

ROYAUME DE BELGIQUE**SPF ECONOMIE, P.M.E.,
CLASSES MOYENNES & ENERGIE**

Office de la Propriété intellectuelle

NUMERO DE PUBLICATION : 1018971A3

NUMERO DE DEPOT : 2009/0646

Classif. Internat. : C07H

Date de délivrance le : 06 Décembre 2011

Le Ministre pour l'entreprise,

Vu la loi du 28 Mars 1984 sur les brevets d'invention, notamment l'article 22;

Vu l'arrêté royal du 2 Décembre 1986 relatif à la demande, à la délivrance et au maintien en vigueur des brevets d'invention, notamment l'article 28;

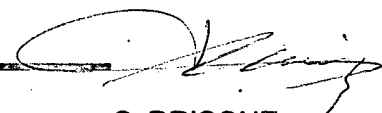
Vu le procès verbal dressé le 21 Octobre 2009 à 13H55 à l'Office de la Propriété Intellectuelle

ARRETE:Article unique.-Il est délivré à : UNIVERSITE DE LIEGE - GEMBLOUX AGRO-BIO TECH
Passage des Déportés 2, B-5030 GEMBLOUX(BELGIQUE)représenté(e)s par : LARANGE Françoise, ARC IP, Av. Emile Francqui 4 - B 1435
MONT SAINT GUIBERT.

un brevet d'invention d'une durée de 20 ans, sous réserve du paiement des taxes annuelles, pour : PROCEDE DE FABRICATION DE MONOSACCHARIDES SUBSTITUES ET DE LACTONES SUBSTITUEES.

INVENTEUR(S) : Richel Aurore, rue François Blavier 3, B-4624 Romsée (BE); Paquot Michel, rue Tige à la Saule 2, B-5310 Noville-sur-Méhaigne (BE); Wathélet Jean-Paul, chaussée de Namur 118, B-5030 Gembloux (BE); Laurent Pascal, Avenue de Frioul 9/5, B-1140 Bruxelles (BE)

ARTICLE 2.- Ce brevet est délivré sans examen préalable de la brevetabilité de l'invention, sans garantie du mérite de l'invention ou de l'exactitude de la description de celle-ci et aux risques et périls du(des) demandeurs(s).

Pour expédition certifiée conformeBruxelles, le 06 Décembre 2011
PAR DELEGATION SPECIALE :
DRISQUE S.
Conseiller
S. DRISQUE
Conseiller**.be**

Procédé de fabrication de monosaccharides substitués et de lactones substituées

La présente invention est relative au domaine de la fabrication des monosaccharides monosubstitués et, en particulier, à celle des lactones monosubstituées.

On a cherché depuis plusieurs années à utiliser les sucres présents
5 dans la biomasse végétale pour fabriquer des produits que l'on obtient jusqu'ici par synthèse chimique à partir de dérivés pétroliers. Le but poursuivi est la mise au point de nouvelles méthodes de synthèse plus respectueuses de l'environnement. On a par exemple tenté de supprimer l'utilisation de substances
auxiliaires comme les solvants organiques et les agents de séparation, tandis que
10 l'on s'efforce d'augmenter le rendement obtenu en produits utiles, de manière à diminuer l'impact souvent négatif sur l'environnement des sous-produits formés en quantités non négligeables. Dans cet ordre d'esprit, on a tenté d'utiliser autant que faire se peut des substances faiblement toxiques et des catalyseurs
hétérogènes qu'il est beaucoup plus facile d'isoler et de séparer en fin de réaction,
15 en vue de les recycler.

Dans la même optique de chimie verte et durable, la valorisation des sucres simples ou de sucres acides (glucose, acides uroniques, ...) ou plus complexes (cellobiose, acide di- ou polyuroniques, ...) issus de l'hydrolyse de la
biomasse constitue une voie prometteuse représentant une alternative aux
20 produits issus de la pétrochimie. En particulier, l'hydrophobisation des sucres par les alcools, en vue de produire des agents tensioactifs, représente l'une des thématiques les plus étudiées.

Cependant, en pratique, la fonctionnalisation régio-, chemio- et stéréosélective des sucres est très difficile. La fonctionnalisation régiosélective des acides uroniques par les alcools a ainsi été parmi les plus étudiées mais reste l'un des cas les plus complexes car elle nécessite généralement la mise au point d'un
5 procédé de synthèse comportant de nombreuses étapes incluant des étapes de protection, d'activation et de déprotection de certaines fonctions plus fragiles de la molécule. Ces sucres présentent en effet deux sites réactionnels intéressants : le site de la fonction carboxylique et le site des fonctions hydroxyles, en particulier celles en position anomérique. Sans précautions particulières, si l'on fait réagir à
10 chaud ces sucres en milieu acide, on obtient, à côté des lactones monosubstituées désirées, une quantité importante de di-adduits en mélange.

Ces synthèses bien connues sont la plupart du temps effectuées en milieu solvant organique homogène et nécessitent par ailleurs des temps de réaction longs pouvant aller jusqu'à plusieurs jours dans des conditions
15 opératoires parfois relativement drastiques de vide, de solvant sec et de hautes températures.

L'invention remédie à ces divers inconvénients des procédés connus en fournissant une méthode de synthèse qui soit écologique ne nécessitant plus la mise en œuvre de solvants organiques et de catalyseur homogène dont il faut
20 disposer en fin de réaction. Elle vise par ailleurs à fournir des rendements spécifiques en produits désirés sensiblement plus élevés dans des conditions de réaction qui restent cependant très modérées.

A cet effet, l'invention concerne une méthode de fabrication de monosaccharides fonctionnalisés sur le carbone anomérique et de monosac-
25 charides oxydés fonctionnalisés sur le carbone anomérique comprenant la

réaction en une étape unique d'au moins un saccharide ou un saccharide oxydé avec au moins un agent nucléophile en présence d'un catalyseur acide, selon laquelle la réaction est assistée par irradiation du milieu réactionnel avec un rayonnement micro-ondes et en ce que le catalyseur est présent sous une forme
5 solide et absorbe l'énergie apportée par le rayonnement micro-ondes.

La réaction se passe en une seule étape et ne nécessite aucune protection de certaines fonctions des saccharides et des saccharides oxydés.

Les monosaccharides utilisés comme matières premières réactives dans la méthode selon l'invention sont des carbohydrates de base répondant à la
10 formule brute $(CH_2O)_n$ dans laquelle n est un nombre entier égal ou supérieur à 3. Des exemples de ces monosaccharides sont le glucose, le galactose, le fructose qui sont des hexoses ($n=6$) et le ribose, l'arabinose qui sont des pentoses ($n=5$).

Par monosaccharide oxydé, on entend désigner un monosaccharide dans lequel l'atome de carbone portant le groupe $-CH_2OH$ (méthyl-1-ol) du
15 saccharide non oxydé a subi une oxydation pour devenir un groupe $-CO-OH$ (carboxyle).

Un deuxième réactif de la méthode selon l'invention consiste en un agent nucléophile, c'est-à-dire un réactif riche en électrons capable de céder une paire d'électrons, généralement à un autre réactif avide de les recevoir, appelé
20 agent électrophile. Les agents nucléophiles sont en fait des bases de Lewis, par définition de celles-ci.

La réaction de la méthode selon l'invention s'effectue en présence d'un catalyseur acide. Par acide, on entend désigner les acides de Brønsted ou de Lewis.

Dans le cas des acides de Brønsted, les acides convenant pour la méthode selon l'invention sont de préférence des acides sélectionnés parmi les acides chlorhydrique, perchlorique, sulfurique, phosphorique, trifluorométhane-sulfonique, toluènesulfonique, les hétéropolyacides et leurs sels tels que les
5 acides 12-tungstophosphorique et leurs sels de césium, calcium, potassium et ammonium.

Dans le cas des acides de Lewis, les acides convenant pour la méthode selon l'invention sont de préférence sélectionnés parmi les halogénures des groupes II-A, III-A, IV-B, VI-B, VIII et II-B tels que les chlorures, bromures,
10 iodures et fluorures d'aluminium ou de fer^{III}, les tétrachlorures, -bromures et -iodures de zirconium et les hexachlorures, -bromures et -iodures de tungstène.

Selon l'invention, le catalyseur acide est présent dans le milieu réactionnel sous une forme solide, facilement séparable d'un milieu liquide par une méthode simple de filtration, centrifugation, sédimentation, extraction
15 solide-liquide... On peut ainsi aisément recueillir le catalyseur en fin de réaction et le recycler.

De préférence, le catalyseur acide est un acide inorganique imprégné à la surface d'un support inorganique solide poreux. L'acide sulfurique a donné de bons résultats. Comme support poreux, on peut utiliser un gel de
20 silice, une zéolite ou un tamis moléculaire mésoporeux. Parmi ceux-ci, le silicagel SiG₆₀ et le tamis moléculaire Si-MCM-41 ont donné de bons résultats.

Selon l'invention, la méthode implique l'irradiation du milieu réactionnel avec un rayonnement micro-ondes. Par micro-ondes on entend un rayonnement électromagnétique de fréquence qui peut aller de 0,3 GHz jusqu'à

300 GHz. De préférence, la fréquence du rayonnement va de 1 GHz à 100 GHz. La puissance dissipée par ce rayonnement micro-ondes est en général régulée en continu pour maintenir une température constante. Pour une température de réaction qui est d'au moins 30 °C et d'au plus 200 °C, des puissances de 8 à 1600
5 W/g de monosaccharide ou de monosaccharide oxydé et, de préférence de 10 à 1200 W/g de monosaccharide ou de monosaccharide oxydé, conviennent bien.

Il est aussi requis dans la méthode selon l'invention que le catalyseur soit capable d'absorber l'énergie apportée par le rayonnement micro-ondes.

10 Selon une première forme de réalisation de la méthode conforme à l'invention, on choisit le monosaccharide parmi les aldoses et leurs mélanges, c'est-à-dire les monosaccharides dont l'atome de carbone anomérique est lié à un groupe carbonyle de type aldéhyde.

Selon une deuxième forme de réalisation de la méthode selon
15 l'invention, on choisit le monosaccharide oxydé parmi les acides uroniques et leurs mélanges, c'est-à-dire les acides résultant de l'oxydation du groupe alcool -CH₂OH des monosaccharides en groupe carboxyle -CO-OH.

Selon une troisième forme de réalisation, les monosaccharides peuvent aussi être des mélanges d'aldoses et d'acides uroniques.

20 L'agent nucléophile défini plus haut est de l'eau, un alcool de formule R-OH, un thiol de formule R-SH ou un mélange d'au moins deux de ces composés. Dans ces formules, R représente un groupe, substitué ou non, alkyle linéaire en C₃-C₂₀, alkyle branché ou substitué en C₃-C₂₀, cycloalkyle en C₃-C₂₀, cycloalkyle branché ou substitué en C₄-C₂₀, alkényle linéaire en C₃-C₂₀, alkényle

branché ou substitué en C₄-C₂₀, cycloalkényle en C₆-C₂₀, cycloalkényle branché ou substitué en C₆-C₂₀, alkynyle linéaire en C₃-C₂₀, alkynyle branché ou substitué en C₄-C₂₀, aryle en C₆-C₂₀, alkylénaryle en C₆-C₂₀, alkylénoxyalkyle en C₆-C₂₀, alkylénoxyaryle en C₆-C₂₀ et leurs mélanges.

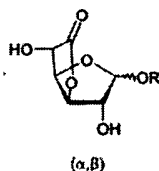
5 Les chaînes carbonées des groupes R de ces agents nucléophiles peuvent aussi compter plusieurs groupes hydroxyles. Dans ce cas, l'agent nucléophile appartient à la famille des polyalcools. En particulier, ils peuvent être des diols aliphatiques, des polyalcools aliphatiques tels que des polyéthylène glycols ainsi que leurs dérivés substitués.

10 La méthode conforme à l'invention convient tout particulièrement bien à la fabrication des glucurono-6,3-lactones monosubstituées par réaction d'acide glucuronique avec un alcool en présence d'un catalyseur acide sulfurique supporté sur silicagel dans un champ de rayonnement micro-ondes.

Elle convient aussi pour la fabrication de galacturono-6,3-lactones
15 monosubstituées par réaction d'acide galacturonique avec un alcool en présence d'un catalyseur acide sulfurique supporté sur silicagel dans un champ de rayonnement micro-ondes.

La méthode conforme à l'invention s'applique aussi pour la glycosilation sélective d'alcools énumérés plus haut par réaction avec du glucose
20 en présence d'un catalyseur solide imprégné d'un acide inorganique dans un champ de rayonnement de micro-ondes.

L'invention concerne aussi l'utilisation des D-glucofuranosidurono-6,3-lactones substituées de formule :



obtenues par réaction d'acides D-galacturoniques substitués avec un alcool de
 formule R-OH, R étant un groupe conforme à celui utilisé dans la méthode
 décrite plus haut comme synthon de base pour une synthèse de produit
 5 organique.

L'invention concerne enfin l'utilisation d'une lactone obtenue par
 une méthode conforme à celle décrite plus haut pour démarrer une polymé-
 risation par ouverture du cycle lactonique.

La méthode conforme à l'invention va maintenant être décrite plus
 10 complètement par les exemples qui suivent dans le seul but de mieux l'illustrer
 sans vouloir en limiter sa portée.

Exemple de référence (tests comparatifs avec chauffage classique en bain d'huile):

Des tests comparatifs ont été effectués dans les mêmes conditions de
 concentrations, de temps de réaction et de température dans des tubes en verre
 15 scellés. Dans ce cas, le milieu réactionnel est immergé pendant précisément 10
 min dans un bain d'huile maintenu à 85°C (85°C ± 0,2°C).

Les résultats correspondant au schéma réactionnel suivant sont donnés au
 Tableau 1 :

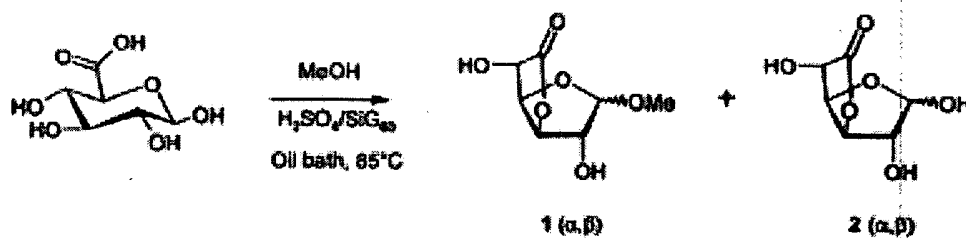


Tableau 1 : Réaction pilotée par la chaleur entre l'acide D-glucuronique (D-GlcA) et le méthanol en présence de divers catalyseurs acides solides.^a

Catalyseur	Conversion en D-GlcA (%)	Rendement en produit isolé (%) ^b	
		1 (α:β) ^c	GlcA γ-lactone (α:β) ^c
Aucun	<i>t</i>	-	-
SiG ₆₀	<i>t</i>	-	<i>t</i>
MCM-41	<i>t</i>	<i>t</i>	<i>t</i>
35% H ₂ SO ₄ /SiG ₆₀	69	<i>t</i>	68 (20:80)
50% H ₂ SO ₄ /SiG ₆₀	73	<i>t</i>	72 (20:80)
70% H ₂ SO ₄ /SiG ₆₀	82	<i>t</i>	80 (20:80)
35% H ₂ SO ₄ /MCM-41	76	30 (10:90)	45 (20:80)

^aConditions de réaction: GlcA (200 mg, 1,03 mmole), MeOH (0,25 ml) et le catalyseur ont été introduits dans un vial de réaction de 10 ml. La réaction a été faite sous agitation à 85 °C pendant 10 min dans un thermostat à bain d'huile. Les taux de conversion sont calculés par rapport au D-GlcA et sont estimés par ¹H RMN, directement sur l'échantillon tel quel après réaction.

^bRendements isolés en mélanges anomériques purs. *t* signifie des quantités en traces.

^cLes compositions anomériques de mélanges réactionnels ont été déterminées par spectroscopie RMN ¹H.

10 Exemples selon l'invention :

A. Préparation du catalyseur :

Les différents catalyseurs ont été préparés selon la technique dite d'imprégnation, qui consiste à mettre en contact une solution aqueuse d'acide inorganique en présence du support minéral. Après évaporation de l'eau sous pression réduite, le catalyseur ainsi préparé est séché au four sous air statique à 120-160°C selon le cas et conservé sous atmosphère inerte. A ce stade, 10 catalyseurs différents ont été préparés et comparés :

- Acide sulfurique imprégné sur silicagel 60 (H₂SO₄/SiG₆₀) avec diverses teneurs en H₂SO₄ :
 - 35% poids H₂SO₄/SiG₆₀ (c-à-d 35 g de H₂SO₄ pur / 100 g de catalyseur)
 - 50% poids H₂SO₄/SiG₆₀
 - 70% poids H₂SO₄/SiG₆₀
- Acide sulfurique imprégné sur Si-MCM-41 : 35% poids H₂SO₄/MCM-41
- Acide phosphorique imprégné sur silicagel 60 : 35% poids H₃PO₄/SiG₆₀
- Acide 12-tungstophosphorique (H₃PW₁₂O₄₀) imprégné sur silicagel 60 : 35% poids H₃PW₁₂O₄₀/ SiG₆₀

- Acide 12--tungstophosphorique ($\text{H}_3\text{PW}_{12}\text{O}_{40}$) imprégné sur Si-MCM-41 : 35% poids $\text{H}_3\text{PW}_{12}\text{O}_{40}$ /MCM-41.
- Acide sulfurique imprégné sur charbon actif ($\text{H}_2\text{SO}_4/\text{C}$) avec diverses teneurs en H_2SO_4 :
 - 35% poids $\text{H}_2\text{SO}_4/\text{C}$ (c-à-d 35 g de H_2SO_4 pur / 100 g de catalyseur)
 - 50% poids $\text{H}_2\text{SO}_4/\text{C}$
 - 70% poids $\text{H}_2\text{SO}_4/\text{C}$

Mode opératoire :

- 10 Les différents tests sous chauffage micro-ondes ont été réalisés avec un réacteur monomodal de synthèse de marque CEM Discover[®], dans des vials fermés en verre de 10 ml (« closed vessels conditions »). Les échantillons ont été irradiés pendant 1 à 10 min à une température constante de 60 à 85 °C avec ajustement continu de la puissance de chauffage (10 à 80 W). La lecture de la température à
- 15 l'intérieur du vial a été suivie pendant toute la durée du test par un détecteur infra rouge. L'agitation de l'échantillon a été assurée pendant toute la durée du test. A la fin du temps de chauffage requis, le vial en verre a été immédiatement refroidi dans la cavité même du réacteur par un flux froid d'air comprimé.

Optimisation des conditions opératoires :

- 20 Afin d'optimiser tous ces paramètres, la réaction entre l'acide D-glucuronique et du méthanol, en présence de $\text{H}_2\text{SO}_4/\text{SiG}_{60}$ (35% poids) a été envisagée comme réaction modèle et étudiée en détails (Schéma 1). Pour toutes les conditions de concentration en catalyseur et de température envisagées, la lactone monosubstituée (composé 1) a été isolée comme seul et unique produit de
- 25 réaction (solide cristallin blanc).

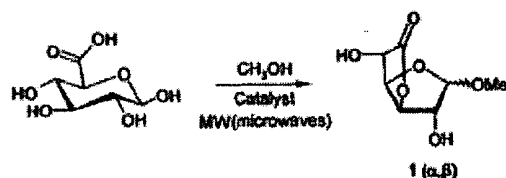


Schéma 1.

a) Quantités de réactifs :

- 30 200mg de D-GlcA ont été introduits dans les vials micro-ondes en verre avec 0,25 ml de méthanol (MeOH , 6 équivalents par rapport à D-GlcA) et 50 mg de catalyseur $\text{H}_2\text{SO}_4/\text{SiG}_{60}$ 35 % en poids.

b) Influence de la température sur le rendement de la réaction :

Les résultats obtenus sont donnés au Tableau 2 et à la figure 1 qui suivent :

- 5 Tableau 2. Optimisation des conditions de réaction : effets de la puissance et de la température sur la réaction assistée par micro-ondes entre l'acide D-glucuronique et le méthanol catalysée par $\text{H}_2\text{SO}_4/\text{SiG}_{60}$ 35 % en poids^a.

Essai	Conditions des micro-ondes Puissance W) / Température (°C)	Rendement en produit 1 (Schéma 1) (%) ^b ($\alpha:\beta$) ^c
2.1	10/60	53 (15:85)
2.2	20/70	65 (15:85)
2.3	80/85	83 (10:90)

^aConditions de réaction. GlcA (200 mg, 1,03 mmole), MeOH (0,25 ml, 6 équiv.) et le catalyseur (50 mg) ont été introduits dans un vial de réaction micro-ondes de 10 ml et irradiés sous agitation, pendant 10 min.

10 ^bRendements isolés en mélanges anomériques purs

^cLes compositions anomériques de mélanges réactionnels ont été déterminées par spectroscopie RMN ^1H .

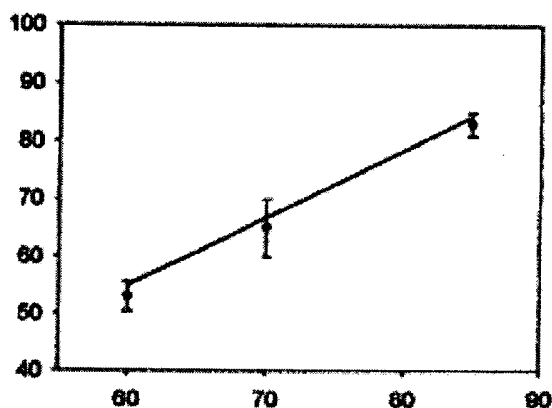


Figure 1. Rendements en produit 1 (%) en fonction de la température de réaction.

- 15 Comme on peut le constater, une température de 85 °C permet l'obtention du composé 1 avec un rendement appréciable de 83% et une forte sélectivité en faveur de l'anomère β . A titre comparatif, une synthèse analogue en bain d'huile en présence d'une résine échangeuse d'ions (type Amberlite IR 120 forme H^+) ne permet pas d'obtenir une telle sélectivité. De plus, le produit de réaction est dans
- 20 ce cas légèrement coloré.

c) Influence de la quantité de catalyseur sur le rendement de la réaction :

Les résultats obtenus sont donnés au Tableau 3 et à la figure 2 qui suivent.

Tableau 3. Optimisation rapide des conditions de réaction : effet de la quantité de catalyseur sur la réaction assistée par micro-ondes entre l'acide D-glucuronique et le méthanol catalysée par $\text{H}_2\text{SO}_4/\text{SiG}_{60}$ 35 % en poids.^a

Essai	Rapport catalyseur / GlcA	Rendement en produit 1 (Schéma 1) (%) ^b ($\alpha:\beta$) ^c
3.1	0,03	32 (20:80)
3.2	0,14	69 (15:85)
3.3	0,25	83 (10:90)
3.4	0,40	84 (10:90)

^aConditions de réaction. GlcA (200 mg, 1,03 mmole), MeOH (0,25 ml, 6 équiv.) et le catalyseur (50 mg) ont été introduits dans un vial de réaction micro-ondes de 10 ml et irradiés sous agitation, pendant 10 min.

^bRendements isolés en mélanges anomériques purs

^cLes compositions anomériques de mélanges réactionnels ont été déterminées par spectroscopie RMN ^1H .

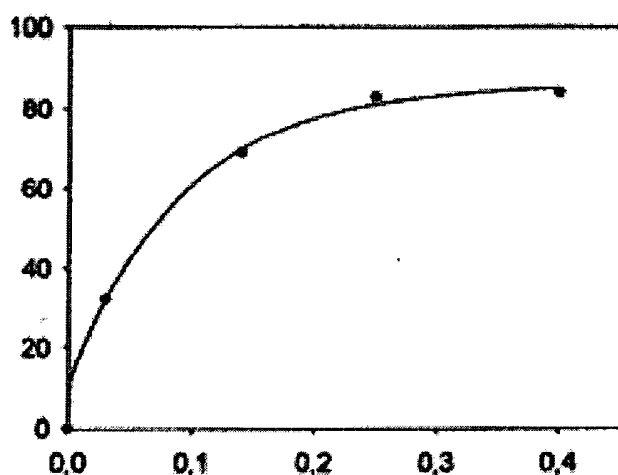


Figure 2. Rendements en produit 1 (%) en fonction du rapport pondéral Catalyseur / GlcA

d) Comparaison de l'activité de différents catalyseurs imprégnés :

Différents catalyseurs ont été préparés et ont été testés pour la transformation modèle de D-GlcA en méthyl D-glucofuranosidurono-6,3-lactone en présence d'un champ de micro-ondes selon le schéma réactionnel 1.

Le temps de chauffage a été fixé à 10 min, la température de réaction à 85°C et la puissance de chauffage a été maintenue à 80 W.

Les résultats obtenus sont donnés au Tableau 4 qui suit.

Tableau 4. Réaction assistée par micro-ondes entre l'acide D-glucuronique et le méthanol en présence de différents catalyseurs solides acides.^a

Catalyseur	Conversion en D-GlcA (%)	Rendement en produit 1 (Schéma 1) (%) ^b ($\alpha:\beta$) ^c
Aucun	-	-
SiG ₆₀	<i>t</i>	<i>t</i>
MCM-41	17	5 (50:50)
35% H ₂ SO ₄ /SiG ₆₀ ^d	88	83 (10:90)
50% H ₂ SO ₄ /SiG ₆₀	86	79 (5:95)
70% H ₂ SO ₄ /SiG ₆₀	74	62 (5:95)
H ₂ SO ₄ ^e	67	52 (40:60)
35% H ₂ SO ₄ /MCM-41	32	9 (20:80)
35% H ₃ PO ₄ /SiG ₆₀	27	24 (10:90)
35% HPWA/SiG ₆₀	62	50 (15:85)
35% HPWA/MCM-41	70	68 (50:50)

^aConditions de réaction. GlcA (200 mg, 1,03 mmole), MeOH (0,25 ml, 6 équiv.) et le catalyseur (50 mg) ont été introduits dans un vial de réaction micro-ondes de 10 ml et irradiés sous agitation, pendant 10 min, avec une puissance maximum de 80 W.

^bRendements isolés en mélanges anomériques purs. *t* signifie des quantités en traces.

^cLes compositions anomériques de mélanges réactionnels ont été déterminées par spectroscopie RMN ¹H.

^dcorrespond à 0,1 équiv. d'H₂SO₄ pur.

^eGlcA (200 mg, 1,03 mmole), MeOH (0,25 ml, 6 équiv.), H₂SO₄ en solution aqueuse à 96% (0,1 équiv.).

Comme on peut l'observer, les différents catalyseurs testés (et, particulièrement, le catalyseur H₂SO₄/SiG₆₀) ont présenté une activité catalytique intéressante, surpassant généralement les performances de H₂SO₄ liquide non imprégné sur gel de silice, aussi bien en matière de rendements qu'en matière de sélectivité anomérique.

Par ailleurs, ces catalyseurs ont pu être éliminés à la fin de la réaction par filtration sur papier filtre ou sur verre fritté.

Une analyse par thermogravimétrie (TGA) a été effectuée sur un analyseur Thermal Analyzer® TGA Q5000 entre 20 °C et 600 °C à 10 °C/min sous flux d'argon. Elle a mis en évidence que le catalyseur se décomposait néanmoins partiellement (perte d'H₂SO₄) lorsque la teneur en eau dans le milieu réactionnel excède 3 à 5% en volume.

B. Exemple 1 (selon l'invention) :Synthèse en une seule étape et sans solvant de D-glucofuranosidurono-6,3-lactones monosubstituées au départ d'acide D-glucuronique sous micro-ondes

Les tests ont été effectués sous micro-ondes dans des vials en verre de 10 ml avec
 5 un temps de réaction de 10 min, à une température de 85°C et sous une puissance maximale de 80 W.

Quantité de réactifs : D-GlcA : 200 mg, Alcool : 5 équiv. par rapport à D-GlcA,
 H₂SO₄/SiG₆₀ (35 % en poids): 50 mg.

Après réaction, le catalyseur a été éliminé par filtration sur papier filtre. L'excès
 10 d'alcool a été soit évaporé sous pression réduite, soit éliminé par purification sur colonne de silice (élution : Et₂O puis Et₂O/MeOH 90/10 v/v)

Pour tous les alcools testés, on a constaté que la D-glucofuranosidurono-6,9-lactone monosubstituée correspondante était systématiquement obtenue comme
 15 seul produit de réaction. La sélectivité anomérique a été excellente puisque l'anomère β est formé préférentiellement (ratio α:β autour de 10 :90).

Les tests comparatifs effectués en bain d'huile ont illustré l'avantage des micro-ondes par rapport à un chauffage classique, puisque des temps de réaction plus longs (qlq. heures) sont requis pour obtenir des rendements en 6,3-lactones monosubstituées analogues. Par ailleurs, sous chauffage convention-nel, le
 20 produit de réaction a été contaminé par des traces de diadduits.

Une propriété intéressantes des produits de cette réaction a été que toutes les lactones isolées se sont révélées solubles dans l'eau.

Les résultats sont donnés au Tableau 5 qui suit.

25 Tableau 5. Réaction assistée par micro-ondes d'acide D-glucuronique entièrement non protégé avec des alcools divers en présence de H₂SO₄/SiG₆₀ 35 % en poids selon le schéma 1.^a

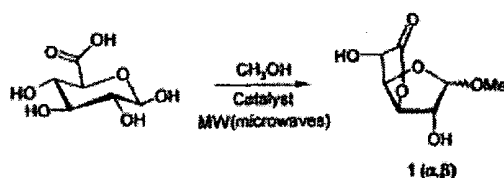


Schéma 1.

Alcool	Produit	Rendement global (%) ^b	Ratio $\alpha:\beta$ ^c
MeOH	1	83	10:90
CH ₃ (CH ₂) ₃ OH	3	98	10:90
CH ₃ (CH ₂) ₅ OH	4	96	10:90
CH ₃ (CH ₂) ₇ OH	5	97	10:90
CH ₃ (CH ₂) ₁₁ OH	6	62 (68 ^d)	10:90 (20:80 ^d)
isopropanol	7	87	5:95
alcool allylique	8	86	25:75
3-butène-1-ol	9	98	5:95
5-Hexène-1-ol	10	99	15:85
10-undécène-1-ol	11	92	5:95
chloropropanol	12	99	10:90
alcool benzylique	13	70 ^e	25:75
cyclohexanol	14	95	15:85
1,6-hexane-diol	15	92	30:70
alcool propargylique	16	83	25:75
poly(éthylèneglycol)	17	99 (98 ^f)	15:85 (15:85 ^g)

^aConditions de réaction. GlcA (200 mg, 1,03 mmole), ROH (5 équiv.) et le catalyseur (0,25 équiv.) ont été introduits dans un vial de réaction micro-ondes de 10 ml et irradiés sous agitation, pendant 10 min à 85 °C, avec une puissance maximum de 80 W. Des alcools anhydres du commerce ont été choisis

5 préférentiellement pour cette étude.

^bRendements isolés en mélanges anomériques purs.

^cLes compositions anomériques de mélanges réactionnels ont été déterminées par spectroscopie RMN ¹H.

^dRéaction effectuée dans le *tert*-butanol utilisé comme solvant

^eLa réaction a été effectuée à 60 °C pendant 10 min avec une puissance de micro-ondes maximum de 10 W.

10 ^fRendement global et distribution anomérique après un temps de réaction de 2 min à 85 °C.

Caractérisation des produits obtenus :

Methyl D-glucofuranosidurono-6,3-lactone (composé 1)

Mélange d'isomères α et β : solide blanc. Les isomères α et β ont été isolés.

Methyl β -D-glucofuranosidurono-6,3-lactone (1 β): solide blanc (recristallisé en CHCl₃). mp 136-138°C. TLC (EtOAc): *R_f* 0.51. IR (KBr) ν 3370 cm⁻¹, 2973 cm⁻¹, 1793 cm⁻¹. ¹H NMR (600 MHz, D₂O) δ 4.96 (s, 1H, H-1), 4.92 (m, 2H, H-3, H-4), 4.61 (d, 1H, *J*_{4,5} 6.0 Hz, H-5), 4.25 (s, 1H, H-2), 3.23 (s, 3H, OCH₃).

¹³C NMR (D₂O) δ 177.32 (C=O), 109.46 (C-1), 83.43 (C-3), 77.94 (C-4), 76.17 (C-2), 68.97 (C-5), 55.24 (OCH₃).

Methyl α -D-glucofuranosidurono-6,3-lactone (1 α): TLC (EtOAc): *R_f* 0.50.

¹³C NMR (D₂O) δ 177.32 (C=O), 109.23 (C-1), 83.19 (C-3), 77.71 (C-4), 76.06 (C-2), 68.91 (C-5), 55.24 (OCH₃).

***n*-Butyl D-glucofuranosidurono-6,3-lactone (composé 3)**

Mélange d'isomères α et β : sirop jaune. Les isomères α et β ont été isolés.

n-Butyl β -D-glucofuranosidurono-6,3-lactone: huile incolore. TLC (EtOAc): R_f 0.64.

IR (KBr) ν 3350 cm^{-1} , 2964 cm^{-1} , 2875 cm^{-1} , 1794 cm^{-1} .

^1H NMR (600 MHz, D_2O) δ 5.03 (s, 1H, H-1), 4.89 (m, 2H, H-3, H-4), 4.59 (d, 1H, $J_{3,4}$ 6.5 Hz, H-5), 4.24 (s, 1H, H-2), 3.61 (m, 1H, OCH_2), 3.31 (m, 1H, OCH_2), 1.35 (m, 2H, CH_2), 1.18 (m, 2H, CH_2), 0.92 (t, 3H, J 7.2 Hz, CH_3).

^{13}C NMR (D_2O) δ 177.26 (C=O), 108.35 (C-1), 83.31 (C-3), 77.81 (C-4), 76.07 (C-2), 68.97 (OCH_2), 68.36 (C-5), 30.42 (OCH_2CH_2), 18.46 (CH_2), 12.99 (CH_3).

n-Butyl α -D-glucofuranosidurono-6,3-lactone: solide blanc (recristallisé en Et_2O /pétrole léger) mp 76-78°C, lit. ^{14d} mp 74-76°C. TLC (EtOAc): R_f 0.67.

IR (KBr) ν 3350 cm^{-1} , 2964 cm^{-1} , 2875 cm^{-1} , 1792 cm^{-1} .

^1H NMR (600 MHz, CDCl_3) δ 5.26 (d, 1H, $J_{1,2}$ 4.8 Hz, H-1), 4.82 (dd, 1H, $J_{3,4}$ 4.8 Hz, $J_{4,5}$ 3.6 Hz, H-4), 4.76 (d, 1H, $J_{3,4}$ 3.6 Hz, H-3), 4.47 (dd, 1H, $J_{4,5}$ 3.6 Hz, H-5), 4.38 (dd, 1H, $J_{1,2}$ 4.8 Hz, H-2), 3.89 (m, 1H, OCH_2), 3.60 (m, 1H, OCH_2), 1.61 (m, 2H, OCH_2CH_2), 1.38 (m, 2H, CH_2), 0.92 (t, 3H, J 7.8 Hz, CH_3).

^{13}C NMR (CDCl_3) δ 174.20 (C=O), 102.49 (C-1), 84.53 (C-3), 76.23 (C-2), 75.82 (C-4), 70.30 (C-5), 69.49 (OCH_2), 31.36 (OCH_2CH_2), 19.14 (CH_2), 13.73 (CH_3).

***n*-Hexyl D-glucofuranosidurono-6,3-lactone (composé 4)**

Mélange d'isomères α et β : huile incolore

IR (NaCl) ν 3332 cm^{-1} , 2934 cm^{-1} , 2861 cm^{-1} , 1786 cm^{-1} .

n-Hexyl β -D-glucofuranosidurono-6,3-lactone: TLC (EtOAc/*n*-hexane 1/1 v/v): R_f 0.16.

^1H NMR (600 MHz, CDCl_3) δ 4.99 (s, 1H, H-1), 4.91 (dd, 1H, $J_{3,4}$ 3.6 Hz, $J_{4,5}$ 6.6 Hz, H-4), 4.76 (d, 1H, $J_{3,4}$ 3.6 Hz, H-3), 4.31 (d, 1H, $J_{4,5}$ 6.6 Hz, H-5), 4.26 (s, 1H, H-2), 4.13 (m, 2H, OCH_2), 1.47 (m, 2H, OCH_2CH_2), 1.28 (m, 6H, CH_2), 0.84 (t, 3H, J 7.2 Hz, CH_3).

^{13}C NMR (CDCl_3) δ 174.82 (C=O), 109.09 (C-1), 83.23 (C-3), 77.25 (C-2), 76.83 (C-4), 69.18 (C-5), 68.74 (OCH_2), 32.54 (OCH_2CH_2), 31.59, 25.37, 22.55 (CH_2), 13.90 (CH_3).

***n*-Octyl D-glucofuranosidurono-6,3-lactone (composé 5)**

Mélange d'isomères α et β : huile incolore

IR (NaCl) ν 3420 cm^{-1} , 2932 cm^{-1} , 2863 cm^{-1} , 1788 cm^{-1} .

n-Octyl β -D-glucofuranosidurono-6,3-lactone: TLC (EtOAc/*n*-hexane 1/1 v/v): R_f 0.14.

^1H NMR (600 MHz, CDCl_3) δ 5.03 (s, 1H, H-1), 4.95 (dd, 1H, $J_{3,4}$ 3.6 Hz, $J_{4,5}$ 6.6 Hz, H-4), 4.81 (d, 1H, $J_{3,4}$ 3.6 Hz, H-3), 4.33 (d, 1H, $J_{4,5}$ 6.6 Hz, H-5), 4.31 (s, 1H, H-2), 4.15 (m, 2H, OCH_2), 1.53 (m, 2H, OCH_2CH_2), 1.25 (m, 10H, CH_2), 0.85 (t, 3H, J 7.2 Hz, CH_3).

^{13}C NMR (CDCl_3) δ 175.56 (C=O), 109.13 (C-1), 83.16 (C-3), 77.32 (C-2), 76.80 (C-4), 69.14 (C-5), 68.95 (OCH_2), 31.73, 29.30, 29.17, 25.87, 22.60 (CH_2), 14.02 (CH_3).

n-Octyl α -D-glucofuranosidurono-6,3-lactone:

^{13}C NMR (CDCl_3) δ 174.03 (C=O), 102.98 (C-1), 84.45 (C-3), 76.63 (C-2), 74.93 (C-4), 70.70 (C-5), 69.81 (OCH_2), 31.76, 29.30, 29.17, 25.87, 22.60 (CH_2), 14.02 (CH_3).

***n*-Dodecyl D-glucofuranosidurono-6,3-lactone (composé 6)**

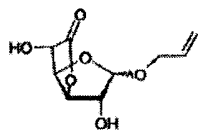
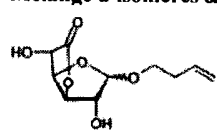
Mélange d'isomères α et β : solide blanc cassé

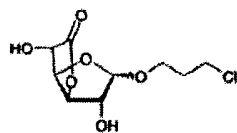
IR (KBr) ν 3374 cm^{-1} , 2918 cm^{-1} , 2850 cm^{-1} , 1804 cm^{-1} , 1775 cm^{-1} .

n-Dodecyl β -D-glucofuranosidurono-6,3-lactone: solide blanc (recristallisé en Et_2O). mp 98-99°C. TLC (EtOAc/*n*-hexane 1/1 v/v): R_f 0.16.

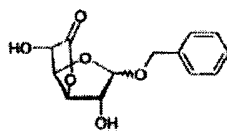
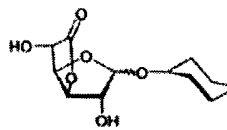
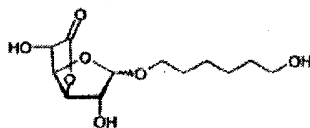
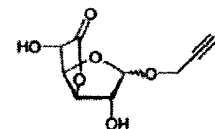
^1H NMR (600 MHz, CD_3OD) δ 4.99 (s, 1H, H-1), 4.89 (dd, 1H, $J_{3,4}$ 3.6 Hz, $J_{4,5}$ 6.5 Hz, H-4), 4.78 (d, 1H, $J_{3,4}$ 3.6 Hz, H-3), 4.47 (d, 1H, $J_{4,5}$ 6.5 Hz, H-5), 4.17 (s, 1H, H-2), 3.78 (dt, 1H, OCH_2), 3.26 (dt, 1H, OCH_2), 1.48 (m, 2H, OCH_2CH_2), 1.33-1.22 (m, 18H, CH_2), 0.88 (t, 3H, CH_3).

^{13}C NMR (CD_3OD) δ 175.6 (C-6), 109.06 (C-1), 83.34 (C-3), 77.90 (C-4), 77.17 (C-2), 69.09 (C-5), 67.83 (OCH_2), 31.64, 29.36, 29.32, 29.28, 29.03, 28.83, 25.70, 22.29, (CH_2), 12.99 (CH_3).

***i*-Propyl D-glucofuranosidurono-6,3-lactone (composé 7)**solide blanc (recristallisé en CHCl_3); mp 110-112°C (decomp.).IR (KBr) ν 3440 cm^{-1} , 2976 cm^{-1} , 1755 cm^{-1} .*i*-Propyl β -D-glucofuranosidurono-6,3-lactone: TLC (EtOAc/*n*-hexane 1/1 v/v): R_f 0.11. ^1H NMR (600 MHz, D_2O) δ 5.17 (s, 1H, H-1), 4.88 (m, 2H, H-3, H-4), 4.59 (d, 1H, $J_{4,5}$ 6.6 Hz, H-5), 4.21 (s, 1H, H-2), 3.87 (m, 1H, $\text{OCH}(\text{CH}_3)_2$), 1.17 (d, 6H, $\text{OCH}(\text{CH}_3)_2$). ^{13}C NMR (D_2O) δ 177.23 (C=O), 107.66 (C-1), 83.79 (C-3), 76.79 (C-4), 76.69 (C-2), 69.03 (C-5), 64.25 ($\text{OCH}(\text{CH}_3)_2$), 23.59 ($\text{OCH}(\text{CH}_3)_2$).**Allyl D-glucofuranosidurono-6,3-lactone (composé 8)**Mélange d'isomères α et β : huile incolore. Les isomères α et β ont été isolés.Allyl β -D-glucofuranosidurono-6,3-lactone: solide blanc cassé (recristallisé en pétrole léger); mp 104-106°C. IR (KBr) ν 3440 cm^{-1} , 3017 cm^{-1} , 2976 cm^{-1} , 1758 cm^{-1} . ^1H NMR (600 MHz, D_2O) δ 5.72 (m, 1H, $\text{OCH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$), 5.23 (m, 2H, $\text{OCH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$), 5.08 (s, 1H, H-1), 4.92 (dd, 1H, $J_{3,4}$ 4.8 Hz, $J_{4,5}$ 6.0 Hz, H-4), 4.59 (d, 1H, $J_{4,5}$ 4.8 Hz, H-5), 4.26 (s, 1H, H-2), 4.10 (m, 1H, $\text{OCH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$), 3.96 (d, 1H, $J_{4,5}$ 6.0 Hz, H-5), 3.87 (m, 1H, $\text{OCH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$). ^{13}C NMR (D_2O) δ 177.28 (C=O), 136.53 ($\text{CH}=\text{CH}_2$), 115.43 ($\text{CH}=\text{CH}_2$), 107.43 (C-1), 83.32 (C-3), 77.87 (C-4), 76.24 (C-2), 68.79 (C-5), 62.53 (OCH_2).**3'-butenyl D-glucofuranosidurono-6,3-lactone (composé 9)**Mélange d'isomères α et β : huile incolore. Les isomères α et β ont été isolés.IR (NaCl) ν 3429 cm^{-1} , 2933 cm^{-1} , 1783 cm^{-1} .3'-butenyl β -D-glucofuranosidurono-6,3-lactone: ^1H NMR (600 MHz, CDCl_3) δ 5.77 (m, 1H, $\text{CH}=\text{CH}_2$), 5.08 (m, 2H, $\text{CH}=\text{CH}_2$), 5.05 (s, 1H, H-1), 4.96 (dd, 1H, $J_{3,4}$ 3.6 Hz, $J_{4,5}$ 6.6 Hz, H-4), 4.81 (d, 1H, $J_{3,4}$ 3.6 Hz, H-5), 4.35 (d, 1H, $J_{4,5}$ 6.6 Hz, H-5), 4.33 (s, 1H, H-2), 3.72 (m, 2H, OCH_2), 2.30-2.25 (m, 2H, CH_2). ^{13}C NMR (CDCl_3) δ 174.69 (C=O), 134.77 ($\text{CH}=\text{CH}_2$), 117.49 ($\text{CH}=\text{CH}_2$), 109.05 (C-1), 83.18 (C-3), 77.31 (C-2), 77.04 (C-4), 69.17 (C-5), 68.08 (OCH_2), 33.47 ($\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$).3'-butenyl α -D-glucofuranosidurono-6,3-lactone: ^{13}C NMR (CDCl_3) δ 174.69 (C=O), 102.48 (C-1), 84.72 (C-3), 76.82 (C-2), 76.02 (C-4), 70.07 (C-5), 69.12 (OCH_2), 33.78 ($\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$).**5'-hexenyl D-glucofuranosidurono-6,3-lactone (composé 10)**Mélange d'isomères α et β : huile incolore.5'-hexenyl β -D-glucofuranosidurono-6,3-lactone: IR (NaCl) ν 3418 cm^{-1} , 2937 cm^{-1} , 2864 cm^{-1} , 1785 cm^{-1} . ^1H NMR (600 MHz, CDCl_3) δ 5.74 (m, 1H, $\text{CH}=\text{CH}_2$), 5.02 (s, 1H, H-1), 4.94 (m, 3H, H-4, $\text{CH}=\text{CH}_2$), 4.81 (d, 1H, $J_{3,4}$ 4.2 Hz, H-3), 4.38 (d, 1H, $J_{4,5}$ 6.6 Hz, H-5), 4.29 (s, 1H, H-2), 3.66 (m, 1H, OCH_2), 3.33 (m, 1H, OCH_2), 2.04-1.98 (q, 2H, J 6.6 Hz, $\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$), 1.54-1.48 (m, 2H, OCH_2CH_2), 1.38 (m, 2H, CH_2). ^{13}C NMR (CDCl_3) δ 175.13 (C=O), 138.56 ($\text{CH}=\text{CH}_2$), 114.55 ($\text{CH}=\text{CH}_2$), 109.03 (C-1), 83.25 (C-3), 77.28 (C-2), 77.07 (C-4), 69.18 (C-5), 68.53 (OCH_2), 33.32 ($\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$), 31.90, 28.49, 24.94.**10'-undecenyl D-glucofuranosidurono-6,3-lactone (composé 11)**Mélange d'isomères α et β : solide blanc cassé.10'-undecenyl β -D-glucofuranosidurono-6,3-lactone: solide blanc (recristallisé en Et_2O). mp 77-79°C. IR (KBr) ν 3440 cm^{-1} , 2924 cm^{-1} , 2854 cm^{-1} , 1758 cm^{-1} . ^1H NMR (600 MHz, CDCl_3) δ 5.78 (m, 1H, $\text{CH}=\text{CH}_2$), 5.04 (s, 1H, H-1), 4.96 (m, 2H, H-4, $\text{CH}=\text{CH}_2$), 4.89 (d, 1H, $\text{CH}=\text{CH}_2$), 4.83 (d, 1H, $J_{3,4}$ 4.2 Hz, H-3), 4.36 (d, 1H, $J_{4,5}$ 7.2 Hz, H-5), 4.33 (s, 1H, H-2), 3.59 (m, 1H, OCH_2), 3.37 (m, 1H, OCH_2), 2.02-1.99 (q, 2H, J 6.6 Hz, $\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$), 1.54-1.48 (m, 2H, OCH_2CH_2), 1.25 (m, 12H, CH_2). ^{13}C NMR (CDCl_3) δ 174.69 (C=O), 139.17 ($\text{CH}=\text{CH}_2$), 114.08 ($\text{CH}=\text{CH}_2$), 109.08 (C-1), 83.18 (C-3), 77.32 (C-2), 77.03 (C-4), 69.14 (C-5, OCH_2), 33.76 ($\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$), 29.51, 29.45, 29.16, 28.89, 25.68.

3'-Chloropropyl D-glucofuranosidurono-6,3-lactone (composé 12)Mélange d'isomères α et β : huile jaune

3'-Chloropropyl D-glucofuranosidurono-6,3-lactone: huile incolore

TLC (EtOAc/n-hexane 1/1 v/v): R_f 0.17.IR (NaCl) ν 3345 cm^{-1} , 2964 cm^{-1} , 2888 cm^{-1} , 1783 cm^{-1} , 1052 cm^{-1} . ^1H NMR (600 MHz, CDCl_3) δ 5.06 (s, 1H, H-1), 4.98 (dd, 1H, $J_{3,4}$ 3.6 Hz, $J_{4,5}$ 6.6 Hz, H-4), 4.84 (d, 1H, $J_{3,4}$ 3.6 Hz), 4.41 (d, 1H, $J_{4,5}$ 6.6 Hz, H-5), 4.34 (s, 1H, H-2), 3.85 (m, 2H, OCH_2), 3.47 (t, 2H, J 7.2 Hz, CH_2Cl), 1.94 (m, 2H, OCH_2CH_2). ^{13}C NMR (CDCl_3) δ 175.07 (C=O), 109.19 (C-1), 83.17 (C-3), 77.47 (C-2), 76.85 (C-4), 69.32 (C-5), 65.03 (OCH_2), 41.76 (CH_2Cl), 31.94 (OCH_2CH_2).**Benzyl D-glucofuranosidurono-6,3-lactone (composé 13)**Mélange d'isomères α et β : huile jauneIR (NaCl) ν 3395 cm^{-1} , 3034 cm^{-1} , 2879 cm^{-1} , 1793 cm^{-1} .Benzyl β -D-glucofuranosidurono-6,3-lactone: TLC (EtOAc/n-hexane 1/1 v/v): R_f 0.12. ^1H NMR (600 MHz, CDCl_3) δ 7.41-7.33 (m, 5H, H_{arom}), 5.07 (s, 1H, H-1), 4.79 (dd, 1H, $J_{3,4}$ 3.6 Hz, $J_{4,5}$ 6.6 Hz, H-4), 4.62 (m, 3H, CH_2Ph , H-3), 4.29 (s, 1H, H-2), 4.16 (d, 1H, $J_{4,5}$ 6.6 Hz, H-5). ^{13}C NMR (CDCl_3) δ 174.97 (C=O), 140.84 (C_{ipso}), 128.45 (C_{meta}), 128.30 (C_{para}), 127.56 (C_{ortho}), 108.51 (C-1), 83.14 (C-3), 77.61 (C-2), 76.92 (C-4), 70.41 (C-5), 66.81 (OCH_2).**Cyclohexyl D-glucofuranosidurono-6,3-lactone (composé 14)**Mélange d'anomères α et β : huile incoloreCyclohexyl β -D-glucofuranosidurono-6,3-lactone :IR (NaCl) ν 3416 cm^{-1} , 2946 cm^{-1} , 2862 cm^{-1} , 1786 cm^{-1} . ^1H NMR (600 MHz, CDCl_3) δ 5.21 (s, 1H, H-1), 4.95 (dd, 1H, $J_{3,4}$ 4.8 Hz, $J_{4,5}$ 6.6 Hz, H-4), 4.82 (d, 1H, $J_{3,4}$ 4.8 Hz, H-3), 4.33-4.31 (m, 2H, H-5, H-2), 3.74-3.68 (m, 1H, OCH), 1.85 (m, 2H, CH_2), 1.69 (m, 2H, CH_2), 1.51 (d, 1H, J 6.0 Hz, CH_2), 1.28-1.12 (m, 5H, CH_2). ^{13}C NMR (CDCl_3) δ 174.39 (C=O), 106.79 (C-1), 83.23 (C-3), 77.84 (C-2), 76.81 (C-4), 70.35 (OCH), 68.99 (C-5), 32.71 (CH_2), 25.40 (CH_2), 24.09 (CH_2).**6'-hydroxy-n-hexyl D-glucofuranosidurono-6,3-lactone (composé 15)**Mélange d'isomères α et β : huile jaune6'-hydroxy-n-hexyl β -D-glucofuranosidurono-6,3-lactone:IR (NaCl) ν 3345 cm^{-1} , 2932 cm^{-1} , 2859 cm^{-1} , 1782 cm^{-1} . ^1H NMR (600 MHz, CDCl_3) δ 5.06 (s, 1H, H-1), 4.98 (dd, 1H, $J_{3,4}$ 4.8 Hz, $J_{4,5}$ 7.2 Hz, H-4), 4.82 (d, 1H, $J_{3,4}$ 4.8 Hz, H-3), 4.35 (m, 2H, H-5, H-2), 3.71 (m, 2H, OCH_2), 3.61 (m, 2H, HOCH_2), 1.52 (OCH_2CH_2), 1.33 (CH_2). ^{13}C NMR (CDCl_3) δ 175.92 (C=O), 109.45 (C-1), 83.33 (C-3), 77.46 (C-2), 77.12 (C-4), 69.48 (C-5), 62.80 (OCH_2), 62.18 (OCH_2), 32.48 (OCH_2CH_2), 25.71 (CH_2). ^{13}C NMR (CDCl_3) δ 175.92 (C=O), 109.45 (C-1), 83.33 (C-3), 77.46 (C-2), 77.12 (C-4), 69.48 (C-5), 62.80 (OCH_2), 62.18 (OCH_2), 32.48 (OCH_2CH_2), 25.71 (CH_2).**Propargyl D-glucofuranosidurono-6,3-lactone (composé 16)**Mélange d'isomères α et β : huile incoloreIR (NaCl) ν 3440 cm^{-1} , 2938 cm^{-1} , 2875 cm^{-1} , 2121 cm^{-1} , 1783 cm^{-1} .Propargyl β -D-glucofuranosidurono-6,3-lactone: ^1H NMR (600 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 5.09 (s, 1H, H-1), 4.77 (dd, 1H, $J_{3,4}$ 4.8 Hz, $J_{4,5}$ 6.6 Hz, H-4), 4.70 (d, 1H, $J_{3,4}$ 4.8 Hz, H-3), 4.41 (d, 1H, $J_{4,5}$ 6.6 Hz, H-5), 4.21 (s, 2H, OCH_2), 4.06 (s, 1H, H-2), 3.35 (s, $\text{C}\equiv\text{CH}$). ^{13}C NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ 175.27 (C=O), 106.55 (C-1), 84.42 ($\text{C}\equiv\text{CH}$), 83.01 (C-3), 78.82 (C-4), 77.49 (C-2), 75.15 ($\text{C}\equiv\text{CH}$), 69.02 (C-5), 55.83 (OCH_2).Propargyl α -D-glucofuranosidurono-6,3-lactone: ^{13}C NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ 175.27 (C=O), 101.62 (C-1), 85.00 (C-3), 84.41 ($\text{C}\equiv\text{CH}$), 79.75 (C-2), 76.82 (C-4), 76.17 ($\text{C}\equiv\text{CH}$), 69.09 (C-5), 55.04 (OCH_2).

Poly(ethylene glycol) D-glucofuranosidurono-6,3-lactone (composé 17)Mélange d'isomères α et β : huile jaune pâlePoly(ethylene glycol) β -D-glucofuranosidurono-6,3-lactone:IR (NaCl) ν 3382 cm^{-1} , 2877 cm^{-1} , 1789 cm^{-1} . ^1H NMR (600 MHz, D_2O) δ 5.07 (s, 1H, H-1), 4.93 (m, 2H, H-3, H-4), 4.59 (d, 1H, $J_{5,4}$ 6.0 Hz, H-5), 4.28 (s, 1H, H-2), 3.72 (m, 1H, OCH_2), 3.58 (m, 1H, OCH_2), 3.45 (br, CH_2 -PEG). ^{13}C NMR (D_2O) δ 177.28 (C=O), 108.37 (C-1), 83.40 (C-3), 77.74 (C-4), 76.18 (C-2), 68.95 (C-5), 66.99 (OCH_2),**C. Exemple 2 :****FONCTIONNALISATION ASSISTÉE PAR MICRO-ONDES DE L'ACIDE D-GALACTURONIQUE PAR DES ALCOOLS**

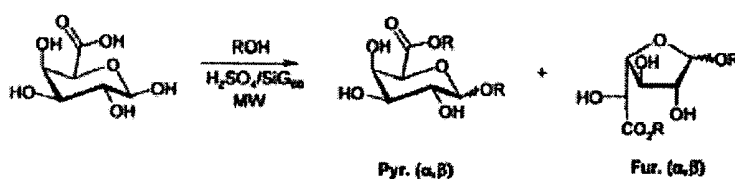
Les tests ont été effectués sous micro-ondes dans des vials en verre de 10 ml avec un temps de réaction de 10 min, à une température de 85°C et sous une puissance maximale de 80 Watt. Quantité de réactifs : D-GALA monohydrate : 220mg, Alcool : 5 équiv. par rapport au sucre, $\text{H}_2\text{SO}_4/\text{SiG}_{60}$ (35 wt.%) : 50 mg

Après réaction, le catalyseur est éliminé par filtration sur papier filtre. L'excès d'alcool est soit évaporé sous pression réduite soit éliminé par purification sur colonne de silice (élution : Et_2O puis $\text{Et}_2\text{O}/\text{MeOH}$ 90/10 v/v). Les différents isomères (et anomères) sont séparés sur colonne de silice (élution : EtOAc/n -hexane 50/50 v/v).

Les réactions sous micro-ondes nous ont permis d'isoler des galactosiduronates fonctionnalisés, préférentiellement sous la forme d'un mélange des formes α et β -furanoses (Tableau 6). Les résultats sont intéressants puisque 10 min de réaction suffisent à convertir quasi-totalement l'acide galacturonique de départ. Par ailleurs, la sélectivité de la réaction est appréciable puisque seules les formes furanoses sont détectées dans le milieu réactionnel.

5

Tableau 6: Réaction assistée par micro-ondes d'acide D-galacturonique entièrement non protégé avec des alcools divers en présence d' $\text{H}_2\text{SO}_4/\text{SiG}_{60}$ 35 % en poids selon le schéma 2. ^a



10

Schéma 2

ROH	Produit	Rendement (%) ^b	
		Pyranose ($\alpha:\beta$) ^c	Furanose ($\alpha:\beta$) ^c
MeOH		-	89 (20:80)
$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_3\text{OH}$	18	m	85 (15:85)
$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_4\text{OH}$	19	m	86 (20:80)
$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_5\text{OH}$	20	m	49 (15:85)
poly(ethylene glycol)	21	30 (10:90)	69 (40:60)

^a Conditions de réaction. GalA.H₂O (220 mg, 1,03 mmole of GalA), ROH (5 équiv.) et le catalyseur (50mg) ont été introduits dans un vial de réaction micro-ondes de 10 ml et irradiés sous agitation, pendant 10 min à 85°C, avec une puissance maximum de 80 W.

^b Rendements isolés en mélanges isomériques purs. *m*: quantités en traces.

5 ^c Les compositions anomériques ont été déterminées par spectroscopie RMN ¹H.

Caractérisation physico-chimiques des produits de synthèse

Butyl (butyl D-galactosid)uronate (composé 18)

Principalement en tant que mélange de structures α,β -furanose

Butyl (butyl β -D-galactofuranosid)uronate (18f β): TLC (EtOAc): *R_f* 0.58. IR (NaCl) ν 3440 cm⁻¹, 1740 cm⁻¹.

¹³C NMR (CDCl₃) δ 172.12 (C=O), 108.12 (C-1), 85.81 (C-4), 79.93 (C-2), 77.34 (C-3), 69.76 (C-5), 67.44 (OCH₂), 65.52 (CO₂CH₂), 31.41, 30.47, 18.89, 18.85, 13.56, 13.45 (CH₃).

Hexyl (hexyl D-galactosid)uronate (composé 19)

Hexyl (hexyl β -D-galactofuranosid)uronate (19f β): TLC (EtOAc): *R_f* 0.69. IR (NaCl) ν 3440 cm⁻¹, 1743 cm⁻¹.

¹³C NMR (CDCl₃) δ 172.04 (C=O), 108.20 (C-1), 86.23 (C-4), 79.51 (C-2), 77.55 (C-3), 69.89 (C-5), 67.80 (OCH₂), 65.96 (CO₂CH₂), 32.51, 21.58, 21.29, 29.35, 28.44, 25.65, 22.40, 13.86 (CH₃).

Hexyl (hexyl α -D-galactofuranosid)uronate (19f α):

¹³C NMR (CDCl₃) δ 172.04 (C=O), 98.84 (C-1), 83.04 (C-4), 77.67 (C-2), 74.39 (C-3), 69.92 (C-5), 68.85 (OCH₂), 65.33 (CO₂CH₂), 32.51, 21.58, 21.29, 29.35, 28.44, 25.65, 22.40, 13.86 (CH₃).

Octyl (octyl D-galactosid)uronate (composé 20)

Octyl (octyl β -D-galactofuranosid)uronate (20f β): TLC (EtOAc): *R_f* 0.68. IR (NaCl) ν 3380 cm⁻¹, 1741 cm⁻¹.

¹³C NMR (CDCl₃) δ 172.04 (C=O), 108.24 (C-1), 86.42 (C-4), 79.44 (C-2), 77.65 (C-3), 69.94 (C-5), 67.81 (OCH₂), 66.08 (CO₂CH₂), 31.56, 30.37, 29.26, 26.04, 25.98, 22.71, 13.95 (CH₃).

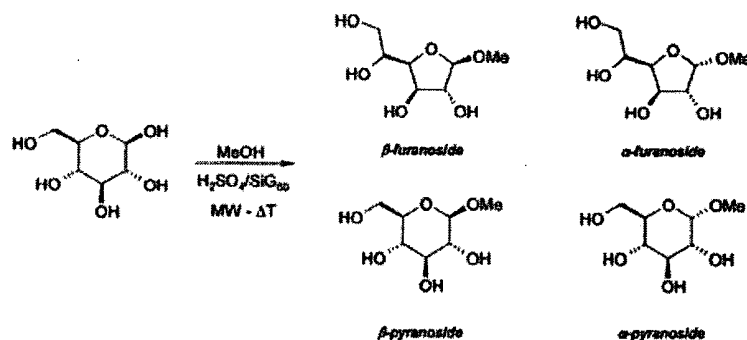
D. EXEMPLE 3 :

GLYCOSYLATION DE TYPE FISCHER ASSISTÉE PAR MICRO-ONDES ET CATALYSÉE PAR H₂SO₄/SiG₆₀ : GLUCOSE + MÉTHANOL

Conditions de réaction et de purification

Les tests ont été effectués sous micro-ondes dans des vials en verre de 10 ml avec un temps de réaction de 10 min, à une température de 85°C et sous une puissance maximale de 80 Watt. Quantité de réactifs : glucose : 200mg, Alcool : 5 équiv. par rapport au sucre, H₂SO₄/SiG₆₀ (35 wt.%) : 50 mg. Après réaction, le catalyseur est éliminé par filtration sur papier filtre. L'excès de méthanol est éliminé sous pression réduite.

Après 10 min de réaction à 85°C dans le réacteur micro-ondes, le méthyl *O*-glucoside (composé 22) est isolé sous la forme d'un mélange de méthyl β - et α -pyranosides (35% et 64% de rendement respectivement). Par ailleurs, nous avons démontré qu'un temps de réaction de 5 min permettait d'isoler le composé 22 sous la formes méthyl β - et α -furanosides (Schéma 3).



22

Schéma 3.

A titre indicatif, quand la même réaction est effectuée pendant 24h dans un bain d'huile à 60°C, le rendement en composé 22 est de 65%. Le composé 22 est dans ce cas présent sous la forme de méthyl α -furanose (19%) et de méthyl β -furanose (46%).

Méthyl *O*-glycoside (composé 22)

Méthyl α -D-glucopyranoside (22p α) a été identifié de manière non-ambigüe par comparaison avec un échantillon commercial authentique

^{13}C NMR (D_2O) δ 99.17 (C-1), 73.00 (C-3), 71.48 (C-5), 71.14 (C-2), 69.48 (C-4), 60.48 (C-6), 54.94 (OCH_3).

Méthyl β -D-glucopyranoside (22p β):

^{13}C NMR (D_2O) δ 103.18 (C-1), 75.83 and 75.80 (C-3 and C-5), 75.74 (C-2), 69.59 (C-4), 60.68 (C-6), 56.99 (OCH_3).

E. EXEMPLE 4 :

RÉACTION, ASSISTÉE PAR MICRO-ONDES ET CATALYSÉE PAR $\text{H}_2\text{SO}_4/\text{SiG}_{60}$, ENTRE DU GLUCOSE, DE L'ACIDE D-GLUCURONIQUE ET DU MÉTHANOL

Les tests ont été effectués sous micro-ondes dans des vials en verre de 10 ml avec un temps de réaction de 10 min, à une température de 85°C et sous une puissance maximale de 80 Watt. Quantité de réactifs : glucose : 200mg, D-GlcA : 200 mg, Alcool : 10 équiv. par rapport à D-GlcA, $\text{H}_2\text{SO}_4/\text{SiG}_{60}$ (35 wt.%) : 100 mg. Après réaction, le catalyseur est éliminé par filtration sur papier filtre. L'excès de méthanol est éliminé sous pression réduite.

Après 10 min de réaction à 85°C, le résidu huileux obtenu est composé de méthyl D-glucofuranosidurono-6,3-lactone (composé 1) (73% yield, $\alpha:\beta = 40:60$) et de méthyl *O*-glucopyranoside (composé 22) (87% yield, $\alpha:\beta = 60:40$). Ce résultat démontre comment notre catalyseur, en combinaison avec les micro-ondes, permet de méthyler les deux sucres efficacement et indépendamment.

Notre méthode pourrait donc permettre de fonctionnaliser indépendamment divers sucres au sein d'un mélange (modélise un brut réactionnel obtenu après hydrolyse de la biomasse).

F. EXEMPLE 5 :

**RÉACTION ASSISTÉE PAR MICRO-ONDES ENTRE DE L'ARABINOSE ET DU MÉTHANOL
CATALYSÉE PAR H_2SO_4/SiG_{60}**

Conditions de réaction et de purification

Idem Exemple 3

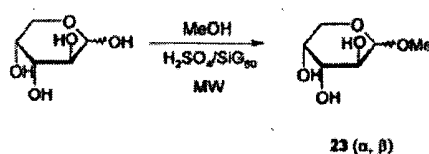


Schéma 4.

Ici, un mélange des formes méthyl α et β -arabinopyranosides est isolé (20:80 α : β) sous la forme d'une huile incolore. La structure et la configuration anomérique des 2

produits récoltés sont établies par RMN 1D (1H , ^{13}C) et RMN 2D (gHSQCAD et gDQCOSY) : ($\delta_{C1,\alpha}$ 99.8 ppm, $\delta_{C1,\beta}$ 103.9 ppm).

G. Exemple 6 : greffage d'octanethiol sur l'acide D-glucuronique

Synthèse assistée par micro-ondes de glucurono-6,3-lactones monosubstituées en utilisant un catalyseur acide solide. Fonctionnalisation de l'acide D-glucuronique en utilisant un thiol comme agent nucléophile.

En pratique, nous avons mélangé:

- 1 équivalent molaire d'acide glucuronique,
- 4 équivalent molaire d'n-octanethiol, et
- $3 \cdot 10^{-4}$ équivalent molaire d'acide sulfurique imprégné sur un silicagel (230-400 mesh)

La réaction a eu lieu en utilisant un équipement micro-ondes à une température de 60°C, pendant 5 minutes.

Le catalyseur a été enlevé, après réaction, par filtration et les alcools résiduels ont été enlevés du mélange brut.

Un produit fut isolé après réaction, à savoir:
n-octanethio- β -D-glucufuranosidurono-6,3-lactone (en tant que β anomère) avec un rendement de 97%.

H. Exemple 7 : réaction entre un mélange d'acide D-glucuronique et de glucose et de n-octanol

5 Fonctionnalisation assistée par micro-ondes de mélanges de monosaccharides (ou d'oxydes de monosaccharides) par un agent nucléophile en utilisant un catalyseur acide solide.

En pratique, nous avons mélangé:

- 10 - un mélange consistant en 50%Pds de D-glucose et 50%Pds d'acide D-glucuronique,
 - 5 équivalent molaire (comparé à l'acide D-glucuronique) de n-octanol, comme agent nucléophile, et
 - $1,7 \cdot 10^{-4}$ équivalent molaire (comparé à l'acide D-glucuronique) d'acide sulfurique imprégné sur un silicagel (230-400 mesh).

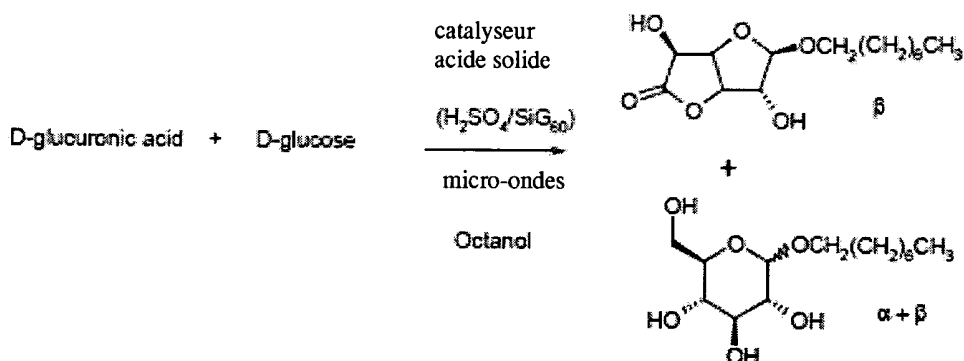
15

La réaction a eu lieu en utilisant un équipement micro-ondes à une température de 85°C, pendant 10 minutes.

20 Le catalyseur a été enlevé, après réaction, par filtration et les alcools résiduels ont été enlevés du mélange brut.

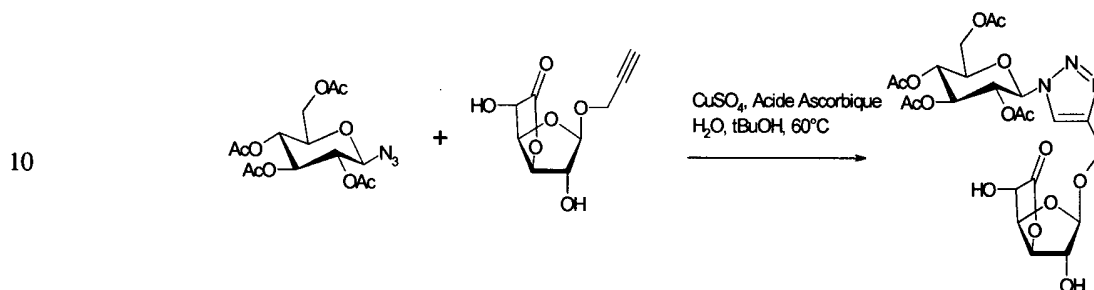
Deux produits furent isolés après réaction, à savoir:

- n-octyl β -D-glucufuranosidurono-6,3-lactone (en tant que β anomère) avec un rendement de 98% (comparé à la conversion de l'acide D-glucuronique), et
 25 - n-octyl glucoside (en tant que mélange de formes α et β -pyranose) avec un rendement de 89% (comparé à la conversion du D-glucose).



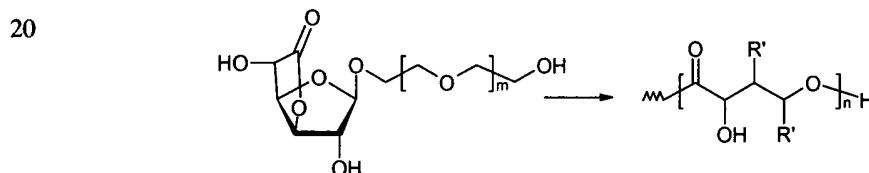
I. Exemple 8 : Application de la propargyl-glucofuranosidurono-6,3-lactone comme synthon dans le domaine de la chimie click.

La propargyl-glucofuranosidurono-6,3-lactone réagit en présence d'un catalyseur à base de cuivre avec une molécule possédant une fonction azoture selon le schéma suivant :



15 J. Exemple 9 :

La poy(ethylene glycol) glucofuranosidurono-6,3-lactone est employée comme monomère pour une polymérisation par ouverture de cycle afin de préparer des polyesters selon le schéma suivant :



REVENDICATIONS

1. Méthode de fabrication de monosaccharides et de monosaccharides oxydés fonctionnalisés sur le carbone anomérique comprenant la réaction en une étape unique d'au moins un saccharide ou un saccharide oxydé avec au moins un agent nucléophile en présence d'un catalyseur acide, caractérisée en ce que la réaction est assistée par irradiation du milieu réactionnel avec un rayonnement micro-ondes et en ce que le catalyseur est présent sous une forme solide et absorbe l'énergie apportée par le rayonnement micro-ondes.
2. Méthode selon la revendication précédente, caractérisée en ce qu'au moins un monosaccharide ou monosaccharide oxydé est choisi parmi le groupe consistant en les aldoses, les acides uroniques et leurs mélanges.
3. Méthode selon la revendication 1 ou 2, caractérisée en ce que l'agent nucléophile est de l'eau, un alcool de formule $R-OH$, un thiol de formule $R-SH$ ou un mélange d'au moins deux de ces composés.
4. Méthode selon la revendication précédente, caractérisée en ce que R est un groupe, substitué ou non, alkyle linéaire en C_3-C_{20} , alkyle branché ou substitué en C_3-C_{20} , cycloalkyle en C_3-C_{20} , cycloalkyle branché ou substitué en C_4-C_{20} , alkényle linéaire en C_3-C_{20} , alkényle branché ou substitué en C_4-C_{20} , cycloalkényle en C_6-C_{20} , cycloalkényle branché ou substitué en C_6-C_{20} , alkynyle linéaire en C_3-C_{20} , alkynyle branché ou substitué en C_4-C_{20} , aryle en C_6-C_{20} , alkylénaryle en C_6-C_{20} , alkylénoxyalkyle en C_6-C_{20} , alkylénoxyaryle en C_6-C_{20} et leurs mélanges.
5. Méthode selon la revendication 3 ou 4, caractérisée en ce que l'agent nucléophile est un alcool choisi parmi les diols aliphatiques et les polyalcools aliphatiques tels que les polyéthylène glycols ainsi que leurs dérivés substitués.

6. Méthode selon une quelconque des revendications précédentes, caractérisée en ce que le catalyseur acide est un acide inorganique imprégné à la surface d'un support inorganique solide poreux.

7. Méthode selon la revendication précédente, caractérisée en ce
5 que l'acide inorganique est un acide de Brønsted ou un acide de Lewis.

8. Méthode selon la revendication précédente, caractérisée en ce que l'acide de Brønsted est sélectionné parmi les acides chlorhydrique, perchlorique, sulfurique, phosphorique, trifluorométhanesulfonique, toluènesulfonique, les hétéropolyacides et leurs sels tels que les acides 12-
10 tungstophosphorique et leurs sels de césium, calcium, potassium et ammonium.

9. Méthode selon la revendication 7, caractérisée en ce que l'acide de Lewis est sélectionné parmi les halogénures des groupes II-A, III-A, IV-B, VI-B, VIII et II-B tels que les chlorures, bromures, iodures et fluorures d'aluminium ou de fer^{III}, les tétrachlorures, -bromures et -iodures de zirconium et les
15 hexachlorures, -bromures et -iodures de tungstène.

10. Méthode selon une quelconque des revendications précédentes, caractérisée en ce que l'on fabrique des glucurono-6,3-lactones monosubstituées par réaction d'acide glucuronique avec un alcool en présence d'un catalyseur acide sulfurique supporté sur silicagel dans un champ de
20 rayonnement micro-ondes.

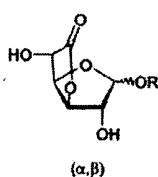
11. Méthode selon une quelconque des revendications précédentes, caractérisée en ce que l'on fabrique des galacturono-6,3-lactones monosubstituées par réaction d'acide galacturonique avec un alcool en présence d'un catalyseur acide sulfurique supporté sur silicagel dans un champ de
25 rayonnement micro-ondes.

12. Méthode selon une quelconque des revendications précédentes, caractérisée en ce qu'après réaction on recueille le catalyseur solide

par une méthode simple choisie parmi la filtration, la centrifugation, la sédimentation, l'extraction solide-liquide et qu'on le recycle.

13. Méthode de glycosilation sélective d'alcools selon une quelconque des revendications 1 à 12

5 14. Utilisation des D-glucofuranosidurono-6,3-lactones substituées de formule :



obtenues par réaction selon la revendication 11 d'acides D-galacturoniques substitués avec un alcool de formule R-OH, R étant un groupe conforme à celui
10 utilisé dans la méthode de la revendication 4 comme synthon de base pour une synthèse de produit organique.

15 15. Utilisation d'une lactone obtenue par une méthode conforme à celle d'une quelconque des revendications 1 à 12 pour démarrer une polymérisation par ouverture du cycle lactonique.

RESUME

**Procédé de fabrication de monosaccharides substitués et de lactones
substituées**

Méthode pour fabriquer des monosaccharides et des monosaccharides oxydés fonctionnalisés sur le carbone anomérique par réaction en une étape unique d'un saccharide ou d'un saccharide oxydé avec un alcool ou un thiol en présence d'un catalyseur acide supporté par un solide sous rayonnement de micro-ondes.



RAPPORT DE RECHERCHE
établi en vertu de l'article 21 § 1 et 2
de la loi belge sur les brevets d'invention
du 28 mars 1984

Numero de la demande
nationale

BO 9824
BE 200900646

DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS			
Catégorie	Citation du document avec indication, en cas de besoin, des parties pertinentes	Revendication concernée	CLASSEMENT DE LA DEMANDE (IPC)
	ABSENCE D'UNITE D'INVENTION voir feuille supplémentaire B RECHERCHE INCOMPLETE voir feuille supplémentaire C -----		INV. C07H1/00
X	BORNAGHI L F ET AL: "Microwave-accelerated Fischer glycosylation" TETRAHEDRON LETTERS, ELSEVIER, AMSTERDAM, NL LNKD- DOI:10.1016/J.TETLET.2005.03.126, vol. 46, no. 20, 16 mai 2005 (2005-05-16), pages 3485-3488, XP4859688 ISSN: 0040-4039 [extrait le 2005-05-16] * scheme 2; page 3468 *	1-4,6,7, 13	
X	RAT, STEPHANIE ET AL: "Efficient glycosylation and/or esterification of D-glucuronic acid and its 6,1-lactone under solvent-free microwave irradiation" TETRAHEDRON, 63(50), 12424 -12428 CODEN: TETRAB; ISSN: 0040-4020, 23 septembre 2007 (2007-09-23), XP002588985 * le document en entier *	1-13	DOMAINES TECHNIQUES RECHERCHES (IPC) C07H
Y	ROY ET AL: "Sulfuric acid immobilized on silica: an excellent catalyst for Fischer type glycosylation" TETRAHEDRON LETTERS, ELSEVIER, AMSTERDAM, NL LNKD- DOI:10.1016/J.TETLET.2007.03.165, vol. 48, no. 22, 3 mai 2007 (2007-05-03), pages 3783-3787, XP022058980 ISSN: 0040-4039 * le document en entier *	1-13	
-/--			
Date d'achèvement de la recherche		Examineur	
28 juin 2010		Klein, Didier	
CATEGORIE DES DOCUMENTS CITES			
X : particulièrement pertinent à lui seul Y : particulièrement pertinent en combinaison avec un autre document de la même catégorie A : arrière-plan technologique O : divulgation non-écrite P : document intercalaire		T : théorie ou principe à la base de l'invention E : document de brevet antérieur, mais publié à la date de dépôt ou après cette date D : cité dans la demande L : cité pour d'autres raisons ----- & : membre de la même famille, document correspondant	

2

EPO FORM 1503 03.82 (P04C48)

RAPPORT DE RECHERCHE
établi en vertu de l'article 21 § 1 et 2
de la loi belge sur les brevets d'invention
du 28 mars 1984

BO 9824
BE 200900646

DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS			
Catégorie	Citation du document avec indication, en cas de besoin, des parties pertinentes	Revendication concernée	CLASSEMENT DE LA DEMANDE (IPC)
Y	FERLIN N ET AL: "Microwave-assisted synthesis of long-chain alkyl glucopyranosides" CARBOHYDRATE RESEARCH, PERGAMON, GB LNKD-DOI:10.1016/J.CARRES.2008.05.013, vol. 343, no. 16, 3 novembre 2008 (2008-11-03), pages 2819-2821, XP025496283 ISSN: 0008-6215 [extrait le 2008-05-22] * le document en entier *	1-13	
A	WO 2008/124729 A1 (UNIV CALIFORNIA [US]; GERVAY-HAGUE JACQUELYN [US]; DU WENJUN [US]; KUL) 16 octobre 2008 (2008-10-16)	1-13	
A	FRANCISCO, COSME G. ET AL: "Fragmentation of Carbohydrate Anomeric Alkoxy Radicals. A New General Method for the Synthesis of Alduronic Acid Lactones" JOURNAL OF ORGANIC CHEMISTRY (1998), 63(7), 2099 -2109 CODEN: JOCEAH; ISSN: 0022-3263, 17 mars 1998 (1998-03-17), XP002588986	1-13	
T	RICHEL A ET AL: "Microwave-assisted synthesis of d-glucuronic acid derivatives using cost-effective solid acid catalysts" TETRAHEDRON LETTERS, ELSEVIER, AMSTERDAM, NL LNKD- DOI:10.1016/J.TETLET.2009.12.065, vol. 51, no. 10, 10 mars 2010 (2010-03-10), pages 1356-1360, XP026885628 ISSN: 0040-4039 [extrait le 2010-02-03]		
Date d'achèvement de la recherche		Examineur	
28 juin 2010		Klein, Didier	
CATEGORIE DES DOCUMENTS CITES X : particulièrement pertinent à lui seul Y : particulièrement pertinent en combinaison avec un autre document de la même catégorie A : arrière-plan technologique O : divulgation non-écrite P : document intercalaire T : théorie ou principe à la base de l'invention E : document de brevet antérieur, mais publié à la date de dépôt ou après cette date D : cité dans la demande L : cité pour d'autres raisons & : membre de la même famille, document correspondant			

2

EPO FORM 1503 03.82 (P04C48)

**RECHERCHE INCOMPLÈTE
FEUILLE SUPPLÉMENTAIRE C**

Numéro de la demande

BO 9824
BE 200900646

Certaines revendications n'ont pas fait l'objet d'une recherche parce qu'elles se rapportent à des parties de la demande qui ne remplissent pas suffisamment les conditions prescrites pour qu'une recherche significative puisse être effectuée, en particulier:

Revendications susceptibles de faire l'objet de recherches complètes:
14, 15

Revendications ayant fait l'objet de recherches incomplètes:
1-13

Raison pour la limitation de la recherche:

Pour des raisons de clarté l'objet des revendications 1-13 ne peut être complètement recherché. En effet, l'objet de la revendication 1 est considéré comme trop vague pour pouvoir satisfaire aux exigences de clarté imposées par cette Autorité car :

1. La nature du composé de départ n'est que vaguement définie,
2. La nature du produit d'arrivée est également vaguement définie
3. il en va de même pour la nature de l'agent nucléophile.

Ceci est encore renforcé surtout au vu de la description ou l'on voit par-ex. en page 9 schéma 1 que l'on part d'une d'un acide uronique à cycle à 6 et que l'on arrive à un composé de structure différente (un dérivé bicyclique comportant une lactone et un cycle à 5).

De plus, dans la revendication 1, le catalyseur est présent sous forme solide. Or, dans la revendication 8, un certain nombre des catalyseurs mentionnés ne le sont pas.

Si la revendication 8 est dépendante de la revendication 6, il est encore compréhensible que le catalyseur que le catalyseur soit imprégné.

Cependant, la revendication 8 n'est pas que dépendante de la revendication 6, mais également de la revendication 1. Il s'en suit donc également un manque de clarté.

Dans une moindre mesure, une objection similaire peut-être effectuée pour la revendication 9.

ABSENCE D'UNITÉ D'INVENTION
FEUILLE SUPPLÉMENTAIRE B

Numéro de la demande

BO 9824
BE 200900646

La division de la recherche estime que la présente demande de brevet ne satisfait pas à l'exigence relative à l'unité d'invention et concerne plusieurs inventions ou pluralités d'inventions, à savoir :

1. revendications: 1-13

Procédé selon les revendications 1-13

2. revendications: 14, 15

Procédé selon les revendications 14-15

La recherche a été limitée au premier sujet.

B0 9824
BE 200900646

Les renseignements fournis sont donnés à titre indicatif et n'engagent pas la responsabilité de l'Office européen des brevets.

28-06-2010

Document brevet cité au rapport de recherche	Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
WO 2008124729 A1	16-10-2008	AUCUN	



OPINION ÉCRITE

Dossier N° BO9824	Date du dépôt (jour/mois/année) 21.10.2009	Date de priorité (jour/mois/année)	Demande n° BE200900646
Classification internationale des brevets (CIB) INV. C07H1/00			
Déposant Université de Liege-Gembloux Agro-Bio Tech			

La présente opinion contient des indications et les pages correspondantes relatives aux points suivants :

- ☒ Cadre n° I Base de l'opinion
- ☐ Cadre n° II Priorité
- ☒ Cadre n° III Absence de formulation d'opinion quant à la nouveauté, l'activité inventive et la possibilité d'application industrielle
- ☒ Cadre n° IV Absence d'unité de l'invention
- ☒ Cadre n° V Déclaration motivée quant à la nouveauté, l'activité inventive et la possibilité d'application industrielle; citations et explications à l'appui de cette déclaration
- ☐ Cadre n° VI Certains documents cités
- ☐ Cadre n° VII Irrégularités dans la demande
- ☒ Cadre n° VIII Observations relatives à la demande

	Examineur Klein, Didier
--	----------------------------

OPINION ÉCRITE

Demande n°

BE200900646

Cadre n°I Base de l'opinion

1. Cette opinion a été établie sur la base des revendications déposées avant le commencement de la recherche.
2. En ce qui concerne **la ou les séquences de nucléotides ou d'acides aminés** divulguées dans la demande, le cas échéant, cette opinion a été effectuée sur la base des éléments suivants :
 - a. Nature de l'élément:
 - ☐ un listage de la ou des séquences
 - ☐ un ou des tableaux relatifs au listage de la ou des séquences
 - b. Type de support:
 - ☐ sur papier
 - ☐ sous forme électronique
 - c. Moment du dépôt ou de la remise:
 - ☐ contenu(s) dans la demande telle que déposée
 - ☐ déposé(s) avec la demande, sous forme électronique
 - ☐ remis ultérieurement
3. ☐ De plus, lorsque plus d'une version ou d'une copie d'un listage des séquences ou d'un ou plusieurs tableaux y relatifs a été déposée, les déclarations requises selon lesquelles les informations fournies ultérieurement ou au titre de copies supplémentaires sont identiques à celles initialement fournies et ne vont pas au-delà de la divulgation faite dans la demande telle que déposée initialement, selon le cas, ont été remises.
4. Commentaires complémentaires :

Cadre n° III Absence de formulation d'opinion quant à la nouveauté, l'activité inventive et la possibilité d'application industrielle

La question de savoir si l'objet de l'invention revendiquée semble être nouveau, impliquer une activité inventive ou être susceptible d'application industrielle n'a pas été examinée pour ce qui concerne :

- ☐ l'ensemble de la demande
- ☒ les revendications nos 14, 15(completely); 1-13(partially)

parce que :

- ☐ la demande ou les revendications nos. en question, se rapportent à l'objet suivant, à l'égard duquel l'administration n'est pas tenue d'effectuer une recherche :
- ☐ les revendications, la description, ou les dessins ou les revendications nos. en question ne sont pas clairs, de sorte qu'il n'est pas possible de formuler une opinion valable :
- ☐ les revendications, ou les revendications nos en question, ne se fondent pas de façon adéquate sur la description, de sorte qu'il n'est pas possible de formuler une opinion valable :
- ☒ il n'a pas été établi de rapport de recherche pour toute la demande ou pour les revendications nos 14, 15(completely); 1-13(partially) en question.
- ☐ une opinion valable n'a pas pu être formulée en l'absence d'un listage, le cas échéant sous format conforme à la norme internationale (OMPI ST.25), des séquences de nucléotides ou d'acides aminés.
- ☐ une opinion valable n'a pas pu être formulée en l'absence des tableaux relatifs au listage des séquences de nucléotides ou d'acides aminés, ou ceux-ci n'étant pas fournis sous forme électronique selon la norme internationale (OMPI ST.25).
- ☐ Voir le cadre supplémentaire pour de plus amples détails.

Cadre n° IV Absence d'unité de l'invention

1. Il est estimé que l'exigence d'unité de l'invention n'est pas satisfaite pour les raisons suivantes :

voir feuille séparée

2. La présente opinion a été établie à partir des parties suivantes de la demande :

- ☐ toutes les parties de la demande
- ☒ les parties relatives aux revendications nos (voir Rapport de Recherche)

Cadre n° V Opinion motivée quant à la nouveauté, l'activité inventive et la possibilité d'application industrielle; citations et explications à l'appui de cette déclaration

1. Déclaration

Nouveauté	Oui :	Revendications	5, 8-12(all partially)
	Non :	Revendications	1-4, 6, 7, 13(all partially)
Activité inventive	Oui :	Revendications	
	Non :	Revendications	1-13(partially)
Possibilité d'application industrielle	Oui :	Revendications	1-13(partially)
	Non :	Revendications	

2. Citations et explications**voir feuille séparée**

Cadre n° VIII Observations relatives à la demande

voir feuille séparée

Il est fait référence aux documents suivants :

- D1 BORNAGHI L F ET AL: "Microwave-accelerated Fischer glycosylation" TETRAHEDRON LETTERS, ELSEVIER, AMSTERDAM, NL LNKD- DOI:10.1016/J.TETLET.2005.03.126, vol. 46, no. 20, 16 mai 2005 (2005-05-16) , pages 3485-3488, XP4859688 ISSN: 0040-4039 [extrait le 2005-05-16]
- D2 RAT, STEPHANIE ET AL: "Efficient glycosylation and/or esterification of D-glucuronic acid and its 6,1-lactone under solvent-free microwave irradiation" TETRAHEDRON , 63(50), 12424 -12428 CODEN: TETRAB; ISSN: 0040-4020, 2007 ,
- D3 ROY ET AL: "Sulfuric acid immobilized on silica: an excellent catalyst for Fischer type glycosylation" TETRAHEDRON LETTERS, ELSEVIER, AMSTERDAM, NL LNKD- DOI:10.1016/J.TETLET.2007.03.165, vol. 48, no. 22, 3 mai 2007 (2007-05-03) , pages 3783-3787, XP022058980 ISSN: 0040-4039
- D4 FERLIN N ET AL: "Microwave-assisted synthesis of long-chain alkyl glucopyranosides" CARBOHYDRATE RESEARCH, PERGAMON, GB LNKD- DOI:10.1016/J.CARRES.2008.05.013, vol. 343, no. 16, 3 novembre 2008 (2008-11-03) , pages 2819-2821, XP025496283 ISSN: 0008-6215 [extrait le 2008-05-22]
- D5 LIN H C ET AL: "Microwave-assisted stereoselective alpha-2-deoxyglycosylation of hex-1-en-3-uloses" TETRAHEDRON LETTERS, ELSEVIER, AMSTERDAM, NL LNKD- DOI:10.1016/J.TETLET.2009.10.049, vol. 50, no. 52, 30 décembre 2009 (2009-12-30) , pages 7327-7329, XP026753934 ISSN: 0040-4039 [extrait le 2009-10-30]
- D6 WO 2008/124729 A1 (UNIV CALIFORNIA [US]; GERVAY-HAGUE JACQUELYN [US]; DU WENJUN [US]; KUL) 16 octobre 2008 (2008-10-16)
- D7 FRANCISCO, COSME G. ET AL: "Fragmentation of Carbohydrate Anomeric Alkoxy Radicals. A New General Method for the Synthesis of Alduronic Acid Lactones" JOURNAL OF ORGANIC CHEMISTRY (1998), 63(7), 2099 -2109 CODEN: JOCEAH; ISSN: 0022-3263,

D8 RICHEL A ET AL: "Microwave-assisted synthesis of d-glucuronic acid derivatives using cost-effective solid acid catalysts" TETRAHEDRON LETTERS, ELSEVIER, AMSTERDAM, NL LNKD- DOI:10.1016/J.TETLET.2009.12.065, vol. 51, no. 10, 10 mars 2010 (2010-03-10) , pages 1356-1360, XP026885628 ISSN: 0040-4039 [extrait le 2010-02-03]

Ad point IV

Absence d'unité de l'invention

1. Cette Autorité considère qu'il existe 2 inventions couvertes par les revendications suivantes :

revendications: 1-13 concernant un procédé selon les revendications 1-13

revendications: 14, 15 concernant un procédé selon les revendications 14-15

Les raisons pour lesquelles les inventions ne sont pas liées entre elles de telle sorte qu'elles ne forment qu'un seul concept inventif général sont les suivantes :

remarque préliminaire :

La revendication 14, telle que formulée concerne l'utilisation d'un composé de structure bien définie, et de ce fait, le fait que ce composé soit "obtenu par réaction selon la revendication 11" ne joue strictement aucun rôle et ne peut pas constituer un lien technique unissant les revendications de la deuxième invention avec la première. En d'autres mots, ce qui est revendiqué dans l'invention 2 est du type

B--->C et non pas

A--->B--->C.

(B étant le D-glucofuranosidurono-6,3-lactone substitué)

Dans le cas présent, au vu du document D1 (schéma 2) , la contribution par rapport à l'art antérieur de l'invention 1 semble résider dans l'utilisation de micro-ondes en présence d'un catalyseur solide.

Le problème à résoudre peut-être considéré comme l'obtention d'un procédé amélioré du composé B.

La contribution par rapport à l'art antérieur de l'invention 2 semble résider dans de (nouvelles) utilisation du synthon de départ B et le problème à résoudre peut-être considéré comme étant de fournir de nouvelles application au composé B (il n'est nullement question de micro-ondes dans l'invention 2).

Il apparaît qu'il n'existe pas d'effet technique correspondant. Par conséquent, ni le problème objectif qui sous-tend les objets des inventions revendiquées, ni leurs solutions définies par les caractéristiques techniques particulières ne permettent d'établir un lien entre lesdites inventions qui implique un seul concept inventif général.

Une autre approche justifiant la non-unité consiste à dire que le concept commun qui unit les deux inventions est le composé B. Or le composé B est déjà connu (cf. document D2) et sont utilisation comme synthon de départ pour la synthèse de produit organiques également (cf D7 composé 35-->36, qui soit dit en passant, anticipe donc également la nouveauté de la revendication 14).

Il en résulte que le concept commun ne peut pas être considéré comme inventif puisqu'il n'est pas nouveau.

remarque : Si le demandeur décide de déposer une demande PCT ou EP, il existe un moyen simple d'éviter la non-unité qui consiste à re-formuler les revendications 14-15 en quelque chose comme : "Procédé selon les revendications précédentes comprenant l'étape supplémentaire de faire réagir le composé B avec....".

2. Étant donné que l'objet de la revendication 1 n'est pas considéré comme nouveau (cf. ci-dessous point V.2.), il en résulte de facto une non-unité dite *a posteriori* car la plupart des revendications dépendantes présentent des caractéristiques techniques distinctives différentes les unes des autres (par .ex. la revendication 3 qui spécifie l'agent nucléophile et la revendication 6 qui spécifie le catalyseur).

Cependant, ce rapport n'étant qu'une opinion préliminaire, cette Autorité ne juge pas nécessaire d'effectuer une non-unité supplémentaire à ce stade.

Ad point V

Déclaration motivée quant à la nouveauté, l'activité inventive et la possibilité d'application industrielle ; citations et explications à l'appui de cette déclaration

1. limitation de la recherche :

Pour les raisons de clarté mentionnées au point VIII , une recherche complète n'a pas pu être effectuée pour l'ensemble des revendications. Seule la combinaison des revendications 1,3 et 10/11 a cependant pu être recherchée de manière complète.

2. Nouveauté :

Le document D1 décrit la fonctionnalisation de saccharides par micro-ondes en présence d'un catalyseur sous forme solide, nommément l'Amberlite IRN 120 H⁺(cf. schéma 2 page 3486) et anticipe donc les revendications 1-3,6,7,13.

Les autres documents cités ne semblent anticiper l'objet des revendications 1-13.

3. Activité inventive :

a. Au vu de l'art antérieur cité, D1 en particulier, remplacer un alcool par un polyol comme agent nucléophile n'est pas considéré comme des plus inventif. Les revendications 4-5 ne sont donc pas considérées comme inventives.

b. Il est clair au vu de la demande (ainsi que du document D8 post publié par les auteurs de la demande) que l'invention réside dans le catalyseur solide "imprégné".

Étant donné les très fortes similitudes entre D1 et les revendications 8-12, une amélioration ou un effet surprenant par rapport à D1 est attendu. En d'autres mots le problème à résoudre est considéré comme l'obtention d'un procédé de fonctionnalisation amélioré.

En l'absence de données comparatives ou arguments convaincants, les revendications 8-12 ne seront pas considérées comme inventives.

c. De plus, les revendications 6-9, qui concernent particulièrement le catalyseur, couvrent un domaine assez large. Cependant, comme le demandeur le sait très certainement, l'objet de la demande doit être rendu crédible sur toute la portée des revendications. Or ceci est loin d'être le cas pour l'instant. En effet, dans la demande, et en particulier dans le Tableau 4, une très faible partie de ce domaine revendiqué a été exemplifiée, typiquement les acides sulfurique, phosphorique et tungstophosphorique ainsi que les supports Si_{60} et MCM-41.

Dès lors, soit le demandeur devra restreindre la portée de ses revendications ou alors devra rendre crédible, par un certain nombre de tests expérimentaux, l'objet des revendications sur toute leur portée.

Ad point VIII

Certaines observations relatives à la demande

1. Pour des raisons de clarté l'objet des revendications 1-13 ne peut être complètement recherché. En effet, l'objet de la revendication 1 est considéré comme trop vague pour pouvoir satisfaire aux exigences de clarté imposées par cette Autorité car :

- a. La nature du composé de départ n'est que vaguement définie,
- b. La nature du produit d'arrivée est également vaguement définie
- c. Il en va de même pour la nature de l'agent nucléophile.

Ceci est encore renforcé, surtout au vu de la description où l'on voit par-ex. en page 9 schéma 1 que l'on part d'un acide uronique à cycle à 6 et que l'on arrive à un composé de structure différente (un dérivé bicyclique comportant une lactone et un cycle à 5). Il ne s'agit pas dans ce cas seulement d'une réaction de fonctionnalisation du carbone anomérique, mais d'une modification complète de la structure du composé (d'où le problème éventuel supplémentaire qu'un homme de métier partant d'un saccharide précis ne pourrait toujours exactement savoir à quoi s'attendre engendrant de ce fait un problème de faisabilité de l'invention.)

De plus, dans la revendication 1, le catalyseur est présent sous forme "solide et absorbe l'énergie apportée par le rayonnement micro-onde". D'une part, il s'agit déjà d'une définition fonctionnelle du catalyseur (par résultat à atteindre), et d'autre part, dans la revendication 8, un certain nombre des catalyseurs mentionnés ne sont pas solides.

Lorsque la revendication 8 est dépendante de la revendication 6, il est encore compréhensible que le catalyseur soit imprégné. Cependant, la revendication 8 n'est pas que dépendante de la revendication 6, mais également de la revendication 1. Il s'en suit donc également un manque de clarté.

Dans une moindre mesure, une objection similaire peut-être effectuée pour la revendication 9.

2. Les revendications d'utilisation 14 et 15 sont en réalité des procédés. Une reformulation des revendications en procédé (et non en utilisation) sera exigée.

3. Les revendications 4-5 ne satisfont pas aux critères de clarté car celles-ci ne spécifient pas par quoi les alcools/diols/glycols pourraient être substitués.