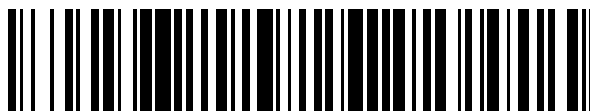


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 486 015**

51 Int. Cl.:

C07H 1/00 (2006.01)

C07H 7/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **06.11.2009 E 09749118 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **30.04.2014 EP 2350108**

54 Título: **Compuestos C-glicósidos y procedimientos de preparación de compuestos C-glicósidos**

30 Prioridad:

07.11.2008 FR 0857576

26.11.2008 FR 0858024

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

14.08.2014

73 Titular/es:

**ECOLE NATIONALE SUPERIEURE DE CHIMIE DE
RENNES (50.0%)**

263 Avenue du Général Leclerc

35700 Rennes Cedex, FR y

ARMOR PROTEINES (50.0%)

72 Inventor/es:

BENVEGNU, THIERRY;

LEMIEGRE, LOÏC y

RANOUX, ADELINE

74 Agente/Representante:

DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto

ES 2 486 015 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Compuestos C-glicósidos y procedimientos de preparación de compuestos C-glicósidos

5 El campo de la invención es el de la síntesis de compuestos C-glicósidos. Tales compuestos se utilizan principalmente para la realización de composiciones que presentan propiedades tensioactivas y para la realización de composiciones cosméticas.

Más precisamente, la invención se refiere a dichos compuestos C-glicósidos así como a diferentes procedimientos de preparación de dichos compuestos.

10 La industria de productos químicos está investigando compuestos respetuosos con el medio ambiente, principalmente que sean biodegradables y eco-compatibles, así como procedimientos de síntesis de tales compuestos que respondan mejor a las disposiciones legales y reglamentarias en materia de ecología.

Así, los compuestos tensioactivos a base de azúcar presentan muchas ventajas. En particular, son renovables, biodegradables, de baja toxicidad y aportan propiedades originales principalmente con respecto a los sustratos de origen petroquímico. Entre estas propiedades originales, se pueden citar un potencial de irritación de la piel muy bajo y propiedades cristalinas líquidas que aportan propiedades sensoriales buscadas en cosmética.

15 Se han desarrollado compuestos a base de azúcar, tales como los alquilpoliglucósidos (APG), los ésteres de sorbitán y los ésteres de azúcar. Incluso cuando estos compuestos presentan un interés evidente para muchas aplicaciones, la búsqueda de nuevas moléculas a base de azúcar sigue siendo un campo de investigación indispensable para mejorar la eficacia de los tensioactivos.

20 Se conoce la síntesis de tensioactivos a partir de azúcares por medio de esterificación, eterificación, glicosilación o por síntesis enzimática. Algunos de estos procedimientos se basan en la utilización de disolventes orgánicos y por lo tanto no responden totalmente al concepto de química respetuosa con el medio ambiente.

25 En la solicitud internacional WO 02/051828 se ha descrito otra vía que consiste en la síntesis de derivados C-glicósidos como una nueva familia de tensioactivos. Estos compuestos comprenden un grupo metileno (C-glicósido) en el lugar del átomo de oxígeno anomérico (O-glicósido). La sola sustitución de un átomo de oxígeno anomérico por un átomo de carbono C-anomérico puede producir modificaciones de las propiedades físico-químicas, en particular el valor de la CMC (concentración micelar crítica), la tensión interfacial, la hidrosolubilidad, el balance hidrófilo/lipófilo, la hidratación y las propiedades cristalinas líquidas, entre otras. Un inconveniente de algunos procedimientos de síntesis propuestos en la solicitud WO 02/051828 se refiere a la utilización de co-disolventes orgánicos, lo que no es suficientemente respetuoso con el medio ambiente.

30 Por lo tanto, existe la necesidad de disponer de nuevos compuestos tensioactivos que tengan la eficacia y la tolerancia mejoradas.

También existe la necesidad de disponer de compuestos tensioactivos que respondan a las normas medioambientales tales como la biodegradabilidad y la eco-compatibilidad.

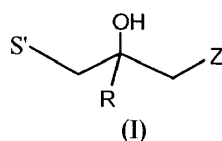
35 Existe también la necesidad de disponer de nuevos compuestos C-glicósidos que tengan un campo de aplicación grande.

Existe también la necesidad de disponer de nuevos procedimientos de preparación de compuestos C-glicósidos que sean más respetuosos con el medio ambiente.

La invención pretende responder a todas o parte de estas necesidades.

Compuestos C-glicósidos de tipo alcoholes terciarios

40 La invención tiene como objetivo, según el primero de sus aspectos, compuestos C-glicósidos que presentan la siguiente fórmula (I):



en la que :

45 S' representa un radical monosacárido o polisacárido que presenta hasta 20 unidades de azúcar, en forma de piranosa y/o furanosa y de serie L y/o D;

el enlace S'-CH₂C(OH) representa un enlace de naturaleza C-anomérica;

R representa un radical alquilo lineal o ramificado, que puede presentar una o varias insaturaciones, y que comprende de 1 a 30 átomos de carbono, y

Z representa un radical etilenilo $\text{CH}=\text{CR}_1(\text{R}_2)$ o acetilenilo $\text{C}=\text{CR}_3$ tales que R_1 , R_2 y R_3 representan independientemente un hidrógeno o un radical alquilo lineal o ramificado, que puede presentar una o varias insaturaciones y que comprende 1 a 30 átomos de carbono.

Los nuevos compuestos C-glicósidos de tipo alcohol terciario de fórmula (1) presentan una gran estabilidad química y/o enzimática, compatible con un amplio ámbito de aplicaciones.

Principalmente, en relación con derivados O-glicósidos análogos o a ésteres o éteres análogos derivados de azúcares, los derivados C-glicósidos según la invención son susceptibles de presentar propiedades ventajosas. En particular, su poder de solubilización es susceptible de ser más eficaz y/o más específico en función de los sustratos. Su poder hidrótopo o su poder de estabilizar formulaciones (punto de turbidez) también es susceptible de ser mejor. Sus propiedades sensoriales pueden ser originales, lo que confiere a las composiciones cosméticas principalmente un toque rico, sedoso y no graso.

Teniendo en cuenta la presencia de insaturaciones en el radical Z y/o la presencia de un alcohol terciario, los compuestos según la invención son susceptibles de presentar propiedades físico-químicas diferentes de las de la técnica anterior.

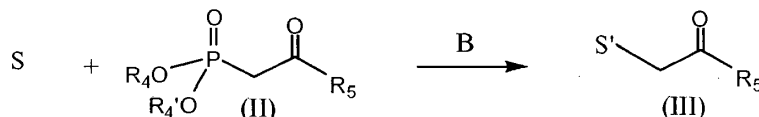
Preferentemente, dicho radical S' se elige entre el grupo constituido por los radicales: glucosilo, galactosilo, manosilo, xilosilo, lactosilo, N-acetil-glucosaminosilo y N-acetilgalactosaminosilo.

Preferentemente, dicho radical S' se elige ventajosamente entre el grupo constituido por los radicales: lactosilo, glucosilo y xilosilo.

También de forma preferente, Z representa un radical $\text{CH}=\text{CH}_2$.

Procedimiento A: Procedimiento de preparación de compuestos C-glicósidos de fórmula (III)

La invención tiene también como objetivo, independientemente o en combinación con lo anterior, un procedimiento de preparación de compuestos C-glicósidos de fórmula (III) que incluye una etapa que consiste en hacer reaccionar en un disolvente acuoso o en ausencia de disolvente y en presencia de una base orgánica o mineral B, un azúcar S con un fosfonato de fórmula (II), según el siguiente esquema de reacción:



en el que:

S representa un monosacárido o un polisacárido que presenta hasta 20 unidades de azúcar, en forma de piranosa y/o furanosa y de serie L y/o D, presentando dicho mono- o polisacárido al menos una función hidroxilo libre;

S' representa un radical monosacárido o polisacárido que presenta hasta 20 unidades de azúcar, en forma de piranosa y/o furanosa y de serie L y/o D derivado de dicho monosacárido o polisacárido S;

el enlace S'- $\text{CH}_2\text{C}(\text{O})$ representa un enlace de naturaleza C-anomérica;

R_4 y R_4' representan independientemente un radical alquilo lineal o ramificado que comprende de 1 a 6 átomos de carbono,

R_5 representa un radical R, O-R, S-R o NH-R donde R representa un radical alquilo lineal o ramificado, que puede presentar una o varias insaturaciones y que comprende de 1 a 30 átomos de carbono.

Se observará que en el marco de la presente descripción los monosacáridos o polisacáridos S utilizados, aparte de una función hidroxilo libre, podrían presentar también una o varias funciones hidroxilo protegidas o no y/o una o varias funciones amina protegidas o no.

Según una variante, B es preferentemente una base mineral.

S se puede elegir entre el grupo constituido por: la glucosa, la galactosa, la manosa, la xilosa, la lactosa, la N-acetil-glucosamina y la N-acetil-galactosamina y los polisacáridos constituidos por unidades de azúcar elegidas entre éstos.

S puede comprender en particular lactosa y/o glucosa y/o xilosa.

Según una variante, R4 y R4' en particular pueden representar cada uno un radical metilo CH₃.

El procedimiento según la invención permite introducir una sola cadena en posición anomérica sin producir oligomerización del azúcar.

Variante A1 en presencia de un disolvente acuoso

5 El procedimiento A1 puede realizarse, según una variante A1, en un disolvente acuoso, principalmente agua.

En este caso, el procedimiento puede incluir etapas que consisten principalmente, en el siguiente orden, en

disolver un equivalente de dicho monosacárido o polisacárido S en una cantidad de agua suficiente;

10 añadir entre 1 y 5 equivalentes de dicho fosfonato de fórmula (II) y entre 1 y 10 equivalentes de dicha base (B), a una temperatura comprendida entre 25°C y 100°C, con una duración comprendida entre 3 horas y 30 horas;

neutralizar el medio de reacción con un ácido mineral u orgánico o mediante el paso por una resina ácida;

concentrar y luego co-evaporar con un disolvente orgánico elegido entre el grupo constituido por etanol, metanol, tolueno y/o isopropanol;

o secar;

15 o liofilizar.

El procedimiento puede incluir además una etapa que consiste en purificar la mezcla de reacción obtenida por cromatografía o por cristalización.

Variante A2 sin disolvente

En otro modo de realización del procedimiento, el procedimiento se realiza en ausencia de disolvente.

20 En este caso, el procedimiento puede incluir la siguiente etapa:

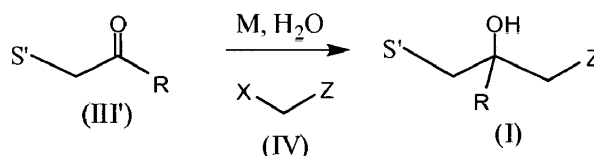
disolver un equivalente de dicho monosacárido o polisacárido (S) y entre 1 y 10 equivalentes de la base (B) en 3 a 25 equivalentes del fosfonato de fórmula (II) a una temperatura comprendida entre 25°C y 100°C, principalmente entre 50 y 70°C, con una duración comprendida entre 3 horas y 30 horas, principalmente entre 20 horas y 25 horas.

25 El procedimiento, además, puede incluir una etapa consistente en destilar la mezcla de reacción obtenida, pudiendo entonces el fosfonato recuperado ser reciclado y utilizado en una nueva reacción.

El procedimiento puede además incluir una etapa que consiste en purificar el producto obtenido por cromatografía y/o por cristalización.

30 **Procedimiento B: procedimiento de preparación de compuestos C-glicósidos de fórmula (I) a partir de compuestos C-glicósidos de fórmula (III')**

La invención también tiene como objetivo, según otro de sus aspectos, un procedimiento de preparación de derivados C-glicósidos de tipo alcohol terciario de fórmula (I) que incluye una etapa que consiste en hacer reaccionar un compuesto C-glicósido de fórmula (III') en un disolvente acuoso y en presencia de un metal, con un compuesto halogenado de fórmula (IV) según el esquema de reacción siguiente:



35 en el que:

S' representa un radical monosacárido o polisacárido que presenta hasta 20 unidades de azúcar, en forma de piranosa y/o furanosa y de serie L y/o D derivado de dicho monosacárido o polisacárido S;

el enlace S'-CH₂C(O) representa un enlace de naturaleza C-anomérica;

40 R representa un radical alquilo lineal o ramificado, que puede presentar una o varias insaturaciones, y que comprende de 1 a 30 átomos de carbono; y

Z representa un radical etilenilo $\text{CH}=\text{CR}_1(\text{R}_2)$ o acetilenilo $\text{C}\equiv\text{CR}_3$ tales que R_1 , R_2 y R_3 representan independientemente un hidrógeno o un radical alquilo lineal o ramificado, que puede presentar una o varias insaturaciones y que comprenden 1 a 30 átomos de carbono;

M representa un metal elegido entre el indio, el zinc o el magnesio.

5 El procedimiento puede también incluir las etapas que consisten, principalmente en el siguiente orden, en:

disolver un equivalente de dicho compuesto C-glicósido de fórmula (III') en una cantidad suficiente de agua;

añadir entre 1 y 4 equivalentes de dicho compuesto halogenado de fórmula (IV) y entre 1 y 4 equivalentes de metal (M), a una temperatura comprendida entre 20°C y 40°C , con una duración comprendida entre 3 y 30 horas; y

10 co-evaporar la fase acuosa con un disolvente orgánico elegido entre el grupo constituido por etanol, metanol, tolueno y/o isopropanol;

o secar;

o liofilizar.

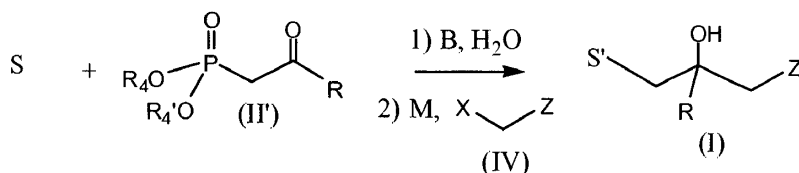
15 El procedimiento puede además incluir una etapa que consiste en lavar la mezcla de reacción con un disolvente orgánico tal como el diclorometano o en centrifugar con eliminación del depósito, después de la etapa de disolución.

El procedimiento puede incluir una etapa que consiste en purificar la mezcla de reacción obtenida por cromatografía y/o por cristalización.

20 El procedimiento puede llevar a la obtención de una mezcla compuesta en porcentaje en masa con relación a la totalidad de la mezcla, de 0 a 30% de compuesto C-glicósido de fórmula (III') y de 50 a 100% de derivados C-glicósidos de fórmula (I).

Procedimiento C: procedimiento de preparación de compuestos C-glicósidos de fórmula (I) a partir de azúcar S

25 La invención tiene también como objetivo, según otro de sus aspectos, un procedimiento de preparación de derivados C-glicósidos de tipo alcoholes terciarios de fórmula (I) que consiste en hacer reaccionar un azúcar S con un fosfonato de fórmula (II') en presencia de disolvente acuoso, de un metal M, en presencia de una base B orgánica o mineral, principalmente mineral, y un compuesto halogenado de fórmula (IV), según el esquema de reacción siguiente:



en el que:

30 S representa un monosacárido o un polisacárido que presenta hasta 20 unidades de azúcar, en forma de piranosa y/o furanosa y de serie L y/o D, presentando dicho mono- o polisacárido al menos una función hidroxilo libre;

S' representa un radical monosacarídico o polisacarídico que presenta hasta 20 unidades de azúcar, en forma de piranosa y/o furanosa y de serie L y/o D derivado de dicho monosacárido o polisacárido S;

35 el enlace $\text{S}'-\text{CH}_2\text{C}(\text{OH})$ representa un enlace de naturaleza C-anomérica;

R_4 y R_4' representan independientemente un radical alquilo lineal o ramificado que comprende de 1 a 6 átomos de carbono;

R representa un radical alquilo lineal o ramificado, que puede presentar una o varias insaturaciones, y que comprende de 1 a 30 átomos de carbono, y

40 X representa un halógeno;

Z representa una función etilenilo $\text{CH}=\text{CR}_1(\text{R}_2)$ o acetilenilo $\text{C}\equiv\text{CR}_3$ tal que R_1 , R_2 y R_3 representan independientemente un hidrógeno o un radical alquilo lineal o ramificado, que puede presentar una o varias insaturaciones y que comprende 1 a 30 átomos de carbono; y

M representa un metal elegido entre el indio, el zinc o el magnesio.

El procedimiento según la invención puede incluir las siguientes etapas:

disolver un equivalente de dicho monosacárido o polisacárido S en una cantidad de agua suficiente;

5 añadir entre 1 y 5 equivalentes, principalmente entre 2 y 3 equivalentes de fosfonato de fórmula (II') y entre 1 y 10 equivalentes, principalmente entre 3 y 6 equivalentes de base B, a una temperatura comprendida entre 25 y 100°C, principalmente entre 50 y 70°C, con una duración comprendida entre 3 horas y 30 horas, preferentemente entre 20 horas y 25 horas;

10 añadir entre 1 y 4 equivalentes de dicho compuesto halogenado de fórmula (IV) y entre 1 y 4 equivalentes de metal (M), a una temperatura comprendida entre 20°C y 40°C, con una duración comprendida entre 3 horas y 30 horas; y

co-evaporar la fase acuosa con un disolvente orgánico elegido entre el grupo constituido por etanol, metanol, tolueno y/o isopropanol;

o secar;

o liofilizar, preferentemente en liofilizar directamente.

15 El procedimiento puede además incluir, después de la etapa de adición, una etapa que consiste en lavar la mezcla de reacción con un disolvente orgánico, principalmente el diclorometano o en centrifugarlo con eliminación del depósito.

Finalmente, el procedimiento puede incluir una etapa que consiste en purificar el producto de reacción obtenido por cromatografía y/o por cristalización.

20 El procedimiento puede llevar a la obtención de una mezcla compuesta en porcentaje en masa con respecto a la totalidad de la mezcla, de 0 a 20% de azúcar S, de 0 a 30% de compuesto C-glicósido de fórmula (III') y de 50 a 100% de derivado C-glicósido de fórmula (I).

25 Según un aspecto de la invención, el sacárido S utilizado en el marco del procedimiento según la presente invención será utilizado en forma de zumo de lactosa. Dicho zumo de lactosa podría proceder, por ejemplo, de la industria lechera.

Utilizaciones

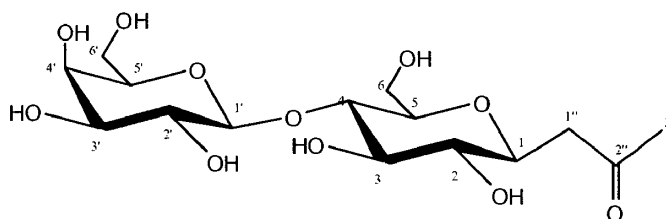
30 Los compuestos C-glicósidos de fórmula (III) y los compuestos C-glicósidos de fórmula (I) obtenidos mediante los procedimientos A, B y C descritos anteriormente son susceptibles de presentar principalmente propiedades hidrótopas, solubilizantes, detergentes o emulsionantes y también pueden ser utilizados en formulaciones para aplicaciones en detergencia, en cosmética, en farmacia, y en tintas y pinturas, entre otros.

La invención se comprenderá mejor por referencia a la siguiente descripción de diferentes ejemplos de realización de la misma

Ejemplos

Ejemplo 1: Procedimiento A1 en agua: Síntesis de la 1-(C-lactosil)-propan-2-ona:

35 Se disuelven 1 mmol de lactosa y 9 mmoles de K₂CO₃ (9 eq.) en 2 mL de agua calentada a 65°C. Se añaden 3 mmoles de dimetil-2-oxopropilfosfonato (3 eq.). La mezcla de reacción se deja con agitación aproximadamente 24 horas a 65°C, luego se neutraliza por adición de una disolución de ácido clorhídrico al 5%. Después de liofilización, la purificación en columna de cromatografía sobre gel de sílice (eluyente: AcOEt/MeOH/H₂O: 15/4/1) permite aislar el producto en forma de un sólido blanco con un rendimiento del 67% (mezcla β/α : 90/10).



40 **RMN:** Producto mayoritario 1''-(β-C-lactosil)-propan-2''-ona:

¹H (D₂O) (400 MHz): δ (ppm): 2,23 (s, 3H, H-3''), 2,68 (d, 1H, J = 9,52 Hz, J = 17,04 Hz, H-1''b), 2,99 (d, 1H, J = 2,88 Hz, J = 17,04 Hz, H-1''a), 3,24 (t, 1H, J = 9,28 Hz, H-2), 3,51 (dd, 1H, H-5'), 3,52 (dd, 1H, H-2'), 3,59 (dd, 1H, H-6'b),

3,62 (dd, 1H, H-3), 3,67 (td, 1H, H-5), 3,70 (dd, 1H, H-6'a), 3,73 (dd, 1H, H-4), 3,74 (dd, 1H, H-6b), 3,75 (dd, 1H, H-3'), 3,78 (td, 1H, H-1), 3,85 (dd, 1H, H-4'), 3,88 (dd, 1H, H-6a), 4,39 (d, 1H, $J = 7,72$ Hz, H-1')

$^{13}\text{C}(\text{D}_2\text{O})$ (100 MHz): δ (ppm): 30,14 (C-3''), 45,93 (C-1''), 60,35 (C-6), 61,35 (C-6'), 68,85 (C-4'), 71,26 (C-2'), 72,81 (C-4), 73,06 (C-2), 75,35 (C-1), 75,65 (C-3'), 76,06 (C-3), 78,66 (C-5'), 78,68 (C-5), 103,21 (C-1'), 213,61 (C-2'')

5 $[\alpha]_D = +4,14^\circ$ (c=1, MeOH)

Espectroscopía infrarroja: (KBr) ν (cm^{-1}): 980-122 a (C-C, elongación C-O), 1705 (C=O), 1945 (C-H), 3050-3600 (elongación O-H)

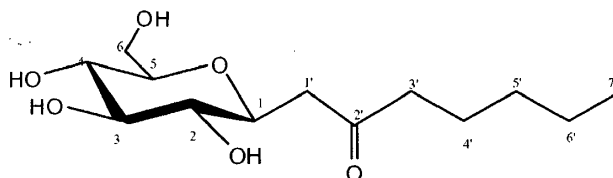
Espectrometría de masas:

$[\text{M}+\text{Na}]^+$: m/z teórico = 405,13728; medida = 405,1373

10 $[\text{M}+\text{K}]^+$: m/z teórica = 421,11122; medida = 421,1127

Ejemplo 2: Procedimiento A2 sin disolvente Síntesis de la 1-(C-glucosil)-heptan-2-ona:

15 Se disuelven 1 mmol de glucosa y 3 mmoles de K_2CO_3 (3 eq.) en 15 mmoles de dimetil-2-oxoheptilfosfonato (15 eq.) calentado a 65°C . La mezcla de reacción se deja con agitación aproximadamente 24 horas a 65°C . El fosfonato restante se destila a continuación y se puede reciclar (70% del fosfonato empleado). Se obtiene entonces una mezcla que contiene el producto con residuos de fosfonatos y de lactosa. Una purificación en columna de cromatografía sobre gel de sílice (eluyente: AcOEt/MeOH/ H_2O : 15/4/1) permite aislar el producto en forma de un sólido amarillo con un rendimiento del 45% (mezcla β/α : 70/30).



RMN: Producto mayoritario 1'-(β -C-glucosil)-heptan-2'-ona:

20 ^1H (CD_3OCD_3) (400 MHz): δ (ppm): 0,90 (3H, t, $J = 7,2$ Hz, H-7'), 1,29 (4H, m, H-5', H-6'), 1,51 (2H, q, $J = 7,2$ Hz, H-4'), 2,49 (3H, m, H-3', H-1'a), 2,80 (1H, dd, $J = 15,6, 2,8$ Hz, H-1'b), 3,08 (1H, t, $J = 8,8$ Hz, H-2), 3,23 (1H, ddd, $J = 9,2, 5,2, 2,8$ Hz, H-5), 3,33 (1H, t, $J = 8,6$ Hz, H-4), 3,36 (1H, t, $J = 8,6$ Hz, H-3), 3,59 (1H, dd, $J = 11,0, 5,2$ Hz, H-6a), 3,68 (1H, td, $J = 9,6, 3,2$ Hz, H-1), 3,70 (1H, d, $J = 10,8$ Hz, H-6b)

25 ^{13}C (CD_3OCD_3) (100 MHz): δ (ppm): 14,99 (C-7'), 23,92 (C-6'), 24,60 (C-5'), 32,82 (C-4'), 44,34 (C-3'), 47,03 (C-1'), 63,79 (C-6), 72,74 (C-4), 75,69 (C-2), 77,75 (C-1), 80,38 (C-3), 81,82 (C-5), 209,73 (C-2')

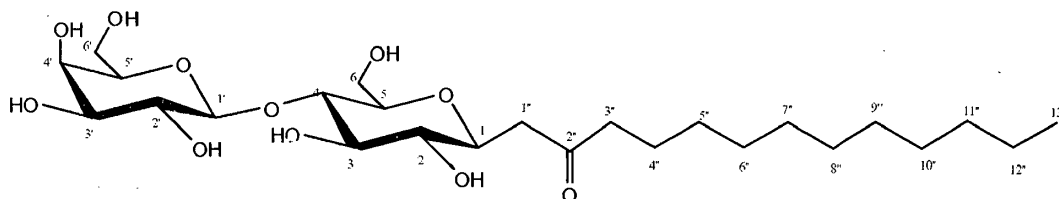
$[\alpha]_D = -15,9^\circ$ (c=1, MeOH)

Espectrometría de masas:

$[\text{M}+\text{Na}]^+$: m/z teórico = 299,14706; medida = 299,1474

Ejemplo 3: Procedimiento A2 sin disolvente: Síntesis de la 1-(C-lactosil)-tridecan-2-ona:

30 Se disuelven 1 mmol de lactosa y 3 mmoles de K_2CO_3 (3 eq.) en 15 mmoles de dimetil-2-oxotridecilfosfonato (15 eq.) calentado a 75°C . La mezcla de reacción se reciclar deja con agitación aproximadamente 24 horas a 75°C . El fosfonato restante se destila a continuación y se puede reciclar (60% del fosfonato empleado). Se obtiene entonces una mezcla que contiene el producto con residuos de fosfonatos y de lactosa. Una purificación en columna de cromatografía sobre gel de sílice (eluyente: AcOEt) permite aislar el producto en forma de un sólido blanco con un rendimiento del 50% (mezcla β/α : 55/45).



RMN: Producto mayoritario 1''-(β-C-lactosil)-tridecan-2''-ona:

¹H (CD₃OCD₃) (400 MHz): δ (ppm): 0,90 (3H, t, J = 6,8 Hz, H-13''), 1,20 (16H, m), 1,45 (2H, m, H-4''), 2,42 (2H, t, J = 5,6 Hz, H-3''), 2,51 (1H, dd, J = 16, 9,2 Hz, H-1''a), 2,77 (1H, t, J = 16, 2,8 Hz, H-1''b), 3,06 (1H, t, J = 9,6 Hz, H-2''), 3,47-3,73 (12H, m), 4,25 (1H, d, J = 7,2 Hz, H-1')

5 ¹³C (CD₃OCD₃) (100 MHz): δ (ppm): 13,83 (C-13''), 22,89 (C-12''), 23,54 (C-4''), 28-32 (C5''-C11''), 42,76 (C-3''), 44,91 (C-1''), 61,05 y 61,48 (C-6 y C-6'), 68,83, 70,97, 71,11, 72,05, 73,23, 75,61, 76,19, 78,63, 79,32, 103,74 (C-1'), 21216 (C-2'')

Espectrometría de masas:

[M+Na]⁺: m/z teórico = 545,29378; medida = 545,2941

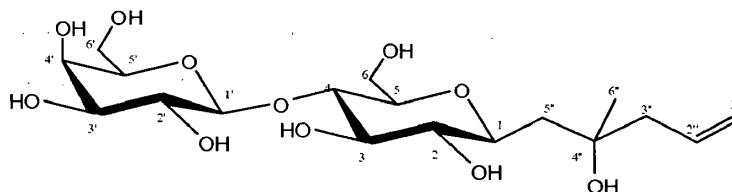
10 Ejemplo 4: Procedimiento B:

1 mmol de la 1-(C-lactosil)-propan-2-ona obtenida según el ejemplo 1 se disuelve en 2 mL de agua, luego se añaden 1,5 mmoles (1,5 eq.) de bromuro de alilo y 1,4 mmoles (1,4 eq.) de indio en polvo. La mezcla se agita a temperatura ambiente durante 24 horas.

Entonces son posibles dos tratamientos:

15 1) Se efectúa un lavado con CH₂Cl₂ (4*7 mL). La fase acuosa se concentra en evaporador rotativo y luego se deja en el liofilizador. Se realiza a continuación una columna de cromatografía sobre gel de sílice (Eluyente: AcOEt/MeOH/H₂O = 15/4/1) y se obtiene el producto en forma de un sólido blanco con un rendimiento del 85% (mezcla β/α: 90/10).

20 2) Se centrifuga la mezcla de reacción. Después de eliminar el depósito, se liofiliza la fase acuosa. Se obtiene entonces una mezcla con la siguiente composición: 15% 3-(C-lactosil)-2-propanona, 85% 5-(C-lactosil)-4-metilpent-1-en-4-ol.



RMN: Producto mayoritario: 5''-(β-C-lactosil)-4''-metilpent-1''-en-4''-ol (diastereoisómeros 1 y 2)

25 ¹H (CD₃OD) (400 MHz): δ (ppm): 1,27 (s/s, 3H, H-6''1 y 2), 1,59 (dd, 1H, Jgem = 14,8 Hz, J = 9,28 Hz, H-5''), 1,98 (dd, 1H, Jgem = 13,5 Hz, J = 9,96 Hz, H-5''a), 3,08 (t, 1H, J = 9,28 Hz, H-2), 2,25 (m, 2H, H-3'' a y b), 3,26-3,38 (m, 2H), 3,43-3,60 (m, 4H), 3,66-3,88 (m, 3H), 4,32 (d/d, 1H, J = 7,72 Hz, H-1'1' y H-1'2'), 5,04 (m, 2H, J = 14,84 Hz, H-1''a/b1 y H-1''a2/b2), 5,86 (m, 1H, J = 7,76 Hz, H-2''1 y H-2''2)

30 ¹³C (CD₂OD) (100 MHz): δ (ppm): 26,34 (C-6''), 42,57 (C-5''2), 43,14 (C-5''1), 47,44 (C-3''), 61,00 (C-6), 61,68 (C-6'), 69,33 (C-4'), 71,52 (C-2'), 73,73 (C-4), 74,40 (C-2), 76,91 (C-3'), 77,01 (C-1), 79,04 (C-3), 80,07 (C-5'), 80,10 (C-5), 104,09 (C-1'), 117,14 (C-1''), 134,76 (C-2'')

[α]_D = +2,2° (c=1, MeOH)

Espectroscopía infrarroja: (KBr) ν (cm⁻¹): 988-1216 (C-C, elongación C-O), 1658 (C=C), 1935 (C-H), 3050-3600 (elongación O-H)

Espectrometría de masas:

35 [M+Na]⁺: m/z teórico = 447,18423; medida = 447,1839

Ejemplo 5: Procedimiento C: Síntesis directa del 5-(C-glucosil)-4-metilpent-1-en-4-ol:

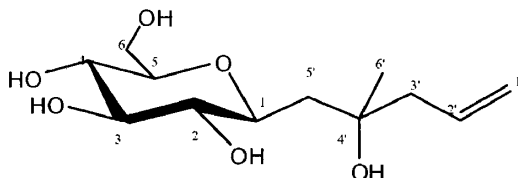
40 Se disuelven 1 mmol de glucosa y 9 mmoles de K₂CO₃ (9 eq.) en 2 mL de agua calentada a 65°C. Se añaden 3 mmoles de dimetil-2-oxopropilfosfonato (3 eq.). Se deja la mezcla de reacción con agitación aproximadamente 24 horas a 65°C, luego 1,5 mmoles (1,5 eq.) de bromuro de alilo y 1,4 mmoles (1,4 eq.) de indio en polvo. La mezcla se agita a temperatura ambiente durante 24 horas.

Entonces son posibles dos tratamientos:

1) Se efectúa un lavado con CH₂Cl₂ (4*7 mL). La fase acuosa se concentra en evaporador rotativo y luego se deja en el liofilizador. Se realiza a continuación una columna de cromatografía sobre gel de sílice (Eluyente:

AcOEt/MeOH/H₂O = 15/4/1), obteniéndose un producto en forma de un aceite incoloro con un rendimiento del 67% (mezcla β/α: 90/10).

- 2) Se centrifuga la mezcla de reacción. Después de eliminar el depósito, se liofiliza la fase acuosa. Se obtiene entonces una mezcla con la siguiente composición: 10% Glucosa, 23% 3-(C-glucosil)-2-propanona, 67% 5-(C-glucosil)-4-metilpent-1-en-4-ol.



RMN: Producto mayoritario 5'-(β-C-glucosil)-4'-metilpent-1'-en-4'-ol (diastereoisómeros 1 y 2)

- ¹H (CD₃OD) (400 MHz): δ (ppm): 1,29 (3H, s, H-6'), 1,69 (1H, m, H-5'b), 2,10 (1H, td, J = 14,8, 2,4 Hz, H-5'a), 2,37 (2H, m, H-3'a, H-3'b), 3,12 (1H, t, J = 8,8 Hz, H-2), 3,30-3,40 (3H, m, H-3, H-5, H-4), 3,54 (1H, tt, J = 8,8, 2,4 Hz, H-1), 3,64 (1H, m, H-6b), 3,91 (1H, dt, J = 12, 2,4 Hz, H-6a), 5,20 (1H, m, H-1'), 6,04 (1H, m, H-2')

¹³C(CD₂OD) (100 MHz): δ (ppm): 27,93 (C-6'), 44,27 (C-5'), 48,43 (C-3'), 63,51 (C-6), 72,41 (C-4), 76,10 (C-2), 78,66 (C-1), 80,05 (C-3), 81,89 (C-5), 118,60 (C-2'), 136,19 (C-1')

[α]_D = +5.40° (c=1, MeOH)

- Espectroscopía infrarroja: (Nujol) ν (cm⁻¹): 986-1215 (C-C, elongación C-O), 1655 (C=C), 1940 (C-H), 3050-3600 (elongación O-H)

Espectrometría de masas:

[M+Na]⁺: m/z teórico = 285,13141; medida = 285,1313

Se han efectuado medidas tensiométricas, a saber la medida de la CMC (concentración micelar crítica) y de la CMA (concentración mínima de agregación), de diferentes compuestos obtenidos según la invención.

- 20 Los resultados de estas medidas figuran en la tabla 1 siguiente.

Tabla 1

Compuestos C-glicósido	CMC*/CMA** (mM)	γ _{CMC/CMA} *** (mN.m ⁻¹)
5-C-(glucosil)-4-metilpent-1-en-4-ol	350	34
1-C-(lactosil)-heptan-2-ona	17	30
1-C-(glucosil)-heptan-2-ona	18	30
1-C-(galactosil)-heptan-2-ona	17.5	30
1-C-(glucosil)-tridecil-2-ona	0,2	28

Los valores obtenidos son característicos de una buena actividad tensioactiva. Según las longitudes de cadena, son características de compuestos que poseen propiedades hidrótopas, detergentes o emulsionantes.

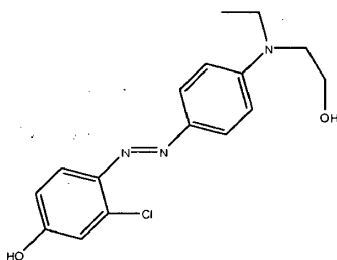
- 25 * CMC: Concentración Micelar Crítica

**CMC: Concentración Mínima de Agregación

***γ_{CMC/CMA}: Tensión interfacial a la CMC/a la CMA

También se ha evaluado el poder solubilizante del 5-(β-C-glucosil)-4-metilpent-1-en-4-ol.

- 30 Para comprobar el potencial de solubilización de los productos, se utiliza el colorante Disperse Red 13, cuya banda de absorción máxima es 525 nm.



Disperse Red DR13

Se han preparado diferentes disoluciones de concentración decreciente de compuestos C-glicosídico 5-(β -glucosil)-4-metilpent-1-en-4-ol y se ha disuelto una cantidad suficiente de DR 13 (hasta saturación de la disolución). La absorbancia de las disoluciones obtenidas se ha medido por espectrometría de absorción UV con la longitud de onda del colorante lo que permite de esta manera cuantificar su solubilización. Los resultados de estas medidas se representan en la figura 1.

Según la interpretación que se puede hacer de esta figura, el 5-(β -C-glucosil)-4-metilpent-1-en-4-ol presenta un buen poder solubilizante, ya que la cantidad de agente solubilizado es elevada a baja concentración de agente solubilizante.

Por último, se han hecho ensayos sobre los efectos de diferentes compuestos C-glicósidos obtenidos según la invención sobre el punto de turbidez de un tensioactivo para evaluar su interés en la estabilización de las formulaciones.

El tensioactivo tomado como referencia es el C6E2, dietilenglicol monohexil éter. Los resultados obtenidos figuran en la siguiente tabla 2.

Tabla 2

Producto(s) (% en masa)	Punto de turbidez (°C)
C6E2 (1%)	34
C6E2 (1%) + 5-C-(glucosil)-4-metilpent-1-en-4-ol (10%)	44
C6E2 (1%) + 5-C-(galactosil)-4-metilpent-1-en-4-ol (10%)	42
C6E2 (1%) + 5-C-(lactosil)-4-metilpent-1-en-4-ol (10%)	39
C6E2 (1%) + 1-C-(glucosil)-heptan-2-ona (1%)	62
C6E2 (1%) + 1-C-(lactosil)-heptan-2-ona (1%)	58

Se observa un aumento del punto de turbidez del tensioactivo C6E2 por adición de 10% (cadena metilpent-1-en-4-ol) o 1% (cadena hepta-2-ona) de producto. Los productos según la invención permiten la estabilización de las formulaciones en función de la temperatura y pueden utilizarse como co-tensioactivos.

El 5-(β -C-glucosil)-4-metilpent-1-en-4-ol según la presente invención se realiza en las dos siguientes formulaciones.

Formulación de composición de un jabón líquido.	% en masa
5-(β -C-glucosil)-4-metilpent-1-en-4-ol	5
PPG-14 palmeth-60 alquil dicarbamato	3
PEG-200	3
Etanol	3

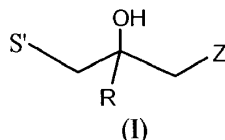
ES 2 486 015 T3

Formulación de composición de un jabón líquido.	% en masa
Decil glucósido	20
EDTA	0,2
Trietanolamina	0,5
Agua	

Formulación de composición de un detergente para la limpieza de superficies lisas.	% en masa
5-(β -C-glucosil)-4-metilpent-1-en-4-ol	2
1-C-(glucosil)-heptan-2-ona	3
1-C-(glucosil)-tridecan-2-ona	3
Dodecil-sulfato de sodio	0,3
Etanol	3
Aceite esencial de limón 9286 (OSF)	0,5
Conservante	0,4
Agua	

REIVINDICACIONES

1. Compuesto C-glicósido caracterizado porque presenta la siguiente fórmula (I):



en la que :

5 S' representa un radical monosacárido o polisacárido que presenta hasta 20 unidades de azúcar, en forma de piranosa y/o furanosa y de serie L y/o D;

el enlace S'-CH₂C(OH) representa un enlace de naturaleza C-anomérica;

R representa un radical alquilo lineal o ramificado, que puede presentar una o varias insaturaciones, y que comprende de 1 a 30 átomos de carbono, y

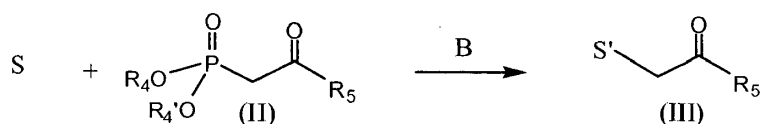
10 Z representa un radical etilenilo CH=CR₁(R₂) o acetilenilo C≡CR₃ tales que R₁, R₂ y R₃ representan independientemente un hidrógeno o un radical alquilo lineal o ramificado, que puede presentar una o varias insaturaciones y que comprende 1 a 30 átomos de carbono.

2. Compuesto según la reivindicación 1, en el que dicho radical S' se elige entre el grupo constituido por los radicales: glucosilo, galactosilo, manosilo, xilosilo, lactosilo, N-acetil-glucosaminosilo y N-acetil-galactosaminosilo.

15 3. Compuesto según la reivindicación 2, en el que dicho radical S' se elige entre el grupo constituido por los radicales: lactosilo, glucosilo y xilosilo.

4. Compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, caracterizado porque Z representa un radical CH=CH₂.

20 5. Procedimiento de preparación de compuestos C-glicósidos de fórmula (III) caracterizado porque incluye una etapa que consiste en hacer reaccionar, en un disolvente acuoso o en ausencia de disolvente, y en presencia de una base orgánica o mineral (B), un azúcar (S) con un fosfonato de fórmula (II), según el siguiente esquema de reacción:



en el que:

25 S representa un monosacárido o un polisacárido que presenta hasta 20 unidades de azúcar, en forma de piranosa y/o furanosa y de serie L y/o D, presentando dicho mono- o polisacárido al menos una función hidroxilo libre;

S' representa un radical monosacárido o polisacárido que presenta hasta 20 unidades de azúcar, en forma de piranosa y/o furanosa y de serie L y/o D derivado de dicho monosacárido o polisacárido S;

el enlace S'-CH₂C(O) representa un enlace de naturaleza C-anomérica;

30 R₄ y R₄' representan independientemente un radical alquilo lineal o ramificado que comprende de 1 a 6 átomos de carbono;

R₅ representa un radical R, O-R, S-R o NH-R en el que R representa un radical alquilo lineal o ramificado, que puede presentar una o varias insaturaciones y que comprende de 1 a 30 átomos de carbono.

35 6. Procedimiento según la reivindicación 5, caracterizado porque S se elige entre el grupo constituido por: la glucosa, la galactosa, la manosa, la xilosa, la lactosa, la N-acetil-glucosamina o la N-acetil-galactosamina y los polisacáridos constituidos por unidades de azúcar elegidas entre éstos.

7. Procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 5 ó 6, en el que R₄ y R₄', cada uno representa un radical metilo.

8. Procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 5 a 7, realizado en un disolvente acuoso, principalmente en agua.

9. Procedimiento según la reivindicación 8, caracterizado porque incluye etapas que consisten en:

disolver un equivalente de dicho monosacárido o polisacárido S en una cantidad de agua suficiente;

5 añadir entre 1 y 5 equivalentes de dicho fosfonato de fórmula (II) y entre 1 y 10 equivalentes de dicha base (B), a una temperatura comprendida entre 25°C y 100°C, con una duración comprendida entre 3 horas y 30 horas;

neutralizar el medio de reacción con un ácido mineral u orgánico o mediante el paso por una resina ácida;

10 concentrar y luego co-evaporar con un disolvente orgánico elegido entre el grupo constituido por etanol, metanol, tolueno y/o isopropanol;

o secar;

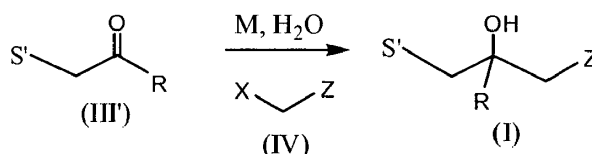
o liofilizar.

10. Procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 5 a 7 caracterizado porque se realiza en ausencia de disolvente.

15 11. Procedimiento según la reivindicación 10, caracterizado porque incluye la siguiente etapa:

disolver un equivalente de dicho monosacárido o polisacárido (S) y entre 1 y 10 equivalentes de dicha base (B) en 3 a 25 equivalentes de fosfonato de fórmula (II) a una temperatura comprendida entre 25°C y 100°C, con una duración comprendida entre 3 horas y 30 horas.

20 12. Procedimiento de preparación de compuestos C-glicósidos de tipo alcohol terciario de fórmula (I) que incluye una etapa que consiste en hacer reaccionar un compuesto C-glicósido de fórmula (III') en un disolvente acuoso y en presencia de un metal (M), con un compuesto halogenado de fórmula (IV) según el siguiente esquema de reacción:



en el que :

25 S' representa un radical monosacárido o polisacárido que presenta hasta 20 unidades de azúcar, en forma de piranosa y/o furanosa y de serie L y/o D derivado de dicho monosacárido o polisacárido S;

el enlace S'-CH₂C(O) representa un enlace de naturaleza C-anomérica;

R representa un radical alquilo lineal o ramificado, que puede presentar una o varias insaturaciones, y que comprende de 1 a 30 átomos de carbono;

30 Z representa un radical etilenil CH=CR₁(R₂) o acetilenil C≡CR₃ tales que R₁, R₂ y R₃ representan independientemente un hidrógeno o un radical alquilo lineal o ramificado, que puede presentar una o varias insaturaciones y que comprenden 1 a 30 átomos de carbono;

M representa un metal elegido entre el indio, el zinc o el magnesio.

13. Procedimiento según la reivindicación 12, caracterizado porque comprende las etapas que consisten en:

disolver un equivalente de dicho compuesto C-glicósido de fórmula (III') en una cantidad suficiente de agua;

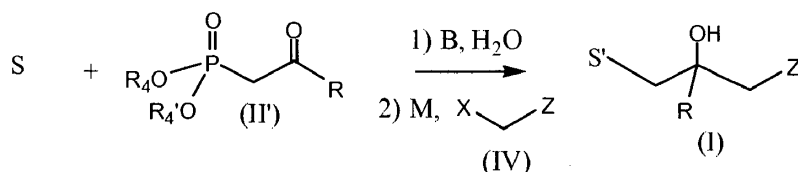
35 añadir entre 1 y 4 equivalentes de dicho compuesto halogenado de fórmula (IV) y entre 1 y 4 equivalentes de metal (M), a una temperatura comprendida entre 20°C y 40°C, con una duración comprendida entre 3 y 30 horas; y

co-evaporar la fase acuosa con un disolvente orgánico elegido entre el grupo constituido por etanol, metanol, tolueno y/o isopropanol;

40 o secar;

o liofilizar.

14. Procedimiento de preparación de compuestos C-glicósidos de tipo alcoholes terciarios de fórmula (1) que consiste en hacer reaccionar un monosacárido o un polisacárido S con un fosfonato de fórmula (II') en presencia de agua, de un metal (M), con un compuesto halogenado de fórmula (IV) según el siguiente esquema de reacción:



5 en el que:

S representa un monosacárido o un polisacárido que presenta hasta 20 unidades de azúcar, en forma de piranosa y/o furanosa y de serie L y/o D, presentando dicho mono- o polisacárido al menos una función hidroxilo libre;

10 S' representa un radical monosacárido o polisacárido que presenta hasta 20 unidades de azúcar, en forma de piranosa y/o furanosa y de serie L y/o D derivado de dicho monosacárido o polisacárido S;

el enlace S'-CH₂C(OH) representa un enlace de naturaleza C-anomérica;

R₄ y R₄' representan independientemente un radical alquilo lineal o ramificado que comprende de 1 a 6 átomos de carbono;

15 R representa un radical alquilo lineal o ramificado, que puede presentar una o varias insaturaciones, y que comprende de 1 a 30 átomos de carbono;

X representa un halógeno;

Z representa una función etilenilo CH=CR₁(R₂) o acetilenilo C≡CR₃ tal que R₁, R₂ y R₃ representan independientemente un hidrógeno o un radical alquilo lineal o ramificado, que puede presentar una o varias insaturaciones y que comprenden 1 a 30 átomos de carbono; y

20 M representa un metal elegido entre el indio, el zinc o el magnesio.

15. Procedimiento según la reivindicación 14, caracterizado porque incluye etapas que consisten en:

disolver un equivalente de dicho monosacárido o polisacárido S en una cantidad de agua suficiente;

25 añadir entre 1 y 5 equivalentes, principalmente entre 2 y 3 equivalentes de fosfonato de fórmula (II') y entre 1 y 10 equivalentes, principalmente entre 3 y 6 equivalentes de base B, a una temperatura comprendida entre 25 y 100°C, principalmente entre 50 y 70°C, con una duración comprendida entre 3 horas y 30 horas, principalmente entre 20 horas y 25 horas:

añadir entre 1 y 4 equivalentes de dicho compuesto halogenado de fórmula (IV) y entre 1 y 4 equivalentes de metal (M), a una temperatura comprendida entre 20°C y 40°C, con una duración comprendida entre 3 horas y 30 horas; y

30 co-evaporar la fase acuosa con un disolvente orgánico elegido entre el grupo constituido por etanol, metanol, tolueno y/o isopropanol;

o secar;

o liofilizar, preferentemente en liofilizar directamente.

35 16. Procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 5 a 15 caracterizado porque dicho sacárido S se utiliza en forma de un zumo de lactosa.

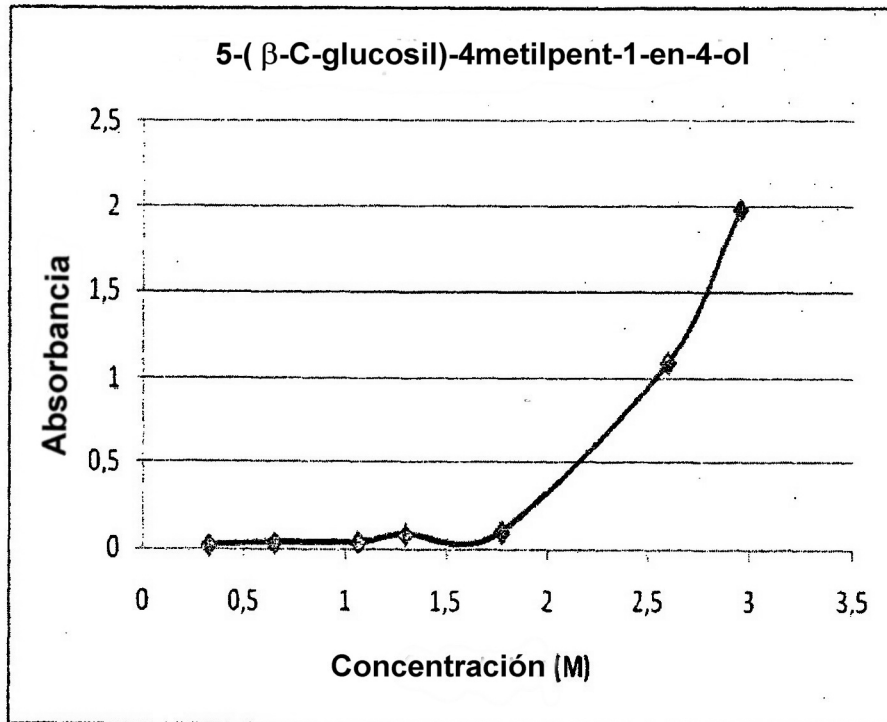


FIGURA ÚNICA

