

①9 RÉPUBLIQUE FRANÇAISE
INSTITUT NATIONAL
DE LA PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE
PARIS

①1 N° de publication :

2 981 069

(à n'utiliser que pour les
commandes de reproduction)

②1 N° d'enregistrement national :

11 59007

⑤1 Int Cl⁸ : C 07 C 45/61 (2013.01), C 07 C 47/575

⑫

DEMANDE DE BREVET D'INVENTION

A1

②2 Date de dépôt : 06.10.11.

③0 Priorité :

④3 Date de mise à la disposition du public de la
demande : 12.04.13 Bulletin 13/15.

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

⑥0 Références à d'autres documents nationaux
apparentés :

⑦1 Demandeur(s) : RHODIA OPERATIONS Société par
actions simplifiée — FR.

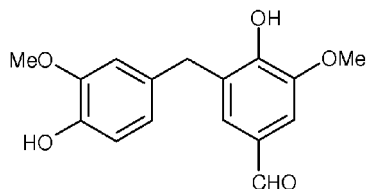
⑦2 Inventeur(s) : GAREL LAURENT, VIBERT
MARTINE, COCHENNEC CORINE et METZ FRAN-
COIS.

⑦3 Titulaire(s) : RHODIA OPERATIONS Société par
actions simplifiée.

⑦4 Mandataire(s) : CABINET LAVOIX Société par actions
simplifiée.

⑤4 PROCÉDE DE PREPARATION D'UN DERIVE DE VANILLINE.

⑤7 La présente invention concerne un procédé de prépa-
ration d'un composé de formule (I) suivante :



(I)

comprenant la réaction de la vanilline et l'alcool vanil-
lique en présence d'une base.

FR 2 981 069 - A1



PROCÉDÉ DE PRÉPARATION D'UN DÉRIVÉ DE VANILLINE

La présente invention a pour objet un procédé de préparation d'un dérivé de vanilline, de type dimère, nommé 3-(4-hydroxy-3-méthoxybenzyl)-4-hydroxy-5-méthoxybenzaldéhyde.

La vanilline est un produit largement utilisé dans de nombreux domaines d'application en tant qu'arôme et/ou parfum.

Ainsi, la vanilline se trouve abondamment consommée dans l'industrie alimentaire et animale mais elle a aussi des applications dans d'autres domaines tels que par exemple, la pharmacie ou la parfumerie.

Les procédés actuellement utilisés pour préparer la vanilline peuvent conduire à des sous-produits à l'état de traces, parmi lesquelles notamment le 3-(4-hydroxy-3-méthoxybenzyl)-4-hydroxy-5-méthoxybenzaldéhyde.

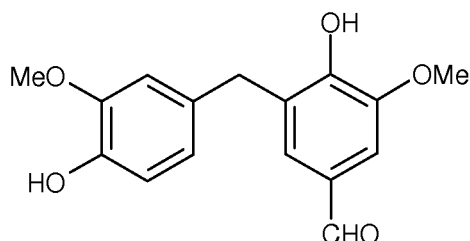
Or, ce sous-produit de formule 3-(4-hydroxy-3-méthoxybenzyl)-4-hydroxy-5-méthoxybenzaldéhyde présente des propriétés sensorielles intéressantes.

Toutefois, il n'existe pas à ce jour de procédé de préparation du 3-(4-hydroxy-3-méthoxybenzyl)-4-hydroxy-5-méthoxybenzaldéhyde en tant que tel avec un rendement satisfaisant.

La présente invention a pour but de fournir un nouveau procédé de préparation du 3-(4-hydroxy-3-méthoxybenzyl)-4-hydroxy-5-méthoxybenzaldéhyde.

La présente invention a pour but de fournir un procédé permettant d'obtenir le 3-(4-hydroxy-3-méthoxybenzyl)-4-hydroxy-5-méthoxybenzaldéhyde avec un rendement satisfaisant.

Ainsi, la présente invention concerne un procédé de préparation d'un composé de formule (I) suivante :

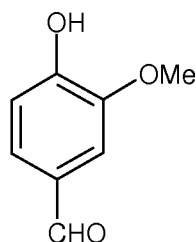


(I)

comprenant la réaction de la vanilline et l'alcool vanillique en présence d'une base.

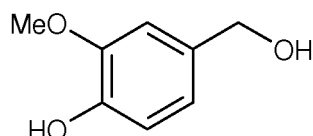
La vanilline ou 4-hydroxy-3-méthoxybenzaldéhyde est une molécule bien connue de l'état de la technique répondant à la formule suivante :

5



L'alcool vanillique ou alcool 4-hydroxy-3-méthoxybenzylique est une molécule bien connue de l'état de la technique répondant à la formule suivante :

10



15

La présente invention est basée sur une réaction d'addition de l'alcool vanillique (VOH) sur la vanilline (VA) en présence d'une base.

Il a été constaté de façon surprenante que la fonction aldéhyde de la vanilline reste inchangée. Dans le cadre du procédé de l'invention, cette fonction ne réagit pas avec la fonction alcool de l'alcool vanillique.

20

Selon un mode de réalisation, la base est choisie dans le groupe constitué par les bases minérales, les bases organiques, les bases hétérogènes minérales et leurs mélanges.

25

A titre de bases organiques, on peut notamment citer les amines tertiaires, par exemple la triméthylamine, la triéthylamine, la tripropylamine, la tributylamine, la N,N-diisopropyléthylamine, la N-méthylmorpholine, la N-éthylmorpholine, la N-propylmorpholine et la 1-méthylpyrrolidone. On peut encore utiliser des bases anioniques azotées, par exemple les sels, notamment alcalins ou alcalino-terreux, d'amines, silylées ou non, ainsi que des silylamines. Les disilylamines salifiées et notamment les sels, en particulier alcalins ou alcalino-terreux, de l'hexaméthylidisilazane (HMDZ) sont également appropriés.

30

A titre de bases hétérogènes minérales, on peut notamment citer en particulier le dioxyde de magnésium MgO_2 .

De préférence, l'étape de réaction du procédé est effectuée en présence d'une base minérale.

35

Selon un mode de réalisation, la base est choisie dans le groupe constitué des hydroxydes de métaux alcalins, des hydroxydes de métaux alcalino-terreux, des bicarbonates de métaux alcalins, des bicarbonates de métaux alcalino-terreux, des

hydrogénocarbonates de métaux alcalins, des hydrogénocarbonates de métaux alcalino-terreux, des phosphates de métaux alcalins, des phosphates de métaux alcalino-terreux, des hydrogénophosphates de métaux alcalins, des hydrogénophosphates de métaux alcalino-terreux, et leurs mélanges.

5 A titre de bases minérales préférées, on peut citer LiOH, CsOH, NaOH, KOH, Na_2CO_3 ou NaHCO_3 . Préférentiellement, on utilise Na_2CO_3 à titre de base.

Selon le procédé de l'invention, l'étape de réaction susmentionnée peut être effectuée en présence d'un solvant.

10 A titre de solvant, on peut citer les solvants aqueux et organiques, et leurs mélanges.

De préférence, le procédé de l'invention est effectué en milieu aqueux : le procédé selon la présente invention est effectué de préférence en présence d'eau à titre de solvant.

15 Dans le cadre du procédé de l'invention, lorsque la base utilisée est une base organique, la réaction est effectuée en présence d'un solvant organique. On choisit un solvant qui soit inerte dans les conditions réactionnelles. Ledit solvant est par exemple choisi parmi les solvants organiques apolaires tels que les hydrocarbures aliphatiques (préférentiellement les alcanes de formule $\text{C}_n\text{H}_{2n+2}$ avec $n = 6$ à 14), les hydrocarbures cycloaliphatiques tel que le cyclohexane, les hydrocarbures aromatiques (préférentiellement le benzène, le toluène, les xylènes, l'éthylbenzène, les diéthylbenzènes, les triméthylbenzènes, le cumène), les hydrocarbures halogénés aliphatiques ou aromatiques, en particulier les hydrocarbures perchlorés (préférentiellement le trichlorométhane, le tétrachlorométhane) et les hydrocarbures partiellement chlorés (tels que dichlorométhane, tétrachloroéthane, 20 monochlorobenzène, les dichlorobenzènes). Ledit solvant organique est encore avantageusement choisi parmi les solvants organiques aprotiques polaires, par exemple le diméthylformamide le diméthylacétamide. Il peut encore être très préférentiellement choisi parmi les solvants protiques polaires tels que les alcools, en particulier l'éthanol.

30 Selon un mode de réalisation, le procédé de l'invention est effectué en milieu biphasique, c'est-à-dire en présence d'eau et d'un solvant organique, préférentiellement d'un solvant organique non soluble. Selon ce mode de réalisation, le rapport entre le volume de solvant organique et le volume d'eau est compris de 0,1 à 10, et de préférence de 0,5 à 1,5.

35 La réaction du procédé de l'invention est effectuée à une température comprise de 0°C à 100°C , de préférence de 30°C à 80°C .

De préférence, dans le cadre de la présente invention, la réaction est effectuée à un pH compris de 7 à 14, de préférence de 8 à 10.

La présente invention concerne également un procédé de préparation tel que défini ci-dessus, dans lequel le rapport entre le nombre de moles de vanilline et le nombre de moles d'alcool vanillique ($[VA/VOH]_{mol}$) est compris de 0,5 à 20, de préférence de 1 à 15, préférentiellement de 2 à 5, et notamment de 3 à 5.

Selon un mode de réalisation avantageux du procédé de l'invention, le rapport entre le nombre de moles de base et la somme du nombre de moles de vanilline et du nombre de moles d'alcool vanillique est compris de 0,1 à 10, de préférence de 0,5 à 6, et préférentiellement de 0,7 à 2. Préférentiellement, ce ratio est voisin de 1 et très préférentiellement égal à 1.

Selon un mode de réalisation, dans le cadre du procédé de l'invention, lorsque la réaction est effectuée en présence d'eau, le rapport entre la masse de vanilline et d'alcool vanillique et la masse d'eau est compris de 0,05 à 0,5, de préférence de 0,1 à 0,3.

Le procédé de l'invention consiste en une réaction entre la vanilline et l'alcool vanillique en présence d'une base. Ces différents réactifs, à savoir la vanilline, l'alcool vanillique et la base peuvent être mis en présence par tout moyen connu de l'homme du métier.

De même, ces réactifs peuvent être introduits dans un ordre quelconque.

Le solvant peut également être introduit dans un ordre quelconque par rapport aux réactifs.

Les réactifs ainsi que le solvant peuvent également être introduits en une fois ou en plusieurs fois, c'est-à-dire de façon fractionnée.

Selon un mode de réalisation, on peut ajouter le solvant, notamment l'eau, à un mélange comprenant la base et la vanilline puis ajouter par la suite l'alcool.

Selon un autre mode de réalisation, on peut ajouter la base en plusieurs fois. Par exemple, on peut ajouter le solvant, notamment l'eau, à un mélange comprenant la base et la vanilline puis ajouter par la suite, de façon simultanée, l'alcool et la base.

A l'issue du procédé de l'invention, on obtient une solution liquide comprenant le 3-(4-hydroxy-3-méthoxybenzyl)-4-hydroxy-5-méthoxybenzaldéhyde.

Ce composé peut ensuite être soumis à des étapes ultérieures classiques de séparation, notamment par distillation.

Le composé obtenu par le procédé de l'invention est avantageusement utilisé dans des compositions alimentaires, c'est-à-dire des compositions destinées à être consommées par l'homme.

Il présente un effet de rondeur en bouche et un tel effet est recherché de manière à pallier le caractère insipide de nombreux produits alimentaires présentant de faibles taux de matières grasses et de sucres. Cet effet de rondeur en bouche procure au consommateur une sensation agréable en bouche, notamment par un caractère crémeux, un caractère de matières grasses du lait et/ou un caractère sucré.

Il peut par exemple être utilisé dans une combinaison d'arômes, en particulier d'arômes alimentaires, comprenant des composés tels que la vanilline ou l'éthylvanilline. Le composé obtenu selon le procédé de l'invention est avantageusement incorporé dans des compositions alimentaires se présentant sous forme liquide, notamment les boissons, le lait et les soupes, sous forme semi-solide ou solide, notamment les yaourts, les margarines, les desserts instantanés et les crèmes glacées, les biscuits et gâteaux, la confiserie et la chocolaterie.

Ainsi, le 3-(4-hydroxy-3-méthoxybenzyl)-4-hydroxy-5-méthoxybenzaldéhyde est avantageusement utilisé pour conférer ou renforcer certaines sensations de goût.

On donne ci-après des exemples illustrant la présente invention, sans caractère limitatif.

EXEMPLES

Dans les exemples, les pourcentages mentionnés sont exprimés en poids.

Les réactifs utilisés, à savoir la vanilline, l'alcool vanillique et le carbonate de sodium Na_2CO_3 sont introduits de façon simultanée.

Les réactions sont effectuées en présence d'eau.

Les tableaux ci-dessous indiquent les conditions opératoires mises en œuvre ainsi que les quantités des différents réactifs engagées.

	VA (mmol)	VOH (mmol)	ratio molaire VA/VOH	base Na ₂ CO ₃ (mmol)	T (°C)	base (mmol) / VA + VOH (mmol)	1 (mmol)
Ex.1	6,71	5,19	1,29	12,29	35	1,03	0,89
Ex.2	12,10	5,10	2,37	17,08	40	0,99	1,19

	VA (g)	VOH (g)	eau (g)	VA (g) + VOH (g) / eau (g)	TT VA (%)	TT VOH (%)	RT 1 (%)
Ex.1	1,02	0,8	20,39	0,09	20	89	66
Ex.2	1,84	0,78	21,00	0,12	13	62	76

VA : vanilline

VOH : alcool vanillique

5

1 : 3-(4-hydroxy-3-méthoxybenzyl)-4-hydroxy-5-méthoxybenzaldéhyde

TT : taux de transformation (représente la quantité de réactif transformé par rapport à la quantité de réactif introduit)

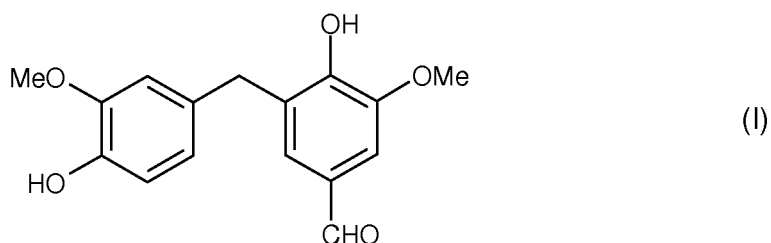
RT : rendement (rapport entre le nombre de moles de composé 1 obtenu et le nombre de moles de vanilline transformée)

10

Ainsi, le procédé de l'invention permet d'obtenir le composé 3-(4-hydroxy-3-méthoxybenzyl)-4-hydroxy-5-méthoxybenzaldéhyde avec un rendement très satisfaisant.

REVENDICATIONS

1. Procédé de préparation d'un composé de formule (I) suivante :



comprenant la réaction de la vanilline et l'alcool vanillique en présence d'une base.

2. Procédé selon la revendication 1, dans lequel la base est choisie dans le groupe constitué des bases minérales, des bases organiques, des bases hétérogènes minérales et de leurs mélanges.
- 15

3. Procédé selon la revendication 2, dans lequel la base est choisie dans le groupe constitué des hydroxydes de métaux alcalins, des hydroxydes de métaux alcalino-terreux, des bicarbonates de métaux alcalins, des bicarbonates de métaux alcalino-terreux, des hydrogencarbonates de métaux alcalins, des hydrogencarbonates de métaux alcalino-terreux, des phosphates de métaux alcalins, des phosphates de métaux alcalino-terreux, des hydrogénophosphates de métaux alcalins, des hydrogénophosphates de métaux alcalino-terreux, et de leurs mélanges.

20

25

4. Procédé selon l'une quelconque des revendications 1 à 3, dans lequel la réaction est effectuée en présence d'un solvant.

5. Procédé selon la revendication 4, dans lequel le solvant est choisi parmi les solvants aqueux et organiques, et leurs mélanges.

30

6. Procédé selon la revendication 4 ou la revendication 5, dans lequel le solvant est l'eau.

35

7. Procédé selon l'une quelconque des revendications 1 à 6, dans lequel la réaction est effectuée à une température comprise de 0°C à 100°C.

5 8. Procédé selon l'une quelconque des revendications 1 à 7, dans lequel la réaction est effectuée à un pH compris de 7 à 14.

10 9. Procédé selon l'une quelconque des revendications 1 à 8, dans lequel le rapport entre le nombre de moles de vanilline et le nombre de moles d'alcool vanillique est compris de 0,5 à 20.

10 10. Procédé selon l'une quelconque des revendications 1 à 9, dans lequel le rapport entre le nombre de moles de base et la somme du nombre de moles de vanilline et du nombre de moles d'alcool vanillique est compris de 0,1 à 10.

15 11. Procédé selon l'une quelconque des revendications 6 à 10, dans lequel le rapport entre la masse de vanilline et d'alcool vanillique et la masse d'eau est compris de 0,05 à 0,5.



**RAPPORT DE RECHERCHE
PRÉLIMINAIRE**

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

N° d'enregistrement
national

FA 755717
FR 1159007

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	Hui Xu ET AL: "Reactivity of Lignin Diphenylmethane Model Dimers 1. Nitrobenzene Oxidation", Holzforschung, 1 janvier 1998 (1998-01-01), pages 51-56, XP55026616, Extrait de l'Internet: URL:http://www.degruyter.com/view/j/hfsg.1 998.52.issue-1/hfsg.1998.52.1.51/hfsg.1998 .52.1.51.xml?format=INT [extrait le 2012-05-09] * page 52; composé 7 * * page 53; figure 4 *	1-11	C07C45/61 C07C47/575
A	BERND SCHWARZ ET AL: "Identification of Novel Orosensory Active Molecules in Cured Vanilla Beans (Vanilla planifolia)", JOURNAL OF AGRICULTURAL AND FOOD CHEMISTRY, vol. 57, no. 9, 13 mai 2009 (2009-05-13), pages 3729-3737, XP55026540, ISSN: 0021-8561, DOI: 10.1021/jf900086m * figure 3; composé 8 *	1-11	DOMAINES TECHNIQUES RECHERCHÉS (IPC) C07C
A	WO 96/37452 A1 (RHONE POULENC CHIMIE [FR]; MOREAU CLAUDE [FR]; RAZIGADE TROUSSELIÉ SY) 28 novembre 1996 (1996-11-28) * page 21; exemple 17 *	1-11	
Date d'achèvement de la recherche		Examineur	
16 mai 2012		Bedel, Christian	
CATÉGORIE DES DOCUMENTS CITÉS		T : théorie ou principe à la base de l'invention	
X : particulièrement pertinent à lui seul		E : document de brevet bénéficiant d'une date antérieure	
Y : particulièrement pertinent en combinaison avec un autre document de la même catégorie		à la date de dépôt et qui n'a été publié qu'à cette date de dépôt ou qu'à une date postérieure.	
A : arrière-plan technologique		D : cité dans la demande	
O : divulgation non-écrite		L : cité pour d'autres raisons	
P : document intercalaire		& : membre de la même famille, document correspondant	

**ANNEXE AU RAPPORT DE RECHERCHE PRÉLIMINAIRE
RELATIF A LA DEMANDE DE BREVET FRANÇAIS NO. FR 1159007 FA 755717**

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 **16-05-2012**

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
WO 9637452	A1	28-11-1996	CN 1152300 A 18-06-1997
			DE 69622343 D1 22-08-2002
			DE 69622343 T2 23-01-2003
			EP 0773918 A1 21-05-1997
			ES 2176460 T3 01-12-2002
			FR 2734564 A1 29-11-1996
			JP 3825474 B2 27-09-2006
			JP H10503528 A 31-03-1998
			NO 964257 A 21-01-1997
			RU 2169135 C2 20-06-2001
			US 5811587 A 22-09-1998
			WO 9637452 A1 28-11-1996
