



410.766

410766

PATENTE DE INVENCION

por 20 años

por "Un procedimiento para convertir zearalanol a zearalanona substancialmente incolora" - - - - -

a favor de: COMMERCIAL SOLVENTS CORPORATION, corporación del estado de Maryland, E.U.A. domiciliada en 245 Park Avenue, New York, New York, E.U.A.

COFC

MEMORIA DESCRIPTIVA

Esta invención se refiere a la producción de zearalanona a partir de zearalanol.

Más particularmente está relacionada con un procedimiento mejorado para producir ya sea zearalanona de pureza elevada a partir de zearalanol o una mezcla de alta pureza de diámeros de zearalanol a partir de una substancialmente monodiamétrica de zearalanol.

El compuesto de zearalanol tiene dos diastereoisómeros o diámeros, uno de fusión elevada y el otro de baja fusión. Ambos diámeros son útiles como sustancias anabólicas para la administración oral o parenteral animales en la forma descrita en la Patente de los Estados Unidos nº 3.239.345. Dependiendo del empleo pretendido para el compuesto, sin embargo, puede preferirse emplear el uno o el otro diámetro en una cantidad mayor, o aún en forma exclusiva. En tal caso, la separación de los diámeros puede efectuarse mediante el método descrito en la Patente de los Estados Unidos No. 3.239.345,

POOR QUALITY



- 2 - 410766

el cual método utiliza las diferentes solubilidades de los diá-  
meros en ácido acético glacial. El diámetro no deseado después de  
tal separación, puede utilizarse después como una fuente de más  
diámetros mixtos mediante su oxidación que lo convierte en zeara-  
lanona y reduciendo después la zearalanona nuevamente a una mez-  
5 cula de los dos diámetros de zearalanol. Ha existido no obstante  
un problema en la etapa de conversión por oxidación de uno o am-  
bos diámetros de zearalanol en zearalanona, en especial la zeara-  
lanona obtenida de este modo ha sido de un color canela. Se cono-  
10 ce que la zearalanona pura es un sólido substancialmente incoloro  
(esto es, blanco nieve). De esta manera, es deseable que haya un  
procedimiento mediante el cual el zearalanol, en cualquier forma  
diamétrica pueda convertirse en zearalanona substancialmente inco-  
lora, y, por lo tanto más pura o, alternativamente, que haya un  
15 procedimiento mediante el cual pueda convertirse una forma subs-  
tancialmente monodiamétrica de zearalanol, por ejemplo que consis-  
tiera esencialmente de un diámetro de baja fusión, en una mezcla  
más pura de ambos diámetros de zearalanol de baja y elevada fusión,  
que aquella proporcionada por los procedimientos anteriores.

20 Se ha descubierto ahora que puede producirse zearalanona  
substancialmente incolora a partir de zearalanol mediante el  
bloqueo de los grupos hidróxilo fenólicos (esto es los grupos-OH  
en el anillo A) del zearalanol por un agente de bloqueo orgánico,  
el cual convierte aquellos grupos hidróxilo en grupos éter o és-  
25 ter de ácido carboxílico, produciendo de esta manera zearalanol  
bloqueado; y la reacción del zearalanol bloqueado con un agente de  
oxidación a manera de oxidar el grupo  $\text{—}\overset{\text{OH}}{\text{CH}}\text{—}$  (esto es, el grupo al-  
cohol en el anillo B) del zearalanol bloqueado convirtiéndolo en  
el grupo  $\text{—}\overset{\text{O}}{\text{C}}\text{—}$  produciendo de esta manera la zearalanona bloqueada;



y convirtiendo los grupos de bloqueo de éster o de éter de la zeaxalanona bloqueada nuevamente en grupos hidróxilo fenólicos, produciendo de esta manera zeaxalanona substancialmente incolora. La zeaxalanona de pureza elevada resultante, puede después reducirse a una mezcla de alta pureza de diámetros de zeaxanol, por ejemplo por los métodos de hidrogenación descritos en la Patente de los Estados Unidos 3.239.345 para reducir zeaxalanona, o los métodos que se enseñan en la Solicitudes de Patente de los Estados Unidos de propiedad común de Edward D. Hodge, Series Nos. 25265 y 25266, presentadas el 2 de Abril de 1970.

El método descrito en la solicitud Serie No. 25.265 comprende reducir catalíticamente la zeaxalanona o en el caso presenta zeaxalanona con hidrógeno bajo condiciones de reducción en presencia de un solvente de alcohol inferior que contiene aproximadamente de 0.001 a 5%, con base en el volumen de solvente, de un ácido fuerte, v.gr. clorhídrico y una cantidad efectiva de catalizador de platino; la mezcla de diámetros de zeaxanol resultante contiene una cantidad mayor del diámetro de fusión elevada. El método descrito en la solicitud Serie No. 25.266, sin embargo, da como resultado una producción más grande del diámetro de zeaxanol de baja fusión, mediante la inclusión de una base fuerte tal como hidróxido de sodio en la solución de alcohol y empleando catalizador de níquel Raney en lugar del platino.

Alternativamente, se si desea, la zeaxalanona puede ser reducida directamente para convertirse en una mezcla de pureza elevada de diámetros de zeaxanol, esto es, sin formar primero la zeaxalanona no bloqueada de alta pureza. Además, dicha reducción puede ser mediante hidrogenación en solución en un solvente inerte, por ejemplo, un alcohol inferior, por ejemplo, mediante cualquiera

410766

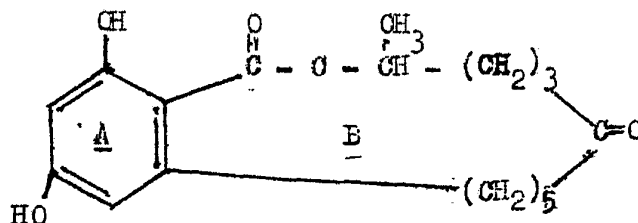


12

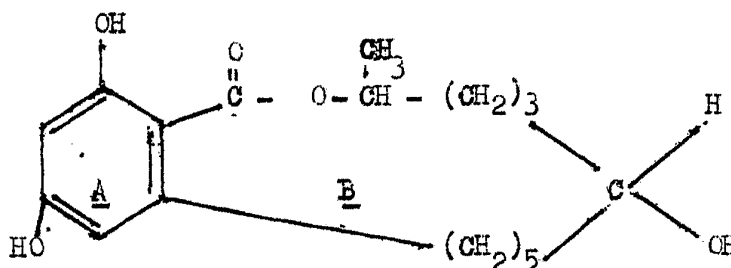
- 4 -

de los métodos descritos en la Patente de Los Estados Unidos 3.239.345; la Solicitud Serie No.25.265; o la Solicitud Serie No. 25.266.

Los términos zearalanol y zearalanona están de acuerdo con la nomenclatura en un artículo en Tetrahedron Letters, Pergamon Press, Ltd. No. 27, páginas 3109-14 (1966). De esta manera la zearalanona tiene la fórmula:



y el zearalanol tiene la fórmula



El procedimiento de esta invención es útil con cualquier diámetro de zearalanol como material de partida o con una mezcla de ambos. Sin embargo, puede a menudo desearse emplear el procedimiento para convertir zearalanol en el cual la porción mayor o aún substancialmente la totalidad es el diámetro de baja fusión.

El bloqueo de los grupos hidróxilo fenólicos del



410766



- 6 -

La reacción de bloqueo se efectúa preferiblemente mientras el zearalanol está en solución en un solvente orgánico inerte. Más preferiblemente el solvente es uno que sea por lo menos parcialmente miscible con agua tal como, por ejemplo, piridina o una monocetona alifática de hasta 5 átomos de carbono, por ejemplo acetona, metiletilcetona o distilcetona.

La temperatura preferida de la reacción de bloqueo variará, dependiendo del agente de bloqueo empleado. Cuando se utilice un solvente inerte, es generalmente suficiente poner a reflujo la solución de reacción a presión atmosférica. Esto a menudo significará el empleo de una temperatura de reacción dentro de la escala de aproximadamente 20 a 100°C. por ejemplo de aproximadamente 20 a 40 o 60°C.

El tiempo de reacción variará también, pero usualmente la reacción estará esencialmente completa en aproximadamente de 6 a 72 horas.

La cantidad de agente de bloqueo empleada preferiblemente en la reacción, es aproximadamente aquella cantidad que es estequiométricamente requerida para bloquear ambos grupos hidroxilo fenólicos, en la totalidad del zearalanol utilizado en la reacción. Se evita preferiblemente el empleo de un exceso significativo de agente de bloqueo debido a que el exceso pudiera reaccionar con el grupo hidroxilo alifático del zearalanol. Cuando se utiliza anhídrido acético, como el agente de bloqueo, entonces se prefiere que la relación molar de anhídrido acético a zearalanol, sea de aproximadamente 2:1.

Después de que se completa la reacción de bloqueo, puede efectuarse la recuperación del zearalanol bloqueado mediante dilución de la solución de reacción de solvente orgánico con agua suficiente



- 7 -

para separar el zeaxaranol bloqueado de la solución a medida que precipita. La dilución con agua ordinariamente es con aproximadamente 1 a 5 volúmenes de agua por volumen del solvente orgánico utilizado (por ejemplo acetona). La solución diluida se deja reposar ventajosamente a una temperatura de aproximadamente 3 a 30°C, durante un periodo de tiempo suficiente para que se separe el zeaxaranol bloqueado a medida que precipita, ordinariamente entre aproximadamente 6 y aproximadamente 24 horas. El zeaxaranol bloqueado precipitado se separa después de su solución madre mediante cualquier método conveniente, tal como filtración. El zeaxaranol bloqueado separado puede purificarse, si se desea, mediante recristalización en un solvente orgánico adecuado, tal como acetato de etilo, metanol o etanol.

Son agentes de oxidación adecuados para oxidar el

grupo  $\begin{matrix} \text{OH} \\ | \\ \text{---} \end{matrix}$  del zeaxaranol bloqueado convirtiéndolo en un grupo  $\begin{matrix} \text{O} \\ || \\ \text{---} \end{matrix}$ , el ácido crómico y los cromatos de metal alcanilo, preferiblemente en la forma de soluciones acuosas. Preferiblemente, estos agentes se emplean en una relación de aproximadamente 1.5 átomos gramo de cromo por mol del zeaxaranol bloqueado.

El ácido crómico es el agente de oxidación preferido y se utiliza ventajosamente en la forma de una solución en ácido sulfúrico acuoso. Dicha solución puede prepararse, por ejemplo, agregando anhídrido crómico ( $\text{CrO}_3$ ) a ácido sulfúrico concentrado (por ejemplo 95 por ciento en peso) y agregando después suficiente agua a la mezcla para formar una solución completa. La cantidad de agua mínima requerida para mantener el ion cromo en solución es preferiblemente la necesaria para que un gran exceso de agua puede provocar la precipitación del zeaxaranol bloqueado de la solución de reacción de oxi-

410766



- 8 -

dación. De esta manera, se prefiere generalmente que la solución de ácido crómico no contenga más de aproximadamente 80 por ciento en peso de agua, y más preferiblemente no más de aproximadamente 65 por ciento en peso de la misma.

- 5 La forma preferida de poner en contacto los reactivos para la reacción de oxidación, es agregar lentamente una solución acuosa del agente de oxidación a una solución de solvente orgánico inerte del zearalanol bloqueado mientras se agita, y mantener la mezcla de reacción a la temperatura de oxidación, v.gr. de aproximadamente 0 a 60°C.; más preferiblemente de aproximadamente 20 a 30°C.
- 10 El tiempo de reacción variará dependiendo del agente de oxidación particular empleado, de las concentraciones de los reactivos que se utilicen, de las temperaturas empleadas, etc. pero usualmente, la reacción se completará en el transcurso de aproximadamente 1 hora.
- 15 Son generalmente útiles también para la reacción de oxidación, los mismos solventes orgánicos que se mencionaron anteriormente para la reacción de bloqueo, pero no la piridina.

Después de que se termine la reacción de oxidación, la recuperación de la zearalanona bloqueada puede efectuarse diluyendo la solución de reacción de solvente orgánico con suficiente agua para esperar la zearalanona bloqueada de la solución a medida que precipita. La dilución con agua sirve también para redissolver cualesquiera sales de cromo. La dilución con agua ordinariamente es con aproximadamente 1 a aproximadamente 5 volúmenes de agua por volumen del solvente orgánico utilizado (por ejemplo acetona).

20

25 La solución diluida se deja ventajosamente reposar a una temperatura entre aproximadamente 0°C. y aproximadamente 30°C., durante un periodo de tiempo suficiente para que se separe la zearalanona blo-



queada a medida que precipita, ordinariamente de aproximadamente 6 a 24 horas. La zearalanona bloqueada precipitada se separa después de su solución madre por cualquier método conveniente tal como filtración. La zearalanona bloqueada separada puede purificarse, si se desea, mediante recristalización en un solvente orgánico, inerte, adecuado, tal como una mezcla de cloroformo y éter de petróleo, la cual es especialmente útil para recristalizar 2,4-diacetato de zearalanona.

Cuando los grupos hidróxilo fenólicos se han convertido a grupos de éster de ácido carboxílico en el procedimiento de bloqueo, puede efectuarse la reacción de desbloqueo, mediante la cual los grupos éster se convierten nuevamente a los grupos hidróxilo ya sea mediante hidrólisis ácida o básica utilizando cualquier agente de hidrolización adecuado tal como, por ejemplo, HCl alcohólico o un hidróxido de metal alcohólico por ejemplo un hidróxido de metal alcalino. Los alcanoles monohidriños inferiores son alcoholes adecuados, especialmente el metanol y el etanol. Los agentes de hidrolización más preferidos son los hidróxidos de metal alcalino alcanólicos, por ejemplo hidróxido de sodio metanólico.

Los hidróxidos de metal alcalino alcanólicos son soluciones de hidróxido de metal alcalino en un alcohol, por ejemplo en una concentración de hidróxido de metal alcalino de aproximadamente 1 a 4 por ciento en peso. La cantidad de hidróxido de metal alcalino utilizado para la reacción de hidrólisis, es preferiblemente por lo menos aquella que se requiere estequiométricamente para desbloquear ambos de los grupos hidróxilo fenólicos de la zearalanona, esto es, por lo menos al doble molar de la cantidad de zearalanona bloqueada.

Cuando los grupos hidróxilo fenólicos se han convertido en cambio a grupos de éter difénico, por ejemplo grupos metoxi, en el pro-

410766

12



-10-

cedimiento de bloqueo, entonces los agentes de desbloqueo preferidos para convertir aquellos grupos éter nuevamente a grupos hidroxilo son HBr y HI. Sin embargo, cuando los grupos hidroxilo fenólicos se han bloqueado por haberse convertido a grupo de éter ar-  
5 mático, por ejemplo grupos benciloxi, entonces el agente de desbloqueo preferido para convertir aquellos grupos éter nuevamente en grupos hidróxilo es el hidrógeno molecular. La hidrogenación ataca los grupos de éter aromático primero y puede detenerse antes de que  
10 convierta también el grupo acetona.

La forma preferida para poner en contacto los reactivos para la conversión de zearalanona bloqueada a zearalanona no bloqueada es disolviendo la zearalanona bloqueada en una solución de solvente orgánico inerte del agente de desbloqueo y agitando después la solución resultante a la temperatura de conversión, por ejemplo en  
15 el caso de los grupos de éster de hidrólisis, de aproximadamente 0 a 100°C., preferiblemente de aproximadamente 20 a 30°C. Cuando se utilice hidrógeno molecular como el agente de desbloqueo puede simplemente burbujearse a través de una solución de la zearalanona bloqueada en un solvente orgánico inerte, preferiblemente un solvente que esté por sí mismo exento de grupos hidróxilo. El tiempo de reacción variará, dependiendo de los reactivos particulares utilizados, de la temperatura empleada, etc. pero usualmente la reacción se completará en de aproximadamente 1 a 24 horas.

Después de que se completa la reacción de desbloqueo la recuperación de la zearalanona puede efectuarse diluyendo la solución de reacción de solvente orgánico con agua suficiente para separar la zearalanona de la solución a medida que precipita. La dilución con agua es ordinariamente con de aproximadamente 1 a 5 volúmenes de agua por volumen del solvente orgánico utilizado, (por ejemplo  
25



metanol). La solución diluida se deja ventajosamente reposar a una temperatura de aproximadamente 0 a 30°C, durante un periodo de tiempo suficiente para que la zearalanona se separe a medida que precipita, ordinariamente de aproximadamente 6 a 24 horas. La zearalanona precipitada se separa después de su licor madre mediante cualquier método convencional, tal como filtración. La zearalanona separada puede purificarse, si se desea, mediante recristalización en un solvente orgánico adecuado, tal como metanol, etanol o isopropanol.

La presente invención puede entenderse mejor por referencia a los siguientes ejemplos no restrictivos.

#### EJEMPLO I

##### Bloqueo del zearalanol

En cada una de las cuatro operaciones enumeradas a continuación, se añejó una solución de acetona de 32.0 g. de zearalanol (diastereoisómero de baja fusión), 20.0 ml. de anhídrido acético y 20.0 ml. de piridina, a 25-30°C. durante 72 horas. Al final del periodo de añejamiento, la solución se diluyó con de aproximadamente 4 a 5 volúmenes de agua, a manera de efectuar la precipitación de producto de zearalanol bloqueado. El 2,4-diacetato de zearalanol precipitado se aisló y se secó.

<u>Operación</u>	<u>Acetona. ml.</u>	<u>2,4-Diacetato de Zearalanol Crudo</u>		<u>Rendimiento</u>
		<u>Peso (g)</u>	<u>P.F.°C</u>	
1a	80	39.2	97-103	98.0
2a	160	38.3	103-110	95.8
3a	240	39.2	108-113	98.0
4a	320	38.1	109-114	97.8

(1)

En esta concentración se indicó una reacción lateral, ace-

410766

12



- 12 -

tilación en la posición 6' (en el anillo B), mediante análisis cromatográfico en capa delgada.

El diacetato crudo de la operación la se recristalizó disolviendo 1.0 g. en 3.0 ml. de acetato de etilo, agregando después 9.0 ml de n-hexano. El material recristalizado fundió a 119-120°C.

#### Oxidación del Zeearalanol Bloqueado

Las soluciones de los productos de 2,4-diacetato de zeearalanol preparados anteriormente (30.0 g. en 300 ml. de acetona) se agitaron y se trataron con 25.0 ml. de solución de ácido crómico estándar (25.0 g. de óxido crómico y 20.0 ml. de ácido sulfúrico concentrado, diluido a 100 ml. con agua), a temperatura ambiente. Cada una de las mezclas resultante se agitó durante 30 minutos y se agregó a las mismas alcohol isopropílico (10 ml.) a fin de enfriar el ácido crómico en exceso. La agitación se continuó después durante 20 minutos adicionales. La mezcla se filtró después y el filtrado se diluyó con 2 volúmenes de agua a fin de efectuar la precipitación de la zeearalanona bloqueada. El 2,4-diacetato de zeearalanona precipitado se aisló, se enjuagó con agua y se secó.

Operación	2,4-Diacetato de Zeearalanol de la Operación	2,4-Biacetato de Zeearalanona Cruda Peso (g)	P.F. °C	Rendimiento, %
1b	1a	27.6	153-154	92.0
2b	2a	26.5	140-143	88.3
3b	3a	26.6	140-146	88.7
4b	4a	26.4	144-147	88.0

Recristalizado  
Conversión de la Zeearalanona Bloqueada a Zeearalanona no Bloqueada



- 13 -

Se disolvieron dos gramos de cada uno de los productos de 2,4-diacetato de zearalanona preparados anteriormente, en 10 ml. de solución metánolica al 4% en peso de hidróxido de sodio, a temperatura ambiente. Se agitó cada una de las soluciones resultantes durante 2 horas, y después se diluyó con 5 volúmenes de agua. Se ajustó después al pH de la solución diluida a 5-6 utilizando ácido clorhídrico diluido en las operaciones 1c y 2c y ácido sulfúrico diluido en las operaciones 3c y 4c a fin de efectuar la precipitación de la zearalanona no bloqueada. La zearalanona precipitada se aisló después y se secó.

Operación	2,4-Diacetato de Zearalanona de la operación	Zearalanona Cruda		
		Peso (g)	P.F. °C.	Rendimiento%
1c	1b	1.5	195-197	93.7
2c	2b	1.6	187-190	100.0
15 3c	3b	1.5	189-191	93.7
4c	4b	1.6	189-193	100.0

La zearalanona cruda se recrystalizó en metanol. El producto recrystalizado fundió a 195-196°C.

#### EJEMPLO II

#### 20 Conversión del zearalanol no Bloqueado al Zearalanona Bloqueada

En cada una de las operaciones enumeradas a continuación, se dejó reposar a 25-30°C, durante 72 horas una solución de 8.0 g. de zearalanol (baja fusión), 5.0 ml. de anhídrido acético y 5.0 ml de piridina en 80 ml. de acetona. Al final del período de mantenimiento, se agregaron 8.5 ml de ácido sulfúrico concentrado, seguidos por la adición de 6.5 ml. de solución estándar de ácido crómico. La mezcla resultante se agitó durante 30 minutos, después de lo cual se agregó alcohol isopropílico (5.0 ml. y la agitación se continuó durante 30 minutos adicionales. La mezcla de



12

410766

- 14 -

reacción se diluyó con 2 volúmenes de agua y el 2,4-diacetato de zearalanona precipitado se recogió en un filtro, se enjuagó con agua y se secó.

<u>Operación</u>	<u>2,4-Diacetato de Zearalanona Crudo</u>		
	<u>Peso (g)</u>	<u>P.F. °C.</u>	<u>Rendimiento, %</u>
5	9.20	140-144	92.0
6	8.65	144-147	86.5
5 7	8.40	144-148	84.0
8	8.65	146-151	86.5
9	9.60	141-145	86.0
10	35.9	143-148	89.8

10 = Se utilizaron 32.0 g. de zearalanol.

Se recrystalizó una muestra de 2,4-diacetato de zearalanona cruda disolviendo 1.0 g. en 2.5 ml. de cloroformo, agregándose después 5.0 ml. de éter de petróleo. El producto recrystalizado fundió a 153-154°C.

EJEMPLO III

15 Conversión de Zearalanona Bloqueada a Zearalanol no Bloqueado

En cada una de 8 operaciones separadas, se hidrogenaron 8 g. de 2,4-diacetato de zearalanona en 100 ml. de metanol sobre catalizador de níquel Raney a 60-55°C. bajo 0.42 kg/cm<sup>2</sup> de hidrogeno durante 6 horas. El catalizador se separó después y se agregaron 40 ml. de hidróxido de sodio normal. La solución se agitó durante 30 minutos, se diluyó con de 3 a 4 volúmenes de agua y se acidificó con ácido clorhídrico diluido. La mezcla precipitada de diámeros de zearalanol se recogió en un filtro, se secó y se analizó. El análisis mostró que los productos son de una pureza muy elevada. La cantidad de diámetro de alta fusión en la mezcla varió de

20

25



- 15 -

45.8% a 51.2%. Los puntos de fusión variaron de 138°C. a 151°C.

## N O T A

Por la patente de invención a que se refiere la presente memoria descriptiva se REIVINDICA la propiedad y la explotación exclusiva de:

5 1.- Un procedimiento para convertir zearalanol a zearalanona substancialmente incolora, caracterizado por el hecho que consiste en bloquear los grupos hidróxilo fenólicos del zearalanol con un agente de bloqueo orgánico, que convierte los grupos hidróxilo fenólico del zearalanol a grupos de éster o de éster de ácido carboxílico que son substancialmente no reactivos con el ácido crómico y con los cromatos de metal alcalino, produciendo de ésta manera zearalanol bloqueado, haciendo reaccionar el zearalanol bloqueado con un agente de oxidación seleccionado del grupo que consiste de ácido crómico y cromatos de metal alcalino a manera de oxidar el

10 grupo  $\begin{matrix} \text{OH} \\ | \\ -\text{CH}- \end{matrix}$  del zearalanol bloqueado a un grupo  $\begin{matrix} \text{O} \\ || \\ -\text{C}- \end{matrix}$ , produciendo de esta manera zearalanona bloqueada, y desbloqueando la zearalanona bloqueada con un agente de desbloqueo, el cual convierte los grupos éster o éster de la zearalanona bloqueada nuevamente a los grupos hidróxilo fenólicos, produciendo de esta manera zearalanona.

25 2.- Un procedimiento tal como el especificado en 1, caracterizado por el hecho que el agente de bloqueo es un ácido carbóxico o anhídrido o halogenuro de ácido carboxílico, el cual convierte los grupos hidróxilo fenólicos a grupos de éster de ácido carboxílico.

ps

410766

12



- 16 -

3.- Un procedimiento tal como el especificado en 2, caracterizado por el hecho que el agente de bloqueo es un ácido monocarboxílico alcanoico de 2 a 20 átomos de carbono o un anhídrido o halogenuro del mismo.

5 4.- Un procedimiento tal como el especificado en 3, caracterizado por el hecho que el agente de bloqueo es anhídrido acético.

10 5.- Un procedimiento tal como el especificado en 4 caracterizado por el hecho que el bloqueo de los grupos hidróxilo fenólicos del zearalanol se efectúa poniendo en contacto una solución de zearalanol en un solvente orgánico inerte con anhídrido acético, a de aproximadamente 20 a 100°C.

15 6.- Un procedimiento tal como el especificado en 5, caracterizado por el hecho que el contacto se produce en presencia de una cantidad efectiva de un catalizador de esterificación básico.

7.- Un procedimiento tal como el especificado en 6 caracterizado por el hecho que el catalizador es una base nitrogenada orgánica.

20 8.- Un procedimiento tal como el especificado en 7 caracterizado por el hecho que el catalizador es piridina.

25 9.- Un procedimiento tal como el especificado en 1, caracterizado por el hecho que la oxidación del grupo  $\text{-CH-}$  del zearalanol cubierto a un grupo  $\text{-C=}$ , se efectúa mediante el contacto de una solución del zearalanol cubierto en un solvente orgánico, inerte, a de aproximadamente 0 a 60°C., con el agente de oxidación.

10.- Un procedimiento tal como el especificado en 9 caracterizado por el hecho que el agente de oxidación es ácido crómico.

11.- Un procedimiento tal como el especificado en 10 caracterizado por el hecho que el ácido crómico es una solución en áci-

pey



do sulfúrico acuoso.

12.- Un procedimiento tal como el especificado en 2 caracterizado por el hecho que el agente de desbloqueo es un hidróxido de metal.

5 13.- Un procedimiento tal como el especificado en 12 caracterizado por el hecho que el agente de desbloqueo es un hidróxido de metal alcalino.

10 14.- Un procedimiento tal como el especificado en 13 caracterizado por el hecho que el agente de desbloqueo es hidróxido de sodio.

15.-Un procedimiento tal como el especificado en 14 caracterizado por el hecho que el hidróxido de sodio está en solución en un alcohol monohídrico inferior.

15 16.- Un procedimiento tal como el especificado en 15, caracterizado por el hecho que el hidróxido de sodio en solución en metanol y el desbloqueo se efectúa poniendo en contacto la zeaxalanona bloqueada con la solución de hidróxido de sodio a de aproximadamente 0 a 100%, y en una relación de por lo menos 2 moles de hidróxido de sodio por mol de zeaxalanona cubierta.

20 17.- Un procedimiento tal como el especificado en 1, caracterizado por el hecho que por lo menos la porción mayor del zeaxalanol es el diámetro de baja fusión.

25 18.- Un procedimiento tal como el especificado en 17 caracterizado por el hecho que substancialmente la totalidad del zeaxalanol es el diámetro de baja fusión.

19.-"Un procedimiento para convertir zeaxalanol a zeaxalanona substancialmente incolora".

Consta la presente memoria descriptiva de diecisiete hojas foliadas, escritas por una sola cara.

Barcelona, 12 de Enero de 1973.

*pey*