes de l'approche essais et erreurs, ont été étudiées. La première méthodologie, prédictive, se base sur la prédiction des propriétés avant la synthèse des molécules. La formulation inverse est, quant à elle, une méthodologie innovante qui permet de concevoir des molécules de biosolvants grâce à un laboratoire virtuel; les étapes de génération de structures moléculaires et de prédiction des propriétés, sont intégrées à un outil informatique d'aide au design moléculaire (CAMD) qui propose des solutions répondant aux spécifications visées.

Dans un premier temps, ces méthodologies ont conduit à identifier un pool de molécules candidates dérivées du furfural et susceptibles de jouer le rôle de solvant pour les applications envisagées.

Dans un deuxième temps, la faisabilité des filières de leur production a été étudiée, depuis la molécule plateforme jusqu'à l'utilisation du biosolvant au sein d'une formulation. Pour cela, les molécules candidates ont été obtenues selon différentes voies de synthèse, que l'on a caractérisées à l'aide de la détermination d'indicateurs verts. Une démarche d'éco-conception a également contribué à la mise en place d'une approche multi-critère intégrant les aspects techniques, environnementaux et socio-économiques.

Enfin, la production d'échantillons a permis de vérifier expérimentalement les propriétés recherchées, et de valider l'intérêt des méthodologies de substitution de solvants utilisées, en termes de gain de temps et d'efficacité.

Celles-ci pourront être généralisées au développement de différents bioproduits pour accompagner les évolutions des marchés auxquelles doit faire face l'industrie chimique.

Mots clés

Biosolvants, furfural, méthodologies de substitution, indicateurs verts, prédiction de propriétés, solubilisation, formulations phytosanitaires, nettoyage industriel de résines.

Abstract

The solvents play a significant role in the chemical industry and are at the heart of many applications such as the formulation of pesticides, inks or paints, industrial cleaning or extraction processes, synthesis and separation. The depletion of fossil resources, stricter regulations and collective awareness incite the development of alternatives to the use of petrochemical solvents. In fact, about 45% of emissions of volatile organic compounds (VOCs) come from the use of solvents, most of which have a very unfavorable environmental and health impact. The panorama of industrial solvents inevitably initiates a change, which requires the search for more eco-friendly solvents in terms of their properties and their mode of production.

In addition to the ionic liquids, supercritical fluids and fluorinated solvents, called green solvents, biosolvents emerged as an alternative capable of meeting a large number of specifications required in various applications. Developing biosolvents is accompanied by a change in raw material, from petroleum to renewable resources from biomass. Among the biobased platform molecules used for the synthesis of bioproducts, furfural, obtained by dehydration of sugars in corn cobs, was selected as part of this study to develop new biosolvents in collaboration with Rhodia-Solvay (InBioSynSolv project).

Thus, to replace conventional solvents used in phytosanitary formulations or for industrial cleaning, two methodologies different from the tests and error approach, were studied. The first methodology, predictive, is based on the properties prediction before the synthesis of the molecules. The inverse formulation is, in turn, an innovative methodology to design molecules of biosolvents through a virtual laboratory. Stages of generation of molecular structures and properties prediction are integrated in a computer-aided molecular design tool (CAMD) providing solutions that meet the outlined specifications.

First, these methodologies have led to identify a pool of candidate molecules derived from furfural that may act as a solvent for the intended applications.

In a second step, the feasibility of their production chains has been studied from the molecule platform to the use of the biosolvent in a formulation.

For this, the candidate molecules were obtained by different synthetic routes, which were characterized using the determination of green indicators. An eco-design approach has also contributed to take into account different criteria including technical, environmental and socio-economic aspects.

Finally, with the production of samples, properties were experimentally verified, to validate the interest of solvents substitution methodologies in terms of time savings and efficiency.

These could be generalized to the development of various bioproducts to make possible innovation in the chemical industry.

Keywords

Biosolvents, furfural, substitution methodologies, green metrics, properties prediction, solubilization, phytosanitary formulation, industrial cleaning of resins.

Table des matières

Introduction générale.....	7
Chapitre 1. Contexte de la substitution des solvants conventionnels	13
1.1. Le contexte de substitution	15
1.1.1. La substitution de solvants face aux réglementations	17
1.1.2. Démarche d'éco-conception.....	21
1.2. Le panorama des solvants.....	26
1.2.1. Les solvants pétrochimiques conventionnels	26
1.2.2. Les solvants verts comme alternatives	30
1.2.3. Les biosolvants	31
1.3. Choix d'une molécule plateforme	36
1.3.1. Les briques élémentaires biosourcées	36
1.3.2. Le furfural : ses propriétés et ses applications	39
1.3.3. Dérivés du furfural	49
1.4. Conclusion.....	52
Chapitre 2. Mise en œuvre de la substitution des solvants conventionnels .	63
2.1. Critères associés à la substitution des solvants conventionnels.....	65
2.1.1. Propriétés physico-chimiques	67
2.1.2. Propriétés de solubilité	68
2.1.3. Propriétés toxicologiques	73
2.1.4. Comportement environnemental	74
2.2. Méthodologies de substitution.....	75
2.2.1. Méthodologie essais et erreurs	76
2.2.2. Méthodologie prédictive	77
2.2.3. Formulation inverse.....	81

2.3. Présentation de deux cas d'étude de substitution de solvants, proposés par Rhodia-Solvay.....	87
2.3.1. Les applications visées	87
2.3.2. Définition du cahier des charges pour les deux cas d'études.....	93
2.4. Application des méthodologies de substitution.....	96
2.4.1. Démarche prédictive appliquée aux solvants verts existants	96
2.4.2. Démarche prédictive appliquée aux dérivés du furfural	97
2.4.3. Démarche de formulation inverse appliquée au fragment furanique	103
2.5. Récapitulatif des molécules générées dans le laboratoire virtuel et présentation de leurs propriétés prédites.	104
2.5.1. Molécules transférées au laboratoire réel.....	104
2.5.2. Propriétés prédites par les différents outils	105
2.5.3. Création de « cartes d'identité » des molécules transférées au laboratoire réel... ..	108
2.6. Conclusion.....	109
Chapitre 3. Méthodologies de synthèse des dérivés du furfural	117
3.1. Voies de synthèse des dérivés du furfural	119
3.1.1. Synthèse de Furfurylidène cétones.....	120
3.1.2. Synthèse des 2-Furoates d'alkyle.....	129
3.1.3. Synthèse des <i>N</i> -alkylfurfurylimines	133
3.1.4. Synthèse des <i>N</i> -alkylfurane-2-carboxamides	134
3.1.5. Production d'échantillons.....	135
3.2. Evaluation des indicateurs verts des synthèses des dérivés du furfural.....	136
3.2.1. Economie d'atomes	137
3.2.2. Facteur environnemental	138
3.2.3. Bilan de l'évaluation des indicateurs verts.....	143
3.3. Conclusion.....	145

3.4. Partie expérimentale	146
3.4.1. Liste des réactifs utilisés	146
3.4.2. Les méthodes d'analyse des dérivés du furfural synthétisés	147
3.4.3. Modes opératoires de synthèse et caractérisation des produits de réaction	148
Chapitre 4. Validation de la substitution de solvants par des dérivés du furfural	163
4.1. Validation des performances des dérivés du furfural.....	165
4.1.1. Vérification des propriétés prédites.....	165
4.1.2. Tests applicatifs.....	180
4.2. Bilan en éco-conception	191
4.3. Conclusion.....	198
Conclusion générale	205
Annexes.....	209
Publications et communications scientifiques.....	219

Introduction générale

Introduction générale

Réglementations, problèmes de santé publique, réduction des émissions de COVs... les incitations sont nombreuses pour développer des solvants de substitution et en particulier des biosolvants, dont la production dépend moins des ressources d'origine fossile, et dont les propriétés révèlent un meilleur profil hygiène, sécurité et environnement. Pour la conception de biosolvants, il est nécessaire d'identifier et de maîtriser les filières agro-industrielles associées aux synthons biosourcés servant d'intermédiaires chimiques de base pour la production de solvants durables. Les agroressources constituent des matières premières de choix dont la richesse est imparfaitement exploitée. L'utilisation du carbone renouvelable issu de la biomasse, pour substituer des produits pétrochimiques, peut se faire selon trois approches différentes :

- l'obtention des mêmes molécules à partir de la transformation de la biomasse
- l'identification de nouvelles molécules biosourcées ayant des propriétés similaires
- la valorisation des propriétés originales de fractions végétales ou d'agroconstituants

La stratégie habituelle de conception de nouvelles molécules qui vise à développer des produits pour des applications identifiées, s'appuie généralement sur une démarche itérative « essais et erreurs » qui peut se révéler longue et inefficace : les produits proposés ont une probabilité élevée de ne pas satisfaire toutes les contraintes, et de générer ultérieurement des impacts non maîtrisés.

Répondre à la problématique de substitution dans son ensemble, en visant des solvants issus d'agroressources est l'objectif clé du projet InBioSynSolv. Ce projet d'une durée de 4 ans (2010-2013) a été financé par l'Agence Nationale de la Recherche et associe quatre partenaires académiques et industriels : Rhodia-Solvay, le Laboratoire de Chimie Moléculaire et de Formulation de Lille (CMF), le Laboratoire de Génie Chimique de Toulouse (LGC) et le Laboratoire de Chimie Agro-industrielle de Toulouse (LCA).

Dans ce contexte, le projet InBioSynSolv propose de rationaliser la recherche de nouvelles molécules issues d'agroressources avec les objectifs suivants (Figure i-1) :

- développer un « laboratoire virtuel »,
- y associer un « laboratoire réel »,
- valider les résultats de ces deux laboratoires grâce à une étude de cas industriel.

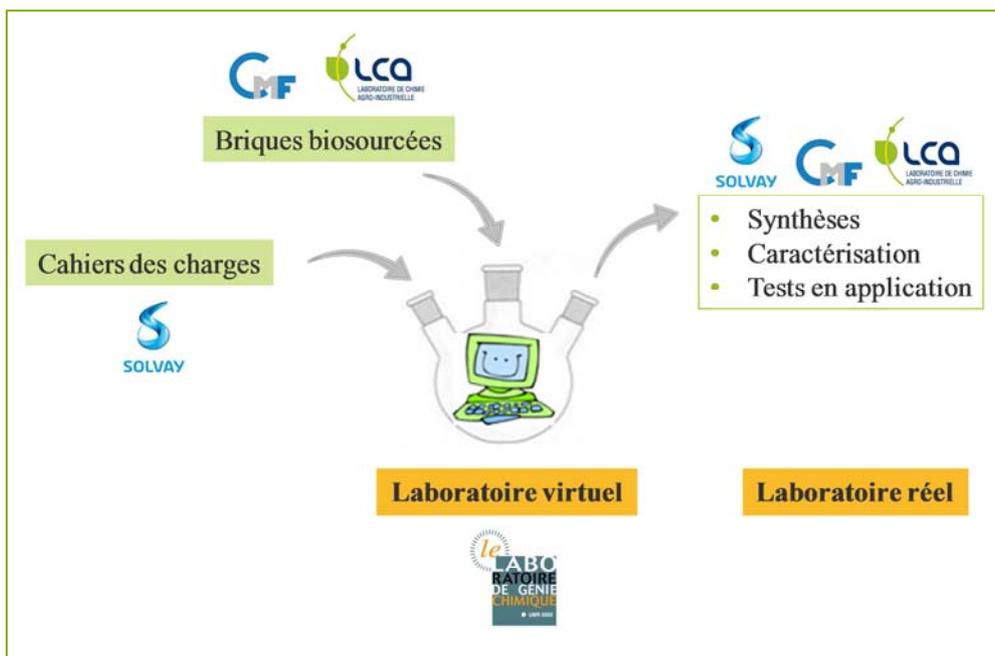


Figure i-1 : Organigramme du projet InBioSynSolv.

Le **laboratoire virtuel** a pour objectif de proposer des molécules innovantes, impliquant des briques biosourcées, et satisfaisant un cahier des charges, sans avoir besoin de les synthétiser au préalable pour les tester. Deux méthodologies ont ainsi été mises en œuvre : la démarche prédictive et la formulation inverse. La méthodologie prédictive se base sur la prédiction des propriétés avant la synthèse des molécules. Quant à la formulation inverse, c'est une approche multicritères qui permet de concevoir par l'agglomération de briques chimiques (dont une brique initiale biosourcée imposée), des structures chimiques satisfaisant les propriétés cibles. Appliquer la formulation inverse aux molécules sélectionnées issues d'agroressources, pour concevoir des biosolvants est l'axe clé du projet InBioSynSolv.

Le **laboratoire réel** a pour mission de produire les molécules identifiées par le laboratoire virtuel dont les propriétés prédites (via une approche assistée par ordinateur) sont conformes à celles fixées dans le cahier des charges, mais aussi de valider expérimentalement les propriétés prédites et de tester ces molécules en application. Les solvants les plus performants feront l'objet d'une étude en éco-conception pour analyser conjointement leurs impacts économique, environnemental, ainsi que sur la santé et la sécurité.

Pour mener à bien notre projet InBioSynSolv, nous nous sommes posé plusieurs questions:

- Quelles agroressources valoriser et à travers quels intermédiaires chimiques ?

Le contexte dans lequel s'opère la transition des solvants conventionnels vers les biosolvants, présenté dans le chapitre 1, a conduit au choix d'une molécule plateforme qui sera valorisée par la LCA dans le cadre du projet InBioSynSolv.

- Comment concevoir une molécule puis un produit fini satisfaisant les propriétés requises du cahier des charges?

Dans le chapitre 2 sont présentées les méthodologies de substitution de solvants conventionnels mises en œuvre dans ce projet, à savoir : la démarche prédictive utilisée au LCA et la formulation inverse, développée par le LGC et appliquée par le LCA. Les travaux du laboratoire virtuel seront validés au cœur du chapitre 4, grâce aux mesures de propriétés et tests effectués dans le laboratoire réel.

- Comment diriger la synthèse des produits et avec quels procédés de la chimie durable ?

Les synthèses des molécules générées dans le laboratoire virtuel, et réalisées au LCA, sont présentées dans le chapitre 3.

- Comment intégrer une démarche d'éco-conception lors de l'élaboration de biosolvants ?

La démarche d'éco-conception intégrée au projet InBioSynSolv a fait l'objet du calcul des indicateurs verts des synthèses au chapitre 3, et d'un bilan sur l'ensemble de la filière de production de biosolvants au chapitre 4.

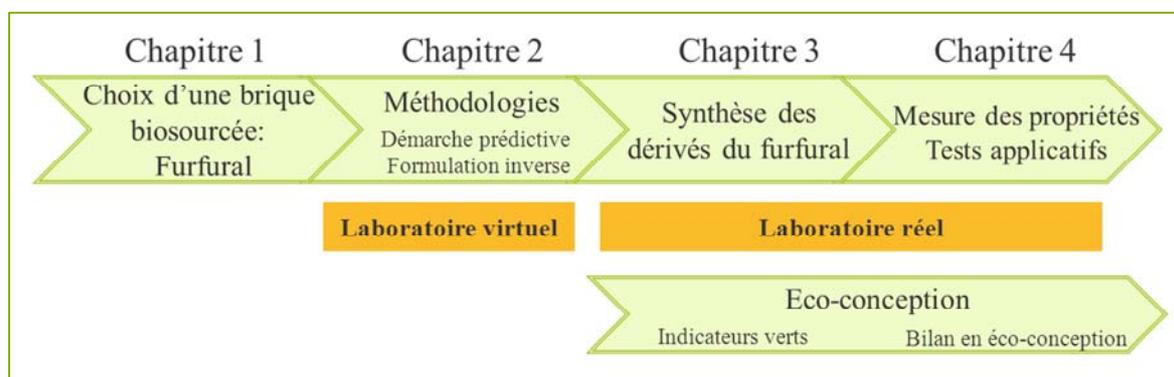


Figure i-2 : Organisation du manuscrit.

Chapitre 1.

Contexte de la substitution des solvants conventionnels

- Le contexte
- Les solvants verts et conventionnels
- Choix d'une molécule plateforme pour la synthèse de biosolvants

Chapitre 1. Contexte de la substitution des solvants conventionnels

1.1. Le contexte de substitution	15
1.1.1. La substitution de solvants face aux réglementations	17
1.1.1.a. La réglementation aux Etats-Unis.....	19
1.1.1.b. La réglementation en Europe.....	19
1.1.2. Démarche d'éco-conception.....	21
1.1.2.a. Définition	21
1.1.2.b. Elaboration de bioproduits.....	23
1.1.2.c. Développement de procédés éco-compatibles	25
1.2. Le panorama des solvants	26
1.2.1. Les solvants pétrochimiques conventionnels	26
1.2.1.a. Marché des solvants pétrochimiques	26
1.2.1.b. Familles de solvants conventionnels.....	29
1.2.2. Les solvants verts comme alternatives	30
1.2.3. Les biosolvants	31
1.2.3.a. Marché des biosolvants	31
1.2.3.b. Familles de biosolvants.....	32
1.3. Choix d'une molécule plateforme	36
1.3.1. Les briques élémentaires biosourcées	36
1.3.2. Le furfural : ses propriétés et ses applications	39
1.3.2.a. Les propriétés et applications.....	39
1.3.2.b. Les méthodes de production industrielles du furfural	41
1.3.2.c. Méthodes d'obtention du furfural à l'échelle du laboratoire.....	44
1.3.3. Dérivés du furfural	49
1.4. Conclusion	52
REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES	54

La substitution des solvants conventionnels s'inscrit dans un contexte pour lequel une transition s'opère des matières premières pétrochimiques vers des matières premières renouvelables. En effet, les industries chimiques se tournent vers des approvisionnements renouvelables, pour la diversification de leurs matières premières mais aussi pour répondre aux réglementations. Ce contexte de mutation les amène à adopter des démarches d'éco-conception pour développer des produits alternatifs.

Le contexte dans lequel s'opère la substitution des solvants conventionnels par des solutions alternatives est dépeint dans ce premier chapitre. Une étude sur le marché des solvants a été réalisée. Enfin, le cheminement ayant conduit au choix du furfural comme molécule plateforme pour ce projet est décrit.

1.1. Le contexte de substitution

Le marché des produits chimiques est encore largement basé sur les ressources pétrolières, mais les produits biosourcés commencent à occuper une place notable.

En 2009, le marché mondial des produits chimiques représentait 100 milliards de dollars, et il est estimé à 3 000 milliards de dollars en 2025 ^[1]. Seulement 3% de ces produits chimiques sont issus de ressources renouvelables, après transformation chimique, fermentation ou conversion enzymatique. Cette part est prédite à tendre vers 15% d'ici 2025 ^[1]. Une étude menée par le *U.S Department Of Energy* estime que d'ici 2030, 20% des carburants pour le transport et 25% des produits chimiques seront produits à partir de la biomasse ^[2].

Plusieurs motivations encouragent la substitution de produits d'origine pétrochimique : l'épuisement des ressources fossiles, le développement durable associé à l'emploi de ressources renouvelables et le contexte réglementaire. Cependant, le critère économique reste primordial dans le choix des matières premières. Les experts prévoient que les ressources renouvelables deviendront compétitives par rapport aux ressources pétrolières dans les années 2030-2040, comme en témoignent les prévisions de la Figure 1-1.

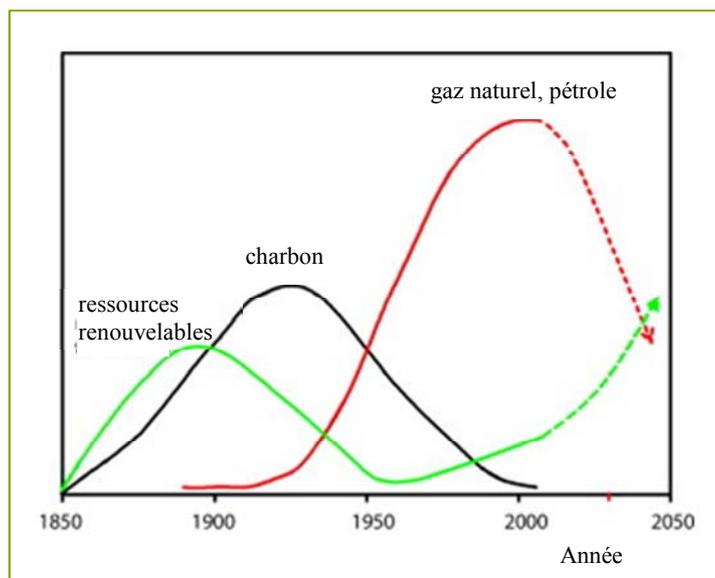


Figure 1-1 : Utilisation relative de diverses ressources : renouvelables, charbon, pétrole et gaz naturel ^[3].

Actuellement, ces ressources sont disponibles puisque la production annuelle de biomasse s'élève à 200 milliards de tonnes dont 3,5% sont utilisés par l'homme, et 0,2% pour des applications non alimentaires dans l'industrie chimique après extraction et/ou transformation de la matière (Figure 1-2) ^[4].

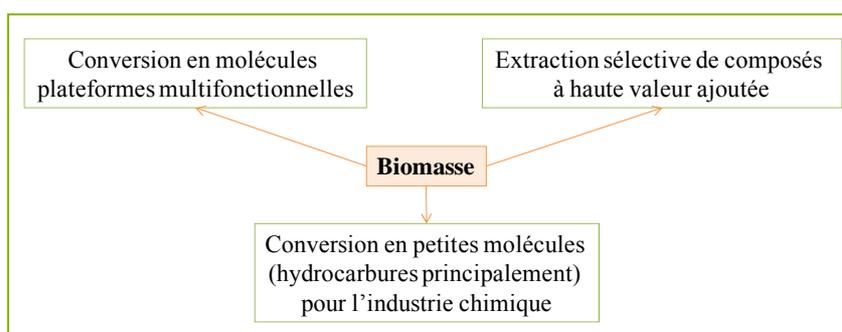


Figure 1-2 : Utilisation de la biomasse par l'industrie chimique ^[5].

Néanmoins, les ressources renouvelables n'échappent pas aux tensions exercées sur les matières premières. Leurs utilisations dans le domaine de l'industrie chimique sont remises en question dès lors qu'elles entrent en compétition avec les filières alimentaires. C'est pourquoi les résidus forestiers et agricoles, ainsi que les déchets agro-alimentaires constituent depuis quelques années des matières premières d'intérêt pour le développement de nouveaux produits. La valorisation de l'ensemble des composants des agroressources fait aujourd'hui

l'objet de l'essor de bioraffineries, intégrant la transformation des agroressources jusqu'à la formulation du produit fini (Figure 1-3).

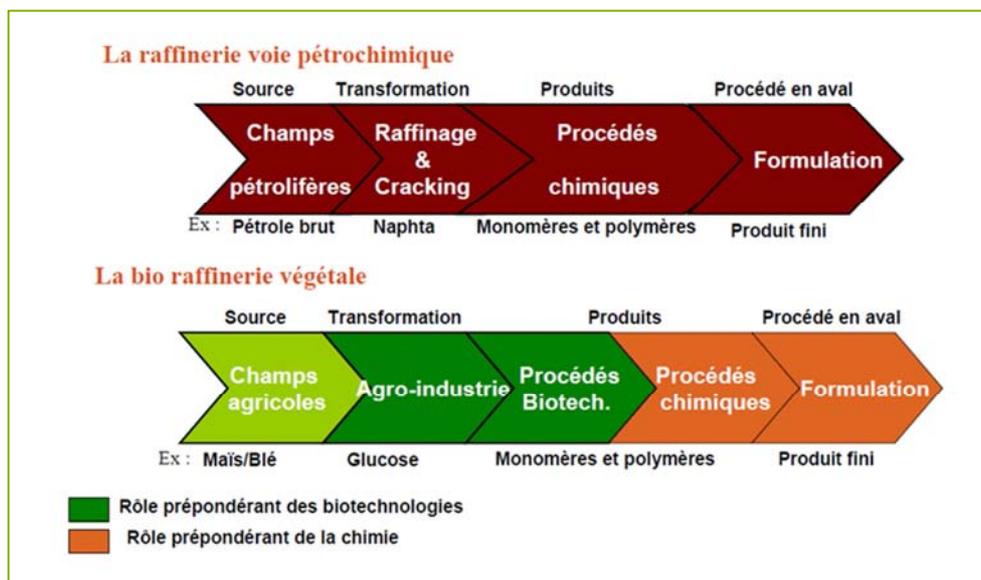


Figure 1-3 : Raffinerie pétrochimique et bioraffinerie végétale ^[6].

L'utilisation de la biomasse comme matière première peut être préconisée dans le développement de solvants biosourcés, qui s'inscrit dans le cadre réglementaire décrit ci-dessous.

1.1.1. La substitution de solvants face aux réglementations

De nombreux solvants organiques sont considérés en Europe comme composés organiques volatils (COVs) car la plupart d'entre eux sont des composés organiques dont la pression de vapeur saturante à 20 °C est supérieure à 10 Pa. Notons que cette définition est différente aux Etats-Unis, un COV étant un composé organique qui participe à des réactions photochimiques dans l'atmosphère (à l'exception de certains composés : les « *exempted VOC* »). Si la définition européenne est sans équivoque puisque sanctionnée par une grandeur mesurable, la définition américaine est beaucoup moins précise puisque l'activité photochimique n'est pas facilement démontrée ^[7].

En Europe, les solvants sont source de 23% des COVs émis dans l'atmosphère ^[8]. En France, ils sont responsables de 45% des émissions de COVs non méthaniques (COVNM) (Figure 1-4, source : CITEPA, Centre Interprofessionnel Technique d'Etudes de la Pollution Atmosphérique, avril 2013).

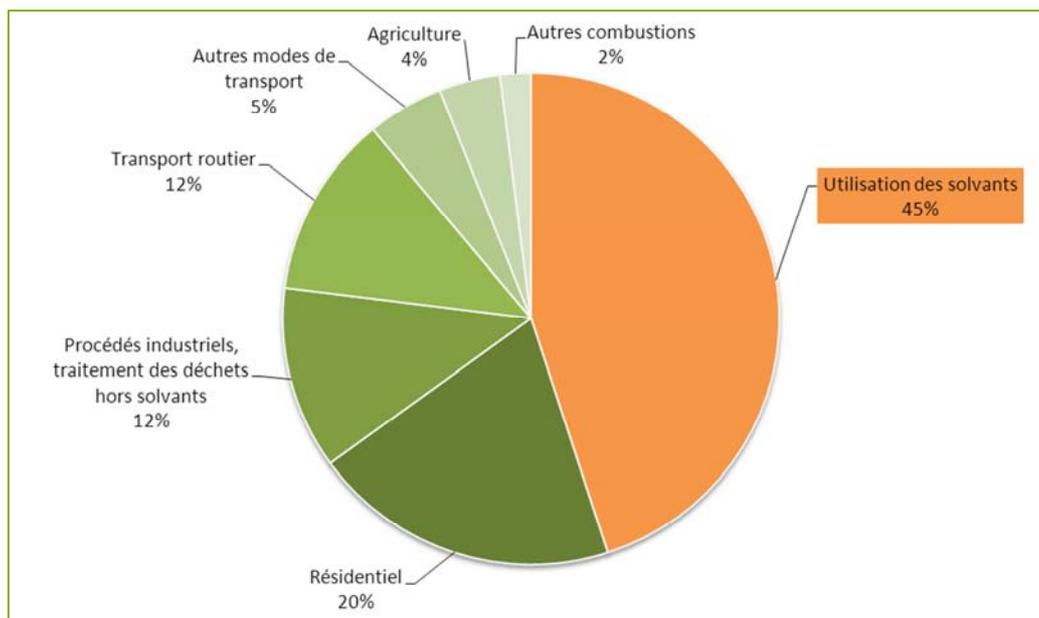


Figure 1-4 : Répartition par secteur des émissions de COVs non méthaniques en 2011 en France ^[9].

Les sources émettrices de ces COVNM relatives à l'utilisation des solvants en France sont détaillées dans le tableau ci-dessous.

Tableau 1-1 : Sources d'émissions de COVNM dans le secteur de l'utilisation de solvants, en France en 2011 ^[9].

Sources émettrices de COVNM	Part des émissions totales (%)
Utilisation domestique de solvants (hors peinture et colle)	13,8
Peintures (bâtiment et industrie)	12,2
Imprimerie	5,8
Peinture domestique	2,2
Préservation du bois	1,9
Fabrication de produits chimiques autres que pharmaceutiques	1,1
Construction automobile (peinture et colle)	1,0
Fabrication de produits pharmaceutiques	0,8
Autres sources (parts < 0,8%)	6,9
TOTAL	44,7

1.1.1.a. La réglementation aux Etats-Unis

Pour limiter les émissions de polluants atmosphériques tels que les COVs, le gouvernement des Etats-Unis a adopté le *Clean Air Act* depuis 1990. Cette loi a établi des normes de qualité de l'air ambiant concernant les émissions des sources fixes (installations industrielles) et mobiles (transports). Le texte correspondant au *Clean Air Act* de 1990 comprend des mesures visant à s'attaquer aux problèmes connus de la pollution atmosphérique^[10]. La loi présente les grands axes suivants :

- le durcissement des normes d'émission des gaz d'échappement,
- l'incitation à l'utilisation de carburants à faible teneur en soufre,
- l'utilisation obligatoire d'installations contrôlées visant à réduire les émissions des polluants atmosphériques,
- la diminution de l'utilisation des chlorofluorocarbones (CFC).

En outre, le *Clean Air Act* de 1990 permet à l'Agence pour la Protection de l'Environnement (*Environmental Protection Agency*, EPA) d'établir des limites sur la teneur d'un polluant dans l'atmosphère sur l'ensemble du territoire. Grâce au *Clean Air Act* et à d'autres initiatives, les émissions de COVs ont diminué aux Etats-Unis de 27% entre 1980 et 1996.

1.1.1.b. La réglementation en Europe

- REACH

La réglementation REACH (Registration, Evaluation and Autorisation of CHemicals) entrée en vigueur le 1^{er} Juin 2007, a pour but de rationaliser et d'améliorer l'ancien cadre réglementaire de l'Union Européenne (U.E) sur les produits chimiques. Ses principaux objectifs sont :

- d'assurer un niveau de protection élevé de la santé humaine et de l'environnement,
- de promouvoir des méthodes d'essai alternatives,
- de contribuer à la libre circulation des substances au sein du marché intérieur,
- et de renforcer la compétitivité et l'innovation.

Il incombe désormais aux industriels de porter la responsabilité d'évaluer et de gérer les risques posés par les produits chimiques et de fournir des informations de sécurité adéquates à leurs utilisateurs. En parallèle, l'U.E peut prendre des mesures supplémentaires concernant des substances extrêmement dangereuses. Concrètement, REACH prévoit sur une période de 11 ans, l'analyse et l'enregistrement de 30 000 substances chimiques produites ou importées

dans l'U.E et diffusées à plus d'une tonne par an. Cet enregistrement se fait auprès de l'ECHA, l'Agence Européenne des produits Chimiques basée à Helsinki.

Les solvants n'échappent pas à cette nouvelle réglementation qui motive ainsi la recherche de solvants alternatifs pour remplacer les solvants conventionnels dont le profil toxicologique est peu favorable.

La Commission Européenne a récemment évalué les résultats obtenus par REACH, 5 ans après son entrée en vigueur^[11]. L'industrie a respecté ses obligations : environ 25 000 dossiers ont été présentés, correspondant à l'enregistrement de 4 300 substances.

La réglementation REACH est une première étape vers la limitation des impacts des produits chimiques sur la santé humaine. Des directives européennes viennent compléter cette réglementation.

- Directives européennes pour la réduction des émissions de COVs

Outre REACH, les solvants sont la cible de directives européennes telles que la directive 2004/73/CE qui fixe la liste des substances dangereuses (dont certains solvants) ainsi que les directives qui visent à réduire les émissions de COVs :

- La directive COV 1999/13/CE fixe d'une part des valeurs limites spécifiques à chaque composé présentant des phrases de risques, et d'autre part, des valeurs limites d'émissions (VLE) pour les émissions canalisées et les émissions diffuses pour une vingtaine d'activités industrielles ou artisanales (application de revêtements, nettoyage à sec, dégraissage des métaux...).
- La directive 2001/81/CE vise à limiter les émissions de polluants acidifiants, eutrophisants et précurseurs de l'ozone troposphérique et fixe des plafonds nationaux d'émissions pour les quatre types de polluants atmosphériques suivants : NO_x, SO₂, NH₃ et les COVs.
- La directive 2004/42/CE complète la directive 1999/13/CE car son objectif est la réduction des émissions de COVs pour des applications qui ne sont pas réalisées sur des sites industriels telles que la peinture de bâtiments et la retouche automobile. Cette directive limite le taux de solvant contenu dans les peintures utilisées dans ces domaines.

Ces directives ont permis une diminution des émissions de COVs comme le montre la Figure 1-5 représentant l'évolution des émissions de COVNM en France, tous secteurs consommateurs de solvants confondus.

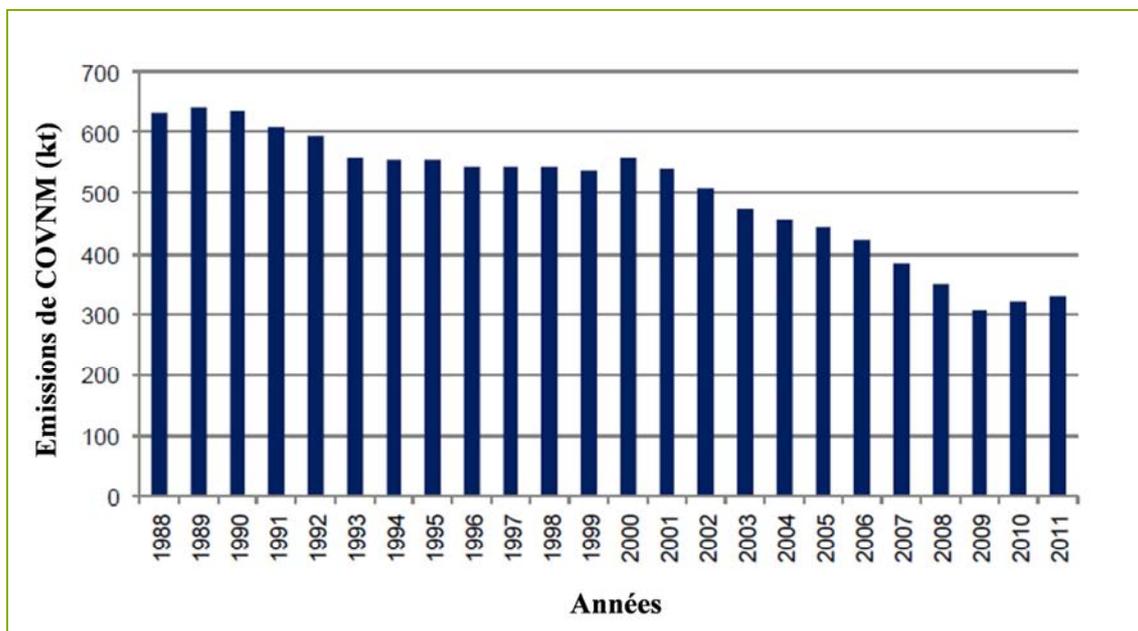


Figure 1-5 : Evolution des émissions de COVNM (kt) en France, tous secteurs confondus ^[9].

Ce contexte réglementaire incite donc les industriels à s'engager dans une politique de développement durable en agissant sur leurs chaînes de fabrication, et en tenant compte du devenir des produits finis dans leur démarche de développement de nouveaux composés. De même, la prise de conscience des consommateurs oriente les industriels vers des produits plus « verts » puisque ces utilisateurs sont dorénavant plus exigeants et attentifs aux impacts de leurs achats sur l'homme et sur l'environnement. En réponse à la pression réglementaire et à la demande croissante des consommateurs en produits plus sains et respectueux de l'environnement, l'éco-conception est une des démarches que pourront adopter les entreprises pour intégrer au mieux ces préoccupations lors de la conception d'un produit.

1.1.2. Démarche d'éco-conception

1.1.2.a. Définition

Le terme « éco-conception » est formé par la fusion des mots « conception » et « écologie ». L'éco-conception consiste à intégrer les aspects environnementaux dès la conception d'un produit ou service, et lors de toutes les étapes de son cycle de vie, selon la définition de l'AFNOR (Association Française de NORmalisation), en 2004.

La pratique de l'éco-conception s'inscrit dans le contexte du développement durable, dans lequel l'élaboration d'un nouveau produit doit anticiper et réduire les impacts environnementaux engendrés tout au long de la vie du produit. Outre les critères écologiques, le « design durable » intègre également des aspects sociétaux.

L'analyse de cycle de vie est un outil utile à l'éco-conception qui se décline généralement en cinq étapes, du berceau à la tombe (*from cradle to grave*)^[12] (Figure 1-6).

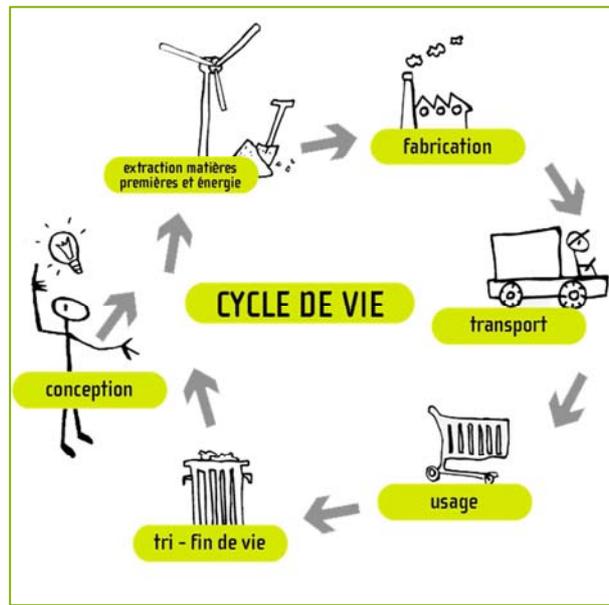


Figure 1-6 : Cycle de vie d'un produit, considéré pour l'éco-conception.

Chaque étape du cycle de vie implique des processus élémentaires (procédés, activités, etc.) qui nécessitent des flux entrants (matières et énergies) et génèrent des flux sortants (rejets solides, liquides, gazeux) qu'il est nécessaire de prendre en compte.

En 2002, une première norme ISO 14062 relative à l'éco-conception a été éditée : « Management environnemental - Intégration des aspects environnementaux dans la conception et le développement de produits ». En 2011, l'ISO (*International Organization for Standardization*) a publié une norme complémentaire ISO 14006 : « Système de management environnemental – lignes directrices pour intégrer l'environnement ». L'AFNOR a repris ces lignes directrices dans une norme AFNOR récente NF X30-264 (Février 2013) sous forme d'un guide adapté notamment aux PME.

La démarche d'éco-conception est appliquée notamment dans le développement de bioproduits.

1.1.2.b. *Elaboration de bioproduits*

- **Définitions**

Une définition de bioproduit est proposée par la commission européenne ^[13] :

« Les bioproduits (*bio* fait référence aux ressources biologiques renouvelables et non à la biotechnologie) désignent les produits non alimentaires tirés de la biomasse (plantes, algues, cultures, arbres, organismes marins et déchets biologiques produits par les ménages, la production alimentaire et la production animale). Les bioproduits englobent des produits chimiques à haute valeur ajoutée issus de la chimie fine tels que les médicaments, les produits cosmétiques, les additifs alimentaires, etc. et les matières premières produites en grande quantité telles que les biopolymères généraux ou les matériaux d'alimentation (feedstocks) chimiques. Le concept exclut les bioproduits traditionnels tels que la pâte, le papier et les produits du bois ainsi que la biomasse en tant que source d'énergie...

On peut classer les bioproduits dans les catégories suivantes :

- Bio-emballages / biopolymères
- Tensioactifs
- Biosolvants
- Lubrifiants et fluides hydrauliques
- Intermédiaires chimiques, ...

Le terme bioproduits ne fait pas référence aux produits issus de l'agriculture biologique. »

Cette définition est reprise par l'Agence De l'Environnement et de la Maîtrise de l'Energie (ADEME) en insistant sur l'adoption de méthodes de production respectueuses de l'environnement. Contrairement à la définition de la Commission Européenne, l'ADEME inclut l'utilisation de la biomasse en tant que bioénergie et définit ainsi neuf catégories de bioproduits réparties en trois familles (bioénergies, biomatériaux et bioproduits chimiques), présentées dans le Tableau 1-2.

Tableau 1-2 : Catégories de bioproduits et exemples.

Bioproduits	Exemples
Bioénergies	Combustibles liquides (éthanol, biodiesel)
	Biomasse solide pour combustion
	Combustibles gazeux (biogaz)
Biomatériaux	Bioplastiques
	Biomousses, bio-élastomères fabriqués à partir d'huiles végétales et de latex
	Biocomposites fabriqués à partir de fibres agricoles
Bioproduits chimiques	Industriels : produits chimiques de base et spécialités (peintures, lubrifiants, solvants...)
	Pharmaceutiques : anticorps, vaccins... produits à partir de plantes
	Biocosmétiques : savons, crèmes...

Par ailleurs, une démarche de recensement des bioproduits a été entreprise par le pôle de compétitivité des Industries et des AgroRessources (IAR) au travers de la base de données disponible en ligne « Agrobiobase, la vitrine des bioproduits »^[14]. Cette base de données permet de rechercher des bioproduits, de proposer l'enregistrement de nouveaux bioproduits et de consulter des dossiers thématiques sur les bioproduits.

Notons également qu'Alcimed a effectué pour l'ADEME une étude sur les perspectives d'évolution du marché des bioproduits^[15] (biocarburants, biolubrifiants, biotensioactifs, biomatériaux et biosolvants).

- **Normalisation des bioproduits**

Une commission de normalisation (AFNOR X85), présidée par l'Association Chimie Du Végétal (ACDV), travaille actuellement sur la qualification des produits biosourcés. Ces travaux sont réalisés en concertation avec le Centre Européen de Normalisation (CEN, comité technique « *bio-based products* »)^[16].

A ce sujet, signalons que seule la norme ASTM D6866 (2004) propose une méthode d'analyse du contenu biosourcé, en se basant sur la détermination de la teneur en ¹⁴C issu de la biomasse.

- **Labellisation des bioproduits**

Les bioproduits ont la possibilité d'accéder à des écolabels qui vont prendre en compte à la fois des critères d'usage et des critères environnementaux. Parmi les écolabels recensés en Europe, il existe l'Ecolabel européen (EEL) et la norme NF-Environnement (AFNOR) qui ne concernent que certaines catégories de bioproduits^[17]. Les critères pris en compte par les écolabels sont mentionnés dans le rapport de l'ADEME qui recense les modes de labellisation et d'étiquetage les plus pertinents pour promouvoir les bioproduits^[17].

1.1.2.c. Développement de procédés éco-compatibles

La démarche d'éco-conception s'intéresse également au développement de procédés éco-compatibles pour conduire aux bioproduits.

Les douze principes de la chimie verte, proposés par Anastas et Warner^[18] constituent un guide pour l'élaboration de synthèses plus vertes.



Figure 1-7 : Les douze principes de la chimie verte.

La méthodologie définie par l'EFCE (European Federation of Chemical Engineers) pour la conception de procédés durables, peut être suivie pour accompagner le transfert de la synthèse en laboratoire à plus grande échelle^[19]. Elle s'appuie sur les douze principes de l'ingénierie verte^[20] et sur les indicateurs suivants^[21] :

- Métrique proposée par l'AIChE (American Institute of Chemical Engineers)
- Métrique proposée par l'ICChemE (Institution of Chemical Engineers) pour quantifier des charges environnementales.

1.2. Le panorama des solvants

1.2.1. Les solvants pétrochimiques conventionnels

1.2.1.a. Marché des solvants pétrochimiques

Le marché des solvants est largement dominé par les solvants d'origine pétrochimique.

- D'après une étude de marché sur les solvants, en 2009, 18 millions de tonnes de solvants ont été consommées dans le monde ^[22]. Le marché mondial des solvants se chiffrait à 23 milliards de dollars en 2011 et représentera 33 milliards de dollars d'ici 2019 ^[23].
- Selon une étude effectuée par le cabinet Alcimed à la demande de l'ADEME en 2002 ^[24], la consommation de solvants pétrochimiques en Europe était de 4,1 millions de tonnes en 2000 de 3,8 millions de tonnes en 2007. La consommation de solvants est en baisse régulière (Figure 1-8) ; une diminution d'environ 15% a été enregistrée entre 1994 et 2007. Cette baisse s'explique notamment par une réglementation de plus en plus sévère (vis-à-vis des solvants chlorés et hydrocarbonés) et les efforts réalisés par les utilisateurs pour recycler davantage, traiter les rejets et modifier les procédés.

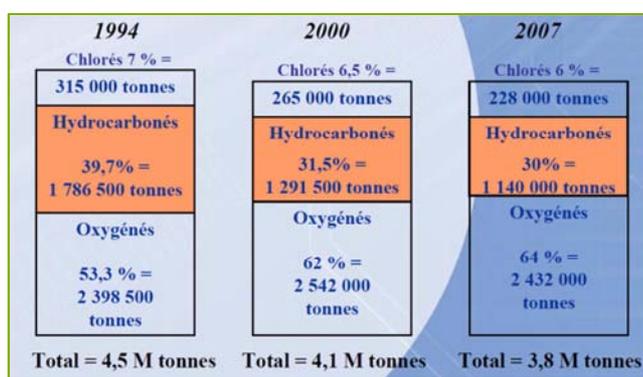


Figure 1-8 : Evolution du marché des solvants en Europe ^[25].

- Selon l'ADEME, l'industrie française consomme tous les ans 600 000 tonnes de solvants.

La répartition de ce marché en Europe suivant divers secteurs d'application est présentée en Figure 1-9.

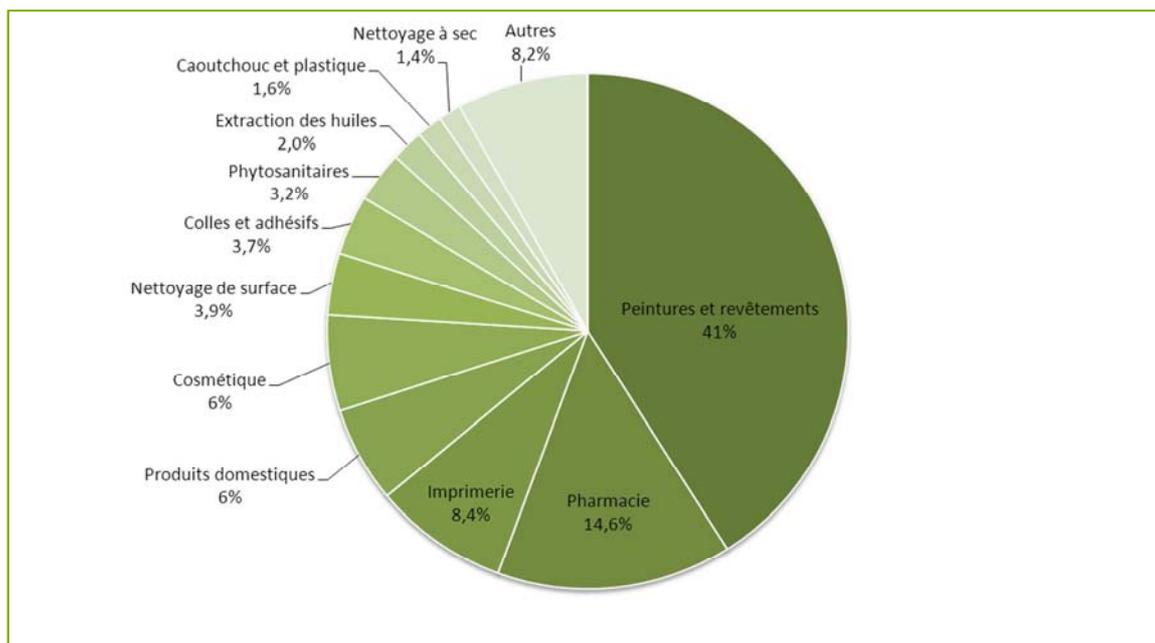


Figure 1-9 : Répartition du marché des solvants en 2000 en Europe par secteur d'application ^[24].

Les solvants restent majoritairement destinés à l'industrie de la peinture, des revêtements ou des encres d'imprimerie où ils représentent un constituant principal des formulations. Ils trouvent également des applications dans la synthèse de produits chimiques ou pharmaceutiques, les procédés d'extraction ou le nettoyage industriel et domestique. Le Tableau 1-3 décrit quelques exemples d'utilisation de solvants dans les principaux domaines de la chimie.

Tableau 1-3 : Exemples d'utilisation de solvants ^[26].

Domaines d'application	Description
Extraction par solvant	Récupération de métaux à partir de minerais
	Retraitement de combustibles nucléaires
	Traitement des eaux usées
	Récupération de produits naturels à partir de plantes ou de liqueurs de fermentation
	Synthèse organique et chimie analytique
	Dégraissant ou agent de nettoyage
Chimie analytique et électrochimie	Eluant pour chromatographies analytiques et préparatives, et d'autres techniques séparatives
	Oxydant ou réducteur
Chimie organique	Milieu de réaction ou diluant
	Séparation et purification
Chimie des polymères et matériaux	Dispersant
	Plastifiant
	Agent d'expansion pour création de porosité
	Liant pour réaliser la cohésion d'un matériau composite
	Production de poudres, revêtements, films
Utilisation domestique et autres	Carburants et lubrifiants
	Peintures, vernis, adhésifs, teintures...
	Antigel
	Liquides de nettoyage
	Agents humectants et émulsions dans les cosmétiques et les produits pharmaceutiques

Le choix des solvants pour les différentes applications est guidé non seulement par leurs propriétés de solubilité mais également par leur coût. La plupart des solvants d'origine fossile constituent des produits efficaces et polyvalents à des prix souvent bas (Tableau 1-4).

Tableau 1-4 : Coûts comparatifs des différents solvants ^[27].

Familles	Solvants	Prix (€/kg)
Hydrocarbures	Toluène	0,15-0,30
	Xylène	0,15-0,30
Terpènes	d-Limonène	1,52-3,05
Alcools	Ethanol	0,68
	Isopropanol	0,45-0,61
Cétones	Acétone	0,23
	Méthyléthylcétone	1-1,5
	Méthylisobutylcétone	0,61-0,91

1.2.1.b. Familles de solvants conventionnels

Les solvants peuvent être organiques ou inorganiques selon qu'ils contiennent du carbone ou non. Les solvants organiques peuvent être classés en trois grandes familles : les **oxygénés** qui représentent plus de 60% des solvants utilisés (cétones, esters, éthers, alcools...), les **hydrocarbonés** (aliphatiques et aromatiques) et les **halogénés** (chlorés, bromés...).

Les solvants peuvent être classés en trois catégories selon leur structure moléculaire et leur polarité :

- Les **solvants protiques polaires** qui possèdent un ou plusieurs atomes d'hydrogène, susceptible(s) de former des liaisons hydrogène, tels que l'eau, le méthanol et l'éthanol.
- Les **solvants aprotiques polaires** qui possèdent un moment dipolaire non nul et sont dénués d'atomes d'hydrogène susceptibles de participer à des liaisons hydrogène ; à titre d'exemple peuvent être cités, l'acétonitrile, le diméthylsulfoxyde (DMSO) et le tétrahydrofurane (THF).
- Les **solvants aprotiques apolaires** dont le moment dipolaire permanent est nul tels que le benzène, les hydrocarbures alcanes linéaires ou ramifiés.

Bien que la grande diversité de solvants conventionnels permette de répondre aux spécifications recherchées dans de nombreux domaines d'application, des alternatives à l'utilisation de solvants conventionnels se développent pour respecter les différentes réglementations citées précédemment (paragraphe 1.1.1).

1.2.2. Les solvants verts comme alternatives

L'absence de solvants dans les réactions chimiques, ou l'utilisation de solvants moins nocifs, constituent des principes de la chimie verte. Pour substituer les solvants traditionnels nocifs pour l'homme et l'environnement, de nouveaux solvants ont été développés depuis la fin des années 1990 :

- les liquides ioniques,
- les « deep eutectic solvents »^[28],
- le CO₂ et l'eau supercritique,
- les solvants fluorés,
- le diméthylcarbonate (DMC)^[29-31]
- le cyclopentyl méthyl éther (CPME)^[32]
- les biosolvants.

La plupart de ces alternatives sont utilisées notamment pour la synthèse organique^[33]. Capello et coll.^[34] proposent d'évaluer la « greeness » des solvants organiques et des nouvelles alternatives grâce à une analyse de cycle de vie combinée à l'évaluation HSE (hygiène, sécurité et environnement), à l'aide de deux outils : le « EHS tool » et l'« Ecosolvent tool »^[35].

Clark et Taverner^[36] proposent par le biais d'une analyse semi-quantitative, une classification de ces « nouveaux » solvants : le CO₂ supercritique, l'eau et les solvants dérivés de ressources renouvelables sont positionnés en tête de ce classement, alors que les liquides ioniques et les solvants fluorés se retrouvent en dernière position. Les critères pris en compte par cette analyse ont été : les propriétés de solubilité des solvants, leur facilité de séparation et de réutilisation, leur profil hygiène et sécurité, leur coût ainsi que l'analyse de leur cycle de vie (« *cradle to grave* »).

Quelques solvants verts ont été classés par Clark et Taverner selon leurs propriétés de volatilité et de polarité (Figure 1-10), ce qui les rend adaptés ou non à certains domaines d'application.

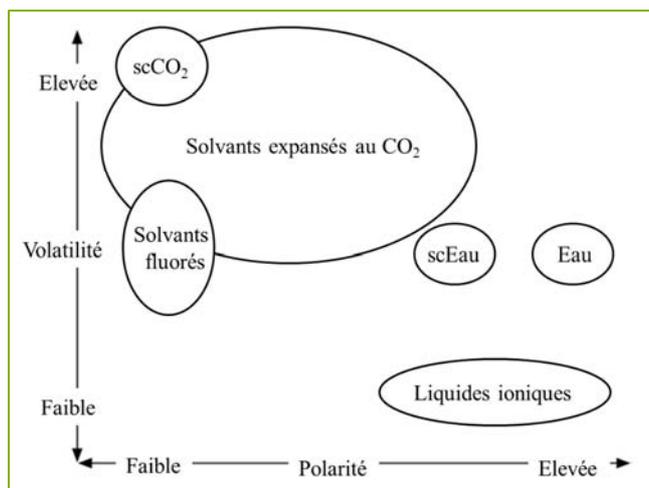


Figure 1-10 : Polarité et volatilité de solvants alternatifs ^[36].

Ces alternatives semblent donc pouvoir substituer les solvants conventionnels mais restent des solutions non universelles. Il est donc nécessaire de développer une large gamme de nouveaux solvants, afin de pouvoir répondre à un plus grand nombre de cas de substitutions.

Intéressons-nous à présent à un cas particulier de solvants verts : les biosolvants. En effet, ils présentent l'intérêt de se rapprocher des solvants conventionnels par leur état physique (liquide) et la modularité de leurs structures chimiques.

1.2.3. Les biosolvants

Parmi les solvants verts, une classe de solvants issus de ressources renouvelables est désignée sous le terme biosolvants. La dénomination biosolvant peut être remplacée par agrosolvant pour insister sur l'origine renouvelable de la matière première. Ces biosolvants sont considérés d'origine naturelle dans la mesure où ils sont issus de matières premières d'origine végétale ou animale, transformées ou non. La part du synthon naturel dans le produit fini doit être majoritaire pour obtenir un produit écologique selon les référentiels d'Ecocert, organisme de certification des produits (cosmétiques, détergence, peintures...) ^[37].

1.2.3.a. Marché des biosolvants

A l'échelle européenne, la consommation de biosolvants se chiffrait à 0,63 millions de tonnes en 2008 (soit environ 1,5% de part du marché des solvants) et devrait atteindre 1,1 millions de tonnes en 2020 (croissance annuelle de 4,8%) ^[38].

D'après des données du pôle Industrie et AgroRessources (IAR), le taux de pénétration des biosolvants dans le marché des solvants s'élevait à 2,5% en 2009 en France avec

15 000 tonnes de biosolvants pour 600 000 tonnes de solvants. Cette part de marché est estimée à 10% pour 2015 avec 50 000 tonnes de biosolvants pour 500 000 tonnes de solvants (diminution du marché global).

1.2.3.b. Familles de biosolvants

De même que les solvants conventionnels, les biosolvants peuvent être classés en différentes familles : les esters d'acides organiques fermentaires, les dérivés d'acides gras, les alcools aliphatiques (tels que le bioéthanol et les dérivés de l'huile de fusel), les dérivés terpéniques et le glycérol et ses dérivés. Le Tableau 1-5 rassemble des exemples de biosolvants pour chacune des familles et décrit leurs applications industrielles.

Tableau 1-5 : Exemples de biosolvants et applications.

Familles	Exemples	Production	Applications	Référence commerciale
Esters d'acides organiques fermentaires	Lactate d'éthyle ^[39]	Fermentation du maïs, estérification de l'acide lactique	Produits de nettoyage, dégraissage ^[40] , dissolvants vernis à ongles ^[41] , nettoyage de disjoncteurs haute tension ^[42]	Vertec Bio ^[43] (nettoyage des graffitis)
	Diesters aliphatiques (dibasic esters DBE)	Mélange d'esters d'acides adipique, glutarique et succinique, obtenus par estérification	Nettoyage ^[44] , dissolvants peintures ^[45]	
	γ -Valerolactone	Cyclisation de l'acide lévulinique puis hydrogénation	Milieu réactionnel de biocatalyse ^[46]	
Esters d'acide gras	Ester méthylique d'huile végétale (EMHV) ^[39]	Transestérification ou estérification d'acides gras	Nettoyage, dégraissage, fluxants bitumineux, agents de formulation phytosanitaire, dissolvants de cosmétique, nettoyage après naufrage de l'Erika en 1999	- Oléoflux 18 : fluxant pour bitumes ^[47] - Toyal Europe : remplacement du white spirit ^[48]

Familles	Exemples	Production	Applications	Référence commerciale
Alcools	Bioéthanol	Fermentation des sucres ou de l'amidon présents dans les plantes saccharifères ou amylacées	Dissolvant cosmétiques	
	Butan-1-ol	Fermentation ABE		
	Alcool furfurylique	Réduction du furfural	Solvant, fabrication de résines	
	Alcool tétrahydrofurfurylique	Dérivé du furfural	Solvant d'extraction ^[49] , dégraissage des surfaces	Pennakem ^[50]
Esters dérivés de l'huile de fusel	Acétate d'isoamyle ^[51]	Estérification de l'huile de fusel*	Solvant vernis à ongle ^[52]	
Dérivés terpéniques	d-Limonène	Huile essentielle d'agrumes	Agents dégraissants ^[53] , solvant peinture, adjuvants phytosanitaires, solvant d'extraction ^[54] , nettoyage de carlingues BOEING ^[55]	Dertol 90, Dertol 50 (DRT ^[56])

Familles	Exemples	Production	Applications	Référence commerciale
Dérivés du glycérol	Glycérol	Co-produit de la transestérification des huiles végétales	Conservateur, solvant de synthèse enzymatique ^[57] , humectant	
	Carbonate de glycérol	Transformation du glycérol (coproduit de la production de biodiesel)	Peintures, cosmétiques, résines	Novance UBE Hunstman
Dérivés du furfural	2-Méthyltétrahydrofurane (2-MeTHF)		Synthèse organique ^[58]	Pennakem ^[50]
Autres	Diméthylisosorbide ^[59,60]			Roquette ^[61]
	Solvants développés par Rhodia		Nettoyage industriel, décapant de peinture	Rhodiasolv Iris ^[62]
				Rodiasolv RPDE ^[63] Rhodiasolv STRIP ^[64]

* Huile de fusel : résidu de la distillation du bioéthanol, formé au cours de la fermentation alcoolique, c'est un mélange d'alcools isoamylique (majoritaire), amylique, butylique, isobutylique et isopropylique.

Ils peuvent également être classés selon les ressources renouvelables desquelles ils sont issus ^[22] :

- plantes oléagineuses : colza, tournesol, soja, lin,
- plantes sucrières : betterave, canne à sucre,
- plantes amylacées : pomme de terre, blé, orge, avoine à partir desquels sont isolés essentiellement des agrosolvants oxygénés (esters d'acides organiques fermentaires, alcools),
- pins, agrumes, d'où sont extraits les terpènes.

* * *

Cette étude bibliographique montre une certaine diversité de molécules respectueuses de l'environnement ayant prouvé leur efficacité en tant qu'alternatives de solvants pétrochimiques. Cependant, ces derniers restent de nos jours largement majoritaires en raison de leur prix de revient moins élevé et de leur pouvoir solvant vis-à-vis d'une large gamme de solutés. Afin d'étendre le panel de biosolvants et de couvrir davantage de domaines d'application, nous avons cherché à identifier de nouveaux solvants biosourcés dont les propriétés restent conformes, d'une part à la réglementation en vigueur, et d'autre part à celles attendues dans le cahier des charges de la société Rhodia-Solvay pour la solubilisation de principes actifs phytosanitaires ou de résines. Pour identifier ces nouvelles molécules, nous avons tout d'abord fait le bilan des synthons issus de la biomasse pouvant servir de réactif pour la fabrication de ces bioproduits.

1.3. Choix d'une molécule plateforme

Pour accompagner la transition de la chimie pétrosourcée vers la chimie biosourcée, il est nécessaire de définir des molécules plateformes provenant de la biomasse. Ces molécules sont aussi connues sous la dénomination de *building blocks*, briques élémentaires, ou synthons biosourcés.

1.3.1. Les briques élémentaires biosourcées

La première étape du projet InBioSynSolv a donc consisté au recensement des synthons issus de la biomasse végétale. Les filières principales issues de la biomasse ont été préalablement identifiées et 291 synthons ont été triés selon des critères de disponibilité, d'abondance et de facilité d'obtention. Une note globale d'accessibilité, tenant compte à la fois du coût, de la quantité disponible et de la maturité de la filière de production, a été

attribuée à chaque synthon. Le Tableau 1-6 rassemble les filières identifiées et des exemples de synthons produits.

Tableau 1-6 : Exemples de filières de production de synthons biosourcés.

Filières	Exemples	Source
Saccharides	Furfural, acides fermentaires	Déshydratation des sucres présents dans les rafles de maïs, la bagasse...
	Butan-1-ol, éthanol, huile de fusel	Fermentation des sucres
Huiles végétales	Glycérol	Co-produit de la transestérification des huiles végétales (production biodiesel)
	Acide oléique	Huile de tournesol (région Midi-Pyrénées)
Terpènes	Citral, limonène	Extraction d'huiles essentielles
Lignine	Vanilline	Oxydation des déchets de l'industrie papetière
Polyphénols	Chalcone, coumarines	Huiles végétales, co-extraction de la lignine et des milieux fermentaires
Protéines	Glutamine, lysine	Plantes légumineuses
Biogaz ou Syngaz	Dihydrogène, méthane	Issu de l'unité de méthanisation
Algues, microalgues	Acides gras	Bassin de cultures d'algues

Des travaux comparables pour identifier des synthons ont déjà été effectués, notamment par le département Energie des Etats-Unis (*US Department of Energy* : DOE), et pour le projet Brew financé par la commission européenne. Le rapport du DOE met en avant 30 synthons et propose le « *Top 12 candidates* » regroupant les 12 meilleurs synthons préférentiels^[65] d'après leur marché potentiel, celui de leurs dérivés, et leur facilité de synthèse. Le rapport du projet Brew met également en évidence les synthons prometteurs émergents dans le domaine des biotechnologies^[66]. Le Tableau 1-7 recense l'ensemble de ces briques élémentaires que le DOE a classé selon leur nombre d'atomes de carbone et non en fonction de la biomasse d'origine.

Tableau 1-7 : Molécules identifiées dans les rapports DOE et BREW pour la production de ressources renouvelables ^[67].

Nombre d'atomes de carbone	DOE	BREW
0-1	Monoxyde de carbone et hydrogène (syngaz)	Hydrogène
2	-	Ethanol, acide acétique
3	Glycérol*, acide 3-hydroxypropionique*, acide lactique, acide malonique, acide propionique, sérine.	Acide lactique, acide 3-hydroxypropionique, propane-1,3-diol, acide acrylique, acrylamide
4	Acétoïne, acide aspartique*, acide fumarique*, 3-hydroxybutyrolactone*, acide maléïque*, acide succinique*, thréonine.	Acide succinique, acide fumarique, acide aspartique, butan-1-ol, butane-1,4-diol
5	Arabinitol, furfural, acide glutamique*, acide itaconique*, acide lévulinique*, proline, Xylitol*, acide xylonique.	-
6	Acide aconitique, acide citrique, acide furan-2,5- dicarboxylique*, acide glutarique*, lysine, levoglucosane, sorbitol*.	Sorbitol, 5-hydroxyméthylfurfural, acide adipique, acide citrique, caprolactame, lysine.
complexe	-	Graisses naturelles et dérivés d'huiles, polyhydroxyalkanoates.

* molécules du Top 12 proposées par le DOE.

Depuis le début des années 2000, les termes de « *platform molecule* » et « *platform chemical* » sont des dénominations de plus en plus utilisées dans la littérature pour décrire les synthons biosourcés. Ainsi, des articles récemment publiés font état des molécules plateformes suivantes : gamma-valérolactone ^[68], lactone de l'acide triacétique ^[69], acide

succinique ^[70,71], acide lactique ^[72], acide 3-hydroxypropionique ^[73], hydroxyméthylfurfural ^[74], propane-1,3-diol ^[75], isosorbide ^[76], glycérol ^[77], furfural ^[78].

Ainsi, parmi les briques biosourcées décrites dans la littérature, nous nous sommes intéressés plus particulièrement au furfural car ce composé est disponible industriellement et est issu de divers résidus agricoles (rafles de maïs, son de blé ou d'avoine, ou sciure de bois). Ces ressources n'induisent donc pas de compétition avec la filière agro-alimentaire. Le furfural est une molécule plateforme en C₅ issue de la filière des saccharides.

1.3.2. Le furfural : ses propriétés et ses applications

1.3.2.a. Les propriétés et applications.

La production de furfural à partir d'agroressources est connue depuis 1832. Cette molécule a été, en effet, découverte par Döbereiner après avoir traité des carbohydrates avec H₂SO₄ et MnO₂ (produit secondaire de la synthèse de l'acide formique). En 1845, G.Fownes isola la même substance de formule brute C₅H₄O₂ par digestion acide de son de blé et d'avoine et nomma cette molécule furfural en référence au mot latin *furfur* signifiant « son » ^[79]. Le furfural (Figure 1-11) est également connu sous les dénominations suivantes : 2-furancarboneal, 2-furaldéhyde, furfuraldéhyde, aldéhyde pyromucique, aldéhyde furfurylique, et furan-2-carboxaldéhyde.

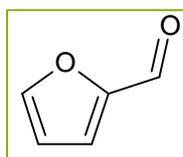


Figure 1-11 : Molécule de furfural.

- **Les propriétés du furfural**

C'est un liquide incolore huileux à l'odeur d'amande, mais qui brunit quand il est exposé à l'air. Ses propriétés physico-chimiques sont rassemblées dans le Tableau 1-8.

Tableau 1-8 : Propriétés physico-chimiques du furfural.

Propriétés	Valeurs
Masse molaire	96,08 g.mol ⁻¹
Température d'ébullition	161,7 °C
Température de fusion	-36,5 °C
Masse volumique, à 20 °C	1,16 g.cm ⁻³
Solubilité dans l'eau, à 25 °C	8,3% massique
Solubilité dans l'alcool éthylique et éther diéthylique	∞
Constante diélectrique, à 20 °C	41,9
Viscosité, à 25 °C	1,49 mPa.s
Point éclair, coupelle fermée	61,7 °C
Température d'auto-inflammation	315 °C

- **Les applications du furfural**

60 à 70% du furfural produit dans le monde sont convertis en alcool furfurylique, le reste de furfural est utilisé pour d'autres synthèses de dérivés furaniques ou comme solvant d'extraction^[79]. En effet, le furfural sert de solvant sélectif de composés aromatiques dans le raffinage d'huiles lubrifiantes et il entre également en jeu dans l'étape de purification des hydrocarbures en C₄ et C₅. En association avec l'alcool furfurylique, il joue le rôle de solvant réactif pour former par condensation avec le formaldéhyde, le phénol ou l'acétone, des résines à structures complexes mal définies possédant néanmoins de très bonnes propriétés mécaniques^[80]. Ces résines sont ensuite utilisées dans la fabrication de fibres de verres, de pièces d'avion et de freins dans l'industrie automobile.

Le furfural est aussi un intermédiaire clé pour la synthèse du furane (par décarbonylation catalytique) et du tétrahydrofurane (par hydrogénation). Cette dernière voie de synthèse du THF représente une alternative à sa production pétrochimique par déshydratation du butane-1,4-diol^[3].

Le furfural est naturellement présent dans de nombreux fruits, dans le thé, le café (55-255 mg.kg⁻¹), le cacao et les boissons alcoolisées (1-33 mg.kg⁻¹). Il est d'ailleurs enregistré dans les substances aromatisantes (EC,2002)^[79] et entre en jeu dans la fabrication d'arômes, chocolat, caramels, café... Cet agent de sapidité n'est pas seulement utilisé dans l'industrie alimentaire mais il est également employé pour la fabrication de produits phytopharmaceutiques^[81]. Le furfural sert également de parfum dans les savons, les

détergents et les produits cosmétiques. La dénomination furfural est souvent utilisée dans l'industrie des arômes et parfums pour cet aldéhyde.

Enfin, le furfural peut être utilisé comme réactif en chimie analytique, ou bien en tant qu'accélérateur de vulcanisation, ou encore comme composant d'un marqueur pour gasoil.

1.3.2.b. Les méthodes de production industrielles du furfural

- **Sa production industrielle**

La production annuelle de furfural s'élevait à 200 000 tonnes en 2003 contre 280 000 tonnes en 2008. Elle n'a cessé d'augmenter depuis 1998. Comme le montre le Tableau 1-9, plus de la moitié du furfural est produit en Chine. C'est le seul composé organique insaturé produit à large échelle à partir de carbohydrates^[82]. Cette molécule est uniquement biosourcée car aucune voie synthétique ne permet de l'obtenir. Les différents procédés industriels d'obtention du furfural sont basés sur la déshydratation des sucres en C₅ issus de la matière première lignocellulosique telles que les rafles de maïs ou la bagasse de canne à sucre, etc... (Tableau 1-9).

Tableau 1-9 : Production mondiale de furfural en 1998 et 2005^[82,83] à partir de matières premières différentes selon les pays^[79].

Pays	Matières premières	Production en 2005 (et 1998) (tonnes par an)
Chine	Rafles de maïs	200 000 (38 600)
Thaïlande	Rafles de maïs	8 500 (7 300)
République Dominicaine	Bagasse	32 000 (32 000)
Afrique du Sud	Bagasse	20 000 (20 000)
Espagne	Rafles de maïs,	6 000 (3 750)
	Coquilles d'amande, noyaux d'olives et d'abricots	nd
Argentine, Slovénie, Russie	Bois de quebracho, chataîgner, bouleaux et trembles.	nd
	Liqueur noire (dépulpage du bois).	
Autres (incluant l'Inde et l'Amérique du Sud)	Rafles de maïs/Bagasse	> 15 000
TOTAL		> 280 000

nd : donnée non disponible

Le rendement de production varie selon la teneur en pentosanes dans la matière première végétale (Figure 1-12). Ce rendement exprimé en kg de furfural par tonne de biomasse sèche est de : 220 pour les rafles de maïs, 170 pour la bagasse, 160 pour les tiges de maïs, 160 pour les coques de tournesol et environ 150-170 pour les bois de feuillus.

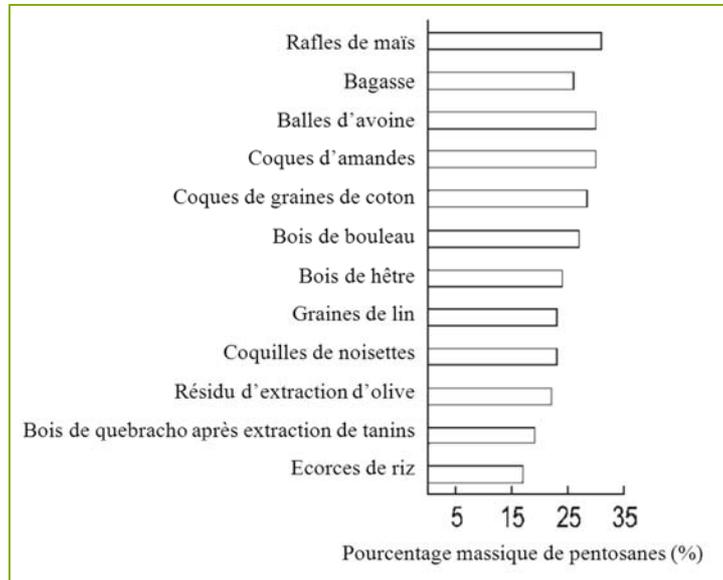


Figure 1-12 : Teneur en pentosanes de diverses matières premières issues de la biomasse ^[79].

Les conditions opératoires mises en œuvre dans les procédés industriels de production du furfural dans le monde sont rassemblées dans le Tableau 1-10. Des exemples de nouveaux procédés, utilisés à l'échelle pilote ont également été inclus dans ce tableau.

• Procédés industriels et pilotes

 Tableau 1-10 : Procédés industriels et pilotes pour la production de furfural ^[83,84].

	Procédé	Catalyseur	Type de procédé	Température (°C)	Durée (h)	Rendement*
Industriels	Quaker Oats Batch	H ₂ SO ₄	Batch	153	5	50% environ
	Chinese	H ₂ SO ₄	Batch	160	n.d	
	Agrifurane**	H ₂ SO ₄	Batch	177-161	n.d	
	Quaker Oats Continuous	H ₂ SO ₄	Continu	184	1	
	Escher Wyss**	H ₂ SO ₄	Continu	170	n.d	
	Rosenlew	Auto-catalyse par CH ₃ COOH, HCOOH formés.	Continu	180	2	
Pilotes	Suprayield (2000)	H ₂ SO ₄	Continu	n.d	n.d	70%
	Vedernikov	H ₂ SO ₄	Continu	n.d	n.d	55-75%
	Biofine	H ₂ SO ₄	Continu	210-220	n.d	70%

n.d : non disponible

* le rendement est calculé à partir du contenu en pentosanes de la matière première utilisée.

** abandonné aujourd'hui.

Bien que largement produit industriellement, la recherche concernant son obtention par d'autres voies a connu un regain d'intérêt ces dernières années. En effet, le procédé conventionnel de production de furfural souffre de plusieurs désavantages :

- sa sélectivité envers le furfural est faible en raison de la formation de co-produits tels que les humines, l'acide lévulinique et l'acide formique,
- il est d'ailleurs difficile de séparer les produits secondaires du furfural,
- des problèmes de corrosion sont engendrés par l'utilisation d'acide sulfurique,
- et enfin, une grande quantité d'effluents aqueux est générée au cours de l'étape de neutralisation du catalyseur acide.

Décrivons à présent les travaux de la littérature réalisés à l'échelle du laboratoire pour tenter d'améliorer les procédés industriels existants.

1.3.2.c. Méthodes d'obtention du furfural à l'échelle du laboratoire

Deux types de protocoles ont retenu notre attention :

- la réaction de déshydratation du xylose menée en milieu biphasique en présence de catalyseurs acides tels que des acides minéraux solubles en phase aqueuse ou bien des zéolithes.

- et la réaction de déshydratation du fructose en présence de liquides ioniques associés ou non à des catalyseurs acides homogènes (acides minéraux) ou hétérogènes (résines échangeuses de cations, chlorures métalliques)

Notons que les procédés d'obtention de l'hydroxyméthylfurfural (HMF) ont également été recensés dans cette partie car son obtention à partir du fructose est analogue à l'obtention du furfural à partir du xylose. La littérature fait également état de voies moins conventionnelles de synthèse du furfural, qui n'ont pas toutes été recensées ici (par exemple : à partir de levoglucosane avec des réacteurs à lits fixes en matériaux mésoporeux ^[85]).

- **Méthode de déshydratation des pentoses en milieu liquide/liquide (L/L), solide/liquide/liquide (S/L/L), ou solide/liquide (S/L)**

- en présence d'acide minéral soluble en phase aqueuse (HCl) :

Chheda et coll. ainsi que Roman-Leshkov et coll. ont étudié la déshydratation de divers mono et polysaccharides dont le fructose ^[86], le glucose ^[87], le xylose ^[87] et l'inuline ^[87], en système biphasique. La phase aqueuse réactive contenant les différents saccharides est composée d'eau et de DMSO (permettant de diminuer les réactions secondaires) et son pH est ajusté à environ 1-2 à l'aide d'un acide minéral (HCl, H₂SO₄, H₃PO₄). La phase organique, quant à elle, composée de méthyl isobutyl cétone (MIBK) et de butan-2-ol permet d'extraire le furfural (ou le HMF) formé au fur et à mesure de la réaction. Le MIBK permet d'améliorer la séparation des phases. Les taux de conversion du xylose et le rendement en furfural obtenus sont respectivement de l'ordre de 70% et 65% après 15 minutes de réaction à 170 °C.

D'autres solvants (alcools, cétones, éthers cycliques) ont également été testés par Roman-Leshkov et coll. ^[88]. Dans le cas de solvants miscibles à l'eau, différents sels (NaCl, LiCl, KBr, Na₂SO₄...) ont été ajoutés au milieu réactionnel pour faciliter la création d'un système biphasique ^[88-90]. Comme l'indique le Tableau 1-11, les rendements en HMF n'ont pas été améliorés.

Le chauffage par micro-ondes a également été comparé au chauffage conventionnel pour la réaction de déshydratation du xylose ^[91] en milieu biphasique. Le chauffage par micro-ondes n'a pas permis d'améliorer de manière significative le rendement en furfural.

Tableau 1-11 : Obtention du furfural ou HMF par réaction en milieu biphasique catalysée par un acide minéral soluble en phase aqueuse.

Références	Conditions opératoires	Matières premières	Rendements (produit)
Chheda et coll. [87]	Système L/L eau-DMSO / MIBK- butan-2-ol 170°C, pH=1 (HCl), 15 à 50 minutes	Glucose Fructose Xylose	23% (HMF) 82% (HMF) 65% (Furfural)
Román-Leshkov et coll. [86]	Conditions identiques à Chheda et coll.	Fructose	39-73% (HMF)
Román-Leshkov et coll. [88]	Conditions identiques à Chheda et coll. avec MIBK-butan-2-ol remplacé par divers solvants	Fructose	30-78% (HMF)
Marcotullio et coll. [89]	Système L/L 170-200 °C HCl + sel (NaCl, KBr, FeCl ₃ ...)	Xylose	59-81% (Furfural)
Weingarten et coll. [91]	Système L/L eau/MIBK, HCl 30 minutes	Xylose	Chauffage micro-ondes : 40% Chauffage conventionnel : 35% (Furfural)

- en présence de zéolithes comme catalyseurs acides hétérogènes :

Afin de faciliter le traitement du milieu réactionnel pour récupérer le furfural et éviter de générer une quantité importante d'effluents aqueux, des zéolithes telles que des mordenites ou faujasites ont été utilisées comme catalyseurs acides hétérogènes. Moreau et coll. ont obtenu le HMF à partir de fructose et le furfural à partir de xylose avec des rendements respectifs de 25 à 42% et 34 à 42% en milieu biphasique, avec l'utilisation de mordenites sous forme acide [92-94].

La réaction de déshydratation du xylose menée sous pression (55 atm) [95] a conduit à de meilleurs rendements en furfural que celle effectuée à pression atmosphérique [94] (98% contre 42%).

Notons que les résines échangeuses d'ions acides telles que l'Amberlyst 15 ou la Dowex 50WX8-100 ont également été décrites comme catalyseurs hétérogènes pour des réactions de déshydratation directe du fructose^[96] ou après isomérisation du glucose en fructose^[97]. Dans ces conditions, aucun solvant organique n'est utilisé pour extraire le HMF après sa formation. La réaction se déroule alors en milieu solide/liquide. Les meilleurs rendements en HMF sont alors obtenus en présence de la résine Dowex (et en utilisant un chauffage micro-ondes)^[98].

Tableau 1-12 : Obtention du furfural ou HMF par réaction en catalyse acide hétérogène.

Références	Conditions expérimentales	Matières premières	Rendements (produit)
Moreau et coll. ^[92,93]	Système S/L/L eau/MIBK ou toluène catalyseur : faujasite ou mordenite acide 165 °C, 1 h	Fructose	25 – 42% (HMF)
Moreau et coll. ^[94]	Système S/L/L eau/MIBK catalyseur : faujasite ou mordenite acide 170 °C, 50 min	Xylose	34 – 42% (Furfural)
Lessard et coll. ^[95]	Système S/L/L eau/toluène mordenite acidifiée par H ₃ PO ₄ , 260 °C, 55 atm	Xylose	98% (Furfural)
Shimizu et coll. ^[96]	Système S/L DMSO, Résine Amberlyst-15 120 °C, 0,97.10 ⁵ Pa	Fructose	76% (HMF)
Takagaki et coll. ^[97]	Système S/L DMF, Amberlyst 15, 100 °C	Fructose Glucose	73% (HMF) 0% (HMF)
Qi et coll. ^[99]	Système S/L acétone+DMSO, résine DOWEX, 150 °C, micro-ondes	Fructose	82% (HMF)
Qi et coll. ^[98]	Système S/L acétone+eau résine DOWEX, 150 °C, micro-ondes	Fructose	92% (HMF)

D'autres méthodes de synthèse du furfural (ou du HMF) décrites dans la littérature, font intervenir des liquides ioniques seuls ou couplés à un acide ou à un chlorure de métal.

- **Méthodes de déshydratation de pentoses dans des liquides ioniques**

Les liquides ioniques n'ont pratiquement pas été utilisés pour la production de furfural (Tableau 1-13). Ils ont été principalement étudiés comme solvants et catalyseurs de réaction de déshydratation du fructose en HMF. Dans certains cas, le rôle des liquides ioniques s'est limité à celui de solvant, ce qui a entraîné l'ajout d'un catalyseur acide (résines échangeuses d'ions) ou de catalyseurs métalliques (CuCl_2 , CrCl_3) dans le milieu réactionnel. L'ensemble des résultats des réactions de déshydratation de pentoses en furfural ou HMF est présenté dans le Tableau 1-13.

Tableau 1-13 : Déshydratation de pentoses dans les liquides ioniques.

Références	Conditions expérimentales	Matières premières	Rendements (produit)
Moreau et coll. ^[100]	HMIMCl, 90 °C, 15-45 min	Fructose	92% (HMF)
Hu et coll. ^[101]	Fructose : HMIMCl = 1 : 5 80 °C, 1 h	Fructose	70% (HMF)
Hu et coll. ^[102]	Inuline : ChoCl = 1 : 6, acide oxalique, 80 °C, 2 h	Inuline	56% (HMF)
Bao et coll. ^[103]	Bronsted / Lewis acidic ionic liquids	Fructose	60 – 70% (HMF)
Sievers et coll. ^[104]	BMIMCl, H ₂ SO ₄ , 120 °C	Xylose	20% (Furfural)
Lansalot-Matras et coll. ^[105]	BMIMCl, résine Amberlyst 15, 3 h	Fructose	50% (HMF)
Ilgen et coll. ^[106]	Chlorure de choline Résine Amberlyst 15, 100 °C, 30 min	Fructose	40% (HMF)
Qi et coll. ^[107]	BMIMCl, Amberlyst 15, 80 °C, 10 min	Fructose	83% (HMF)
Chidambaram et coll. ^[108]	Glucose : EMIMCl : acide 12-molybdophosphorique : acétonitrile = 1 : 15 : 0,01 : 18	Glucose	99% (HMF)
Zhao et coll. ^[109]	EMIMCl, CrCl ₃	Fructose	70% (HMF)
Su et coll. ^[110]	EMIMCl, CuCl ₂ et CrCl ₂ , 80-120 °C	Cellulose	50% (HMF)
Zhang et coll. ^[111]	BMIMCl, CrCl ₃ , micro-ondes, 3 min	Biomasse lignocellulosique	50% (HMF) 30% (Furfural)
Yong et coll. ^[112]	CrCl ₂ ou CrCl ₃ , N-hétérocyles carbènes	Glucose et Fructose	81-96% (HMF)
Chun et coll. ^[113]	OMIMCl, HCl, CrCl ₂ , 60-90 min	Amidon de tapioca	73% (HMF)

HMIMCl : chlorure de 1-hexyl-3-méthyl imidazolium ; BMIMCl : chlorure de 1-butyl-3-méthyl imidazolium
OMIMCl : chlorure de 1-octyl-3-méthyl imidazolium ; ChoCl : chlorure de choline

Ces voies de synthèse ont été décrites récemment dans la littérature et font parfois appel à des technologies difficilement extrapolables à l'échelle industrielle (micro-ondes par exemple). Elles restent donc efficaces à l'échelle du laboratoire mais n'ont pas détrôné le procédé classique de production du furfural.

* * *

Le furfural est donc un synthon facilement accessible, largement produit à l'échelle industrielle. Signalons qu'il s'agit d'un composé CMR. Ce choix de molécule plateforme a néanmoins été validé par l'industriel. En effet, moyennant des méthodes de purification efficaces, les dérivés du furfural ne posent pas de problème de toxicité (c'est le cas pour les dérivés actuels : 2-MeTHF, résines d'alcool furfuryliques). La voie de synthèse du furfural est encore explorée de nos jours pour trouver des conditions de production plus sélectives et respectueuses des principes de la chimie verte. Cette brique élémentaire est d'autant plus intéressante pour le développement de nouveaux solvants de substitution qu'elle présente différentes fonctions (aldéhydes et cycle furanique) susceptibles de donner lieu à de nombreuses réactions chimiques. Ces principales voies de transformation du furfural actuellement utilisées dans l'industrie chimique sont décrites dans la dernière partie de ce chapitre.

1.3.3. Dérivés du furfural

Le furfural est le précurseur de nombreuses molécules, présentant la spécificité du noyau furanique oxygéné insaturé ou saturé, comme le montre la Figure 1-13.

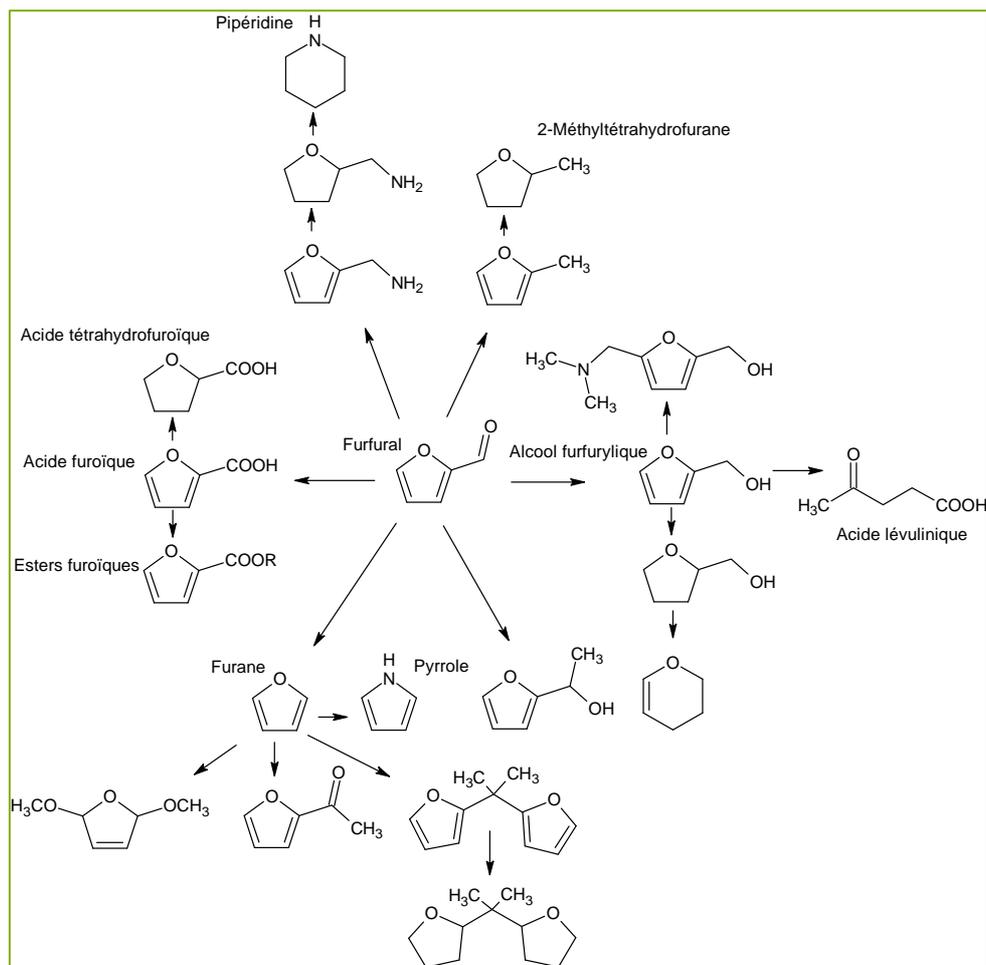


Figure 1-13 : Le furfural comme molécule plateforme.

Les principaux dérivés obtenus par transformation chimique du furfural sont les suivants :

- **L'acide furoïque**

Ce composé issu de l'oxydation du furfural est utilisé dans les domaines pharmaceutique et agrochimique. Converti en chlorure de furoyle, il intervient dans la synthèse de médicaments et d'insecticides ^[114].

L'acide furoïque peut être obtenu à partir du furfural soit par une réaction de Cannizzaro, soit par oxydation.

Concernant la réaction de Cannizzaro, le furfural (ne contenant pas de H en α de la fonction aldéhyde) subit, en milieu basique, une dismutation. Il se forme alors un sel de sodium/potassium de l'acide furoïque et l'alcool furfurylique. Le sel de sodium précipite partiellement. Après filtration et acidification, l'acide furoïque est obtenu et purifié par sublimation ^[79]. Cette voie de synthèse de Cannizzaro présente deux inconvénients : le rendement en acide furoïque ne peut dépasser 50%, et sa purification est difficile en raison de la présence d'alcool furfurylique. Après 10 minutes de réaction sans solvant à 0 °C, le furfural

est converti en acide furoïque avec un rendement de 40%^[115]. Une augmentation de ce rendement à 49% peut être atteinte en utilisant des irradiations micro-ondes^[116].

Par oxydation directe du furfural, de bons rendements (de l'ordre de 90-95%) ont été observés en présence d'oxygène et d'oxyde d'argent dans un milieu alcalin^[79] ou en présence du catalyseur Ag₂O/CuO à 70 °C^[117].

D'autres voies de synthèse de l'acide furoïque moins conventionnelles sont également citées dans la littérature, notamment la voie enzymatique^[118].

- **L'alcool furfurylique**

Il est utilisé en tant que monomère pour la synthèse de résines ou de colles. C'est également un intermédiaire de synthèse de l'alcool tétrahydrofurfurylique et d'autres composés furaniques. Il trouve aussi des applications en tant que solvant en fonderie ou dans la construction, mais également en tant que solvant de colorants, de résines (naturelles ou époxydes), d'esters et d'éthers cellulosiques.

Bien que la réaction de Cannizaro puisse être utilisée pour la synthèse de l'alcool furfurylique, il est produit industriellement par réduction du furfural. Dans les années 1980, une augmentation conséquente de la capacité de production de l'alcool furfurylique en Chine a conduit à une production mondiale accrue de 133 kilotonnes en 2003^[79]. Aujourd'hui, la plus grosse unité de production en Europe se situe en Belgique avec une production annuelle de 32 kilotonnes.

- **Le Méthyl Tétrahydrofurane (2-MeTHF)**

Ce composé est principalement utilisé comme solvant et produit de départ de la synthèse de la chloroquinine. En tant que substituant du THF, il présente un point d'ébullition plus élevé et permet une séparation plus aisée des milieux réactionnels. Ce solvant a la particularité de voir sa solubilité dans l'eau décroître lorsque la température augmente.

Le 2-MeTHF est obtenu industriellement à partir du furfural après une^[119] ou deux étapes^[120] d'hydrogénation. Le procédé en une étape a fait l'objet d'un brevet déposé par BASF en 2010^[119].

- **Le furane**

Le furane est principalement utilisé dans la préparation de composés chimiques de spécialités tels que le THF par exemple.

Il est en général obtenu par décarboxylation du furfural catalysée par le palladium^[79]. Il peut aussi être obtenu par oxydation partielle du buta-1,3-diène^[79].

- **Les autres dérivés furaniques**

Il nous a paru judicieux d'étendre la famille des dérivés du furfural à d'autres dérivés furaniques obtenus à partir de l'hydroxyméthylfurfural (HMF) comme précurseur, sachant que ce dernier peut être synthétisé par hydroxyméthylation du furfural ^[121] (Figure 1-14).

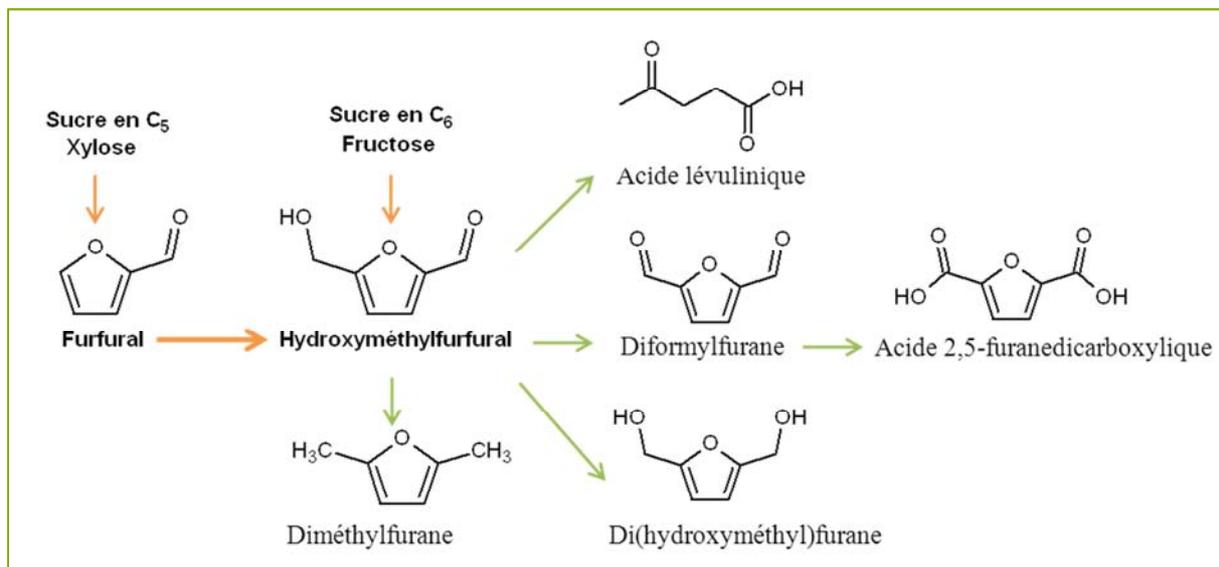


Figure 1-14 : La molécule plateforme HMF.

Qualifié de « sleeping giant » ^[122] pour ses nombreuses potentialités, l'HMF peut être converti par oxydation sélective en FDCA (Furan DiCarboxylic Acid ou acide 2,5-furanedicarboxylique) utilisé en tant qu'agent de remplacement de l'acide téréphtalique. De plus, sa réduction conduit au 2,5-dihydroxyméthylfurfural et au 2,5-bis(hydroxyméthyl)tetrahydrofuran qui peuvent intervenir dans la synthèse de polyesters entièrement biosourcés.

L'HMF peut également être converti en 2,5-diméthylfurfural (DMF) utilisé comme carburant. Les composés furaniques disubstitués dérivés du HMF sont des composés importants en pharmacologie ^[123].

Le 5-méthylfurfural est très proche du furfural de par sa structure. Il est obtenu industriellement à partir de 5-méthylfurfural, mais de récents travaux font état de sa synthèse directement à partir du fructose ^[124].

1.4. Conclusion

La substitution des solvants conventionnels, objet de cette étude, s'inscrit donc dans un contexte marqué par les réglementations (REACH, directives européennes concernant les COVs et les substances dangereuses) visant à diminuer l'impact des produits chimiques sur l'homme et l'environnement. Pour intégrer ces préoccupations environnementales et

sanitaires, les industries chimiques adoptent aujourd'hui une démarche d'éco-conception pour le développement de nouveaux solvants. Cette méthodologie permet de réduire les impacts environnementaux du produit généré au long de toutes les étapes de son cycle de vie et présente non seulement un intérêt stratégique en terme de communication pour l'entreprise, mais aussi répond à la demande croissante des utilisateurs pour des produits plus verts.

Nous avons montré dans ce chapitre que le marché des solvants, bien que décroissant, occupe une place prépondérante dans l'industrie chimique car les solvants trouvent des applications dans de nombreux domaines. Parmi les alternatives aux solvants conventionnels développées, les biosolvants représentent de nos jours une faible part de marché (1,5%), bien que leur consommation ne cesse d'augmenter avec le développement de nouvelles molécules biosourcées depuis quelques années. Malheureusement, les biosolvants jusqu'à présent élaborés ne permettent pas de couvrir tous les domaines d'application. Ils sont généralement adaptés à une famille de solutés à la différence des solvants conventionnels chlorés par exemple (dichlorométhane et chloroforme)

Ainsi, afin d'élargir ce panel de biosolvants, nous avons recensé l'ensemble des synthons issus de la biomasse pouvant servir de précurseurs pour la production de nouveaux solvants verts. Parmi les molécules plateformes décrites dans la littérature, notre choix s'est porté sur le furfural car c'est un composé d'origine naturelle disponible et produit industriellement à partir de co-produits agricoles tels que les rafles de maïs. Enfin, sa structure chimique permet d'envisager différentes transformations chimiques pour l'élaboration de nouveaux biosolvants.

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Vijayendran, B., Bio products from bio refineries- trends, challenges and opportunities, *Journal of Business Chemistry*, **2010**, 7(3), 109-115.
2. DOE, The Roadmap for Biomass Technologies in the U.S., **2002**.
3. Lichtenthaler, F.W. and Peters, S., Carbohydrates as green raw materials for the chemical industry, *Comptes Rendus Chimie*, **2004**, 7(2), 65-90.
4. Röper, H., Renewable raw materials in Europe — Industrial utilisation of starch and sugar [1], *Starch - Stärke*, **2002**, 54(3-4), 89-99.
5. Alfonso, C., A. M. and Crespo João, G., *Green separation processes*. Verlag Gmbh & Co. KGaA., ed. Wiley-VCH. **2005**, Weinheim.
6. Lucas, V. *La chimie face aux bouleversements-Nouvelle approche pour l' utilisation des agroressources*. dans *Atelier Chimie durable*. 2008.
7. De Caro, P. and Thiebaud-Roux, S., Biosolvants, *Ed. Techniques de l'ingénieur*, **2008**, IN 102.
8. Alfos, C., Lipochimie et innovations, *Oléagineux, Corps gras, Lipides*, **2003**, 10(5-6), 344-347.
9. CITEPA, Inventaire des émissions de polluants atmosphériques et de gaz à effet de serre en France- Séries sectorielles et analyses étendues., **Avril 2013**
10. United States Environmental Protection Agency, Clean Air Act, **1990**.
11. Commission européenne, General report on REACH-Rapport de la commission au parlement Européen, au conseil, au comité économique et social européen et au comité des régions., **2013**
12. Ademe, Introduction à l'Analyse de Cycle de Vie (ACV), *Note de synthèse externe*, **2005**.
13. Ademe, Etude d'une méthodologie simplifiée pour la réalisation des ACV des bioproduits, **2009**.
14. IAR. *La vitrine des bioproduits*. [dernier accès Octobre 2013]; Disponible sur: <http://www.agrobiobase.com/fr>.
15. Alcimed, Marché actuel des bioproduits industriels et des biocarburants & Evolutions prévisibles à échéance 2015/2030, **2007**
16. CEN. [dernier accès 2013]; Disponible sur: www.cen.eu/cen/Sectors/Sectors/Biobased/.
17. Ademe, Evaluation des besoins en labellisation et étiquetage de produits incorporant des matières d'origine renouvelable et comparaison des méthodes existantes. Promotion des bioproduits et biomatériaux, **2007**
18. Anastas, P.T. and Warner, J.C., *Green chemistry: theory and practice*. **1998**, New York: Oxford University Press. 148 pages.
19. Poux, M., Cognet, P., and Gourdon, C., *Génie des procédés durables*. L'usine Nouvelle, ed. DUNOD. **2010**.
20. Anastas, P.T. and Zimmerman, J.B., Design Through the 12 Principles of Green Engineering, *Environmental Science & Technology*, **2003**, 37(5), 94A-101A.
21. Ouattara, A., Méthodologie d'éco-conception de procédés par optimisation multiobjectif et aide à la décision multicritère, Thèse de doctorat INPT Ensiacet, Toulouse, **2011**.
22. IAR (Industrie et Agro-Ressources)-Eva Garrier, Fiche n°2 : Agrosolvants, **2009**.
23. Ceresana, <http://www.ceresana.com/en/market-studies/chemical/solvents/>. 2012.
24. Alcimed, Analyse des marchés potentiels des agro-solvants et recommandations pour l'orientation du programme AGRICE, **2002**

25. Agrice, *Santé, Travail et Environnement-Solvants de substitution d'origine végétale*. 20 et 21 Octobre 2005.
26. Kerton, F., M., *Alternative solvents for green chemistry*. Green Chemistry Book Series, ed. RSC. **2009**.
27. Colonna, P., *La Chimie verte*, ed. T. DOC. **2005**.
28. Tang, B. and Row, K., Recent developments in deep eutectic solvents in chemical sciences, *Monatshefte für Chemie - Chemical Monthly*, **2013**, *144(10)*, 1427-1454.
29. Bernini, R., Mincione, E., Barontini, M., Crisante, F., Fabrizi, G., and Gambacorta, A., Dimethyl carbonate: an environmentally friendly solvent for hydrogen peroxide (H₂O₂)/methyltrioxorhenium (CH₃ReO₃, MTO) catalytic oxidations, *Tetrahedron*, **2007**, *63(29)*, 6895-6900.
30. Tundo, P. and Selva, M., The chemistry of dimethyl carbonate, *Accounts of Chemical Research*, **2002**, *35(9)*, 706-716.
31. Keraani, A., Fischmeister, C.d., Renouard, T., Le Floch, M., Baudry, A., Bruneau, C., and Rabiller-Baudry, M., Silica and zirconia supported olefin metathesis pre-catalysts: Synthesis, catalytic activity and multiple-use in dimethyl carbonate, *Journal of Molecular Catalysis A: Chemical*, **2012**, *357(0)*, 73-80.
32. Watanabe, K., Yamagiwa, N., and Torisawa, Y., Cyclopentyl methyl ether as a new and alternative process solvent, *Organic Process Research & Development*, **2007**, *11(2)*, 251-258.
33. Sheldon, R.A., Green solvents for sustainable organic synthesis: state of the art, *Green Chemistry*, **2005**, *7(5)*, 267-278.
34. Capello, C., Fischer, U., and Hungerbühler, K., What is a green solvent? A comprehensive framework for the environmental assessment of solvents, *Green Chemistry*, **2007**, *9(9)*, 927-934.
35. Capello, C., Hellweg, S., and Hungerbühler, K. *The Ecosolvent Tool*. [dernier accès 2013]; Disponible sur: <http://www.sust-chem.ethz.ch/tools/ecosolvent>.
36. Clark, J.H. and Tavener, S.J., Alternative solvents : shades of green, *Organic Process Research & Development*, **2007**, *11(1)*, 149-155.
37. Ecocert - Organisme de contrôle et de certification au service de l'homme et de l'environnement. *Référentiels pour les éco-produits*. [dernier accès Octobre 2013]; Disponible sur: <http://www.ecocert.com/produits-ecologiques>.
38. Valbiom, J.-L.W. *Aperçu sur les biotensioactifs et les biosolvants*. [dernier accès]; Disponible sur: <http://www.valbiom.be/files/library/Docs/Aperc-u-sur-les-biotensioactifs-et-les-biosolvants-2012.pdf>.
39. Essayem, N. and Sapaly, G., Procédé d'obtention de compositions de biosolvants par estérification et compositions de biosolvants obtenues, **2010**, Patent FR 2957075-A1.
40. Wildes, S., Methyl soyate: a new green alternative solvent *Chemical Health and Safety*, **2002**, *9(3)*, 24-26.
41. Dotolo, B.A., Schwartz, J.R., and Kraus Marchak, J., Nail polish remover composition, **1993**, Patent WO 9318734.
42. Debia, M., Bégin, D., and Gérin, M., Etude de cas de substitution de solvant pour le nettoyage de disjoncteurs haute tension, *Travail et Santé*, **2008**, *24(3)*.
43. Vertec Biosolvents. [dernier accès Octobre 2013]; Disponible sur: <http://www.vertecbiosolvents.com/>.
44. Machac, J.R., Marquis, E.T., and Woodrum, S.A., Coating remover composition, Huntsman Petrochemical Corporation, **2003**, Patent WO 2003062325.
45. Bleyl, U. and Fleischmann, H., Paint remover, Cfm GmbH Chemo-Technische Produkte, **1997**, Patent EP 755987.

46. Duan, Z.-Q. and Hu, F., Highly efficient synthesis of phosphatidylserine in the eco-friendly solvent [γ]-valerolactone, *Green Chemistry*, **2012**, 14(6), 1581-1583.
47. Avignon, C., Un solvant végétal utilisé dans les bitumes, *Journal de l'Environnement*, **Octobre 2005**.
48. Bewa, H., Le marché des agrosolvants, *Oléagineux, Corps gras, Lipides*, **2005**, 12(4), 295-298.
49. Skrollahzadeh, S. and D. Sadeghi Fateh, H.S., A. Shahvlayati and F. Golmohammad, Liquid extraction of aromatic hydrocarbons by tetrahydrofurfuryl alcohol, an environmentally friendly solvent, *Journal of applied sciences*, **2008**, 8(7), 1320-1324.
50. Pennakem. [dernier accès Octobre 2013]; Disponible sur: <http://www.pennakem.com/>.
51. Muse, J., Environmentally friendly solvent containing isoamyl lactate, **2007**, US patent 2007/0155644 A1.
52. Bandres, M., De Caro, P., Thiebaud-Roux, S., and Borredon, M.-E., Green syntheses of bio-based solvents, *C.R. chimie 2010 in press*, **2010**.
53. Henneberry, M., Biosolvent composition of lactate esters and D-limonene with improved cleaning and solvating properties, Patent, **2003**, 20030171241-A1.
54. Virot, M., Tomao, V., Ginies, C., and Chemat, F., Total lipid extraction of food using *d*-limonene as an alternative to *n*-hexane, *Chromatographia*, **2008**, 68(3), 311-313.
55. Ohio EPA division of hazardous waste management, Have you considered trying an alternative bio-based solvent?, **2004**.
56. Dérivés résiniques et terpéniques. [dernier accès Octobre 2013]; Disponible sur: <http://www.drt.fr/>.
57. Pérez-Sanchez, M., Cortés Cabrera, Æ., Garcia-Martin, H., Sinisterra, J.V., Garcia, J.I., and Hernaiz, M.J., Improved synthesis of disaccharides with *Escherichia coli* β -galactosidase using bio-solvents derived from glycerol, *Tetrahedron*, **2011**, 67(40), 7708-7712.
58. Pace, V., Hoyos, P., Castoldi, L., Domínguez de María, P., and Alcántara, A.R., 2-Methyltetrahydrofuran (2-MeTHF): a biomass-derived solvent with broad application in organic chemistry, *ChemSusChem*, **2012**, 5(8), 1369-1379.
59. Tundo, P., Aricò, F., Gauthier, G., Rossi, L., Rosamilia, A., Bevinakatti, H., Sievert, R., and Newman, C., Green Synthesis of Dimethyl Isosorbide, *ChemSusChem*, **2010**, 3(5), 566-570.
60. Durand, M., Propriétés physico-chimiques fonctionnelles et applications des éthers courts d'isosorbide, Thèse de doctorat Université des Sciences et Technologies, Lille, **2010**.
61. Roquette. [dernier accès Octobre 2013]; Disponible sur: <http://www.roquette.fr/>.
62. Rhodia, Accélération des déclinaisons du Rhodiasolv Iris, *Green News Techno*, **2011**, 19, 6.
63. Rhodia. *Rhodiasolv® RPDE*. [dernier accès Octobre 2013]; Disponible sur: http://www.rhodia.com/fr/markets_and_products/brands/Novecare_Rhodiasolv_RPDE.tcm.
64. Rhodia. *Rhodiasolv® STRIP*. [dernier accès Octobre 2013]; Disponible sur: http://www.rhodia.com/fr/markets_and_products/brands/Novecare_Rhodiasolv_STRIP.tcm.
65. U.S. Department of Energy, Top Value Added Chemicals from Biomass, Volume I—Results of Screening for Potential Candidates from Sugars and Synthesis Gas., **2004**
66. Asghari, F.S. and Yoshida, H., Dehydration of fructose to 5-hydroxymethylfurfural in sub-critical water over heterogeneous zirconium phosphate catalysts, *Carbohydrate Research*, **2006**, 341(14), 2379-2387.

67. Jenkins, T., Toward a biobased economy: examples from the UK, *Biofuels, Bioproducts and Biorefining*, **2008**, 2(2), 133-143.
68. Alonso, D.M., Wettstein, S.G., and Dumesic, J.A., Gamma-valerolactone, a sustainable platform molecule derived from lignocellulosic biomass, *Green Chemistry*, **2013**, 15(3), 584-595.
69. Chia, M., Schwartz, T.J., Shanks, B.H., and Dumesic, J.A., Triacetic acid lactone as a potential biorenewable platform chemical, *Green Chemistry*, **2012**, 14(7), 1850-1853.
70. Brahmkhatri, V. and Patel, A., An efficient green catalyst comprising 12-tungstophosphoric acid and MCM-41: synthesis characterization and diesterification of succinic acid, a potential bio-platform molecule, *Green Chemistry Letters and Reviews*, **2012**, 5(2), 161-171.
71. Cok, B., Tsiropoulos, I., Roes, A.L., and Patel, M.K., Succinic acid production derived from carbohydrates: An energy and greenhouse gas assessment of a platform chemical toward a bio-based economy, *Biofuels, Bioproducts and Biorefining*, **2013**.
72. Dusselier, M., Van Wouwe, P., Dewaele, A., Makshina, E., and Sels, B.F., Lactic acid as a platform chemical in the biobased economy: the role of chemocatalysis, *Energy & Environmental Science*, **2013**, 6(5), 1415-1442.
73. Valdehuesa, K.o., Liu, H., Nisola, G., Chung, W.-J., Lee, S., and Park, S., Recent advances in the metabolic engineering of microorganisms for the production of 3-hydroxypropionic acid as C3 platform chemical, *Applied Microbiology and Biotechnology*, **2013**, 97(8), 3309-3321.
74. van Putten, R.-J., van der Waal, J.C., de Jong, E., Rasrendra, C.B., Heeres, H.J., and de Vries, J.G., Hydroxymethylfurfural, a versatile platform chemical made from renewable resources, *Chemical Reviews*, **2013**, 113(3), 1499-1597.
75. Lacroix, S.D., Pennycook, A., Liu, S., Eisenhart, T.T., and Marr, A.C., Amination and dehydration of 1,3-propanediol by hydrogen transfer: reactions of a bio-renewable platform chemical, *Catalysis Science & Technology*, **2012**, 2(2), 288-290.
76. Rose, M. and Palkovits, R., Isosorbide as a renewable platform chemical for versatile Applications—Quo Vadis?, *ChemSusChem*, **2011**, 5(1), 167-176.
77. Kenar, J.A., Glycerol as a platform chemical: Sweet opportunities on the horizon?, *Lipid Technology*, **2007**, 19(11), 249-253.
78. Lange, J.-P., van der Heide, E., van Buijtenen, J., and Price, R., Furfural—a promising platform for lignocellulosic biofuels, *ChemSusChem*, **2012**, 5(1), 150-166.
79. Hoydonckx, H.E., Van Rhijn, W.M., Van Rhijn, W., De Vos, D.E., and Jacobs, P.A., *Furfural and Derivatives*. Ullmann's Encyclopedia of Industrial Chemistry. **2007**: Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA.
80. Lichtenthaler, F.W., *Carbohydrates as Organic Raw Materials*. Ullmann's Encyclopedia of Industrial Chemistry. **2000**: Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA.
81. INRS, Fiche toxicologique-FT40 2-furaldéhyde, **2010**.
82. Mamman, A.S., Lee, J.M., Kim, Y.C., Hwang, I.T., Park, N.J., Hwang, Y.K., Chang, J.S., and Hwang, J.S., Furfural: Hemicellulose/xylo-derived biochemical, *Biofuels, Bioproducts and Biorefining*, **2008**, 2(5), 438-454.
83. McKillip, W.J., Collin, G., Höke, H., and Zeitsch, K.J., *Furan and Derivatives*. Ullmann's Encyclopedia of Industrial Chemistry. **2000**: Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA.
84. De Jong, W. and Marcotullio, G., Overview of biorefineries based on co-production of furfural, existing concepts and novel developments, *International Journal of chemical reactor engineering*, **2010**, 8.

85. Källdström, M., Kumar, N., Heikkilä, T., Tiitta, M., Salmi, T., and Murzin, D.Y., Formation of furfural in catalytic transformation of levoglucosan over mesoporous materials, *ChemCatChem*, **2010**, 2(5), 539-546.
86. Roman-Leshkov, Y., Chheda, J.N., and Dumesic, J.A., Phase modifiers promote efficient production of hydroxymethylfurfural from fructose, *Science*, **2006**, 312(5782), 1933-1937.
87. Chheda, J.N., Roman-Leshkov, Y., and Dumesic, J.A., Production of 5-hydroxymethylfurfural and furfural by dehydration of biomass-derived mono- and poly-saccharides, *Green Chemistry*, **2007**, 9(4), 342-350.
88. Román-Leshkov, Y. and Dumesic, J., Solvent effects on fructose dehydration to 5-Hydroxymethylfurfural in biphasic systems saturated with inorganic salts, *Topics in Catalysis*, **2009**, 52(3), 297-303.
89. Marcotullio, G. and Jong, W.D., Chloride ions enhance furfural formation from d-xylose in dilute aqueous acidic solutions, *Green Chemistry*, **2010**, 12(10), 1739-1746.
90. Roman-Leshkov, Y., Barrett, C.J., Liu, Z.Y., and Dumesic, J.A., Production of dimethylfuran for liquid fuels from biomass-derived carbohydrates, *Nature*, **2007**, 447(7147), 982-985.
91. Weingarten, R., Cho, J., Conner, W.C., Jr, and Huber, G.W., Kinetics of furfural production by dehydration of xylose in a biphasic reactor with microwave heating, *Green Chemistry*, **2010**, 12(8), 1423-1429.
92. Moreau, C., Durand, R., Pourcheron, C., and Razigade, S., Preparation of 5-hydroxymethylfurfural from fructose and precursors over H-form zeolites, *Industrial Crops and Products*, **1994**, 3(1-2), 85-90.
93. Moreau, C., Durand, R., Razigade, S., Duhamet, J., Faugeras, P., Rivalier, P., Ros, P., and Avignon, G., Dehydration of fructose to 5-hydroxymethylfurfural over H-mordenites, *Applied Catalysis A: General*, **1996**, 145(1-2), 211-224.
94. Moreau, C., Durand, R., Peyron, D., Duhamet, J., and Rivalier, P., Selective preparation of furfural from xylose over microporous solid acid catalysts, *Industrial Crops and Products*, **1998**, 7(2-3), 95-99.
95. Lessard, J., Morin, J.-F., Wehrung, J.-F., Magnin, D., and Chornet, E., High yield conversion of residual pentoses into furfural via zeolite catalysis and catalytic hydrogenation of furfural to 2-methylfuran, *Topics in Catalysis*, **2010**, 53(15), 1231-1234.
96. Shimizu, K.-i., Uozumi, R., and Satsuma, A., Enhanced production of hydroxymethylfurfural from fructose with solid acid catalysts by simple water removal methods, *Catalysis Communications*, **2009**, 10(14), 1849-1853.
97. Takagaki, A., Ohara, M., Nishimura, S., and Ebitani, K., A one-pot reaction for biorefinery: combination of solid acid and base catalysts for direct production of 5-hydroxymethylfurfural from saccharides, *Chemical Communications*, **2009**, (41), 6276-6278.
98. Qi, X., Watanabe, M., Aida, T.M., Smith, R.L., and Jr, Catalytic dehydration of fructose into 5-hydroxymethylfurfural by ion-exchange resin in mixed-aqueous system by microwave heating, *Green Chemistry*, **2008**, 10(7), 799-805.
99. Qi, X., Watanabe, M., Aida, T.M., and Smith, R.L., Selective conversion of D-fructose to 5-hydroxymethylfurfural by ion-exchange resin in acetone/dimethyl sulfoxide solvent mixtures, *Industrial & Engineering Chemistry Research*, **2008**, 47(23), 9234-9239.
100. Moreau, C., Finiels, A., and Vanoye, L., Dehydration of fructose and sucrose into 5-hydroxymethylfurfural in the presence of 1-H-3-methyl imidazolium chloride acting

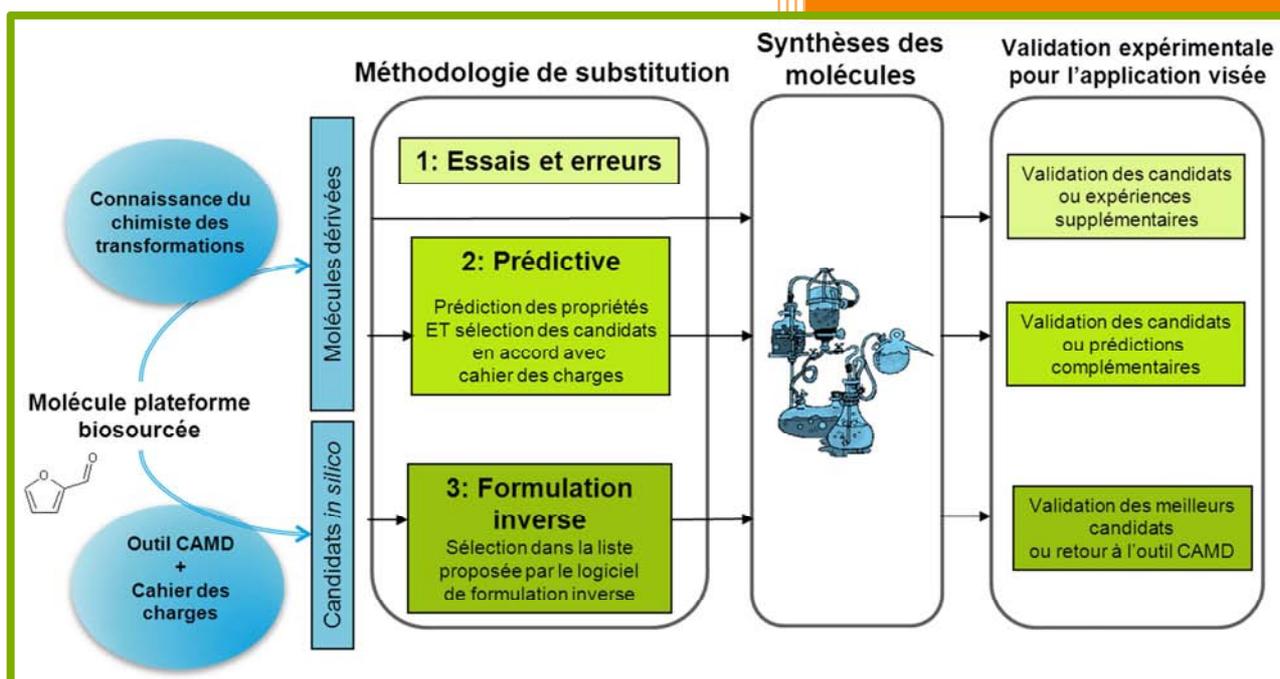
- both as solvent and catalyst, *Journal of Molecular Catalysis A: Chemical*, **2006**, 253(1-2), 165-169.
101. Hu, S., Zhang, Z., Zhou, Y., Han, B., Fan, H., Li, W., Song, J., and Xie, Y., Conversion of fructose to 5-hydroxymethylfurfural using ionic liquids prepared from renewable materials, *Green Chemistry*, **2008**, 10(12), 1280-1283.
 102. Hu, S., Zhang, Z., Zhou, Y., Song, J., Fan, H., and Han, B., Direct conversion of inulin to 5-hydroxymethylfurfural in biorenewable ionic liquids, *Green Chemistry*, **2009**, 11(6), 873-877.
 103. Bao, Q., Qiao, K., Tomida, D., and Yokoyama, C., Preparation of 5-hydroxymethylfurfural by dehydration of fructose in the presence of acidic ionic liquid, *Catalysis Communications*, **2008**, 9(6), 1383-1388.
 104. Sievers, C., Musin, I., Marzalletti, T., Valenzuela Olarte, M.B., Agrawal, P.K., and Jones, C.W., Acid-Catalyzed Conversion of Sugars and Furfurals in an Ionic-Liquid Phase, *ChemSusChem*, **2009**, 2(7), 665-671.
 105. Lansalot-Matras, C. and Moreau, C., Dehydration of fructose into 5-hydroxymethylfurfural in the presence of ionic liquids, *Catalysis Communications*, **2003**, 4(10), 517-520.
 106. Ilgen, F., Ott, D., Kralisch, D., Reil, C., Palmberger, A., and König, B., Conversion of carbohydrates into 5-hydroxymethylfurfural in highly concentrated low melting mixtures, *Green Chemistry*, **2009**, 11(12), 1948-1954.
 107. Qi, X., Watanabe, M., Aida, T.M., Smith, R.L., and Jr, Efficient process for conversion of fructose to 5-hydroxymethylfurfural with ionic liquids, *Green Chemistry*, **2009**, 11(9), 1327-1331.
 108. Chidambaram, M. and Bell, A.T., A two-step approach for the catalytic conversion of glucose to 2,5-dimethylfuran in ionic liquids, *Green Chemistry*, **2010**, 12(7), 1253-1262.
 109. Zhao, H., Holladay, J.E., Brown, H., and Zhang, Z.C., Metal chlorides in ionic liquid solvents convert sugars to 5-hydroxymethylfurfural, *Science*, **2007**, 316(5831), 1597-1600.
 110. Su, Y., Brown, H.M., Huang, X., Zhou, X.-d., Amonette, J.E., and Zhang, Z.C., Single-step conversion of cellulose to 5-hydroxymethylfurfural (HMF), a versatile platform chemical, *Applied Catalysis A: General*, **2009**, 361(1-2), 117-122.
 111. Zhang, Z. and Zhao, Z.K., Microwave-assisted conversion of lignocellulosic biomass into furans in ionic liquid, *Bioresource Technology*, **2010**, 101(3), 1111-1114.
 112. Yong, G., Zhang, Y., and Ying, J.Y., Efficient catalytic system for the selective production of 5-hydroxymethylfurfural from glucose and fructose, *Angewandte Chemie International Edition*, **2008**, 47(48), 9345-9348.
 113. Chun, J.A., Lee, J.W., Yi, Y.B., Hong, S.S., and Chung, C.H., Direct conversion of starch to hydroxymethylfurfural in the presence of an ionic liquid with metal chloride, *Starch - Stärke*, **2010**, 62(6), 326-330.
 114. Zeitch, K.J., The chemistry and technology of furfural and its many by-products, *Elsevier*, **2000**, *Sugar series*, 13.
 115. Yoshizawa, K., Toyota, S., and Toda, F., Solvent-free Claisen and Cannizzaro reactions, *Tetrahedron Letters*, **2001**, 42(45), 7983-7985.
 116. Sharifi, A., Mojtahedi, M.M., and Saidi, M.R., Microwave irradiation techniques for the Cannizzaro reaction, *Tetrahedron Letters*, **1999**, 40(6), 1179-1180.
 117. Tian, Q., Shi, D., and Sha, Y., CuO and Ag₂O/CuO catalyzed oxidation of aldehydes to the corresponding carboxylic acids by molecular oxygen, *Molecules*, **2008**, 13, 948-957.

118. Pérez, H., Manjarrez, N., Solis, A., and Luna, H., Microbial biocatalytic preparation of 2-furoic acid by oxidation of 2-furfuryl alcohol and 2-furaldehyde with *Nocardia corallina*, *African Journal of Biotechnology*, **2009**, *8(10)*, 2279-2282.
119. Wabnitz, T., Breuninger, D., Heimann, J., Backes, R., and Pinkos, R., Process for one-stage preparation of 2-methyltetrahydrofuran from furfural over two catalysts in a structure bed., BASF, **2010**, US 2010/0048922 A1.
120. Aycock, D.F., Solvent applications of 2-methyltetrahydrofuran in organometallic and biphasic reactions, *Organic Process Research & Development*, **2006**, *11(1)*, 156-159.
121. Riad, A., Hydroxyméthylation des hétérocycles par le paraformaldéhyde en milieu organique faiblement hydraté catalysée par des résines échangeuses d'ions., Thèse de doctorat INPT Ensiacet, Toulouse, **1989**.
122. Corma, A., Iborra, S., and Velty, A., Chemical routes for the transformation of biomass into chemicals, *Chemical Reviews*, **2007**, *107(6)*, 2411-2502.
123. Dumesic, J., Roman-Leshkov, Y., and Chheda, J.N., Catalytic process for producing furan derivatives in a biphasic reactor, **2008**, US 2008/0033188 A1.
124. Yang, W. and Sen, A., Direct catalytic synthesis of 5-methylfurfural from biomass-derived carbohydrates, *ChemSusChem*, **2011**, *4(3)*, 349-352.

Chapitre 2.

Mise en œuvre de la substitution des solvants conventionnels

- Description des méthodologies
- Présentation du cas d'étude Rhodia-Solvay
- Génération de nouveaux solvants



Chapitre 2. Mise en œuvre de la substitution des solvants conventionnels

2.1. Critères associés à la substitution des solvants conventionnels.....	65
2.1.1. Propriétés physico-chimiques.....	67
2.1.1.a. Températures caractéristiques.....	67
2.1.1.b. Volatilité	68
2.1.2. Propriétés de solubilité	68
2.1.2.a. L'indice de Kauri-butanol.....	68
2.1.2.b. L'échelle solvatochromique de Kamlet-Taft.....	69
2.1.2.c. Le paramètre de solubilité d'Hildebrand.....	69
2.1.2.d. Les paramètres de solubilité de Hansen.....	70
2.1.2.e. L'échelle COSMO-RS	72
2.1.3. Propriétés toxicologiques	73
2.1.4. Comportement environnemental	74
2.2. Méthodologies de substitution.....	75
2.2.1. Méthodologie essais et erreurs	76
2.2.2. Méthodologie prédictive.....	77
2.2.2.a. Description de la démarche.....	77
2.2.2.b. Les outils de prédiction.....	77
2.2.3. Formulation inverse.....	81
2.2.3.a. Description de la démarche.....	81
2.2.3.b. Description de l'outil IBSS.....	81
2.2.3.c. Utilisation d'IBSS par l'opérateur.....	83
2.2.3.d. Apport du chimiste au développement d'IBSS	86
2.3. Présentation de deux cas d'étude de substitution de solvants, proposés par Rhodia-Solvay	87
2.3.1. Les applications visées	87
2.3.1.a. Solubilisation d'actifs phytosanitaires	87
2.3.1.b. Solubilisation de résines	91

2.3.2. Définition du cahier des charges pour les deux cas d'études	93
2.3.2.a. Propriétés générales requises dans les deux cas d'étude.....	93
2.3.2.b. Solubilisation des actifs phytosanitaires	94
2.3.2.c. Solubilisation des pré-polymères de résines	95
2.4. Application des méthodologies de substitution.....	96
2.4.1. Démarche prédictive appliquée aux solvants verts existants	96
2.4.2. Démarche prédictive appliquée aux dérivés du furfural.....	98
2.4.2.a. Choix des molécules dérivées du furfural.....	98
2.4.2.b. Prédiction des propriétés et sélection.....	100
2.4.3. Démarche de formulation inverse appliquée au fragment furanique	103
2.5. Récapitulatif des molécules générées dans le laboratoire virtuel et présentation de leurs propriétés prédites.....	104
2.5.1. Molécules transférées au laboratoire réel	104
2.5.2. Propriétés prédites par les différents outils	105
2.5.3. Création de « cartes d'identité » des molécules transférées au laboratoire réel..	108
2.6. Conclusion.....	109
REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES.....	111

Le contexte dépeint dans le chapitre 1 a positionné les biosolvants comme des alternatives aux solvants conventionnels très souvent toxiques et non respectueux de l'environnement. Pour faire face aux besoins en nouveaux solvants, il est apparu nécessaire de développer de nouveaux outils et des méthodologies de substitution plus efficaces que la démarche « essais et erreurs ». En effet, la sélection de solvants alternatifs est une tâche complexe puisque la substitution ne doit pas s'accompagner d'une altération des performances techniques, et les profils en matière de santé, sécurité et environnement doivent être améliorés.

Dans ce chapitre, sont décrits en premier lieu les critères visés pour répondre à un problème de substitution de solvant. Pour chaque critère, les objectifs à atteindre par le nouveau solvant sont fixés en prenant en compte des préoccupations techniques, environnementales, sanitaires et économiques.

Ensuite, trois méthodologies applicables à la substitution de solvants conventionnels sont présentées avec leurs outils associés. Elles sont illustrées par deux cas d'étude proposés par la société Rhodia-Solvay.

2.1. Critères associés à la substitution des solvants conventionnels

L'approche de substitution permet de s'orienter vers des produits et des procédés plus sûrs pour répondre aux réglementations, être en accord avec la demande sociétale, s'adapter aux évolutions industrielles, ou innover pour se démarquer des concurrents.

Pour la conception de nouveaux biosolvants, des critères précis doivent être considérés ^[1] :

- les **spécifications techniques** concernant les performances désirées pour l'application visée, et pour prévenir des risques en matière de sécurité,
- **les impacts sur la santé et l'environnement** devant être limités pour répondre aux exigences de la réglementation et des écolabels,
- **l'éco-compatibilité du procédé** utilisé pour la production du biosolvant se basant sur les douze principes de la chimie verte proposés par Anastas et Warner ^[2],
- le **coût** du biosolvant qui dépend de la matière première utilisée et de son procédé de transformation. Ce coût est en général fixé à quelques euros par kilogramme de solvant produit selon le cahier des charges.

Ces critères sont associés à un certain nombre de propriétés que nous prendrons en compte pour notre étude de substitution de solvants d'actifs phytosanitaires ou de résines. Le Tableau 2-1 rassemble d'une part les méthodes expérimentales utilisées pour évaluer ces propriétés et

d'autre part, les outils qui permettent d'accéder à la prédiction des propriétés. Ces outils seront décrits plus en détail dans le paragraphe 2.2.2.b de ce chapitre.

Tableau 2-1 : Critères pour la sélection de nouveaux biosolvants.

Critères	Propriétés	Mesures associées	Méthodes expérimentales	Outils de prédiction
Technique	Pouvoir solvant	- Indice de Kauri-butanol	ASTM ^e D1133	-
		- Paramètres de Kamlet Taft	Méthode solvatochromique	-
		- Paramètre de solubilité d'Hildebrand	ASTM D3132	HSPiP ^h
		- Paramètres de solubilité de Hansen	Décrite chapitre 4	HSPiP
		- Profil sigma, potentiel chimique	-	COSMO-RS ⁱ
	Etat physique	- Température de fusion	ISO ^f 1392	IBSS ^j , HSPiP
Technique / Environnemental	Volatilité	- Pression de vapeur	ASTM D2879	IBSS, HSPiP
		- Température d'ébullition	ISO 918	IBSS, HSPiP
		- Indice d'évaporation	ASTM D3539	HSPiP
Technique / Sécurité	Inflammabilité	- Point éclair	ASTM D92	IBSS, HSPiP
Sanitaire	Toxicité	- Viabilité cellulaire (CI ₅₀ ^a)	OECD ^g section 4	-
Environnemental	Biodégradabilité	- Taux de biodégradation	OECD 301	Epi suite ^k , PBT
	Bioaccumulation	- Log Kow ^b	OECD 107	IBSS, PBT
		- BCF ^c	OECD section 3	IBSS, Epi suite
	Ecotoxicité	- CL ₅₀ ^d	OECD section 2	Tox predict ^l
Economique / Environnemental	Matières premières	- Origine	-	-
		- Disponibilité	-	-
		- Coût	-	-
	Procédé chimique	- Indicateurs chimie verte	Calcul à partir du	EATOS ^m
		- Coût	flowsheet	-

^a CI₅₀ : concentration inhibitrice médiane, ^b log Kow : coefficient de partage octanol-eau,

^c BCF : facteur de bioconcentration, ^d CL₅₀ : concentration létale médiane,

^e ASTM : American Society for Testing and Materials, ^f ISO : International Organization for Standardization,

^g OECD : Organization for Economic Cooperation and Development,

^h HSPiP : Hansen Solubility Parameters in Practice, ⁱ COSMO-RS : CONductor like Screening MODEL for Real Solvents, ^j IBSS : logiciel développé pour le projet InBioSynSolv, ^k Epi Suite : Estimation Interface Program,

^l ToxPredict : Estimate toxicological hazard, ^m EATOS : Environmental Assessment tool for Organic Synthesis

Dans le paragraphe suivant, nous nous sommes intéressés à définir des propriétés clés qu'il est important de fixer dans un cahier des charges relatif au développement d'un biosolvant pour répondre aux préoccupations techniques, environnementales, sanitaires et économiques.

2.1.1. Propriétés physico-chimiques

2.1.1.a. Températures caractéristiques

- **Température de fusion**

Il s'agit de la température (ou du domaine de température) à laquelle la transition solide-liquide a lieu. Cette propriété a une importance majeure dans le cadre du développement de biosolvants puisque la caractéristique principale d'un solvant est d'être liquide à température ambiante ou dans les conditions de l'application.

- **Température d'ébullition**

Le point d'ébullition est la température à laquelle la substance passe de l'état liquide à gazeux. La température d'ébullition d'un solvant est un indicateur de la volatilité en l'absence de données sur la tension de vapeur. En effet, elle peut être corrélée à la quantité de COVs émis. Elle peut aussi nous renseigner sur la vitesse d'évaporation du solvant, facteur considéré comme primordial dans le cadre des applications nécessitant un séchage (peinture, vernis...).

- **Point éclair**

Le mélange des vapeurs d'un liquide dans l'air peut former un mélange gazeux inflammable. Le point éclair est défini comme la température la plus basse à laquelle le solvant émet suffisamment de vapeurs pour former, avec l'air ambiant, un mélange gazeux qui s'enflamme sous l'effet d'une source d'énergie calorifique (flamme ou étincelle), sans que la combustion s'entretienne d'elle-même (pour cela il faut atteindre le point d'inflammation). Le point éclair, est historiquement un concept pétrolier et les premiers appareils qui permettent de définir un point d'éclair ont été décrits selon des normes pétrolières. Il est indispensable de préciser la référence de l'appareil utilisé pour une valeur de point d'éclair. Il existe deux types de point d'éclair : le point d'éclair COC (coupelle ouverte, *Cleveland Open Cup*) et le PMCC (coupelle fermée, *Pensky-Martens Closed Cup*).

Une substance peut donc s'enflammer d'autant plus facilement que son point éclair est bas. La réglementation européenne propose la classification suivante :

Tableau 2-2 : Classification selon les points éclair.

Point éclair	Classe	Phrase de risque	Exemple
< 0 °C	F+	R 12 extrêmement inflammable	Essence
0 °C <...< 21 °C	F	R 11 facilement inflammable	Méthanol
21 °C <...< 55 °C	-	R 10 inflammable	Décane
55 °C <...< 93°C	-	combustible	Gazole

Pour être en conformité avec la sécurité, il sera préférable de rechercher des biosolvants avec des points éclair supérieurs à 55 °C. La nouvelle réglementation CLP préconise même une température supérieure à 61 °C. De même, la NFPA (*National Fire Protection Agency*) des Etats-Unis, a modifié sa définition des liquides inflammables en augmentant le point éclair limite à 60,5 °C.

2.1.1.b. Volatilité

- **Pression de vapeur saturante**

Il s'agit de la pression à laquelle la phase gazeuse est en équilibre avec sa phase liquide à une température donnée dans un système fermé. La pression de vapeur augmente très rapidement avec la température. Cette propriété est utilisée dans la définition européenne des COV. En effet, tout solvant dont la pression de vapeur dépasse les 10 Pa à 298 K est considéré comme COV. La mesure de la pression de vapeur saturante d'un nouveau solvant sera par conséquent effectuée pour définir s'il est COV ou non.

- **Indice d'évaporation**

L'indice d'évaporation exprime la rapidité avec laquelle un composé s'évapore. Il est obtenu en effectuant le rapport de la durée d'évaporation du solvant étudié avec celle d'un solvant de référence (éther diéthylique ou acétate de *n*-butyle). Il est important de déterminer cet indice dans la mesure où l'application requiert un séchage rapide de solvant.

2.1.2. Propriétés de solubilité

Le pouvoir solvant d'une substance peut être caractérisé par plusieurs indicateurs qui sont détaillés ci-dessous.

2.1.2.a. L'indice de Kauri-butanol

Cet indice normé (ASTM D1133) permet d'apprécier le pouvoir de dissolution d'un solvant notamment vis-à-vis de résines, de gommes ou de caoutchouc. En effet, l'indice de Kauri-butanol (Kb) d'un solvant correspond au volume maximum en millilitres que l'on peut

ajouter sans troubler 20 g d'une solution standard de gomme Kauri (16,7%) dans le butanol. Plus K_b est élevé, meilleur est le pouvoir solvant.

2.1.2.b. L'échelle solvatochromique de Kamlet-Taft

Cette échelle est utilisée pour la prédiction du comportement des solvants et met en œuvre quatre paramètres, chacun quantifiant un seul aspect du phénomène de solvation ^[3] :

- la capacité à former des liaisons hydrogènes α ,
- la capacité à accepter des liaisons hydrogènes β ,
- la polarisabilité-dipolarisabilité π^* ,
- et un terme de correction de polarisabilité δ , dont la valeur dépend de la présence d'un atome de chlore et du caractère aromatique.

Ces paramètres sont reliés par la relation appelée Linear Solvation Energy Relationship (LSER) dans laquelle le paramètre XYZ correspond à l'intensité ou à la longueur d'onde d'une bande d'absorption ou d'émission (en fluorescence ou en UV/visible) (Équation 2-1).

Équation 2-1 :

$$XYZ = XYZ_0 + s(\pi^* + d\delta) + a\alpha + b\beta$$

avec :

XYZ : intensité ou longueur d'onde,

π^* : polarité du solvant, α : acidité du solvant, β : basicité du solvant, δ : terme de correction de polarisabilité,

s, a, b et d : coefficients décrivant l'importance relative de chaque contribution.

2.1.2.c. Le paramètre de solubilité d'Hildebrand

Pour caractériser le pouvoir solvant, Hildebrand a défini un paramètre de solubilité correspondant à la racine carrée de la densité d'énergie de cohésion (DEC), elle-même calculée à partir de l'enthalpie de vaporisation et du volume molaire ^[4] (Équation 2-2).

Équation 2-2 :

$$\delta = DEC^{1/2} = \left(\frac{\Delta H_v - RT}{V_m} \right)^{1/2}$$

avec :

ΔH_v : enthalpie de vaporisation,

V_m : volume molaire.

La DEC est définie comme l'énergie qui assure la cohésion de l'ensemble des molécules par unité de volume de liquide ou de solide. D'après la théorie d'Hildebrand, la dissolution est effective quand les valeurs de DEC du soluté et du solvant sont similaires. En l'état, ce paramètre est peu utile car les interactions spécifiques ne sont pas prises en compte. Ainsi, Hansen a eu l'idée de scinder ce paramètre en tenant compte de trois types d'interactions intermoléculaires.

2.1.2.d. Les paramètres de solubilité de Hansen

Les paramètres de solubilité sont liés à la théorie de Hansen qui décrit la cohésion d'une substance comme étant le résultat d'une combinaison de trois interactions intermoléculaires traduites en trois paramètres qui définissent le paramètre d'Hildebrand :

Équation 2-3 :

$$\delta = (\delta D^2 + \delta P^2 + \delta H^2)^{1/2}$$

δD représente les interactions non polaires dérivées des forces de dispersion de London, δP représente les interactions polaires liées aux forces de Keesom, et δH est lié à la capacité à former des liaisons hydrogènes. Ces trois paramètres sont utilisés comme coordonnées pour positionner les solvants dans l'espace tridimensionnel de Hansen. Cette représentation peut ainsi être utilisée pour prédire la solubilité d'une substance dans une autre. L'affinité entre un solvant et un soluté, ou entre deux solvants, sera d'autant plus grande que leurs paramètres de Hansen seront proches. Les paramètres de solubilité de Hansen ne permettent pas de prédire la quantité de soluté soluble dans le solvant, mais prédisent de manière qualitative la solubilité d'une substance dans le solvant.

Les paramètres de solubilité de Hansen d'un solvant ou d'un soluté, ainsi que leur sphère de solubilité, peuvent être déterminés expérimentalement à l'aide de solvants dont les paramètres de Hansen sont connus (méthode utilisée chapitre 4 paragraphe 4.1.1.d). A partir des résultats des tests de solubilité d'une substance dans une cinquantaine de solvants, il est possible de construire une sphère de solubilité incluant un maximum de solvants de la substance et excluant tous les non solvants. Les coordonnées du centre de la sphère représentent alors les trois paramètres de solubilité de Hansen (δD , δP , δH) et le rayon de la sphère délimite la zone de prédiction des solvants de la substance. Toutes ces données permettent de calculer le nombre RED (Relative Energy Difference), utile pour prédire la solubilité d'un soluté dans un solvant ou la miscibilité de deux solvants. Ce RED est défini

comme étant le rapport D/R de la « distance » D entre les points correspondants au soluté et au solvant ou aux deux solvants avec le rayon R de la sphère de solubilité. La « distance » D, telle que définie par Hansen, correspond à la distance dans l'espace de Hansen, avec un facteur de correction de 4 sur la composante de dispersion (Équation 2-4).

Équation 2-4

$$RED = D / R = (4(\delta D_S - \delta D_P)^2 + (\delta P_S - \delta P_P)^2 + (\delta H_S - \delta H_P)^2)^{1/2} / R$$

avec :

$\delta D_s, \delta P_s, \delta H_s$; paramètres de Hansen du solvant

$\delta D_p, \delta P_p, \delta H_p$; paramètres de Hansen du soluté

R : rayon de la sphère de solubilité du soluté

Si $RED < 1$, alors le solvant étudié est dans la sphère de solubilité et est prédit comme solvant du soluté ou miscible avec le solvant ciblé. Si $RED > 1$, sa position à l'extérieur de la sphère signifie qu'il n'est pas prédit comme un bon solvant. Cette notion est illustrée Figure 2-1.

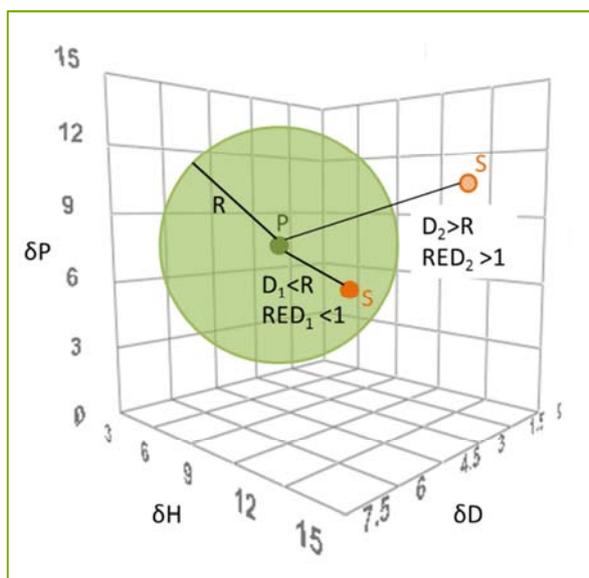


Figure 2-1 : Espace de Hansen, S = solvant, P = soluté, R = rayon de la sphère de solubilité du soluté, D = distance.

Une maquette a été élaborée au Laboratoire de Chimie Agro-industrielle pour visualiser l'espace de Hansen (Figure 2-2). Les coordonnées des solvants sont alors représentées par des billes de couleurs différentes pour les solvants pétrochimiques et les biosolvants. Leur position permet d'illustrer la possible substitution de solvants conventionnels.



Figure 2-2 : Maquette représentant l'espace de Hansen (réalisée au LCA).

2.1.2.e. L'échelle COSMO-RS

L'approche COnductor-like Screening Model for Real Solvent (COSMO-RS) décrit les interactions en phase liquide comme des interactions de contact de surfaces moléculaires. Cet outil permet de générer des surfaces de densité de charge COSMO qui rendent compte de l'état le plus stable de la molécule dans un conducteur parfait (Figure 2-3). La couleur bleue est utilisée pour représenter les régions fortement positives et polaires et la couleur rouge pour les surfaces très négatives et polaires. En revanche, les couleurs verte et jaune correspondent à des polarités plus faibles. Ces surfaces sont ensuite transformées en profils σ qui permettent de représenter l'importance des différentes zones de polarité d'une molécule. Ce profil permet à COSMO-RS de prédire la solubilité d'un soluté dans un solvant en calculant le potentiel chimique d'une espèce en solution (μ_{solv}). Plus μ_{solv} est faible dans les valeurs négatives, plus le solvant est censé solubiliser le soluté ^[5,6]. Ces concepts sont illustrés sur le cas de l'éthanol dans la Figure 2-3.

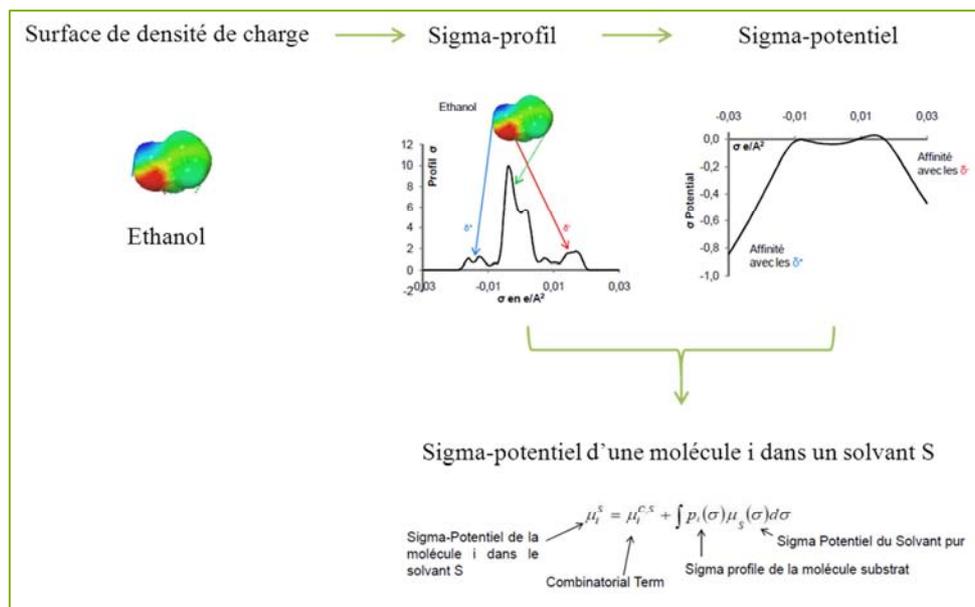


Figure 2-3 : Calculs effectués par le logiciel COSMO-RS, exemple de l'éthanol.

2.1.3. Propriétés toxicologiques

Il existe plusieurs formes de toxicité que l'on peut prédire ou évaluer expérimentalement, *in vivo* sur différents organismes ou *in vitro* sur des cellules. Elles se distinguent par la rapidité d'apparition des symptômes, leur sévérité, leur durée ou la rapidité d'absorption de la substance toxique. Parmi ces formes, on peut citer :

- la toxicité aiguë

Elle concerne les effets nocifs sur les organismes vivants résultant de l'administration d'une seule forte dose d'un produit chimique ou d'une exposition unique à celui-ci. Les manifestations d'intoxication sont rapides.

- la toxicité chronique

Elle représente les effets néfastes sur la santé de l'animal ou de l'homme après plusieurs expositions répétées sur de longues périodes (au total pendant plus de 90 jours).

- la toxicité subaiguë

Elle résulte d'une exposition répétée ou prolongée des animaux d'expérience pendant plusieurs jours ou semaines (au maximum 28 jours), ce qui correspond à une période brève au regard de leur espérance de vie.

- la toxicité subchronique

Elle correspond à des expositions fréquentes et répétées pendant plus de 28 jours et moins de 90 jours.

- la sensibilisation de la peau ou irritation cutanée

Lorsqu'une substance provoque une réaction allergique suite à un contact avec la peau, elle est classée sensibilisante. Il faut pour cela que l'observation ait été faite sur un nombre significatif d'échantillons ou suite à des tests sur des animaux.

- les caractères cancérigène, mutagène et reprotoxique.

Certains agents chimiques ont, à moyen ou long terme, des effets cancérigènes, mutagènes ou toxiques pour la reproduction chez les personnes qui ont été exposées. Quand un agent CMR est repéré sur le lieu de travail, sa suppression ou sa substitution s'impose, chaque fois qu'elle est techniquement possible.

Pour évaluer ou prédire quantitativement la toxicité ou la dose toxique, on peut déterminer en particulier la dose létale médiane (DL_{50}) ou la concentration létale médiane (CL_{50}) en milieu aquatique ou dans l'air. Ces mesures correspondent à la dose ingérée, ou à la concentration dans l'air ou l'eau, entraînant la mort de 50% de la population testée. La DL_{50} reflète la toxicologie aiguë chez les mammifères (rats) et s'exprime en milligrammes de matière active par kilogramme d'animal. La CL_{50} s'exprime en ppm ou en $mg.L^{-1}$. Les substances chimiques sont qualifiées comme non toxiques si les CL_{50} ou CI_{50} dépasse les seuils de non toxicité indiquées dans le Tableau 2-3. Notons que la CI_{50} est la concentration déterminée par le test MTT (méthyl triazol tétrazolium)^[7] pour laquelle 50% des cellules testées, mises en contact avec le produit chimique, meurent.

Tableau 2-3 : Définition des CL_{50} de substances non toxiques.

CL_{50}	Animal	Durée d'exposition	Seuil de non toxicité
CL_{50} (rat)	Rat	4 h	> 5000 ppm
CL_{50} (P)	Pimephales promelas	96 h	> 100 $mg.L^{-1}$
CL_{50} (D)	Daphnia Magna	48 h	> 100 $mg.L^{-1}$
CL_{50} (A)	Algue planctonique	72 h	> 100 $mg.L^{-1}$
CI_{50}	Cellules épithéliales	36 h	-

2.1.4. Comportement environnemental

Pour caractériser l'impact environnemental d'un composé chimique sur l'environnement, différents paramètres, tels que la biodégradabilité, le facteur de bioconcentration ou le coefficient de partage octanol/eau, peuvent être évalués.

- **la biodégradabilité**

La biodégradabilité ultime représente la capacité d'un solvant à être décomposé en eau, dioxyde de carbone et biomasse par des micro-organismes et peut être mesuré d'après l'OECD 301. Un produit dont le taux de biodégradation dépasse les 60% en 28 jours est généralement considéré comme facilement biodégradable.

- **le risque de bioaccumulation**

La bioaccumulation désigne la capacité de certains organismes à absorber et concentrer certaines substances chimiques présentes dans leur environnement. On peut exprimer le potentiel de bioaccumulation par le facteur de bioconcentration (BCF) ou le coefficient de partage octanol-eau (K_{ow}).

- le BCF (BioConcentration Factor)

Le facteur de bioconcentration est un paramètre très important qui évalue le risque de bioaccumulation chez les organismes aquatiques. La bioconcentration signifie l'accumulation par l'organisme aquatique de substances à une concentration supérieure à celle mesurée dans l'eau ou dans son milieu naturel. Le BCF exprime le rapport entre la concentration du composé chimique dans l'organisme vivant et celle dans le milieu (eau/air/sol).

- le coefficient de partage (K_{ow})

Le coefficient de partage eau/octanol (K_{ow}) est une donnée environnementale importante car elle reflète l'affinité d'un solvant, ou d'un produit chimique en général, avec un milieu hydrophile ou lipophile et donc sa capacité à se bioaccumuler dans tout ou partie des organismes.

2.2. Méthodologies de substitution

Pour accompagner la substitution des solvants conventionnels, différentes méthodologies peuvent être utilisées. La méthodologie usuelle « essais et erreurs » tend à être remplacée au profit de méthodes plus sophistiquées mais plus efficaces que nous allons présenter dans cette partie. Des ressources informatiques ont également été développées telles que CAGE (coating alternatives guide) or SAGE (solvent alternative guide) pour la substitution des solvants dans les domaines du nettoyage et des peintures ^[8]. Mais ces outils restent insuffisants pour accompagner une démarche de substitution de solvants dans tous les domaines.

2.2.1. Méthodologie essais et erreurs

La méthode essais et erreurs est une méthode expérimentale de résolution de problème qui peut être considérée comme une approche basique. Cette méthodologie est davantage fondée sur les expériences pratiques que sur la théorie. Pour opérer la substitution d'un solvant conventionnel donné, une ou plusieurs solutions hypothétiques sont proposées et testées (essais). Si ces molécules ne sont pas performantes (erreurs), elles sont éliminées et d'autres composés sont alors proposés et testés.

Cette méthodologie est décrite spécifiquement pour la substitution de solvants par Bégin et Gérin ^[9]. Ils proposent une démarche en neuf étapes schématisées sur la Figure 2-4.



Figure 2-4 : Démarche de substitution en neuf étapes de Bégin et Gérin.

A titre d'exemple, ils ont suivi cette méthodologie pour remplacer le trichloroéthylène ou le xylène par exemple ^[9], pour des applications de nettoyage industriel (détachage de tissus, lavage d'équipements). Ces mêmes auteurs ont aussi mis en évidence que le lactate d'éthyle est un biosolvant efficace pour le dégraissage et le nettoyage de précision ^[10].

Toutes les étapes proposées par Bégin et Gérin consistent en d'autres termes à :

- identifier le solvant à remplacer pour des raisons de toxicité ou de mauvaise empreinte écologique,
- proposer des solvants alternatifs : le choix du chimiste est non seulement guidé par l'utilisation de classifications de solvants (basées entre autres sur le moment dipolaire ou les paramètres de Hansen), mais aussi par la volonté de substituer les composés pétrochimiques par des molécules biosourcées,
- synthétiser les molécules proposées (dérivées de molécules plateformes biosourcées dans la mesure du possible) si ces dernières n'existent pas commercialement,

- tester dans les conditions d'application les alternatives envisagées par le chimiste,
- et enfin, sélectionner le ou les candidats qui répondent favorablement aux performances techniques, à un coût modéré et à un procédé de production éco-compatible.

Cette méthodologie « essais et erreurs » est très consommatrice de temps puisque toutes les molécules candidates proposées doivent être testées. De plus, le solvant de substitution sélectionné au final ne représente pas forcément la meilleure alternative possible.

2.2.2. Méthodologie prédictive

Cette méthodologie a été développée pour améliorer la démarche « essais et erreurs ». Elle consiste à prédire les propriétés des molécules proposées par le chimiste avant leur synthèse et leurs tests en application.

2.2.2.a. Description de la démarche

Comme pour la démarche « essais et erreurs », le problème de substitution et le cahier des charges associé sont tout d'abord identifiés. Puis, des alternatives sont proposées par le chimiste. Avant d'être testées au laboratoire, leurs propriétés sont prédites en utilisant les outils décrits dans le paragraphe suivant et comparées à celles fixées dans le cahier des charges. Seules les molécules dont les propriétés prédites sont conformes au cahier des charges sont synthétisées (si elles n'existent pas commercialement) et testées dans les conditions de l'application visée.

La productivité de cette méthodologie est clairement meilleure puisque seules les molécules les plus prometteuses sont testées. Il en résulte un gain de temps, et une réduction des coûts engendrés (matières premières, énergie, ...).

2.2.2.b. Les outils de prédiction

Différents outils de prédiction, utilisés dans le cadre de la démarche prédictive, ont été développés pour pallier le manque de données expérimentales de nombreux composés. En effet, les propriétés déterminées expérimentalement sont connues pour seulement moins de 1% des 100 000 molécules enregistrées dans le programme REACH.

Ces outils sont de formes et de sources variées mais sont tous basés sur la modélisation de propriétés (Tableau 2-4). Ils doivent être utilisés avec précaution car les modèles ne s'appliquent pas nécessairement à toutes les molécules, et les résultats doivent toujours être considérés comme des valeurs prédites.

Tableau 2-4 : Outils de prédiction utilisés dans ce projet.

Outils	Descriptions	Développeurs
IBSS	InBioSynSolv	Projet InBioSynSolv, LGC
HSPiP	Hansen Solubility Parameters in Practice	Professeur Abbot
Sparc	Sparc Performs Automated Reasoning in Chemistry	EPA
COSMO-RS	COnductor like Screening MOdel for Real Solvents	Professeur Klamt
PBT	Persistence, Bioaccumulation, Toxicity	Communauté Européenne
Epi Suite	Estimation Program Interface	Communauté Européenne
Caesar	Computer Assisted Evaluation of industrial chemical Substances According to Regulations	EPA
VEGA	Virtual models for Evaluating the properties of chemicals within a Global Architecture	EPA
Tox predict	Estimate toxicological hazard of a chemical structure	EPA

Parmi les outils disponibles, certains sont plus particulièrement dédiés à la prédiction des propriétés physico-chimiques, d'autres ont plus vocation à prédire les impacts sur la santé et l'environnement. Dans tous les cas, chaque outil utilise des modèles de propriétés spécifiques que nous avons recensés dans le Tableau 2-5.

Notons que les modèles permettant de prédire les propriétés physico-chimiques peuvent être de plusieurs types :

- des équations mathématiques (par exemple le calcul du point éclair en fonction de l'enthalpie de vaporisation, du nombre de carbone et de la température d'ébullition),
- des modèles de similarité (prédiction des paramètres de Hansen par HSPiP),
- des modèles QSPR (Quantitative Structure Property Relationship): des facteurs discriminants sont utilisés pour corrélérer les valeurs de propriétés avec la structure de la molécule,
- des modèles de contribution de groupes : les contributions de groupes (fragments de molécules) sont sommées et pondérées par le nombre d'occurrences des groupes,
- des modèles thermodynamiques.

L'outil **IBSS** a été développé par le Laboratoire de Génie Chimique dans le cadre du projet InBioSynSolv soutenu par l'Agence Nationale de la Recherche (ANR) en France. Bien qu'utilisable pour la démarche prédictive, il a été développé initialement pour la formulation inverse (définie dans le paragraphe 2.2.3.b) ; il permet de prédire à la fois des propriétés physico-chimiques et des propriétés liées à la toxicité et éco-toxicité des solvants.

HSPiP (Hansen Solubility Parameters in Practice) est un logiciel développé par le professeur Abbot pour la prédiction et le calcul des paramètres de solubilité de Hansen. Il permet également la prédiction d'autres propriétés telles que la température d'ébullition, le point de fusion ou la pression de vapeur saturante.

La base de données des chemical abstracts **SciFinder** contient un logiciel intégré (ACD/Labs) pour la prédiction de la température d'ébullition et du point éclair.

Sparc (Sparc Performs Automated Reasoning in Chemistry) a été développé par l'Agence de Protection de l'Environnement des Etats-Unis (EPA), et permet la prédiction de nombreuses propriétés définies dans le Tableau 2-5.

L'outil **COSMO-RS** utilisé par le Laboratoire de Chimie Moléculaire et de Formulation de Lille^[11] a également été appliqué aux molécules générées par notre laboratoire LCA afin de calculer les potentiels sigma et les potentiels chimiques μ_{solv} présentés en 2.1.2.e.

Les outils suivants sont plus spécifiquement dédiés à la prédiction de la toxicité et de l'éco-toxicité. Ils sont accessibles en ligne ou à télécharger gratuitement. Trois types de modèles de prédiction des propriétés toxicologiques existent :

- des modèles QSAR (Quantitative Structure Activity Relationship) : des facteurs discriminants sont utilisés pour corréler l'activité toxicologique avec la structure de la molécule,
- des listes d'alertes structurales : des alertes sont données si la molécule contient un fragment moléculaire identifié dans cette liste,
- des modèles de similarité.

Les développements de **PBT** (Persistence Bioaccumulation Toxicity) et **Epi suite** (Estimation Program Interface) ont été financés par la communauté européenne.

Tox predict et **Caesar** (Computer Assisted Evaluation of industrial chemical Substances According to Regulations), qui a été récemment incorporé à la plateforme **VEGA** (Virtual models for Evaluating the properties of chemicals within a Global Architecture), ont été développés par l'EPA.

Tableau 2-5 : Propriétés prédites par les outils de prédiction et modèles associés.

Physico-chimie	IBSS	PBT	Epiweb	HSPIP	Sci Finder	Sparc
Température de fusion	Marrero, 2001 ^[12]	Reid, 1987 ^[13]	Redi, 1987 ^[13] ; Gold, 1969 ^[14]	Joback, 1987 ^[15]		
Température d'ébullition	Marrero, 2001 ^[12]		Stein, 1994 ^[16]	Joback, 1987 ^[15]	ACD/Labs ^[17]	Hilal, 2003 ^[18]
Point éclair	Catoire, 2006 ^[19]			Yamamoto ^[20]	ACD/Labs ^[17]	
Pression de vapeur	Riedel, 1954 ^[21]	Lyman, 1990 ^[22]	Lyman, 1990 ^[22] ; Lyman, 1985 ^[23]	Riedel, 1954 ^[21]		Hilal, 2003 ^[18]
Volume molaire	Yamada, 1973 ^[24]			Yen, 1966 ^[25]		Hilal, 2007 ^[26]
Densité	Hukkerikar, 2012 ^[27]			Yen, 1966 ^[25]		Hilal, 2007 ^[26]
Solubilité dans l'eau	Marrero, 2002 ^[28]	Meylan, 1996 ^[29]	Meylan, 1994 ^[30]			Hilal, 2004 ^[31]
Paramètres de solubilité de Hansen	Hukkerikar, 2012 ^[27]			Yamamoto ^[20]		
Viscosité	Joback, 1987 ^[15]			Joback, 1987 ^[15]		
Tension superficielle	Conte, 2008 ^[32]					
Toxicité / écotoxicité	IBSS	PBT	Epiweb	Caesar	Toxpredict	
Persistence		Meylan, 1993 ^[33] ; Boethling, 1994 ^[34]				
Bioaccumulation		Meylan, 1999 ^[35]				
Toxicité		ECOSAR program ^[36]				
Log Kow	Marrero, 2002 ^[28]	Meylan, 2005 ^[37]	Meylan, 2005 ^[37]			
CL₅₀	Martin, 2001 ^[38]					Patlewicz, 2008 ^[39]
BCF	Veith, 1975 ^[40]		Meylan, 1999 ^[35]	Dimitrov, 2005 ^[41]		
Toxicité sur le développement				Cassano, 2010 ^[42]		
Sensibilité sur la peau				Gerberick, 2006 ^[43]		
Caractère mutagène				Ferrari, 2010 ^[44]		
Caractère cancérigène				Fjodorova, 2010 ^[45]		

2.2.3. Formulation inverse

2.2.3.a. Description de la démarche

Cette méthodologie combine les connaissances du chimiste et la force d'un outil de design assisté par ordinateur connu sous l'acronyme CAMD (computer-aided molecular design). La formulation inverse s'est déjà révélée efficace pour l'identification de produits en réponse à un cahier des charges, dans divers domaines : les procédés, la substitution de solvants, les fluides réfrigérants et les polymères [46-49]. En effet, le CAMD a émergé en tant qu'outil puissant, en parallèle des progrès effectués dans les méthodes de prédiction de propriétés par contribution de groupes. La formulation inverse consiste à identifier des molécules capables de répondre à un ensemble de contraintes. Des structures sont générées par le logiciel, leurs propriétés sont prédites et comparées à celles définies dans le cahier des charges. Les molécules prometteuses sont alors classées en fonction de leur niveau de performance par rapport aux objectifs fixés. Pour terminer, le chimiste intervient pour effectuer l'ultime sélection en prenant en compte la faisabilité et les contraintes associées aux synthèses des molécules.

L'outil IBSS est un outil de CAMD développé par le Laboratoire de Génie Chimique de Toulouse [50-52], en étroite collaboration avec les deux autres partenaires du projet : le Laboratoire de Chimie Agro-industrielle de Toulouse, et le Laboratoire de Chimie Moléculaire et de Formulation de Lille. Sa finalité est la conception de solvants biosourcés. En effet, au-delà des fonctionnalités de base d'un outil CAMD, IBSS permet d'intégrer des éléments sur l'architecture moléculaire, notamment la structure d'une molécule plateforme.

2.2.3.b. Description de l'outil IBSS

L'outil IBSS peut travailler selon deux fonctionnalités : le mode « évaluation » ou le mode « recherche » (Figure 2-5).

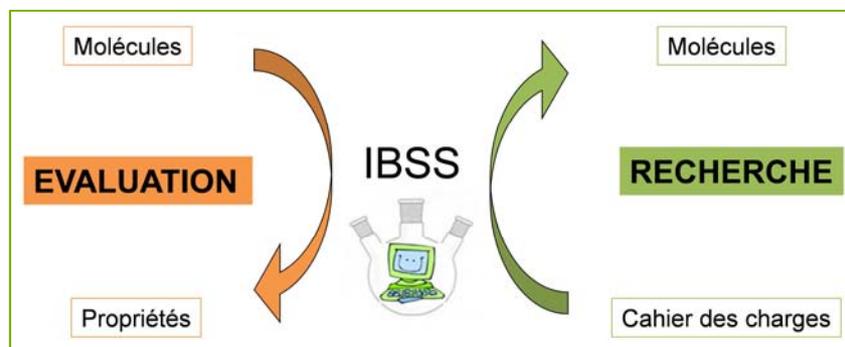


Figure 2-5 : Deux fonctionnalités d'IBSS : évaluation de propriétés ou recherche de structures.

- **Le mode évaluation de propriétés dans IBSS**

Ce mode de fonctionnement d'IBSS a été testé en premier lieu afin de valider le cœur même de l'outil, à savoir la prédiction des propriétés. Dans ce mode de fonctionnement, les codes smiles des molécules à évaluer ainsi que les spécifications requises dans le cahier des charges sont donnés comme intrants (Figure 2-6).

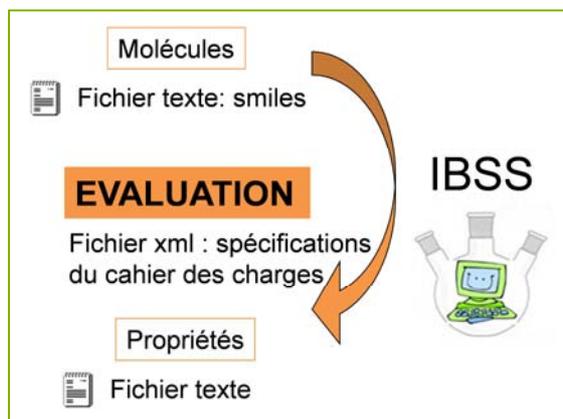


Figure 2-6 : Mode évaluation de propriétés d'IBSS.

Les propriétés des molécules sont prédites à l'aide des modèles implantés dans le logiciel IBSS (Tableau 2-5) en fonction du cahier des charges. Le logiciel fournit comme résultats l'évaluation des propriétés pour chaque molécule ainsi que leur niveau de performance (avec une note comprise entre 0 et 1) en comparant les propriétés prédites à celles visées. Cette notation suit une gaussienne, le niveau de performance 1 étant attribué si la propriété répond au cahier des charges.

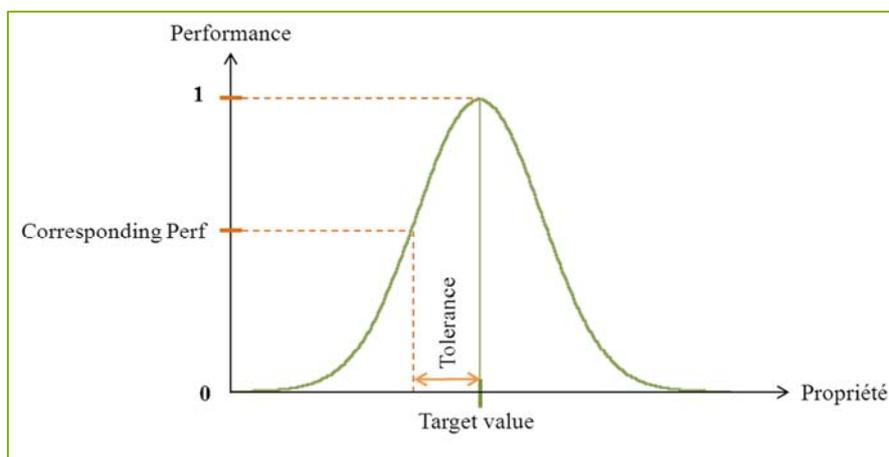


Figure 2-7 : Gaussienne utilisée par IBSS pour la notation des performances.

La précision et la robustesse de IBSS ont été affinées par le LGC en testant un grand nombre de molécules dont les propriétés sont connues. Les modèles de prédiction ont été

modifiés ou complétés par le LGC, dans le cas où les corrélations entre données expérimentales et valeurs prédites n'étaient pas satisfaisantes. Notons cependant que la prédiction de la température de fusion reste difficile, l'erreur relative calculée entre les données expérimentales et les valeurs prédites pour cette propriété étant d'environ 17 °C. En effet, la transition entre l'état solide et liquide repose sur des interactions au sein du solide, lequel est organisé en système cristallin.

- **Le mode recherche de molécules répondant à un cahier des charges**

Le mode de fonctionnement « Recherche » d'IBSS permet de travailler en formulation inverse. Les intrants fournis au logiciel sont les propriétés requises par l'application visée dans le cahier des charges ainsi que la liste des groupes simples et complexes qui peuvent être utilisés pour l'architecture moléculaire (Figure 2-8). Pour rechercher des molécules biosourcées, le logiciel est contraint de générer des structures à partir d'un synthon biosourcé imposé (le furfural dans notre cas). IBSS construit alors des structures moléculaires en combinant les groupes simples et complexes avec le synthon, prédit leurs propriétés et les compare à celles fixées dans le cahier des charges. Comme résultat, le logiciel fournit la liste des molécules candidates, classées selon le niveau de performance obtenu après comparaison des propriétés prédites et requises pour l'application.

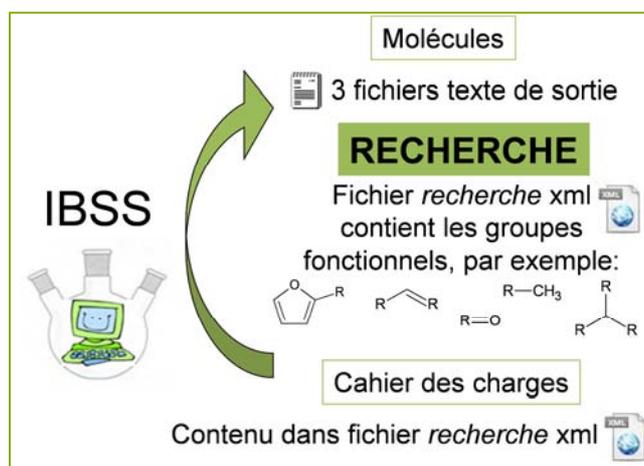


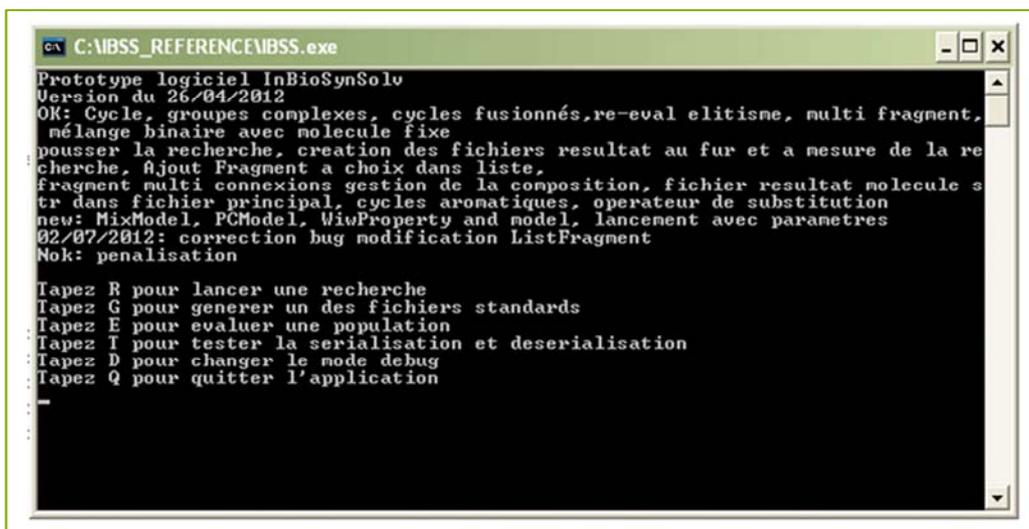
Figure 2-8 : Mode recherche de structures d'IBSS.

2.2.3.c. Utilisation d'IBSS par l'opérateur

L'interface homme-machine est à ce jour en cours de construction. L'utilisation d'IBSS pendant le projet InBioSynSolv a été réalisée sur l'exécutable brut. L'opérateur peut définir les conditions du cahier des charges et de la recherche en modifiant le fichier xml. Les résultats sont restitués sous la forme de matrices moléculaires qui ont été décodées manuellement en structures chimiques, en attendant que l'interface soit opérationnelle.

- **Le fichier exécutable**

C'est la boîte de dialogue qui permet de faire tourner le logiciel et de choisir le mode d'utilisation (évaluation de propriétés ou recherche de structure) (Figure 2-9).



```
C:\MBSS_REFERENCE\MBSS.exe
Prototype logiciel InBioSynSolv
Version du 26/04/2012
OK: Cycle, groupes complexes, cycles fusionnés, re-eval elitisme, multi fragment,
mélange binaire avec molécule fixe
pousser la recherche, creation des fichiers resultat au fur et a mesure de la re
cherche, Ajout Fragment a choix dans liste,
fragment multi connexions gestion de la composition, fichier resultat molecule s
tr dans fichier principal, cycles aromatiques, operateur de substitution
new: MixModel, PCModel, WisProperty and model, lancement avec parametres
02/07/2012: correction bug modification ListFragment
Nok: penalisation

Tapez R pour lancer une recherche
Tapez G pour generer un des fichiers standards
Tapez E pour evaluer une population
Tapez I pour tester la serialisation et deserialisation
Tapez D pour changer le mode debug
Tapez Q pour quitter l'application
```

Figure 2-9 : Fichier exécutable du logiciel IBSS.

- **Les fichiers xml (extensible markup language)**

Ce fichier de départ contient différentes informations qui définissent le cadre de la recherche effectuée :

- la liste des groupes simples et fonctionnels disponibles pour la génération de structures,
- la liste des propriétés à prédire et les valeurs fixées dans le cahier des charges,
- les paramètres, décrits dans le Tableau 2-6, qui sont modifiables par l'utilisateur pour ajuster la recherche à ses besoins, l'un d'eux est le synthon biosourcé à partir duquel sera construite la structure moléculaire (fragment fixé dans les composés générés).

Tableau 2-6 : Paramètres modifiables par l'utilisateur d'IBSS.

	Paramètre	Définition	Influence
Paramètres liés à la recherche	Elitism	Les meilleurs candidats sont réinjectés à la génération suivante	Variation d'une génération à une autre
	Kmax	Nombre maximum de briques possible pour générer un composé	Limite la taille des structures générées
	Population size	Nombre de molécules par population	Quantité de molécules générées
	Stop criterion	Nombre de générations	Modifie le temps de calcul
	Str Fragment Graph	Fragment fixé intégré obligatoirement dans les composés générés	Architecture moléculaire, fixe brique biosourcée
Paramètres liés au cahier des charges utilisé	Weight	Poids de la propriété	Permet de hiérarchiser les propriétés
	Target value	Valeur cible du cahier des charges	Ajuste IBSS au cahier des charges
	Tolerance	Ecart toléré par rapport à la valeur cible	Ajuste IBSS au cahier des charges
	Corresponding Perf	Note (performance) attribuée à un composé dont la propriété prédite vaut « target value ± tolerance »	Ajuste la performance
	Is maximisation	Précise si la valeur cible doit être approchée par maximisation ou minimisation	Ajuste IBSS au cahier des charges

- **Les résultats fournis par IBSS**

Les résultats relatifs à l'évaluation des propriétés de composés sont donnés sous forme de tableau exportable sous excel. Les résultats d'une recherche de structures comportent également le tableau regroupant les propriétés prédites ainsi que les structures associées sous forme de matrice explicite comme celle présentée dans la Figure 2-10.

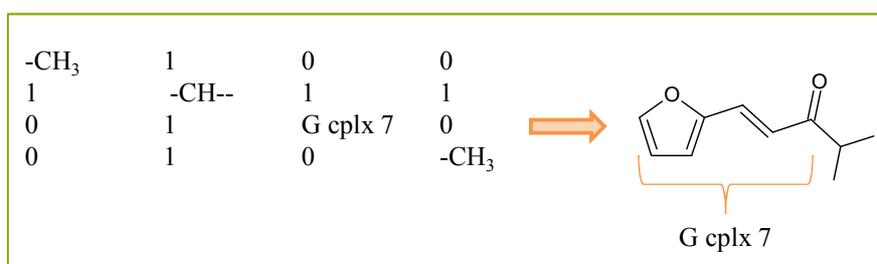


Figure 2-10 : Lecture des matrices fournies par IBSS.

Les groupes simples et complexes (G cplx) utilisés dans la molécule sont indiqués sur la diagonale. En colonne, les chiffres, autres que 0, indiquent quels groupes sont liés entre eux et avec quel type de liaison (1 : liaison simple, 2 : liaison double...).

2.2.3.d. Apport du chimiste au développement d'IBSS

La collaboration avec les programmeurs d'IBSS et les chimistes utilisateurs a permis de mettre au point et d'ajuster ce nouvel outil.

Des interdits ont notamment été ajoutés pour que l'architecture moléculaire ne conduise pas à des structures « exotiques » ou aberrantes. Par exemple, les triples liaisons dans les cycles à trois atomes ont été exclues, ainsi que les fonctions peroxydes qui présentent un caractère instable.

Depuis Juin 2011, plusieurs versions du logiciel IBSS ont ainsi été utilisées au LCA en modes évaluation de propriétés ou recherche de structure.

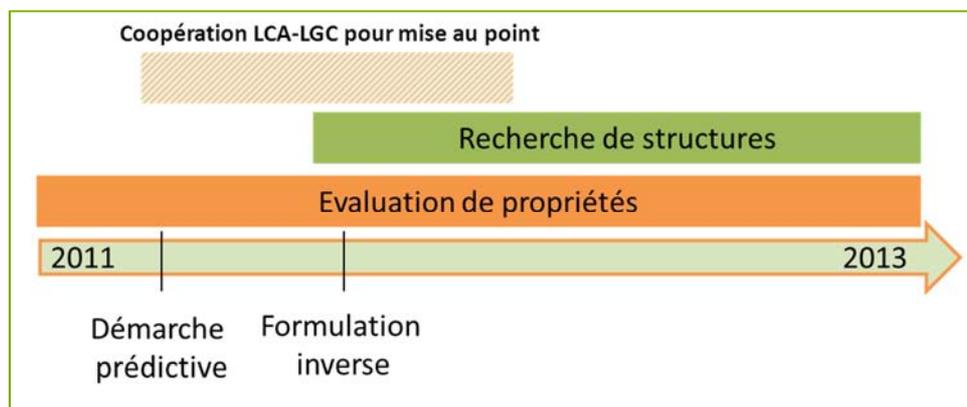


Figure 2-11 : Utilisation du logiciel IBSS au LCA.

* * *

Les trois méthodologies qui viennent d'être décrites dans cette partie sont schématisées dans la Figure 2-12. La méthodologie prédictive apparaît plus intéressante et permet de gagner du temps par rapport à la méthodologie « essais et erreurs ». En effet, elle évite de multiplier la réalisation de synthèses et de tests de solubilité. Cependant, avec cette démarche, le chimiste ne pourra prédire les propriétés que d'un nombre limité de molécules. En revanche, la méthodologie de formulation inverse est d'autant plus efficace qu'elle oriente rapidement le chimiste vers une liste complète de structures moléculaires dont les propriétés prédites sont conformes au cahier des charges.

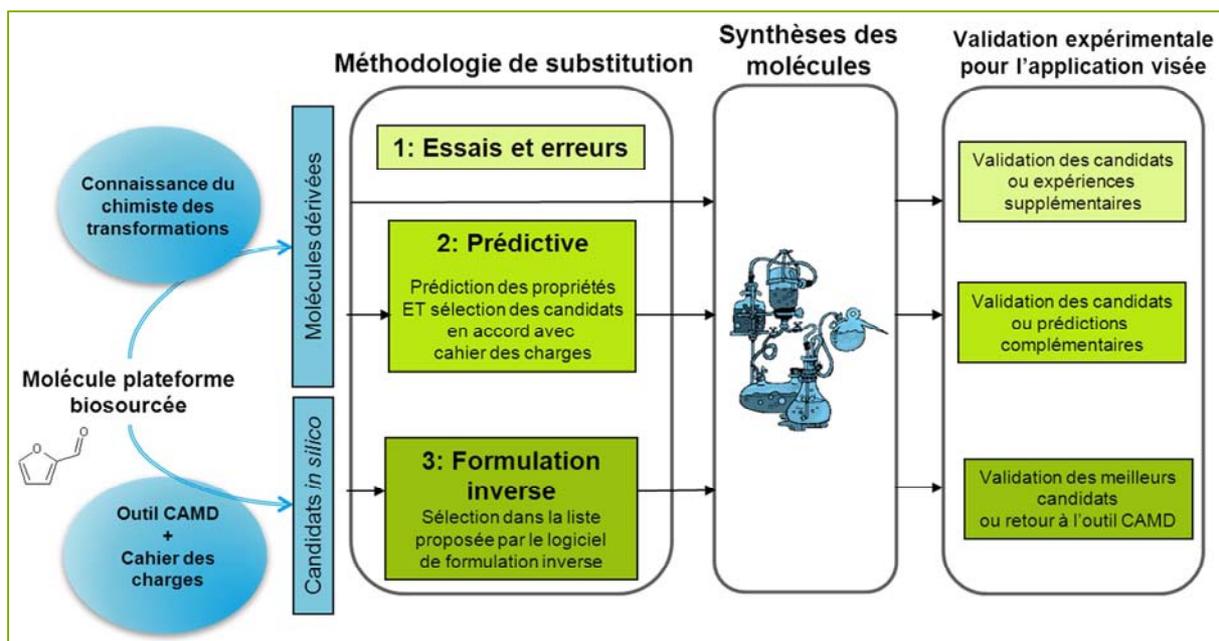


Figure 2-12 : Méthodologies de substitution : essais et erreurs, démarche prédictive et formulation inverse.

2.3. Présentation de deux cas d'étude de substitution de solvants, proposés par Rhodia-Solvay

La société Rhodia-Solvay a fourni dans le cadre du projet InBioSynSolv un cahier des charges correspondant au remplacement des solvants conventionnels par des biosolvants pour la solubilisation de principes actifs phytosanitaires et de résines.

2.3.1. Les applications visées

2.3.1.a. Solubilisation d'actifs phytosanitaires

Les actifs phytosanitaires ne sont pas utilisables en l'état et doivent être formulés afin de rendre possible leur utilisation par les agriculteurs en facilitant la mise en œuvre. Il existe un

grand nombre de formulations adaptées (concentrés solubles, concentrés émulsionnables, suspo-émulsions...) [53]. Les actifs phytosanitaires présentés ci-dessous sont utilisés sous forme de concentrés émulsionnables de composition type : 10 à 50% de substance active, 20 à 80% de solvant, 8 à 25% d'agent émulsifiant et 0 à 20% d'eau. L'actif phytosanitaire est donc en solution dans un solvant organique, ce mélange étant rendu émulsionnable par l'ajout d'un tensio-actif. Ce concentré est émulsionné dans l'eau avant utilisation. Les solvants que Rhodia-Solvay souhaite substituer sont traditionnellement d'origine pétrolière, puisqu'il s'agit du xylène ou du carbonate de propylène. L'utilisation de produits phytosanitaires est une source de pollution de nappes d'eau et d'émanations dans l'air de COVs, pollutions qui visent à être limitée en substituant le solvant de formulation par un biosolvant.

Les actifs phytosanitaires pour lesquels sont recherchés des solvants biosourcés sont l'imidaclopride, le tébuconazole et le trifluralin.

- **L'imidaclopride**

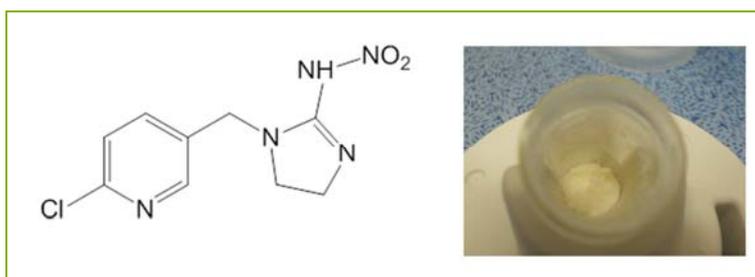


Figure 2-13 : Structure et apparence de l'imidaclopride.

L'imidaclopride est une substance active introduite dans les formulations phytosanitaires pour ses propriétés insecticides. Elle appartient à la famille chimique des néonicotinoïdes, la famille d'insecticides la plus répandue dans le monde (10% du marché mondial) et massivement utilisée en agriculture depuis le début des années 1990. Par la décision 2008/116/CE du 15 décembre 2008, la Commission Européenne a inscrit l'imidaclopride à l'annexe I de la directive 91/414/CEE, ce qui revient à autoriser les états membres à incorporer cette substance active dans les préparations bénéficiant d'une autorisation de mise sur le marché sur leur territoire.

Quelques propriétés de l'imidaclopride sont recensées dans le Tableau 2-7.

Tableau 2-7 : Propriétés de l'imidaclopride.

Propriétés	Valeurs
Numéro CAS	138261-41-3
Apparence	Solide, cristaux blancs
Masse molaire	255,6 g.mol ⁻¹
Température de fusion	136,4 – 143,8 °C
Masse volumique	1,54 g.mL ⁻¹

Les solubilités connues de l'imidaclopride dans l'eau et divers solvants organiques sont renseignées dans le Tableau 2-8 ci-dessous.

Tableau 2-8 : Solubilités de l'imidaclopride dans différents solvants.

Solvants	Solubilités (g.L ⁻¹)
Hexane	< 0,1
Eau	0,6
Toluène	0,7
Propan-2-ol	2,3
Acétate d'éthyle	6,7
Acétone	50
Acétonitrile	50
Dichlorométhane	67
Diméthyl formamide	> 200
DMSO	> 200

- **Le tébuconazole**

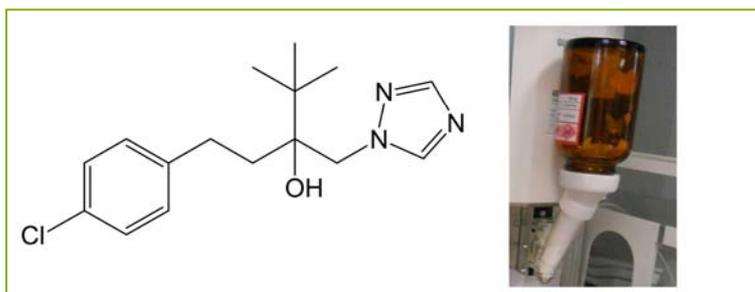


Figure 2-14 : Structure et apparence du tébuconazole.

Le tébuconazole appartient à la famille chimique des triazoles (Figure 2-14) et présente un effet fongicide sur différents types de cultures (par exemple : graines de céréales, cacahuètes, banane, noisettes ...).

Quelques propriétés du tébuconazole sont présentées en Tableau 2-9.

Tableau 2-9 : Propriétés du tébuconazole.

Propriétés	Valeurs
Numéro CAS	107534-96-3
Apparence	Solide, cristaux blancs
Masse molaire	307,8 g.mol ⁻¹
Température de fusion	102 – 105 °C
Stabilité	Stable dans des solutions aqueuses à pH 4-9. Stable dans la plupart des solvants organiques conventionnels.

Les solubilités connues du tébuconazole dans divers solvants organiques sont renseignées dans le Tableau 2-10 ci-dessous.

Tableau 2-10 : Solubilité du tébuconazole dans divers solvants.

Solvants	Solubilités (g.L ⁻¹)
Eau	0,032
n-Hexane	< 0,1
Heptane	0,7
Toluène	50-100
Propan-2-ol	100-200
Dichlorométhane	> 200
Acétone	> 250
Acétate d'éthyle	> 250
Méthanol	> 250

- **Le trifluralin**

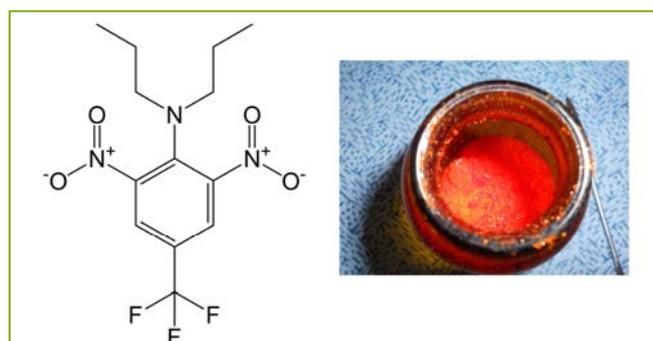


Figure 2-15 : Structure et apparence du trifluralin.

Le trifluralin (Figure 2-15) est un herbicide très répandu (culture des fleurs, arbustes, soja etc...) qui empêche la croissance des mauvaises herbes. Quelques propriétés du trifluralin sont présentées dans le Tableau 2-11.

Tableau 2-11 : Propriétés du trifluralin.

Propriétés	Valeurs
Numéro CAS	1582-09-8
Apparence	Solide, cristaux jaunes-rouges
Masse molaire	335,3 g.mol ⁻¹
Température de fusion	46 - 47 °C
Stabilité	Stable dans des solutions aqueuses

Les solubilités connues du trifluralin dans divers solvants organiques sont renseignées dans le Tableau 2-12.

Tableau 2-12 : Solubilités du trifluralin dans divers solvants.

Solvants	Solubilités (g.L ⁻¹)
Eau	0,001
Acétone	400
Ethyl benzène	> 400
Isophorone	> 400
Acétonitrile	> 400
Acétate d'éthyle	> 400
NMP	> 400
Xylène	580

2.3.1.b. Solubilisation de résines

Des solvants de substitution sont recherchés pour le nettoyage industriel de pré-polymères de résines époxy et polyester. Les résines époxy et polyester sont utilisées dans de nombreux domaines et notamment pour la préparation de colles de revêtements ou matériaux composites.

Les pré-polymères de résines ciblés par le cahier des charges sont recensés dans le Tableau 2-13 et décrits ci-dessous.

Tableau 2-13 : Résines.

Types de résine	Noms
Epoxy	DGEBA : diglycidyl éther de bisphénol A
	TGPA : triglycidyl p-aminophénol éther
	Novolac
Polyester	Palatal

- **Résines DGEBA**

Les résines DGEBA sont issues de la polymérisation du composé du même nom, le diglycidyl éther de bisphénol A (DGEBA). Elles ont d'excellentes propriétés électriques, un faible retrait, une bonne adhérence sur de nombreux métaux et une bonne résistance thermique, aux chocs mécaniques et à l'humidité.

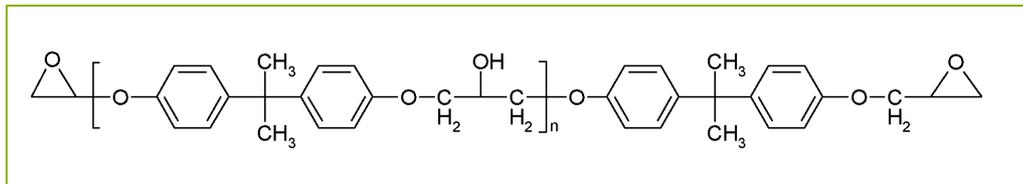


Figure 2-16 : Structure chimique des résines DGEBA.

Les propriétés des résines DGEBA dépendent de la valeur de n , qui est le degré de polymérisation et varie en général de 0 à 25 (Figure 2-16).

- **Résines TGPA**

La résine époxy issue de la polymérisation du triglycidyl p-aminophénol (TGPA) est une résine trifonctionnelle largement utilisée pour la fabrication d'adhésifs résistants à des températures élevées et d'emballages. Le faible degré de polymérisation confère de plus aux résines trifonctionnelles une texture plus souple que les résines tétrafonctionnelles.

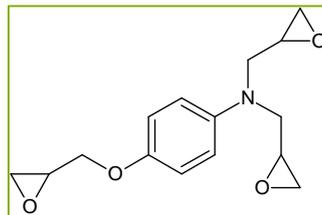


Figure 2-17 : Structure chimique du TGPA.

- **Résines Novolac**

Les résines Novolac (Figure 2-18) contiennent généralement plusieurs groupes époxydes qui permettent de produire des résines de haute densité par réticulation. Ces résines sont largement utilisées pour formuler des composés moulés pour la microélectronique en raison de leur résistance à une température élevée, de leur aptitude au moulage, et de leurs propriétés mécaniques et électriques.

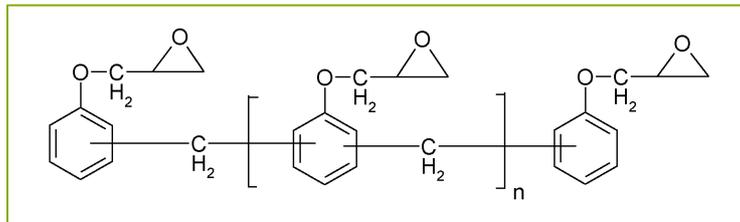


Figure 2-18 : Résine Novolac.

- **Résines Palatal**

Il s'agit de la dénomination commerciale de résines de polyesters insaturés. Plus généralement, ces résines comprennent les résines orthophtaliques, isophtaliques et vinylesters qui sont utilisées dans la production de plastiques renforcés avec des fibres de verre ou pour la réalisation de pièces par coulée (dans les domaines du nautisme et de l'automobile). Elles entrent également en jeu dans la fabrication de pales d'éoliennes, de piscines et de diverses pièces industrielles.

2.3.2. Définition du cahier des charges pour les deux cas d'études

Dans le cahier des charges de chaque cas d'étude, sont tout d'abord définies des spécifications communes concernant le biosolvant recherché quel que soit le domaine d'application. Il s'agit notamment de propriétés relatives à l'état physique et aux impacts sur l'homme, l'environnement et la sécurité. Les propriétés concernant la solubilisation sont, quant à elles, intrinsèques à l'application visée et des valeurs cibles différentes sont fixées selon la nature du soluté à solubiliser.

2.3.2.a. Propriétés générales requises dans les deux cas d'étude

Les propriétés visées par le cahier des charges, communes aux deux cas d'étude, sont listées dans le Tableau 2-14.

Tableau 2-14 : Propriétés visées par le cahier des charges de Rhodia-Solvay.

Critère	Propriété	Valeur cible
Propriétés physico-chimiques	Température de fusion	< 0 °C
	Température d'ébullition	100 °C <...< 250 °C
	Point éclair	> 61 °C
	Pression de vapeur saturante	< 10 Pa à 20 °C
Santé de l'utilisateur	Toxicité	Faible
Impact sur l'environnement	Biodégradabilité	≥ 70% en 28 jours
	BCF	< 500
	Log Kow	< 3
	CL ₅₀	> 100 mg.L ⁻¹

Définissons à présent les propriétés de solubilité à atteindre pour chaque cas d'étude.

2.3.2.b. Solubilisation des actifs phytosanitaires

Il s'agit de positionner les biosolvants recherchés à l'intérieur de la sphère de solubilité de Hansen des actifs. Les caractéristiques des sphères de solubilité des actifs phytosanitaires ont été déterminées expérimentalement par Rhodia-Solvay selon la méthode décrite au chapitre 4, que nous avons utilisée pour la détermination des paramètres de solubilité de Hansen des molécules de solvants biosourcés synthétisées.

Tableau 2-15 : Paramètres de solubilité de Hansen et rayons des sphères de solubilité des actifs phytosanitaires.

Actif	δD (MPa ^{1/2})	δP (MPa ^{1/2})	δH (MPa ^{1/2})	Rayon (MPa ^{1/2})
Imidaclopride	18,36	9,84	10,79	4,5
Tébuconazole	18,1	9,4	9,8	4,8
Trifluralin	17	11,45	0,57	11

Les sphères de solubilité de chaque principe actif phytosanitaire sont représentées dans l'espace de Hansen dans la Figure 2-19.

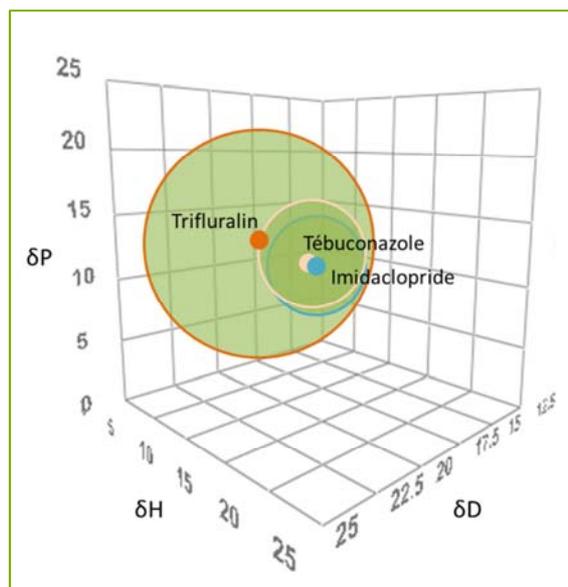


Figure 2-19 : Sphères de solubilité des actifs phytosanitaires.

On observe que les principes actifs tébuconazole et imidaclopride sont proches dans l'espace de Hansen et que leurs sphères ont un rayon plus petit que la sphère du trifluralin. Il sera donc a priori plus facile de trouver des solvants du trifluralin.

2.3.2.c. Solubilisation des pré-polymères de résines

Dans le cadre du nettoyage industriel des pré-polymères de résines, le rôle du solvant est de décoller voire solubiliser les pré-polymères déposés sur les parois du matériel de conditionnement de colles ou de production de résines. Les solvants de substitution doivent donc se positionner à l'intérieur des sphères de solubilité des pré-polymères qui ont été également déterminées expérimentalement par Rhodia-Solvay.

Tableau 2-16 : Paramètres de Hansen et rayons des sphères de solubilité des pré-polymères de résines.

Résine	δD (MPa ^{1/2})	δP (MPa ^{1/2})	δH (MPa ^{1/2})	Rayon (MPa ^{1/2})
DGEBA	19,79	17,13	4,68	17,7
TGPA	17,4	6,1	6,4	12,3
Novolac	21,5	11,49	8,61	14,1
Palatal	18,3	11,09	8,49	9,5

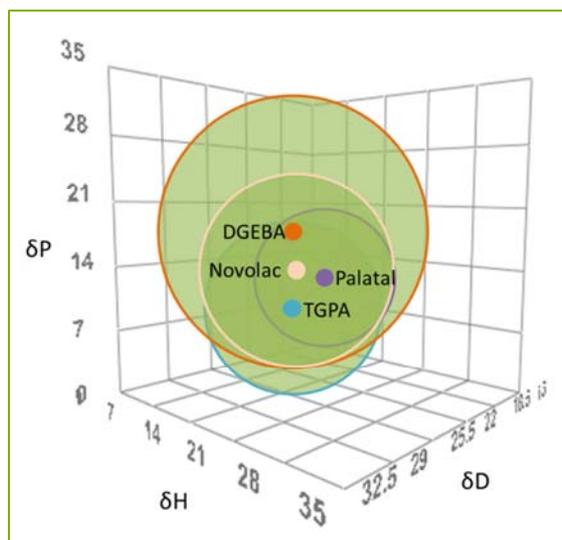


Figure 2-20 : Sphères de solubilité des résines.

2.4. Application des méthodologies de substitution

La démarche prédictive décrite au paragraphe 2.2.2 a été appliquée aux deux cas d'études proposés par Rhodia-Solvay, en utilisant des solvants biosourcés connus d'une part, et des dérivés du furfural d'autre part. Rappelons que ce synthon biosourcé avait retenu notre attention en raison de sa disponibilité et de sa modularité (chapitre 1).

La méthodologie en formulation inverse n'a été appliquée qu'en imposant le furane comme motif plateforme dans les données d'IBSS fixant le fragment biosourcé des composés générés.

2.4.1. Démarche prédictive appliquée aux solvants verts existants

Des solvants verts connus, tous biosourcés, et décrits au chapitre 1 ont été testés en prédiction pour la solubilisation des solutés cibles du cahier des charges. Pour vérifier leur pouvoir solvant vis-à-vis des solutés définis par Rhodia-Solvay, les RED (reflétant la différence d'énergie relative entre les solvants et les solutés) ont été calculés (Tableau 2-17).

Tableau 2-17 : RED calculés pour la solubilité des solutés cibles dans des solvants verts (□ RED<1).

Solvants verts	RED Actifs phytosanitaires			RED Résines			
	Imidachlopride	Tébuconazole	Trifluralin	DGEBA	TGPA	Novolac	Palatal
Triacétate de glycérol	1,49	1,23	1,00	0,84	0,29	0,87	0,79
Lactate d'éthyle	1,22	1,11	1,15	0,82	0,56	0,87	0,74
Adipate de diméthyle	1,25	0,96	0,85	0,74	0,19	0,82	0,62
Glutarate de diméthyle	1,24	0,96	0,80	0,71	0,29	0,81	0,59
Succinate de diéthyle	1,20	0,93	0,84	0,72	0,28	0,82	0,59
Acétate de méthyle	1,57	1,26	0,80	0,76	0,34	0,91	0,72
Acétate d'éthyle	1,72	1,39	0,85	0,82	0,28	0,93	0,82
Acétate de n-propyle	1,97	1,64	0,96	0,90	0,38	1,02	0,96
Acétate d'isopropyle	2,03	1,71	1,01	0,92	0,45	1,06	1,00
Acétate de n-butyle	2,16	1,69	0,90	0,89	0,33	0,99	0,97
Acétate d'isobutyle	2,23	1,87	0,94	0,93	0,42	1,08	1,05
Ethanol	2,24	2,22	1,74	1,06	1,11	1,13	1,29
Butan-1-ol	1,78	1,71	1,49	1,00	0,80	1,02	1,07
Alcool isoamylique	1,63	1,49	1,31	0,95	0,62	0,98	0,96
Ethylène glycol	3,44	3,42	2,31	1,29	1,64	1,39	1,86
Propylène glycol	2,44	2,46	1,89	1,07	1,26	1,12	1,39
Propanediol	2,96	2,97	2,07	1,12	1,50	1,24	1,60
Carbonate de glycérol	3,78	3,71	2,00	0,89	1,81	1,28	1,79
<i>d</i> -Limonène	2,35	1,99	0,94	0,91	0,39	0,97	1,10

En théorie, la solubilisation des résines semble possible par un plus grand nombre de solvants que pour les actifs phytosanitaires. Il apparaît qu'aucun de ces solvants ne convient pour la solubilisation de l'imidachlopride (RED>1), et le tébuconazole n'est prédit soluble que dans trois des solvants étudiés (l'adipate de diméthyle, le glutarate de diméthyle et le succinate de diéthyle). Par conséquent, la même démarche a été mise en pratique sur une sélection de molécules dérivées du furfural pour détecter d'autres solvants adaptés à davantage de solutés.

2.4.2. Démarche prédictive appliquée aux dérivés du furfural

Des structures dérivées du synthon furfural ont dans un premier temps été recensées. Leurs propriétés ont ensuite été prédites à l'aide des outils décrits en 2.2.2.b., ce qui nous a permis de sélectionner des solvants conformes *a priori* au cahier des charges pour au moins une application visée.

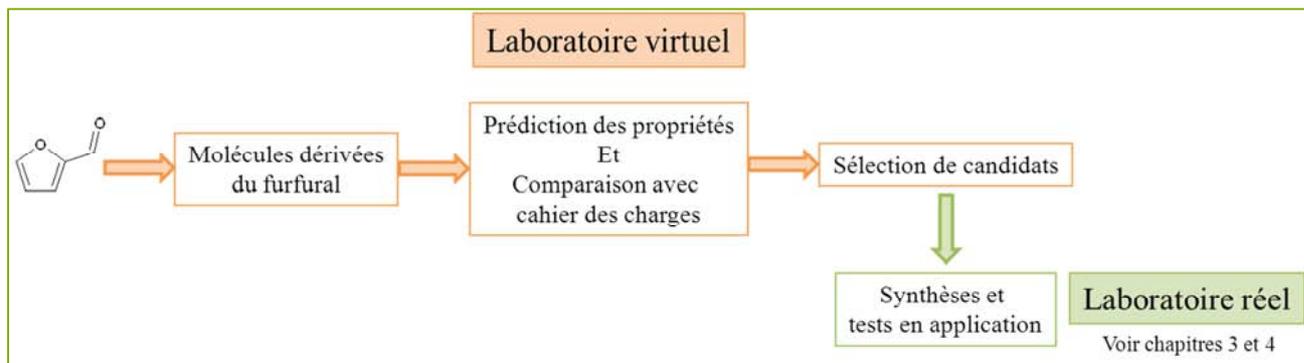


Figure 2-21 : Déroulement de la démarche prédictive.

2.4.2.a. Choix des molécules dérivées du furfural

Pour générer des molécules à partir du furfural comme molécule plateforme, nous nous sommes inspirés des résultats de la recherche bibliographique présentée dans le chapitre 1 portant sur le furfural et ses dérivés (acide furoïque, HMF, DMF). Plusieurs familles de composés ont été répertoriées à partir des réactions décrites dans la littérature, sans préjuger dans un premier temps de leur voie de synthèse. Toutes les structures envisagées sont présentées sur la Figure 2-22.

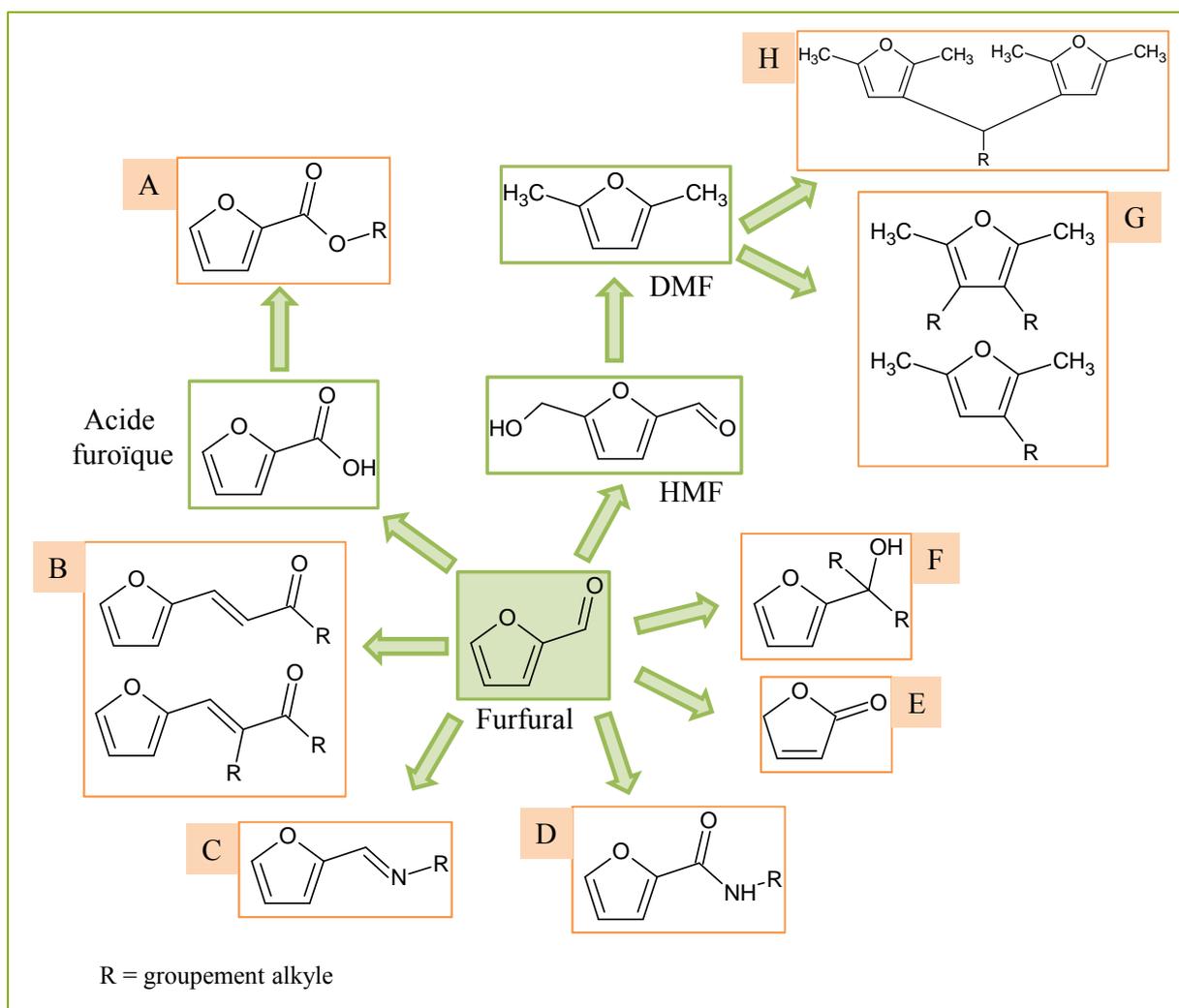


Figure 2-22 : Molécules générées par la méthodologie prédictive.

- Les 2-furoates d'alkyle (A)

Certains furoates d'alkyle sont des produits commerciaux mais nous nous sommes intéressés notamment aux furoates obtenus à partir d'alcools biosourcés. Le groupement alkyle R peut être une chaîne linéaire, ou ramifiée, saturée ou insaturée, avec ou sans substituant cyclique ou aromatique. Le composé obtenu par la réaction de Tischenko (le 2-furoate de furfuryle), a également été envisagé pour notre étude de prédiction des propriétés.

Notons que de nombreux furoates d'alkyle sont recensés comme arômes alimentaires ^[54].

- Les furfurylidène cétones (B)

Ces molécules sont issues de la réaction entre le furfural et une cétone (ou un aldéhyde). Nous nous sommes notamment focalisés sur les molécules obtenues par réaction avec une cétone ou un aldéhyde d'origine naturelle. De tels composés ont précédemment été étudiés au Laboratoire de Chimie Agro-industrielle ^[55].

- Les *N*-alkylfurfurylimines (C)

Pour la génération virtuelle de composés de cette famille à partir d'amines comme réactifs, nous avons tenu compte de la toxicité de ces amines ainsi que de leur facilité de manipulation.

- Les *N*-alkylfurane-2-carboxamides (D)

Des composés dont la chaîne R est linéaire ou ramifiée, monosubstituée ou disubstituée^[56] ont été proposés pour la prédiction de leurs propriétés. Notons que l'état physique de l'amine de départ a été pris en compte en vue de la synthèse de ces composés.

- La furanone (E)

La furanone est un composé obtenu par oxydation du furfural^[57].

- Les furfuols (F)

Les furfuols sont obtenus par réaction des 2-furoates d'alkyle avec des composés organométalliques^[58].

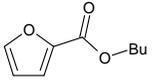
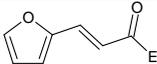
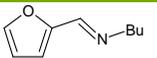
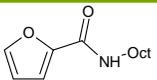
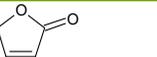
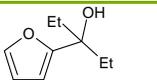
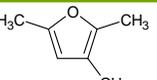
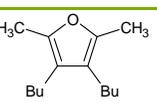
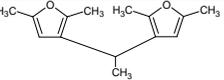
- Les dérivés du DMF (G et H)

A partir de la structure du DMF des dérivés mono-alkylés^[59] ou di-alkylés^[60] peuvent être proposés. Des molécules comportant deux motifs DMF ont également été répertoriées dans la littérature^[61].

2.4.2.b. Prédiction des propriétés et sélection

Pour chaque famille de dérivés du furfural suggérée, les propriétés de plusieurs molécules ont été prédites en prenant soin de faire varier la nature de la chaîne carbonée des groupements alkyles R (linéaires ou ramifiées), sa longueur et le nombre d'insaturation. Au final, les propriétés d'environ 200 molécules ont été prédites avec l'outil IBSS et/ou d'autres outils de prédiction présentés en 2.2.2.b, et comparées à celles fixées dans le cahier des charges. Le Tableau 2-18 présente, à titre d'exemples, les résultats obtenus avec le logiciel IBSS en mode évaluation de propriétés, pour une molécule de chaque famille.

Tableau 2-18 : Propriétés prédites par IBSS pour une sélection de molécules issues des diverses familles étudiées.

Familie	Molécule	I	T	Tri	RED				Point de fusion (°C)	Température d'ébullition (°C)	Pression de vapeur saturante (Pa)	Point éclair (°C)	BCF	Log Kow	CL50 (mg.L ⁻¹)	
					DGEBA	TGPA	Novolac	Palatal								
A		1,22	0,9	0,71	0,66	0,09	0,71	0,54	17	220	4,8	93	1,21	2,2	4,8	
B		0,99	0,68	0,7	0,61	0,16	0,64	0,41	18	215	15,5	75	0,94	1,4	4,2	
C		2,58	2,18	0,53	0,75	0,51	0,95	1,07	108	201	2,7	35	1,83	2,7	na	
D		0,91	0,62	0,63	0,53	0,27	0,6	0,29	121	348	9,2E-23	70	2,10	3,5	5,5	
E		1,08	1,49	0,89	0,42	0,73	0,61	0,41	-1	138	2650	36	0,40	0,4	1,4	
F		1,17	1,91	1,24	0,85	0,54	0,81	0,75	35	215	4,3	96	1,00	1,7	3,6	
G		1,70	1,18	0,80	0,79	0,17	0,86	0,79	-56	128	89,6	20	1,06	1,9	3,3	
G		2,63	1,49	0,64	0,84	0,49	1,04	1,13	51	300	na	na	na	na	na	
H		1,42	0,84	0,69	0,69	0,07	0,76	0,62	104	350	na	na	na	na	na	
Cible cahiers des charges					< 1				< 0	100 < ... < 250		< 10	> 61	< 500	< 3	> 100

Actifs : I = imidaclopride, T = tébuconazole, Tri = trifluralin ; na : propriété non prédite pour cette molécule par IBSS.

La Figure 2-23 présente l'arbre de décision pour la sélection des molécules après comparaison de leurs propriétés prédites à celles définies dans le cahier des charges (CDC).

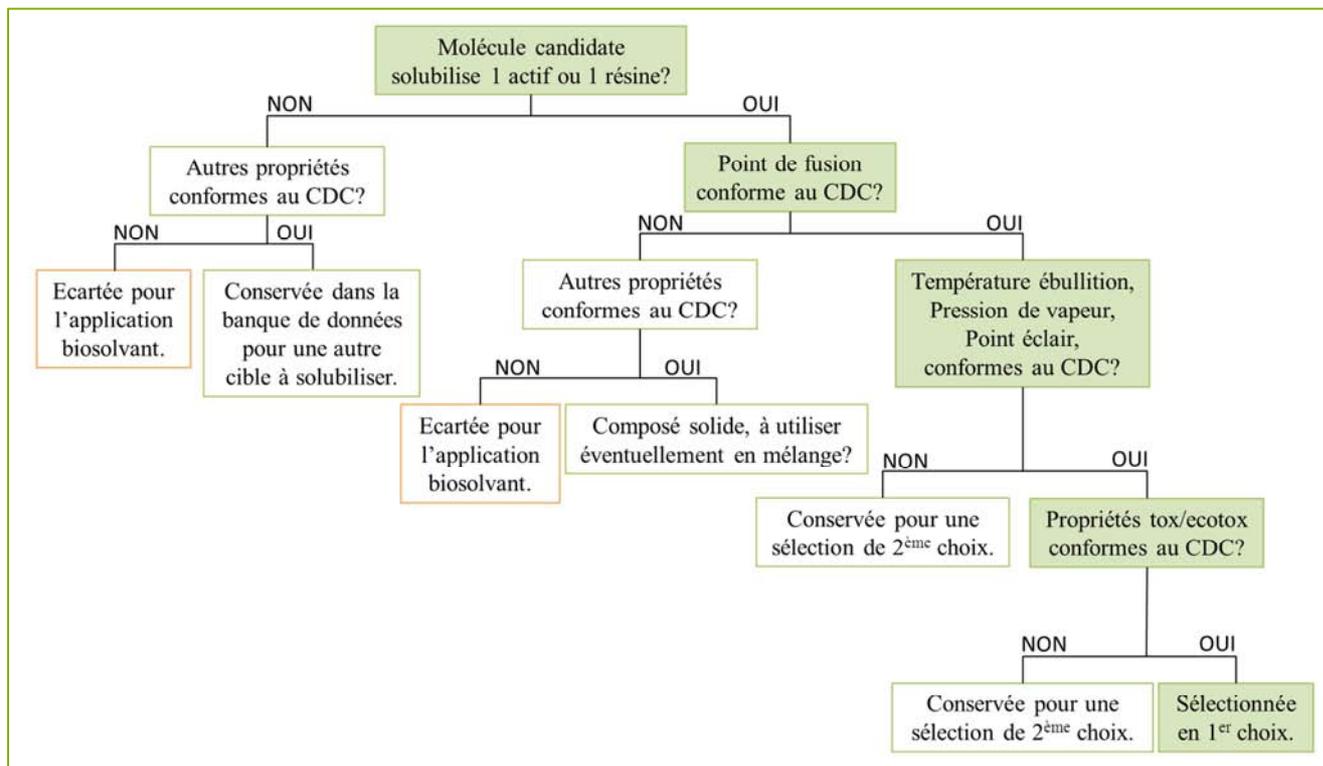


Figure 2-23 : Arbre de décision pour la sélection des molécules d'après la démarche prédictive.

La prédiction du point de fusion étant peu précise, les molécules dont le point de fusion prédit est inférieur à 20 °C sont retenues. Ce cheminement a conduit à la sélection des quatre molécules suivantes (Figure 2-24), dont la synthèse et les tests applicatifs sont respectivement présentés aux chapitres 3 et 4.

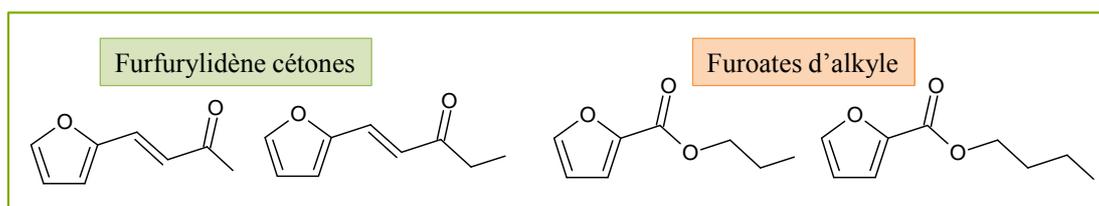


Figure 2-24 : Molécules dérivées du furfural sélectionnées par la démarche prédictive.

Les furfurylimines et les furane-2-carboxamides n'ont pas fait l'objet du premier choix, d'après la méthodologie prédictive. Elles répondent néanmoins à une partie des exigences du cahier des charges notamment en matière de propriétés de solubilité et ont donc été également transférées au laboratoire réel (chapitres 3 et 4).

2.4.3. Démarche de formulation inverse appliquée au fragment furanique

Le logiciel IBSS a été utilisé pour générer des structures de solvant convenables pour chaque soluté cible du cahier des charges de Rhodia-Solvay. Toutes les spécifications des cahiers des charges correspondants ont été entrées dans le logiciel IBSS. Le fragment furanique a également été imposé comme donnée. A partir de ces « intrants », le travail du laboratoire virtuel IBSS permet alors de générer des molécules répondant directement à chacun des cahiers des charges (Figure 2-25).

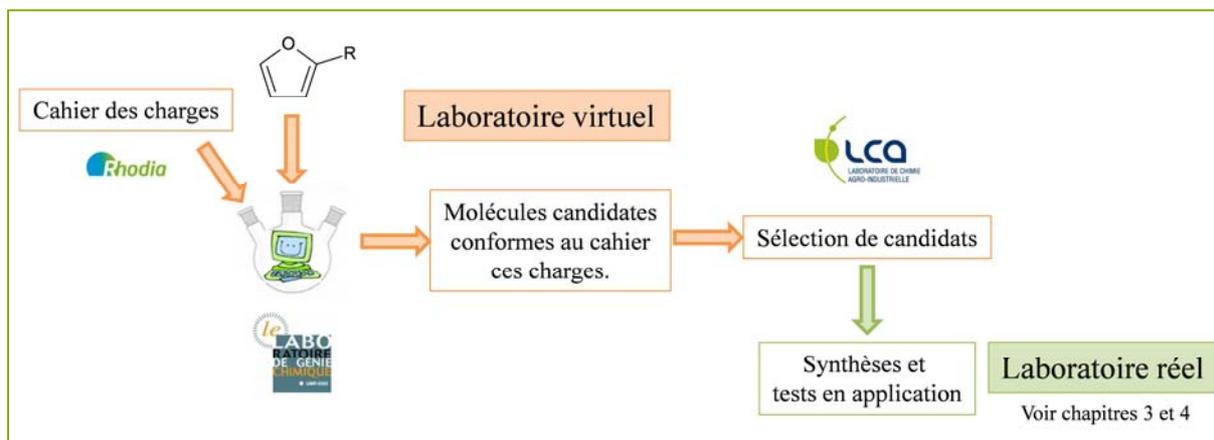


Figure 2-25 : Déroulement de la formulation inverse.

La durée d'une recherche de structure varie entre quelques minutes et plusieurs heures suivant le paramétrage du logiciel IBSS. Les recherches de structures menées par le LCA ont duré seulement quelques minutes car IBSS était paramétré de la manière suivante : peu de générations et des populations de taille raisonnable (100 molécules générées par recherche). Ces structures sont classées par IBSS selon leur niveau de performance par rapport aux exigences du cahier des charges. Ce classement dépend également des facteurs de pondération qu'il est possible d'appliquer aux différentes propriétés prédites (« Weight », Tableau 2-6). Les propriétés et les paramètres associés sont donnés dans le Tableau 2-19.

Tableau 2-19 : Paramétrage du logiciel IBSS pour la recherche de structures.

Propriété	Target value	Weight	Tolerance	Corresponding Performance
Poids moléculaire	< 250 g.mol ⁻¹	1	10	0,8
Point de fusion	< 0 °C	1	10	0,8
Température d'ébullition	> 100 °C	1	3	0,8
Point éclair	> 61 °C	1	3	0,8
Pression de vapeur	< 0,0001 bar	1	0,00005	0,8
RED	0	4	0,1	0,8
CL50	> 100 mg.L ⁻¹	1	5	0,8
BCF	< 500	1	-	0,8
Log Kow	< 3	1	1	0,8

Les résultats du classement sont enfin analysés par le chimiste en vue d'un éventuel passage au laboratoire réel.

Parmi les molécules suggérées par la démarche de formulation inverse, on retrouve les molécules qui ont été sélectionnées à l'issue de la démarche prédictive. Mais cette sélection est enrichie par de nouvelles molécules (Figure 2-26) dont les synthèses et les tests applicatifs sont présentés aux chapitres 3 et 4.

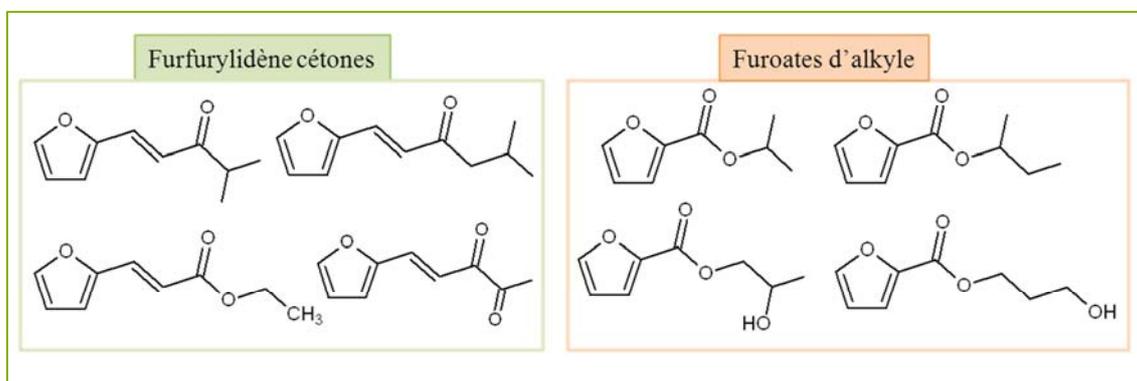


Figure 2-26 : Molécules sélectionnées par la démarche de formulation inverse.

2.5. Récapitulatif des molécules générées dans le laboratoire virtuel et présentation de leurs propriétés prédites.

2.5.1. Molécules transférées au laboratoire réel

Les molécules transférées au laboratoire réel après la mise en œuvre des démarches prédictive et de formulation inverse sont récapitulées dans la Figure 2-27. Elles sont issues de

quatre familles dérivées du furfural : les furfurylidène cétones, les 2-furoates d'alkyle, les furfurylimines et les furane-2-carboxamides.

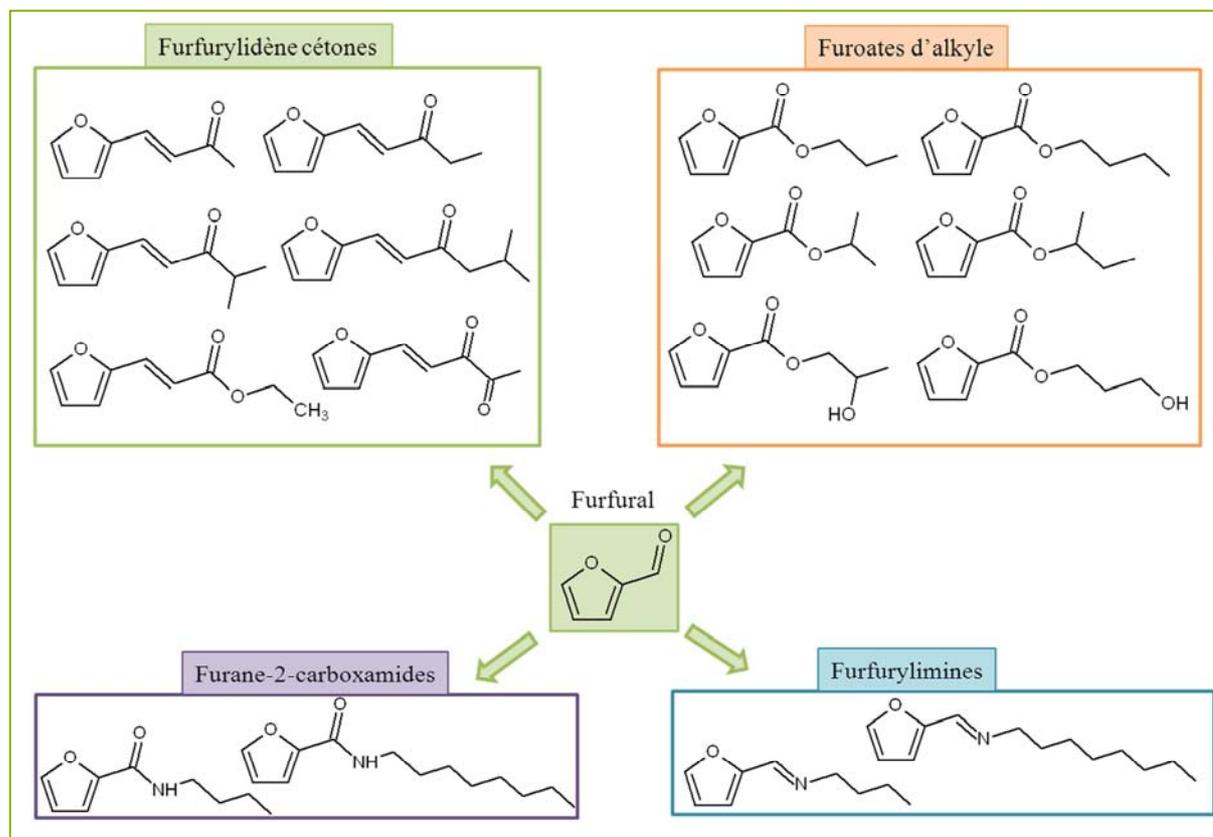


Figure 2-27 : Molécules dérivées du furfural sélectionnées par les démarches prédictive et de formulation inverse.

2.5.2. Propriétés prédites par les différents outils

Les outils de prédiction de propriétés présentés dans ce chapitre en 2.2.2.b ont tous été appliqués à l'ensemble de ces molécules dans le laboratoire virtuel, que ce soit lors de la démarche prédictive ou après la formulation inverse pour éventuellement valider les prédictions de IBSS (en utilisant d'autres outils de prédiction avec des modèles de propriétés différents) mais surtout pour compléter les propriétés non évaluées dans IBSS (caractère cancérigène et biodégradabilité par exemple).

Les résultats des prédictions des caractéristiques physico-chimiques, des propriétés de solubilité et des propriétés toxicologiques et écotoxicologiques, issues des logiciels IBSS, HSPiP, PBT, Sparc, Epi suite, Tox predict et VEGA sont rassemblées dans l'Annexe A.

Les résultats de la modélisation des dérivés du furfural par l'outil COSMO-RS, effectuée par l'équipe du CMF de Lille, sont rassemblés ci-dessous (Figure 2-28 à 30).

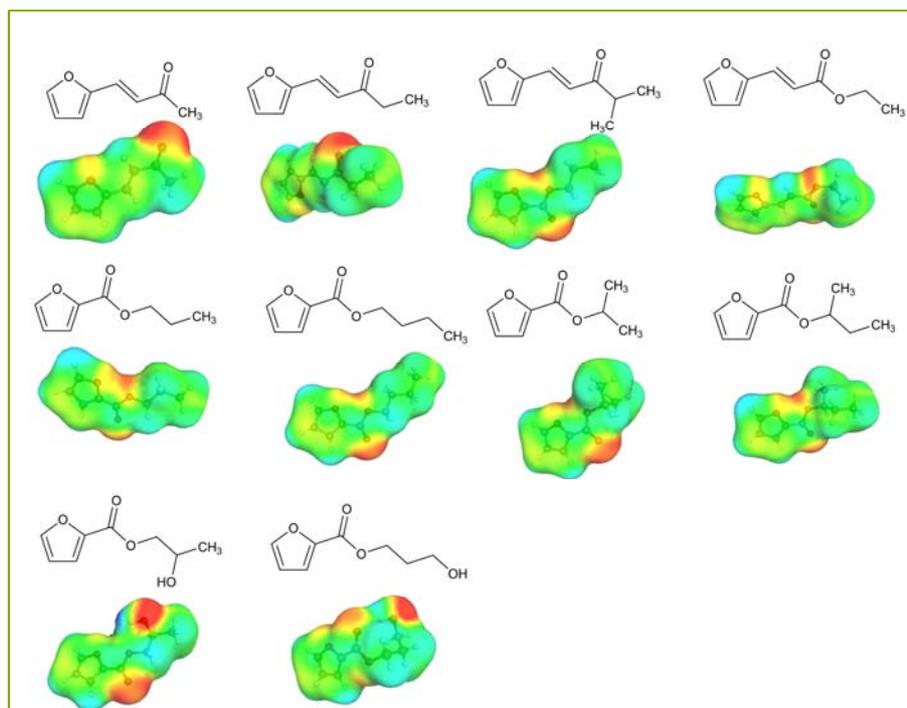


Figure 2-28 : Surfaces de densité de charges calculées avec le logiciel COSMO-RS.

A partir de ces surfaces de densité de charges, le logiciel COSMO-RS fournit les sigma potentiels (Figure 2-29).

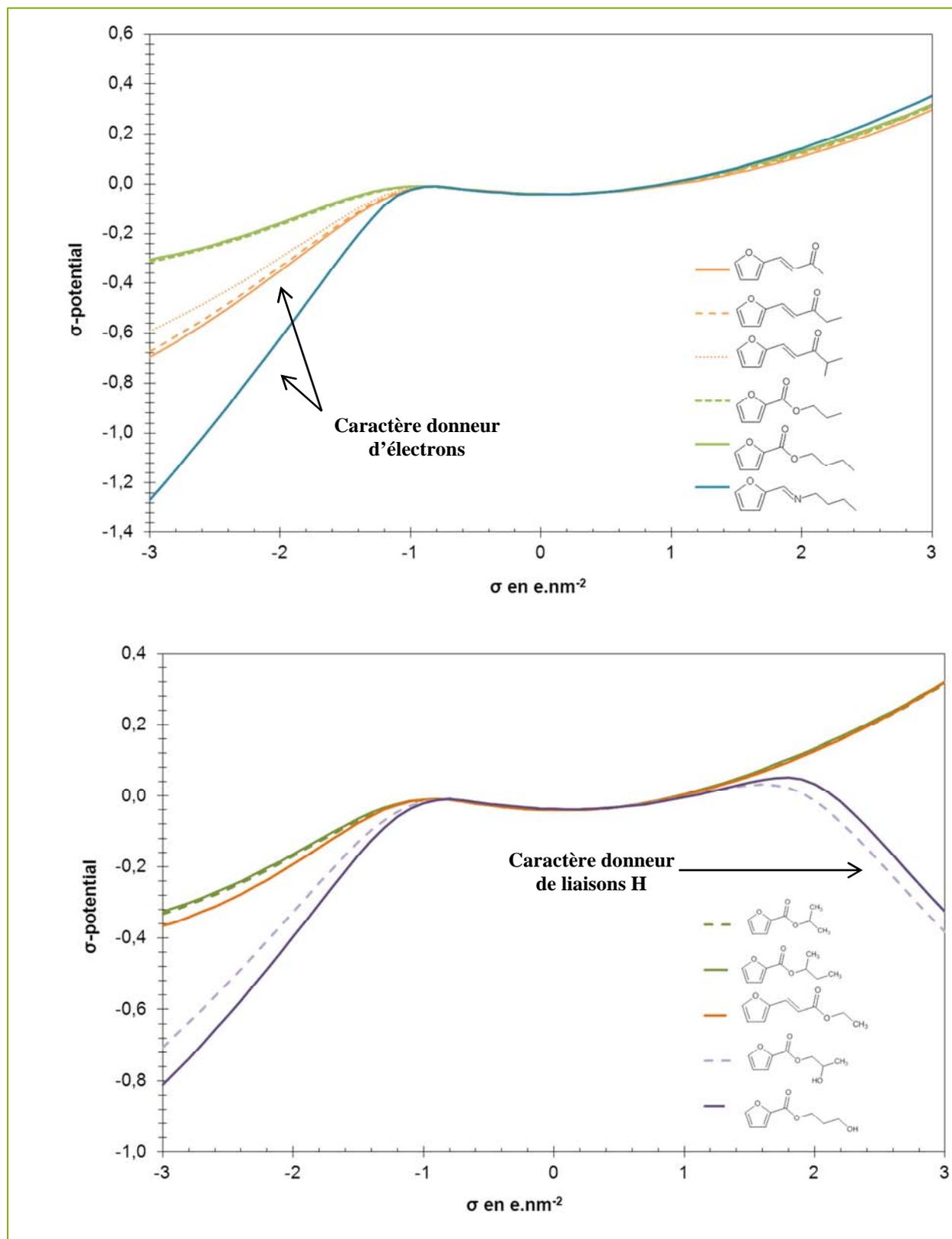


Figure 2-29 : Sigma potentiels des dérivés du furfural.

D'après ces sigma potentiels, les furfurylidène cétones sont donneurs d'électrons. La N-butylfurfurylimine est fortement donneuse d'électron. Les furoates d'hydroxyalkyle (courbes violettes) sont quant à eux à la fois donneurs d'électrons et donneurs de liaisons hydrogènes.

Combinés aux sigma profils des actifs phytosanitaires, les sigma potentiels des dérivés du furfural permettent de déterminer les potentiels chimiques (μ_{solv}) des actifs dans les molécules étudiées (Figure 2-30).

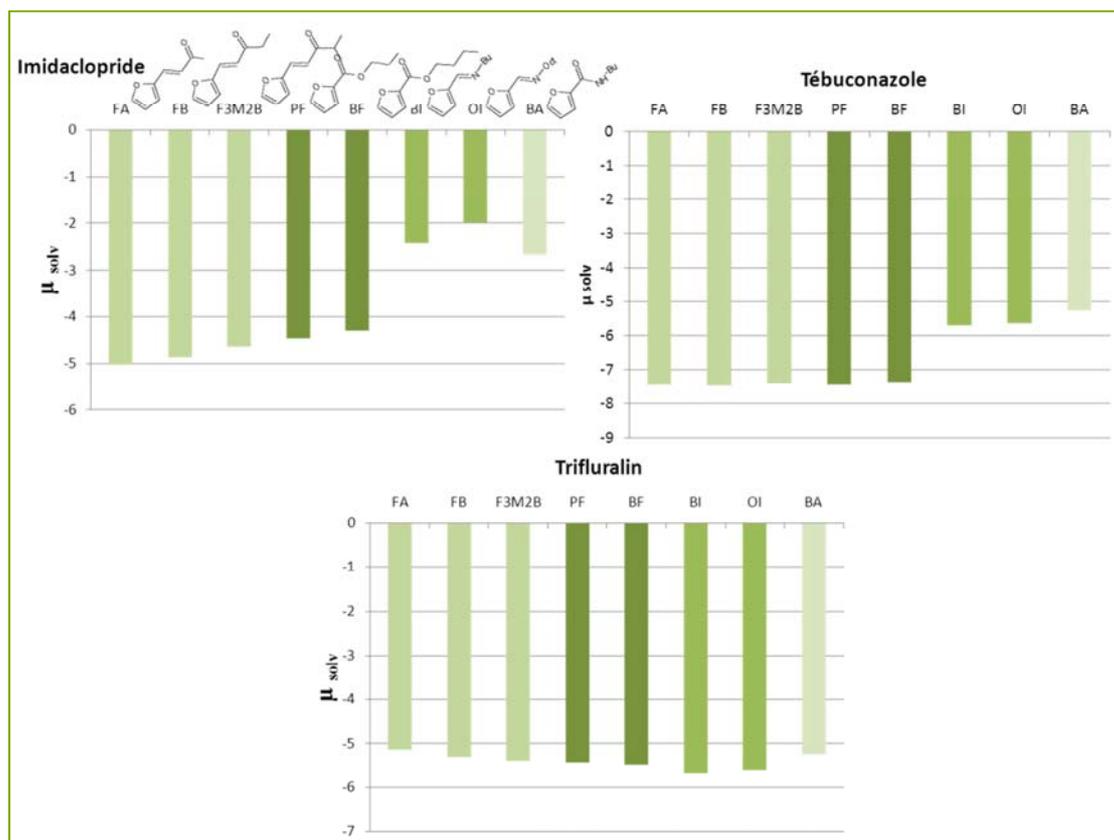


Figure 2-30 : Potentiels chimiques (μ_{solv}) des actifs dans des dérivés du furfural.

Les potentiels chimiques des actifs dans les solvants dérivés du furfural permettent de prédire la solubilité. Ces données seront comparées aux valeurs de solubilité mesurées expérimentalement, dans le chapitre 4.

2.5.3. Création de « cartes d'identité » des molécules transférées au laboratoire réel.

La mise en œuvre des deux approches (en prédiction et en formulation inverse) a généré une quantité importante d'informations (plusieurs sources de prédiction, grand nombre de molécules générées et évaluation de leurs propriétés). C'est pourquoi un document uniformisé sous forme de « carte d'identité » a été élaboré pour chacun des biosolvants

candidats. Ce document rassemble des informations générales collectées sur la molécule lors des démarches de substitution mises en œuvre, à savoir :

- la molécule et les informations de base associées (numéro CAS, masse moléculaire...),
- un récapitulatif chiffré de l'état de l'art effectué,
- les valeurs des propriétés prédites par divers outils,
- le positionnement dans l'espace de Hansen et les RED par rapport aux applications cibles,
- la méthodologie qui a conduit à la génération de cette molécule,
- les sources commerciales si existantes,
- et une voie de synthèse proposée.

Un exemple est donné en Annexe B.

2.6. Conclusion

La recherche de solvants verts a été définie comme une des priorités de l'industrie chimique. Différentes méthodologies de substitution de solvants, décrites dans ce chapitre, peuvent être mises en pratique parmi lesquelles il convient de citer deux démarches faisant appel à la prédiction de propriétés : la méthodologie prédictive et la formulation inverse. Ces deux méthodologies de substitution tendent à remplacer la traditionnelle démarche « essais et erreurs » puisqu'elles permettent un gain de temps et sont plus économiques. En effet, seules les molécules dont les propriétés (prédites) s'avèrent conformes au cahier des charges visé sont testées dans les conditions de l'application voire même synthétisées si elles n'existent pas commercialement. Les démarches en prédiction et en formulation inverse s'appuient toutes les deux sur la prédiction des caractéristiques physico-chimiques, des propriétés de solubilité, toxicologiques et éco-toxicologiques des molécules envisagées à l'aide d'outils informatiques basés sur des modèles de propriétés.

La démarche de formulation inverse est toutefois la plus complète car elle permet de générer et de classer des structures en fonction d'un niveau de performance prédit pour l'application ciblée. Dans le cadre du développement de cette méthodologie, le LGC de Toulouse a conçu un nouvel outil IBSS que nous avons pu utiliser pour trouver de nouveaux solvants d'actifs phytosanitaires et de résines.

L'application des méthodologies prédictive et de formulation inverse aux deux cas d'étude proposés par Rhodia-Solvay a permis d'identifier au total seize molécules candidates dérivées du furfural. Leur transfert du laboratoire virtuel vers le laboratoire réel débutera avec les

synthèses des composés, présentées dans le chapitre suivant. Les tests applicatifs qui permettront de vérifier la prédiction des propriétés seront abordés dans le chapitre 4.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. De Caro, P. and Thiebaud-Roux, S., Biosolvants, *Ed. Techniques de l'ingénieur*, **2008**, IN 102.
2. Anastas, P.T. and Warner, J.C., *Green chemistry: theory and practice*. **1998**, New York: Oxford University Press. 148 pages.
3. Kamlet, M.J., Abboud, J.L.M., Abraham, M.H., and Taft, R.W., Linear solvation energy relationships. 23. A comprehensive collection of the solvatochromic parameters, π^* , α , and β , and some methods for simplifying the generalized solvatochromic equation, *The Journal of Organic Chemistry*, **1983**, 48(17), 2877-2887.
4. Hildebrand, R.L. and Scott, J.H., *The solubility of non electrolytes*. Vol. 3. **1950**.
5. Durand, M., Molinier, V., Kunz, W., and Aubry, J.-M., Classification of organic solvents revisited by using the COSMO-RS approach, *Chemistry – A European Journal*, **2011**, 17(18), 5155-5164.
6. Moity, L., Durand, M., Benazzouz, A., Pierlot, C., Molinier, V., and Aubry, J.-M., Panorama of sustainable solvents using the COSMO-RS approach, *Green Chemistry*, **2012**, 14(4), 1132-1145.
7. Piang Song, W., Étude des propriétés de l'acide aconitique et des dérivés obtenus par transformations chimiques, Thèse de doctorat Université de La Réunion, **2011**.
8. Medina-Gonzalez, Y., Thiebaud-Roux, S., De-Caro, P., Hernandez-Ochoa, L., and Mouloungui, Z., The role of co-additive on epoxy resin pre-polymers solubilization in supercritical CO₂, *The Journal of Supercritical Fluids*, **2006**, 38(1), 13-17.
9. Bégin, D. and Gérin, M., Substitution des solvants. Etude de cas d'implantation, *Institut de recherche Robert-Sauvé en santé et sécurité du travail*, **2001**, Montréal.
10. Bégin, D. and Gérin, M., La substitution des solvants par le lactate d'éthyle, *Bilans de connaissances, Université de Montréal (IRSST)*, **2005**.
11. Moity, L., Conception, modélisation et caractérisation de solvants agro-sourcés, Thèse de doctorat Laboratoire de chimie moléculaire et de formulation, Lille, **2013**.
12. Marrero, J. and Gani, R., Group-contribution based estimation of pure component properties, *Fluid Phase Equilibria*, **2001**, 183-184, 183-208.
13. Reid, R.C., Prausnitz, J.M., and Poling, B.E., *The properties of gases and liquids*. Chapter 2. **1987**, NY: McGraw-Hill, Inc.
14. Gold, P.I. and Ogle, G.J., Estimating thermophysical properties of liquids. Part 4 - Boiling, freezing and triple-point temperatures, *Chem. Eng*, **1969**, 76, 119.
15. Joback, K.G. and Reid, R.C., Estimation of pure-component properties from group-contributions, *Chemical Engineering Communications*, **1987**, 57(1-6), 233-243.
16. Stein, S.E. and Brown, R.L., Estimation of normal boiling points from group contributions, *Journal of Chemical Information and Computer Sciences*, **1994**, 34(3), 581-587.
17. *Advanced Chemistry Development (ACD/Labs) Software V11.02* (© 1994-2013 ACD/Labs). [dernier accès 26 September 2013]; Disponible sur: <http://www.acdlabs.com/products/percepta/predictors.php>.
18. Hilal, S.H., Karickhoff, S.W., and Carreira, L.A., Prediction of the vapor pressure boiling point, heat of vaporization and diffusion coefficient of organic compounds, *QSAR & Combinatorial Science*, **2003**, 22(6), 565-574.
19. Catoire, L., Paulmier, S., and Naudet, V., Estimation of closed cup flash points of combustible solvents blends, *J. Phys. Chem.*, **2006**, 35(1), 9-14.
20. Yamamoto, H. [dernier accès 26 September 2013]; Disponible sur: <http://pirika.com/>.

21. Riedel, L., Eine neue universelle Dampfdruckformel Untersuchungen über eine Erweiterung des Theorems der übereinstimmenden Zustände. Teil I, *Chemie Ingenieur Technik*, **1954**, 26(2), 83-89.
22. Lyman, W.J., Reehl, W.F., and Rosenblatt, D.H., *Handbook of Chemical Property Estimation Methods*. **1990**, Washington, DC: American Chemical Society.
23. Lyman, W.J., *Environmental Exposure From Chemicals. Volume I*. **1985**, Boca Raton, FL: Neely, W.B. and Blau, G.E. (eds), CRC Press.
24. Yamada, T. and Gunn, R.D., saturated liquid molar volumes. Rackett equation, *Journal of Chemical & Engineering Data*, **1973**, 18(2), 234-236.
25. Yen, L.C. and Woods, S.S., A generalized equation for computer calculation of liquid densities, *AIChE Journal*, **1966**, 12(1), 95-99.
26. Hilal, S.H., Saravananaraj, A.N., Whiteside, T., and Carreira, L.A., Calculating physical properties of organic compounds for environmental modeling from molecular structure, *Journal of Computer-Aided Molecular Design*, **2007**, 21(12), 693-708.
27. Hukkerikar, A.S., Sarup, B., Ten Kate, A., Abildskov, J., Sin, G.r., and Gani, R., Group-contribution+ (GC+) based estimation of properties of pure components: Improved property estimation and uncertainty analysis, *Fluid Phase Equilibria*, **2012**, 321(0), 25-43.
28. Marrero, J. and Gani, R., Group-contribution-based estimation of octanol/water partition coefficient and aqueous solubility, *Industrial & Engineering Chemistry Research*, **2002**, 41(25), 6623-6633.
29. Meylan, W.M., Howard, P.H., and Boethling, R.S., Improved method for estimating water solubility from octanol/water partition coefficient, *Environmental Toxicology and Chemistry*, **1996**, 15(2), 100-106.
30. Meylan, W.M. and Howard, P.H., *Validation of water solubility estimation methods using log Kow for application in PCGEMS & EPI*. **1994**, Washington, DC: prepared for Robert S. Boethling, U.S. Environmental Protection Agency, Office of Pollution Prevention and Toxics, ; prepared by Syracuse Research Corporation, Environmental Science Center, Syracuse.
31. Hilal, S.H., Karickhoff, S.W., and Carreira, L.A., Prediction of the solubility, activity coefficient and liquid/liquid partition coefficient of organic compounds, *QSAR & Combinatorial Science*, **2004**, 23(9), 709-720.
32. Conte, E., Martinho, A., Matos, H.A., and Gani, R., Combined Group-Contribution and Atom Connectivity Index-Based Methods for Estimation of Surface Tension and Viscosity, *Industrial & Engineering Chemistry Research*, **2008**, 47(20), 7940-7954.
33. Meylan, W.M. and Howard, P.H., Computer estimation of the Atmospheric gas-phase reaction rate of organic compounds with hydroxyl radicals and ozone, *Chemosphere*, **1993**, 26(12), 2293-2299.
34. Boethling, R.S., Howard, P.H., Meylan, W., Stiteler, W., Beauman, J., and Tirado, N., Group contribution method for predicting probability and rate of aerobic biodegradation, *Environmental Science & Technology*, **1994**, 28(3), 459-465.
35. Meylan, W.M., Howard, P.H., Boethling, R.S., Aronson, D., Printup, H., and Gouchie, S., Improved method for estimating bioconcentration/bioaccumulation factor from octanol/water partition coefficient, *Environmental Toxicology and Chemistry*, **1999**, 18(4), 664-672.
36. EPA (United States Environmental Protection Agency). [dernier accès 27 September 2013]; Disponible sur: <http://www.epa.gov/oppt/newchems/tools/21ecosar.htm>.
37. Meylan, W.M. and Howard, P.H., Estimating octanol-air partition coefficients with octanol-water partition coefficients and Henry's law constants, *Chemosphere*, **2005**, 61, 640-644.

38. Martin, T.M. and Young, D.M., Prediction of the Acute Toxicity (96-h LC50) of Organic Compounds to the Fathead Minnow (*Pimephales promelas*) Using a Group Contribution Method, *Chemical Research in Toxicology*, **2001**, *14*(10), 1378-1385.
39. Patlewicz, G., Jeliaskova, N., Safford, R.J., Worth, A.P., and Aleksiev, B., An evaluation of the implementation of the Cramer classification scheme in the Toxtree software, *SAR and QSAR in Environmental Research*, **2008**, *19*(5-6), 495-524.
40. Veith, G.D. and Konasewich, D.E., *Structure-activity correlations in studies of toxicity and bioconcentration with aquatic organisms*. **1975**, Windsor/Ontario: Great Lakes research advisory Board.
41. Dimitrov, S., Dimitrova, N., Parkerton, T., Comber, M., Bonnell, M., and Mekenyan, O., Base-line model for identifying the bioaccumulation potential of chemicals, *SAR and QSAR in Environmental Research*, **2005**, *16*(6), 531-554.
42. Cassano, A., Manganaro, A., Martin, T., Young, D., Piclin, N., Pintore, M., Bigoni, D., and Benfenati, E., CAESAR models for developmental toxicity, *Chemistry Central Journal*, **2010**, *4*(Suppl 1), S4.
43. Gerberick, G.F., C.A., R., and P.S., K., Compilation of historical local lymph node data for evaluation of skin sensitization alternative methods, *Dermatitis*, **2005**, *16*, 157-202.
44. Ferrari, T. and Gini, G., An open source multistep model to predict mutagenicity from statistical analysis and relevant structural alerts, *Chemistry Central Journal*, **2010**, *4*(Suppl 1), S2.
45. Fjodorova, N., Vracko, M., Novic, M., Roncaglioni, A., and Benfenati, E., New public QSAR model for carcinogenicity, *Chemistry Central Journal*, **2010**, *4*(Suppl 1), S3.
46. Sherman, Chin, Huilbers, and Garcia-Valls, H., Solvent replacement for green processing, *Environmental Health Perspectives*, **1998**, *106*, 253-271.
47. Sinha, M., Achenie, L.E.K., and Ostrovsky, G.M., Environmentally benign solvent design by global optimization, *Computers and Chemical Engineering*, **1999**, *23*, 1381-1394.
48. Constantinou, L., Bagherpour, K., Gani, R., Klein, J.A., and Wu, D.T., Computer aided product design: problem formulations, methodology and applications, *Computers & Chemical Engineering*, **1996**, *20*(6-7), 685-702.
49. Maranas, C.D., Optimization accounting for property prediction uncertainty in polymer design, *Computers & Chemical Engineering*, **1997**, *21*, Supplement(0), S1019-S1024.
50. Heintz, J., Systemic approach and decision process for sustainability in chemical engineering: Application to computer aided product design, Thèse de doctorat Laboratoire de Génie Chimique, UMR 5503 - Département Procédés et Systèmes Industriels, **2012**.
51. Heintz, J., Gerbaud, V., and Belaud, J.-P., Models driven conception of an inverse formulation software tool, *21st European Symposium on Computer Aided Process Engineering*, **2011**, 1608-1612.
52. Heintz, J., Touche, I., Teles dos Santos, M., and Gerbaud, V., An integrated framework for product formulation by computer aided mixture design, *Computer-aided chemical engineering*, **2012**, *30*, 702-706.
53. Charlemagne, D., Apport de la lipochimie à l'industrie phytosanitaire, *Oléagineux, Corps gras, Lipides*, **1999**, *6*(5), 401-404.
54. EFSA, Furfuryl and furan derivatives with and without additional side-chain substituents and heteroatoms from chemical group 14, *EFSA Journal*, **2005**, 215.

55. Riad, A. and Mouloungui, Z., Hydroxymethylation of heterocycles through paraformaldehydes in weakly hydrated organic medium with ion-exchange resins as catalyst, *PhD INPT Toulouse, France*, **1989**.
56. Nakamura, M., Takahashi, I., Yamada, S., Dobashi, Y., and Kitagawa, O., Intramolecular Diels-Alder reaction of N-allyl 2-furoyl amides: effect of steric strain and amide rotational isomerism, *Tetrahedron Letters*, **2011**, 52(1), 53-55.
57. Gassama, A., Ernenwein, C., and Hoffmann, N., Synthesis of surfactants from furfural derived 2[5H]-furanone and fatty amines, *Green Chemistry*, **2010**, 12(5), 859-865.
58. Martel, F., Rauter, A.P., Vogel, P., Queneau, Y., Estrine, B., Plantier-Royon, R., Hoffmann, N., and Portella, C., *Development of agriculture left-overs: fine organic chemicals from wheat hemicellulose-derived pentoses*, in *Carbohydrates in Sustainable Development I*. 2010, Springer Berlin / Heidelberg, p. 79-115.
59. Ballini, R., Bosica, G., Fiorini, D., and Giarlo, G., Synthesis of 3-alkyl-2,5-dimethylfuran derivatives by indirect alkylation of 2,5-dimethylfuran with aliphatic nitrocompounds, *Synthesis*, **2001**, 2001(13), 2003,2006.
60. Minetto, G., Raveglia, L.F., and Taddei, M., Microwave-assisted Paal-Knorr reaction. A rapid approach to substituted pyrroles and furans, *Organic Letters*, **2004**, 6(3), 389-392.
61. Podder, S., Choudhury, J., Roy, U.K., and Roy, S., Dual-reagent catalysis within Ir-Sn domain:highly selective alkylation of arenes and heteroarenes with aromatic aldehydes, *The Journal of Organic Chemistry*, **2007**, 72(8), 3100-3103.

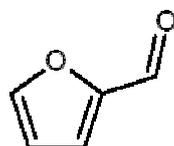
Chapitre 3.

Méthodologies de synthèse des dérivés du furfural

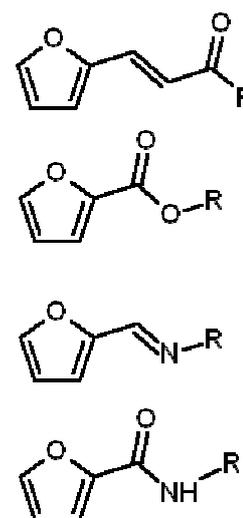
- Synthèse des dérivés du furfural
- Evaluation des indicateurs verts
- Caractérisation des produits de réaction



Rafles de maïs



Furfural



Dérivés du furfural

Chapitre 3. Méthodologies de synthèse des dérivés du furfural

3.1. Voies de synthèse des dérivés du furfural.....	119
3.1.1. Synthèse des Furfurylidène cétones	120
3.1.1.a. Etat de l'art.....	120
3.1.1.b. Etude de l'influence des paramètres expérimentaux sur le rendement et la sélectivité de réaction.....	123
3.1.1.c. Généralisation du protocole à d'autres cétones.....	127
3.1.2. Synthèse des 2-Furoates d'alkyle	129
3.1.2.a. Etat de l'art.....	129
3.1.2.b. Résultats de l'estérification oxydante du furfural.....	131
3.1.3. Synthèse des <i>N</i> -alkylfurfurylimines	133
3.1.3.a. Etat de l'art.....	133
3.1.3.b. Résultats de la condensation du furfural avec des amines primaires.....	134
3.1.4. Synthèse des <i>N</i> -alkylfurane-2-carboxamides	134
3.1.4.a. Etat de l'art.....	134
3.1.4.b. Résultats de l'acylation des amines	135
3.1.5. Production d'échantillons.....	136
3.2. Evaluation des indicateurs verts des synthèses des dérivés du furfural	137
3.2.1. Economie d'atomes	137
3.2.2. Facteur environnemental	138
3.2.2.a. Furfurylidène cétones.....	139
3.2.2.b. Furoates d'alkyle.....	140
3.2.2.c. Furfurylimines	141
3.2.2.d. Furane-2-carboxamides	142
3.2.3. Bilan de l'évaluation des indicateurs verts.....	143
3.3. Conclusion.....	145
3.4. Partie expérimentale	146
3.4.1. Liste des réactifs utilisés.....	146

3.4.2. Les méthodes d'analyse des dérivés du furfural synthétisés.....	147
3.4.2.a. Chromatographie en phase gazeuse	147
3.4.2.b. Résonance magnétique nucléaire.....	147
3.4.2.c. Spectrométrie de masse.....	148
3.4.3. Modes opératoires de synthèse et caractérisation des produits de réaction.....	148
3.4.3.a. Préparation des furfurylidène cétones.....	148
3.4.3.b. Préparation des furoates d'alkyle.....	152
3.4.3.c. Préparation des N-alkylfurfurylimines.....	155
3.4.3.d. Préparation des N-alkylfurane-2-carboxamides	156
REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES.....	158

Ce chapitre décrit les différentes voies de synthèse des molécules candidates, qui ont été sélectionnées d'après les méthodologies de substitution de solvants présentées dans le chapitre 2. Toutes les voies de synthèses envisagées utilisent comme matière première le furfural, synthon biosourcé, obtenu par déshydratation des sucres contenus par exemple dans les rafles de maïs. Pour chacune d'entre elles, nous avons cherché à sélectionner parmi les travaux de la littérature des conditions opératoires simples, sélectives et conformes aux principes de la chimie verte. L'objectif est de synthétiser des biosolvants selon des procédés efficaces, peu coûteux, sûrs et respectueux de l'environnement.

Dans ce chapitre, les différentes transformations chimiques du furfural en furfurylidène cétones, 2-furoates d'alkyle, *N*-alkylfurfurylimines et *N*-alkylfurane-2-carboxamides ont tout d'abord été étudiées (Figure 3-1). Dans un deuxième temps, le calcul des indicateurs verts relatifs à chacune des synthèses mises en œuvre a permis de positionner les procédés utilisés en matière d'éco-conception. Enfin, dans la partie expérimentale ont été présentées les méthodes utilisées pour la synthèse de tous les dérivés du furfural, l'analyse des milieux réactionnels ainsi que la caractérisation des produits.

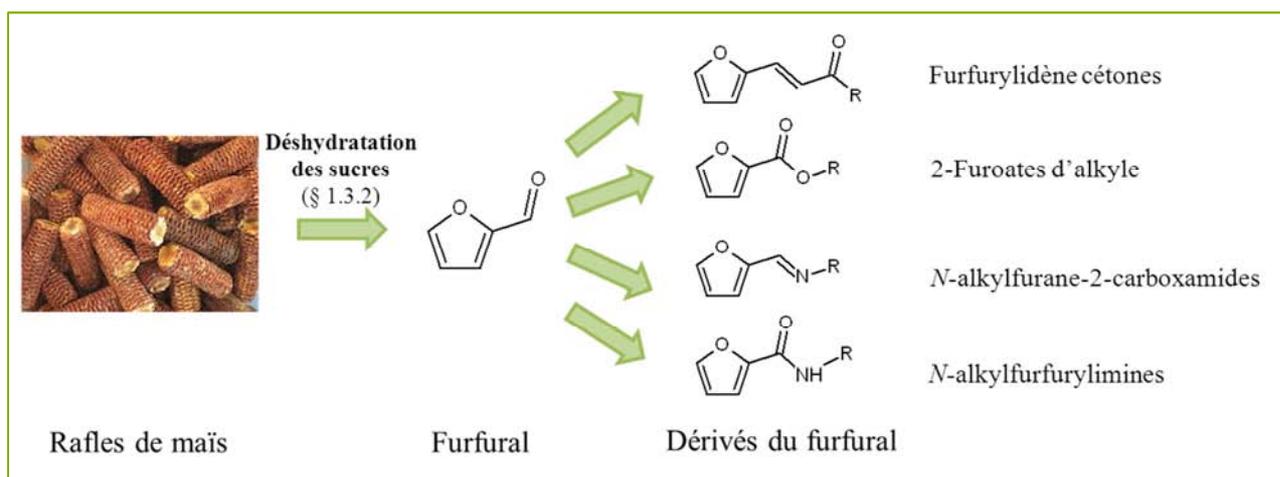


Figure 3-1 : Les transformations chimiques étudiées : de la biomasse jusqu'au bioproduit.

3.1. Voies de synthèse des dérivés du furfural

Pour chaque famille de molécules dérivées du furfural, un état de l'art a permis de dégager un protocole de référence qui a été amélioré. La première voie de synthèse des furfurylidène cétones étudiée a fait l'objet d'une approche d'optimisation facteur par facteur. Pour les autres synthèses, les conditions opératoires de la littérature ont été adaptées.

3.1.1. Synthèse des Furfurylidène cétones

3.1.1.a. Etat de l'art

Dans la littérature, sont décrites différentes méthodes de synthèse des furfurylidène cétones, et notamment du furfurylidène acétone (Tableau 3-1). Elles font toutes appel à une réaction d'aldolisation – crotonisation ou cétolisation – crotonisation. Ce dernier cas a été notre objet d'étude.

La réaction d'aldolisation (ou cétolisation) est l'une des plus utilisées pour former la liaison carbone-carbone. Elle peut être catalysée par une base ou un acide. Cette réaction est utilisée à grande échelle^[1,2] pour la production d'intermédiaires de synthèse et dans l'industrie pharmaceutique, en particulier pour l'obtention de produits optiquement purs.

Dans le cas présent, le mécanisme de la réaction entre le furfural (aldéhyde) et une cétone (Figure 3-2) met en jeu tout d'abord une étape d'énolisation de la cétone pour former l'énolate en milieu basique ou l'énol en milieu acide. Cet intermédiaire réactionnel réagit ensuite avec le furfural par addition nucléophile pour former un β -cétole (β -hydroxycétone). Ce dernier peut alors se déshydrater en milieu acide ou basique pour conduire à une cétone α,β -insaturée (étape de crotonisation).

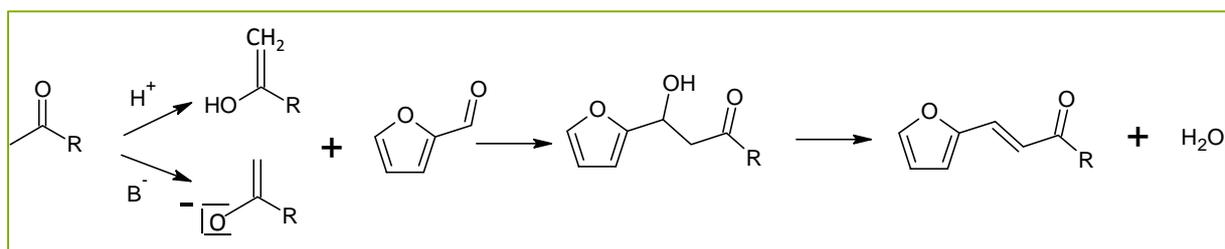
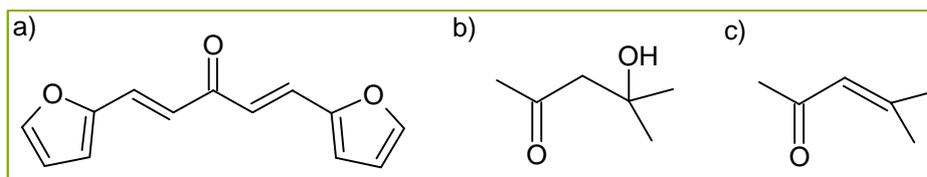


Figure 3-2 : Céto-crotonisation entre le furfural et une cétone.

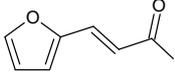
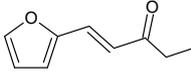
A partir du furfural, ce mécanisme en trois étapes permet de préparer des furfurylidène cétones. Mais, une des difficultés de cette réaction d'aldolisation-crotonisation est la maîtrise des réactions secondaires. En effet, la furfurylidène cétone formée (Figure 3-2) peut réagir à son tour avec le furfural pour conduire à une difurfurylidène acétone (Figure 3-3 a)). Pour limiter cette réaction, un excès de cétone est préconisé. Cependant cet excès peut engendrer la formation de son énolate qui peut réagir sur la cétone elle-même pour donner d'autres produits secondaires (le diacétone alcool et son produit de déshydratation, l'oxyde de mésoxyle, dans le cas de l'acétone).



**Figure 3-3 : a) difurfurylidène acétone ;
b) produit de l'auto-condensation de l'acétone: diacétone alcool, c) oxyde de mésithyle.**

L'oxyde de mésithyle n'a jamais été détecté dans nos synthèses. Cela peut s'expliquer par le fait que l'hydrogène en alpha de la fonction carbonyle n'est pas suffisamment acide pour être éliminé simultanément avec l'hydroxyde (déshydratation).

Tableau 3-1 : Etat de l'art de la synthèse des furfurylidène cétones.

Furfurylidène cétones	Ratios molaires furfural :cétone	Conditions opératoires	Rendements en furfurylidène cétone (%)	Références
	1 : 1		n.d	Dumesic et coll. ^[3]
	1 : 0,5 à 1 : 4		67 à 98	West et coll. ^[4]
	1 : 0,5	Système biphasique : THF/eau-NaCl ; NaOH	97 mélange de furfurylidène acétone et difurfurylidène acétone	Subrahmanyam et coll. ^[5]
	1 : 2,75	NaOH	89	Li et coll. ^[6]
	1 : 1	Eau+éthanol, NaOH	96 difurfurylidène acétone 1 furfurylidène acétone	Fakfakh et coll. ^[7]
	1 : 10	NH ₃ , 80 °C, 12 h	72	Liu et coll. ^[8]
	1 : 6	Oxydes Mg-Al	37 à 57	Liu et coll. ^[8]
	1 : 1	Oxydes Mg-Al 50-100 °C, 1 à 24 h	1 à 20	Ordoñez et coll. ^[9]
	1 : 1	Oxydes Mg-Zr, 120 °C	58	Shen et coll. ^[10]
	1 : 1	Oxydes Mg-Zr, Mg-Al, Ca-Zr	n.d	Faba et coll. ^[11]
	1 : 8	Oxydes Mg-Zr, 60°C	n.d	Sadaba et coll. ^[12]
	1 : 1	[TMHEDA]BF ₄ [*] , 14 h	46	Zhou et coll. ^[13]
	1 : 2	NaOH, 4 h	87	Abeysekera et coll. ^[14]
		1 : 2	NaOH, 4 h	

n.d : non disponible

*[TMHEDA]BF₄ : tétrafluoroborate de *N,N,N',N'*-tetraméthyl-*N'*-hexyl-éthylènediammonium

D'après le Tableau 3-1, la réaction entre le furfural et l'acétone est généralement catalysée par une base telle que l'hydroxyde de sodium^[6,14], en présence ou non d'un solvant (éthanol^[7] ou THF^[3-5]). Les rendements de réaction obtenus dans ces conditions sont plutôt élevés (de l'ordre de 90%).

Des catalyseurs hétérogènes peuvent également être utilisés. A titre d'exemples, nous pouvons citer les oxydes métalliques (MgO, ZrO₂...) ou les métaux (Mg et Al) [8-12]. Cependant, les conditions mises en œuvre requièrent une température de réaction élevée, une étape supplémentaire pour la préparation du catalyseur et offrent des rendements modérés.

Un liquide ionique ([TMHEDA]BF₄) a également été décrit comme catalyseur de réaction [13]. Mais après 14 heures de réaction, le rendement reste faible à 46%.

Notons que cette réaction a également été couplée à l'hydrogénation ; le système catalytique Pd/MgO-ZrO₂ utilisé dans l'eau sous une pression de 10 bars a alors conduit à la formation de furfurylidène acétone hydrogénée avec un rendement de 30% maximum [15].

Par conséquent, nous avons choisi de travailler en catalyse homogène avec une solution aqueuse d'hydroxyde de sodium, et sans faire appel à un tiers solvant. L'effet de quelques paramètres expérimentaux a alors été étudié afin de proposer des conditions favorables à cette réaction de céto-lisation-crotonisation de l'acétone avec le furfural.

3.1.1.b. Etude de l'influence des paramètres expérimentaux sur le rendement et la sélectivité de réaction

Pour l'étude de la réaction du furfural avec l'acétone, nous avons fait varier les paramètres suivants :

- le ratio molaire furfural : acétone,
- la température de réaction,
- la concentration de soude,
- et la durée de réaction.

• Influence du ratio molaire furfural : acétone

Pour cette étude, nous avons fixé les conditions opératoires suivantes, en s'inspirant des résultats de la littérature présentés dans le Tableau 3-1 :

- une quantité de furfural de 0,06 mol (soit 5 mL)
- un volume d'une solution aqueuse d'hydroxyde de sodium à 0,2 mol.L⁻¹ de 30 mL (soit 0,006 mol)
- une réaction à température ambiante
- et une durée de réaction de 2 heures.

La quantité d'acétone introduite dans le milieu réactionnel détermine la composition du brut réactionnel par le biais de la formation de deux produits secondaires : la difurfurylidène

acétone et le diacétone alcool (Figure 3-3). Les résultats de cette étude sont présentés sur la Figure 3-4.

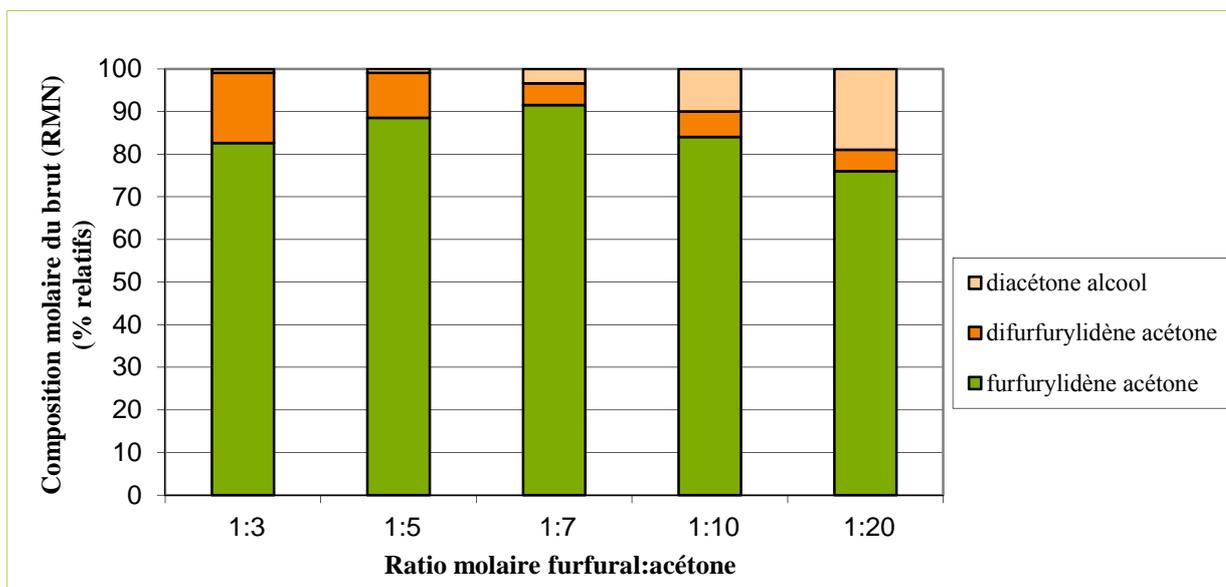


Figure 3-4 : Composition du brut réactionnel en fonction du ratio molaire furfural:acétone.

Selon toute attente, la proportion de diacétone alcool dans le brut réactionnel en fin de synthèse est directement liée à la quantité d'acétone introduite. En effet, la proportion de diacétone alcool dans le brut augmente avec le nombre d'équivalents d'acétone. A l'inverse, la quantité de difurfurylidène acétone formée diminue, puisque la concentration en furfural est plus faible dans le milieu. Les rendements de réaction de ces essais sont tous compris entre 44% et 51% en furfurylidène acétone.

Bien que le pourcentage molaire en difurfurylidène acétone soit plus élevé pour le ratio molaire furfural : acétone de 1 : 3, nous avons préféré sélectionner ce rapport molaire car il permet de former une quantité élevée de furfurylidène acétone, tout en limitant l'excès d'acétone.

- **Influence de la température**

Après avoir fixé le ratio molaire furfural : acétone à 1 : 3, nous avons fait varier la température de réaction entre 0 et 60 °C, les autres paramètres restant identiques par ailleurs.

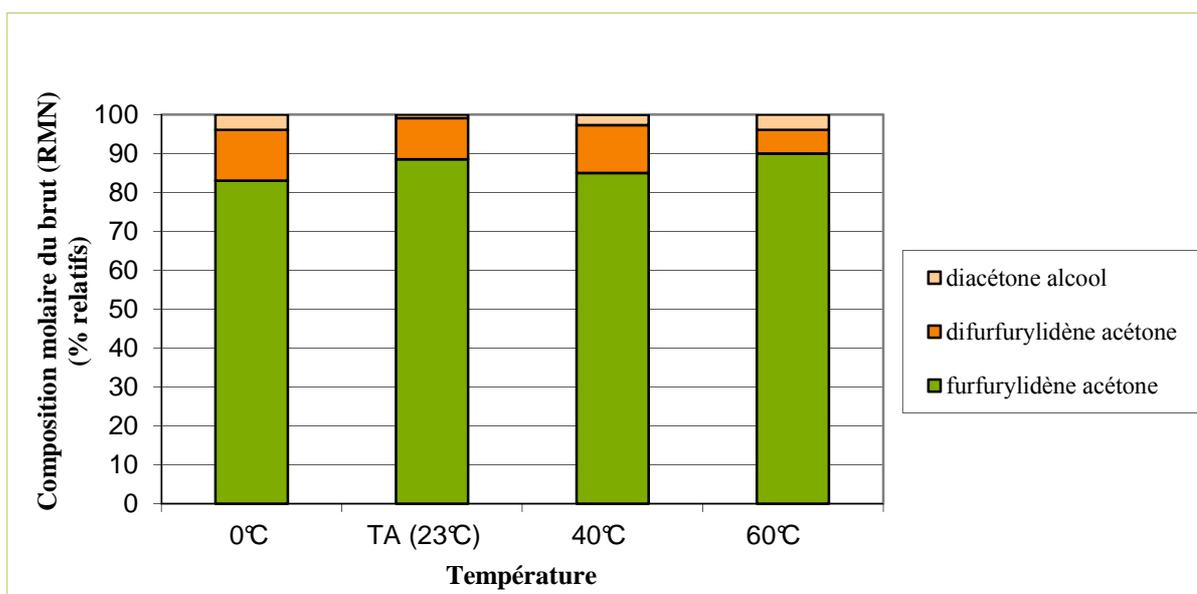


Figure 3-5 : Composition du brut réactionnel en fonction de la température de réaction.

D'après les résultats de la Figure 3-5, nous constatons que la composition du brut réactionnel reste quasiment inchangée quelle que soit la température de réaction. Pour limiter la consommation d'énergie, la température ambiante est alors retenue pour la suite de l'étude.

- **Influence de la charge catalytique**

Le nombre d'équivalents d'hydroxyde de sodium par rapport à la quantité de furfural introduit et la concentration de la soude ont été étudiés.

Tableau 3-2 : Etude de l'influence de la charge catalytique.

[NaOH] (mol.L ⁻¹)	Nombres d'équivalents de NaOH	Compositions molaires (% relatifs)			Rendements en furfurylidène acétone (%)
		Furfurylidène acétone	Difurfurylidène acétone	Diacétone alcool	
0,05	0,1	80	19	1	59
0,2	0,1	81	17	2	54
2,5	0,1	75	17	9	60
2,5	0,4	77	19	4	65
2,5	1,0	78	20	2	57

Conditions opératoires : ratio furfural : acétone 1 : 3, température ambiante, 2 heures.

Au-delà de 0,1 équivalents de NaOH, la composition du milieu réactionnel varie peu. Parmi les concentrations de soude testées, les faibles concentrations (0,05 et 0,2 mol.L⁻¹) semblent les plus adaptées car elles permettent de limiter la quantité de produits secondaires.

Afin de réduire le volume des rejets aqueux, il est préférable d'utiliser une solution d'hydroxyde de sodium à une concentration de $0,2 \text{ mol.L}^{-1}$.

• **Influence de la durée de réaction de cétolisation - crotonisation**

L'étude cinétique a été réalisée à température ambiante en utilisant les conditions opératoires sélectionnées précédemment à savoir : 0,06 mol de furfural, 3 équivalents d'acétone et 0,1 équivalent de NaOH préparés en solution aqueuse de concentration $0,2 \text{ mol.L}^{-1}$. Le profil cinétique (Figure 3-6) est obtenu à l'aide d'un suivi de la composition du milieu réactionnel en chromatographie phase gazeuse (CPG). Le furfural est totalement consommé après 20 minutes de réaction.

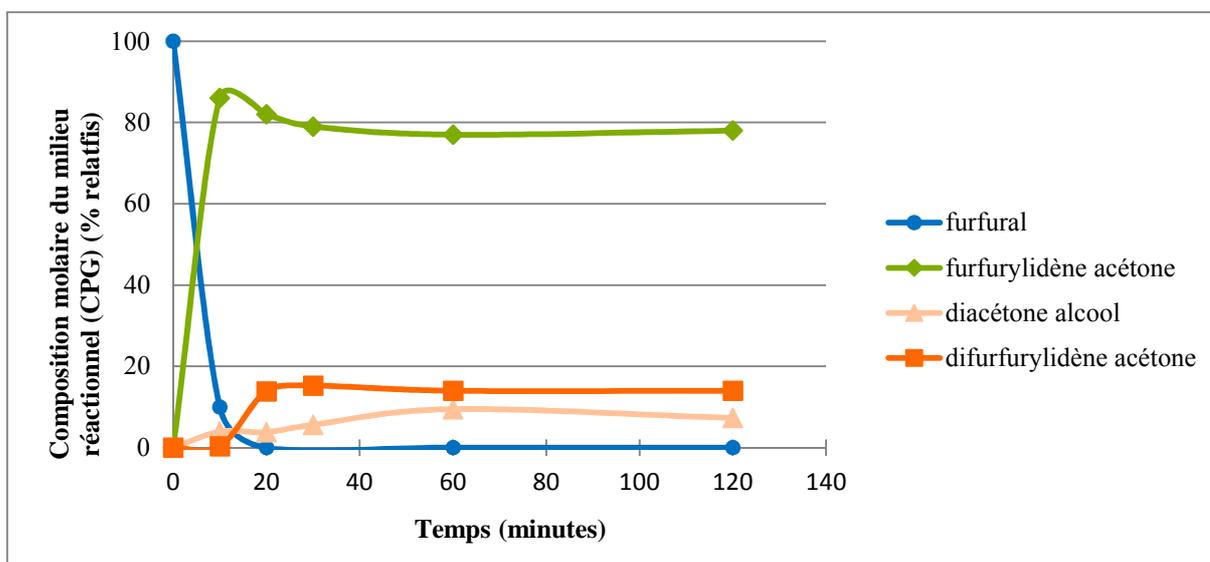


Figure 3-6 : Profil cinétique déterminé par suivi GC.

Ce profil montre que le produit (mono-furfurylidène acétone) est rapidement formé pendant les 10 premières minutes, avant d'être consommé dans le milieu réactionnel pendant les 20 minutes suivantes, ce qui s'explique par la formation compétitive du difurfurylidène acétone, par addition nucléophile de l'énolate du furfurylidène acétone sur le furfural.

* * *

Ainsi, cette étude a permis de définir des conditions expérimentales favorables à la synthèse de mono-furfurylidène acétone. Elles se caractérisent par :

- un ratio molaire furfural : acétone : NaOH de 1 : 3 : 0,1 ;
- la concentration de NaOH de $0,2 \text{ mol.L}^{-1}$,
- une réaction menée à température ambiante,
- une durée de 20 minutes.

Dans ces conditions, la conversion de furfural est totale, et la formation des produits secondaires est limitée.

3.1.1.c. Généralisation du protocole à d'autres cétones

D'autres cétones ont fait l'objet de nouveaux essais de réaction de céto-lisation-crotonisation.

Les premiers essais de céto-lisation-crotonisation ont été réalisés à partir de la molécule 3-méthylbutan-2-one et du furfural. Les résultats sont présentés dans le Tableau 3-3.

Tableau 3-3 : Effet des paramètres de réaction pour la synthèse du furfurylidène 3-méthylbutan-2-one.

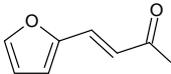
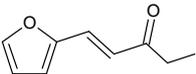
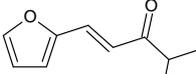
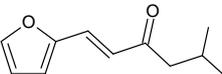
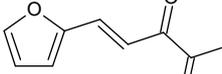
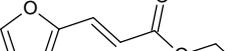
Températures (°C)	Rendements de réaction (%)
Ambiante	0
30	42
50	90
60	84
70	-

Conditions opératoires : ratio furfural : 3-méthylbutan-2-one : NaOH = 1 : 3 : 0,1 ;
[NaOH] = 0,2 mol.L⁻¹ ; 2 heures.

La première expérience montre qu'à température ambiante, le produit attendu n'est pas formé. En revanche, le rendement en furfurylidène 3-méthylbutan-2-one augmente avec la température de réaction jusqu'à atteindre une valeur maximale à 50 °C. A 70 °C, le milieu réactionnel est devenu très visqueux voire pâteux (prise en masse), ce qui nous a gêné dans l'analyse de ce milieu.

Les résultats obtenus pour les essais avec d'autres molécules de cétones sont rassemblés dans le Tableau 3-4. Les températures de réaction ont été portées à 50-60 °C pour les cétones à chaînes ramifiées, les dicétones et les esters.

Tableau 3-4 : Synthèse des furfurylidène cétones.

Entrées	Cétones	Furfurylidène cétones	Températures (°C)	Rendements de réaction (%)
1	Acétone		ambiante	61
2	Butan-2-one		ambiante	40
3	3-méthylbutan-2-one		50	90
4	Méthyl isobutyl cétone		60	52
5	Butane-2,3-dione		60	0
6	Acétate d'éthyle		60	0

Conditions opératoires : 0,06 mol de furfural, 3 eq de cétone, 0,1 eq de NaOH, $[NaOH] = 0,2 \text{ mol.L}^{-1}$, 2 heures.

On observe une diminution du rendement avec l'allongement de la chaîne hydrocarbonée de la cétone (comparaison des entrées 1 et 2 et des entrées 3 et 4), car les hydrogènes du groupement méthyle en α de la fonction carbonyle des cétones deviennent moins acides du fait de l'allongement de la chaîne carbonée. De plus, l'encombrement stérique de l'énolate formé peut limiter sa réactivité avec le furfural.

Ainsi, l'extension du protocole a conduit à des rendements assez élevés compris entre 40 et 90%.

Par contre, dans le cas de la butane-2,3-dione (entrée 5), seule la formation du difurfurylidène acétone est observée. On peut supposer que l'acidité des hydrogènes du groupement $-CH_3$ du produit désiré entraînent la formation rapide du carbanion, capable ensuite d'attaquer le furfural.

Dans le cas de l'acétate d'éthyle (entrée 6), aucun produit de réaction n'est obtenu. Il est bien connu que la cétolisation – crotonisation ne s'opère pas entre un ester et un aldéhyde. Par conséquent, une voie de synthèse alternative a été envisagée pour obtenir le 3-(2-furyl)acrylate d'éthyle. Une réaction de Wittig Horner a donc été menée entre le furfural

et un phosphonoester de dialkyle ^[16,17] préparé préalablement par la réaction d'Arbuzov ^[18] (Figure 3-7).

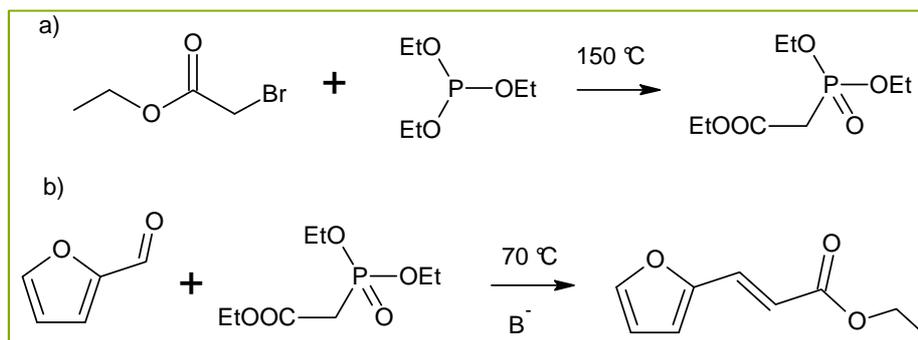


Figure 3-7 : Réactions de a) Arbuzov et b) Wittig Horner.

Le phosphonoester de diéthyle a été isolé avec un rendement de 90% après 6 h de réaction du bromoacétate d'éthyle avec la triéthylphosphite à 150 °C. La seconde étape est menée à 70 °C pendant 2 heures, en milieu hétérogène solide/liquide faiblement hydraté. Elle conduit au 3-(2-furyl)acrylate d'éthyle avec un rendement de 41%.

3.1.2. Synthèse des 2-Furoates d'alkyle

3.1.2.a. Etat de l'art

La voie de synthèse la plus décrite dans la littérature pour l'obtention des furoates d'alkyle est l'estérification de l'acide furoïque avec l'alcool. Cette étape est précédée par une oxydation du furfural en acide furoïque.

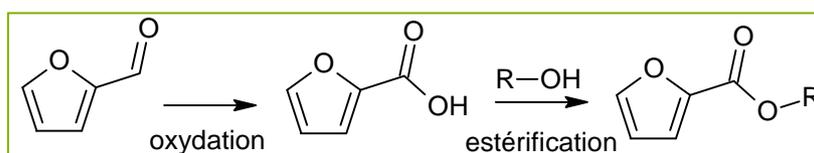
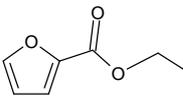
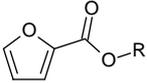
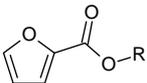
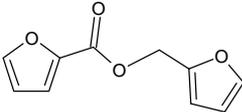


Figure 3-8 : Synthèse des furoates à partir du furfural en deux étapes.

Les conditions opératoires utilisées dans la littérature pour cette étape d'estérification, sont présentées dans le Tableau 3-5. La réaction entre l'acide furoïque et un alcool fait généralement intervenir un catalyseur acide homogène (HCl ou H₂SO₄) ^[19,20] ou hétérogène (résines macroporeuses) ^[21], et met en œuvre un dispositif pour déplacer l'équilibre de la réaction (par exemple un appareil de Dean Stark pour éliminer l'eau par formation d'un hétéroazéotrope). Il est également possible de synthétiser ces furoates à partir du chlorure de furoyle, en présence d'une base pour piéger l'acide chlorhydrique libéré ^[22].

Tableau 3-5 : Etat de l'art de la synthèse des furoates d'alkyle.

Furoates d'alkyle	Conditions opératoires	Rendements (%)	Références
	Acide furoïque + éthanol H ₂ SO ₄ , Reflux de l'éthanol	n.d	Das et coll. ^[19]
 R=Me, Et, Pr, i-Pr, i-Bu	Acide furoïque (en léger excès) + alcool, HCl, 120-135 °C, 12-25 heures	n.d	Zanetti et coll. ^[20]
 R=Et, i-Bu, n-Bu	Acide furoïque (0,01 mol) + alcool (0,02 mol) Cyclohexane (50 mL), Résine échangeuse d'ion Lewatit SPC118, Dean-Stark, Reflux de l'azéotrope, 2-4 heures	70-95	Le Bigot et coll. ^[21]
	Chlorure de furoyle (1 mol) alcool furfurylique (1,5 mol) KOH (1,5 mol), 20 minutes	n.d	Zanetti et coll. ^[22]

n.d : non disponible

Enfin, la voie d'estérification oxydante du furfural s'affranchit de réactions en cascade pour suggérer une méthode one-pot du furfural aux furoates d'alkyle. Ainsi, l'estérification oxydante du furfural (Figure 3-10) a été décrite en utilisant le système iodure de potassium/*tert*-butyl-hydroperoxyde (KI/TBHP)^[23]. Le mécanisme proposé par Rajender Reddy et coll.^[23], explicite le rôle du système d'estérification oxydante (Figure 3-9).

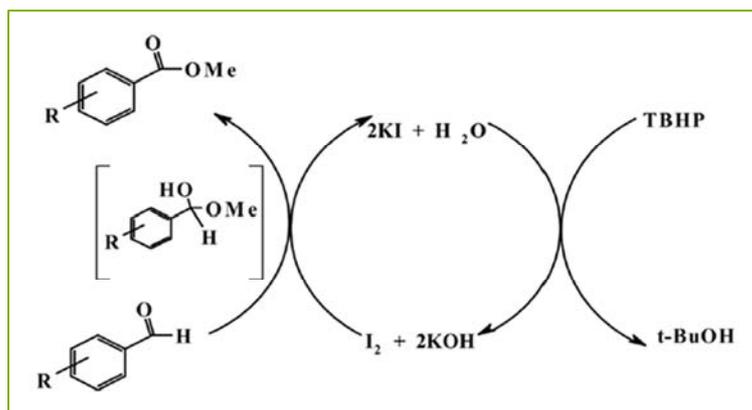


Figure 3-9 : Mécanisme de l'estérification oxydante d'un aldéhyde avec un alcool par le système KI/TBHP.

Ainsi, la synthèse du furoate de méthyle à partir du furfural a été réalisée par Rajender Reddy en une étape, avec un rendement de 74% après 20 h de réaction à 65 °C (reflux du méthanol) en utilisant : 1 mmol de furfural, 0,05 mmol de KI, 1,5 mmol de TBHP et 5 mL de méthanol.

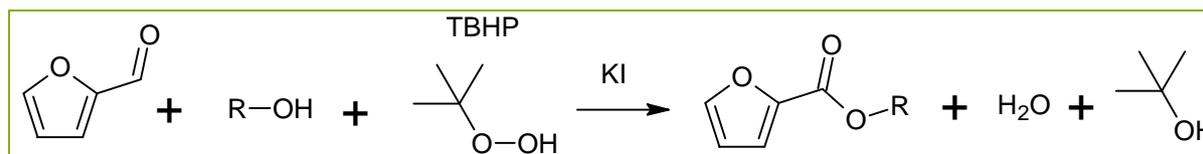


Figure 3-10 : Synthèse des furoates d'alkyle par estérification oxydante.

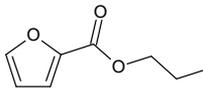
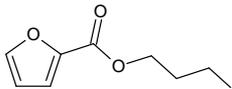
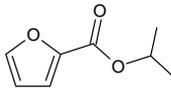
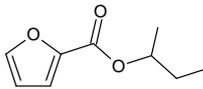
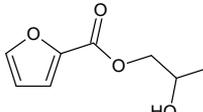
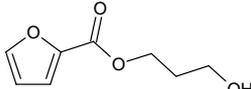
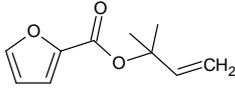
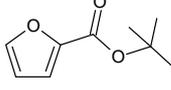
Cette voie de synthèse présente l'avantage de ne produire que de l'eau et du *tert*-butanol comme co-produits, et fait appel à des conditions relativement douces (reflux d'alcool pendant 20 h).

Nous avons donc retenu ces conditions qui permettent l'obtention d'un furoate d'alkyle en une seule étape, à partir du furfural.

3.1.2.b. Résultats de l'estérification oxydante du furfural

Plusieurs alcools ont été choisis comme réactifs pour conduire, par estérification oxydante du furfural, aux molécules sélectionnées dans le chapitre 2. Il s'agit d'alcools primaires, d'alcools secondaires et de diols. Les conditions expérimentales proposées par Rajender Reddy, décrites ci-dessus, ont conduit à un très faible rendement en furoate de propyle, ce qui nous a amenés à augmenter la quantité du système d'estérification oxydante (KI/TBHP). Les résultats obtenus dans les nouvelles conditions expérimentales sont répertoriés dans le Tableau 3-6.

Tableau 3-6 : Synthèse des furoates d'alkyle.

Alcools	Furoates d'alkyle	Rendements de réaction (%)	Compositions molaires du brut réactionnel (% relatifs)	Rapports molaires Produit/Furfural
Propan-1-ol		57	Furfural 8 % Furoate 89 % Acide furoïque 3 %	11
Butan-1-ol		55	Furfural 4 % Furoate 92 % Acide furoïque 4 %	23
Propan-2-ol		-*	Furfural 34 % Furoate 21 % 2 sous-produits 45%	0,6
Butan-2-ol		-*	Furfural 35 % Furoate 27 % 1 sous-produit 38 %	0,7
Propane-1,3-diol		-*	Furfural 30 % Furoate 52 % 1 sous-produit 18 %	1,7
Propane-1,2-diol		-*	Furfural 42 % Furoate 23 % 1 sous-produit 35 %	0,5
2-méthyl-3-butèn-2-ol		0	-	-
Tert-butanol		0	-	-

Conditions opératoires : 0,24 mol furfural, 0,1 eq KI, 2 eq TBHP, 200 mL alcool, chauffage à reflux de l'alcool.

Sous-produit: produit secondaire non identifié

*rendements non calculables par RMN

Certains rendements de réaction en furoate d'alkyle n'ont pu être déterminés par analyse RMN ¹H car il n'a pas été possible d'identifier tous les produits secondaires. De plus, on ne

peut pas se référer à la quantité de furfural dans le brut car une partie a été extraite en phase aqueuse (pendant le traitement du milieu réactionnel).

Les proportions relatives des composés présents dans le brut réactionnel (furfural, furoate d'alkyle et produit(s) secondaire(s)) ont pu seulement être estimées en analysant les signaux supplémentaires dans la zone du motif furanique : nous avons considéré que une ou deux familles de signaux correspondaient donc à 1 ou 2 produits secondaires. Nous avons supposé pour cela que les produits secondaires possédaient un seul motif furanique.

L'intégration des différents signaux a permis également de calculer le ratio molaire furoate d'alkyle/furfural en phase organique après traitement du milieu réactionnel en fin de synthèse (rapport molaire produit/furfural dans le Tableau 3-6).

Conformément à nos attentes, la réactivité des alcools secondaires est moins importante que celle des alcools primaires. En effet, le rapport molaire produit/furfural diminue.

Dans un souci de tendre vers une chimie plus verte, la substitution du TBHP (présentant une certaine toxicité) par un oxydant propre, l'eau oxygénée, a été testée. Mais, le remplacement de 2 équivalents de TBHP par 2 équivalents de H_2O_2 a conduit à un rendement très faible de réaction (de l'ordre de quelques %). Cette substitution devra faire l'objet d'une étude plus approfondie et ne sera pas développée dans nos travaux.

3.1.3. Synthèse des *N*-alkylfurfurylimines

3.1.3.a. Etat de l'art

Les furfurylimines appartiennent à la famille des bases de Schiff et sont synthétisées par réaction entre le furfural et une amine (Figure 3-11).

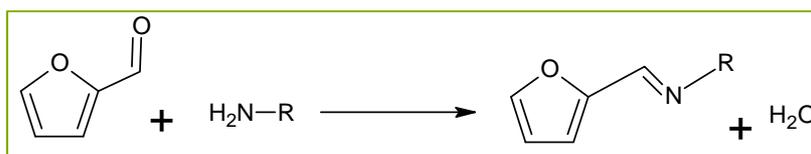


Figure 3-11 : Voie de synthèse des furfurylimines.

Les travaux décrits dans la littérature mentionnent l'utilisation de chauffage par micro-ondes^[24] pour obtenir la *N*-phénylfurfurylimine ou la *N*-isopropylfurfurylimine avec des rendements élevés (97-98%) en 30 secondes à 80 °C sous 300 W. D'autres travaux citent des catalyseurs à base d'hydrotalcite^[25] pour atteindre en quelques minutes des rendements de 85 à 99%, notamment en *N*-phénylfurfurylimine et *N*-butylfurfurylimine. Des furfurylimines sont

également préparées avec des amines primaires aromatiques substituées en position ortho, dans le méthanol à 0 °C avec des rendements de 60 à 83% après 24 h de réaction ^[26].

Un protocole opérant à température ambiante sans catalyseur a permis de synthétiser la *N*-phénylfurfurylimine avec un rendement de 93% après 30 minutes de réaction ^[27]. Ce protocole est également décrit pour la synthèse de la *N*-butylfurfurylimine dans des travaux plus anciens ^[28]. C'est cette dernière méthode de synthèse que nous avons sélectionnée pour notre étude (Figure 3-12), en remplaçant le benzène (CMR groupe 1), par du toluène (CMR groupe 3).

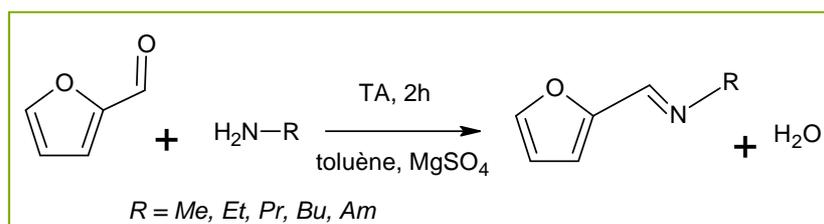


Figure 3-12 : Synthèse des furfurylimines.

3.1.3.b. Résultats de la condensation du furfural avec des amines primaires

Deux furfurylimines ont été ainsi synthétisées par condensation du furfural avec la butylamine et l'octylamine, avec des rendements respectifs de 70 et 74% (Tableau 3-7). Ces amines de départ ont été choisies car elles présentent l'avantage d'être liquides à température ambiante.

Tableau 3-7 : Rendements de la synthèse des furfurylimines.

Amines	Furfurylimines	Rendements en produit isolé (%)
Butylamine		70
Octylamine		74

Conditions opératoires : 0,06 mol furfural, 1,2 eq amines, 1,2 eq MgSO₄, 40 mL toluène, température ambiante, 2 heures.

3.1.4. Synthèse des *N*-alkylfurane-2-carboxamides

3.1.4.a. Etat de l'art

Des travaux relatent la synthèse du furane-2-carboxamide à partir du furfural par voie enzymatique (*Rhodococcus*) ^[29] avec un rendement de 88%.

Les amides primaires dérivés du furfural sont facilement obtenus par réaction entre le chlorure de furoyle et une amine^[30,31], à une température comprise entre 40 et 60 °C selon le schéma de la Figure 3-13, en utilisant : 0,11 mol d'amine dans 67 mL de potasse (10%), et 14,4 g de chlorure de furoyle. Les rendements varient entre 60 et 75% selon l'amine impliquée.



Figure 3-13 : Synthèse des furane-2-carboxamides dans la littérature.

Nous avons repris ces conditions opératoires en remplaçant l'hydroxyde de potassium, destiné à piéger le HCl gazeux formé lors de la réaction, par de la triéthylamine (Et₃N). De plus, pour abaisser la consommation d'énergie, nous avons préféré travailler à température ambiante (Figure 3-14).

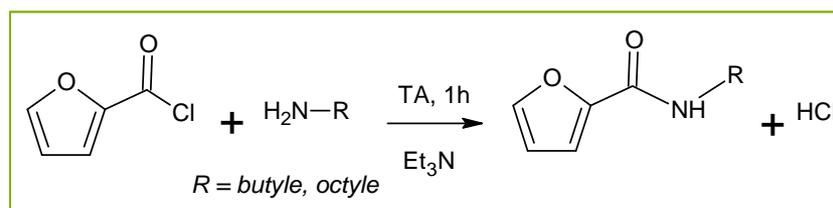
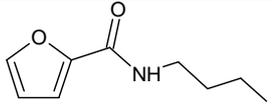
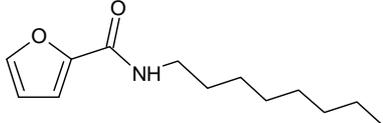


Figure 3-14 : Synthèse des furane-2-carboxamides effectuée au LCA.

3.1.4.b. Résultats de l'acylation des amines

La mise en œuvre du protocole de Kawabe et coll.^[30] modifié, avec un ratio chlorure de furoyle : amine égal à 1,2 : 1 a conduit à de bons rendements en produits isolés, consignés dans le Tableau 3-8.

Tableau 3-8 : Résultats de la synthèse des furane-2-carboxamides.

Amines	Furane-2-carboxamides	Rendements en produit isolé (%)
Butylamine		75
Octylamine		73

Conditions opératoires : 0,05 mol chlorure de furoyle, 1,2 eq amine, 1,5 eq Et₃N, température ambiante, 1 h.

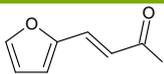
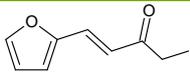
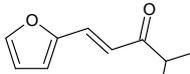
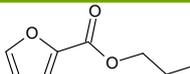
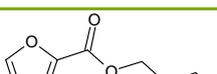
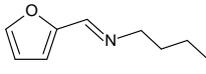
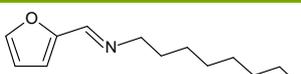
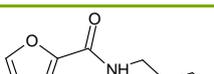
3.1.5. Production d'échantillons

Les protocoles sélectionnés précédemment ont permis de produire des quantités variables de neuf molécules cibles (Tableau 3-9).

Le changement d'échelle opéré pour la production de ces molécules n'a pas significativement affecté les rendements obtenus en premier lieu. En effet, les rendements présentés dans le Tableau 3-9 sont comparables à ceux obtenus lors des essais préliminaires (Tableau 3-4, Tableau 3-6, Tableau 3-7, Tableau 3-8).

Le scale-up a été limité à un facteur 15 pour éviter les effets indésirables parfois associés au transfert d'échelle. Dans certains cas, nous avons préféré produire plusieurs lots pour éviter un changement d'échelle trop important.

Tableau 3-9 : Production des molécules cibles.

Familles	Molécules	Rendements en produit isolé (%)	Purifications	Quantités produites
Furfurylidène cétones		56	Distillation	100 mL
		29	Distillation	80 mL
		78	Distillation	150 mL
Furoates d'alkyle		54	Distillation	18 mL
		52	Distillation	15 mL
Furfurylimines		66	Evaporation et séchage sous vide	80 mL
		73	Evaporation et séchage sous vide	55 mL
Furane-2-carboxamides		75	Evaporation et séchage sous vide	50 g
		73	Evaporation et séchage sous vide	30 g

Tous les produits ont été obtenus avec des puretés supérieures à 98%, déterminées par RMN ^1H , et leurs propriétés seront évaluées dans le chapitre 4 suivant.

3.2. Evaluation des indicateurs verts des synthèses des dérivés du furfural

Le concept de chimie verte a été développé au début des années 1990^[32] par Paul Anastas notamment. Les principes de la chimie verte ont pour but de tendre vers des synthèses plus propres et plus sûres pour les opérateurs mais également respectueuses de l'environnement. Des indicateurs verts (*green metrics*) ont donc été définis afin de quantifier le caractère écoresponsable d'une synthèse. Ils permettent d'évaluer les procédés en tenant compte de la nature du carbone dans les matières premières utilisées, de l'utilisation des atomes mis en jeu dans les réactifs et de la génération de sous-produits et déchets. Cette approche d'évaluation se justifie pour les travaux présentés, car il est judicieux de mesurer le gain environnemental généré par les synthèses des molécules de biosolvants.

Pour chaque réaction étudiée, les indicateurs verts suivants ont été calculés :

- l'économie d'atomes définie par Trost^[33,34],
- le facteur environnemental introduit par Sheldon^[35,36],
- et le pourcentage de matière renouvelable.

3.2.1. Economie d'atomes

L'économie d'atomes (EA) traduit l'incorporation des réactifs dans le produit final^[33,34]. Elle est calculée à partir des masses molaires des réactifs et produits, pondérées par les coefficients stœchiométriques de réaction, selon l'Équation 3-1.

Équation 3-1 :

$$EA = \frac{\sum_i |(v_{\text{produit}})_i| \cdot (M_{\text{produit}})_i}{\sum_i |(v_{\text{réactif}})_i| \cdot (M_{\text{réactif}})_i} \times 100$$

avec :

EA : Economie d'atomes (%)

$M_{\text{produit } i}$: Masse molaire du produit i ($\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$)

$M_{\text{réactif } i}$: Masse molaire du réactif i ($\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$)

$v_{\text{produit } i}$: Coefficient stœchiométrique du produit i

$v_{\text{réactif } i}$: Coefficient stœchiométrique du réactif i

Les économies d'atomes calculées pour les synthèses des dérivés du furfural décrites dans ce chapitre sont recensées dans le Tableau 3-10.

Tableau 3-10 : Economie d'atomes pour les synthèses des dérivés du furfural.

Famille	Equation chimique	*Réactif	EA(%)
Furfurylidène cétones	Furfural + cétone* $\xrightarrow{B^-}$ Furfurylidène cétone + eau	Acétone	88,3
		Butanone	89,3
		3-méthylbutan-2-one	90,1
		Méthyl isobutyl cétone	90,8
Furoates d'alkyle	Furfural + alcool* + TBHP \xrightarrow{KI} Furoate + eau + <i>tert</i> -butanol	Propan-1-ol	62,6
		Butan-1-ol	64,6
		Propan-2-ol	62,6
		Butan-2-ol	64,6
		Propane-1,2-diol	64,9
		Propane-1,3-diol	64,9
Furfurylimines	Furfural + amine* \rightarrow Furfurylimine + eau	Butylamine	89,4
		Octylamine	92,0
Furane-2-carboxamides	Chlorure de furoyle + amine* + Et ₃ N \rightarrow Furane-2-carboxamide + Et ₃ NH ⁺ , Cl ⁻	Butylamine	82,1
		Octylamine	86,0

Lorsque l'économie d'atomes tend vers 100%, la perte d'atomes est minimisée. Les synthèses des furfurylidène cétones, des furfurylimines et des furane-2-carboxamides présentent des économies d'atomes supérieures à 82%, ce qui met en évidence l'utilisation efficace du carbone introduit au départ. Par contre, la synthèse des furoates d'alkyle correspond à une économie d'atome plus modeste, en raison de la production de *tert*-butanol considéré comme déchet, outre l'eau.

3.2.2. Facteur environnemental

Le rendement d'une réaction chimique caractérise l'efficacité de la réaction mais sans tenir compte de la production d'éventuels déchets. Grâce au facteur environnemental ou E-facteur, il est possible de définir la quantité de déchets générés par rapport à la quantité de produit formé^[35], selon l'Équation 3-2.

Équation 3-2 :

$$E - \text{facteur} = \frac{\sum_i (m_{\text{déchets}})_i}{m_{\text{produit}}}$$

avec :

$m_{\text{déchets } i}$: Masse du déchet i (kg)

m_{produit} : Masse du produit formé (kg)

Ainsi, une faible production de déchets se traduit par un facteur environnemental faible.

Dans l'ensemble des calculs réalisés pour évaluer le facteur environnemental de nos synthèses, nous avons considéré comme « déchets » les réactifs non consommés, les co-produits formés, les catalyseurs de réaction, les solvants organiques ou les effluents aqueux (non recyclés) utilisés pour la réaction et le traitement du milieu réactionnel ainsi que les sels desséchants. Seul l'acétate d'éthyle n'a pas été pris en compte dans les déchets générés, étant considéré recyclé après l'extraction du produit. Pour ces calculs, plusieurs scénarios ont été envisagés en fonction des possibilités de recyclage. Notons qu'une échelle industrielle privilégierait les scénarios avec recyclage.

3.2.2.a. Furfurylidène cétones

En ce qui concerne la synthèse des furfurylidène cétones, le bilan matière correspondant au procédé est présenté en Figure 3-15. Deux scénarios ont été envisagés pour le calcul des E-facteurs de la furfurylidène 3-méthylbutan-2-one (FMB) et de la furfurylidène acétone (FA).

- Scénario 1 : Sans recyclage de l'acétone

Sont considérés comme déchets :

- la cétone n'ayant pas réagi,
- les produits secondaires éventuellement formés (difurfuryldène acétone ou diacétone alcool)
- les effluents aqueux regroupant : la solution aqueuse de NaOH (catalyseur), l'eau formée lors de la réaction, les solutions utilisées pour traiter le milieu réactionnel en fin de synthèse,
- le sel desséchant MgSO_4 .

- Scénario 2 : Recyclage de la cétone en excès

On considère que la cétone n'ayant pas réagi peut être recyclée pour être à nouveau engagée dans la même synthèse. Elle n'est par conséquent pas comptabilisée comme déchet dans ce scénario.

La Figure 3-15 détaille les flux massiques en réactifs, produits et sous-produits, respectivement, avant et après la synthèse, pour les deux furfurylidène cétones FA et FMB.

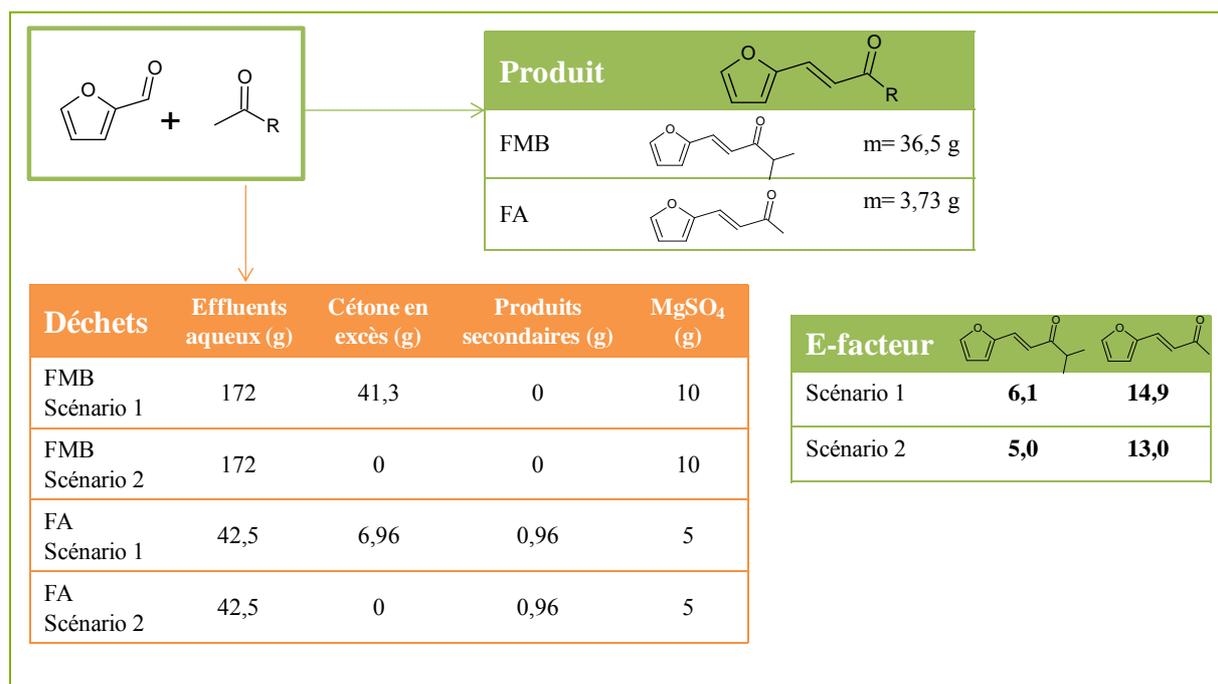


Figure 3-15 : Bilan matière et calcul du E-facteur pour le furfurylidène 3-méthylbutan-2-one (FMB) et le furfurylidène acétone (FA).

Le facteur environnemental relatif à la synthèse de la furfurylidène acétone est meilleur (car plus faible) que celui relatif à la furfurylidène 3-méthylbutan-2-one. En effet, la formation de produits secondaires est moindre dans le premier cas.

Le scénario 2 permet en revanche d'améliorer ces facteurs environnementaux dans des proportions proches de 15% car la cétone ne constitue plus un déchet, étant recyclée dans une nouvelle synthèse.

Il est important de souligner que ce facteur d'impact environnemental n'est pas suffisant pour connaître l'impact global de ces synthèses sur l'environnement.

3.2.2.b. Furoates d'alkyle

Le bilan matière concernant la synthèse du furoate de butyle est présenté en Figure 3-16. Deux scénarios ont été envisagés comme dans l'évaluation précédente.

- Scénario 1 : Sans recyclage

Sont considérés comme déchets :

- l'oxydant sous forme réduite (*tert*-butanol),
- l'iodure de potassium, l'oxydant et l'alcool en excès,
- les effluents aqueux : eau formée par la réaction, la solution de neutralisation Na_2SO_3 , la solution de lavage de la phase organique,
- le sel desséchant MgSO_4 .

- Scénario 2 : Recyclage de l'alcool en excès

On considère que l'alcool en excès peut être distillé pour être recyclé dans une nouvelle synthèse.

Les flux massiques relatifs à la synthèse du furoate de butyle sont représentés ci-dessous.

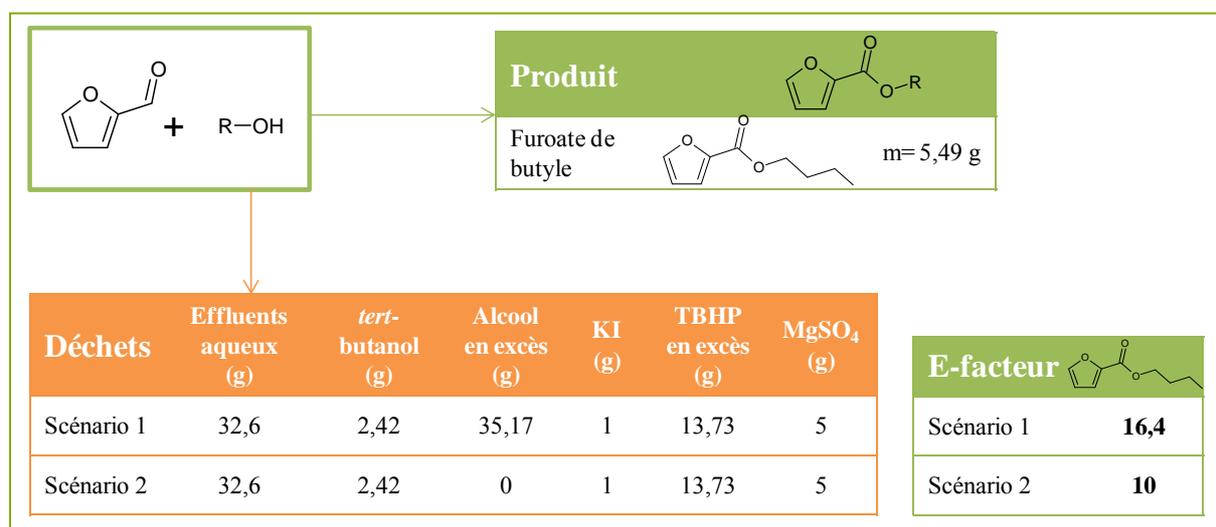


Figure 3-16 : Bilan matière et calcul du E-facteur pour le furoate de butyle.

On vérifie que le facteur environnemental est amélioré dans le cas du recyclage de l'alcool n'ayant pas réagi. On note également que ces E-facteurs sont du même ordre de grandeur que ceux calculés dans le cas d'une estérification en catalyse homogène qui ne consiste qu'en l'étape de transformation de l'acide en ester^[37], et non de l'aldéhyde en ester.

3.2.2.c. Furfurylimines

Les déchets associés à cette voie de synthèse sont le toluène, l'eau formée, le desséchant MgSO_4 et l'amine introduite en excès. Plusieurs scénarios ont été également envisagés pour le calcul du facteur environnemental présenté en Figure 3-17.

- Scénario 1 : Sans recyclage

- Scénario 2 : Recyclage du toluène

Une distillation peut être envisagée pour recycler le toluène pour une nouvelle synthèse.

- Scénario 3 : Régénération du desséchant $MgSO_4$

Après filtration du milieu réactionnel, on envisage de récupérer le $MgSO_4$ et de le régénérer en le plaçant dans une étuve.

Les flux massiques correspondants à la synthèse de la *N*-butylfurfurylimine sont présentés en figure 3-28.

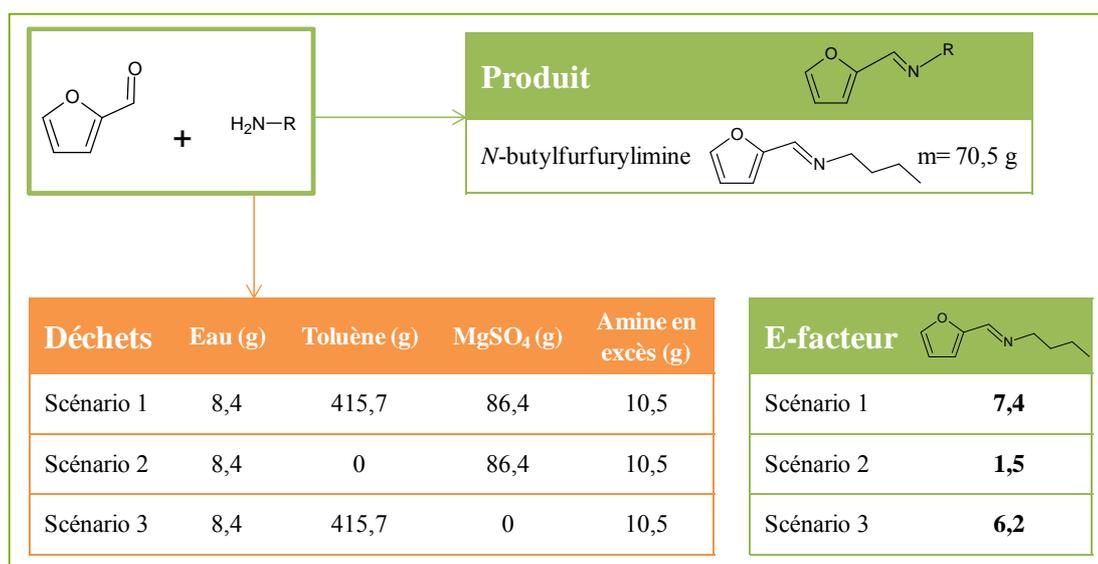


Figure 3-17 : Bilan massique et calcul du E-facteur pour la synthèse de la *N*-butylfurfurylimine.

Le facteur environnemental calculé est inférieur à 10 et se limite à 1,5 avec la régénération du toluène. On constate que le recyclage du toluène a plus d'influence que la régénération du desséchant sur ce facteur. Il conviendrait de réaliser un bilan sur les flux énergétiques pour connaître l'impact global des scénarios envisagés sur l'environnement.

3.2.2.d. Furane-2-carboxamides

Les déchets considérés sont : l'acide chlorhydrique formé par la réaction, la triéthylamine, l'amine en excès, l'eau et le sulfate de magnésium utilisé pour le traitement du milieu réactionnel. Seul le recyclage de l'acétate d'éthyle (solvant d'extraction) a été envisagé pour cette synthèse. Le bilan massique de la synthèse de la *N*-butylfurane-2-carboxamide est présenté en Figure 3-18.

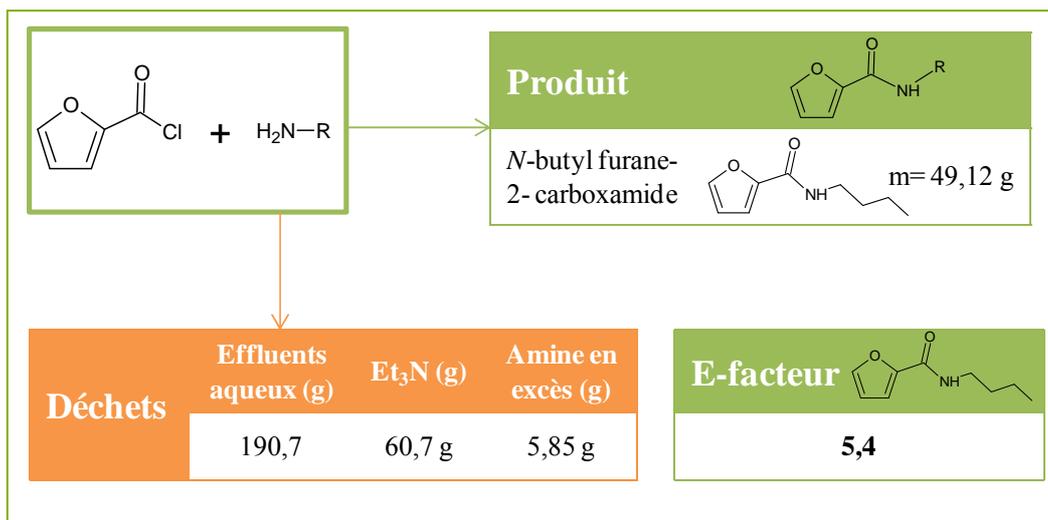


Figure 3-18 : Bilan massique et calcul du E-facteur pour la synthèse du *N*-butylfuran-2-carboxamide.

Le E-facteur calculé est relativement faible ce qui reflète la faible quantité de déchets générés.

3.2.3. Bilan de l'évaluation des indicateurs verts

Afin de compléter les calculs précédents, il nous a semblé judicieux, d'une part de préciser le nombre d'étapes de synthèse impliquées à partir du furfural et d'autre part, de calculer le pourcentage de matière renouvelable (PMR), selon l'Équation 3-3. Ce dernier paramètre traduit le caractère biosourcé du produit.

Équation 3-3 :

$$\text{PMR} = \frac{M_{\text{biosourcée}}}{M_{\text{totale}}} \times 100$$

avec :

PMR : pourcentage de matière renouvelable (%)

$M_{\text{biosourcée}}$: masse molaire de la partie biosourcée du produit final

M_{totale} : masse molaire du produit final

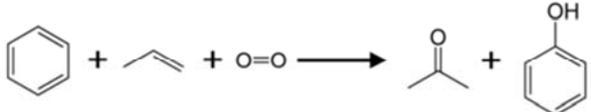
Un récapitulatif des indicateurs considérés est présenté dans le Tableau 3-11. Les E-facteurs donnés dans le tableau sont ceux que l'on a calculés dans le cadre des scénarios de recyclage des réactifs en excès.

Tableau 3-11 : Bilan des indicateurs verts.

Procédés	EA (%)	E-facteurs	Nombres d'étapes	Pourcentages de matière renouvelable (%)
Furfurylidène acétone	88,3	13	1	100
Furfurylidène 3-méthylbutan-2-one	90,1	5	1	49
Furoate de butyle	64,6	10	1	100
N-butylfurfurylimine	89,4	1,5	1	53
N-butylfurane-2-carboxamide	82,1	5,4	2	57
Dichlorométhane	53,8	-	3	0
Acétone	38,2	-	1	0

Les indicateurs verts n'ont de sens que s'ils sont placés sur une échelle comparative. Ainsi, les valeurs calculées peuvent être comparées entre elles, et éventuellement avec des valeurs de référence de la littérature, à condition que les frontières du système soient semblables. C'est pourquoi, les économies d'atome de solvants usuels tels que l'acétone et le dichlorométhane ont été déterminées, d'après les voies de synthèse indiquées dans le Tableau 3-12. Notons que l'acétone est en fait un co-produit de la production du phénol qui est donc également valorisé.

Tableau 3-12 : Synthèse de la production de solvants usuels.

Solvants	Equations chimiques	EA (%)
Dichlorométhane	$\text{CH}_4 + \text{Cl}_2 \rightarrow \text{CH}_3\text{Cl} + \text{HCl}$ $\text{CH}_3\text{Cl} + \text{Cl}_2 \rightarrow \text{CH}_2\text{Cl}_2 + \text{HCl}$	53,8
Acétone		38,2

Nous observons que les économies d'atomes relatives aux synthèses étudiées sont plus élevées que pour la production de ces solvants usuels.

Les facteurs environnementaux peuvent, quant à eux, être positionnés par rapport aux données fournis par Sheldon ^[35] :

Tableau 3-13 : E-facteurs dans l'industrie chimique ^[35].

Industries	Productions en tonnes	E-facteurs
Raffinage pétrolier	$10^6 - 10^8$	< 0,1
Chimie lourde	$10^4 - 10^6$	< 1 – 5
Chimie fine	$10^2 - 10^4$	5 – 50
Chimie pharmaceutique	$10 - 10^3$	25 – 100

Les facteurs environnementaux de nos procédés se situent majoritairement proches de la gamme correspondant à la chimie lourde. Les procédés mis en œuvre ont donc toute leur place dans une chimie dédiée à la production de solvants.

De plus, toutes nos synthèses sont effectuées en une étape à partir du furfural comme brique biosourcée, exceptée la synthèse des amides qui nécessite une étape supplémentaire de chloration du furfural. La proportion de carbone renouvelable dans les produits dérivés du furfural varie entre 49 et 100%, ce qui correspond généralement aux exigences d'un écolabel pour un bioproduit.

3.3. Conclusion

Les méthodologies de synthèses des dérivés du furfural, sélectionnés par méthodologie prédictive et par formulation inverse, ont été décrites dans ce chapitre. Une approche en chimie verte a été intégrée pour s'orienter vers des protocoles performants et plus propres.

Ainsi, ont été privilégiées des voies de synthèses en une étape à partir du furfural, aisées à mettre en œuvre, pour la transformation et le traitement du milieu réactionnel. Des conditions opératoires offrant le meilleur compromis entre sélectivité et rendement ont été retenues.

Bien que l'optimisation des synthèses étudiées ne se soit pas uniquement focalisée sur l'approche en chimie verte, le calcul des indicateurs verts a permis de positionner les procédés étudiés par rapport à la production de solvants usuels. Il a ainsi été démontré que les procédés mis en œuvre présentent un caractère éocompatible, en accord avec une approche d'éco-conception recherchée pour l'obtention de biosolvants.

L'étude des propriétés des molécules synthétisées, ainsi que les tests de solubilisation des actifs et des résines dans les conditions d'application sont décrits dans le chapitre 4 suivant. Dans ce même chapitre, les conditions de synthèse mises au point seront intégrées au bilan en éco-conception.

3.4. Partie expérimentale

3.4.1. Liste des réactifs utilisés

Les réactifs utilisés au cours des synthèses décrites dans ce chapitre sont répertoriés dans le Tableau 3-14. Ils ont tous été obtenus auprès du fournisseur Sigma-Aldrich, l'Isle d'Abeau.

Tableau 3-14 : Réactifs utilisés pour la synthèse des dérivés du furfural.

Type	Réactif (pureté)
Réactifs	Furfural (99%)
	Chlorure de furoyle (95%)
Cétones	Acétone (99,98%)
	Butan-2-one ($\geq 99\%$)
	3-Méthylbutan-2-one (99%)
	Méthyl isobutyl cétone (98,5%)
	Butane-2,3-dione (97%)
Solvants	1,4-Dioxane
	Toluène
	Acétate d'éthyle
Bases	Hydroxyde de sodium (pastilles)
	Hydroxyde de barium (98%)
Acides	Acide chlorhydrique (solution 37%)
Sels	Iodure de potassium (KI)
	Sulfite de sodium (Na_2SO_3)
Alcools	Méthanol (99%)
	Propan-1-ol (99%)
	Butan-1-ol (99%)
	Propan-2-ol (99,98%)
	Butan-2-ol ($>99\%$)
	Propane-1,2-diol (99,5%)
	Propane-1,3-diol (98%)
	2-Méthylbut-3-én-2-ol (98%)
<i>Tert</i> -butanol	
Agents oxydants	<i>Tert</i> -butylhydroperoxyde (TBHP)
	Peroxyde d'hydrogène (H_2O_2)
Réactifs auxiliaires	Bromoacétate d'éthyle (98%)
	Triéthylphosphite (98%)
Amines	Butylamine (99,5%)
	Octylamine (99%)
	Triéthylamine (Et_3N)
Agent séchant	Sulfate de magnésium (MgSO_4)

3.4.2. Les méthodes d'analyse des dérivés du furfural synthétisés

3.4.2.a. Chromatographie en phase gazeuse

L'analyse en chromatographie en phase gazeuse (CPG) est la méthode retenue pour les analyses qualitatives des milieux réactionnels, car elle apparaît dans la littérature comme la plus adaptée à la détection des composés étudiés.

Les échantillons de chacun des milieux réactionnels prélevés sont analysés au moyen d'un chromatographe Varian 3800 couplé à un détecteur à ionisation de flamme (FID) et équipé d'une colonne capillaire fournie par Restek (Stabilwax, L 15 m, \varnothing 0,32 mm, granulométrie 1,0 μ m). Le gaz vecteur est l'hélium (Air Liquide, France) dont le débit en tête de colonne capillaire est de 1,7 mL par minute. La température du four est maintenue à 60 °C pendant 1 minute puis est portée progressivement jusqu'à 240 °C à une vitesse de 20 °C.min⁻¹ pendant 17 minutes. Le temps d'analyse total est de 18 minutes. Les températures du détecteur et de l'injecteur sont respectivement fixées à 240°C et 250 °C.

- Préparation des échantillons

La dilution du milieu réactionnel est réalisée dans l'acétate d'éthyle, afin d'obtenir des concentrations comprises entre 1 et 10 mg.mL⁻¹ de dérivé du furfural.

- Temps de rétention

Afin d'identifier les composés présents dans les milieux réactionnels, le temps de rétention (T.R) du réactif principal (furfural) a été établi : T.R = 5,8 min. Les temps de rétention des produits n'ont pu être déterminés préalablement car ces molécules ne sont pas disponibles commercialement pour la plupart.

Afin de compléter la caractérisation des produits obtenus, des analyses complémentaires structurales ont été effectuées par RMN ¹H, RMN ¹³C et SM.

3.4.2.b. Résonance magnétique nucléaire

Les spectres de résonance magnétique nucléaire RMN ¹H et ¹³C sont réalisés avec un appareil Bruker Fourier 300, respectivement à 300 MHz et 75 MHz. Le solvant utilisé est le diméthylsulfoxyde deutéré (DMSO-d₆). Les déplacements chimiques sont indiqués en partie par million (ppm) et sont référencés par rapport au DMSO résiduel (¹H : 2,5 ppm et ¹³C : 39,4 ppm). La multiplicité des signaux est notée par s (singulet), d (doublet), t (triplet), q (quadruplet), quint (quintuplet), sext (sextuplet), hept (heptuplet), m (multiplet), br. s (singulet

large), br. t (triplet large), td (triplet de doublet) et dd (doublet de doublet). Les constantes de couplage J sont exprimées en Hertz (Hz).

Les rendements de chacune des réactions étudiées sont calculés à partir :

- des ratios molaires produit/réactif déterminés à l'aide des rapports des surfaces d'intégration des signaux en RMN ^1H obtenus avec les bruts réactionnels,
- ou à partir des produits isolés (après purification).

Dans le premier cas, ils ont été calculés d'après l'Équation 3-4 définie ci-dessous :

Équation 3-4 :

$$\text{Rendement} = \frac{n_{\text{produit}}}{n_{\text{furfural}}} = \frac{y_{\text{P}} * \frac{m_{\text{brut}}}{M_{\text{brut}}}}{n_{\text{furfural}}} = \frac{y_{\text{P}} * \frac{m_{\text{brut}}}{\sum y_i M_i}}{n_{\text{furfural}}}$$

avec :

n_{produit} = nombre de moles du produit désiré obtenu

n_{furfural} = nombre de moles de furfural introduit au début de la réaction

y_{P} = ratio surface d'intégration du produit (S_{P}) / somme des surfaces d'intégration (S_{i}) de l'ensemble des produits ($y_{\text{P}} = S_{\text{P}} / \sum S_{\text{i}}$)

m_{brut} = masse du brut réactionnel (g)

M_{brut} = masse molaire du brut calculée ($\text{g} \cdot \text{mol}^{-1}$) calculée

M_{i} = masse molaire des différents constituants du brut réactionnel ($\text{g} \cdot \text{mol}^{-1}$)

3.4.2.c. Spectrométrie de masse

Les analyses de spectrométrie de masse (SM) à basse résolution sont réalisées sur un spectromètre de masse DSQ Thermo Fisher Scientific, équipé d'une source d'ionisation chimique (DCI NH_3).

3.4.3. Modes opératoires de synthèse et caractérisation des produits de réaction

Deux échelles de synthèses ont été pratiquées : en partant d'une quantité de furfural comprise entre 2 et 5 mL ou bien entre 20 et 80 mL de furfural, pour obtenir les échantillons nécessaires pour les tests effectués au chapitre 4.

3.4.3.a. Préparation des furfurylidène cétones

Les furfurylidène cétones ont été préparés selon deux voies :

- par réaction d'aldolisation-crotonisation pour la synthèse de : furfurylidène acétone, furfurylidène butanone, furfurylidène 3-méthylbutan-2-one, furfurylidène méthyl isobutyl cétone ;
- ou par réaction de Wittig Horner pour la synthèse du 3-(2-furyl)acrylate d'éthyle.

- **Mode opératoire pour la réaction d'aldolisation-crotonisation**

Dans un tricol de 250 mL équipé d'une agitation mécanique et d'un réfrigérant, sont introduits 0,18 mol (3 équivalents) de cétone et 0,006 mol (30 mL, 0,1 équivalents) de soude à 0,2 mol.L⁻¹. Sous agitation, 0,06 mol (5 mL, 1 équivalent) de furfural est ajouté via une ampoule de coulée. Le mélange est agité à la température désirée (voir Tableau 3-4), pendant 2 heures. La réaction est stoppée par acidification du milieu réactionnel jusqu'à pH = 4 avec de l'acide chlorhydrique à 37% (2 mL). Le milieu réactionnel est concentré à sec sous pression réduite (à l'aide de l'évaporateur rotatif) afin d'éliminer la cétone en excès et de faciliter la décantation des phases organiques et aqueuses. Le milieu réactionnel est ensuite décanté, la phase organique lavée une fois avec 10 mL d'eau distillée et la phase aqueuse extraite deux fois avec 10 mL d'acétate d'éthyle. Les phases organiques sont réunies puis séchées à l'aide de sulfate de magnésium anhydre (MgSO₄) et concentrées sous pression réduite. Les furfurylidène cétones sont enfin purifiées par distillation sous pression réduite.

- **Mode opératoire pour la réaction de Wittig Horner:**

- *Synthèse du phosphonoester de diéthyle*

Dans un tricol de 100 mL équipé d'une agitation mécanique et d'un réfrigérant sont introduits 0,1 mol (11,3 mL) de bromoacétate d'alkyle et 0,1 mol (17,5 mL) de triéthylphosphite. Le mélange est agité à 150 °C pendant 6 heures. Le brut réactionnel est ensuite distillé sous pression réduite. Le phosphonoester (C₈H₁₇O₅P) est alors obtenu sous forme d'un liquide avec un rendement de 90%.

- *Synthèse du 3-(2-furyl)acrylate d'éthyle*

Dans un tricol de 250 mL équipé d'une agitation mécanique et d'un réfrigérant sont introduits : 0,04 mol (3,3 mL, 1 équivalent) de furfural, 0,04 mol (9 g, 1 équivalent) de phosphonoester précédemment synthétisé, 0,048 mol (15,44 g, 1,2 équivalents) d'hydroxyde de barium et une solution constituée de 32 mL de 1,4-dioxane et de 0,3 mL d'eau. Le milieu réactionnel est alors agité à 70 °C pendant 2 heures. A la fin de la réaction, le mélange est refroidi et filtré. Le filtrat est ensuite séché à l'aide de sulfate de magnésium anhydre (MgSO₄) puis concentré par évaporation sous pression réduite.

• **Analyses des produits de réaction :**

Furfurylidène acétone : solide de couleur brunâtre

4-(2-furyl)but-3-én-2-one, n° CAS 623-15-4

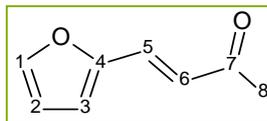


Figure 3-19 : Furfurylidène acétone.

CPG : T.R = 8,4 min.

SM : $M+H^+ = 137$; $M+NH_4^+ = 154$; $M+N_2H_7^+ = 171$.

RMN 1H (DMSO, δ en ppm) : 7,89 (d, $J = 1.2$ Hz, 1H, H_1) ; 7,48 (d, $J = 15.9$ Hz, 1H, H_5) ; 7,00 (d, $J = 3.3$ Hz, 1H, H_3) ; 6,67 (dd, $J = 3.6, 1.8$ Hz, 1H, H_2) ; 6,54 (d, $J = 15.9$ Hz, 1H, H_6) ; 2,32 (s, 3H, H_8).

RMN ^{13}C (DMSO, δ en ppm) : 197,35 (C_7) ; 150,37 (C_4) ; 145,93 (C_1) ; 129,67 (C_3) ; 123,97 (C_6) ; 116,25 (C_3) ; 112,85 (C_2) ; 27,15 (C_8).

Furfurylidène butanone : liquide jaune orangé

1-(2-furyl)pent-1-én-3-one, n° CAS 770-48-9

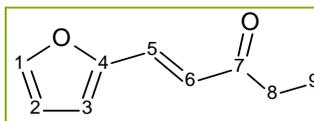


Figure 3-20 : Furfurylidène butanone.

CPG : T.R = 8,8 min.

SM : $M+H^+ = 151$; $M+NH_4^+ = 168$.

RMN 1H (DMSO, δ en ppm) : 7,93 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H, H_1) ; 7,43 (d, $J = 15.9$ Hz, 1H, H_5) ; 6,94 (d, $J = 3.3$ Hz, 1H, H_3) ; 6,65 (dd, $J = 3.3, 1.8$ Hz, 1H, H_2) ; 6,39 (d, $J = 16.2$ Hz, 1H, H_6) ; 2,66 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H, H_8) ; 0,92 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H, H_9).

RMN ^{13}C (DMSO, δ en ppm) : 199,59 (C_7) ; 150,54 (C_4) ; 145,64 (C_1) ; 128,26 (C_5) ; 122,92 (C_6) ; 115,98 (C_3) ; 112,69 (C_2) ; 33,11 (C_8) ; 7,91 (C_9).

Furfurylidène 3-méthylbutan-2-one : liquide de couleur brunâtre

1-(2-furyl)-4-méthylpent-1-én-3-one, n° CAS 4196-96-8

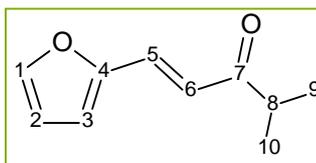


Figure 3-21 : Furfurylidène 3-méthylbutan-2-one.

CPG : T.R = 8,7 min.

SM : $M+H^+ = 165$; $M+NH_4^+ = 182$.

RMN 1H (DMSO, δ en ppm) : 7,63 (br.s, 1H, H₁) ; 7,21 (d, $J = 15.6$ Hz, 1H, H₅) ; 6,75 (d, $J = 3.3$ Hz, 1H, H₃) ; 6,46 (d, $J = 15.9$ Hz, 1H, H₆) ; 6,43 (dd, $J = 3.3, 1.8$ Hz, 1H, H₂) ; 2,66 (hept, $J = 6.9$ Hz, 2H, H₈) ; 0,92 (d, $J = 6.9$ Hz, 6H, H₉ et H₁₀).

RMN ^{13}C (DMSO, δ en ppm) : 202,23 (C₇) ; 150,63 (C₄) ; 145,61 (C₁) ; 128,36 (C₅) ; 121,40 (C₆) ; 116,11 (C₃) ; 112,67 (C₂) ; 38,09 (C₈) ; 18,09 (C₉ et C₁₀).

Furfurylidène méthyl isobutyl cétone : liquide de couleur brunâtre

1-(2-furyl)-5-méthylhex-1-én-3-one, n° CAS 4196-96-7

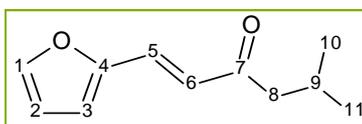


Figure 3-22 : Furfurylidène méthyl isobutyl cétone.

CPG : T.R = 9,3 min.

RMN 1H (DMSO, δ en ppm) : 7,88 (d, $J = 1.5$ Hz, 1H, H₁) ; 7,48 (d, $J = 16.2$ Hz, 1H, H₅) ; 6,98 (d, $J = 3.3$ Hz, 1H, H₃) ; 6,67 (dd, $J = 3.3, 1.8$ Hz, 1H, H₂) ; 6,59 (d, $J = 15.9$ Hz, 1H, H₆) ; 2,54 (d, $J = 7.2$ Hz, 2H, H₈) ; 2,17-2,02 (m, 1H, H₉) ; 0,92 (d, $J = 6.6$ Hz, 6H, H₁₀ et H₁₁).

Phosphonoester : liquide incolore, n° CAS 178753-93-3

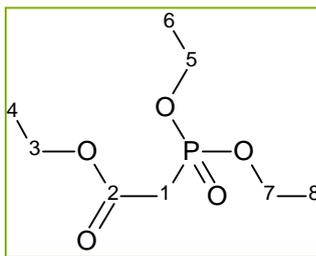


Figure 3-23 : Phosphonoester.

RMN ¹H (CDCl₃, δ en ppm) : 4,18 (m, 6H, H₃, H₅, H₇) ; 2,93 (d, ¹J_{HP} = 21.3 Hz, 2H, H₁) ; 1,35 (t, J = 6.9 Hz, 6H, H₆, H₈) ; 1,29 (t, J = 7.2 Hz, 3H, H₄).

RMN ¹³C (CDCl₃, δ en ppm) : 165,6 (d, ²J_{CP} = 6.0 Hz, C₂) ; 62,4 (d, ²J_{CP} = 6.0 Hz, C₅, C₇) ; 61,3 (C₃) ; 34,1 (d, ¹J_{CP} = 133.3 Hz, C₁) ; 16,1 (d, ³J_{CP} = 6.0 Hz, C₆, C₈) ; 13,8 (C₄).

3-(2-Furyl)acrylate d'éthyle : liquide marron, n° CAS 623-20-1

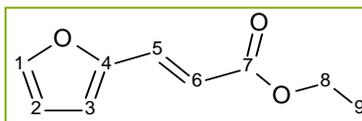


Figure 3-24 : 3-(2- Furyl) acrylate d'éthyle.

CPG : T.R = 8,4 min.

RMN ¹H (DMSO, δ en ppm) : 7,84 (d, J = 1.5 Hz, 1H, H₁) ; 7,44 (d, J = 15.9 Hz, 1H, H₅) ; 6,96 (d, J = 3.6 Hz, 1H, H₃) ; 6,62 (dd, J = 3.6, 1.8 Hz, 1H, H₂) ; 6,19 (d, J = 15.9 Hz, 1H, H₆) ; 4,17 (q, J = 6.9 Hz, 2H, H₈) ; 1,23 (t, J = 6.9 Hz, 3H, H₉).

RMN ¹³C (DMSO, δ en ppm) : 166,5 (C₇) ; 150,6 (C₄) ; 146,4 (C₁) ; 131,6 (C₅) ; 116,5 (C₆) ; 115,2 (C₃) ; 113,2 (C₂) ; 60,5 (C₈) ; 14,6 (C₉).

3.4.3.b. Préparation des furoates d'alkyle

- **Mode opératoire de synthèse :**

Dans un tricol de 500 mL équipé d'une agitation mécanique et d'un réfrigérant, sont introduits 0,24 mol (20 mL, 1 équivalent) de furfural, 2,66 mol (200 mL, 10 volumes) d'alcool et 0,024 mol (4 g, 0,1 équivalents) de KI. Une quantité de 0,5 mol (64,6 g, 2 équivalents) de TBHP est ajoutée via une ampoule de coulée. Le mélange est chauffé sous agitation, à reflux de l'alcool pendant 20 heures. La réaction est stoppée par addition d'une solution saturée de Na₂SO₃ jusqu'à pH = 7 (80 mL). Après décantation du milieu, la phase organique est lavée une fois avec 50 mL d'une solution aqueuse saturée en NaCl, et la phase

aqueuse extraite deux fois avec 25 mL d'acétate d'éthyle. Les phases organiques sont réunies, séchées sur sulfate de magnésium et concentrées sous pression réduite (à l'aide de l'évaporateur rotatif). Les furoates d'alkyle purs sont obtenus par distillation sous pression réduite (40 mbars).

- **Analyses des produits de réaction:**

2-Furoate de propyle : liquide marron, n° CAS 615-10-1

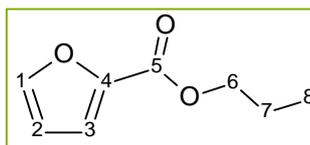


Figure 3-25 : 2-Furoate de propyle.

CPG : T.R = 7,3 min.

SM : $M+H^+ = 155$; $M+NH_4^+ = 172$.

RMN 1H (DMSO, δ en ppm) : 7,95 (dd, $J = 1.8, 0.9$ Hz, 1H, H_1) ; 7,28 (dd, $J = 3.6, 0.9$ Hz, 1H, H_3) ; 6,67 (dd, $J = 3.6, 1.8$ Hz, 1H, H_2) ; 4,18 (t, $J = 6.6$ Hz, 2H, H_6) ; 1,66 (m, 2H, H_7) ; 0,92 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H, H_8).

RMN ^{13}C (DMSO, δ en ppm) : 157,90 (C_5) ; 147,37 (C_1) ; 143,87 (C_4) ; 118,07 (C_3) ; 112,11 (C_2) ; 65,74 (C_6) ; 21,49 (C_7) ; 10,06 (C_8).

2-Furoate de butyle : liquide marron, n° CAS 583-33-5

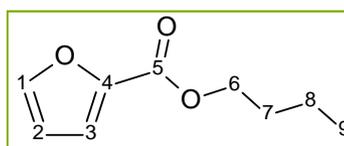


Figure 3-26 : 2-Furoate de butyle.

CPG : T.R = 7,8 min.

SM : $M+NH_4^+ = 186$.

RMN 1H (DMSO, δ en ppm) : 8,10 (dd, $J = 1.8, 0.9$ Hz, 1H, H_1) ; 7,28 (dd, $J = 3.6, 0.9$ Hz, 1H, H_3) ; 6,67 (dd, $J = 3.6, 1.8$ Hz, 1H, H_2) ; 4,27 (t, $J = 6.6$ Hz, 2H, H_6) ; 1,63 (m, 2H, H_7) ; 1,35 (m, 2H, H_8) ; 0,90 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H, H_9).

RMN ^{13}C (DMSO, δ en ppm) : 158,35 (C_5) ; 147,36 (C_1) ; 143,4 (C_4) ; 118,6 (C_3) ; 111,9 (C_2) ; 64,5 (C_6) ; 30,7 (C_7) ; 19,0 (C_8) ; 13,5 (C_9).

2-Furoate d'isopropyle : n° CAS 6270-34-4

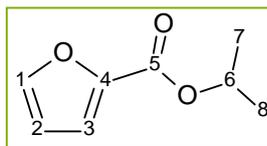


Figure 3-27 : 2-Furoate d'isopropyle.

SM : $M+H^+ = 155$; $M+NH_4^+ = 172$.

RMN 1H (DMSO, δ en ppm) : 8,08 (dd, $J = 1.5, 0.6$ Hz, 1H, H_1) ; 7,47 (dd, $J = 3.6, 0.9$ Hz, 1H, H_3) ; 6,77 (dd, $J = 3.3, 1.5$ Hz, 1H, H_2) ; 5,12 (hept, $J = 6.3$ Hz, 1H, H_6) ; 1,35 (d, $J = 6.3$ Hz, 6H, H_7 et H_8).

2-Furoate de sec-butyle : n° CAS 116668-42-9

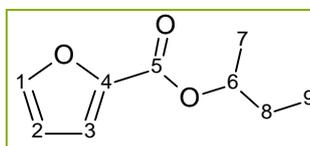


Figure 3-28 : 2-Furoate de sec-butyle.

SM : $M+NH_4^+ = 186$.

RMN 1H (DMSO, δ en ppm) : 7,97 (dd, $J = 1.5, 0.6$ Hz, 1H, H_1) ; 7,29 (dd, $J = 3.6, 0.6$ Hz, 1H, H_3) ; 6,70 (dd, $J = 3.6, 1.8$ Hz, 1H, H_2) ; 4,97 (m, 1H, H_6) ; 1,49 (m, 2H, H_8) ; 1,27 (m, 3H, H_7) ; 0,91 (m, 3H, H_9).

2-Furoate de 2-hydroxypropyle :

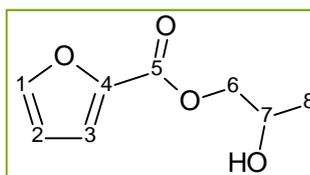


Figure 3-29 : 2-Furoate de 2-hydroxypropyle.

SM : $M+H^+ = 171$; $M+NH_4^+ = 188$; $M+N_2H_7^+ = 205$.

RMN 1H (DMSO, δ en ppm) : 7,96 (dd, $J = 1.5, 0.6$ Hz, 1H, H_1) ; 7,56 (dd, $J = 3.4, 0.9$ Hz, 1H, H_3) ; 7,32 (dd, $J = 3.6, 1.5$ Hz, 1H, H_2) ; 4,25 (m, 2H, H_6) ; 3,42 (m, 1H, H_7) ; 1,41 (m, 3H, H_8).

2-Furoate de 3-hydroxypropyle :

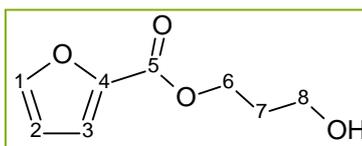


Figure 3-30 : 2-Furoate de 3-hydroxypropyle.

SM : $M+H^+ = 171$; $M+NH_4^+ = 188$.

RMN 1H (DMSO, δ en ppm) : 7,98 (dd, $J = 1.8, 0.9$ Hz, 1H, H_1) ; 7,33 (dd, $J = 3.3, 0.6$ Hz, 1H, H_3) ; 6,71 (dd, $J = 3.6, 1.8$ Hz, 1H, H_2) ; 3,96 (t, $J = 7.2$ Hz, 2H, H_6) ; 3,38 (t, $J = 6.0$ Hz, 2H, H_8) ; 1,91 (m, 2H, H_7).

3.4.3.c. Préparation des N-alkylfurfurylimines

- **Mode opératoire de synthèse :**

Dans un bicol de 250 mL équipé d'une agitation mécanique, sont introduits 0,06 mol (5 mL, 1 équivalent) de furfural et 0,06 mol (8,6 g, 1,2 équivalent) de $MgSO_4$ dans 20 mL de toluène. Une solution de 0,072 mol (7,1 mL, 1,2 équivalents) d'amine dans 20 mL de toluène est ajoutée via une ampoule de coulée au milieu réactionnel refroidi à l'aide d'un bain de glace. Après cet ajout, le bain de glace est retiré et le mélange est agité à température ambiante pendant 2 heures. A la fin de la réaction, le milieu réactionnel est filtré et le filtrat concentré à sec sous pression réduite pour éliminer l'amine et le toluène (à l'aide de l'évaporateur rotatif). Les furfurylimines sont obtenues pures après séchage sous courant d'azote pour éliminer le toluène résiduel.

- **Analyses des produits de réaction:**

N-butylfurfurylimine : liquide marron, n° CAS 51004-05-8

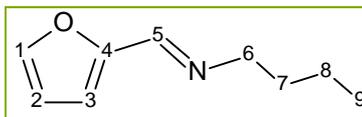


Figure 3-31 : *N*-butylfurfurylimine.

CPG : T.R = 6,8 min.

RMN ¹H (DMSO, δ en ppm) : 8,13 (t, ⁴J = 1.2 Hz, 1H, H₅) ; 7,78 (d, J = 1.8 Hz, 1H, H₁) ; 6,87 (d, J = 3.3 Hz, 1H, H₃) ; 6,59 (dd, J = 3.6, 1.8 Hz, 1H, H₂) ; 3,49 (td, J = 6.9, 1.2 Hz, 2H, H₆) ; 1,55 (quint, J = 7.2 Hz, 2H, H₇) ; 1,31 (sext, J = 7.2 Hz, 2H, H₈) ; 0,88 (t, J = 7.5 Hz, 3H, H₉).

RMN ¹³C (DMSO, δ en ppm) : 152,0 (C₄) ; 150,0 (C₅) ; 145,4 (C₁) ; 114,0 (C₃) ; 112,3 (C₂) ; 60,8 (C₆) ; 33,0 (C₇) ; 20,3 (C₈) ; 14,1 (C₉).

N-octylfurfurylimine : liquide marron, n° CAS 165277-41-8

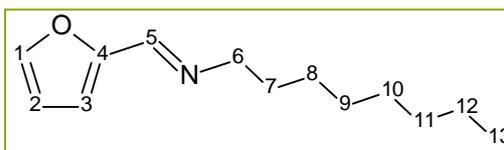


Figure 3-32 : *N*-octylfurfurylimine.

CPG : T.R = 9,1 min.

RMN ¹H (DMSO, δ en ppm) : 8,16 (t, ⁴J = 1.4 Hz, 1H, H₅) ; 7,82 (d, J = 1.5 Hz, 1H, H₁) ; 6,90 (d, J = 3.6 Hz, 1H, H₃) ; 6,62 (dd, J = 3.6, 1.8 Hz, 1H, H₂) ; 3,48 (td, J = 6.9, 1.4 Hz, 2H, H₆) ; 1,59-1,54 (m, 2H, H₇) ; 1,30-1,20 (m, 10H, H₈₋₁₂) ; 0,84 (t, J = 6.8 Hz, 3H, H₁₃).

RMN ¹³C (DMSO, δ en ppm) : 152,0 (C₄) ; 149,9 (C₅) ; 145,4 (C₁) ; 114,0 (C₃) ; 112,3 (C₂) ; 61,2 (C₆) ; 31,7 (C₇) ; 30,9 (C₈) ; 29,3 (C₉) ; 29,1 (C₁₀) ; 27,2 (C₁₁) ; 22,5 (C₁₂) ; 14,4 (C₁₃).

3.4.3.d. Préparation des *N*-alkylfurane-2-carboxamides

- **Mode opératoire de synthèse :**

Dans un bicol de 500 mL équipé d'une agitation mécanique, sont introduits 0,06 mol (5,9 mL 1,2 équivalents) d'amine et 0,075 mol (10,1 mL 1,5 équivalents) de Et₃N. Le ballon est placé dans un bain d'eau glacée. Une quantité de 0,05 mol (5 mL, 1 équivalent) de chlorure de furoyle est ajoutée via une ampoule de coulée. Le mélange est agité à température

ambiante pendant 1 heure. A la fin de la réaction, le milieu réactionnel est lavé trois fois avec 10 mL d'eau et 5 mL d'acétate d'éthyle pour faciliter la séparation des phases. La phase organique est séchée sur sulfate de magnésium anhydre puis concentrée à sec sous pression réduite pour éliminer l'acétate d'éthyle (à l'aide de l'évaporateur rotatif).

- **Analyses des produits de réaction:**

N-butylfurane-2-carboxamide : solide jaunâtre, n° CAS 3331-36-0

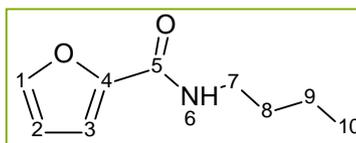


Figure 3-33 : *N*-butylfurane-2-carboxamide.

CPG : T.R = 10,2 min.

RMN ¹H (DMSO, δ en ppm) : 8,31 (br. t, 1H, H₆) ; 7,79 (dd, *J* = 1.8, 0.6 Hz, 1H, H₁) ; 7,04 (dd, *J* = 3.6, 0.9 Hz, 1H, H₃) ; 6,58 (dd, *J* = 3.3, 1.8 Hz, 1H, H₂) ; 3,19 (q, *J* = 6.9 Hz, 2H, H₇) ; 1,45 (quint, *J* = 7.5 Hz, 2H, H₈) ; 1,29 (sext, *J* = 7.2 Hz, 2H, H₉) ; 0,87 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H, H₁₀).

N-octylfurane-2-carboxamide : solide jaunâtre, n° CAS 107411-65-4

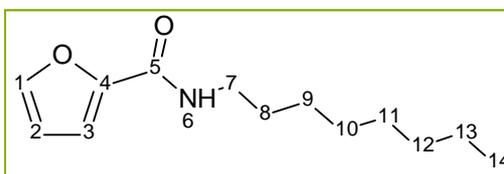


Figure 3-34 : *N*-octylfurane-2-carboxamide.

RMN ¹H (DMSO, δ en ppm) : 8,30 (br.t, 1H, H₆) ; 7,78 (dd, *J* = 1.8, 0.9 Hz, 1H, H₁) ; 7,05 (dd, *J* = 3.3, 0.9 Hz, 1H, H₃) ; 6,57 (dd, *J* = 3.3, 1.8 Hz, 1H, H₂) ; 3,18 (q, *J* = 6.6 Hz, 2H, H₇) ; 1,46 (quint, *J* = 7.5 Hz, 2H, H₈) ; 1,22 (m, 10H, H₉₋₁₃) ; 0,83 (t, *J* = 6.9 Hz, 3H, H₁₄).

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Mestres, R., A green look at the aldol reaction, *Green Chemistry*, **2004**, 6(12), 583-603.
2. Schetter, B. and Mahrwald, R., Modern Aldol Methods for the Total Synthesis of Polyketides, *Angewandte Chemie International Edition*, **2006**, 45(45), 7506-7525.
3. Dumesic, J. A. and Roman-Leshkov, Y., Production of liquid alkanes in the jet fuel range (C8-C15) from biomass-derived carbohydrates, **2008**,
4. West, R.M., Liu, Z.Y., Peter, M., Gärtner, C.A., and Dumesic, J.A., Carbon-carbon bond formation for biomass-derived furfurals and ketones by aldol condensation in a biphasic system, *Journal of Molecular Catalysis A: Chemical*, **2008**, 296(1-2), 18-27.
5. Subrahmanyam, A.V., Thayumanavan, S., and Huber, G.W., C-C Bond Formation Reactions for Biomass-Derived Molecules, *ChemSusChem*, **2010**, 3(10), 1158-1161.
6. Li, X., Li, L., Tang, Y., Zhong, L., Cun, L., Zhu, J., Liao, J., and Deng, J., Chemoselective Conjugate Reduction of α,β -Unsaturated Ketones Catalyzed by Rhodium Amido Complexes in Aqueous Media, *The Journal of Organic Chemistry*, **2010**, 75(9), 2981-2988.
7. Fakhfakh, N., Cognet, P., Cabassud, M., Lucchese, Y., and de Los Ríos, M.D., Stoichio-kinetic modeling and optimization of chemical synthesis: Application to the aldolic condensation of furfural on acetone, *Chemical Engineering and Processing: Process Intensification*, **2008**, 47(3), 349-362.
8. Liu, H., Xu, W., Liu, X., Guo, Y., Guo, Y., Lu, G., and Wang, Y., Aldol condensation of furfural and acetone on layered double hydroxides, *Kinetics and Catalysis*, **2010**, 51(1), 75-80.
9. Ordoñez, S., Díaz, E., León, M., and Faba, L., Hydrotalcite-derived mixed oxides as catalysts for different C-C bond formation reactions from bioorganic materials, *Catalysis Today*, **2011**, 167(1), 71-76.
10. Shen, W., Tompsett, G.A., Hammond, K.D., Xing, R., Dogan, F., Grey, C.P., Conner Jr, W.C., Auerbach, S.M., and Huber, G.W., Liquid phase aldol condensation reactions with MgO-ZrO₂ and shape-selective nitrogen-substituted NaY, *Applied Catalysis A: General*, **2011**, 392, 57-68.
11. Faba, L., Díaz, E., and Ordoñez, S., Aqueous-phase furfural-acetone aldol condensation over basic mixed oxides, *Applied Catalysis B: Environmental*, **2012**, 113-114(0), 201-211.
12. Sádaba, I., Ojeda, M., Mariscal, R., Richards, R., and Granados, M.L., Mg-Zr mixed oxides for aqueous aldol condensation of furfural with acetone: Effect of preparation method and activation temperature, *Catalysis Today*, **2011**, 167(1), 77-83.
13. Zhou, S., Liu, L., Wang, B., Ma, M., Xu, F., and Sun, R., Novel Basic Ionic Liquid Based on Alkylammonium as Efficient Catalyst for Knoevenagel Reaction, *Synthetic Communications*, **2012**, 42(9), 1384-1391.
14. Abeysekera, A.M., Mahatantila, C., and Sajeevani, J.R.D.M., Synthesis of 7-functionalized gamma-lactones from furfural, *Journal of the national science foundation of Sri Lanka*, **2008**, 36(3).
15. Barrett, C.J., Chheda, J.N., Huber, G.W., and Dumesic, J.A., Single-reactor process for sequential aldol-condensation and hydrogenation of biomass-derived compounds in water, *Applied Catalysis B: Environmental*, **2006**, 66(1-2), 111-118.
16. Climent, M.S., Marinas, J.M., Mouloungui, Z., Le Bigot, Y., Delmas, M., Gaset, A., and Sinisterra, J.V., Ba(OH)₂ as catalyst in organic reactions. Structure-catalytic activity relationship in the wittig reaction., **1989**, 54, 3695-3701.

17. Rajeshwaran, G.G., Nandakumar, M., Sureshbabu, R., and Mohanakrishnan, A.K., Lewis Acid-Mediated Michaelis-Arbuzov Reaction at Room Temperature: A Facile Preparation of Arylmethyl/Heteroarylmethyl Phosphonates, *Organic Letters*, **2011**, 13(6), 1270-1273.
18. Medina-Gonzalez, Y., Thiebaud-Roux, S., De-Caro, P., Hernandez-Ochoa, L., and Mouloungui, Z., The role of co-additive on epoxy resin pre-polymers solubilization in supercritical CO₂, *The Journal of Supercritical Fluids*, **2006**, 38(1), 13-17.
19. Das, R. and Mehta, D.K., Synthesis, antiinflammatory and antimicrobial activity of some 2,5-disubstituted-1,3,4-oxadiazoles, *Asian journal of chemistry*, **2009**, 21(6), 4419-4424.
20. Zanetti, J.E. and Beckmann, C.O., Esters of furoic acid, *Journal of the American Chemical Society*, **1926**, 48(4), 1067-1069.
21. Le Bigot, Y., Ayedi, H.F., Delmas, M., Gorrichon, J.-P., and Gaset, A., Synthesis of furoates and 5-nitrofuroates in cyclohexane in the presence of cation-exchange resins, *Journal of Chemical Technology and Biotechnology*, **1982**, 32(5), 594-599.
22. Zanetti, J.E., Furfuryl furoate: Preliminary Paper, *Journal of the American Chemical Society*, **1925**, 47(5), 1452-1453.
23. Rajender Reddy, K., Venkateshwar, M., Maheswari, C.U., and Prashanthi, S., Catalytic Oxidative Esterification of Aldehydes and Alcohols Using KI-TBHP, *Synthetic Communications: An International Journal for Rapid Communication of Synthetic Organic Chemistry*, **2010**, 40(2), 186 - 195.
24. Regnier, T. and Lavastre, O., General and environmentally friendly synthesis of heterocyclic multidentate molecules based on microwave-assisted heating protocol, *Tetrahedron*, **2006**, 62(1), 155-159.
25. Zhu, J., Chen, L., Wu, H., and Yang, J., Highly Efficient Procedure for the Synthesis of Schiff Bases Using Hydrotalcite-like Materials as Catalyst, *Chinese Journal of Chemistry*, **2009**, 27(10), 1868-1870.
26. Turki, T., Guerfel, T., and Bouachir, F., Synthesis and structure of heterodifunctional N,O ligands, *Comptes Rendus Chimie*, **2009**, 12(3-4), 521-526.
27. Katagari, N., Miura, Y., Niwa, R., and Kato, T., Studies on Ketene and its derivatives. CXII. Reaction of Ketene with Schiff Bases to give alpha-unsubstituted beta-lactams., *Chem. Pharm. Bull.*, **1983**, 31(2), 538-544.
28. Emling, B.L., Beaty, J.E., and Stevens, J.R., Furfuryl and Thenylalkylamines from Schiff Bases, *Journal of the American Chemical Society*, **1949**, 71, 703-705.
29. Kashiwagi, M., Fuhshuku, K.-I., and Sugai, T., Control of the nitrile-hydrolyzing enzyme activity in *Rhodococcus rhodochrous* IFO 15564: preferential action of nitrile hydratase and amidase depending on the reaction condition factors and its application to the one-pot preparation of amides from aldehydes, *Journal of Molecular Catalysis B: Enzymatic*, **2004**, 29(1-6), 249-258.
30. Kawabe, K., Suzui, T., and Iguchi, M., Alkylated furan derivatives. I. Synthesis and anti-microbial activity of N-alkyl-2-furamide., *Yakugaku Zasshi* **1960**, 80, 50-53.
31. Degnan, W. and Pope, F., Some N-alkyl N'-Aryl Furamidines, *Journal of the American Chemical Society*, **1960**, 62, 1960-1962.
32. Anastas, P.T. and Warner, J.C., *Green chemistry: theory and practice*. **1998**, New York: Oxford University Press. 148 pages.
33. Trost, B.M., The atom economy--a search for synthetic efficiency, *Science*, **1991**, 254(5037), 1471-1477.
34. Trost, B.M., Atom economy-a challenge for organic synthesis: homogeneous catalysis leads the way, *Angewandte Chemie International Edition in English*, **1995**, 34(3), 259-281.

35. Sheldon, R.A., The E Factor: fifteen years on, *Green Chemistry*, **2007**, *9(12)*, 1273-1283.
36. Sheldon, R.A., Consider the environmental quotient, *Chemtech*, **1994**, *24*, 38-46.
37. Piang-Siong, W., de Caro, P., Lacaze-Dufaure, C., Shum Cheong Sing, A., and Hoareau, W., Effect of catalytic conditions on the synthesis of new aconitate esters, *Industrial Crops and Products*, **2012**, *35(1)*, 203-210.

Chapitre 4.

Validation de la substitution de solvants par des dérivés du furfural

- Mesure des propriétés
- Tests applicatifs
- Bilan en éco-conception

Chapitre 4. Validation de la substitution de solvants par des dérivés du furfural

4.1. Validation des performances des dérivés du furfural.....	165
4.1.1. Vérification des propriétés prédites.....	165
4.1.1.a. Mesure de la masse volumique à 20 °C	165
4.1.1.b. Mesure de la température d'ébullition.....	167
4.1.1.c. Mesure de la température de fusion	168
4.1.1.d. Détermination des paramètres de solubilité de Hansen.....	169
4.1.1.e. Etude de la stabilité thermique.....	175
4.1.1.f. Stabilité à l'oxydation.....	178
4.1.2. Tests applicatifs.....	180
4.1.2.a. Evaluation de la solubilité des principes actifs phytosanitaires dans les dérivés du furfural.....	180
4.1.2.b. Evaluation de la solubilité des résines dans les dérivés du furfural.....	186
4.1.2.c. Stockage en conditions réelles : vieillissement des dérivés du furfural.....	189
4.2. Bilan en éco-conception.....	191
4.3. Conclusion.....	198
RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES.....	201

La démarche de substitution de solvants se termine toujours par une étape de validation des solutions alternatives proposées. Dans notre cas, nous devons nous assurer que les nouvelles molécules issues des modifications chimiques du furfural (synthétisées dans le chapitre 3 précédent) présentent réellement l'aptitude à jouer le rôle de solvants, dans des applications telles que la formulation d'actifs phytosanitaires, ou le nettoyage industriel de résines pré-polymères de colles ou d'agents de moulage en microélectronique. Pour valider leur efficacité, nous avons décidé, dans un premier temps, d'évaluer expérimentalement leurs propriétés physico-chimiques (température d'ébullition, solubilité...) et de stabilité à l'oxydation. Pour certaines d'entre elles, il nous a paru judicieux de les comparer aux propriétés prédites par les modèles mathématiques (utilisés dans les logiciels tels que IBSS, HSPiP et COSMO-RS). Dans un second temps, des tests de solubilité ont été réalisés dans les conditions d'application. Enfin, un bilan en éco-conception a été effectué pour étudier la mise en place de ces solutions.

4.1. Validation des performances des dérivés du furfural

Afin de vérifier que les caractéristiques des produits issus du furfural sont conformes aux propriétés attendues, fixées dans le cahier des charges pour les applications visées, les propriétés suivantes ont été évaluées :

- la masse volumique
- les températures d'ébullition
- les températures de fusion
- les paramètres de solubilité de Hansen
- la stabilité thermique
- la stabilité à l'oxydation

Cette étude a été réalisée sur les nouvelles molécules synthétisées selon les méthodes décrites dans le chapitre 3, mais aussi sur des produits commerciaux dérivés du furfural dont certaines propriétés n'avaient pas encore été mesurées.

4.1.1. Vérification des propriétés prédites

4.1.1.a. Mesure de la masse volumique à 20 °C

La mesure de la masse volumique (ρ) des dérivés du furfural a pu être réalisée à l'aide du robot distributeur de solvant *Gilson 215 Liquid Handler* au Laboratoire du Futur (LOF) de Rhodia-Solvay, unité mixte de recherche CNRS, à Bordeaux. Ce robot (Figure 4-1) présente

l'avantage de distribuer des volumes précis de solvant rapidement, en évitant tout contact de l'utilisateur avec les solvants.



Figure 4-1 : Robot distributeur de solvants Gilson 215.

Cet automate effectue le prélèvement des liquides contenus dans des flacons de stockage puis les introduit dans des vials qui seront ensuite analysés. Les volumes à prélever ainsi que les flacons de destination sont renseignés par l'opérateur dans le logiciel qui pilote le robot.

Les masses de solvant distribuées (c'est-à-dire réellement introduites dans les vials) ont été relevées en fonction des volumes programmés pour une série d'échantillons de furoates d'alkyle et de furfurylidène cétones (Figure 4-2).

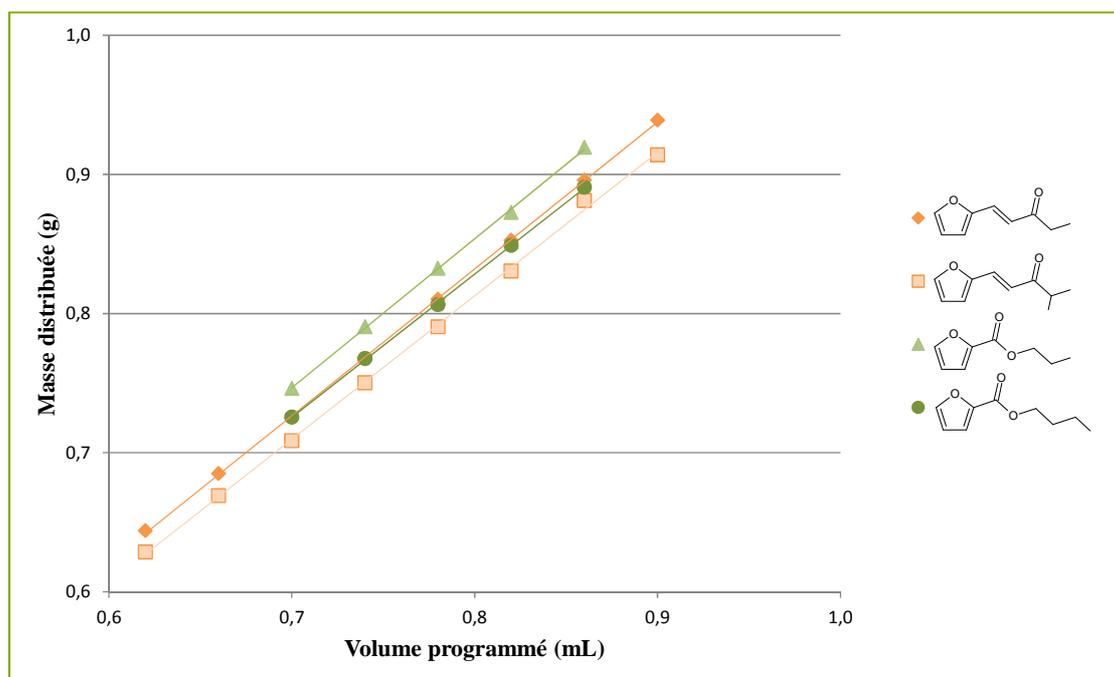
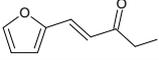
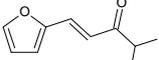
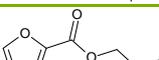
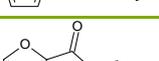


Figure 4-2 : Masse de solvant distribuée par le robot Gilson en fonction du volume programmé pour divers dérivés du furfural.

D'après la Figure 4-2, la masse de solvant introduite évolue linéairement avec le volume de solvant programmé pour tous les biosolvants testés.

Les coefficients de corrélation calculés et présentés dans le Tableau 4-1 permettent de conclure quant à la précision et la répétabilité des ajouts de solvants effectués par le robot.

Tableau 4-1 : Comparaison des masses volumiques (ρ en $\text{g}\cdot\text{cm}^{-3}$).

Solvants	Coefficients de corrélation*	Coefficients directeur = ρ expérimentale (ρ_{exp})	ρ prédite par IBSS (ρ_{IBSS})	Erreurs relatives ($\rho_{\text{IBSS}} - \rho_{\text{exp}}$)/ ρ_{IBSS}
	0,9996	1,0395	1,0300	-0,9%
	0,9989	1,0154	1,0100	-0,5%
	0,9998	1,0288	1,0400	1,1%
	0,9994	1,0670	1,0600	-0,7%

* coefficient de corrélation de la droite : masse de solvant distribuée = f(volume programmé).

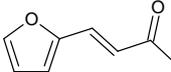
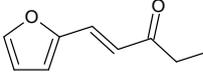
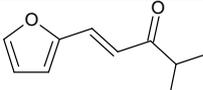
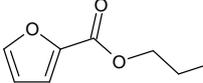
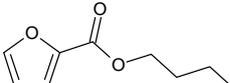
Les coefficients directeurs des droites permettent d'accéder aux masses volumiques expérimentales des solvants à 20 °C. La comparaison entre la masse volumique prédite par IBSS et la masse volumique expérimentale a été effectuée en calculant l'erreur relative. Les faibles valeurs obtenues montrent que la prédiction de la masse volumique par l'outil IBSS est très satisfaisante.

4.1.1.b. Mesure de la température d'ébullition

La connaissance de cette caractéristique est primordiale pour l'application biosolvant dans la mesure où elle nous informe indirectement sur la volatilité et la vitesse d'évaporation. Dans les cas où un séchage rapide est requis (peintures, vernis...), les molécules à température d'ébullition assez élevée (> 100 °C) ne pourraient être sélectionnées. En revanche, elles pourraient l'être pour des applications telles que décrites dans les cahiers des charges présentés au chapitre 2.

Les températures d'ébullition ($T_{\text{éb}}$) d'une partie des dérivés du furfural ont été déterminées expérimentalement lors de distillations sous pression réduite (Tableau 4-2).

Tableau 4-2 : Températures d'ébullition prédites et expérimentales.

Molécules	Téb prédites IBSS (°C)	Téb expérimentales (°C)
	205	220
	215	240
	223	225
	201	205
	220	220

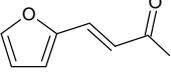
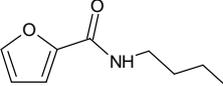
Ces résultats permettent de mettre en évidence une bonne prédiction des températures d'ébullition des dérivés du furfural par IBSS. Pour tous les composés testés, les températures d'ébullition sont élevées (> 200 °C) mais restent inférieures à 250 °C. Par conséquent, elles sont conformes aux propriétés requises pour des utilisations de solvants dans des formulations phytosanitaires ou pour la solubilisation de résines.

4.1.1.c. Mesure de la température de fusion

Les points de fusion ont été mesurés pour des composés solides à 25 °C environ. Seuls trois dérivés du furfural ont été observés comme solides à température ambiante, le *N*-butylfurfurane-2-carboxamide, le *N*-octylfurfurane-2-carboxamide et la furfurylidène acétone. Les autres molécules vérifient le cahier des charges puisqu'elles sont liquides à température ambiante et le restent à 0 °C.

Les températures de fusion du *N*-butylfurfurane-2-carboxamide et de la furfurylidène acétone ont été mesurées à l'aide d'un banc Kofler pour l'amide, et d'un bain thermostaté pour le composé furfurylidène acétone, son point de fusion étant proche de la température ambiante pour une détermination au banc Kofler.

Tableau 4-3 : Mesure des points de fusion.

Molécules	Points de fusion prédits IBSS (°C)	Points de fusion expérimentaux (°C)
	14	24 – 28
	63	52 – 56

D'après les valeurs présentées dans le Tableau 4-3, la prédiction du point de fusion par IBSS est moins précise. En effet, comme cela a été expliqué au chapitre 2, la fiabilité du modèle n'a pu être validée par la comparaison entre les points de fusion prédits et expérimentaux pour des molécules connues.

4.1.1.d. Détermination des paramètres de solubilité de Hansen

Les paramètres de Hansen des dérivés du furfural ont été déterminés au Laboratoire du Futur (LOF). Pour cela, ont été réalisés des mélanges du nouveau biosolvant S avec un ensemble de solvants dont les paramètres de Hansen sont connus. Les tests de miscibilité des dérivés du furfural dans ces solvants ont permis ensuite de déterminer leurs paramètres de solubilité de Hansen et le rayon de leur sphère de solubilité (en insérant les données dans le logiciel HSPiP) (Figure 4-3).

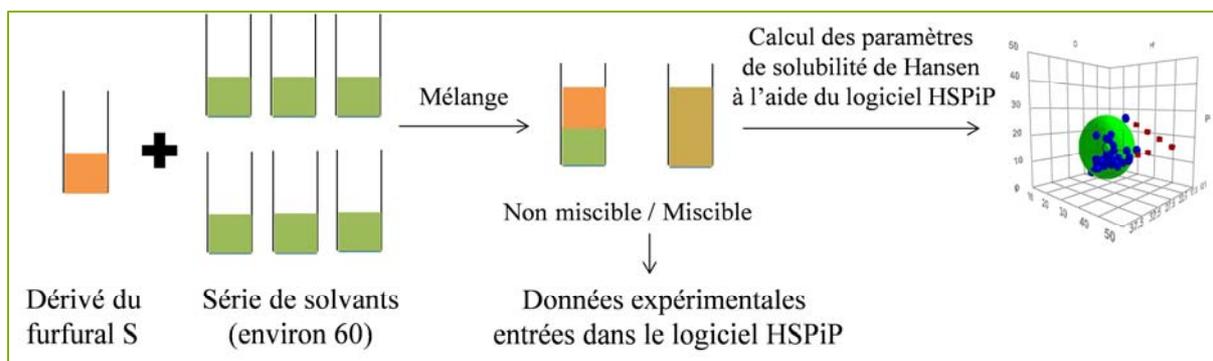


Figure 4-3 : Les différentes étapes dans la détermination expérimentale des paramètres de solubilité de Hansen.

- **Matériel et méthodes**

L'équipement utilisé est le robot distributeur de solvants, *Gilson 215 Liquid Handler*. Comme présenté plus en détail au paragraphe 4.1.1.a., le robot permet de réaliser la soixantaine de mélanges (dérivé du furfural + solvants) en un temps très court : les mélanges sont programmés en 10 minutes sur le logiciel qui pilote le robot, puis l'automate travaille seul pendant 3 heures. Cela implique un gain de temps conséquent par rapport aux essais

manuels. De plus, l'utilisation de ce robot se justifie pour des critères de sécurité en raison de la toxicité de certains solvants de la série utilisée (cancérogènes, mutagènes et reprotoxiques entre autres). En effet, le robot distributeur permet d'éviter le contact avec la peau ou l'inhalation des solvants, ce qui est parfaitement adapté à nos mesures.

L'ensemble des solvants sélectionnés pour la détermination expérimentale des paramètres de Hansen est donné dans le Tableau 4-4. Il regroupe 54 solvants issus de différentes familles chimiques et dont les paramètres de Hansen sont connus. Ils ont été choisis pour couvrir l'espace de Hansen par la diversité de leurs paramètres.

Tableau 4-4 : Liste des 54 solvants utilisés pour la détermination des paramètres de Hansen δD , δP , δH en MPa^{1/2}.

N°	Solvants	δD	δP	δH	N°	Solvants	δD	δP	δH
1	Pentane	14,5	0	0	28	Morpholine	18	4,9	11
2	Heptane	15,3	0	0	29	N-Méthyl-2-Pyrrolidone	18	12,3	7,2
3	Cyclohexane	16,8	0	0,2	30	Formamide	17,2	26,2	19
4	Toluène	18	1,4	2	31	Diméthyl Formamide	17,4	13,7	11,3
5	Tétrahydronaphthalène	19,6	2	2,9	32	N,N-Diméthyl Acétamide	16,8	11,5	9,4
6	Dichlorométhane	17	7,3	7,1	33	Disulfure de carbone	20,2	0	0,6
7	Chloroforme	17,8	3,1	5,7	34	Diméthylsulfoxyde	18,4	16,4	10,2
8	1,1,1-Trichloroéthane	16,8	4,3	2	35	Méthanol	14,7	12,3	22,3
9	Tétrachloroéthylène	18,3	5,7	0	36	Ethanol	15,8	8,8	19,4
10	Chlorobenzène	19	4,3	2	37	Butan-1-ol	16	5,7	15,8
11	1-Chlorobutane	16,2	5,5	2	38	Alcool benzylique	18,4	6,3	13,7
12	o-Dichlorobenzène	19,2	6,3	3,3	39	Ethyl Lactate	16	7,6	12,5
13	1,1,2,2-Tétrabromoéthane	21	7	8,2	40	2-Ethyl-Hexanol	15,9	3,3	11,8
14	Tétrahydrofurane	16,8	5,7	8	41	Eau	15,5	16	42,3
15	Ether diéthylique	14,5	2,9	4,6	42	Ethylène Glycol	17	11	26
16	Anisole	17,8	4,4	6,9	43	Diéthylène Glycol	16,6	12	19
17	Acétone	15,5	10,4	7	44	Glycérol-Eau 70/30	16,8	12,7	31,7
18	Méthyl Ethyl Cétone	16	9	5,1	45	Formamide-Eau 75/25	16,8	23,7	24,8
19	Méthyl Isobutyl Cétone	15,3	6,1	4,1	46	Formamide-Eau 50/50	16,4	21,1	30,7
20	γ -Butyrolactone	18	16,6	7,4	47	Formamide-Eau 25/75	15,9	18,6	36,5
21	Carbonate de Propylène	20	18	4,1	48	Decaméthylcyclopentasil oxane	12,9	1,3	1
22	Acétate d'éthyle	15,8	5,3	7,2	49	Acétate de cyclohexyle	16,7	6,4	5,5
23	Acétate d'isopropyle	14,9	4,5	8,2	50	Rhodiasolv IRIS	16,6	8,7	5,0
24	Isobutyl Isobutyrate	15,1	2,8	5,8	51	Rhodiasolv Polarclean	15,8	10,7	9,2
25	Acétonitrile	15,3	18	6,1	52	Rhodiasolv Adma10	16,6	7,4	8,7
26	Nitroéthane	16	15,5	4,5	53	Augeo SL191	16,0	7,2	19,3
27	2-Nitropropane	16,2	12,1	4,1	54	RPDE	17,2	6,3	9,2

Les flacons contenant ces solvants et le flacon renfermant le dérivé du furfural S sont placés dans la zone « source » du robot. 54 autres flacons transparents étiquetés pour réceptionner les mélanges sont positionnés dans la zone « de distribution ». Le déroulement de l'étape de mélange à 20 °C est le suivant :

- le robot distribue tout d'abord 1 mL du biosolvant S dans les 54 flacons récepteurs. Notons que le flacon source de la furfurylidène acétone a été légèrement chauffé (30 °C) pour faciliter son prélèvement.
- le robot ajoute ensuite 1 mL de chacun des solvants sélectionnés (Tableau 4-4).

Les flacons sont par la suite observés à l'œil nu à température ambiante pour déterminer si les liquides sont miscibles ou non.

Ces observations sont alors traduites en notes (1 pour miscible ou 6 pour non miscible) que l'on entre comme données dans le logiciel HSPiP. Les notes intermédiaires (de 2 à 5) permettent de noter des nuances de trouble mais ne sont pas utilisées ici. Dès l'apparition d'un léger trouble, la note de 6 est attribuée. Le logiciel représente alors chaque solvant dans l'espace tridimensionnel (δD , δP , δH) par un point dont les coordonnées sont ses trois paramètres de Hansen, et trace la sphère de solubilité de Hansen qui inclut le maximum de solvants miscibles avec S, et exclut tous les solvants non miscibles (Figure 4-4). Les solvants miscibles apparaissent en bleu, les solvants non miscibles en rouge. Le logiciel calcule alors à partir de ces données expérimentales les paramètres de Hansen du biosolvant S (coordonnées du centre de la sphère de solubilité) ainsi que le rayon de la sphère.

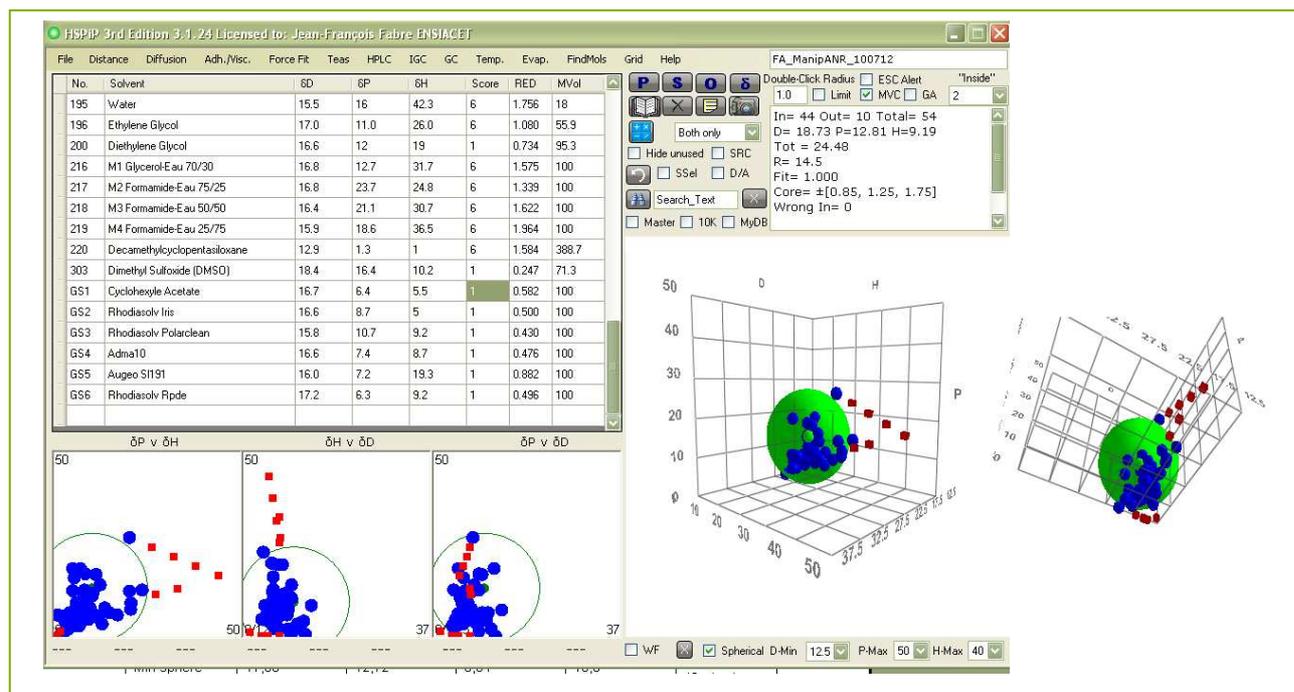


Figure 4-4 : Calcul des paramètres de solubilité de Hansen et du rayon de la sphère de solubilité à partir de données expérimentales en utilisant le logiciel HSPiP.

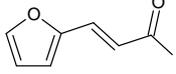
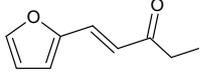
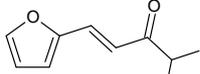
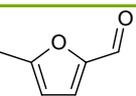
En fonction des résultats, des mélanges complémentaires de solvants peuvent être effectués. En effet, si trop peu de solvants sont miscibles avec le biosolvant S (ou trop peu sont non miscibles), la sphère ne pourra pas être déterminée avec précision. Afin d'affiner sa frontière, d'autres mélanges homogènes (monophasiques) sont constitués à partir des 54 solvants pour augmenter le nombre de points correspondant à des solvants miscibles avec S (ou non miscibles).

- **Résultats obtenus pour la détermination expérimentale des paramètres de solubilité de Hansen des dérivés du furfural**

Les paramètres de solubilité de Hansen des dérivés du furfural ont ainsi été déterminés expérimentalement pour trois molécules de la famille des furfurylidène cétones produites au LCA et une molécule commerciale (5-méthylfurfural).

Ainsi, ces solvants ont été classés selon leur miscibilité (M) ou leur non-miscibilité (NM) avec les dérivés du furfural (Tableau 4-5).

Tableau 4-5 : Nombre de solvants miscibles ou non miscibles avec les molécules dérivées du furfural.

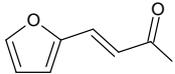
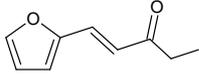
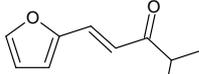
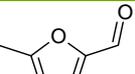
Molécules	Nombres de solvants M	Nombres de solvants NM
	44	10
	48	10
	48	10
	46	8

Bien que les nombres de solvants non miscibles (ou miscibles) avec les molécules de la famille des furfurylidène cétones soient identiques, ces derniers sont différents d'une molécule à l'autre.

Rappelons que la série de solvants sélectionnés pour les tests de miscibilité avec S contient initialement 54 solvants, mais des mélanges complémentaires ont été effectués lorsque le nombre de solvants non miscibles était trop faible, et ne permettait pas de délimiter avec précision la sphère de solubilité.

A partir de ces données expérimentales, les paramètres de Hansen et le rayon de la sphère de solubilité ont été calculés par HSPiP pour les quatre dérivés du furfural. Ils sont rassemblés dans le Tableau 4-6 et comparés avec les paramètres de Hansen prédits par IBSS. La distance entre les deux centres des sphères de solubilité (expérimentale et prédite), a été calculée.

Tableau 4-6 : Comparaison des paramètres de Hansen expérimentaux et prédits.

Molécules	Paramètres de Hansen	δD (MPa ^{1/2})	δP (MPa ^{1/2})	δH (MPa ^{1/2})	Rayons (MPa ^{1/2})	Distances* (MPa ^{1/2})
	Expérimentaux	18,2	13,1	9,6	16,4	4,7
	Prédits	17,7	8,6	9,1	-	
	Expérimentaux	17,6	12,4	8,7	15,7	4,8
	Prédits	17,4	7,8	7,3	-	
	Expérimentaux	17,1	8,6	9,7	14	3,2
	Prédits	17,1	7,0	6,9	-	
	Expérimentaux	18,3	11,8	12,6	17,3	4,2
	Prédits	17,5	10,9	8,8	-	

* distance entre les deux centres des sphères de solubilité expérimentale et prédite.

La prédiction des paramètres de Hansen par le modèle « Yamamoto Molecular Breaking » (Y-MB) utilisé par IBSS ou HSPiP est efficace pour les dérivés étudiés. En effet, les sphères de solubilité prédites et expérimentales se situent dans la même zone de l'espace de Hansen (distance entre les deux centres relativement faible).

De plus, les variations de chacun des paramètres de Hansen (δD , δP , δH) expérimentaux en fonction de la structure de la molécule sont quasiment conformes à celles des paramètres prédits. D'après le Tableau 4-6, on constate également que la polarité (δP) des composés de la famille des furfurylidène cétones diminue logiquement lorsque la chaîne carbonée du groupement alkyl liée au groupement fonctionnel cétone augmente et se ramifie.

Leurs δH sont moins élevés que pour la plupart des alcools (δH de l'éthanol = 19,4) du fait de l'absence d'atomes d'hydrogènes suffisamment électropositifs, pouvant conduire à la formation de liaisons hydrogènes. Par contre, ce paramètre est supérieur à celui des cétones classiques (δH de l'acétone = 7) en raison de la présence de deux atomes d'oxygène (sur la fonction cétone et sur le cycle du furfural).

Cette étude nous a permis de vérifier la prédiction des paramètres de Hansen (dans le chapitre 2) ce qui confirme le positionnement des molécules étudiées dans les sphères de solubilité des actifs ou des résines. Les molécules étudiées peuvent donc, en prédiction, jouer le rôle de solvant ou de co-solvant de formulations d'actifs phytosanitaires ou de solubilisation de résines.

De plus, la mesure des paramètres de Hansen a été l'occasion de montrer que tous les dérivés du furfural sont non miscibles avec l'eau, ce qui est en accord avec le cahier des charges pour la solubilisation de principes actifs phytosanitaires, en vue de leur formulation sous forme de concentrés émulsionnables.

4.1.1.e. Etude de la stabilité thermique

Les analyses thermogravimétriques (ATG) permettant de déterminer la perte de masse d'un composé lors d'une montée en température, donnent des renseignements sur la stabilité thermique et la volatilité. Elles ont été réalisées au Laboratoire de Génie Chimique (LGC) de Toulouse, sur 14 échantillons dont 11 molécules dérivées du furfural et 3 solvants Rhodia considérés comme référence pour l'exploitation des résultats.

- **Matériel et méthodes**

Les analyses ont été réalisées avec une thermobalance SDT Q600 TA Instruments. Les mesures ont été effectuées sous flux d'azote et la vitesse de chauffage a été fixée à 10 °C.min⁻¹ entre la température ambiante et 300 °C.

- **Résultats des analyses thermogravimétriques**

Les analyses ATG présentées sur les Figures 4-5 et 4-6, sont classées par famille de composés dérivés du furfural.

Tous les biosolvants issus du furfural dont le thermogramme révèle une stabilité thermique supérieure à au moins un des solvants Rhodia, seront considérés comme suffisamment stables thermiquement et non volatils, puisqu'ils ont vocation à être utilisés et stockés dans les mêmes conditions que les solvants Rhodia existants sur le marché et étudiés ici comme références.

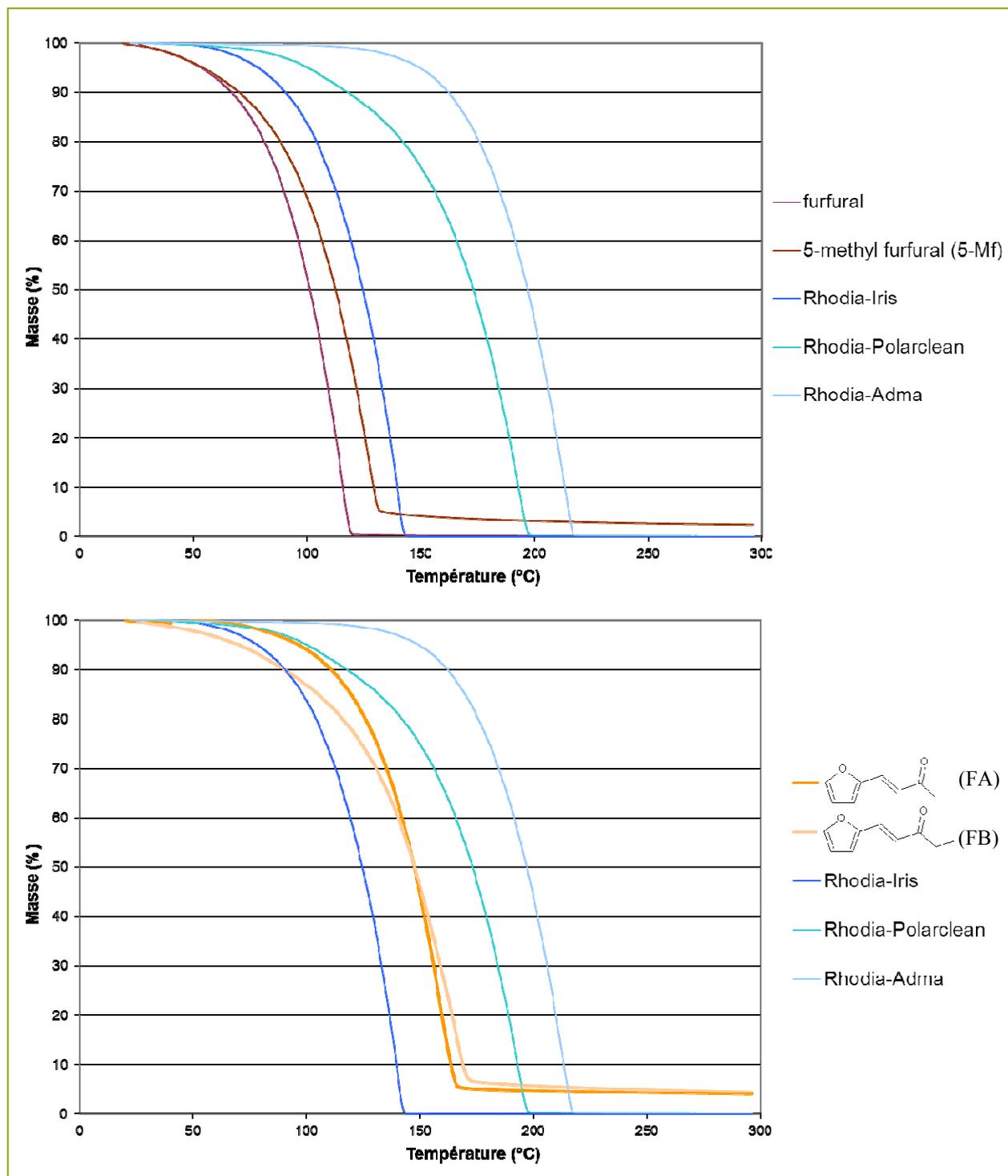


Figure 4-5 : Analyses thermogravimétriques des dérivés du furfural et des solvants de Rhodia.

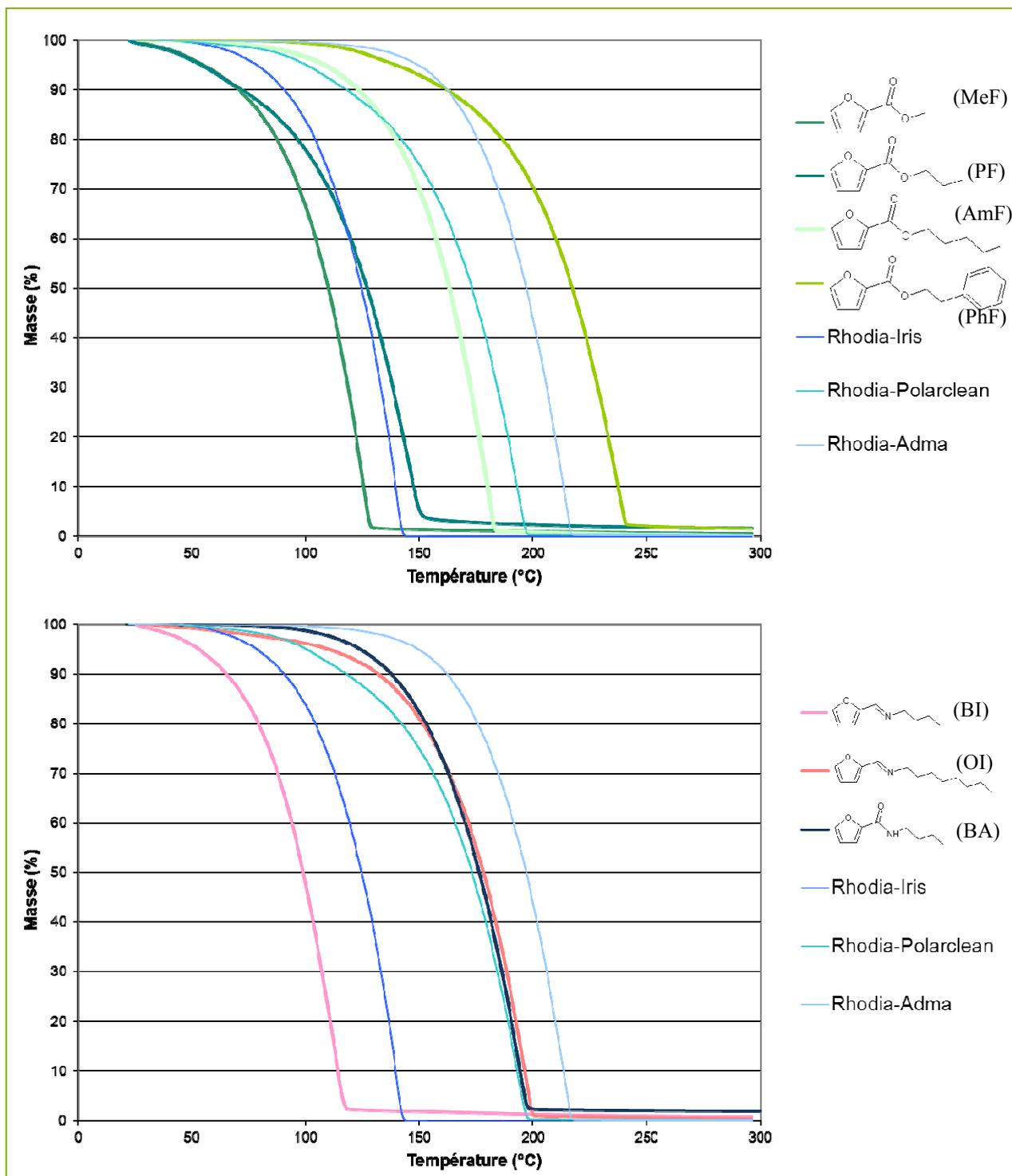


Figure 4-6 : Analyses thermogravimétriques des dérivés du furfural et des solvants de Rhodia.

D'après les thermogrammes représentés ci-dessus, outre le furfural et le 5-méthylfurfural, seuls le 2-furoate de méthyle et la *N*-butylfurfurylimine s'évaporent avant le solvant Rhodia Iris et ne seront donc pas retenus par Rhodia-Solvay pour les applications visées. Cependant, la fonctionnalisation du furfural a permis d'améliorer la stabilité thermique pour tous les composés étudiés, comme le montre la comparaison entre les thermogrammes du furfural et

des molécules dérivées (Figures 4-5 et 4-6). Au sein d'une même famille (2-furoates d'alkyle et furfurylimines), plus la longueur de la chaîne alkyle augmente, moins le composé est volatil. Parmi les biosolvants testés, issus du furfural, la *N*-butylfurfurylimine se dégrade très rapidement à partir de 50 °C alors que le 2-furoate de phénéthyle est le plus stable thermiquement (dégradation au-delà de 130 °C).

Pour chacune des molécules, nous avons déterminé la température à laquelle une perte de masse de 50% de l'échantillon a été mesurée à l'aide de l'analyse thermogravimétrique (T 50%). Nous constatons qu'elle tend à augmenter avec le point éclair et la température d'ébullition du produit comme le montre la Figure 4-7. Cette corrélation linéaire (courbes noires) est intéressante car elle permet de prédire les caractéristiques de volatilité à partir d'un point caractéristique du thermogramme^[1].

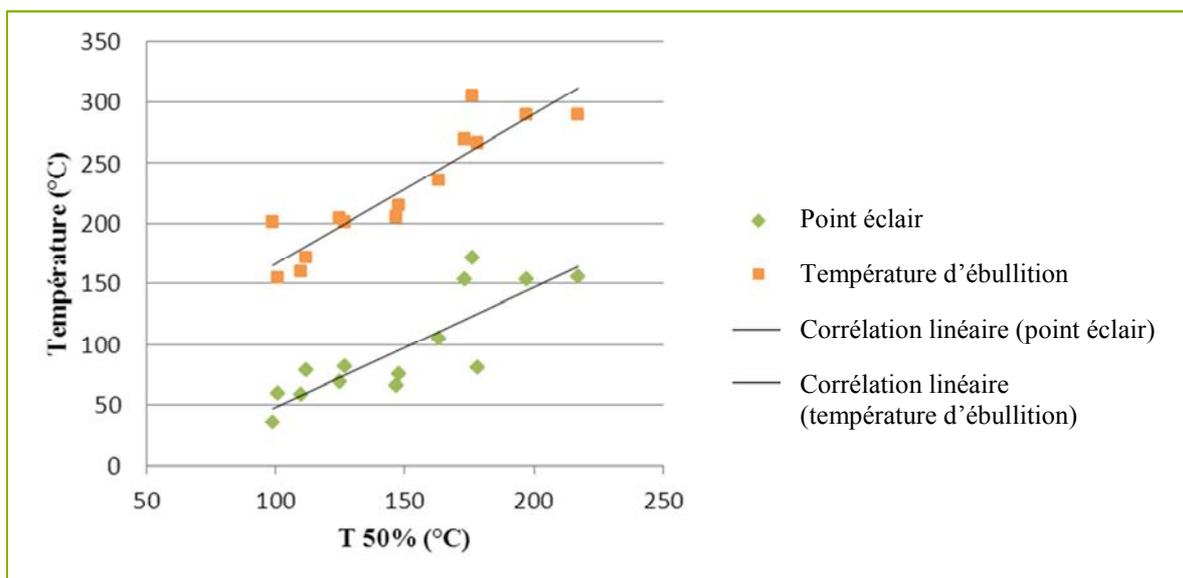


Figure 4-7 : Corrélation entre le thermogramme, la température d'ébullition et le point éclair.

4.1.1.f. Stabilité à l'oxydation

Les analyses ont été effectuées dans le Laboratoire de Chimie Moléculaire et Formulation (CMF) de Lille. La méthode « Rapid Small Scale Oxidation Scale » permet d'évaluer la stabilité de stockage des solvants en mesurant l'évolution de la pression totale d'un échantillon soumis à une atmosphère oxydante.

• Matériel et méthodes

Un appareil PetroOxy (société Petrotest) a été utilisé. Le principe de la mesure est le suivant : 250 µL de biosolvant dérivé du furfural sont introduits dans une cellule en acier inoxydable fermée hermétiquement. Une surpression de 400 kPa en O₂ est appliquée au sein de la cellule, puis la température est élevée jusqu'à 80 °C. L'évolution de la pression totale au

sein de la cellule est mesurée en fonction du temps. L'oxydation du solvant s'accompagne d'une consommation d'oxygène, ce qui entraîne une diminution de la pression totale. Cette chute de pression peut alors être convertie en moles d'oxygène consommées au cours du temps.

- **Résultats de stabilité à l'oxydation**

Les courbes de diminution de la pression en O₂ au cours du temps, sont présentées en Figure 4-8. Le limonène (composé connu pour être très oxydable) est utilisé comme référence.

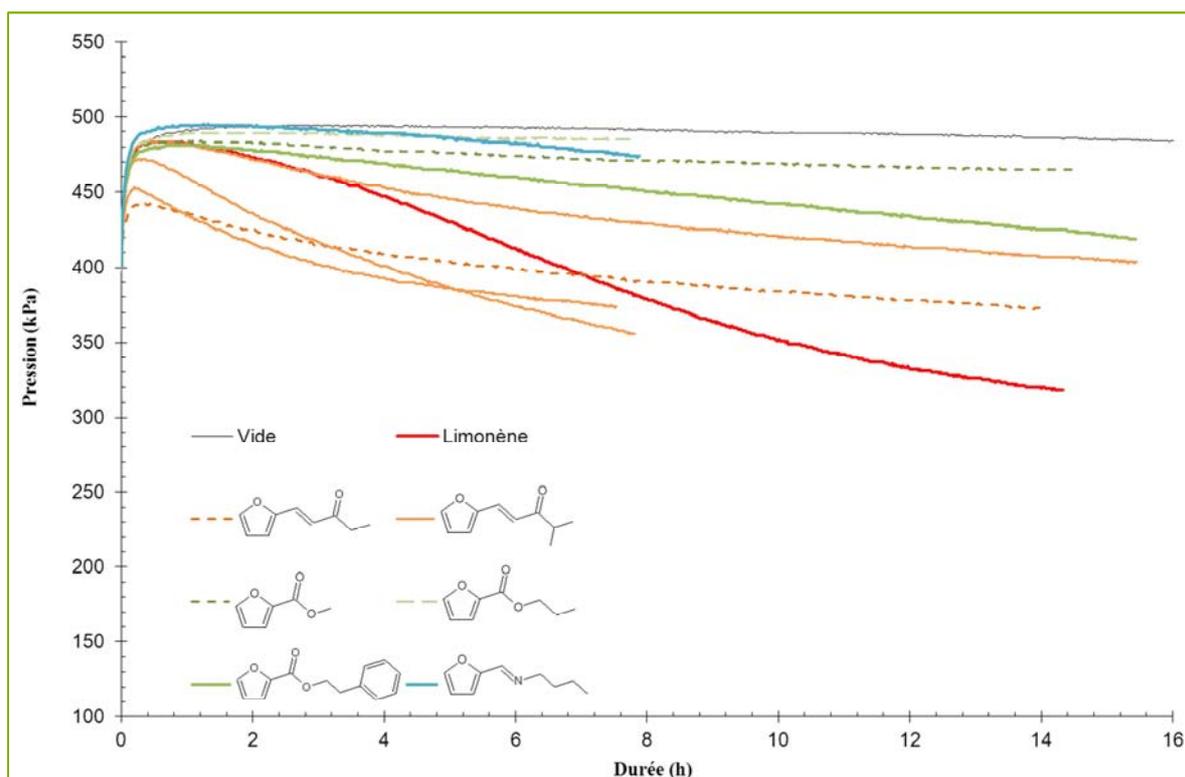


Figure 4-8 : Courbes d'évolution de la pression en fonction du temps, dans le PetroOxy.

D'après la Figure 4-8, nous pouvons déduire que :

- Les composés 2-furoate de propyle, 2-furoate de méthyle (courbes vertes pointillés) et *N*-butylfurfurylimine (courbe bleue) sont très peu oxydables.
- Le 2-furoate de phénéthyle (courbe verte) est légèrement plus oxydable que les précédents mais demeure peu oxydable.
- Pour les furfurylidènes cétones (courbes orange), la consommation en oxygène n'est pas reproductible (positions variables des courbes oranges par rapport au d-limonène). De plus, une forte odeur s'est dégagée en fin d'expérience et les composés fluides au départ sont devenus très visqueux, voire quasiment solides. Ce comportement laisse supposer que les furfurylidène cétones se sont dégradées, voire polymérisées sous l'effet de la

température et en présence d'oxygène. Ce phénomène mériterait une étude complémentaire.

La fragilité du noyau furanique est bien connue. Les résultats de cette étude démontrent que l'ajout de motifs (double liaisons ou ester) au noyau furanique permet de le stabiliser et de lutter contre sa disposition à l'oxydation.

* * *

Pour la plupart des dérivés du furfural, les propriétés évaluées expérimentalement se sont révélées être conformes aux spécifications requises pour les applications de solubilisation de résines ou de principes actifs phytosanitaires (cahier des charges de Rhodia-Solvay). De plus, les propriétés prédites sont cohérentes avec les résultats obtenus expérimentalement.

Cette étude nous montre que seuls le 2-furaote de méthyle et la *N*-butylfurfurylimine ne seront pas retenus par Rhodia-Solvay en raison de leur faible stabilité thermique.

Il est important de noter que les *N*-alkylfurane-2-carboxamides et la furfurylidène acétone, solides à température ambiante, ne sont tout de même pas écartés puisque l'on peut envisager de les utiliser en mélange. Ces composés seront testés comme solvant de résines ou d'actifs phytosanitaires en les chauffant au préalable.

4.1.2. Tests applicatifs

L'objectif des tests applicatifs est de vérifier le pouvoir solvant des dérivés du furfural pour la solubilisation de principes actifs phytosanitaires et de résines.

Les résultats présentés dans cette partie ont fait l'objet d'un dépôt de brevet par l'Institut National Polytechnique de Toulouse (INPT), l'Institut National de la Recherche Agronomique (INRA) et Rhodia-Solvay, le 28 Février 2013 sous la référence FR1351811. La synthèse des dérivés du furfural y est décrite ainsi que leur utilisation en tant que solvants d'actifs phytosanitaires solides ainsi que de pré-polymères de colles (résines époxy) et d'agents de moulage pour la microélectronique.

4.1.2.a. Evaluation de la solubilité des principes actifs phytosanitaires dans les dérivés du furfural

La solubilité des principes actifs phytosanitaires (présentés au chapitre 2) dans les solvants dérivés du furfural a également été déterminée au LOF (Laboratoire du Futur à Bordeaux).

La solubilité (ou taux de solubilité) d'un actif A dans un solvant S est définie comme la quantité maximum d'actif (en grammes) que l'on peut dissoudre dans un litre de solvant S, avant que n'apparaisse un trouble de la solution ou des particules solides.

- **Matériel et méthodes**

Pour déterminer la solubilité de chacun des principes actifs phytosanitaires dans les solvants issus du furfural, on prépare une gamme de solutions de concentrations différentes en actif A dans le solvant S à l'aide du robot distributeur de poudres *Metler-toledo Quantos QB5*.

Il s'agit d'un système de dosage automatisé de poudres et liquides présenté en Figure 4-9. Cet appareil effectue une pesée automatique de 1 mg à 5 g pendant une durée de 15 à 90 secondes. Il permet ainsi une pesée précise de la poudre d'actif phytosanitaire (généralement toxique) dans des conditions de sécurité. Cette étape, si elle est réalisée manuellement est souvent longue et fastidieuse car les poudres sont également difficiles à manipuler (pulvérulentes ou agglomérées). De plus, ce distributeur dispose d'un système de barrière antistatique permettant de peser correctement tous les types de poudres, même les plus électrostatiques.

L'utilisation d'un robot de distributeur de poudre pour la pesée permet donc un gain de temps considérable et une amélioration de la sécurité.



Figure 4-9 : Robot distributeur de poudres Quantos QB5.

Pour mesurer le taux de solubilité de principes actifs phytosanitaires dans les biosolvants issus du furfural (solvants S), nous avons préparé des échantillons de concentrations différentes en actif A dans un solvant S. Les concentrations sont choisies voisines de la solubilité requise (décrite dans le cahier des charges) dans un premier temps, puis adaptées selon les premiers résultats observés. Dans le cas où tous les échantillons de A dans S présentent un trouble, d'autres échantillons de concentration plus faible sont préparés. A l'inverse, si A est soluble dans S pour tous les échantillons, des concentrations plus élevées

sont utilisées pour la préparation de nouveaux échantillons. La pesée de l'actif A est effectuée à l'aide du robot distributeur de poudre Quantos, puis l'ajout de solvant est réalisé à l'aide du robot distributeur de solvant Gilson décrit au paragraphe 4.1.1.a (Jour 1). Les échantillons de concentrations différentes sont ensuite observés à température ambiante (Jour 2), à 0°C (Jour 3) puis à 0°C avec ensemencement (Jour 4). L'ensemencement consiste en l'ajout « d'un grain » de poudre d'actif A dans chaque flacon pour lesquels on observe une solubilité totale de A dans S à température ambiante. Dans toutes les conditions d'observation, la limite de solubilité est déterminée comme étant la concentration minimale à partir de laquelle on peut observer des grains de poudre dans la solution de A dans S.

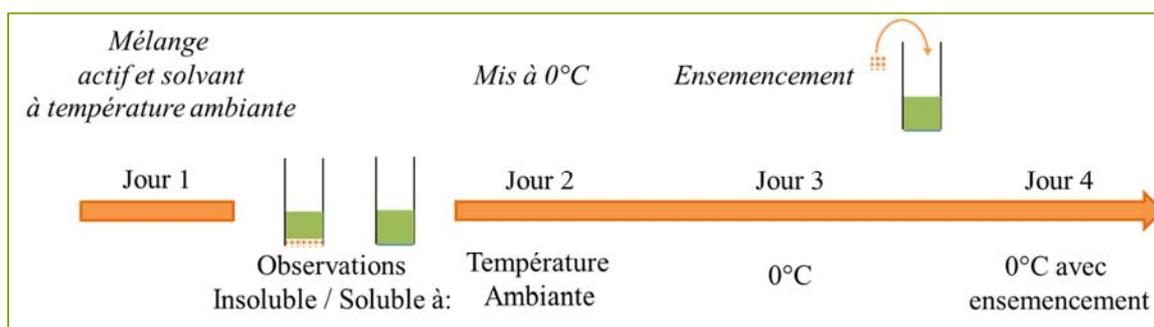


Figure 4-10 : Chronologie des essais de solubilité.

- **Résultats et discussion sur les solubilités obtenues**

Les solubilités mesurées expérimentalement sont rassemblées dans le Tableau 4-7 suivant. Les taux de solubilité S_1 , S_2 et S_3 correspondent respectivement aux observations à température ambiante, à 0 °C, et à 0 °C avec ensemencement. Le taux de solubilité est défini par un intervalle de concentrations (Figure 4-11) dont la limite inférieure est la concentration maximum à laquelle la solubilité a été observée, et la borne supérieure est la concentration la plus faible pour laquelle l'actif n'est pas totalement soluble (présence de solide ou trouble dans la solution de A dans S) (Figure 4-11).

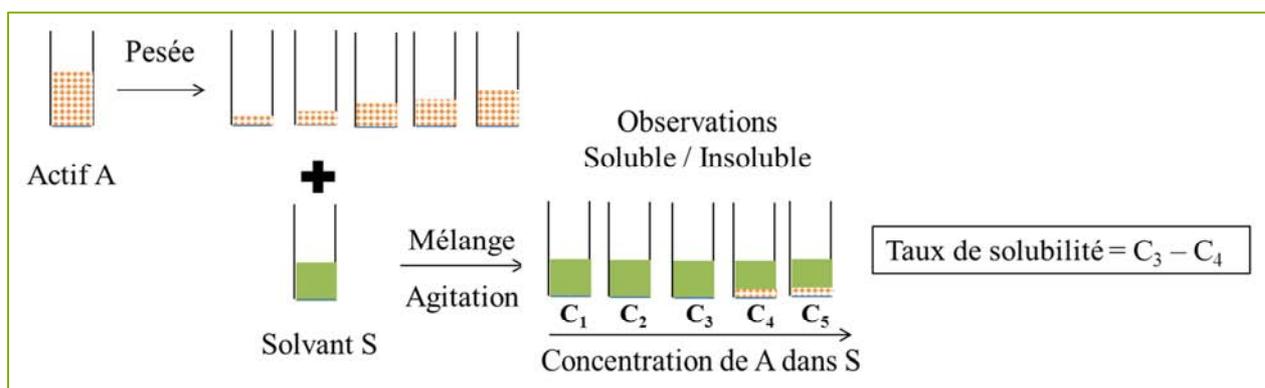
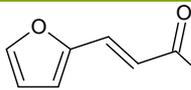
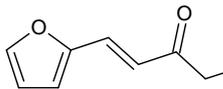
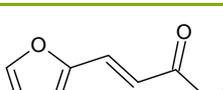
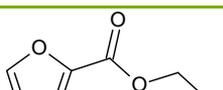
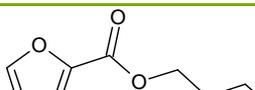
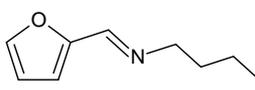
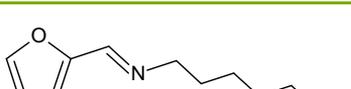
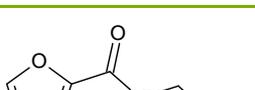


Figure 4-11 : Détermination de la solubilité.

Les RED (correspondant aux rapports de la distance entre le soluté et le solvant avec le rayon de la sphère de solubilité du solvant) sont également indiqués dans le Tableau 4-7 pour vérifier la concordance des prédictions avec les résultats obtenus.

Tableau 4-7 : Détermination des taux de solubilité des actifs phytosanitaires dans les dérivés du furfural.

Familles	Molécules	Actifs	S ₁ (g.L ⁻¹)	S ₂ (g.L ⁻¹)	S ₃ (g.L ⁻¹)	RED
Furfurylidène cétones	FA 	Tébuconazole	250-260*	n.m	n.m	0,28
		Trifluralin	540-550*	n.m	n.m	0,83
	FB 	Imidaclopride	20-40	20-40	20-40	0,99
		Tébuconazole	180-200	180-200	120-140	0,68
	F3M2B 	Imidaclopride	8-16	8-16	8-16	1,20
		Tébuconazole	160-180	160-180	100-120	0,88
Furoates d'alkyle	PF 	Tébuconazole	220-240	220-240	140-180	0,77
		Trifluralin	> 500	> 500	360-500	0,75
	BF 	Tébuconazole	180-220	180-220	100-140	0,90
		Trifluralin	> 520	370-520	320-360	0,71
Furfurylimines	BI 	Imidaclopride	5-10	5-10	5-10	2,58
		Tébuconazole	160-170	150-140	100-150	2,18
		Trifluralin	620-658	440-525	420-440	0,53
	OI 	Imidaclopride	< 5	< 5	< 5	2,60
		Tébuconazole	70-80	70-80	40-60	2,19
		Trifluralin	460-480	420-440	200-300	0,60
Furane-2-carboxamides	BA 	Imidaclopride	< 20*	n.m	n.m	0,58
		Tébuconazole	200-220*	n.m	n.m	0,51
		Trifluralin	440-480*	n.m	n.m	0,82

* Les composés furfurylidène acétone et *N*-butylfuran-2-carboxamide étant solides à température ambiante, le protocole décrit précédemment a été adapté. Le solvant est réchauffé avant le test de solubilité au bain-marie à 30 °C (furfurylidène acétone) ou à 60 °C (amide) afin de le rendre liquide. Les mesures S₂ et S₃ n'ont donc pas été effectuées pour ces composés (n.m : non mesuré).

Les valeurs de S₁ montrent que la plupart des composés dérivés du furfural permettent de solubiliser les actifs. On remarque également que les deux dernières conditions du test, à 0 °C

avant et après ensemencement, peuvent faire chuter de manière drastique les taux de solubilité (S_2 et S_3 plus faibles que S_1).

Rappelons dans le Tableau 4-8 les valeurs cibles établies par le cahier des charges concernant la solubilisation de principes actifs phytosanitaires (défini au chapitre 2). Ces valeurs doivent, selon les critères établis par Rhodia-Solvay, être atteintes à 0°C après ensemencement (S_3).

Tableau 4-8 : Valeurs de solubilités cibles définies par le cahier des charges.

Actifs phytosanitaires	Valeurs cibles (g.L ⁻¹)
Imidaclopride	200
Tébuconazole	250
Trifluralin	400

Après comparaison des valeurs cibles (Tableau 4-8) et de S_3 (Tableau 4-7), on observe qu'aucun solvant ne répond au cahier des charges pour la solubilisation de l'imidaclopride. Les solubilités mesurées pour cet actif dans les différents solvants peuvent paraître faibles, mais elles ne sont en réalité pas éloignées des solubilités de l'imidaclopride dans les solvants usuels (données dans le chapitre 2). A titre d'exemple, le dichlorométhane solubilise l'imidaclopride à hauteur de 67 g.L⁻¹.

La valeur de solubilité cible du tébuconazole, fixée dans le cahier des charges, n'est atteinte que pour le furfurylidène acétone uniquement à température ambiante, puisque ce dérivé du furfural a un point de fusion proche de 25 °C (4.1.1.c). Il peut cependant être envisagé de l'utiliser en mélange.

Pour la solubilisation du trifluralin, deux solvants répondent au cahier des charges : le furfurylidène 3-méthylbutan-2-one et le 2-furoate de propyle. Les bons résultats obtenus pour cet actif peuvent s'expliquer par le fait que le trifluralin possède une sphère de solubilité avec un rayon élevé (11 MPa^{1/2}), ce qui traduit une bonne affinité avec un plus grand nombre de solvants.

Ces résultats expérimentaux (S_1) peuvent être comparés aux prédictions effectuées grâce aux paramètres de Hansen (IBSS ou HSPiP), et au modèle COSMO-RS.

Les valeurs de S_1 montrent que la plupart des composés dérivés du furfural permettent de solubiliser les actifs conformément aux résultats de prédiction (RED < 1). Les faibles taux de

solubilité observés pour l'imidaclopride sont cohérents avec les prédictions puisque les RED entre ce composé et les dérivés du furfural sont en majorité supérieurs à 1.

En ce qui concerne le calcul des potentiels chimiques μ_{solv} par COSMO-RS pour les différents couples actif/solvant (voir chapitre 2 paragraphe 2.5.2), les résultats obtenus pour les dérivés du furfural (testés dans ce cas d'application) sont présentés sur la Figure 4-12. Rappelons que la solubilité d'un actif dans un solvant augmente avec le μ_{solv} en valeur absolue. Les μ_{solv} des actifs dans de bons et mauvais solvants connus (par rapport à la cible fixée par le cahier des charges), ont également été calculés avec COSMO-RS. Pour ces calculs, le diméthylformamide (DMF), le dichlorométhane (DCM) et la N-méthylpyrrolidone (NMP) ont été choisis comme exemples de solvants référencés comme bons, pour les actifs. En effet, les limites de solubilité sont supérieures à 200 g.L⁻¹ pour l'imidaclopride dans la NMP et le tébuconazole dans le DCM ; et supérieure à 400 g.L⁻¹ pour le trifluralin dans le DMF. Au contraire, l'acétonitrile, le toluène et l'éthanol ont été considérés comme mauvais solvants des trois actifs car ils ne permettent pas de solubiliser ces solutés à hauteur de la solubilité visée par le cahier des charges (la solubilité est inférieure à 100 g.L⁻¹). Des frontières correspondant aux μ_{solv} de ces bons et mauvais solvants ont alors été définies et permettent de positionner les μ_{solv} des dérivés du furfural. Plus on s'éloigne de la frontière des mauvais solvants (ou plus on se rapproche de celle des bons solvants), meilleure est censée être la solubilité de l'actif dans le solvant.

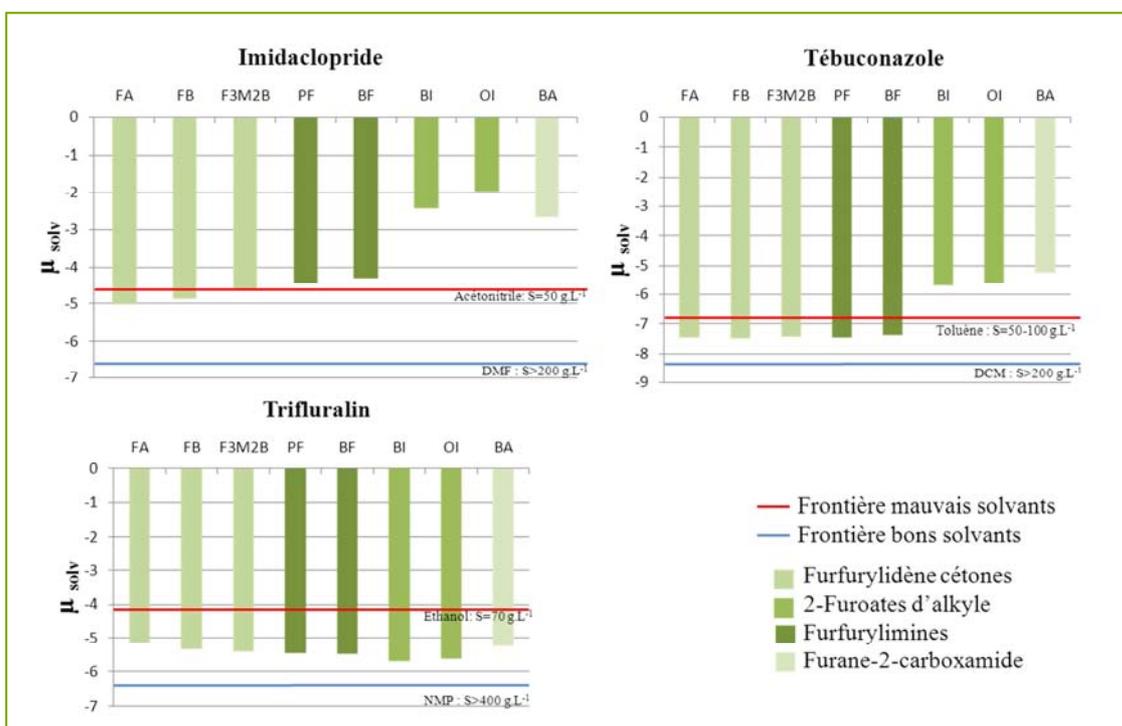


Figure 4-12 : μ_{solv} des couples dérivés du furfural / actifs phytosanitaires calculés par COSMO-RS.

La comparaison entre les résultats expérimentaux (Tableau 4-7) et les μ_{solv} calculés à l'aide de COSMO-RS pour chacun des solvants testés dans les conditions d'application, conduit aux observations suivantes :

- pour l'**imidaclopride** : La prédiction de solubilité via le calcul des μ_{solv} est en accord avec les faibles solubilités observées expérimentalement puisque les solvants dérivés du furfural testés en application se situent dans la zone des « mauvais solvants ». De plus, en valeur absolue, les μ_{solv} de l'imidaclopride dans les furfurylidène cétones sont supérieurs à ceux dans les furfurylimines. Les valeurs expérimentales de solubilité confirment cette prédiction puisque l'imidaclopride est soluble à des concentrations plus élevées dans les furfurylidène cétones. De même, les solubilités expérimentales et prédites de l'imidaclopride dans le furfurylidène butanone sont supérieures à celles dans le furfurylidène 3-méthyl-butan-2-one.
- pour le **tébuconazole** : Les dérivés furfurylidènes cétones et 2-furoates d'alkyle testés en application se situent dans la zone d'incertitude mais se rapprochent de la frontière des bons solvants connus du tébuconazole. Cela est cohérent avec la bonne solubilité du tébuconazole observée dans ces dérivés du furfural.
- pour le **trifluralin** : Tous les solvants utilisés dans les conditions de l'application sont d'après le calcul des μ_{solv} proches de la zone des bons solvants connus du trifluralin et se comportent expérimentalement comme tels, puisque le trifluralin est soluble dans les dérivés du furfural à des concentrations élevées.

L'ensemble de ces résultats montrent bien que le calcul des potentiels chimiques μ_{solv} par COSMO-RS est une prédiction quantitative de la solubilité.

4.1.2.b. Evaluation de la solubilité des résines dans les dérivés du furfural

Afin de vérifier que les biosolvants dérivés du furfural sont performants pour la solubilisation de pré-polymères de résines ou pour leur nettoyage industriel, des premiers tests de solubilité ont été effectués au sein du LCA (Laboratoire de Chimie Agro-industrielle à Toulouse).

- **Matériel et méthodes**

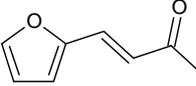
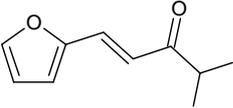
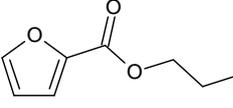
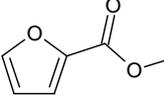
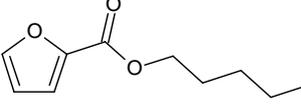
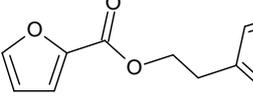
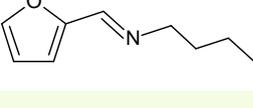
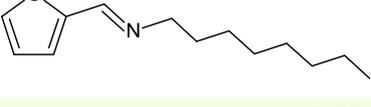
Les essais ont été réalisés dans des flacons en verre transparent. La pesée des résines (polymères très visqueux, voire pâteux) a été effectuée manuellement et le volume de solvant prélevé avec une pipette jaugée.

Un test de solubilité a été réalisé pour chaque couple résine/solvant, à la concentration de travail de 100 g.L^{-1} et à température ambiante. Les tests ont été effectués à l'échelle du millilitre (soit $0,5 \text{ g} / 5 \text{ mL}$). La résine ($0,5 \text{ g}$) a été pesée dans un flacon puis le volume requis (5 mL) de solvant dérivé du furfural a été ajouté. Le mélange (résine/solvant) a alors été agité à l'aide d'un agitateur vortex VWR pendant 1 à 5 minutes. L'observation de la solubilité des résines dans le solvant a été réalisée à l'œil nu, directement après l'agitation des échantillons, mais aussi après 24 h de repos pour permettre au solvant de pénétrer dans les chaînes de pré-polymères.

- **Résultats et discussion sur les taux de solubilité obtenus**

Les résultats des tests de solubilité des résines dans les divers solvants dérivés du furfural, sont rassemblés dans le Tableau 4-9 au même titre que les résultats de prédiction donnés uniquement par HSPiP (RED dans l'espace de Hansen). Dans ce cas, COSMO-RS n'a pas été utilisé pour calculer les potentiels chimiques des couples résine/solvant.

Tableau 4-9 : Résultats des tests de solubilité des résines dans les dérivés du furfural et RED prédits.

Familles	Molécules	RESINES			
		DGEBA DER 331	Palatal A400-1	Novolac DEN 425	TGPA
Furfurylidène cétones		Soluble*	Soluble*	Soluble*	-
	RED	0,59	0,30	0,58	0,30
		Soluble	Soluble	Soluble	Soluble
	RED	0,66	0,53	0,71	0,09
Furoates d'alkyle		Partiellement soluble	Soluble	Soluble	-
	RED	0,66	0,49	0,69	0,13
		Soluble	Soluble	Soluble	Soluble
	RED	0,67	0,44	0,63	0,33
		Soluble	Soluble	Soluble	Soluble
	RED	0,69	0,59	0,74	0,07
Furfurylimines		Soluble	Soluble	Soluble	Soluble
	RED	0,59	0,51	0,50	0,27
		Partiellement soluble	Soluble	Soluble	Soluble
	RED	0,75	1,07	0,95	0,51
Furfurylimines		Partiellement soluble	Soluble	Soluble	Soluble
	RED	0,79	1,09	0,97	0,49

* Le composé furfurylidène acétone étant solide à température ambiante, le protocole a été modifié. Le solvant est réchauffé au bain-marie à 30 °C avant le test de solubilité afin de le rendre liquide. Les observations ont été effectuées à température ambiante.

Il apparaît que tous les dérivés du furfural testés sont performants pour la solubilisation des résines. Seule la résine DGEBA DER 331 n'a pas été totalement solubilisée par les furfurylimines et le 2-furoate de propyle.

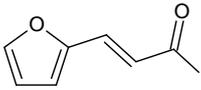
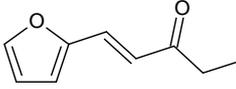
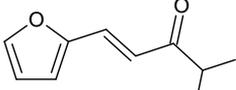
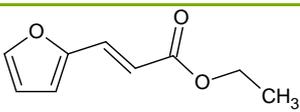
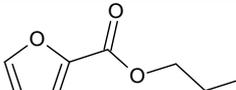
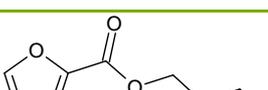
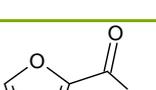
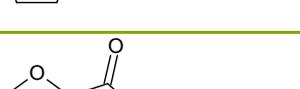
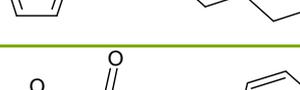
La prédiction des RED par IBSS n'a pas permis de discriminer la solubilité totale ou partielle des résines dans les dérivés du furfural à la concentration de 100 g.L⁻¹. Il est important de rappeler que les paramètres de solubilité de Hansen ne permettent en aucun cas une prédiction quantitative de la solubilité et que l'utilisation de cette méthode de prédiction a ses limites en raison de la non prise en compte de certaines interactions spécifiques.

Tous les RED présentés dans le Tableau 4-9 sont inférieurs à 1 (ou très légèrement supérieurs pour les couples résine Palatal/dérivés furfurylimines), ce qui signifie que les dérivés du furfural sont susceptibles de solubiliser les résines. Cela est vérifié expérimentalement puisque les tests ont conduit à une solubilisation totale ou partielle.

4.1.2.c. Stockage en conditions réelles : vieillissement des dérivés du furfural

Afin de vérifier la stabilité des biosolvants dans des conditions réelles de stockage, des analyses RMN ¹H ont été effectuées après plusieurs mois de stockage dans des flacons inactiniques à température ambiante dans le laboratoire. Ces analyses permettent de suivre l'évolution du produit au cours de temps après sa synthèse (pour les composés synthétisés au laboratoire), ou bien après l'ouverture du flacon pour les produits commerciaux. Les temps auxquels les analyses RMN ont été réalisées sont précisés dans le Tableau 4-10.

Tableau 4-10 : Etude du vieillissement des dérivés du furfural.

Familles	Molécules	Analyse RMN après :	Observations
Furfurylidène cétones		7 et 11 mois	Stable
		6 et 9 mois	Stable
		2 et 11 mois	Stable
		15 mois	Stable
Furoates d'alkyle		7, 11 et 19 mois	Stable
		2 mois	Stable
		3 mois	Stable
		3 mois	Stable
		3 mois	Stable
Furfurylimines		3 mois	Stable
		3 mois	Stable
Furane-2-carboxamides		3 mois	Stable

Pour l'ensemble des biosolvants dérivés du furfural synthétisés ou commerciaux, les spectres RMN ne montrent aucune dégradation des produits dans les conditions normales de stockage de solvants.

4.2. Bilan en éco-conception

Le cadre de l'éco-conception présenté au chapitre 1 (paragraphe 1.1.2.a) a été appliqué au développement des biosolvants dérivés du furfural tout au long des étapes du projet. Cependant, nous avons choisi d'effectuer une étude plus approfondie pour les deux cas d'étude suivants : la production des deux têtes de série, furfurylidène 3-méthylbutan-2-one et 2-furoate de butyle, candidats pour lesquels les performances de solubilité et les indicateurs verts des synthèses se sont avérés intéressants. Ce travail a été complété par une étude économique réalisée dans le cadre d'une collaboration avec le Laboratoire d'Etude et de Recherche sur l'Economie, les Politiques et les Systèmes sociaux (LEREPS), du département Sciences économiques de l'Ecole Nationale de Formation Agronomique (ENFA Toulouse).

L'objectif est d'évaluer la faisabilité et le positionnement de l'ensemble de la filière de production des dérivés du furfural pour préparer un éventuel transfert à plus grande échelle. Cette évaluation se base à la fois sur des critères de performances techniques, d'impacts environnementaux et sociétaux, associés à des considérations économiques (Figure 4-13).

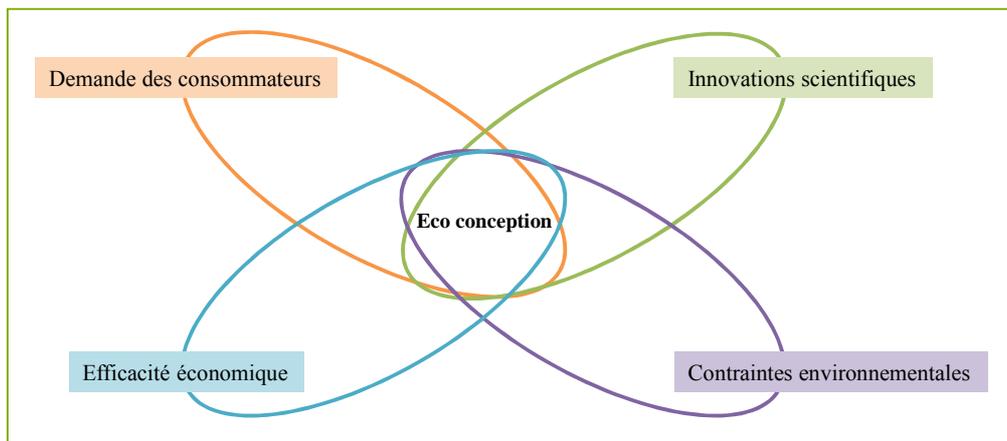


Figure 4-13 : Approche multi-critère de l'éco-conception.

C'est pourquoi, ont été sélectionnés un certain nombre d'indicateurs représentatifs de la filière étudiée (Figure 4-14).

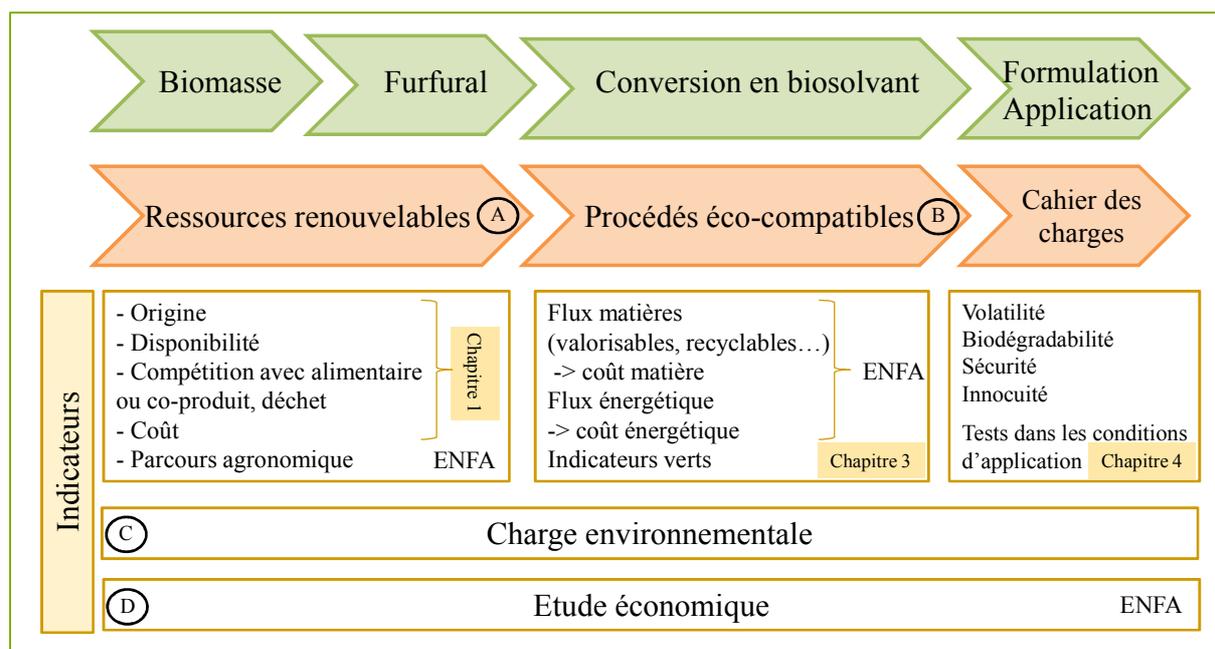


Figure 4-14 : Filière agro-industrielle et indicateurs associés.

Pour cette étude, nous avons décomposé la filière agro-industrielle, destinée à produire des biosolvants dérivés du furfural à partir de la biomasse, en quatre champs d'études (A, B, C et D).

- **A/ Approvisionnement en matière première renouvelable**

Sur ce point, nous pouvons insister sur la diversité des ressources végétales (rafles, bagasse, noyaux, tiges de tournesol, hemicelluloses de bois, enveloppes des grains...) qui constituent des co-produits de l'agriculture, peu valorisés, et qui sont des matières premières adaptées à la production du furfural.

Cette diversité assure des approvisionnements locaux, pour différentes régions, ce qui permettrait ainsi de s'affranchir des importations de furfural, produit majoritairement en Chine.

Ainsi, nous avons voulu vérifier s'il était possible d'envisager un scénario visant à substituer 1% du marché européen des solvants, par un dérivé du furfural.

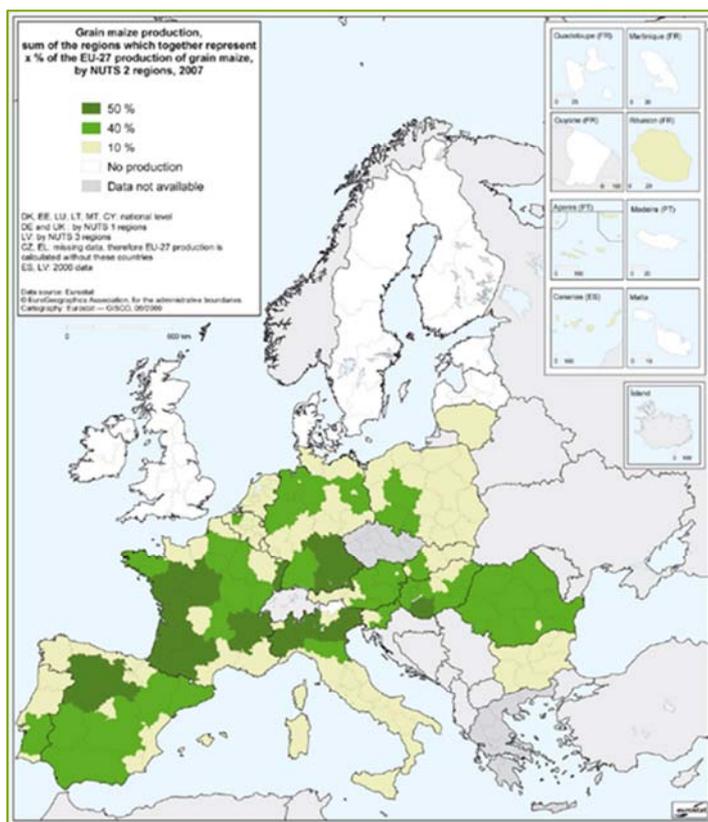


Figure 4-15 : Production de maïs en Europe^[2].

La France est le plus gros producteur européen de maïs avec 14 millions de tonnes produites par an (Figure 4-15), ce qui laisse la possibilité d'utiliser 2,3 tonnes/ an de rafles, pour produire environ 233 300 tonnes /an de furfural, comme cela est indiqué dans le Tableau 4-11.

Tableau 4-11 : Estimation du potentiel de production de furfural en France.

Pays	Productions de maïs (millions de tonnes/an)	Rafles de maïs utilisées (millions de tonnes/an)	Productions de furfural (tonnes/an)
Chine	12	2	200 000
France	14	2,3	233 333

D'après le tableau 4-12, la production de 40 000 tonnes de biosolvant (1% du marché) correspondrait à un besoin de 26 880 tonnes/an de furfural, ce qui est inférieur à la capacité de production annuelle en furfural estimée en France.

Tableau 4-12 : Besoin en furfural dans le cadre du scénario à 1% de substitution.

Volume de 2-furoate de butyle (tonnes/an)	Quantité de furfural nécessaire (tonnes/an)	Production annuelle potentielle de furfural (tonnes/an)
40 000	26 880	233 333

- **B/ Procédé éco-compatible**

Comme présenté au chapitre 3 (paragraphe 3.2), les flowsheets des procédés mis en œuvre à l'échelle laboratoire permettent d'établir les flux de matières (entrants /sortants), et ainsi de calculer les indicateurs verts qui caractérisent la synthèse des biosolvants en termes de génération de déchets, nombre d'étapes impliquées dans le procédé et pourcentage de matière renouvelable engagée dans le produit.

A partir de ces bilans, et en complément du calcul des indicateurs verts, des ratios de coûts énergétiques et de coûts matières ont été déterminés pour les deux procédés étudiés. Les coûts correspondants, engendrés pour la production du 2-furoate de butyle et du furfurylidène 3-méthylbutan-2-one vont être pris en compte dans l'évaluation globale des performances de ces solvants (Figure 4-16), en considérant que l'échelle de coût est basée sur une note maximum de 1 pour les coûts les plus faibles (attribuée au procédé de production du furfurylidène 3-méthylbutan-2-one).

- **C/ Charge environnementale des biosolvants**

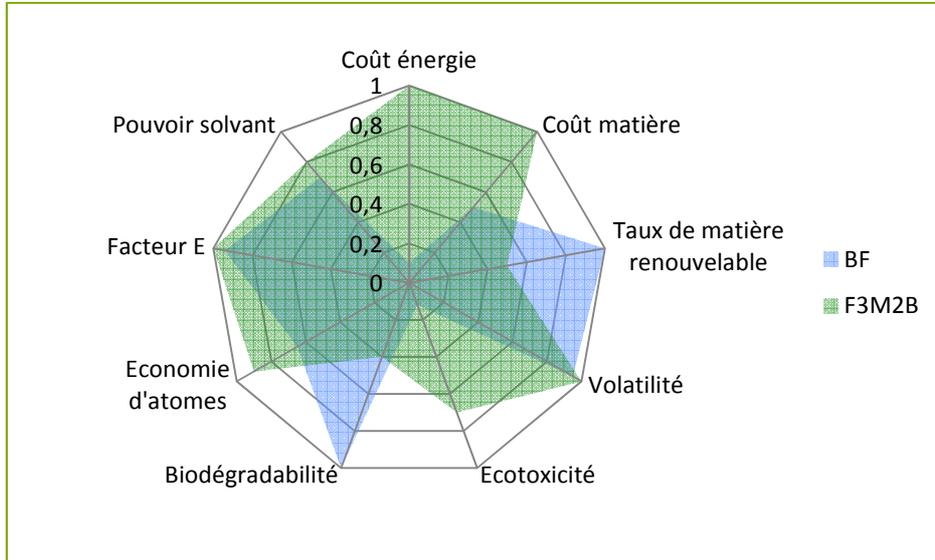
A partir des données collectées, nous pouvons définir pour chaque biosolvant une empreinte environnementale basée sur plusieurs indicateurs ^[3] :

- les indicateurs calculés : taux de matière renouvelable, économie d'atomes, facteur environnemental, et coûts associés,
- les indicateurs prédits : volatilité, écotoxicité, biodégradabilité,
- les indicateurs directement issus de valeurs expérimentales : pouvoir solvant.

Ainsi, les diagrammes araignés de la Figure 4-16 représentent les performances environnementales atteintes, définies par les surfaces de couleurs. Les performances sont proportionnelles à l'aire obtenue. Les indicateurs taux de matière renouvelable et économie d'atomes sont directement reportés sur l'échelle de 0 à 1. Concernant les coûts et le facteur E, la note de 1 est attribuée au meilleur biosolvant et la note de l'autre biosolvant est calculée par proportionnalité. Enfin, pour la volatilité, l'écotoxicité, la biodégradabilité et le pouvoir

solvant, la note 1 est attribuée si les propriétés requises dans le cahier des charges sont atteintes.

Ces représentations permettent de comparer, d'une part, plusieurs biosolvants, et d'autre part, un biosolvant avec le solvant à remplacer.



BF : 2-furoate de butyle et F3M2B : furfurylidène 3-méthylbutan-2-one

Figure 4-16 : Empreinte environnementale des biosolvants étudiés.

Le diagramme fait apparaître des performances environnementales comparables pour deux biosolvants (aires voisines), malgré les différences observées selon les axes (indicateurs). Par ailleurs, selon les indicateurs disponibles pour les deux filières, les diagrammes mettent en évidence des impacts environnementaux plus faibles dans le cas des biosolvants, comparés aux solvants d'origine pétrochimique qu'ils sont censés remplacer (Figure 4-17).

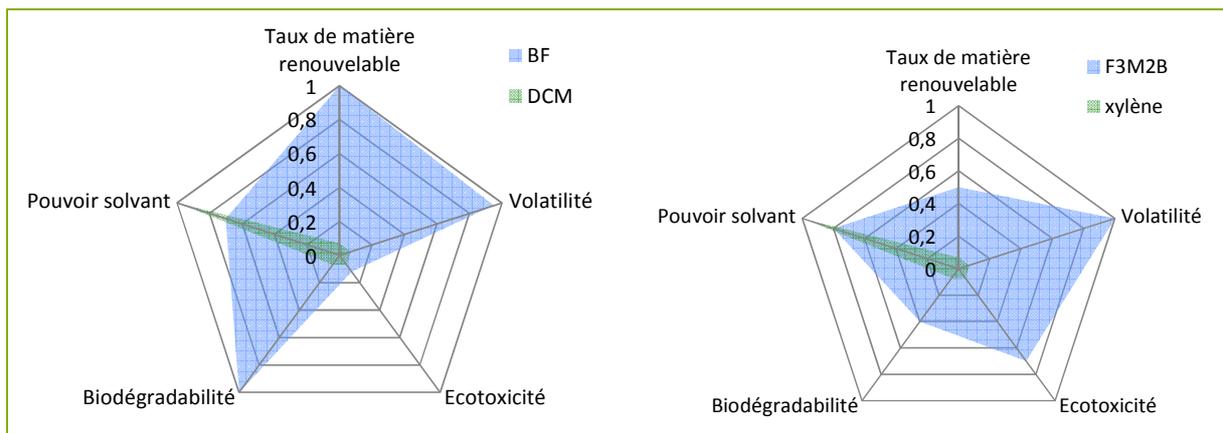


Figure 4-17 : Comparaison des biosolvants avec les solvants conventionnels.

- **D/ Etude économique**

Le développement de bioproduits s'accompagne de l'émergence d'une « biobased economy »^[4] qui nécessite le développement de méthodologies adaptées, pour évaluer la viabilité de cette économie basée sur la transformation de ressources renouvelables. Ces modèles économiques doivent être à l'interface entre les données des marchés pétroliers et biosourcés, les données en matière d'innovations technologiques et les impacts environnementaux.

Le modèle économique qui a été choisi fait appel à l'équation du « Total Welfare »^[5] consécutif à la production et l'utilisation d'un solvant selon l'Équation 4-1.

Équation 4-1 :

$$W = U + \Pi$$

avec :

W : le « *total welfare* » (bien-être) pour la société (en euros),

U: les « *utilities* » (utilités), représentent la satisfaction du consommateur, et dépendent des externalités.

II: la somme des profits pour produire le biosolvant et le solvant conventionnel.

Les externalités correspondent aux propriétés mises en évidence qui n'interviennent pas dans le coût de revient d'un solvant mais qui possèdent, malgré tout, une valeur marchande dans le cadre du « *green marketing* ». Ces valeurs seront intégrées au modèle économique.

Les résultats obtenus selon le modèle du Welfare pour le furoate de butyle sont présentés sur la Figure 4-18. Le modèle fait état d'une augmentation du Welfare en fonction de la part de marché croissante du furoate de butyle (FB), prédite pour les décennies à venir. Avec le scénario choisi (augmentation des prix du pétrole de 3% par an et prise en compte des innovations techniques), l'augmentation du Welfare résulte en fait d'une augmentation des utilités et, de façon plus modérée, de l'accroissement des profits industriels.

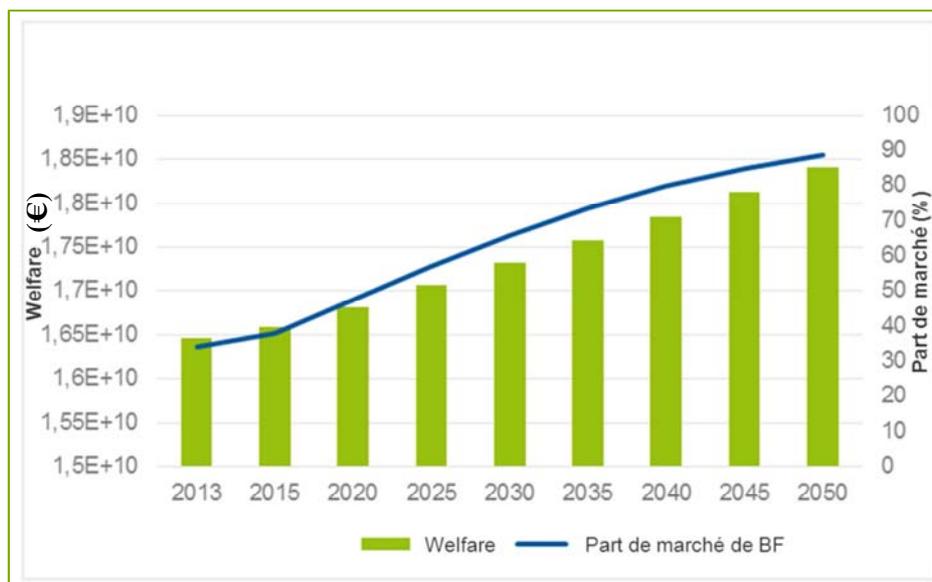


Figure 4-18 : Evolution du welfare et de la part de marché du furoate de butyle (BF) dans les prochaines années.

Nous pouvons conclure que ce profil de Welfare est en faveur de la faisabilité de la filière biosolvant étudiée, grâce à sa rentabilité (niveau de profits conservés) et grâce aux bénéfices globaux mis en évidence (utilités croissantes).

En définitive, nous avons pu vérifier que l'introduction de biosolvants sur le marché est susceptible de générer les effets suivants :

- un niveau de Welfare à la hausse,
- des impacts environnementaux réduits (performances environnementales élevées),
- une production plus éco-compatible, sachant qu'il existe encore une phase d'optimisation à prévoir, concernant les procédés de production du furfural, comme de ses dérivés.

Sachant qu'une production durable repose sur les trois conditions indiquées par la Figure 4-19, nous en déduisons que le projet de substitution par le biosolvant pourra produire des gains positifs, nécessaires à la création et à la pérennité d'un marché.

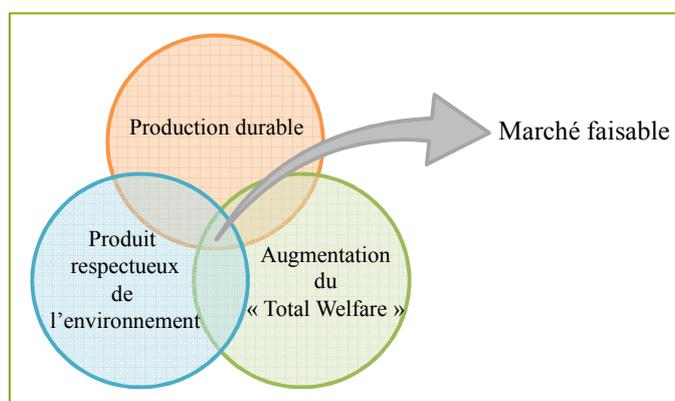


Figure 4-19 : Faisabilité du marché à l'intersection de plusieurs pré-requis.

* * *

Cette étude préliminaire a le mérite de combiner des données techniques, environnementales et économiques disponibles à ce jour, en vue d'orienter les choix futurs relatifs à cette filière. Seule l'introduction dans le modèle, de données supplémentaires (notamment, des coûts à l'échelle industrielle et des coûts associés à l'émergence d'une filière) permettra d'approfondir ce travail, pour préciser les interprétations et les perspectives.

4.3. Conclusion

Dans ce chapitre, les propriétés suivantes ont été déterminées expérimentalement pour les dérivés du furfural étudiés : la masse volumique, la température d'ébullition, la température de fusion, les paramètres de solubilité de Hansen, la stabilité thermique et la stabilité à l'oxydation.

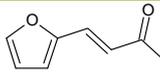
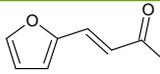
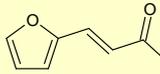
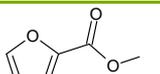
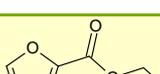
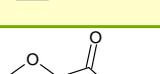
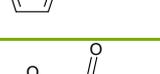
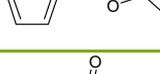
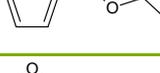
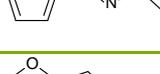
L'étude des températures d'ébullition a montré que toutes les molécules issues du furfural répondent aux exigences des cahiers des charges relatifs à la solubilisation d'actifs phytosanitaires et de résines ($200\text{ °C} < T_{\text{éb}} < 250\text{ °C}$). Toutefois, deux composés (furfurylidène acétone et *N*-butylfurane-2-carboxamide) se sont révélés solides à température ambiante et ne pourront donc pas être utilisés en l'état pour une application solvant. Néanmoins, une utilisation en tant que co-solvant pourra être envisagée. La stabilité thermique des dérivés du furfural est satisfaisante, excepté pour deux d'entre eux (2-furoate de méthyle et *N*-butylfurfurylimine). La stabilité à l'oxydation est suffisante, mais doit être confirmée pour la famille des furfurylidène cétones.

Les tests des composés dérivés du furfural dans les conditions d'application ont permis, quant à eux, de statuer sur leur pouvoir solvant. Mis à part l'imidaclopride faiblement soluble dans les dérivés du furfural, le tébuconazole et le trifluralin sont solubles à des concentrations élevées dans les solvants étudiés. Les résines sont, quant à elles, pratiquement toutes solubles dans les dérivés du furfural à hauteur de 100 g.L^{-1} .

Toutes ces mesures de propriétés et les résultats des tests applicatifs nous ont permis de faire un retour sur la fiabilité des prédictions de propriétés. La concordance des résultats entre les laboratoires virtuel et réel est validée pour la prédiction de la température d'ébullition et la masse volumique, mais le point de fusion reste difficile à prédire. Concernant la prédiction de la solubilité, les paramètres de Hansen (via HSPiP ou IBSS) et les potentiels chimiques des actifs dans les solvants (calculés au moyen de COSMO-RS) paraissent pertinents pour la sélection de molécules candidates dans le laboratoire virtuel, puisque les solubilités expérimentales sont cohérentes avec les prédictions.

Les mesures effectuées et comparées avec les spécifications des cahiers des charges ont conduit à l'exclusion ou la validation des molécules candidates, comme cela est récapitulé dans le Tableau 4-13.

Tableau 4-13 : Sélection des molécules après mesures des propriétés et tests applicatifs

Familles	Molécules	Téb	ATG	Stabilité à l'oxydation	Solubilisation		Conformité au cahier des charges*
					Actifs	Résines	
Furfurylidène cétones		C	C		X	X	Non (Solide à température ambiante)
		C	C	AV	X		NV
		C		AV	X	X	Oui pour solubilisation trifluralin et résines
Furoates d'alkyle			NC	C		X	Non (ATG)
		C	C	C	X	X	Oui pour solubilisation trifluralin et résines
		C			X		NV
			C			X	NV
			C	C		X	NV
Furfuryl imines			NC	C	X	X	Non (ATG et Toxicité prédite)
			C		X	X	Non (Toxicité prédite)
Furane-2-carboxamides			C		X		Non (Solide à température ambiante)

(C) : Conforme au cahier des charges, (NC) : non conforme au cahier des charges, (AV) : à vérifier, (NV) : conformité non validée car manque de données pour certaines caractéristiques.

* raison principale du rejet ou de la sélection de la molécule

La compilation des propriétés prédites, des résultats des tests applicatifs ainsi que des prédictions pour les propriétés non mesurées (en particulier toxicité et écotoxicité) amène à la sélection préférentielle des molécules issues des familles furfurylidène cétones et furoates

d'alkyle, et en particulier la furfurylidène 3-méthyl-butan-2-one et le 2-furoate de propyle, adaptés pour les deux types d'applications visées par la société Rhodia-Solvay.

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Eychenne, V., Mouloungui, Z., and Gaset, A., Thermal behavior of neopentylpolyol esters, comparison between determination by TGA-DTA and flash point, *Thermochimica acta*, **1998**, 320, 201-208.
2. European Commission Eurostat. *Crop production statistics at regional level*. [dernier accès April 2012]; Disponible sur: www.epp.eurostat.ec.europa.eu/statistics_explained/.
3. Ademe, Etude d'une méthodologie simplifiée pour la réalisation des ACV des bioproduits, **2009**.
4. S. Kulshreshtha, B. G. McConkey, T. T. Liu, J. A. Dyer, Vergé, X.P.C., and Desjardins, R.L., Biobased Economy – Sustainable Use of Agricultural Resources, www.intechopen.com, **2011**.
5. Lange, O., The Foundations of Welfare Economics, *Econometrica*, **1942**, 10(3/4), 215-228.

Conclusion générale

Conclusion générale

La substitution des solvants conventionnels n'a cessé d'évoluer depuis les années 1990 sous la pression réglementaire mais également sous l'influence des acteurs du marché. Ainsi, la part de marché des biosolvants est en progression et des exemples concrets d'utilisation des biosolvants dans des domaines d'application variés se multiplient.

Dans ce contexte, le projet InBioSynSolv a permis de développer une méthodologie innovante pour mettre en œuvre la conception de biosolvants. Cette méthode de design de solvants à partir de spécifications (techniques, environnementales et sanitaires) peut guider le chimiste, moyennant le choix d'un synthon de base, vers les molécules les plus prometteuses.

Une collaboration étroite entre les différents partenaires du projet a permis de structurer un laboratoire virtuel opérant en formulation inverse, capable d'une génération automatique à haut débit de molécules candidates, pour répondre *in silico* à un cahier des charges défini.

Grâce à cette approche, le Laboratoire de Chimie Agro-industrielle a pu générer dans le laboratoire virtuel, quinze candidats dérivés de la molécule plateforme furfural pour répondre au cahier des charges des applications proposées par Rhodia-Solvay : telles que la solubilisation de résines ou de principes actifs phytosanitaires. Ce travail a été effectué via deux méthodologies, en prédiction et en formulation inverse, ce qui a permis de valider la cohérence des résultats obtenus pour la prédiction de propriétés et de performances. En définitive, ces deux méthodologies de conception de biosolvants apparaissent comme plus rapides et économiques que la traditionnelle démarche « essais et erreurs ». La formulation inverse est néanmoins la plus complète puisque toutes les étapes sont gérées par le logiciel IBSS développé dans ce projet (architecture moléculaire, prédiction des propriétés et comparaison au cahier des charges).

Les structures suggérées dans le laboratoire virtuel ont ensuite été transférées au laboratoire réel pour leurs synthèses, leur caractérisation et les tests applicatifs.

Conclusion générale

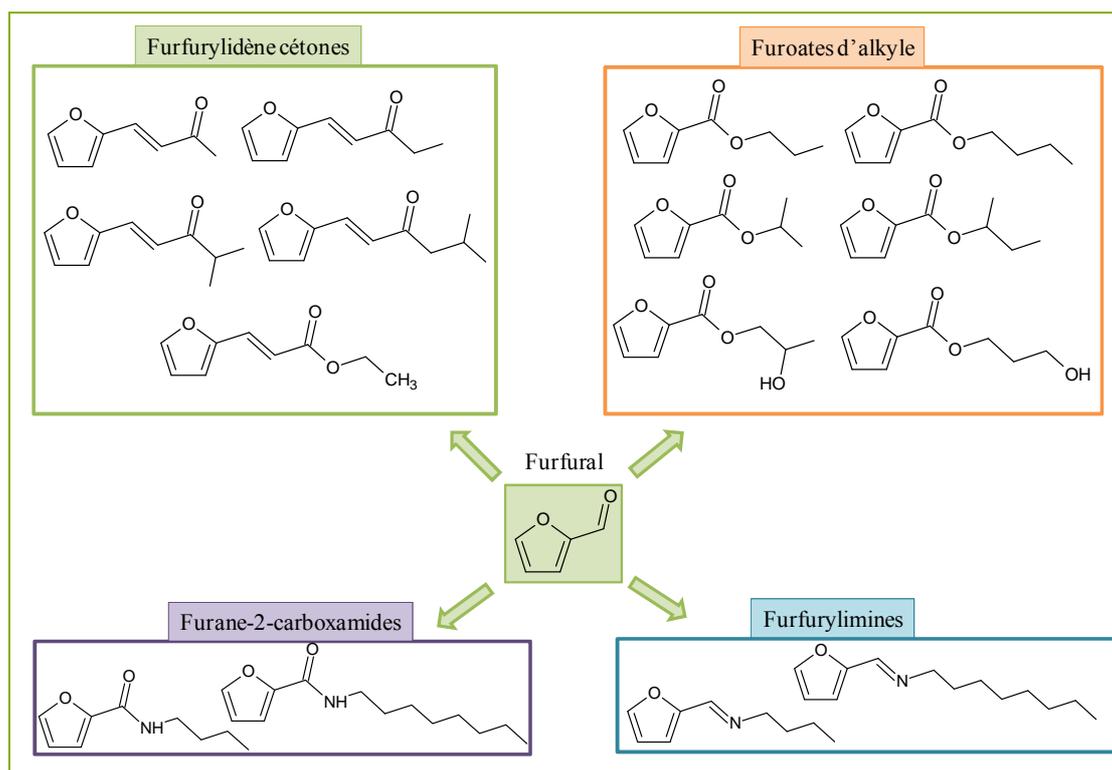


Figure c-1: Dérivés du furfural générés dans le laboratoire virtuel, synthétisés et caractérisés dans le laboratoire réel.

Les synthèses des dérivés du furfural ont été menées en se basant sur les principes de la chimie verte pour limiter le nombre d'étapes, la quantité de rejets et atteindre une économie d'atomes élevée. Quatre familles de molécules ont pu ainsi être produites en laboratoire : les furfurylidène cétones, les furoates d'alkyle, les furfurylimines et les furane-2-carboxamides. L'évaluation des propriétés de ces dérivés du furfural ainsi que les tests de solubilité des principes actifs phytosanitaires (applications visées par Rhodia-Solvay), ont permis de faire un retour sur le laboratoire virtuel (prédiction des propriétés) et de valider la pertinence des résultats.

D'ores et déjà, deux molécules sont en mesure de répondre à l'intégralité du cahier des charges : la furfurylidène 3-méthylbutan-2-one et le furoate de propyle. Pour les autres molécules, les tests complémentaires devront être poursuivis.

Enfin, une étude multi-critère en éco-conception a permis de dégager les points forts de la filière de production, et de positionner favorablement les biosolvants dérivés du furfural par rapport aux solvants usuels.

Les résultats présentés dans ce manuscrit sont donc le fruit d'une collaboration entre des laboratoires aux compétences complémentaires. C'est en se fixant le même objectif, concevoir des biosolvants, que l'expertise de chaque partenaire a pu être valorisée (Figure c-2).

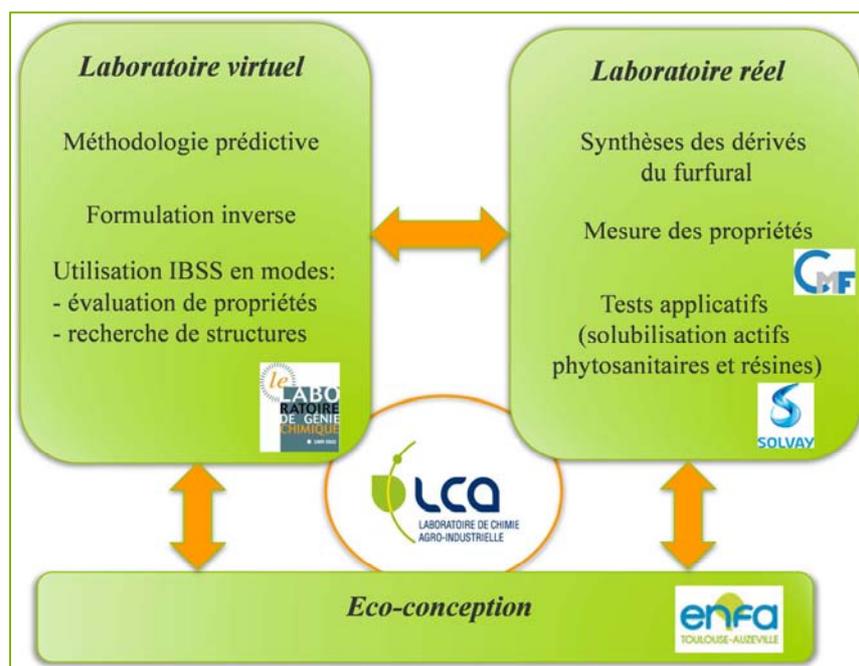


Figure c-2 : Tâches du projet InBioSynSolv impliquant le LCA et les partenaires associés.

* * *

Ainsi, ce projet ambitieux ouvre la voie à plusieurs perspectives.

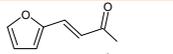
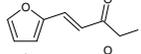
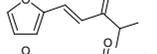
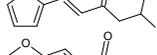
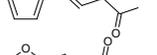
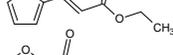
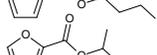
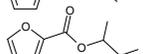
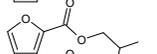
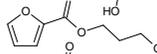
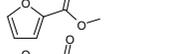
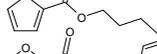
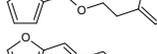
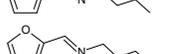
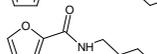
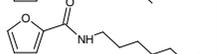
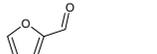
- Les protocoles de synthèse des biosolvants retenus pourront être encore améliorés, dans la perspective d'un changement d'échelle.
- Le remplacement d'un solvant pétrolier peut également être envisagé par un mélange de biosolvants. En effet, un mélange de solvants est intéressant pour répondre à une problématique de coûts, en mélangeant un biosolvant trop coûteux avec un biosolvant meilleur marché. Un mélange peut également se révéler nécessaire pour atteindre les propriétés visées grâce à un effet synergique. C'est pourquoi l'outil IBSS est en cours d'adaptation à la génération de mélanges de solvants par le LGC.
- L'interface homme-machine du logiciel IBSS est en cours de réalisation au Laboratoire de Génie Chimique. Le paramétrage de cet outil ainsi que la lecture des résultats seront donc facilités pour que son utilisation ne soit plus réservée aux initiés. D'ailleurs, une utilisation étendue de cet outil permettra encore de l'améliorer.

- Les démarches en prédiction et en formulation inverse, appliquées ici à la conception de biosolvants à partir de la molécule plateforme furfural pour les cahiers des charges proposés par Rhodia-Solvay, pourraient être étendues à d'autres synthons tels que ceux identifiés dans le cadre du projet InBioSynSolv. Ces méthodologies pourraient également être étendues à d'autres cahiers des charges y compris pour la conception de produits autres que des biosolvants. A ce sujet, les tensio-actifs généralement contenus dans les formulations phytosanitaires, pourraient être substitués, en s'appuyant sur une démarche similaire, pour l'élaboration de biotensio-actifs.

Annexes

Annexe A

- Sigles correspondants aux molécules

Furfurylidène cétones	FA	
	FB	
	F3M2B	
	FMIBK	
	FIBSS	
	WH	
	Furoates d'alkyles	PF
BF		
2-PF		
2-BF		
1,2PF		
1,3PF		
MeF		
AmylF		
PhenethylF		
Furfurylimines	BI	
	OI	
Furane-2-carboxamides	BA	
	OA	
Molécule référence	Furfural	

- Prédiction des paramètres de Hansen par HSPiP et IBSS

		HSPiP									IBSS								
		δD δP δH			RED						δD δP δH			RED					
					Imida	Tébuco	Triflu	DGEBA	Palatal	Novolac				Imida	Tébuco	Triflu	DGEBA	Palatal	Novolac
Furfurylidène cétones	FA	17,7	8,6	9,1	0,55	0,28	0,83	0,59	0,3	0,58	18,7	16,7	7,6	1,68	1,6	0,85	0,21	0,6	0,55
	FB	17,4	7,8	7,3	0,99	0,68	0,7	0,61	0,41	0,64	18,7	13,9	6,2	1,35	1,21	0,64	0,24	0,38	0,46
	F3M2B	17,1	7	6,9	1,2	0,88	0,7	0,66	0,53	0,71	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd
	FMIBK	16,9	6,5	6,6	1,36	1,03	0,71	0,69	0,6	0,76	18,5	13,1	5,6	1,36	1,17	0,55	0,28	0,37	0,49
	FIBSS	18	7,7	10,3	0,51	0,37	0,97	0,65	0,41	0,58	18,8	17,7	9,2	1,79	1,76	1,02	0,28	0,71	0,59
	WH	17,2	6,3	8,8	1,04	0,77	0,88	0,72	0,55	0,71	18,5	12,7	7,9	0,9	0,81	0,73	0,34	0,18	0,44
Furoates d'alkyles	PF	17,2	7,1	7,5	1,08	0,77	0,75	0,66	0,49	0,69	18,5	12,7	7,9	0,91	0,67	0,91	0,7	0,52	0,68
	BF	17,1	6,9	6,9	1,22	0,9	0,71	0,66	0,54	0,71	17,4	6,4	9,1	0,96	0,71	0,9	0,71	0,53	0,69
	2-PF	17	6,6	7,5	1,19	0,88	0,77	0,69	0,56	0,73	17,2	6,1	9	1,05	0,8	0,91	0,73	0,58	0,72
	2-BF	17,2	6,1	7	1,29	0,98	0,76	0,7	0,6	0,73	17,5	5,7	9	1,09	0,84	0,93	0,74	0,6	0,71
	1,2PF	17,6	8,3	17,1	1,48	1,55	1,53	0,89	0,96	0,85	17,2	6,6	14	1,16	1,14	1,31	0,85	0,8	0,8
	1,3PF	17,7	8,9	15,9	1,19	1,28	1,42	0,82	0,82	0,77	17,8	9,3	19	1,76	1,85	1,66	0,93	1,09	0,89
	MeF	17,6	7,5	10,2	0,63	0,46	0,95	0,67	0,44	0,63	17,4	6,9	9,7	0,82	0,6	0,93	0,7	0,5	0,67
	AmylF PhenethylF	17 19	6,5 6,9	6,6 6,5	1,34 1,19	1,01 0,94	0,71 0,77	0,69 0,59	0,59 0,51	0,74 0,5	17,4 20,3	6,2 4,8	8,8 7,9	1,01 1,55	0,75 1,38	0,89 1,08	0,71 0,72	0,55 0,79	0,69 0,5
Furfurylimines	BI	17,2	5,7	0,2	2,58	2,18	0,53	0,75	1,07	0,95	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd
	OI	17,1	4,9	0,5	2,6	2,19	0,6	0,79	1,09	0,97	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd
Furane-2-carboxamides	BA	17,7	11,7	9,5	0,58	0,51	0,82	0,47	0,18	0,54	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd
	OA	17,5	9,4	7,1	0,91	0,62	0,63	0,53	0,29	0,6	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd
Molécule référence	Furfural	18,3	14,9	7,6	1,3	1,2	0,75	0,3	0,4	0,5	18,6	14,9	5,1	1,7	1,5	0,59	0,18	0,54	0,54

nd: non calculé par ce modèle

- Prédiction des points de fusion et température d'ébullition par IBSS, HSPiP, EpiSuite, Sparc et Sci Finder

		MP IBSS(°C)	MP HSPiP (°C)	MP PBT (°C)	MP Epi suite (°C)	BP IBSS (°C)	BP HSPiP (°C)	BP Sparc (°C)	BP Epi suite (°C)	BP Sci Finder (°C)
Furfurylidène cétones	FA	14	6	40	6	205	203	305	201	227
	FB	21	2	17	17	215	223	317	220	244
	F3M2B	13	5	17	17	223	236	314	228	254
	FMIBK	26	17			242	255			
	FIBSS	42	19			238	263			
	WH	4	11	15	15	220	227	293	226	232
Furoates d'alkyles	PF	-13	1	4	4	201	205	240	201	213
	BF	-6	9	16	16	220	226	261	220	232
	2-PF	-20	-1	-2	-7	194	197	229	189	199
	2-BF	-16	-1	5	5	212	218	246	209	225
	1,2PF	20	63	43	43	230	268	303	254	
	1,3PF	41	48	55	55	258	282	341	269	
	MeF	-28	-13			160	161			
	AmylF PhenethylF	0 26	24 64			236 290	248 321			
Furfurylimines	BI	110	-40			201	215			
	OI	122	8			266	301			
Furane-2-carboxamides	BA	63	73			305	309			
	OA	79	101			348	358			
Molécule référence	Furfural	-24	-27		-29	155	161		144	162

- Prédiction des points éclair et pressions de vapeurs saturantes par IBSS, HSPiP, Sci Finder et PBT

		FP IBSS (°C)	FP HSPiP (°C)	FP Sci Finder (°C)	VP IBSS (Pa)	VP HSPiP (mmHg)	VP Sparc (Pa)	VP PBT (mmHg)	VP Episuite (Pa)
Furfurylidène cétones	FA	66	80	97	16,6	0,18	1,56	0,23	30
	FB	75	90	106	15,5	0,06	0,88	0,13	16,9
	F3M2B	45	97	111	11,7	0,03	0,55	0,09	11,5
	FMIBK	91	104		4,2	0,007			
	FIBSS	66	120		0,2	0,006			
	WH	80	95	97	4,8	0,042	1,12	0,09	13
Furoates d'alkyles	PF	82	80	82	15,8	0,33	15,54	0,34	45,3
	BF	93	92	94	4,8	0,11	5,59	0,06	8,9
	2-PF	75	75	78	40,6	54	22	0,39	52
	2-BF	86	82	90	14,9	0,16	9,85	0,23	31
	1,2PF	4	132		1,9E-02		0,028	0,002	0,2
	1,3PF	148	144		0,1			0,0005	0,07
	MeF	59	56		207,3	2,9			
	AmylF	105	103		1,5	0,028			
Furfurylimines	PhenethylF	156	150		4,6E-02	nd			
	BI	35	73		2,7	0,15			
Furane-2-carboxamides	OI	81	125		2,1E-02	0,001			
	BA	24	156		1,7E-31	nd			
Molécule référence	OA	70	179		9,2E-23	nd			
	Furfural	60	68	58	717,2	2,5			309

- Prédications de l'outil PBT

		not persistent	< 1000 : not bioaccumulative	> 10 mg/L : not toxic
		may be persistent	> 1000 : may be bioaccumulative	< 10 mg/L : may be toxic
		persistent	> 5000 : bioaccumulative	< 0,1 mg/L : toxic
		Persistence	Bioaccumulation (BCF)	Toxicité (Fish Chv)
Furfurylidène cétones	FA		3,6	32
	FB		8,3	13
	F3M2B		16	6,4
	FMIBK		33	2,9
	FIBSS		3,2	140
	WH		14	0,087
Furoates d'alkyles	PF		8,8	2,1
	BF		18	1,1
	2-PF		7,8	2,3
	2-BF		16	1,2
	1,2PF		3,2	25
	1,3PF		3,2	23
	MeF		3,2	6,5
	AmylF		39	0,44
	PhenethylF		56	0,36
Furfurylimines	BI		20	0,037
	OI		18	0,005
Furane-2-carboxamides	BA		7,2	0,11
	OA		140	0,018
Molécule référence	Furfural		3,2	5,6

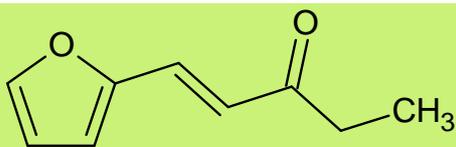
- Prédiction par l'outil VEGA

good reliability

bad reliability

		Mutagène		Cancerigène		Toxique pour développement	Irritant peau	Biodégradabilité
		Caesar	Sar-Py	Caesar	Begnini	Caesar	Caesar	
Furfurylidène cétones	FA	non	non	non	oui	non	oui	oui
	FB	non	non	non	oui	non	oui	oui
	F3M2B	non	non	non	oui	non	oui	oui
	FMBK	non	non	non	oui	non	oui	oui
	FIBSS							
	WH	oui	non	non	oui	non	oui	oui
Furoates d'alkyles	PF	oui	non	non	non	oui	non	
	BF	oui	non	non	non	oui	non	oui
	2-PF	oui	non	non	non	non	non	
	2-BF							
	1,2PF							
	1,3PF							
	MeF							
	AmylF							
PhenethylF								
Furfurylimines	BI	non	non	non	non	non	oui	non
	OI							
Furane-2-carboxamides	BA	oui	non	non	non	non	non	oui
	OA							
Molécule référence	Furfural							

Annexe B



Molecular Formula = C₉H₁₀O₂
 Formula Weight = 150.1745
 Composition = C(71.98%) H(6.71%) O(21.31%)

n° CAS 770-48-9

Nom Furfurylidène butanone

IUPAC : (E)-4-furan-2-ylpent-3-en-2-one

Date enregistrement REACH 30/11/2010

Etat de l'art Sci Finder (23 fév 2012)

nombre références molécule	37
nombre références furfural -> molécule	5

Démarche prédictive (HSPiP, IBSS, Epiweb, Sparc)

MP IBSS (°C)	17
MP HSPiP (°C)	1,7
MP PBT (°C)	17
MP Epiweb (°C)	16,92
BP IBSS (°C)	215
BP HSPiP (°C)	223
BP Sparc	317
BP Epiweb (°C)	220,7
BP Sci finder (°C)	244
FP IBSS (°C)	88
FP HSPiP (°C)	90,1
FP Sci Finder (°C)	106
VP IBSS (bar)	0,0001
VP HSPiP (mmHg)	0,062
VP Sparc (Pa)	0,88
VP PBT (mmHg)	0,13
VP Epiweb (mmHg)	0,126
Mvol IBSS (cm ³ /mol)	145,7
Mvol HSPiP (cm ³ /mol)	145,7
Mvol Sparc (cm ³ /mol)	140,9
density IBSS	1,03
density HSPiP	1,03
density Sparc	1,07

	HSPiP
	IBSS
	Sparc
	PBT
	Epiweb
	Sci Finder

Prédiction tox/ecotox (Caesar, PBT, Toxtree, Epiweb ,,,)

PBT	FB
Persistence	
Bioaccumulation	
Toxicity	

Caesar	FB
BCF (L/kg)	2
log BCF	0,38
Developmental toxic	No
Skin sensitivity	Active
Mutagen	No
Carcinogenic	No

Positionnement dans l'espace Hansen

Prédits		
δD		17,4
δP		7,8
δH		7,3
rayon		n/a

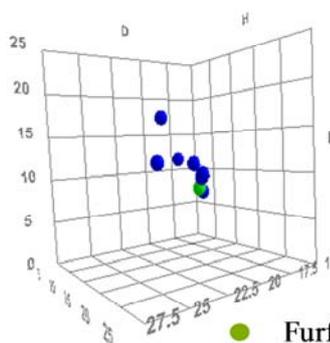


Tableau RED	
Imidachlopride	0,99
Tébuconazole	0,68
Trifluralin	0,7
Résine palatal	0,41
Résine dgeba	0,61
Résine novolac	0,64

- Furfurylidène butanone
- Cibles cahiers des charges

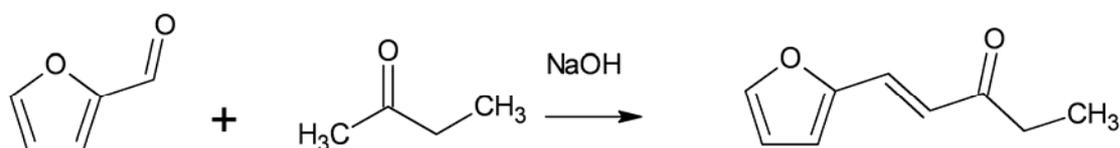
Démarche formulation inverse

proposée par IBSS?	OUI
--------------------	-----

Sources commerciales

Sigma aldrich	NON
---------------	-----

Synthèse



Publications et communication scientifique

Publications et communications scientifiques

Brevet déposé

BERGEZ-LACOSTE Manon, THIEBAUD-ROUX Sophie, DE CARO Pascale, FABRE Jean-François, MOULOUNGUI Zéphirin.

« Dérivés du furfural pour une application biosolvants »

Brevet déposé à l'INPI le 28 Février 2013, par Rhodia/INRA/INPT.

Numéro de dépôt : FR1351811

Article dans des revues internationales à comité de lecture

BERGEZ-LACOSTE Manon, THIEBAUD-ROUX Sophie, DE CARO Pascale, FABRE Jean-François, MOULOUNGUI Zéphirin.

« From chemical platform molecules to new biosolvents: design engineering as substitution methodology »

article soumis au journal *Biofpr (Biofuels, Bioproducts and Biorefining)*.

BERGEZ-LACOSTE Manon, DE CARO Pascale, THIEBAUD-ROUX Sophie, FABRE Jean-François, MOULOUNGUI Zéphirin.

« Furfurylidene ketones: a study of synthesis parameters for a greener process »

article à soumettre au journal *Industrial crops and products*.

Article dans des actes de congrès

BERGEZ-LACOSTE Manon, DE CARO Pascale, THIEBAUD-ROUX Sophie, FABRE Jean-François, MOULOUNGUI Zéphirin.

« Computer-aided design of furfural-based molecules matching specifications as eco-friendly solvents »

3rd International congress on Green Process Engineering (GPE) – Kuala-Lumpur, Malaisie, 6-8 Décembre 2011.

Communications orales lors de congrès internationaux

BERGEZ-LACOSTE Manon, THIEBAUD-ROUX Sophie, DE CARO Pascale, FABRE Jean-François, MOULOUNGUI Zéphirin.

« From chemical platform molecules to new bio-based solvents: methodologies and case study »

9th International conference on Renewable Resources and Biorefineries (RRB), Anvers, Belgique, 5-7 Juin 2013.

Communications par affiche dans des congrès internationaux

BERGEZ-LACOSTE Manon, DE CARO Pascale, THIEBAUD-ROUX Sophie, FABRE Jean-François, MOULOINGUI Zéphirin.

« Computer-aided design of furfural-based molecules matching specifications as eco-friendly solvents »

3rd International congress on Green Process Engineering (GPE) – Kuala-Lumpur, Malaisie, 6-8 Décembre 2011.

BERGEZ-LACOSTE Manon, DE CARO Pascale, THIEBAUD-ROUX Sophie, FABRE Jean-François, MOULOINGUI Zéphirin.

« A new approach to select furfural based molecules matching specifications as eco-friendly solvents ».

2nd International conference on Greener Chemistry for Industry (GCI), Lille, France, 12-14 Décembre 2011.

BERGEZ-LACOSTE Manon, DE CARO Pascale, THIEBAUD-ROUX Sophie, FABRE Jean-François, MOULOINGUI Zéphirin.

« Furfural as a platform molecule for the computer-aided design of ecofriendly solvents ».

8th International conference on Renewable Resources and Biorefineries (RRB), Toulouse, France, 4-6 Juin 2012.

BERGEZ-LACOSTE Manon, DE CARO Pascale, THIEBAUD-ROUX Sophie, FABRE Jean-François, MOULOINGUI Zéphirin.

« Towards the substitution of conventional solvents by bio-based solvents: methodologies and case study ».

2nd International Symposium on Green Chemistry (ISGC), La Rochelle, France, 21-23 Mai 2013.

Communication par affiche dans des colloques nationaux

BERGEZ-LACOSTE Manon, DE CARO Pascale, THIEBAUD-ROUX Sophie, FABRE Jean-François, CECCUTI Christine, MOULOINGUI Zéphirin.

« Nouvelle approche de conception de biosolvants pour substituer les solvants conventionnels ».

Colloque recherche de la Fédération Gay Lussac, La chimie et la ville de demain, Paris, France, 4-6 Décembre 2013.