Office de la Propriété Intellectuelle du Canada
Un organisme d'Industrie Canada

Canadian Intellectual Property Office
An agency of Industry Canada

CA 2957012 A1 2016/02/11

(21) 2 957 012

(12) DEMANDE DE BREVET CANADIEN
CANADIAN PATENT APPLICATION

(13) A1

(86) **Date de dépôt PCT/PCT Filing Date:** 2015/08/03
(87) **Date publication PCT/PCT Publication Date:** 2016/02/11
(85) **Entrée phase nationale/National Entry:** 2017/02/01
(86) **N° demande PCT/PCT Application No.:** FR 2015/052144
(87) **N° publication PCT/PCT Publication No.:** 2016/020615
(30) **Priorité/Priority:** 2014/08/04 (FR1457584)

(51) **Cl.Int./Int.Cl.** ***C07D 407/04*** (2006.01),
C07D 307/34 (2006.01)

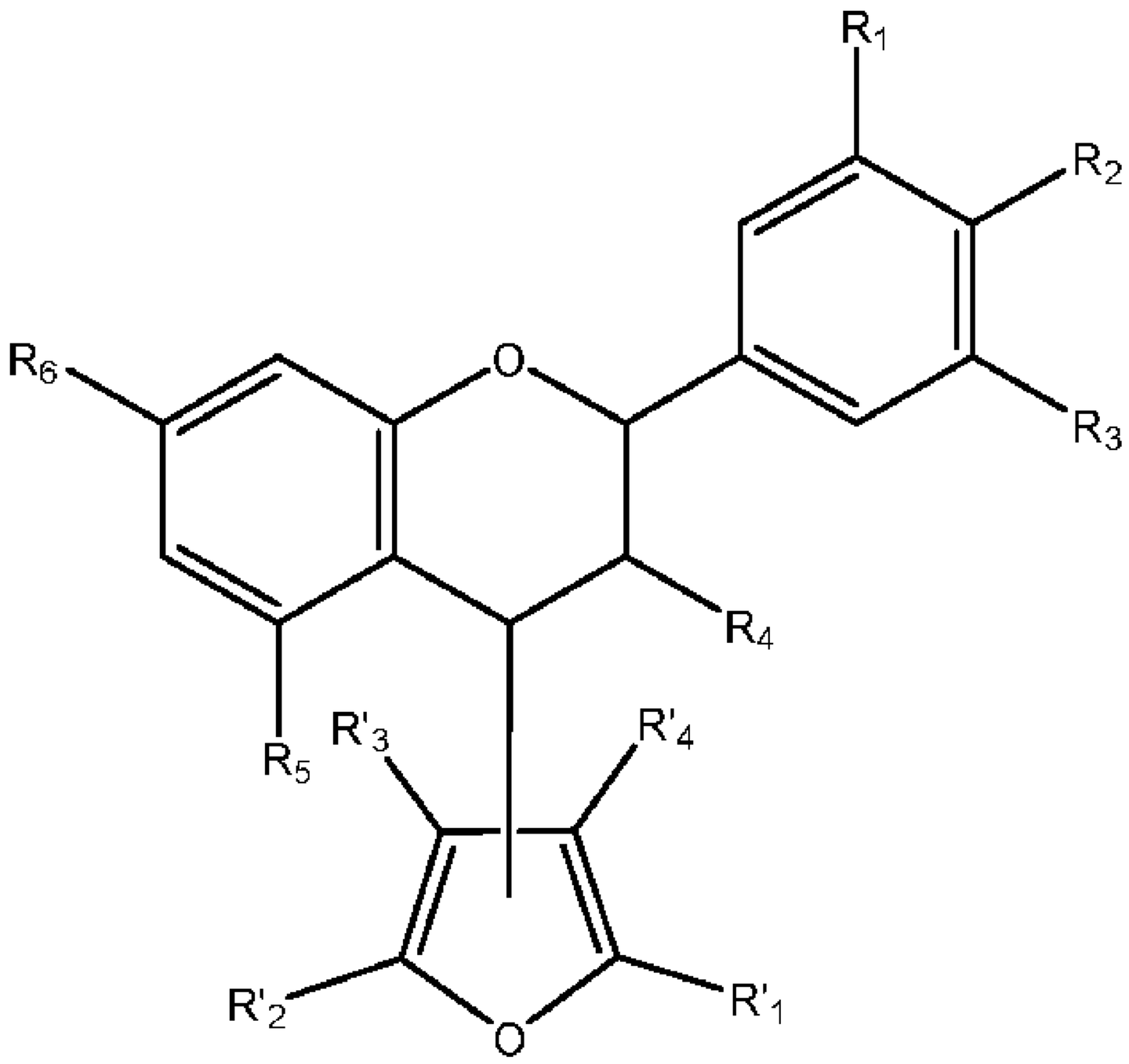
(71) **Demandeurs/Applicants:**
INSTITUT NATIONAL DE LA RECHERCHE AGRONOMIQUE, FR;
CENTRE INTERNATIONAL D'ETUDES SUPERIEURES EN SCIENCES AGRONOMIQUES, FR;
UNIVERSITE DE MONTPELLIER I, FR

(72) **Inventeurs/Inventors:**
ROUMEAS, LAURENT, FR;
FULCRAND, HELENE, FR;
AOUF, CHAHINEZ, FR;
DUBREUCQ, ERIC, FR

(74) **Agent:** BCF LLP

(54) **Titre : COMPOSES DERIVES DE FLAVANOIDES ET PROCEDE POUR LEUR PREPARATION PAR DEPOLYMERISATION DE TANINS CONDENSES**

(54) **Title: FLAVONOID DERIVATIVE COMPOUNDS AND METHOD FOR PREPARING SAME BY DEPOLYMERISATION OF CONDENSED TANNINS**



(I)

(57) **Abrégé/Abstract:**
L'invention concerne un composé de formule générale (I) dans laquelle R_1, R_2, R_3 et R_5, identiques ou différents, représentent chacun un atome d'hydrogène ou un groupement hydroxyle, le cas échéant protégé par un groupement protecteur; R_4 représente

(21) **2 957 012**

(13) **A1**

(57) **Abrégé(suite)/Abstract(continued):**
un atome d'hydrogène ou un groupement -OR_7, dans lequel R_7 représente un atome d'hydrogène, un groupement protecteur ou un groupement gallate; R_6 représente un groupement hydroxyle, le cas échéant protégé par un groupement protecteur; et R'_1, R'_2, R'_3 et R'_4, identiques ou différents, représentent chacun un atome d'hydrogène ou un substituant ne comportant pas de groupement électro-attracteur par effet mésomère conjugué au noyau furane, un substituant parmi R'_1, R'_2, R'_3 et R'_4 représentant la liaison covalente avec le cycle pyrane; ou un de ses sels. Un procédé d'obtention d'un tel composé comporte une étape de dépolymérisation de tanins condensés en présence d'un acide au moyen d'un nucléophile dérivé du furane.

(12) DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITÉ DE COOPÉRATION EN MATIÈRE DE BREVETS (PCT)

(19) Organisation Mondiale de la Propriété Intellectuelle
Bureau international

(43) Date de la publication internationale
11 février 2016 (11.02.2016)

WIPO | PCT

(10) Numéro de publication internationale
WO 2016/020615 A1

(51) Classification internationale des brevets :
C07D 407/04 (2006.01) *C07D 307/34* (2006.01)

(21) Numéro de la demande internationale :
PCT/FR2015/052144

(22) Date de dépôt international :
3 août 2015 (03.08.2015)

(25) Langue de dépôt : français

(26) Langue de publication : français

(30) Données relatives à la priorité :
1457584 4 août 2014 (04.08.2014) FR

(71) Déposants : **INSTITUT NATIONAL DE LA RECHERCHE AGRONOMIQUE** [FR/FR]; 147 rue de l'Université, F-75007 Paris Cedex 07 (FR). **CENTRE INTERNATIONAL D'ETUDES SUPERIEURES EN SCIENCES AGRONOMIQUES** [FR/FR]; 2, Place Pierre Viala, F-34000 Montpellier (FR). **UNIVERSITE DE MONTPELLIER 1**; Services Centraux 5 Bd Henri IV, BP 01017, 34006 Montpellier Cedex 1 (FR).

(72) Inventeurs : **ROUMEAS, Laurent**; 287, Rue d'Alco Le Miradou - Entrée E, F-34080 Montpellier (FR). **FULCRAND, Hélène**; 23, Rue des Amours d'Antan, F-34980 Saint Gely du Fesc (FR). **AOUF, Chahinez**; 577, Avenue du Professeur Louis Ravas, F-34080 Montpellier (FR). **DUBREUCQ, Eric**; 30, Rue Jean-Jacques Rousseau, F-34000 Montpellier (FR).

(74) Mandataire : **FOURCADE, Emmanuelle**; IPSIDE, 6 impasse Michel Labrousse, F-31100 Toulouse (FR).

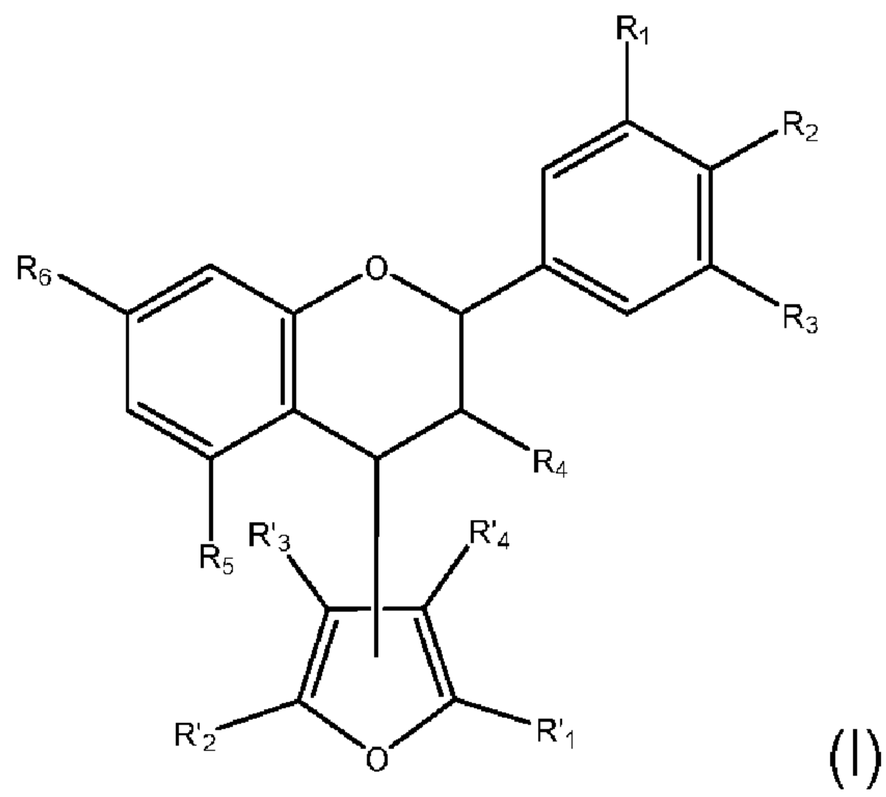
(81) États désignés *(sauf indication contraire, pour tout titre de protection nationale disponible)* : AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JP, KE, KG, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(84) États désignés *(sauf indication contraire, pour tout titre de protection régionale disponible)* : ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), eurasien (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), européen (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU,

[Suite sur la page suivante]

(54) Title : FLAVONOID DERIVATIVE COMPOUNDS AND METHOD FOR PREPARING SAME BY DEPOLYMERISATION OF CONDENSED TANNINS

(54) Titre : COMPOSÉS DÉRIVÉS DE FLAVANOÏDES ET PROCÉDÉ POUR LEUR PRÉPARATION PAR DÉPOLYMÉRISATION DE TANINS CONDENSÉS



(I)

(57) Abstract : The invention concerns a compound of general formula (I) in which R_1, R_2, R_3 and R_5, identical or different, each represent a hydrogen atom or a hydroxyl group, optionally protected by a protecting group; R_4 represents a hydrogen atom or an $-OR_7$ group, in which R_7 represents a hydrogen atom, a protecting group or a gallate group; R_6 represents a hydroxyl group, optionally protected by a protecting group; and R'_1, R'_2, R'_3 and R'_4, identical or different, each represent a hydrogen atom or a substituent not comprising a mesomeric electron withdrawing group conjugated with the furan ring, a substituent from R'_1, R'_2, R'_3 and R'_4 representing the covalent bond with the pyran ring; or one of the salts of same. A method for obtaining such a compound comprises a step of depolymerisation of condensed tannins in the presence of an acid by means of a nucleophile derived from furan.

(57) Abrégé :

[Suite sur la page suivante]

WO 2016/020615 A1

WO 2016/020615 A1

LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Publiée :

— *avec rapport de recherche internationale (Art. 21(3))*

L'invention concerne un composé de formule générale (I) dans laquelle R_1, R_2, R_3 et R_5, identiques ou différents, représentent chacun un atome d'hydrogène ou un groupement hydroxyle, le cas échéant protégé par un groupement protecteur; R_4 représente un atome d'hydrogène ou un groupement $-OR_7$, dans lequel R_7 représente un atome d'hydrogène, un groupement protecteur ou un groupement gallate; R_6 représente un groupement hydroxyle, le cas échéant protégé par un groupement protecteur; et R'_1, R'_2, R'_3 et R'_4, identiques ou différents, représentent chacun un atome d'hydrogène ou un substituant ne comportant pas de groupement électro-attracteur par effet mésomère conjugué au noyau furane, un substituant parmi R'_1, R'_2, R'_3 et R'_4 représentant la liaison covalente avec le cycle pyrane; ou un de ses sels. Un procédé d'obtention d'un tel composé comporte une étape de dépolymérisation de tanins condensés en présence d'un acide au moyen d'un nucléophile dérivé du furane.

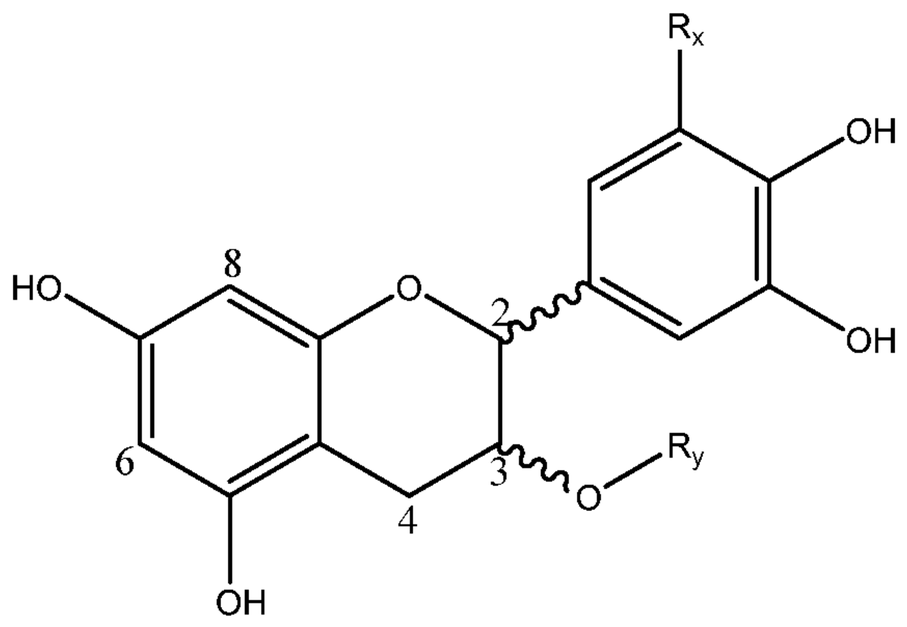
COMPOSÉS DÉRIVÉS DE FLAVANOÏDES ET PROCÉDÉ POUR LEUR PRÉPARATION PAR DÉPOLYMÉRISATION DE TANINS CONDENSÉS

La présente invention concerne un composé aromatique dérivé de flavonoïdes, un procédé d'obtention d'un tel composé, par dépolymérisation de composés polyaromatiques polyfonctionnels issus de ressources renouvelables, plus particulièrement de tanins condensés, ainsi que l'utilisation de composés dérivés du furane pour la dépolymérisation de tanins condensés.

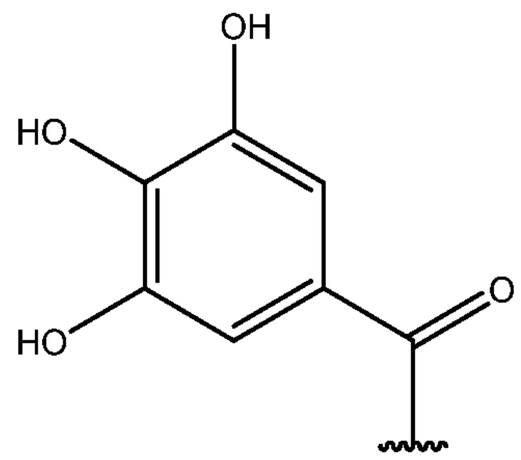
Afin de résoudre le problème de dépendance vis-à-vis des énergies fossiles, et de réduire la pollution associée à la mise en œuvre de réactions chimiques, il s'avère d'un intérêt croissant de développer des procédés de production de composés chimiques d'intérêt à partir de ressources naturelles renouvelables, qui soient respectueux de l'environnement. Ainsi, l'obtention de synthons, en particulier de synthons phénoliques, issus de la biomasse, en tant que molécules plateformes pour l'industrie chimique, est devenu un enjeu important de cette industrie.

En particulier, de nombreux travaux ont été réalisés depuis quelques années pour tirer profit des propriétés avantageuses de composés naturels, les polyphénols végétaux, qui sont susceptibles de constituer des substituts aux composés pétrochimiques phénoliques, tels que le bisphénol A. Parmi eux, les tanins condensés, également nommés proanthocyanidines, sont les plus abondants chez les végétaux, notamment les plantes terrestres, après la lignine. Ces composés se retrouvent notamment dans de nombreuses ressources naturelles disponibles et variées telles que les résidus agro-industriels, par exemple dans les marcs fruitiers, et la biomasse non exploitée, en particulier dans l'écorce, les feuilles et les aiguilles d'arbres, la vigne, les fruits, etc.

Les tanins condensés sont des oligomères ou polymères de monomères polyaromatiques polyfonctionnels. Ces monomères appartiennent à la classe des flavan-3-ols, de formule générale :



où R_x représente un atome d'hydrogène ou un groupement hydroxyle, et R_y représente un atome d'hydrogène ou un groupement gallate de formule :

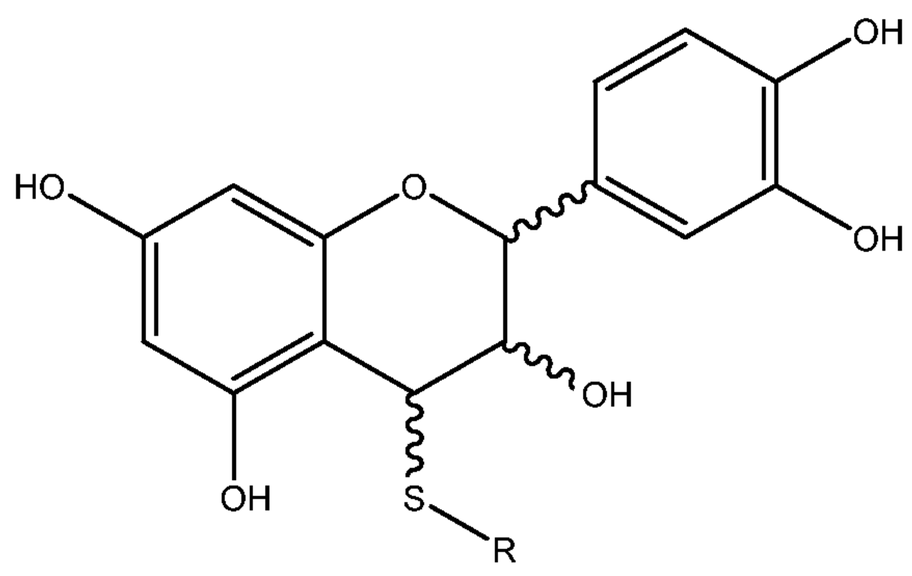


Par dépolymérisation des tanins condensés, on obtient notamment les monomères (+)catéchine et (-)épicatéchine, ainsi que des dérivés substitués principalement en C4 et potentiellement en C2. Les atomes de carbone C2, C3 et C4 de ces dérivés sont asymétriques, et d'autres stéréoisomères que ceux présents initialement dans les structures de tanins peuvent également être formés au cours de la réaction de dépolymérisation. Le caractère aromatique de ces monomères associé à la présence de fonctions hydroxyles libres leur confère des propriétés qui en font des candidats privilégiés pour constituer des réactifs de départ pour la synthèse industrielle de produits actifs, pour des applications nombreuses et variées.

Ainsi, il a été proposé par l'art antérieur divers procédés de dépolymérisation des tanins condensés, visant à en obtenir les monomères constitutifs, dits unités terminales, et/ou des monomères dérivés, dits unités d'extension, essentiellement à des fins analytiques.

Il a notamment été montré que les tanins condensés peuvent être dépolymérisés en milieu acide au moyen de nucléophiles soufrés. Un tel art

antérieur peut par exemple être illustré par les différentes publications de Chen et al., 2009 ; US 8 088 419 ; Roumeas et al., 2013 ; Selga et al., 2004, qui décrivent la dépolymérisation de tanins condensés biosourcés par thiolyse. Un tel procédé de dépolymérisation, dit analytique, permet d'obtenir, avec un rendement élevé, des dérivés de flavonoïdes utiles pour une large gamme d'applications, par exemple de formule générale :



dans laquelle R représente $(CH_2)_2$-OH, CH_2-COOMe, $(CH_2)_2$-NH_2 ou CH_2-CH(NH_2)-COOH.

Cependant, les dérivés de ce type sont instables en conditions alcalines, c'est-à-dire typiquement à pH supérieur à 8,5, conditions dans lesquelles le groupement soufré devient nucléofuge. Ainsi, il a été constaté par les présents inventeurs qu'à un pH égal à 9, les dérivés issus d'une dépolymérisation réalisée au moyen de 2-mercaptoéthanol en tant que nucléophile sont dégradés à plus de 95 % au bout de 19 h à température ambiante. Cette propriété a notamment été mise à profit pour créer de nouveaux dérivés issus de la dépolymérisation des tanins par thiolyse (Chen et al., 2009).

Toutefois, il a été constaté par les présents inventeurs que l'instabilité des dérivés de dépolymérisation soufrés en conditions alcalines est préjudiciable à la mise en œuvre de certaines réactions ultérieures de fonctionnalisation des groupements hydroxyles des noyaux phénoliques, qui sont nécessaires pour certaines applications.

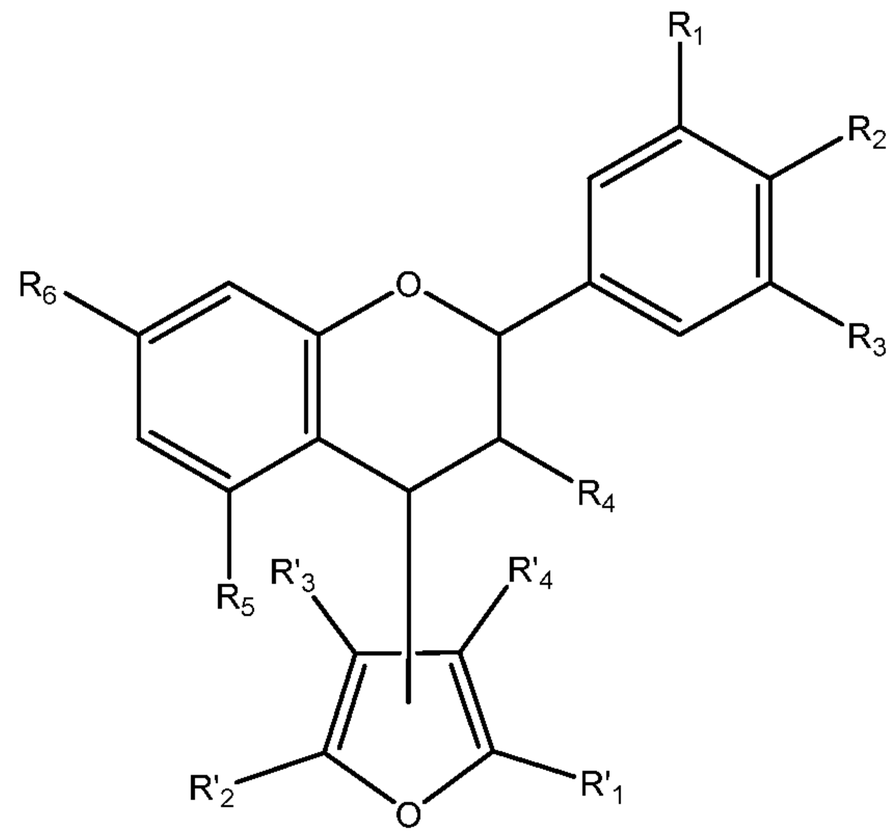
Un objectif de la présente invention est ainsi de proposer des composés dérivés de flavonoïdes qui présentent une stabilité en milieu basique

supérieure à celle des composés proposés par l'art antérieur, de sorte à élargir le champ des applications de tels composés, et en particulier le type de réactions de fonctionnalisation auxquelles ces composés peuvent être soumis pour former des produits d'intérêt pour une large gamme d'applications.

Un objectif supplémentaire de l'invention est de proposer un procédé d'obtention de tels composés à partir de substances biosourcées.

La présente invention vise notamment également à ce qu'un tel procédé soit respectueux de l'environnement, qu'il soit simple et peu coûteux de mise en œuvre, et qu'il permette d'obtenir les composés selon l'invention rapidement et avec un rendement élevé.

Ainsi, il est proposé par la présente invention un composé dérivé de flavonoïdes, dit monomère furano-flavanique, dans lequel un résidu flavonoïde est lié par liaison covalente, au niveau du cycle pyrane, à un dérivé du furane, de formule générale (I) :



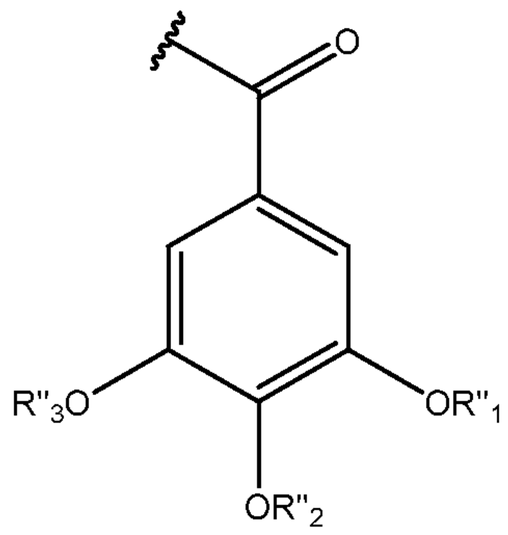
(I)

dans laquelle :

R_1, R_2, R_3 et R_5, identiques ou différents, représentent chacun un atome d'hydrogène ou un groupement hydroxyle, le cas échéant protégé par un groupement protecteur d'une fonction hydroxyle,

R_4 représente un atome d'hydrogène ou un groupement $-OR_7$, dans lequel R_7 représente un atome d'hydrogène, un groupement protecteur de la

fonction hydroxyle ou un groupement de formule générale (II) :



(II)

dans laquelle R''$_1$, R''$_2$, et R''$_3$, identiques ou différents, représentent chacun un atome d'hydrogène ou un groupement protecteur de la fonction hydroxyle,

R_6 représente un groupement hydroxyle, le cas échéant protégé par un groupement protecteur d'une fonction hydroxyle,

et R'$_1$, R'$_2$, R'$_3$ et R'$_4$, identiques ou différents, représentent chacun un atome d'hydrogène ou un substituant ne comportant pas de groupement électro-attracteur par effet mésomère conjugué au noyau furane,

un substituant parmi R'$_1$, R'$_2$, R'$_3$ et R'$_4$ représentant la liaison covalente avec le cycle pyrane du résidu flavonoïde, illustrée par la liaison à attachement variable dans la formule générale (I),

ou un de ses sels.

Par groupement protecteur d'une fonction hydroxyle, on entend tout groupement utilisé de manière classique en elle-même pour protéger une fonction hydroxyle, plus particulièrement un hydroxyle phénolique, c'est-à-dire pour masquer sa réactivité en vue de réactions ultérieures. Chacun des groupements protecteurs d'une fonction hydroxyle peut par exemple être choisi parmi les groupements alkyle, acyle, notamment acétyle, benzyle, silyle, sulfonyle, etc. Les groupements protecteurs d'une fonction hydroxyle portés par le composé selon l'invention peuvent être tous identiques, ou être différents les uns des autres, les groupements protecteurs portés par les fonctions hydroxyle d'un même noyau étant alors de préférence identiques les uns aux autres.

La formule générale (I) englobe toutes les combinaisons possibles de formes isomères au niveau des carbones asymétriques, et tous les mélanges de telles formes isomères. A partir d'un mélange d'isomères, chaque isomère particulier peut être obtenu par des méthodes de purification classiques en elles-mêmes pour l'homme du métier.

Par substituant ne comportant pas de groupement électro-attracteur par effet mésomère conjugué au noyau furane, on entend tout substituant ne comportant aucun groupement électro-attracteur par effet mésomère qui soit lié directement, ou par conjugaison, au cycle furane du composé de formule générale (I). Il est du ressort de l'homme du métier de déterminer, à partir de ses connaissances générales, quels substituants entrent ou n'entrent pas dans une telle définition. Les connaissances générales de l'homme du métier en la matière sont notamment illustrées par l'ouvrage de René Milcent, Chimie organique: Stéréochimie, entités réactives et réactions, EDP Sciences – 2007, en particulier dans les chapitres 5.5 et 5.6.

A titre d'exemple, des substituants exclus de la définition de R'_1, R'_2, R'_3 et R'_4, sont des substituants comportant, lié directement ou par conjugaison au cycle furane, un radical électro-attracteur tel qu'un radical nitro, carbonyle, carboxylique ou sulfonique, éventuellement salifié ou estérifié, amide, cyano, sulfonyle, etc.

Le composé selon l'invention peut en particulier être tel que dans la formule générale (I), R'_1, R'_2, R'_3 et R'_4, identiques ou différents, représentent chacun, à l'exception du substituant formant la liaison covalente avec le cycle pyrane :

- un atome d'hydrogène,
- un atome d'halogène, tel qu'un atome de fluor, de chlore, de brome ou d'iode,
- un groupement comportant un radical électro-donneur, par effet inductif ou mésomère, lié directement ou par conjugaison au cycle furane, par exemple choisi parmi un radical amino, oxy ou thio, éventuellement substitué,

ledit groupement ne comportant pas de groupement électro-attracteur par effet mésomère conjugué au noyau furane,

- ou un radical carboné linéaire, ramifié et/ou cyclique, pouvant comporter un seul cycle ou plusieurs cycles condensés, saturé et/ou insaturé, le cas échéant aromatique, éventuellement substitué, comportant éventuellement un ou plusieurs hétéroatomes et/ou un ou plusieurs groupements comprenant un ou plusieurs hétéroatomes, chaque hétéroatome étant notamment choisi parmi O, N, P, Si et S, ledit radical carboné ne comportant pas de groupement électro-attracteur par effet mésomère conjugué au noyau furane.

Préférentiellement, dans la formule générale (I), au moins un substituant parmi R'_1, R'_2, R'_3 et R'_4 représente un atome d'hydrogène.

La liaison covalente R'_1, R'_2, R'_3 ou R'_4, reliant le résidu flavonoïde et le dérivé du furane dans le composé de formule générale (I) selon l'invention, est notamment stable en milieu basique, et elle n'est pas encline à permettre une re-polymérisation ou une dégradation dans un tel milieu, contrairement aux liaisons des dérivés obtenus par dépolymérisation de tanins condensés par des composés soufrés proposés par l'art antérieur. Il a notamment été démontré par les présents inventeurs que le composé de formule générale (I) selon l'invention demeure stable et inchangé aussi bien dans une solution aqueuse à pH 9 et température ambiante, qu'en milieu organique contenant une base. Le composé selon l'invention peut ainsi avantageusement être utilisé directement en milieu basique pour la préparation de produits actifs impliquant une fonctionnalisation des phénols qui comprend une étape de déprotonation.

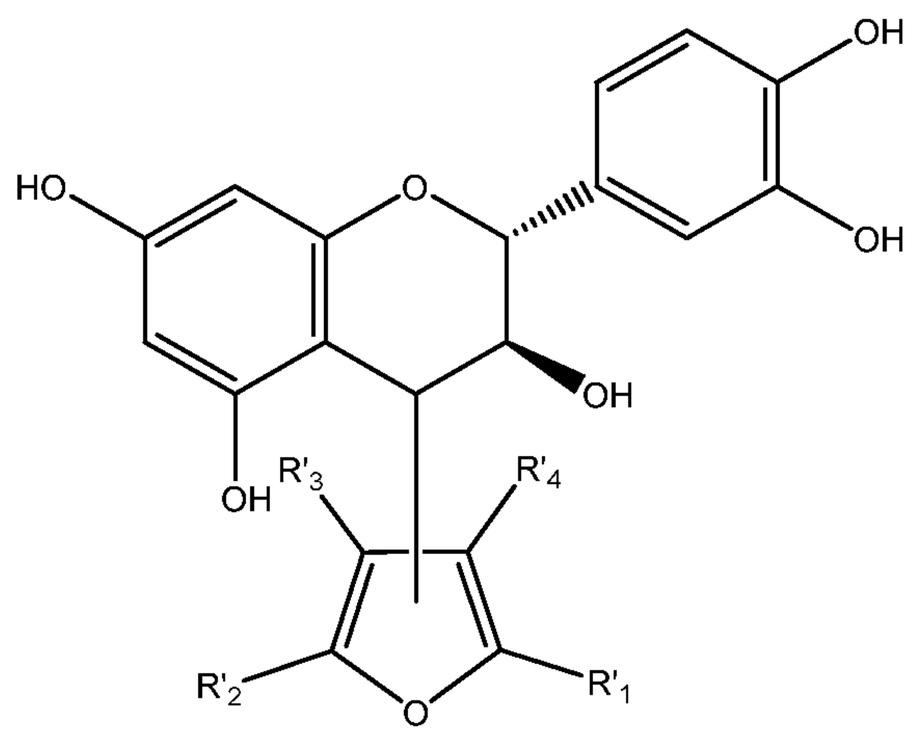
Le composé selon l'invention peut ainsi être facilement fonctionnalisé, aussi bien en conditions acides, que neutres ou alcalines, en vue de la préparation de produits actifs tirant avantageusement profit des propriétés liées non seulement à la présence dans sa structure d'un squelette de type flavanoïde, à structure benzopyrane, mais également d'un noyau furanique. Notamment, des substituants comportant des groupements électro-attracteurs tels que, par exemple, ceux exclus pour le noyau furanique du composé de

formule générale (I), pourront être introduits pour conférer à ce composé des fonctionnalités supplémentaires.

Ainsi, les propriétés des noyaux phénoliques, combinées aux propriétés physico-chimiques globales du composé découlant de sa structure, confèrent à ce dernier de multiples propriétés, notamment antioxydantes, antimicrobiennes, photochimiques, et sensorielles, qui, associées à sa réactivité chimique, le rendent tout à fait avantageux pour un grand nombre d'applications.

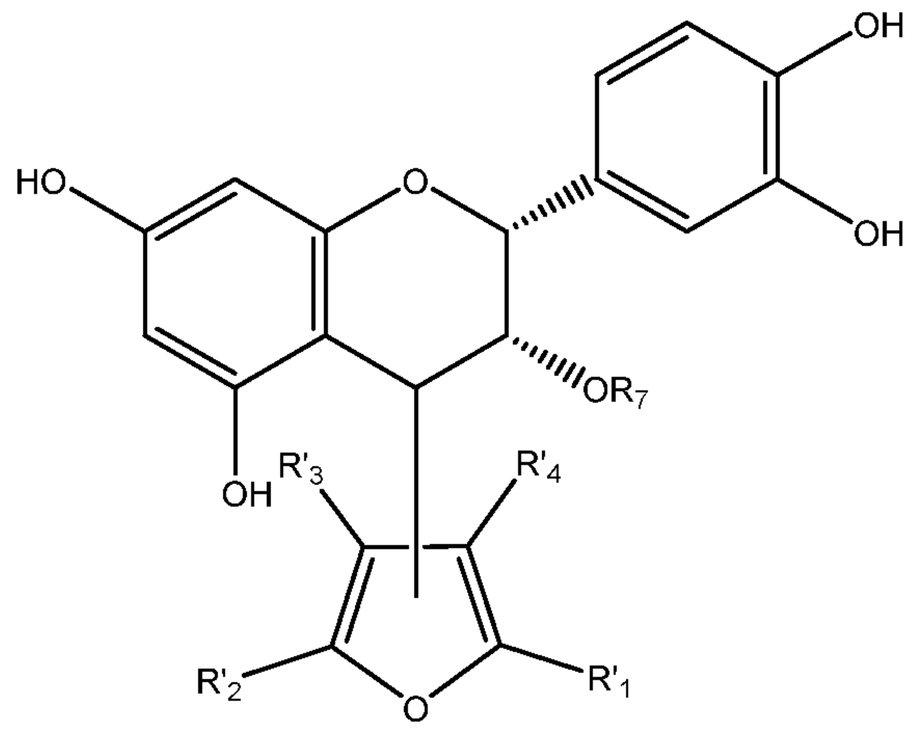
Le composé selon l'invention trouve ainsi application dans de nombreux domaines, notamment, mais non limitativement, dans des domaines tels que ceux des matériaux, de la cosmétique, de l'agroalimentaire, du médical, du photovoltaïque, ou des polymères, par exemple pour le traitement de surface.

Le composé selon l'invention peut en particulier consister en un dérivé de la catéchine, de formule générale (Ia) :



(Ia)

ou en un dérivé de l'épicatéchine, de formule générale (Ib) :

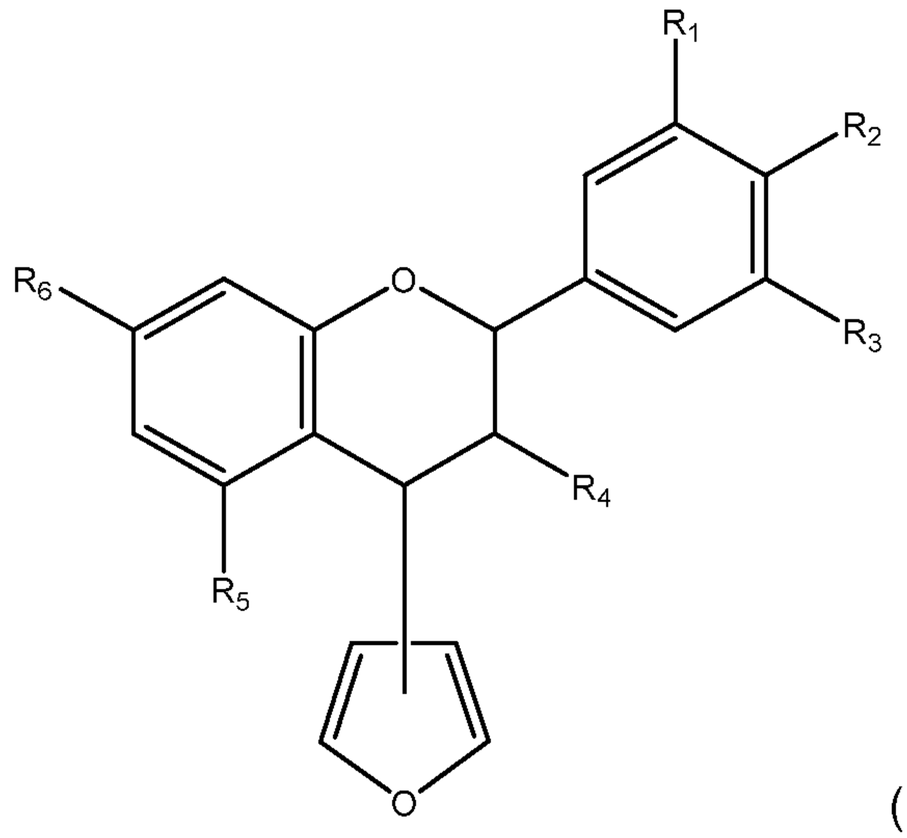


(Ib)

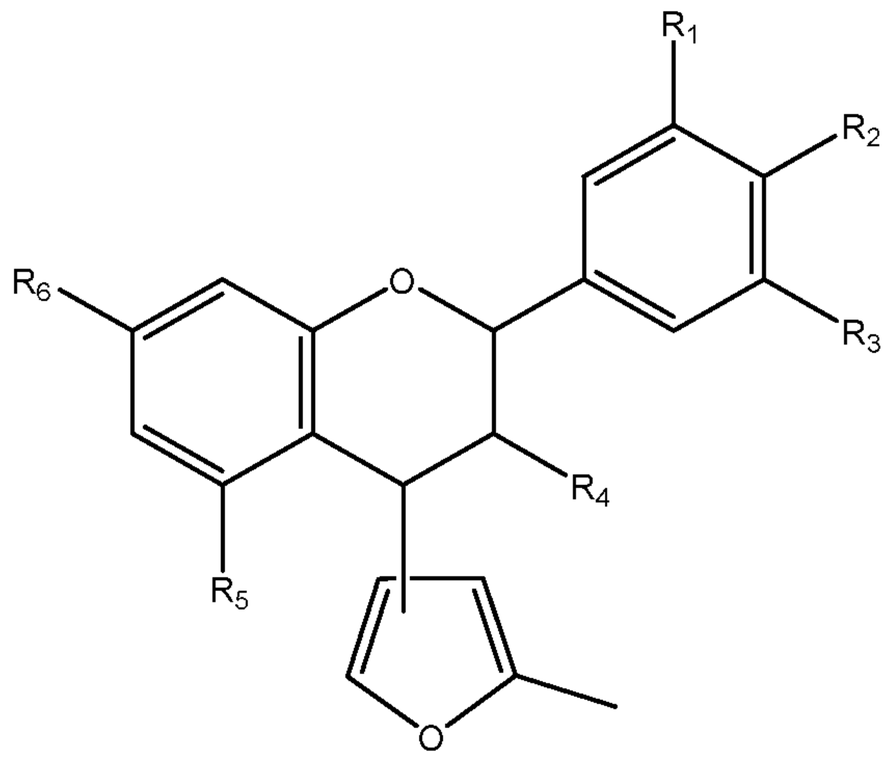
formules dans lesquelles R'_1, R'_2, R'_3 et R'_4, et R_7, sont tels que décrits ci-avant et ci-après en référence à la formule générale (I).

Le composé selon l'invention peut en particulier être tel que dans la formule générale (I), R'_1, R'_2, R'_3 et R'_4, identiques ou différents, représentent chacun, lorsqu'ils ne forment pas la liaison covalente avec le résidu flavonoïde, un atome d'hydrogène ou un radical hydrocarboné linéaire ou ramifié, éventuellement substitué, éventuellement interrompu par un ou plusieurs hétéroatomes et/ou par un ou plusieurs groupements comprenant un ou plusieurs hétéroatomes, chaque hétéroatome pouvant par exemple être choisi parmi O, N, P, Si et S, ledit radical hydrocarboné ne comportant pas de groupement électro-attracteur par effet mésomère conjugué au noyau furane.

Des composés selon l'invention peuvent notamment répondre aux formules générales (Ic) et (Id) suivantes :



(Ic)



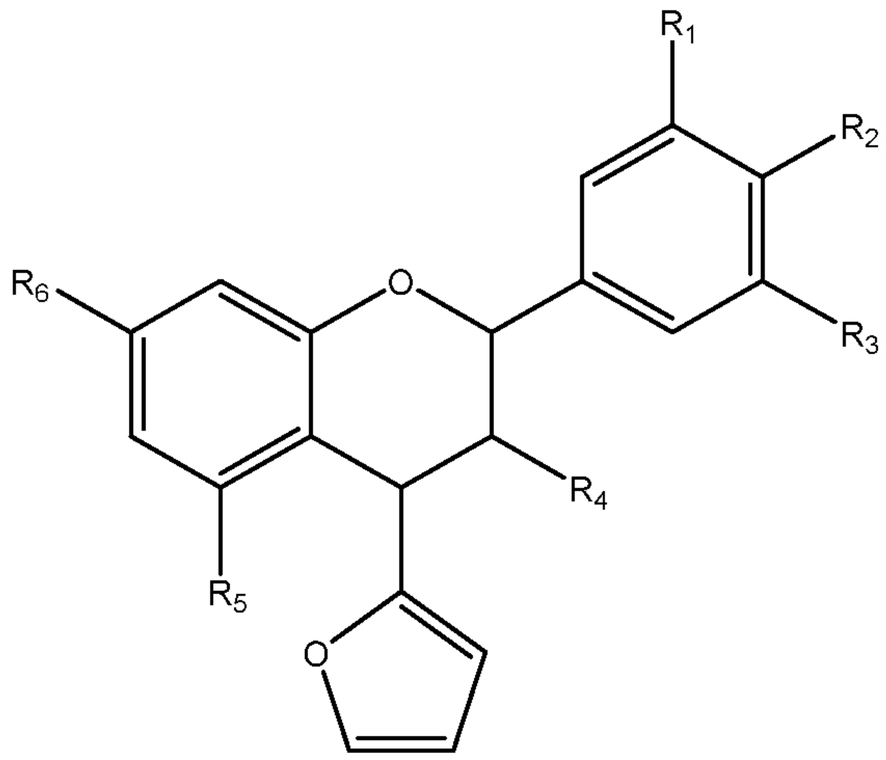
(Id)

formules dans lesquelles R_1, R_2, R_3, R_4, R_5 et R_6, sont tels que décrits ci-avant en référence à la formule générale (I).

Dans des variantes de l'invention, dans la formule générale (I) ci-dessus, R'_1, R'_2, R'_3 et R'_4 répondent notamment à l'une ou plusieurs des caractéristiques ci-après, prises seules ou en chacun de leurs combinaisons possibles :

- R'_1 représente la liaison covalente avec le cycle pyrane,
- R'_3 et R'_4 représentent chacun un atome d'hydrogène,
- R'_2 représente un atome d'hydrogène ou R'_2 représente un groupement alkyle, notamment à chaîne linéaire, de préférence en C1-C18, de préférence encore en C1-C10, et préférentiellement en C1-C4. En particulier R'_2 peut représenter un radical méthyle.

En particulier, dans la formule générale (I), R'_2, R'_3 et R'_4 peuvent représenter tous trois un atome d'hydrogène, et R'_1 peut représenter la liaison covalente avec le cycle pyrane, le composé selon l'invention répondant alors à la formule générale (Ie) :



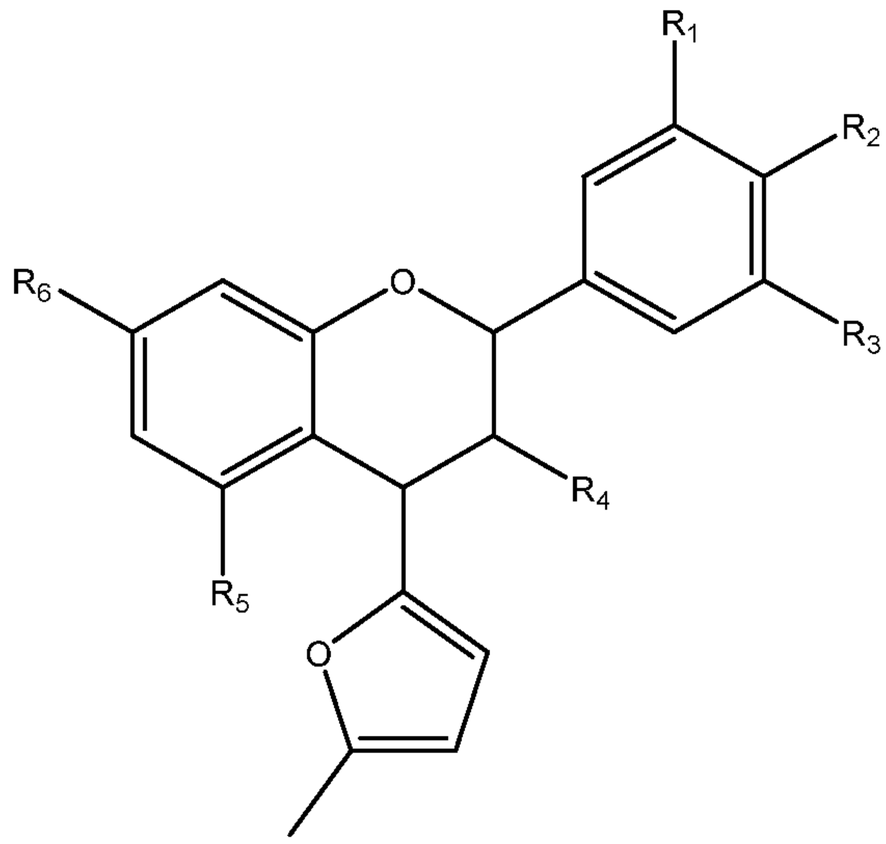
(Ie)

dans laquelle R_1, R_2, R_3, R_4, R_5 et R_6 sont tels que défini ci-avant en référence à la formule générale (I).

On utilisera dans la présente description, pour désigner un tel composé, l'expression « unité d'extension furylée ».

Dans des variantes de l'invention, R_1, R_2, R_3, R_4, R_5 et R_6, et R'_1, R'_2, R'_3 et R'_4, sont tels que défini ci-avant en référence à la formule générale (I), au moins un groupement parmi R'_1, R'_2, R'_3 et R'_4 ne représentant cependant ni un atome d'hydrogène ni la liaison covalente avec le cycle pyrane.

Le composé selon l'invention peut en particulier être tel que, dans la formule générale (I), R'_3 et R'_4 représentent chacun un atome d'hydrogène, R'_1 représente la liaison covalente avec le cycle pyrane, et R'_2 représente un groupement alkyle, notamment à chaîne linéaire, de préférence en C1-C18, de préférence encore en C1-C10, et préférentiellement en C1-C4. En particulier, R'_2 représente alors un radical méthyle, le composé répondant alors à la formule générale (If) ci-après, dans laquelle R_1, R_2, R_3, R_4, R_5 et R_6 sont tels que défini ci-dessus :

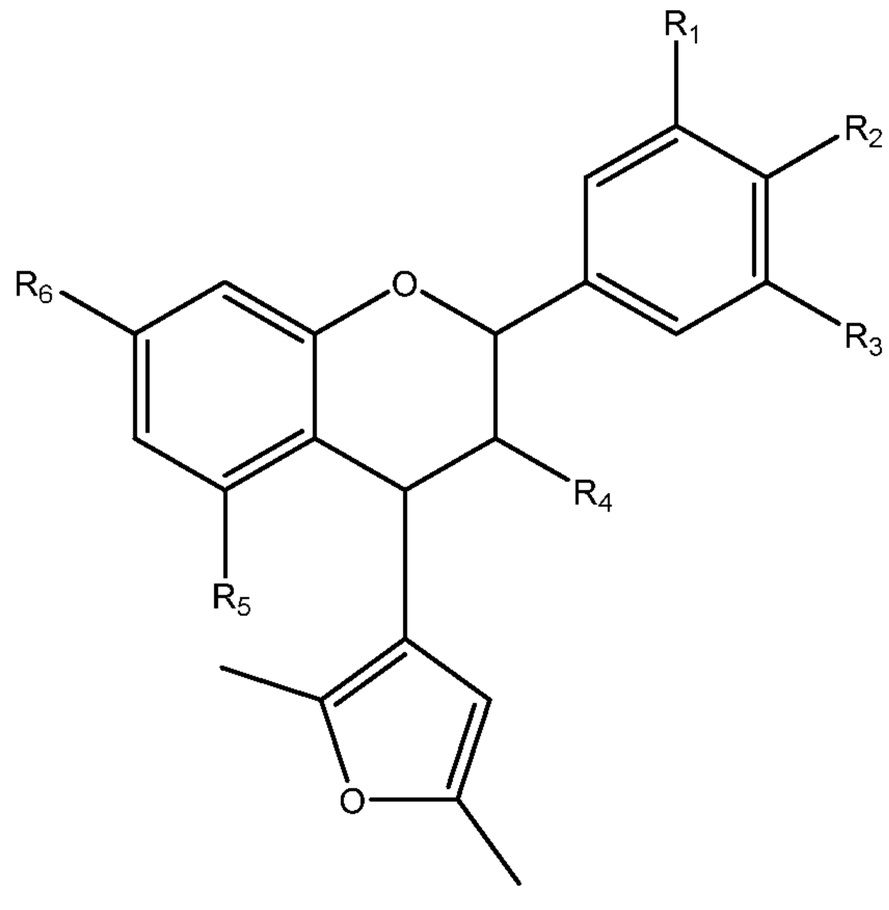


(If)

On utilisera dans la présente description, pour désigner un tel composé, l'expression « unité d'extension sylvanylée ».

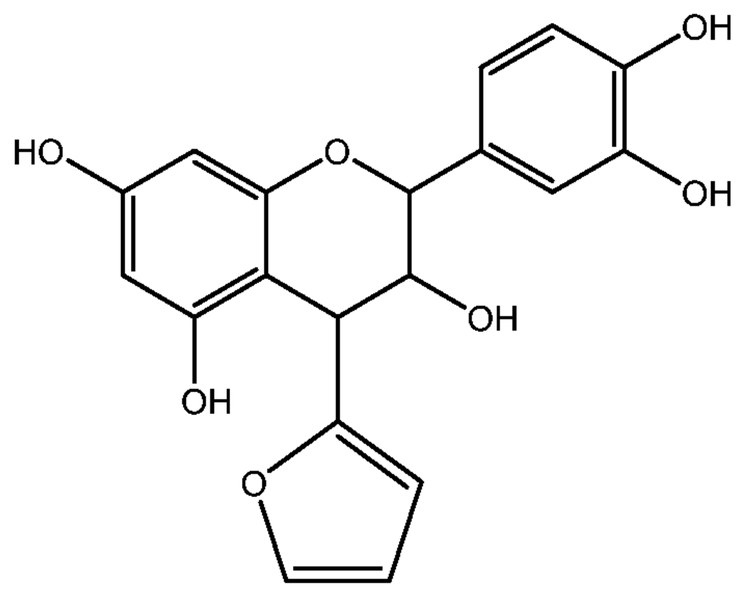
Un composé répondant à une telle formule générale (If) est notamment particulièrement compatible avec une utilisation dans le domaine alimentaire.

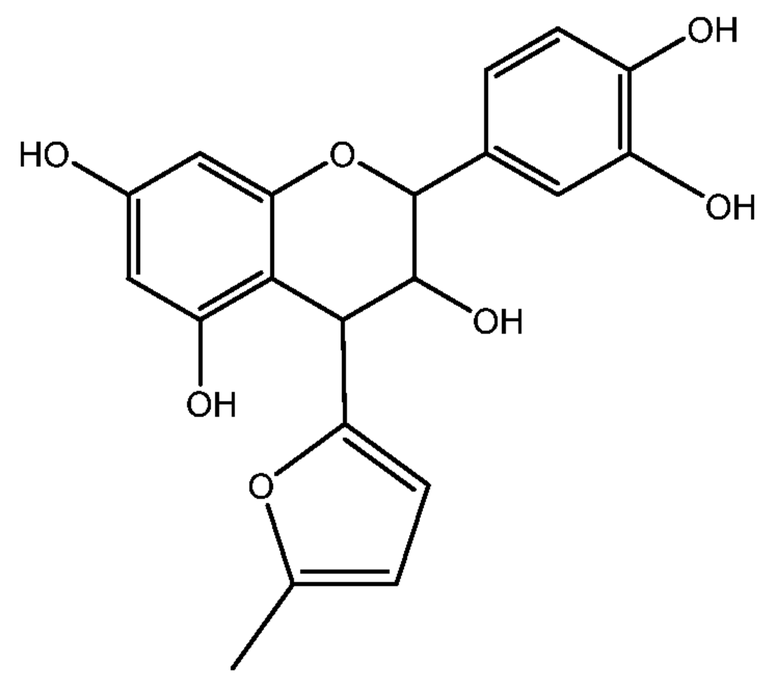
Dans d'autres variantes de l'invention, dans la formule générale (I), R'_1 et R'_2 ne représentent ni un atome d'hydrogène, ni la liaison covalente avec le cycle pyrane, R'_3 représente un atome d'hydrogène et R'_4 représente la liaison covalente avec le cycle pyrane. R'_1 et R'_2 peuvent par exemple représenter chacun un groupement méthyle, le composé selon l'invention répondant alors à la formule générale (Ig) :



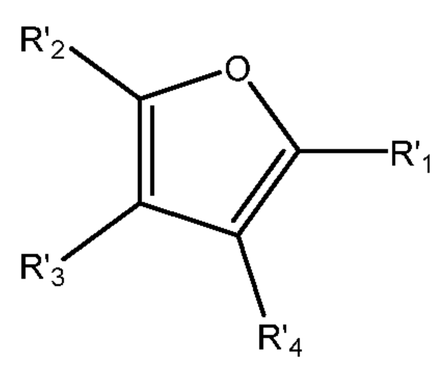
(Ig)

Des composés particuliers selon la présente invention répondent respectivement aux formules ci-après :





Un autre aspect de l'invention concerne un procédé d'obtention d'un composé selon l'invention de formule générale (I), tel que défini ci-avant. Ce procédé comporte une étape de dépolymérisation de tanins condensés en présence d'un acide au moyen d'un nucléophile, dit dérivé furanique, de formule générale (III) :



(III)

dans laquelle R'_1, R'_2, R'_3 et R'_4, identiques ou différents, représentent chacun un atome d'hydrogène ou un substituant ne comportant pas de groupement électro-attracteur par effet mésomère conjugué au noyau furane. Au moins un substituant parmi R'_1, R'_2, R'_3 et R'_4 représente un atome d'hydrogène, de sorte à permettre la formation de la liaison covalente avec le cycle pyrane du résidu flavonoïde d'une unité d'extension des tanins condensés, menant à l'obtention d'un composé de formule générale (I) selon l'invention.

En particulier, dans la formule générale (III), R'_1, R'_2, R'_3 et R'_4 peuvent répondre à l'une des caractéristiques ci-après, ou à toute combinaison de plusieurs de ces caractéristiques techniquement compatibles :

- R'_1, R'_2, R'_3 et R'_4, identiques ou différents, représentent chacun :

  - un atome d'hydrogène,

  - un atome d'halogène, tel qu'un atome de fluor, de chlore, de brome ou d'iode,

  - un groupement comportant un radical électro-donneur lié directement ou par conjugaison au cycle furane, par exemple choisi parmi un radical amino, oxy ou thio, éventuellement substitué,

  - ou un radical carboné linéaire, ramifié et/ou cyclique, pouvant comporter un seul cycle ou plusieurs cycles condensés, saturé et/ou insaturé, le cas échéant aromatique, éventuellement substitué, comportant éventuellement un ou plusieurs hétéroatomes et/ou un ou plusieurs groupements comprenant un ou plusieurs hétéroatomes ;

- au moins deux substituants parmi R'_1, R'_2, R'_3 et R'_4 représentent un atome d'hydrogène ;

- R'_1, R'_2, R'_3 et R'_4, identiques ou différents, représentent chacun un atome d'hydrogène ou un radical hydrocarboné linéaire ou ramifié, éventuellement substitué, éventuellement interrompu par un ou plusieurs hétéroatomes et/ou par un ou plusieurs groupements comprenant un ou plusieurs hétéroatomes, ledit radical hydrocarboné ne comportant pas de groupement électro-attracteur par effet mésomère conjugué au noyau furane ;

- R'_1, R'_3 et R'_4 représentent chacun un atome d'hydrogène ;

- R'_2 représente un groupement alkyle, notamment à chaîne linéaire, de préférence en C1-C18, de préférence encore en C1-C10, et préférentiellement en C1-C4 ; R'_2 représentant par exemple un radical méthyle ;

- R'_2 représente un atome d'hydrogène ;

- au moins un groupement parmi R'_1, R'_2, R'_3 et R'_4 ne représente pas

un atome d'hydrogène.

En particulier, lorsque dans la formule générale (III) au moins un substituant parmi R'_1, R'_2, R'_3 et R'_4 représente un groupement comportant un radical électro-donneur lié directement ou par conjugaison au cycle furane, par exemple choisi parmi un radical amino, oxy ou thio, éventuellement substitué, ou un radical carboné linéaire, ramifié et/ou cyclique, pouvant comporter un seul cycle ou plusieurs cycles condensés, saturé et/ou insaturé, le cas échéant aromatique, éventuellement substitué, comportant éventuellement un ou plusieurs hétéroatomes et/ou un ou plusieurs groupements comprenant un ou plusieurs hétéroatomes, la présence d'un tel substituant favorise avantageusement la réaction de dépolymérisation, notamment comparativement au furane non substitué.

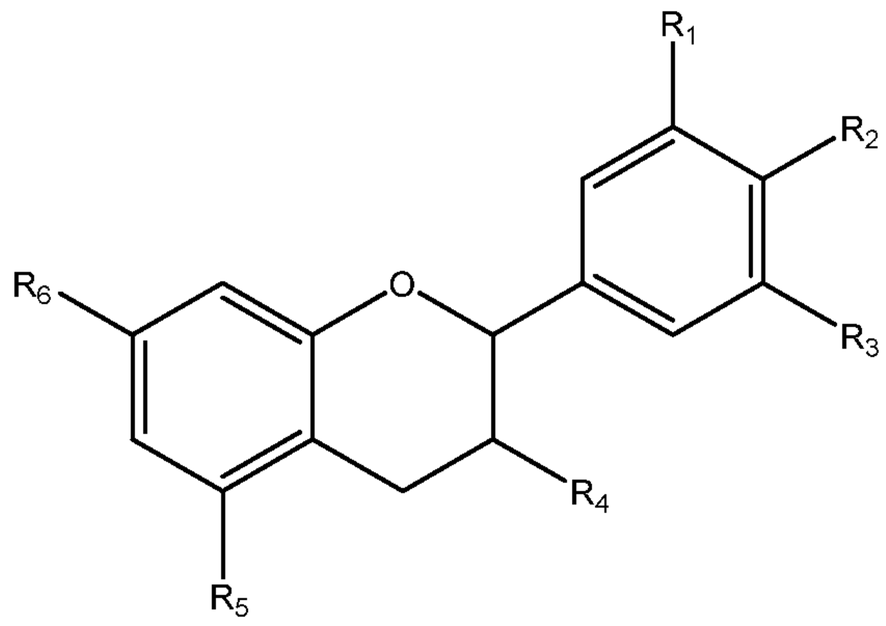
Dans des modes de réalisation particuliers de l'invention, dans la formule générale (III) :

- R'_1 représente au atome d'hydrogène ;

- R'_2 représente un atome d'hydrogène ou un groupement alkyle, notamment à chaîne linéaire, de préférence en C1-C18, de préférence encore en C1-C10, et préférentiellement en C1-C4, par exemple un radical méthyle ;

- R'_3 et R'_4 représentent chacun un atome d'hydrogène.

La mise en présence, en milieu acide, de tanins condensés et d'un nucléophile dérivé du furane de formule (III) ci-dessus induit la libération d'une part, des unités d'extension des tanins condensés, et d'autre part, des unités terminales sous leur forme native, notamment d'unités catéchine/épicatéchine, de formule :



Le nucléophile de formule générale (III) réagit avec les unités d'extension ainsi libérées, pour former par furylation un monomère furano-flavanique de formule générale (I), ou un mélange de tels monomères.

On ne préjugera pas ici du mécanisme sous-tendant l'obtention des composés de formule générale (I) conformes à l'invention par une telle réaction de dépolymérisation. On peut cependant supposer que le nucléophile de formule générale (III) présente des propriétés particulièrement avantageuses, qui sont mises à profit au cours de la réaction pour stabiliser les carbocations issus du clivage de la liaison interflavanique, et déplacer l'équilibre de la réaction vers les formes dépolymérisées, stables en conditions alcalines.

Le procédé selon l'invention est particulièrement simple à mettre en œuvre, et ce à faible coût.

Afin de répondre à un des objectifs que s'est fixés la présente invention, à savoir que ce procédé soit le plus respectueux de l'environnement possible, et permette la valorisation d'agro-ressources locales, le procédé selon l'invention est préférentiellement mis en œuvre à partir de tanins condensés issus de ressources renouvelables telles les sous-produits et coproduits d'industrie agricoles ou viticoles, par exemple les marcs fruitiers, les écorces de bois, etc., et les biomasses non exploitées, telles que les aiguilles de pins, les feuilles mortes, etc.

L'étape de dépolymérisation du procédé selon l'invention peut être mise en œuvre à partir de tanins condensés ayant été préalablement isolés de la biomasse. Le procédé comporte alors une étape préalable d'extraction des

tanins condensés à partir de biomasse, par exemple de pépins de raisin. Une telle extraction peut être réalisée par toute technique connue de l'homme du métier, notamment les techniques illustrées par les publications de Prieur et al., 1994, et Rigaud et al., 1993.

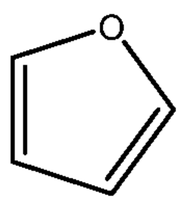
L'étape de dépolymérisation peut en outre être précédée d'une étape de protection d'une ou plusieurs des fonctions hydroxyle portées par les tanins, par tout groupement protecteur d'une fonction hydroxyle classique en lui-même.

Autrement, l'étape de dépolymérisation peut être mise en œuvre directement à partir de biomasse, sans extraction préalable des tanins condensés contenus dans cette biomasse, par exemple directement sur une fraction d'écorces, telle qu'une fraction d'écorce de *Pseudotsuga menziesil* (pin Douglas).

Dans des modes de mise en œuvre préférés de l'invention, le dérivé furanique de formule générale (III), jouant le rôle de nucléophile pour la réaction de dépolymérisation des tanins condensés, est également biosourcé.

Ainsi, les nucléophiles furaniques peuvent être issus de la biomasse, en particulier à partir de produits hydrogénés du furaldéhyde, ce dernier étant issu de procédé de déshydratation de pentose (xylane), ou bien présents sous forme de groupements furaniques dans certains lipides comme décrit par exemple par Liengprayoon et al., 2011.

En particulier, dans la formule générale (III) ci-dessus, R'_1, R'_2, R'_3 et R'_4 peuvent représenter tous quatre un atome d'hydrogène. Le nucléophile mis en œuvre pour la réaction de dépolymérisation des tanins condensés est alors le furane, de formule générale (IIIa) :



(IIIa)

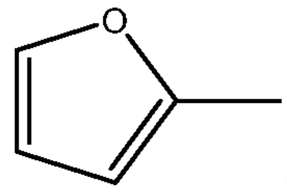
Le furane peut notamment être produit industriellement à partir du furfural (US 2 776 981), ce dernier étant lui-même d'origine agricole, et obtenu

par déshydratation acide et distillation des pentoses végétaux (Adams et al., 1921).

Un tel composé, de même que ses dérivés, s'inscrivent par conséquent particulièrement bien dans un procédé répondant aux principes d'une chimie verte et durable.

Lorsque le nucléophile est le furane, on désignera dans la présente description le procédé de dépolymérisation selon l'invention par le terme « furanolyse ». Une telle réaction mène à l'obtention de composés selon l'invention répondant à la formule générale (Ie) ci-avant.

Dans d'autres modes de mise en œuvre particuliers de l'invention, dans la formule générale (III) ci-dessus, R'_1, R'_3 et R'_4 représentent chacun un atome d'hydrogène et R'_2 représente un radical méthyle. Le nucléophile mis en œuvre pour la réaction de dépolymérisation des tanins condensés est alors le 2-méthylfurane, autrement appelé sylvane, de formule générale (IIIb) :



(IIIb)

Le sylvane, comme le furane, constitue une source de carbone industrielle et renouvelable issue de la biomasse. Il peut notamment être obtenu par un traitement hydrogénant de l'aldéhyde du furfural, catalysé généralement par des catalyseurs cuivrique et/ou chromique (Burnett et al., 1948), sa production faisant également l'objet du développement de procédés d'hydrogénation catalytique (US 7 064 222) ou électrochimiques (Li et al., 2012).

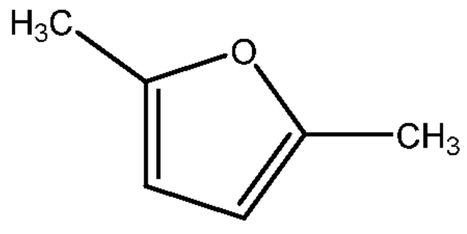
Le sylvane offre notamment l'avantage d'une compatibilité particulièrement bonne avec une utilisation dans le domaine alimentaire. En outre, il s'avère plus performant que le furane pour la dépolymérisation des tanins condensés, notamment en termes de réactivité.

Lorsque le nucléophile est le sylvane, on désignera dans la présente description le procédé de dépolymérisation selon l'invention par le terme « sylvanolyse ». Une telle réaction mène à l'obtention de composés selon

l'invention répondant à la formule générale (If) ci-avant.

De manière générale, le furane et le sylvane présentent en outre l'avantage d'être facilement recyclables par distillation, en raison de leur faible point d'ébullition qui, à pression atmosphérique, est inférieur à 32 °C pour le furane, et inférieur à 66 °C pour le sylvane.

Un exemple d'un autre nucléophile pouvant être mis en œuvre pour la réaction de dépolymérisation des tanins condensés est le 2,5-diméthylfurane, de formule générale (IIIc) :



(IIIc)

dans laquelle R'_1 et R'_2 représentent chacun un radical méthyle, et R'_3 et R'_4 représentent chacun un atome d'hydrogène.

Une telle réaction mène à l'obtention de composés selon l'invention répondant à la formule générale (Ig) ci-avant.

Les paramètres opératoires optimaux exacts du procédé selon l'invention dépendent de la structure particulière du nucléophile de formule générale (III) mis en œuvre. Il est du ressort de l'homme du métier de déterminer ces paramètres de manière appropriée, pour chaque nucléophile particulier, sur la base des caractéristiques préférentielles plus générales énoncées ci-après, afin d'obtenir, avec une vitesse de réaction la plus rapide possible, des rendements de réaction élevés, notamment proches de 100 %, en limitant notamment la réaction compétitive de dégradation des produits de la réaction.

De manière générale, il a été observé par les présents inventeurs que la réaction de dépolymérisation nécessite un excès de nucléophile de formule générale (III) par rapport aux tanins, du fait de la force nucléophile intrinsèque de ces derniers et de leurs formes monomères, qui rentrent en compétition avec le réactif nucléophile. Cet excès dépend de la nature du nucléophile mis en jeu.

Dans des modes de mise en œuvre particuliers du procédé selon l'invention, pour l'étape de dépolymérisation, le rapport molaire « nucléophile de formule générale (III) / tanins condensés dépolymérisables » est supérieur ou égal au rapport molaire « nucléophile de formule générale (III) / dimère B2 » nécessaire pour obtenir au moins 2,5 %, de préférence au moins 5 %, de préférence encore au moins 10 %, en particulier au moins 25 %, et par exemple au moins 40 %, de composés monomères furano-flavaniques de formule générale (I), par rapport au total des composés (monomères furano-flavaniques de formule générale (I) et unités terminales) formés lors d'une réaction de dépolymérisation du dimère B2 par le nucléophile de formule générale (III) en présence d'acide chlorhydrique à 0,1 N dans le méthanol, à 30 °C et en un temps de réaction de 10 minutes.

La quantité de tanins condensés dépolymérisables dans un échantillon de tanins condensés peut être déterminée par toute méthode connue de l'homme du métier, par exemple en mettant en œuvre, sur cet échantillon, un procédé de dépolymérisation au moyen d'un nucléophile tel que le phloroglucinol ou le 2-mercaptoéthanol, connus pour être apte à dépolymériser quantitativement les tanins condensés dépolymérisables, et en mesurant la quantité de tanins condensés ainsi dépolymérisés, qui correspond sensiblement à la quantité de tanins condensés dépolymérisables initialement présente dans l'échantillon. La molarité des tanins est classiquement exprimée en équivalents de monomères simples non galloylés.

Par rapport à cette quantité de tanins condensés dépolymérisables, la quantité molaire de nucléophile de formule générale (III) à mettre en œuvre dans le procédé selon l'invention est préférentiellement déterminée par comparaison avec une réaction de dépolymérisation réalisée sur le dimère B2 au moyen dudit nucléophile de formule générale (III).

Le dimère B2, ou épicatéchine-(4β→8)-épicatéchine, est un tanin modèle bien connu de l'homme du métier, et disponible commercialement, notamment auprès des fournisseurs Sigma-Aldrich ou ExtraSynthèse.

La mise en œuvre d'une réaction de dépolymérisation du dimère B2 à

0,7 mmol.L^{-1}, par le nucléophile de formule générale (III) à une concentration molaire donnée, en présence d'acide chlorhydrique à 0,1 N dans le méthanol et à 30 °C, permet d'établir, par exemple par analyse par chromatographie, en particulier par chromatographie liquide ultra performance (UPLC), la quantité, d'une part, de monomères furano-flavaniques de formule générale (I), et d'autre part, d'unités terminales du dimère, obtenus en un temps de réaction de 10 minutes. La mise en œuvre d'une telle réaction pour différentes concentrations en nucléophile de formule générale (III) permet de déterminer quelles concentrations molaires de ce nucléophile permettent d'obtenir au moins 2,5 %, de préférence au moins 5 %, de préférence encore au moins 10 %, en particulier au moins 25 %, et par exemple au moins 40 %, de monomères furano-flavaniques de formule générale (I), par rapport au total de monomères furano-flavaniques de formule générale (I) et d'unités terminales obtenus.

Il a été constaté par les présents inventeurs qu'un rapport molaire « nucléophile de formule générale (III) / tanins condensés dépolymérisables » supérieur ou égal à un rapport molaire « nucléophile de formule générale (III) / dimère B2 » ainsi déterminé, permet avantageusement d'obtenir des rendements de la réaction de dépolymérisation élevés en un temps réduit, en limitant notamment l'effet de compétition des formes monomères nucléophiles des tanins avec le nucléophile de formule générale (III) conforme à la présente invention.

Le rapport molaire « nucléophile de formule générale (III) / tanins condensés dépolymérisables », pour lequel la molarité des tanins est exprimée en équivalents de monomères simples non galloylés, est en particulier préférentiellement supérieur ou égal à 133, par exemple supérieur ou égal à 200 pour le furane, et supérieur ou égal à 1,67, par exemple supérieur ou égal à 20 pour le sylvane. De tels rapports molaires permettent d'obtenir des rendements élevés de la réaction de dépolymérisation, notamment supérieurs ou égaux à 85 %.

Dans des modes de mise en œuvre particuliers de l'invention, pour la

mise en œuvre de l'étape de dépolymérisation par le furane en tant que nucléophile, le rapport initial exprimé en moles de nucléophile par gramme de tanins condensés dépolymérisables est de préférence supérieur ou égal à 1,72, et préférentiellement supérieur ou égal à 3,44. Une telle caractéristique permet avantageusement d'obtenir un rendement de production du composé de formule générale (I) selon l'invention supérieur ou égal à 90 %. Dans toute la présente description, le rendement de la réaction de dépolymérisation selon l'invention est exprimé en pourcentage des valeurs de référence obtenues par une réaction de dépolymérisation standard, mettant en œuvre le 2-mercaptoéthanol en tant que réactif nucléophile, dite thiolyse, décrite notamment dans la publication de Roumeas et al., 2013.

Lorsque le nucléophile de formule générale (III) est le sylvane, un rapport minimal de 0,555 moles de sylvane par gramme de tanins condensés dépolymérisables permet d'obtenir un rendement proche de 100 %, et la valeur de ce rapport peut être abaissée à 0,139 tout en conservant un rendement d'au moins 90 %.

Dans des modes de mise en œuvre particuliers de l'invention, particulièrement adaptés à l'utilisation du furane en tant que nucléophile pour l'étape de dépolymérisation des tanins condensés, la concentration de tanins condensés dépolymérisables soumis à l'étape de dépolymérisation est inférieure ou égale à 5 g/l. Des concentrations dans une telle plage s'avèrent particulièrement avantageuses en termes d'absence de formation de produits secondaires ainsi que de rendement quantitatif de la réaction.

Dans d'autres modes de mise en œuvre particuliers de l'invention, particulièrement adaptés à l'utilisation du sylvane en tant que nucléophile pour l'étape de dépolymérisation des tanins condensés, la concentration de tanins condensés dépolymérisables soumis à l'étape de dépolymérisation est inférieure ou égale à 80 g/l. Des concentrations dans une telle plage s'avèrent particulièrement avantageuses en termes d'absence de formation de produits secondaires ainsi que de rendement quantitatif de la réaction

L'acide utilisé pour l'étape de dépolymérisation des tanins condensés

peut être de tout type. Il est notamment choisi parmi des acides couramment mis en œuvre dans le domaine industriel, tels que l'acide sulfurique (H_2SO_4), l'acide chlorhydrique (HCl), l'acide méthanesulfonique (MsOH), l'acide formique et l'acide acétique, ou un mélange de tels acides. Les acides fixés sur support solide, tels que de type Amberlyst® 15, sont particulièrement préférés dans des modes de mise en œuvre du procédé en flux continu, pour des extraits de tanins condensés solubles dans les conditions réactionnelles.

La concentration d'acide mise en œuvre dans l'étape de dépolymérisation des tanins condensés est de préférence équivalente à la concentration de cet acide nécessaire pour conférer à une solution aqueuse un pH compris entre -1 et 3,5. Il entre dans les compétences de l'homme du métier de déterminer, pour chaque acide particulier, la plage de concentration adéquate.

A titre d'exemple, lorsque l'acide est l'acide chlorhydrique, il peut être introduit dans le milieu réactionnel, pour la mise en œuvre de l'étape de dépolymérisation, dans une concentration comprise entre 0,1 et 2,0 mol/L. Plus généralement, pour cet acide comme pour l'acide méthanesulfonique, des concentrations comprises entre 0,1 et 0,4 mol/L sont particulièrement préférées.

Dans des modes de mise en œuvre particuliers de l'invention, l'étape de dépolymérisation est réalisée dans un solvant polaire, de préférence un solvant protique, tel par exemple que le méthanol, l'éthanol, l'acide formique ou l'acide acétique, ou dans un mélange de solvants contenant au moins un solvant polaire, de préférence protique. Dans ce dernier cas, les solvants mis en œuvre dans le mélange sont avantageusement choisis pour être inertes les uns par rapport aux autres dans les conditions réactionnelles. Le cas échéant, le ou les solvants polaires, le cas échéant protiques, peuvent se trouver en mélange avec un ou des solvants d'autres types, y compris aprotiques ou apolaires.

La proportion du nucléophile de formule générale (III) dans le solvant peut alors être comprise entre 1 et 75 % en volume, de préférence comprise

entre 10 et 75 % en volume, par rapport au volume de solvant, préférentiellement être environ égale à 25 % en volume par rapport au volume de solvant.

L'étape de dépolymérisation des tanins condensés est de préférence réalisée à une température inférieure ou égale à la température d'ébullition du nucléophile de formule générale (III) à la pression appliquée dans le réacteur, et le cas échéant, lorsqu'un solvant est ajouté au milieu réactionnel, à une température inférieure ou égale à la température d'ébullition de ce solvant à cette même pression. A titre d'exemple, lorsque la réaction est mise en œuvre à pression atmosphérique, des températures comprises entre 30 °C et 40 °C sont particulièrement préférées.

De manière générale, l'étape de dépolymérisation du procédé selon l'invention peut avantageusement être réalisée avec un rendement élevé, d'au moins 90 %, en un temps aussi réduit que 30 minutes, ou quelques heures selon le nucléophile mis en œuvre, et ceci à une température modérée, notamment inférieure à 50 °C.

A titre d'exemple, lorsque le nucléophile est le furane de formule (IIIa), l'un ou plusieurs des paramètres opératoires suivants peuvent être appliqués :

- concentration initiale : 1 g/l de tanins condensés
- solvant : méthanol
- rapport volumique de furane dans le méthanol : 25 % v/v
- acide : acide chlorhydrique à 0,1 mol/l
- température : 30 °C

De telles conditions opératoires s'avèrent tout à fait avantageuses en termes de rendement et de vitesse de la réaction de dépolymérisation. Elles permettent par exemple d'atteindre un rendement aussi élevé que 100 % à partir d'un extrait industriel de tanins de pépins de marcs vinifiés en blanc ou d'un tanin modèle, le dimère B2 (épicatéchine-(4β→8)-épicatéchine).

Dans ces mêmes conditions, mais avec une concentration initiale de

0,2 g/l de dimère B2, le procédé selon l'invention permet en outre notamment de dépolymériser le dimère B2 en un temps très court, de 10 minutes.

Le procédé selon l'invention peut comporter une étape finale de séparation hors du milieu réactionnel du composé de formule générale (I) qu'il permet d'obtenir. Cette séparation est notamment réalisée rapidement à l'issue de la réaction, de sorte à éviter tout phénomène de dégradation du composé formé dans le milieu réactionnel acide. Elle peut être réalisée par toute technique classique en elle-même. Par exemple, elle peut consister à ajouter de l'eau dans le milieu, à évaporer les solvants et le nucléophile par évaporation sous vide, puis à extraire les produits d'intérêt par extraction liquide/liquide grâce à un solvant organique non-miscible à l'eau, tel que l'acétate d'éthyle, l'éther diéthylique, etc.

Le procédé selon l'invention peut être mis en œuvre de manière discontinue (par batch). Préférentiellement, pour la dépolymérisation d'un extrait de tanins soluble dans le mélange réactionnel, il est mis en œuvre en flux continu, au moyen d'une installation classique en elle-même dans le domaine industriel.

Lorsque le procédé selon l'invention est mis en œuvre en flux continu, par exemple dans un réacteur thermostaté, l'acide est de préférence supporté, de sorte à être facilement séparable par filtration.

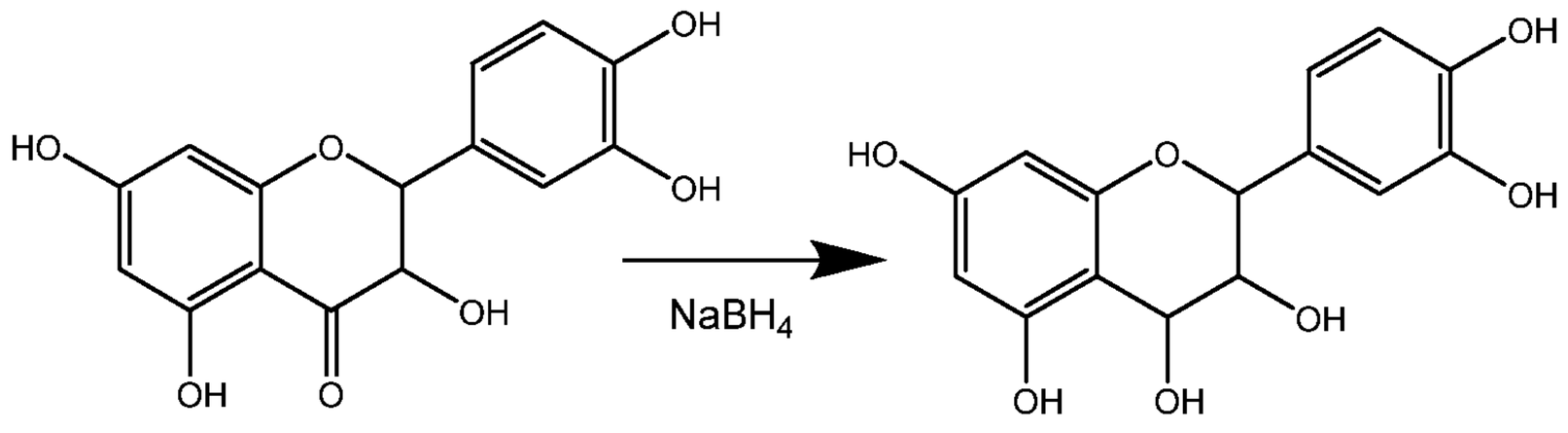
Dans le cas du traitement direct de la biomasse, le procédé peut par exemple être mis en œuvre au moyen d'un extrudeur bi-vis à co-courant solvant/réactif, classique en lui-même, comportant un premier segment permettant le broyage de la matière première, et un deuxième segment permettant l'ajout des solvants/réactifs, avec malaxage et imprégnation. Le temps de réaction est fixé par la vitesse de l'extrudeur. Dans un troisième segment sont réalisés l'essorage et la filtration des produits d'intérêt. Un exemple d'un tel extrudeur pour le traitement de la biomasse est notamment décrit dans l'ouvrage de Maréchal, 2001.

L'acide peut alors être neutralisé et/ou lavé à l'eau, les solvants et

réactifs peuvent être évaporés sous vide ou distillés à pression atmosphérique, et les produits d'intérêt repris par un solvant organique tel que l'acétate d'éthyle, l'éther diéthylique, etc.

Le composé de formule générale (I) selon l'invention peut autrement être obtenu par tout autre procédé, notamment par furylation de monomères flavaniques obtenus à partir de tanins condensés ou de tout autre type de tanins par toute autre méthode, ou encore par furylation de composés obtenus par voie chimique.

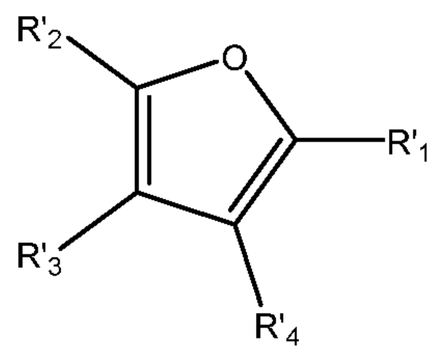
Par exemple, à partir de taxifoline de formule (IV) ci-après, il peut être mis en œuvre une première étape de réduction *in situ* de la fonction carbonyle, pour obtenir le dérivé 3-4-diols (V) correspondant, par exemple selon le schéma réactionnel suivant :



(IV) (V)

Dans une deuxième étape, le dérivé 3-4-diols (V) obtenu peut être mis en présence d'un nucléophile de formule générale (III) selon l'invention, en milieu acide, de la même manière que celle décrite ci-avant en référence au procédé de dépolymérisation de tanins condensés, pour obtenir le composé de formule générale (I) selon l'invention. Ce schéma réactionnel peut également être appliqué à la taxifoline et/ou son produit de réduction, le dérivé 3-4 diols, dont les groupements hydroxyle phénoliques auront été préalablement protégés.

Un autre aspect de l'invention concerne l'utilisation, pour dépolymériser des tanins condensés, d'un composé de formule générale (III) :



(III)

dans laquelle R'_1, R'_2, R'_3 et R'_4, identiques ou différents, représentent chacun un atome d'hydrogène ou un substituant ne comportant pas de groupement électro-attracteur par effet mésomère conjugué au noyau furane, au moins un au moins un substituant parmi R'_1, R'_2, R'_3 et R'_4 représentant un atome d'hydrogène.

R'_1, R'_2, R'_3 et R'_4, peuvent notamment répondre à l'une ou plusieurs des caractéristiques énoncées ci-avant en référence à la formule générale (III).

Les caractéristiques et avantages de l'invention apparaîtront plus clairement à la lumière des exemples ci-après, fournis à simple titre illustratif et nullement limitatifs de l'invention, avec l'appui des figures 1 à 8, dans lesquelles :

- la figure 1 montre un chromatogramme UPLC à 280 nm du brut réactionnel obtenu à l'issue de la mise en œuvre d'un procédé de dépolymérisation de tanins condensés selon un mode de mise en œuvre particulier de la présente invention (furanolyse), utilisant en tant qu'acide de l'acide chlorhydrique (HCl) ;

- la figure 2 représente un graphe montrant les quantités de chacun des produits de réaction, par gramme de tanins traités, pour des procédés de dépolymérisation de tanins condensés selon des modes de mise en œuvre particuliers de la présente invention (furanolyse), utilisant en tant qu'acide de l'acide chlorhydrique (HCl) ou de l'acide méthanesulfonique (MsOH), ainsi que pour une réaction de dépolymérisation de tanins par un nucléophile soufré proposée par l'art antérieur (thiolyse) ;

- la figure 3 représente un graphe montrant l'effet de la concentration initiale en dimère B2 sur sa cinétique de disparition au cours d'un procédé conforme à un mode de mise en œuvre de l'invention de furanolyse d'une

préparation commerciale de dimère B2 en présence d'une solution méthanolique de furane (25 % v/v) et d'HCl (0,1 mol.L^{-1}) ;

- la figure 4 représente un graphe montrant l'effet de la concentration initiale en dimère B2 sur la cinétique d'apparition des produits de dépolymérisation au cours du procédé de furanolyse ayant mené à l'obtention de la figure 3 ;

- la figure 5 montre un chromatogramme UPLC à 280 nm du brut réactionnel obtenu à l'issue de la mise en œuvre d'un procédé de dépolymérisation de tanins condensés selon un mode de mise en œuvre particulier de la présente invention (sylvanolyse), utilisant en tant qu'acide de l'acide chlorhydrique (HCl) ;

- la figure 6 montre des chromatogrammes UPLC, avec détection à 280 nm, réalisés sur une solution aqueuse des produits issus de la dépolymérisation d'un extrait de tanins condensés par thiolyse, (a) avant, et (b) après, mise en contact pendant 19 h avec une solution tampon à pH 9 ;

- la figure 7 montre des chromatogrammes UPLC, avec détection à 280 nm, réalisés sur une solution aqueuse d'un produit brut issu de la dépolymérisation d'un extrait de tanins condensés par le sylvane conformément à un mode de mise en œuvre particulier de l'invention, (a) avant, et (b) après, mise en contact pendant 19 h avec une solution tampon à pH 9 ;

- et la figure 8 montre les courbes sigmoïdes, établies à partir des différents résultats expérimentaux, exprimant le rapport molaire entre les dérivés issus des unités d'extension U_{ext} et le total des unités d'extension et des unités terminales U_{term} ($U_{ext}/(U_{ext}+U_{term})$), en fonction du rapport molaire initial « nucléophile / dimère B2 », pour des expériences de dépolymérisation du dimère B2 par les nucléophiles conformes à l'invention furane et sylvane, pour des concentrations initiales en dimère B2 de 100, 200 ou 400 mg.L^{-1}, et différentes concentrations initiales de nucléophile.

Matériel et méthodes

Pour les expériences ci-après, les solvants et réactifs ont été obtenus chez Sigma-Aldrich pour le furane, le sylvane, le 2-mercaptoéthanol, l'acide méthanesulfonique anhydre (MsOH) et la catéchine ; chez Carl Roth pour l'acide chlorhydrique fumant (HCl 37% aq.) ; et chez ProLabo pour le méthanol (grade analytique) (MeOH) et l'éthanol absolu (EtOH). Les solutions dites « chlorhydriques » et « méthanesulfonique » sont préparées respectivement par dilution d'HCl fumant (37 % aq.) et de MsOH dans le solvant concerné.

Les extraits de tanins condensés de pépins industriels produits à partir de marcs provenant de vinifications en blanc (« tanins de pépins blanc ») (grade haute qualité) ont été obtenus auprès de l'Union des Distilleries de la Méditerranée, et le dimère B2 auprès de la société Extrasynthèse.

Protocole général d'analyse des produits des réactions de dépolymérisation (identification et quantification)

L'analyse consiste à réaliser une séparation des produits de la réaction de dépolymérisation par chromatographie liquide ultra performance (système UPLC Waters) couplée en série à un détecteur à barrettes de diodes (DAD) et à un spectromètre de masse (modèle AmaZonX Brucker) (UPLC-MS). Les échantillons issus de la dépolymérisation sont analysés extemporanément, sans traitement préalable, le milieu réactionnel étant dilué le cas échéant pour une concentration finale de tanins à 1 $g.L^{-1}$ (200 $mg.L^{-1}$ pour le dimère B2). Les échantillons (2 µL) sont injectés sur une colonne Waters Acquity Atlantis HSS T3 1,8 µm - 2,1x100 mm, et élués avec les solvants A (H_2O:HCOOH 99:1) et B (H_2O:HCOOH:MeCN 19:1:80), selon le gradient A/B : 99,9 % à 60 % linéaire, 5 min ; 60 % à 1 % linéaire, 2 min ; 1 % isocratique, 1 min ; 1 % à 99,9 % linéaire, 1 min. Le chromatogramme UV enregistré à 280 nm permet l'analyse quantitative par intégration des pics correspondant à chacun des produits, grâce à une calibration externe préalable des produits de la réaction. Le chromatogramme MS(+) permet l'identification des produits, sur la base des valeurs m/z.

Une séparation préparative par chromatographie-flash sur colonne de silice greffée « DIOL » (Interchim), suivie le cas échéant d'une chromatographie semi-préparative (silice greffée C18) permet d'isoler les produits avec une grande pureté pour confirmer les structures par RMN et déterminer leurs coefficients de réponse sur l'appareil UPLC-MS.

Pour chaque cinétique entreprise, la quantification des réactifs et des produits est réalisée par analyse en UPLC-MS(+). A cet effet, dès que les réactifs sont mis en présence, le mélange réactionnel est immédiatement distribué par prélèvement d'un même volume dans plusieurs tubes. Tous les échantillons sont placés dans un bain thermostaté et portés à la température choisie. Un échantillon est sacrifié pour chaque point de la cinétique correspondant à un temps donné. Une fois sorti du bain, l'échantillon est refroidi à 10 °C, dilué si nécessaire et injecté extemporanément dans le chromatographe.

EXEMPLE 1 – Etude comparative de procédés de thiolyse ou de furanolyse de tanins de pépins blanc à 1 g/l

Il a été procédé à la dépolymérisation d'un extrait de tanins de pépins blanc, en milieu acide, au moyen d'une part d'un nucléophile soufré comme proposé par l'art antérieur (réaction de thiolyse analytique, exemple comparatif), et d'autre part d'un nucléophile conforme à la présente invention, le furane (réaction de furanolyse), en présence respectivement de deux acides différents, l'acide chlorhydrique et l'acide méthanesulfonique.

Thiolyse (exemple comparatif)

Une réaction de thiolyse optimisée, selon le protocole décrit dans la publication de Roumeas et al., 2013, est réalisée de la manière suivante.

Dans un tube de 10 mL, l'extrait de tanins (10 mg) est dissous dans le méthanol (MeOH) (5 mL), puis sont ajoutés 5 mL de la solution de dépolymérisation thiolytique (12 µL de 2-mercaptoéthanol et 83 µL d'HCl fumant pour 5 mL de MeOH qsp). Le tube est fermé par un bouchon

phénolique muni d'un septum PTFE, et laissé sous agitation à 40 °C durant 2 h.

Furanolyse - HCl

Une première réaction de furanolyse conforme à la présente invention est réalisée comme suit.

Dans un tube de 10mL, l'extrait de tanins (10 mg) est dissous dans le MeOH (5 mL), puis sont ajoutés le furane (2,5 mL) et une solution de MeOH chlorhydrique (0,4 $mol.L^{-1}$). Le tube est fermé par un bouchon phénolique muni d'un septum PTFE, et laissé sous agitation à 40 °Cdurant 1 h.

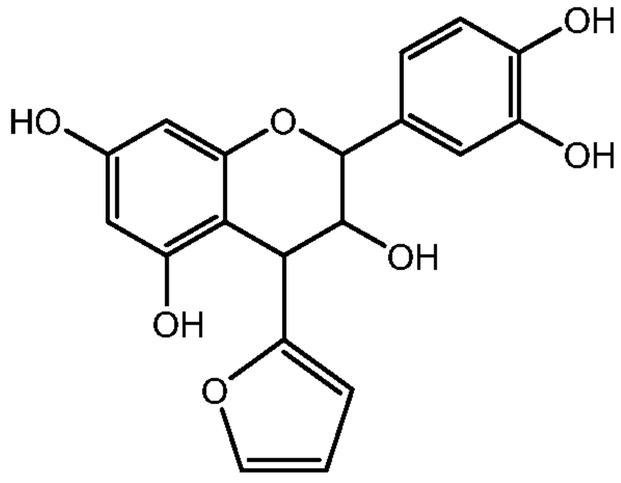
Furanolyse - MsOH

Une deuxième réaction de furanolyse conforme à la présente invention est réalisée comme suit.

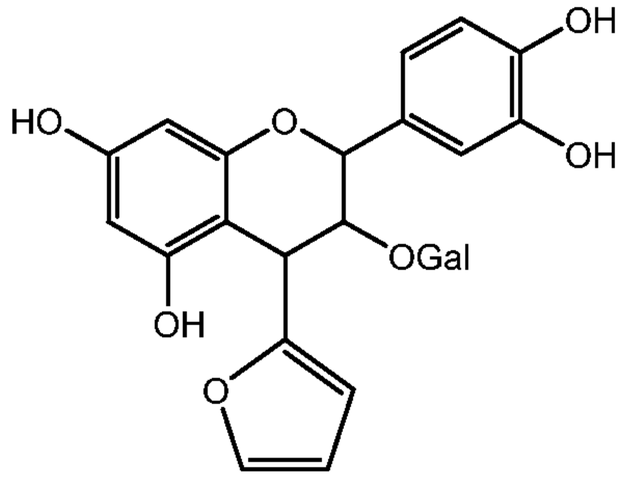
Dans un tube de 10 mL, l'extrait de tanins (10 mg) est dissous dans le MeOH (5 mL), puis sont ajoutés le furane (2,5 mL) et la solution de MsOH à 0,4 $mol.L^{-1}$ dans MeOH (5 mL). Le tube est fermé par un bouchon phénolique muni d'un septum PTFE, et laissé sous agitation à 40 °C durant 1 h.

Chez le raisin, une proportion des unités constitutives des chaînes polymériques formant les tanins étant galloylée, c'est-à-dire estérifiée par l'acide gallique au niveau du radical hydroxyle en C3, les réactions de dépolymérisation conduisent à la formation des produits suivants :

- unités d'extension furylées répondant à la formule générale (I) selon l'invention :

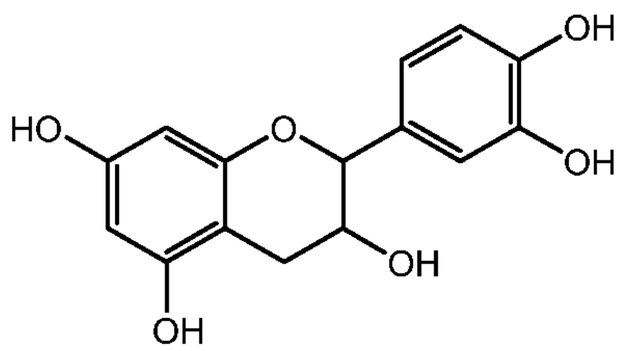


Dérivé

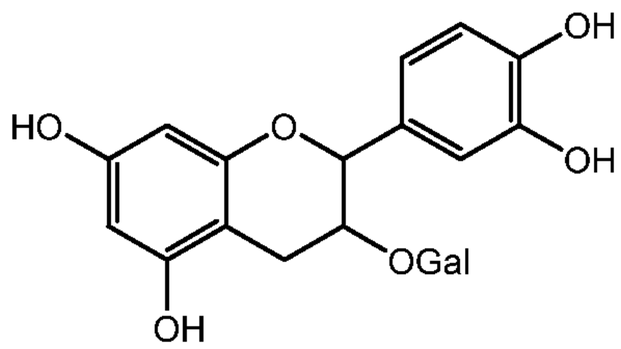


Dérivé galloylé

- unités terminales :



Terminale



Terminale galloylée

où Gal représente un groupement gallate de formule (II) définie ci-avant.

Pour chacune des réactions de dépolymérisation, la quantité de chacun des produits formés est déterminée par UPLC-MS, comme indiqué ci-avant. Les produits de dépolymérisation sont référencés comme il suit : unités terminales catéchine (Cat), épicatéchine (Ec), épicatéchine gallate (EcG), et unités d'extension furylées de la catéchine (Cat-F), de l'épicatéchine (Ec-F) et de l'épicatéchine gallate (EcG-F).

A titre d'exemple, la figure 1 montre le chromatogramme UPLC à 280 nm du brut réactionnel obtenu à l'issue de la réaction de furanolyse – HCl décrite ci-avant.

Pour chacun des produits formés, le temps de rétention et la valeur m/z observée en MS(+) est indiqué dans le tableau 1 ci-après.

Produit	Temps de rétention (min)	$(M + H^+)$
Cat	2,8	291
Ec	3,2	291
EcG	4,0	443
Cat-F	3,9	357
Ec-F	4,7	357
EcG-F	5,3	509

Tableau 1 - Temps de rétention UPLC et valeurs m/z observées en MS(+) des produits de dépolymérisation obtenus par un procédé conforme à l'invention de furanolyse - HCl

On déduit de cette analyse, pour chacun des procédés décrits ci-avant, les quantités de chacun des produits de la réaction formés par gramme de tanins. Les résultats obtenus sont montrés sur la figure 2.

On observe que les réactions réalisées avec le furane en tant que nucléophile, conformément à la présente invention, donnent des résultats semblables aux réactions de dépolymérisation de l'art antérieur par thiolyse optimisée, et avec un rendement même meilleur concernant les unités terminales.

Par ailleurs, aucune différence significative n'est observée entre l'utilisation de HCl ou de MsOH comme catalyseur acide.

EXEMPLE 2 – Dépolymérisation par furanolyse de tanins de pin Douglas

Les lipides de l'écorce de pin (5 g) sont extraits par 3 x 50 mL d'hexane. Les tanins sont ensuite extraits par un mélange acétone/H_2O/TFA 70/30/0,05 v/v/v (3 x 50 mL). L'acétone est évaporée sous vide, et la phase aqueuse est alors lyophilisée pour donner 900 mg d'extrait de tanins sous forme d'une poudre brunâtre.

Un procédé de dépolymérisation des tanins ainsi obtenus conforme à l'invention est mis en œuvre comme suit.

Dans un tube, les tanins (100 mg) sont dissous dans le MeOH (72,5 mL), puis sont ajoutés le furane (25 mL) et une solution de méthanol chlorhydrique à 4,0 $mol.L^{-1}$ (2,5 mL). Le tube est fermé par un bouchon phénolique muni d'un septum PTFE, et laissé sous agitation à 40 °C durant 1 h.

Les rendements évalués sur la base d'une analyse par UPLC-MS, comme indiqué ci-avant, sont supérieurs ou égaux à ceux obtenus par une thiolyse analytique (soit 440 µmol de dérivés furylés par gramme d'extrait).

EXEMPLE 3 – Furanolyse du dimère B2

Le dimère B2 a été soumis à une étape de dépolymérisation conforme

à la présente invention, à plusieurs concentrations, selon les conditions réactionnelles suivantes.

Pour chaque essai, la cinétique de la réaction de dépolymérisation est suivie au cours du temps par détermination par UPLC-MS, comme décrit ci-avant, des concentrations en dimère B2 n'ayant pas réagi et en produits de réaction formés.

10 $g.L^{-1}$

15 mg de dimère B2 sont dissous dans MeOH (1,12 mL), puis sont ajoutés le furane (375 µL) puis du HCl fumant (12,5 µL). La solution (180 µL) est transférée dans des flacons de 300 µL, qui sont scellés avec des capsules en aluminium avec septum, et portés à 40 °C. La réaction est suivie par UPLC-MS(+) pendant 8 h.

1 $g.L^{-1}$

Il est préparé 1,5 mL de solution de dimère B2 à 1,0 $g.L^{-1}$ dans un mélange de furane/MeOH 25 % v/v. L'acide chlorhydrique (12,5 µL) est ajouté. 180 µL de solution sont transférés dans des flacons de 300 µL, qui sont scellés avec des capsules en aluminium avec septum, et portés à 40 °C. La réaction est suivie par UPLC-MS(+) pendant 8 h.

0,2 $g.L^{-1}$

Il est préparé 1,5 mL de solution de dimère B2 à 200 $mg.L^{-1}$ dans un mélange de furane/MeOH 25 % v/v. L'acide chlorhydrique (12,5 µL) est ajouté. 180 µL de solution sont transférés dans des flacons de 300 µL, qui sont scellés avec des capsules en aluminium avec septum, et portés à 40 °C. La réaction est suivie par UPLC-MS(+) pendant 180 min.

Pour chaque concentration initiale en dimère B2, les résultats obtenus sont montrés sur la figure 3, pour la cinétique de disparition du dimère B2, et sur la figure 4, pour la cinétique d'apparition de produits de dépolymérisation.

On constate que la quantité maximale d'unités dépolymérisées représente 90 % et 97 % de la quantité initiale de dimère B2, respectivement pour des concentrations initiales de 0,2 g/L et 1,0 g/L. Ces quantités maximales sont obtenues en des temps très courts de réaction, respectivement de 10 min et 20 min. En comparaison, des rendements plus faibles sont obtenus lorsque la concentration initiale en dimère B2 est égale à 10 g/L, puisqu'alors la quantité maximale d'unités dépolymérisées représente 55 % de la quantité initiale de dimère B2. L'apparition des produits de dépolymérisation est en outre d'autant plus rapide que la concentration initiale en dimère B2 est faible.

Pour une concentration à 10 g/L en dimère B2, la cinétique apparente de disparition du dimère B2 est en outre plus lente que la vitesse apparente d'apparition des unités dépolymérisées. La différence de cinétiques observées entre l'apparition des produits de dépolymérisation et la disparition du dimère B2 suggère que les produits de dépolymérisation et le dimère B2 deviennent des nucléophiles compétitifs par rapport au furane à forte concentration d'unités flavaniques dans le milieu, c'est-à-dire à fortes concentrations du dimère lui-même et ses produits de dépolymérisation. Ces observations semblent impliquer un schéma réactionnel faisant intervenir de nombreuses réactions élémentaires, et démontrent l'avantage de procéder, lorsque le nucléophile est le furane, et comme préconisé par la présente invention, en conditions diluées, c'est-à-dire à de faibles concentrations initiales des tanins condensés dans le milieu réactionnel, inférieures à 10 g/L.

EXEMPLE 4 - Furanolyse de tanins de pépins blanc par le furane dans l'éthanol

Un procédé de dépolymérisation de tanins de pépins blanc est mis en œuvre conformément à la présente invention, au moyen de furane en tant que nucléophile, dans l'éthanol en tant que solvant, selon le protocole opératoire suivant.

Il est préparé une solution d'échantillon de tanins à 2 $g.L^{-1}$ dans l'éthanol (EtOH) absolu, et la solution de furanolyse (furane 50 % v/v dans EtOH méthanesulfonique à 0,2 $mol.L^{-1}$). Le mélange réactionnel est préparé en

ajoutant 1,0 mL de chaque solution dans un tube Eppendorf, puis 200 µL de solution sont transférés dans des flacons de 300 µL, qui sont scellés avec des capsules en aluminium avec septum, et portés à 40 °C. La réaction est suivie par UPLC-MS(+) pendant 80 min. Le rendement maximal, obtenu au bout de 40 min de réaction, est de 510 µmol de produits de dépolymérisation par gramme d'extrait (soit 73 % de la valeur maximale estimée en thiolyse).

EXEMPLE 5 - Furanolyse de tanins de pépins blanc par le furane – Influence du rapport furane / tanin

Des procédés de dépolymérisation de tanins de pépins blanc sont mis en œuvre conformément à la présente invention, au moyen de furane en tant que nucléophile, avec plusieurs rapports « moles de furane / masse de tanins » différents, selon le protocole opératoire suivant.

L'extrait de tanins de pépins blanc est dissous dans MeOH (12 mL). Il est ajouté le furane (4 mL) puis l'acide chlorhydrique fumant (133 µL). Cette solution est répartie dans 8 tubes Eppendorf, à raison de 1,5 ml par tube. Chaque tube est fermé avec du Parafilm® et porté à 30 °C. La cinétique réactionnelle est suivie en UPLC-MS(+) pendant 8 h.

Les conditions opératoires et résultats obtenus sont montrés dans le tableau 2 ci-après.

Concentration en tanins (g/L)	Rapport « moles de furane / g de tanins »	Rapport « moles de furane / moles de tanins éq. monomères»	Rendement max. ($\mu mol.g^{-1}$ de tanins)	Rendement max. (rapport à thiolyse analytique)	Temps d'obtention du rendement max.
1	3,44	1000	702	100 %	1h30 - 6h
2	1,72	500	652	93 %	1h30 - 8h
3	1,15	334	611	87 %	1h30 - 8h
5	0,688	200	610	87 %	4h30
10	0,344	100	461	66 %	4 - 8h

Tableau 2 – conditions opératoires et rendement d'une réaction de furanolyse de tanins de pépins blanc par le furane conforme à l'invention

Ces essais montrent que, lorsque le nucléophile est le furane, des rendements de réaction élevés peuvent être obtenus pour toutes les concentrations en tanins testées. Ces rendements sont les plus élevés pour des concentrations en tanins inférieures ou égales à 5 $g.L^{-1}$.

EXEMPLE 6 - Dépolymérisation de tanins de pépins blanc par le sylvane – Influence du rapport sylvane / tanins

Des procédés de dépolymérisation de tanins de pépins blanc sont mis en œuvre conformément à la présente invention, au moyen du sylvane en tant que nucléophile, avec plusieurs rapports « moles de sylvane / masse de tanins » différents, selon le protocole opératoire suivant.

L'extrait de tanins de pépins blanc est dissous dans MeOH (12 mL). Il est ajouté le sylvane (4 mL) puis l'acide chlorhydrique fumant (133 µL). Cette solution est répartie dans 8 tubes Eppendorf, à raison de 1,5 ml par tube. Chaque tube est fermé avec du Parafilm® et porté à 30 °C. La cinétique réactionnelle est suivie en UPLC-MS(+) pendant 4 h.

Les produits de dépolymérisation sont référencés comme il suit : unités terminales catéchine (Cat), épicatéchine (Ec), épicatéchine gallate (EcG), et unités d'extension sylvanylées de la catéchine (Cat-S), de l'épicatéchine (Ec-S) et de l'épicatéchine gallate (EcG-S).

La figure 5 montre le chromatogramme UPLC obtenu après 1 h de réaction.

Pour chacun des produits formés, le temps de rétention et la valeur m/z observée en MS(+) est indiqué dans le tableau 3 ci-après.

Produit	Temps de rétention (min)	(M + H^+)
Cat	2,8	291
Ec	3,2	291
EcG	4,0	443
Cat-S	4,5	371
Ec-S	5,4	371
EcG-S	5,9	523

Tableau 3 - Temps de rétention UPLC et valeurs m/z observées en MS(+) des produits de dépolymérisation obtenus par un procédé conforme à l'invention de sylvanolyse - HCl

Les conditions opératoires et résultats obtenus, en termes de rendement, sont indiqués dans le tableau 4 ci-après.

Concentration en tanins (g/L)	Rapport « moles de sylvane / g de tanins »	Rapport « moles de sylvane / moles de tanins éq. monomères»	Rendement max. ($\mu mol.g^{-1}$ de tanins)	Rendement max. (rapport à thiolyse analytique)	Temps d'obtention du rendement max.
1	2,77	800	720	103 %	30min - 1h30
5	0,555	160	730	104 %	30min - 2h
10	0,277	80	650	93 %	60 min
20	0,139	40	662	95 %	45min - 1h30
40	0,069	20	626	89 %	45min - 1h30
80	0,035	10	581	83 %	90min
1	0,0035	1	329	47 %	4-6h

Tableau 4 – conditions opératoires et rendement d'une réaction de dépolymérisation de tanins de pépins blanc par le sylvane conforme à l'invention

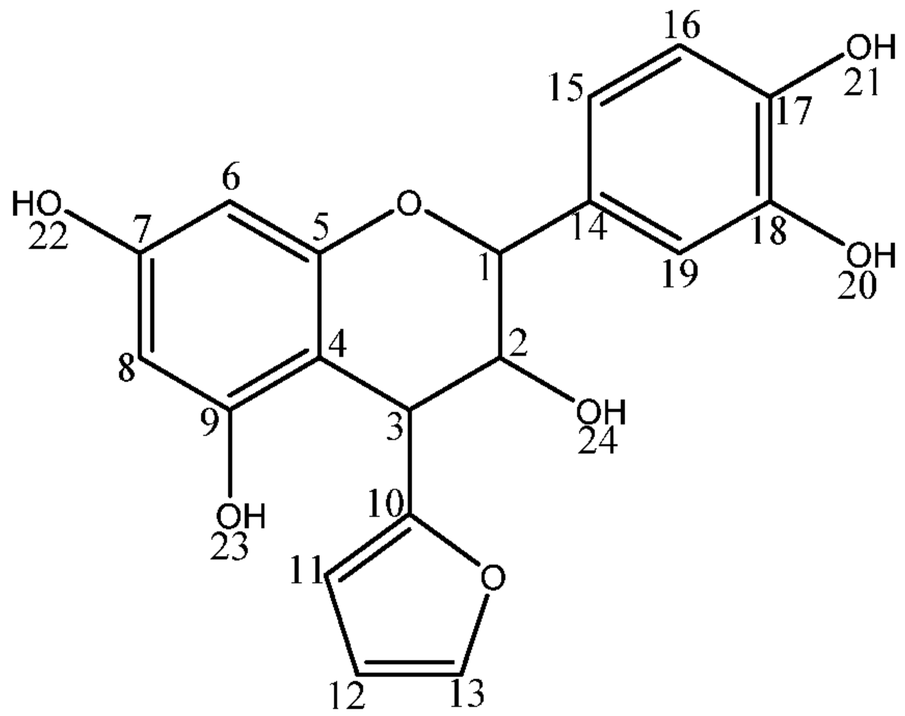
Ces essais montrent que, lorsque le nucléophile est le sylvane, des rendements de réaction très élevés peuvent être obtenus pour toutes les concentrations en tanins testées.

EXEMPLE 7 - Dépolymérisation préparative de tanins de pépins blanc par le furane

Un procédé de dépolymérisation conforme à l'invention est mis en œuvre de la façon suivante.

Dans une bouteille, l'extrait de tanins (5,0 g) est dissous dans MeOH (200 mL), puis sont ajoutés le furane (108 mL), puis le méthanol chlorhydrique (83 mL d'HCl fumant dans 108 mL de MeOH) sans agitation. Le mélange est porté à 40 °C, pendant 30 min, puis refroidi à 0 °C Sont ensuite ajoutés 500 mL d'une solution aqueuse de Na_2CO_3 (106 $g.L^{-1}$). Le mélange est extrait avec de l'acétate d'éthyle (AcOEt) (3 x 400 mL), puis soumis à évaporation. On obtient un solide brun-noir pâteux (3,34 g), qui est repris dans de l'éther diéthylique (Et_2O) (200 mL), trituré et soniqué, puis lavé à la saumure (300 mL). Ces opérations sont réitérées 2 fois, et les solutions obtenues sont séchées (Na_2SO_4) puis évaporées pour obtenir un solide pâteux brunâtre (2,40 g), qui consiste en un mélange d'unités terminales et d'unités d'extension furylées.

Le produit ainsi obtenu est purifié par chromatographie flash. Le mélange (150 mg) est dissous dans Et_2O (5 mL), puis il est injecté sur colonne DIOL et élué par un gradient AcOEt/Et_2O (de 0 à 50 %). Les fractions d'intérêt (unités d'extension furylées) sont réunies et évaporées sous vide. On obtient 54 mg du monomère flavanique furylé suivant :



Les données RMN obtenues pour ce composé, indiquées dans le tableau 5 ci-après, confirment la structure ci-dessus.

Attribution	^{13}C (ppm)	Type	^{1}H (ppm)	*J* (Hz)
1	74,4	CH	4,57	sl
2	68,4	CH	3,94	m
3	39,1	CH	4,07	m
4	98,2	Q	-	-
5	155,9	Q	-	-
6	94,0	CH	5,78	d - 2,1 Hz
7 – 9 – 10	157,3 -157,1 - 157,0	Q	-	-
8	95,4	CH	5,92	d - 2,1 Hz
11	106,6	CH	5,80	d - 2,9 Hz
12	110,3	CH	6,34	dd - 1,7 / 2,9 Hz
13	141,4	CH	7,55	d - 1,7 Hz
14	130,1	Q	-	-
15	117,7	CH	6,51	dd - 1,7 / 8,1 Hz
16	114,9	CH	6,66	d - 8,1 Hz
17 - 18	144,7 - 144,6	Q	-	-
19	114,7	CH	6,81	d - 1,7 Hz
20 – 21		OH	8,72 - 8,82	s
22		OH	9,04	s
23		OH	9,15	s
24		OH	5,08	d - 4,7 Hz

Tableau 5 – caractérisation RMN du dérivé furylé obtenu par un procédé de dépolymérisation selon l'invention

Les positions des groupements aromatiques sont par ailleurs confirmées par RMN bidimensionnelle hétéronucléaire HMBC ^{13}C-^{1}H.

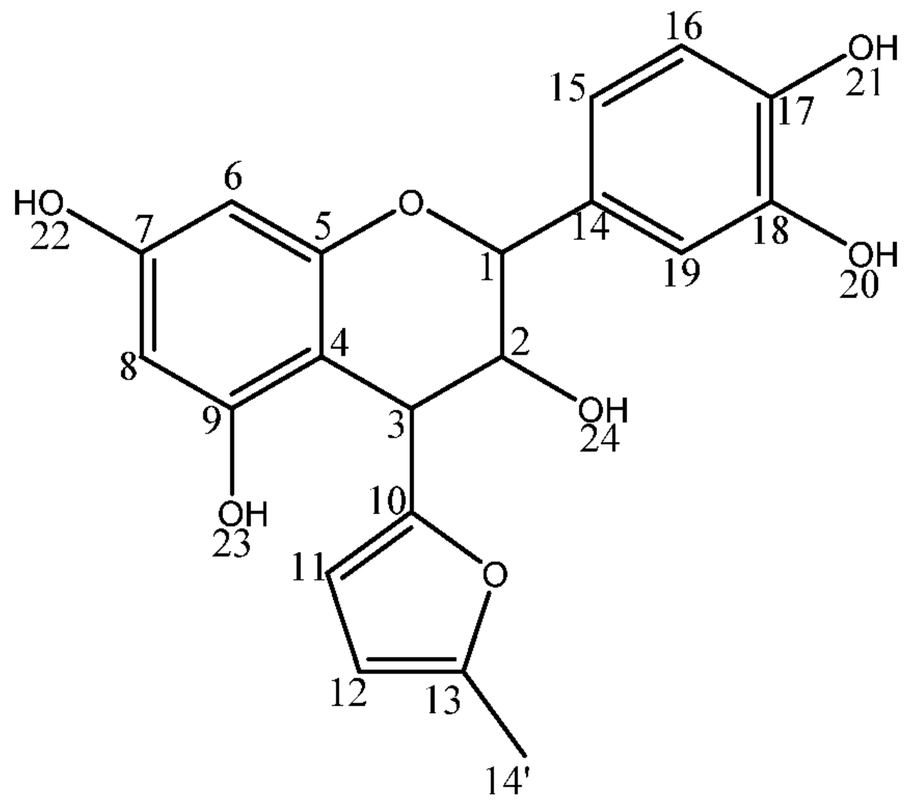
EXEMPLE 8 - Dépolymérisation préparative de tanins de pépins blanc par le sylvane

Un procédé de dépolymérisation conforme à l'invention est mis en œuvre de la façon suivante.

Dans un ballon, l'extrait de tanins (8,0 g) est dissous dans MeOH (300 mL), puis sont ajoutés le sylvane (100 mL), puis doucement du HCl fumant (3,33 mL), sous agitation. Le mélange est porté à 30 °C pendant 60 min. Il est ajouté 400 mL d'une solution aqueuse de Na_2CO_3 (5,3 $g.L^{-1}$), puis

réalisé une extraction avec AcOEt (3 x 400 mL). La solution est évaporée pour donner un solide brunâtre pâteux (5,7 g), qui est repris avec Et_2O (200 mL), trituré et soniqué, puis lavé à la saumure (300 mL). Ces opérations sont réitérées 2 fois, et les solutions résultantes sont combinées, et séchées avec du Na_2SO_4. La solution est évaporée pour obtenir un solide bulleux beige (2,40 g), consistant en un mélange d'unités terminales et d'unités d'extension sylvanylées.

Le produit ainsi obtenu est purifié par chromatographie flash. Le mélange (300 mg) est dissous dans Et_2O (5 mL), puis il est injecté sur colonne DIOL et élué par un gradient AcOEt/Et_2O (de 0 à 50 %). Les fractions d'intérêt (unités d'extension sylvanylées) sont réunies et évaporées sous vide. On obtient 99 mg du monomère flavanique sylvanylé suivant :



Les données RMN obtenues pour ce composé, indiquées dans le tableau 6 ci-après, confirment la structure ci-dessus.

Attribution	^{13}C (ppm)	Type	^{1}H (ppm)	*J* (Hz)
1	74,3	CH	4,61	sl
2	68,4	CH	3,92	m
3	39,1	CH	4,03	m
4	98,2	Q	-	-
6	94,0	CH	5,77	d - 2,5 Hz
5 – 7 – 9 – 10	157,3 -157,0 – 156,0 -155,3	Q	-	-
8	95,3	CH	5,92	d - 2,3 Hz
11	106,3	CH	5,92	d - 2,5 Hz
12	107,3	CH	5,62	d - 2,5 Hz
13	149,8	Q	-	-
14	130,1	Q	-	-
15	117,8	CH	6,52	dd - 1,9 / 7,9 Hz
16	114,9	CH	6,67	d - 8,1 Hz
17 - 18	144,7 - 144,6	Q	-	-
19	114,7	CH	6,81	d - 2,0 Hz
20 – 21	-	OH	8,72 - 8,82	s
22	-	OH	9,03	s
23	-	OH	9,13	s
24	-	OH	5,05	d - 5,0 Hz
14’	15,2	CH	2,24	sl

Tableau 6 – caractérisation RMN du dérivé sylvanylé obtenu par un procédé de dépolymérisation selon l’invention

Les positions des groupements aromatiques sont par ailleurs confirmées par RMN bidimensionnelle hétéronucléaire HMBC ^{13}C-^{1}H.

EXEMPLE 9 – Stabilité en conditions basiques de dérivés obtenus par thiolyse ou par sylvanolyse

Une solution tampon à pH 9 est préparée en ajoutant 50 mL d’une solution à 0,2 mol/L de KCl et 0,2 mol/L de H_3BO_3 à 21,4 mL d’une solution de NaOH à 0,2 mol/L.

Thiolyse

Il est préparé une solution aqueuse à 2 g/L d’un produit brut issu de la dépolymérisation d’un extrait de tanins de pépins blanc par thiolyse selon le protocole de Roumeas et al., 2013. Cette solution contient les unités terminales catéchine (Cat) et épicatéchine (Ec), ainsi que les unités d’extension sulfurées

dérivées de la catéchine (Cat-M) et de l'épicatéchine (Ec-M). Le chromatogramme UPLC à 280 nm de cette solution est montré sur la figure 6(a).

500 µL de cette solution sont transférés dans un flacon dans lequel sont ajoutées 500 µL de la solution tampon à pH 9. Le flacon est purgé à l'argon, scellé et laissé à l'abri de la lumière pendant 19 h. Le chromatogramme UPLC à 280 nm de la solution résultante est montré sur la figure 6(b). On y observe la disparition des pics correspondant aux unités d'extension sulfurées. Une analyse par UPLC-MS(+) montre que ces unités d'extension sulfurées ont été dégradées à plus de 95 % en 19 h.

Sylvanolyse

Dans une première expérience, il est préparé une solution aqueuse à 2 g/L d'un produit brut issu de la dépolymérisation d'un extrait de tanins de pépins blanc par le sylvane selon le protocole décrit dans l'Exemple 8. Cette solution contient les unités terminales catéchine (Cat), épicatéchine (Ec) et épicatéchine gallate (EcG), ainsi que les unités d'extension sylvanylées (2-méthyl-furylées) dérivées de la catéchine (Cat-S), de l'épicatéchine (Ec-S) et de l'épicatéchine gallate (EcG-S). Le chromatogramme UPLC à 280 nm de cette solution est montré sur la figure 7(a).

500 µL de cette solution sont transférés dans un flacon dans lequel sont ajoutées 500 µL de la solution tampon. Le flacon est purgé à l'argon, scellé et laissé à l'abri de la lumière pendant 19 h. Le chromatogramme UPLC à 280 nm de la solution résultante est montré sur la figure 7(b). On y observe que les pics correspondant aux unités d'extension sylvanylées sont toujours présents. Une analyse par UPLC-MS(+) montre qu'il ne s'est produit aucune dégradation du produit après 19 h.

Dans une seconde expérience, le même produit issu de dépolymérisation de tanins de pépins blanc par sylvanolyse est dissous à une concentration de 1 g/L dans une solution d'acétonitrile contenant de la triéthylamine à deux concentrations, 0,02 ou 1,8 mM (à ces concentrations, la

triéthylamine en phase aqueuse formerait des solutions à pH 10 et à pH 11, respectivement). Les 2 solutions sont laissées 4 jours sous argon à l'abri de la lumière dans des flacons scellés. Leur analyse par UPLC-MS(+) ne montre aucune dégradation après 4 jours.

EXEMPLE 10 – Détermination des rapports molaires « nucléophile / tanins condensés dépolymérisables » pour le furane et le sylvane

Un test réalisé à partir d'un tanin modèle, le dimère B2, et soit le sylvane soit le furane comme nucléophile, a été développé pour déterminer les rapports molaires minimaux « nucléophile / tanins condensés dépolymérisables » à mettre en œuvre dans les réactions de dépolymérisation de tanins condensés. Pour obtenir un résultat discriminant, le test est basé sur la mesure du taux de conversion en unités de dérivés d'intérêt (dérivé furylé ou dérivé sylvanylé) sur un temps court de réaction, soit 10 min. Par conséquent, le taux mesuré dans ce test sur des vitesses initiales de réaction, ne correspond pas au taux de conversion obtenu en fin de réaction du fait de la cinétique réactionnelle. Toutefois, la comparaison des résultats du test sur le dimère B2 avec ceux des expériences qui ont été réalisées en conditions réelles sur l'extrait industriel de tanins de pépins blanc pour une durée maximale de 8 h en conservant les mêmes conditions de température, d'acidité et de rapport molaire « nucléophile / tanins exprimé en équivalent monomères» en dehors de ce test et dont les résultats sont présentés dans les tableaux 2 et 4 de ce document, permet d'établir une corrélation entre le taux de conversion du test et les rendements de production des composés d'intérêts obtenus en conditions réelles. Ainsi, un seuil se situant aux environs de 2,5 % pour le taux de conversion dans le cadre du test permet d'obtenir, dans les conditions réelles de production, des rendements en composés d'intérêt de l'ordre de 40 %. La courbe qui est déterminée par le test présenté ci-après permet alors de déterminer les valeurs minimales des rapports molaires « nucléophile / dimère B2 en équivalent monomères » qui correspondent aux rapports molaires minimaux « nucléophile / tanins dépolymérisables en équivalent

monomères » qui devront être utilisés dans les réactions de dépolymérisation en conditions réelles.

Ci-après est décrite la procédure utilisée pour déterminer le rapport molaire « nucléophile / tanins condensés dépolymérisables » à partir d'un extrait de tanins donné, en prenant comme nucléophile soit le furane, soit le sylvane.

Pour un extrait de tanins donnés, la quantité molaire de tanins condensés dépolymérisables est déterminée par réaction de thiolyse analytique, réalisée notamment comme décrit dans la publication de Roumeas et al., 2013, et quantification de la quantité de tanins ainsi dépolymérisés, par UPLC-MS, comme indiqué ci-avant.

La quantité molaire de nucléophile de formule générale (III) correspondante est déterminée de la manière suivante, pour le furane et le sylvane.

Une solution mère de dimère B2 est préparée à 100, 200 ou 400 $mg.L^{-1}$ dans du MeOH (concentration de référence : 400 $mg.L^{-1}$, soit 0,7 mM). Les solutions de dépolymérisation contiennent 200 mM d'HCl et différentes concentrations en nucléophile comprises entre 0,7 et 70 mM pour le sylvane, et 140 et 7000 mM pour le furane.

Pour chaque expérience, un mélange de 500 µL de solution mère de dimère B2 et 500 µL de solution de dépolymérisation est réalisé dans un tube bouché et immédiatement porté à 30 °C pendant 10 mn. Les échantillons sont alors directement analysés par UPLC, selon le protocole décrit ci-avant, sans traitement ni dilution préalable. La quantification des unités d'extension U_{ext} (sous forme de dérivé) et des unités terminales U_{term} libérées au cours de la réaction permet de calculer, pour chaque essai, le rapport molaire $U_{ext}/(U_{ext}+U_{term})$.

Les résultats obtenus, pour chacun du furane et du sylvane, en fonction des différents rapports molaires « nucléophile / dimère B2 en équivalents monomères », sont indiqués dans le tableau 7 ci-après.

Rapport molaire « nucléophile / dimère B2 »	Sylvane Rapport molaire $U_{ext}/(U_{ext}+ U_{term})$	Furane Rapport molaire $U_{ext}/(U_{ext}+ U_{term})$
0,5	0,033*	-
2,5	0,089*	-
0,5	0,014**	-
0,5	0,020*	-
5	0,167*	-
5	0,080***	-
5	0,140*	-
10	0,170*	-
50	0,420***	-
50	0,320*	-
100	-	0,035*
250	-	0,070*
500	0,470**	0,135*
500	0,500*	-
500	0,500***	-
3750	-	0,430***
5000	-	0,420*

Tableau 7 - Rapports molaires $U_{ext}/(U_{ext}+ U_{term})$ obtenus par dépolymérisation de dimère B2 par le furane et le sylvane conformément à la présente invention

avec : * expériences réalisées en présence de 0,35 mM de dimère B2

** expériences réalisées en présence de 0,087 mM de dimère B2

*** expériences réalisées en présence de 0,17 mM de dimère B2

A partir de ces résultats, il est tracé les courbes représentant le rapport molaire $U_{ext}/(U_{ext}+U_{term})$ en fonction du rapport molaire « nucléophile / dimère B2 ». Les courbes obtenues, pour le furane et le sylvane, sont montrées sur la figure 8.

Les résultats obtenus mettent en évidence les réactions de compétition qui ont lieu entre les nucléophiles et les composés flavonoïdes présents dans le milieu. Ils permettent donc une comparaison de la puissance des nucléophiles entre eux. Ainsi, la figure montre clairement que le sylvane

est un meilleur nucléophile que le furane, dans la mesure où des taux similaires de conversion en unités d'extension (rapport molaire $U_{ext}/(U_{ext}+ U_{term})$ sont atteints pour des rapports molaires « Nucléophile / dimère B2 » très inférieurs dans le cas du sylvane.

Par exemple, en s'appuyant sur les courbes de lissage obtenues à partir des points expérimentaux, montrées sur la figure 8, le rapport molaire « Nucléophile / dimère B2 » nécessaire pour atteindre, dans les conditions du test, un taux de conversion de 2,5 % en unités d'extension, par rapport au total des unités d'extension et des unités terminales, peut être établi à 0,79 pour le sylvane, et à 63 pour le furane. Le rapport molaire « Nucléophile / dimère B2 » nécessaire pour atteindre, dans les conditions du test, un taux de conversion de 5 % en unités d'extension, par rapport au total des unités d'extension et des unités terminales, peut être établi à 1,67 pour le sylvane, et à 133 pour le furane.

La même expérience peut être réalisée, dans des conditions similaires, pour tout autre nucléophile de formule générale (III) selon l'invention.

<u>EXEMPLE 11</u> – Dépolymérisation des tanins directement à partir d'écorce de pin Douglas

<u>Exemple comparatif - Thiolyse</u>

Une réaction de thiolyse, selon le protocole décrit dans la publication de Roumeas et al., 2013, est réalisée de la manière suivante.

Dans un ballon de 100 mL, l'écorce de pin Douglas (800 mg) est mise en suspension dans 40 mL de solution de mercaptolyse (2,0 mL de 2-mercaptoéthanol et 333 µL d'HCl fumant pour 40 mL de MeOH qsp), et laissée sous agitation 2 h à 40 °C. Les résultats obtenus par UPLC-MS montrent une teneur maximale en unité d'extension de 129 $\mu mol.g^{-1}$ d'écorce initiale.

<u>Procédé de dépolymérisation par le sylvane conforme à l'invention</u>

Dans un ballon, l'écorce de pin Douglas broyée à 6 mm (10,0 g) est mise en suspension dans MeOH (75 mL), puis sont ajoutés le sylvane (25 mL),

puis du HCl fumant (833 µL), sous agitation. Le mélange est porté à 30 °C, et la réaction est suivie par UPLC-MS. Au bout de 2 h 30, le rendement en dérivés sylvanylés atteint un maximum de 119 µmol.g^{-1} d'écorce, soit 92 % de la valeur obtenue par la réaction de thiolyse comparative.

On obtient ainsi les dérivés sylvanylés visés avec un rendement élevé, directement à partir de l'écorce, sans extraction préalable des tanins.

Extraction préparative

Le mélange réactionnel obtenu par la réaction de sylvanolyse est filtré sur Büchner pour éliminer les écorces, et 100 mL d'une solution aqueuse de $NaHCO_3$ (8,4 g.L^{-1}) sont ajoutés. La solution obtenue est évaporée sous vide pour éliminer le méthanol et le sylvane, et la suspension aqueuse est extraite avec AcOEt (3 x 100 mL). La phase organique est séchée sur Na_2SO_4 et évaporée sous vide pour donner solide orangeâtre huileux (1,25 g). Ce produit est trituré dans l'éther de pétrole (3 x 50 mL) afin d'éliminer les lipides et les terpènes, puis repris dans Et_2O (140 mL). La suspension est lavée à la saumure (2 x 50 mL), puis séchée sur Na_2SO_4 et évaporée sous vide pour donner un solide orangeâtre (920 mg) comprenant 291 mg de dérivés sylvanylés.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

Adams et al.,1921. Furfural. Org. Synth. *1*, 49

Burnett et al., 1948. Production of 2-Methylfuran by Vapor-Phase Hydrogenation of Furfural. Ind. Eng. Chem. *40*, 502–505

Chen et al., 2009. One-pot depolymerizative extraction of proanthocyanidins from mangosteen pericarps. Food Chem. *114*, 874–880

Li et al., 2012. Aqueous electrocatalytic hydrogenation of furfural using a sacrificial anode. Electrochimica Acta *64*, 87–93

Liengprayoon et al., 2011. Glycolipid composition of *Hevea brasiliensis* latex. *Phytochemistry 72*, 1902-1913

Maréchal, 2001. Analyse des principaux facteurs impliqués dans le fractionnement combiné de pailles et de sons de blé en extrudeur bi-vis : obtention d'agro-matériaux. Thèse soutenue le 10 septembre 2001. Laboratoire de Chimie Agro-Industrielle, UMR INRA / INP-Ensiacet. Toulouse

Prieur et al.,1994. Oligomeric and polymeric procyanidins from grape seeds. Phytochemistry *36*, 781–784.

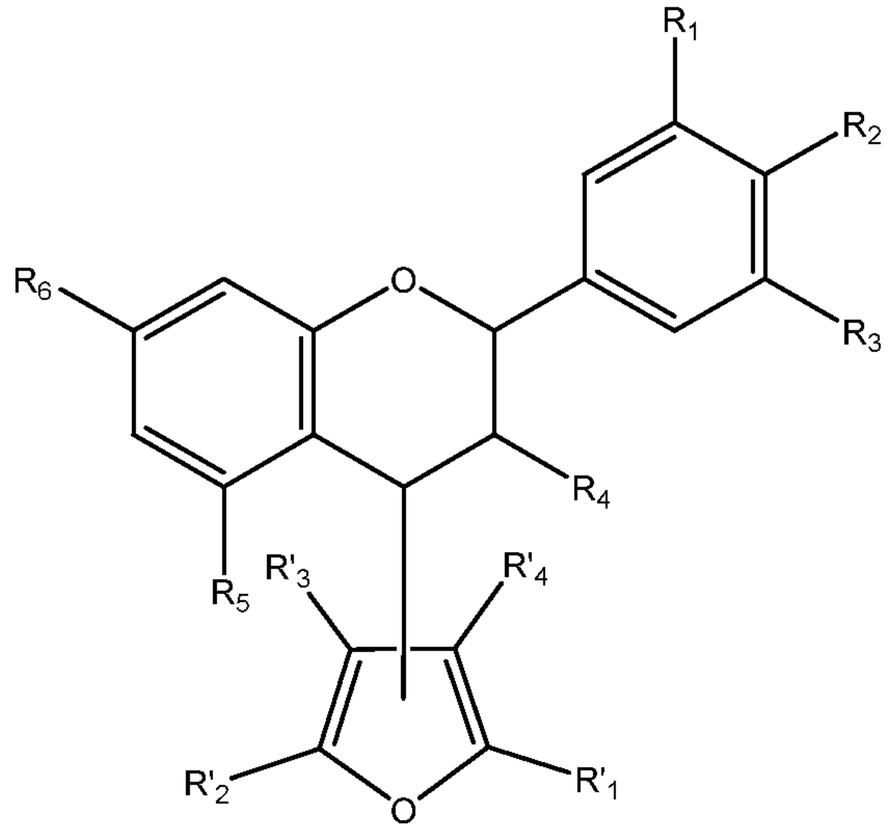
Rigaud et al., 1993. Normal-phase high-performance liquid chromatographic separation of procyanidins from cacao beans and grape seeds. J. Chromatogr. A *654*, 255–260.

Roumeas et al., 2013. Depolymerisation of condensed tannins in ethanol as a gateway to biosourced phenolic synthons. Green Chem. *15*, 3268–3275

Selga et al., 2004. Efficient One Pot Extraction and Depolymerization of Grape (Vitis vinifera) Pomace Procyanidins for the Preparation of Antioxidant Thio-Conjugates. J. Agric. Food Chem. *52*, 467–473

REVENDICATIONS

1. Composé de formule générale (I) :

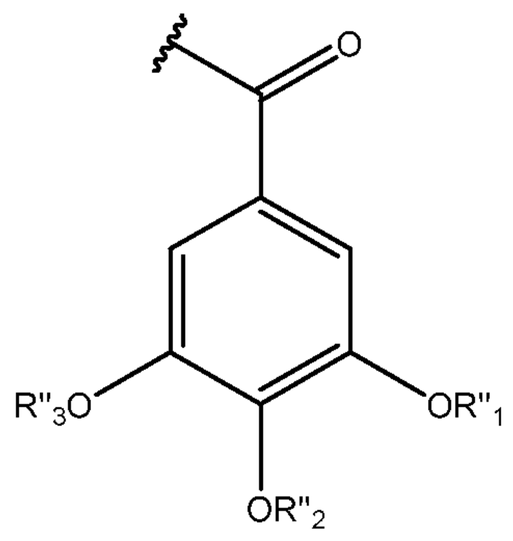


(I)

dans laquelle :

R_1, R_2, R_3 et R_5, identiques ou différents, représentent chacun un atome d'hydrogène ou un groupement hydroxyle, le cas échéant protégé par un groupement protecteur d'une fonction hydroxyle,

R_4 représente un atome d'hydrogène ou un groupement $-OR_7$, dans lequel R_7 représente un atome d'hydrogène, un groupement protecteur d'une fonction hydroxyle, ou un groupement de formule générale (II) :



(II)

dans laquelle R''_1, R''_2, et R''_3, identiques ou différents, représentent chacun un atome d'hydrogène ou un groupement protecteur d'une fonction hydroxyle,

R_6 représente un groupement hydroxyle, le cas échéant protégé par un groupement protecteur d'une fonction hydroxyle,

et R'_1, R'_2, R'_3 et R'_4, identiques ou différents, représentent chacun un atome d'hydrogène ou un substituant ne comportant pas de groupement électro-attracteur par effet mésomère conjugué au noyau furane,

un substituant parmi R'_1, R'_2, R'_3 et R'_4 représentant la liaison covalente avec le cycle pyrane,

ou un de ses sels.

2. Composé selon la revendication 1, dans lequel R'_1, R'_2, R'_3 et R'_4, identiques ou différents, représentent chacun, à l'exception du substituant formant la liaison covalente avec le cycle pyrane :

- un atome d'hydrogène,

- un groupement comportant un radical électro-donneur lié directement ou par conjugaison au cycle furane, par exemple choisi parmi un radical amino, oxy ou thio, éventuellement substitué,

- ou un radical carboné linéaire, ramifié et/ou cyclique, pouvant comporter un seul cycle ou plusieurs cycles condensés, saturé et/ou insaturé, le cas échéant aromatique, éventuellement substitué, comportant éventuellement un ou plusieurs hétéroatomes et/ou un ou plusieurs groupements comprenant un ou plusieurs hétéroatomes.

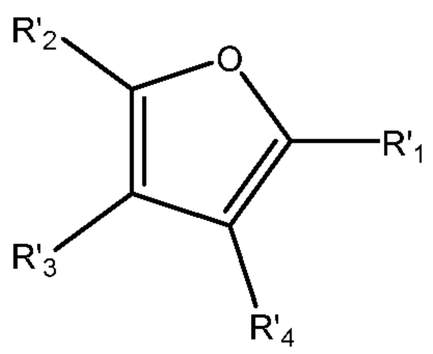
3. Composé selon l'une quelconque des revendications 1 à 2, dans lequel au moins un substituant parmi R'_1, R'_2, R'_3 et R'_4 représente un atome d'hydrogène.

4. Composé selon l'une quelconque des revendications 1 à 3, dans lequel R'_1 représente la liaison covalente avec le cycle pyrane.

5. Composé selon l'une quelconque des revendications 1 à 4, dans lequel R'_3 et R'_4 représentent chacun un atome d'hydrogène.

6. Composé selon l'une quelconque des revendications 1 à 5, dans lequel R'_2 représente un atome d'hydrogène ou un groupement alkyle, de préférence en C1-C18, et préférentiellement en C1-C4.

7. Procédé d'obtention d'un composé selon l'une quelconque des revendications 1 à 6, comportant une étape de dépolymérisation de tanins condensés en présence d'un acide au moyen d'un nucléophile de formule générale (III) :



(III)

dans laquelle R'_1, R'_2, R'_3 et R'_4, identiques ou différents, représentent chacun un atome d'hydrogène ou un substituant ne comportant pas de groupement électro-attracteur par effet mésomère conjugué au noyau furane, au moins un substituant parmi R'_1, R'_2, R'_3 et R'_4 représentant un atome d'hydrogène.

8. Procédé selon la revendication 7, selon lequel pour l'étape de dépolymérisation, le rapport molaire « nucléophile de formule générale (III) / tanins condensés dépolymérisables » est supérieur ou égal au rapport molaire « nucléophile de formule générale (III) / dimère B2 » nécessaire pour obtenir au moins 2,5 %, de préférence au moins 5 %, de composés de formule générale (I), par rapport au total des composés formés lors d'une réaction de dépolymérisation du dimère B2 par le nucléophile de formule générale (III) en présence d'acide chlorhydrique à 0,1 N dans le méthanol, à 30 °C et en un temps de réaction de 10 minutes.

9. Procédé selon l'une quelconque des revendications 7 à 8, selon lequel R'_1, R'_2, R'_3 et R'_4, identiques ou différents, représentent chacun :

- un atome d'hydrogène,

- un groupement comportant un radical électro-donneur lié directement ou par conjugaison au cycle furane, par exemple choisi parmi un radical amino, oxy ou thio, éventuellement substitué,

- ou un radical carboné linéaire, ramifié et/ou cyclique, pouvant comporter un seul cycle ou plusieurs cycles condensés, saturé et/ou insaturé, le cas échéant aromatique, éventuellement substitué, comportant éventuellement un ou plusieurs hétéroatomes et/ou un ou plusieurs groupements comprenant un ou plusieurs hétéroatomes.

10. Procédé selon l'une quelconque des revendications 7 à 9, selon lequel dans la formule générale (III) au moins R'_1 représente un atome d'hydrogène.

11. Procédé selon l'une quelconque des revendications 7 à 10, selon lequel dans la formule générale (III) au moins R'_3 et R'_4 représentent chacun un atome d'hydrogène.

12. Procédé selon l'une quelconque des revendications 7 à 11, dans lequel R'_2 représente un atome d'hydrogène ou un groupement alkyle, de préférence en C1-C18, et préférentiellement en C1-C4.

13. Procédé selon l'une quelconque des revendications 7 à 12, selon lequel pour l'étape de dépolymérisation, l'acide est mis en œuvre dans une concentration équivalente à sa concentration nécessaire pour conférer à une solution aqueuse un pH compris entre -1 et 3,5.

14. Procédé selon l'une quelconque des revendications 7 à 13, selon lequel l'étape de dépolymérisation est réalisée dans un solvant polaire, de préférence protique, ou dans un mélange de solvants contenant au moins un solvant polaire, de préférence protique.

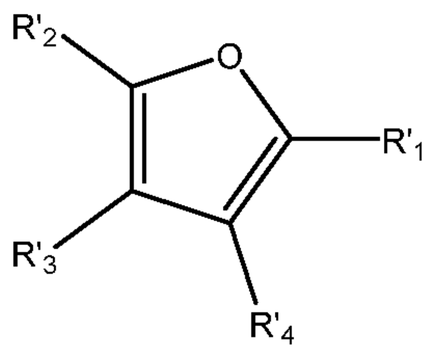
15. Procédé selon l'une quelconque des revendications 7 à 14, selon lequel l'étape de dépolymérisation est réalisée à une température inférieure ou égale à la température d'ébullition du nucléophile de formule générale (III) à la

pression appliquée, et le cas échéant inférieure ou égale à la température d'ébullition du solvant à ladite pression.

16. Procédé selon l'une quelconque des revendications 7 à 15, comportant une étape préalable d'extraction des tanins condensés à partir de biomasse.

17. Procédé selon l'une quelconque des revendications 7 à 16, selon lequel l'étape de dépolymérisation est mise en œuvre directement à partir de biomasse.

18. Utilisation, pour dépolymériser des tanins condensés, d'un composé de formule générale (III) :



(III)

dans laquelle R'_1, R'_2, R'_3 et R'_4, identiques ou différents, représentent chacun un atome d'hydrogène ou un substituant ne comportant pas de groupement électro-attracteur par effet mésomère conjugué au noyau furane, au moins un au moins un substituant parmi R'_1, R'_2, R'_3 et R'_4 représentant un atome d'hydrogène.

19. Utilisation selon la revendication 18, selon laquelle dans la formule générale (III) au moins R'_1 représente un atome d'hydrogène.

20. Utilisation selon l'une quelconque des revendications 18 à 19, selon lequel dans la formule générale (III) au moins R'_3 et R'_4 représentent chacun un atome d'hydrogène.

21. Utilisation selon l'une quelconque des revendications 18 à 20, selon laquelle R'_2 représente un atome d'hydrogène ou un groupement alkyle, de préférence en C1-C18, et préférentiellement en C1-C4.

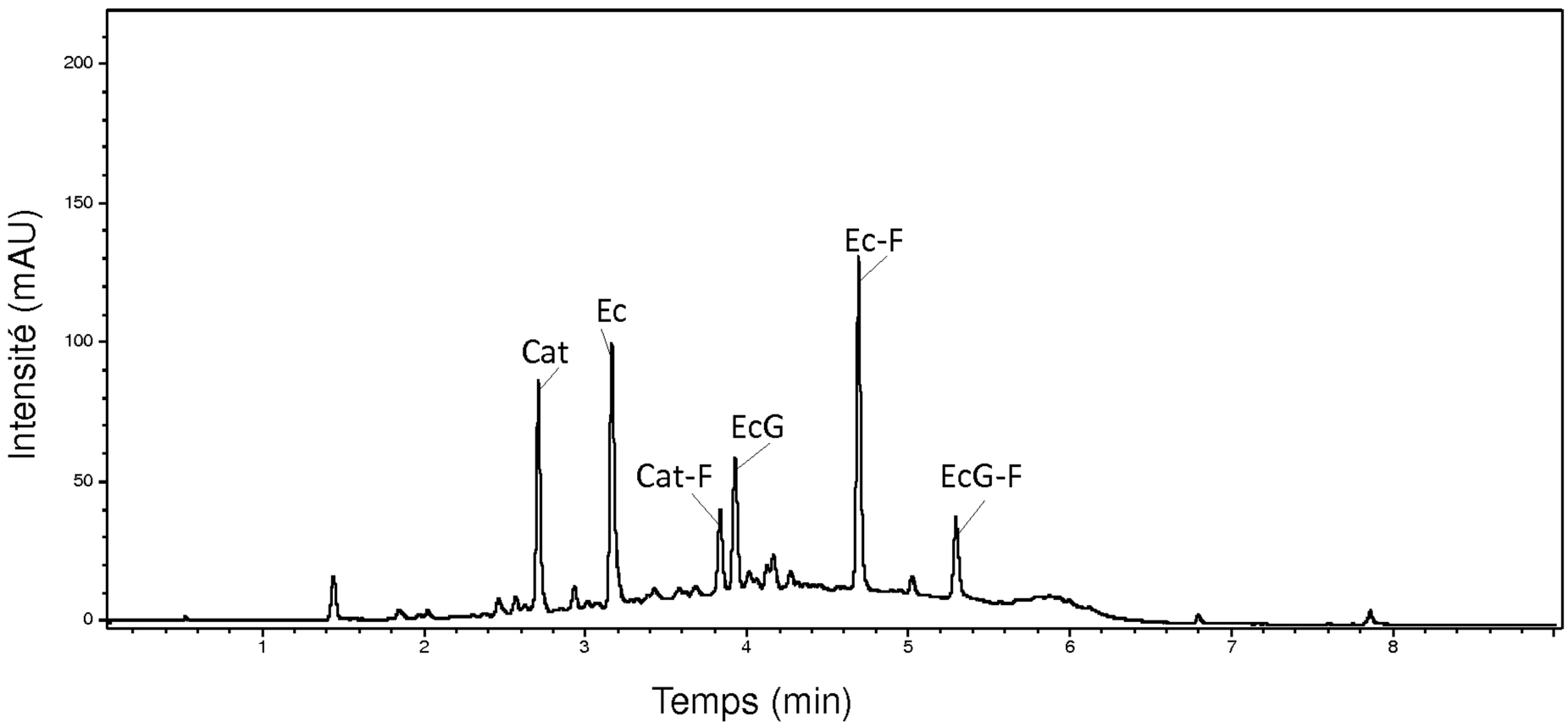


FIG 1

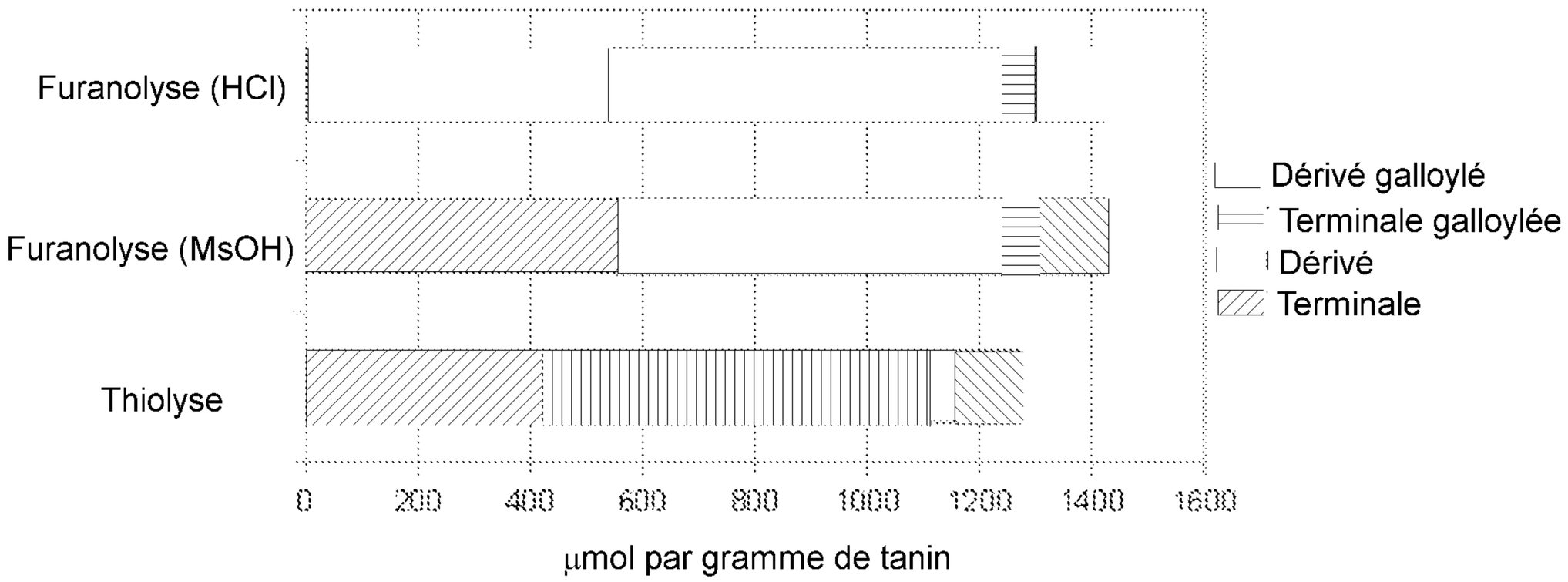


FIG 2

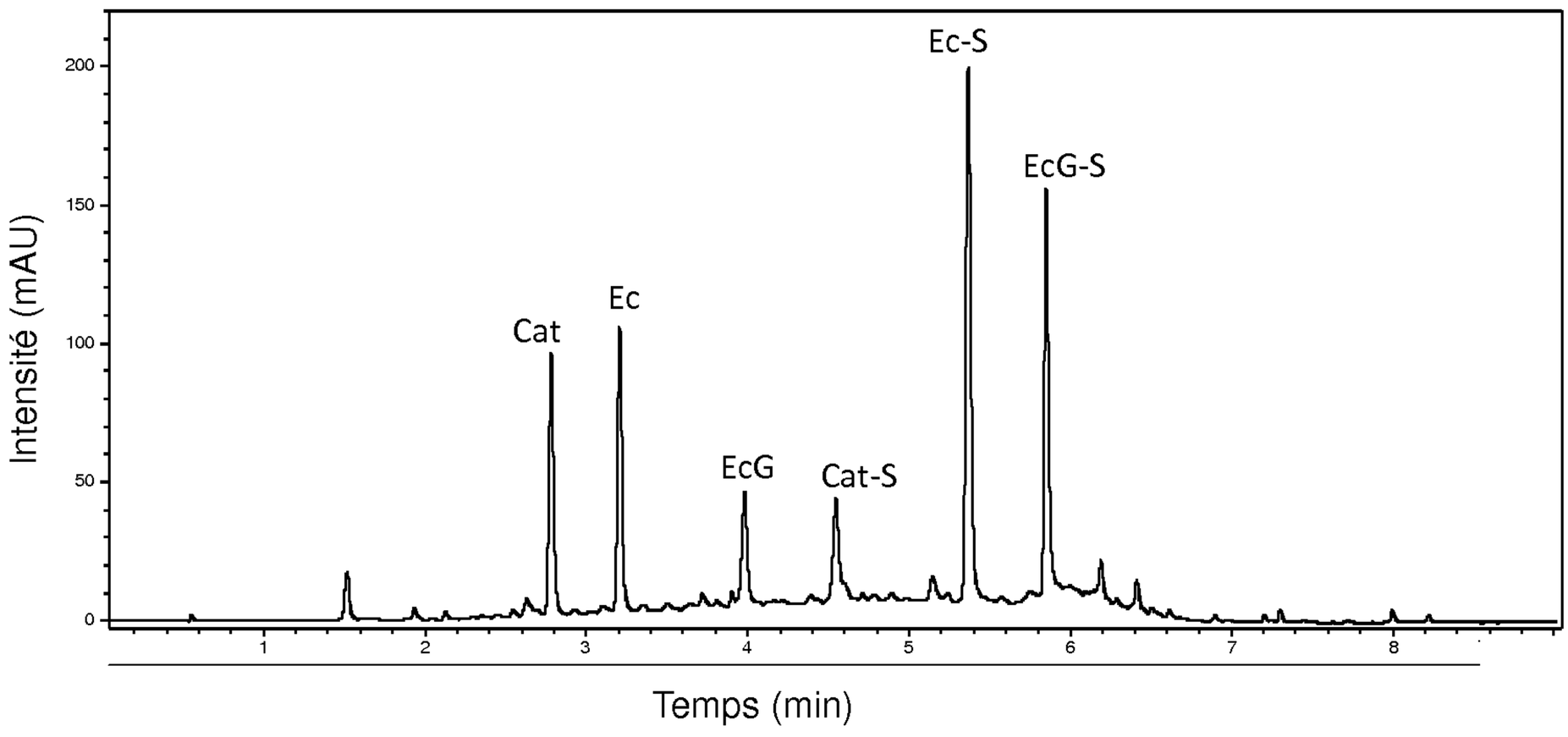


FIG 5

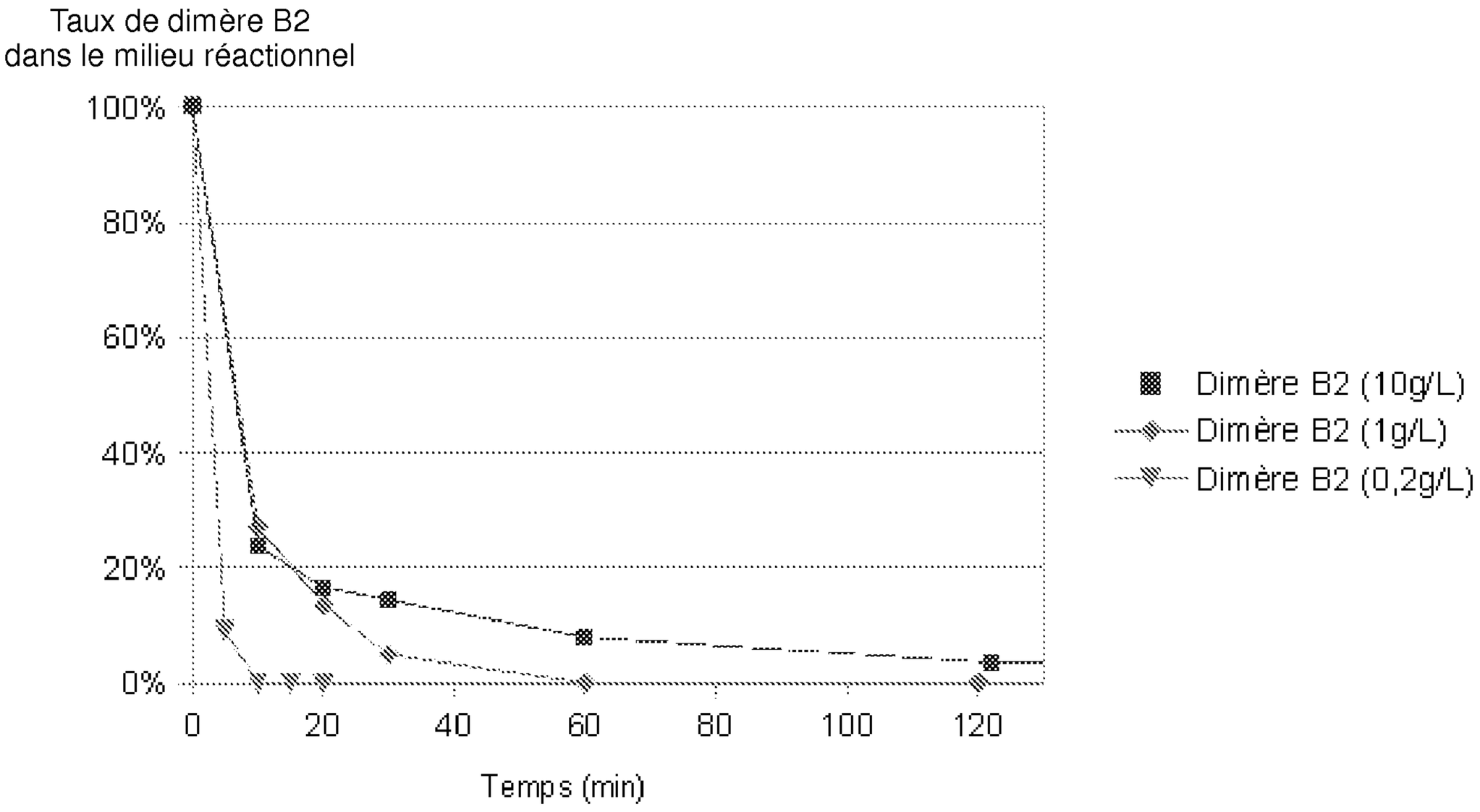

Taux de dimère B2
dans le milieu réactionnel
100%
80%
60%
40%
20%
0%
0
20
40
60
80
100
120
Temps (min)
Dimère B2 (10g/L)
Dimère B2 (1g/L)
Dimère B2 (0,2g/L)

FIG 3

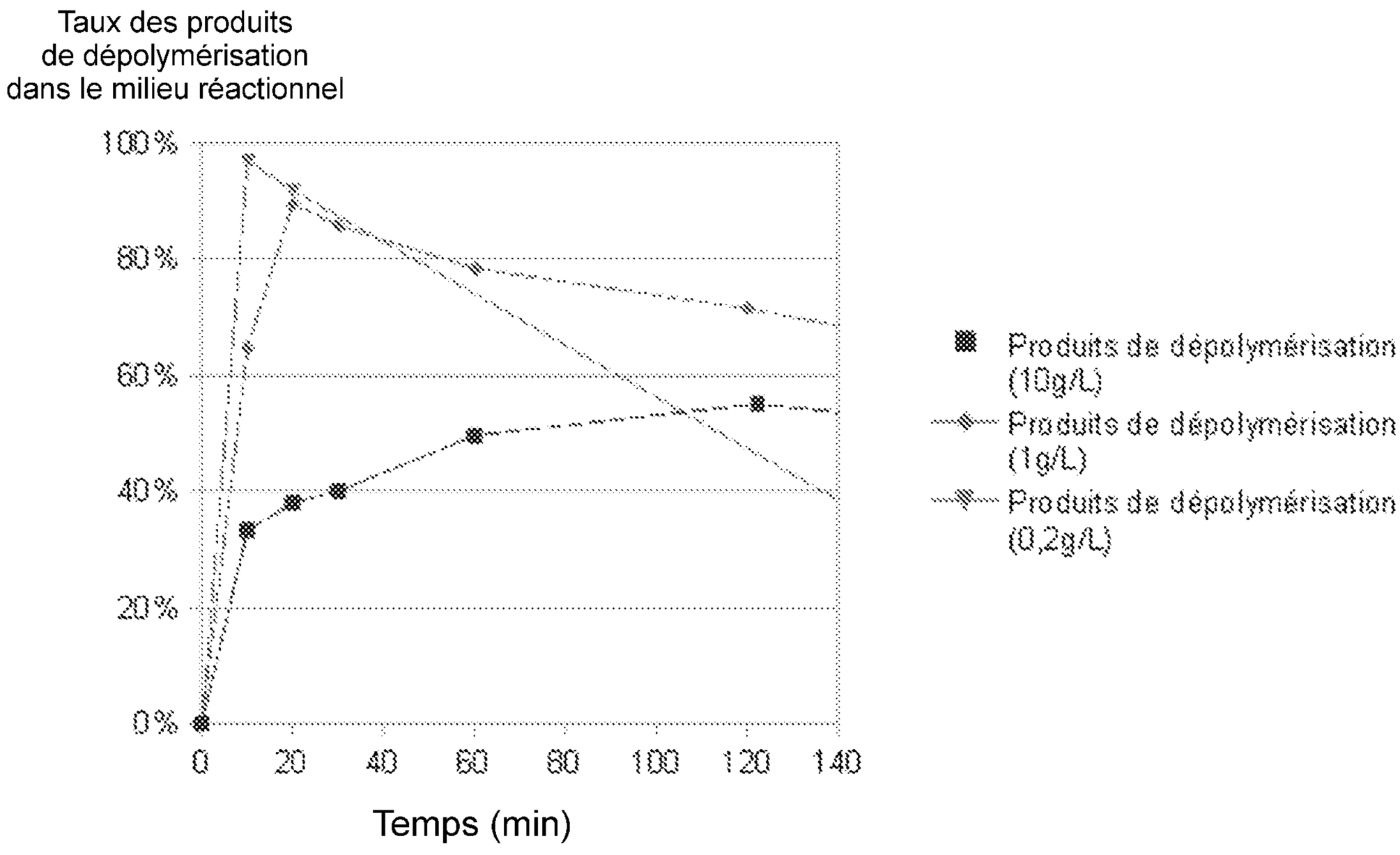

Taux des produits
de dépolymérisation
dans le milieu réactionnel
100%
80%
60%
40%
20%
0%
0
20
40
60
80
100
120
140
Temps (min)
Produits de dépolymérisation (10g/L)
Produits de dépolymérisation (1g/L)
Produits de dépolymérisation (0,2g/L)

FIG 4

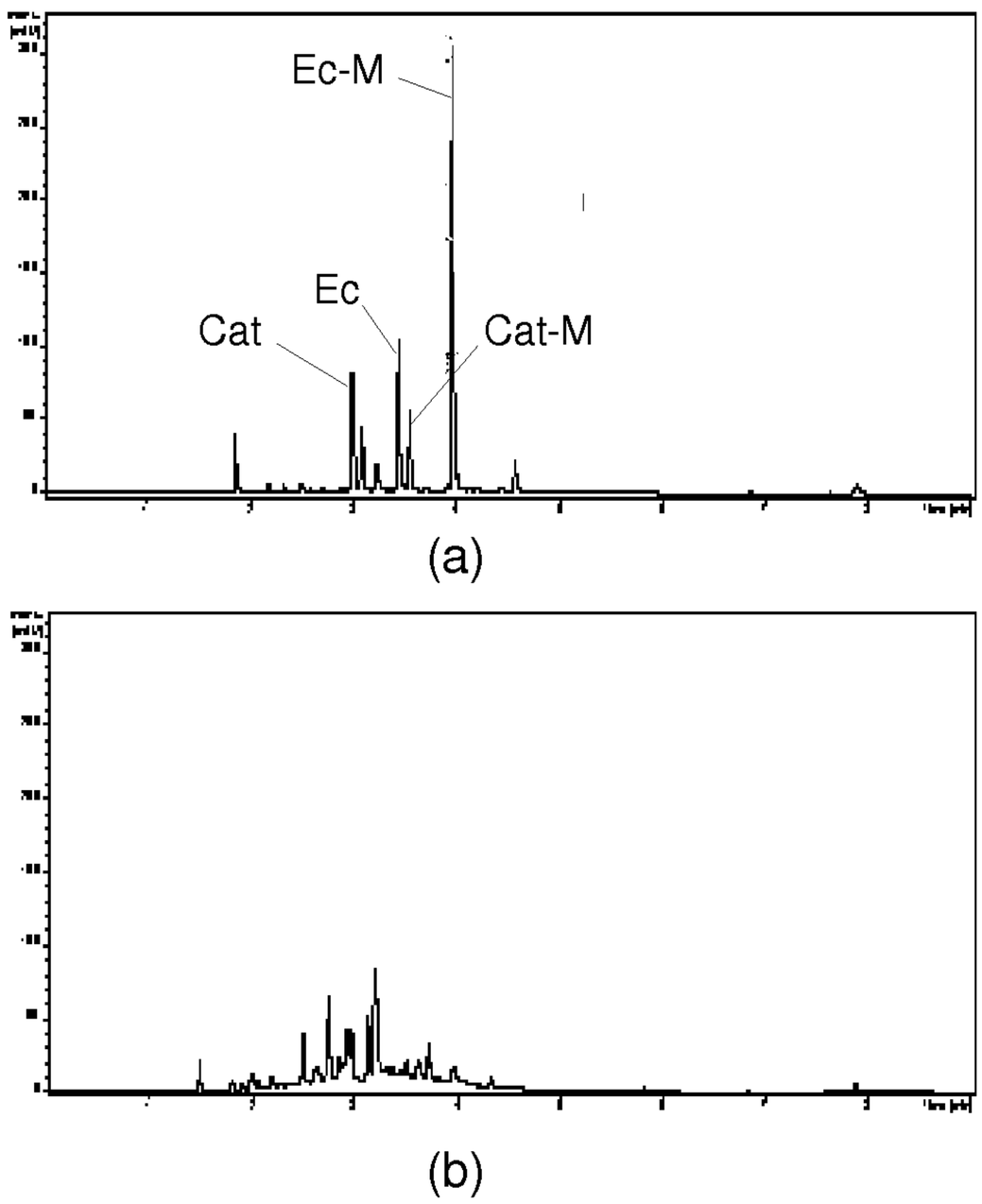


FIG 6

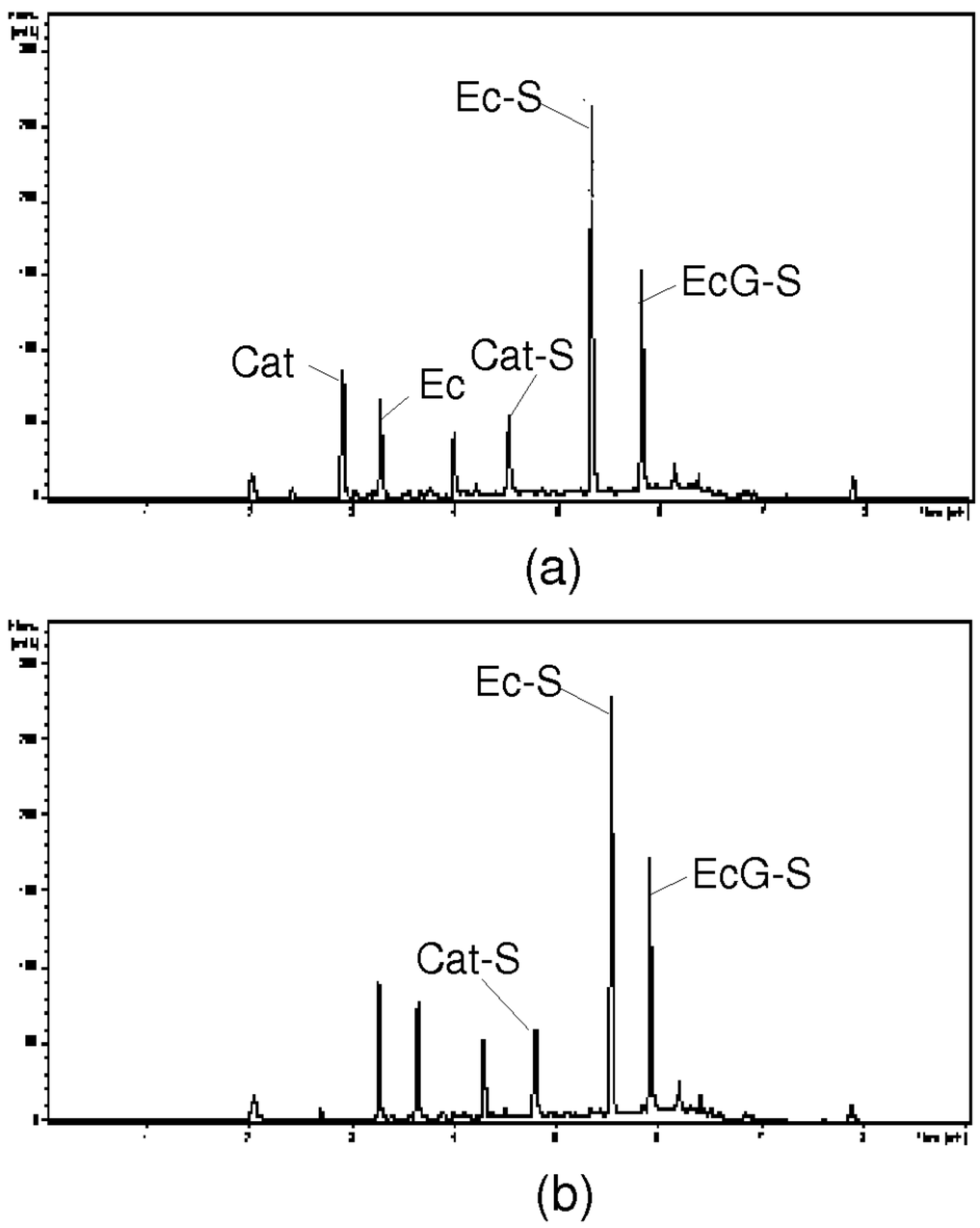


FIG 7

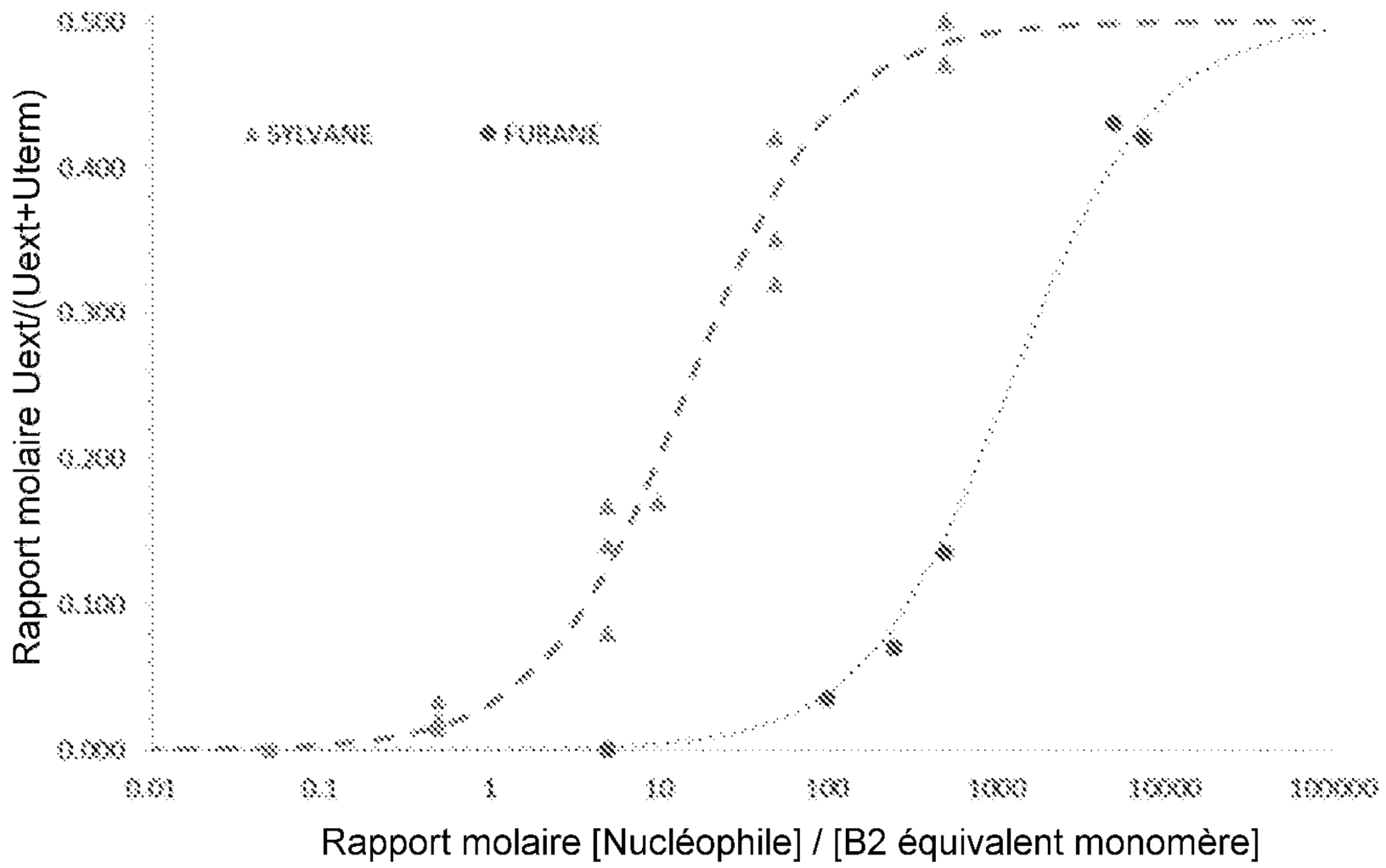
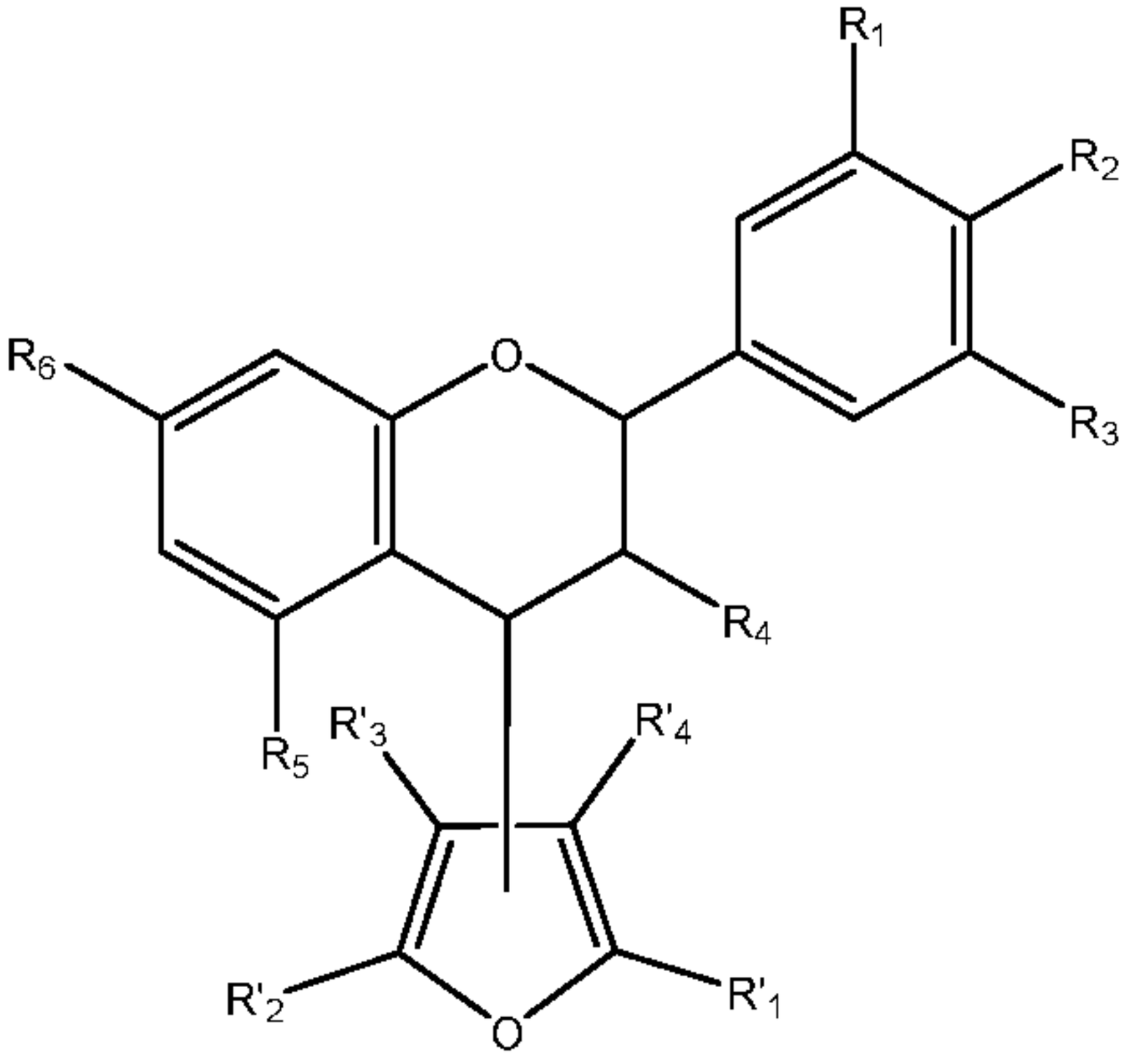


FIG 8



(I)