

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公開特許公報(A)

(11) 特許出願公開番号

特開2004-307476

(P2004-307476A)

(43) 公開日 平成16年11月4日(2004.11.4)

(51) Int.Cl.⁷

C07H 13/06

C07C 51/56

C07C 57/03

C07H 13/12

F I

C07H 13/06

C07C 51/56

C07C 57/03

C07H 13/12

テーマコード (参考)

4C057

4H006

審査請求 有 請求項の数 10 O L (全 8 頁)

(21) 出願番号 特願2004-60525 (P2004-60525)

(22) 出願日 平成16年3月4日(2004.3.4)

(31) 優先権主張番号 0302635

(32) 優先日 平成15年3月4日(2003.3.4)

(33) 優先権主張国 フランス (FR)

(71) 出願人 391023932

ロレアル

LOREAL

フランス国パリ, リュ ロワイヤル 14

(74) 代理人 100109726

弁理士 園田 吉隆

(74) 代理人 100101199

弁理士 小林 義教

(72) 発明者 ジャン・クリストフ アンリオン

フランス国 93500 パンタン, リュ

デ ベルジュ 7

(72) 発明者 ミシェル フィリップ

フランス国 91320 ウィスー, リュ

ピエール エ マリー キュリー 34

最終頁に続く

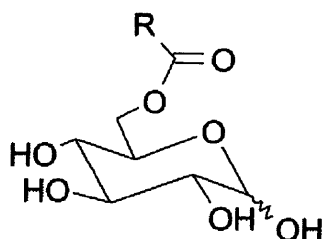
(54) 【発明の名称】 O-アシル化グルコース誘導体の調製方法

(57) 【要約】

【課題】工業的レベルにおいて、所望する生成物を高い収率で素早く容易に得ることができる、O-アシル化グルコース誘導体の新規の合成経路を提供する。

【解決手段】次の式(I)：

【化1】



(I)

10

[上式中、Rは7～21の炭素原子を有する炭化水素含有鎖である]の6位をO-アシル化するO-アシル化グルコース誘導体の調製方法において、第1段階で、Xがハロゲンを表す式X-C(O)-O-CH₂R₁R₂のアルキルハロホルマーと、式R-COOHのカルボン酸を反応させて、次の式(II)：

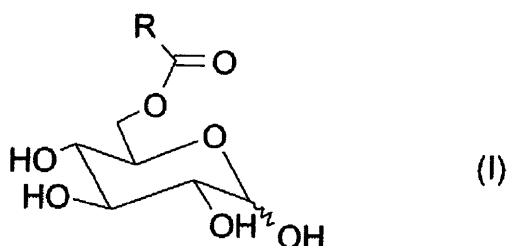
【化2】

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

次の式 (I) :

【化 1】



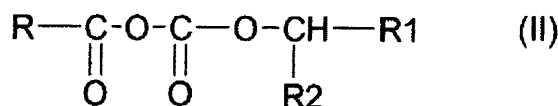
10

[上式中、R は飽和又は不飽和、直鎖状又は分枝状であり、7 ~ 21 の炭素原子を有する炭化水素含有鎖である]

の O-アシル化グルコース誘導体、特に主として 6 位が O-アシル化された誘導体の調製方法であって、

- 第 1 段階において、X がハロゲン、好ましくは塩素又は臭素を表す、式 $X-C(O)-O-CH(R_1)R_2$ のアルキルハロホルマートと、式 $R-COOH$ のカルボン酸を反応させることにより、次の式 (II) :

【化 2】



20

[上式中、R₁ 及び R₂ は互いに独立しており、飽和又は不飽和、直鎖状又は分枝状で 1 ~ 20 の炭素原子を有する炭化水素含有基である]

の混合無水物を調製し、

- 第 2 段階において、生成した前記混合無水物をグルコースと反応させる、工程を含む方法。

30

【請求項 2】

R 基が、飽和又は不飽和、直鎖状又は分枝状で 11 ~ 17 の炭素原子を有する炭化水素含有鎖である、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 3】

アシル残基 -COR が、オクタノイル、デカノイル、ドデカノイル、ミリストイル、ヘキサデカノイル、ステアロイル、パルミトレオイル、オレオイル、リノレオイル又はリノレノイル残基から選択される残基である、請求項 1 又は 2 に記載の方法。

【請求項 4】

アルキルハロホルマートが、R₁ 及び / 又は R₂ が互いに独立して、飽和又は不飽和、直鎖状又は分枝状で 1 ~ 6 の炭素原子を有する炭化水素含有基であり、特に R₁ 及び / 又は R₂ がメチル又はエチルから選択される化合物、特に化合物 $X-C(O)-O-CH(CH_3)_2$ 、又はイソプロピルハロホルマート、中でもクロロギ酸イソプロピルから選択される、請求項 1 ないし 3 のいずれか 1 項に記載の方法。

40

【請求項 5】

第 1 段階が、テトラヒドロフラン、N-メチルピロリドン、ピリジン、トルエン、又はそれらの混合物、好ましくはトルエン、等の反応有機溶媒中で実施される、請求項 1 ないし 4 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 6】

第 1 反応段階が、-25 ~ +40、好ましくは -10 ~ +10 の温度、5 分 ~ 5 時間、特に 30 分 ~ 3 時間の時間で実施される、請求項 1 ないし 5 のいずれか 1 項に記

50

載の方法。

【請求項 7】

第 2 段階が、テトラヒドロフラン、N-メチルピロリドン、ピリジン、トルエン、又はそれらの混合物、好ましくはピリジンとすることができ、有機溶媒中で実施される、請求項 1 ないし 6 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 8】

第 2 反応段階が、10 ～ 40 、好ましくは 15 ～ 30 、より好ましくは 18 ～ 25 の温度等の周囲温度に近似した温度で実施される、請求項 1 ないし 7 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 9】

第 2 反応段階が、1 ～ 15 時間、特に 2 ～ 8 時間実施される、請求項 1 ないし 8 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 10】

単独に又は特に次の化合物：6-O-オクタデカ-9,12-ジエノイル-D-グルコピラノース；6-O-オクタデカ-9-エノイル-D-グルコピラノース；6-O-オクタデカノイル-D-グルコピラノース；6-O-ヘキサデカノイル-D-グルコピラノース；及びそれらの混合物の混合物としての、特にビタミン F のグルコースエステルの、請求項 1 ないし 9 のいずれか 1 項に記載の O-アシル化グルコース誘導体、特に主として 6 位が O-アシル化された誘導体の調製方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、特に主として 6 位が O-アシル化された、O-アシル化グルコース誘導体の新規調製方法に関する。

【背景技術】

【0002】

O-アシル化グルコース誘導体は一般に従来技術において既に知られ、従来技術にはいくつかの合成方法が既に記載されている。

ラウリン酸を用いて D-グルコースをエステル化するいくつかの方法が、Reinfeldら、「Die Starke」, 第 6 号, 181-189 頁、1968 において記載され比較されている。

グルコースをアシル化するための物質としては、酸塩化物、例えば塩化ラウロイル、酸イミダゾリド類、特にラウリン酸、又は無水カルボン酸-無水炭酸混合物 (mixed carboxylic-carbonic anhydrides) が使用されている。

この文献からは、最も高い収率を得ることができるのは酸塩化物の使用であることが分かる。例えば、塩化ラウロイルを用いると、モノエステルを 36% 含むモノエステルとジエステルの混合物が、収率 49% で得られる。しかしながら、適切な酸塩化物は、常に容易に手に入るとは限らない。工業的な酸塩化物がない場合には、別の方法を使用することが必要になる。

酸イミダゾリド類を使用してアシル化すると、全収率 22% でモノエステル及びジエステルの混合物が得られ、ラウリン酸イミダゾリドを使用した場合は、モノエステル単独で 9% の収率になる。

【0003】

この文献には、第 1 段階で、トリエタノールアミンの存在下、ベンゼン中でラウリン酸をクロロギ酸エチルと反応させて混合無水物を生成させ、ついで第 2 段階で、ピリジン中で、前記混合無水物を D-グルコースと 80 にて反応させて、6-ラウリン酸 D-グルコピラノースを調製するための方法がまた記載されている。このようにして、出発反応物質の量に対して 21 ～ 28% の範囲をとりうる収率で、所望する化合物が得られる。しかしながら、反応は、いくつかの国では禁止されているので工業的使用が困難な溶媒のベンゼン、又はピリジン中で、熱条件下にて行われる。この方法に関連した他の不具合は、第 1 に低収率であること、第 2 にイミダゾールの除去に関連した精製に問題があることである

10

20

30

40

50

。

さらに、真正無水物(true anhydride)の生成を経てグルコースをアシル化すると、モノエステルとジエステルの混合物では全収率が46%で、モノエステルの生成では28%で所望の化合物になる。この方法では、遊離の脂肪酸が生じ、これは比較的純粋な最終生成物を得るためには除去されなければならない。実際、この除去は、不純物の性質を考慮すると、しばしば困難であることが分かっており；さらに、不必要にプロセスを長くし、さらなるコストを生じさせる（これは工業的プロセスには不適）中間の精製工程を回避することが一般的に所望されている。

【0004】

考えられている方法、選択されるアシル化剤及び/又は各反応物質の割合が如何なるものであれ、グルコースをアシル化すると、共存反応生成物として、D-グルコピラノース-6-エステルだけではなく、さらにD-グルコピラノース-1,6-ジエステル及びD-グルコピラノース-2,6-ジエステルを同定することができる混合物が常に得られることが見出された。

10

また米国特許第5498708号には、脂肪酸等の酸を、アリール又は C_{1-10} アルキルクロロホルマートと、100%水性媒体中で反応させて無水物を生成させ、ついで該無水物をポリオールと反応させて所望する化合物を生成させることからなる、ポリオールエステルの調製方法が開示されている。その反応は、粉碎された氷の中で、よって0に近い温度でなされる。実施例として与えられた唯一のクロロホルマートはクロロギ酸エチルであり、明細書中に特に好ましい反応物質として記載されていることに留意されたい。再度述べるが、操作条件、特に粉碎された氷の中での取り扱いは工業的な実施が困難であることが分かるであろう。

20

【0005】

さらに、欧州特許第566438号には、第1工程において、塩基の存在下で、カルボン酸とクロロギ酸アルキルとを反応させて混合無水物を調製し、ついで第2工程において、前記混合無水物をD-マルトースと反応させることからなる、D-マルトースモノエステルを調製するための方法が開示されている。

この方法により、驚くべきことに、グルコースユニットにより担持される6位ではなく、D-マルトースの6'位を選択的にアシル化することができるが、それにもかかわらず、そのアノマー官能基(anomeric functional group)はフリーである。

30

【特許文献1】米国特許第5498708号明細書

【特許文献2】欧州特許第566438号明細書

【非特許文献1】Reinfeldら,「Die Starke」,第6号,181-189頁、1968

【発明の開示】

【0006】

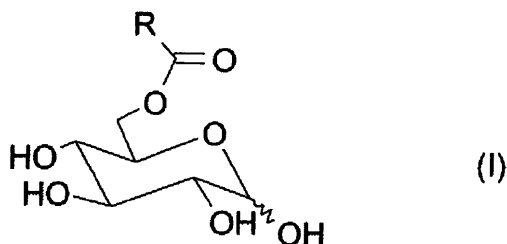
よって、工業的レベルで、所望する生成物を高い収率にて素早くかつ容易に得ることができる、O-アシル化グルコース誘導体の新規な合成経路が利用可能となることが、今なお必要とされている。しかして、高度に特異的な反応物質を使用することにより、この目的を達成できることが見出され、ここで反応は20-25のオーダーの周囲温度に近い温度でなされ、さらに加熱段階を回避することが可能になる。

40

【0007】

よって本発明の主題事項は、次の式(I)：

【化 1】

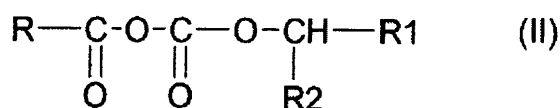


[上式中、R は飽和又は不飽和、直鎖状又は分枝状であり、7 ~ 21 の炭素原子を有する炭化水素含有(hydrocarbonaceous)鎖である] 10

の、特に主として6位がO-アシル化された、O-アシル化グルコース誘導体を調製する方法であって、該方法は：

- 第1段階において、Xがハロゲン、好ましくは塩素又は臭素を表す、式X-C(O)-O-C(H)R₁R₂のアルキルハロホルマーと、式R-COOHのカルボン酸を反応させることにより、次の式(II)：

【化 2】



20

[上式中、R₁及びR₂は互いに独立しており、飽和又は不飽和、直鎖状又は分枝状で1 ~ 20の炭素原子を有する炭化水素含有基である]

の混合無水物を調製し、

- 第2段階において、生成した前記混合無水物をグルコースと反応させる、工程を含む。

【0008】

本発明の主題事項の方法により、特に単体又は混合物として、式(I)で表すことのできる、主として6位がO-アシル化された、O-アシル化グルコース誘導体を調製することができる。 30

上述した欧州特許第566438号を参照することによる当業者の予想とは対照的に、反応がグルコースの6位で生じ、そのアノマー官能基がフリーであることは、全く驚くべきことである。

さらに、グルコースの最も反応性に富むOH官能基が、アノマーヘミアセタールOHであることが予期されるであろうから、このグルコースの6位における位置選択性は当業者には予測できなかったと思われる。

【0009】

好ましくは、R基は飽和又は不飽和、直鎖状又は分枝状で11 ~ 17の炭素原子を有する炭化水素含有鎖である。 40

アシル残基-CORは特に、オクタノイル、デカノイル、ドデカノイル、ミリストイル、ヘキサデカノイル、ステアロイル、パルミトレオイル、オレオイル、リノレオイル又はリノレノイル残基であってよい。

【0010】

式(II)の混合無水物の調製に使用可能なカルボン酸としては、オクタン酸、デカン酸、ドデカン酸、ミリスチン酸、ヘキサデカン酸、ステアリン酸、オレイン酸、リノール酸又はリノレン酸、及びそれらの混合物を挙げることができる。

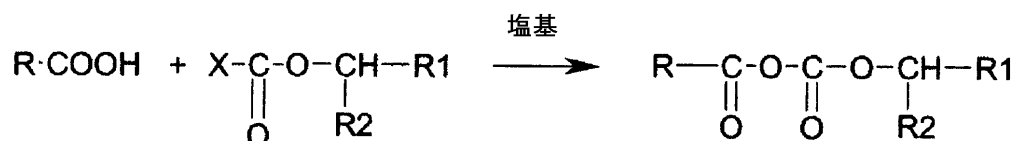
式X-C(O)-O-C(H)R₁R₂のアルキルハロホルマーとしては、特にR₁及び/又はR₂が互いに独立して、飽和又は不飽和、直鎖状又は分枝状で1 ~ 6の炭素原子を有する炭化水素含有基であり、特にR₁及び/又はR₂がメチル又はエチルから選択される化 50

合物、特に化合物 $X-C(O)-O-CH(CH_3)_2$ 、又はイソプロピルハロホルマート類、中でもクロロギ酸イソプロピルが特に使用される。

【0011】

本方法の第1段階の反応式は次のようなものである：

【化3】



10

反応は、反応有機溶媒、例えばテトラヒドロフラン、N-メチルピロリドン、ピリジン、トルエン、及びそれらの混合物、好ましくはトルエン中で実施することができる。

また好ましくは、不活性雰囲気、例えば窒素下で実施することができる。

【0012】

また、カルボン酸を活性化するために塩基を使用することができ、又は対応するカルボキシラートを直接使用することができる；この塩基は、好ましくは、特にトリエチルアミン、ピリジン、4-ジメチルアミノピリジン、トリブチルアミン、N-メチルモルホリン、及びそれらの混合物、好ましくはトリエチルアミンから選択される有機溶媒である。

反応は、 $-25 \sim +40$ 、好ましくは $-10 \sim +10$ の温度、5分～5時間、特に30分～3時間の時間で実施することができる。

20

好ましくは0.3～3当量、さらに好ましくは0.5～1.5当量のカルボン酸と、1当量のハロゲン化物とを反応させる。

【0013】

本方法の第2段階であるエステル化段階において、前記混合無水物をグルコースと反応させる。

この第2段階は、場合によっては、第1段階中に生成した塩を濾過した後に実施してもよい。

この第2段階は、好ましくは第1段階のものと同一有機溶媒であってよい有機溶媒中で実施される。この溶媒は、例えばテトラヒドロフラン、N-メチルピロリドン、ピリジン、トルエン、及びそれらの混合物、好ましくはピリジンとすることができる。

30

混合無水物は、好ましくは反応前に前記有機溶媒に溶解される。

【0014】

好ましくは、グルコースは、予め、ピリジン、N-メチルピロリドン及び/又はジメチルアセトアミド等の溶媒、好ましくはピリジンに溶解される。

好ましくは、0.5～1.5、特に0.9～1.1、さらに好ましくは1当量の混合無水物と、3当量のグルコースとを反応させる。

本発明において好ましくは、過剰のグルコース、例えば少なくとも3当量のグルコースが、第1段階で反応した酸又は酸の混合物に対して使用される。

【0015】

40

本発明の利点の一つは、本方法の第2段階が、周囲温度に近い温度、例えば $10 \sim 40$ 、好ましくは $15 \sim 30$ 、より好ましくは $18 \sim 25$ の温度で実施可能であることである。

反応は1～15時間、特に2～8時間実施することができる。

反応終了後、溶媒を、例えば蒸発、遠心分離又は濾過により、所望の化合物から分離することができる。

得られた生成物を、任意の公知の方法、例えば、水/有機溶媒の混合物と共に、蒸留、シリカゲルカラムにおけるクロマトグラフィー、沈殿及び/又は抽出することにより清浄化することができる。

【0016】

50

このような本発明の方法により、単体又は混合物として、主として6位がO-アシル化された、O-アシル化グルコース誘導体を工業的に調製することができる。特に、本発明の方法に従い、次の化合物：6-O-オクタデカ-9,12-ジエノイル-D-グルコピラノース；6-O-オクタデカ-9-エノイル-D-グルコピラノース；6-O-オクタデカノイル-D-グルコピラノース；6-O-ヘキサデカノイル-D-グルコピラノース；及びそれらの混合物を調製することができる。特に、ビタミンFのグルコースエステルを、この方法により調製することができる。

実際には、ビタミンFは一般的に：

- 75～80重量%のリノール酸、
- 10～15重量%のオレイン酸、
- 4～8重量%のパルミチン酸、
- 0.5～3重量%のステアリン酸、及び
- 0～10重量%の、ラウリン酸、ミリスチン酸、アラキン酸、ベヘン酸、ラウロレイン酸(lauroleic acid)、ミリストレイン酸、パルミトレイン酸及びリノレン酸から選択される一又は複数の他の酸、
(重量%)からなると考えられている。

10

この結果は、本発明を用いると、ビタミンFのエステル化により、反応中に形成される種々の酸の存在に起因して、種々のエステルの混合物からなる生成物を調製可能であることである。

一般的に本発明の方法によれば、グルコースは主として6位、可能であれば3位及び/又は他の位置でエステル化されることが分かった。

20

【実施例】

【0017】

実施例：ビタミンFのグルコースエステルの調製(主として6位がエステル)

窒素により不活性にされた1リットルの反応器に、0.15Mのトルエン溶液(153ml)として、18.7gのクロロギ酸イソプロピルを流し入れた。45mlのトルエンに、38.9gのビタミンFと15.5gのトリエチルアミンの混合物を予め溶解させた溶液を、不活性雰囲気下、0で添加し；混合物を1時間、20で攪拌し、ついで形成した塩を濾過して溶液にした。

2.5リットルの反応器において、100gのD-グルコースを1リットルのピリジンに熱条件で溶解し、先の溶液を不活性雰囲気下、周囲温度(20)でそこに添加した。混合物を20で4時間攪拌した。

30

反応媒体を、真空下、所定の乾燥度になるまで蒸発させて、ピリジンを除去し、得られたペーストを抽出し(水/有機溶媒の混合物)、回収された有機相を乾燥し、濾過して蒸発させた。

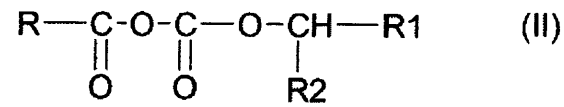
黄色のペーストのビタミンFエステルが47.5g得られ、該エステルは67%の6位のモノエステル(混合物)を含む。

¹H及び¹³C NMRスペクトル、(d₆-DMSO)、200MHzは、予想された構造と一致した。

フロントページの続き

F ターム(参考) 4C057 AA17 AA18 BB02 DD02 HH03 HH06
4H006 AA02 AC48 BB11 BB24 BB25 BC10 BC19 KA53

【要約の続き】



[上式中、R 1 及びR 2 は 1 ～ 2 0 の炭素原子を有する炭化水素含有基である]
の混合無水物を調製し、第 2 段階で、生成した混合無水物をグルコースと反応させる。

【選択図】なし