

⑲ RÉPUBLIQUE FRANÇAISE  
INSTITUT NATIONAL  
DE LA PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE  
PARIS

⑪ N° de publication :  
(à n'utiliser que pour les  
commandes de reproduction)

**2 840 904**

⑳ N° d'enregistrement national : **02 07290**

⑤① Int Cl<sup>7</sup> : C 07 H 13/04

⑫

**DEMANDE DE BREVET D'INVENTION**

**A1**

②② Date de dépôt : 13.06.02.

③③ Priorité :

④③ Date de mise à la disposition du public de la  
demande : 19.12.03 Bulletin 03/51.

⑤⑥ Liste des documents cités dans le rapport de  
recherche préliminaire : *Se reporter à la fin du  
présent fascicule*

⑥⑥ Références à d'autres documents nationaux  
apparentés :

⑦① Demandeur(s) : L'OREAL Société anonyme — FR.

⑦② Inventeur(s) : SEMERIA DIDIER et PHILIPPE  
MICHEL.

⑦③ Titulaire(s) :

⑦④ Mandataire(s) : L'OREAL.

⑤④ PROCÉDE DE PREPARATION DE DERIVES O-ACYLES DU GLUCOSE.

⑤⑦ La présente demande concerne un procédé de prépa-  
ration de dérivés O-acylés majoritairement en position 6 du  
glucose, consistant à préparer un anhydride mixte par réac-  
tion d'un acide carboxylique avec un halogénure d'acide tri-  
méthyle acétique, puis à faire réagir ledit anhydride mixte  
formé avec le glucose.

**FR 2 840 904 - A1**



La présente invention a trait à un nouveau procédé de préparation de dérivés du glucose, lesdits dérivés étant O-acylés majoritairement en position 6 du glucose.

5 Les dérivés O-acylés du glucose sont, d'une manière générale, déjà connus dans l'art antérieur, qui en décrit plusieurs synthèses.

Plusieurs méthodes d'estérification du D-glucose avec l'acide laurique ont été décrites et comparées dans la revue "Die Stärke", n°6, p.181-189 en 1968 par E. REINEFELD.

10 Parmi les agents d'acylation du glucose, il a été proposé d'employer des chlorures d'acides, des imidazolides d'acides, des anhydrides mixtes carboxyliques-carboniques et des anhydrides carboxyliques. Dans le cas des réactions de transestérification, les agents employés sont les esters méthyliques ou éthyliques des acides.

15 Il ressort de cette publication que la méthode permettant l'obtention du rendement le plus élevé est l'acylation à l'aide du chlorure d'acide. Avec le chlorure de lauroyle, on obtient par exemple un mélange de monoester et de diesters, avec un rendement de 49% dont 36% pour le monoester.

20 Cette méthode a notamment été utilisée dans le brevet EP0485251, pour conduire aux 6-O-acyles glucose avec un rendement, par exemple, de 40% avec le chlorure d'oléyle.

Toutefois, il n'est pas toujours aisé de disposer du chlorure d'acide adéquat. En l'absence de chlorure d'acide industriel, il est alors nécessaire d'utiliser une autre méthode.

25 L'acylation employant des imidazolides d'acide conduit à un mélange de monoester et de diesters, avec un rendement total de 22% et un rendement de 9% pour le monoester seul, lorsque l'on utilise l'imidazolide d'acide laurique.

30 L'acylation du glucose par le biais de la formation d'anhydride vrai conduit aux composés recherchés avec un rendement total de 46% pour le mélange monoester et diesters, et de 28% pour l'obtention du monoester.

Toutefois ce procédé génère la formation d'acides gras libres qu'il est nécessaire d'éliminer pour conduire à des produits terminaux relativement purs.

35 Or, cette élimination peut s'avérer parfois difficile, au vu la nature des impuretés. Par ailleurs, on cherche généralement à éviter les étapes intermédiaires de purification, qui rallongent inutilement le procédé et qui engendrent des coûts supplémentaires, ceci étant incompatible avec un procédé au niveau industriel.

40 On a constaté que, quelle que soit la méthode envisagée, l'agent d'acylation choisi et/ou la proportion de chacun des réactifs, l'acylation du glucose conduisait toujours à l'obtention d'un mélange dans lequel on a pu identifier le D-glucopyranose-6-ester, mais également le D-glucopyranose-1,6-diester et le D-glucopyranose-2,6-diester comme produits de réaction coexistants.

Il subsiste donc le besoin de disposer d'une nouvelle voie de synthèse des dérivés O-acylés du glucose, permettant l'obtention de ces composés d'une manière rapide et aisée, au niveau industriel, avec un rendement en produits recherchés important.

5

La présente invention a pour but de pallier les inconvénients de l'art antérieur et de proposer un tel procédé qui permet la préparation desdits dérivés O-acylés du glucose avec un rendement de l'ordre de 70% minimum.

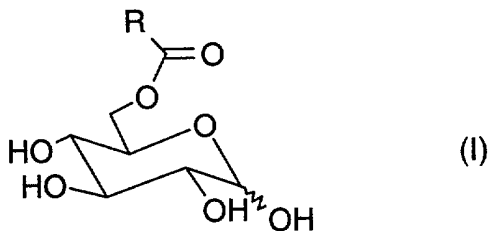
Par ailleurs, on a constaté que ce nouveau procédé permet également l'obtention de manière sélective des esters de glucose majoritairement en position 6.

10

En outre, ce procédé permet l'emploi de chlorures d'acide industriels.

La présente invention a donc pour objet un procédé de préparation de dérivés O-acylés majoritairement en position 6 du glucose de formule (I) :

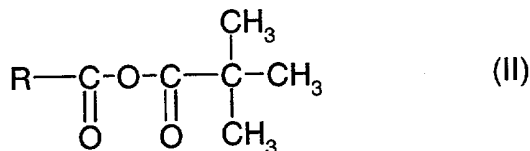
15



dans laquelle R est une chaîne hydrocarbonée linéaire ou ramifiée, saturée ou insaturée, comprenant 7 à 21 atomes de carbone, consistant:

- dans une première étape, à préparer un anhydride mixte de formule (II) :

20



par réaction d'un acide carboxylique de formule R-COOH avec un halogénure d'acide triméthyle acétique de formule X-C(O)-C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, avec X représentant de préférence le chlore ou le brome, et

25

- dans une seconde étape, à faire réagir ledit anhydride mixte formé avec le glucose.

30

Le procédé objet de la présente invention permet de préparer notamment des dérivés O-acylés du glucose majoritairement en position 6, seuls ou en mélange, qui peuvent être représentés par la formule (I).

De préférence, le radical R est une chaîne hydrocarbonée linéaire ou ramifiée, saturée ou insaturée, comprenant 11 à 17 atomes de carbone.

Le reste acyle -COR peut notamment être un reste octanoyle, décanoyle, dodécanoyle, myristoyle, hexadécanoyle, stéaroyle, palmitoléoyloyle, oléoyloyle, linoléoyloyle ou

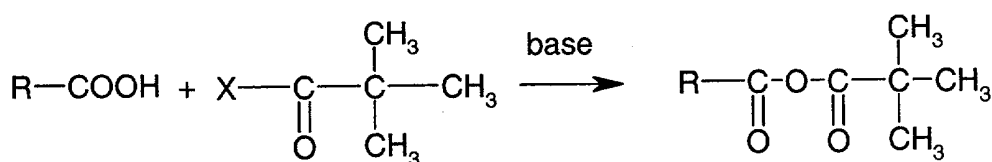
35

linolénoyle.

Le procédé selon l'invention consiste donc, dans une première étape, à préparer un anhydride mixte de formule (II), par réaction d'un acide carboxylique de formule  
 5 R-COOH avec un halogénure d'acide triméthyle acétique de formule X-C(O)-C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, avec X représentant de préférence le chlore ou le brome.

Parmi les acides carboxyliques susceptibles d'être employés, on peut citer les acides octanoïque, décanoïque, dodécanoïque, myristique, hexadécanoïque, stéari-  
 10 que, oléique, linoléique ou linoléinique, et leurs mélanges.

Le schéma réactionnel est alors le suivant :



15

La réaction peut être effectuée dans un solvant organique réactionnel, tel que le tétrahydrofurane, le N,N-diméthylformamide, le N-méthylpyrrolidone, la pyridine, le toluène et leurs mélanges.

20

De préférence, elle peut être effectuée sous atmosphère inerte, azote par exemple.

25

On peut employer une base pour activer l'acide carboxylique, ou bien utiliser directement le carboxylate correspondant; cette base est, de préférence, une base organique notamment choisie parmi la triéthylamine, la pyridine, la 4-diméthylaminopyridine, la tributylamine, la N-méthylmorpholine et leurs mélanges.

30

La réaction peut être effectuée à une température de -25°C à +40°C, de préférence, -10°C à +10°C, et pendant une durée de 5 minutes à 5 heures, notamment de 30 minutes à 3 heures.

35

De préférence, on fait réagir 0,3 à 3 équivalents, de préférence 0,5 à 1,5 équivalents, d'acide carboxylique avec 1 équivalent d'halogénure d'acide triméthyle acétique.

Dans la seconde étape du procédé, étape d'estérification, on fait réagir ledit anhydride mixte avec du glucose. Cette seconde étape peut être éventuellement réalisée après essorage des sels éventuellement formés lors de la première étape.

Cette seconde étape est de préférence effectuée dans un solvant organique, qui peut être le même solvant organique que celui de la première étape. Ce solvant

peut donc être le tétrahydrofuranne, le N,N-diméthylformamide, le N-méthylpyrrolidone, la pyridine, le toluène et leurs mélanges.

5 De préférence, l'anhydride mixte est mis en solution dans ledit solvant organique, avant réaction.

10 De préférence, le glucose est préalablement mis en solution dans un solvant tel que la pyridine, le diméthylformamide, la N-méthylpyrrolidone et/ou le diméthylacétamide.

De préférence, on fait réagir 0,5 à 1,5, notamment 0,9 à 1,1, et encore mieux 1, équivalents d'anhydride mixte avec 3 équivalents de glucose.

15 On utilise de préférence, selon l'invention, au moins 3 équivalents de glucose par rapport à l'acide ou au mélange d'acides, mis à réagir dans la première étape.

La réaction peut être effectuée à une température de -25°C à +100°C, de préférence, 0°C à +60°C, encore mieux à 20-25°C, et pendant une durée de 1 à 30 heures, notamment de 2 à 15 heures.

20 Après la fin de la réaction, les solvants peuvent être séparés du composé recherché, par exemple par évaporation, centrifugation ou filtration.  
Le produit résultant peut être nettoyé par tout moyen connu, tel que distillation, chromatographie sur colonne de gel de silice, précipitation et/ou extraction par  
25 exemple par un mélange eau/solvants organiques.

30 Le procédé selon l'invention permet donc de préparer de manière industriellement réalisable, des dérivés O-acylés du glucose, majoritairement en position 6, seuls ou en mélange. En particulier, on peut préparer selon ce procédé les composés suivants : le 6-O-octadeca-9,12-dienoyl-D-glucopyranose; le 6-O-octadeca-9-enoyl-D-glucopyranose; le 6-O-octadecanoyl-D-glucopyranose; le 6-O-hexadecanoyl-D-glucopyranose; et leurs mélanges.

35 On a constaté que, d'une manière générale, avec le procédé selon la présente invention, le glucose était estérifié principalement en position 6, et éventuellement en position 1 et/ou 2 et/ou 3 également.

Le rapport entre le nombre de fonctions esters en position 6 et le nombre total de fonctions esters, pour une molécule de glucose, est généralement compris entre 55 et 95%, notamment entre 60 et 80%, préférentiellement de 68-75%.

40

L'invention est illustrée plus en détail dans les exemples suivants.

### **Exemple 1 : préparation du 6-O-oleoyl-glucose**

5 Dans un tricol de 250 ml, on introduit 6,02 g de chlorure d'acide triméthyle acétique et 50 ml de tétrahydrofurane. On ajoute lentement, sous atmosphère inerte et à 0°C, un mélange de 14,1 g d'acide oléique et 5,05 g de triéthylamine dilués dans 50 ml de tétrahydrofurane. On laisse sous agitation pendant 1 heure puis on filtre les sels formés pour obtenir une solution.

10 Dans un tricol de 1 litre, on dissout 36 g de glucose dans 400 ml de pyridine, et on y ajoute la solution précédente, sous atmosphère inerte, à température ambiante; on maintient sous agitation pendant une nuit.

Le milieu réactionnel est évaporé à sec, sous vide pour éliminer la pyridine, puis la pâte obtenue est extraite (mélange eau/solvant organique) et la phase organique récupérée est séchée, filtrée et évaporée.

On obtient 19,5 g d'un solide blanc (rendement 87%) de O-oleoyl-glucose.

15

Les analyses RMN  $^{13}\text{C}$  et spectre de masse sont conformes à la structure attendue.

### **Exemple 2 : préparation du 6-O-linoleoyl-glucose**

20

Dans un tricol de 250 ml, on introduit 6,02 g de chlorure d'acide triméthyle acétique et 50 ml de tétrahydrofurane. On ajoute lentement, sous atmosphère inerte et à 0°C, un mélange de 14 g d'acide linoléique et 5,05 g de triéthylamine dilués dans 50 ml de tétrahydrofurane. On laisse sous agitation pendant 1 heure puis on

25

filtre les sels formés pour obtenir une solution. Dans un tricol de 1 litre, on dissout 36 g de glucose dans 400 ml de pyridine, et on y ajoute la solution précédente, sous atmosphère inerte, à température ambiante; on maintient sous agitation pendant une nuit.

30 Le milieu réactionnel est évaporé à sec, sous vide pour éliminer la pyridine, puis la pâte obtenue est extraite (mélange eau/solvant organique) et la phase organique récupérée est séchée, filtrée et évaporée.

On obtient 18,7 g d'une pâte jaune (rendement 82%) de O-linoleoyl-glucose.

Le rendement en 6-O-linoleoyl-glucose est, quant à lui, de 62%.

35

Les analyses RMN  $^{13}\text{C}$  et spectre de masse sont conformes à la structure attendue.

### **Exemple 3 : préparation de l'ester de glucose de la vitamine F (majoritairement ester en position 6)**

40

Dans un tricol de 500 ml, on dilue 17 ml de chlorure d'acide triméthyle acétique dans 100 ml de tétrahydrofurane; on ajoute, sous atmosphère inerte et à 0°C, un mélange de 37,3 g de vitamine F et 19,3 ml de triéthylamine préalablement mis en

solution dans 100 ml de tétrahydrofurane; on laisse sous agitation pendant 1 heure puis on filtre les sels formés pour obtenir une solution.

Dans un tricol de 2 litres, on dissout 96 g de D-glucose dans 1,15 litre de pyridine, et on y ajoute la solution précédente, sous atmosphère inerte, à température ambiante.

5 On laisse le mélange sous agitation pendant une nuit.

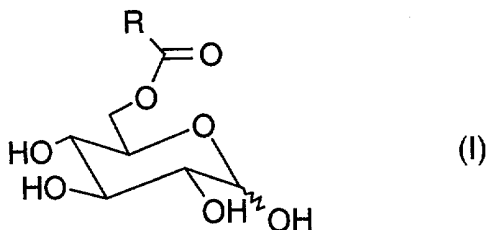
Le milieu réactionnel est évaporé à sec, sous vide pour éliminer la pyridine, puis la pâte obtenue est extraite (mélange eau/solvant organique) et la phase organique récupérée est séchée, filtrée et évaporée.

10 On obtient 49 g d'une pâte jaune (rendement : 83 %) d'ester de vitamine F, dont 72% de monoesters (mélange) en position 6.

Les spectres RMN  $^1\text{H}$  et  $^{13}\text{C}$  (DMSO) 200MHz sont conformes à la structure attendue.

## REVENDEICATIONS

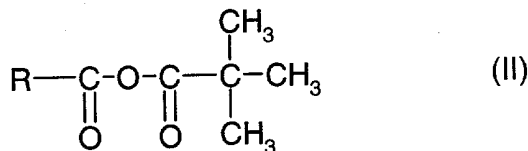
1. Procédé de préparation de dérivés O-acylés majoritairement en position 6 du glucose de formule (I) :



dans laquelle R est une chaîne hydrocarbonée linéaire ou ramifiée, saturée ou insaturée, comprenant 7 à 21 atomes de carbone, notamment 11 à 17 atomes de carbone,

- 10 consistant:

- dans une première étape, à préparer un anhydride mixte de formule (II) :



- 15 par réaction d'un acide carboxylique de formule R-COOH avec un halogénure d'acide triméthyle acétique de formule X-C(O)-C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, avec X représentant de préférence le chlore ou le brome, et
- dans une seconde étape, à faire réagir ledit anhydride mixte formé avec le glucose.

- 20 2. Procédé selon la revendication 1, dans lequel le reste acyle -COR est un reste octanoyle, décanoyle, dodécanoyle, myristoyle, hexadécanoyle, stéaroyle, palmitoléoyle, oléoyle, linoléoyle ou linolénoyle, ou un mélange de ces restes.

- 25 3. Procédé selon l'une des revendications précédentes, dans lequel l'acide carboxylique est choisi parmi les acides octanoïque, décanoïque, dodécanoïque, myristique, hexadécanoïque, stéarique, oléique, linoléique ou linoléinique, et leurs mélanges.

- 30 4. Procédé selon l'une des revendications précédentes, dans lequel la réaction de la première étape et/ou de la seconde étape est effectuée dans un solvant organique réactionnel, tel que le tétrahydrofuranne, le N,N-diméthylformamide, le N-méthylpyrrolidone, la pyridine, le toluène et leurs mélanges.

- 35 5. Procédé selon l'une des revendications précédentes, dans lequel la réaction de la première étape est effectuée en présence d'une base, notamment choisie parmi

la triéthylamine, la pyridine, la 4-diméthylaminopyridine, la tributylamine, la N-méthylmorpholine et leurs mélanges.

- 5 6. Procédé selon l'une des revendications précédentes, dans lequel on fait réagir 0,3 à 3 équivalents, de préférence 0,5 à 1,5 équivalents, d'acide carboxylique avec 1 équivalent d'halogénure d'acide triméthyle acétique.
- 10 7. Procédé selon l'une des revendications précédentes, dans lequel on fait réagir 0,5 à 1,5, notamment 0,9 à 1,1, et encore mieux 1, équivalents d'anhydride mixte avec 3 équivalents de glucose.
- 15 8. Procédé selon l'une des revendications précédentes, dans lequel, dans le composé de formule (I), le rapport entre le nombre de fonctions esters en position 6 et le nombre total de fonctions esters, pour une molécule de glucose, est compris entre 55 et 95%, notamment entre 60 et 80%, préférentiellement de 68-75%.
- 20 9. Procédé selon l'une des revendications précédentes, permettant la préparation du 6-O-octadeca-9,12-dienoyl-D-glucopyranose; du 6-O-octadeca-9-enoyl-D-glucopyranose; du 6-O-octadecanoyl-D-glucopyranose; du 6-O-hexadecanoyl-D-glucopyranose; et de leurs mélanges.

**RAPPORT DE RECHERCHE  
PRÉLIMINAIRE**

N° d'enregistrement  
national

établi sur la base des dernières revendications  
déposées avant le commencement de la recherche

FA 628522  
FR 0207290

DOCUMENTS CONSIDÉRÉS COMME PERTINENTS		Revendication(s) concernée(s)	Classement attribué à l'invention par l'INPI
Catégorie	Citation du document avec indication, en cas de besoin, des parties pertinentes		
A,D	REINEFELD, E. ET AL: "Selective acylation of D-glucose. Preparation of surface-active D-glucos 6-fatty acid esters" STAERKE (1968), 20(6), 181-9 , 1968, XP009010231 page 181, drier paragraph ; page 182, tableau ; page 186, paragraph c ---	1-9	C07H13/04
A,D	US 5 268 180 A (MORANCAIS JEAN-LUC ET AL) 7 décembre 1993 (1993-12-07) colonne 5, lignes 23-44 ; exemples 1-4 ---	1-9	
A	DE 196 26 943 A (HUELS CHEMISCHE WERKE AG) 8 janvier 1998 (1998-01-08) exemples 1-3 ---	1-9	
A	STAMATOV S D ET AL: "A Simple and Efficient Method for Direct Acylation of Acetals with Long Alkyl-Chain Carboxylic Acid Anhydrides" TETRAHEDRON, ELSEVIER SCIENCE PUBLISHERS, AMSTERDAM, NL, vol. 56, no. 49, 1 décembre 2000 (2000-12-01), pages 9697-9703, XP004220820 ISSN: 0040-4020 * le document en entier * -----	1-9	
			<b>DOMAINES TECHNIQUES RECHERCHÉS (Int.CL.7)</b>
			C07H
		Date d'achèvement de la recherche	Examineur
		7 mai 2003	Hennard, C
CATÉGORIE DES DOCUMENTS CITÉS		T : théorie ou principe à la base de l'invention E : document de brevet bénéficiant d'une date antérieure à la date de dépôt et qui n'a été publié qu'à cette date de dépôt ou qu'à une date postérieure. D : cité dans la demande L : cité pour d'autres raisons ..... & : membre de la même famille, document correspondant	
X : particulièrement pertinent à lui seul Y : particulièrement pertinent en combinaison avec un autre document de la même catégorie A : arrière-plan technologique O : divulgation non-écrite P : document intercalaire			

**ANNEXE AU RAPPORT DE RECHERCHE PRÉLIMINAIRE  
RELATIF A LA DEMANDE DE BREVET FRANÇAIS NO. FR 0207290 FA 628522**

La présente annexe indique les membres de la famille de brevets relatifs aux documents brevets cités dans le rapport de recherche préliminaire visé ci-dessus.

Les dits membres sont contenus au fichier informatique de l'Office européen des brevets à la date du 07-05-2003

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

Document brevet cité au rapport de recherche	Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
US 5268180      A	07-12-1993	FR 2668930 A1	15-05-1992
		AT 119033 T	15-03-1995
		CA 2054955 A1	10-05-1992
		DE 69107791 D1	06-04-1995
		DE 69107791 T2	09-11-1995
		EP 0485251 A1	13-05-1992
		ES 2069244 T3	01-05-1995
		JP 3355458 B2	09-12-2002
		JP 4300820 A	23-10-1992
DE 19626943      A	08-01-1998	DE 19626943 A1	08-01-1998