

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 950 265**

51 Int. Cl.:

C07H 15/10 (2006.01)

C07C 33/035 (2006.01)

C08B 37/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **14.09.2017 E 20189079 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **07.06.2023 EP 3795576**

54 Título: **Compuestos de 1,3-diol graso y derivados glucosilados de los mismos**

30 Prioridad:

14.09.2016 US 201662394537 P

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

06.10.2023

73 Titular/es:

**GENOMATICA, INC. (100.0%)
4757 Nexus Center Drive
San Diego CA 92121, US**

72 Inventor/es:

**WANG, HAIBO y
BOND, RISHA L.**

74 Agente/Representante:

PONS ARIÑO, Ángel

ES 2 950 265 T3

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

DESCRIPCIÓN

Compuestos de 1,3-diol graso y derivados glucosilados de los mismos

5 **Campo**

La divulgación se refiere en general al campo de las especialidades químicas adecuadas para su uso como componentes de agentes y procesos industriales, por ejemplo, en la producción de detergentes y tensioactivos, como emulsionantes, emolientes y espesantes en cosméticos y alimentos, como disolventes y plastificantes industriales, etc.

10

Antecedentes

Los alcoholes grasos, en particular, los dioles grasos (o dioles alifáticos) son moléculas anfipáticas que tienen numerosos usos comerciales e industriales. Por ejemplo, los alcoholes grasos se utilizan como emolientes y espesantes en cosméticos y alimentos y como disolventes industriales, plastificantes, lubricantes, emulsionantes, componentes básicos de polímeros, etc., (véase, por ejemplo, H. Maag (1984) *Journal of the American Oil Chemists' Society* 61(2): 259-267). Son especialmente útiles los 1,3-dioles grasos.

15

Los 1,3-dioles grasos son útiles como lubricantes, como moléculas de enlace entre otras moléculas, por ejemplo, en la producción de polímeros. Los 1,3-dioles grasos también son útiles como tensioactivos y como precursores de tensioactivos, por ejemplo, los 1,3-dioles grasos pueden utilizarse para preparar tensioactivos "geminales", en los que ambos restos de alcohol están modificados químicamente (por ejemplo, etoxilados, glucosilados, sulfatados, etc.). Los tensioactivos geminales o los tensioactivos similares a los geminales muestran propiedades superiores en comparación con las de los tensioactivos convencionales análogos (véase, por ejemplo, *Gemini Surfactants: Synthesis, Interfacial and Solution Phase Behavior, and Applications*, Vol. 117, Zana, R.; Xia, J., Eds.; Marcel Dekker: Nueva York, 2004).

20

25

El resto de 3-hidroxi de los 1,3-dioles grasos forma un centro quiral en el tercer carbono (C-3), que hace que los 1,3-dioles grasos sean útiles como sintones para la producción de compuestos quiralmemente importantes, tales como productos farmacéuticos, productos nutracéuticos, plaguicidas, herbicidas, aromas, fragancias, disolventes, compuestos bioactivos, etc.

30

Además de la funcionalidad de los grupos hidroxilo, las variaciones en la estructura de la cadena de carbono de los 1,3-dioles grasos proporcionan moléculas con químicas adicionales y/o propiedades potencialmente nuevas que pueden utilizarse para abordar problemas antiguos de forma mejorada y/o que pueden encontrar usos totalmente nuevos. Por ejemplo, los dioles grasos insaturados tienen grupos funcionales adicionales en forma de dobles enlaces que están disponibles para formar reacciones químicas.

35

Los alcoholes grasos insaturados y los dioles grasos son especialmente apreciados porque la presencia del doble enlace aporta una serie de propiedades favorables a la molécula. Por ejemplo, en comparación con sus homólogos saturados, los dioles grasos insaturados tienen un punto de fusión más bajo, mayor solubilidad en agua y ofrecen la posibilidad de introducir grupos funcionales en el doble enlace C=C (Egan, R., *et al.*, (1984) *Journal of the American Oil Chemists' Society*, Vol. 61 (2): 324-329). Por tanto, los alcoholes grasos insaturados son productos intermedios importantes para un gran número de productos de la industria química (véase, por ejemplo, U. Ploog *et al.* en *Seifen-Ole-Fette-Wachse* 109, 225 (1983)).

40

45

A diferencia de los dioles grasos saturados, que se producen fácilmente a partir de precursores del petróleo utilizando, por ejemplo, la reacción de Prins (véase, por ejemplo, E. Arundale, L. A. Mikeska *Chem. Rev.*; 1952; 51(3): 505-555) los dioles grasos insaturados son mucho más difíciles de producir a partir de materiales y procesos petroquímicos.

50

Normalmente, los alcoholes grasos insaturados se producen sometiendo mezclas de ésteres metílicos de ácidos grasos derivados de aceites como, por ejemplo, girasol, palma, palmiste y coco a hidrogenación a alta presión en presencia de catalizadores de óxidos mixtos que contienen cromo y/o zinc (véase, por ejemplo, *Ullmann's Encyclopedia of Industrial Chemistry* 7.^a edición, Vol. 14: 117. John Wiley and Sons, Inc. 2011). Los catalizadores de tipo cromita de zinc promueven la hidrogenación selectiva del grupo carbonilo en lugar del doble enlace C=C (véase, por ejemplo, Adkins y Sauer, (1937) *Journal of the American Chemical Society*, Vol. 59 (1):1-3).

55

Lamentablemente, dado que los alcoholes grasos insaturados y los dioles grasos insaturados solo se producen a partir de un número limitado de aceites naturales, el suministro de materias primas puede ser volátil y variable. Además, la dependencia de los aceites naturales y de sus estructuras inherentes para la producción de dioles grasos limita la variedad de estructuras químicas que pueden producirse.

60

Por tanto, dado que los 1,3-dioles grasos, y especialmente los 1,3-dioles grasos insaturados, son moléculas tan útiles, lo que se necesita en la técnica son nuevos 1,3-dioles grasos.

65

Afortunadamente, como se desprende de la descripción detallada que sigue, la presente divulgación satisface ésta y

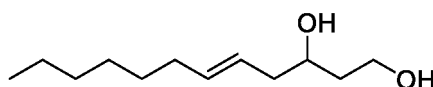
otras necesidades.

El documento US 2014/275506 describe la preparación de determinados alquenilglucósidos haciendo reaccionar un alcohol graso insaturado derivado de metátesis que contiene de 10 a 30 átomos de carbono con (1) un monosacárido reducible o una composición hidrolizable a un monosacárido reducible, o (2) un hidrocarbílglucósido producido haciendo reaccionar un alcohol que contiene hasta 6 átomos de carbono con un monosacárido reducible o una composición hidrolizable a un monosacárido reducible.

Sumario

Un aspecto de la divulgación es un diol graso insaturado, no ramificado, de 12 carbonos que tiene un único doble enlace $\Delta 5$ y que tiene un grupo hidroxilo en el carbono número uno (C-1) y que tiene un grupo hidroxilo en el carbono número 3 (C-3), en donde existe un centro quiral en C-3, y en donde el diol graso tiene una fórmula química genérica según la Fórmula II.

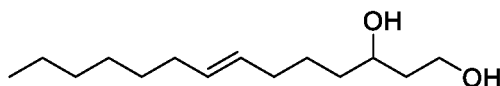
(II)



Opcionalmente, el doble enlace está en la configuración (*Z*). En otra realización ilustrativa, el doble enlace está en la configuración (*E*). Opcionalmente, el centro quiral en C-3 tiene una configuración *R*. Opcionalmente, el centro quiral en C-3 tiene una configuración *S*. Opcionalmente, el doble enlace está en configuración (*Z*) y el centro quiral en C-3 tiene una configuración *R*.

Un aspecto de la divulgación es un diol graso insaturado, no ramificado, de 14 carbonos que tiene un único doble enlace $\Delta 7$ y que tiene un grupo hidroxilo en el carbono número uno (C-1) y que tiene un grupo hidroxilo en el carbono número 3 (C-3), en donde existe un centro quiral en C-3, y en donde el diol graso tiene una fórmula química genérica según la Fórmula III.

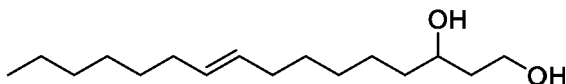
(III)



En el diol graso insaturado, no ramificado, de 14 carbonos, el doble enlace está opcionalmente en la configuración (*Z*). Como alternativa, el doble enlace está en la configuración (*E*). En el diol graso insaturado, no ramificado, de 14 carbonos, el centro quiral en C-3 tiene opcionalmente una configuración *R*. Como alternativa, el centro quiral en C-3 tiene una configuración *S*. En el diol graso insaturado, no ramificado, de 14 carbonos, el doble enlace está opcionalmente en configuración (*Z*) y el centro quiral en C3 tiene una configuración *R*.

Un aspecto de la divulgación es un diol graso insaturado, no ramificado, de 16 carbonos que tiene un único doble enlace $\Delta 9$ y que tiene un grupo hidroxilo en el carbono número uno (C-1) y que tiene un grupo hidroxilo en el carbono número 3 (C-3), en donde existe un centro quiral en C-3, y en donde el diol graso tiene una fórmula química según la Fórmula IV.

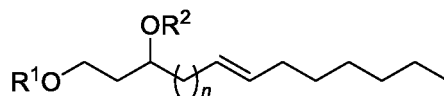
(IV)



Opcionalmente, el doble enlace está en la configuración (*Z*). En otra realización ilustrativa, el doble enlace está en la configuración (*E*). Opcionalmente, el centro quiral en C-3 tiene una configuración *R*. Opcionalmente, el centro quiral en C-3 tiene una configuración *S*. Opcionalmente, el doble enlace está en configuración (*Z*) y el centro quiral en C-3 tiene una configuración *R*.

La presente invención proporciona un derivado de 1,3-diol graso que tiene una fórmula química según la Fórmula V, es decir, un compuesto que tiene una estructura según la Fórmula V:

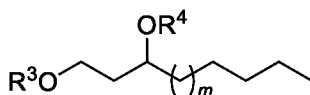
(V)



en donde n es un número entero seleccionado entre 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13 y 14, y en donde R^1 y R^2 se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en H, un monosacárido, un disacárido, un trisacárido y un polisacárido, en donde cada uno del monosacárido, disacárido, trisacárido o polisacárido está unido en un carbono anomérico. En una realización ilustrativa, R^1 y R^2 no son ambos H. En otra realización ilustrativa, ni R^1 ni R^2 son H. En otra realización ilustrativa, el monosacárido se selecciona entre azúcares de pentosa y azúcares de hexosa. En otra realización ilustrativa, el azúcar de hexosa se selecciona entre alosa, altrosa, glucosa, manosa, gulosa, yodosa, galactosa o talosa. En otra realización ilustrativa, el disacárido, el trisacárido y el polisacárido comprenden azúcares seleccionados entre azúcares de pentosa, azúcares de hexosa o una mezcla de dos o más de los mismos. En otra realización ilustrativa, el azúcar de hexosa se selecciona entre alosa, altrosa, glucosa, manosa, gulosa, yodosa, galactosa, talosa o una mezcla de dos o más los mismos. En otra realización ilustrativa, R^1 y R^2 son monosacáridos diferentes. En otra realización ilustrativa, R^1 y R^2 son el mismo monosacárido. En otra realización ilustrativa, el monosacárido, el disacárido, el trisacárido y el polisacárido comprenden un azúcar de hexosa seleccionado entre alosa, altrosa, glucosa, manosa, gulosa, yodosa, galactosa, talosa o una mezcla de dos o más los mismos. En otra realización ilustrativa, el monosacárido, disacárido, trisacárido o polisacárido comprende un azúcar seleccionado entre azúcares de furanosa, azúcares de piranosa o una mezcla de dos o más de los mismos. La presente invención también proporciona una composición que comprende el compuesto que tiene una estructura según la Fórmula V, en donde la composición se selecciona entre el grupo que consiste en un producto de cuidado personal, un producto farmacéutico, un producto alimenticio y una formulación agrícola.

Un aspecto de la divulgación proporciona un derivado de 1,3-diol graso que tiene una fórmula química según la Fórmula VI.

(VI)



en donde m es un número entero seleccionado entre 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17 y 18 y en donde R^3 y R^4 se seleccionan cada uno independientemente entre el grupo que consiste en H, un monosacárido unido a un carbono anomérico del monosacárido, un disacárido unido a un carbono anomérico del disacárido, un trisacárido unido a un carbono anomérico, y un polisacárido unido a un carbono anomérico. Opcionalmente, R^3 y R^4 no son ambos H. Opcionalmente, ni R^3 ni R^4 son H. Opcionalmente, el monosacárido se selecciona entre azúcares de pentosa y azúcares de hexosa. Opcionalmente, el azúcar de hexosa se selecciona entre alosa, altrosa, glucosa, manosa, gulosa, yodosa, galactosa o talosa. Opcionalmente, el disacárido, el trisacárido y el polisacárido comprenden azúcares seleccionados entre azúcares de pentosa, azúcares de hexosa o una mezcla de dos o más de los mismos. Opcionalmente, el azúcar de hexosa se selecciona entre alosa, altrosa, glucosa, manosa, gulosa, yodosa, galactosa, talosa o una mezcla de dos o más los mismos. Opcionalmente, R^3 y R^4 son monosacáridos diferentes. Opcionalmente, R^3 y R^4 son el mismo monosacárido. Opcionalmente, el monosacárido, el disacárido, el trisacárido y el polisacárido comprenden un azúcar de hexosa seleccionado entre alosa, altrosa, glucosa, manosa, gulosa, yodosa, galactosa, talosa o una mezcla de dos o más los mismos. Opcionalmente, el monosacárido, disacárido, trisacárido o polisacárido comprende un azúcar seleccionado entre azúcares de furanosa, azúcares de piranosa o una mezcla de dos o más de los mismos.

Breve descripción de las figuras

La **FIG. 1A** ilustra esquemáticamente los iones fragmento formados a partir de la fragmentación del trimetilsilil éter de 1,3-dodecano diol. La **FIG. 1B** muestra el patrón experimental de fragmentación del espectro de masas del trimetilsilil éter de 1,3-dodecano diol. Obsérvense los iones distintivos de 331 (MW-15), 229 y 219 para los aductos de diol saturados.

La **FIG. 2A** ilustra esquemáticamente los iones fragmento formados a partir de la fragmentación del trimetilsilil éter de 5-dodeceno-1,3-diol. En la ilustración esquemática de los iones fragmento, el doble enlace se muestra como (*E*). Sin embargo, la mezcla es tanto de (*Z*) como de (*E*). De hecho, la fermentación produce predominantemente 5-(*Z*)-dodeceno-1,3-diol como resultado del metabolismo único de los ácidos grasos. La **FIG. 2B** muestra el patrón experimental de fragmentación del espectro de masas del trimetilsilil éter de 5-dodeceno-1,3-diol. Obsérvense los iones distintivos de 329 (MW-15), 227, 219 para los aductos de dioles insaturados.

Descripción detallada

Definiciones

5 Tal como se utiliza en el presente documento y en las reivindicaciones adjuntas, los artículos en singular, como "un", "una" y "el" o "la" y referentes similares en el contexto de la descripción de los elementos deben interpretarse para abarcar tanto el singular como el plural, a menos que se indique lo contrario o que el contexto lo contradiga claramente.

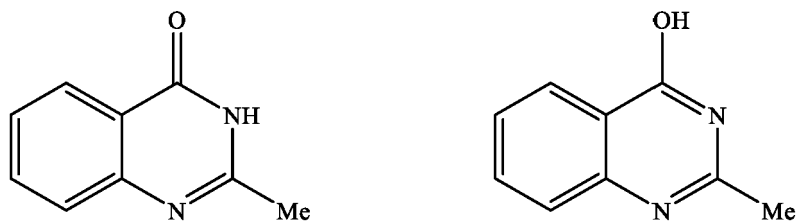
10 Como se usa en el presente documento, el término "aproximadamente" se entiende por los expertos en la materia y puede variar hasta cierto punto en función del contexto en el que se utilice. En caso de que haya usos del término que no sean evidentes para los expertos habituales en la materia a la luz del contexto en el que se utilice el término "aproximadamente", este significará más o menos un 10 % del término concreto.

15 Como entenderá un experto en la materia, a todos los efectos, todos los intervalos divulgados en el presente documento también abarcan cualquiera y todos los posibles subintervalos y combinaciones de subintervalos de los mismos. Además, como apreciará un experto en la materia, un intervalo incluye cada miembro individual. Por tanto, por ejemplo, un grupo que tiene 1-3 átomos se refiere a grupos que tienen 1, 2 o 3 átomos. De forma similar, un grupo que tiene 1-5 átomos se refiere a grupos que tienen 1, 2, 3, 4 o 5 átomos, y así sucesivamente.

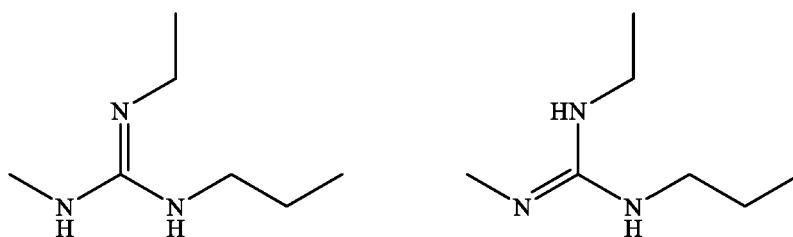
20 A menos que se definan de otro modo, los términos técnicos y científicos utilizados en el presente documento tienen el mismo significado que comúnmente entiende un experto habitual en la materia. Concretamente, la presente divulgación emplea técnicas rutinarias en el campo de la genética recombinante, la química orgánica, la fermentación y la bioquímica. Entre los textos básicos que divulgan los términos generales en el campo de la biología molecular y la genética figuran, por ejemplo, Lackie, Dictionary of Cell and Molecular Biology, Elsevier (5.ª ed. 2013). Entre los textos básicos que divulgan los métodos y términos generales de la bioquímica figuran, por ejemplo, Lehninger Principles of Biochemistry, sexta edición, David L. Nelson y Michael M. Cox eds. W.H. Freeman (2012). Entre los textos básicos que divulgan los métodos generales y la terminología de la fermentación figuran, por ejemplo, Principles of Fermentation Technology, 3.ª edición por Peter F Stanbury, Allan Whitaker y Stephen J Hall. Butterworth-Heinemann (2016). Entre los textos básicos que divulgan los métodos y términos generales de la química orgánica figuran, por ejemplo, Favre, Henri A. y Powell, Warren H. Nomenclature of Organic Chemistry. IUPAC Recommendations and Preferred Name 2013. Cambridge, Reino Unido: The Royal Society of Chemistry, 2013; Practical Synthetic Organic Chemistry: Reactions, Principles, and Techniques, Stephane Caron ed., John Wiley and Sons Inc. (2011); Organic Chemistry, 9.ª edición - Francis Carey y Robert Giuliano, McGraw Hill (2013).

35 Los expertos en la materia apreciarán que los compuestos de la presente tecnología pueden presentar los fenómenos de tautomerismo, isomería conformacional, isomería geométrica y/o estereoisomería. Dado que los dibujos de las fórmulas en la memoria descriptiva y las reivindicaciones solo pueden representar una de las posibles formas tautoméricas, isoméricas conformacionales, esteroquímicas o isoméricas geométricas, debe entenderse que la presente tecnología abarca cualquier forma tautomérica, isomérica conformacional, esteroquímica y/o isomérica geométrica de los compuestos que tienen una o más de las utilidades descritas en el presente documento, así como una mezcla de estas distintas formas.

45 "Tautómeros" se refiere a formas isoméricas de un compuesto que están en equilibrio entre sí. La presencia y las concentraciones de las formas isoméricas dependerán del entorno en el que se encuentre el compuesto y pueden ser diferentes dependiendo de, por ejemplo, si el compuesto es un sólido o se encuentra en una solución orgánica o acuosa. Por ejemplo, en solución acuosa, las quinazolinonas pueden presentar las siguientes formas isoméricas, que se denominan tautómeros entre sí:



50 Como otro ejemplo, las guanidinas pueden presentar las siguientes formas isoméricas en solución orgánica prótica, también denominados tautómeros entre sí:



Debido a los límites de la representación de compuestos mediante fórmulas estructurales, debe entenderse que todas las fórmulas químicas de los compuestos descritos en el presente documento representan todas las formas tautoméricas de los compuestos y se encuentran dentro del ámbito de la presente tecnología.

Los estereoisómeros de compuestos (también conocidos como isómeros ópticos) incluyen todas las formas quirales, diastereoméricas y racémicas de una estructura, a menos que se indique expresamente la estereoquímica específica. Por tanto, los compuestos utilizados en la presente tecnología incluyen isómeros ópticos enriquecidos o resueltos en cualquiera o en todos los átomos asimétricos, tal y como se desprende de las representaciones. Tanto las mezclas racémicas como las diastereoméricas, así como los isómeros ópticos individuales, pueden aislarse o sintetizarse de modo que estén sustancialmente libres de sus socios enantioméricos o diastereoméricos, y estos estereoisómeros están todos dentro del alcance de la presente tecnología.

Los isómeros geométricos pueden representarse mediante el símbolo que denota un enlace que puede ser simple, doble o triple, tal como se describe en el presente documento. En el presente documento se proporcionan diversos isómeros geométricos y mezclas de los mismos que resultan de la disposición de los sustituyentes alrededor de un doble enlace carbono-carbono. Los sustituyentes alrededor de un doble enlace carbono-carbono se designan como en configuración "Z" o "E", en donde los términos "Z" y "E" se utilizan de acuerdo con las normas de la IUPAC. A menos que se especifique de otro modo, las estructuras que muestran dobles enlaces abarcan los isómeros tanto "E" como "Z".

Como alternativa, los sustituyentes alrededor de un doble enlace carbono-carbono pueden denominarse "cis" o "trans", donde "cis" representa sustituyentes en el mismo lado del doble enlace y "trans" representa sustituyentes en lados opuestos del doble enlace. El término "cis" representa sustituyentes en el mismo lado del plano del anillo, y el término "trans" representa sustituyentes en lados opuestos del plano del anillo. Las mezclas de compuestos en los que los sustituyentes están dispuestos tanto en el mismo lado como en lados opuestos del plano del anillo se denominan "cis/trans".

Opcionalmente, su forma farmacéuticamente aceptable es un isómero. Los "isómeros" son compuestos diferentes que tienen la misma fórmula molecular. Los "estereoisómeros" son isómeros que solo difieren en la forma en que los átomos están dispuestos en el espacio. Como se usa en el presente documento, el término "isómero" incluye todos y cada uno de los isómeros geométricos y estereoisómeros. Por ejemplo, los "isómeros" incluyen los isómeros cis y trans, isómeros E y Z, enantiómeros R y S, diastereómeros, (d)-isómeros, (l)-isómeros, mezclas racémicas de los mismos, y otras mezclas de los mismos, como dentro del ámbito de la presente divulgación.

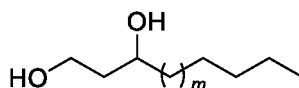
Los "enantiómeros" son un par de estereoisómeros que son imágenes especulares no superponibles entre sí. Una mezcla de un par de enantiómeros en cualquier proporción puede denominarse mezcla "racémica". El término "(+/-)" se utiliza para designar una mezcla racémica cuando procede. Los "diastereoisómeros" son estereoisómeros que tienen al menos dos átomos asimétricos, pero que no son imágenes especulares entre sí. La estereoquímica absoluta se especifica según el sistema R-S de Cahn-Ingold-Prelog. Cuando un compuesto es un enantiómero puro, la estereoquímica en cada carbono quiral puede especificarse mediante R o S. Los compuestos resueltos cuya configuración absoluta se desconoce pueden designarse (+) o (-) en función de la dirección (dextrógira o levógira) en la que giran el plano de luz polarizada a la longitud de onda de la línea D del sodio. Algunos de los compuestos descritos en el presente documento contienen uno o más centros asimétricos y, por tanto, pueden dar lugar a enantiómeros, diastereómeros y otras formas estereoisoméricas que puedan definirse, en términos de estereoquímica absoluta, como (R)- o (S)-. Las presentes entidades químicas, las composiciones farmacéuticas y los métodos incluyen todos los isómeros posibles, incluidas las mezclas racémicas, formas ópticamente puras y mezclas intermedias. Pueden prepararse isómeros (R) y (S) ópticamente activos, por ejemplo, utilizando tintones quirales o reactivos quirales, o resolverse mediante técnicas convencionales. La actividad óptica de un compuesto puede analizarse mediante cualquier método adecuado, incluidos, entre otros, la cromatografía quiral y la polarimetría, y puede determinarse el grado de predominio de un estereoisómero sobre el otro isómero.

El término "diol graso", tal como se utiliza en el presente documento, se refiere a los di-alcoholes alifáticos con una longitud de cadena de carbono de al menos 5 carbonos que comprenden dos grupos hidroxilo (-OH) unidos covalentemente a la cadena de carbono. En aspectos ilustrativos de la divulgación, un "diol graso" es un "1,3-diol graso". Como se usa en el presente documento, la expresión "1,3-diol graso" se refiere a los di-alcoholes alifáticos que tienen una longitud de cadena de carbono de al menos 8 carbonos, en donde las moléculas de alcohol están

situadas en los carbonos primero (C-1) y tercero (C-3). Los "1,3-dioles grasos" pueden estar saturados o insaturados. Por tanto, en general, como se utiliza en el presente documento, la expresión "1,3-diol graso" se refiere a moléculas que tienen una fórmula estructural como la que se muestra en la Fórmula IA o en la Fórmula IB.

(IA)

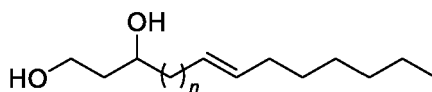
5



En la Fórmula IA, m es un número entero seleccionado entre 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17 y 18, y el carbono C-3 puede ser un enantiómero (R) o (S).

(IB)

10



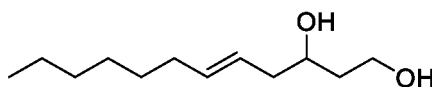
En la Fórmula IB, n es un número entero seleccionado entre 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13 y 14, el doble enlace puede estar en la configuración (Z) o (E) y el carbono C-3 puede ser un enantiómero (R) o (S). Opcionalmente, el 1,3-diol graso es 5-dodeceno-1,3-diol. Opcionalmente, el 1,3-diol graso es 9-hexadeceno-1,3-diol.

15

20

La expresión "5-dodeceno-1,3-diol" o equivalentemente "1,3-dodec-5-enodiol" o equivalentemente "5-dodeceno-1,3-diol" o equivalentemente "dodec-5-eno-1,3-diol" como se utiliza en el presente documento, se refiere a un nuevo 1,3-diol insaturado, no ramificado, de 12 carbonos que tiene un doble enlace entre los carbonos número 5 y número 6 (es decir, un doble enlace $\Delta 5$ que puede estar en configuración (Z) o (E)) y que tiene un grupo hidroxilo en el carbono número 1 (C-1) y un grupo hidroxilo en el carbono número 3 (C-3), en donde existe un centro quiral en C-3 y el carbono C-3 puede ser un enantiómero (R) o (S). Dicha molécula tiene la estructura genérica que se muestra en la Fórmula II.

(II)

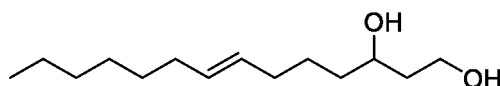


25

30

El término "7-tetradeceno-1,3-diol" o equivalentemente "1,3-tetradec-7-enodiol" o equivalentemente "7-tetradeceno-1,3-diol" o equivalentemente "tetradec-7-eno-1,3-diol" como se utiliza en el presente documento, se refiere a un nuevo 1,3-diol insaturado, no ramificado, de 14 carbonos que tiene un doble enlace entre los carbonos número 7 y número 8 (es decir, un doble enlace $\Delta 7$ que puede estar en configuración (Z) o (E)) y que tiene un grupo hidroxilo en el carbono número 1 (C-1) y un grupo hidroxilo en el carbono número 3 (C-3), en donde existe un centro quiral en C-3 y el carbono C-3 puede ser un enantiómero (R) o (S). Dicha molécula tiene la estructura genérica que se muestra en la Fórmula III.

(III)

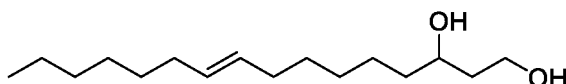


35

40

El término "9-hexadeceno-1,3-diol" o equivalentemente "1,3-hexadec-9-enodiol" o equivalentemente "9-hexadeceno-1,3-diol" o equivalentemente "hexadec-9-eno-1,3-diol" como se utiliza en el presente documento, se refiere a un nuevo 1,3-diol insaturado, no ramificado, de 16 carbonos que tiene un doble enlace entre los carbonos número 9 y número 10 (es decir, un doble enlace $\Delta 9$ que puede estar en configuración (Z) o (E)) y que tiene un grupo hidroxilo en el carbono número 1 (C-1) y un grupo hidroxilo en el carbono número 3 (C-3), en donde existe un centro quiral en C-3 y el carbono C-3 puede ser un enantiómero (R) o (S). Dicha molécula tiene la estructura genérica que se muestra en la Fórmula IV.

(IV)



El término "poliol", como se usa en el presente documento, se refiere a compuestos, típicamente alcoholes grasos,

que tienen más de un grupo hidroxilo. Por tanto, como se cita en el presente documento, un poliol puede tener dos grupos hidroxilo, tres grupos hidroxilo, cuatro grupos hidroxilo, etc. En general, un "poliol" que tiene dos grupos hidroxilo se denomina en el presente documento "diol", un "poliol" que tiene tres grupos hidroxilo se denomina en el presente documento "triool", un "poliol" que tiene cuatro grupos hidroxilo se denomina en el presente documento "tetrol" y así sucesivamente.

Las expresiones "grupo hidroxilo", "grupo hidroxilo", grupo alcohol" se utilizan indistintamente en el presente documento y se refieren a un grupo funcional químico que contiene un átomo de oxígeno unido covalentemente a un átomo de hidrógeno (-OH).

El término "número de clasificación enzimática (EC)" se refiere a un número que denota una secuencia polipeptídica o enzima específica. Los números EC clasifican las enzimas en función de la reacción que catalizan. Los números EC se establecen por el comité de nomenclatura de la unión internacional de bioquímica y biología molecular (IUBMB), cuya descripción está disponible en el sitio web de la nomenclatura enzimática de la IUBMB en Internet.

Como se usa en el presente documento, el término "aislado", con respecto a los productos (como, por ejemplo, 5-dodeceno-1,3-diol) se refiere a los productos que están separados de los componentes celulares, los medios de cultivo celular o los precursores químicos o sintéticos.

Como se usa en el presente documento, los términos "purificar", "purificado" o "purificación" significan la eliminación o el aislamiento de una molécula de su entorno mediante, por ejemplo, aislamiento o separación. Las moléculas "sustancialmente purificadas" están al menos un 60 % libres (por ejemplo, al menos aproximadamente un 65 % libres, al menos aproximadamente un 70 % libres, al menos aproximadamente un 75 % libres, al menos aproximadamente un 80 % libres, al menos aproximadamente un 85 % libres, al menos aproximadamente un 90 % libres, al menos aproximadamente un 95 % libres, al menos aproximadamente un 97 % libres, al menos aproximadamente un 98 % libres, al menos aproximadamente un 99 % libres) de otros componentes con los que están asociadas. Como se usa en el presente documento, estos términos también se refieren a la eliminación de contaminantes de una muestra. Por ejemplo, la eliminación de contaminantes puede dar lugar a un aumento del porcentaje de dioles grasos en una muestra. Por ejemplo, cuando se produce un 1,3-diol en una célula hospedadora recombinante, el 1,3-diol puede purificarse mediante la eliminación de las proteínas de la célula hospedadora. Después de la purificación, aumenta el porcentaje de 1,3-dioles en la muestra. Los términos "purificar", "purificado" y "purificación" son términos relativos que no requieren una pureza absoluta. Por tanto, por ejemplo, cuando se produce un 1,3-diol en células hospedadoras recombinantes, un 1,3-diol purificado es un 1,3-diol que está sustancialmente separado de otros componentes celulares (por ejemplo, ácidos nucleicos, polipéptidos, lípidos, carbohidratos u otros hidrocarburos).

I. Compuestos de 1,3-diol graso y derivados de los mismos

A. Métodos generales

La presente divulgación emplea técnicas rutinarias en el campo de la genética recombinante. Entre los textos básicos que divulgan los métodos y términos generales en el campo de la biología molecular y la genética figuran, por ejemplo, Sambrook *et al.*, *Molecular Cloning, a Laboratory Manual*, Cold Spring Harbor Press 4.^a edición (Cold Spring Harbor, N.Y. 2012); *Current Protocols in Molecular Biology*, volúmenes 1-3, John Wiley & Sons, Inc. (1994-1998). Esta divulgación también utiliza técnicas rutinarias en el campo de la bioquímica. Entre los textos básicos que divulgan los métodos y términos generales de la bioquímica figuran, por ejemplo, *Lehninger Principles of Biochemistry*, sexta edición, David L. Nelson y Michael M. Cox eds. W.H. Freeman (2012). Esta divulgación también utiliza técnicas rutinarias en la fermentación industrial. Entre los textos básicos que divulgan los métodos y términos generales de la fermentación figuran, por ejemplo, *Principles of Fermentation Technology*, 3.^a edición por Peter F. Stanbury, Allan Whitaker y Stephen J. Hall. Butterworth-Heinemann (2016); *Fermentation Microbiology and Biotechnology*, 2.^a edición, E. M. T. El-Mansi, C. F. A. Bryce, Arnold L. Demain y A.R. Allman eds. CRC Press (2007). Esta divulgación también utiliza técnicas rutinarias en el campo de la química orgánica. Entre los textos básicos que divulgan los métodos y términos generales de la química orgánica figuran, por ejemplo, *Practical Synthetic Organic Chemistry: Reactions, Principles, and Techniques*, Stephane Caron ed., John Wiley and Sons Inc. (2011); *The Synthetic Organic Chemist's Companion*, Michael C. Pirrung, John Wiley and Sons Inc. (2007); *Organic Chemistry*, 9.^a edición - Francis Carey y Robert Giuliano, McGraw Hill (2013).

B. 1,3-dioles grasos y derivados de los mismos

Como ya se ha comentado, los 1,3-dioles grasos son moléculas especialmente útiles. Además de proporcionar dos grupos funcionales hidroxilo para reaccionar y formar derivados, el resto de 3-hidroxilo de los 1,3-dioles grasos forma un centro quiral en el tercer carbono (C-3), que hace que los 1,3-dioles grasos sean útiles como sintones para la producción de compuestos quiralmemente importantes, tales como productos farmacéuticos, productos nutracéuticos, plaguicidas, herbicidas, aromas, fragancias, disolventes, compuestos bioactivos, etc.

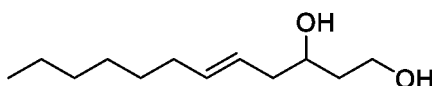
Además de la funcionalidad de los grupos hidroxilo, las variaciones en la estructura de la cadena de carbono de los 1,3-dioles grasos proporcionan moléculas con químicas adicionales y/o propiedades potencialmente nuevas que

pueden utilizarse para abordar problemas antiguos de forma mejorada y/o que pueden encontrar usos totalmente nuevos. Por ejemplo, los alcoholes grasos insaturados tienen grupos funcionales adicionales en forma de dobles enlaces que están disponibles para formar reacciones químicas.

- 5 Los alcoholes grasos insaturados son especialmente apreciados porque la presencia del doble enlace aporta una serie de propiedades favorables a la molécula. Por ejemplo, en comparación con sus homólogos saturados, los alcoholes grasos insaturados tienen un punto de fusión más bajo, mayor solubilidad en agua y ofrecen la posibilidad de introducir grupos funcionales en el doble enlace C=C (Egan, R., *et al.*, (1984) *Journal of the American Oil Chemists' Society*, Vol. 61 (2): 324-329). Por tanto, los alcoholes grasos insaturados son productos intermedios importantes para un gran número de productos de la industria química (véase, por ejemplo, U. Ploog *et al.* en *Seifen-Ole-Fette-Wachse* 109, 225 (1983)).

- 15 En una realización ilustrativa, la presente divulgación proporciona nuevos 1,3-dioles grasos insaturados no ramificados. En un aspecto de la divulgación, un 1,3-diol graso insaturado no ramificado tiene el nombre sistemático: 5-dodeceno-1,3-diol o dodec-5-eno-1,3-diol. Opcionalmente, el doble enlace está en la configuración (*Z*). Como alternativa, el doble enlace del 5-dodeceno-1,3-diol está en configuración (*E*). El 5-dodeceno-1,3-diol tiene la Fórmula estructural genérica II.

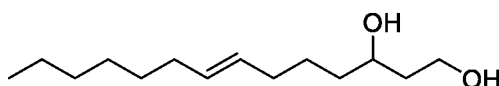
(II)



- 20 En la Fórmula II, el carbono quiral C-3 puede ser el enantiómero (*R*) o el enantiómero (*S*).

- 25 En otro aspecto de la divulgación, un 1,3-diol graso insaturado no ramificado tiene el nombre sistemático: 7-tetradeceno-1,3-diol o tetradec-7-eno-1,3-diol. Opcionalmente, el doble enlace está en la configuración (*Z*). Como alternativa, el doble enlace está en la configuración (*E*). El 7-tetradeceno-1,3-diol tiene la Fórmula estructural genérica (III).

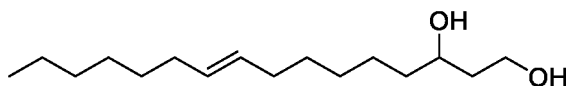
(III)



- 30 En la Fórmula III, el carbono quiral C-3 puede ser el enantiómero (*R*) o el enantiómero (*S*).

- 35 En otro aspecto de la divulgación, un 1,3-diol graso insaturado no ramificado tiene el nombre sistemático: 9-hexadeceno-1,3-diol o hexadec-9-eno-1,3-diol. Opcionalmente, el doble enlace está en la configuración (*Z*). Como alternativa, el doble enlace está en la configuración (*E*). El 9-hexadeceno-1,3-diol tiene la Fórmula estructural genérica (IV).

(IV)



- 40 En la Fórmula IV, el carbono quiral C-3 puede ser el enantiómero (*R*) o el enantiómero (*S*).

1. Propiedades físicas de los 1,3-dioles grasos

- 45 Todos los 1,3-dioles grasos divulgados en el presente documento comprenden dos grupos alcohol y un centro quiral en el carbono C-3. Además, los 1,3-dioles grasos insaturados divulgados en el presente documento, por ejemplo, 5-dodeceno-1,3-diol, también incluyen un doble enlace. Por tanto, los 1,3-dioles grasos descritos en el presente documento pueden someterse a una amplia gama de reacciones químicas para formar una gran variedad de moléculas. Por tanto, además del valor de cualquiera de los 1,3-dioles grasos divulgados en el presente documento por sí solos, por ejemplo, como tensioactivo, los 1,3-dioles grasos divulgados en el presente documento, por ejemplo, 5-dodeceno-1,3-diol, pueden servir como bloques de construcción para un número ilimitado de moléculas derivadas únicas y útiles.

a. Doble enlace

- Los 1,3-dioles grasos insaturados divulgados en el presente documento, por ejemplo, 5-dodeceno-1,3-diol, comprenden un doble enlace. En función de cómo se produzcan y/o procesen los 1,3-dioles grasos (véase más adelante en el presente documento), el doble enlace puede ser (*Z*) o (*E*). Por tanto, los 1,3-dioles grasos insaturados divulgados en el presente documento, por ejemplo, 5-dodeceno-1,3-diol, son capaces de participar en reacciones químicas en las que interviene un doble enlace, por ejemplo, polimerización, alquilación, metátesis, etc. Las reacciones químicas que utilizan el doble enlace carbono-carbono son conocidas en la técnica (véase, por ejemplo, Practical Synthetic Organic Chemistry: Reactions, Principles, and Techniques, Stephane Caron ed. (anteriormente citado)).
- Por tanto, en aspectos de la divulgación, el doble enlace carbono-carbono de los 1,3-dioles grasos insaturados divulgados en el presente documento, por ejemplo, 5-dodeceno-1,3-diol, 9-hexadeceno-1,3-diol, etc., participa en las reacciones de adición. Las reacciones de adición ilustrativas incluyen, por ejemplo, halogenación, hidrogenación, hidratación, epoxidación, polimerización de radicales, hidroxilación, etc. Por tanto, en algunos aspectos de la divulgación, el doble enlace carbono-carbono de un 1,3-diol graso insaturado divulgado en el presente documento, por ejemplo, 5-dodeceno-1,3-diol, 9-hexadeceno-1,3-diol, etc., participa en reacciones de hidratación para añadir agua a través del doble enlace, obteniendo de este modo un polioli.
- En otros aspectos de la divulgación, el doble enlace carbono-carbono de un 1,3-diol graso insaturado divulgado en el presente documento, por ejemplo, 5-dodeceno-1,3-diol, 9-hexadeceno-1,3-diol, etc., participa en reacciones de polimerización para producir polímeros de alto valor industrial, por ejemplo, plásticos únicos.

b. Grupos hidroxilo

- Todos los 1,3-dioles grasos divulgados en el presente documento, por ejemplo, 5-dodeceno-1,3-diol, 9-hexadeceno-1,3-diol, etc., comprenden dos grupos funcionales hidroxilo que están disponibles para las reacciones químicas.
- Como se conoce en la técnica, la química de los dioles es muy parecida a la de los alcoholes (véase, por ejemplo, Organic Chemistry, novena edición, Francis Carey y Robert Giuliano (2013) citado anteriormente). Por tanto, debido a la naturaleza polar del enlace -OH los 1,3-dioles grasos divulgados en el presente documento, por ejemplo, 5-dodeceno-1,3-diol, 9-hexadeceno-1,3-diol, etc., forman fácilmente enlaces de hidrógeno con otras moléculas de 1,3-diol graso u otros sistemas de enlaces de hidrógeno (por ejemplo, el agua). Por tanto, los 1,3-dioles grasos suelen tener puntos de fusión y ebullición relativamente altos en comparación con los alcanos análogos y una solubilidad relativamente alta en medios acuosos.
- Los grupos funcionales hidroxilo pueden participar en el gran número de reacciones químicas características de los grupos hidroxilo. Por tanto, en un aspecto de la divulgación, los grupos funcionales hidroxilo de los 1,3-dioles grasos divulgados en el presente documento, por ejemplo, 5-dodeceno-1,3-diol, 9-hexadeceno-1,3-diol, etc., participan en reacciones de sustitución nucleófila, en donde el hidroxilo actúa como grupo saliente o en donde el -OH u -O- funciona como nucleófilo, por ejemplo, sustitución con un haluro.
- En otros aspectos de la divulgación, los grupos funcionales hidroxilo de los 1,3-dioles grasos divulgados en el presente documento, por ejemplo, 5-dodeceno-1,3-diol, 9-hexadeceno-1,3-diol, etc., participan en reacciones de adición nucleófila, en donde el grupo hidroxilo actúa como nucleófilo, formando así acetales con aldehídos o cetonas. Las reacciones de adición nucleófila ilustrativas incluyen, por ejemplo, reacciones de glicosilación, que se tratan con más detalle a continuación en el presente documento.
- En otros aspectos más de la divulgación, los grupos funcionales hidroxilo de los 1,3-dioles grasos divulgados en el presente documento, por ejemplo, 5-dodeceno-1,3-diol, 9-hexadeceno-1,3-diol, etc., participan en reacciones de sustitución nucleófila de acilo, en donde el grupo hidroxilo actúa como nucleófilo para formar ésteres con ácidos carboxílicos y derivados de ácidos carboxílicos, por ejemplo, sustitución nucleófila acílica de 5-dodeceno-1,3-diol con ácidos grasos para formar, por ejemplo, ésteres grasos.
- En otros aspectos más de la divulgación, los grupos funcionales hidroxilo de los 1,3-dioles grasos divulgados en el presente documento, por ejemplo, 5-dodeceno-1,3-diol, 9-hexadeceno-1,3-diol, etc., participan en reacciones de eliminación en donde el grupo hidroxilo se elimina en forma de agua y se forma un doble enlace de carbono (alqueno).
- En otros aspectos más de la divulgación, los grupos funcionales hidroxilo de los 1,3-dioles grasos divulgados en el presente documento, por ejemplo, 5-dodeceno-1,3-diol, 9-hexadeceno-1,3-diol, etc., participan en reacciones de oxidación en donde el grupo hidroxilo se convierte en un grupo carbonilo (C=O) produciendo así un compuesto de carbonilo. En las reacciones de oxidación, el compuesto de carbonilo resultante puede ser un aldehído, una cetona, o un ácido carboxílico dependiendo del agente oxidante utilizado (véase, por ejemplo, Organic Chemistry, 9.^a edición, Francis Carey y Robert Giuliano (2013), citado anteriormente).
- Por tanto, los múltiples grupos funcionales hidroxilo de los 1,3-dioles grasos divulgados en el presente documento, por

ejemplo, 5-dodeceno-1,3-diol, 9-hexadeceno-1,3-diol, etc., hacen posible una amplia variedad de reacciones para los 1,3-dioles grasos divulgados. Esto, a su vez, ofrece la posibilidad de obtener numerosos derivados con propiedades únicas y útiles. Algunos derivados de hidroxilo ilustrativos de los 1,3-dioles grasos divulgados en el presente documento, por ejemplo, 5-dodeceno-1,3-diol, 9-hexadeceno-1,3-diol, etc., se analizan a continuación.

5

c. Quiralidad

Las moléculas quirales, tales como, por ejemplo, 1,3-dioles grasos, por ejemplo, 5-dodeceno-1,3-diol, que tiene un centro quiral en el carbono C-3, son bloques de construcción para la síntesis de compuestos, por ejemplo, agentes farmacéuticos, productos nutracéuticos, etc., que se ven afectados por la estereoquímica. Dado que la mayoría de los isómeros de los fármacos quirales presentan marcadas diferencias en sus actividades biológicas, como por ejemplo, farmacología, toxicología, farmacocinética, biorreconocimiento, metabolismo, etc., la quiralidad es una propiedad importante a tener en cuenta, por ejemplo, en el diseño de fármacos. De hecho, la selección del enantiómero adecuado puede influir profundamente en las propiedades biológicas de una molécula.

10

15

2. Tensioactivos no iónicos

En algunos aspectos de la divulgación, los grupos funcionales hidroxilo de los 1,3-dioles grasos divulgados en el presente documento, por ejemplo, 5-dodeceno-1,3-diol, 9-hexadeceno-1,3-diol, etc., se utilizan para preparar tensioactivos no iónicos.

20

i. Derivados glicosilados

En algunos aspectos de la divulgación, los hidroxilos de los 1,3-dioles grasos descritos en el presente documento, por ejemplo, 5-dodeceno-1,3-diol, están disponibles para reaccionar con azúcares y proporcionar poliglicósidos de alquilo. Los poliglicósidos de alquilo son una clase de tensioactivos no iónicos derivados de azúcares y alcoholes grasos y son bien conocidos en la técnica (véase, por ejemplo, *Alkyl Polyglycosides: Technology, Properties, Applications*, Karlheinz Hill; Wolfgang von Rybinski; Gerhard Stoll, eds. Wiley (2008); *Novel Surfactants: Preparation Applications And Biodegradability*, Surfactant Science Series. Volumen 114, segunda edición, Krister Holmberg ed. Marcel Dekker: Nueva York y Basilea, Suiza. 2003). Por tanto, un 1,3-diol graso como se describe en el presente documento, por ejemplo, 5-dodeceno-1,3-diol, puede reaccionar con, por ejemplo, xilosa, galactosa, manosa, glucosa, etc. para formar poliglicósidos de alquilo con propiedades nuevas y útiles.

25

30

Cuando se derivan de la glucosa, los poliglicósidos de alquilo se denominan poliglicósidos de alquilo. Por tanto, un 1,3-diol graso como se describe en el presente documento, por ejemplo, 5-dodeceno-1,3-diol, 9-hexadeceno-1,3-diol, etc., pueden reaccionar con la glucosa para formar poliglicósidos de alquilo. Los poliglicósidos de alquilo son conocidos en la técnica (véase, por ejemplo, *Nonionic Surfactants: Alkyl Polyglucosides*. Surfactant Science Series. Volumen 91, Dieter Balzer y Harald Luders, eds. Marcel Dekker: Nueva York y Basilea, Suiza. 2000; Rather y Mishra: β -Glycosidases: An alternative enzyme based method for synthesis of alkyl-glycosides. *Sustainable Chemical Processes* 2013 1:7).

35

40

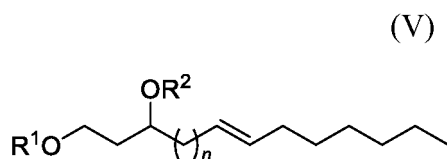
Los poliglicósidos de alquilo pueden prepararse por cualquier método conocido en la técnica. Entre los métodos ilustrativos adecuados para la preparación de moléculas glicosiladas figuran, por ejemplo, la Patente de los Estados Unidos n.º 5.449.763, la Patente de los Estados Unidos n.º 3.547.828, la patente de los Estados Unidos n.º 3.839.318; Boge, K., Tietze, L. "Synthesis of alkyl polyglycosides: Effect of catalyst-type on reaction rate and product composition" *Eur. J. Lipid Sci. Tech.* (1998) 100, 38-41; Rybinski, W., Hill, K. "Alkyl Polyglycosides - Properties and Applications of a new Class of Surfactants" *Angew. Chem. Int. Ed.* (1998) 37(10), 1328-1345; "Handbook of Chemical Glycosylation: Advances in Stereoselectivity and Therapeutic Relevance" Ed. A. V. Demchenko, John Wiley & Sons, 9 de abril de 2008; Luley-Goedl, C. *et al.* *Carbohydrate Research* (2010) 345, 1736-1740; Rather, M.Y., Mishra, S. (2013) anteriormente citado; Ojha, S. *et al.* "Synthesis of hexyl α -glucoside and α -polyglucosides by a novel Microbacterium isolate" *Appl. Microbiol. Biotechnol.* (2013) 97, 5293-5301; Wooten, J. "Glycosylation of Amino Acids and Efficient Synthesis of Glycosphingolipids" Thesis, Georgia State University, 2015).

45

50

Por tanto, la presente invención proporciona específicamente un poliglicósido de alquilo que tiene una fórmula general según la Fórmula V. En el presente documento también se divulga un poliglicósido de alquilo que tiene una fórmula general según la Fórmula VI.

55



Fórmula (V), n es un número entero seleccionado entre 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13 y 14, el doble enlace puede estar en la configuración (Z) o (E) y el carbono C-3 puede ser un enantiómero (R) o (S).

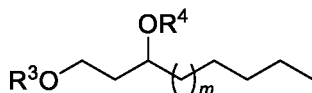
60

Además, en la Fórmula (V), R^1 y R^2 son cada uno independientemente H, un monosacárido unido a un carbono anomérico del monosacárido, un disacárido unido a un carbono anomérico del disacárido, un trisacárido unido a un carbono anomérico, o un polisacárido unido a un carbono anomérico. En realizaciones ilustrativas, R^1 y R^2 no pueden ser ambos H. En otras realizaciones ilustrativas, ni R^1 ni R^2 son H.

En realizaciones ilustrativas, el monosacárido se selecciona entre azúcares de pentosa y azúcares de hexosa. En algunas realizaciones ilustrativas, el azúcar de hexosa se selecciona entre alosa, altrosa, glucosa, manosa, gulosa, yodosa, galactosa o talosa. En otras realizaciones ilustrativas, el disacárido, el trisacárido y/o el polisacárido comprenden azúcares seleccionados entre azúcares de pentosa, azúcares de hexosa o una mezcla de dos o más de los mismos. En algunas realizaciones ilustrativas, el azúcar de hexosa se selecciona entre alosa, altrosa, glucosa, manosa, gulosa, yodosa, galactosa, talosa o una mezcla de dos o más los mismos. En algunas realizaciones ilustrativas, R^1 y R^2 son monosacáridos diferentes. En otras realizaciones ilustrativas, R^1 y R^2 son el mismo monosacárido.

En realizaciones ilustrativas, el monosacárido, el disacárido, el trisacárido y/o el polisacárido comprenden un azúcar de hexosa seleccionado entre alosa, altrosa, glucosa, manosa, gulosa, yodosa, galactosa, talosa o una mezcla de dos o más los mismos. En otras realizaciones ilustrativas, el monosacárido, disacárido, trisacárido o polisacárido comprende un azúcar seleccionado entre azúcares de furanosa, azúcares de piranosa o una mezcla de dos o más de los mismos.

(VI)



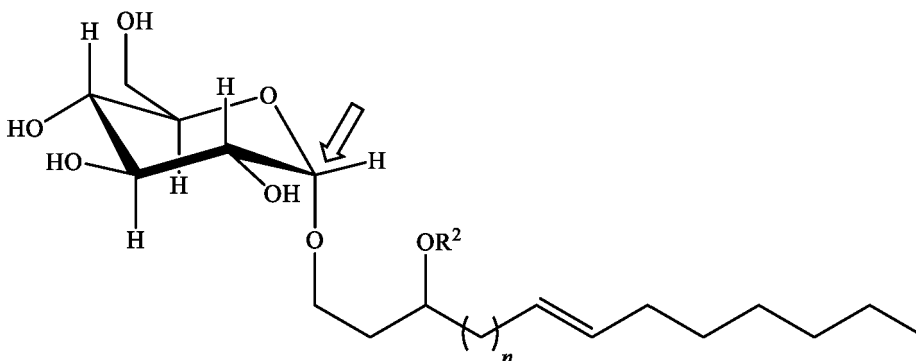
En la Fórmula (VI), m es un número entero seleccionado entre 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17 y 18 y el carbono C-3 puede ser un enantiómero (R) o (S).

Además, en la Fórmula (VI), R^3 y R^4 son cada uno independientemente H, un monosacárido unido a un carbono anomérico del monosacárido, un disacárido unido a un carbono anomérico del disacárido, un trisacárido unido a un carbono anomérico, o un polisacárido unido a un carbono anomérico. Opcionalmente, R^3 y R^4 no pueden ser ambos H. Opcionalmente, ni R^3 ni R^4 son H.

Opcionalmente, el monosacárido se selecciona entre azúcares de pentosa y azúcares de hexosa. Opcionalmente, el disacárido, el trisacárido y/o el polisacárido comprenden azúcares seleccionados entre azúcares de pentosa, azúcares de hexosa o una mezcla de dos o más de los mismos. Opcionalmente, R^3 y R^4 son monosacáridos diferentes. Opcionalmente, R^3 y R^4 son el mismo monosacárido.

Opcionalmente, el monosacárido, el disacárido, el trisacárido y/o el polisacárido comprenden un azúcar seleccionado entre alosa, altrosa, glucosa, manosa, gulosa, yodosa, galactosa, talosa o una mezcla de dos o más los mismos. Opcionalmente, el monosacárido, disacárido, trisacárido o polisacárido comprende un azúcar seleccionado entre azúcares de furanosa, azúcares de piranosa o una mezcla de dos o más de los mismos.

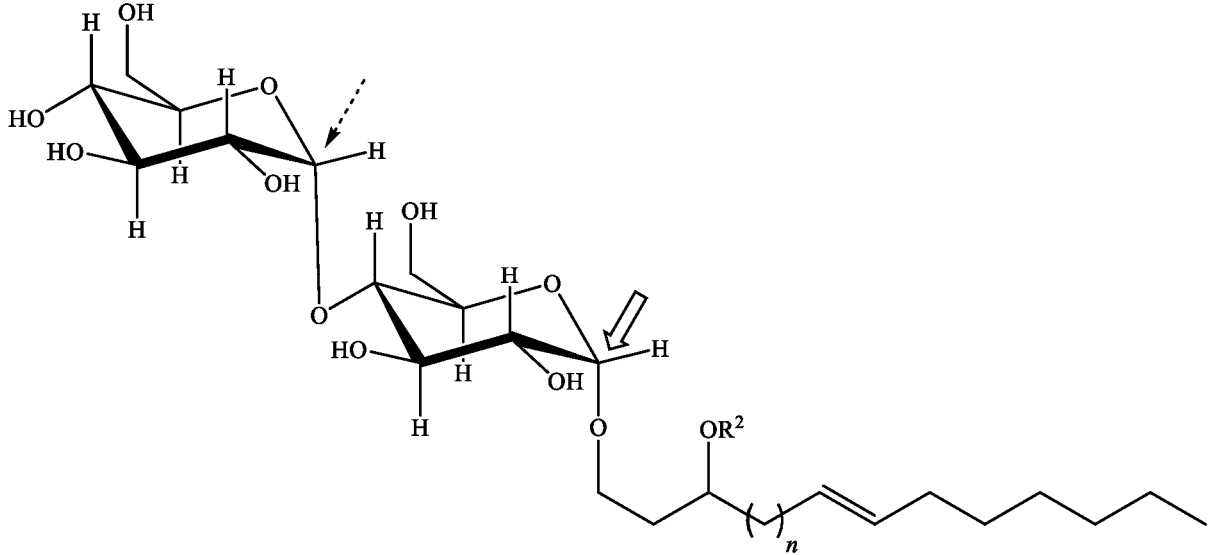
La expresión "carbono anomérico", aplicada a cualquier compuesto de la presente tecnología, es bien comprendido por una persona experta en la materia, donde un ejemplo de unión en el carbono anomérico del sacárido se ilustra mediante la variante glucosilada que figura a continuación:



El carbono anomérico del sacárido (aquí, un monosacárido) se indica con la flecha abierta. De forma similar, un

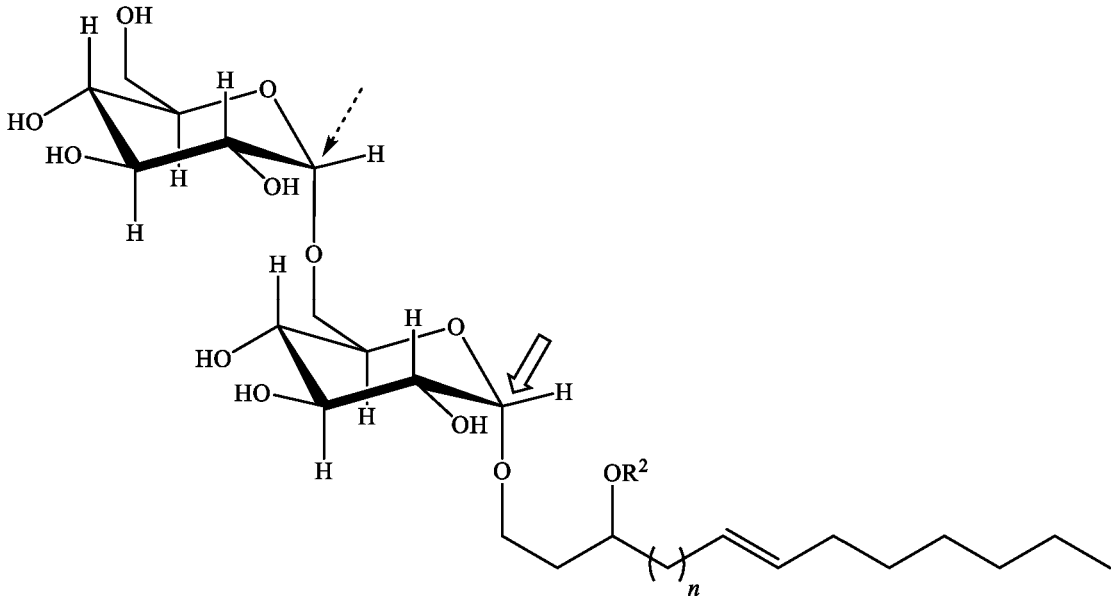
disacárido de glucosa incluye los ilustrados en los dos esquemas a continuación:

Esquema 1: Un disacárido $\alpha(1\rightarrow4)$ (α -maltosa) con un enlace α -glicosídico a la cadena no de azúcar



5

Esquema 2: Un disacárido $\alpha(1\rightarrow6)$ (α -isomaltosa) con un enlace α -glicosídico a la cadena no de azúcar



10

Como ilustran los esquemas 1 y 2, cuando, por ejemplo, se indica que R^1 está "unido a un carbono anomérico" del disacárido de maltosa o isomaltosa, debe entenderse que hace referencia al carbono anomérico del disacárido libre que porta un grupo hidroxilo libre que es susceptible a la formación de dicho enlace con, por ejemplo, un compuesto de las Fórmulas IA, IB, II, III, IV, como indica la flecha abierta por encima, no a los carbonos anoméricos implicados en el enlace (en lo sucesivo, un "enlace glicosídico") entre los sacáridos de los di, tri y polisacáridos, según se indican por la flecha discontinua. Esto se aplica al significado de "unido a un carbono anomérico", en referencia a los trisacáridos y polisacáridos. Por tanto, en cualquier aspecto de la divulgación del presente documento, cuando R^1 , R^2 , R^3 y/o R^4 es un monosacárido, disacárido, trisacárido y/o polisacárido, R^1 , R^2 , R^3 y/o R^4 pueden estar unidos mediante un enlace α -glicosídico o un enlace β -glicosídico. Además, el disacárido, trisacárido y/o polisacárido pueden ser sacáridos que incluyen un enlace α -glicosídico, un enlace β -glicosídico o (para trisacáridos y/o polisacáridos) mezclas de los mismos.

15

20

Opcionalmente, el monosacárido se selecciona entre azúcares de pentosa y azúcares de hexosa. Opcionalmente, el disacárido, el trisacárido y/o el polisacárido comprenden azúcares seleccionados entre azúcares de pentosa, azúcares

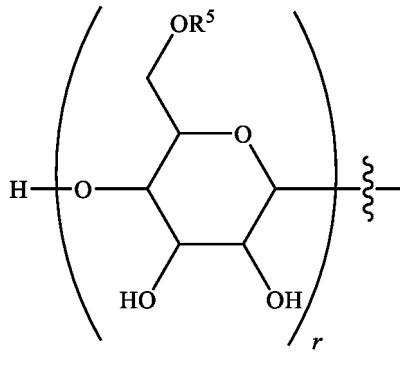
de hexosa o una mezcla de los mismos. Opcionalmente, R³ y R⁴ son monosacáridos diferentes. Opcionalmente, R³ y R⁴ son el mismo monosacárido.

5 Opcionalmente, el monosacárido, el disacárido, el trisacárido y/o el polisacárido comprenden un azúcar seleccionado entre alosa, altrosa, glucosa, manosa, gulosa, yodosa, galactosa, talosa o una mezcla de dos o más los mismos. Opcionalmente, el monosacárido, disacárido, trisacárido o polisacárido comprende un azúcar seleccionado entre azúcares de furanosa, azúcares de piranosa o una mezcla de los mismos.

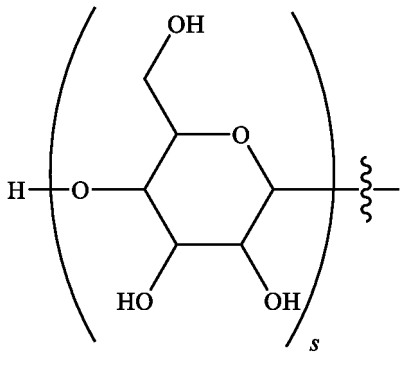
10 Por tanto, el monosacárido, disacárido, trisacárido o polisacárido puede comprender azúcares de pentosa, azúcares de hexosa, o (cuando R¹ y R² o R³ y R⁴ son monosacáridos diferentes y/o para uno cualquiera o más de disacárido, trisacárido o polisacárido) una mezcla de dos cualesquiera o más de los mismos. El monosacárido, disacárido, trisacárido o polisacárido de cualquier aspecto de la presente divulgación puede comprender alosa, altrosa, glucosa, manosa, gulosa, yodosa, galactosa, talosa, o (cuando R¹ y R² o R³ y R⁴ son monosacáridos diferentes y/o para uno cualquiera o más de disacárido, trisacárido o polisacárido) una mezcla de dos cualesquiera o más de los mismos.

15 Además, en cualquier aspecto de la divulgación del presente documento, el monosacárido, disacárido, trisacárido, o polisacárido puede comprender azúcares de furanosa, azúcares de piranosa, o (cuando R¹ y R² o R³ y R⁴ son monosacáridos diferentes y/o para uno cualquiera o más de disacárido, trisacárido o polisacárido) una mezcla de dos cualesquiera o más de los mismos. En cualquier aspecto de la divulgación del presente documento,

20 cada uno de R¹, R², R³ y R⁴ puede ser independientemente H o



25 donde R⁵ es independientemente en cada aparición H o



30 *r* es un número entero comprendido entre 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10, y *s* es 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10. En cualquier aspecto de la divulgación del presente documento, cada uno de R¹, R², R³, R⁴ y R⁵ puede incluir independientemente alosa, altrosa, glucosa, manosa, gulosa, yodosa, galactosa, talosa, o (cuando dos cualesquiera o más de R¹, R², R³, R⁴ y R⁵ son monosacáridos diferentes y/o para uno cualquiera o más de disacárido, trisacárido o polisacárido) una mezcla de dos cualesquiera o más de los mismos. En cualquier aspecto de la divulgación del presente documento, cuando R¹, R², R³, R⁴ y/o R⁵ es un monosacárido, disacárido, trisacárido y/o polisacárido como se ha indicado anteriormente, R¹, R², R³, R⁴ y/o R⁵ pueden estar unidos mediante un enlace α-glicosídico o un enlace β-glicosídico.

35 Además, el disacárido, trisacárido y/o polisacárido de R¹, R², R³, R⁴ y/o R⁵ indicado en las fórmulas estructurales anteriores pueden ser sacáridos que incluyen enlaces α-glicosídicos, enlaces β-glicosídicos o (para trisacáridos y/o polisacáridos) mezclas de dos o más de los mismos.

40

a. Composiciones que comprenden poliglucósidos de alquilo

Los poliglucósidos de alquilo son moléculas particularmente útiles que pueden incorporarse ventajosamente a numerosos agentes y procesos industriales. De hecho, los poliglucósidos de alquilo se utilizan, por ejemplo, como emulsionantes, emolientes y espesantes en cosméticos y alimentos, en formulaciones agrícolas, por ejemplo, en formulaciones plaguicidas para suministrar principios activos a un objetivo, por ejemplo, la superficie cerosa de las
5 hojas, como disolventes industriales, en las industrias del petróleo y el gas para mejorar la recuperación de petróleo, como plastificantes, como tensioactivos y detergentes y en la producción de tensioactivos y detergentes, etc.

Los tensioactivos de poliglucósidos de alquilo son especialmente apreciados porque presentan ventajas sobre otros tensioactivos en lo que respecta a las propiedades dermatológicas, la compatibilidad con productos convencionales, así como un perfil medioambiental favorable. Por tanto, se utilizan ampliamente en diversas aplicaciones domésticas e industriales, por ejemplo, en productos farmacéuticos, para la solubilización de fármacos hidrófobos en medios acuosos, como componentes de vehículos de autoensamblaje de emulsiones o tensioactivos para la administración oral y transdérmica de fármacos, como plastificantes en sistemas de suministro semisólidos, como agentes para mejorar la absorción y penetración de los fármacos, etc. Por tanto, los poliglucósidos de alquilo pueden incorporarse a los productos de cuidado personal como un ingrediente de base biológica que es, por ejemplo, menos irritante para la piel que otros tensioactivos y agentes solubilizantes con perfiles toxicológicos reducidos.
10

Por consiguiente, puede proporcionarse una composición de cuidado personal que comprende un compuesto como se divulga en el presente documento y un portador cosméticamente aceptable.
20

Los productos para el cuidado personal son conocidos en la técnica, véase, por ejemplo, *Surfactants in Personal Care Products and Decorative Cosmetics*, Tercera Edición, Linda D. Rhein, Mitchell Schlossman, Anthony O'Lenick, P. Somasundaran, eds. CRC Press (2006). Opcionalmente, el producto para el cuidado personal es una composición para el cuidado de la piel. Las composiciones para el cuidado de la piel son conocidas en la técnica véase, por ejemplo, *Cosmetic Formulation of Skin Care Products*, Zoe Diana Draelos, Lauren A. Thaman, eds. CRC Press (2005).
25

Opcionalmente, el portador cosméticamente aceptable en la composición de cuidado personal se selecciona entre el grupo que consiste en agua, emolientes, ácidos grasos, alcoholes grasos, espesantes y combinaciones de los mismos.

Opcionalmente, la composición para el cuidado personal comprende agua a una concentración comprendida entre aproximadamente un 40 por ciento en peso (% en peso) y aproximadamente un 96 % en peso.
30

Opcionalmente, la composición para el cuidado personal comprende un emoliente seleccionado entre el grupo que consiste en aceites de silicona, ésteres naturales o sintéticos, hidrocarburos, alcoholes, ácidos grasos y combinaciones de los mismos. Opcionalmente, los emolientes están presentes en una concentración comprendida entre aproximadamente el 0,1 % en peso y aproximadamente el 60 % en peso de la composición para el cuidado personal. Opcionalmente, los emolientes están presentes en una concentración de aproximadamente un 30 % en peso a aproximadamente un 50 % en peso.
35

En otro aspecto de la divulgación, la composición para el cuidado personal comprende aceites de silicona. Los aceites de silicona pueden dividirse en volátiles y no volátiles. El término "volátil", tal y como se utiliza en el presente documento, se refiere a aquellos materiales que tienen una presión de vapor medible a temperatura ambiente. Los aceites de silicona volátiles se seleccionan preferentemente entre polidimetilsiloxanos cíclicos (ciclometiconas) o polidimetilsiloxanos lineales que contienen 3, 4, 5, 6, 7, 8 o 9 átomos de silicio, preferentemente de 5 a 6 átomos de silicio. Los aceites de silicona no volátiles incluyen los polialquilsiloxanos, los polialquilarilsiloxanos y los copolímeros de poliéter siloxano. Los polialquilsiloxanos no volátiles útiles en el presente documento incluyen, por ejemplo, polidimetilsiloxanos con viscosidades de aproximadamente 5×10^{-6} m²/s a aproximadamente 0,1 m²/s a 25 °C, preferentemente de aproximadamente 1×10^{-5} m²/s a aproximadamente 4×10^{-4} m²/s a 25 °C. Otras clases de las siliconas no volátiles son los elastómeros de silicona emulsionantes y no emulsionantes, tal como crosopolímero de dimeticoninil dimeticona (disponible como Dow Corning 9040, General Electric SFE 839 y Shin-Etsu KSG-18). Las ceras de silicona, tales como Silwax WS-L (laurato de dimeticona copoliol), también pueden incluirse en cualquiera de las composiciones para el cuidado personal descritas en el presente documento.
40
45
50

En otro aspecto de la divulgación, la composición para el cuidado personal comprende emolientes de éster. En otro aspecto, el emoliente de éster es un éster de alquilo de ácidos grasos saturados que tiene de 10 a 24 átomos de carbono. Opcionalmente, el éster de alquilo es un miembro seleccionado entre el grupo que consiste en neopantenoato de behenilo, isononanoato de isononilo, miristato de isopropilo y estearato de octilo.
55

En otro aspecto de la divulgación, la composición para el cuidado personal comprende éter-ésteres (Tales como ésteres de ácidos grasos) de alcoholes grasos saturados etoxilados.
60

En otro aspecto de la divulgación, la composición para el cuidado personal comprende ésteres de alcoholes polihídricos, tales como los ésteres de mono y diácidos grasos de etilenglicol, ésteres de mono y diácidos grasos de dietilenglicol, ésteres de mono y diácidos grasos de polietilenglicol (200-6000), ésteres de mono y diácidos grasos de propilenglicol, monoestearato de polipropilenglicol 2000, monoestearato de propilenglicol etoxilado, ésteres de mono y diácidos grasos de glicerilo, ésteres poligrasos de poliglicerol, monoestearato de glicerilo etoxilado, monoestearato
65

de 1,3-butilenglicol, estearato de 1,3-butilenglicol, éster de ácidos grasos de polioxietilenglicol, ésteres de ácidos grasos de sorbitán y ésteres de ácidos grasos de polioxietilensorbitán son ésteres de alcoholes polihídricos satisfactorios. En otro aspecto de la divulgación, el éster de alcohol polihídrico se selecciona entre el grupo que consiste en pentaeritritol, ésteres de trimetilpropano y neopentilglicol de alcoholes C1-C30.

5 En otro aspecto de la divulgación, la composición para el cuidado personal comprende ésteres de cera, tales como cera de abeja, cera de esperma de ballena y cera de tribehenina.

10 En otro aspecto de la divulgación, la composición para el cuidado personal comprende ésteres de azúcar de ácidos grasos, tales como, por ejemplo, polibehenato de sacarosa y polialgodonato de sacarosa.

15 En algunos aspectos de la divulgación, la composición para el cuidado personal comprende emolientes de ésteres naturales. Los emolientes de ésteres naturales se basan principalmente en mono, di y triglicéridos. Entre los ejemplos representativos figuran aceite de girasol, aceite de coco, aceite de algodón, aceite de borraja, aceite de semillas de borraja, aceite de onagra, aceites de ricino y de ricino hidrogenado, aceite de salvado de arroz, aceite de soja, aceite de oliva, aceite de cártamo, manteca de karité, aceite de jojoba y combinaciones de dos o más de los mismos. Entre los emolientes de origen animal figuran, por ejemplo, aceite de lanolina y derivados de la lanolina. Opcionalmente, la cantidad del éster natural está presente en una concentración dentro del intervalo comprendido de aproximadamente un 0,1 % en peso a aproximadamente un 20 % en peso de la composición para el cuidado personal.

20 En algunos aspectos de la divulgación, la composición para el cuidado personal comprende hidrocarburos. Los hidrocarburos que son portadores cosméticamente aceptables adecuados incluyen, por ejemplo, vaselina, aceite mineral, n-alcanos C8-C30, n-alquenos C8-C30, isoparafinas C11-C13, polibutenos y especialmente, isohexadecano (disponible comercialmente como Permethyl 101A de Presperse Inc.).

25 En algunos aspectos ilustrativos de la divulgación, la composición para el cuidado personal comprende ácidos grasos. En general, se proporcionan ácidos grasos que tienen de 6 a 30 átomos de carbono como portadores cosméticamente aceptables. Opcionalmente, se proporcionan ácidos grasos que tienen de 10 a 30 átomos de carbono como portadores cosméticamente aceptables. Opcionalmente, se proporcionan ácidos grasos que tienen de 8 a 24 átomos de carbono como portadores cosméticamente aceptables. Opcionalmente, se proporcionan ácidos grasos que tienen de 6 a 24 átomos de carbono como portadores cosméticamente aceptables.

30 Algunos ácidos grasos de 1-30 carbonos ilustrativos incluyen los ácidos pelargónico, láurico, mirístico, palmítico, esteárico, isoesteárico, oleico, linoleico, linoléico, hidroxiesteárico y behénico, y mezclas de dos o más de los mismos. Los alcoholes grasos que tienen de 10 a 30 átomos de carbono son otra categoría útil de portador cosméticamente aceptable. Son ejemplos de esta categoría el alcohol estearílico, el alcohol laurílico, el alcohol mirístico, el alcohol oleílico, el alcohol cetílico y las mezclas de dos o más de los mismos.

35 En algunos aspectos de la divulgación, la composición para el cuidado personal comprende espesantes. Entre los espesantes ilustrativos figuran los acrilatos reticulados (por ejemplo, Carbopol 982®), los acrilatos modificados de manera hidrófoba (por ejemplo, Carbopol 1382®), las poli(acrilamidas (por ejemplo, Sepigel 305®), los polímeros y copolímeros de ácido acrililmetilpropano sulfónico/sal (por ejemplo, Aristoflex HMB® y AVC®), los derivados celulósicos, las gomas naturales, y combinaciones de dos o más de los mismos. Entre los derivados celulósicos útiles figuran la carmelosa sódica, la hipromelosa, la hidroxipropilcelulosa, la hidroxietilcelulosa, la etilcelulosa, la hidroximetilcelulosa y combinaciones de dos o más las mismas. Las gomas naturales incluyen, pero sin limitación, goma guar, xantano, sclerotium, carragenano, pectina y combinaciones de dos cualesquiera o más de las mismas. También pueden usarse como espesantes compuestos inorgánicos, especialmente arcillas, como las bentonitas y las hectoritas, sílices pirógenas, talco, carbonato cálcico y silicatos como el silicato de aluminio y magnesio (Veegum®), así como combinaciones de dos o más de estos compuestos orgánicos. Las combinaciones de dos o más espesantes cualesquiera también son útiles en las composiciones para el cuidado personal de la presente tecnología. Las cantidades de espesante pueden oscilar entre aproximadamente un 0,0001 % en peso y aproximadamente un 10 % en peso, preferentemente, de aproximadamente un 0,001 % en peso a aproximadamente un 1 % en peso y de manera óptima, pueden ser de aproximadamente un 0,01 % en peso a aproximadamente un 0,5 % en peso de la composición para el cuidado personal.

40 En algunos aspectos de la divulgación, la composición para el cuidado personal comprende humectantes. Opcionalmente, se emplean humectantes de tipo alcohol polihídrico como portadores cosméticamente aceptables. Los alcoholes polihídricos ilustrativos incluyen, por ejemplo, glicerol, polialquilenglicoles (más preferentemente polialquilenglicoles y sus derivados, incluido el propilenglicol, dipropilenglicol, polipropilenglicol, polietilenglicol y derivados de los mismos), sorbitol, hidroxipropil sorbitol, hexilenglicol, 1,3-butilenglicol, isopreno glicol, 1,2,6-hexanotriol, glicerol etoxilado, glicerol propoxilado y mezclas de los mismos. Opcionalmente, la cantidad de humectante está presente en una concentración de aproximadamente un 0,5 % en peso a aproximadamente un 50 % peso de la composición para el cuidado personal. Opcionalmente, la cantidad de humectante presente en la composición para el cuidado personal es de aproximadamente un 0,5 % en peso a aproximadamente un 50 % en peso. Opcionalmente, cuando se incluye un humectante, se incluye en una cantidad entre aproximadamente un 1 % en peso y un 15 % en peso de la composición para el cuidado personal.

En algunos aspectos de la divulgación, se incluyen hidratantes para la piel como portador cosméticamente aceptable. Por tanto, opcionalmente, se incluyen ácido hialurónico y/o su precursor, N-acetil glucosamina, como portador cosméticamente aceptable. Opcionalmente, la N-acetil glucosamina procede de cartílago de tiburón o de setas shiitake y se encuentran disponibles comercialmente de Maypro Industries, Inc (Nueva York). Opcionalmente, los hidratantes para la piel incluidos como portador cosméticamente aceptable incluyen sales de hidroxipropil tri(alquil C1-C3)amonio. Opcionalmente, las sales de hidroxipropil tri(alquil C1-C3)amonio se obtienen mediante procedimientos sintéticos, por ejemplo, a partir de la hidrólisis de sales de clorhidroxipropil tri(alquil C1-C3)amonio. Opcionalmente, los agentes hidratantes, especialmente cuando se utilizan junto con las sales de amonio antes mencionadas, incluyen, por ejemplo, ureas sustituidas, tales como hidroximetil urea, hidroxietil urea, hidroxipropil urea; bis(hidroximetil) urea; bis(hidroxietil) urea; bis(hidroxipropil) urea; N,N'-dihidroximetil urea; N,N'-di-hidroxietil urea; N,N'-dihidroxipropil urea; N,N,N'-trihidroxietil urea; tetra(hidroximetil) urea; tetra(hidroxietil) urea; tetra(hidroxipropil) urea; N-metil-N'-hidroxietil urea; N-etil-N'-hidroxietil urea; N-hidroxipropil-N'-hidroxietil urea, N,N'-dimetil-N-hidroxietil urea.

En otro aspecto de la divulgación, la composición para el cuidado personal tiene un pH de entre aproximadamente 4 a aproximadamente 8. Opcionalmente, el pH de la composición para el cuidado personal es de aproximadamente 4, aproximadamente 4,5, aproximadamente 5, aproximadamente 5,5, aproximadamente 6, aproximadamente 6,5, aproximadamente 7, aproximadamente 7,5, aproximadamente 8 o cualquier intervalo que incluya y esté entre dos cualesquiera de estos valores. Opcionalmente, el pH de la composición para el cuidado personal es de entre aproximadamente 5 a aproximadamente 7. Opcionalmente, el pH de la composición para el cuidado personal es de entre aproximadamente 5 a aproximadamente 6.

En otro aspecto de la divulgación, la composición para el cuidado personal comprende un filtro solar inorgánico. Opcionalmente, la cantidad de filtro solar inorgánico está presente a una concentración de aproximadamente un 0,1 % en peso a aproximadamente un 10 % en peso de la composición para el cuidado personal. Los filtros solares inorgánicos se conocen bien en la técnica e incluyen, pero sin limitación, óxido de cinc, óxido de hierro, sílice (por ejemplo, sílice pirógena) y dióxido de titanio.

En algunos aspectos de la divulgación, la composición para el cuidado personal comprende un ingrediente de beneficio cosmético. Algunos ingredientes de beneficio cosméticos incluyen, pero sin limitación, ingredientes aclaradores de la piel, retinoides, extractos de hierbas, agentes antifúngicos, resveratrol, ácido alfa-lipoico, ácido elágico, kinetina, retinoxitrimetilsilano, ceramidas, pseudoceramidas, colorantes, opacificantes, abrasivos y combinaciones de los mismos.

35 **ii. Derivados etoxilados**

En aspectos de la divulgación, los restos de hidroxilo del 5-dodeceno-1,3-diol están disponibles para la etoxilación con el fin de preparar nuevos etoxilatos de alcohol, etoxisulfatos, propoxilatos y butoxilatos, poliglicoléteres de alcoholes grasos, etc. Los etoxilatos de alcohol son conocidos en la técnica (véase, por ejemplo, la Patente de los Estados Unidos 4.223.163; Surfactants. En Elvers, Barbara, *et al.* Ullmann's Encyclopedia of Industrial Chemistry. Weinheim, GER: Wiley-VCH).

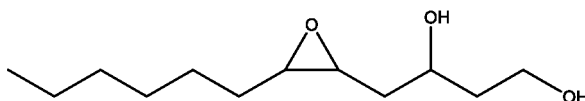
Los etoxilatos de alcoholes grasos fueron los primeros tensioactivos no iónicos fabricados a escala técnica. Se utilizan ampliamente en productos cosméticos y otros productos comerciales como, por ejemplo, detergentes, limpiadores, etc.

3. Poliuretanos

En algunos aspectos de la divulgación, los grupos funcionales hidroxilo del 5-dodeceno-1,3-diol se utilizan para preparar poliuretanos.

El doble enlace del 5-dodeceno-1,3-diol sirve como sitio de epoxidación, como se muestra, por ejemplo, en la Fórmula VII.

(VII)



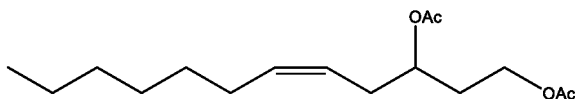
Como se sabe en la técnica, la química de epoxidación estándar implica calor entre 30 °C-80 °C utilizando peróxido de hidrógeno y un catalizador de la clase de catalizadores de Jacobsen o un catalizador de zeolita TS-1.

Opcionalmente, se impide que los grupos alcohol del 5-dodeceno-1,3-diol reaccionen entre sí en el anillo de epoxi

mediante química de grupos protectores, tales como grupos acetilo, como se conoce en la técnica (véase, por ejemplo, Practical Synthetic Organic Chemistry, Stephane Caron ed. (2011) anteriormente citado; Organic Chemistry, 9.^a edición, Carey y Giuliano (2013) anteriormente citado) y como se muestra, por ejemplo, en la Fórmula VIII.

(VIII)

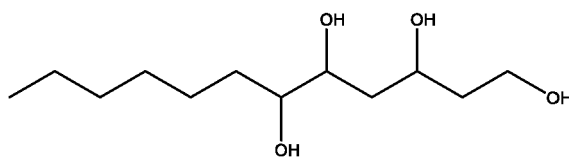
5



Opcionalmente, utilizando métodos conocidos en la técnica, se utiliza agua para abrir el anillo de epoxi del 5-dodeceno-1,3-diol derivatizado, dando lugar de este modo a un tetraol, como se muestra, por ejemplo, en la Fórmula IX.

(IX)

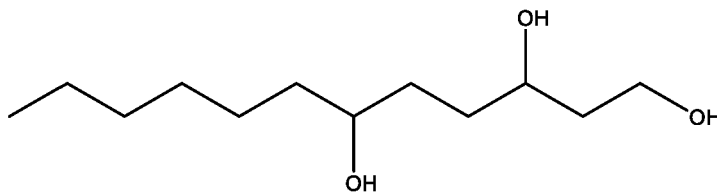
10



Opcionalmente, utilizando métodos conocidos en la técnica, se utiliza un reactivo de hidrógeno para abrir el anillo de epoxi, lo que da lugar a un triol, como se muestra, por ejemplo, en la Fórmula X.

(X)

15

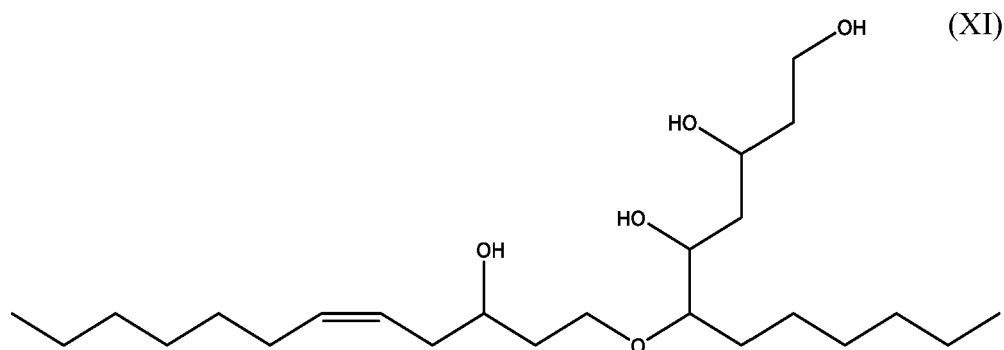


Opcionalmente, se prefiere el uso de una apertura de anillo selectiva con hidrógeno en el dodecano-1,3,6-triol. La química de epóxidos es muy extensa y se utiliza ampliamente y pueden hacerse reaccionar otros dioles, alcoholes, y moléculas funcionalizadas en este lugar (Y. Li *et al.*, Bio-based Polyols and Polyurethanes, Springer Briefs n Green Chemistry for Sustainability, DOI 10.1007/978-3-319-21539-6_2).

20

Opcionalmente, utilizando una reacción de un solo paso "en un solo recipiente" como se conoce en la técnica (véase, por ejemplo, Monteavaro LL, *et al.* J Am. Oil Chem. Soc. 82:365-371, 2005) en el 5-dodeceno-1,3-diol para abrir en anillo en el grupo epoxi, dando lugar a una estructura como la mostrada, por ejemplo, en la Fórmula XI.

25



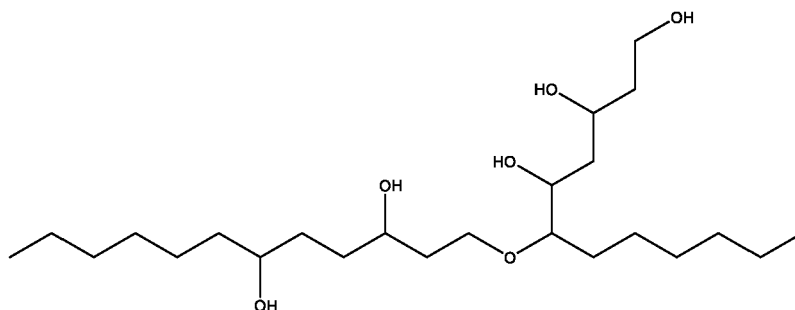
(XI)

30

El uso de grupos alcohol en el 5-dodeceno-1,3-diol para abrir en anillo en el grupo epoxi proporciona polioles ramificados que tienen mayor viscosidad que el 5-dodeceno-1,3-diol original. Los polioles de alta viscosidad son útiles en aplicaciones como, por ejemplo, exploración y recuperación de petróleo, pinturas y recubrimientos, y el cuidado personal.

Opcionalmente, haciendo reaccionar el dodecano-1,3,6-triol de Fórmula X con el epóxido de Fórmula VII se obtienen polioles ramificados de Fórmula XII.

(XII)



5 Opcionalmente, los polioles producidos a partir de 5-dodeceno-1,3-diol se derivatizan aún más, por ejemplo mediante copolimerización con óxido de etileno, proporcionando así polioles de poliéter. Los polioles de poliéter resultantes pueden utilizarse tal cual en diversas aplicaciones, por ejemplo, como componentes básicos de los poliuretanos.

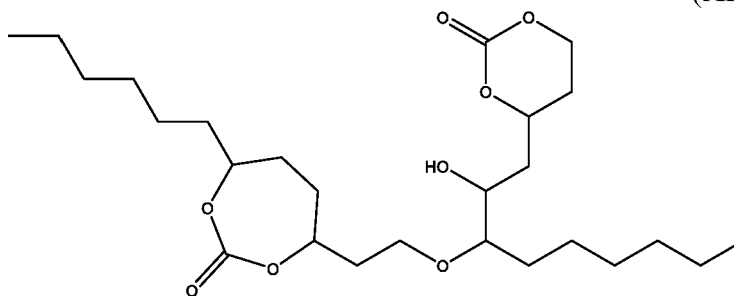
10 Opcionalmente, un 5-dodeceno-1,3-diol, triol o tetraol asociado según se divulga en el presente documento, o polioles asociados ramificados o de otro tipo producidos utilizando 5-dodeceno-1,3-diol según se divulga en el presente documento, pueden proceder en químicas estándar con compuestos de isocianato para formar poliuretanos. Estas reacciones pueden promoverse mediante luz ultravioleta o mediante catalizadores, tales como, por ejemplo, dilaurato de dibutilestano u octanoato de bismuto, mediante métodos conocidos en la técnica (véase, por ejemplo, Y. Li *et al.*, Bio-based Polyols and Polyurethanes, Springer Briefs n Green Chemistry for Sustainability, DOI 10.1007/978-3-319-21539-6_2). Pueden utilizarse muchos isocianatos diferentes, desde lineales hasta aromáticos; y las técnicas de preparación del polímero pueden pasar o no por una fase de prepolímero, por ejemplo preparando el diol, el triol o los polioles con grupos isocianato (véase, por ejemplo, la Patente de los Estados Unidos 4.532.316).

20 Opcionalmente, los carbamatos se utilizan como productos intermedios para la síntesis de isocianatos, así como para conversiones directas con dioles para preparar poliuretanos sin isocianato (NIPU; véase, por ejemplo, Maisonneuve, L. *et al.* (2015) Chem. Rev. 115:12407-12439). Los poliuretanos sin isocianato son particularmente útiles para el mundo porque permiten obtener las prestaciones y propiedades de los poliuretanos, que se utilizan en aplicaciones diversas, desde los materiales de construcción hasta los productos sanitarios, para su producción sin emplear los isocianatos cancerígenos. Esto permite condiciones de trabajo más seguras para los productores, los usuarios comerciales e incluso los consumidores habituales que pueden quedar expuestos cuando se utilizan productos de poliuretano, tales como recubrimientos y adhesivos. Por consiguiente, el uso de 5-dodeceno-1,3-diol en la preparación de NIPU permite vías de nuevas estructuras de carbonato con reactividad mejorada frente a los 1,2-dioles (1,3-diol a anillo de 6 miembros frente a 1,2-diol a anillo de 5 miembros), combinado con la flexibilidad de reticulación o reordenamiento proporcionada por el doble enlace, para proporcionar nuevos compuestos de poliuretano sin isocianato.

30 Para preparar los NIPU, el 5-dodeceno-1,3-diol puede utilizarse como un diol o convertirse en un poliol, como se ha analizado anteriormente, y utilizarse en reacciones con una gran variedad de carbamatos (véase, por ejemplo, Rokocki, G, *et al.* Polym. Adv. Technol. 26, 707-761, 2015). La disposición del 1,3-diol en el 5-dodeceno-1,3-diol tiene la ventaja sobre los 1,2-dioles de que hay menos impedimentos estéricos por los centros de reacción del alcohol.

35 Los hidroxilos del 5-dodeceno-1,3-diol pueden reaccionar con carbonato de dimetilo o dióxido de carbono para preparar un anillo de carbonato cíclico de 6 miembros que posteriormente se hace reaccionar con una amina primaria para obtener nuevos poliuretanos "sin isocianato" (NIPU). El carbonato es útil para la reacción posterior a NIPU si tiene dos extremos, es decir, si en primer lugar reacciona consigo mismo en una reacción de reticulación o metátesis, proporcionando dos extremos con los que continuar una cadena de polímero; esto puede hacerse antes o después de que se haya formado la estructura de carbonato. Por tanto, el poliol ramificado en la Fórmula XII también puede convertirse en un bloque de construcción de polímero de 2-carbonato, por ejemplo, la Fórmula XIII.

(XIII)



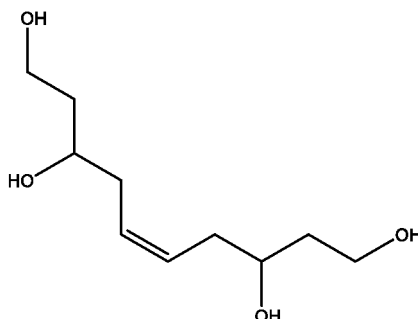
5 Entre los catalizadores ilustrativos que pueden utilizarse para crear derivados de carbonato a partir de 5-dodeceno-1,3-diol o un tetraol producido a partir de 5-dodeceno-1,3-diol, figuran, por ejemplo, 1,5,7-triazabicyclo[4.4.0]dec-5-eno con carbonato de dimetilo (Mutlu et al, Green Chem., 2012); diversos catalizadores de carbeno de imidazolio o tiazolio en presencia de carbonato de cesio, dibromometano y CO₂ a presión atmosférica (Bobbink et al, Chem. Commun., 2016); y CeO₂ con 2-cianopiridina en presencia de CO₂ (Honda et al, ACS Catal., 2014).

10 Un carbonato cíclico de 6 miembros a partir de un resto de 1,3-diol, tal como los producidos a partir de 5-dodeceno-1,3-diol, tiene una reactividad 30x superior en comparación con un carbonato cíclico de 5 miembros procedente de un resto de 1,2-diol y por tanto, se prefiere su uso (Maisonneuve et al, Chem. Rev., 2015, anteriormente citado).

15 Opcionalmente, la autometátesis para formar estructuras con "doble extremo" emplea un catalizador de metátesis conocido en la técnica, por ejemplo, un catalizador de Grubbs de primera o segunda generación, siendo un ejemplo específico el bis(triciclohexilfosfina)dicloro rutenio(II) bencilideno, [(PCy₃)₂Cl₂]Ru=CHPh (véase, por ejemplo, la Solicitud Internacional N.º PCT/US95/09655).

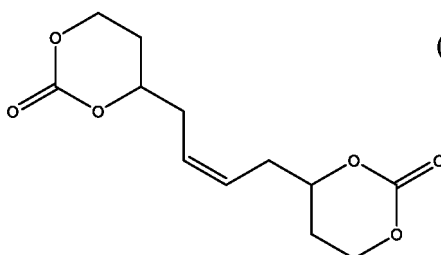
20 Una reacción de metátesis se realiza al vacío para extraer el producto secundario de olefina interna. Opcionalmente, la reacción de metátesis se realiza antes de formar el carbonato, es decir, de diol a tetraol, véase la Fórmula XIV. La Fórmula XIV, como un polioli, tiene aplicaciones como las analizadas anteriormente.

(XIV)



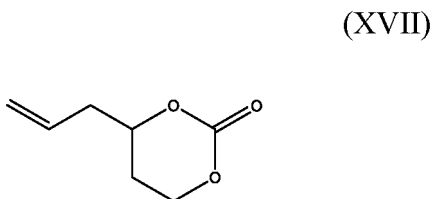
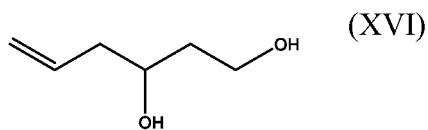
25 Como alternativa, el carbonato puede producirse en primer lugar a partir del diol, y posteriormente se autometatetiza formando el carbonato con doble extremo. Es decir, la molécula de carbonato cíclico de 6 miembros producida a partir de 5-dodeceno-1,3-diol se autometatetiza a continuación, formando una molécula con dos carbonatos cíclicos de 6 miembros, proporcionando de este modo una molécula de Fórmula XV. La reacción de metátesis puede dar lugar a una mezcla de dobles enlaces *cis* y *trans*.

(XV)



30

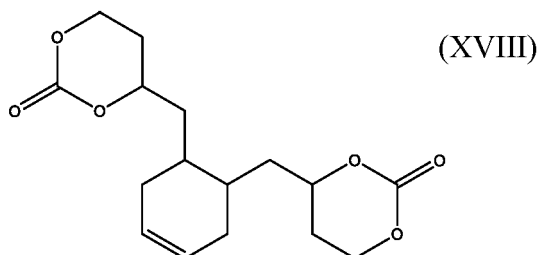
Opcionalmente, el 5-dodeceno-1,3-diol o el carbonato cíclico de 6 miembros relacionado, se hace reaccionar en primer lugar en una metátesis de etileno, formándose los homólogos de alqueno terminales, mostrados a continuación.



- 5 Posteriormente, una autometátesis de Fórmula XVI y Fórmula XVII, respectivamente, proporciona compuestos con doble extremo de las Fórmulas XIV y XV, respectivamente.

Pueden realizarse reacciones adicionales de Fórmula XV a lo largo del doble enlace para añadir rigidez, explorar el aumento de la temperatura de transición vítrea (T_g) de los polímeros posteriores o añadir grupos colgantes.

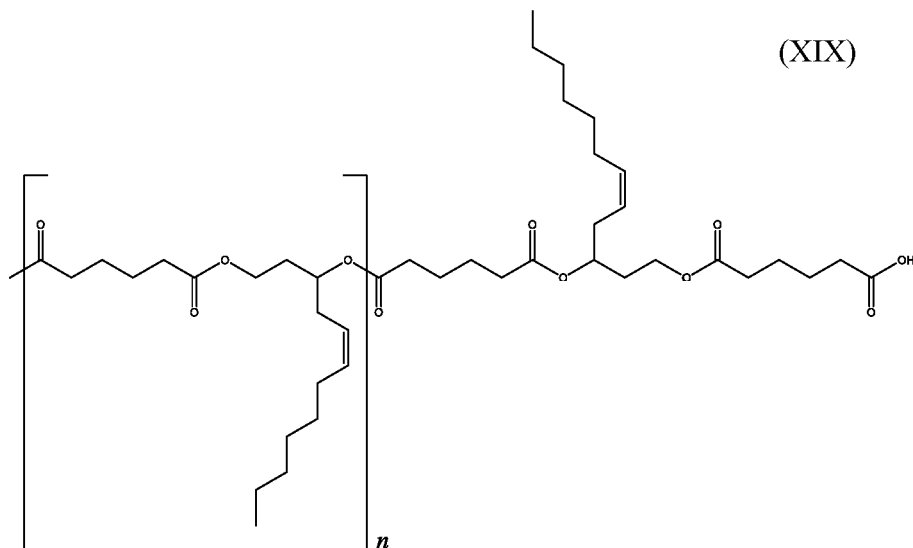
- 10 Opcionalmente, al hacer reaccionar la Fórmula XV en una reacción de Diels-Alder estándar con butadieno y un ácido Lewis, se obtiene la Fórmula XVIII.



15 4. Poliésteres

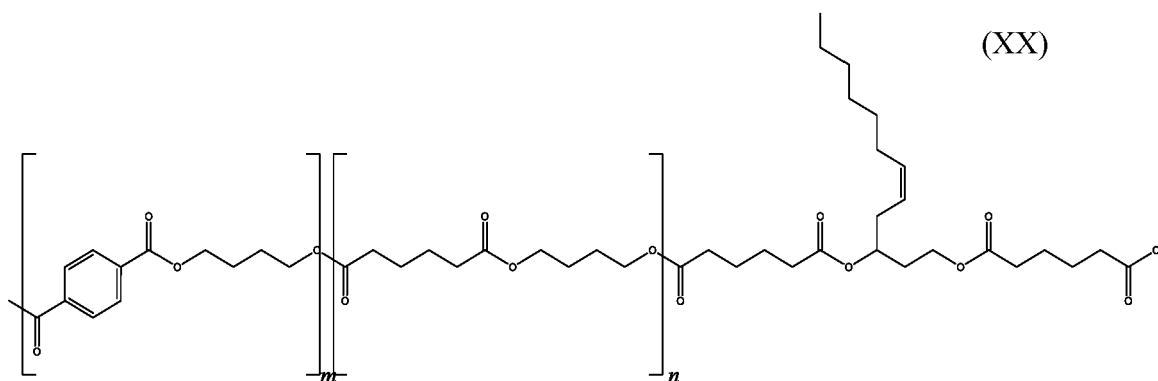
Como se ha señalado anteriormente, la estructura del 1,3-diol tiene menor impedancia estérica que, por ejemplo, un 1,2-diol de longitud de cadena análoga, contribuyendo a la formación de polímeros.

- 20 Las químicas para formar poliésteres se han estudiado durante más de 100 años y son bien conocidas en la técnica. Algunos ejemplos de químicas incluyen, pero sin limitación, reacciones catalizadas por calor y ácido; policondensación catalizada por enzimas lipasas; el uso de triflato de escandio como catalizadores, etc. (véase, por ejemplo, Diaz, A. *et al.*, *Macromolecules* 2005, 38, 1048-1050).
- 25 En un aspecto de la divulgación, el 5-dodeceno-1,3-diol se hace reaccionar con diácidos como, por ejemplo, ácido adípico para formar poliésteres "tupidos", tales como, por ejemplo, la molécula mostrada a continuación como Fórmula XIX, donde n es un número entero entre 1-1000.



El carácter "tupido" de la estructura de poliéster, en comparación con, por ejemplo, un poliéster producido con alfaomega dioles (1,2-dioles), tendrá menos cristalinidad y un mejor rendimiento en la formación de micelas en tensioactivos, además de prestar hidrofobia en otras aplicaciones de polímeros.

5 La estructura del 5-dodeceno-1,3-diol funciona para influir en la cristalinidad, por ejemplo, promoviendo una menor cristalinidad y temperatura de transición vítrea (T_g); interacciones entre fases poliméricas; propiedades de extrusión; y solubilidad e interacciones de superficie con el agua, los disolventes y formulaciones complejas. Por tanto, opcionalmente, el 5-dodeceno-1,3-diol se utiliza como aditivo para aumentar la hidrofobia y proporcionar un efecto plastificante. Por tanto, opcionalmente, el 5-dodeceno-1,3-diol se utiliza a una concentración de aproximadamente un 0,001 % a aproximadamente un 45 % de diol o especies de polioles, para afectar a la estructura de poliésteres conocidos. Por tanto, opcionalmente, se incorpora 5-dodeceno-1,3-diol al polibutirato, un copoliéster de ácido adípico, 1,4-butanodiol y tereftalato de dimetilo, en menor porcentaje que los monómeros principales, para proporcionar una molécula como, por ejemplo, la que se muestra a continuación como Fórmula XX, donde m y n son cada uno independientemente números enteros entre 1-1000.



II. Preparación de (Z)-5-dodeceno-1,3-diol

a. Vías generales de síntesis biológica

El 5-dodeceno-1,3-diol puede prepararse mediante cualquier método conocido en la técnica. Como ya se ha comentado, los alcoholes grasos insaturados son difíciles de producir a partir del petróleo. En cambio, los alcoholes grasos insaturados se produce normalmente mediante el procesamiento de fuentes distintas del petróleo, tales como grasas y aceites de origen vegetal y animal (véase, por ejemplo, E. F. Hill, *et al.* (1954) *Ind. Eng. Chem.*, 46 (9): 1917-1921). Dichos procesos son laboriosos, pueden ser contaminantes y normalmente producen tan solo una variedad limitada de productos de alcohol graso insaturado.

Sin embargo, afortunadamente, existen métodos biológicos para la producción directa de 5-dodeceno-1,3-diol. Por tanto, opcionalmente, el 5-dodeceno-1,3-diol se produce utilizando métodos biológicos, como se divulga, por ejemplo, en el documento WO 2016/011430 A1 y como se divulga en detalle en el Ejemplo 1 más adelante en el presente documento.

Brevemente, la preparación del 5-dodeceno-1,3-diol puede llevarse a cabo en células hospedadoras recombinantes, por ejemplo, células bacterianas modificadas por ingeniería genética para producir 1,3-dioles utilizando ácidos nucleicos y sus polipéptidos correspondientes con función enzimática, para modificar las vías enzimáticas para la producción *in vivo* de compuestos deseables, tales como, por ejemplo, 5-dodeceno-1,3-diol. Los polipéptidos enzimáticos se identifican en el presente documento mediante los números de referencia de enzimas (Números EC).

El documento WO 2016/011430 A1 divulga vías enzimáticas diseñadas para producir 1,3-dioles. Una vía ilustrativa para la producción de 5-dodeceno-1,3-diol utiliza una proteína portadora de 3'-hidroxi acilo (ACP) que porta un intermedio de acilo (por ejemplo, acil-ACP o un 3-hidroxi-acil-ACP), que se convierte en un 1,3-diol mediante un 3'-hidroxi ácido graso (3'-OH FA) y un 3'-hidroxi aldehído graso (3'-OH aldehído ácido) como productos intermedios. Sin desear quedar ligados a teoría alguna, se cree que una fuente de carbono simple, como la glucosa, se convierte en primer lugar en un 3'-hidroxi acil-ACP por el organismo microbiano (por ejemplo, *Escherichia*, *Bacillus*, *Lactobacillus*, etc). Por tanto, el acil-ACP o 3'-hidroxi acil-ACP que inicia la vía enzimática modificada se produce opcionalmente por la vía nativa del organismo microbiano. Opcionalmente, una enzima con actividad tioesterasa (TE) (E.C. 3.1.2.- o E.C. 3.1. 2.14 o E.C. 3.1.1.5) convierte el 3'-hidroxi acil-ACP en un producto intermedio, tal como el 3'-OH FA. El producto intermedio de 3'-OH FA se convierte a continuación en otro producto intermedio, tal como 3'-OH aldehído, mediante una enzima que tiene actividad de ácido carboxílico reductasa (CAR) (E.C. 1.2.99.6). A continuación, una enzima con actividad alcohol deshidrogenasa (ADH) o aldehído reductasa (AR) (E.C. 1.1.1.1 o E.C. 1.1.1.2) convierte el 3'-OH aldehído en un 1,3-diol.

Opcionalmente, el 3'-hidroxi acil-ACP se convierte en un intermediario como el 3'-OH aldehído graso mediante una enzima que tiene actividad acil-ACP reductasa (AAR, E.C. 1.2.1.42). La producción de alcoholes grasos y/o aldehídos grasos por AAR puede potenciarse mediante la expresión heteróloga de un gen denominado *accABCD* que codifica una acetil-CoA carboxilasa. A continuación, una enzima con actividad alcohol deshidrogenasa (ADH) o aldehído reductasa (AR) (E.C. 1.1.1.1 o E.C. 1.1.1.2) puede convertir el 3'-OH aldehído en un diol graso como un 1,3-diol. Por tanto, la presente divulgación proporciona microorganismos recombinantes que pueden producir de manera eficiente y selectiva 1,3-dioles grasos, por ejemplo, 5-dodeceno-1,3-diol, *in vivo*. Cabe señalar que la mayoría de las células producen de forma nativa enzimas capaces de reducir los aldehídos, ya que pueden ser citotóxicos. Por consiguiente, la expresión heteróloga de AR y ADH puede no ser necesaria para la producción de alcoholes grasos y dioles, pero pueden mejorar la eficacia con la que se producen los dioles grasos.

Por tanto, mediante los métodos descritos en el presente documento se producen 1,3-dioles grasos saturados e insaturados. Algunos 1,3-dioles grasos ilustrativos son, por ejemplo, 1,3-dioles grasos C₅ (por ejemplo, 1,3-pentanodiol); 1,3-dioles grasos C₆ (por ejemplo, 1,3-hexanodiol); 1,3-dioles grasos C₇ (por ejemplo, 1,3-heptanodiol); 1,3-dioles grasos C₈ (por ejemplo, 1,3-octanodiol); 1,3-dioles grasos C₉ (por ejemplo, 1,3-nonanodiol); 1,3-dioles grasos C₁₀ (por ejemplo, 1,3-decanodiol); 1,3-dioles grasos C₁₁ (por ejemplo, 1,3-undecanodiol); 1,3-dioles grasos C₁₂ (por ejemplo, 1,3-dodecanodiol, 5-dodeceno-1,3-diol); 1,3-dioles grasos C₁₃ (por ejemplo, 1,3-tridecanodiol); 1,3-dioles grasos C₁₄ (por ejemplo, 1,3-tetradecanodiol, 7-tetradeceno-1,3-diol); 1,3-dioles grasos C₁₅ (por ejemplo, 1,3-pentadecanodiol); 1,3-dioles grasos C₁₆ (por ejemplo, 1,3-hexadecanodiol, 9-hexadeceno-1,3-diol); 1,3-dioles grasos C₁₇ (por ejemplo, 1,3-heptadecanodiol); 1,3-dioles grasos C₁₈ (por ejemplo, 1,3-octadecanodiol, 11-octadeceno-1,3-diol); 1,3-dioles grasos C₁₉ (por ejemplo, 1,3-nonadecanodiol); y similares. Aunque en el presente documento se divulgan 1,3-dioles grasos de cadena generalmente par, también se encuentran 1,3-dioles grasos de cadena impar, tales como los que tienen 7-21 carbonos y más preferentemente, los de 5-19 carbonos.

En general, opcionalmente, los 1,3-dioles insaturados producidos utilizando microbios como se ha divulgado anteriormente en el presente documento portan el doble enlace en configuración (Z). Sin embargo, como se analizará más adelante en el presente documento, se dispone de métodos para reorganizar el doble enlace (Z) de un 1,3-diol graso insaturado, por ejemplo, el doble enlace del (Z)-5-dodeceno-1,3-diol, de forma que el doble enlace se produzca en configuración (E).

Para más información sobre la síntesis biológica de los 1,3-dioles grasos, el experto en la materia puede consultar, por ejemplo, los Ejemplos 1-3 más adelante en el presente documento y/o la Publicación de Solicitud de Patente Internacional WO 2016/011430 A1.

b. Quiralidad del 5-dodeceno-1,3-diol

La funcionalidad 3-hidroxi de los 1,3-dioles grasos divulgados en el presente documento, por ejemplo, 5-dodeceno-1,3-diol, forma un estereocentro en C-3, lo que proporciona un punto de quiralidad a la molécula. Como se ha indicado anteriormente, la quiralidad puede ser un atributo molecular útil a la hora de definir aplicaciones moleculares, entre las que se incluyen, por ejemplo, rendimiento del polímero, bioactividad, potencia farmacéutica y similares.

El estereoisómero de un 1,3-diol graso que se produce mediante un microorganismo depende de la selectividad de la vía de biosíntesis del ácido graso (FAS) a partir del cual se produce. Al manipular las enzimas FAS responsables de la síntesis de un 1,3-diol graso, por ejemplo, 5-dodeceno-1,3-diol, puede controlarse la quiralidad del 1,3-diol graso resultante.

Por ejemplo, el FAS nativo de *E. coli* puede aprovecharse para producir el enantiómero (R) de un mono-1,3-diol graso insaturado, por ejemplo, 5-dodeceno-1,3-diol. En este aspecto de la divulgación, el centro quiral del 1,3-diol graso insaturado se crea por medio de la actividad de una 3-cetoacil-ACP reductasa, una enzima codificada por el gen *FabG* en *E. coli*. La actividad 3-cetoacil-ACP reductasa produce (R)-3-hidroxi acil ACP que puede entonces entrar en las vías enzimáticas modificadas por ingeniería genética comentadas anteriormente en la Sección II a.

Opcionalmente, se aprovecha la vía de beta-oxidación para producir el enantiómero (S) de un 1,3-diol graso insaturado, por ejemplo, 5-dodeceno-1,3-diol. En este aspecto de la divulgación, el enantiómero (S) del 1,3-diol graso insaturado se prepara provocando una acumulación de (S)-3-hidroxi-acil CoA, que es un producto intermedio en la degradación de los ácidos grasos a través de la vía de la beta-oxidación. El exceso de (S)-3-hidroxi-acil CoA se convierte entonces en el enantiómero (S) del 1,3-diol graso insaturado mediante la acción de polipéptidos formadores de alcoholes grasos.

Por consiguiente, en un aspecto de la divulgación, para preparar el enantiómero (S) de un 1,3-diol graso insaturado, por ejemplo, 5-dodeceno-1,3-diol, los ácidos grasos libres disponibles se convierten en primer lugar en acil-CoA por la acil-CoA sintasa, una reacción catalizada por *FadD* en *E. coli* (y homólogos en otros microorganismos). Las acil-CoA resultantes se oxidan a continuación en trans-2-enoil-CoA por medio de la acil-CoA deshidrogenasa, una reacción catalizada por *FadE* en *E. coli* (y homólogos en otros microorganismos). La trans-2-enoil-CoA resultante se hidrata en (S)-3-hidroxi-acil-CoA por la 2-trans-enoil-CoA hidratasa/(S)-3-hidroxi-acil-CoA deshidratasa, una reacción catalizada

por FadB en *E. coli* (y homólogos en otros microorganismos).

En la vía de beta-oxidación natural, la (S)-3-hidroxi-acil-CoA se oxida en 3-ceto-acil-CoA por la 3-ceto-acil-CoA deshidrogenasa, una reacción también catalizada por FadB en *E. coli* (y homólogos en otros microorganismos). La 3-cetoacil-CoA resultante se tioliza en acil-CoA y acetil-CoA por la 3-cetoacil-CoA tiolasa, una reacción catalizada por FadA en *E. coli* (y homólogas en otros microorganismos).

En un aspecto de la divulgación, la acumulación de (S)-3-hidroxi-acil-CoA, se debe al bloqueo selectivo de la actividad deshidrogenasa de la 3-ceto-acil-CoA deshidrogenasa (FadB) para impedir la oxidación de la (S)-3-hidroxi-acil-CoA en 3-ceto-acil-CoA. Opcionalmente, el bloqueo selectivo de la actividad (S)-3-hidroxi-acil-CoA deshidrogenasa de FadB se consigue mediante la mutación de la histidina 450 en el gen FadB de *E. coli* (véase, por ejemplo, He XY y Yang SY (1996) *Biochemistry* 35(29):9625-9630). La (S)-3-hidroxi-acil CoA acumulada en la célula se convierte entonces en el enantiómero (S) del 1,3-diol graso insaturado, por ejemplo, (S)-5-dodeceno-1,3-diol, mediante la acción de polipéptidos formadores de alcoholes grasos, tales como los divulgados, por ejemplo, en el documento WO 2016/011430 A1.

La determinación/confirmación de la configuración del enantiómero resultante se consigue por cualquier método conocido en la técnica, por ejemplo, mediante técnicas no cromatográficas como la polarimetría, mediante resonancia magnética nuclear, dilución isotópica, calorimetría y técnicas enzimáticas. Estas técnicas requieren muestras puras, sin separación de enantiómeros. La cuantificación (que no requiere muestras puras) y la separación de los enantiómeros pueden realizarse simultáneamente mediante cromatografía quiral, como la cromatografía de gases (GC) o la cromatografía de líquidos de alta resolución (HPLC), utilizando columnas quirales (véase, por ejemplo, *Stereochemistry of Organic Compounds*, Ernest L. Eliil y Sanuel H. Wilen, 1994, John Wiley & Sons, Inc.). La pureza quiral de los productos puede identificarse utilizando métodos cromatográficos quirales como HPLC quiral o LC/MS (véanse, por ejemplo, las Publicaciones de Solicitud de Patente de los Estados Unidos n.º US2008/0248539A1 y US2013/0052699A1).

c. Fermentación y producción de 1,3-dioles grasos

Como se usa en el presente documento, en términos generales, la fermentación se refiere a la conversión de materiales orgánicos en sustancias diana mediante células hospedadoras recombinantes. Por ejemplo, esto incluye la conversión de una fuente de carbono por células hospedadoras recombinantes en derivados de ácidos grasos tales como 1,3-dioles grasos mediante la propagación de un cultivo de las células hospedadoras recombinantes en un medio que comprende la fuente de carbono. Las condiciones que permiten la producción de las sustancias diana, tales como los 1,3-dioles grasos, por ejemplo, 5-dodeceno-1,3-diol, son cualesquiera condiciones que permiten que una célula hospedadora produzca un producto deseado, tal como una composición de 1,3-diol graso. Las condiciones adecuadas incluyen, por ejemplo, condiciones típicas de fermentación, véase, por ejemplo, *Principles of Fermentation Technology*, 3.ª edición (2016) citado anteriormente; *Fermentation Microbiology and Biotechnology*, 2.ª edición, (2007) citado anteriormente.

Las condiciones de fermentación pueden incluir muchos parámetros, incluidos, entre otros, los intervalos de temperatura, los niveles de pH, los niveles de aireación, las velocidades de alimentación y la composición de los medios. Cada una de estas condiciones, individualmente y en combinación, permite el crecimiento de la célula hospedadora. La fermentación puede ser aeróbica, anaeróbica, o variaciones de la misma (como microaeróbica). Los medios de cultivo ilustrativos incluyen caldos (líquidos) o geles (sólidos). En general, el medio incluye una fuente de carbono (por ejemplo, una fuente de carbono sencilla procedente de una materia prima renovable) que puede metabolizarse directamente por una célula hospedadora. Además, pueden utilizarse enzimas en el medio para facilitar la movilización (por ejemplo, la despolimerización del almidón o la celulosa en azúcares fermentables) y el metabolismo posterior de la fuente de carbono.

Para la producción a pequeña escala, las células hospedadoras modificadas por ingeniería genética para producir 1,3-dioles grasos pueden cultivarse en lotes de, por ejemplo, aproximadamente 100 µl, 200 µl, 300 µl, 400 µl, 500 µl, 1 ml, 5 ml, 10 ml, 15 ml, 25 ml, 50 ml, 75 ml, 100 ml, 500 ml, 1 l, 2 l, 5 l o 10 l; fermentarse; e inducirse para expresar secuencias polinucleotídicas deseadas, como polinucleótidos que codifican polipéptidos con actividad enzimática específica (por ejemplo, actividad enzimática de tioesterasa (TE), ácido carboxílico reductasa (CAR), alcohol deshidrogenasa (ADH), acil CoA/ACP reductasa grasa (FAR), acil-CoA reductasa (ACR), acil CoA carboxilasa (ACC) y/o acil ACP/CoA reductasa (AAR)). Para la producción a gran escala, las células hospedadoras modificadas por ingeniería genética pueden cultivarse en cultivos que tienen un volumen de lote de aproximadamente 10 l, 100 l, 1000 l, 10.000 l, 100.000 l, 1.000.000 l o más; fermentarse; e inducirse para expresar cualquier secuencia polinucleotídica deseada. Las composiciones de 1,3-diol graso descritas en el presente documento pueden encontrarse en el ambiente extracelular del cultivo de las células hospedadoras recombinantes y puede aislarse fácilmente a partir del medio de cultivo. Un derivado de ácido graso, como un 1,3-diol graso, por ejemplo, 5-dodeceno-1,3-diol y/o un alcohol graso pueden secretarse por la célula hospedadora recombinante, transportarse al medio extracelular o transferirse pasivamente al medio extracelular del cultivo de células hospedadoras recombinantes. La composición de 1,3-diol graso puede aislarse a partir de un cultivo de células hospedadoras recombinantes utilizando métodos rutinarios conocidos en la técnica (véase, por ejemplo, el Ejemplo 2 a continuación en el presente documento).

Los microorganismos ilustrativos adecuados para su uso como células hospedadoras de producción incluyen, por ejemplo, bacterias, cianobacterias, levaduras, algas u hongos filamentosos, etc. Para producir 1,3-dioles grasos, las células hospedadoras de producción (o, de forma equivalente, las células hospedadoras) se diseñan para que incluyan vías de biosíntesis de ácidos grasos modificadas con respecto a las células hospedadoras no modificadas por ingeniería genética o nativas, por ejemplo, como se ha explicado en la Sección II.a. y como se describe en el documento WO 2016/011430 A1. Los hospedadores de producción modificados por ingeniería genética para que comprenden vías de biosíntesis de ácidos grasos modificadas son capaces de convertir eficientemente la glucosa u otras materias primas renovables en derivados de ácidos grasos, incluidos los alcoholes grasos y los 1,3-dioles grasos, por ejemplo, 5-dodeceno-1,3-diol. Se han establecido protocolos y procedimientos de fermentaciones de alta densidad para la producción de diversos compuestos (véanse, por ejemplo, las patentes de los Estados Unidos n.º 8.372.610; 8.323.924; 8.313.934; 8.283.143; 8.268.599; 8.183.028; 8.110.670; 8.110.093; y 8.097.439).

En algunos aspectos de la divulgación, una célula hospedadora de producción se cultiva en un medio de cultivo (por ejemplo, un medio de fermentación) que comprende una concentración inicial de una fuente de carbono (por ejemplo, una fuente de carbono simple) de aproximadamente 20 g/l a aproximadamente 900 g/l. Opcionalmente, el medio de cultivo comprende una concentración inicial de una fuente de carbono de aproximadamente 2 g/l a aproximadamente 10 g/l; de aproximadamente 10 g/l a aproximadamente 20 g/l; de aproximadamente 20 g/l a aproximadamente 30 g/l; de aproximadamente 30 g/l a aproximadamente 40 g/l; o de aproximadamente 40 g/l a aproximadamente 50 g/l. Opcionalmente, la concentración de la fuente de carbono disponible en el medio de cultivo puede supervisarse durante el procedimiento de fermentación. Opcionalmente, el método incluye además añadir una fuente de carbono complementaria al medio de cultivo cuando la concentración de la fuente de carbono inicial en el medio es inferior a aproximadamente 0,5 g/l.

Opcionalmente, se añade una fuente de carbono suplementaria al medio de cultivo cuando la concentración de la fuente de carbono en el medio es menor que aproximadamente 0,4 g/l, menor que aproximadamente 0,3 g/l, menor que aproximadamente 0,2 g/l o menor que aproximadamente 0,1 g/l. Opcionalmente, la fuente de carbono complementaria se añade para mantener una concentración de la fuente de carbono de aproximadamente 1 g/l a aproximadamente 25 g/l. Opcionalmente, la fuente de carbono complementaria se añade para mantener una concentración de la fuente de carbono de aproximadamente 2 g/l o más (por ejemplo, aproximadamente 2 g/l o más, aproximadamente 3 g/l o más, aproximadamente 4 g/l o más). Opcionalmente, la fuente de carbono complementaria se añade para mantener una concentración de la fuente de carbono de aproximadamente 5 g/l o menos (por ejemplo, aproximadamente 5 g/l o menos, aproximadamente 4 g/l o menos, aproximadamente 3 g/l o menos). Opcionalmente, la fuente de carbono complementaria se añade para mantener una concentración de la fuente de carbono de aproximadamente 2 g/l a aproximadamente 5 g/l, de aproximadamente 5 g/l a aproximadamente 10 g/l o de aproximadamente 10 g/l a aproximadamente 25 g/l.

En un aspecto de la divulgación, la fuente de carbono para la fermentación se obtiene de una materia prima renovable. Opcionalmente, la fuente de carbono es glucosa. Opcionalmente, la fuente de carbono es glicerol. Otras posibles fuentes de carbono son, pero sin limitación, fructosa, manosa, galactosa, xilosa, arabinosa, almidón, celulosa, pectina, xilano, sacarosa, maltosa, celobiosa y turanosa; materiales celulósicos y variantes, como hemicelulosas, metilcelulosa y carmelosa; ácidos grasos saturados o insaturados, succinato, lactato y acetato; alcoholes, tales como etanol, metanol y glicerol, o mezclas de los mismos. Opcionalmente, la fuente de carbono procede de maíz, caña de azúcar, sorgo, remolacha, pasto varilla, ensilaje, paja, madera, pulpa, aguas residuales, basura, residuos urbanos celulósicos, flu-gas, syn-gas, o dióxido de carbono. La fuente de carbono simple también puede ser un producto de la fotosíntesis, tal como glucosa o sacarosa. Opcionalmente, la fuente de carbono procede de un producto de desecho, tal como glicerol, flu-gas, o syn-gas; o de la reformación de materiales orgánicos, tales como biomasa; o a partir de gas natural o de metano, o a partir de la reformación de estos materiales para obtener syn-gas; o de dióxido de carbono que se fija fotosintéticamente, por ejemplo, los 1,3-dioles pueden producirse por cianobacterias recombinantes que crecen fotosintéticamente y utilizan CO₂ como fuente de carbono. Opcionalmente, la fuente de carbono procede de la biomasa. Una fuente de biomasa ilustrativa es material vegetal o vegetación, tal como maíz, caña de azúcar o pasto varilla. Otra fuente de biomasa ilustrativa es los productos de desecho del metabolismo, tales como materia animal (por ejemplo, estiércol de vaca). Algunas fuentes de biomasa ilustrativas adicionales incluyen algas y otras plantas marinas. La biomasa también incluye los residuos industriales, agrícolas, silvícolas y domésticos, lo que incluye, pero sin limitación, residuos de fermentación, ensilaje, paja, madera, aguas residuales, basura, residuos urbanos celulósicos, residuos sólidos urbanos y restos de comida.

En algunos aspectos de la divulgación, el 1,3-diol graso, por ejemplo, 5-dodeceno-1,3-diol, se produce a una concentración de aproximadamente 0,5 g/l a aproximadamente 40 g/l. Opcionalmente, el 1,3-diol graso se produce a una concentración de aproximadamente 1 g/l o más (por ejemplo, aproximadamente 1 g/l o más, aproximadamente 10 g/l o más, aproximadamente 20 g/l o más, aproximadamente 50 g/l o más, aproximadamente 100 g/l o más). Opcionalmente, el 1,3-diol graso se produce a una concentración de aproximadamente 1 g/l a aproximadamente 170 g/l, de aproximadamente 1 g/l a aproximadamente 10 g/l, de aproximadamente 40 g/l a aproximadamente 170 g/l, de aproximadamente 100 g/l a aproximadamente 170 g/l, de aproximadamente 10 g/l a aproximadamente 100 g/l, de aproximadamente 1 g/l a aproximadamente 40 g/l, de aproximadamente 40 g/l a aproximadamente 100 g/l o de aproximadamente 1 g/l a aproximadamente 100 g/l.

En otros aspectos de la divulgación, el 1,3-diol graso se produce a una concentración de aproximadamente 25 mg/l, aproximadamente 50 mg/l, aproximadamente 75 mg/l, aproximadamente 100 mg/l, aproximadamente 125 mg/l, aproximadamente 150 mg/l, aproximadamente 175 mg/l, aproximadamente 200 mg/l, aproximadamente 225 mg/l, aproximadamente 250 mg/l, aproximadamente 275 mg/l, aproximadamente 300 mg/l, aproximadamente 325 mg/l, aproximadamente 350 mg/l, aproximadamente 375 mg/l, aproximadamente 400 mg/l, aproximadamente 425 mg/l, aproximadamente 450 mg/l, aproximadamente 475 mg/l, aproximadamente 500 mg/l, aproximadamente 525 mg/l, aproximadamente 550 mg/l, aproximadamente 575 mg/l, aproximadamente 600 mg/l, aproximadamente 625 mg/l, aproximadamente 650 mg/l, aproximadamente 675 mg/l, aproximadamente 700 mg/l, aproximadamente 725 mg/l, aproximadamente 750 mg/l, aproximadamente 775 mg/l, aproximadamente 800 mg/l, aproximadamente 825 mg/l, aproximadamente 850 mg/l, aproximadamente 875 mg/l, aproximadamente 900 mg/l, aproximadamente 925 mg/l, aproximadamente 950 mg/l, aproximadamente 975 mg/l, aproximadamente 1000 mg/l, aproximadamente 1050 mg/l, aproximadamente 1075 mg/l, aproximadamente 1100 mg/l, aproximadamente 1125 mg/l, aproximadamente 1150 mg/l, aproximadamente 1175 mg/l, aproximadamente 1200 mg/l, aproximadamente 1225 mg/l, aproximadamente 1250 mg/l, aproximadamente 1275 mg/l, aproximadamente 1300 mg/l, aproximadamente 1325 mg/l, aproximadamente 1350 mg/l, aproximadamente 1375 mg/l, aproximadamente 1400 mg/l, aproximadamente 1425 mg/l, aproximadamente 1450 mg/l, aproximadamente 1475 mg/l, aproximadamente 1500 mg/l, aproximadamente 1525 mg/l, aproximadamente 1550 mg/l, aproximadamente 1575 mg/l, aproximadamente 1600 mg/l, aproximadamente 1625 mg/l, aproximadamente 1650 mg/l, aproximadamente 1675 mg/l, aproximadamente 1700 mg/l, aproximadamente 1725 mg/l, aproximadamente 1750 mg/l, aproximadamente 1775 mg/l, aproximadamente 1800 mg/l, aproximadamente 1825 mg/l, aproximadamente 1850 mg/l, aproximadamente 1875 mg/l, aproximadamente 1900 mg/l, aproximadamente 1925 mg/l, aproximadamente 1950 mg/l, aproximadamente 1975 mg/l, aproximadamente 2000 mg/l (2 g/l), 3 g/l, 5 g/l, 10 g/l, 20 g/l, 30 g/l, 40 g/l, 50 g/l, 60 g/l, 70 g/l, 80 g/l, 90 g/l, 100 g/l o un intervalo comprendido entre dos de los valores anteriores. Opcionalmente, un 1,3-diol graso (por ejemplo, 1,3-diol) se produce a una concentración mayor que 100 g/l, mayor que 200 g/l, mayor que 300 g/l o superior, tal como 500 g/l, 700 g/l, 1000 g/l, 1200 g/l, 1500 g/l o 2000 g/l. Una concentración preferida de un 1,3-diol graso, tal como un 1,3-diol producido por una célula hospedadora recombinante de acuerdo con los métodos de la divulgación, es de aproximadamente 5 g/l a 200 g/l, de 10 g/l a 150 g/l, de 20 g/l a 120 g/l y de 30 g/l a 100 g/l, de 100 g/l a 150 g/l y de 120 g/l a 180 g/l. Opcionalmente, la concentración de un 1,3-diol graso, tal como un 1,3-diol producido por una célula hospedadora recombinante de acuerdo con los métodos de la divulgación es de aproximadamente 1 g/l a aproximadamente 250 g/l y más particularmente, de 90 g/l a aproximadamente 120 g/l. La concentración puede referirse a un 1,3-diol concreto o a una combinación de 1,3-dioles de diferente longitud de cadena con diferentes funcionalidades, tales como, por ejemplo, una mezcla de 1,3-dioles grasos saturados e insaturados producidos por un cultivo de células hospedadoras recombinantes determinadas.

En otros aspectos de la divulgación, las células hospedadoras modificadas por ingeniería genética para producir un 1,3-diol graso, tal como, por ejemplo, 5-dodeceno-1,3-diol, de acuerdo con los métodos de la divulgación, tienen un rendimiento de al menos un 1 %, al menos un 2 %, al menos un 3 %, al menos un 4 %, al menos un 5 %, al menos un 6 %, al menos un 7 %, al menos un 8 %, al menos un 9 %, al menos un 10 %, al menos un 11 %, al menos un 12 %, al menos un 13 %, al menos un 14 %, al menos un 15 %, al menos un 16 %, al menos un 17 %, al menos un 18 %, al menos un 19 %, al menos un 20 %, al menos un 21 %, al menos un 22 %, al menos un 23 %, al menos un 24 %, al menos un 25 %, al menos un 26 %, al menos un 27 %, al menos un 28 %, al menos un 29 % o al menos un 30 % o al menos un 40 % o un intervalo comprendido por dos cualesquiera de los valores anteriores. Opcionalmente, un 1,3-diol graso, tal como, por ejemplo, 5-dodeceno-1,3-diol se produce con un rendimiento superior al 30 %, 40 %, 50 %, 60 %, 70 %, 80 %, 90 % o más. Como alternativa o además, el rendimiento es de aproximadamente un 30 % o menos, aproximadamente un 27% o menos, aproximadamente un 25 % o menos o aproximadamente un 22 % o menos. Por tanto, el rendimiento puede estar limitado por dos cualesquiera de los extremos anteriores. Por ejemplo, el rendimiento de un 1,3-diol graso, tal como un 1,3-diol producido por la célula hospedadora recombinante de acuerdo con los métodos de la divulgación, puede ser del 5 % al 15 %, del 10 % al 25 %, del 10 % al 22 %, del 15 % al 27 %, del 18 % al 22 %, del 20 % al 28 % o del 20 % al 30 %. En un aspecto particular de la divulgación, el rendimiento de un 1,3-diol graso, tal como un 1,3-diol producido por la célula hospedadora recombinante, es de aproximadamente el 10 % a aproximadamente el 40 %. En otros aspectos particulares de la divulgación, el rendimiento de un 1,3-diol graso, tal como un 1,3-diol producido por la célula hospedadora recombinante, es de aproximadamente el 25 % a aproximadamente el 30 %. El rendimiento puede referirse a un 1,3-diol graso concreto, tal como 5-dodeceno-1,3-diol o una combinación de 1,3-dioles producidos por un cultivo de células hospedadoras recombinantes específicas. Además, el rendimiento también dependerá de la materia prima utilizada.

En algunos aspectos de la divulgación, la productividad de las células hospedadoras modificadas por ingeniería genética para producir un 1,3-diol graso, tal como, por ejemplo, 5-dodeceno-1,3-diol de acuerdo con los métodos de la divulgación es de al menos 100 mg/l/hora, al menos 200 mg/l/hora, al menos 300 mg/l/hora, al menos 400 mg/l/hora, al menos 500 mg/l/hora, al menos 600 mg/l/hora, al menos 700 mg/l/hora, al menos 800 mg/l/hora, al menos 900 mg/l/hora, al menos 1000 mg/l/hora, al menos 1100 mg/l/hora, al menos 1200 mg/l/hora, al menos 1300 mg/l/hora, al menos 1400 mg/l/hora, al menos 1500 mg/l/hora, al menos 1600 mg/l/hora, al menos 1700 mg/l/hora, al menos 1800 mg/l/hora, al menos 1900 mg/l/hora, al menos 2000 mg/l/hora, al menos 2100 mg/l/hora, al menos 2200 mg/l/hora, al menos 2300 mg/l/hora, al menos 2400 mg/l/hora, o al menos 2500 mg/l/hora. Por ejemplo, la productividad de un 1,3-diol graso, tal como 1,3-diol producido por una célula hospedadora recombinante de acuerdo

con los métodos de la divulgación, puede ser de 500 mg/l/hora a 2500 mg/l/hora, o de 700 mg/l/hora a 2000 mg/l/hora. Opcionalmente, la productividad es de aproximadamente 0,7 mg/l/h a aproximadamente 3 g/l/h. La productividad, como se usa en el presente documento, se refiere a un 1,3-diol graso particular, tal como, por ejemplo, 5-dodeceno-1,3-diol producido por un cultivo de células hospedadoras recombinantes específico.

5 En algunos aspectos de la divulgación, la célula hospedadora utilizada en los procedimientos de fermentación analizados anteriormente en el presente documento es una célula de mamífero, una célula vegetal, una célula de insecto, una célula de levadura, una célula fúngica, una célula de hongo filamentoso, una célula de alga, una célula de cianobacteria y una célula bacteriana. En aspectos particulares, la célula hospedadora se selecciona entre el género
 10 *Escherichia*, *Bacillus*, *Pseudomonas*, *Lactobacillus*, *Rhodococcus*, *Synechococcus*, *Synechoystis*, *Pseudomonas*, *Aspergillus*, *Trichoderma*, *Neurospora*, *Fusarium*, *Humicola*, *Rhizomucor*, *Kluyveromyces*, *Pichia*, *Mucor*, *Myceliophthora*, *Penicillium*, *Phanerochaete*, *Pleurotus*, *Trametes*, *Chrysosporium*, *Saccharomyces*, *Stenotrophomonas*, *Schizosaccharomyces*, *Yarrowia* o *Streptomyces*. En otros aspectos ilustrativos, la célula hospedadora es una célula de *Bacillus lentus*, una célula de *Bacillus brevis*, una célula de *Bacillus stearothermophilus*,
 15 una célula de *Bacillus licheniformis*, una célula de *Bacillus alkalophilus*, una célula de *Bacillus coagulans*, una célula de *Bacillus circulans*, una célula de *Bacillus pumilis*, una célula de *Bacillus thuringiensis*, una célula de *Bacillus clausii*, una célula de *Bacillus megaterium*, una célula de *Bacillus subtilis* o una célula de *Bacillus amyloliquefaciens*. En otros aspectos, la célula hospedadora es una célula de *Pseudomonas putida*. En ciertos aspectos, la célula hospedadora es *Synechococcus* sp. PCC7002, *Synechococcus elongatus* PCC 7942, *Synechoystis* sp. PCC 6803, *Synechococcus elongatus* PCC6301, *Prochlorococcus marinus* CCMP1986 (MED4), *Anabaena variabilis* ATCC29413, *Nostoc punctiforme* ATCC29133 (PCC73102), *Gloeobacter violaceus* ATCC29082 (PCC7421), *Nostoc* sp. ATCC27893 (PCC7120), *Cyanothece* sp. PCC7425 (29141), *Cyanothece* sp. ATCC51442 o *Synechococcus* sp. ATCC27264 (PCC7002). En otros aspectos ilustrativos, la célula hospedadora es una célula de *Trichoderma koningii*, una célula de *Trichoderma viride*, una célula de *Trichoderma reesei*, una célula de *Trichoderma longibrachiatum*, una célula de
 25 *Aspergillus awamori*, una célula de *Aspergillus fumigatus*, una célula de *Aspergillus foetidus*, una célula de *Aspergillus nidulans*, una célula de *Aspergillus niger*, una célula de *Aspergillus oryzae*, una célula de *Humicola insolens*, una célula de *Humicola lanuginosa*, una célula de *Rhodococcus opacus*, una célula de *Rhizomucor miehei* o una célula de *Mucor michei*. En otros aspectos ilustrativos, la célula hospedadora es una célula de *Actinomycetes*. En otros aspectos ilustrativos, la célula hospedadora es una célula de *Streptomyces lividans* o una célula de *Streptomyces murinus*. En
 30 otros aspectos, la célula hospedadora es una célula de *Saccharomyces cerevisiae*.

En otros aspectos ilustrativos, la célula hospedadora es una célula de una planta eucariota, algas, cianobacterias, bacterias verdes del azufre, bacterias verdes no sulfuradas, bacterias púrpura del azufre, bacterias púrpura no sulfuradas, extremófilos, levaduras, hongos, organismos modificadas por ingeniería genética de los mismos o un
 35 organismo sintético. En algunos aspectos ilustrativos, la célula hospedadora es una célula de *Arabidopsis thaliana*, *Panicum virgatum*, *Miscanthus giganteus*, *Zea mays*, *Botryococcuse braunii*, *Chlamydomonas reinhardtii*, *Dunaliella salina*, *Thermosynechococcus elongatus*, *Synechococcus elongatus*, *Synechococcus* sp., *Synechocystis* sp., *Chlorobium tepidum*, *Chloroflexus auranticus*, *Chromatium vinosum*, *Rhodospirillum rubrum*, *Rhodobacter capsulatus*, *Rhodospseudomonas palustris*, *Clostridium ljungdahlii*, *Clostridiethermocellum* o *Penicillium chrysogenum*.
 40 En algunos aspectos ilustrativos diferentes, la célula hospedadora es de *Pichia pastoris*, *Saccharomyces cerevisiae*, *Yarrowia lipolytica*, *Schizosaccharomyces pombe*, *Pseudomonas fluorescens*, *Pseudomonas putida* o *Zymomonas mobilis*. En otros aspectos ilustrativos, la célula hospedadora es una célula de *Synechococcus* sp. PCC 7002, *Synechococcus* sp. PCC 7942, o *Synechocystis* sp. PCC6803. En algunos aspectos ilustrativos, la célula hospedadora es una célula CHO, una célula COS, una célula VERO, una célula BHK, una célula HeLa, una célula Cv1, una célula
 45 MDCK, una célula 293, una célula 3T3 o una célula PC12. En algunos aspectos ilustrativos, la célula hospedadora es una célula de *E. coli*. En algunos aspectos ilustrativos, la célula de *E. coli* es una cepa B, una cepa C, una cepa K o una cepa W de células de *E. coli*.

d. Metátesis

50 Como se ha analizado anteriormente, el doble enlace de un 1,3-diol graso insaturado, por ejemplo, 5-dodeceno-1,3-diol, producido por células hospedadoras recombinantes modificadas por ingeniería genética para producir 1,3-dioles grasos se encuentra predominantemente en la configuración (Z).

55 La Patente de los Estados Unidos 9.163.267 enseña métodos para producir una olefina poniendo en contacto una composición que comprende al menos un ácido graso ometa-7-olefínico o un derivado del mismo con un catalizador de metátesis cruzada en condiciones que permiten una transformación de metátesis cruzada, en donde el al menos un ácido graso ometa-7-olefínico o el derivado del mismo se produjo en un microorganismo modificado por ingeniería genética. Por tanto, en aspectos ilustrativos de la divulgación, se utilizan métodos como los divulgados en la Patente de los Estados Unidos 9.163.267 para preparar un isómero (E) de un (Z)-1,3-diol graso insaturado, por ejemplo, el isómero (E) del 5-dodeceno-1,3-diol, producido utilizando microbios modificados por ingeniería genética, como se ha divulgado anteriormente en el presente documento. Como es de sobra conocido en la técnica, en las reacciones de metátesis cruzada, la selectividad (Z)-(E) normalmente está sesgada hacia la formación del isómero (E) (véase, por ejemplo, Naeimeh Bahri-Laleh *et al.*, (2011) Beilstein J. Org. Chem. 7:40-45).

65

III. Composiciones y formulaciones de 1,3-dioles grasos

Los productos biológicos, por ejemplo, las composiciones que comprenden 5-dodeceno-1,3-diol, producidos utilizando microbios modificados por ingeniería genética como se ha analizado anteriormente en las Secciones II a - II d, se producen a partir de fuentes renovables (por ejemplo, a partir de una fuente de carbono sencilla procedente de materias primas renovables) y, por tanto, son nuevas composiciones de materia. Estos nuevos bioproductos pueden distinguirse de los compuestos orgánicos procedentes del carbono petroquímico basándose en la doble huella isotópica del carbono o la datación por ^{14}C . Además, la fuente específica de carbono de origen biológico (por ejemplo, glucosa frente a glicerol) puede determinarse mediante la doble huella isotópica de carbono por métodos conocidos en la técnica (véase, por ejemplo, la Patente de los Estados Unidos n.º 7.169.588, el documento WO 2016/011430 A1, etc.).

Los siguientes ejemplos se ofrecen para ilustrar, pero no para limitar la invención.

Ejemplos

EJEMPLO 1:

El siguiente ejemplo ilustra la producción de 5-dodeceno-1,3-diol mediante fermentación. El 5-dodeceno-1,3-diol se produjo mediante fermentación utilizando una cepa de *E. coli* modificada por ingeniería genética para la producción de alcoholes grasos y 1,3-dioles. A continuación, estos 1,3-dioles grasos se refinaron a partir del caldo de fermentación resultante.

La cepa stNH1282, que es un derivado de la cepa MG1655 que se modificó como se divulga, por ejemplo, en el documento WO 2016/011430 A1, para atenuar la actividad de FadE (implicada en la degradación de ácidos grasos) y modificada por ingeniería genética para sobreexpresar una tioesterasa específica para longitudes de cadena C12 (Tales como FabB1), EntD (una fosfopantetienil transferasa), CarB (una ácido carboxílico reductasa) y AlrA-ADP1 (una alcohol deshidrogenasa), se inoculó a partir de 1 ml de solución madre en glicerol congelada en medio LB (100 ml) que contenía espectinomycin (115 mg/l) y se agitó a 32 °C durante 6-8 horas hasta que la DO del cultivo alcanzó un valor de 3-6.

Se prepararon dos biorreactores de siembra con cuatro litros de medio 2 para la siembra (Tabla I) y después se inoculó al 1,0 % (v/v) con este cultivo de LB y se cultivó utilizando los siguientes parámetros del biorreactor: pH = 6,9 con adición de NH_4OH , caudal de aire = 0,5 v/v/m, (oxígeno disuelto) DO = 30 % de saturación, y temp = 33 °C. Estos biorreactores funcionaron durante toda la noche (~16 horas), hasta que se agotó la glucosa y la densidad óptica (DO) del cultivo se situó entre 20 y 30 unidades de absorción (UA).

Tabla I. Composición del medio de siembra del biorreactor.

Componente	Concentración
$(\text{NH}_4)_2\text{SO}_4$ (g/l)	0,5
KH_2PO_4 (g/l)	2
Solución TM4 (ml/l) - Tabla III.	2,5
$\text{CaCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (mg/l)	140
Citrato de Fe mg/l	80
NaCl (g/l)	1
$\text{MgSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ (g/l)	0,5
Solución de oligoelementos (ml/l) - Tabla IV.	0,625
Tiamina (mg/l)	0,1
Adiciones estériles posteriores	
Glucosa (g/l)	40
Espec	1
Inóculo (ml/l)	10

El biorreactor de producción de 700 litros (l) se dosificó inicialmente con 250 l de medio de producción (Tabla II), y se inoculó con 7,5 l de los biorreactores de siembra (3 % en volumen (v/v)). Este biorreactor se cultivó utilizando los siguientes parámetros: pH = 6,9 con adición de NH_4OH , caudal de aire = 0,5 volumen/volumen/minuto (v/v/m), DO = 15 % de saturación (con un bar de contrapresión) y temperatura = 33 °C.

El cultivo se indujo llevando el medio hasta IPTG 0,5 mM cuando la DO era superior a 10 UA. Una vez agotada la glucosa inicial en el tanque, se alimentó el biorreactor con una solución de glucosa (62 % peso/peso (p/p) a razón de 10 g/l (volumen inicial)/hora durante una hora. Tras el agotamiento de la glucosa, se iniciaron alimentaciones

posteriores de glucosa de una hora de duración, provocadas por un aumento en el oxígeno disuelto en el tanque. Esto se mantuvo durante toda la fermentación. La formación de espuma se controló mediante la adición automatizada de Xiameter 1410® (Dow Corning). La prueba se interrumpió a las 72 horas y el caldo de cultivo se recogió por centrifugación.

5

Tabla II. Composición de los medios del biorreactor de producción.

Componente	Concentración
(NH ₄) ₂ SO ₄ (g/l)	0,5
KH ₂ PO ₄ (g/l)	2
Solución TM4 (ml/l) - Tabla III.	2,5
CaCl ₂ ·2H ₂ O (mg/l)	140
Citrato de Fe mg/l	80
NaCl (g/l)	1
MgSO ₄ ·7H ₂ O (g/l)	2,2
Solución de oligoelementos (ml/l) - Tabla IV.	0,625
Tiamina (mg/l)	0,1
Adiciones estériles posteriores	
Glucosa (g/l)	10
Inóculo (ml/l)	32

Tabla III. Solución de oligoelementos.

Componente	Concentración
ZnCl ₂	4 g/l
CaCl ₂ · 2H ₂ O	8 g/l
Na ₂ MoO ₄ · 2H ₂ O	8 g/l
CuSO ₄ · 5H ₂ O	7,6 g/l
H ₃ BO ₃	2,0 g/l
HCl (concentrado)	8 ml/l

10

Tabla IV. Solución de oligoelementos.

Componente	Concentración
Riboflavina	0,06 g/l
ácido pantoténico	5,4 g/l
Niacina	6 g/l
Piridoxina	1,4 g/l
Biotina	0,06 g/l
Ácido fólico	0,01 g/l

EJEMPLO 2:

El siguiente ejemplo ilustra el refinamiento del 1,3 diol a partir del caldo de fermentación centrifugado.

15

El producto de la fermentación descrita en el Ejemplo 1 era una mezcla de tres fases, una fase orgánica rica en alcoholes grasos y 1,3 dioles, una fase acuosa que contenía los medios de fermentación agotados y una fase sólida que contenía la biomasa de *E. coli*. Tras la centrifugación, se recogió la fase orgánica ligera. A continuación, este material se desacidificó mediante refinado alcalino y secado de la humedad. El aceite desacidificado resultante se fraccionó por destilación, y las fracciones ricas en 5-dodecano-1,3-diol y 5-dodeceno-1,3 diol se recogieron y agruparon. La composición de alcoholes grasos y 1,3-dioles en la mezcla enriquecida se determinó mediante cromatografía de gases y espectrometría de masas, tal como se describe más adelante en el Ejemplo 3, y se muestra en la Tabla V. Los espectros de masas del 5-dodecano-1,3-diol y de los 5-dodeceno-1,3-dioles, que eran los componentes predominantes, se muestran en la FIG. 1 y la FIG. 2, respectivamente.

20

25

Tabla V - Certificado de análisis de la fracción de destilación enriquecida en 1,3-diol.

Valor de acidez	mg KOH/g	0,05
Valor de saponificación total	mg KOH/g	4,01
Valor de saponificación del éster	mg KOH/g	3,96
Carbonilo	ppm	1008
Valor de yodo	cg I ₂ /g	N/A
Humedad (KF)	%(M/M)	0,05
Aspecto	Visual	Líquido amarillo claro
Color APHA		N/A
Punto de fusión	°C	N/A
Viscosidad (dinámica) a 20 °C	mPa*s	N/A
Índice de refracción a 20 °C		N/A
Peso específico a 25 °C	g/ml	N/A
1,3-dioles totales	% (p/p)	94,2
1,3-C12:1 diol	% (p/p)	29,9
1,3-C12:0 diol	% (p/p)	64,3
Alcoholes grasos totales	% (p/p)	3,6
Alcohol graso C14:1	% (p/p)	0,2
Alcohol graso C16:1	% (p/p)	3,1
Alcohol graso C16:0	% (p/p)	0,3
FFA totales*	% (p/p)	0,02

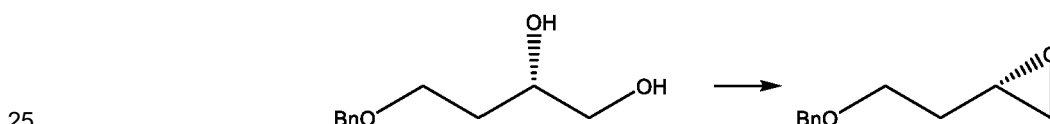
EJEMPLO 3:

- 5 El ejemplo a continuación ilustra un método ilustrativo para la evaluación analítica de los alcoholes grasos y los 1,3-dioles utilizando cromatografía de gases (GC) y espectrometría de masas (MS).

La muestra, por ejemplo, la fracción de destilación enriquecida en 1,3-dioles descrita anteriormente en el Ejemplo 2, se hace reaccionar con una mezcla 1:1 de (N,O-Bis(trimetilsilil)trifluoroacetamida (BSTFA) + (Trimetilclorosilano (TMCS) al 1 %): tolueno para formar los éteres de sililo de los alcoholes. Los hidrocarburos, ésteres metílicos y aldehídos no se derivatizan. A continuación, la muestra se analiza mediante un método de rampa rápida de temperatura que emplea una columna de diámetro estrecho. El programa de GC calcula el porcentaje en peso de los componentes de la muestra comparando los factores de respuesta de la muestra con los del patrón utilizando éster metílico del ácido tridecanoico como patrón interno. Los resultados del análisis del aceite de la fracción enriquecida en 1,3 dioles del Ejemplo 2 se muestran en la Tabla V. La identificación de cada compuesto que eluye de la GC se identifica por su tiempo de retención y sus espectros de masas. Los espectros de masas de los 1,3-dioles y un esquema diagramático que muestra los posibles iones silil-éter derivados se muestran en la FIG. 1 y la FIG. 2.

EJEMPLO 4:

20 El siguiente Ejemplo ilustra la síntesis de (S)-2-[2-(benciloxi)etil]oxirano, que es útil para la preparación de 5-dodeceno-1,3-diol a través de la ruta de síntesis química que se divulga a continuación en el Ejemplo 5. Este es un ejemplo predictivo.

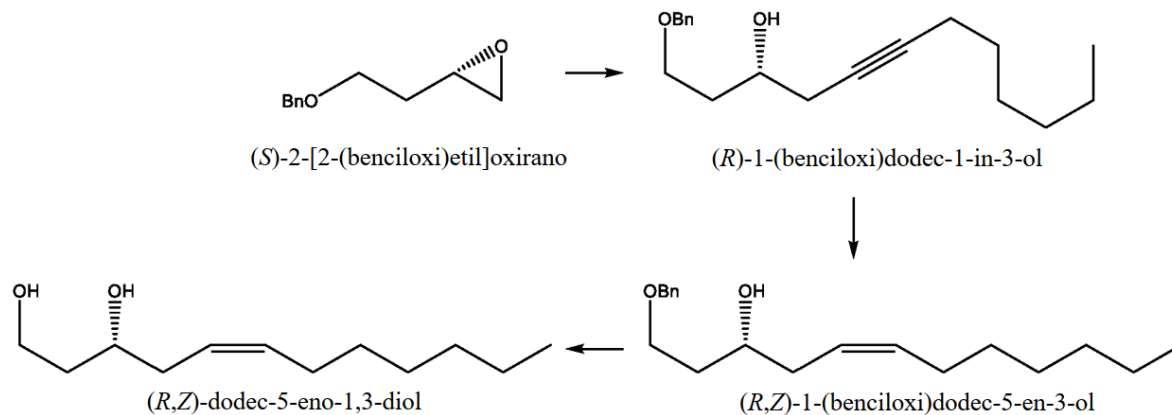


30 El (S)-2-[2-(benciloxi)etil]oxirano se preparará mediante un procedimiento descrito en la bibliografía (véase, por ejemplo, Cink, R. D.; Forsyth, C.J. J. Org. Chem 1995, 60, 8122). Brevemente, a una solución agitada magnéticamente de S-4-(benciloxi)butano-1,2-diol (207 mg, 1,05 mmol, N.º CAS 69985-32-6) en THF (10,6 ml) a 0 °C se le añadirá NaH (63 mg, 2,6 mmol). La mezcla resultante se calentará a temperatura ambiente y se agitará durante 1 hora, después se enfriará a 0 °C antes de añadir N-tosilimidazol (237 mg, 1,07 mmol) en tres porciones iguales a lo largo de 20 ml. La mezcla se dejará calentar a temperatura ambiente y se agitará durante 45 min antes de volver a enfriarla a 0 °C. A continuación, se añadirán NH₄Cl acuoso saturado y Et₂O (65 ml), la fase orgánica separada se lavará con H₂O (25 ml) y salmuera (25 ml), y las capas acuosas combinadas se extraerán con Et₂O (2 × 25 ml). A continuación,

se lavarán las capas orgánicas combinadas (Na_2SO_4), se filtrarán y se concentrarán mediante evaporación rotatoria. Se espera que la cromatografía (gel de sílice; hexanos/EtOAc 5:1) del residuo proporcione el producto deseado.

EJEMPLO 5:

5 El siguiente ejemplo ilustra un método para producir (*R,Z*)-dodec-5-eno-1,3-diol (es decir, (*R,Z*)-5-dodeceno-1,3-diol) utilizando una estrategia de química sintética. Este es un ejemplo predictivo.



10 A una solución a $-78\text{ }^\circ\text{C}$ de oct-1-ino (1,8 equiv.) en THF (0,5 M) se le añadirá *n*-BuLi 2,5 M en hexanos (1,81 equiv.) y la solución resultante se agitará durante 15 min antes de añadirla a una solución de (*S*)-2-[2-(benciloxi)etil]oxirano (1 equiv.) en THF (0,2 M) a $-78\text{ }^\circ\text{C}$. A continuación, se añadirá gota a gota $\text{BF}_3\text{-OEt}_2$ (2 equiv.) y la mezcla resultante se agitará a $-78\text{ }^\circ\text{C}$ hasta su finalización. En caso necesario, la temperatura se elevará lentamente hasta $-30\text{ }^\circ\text{C}$. A

15 continuación se añadirán NH_4Cl acuoso saturado y Et_2O , la fase orgánica separada se lavará sucesivamente con H_2O y después salmuera y las capas acuosas combinadas se extraerán con Et_2O . A continuación, se lavarán las capas orgánicas combinadas (Na_2SO_4), se filtrarán y se concentrarán mediante evaporación rotatoria. A continuación, se utilizará cromatografía (gel de sílice; hexanos/EtOAc) del residuo para proporcionar (*R*)-1-(benciloxi)dodec-5-in-3-ol.

20 A continuación, se recogerá (*R*)-1-(benciloxi)dodec-5-in-3-ol en hexano para generar una mezcla 0,2 M en un matraz, al que se añadirá un catalizador de Lindlar recién preparado (véase Lindlar, H.; Dubuis, R. Org. Synth. 1966, 46, 89 y utilizando carbonato cálcico recién precipitado) al 20 % en peso con respecto al (*R*)-1-(benciloxi)dodec-5-in-3-ol o paladio al 5 % sobre carbonato de calcio (10 % en peso con respecto al (*R*)-1-(benciloxi)dodec-5-in-3-ol) y se le añadirá quinolona recién destilada (10 % en peso con respecto al (*R*)-1-(benciloxi)dodec-5-in-3-ol). El matraz se enjuagará

25 tres veces con hidrógeno y, a continuación, la mezcla se agitará en atmósfera de H_2 y se controlará por consumo de H_2 y/o por cromatografía de gases. Cuando se indique que se ha completado la reacción (por ejemplo, cuando se consuma 1 equivalente de H_2), la suspensión se filtrará a través de un lecho de gel de sílice, tras lo cual se lavará el lecho con éter dietílico. Esta capa orgánica se concentrará y purificará mediante cromatografía (gel de sílice; hexanos/EtOAc) y se espera que proporcione (*R,Z*)-1-(benciloxi)dodec-5-en-3-ol. [Nota: es de sobra conocido que los

30 grupos protectores de bencilo normalmente sobreviven a las hidrogenaciones de Lindlar. Sin embargo, en la medida en que las condiciones proporcionen un grado de desbencilación para proporcionar (*R,Z*)-dodec-5-eno-1,3-diol, puede obtenerse mediante la etapa de cromatografía].

35 El (*R,Z*)-1-(benciloxi)dodec-5-en-3-ol se recogerá en CH_2Cl_2 para generar una solución 2 M y se agitará a $0\text{ }^\circ\text{C}$. A esta solución se le añadirán 1,3 equivalentes de yoduro de trimetilsililo puro mediante una jeringa seca. El progreso de la reacción se controlará mediante TLC. Tras completarse, la reacción se inactivará por adición lenta de 4 equivalentes de MeOH. A continuación, se añadirán NH_4Cl acuoso saturado y Et_2O , la fase orgánica separada se lavará con H_2O y salmuera y las capas acuosas combinadas se extraerán con Et_2O ($2 \times 25\text{ ml}$). A continuación, se lavarán las capas orgánicas combinadas (Na_2SO_4), se filtrarán y se concentrarán mediante evaporación rotatoria. A continuación, se

40 utilizará cromatografía (gel de sílice; hexanos/EtOAc) del residuo para proporcionar (*R,Z*)-dodec-5-eno-1,3-diol.

Como alternativa, el alcohol secundario de (*R,Z*)-1-(benciloxi)dodec-5-en-3-ol puede protegerse con un grupo *tert*-butildimetilsililo ("TBS") antes de la escisión del grupo bencilico y eliminarse el grupo TBS tras la desbencilación. Por tanto, a una solución 0,1 M de (*R,Z*)-1-(benciloxi)dodec-5-en-3-ol (1 equiv.) en CH_2Cl_2 se le añadirá 2,6-lutidina (1,3 equiv.) y a continuación se enfriará la mezcla a $0\text{ }^\circ\text{C}$, tras lo cual se añadirá gota a gota con agitación triflato de *tert*-butildimetilsililo (1,1 equiv.) con agitación. La solución se dejará en agitación a $0\text{ }^\circ\text{C}$ hasta que se complete, según se controle por cromatografía de capa fina. A continuación, se añadirán NH_4Cl acuoso saturado y Et_2O , la fase orgánica separada se lavará sucesivamente con H_2O y después salmuera y las capas acuosas combinadas se extraerán con Et_2O . A continuación, se lavarán las capas orgánicas combinadas (Na_2SO_4), se filtrarán y se concentrarán mediante evaporación rotatoria. A continuación, se utilizará cromatografía (gel de sílice; hexanos/EtOAc) del residuo para proporcionar (*R,Z*)-((1-(benciloxi)dodec-5-en-3-il)oxi)(*tert*-butil)dimetilsilano.

45

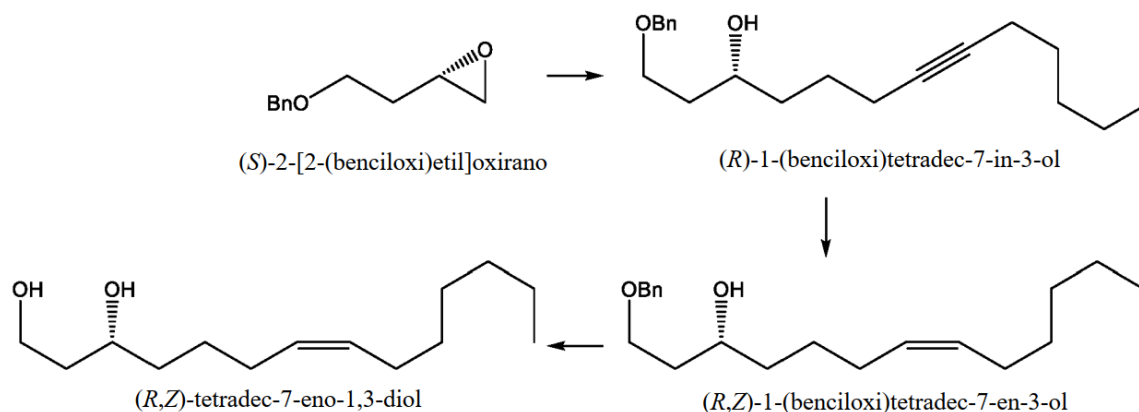
50

El (*R,Z*)-((1-(benciloxi)dodec-5-en-3-il)oxi)(*tert*-butil)dimetilsilano se recogerá en CH₂Cl₂ para generar una solución 2,0 M y se agitará a 0 °C. A esta solución se le añadirán 1,3 equivalentes de yoduro de trimetilsililo puro mediante una jeringa seca. El progreso de la reacción se controlará mediante cromatografía de capa fina. Tras completarse, la reacción se inactivará por adición lenta de 4 equivalentes de MeOH. A continuación, se añadirán NH₄Cl acuoso saturado y Et₂O, la fase orgánica separada se lavará con H₂O y salmuera y las capas acuosas combinadas se extraerán con Et₂O (2 × 25 ml). A continuación, se lavarán las capas orgánicas combinadas (Na₂SO₄), se filtrarán y se concentrarán mediante evaporación rotatoria. A continuación, se utilizará cromatografía (gel de sílice; hexanos/EtOAc) del residuo para proporcionar (*R,Z*)-3-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)dodec-5-en-1-ol.

A una solución 2,0 M en agitación de (*R,Z*)-3-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)dodec-5-en-1-ol en THF a 0 °C se le añadirá fluoruro de tetrabutilamonio (1,0 M en THF; 1,2 equiv.), tras lo cual se dejará calentar lentamente la mezcla hasta temperatura ambiente y se dejará que proceda la reacción hasta su compleción (controlada por cromatografía de capa fina). Tras completarse, se añadirán NH₄Cl acuoso saturado y Et₂O, la fase orgánica separada se lavará sucesivamente con H₂O y después salmuera y las capas acuosas combinadas se extraerán con Et₂O. A continuación, se lavarán las capas orgánicas combinadas (Na₂SO₄), se filtrarán y se concentrarán mediante evaporación rotatoria. A continuación, se utilizará cromatografía (gel de sílice; hexanos/EtOAc) del residuo para proporcionar (*R,Z*)-dodec-5-eno-1,3-diol.

EJEMPLO 6:

El siguiente ejemplo ilustra un método ilustrativo de síntesis química para la preparación de (*R,Z*)-tetradec-7-eno-1,3-diol. Este es un ejemplo predictivo.



El 1-bromodec-3-ino puede obtenerse a partir de fuentes comerciales o mediante la reacción del oct-1-ino con oxirano en presencia de BF₃ OEt₂ (véase el Ejemplo 5 anterior) para producir dec-3-in-1-ol, seguido de la conversión del dec-3-in-1-ol en 1-bromodec-3-ino, por ejemplo mediante reacción con bromuro de tionilo como se describe en la Patente de los Estados Unidos n.º 9.353.090. Concretamente, a una solución en agitación de dec-3-in-1-ol (1 equiv.) en CH₂Cl₂ (0,2 M) a 0 °C se le añadirá dimetil formamida recién destilada (0,5 equiv.) seguido de la adición de bromuro de tionilo (1,3 equiv.). La mezcla se mantendrá en agitación y se dejará que se caliente lentamente a 20 °C. Tras completarse la reacción (por ejemplo, según se indique por la cromatografía de capa fina y/o la cromatografía de gases), se añadirán Et₂O y después NH₄Cl acuoso saturado, la fase orgánica separada se lavará con H₂O y salmuera y las capas acuosas combinadas se extraerán con Et₂O. A continuación, se lavarán las capas orgánicas combinadas (Na₂SO₄), se filtrarán y se concentrarán mediante evaporación rotatoria. A continuación, se utilizará cromatografía (gel de sílice; éter de petróleo/Et₂O) del residuo para proporcionar 1-bromodec-3-ino.

A una solución 0,1 M a temperatura ambiente de (*S*)-2-[2-(benciloxi)etil]oxirano en THF se le añade CuCn (0,5 equiv), tras lo cual se agitará durante 5 minutos y después se enfriará a -40 °C. A esta solución en agitación se le añadirán 3,3 equivalentes de bromuro dec-3-in-1-il magnesio a -20 °C recién preparado en THF (1,0 M; preparado a partir de 1-bromodec-3-ino). La mezcla resultante se mantendrá a -40 °C durante aproximadamente 1 hora, después se calentará a 0 °C a lo largo de 75 minutos. Una vez completada la reacción, se añadirán NH₄Cl acuoso saturado y Et₂O, la fase orgánica separada se lavará con H₂O y salmuera y las capas acuosas combinadas se extraerán con Et₂O. A continuación, se lavarán las capas orgánicas combinadas (Na₂SO₄), se filtrarán y se concentrarán mediante evaporación rotatoria. A continuación, se utilizará cromatografía (gel de sílice; hexanos/EtOAc) del residuo para proporcionar (*R*)-1-(benciloxi)tetradec-7-in-3-ol.

A continuación, se recogerá (*R*)-1-(benciloxi)tetradec-7-in-3-ol en hexano para generar una mezcla 0,2 M en un matraz, al que se añadirá un catalizador de Lindlar recién preparado (véase Lindlar, H.; Dubuis, R. Org. Synth. 1966, 46, 89 y utilizando carbonato cálcico recién precipitado) al 20 % en peso con respecto al (*R*)-1-(benciloxi)tetradec-7-in-3-ol o paladio al 5 % sobre carbonato de calcio (10 % en peso con respecto al (*R*)-1-(benciloxi)tetradec-7-in-3-ol) y se le añadirá quinolona recién destilada (10 % en peso con respecto al (*R*)-1-(benciloxi)tetradec-7-in-3-ol). [Nota: la

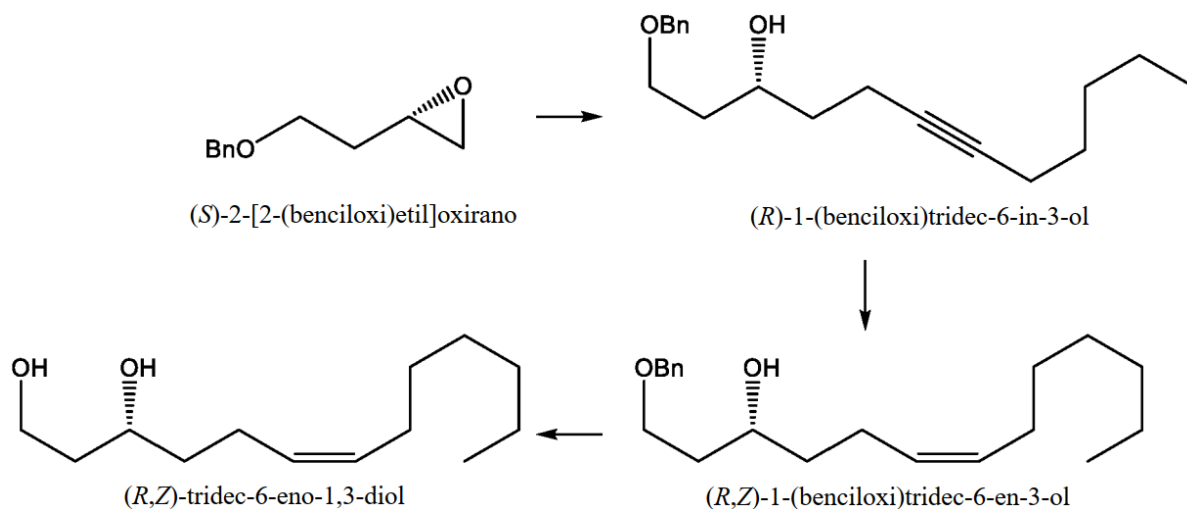
solubilidad puede mejorarse utilizando EtOAc como codisolvente o en lugar de hexano]. El matraz se enjuagará tres veces con hidrógeno y, a continuación, la mezcla se agitará en atmósfera de H₂ y se controlará por consumo de H₂ y/o por cromatografía de gases. Cuando se indique que se ha completado la reacción (por ejemplo, cuando se consume 1 equivalente de H₂), la suspensión se filtrará a través de un lecho de gel de sílice, tras lo cual se lavará el lecho con éter dietílico. Esta capa orgánica se concentrará y purificará mediante cromatografía (gel de sílice; hexanos/EtOAc) y se espera que proporcione (*R,Z*)-1-(benciloxi)tetradec-7-en-3-ol. [Nota: es de sobra conocido que los grupos protectores de bencilo normalmente sobreviven a las hidrogenaciones de Lindlar. Sin embargo, en la medida en que las condiciones proporcionen un grado de desbencilación para proporcionar (*R,Z*)-tetradec-7-eno-1,3-diol, puede aislarse mediante la etapa de cromatografía].

El (*R,Z*)-1-(benciloxi)tetradec-7-en-3-ol se tomará en CH₂Cl₂ para generar una solución 2 M y esta se agitará a 0 °C. A esta solución se añadirán 1,5 equivalentes de Et₃N, seguido de 2,3 equivalentes de yoduro de trimetilsililo puro mediante una jeringa seca. El progreso de la reacción se controlará mediante TLC. Tras completarse, la reacción se inactivará por adición lenta de 4 equivalentes de MeOH. A continuación se añadirá NaHSO₄ acuoso (1,0 M) y la mezcla se agitará durante 15 minutos, seguido de la adición de Et₂O. A continuación, la fase acuosa separada se lavará con H₂O y salmuera, y las capas acuosas combinadas se extraerán con Et₂O (2 × 25 ml). A continuación, se lavarán las capas orgánicas combinadas (Na₂SO₄), se filtrarán y se concentrarán mediante evaporación rotatoria. A continuación, se utilizará cromatografía (gel de sílice; hexanos/EtOAc) del residuo para proporcionar (*R,Z*)-tetradec-7-eno-1,3-diol.

Como alternativa, el alcohol secundario de (*R,Z*)-1-(benciloxi)tetradec-7-en-3-ol puede protegerse con TBS seguido de la desprotección del grupo bencilíco y finalmente desprotegerse con TBS mediante el procedimiento alternativo divulgado anteriormente en el Ejemplo 5.

EJEMPLO 7:

El siguiente ejemplo ilustra un método ilustrativo de síntesis química para la preparación de (*R,Z*)-tridec-6-eno-1,3-diol. Este es un ejemplo predictivo.



El 1-bromonon-2-ino (N.º CAS 5921-74-4), utilizado para generar bromuro de non-2-in-1-ilmagnesio, puede obtenerse de fuentes comerciales.

A una solución 0,1 M a temperatura ambiente de (*S*)-2-[2-(benciloxi)etil]oxirano en THF se le añade CuCn (0,5 equiv), tras lo cual se agitará durante 5 minutos y después se enfriará a -40 °C. A esta solución en agitación se le añadirán 3,3 equivalentes de bromuro de non-2-in-1-ilmagnesio a -20 °C recién preparado en THF (1,0 M; preparado a partir de 1-bromonon-2-ino). La mezcla resultante se mantendrá a -40 °C durante aproximadamente 1 hora, después se calentará a 0 °C a lo largo de 75 minutos. Una vez completada la reacción, se añadirán NH₄Cl acuoso saturado y Et₂O, la fase orgánica separada se lavará con H₂O y salmuera y las capas acuosas combinadas se extraerán con Et₂O. A continuación, se lavarán las capas orgánicas combinadas (Na₂SO₄), se filtrarán y se concentrarán mediante evaporación rotatoria. A continuación, se utilizará cromatografía (gel de sílice; hexanos/EtOAc) del residuo para proporcionar (*R*)-1-(benciloxi)tridec-6-in-3-ol.

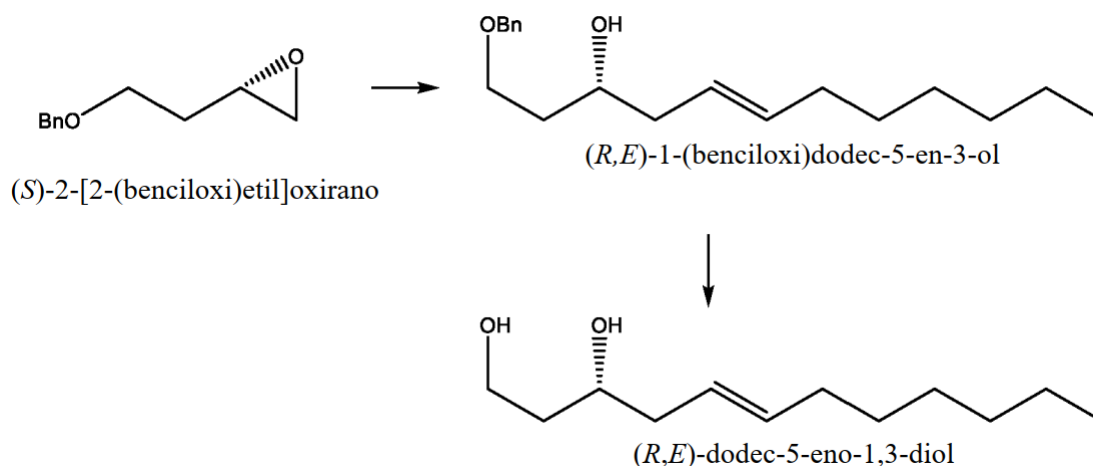
A continuación, se recogerá (*R*)-1-(benciloxi)tridec-6-in-3-ol en hexano para generar una mezcla 0,2 M en un matraz, al que se añadirá un catalizador de Lindlar recién preparado (véase Lindlar, H.; Dubuis, R. Org. Synth. 1966, 46, 89 y utilizando carbonato cálcico recién precipitado) al 20 % en peso con respecto al (*R*)-1-(benciloxi)tridec-6-in-3-ol o paladio al 5 % sobre carbonato de calcio (10 % en peso con respecto al (*R*)-1-(benciloxi)tridec-6-in-3-ol) y se le añadirá quinolona recién destilada (10 % en peso con respecto al (*R*)-1-(benciloxi)tridec-6-in-3-ol). [Nota: la solubilidad puede mejorarse utilizando EtOAc como codisolvente o en lugar de hexano]. El matraz se enjuagará tres veces con hidrógeno

- y, a continuación, la mezcla se agitará en atmósfera de H₂ y se controlará por consumo de H₂ y/o por cromatografía de gases. Cuando se indique que se ha completado la reacción (por ejemplo, cuando se consuma 1 equivalente de H₂), la suspensión se filtrará a través de un lecho de gel de sílice, tras lo cual se lavará el lecho con éter dietílico. Esta capa orgánica se concentrará y purificará mediante cromatografía (gel de sílice; hexanos/EtOAc) y se espera que proporcione (*R,Z*)-1-(benciloxi)tridec-6-en-3-ol. [Nota: es de sobra conocido que los grupos protectores de bencilo normalmente sobreviven a las hidrogenaciones de Lindlar. Sin embargo, en la medida en que las condiciones proporcionen un grado de desbencilación para proporcionar (*R,Z*)-tridec-6-eno-1,3-diol, puede aislarse mediante la etapa de cromatografía].
- 10 El (*R,Z*)-1-(benciloxi)tridec-6-en-3-ol se tomará en CH₂Cl₂ para generar una solución 2 M y esta se agitará a 0 °C. A esta solución se añadirán 1,5 equivalentes de Et₃N, seguido de 2,3 equivalentes de yoduro de trimetilsililo puro mediante una jeringa seca. El progreso de la reacción se controlará mediante TLC. Tras completarse, la reacción se inactivará por adición lenta de 4 equivalentes de MeOH. A continuación se añadirá NaHSO₄ acuoso (1,0 M) y la mezcla se agitará durante 15 minutos, seguido de la adición de Et₂O. A continuación, la fase acuosa separada se lavará con H₂O y salmuera, y las capas acuosas combinadas se extraerán con Et₂O (2 × 25 ml). A continuación, se lavarán las capas orgánicas combinadas (Na₂SO₄), se filtrarán y se concentrarán mediante evaporación rotatoria. A continuación, se utilizará cromatografía (gel de sílice; hexanos/EtOAc) del residuo para proporcionar (*R,Z*)-tridec-6-eno-1,3-diol.

20 Como alternativa, el alcohol secundario de (*R,Z*)-1-(benciloxi)tridec-6-en-3-ol puede protegerse con TBS seguido de la desprotección del grupo bencilico y finalmente desprotegerse con TBS mediante el procedimiento alternativo divulgado anteriormente en el Ejemplo 5.

EJEMPLO 8:

- 25 El siguiente ejemplo ilustra la síntesis química de (*R,E*)-dodec-5-eno-1,3-diol. Este es un ejemplo predictivo.



- 30 A una solución 0,1 M a temperatura ambiente de (*S*)-2-[2-(benciloxi)etil]oxirano en THF se le añade CuCn (0,5 equiv), tras lo cual se agitará durante 5 minutos y después se enfriará a -40 °C. A esta solución en agitación se le añadirán 3,3 equivalentes de solución de (*E*)-oct-1-en-1-il magnesio recién preparada a -20 °C en THF (1,0 M). La mezcla resultante se mantendrá a -40 °C durante aproximadamente 1 hora, después se calentará a 0 °C a lo largo de 75 minutos. Una vez completada la reacción, se añadirán NH₄Cl acuoso saturado y Et₂O, la fase orgánica separada se lavará con H₂O y salmuera y las capas acuosas combinadas se extraerán con Et₂O. A continuación, se lavarán las capas orgánicas combinadas (Na₂SO₄), se filtrarán y se concentrarán mediante evaporación rotatoria. A continuación, se utilizará cromatografía (gel de sílice; hexanos/EtOAc) del residuo para proporcionar (*R,E*)-1-(benciloxi)dodec-5-en-3-ol.

- 40 El (*R,E*)-1-(benciloxi)dodec-5-en-3-ol se tomará en CH₂Cl₂ para generar una solución 2 M y se agitará a 0 °C. A esta solución se añadirán 1,5 equivalentes de Et₃N, seguido de 2,3 equivalentes de yoduro de trimetilsililo puro mediante una jeringa seca. El progreso de la reacción se controlará mediante TLC. Tras completarse, la reacción se inactivará por adición lenta de 4 equivalentes de MeOH. A continuación se añadirá NaHSO₄ acuoso (1,0 M) y la mezcla se agitará durante 15 minutos, seguido de la adición de Et₂O. A continuación, la fase acuosa separada se lavará con H₂O y salmuera, y las capas acuosas combinadas se extraerán con Et₂O (2 × 25 ml). A continuación, se lavarán las capas orgánicas combinadas (Na₂SO₄), se filtrarán y se concentrarán mediante evaporación rotatoria. A continuación, se utilizará cromatografía (gel de sílice; hexanos/EtOAc) del residuo para proporcionar (*R,E*)-dodec-5-eno-1,3-diol.

- 50 Como alternativa, el alcohol secundario de (*R,E*)-1-(benciloxi)dodec-5-en-3-ol puede protegerse con TBS seguido de la desprotección del grupo bencilico y finalmente desprotegerse con TBS mediante el procedimiento alternativo descrito en el Ejemplo 2.

EJEMPLO 9.

El siguiente ejemplo ilustra la síntesis química del (*R*)-dodecano-1,3-diol. Este es un ejemplo predictivo.

5 En un matraz se cargará (*R*)-1-(benciloxi)dodec-5-in-3-ol (1 equiv.), Pd/C (0,01 equiv. basado en el contenido de Pd), y EtOAc desgasificado para formar una solución 0,1 M basada en (*R*)-1-(benciloxi)dodec-5-in-3-ol. El matraz se enjuagará tres veces con hidrógeno y, a continuación, la mezcla se agitará bajo en atmósfera de H₂ y se controlará mediante cromatografía de gases y/o RMN. Tras completarse, la suspensión se filtrará a través de un lecho de gel de sílice, tras lo cual se lavará el lecho con éter dietílico. Esta capa orgánica se concentrará y purificará mediante cromatografía (gel de sílice; hexanos/EtOAc) y se espera obtener (*R*)-dodecano-1,3-diol.

EJEMPLO 10. Síntesis ilustrativa en dos etapas de (*R,Z*)-dodec-5-eno-1,3-diol glicosilado.

15 El siguiente Ejemplo ilustra una síntesis ilustrativa en dos etapas de (*R,Z*)-dodec-5-eno-1,3-diol glicosilado. Este es un ejemplo predictivo.

La síntesis del (*R,Z*)-dodec-5-eno-1,3-diol glicosilado también se logrará mediante un método en dos etapas similar al descrito por El-Sukkary *et al.* "Synthesis and Characterization of some Alkyl Polyglycosides Surfactants" J. Surfact Deterg, 2008, 11, 129-137. Brevemente, para preparar (*R,Z*)-dodec-5-eno-1,3-diol glicosilado utilizando el proceso divulgado en la referencia de El-Sukkary, en primer lugar se hace reaccionar una glucosa con butanol en presencia de ácido *p*-toluenosulfónico, formándose un poliglucósido de butilo. El poliglucósido de butilo, ahora más organófilo, se hace reaccionar con el alcohol de cadena larga a altas temperaturas y al vacío para eliminar el butanol, por tanto, formando el poliglucósido de alquilo deseado. Los rendimientos comunicados para este procedimiento fueron del 35-45 %. En la presente adaptación, un sacárido (por ejemplo, glucosa) reaccionará con butanol en presencia de ácido *p*-toluenosulfónico para formar un sacárido de butilo, tras lo cual el sacárido de butilo reaccionará con (*R,Z*)-dodec-5-eno-1,3-diol, obteniéndose (*R,Z*)-dodec-5-eno-1,3-diol glicosilado. Cuando se utiliza glucosa como sacárido, puede obtenerse un (*R,Z*)-dodec-5-eno-1,3-diol monoglucosilado y/o bis-glucosilado mediante la selección de las condiciones. Se medirá el rendimiento del producto y este se caracterizará mediante RMN ¹H, FTIR y LC-MS.

EJEMPLO 11:

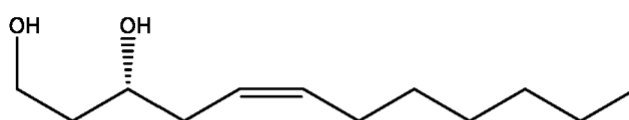
El siguiente Ejemplo ilustra un método ilustrativo en una etapa para la preparación de (*R,Z*)-dodec-5-eno-1,3-diol. Este es un ejemplo predictivo.

35 Como se ilustra en la referencia de El-Sukkary, la síntesis directa de hidrocarbónes alifáticos de cadena larga glicosilados es limitada debido a la inmiscibilidad de los reactivos de partida (por ejemplo, glucosa hidrosoluble y 1-octanol organosoluble). Este problema de solubilidad puede mitigarse gracias a la mayor solubilidad de los compuestos de las Fórmulas IA, IB, II, III y/o IV, y permitir así una síntesis en una sola etapa de los compuestos de las Fórmulas V y/o VI.

En un aspecto ilustrativo de la divulgación, la comparación de la solubilidad acuosa de los compuestos se logra comparando sus respectivos valores de log *P*. Un experto en la materia sabe que el log *P* es el logaritmo de la relación de las concentraciones del compuesto entre *n*-octanol y agua, como se ilustra mediante Ecuación 1.

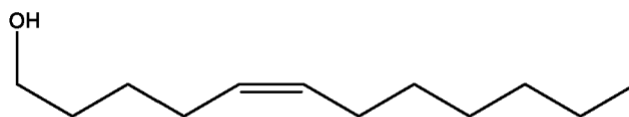
$$45 \quad \log P = \log \left(\frac{[\text{compuesto}]_{\text{n-octanol}}}{[\text{compuesto}]_{\text{agua}}} \right) \quad \text{Ecuación 1}$$

Por tanto, los compuestos con un log *P* más elevado son más lipófilos y menos solubles en agua; los compuestos con un valor log *P* más bajo son menos lipófilos y más solubles en agua. Como ilustran los valores log *P* calculados para el (*R,Z*)-dodec-5-eno-1,3-diol, el (*Z*)-dodec-5-eno-1-ol, y el dodecan-1-ol, el (*R,Z*)-dodec-5-eno-1,3-diol es más de un orden de magnitud más soluble en agua que el (*Z*)-dodec-5-eno-1-ol y casi dos órdenes de magnitud más soluble en agua que el dodecan-1-ol.



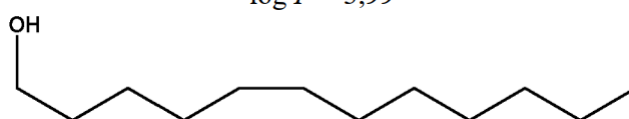
(*R,Z*)-dodec-5-eno-1,3-diol

$\log P = 2,72$



(*Z*)-dodec-5-en-1-ol

$\log P = 3,99$



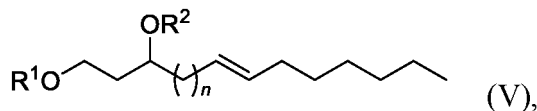
Dodecan-1-ol

$\log P = 4,31$

- 5 La síntesis de compuestos glicosilados de las Fórmulas V, y/o VI, mediante una reacción en una sola etapa, se llevará a cabo a una escala inicial de glucosa de 25 g (aproximadamente 240 ml de volumen total de reacción). La relación molar del diol alifático (por ejemplo, uno o más compuestos de las Fórmulas IA, IB, II y/o III) a la glucosa se fijará en 6:1 y la temperatura de reacción se fijará en aproximadamente 120 °C. Las variaciones de las condiciones de reacción para producir diferentes productos glicosilados de las Fórmulas V y/o VI incluirán la variación de la concentración de catalizador de ácido *p*-toluenosulfónico y el tiempo de reacción. Se medirá el rendimiento de los productos y estos se
- 10 caracterizarán mediante RMN ¹H, FTIR y LC-MS.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto que tiene una estructura según la Fórmula V



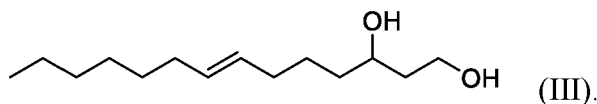
en donde:

10 R^1 y R^2 se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en H, un monosacárido, un disacárido, un trisacárido y un polisacárido, en donde cada uno del monosacárido, disacárido, trisacárido o polisacárido está unido en un carbono anomérico; y
 n es 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13 o 14.

15 2. El compuesto de la reivindicación 1, en donde n es 1, 3 o 5.

3. El compuesto de la reivindicación 1, en donde:

20 el compuesto es un diol graso insaturado no ramificado de 14 carbonos que tiene un único doble enlace Δ^7 y que tiene un grupo hidroxilo en el carbono número uno (C-1) y un grupo hidroxilo en el carbono número 3 (C-3); y el compuesto tiene una estructura de acuerdo con la Fórmula III:



25 4. El compuesto de la reivindicación 1 o la reivindicación 3, en donde el doble enlace se encuentra en la configuración (Z).

5. El compuesto de la reivindicación 4, en donde el centro quiral en C-3 tiene una configuración R.

30 6. El compuesto de la reivindicación 1, en donde el monosacárido, disacárido, trisacárido o polisacárido está unido al carbono anomérico mediante un enlace α -glicosídico o un enlace β -glicosídico.

7. El compuesto de la reivindicación 1, en donde:

- 35 - R^1 y R^2 no son ambos H; o
 - ni R^1 ni R^2 son H.

8. El compuesto de la reivindicación 1, en donde:

- 40 - R^1 y R^2 son monosacáridos diferentes; o
 - R^1 y R^2 son el mismo monosacárido.

9. El compuesto de la reivindicación 1, en donde:

- 45 - el monosacárido es un azúcar de pentosa o un azúcar de hexosa; o
 - el monosacárido es un azúcar de furanosa o un azúcar de piranosa.

10. El compuesto de la reivindicación 9, en donde:

- 50 (a) el monosacárido es un azúcar de hexosa seleccionado entre alosa, altrosa, glucosa, manosa, gulosa, yodosa, galactosa y talosa; o
 (b) el monosacárido es glucosa.

11. El compuesto de la reivindicación 1, en donde:

- 55 (a) el disacárido, trisacárido o polisacárido comprende un azúcar de pentosa, un azúcar de hexosa o una mezcla de los mismos; o
 (b) el disacárido, trisacárido o polisacárido comprende un azúcar de hexosa seleccionado entre alosa, altrosa, glucosa, manosa, gulosa, yodosa, galactosa y talosa o una mezcla de dos o más los mismos; o
 (c) el disacárido, trisacárido o polisacárido comprende un azúcar seleccionado entre azúcares de furanosa,

azúcares de piranosa o una mezcla de dos o más de los mismos.

12. El compuesto de la reivindicación 1, en donde:

- 5 el disacárido, trisacárido o polisacárido comprende un enlace α -glicosídico o un enlace β -glicosídico; o el trisacárido o polisacárido comprende un enlace α -glicosídico, un enlace β -glicosídico o mezclas de los mismos.

13. El compuesto de la reivindicación 1, en donde:

- 10 - R¹ es maltosa o isomaltosa; o
- R¹ es glucosa.

14. El compuesto de la reivindicación 1, que es un poliglicósido de alquilo o un poliglucósido de alquilo.

- 15 15. Una composición que comprende el compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-14, en donde la composición es un producto para el cuidado personal, un producto farmacéutico, un producto alimentario o una formulación agrícola.

FIG. 1A

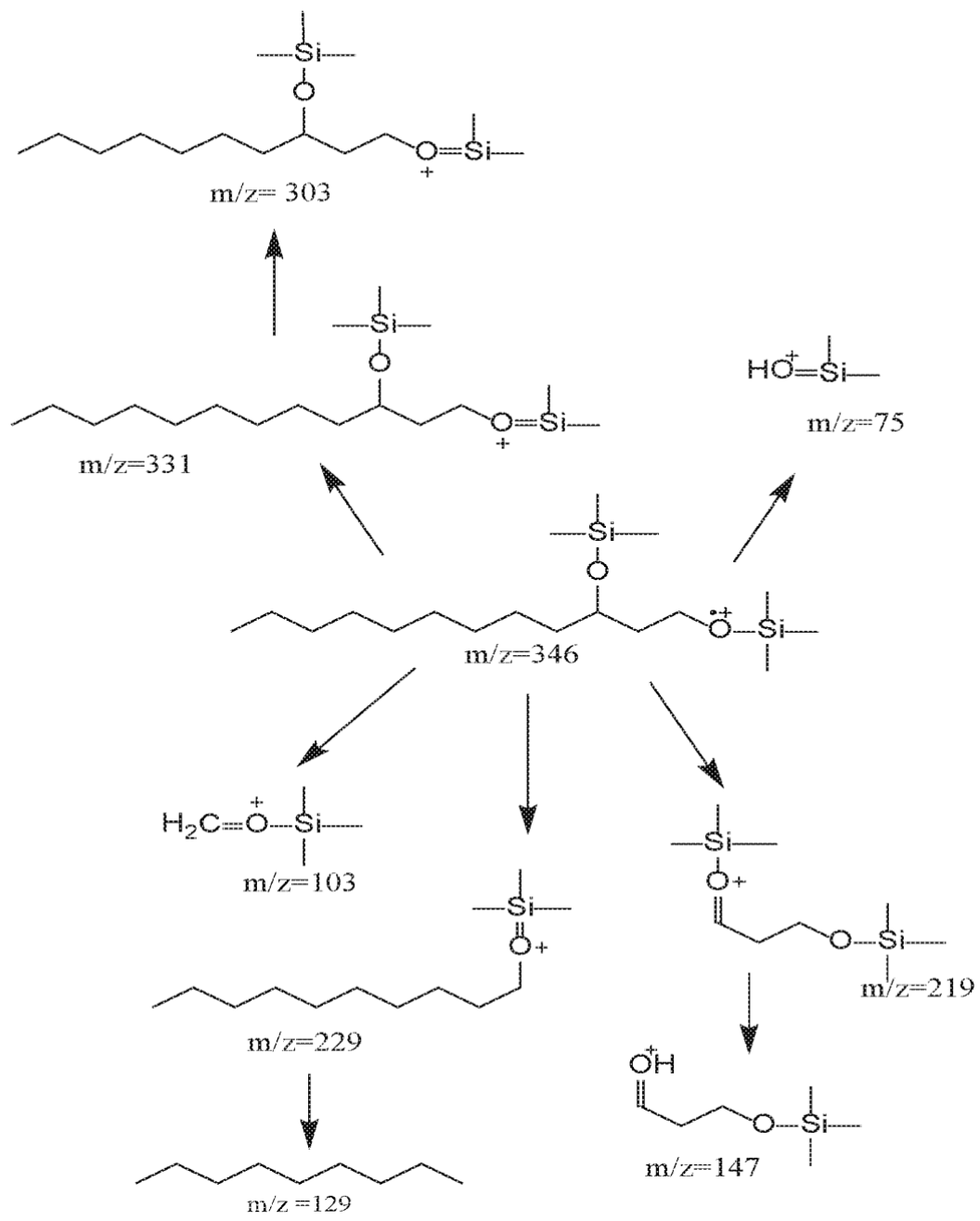


FIG. 1B

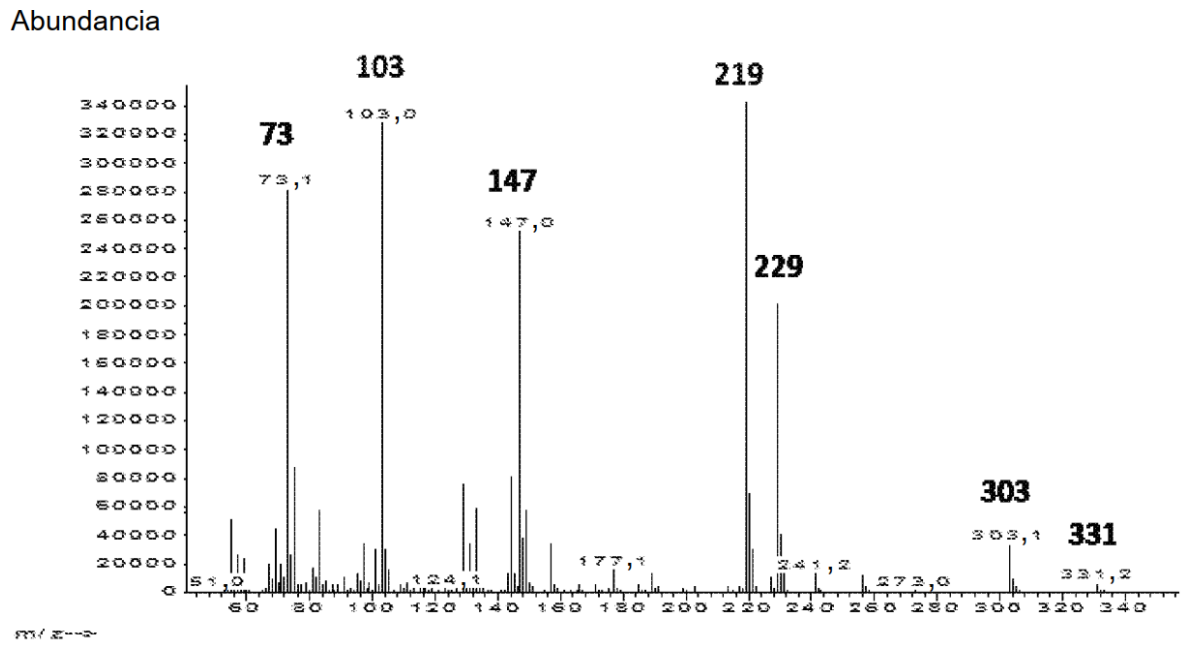


FIG. 2A

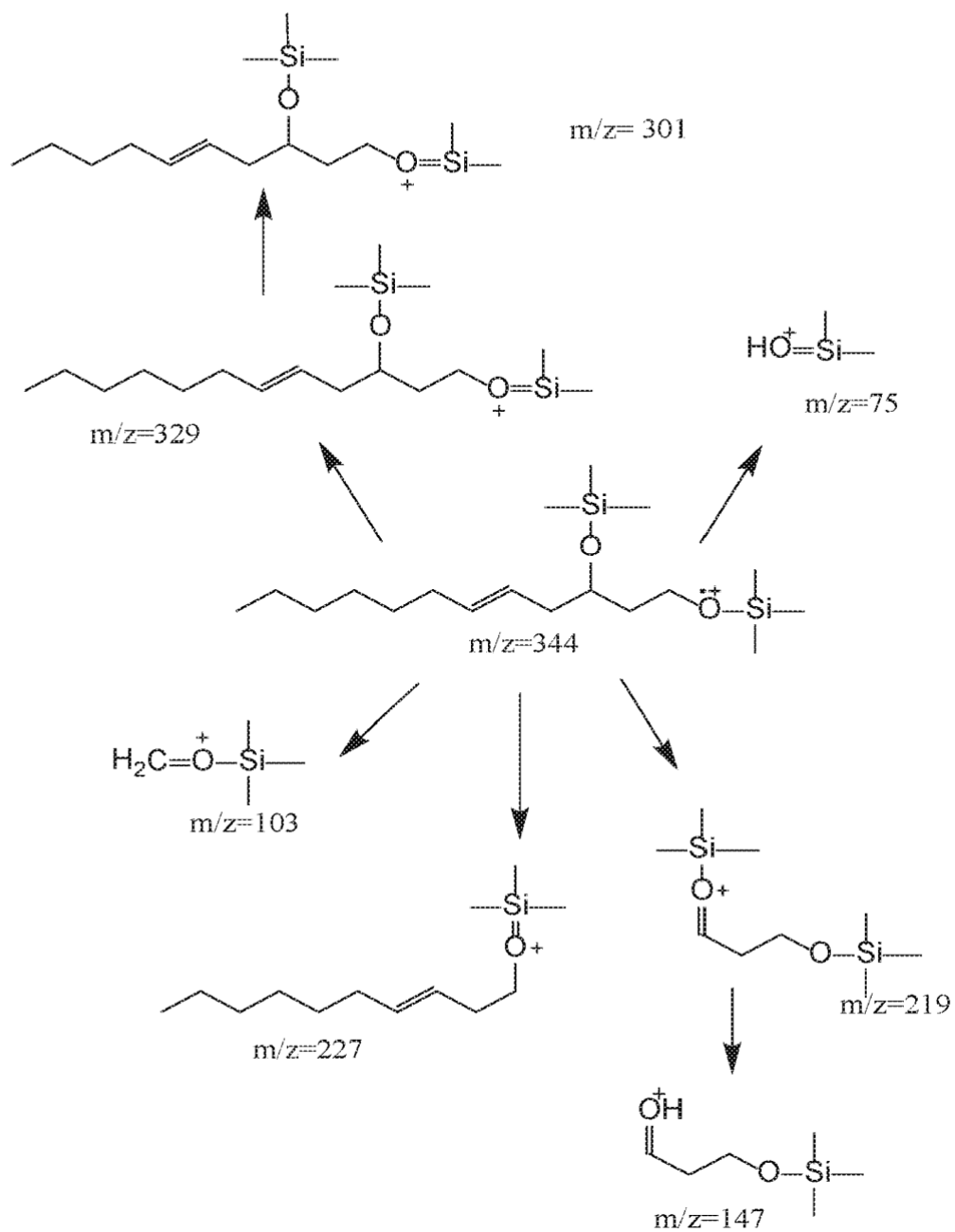


FIG. 2B

Abundancia

