



- (51) Clasificación Internacional de Patentes: Sin clasificar
- (21) Número de la solicitud internacional: PCT/ES2012/070435
- (22) Fecha de presentación internacional: 13 de junio de 2012 (13.06.2012)
- (25) Idioma de presentación: español
- (26) Idioma de publicación: español
- (30) Datos relativos a la prioridad: P 201130985 14 de junio de 2011 (14.06.2011) ES
- (71) Solicitante (para todos los Estados designados salvo US): **CONSEJO SUPERIOR DE INVESTIGACIONES CIENTÍFICAS (CSIC)** [ES/ES]; Serrano, 117, E-28006 Madrid (ES).
- (72) Inventores; e
- (75) Inventores/Solicitantes (para US solamente): **MORALES SÁNCHEZ, Juan Carlos** [ES/ES]; Instituto de Investigaciones Químicas, Americo Vespucio, Isla de la Cartuja, E-41092 Sevilla (ES). **LUCAS RODRÍGUEZ, Ricardo** [ES/ES]; Instituto de Investigaciones Químicas, Americo Vespucio, Isla de la Cartuja, E-41092 Sevilla (ES). **SÁNCHEZ MALDONADO, Olivia** [ES/ES]; Instituto de Investigaciones Químicas, Americo Vespucio, Isla de la Cartuja, E-41092 Sevilla (ES). **COMELLES**

FOLCH, Francesc [ES/ES]; Instituto de Química Avanzada de Cataluña, Jorge Girona Salgado, 18-26, E-08034 Barcelona (ES). **PARRA JUEZ, José Luis** [ES/ES]; Instituto de Química Avanzada de Cataluña, Jorge Girona Salgado, 18-26, E-08034 Barcelona (ES). **MEDINA MENDEZ, Isabel** [ES/ES]; Instituto de Investigaciones Marinas, Eduardo Cabello, 6, E-36208 Vigo (Pontevedra) (ES).

(74) Mandatario: **UNGRIA LÓPEZ, Javier**; Avenida Ramón y Cajal, 78, E-28043 Madrid (ES).

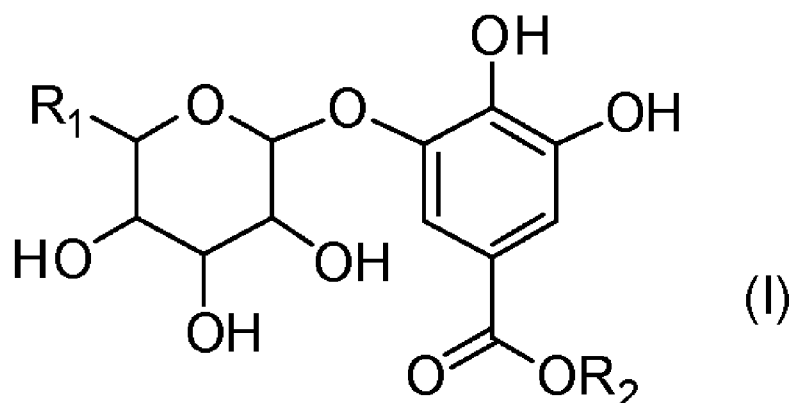
(81) Estados designados (a menos que se indique otra cosa, para toda clase de protección nacional admisible): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(84) Estados designados (a menos que se indique otra cosa, para toda clase de protección regional admisible): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), euroasiática (AM, AZ,

[Continúa en la página siguiente]

(54) Title: ALKYL GALLATE DERIVATIVES AS ANTIOXIDANTS AND SURFACTANTS

(54) Título : DERIVADOS DE GALATOS DE ALQUILLO COMO ANTIOXIDANTES Y SURFACTANTES



(57) Abstract: The invention relates to a compound having general formula (I) or one of the salts thereof, in which: R₁ represents CH₂OH o COOH and R₂ represents a linear or branched hydrocarbon chain C₄-C₂₂, wherein the hydrocarbon chain can optionally have one or more unsaturations selected independently from alkenyl- or alkynyl-type unsaturations, provided that, when R₁ represents CH₂OH and R₂ represents a linear or branched hydrocarbon chain, optionally with one or more alkenyl unsaturations, the length of the hydrocarbon chain is C₄-C₁₂. The invention also relates to the production method thereof and to the use of same as a surfactant and oxidising agent, in particular as part of a composition in the form of an emulsion.

(57) Resumen: Compuesto de fórmula (I) o una de sus sales, donde: R₁ representa a CH₂OH o COOH y R₂ representa una cadena hidrocarbonada C₄-C₂₂ lineal

[Continúa en la página siguiente]





BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), europea (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Publicada:

— *sin informe de búsqueda internacional, será publicada nuevamente cuando se reciba dicho informe (Regla 48.2(g))*

o ramificada, donde la cadena hidrocarbonada puede opcionalmente presentar una o varias insaturaciones elegidas independientemente entre insaturaciones de tipo alquénico o alquínico; siempre que, cuando R_1 representa CH_2OH y R_2 representa una cadena hidrocarbonada lineal o ramificada, opcionalmente con una o varias insaturaciones alquénico, la longitud de la cadena hidrocarbonada es C_4-C_{12} . Su procedimiento de obtención y su uso como surfactante y oxidante, en particular como parte de una composición en forma de emulsión.

Derivados de galatos de alquilo como antioxidantes y surfactantes

La presente invención se refiere a un grupo de compuestos derivados de galatos de alquilo con propiedades antioxidantes y surfactantes, a su procedimiento de obtención y a su uso como antioxidante en composiciones alimentarias, cosméticas y farmacéuticas, preferentemente en forma de emulsión.

ESTADO DE LA TÉCNICA ANTERIOR

Los antioxidantes son compuestos capaces de retardar o prevenir la oxidación de otras moléculas o materiales. La oxidación es un proceso que deteriora el estado de todo tipo de materiales. Por esta razón los antioxidantes se usan principalmente como conservantes de alimentos y cosméticos, así como en otros procesos tales como en la prevención de la degradación del caucho y la gasolina.

En el caso de los alimentos, las emulsiones son especialmente sensibles a la oxidación. Los antioxidantes que se vienen utilizando para conservar las emulsiones son los tocoferoles y derivados de tocoferol (EP1634502), el ácido ascórbico y el ascorbil palmitato, el butil-hidroxi-anisol (BHA) y el butil-hidroxi-tolueno (BHT) y algunos galatos de alquilo como el galato de propilo, galato de octilo y galato de dodecilo (US6261541).

Una serie de derivados de galatos de alquilo se describieron como agentes blanqueantes de la piel y antioxidantes donde el grupo alquilo podía ser de longitud C_1 - C_{18} e incluir alguna insaturación y alguno de los grupos hidroxilos podían estar sustituidos por un monosacárido (US7282520B2, JP2004075815 y JP2000319116).

Recientemente se han descrito un nuevo tipo de compuestos, los fenoles lipídicos, que están demostrando gran efectividad como antioxidantes en emulsiones. Es el caso de los ésteres de ácido clorogénico (Laguerre y col. J. Agric. Food Chem. 2010, 2869), los ésteres del ácido rosmarínico (Laguerre y col. J. Agric. Food Chem. 2009, 11335) y los ésteres de hidroxitirosol (Medina y col. J. Agric. Food Chem. 2009, 9773), donde precisamente los derivados

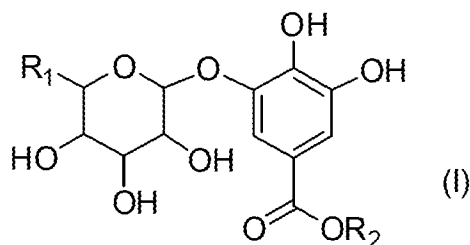
modificados con cadenas alquílicas de tamaño medio (C8-C12) son los antioxidantes más eficaces. Adicionalmente, se ha demostrado para el caso de los ésteres de hidroxitirosol que los antioxidantes más eficaces, el octanoato de hidroxitirosol y el decanoato de hidroxitirosol además también
5 son los mejores surfactantes de la serie de derivados alquílicos (Lucas y col. J. Agric. Food Chem. 2010, 9778).

DESCRIPCIÓN DE LA INVENCION

10 La presente invención proporciona un grupo de compuestos derivados de galatos de alquilo que debido a sus propiedades antioxidantes y surfactantes, pueden ser usados como antioxidantes en emulsiones y por lo tanto tener aplicación en productos alimentarios, agroquímicos, cosméticos, de higiene personal o en productos farmacéuticos.

15

En un primer aspecto, la presente invención se refiere a un compuesto de fórmula general (I)



o una de sus sales, donde:

20

R₁ representa a CH₂OH o COOH y R₂ representa una cadena hidrocarbonada C₄-C₂₂ lineal o ramificada, donde la cadena hidrocarbonada puede opcionalmente presentar una o varias insaturaciones elegidas independientemente entre insaturaciones de tipo alquenilo o alquinilo;

25

siempre que, cuando R₁ representa CH₂OH y R₂ representa una cadena hidrocarbonada lineal o ramificada, opcionalmente con una o varias insaturaciones alquenilo, la longitud de la cadena hidrocarbonada es C₄-C₁₂.

30

En una realización preferida de los compuestos de fórmula general (I), el anillo de piranosa es una glucosa.

En otra realización preferida de la presente invención, el anillo de piranosa del compuesto de fórmula general (I) representa un ácido glucurónico.

- 5 En otra realización preferida adicional, el compuesto de fórmula (I) de la presente invención se caracteriza porque la unión del monosacárido, preferentemente glucosa o ácido glucurónico, al anillo fenólico puede ser alfa o beta. Preferentemente, dicha unión es beta.
- 10 En los compuestos de fórmula general (I), R_2 es una cadena hidrocarbonada que puede ser lineal o ramificada. Además, esta cadena hidrocarbonada puede ser una cadena saturada, monoinsaturada o poliinsaturada. Así mismo, las insaturaciones pueden ser de tipo alquenilo, alquinilo o de ambos. Preferentemente, R_2 es una cadena hidrocarbonada saturada.
- 15 En otra realización preferida adicional, el compuesto de fórmula (I) se caracteriza porque cuando $R_1 = CH_2OH$ y el anillo de piranosa representa glucosa, R_2 representa una cadena hidrocarbonada C_4-C_{12} lineal, siendo preferente que R_2 sea una cadena hidrocarbonada C_4-C_{12} lineal y saturada.
- 20 De forma más preferente, el compuesto de fórmula (I) se caracteriza porque la unión de la glucosa con el anillo fenólico tiene estereoquímica beta y R_2 representa una cadena hidrocarbonada C_4-C_{12} lineal, siendo preferente que R_2 sea una cadena hidrocarbonada C_4-C_{12} lineal y saturada.
- 25 De forma aún más preferente, el compuesto de fórmula (I) de la presente invención, cuando R_1 es glucosa, se elige entre el grupo que consiste en:
- 30 3-O-(β -D-glucopiranosil)-4,5-dihidroxibenzoato de butilo,
3-O-(β -D-glucopiranosil)-4,5-dihidroxibenzoato de hexilo,
3-O-(β -D-glucopiranosil)-4,5-dihidroxibenzoato de octilo,
3-O-(β -D-glucopiranosil)-4,5-dihidroxibenzoato de decilo, y
3-O-(β -D-glucopiranosil)-4,5-dihidroxibenzoato de dodecilo.
- 35 De forma especialmente preferente, el compuesto de fórmula (I) de la presente invención, cuando R_1 es glucosa, se elige entre el grupo que

consiste en:

- 3-O-(β -D-glucopiranosil)-4,5-dihidroxibenzoato de hexilo,
- 3-O-(β -D-glucopiranosil)-4,5-dihidroxibenzoato de octilo, y
- 5 3-O-(β -D-glucopiranosil)-4,5-dihidroxibenzoato de decilo.

En otra realización preferida adicional, el compuesto de fórmula (I) se caracteriza porque cuando $R_1 = \text{COOH}$ y el anillo de piranosa representa ácido glucurónico, R_2 representa una cadena hidrocarbonada $\text{C}_4\text{-C}_{22}$ lineal, siendo preferente que R_2 es una cadena hidrocarbonada $\text{C}_4\text{-C}_{22}$ lineal y saturada.

De forma aún más preferente R_2 es una cadena hidrocarbonada $\text{C}_8\text{-C}_{16}$ lineal y saturada.

De forma especialmente preferente, el compuesto de fórmula (I) se caracteriza porque la unión del ácido glucurónico con el anillo fenólico tiene estereoquímica beta y R_2 representa una cadena hidrocarbonada $\text{C}_4\text{-C}_{22}$ lineal. Preferentemente, R_2 es una cadena hidrocarbonada $\text{C}_4\text{-C}_{22}$ lineal y saturada.

De forma aún más preferente, R_2 es una cadena hidrocarbonada $\text{C}_8\text{-C}_{16}$ lineal y saturada.

De forma especialmente preferente, el compuesto de fórmula (I) de la presente invención, cuando R_1 es ácido glucurónico, se elige entre el grupo que consiste en:

- 3-O-(β -D-glucurunopiranosil)-4,5-dihidroxibenzoato de octilo, y
- 30 3-O-(β -D-glucurunopiranosil)-4,5-dihidroxibenzoato de hexadecilo

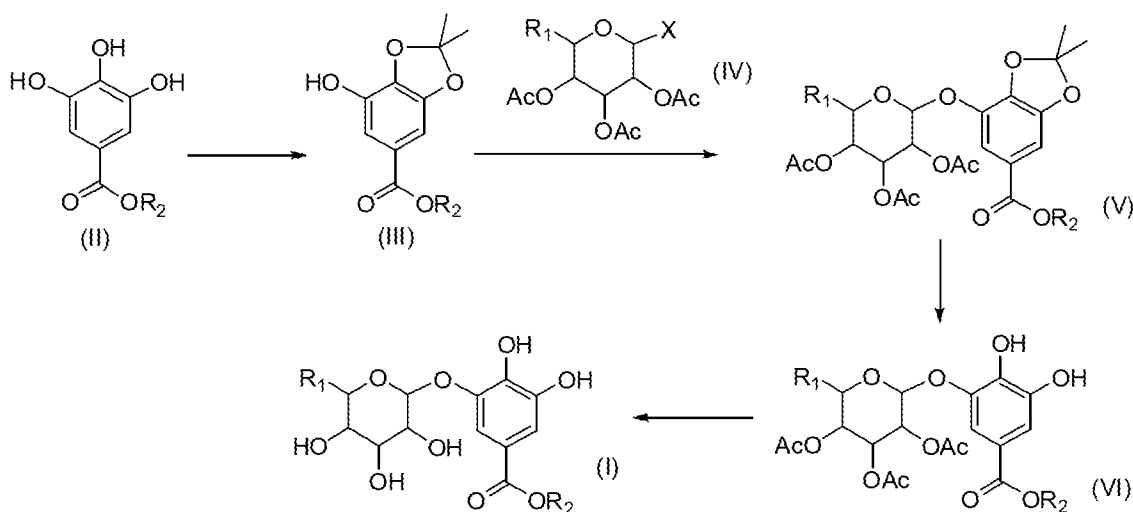
Un segundo aspecto de la presente invención se refiere al procedimiento de obtención del compuesto de fórmula general (I) de la invención, que comprende las siguientes etapas:

35

- a. protección mediante un grupo acetal de dos grupos fenólicos contiguos del correspondiente galato de acilo (II), donde R_2 tiene el mismo significado que en el compuesto de fórmula (I) para obtener el derivado (III);
- 5 b. reacción de (III) con el donador de glicosilo (IV), donde R_1 representa a CH_2OH o COOH y X representa a un grupo saliente para dar el derivado (V);
- c. desprotección del grupo acetal del derivado (V) para obtener (VI);
- 10 d. desprotección del resto de grupos protectores del derivado (VI) para obtener el compuesto de fórmula general (I),

donde el orden de las etapas de desprotección c y d se puede invertir.

- 15 El procedimiento de la invención se puede observar en el siguiente esquema:



- En una realización preferida, el compuesto (III) se prepara por reacción de (II) con un dimetil acetónido y un ácido en un disolvente orgánico para formar el
- 20 grupo dimetil acetal. Preferentemente, el dimetil acetónido puede ser acetona o dimetoxipropano y en una realización más preferida puede ser dimetoxipropano. Preferentemente, el ácido puede ser ácido canforsulfónico, ácido toluensulfónico, ácido acético, ácido fosfórico o ácido cítrico y en una

realización más preferida puede ser ácido canforsulfónico. Preferentemente, el disolvente puede ser cloroformo, diclorometano, tetrahidrofurano o éter etílico y en una realización más preferida puede ser cloroformo.

- 5 En una realización preferida, el compuesto (V) se prepara por reacción de (III) con un dador de glicosilo (IV) en presencia de un catalizador y en un disolvente orgánico. El sustituyente X es un grupo saliente habitual en química orgánica tal como, por ejemplo, Cl, F, SPh, ONHCCl₃. Preferentemente, el dador de glucosilo (IV) puede ser el tricloroacetimidato de 2,3,4,6-O-tetraacetil glucopiranosilo, el cloruro de 2,3,4,6-O-tetraacetil glucopiranosilo, el fluoruro de 2,3,4,6-O-tetraacetil glucopiranosilo, el tiofenilo de 2,3,4,6-O-tetraacetil glucopiranosilo, el cloruro de 2,3,4,6-O-tetraacetil glucurunopiranosilo, el fluoruro de 2,3,4,6-O-tetraacetil glucurunopiranosilo, el tiofenilo de 2,3,4,6-O-tetraacetil glucurunopiranosilo y en una realización más preferida puede ser el tricloroacetimidato de 2,3,4,6-O-tetraacetil glucopiranosilo (Schmidt, R. R.; Kinzy, W. Adv. Carbohydr. Chem. Biochem. 1994, 50, 21–123) o el tricloroacetimidato de 2,3,4-O-triacetil glucurunopiranosilo (Lucas y col. Carbohydrate Res. 2009, 344, 1340). El catalizador puede ser preferentemente trifluoro boro eterato, ácido tríflico o triflato de trimetilsililo y en una realización más preferida puede ser trifluoro boro eterato. El disolvente orgánico puede ser diclorometano, cloroformo, tetrahidrofurano o éter etílico y en una realización más preferida puede ser diclorometano.

- 25 En una realización preferida, el compuesto (VI) se obtiene por tratamiento del compuesto (V) con un ácido fuerte. Preferentemente, el ácido puede ser ácido trifluoroacético, ácido perclórico, ácido clorhídrico, ácido sulfúrico o ácido bromhídrico y en una realización más preferida puede ser ácido trifluoroacético.

- 30 En una realización preferida, el compuesto (I) se obtiene por tratamiento del compuesto (VI) con medio básico en un disolvente orgánico protonado. Preferentemente, el medio básico puede ser carbonato sódico, carbonato potásico, o hidróxido de amonio y en una realización más preferida puede ser carbonato sódico. Preferentemente, el disolvente puede ser metanol, etanol, tert-butanol y en una realización más preferida puede ser metanol. De forma
- 35

especialmente preferente, la desprotección del compuesto (VI) para obtener el compuesto (I) tiene lugar con carbonato sódico en metanol.

5 En una realización especialmente preferida, el procedimiento de obtención del compuesto de fórmula general (I) de la invención, comprende las siguientes etapas:

a. protección mediante un dimetil acetal de dos grupos fenólicos contiguos del correspondiente galato de acilo (II), donde R_2 tiene el mismo significado
10 que en el compuesto de fórmula (I) para obtener el derivado (III);

b. reacción de (III) con el donador de glicosilo (IV) elegido entre el grupo que consiste en tricloroacetimidato de 2,3,4,6-tetra-O-acetil-D-glucopiranosilo y tricloroacetimidato de 2,3,4-tri-O-acetil-D-glucurunopiranosilo;
15

c. desprotección del grupo acetal del derivado (V) para obtener el compuesto de fórmula general (VI) mediante tratamiento con un ácido fuerte;

d. desprotección del resto de grupos protectores del derivado (VI) para
20 obtener (I) con una base en un disolvente orgánico protonado;

donde el orden de las etapas de desprotección c y d se puede invertir.

25 Un tercer aspecto de la presente invención se refiere al uso de los compuestos de fórmula general (I) de la invención como antioxidantes en productos alimentarios, agroquímicos, cosméticos, de higiene personal o en productos farmacéuticos.

30 En otra realización preferida, la presente invención se refiere al uso de los compuestos de fórmula (I) descritos anteriormente como surfactantes, en particular en productos alimentarios, agroquímicos, cosméticos-dermatológicos, de higiene personal o farmacéuticos.

Debido al carácter anfifílico de estos derivados de galatos de alquilo, los compuestos de fórmula (I) descritos en la presente invención poseen propiedades surfactantes, además de antioxidantes, lo que los convierte en aditivos muy útiles para ser usados en productos de las industrias agroquímica, alimentaria, cosmética-dermatológica y farmacéutica.

Los compuestos de la presente invención son adecuados para usarse como antioxidantes o/y surfactantes en preparaciones alimenticias, en particular como parte de una composición en forma de emulsión, tales como, pero sin limitarse a, alimentos en general, complementos alimenticios, alimentos funcionales o nutraceuticos. Asimismo se pueden usar en productos cosméticos o dermatológicos tales como, pero sin limitarse a, productos de higiene personal (jabón, champú gel, desodorante, cremas, lociones etc.) o productos para el bronceado y para la protección solar que pueden presentarse en forma de aceite, loción, gel, spray o crema.

Los compuestos de la presente invención son adecuados también como antioxidantes o/y surfactantes en productos agroquímicos tales como, pero sin limitarse a, herbicidas, pesticidas o insecticidas.

A lo largo de la descripción y las reivindicaciones la palabra "comprende" y sus variantes no pretenden excluir otras características técnicas, aditivos, componentes o pasos. Para los expertos en la materia, otros objetos, ventajas y características de la invención se desprenderán en parte de la descripción y en parte de la práctica de la invención. Los siguientes ejemplos y gráficas se proporcionan a modo de ilustración, y no se pretende que sean limitativos de la presente invención.

Listado de compuestos

- Hidroxitiroso 1
- Octanoato de hidroxitiroso 2
- Ácido gálico 3
- Galato de butilo 4
- Galato de hexilo 5
- Galato de octilo 6

Galato de decilo **7**

Galato de dodecilo **8**

Galato de hexadecilo **9**

Galato de octadecilo **10**

- 5 3-O-(β -D-glucopiranosil)-4,5-dihidroxibenzoato de butilo **11**
3-O-(β -D-glucopiranosil)-4,5-dihidroxibenzoato de hexilo **12**
3-O-(β -D-glucopiranosil)-4,5-dihidroxibenzoato de octilo **13**
3-O-(β -D-glucopiranosil)-4,5-dihidroxibenzoato de decilo **14**
3-O-(β -D-glucopiranosil)-4,5-dihidroxibenzoato de dodecilo **15**
10 3-O-(β -D-glucopiranosil)-4,5-dihidroxibenzoato de hexadecilo **16**
3-O-(β -D-glucopiranosil)-4,5-dihidroxibenzoato de octadecilo **17**
3-O-(β -D-glucurunopiranosil)-4,5-dihidroxibenzoato de butilo **18**
3-O-(β -D-glucurunopiranosil)-4,5-dihidroxibenzoato de octilo **19**
3-O-(β -D-glucurunopiranosil)-4,5-dihidroxibenzoato de hexadecilo **20**

15

DESCRIPCIÓN DE LAS FIGURAS

20 **FIG. 1.** Medidas de tensión superficial frente a logaritmo de la concentración de la serie de galatos de alquilo **4-9** (el ácido gálico **3** se incluye como referencia).

25 **FIG. 2.** Medidas de tensión superficial frente a logaritmo de la concentración de la serie de glucosil galatos de alquilo **11-16** (el ácido gálico **3** se incluye como referencia).

30 **FIG. 3.** Medidas de tensión superficial frente a logaritmo de la concentración de la serie de glucurunosil galatos de alquilo **18-20** (el ácido gálico **3** se incluye como referencia).

FIG. 4. Relación entre el logaritmo de la cmc y la longitud de la cadena alquílica de la serie de derivados galatos de alquilo, para aquellos compuestos que muestran propiedades surfactantes.

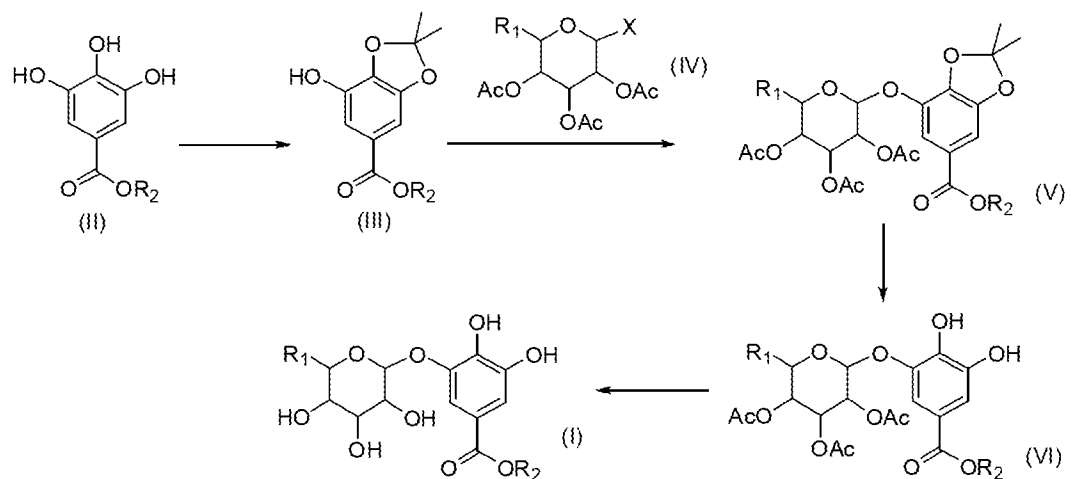
FIG. 5. Relación entre la tensión superficial a la CMC y la longitud de la cadena alquílica de las series de galatos de alquilo **4-8**, glucosil- y glucuronosil galatos de alquilo **11-15** y **18-20**, respectivamente.

5 EJEMPLOS

A continuación se ilustrará la invención mediante unos ensayos realizados por los inventores, que pone de manifiesto la efectividad de los compuestos de la invención.

10

EJEMPLO 1.- Síntesis de compuestos de formula general (I).



En general, estos compuestos se obtienen a partir de los correspondientes galatos de alquilo (II) que están disponibles comercialmente. La ruta sintética seguida se refleja a continuación:

Procedimiento general para la preparación de los derivados de tipo (III).

Los galatos de alquilo (II) se disuelven junto con cantidades catalíticas de ácido canforsulfónico en cloroformo seco. A continuación se añade 2,2-dimetoxipropano y la mezcla de reacción se agita a 60°C durante 16 horas. Se añade trietilamina para neutralizar el medio ácido de la reacción y se evapora el disolvente en un rotavapor. El crudo de la reacción se purifica por cromatografía flash en silica gel utilizando mezclas de acetato de etilo y hexano como eluyentes, que varían en función de la diferente polaridad del grupo alquilo que contiene el compuesto. Los rendimientos de la reacción variaron entre el 40 y 60%.

Procedimiento general para la preparación de los derivados de tipo (V).

Los derivados de galatos de alquilo protegidos (III) (1 eq.) se disuelven junto el
dador de glicosilo (IV) que será el tricloroacetimidato de 2,3,4,6-O-tetraacetil
5 glucopiranosilo (1.2-1.5 eq.) o el tricloroacetimidato de 2,3,4-O-triacetil
glucurunopiranosilo (1.2-1.5 eq.) en diclorometano seco (1 mL para cada 100
mg de derivado de alquil galato). A continuación se añade trifluoro boro
eterato (0.1-0.15 eq.) y la mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente
durante 30-60 minutos. Se termina la reacción por adición de trietilamina. Se
10 elimina el disolvente en un rotavapor y el crudo de la reacción se purifica por
cromatografía flash en silica gel utilizando mezclas de acetato de etilo y
hexano como eluyentes, que varían en función de la diferente polaridad del
grupo alquilo que contiene el compuesto. Los rendimientos de la reacción
variaron entre el 75 y 95%.

15

Procedimiento general para la preparación de los derivados de tipo (VI).

Los derivados protegidos de glicosil galatos de alquilo (V) se disuelven en
ácido trifluoroacético puro seco (1 mL para cada 100 mg de derivado de
glicosil alquil galato). La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente
20 durante 24 horas. Se elimina el disolvente en un rotavapor y se co-evapora el
crudo de reacción 2-3 veces con tolueno. Finalmente, el crudo de la reacción
se purifica por cromatografía flash en silica gel utilizando mezclas de acetato
de etilo y hexano como eluyentes, que varían en función de la diferente
polaridad del grupo alquilo que contiene el compuesto. Los rendimientos de la
25 reacción variaron entre el 65 y 85%.

Procedimiento general para la preparación de los derivados de tipo (I).

Los derivados parcialmente protegidos de glicosil galatos de alquilo (VI) se
disuelven en metanol (2 mL por cada 100 mg de derivado glicosil alquil
30 galato). Se añade carbonato sódico (0.3 eq por cada eq. de derivado glicosil
alquil galato). La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante
1 hora y se añade resina ácida amberlita® IR-120 hasta que el pH es neutro.
Finalmente, la mezcla de reacción se filtra, se elimina a vacío el disolvente
para obtener los compuestos de tipo (I). Los rendimientos de la reacción
35 variaron entre el 90 y 95%.

EJEMPLO 2.- Medidas de tensión superficial y parámetros físico-químicos de galatos de alquilo y de los glucosil y glucuronosil galatos de alquilo.

- 5 Se realizaron medidas de tensión superficial de los galatos de alquilo y de los derivados glucosil y glucuronosil galatos de alquilo (I) utilizando el método de Wilhelmy en un tensiómetro Krüss K12. Se prepararon muestras a una concentración inicial y posteriormente se hicieron sucesivas diluciones. Las propiedades de agregación en micelas se evidencian a partir de las isotermas de adsorción cuando se representan en una gráfica la tensión superficial frente al logaritmo de la concentración. El perfil típico de un compuesto con propiedades surfactantes consiste en una caída lineal de la tensión superficial cuando aumenta la concentración, seguida de una estabilización de la tensión superficial cuando se alcanza la saturación de la interfase. La intersección de estas dos partes lineales determina la concentración micelar crítica (CMC).

Los valores de tensión superficial frente al logaritmo de la concentración para los galatos de alquilo **4-9** se muestran en la Figura 1. Se puede observar que los tres compuestos poseen buenas propiedades surfactantes, el galato de hexilo **5**, el galato de octilo **6** y el galato de decilo **7**. Mientras tanto los compuestos galato de butilo **4** y galato de dodecilo **8** tienen un perfil de compuesto surfactante pero con muy baja efectividad.

Los valores de tensión superficial frente al logaritmo de la concentración para los glucosil galatos de alquilo **11-16** se muestran en la Figura 2. Se puede observar que hay cinco compuestos que poseen muy buenas propiedades surfactantes, el 3-O-(β -D-glucopiranosil)-4,5-dihidroxibenzoato de butilo **11**, el 3-O-(β -D-glucopiranosil)-4,5-dihidroxibenzoato de hexilo **12**, el 3-O-(β -D-glucopiranosil)-4,5-dihidroxibenzoato de octilo **13**, el 3-O-(β -D-glucopiranosil)-4,5-dihidroxibenzoato de decilo **14**, el 3-O-(β -D-glucopiranosil)-4,5-dihidroxibenzoato de dodecilo **15**.

Los valores de tensión superficial frente al logaritmo de la concentración para los glucuronosil galatos de alquilo **18-20** se muestran en la Figura 3. Se puede observar que hay dos compuestos que poseen muy buenas propiedades surfactantes, 3-O-(β -D-glucuronopiranosil)-4,5-dihidroxibenzoato

de octilo **19** y el 3-O-(β -D-glucurunopiranosil)-4,5-dihidroxibenzoato de hexadecilo **20**. Mientras tanto el compuesto 3-O-(β -D-glucurunopiranosil)-4,5-dihidroxibenzoato de butilo **18** tiene un perfil de compuesto surfactante pero con muy baja efectividad.

5

A continuación se calcularon distintos parámetros físico-químicos para los galatos de alquilo **4-8**, los glucosil galatos de alquilo **11-15** y los glucurunosil galatos de alquilo **18-20** que se resumen en la Tabla 1. Además de los valores de CMC, se calcularon también los siguientes datos: la tensión superficial para la CMC (γ_{CMC}) relacionada con la eficacia del surfactante, pC_{20} (correspondiente a $-\log C_{20}$, siendo C_{20} la concentración necesaria para disminuir en 20 unidades la tensión superficial del agua pura, es decir, 52 mN/m) relacionado con el rendimiento del surfactante, la adsorción máxima de surfactante Γ_{max} y el área ocupada por molécula en la interfase saturada (A). Los valores de los compuestos **9**, **10**, **16** y **17** no se incluyen pues no fueron suficientemente solubles o no mostraron perfiles típicos de compuestos surfactantes.

15

Compuesto	PM	HL B	CMC (mM)	γ_{cmc} (mN/m)	C_{20} (mM)	pC_2 0	Γ (mol/cm ²)	A (Å ²)
Galato de butilo (4)	226.2	11.1	0.60	54.0	-	-	3.103×10^{-10}	53.5
Galato de hexilo (5)	264.4	9.2	0.073	41.1	0.029	4.54	4.712×10^{-10}	35.3
Galato de octilo (6)	282.3	8.9	0.05	42.2	0.016	4.80	6.589×10^{-10}	25.2
Galato de decilo (7)	310.4	8.1	0.017	46.7	0.012	4.92	6.143×10^{-10}	27.0
Galato de dodecilo (8)	338.4	7.4	0.0041	64.1	-	-	5.172×10^{-10}	32.1
Glc-Galato de butilo (11)	388.4	14.7	2.40	37.5	0.90	3.04	6.066×10^{-10}	27.4
Glc-Galato de hexilo (12)	416.4	13.8	1.30	33.5	0.09	4.05	3.024×10^{-10}	54.9
Glc-Galato de octilo (13)	444.5	12.9	0.50	31.0	0.055	4.26	3.926×10^{-10}	42.3
Glc-Galato de decilo (14)	472.5	12.1	0.032	39.5	0.009	5.04	3.994×10^{-10}	41.6
Glc-Galato de dodecilo (15)	500.6	11.5	0.010	44.3	0.0048	5.32	3.871×10^{-10}	42.9
GlcA-Galato de butilo (18)	401.3	15.0	2.70	520	0.0027	2.57	4.554×10^{-10}	36.4
GIAc-Galato de octilo (19)	457.4	13.1	0.18	30.0	0.0085	5.07	2.966×10^{-10}	56.0
GlcA-Galato de hexadecilo(20)	569.7	10.5	0.10	37.0	0.022	4.66	3.674×10^{-10}	45.2
Brij 30 ® (éster alquiletoxilado)	362,5	9,4	0,0035	30,0	0,0024	5,62	$3,80 \times 10^{-10}$	44,0
Tween 20 ® (monolaurato de sorbitán- polioxietileno)	1227	16,6	0,0169	35,0	0,0025	5,61	$3,560 \times 10^{-10}$	46,6

Tabla 1: Parámetros de peso molecular (PM), HLB, CMC, tensión superficial, área por molécula, C_{20} , pC_{20} , Γ y A de los galatos de alquilo **4-10**, los glucosil galatos de alquilo **11-15** y los glucuronosil galatos de alquilo **18-20** y de diversos surfactantes no iónicos convencionales.

5

Se observa en cada una de las series que al aumentar el tamaño de la cadena alquílica disminuye el valor de la CMC. Esto se debe a que el proceso de auto-agregación en micelas es más rápido cuanto más hidrofóbica es la cadena del compuesto para evitar el contacto con las moléculas de agua.

10 También se observa una relación lineal entre el logaritmo de la CMC y el tamaño de la cadena alquílica para la serie de los galatos de alquilo y la serie de los glucosil galatos de alquilo (ver Figura 4). En cambio no se observa este comportamiento lineal en la serie de los glucuronosil galatos de alquilo.

15 Es importante destacar que para un valor determinado de tamaño de cadena, las series de los glucosil galatos de alquilo y los glucuronosil galatos de alquilo muestran valores de CMC mayores que para la serie de los galatos de alquilo. Las diferencias disminuyen cuando aumenta la longitud de la cadena alquílica.

20 Los mayores valores de CMC obtenidos para los glucosil y glucuronosil galatos de alquilo con respecto a los galatos de alquilo para una misma longitud de cadena alquílica, son debidos al mayor carácter hidrófilo que imparten a las moléculas los grupos polares glucosil y glucuronosil. Dado que el proceso de micelización está directamente relacionado con las
25 hidrofobicidad de las moléculas, es lógico que para estos compuestos menos hidrófobos, la formación de micelas experimente un retraso.

Por otra parte, el hecho que las diferencias entre las CMC de las distintas series disminuyan a medida que la longitud de la cadena hidrocarbonada
30 aumenta, es una consecuencia lógica de la pérdida de influencia la naturaleza de los grupos hidrófilos ante un incremento progresivo del tamaño de los grupos hidrófobos.

Con respecto a la eficacia de estos compuestos como surfactantes, reflejada
35 por el valor γ_{CMC} , se observa que los derivados de la serie de los glucosil galatos de alquilo y los glucuronosil galatos de alquilo muestran valores

mucho mejores que para los correspondientes galatos de alquilo. Así por ejemplo, los valores de γ_{CMC} para el glucosil galato de hexilo, el glucosil galato de octilo y el glucuronosil galato de octilo (30-33.5 mN/m) son del mismo rango de los que muestran buenos surfactantes de uso común como son el Brij 30 o el Tween 20 (ver sus valores en la Tabla 1). En cambio, los mejores surfactantes de la serie de los galatos de alquilo, como son los de cadena de hexilo, octilo y decilo tienen valores de γ_{CMC} entre 40 y 46 mN/m. Estos valores indican que la modificación del azúcar sobre la estructura de galato de alquilo convierte a los nuevos compuestos en mejores surfactantes que los galatos de alquilo.

Cuando el valor de γ_{CMC} se representa frente al número de carbonos de la cadena alquílica se observa para las tres series de derivados un valor mínimo correspondiente a un tamaño de cadena intermedio, entre 6 y 8 carbonos (ver Figura 5). Se puede ver claramente que la introducción de un monosacárido neutro como la glucosa o de uno cargado como el ácido glucurónico en la cabeza polar de los galatos de alquilo resulta en unos nuevos derivados que poseen mejores propiedades surfactantes que los propios galatos de alquilo y además con propiedades similares a otros surfactantes comerciales (como Brij 30 o el Tween 20).

Los resultados obtenidos para los compuestos con 4 carbonos en la cadena sugieren que estos derivados de galato con un número inferior de carbonos tendrán propiedades surfactantes significativamente inferiores a los compuestos de la presente invención.

EJEMPLO 3.- Medidas de actividad antioxidante de galatos de alquilo y de los glucosil y glucuronosil galatos de alquilo.

Se realizaron medidas de capacidad antioxidante de los galatos de alquilo y de los derivados glucosil y glucuronosil galatos de alquilo (I) utilizando dos métodos distintos, el ensayo de capacidad de captación de radicales DPPH (1,1-difenil-2- picrilhidrazilo) y el ensayo de capacidad reductora FRAP ("ferric reducing antioxidant power", capacidad antioxidante de hierro reducido) (ver Tablas 2 y 3). Las medidas experimentales de valores de DPPH EC50 y de valores FRAP se han realizado siguiendo protocolos descritos previamente

(Nenadis y col. *J. Am. Oil Chem. Soc.* 2002, 79, 1191; Benzie y col. *Anal. Biochem.* 1996, 239, 70). Se utilizaron como controles el ácido gálico, el hidroxitirosol y el octanoato de hidroxitirosol.

- 5 Los resultados obtenidos en el ensayo de capacidad de captación de radicales DPPH muestran valores muy similares para los galatos de alquilo y el ácido gálico. En el caso de los derivados glucosil y glucuronosil galatos de alquilo (I) este valor disminuye en términos generales, aunque menos para los glucuronosil galatos de alquilo que para los glicosil derivados. La pérdida de
10 un hidroxilo fenólico en los nuevos derivados de tipo (I) parece que afecta negativamente a su capacidad de captación de radicales.

Los resultados obtenidos en el ensayo de capacidad reductora FRAP muestra que el número de electrones donados disminuye cuando aumenta el tamaño
15 de la cadena alquílica de los galatos de alquilo y de los nuevos derivados de tipo (I). A su vez, los valores de FRAP fueron menores para los compuestos de tipo (I) que para los galatos de alquilo. Sin embargo, es importante destacar que los valores obtenidos de capacidad de captación de radicales y de capacidad reductora para los nuevos derivados, los glucosil y glucuronosil
20 galatos de alquilo (I) parecen ser muy satisfactorios en su conjunto para poder actuar como antioxidantes óptimos en distintas matrices. De hecho, los valores de DPPF y FRAP de los nuevos derivados de tipo (I) son mejores que los descritos para el hidroxitirosol y el octanoato de hidroxitirosol, dos compuestos fenólicos que han mostrado ser excelentes antioxidantes en
25 aceites y emulsiones.

Compuesto	DPPH EC ₅₀	FRAP
Hidroxitirosol (1)	0.720 ± 0.000	1.144 ± 0.095
Octanoato de hidroxitirosol (2)	0.686 ± 0.033	1.128 ± 0.120
Ácido gálico (3)	0.205 ± 0.001	4.411 ± 0.121
Galato de butilo (4)	0.227 ± 0.002	2.827 ± 0.092
Galato de hexilo (5)	0.253 ± 0.004	2.552 ± 0.060
Galato de octilo (6)	0.264 ± 0.001	1.643 ± 0.072
Galato de decilo (7)	0.255 ± 0.001	1.417 ± 0.089
Galato de dodecilo (8)	0.238 ± 0.002	1.565 ± 0.025
Galato de hexadecilo (9)	0.261 ± 0.001	1.136 ± 0.053
Galato de octadecilo (10)	0.258 ± 0.001	0.965 ± 0.082

Tabla 2: Medida de capacidad de captación de radicales DPPH y de capacidad reductora FRAP de los galatos de alquilo **4-10**. Los controles son hidroxitirosol **1**, octanoato de hidroxitirosol **2** y ácido gálico **3**.

5

Compuesto	DPPH EC ₅₀	FRAP
Glc-galato de butilo (11)	0.479 ± 0.000	2.436± 0.078
Glc-galato de hexilo (12)	0.458 ± 0.001	1.863± 0.025
Glc- galato de octilo (13)	0.614 ± 0.009	1.388± 0.111
Glc- galato de decilo (14)	0.496 ± 0.004	1.496± 0.087
Glc- galato de dodecilo (15)	0.490 ± 0.009	1.144± 0.063
Glc- galato de hexadecilo (16)	0.674 ± 0.006	0.250± 0.056
Glc- galato de octadecilo (17)	0.500 ± 0.002	0.232± 0.048
GlcA- galato de butilo (18)	0.590 ± 0.0101	3.785± 0.10
GlcA- galato de octilo (19)	0.661 ± 0.0026	1.252± 0.075
GlcA- galato de hexadecilo (20)	0.466 ± 0.0134	0.224± 0.062

Tabla 3: Medida de capacidad de captación de radicales DPPH y de capacidad reductora FRAP de los glucosil galatos de alquilo **11-17** y glucuronosil galatos de alquilo **18-20**.

10

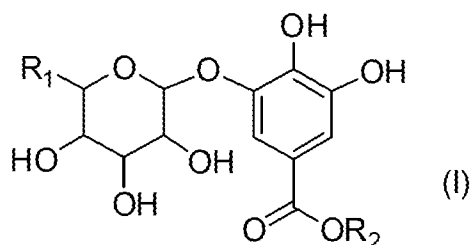
En conclusión, estos datos revelan que tanto los galatos de alquilo como los nuevos derivados glucosil y glucuronosil galatos de alquilo (I) se comportan como buenos o muy buenos surfactantes y muy buenos antioxidantes. De esta manera se los puede considerar como antioxidantes surfactantes. Estos resultados abren las puertas a potenciales nuevas aplicaciones de estos antioxidantes surfactantes, por ejemplo, en las industrias alimentaria, agroquímica, farmacéutica, de detergentes, de higiene personal o de protección solar.

15

20

REIVINDICACIONES

1. Compuesto de fórmula general (I)



5 o una de sus sales, donde:

R_1 representa a CH_2OH o COOH y R_2 representa una cadena hidrocarbonada $\text{C}_4\text{-C}_{22}$ lineal o ramificada, donde la cadena hidrocarbonada puede opcionalmente presentar una o varias insaturaciones elegidas independientemente entre insaturaciones de tipo alqueno o alquino;

10

siempre que, cuando R_1 representa CH_2OH y R_2 representa una cadena hidrocarbonada lineal o ramificada, opcionalmente con una o varias insaturaciones alqueno, la longitud de la cadena hidrocarbonada es $\text{C}_4\text{-C}_{12}$.

15 2. Compuesto de fórmula general (I) según la reivindicación 1, caracterizado porque el anillo de piranosa es una glucosa.

3. Compuesto de fórmula general (I) según la reivindicación 1, caracterizado porque el anillo de piranosa es un ácido glucurónico.

20

4. Compuesto de fórmula general (I) según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizado porque el anillo de piranosa se une con estereoquímica beta al anillo fenólico.

25 5.- Compuesto de fórmula general (I) según una cualquiera de las reivindicaciones 2 o 4, caracterizado porque R_2 es una cadena hidrocarbonada $\text{C}_4\text{-C}_{12}$ lineal.

6.- Compuesto de fórmula general (I) según una cualquiera de las reivindicaciones 2, 4 o 5, caracterizado porque R_2 es una cadena hidrocarbonada C_4-C_{12} saturada.

- 5 7.- Compuesto de fórmula general (I) según la reivindicación 6, caracterizado porque dicho compuesto se elige entre el grupo que consiste en
- 3-O-(β -D-glucopiranosil)-4,5-dihidroxibenzoato de butilo,
 - 3-O-(β -D-glucopiranosil)-4,5-dihidroxibenzoato de hexilo,
 - 3-O-(β -D-glucopiranosil)-4,5-dihidroxibenzoato de octilo,
 - 10 3-O-(β -D-glucopiranosil)-4,5-dihidroxibenzoato de decilo, y
 - 3-O-(β -D-glucopiranosil)-4,5-dihidroxibenzoato de dodecilo.

- 8.- Compuesto de fórmula general (I) según la reivindicación 7, caracterizado porque dicho compuesto se elige entre el grupo que consiste en
- 15 3-O-(β -D-glucopiranosil)-4,5-dihidroxibenzoato de hexilo,
- 3-O-(β -D-glucopiranosil)-4,5-dihidroxibenzoato de octilo, y
 - 3-O-(β -D-glucopiranosil)-4,5-dihidroxibenzoato de decilo.

- 9.- Compuesto de fórmula general (I) según una cualquiera de las
- 20 reivindicaciones 3 o 4, caracterizado porque R_2 es una cadena hidrocarbonada C_4-C_{22} lineal.

- 10.- Compuesto de fórmula general (I) según una cualquiera de las
- 25 reivindicaciones 3, 4 o 9, caracterizado porque R_2 es una cadena hidrocarbonada C_4-C_{22} saturada.

- 11.- Compuesto de fórmula general (I) según la reivindicación 10, caracterizado porque R_2 es una cadena hidrocarbonada lineal saturada de tamaño C_8 a C_{16} .

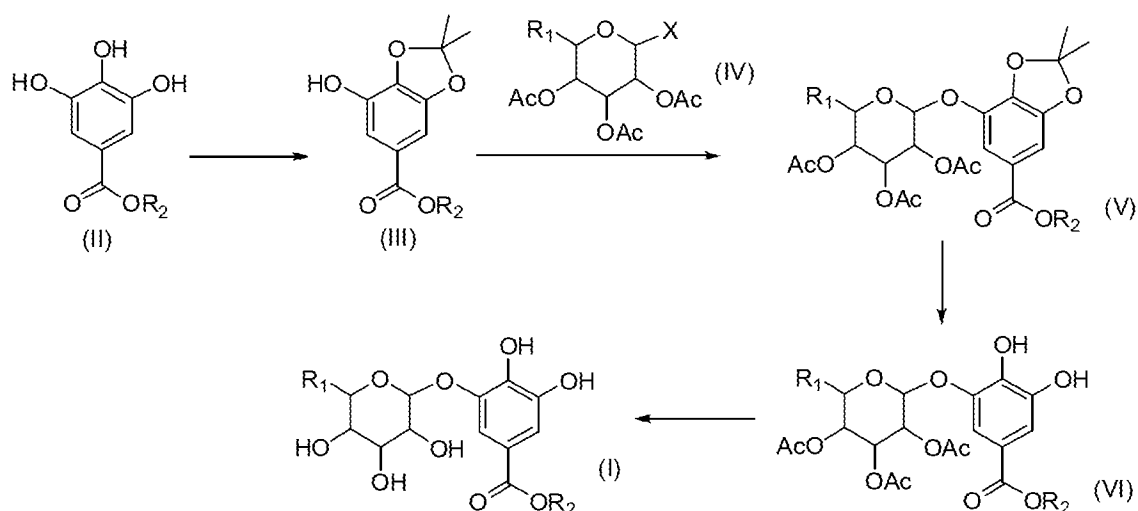
30

- 12.- Compuesto de fórmula general (I) según la reivindicación 11, caracterizado porque dicho compuesto se elige entre el grupo que consiste en

3-O-(β -D-glucurunopiranosil)-4,5-dihidroxibenzoato de octilo, y
 3-O-(β -D-glucurunopiranosil)-4,5-dihidroxibenzoato de hexadecilo.

13.- Procedimiento de obtención de un compuesto de fórmula general (I) tal
 como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, que
 comprende las siguientes etapas:

- a. protección mediante un grupo acetal de dos grupos fenólicos contiguos
 del correspondiente galato de acilo (II), donde R_2 tiene el mismo significado
 que en el compuesto de fórmula (I) tal como se define en la reivindicación 1
 para obtener el derivado (III);
 - b. reacción de (III) con el donador de glicosilo (IV), donde R_1 representa a
 CH_2OH o COOH y X representa a un grupo saliente para dar el derivado (V);
 - c. desprotección del grupo acetal del derivado (V) para obtener (VI);
 - d. desprotección del resto de grupos protectores del derivado (VI) para
 obtener el compuesto de fórmula general (I);
- donde el orden de las etapas de desprotección c y d se puede invertir.



14.- Procedimiento según la reivindicación 13, caracterizado porque el grupo protector acetal en la etapa (a) es un dimetil acetal.

5 15.- Procedimiento según la reivindicación 14, caracterizado porque se hace reaccionar dimetoxipropano con el compuesto (II) para obtener el grupo dimetilacetal.

10 16. Procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 13 a 15, caracterizado porque el donador de glicosilo (IV) en la etapa (b) se elige entre el grupo que consiste en tricloroacetimidato de 2,3,4,6-tetra-O-acetil-D-glucopiranosilo y tricloroacetimidato de 2,3,4-tri-O-acetil-D-glucurunopiranosilo.

15 17.- Procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 13 a 16, caracterizado porque la desprotección de (V) para obtener (VI) se realiza mediante tratamiento con un ácido fuerte.

20 18.- Procedimiento según la reivindicación 17, caracterizado porque el ácido fuerte es ácido trifluoracético.

19.- Procedimiento, según una cualquiera de las reivindicaciones 13 a 18, caracterizado porque la desprotección de (VI) para obtener (I) se realiza con una base en un disolvente orgánico protonado.

25

20.- Procedimiento según la reivindicación 19, caracterizado porque la base es carbonato sódico y el disolvente orgánico protonado es metanol.

30 21.- Uso de un compuesto de fórmula general (I) tal como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12 como surfactante.

22.- Uso de un compuesto de fórmula general (I) tal como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12 como surfactante y antioxidante.

23.- Uso de un compuesto de fórmula general (I) según una cualquiera de las
5 reivindicaciones 21 o 22, caracterizado porque dicho compuesto forma parte de una composición en forma de emulsión.

24.- Uso de un compuesto de fórmula general (I) según una cualquiera de las
reivindicaciones 21 a 23, caracterizado porque dicho compuesto forma parte
10 de una composición alimenticia, un producto cosmético, un producto de higiene personal, un producto para la protección solar, un producto agroquímico, un detergente o una composición farmacéutica.

1/5

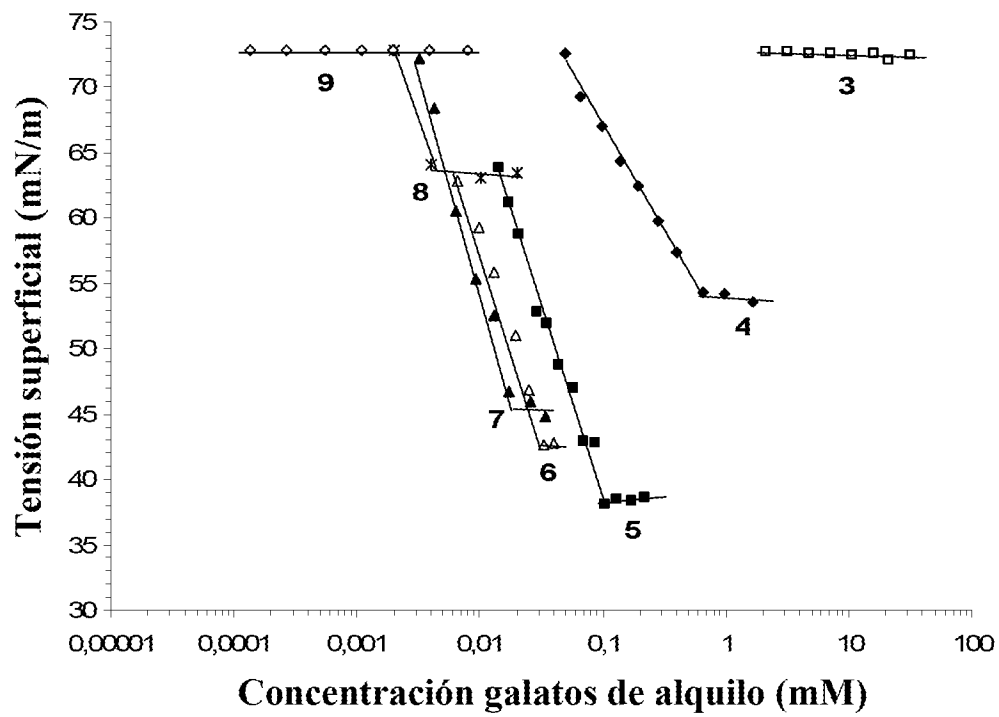


Fig. 1

2/5

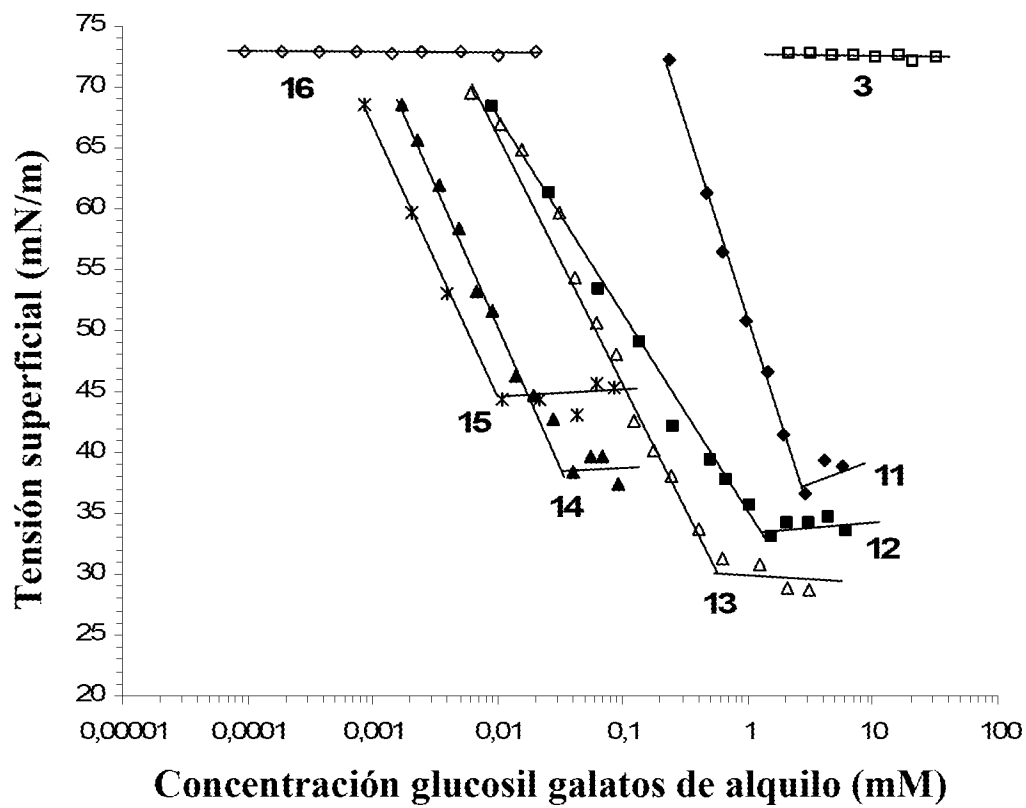


Fig. 2

3/5

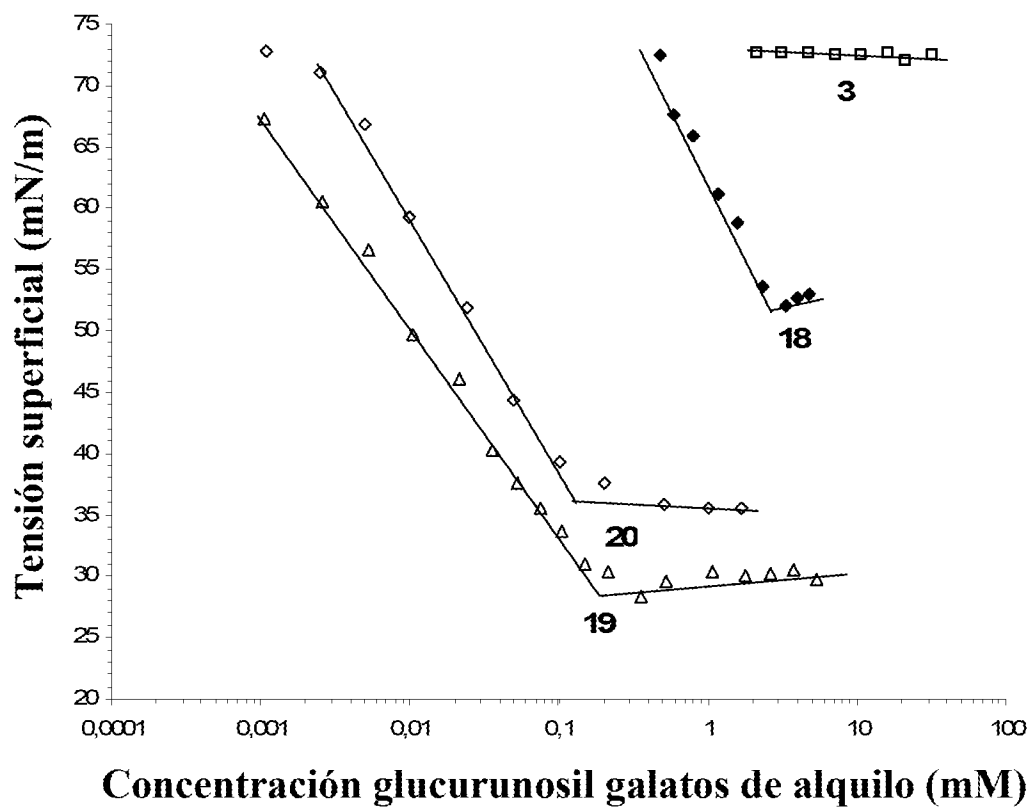


Fig. 3

4/5

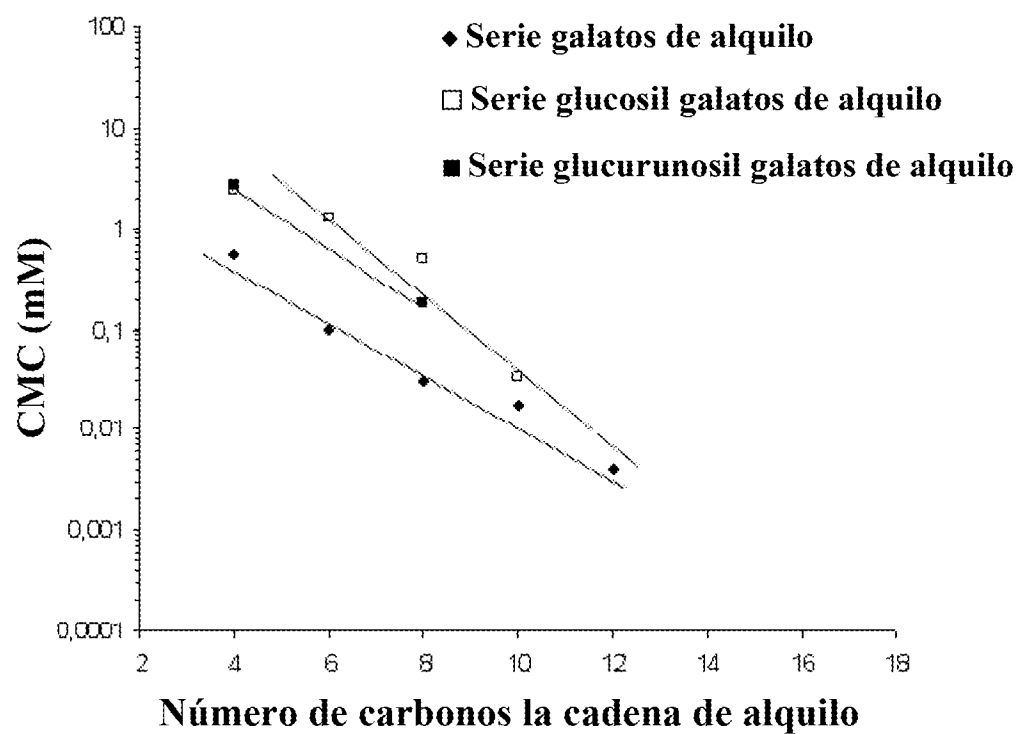


Fig. 4

5/5

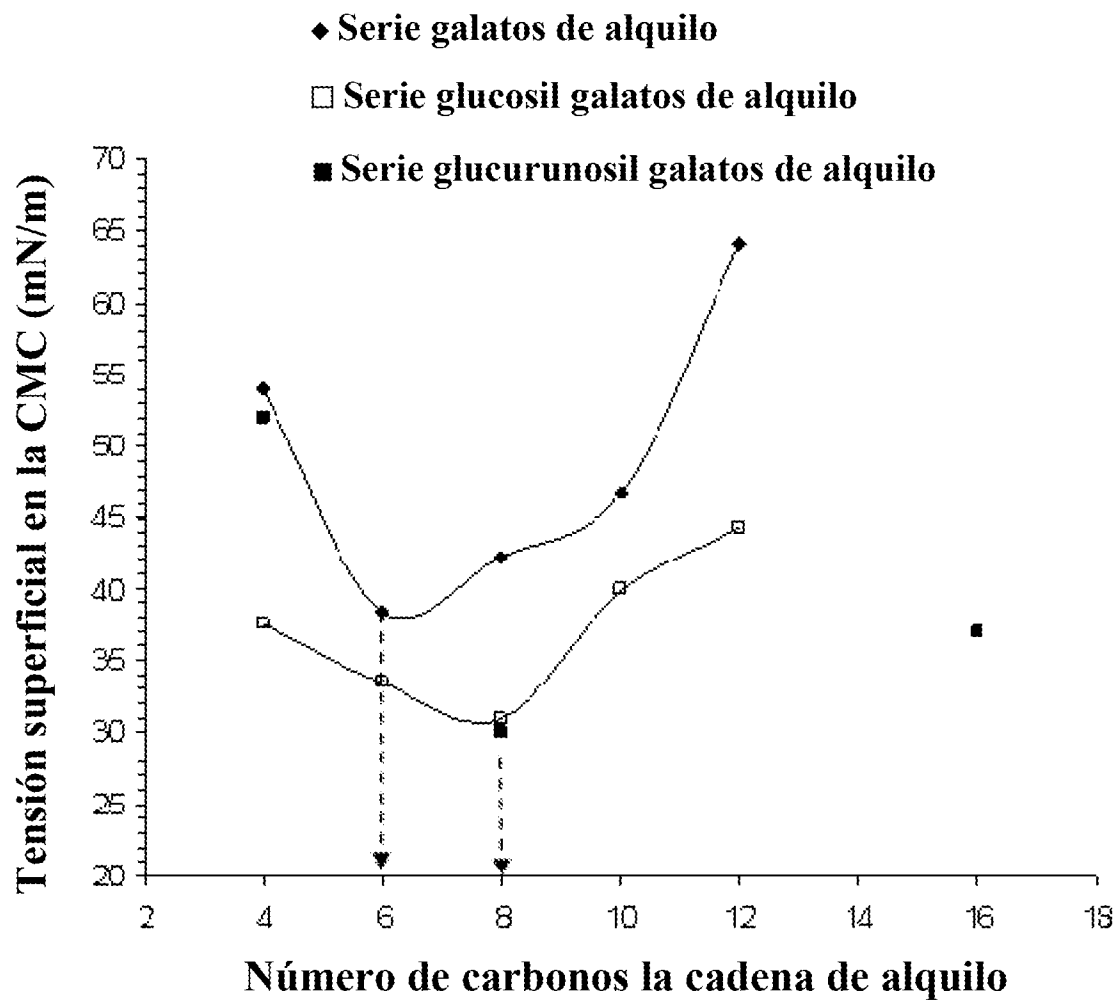


Fig. 5