

G 229 + G 229/a



1965

332018

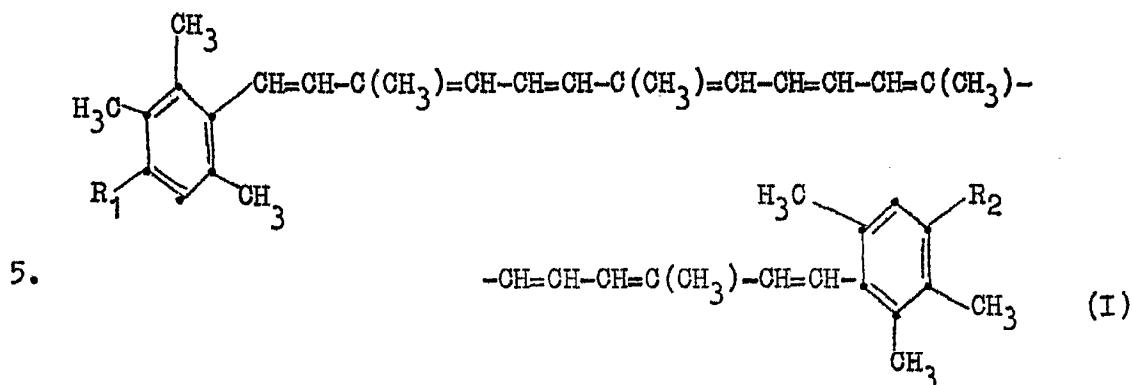
P A T E N T E
D E
I N V E N C I O N

por "UN PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR NUEVOS COMPUESTOS DE ACCION PIGMENTANTE" a favor de SOCIETA FARMACEUTICI ITALIA, residente en MILAN (Italia) Largo Guido Donegani 1/2.

= .. =

MEMORIA DESCRIPTIVA

Este invento se refiere a un procedimiento para preparar nuevos compuestos de acción pigmentante. Más particularmente, el objeto de este invento son nuevos derivados 4'-substituidos de 1,18-di[2',3',6'-trimetilfenil-(1')]7-3,7,12,16-tetrametil-1,3,5,7,9,11,13,15,17-octadecanonaeno, de la estructura siguiente:

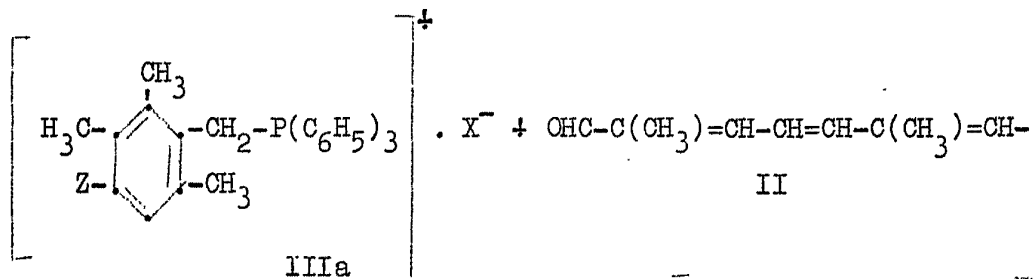


10. en la que R_1 se elige en el grupo constituido por hidroxilo y aciloxi, y R_2 se elige en el grupo constituido por hidrógeno, hidroxilo y aciloxi, siendo los grupos acílicos anteriores el radical de un ácido alifático saturado que tiene de 1 a 6 átomos de carbono o de un ácido aromático que tiene a lo sumo 9 átomos de carbono.

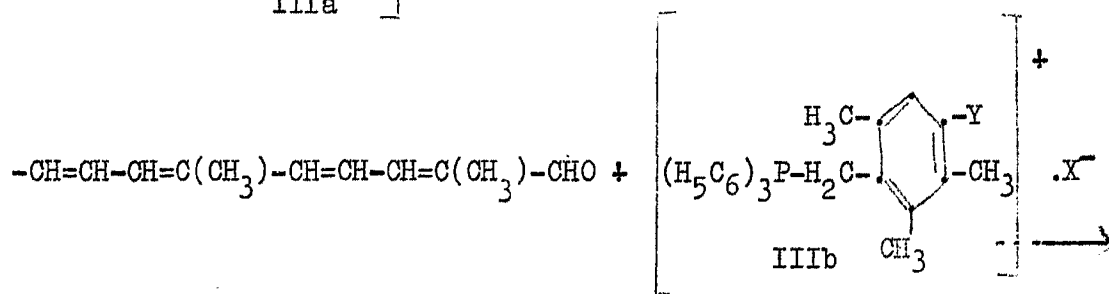
15. Los nuevos compuestos de este invento, pertenecientes a la clase de los carotenoides, se caracterizan por un intenso poder de pigmentación, que los hace útiles en zootécnia.

20. El procedimiento para preparar los productos de este invento consiste en hacer reaccionar dialdehído de crocetina (II) con un reactivo de Wittig del grupo de los haluros de trifenil-9bencil-fosfonio substituídos (IIIa y IIIb), según el esquema siguiente:

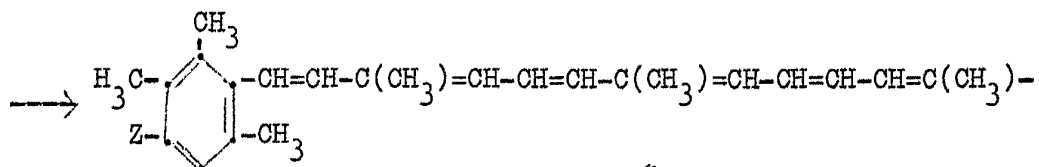
= 3 =




5.



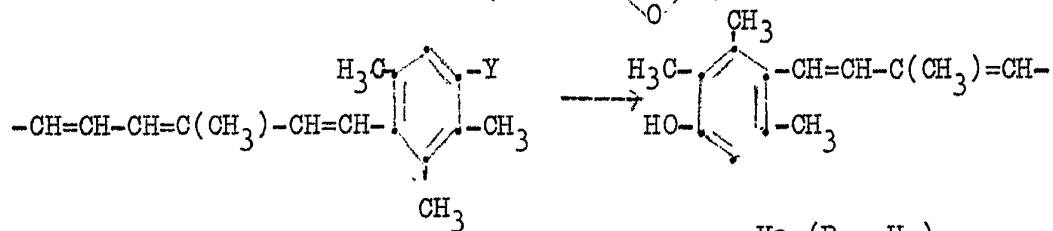
10.



IVa (Y=H)

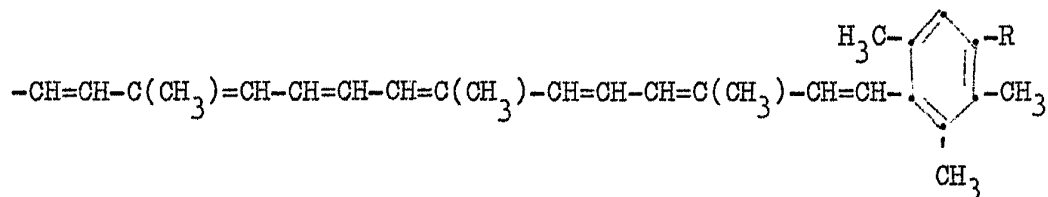
IVb (Y = -O-)

15.





Va (R = H)
Vb (R = OH)

20.





donde X^- se elige en el grupo constituido por los iones de Br^- o Cl^- ; Z es ; Y se elige en el grupo constituido por H (IVa) y  (IVb); y R se elige en el grupo

5. constituido por H y OH.

El compuesto V anterior así obtenido puede ser transformado en los ésteres correspondientes de un ácido alifático saturado que tenga de 1 a 6 átomos de carbono o de un ácido aromático que tenga a lo sumo 9 átomos de carbono. Más particularmente, el dialdehído de crocetina (II), producto de partida para el procedimiento de este invento y conocido en la literatura (Isler y colaboradores, *Helv. Chim. Acta* 58, 1956, página 463), se disuelve en un disolvente orgánico apropiado, como éter etílico, metanol, etanol, cloruro de metileno o dimetilformamida, y se hace reaccionar con una mezcla equimolecular de los haluros de trifenil-bencil-fosfonio sustituidos (IIIa) y IIIb) anteriores.

Los reactivos de Wittig empleados en el procedimiento de este invento se preparan a partir del correspondiente alcohol bencílico sustituido, según las técnicas conocidas en la literatura (Trippet S., *Adv. in Org. Chem.* 1, 1960, pág. 83). Por ejemplo, el haluro de trifenil- $\sqrt{2,3,6}$ -trimetil-4-(tetrahidro-2'-piraniloxi) $\sqrt{7}$ -bencilfosfonio (IIIa) puede prepararse por reacción de 2,3,6-trimetil-4-hidroxibenzaldehído con 2,3-dihidropirano y reducción con hidruro de litio-aluminio, para obtener el



alcohol 2,3,6-trimetil-4-(tetrahidro-2'-piraniloxi)-bencílico, que luego se halogena con haluro de fósforo y a continuación se condensa con trifenil-fosfina.

- La reacción entre el dialdéhido de crocctina y los
5. reactivos de Wittig se realiza en presencia de un compuesto básico, como propil-litio, butil-litio, fenil-litio, metilato sódico o etilato sódico. Se efectua a temperatura de 20º a 40ºC, en un período de 1 a 24 horas. La reacción puede terminarse en frío, por ejemplo a 0ºC, durante 10 a 15 horas. La reacción se
 10. lleva a cabo bajo atmósfera de gas inerte, como por ejemplo nitrógeno, y de preferencia en ausencia de luz.

- Los productos (IVa) o (IVb), respectivamente, que así se obtienen son transformados en el correspondiente producto (Va) o (Vb) por hidrólisis ácida, que se lleva a cabo de preferencia en caliente. Al final de la reacción, el producto obtenido se separa por evaporación del disolvente, seguida por las técnicas conocidas de extracción con disolventes apropiados y separación.
- 15.

- De los productos (Va) y (Vb) anteriores así obtenidos
20. pueden prepararse los correspondientes ésteres de ácidos alifáticos saturados que tienen de 1 a 12 átomos de carbono o de ácidos aromáticos que tienen a lo sumo 9 átomos de carbono, por acilación con el anhídrido o el cloruro del ácido deseado, en presencia de una amina terciaria tal como la piridina, la trimetilamina o la dietilanilina.
 - 25.

Los compuestos de este invento se emplean útilmente en



zootónica. En efecto, se ha comprobado que, cuando se administran a las aves de corral, demuestran poseer notable acción pigmentante. Los productos del invento en forma de polvo cristalino o de líquido, tal como solución o suspensión, se mezclan

5. a las composiciones usadas corrientemente para la alimentación de los animales. Tales composiciones incluyen normalmente cantidades de hidratos de carbono, proteínas, vitaminas y sales minerales. Ejemplos de dichas substancias son el trigo y otros cereales; los residuos de carne y de pescado, como fuente de

10. proteínas animales; semillas de soja, como fuente de proteínas vegetales; complejos vitamínicos que contienen principalmente vitamina D, vitamina PP y vitamina B₁₂; y como sales minerales, carbonato cálcico, fosfatos y harina de huesos. Para obtener una dispersión uniforme de los productos en el pienso, se pre-

15. fiere mezclar completamente el producto con un ingrediente del alimento que se use corrientemente, tal como carbonato cálcico y harina de huesos. Para tal fin, puede usarse cualquier mezclador.

La mezcla obtenida se añade a los otros ingredientes

20. del alimento. Para comprobar la acción pigmentante de los productos del invento, se ha determinado el contenido de carotenoides totales en la yema de huevo y se ha medido la intensidad de pigmentación según la escala colorimétrica "Roche" (véase Mainguy P. y colaboradores, "La couleur vitelline", Edición

25. Hoffmann La Roche).



La prueba se efectuó en gallinas ponedoras de 7 meses de edad, pertenecientes a la raza Kimber 137, a las que se dividió en grupos de 10 animales, cada uno de los cuales se colocó en una jaula individual.

5. Para destacar mejor la acción pigmentante de los productos del invento, la dieta básica empleada no contenía maíz amarillo ni harina de alfalfa deshidratada, que se substituyeron con maíz blanco y heno.

La dieta básica tenía la composición siguiente (las

10. cifras significan porcentajes en peso):

maíz blanco	37,1
avena	16,9
salvado de trigo	10,0
harina de semilla de soja al 44%	15
15. harina de carne	3
harina de pescado	3
heno	5
Viol (marca registrada)	1
dl-metionina	0,1
20. fosfato bicálcico	2
carbonato cálcico	5,5
cloruro sódico	0,4
mezcla de vitaminas y oligoelementos	1,0



La mezcla de vitaminas y oligoelementos tenia la composición siguiente (las cifras se refieren a 1 kg de mezcla):

vitamina A protegida	1,000.000 de Unidades Internacionales
vitamina D ₃ protegida	100.000 Unidades Internacionales
5. vitamina E protegida	250 Unidades Internacionales
vitamina B ₂	0,5 g
vitamina B ₁₂	0,001 g
vitamina K ₃	0,15 g
vitamina PP	2,00 g
10. d-pantotolato cálcico	1,50 g
dl-metionina	20,00 g
cloruro de colina	100,00 g
clorhidrato de clorotetraciclina	1,00 g
penicilina G procaína	0,50 g
15. cobalto	0,025 g
hierro	1,5 g
yodo	0,1 g
manganeso	7 g
zinc	4 g
20. hidroxibutiltolueno	5 g
Viol (marca registrada)	100 g
vehículo c. s. hasta	1000



Las gallinas en examen se alimentaron "ad libitum" durante todo el experimento; el grupo que constituía los controles se alimentó con la dieta anterior, mientras que los otros grupos recibieron durante los primeros 20 días la dieta anterior y durante los 22 días siguientes la misma dieta con adición de 670 mg/quintal de 1- γ -2',3',6'-trimetil-4'-hidroxifenil-(1') γ -18- γ -2',3',6'-trimetilfenil-(1') γ -3,7,12,16-tetrametil-1,3,5,7,9,11,13,15,17-octadecanonaeno.

En la Tabla 1 figura la cantidad media de carotenoides totales en la yema de cada grupo, determinada en días alternos, y la intensidad de la pigmentación durante los primeros 20 días (período preexperimental) así como en los siguientes 22 días (período experimental).

TABLA 1

15.

		Período preexperimental		Período experimental	
		Carotenoides totales en mg/kg	Escala "Roche"	Carotenoides totales en mg/kg	Escala "Roche"
20.	Controles	16,37	3,8	5,17	3,0
	Animales tratados	14,97	3,4	9,04	5,7



Los ejemplos que siguen ilustran el invento sin limitarlo.

E J E M P L O 1.

5. 1,18-di-2',3',6'-trimetil-4'-hidroxifenil-(1')7-3,,7,12,16-tetrametil-1,3,5,7,9,11,13,15,17-octadecanonano

A 14,6 g de 2,3,6-trimetil-4-hidroxibenzaldehido (J.S. Fitzgerald, J. Appl. Chem. 5, 1955, pág. 289) suspendidos en 400 cc de cloroformo, se añadieron 40 cc de 2,3-dihidropirano y 2 cc de cloruro de hidrógeno concentrado, a 0°C, y se agitó la mezcla durante 3 horas a la temperatura ambiente,

Se lavó la mezcla reaccional con agua hasta neutralidad y se la concentró en vacío. El residuo oleoso bruto así obtenido, disuelto en 50 cc de éter anhidro, se añadió a una suspensión de 2 g de hidruro de litio-aluminio en 200 cc de éter anhidro, enfriado hasta 0°C. Se agitó la mezcla durante 7 horas a la temperatura ambiente, se descompuso el exceso de hidruro de litio con cloruro amónico y, por evaporación del disolvente, se obtuvo un residuo que se recristalizó en éter de petróleo. Se obtuvieron 11,2 g de alcohol 2,3,6-trimetil-4-(tetrahydro-2'-piraniloxi)-benzílico, fundente a 85°C.

A 5 g del alcohol anterior, disueltos en una mezcla de 125 cc de éter de petróleo y 200 cc de tetracloruro de carbono, se añadieron 10 g de carbonato potásico y una solución de 0,7 cc



de tribromuro de fósforo en 50 cc de éter de petróleo, agitando y a -30°C ; luego se calentó despacio la mezcla reaccional hasta 15°C en un período de 1 hora.

A continuación se lavó la mezcla con agua helada y se
5. concentró en vacío la fase orgánica. El residuo oleoso se disolvió en 5 cc de benceno anhidro y, a la temperatura ambiente y agitando, se añadió a una solución de 10 g de trifenilfosfina en 50 cc de benceno anhidro.

Se mantuvo la mezcla durante la noche a la tempera-
10. tura ambiente, con lo que se obtuvo un precipitado pegajoso, que, después de decantar el líquido sobrenadante, se lavó varias veces con benceno anhidro. Secando a 78°C en vacío, se obtuvieron 6,4 g de bromuro de trifenil- $\left[2,3,6\text{-trimetil-4-(tetrahidro-2'\text{-piraniloxi})7\text{-bencil-fosfino, fundente a } 264\text{-}265^{\circ}\text{C}$ (con
15. descomposición).

A 0,305 g de este compuesto, finamente pulverizados y suspendidos en 5 cc de éter etílico anhidro, se añadió, agitando, un pequeño exceso de solución de n-butil-litio en éter etílico. Se agitó la mezcla durante 20 minutos a la tempera-
20. tura ambiente y luego se añadieron a la solución roja obtenida 50 mg de dialdehído de crocetina, disueltos en 2,5 cc de cloruro de metileno, en el curso de 5 minutos. Se mantuvo la mezcla a 40°C y bajo nitrógeno durante 3 horas y después se agregaron 4 cc de metanol y se la mantuvo a 0°C durante 12 horas.

25. Se separaron 100 mg de un producto de color rojo



oscuro, constituido por 1,18-di/2',3',6'-trimetil-4'-tetrahidro-
piraniloxi-fenil-(1')/3,7,12,16-tetrametil-1,3,5,7,9,11,13,15,
17-octadecanonaeno, que, después de recristalización en ben-
cono-metanol, fundió a 185-187°C.

5. 50 mg de este compuesto se disolvieron en una mezcla de
10 cc de cloruro de metileno-éter etílico (1:1) y se añadió
una solución de 25 mg de ácido p-toluensulfónico en 1 cc
de etanol al 96%. Luego se calentó la mezcla hasta 45°C durante
1 hora, bajo nitrógeno, se lavó la fase orgánica con agua y se
10. la evaporó. El residuo se cromatografió en una columna de ácido
silícico y se eluyó con benceno que contenía 10% de acetona. Se
obtuvieron 35 mg de un producto de color rojo oscuro, constituido
por 1,18-di-/2',3',6'-trimetil-4'-hidroxifenil-(1')/3,7,12,16-
-tetrametil-1,3,5,7,9,11,13,15,17-octadecanonaeno, fundente a
15. 200°C (con descomposición); máximo de absorción en 425, 449 y
476 milimicras; Rf = 0,26 (en cloruro de metileno).

E J E M P L O 2.

20. 1,18-di/2',3',6'-trimetil-4'-acetoxifenil-(1')/3,7,12,16-
-tetrametil-1,3,5,7,9,11,13,15,17-octadecanonaeno

- En una mezcla de 1,3 cc de piridina y 2,5 cc de
anhídrido acético se disuelven 55 mg de 1,18-di/2',3',6'-
-trimetil-4'-hidroxifenil-(1')/3,7,12,16-tetrametil-1,3,5,7,9,
25. 11,13,15,17-octadecanonaeno preparado tal como se ha descrito



en el Ejemplo 1. La solución obtenida se mantiene a la temperatura ambiente y al abrigo de la luz durante 1 hora y luego se vierte en hielo. Después de la descomposición del anhídrido, se recoge el precipitado, se le lava con agua y se lo recristaliza
5. en acetona, con lo que se obtienen cristales rómbicos, fundentes a 182-184°C, de 1,18-di[2',3',6'-trimetil-4'-acetoxifenil-(1')]7-3,7,12,16-tetrametil-1,3,5,7,9,11,13,15,17-octadecanonaeno.

Máximo de absorción en 425, 449 y 475 milimicras (en éter de petróleo). En capas delgadas de gel de sílice manifiesta con $R_f = 0,35$ (en benceno).
10.

E J E M P L O 3.

1-2',3',6'-trimetil-4'-hidroxifenil-(1')]7-18-2',3',6'-trimetil-
15. -fenil-(1')]7-3,7,12,16-tetrametil-1,3,5,7,9,11,13,15,17-pectadecanonaeno

9,3 g de bromuro de trifenil-2,3,6-trimetil-4-(tetra-
hidro-2'-piraniloxi)7-bencilfosfonio y 4,1 g de bromuro de
trifenil-(2,3,6-trimetil)-bencil-fosfonio, finamente pulveriza-
20. dos, se suspenden en 260 cc de éter etílico anhidro y se añade un pequeño exceso de solución de n-butil-litio en éter etílico, agitando y en atmósfera de nitrógeno. Se guarda la mezcla durante 20 minutos a la temperatura ambiente y luego se añaden a la solución roja obtenida, en el curso de 15 minutos, 2,58 g de
25. dialdehído de crocetina, disueltos en 90 cc de cloruro de meti-



- lono. Se mantiene la mezcla a 40°C durante 1,1/2 horas, siempre agitando y bajo atmósfera de nitrógeno, y luego se añaden 200 cc de metanol. Se concentra la solución hasta la cuarta parte del volumen y se la mantiene a 0°C durante 12 horas. 5,3 g del
5. producto así obtenido se disuelven en 1000 cc de una mezcla de cloruro de metileno/éter (1:1) y se añade una solución de 2,4 g de ácido p-toluenosulfónico en 100 cc de etanol al 96%. Luego se mantiene la mezcla reaccional a 45°C durante 1 hora, bajo atmósfera de nitrógeno.
10. Se lava con agua la fase orgánica y se la evapora hasta sequedad. El residuo se cromatografía en una columna de ácido silícico y se eluye con benceno. Se obtienen tres bandas rojas; de la central se recuperan 1,5 g de 1- γ -2',3',6'-trimetil-4'-hidroxifenil-(1') γ -18- γ -2',3',6'-trimetilfenil-(1') γ -3,7,12,15-16-tetrametil-1,3,5,7,9,11,13,15,17-octadecanonaeno, fundente a 180°-184°C; máximo de absorción en 420, 445 y 470 milimicras (en éter de petróleo); Rf = 0,83 (en cloruro de metileno).

E J E M P L O 4.

20. 1- γ -2',3',6'-trimetil-4'-acetoxifenil-(1') γ -18- γ -2',3',6'-trimetil-
-fenil-(1') γ -3,7,12,16-totrametil-1,3,5,7,9,11,13,15-octadecano-
naeno .

Una solución de 100 mg de 1- γ -2',3',6'-trimetil-4'-
-hidroxifenil-(1') γ -18- γ -2',3',6'-trimetilfenil-(1') γ -3,7,12,16

25. -tetrametil-1,3,5,7,9,11,13,15,17-octadecanonaeno, obtenido como



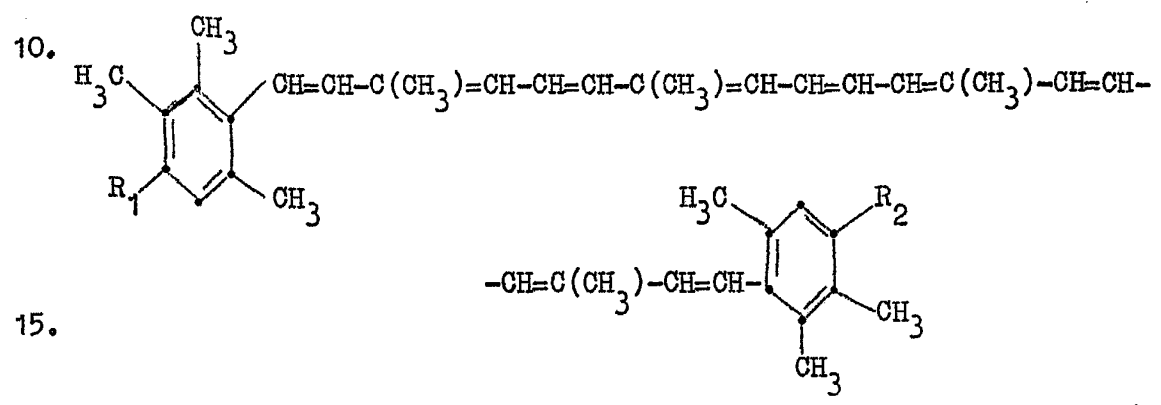
en el Ejemplo 3, en 2 cc de piridina y 2 cc de anhídrido acético, se mantiene durante 1,1/2 horas a la temperatura ambiente y al abrigo de la luz. Luego se vierte la mezcla en hielo y, después de la descomposición del anhídrido acético, se recoge el precipitado, se le cromatografía en una columna de gel de sílice y se lo eluye con éter de petróleo que contiene 3% de acetona. Mediante recristalización en éter de petróleo, se obtienen 40 mg de cristales de 1- α -2',3',6'-trimetil-4'-acetoxifenil-(1')-18- α -2',3',6'-trimetilfenil-(1')-3,7,12,16-tetrametil-1,3,5,7,9,11,13,15,17-octadecanonaono, fundente a 155-158°C; máximo de absorción en 425, 445 y 476 milimicras (en éter de petróleo). En capas delgadas de gel de sílice, Rf = 0,75 (en benceno).



N O T A

Hecha la descripción del presente invento, se declaran nuevas y de propia invención, las siguientes reivindicaciones, con prioridad de las demandas de patentes italianas núm. 9837/65 depositada el 7 de Octubre de 1.965, y núm. 14271/66, depositada el 9 de Febrero de 1.966, existiendo en ambas unidad de invención:

1. Un procedimiento para preparar nuevos compuestos de acción pigmentante, de la fórmula siguiente:



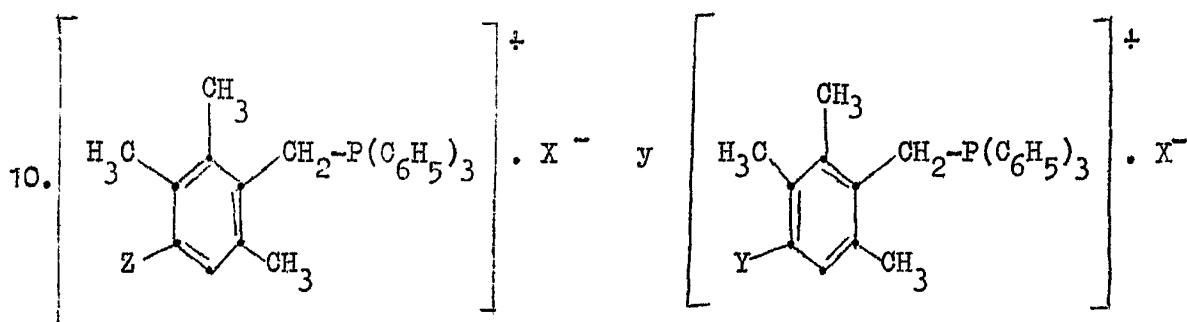
en la que

- R₁ se elige en el grupo constituido por hidroxilo y aciloxi
 y
 20. R₂ se elige en el grupo constituido por hidrógeno, hidroxilo



y aciloxi, siendo los grupos acílicos anteriores el radical de un ácido alifático saturado, con 1 a 6 átomos de carbono, o de un ácido aromático con 9 átomos de carbono a lo sumo,

5. caracterizado por hacerse reaccionar el dialdohido de crocetina con una mezcla de los reactivos siguientes:



15. donde X^- se elige en el grupo constituido por los iones de Br^- y Cl^- ; Z es $-\text{O}-\text{C}_6\text{H}_4-$; e Y se elige en el grupo constituido por hidrógeno y $-\text{O}-\text{C}_6\text{H}_4-$;
efectuándose dicha reacción en un disolvente orgánico, en presencia de un agente básico del grupo constituido por el propil-litio, el butil-litio, el fenil-litio, el metilato sódico y el etilato sódico, a temperatura de 20 a 40°C, por un período de 1 a 24 horas y bajo atmósfera de gas inerte, y el producto así obtenido se somete a hidrólisis ácida y luego se separa de
25. manera conocida, como tal, o se convierte en los ésteres corres-



pendientes por esterificación con el anhídrido o el cloruro de un ácido alifático saturado que tenga de 1ma 6 átomos de carbono o de un ácido aromático que tenga a lo sumo 9 átomos de carbono.

2. Un procedimiento para preparar nuevos compuestos de
5. acción pigmentante.

Según se describe y reivindica en la presente memoria consta de 18 hojas, foliadas y escritas a máquina por una sola de sus caras.

Madrid, a 6 OCT. 1965

p. a.

JAIME ISERN

P. A.

Firmado: LUIS REY PADILLA