

Etude fondamentale de la conversion du D-glucose en 5-hydroxyméthylfurfural dans des solvants eutectiques profonds

Auteur : Debroux, Gwénaëlle

Promoteur(s) : Richel, Aurore

Faculté : Gembloux Agro-Bio Tech (GxABT)

Diplôme : Master en bioingénieur : chimie et bioindustries, à finalité spécialisée

Année académique : 2018-2019

URI/URL : <http://hdl.handle.net/2268.2/8183>

Avertissement à l'attention des usagers :

Tous les documents placés en accès ouvert sur le site le site MatheO sont protégés par le droit d'auteur. Conformément aux principes énoncés par la "Budapest Open Access Initiative"(BOAI, 2002), l'utilisateur du site peut lire, télécharger, copier, transmettre, imprimer, chercher ou faire un lien vers le texte intégral de ces documents, les disséquer pour les indexer, s'en servir de données pour un logiciel, ou s'en servir à toute autre fin légale (ou prévue par la réglementation relative au droit d'auteur). Toute utilisation du document à des fins commerciales est strictement interdite.

Par ailleurs, l'utilisateur s'engage à respecter les droits moraux de l'auteur, principalement le droit à l'intégrité de l'oeuvre et le droit de paternité et ce dans toute utilisation que l'utilisateur entreprend. Ainsi, à titre d'exemple, lorsqu'il reproduira un document par extrait ou dans son intégralité, l'utilisateur citera de manière complète les sources telles que mentionnées ci-dessus. Toute utilisation non explicitement autorisée ci-avant (telle que par exemple, la modification du document ou son résumé) nécessite l'autorisation préalable et expresse des auteurs ou de leurs ayants droit.



Étude fondamentale de la conversion du D-glucose en 5-hydroxyméthylfurfural dans des solvants eutectiques profonds

GWÉNAËLLE DEBROUX

**TRAVAIL DE FIN D'ÉTUDES PRÉSENTÉ EN VUE DE L'OBTENTION DU DIPLÔME DE
MASTER BIOINGÉNIEUR EN BIOINGÉNIEUR EN CHIMIE ET BIOINDUSTRIES**

ANNÉE ACADÉMIQUE 2018-2019

(CO)-PROMOTEUR(S): Prof. Aurore Richel

Toute reproduction du présent document, par quelque procédé que ce soit, ne peut être réalisée qu'avec l'autorisation de l'auteur et de l'autorité académique de Gembloux Agro-Bio Tech.

Le présent document n'engage que son auteur.

Étude fondamentale de la conversion du D-glucose en 5-hydroxyméthylfurfural dans des solvants eutectiques profonds

GWÉNAËLLE DEBROUX

**TRAVAIL DE FIN D'ÉTUDES PRÉSENTÉ EN VUE DE L'OBTENTION DU DIPLÔME DE
MASTER BIOINGÉNIEUR EN BIOINGÉNIEUR EN CHIMIE ET BIOINDUSTRIES**

ANNÉE ACADÉMIQUE 2018-2019

(CO)-PROMOTEUR(S): Prof. Aurore Richel

Biomasse et technologie verte
Gembloux Agro-Bio Tech, Université de Liège
n°2, Passage des Déportés, 5030 Gembloux
Belgique

CREMAN - Centre de Résonance Magnétique Nucléaire
Faculté des sciences, Université de Liège
n°11, allée du six août, Bât de Chimie B6C, (Sart Tilman) B-4000 Liège
Belgique

Résumé

Le 5-hydroxyméthylfurfural (5-HMF) est une molécule qui possède de nombreux dérivés ayant principalement des applications dans le domaine des matériaux, des carburants et des solvants. Il est issu de la triple déshydratation d'un hexose. Les deux hexoses les plus couramment utilisés sont : 1) le D-fructose (cétose) car il se déshydrate plus sélectivement et permet d'atteindre de meilleurs rendements en 5-HMF et 2) le D-glucose (aldose) car il est plus abondant et meilleur marché. Alors que le D-fructose se déshydrate directement en 5-HMF, le D-glucose requiert souvent une étape d'isomérisation formant d'abord du D-fructose qui peut ensuite se déshydrater en 5-HMF. La production de 5-HMF va de pair avec la formation de coproduits. Les coproduits principaux sont l'acide lévulinique et formique issus de la réhydratation du 5-HMF ainsi que des insolubles nommés humines. Les humines sont un polymère potentiellement formé à partir du 5-HMF, des glucides et des intermédiaires de réaction.

Au cours de ces dernières années de nombreux milieux et catalyseurs de production de 5-HMF ont été étudiés. Parmi les milieux retenus figurent les solvants eutectiques profonds (SEP). Ils sont formés de deux composés chimiques capables de créer un mélange dont la température de fusion est inférieure à celle des composés purs. Une attention particulière est portée au SEP à base de chlorure de choline et d'acide carboxylique qui ont démontré leur potentiel dans la déshydratation des monosaccharides. Le choix de catalyseurs influence également les rendements et la sélectivité. La déshydratation du D-glucose requiert un catalyseur favorisant l'isomérisation et un catalyseur favorisant la déshydratation. Les catalyseurs d'isomérisation les plus populaires sont les acides de Lewis (ex: CrCl_3) mais il en existe aussi d'autres comme l'acide borique (H_3BO_3). Le H_3BO_3 favorise l'isomérisation du D-glucose par l'intermédiaire d'un complexe. Les catalyseurs de déshydratation sont des acides forts (ex: HCl) ou faibles (ex: un acide carboxylique).

La déshydratation du D-glucose en 5-HMF est réalisée dans un milieu à base de chlorure de choline et d'acide carboxylique en proportion molaire 4:1 en présence de H_3BO_3 à une température de 80°C ou 100°C. La production de 5-HMF n'est possible que dans un milieu à base d'un acide carboxylique capable de se complexer au H_3BO_3 , comme les acides carboxyliques α -hydroxylés ou ortho-hydroxylés. Le rendement maximal obtenu est de 24,16 % \pm 1,51% pour une sélectivité de 30,05% \pm 1,79% dans un milieu à base d'acide 2-hydroxybenzoïque à 100° en 1h. Il est proposé que le H_3BO_3 sous sa forme tétrahydroxyborate forme un complexe avec l'acide carboxylique et que ce complexe est responsable de l'isomérisation du D-glucose, expliquant que en l'absence de ce complexe la déshydratation n'ait pas lieu. La résonance magnétique nucléaire 2D-HSQC est utilisé pour tenter de mettre en évidence des coproduits ou des intermédiaires de réactions. Deux monosaccharides dérivés du D-glucose sont observés dont l'un pourrait être un 1,6 anhydro- β -D-glucopyranose. Deux catalyseurs alternatifs au H_3BO_3 ont été testé dont l'acide phénylboronique et l'acide sulphanilique. L'acide phénylboronique

n'amène aucun changement tangible à la réaction, au tant dans l'observation d'intermédiaires par RMN que dans les rendements générés. L'acide sulphanilique ne permet pas la production de 5-HMF et convertit l'entièreté du D-glucose dans des réactions de Maillard. L'influence de l'eau sur la réaction est finalement étudiée. Il se révèle qu'à 80°C, l'ajout de 10% d'eau nuit à la production de 5-HMF en favorisant les produits de réhydratation. Par contre, à 100°C, l'eau améliore le rendement, sans doute en nuisant aux réactions de déshydratations menant à des coproduits.

En conclusion ce travail amène des éléments de compréhension dans la réaction de déshydratation du D-glucose catalysé par le H_3BO_3 dans un milieu composé de chlorure de choline et d'acide carboxylique.

Abstract

5-hydroxymethylfurfural (5-HMF) is a molecule platform offering a large range of derivatives mainly used as solvents, fuel additives and materials. It is mainly produced by the loss of three water molecules from a D-fructose or a D-glucose. D-fructose as substrate has the advantage to be turned into 5-HMF with higher yield and selectivity. In contrast, D-glucose is a cheaper and a more common substrate but its conversion usually leads to by-products rather than 5-HMF. In order to produce 5-HMF, D-glucose first need to be isomerized in D-fructose and thereafter D-fructose is dehydrated in 5-HMF. When starting from D-fructose the isomerization step is bypassed and 5-HMF can directly be produced. Next to 5-HMF, by-products are also formed. They are mainly formic and levulinic acid resulting from the rehydration of 5-HMF as well as insoluble polymers called humins. Humins consist of a polymer network probably made of 5-HMF, D-glucose, D-fructose, by-products, etc.

Over the last decades, 5-HMF has been produced in various solvents in combination with various catalysers. One of the retained mediums is deep eutectic solvent (DES). DES are made of at least two components which are able to associate with each other through hydrogen bond interactions to form a mixture with a lower melting point than the pure components. DES made of choline chloride and carboxylic acid seems to have potential as reaction medium for the production of 5-HMF. Catalysers to enhance isomerisation or dehydration are also largely studied. Popular catalyser for isomerization are Lewis acid like CrCl_3 . However others catalysers enhancing isomerisation exist as boric acid (H_3BO_3) which isomerizes D-glucose by forming a complex. Catalysers responsible for dehydration are strong acids as HCl or weak acids as carboxylic acid.

This work studies the conversion of D-glucose to 5-HMF in a mixt of choline chloride and a carboxylic acid at 80°C or 100°C. H_3BO_3 serves to catalyse isomerization. It turns out that 5-HMF only can be produced in a medium based on a carboxylic acid able to complex H_3BO_3 , for example an α -hydroxylcarboxylic acid or an ortho-hydroxylcarboxylic acid. Highest yield of 24,16 % \pm 1,51% are found for a medium based on 2-hydroxybenzoic acid. Selectivity reaches 30,05% \pm 1,79%. It is proposed that only H_3BO_3 on its form tétrahydroxyborate complexed to a carboxylic acid is able to isomerize D-glucose, explaining why 5-HMF is only present in medium based on carboxylic acids able to form the complex. Nuclear magnetic resonance 2D-HSQC is used to identify by-products and reaction intermediates. Two monosaccharides compounds are observed. One is suspected to be 1,6 anhydro- β -D-glucopyranose. Two substitutes catalysers for H_3BO_3 are tested. The first one is phenylboronic acid which catalyse 5-HMF production the same way as H_3BO_3 since the same yield and intermediates are found back. The second one is sulfanilic acid which consumes all D-glucose in Maillard reactions. Finally, water addition to the medium reduces yield at low temperature (80°C) because water is expected to increase rehydration. At 100°C, water allows to enhance yield probably by reducing unselective dehydration reactions involve in the production of by-products.

To conclude, this work enhances the comprehension of the reaction of dehydration of D-glucose by H_3BO_3 in a low transition temperature medium based on choline chloride and carboxylic acid.

Table des matières

Résumé.....	IX
Abstract	XI
Table des figures.....	XIV
Table des tableaux.....	XVI
1. Etat de l'art.....	1
1.1 Le 5-hydroxyméthylfurfural (CAS : 67-47-0): une molécule plateforme biosourcée.....	1
1.2 Production de 5-HMF à partir de monosaccharides	3
1.3 Les coproduits	7
1.4 Les milieux réactionnels	11
1.5 Les liquides ioniques.....	13
1.6 Les solvants eutectiques profonds.....	14
1.7 Les catalyseurs.....	20
1.8 Les matières premières	25
1.9 Les paramètres influents.....	26
2. Mise en contexte.....	27
2.1 Exposition du contexte.....	27
2.2 Pré-tests	27
2.3 Objectifs.....	27
3. Matériel et méthode	29
3.1 Produits	29
3.2 Méthode.....	29
4. Résultats et discussion	34
4.1 Production de 5-HMF dans des MFTF à base de divers acides carboxyliques	34
4.2 Etude du complexe entre le H ₃ BO ₃ , le D-glucose et l'acide carboxylique.....	39
4.3 Analyse RMN 2D-HSQC.....	46
4.4 Effet de l'ajout d'eau	52
5. Conclusion	55
6. Annexe.....	57
7. Bibliographie.....	60

Table des figures

Figure 1 : Structure chimique de a. 5-hydroxyméthylfurfural, b. le α -glucopyranose et c. le β -fructofuranose	2
Figure 2 : Isomérisation du D-glucose en D-fructose. étape 1) le D-glucose passe sous forme linéaire suite à une protonation, étape 2) les hydrogènes du C-2 sont transférés en C-1 par déplacement d'hydrure 1,2 ou transfert de proton avec un intermédiaire 1,2-énediole, étape 3) le D-fructose se referme pour former un cycle (27).	5
Figure 3 : Propositions de voie de déshydratation du D-glucose sans intermédiaire D-fructose. voie a) la première déshydratation a lieu en C-3 (3-déoxyglucosone (2a) et 3,4-didéoxyglucosone-3-ène (4)) (31), voie b) la première déshydratation du D-glucose a lieu en C-2 (tétrahydro-3,4-dihydroxy-5-(hydroxy-méthyl)-2-furaldéhyde (2b) et 3,4-didéoxyglucosone-3-ène (4)) (30).	6
Figure 4 : Propositions de voie de déshydratation du D-fructose. voie acyclique) le D-fructose passe par un 1,2 énediol (1a), le 3-déoxyglucos-2-ène (2a) et le 3,4-déoxyglucosène (12), voie cyclique) le D-fructose passe par le 2-(hydroxyméthyl)- 5-(hydroxyl-méthylène) tétrahydrofuran-3,4-diol (2b) et le 3,4- didéoxyglucosone-3-ène (3b) (14)(33).	7
Figure 5 : Proposition de mécanisme décrivant la formation d'humines à partir de 2,5-dioxo-6-hydroxyhéxanal (DHH) (39).	9
Figure 6 : Proposition de structure d'humines selon Van Zandvoort et al. (41).	10
Figure 7 : Diagramme de phase d'un mélange à deux composants AH (accepteur d'hydrogène) et DH (donneur d'hydrogène) permettant d'illustrer le concept de point eutectique.	15
Figure 8 : Formation de ponts hydrogène (- - -) dans un SEP à base de ChCl (accepteur d'hydrogène) et de l'acide oxalique (donneur d'hydrogène) (66).	16
Figure 9 : Complexation du H_3BO_3 et du tétrahydroxyborate avec un diol vicinal (97).	23
Figure 10 : Comparaison des niveaux énergétiques des intermédiaires d'isomérisation du D-glucose en D-fructose en présence et en absence du complexe au tétrahydroxyborate selon Ståhlberg et al. (25).	24
Figure 11 : Structure chimique du a. 2,6 diméthylephénylboronique, b. 2-méthylephénylboronique et c. 3,5-ditriéthylephénylboronique.	25
Figure 12 : a. graphe HPLC du D-glucose ayant réagi 1h à 80°C dans un milieu ChCl: H_3BO_3 : acide oxalique (4:1:1)-10% d'eau b. graphe HPLC du D-glucose ayant été ajouté dans un milieu ChCl: H_3BO_3 : acide oxalique (4:1:1)-10% d'eau et dans lequel l'acide oxalique a été précipité à l'aide de chaux après réaction.	32
Figure 13 : Rendement en 5-HMF à partir de D-glucose (5% massique) dans 2g de ChCl: acide carboxylique: H_3BO_3 (4:1:1) avec 10% massique d'eau durant 1h à 100°C. Les acides benzoïque, 3-hydroxybenzoïque et 4-hydroxybenzoïque présentent un contenu en 5-HMF inférieur à la limite de quantification (LOQ) de 0,005g/L.	35
Figure 14 : Rendement en 5-HMF à partir de D-glucose (5% massique) dans 2g de ChCl: acide carboxylique: H_3BO_3 (4:1:1) avec 10% massique d'eau durant 1h à 80°C. Les acides malonique et maléique présentent un contenu en 5-HMF proche de la LOQ de 0,005g/L et l'acide succinique inférieur à la LOQ.	36
Figure 15 : Proposition de complexe entre le D-glucose, le H_3BO_3 et un acide carboxylique α -hydroxylé.	38
Figure 16 : Proposition de complexe entre le $AlCl_3$, deux molécules acides maléiques et le D-glucose favorisant la production de 5-HMF à partir de D-glucose selon Zhang et al. (21).	38
Figure 17 : Rendement en 5-HMF à partir de D-glucose (5% massique) dans 2g de MFTF avec 10% massique d'eau durant 1h à 80°C. a. le MFTF est du ChCl: acide 2-hydroxybenzoïque: H_3BO_3 (4:1:1), b. le MFTF est du ChCl: acide 2-hydroxybenzoïque: phénol: H_3BO_3 (4:1:1:1) c. le MFTF est du ChCl: acide 2-hydroxybenzoïque: 1,2-dihydroxybenzène: H_3BO_3 (4:1:1:1)	40
Figure 18 : Structure chimique de a. l'acide phénylboronique et b. l'acide 2-hydroxycarboxyphénylboronique..	41
Figure 19 : Proposition de complexe entre le D-glucose, le H_3BO_3 et un acide carboxylique α -hydroxylé. a. la fonction hydroxyle libérée es le OH, b. la fonction hydroxyle libérée appartient au COOH	42
Figure 20 : Structure chimique a. de l'acide sulphanilique, b. de l'aniline et c. de l'acide paratoluène sulphonique	43
Figure 21 : Changement de couleur observé sur les échantillons moins de 5minutes après le lancement de la réaction. Les échantillons sont composés de 2g de MFTF ChCl: acide carboxylique: acide sulphanilique en proportion molaire 4:1:1 avec 10% massique d'eau et 5%massique de D-glucose à 100°C.	44
Figure 22 : Les creusets ayant servi à la récupération des insolubles d'échantillon composés de 2g de MFTF ChCl: acide carboxylique: acide sulphanilique en proportion molaire 4:1:1 avec 10% massique d'eau et 5%massique de D-glucose à 100°C. a. creuset propre, b. insolubles formés dans le MFTF à base d'acide 2-hydroxybenzoïque	

<i>formant une fine couche feutrée, c. insolubles formés dans le MFTF à base d'acide 3,4-dihydroxybenzoïque et d. insolubles formés dans le MFTF à base l'acide 4-hydroxybenzoïque formant des amas granuleux.</i>	<i>45</i>
Figure 23 : Spectre HSQC du milieu de réaction ChCl: H ₃ BO ₃ : acide oxalique (4:1:1), 20% massique de D-glucose après 1h de réaction à 80°C. a. zoom sur la zone 50ppm/110ppm-2.7ppm/5.4ppm du spectre. b. spectre complet. Le détail du déplacement des tâches se trouvent dans le Tableau 6A	<i>47</i>
Figure 24 : Spectre HSQC du milieu de réaction ChCl: PheH ₂ BO ₂ : acide oxalique (4:1:1), 20% massique de D-glucose après 1h de réaction 80°C. a. zoom sur la zone 50ppm/110ppm-2.7ppm/5.4ppm du spectre. b. spectre complet. Le détail du déplacement des tâches se trouvent dans le Tableau 6A	<i>47</i>
Figure 25 : Spectre HSQC du milieu de réaction ChCl: H ₃ BO ₃ : acide 2-hydroxybenzoïque (4:1:1), 20% massique de D-glucose après 1h de réaction 80°C. a. zoom sur la zone 50ppm/110ppm-2,7ppm/5,4ppm du spectre. b. spectre complet. Le détail du déplacement des tâches se trouvent dans le Tableau 6A	<i>48</i>
Figure 26 : Spectre HSQC du milieu de réaction ChCl: H ₃ BO ₃ : acide 3,4-dihydroxybenzoïque (4:1:1), 20% massique de D-glucose après 1h de réaction à 100°C. a. zoom sur la zone 50ppm/110ppm-2,7ppm/5,4ppm du spectre. b. spectre complet. Le détail du déplacement des tâches se trouvent dans le Tableau 6A	<i>48</i>
Figure 27 : Evolution du rendement molaire en 5-HMF en fonction de la quantité d'eau ajoutée au milieu exprimée en % massique du milieu anhydre.	<i>53</i>

Table des tableaux

Tableau 1 : Dérivés du 5-HMF et leurs applications.....	2
Tableau 2 : Rendements et sélectivités de production de 5-HMF à partir de D-glucose en présence de H ₃ BO ₃ dans divers milieux.	39
Tableau 3 : Coordonnées des déplacements HSQC du C (ppm)-H (ppm) des intermédiaires ou des coproduits de réaction pour les 4 échantillons HSQC.....	49
Tableau 4A : Mesure du rapport de la quantité de D-glucose mesuré par GC contre la quantité de D-glucose effectivement ajouté au milieu, pour déterminer l'influence de la concentration en acide borique sur la quantification du D-glucose en GC. Les données reprises dans le tableaux sont issus d'un test unique sans répétition.....	57
Tableau 5A : Tableau reprenant le descriptif de tous les échantillons étudiés ainsi que la possibilité de quantifier le D-glucose par HPLC ou GC. Une case verte signifie que le D-glucose a pu être quantifié par HPLC ou GC et une case rouge signifie que le D-glucose n'a pas pu être quantifié soit car l'acide carboxylique coélue avec le pic de D-glucose (HPLC) soit parce que le H ₃ BO ₃ interfère avec la dérivatisation (GC).....	58
Tableau 6A : Coordonnées des déplacements HSQC du C (ppm)-H (ppm) du 5-HMF, du D-glucose, du PheH ₂ BO ₂ , de l'acide 2-hydroxybenzoïque, de l'acide 3,4-dihydroxybenzoïque et du ChCl	59

1. Etat de l'art

1.1 Le 5-hydroxyméthylfurfural (CAS : 67-47-0): une molécule plateforme biosourcée

Certaines molécules peuvent être converties en une grande variété de composés d'intérêt. Ces molécules portent le nom de « molécules plateformes ». Elles sont souvent d'origine pétrochimique, comme par exemple : l'éthylène (qui sert à la production de polyéthylène, d'éthanol, etc.), le propylène (pour la production de fibres, d'isopropanol, etc.), le benzène (pour la production de nylon, d'insecticides, etc.) ou encore le xylène qui donne l'acide téréphtalique servant à la production de poly(téréphtalate d'éthylène) plus connu sous l'acronyme PET. Avec la diminution des réserves de pétrole et l'augmentation de la demande en produits biobasés, il est de plus en plus pertinent de pouvoir synthétiser ces molécules plateformes (ou des alternatives) à partir de matières premières renouvelables (1). Les techniques du raffinage pétrolier sont donc adaptées au raffinage de la biomasse pour produire de l'énergie, du carburant et ces molécules clefs (1).

Le 5-hydroxyméthylfurfural (5-HMF) est l'une de ces nouvelles molécules plateformes. Sa structure chimique est proposée à la **Figure 1**. Le 5-HMF est couramment obtenu par la dégradation d'un glucide, le plus souvent par déshydratation. Cette molécule a été classée comme l'une des plus prometteuses dans la liste « top 10+4 » de Bozell et al. en 2010 (2). Cette liste est une mise à jour de la liste « top 10 » du US Department of Energy (DOE) (2). Le 5-HMF n'existe pas dans la filière pétrochimique. La synthèse de molécule plateforme biobasée alternative a comme avantage d'ouvrir la voie à la production de nouveaux matériaux aux potentiels encore inexploités (3). Par exemple, le 5-HMF peut être dérivé en acide 2,5-furanedicarboxylique (FDCA) servant à réaliser du poly(2,5-furanedicarboxylate d'éthylène) (PEF). Ce polymère sert d'alternative au PET et offre un plastique 2 fois plus imperméable à l'eau et au CO₂ et 6 fois plus imperméable à l'oxygène (3) (4). Avantium (spin off) a développé un procédé, nommé technology YXY, permettant la conversion des saccharides en FDCA (4). Les saccharides sont d'abord déshydratés dans du méthanol avec un catalyseur acide pour former du 5-méthoxyméthylfurfural. Le 5-méthoxyméthylfurfural est ensuite oxydé en FDCA dans de l'acide acétique et finalement polymérisé avec du monoéthylène glycol pour former du PEF. Le **Tableau 1** reprend certains des dérivés obtenus à partir de 5-HMF ainsi que plusieurs de leurs applications. Les dérivés du 5-HMF trouvent leurs applications à plus de 60% comme matériaux, carburants et solvants (5). Actuellement le 5-HMF est produit industriellement par Ava BioChem à partir de D-fructose déshydraté par un procédé hydrothermique avant d'être extrait et purifié (6).

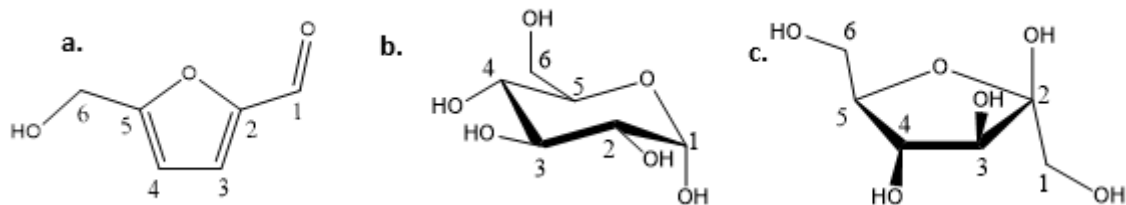
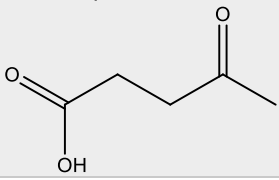
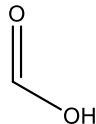
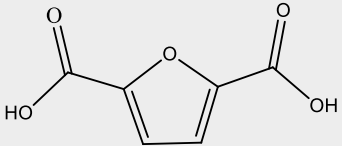
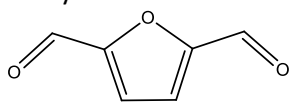
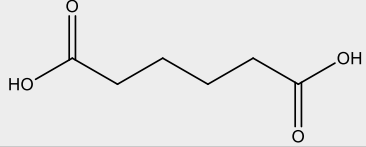
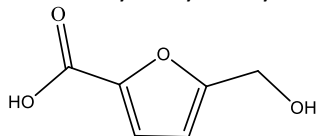
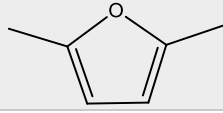
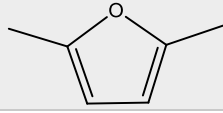
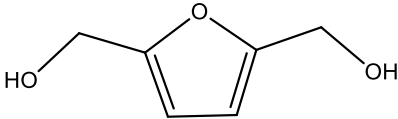
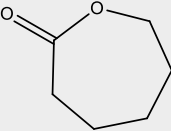
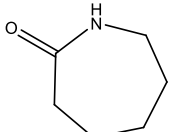
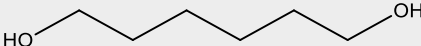


Figure 1 : Structure chimique de a. 5-hydroxyméthylfurfural, b. le α -glucopyranose et c. le β -fructofuranose

Tableau 1 : Dérivés du 5-HMF et leurs applications

Réaction de dérivatisation du 5-HMF	Dérivés du 5-HMF	Applications du dérivé
Réhydratation en position 4 et 5 (7)	Acide lévulinique 	Molécule plateforme reprise sur la liste « top 10+4 » (2). Produit pharmaceutique, biocarburant, polymères, etc.
Réhydratation en position 4 et 5 (7)	Acide formique 	Textile, catalyseur, etc. (8)
Oxydation de la fonction alcool et aldéhyde (9)	acide 2,5-furanedicarboxylique (FDCA) 	Alternative à l'acide téréphtalique (10). Production de plastique PEF, etc.
Oxydation de la fonction alcool (9)	2,5-diformylfuran 	Fongicides, produits pharmaceutiques, etc. (8)
Oxydation (5)	Acide adipique 	Produits pharmaceutiques, bioplastiques, etc. (11)
Oxydation (5)	Acide 5-hydroxyméthylfuroïque 	Biocarburant, polymères, etc. (8)(12)
Réduction de la fonction alcool et aldéhyde (9)	2,5-diméthylfuran (25DMF) 	Additif de biocarburant, polymères, etc. (9)(12)
Réduction de la fonctions aldéhyde (9)(13)	2,5bis(hydroxyméthyl)furan 	Produits pharmaceutiques, fibres, polymères et mousses

		polyeruthanes, solvant, etc. (9)(13)
Réduction (5)	ε-Caprolactone 	Polymères (11)
Réduction (5)	ε-Caprolactame 	Nylon (11)
Réduction (5)	1,6-hexanédiol 	Teinture, polyesters, etc. (11)

1.2 Production de 5-HMF à partir de monosaccharides

Le 5-HMF apparaît comme un des sous-produits des réactions de Maillard d'où sa présence dans les produits boulangers, le café ou les fruits secs (9)(12). Néanmoins la principale voie de synthèse du 5-HMF reste la triple déshydratation d'un hexose (12). Les étapes de déshydratation des hexoses ne sont pas entièrement élucidées et semblent varier en fonction du type d'hexose, du milieu réactionnel et du catalyseur utilisé. Le déroulement de la réaction est principalement étudié par Résonance Magnétique Nucléaire (RMN) pour la mise en évidence des intermédiaires, des isomères, des interactions avec un catalyseur, etc. La théorie de la fonctionnelle de la densité (DFT) est utilisée pour prédire les intermédiaires dont les niveaux d'énergie sont les plus faibles et pour identifier les réactions les plus probables (14)(15)(16)(17). Les deux monosaccharides les plus couramment utilisés pour la production de 5-HMF sont le D-fructose (cétose) et le D-glucose (aldose). La structure chimique de ces deux monosaccharides est proposée à la **Figure 1**.

Le D-glucose est le monosaccharide le plus commun. Cependant, malgré son abondance et son faible coût, il est plus délicat à déshydrater que le D-fructose. En effet, une étude DFT conduite par Yang et al. (14) montre que la première étape amenant à la déshydratation du D-fructose ou du D-glucose est une protonation. Cette protonation se fait préférentiellement sur l'oxygène du carbone en position 2 (O-C2) chez le D-fructose et sur l'oxygène du carbone en position 1 (O-C1) chez le D-glucose en milieu aqueux acide (14). Alors que l'intermédiaire D-fructose protoné en O-C2 permet l'obtention du 5-HMF, ce n'est pas le cas du D-glucose protoné en O-C1 qui va mener à la formation de coproduits (14). Le D-glucose se déshydrate en 5-HMF lorsqu'il est protoné en O-C5 (14) ou en O-C2 (18). La protonation en O-C5 est la seule option retenue par Yang et al. (14), elle permet l'ouverture du cycle du D-glucose, l'isomérisation du D-glucose en D-fructose et finalement la déshydratation du D-fructose en 5-HMF

(14). La protonation en O-C2 mène à une déshydratation directe du D-glucose en 5-HMF sans passer par le D-fructose (18). Les protonations du D-glucose sur un autre oxygène que le O-C1 gagnent en importance avec l'augmentation de la température et la diminution de la concentration en D-glucose (14). Une autre piste d'explication de la difficulté de la déshydratation du D-glucose est sa forme pyranose très stable, et donc difficile à déshydrater, sous laquelle il apparaît à 98% en condition aqueuse (54%-65% en β -pyranose et 44%-35% en α -pyranose) (15)(16)(19)(20). Cependant dans d'autres milieux que l'eau, le rapport anomérique peut être altéré et/ou le passage d'un anomère à l'autre accéléré. Par exemple, en solution aqueuse en présence d'acide maléique la proportion de D-glucose linéaire est plus grande (21) et dans du chlorure de 1-éthyl-3-méthylimidazolium (EMIMCl) le α -D-glucopyranose est favorisé vis-à-vis de son anomère β -D-glucopyranose (22). La mutarotation est lente en milieu EMIMCl mais est accélérée par l'ajout de CrCl_2 ou de CuCl_2 (22)(23). En milieu non aqueux, le D-glucose se trouve aussi en équilibre avec des formes 1,6-anhydro- β -D-glucofuranose et 1,6-anhydro- β -D-glucopyranose (lévoglucofuranose) qui peuvent se dégrader en levoglucosénone (23)(24). L'emplacement de la première protonation ne dépend pas de la forme anomérique (14), mais après la première déshydratation le D-glucose adopte une forme furanose (14)(18).

Il est souvent considéré que le D-glucose se déshydrate en deux temps, d'abord il est isomérisé en D-fructose puis le D-fructose est déshydraté en 5-HMF (16). L'étape d'isomérisation se subdivise en trois sous-étapes : 1) le D-glucose passe sous forme linéaire suite à une protonation, 2) les hydrogènes du C-2 sont transférés en C-1 pour passer d'un aldéhyde à une cétone et finalement 3) le D-fructose se referme pour former un cycle (15)(25)(26). Lors de la sous-étape 2, l'un des hydrogènes est transféré sous forme de proton de O-C1 à O-C2 (27), tandis que l'autre hydrogène peut passer soit comme proton formant un intermédiaire 1,2-énediol soit directement par un déplacement d'hydrure 1,2 (12)(27). Les deux voies d'isomérisation sont illustrées à la **Figure 2**. En fonction du catalyseur utilisé le déplacement d'hydrure 1,2 est privilégié sur l'intermédiaire 1,2-énediol (26). Cette isomérisation peut être accompagnée par une épimérisation du D-glucose en D-mannose (19)(26). Souvent la question du chemin est tranchée par une analyse RMN menée sur un D-glucose deutéré en C-2. Alors que la voie du déplacement d'hydrure permet de conserver le deutérium dans le D-fructose en C-1, la voie de l'intermédiaire 1,2-énediol libère le deutérium dans le milieu et celui-ci est donc absent du D-fructose. L'isomérisation du D-glucose est réversible même si favorisée dans le sens D-glucose vers D-fructose grâce, entre autre, à la consommation du D-fructose dans d'autres réactions (16)(28).

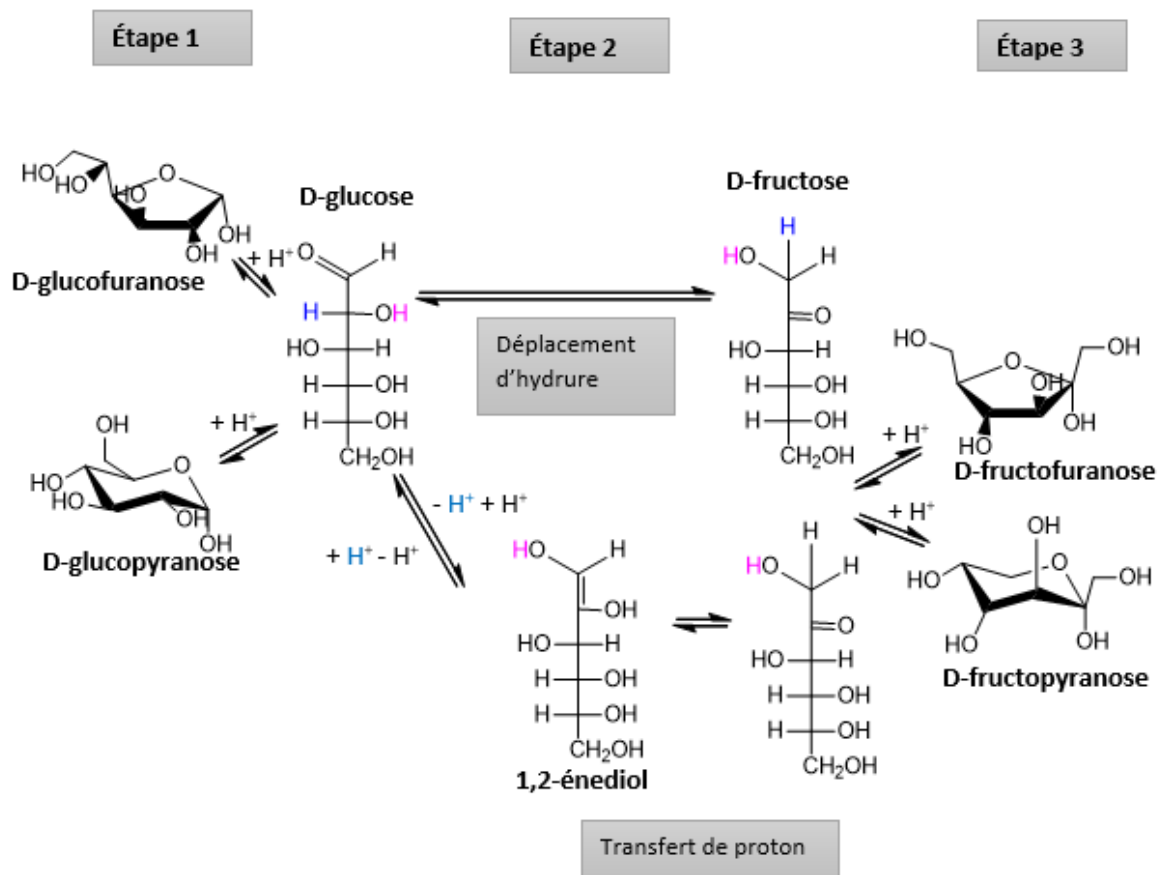


Figure 2 : Isomérisation du D-glucose en D-fructose. étape 1) le D-glucose passe sous forme linéaire suite à une protonation, étape 2) les hydrogènes du C-2 sont transférés en C-1 par déplacement d'hydrure 1,2 ou transfert de proton avec un intermédiaire 1,2-énediols, étape 3) le D-fructose se referme pour former un cycle (27).

Le D-glucose pourrait aussi se déshydrater directement en 5-HMF sans passer par le D-fructose (12)(28)(29). Par exemple, en solution aqueuse à 180°C, l'HCl arrive à produire un rendement en 5-HMF à partir de D-glucose de 19% en 6 minutes sans qu'aucun D-fructose ne soit observé et sans qu'une description cinétique tenant compte d'une isomérisation ne permette d'expliquer la vitesse de réaction (28). Pagàn et al. (30) proposent une déshydratation direct du D-glucose commençant par une ouverture du cycle, puis par la déshydratation du D-glucose en C-2 donnant un carbocation réagissant avec le C-5 pour former le tétrahydro-3,4-dihydroxy-5-(hydroxy-méthyl)-2-furaldéhyde. Cet aldose se déshydrate ensuite en C-3 formant le 3,4- didéoxyglucosone-3-ène, puis en C-4 pour former du 5-HMF. Le 3,4- didéoxyglucosone-3-ène est aussi le dernier intermédiaire avant le 5-HMF dans la réaction de déshydratation du D-fructose. Une autre étude (31) propose que le D-glucose se déshydrate d'abord en C-3 puis en C-2, formant alors un intermédiaire céto-aldose, le 3-déoxyglucosone (31). La **Figure 3** présente ces 2 voies de déshydratation du D-glucose. Il est montré que le 3-déoxyglucosone se déshydrate 3 fois plus rapidement en 5-HMF que le D-fructose dans du diméthylacétamide/LiCl en présence de H_2SO_4 (31). Le 1,2-énediol formé lors de la deuxième étape d'isomérisation peut aussi être

directement déshydraté en 5-HMF (32). Néanmoins en absence d'un acide fort et/ou en présence d'un catalyseur d'isomérisation, il est peu probable d'avoir une déshydratation directe du D-glucose (29).

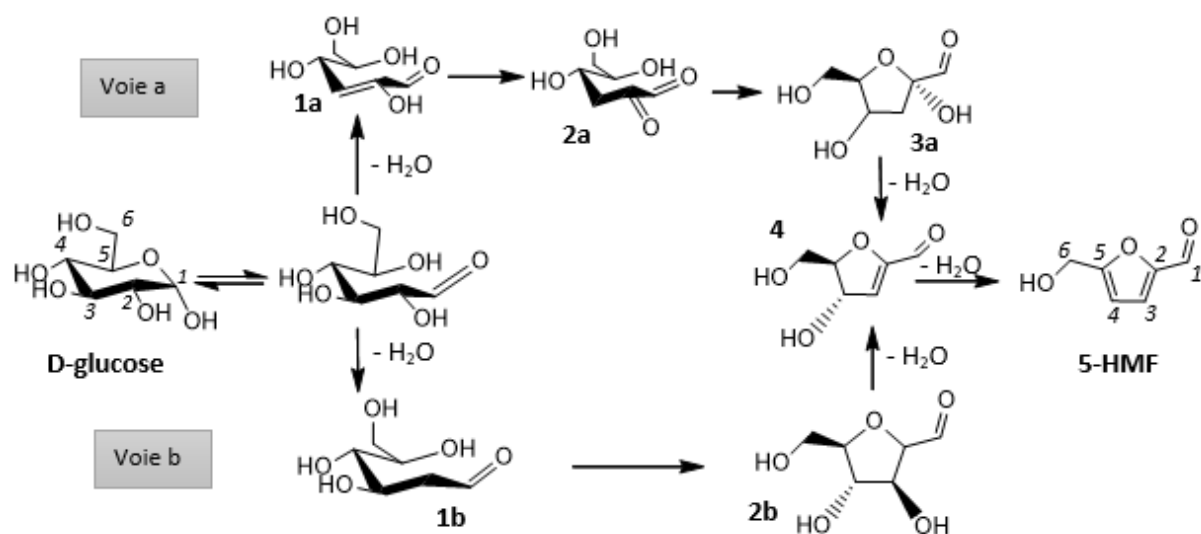


Figure 3 : Propositions de voie de déshydratation du D-glucose sans intermédiaire D-fructose. voie a) la première déshydratation a lieu en C-3 (3-déoxyglucosone (2a) et 3,4-didéoxyglucosone-3-ène (4)) (31), voie b) la première déshydratation du D-glucose a lieu en C-2 (tétrahydro-3,4-dihydroxy-5-(hydroxy-méthyl)-2-furaldéhyde (2b) et 3,4-didéoxyglucosone-3-ène (4)) (30).

Le D-fructose se déshydrate plus facilement et plus sélectivement que le D-glucose surtout sous sa forme β -furanose (12)(16). Son carbone C-1 forme la fonction aldéhyde du 5-HMF et son carbone C-6 le groupe hydroxy méthyle (12). Il existe deux hypothèses sur le mécanisme de la déshydratation du D-fructose. La première fait intervenir des intermédiaires acycliques, tandis que la seconde mentionne des intermédiaires cycliques (12). La première étape de la déshydratation acyclique refait intervenir le 1,2 énediol déjà mentionné dans l'isomérisation, tandis que la première étape de la déshydratation cyclique est une protonation sur l'oxygène du C-2 et le relargage d'une molécule d'eau (14). Cette première étape est, dans les deux cas, l'étape thermodynamiquement limitante (14). Il semblerait aussi que la déshydratation soit réversible tant que la deuxième déshydratation n'aie pas eu lieu (12). La **Figure 4** présente une proposition de voie de déshydratation du D-fructose avec des intermédiaires acycliques et une autre avec des intermédiaires cycliques. Au vu des publications plus récentes, la voie cyclique de déshydratation du D-fructose gagne en crédibilité. Premièrement, les études DFT lui prêtent des barrières d'énergie d'activation plus faible (12)(14). Ensuite, certains de ses intermédiaires ont pu être observés. Ainsi, Akien et al. (33) qui étudient la déshydratation du D-fructose dans du diméthylsulfoxyde (DMSO) deutéré, montre la présence de nombreux intermédiaires de la voie cycliques dont le 2-(hydroxyméthyl)- 5-(hydroxyl-méthylène) tétrahydrofuran-3,4-diol et le 3,4-didéoxyglucosone-3-ène issus de la déshydratation du fructofuranose. Zhang et al. (34) arrivent à identifier les mêmes composés cyclique à partir de D-fructose dans un mélange d'éthanol, de chlorure de 1-butyl-3-méthylimidazolium et de sulfate de 1-méthyl-2-pyrrolidone. Il n'est cependant pas aisé

d'observer ces intermédiaires car ils ne sont pas toujours présents en quantité suffisante ou n'ont pas toujours une durée de vie assez longue. Notons aussi qu'il existe des variantes dans les intermédiaires acycliques et cycliques proposés et que la **Figure 4** ne les reprend pas tous (11). Par exemple, Caratzoulas et al. (35) propose que l'intermédiaire **2b** de la voie cyclique à la **Figure 4** présente déjà une fonction cétone en C-1 avant la seconde déshydratation.

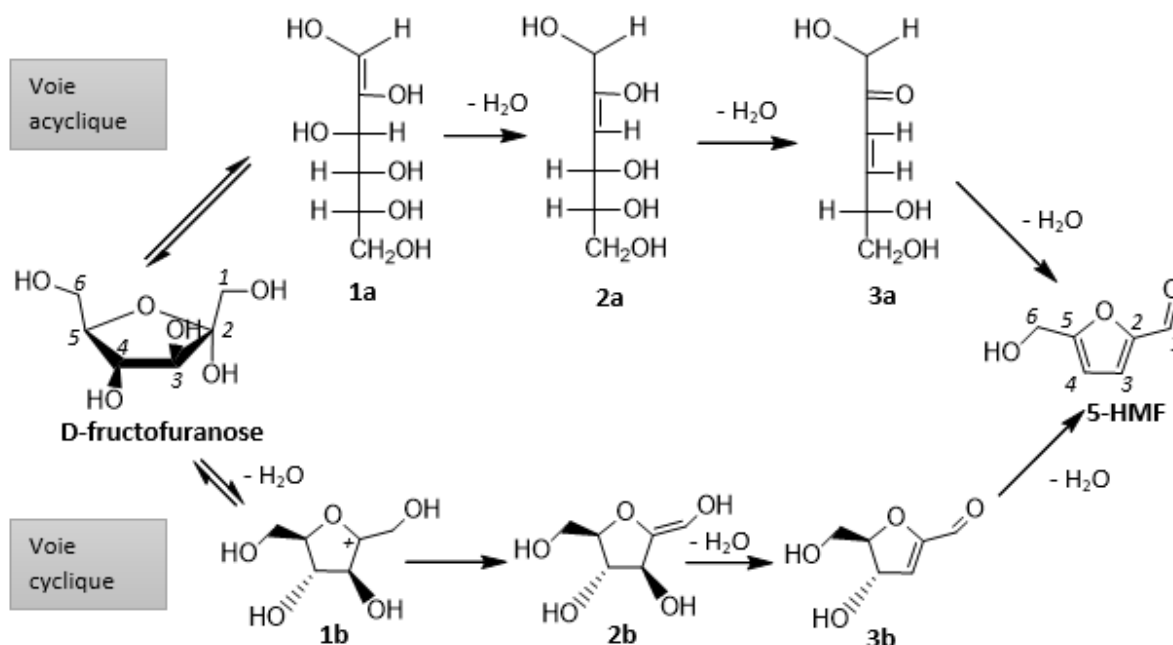


Figure 4 : Propositions de voie de déshydratation du D-fructose. voie acyclique) le D-fructose passe par un 1,2 énediol (**1a**), le 3-déoxyglucos-2-ène (**2a**) et le 3,4-déoxyglucosène (**3a**), voie cyclique) le D-fructose passe par le 2-(hydroxyméthyl)- 5-(hydroxyl-méthylène) tétrahydrofuran-3,4-diol (**1b**) et le 3,4- didéoxyglucosone-3-ène (**2b**) et le 3,4- didéoxyglucosone-3-ène (**3b**) (14)(33).

1.3 Les coproduits

La synthèse de 5-HMF génère des coproduits. Les plus communs sont des acides organiques (formique et lévulinique) ainsi que des insolubles nommés humines (12). Bien comprendre les voies de formation de ces coproduits permet de réduire leur formation et d'améliorer la sélectivité de la déshydratation.

L'acide formique et l'acide lévulinique (mentionnés comme dérivés valorisables du 5-HMF dans le **Tableau 1**) sont majoritairement issus de la réhydratation du 5-HMF en position 4 et 5 (7)(14)(18) même si certaines réactions montrent que le D-glucose et le D-fructose arrivent à former de l'acide lévulinique sans passer par le 5-HMF (14). L'acide formique est formé à partir du carbone C-1 du 5-HMF. L'acide lévulinique reprend le carbone C-2 pour sa fonction acide carbonyle et le carbone C-6 pour son méthyle (12). La réhydratation du 5-HMF est favorisé en milieu acide et est quasi nulle en milieu anhydre (24)(36).

Les humines quant à elles sont un ensemble de polymères insolubles dont la structure et les voies de synthèse ne sont pas encore parfaitement élucidées. La composition des humines est souvent étudiée

par spectrométrie infrarouge à transformation de Fourier (FTIR) (7). Les spectres se caractérisent par des bandes d'absorption à $1700-1710\text{ cm}^{-1}$ (C=O), à $1590-1625\text{ cm}^{-1}$ (C=C) ainsi que une combinaison de bandes à $1640-1690\text{ cm}^{-1}$ et à $1570-1580\text{ cm}^{-1}$ (C=C-C=O) (37). Ces fonctions réfèrent sans doute à des aldoses, des cétooses ou du 5-HMF. Il existe aussi une bande à 1500 cm^{-1} et à $750-870\text{ cm}^{-1}$ caractéristique des cycles furanes comme celui du 5-HMF (7)(38)(39). Il est donc considéré que les humines sont un polymère de cycles furanes avec des fonctions oxygénées (alcool, aldéhyde et cétone) (37)(40)(41). D'autres techniques sont utilisées pour étudier les humines, comme la RMN ^{13}C solide. La NMR dévoile entre autre que les humines contiennent des parties aliphatiques saturées, confirme la présence de fonction aldéhyde et cétone et démontre qu'il ne s'agit pas d'un polymères de cycles aromatiques (41). Les humines peuvent aussi être pyrolysées et analysées par chromatographie gazeuse couplée à un spectromètre de masse (GC/MS). Lorsque les humines sont pyrolysées, elles se liquéfient et donnent majoritairement des dérivées furanes (du furfural, du 2-acétyl furane et du 5-méthylfurfural) (41)(42). Les images microscopiques montrent que les humines résultent de l'agrégation de particules sphériques de moins de $1\mu\text{m}$, formant des amas de $3-10\mu\text{m}$ de diamètres (7) (40)(43). La formation de ces particules se passe en 2 temps, d'abord vient une phase de nucléation puis une phase de croissance. La durée de la phase de nucléation diminue entre autre avec une température élevée et un pH faible. Ainsi, dans de l'eau à 50°C , le temps de latence avant l'observation des premières humines est de 10min à pH 0 et de 60min à pH1 (7). La croissance dépend du pH et de la température mais aussi du solvant. Ainsi le DMSO inhibe la croissance des humines en interagissant avec le carbonyle du 5-HMF et en l'empêchant de se polymériser, il en résulte des humines plus petites de $0,1\mu\text{m}$ (38). La taille et la vitesse de formation des humines sont étudiées par la diffusion dynamique de la lumière (dynamic light scattering, DLS en anglais) (7). Même en absence de DMSO, une partie des humines restent suffisamment petite que pour ne pas précipiter (40)(44). La considération de ces humines en solution est souvent nécessaire pour compléter la balance massique du carbone (40)(44). Les humines sont effectivement bien plus riche en carbone (64-67% de carbone) que le D-glucose (40% de carbone)(42). Finalement toutes les humines ont comme point commun d'être insolubles dans l'eau car l'eau ne peut pas interagir avec les zones apolaires des humines (37). Elles sont aussi peu solubles dans l'acétonitrile et l'éther diéthylique car ces solvants sont incapables de suffisamment interagir avec les fonctions polaire des humines (37). Elles sont par contre solubles dans les alcool et les acides carboxyliques capables de former des ponts hydrogène. Un des meilleurs solvants semble être l'acétone qui peut solubiliser $2,9\text{mg}$ d'humine par ml (contre $1,4\text{mg/ml}$ dans l'eau) (37).

La composition et la formation des humines semblent varier en fonction des réactifs initiaux utilisés (D-fructose, D-glucose ou 5-HMF) et de la composition du milieu (qui peut varier au cours du temps) (7)(39). Ainsi il existe des différences entre les humines formées à partir de D-glucose et de D-fructose.

Par exemple, les humines formées à partir de D-glucose sont souvent plus petite et comportent moins de cycles furanes, sans doute car la production de 5-HMF est moindre (7)(39). Il existe plusieurs propositions et réfutations de mécanismes expliquant la formation d'humines. Les humines ne peuvent à priori pas être formées uniquement à partir de saccharides par des liens glycosidiques et des condensations d'aldols car cette option ne permet pas de créer suffisamment d'embranchements ni d'expliquer l'abondance de cycles furanes (39). La polymérisation du 5-HMF seul ne permet non plus pas d'expliquer convenablement la formation d'humines (7). Il est donc proposé que des intermédiaires de réaction, des coproduits ou le 5-HMF assurent la formation d'un squelette sur lequel d'autres composés (le 5-HMF, le D-glucose, le D-fructose, des saccharides en cours de déshydratation, etc.) viendraient ensuite se fixer. Patil et al. (39) proposent un mécanisme basé sur la condensation d'aldol. Le 5-HMF se réhydrate en position 5 et forme le 2,5-dioxo-6-hydroxyhexanal (DHH) qui possède 3 fonctions carbonyles (39). Ensuite le DHH se tautomérise en énol. Il existe 4 énols possibles mais la formation du 2,3 énol requiert 4 fois moins d'énergie que celle des autres énols (39). Cet énol sert de squelette aux humines et fixe en position 3 les groupements carbonyles qu'il rencontre par une condensation aldol. Le carbonyle peut être un aldéhyde du D-glucose ou du 5-HMF, une cétone du D-fructose ou du DHH ou encore toute fonction carbonyle présente dans le milieu (intermédiaire de réaction, coproduits, composant du milieu, etc.) (39). Finalement la structure se condense libérant de l'eau (39) et une autre fonction cétone se tautomérise pour permettre une nouvelle addition. Ce mécanisme est présenté à la **Figure 5**.

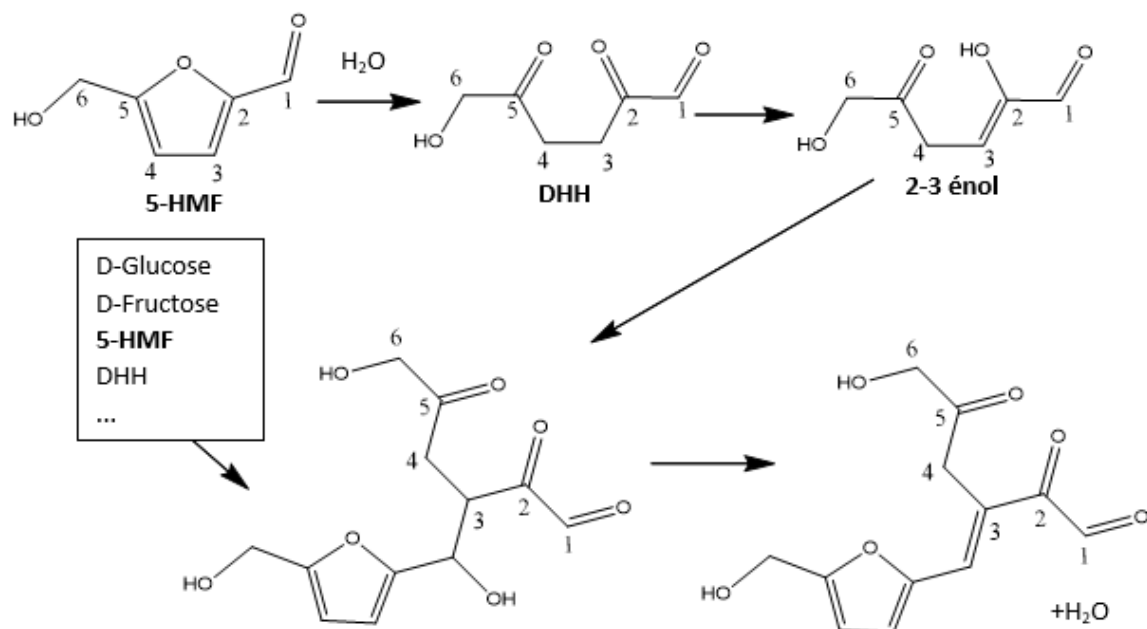


Figure 5 : Proposition de mécanisme décrivant la formation d'humines à partir de 2,5-dioxo-6-hydroxyhexanal (DHH) (39).

Cependant, le seul mécanisme de la condensation aldol ne permet pas d'expliquer la présence de carbone lié en β ni l'intégration de molécule sans carbonyle (41). Van Zandvoort et al. (41) montrent que l'ajout de faible proportion de 1,2,4-trihydroxybenzène (TB) augmente la taille des humines car le TB est inclus dans la structure et permet de lier les particules entre elles. A l'inverse plus de 20% molaire (de la quantité de monosaccharide) de TB a pour effet de réduire la taille des humines d'un facteur 2 à 3. Cela s'explique car le TB affecte grandement la formation d'humine en perturbant la nucléation et la croissance. Deux voies supplémentaires de croissance sont donc proposées. Il s'agit d'une attaque nucléophile du cycle furane sur les fonctions carbonyles et de la condensation du 5-HMF. Ces 3 voies de croissances offrent une structure d'humine ramifiée comme montré à la **Figure 6**.

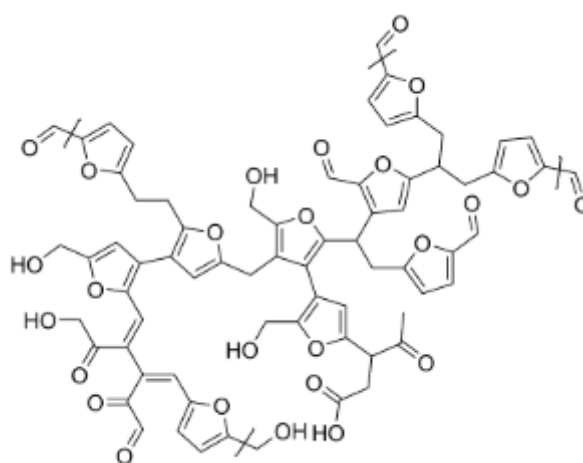


Figure 6 : Proposition de structure d'humines selon Van Zandvoort et al. (41).

Finalement il est souvent montré que des molécules s'adsorbent aux humines comme c'est le cas de l'acide lévulinique (7)(40)(41)(42). Ces molécules peuvent être éliminées par un simple rinçage. Certains proposent aussi que l'acide lévulinique puisse être emprisonné dans les mailles des humines sans pour autant y être lié (42).

Les humines peuvent être valorisées comme additif à des fibres cellulosiques ou pour améliorer les qualités de résistance à la traction de la résine de polymère d'alcool furfurylique (matériau de construction), ou encore pour créer des matériaux thermodurcissables (37). Elles peuvent aussi servir d'adsorbant pour polluants, d'apport carboné pour le sol ou de source d'énergie (42). Néanmoins la formation d'humines n'est en générale pas souhaitée car elles réduisent la sélectivité de la production de 5-HMF et encrassent les réacteurs ainsi que les catalyseurs (7)(40)(45). Par exemple, le catalyseur UIO66 qui est une structure organométallique (metal-organic frameworks, MOF en anglais) avec un cœur en zirconium est empoisonné au cours de la réaction par des humines et n'est après 5 cycles plus capable de catalyser la réaction de déshydratation (45).

1.4 Les milieux réactionnels

Le milieu réactionnel joue un rôle important sur l'évolution et le mécanisme de la réaction de déshydratation en influençant le rendement et/ou la sélectivité. Idéalement, le solvant utilisé pour la réaction doit pouvoir appréciablement bien solubiliser le glucide, permettre une réaction rapide et sélective, et finalement assurer la stabilité in-situ du 5-HMF généré. Si possible, il faut aussi que le solvant soit bon marché et « vert ». L'utilisation de solvants « verts », c'est-à-dire non toxiques, peu volatils, biodégradables et/ou recyclables, est l'un des enjeux de la chimie verte, même si la meilleure solution reste de limiter leur utilisation (46).

La production de 5-HMF a initialement été réalisée dans l'eau. L'eau solubilise bien les glucides et est largement renouvelable et donc sans doute le solvant le plus vert possible. Cependant les rendements en milieu aqueux sont faibles car le 5-HMF n'est pas stable et se réhydrate facilement (1)(47)(48)(49). La réaction peut être améliorée par l'utilisation de catalyseurs et/ou en augmentant la température et la pression dans le milieu (50). En condition sub-critique à 240°C l'eau doit être combinée à un acide permettant d'atteindre un pH intermédiaire entre 2 et 2,5 (50). Un pH inférieur à 2 favorise la réhydratation du 5-HMF en acide lévulinique et en acide formique, et un pH plus élevé favorise la formation d'humines (50). Un pH de 2 atteint avec l'acide phosphorique, semble être le meilleur compromis (50). Dans ces conditions un rendement en 5-HMF de 65% est atteint en 2 minutes à partir de 0,05M de D-fructose (50). Cependant la catalyse acide dans l'eau reste une réaction peu spécifique qui forme de nombreux coproduits compliquant par la suite la purification du 5-HMF (22).

Une solution pour améliorer le rendement en 5-HMF est de l'extraire au fur et à mesure de sa production dans une phase organique distincte où il est plus stable et ne pourra pas se réhydrater ou entrer dans la formation d'humine (49). On parle alors de système biphasique. Idéalement la phase organique doit pouvoir récupérer rapidement tout le 5-HMF produit dans un volume de solvant minimal. Ensuite, elle doit être capable de stabiliser le 5-HMF pour l'empêcher de se dégrader en acide lévulinique et en humines. Finalement, elle ne doit pas extraire autre chose que le 5-HMF et rester entièrement distincte de la phase de réaction. Les phases d'extraction proposées sont le méthylisobutylcétone (MIBC) (51)(8), tétrahydrofurane (THF), l'acétone, l'acétate d'éthyle (52), le 2-butanol, le toluène, etc. (9)(53). Ordonsky et al. (54) montrent une amélioration de la sélectivité de la production de 5-HMF dans l'eau à partir de D-fructose (20g) catalysé par l'Amberlyst 15 (résine servant de catalyseur acide) en présence de MIBC (900ml) comme phase d'extraction. La sélectivité monte de 53% à 74%. Dans le cas où le 5-HMF ne présente pas un coefficient de répartition suffisamment favorable au solvant d'extraction, il est possible d'envisager un système d'extraction en continu plutôt qu'un système en batch (55). Dans un système d'extraction en continu, une partie du solvant d'extraction est constamment remplacé par du solvant frais (55). Un tel système est étudié avec une

phase de réaction composé de chlorure de choline et d'acide citrique et une phase d'extraction composé d'acétate d'éthyle en rapport volumique de 1:3 (55). Quand une extraction simple à l'acétate d'éthyle est effectuée, le taux d'extraction du 5-HMF est de 64,9% au bout d'1 heure (55). Quand le 5-HMF est récupéré par 3 volumes d'acétate d'éthyle ajoutés et retirés successivement toutes les 20 minutes pour un volume d'acétate d'éthyle total identique, le taux d'extraction monte à 77% (55). Agir de la sorte n'améliore que le taux d'extraction et pas le rendement total en 5-HMF qui reste de 82,1%-85,6% (55). Le taux d'extraction peut encore être amélioré en modifiant la phase d'extraction et/ou la phase de réaction afin d'ajuster le coefficient de répartition de phase du 5-HMF (49). Ainsi la phase d'extraction MIBC: 2-butanol 7:3 (v/v) permet de récupérer 50% du 5-HMF d'une phase eau: DMSO: poly(1-vinyl-2-pyrrolidone) 11:3:6 (v/v/v), alors que le MIBC pur n'en récupère que 40% (49). Le THF récupère 91% du 5-HMF dans de l'eau et que 73% du 5-HMF dans un mélange eau: DMSO 1:1 (v/v) (%) (56). Cela s'explique car le coefficient de répartition de phase du 5-HMF est plus grand entre l'eau et le THF que entre l'eau: DMSO 1:1 (v/v) et le THF. Par contre, le THF est miscible avec l'eau, il faut donc ajouter du NaCl à la phase aqueuse pour assurer la séparation de phase (56). Le système biphasique est souvent combiné avec un ajout de sel (NaCl, KCl, KBr, etc.) dans le milieu réactionnel pour induire un effet salting-out améliorant le coefficient de répartition du 5-HMF ou assurant la séparation de phase (47)(57). Finalement avoir recours à un système biphasique permet non seulement d'améliorer les rendements et la sélectivité mais permet aussi de récupérer le 5-HMF déjà purifié d'une partie de son milieu réactionnel (49).

La production de 5-HMF a aussi été réalisée en dans de nombreux solvants organiques : l'acétone, le méthanol, le 1-butanol, le diméthylsulfoxyde (DMSO), le tétrahydrofurane (THF), le *N,N*-diméthylformamide (DMF), l'acétate d'éthyle, le *N,N*-diméthylacetamide (DMA), le méthylisobutylcétone (MIBC), la γ -valérolactone (GVL), etc. (24)(29)(54). Ces solvants fournissent en générale un milieu plus stabilisant pour le 5-HMF, limitant la réhydratation et la formation d'humines. Ils peuvent aussi être modifiés, combinés à des catalyseurs et/ou former des système biphasiques améliorant encore les rendements et la sélectivité de la déshydratation. Parmi tous ces solvants, le DMSO donne généralement les meilleurs résultats (29)(36)(52)(58). Le DMSO se lie au 5-HMF plus fortement que ne le fait l'eau. Il interagit avec la fonction carbonyle et encore plus avec la fonction hydroxyle du 5-HMF (59). Ces interactions ont pour effet de protéger le 5-HMF des attaques nucléophiles et d'ainsi limiter la formation d'humine (59). Par contre, cette forte affinité pour le 5-HMF joue en la défaveur du DMSO quand il s'agit de purifier le 5-HMF. A l'inverse les interactions de l'eau avec le 5-HMF favorise sa réhydratation et les attaques nucléophiles (59). La déshydratation du fructose est aussi thermodynamiquement plus favorable dans le DMSO que dans l'eau (29). Ainsi, le DMSO à 130°C déshydrate le D-fructose sans l'aide de catalyseur pour un rendement en 5-HMF de 67%

(29). Le DMSO est parfois utilisé comme modificateur de phase (49). Par exemple, il est mélangé en proportion massique 1:1 avec le chlorure de 1-allyl-3-méthyl-méthylimidazolium pour améliorer la solubilité du D-fructose et du catalyseur (l'oxyde de graphène sulfoné) (60). En fonction des conditions de réaction d'autres solvants arrivent à la hauteur du DMSO. Ainsi, 10ml de THF chauffé 130°C au microonde en présence de HCl (1,67ml à 0,5mol/L), permet de convertir le D-fructose avec une sélectivité proche de 80%, comparable au DMSO (24). Dans les mêmes conditions, la GVL et l'acétone ne permettent qu'une sélectivité que de 70% (24). Les solvants organiques sont souvent mélangés à l'eau pour améliorer le rendement en améliorant la solubilité du D-glucose (52)(61)(62). Par exemple, le D-glucose dans de la GVL avec 10% d'eau donne un rendement en 5-HMF de 39,75% (pour une sélectivité de 43,69%) en 2h à 150°C alors que le rendement n'est que de 26,2% dans de la GVL anhydre (62). Même si à première vue les solvants organiques donnent des résultats convainquant, certains n'en restent pas moins toxiques pour l'environnement et peuvent compliquer l'extraction e la purification du 5-HMF (1)(54)(29).

Plus récemment, une nouvelle classe de solvants s'est avérée fort intéressante pour la déshydratation des glucides: les milieux à faible température de fusion (MFTF) (63). Ces solvants se caractérisent par leur composition. Ils sont constitués d'au moins deux composés chimiques distincts en interaction mais pas en solution (63). Ces solvants se divisent en plusieurs classes dont les liquides ioniques (LI) et les solvants eutectiques profonds (SEP) (63).

1.5 Les liquides ioniques

Les liquides ioniques (LI) sont des sels dont la température de fusion est faible (moins de 100°C). Comme tous les sels ils se composent de deux ions : un anion (Cl⁻, F⁻, Br⁻, etc.) et un cation qui est souvent organique (imidazolium, pyridinium, pyrrolidinium, ammonium, etc.) (64). Ce sont donc des solvants uniquement constitués d'ions (64). En plus d'un faible point de fusion, les LI présentent aussi une faible pression de vapeur (65). Cette caractéristique, en plus du fait d'être recyclables, leur confère une image de solvant vert (65). Néanmoins les LI ne sont pas verts sur tous les plans car ils sont faiblement biodégradables, peu biocompatibles et peu durables (9). De plus la formulation des LI génère des coproduits, requiert l'utilisation de solvants et des étapes de purification (66)(67). La purification des matières premières ou du LI fini est primordial car même quelques impuretés peuvent changer les propriétés du LI (66). Par exemple une quantité d'halite de plus de 0,1% peut inactiver des enzymes (lipase) normalement actives dans le LI (68). Une des impuretés les plus classiques et gênantes est l'eau. (68). En effet, comme les LI sont constitués d'ions, ils interagissent très bien avec l'eau. Les interactions avec l'eau changent entièrement les propriétés des LI, les rapprochant davantage des solutions ioniques (66). Les LI couvrent une vaste gamme de propriétés grâce à la panoplie importante d'anions et de cations possibles pour leur formulation (66)(67). Ils trouvent donc

des applications dans de nombreux domaines dont l'électrochimie, le traitement de biomasse, l'extraction et la catalyse (67)(69)(70).

Les liquides ioniques les plus populaires pour la production de 5-HMF sont le chlorure de 1-alkyl-3-méthylimidazolium (le chlorure de 1-butyl-3-méthylimidazolium (BMIMCl) et le chlorure de 1-éthyl-3-méthylimidazolium (EMIMCl)) même si d'autres LI sont également testés comme le chlorure ou le bromure de tétrabutylammonium (71). L'utilisation de ces liquides est fort intéressante car ils assurent une bonne sélectivité (+de 90% en système optimisé (57)) et une grande pureté du produit. Ils offrent aussi un milieu polaire capable de stabiliser les complexes D-glucose-métaux favorables à l'isomérisation (15). Le EMIMCl offre également une bonne solubilité des saccharides et permet la déshydratation du D-fructose sans ajout de catalyseur pour un rendement de près de 40% en 3h à 100°C (22)(72). Les LI peuvent aussi être utilisés en système biphasique. Ainsi l'acétate d'éthyle permet de récupérer sélectivement le 5-HMF dans du BMIMCl car le BMIMCl est très peu soluble dans l'acétate d'éthyle (55)(73). De plus les LI sont réutilisables, du EMIMCl ayant servi à la conversion de cellulose en 5-HMF peut être séché et réutilisé au moins trois fois sans perte de rendement (51). L'étape de séchage est importante car la réaction de déshydratation libère de l'eau et que cette présence d'eau dans le LI nuit à la déshydratation des monosaccharides (32)(74). Néanmoins l'application des LI à l'état industriel reste délicate en particulier à cause de leur coût important et des difficultés de séparation du LI et du 5-HMF (57)(68).

1.6 Les solvants eutectiques profonds

Contrairement au LI, les solvants eutectiques profonds (SEP) sont un mélange de deux molécules distinctes (ou plus). Ils tirent leur nom des mélanges eutectiques, c'est-à-dire un mélange de plusieurs composés dont la température de fusion des molécules pures est plus importante que celle du mélange comme le montre la **Figure 7**. Cette caractéristique de la matière est connue depuis longtemps mais ce n'est que récemment que l'on exploite cette propriété pour créer des milieux de réaction alternatifs aux LI (70). Il est à noter que de nombreux SEP présentent davantage une transition vitreuse qu'un vrai point de fusion, en particulier quand le changement d'état a lieu à basse température (75)(76).

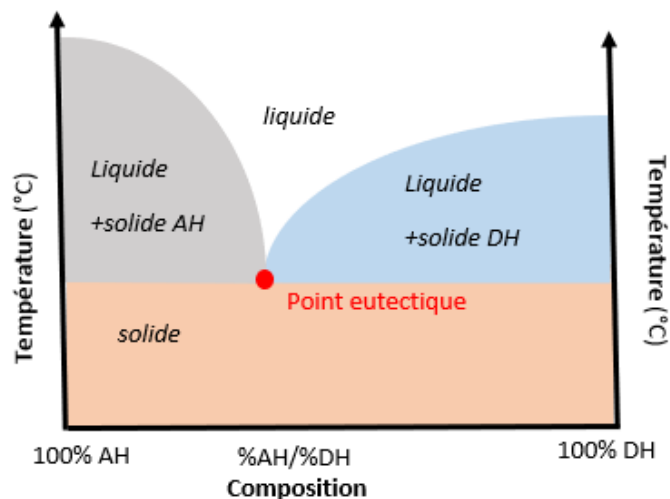


Figure 7 : Diagramme de phase d'un mélange à deux composants AH (accepteur d'hydrogène) et DH (donneur d'hydrogène) permettant d'illustrer le concept de point eutectique.

Les SEP sont donc issus du mélange de deux composés chimiques capables d'interagir via des ponts hydrogène. En fonction de la nature de ces composés chimiques, 4 classes de SEP sont définies. Les première, deuxième et troisième classes se composent d'un accepteur d'hydrogène qui est souvent un sel d'ammonium quaternaire (65)(66). Le chlorure de choline (ChCl) est largement utilisé comme sel d'ammonium quaternaire car il est bon marché, biodégradable, peu toxique et forme un SEP avec énormément de métabolites secondaires (77)(65). Cet accepteur d'hydrogène est combiné avec un sel métallique (ex : $ZnCl_2$, $SnCl_2$) dans le cas de la première classe, un sel métallique hydraté (ex : $CrCl_3 \cdot 6H_2O$) dans le cas de la deuxième classe et un composé avec une fonction donneuse d'hydrogène (ex : une amide, une amine, un acide carboxylique ou un alcool) dans le cas de la troisième classe. La dernière classe est constituée d'un composé donneur d'hydrogène et d'un sel métallique comme accepteur d'hydrogène (65)(66). La troisième classe est la plus communément utilisée. Quand les deux composés sont séparés, leur cohésion respective est assurée par des forces électrostatiques (11). Lorsqu'ils sont rassemblés, ces forces sont réduites par la formation de ponts hydrogène et par la présence d'interactions de Van der Waal (dans une moindre mesure) entre les deux composés. Plus précisément, le donneur d'hydrogène complexe l'anion de l'accepteur, entraînant une délocalisation des charges (63)(70)(78). L'organisation du solide s'en trouve perturbée ce qui entraîne la diminution du point de fusion du mélange (63)(70). Ce concept est illustré à la **Figure 8**. Le donneur d'hydrogène est l'acide oxalique et l'accepteur d'hydrogène est le ChCl. Quand les deux composés sont mélangés, le Cl^- du ChCl interagit avec l'hydrogène des fonctions carboxyliques de l'acide oxalique. Il en résulte deux ponts hydrogène qui sont à la base de l'unité du SEP. Ces interactions ponts hydrogène sont le plus souvent mises en évidence par résonance magnétique nucléaire 2D (77).

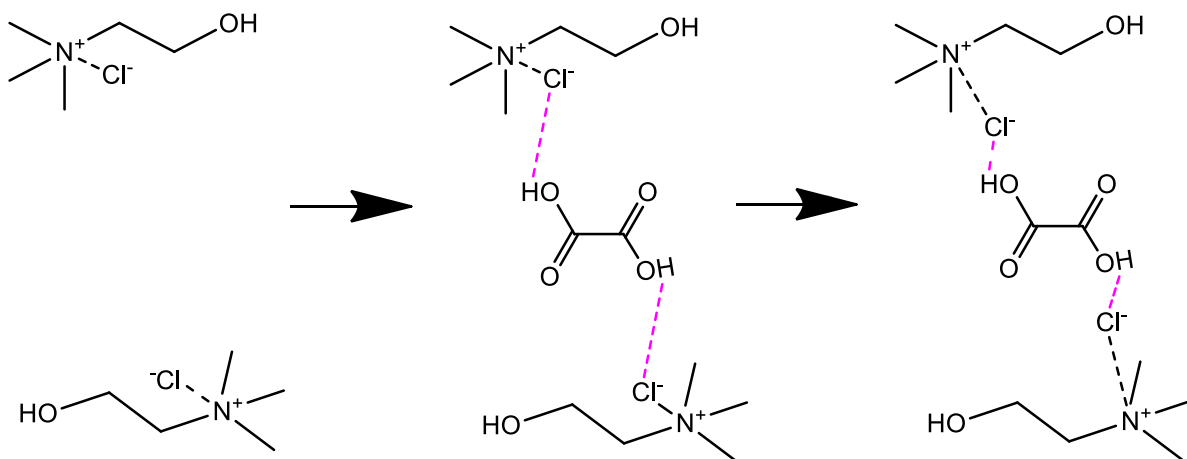


Figure 8 : Formation de ponts hydrogène (---) dans un SEP à base de ChCl (accepteur d'hydrogène) et de l'acide oxalique (donneur d'hydrogène) (66).

Au plus les composés du SEP sont capables de former des ponts hydrogènes, au plus le SEP est stable et se forme facilement (77). Le nombre de ponts hydrogène formés dépend du nombre de fonctions donneuses et accepteuses d'hydrogène ainsi que de l'organisation spatiale de la molécule (77). Par exemple, le ChCl peut former des ponts hydrogène avec deux fonctions donneuses d'hydrogène (77). D'où le fait que le point eutectique d'un SEP à base de ChCl est souvent atteint pour un ratio molaire de ChCl : fonction donneuse d'hydrogène de 1:2 (76). Il est possible de mélanger les composés dans des proportions autres que celle du point eutectique, donnant un solvant dont le point de fusion est réduit sans être minimal (65). Ne pas respecter les proportions eutectiques permet de jouer sur d'autres caractéristiques du milieu affectées par la composition et ainsi de mieux adapter le milieu à son utilisation.

Certains composants des SEP sont hygroscopiques, comme le ChCl qui s'hydrate facilement à l'air ambiant. Il faut donc veiller à sa bonne conservation ou à le sécher avant utilisation car les formes hydratées des composés ne donnent pas spécialement un SEP identique à celui à base des formes anhydres (66). En effet, l'eau intervient dans la formation du SEP et entre en compétition pour former des ponts hydrogène. Comme l'eau est fortement polarisée, elle peut jouer le rôle de donneur ou d'accepteur d'hydrogène (66). La présence d'eau diminue souvent la température de fusion, diminue la viscosité, impacte peu la densité et accélère la formation du SEP (25)(77)(79). La proportion d'eau dans un SEP influence aussi la solubilité des composés en modifiant la polarité du milieu (80). Ainsi le rutoside (flavonoïde) est plus soluble dans un mélange de D-glucose: ChCl en proportion molaire 2:5 avec 5% (presque 0,4mol/L) d'eau et le carthamine (pigment rouge) est plus soluble dans le même mélange contenant 10% d'eau (plus de 0,006mol/L) (77)(78)(80).

Les SEP se distinguent des LI au niveau de leur composition chimique mais présentent des caractéristiques physiques assez proches (81). Ils ont une faible pression de vapeur, ils sont peu inflammables, plus denses que l'eau, plutôt visqueux et ont un faible point de fusion (82). A l'instar des LI, les SEP couvrent une large gamme de propriétés car il existe de très nombreuses combinaisons de donneurs et d'accepteurs d'hydrogènes à mélanger dans des ratios variables. Les SEP sont donc moyennement à fortement visqueux à température ambiante, autrement dit beaucoup plus que les autres solvants mais moins que les LI (11)(75). Cette forte viscosité est liée à la force des ponts hydrogènes entre les composés (11). Les solvants peu visqueux sont préférables car ils facilitent les transferts de masses et sont moins difficiles à manipuler. L'ajout de glycérol, d'eau, d'acide lévulinique ou de phénol ainsi que l'application d'une température élevée réduit la viscosité (65)(78). Ainsi, un SEP ChCl: glucose en proportion molaire 1:1 possède une viscosité de 34400cP à 50°C (78). Augmenter la température à 70°C diminue la viscosité à 4470cP et un SEP ChCl: glucose: glycérol (2:1:1) à 50°C a une viscosité de 930cP (78). Ensuite, par définition le point de fusion des SEP est abaissé. En fonction des composés du SEP et des ratios, la température de fusion est plus ou moins abaissée. Par exemple, pour un SEP de ChCl: urée en ratio molaire 1:1, la température de fusion est de 50°C alors que en ratio 1:2 elle est de 12°C et que un SEP composé de ChCl: acide adipique en rapport molaire 1:1 a une température de fusion de 85°C (11). Malgré cette diminution du point de fusion la plus part des SEP restent solides à température ambiante.

Les SEP présentent certains avantages sur les LI. Premièrement ils sont moins chers car les matières premières sont meilleur marché (69)(70) Ensuite, les SEP sont plus faciles à produire que les LI et moins sensibles à la pureté des composés (70). Il existe plusieurs façons de préparer des SEP. La plus commune consiste à chauffer les composés (souvent des poudres) à température requise sous agitation (70). Contrairement au LI, certains SEP sont parfaitement biodégradables, non bioaccumulable et non toxiques (70). Ces SEP appartiennent en général à une autre classe de MFTF proche des SEP. Il s'agit des solvants eutectiques profonds naturels (SEP naturel) (63). Les SEP naturels sont issus du mélange de molécules naturellement présentes dans le monde vivant, comme des acides organiques, de la bétaine, de la choline, des glucides, des acides aminés, etc. (65)(77)(80). Ces solvants joueraient un rôle important dans le métabolisme des organismes vivants en servant de solvant alternatif à l'eau (63). Ce concept permet d'expliquer le stockage et le transport de molécules peu solubles dans l'eau (des pigments (80), etc.) et la possibilité de phase liquide en condition extrême de froid ou de sécheresse (77). Comme les SEP naturels sont composés de molécules considérées comme non toxiques, la tentation est grande de considérer qu'ils sont aussi non-toxique. Néanmoins, il s'agit d'être vigilant avec la toxicité des produits car elle n'est pas toujours identique pour un composé pur, en solution aqueuse ou en SEP (65)(83). En effet, une étude menée sur les Artémies (*Artemia salina*

Leach) montre une toxicité d'un SEP à base de ChCl et de glycérine alors que les deux composés en solution ne présentent aucun danger (83). Il n'est cependant pas clairement défini si cette toxicité est due à une interaction entre les composés dans le SEP, à une augmentation de la viscosité ou à un manque d'oxygène (83).

Comme les LI, les SEP trouvent des applications dans de nombreux domaines. Grâce à leur grande conductivité ionique, ils sont employés en électrochimie où ils se retrouvent principalement comme solvant pour la galvanoplastie (80)(81). Leur capacité à créer des ponts hydrogène leur permet de bien solubiliser de nombreux composés dont les saccharides et ils peuvent donc servir de solvant d'extraction (70). Il est également possible d'utiliser les SEP pour traiter des polysaccharides dans des étapes de délignification et d'extraction de la cellulose (65). En pharmacie ils sont employés pour solubiliser des molécules pharmaceutiques (ibuprofène, aspirine, etc.) et former des milieux concentrés avec des molécules peu solubles dans l'eau (83). Les SEP sont également utilisés comme milieux pour des réactions catalysées par des enzymes. Finalement ils ont aussi des applications comme milieu de synthèse (production de 5-HMF, biodiesel, etc.) (66)(70)).

Production de 5-HMF dans des solvants eutectiques

Tous les SEP ne sont pas aptes à déshydrater les saccharides en présence de n'importe quel catalyseur, il s'agit donc de choisir un SEP adapté à la réaction de déshydratation. Les SEP les plus populaires pour la production de 5-HMF sont à base de ChCl et d'acide carboxylique. Le ChCl assure la présence d'ion chlorure et l'acide carboxylique joue le double rôle de composant du milieu et de catalyseur de déshydratation (65).

Hu et al. (55) déshydratent du D-fructose dans un solvant eutectique composé de ChCl et d'acide citrique pendant 1h à 80°C. Le rendement obtenu est de 76% pour une sélectivité de 83,3% (55). De plus, il est observé que le 5-HMF ne se dégrade pas dans ce milieu à 80°C (55). Par contre, à plus haute température (120°C) dans du ChCl: acide citrique en proportion molaire 7:3, le 5-HMF se dégrade et après 24h, il ne reste que 50% du 5-HMF initial (53).

Matsumiya et al. (84) déshydratent du D-glucose dans un solvant eutectique composé de dihydrogénocitrate de choline et d'acide glycolique en proportion molaire 1:1 en présence d'acide borique pendant 4h à 140°C pour un rendement en 5-HMF de 60% (84). Le traditionnel ChCl est remplacé par le dihydrogénocitrate de choline, car dans les mêmes conditions, il ne permet pas de dépasser 5% de rendement. Cette piètre performance est sans doute due à la dégradation du SEP à base de ChCl, formant de l'HCl ce qui diminue fortement le pH et favorise la production d'humine. Divers acides organiques (oxaliques, salicylique, malique, maléique, glycolique et succinique) ont été testés. Matsumiya et al. (84) considèrent que l'acidité des différents acides organiques pourrait expliquer la variation de rendements, un meilleur rendement étant obtenu avec des acides ayant un

pKa élevé (acide faible) mais tout de même inférieur à 4 (84). Les acides faibles permettent de diminuer la quantité de protons présente dans le milieu et d'augmenter la sélectivité de la réaction (84).

Zhang et al. (85) s'intéressent à la déshydratation du D-fructose dans un SEP complètement différent composé de EMIMCl: alcool 10:20 (v/v) avec le chlorure de *N*-méthyl-2-pyrrolidone comme catalyseur (85). Ils montrent que les alcools capables de réaliser des ponts hydrogène forts avec le EMIMCl diminuent les interactions du SEP avec les monosaccharide et que moins d'interactions entre le SEP et le monosaccharide réduisent les chances de déshydratation (85). Les alcools linéaires sont donc plus efficaces pour catalyser la déshydratation quand ils sont peu polaires (c'est-à-dire quand ils ont une longue chaîne) (85). Dans le cas des alcools ramifiés au plus il y a de ramifications au plus l'encombrement stérique est important et au plus il est efficace pour déshydrater le D-fructose (85). Le meilleur alcool testé est l'isopropanol qui offre un rendement de 73,93% en 1h à 25°C.

Les SEP peuvent aussi être utilisés en système biphasique (78)(79). Zuo et al. (79) travaillent avec un SEP D-fructose: ChCl en proportion molaire 1:4 avec de HCl dilué en système biphasique avec de l'acétonitrile (79). Le rendement obtenu est de 90,3% à 100°C en 4h. De plus, en fin de réaction, le ChCl peut être récupéré par cristallisation tant que la quantité d'humine n'est pas trop importante (79). En effet, après 6 cycles de réaction, la quantité d'humine est suffisante que pour créer un SEP avec le ChCl, l'empêchant de cristalliser (79).

Le plus gros problème dans la production de 5-HMF en LI ou en SEP est d'arriver à récupérer et à purifier le 5-HMF (57)(68). Les LI et les SEP forment des ponts hydrogène avec le 5-HMF, assurant sa stabilité mais compliquant son extraction (10)(86). Les ponts H se forment surtout entre le OH du 5-HMF et l'anion du LI (86). Un système biphasique permet d'extraire le 5-HMF du milieu réactionnel et de l'obtenir à haute pureté. L'acétate d'éthyle est souvent sélectionné car il est peu toxique et il est plus facile d'y récupérer le 5-HMF en comparaison aux autres solvants (53). Il a un coefficient de partition de 0,46 avec le SEP ChCl: acide citrique en proportion molaire 1:1 mais ce coefficient de répartition de phase du 5-HMF varie avec la quantité de ChCl (10)(53). Cependant récupérer le 5-HMF en phase organique n'est que l'étape d'extraction, il faut ensuite encore arriver à séparer le 5-HMF de cette phase organique. La purification commence souvent par un passage sur colonne de silice pour récupérer les impuretés (BMIMCl, acide organique, etc.) et est suivi d'une distillation (87)(57). La distillation se fait sous vide pour les solvants à haut point d'ébullition (DMSO) afin de ne pas dépasser la température de dégradation et d'ébullition du 5-HMF (114°C-116°C) (49). Les solvant à haut point d'ébullition requiert aussi davantage d'énergie pour être évaporés que ceux à plus faible point d'ébullition comme le MIBC ou l'acétate d'éthyle (52)(49). Finalement, le 5-HMF peut être cristallisé pour augmenter davantage la pureté (57). Un brevet permettant de récupérer le 5-HMF dans un solvant à point de fusion inférieur à -50°C par cristallisation a été déposé par Stalhberg (88).

1.7 Les catalyseurs

L'utilisation de catalyseurs favorisent la production de 5-HMF et améliorent la sélectivité de la réaction. Ils sont essentiels quand le glucide de départ est le D-glucose et quand la température de travail est faible (90°C)(21). Il existe deux types de catalyseurs distincts : ceux catalysant l'isomérisation du D-glucose et ceux déshydratant les monosaccharides (9)(15).

Au niveau industriel, le D-glucose est isomérisé en D-fructose par des catalyseurs enzymatiques (25). Le D-fructose obtenu est ensuite déshydraté en 5-HMF. Avoir recours à l'isomérisation enzymatique permet d'atteindre une bonne sélectivité mais complique le système en forçant un découplage des étapes d'isomérisation et de déshydratation (15). Deux exemples de production de 5-HMF à partir de D-glucose isomérisé par la voie enzymatique sont proposés par Simeonov et al. (71) et Grande et al. (89). Ce procédé est néanmoins favorisé au niveau industriel car les deux étapes n'ont pas besoin d'être menées par la même industrie.

Certaines bases de Bronsted (NaOH, Na₂CO₃, etc.) et acides de Lewis peuvent aussi catalyser l'isomérisation (26). Les bases de Bronsted offre une déshydratation peu sélective du D-glucose vers le D-fructose (19). Au contraire certains acides de Lewis parviennent à isomériser le D-glucose de façon plus sélective. Les acides de Lewis sont en général capables de se complexer au D-glucose favorisant l'ouverture du cycle et les transferts de protons (15). Les acides de Lewis utilisés pour l'isomérisation se composent souvent d'un cation métallique, combiné soit à un ion chlorure (catalyseur homogène) (9), soit fixé à un support comme la zéolite (15)(52), les carbènes *N*-hétérocycliques, les résines (Amberlyst 15, Amberlite IR400, etc.), les oxydes de graphène, etc. (catalyseurs hétérogènes) (24)(26)(54)(90). Les acides de Lewis homogènes les plus communément utilisés sont les chlorures de chrome (CrCl₂, CrCl₃) (22)(51), les chlorures d'étain (SnCl₄, SnCl₂) (74), la chlorure d'aluminium (AlCl₃) (22)(28)(74), les chlorures de fer (FeCl₂ et FeCl₃) (22), les chlorures de cuivre (CuCl₂ et CuCl₃) (22) et les chlorures de zinc (ZnCl₂) (91) (22). Tous ne donnent pas de bons résultats car ils ne sont pas tous capables de complexer le D-glucose et d'assurer une réaction sélective. Le CrCl₂ et le CrCl₃ (acide de Lewis plus fort) sont souvent retenus comme les plus efficaces pour la déshydratation du D-glucose (51)(90). Le CrCl₂ permet un rendement en 5-HMF de 70% à partir de D-glucose à 100°C durant 3h dans du EMIMCl, alors que les autres catalyseurs n'atteignent pas les 20% dans les mêmes conditions (22). Le CuCl₂ permet de convertir le D-glucose mais catalyse davantage l'oxydation que l'isomérisation menant à l'obtention de nombreux produits de réhydratation (22)(92). Les acides de Lewis adoptent des formes variables et plus ou moins actives en fonctions du pH et du milieu. Par exemple, le CrCl₂ fixe en LI chloré, un ou deux chlore supplémentaire donnant du CrCl₃ et du CrCl₄ (92). Les catalyseurs peuvent également être combinés. La production de 5-HMF à partir de cellulose a été testée dans un système biphasique EMIMCl/MIBC à 120°C durant 8h (51). Dans ces conditions, un mixte de CrCl₂:

CuCl_2 en proportion molaire 0,17:0,83 permet un rendement en 5-HMF et en produit d'hydrolyse maximal de 65% contre moins de 10% pour les catalyseurs testés séparément (51). Finalement les catalyseurs peuvent aider à stabiliser le 5-HMF dans son milieu (22). Ainsi du 5-HMF en EMIMCl à 100°C peut être récupéré après 3h à 98% en présence de CrCl_2 mais seulement à 28% en absence du catalyseur (15). Néanmoins même si ils donnent de bons rendement les ions de chrome sont fort toxiques pour l'environnement.

Les catalyseurs types de la déshydratation du D-fructose sont des acides de Bronsted. Le plus souvent, il s'agit d'acides forts comme le HCl et le H_2SO_4 (28) car il sont bon marché et facilement accessible (29). Cependant une concentration en H_2SO_4 supérieur à 0,013 mol/L réhydrate le 5-HMF en acide lévulinique et favorise la production d'humine dans de la GVL à 130 °C en 2h (24). Le H_3PO_4 en revanche ne produit pas l'acide lévulinique même en concentration de 0,43 mol/L car l'acide n'est pas assez puissant pour enrayer la réhydratation (24). Des acide faibles peuvent aussi assurer la production de 5-HMF (93) sauf si il s'agit de déshydrater directement le D-glucose, dans ce cas les acides forts sont beaucoup plus efficaces même si ils ne permettent pas d'atteindre une bonne sélectivité (28). Comme pour les catalyseurs d'isomérisation, les fonctions acides des catalyseurs de déshydratation peuvent être fixées à un support pour former un catalyseur hétérogène.

Les formes hétérogènes des catalyseurs sont plus faciles à l'emploi, sont moins corrosives pour le réacteur et plus facile à recycler. La qualité du recyclage dépend de l'accumulation de coproduits, de la présence d'eau et du relargage du cœur métallique du catalyseur (=leaching) (26)(94). Les formes hétérogène permettent de fixer sur le même support un acide de Lewis et un acide de Bronsted permettant ainsi de catalyser les deux étapes (isomérisation et déshydratation) avec un seul et même catalyseur (15). Par exemple, du FePO_4 (acide de Lewis) et du H_3PO_4 (acide de Bronsted) tous deux attachés à de la silice (SiO_2) forment un catalyseur capable de déshydrater le D-glucose en 5-HMF dans un milieu eau-acétone 5:1 (v/v) à 160°C, pour un rendement maximal de 76,3% (95). Plusieurs points sont à ajuster lors de la formulation d'un catalyseur hétérogène permettant l'isomérisation et la déshydratation. Premièrement la proportion acide de Bronsted-acide de Lewis doit assurer une réaction sélective, rapide et avec un bon rendement. Les catalyseurs hétérogènes avec trop d'acide de Lewis forme un surplus de D-fructose qui ne peut être déshydraté sélectivement et réagit directement ou indirectement avec le 5-HMF et forme des humines (29)(44). Les catalyseurs hétérogènes avec une proportion plus importante d'acides de Bronsted fort offre donc une meilleure sélectivité à la réaction (29)(54). Ensuite, la forme du support inerte du catalyseur est très importante. Un carbène *N*-hétérocyclique présentant une structure permettant de limiter les interactions entre son cœur de chrome et le milieu permet d'obtenir des meilleurs rendements car comme le chrome interagit moins avec le milieu il peut davantage interagir avec le saccharide dont il doit assurer la déshydratation (96).

Ainsi, le rendement en 5-HMF passe de 62% à 81% en fonction de la forme du carbènes *N*-hétérocyclique, dans du EMIMCl ou du BMIMCl à 100°C durant 6h à partir de D-glucose (96). Le support ne doit cependant pas être trop encombré, sans quoi le monosaccharide n'atteint pas le centre réactif. Un MOF avec un centre zirconium accessible donne de meilleurs rendements en 5-HMF que des MOF dont le centre catalytique est moins accessible (45). Finalement les performances des catalyseurs hétérogènes sont améliorés quand un groupement supplémentaire permet l'adsorption du saccharide à proximité de la fonction catalytique (58). Par exemple, la présence d'un groupement OH sur le même carbone que le SO₃H facilite l'adsorption du D-fructose à côté du groupement SO₃H responsable de la déshydratation (58). Les deux acides (Bronsted et Lewis) peuvent aussi être utilisés ensemble sous leur forme homogène (28).

L'acide borique

L'acide borique (H₃BO₃) est retenu comme catalyseur d'isomérisation du D-glucose par la voie du 1,2 énediol (25). En facilitant la formation de D-fructose, il améliore les rendements en 5-HMF. Ainsi il permet d'obtenir un rendement en 5-HMF à partir du D-glucose de 42% dans du EMIMCl à 120°C en 3h contre moins de 5% en son absence (25). Contrairement aux autres acides de Lewis il est non métallique, bon marché, abondant et moins toxique pour l'environnement (15)(25). Le H₃BO₃ est capables de complexer de nombreuses molécules dont les saccharides, les diols vicinaux, les acides carboxyliques α-hydroxylé, les alditols, etc (97)(98). Les ligands les plus acides (pka faible) forment des complexes plus stables (98). Le H₃BO₃ peut aussi complexer une molécule d'eau et former un tétrahydroxyborate (B(OH)₄) présent à la **Figure 9** (97)(20). Le tétrahydroxyborate est connu pour former des complexes plus rapidement que son homologue B(OH)₃, même si les ester de borates cycliques engendrés sont identiques (20).

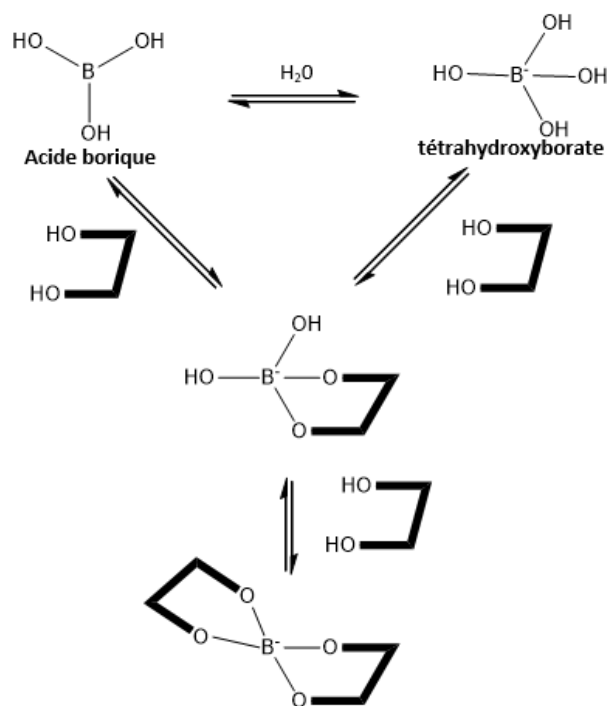


Figure 9 : Complexation du H₃BO₃ et du tétrahydroxyborate avec un diol vicinal (97).

Ces complexes trouvent de nombreuses applications dans la reconnaissance des monosaccharides (fabrication de capteurs) et comme catalyseur. C'est ainsi que Ståhlberg et al. (25) proposent que le H₃BO₃ sous sa forme tétrahydroxyborate isomérisent le D-glucose en se complexant aux oxygènes des carbones C-3 et C-4 du D-glucose. Cette complexation permet d'ouvrir le cycle de D-glucose et d'abaisser le niveau énergétique du 1-2,énediol et des autres intermédiaires d'isomérisation comme présenté à la figure **Figure 10** (25). La complexation peut aussi avoir lieu au niveau d'autres carbones que les C-3 et C-4, comme au niveau des carbones C-1 et C-2, ou des carbones C-4 et C-6 (20)(25)(97)(99). Le complexe formé au niveau des C-4 et C-6 est le complexe le plus stable (25). Par contre, aucun des deux autres complexes ne permettrait d'isomériser efficacement le D-glucose en D-fructose (99). Le D-glucose peut aussi complexer deux molécules de tétrahydroxyborate (48)(97) et le tétrahydroxyborate complexer deux molécules de D-glucoses (ou deux autres molécules) (98).

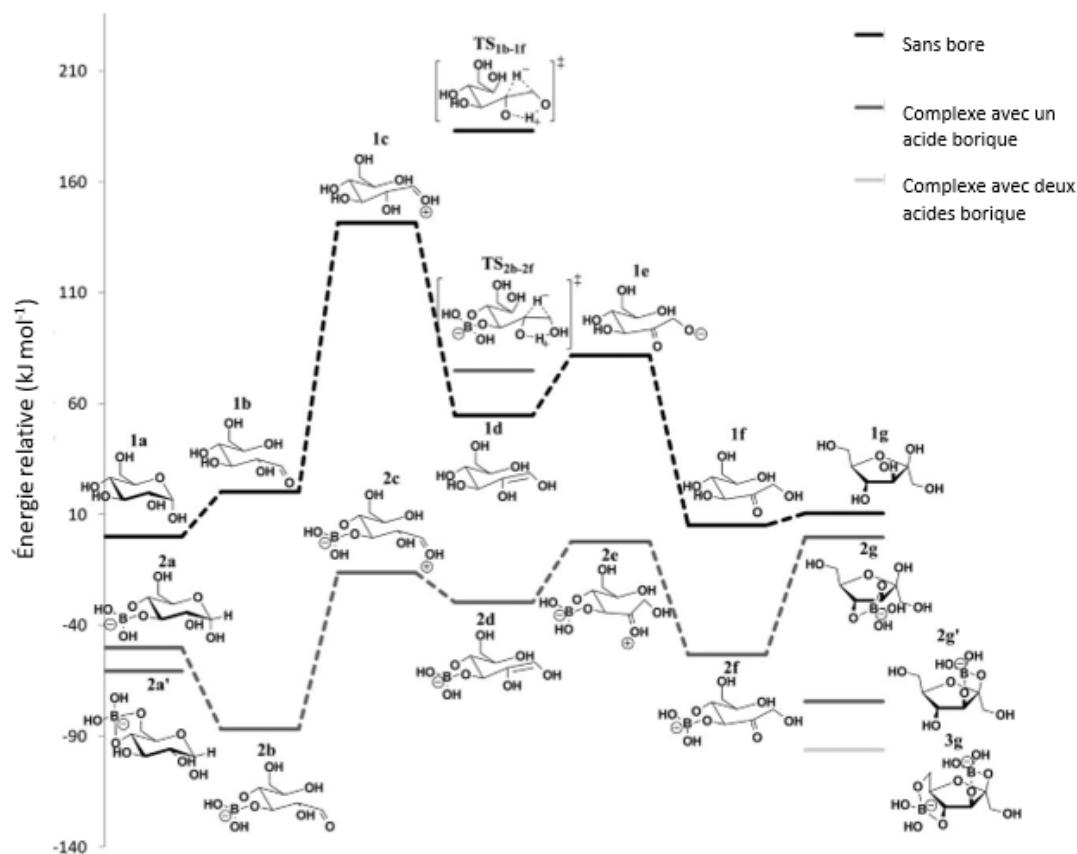


Figure 10 : Comparaison des niveaux énergétiques des intermédiaires d'isomérisation du D-glucose en D-fructose en présence et en absence du complexe au tétrahydroxyborate selon Ståhlberg et al. (25).

Le complexe tétrahydroxyborate-glucide permet d'atteindre un pH plus faible que le H_3BO_3 seul et aide à la déshydratation du D-fructose (48). Ainsi un système biphasique solution aqueuse/MIBC 1/4 (v/v) à 30% massique de D-fructose et 100g/L de H_3BO_3 permet un rendement en 5-HMF d'une vingtaine de pourcent et un taux de conversion de plus de 40% à 150°C en 45min (48). La dégradation du 5-HMF en acide formique et lévulinique permet au pH de ne pas remonter trop vite au fur et à mesure que le D-fructose est consommé (48). L'ajout de NaCl acidifie davantage le milieu, sans doute en stabilisant les complexes borate-fructose chargés, ce qui a pour conséquence d'améliorer le rendement à 46%. Cette augmentation s'explique aussi par un effet salting-out (48). Par contre, le H_3BO_3 et le tétrahydroxyborate complexent plus facilement le D-fructose que le D-glucose, sans doute car il s'associe plus facilement avec les furanose et que le D-fructose apparaît davantage sous forme furanose (25)(48)(97). Lorsque deux tétrahydroxyborates complexent un D-fructose ils le rendent inapte à la déshydratation (25). Le H_3BO_3 peut aussi être utilisé comme co-catalyseur avec le $CrCl_2$, le $CrCl_3$ (74) ou l'acide phosphotungstique ($H_3PW_{12}O_{40}$) (32)(100).

Finalement des dérivés du H_3BO_3 , les acides boroniques ($R-B(OH)_2$) peuvent aussi servir de catalyseur. A l'instar du H_3BO_3 , ils peuvent s'hydrater en $R-B(OH)_3$ et former des complexes avec de nombreuses molécules mais seulement en proportion 1:1 (20). Les acides boroniques plus acides arrivent à former

des complexes plus stables (72)(98). L'isomérisation du D-glucose dépend du faible pka de l'acide boronique mais aussi surtout des caractéristiques stériques de l'acide (72). Ainsi, l'acide 2,6 diméthyle phényl boronique est beaucoup moins efficace (3% de rendement dans du EMIMCl à 100°C en 30minutes) que le 2 méthyle phényl boronique (12% de rendement) car la double fonction méthyle « bloque » l'accès au bore (72) (**Figure 11**, 1 et 2). Lukamto (72) travaille avec le catalyseur 3,5 dinitrofluorométhyle phényl boronique (**Figure 11**, 3) dans du EMIMCl à 100°C. Ce catalyseur doit franchir une barrière énergétique importante pour se complexer au diol vicinal *trans* car, se faisant, il force le cycle pyranose à se tordre. Il semblerait néanmoins que cette distorsion force le cycle pyranose à s'ouvrir et favorise sa déshydratation. Ainsi le rendement en 5-HMF à partir de D-glucose (2 liaisons *trans*) est bien supérieur à celui effectué à partir de mannose (1 liaison *trans*) ou d'aloose (0 liaison *trans*) (50% contre respectivement 37% et 5%) (72). Cette hypothèse permet aussi d'expliquer pourquoi la complexation du tétrahydroxyborate en position C-1 C-2 *cis* du D-glucose ne permet pas d'ouvrir le cycle pyranose contrairement au diol *trans* C-3 et C-4 (72). Cependant comme la complexation en position *trans* est énergétiquement défavorable, il est proposé que l'acide boronique interagisse d'abord avec les OH des C-4 et C-6 du D-glucose, puis se repositionne en C-3 et C-4 (72).

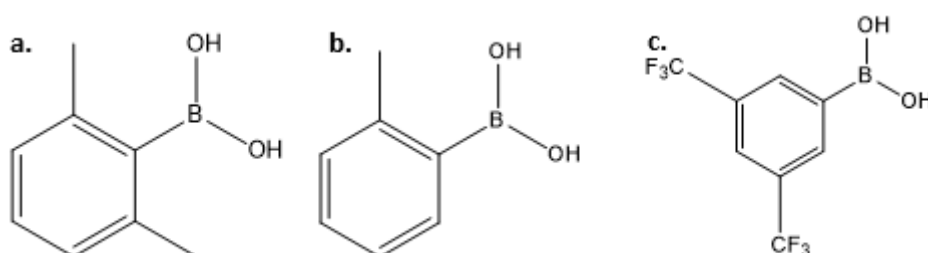


Figure 11 : Structure chimique du a. 2,6 diméthylphénylboronique, b. 2-méthylphénylboronique et c. 3,5-dinitrofluorométhylphénylboronique.

1.8 Les matières premières

Actuellement le 5-HMF est principalement obtenu à partir de D-fructose (57). Malheureusement le prix d'achat du D-fructose est élevé et représente un gros coût dans la production (8). Arriver à produire du 5-HMF à partir de cellulose (voir de biomasse cellulosique) serait plus intéressant et propulserait le 5-HMF encore plus haut dans les plateformes d'intérêt (51). En effet, la cellulose est abondante, bon marché et renouvelable. Seulement, produire du 5-HMF à partir de cellulose nécessite l'hydrolyse préalable de la cellulose en D-glucose, puis l'isomérisation du D-glucose en D-fructose et finalement la déshydratation du D-fructose en 5-HMF. Il existe néanmoins des exemples de conversion de la cellulose en 5-HMF. Par exemple, dans un système DMA: EMIMCl en proportion massique 2:3 avec du LiCl, de HCl et du CrCl₂ le rendement à partir de cellulose est de 54% à 140°C durant 2h (101). La production de 5-HMF, directement à partir de biomasse cellulosique (déchet alimentaire, résidu de

végétal, etc.) est un défi encore plus grand que la production à partir de cellulose puisqu'il faut arriver à hydrolyser une cellulose (40-50%) en interaction avec de la lignine (15-30%) et de l'hémicellulose (25-30%) (15)(29). Dans un système DMA: EMIMCl en proportion massique 2:3 avec du LiCl, de HCl et du CrCl₃ et en partant de paille, le rendement en 5-HMF est de 48% après 2h à 140°C (101). D'autres polysaccharides ont aussi été testés pour produire du 5-HMF, comme par exemple l'amidon, l'inuline (un polymère de D-fructose (65)(52)) ou encore le saccharose (9). Cependant ce travail ne traite que de la synthèse de 5-HMF à partir du D-glucose (le monosaccharide issu de l'hydrolyse de la cellulose).

1.9 Les paramètres influents

Plusieurs paramètres jouent sur l'efficacité de la déshydratation des saccharide : la concentration en glucide, la concentration en eau, le couple température-temps, la composition du milieu, le catalyseur, etc. De plus il peut exister des corrélations entre ces différents facteurs. Premièrement la concentration initiale en glucide influence la réaction. Idéalement, elle devrait être maximale (égal à la solubilité du glucide dans le milieu), seulement une forte concentration de monosaccharide entraîne une plus grande probabilité de condensation et de formation d'humine (9)(49). Ensuite l'eau permet d'augmenter la solubilité du D-glucose dans les solvants organique mais nuit parallèlement à la déshydratation et à la stabilité du 5-HMF. Dans les LI avec du H₃BO₃ comme catalyseur, il a été montré que 5% d'eau n'affectait pas le rendement ni la sélectivité mais que à plus de 30% la réaction ne se faisait plus du tout (25). La température a un gros impacte sur la réaction. Il s'agit de trouver une température d'une part assez élevée pour obtenir un rendement et une sélectivité maximales dans un temps minimal et d'autre part assez faible pour ne pas trop favoriser la polymérisation et la réhydratation (60)(74). Travailler à faible température permet aussi de réduire la consommation énergétique et d'augmenter la durée de vie des catalyseurs (102). En général, la réaction est menée dans une gamme de température allant de 80°C à 180°C. Finalement, non seulement la température influence la réaction mais le mode de chauffage aussi. Ainsi l'utilisation du microonde plutôt que du bain à huile permet d'augmenter le rendement en 5-HMF à partir de D-glucose de 45% à 67% (5minutes à 120°) et de 48% à 71% (30 secondes à 140°C) dans du BMIMCl en présence de CrCl₃ (73).

2. Mise en contexte

2.1 Exposition du contexte

La production de 5-HMF à partir de D-fructose dans des MFTF à 90°C a été étudiée (103). Comme le solvant utilisé pour la déshydratation ne respecte ni les proportions ni la température permettant d'être au point eutectique, l'appellation milieu à faible température de fusion (MFTF) est préféré à solvant eutectique profond (SEP). Le solvant se compose de ChCl et d'un acide organique en rapport molaire de 4:1 ainsi que de 15% d'eau (103). Le rapport 4:1 permet d'améliorer le rendement et la sélectivité en 5-HMF. En effet, dans un MFTF acide maléique: ChCl 1:1 le rendement et la sélectivité sont moins de 70% alors qu'ils atteignent 80% en rapport 4:1. Le D-fructose se déshydrate mieux en présence d'un acide organique avec un faible pKa et d'une conformation rapprochant deux fonctions carboxyliques (103). L'acide organique proposé donnant le meilleur rendement est l'acide maléique (pKa=1,83), permettant un rendement en 5-HMF de 79,23% en 1h (103). Partant de cette étude la production de 5-HMF a été évaluée dans des conditions similaires à partir de D-glucose.

2.2 Pré-tests

En présence seul de ChCl et d'acide carboxylique, le D-glucose, contrairement au D-fructose, ne se déshydrate pas en 5-HMF. Un catalyseur d'isomérisation est nécessaire. L'acide borique (H_3BO_3) a été sélectionné comme catalyseur car il s'agit d'un des catalyseurs homogènes les moins toxiques pour l'environnement, faciles d'accès et bon marché. La proportion molaire entre le H_3BO_3 et l'acide carboxylique de 1:1 assure un rendement et une sélectivité accrue pour les acides tartrique et maléique. Comme le H_3BO_3 est présent en proportion non négligeable et qu'il est capable de former un SEP avec le ChCl, il est supposé qu'il entre aussi dans la formation du MFTF (104). Des tests préliminaires ont mis en évidence que les acides organiques alpha hydroxylés (acide glycolique, acide lactique, acide tartrique, acide malique et acide citrique) ainsi que l'acide oxalique assurent de meilleurs rendements en 5-HMF (+20% en 1h à 90°C). Tandis que les autres (acide acétique, acide formique, acide succinique et acide propionique) offrent moins de 2% de rendement. L'acide maléique permet un rendement faible de 5% mais possède une sélectivité de 20% comparable aux acides avec un rendement de 20%.

2.3 Objectifs

Ce travail a pour objectif général d'étudier le mécanisme de déshydratation du D-glucose dans un milieu à faible température de fusion composé de chlorure de choline et d'acide organique en présence de H_3BO_3 . Cet objectif regroupe 4 volets de recherche.

- 1) Premièrement, il s'agit de mieux comprendre le rôle joué par les acides organiques et d'identifier les raisons de leur capacité à déshydrater le D-glucose en 5-HMF. Pour ce faire, la

déshydratation est menée dans des MFTF à base de divers acides organiques dont la position de la fonction hydroxyle varie par rapport à la fonction carboxyle. La série d'acides envisagés reprend donc un acide non hydroxylé, un acide α -hydroxylé, des acides ortho, meta ou para hydroxylés, des acides dicarboxyliques de longueur de chaîne variable, etc.

- 2) Ensuite, la formation de complexes entre le H_3BO_3 , le D-glucose et certains acides carboxyliques est étudiée en 3 étapes.
 - a. D'abord, un test de compétition entre le D-glucose et le 1,2-dihydroxybenzène pour la complexation à l' est mis en place afin de démontrer l'importance du complexe D-glucose avec le H_3BO_3 dans la formation de 5-HMF.
 - b. Dans un deuxième temps, le H_3BO_3 est remplacé par un acide boronique (l'acide phénylboronique) pour mesurer l'impact sur la production de 5-HMF de l'utilisation d'un catalyseur capable de ne complexer que une molécule à la fois au lieu d'un catalyseur capable de se lier à deux molécules comme le fait le H_3BO_3 .
 - c. En dernier lieu, le H_3BO_3 est remplacé par un catalyseur d'isomérisation et de déshydratation incapable de former un complexe avec l'acide carboxylique (l'acide sulfanilique) afin de souligner la dépendance de la production en 5-HMF avec l'acide carboxylique dans le cas d'une réaction catalysée le H_3BO_3 .
- 3) Troisièmement ce travail cherche à identifier des intermédiaires de réaction ou des coproduits pouvant se former durant la déshydratation à l'aide d'une analyse RMN 2D-HSQC.
- 4) Finalement l'impact de la quantité d'eau dans le milieu sur la réaction est étudié en variant la quantité d'eau ajoutée dans deux MFTF.

3. Matériel et méthode

3.1 Produits

Composés du milieu:

acide 4-aminobenzènesulfonique +99% (TCI); acide benzoïque +99,5% (Roth ou Aldrich); acide borique 99,5-100,5% (Merck); chlorure de choline 99% (Acrôs organics); acide chloroacétiques +99% (Acs reagent Acrôs organics); acide citrique 99,4% (VWR chemicals); 1,2-dihydroxybenzène +99% (Sigma-Aldrich); acide 2,5-dihydroxybenzoïque 98% (Aldrich); acide 3,4-dihydroxybenzoïque +97% (Aldrich); D-(+)-glucose anhydre +99% (VWR); acide glycolique 98% (TCI); acide 3-hydroxybenzoïque 99% (Acrôs organics); acide 4-hydroxybenzoïque +99% (Aldrich); acide maléique (Sigma); acide malonique 99% (Alfa Aesar); acide oxalique anhydre 98% (Alfa Aesar); phénol (Sigma Aldrich); acide salicylique +99% (Sigma-Aldrich); acide succinique analytical reagent grade (Fisher chemical).

Dosage chromatographie liquide (HPLC):

D-(-)-fructose 99% (Acrôs organics); D-(+)-glucose anhydre +99% (VWR); 5-hydroxyméthylfurfural +99% (Sigma Aldrich); acide lévulinique 99% (Sigma Aldrich).

Dosage chromatographie gazeuse (GC):

acide acétique 99-100% (GPR Reclapur); anhydride acétique 99,3% (AnalaR Normapur); D-(-)-arabinose +99% (Fluka Analytical); 2-déoxy-D-glucose 99% (Acrôs organics); dichlorométhane stab 50ppm amylene, multisolvent HPLC ACS ISO UV-VIS (Scharlau); D-(+)- galactose +99% (Fluka Analytical); D-(+)-glucose anhydre +99% (VWR); D-(+)-mannose +99% (Fluka Analytical); 1 méthylimidazole 99% (Alfa Aesar); L-rhamnose monohydraté +99% (Fluka Analytical); tétrahydruroborate de sodium +98% (Aldrich); D-(+)-xylose +99% (Sigma aldrich) ; diméthylsulfoxyde 99% (Fisher chemical).

Analyse résonance magnétique nucléaire (RMN):

oxide de deuterium 99.96% (euriso-top); oxyde de deuterium oxide 99,9% D+ 0,75% massique de triméthylsilylpropanoate de sodium deutéré (Aldrich).

3.2 Méthode

Préparation des échantillons

Le milieu réactionnel se constitue de chlorure de choline, d'un acide carboxylique et de H_3BO_3 , d'acide sulphanilique ou d'acide phénylboronique en proportion molaire 4:1:1. La masse totale des trois constituants est de 2g. De l'eau est ajoutée, représentant 0%, 5% (0,1053g) ou 10% (0,2222g) massique du milieu. Le D-glucose représente 5% massique du milieu anhydre (0,1000g). Tous les composés du milieu (chlorure de choline, acide carboxylique, H_3BO_3 /acide sulphanilique/acide phénylboronique et eau) sont insérés en une fois dans le même tube soviel de 10ml. Le tube est ensuite mis à chauffer à température de réaction sous agitation magnétique jusqu'à l'obtention d'un milieu liquide. Le D-glucose est alors ajouté et le tube est placé au bain marie à 80°C (bain à eau) ou à 100°C (bain d'huile

de silicone) durant 1h sous une agitation de 300rpm pour permettre la réaction. Dans le cas où le milieu comprend 10% d'eau, le D-glucose est inséré en même temps que les autres composés et la réaction est directement démarrée. En présence de 10% d'eau le milieu se forme suffisamment rapidement (moins de 5minutes) que pour opérer ainsi. Après 1h au bain marie, la réaction est arrêtée par l'ajout de 5ml d'eau au tube. En absence de formation d'insolubles le milieu est directement dilué dans 100ml d'eau pour la suite des mesures en chromatographie liquide (HPLC). Dans le cas contraire, les insolubles sont d'abord écartés. Si les insolubles doivent être quantifiés, le milieu est filtré sous vide sur creuset filtrant de porosité 1-1.6µm. Le filtrat est ensuite dilué dans 100ml d'eau et le creuset filtrant est pesé après un séchage de 24h à l'étuve à 105°C. Si les insolubles ne sont pas être quantifiés, le tube est centrifugé à 2000rpm durant 10minutes. Le culot est nettoyé 3 fois à l'eau avec remise en suspension et cycle de centrifugation selon les mêmes modalités. Les surnageants sont rassemblés et dilués dans 100ml d'eau. Certains composés ne se dissolvant pas entièrement dans l'eau dans les concentrations utilisées (l'acide 2-hydroxybenzoïque, l'acide sulphanilique, l'acide benzoïque, l'acide 3-hydroxybenzoïque et l'acide 4-hydroxybenzoïque), ils se retrouvent avec les humines dans la partie insoluble. Finalement, les échantillons dilués sont microfiltrés sur filtre seringue en nylon de 0,45µm et stockés au réfrigérateur à -22°C jusqu'à analyse.

Dosage des produits de dégradation

La quantification des produits de dégradation se fait par HPLC, Agilent technologies 1200series. Les produits de dégradation sont élués sur une colonne HPX-87H Aminex (Biorad) de 300mm de long sur 7,8mm de diamètre portée à 45°C. La phase éluante est de l'acide sulfurique à 5mmol à débit de 0,6ml/min durant 60min. Le détecteur UV (Agilent technologies 1200series) est employé à 284nm (pour la détection du 5-HMF) et à 210nm (pour l'acide lévulinique). La concentration des produits de dégradation est calculée à partir d'une droite d'étalonnage externe à 7 points allant de 1g/L à 0,005g/L.

Dosage des monosaccharides

Les monosaccharides sont aussi quantifiés par HPLC, (Agilent technologies 1200series). Ils sont élués sur une colonne d'exclusion à échange d'ion, Ca Rezex tm RCM-monosaccharides (Phenomenex) de 300mm sur 7,8mm de diamètre avec de l'eau milliQ à débit de 0,6ml/min durant 60min. Le four de la colonne est à 80°C. Le détecteur évaporatif à diffusion de la lumière (Alltech 330) fonctionne à 40°C avec un flux de gaz de 0,8 L/min. La concentration en D-(+)-glucose et D-(-)-fructose est calculée à partir d'une droite d'étalonnage externe à 6 points allant de 2g/L à 0,1g/L. Le dosage HPLC ne permet pas de doser les monosaccharides dans tous les échantillons car certains des acides carboxyliques coéluent avec le pic de D-glucose. Suite à ce soucis, il a d'abord été vérifié que l'HPLC permet bien de mesurer la juste quantité de D-glucose quand l'acide carboxylique ne coélué pas à l'aide d'un MFTF à

base d'acide citrique. Ce premier point étant confirmé, deux pistes ont été envisagés pour doser le D-glucose dans les autres échantillons.

- 1) La première solution est de réaliser un dosage du D-glucose par GC. Le dosage GC ne permet pas de différencier le D-fructose du D-glucose. Néanmoins, cela ne devrait pas poser de problème puisque aucun D-fructose ne fut détecté en HPLC.

Le D-glucose doit être dérivatisé avant de passer en GC. L'échantillon est donc d'abord mélangé à un standard interne de 2-déoxy-D-glucose pour obtenir une concentration en 2-déoxy-D-glucose équivalente à celle du D-glucose. 400µl de mélange sont ensuite insérés dans un tube spécial, ainsi que 2 gouttes de NH₄OH 15M et 2ml de solution de NaBH₄ saturé dans du DMSO. L'échantillon est homogénéisé au vortex à chaque nouvel ajout de réactif. Le tube est placé 90minutes au bain marie à 40°C pour réduire les monosaccharides en alditols. A la sortie du bain, 0,6ml d'acide acétique glacial sont ajoutés, puis 0,4ml de 1-méthylimidazole et 4ml d'anhydre acétique. Après 15 minutes les alditols sont acétylés et la réaction est arrêtée par l'ajout de 10ml d'eau distillée. Les monosaccharides acétylés sont finalement repris dans 3ml de dichlorométhane et passés en GC (7890B, Agilent Technologies). L'injection se fait en mode splitless avec un volume de 0,5ml. La colonne est une HP-1 (Agilent technologies) de 30m de long, de 0,32mm de diamètre et ayant une épaisseur de phase de 0,25µm. Le programme de température commence à 120°C, la température monte à 220°C en 20minutes puis à 290°C en 6minutes et reste à 290°C durant. La méthode dure minutes. La phase éluante est l'azote. Le détecteur utilisé est un détecteur à ionisation de flamme (FID). La concentration en D-glucose des échantillons est calculée par rapport à la réponse d'un standard externe composé de D+ xylose, de L rhamnose, de D+ galactose, de D- arabinose, de D+ mannose, de D+ D-glucose et de 2déoxyD-glucose à 0,2 mg/ml.

Cependant la présence de H₃BO₃ dans les échantillons interfère avec les résultats (**Annexe, Tableau 4A**). En effet, le H₃BO₃ forme des borates capables de complexer les alditols perturbant par la suite la bonne acétylation (105). Les ions borates peuvent aussi provenir du NaBH₄ utilisé lors de la phase de réduction (105). En condition anhydre le borate peut être éliminé par évaporations successives du tri-méthyl borate formé après l'ajout de méthanol (105). Cependant l'utilisation du 1-méthylimidazole comme catalyseur d'acétylation et la grande quantité d'anhydre acétique (4ml) assurent une certaine tolérance à la présence de borates (105). Les échantillons ont donc été dilué davantage pour diminuer la concentration en H₃BO₃ et entrer dans la zone de tolérance au borate. Une concentration de 0,35g/L de H₃BO₃ dans le milieu semble acceptable pour doser du D-glucose fraîchement ajouté au milieu de réaction (**Annexe, Tableau 4A**). Malheureusement cette concentration ne permet pas de

doser correctement le D-glucose après 1h de réaction. De plus, la méthode ne permet pas de quantifier le D-glucose dans des échantillons trop dilués.

- 2) Une autre solution fut de précipiter l'acide carboxylique à l'aide de chaux (H_2CaO_2). Ainsi, après l'arrêt de la réaction par ajout de 5ml d'eau, de la chaux est ajoutée en même quantité molaire que l'acide carboxylique. Le tout est mis sous agitation pendant 10 minutes à température ambiante. Puis le tube est centrifugé à 4000rpm durant 10minutes. Le surnageant est récupéré, dilué et le D-glucose y est quantifié par HPLC. Cette possibilité n'a fait l'objet que d'un test avec l'acide oxalique.

La chaux permet de retirer l'entièreté de l'acide oxalique mais seulement $82,8\% \pm 0,6\%$ du D-glucose est quantifié **Figure 12**. Ce rapport peut sans doute être amélioré en faisant un lavage du culot de chaux. Cependant d'autres tests doivent être menés pour le confirmer et voir si cette option est envisageable pour d'autres acides carboxyliques.

Un tableau reprenant l'ensemble des échantillons testés et la possibilité d'y quantifier le D-glucose figure en **Annexe Tableau 5A**. Le rendement en 5-HMF, le taux de conversion du D-glucose et la sélectivité sont calculés comme suit :

$$\text{rendement en 5 - HMF} = \frac{\text{mole de 5 - HMF}}{\text{mole initiale D - glucose}}$$

$$\text{taux de conversion du D - glucose} = 1 - \frac{\text{mole finale de D - glucose}}{\text{mole initiale de D - glucose}}$$

$$\text{sélectivité} = \frac{\text{rendement en 5 - HMF}}{\text{taux de conversio du D - glucose}}$$

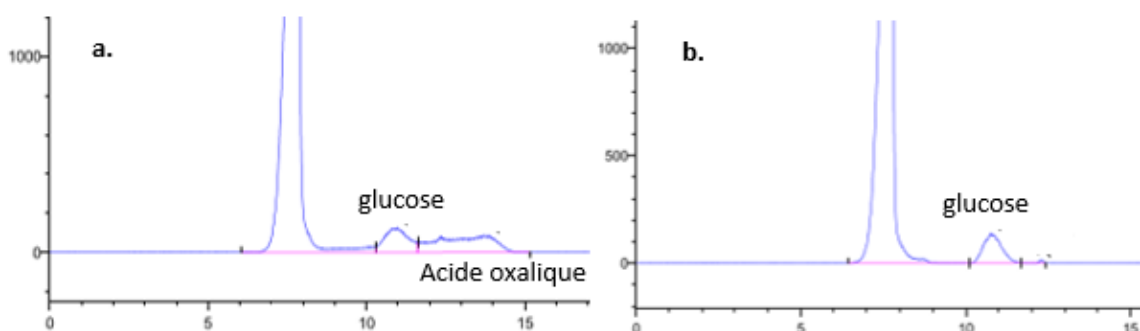


Figure 12 : a. graphe HPLC du D-glucose ayant réagi 1h à $80^{\circ}C$ dans un milieu $ChCl: H_3BO_3: \text{acide oxalique}$ (4:1:1)-10% d'eau b. graphe HPLC du D-glucose ayant été ajouté dans un milieu $ChCl: H_3BO_3: \text{acide oxalique}$ (4:1:1)-10% d'eau et dans lequel l'acide oxalique a été précipité à l'aide de chaux après réaction.

Résonance Magnétique nucléaire (RMN)

Les échantillons envoyés en RMN sont préparés selon le même mode opératoire que les autres sauf que l'eau utilisée pour la préparation du milieu est de l'eau deutérée. La quantité de D-glucose représente 0%, 5% (0,1g), 20% (0,4g) ou 40% (0,8g) massique du milieu sans eau. Après réaction (1h

ou 10minutes) le milieu est dilué dans de l'eau deutérée contenant du triméthylsilylpropanoate de sodium deutéré comme standard interne. La dilution permet d'obtenir une concentration en D-glucose approximative de 0,01g/ml. Le milieu dilué est ensuite microfiltré sur filtre seringue en nylon de 0,45µm et inséré dans un tube RMN ST500-7 (Norell). Les échantillons sont analysés sur un appareil ultrashield 700PLUS (Bruker). L'analyse du proton, ^{13}C et DEPT sont conduites avec un temps de relaxation de 2 secondes et 4 scans sont pris. Les analyses HSQC sont menées avec un temps de relaxation de 2 secondes et 4 scans également. 2048 mesures sont prises en première dimension (^1H) et 512 mesures sont prises en deuxième dimension (^{13}C). Les signaux ont été identifiés à l'aide de la littérature scientifique et des bases de données *Biological Magnetic Resonance Data Bank* et *Spectral Database for organic Compounds, SDBS*.

4. Résultats et discussion

4.1 Production de 5-HMF dans des MFTF à base de divers acides carboxyliques

Tous les acides carboxyliques ne permettent pas de déshydrater le D-glucose avec la même efficacité. Il semblerait que ceux ayant une fonction hydroxyle proche de la fonction acide carboxylique soient plus efficaces. La potentielle importance de la proximité d'un OH et d'un COOH est étudiée sur deux séries d'acides.

La première série se compose de dérivés de l'acide benzoïque. Cette série est étudiée à 100°C car tous les MFTF testés sont liquides à cette température. Les acides carboxyliques sont considérés comme les donateurs d'hydrogène offrant les points de fusion les plus faibles et combiné au ChCl ils forment souvent des SEP liquide à température ambiante (66). Dans ce cas, seuls les milieux à base d'acide benzoïque et d'acide 2-hydroxybenzoïque ne restent pas liquides à température ambiante. Les rendements en 5-HMF obtenus sont présentés à la **Figure 13**. Les acides 2-hydroxy- et 2,5-dihydroxybenzoïque possèdent tous les deux une fonction hydroxyle en ortho de la fonction carboxyle. Ce sont aussi les acides qui assurent les rendements maximaux en 5-HMF de respectivement 24,16 % \pm 1,51% et de 21,75 % \pm 0,16%. La sélectivité de l'acide 2-hydroxybenzoïque est de 30,05% \pm 1,79%. L'acide 3,4-dihydroxybenzoïque, avec ces deux fonctions hydroxyles vicinales permet aussi une faible production de 5-HMF de 5,3% \pm 0,88% pour une sélectivité également plus faible de 19,05% \pm 2,99%. Finalement, les 3 autres acides ne génèrent pas de 5-HMF et présentent une conversion de D-glucose équivalente à celle obtenue en absence d'acide carboxylique (9,08% \pm 3,03%). La présence d'humines n'est observée que dans les échantillons produisant du 5-HMF. La présence d'acide lévulinique de même que la présence de D-fructose n'est observé dans aucune des expériences.

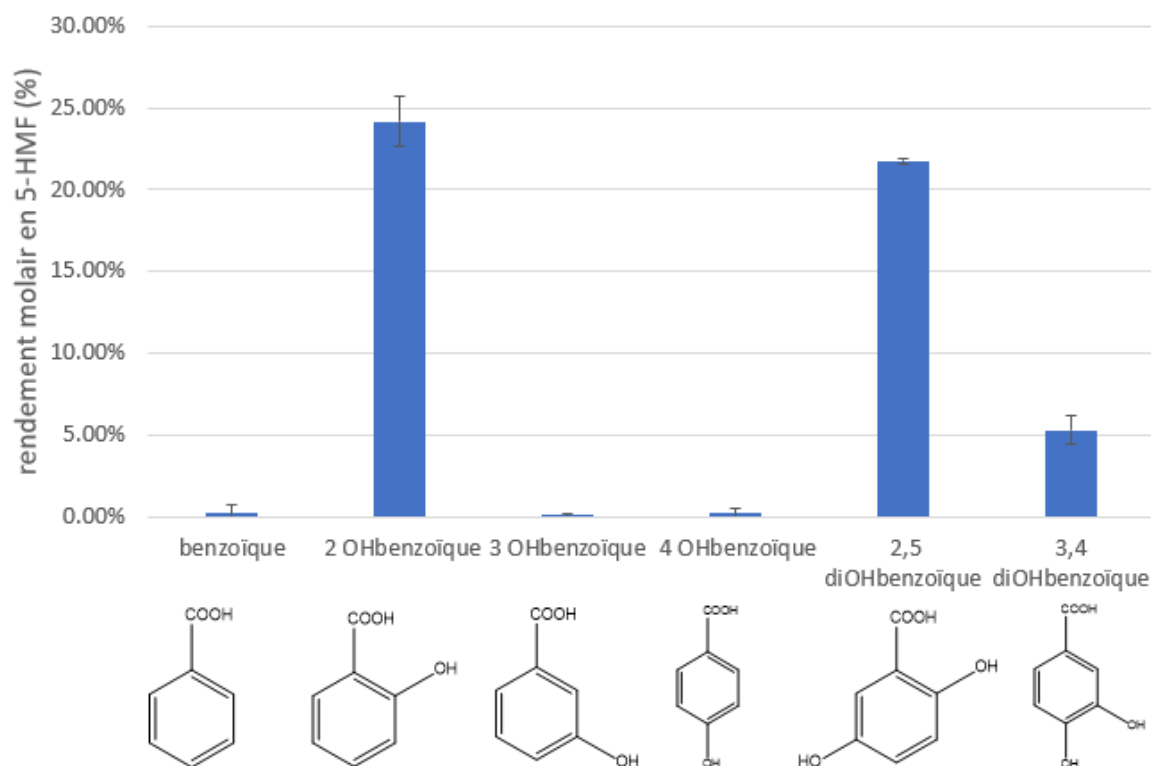


Figure 13 : Rendement en 5-HMF à partir de D-glucose (5% massique) dans 2g de ChCl: acide carboxylique: H_3BO_3 (4:1:1) avec 10% massique d'eau durant 1h à 100°C. Les acides benzoïque, 3-hydroxybenzoïque et 4-hydroxybenzoïque présentent un contenu en 5-HMF inférieur à la limite de quantification (LOQ) de 0,005g/L.

La deuxième série se compose d'acides carboxyliques linéaires avec deux fonctions carboxyliques. Les rendements en 5-HMF sont présentés à la **Figure 14**. Cette série est réalisée à 80°C car le solvant eutectique à base du ChCl et d'acide malonique se détériore rapidement à une température supérieure à 80°C (106). En effet, un mélange acide malonique: ChCl (1:1) perd 15% de son poids quand chauffé 1h à 100°C (106). Sans avoir mesuré la dégradation du MFTF ChCl: acide malonique (4:1), un dégagement gazeux est observé après 1h à 100°C. A 80°C le mélange ChCl: acide malonique (1:1) perd 6,44% de sa masse en 10h, la chute ayant principalement lieu durant la première heure (106). Réduire davantage la température ne permet pas de diminuer significativement la perte de poids, il a donc été décidé de travailler à 80°C. La diminution de température impacte le taux de conversion. En effet à 80°C, le MFTF à base d'acide 2-hydroxybenzoïque ne donne plus qu'un rendement en 5-HMF de 8,39%±0,63%. Cette perte de rendement peut s'expliquer car une diminution de la température augmente la viscosité et la densité du MFTF et réduit la vitesse de réaction (66). Le couple temps-température n'a pas été optimisé. Matsumiya et al. (84) déshydratent du D-glucose dans un mélange de dihydrogénocitrate de choline et d'acide glycolique (1:1) à l'aide de H_3BO_3 . Il préconise 2h à 140°C pour un rendement optimal en 5-HMF de 42%. Il est aussi montré que le 5-HMF n'est pas très stable dans ce milieu à 140°C et qu'après 2h, 22% du 5-HMF est dégradé (84). Dans un mélange ChCl: acide citrique, le 5-HMF se conserve à 90% à 80°C et à 100°C pour une durée de moins de 10h (53). En

fonction de l'acide carboxylique la diminution de la température pourrait avoir plus ou moins d'impact sur la réaction. Dans cette deuxième série seule l'acide oxalique, dont les 2 fonctions carboxyliques sont côte à côte, assure un rendement de $7,36\% \pm 0,94\%$. L'acide succinique (fonctions carboxyliques espacées de deux carbones) donne des résultats similaires à un milieu sans acide carboxylique. L'acide maléique et malonique offre un rendement en 5-HMF de moins de 1% et des sélectivité de moins de 5%. Les fonctions hydroxyles de l'acide malonique sont séparés de un carbone et ceux de l'acide maléique de deux (comme l'acide succinique) mais la présence d'une double liaison rapproche les deux fonctions et ce qui pourrait expliquer son comportement similaire à l'acide malonique. A 90°C et en absence d'eau, l'acide maléique permet un rendement de 5%. A nouveau la présence d'humine n'est observée que pour les échantillons produisant du 5-HMF et ni l'acide lévulinique ni le D-fructose ne sont détectés.

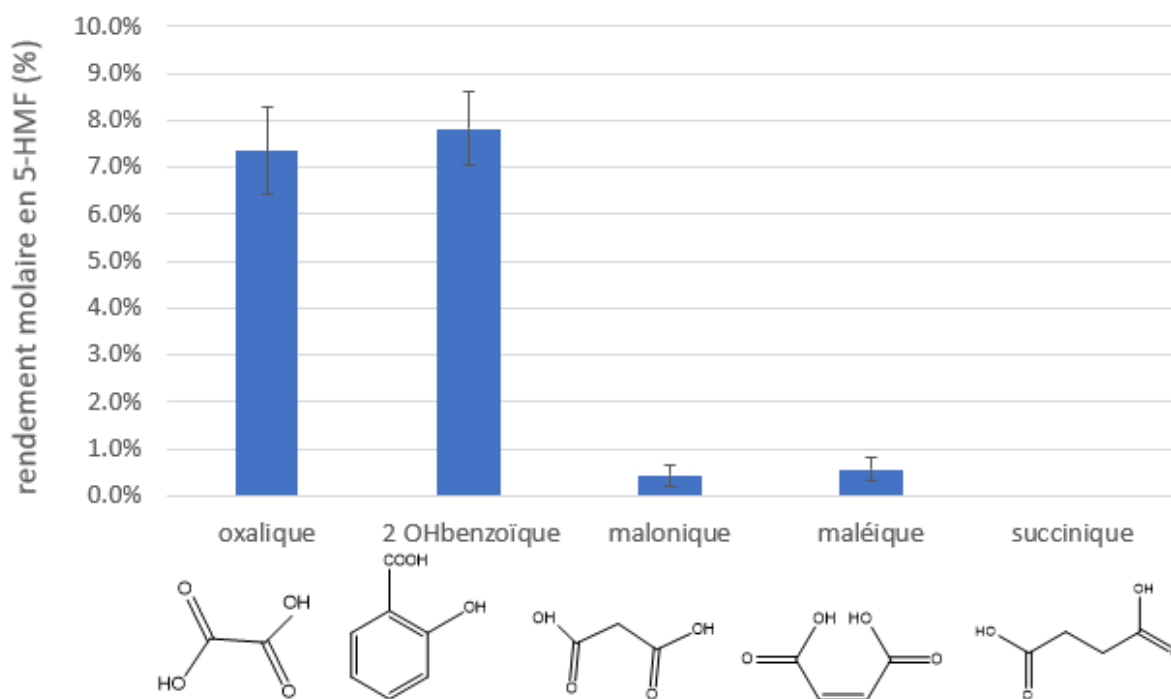


Figure 14 : Rendement en 5-HMF à partir de D-glucose (5% massique) dans 2g de ChCl: acide carboxylique: H_3BO_3 (4:1:1) avec 10% massique d'eau durant 1h à 80°C . Les acides malonique et maléique présentent un contenu en 5-HMF proche de la LOQ de 0,005g/L et l'acide succinique inférieur à la LOQ.

Ces résultats indiquent un potentiel rôle dans la proximité de deux -OH, et de meilleurs rendements et sélectivité si au moins un des deux -OH appartient à une fonction COOH. Précédemment, il a été proposé que les acides carboxyliques avec un OH proche du COOH, c'est-à-dire en position ortho ou α , étaient plus aptes à déshydrater le D-fructose (58). Leur fonction OH supplémentaire leur permet de s'adsorber au D-fructose et de positionner la fonction COOH responsable de la déshydratation à

proximité du D-fructose (58). Ainsi, l'acide 2-hydroxybenzoïque permet un rendement en 5-HMF de presque 40% à partir de D-fructose alors que ses homologues benzoïque ou même 4-hydroxybenzoïque ne permettent pas d'atteindre 30% de rendement (58). La même observation est faite dans le cas de l'hydrolyse de la cellulose. Le OH supplémentaire permet à l'acide d'interagir avec le polysaccharide par pont hydrogène et de positionner la fonction COOH au niveau du lien glycosidique pour qu'elle puisse le rompre (107). Néanmoins dans notre cas, une explication ne peut faire abstraction du H_3BO_3 . Le H_3BO_3 surtout sous sa forme tétrahydroxyborate est connu pour pouvoir se complexer au D-glucose (99)(25). Quand il se fixe au D-glucose en position C-3 et C-4, il peut favoriser l'isomérisation du D-glucose en D-fructose (25). En fonction du milieu, le H_3BO_3 peut assurer l'isomérisation et la production de 5-HMF seul ou requiert l'aide d'un co-catalyseur. Ainsi, le H_3BO_3 dans du EMIMCl à 120°C (25) arrive à produire du 5-HMF avec un rendement de 42% alors que dans du BMIMCl à 120°C un co-catalyseur comme le $H_3PW_{12}O_{40}$ est requis pour atteindre un rendement en 5-HMF supérieur à 1% (32). Dans notre cas, le H_3BO_3 et l'acide carboxylique doivent être présents ensemble pour être efficaces. Les acides carboxyliques avec deux OH proches sont aussi capables de se complexer au H_3BO_3 (ou au tétrahydroxyborate). De plus, le H_3BO_3 complexe plus rapidement et forme des complexes plus stables avec les composés dont le pKa est faible comme les acides carboxyliques en comparaison avec ceux dont le pKa est plus élevé comme le D-glucose (pKa=12,4) (98) (97). Ainsi l'acide 2-hydroxybenzoïque (pKa=2,8) forme un complexe avec le H_3BO_3 en milieu aqueux ayant une constante de stabilité de $1,1 \times 10^{-2}$ alors que la constante de stabilité du complexe entre le H_3BO_3 et le catéchol (pKa=9,3) est de $6,3 \times 10^{-6}$ (98). Le H_3BO_3 devrait donc complexer l'acide carboxylique prioritairement sur le D-glucose. Tous les pKa cités sont valables pour les composés dans l'eau. Il est donc utile de vérifier leur validité dans un MFTF. Il est montré que dans un mélange ChCl: éthylène glycol (2:1), les pKa de 9 acides (dont l'acide benzoïque, succinique et 2-hydroxybenzoïque) sont supérieurs d'environ 0,5 unité par rapport à ceux observés dans l'eau (108). Même si les pKa des acides sont légèrement supérieurs en MFTF, ils n'en restent pas moins largement plus faibles que ceux du D-glucose (108).

En résumé la production de 5-HMF ne semble être possible que en présence de ces trois composés : 1) le D-glucose, 2) le H_3BO_3 et 3) un acide carboxylique capable de former un complexe avec le H_3BO_3 . Il est donc proposé que la conversion du D-glucose en 5-HMF est favorisée par l'intermédiaire d'un complexe incluant ces trois composés comme proposé à la **Figure 15**. Étant donné que le H_3BO_3 se complexe préférentiellement avec un composé à faible pKa, il est attendu que le H_3BO_3 se fixe d'abord à l'acide carboxylique puis au D-glucose.

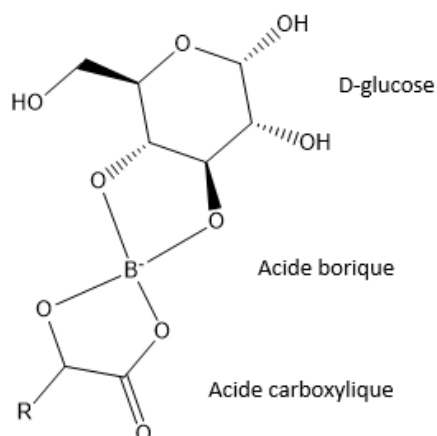


Figure 15 : Proposition de complexe entre le D-glucose, le H_3BO_3 et un acide carboxylique α -hydroxylé.

Ce complexe regroupant trois molécules doit pouvoir au moins favoriser l'isomérisation du D-glucose en D-fructose en facilitant l'ouverture du cycle pyranose et en assurant la première protonation. Par la suite, le D-fructose formé peut être déshydraté en 5-HMF dans le MFTF $ChCl$: acide carboxylique sans catalyseur supplémentaire comme démontré dans plusieurs études déjà citées (103)(55). Comme le D-fructose n'est pas observé, il est conclu que l'isomérisation est l'étape la plus lente et que le D-fructose formé est rapidement déshydraté.

Précédemment, un autre complexe favorisant la production de 5-HMF à partir de D-glucose a été observé (21). Il est composé de $AlCl_3$, de deux molécules d'acide maléique et de D-glucose comme présenté à la **Figure 16** (21). Ce complexe permet d'améliorer la sélectivité de la déshydratation du D-glucose dans de l'eau à $180^\circ C$ d'un facteur 3,3 par rapport à de $AlCl_3$ en combiné à de HCl .

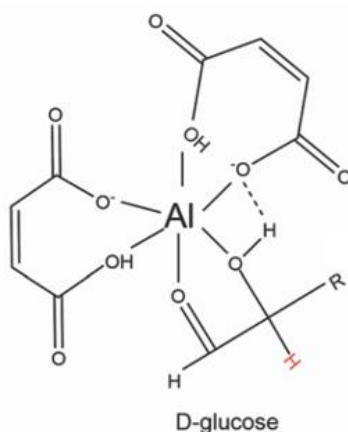


Figure 16 : Proposition de complexe entre le $AlCl_3$, deux molécules acides maléiques et le D-glucose favorisant la production de 5-HMF à partir de D-glucose selon Zhang et al. (21).

Un dernier teste mené à $80^\circ C$ compare la déshydratation du D-glucose dans un solvant à base d'acide glycolique et d'acide chloroacétique. L'acide chloroacétique offre un structure identique à l'acide glycolique sauf que la fonction hydroxyle en α et remplacée par un Cl . Alors que l'acide glycolique

permet un rendement de $1,46\% \pm 0,61\%$, l'acide chloroacétique ne produit pas de 5-HMF car la présence du Cl ne permet pas la complexation au H_3BO_3 .

Les rendements en 5-HMF restent faibles (maximum 24,16%) même avec un acide carboxylique adapté. Ceci s'explique premièrement par la faible sélectivité de la réaction. En effet, en même temps que du 5-HMF, des humines sont produites. Deuxièmement, les paramètres de réactions (température, temps, quantité de catalyseur, système biphasique,...) ne sont pas optimisés. Le rendement d'autres études convertissant du D-glucose en 5-HMF à l'aide de H_3BO_3 est repris dans le **Tableau 2**.

Tableau 2 : Rendements et sélectivités de production de 5-HMF à partir de D-glucose en présence de H_3BO_3 dans divers milieux.

Solvant	T (°C)	D-glucose	H_3BO_3	Temps	Rendement en 5-HMF	Sélectivité	réf
Solution aqueuse avec 50g/L de NaCl	150°C	30% massique	100g/L	5h	14%	34%	(48)
chlorure de tétrabutylammonium	110°C	1,1 mol/L	10% mol du D-glucose	4h	29%	-	(90)
1g EMIMCl	120°C	0,56mmol	0,44mmol	3h	42%	43%	(25)
dihydrogencitrate de choline (2,5mmol): acide glycolique (2,5mmol)	140°C	0,2mmol	2mmol	4h	60%	-	(84)

4.2 Etude du complexe entre le H_3BO_3 , le D-glucose et l'acide carboxylique

Test de compétition

La potentielle complexation d'un D-glucose au H_3BO_3 par l'intermédiaire de deux de ses fonctions alcool est étudiée par l'introduction d'un compétiteur. Au milieu composé de $ChCl : H_3BO_3 : \text{acide 2-hydroxybenzoïque (4:1:1)}$ est ajouté soit du phénol soit du 1,2-dihydroxybenzène en proportion molaire équivalente à l'acide 2-hydroxybenzoïque. Le phénol ne possède que une fonction hydroxyle et ne devrait donc pas entrer en compétition pour se complexer avec H_3BO_3 , laissant le rendement inchangé. Au contraire, le 1,2-dihydroxybenzène possède deux fonctions OH vicinales capables de complexer le H_3BO_3 . Comme le 1,2-dihydroxybenzène possède un pka de 9,4 plus grand que celui de l'acide 2-hydroxybenzoïque ($pka=2,8$) et plus petit que celui du D-glucoses ($pka=12,4$), il est proposé que le 1,2-dihydroxybenzène entre en compétition avec le D-glucose pour se lier au H_3BO_3 . Comme le 1,2-dihydroxybenzène ne peut pas se déshydrater en 5-HMF, le rendement devrait diminuer. Les résultats de ce test sont présentés à la **Figure 17** et ils confortent le mécanisme proposé. Le rendement initial obtenu avec l'acide 2-hydroxybenzoïque est de $24,16\% \pm 1,51\%$, il diminue légèrement à $20,16\% \pm 0,87\%$ en présence de phénol et chute de moitié à $11,01\% \pm 0,74\%$ en présence de 1,2-dihydroxybenzène.

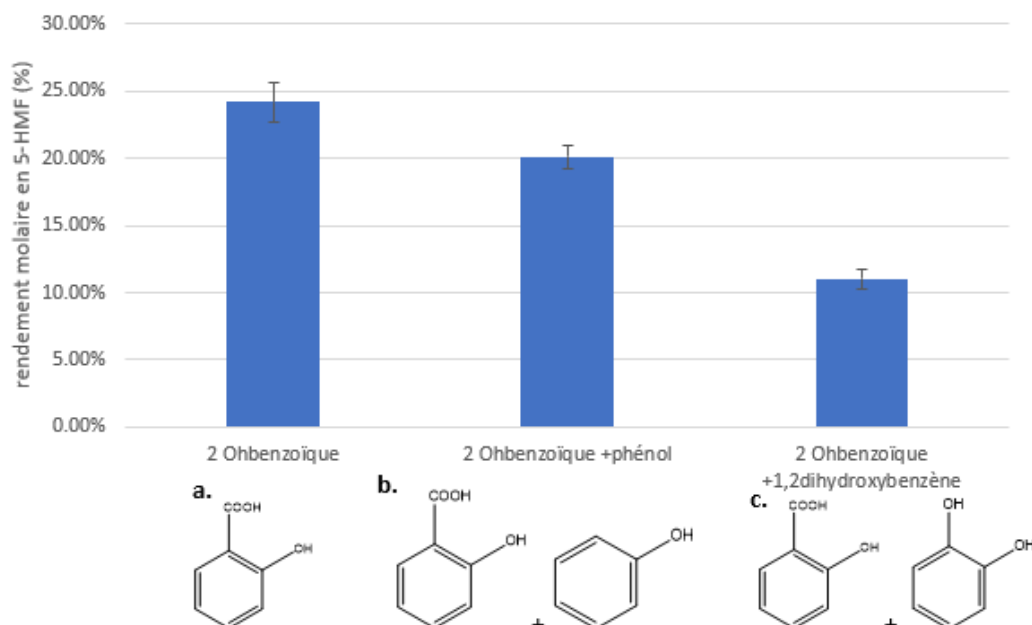


Figure 17 : Rendement en 5-HMF à partir de D-glucose (5% massique) dans 2g de MFTF avec 10% massique d'eau durant 1h à 80°C. a. le MFTF est du ChCl: acide 2-hydroxybenzoïque: H_3BO_3 (4:1:1), b. le MFTF est du ChCl: acide 2-hydroxybenzoïque: phénol: H_3BO_3 (4:1:1:1) c. le MFTF est du ChCl: acide 2-hydroxybenzoïque: 1,2-dihydroxybenzène: H_3BO_3 (4:1:1:1)

Il est aussi vérifié que ni le phénol, ni le 1,2-dihydroxybenzène ne sont capables de déshydrater le D-glucose en 5-HMF. Pour ce faire, la réaction est menée dans un milieu où l'acide carboxylique est entièrement remplacé par du phénol ou du 1,2-dihydroxybenzène. Le phénol ne produit effectivement pas de 5-HMF et convertit $31,9\% \pm 6,75\%$ du D-glucose. Par contre, le 1,2-dihydroxybenzène génère un rendement en 5-HMF de $3,31\% \pm 0,51\%$ pour une sélectivité de $13,69\% \pm 1,18\%$. Même si la fonction carboxyle améliore le rendement, le simple dihydroxyle vicinal permet déjà un faible rendement en 5-HMF. Ce faible rendement se retrouvait déjà chez l'acide 3,4-dihydroxybenzoïque. Il est proposé que se forme un complexe semblable à celui de la **Figure 15** où l'acide carboxylique α -hydroxylé serait remplacé par un diol vicinal. L'acide 3,4-dihydroxybenzoïque a aussi été mimé en combinant de l'acide benzoïque et du 1,2-dihydroxybenzène obtenant un rendement de $3,38\% \pm 0,51\%$. Ce rendement est équivalent à l'action du 1,2-dihydroxybenzène seul, démontrant une fois de plus l'inaction de l'acide benzoïque dans la déshydratation.

L'acide phénylboronique

Pour vérifier la formation du complexe proposé à la **Figure 15**, le H_3BO_3 a été remplacé par un acide phénylboronique ($PheH_2BO_2$). Il s'agit d'un H_3BO_3 dont l'une des fonction hydroxyle est remplacé par un phényl comme présenté à la **Figure 18**. Il est également capable de se complexer au D-glucose et à l'acide carboxylique mais ne peut se complexer au deux en même temps. Le $PheH_2BO_2$ seul ne permet pas de déshydrater le D-glucose mais en combinaison avec l'acide 2-hydroxybenzoïque, le rendement

est de $26,75\% \pm 3,14\%$. Sans avoir été quantifié en triplicat, l'ajout de d'acide 3-hydroxybenzoïque ne permet pas la production de 5-HMF alors que l'ajout d'acide oxalique forme du 5-HMF.

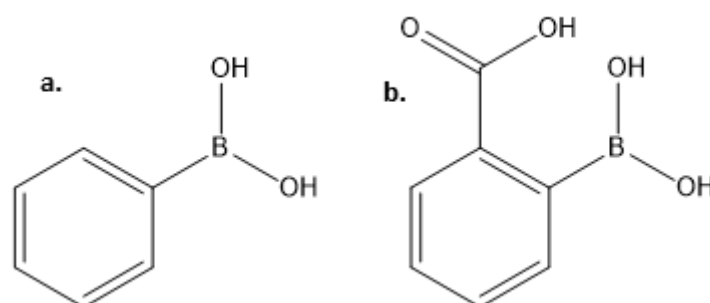


Figure 18 : Structure chimique de **a.** l'acide phénylboronique et **b.** l'acide 2-hydroxycarboxyphénylboronique

Ces résultats démontrent que la production de 5-HMF est possible même quand le catalyseur ne complexe pas le D-glucose et l'acide carboxylique à la fois et demande donc de revoir la proposition faite à la **Figure 15**. Il est toujours considéré que le PheH₂BO₂ et le H₃BO₃ apparaissent respectivement sous leur forme tétrahydroxyboronate et tétrahydroxyborate plus probables en solution. Il est aussi toujours d'actualité de penser que l'acide carboxylique se complexe avec le PheH₂BO₂ ou le H₃BO₃. Par contre la double complexation est abandonnée. À la place il est proposé que le H₃BO₃ complexé à l'acide carboxylique se rapproche du D-glucose puis que le complexe libère une fonction hydroxyle de l'acide, permettant la complexation au D-glucose. La fonction hydroxyle libérée peut soit appartenir au COOH soit être le OH alcool en position alpha ou ortho. Les nouveaux complexes sont proposés à la **Figure 19**. Ce deuxième complexe proposé doit remplir les mêmes fonctions que le premier, c'est-à-dire faciliter l'isomérisation du D-glucose. Le cas où la fonction hydroxyle libérée appartient au COOH est le scénario obligatoire de l'acide oxalique dont les deux fonctions hydroxyles appartiennent à des COOH. L'acide oxalique représente aussi le cas où la fonction COOH permet obligatoirement le raccord avec le tétrahydroxyborate. Ceci démontre que la présence d'un COOH à l'une de ces deux positions ne nuit pas à la réaction. A l'inverse, le cas où la fonction hydroxyle libérée et permettant le raccord avec le tétrahydroxyborate est un OH alcool est l'unique possibilité du 1,2-dihydroxybenzène et de l'acide 3,4-dihydroxybenzoïque. Comme dans ces cas les rendements en 5-HMF sont plus faibles, il semblerait que la présence d'un OH alcool à l'une de ces deux positions empêche le bon déroulement de la déshydratation. Libérer le OH de la fonction COOH permettra à la fonction carboxyle de se rapprocher du D-glucose et d'assister l'isomérisation. Le complexe **b.** de la **Figure 19** favoriserait donc davantage la déshydratation.

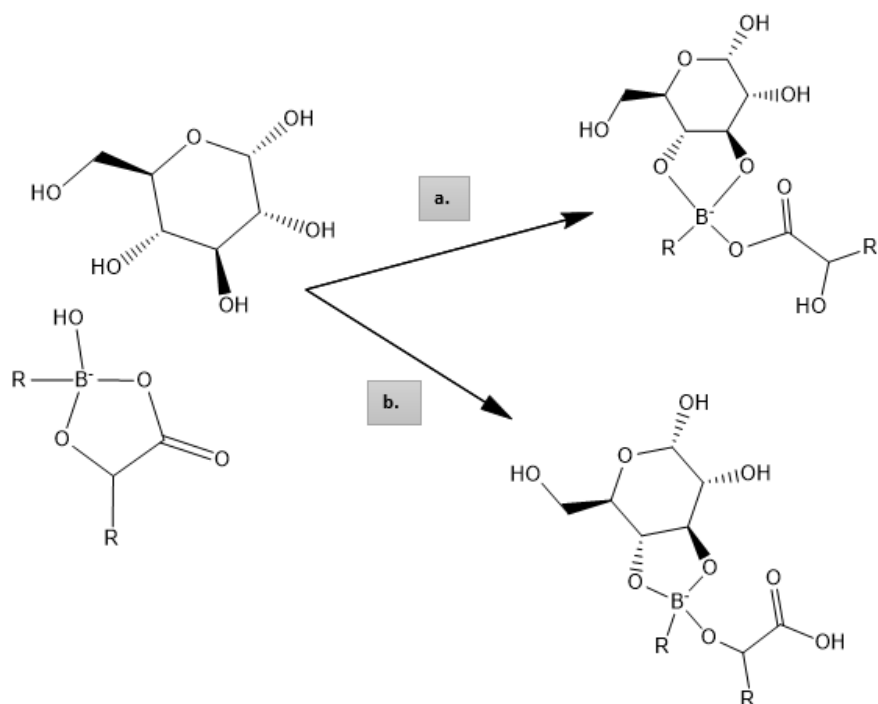


Figure 19 : Proposition de complexe entre le D-glucose, le H_3BO_3 et un acide carboxylique α -hydroxylé. a. la fonction hydroxyle libérée es le OH, b. la fonction hydroxyle libérée appartient au COOH

D'autres études ont testés d'autres acides boroniques dont le 2-carboxyphénylboronique dont la structure est présentée à la **Figure 18** (36). L'acide 2-carboxyphénylboronique offre dans du DMSO avec 3% de BMIMCl à 95°C durant 1h un rendement en 5-HMF de 70% à partir de D-glucose alors que le même acide avec la fonction COOH en position 3 et 4 donne rendement inférieur à 1% (36). Les fonctions méthyle, aldéhyde, amides et éther en position ortho sur un acide phénylboronique ne permettent pas non plus d'atteindre un rendement supérieur à 1% (36). Cependant aucun de ces acides boroniques n'a été testé en combinaison avec un acide carboxylique capable de se complexer avec l'acide boronique. L'acide 2-carboxyphénylboronique n'a sans doute pas besoin d'être combiné avec un acide carboxylique car la fonction carboxyle responsable de la déshydratation est déjà placée à proximité du D-glucose à isomériser. Ceci renforce l'idée qu'il est important que la fonction carboxyle soit proche du D-glucose pour arriver à la production de 5-HMF, et que le complexe **b.** de la **Figure 19** est plus favorable à l'isomérisation. Cependant l'existence du complexe **a.** n'est pas impossible et il pourrait mener à une la formation de coproduits.

L'acide sulphanilique

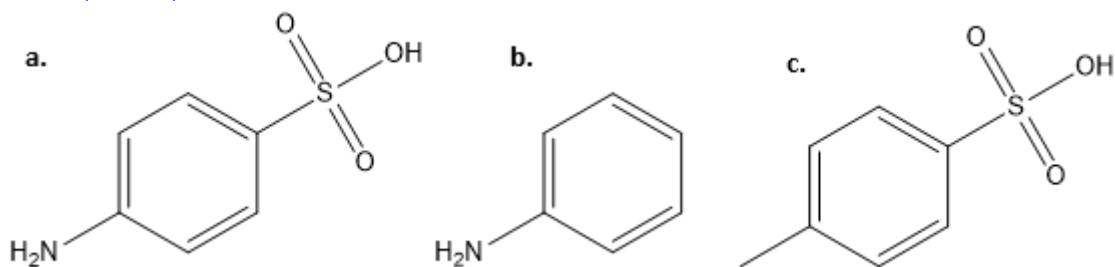


Figure 20 : Structure chimique a. de l'acide sulphanilique, b. de l'aniline et c. de l'acide paratoluène sulphonique

Un catalyseur très différent de H_3BO_3 (et RH_2BO_2) est testé. Il s'agit de l'acide sulfanilique dont la structure est présentée à la **Figure 20**. Il se compose d'un groupement basique ($-NH_2$) et d'un groupement acide ($-SO_3H$), tous les deux fixés en position para sur un cycle benzène. Il est montré que cet acide est capable d'isomériser le D-glucose en D-fructose grâce à sa fonction NH_2 par un intermédiaire 1,2 énediol puis de déshydrater le D-fructose à l'aide du SO_3H (17) (109).

Les amines (NH_3) sont retenues comme catalyseurs d'isomérisation alternatifs aux sels métalliques. Elles opèrent par un intermédiaire énediol (94)(110). Les amines présentant les pKa les plus élevées offrent les meilleurs rendements d'isomérisation (19). Un pH élevé est souvent mentionné comme primordiale pour la déprotonation et l'isomérisation du D-glucose (94)(19). Les amines tertiaires sont moins basiques que les autres (94). Cependant certains définissent que les amines tertiaires assurent une meilleure sélectivité car elles n'entrent pas dans les réactions de Maillard et assurent une diminution de la quantité d'humines formée (19). L'arginine qui est l'acide aminé protéinogène le plus basique (pKa= 10,76) permet dans l'eau une isomérisation avec un rendement en D-fructose de 31% pour une sélectivité de 76% (110). Le groupement SO_3H est utilisé dans la déshydratation des glucides. Omar et al. (11) déshydratent du D-fructose (2,5% massique) dans un mélange de $CHCl_3$: acide para-toluène sulfonique (dont la structure est proposée à la **Figure 20**) en proportion molaire 1:1 à 80°C durant 1h. Le rendement obtenu est de 70,7%. Un autre MFTF composé de chlorure de *N,N*-diéthyl éthanol ammonium: acide para-toluène sulfonique (1:1) est aussi utilisé pour déshydrater le D-fructose à 50°C durant 1h pour un rendement de 59,8% et une sélectivité de 86,2% (111). Augmenter la température à 100°C fait chuter le rendement à 53,9% et augmente la formation d'humine.

L'acide sulfanilique combine donc les deux fonctions (NH_3 et SO_3H). Il s'agit d'une amine primaire dont le pKa est de 3,25 à 25°C dans l'eau. L'acide sulphanilique a été testé comme catalyseur de production de 5-HMF. Il permet un rendement en 5-HMF de 44% dans un système biphasique dont la phase de réaction est une solution aqueuse saturée en $NaCl$: DMSO 7:3 (v/v) et la phase d'extraction du MIBC (17). La réaction est menée à partir de D-glucose en présence de 10% molaire d'acide sulphanilique en 30min à 160°C (17). Dans ces conditions l'acide sulphanilique peut être réutilisée 4 fois sans présenter

une perte d'activité. L'aniline à la **Figure 20** permet l'isomérisation du D-glucose mais pas la déshydratation, l'acide paratoluène sulfonique à la **Figure 20** permet une déshydratation direct du D-glucose mais avec un faible rendement en 5-HMF de 8% (17). Dans un milieu biphasique dont la phase de réaction est de l'eau: DMSO (3:7) (v/v) et la phase d'extraction du MIBC: 2-butanol (6:14) (v/v), l'acide sulphanilique (24% molaire du D-glucose) permet un rendement de 78% pour une conversion du D-glucose de 98% en 60minutes à 150°C (109). En absence de DMSO et de 2-butanol, le rendement n'est que de 16% (109). Les rendements en 5-HMF à partir de cellulose sont de 37% (conversion de 67%) montrant que l'acide sulphanilique hydrolyse aussi le lien 1,4 glycosidique (109).

L'acide sulphanilique n'est pas capable de complexer un acide carboxylique et son action ne devrait pas dépendre de la proximité d'une fonction OH et COOH, montrant ainsi que l'importance de la proximité des fonctions OH et COOH ne vaut que en présence de catalyseur H_3BO_3 et RH_2BO_2 .

L'acide sulphanilique a été testé dans un MFTF formé à partir de $ChCl$ et d'acide 2-hydroxybenzoïque, de l'acide 4-hydroxybenzoïque ou d'acide 3,4-dihydroxybenzoïque (4:1) à 100°C durant 1h. L'acide sulphanilique est utilisé dans la même proportion molaire que l'acide carboxylique. À cette concentration l'acide sulphanilique n'est pas entièrement soluble dans le MFTF.

Rapidement après le lancement de la réaction, les 3 milieux deviennent jaunes, puis rouges et finalement noirs au bout de 5 minutes à peine comme le montre la **Figure 21**. Le développement d'une couleur noire est un indicateur de la formation d'insoluble. Le 5-HMF et le D-fructose ne sont produits dans aucun des milieux. Par contre, le D-glucose est consommé. La réaction dans le milieu à base de l'acide 2-hydroxybenzoïque consomme 88,86 % \pm 8,83% du D-glucose et au bout de 3 mois à 4°C, la conversion du D-glucose est de 100% pour tous les milieux.



Figure 21 : Changement de couleur observé sur les échantillons moins de 5minutes après le lancement de la réaction. Les échantillons sont composés de 2g de MFTF $ChCl$: acide carboxylique: acide sulphanilique en proportion molaire 4:1:1 avec 10% massique d'eau et 5%massique de D-glucose à 100°C.

En fin de réaction les milieux sont filtrés sur creuset filtrant de porosité de 1-1,6 μ m. Tous les filtrats gardent une teinte noire et ce même après passage sur filtre de 0,45 μ m. Les insolubles des différents milieux présentent des différences. Alors que les insolubles présents dans le milieu à base d'acide 2-

hydroxybenzoïque forment une fine couche feutrée sur la surface du filtre, ceux du milieu à base d'acide 4-hydroxybenzoïque se rassemblent en amas granuleux et les insolubles du milieu à l'acide 3,4-dihydroxybenzoïque ne sont pas retenues par le filtre. La **Figure 22** montre les creusets filtrants ayant servi à filtrer les 3 types d'échantillons. Le comportement des humines insolubles formées dans les milieux catalysés par le H_3BO_3 à base des acides 2-hydroxybenzoïque, 2,5-dihydroxybenzoïque et oxalique est très différent. En effet, un passage sur le filtre à $0,45\mu m$ permet de retirer toutes les particules colorant l'échantillon en noir, laissant un échantillon incolore voir jaune en présence de 5-HMF. Les masses d'insolubles récupérées ne sont pas répétables et ne peuvent être exploitées.

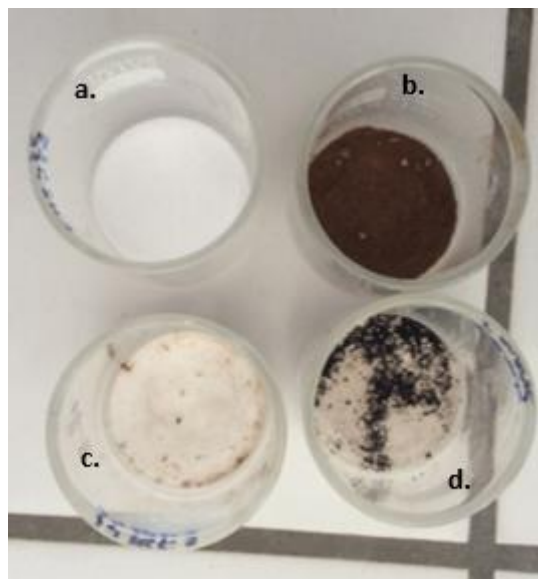


Figure 22 : Les creusets ayant servi à la récupération des insolubles d'échantillon composés de 2g de MFTF ChCl: acide carboxylique: acide sulphanilique en proportion molaire 4:1:1 avec 10% massique d'eau et 5%massique de D-glucose à $100^{\circ}C$. **a.** creuset propre, **b.** insolubles formés dans le MFTF à base d'acide 2-hydroxybenzoïque formant une fine couche feutrée, **c.** insolubles formés dans le MFTF à base d'acide 3,4-dihydroxybenzoïque et **d.** insolubles formés dans le MFTF à base l'acide 4-hydroxybenzoïque formant des amas granuleux.

Le comportement des insolubles générés par le H_3BO_3 est typique de celui des humines. Le H_3BO_3 forme des amas d'insoluble de taille supérieure à $1\mu m$ dans un milieu avec du 5-HMF et des monosaccharides. A l'inverse les insolubles générés avec l'acide sulphanilique sont plus fines et se forment dans un milieu où le 5-HMF n'est pas observé. Il est donc peu probable que la coloration noire générée à l'aide de l'acide sulphanilique soient due à des humines typiques. Une autre réaction pouvant expliquer la couleur du milieu sont les réactions de Maillard. La première étape de ces réactions est la condensation d'un groupement amine non tertiaire (ex : l'acide sulphanilique) et d'une fonction carbonyle (ex : l'aldéhyde du D-glucose). Ces réactions forment une grande variété des composés sombre pouvant se polymériser. Même si le 5-HMF est un dérivé des réactions de Maillard, la formation de composé de réactions de Maillard s'écarte du sujet et par conséquent ces insolubles

ne seront pas étudiés. Notons quand même que la différence d'aspect entre les insolubles ne peut être expliquée que par le changement d'acide formant le MFTF.

La production de 5-HMF à partir de d'acide sulphanilique n'est donc pas possible dans tous les milieux. Mirzaei et al. (109) montrent que en passant d'un milieu biphasique dont la phase de réaction est de l'eau: DMSO (3:7) (v/v) et la phase d'extraction du MIBC: 2-butanol (6:14) (v/v), à un milieu sans DMSO ni 2-butanol le rendement passait de 78% à 16% (109). De plus une température de 100°C favorise beaucoup la production d'humine à partir de D-fructose dans un SEP avec de l'acide paratoluène sulphonique (111).

4.3 Analyse RMN 2D-HSQC

Mise au point des conditions de passage

Les MFTF à base d'acide oxalique, d'acide 2-hydroxybenzoïque et d'acide 3,4-dihydroxybenzoïque contenant du D-glucose ayant réagi pendant 1h sont étudiés par RMN. L'acide oxalique a été étudié en combinaison avec le H_3BO_3 et avec le $PheH_2BO_2$, les deux autres n'ont été étudiés qu'en combinaison avec le H_3BO_3 . L'acide oxalique, et l'acide 2-hydroxybenzoïque ont réagi à 80°C tandis que le milieu à base d'acide 3,4-dihydroxybenzoïque a été chauffé à 100°C pour s'assurer de la formation de 5-HMF. Les spectres HSQC assurent la meilleure identification des signaux même si ils ne permettent pas d'apprécier les quantités de réactifs ni de visualiser les carbones quaternaires comme la cétone du D-fructose. La quantité de D-glucose dans le milieu est augmenté de 5% à 20% massique du milieu anhydre pour intensifier son signal HSQC. Cette intensification du signal est primordial pour pouvoir observer le D-glucose et ses dérivés qui apparaissent dans la même zone HSQC que le chlorure de choline.

Identification des composés

Le 5-HMF s'identifie très clairement dans tous les spectres et apparaît même après 10minutes de réaction dans le milieu avec l'acide oxalique. Les spectres HSQC après 10 minutes et 1 h sont très similaires, la principale différence est l'intensification des tâches liées au 5-HMF. Le D-glucose s'identifie également clairement même après 1h de réaction pour peu qu'il représente au moins 20%massique dans le milieu initial. Le **Tableau 6A** en **Annexe** reprend les coordonnées et l'identification des signaux liés au $ChCl$, au 5-HMF, au D-glucose, aux acides carboxyliques et au $PheH_2BO_2$ des spectres HSQC des 4 échantillons **Figure 23, 24, 25 et 26**.

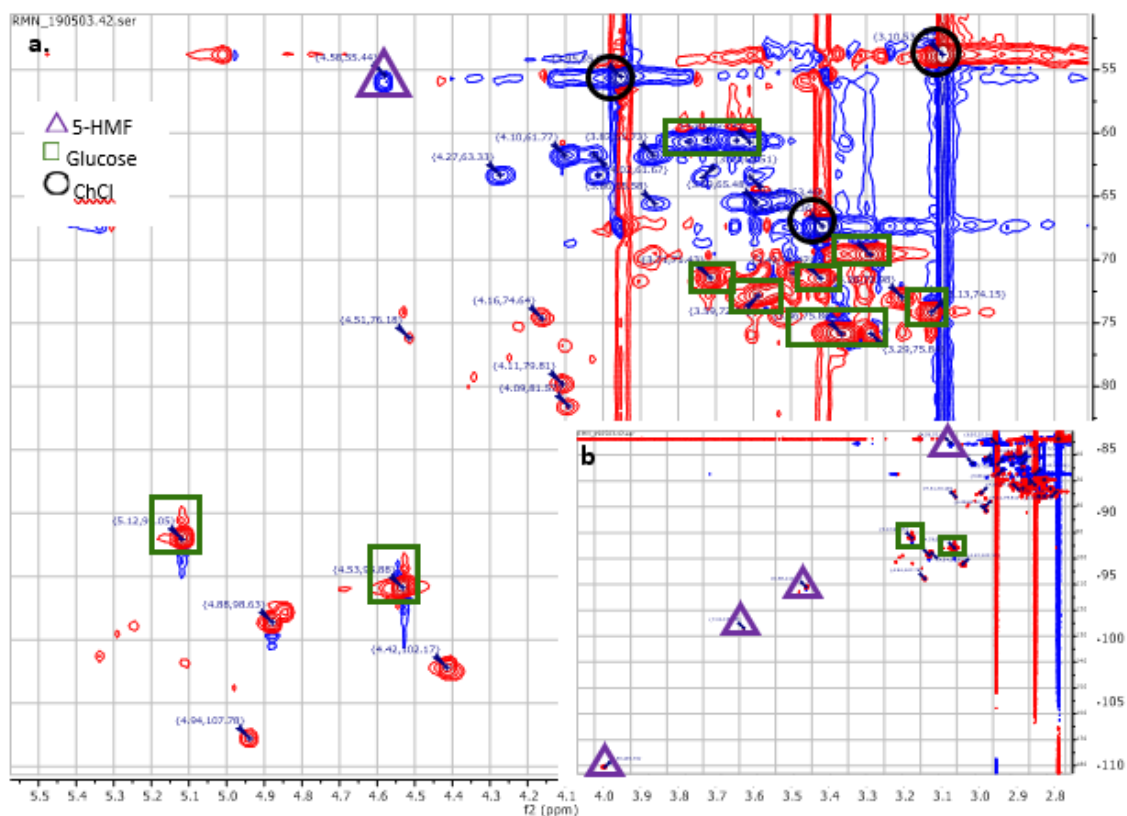


Figure 23 : Spectre HSQC du milieu de réaction ChCl: H₃BO₃: acide oxalique (4:1:1), 20% massique de D-glucose après 1h de réaction à 80°C. **a.** zoom sur la zone 50ppm/110ppm-2.7ppm/5.4ppm du spectre. **b.** spectre complet. Le détail du déplacement des tâches se trouvent dans le **Tableau 6A**.

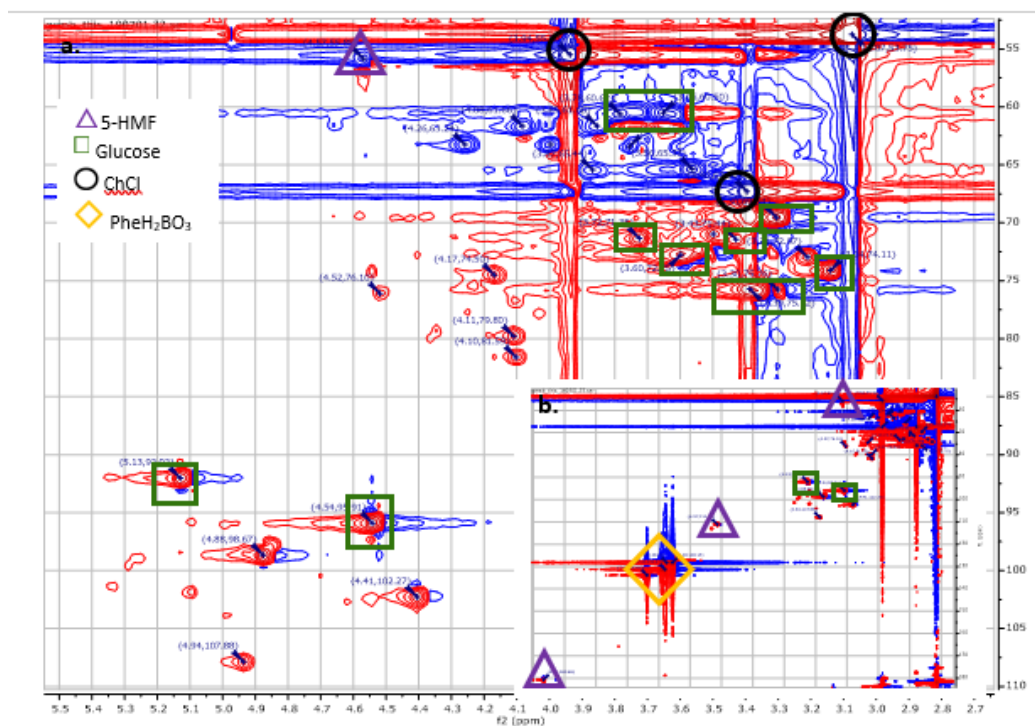


Figure 24 : Spectre HSQC du milieu de réaction ChCl: PheH₂BO₂: acide oxalique (4:1:1), 20% massique de D-glucose après 1h de réaction 80°C. **a.** zoom sur la zone 50ppm/110ppm-2.7ppm/5.4ppm du spectre. **b.** spectre complet. Le détail du déplacement des tâches se trouvent dans le **Tableau 6A**.

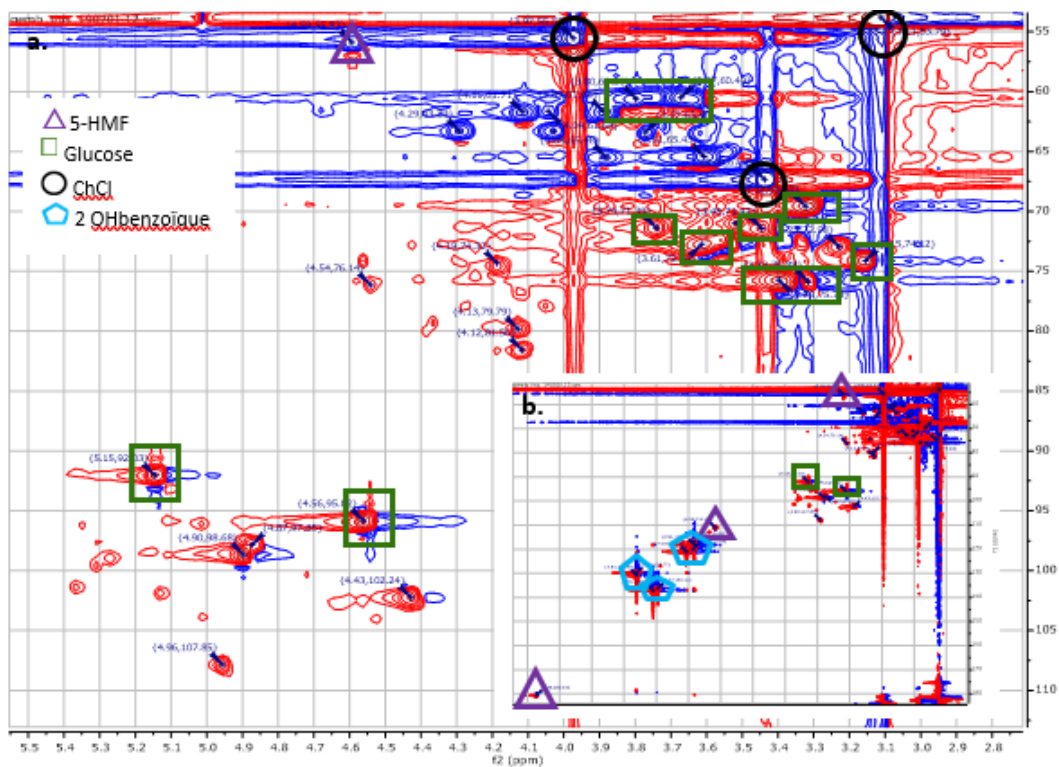


Figure 25 : Spectre HSQC du milieu de réaction ChCl : H₃BO₃ : acide 2-hydroxybenzoïque (4:1:1), 20% massique de D-glucose après 1h de réaction 80°C. **a.** zoom sur la zone 50ppm/110ppm-2,7ppm/5,4ppm du spectre. **b.** spectre complet. Le détail du déplacement des tâches se trouvent dans le **Tableau 6A**.

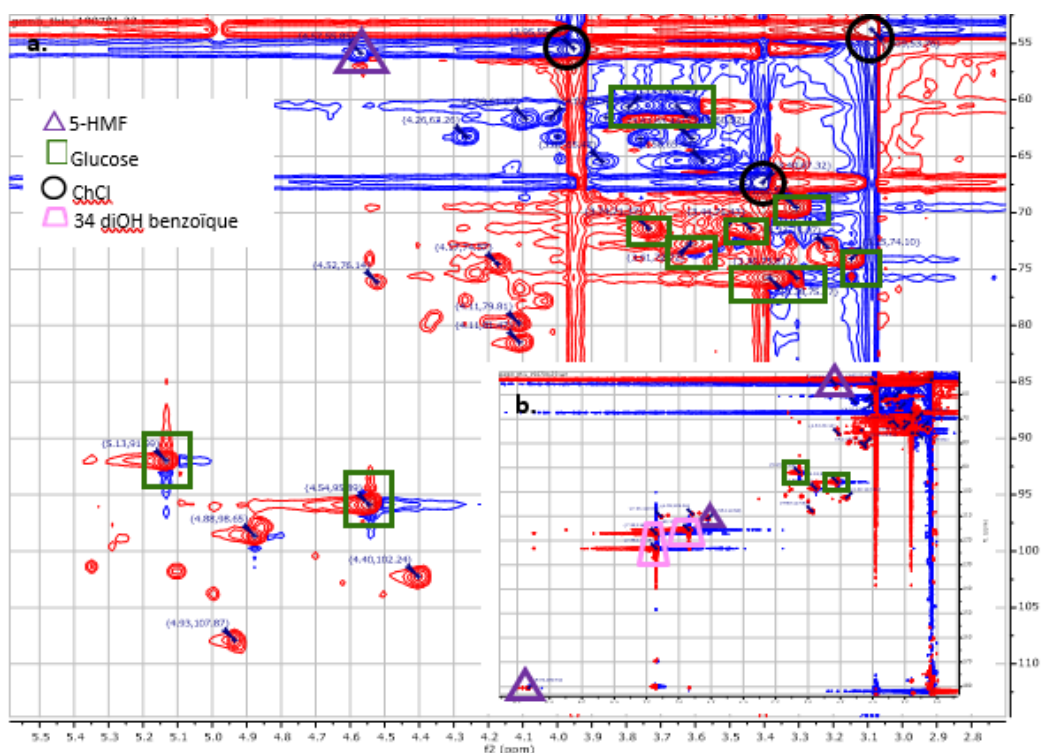


Figure 26 : Spectre HSQC du milieu de réaction ChCl : H₃BO₃ : acide 3,4-dihydroxybenzoïque (4:1:1), 20% massique de D-glucose après 1h de réaction à 100°C. **a.** zoom sur la zone 50ppm/110ppm-2,7ppm/5,4ppm du spectre. **b.** spectre complet. Le détail du déplacement des tâches se trouvent dans le **Tableau 6A**.

En plus des signaux liés aux réactifs, au produit et au milieu, les 4 spectres HSQC présentent des signaux liés à la présence d'autres composés. Les coordonnées de ces signaux sont reprises dans le **Tableau 3**. Il est estimé que ces composés sont des monosaccharides dérivés du D-glucose et qu'ils sont au nombre de deux. En effet, 13 signaux apparaissent dans la zone 55-90ppm/3-4,7ppm et 3 signaux dans la zone un peu décalée à 90-115ppm/4,2-5,5ppm. Il s'agit typiquement des zones où apparaissent les H liés aux C-OH des monosaccharides non linéaire. 13 tâches dans la zone 55-90ppm/3-4,7ppm correspond plus ou moins au nombre de signaux de deux hexoses. Le D-glucose possède 7 tâches dans cette zone. Les tâches dans la zone décalée à 90-115ppm/4,2-5,5ppm sont celles liées au couple carbone-hydrogène anomérique des aldose. Dans le cas des hexoses ayant une fonction aldéhyde (ou cétone), il existe 5 anomères possibles : un linéaire, deux pyranoses et deux furanoses. Ici seuls les anomères majoritaire du D-glucose sont identifiables. Le α -glucopyranose apparaît à 92,5,1ppm et le β -glucopyranose à 95,9-4,5ppm. Il est montré que dans un mélange acide oxalique: ChCl (1:1) le β -glucopyranose représente 56,5% des anomères du D-glucose ChCl (112). La distribution anomérique est principalement impacté par le donneur d'hydrogène (l'acide carboxylique) (112). Ainsi dans un MFTF avec un autre donneur d'hydrogène comme le glycérol, le β -glucopyranose représente 60,7% des formes anomères (112). Il est montré que la mutarotation dépend des ponts hydrogène formé entre le donneur d'hydrogène et les hydroxyles du D-glucose (112). Les 3 autres tâches de la zone 90-115ppm/4,2-5,5ppm devraient vraisemblablement être liées à 2 composés dont l'un posséderait deux formes anomériques visibles et l'autre une forme anomérique. Notons au passage que les hexoses ayant une fonction cétone et aldéhyde, comme le 3-déoxyglucosone, possède 9 anomères (un linéaire, 4 pyranoses et 4 furanoses) (113). Finalement, ces composés supplémentaires peuvent être soit des intermédiaires de réaction vers le 5-HMF soit des coproduits.

Tableau 3 : Coordonnées des déplacements HSQC du C (ppm)-H (ppm) des intermédiaires ou des coproduits de réaction pour les 4 échantillons HSQC.

Identification	Acide oxalique et H ₃ BO ₃ (figure A)	Acide oxalique et PheH ₂ BO ₂ (figure B)	Acide 2-hydroxybenzoïque et H ₃ BO ₃ (figure C)	Acide 3,4-dihydroxybenzoïque et H ₃ BO ₃ (figure D)
	61,74-4,02/ 61,83-4,1	4.08-61.7	61,72-4,12 / 61,8- 4,05	61,67-4,09/ 61,68-4,02
	61,73-3,87	3.86-61.78	61,72-3,9	61,47-3,87
	63,35-4,27	4.26-63.26	63,38-4,29	63,26-4,26
	63,32-4,01	4-63.26	63,47-4,03	63,15-4
	63,5-3,74 / 63,38-3,62	65,31-3,56	63,47-3,77/ 63,45-3,63	63,44-3,76/ 63,44-3,61
AGP	65,51-3,86	65,39-3,87	65,64-3,88	63,37-3,6
AGP	65,51-3,59	65,39-3,57	65,64-3,6	65,44-3,58
AGP*	70,98-3,5	71,16-3,5	71,16-3,52	71,08-3,51
AGP*	72,58-3,2	72,97-3,21	73.03-3,22	73,21-3,23
AGP	74,57-4,16	74,54-4,17	74,46-4,18	74,57-4,17

	76,18-4,51	4.52-76.1	4.54-76.14	4.52-76.14
	79,79-4,11	79.85-4,11	79,79-4,13	79,81-4,11
	81,59-4,1	81,57-4,11	81,61-4,12	81,47-4,11
	98,63-4,88/ 97,82-4,85	98,7-4,87	97,64-4,82/ 98,44/4,91	98,63-4,88
	102,17-4,42	102,32-4,41	102,43-4,43	102,3-4,4
AGP	107,78-4,94	107,98-4,94	107,8-4,95	108,04-4,94
				110,02-7,27
				110,94-6,55

* signaux similaires au D-glucose

Rem : le AGP présente un troisième signal non observé dans la zone 70/75ppm-3,1/3,6ppm où apparaît le D-glucose.

Une proposition d'identification est faite pour l'un des composés. Il s'agirait du 1,6 anhydro- β -D-glucopyranose (AGP). Long Qi et al. (24) montrent que après moins de 1 minute de réaction dans de la GVL, le D-glucose est en équilibre avec deux formes anhydres : 1,6 anhydro β D glucofuranose (AGF) et pyranose (AGP). Ces formes sont toujours disponibles pour la production de 5-HMF, soit en se réhydratant en D-glucose soit en passant par un intermédiaire lévoglucosénone (24). Ces formes anhydres s'observent aussi dans la déshydratation du D-glucose à l'aide de CrCl_3 dans du DMSO et plus surprenamment dans de l'eau (23). Les formes anhydres sont favorisées par une augmentation de la température ainsi que une diminution du pH et de la quantité d'eau (114). Ici seul la forme AGP est observable. Dans de la GVL, Long Qi et al. (24) mesurent 3 fois plus de AGP que de AGF. Par contre, dans le DMSO avec le CrCl_3 les deux formes apparaissent en quantité équivalente même si a priori le substrat de AGP (le D-glucopyranose) est plus abondant que le substrat de AGF (le D-glucofuranose) (23). Les anhydro-D-glucoses formés dans du DMSO anhydre peuvent s'hydrolyser après l'ajout de 17% d'eau (23). Pourtant, l'AGP disparaît beaucoup moins vite que la forme AGF, laissant supposé qu'il est beaucoup plus stable en présence d'eau que ne l'est le AGF (23). Comme le MFTF utilisé contient 10% d'eau, il semble logique de retrouver cette forme en majorité. Le D-fructose possède aussi des formes anhydres. Akien et al. (24) proposent même que la forme anhydro du D-fructose soit un intermédiaire connectant la voie de formation de coproduits et du 5-HMF. Toujours selon Akien et al. (24), le D-fructofuranose serait déshydraté en 5-HMF alors que la déshydratation du fructopyranose formerait des coproduits. Dans un mélange CHCl_3 : acide oxalique (1:1) le D-fructose apparaît à 33,27% sous sa forme furanose (contre 25% dans l'eau) (112).

L'identité de l'autre composé reste inconnue. Il est cependant possible d'affirmer qu'il ne s'agit pas d'acide lévulinique (absence de signal dans la zone 25-40/2-3ppm) ni d'acide formique (absence de signal en 173,7-8,45ppm). Ceci confirme les résultats HPLC. Il ne s'agit pas non plus de D-fructose. Matsumiya et al. (84) étudiant la déshydratation de D-glucose dans des mélanges de dihydrogénéocitrate de choline, d'acide carboxylique et le H_3BO_3 n'observe pas non plus de D-fructose. Deux hypothèses

peuvent expliquer l'absence de D-fructose : soit la déshydratation du D-glucose dans ces conditions ne passe pas par un intermédiaire D-fructose, soit le D-fructose formé a un temps de séjour trop faible que pour être mis en évidence. Même si il n'est pas exclu que une partie du D-glucose arrive à se déshydrater en passant par un 1,2-énediol et un AGP plutôt que par le D-fructose, la voie de déshydratation incluant l'isomérisation reste plus plausible. En effet, la déshydratation directe du D-glucose nécessite à priori des conditions de température plus élevée et des acides de Lewis plus fort.

Khokhlova (99) arrive à mettre en évidence la complexation de H_3BO_3 en C-1 et C-2 du D-glucose par un déplacement des signaux NMR du D-glucose. Les carbones complexés apparaissent à +10ppm et les hydrogène des carbones complexés à +1ppm. Le complexe du H_3BO_3 en C-3 et C-4 du D-glucose n'est pas observé car il s'hydrolyse trop rapidement (99). Les complexes qui s'hydrolysent rapidement ne peuvent être observés. Ainsi, Dursun (115) étudie les complexes entre l'acide 2-hydroxybenzoïque, le H_3BO_3 et le lithium par ^{13}C RMN. La RMN liquide de ces composés en solution donnent les mêmes signaux que ceux des précurseurs, laissant supposé que le complexe s'hydrolyse (115). A l'inverse, la RMN solide sur le précipité permet d'observer des signaux propre au complexe (115). Cependant le complexe H_3BO_3 en C-3 et C-4 du D-glucose est suspecté être en équilibre avec le pool de complexe en C-1 et C-2 qui lui sert de réserve (99). Aucun déplacement laissant envisagé un complexe de ce genre n'est observé dans ce cas. Peut-être car dans nos conditions, seul le complexe C-3 et C-4 se forme et qu'il n'est pas assez stable que pour être observé. De plus, Khokhlova (99) étudie son échantillon (D-glucose dans du BMIMCl en présence de H_3BO_3) sans le diluer dans l'eau et en le maintenant à 80°C. Maintenir l'échantillon dans ces conditions de réaction favorise peut-être la stabilité du complexe (99).

L'acide oxalique et l'acide 2-hydroxybenzoïque sont tous les deux des acides pouvant interagir avec le H_3BO_3 à l'aide d'une fonction carboxylique et d'une autre fonction (OH ou COOH) située à proximité (en ortho ou en α). Les spectres HSQC des échantillons traités avec ces deux acides sont semblables (**Figure 23** et **Figure 25**). Ceci laisse supposé que la nature de l'acide carboxylique n'influence que peu les étapes et les intermédiaires de la déshydratation, pour peu bien sûr qu'il puisse interagir avec le H_3BO_3 par l'intermédiaire d'au moins une fonction carboxylique et d'un hydroxyle proche. Cette hypothèse est conforté par des rendements en 5-HMF semblable entre l'acide oxalique (7,36%±0,94%) et l'acide 2-hydroxybenzoïque (8,39%±0,63%) à 80°C. L'acide 3,4-dihydroxybenzoïque se complexe au H_3BO_3 par l'intermédiaire d'un diol. Le spectre HSQC de l'acide 3,4-dihydroxybenzoïque (**Figure 26**) présente de nombreuses similitudes avec les spectres des deux autres acides, néanmoins deux tâches inédites se retrouvent à 110ppm-6,5ppm et à 111ppm-7,27ppm. Cette zone est celle des hydrogènes et des carbones des alcènes. Ces signaux peuvent provenir d'un composé absent dans la déshydratation par les deux autres acides ou d'un composé dégradé plus rapidement dans la déshydratation par les deux autres acides. Le spectre HSQC du milieu à base d'acide oxalique catalysé par le H_3BO_3 (**figure 23**) est

identique à celui catalysé par PheH_2BO_2 (**Figure 24**). Comme les deux catalyseurs montrent des intermédiaires de réaction identiques, il est probable qu'ils déshydratent le D-glucose de manière similaire.

4.4 Effet de l'ajout d'eau

En présence de 10% d'eau, les MFTF se forment très rapidement (moins de 5 minutes). Néanmoins, il est raisonnable de se demander quel impacte 10% d'eau peut avoir sur la réaction. L'ajout de faible quantité d'eau peut ne pas avoir de répercussion sur le rendement contrairement à l'ajout de grande quantité d'eau qui peuvent empêcher la réaction. Par exemple, en absence d'eau dans 1g de BMIMCl porté à 120°C en présence de CrCl_3 et H_3BO_3 , le rendement en 5-HMF à partir de D-glucose est de 78,8% et reste à 75% en présence de 10% massique d'eau (74). Par contre, à 30% massique d'eau le rendement n'est plus que de 63,7% (74). Cette règle vaut aussi pour les MFTF à base de ChCl . En effet, l'ajout de 30% massique d'eau à un MFTF ChCl : acide maléique (2:1) utilisé pour déshydrater du fructose à 60°C donne un rendement de 7,69% alors que un ajout de 58% massique fait tomber le rendement à 0% (103). La réaction est menée à 80°C dans le milieu à l'acide oxalique, avec ajout de 10%, 5% et 0% massique d'eau. Les mêmes proportions d'eau sont testées dans le milieu 2-hydroxybenzoïque à 100°C. Notons que le milieu à 0% d'eau ajouté ne peut pas être considéré comme parfaitement anhydre pour plusieurs raisons. Premièrement, de l'eau peut provenir des matières premières comme le ChCl qui est fortement hygroscopique. Ensuite la réaction est menée dans un bain à eau à 80°C, il n'est pas exclu que de la vapeur d'eau puisse s'introduire dans le tube. Finalement l'eau est relarguée au fur et à mesure de la réaction de déshydratation. Le rendement dans le milieu à base d'acide oxalique à 80°C augmente avec la diminution de la quantité d'eau atteignant $12,21\% \pm 2,92\%$ à 0% comme le montre la **Figure 27**. Néanmoins une faible quantité d'eau (5% massique) n'affecte pas le rendement. La tendance inverse est observée pour l'acide 2-hydroxybenzoïque à 100°C, le rendement est plus faible à 0% d'eau ($14,91\% \pm 0,71\%$) que à 10% d'eau ($24,16\% \pm 1,51\%$). Une faible quantité de 5% massique suffit à améliorer le rendement.

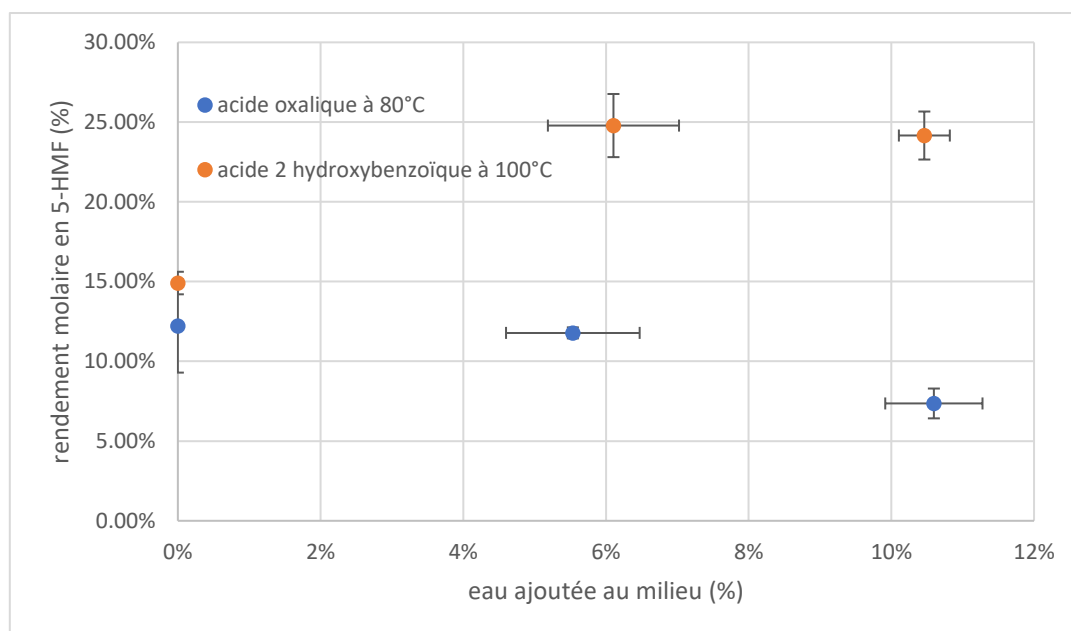


Figure 27 : Evolution du rendement molaire en 5-HMF en fonction de la quantité d'eau ajoutée au milieu exprimée en % massique du milieu anhydre.

L'impact négatif ou négligeable de l'ajout d'eau sur la déshydratation est courant. Les résultats de l'acide oxalique à 80°C suivent cette tendance. Néanmoins comme l'introduction d'eau permet de réduire le temps de formation du SEP, la présence de 5% d'eau semble être un bon compromis. L'impact positif de l'ajout d'eau dans le milieu à base de l'acide 2-hydroxybenzoïque est plus surprenante. Cette différence peut être liée à la température où à l'acide carboxylique utilisé. Un MFTF ChCl: l'acide 2-hydroxybenzoïque: H_3BO_3 (4:1:3) et MFTF ChCl: l'acide oxalique: H_3BO_3 (4:1:3) à 80°C montre tous les deux des résultats similaires à ceux de ChCl: l'acide oxalique: H_3BO_3 (4:1:1), avec des rendements en 5HMF de 13% en présence de 0% et de 5% massique d'eau. Il semblerait donc que cette amélioration de rendement en présence d'eau soit davantage liée à la température que à la nature de l'acide carboxylique. En général une amélioration du rendement observé avec un ajout d'eau dans un MFTF est justifié par une diminution de la viscosité. Dans ce cas, cette justification ne semble improbable car le phénomène devrait aussi être observé à faible température. Une autre hypothèse est que à 100°C la production d'humine et de coproduits (ex: AGP) est plus importante et que l'ajout d'eau réduit leur vitesse de formation (116). C'est ainsi que Watanabe et al. (116) justifient que la déshydratation du D-glucose dans du chlorure de 1-héxyl- 3-méthylimidazolium (LI) à 200°C en présence de ZrO_2 (catalyseur) donne en absence d'eau un rendement en 5-HMF est de 7% (conversion de D-glucose de quasi 90%), alors que en présence de 10% massique d'eau le rendement est de 32% (conversion de D-glucose de 95%) (116). Matsumiya et al. (84) ajoutent 0,3ml d'eau à 1g de milieu dihydrogénocitrate de choline: acide glycolique: H_3BO_3 en proportion molaire 5:5:4 à 140°C et observe une diminution de la formation d'humine et une amélioration du rendement maximal. En absence d'eau le rendement maximal est de 42% en 2h et en présence de 23% d'eau il est de 57% (84). Cette

hypothèse sous-entend que la sélectivité de la réaction est améliorée, malheureusement ces données ne sont pas disponibles et ne peuvent permettre la confirmation.

5. Conclusion

Ce travail étudie la conversion du D-glucose en 5-hydroxyméthylfurfural (5-HMF) dans un milieu à faible température de fusion (MFTF) composé de chlorure de choline (ChCl) et d'acide carboxylique en proportion molaire 4:1 en présence d'acide borique (H_3BO_3) à une température de 80°C ou 100°C.

Plusieurs points ont ainsi pu être éclaircis. Premièrement la déshydratation du D-glucose en 5-HMF passe par une première étape d'isomérisation du D-glucose en D-fructose. Cette étape d'isomérisation est favorisée par un complexe composé du H_3BO_3 sous sa forme tétrahydroxyborate et d'un acide carboxylique capable de se complexer, c'est-à-dire un acide carboxylique α -hydroxylé, ortho-hydroxylé ou l'acide oxalique. Il est proposé que l'acide carboxylique complexé au tétrahydroxyborate peut libérer sa fonction hydroxyle appartenant au groupement carboxyle permettant ensuite au tétrahydroxyborate de complexer le D-glucose et d'assurer son isomérisation. Trois observations soutiennent ce modèle. Tout d'abord seul, les milieux à base d'acide carboxylique capable de former un complexe avec le tétrahydroxyborate assurent la production de 5-HMF. Ensuite, l'ajout de 1,2-dihydroxybenzène pouvant entrer en compétition avec le D-glucose pour la formation d'un complexe avec le tétrahydroxyborate réduit le rendement en 5-HMF. Dernièrement, remplacer le H_3BO_3 par l'acide phénylboronique qui n'est capable de complexer qu'une molécule à la fois n'induit pas de changement dans le rendement de la réaction de déshydratation du D-glucose, montrant que un double complexe n'est pas possible. Ce travail se penche aussi sur l'identification d'intermédiaires de réaction et de coproduits grâce à la résonance magnétique nucléaire (RMN) 2D-HSQC. Les spectres révèlent la présence de deux monosaccharides probablement dérivés du D-glucose. L'un des deux pourrait être un 1,6 anhydro- β -D-glucopyranose. La présence de D-fructose n'est pas observé en RMN 2D-HSQC, laissant supposé que l'étape de déshydratation du D-fructose en 5-HMF est beaucoup plus rapide que l'étape d'isomérisation du D-glucose. En dernier lieu, l'influence de l'eau sur la réaction est étudiée. Il se révèle que l'ajout de 10% d'eau nuit à la production de 5-HMF dans la réaction menée à 80°C et améliore le rendement de la réaction menée à 100°C. À faible température, l'eau nuit à la déshydratation favorisant les produits de réhydratation. À température élevée, les réactions de déshydratation et de formation de coproduits sont favorisées. L'eau pourrait alors nuire aux réactions de déshydratations menant à la formation de coproduits améliorant donc le rendement.

Suite à ce travail de nombreux points restent encore en suspens. Premièrement, la quantification du D-glucose en fin de réaction n'a pu être menée sur l'ensemble des échantillons car le D-glucose coélué avec de nombreux acides organiques sur la colonne d'exclusion à échange d'ion en HPLC. Une méthode de quantification du D-glucose dans ces échantillons doit encore être mis au point. Un début de piste est proposé par la précipitation à la chaux des acides carboxylique (ex: acide oxalique) avant le dosage HPLC afin d'éliminer l'acide présent dans les échantillons. Cependant les paramètres de cette

précipitation doivent encore être ajustés afin de pouvoir récupérer l'entièreté du D-glucose. De plus, il s'agit de s'assurer que cette solution convient pour tous les acides carboxyliques. Dans un deuxième temps, si le système veut être exploité pour la production de 5-HMF, les conditions de production (température, temps, concentration en substrat, etc.) devront être optimisées. En effet, le rendement maximal obtenu dans cette étude est faible. Il est de $24,16 \pm 1,51\%$ pour une sélectivité de $30,05 \pm 1,79\%$ dans un milieu à base d'acide 2-hydroxybenzoïque à 100° en 1h. Cette optimisation du rendement doit passer au préalable par une meilleur compréhension de la formation du coproduit principal, les humines. Finalement, il serait intéressant de vérifier si il est possible de produire du 5-HMF à partir de cellulose ou de matière cellulosique dans MFTF similaire car il s'agit là d'une matière première plus abondante que le D-glucose.

6. Annexe

Tableau 4A : Mesure du rapport de la quantité de D-glucose mesuré par GC contre la quantité de D-glucose effectivement ajouté au milieu, pour déterminer l'influence de la concentration en acide borique sur la quantification du D-glucose en GC. Les données reprises dans le tableaux sont issus d'un test unique sans répétition.

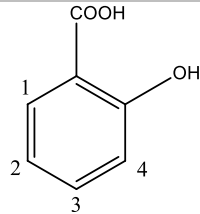
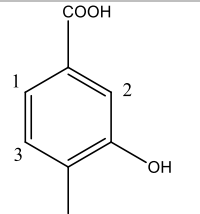
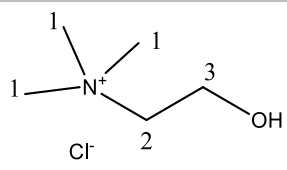
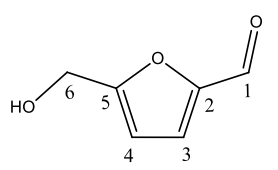
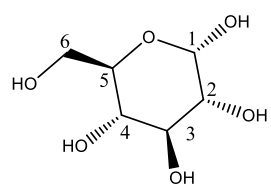
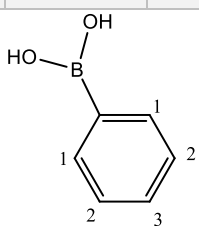
Tests de quantification du D-glucose par GC				
Composition de l'échantillon	Quantité de D-glucose ajouté (mg)	Quantité de D-glucose mesuré (mg)	Quantité de D-glucose mesuré / Quantité de D-glucose ajouté (%)	Concentration en acide borique (mg/ml)
ChCl: H ₃ BO ₃ : acide glycolique (4:1:1)*	0,0	0,0	-	1,3
ChCl: H ₃ BO ₃ : acide 3-hydroxybenzoïque (4:1:1)*	0,0	0,0	-	1,2
ChCl: H ₃ BO ₃ : acide glycolique (4:1:1)*	103,1	202,2	196%	1,3
ChCl: H ₃ BO ₃ : acide 3-hydroxybenzoïque (4:1:1)*	96,5	136,5	141%	1,3
ChCl: H ₃ BO ₃ (4:1)	99,8	158,9	159%	1,5
ChCl:acide glycolique (4:1)*	106,8	94,4	88%	0,0
ChCl: acide 3-hydroxybenzoïque (4:1)*	99,7	97,8	98%	0,0
ChCl: H ₃ BO ₃ : acide glycolique (4:1:1)*	103,1	89,9	87%	0,3
ChCl: H ₃ BO ₃ : acide 3-hydroxybenzoïque (4:1:1)*	96,5	87,2	90%	0,3
ChCl: H ₃ BO ₃ (4:1)*	99,8	92,9	93%	0,4

*rapport molaire entre les constituants du milieu

Tableau 5A : Tableau reprenant le descriptif de tous les échantillons étudiés ainsi que la possibilité de quantifier le D-glucose par HPLC ou GC. Une case verte signifie que le D-glucose a pu être quantifié par HPLC ou GC et une case rouge signifie que le D-glucose n'a pas pu être quantifié soit car l'acide carboxylique coélue avec le pic de D-glucose (HPLC) soit parce que le H₃BO₃ interfère avec la dérivation (GC).

Échantillon				Quantification des glucides	
Composition du MFTF (ChCl : X)	Catalyseur	Température (°C)	Eau (%)	HPLC	GC
Acide benzoïque	H ₃ BO ₃	100	10		
Acide 2-hydroxybenzoïque	H ₃ BO ₃	100	10		
Acide 3-hydroxybenzoïque	H ₃ BO ₃	100	10		
Acide 4-hydroxybenzoïque	H ₃ BO ₃	100	10		
Acide 3, 4-dihydroxybenzoïque	H ₃ BO ₃	100	10		
Acide 2,5-dihydroxybenzoïque	H ₃ BO ₃	100	10		
Acide oxalique	H ₃ BO ₃	80	10		
Acide malonique	H ₃ BO ₃	80	10		
Acide maléique	H ₃ BO ₃	80	10		
Acide succinique	H ₃ BO ₃	80	10		
Acide chloroacétique	H ₃ BO ₃	80	10		
Acide glycolique	H ₃ BO ₃	80	10		
Acide 2-hydroxybenzoïque	Acide sulphanilique	100	10		
Acide 4-hydroxybenzoïque	Acide sulphanilique	100	10		
Acide 3, 4-dihydroxybenzoïque	Acide sulphanilique	100	10		
1,2-dihydroxybenzène	H ₃ BO ₃	100	10		
Phénol	H ₃ BO ₃	100	10		
1,2-dihydroxybenzène + Acide benzoïque	H ₃ BO ₃	100	10		
1,2-dihydroxybenzène + Acide 2 hydroxybenzoïque	H ₃ BO ₃	100	10		
Phénol + Acide 2-hydroxybenzoïque	H ₃ BO ₃	100	10		
Acide oxalique 5%	H ₃ BO ₃	80	5		
Acide oxalique 0%	H ₃ BO ₃	80	0		
Acide 2-hydroxybenzoïque 0%	H ₃ BO ₃	100	5		
Acide 2-hydroxybenzoïque 5%	H ₃ BO ₃	100	0		
-	Acide phénylboronique	100	10		
Acide 2-hydroxybenzoïque	Acide phénylboronique	100	10		
-	H ₃ BO ₃	100	10		

Tableau 6A : Coordonnées des déplacements HSQC du C (ppm)-H (ppm) du 5-HMF, du D-glucose, du PheH₂BO₂, de l'acide 2-hydroxybenzoïque, de l'acide 3,4-dihydroxybenzoïque et du ChCl

 <p>Acide 2-hydroxybenzoïque</p>		 <p>Acide 3,4-dihydroxybenzoïque</p>		 <p>Chlorure de choline</p>	
Carbone	Déplacement C (ppm)-H (ppm)	Carbone	Déplacement C (ppm)-H (ppm)	Carbone	Déplacement C (ppm)-H (ppm)
C-4	116,9-6,9 / 118,8-6,9	C-3	115,36-6,8	C-1	53,7-3.1
C-2	120-6,9 / 121,4-7,0	C-2	117-7,3	C-3	55,6-4
C-1	129,7-7,8 / 130,9-7,8	C-1	123,3-7,3	C-2	67,4-3,4
C-3	136,05-7,5 / 137-7,5				
 <p>5-hydroxyméthylfurfural</p>		 <p>D-glucose</p>		 <p>Acide phénylboronique</p>	
Carbone	Déplacement C (ppm)-H (ppm)	Carbone	Déplacement C (ppm)-H (ppm)	Carbone	Déplacement C (ppm)-H (ppm)
C-6	55,9-4,6	C-6	60,6-3,8 / 60,7-3,7	C-2	128,2-7,3 / 128,6-7,4
C-4	110,5-6,6	C-5,4,3,2	69,6-3,3	C-3	131,5-7,4
C-3	126,9-7,4*	C-5,4,3,2	71,5-3,7	C-1	133,9-7,7
C-1	180,6-9,3	C-5,4,3,2	71,6-3,4		
		C-5,4,3,2	72,9-3,6		
		C-5,4,3,2	74,2-3,1		
		C-5,4,3,2	75,9-3,4 ; 75,9-3,3		
		C-1	92-5,1		
		C-1	95,9-4,5		

* seulement présent sur la **Figure 23**

rem : l'acide oxalique et le H₃BO₃ sont invisibles en HSQC

7. Bibliographie

1. Kamm B. Production of Platform Chemicals and Synthesis Gas from Biomass. *Angew Chemie Int Ed* [Internet]. 2007 Jul 2 [cited 2019 Mar 22];46(27):5056–8. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/anie.200604514>
2. Bozell JJ, Petersen GR. Technology development for the production of biobased products from biorefinery carbohydrates—the US Department of Energy’s “Top 10” revisited. *Green Chem* [Internet]. 2010 Apr 6 [cited 2019 Feb 5];12(4):539–54. Available from: <http://xlink.rsc.org/?DOI=b922014c>
3. Shanks BH, Keeling PL. Bioprivileged Molecules: Creating Value from Biomass Cellulose pyrolysis View project Coumalic acid conversion View project. *Green Chem* [Internet]. 2017 [cited 2019 Apr 16];19. Available from: <https://www.researchgate.net/publication/314304003>
4. de Jong E, Dam MA, Sipos L, Gruter MG-J. furandicarboxylic acid (FDCA), a versatile building block for a very interesting class of polyesters. *ACS Symposium Series* [Internet]. 2013 [cited 2019 Apr 18];1122:chapter1. Available from: www.avantium.com
5. Delbecq F, Len C, Delbecq F, Len C. Recent Advances in the Microwave-Assisted Production of Hydroxymethylfurfural by Hydrolysis of Cellulose Derivatives—A Review. *Molecules* [Internet]. 2018 Aug 7 [cited 2019 Apr 25];23(8):1973. Available from: <http://www.mdpi.com/1420-3049/23/8/1973>
6. Kläusli T. AVA Biochem: commercialising renewable platform chemical 5-HMF. *Green Process Synth* [Internet]. 2014 [cited 2019 Mar 22];3(3):235–6. Available from: <https://www.degruyter.com/downloadpdf/j/gps.2014.3.issue-3/gps-2014-0029/gps-2014-0029.pdf>
7. Orella MJ. Understanding humins: molecular characterization and growth rates [Internet]. University of Delaware; 2014 [cited 2019 Feb 22]. Available from: <http://udspace.udel.edu/handle/19716/13203>
8. Mukherjee A. Sustainable synthesis of 5-hydroxymethylfurfural and levulinic acid. 2017.
9. Rosatella AA, Simeonov SP, Frade RFM, Afonso CAM. 5-Hydroxymethylfurfural (HMF) as a building block platform: Biological properties, synthesis and synthetic applications. *Green Chem* [Internet]. 2011 Apr 5 [cited 2019 Feb 5];13(4):754. Available from: <http://xlink.rsc.org/?DOI=c0gc00401d>
10. Jérôme F, Vigier KDO, Jérôme F, De Oliveira Vigier K. Catalytic Conversion of Carbohydrates to Furanic Derivatives in the Presence of Choline Chloride. *Catalysts* [Internet]. 2017 Jul 20 [cited 2019 Mar 18];7(7):218. Available from: <http://www.mdpi.com/2073-4344/7/7/218>
11. Omar A. Production of 5-Hydroxymethylfurfural in Novel Deep Eutectic Solvents [Internet]. 2018 [cited 2019 Feb 20]. Available from: <https://theses.bham.ac.uk//id/eprint/7964/1/Omar18PhD.pdf>
12. van Putten R-J, van der Waal JC, de Jong E, Rasrendra CB, Heeres HJ, de Vries JG. Hydroxymethylfurfural, A Versatile Platform Chemical Made from Renewable Resources. *Chem Rev*. 2013;113(3):1499–597.
13. He YC, Jiang CX, Chong GG, Di JH, Ma CL. Biological synthesis of 2,5-bis(hydroxymethyl)furan from biomass-derived 5-hydroxymethylfurfural by *E. coli* CCZU-K14 whole cells. *Bioresour Technol* [Internet]. 2018 Jan 1 [cited 2019 Mar 22];247:1215–20. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S096085241731636X>

14. Yang G, Pidko EA, Hensen EJM. Mechanism of Brønsted acid-catalyzed conversion of carbohydrates. *J Catal* [Internet]. 2012 Nov 1 [cited 2019 May 27];295:122–32. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0021951712002503>
15. Wang J, Xi J, Xia Q, Liu X, Wang Y. Recent advances in heterogeneous catalytic conversion of glucose to 5-hydroxymethylfurfural via green routes. *Sci China Chem* [Internet]. 2017 Jul 10 [cited 2019 Feb 20];60(7):870–86. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s11426-016-9035-1>
16. Kimura H, Nakahara M, Matubayasi N. In situ kinetic study on hydrothermal transformation of d -glucose into 5-hydroxymethylfurfural through d -fructose with ¹³C NMR. *J Phys Chem A* [Internet]. 2011 [cited 2019 Feb 25];115(48):14013–21. Available from: <https://pubs.acs.org/sharingguidelines>
17. Parveen F, Upadhyayula S. Efficient conversion of glucose to HMF using organocatalysts with dual acidic and basic functionalities - A mechanistic and experimental study. *Fuel Process Technol* [Internet]. 2017 Jul 1 [cited 2019 Feb 20];162:30–6. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0378382017300188>
18. Yang L, Tsilomelekis G, Caratzoulas S, Vlachos DG. Mechanism of Brønsted Acid-Catalyzed Glucose Dehydration. *ChemSusChem* [Internet]. 2015 Apr 24 [cited 2019 Jun 3];8(8):1334–41. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/cssc.201403264>
19. Carraher JM, Fleitman CN, Tessonnier JP. Kinetic and mechanistic study of glucose isomerization using homogeneous organic brønsted base catalysts in water. *ACS Catal* [Internet]. 2015 [cited 2019 Jun 12];5(6):3162–73. Available from: <https://pubs.acs.org/doi/10.1021/acscatal.5b00316>.
20. James TD, Phillips MD, Shinkai S. Boronic acids in saccharide recognition [Internet]. *RSC Pub*; 2006 [cited 2019 Jul 9]. 174 p. Available from: <https://books.google.be/books?hl=fr&lr=&id=NXx2WRY1twEC&oi=fnd&pg=PA1&dq=%22oxalic+acid%22+glucose+complexation+dehydration&ots=DjN2Voz0eM&sig=hb-qbv8pGw2SciBAz6ll088aXJc#v=onepage&q&f=false>
21. Zhang X, Murria P, Jiang Y, Xiao W, Kenttämä HI, Abu-Omar MM, et al. Maleic acid and aluminum chloride catalyzed conversion of glucose to 5-(hydroxymethyl) furfural and levulinic acid in aqueous media. *Green Chem* [Internet]. 2016 Sep 26 [cited 2019 Apr 16];18(19):5219–29. Available from: <http://xlink.rsc.org/?DOI=C6GC01395C>
22. Haibo Zhao, Johnathan E. Holladay, Heather Brown ZCZ. Metal Chlorides in Ionic Liquid Solvents Convert Sugars to 5-Hydroxymethylfurfural. *Science (80-)* [Internet]. 2006 Jun 30 [cited 2019 Feb 6];312(5782):1597–600. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16809536>
23. Tosi I, Elliot SG, Jessen BM, Riisager A, Taarning E, Meier S. Uncharted Pathways for CrCl₃ Catalyzed Glucose Conversion in Aqueous Solution. *Top Catal* [Internet]. 2019 Feb 22 [cited 2019 Jun 4];1–9. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s11244-019-01144-7>
24. Qi L, Mui YF, Lo SW, Lui MY, Akién GR, Horváth IT. Catalytic conversion of fructose, glucose, and sucrose to 5-(hydroxymethyl)furfural and levulinic and formic acids in γ - valerolactone as a green solvent. *ACS Catal* [Internet]. 2014 [cited 2019 Feb 7];4(5):1470–7. Available from: <https://pubs.acs.org/sharingguidelines>
25. Ståhlberg T, Rodriguez-Rodriguez S, Fristrup P, Riisager A. Metal-Free Dehydration of Glucose to 5-(Hydroxymethyl)furfural in Ionic Liquids with Boric Acid as a Promoter. *Chem - A Eur J* [Internet]. 2011 Feb 1 [cited 2019 Feb 5];17(5):1456–64. Available from:

<http://doi.wiley.com/10.1002/chem.201002171>

26. Li H, Yang S, Saravanamurugan S, Riisager A. Glucose Isomerization by Enzymes and Chemo-catalysts: Status and Current Advances [Internet]. Vol. 7, ACS Catalysis. 2017 [cited 2019 Jun 5]. p. 3010–29. Available from: <https://pubs.acs.org/doi/10.1021/acscatal.6b03625>.
27. Nagorski RW, Richard JP. Mechanistic imperatives for aldose - Ketose isomerization in water: Specific, general base- and metal ion-catalyzed isomerization of glyceraldehyde with proton and hydride transfer. *J Am Chem Soc* [Internet]. 2001 [cited 2019 Apr 25];123(5):794–802. Available from: <https://pubs.acs.org/sharingguidelines>
28. Zhang X, Hewetson BB, Mosier NS. Kinetics of maleic acid and aluminum chloride catalyzed dehydration and degradation of glucose. *Energy and Fuels* [Internet]. 2015 [cited 2019 Feb 12];29(4):2387–93. Available from: <https://pubs.acs.org/sharingguidelines>
29. Yu IKM, Tsang DCW. Conversion of biomass to hydroxymethylfurfural: A review of catalytic systems and underlying mechanisms [Internet]. Vol. 238, *Bioresource Technology*. Elsevier; 2017 [cited 2019 Mar 18]. p. 716–32. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0960852417305072>
30. Pagán-Torres YJ, Wang T, Gallo JMR, Shanks BH, Dumesic JA. Production of 5-hydroxymethylfurfural from glucose using a combination of lewis and brønsted acid catalysts in water in a biphasic reactor with an alkylphenol solvent. *ACS Catal* [Internet]. 2012 [cited 2019 Apr 24];2(6):930–4. Available from: <https://pubs.acs.org/sharingguidelines>
31. Jadhav H, Pedersen CM, Sjølling T, Bols M. 3-Deoxy-glucosone is an Intermediate in the Formation of Furfurals from D-Glucose. *ChemSusChem* [Internet]. 2011 Aug 22 [cited 2019 Apr 26];4(8):1049–51. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/cssc.201100249>
32. Hu L, Sun Y, Lin L, Liu S. 12-Tungstophosphoric acid/boric acid as synergetic catalysts for the conversion of glucose into 5-hydroxymethylfurfural in ionic liquid. *Biomass and Bioenergy* [Internet]. 2012 Dec 1 [cited 2019 Feb 8];47:289–94. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0961953412003728>
33. Akien GR, Qi L, Horváth IT. Molecular mapping of the acid catalysed dehydration of fructose. *Chem Commun* [Internet]. 2012 May 17 [cited 2019 Feb 25];48(47):5850. Available from: <http://xlink.rsc.org/?DOI=c2cc31689g>
34. Zhang J, Yu X, Zou F, Zhong Y, Du N, Huang X. Room-Temperature Ionic Liquid System Converting Fructose into 5-Hydroxymethylfurfural in High Efficiency. *ACS Sustain Chem Eng* [Internet]. 2015 [cited 2019 Apr 25];3:3345. Available from: <https://pubs.acs.org/sharingguidelines>
35. Caratzoulas S, Vlachos DG. Converting fructose to 5-hydroxymethylfurfural: a quantum mechanics/molecular mechanics study of the mechanism and energetics. *Carbohydr Res* [Internet]. 2011 Apr 1 [cited 2019 Aug 11];346(5):664–72. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21353667>
36. Graham BJ, Raines RT. Efficient metal-free conversion of glucose to 5-hydroxymethylfurfural using a boronic acid. *Biomass Convers Biorefinery* [Internet]. 2019 Dec 4 [cited 2019 Feb 21];9(2):471–7. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s13399-018-0346-2>
37. Mija A, van der Waal JC, Pin JM, Guigo N, de Jong E. Humins as promising material for producing sustainable carbohydrate-derived building materials. *Constr Build Mater* [Internet]. 2017 May 15 [cited 2019 Feb 21];139:594–601. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0950061816317731>

38. Tsilomelekis G, Orella MJ, Lin Z, Cheng Z, Zheng W, Nikolakis V, et al. Molecular structure, morphology and growth mechanisms and rates of 5-hydroxymethyl furfural (HMF) derived humins. *Green Chem* [Internet]. 2016 Mar 29 [cited 2019 Feb 14];18(7):1983–93. Available from: <http://xlink.rsc.org/?DOI=C5GC01938A>
39. Patil SKR, Heltzel J, Lund CRF. Comparison of structural features of humins formed catalytically from glucose, fructose, and 5-hydroxymethylfurfuraldehyde. *Energy and Fuels* [Internet]. 2012 [cited 2019 Feb 21];26(8):5281–93. Available from: <https://pubs.acs.org/sharingguidelines>
40. Wang Y. Liquefaction of humins from C6-sugar conversions using heterogeneous catalysts (Ch 2) [Internet]. 2017. Available from: <http://www.rug.nl/research/portal>.
41. van Zandvoort I, Wang Y, Rasrendra CB, van Eck ERH, Bruijninx PCA, Heeres HJ, et al. Formation, Molecular Structure, and Morphology of Humins in Biomass Conversion: Influence of Feedstock and Processing Conditions. *ChemSusChem* [Internet]. 2013 Sep 1 [cited 2019 Aug 5];6(9):1745–58. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/cssc.201300332>
42. Rasrendra CB, Windt M, Wang Y, Adisasmito S, Makertihartha IGBN, van Eck ERH, et al. Experimental studies on the pyrolysis of humins from the acid-catalysed dehydration of C6-sugars. *J Anal Appl Pyrolysis* [Internet]. 2013 Nov 1 [cited 2019 Jun 3];104:299–307. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0165237013001502?via%3Dihub>
43. Zhang M, Yang H, Liu Y, Sun X, Zhang D, Xue D. First identification of primary nanoparticles in the aggregation of HMF. *Nanoscale Res Lett* [Internet]. 2012 Jan 5 [cited 2019 Jun 3];7(1):38. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22221552>
44. Ordonsky V V., Sushkevich VL, Schouten JC, Van Der Schaaf J, Nijhuis TA. Glucose dehydration to 5-hydroxymethylfurfural over phosphate catalysts. *J Catal* [Internet]. 2013 Apr 1 [cited 2019 Feb 14];300:37–46. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0021951712004216>
45. Gong J, Katz MJ, Kerton FM. Catalytic conversion of glucose to 5-hydroxymethylfurfural using zirconium-containing metal–organic frameworks using microwave heating. *RSC Adv* [Internet]. 2018 Sep 10 [cited 2019 Feb 22];8(55):31618–27. Available from: <http://xlink.rsc.org/?DOI=C8RA06021E>
46. Fahrenkamp-Uppenbrink J. Chemistry Goes Green. *Science* (80-) [Internet]. 2002 Aug 2 [cited 2019 Apr 18];297(5582):798–798. Available from: <https://science.sciencemag.org/content/297/5582/798/tab-pdf>
47. Gomes FNDC, Pereira LR, Ribeiro NFP, Souza MMVM, Gomes FNDC, Pereira LR, et al. Production of 5-hydroxymethylfurfural (HMF) via fructose dehydration: effect of solvent and salting-out. *Brazilian J Chem Eng* [Internet]. 2015 Mar [cited 2019 Feb 13];32(1):119–26. Available from: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0104-66322015000100119&lng=en&tlng=en
48. Hansen TS, Mielby J, Riisager A. Synergy of boric acid and added salts in the catalytic dehydration of hexoses to 5-hydroxymethylfurfural in water. *Green Chem* [Internet]. 2011 Jan 10 [cited 2019 Feb 6];13(1):109–14. Available from: <http://xlink.rsc.org/?DOI=C0GC00355G>
49. Román-Leshkov Y, Chheda JN, Dumesic JA. Phase modifiers promote efficient production of hydroxymethylfurfural from fructose. *Science* [Internet]. 2006 Jun 30 [cited 2019 Feb 6];312(5782):1933–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16809536>
50. Asghari FS, Yoshida H. Acid-catalyzed production of 5-hydroxymethyl furfural from D-fructose

- in subcritical water. *Ind Eng Chem Res* [Internet]. 2006 [cited 2019 Feb 12];45(7):2163–73. Available from: <https://pubs.acs.org/sharingguidelines>
51. Su Y, Brown HM, Huang X, Zhou X, Amonette JE, Zhang ZC. Single-step conversion of cellulose to 5-hydroxymethylfurfural (HMF), a versatile platform chemical. *Appl Catal A Gen* [Internet]. 2009 Jun 20 [cited 2019 Mar 22];361(1–2):117–22. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0926860X09002579>
 52. Feng Y, Zuo M, Wang T, Jia W, Zhao X, Zeng X, et al. Efficient synthesis of glucose into 5-hydroxymethylfurfural with SO₄²⁻/ZrO₂ modified H⁺ zeolites in different solvent systems. *J Taiwan Inst Chem Eng* [Internet]. 2019 Mar 1 [cited 2019 Apr 25];96:431–8. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1876107018306679>
 53. Kobayashi T, Yoshino M, Miyagawa Y, Adachi S. Production of 5-hydroxymethylfurfural in a eutectic mixture of citric acid and choline chloride and its extractive recovery. *Sep Purif Technol* [Internet]. 2014 Nov 26 [cited 2019 Feb 6];155:26–31. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1383586615000556>
 54. Ordonsky V V., van der Schaaf J, Schouten JC, Nijhuis TA. Fructose Dehydration to 5-Hydroxymethylfurfural over Solid Acid Catalysts in a Biphasic System. *ChemSusChem* [Internet]. 2012 Sep 1 [cited 2019 Feb 22];5(9):1812–9. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/cssc.201200072>
 55. Hu S, Zhang Z, Zhou Y, Han B, Fan H, Li W, et al. Conversion of fructose to 5-hydroxymethylfurfural using ionic liquids prepared from renewable materials. *Green Chem* [Internet]. 2008 Dec 1 [cited 2019 Aug 1];10(12):1280. Available from: <http://xlink.rsc.org/?DOI=b810392e>
 56. Xu Z-L, Wang X-Y, Shen M-Y, Du C-H. Synthesis of 5-hydroxymethylfurfural from glucose in a biphasic medium with AlCl₃ and boric acid as the catalyst. *Chem Pap* [Internet]. 2016 [cited 2019 Jul 17];70(12):1649–57. Available from: <https://link.springer.com/content/pdf/10.1515/chempap-2016-0101.pdf>
 57. Klushin VA, Galkin KI, Kashparova VP, Krivodaeva EA, Kravchenko OA, Smirnova N V., et al. Technological aspects of fructose conversion to high-purity 5-hydroxymethylfurfural, a versatile platform chemical. *Russ J Org Chem* [Internet]. 2016 Jun 24 [cited 2019 Mar 22];52(6):767–71. Available from: <http://link.springer.com/10.1134/S1070428016060014>
 58. Tang H, Li N, Chen F, Li G, Wang A, Cong Y, et al. Highly efficient synthesis of 5-hydroxymethylfurfural with carbohydrates over renewable cyclopentanone-based acidic resin. *Green Chem* [Internet]. 2017 Apr 20 [cited 2019 Apr 5];19(8):1855–60. Available from: <http://xlink.rsc.org/?DOI=C7GC00673J>
 59. Tsilomelekis G, Josephson TR, Nikolakis V, Caratzoulas S. Origin of 5-Hydroxymethylfurfural Stability in Water/Dimethyl Sulfoxide Mixtures. *ChemSusChem* [Internet]. 2014 Jan 1 [cited 2019 Aug 9];7(1):117–26. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/cssc.201300786>
 60. Hou Q, Li W, Ju M, Liu L, Chen Y, Yang Q. One-pot synthesis of sulfonated graphene oxide for efficient conversion of fructose into HMF. *RSC Adv* [Internet]. 2016 Nov 1 [cited 2019 Mar 1];6(106):104016–24. Available from: <http://xlink.rsc.org/?DOI=C6RA23420H>
 61. Toftgaard Pedersen A, Ringborg R, Grotkjær T, Pedersen S, Woodley JM. Synthesis of 5-hydroxymethylfurfural (HMF) by acid catalyzed dehydration of glucose–fructose mixtures. *Chem Eng J* [Internet]. 2015 Aug 1 [cited 2019 Feb 14];273:455–64. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1385894715004106>

62. Su Y, Chang G, Zhang Z, Xing H, Su B, Yang Q, et al. Catalytic dehydration of glucose to 5-hydroxymethylfurfural with a bifunctional metal-organic framework. *AIChE J* [Internet]. 2016 Dec 1 [cited 2019 Apr 25];62(12):4403–17. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/aic.15356>
63. Durand E, Lecomte J, Villeneuve P. From green chemistry to nature: The versatile role of low transition temperature mixtures [Internet]. Vol. 120, *Biochimie*. Elsevier; 2016 [cited 2019 Feb 12]. p. 119–23. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0300908415002941>
64. Bendaoud A. Fluide supercritique et liquide ionique comme plastifiants de polymères biosourcés : application à l'amidon et à l'acétate de cellulose [Internet]. [cited 2018 Dec 5]. Available from: <https://tel.archives-ouvertes.fr/tel-01310999>
65. Zdanowicz M, Wilpiszewska K, Szychaj T. Deep eutectic solvents for polysaccharides processing. A review [Internet]. Vol. 200, *Carbohydrate Polymers*. Elsevier; 2018 [cited 2019 Feb 6]. p. 361–80. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0144861718308701>
66. Francisco M, van den Bruinhorst A, Kroon MC. Low-Transition-Temperature Mixtures (LTTMs): A New Generation of Designer Solvents. *Angew Chemie Int Ed* [Internet]. 2013 Mar 11 [cited 2019 Feb 8];52(11):3074–85. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/anie.201207548>
67. Prechtl MHG. Nanocatalysis in Ionic Liquids [Internet]. Vol. 107, *Nanocatalysis in Ionic Liquids*. 2016 [cited 2019 Mar 4]. 1–300 p. Available from: <https://pubs.acs.org/sharingguidelines>
68. Park S, Kazlauskas RJ. Biocatalysis in ionic liquids – advantages beyond green technology. *Curr Opin Biotechnol* [Internet]. 2003 Aug 1 [cited 2019 Mar 5];14(4):432–7. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0958166903001009>
69. Zhang Q, De Oliveira Vigier K, Royer S, Jérôme F. Deep eutectic solvents: syntheses, properties and applications. *Chem Soc Rev* [Internet]. 2012 Oct 8 [cited 2019 Jan 25];41(21):7108. Available from: <http://xlink.rsc.org/?DOI=c2cs35178a>
70. Paiva A, Craveiro R, Aroso I, Martins M, Reis RL, Duarte ARC. Natural deep eutectic solvents - Solvents for the 21st century. *ACS Sustain Chem Eng* [Internet]. 2014 [cited 2019 Feb 5];2(5):1063–71. Available from: <https://pubs.acs.org/sharingguidelines>
71. Simeonov SP, Coelho JAS, Afonso CAM. Integrated Chemo-Enzymatic Production of 5-Hydroxymethylfurfural from Glucose. *ChemSusChem* [Internet]. 2013 Jun 1 [cited 2019 Feb 20];6(6):997–1000. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/cssc.201300176>
72. Lukamto DH, Wang P, Loh T-P. Catalytic Conversion of Inert Carbohydrates into Platform Chemical 5-Hydroxymethylfurfural Using Arylboronic Acids. *Asian J Org Chem* [Internet]. 2013 Nov 1 [cited 2019 Jul 3];2(11):947–51. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/ajoc.201300185>
73. Qi X, Watanabe M, Aida TM, Smith RL. Fast transformation of glucose and di-/polysaccharides into 5-hydroxymethylfurfural by microwave heating in an ionic liquid/catalyst system. *ChemSusChem* [Internet]. 2010 Jul 26 [cited 2019 Feb 14];3(9):1071–7. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/cssc.201000124>
74. Hu L, Sun Y, Lin L, Liu S. Catalytic conversion of glucose into 5-hydroxymethylfurfural using double catalysts in ionic liquid. *J Taiwan Inst Chem Eng* [Internet]. 2012 Sep 1 [cited 2019 Feb 20];43(5):718–23. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1876107012000624>

75. Florindo C, Oliveira FS, Rebelo LPN, Fernandes AM, Marrucho IM. Insights into the synthesis and properties of deep eutectic solvents based on cholinium chloride and carboxylic acids. *ACS Sustain Chem Eng* [Internet]. 2014 [cited 2019 Feb 18];2(10):2416–25. Available from: <https://pubs.acs.org/sharingguidelines>
76. Abbott AP, Ahmed EI, Prasad K, Qader IB, Ryder KS. Liquid pharmaceuticals formulation by eutectic formation. *Fluid Phase Equilib* [Internet]. 2017 Sep 25 [cited 2019 Feb 13];448:2–8. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0378381217301875>
77. Dai Y, van Spronsen J, Witkamp GJ, Verpoorte R, Choi YH. Natural deep eutectic solvents as new potential media for green technology. *Anal Chim Acta* [Internet]. 2013 [cited 2019 Jan 30];766:61–8. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.aca.2012.12.019>
78. Maugeri Z, Domínguez de María P. Novel choline-chloride-based deep-eutectic-solvents with renewable hydrogen bond donors: levulinic acid and sugar-based polyols. *RSC Adv* [Internet]. 2012 Dec 12 [cited 2019 Feb 12];2(2):421–5. Available from: <http://xlink.rsc.org/?DOI=C1RA00630D>
79. Zuo M, Le K, Li Z, Jiang Y, Zeng X, Tang X, et al. Green process for production of 5-hydroxymethylfurfural from carbohydrates with high purity in deep eutectic solvents. *Ind Crops Prod* [Internet]. 2017 May 1 [cited 2019 Feb 6];99:1–6. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0926669017300274>
80. Espino M, de los Ángeles Fernández M, Gomez FJV, Silva MF. Natural designer solvents for greening analytical chemistry [Internet]. Vol. 76, *TrAC - Trends in Analytical Chemistry*. Elsevier; 2016 [cited 2019 Feb 8]. p. 126–36. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0165993615300959>
81. Smith EL, Abbott AP, Ryder KS. Deep Eutectic Solvents (DESs) and Their Applications [Internet]. Vol. 114, *Chemical Reviews*. 2014 [cited 2019 Jan 30]. p. 11060–82. Available from: <https://pubs.acs.org/sharingguidelines>
82. Abbott AP, Boothby D, Capper G, Davies DL, Rasheed RK. Deep Eutectic Solvents formed between choline chloride and carboxylic acids: Versatile alternatives to ionic liquids. *J Am Chem Soc* [Internet]. 2004 [cited 2019 Jan 30];126(29):9142–7. Available from: <https://pubs.acs.org/doi/full/10.1021/ja048266j>
83. Hayyan M, Hashim MA, Hayyan A, Al-Saadi MA, AlNashef IM, Mirghani MES, et al. Are deep eutectic solvents benign or toxic? *Chemosphere* [Internet]. 2013 [cited 2019 Jan 30];90(7):2193–5. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.chemosphere.2012.11.004>
84. Matsumiya H, Hara T. Conversion of glucose into 5-hydroxymethylfurfural with boric acid in molten mixtures of choline salts and carboxylic acids. *Biomass and Bioenergy* [Internet]. 2015 [cited 2019 Feb 5];72:227–32. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.biombioe.2014.11.001>
85. Zhang J, Xiao Y, Zhong Y, Du N, Huang X. Alcohol effect and the related mechanism on fructose dehydration into 5-hydroxymethylfurfural in the deep eutectic solvent of [Emim]Cl/alcohol. *ACS Sustain Chem Eng* [Internet]. 2016 [cited 2019 Feb 5];4(7):3995–4002. Available from: <https://pubs.acs.org/sharingguidelines>
86. Wang H, Liu S, Zhao Y, Zhang H, Wang J. Molecular Origin for the Difficulty in Separation of 5-Hydroxymethylfurfural from Imidazolium Based Ionic Liquids. *ACS Sustain Chem Eng* [Internet]. 2016 [cited 2019 Apr 12];4(12):6712–21. Available from: <https://pubs.acs.org/sharingguidelines>

87. Ma H, Wang F, Yu Y, Wang L, Li X. Autocatalytic Production of 5-Hydroxymethylfurfural from Fructose-Based Carbohydrates in a Biphasic System and Its Purification. *Ind Eng Chem Res* [Internet]. 2015 [cited 2019 Jul 26];54(10):2657–66. Available from: <https://pubs.acs.org/sharingguidelines>
88. Stalberg T, Jensen JS, Riisager A, Woodley JM. Purification of 5 hydroxymethylfurfural by crystallization [Internet]. 2013 [cited 2019 Feb 13]. p. 13. Available from: https://worldwide.espacenet.com/publicationDetails/originalDocument?CC=WO&NR=2013024162A1&KC=A1&FT=D&ND=3&date=20130221&DB=EPODOC&locale=en_EP
89. Grande PM, Bergs C, Domínguez de María P. Chemo-Enzymatic Conversion of Glucose into 5-Hydroxymethylfurfural in Seawater. *ChemSusChem* [Internet]. 2012 Jul 1 [cited 2019 Feb 5];5(7):1203–6. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/cssc.201200065>
90. Jadhav H, Taarning E, Pedersen CM, Bols M. Conversion of d-glucose into 5-hydroxymethylfurfural (HMF) using zeolite in [Bmim]Cl or tetrabutylammonium chloride (TBAC)/CrCl₂. *Tetrahedron Lett* [Internet]. 2012 Feb 22 [cited 2019 Feb 8];53(8):983–5. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0040403911022106>
91. Qiao Y, Pedersen CM, Wang Y, Hou X. NMR insights on the properties of ZnCl₂ molten salt hydrate medium through its interaction with SnCl₄ and fructose. *ACS Sustain Chem Eng* [Internet]. 2014 [cited 2019 Jun 4];2(11):2576–81. Available from: <https://pubs.acs.org/doi/10.1021/sc5004693>.
92. Pidko EA, Degirmenci V, Van Santen RA, Hensen EJM. Coordination Properties of Ionic Liquid-Mediated Chromium(II) and Copper(II) Chlorides and Their Complexes with Glucose. *Inorg Chem* [Internet]. 2010 [cited 2019 Apr 29];49:10081–91. Available from: <https://pubs.acs.org/sharingguidelines>
93. Kobayashi H, Yabushita M, Fukuoka A. Depolymerization of cellulosic biomass catalyzed by activated carbons. In: *Reaction Pathways and Mechanisms in Thermocatalytic Biomass Conversion I: Cellulose Structure, Depolymerization and Conversion by Heterogeneous Catalysts* [Internet]. Springer, Singapore; 2015 [cited 2019 May 9]. p. 15–26. Available from: http://link.springer.com/10.1007/978-981-287-688-1_2
94. Yang Q, Zhou S, Runge T. Magnetically separable base catalysts for isomerization of glucose to fructose. *J Catal* [Internet]. 2015 Oct 1 [cited 2019 Jun 5];330:474–84. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0021951715002705>
95. Huang F, Su Y, Long Z, Chen G, Yao Y. Enhanced Formation of 5-Hydroxymethylfurfural from Glucose Using a Silica-Supported Phosphate and Iron Phosphate Heterogeneous Catalyst. *Ind Eng Chem Res* [Internet]. 2018 [cited 2019 Feb 6];57(31):10198–205. Available from: <https://pubs.acs.org/sharingguidelines>
96. Yong G, Zhang Y, Ying JY. Efficient Catalytic System for the Selective Production of 5-Hydroxymethylfurfural from Glucose and Fructose. *Angew Chemie Int Ed* [Internet]. 2008 Nov 17 [cited 2019 Feb 5];47(48):9345–8. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/anie.200803207>
97. Peters JA. Interactions between boric acid derivatives and saccharides in aqueous media: Structures and stabilities of resulting esters. *Coord Chem Rev* [Internet]. 2014 Jun 1 [cited 2019 May 6];268:1–22. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0010854514000204>
98. Babcock L, Pizer R. Dynamics of boron acid complexation reactions. Formation of 1:1 boron acid-ligand complexes. *Inorg Chem* [Internet]. 1980 Jan [cited 2019 Jul 9];19(1):56–61.

Available from: <http://pubs.acs.org/doi/abs/10.1021/ic50203a013>

99. Khokhlova EA, Kachala V V., Ananikov VP. The First Molecular Level Monitoring of Carbohydrate Conversion to 5-Hydroxymethylfurfural in Ionic Liquids. B2O3-An Efficient Dual-Function Metal-Free Promoter for Environmentally Benign Applications. *ChemSusChem* [Internet]. 2012 Apr 1 [cited 2019 Jun 4];5(4):783–9. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/cssc.201100670>
100. Wang P, Yu H, Zhan S, Wang S. Catalytic hydrolysis of lignocellulosic biomass into 5-hydroxymethylfurfural in ionic liquid. *Bioresour Technol* [Internet]. 2011 Mar 1 [cited 2019 Mar 22];102(5):4179–83. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0960852410020365>
101. Binder JB, Raines RT. Simple chemical transformation of lignocellulosic biomass into furans for fuels and chemicals. *J Am Chem Soc* [Internet]. 2009 [cited 2019 Apr 16];131(5):1979–85. Available from: <https://pubs.acs.org/sharingguidelines>
102. Lai L, Zhang Y. The Effect of Imidazolium Ionic Liquid on the Dehydration of Fructose to 5-Hydroxymethylfurfural, and a Room Temperature Catalytic System. *ChemSusChem* [Internet]. 2010 Nov 22 [cited 2019 Feb 6];3(11):1257–9. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/cssc.201000201>
103. Istasse T, Bockstal L, Richel A. Production of 5-Hydroxymethylfurfural from D-Fructose in Low-Transition-Temperature Mixtures Enhanced by Chloride Anions and Low Amounts of Organic Acids. *Chempluschem* [Internet]. 2018 Dec 13 [cited 2019 Feb 4];83(12):1135–43. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/cplu.201800416>
104. Hiltunen J, Kuutti L, Rovio S, Puhakka E, Virtanen T, Ohra-Aho T, et al. Using a low melting solvent mixture to extract value from wood biomass. *Sci Rep* [Internet]. 2016 Oct 7 [cited 2019 Jul 10];6(1):32420. Available from: <http://www.nature.com/articles/srep32420>
105. Blakeney AB, Harris PJ, Henry RJ, Stone BA. A simple and rapid preparation of alditol acetates for monosaccharide analysis. *Carbohydr Res* [Internet]. 1983 Mar 1 [cited 2019 Jun 15];113(2):291–9. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/0008621583882445>
106. Skulcova A, Majova V, Haz A, Kreps F, Russ A, Jablonsky M. Long-term isothermal stability of deep eutectic solvents based on choline chloride with malonic or lactic or tartaric acid Long-term isothermal stability of deep eutectic solvents based on choline chloride with malonic or lactic or tartaric acid. *Int J Sci Eng Res* [Internet]. 2017 [cited 2019 Feb 27];8(7):2249–52. Available from: https://www.researchgate.net/profile/Michal_Jablonsky/publication/319184537_Long-term_isothermal_stability_of_deep_eutectic_solvents_based_on_choline_chloride_with_malonic_or_lactic_or_tartaric_acid/links/5999af7145851564432dbe52/Long-term-isothermal-stab
107. Kobayashi H, Yabushita M, Hasegawa JY, Fukuoka A. Synergy of Vicinal Oxygenated Groups of Catalysts for Hydrolysis of Cellulosic Molecules. *J Phys Chem C* [Internet]. 2015 [cited 2019 Apr 5];119(36):20993–9. Available from: <https://pubs.acs.org/sharingguidelines>
108. Abbott AP, Alabdullah SSM, Al-murshedi AYM, Ryder KS. Brønsted Acidity in Deep Eutectic Solvents and Ionic Liquids Andrew P. Abbott, Sahar S. M. Alabdullah, Azhar Y. M. Al-Murshedi, and Karl S. Ryder. [cited 2019 Aug 13];1–16. Available from: <https://lra.le.ac.uk/bitstream/2381/41575/6/Abbott%2BFarad%2Bdiscuss%2BpH%2BFINAL.pdf>

109. Mirzaei HM, Karimi B. Sulphanilic acid as a recyclable bifunctional organocatalyst in the selective conversion of lignocellulosic biomass to 5-HMF. *Green Chem* [Internet]. 2016 Apr 18 [cited 2019 Mar 1];18(8):2282–6. Available from: <http://xlink.rsc.org/?DOI=C5GC02440D>
110. Yang Q, Sherbahn M, Runge T. Basic Amino Acids as Green Catalysts for Isomerization of Glucose to Fructose in Water. *ACS Sustain Chem Eng* [Internet]. 2016 [cited 2019 Jun 4];4(6):3526–34. Available from: <https://pubs.acs.org/doi/10.1021/acssuschemeng.6b00587>.
111. Assanosi A, Farah MM, Wood J, Al-Duri B. Fructose dehydration to 5HMF in a green self-catalysed DES composed of N,N-diethylethanolammonium chloride and p-toluenesulfonic acid monohydrate (p-TSA). *Comptes Rendus Chim* [Internet]. 2016 Apr 1 [cited 2019 Aug 9];19(4):450–6. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1631074815003148>
112. Wu M, Zhou W, Pedersen CM, Ma H, Qiao Y, Guo X, et al. Isomeric distribution of monosaccharides in deep eutectic solvents: NMR study. *J Mol Liq* [Internet]. 2018 Apr 1 [cited 2019 Aug 9];255:244–9. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0167732217329458>
113. Köpper S, Freimund S. The Composition of Keto Aldoses in Aqueous Solution as Determined by NMR Spectroscopy. *Helv Chim Acta* [Internet]. 2003 Mar 1 [cited 2019 Jun 18];86(3):827–43. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/hlca.200390083>
114. Ohara M, Takagaki A, Nishimura S, Ebitani K. Syntheses of 5-hydroxymethylfurfural and levoglucosan by selective dehydration of glucose using solid acid and base catalysts. *Appl Catal A Gen* [Internet]. 2010 Jul 31 [cited 2019 Jul 26];383(1–2):149–55. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0926860X10003947>
115. Köse DA, Zümreoglu-Karan B, Hökelek T, Şahin E. Boric acid complexes with organic biomolecules: Mono-chelate complexes with salicylic and glucuronic acids. *Inorganica Chim Acta* [Internet]. 2010 Nov 25 [cited 2019 May 9];363(14):4031–7. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0020169310005402>
116. Qi X, Watanabe M, Aida TM, Smith RL. Synergistic conversion of glucose into 5-hydroxymethylfurfural in ionic liquid–water mixtures. *Bioresour Technol* [Internet]. 2012 Apr 1 [cited 2019 Jul 26];109:224–8. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0960852412000405>