

COMPUESTO DE 3'-CETOGLUCÓSIDO PARA LA LIBERACIÓN LENTA DE UN ALCOHOL VOLÁTIL

Campo técnico

- 5 La presente invención se refiere a un compuesto de 3'-cetoglucósido y a su uso para la liberación controlada de alcoholes, concretamente su uso para la liberación controlada de alcoholes con efecto repelente de insectos.

Antecedentes de la técnica

- 10 Los artrópodos terrestres y voladores representan los vectores más comunes para la transmisión de enfermedades a los seres humanos. Debido al aumento global de las temperaturas, se ha producido una expansión del número de regiones afectadas por estas enfermedades al convertirse en hábitats adecuados para sus respectivos vectores.

- 15 Un método para combatir las picaduras de estos insectos es utilizar repelentes de insectos. Los principios activos utilizados actualmente en la mayoría de los repelentes de insectos tópicos disponibles en el mercado son repelentes espaciales. Existen varios repelentes tópicos sintéticos aprobados en el mercado, entre los que se incluyen DEET, Picaridina e IR3535, pero ninguno de ellos es ideal. Por ejemplo, el DEET tiene un olor penetrante, deja
20 una sensación de aceitosa y puede disolver plásticos y tejidos sintéticos. Además, existe la percepción pública de que estas moléculas sintéticas son perjudiciales para la salud, lo que ha provocado un rápido crecimiento del mercado de alternativas naturales.

- 25 Se conoce una amplia gama de moléculas naturales que proporcionan un efecto repelente de insectos, pero la mayoría son demasiado volátiles y solo proporcionan protección durante un periodo de tiempo muy corto. De hecho, el *p*-mentano-3,8-diol (PMD), que es activo contra una gran variedad de insectos, es el único repelente de insectos natural reconocido por la Organización Mundial de la Salud, y tiene un punto de ebullición lo suficientemente elevado
30 como para permitir que se evapore lentamente a lo largo de varias horas.

- 35 Los productos repelentes comerciales suelen tener una duración efectiva de entre 4 y 6 horas después de cada aplicación. Sin embargo, a medida que las especies de insectos que preocupan en un entorno determinado son desplazadas por otras especies invasoras, los productos repelentes establecidos en el mercado pueden dejar de ofrecer una protección adecuada.

Utilizando un ejemplo no limitativo, los repelentes de insectos tópicos disponibles en el mercado han sido diseñados para combatir los mosquitos que pican por la mañana o por la noche, donde es conveniente una corta duración de la acción. Con la expansión sin precedentes de la población de la especie de mosquito *Aedes* que se alimenta durante el día (comúnmente conocido como el mosquito tigre asiático), responsable de la transmisión de los virus del Zika, el dengue y Chikunguña, se requieren múltiples aplicaciones de los repelentes y formulaciones actualmente disponibles. Debido a los ocupados estilos de vida, la aplicación periódica de repelentes se olvida fácilmente hasta que se produce una picadura, dejando al usuario expuesto a la contracción de enfermedades. Para mitigar este problema, se pueden aplicar productos repelentes tradicionales que contienen mayores concentraciones de principio activo, pero el aumento de la exposición puede dar lugar a múltiples problemas como toxicidad e irritación.

Los repelentes espaciales son moléculas volátiles que, tras su evaporación, proporcionan una zona protectora por encima de la piel que impide que los mosquitos se posen y/o piquen a través de complejos mecanismos que no se conocen del todo. Cada principio activo tiene una tasa mínima de evaporación efectiva (MEER). Una tasa de evaporación superior a este umbral da lugar a una pérdida no productiva, lo que reduce el período de tiempo durante el cual el repelente es eficaz, tras lo cual la concentración ya no es suficiente para cumplir la MEER.

El desarrollo de productos repelentes de insectos que permitan la liberación controlada de sus principios activos podría superar muchos problemas relacionados con los actuales al aumentar la duración y, al mismo tiempo, reducir la concentración de principio activo necesaria. Debido a la menor cantidad de principio activo necesaria, esto supondría beneficios adicionales, como la reducción del olor, la reducción de la irritación y se evitaría la sensación grasa normalmente asociada a estos productos.

Además, estos métodos serían atractivos porque permitirían emplear otros repelentes naturales que actualmente no pueden utilizarse debido a su mayor volatilidad, lo cual es importante, ya que una gama más amplia de moléculas repelentes viables podría reducir los incidentes de resistencia.

Se han divulgado dos soluciones técnicas principales para la liberación lenta de repelentes de insectos: la estrategia de atrapamiento y la estrategia de

precursores.

En la estrategia de atrapamiento, la liberación lenta del repelente de insectos se obtiene por atrapamiento, por ejemplo, dentro de microcápsulas (por ejemplo, documento EP-A-0348550), lipoesferas (documento EP-A-0502119), matrices de polímeros (documento US4774082) o copolímeros (documento US6180127) a partir de las cuales el principio activo se libera lentamente con el tiempo desde la superficie de interés tras la aplicación del producto repelente a toda la superficie o, como en el caso de las pulseras repelentes, a una zona del cuerpo.

En la estrategia de precursores, la alteración de las características fisicoquímicas del principio activo mediante la preparación de un profármaco o la conjugación con una molécula portadora adecuada ofrece un método alternativo de liberación controlada, donde el principio activo se libera por mecanismos ambientales que pueden prolongar el tiempo durante el cual se mantiene la MEER, evitando al mismo tiempo la necesidad de aplicar un gran exceso de principio activo.

El uso de precursores, como profármacos y conjugados, es bien conocido en el ámbito farmacéutico. En cuanto a los principios activos repelentes de insectos, se ha divulgado la conjugación de moléculas volátiles repelentes de insectos que reducen la solubilidad en agua, tales como ácidos grasos (documento US-A-2004/014811), la preparación de profármacos de éster y éter hidrosolubles (documento EP-A-2439188), acetales cíclicos de anillo de cinco y seis miembros como precursores de repelentes de insectos (documento WO-A-99/00377), conjugados hidrosolubles con uno o más restos de azúcar (documentos JP-A-2000-096078, JP-A-H01-213291), conjugados con ácidos policarboxílicos o polioles para mejorar la solubilidad en agua (documento WO-A-2016/071521), conjugados con ácido hialurónico (documento WO-A-2016/071521), conjugados con portadores cristalinos (documento WO-A-2010/144755) o conjugados con composiciones de gel polimérico reticulado (documento US6846491).

Dichos métodos de la técnica anterior muestran desventajas con respecto a la aplicación efectiva de liberación lenta del repelente de insectos. Tanto los O-glucopiranosídeos como los glucurónidos alquílicos y arílicos pueden descomponerse en la piel para liberar ingredientes de fragancias alcohólicas volátiles, pero la tasa es insuficiente para aplicaciones espaciales

de repelentes de insectos (es decir, la tasa de liberación requerida para las fragancias en la piel es de ng/min/cm², en comparación con los µg/min/cm² de los repelentes). Además, la composición de la microbiota varía según la zona de la piel (Grice *et al.* Science, 2009, 324, 1190) y la edad (Capone *et al.*, J. Invest. Dermatol., 2011, 131, 2026–2032). Por ejemplo, Ikemoto *et al.*, Flavour Fragr. J., 2002, 17, 452–455, descubrieron que los microorganismos presentes en la piel pueden descomponer diversos glucósidos, pero que sus selectividades eran diferentes según la aglicona utilizada. El mismo grupo siguió demostrando una diferencia *in vivo* en la tasa utilizando diferentes sujetos (Ikemoto *et al.*, Flavour Fragr. J., 2003, 18, 45–47). Se observa un efecto similar con los glucurónidos, demostrándose un patrón de sustratos muy diferente con enzimas de diferentes microorganismos (documento US-A-2016/0137952).

A pesar de las diversas propuestas disponibles en el estado de la técnica, sigue siendo necesario disponer de nuevos compuestos que se utilicen como repelentes de insectos de liberación lenta, que muestran una solubilidad en agua adecuada y una tasa de liberación del principio activo suficiente para realizar el efecto repelente.

Objeto de la invención

El objeto de la presente invención es un compuesto de 3'-cetoglucósido de fórmula (I).

Otro aspecto de la invención es un proceso para preparar el compuesto de 3'-cetoglucósido de fórmula (I).

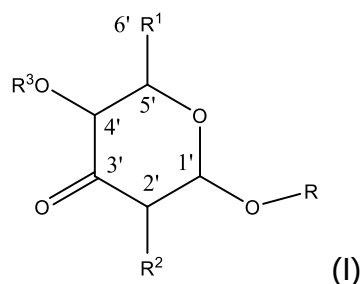
Otro aspecto de la invención es una composición que comprende un compuesto de 3'-cetoglucósido de fórmula (I).

Otro aspecto de la invención es el uso de un compuesto de 3'-cetoglucósido de fórmula (I) para la liberación controlada de alcoholes.

Otro aspecto de la invención es un método de uso de los compuestos de fórmula (I).

Descripción detallada de la invención

El objeto de la presente invención es un compuesto de 3'-cetoglucósido de fórmula (I)



en donde

la estereoquímica en las posiciones 1', 2', 4' y 5' se seleccionan independientemente entre la configuración α o β ; el resto de azúcar se selecciona preferentemente entre el grupo que consiste en glucosa, galactosa, alosa, altrosa, manosa, gulosa, idosa, talosa, fucosa, xilosa, *N*-acetilglucosamina y 2-desoxiglucosa; más preferentemente entre D-glucosa, D-galactosa, D-alosa, D-altrosa, D-mansa, D-gulosa, D-idosa, D-talosa y D-*N*-acetilglucosamina y D-2-desoxiglucosa; aunque más preferentemente D-glucosa, D-*N*-acetilglucosamina y D-2-desoxiglucosa; R representa alquilo sustituido o no sustituido, heteroalquilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, heterocicloalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido y heteroarilo sustituido o no sustituido; en donde R procede de un alcohol de fórmula R-OH que tiene un punto de ebullición inicial menor que o igual a 350 °C a una presión estándar de 101,3 kPa; preferentemente R es el resto de un alcohol de fórmula R-OH seleccionado entre el grupo que consiste en 4-allyl-2-methoxyphenol (eugenol), 3-benzyl-3-pentanol, 4-cyclohexyl-2-methylbutan-2-ol, 2-cyclohexylpropanol, decanol, 9-decenol, (2,4-dimethylcyclohex-3-enyl)methanol, (2,4-dimethylcyclohexyl)methanol, 2-(1,1-dimethylethyl)-4-methylcyclohexanol, 2,6-dimethylheptan-2-ol, 3,7-dimethyl-7-hydroxyoctanal, 2,5-dimethyl-2-indanmethanol, 3,7-dimethyl-1,6-nonadien-3-ol, 6,8-dimethylnonan-2-ol, 4,8-dimethyl-7-nonen-2-ol, (*E*)-3,7-dimethyl-2,6-octadienol (geraniol), (*Z*)-3,7-dimethyl-2,6-octadienol (nerol), 3,7-dimethyl-3,6-octadienol, 3,7-dimethyl-1,6-octadien-3-ol (linalol), 3,7-dimethyloctano-1,7-diol (hidroxicitronelol), 3,7-dimethyloctanol, 2,6-dimethyloctan-2-ol (tetrahydromircenol), 3,7-dimethyloctan-3-ol, 3,7-dimethylocten-3-ol, 3,7-dimethyloct-6-enol (citronelol), 3,7-dimethyloct-7-enol, 2,6-dimethyloct-7-en-2-ol (dihydromircenol), (*E*)-3,3-dimethyl-5-(2,2,3-trimethyl-3-cyclopenten-1-yl)-4-penten-2-ol, dodecanol, 2-ethoxy-5-(1-propenyl)phenol, 2-ethyl-1-hexanol,

hexanoato de 3-hidroxi etilo, 4-etil-2-metoxifenol, 6-etil-3-metil-5-octenol, 5-etilnonan-2-ol, 2-etil-4-(2,2,3-trimetilciclopent-3-enil)but-2-enol, 1-heptanol, hexan-2-ol, 3-hexenol, 4-hexenol, 3-hidroxibutan-2-ona, 4-hidroxi-3-etoxibenzaldehído (etilvainillina), 4-hidroxi-3-metoxibenzaldehído (vainillina), 4-(4-hidroxi-3-metoxifenil)butan-2-ona, 2-(hidroximetil)nonan-2-ona, 4-(4-hidroxi-1-fenil)butan-2-ona (cetona de frambuesa), 4-isopropil-1-bencenometanol, 4-isopropilciclohexanol, 1-(4-isopropil-1-ciclohexil)etanol, (4-isopropil-1-ciclohexil)metanol, 2-isopropil-5-metilfenol, 5-isopropil-2-metilfenol, (4-isopropilfenil)metanol, 7-*p*-mentanol, *p*-mentan-3-ol (mentol), *p*-mentan-8-ol, *p*-menten-4-ol, *p*-menten-8-ol, *p*-ment-8-enol, *p*-ment-8-en-2-ol, *p*-ment-8-en-3-ol, 4-metoxi-1-bencenmetanol, 7-metoxi-3,7-dimetiloctan-2-ol, 2-metoxi-4-metilfenol, 2-metoxifenol (guaiacol), 2-metoxi-2-feniletanol, (4-metoxifenil)metanol (alcohol anisílico), 2-metoxi-4-(1-propenil)fenol (isoeugenol), 2-metoxi-4-propil-1-ciclohexanol, 2-metoxi-4-propilfenol, 2-metoxi-4-vinilfenol, 3-(4-metilciclohex-3-enil)butanol, 4-metil-3-decenol, 4-metil-3-decen-5-ol, 4-(1-metiletil)ciclohexilmetanol, 2-metil-4-fenilbutan-2-ol, 3-metil-4-fenilbutan-2-ol, 1-(4-metilfenil)etanol, 2-(2-metilfenil)etanol, 2-metil-4-fenilpentanol, 2-metil-5-fenilpentanol, 3-metil-5-fenilpentanol, 4-metil-1-fenilpentan-2-ol, 2-metil-1-fenilpropan-2-ol, 2-(4-metilfenil)propan-2-ol, 3-metil-5-(2,2,3-trimetil-3-ciclopenten-1-il)-4-penten-2-ol, 2-(2-metil propil)-4-hidroxi-4-metil-tetrahidropirano, 2-metil-4-(2,3,3-trimetil-2-ciclopenten-1-il)-2-butenol, 3-metil-5-(2,2,3-trimetil-3-ciclopenten-1-il)pentan-2-ol, 2-metil-4-(2,2,3-trimetil-3-ciclopenten-1-il)pent-4-enol, 3-metil-5-(2,2,3-trimetilciclopentil-3-enil)pent-4-en-2-ol, 2,6-nonadienol, 1-nonanol, 6-nonenol, 1,2,3,4,4a,5,8,8a-octahidro-2,2,6,8-tetrametil-1-naftalenol, octahidro-2,5,5-trimetil-2-naftalenol, octan-2-ol, octan-3-ol, 1-octen-3-ol, 3,4,5,6,6-pentametilheptan-2-ol, 2-pentil-1-ciclopentanol, perhidro-4,8a-dimetil-4a-naftalenol, 2-fenoxietanol, 4-fenilbutan-2-ol, 4-fenil-3-buten-2-ol, 1-feniletanol, 2-feniletanol, 1-fenilhexan-2-ol, 1-fenilpentan-2-ol, 2-fenilpropanol, 2-fenilpropanol, 3-fenilpropanol, 1-fenilpropan-2-ol, 3-fenil-2-propenol, 2-*terc*-butilciclohexanol, 4-*terc*-butilciclohexanol, 1-(2-*terc*-butilciclohexiloxi)butan-2-ol, 2-*terc*-butil-4-metil-1-ciclohexanol, tetrahidro-2-isobutil-4-metil(2H)piran-4-ol, 2-(tetrahidro-5-metil-5-vinil-2-furil)propan-2-

ol, 1-(2,2,3,6-tetrametilciclohex-1-il)hexan-3-ol, 2,4,6,8-tetrametilnonan-1-ol, 3,6,7-tetrametilnonan-1-ol, 2,6,10,10-tetrametil-1-oxaespino[4.5]decan-6-ol, 2,6,6,8-tetrametilciclo[5.3.1.0(1,5)]undecan-8-ol (cedrenol), (+)-(1*R*,2*R*)-1,3,3-trimetilbiciclo[2.2.1]heptan-2-endo-ol (fenchol), (+)-(1*R*,2*S*)-1,7,7-trimetilbiciclo[2.2.1]heptan-2-ol (borneol), 2,6,6-trimetilbiciclo[3.1.1]heptan-3-ol, 3-(5,5,6-trimetilbiciclo[2.2.1]hept-2-il)ciclohexanol, 4-(5,5,6-trimetilbiciclo[2.2.1]hept-2-il)ciclohexanol, 3,3,5-trimetilciclohexanol, 4-(2,6,6-trimetil-2-ciclohexen-1-il)butan-2-ol, 4-(2,6,6-trimetil-1-ciclohexen-1-il)-3-buten-2-ol (beta-ionol), (*E*)-4-(2,6,6-trimetil-2-ciclohexen-1-il)-3-buten-2-ol (alfa-ionol), (2,4,6-trimetilciclohex-3-enil)metanol, 1-(2,2,6-trimetil-1-ciclohexil)hexan-3-ol, 5-(2,2,3-trimetil-3-ciclopentenil)-3-metilpentan-2-ol, 4,7,9-trimetildecan-2-ol, 4,6,8-trimetildecan-2-ol, 3,8,9-trimetildecan-2-ol, 3,7,11-trimetil-2,6,10-dodecatrienol (farnesol), 3,7,11-trimetil-1,6,10-dodecatrien-3-ol (nerolidol), 3,3,5-trimetilhexanol, undecanol, undecan-2-ol, 10-undecenol, (6*E*)-*N*-[(4-hidroxi-3-metoxifenil)metil]-8-metilnon-6-enamida (capsaicina), 2-isopropil-5-metilfenol (timol), 5-isopropil-2-metilfenol (carvacrol), 2-(4-metilciclohex-3-en-1-il)propan-2-ol (α -terpineol), *p*-alilfenol (chavicol), 2*H*-1,3-benzodioxol-5-ol (sesamol), 2-(2-hidroxietil)piperidin-1-carboxilato de butan-2-ilo (picaridina) y 2-(2-hidroxipropan-2-il)-5-metilciclohexan-1-ol (*p*-mentano-3,8-diol, PMD); más preferentemente seleccionado entre 4-alil-2-metoxifenol (eugenol), (*E*)-3,7-dimetil-2,6-octadienol (geraniol), (*Z*)-3,7-dimetil-2,6-octadienol (nerol), 3,7-dimetil-1,6-octadien-3-ol (linalol), 3,7-dimetiloct-6-enol (citronelol), 4-hidroxi-3-etoxibenzaldehído (etilvainillina), 4-hidroxi-3-metoxibenzaldehído (vainillina), 4-(4-hidroxi-1-fenil)butan-2-ona (cetona de frambuesa), *p*-mentan-3-ol (mentol), (4-metoxifenil)metanol (alcohol anisílico), 2-isopropil-5-metilfenol (timol), 5-isopropil-2-metilfenol (carvacrol), 2-(4-metilciclohex-3-en-1-il)propan-2-ol (α -terpineol), 2-(2-hidroxietil)piperidin-1-carboxilato de butan-2-ilo (picaridina) y 2-(2-hidroxipropan-2-il)-5-metilciclohexan-1-ol (*p*-mentano-3,8-diol, PMD); y más preferentemente seleccionado entre *E*-3,7-dimetil-2,6-octadienol (geraniol), 2-metoxi-4-(2-propenil)fenol (eugenol), 2-(2-hidroxietil)piperidin-1-carboxilato de butan-2-ilo (picaridina), 5-metil-2-(propan-2-il)ciclohexan-1-ol (mentol), 2-metil-5-propan-2-ilfenol (carvacrol) y 2-(2-hidroxipropan-2-il)-5-metilciclohexan-1-ol (*p*-mentano-

3,8-diol, PMD);

R^1 representa H, CH_3 , CH_2OH , CH_2OR^4 , CH_2OCOR^4 , CH_2OCOOR^4 , $CH_2OCONHR^4$, $CH_2OCONR^4_2$, CH_2NHR^4 , $CH_2NR^4_2$, CO_2X , CO_2R^4 , $CONH_2$, $CONHR^4$, $CONR^4_2$, $CH_2OPO_3X_2$, $CH_2OPO_3XR^4$, $CH_2OPO_3R^4_2$, $CH_2OPO_2XNHR^4$, $CH_2OPO(NHR^4)_2$, $CH_2OPO_2XR^4$, $CH_2OPOR^4_2$, CH_2OSO_3X , $CH_2OSO_3R^4$ o $CH_2OSO_2R^4$, donde X representa hidrógeno, un ion de metal alcalino, ion amonio o un contraión orgánico y R^4 representa alquilo sustituido o no sustituido, heteroalquilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, heterocicloalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido y heteroarilo sustituido o no sustituido; preferentemente R^1 es CH_2OH , CH_2OSO_3X , CH_2OCOR^4 o CO_2R^4 , y más preferentemente CH_2OH ;

R^2 representa H, OH, OR^4 , $OCOR^4$, OCO_2R^4 , $OCONHR^4$, $CONR^4_2$, NH_2 , NHR^4 , NR^4_2 , $NHCOR^4$, $NHOR^4$, OPO_3X_2 , OPO_3XR^4 , $OPO_3R^4_2$, OPO_2XNHR^4 , $OPO(NHR^4)_2$, OPO_2XR^4 , $OPOR^4_2$, OSO_3X , OSO_3R^4 u OSO_2R^4 , donde R^4 es como se ha definido anteriormente; preferentemente R^2 es OH, $NHCOR^4$, H u $OCOR^4$, y más preferentemente R^2 es OH, $NHCOR^4$ o H;

R^3 es H o R^4-Z , donde R^4 es como se ha definido anteriormente, y Z representa un solo enlace o un grupo funcional seleccionado entre éster, amina, amida, carbonato o carbamato; preferentemente R^3 es H;

a condición de que el compuesto de fórmula (I) no abarque los compuestos cuando R es el resto de un alcohol de fórmula R-OH seleccionado entre el grupo que consiste en metanol, etanol, propan-1-ol, isopropanol, 2-(hidroximetil)but-2-eno-1,4-diol, 4-metoxifenol, *n*-octanol (1-octanol), alcohol 2-propenílico (alcohol alílico), alcohol bencílico, fenol, 4-nitrofenol, 4-(3-hidroxibutil)fenol, 2-(hidroximetil)benzoato de alilo, 2-(hidroximetil)benzoato de bencilo, 4-hidroxifenol, 2-(hidroximetil)fenol, 1*H*-indol-3-ol, 4-(2-hidroxietil)benceno-1,2-diol, 2-(trimetilsilil)etan-1-ol, 5-(hidroximetil)furan-2-carbaldehído, *terc*-butildimetilsilanol, ciclohexanol, *n*-hexanol (1-hexanol), prop-2-in-1-ol, pent-4-en-1-ol, *p*-cresol, 3-metilbutanoato de 4,7-bis(hidroximetil)-1,4a,5,6,7,7a-hexahidrociclopenta[c]piran-1-ilo y 3-metilbutanoato de 4,7-bis(hidroximetil)-1,4a,5,7a-tetrahidrociclopenta[c]piran-1-ilo, 7-metil-5,6,7,7a-tetrahidrociclopenta[c]piran-1,4a,5,7(1*H*)-tetraol, acetato de 1,4a,5-trihidroxi-7-metil-1,4a,5,6,7,7a-hexahidrociclopenta[c]piran-7-ilo, cinamato de 1,4a,5-

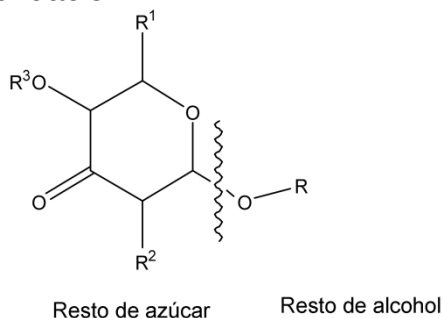
trihidroxi-7-metil-1,4a,5,6,7,7a-hexahidrociclopenta[c]piran-7-ilo y (2,3-dimetilbutan-2-il)dimetilsilanol.

Los autores de la presente invención han desarrollado un compuesto de 3'-cetoglucósido de fórmula (I), que puede liberar alcoholes en las superficies, tales como la piel humana, tanto en ausencia como en presencia de microbiota sobre la piel humana como en bacterias que se encuentran en el medio ambiente. Sorprendentemente, los compuestos de la invención son capaces de liberar una concentración eficaz de un alcohol volátil para que actúe como repelente de insectos a lo largo de un periodo mayor que el observado por la liberación del alcohol repelente libre, que normalmente tiene una duración de al menos 24 horas. Algunos alcoholes particularmente adecuados son, por ejemplo, geraniol, eugenol, picaridina, mentol, carvacrol y PMD.

En la presente descripción, así como en las reivindicaciones, las formas en singular "un", "una" y "el" o "la", incluyen la referencia en plural a menos que el contexto dicte claramente lo contrario. Los intervalos definidos por la preposición "entre" también incluyen los dos extremos del mismo. Según la IUPAC, el término "resto" se utiliza para indicar una parte de una molécula.

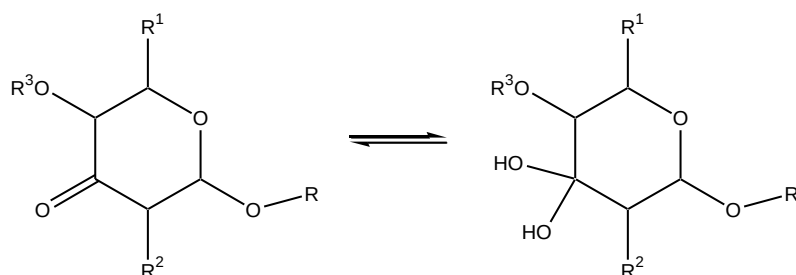
3'-cetoglucósido

El 3'-cetoglucósido de la presente invención está formado por un resto de azúcar y un resto de alcohol R, procedente de un alcohol de fórmula R-OH, como se muestra a continuación:



En la descripción, el compuesto de fórmula (I) también puede denominarse 3'-cetoglucopiranosido o 3'-ceto-O-glucopiranosido.

La forma ceto del 3'-cetoglucósido puede equilibrarse con la forma hidratada como se muestra a continuación:



Los compuestos de fórmula (I) contienen el grupo R unido al resto de azúcar mediante un enlace β -glucosídico o α -glucosídico.

El compuesto de 3'-cetoglucósido también puede formar un aducto de imina, oxima, hemiacetal, hemiaminal, bisulfito o aductos similares en presencia de nucleófilos alternativos que pueden estar normalmente presentes en una formulación concreta (polisacáridos, tales como quitosano; bisulfito de sodio, etc.) y que se podría esperar que modulen adicionalmente sus propiedades fisicoquímicas, tales como la estabilidad.

10 Resto de azúcar

La estereoquímica en las posiciones 1', 2', 4' y 5' del resto de azúcar representado en la fórmula (I) se selecciona independientemente entre la configuración α o β . El resto de azúcar se selecciona preferentemente entre el grupo que consiste en glucosa, galactosa, alosa, altrosa, manosa, gulosa, idosa, talosa, fucosa, xilosa, N-acetilglucosamina y 2-desoxiglucosa; más preferentemente entre D-glucosa, D-galactosa, D-alosa, D-altrosa, D-manoa, D-gulosa, D-idosa, D-talosa, D-N-acetilglucosamina y D-2-desoxiglucosa; y aún más preferentemente D-glucosa, D-N-acetilglucosamina y D-2-desoxiglucosa.

En una realización más preferida, el resto de azúcar es D-glucosa.

En otra realización preferida, el resto de azúcar se selecciona entre D-N-acetilglucosamina y D-2-desoxiglucosa.

En una realización preferida, R^1 es CH_2OH , CH_2OSO_3X , CH_2OCOR^4 o CO_2R^4 , más preferentemente R^1 es CH_2OH .

En una realización preferida, R^2 es OH, $NHCOR^4$, H u $OCOR^4$.

En una realización preferida, R^2 es OH.

En una realización preferida, R^2 es $NHCOR^4$ o H.

En una realización preferida, R^3 es H.

En una realización preferida, el compuesto de fórmula (I) se selecciona entre un β -3'-cetoglucósido, α -3'-cetoglucósido, β -3'-ceto-N-acetilglucosaminósido y 2'-desoxi-3'-cetoglucósido.

En una realización más preferida, el compuesto de fórmula (I) se

selecciona entre un β -3'-cetoglucósido y un α -3'-cetoglucósido.

En otra realización preferida, el compuesto de fórmula (I) se selecciona entre β -3'-ceto-N-acetilglucosaminósido y 2'-desoxi-3'-cetoglucósido.

Resto de alcohol

- 5 En el compuesto de fórmula (I), R representa alquilo sustituido o no sustituido, heteroalquilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, heterocicloalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido y heteroarilo sustituido o no sustituido; en donde preferentemente R
- 10 procede de un alcohol de fórmula R-OH que tiene un punto de ebullición inicial menor que o igual a 350 °C a una presión estándar de 101,3 kPa; más preferentemente R es el resto de un alcohol de fórmula R-OH seleccionado entre el grupo que consiste en 4-allyl-2-metoxifenol (eugenol), 3-bencil-3-pentanol, 4-ciclohexil-2-metilbutan-2-ol, 2-ciclohexilpropanol, decanol, 9-decenol, (2,4-dimetilciclohex-3-enil)metanol, (2,4-dimetilciclohexil)metanol, 2-
- 15 (1,1-dimetiletil)-4-metilciclohexanol, 2,6-dimetilheptan-2-ol, 3,7-dimetil-7-hidroxi octanal, 2,5-dimetil-2-indanmetanol, 3,7-dimetil-1,6-nonadien-3-ol, 6,8-dimetilnonan-2-ol, 4,8-dimetil-7-nonen-2-ol, (E)-3,7-dimetil-2,6-octadienol (geraniol), (Z)-3,7-dimetil-2,6-octadienol (nerol), 3,7-dimetil-3,6-octadienol, 3,7-dimetil-1,6-octadien-3-ol (linalol), 3,7-dimetiloctano-1,7-diol (hidroxicitronelol),
- 20 3,7-dimetiloctanol, 2,6-dimetiloctan-2-ol (tetrahidromircenol), 3,7-dimetiloctan-3-ol, 3,7-dimetilocten-3-ol, 3,7-dimetiloct-6-enol (citronelol), 3,7-dimetiloct-7-enol, 2,6-dimetiloct-7-en-2-ol (dihidromircenol), (E)-3,3-dimetil-5-(2,2,3-trimetil-3-ciclopenten-1-il)-4-penten-2-ol, dodecanol, 2-etoxi-5-(1-propenil)fenol, 2-etil-1-hexanol, hexanoato de 3-hidroxi etilo, 4-etil-2-metoxifenol, 6-etil-3-metil-5-
- 25 octenol, 5-etilnonan-2-ol, 2-etil-4-(2,2,3-trimetilciclopent-3-enil)but-2-enol, 1-heptanol, hexan-2-ol, 3-hexenol, 4-hexenol, 3-hidroxibutan-2-ona, 4-hidroxi-3-etoxibenzaldehído (etilvainillina), 4-hidroxi-3-metoxibenzaldehído (vainillina), 4-(4-hidroxi-3-metoxifenil)butan-2-ona, 2-(hidroximetil)nonan-2-ona, 4-(4-hidroxi-1-fenil)butan-2-ona (cetona de frambuesa), 4-isopropil-1-bencenometanol, 4-
- 30 isopropilciclohexanol, 1-(4-isopropil-1-ciclohexil)etanol, (4-isopropil-1-ciclohexil)metanol, 2-isopropil-5-metilfenol, 5-isopropil-2-metilfenol, (4-isopropilfenil)metanol, 7-*p*-mentanol, *p*-mentan-3-ol (mentol), *p*-mentan-8-ol, *p*-menten-4-ol, *p*-menten-8-ol, *p*-ment-8-enol, *p*-ment-8-en-2-ol, *p*-ment-8-en-3-ol, 4-metoxi-1-bencenometanol, 7-metoxi-3,7-dimetiloctan-2-ol, 2-metoxi-4-
- 35 metilfenol, 2-metoxifenol (guaiacol), 2-metoxi-2-feniletanol, (4-

metoxifenil)metanol (alcohol anisílico), 2-metoxi-4-(1-propenil)fenol (isoeugenol), 2-metoxi-4-propil-1-ciclohexanol, 2-metoxi-4-propilfenol, 2-metoxi-4-vinilfenol, 3-(4-metilciclohex-3-enil)butanol, 4-metil-3-decenol, 4-metil-3-decen-5-ol, 4-(1-metiletil)ciclohexilmetanol, 2-metil-4-fenilbutan-2-ol, 3-metil-4-fenilbutan-2-ol, 1-(4-metilfenil)etanol, 2-(2-metilfenil)etanol, 2-metil-4-fenilpentanol, 2-metil-5-fenilpentanol, 3-metil-5-fenilpentanol, 4-metil-1-fenilpentan-2-ol, 2-metil-1-fenilpropan-2-ol, 2-(4-metil fenil)propan-2-ol, 3-metil-5-(2,2,3-trimetil-3-ciclopenten-1-il)-4-penten-2-ol, 2-(2-metil propil)-4-hidroxi-4-metil-tetrahidropirano, 2-metil-4-(2,3,3-trimetil-2-ciclopenten-1-il)-2-butenol, 3-metil-5-(2,2,3-trimetil-3-ciclopenten-1-il)pentan-2-ol, 2-metil-4-(2,2,3-trimetil-3-ciclopenten-1-il)pent-4-enol, 3-metil-5-(2,2,3-trimetilciclopentil-3-enil)pent-4-en-2-ol, 2,6-nonadienol, 1-nonanol, 6-nonenol, 1,2,3,4,4a,5,8,8a-octahidro-2,2,6,8-tetrametil-1-naftalenol, octahidro-2,5,5-trimetil-2-naftalenol, octan-2-ol, octan-3-ol, 1-octen-3-ol, 3,4,5,6,6-pentametilheptan-2-ol, 2-pentil-1-ciclopentanol, perhidro-4,8a-dimetil-4a-naftalenol, 2-fenoxietanol, 4-fenilbutan-2-ol, 4-fenil-3-buten-2-ol, 1-feniletanol, 2-feniletanol, 1-fenilhexan-2-ol, 1-fenilpentan-2-ol, 2-fenilpropanol, 2-fenilpropanol, 3-fenilpropanol, 1-fenilpropan-2-ol, 3-fenil-2-propenol, 2-*terc*-butilciclohexanol, 4-*terc*-butilciclohexanol, 1-(2-*terc*-butilciclohexiloxi)butan-2-ol, 2-*terc*-butil-4-metil-1-ciclohexanol, tetrahidro-2-isobutil-4-metil(2H)piran-4-ol, 2-(tetrahidro-5-metil-5-vinil-2-furil)propan-2-ol, 1-(2,2,3,6-tetrametilciclohex-1-il)hexan-3-ol, 2,4,6,8-tetrametilnonan-1-ol, 3,6,7-tetrametilnonan-1-ol, 2,6,10,10-tetrametil-1-oxaespino[4.5]decan-6-ol, 2,6,6,8-tetrametilciclo[5.3.1.0(1,5)]undecan-8-ol (cedrenol), (+)-(1*R*,2*R*)-1,3,3-trimetilbiciclo[2.2.1]heptan-2-endo-ol (fenchol), (+)-(1*R*,2*S*)-1,7,7-trimetilbiciclo[2.2.1]heptan-2-ol (borneol), 2,6,6-trimetilbiciclo[3.1.1]heptan-3-ol, 3-(5,5,6-trimetilbiciclo[2.2.1]hept-2-il)ciclohexanol, 4-(5,5,6-trimetilbiciclo[2.2.1]hept-2-il)ciclohexanol, 3,3,5-trimetilciclohexanol, 4-(2,6,6-trimetil-2-ciclohexen-1-il)butan-2-ol, 4-(2,6,6-trimetil-1-ciclohexen-1-il)-3-buten-2-ol (beta-ionol), (*E*)-4-(2,6,6-trimetil-2-ciclohexen-1-il)-3-buten-2-ol (alfa-ionol), (2,4,6-trimetilciclohex-3-enil)metanol, 1-(2,2,6-trimetil-1-ciclohexil)hexan-3-ol, 5-(2,2,3-trimetil-3-ciclopentenil)-3-metilpentan-2-ol, 4,7,9-trimetildecen-2-ol, 4,6,8-trimetildecen-2-ol, 3,8,9-trimetildecen-2-ol, 3,7,11-trimetil-2,6,10-dodecatrienol (farnesol), 3,7,11-trimetil-1,6,10-dodecatrien-3-ol (nerolidol), 3,3,5-trimetilhexanol, undecanol, undecan-2-ol, 10-undecenol, (6*E*)-*N*-[(4-hidroxi-3-metoxifenil)metil]-8-metilnon-6-enamida (capsaicina), 2-isopropil-5-metilfenol

(timol), 5-isopropil-2-metilfenol (carvacrol), 2-(4-metilciclohex-3-en-1-il)propan-2-ol (α -terpineol), *p*-alilfenol (chavicol), 2H-1,3-benzodioxol-5-ol (sesamol), 2-(2-hidroxietil)piperidin-1-carboxilato de butan-2-ilo (picaridina) y 2-(2-hidroxipropan-2-il)-5-metilciclohexan-1-ol (*p*-mentano-3,8-diol, PMD); más

5 preferentemente seleccionado entre 4-alil-2-metoxifenol (eugenol), (*E*)-3,7-dimetil-2,6-octadienol (geraniol), (*Z*)-3,7-dimetil-2,6-octadienol (nerol), 3,7-dimetil-1,6-octadien-3-ol (linalol), 3,7-dimetil-6-enol (citronelol), 4-hidroxi-3-etoxibenzaldehído (etilvainillina), 4-hidroxi-3-metoxibenzaldehído (vainillina), 4-(4-hidroxi-1-fenil)butan-2-ona (cetona de frambuesa), *p*-mentan-3-ol (mentol),

10 (4-metoxifenil)metanol (alcohol anisílico), 2-isopropil-5-metilfenol (timol), 5-isopropil-2-metilfenol (carvacrol), 2-(4-metilciclohex-3-en-1-il)propan-2-ol (α -terpineol), 2-(2-hidroxietil)piperidin-1-carboxilato de butan-2-ilo (picaridina) y 2-(2-hidroxipropan-2-il)-5-metilciclohexan-1-ol (*p*-mentano-3,8-diol, PMD); más preferentemente seleccionado entre *E*-3,7-dimetil-2,6-octadienol (geraniol), 2-

15 metoxi-4-(2-propenil)fenol (eugenol), 2-(2-hidroxietil)piperidin-1-carboxilato de butan-2-ilo (picaridina), 5-metil-2-(propan-2-il)ciclohexan-1-ol (mentol), 2-metil-5-propan-2-ilfenol (carvacrol) y 2-(2-hidroxipropan-2-il)-5-metilciclohexan-1-ol (*p*-mentano-3,8-diol, PMD); excluyendo los alcoholes de fórmula R-OH seleccionados entre el grupo que consiste en metanol, etanol, isopropanol, 4-

20 metoxifenol, *n*-octanol (1-octanol), alcohol 2-propenílico (alcohol alílico), alcohol bencílico, fenol, 4-nitrofenol, 4-(3-hidroxibutil)fenol, 2-(hidroximetil)benzoato de alilo, 2-(hidroximetil)benzoato de bencilo, 4-hidroxifenol, 2-(hidroximetil)fenol, 1*H*-indol-3-ol, 4-(2-hidroxietil)benceno-1,2-diol, 2-(trimetilsilil)etan-1-ol, 5-

25 (hidroximetil)furan-2-carbaldehído, *terc*-butildimetilsilanol, ciclohexanol, *n*-hexanol (1-hexanol), prop-2-in-1-ol, pent-4-en-1-ol, *p*-cresol, 3-metilbutanoato de 4,7-bis(hidroximetil)-1,4a,5,6,7,7a-hexahidrociclopenta[c]piran-1-ilo, 3-

metilbutanoato de 4,7-bis(hidroximetil)-1,4a,5,7a-tetrahidrociclopenta[c]piran-1-ilo y (2,3-dimetilbutan-2-il)dimetilsilanol.

La mayoría de estos alcoholes son "alcoholes volátiles", lo que, como se

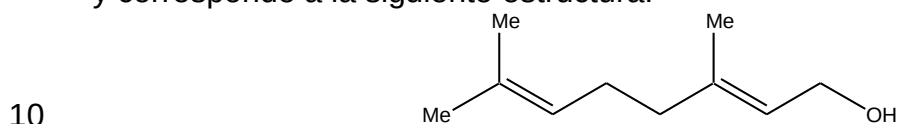
30 cita en el presente documento, indica un alcohol que cuando se aplica a una superficie, tal como, por ejemplo, la piel de un usuario y se escinde el acoplamiento entre el alcohol y el resto de azúcar, el alcohol se evapora fácilmente a temperatura ambiente. Posteriormente, el alcohol puede proporcionar una capa de vapor odorante o una zona de vapor adyacente a la

35 superficie, tal como la piel del usuario.

Los alcoholes enumerados anteriormente se encuentran disponibles comercialmente, como se divulga en el documento WO-A-2014/202416.

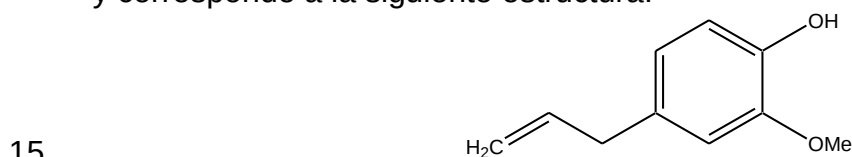
La determinación del punto de ebullición de los alcoholes puede realizarse utilizando métodos estándar conocidos en la técnica anterior, que son bien conocidos por los expertos en la materia, por ejemplo, como se divulga en J. Vilarrasa, *Introducción al análisis orgánico*, página 44, Eunibar, Barcelona, 1975.

El alcohol *E*-3,7-dimetil-2,6-octadienol también se conoce como geraniol y corresponde a la siguiente estructura:



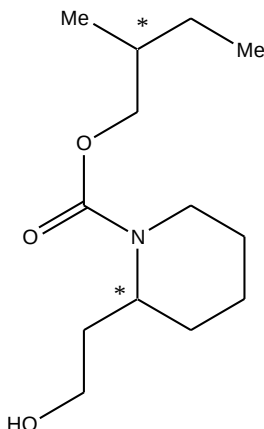
En otra realización, el resto de alcohol es *E*-3,7-dimetil-2,6-octadienol (geraniol).

El alcohol 2-metoxi-4-(2-propenil)fenol también se conoce como eugenol, y corresponde a la siguiente estructura:



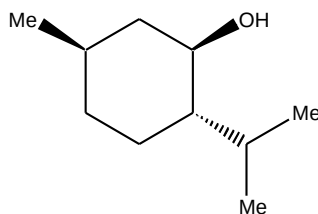
En otra realización, el resto de alcohol es 2-metoxi-4-(2-propenil)fenol (eugenol).

En una realización, el resto de alcohol es uno o más estereoisómeros de 2-(2-hidroxietil)piperidin-1-carboxilato de butan-2-ilo (icaridina o picaridina), y corresponde a la siguiente estructura, en donde * indica los centros estereogénicos:



El alcohol 5-metil-2-(propan-2-il)ciclohexan-1-ol también se conoce como mentol. Un isómero preferido es L-mentol o (-)-mentol, y corresponde a la

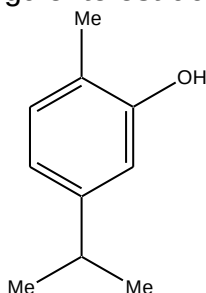
siguiente estructura:



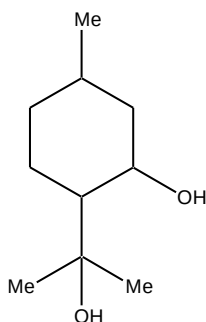
Existen otros isómeros adicionales del mentol: (+)-mentol, (+)- y (-)-isomentol, (+)- y (-)-neomentol y (+)- y (-)-neoisomentol.

- 5 En otra realización, el resto de alcohol es 5-metil-2-(propan-2-il)ciclohexan-1-ol (mentol), preferentemente L-mentol.

En otra realización, el resto de alcohol es 2-metil-5-propan-2-ilfenol (carvacrol), y corresponde a la siguiente estructura:



- 10 El alcohol 2-(2-hidroxiopropan-2-il)-5-metilciclohexan-1-ol también se conoce como *p*-mentano-3,8-diol (PMD), y corresponde a la siguiente estructura:



- 15 Algunos estereoisómeros diferentes de PMD, solos, como mezclas racémicas o mezclas diastereoméricas, muestran un efecto repelente, como se divulga en Barasa *et al.*, J. Med. Entomol., 2002, 39, 736-741.

PMD puede unirse al resto de azúcar por medio del grupo hidroxilo secundario o terciario.

- 20 En una realización, el resto de alcohol es uno o más estereoisómeros de 2-(2-hidroxiopropan-2-il)-5-metilciclohexan-1-ol (PMD).

El eugenol, el geraniol, la picaridina, el L-mentol y el PMD tienen

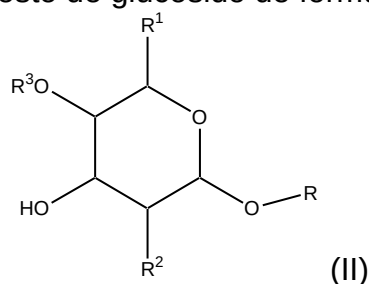
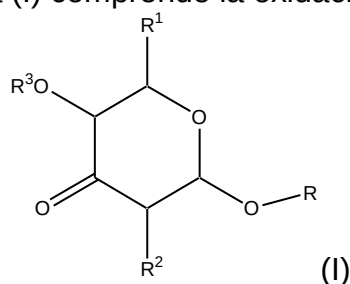
propiedades repelentes de insectos bien conocidas, como se indica en Carroll *et al.*, J. Am. Mosquito Control Assoc., 2006, 22, 507-514) o Barnard *et al.*, J. Med. Entomol., 2004, 41, 726-730. El carvacrol superó a la *N,N*-dietil-*m*-metilbenzamida (DEET) contra el mosquito *Culex pipiens pallens* como se divulga en Park *et al.*, J. Am. Mosquito Control Assoc., 2005, 21, 80–83.

Los compuestos de fórmula (I) tienen la capacidad de ser eficaces repelentes de insectos. Como se muestra en la sección de ejemplos, estos compuestos son susceptibles de liberar alcoholes en diferentes condiciones de pH y temperatura, tanto en presencia como en ausencia de solución de lavado de la piel fresca.

Proceso de preparación de 3'-cetoglucósidos

El proceso de preparación de un compuesto de 3'-cetoglucósido de fórmula (I) es un aspecto de la invención.

El proceso de preparación de un compuesto de 3'-cetoglucósido de fórmula (I) comprende la oxidación del compuesto de glucósido de fórmula (II)



con un agente oxidante, preferentemente seleccionado entre el grupo que consiste en una quinona, oxígeno, aire, peróxido, perácido e hidroperóxido, en presencia de [(2,9-dimetil-1,10-fenantrolin)Pd(μ -OAc)]₂(OTf)₂ como catalizador, en donde

la estereoquímica en las posiciones 1', 2', 4' y 5' se seleccionan independientemente entre la configuración α o β ; el resto de azúcar se selecciona preferentemente entre el grupo que consiste en glucosa, galactosa, alosa, altrosa, manosa, gulosa, idosa, talosa, fucosa, xilosa, *N*-acetilglucosamina y 2-desoxiglucosa; más preferentemente entre D-glucosa, D-galactosa, D-alosa, D-altrosa, D-manoa, D-gulosa, D-idosa, D-talosa y D-*N*-acetilglucosamina y D-2-desoxiglucosa; aunque más preferentemente D-glucosa, D-*N*-acetilglucosamina y D-2-desoxiglucosa; R representa alquilo sustituido o no sustituido, heteroalquilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, heterocicloalquilo

sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido y heteroarilo sustituido o no sustituido; en donde R procede de un alcohol de fórmula R-OH que tiene un punto de ebullición inicial menor que o igual a 350 °C a una presión estándar de 101,3 kPa; preferentemente R es el resto de un alcohol de fórmula R-OH seleccionado entre el grupo que consiste en

5 4-allyl-2-methoxyphenol (eugenol), 3-benzyl-3-pentanol, 4-cyclohexyl-2-methylbutan-2-ol, 2-cyclohexylpropanol, decanol, 9-decenol, (2,4-dimethylcyclohex-3-enyl)methanol, (2,4-dimethylcyclohexyl)methanol, 2-(1,1-dimethylethyl)-4-methylcyclohexanol, 2,6-dimethylheptan-2-ol, 3,7-dimethyl-7-

10 hidroxiocetanal, 2,5-dimethyl-2-indanmethanol, 3,7-dimethyl-1,6-nonadien-3-ol, 6,8-dimethylnonan-2-ol, 4,8-dimethyl-7-nonen-2-ol, (*E*)-3,7-dimethyl-2,6-octadienol (geraniol), (*Z*)-3,7-dimethyl-2,6-octadienol (nerol), 3,7-dimethyl-3,6-octadienol, 3,7-dimethyl-1,6-octadien-3-ol (linalol), 3,7-dimethyloctano-1,7-diol (hidroxicitronelol), 3,7-dimethyloctanol, 2,6-dimethyloctan-2-ol

15 (tetrahydromircenol), 3,7-dimethyloctan-3-ol, 3,7-dimethylocten-3-ol, 3,7-dimethyloct-6-enol (citronelol), 3,7-dimethyloct-7-enol, 2,6-dimethyloct-7-en-2-ol (dihydromircenol), (*E*)-3,3-dimethyl-5-(2,2,3-trimethyl-3-cyclopenten-1-yl)-4-penten-2-ol, dodecanol, 2-ethoxy-5-(1-propenyl)phenol, 2-ethyl-1-hexanol, hexanoato de 3-hidroxietilo, 4-ethyl-2-methoxyphenol, 6-ethyl-3-methyl-5-octenol,

20 5-ethylnonan-2-ol, 2-ethyl-4-(2,2,3-trimethylcyclopent-3-enyl)but-2-enol, 1-heptanol, hexan-2-ol, 3-hexenol, 4-hexenol, 3-hydroxybutan-2-one, 4-hydroxy-3-ethoxybenzaldehyde (ethylvanillin), 4-hydroxy-3-methoxybenzaldehyde (vanillin), 4-(4-hydroxy-3-methoxyphenyl)butan-2-one, 2-(hydroxymethyl)nonan-2-one, 4-(4-hydroxy-1-phenyl)butan-2-one (cetona de frambuesa), 4-isopropyl-1-benzenemethanol, 4-isopropylcyclohexanol, 1-(4-isopropyl-1-cyclohexyl)ethanol, (4-isopropyl-1-cyclohexyl)methanol, 2-isopropyl-5-methylphenol, 5-isopropyl-2-methylphenol, (4-isopropylphenyl)methanol, 7-*p*-mentanol, *p*-mentan-3-ol (mentol), *p*-mentan-8-ol, *p*-menten-4-ol, *p*-menten-8-ol, *p*-ment-8-enol, *p*-ment-8-en-2-ol, *p*-ment-8-en-3-ol, 4-

25 metoxi-1-benzenemethanol, 7-metoxi-3,7-dimethyloctan-2-ol, 2-metoxi-4-methylphenol, 2-methoxyphenol (guaiacol), 2-metoxi-2-phenylethanol, (4-methoxyphenyl)methanol (alcohol anisílico), 2-metoxi-4-(1-propenyl)phenol (isoeugenol), 2-metoxi-4-propyl-1-cyclohexanol, 2-metoxi-4-propylphenol, 2-metoxi-4-vinylphenol, 3-(4-methylcyclohex-3-enyl)butanol, 4-methyl-3-decenol,

30 4-methyl-3-decen-5-ol, 4-(1-methylethyl)cyclohexylmethanol, 2-methyl-4-phenylbutan-

2-ol, 3-metil-4-fenilbutan-2-ol, 1-(4-metilfenil)etanol, 2-(2-metilfenil)etanol, 2-metil-4-fenilpentanol, 2-metil-5-fenilpentanol, 3-metil-5-fenilpentanol, 4-metil-1-fenilpentan-2-ol, 2-metil-1-fenilpropan-2-ol, 2-(4-metilfenil)propan-2-ol, 3-metil-5-(2,2,3-trimetil-3-ciclopenten-1-il)-4-penten-2-ol, 2-(2-metil propil)-4-hidroxi-4-metil-tetrahidropirano, 2-metil-4-(2,3,3-trimetil-2-ciclopenten-1-il)-2-butenol, 3-metil-5-(2,2,3-trimetil-3-ciclopenten-1-il)pentan-2-ol, 2-metil-4-(2,2,3-trimetil-3-ciclopenten-1-il)pent-4-enol, 3-metil-5-(2,2,3-trimetilciclopentil-3-enil)pent-4-en-2-ol, 2,6-nonadienol, 1-nonanol, 6-nonenol, 1,2,3,4,4a,5,8,8a-octahidro-2,2,6,8-tetrametil-1-naftalenol, octahidro-2,5,5-trimetil-2-naftalenol, octan-2-ol, octan-3-ol, 1-octen-3-ol, 3,4,5,6,6-pentametilheptan-2-ol, 2-pentil-1-ciclopentanol, perhidro-4,8a-dimetil-4a-naftalenol, 2-fenoxietanol, 4-fenilbutan-2-ol, 4-fenil-3-buten-2-ol, 1-feniletanol, 2-feniletanol, 1-fenilhexan-2-ol, 1-fenilpentan-2-ol, 2-fenilpropanol, 2-fenilpropanol, 3-fenilpropanol, 1-fenilpropan-2-ol, 3-fenil-2-propenol, 2-*terc*-butilciclohexanol, 4-*terc*-butilciclohexanol, 1-(2-*terc*-butilciclohexiloxi)butan-2-ol, 2-*terc*-butil-4-metil-1-ciclohexanol, tetrahidro-2-isobutil-4-metil(2H)piran-4-ol, 2-(tetrahidro-5-metil-5-vinil-2-furil)propan-2-ol, 1-(2,2,3,6-tetrametilciclohex-1-il)hexan-3-ol, 2,4,6,8-tetrametilnonan-1-ol, 3,6,7-tetrametilnonan-1-ol, 2,6,10,10-tetrametil-1-oxaesp[iro[4.5]decan-6-ol, 2,6,6,8-tetrametilciclo[5.3.1.0(1,5)]undecan-8-ol (cedrenol), (+)-(1*R*,2*R*)-1,3,3-trimetilb[iciclo[2.2.1]heptan-2-endo-ol (fenchol), (+)-(1*R*,2*S*)-1,7,7-trimetilb[iciclo[2.2.1]heptan-2-ol (borneol), 2,6,6-trimetilb[iciclo[3.1.1]heptan-3-ol, 3-(5,5,6-trimetilb[iciclo[2.2.1]hept-2-il)ciclohexanol, 4-(5,5,6-trimetilb[iciclo[2.2.1]hept-2-il)ciclohexanol, 3,3,5-trimetilciclohexanol, 4-(2,6,6-trimetil-2-ciclohexen-1-il)butan-2-ol, 4-(2,6,6-trimetil-1-ciclohexen-1-il)-3-buten-2-ol (beta-ionol), (*E*)-4-(2,6,6-trimetil-2-ciclohexen-1-il)-3-buten-2-ol (alfa-ionol), (2,4,6-trimetilciclohex-3-enil)metanol, 1-(2,2,6-trimetil-1-ciclohexil)hexan-3-ol, 5-(2,2,3-trimetil-3-ciclopentenil)-3-metilpentan-2-ol, 4,7,9-trimetildecan-2-ol, 4,6,8-trimetildecan-2-ol, 3,8,9-trimetildecan-2-ol, 3,7,11-trimetil-2,6,10-dodecatrienol (farnesol), 3,7,11-trimetil-1,6,10-dodecatrien-3-ol (nerolidol), 3,3,5-trimetilhexanol, undecanol, undecan-2-ol, 10-undecenol, (6*E*)-*N*-[(4-hidroxi-3-metoxifenil)metil]-8-metilnon-6-enamida (capsaicina), 2-isopropil-5-metilfenol (timol), 5-isopropil-2-metilfenol (carvacrol), 2-(4-

- metilciclohex-3-en-1-il)propan-2-ol (α -terpineol), *p*-alilfenol (chavicol), 2H-1,3-benzodioxol-5-ol (sesamol), 2-(2-hidroxietil)piperidin-1-carboxilato de butan-2-ilo (picaridina) y 2-(2-hidroxipropan-2-il)-5-metilciclohexan-1-ol (*p*-mentano-3,8-diol, PMD); más preferentemente seleccionado entre 4-
- 5 alil-2-metoxifenol (eugenol), (*E*)-3,7-dimetil-2,6-octadienol (geraniol), (*Z*)-3,7-dimetil-2,6-octadienol (nerol), 3,7-dimetil-1,6-octadien-3-ol (linalol), 3,7-dimetil-2,6-octadien-3-ol (citronelol), 4-hidroxi-3-etoxibenzaldehído (etilvainillina), 4-hidroxi-3-metoxibenzaldehído (vainillina), 4-(4-hidroxi-1-fenil)butan-2-ona (cetona de frambuesa), *p*-mentan-3-ol (mentol), (4-
- 10 metoxifenil)metanol (alcohol anisílico), 2-isopropil-5-metilfenol (timol), 5-isopropil-2-metilfenol (carvacrol), 2-(4-metilciclohex-3-en-1-il)propan-2-ol (α -terpineol), 2-(2-hidroxietil)piperidin-1-carboxilato de butan-2-ilo (picaridina) y 2-(2-hidroxipropan-2-il)-5-metilciclohexan-1-ol (*p*-mentano-3,8-diol, PMD); y más preferentemente seleccionado entre *E*-3,7-dimetil-
- 15 2,6-octadienol (geraniol), 2-metoxi-4-(2-propenil)fenol (eugenol), 2-(2-hidroxietil)piperidin-1-carboxilato de butan-2-ilo (picaridina), 5-metil-2-(propan-2-il)ciclohexan-1-ol (mentol), 2-metil-5-propan-2-ilfenol (carvacrol) y 2-(2-hidroxipropan-2-il)-5-metilciclohexan-1-ol (*p*-mentano-3,8-diol, PMD);
- 20 R^1 representa H, CH_3 , CH_2OH , CH_2OR^4 , CH_2OCOR^4 , CH_2OCOOR^4 , $CH_2OCONHR^4$, $CH_2OCONR^4_2$, CH_2NHR^4 , $CH_2NR^4_2$, CO_2X , CO_2R^4 , $CONH_2$, $CONHR^4$, $CONR^4_2$, $CH_2OPO_3X_2$, $CH_2OPO_3XR^4$, $CH_2OPO_3R^4_2$, $CH_2OPO_2XNHR^4$, $CH_2OPO(NHR^4)_2$, $CH_2OPO_2XR^4$, $CH_2OPOR^4_2$, CH_2OSO_3X , $CH_2OSO_3R^4$ o $CH_2OSO_2R^4$, donde X representa hidrógeno,
- 25 un ion de metal alcalino, ion amonio o un contraión orgánico y R^4 representa alquilo sustituido o no sustituido, heteroalquilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, heterocicloalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido y heteroarilo sustituido o no sustituido; preferentemente R^1 es CH_2OH , CH_2OSO_3X ,
- 30 CH_2OCOR^4 o CO_2R^4 , y más preferentemente CH_2OH ;
- R^2 representa H, OH, OR^4 , $OCOR^4$, OCO_2R^4 , $OCONHR^4$, $OCONR^4_2$, NH_2 , NHR^4 , NR^4_2 , $NHCOR^4$, $NHOR^4$, OPO_3X_2 , OPO_3XR^4 , $OPO_3R^4_2$, OPO_2XNHR^4 , $OPO(NHR^4)_2$, OPO_2XR^4 , $OPOR^4_2$, OSO_3X , OSO_3R^4 u OSO_2R^4 , donde R^4 es como se ha definido anteriormente;
- 35 preferentemente R^2 es OH, $NHCOR^4$, H u $OCOR^4$, y más

preferentemente R^2 es OH, $NHCOR^4$ o H;

R^3 es H o R^4-Z , donde R^4 es como se ha definido anteriormente, y Z representa un solo enlace o un grupo funcional seleccionado entre éster, amina, amida, carbonato o carbamato; preferentemente R^3 es H;

- 5 a condición de que el compuesto de fórmula (I) no abarque los compuestos cuando R es el resto de un alcohol de fórmula R-OH seleccionado entre el grupo que consiste en metanol, etanol, propan-1-ol, isopropanol, 2-(hidroximetil)but-2-eno-1,4-diol, 4-metoxifenol, *n*-octanol (1-octanol), alcohol 2-propenílico (alcohol alílico), alcohol bencílico, fenol, 4-nitrofenol, 4-(3-hidroxibutil)fenol, 2-(hidroximetil)benzoato de alilo, 2-(hidroximetil)benzoato de bencilo, 4-hidroxifenol, 2-(hidroximetil)fenol, 1*H*-indol-3-ol, 4-(2-hidroxietil)benceno-1,2-diol, 2-(trimetilsilil)etan-1-ol, 5-(hidroximetil)furan-2-carbaldehído, *tert*-butildimetilsilanol, ciclohexanol, *n*-hexanol (1-hexanol), prop-2-in-1-ol, pent-4-en-1-ol, *p*-cresol, 3-metilbutanoato de 4,7-bis(hidroximetil)-1,4a,5,6,7,7a-hexahidrociclopenta[c]piran-1-ilo y 3-metilbutanoato de 4,7-bis(hidroximetil)-1,4a,5,7a-tetrahidrociclopenta[c]piran-1-ilo, 7-metil-5,6,7,7a-tetrahidrociclopenta[c]piran-1,4a,5,7(1*H*)-tetraol, acetato de 1,4a,5-trihidroxi-7-metil-1,4a,5,6,7,7a-hexahidrociclopenta[c]piran-7-ilo, cinamato de 1,4a,5-trihidroxi-7-metil-1,4a,5,6,7,7a-hexahidrociclopenta[c]piran-7-ilo y (2,3-dimetilbutan-2-il)dimetilsilanol.

El catalizador $[(2,9\text{-dimetil-1,10-fenantrolin})Pd(\mu\text{-OAc})_2(OTf)_2]$ puede prepararse utilizando métodos de la técnica anterior, como se divulga en, por ejemplo, Brink *et al.*, Adv. Synth. Catal., 2003, 345, 1341-1352 y Conley *et al.*, Organometallics, 2007, 26, 5447-5453.

- 25 El catalizador se usa preferentemente en una relación molar del 0,01 al 10 % en moles, preferentemente del 0,1 al 8 % en moles y más preferentemente, del 1-6 % en moles, con respecto al sustrato de glucósido.

- En el proceso de la invención, la reacción de oxidación se realiza habitualmente en cualquier disolvente o mezcla de disolventes adecuado. Se recomienda utilizar agitación. Puede realizarse en agua, un disolvente orgánico o una mezcla de los mismos. Algunos disolventes orgánicos adecuados incluyen DMSO, dimetilformamida (DMF), tetrahidrofurano (THF), dioxano, acetonitrilo, hexametilfosforamida (HMPA), N-metil-2-pirrolidona (NMP) o cualquier mezcla de los mismos.

- 35 El proceso de la invención normalmente se realiza a una temperatura

entre 0 °C y 100 °C, preferentemente entre 10 °C y 70 °C, más preferentemente aproximadamente a temperatura ambiente. El tiempo total de reacción dependerá de las circunstancias específicas. Por lo general, la reacción se produce en un periodo en el intervalo de aproximadamente 1-48 h.

5 Los glucósidos utilizados como compuestos de partida o bien se encuentran disponibles comercialmente, por ejemplo de la compañía Carbosynth Ltd., o pueden prepararse mediante métodos de la técnica anterior, como los divulgados a continuación.

Los glucósidos de alquilo y arilo pueden prepararse utilizando diversos
10 métodos de química sintética, tales como la reacción de Koenigs–Knorr o Mitsunobu, que se han realizado en diversas condiciones diferentes y normalmente producen el anómero cinéticamente favorecido ya sea de manera exclusiva o como el producto predominante, dependiendo del alcohol, el azúcar, los grupos protectores del azúcar y las condiciones de reacción
15 utilizadas. Kobayashi *et al.*, Chem. Pharm. Bull., 2016, 64, 1009–1018, demostraron de manera elegante algunos de estos efectos hacia la síntesis de la remogliflozina, un inhibidor del cotransportador de glucosa dependiente de Na⁺ de baja afinidad, SGLT2. El procedimiento de Koenigs–Knorr requiere el uso de un derivado de azúcar completamente protegido que contiene un buen
20 grupo saliente en la posición anomérica, mientras que la reacción de Mitsunobu requiere un azúcar protegido que contiene un sustituyente hidroxilo libre en la posición anomérica. Estos materiales de partida pueden obtenerse mediante diversos métodos, tales como la pentaacetilación, como se describe por Lee *et al.*, Angew. Chemie, Int. Ed., 2016, 55, 12338-12342, seguido de desprotección
25 selectiva en la posición anomérica, como se describe en Yang *et al.*, Bioorg. Chem., 2017, 72, 42-50, y la activación como tricloroacetimidato como se describe en Ikeuchi *et al.*, Synlett., 2019, 30, 1308–1312.

Para aumentar la cantidad del glucósido termodinámicamente estable
30 resultante de un procedimiento de glucosilación que favorece el producto cinético, los glucósidos protegidos pueden anomerizarse utilizando diversas condiciones. Por ejemplo, los glucósidos de alquilo protegidos pueden anomerizarse utilizando diversos ácidos de Lewis, tales como tetracloruro de titanio como se notificó por Sakata *et al.*, Agric. Biol. Chem., 1979, 43, 307, obteniéndose mezclas anoméricas que pueden separarse por medios
35 cromatográficos. Los glucósidos de arilo son típicamente estables

anoméricamente en presencia de ácidos de Lewis, pero puede anomerizarse en diferentes condiciones, como tratamiento con fenol caliente y cloruro de zinc, como se divulga en Montgomery *et al.*, J. Am. Chem. Soc., 1942, 64, 690–694.

- 5 También se puede preparar un número cada vez mayor de glucósidos de alquilo y de arilo utilizando diversos métodos biosintéticos que han sido revisados sustancialmente. Algunos ejemplos de revisiones recientes de la síntesis enzimática de glucósidos incluyen De Bruyn *et al.*, Biotech. Adv., 2015, 33, 288–302 y Desmet *et al.*, Chem. Eur. J., 2012, 18, 10786–10801.
- 10 Los glucósidos pueden oxidarse en sus ácidos urónicos en diversas condiciones, tales como oxidación catalizada por radical libre de 2,2,6,6-tetrametil-1-piperidiniloxi (TEMPO) como se ha notificado por Lu *et al.*, Molecules, 2016, 21, 1301. Pueden usarse diversos métodos para la preparación de uronamidas, tales como la tioesterificación de un glucósido 6'-
- 15 tosilado y el posterior tratamiento con amina, como se notifica por Lin *et al.*, Eur. J. Org. Chem., 2016, 2653–2664.

Como alternativa, el alcohol 6' puede funcionalizarse selectivamente como un éster, carbonato o carbamato utilizando diversos métodos entre los que se incluyen hidrólisis enzimática inversa (Gotor *et al.*, J. Chem. Soc. Perkin Trans. I, 1991, 491–492; Pulando *et al.*, J. Chem. Soc. Perkin Trans. I, 1992, 2891–2898; Garcia-Alles *et al.*, Tetrahedron, 1995, 51, 307–316). El glucósido protegido con éter 6' puede prepararse fácilmente mediante métodos como los notificados para la tritilación de metil-O-alfa-D-glucopiranosido por Hearon *et al.*, J. Am. Chem. Soc., 1944, 66, 995–997, y aminas 6' mediante métodos como

20 el desplazamiento de azida utilizado por de Souza *et al.*, Carbohydr. Res., 2015, 410, 1–8.

El alcohol 6' también puede funcionalizarse de manera selectiva como el monoéster de sulfato o fosfato utilizando procedimientos, tales como los notificados por Liu *et al.*, Eur. J. Med. Chem., 2017, 128, 274–286. Como

30 alternativa, el alcohol puede funcionalizarse como diésteres de sulfato, di o triésteres de fosfato, monoésteres de sulfonato, mono o diésteres de fosfonato, monoésteres de difosfonato, fosforamidato o fosfonodiamidita utilizando procedimientos similares que normalmente implican el ataque nucleófilo de un

35 azufre electrófilo de un átomo de fósforo por el alcohol 6', dando como resultado el desplazamiento de un grupo saliente, tal como cloruro. Algunos

ejemplos de cómo pueden construirse dichos compuestos pueden encontrarse en las citas en las revisiones de Simpson *et al.* J. Am. Chem. Soc., 2006, 128, 1605-1610 y Mehellou *et al.*, Chem. Med. Chem., 2009, 4, 1779 – 1791.

5 En algunos casos, el átomo fosforoso puede hacerse quiral, como en el caso de los fosforamidatos. Dado que los glucósidos también son quirales, esto puede dar lugar a mezclas diastereoisoméricas y existen métodos para favorecer la formación de un diastereómero o aislarlo de manera selectiva. Por ejemplo, Ross *et al.*, J. Org. Chem., 2011, 76, 8311–8319, descubrieron que un nucleósido de fosforamidato puede prepararse con un exceso 3:1 de un
10 diastereómero mediante una meticulosa optimización de las condiciones de reacción. De este modo, el isómero principal se pudo aislar puro por cristalización.

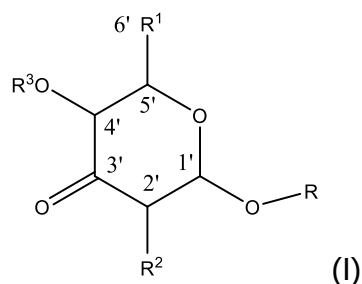
También puede prepararse una gran variedad de derivados de los alcoholes secundarios en las posiciones 2' y 4' utilizando metodologías
15 similares para funcionalizar la posición 6' (donde $R^1=CH_2OH$). En ocasiones, esto puede lograrse de manera selectiva, pero dado que el alcohol primario en la posición 6' normalmente es más reactivo y dado que normalmente hay más de un grupo de alcohol secundario presente, normalmente se logra mediante el uso de una estrategia de grupo protector adecuada. Se han demostrado
20 ejemplos de cómo puede utilizarse eficazmente una estrategia de grupo protector para sulfatar un glucósido en diferentes posiciones del anillo de azúcar en Loft *et al.*, Chem. Bio. Chem., 2009, 10, 565–576.

La preparación de compuestos de fórmula (I), en donde el resto de azúcar es una glucosilamina, se divulga, por ejemplo, en Zhang *et al.*, J. Med.
25 Chem., 2019, 62, 7857-7873.

En algunas realizaciones, puede realizarse diacetilaciones selectivas de los grupos hidroxilo del resto de azúcar de acuerdo con métodos disponibles en la técnica anterior, tal como, por ejemplo, los divulgados en MacManus *et al.*, Carbohydrate Res., 1995, 279, 281-291.

30 Administración de los compuestos de fórmula (I)

Otro aspecto del objeto de la invención es el uso de un compuesto 3'-cetoglucósido de fórmula (I),



en donde

la estereoquímica en las posiciones 1', 2', 4' y 5' se seleccionan independientemente entre la configuración α o β ; el resto de azúcar se selecciona preferentemente entre el grupo que consiste en glucosa, galactosa, alosa, altrosa, manosa, gulosa, idosa, talosa, fucosa, xilosa, *N*-acetilglucosamina y 2-desoxiglucosa; más preferentemente entre D-glucosa, D-galactosa, D-alosa, D-altrosa, D-mansa, D-gulosa, D-idosa, D-talosa y D-*N*-acetilglucosamina y D-2-desoxiglucosa; aunque más preferentemente D-glucosa, D-*N*-acetilglucosamina y D-2-desoxiglucosa; R representa alquilo sustituido o no sustituido, heteroalquilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, heterocicloalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido y heteroarilo sustituido o no sustituido; en donde preferentemente R procede de un alcohol de fórmula R-OH que tiene un punto de ebullición inicial menor que o igual a 350 °C a una presión estándar de 101,3 kPa; más preferentemente R es el resto de un alcohol de fórmula R-OH seleccionado entre el grupo que consiste en 4-allyl-2-methoxyphenol (eugenol), 3-benzyl-3-pentanol, 4-cyclohexyl-2-methylbutan-2-ol, 2-cyclohexylpropanol, decanol, 9-decenol, (2,4-dimethylcyclohex-3-enyl)methanol, (2,4-dimethylcyclohexyl)methanol, 2-(1,1-dimethylethyl)-4-methylcyclohexanol, 2,6-dimethylheptan-2-ol, 3,7-dimethyl-7-hydroxyoctanal, 2,5-dimethyl-2-indanmethanol, 3,7-dimethyl-1,6-nonadien-3-ol, 6,8-dimethylnonan-2-ol, 4,8-dimethyl-7-nonen-2-ol, (*E*)-3,7-dimethyl-2,6-octadienol (geraniol), (*Z*)-3,7-dimethyl-2,6-octadienol (nerol), 3,7-dimethyl-3,6-octadienol, 3,7-dimethyl-1,6-octadien-3-ol (linalol), 3,7-dimethyloctano-1,7-diol (hidroxicitronelol), 3,7-dimethyloctanol, 2,6-dimethyloctan-2-ol (tetrahydromircenol), 3,7-dimethyloctan-3-ol, 3,7-dimethylocten-3-ol, 3,7-dimethyloct-6-enol (citronelol), 3,7-dimethyloct-7-enol, 2,6-dimethyloct-7-en-2-ol (dihydromircenol), (*E*)-3,3-dimethyl-5-(2,2,3-trimethyl-3-cyclopenten-1-yl)-4-

penten-2-ol, dodecanol, 2-etoxi-5-(1-propenil)fenol, 2-etil-1-hexanol,
 hexanoato de 3-hidroxi etilo, 4-etil-2-metoxifenol, 6-etil-3-metil-5-octenol,
 5-etilnonan-2-ol, 2-etil-4-(2,2,3-trimetilciclopent-3-enil)but-2-enol, 1-
 5 heptanol, hexan-2-ol, 3-hexenol, 4-hexenol, 3-hidroxibutan-2-ona, 4-
 5 hidroxil-3-etoxibenzaldehído (etilvainillina), 4-hidroxil-3-
 metoxibenzaldehído (vainillina), 4-(4-hidroxil-3-metoxifenil)butan-2-ona,
 2-(hidroximetil)nonan-2-ona, 4-(4-hidroxil-1-fenil)butan-2-ona (cetona de
 frambuesa), 4-isopropil-1-bencenometanol, 4-isopropilciclohexanol, 1-(4-
 10 isopropil-1-ciclohexil)etanol, (4-isopropil-1-ciclohexil)metanol, 2-isopropil-
 5-metilfenol, 5-isopropil-2-metilfenol, (4-isopropilfenil)metanol, 7-*p*-
 mentanol, *p*-mentan-3-ol (mentol), *p*-mentan-8-ol, *p*-menten-4-ol, *p*-
 menten-8-ol, *p*-ment-8-enol, *p*-ment-8-en-2-ol, *p*-ment-8-en-3-ol, 4-
 metoxil-1-bencenometanol, 7-metoxil-3,7-dimetiloctan-2-ol, 2-metoxil-4-
 metilfenol, 2-metoxifenol (guaiacol), 2-metoxil-2-feniletanol, (4-
 15 metoxifenil)metanol (alcohol anisílico), 2-metoxil-4-(1-propenil)fenol
 (isoeugenol), 2-metoxil-4-propil-1-ciclohexanol, 2-metoxil-4-propilfenol, 2-
 metoxil-4-vinilfenol, 3-(4-metilciclohex-3-enil)butanol, 4-metil-3-decenol,
 4-metil-3-decen-5-ol, 4-(1-metiletil)ciclohexilmetanol, 2-metil-4-fenilbutan-
 2-ol, 3-metil-4-fenilbutan-2-ol, 1-(4-metilfenil)etanol, 2-(2-metilfenil)etanol,
 20 2-metil-4-fenilpentanol, 2-metil-5-fenilpentanol, 3-metil-5-fenilpentanol, 4-
 metil-1-fenilpentan-2-ol, 2-metil-1-fenilpropan-2-ol, 2-(4-metil
 fenil)propan-2-ol, 3-metil-5-(2,2,3-trimetil-3-ciclopenten-1-il)-4-penten-2-
 ol, 2-(2-metil propil)-4-hidroxil-4-metil-tetrahidropirano, 2-metil-4-(2,3,3-
 trimetil-2-ciclopenten-1-il)-2-butenol, 3-metil-5-(2,2,3-trimetil-3-
 25 ciclopenten-1-il)pentan-2-ol, 2-metil-4-(2,2,3-trimetil-3-ciclopenten-1-
 il)pent-4-enol, 3-metil-5-(2,2,3-trimetilciclopentil-3-enil)pent-4-en-2-ol,
 2,6-nonadienol, 1-nonanol, 6-nonenol, 1,2,3,4,4a,5,8,8a-octahidro-
 2,2,6,8-tetrametil-1-naftalenol, octahidro-2,5,5-trimetil-2-naftalenol, octan-
 2-ol, octan-3-ol, 1-octen-3-ol, 3,4,5,6,6-pentametilheptan-2-ol, 2-pentil-1-
 30 ciclopentanol, perhidro-4,8a-dimetil-4a-naftalenol, 2-fenoxietanol, 4-
 fenilbutan-2-ol, 4-fenil-3-buten-2-ol, 1-feniletanol, 2-feniletanol, 1-
 fenilhexan-2-ol, 1-fenilpentan-2-ol, 2-fenilpropanol, 2-fenilpropanol, 3-
 fenilpropanol, 1-fenilpropan-2-ol, 3-fenil-2-propenol, 2-*terc*-
 butilciclohexanol, 4-*terc*-butilciclohexanol, 1-(2-*terc*-butil-
 35 ciclohexiloxi)butan-2-ol, 2-*terc*-butil-4-metil-1-ciclohexanol, tetrahidro-2-

isobutil-4-metil(2H)piran-4-ol, 2-(tetrahidro-5-metil-5-vinil-2-furil)propan-2-ol, 1-(2,2,3,6-tetrametilciclohex-1-il)hexan-3-ol, 2,4,6,8-tetrametilnonan-1-ol, 3,6,7-tetrametilnonan-1-ol, 2,6,10,10-tetrametil-1-oxaespíro[4.5]decan-6-ol, 2,6,6,8-tetrametilciclo[5.3.1.0(1,5)]undecan-8-ol (cedrenol), (+)-(1*R*,2*R*)-1,3,3-trimetilbíciclo[2.2.1]heptan-2-endo-ol (fenchol), (+)-(1*R*,2*S*)-1,7,7-trimetilbíciclo[2.2.1]heptan-2-ol (borneol), 2,6,6-trimetilbíciclo[3.1.1]heptan-3-ol, 3-(5,5,6-trimetilbíciclo[2.2.1]hept-2-il)ciclohexanol, 4-(5,5,6-trimetilbíciclo[2.2.1]hept-2-il)ciclohexanol, 3,3,5-trimetilciclohexanol, 4-(2,6,6-trimetil-2-ciclohexen-1-il)butan-2-ol, 4-(2,6,6-trimetil-1-ciclohexen-1-il)-3-buten-2-ol (beta-ionol), (*E*)-4-(2,6,6-trimetil-2-ciclohexen-1-il)-3-buten-2-ol (alfa-ionol), (2,4,6-trimetilciclohex-3-enil)metanol, 1-(2,2,6-trimetil-1-ciclohexil)hexan-3-ol, 5-(2,2,3-trimetil-3-ciclopentenil)-3-metilpentan-2-ol, 4,7,9-trimetildecan-2-ol, 4,6,8-trimetildecan-2-ol, 3,8,9-trimetildecan-2-ol, 3,7,11-trimetil-2,6,10-dodecatrienol (farnesol), 3,7,11-trimetil-1,6,10-dodecatrien-3-ol (nerolidol), 3,3,5-trimetilhexanol, undecanol, undecan-2-ol, 10-undecenol, (6*E*)-*N*-[(4-hidroxí-3-metoxifenil)metil]-8-metilnon-6-enamida (capsaicina), 2-isopropil-5-metilfenol (timol), 5-isopropil-2-metilfenol (carvacrol), 2-(4-metilciclohex-3-en-1-il)propan-2-ol (α -terpineol), *p*-alilfenol (chavicol), 2*H*-1,3-benzodioxol-5-ol (sesamol), 2-(2-hidroxietil)piperidin-1-carboxilato de butan-2-ilo (picaridina) y 2-(2-hidroxipropan-2-il)-5-metilciclohexan-1-ol (*p*-mentano-3,8-diol, PMD); más preferentemente seleccionado entre 4-alil-2-metoxifenol (eugenol), (*E*)-3,7-dimetil-2,6-octadienol (geraniol), (*Z*)-3,7-dimetil-2,6-octadienol (nerol), 3,7-dimetil-1,6-octadien-3-ol (linalol), 3,7-dimetiloct-6-enol (citronelol), 4-hidroxí-3-etoxibenzaldehído (etilvainillina), 4-hidroxí-3-metoxibenzaldehído (vainillina), 4-(4-hidroxí-1-fenil)butan-2-ona (cetona de frambuesa), *p*-mentan-3-ol (mentol), (4-metoxifenil)metanol (alcohol anisílico), 2-isopropil-5-metilfenol (timol), 5-isopropil-2-metilfenol (carvacrol), 2-(4-metilciclohex-3-en-1-il)propan-2-ol (α -terpineol), 2-(2-hidroxietil)piperidin-1-carboxilato de butan-2-ilo (picaridina) y 2-(2-hidroxipropan-2-il)-5-metilciclohexan-1-ol (*p*-mentano-3,8-diol, PMD); y más preferentemente seleccionado entre *E*-3,7-dimetil-2,6-octadienol (geraniol), 2-metoxi-4-(2-propenil)fenol (eugenol), 2-(2-hidroxietil)piperidin-1-carboxilato de butan-2-ilo (picaridina), 5-metil-2-(propan-2-il)ciclohexan-1-ol (mentol), 2-metil-5-propan-2-ilfenol

(carvacrol) y 2-(2-hidroxipropan-2-il)-5-metilciclohexan-1-ol (*p*-mentano-3,8-diol, PMD);

R^1 representa H , CH_3 , CH_2OH , CH_2OR^4 , CH_2OCOR^4 , CH_2OCOOR^4 , $CH_2OCONHR^4$, $CH_2OCONR^4_2$, CH_2NHR^4 , $CH_2NR^4_2$, CO_2X , CO_2R^4 , $CONH_2$, $CONHR^4$, $CONR^4_2$, $CH_2OPO_3X_2$, $CH_2OPO_3XR^4$, $CH_2OPO_3R^4_2$, $CH_2OPO_2XNHR^4$, $CH_2OPO(NHR^4)_2$, $CH_2OPO_2XR^4$, $CH_2OPOR^4_2$, CH_2OSO_3X , $CH_2OSO_3R^4$ o $CH_2OSO_2R^4$, donde X representa hidrógeno, un ion de metal alcalino, ion amonio o un contraión orgánico y R^4 representa alquilo sustituido o no sustituido, heteroalquilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, heterocicloalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido y heteroarilo sustituido o no sustituido; preferentemente R^1 es CH_2OH , CH_2OSO_3X , CH_2OCOR^4 o CO_2R^4 , y más preferentemente CH_2OH ;

R^2 representa H , OH , OR^4 , $OCOR^4$, OCO_2R^4 , $OCONHR^4$, $OCONR^4_2$, NH_2 , NHR^4 , NR^4_2 , $NHCOR^4$, $NHOR^4$, OPO_3X_2 , OPO_3XR^4 , $OPO_3R^4_2$, OPO_2XNHR^4 , $OPO(NHR^4)_2$, OPO_2XR^4 , $OPOR^4_2$, OSO_3X , OSO_3R^4 u OSO_2R^4 , donde R^4 es como se ha definido anteriormente; preferentemente R^2 es OH , $NHCOR^4$, H u $OCOR^4$, y más preferentemente R^2 es OH , $NHCOR^4$ o H ;

R^3 es H o R^4-Z , donde R^4 es como se ha definido anteriormente, y Z representa un solo enlace o un grupo funcional seleccionado entre éster, amina, amida, carbonato o carbamato; preferentemente R^3 es H ;

para la liberación controlada de un alcohol, preferentemente para la liberación controlada de un alcohol que tenga un efecto repelente de insectos.

En una realización preferida, R^1 es CH_2OH , CH_2OSO_3X , CH_2OCOR^4 o CO_2R^4 , más preferentemente R^1 es CH_2OH .

En una realización preferida, R^2 es OH , $NHCOR^4$, H u $OCOR^4$.

En una realización preferida, R^2 es OH .

En una realización preferida, R^2 es $NHCOR^4$ o H .

En una realización preferida, R^3 es H .

En una realización preferida, el compuesto de 3'-cetoglucósido de fórmula (I) se selecciona entre un β -3'-cetoglucósido, α -3'-cetoglucósido, β -3'-ceto-N-acetilglucosaminósido y 2'-desoxi-3'-cetoglucósido.

En una realización preferida, el compuesto de 3'-cetoglucósido de fórmula (I) se selecciona entre un β -3'-cetoglucósido y un α -3'-cetoglucósido.

En una realización preferida, el compuesto de 3'-cetoglucósido de fórmula (I) se selecciona entre β -3'-ceto-*N*-acetilglucosaminósido y 2'-desoxi-3'-cetoglucósido.

En una realización, el uso del compuesto de fórmula (I) es una
5 combinación de dicho compuesto y un compuesto seleccionado entre un alcohol de fórmula R-OH como se ha definido anteriormente y un compuesto activo frente a insectos.

Un compuesto activo frente a insectos, en el ámbito de esta descripción, es un compuesto con actividad hacia los insectos, que provoca, por ejemplo, un
10 efecto repelente o un efecto atrayente.

En una realización preferida, el compuesto activo frente a insectos se selecciona, por ejemplo, entre un repelente de insectos o un atrayente de insectos. En una realización más preferida, el compuesto activo frente a insectos se selecciona entre un terpeno, un terpenoide, una piretrina, un
15 piretrinoide, *N,N*-dietil-3-metilbenzamida (DEET), 3-[acetil(butil)amino]propanoato de etilo (IR3535), y mezclas de los mismos.

Los terpenos y terpenoides son repelentes de insectos bien conocidos, como se divulga, por ejemplo, en Boncan *et al.*, Int. J. Mol. Sci., 2020, 21, doi:10.3390/ijms21197382.

Los piretroides y las piretrinas son repelentes de insectos bien conocidos, como se divulga, por ejemplo, en Bowman *et al.*, PLOS One, 2018, 13(5): e0196410, y en R. L. Metcalf, Ullmann's Encyclopedia of Industrial Chemistry, 2012, DOI: 10.1002/14356007.a14_263.

El efecto repelente de insectos del alcohol adecuado de acuerdo con la
25 invención puede determinarse fácilmente mediante métodos conocidos divulgados en la técnica anterior, tal como, en Barnard *et al.*, *op. cit.*

Otro aspecto de la invención es una composición que comprende al menos un compuesto de 3'-cetoglucósido de fórmula (I) y un portador.

En una realización, la composición comprende además un alcohol de
30 fórmula R-OH como se ha divulgado anteriormente. Dicha combinación es adecuada para controlar el efecto del alcohol liberado.

La administración de uno o más compuestos de fórmula (I) se logra generalmente mediante diversas formulaciones y dispositivos ampliamente utilizados y conocidos por los expertos en la materia. Algunos ejemplos no
35 limitantes incluyen soluciones, cremas, pastas, polvos, pulverizaciones,

lociones, películas o impregnados en o sobre materiales, tales como toallitas, máscaras y barras, productos sanitarios o superficies.

En una realización preferida, la composición se encuentra en forma de soluciones, cremas, pastas, polvos, pulverizaciones, lociones, películas o
5 impregnados en o sobre materiales, tales como toallitas, máscaras y barras, productos sanitarios o superficies.

Las composiciones de acuerdo con la invención comprenden un portador, que normalmente es un disolvente acuoso que comprende agua.

Por lo general, la composición comprende además un componente
10 seleccionado entre codisolventes, emulsionantes, humectantes, astringentes, tampones, emolientes, antioxidantes, conservantes, aceites cosméticos, extractos vegetales, aceites esenciales, tal como, por ejemplo, aceite de eucalipto, citronela, aceite de árbol del té, aceite de neem, aceite de pino y mezclas de los mismos. En una realización preferida, el aceite esencial se
15 selecciona entre aceite de eucalipto, aceite de neem, citronela, aceite de árbol del té, aceite de pino y mezclas de los mismos.

El compuesto de 3'-cetoglucósido también puede formar un aducto de imina, oxima, hemiacetal, hemiaminal, bisulfito o aductos similares en presencia de nucleófilos alternativos que pueden estar normalmente presentes
20 en una formulación concreta (polisacáridos de tipo poliol, tales como quitosano; bisulfito de sodio, etc.) y que se podría esperar que modulen adicionalmente sus propiedades fisicoquímicas, tales como la estabilidad.

La descomposición de los compuestos de fórmula (I) es principalmente dependiente del pH y en una realización, los compuestos de fórmula (I) se
25 estabilizan para su conservación antes de la aplicación y el pH de la superficie se modula de manera adecuada para obtener la velocidad de descomposición adecuada tras su aplicación.

Los compuestos de fórmula (I) son estables como sólidos y en su mayoría estables en disolución en agua destilada y/o en medios acuosos
30 ácidos. En una realización, estos compuestos pueden formularse en mezclas no acuosas para su hidratación con agua sobre la superficie en la que se van a aplicar.

En general, la estabilidad de los compuestos de fórmula (I) en soluciones acuosas se controla ajustándolas a valores de pH tales como, por ejemplo, de
35 aproximadamente 4,5 a aproximadamente 7,0, preferentemente de

aproximadamente 4,5 a aproximadamente 5,5. En una realización, la aplicación de esta solución va acompañada de la aplicación de una solución alcalina para elevar el pH a la región alcalina provocando la liberación del alcohol del compuesto de fórmula (I) a una velocidad adecuada. En otra realización, la aplicación de esta solución va acompañada de la aplicación de una solución ácida que aumenta espontáneamente el pH tras la aplicación (por ejemplo, el uso de un tampón carbonato, tal como agua mineral carbonatada natural cuyo pH se ha modulado con un ácido, tal como ácido cítrico, que libera dióxido de carbono. Los compuestos de fórmula (I), en donde R es alquilo, por lo general muestran una mayor estabilidad que los derivados de arilo.

En una realización preferida, la administración de uno o más compuestos de fórmula (I) se logra mediante una formulación seleccionada entre, por ejemplo, soluciones, cremas, pastas, polvos, pulverizaciones, lociones y películas, o productos seleccionados, por ejemplo, entre toallitas, máscaras y barras y productos sanitarios.

Estos pueden aplicarse al tratamiento de diversas indicaciones, tal como repeler una amplia gama de, por ejemplo, mosquitos, garrapatas, ácaros, jejenes, ronchas y piojos.

En una realización preferida, los insectos se seleccionan entre mosquitos, garrapatas, ácaros, jejenes, ronchas y piojos.

También forma parte de la invención un método de uso de los compuestos de fórmula (I), que comprende la aplicación de una composición que comprende un compuesto de 3'-cetoglucósido de fórmula (I) y un portador sobre una superficie.

El compuesto de fórmula (I) puede aplicarse a cualquier superficie, tal como superficies blandas, como la piel, cabello, ropa, plantas, cultivos o almacenamiento de grano o superficies duras, como madera, materiales sintéticos o materiales cerámicos.

En una realización, la superficie blanda se selecciona entre piel, cabello, ropa, plantas, cultivos y almacenamiento de grano.

En una realización, la superficie dura se selecciona entre madera, materiales sintéticos y materiales cerámicos.

Liberación de los alcoholes

El compuesto de fórmula (I) tiene la capacidad de liberar el alcohol unido al resto de azúcar a través de un enlace α o β glucosídico o una mezcla de

ambos.

El compuesto de fórmula (I), concretamente cuando el resto de alcohol R procede de un alcohol R-OH, tal como eugenol, geraniol, picaridina, carvacrol, mentol (preferentemente L-mentol) o PMD, tiene la capacidad de ser un eficaz repelente de insectos, concretamente cuando entra en contacto con la piel humana. Como se muestra en la sección de ejemplos, estos compuestos son susceptibles de liberar un repelente de insectos cuando se incuban a un pH y temperatura fisiológicos en presencia o ausencia de lavado de la piel del cuerpo humano.

Los compuestos son estables en agua o a pH bajo y pueden ajustarse para que liberen alcohol a diferentes velocidades mediante la modulación de la concentración y el pH de la formulación aplicada a la piel.

El modelo *in vitro* utilizado en los ejemplos está diseñado para determinar la idoneidad de los compuestos de fórmula (I) como repelentes de insectos de liberación lenta.

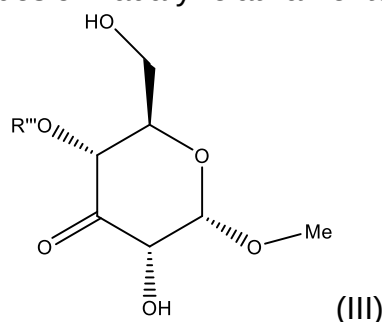
Los compuestos de fórmula (I), en donde R es alquilo o arilo, proporcionan sorprendentemente una ventaja con respecto al estado de la técnica correspondiente a los O-glucósidos, dado que se descomponen para liberar sus respectivos alcoholes a una velocidad mucho mayor. Esta descomposición posibilita la liberación controlada de una mayor concentración de alcohol a lo largo de un periodo, mayor que la duración del alcohol libre, adecuado para proporcionar un efecto repelente de insectos, en una variedad más amplia de superficies, como zonas de la piel o ropa o plantas.

Los glucósidos derivados de los mismos alcoholes que los compuestos de fórmula (I) y analizados a concentraciones similares en las mismas condiciones se hidrolizan significativamente más lentamente y en grados muy diferentes.

La velocidad de liberación del alcohol en soluciones tampón normalmente depende de una aglicona, cetoazúcar, la concentración del 3' cetoglucósido, el pH y la temperatura y el experto en la materia puede ajustarlos convenientemente a una velocidad adecuada. Por tanto, los 3'-cetoglucósidos de fórmula (I) se descomponen sustancialmente en tampón de fosfato de sodio 0,1 M en D₂O, pH 7,0, después de 60 h, pero se mantienen relativamente estables en agua desionizada a un pH menor. Como se muestra en los ejemplos, pueden usarse otras sustancias además de los tapones

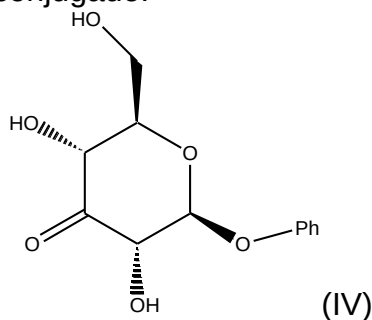
fosfato para controlar la velocidad de liberación del alcohol, tal como, por ejemplo, arginina.

El metil-O- α -D-3'-cetoglucopiranósido (compuesto de fórmula (III)) también libera lentamente el metanol cuando se calienta a 37 °C en tampón de fosfato de sodio 0,1 M en D₂O, a pH 7,0 después de 36 h, pero nuevamente, se mantuvo estable en agua desionizada y relativamente estable a pH ácido.



La reacción del metil-O- α -D-3'-cetoglucopiranósido (III) en presencia lavados de la piel a la misma temperatura y pH dio como resultado la liberación de significativamente más metanol que la observada solo en tampón.

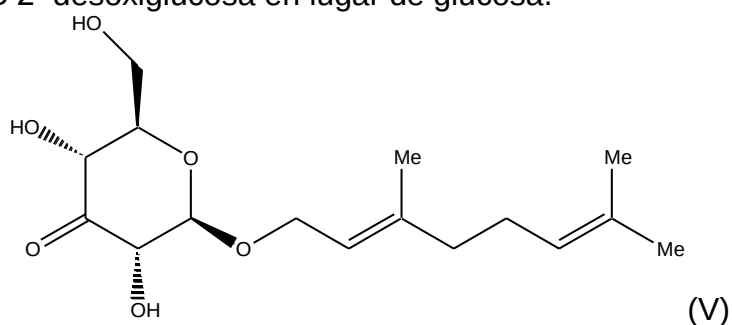
La diferencia en la liberación de fenol a partir del fenil-O- β -D-3'-cetoglucopiranósido (IV) en presencia de lavado de la piel en comparación con solo tampón es menos pronunciada, pero experimenta una liberación completa del fenol después de 60 h en el primer caso, pero en este último, permaneció una pequeña cantidad de conjugado.



Estos datos obtenidos de estos compuestos modelo demostraron claramente que la liberación del alcohol es significativamente mucho mayor en presencia y ausencia de piel a 37 °C y pH neutro. Asimismo, muchos de los compuestos eran estables solo en agua y parcialmente estables a pH 5,7.

Sorprendentemente, el compuesto (V), geranil-O- β -D-3'-cetoglucósido, que contiene un alcohol alílico primario en la configuración β , se degradó significativamente más rápido que el compuesto (III), metil-O- α -D-3'-cetoglucósido, degradándose en aproximadamente un 50 % después de 3 días.

La velocidad de liberación puede ajustarse adicionalmente mediante la modulación del azúcar. Por ejemplo, sorprendentemente, el geraniol puede liberarse a mayor velocidad mediante el uso del 3'-cetoglucósido de la *N*-Ac-glucosamina o 2'-desoxiglucosa en lugar de glucosa.



Además, el grado de conversión era independiente de la concentración, y una mezcla de 5 mg/ml o 20 mg/ml proporciona conversiones similares. En este último caso, tras abrir el recipiente de reacción tapado después de 3 d, se pudo percibir un aroma muy penetrante de geraniol que no estaba presente utilizando el glucósido correspondiente: geraniol-O-β-D-glucopiranosido.

Las formulaciones que contienen uno o más compuestos de fórmula (I) pueden aplicarse a la piel, cabello, plantas e incluso a cultivos y granos almacenados, solas o en combinación con, por ejemplo, pulverizaciones para cultivos microbianas.

En los siguientes ejemplos, se muestran características específicas de los compuestos de la invención y ejemplos comparativos.

Ejemplos

Los espectros de NMR de ^1H y ^{13}C se obtuvieron en un instrumento Varian Mercury 300 (300 MHz), Varian Mercury 400 (400,1 Mz para ^1H y 100,6 MHz para ^{13}C) o Bruker AVIII-500 (sonda de PA-BBO) (500 MHz) en cloroformo deuterado, agua deuterada, metanol deuterado o dimetilsulfóxido deuterado. Los desplazamientos químicos (d) se notificaron en partes por millón (ppm) con referencia al tetrametilsilano (TMS) como patrón interno y las constantes de acoplamiento (J) se notificaron en hercios (Hz). Para las multiplicidades de ^1H se utilizaron las siguientes abreviaturas: singlete (s), doblete (d), triplete (t), cuádruplete (c), quintuplete (quint), septuplete (sept.), doblete de dobletes (dd), triplete de dobletes (td), multiplete (m), singlete ancho (s a), doblete ancho (d a) y triplete ancho (t a). Los espectros de masas de alta resolución se adquirieron utilizando un instrumento para espectrometría de masas LC/MSD-TOF (Agilent Technologies) o un espectrómetro de masas

Bruker micrOTOF.

La evolución de las reacciones y las mezclas de producto se supervisaron mediante cromatografía en capa fina (TLC) en placas de gel de sílice 60 comerciales o mediante RMN ^1H utilizando los instrumentos
 5 anteriores. Para la cromatografía, se empleó gel de sílice de calidad para columna (tamaño de malla de 0,040 - 0,063 mm). Los productos químicos se adquirieron de Sigma-Aldrich (Merck) o de Cymit Química, a menos que se indique otra cosa.

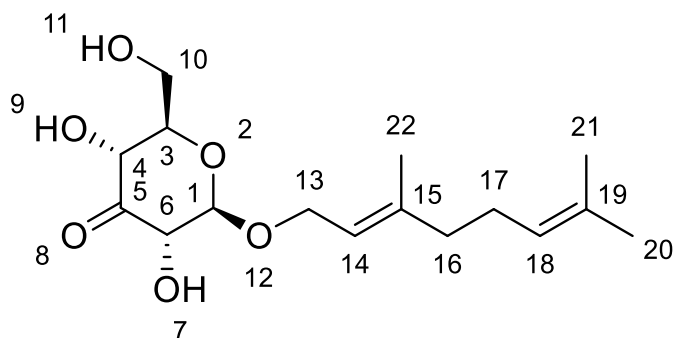
El *cis*-/*trans*-para-mentano-3,8-diol (PMD) racémico con una pureza de
 10 aproximadamente el 95 % se adquirió de Boc Sciences y los isómeros *cis* y *trans* (una mezcla de aproximadamente 6:4) se separaron mediante cromatografía en columna sobre sílice utilizando acetato de etilo/hexano 1:3. El isómero *cis* de elución más rápida era idéntico mediante la RMN ^1H al auténtico (1*S*,2*R*,5*R*)-2-(1-hidroxi-1-metiletil)-5-metilciclohexanol adquirido de Sigma-
 15 Aldrich (Merck).

Prozomix Ltd preparó el extracto libre de células (CFE) en bruto y liofilizado de glucosiltransferasa (YjiC) de *Bacillus licheniformis* DSM 13 a partir de ADN plasmídico utilizando técnicas estándar de biología molecular adaptadas de Bashyal *et al.*, ACS Omega, 2019, 4, 9367–9375: secuencia
 20 génica con codones optimizados (n.º de referencia de GenBank AAU40842) con un marcador IMAC N-terminal, vector pET28a, *E. coli* BL21 (DE3), medio TB.

Las enzimas lipasas se adquirieron en forma de kit de Enzagen Ltd.

La numeración no basada en la IUPAC utilizada en los compuestos
 25 preparados en los ejemplos tiene como objetivo entender mejor los datos espectrales.

Ejemplo 1: Preparación de (2*R*,3*S*,6*R*)-2-(((*E*)-3,7-dimetilocta-2,6-dien-1-il)oxi)-3,5-dihidroxi-6-(hidroximetil)tetrahidro-4*H*-piran-4-ona (geranil-O- β -D-3'-cetoglucopiranósido)



Se suspendieron geranil-O-β-D-glucopiranosido (disponible de la compañía Carbosynth) (0,33 g, 1 mmol) y *para*-benzoquinona (0,34 g, 3 mmol) en acetonitrilo (6,4 ml) y agua (0,64 ml) y se agitaron rápidamente a temperatura ambiente.

Se añadió [(2,9-dimetil-1,10-fenantrolin)Pd(μ-OAc)]₂(OTf)₂ (0,025 g, 2,5 % en moles) y se continuó agitando 24 h tras lo cual todo el material de partida se había convertido en el producto basándose en el análisis por TLC sobre gel de sílice utilizando MeOH/diclorometano 1:5 como eluyente y se reveló la placa utilizando ácido sulfúrico concentrado al 10 % en etanol, seguido de calentamiento fuerte.

La mezcla se concentró por destilación a presión reducida y se purificó por cromatografía sobre sílice utilizando acetato de etilo/hexanos 3:1 como eluyente para eliminar las impurezas con actividad UV no polares, seguido de acetato de etilo/hexanos 3:1 para obtener el compuesto del título como un aceite incoloro claro, 0,186 g (rendimiento del 56 %).

El compuesto del título obtenido se caracterizó mediante los siguientes parámetros:

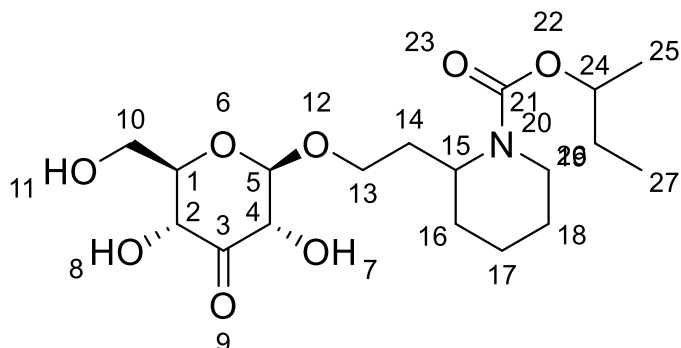
$F_r = 0,46$ (MeOH/diclorometano 1:5);

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): 1,57 (s, 3H), 1,65 (s, 6H), 1,97-2,11 (m, 4H), 3,30 (dt, J = 10,0, 2,9 Hz, 1H), 3,89 (dd, J = 12,2, 2,9, 1H), 3,98 (dd, J = 12,2, 2,9, 1H), 4,22-4,30 (m, 2H), 4,33-4,44 (m, 3H), 5,01-5,08 (m, 1H) y 5,35 (t, J = 6,8, 1H).

RMN ¹³C (100,6 MHz, CDCl₃): 16,3, 17,6, 25,6, 26,2, 39,5, 61,7, 66,1, 72,1, 76,3, 76,7, 103,0, 119,1, 123,7, 131,7, 142,1, 206,5.

HRMS (IEN+). Calculada para [C₁₆H₂₆O₆ + NH₄]⁺ 332,2068. Observada 332,2073.

Ejemplo 2: Preparación de 2-(2-(((2R,3S,5R,6R)-3,5-dihidroxi-6-(hidroximetil)-4-oxotetrahidro-2H-piran-2-il)oxi)etil)piperidin-1-carboxilato de sec-

butilo (picaridin-O-β-D-3'-cetoglucopiranosido)

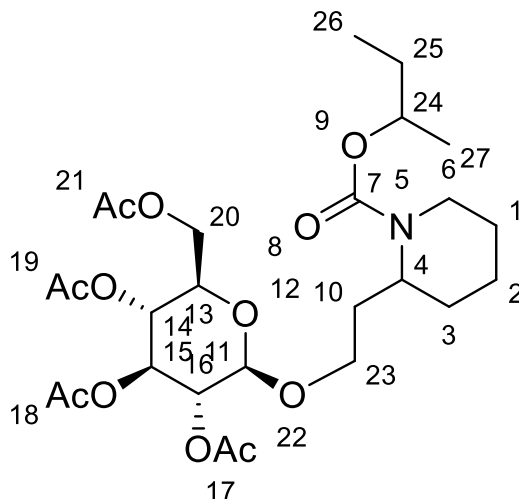
A una solución en agitación de pentaacetato de glucosa comercial (60,0 g, 0,154 mol) en DMF (120 ml) a temperatura ambiente se le añadió H₂N-NH₂·AcOH (20,2 g, 0,200 mol, 1,3 eq.) y la mezcla de reacción se agitó vigorosamente durante 2 h. La TLC indicó el consumo completo del material de partida. La mezcla se diluyó con agua (1 l) y se extrajo con AcOEt (10 × 100 ml). Las fases orgánicas se lavaron con agua (4 × 50 ml), se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y se filtraron. Después se retiró el disolvente, obteniéndose la 2,3,4,6-tetra-O-acetil-D-glucopiranososa (47,7 g, 0,137 mol, 89 %) en forma de un aceite de color amarillo pálido.

A una solución en agitación de la 2,3,4,6-tetra-O-acetil-D-glucopiranososa en bruto (7,42 g, 21,36 mmol) en diclorometano seco (150 ml) a temperatura ambiente se le añadió tricloroacetónitrilo (6,5 ml, 64,1 mmol, 3,0 eq.) y carbonato de potasio anhidro (15,0 g, 107 mmol, 5,0 eq.). La mezcla de reacción se agitó durante 3 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se filtró sobre Celite® y se retiraron los componentes volátiles, obteniéndose tricloroacetimidato de 2',3',4',6'-tetra-O-acetil-D-glucopiranosilo (10,06 g, 20,46 mmol, 96 %) en forma de un sólido de color amarillo claro. Los datos de este compuesto se encuentran disponibles en Ikeuchi *et al.*, Synlett., 2019, 30, 1308–1312.

A una solución de el tricloroacetimidato de 2',3',4',6'-tetra-O-acetil-D-glucopiranosilo en bruto (0,4 g, 0,81 mmol) en CH₂Cl₂ anhidro (8 ml) a -78 °C, se le añadió picaridina racémica (0,18 g, 0,81 mmol). Después de 5 minutos, se añadió TMSOTf (0,081 mmol) y la solución resultante se agitó a 0 °C durante 2 h. Después de esto, la TLC indicó el consumo del material de partida (EtOAc/hexano, 1:1). El disolvente se evaporó al vacío, obteniéndose un residuo que se sometió a cromatografía en gel de sílice (EtOAc/hexano, 1:4 a 1:1), obteniéndose 178 mg (rendimiento del 40 %) del picaridina-β-glucósido

tetraacetilado.

El compuesto tetraacetilado obtenido se caracterizó por los siguientes parámetros:



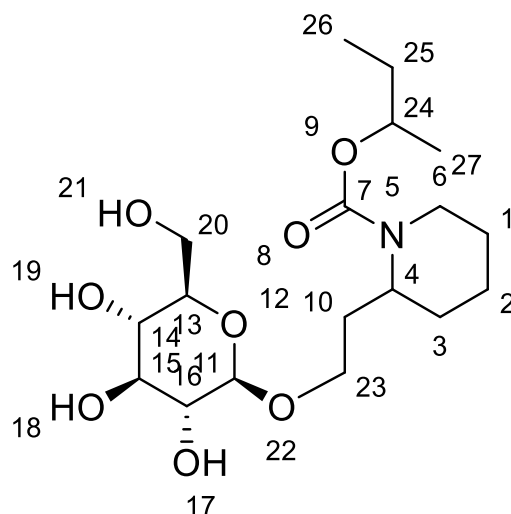
5 RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) 0,94 (m, 3H), 1,27 (m, 4H), 1,64 (m, 9H), 2,08 (m, 12H), 2,84 (m, 1H), 3,53 (m, 1H), 3,70 (m, 2H), 3,92 (m, 1H), 4,15 (m, 2H), 4,25 (ddt, $J = 1,4, 4,7, 12,3, 1\text{H}$), 4,47 (dd, $J = 8,0, 15,0, 1\text{H}$), 4,79 (m, 1H), 4,96 (ddd, $J = 3,4, 8,0, 9,6, 1\text{H}$), 5,06 (td, $J = 2,0, 9,8, 1\text{H}$) y 5,18 (td, $J = 5,1, 9,5, 1\text{H}$).

10 RMN ^{13}C (500 MHz, CDCl_3) 9,80, 9,86, 19,06, 19,86, 20,68, 20,76, 20,81, 25,58, 28,64, 29,16, 30,00, 39,09, 48,04, 48,19, 62,01, 68,05, 68,43, 71,37, 71,83, 72,96, 100,91, 155,59, 169,39, 169,51, 170,37 y 170,77.

15 HRMS (IEN^+): Calculada para $[\text{C}_{26}\text{H}_{41}\text{NO}_{12} + \text{H}]^+ = 560,2705$; observada 560,2702.

20 A una solución del picaridina- β -glucósido tetraacetilado (0,170 g, 0,308 mmol) en metanol (5 ml) se le añadió NaOMe (25 % en metanol) (10 μl), y la solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. Después de esto, la TLC indicó el consumo del material de partida (EtOAc). La reacción se inactivó con amberlite (forma ácida) y después se filtró. El disolvente se evaporó al vacío, obteniéndose un residuo que se sometió a cromatografía de gel de sílice (EtOAc), obteniéndose 96 mg (rendimiento del 81 %) de picaridina- β -glucósido no protegido.

25 El compuesto desacetilado obtenido se caracterizó por los siguientes parámetros:



RMN ^1H (500 MHz, $\text{D}_4\text{-MeOH}$) 0,89-0,98 (m, 3H), 1,21-1,29 (m, 3H), 1,41 (m, 1H), 1,56-1,70 (m, 7H), 1,81 (m, 1H), 2,07-2,16 (m, 1H), 2,94, tt, $J = 3,2, 13,6, 1\text{H}$), 3,19 (ddd, $J = 3,4, 7,8, 9,2, 1\text{H}$), 3,24-3,30 (m, 2H), 3,37 (d, $J = 2,0, 2\text{H}$), 3,68 (dd, $J = 5,3, 11,9, 1\text{H}$), 3,83-3,89 (m, 1H), 3,89-3,94 (m, 1H), 3,97-4,04 (m, 1H), 4,24 (dd, $J = 5,4, 7,9, 1\text{H}$), 4,47 (d, $J = 30,2, 1\text{H}$) y 4,68-4,76 (m, 1H).

RMN ^{13}C (500 MHz, $\text{D}_4\text{-MeOH}$) 10,04, 10,10, 19,95, 20,14, 26,72, 29,65, 30,02, 30,06, 30,61, 40,04, 62,67, 67,96, 71,49, 74,59, 74,97, 77,80, 104,16 y 157,31.

HRMS (IEN^+): Calculada para $[\text{C}_{18}\text{H}_{33}\text{NO}_8 + \text{H}]^+ = 392,2279$; observada 392,2279.

A una solución en agitación de picaridina- β -glucósido no protegido (50 mg, 0,128 mmol) en $\text{MeCN}/\text{H}_2\text{O}$ 9:1 (1,0 ml) se le añadió benzoquinona (14 mg, 0,383 mmol, 3,0 eq.) y $[(2,9\text{-dimetil-1,10-fenantrolin})\text{Pd}(\mu\text{-OAc})]_2(\text{OTf})_2$ (7 mg, 0,006 mmol, 0,05 eq.) La mezcla de reacción se calentó 1 h a 60°C y se absorbió sobre sílice. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice ($\text{EtOAc}/\text{hexanos}$ 7:3), obteniéndose el compuesto del título diastereomérico en forma de una espuma de color blanco (36 mg, 0,092 mmol, 72 %).

El compuesto del título obtenido se caracterizó mediante los siguientes parámetros:

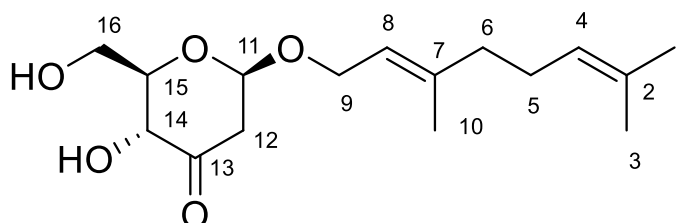
RMN ^1H (CDCl_3 , 400,1 MHz): 0,88 (m, 3H), 1,18 (d, $J = 6,2, 3\text{H}$), 1,31-1,78 (m, 7H), 2,02-2,16 (m, 1H), 2,67-2,93 (m, 2H), 3,27 (ddd, $J = 10,0, 4,5, 2,8, 1\text{H}$), 3,17-3,76 (m, 2H), 3,87 (ddd, $J = 12,3, 4,6, 2,2, 1\text{H}$), 3,93-

4,00 (m, 2H), 4,00 (dd, $J = 12,1, 2,7, 1\text{H}$), 4,17-4,38 (m, 3H), 4,46-4,78 (m, 2H).

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100,6 MHz): 9,74 (CH₃), 19,2 (CH₂), 19,9 (CH₃), 25,8 (CH₂), 29,1 (CH₂), 29,2 (CH₂), 39,1 (CH₂), 39,2 (CH₂), 47,9 (CH), 62,1 (CH₂), 67,7 (CH₂), 72,6 (CH), 73,4 (CH), 76,8 (CH), 77,0 (CH), 104,8 (CH), 156,2 (C), 206,0 (C).

HRMS (IEN^+): Calculada para $[\text{C}_{18}\text{H}_{31}\text{NO}_8 + \text{H}]^+ = 390,2122$; observada 390,2134.

Ejemplo 3: Preparación de (2R,3S,4R)-6-(((E)-3,7-dimetilocta-2,6-dien-1-il)oxi)-2-(hidroximetil)tetrahidro-2H-piran-3,4-diol (geranil-O-D-2'-desoxi-3'-cetoglucopiranosido)



A una solución en agitación de 2-desoxi-D-glucosa (1,0 g, 6,1 mmol, 1,0 equiv.) en piridina anhidra (12 ml) a 0 °C se le añadió gota a gota anhídrido acético (4,6 ml, 48,7 mmol, 8,0 equiv.). La mezcla de reacción se calentó lentamente hasta temperatura ambiente y después se agitó durante 15 h, tras lo cual el análisis mediante TLC (hexanos/EtOAc, 7/3) indicó la conversión completa del material de partida en un producto menos polar ($\text{Fr} = 0,4$). La mezcla de reacción se vertió sobre agua helada (100 ml) y se diluyó con EtOAc (75 ml). La capa orgánica se separó, se lavó sucesivamente con HCl 1,0 M, solución acuosa saturada de NaHCO_3 , agua y salmuera (75 ml cada uno). La capa acuosa se volvió a extraer con EtOAc (100 ml) y se secaron las capas orgánicas combinadas (MgSO_4), se filtraron y se concentraron a presión reducida. El aceite resultante se coevaporó con tolueno (3×20 ml), obteniéndose 2-desoxi-1,3,4,6-tetra-O-acetil- α/β -D-glucosa en forma de un sólido de color blanco (2,02 g, 5,54 mmol, 100 %). Los datos de este compuesto se encuentran disponibles en Beswick *et al.*, Carbohydrate Res., 2020, 488, 107896.

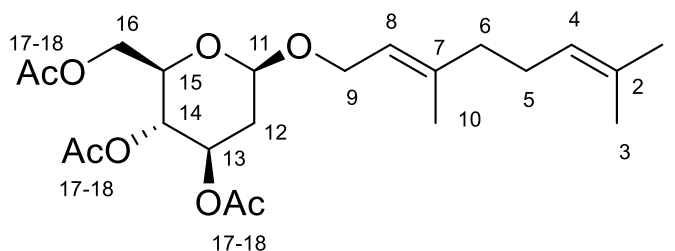
A una solución en agitación de 2-desoxi-1,3,4,6-tetra-O-acetil- α/β -D-glucosa en bruto (2,01 g, 6,05 mmol) en THF anhidro (75 ml) a 0 °C se le añadió una solución metanólica saturada de amoníaco (25 ml) a lo largo de

5 min. La mezcla de reacción se calentó lentamente hasta 40 °C y después se agitó durante 5 h, tras lo cual el análisis mediante TLC (hexanos/EtOAc, 7:3) indicó la conversión completa del material de partida hasta un punto de Fr más bajo (Fr = 0,2). La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, y el
5 aceite de color naranja resultante se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en columna (hexanos/EtOAc 1:1), obteniéndose 2-desoxi-3,4,6-tri-O-acetil- α/β -D-glucosa en forma de un sólido de color blanco (1,426 g, 4,916 mmol, 83 %). El análisis de RMN ^1H muestra una mezcla 1:5 de α/β . Los datos de este compuesto se encuentran disponibles en Bucher *et al.*, Angew. Chem. Int. Ed., 2010, 49, 8724-8728.
10

A una solución en agitación de 2'-desoxi-3',4',6'-tri-O-acetil- α/β -D-glucosa en bruto (1,43 g, 4,93 mmol) en diclorometano seco (60 ml) a 0 °C se le añadió tricloroacetoniitrilo (4,9 ml, 49,3 mmol, 10 eq.) y DBU (74 μl , 0,493 mmol, 0,1 eq.). La mezcla de reacción se agitó durante una noche a
15 temperatura ambiente y después se evaporaron los volátiles, obteniéndose tricloroacetimidato de 2'-desoxi-3',4',6'-tri-O-acetil- α/β -D-glucopiranosilo en bruto (2,14 g, 4,93 mmol, 100 %) en forma de un aceite de color naranja que se usó sin purificación adicional. Los datos de este compuesto se encuentran disponibles en Bucher *et al.*, Angew. Chem. Int. Ed., 2010, 49, 8724-8728.

20 A una solución en agitación de tricloroacetimidato de 2'-desoxi-3',4',6'-tri-O-acetil- α/β -D-glucopiranosilo en bruto (2,14 g, 4,93 mmol) y geraniol (2,57 ml, 14,85 mmol, 3,0 eq.) en diclorometano (40 ml) se le añadió lentamente TMSOTf (16 μl , 88 μmol) a -78 °C. La mezcla de reacción se calentó gradualmente hasta temperatura ambiente durante las siguientes 3 h y se
25 inactivó con solución acuosa saturada de NaHCO_3 (10 ml), se extrajo con CH_2Cl_2 (2 $\times$ 50 ml), se lavó con solución acuosa de NaOH 1 M (20 ml), salmuera (50 ml), se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y se filtró. Tras retirar el disolvente, el residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en columna sobre gel de sílice (hexanos/EtOAc 8:2), obteniéndose 3',4',6'-tri-O-acetil-2'-desoxi- α/β -D-glucopiranosido de geraniol (1,01 g, 2,37 mmol, 48 %) en
30 forma de un aceite amarillento (mezcla de α/β). Se obtuvo un isómero principal (Fr = 0,25).

El compuesto triacetilado obtenido se caracterizó por los siguientes parámetros:



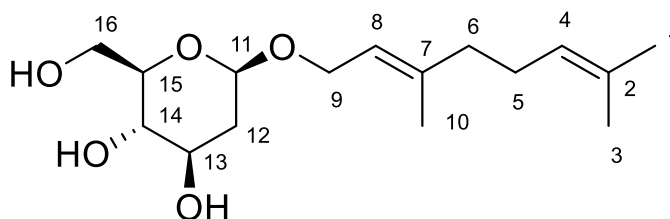
RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz): 1,60 (d, $J = 1,6$, 3H, H3), 1,66 (d, $J = 1,6$, 3H, H10), 1,68 (d, $J = 1,6$, 3H, H1), 1,75 (ddd, $J = 12,6$, 11,4, 9,8, 1H, H12), 2,01 (s, 3H, H17), 2,02 (s, 3H, H17), 2,07 (s, 3H, H17), 2,00-2,15 (m, 4H, H5 + H6), 2,27 (ddd, $J = 12,6$, 5,0, 2,0, 1H, H12), 3,57 (ddd, $J = 9,3$, 5,1, 2,4, 1H, H15), 4,11 (dd, $J = 12,1$, 2,4, 1H, H16), 4,19 (dd, $J = 11,8$, 7,1, 1H, H9), 4,27 (ddd, $J = 11,8$, 7,1, 0,8, 1H, H9), 4,27 (dd, $J = 12,1$, 5,0, 1H, H16), 4,58 (dd, $J = 9,8$, 2,0, 1H, H11), 5,01 (dd, $J = 9,3$, 9,3, 1H, H14), 5,01 (ddd, $J = 9,3$, 9,3, 5,0, 1H, H13), 5,10 (m, 1H, H4), 5,30 (tc, $J = 7,1$, 1,6, 1H, H8).

RMN ^{13}C (100,6MHz, CDCl_3): 16,4 (CH_3 , C10), 17,8 (CH_3 , C3), 20,9 (CH_3 , C17), 20,9 (CH_3 , C17), 21,0 (CH_3 , C17), 25,8 (CH_3 , C1), 26,4 (CH_2 , C5), 36,3 (CH_2 , C12), 39,7 (CH_2 , C6), 62,7 (CH_2 , C16), 65,2 (CH_2 , C9), 69,4 (CH, C14), 70,9 (CH, C13), 72,1 (CH, C15), 97,7 (CH, C11), 119,4 (CH, C8), 123,9 (CH, C8), 131,9 (C, C2), 142,1 (C, C7), 169,9 (C, C18), 170,5 (C, C18), 170,9 (C, C18).

EM (IEN^+): Calculada para $[\text{C}_{22}\text{H}_{34}\text{O}_8 + \text{NH}_4]^+ = 444,2592$; observada 444,2579.

A una solución en agitación de 3',4',6'-tri-O-acetil-2-desoxi- α/β -D-glucopiranosido de geranilo (470 mg, 1,102 mmol) en metanol seco (10 ml) se le añadió NaOMe (12 mg, 0,220 mmol, 0,2 eq.). La mezcla de reacción se agitó 3 h a temperatura ambiente y la reacción se inactivó con 3 gotas de AcOH. Tras la eliminación de los volátiles, el residuo se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida corta sobre gel de sílice ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$, 93:7), obteniéndose el compuesto de 2'-desoxi- β -D-glucopiranosido de geranilo en forma de un sólido de color blanco (255 mg, 0,849 mmol, 77 %).

El compuesto desacetilado obtenido se caracterizó por los siguientes parámetros:



RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): 1,55-1,64 (m, 1H, H12), 1,57 (d, $J = 1,3$, 3H, H3), 1,63 (d, $J = 1,3$, 3H, H10), 1,65 (d, $J = 1,3$, 3H, H1), 1,97-2,10 (m, 4H, H5 + H6), 2,10-2,19 (m, 1H, H12), 3,15 (d, $J = 9,3$, 1H, H15), 3,45 (dd, $J = 9,3$, 9,3, 1H, H14), 3,53-3,66 (m, 1H, H13), 3,75-3,92 (m, 2H, H16), 4,12 (dd, $J = 12,0$, 7,0, 1H, H9), 4,25 (dd, $J = 12,0$, 7,0, 1H, H9), 4,52 (dd, $J = 9,7$, 1,9, 1H, H11), 5,05 (t sept. $J = 6,8$, 1,3, 1H, 1H).

RMN ^{13}C (100,6 MHz, CDCl_3): 16,4 (CH_3 , C10), 17,7 (CH_3 , C3), 25,7 (CH_3 , C1), 26,3 (CH_2 , C5), 38,8 (CH_2 , C12), 39,6 (CH_2 , C6), 61,6 (CH_2 , C16), 65,3 (CH_2 , C9), 71,4 ($2 \times \text{CH}$, C13 + C14), 75,7 (CH , C15), 98,6 (CH , C11), 119,7 (CH , C8), 123,8 (CH , C8), 123,8 (CH , C4), 131,6 (C, C2), 141,3 (C, C7).

HRMS (IEN+) Calculada para $[\text{C}_{16}\text{H}_{28}\text{O}_5 + \text{Na}]^+ = 323,1829$. Observada 323,1824.

A una solución en agitación de 2'-desoxi- β -D-glucopiranosido de geranilo (124 mg, 0,413 mmol) en $\text{MeCN}/\text{H}_2\text{O}$ 9:1 (4 ml) se le añadió benzoquinona (134 mg, 1,239 mmol, 3,0 eq.) y $[(2,9\text{-dimetil-1,10-fenantrolin})\text{Pd}(\mu\text{-OAc})]_2(\text{OTf})_2$ (22 mg, 0,021 mmol, 0,05 eq.). La mezcla de reacción se agitó durante 6 h a temperatura ambiente y se absorbió sobre gel de sílice. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 95:5), obteniéndose el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (67 mg, 0,225 mmol, 54 %).

El compuesto del título obtenido se caracterizó mediante los siguientes parámetros:

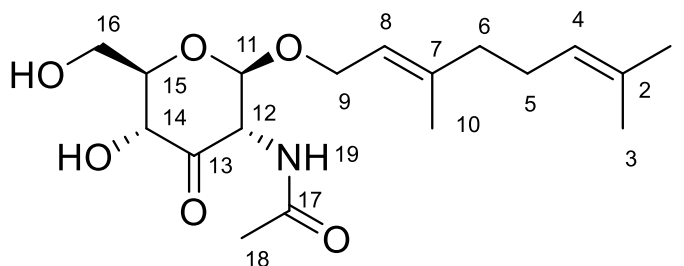
RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): 1,59 (s, 3H, H3), 1,67 (s, 6H, H1 + H10), 1,97-2,15 (m, 4H, H5 + H6), 2,73 (dd, $J = 14,2$, 9,1, 1H, H12), 2,82 (dd, $J = 14,2$, 2,7, 1H, H12), 3,30 (ddd, $J = 10,1$, 4,5, 3,1, 1H, H15), 3,55 (d, $J = 3,1$, 1H, H14), 3,85-3,95 (m, 1H, H16), 3,98-4,05 (m, 1H, H16), 4,17 (d a, $J = 10,1$, 1H, OH), 4,22 (dd, $J = 11,8$, 7,9, 1H, H9), 4,35 (dd, $J = 11,8$, 6,4, 1H, H9), 4,73 (dd, $J = 9,1$, 2,7, 1H, H11), 5,06 (t sept, $J = 6,9$, 1,5, 1H, H4), 5,31 (tc, $J = 6,4$, 1,5, 1H, H8).

RMN ^{13}C (100,6 MHz, CDCl_3): 16,5 (CH_3 , C10), 17,8 (CH_3 , C3), 25,8

(CH₃, C1), 26,4 (CH₂, C5), 39,7 (CH₂, C6), 48,8 (CH₂, C12), 62,7 (CH₂, C16), 65,7 (CH₂, C9), 73,4 (CH, C14), 76,4 (CH, C15), 99,3 (CH, C11), 119,2 (CH, C8), 123,8 (CH, C4), 132,0 (C, C2), 142,4 (C, C7), 205,9 (CO, C13).

5 HRMS (IEN⁺): Calculada para [C₁₆H₂₆O₅ + NH₄]⁺ = 316,2118; observada 316,2125.

Ejemplo 4: Preparación de N-((2R,3S,5R,6R)-2-(((E)-3,7-dimetilocta-2,6-dien-1-il)oxi)-5-hidroxi-6-(hidroximetil)-4-oxotetrahidro-2H-piran-3-il)acetamida (geranil-O-β-D-2'-acetamido-2'-desoxi-3'-cetoglucopiranosido)



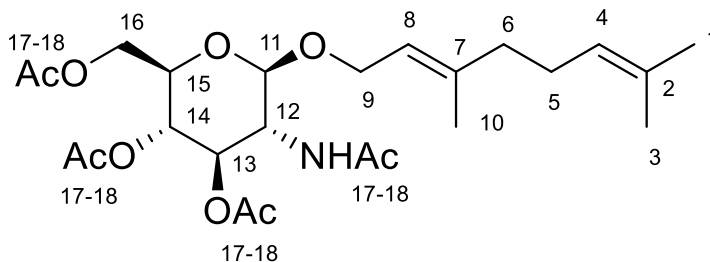
A una solución en agitación de 2-acetamido-1,3,4,6-tetra-O-acetil-2-desoxi-D-glucopiranososa comercial (12,63 g, 32,44 mmol) en THF (60 ml) a temperatura ambiente se le añadió piperazina (3,1 g, 35,68 mmol, 1,1 eq.) y la mezcla de reacción se agitó vigorosamente durante una noche. La TLC indicó el consumo completo del material de partida (EtOAc; Fr = 0,3). La mezcla se diluyó con EtOAc (400 ml) y se lavó con solución acuosa 0,5 M de HCl (2 × 100 ml). Se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se filtró. Después se retiró el disolvente, obteniéndose 2-acetamido-3,4,6-tri-O-acetil-2-desoxi-D-glucopiranososa (7,58 g, 21,82 mmol, 67 %) en forma de una espuma de color blanco que se usó sin purificación adicional.

A una solución en agitación de 2-acetamido-3,4,6-tri-O-acetil-2-desoxi-D-glucopiranososa en bruto (7,42 g, 21,36 mmol) en diclorometano seco (150 ml) a temperatura ambiente se le añadió tricloroacetnitrilo (6,5 ml, 64,1 mmol, 3,0 eq.) y carbonato de potasio anhidro (15,0 g, 107 mmol, 5,0 eq.). La mezcla de reacción se agitó durante 3 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se filtró sobre Celite® y se retiraron los volátiles, obteniéndose tricloroacetimidato de 2'-acetamido-3',4',6'-tri-O-acetil-2'-desoxi-D-glucopiranosilo en bruto (10,06 g, 20,46 mmol, 96 %) en forma de un sólido de color amarillo claro. Los datos de este compuesto se encuentran disponibles en

Zhang *et al.*, J. Med. Chem., 2019, 62, 7857-7873.

A una solución en agitación del compuesto de tricloroacetimidato de 2'-acetamido-3',4',6'-tri-O-acetil-2'-desoxi-D-glucopiranosilo en bruto (432 mg, 0,879 mmol) y geraniol (0,456 ml, 2,636 mmol, 3,0 eq.) en diclorometano (7 ml) se le añadió lentamente TMSOTf (16 μ l, 88 μ mol) a -20°C . La mezcla de reacción se agitó durante 2 h a temperatura ambiente y se inactivó con solución acuosa saturada de NaHCO_3 (10 ml), se extrajo con CH_2Cl_2 (2×10 ml), se lavó con salmuera (10 ml), se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y se filtró. Tras retirar el disolvente, el residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en columna sobre gel de sílice (EtOAc), obteniéndose el compuesto de 3',4',6'-tri-O-acetil-2'-desoxi-2'-acetamido- β -D-glucopiranosido de geraniilo (273 mg, 0,56 mmol, 65 %) en forma de un sólido de color blanco.

El compuesto obtenido se caracterizó por los siguientes parámetros:



RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): 1,55 (s, 3H), 1,60 (s, 3H), 1,63 (s, 3H), 1,88 (s, 3H, H18), 1,97 (s, 3H, H18), 1,97 (s, 3H, H18), 2,02 (s, 3H, H18), 1,95-2,07 (m, 4H, H5 + H6), 3,65 (ddd, $J = 10,0, 5,0, 2,5, 1\text{H}$), 3,80 (dt, $J = 10,2, 8,6, 1\text{H}$), 4,05-4,25 (m, 5H), 4,68 (d, $J = 8,4, 1\text{H}$), 4,97-5,08 (m, 2H), 5,20-5,30 (m, 2H, H8), 5,83 (s a, 1H).

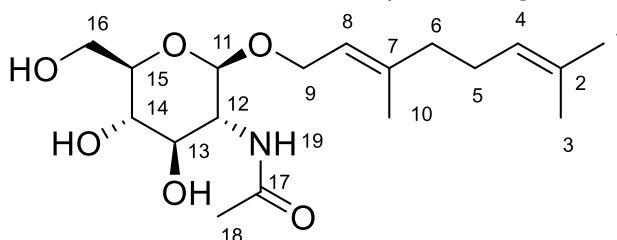
RMN ^{13}C (100,6 MHz, CDCl_3): 16,3, 17,7, 20,6, 20,6, 20,7, 23,2, 25,7, 26,3, 39,5, 54,7, 62,3, 65,1, 68,8, 71,7, 72,5, 98,9, 119,3, 123,7, 131,7, 141,9, 169,4, 170,2, 170,7, 170,8.

HRMS (IEN^+): Calculada para $[\text{C}_{24}\text{H}_{37}\text{NO}_9 + \text{H}]^+ = 484,2541$; observada 484,2539.

A una solución en agitación de 3',4',6'-tri-O-acetil-2'-desoxi-2'-acetamido- β -D-glucopiranosido de geraniilo (200 mg, 0,413 mmol) en metanol seco (4 ml) se le añadió NaOMe (2,5 mg, 0,041 mmol, 0,1 eq.). La mezcla de reacción se agitó 3 h a temperatura ambiente y la reacción se inactivó con 2 gotas de AcOH. Tras la eliminación de los volátiles, el residuo se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida corta sobre gel de sílice (EtOAc/hexanos

1:1), obteniéndose el compuesto de 2'-desoxi-2'-acetamido-β-D-glucopiranosido de geranilo en forma de un sólido de color blanco (148 mg, 0,413 mmol, 100 %).

El compuesto obtenido se caracterizó por los siguientes parámetros:



5

RMN ^1H (400 MHz, CD_3OD): 1,60 (s, 3H, H3), 1,66 (s, 6H, H1 + H10), 1,96 (s, 3H, H18), 2,0-2,06 (m, 2H, H6), 2,06-2,15 (m, 2H, H5), 3,23 (ddd, $J = 9,7, 5,8, 2,3$, 1H, H15), 3,30 (m, 1H, H14), 3,44 (dd, $J = 10,3, 8,5$, 1H, H13), 3,61 (dd, $J = 10,3, 8,5$, 1H, H12), 3,67 (dd, $J = 12,0, 5,8$, 1H, H16), 3,87 (dd, $J = 12,0, 2,3$, 1H, H16), 4,16 (dd, $J = 12,0, 6,2$, 1H, H9), 4,28 (dd, $J = 12,0, 8,4$, 1H, H9), 4,43 (d, $J = 8,4$, 1H, H11), 5,09 (t sept, $J = 7,0, 1,5$, 1H, H4), 5,28 (tc, $J = 6,2, 1,3$, 1H, H8).

10

RMN ^{13}C (100,6 MHz, CD_3OD): 16,5 (CH_3 , C10), 17,8 (CH_3 , C3), 23,0 (CH_3 , C18), 25,9 (CH, C1), 27,5 (CH_2 , C5), 40,7 (CH_2 , C6), 57,4 (CH, C12), 62,8 (CH_2 , C16), 66,2 (CH_2 , C9), 72,2 (CH, C13), 76,2 (CH, C14), 78,0 (CH, C15), 101,2 (CH, C11), 121,4 (CH, C8), 125,1 (CH, C4), 132,5 (C, C2), 142,0 (C, C7), 173,7 (C, C17).

15

HRMS (IEN^+) Calculada para $[\text{C}_{18}\text{H}_{31}\text{NO}_6 + \text{Na}]^+ = 380,2044$. Observada 380,2048.

20

A una solución en agitación de 2'-desoxi-2'-acetamido-β-D-glucopiranosido de geranilo (50 mg, 0,140 mmol) en MeCN/ H_2O 9:1 (1 ml) se le añadió benzoquinona (45 mg, 0,420 mmol, 3,0 eq.) y [(2,9-dimetil-1,10-fenantrolin)Pd(μ -OAc)] $_2$ (OTf) $_2$ (7,5 mg, 0,007 mmol, 0,05 eq.) La mezcla de reacción se agitó 5 h a 50 °C y se absorbió sobre gel de sílice. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice (EtOAc/MeOH 98:2), obteniéndose el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (22 mg, 0,062 mmol, 44 %).

25

El compuesto del título obtenido se caracterizó mediante los siguientes parámetros:

30

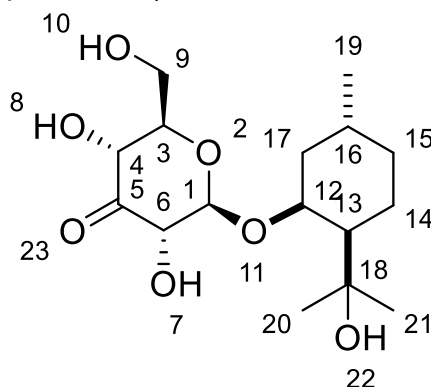
RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): 1,58 (s, 3H, H3), 1,63 (s, 3H, H10), 1,66 (s, 3H, H1), 1,97-2,12 (m, 7H, H5 + H6 + H18), 3,39-3,53 (m, 1H, H15),

3,81-4,01 (m, 2H, H16), 4,14-4,26 (m, 1H, H9), 4,28-4,36 (m, 1H, H9), 4,42-4,55 (m, 1H, H14), 4,59-4,78 (m, 2H, H11 + H12), 5,06 (t, J = 6,5, 1H, H4), 5,26 (t, J = 6,4, 1H, H8), 7,08 (s a, 1H, H19).

5 RMN ^{13}C (100,6 MHz, CDCl_3): 16,4 (CH_3 , C10), 17,8 (CH_3 , C3), 22,9 (CH_3 , C18), 25,8 (CH_3 , C1), 26,5 (CH_3 , C5), 39,7 (CH_2 , C6), 61,0 (CH, C12), 61,4 (CH_2 , C16), 66,4 (CH_2 , C9), 72,9 (CH, C14), 75,7 (CH, C15), 101,5 (CH, C11), 119,1 (CH, C8), 123,9 (CH, C4), 131,9 (CH, C2), 142,7 (C, C7), 172,1 (C, C17), 204,7 (C, C13).

10 HRMS (IEN^+) Calculada para $[\text{C}_{18}\text{H}_{31}\text{NO}_6 + \text{Na}]^+ = 378,1887$. Observada 378,1885.

Ejemplo 5: Preparación de (2R,3R,5S,6R)-3,5-dihidroxi-2-(hidroximetil)-6-(((1S,2R,5R)-2-(2-hidroxiopropan-2-il)-5-metilciclohexil)-oxi)tetrahidro-4H-piran-4-one (rac-cis-PMD-O- β -D-3'cetoglucopiranósido)



15

Una mezcla de *cis*-PMD (30 mg, 0,17 mmol), sal disódica de UDP- α -D-glucosa (100 mg, 0,16 mmol) y extracto acelar sin células en bruto liofilizado de glucosiltransferasa (YjiC) de *Bacillus licheniformis* DSM 13 (100 mg) se diluyó con tampón tris 100 mM, pH 7,4 (5 ml) y se incubó a 30 °C/80 rpm durante 2 d. La mezcla resultante se lavó con hexanos (2 x 20 ml) y después se extrajo en acetato de etilo (2 x 20 ml). Las porciones en acetato de etilo se combinaron y se concentraron por destilación a presión reducida. Al residuo se le añadió *para*-benzoquinona (32 mg, 0,30 mmol) y [(2,9-dimetil-1,10-fenantrolin)Pd(μ -OAc)]₂(OTf)₂ (3 mg, aprox. 2 % en moles), la mezcla se suspendió en acetonitrilo (2 ml) y agua (0,2 ml) y se incubó a 25 °C/80 rpm durante 20 h. El disolvente se retiró por destilación a presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía sobre sílice usando metanol/diclorometano 1:20, obteniéndose el compuesto del título en forma de

20

25

un aceite incoloro transparente (10 mg, 17 %).

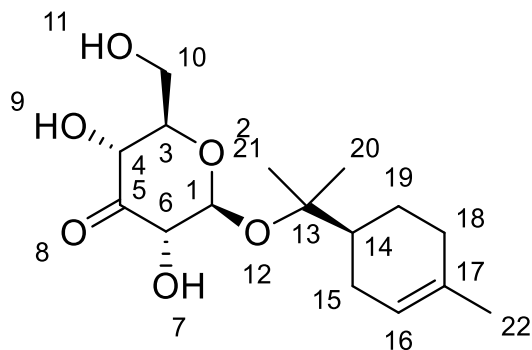
El compuesto del título obtenido se caracterizó mediante los siguientes parámetros:

5 RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): 4,44 (d, $J = 8$, 1H, H-1), 4,31 (m, 2H, H-4 y H12), 4,26 (dd, $J = 8$ y 2, 1H, H-6), 4,02 (dd, $J = 12$ y 3, 1H, $1 \times \text{H-9}$), 3,90 (dd, $J = 12$ y 5 Hz, 1H, $1 \times \text{H-9}$), 3,37 (s a, 1H, OH), 3,33 (dd, $J = 10$, 5 y 3, 1H, H-3), 2,12 – 1,50 (m, 8H, $1 \times \text{H-13}$, $2 \times \text{H-14}$, $2 \times \text{H-15}$, $1 \times \text{H-16}$ y $2 \times \text{H-17}$), 1,25 (s, 6H, $3 \times \text{H-20}$ y $3 \times \text{H-21}$) y 0,89 (d, $J = 8$, 3H, $3 \times \text{H-19}$).

10 RMN ^{13}C (100,6 MHz, CDCl_3): 21,9 (CH_2), 22,4 (CH_3), 28,5 (CH), 29,9 ($2 \times \text{CH}_3$), 34,9 (CH_2), 41,2 (CH_2), 50,0 (CH), 62,7 (CH_2), 72,4 (C), 72,7 (CH), 77,0 (CH), 77,4 (CH), 81,1 (CH), 106,5 (CH) y 205,6 (C).

HRMS (IEN^+): calculada para $[\text{C}_{16}\text{H}_{28}\text{O}_7 + \text{Na}]^+ = 355,1727$; observada 355,1727.

15 Ejemplo 6: Preparación de (2R,3R,5S,6S)-3,5-dihidroxi-2-(hidroximetil)-6-((2-((S)-4-metilciclohex-3-en-1-il)propan-2-il)oxi)tetrahidro-4H-piran-4-ona (S-alfa-terpineol-O-β-D-3'-cetoglucopiranósido)



Una mezcla de (S)-α-terpineol (30 mg, 0,19 mmol), sal disódica de UDP-
20 α-D-glucosa (100 mg, 0,16 mmol) y extracto acelular sin células en bruto liofilizado de glucosiltransferasa (YjiC) de *Bacillus licheniformis* DSM 13 (100 mg) se diluyó con tampón tris 100 mM, pH 7,4 (5 ml) y se incubó a 30 °C/80 rpm durante 18 h. La mezcla resultante se lavó con hexanos (2 x 20 ml) y después se extrajo en acetato de etilo (2 x 20 ml). Las porciones en
25 acetato de etilo se combinaron y se concentraron por destilación a presión reducida. Al residuo se le añadió para-benzoquinona (32 mg, 0,30 mmol) y [(2,9-dimetil-1,10-fenantrolin)Pd(μ-OAc)]₂(OTf)₂ (3 mg, aprox. 2 % en moles), la mezcla se suspendió en acetonitrilo (2 ml) y agua (0,2 ml) y se incubó a 25 °C/80 rpm durante 20 h. El disolvente se retiró por destilación a presión

reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía sobre sílice usando metanol/diclorometano 1:10, obteniéndose el compuesto del título en forma de un aceite incoloro transparente (27 mg, 44 %).

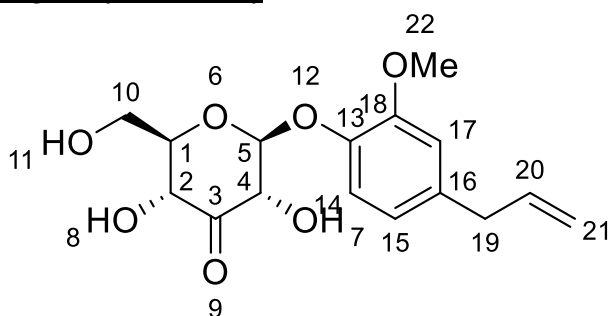
El compuesto del título obtenido se caracterizó mediante los siguientes parámetros:

RMN ^1H (400 MHz, $\text{D}_4\text{-MeOH}$): 5,38 (d, $J = 3$, 1H, H-16), 4,60 (d, $J = 8$, 1H, H-1), 4,24 (dd, $J = 10$ y 2, 1H, H-4), 4,08 (dd, $J = 8$ y 2, 1H, H-6), 3,91 (dd, $J = 12$ y 2, 1H, 1 $\times$ H-10), 3,80 (dd, $J = 12$ y 5, 1H, 1 $\times$ H-10), 3,29 (ddd, $J = 10$, 5 y 2, 1H, H-3), 2,15 – 1,65 (m, 6H), 1,30 (m, 1H), 1,65 (s a, 3H, 3 $\times$ H-22), 1,27 (s, 3H, 3 $\times$ H-20 o 21) y 1,22 (s, 3H, 3 $\times$ H-20 o 21).

RMN ^{13}C (100,6 MHz, $\text{D}_4\text{-MeOH}$): 23,0 (CH_3), 23,6 (CH_3), 25,0 (CH_2), 25,1 (CH_3), 28,0 (CH_2), 32,1 (CH_2), 45,1 (CH), 62,7 (CH_2), 73,7 (CH), 77,7 (CH), 78,5 (CH), 81,8 (C), 100,2 (CH), 121,8 (CH), 134,8 (C) y 207,6 (C).

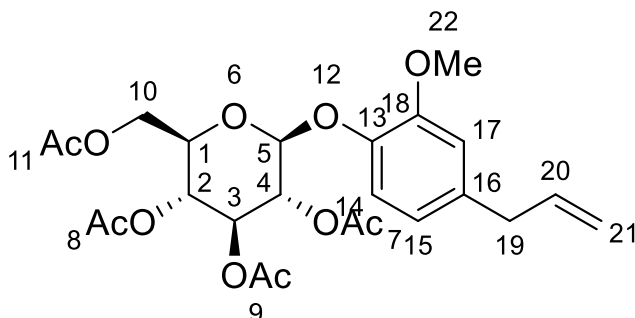
HRMS (IEN^+): calculada para $[\text{C}_{16}\text{H}_{26}\text{O}_6 + \text{Na}]^+ = 337,1622$; observada 337,1611.

Ejemplo 7: Preparación de (2S,3S,5R,6R)-2-(4-allyl-2-metoxiphenoxi)-3,5-dihidroxi-6-(hidroximetil)tetrahydro-4H-piran-4-ona (eugenil -O- β -D-3'-cetoglucopiranosido)



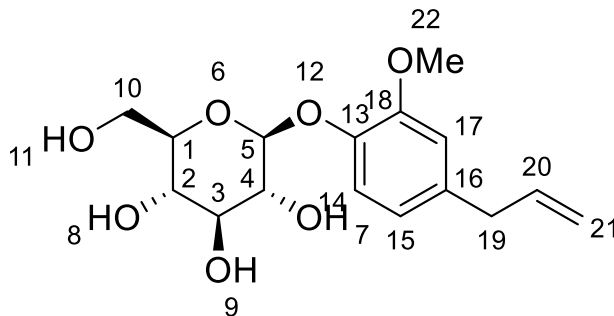
Se añadió una solución de bromuro de 2,3,4,6-Tetra-O-acetil- α -D-glucopiranosilo comercial (500 mg, 1,216 mmol) en acetona (4 ml) a una solución de eugenol (0,56 ml, 3,648 mmol, 3,0 eq.) en solución de LiOH 1,0 M (2 ml) y la suspensión de color verde formada se agitó durante 2 h a temperatura ambiente. La finalización de la reacción se monitorizó mediante TLC (EtOAc/hexanos 8:2; $R_f = 0,25$). Se retiró la acetona y la suspensión resultante se extrajo con diclorometano (3 $\times$ 15 ml). El producto en bruto se lavó con hidróxido de sodio al 10 % (3 $\times$ 10 ml) y agua y se secó con Na_2SO_4 anhidro. Después de la filtración y la retirada del disolvente a presión reducida,

el producto en bruto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en columna, obteniéndose eugenil- α -glucósido tetraacetilado (500 mg, 1,01 mmol, 83 %) en forma de un sólido de color blanco.



- 5 Los datos de este compuesto se encuentran disponibles en Mulkens *et al.*, J. Natural Prod., 1988, 51, 496-498.

A una solución en agitación de glucósido de eugenilo protegido (330 mg, 0,666 mmol) en metanol seco (20 ml) se le añadió NaOMe (7 mg, 0,133 mmol, 0,2 eq.). La mezcla de reacción se agitó 1 h a temperatura ambiente y la
 10 reacción se inactivó con 2 gotas de AcOH. Tras la eliminación de los volátiles, el residuo se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida corta sobre gel de sílice (CH₂Cl₂/MeOH, 9:1), obteniéndose eugenil- β -glucósido en forma de un sólido de color blanco (172 mg, 0,527 mmol, 79 %).



- 15 Los datos de este compuesto se encuentran disponibles en Vijayakumar *et al.*, Biotechnol. Lett., 2007, 29, 575–584.

A una solución en agitación de glucósido de eugenilo no protegido (30 mg, 0,092 mmol) en MeCN/H₂O 9:1 (1,5 ml) se le añadió benzoquinona (30 mg, 0,276 mmol, 3,0 eq.) y [(2,9-dimetil-1,10-fenantrolin)Pd(μ -OAc)]₂(OTf)₂
 20 (5 mg, 0,005 mmol, 0,05 eq.) La mezcla de reacción se calentó 1 h a 60 °C y se absorbió sobre sílice. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice (CH₂Cl₂/MeOH, 95:5), obteniéndose el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (22 mg, 0,068 mmol, 74 %).

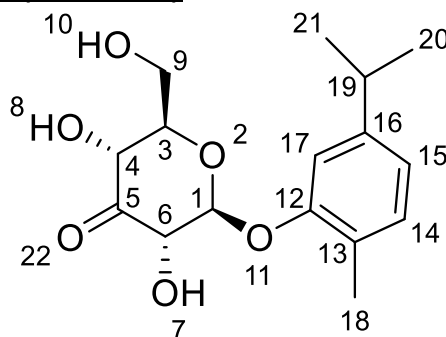
El compuesto del título obtenido se caracterizó mediante los siguientes parámetros:

RMN ^1H (400,6 MHz, CDCl_3): 1,88 (dd, 6,7, 1,6, 2H, H3), 3,34-3,41 (m, 1H, H15), 3,72-3,77 (m, 1H), 3,89 (s, 3H, H10), 3,92 (dd, J = 11,8, 4,2, 1H, H16), 4,06 (dd, J = 11,8, 2,6, 1H, H16), 4,39 (d, J = 9,5, 1H, H14), 4,55 (d, J = 7,5, 1H, H12), 4,86 (d, J = 7,5, 1H, H11), 6,17 (dd, J = 15,3, 6,6, 1H, H1), 6,35 (dd, J = 15,3, 1,6, 1H, H1), 6,86 (dd, J = 8,3, 1,8, 1H, H9), 6,91 (d, J = 1,8, 1H, H5), 7,05 (d, J = 8,3, 1H, H8).

RMN ^{13}C (100,1 MHz, CDCl_3): 18,4 (CH_2 , C3), 56,0 (CH_3 , C10), 62,2 (CH_2 , C16), 72,3 (CH , C14), 76,9 (CH , C12), 77,1 (CH , C15), 104,7 (CH , C11), 110,0 (CH , C5), 118,6 (CH , C9), 120,0 (CH , C8), 125,9 (CH , C13), 130,2 (CH , C17), 135,4 (C , C4), 144,3 (C , C7), 150,4 (C , C6), 204,8 (C , C13).

HRMS (IEN^+): Calculada para $[\text{C}_{16}\text{H}_{20}\text{O}_7 + \text{NH}_4]^+ = 342,1547$. Observada 342,1544.

Ejemplo 8: Preparación de (2R,3R,5S,6S)-3,5-dihidroxi-2-(hidroximetil)-6-(5-isopropil-2-metilfenoxi)tetrahidro-4H-piran-4-ona (carvacrol-O- β -D-3'-cetoglucopiranosido)



Una mezcla de carvacrol (30 mg, 0,20 mmol), sal disódica de UDP- α -D-glucosa (100 mg, 0,16 mmol) y extracto acelar sin células en bruto liofilizado de glucosiltransferasa (YjiC) de *Bacillus licheniformis* DSM 13 (100 mg) se diluyó con tampón tris 100 mM, pH 7,4 (5 ml) y se incubó a 30 °C/80 rpm durante 18 h. La mezcla resultante se lavó con hexanos (2 x 20 ml) y después se extrajo en acetato de etilo (2 x 20 ml). Las porciones en acetato de etilo se combinaron y se concentraron por destilación a presión reducida. Al residuo se le añadió *para*-benzoquinona (32 mg, 0,30 mmol) y [(2,9-dimetil-1,10-fenantrolin) $\text{Pd}(\mu\text{-OAc})_2(\text{OTf})_2$ (3 mg, aprox. 2 % en moles), la mezcla se suspendió en acetonitrilo (2 ml) y agua (0,2 ml) y se incubó a 25 °C/80 rpm durante 14 d. La reacción no se completó y por tanto, se añadió [(2,9-dimetil-

1,10-fenantrolin) $\text{Pd}(\mu\text{-OAc})_2(\text{OTf})_2$ (3 mg, aprox. 2 % en moles) adicional. Después de otros 2 d, la reacción estaba prácticamente completa y por tanto, se retiró el disolvente por destilación a presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía sobre sílice utilizando metanol/diclorometano 1:10, obteniéndose el compuesto del título en forma de un aceite incoloro transparente (20 mg, 32 %).

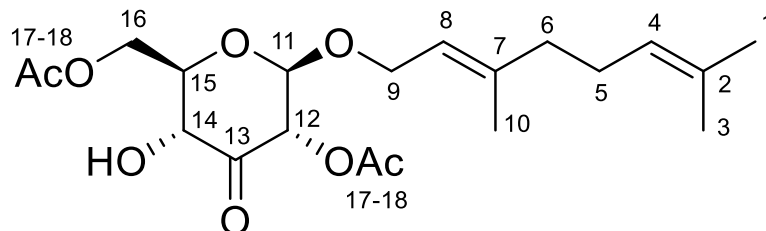
El compuesto del título obtenido se caracterizó mediante los siguientes parámetros:

RMN ^1H (400 MHz, $\text{D}_4\text{-MeOH}$) 6,99 – 7,08 (m, 2H), 6,85 – 6,77 (m, 1H), 4,96 (t, $J = 8$, 1H, H-1), 4,45 (dd, $J = 8$ y 2, 1H, H-6), 4,36 (dd, $J = 10$ y 2, 1H, H-4), 3,99 (dd, $J = 12$ y 2, 1H, $1 \times \text{H-9}$), 3,85 (dd, $J = 12$ y 5, 1H, $1 \times \text{H-9}$), 3,50 (ddd, $J = 10$, 5 y 2, 1H, H-3), 2,86 (cc, $J = 7$, 1H, H-19), 2,26 (s, 1H, $3 \times \text{H-18}$), 1,24 (dd, $J = 7$ y 2, 3H, $3 \times \text{H-20}$ o H-21) y 1,23 (dd, $J = 7$ y 2, 3H, $3 \times \text{H-20}$ o H-21).

RMN ^{13}C (100,6 MHz, $\text{D}_4\text{-MeOH}$) 16,04 (CH_3), 24,4 (CH_3), 24,5 (CH_3), 35,2 (CH), 62,5 (CH_2), 73,7 (CH), 78,2 (CH), 78,4 (CH), 104,4 (CH), 115,0 (CH), 121,7 (CH), 126,4 (C), 131,5 (CH), 149,2 (C), 156,9 (C) y 206,9 (C).

HRMS (IEN^+): calculada para $[\text{C}_{16}\text{H}_{22}\text{O}_6 + \text{NH}_4]^+ = 328,1755$; observada 328,1752.

Ejemplo 9: Preparación de acetato de ((2*R*,3*R*,5*S*,6*R*)-5-acetoxi-6-(((*E*)-3,7-dimetilocta-2,6-dien-1-il)oxi)-3-hidroxi-4-oxotetrahidro-2*H*-piran-2-il)metilo (2',6'-diacetil-geranil-O- β -D-3'-cetoglucopiranosido)



Una mezcla de geranil- β -3'-cetoglucósido (100 mg), preparada como en el ejemplo 1 y lipasa de *Pseudomonas cepacia* (ENZA-05) (50 mg) se suspendió en acetato de vinilo (5 ml) y se incubó a 32 °C/80 rpm. Después de 5 d, la mezcla se filtró a través de un tapón de celite y se concentró por destilación a presión reducida, obteniéndose el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo claro (0,118 g, 63 %).

El compuesto del título obtenido se caracterizó mediante los siguientes

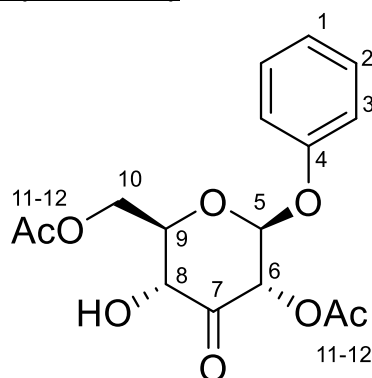
parámetros:

5 RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) 1,53 (d, $J = 1,1$, 3H, H3), 1,60 (d, $J = 1,1$, 3H, H1), 1,62 (d, $J = 1,1$, 3H, H10), 1,96-2,07 (m, 4H, H5 + H6), 2,05 (s, 3H, H17), 2,13 (s, 3H, H17), 3,36 (ddd, $J = 10,2$, 5,5, 2,2, 1H, H15), 4,19 (dd, $J = 10,2$, 1,6, 1H, H14), 4,23-4,27 (m, 2H, H9), 4,28 (dd, $J = 12,1$, 5,5, 1H, H16), 4,48 (dd, $J = 12,1$, 2,2, 1H, H16), 4,58 (d, $J = 8,1$, 1H, H11), 5,00 (t sept, $J = 7,0$, 1,1, 1H, H4), 5,17 (dd, $J = 8,1$, 1,6, 1H, H12), 5,25 (tc, $J = 7,1$, 1,2, H8).

10 RMN ^{13}C (100,6 MHz, CDCl_3) 16,4 (CH_3 , C10), 17,8 (CH_3 , C3), 20,5 (CH_3 , C17), 20,9 (CH_3 , C17), 25,8 (CH_3 , C1), 26,3 (CH_2 , C5), 39,6 (CH_2 , C6), 63,2 (CH_2 , C16), 65,6 (CH_2 , C9), 73,1 (CH, C14), 74,5 (CH, C15), 76,9 (CH, C12), 99,9 (CH, C11), 118,8 (CH, C18), 123,7 (CH, C4), 132,0 (C, C2), 143,1 (C, C7), 169,4 (C, C18), 170,8 (C, C18), 200,6 (C, C13).

15 HRMS (IEN^+): calculada para $[\text{C}_{20}\text{H}_{30}\text{O}_8 + \text{NH}_4]^+ = 416,2279$; observada 416,2276.

Ejemplo 10: Preparación de acetato de ((2R,3R,5S,6S)-5-acetoxi-3-hidroxi-4-oxo-6-fenoxitetrahidro-2H-piran-2-il)metilo (2',6'-diacetil-fenil-O-β-D-3'-cetoglucopiranósido)



20 Se usó fenil-O-β-D-3'-cetoglucopiranósido (preparado como se muestra en el ejemplo comparativo 1) para preparar el compuesto del título siguiendo un proceso esencialmente análogo al del ejemplo 11.

El compuesto del título obtenido se caracterizó mediante los siguientes parámetros:

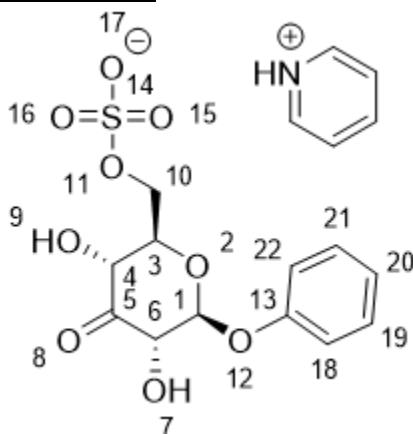
25 RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): 2,11 (s, 3H, H11), 2,22 (s, 3H, H11), 3,64 (ddd, $J = 10,2$, 5,9, 2,3, 1H, H9), 4,34 (dd, $J = 10,2$, 1,6, 1H, H8), 4,41 (dd, $J = 12,1$, 5,9, 1H, H10), 4,55 (dd, $J = 12,1$, 2,3, 1H, H10), 5,19 (d, $J = 8,0$, 1H, H5), 5,52 (dd, $J = 8,0$, 1,6, 1H, H6), 7,04 (dd, $J = 8,7$, 1,0, 2H,

H3), 7,11 (tt, J = 7,4, 1,0, 1H, H1), 7,32 (dd, J = 8,6, 7,4, 2H, H2).

RMN ^{13}C (100,6 MHz, CDCl_3): 20,5 (CH_3 , C11), 20,9 (CH_3 , C11), 63,2 (CH_2 , C10), 73,2 (CH , C8), 74,7 (CH , C9), 77,6 (CH , C6), 100,2 (CH , C5), 117,3 (CH , C3), 123,9 (CH , C1), 129,8 (CH , C2), 156,7 (C, C4), 169,4 (C, C12), 170,7 (C, C12), 199,9 (C, C7).

HRMS (IEN^+): calculada para $[\text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{O}_8 + \text{NH}_4]^+ = 356,1340$; observada 356,1341.

Ejemplo 11: Preparación de sal de piridinio del hidrogenosulfato de ((2R,3R,5S,6S)-3,5-dihidroxi-4-oxo-6-fenoxitetrahidro-2H-piran-2-il)metilo (sal de piridinio de fenil-O- β -D-3'-ceto-6'-sulfatoglucopiranosido)



A una solución en agitación de fenil-O- β -D-3'-cetoglucopiranosido (preparado como se muestra en el ejemplo comparativo 1) (10 mg, 0,039 mmol) en D6-DMSO (0,7 ml) se le añadió $\text{SO}_3\cdot\text{py}$ (19 mg, 3 equiv.). Después de agitar 15 min a temperatura ambiente, la solución se analizó mediante TLC que mostró la conversión completa en un solo compuesto mucho más polar.

Sin tratamiento adicional, el compuesto del título obtenido se caracterizó mediante los siguientes parámetros:

RMN ^1H ($\text{DMSO}-d_6$, 400,1 MHz): 3,72 (ddd, J = 10,2, 5,9, 1,7, 1H, H9), 3,89 (dd, J = 11,1, 5,9, 1H, H10), 4,11 (dd, J = 11,1, 1,7, 1H, H10), 4,12 (dd, J = 10,2, 1,7, 1H, H8), 4,27 (dd, J = 7,9, 1,7, 1H, H6), 5,02 (d, J = 7,9, 1H, H5), 7,00 (t, J = 7,4, 1H, H1), 7,04 (d, J = 7,7, 2H, H3), 7,27 (dd, J = 7,7, 7,4, 2H, H2), 8,07 (dd, J = 7,9, 7,3, 2H, py), 8,59 (tt, J = 7,9, 1,6, 1H, py), 8,92 (dd, J = 7,3, 1,6, 2H, py).

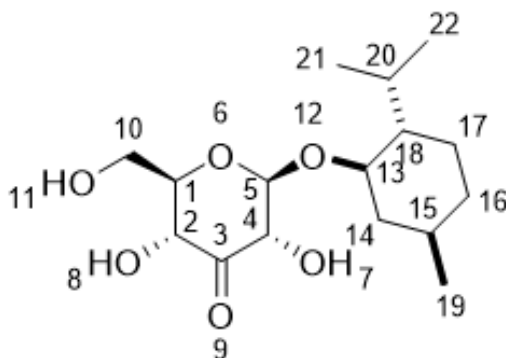
RMN ^{13}C ($\text{DMSO}-d_6$, 100,6 MHz): 65,9 (CH_2 , C10), 72,8 (CH , C8), 74,8

(CH, C9), 77,8 (CH, C6), 101,4 (CH, C5), 116,7 (CH, C3), 122,7 (CH, C1), 127,7 (CH, py), 129,9 (CH, C2), 142,8 (CH, py), 146,7 (CH, py), 157,4 (C, C4), 205,6 (CO, C7).

HRMS (IEN⁻): Calculada para $[C_{12}H_{14}O_9S - H]^- = 333,0286$; observada 333,0280.

5

Ejemplo 12: Preparación de (2R,3S,6R)-2-(((E)-3,7-dimetilocta-2,6-dien-1-il)oxi)-3,5-dihidroxi-6-(hidroximetil)tetrahidro-4H-piran-4-ona (rac-mentil-O-β-D-3'cetoglucopiranosido)



10 A una solución de tricloroacetimidato de 2',3',4',6'-tetra-O-acetil-D-glucopiranosilo (0,4 g, 0,81 mmol), preparada como se muestra en el ejemplo 2, en CH_2Cl_2 anhidro (8 ml) a 0 °C, se le añadió (+/-)-mentol (0,12 g, 0,81 mmol). Después de 5 minutos, se añadió TMSOTf (0,081 mmol) y la solución resultante se agitó a 0 °C durante 2 h. Después de esto, La TLC indicó el consumo del material de partida (EtOAc/hexano 1:2 Fr = 0,6). El disolvente se evaporó al vacío, obteniéndose un residuo que se sometió a cromatografía de gel de sílice (EtOAc/hexano 1:4 a 1:1 Fr = 0,7), obteniéndose 200 mg del mentil-β-glucósido tetraacetilado en bruto.

20 A una solución del mentil-β-glucósido tetraacetilado en bruto (0,200 g, 0,412 mmol) en metanol (5 ml), se le añadió NaOMe (25 % en metanol) (20 μl), y la solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. Después de esto, la TLC indicó el consumo del material de partida (EtOAc, Fr = 0,9). La reacción se inactivó con amberlite (forma ácida) y después se filtró. El disolvente se evaporó al vacío, obteniéndose un residuo que se sometió a cromatografía de gel de sílice (EtOAc Fr = 0,1), obteniéndose 50 mg (rendimiento global del 20 % a partir del tricloroacetimidato de 2',3',4',6'-tetra-O-acetil-D-glucopiranosilo a lo largo de dos etapas) de mentil-β-

25

glucopiranosido. Los datos de este compuesto se encuentran disponibles en Choi *et al.*, AMB Expr., 2017, 7, 167.

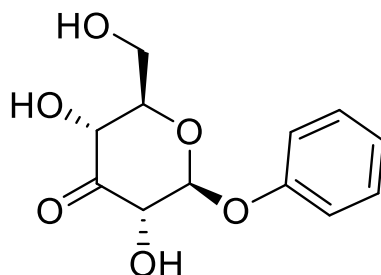
Una mezcla de mentil- β -glucopiranosido (72 mg, 0,23 mmol) *para*-benzoquinona (74 mg, 0,68 mmol, 3 eq.) y catalizador, [(2,9-dimetil-1,10-fenantrolin)Pd(μ -OAc)]₂(OTf)₂ (6 mg, aprox. 2,5 % en moles) se suspendió en 5 acetronitrilo (6 ml) y agua (0,6 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 19 h. El análisis mediante TLC (MeOH/diclorometano, 1:5) mostró la formación de una nueva mancha a una Fr = 0,7, pero principalmente material de partida (Fr = 0,5). Se añadió catalizador adicional (15 mg, aprox. 6,25 % en moles) y la 10 mezcla se agitó durante otros 4 d. La reacción había progresado más, pero seguía incompleta, por lo que se añadió catalizador adicional (15 mg, aprox. 6,25 % en moles) y la mezcla se agitó durante otros 6 d. No quedaba material de partida, por lo que la mezcla se concentró por destilación a presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía sobre sílice utilizando 15 metanol/diclorometano 1:20, obteniéndose el compuesto del título diastereomérico en forma de un aceite incoloro transparente (10 mg, 17 %).

El compuesto del título obtenido se caracterizó mediante los siguientes parámetros:

RMN ¹H (400 MHz, D₄-MeOH): 4,44 (d, J = 8, 1H), 4,44 (d, J = 8, 1H), 20 4,35 (m, 1H), 4,33 (m, 1H), 4,24 (d, J = 8, 1H), 4,20 (d, J = 8, 1H), 4,03 (m, 2H), 3,90 (m, 2H), 3,52 (ddd, J = 11, 11 y 4, 1H), 3,45 (ddd, J = 11, 11 y 4, 1H), 3,30 (m, 4H), 2,32 (m, 2H), 2,12 (m, 2H), 2,02 (d, J = m, 2H), 1,66 (m, 4H), 1,35 (m, 4H), 1,00 (m, 2H), 0,93 (m, 6H), 0,91 (m, 6H), 0,81 (d, J = 7, 3H), 0,77 (d, J = 7, 3H).

25 HRMS (IEN⁺): calculada para [C₁₆H₂₈O₆ + NH₄]⁺ = 334,2224; observada 334,2230.

Ejemplo comparativo 1: Preparación de (2R,5S,6S)-3,5-dihidroxi-2-(hidroximetil)-6-fenoxitetrahidro-4H-piran-4-ona
(fenil-O- β -D-3'-cetoglucopiranosido)



Se suspendieron fenil-O-β-D-glucopiranosido (disponible de la compañía Sigma-Aldrich) (0,3 g, 1,2 mmol) y *para*-benzoquinona (0,38 g, 3,5 mmol) en acetonitrilo (6,4 ml) y agua (0,64 ml) y se agitaron rápidamente a temperatura ambiente.

5 Se añadió [(2,9-dimetil-1,10-fenantrolin)Pd(μ-OAc)]₂(OTf)₂ (0,03 g, 2,5 % en moles) y se continuó agitando 18 h tras lo cual prácticamente todo el material de partida se había convertido en el producto basándose en el análisis por TLC sobre gel de sílice utilizando MeOH/diclorometano 1:5 como eluyente y se reveló la placa utilizando ácido sulfúrico concentrado al 10 % en etanol,
10 seguido de calentamiento fuerte. La mezcla se concentró por destilación a presión reducida y se purificó por cromatografía sobre sílice utilizando acetato de etilo/hexanos 3:1 como eluyente para eliminar las impurezas con actividad UV no polares, seguido de acetato de etilo/hexanos 3:1 para obtener el compuesto del título como un aceite incoloro claro, 0,186 g (rendimiento del
15 52 %).

El compuesto del título obtenido se caracterizó mediante los siguientes parámetros:

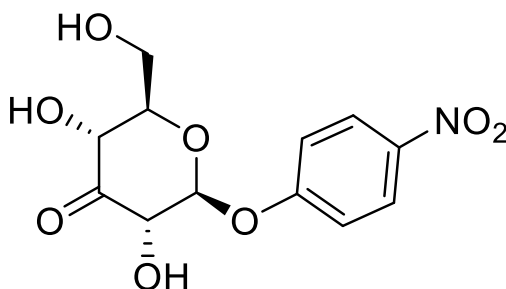
Fr = 0,5 (MeOH/diclorometano 1:5);

20 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): 3,49 (dd, J = 9,9, 4,5, 1H), 3,60 (m, 1H), 3,75 (dd, J = 11,8, 4,5, 1H), 4,18 (dd, J = 9,9, 5,6, 1H), 4,27 (m, 1H), 4,89 (t a, J = 4,5, 1H), 5,04 (d, J = 7,9, 1H), 5,48 (d, J = 5,6, 1H), 5,70 (d, J = 6,1, 1H), 6,98-7,09 (m, 3H), 7,31 (t, J = 7,7, 2H).

RMN ¹³C (100,6 MHz, DMSO-d₆): 60,6, 72,1, 76,4, 76,7, 101,1, 116,3, 122,3, 129,6, 157,0, 205,9.

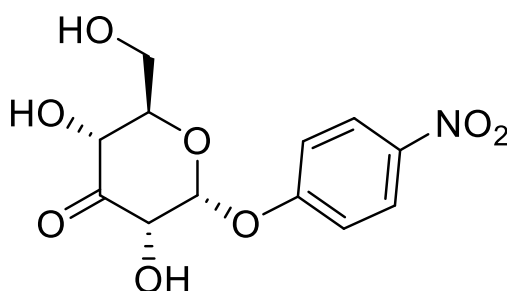
25 HRMS (IEN+). Calculada para [C₁₂H₁₄O₆ + NH₄]⁺ 272,1129. Observada 272,1136.

Ejemplo comparativo 2: Preparación de (2R,5S,6S)-3,5-dihidroxi-2-(hidroximetil)-6-(4-nitrofenoxi)tetrahidro-4H-piran-4-ona (4-nitrofenil-O-β-D-3'-cetoglucopiranosido)



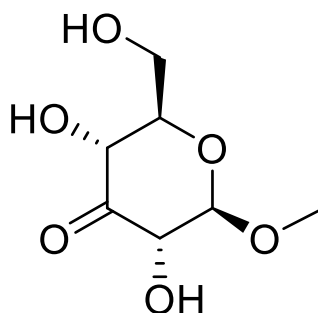
Se utilizó 4-nitrofenil-O- β -D-glucopiranosido (disponible de la compañía Sigma-Aldrich) para preparar el compuesto del título siguiendo un proceso sustancialmente análogo al del ejemplo comparativo 1. Los datos de este compuesto se encuentran disponibles en Sedmera *et al.*, Tetrahedron Lett., 2004, 45, 8677-8680.

Ejemplo comparativo 3: Preparación de (2*R*,5*S*,6*S*)-3,5-dihidroxi-2-(hidroximetil)-6-(4-nitrofenoxi)tetrahidro-4*H*-piran-4-ona (4-nitrofenil-O- α -D-3'-cetoglucopiranosido)



Se utilizó 4-nitrofenil-O- α -D-glucopiranosido (disponible de la compañía Sigma-Aldrich) para preparar el compuesto del título siguiendo un proceso sustancialmente análogo al del ejemplo comparativo 1. Los datos de este compuesto se encuentran disponibles en Takeuchi *et al.*, J. Biochem., 1985, 98, 1631-1638.

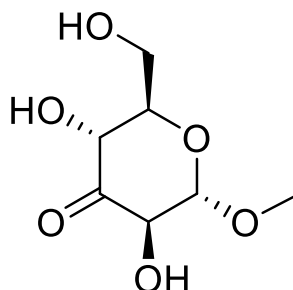
Ejemplo comparativo 4: Preparación de (2*R*,3*R*,5*S*,6*S*)-3,5-dihidroxi-2(hidroxi-metil)-6-metoxitetrahidro-4*H*-piran-4-ona (metil-O- β -D-3'-cetoglucopiranosido)



Se utilizó metil-O- β -D-glucopiranosido (disponible de la compañía Sigma-Aldrich) para preparar el compuesto del título siguiendo un proceso sustancialmente análogo al del ejemplo comparativo 1. Los datos de este compuesto se encuentran disponibles en Jäger *et al.*, Angew. Chem. Int. Ed., 2013, 52, 7809-7812.

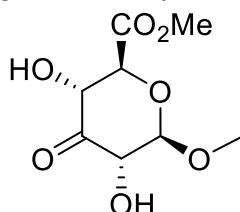
Ejemplo comparativo 5: Preparación de (2*R*,3*R*,5*R*,6*S*)-3,5-dihidroxi-2-

(hidroxi-metil)-6-metoxitetrahydro-4H-piran-4-ona
(metil-O- α -D-3'-cetomanopiranósido)



Se utilizó metil-O- α -D-manopiranósido (disponible de la compañía Sigma-Aldrich) para preparar el compuesto del título siguiendo un proceso sustancialmente análogo al del ejemplo comparativo 1. Los datos de este compuesto se encuentran disponibles en Chung *et al.*, ACS Catal., 2016, 6, 4653–4659.

Ejemplo comparativo 6: Preparación de (2S,3R,5S,6S)-3,5-dihidroxi-6-metoxi-4-oxotetrahydro-2H-piran-2-carboxilato de metilo (éster metílico de metil-O- β -D-3'-cetoglucurónido)



Se disolvió metil- α -D-glucopiranósido (disponible de la compañía Sigma-Aldrich) (1,0 g, 5,1 mmol) en acetonitrilo (10 ml) y agua (10 ml) y la solución en agitación se enfrió a 0 °C. Se añadieron 2,2,6,6-tetrametilpiperidina 1-oxilo (TEMPO) (0,24 g, 1,5 mmol), diacetato de yodobenceno (3,6 g, 11,2 mmol) y bicarbonato de sodio (0,43 g, 5,1 mmol). Se dejó calentar la mezcla hasta temperatura ambiente después de 1 h y se dejó en agitación durante una noche. Se añadió etanol (10 ml) y el disolvente se retiró por destilación a presión reducida. El residuo se disolvió en agua (10 ml), se lavó con acetato de etilo (2 x 10 ml) y la porción acuosa se concentró por destilación a presión reducida, obteniéndose el metil- α -D-glucurónido en bruto como su sal de sodio en forma de un sólido de color blanco (1,40 g). Los datos de este compuesto se encuentran disponibles en Lu *et al.*, Molecules, 2016, 21, 1301.

El metil- α -D-glucurónido en bruto como su sal de sodio (0,165 g) se

suspendió en metanol (3 ml), se añadieron 3 gotas de ácido sulfúrico concentrado y la mezcla se agitó a 70 °C durante una noche. Posteriormente, la mezcla se enfrió, se inactivó con bicarbonato de sodio sólido, se filtró a través de celite y el filtrado se concentró por destilación a presión reducida, obteniéndose el éster metílico del metil- α -D-glucurónido en bruto (0,209 g).

Se utilizó éster metílico de metil- α -D-glucurónido en bruto para preparar el compuesto del título siguiendo un proceso sustancialmente análogo al del ejemplo comparativo 1 con un rendimiento del 52 % a lo largo de 3 etapas a partir de metil-alfa-glucopiranosido. Los datos de este compuesto se encuentran disponibles en Eisink *et al.*, ACS Catal., 2017, 7, 1438–1445.

Ejemplo 13: Liberación del alcohol aromático para-sustituido, pobre en electrones, *p*-nitrofenol a partir de su β -3'-cetoglucopiranosido frente a β -glucopiranosido en solución acuosa a temperatura ambiente y diversas condiciones de pH

A partir de 4-nitrofenil-O- β -D-3'-cetoglucopiranosido preparado en el ejemplo comparativo 2.

En este ejemplo, se utilizaron como compuestos modelo 4-nitrofenil-O- β -D-3'-cetoglucopiranosido y 4-nitrofenil-O-beta-D-glucopiranosido para determinar la velocidad de liberación de un alcohol aromático (4-nitrofenol) en diferentes condiciones.

La velocidad de liberación de 4-nitrofenol a partir de (2*R*,3*R*,5*S*,6*S*)-3,5-dihidroxi-2-(hidroximetil)-6-(4-nitrofenoxi)tetrahidro-4*H*-piran-4-ona (4-nitrofenil-O- β -D-3'-cetoglucopiranosido) se determinó en comparación con (2*R*,3*S*,4*S*,5*R*,6*S*)-2-(hidroximetil)-6-(4-nitrofenoxi)tetrahidro-2*H*-piran-3,4,5-triol (*para*-nitrofenil-O- β -D-glucopiranosido) en soluciones de tampón fosfato deuterado 0,1 M con diversos valores de pH que contenían D₆-DMSO al 10 % o en agua que contenía D₆-DMSO al 10 % a temperatura ambiente.

Se prepararon soluciones madre 1 M de dihidrogenofosfato de sodio e hidrogenofosfato disódico en agua deuterada (D₂O). Se prepararon soluciones madre de 25 mg de cada uno de 4-nitrofenil-O- β -D-3'-cetoglucopiranosido (sustrato A), 25 mg de 4-nitrofenil-O- β -D-glucopiranosido (sustrato B) en 0,5 ml de D₆-DMSO y una solución madre de 11 mg de 4-nitrofenol en el mismo volumen de D₆-DMSO para su comparación visual.

Se prepararon soluciones de pH 4,5, 5,8, 7,4 y 9,5 mediante la dilución de las soluciones madre de sal de fosfato individuales o mezclas a 0,1 M

utilizando un medidor de pH calibrado.

- 5 A diez viales de reacción paralelos se le añadieron 0,05 ml de una de las soluciones madre de sustrato de glucósido en D₆-DMSO, 0,5 ml de la solución tampón deuterada adecuada o 0,5 ml de agua, como se indica en la tabla I a continuación. Se dejaron reposar los viales de reacción a temperatura ambiente y se registró el color de las soluciones mediante observación visual en relación con el color de las soluciones de 4-nitrofenol auténticas diluidas del mismo modo, como se muestra en la tabla I:

TABLA I

Reacción	Sustrato	pH	Tiempo de observación				
			3 min	30 min	1 h	19 h	26 h
1	A	Agua	-	-	-	-	+
2	A	4,5	-	-	-	-	-
3	A	5,8	-	-	+	+++	++++
4	A	7,4	++	+++++	+++++	+++++	+++++
5	A	9,5	++++	+++++	+++++	+++++	+++++
6	B	Agua	-	-	-	-	-
7	B	4,5	-	-	-	-	-
8	B	5,8	-	-	-	-	-
9	B	7,4	-	-	-	-	+
10	B	9,5	-	-	-	-	+

10

+++++ = misma intensidad del color que la observada en la solución de 4-nitrofenilo al mismo pH que indica una reacción completa

- = no se observó ningún color

- 15 Después de aproximadamente 26 h, se analizaron las reacciones 2 a 5 mediante RMN ¹H utilizando 128 barridos en un instrumento a 400 MHz. Mediante la observación de las señales aromáticas, la reacción 2 contenía únicamente material de partida, la reacción 3 contenía una mezcla de material

de partida y 4-nitrofenol y las reacciones 4 y 5 contenían 4-nitrofenol prácticamente en su totalidad con una traza de material de partida. Se observó que las señales de 4-nitrofenol se movían en las soluciones de diferente pH debido a los diferentes grados de ionización y se compararon con las
5 soluciones de 4-nitrofenol preparadas al mismo pH y mediante experimentos de adición.

El experimento demuestra claramente que al alterar el pH de la solución, la velocidad de degradación del 4-nitrofenil-O- β -D-3'-cetoglucopiranosido puede modularse desde la ausencia de liberación a bajo pH hasta la liberación
10 de cantidades en μg de 4-nitrofenol por minuto a partir de 0,5 ml de solución acuosa en condiciones fisiológicamente relevantes, que es una concentración relevante para los requisitos de los repelentes de insectos que podría traducirse en la cantidad liberada por cm^2 de piel tras la aplicación de 0,5 ml de una formulación acuosa. Además, el glucopiranosido correspondiente, 4-
15 nitrofenil-O- β -D-glucopiranosido, prácticamente no libera 4-nitrofenol en las mismas condiciones.

Ejemplo 14: Liberación del alcohol aromático rico en electrones, orto y para-disustituido, eugenol (alcohol repelente de insectos) a partir de su β -3'-cetoglucopiranosido en solución acuosa a 32 °C y diversos
20 valores de pH

A partir de eugenil- β -3'-cetoglucopiranosido preparado en el ejemplo 7.

En este ejemplo, se determinó la velocidad de liberación de eugenol a partir de (2S,3S,5R,6R)-2-(4-allyl-2-methoxyphenoxy)-3,5-dihydroxy-6-(hydroxymethyl)tetrahydro-4H-pyran-4-one (eugenil-O- β -D-3'-cetoglucopiranosido)
25 en soluciones de tampón fosfato deuterado 0,1 M con diversos valores de pH que contenían un 33 % de D₆-DMSO.

Se prepararon soluciones madre tamponadas 0,1 M a un pH de 5,8 y 7,4 de dihidrogenofosfato de sodio e hidrogenofosfato disódico en agua deuterada (D₂O).

30 Se preparó una solución madre de 15 mg de eugenil-O- β -D-3'-cetoglucopiranosido en 1,0 ml de D₆-DMSO.

A tres viales de reacción en paralelo, donde se indica en la tabla de reacciones a continuación, se le añadieron 0,20 ml de las soluciones de sustrato de glucósido en D₆-DMSO y 0,40 ml de tampón fosfato 0,1 M a pH alto
35 o bajo en D₂O o D₂O y las mezclas se incubaron mediante agitación a 32 °C.

Una vez transcurridos los tiempos indicados en la tabla a continuación, las mezclas se analizaron mediante RMN ^1H en un instrumento a 400 MHz. Los resultados se muestran en la tabla II:

TABLA II

Reacción	Solución madre de cetoglucósido/ml	Tampón 0,1 M en D_2O , pH 5,8/ml	Tampón 0,1 M en D_2O , pH 7,4/ml	D_2O /ml	% de conversión mediante RMN ^1H *			
					1 h	5 h	23 h	69 h
1	0,20	0,40	0	0	3	3	5	5
2	0,20	0	0,40	0	3	8	60	80
3	0,20	0	0	0,40	3	3	5	10

5

NR = No realizado

* Se realizó un seguimiento de las reacciones mediante el aumento de la señal a 6,77 ppm (eugenol libre) en relación con la señal a 6,91 ppm (material de partida).

10

A 32 °C, el eugenil-O- β -D-3'-cetoglucopiranósido se degradó tan solo lentamente a pH 5,8, pero libera eugenol a una velocidad significativamente mayor a pH 7,4. Esto demuestra que el alcohol puede liberarse a partir de derivados aromáticos de O- β -D-3'-cetoglucopiranósidos ricos en electrones, *orto* y *para*-disustituídos, a temperatura y pH fisiológicos, además de los derivados arílicos pobres en electrones.

15

Ejemplo 15: Liberación del alcohol aromático rico en electrones, *orto* y *meta*-disustituído, carvacrol (alcohol repelente de insectos) a partir de su β -3'-cetoglucopiranósido en solución acuosa a 32 °C y diversos valores de pH

20

A partir de carvacrol- β -3'-cetoglucopiranósido preparado en el ejemplo 8.

En este ejemplo, se determinó la velocidad de liberación de carvacrol a partir de ((2*R*,3*R*,5*S*)-3,5-dihidroxi-2-(hidroximetil)-6-(5-isopropil-2-metilfenoxi)tetrahidro-4*H*-piran-4-ona (carvacrol-O- β -D-3'-cetoglucopiranósido) en soluciones tampón fosfato deuterado 0,1 M con diferentes valores de pH que contenían un 20 % de D_6 -DMSO.

25

Se prepararon soluciones madre tamponadas 0,1 M a un pH de 5,8 y 7,4

de dihidrogenofosfato de sodio e hidrogenofosfato disódico en agua deuterada (D_2O).

Se preparó una solución madre de 15 mg de carvacrol-O- β -D-3'-cetoglucopiranosido en 1,0 ml de D_6 -DMSO.

- 5 A dos viales de reacción en paralelo, donde se indica en la tabla de reacciones a continuación, se le añadieron 0,20 ml de las soluciones de sustrato de glucósido en D_6 -DMSO y 0,50 ml de tampón fosfato 0,1 M a pH alto o bajo en D_2O o D_2O y las mezclas se incubaron mediante agitación a 32 °C. Una vez transcurridos los tiempos indicados en la tabla a continuación, las
- 10 mezclas se analizaron mediante RMN ^1H en un instrumento a 400 MHz. Los resultados se muestran en la tabla III:

TABLA III

Reacción	Solución madre de cetoglucósido/ml	Tampón 0,1 M en D_2O , pH 5,8/ml	Tampón 0,1 M en D_2O , pH 7,4/ml	D_2O /ml	% de conversión mediante RMN $^1H^*$			
					1 h	5 h	23 h	69 h
1	0,20	0,50	0	0	2	<5	<5	<5
2	0,20	0	0,50	0	8	14	83	100

- * Se realizó un seguimiento de las reacciones mediante un aumento del
- 15 singlete a 1,99 ppm en relación con el singlete a 2,08 ppm.

- A 32 °C, el carvacrol- β -3'-cetoglucopiranosido tan solo se degrada lentamente a pH 5,8, pero libera carvacrol a una velocidad significativamente mayor a pH 7,4. Esto demuestra que el alcohol puede liberarse a partir de los O- β -D-3'-cetoglucopiranosidos aromáticos ricos en electrones, *orto* y *meta*
- 20 disustituidos a temperatura y pH fisiológicos, además de los derivados de arilo ricos pobres y ricos en electrones *orto* y *para* disustituidos.

Ejemplo 16: Liberación del alcohol alílico, geraniol (alcohol repelente de insectos) a partir de su β -3'-cetoglucopiranosido en solución acuosa a 37 °C y diversos valores de pH

- 25 A partir de geraniol- β -3'-cetoglucopiranosido preparado en el ejemplo 1.
- En este ejemplo se determinó la velocidad de liberación de geraniol a partir de (2*R*,3*S*,6*R*)-2-(((*E*)-3,7-dimetilocta-2,6-dien-1-il)oxi)-3,5-dihidroxi-6-(hidroximetil)tetrahydro-4*H*-piran-4-ona (geraniol-O- β -D-3'-cetoglucopiranosido)

en soluciones de tampón fosfato deuterado 0,1 M con diversos valores de pH que contenían D₆-DMSO al 10 % o en D₂O que contenían D₆-DMSO al 10 % a 37 °C en presencia y ausencia de lavado de piel fresco.

Se prepararon soluciones madre 1 M de dihidrogenofosfato de sodio e hidrogenofosfato disódico en agua deuterada (D₂O).

Se preparó una solución madre de 25 mg de geranil-O-β-D-3'-cetoglucopiranosido en 0,5 ml de D₆-DMSO.

En un experimento típico, se preparó una solución madre de lavado de piel fresca frotando áreas de 25 cm² de piel de las mejillas de un voluntario humano frotando con robustez el área con una gasa de algodón (5 × 5 cm²) empapada en D₂O (12,5 ml) durante 1 minuto y después resuspendiendo la gasa en la solución de D₂O, agitando rápidamente y retirando la gasa tras escurrir todo el líquido posible con una espátula.

Se prepararon soluciones madre 1 M de tampón fosfato a pH 5,7 y 7,0 mezclando adecuadamente soluciones madre de sales de fosfato 1 M al pH correcto determinado utilizando un medidor de pH calibrado.

Se diluyó diez veces la mitad de cada una de las soluciones madre con D₂O y la otra mitad con la solución madre de lavado de piel, obteniéndose un tampón fosfato 0,1 M en D₂O con un pH final de 5,7, tampón fosfato 0,1 M en D₂O con un pH final de 7,0, un tampón fosfato 0,1 M en solución de lavado de piel con un pH final de 5,7 y un tampón fosfato 0,1 M en solución de lavado de piel con un pH final de 7,0.

A tres viales de reacción en paralelo, donde se indica en la tabla de reacciones a continuación, se le añadieron 0,45 ml de tampón fosfato 0,1 M a pH alto o bajo en D₂O o 0,45 ml de tampón fosfato 0,1 M a pH bajo o alto en solución de lavado de piel, seguido de 0,05 ml de las soluciones de sustrato de glucósido en D₆-DMSO y las mezclas se incubaron con agitación a 37 °C. Una vez transcurridos los tiempos indicados en la tabla a continuación, las mezclas se analizaron mediante RMN ¹H con 128 barridos utilizando un instrumento a 400 MHz. Los resultados se muestran en la tabla IV:

TABLA IV

Reacción	Solución madre de sustrato/ml	Tampón 0,1 M en D ₂ O/ml	Tampón 0,1 M en solución de lavado de piel/ml	pH final	% de conversión mediante RMN ¹ H*		
					19 h	41 h	72 h
1	0,05	0,45	0	5,7	3	6	10
2	0,05	0	0,45	7,0	10	31	48
3	0,05	0,45	0	7,0	9	28	51

* Se realizó un seguimiento de las reacciones mediante un aumento del multiplete a 1,71 ppm en relación con el singlete a 1,67 ppm. Debido al solapamiento de los picos, se compararon las alturas relativas con las mezclas auténticas de geranil-O-β-D-3'-cetoglucopiranosido y geraniol.

A 37 °C, el geranil-β-3'-cetoglucopiranosido tan solo se degrada lentamente a pH 5,8, pero libera geraniol a una velocidad significativamente mayor a pH 7,4 que no cambia en presencia o ausencia de lavado de la piel. Esto demuestra que el alcohol puede liberarse de los O-β-D-3'-ketoglucopiranosidos alílicos a temperatura y pH fisiológicos, además de los derivados arílicos.

Ejemplo 17: Liberación del alcohol alílico, geraniol (alcohol repelente de insectos) a partir de su β-3'-cetoglucopiranosido a mayor concentración

A partir de geranil-β-3'-cetoglucopiranosido preparado en el ejemplo 1.

En este ejemplo se determinó la velocidad de liberación de geraniol a partir de una suspensión de 40 mg/ml de (2*R*,3*S*,6*R*)-2-(((*E*)-3,7-dimetilocta-2,6-dien-1-il)oxi)-3,5-dihidroxi-6-(hidroximetil)tetrahydro-4*H*-piran-4-ona (geranil-O-β-D-3'-cetoglucopiranosido) en una solución tampón de fosfato 0,1 M deuterada a pH 7, que contenía un 10 % de DMSO a 37 °C.

En un vial de vidrio con tampón, se disolvió geranil-O-β-D-3'-cetoglucopiranosido (20 mg) en D₆-DMSO (0,05 ml) y después se diluyó con tampón de fosfato de sodio 0,1 M, a pH 7,0 (0,45 ml) y la suspensión resultante

se incubó por agitación a 37 °C. Después de 3 d, la mezcla se transfirió a un tubo de RMN, punto en el cual se observó un fuerte olor a geraniol. La mezcla se analizó mediante RMN ^1H utilizando un instrumento a 400 MHz y se mostró el mismo grado de conversión en geraniol (aproximadamente un 50 %) como se observó a partir de la muestra más diluida a partir de la reacción 2 en el ejemplo 16. Los datos de RMN mostraron que la conversión aumentó significativamente después de este punto de tiempo, pero los datos de conversión no se pudieron cuantificar adecuadamente.

Ejemplo 18: Liberación del alcohol alifático primario, picaridina (alcohol repelente de insectos) a partir de su β -3'-cetoglucopiranosido a 32 °C y diversos valores de pH

A partir de picaridin- β -3'-cetoglucopiranosido preparado en el ejemplo 2.

En este ejemplo, se determinó la velocidad de liberación de picaridina a partir de una solución de 2-(2-(((2*R*,3*S*,5*R*,6*R*)-3,5-dihidroxi-6-(hidroximetil)-4-oxotetrahydro-2*H*-piran-2-il)oxi)etil)piperidin-1-carboxilato de sec-butilo (picaridin-O- β -D-3'-cetoglucopiranosido) en tampones acuosos a diferentes valores de pH.

Se incubaron mezclas paralelas que contenían picaridin-O- β -D-3'-cetoglucopiranosido 250 μM en tampón K_2HPO_4 0,05 M/ KH_2PO_4 0,95 M a pH = 8,5 (reacción 1), tampón de Na_2HPO_4 0,17 M/ácido cítrico 0,02 M a pH=7 (reacción 2), tampón de Na_2HPO_4 0,12 M/ácido cítrico 0,04 M a pH=5,8 (reacción 3) y tampón de citrato de sodio 0,04 M/ácido cítrico 0,06 M a pH=4 (reacción 4) a 32 °C. Se extrajeron periódicamente alícuotas de 10 μl , se diluyeron con MeCN (90 μl) y se analizaron mediante UPLC utilizando el siguiente instrumento y condiciones:

Fase estacionaria: Acquity UPLC® BEH C18 1,7 μm (2,1 mm $\times$ 50 mm) (Waters)

Fase móvil: A: agua + ácido fórmico al 0,1 %; B: acetonitrilo + ácido fórmico al 0,1 %

El equipo de cromatografía utilizado fue un sistema UPLC QSM Waters Acquity.

Condiciones de gradiente:

Tiempo (min)	A	B
--------------	---	---

0	95 %	5 %
0,1	95 %	5 %
1	0 %	100 %
2,5	0 %	100 %
2,6	95 %	5 %
3	95 %	5 %

Caudal (ml/min) 0,6

Temperatura de la fuente (°C) 150

Temperatura de desolvatación (°C) 500

5

Caudal del gas del cono (l/h) 50

Caudal del gas de desolvatación (l/h) 900

Temperatura objetivo de la columna 35 °C

Temperatura de la muestra objetivo 8,0 °C

En la tabla V se muestra la cantidad de picaridina liberada en diferentes

10 puntos de tiempo:

TABLA V

Reacción	Picaridina liberada/ μ M			
	0 h	7 h	24 h	50 h
1	1	2	7	15
2	1	1	2	4
3	0,25	0,75	1	2
4	0,25	0,75	1	1,75

15 A 32 °C, el picaridin-O- β -D-3'-cetoglucopiranosido se degradó a una velocidad creciente entre pH 4 y pH 8,5. Esto demuestra que el alcohol puede liberarse a partir de los alquil-O- β -D-3'-cetoglucopiranosidos primarios que contenían una funcionalidad heterocíclica a temperatura y pH fisiológicos además de los derivados de arilo y alilo.

Ejemplo 19: Liberación del alcohol alifático secundario, *cis*-PMD (alcohol repelente de insectos) a partir de su β -3'-cetoglucopiranosido en solución acuosa a 32 °C y diversas condiciones de pH

A partir de *cis*-PMD-O- β -D-3'-cetoglucopiranosido preparado en el ejemplo 5.

En este ejemplo se determinó la velocidad de liberación de *cis*-PMD a partir de (2*R*,3*R*,5*S*)-3,5-dihidroxi-2-(hidroximetil)-6-((5-(2-hidroxiopropan-2-il)-2-metilciclohexil)oxi)tetrahidro-4*H*-piran-4-ona (*cis*-PMD-O- β -D-3'-cetoglucopiranosido) en soluciones de tampón fosfato deuterado 0,1 M con diversos valores de pH que contenían un 33 % de D₆-DMSO.

Se prepararon soluciones madre tamponadas 0,1 M a un pH de 5,8 y 7,4 de dihidrogenofosfato de sodio e hidrogenofosfato disódico en agua deuterada (D₂O).

Se preparó una solución madre de 10 mg de *cis*-PMD-O- β -D-3'-cetoglucopiranosido en 0,5 ml de D₆-DMSO.

A dos viales de reacción en paralelo, donde se indica en la tabla de reacciones a continuación, se le añadieron 0,20 ml de las soluciones de sustrato de glucósido en D₆-DMSO y 0,50 ml de tampón fosfato 0,1 M a bajo o alto pH en D₂O y las mezclas se incubaron mediante agitación a 32 °C. Una vez transcurridos los tiempos indicados en la tabla a continuación, las mezclas se analizaron mediante RMN ¹H en un instrumento a 400 MHz. Los resultados se muestran en la tabla VI:

TABLA VI

Reacción	Solución madre de cetoglucósido/ml	Tampón 0,1 M en D ₂ O, pH 5,8/ml	Tampón 0,1 M en D ₂ O, pH 7,4/ml	D ₂ O/ml	% de conversión mediante RMN ¹ H*				
					0 h	3 h	20 h	95 h	167 h
1	0,20	0,40	0	0	0	0	0	<5	NR
2	0,20	0	0,40	0	0	12	39	45	85

* Se hizo un seguimiento de las reacciones mediante integración en el singlete a 1,29 ppm (material de partida + PMD libre) en relación con el duplete a 4,25 ppm (material de partida).

A 32 °C, el *cis*-PMD-O- β -D-3'-cetoglucopiranosido se degrada tan solo

lentamente a pH 5,8, pero libera *cis*-PMD a una velocidad significativamente mayor a pH 7,4. Esto demuestra que el alcohol puede liberarse a partir de los alquil-O- β -D-3'-cetoglucopiranosidos secundarios a temperatura y pH fisiológicos, además de los derivados de arilo, alilo y alquilo primarios.

5 Ejemplo 20: Liberación del alcohol alifático terciario, (S)- α -terpineol a partir de su β -3'-cetoglucopiranosido en solución acuosa a 32 °C y diversos valores de pH

A partir de (S)- α -terpineol- β -3'-cetoglucopiranosido preparado en el ejemplo 6.

10 En este ejemplo se determinó la velocidad de liberación de (S)- α -terpineol a partir de (2*R*,3*R*,5*S*)-3,5-dihidroxi-2-(hidroximetil)-6-((5-(2-hidroxipropan-2-il)-2-metilciclohexil)oxi)tetrahidro-4*H*-piran-4-ona ((S)- α -terpineol-O- β -D-3'-cetoglucopiranosido) en soluciones de tampón fosfato deuterado 0,1 M con diferentes valores de pH que contenían un 33 % de D₆-
15 DMSO.

Se prepararon soluciones madre tamponadas 0,1 M a un pH de 5,8 y 7,4 de dihidrogenofosfato de sodio e hidrogenofosfato disódico en agua deuterada (D₂O).

Se preparó una solución madre de 10 mg de (S)- α -terpineol-O- β -D-3'-
20 cetoglucopiranosido en 0,5 ml de D₆-DMSO.

A dos viales de reacción en paralelo, donde se indica en la tabla de reacciones a continuación, se le añadieron 0,20 ml de las soluciones de sustrato de glucósido en D₆-DMSO y 0,40 ml de tampón fosfato 0,1 M a bajo o alto pH en D₂O y las mezclas se incubaron mediante agitación a 32 °C. Una
25 vez transcurridos los tiempos indicados en la tabla a continuación, las mezclas se analizaron mediante RMN ¹H en un instrumento a 400 MHz. Los resultados se muestran en la tabla VII:

TABLA VII

Reacción	Solución madre de cetoglucósido/ml	Tampón 0,1 M en D ₂ O, pH 5,8/ml	Tampón 0,1 M en D ₂ O, pH 7,4/ml	D ₂ O/ml	% de conversión mediante RMN ¹ H*				
					0 h	3 h	20 h	95 h	167
1	0,15	0,50	0	0	0	0	0	0	NR
2	0,15	0	0,50	0	0	5	28	77	85

* Se hizo un seguimiento de las reacciones mediante integración cuidadosa en el multiplete a 1,50 ppm (material de partida + terpineol libre) en relación con el multiplete a 3,26 ppm (material de partida).

- 5 A 32 °C, el (S)- α -terpineol-O- β -D-3'-cetoglucopiranosido se degrada tan solo lentamente a pH 5,8, pero libera (S)- α -terpineol a una velocidad significativamente mayor a pH 7,4. Esto demuestra que el alcohol puede liberarse de los alquil-O- β -D-3'-cetoglucopiranosidos terciarios a temperatura y pH fisiológicos, además de los derivados de arilo, alilo y de alquilo primarios y secundarios.

10 Ejemplo 21: Liberación de un alcohol alifático primario, metanol a partir de su α -3'-cetoglucopiranosido frente al α -glucopiranosido en solución acuosa a temperatura ambiente y después a 37 °C y diversos valores de pH

- 15 A partir del metil-beta-3'-cetoglucopiranosido preparado en el ejemplo comparativo 4.

En este ejemplo, se utilizaron metil-O- α -D-3'-cetoglucopiranosido y metil-O- α -D-glucopiranosido como compuestos modelo para determinar la velocidad de liberación de un alcohol alifático (metanol) en diferentes condiciones.

- 20 Se prepararon soluciones madre 1 M de dihidrogenofosfato de sodio e hidrogenofosfato disódico en agua deuterada (D₂O). Se prepararon soluciones madre de 15 mg de cada uno de metil-O- α -D-3'-cetoglucopiranosido (sustrato A) y metil-O- α -D-glucopiranosido (sustrato B) mediante disolución en 0,3 ml de D₆-DMSO.

- 25 Se prepararon soluciones de pH 4,5, 5,8 y 7,4 mediante la dilución de las soluciones madre de sal de fosfato individuales o mezclas a 0,1 M utilizando un medidor de pH calibrado.

A ocho viales de reacción paralelos se le añadieron 0,05 ml de una de

las soluciones de sustrato de glucósido en D₆-DMSO, 0,5 ml de la solución tampón deuterada adecuada o 0,5 ml de agua según se indica en la tabla a continuación y las mezclas se analizaron mediante RMN ¹H con 128 barridos utilizando un instrumento a 400 MHz, obteniéndose una lectura de tiempo inicial.

A continuación, las mezclas se analizaron de la misma manera tras dejarlas reposar a temperatura ambiente durante otras 22 horas.

A continuación, las mezclas se incubaron agitándolas a 37 °C durante otras 44 horas y se analizaron de la misma manera. En este punto, solo la reacción 4 mostró algún tipo de cambio y por tanto, se desecharon las otras reacciones y se analizó la reacción 4 del mismo modo después de otras 72 h.

La tabla VIII muestra los resultados:

TABLA VIII

Reacción	Sustrato	pH	% de conversión mediante RMN ¹ H*			
			Tiempo cero	22 h	66 h	138 h
1	A	Agua	0	0	0	NR
2	A	4,5	0	3	0	NR
3	A	5,8	0	0	NR	NR
4	A	7,4	0	0	6	10
5	B	Agua	0	NR	0	NR
6	B	4,5	0	NR	0	NR
7	B	5,8	0	NR	0	NR
8	B	7,4	0	NR	0	NR

*Las reacciones 1 a 4 se siguieron mediante el porcentaje de aumento en el singlete a 3,35 ppm (3 protones de MeOH) en relación con el duplete a 5,20 ppm (protón anomérico del metil-O-α-D-3'cetoglucopiranosido). Corregido respecto del MeOH al 3 % determinado como presente en el material de partida utilizando el mismo

método.

*Las reacciones 5 a 8 se siguieron mediante el porcentaje de aumento en el singlete a 3,35 ppm (3 protones de MeOH) en relación con el duplete a 3,88 ppm (protón del metil-O- α -D-glucopiranosido). Corregido respecto del MeOH al 7 % determinado como presente en el material de partida utilizando el mismo método.

NR = no realizado

A 37 °C, el metil-O- α -D-glucopiranosido se mantiene estable en el intervalo de pH analizado y en agua, mientras que el metil-O- α -D-3'-cetoglucopiranosido es estable a pH 4,5 y 5,8, pero genera metanol muy lentamente a pH 7,4. Esto demuestra que el alcohol puede liberarse a partir de los O- α -D-3'-cetoglucopiranosidos alifáticos primarios simples a temperatura y pH fisiológicos además de los O- β -D-3'-cetoglucopiranosidos alifáticos primarios, pero que los alquil-O- α -D-glucopiranosidos primarios sencillos se mantienen estables y no liberan el resto de alcohol.

Ejemplo 22: Velocidad de liberación comparativa de *para*-nitrofenol a partir de su β frente a α -3'-cetoglucopiranosido a partir de una solución acuosa a 32 °C

Materiales preparados en los ejemplos comparativos 2 y 3.

En este ejemplo, se determinó la velocidad de liberación comparativa de *para*-nitrofenol a partir de una solución aproximadamente equimolar de (2*R*,5*S*,6*S*)-3,5-dihidroxi-2-(hidroximetil)-6-(4-nitrofenoxi)tetrahidro-4*H*-piran-4-ona (4-nitrofenil-O- β -D-3'-cetoglucopiranosido) y (2*R*,5*S*,6*S*)-3,5-dihidroxi-2-(hidroximetil)-6-(4-nitrofenoxi)tetrahidro-4*H*-piran-4-ona (4-nitrofenil-O- α -D-3'-cetoglucopiranosido) en D₂O que contenía un 1,5 % de D₆-DMSO o en tampón fosfato deuterado 0,1 M a pH 5,8 que contenía un 1,5 % de D₆-DMSO o en D₂O.

Se preparó una solución que contenía aproximadamente 2 mg de cada uno de 4-nitrofenil-O- β -D-3'-cetoglucopiranosido y 4-nitrofenil-O- α -D-3'-cetoglucopiranosido en 1 ml de D₂O que contenía un 3,3 % v/v de D₆-DMSO. A dos porciones de 0,375 ml de la solución resultante se le añadió D₂O (0,5 ml) o tampón de fosfato de sodio 0,1 M, pH 5,8 (0,5 ml), a las reacciones 1 y 2 dadas, respectivamente. Las mezclas resultantes se analizaron mediante RMN ¹H directamente después de la preparación y a continuación se incubaron a 32 °C/80 rpm y se analizaron periódicamente mediante RMN ¹H en los puntos

de tiempo registrados.

El cambio en la relación entre los integrales de los protones anoméricos de cada cetoglucósido y entre la suma de los protones anoméricos y los protones anoméricos de cada cetoglucósido con el tiempo se muestra en la tabla IX:

TABLA IX

Reacción	Cambio en la relación de los integrales de protones de α - β -cetoglucósido con el tiempo ¹				Cambio en la relación de la suma de los integrales de protones aromáticos/ α -cetoglucósidos con el tiempo ²				Cambio en la relación de la suma de los integrales de protones aromáticos/ β -cetoglucósidos con el tiempo ³			
	0 h	20 h	45 h	72 h	0 h	20 h	45 h	143 h	0 h	20 h	45 h	143 h
1	1,0	1,2	1,3	1,3	6,9	7,1	6,8	6,2	6,8	8,3	8,8	8,3
2	1,2	0,8	0,7	0,35	5,7	9,3	14,2	30,2	6,6	7,2	9,7	10,6

¹Relación entre los integrales del duplete a 6,01 ppm y el duplete de dupletes a 5,19 ppm de los espectros de RMN ¹H.

²Relación entre la suma de los integrales de las señales a 8,09, 8,02, 7,11 y 6,81 ppm y el duplete a 6,01 ppm de los espectros de RMN ¹H tomados en cada punto de tiempo.

³Relación entre la suma de los integrales de las señales a 8,09, 8,02, 7,11 y 6,81 ppm y el duplete de dupletes a 5,19 ppm de los espectros de RMN ¹H tomados en cada punto de tiempo.

A 32 °C, tanto los 4-nitrofenil-O- α -D-cetoglucopiranosidos como los O- β -D-cetoglucopiranosidos sufrieron una degradación lenta, con el α -cetoglucopiranosido degradándose aproximadamente seis veces más rápido que el β -cetoglucósido. Ambos cetoglucósidos se mantuvieron estables en D₂O. Esto demuestra que el alcohol puede liberarse de los α -3'-cetoglucopiranosidos a una velocidad mayor que de los β -3'-cetoglucopiranosidos a temperatura y pH fisiológicos.

Ejemplo 23: Liberación de un alcohol alifático primario, metanol a partir de su α -3'-cetomanopiranosido frente al α -manopiranosido en solución acuosa a 32 °C y diversos valores de pH

A partir del metil-O- α -D-3'-cetomanopiranosido preparado en el ejemplo comparativo 5.

En este ejemplo se determinó la velocidad de liberación de metanol a

partir de (2*R*,3*R*,5*R*,6*S*)-3,5-dihidroxi-2-(hidroximetil)-6-metoxitetrahidro-4H-piran-4-ona (metil-O- α -D-3'-cetomanopiranosido) frente a (2*R*,3*S*,4*S*,5*S*,6*S*)-2-(hidroximetil)-6-metoxitetrahidro-2H-piran-3,4,5-triol (metil-O- α -D-manopiranosido) en D₂O que contenía un 15 % de D₆-DMSO o en soluciones de tampón fosfato deuterado 0,1 M a diversos valores de pH que contenían un 15 % de D₆-DMSO o en D₂O.

Se prepararon soluciones madre tamponadas 0,1 M a un pH de 5,8 y 7,4 de dihidrogenofosfato de sodio e hidrogenofosfato disódico en agua deuterada (D₂O).

Se preparó una solución madre de 25 mg de metil-O- α -D-3'-cetoglucomanosido en 1,0 ml de D₆-DMSO.

A cinco viales de reacción en paralelo, donde se indica en la tabla de reacciones a continuación, se le añadieron 0,10 ml de las soluciones de sustrato de glucósido en D₆-DMSO y 0,50 ml de tampón fosfato 0,1 M a bajo o alto pH en D₂O y las mezclas se incubaron mediante agitación a 33 °C. Una vez transcurridos los tiempos indicados en la tabla a continuación, las mezclas se analizaron mediante RMN ¹H en un instrumento a 400 MHz. Los resultados se muestran en la tabla X:

TABLA X

Reacción	Solución madre de cetogluucósido/ ml	Solución madre de glucósido /ml	Tampón 0,1 M en D ₂ O, pH 5,8/ml	Tampón 0,1 M en D ₂ O, pH 7,4/ ml	D ₂ O/ ml	% de conversión mediante RMN ¹ H*			
						0 h	22 h	96 h	192 h
1	0,10	0	0,60	0	0	0	71	78	78
2	0,10	0	0	0,60	0	0	54	74	88
3	0,10	0	0	0	0,60	0	0	NR	NR
4		0,05	0	0,60	0	0	0	0	0
5		0,05	0	0	0,60	0	0	0	NR

NR = No realizado

* Las reacciones 1 a 3 se siguieron por una reducción en la señal de material de partida (3-cetoglucósido) a 3,35 ppm en relación con D₆-DMSO. Las reacciones 4 y 5 se siguieron comparando la integración del singlete de 3,38 ppm del metanol formado frente a la señal anómérica de 4,75 ppm del material de partida.

A 32 °C, el metil-O- α -D-manopiranosido se mantiene estable a pH 7,4 y en agua, mientras que el metil-O- α -D-3'-cetomanopiranosido genera metanol tanto a pH 5,8 como a pH 7,4. Esto demuestra que el alcohol puede liberarse a partir de los O- α -D-3'-cetomanopiranosidos alifáticos primarios sencillos a temperatura y pH fisiológicos, además de los O- α -D-3'-cetoglucopiranosidos alifáticos primarios y los O- β -D-3'-cetoglucopiranosidos alifáticos primarios, pero que los alquil-O- α -D-manopiranosidos primarios sencillos se mantienen estables y no liberan el resto de alcohol.

Ejemplo 24: Liberación del alcohol alílico, geraniol a partir de su 3'-ceto-2'-desoxiglucopiranosido frente al 2'-desoxiglucopiranosido en solución acuosa a 32 °C y diversos valores de pH

A partir de geraniol-3'-ceto-2'-desoxiglucopiranosido preparado en el ejemplo 3.

En este ejemplo se determinó la velocidad de liberación de geraniol_a partir de (2R,3R)-6-(((E)-3,7-dimetilocta-2,6-dien-1-il)oxi)-3-hidroxi-2-(hidroximetil)tetrahydro-4H-piran-4-ona (geraniol-3'-ceto-2'-desoxiglucopiranosido) en soluciones tampón fosfato deuterado 0,1 M con diversos valores de pH que contenían un 50 % de D₆-DMSO.

Se prepararon soluciones madre tamponadas 0,1 M a un pH de 5,8 y 7,4 de dihidrogenofosfato de sodio e hidrogenofosfato disódico en agua deuterada (D₂O).

Se preparó una solución madre de 15 mg de geraniol-O- β -D-3'-ceto-2'-desoxiglucopiranosido en 1,5 ml de D₆-DMSO.

A cuatro viales de reacción paralelos, donde se indica en la tabla de reacciones a continuación, se le añadieron 0,35 ml de las soluciones de sustrato de glucósido en D₆-DMSO y 0,35 ml de tampón fosfato 0,1 M a bajo o alto pH en D₂O y las mezclas se incubaron mediante agitación a 33 °C. Una vez transcurridos los tiempos indicados en la tabla a continuación, las mezclas se analizaron mediante RMN ¹H en un instrumento a 400 MHz. Los resultados se muestran en la tabla XI:

TABLA XI

Reacción	Solución madre de cetoglucósido/ml	Solución madre de glucósido/ml	Tampón 0,1 M en D ₂ O, pH 5,8/ ml	Tampón 0,1 M en D ₂ O, pH 7,4/ ml	D ₂ O/ml	% de conversión mediante RMN ¹ H*				
						0 h	1 h	72 h	144 h	288 h
1	0,35	0	0,35	0	0	0	5	32	38	47
2	0,35	0	0	0,35	0	0	6	57	88	100
3	0,35	0	0	0	0,35	0	0	<5	<5	NR
4	0	0,35	0	0,35	0	0	0	0	0	0

NR = No realizado

5 * Se realizó un seguimiento de las reacciones mediante el aumento del duplete a 3,91 ppm (geraniol) en relación con el duplete a 3,98 ppm (material de partida).

10 A 32 °C, el geranil-O-2'-desoxiglucopiranósido se mantiene estable a pH 7,4, mientras que el geranil-3'-ceto-2'-desoxiglucopiranósido genera geraniol tanto a pH 5,8 como a pH 7,4. Esto demuestra que el alcohol puede liberarse a partir de 3'-ceto-2'-desoxiglucopiranósidos a temperatura y pH fisiológicos, además de 3'-cetoglucopiranósidos y 3'-cetomanopiranósidos, pero que los 2'-desoxiglucopiranósidos se mantienen estables y no liberan el resto de alcohol. Además, la velocidad de liberación de geraniol a partir de geranil-3'-ceto-2'-desoxiglucopiranósido es mayor que la observada para el geranil-O-β-D-3'-cetoglucopiranósido en condiciones similares (ejemplo 17).

15 Ejemplo 25: Liberación del alcohol alílico, geraniol a partir de su β-2'-acetamido-2'-desoxi-3'-ceto-glucopiranósido frente a β-2'-acetamido-2'-desoxiglucopiranósido en solución acuosa a 32 °C y diversos valores de pH

20 A partir de geranil-O-β-D-2'-acetamido-2'-desoxi-3'-cetoglucopiranósido preparado en el ejemplo 4.

En este ejemplo se determinó la velocidad de liberación de geraniol a partir de *N*-((2*R*,3*S*,5*R*,6*R*)-2-(((*E*)-3,7-dimetilocta-2,6-dien-1-il)oxi)-5-hidroxi-6-(hidroximetil)-4-oxotetrahidro-2*H*-piran-3-il)acetamida (geranil-O-β-D-2'-

acetamido-2'-desoxi-3'-ceto-glucopiranosido) frente a *N*-((2*R*,3*R*,4*R*,5*S*,6*R*)-2-(((*E*)-3,7-dimetilocta-2,6-dien-1-il)oxi)-4,5-dihidroxi-6-(hidroximetil)tetrahidro-2*H*-piran-3-il)acetamida (geranil-β-2'-acetamido-2'-desoxi-glucopiranosido) en D₂O que contiene un 33 % de D₆-DMSO o en soluciones de tampón fosfato deuterado 0,1 M a diversos valores de pH que contienen un 33 % de D₆-DMSO o en D₂O.

Se prepararon soluciones madre tamponadas 0,1 M a un pH de 5,8 y 7,4 de dihidrogenofosfato de sodio e hidrogenofosfato disódico en agua deuterada (D₂O).

Se preparó una solución madre de 25 mg de geranil-O-β-D-2'-acetamido-2'-desoxi-3'-ceto-glucopiranosido en 1,0 ml de D₆-DMSO.

A cuatro viales de reacción paralelos, donde se indica en la tabla de reacciones a continuación, se le añadieron 0,20 ml de las soluciones de sustrato de glucósido en D₆-DMSO y 0,40 ml de tampón fosfato 0,1 M a bajo o alto pH en D₂O y las mezclas se incubaron mediante agitación a 32 °C. Una vez transcurridos los tiempos indicados en la tabla a continuación, las mezclas se analizaron mediante RMN ¹H en un instrumento a 400 MHz. Los resultados se muestran en la tabla XII.

TABLA XII

Reacción	Solución madre de cetoglucósido/ml	Solución madre de glucósido/ml	Tampón 0,1 M en D ₂ O, pH 5,8/ml	Tampón 0,1 M en D ₂ O, pH 7,4/ml	D ₂ O/ml	% de conversión mediante RMN ¹ H*				
						0 h	1,5 h	22 h	48 h	216 h
1	0,45	0	0,45	0	0	0	5	25	32	39
2	0,45	0	0	0,45	0	0	5	88	100	100
3	0,45	0	0	0	0,45	0	0	0	0	0
4	0	0,45	0	0,45	0	0	0	0	0	0

NR = No realizado

* Se realizó un seguimiento de las reacciones mediante un aumento del duplete a 3,91 ppm (geraniol) en relación con el duplete a 4,15 ppm (material de partida). La reacción 4 se controló analizando la formación del duplete de geraniol libre a 4,12 (no observado) en relación con el

duplete a 4,57 ppm (material de partida).

A 32 °C, el geranil- β -2'-acetamido-2'-desoxi-glucopiranosido se mantiene estable a pH 7,4, mientras que el geranil-O- β -D-2'-acetamido-2'-desoxi-3'-cetoglucopiranosido genera geraniol tanto a pH 5,8 como a pH 7,4. Esto demuestra que el alcohol puede liberarse a partir de los 2'-acetamido-2'-desoxi-3'-cetoglucopiranosidos a temperatura y pH fisiológicos, además de los 3'-cetoglucopiranosidos y 3'-cetomanopiranosidos y 3'-ceto-2'-desoxiglucopiranosidos, pero que los 2'-acetamido-2'-desoxiglucopiranosidos se mantienen estables y no liberan el resto de alcohol. Además, la velocidad de liberación del geraniol a partir de geranil-O- β -D-2'-acetamido-2'-desoxi-3'-cetoglucopiranosido es mayor que la observada a partir de geranil-3'-ceto-2'-desoxiglucopiranosido (ejemplo 25) o geranil-O- β -D-3'-cetoglucopiranosido (ejemplo 17) en condiciones similares.

Ejemplo 26: Liberación del alcohol alílico, geraniol a partir de su β -3'-cetoglucopiranosido 2',6'-diacetilado en solución acuosa a 32 °C y diversos valores de pH

A partir de 2',6'-diacetil-geranil-O- β -D-3'-cetoglucopiranosido preparado en el ejemplo 9.

En este ejemplo se determinó la velocidad de liberación de geraniol a partir de acetato de (((2*R*,3*R*,5*S*)-5-acetoxi-6-(((*E*)-3,7-dimetilocta-2,6-dien-1-il)oxi)-3-hidroxi-4-oxotetrahidro-2*H*-piran-2-il)metilo (2',6'-diacetil-geranil-O- β -D-3'-cetoglucopiranosido) en soluciones de tampón fosfato deuterado 0,1 M con diversos valores de pH que contenían un 50 % de D₆-DMSO.

Se prepararon soluciones madre tamponadas 0,1 M a un pH de 5,8 y 7,4 de dihidrogenofosfato de sodio e hidrogenofosfato disódico en agua deuterada (D₂O).

Se preparó una solución madre de 15 mg de 2',6'-diacetil-geranil-O- β -D-3'-cetoglucopiranosido en 1,5 ml de D₆-DMSO.

A dos viales de reacción en paralelo, donde se indica en la tabla de reacciones a continuación, se le añadieron 0,35 ml de las soluciones de sustrato de glucósido en D₆-DMSO y 0,35 ml de tampón fosfato 0,1 M a bajo o alto pH en D₂O y las mezclas se incubaron mediante agitación a 32 °C. Una vez transcurridos los tiempos indicados en la tabla a continuación, las mezclas se analizaron mediante RMN ¹H en un instrumento a 400 MHz. Los resultados se muestran en la tabla XIII:

TABLA XIII

Reacción	Solución madre de cetoglucósido/ ml	Tampón 0,1 M en D ₂ O, pH 5,8/m l	Tampón 0,1 M en D ₂ O, pH 7,4/ml	D ₂ O/ml	% de conversión mediante RMN ¹ H*						
					0 h	5 h	24 h	48 h	120 h	192 h	480 h
1	0,35	0,35	0	0	0	10	20	39	43	62	92
2	0,35	0	0,35	0	0	6	25	33	37	55	85

NR = No realizado

5 * Se realizó un seguimiento de las reacciones mediante el aumento del
duplete a 3,91 ppm (geraniol) en relación con el duplete a 4,00 ppm
(material de partida).

A 32 °C, el 2',6'-diacetil-geranil-O-β-D-3'-cetoglucopiranosido genera
geraniol tanto a pH 5,8 como a pH 7,4. Esto demuestra que el alcohol puede
10 liberarse a partir de los 3'-cetoglucopiranosidos 2',6' diprotectidos a temperatura
y pH fisiológicos, además de los 3'-cetoglucopiranosidos no protegidos.

Ejemplo 27: Liberación del alcohol aromático, fenol a partir de su β-3'-
cetoglucopiranosido 2',6'-diacetilado en solución acuosa a 32 °C
y diversos valores de pH

A partir de 2',6'-diacetil-fenil-O-β-D-3'-cetoglucopiranosido preparado en
15 el ejemplo 10.

En este ejemplo se determinó la velocidad de liberación de geraniol a
partir de acetato de ((2*R*,3*R*,5*S*)-5-acetoxi-3-hidroxi-4-oxo-6-fenoxitetrahydro-
2H-piran-2-il)metilo (2',6'-diacetil-fenil-O-β-D-3'-cetoglucopiranosido) en
soluciones de tampón fosfato deuterado 0,1 M con diferentes valores de pH
20 que contenían un 33 % de D₆-DMSO.

Se prepararon soluciones madre tamponadas 0,1 M a un pH de 5,8 y 7,4
de dihidrogenofosfato de sodio e hidrogenofosfato disódico en agua deuterada
(D₂O).

Se preparó una solución madre de 25 mg de 2',6'-diacetil-fenil-O-β-D-3'-
25 cetoglucopiranosido en 1,0 ml de D₆-DMSO.

A tres viales de reacción en paralelo, donde se indica en la tabla de
reacciones a continuación, se le añadieron 0,20 ml de las soluciones de
sustrato de glucósido en D₆-DMSO y 0,40 ml de tampón fosfato 0,1 M a bajo o

alto pH en D₂O y las mezclas se incubaron mediante agitación a 32 °C. Una vez transcurridos los tiempos indicados en la tabla a continuación, las mezclas se analizaron mediante RMN ¹H en un instrumento a 400 MHz. Los resultados se muestran en la tabla XIV:

5

TABLA XIV

Reacción	Solución madre de cetoglucósido/ml	Tampón 0,1 M en D ₂ O, pH 5,8/ml	Tampón 0,1 M en D ₂ O, pH 7,4/ml	D ₂ O/ml	% de conversión mediante RMN ¹ H*					
					0 h	4 h	22 h	52 h	120 h	432 h
1	0,20	0,40	0	0	14	18	24	26	36	54
2	0,20	0	0,40	0	19	43	74	81	93	100
3	0,20	0	0	0,40	0	0	10	21 (70 h)	NR	NR

NR = No realizado

* Se realizó un seguimiento de las reacciones mediante el aumento en el triplete a 7,14 ppm (fenol) en relación con el triplete a 7,26 ppm (material de partida) (señal de D₆-DMSO a 2,50 ppm como referencia).

10

A 32 °C, el 2',6'-diacetil-fenil-O-β-D-3'-cetoglucopiranosido genera fenol tanto a pH 5,8 como a pH 7,4 y en D₂O. De nuevo, esto demuestra que el alcohol puede liberarse a partir de los 3'-cetoglucopiranosidos 2',6' diprottegidos a temperatura y pH fisiológicos, además de los 3'-cetoglucopiranosidos no protegidos.

15

Ejemplo 28: Liberación del alcohol alifático primario, metanol a partir de su éster metílico de β-3'-cetoglucurónido en solución acuosa a 32 °C y diversos valores de pH

20

A partir del éster metílico del glucurónido preparado en el ejemplo comparativo 6.

En este ejemplo se determinó la velocidad de liberación de metanol a partir de (2R,3R,5S,6S)-3,5-dihidroxi-6-metoxi-4-oxotetrahidro-2H-piran-2-carboxilato de metilo (éster metílico de metil-β-3'-cetoglucurónido) en D₂O que contenía un 10 % de D₆-DMSO o en solución tampón fosfato deuterado 0,1 M con diversos valores de pH que contenían un 10 % de D₆-DMSO o en D₂O.

25

Se prepararon soluciones madre tamponadas 0,1 M a un pH de 5,8 y 7,4

de dihidrogenofosfato de sodio e hidrogenofosfato disódico en agua deuterada (D_2O).

Se preparó una solución madre de 20 mg de éster metílico de metil- β -3'-cetoglucurónido en 0,25 ml de D_6 -DMSO.

- 5 A dos viales de reacción en paralelo, donde se indica en la tabla de reacciones a continuación, se le añadieron 0,05 ml de las soluciones de sustrato de glucósido en D_6 -DMSO y 0,55 ml de tampón fosfato 0,1 M a bajo o alto pH en D_2O y las mezclas se incubaron mediante agitación a 32 °C. Una vez transcurridos los tiempos indicados en la tabla a continuación, las mezclas
- 10 se analizaron mediante RMN ^1H en un instrumento a 400 MHz. Los resultados se muestran en la tabla XV:

TABLA XV

Reacción	Solución madre de cetoglucurónido/ml	Solución madre de glucurónido/ml	Tampón 0,1 M en D_2O , pH 5,8/ml	Tampón 0,1 M en D_2O , pH 7,4/ml	D_2O /ml	% de conversión mediante RMN $^1H^*$			
						0 h	5 h	20 h	72 h
1	0,05	0	0,45	0	0	0	2	7	23 (163 h)
2	0,05	0	0	0,45	0	0	15	38	100

NR = no realizado

- 15 * Las reacciones se siguieron mediante el aumento en el singlete a 3,74 ppm (éster metílico del producto) en relación con el singlete a 3,79 ppm (éster metílico del material de partida).

- 20 A 32 °C, el éster metílico de metil- β -3'-cetoglucurónido genera metanol tanto a pH 5,8 como a pH 7,4. Esto demuestra que el alcohol puede liberarse a partir de los 3'-cetoglucuronatos a temperatura y pH fisiológicos.

Ejemplo 29: Liberación del alcohol aromático, fenol a partir de su β -3'-cetoglucopiranósido 6'-sulfatado en solución acuosa a 32 °C y diversos valores de pH

- 25 A partir de sal de piridinio de fenil-O- β -D-3'-ceto-6'-sulfatoglucopiranósido preparada en el ejemplo 11.

En este ejemplo se determinó la velocidad de liberación de fenol a partir de sal de piridinio de hidrogenosulfato de ((2R,3R,5S,6S)-3,5-dihidroxi-4-oxo-6-

fenoxitetrahydro-2*H*-piran-2-il)metilo (sal de piridinio de fenil-O- β -D-3'-ceto-6'-sulfatoglucopiranósido) en soluciones de tampón fosfato deuterado 0,1 M con diferentes valores de pH que contenían un 15 % de D₆-DMSO.

Se prepararon soluciones madre tamponadas 0,1 M a un pH de 5,8 y 7,4 de dihidrogenofosfato de sodio e hidrogenofosfato disódico en agua deuterada (D₂O).

Se preparó una solución madre de 20 mg de fenil-O- β -D-3'-ceto-6'-sulfatoglucopiranósido en 0,5 ml de D₆-DMSO.

A dos viales de reacción en paralelo, donde se indica en la tabla de reacciones a continuación, se le añadieron 0,10 ml de las soluciones de sustrato de glucósido en D₆-DMSO y 0,60 ml de tampón fosfato 0,1 M a bajo o alto pH en D₂O y las mezclas se incubaron mediante agitación a 32 °C. Una vez transcurridos los tiempos indicados en la tabla a continuación, las mezclas se analizaron mediante RMN ¹H en un instrumento a 400 MHz. Los resultados se muestran en la tabla XVI:

TABLA XVI

Reacción	Solución madre de cetoglucósido/ml	Solución madre de glucósido/ml	Tampón 0,1 M en D ₂ O, pH 5,8/ml	Tampón 0,1 M en D ₂ O, pH 7,4/ml	D ₂ O/ml	% de conversión mediante RMN ¹ H*			
						0 h	5 h	20 h	100 h
1	0,10	0	0,60	0	0	1	2	2	2
2	0,10	0	0,60	0	0	4	15	38	84

Se realizó un seguimiento de las reacciones mediante el aumento del triplete a 7,14 ppm (fenol) en relación con el triplete a 7,26 ppm (material de partida).

A 32 °C, la sal de piridinio de fenil-O- β -D-3'-ceto-6'-sulfatoglucopiranósido genera fenol a pH 7,4. Esto demuestra que el alcohol puede liberarse a partir de los 3'-cetoglucopiranósidos 6'-sulfatados a temperatura y pH fisiológicos.

Ejemplo 30: Velocidad de liberación comparativa del alcohol a partir de 3'-cetoglucopiranósidos a partir de solución acuosa a 37 °C y diversos valores de pH en presencia y en ausencia de lavado de piel fresco

En este ejemplo, se utilizaron como compuestos modelo fenil-O- β -D-3'-cetoglucopiranosido, metil-O- α -D-3'-cetoglucopiranosido, fenil-O- β -D-glucopiranosido, metil-O- α -D-glucopiranosido y 4-nitrofenil-O- β -D-glucopiranosido para determinar la velocidad de liberación de sus respectivos
5 restos de alcohol en diferentes condiciones.

Se determinó la velocidad de liberación comparativa de metanol o fenol y 4-nitrofenol a partir de una mezcla estequiométrica 1:1 de (2*R*,5*S*,6*S*)-3,5-dihidroxi-2-(hidroximetil)-6-fenoxitetrahydro-4*H*-piran-4-ona (fenil-O- β -D-3'-cetoglucopiranosido) o (2*R*,3*R*,5*S*,6*S*)-3,5-dihidroxi-2-(hidroximetil)-6-
10 metoxitetrahydro-4*H*-piran-4-ona (metil-O- α -D-3'-cetoglucopiranosido) y sus respectivos O-glucopiranosidos frente a (2*R*,3*S*,4*S*,5*R*,6*S*)-2-(hidroximetil)-6-(4-nitrofenoxi)tetrahydro-2*H*-piran-3,4,5-triol (4-nitrofenil-O- β -D-glucopiranosido) en soluciones de tampón fosfato deuterado 0,1 M a pH 5,7 y 7,0 que contenían un 10 % de D₆-DMSO a temperatura ambiente en presencia y ausencia de
15 solución de lavado de piel fresca.

Se prepararon soluciones madre 1 M de dihidrogenofosfato de sodio e hidrogenofosfato disódico en agua deuterada (D₂O).

El 4-nitrofenil-O- β -D-glucopiranosido (50 mg) se disolvió en D₆-DMSO (1 ml) y se añadieron 0,2 ml de la solución resultante a cada uno de 10 mg de
20 metil-O- α -D-3'-cetoglucopiranosido, metil-O- α -D-glucopiranosido, fenil-O- β -D-3'-cetoglucopiranosido y fenil-O- β -D-glucopiranosido, obteniéndose las soluciones de sustrato A, B, C y D, respectivamente.

En un experimento típico, se preparó una solución madre de lavado de piel fresca frotando un área de 25 cm² de piel de las mejillas de un voluntario
25 humano frotando con robustez el área con una gasa de algodón (5 × 5 cm²) empapada en D₂O (12,5 ml) durante 1 minuto y después resuspendiendo la gasa en la solución de D₂O, agitando rápidamente y retirando la gasa tras escurrir todo el líquido posible con una espátula.

Se prepararon soluciones madre 1 M de tampón fosfato a pH 5,7 y 7,0 mezclando adecuadamente soluciones madre de sales de fosfato 1 M al pH
30 correcto determinado utilizando un medidor de pH calibrado.

Se diluyó diez veces la mitad de cada una de las soluciones madre con D₂O y la otra mitad con la solución madre de lavado de piel, obteniéndose un tampón fosfato 0,1 M en D₂O con un pH final de 5,7, tampón fosfato 0,1 M en
35 D₂O con un pH final de 7,0, un tampón fosfato 0,1 M en solución de lavado de

piel con un pH final de 5,7 y un tampón fosfato 0,1 M en solución de lavado de piel con un pH final de 7,0.

A dieciséis viales de reacción en paralelo, se le añadieron 0,45 ml de tampón fosfato 0,1 M a pH alto o bajo en D₂O o 0,45 ml de tampón fosfato 0,1 M a pH bajo o alto en solución de lavado de piel, seguido de 0,05 ml de una de las soluciones de sustrato de glucósido en D₆-DMSO y las mezclas se incubaron con agitación a 37 °C. Una vez transcurridos los tiempos indicados en la tabla a continuación, las mezclas se analizaron mediante RMN ¹H con 128 barridos utilizando un instrumento a 400 MHz y el color se observó visualmente, con los resultados mostrados en la tabla XVII:

TABLA XVII

Reacción	Solución madre de sustrato	Tampón 0,1 M en solución de lavado de piel/ml	Tampón 0,1 M en D ₂ O/ml	pH final	% de conversión mediante RMN ¹ H*			Observación visual del color		
					13 h	27 h	79 h	13 h	27 h	79 h
1	A	0,45	0	5,7	2	1	2	-	-	-
2	A	0	0,45	5,7	1	3	1	-	-	-
3	A	0,45	0	7,0	14	14	nr	+	++	nr
4	A	0	0,45	7,0	9	6	15	+	++	++
5	B	0,45	0	5,7	2	2	nr	-	-	-
6	B	0	0,45	5,7	0	1	nr	-	-	-
7	B	0,45	0	7,0	2	1	nr	+	-	+
8	B	0	0,45	7,0	2	nr	nr	-	nr	nr
9	C	0,45	0	5,7	4	10	21	-	-	-
10	C	0	0,45	5,7	5	11	17	-	-	-
11	C	0,45	0	7,0	41	69	97	+	++	++
12	C	0	0,45	7,0	37	65	81	+	+	+
13	D	0,45	0	5,7	0	0	nr	-	+	-

Reacción	Solución madre de sustrato	Tampón 0,1 M en solución de lavado de piel/ml	Tampón 0,1 M en D ₂ O/ml	pH final	% de conversión mediante RMN ¹ H*			Observación visual del color		
					13 h	27 h	79 h	13 h	27 h	79 h
14	D	0	0,45	5,7	0	0	nr	-	-	-
15	D	0,45	0	7,0	0	0	nr	+	+	+
16	D	0	0,45	7,0	0	0	nr	-	-	-

*Las reacciones 1 a 4 se siguieron mediante el aumento en el singlete a 3,35 ppm (3 protones de MeOH) en relación con el duplete a 5,20 ppm (protón anomérico del metil-O- α -D-3'-cetoglucopiranosido). Corregido respecto del MeOH al 3 % determinado como presente en el material de partida utilizando el mismo método.

*Las reacciones 5 a 8 se siguieron mediante el aumento en el singlete a 3,35 ppm (3 protones de MeOH) y el multiplete a partir de 3,95-3,84 ppm. Corregido respecto del MeOH al 7 % determinado como presente en el material de partida utilizando el mismo método.

*Las reacciones 9 a 12 se siguieron mediante el aumento en el duplete a 6,91 ppm (2 protones aromáticos del fenol) en relación con el multiplete a 7,42 ppm (2 protones aromáticos de fenil-O- β -D-3'-cetoglucopiranosido).

nr = no realizado

+++++ = misma intensidad de color que la observada en la solución de p-nitrofenilo, lo que indica una reacción completada

- = no se observó ningún color

Los resultados demuestran que ambos 3'-cetoglucopiranosidos liberan sus respectivos alcoholes en presencia y ausencia de lavados de piel a pH 7, pero en mayor medida en estos últimos. Por el contrario, no se observa reacción a partir del metil-O- α -D-3'-cetoglucopiranosido a pH 5,7. A pH 5,7, el fenil-O- β -D-3'-cetoglucopiranosido reacciona más lentamente que a pH 7 y en la misma medida en presencia y ausencia de lavado de piel. Los metil y fenil-O-D-glucopiranosidos eran estables en todas las condiciones analizadas. Se pudo observar que el 4-nitrofenil-O- β -D-glucósido liberaba algo de 4-nitrofenol visualmente a pH 7 y típicamente en mayor medida en presencia de lavados de

piel, pero en un grado tan bajo que no se observó cambio mediante RMN.

En un experimento de seguimiento, utilizando las mismas condiciones de reacción pero en ausencia de 4-nitrofenil-O- β -D-glucopiranosido, se observó un pequeño aumento en la velocidad de liberación de alcohol a partir tanto de metil-O- α -D-3'-cetoglucopiranosido (sustrato A) como de fenil-O- β -D-3'-cetoglucopiranosido (sustrato B) en presencia de lavados de piel frescos, en comparación con su ausencia tras 72 h a pH 7, como se muestra en la tabla XVIII:

TABLA XVIII

Reacción	Solución madre de sustrato	Tampón 0,1 M en D ₂ O/ml	Tampón 0,1 M en solución de lavado de piel/ml	pH final	% de conversión mediante RMN ¹ H*
					72 h
1	A	0,45	0	5,7	4
2	A	0	0,45	7,0	15
3	A	0,45	0	7,0	12
4	B	0,45	0	5,7	20
5	B	0	0,45	7,0	87
6	B	0,45	0	7,0	81

*Las reacciones 1 a 3 se siguieron mediante el aumento en el singlete a 3,35 ppm (3 protones de MeOH) en relación con el duplete a 5,20 ppm (protón anomérico del metil-O- α -D-3'-cetoglucopiranosido). Corregido respecto del MeOH al 3 % determinado como presente en el material de partida utilizando el mismo método.

*Las reacciones 9 a 12 se siguieron mediante el aumento en el duplete a 6,91 ppm (2 protones aromáticos del fenol) en relación con el multiplete a 7,42 ppm (2 protones aromáticos de fenil-O- β -D-3'-cetoglucopiranosido).

Ejemplo 31: Estabilidad del geranil-O- β -D-3'-cetoglucopiranosido en D₂O

El geranil-O- β -D-3'-cetoglucopiranosido, obtenido de acuerdo con el ejemplo 4 (5 mg) se añadió a D₂O (1 ml) y se calentó a 50 °C. La solución

resultante se analizó periódicamente mediante RMN ^1H a lo largo de un periodo de 2 semanas y no se observaron cambios en el espectro resultante, lo que demuestra que el cetoglucósido es estable.

Ejemplo 32: Liberación de geranil-O- β -D-3'-cetoglucopiranosido desde una superficie porosa

Se disolvió geranil-O- β -D-3'-cetoglucopiranosido, obtenido de acuerdo con el ejemplo 4, (50 mg) en polietilenglicol 200 (PEG200) (0,1 ml) con calentamiento suave. Después se añadieron 0,1 ml de una solución de L-arginina (10 mg) disuelta en 0,1 ml de una solución 3:7 m/v de cloruro de calcio anhidro en agua y se mezcló exhaustivamente. La solución resultante se pulverizó sobre un disco de papel de cocina de 5 cm de diámetro y se dejó reposar a temperatura ambiente. Posteriormente, se evaluó el olor del geraniol liberado que se desprende del disco con el paso del tiempo como fuerte, medio o débil y se recoge en la tabla XIX:

TABLA XIX

Tiempo/h	Intensidad del olor del geraniol
0	fuerte
0,3	fuerte
2	fuerte
3	fuerte
4	fuerte
6	fuerte
11	medio
19	medio

Después de 19 h, la mezcla de reacción se disolvió en D₄-MeOH y se analizó mediante RMN ^1H . El espectro mostró una mezcla aproximadamente 1:1 de cetoglucósido de partida y geraniol, a juzgar por las señales a 4,15 y 4,05 ppm, respectivamente.

Este ejemplo demuestra claramente que el geraniol se libera lentamente con el paso del tiempo desde la superficie del papel.

Ejemplo 33: Prueba de mosquitos *in vitro* de geranil-O- β -D-3'-cetoglucopiranosido

Se criaron y mantuvieron mosquitos de *Aedes albopictus* a una

temperatura de 26 ± 2 °C, humedad relativa $\geq 80 \% \pm 10$, con un fotoperiodo de 12 h:12 h (luz:oscuridad). Se dejó que las poblaciones de mosquitos adultos se alimentasen de solución de azúcar (10 %), pero no se les alimentó con sangre antes de los ensayos.

- 5 Se disolvió geranil-O- β -D-3'-cetoglucopiranosido, obtenido de acuerdo con el ejemplo 4, (100 mg) en polietilenglicol 200 (PEG200) (0,2 ml) con calentamiento suave, obteniéndose la solución 1. Después se disolvieron 200 mg de L-arginina en 2 ml de una solución 3:7 m/v de cloruro de calcio anhidro en agua, obteniéndose la solución 2. La solución 2 (0,2 ml) se añadió a
- 10 la totalidad de la solución 1, obteniéndose la solución 3. El contenido de la solución 3 se mezcló exhaustivamente y se aplicó la mitad de la solución restante a membranas paralelas Hemotek de 5 cm de diámetro cubiertas con papel de cocina con el mismo diámetro. Las membranas paralelas duplicadas, cubiertas con papel de cocina, también se trataron cada una con 0,2 ml de una
- 15 solución 1:1 v/v de PEG200/solución 2 y otras dos membranas paralelas se dejaron sin tratar.

- Las membranas se calentaron sobre un depósito de sangre de oveja a 37 °C utilizando un sistema Hemotek y se expusieron periódicamente a mosquitos hembra de 5 a 7 días de edad que buscaban activamente un
- 20 hospedador, se seleccionaron y se recogieron utilizando un aspirador y se organizaron en lotes (15 hembras) en recipientes de plástico. Se interrumpió el calentamiento entre exposiciones para mantener la integridad de la membrana y se volvió a activar 5 minutos antes de cada exposición. Cada membrana se expuso a un nuevo contenedor de mosquitos hembra durante 20 minutos
 - 25 inmediatamente después de la preparación de la membrana y de nuevo tras 2 h, 4 h, 6 h y 8 h. En cada punto de tiempo, se contó el número de mosquitos que se posaron sobre cada membrana inmediatamente tras la exposición y 5, 10 y 20 minutos tras la exposición y se recogió y sumó en una tabla el número de veces que se posaron a lo largo de los 20 minutos de exposición. En las
 - 30 membranas que contenían conjugado se posó una cantidad significativamente menor de mosquitos que la observada con las membranas tratadas con diluyente o no tratadas a lo largo de 8 h, como se muestra en la tabla XX:

TABLA XX

		0 h	2 h	4 h	6 h	8 h
GS0010 50 mg	Posadura	0	3	3	4	0
GS0010 50 mg	Posadura	2	0	0	3	0
Diluyente de control GS0010	Posadura	2	5	12	5	5
Diluyente de control GS0010	Posadura	2	0	3	6	7
NEG	Posadura	9	12	28	10	20
NEG	Posadura	29	7	25	16	16

Puede deducirse que mediante el geranil-O- β -D-3'-cetoglucopiranosido de la invención se proporciona un efecto repelente.