



417199

F.C. - 2-12-75

CO4D

PATENTE DE INVENCION

por 20 años

por "Un método para reducir la zearalenona a zearalanol" - - - -

a favor de: COMMERCIAL SOLVENTS CORPORATION, de nacionalidad norteamericana, domiciliada en 245 Park Avenue, New York, Estados Unidos de Norte América.

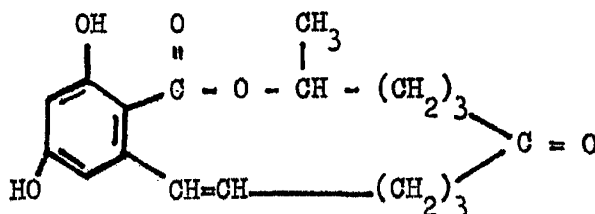
- - - - -

MEMORIA DESCRIPTIVA

La presente invención se refiere a un método para reducir la zearalenona a zearalanol, particularmente a una mezcla de los diestereoisómeros de zearanol de alto y bajo puntos de fusión.

Los términos "zearalenona" y "zearalanol", se ajustan a la nomenclatura que aparece en un artículo publicado en Tetrahedron Letters, de Pergamon Press, Ltd. N° 27 pp. 3109-311 (1966).

Cuando la zearalenona, que tiene la fórmula

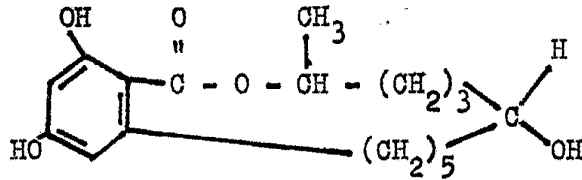


se convierte en zearalanol, que tiene la fórmula:

417199



- 2 -



Por reducción de la ligadura olefínica y del grupo cetónico en presencia de hidrógeno, se forma una mezcla de diestereoisómeros de zearalanol. Dicha reducción, que se lleva a cabo en presencia de un catalizador a base de níquel Raney, se describe en la patente estadounidense No. 3.239.345. Los diestereoisómeros difieren en cuanto a su punto de fusión. La reducción que se describe depa-  
 10 ra una proporción aproximada de 55:45 entre el diestereoisómero de alto punto de fusión y el diestereoisómero de bajo punto de fusión.

15 En la solicitud de patente estadounidense expediente Número 25.265 registrada el 2 de Abril de 1970, y en la patente belga correspondiente No. 765.130, se describe un método para reducir catalíticamente la zearalenona a una mezcla que contiene una cantidad principal del diestereoisómero de zearalanol que tiene el  
 20 punto de fusión alto y una cantidad pequeña del diestereoisómero de zearalanol que tiene el punto de fusión bajo en presencia de un ácido concentrado, es decir, un ácido que se ioniza de un modo esencialmente completo en una solución acuosa. Dicho procedimiento, aunque produce una buena conversión de la zearalenona en el  
 25 diestereoisómero de zearalanol que tiene el punto de fusión alto, con una velocidad de conversión relativamente rápida, requiere recipientes de reacción que son extremadamente resistentes a los ácidos concentrados, o requiere de una reposición frecuente de los reactivos de reacción por la corrosión.

Asimismo, en la solicitud de patente estadounidense expediente No. 25.265 y en la patente belga correspondiente No. 765.130, se describe que un ácido débil, por ejemplo el ácido acético, resulta insatisfactorio para activar la reducción de la zearalenona al diestereoisómero de zearalanol de alto punto de ebu-

417199



- 3 -

llición. Por ejemplo, el ácido acético depara una reducción de sólo el 15 al 20 por ciento de zearalenona a zearalanol, después de un período de reacción de seis horas.

5 El producto puede separarse aplicando un procedimiento que se describe en los Ejemplos I y II de la patente estadounidense No. 3.574.235, otorgada a nombre de Vernos V. Youg. Ambos diastereoisómeros de zearalanol son útiles como sustancias anabólicas, que se administran por vías oral y parental a los animales, de la manera que se describe en la patente estadounidense  
10 No. 3.239.345.

Ahora se ha descubierto que ciertos ácidos débiles pueden emplearse en un procedimiento que sirve para la reducción catalítica de la zearalenona a a una mezcla que contiene una cantidad principal, v. gr.: mayor del 55 por ciento por peso, por ejemplo,  
15 alrededor del 60 por ciento por peso o más, del diastereoisómero de zearalanol que tiene el punto de fusión alto, y una cantidad pequeña, v.gr.: menos del 45 por ciento por peso, por ejemplo, alrededor del 40 por ciento por peso o menos, del diastereoisómero de zearalanol que tiene el punto de fusión bajo.

20 De acuerdo con la presente invención, la reducción de la zearalenona se efectúa en presencia de un disolvente, de un catalizador a base de platino y de ciertos ácidos débiles, durante un tiempo suficiente para reducir la zearalenona a zearalanol y para deparar una elevada proporción entre el diastereoisómero  
25 de alto punto de fusión y el diastereoisómero de bajo punto de fusión. Por lo general, el producto contiene una cantidad principal del diastereoisómero de zearalanol de alto punto de fusión. El ácido débil que se emplea en el método de la presente invención tiene una primera constante de ionización ácida de

417199



- 4 -

aproximadamente  $1 \times 10^{-4}$ , preferiblemente de  $5 \times 10^{-4}$  a  $5 \times 10^{-1}$  en una solución acuosa a 25°C., y no debe ser reducida a un ácido más débil bajo las condiciones que se utilizan para la reducción de la zearalenona.

5 Tal como se emplea en la presente memoria la expresión "ácido débil" se refiere a los ácidos que son menos completamente ionizables en agua (excepto en una solución extremadamente diluida), lo cual se ajusta a la nomenclatura normal que se encuentra, por ejemplo, en Fundamental Concepts of Chemistry, Appleton-Century-Crofts (1969), páginas 233 y 234. Dichos ácidos débiles incluyen  
10 ácidos débiles así como ácidos moderadamente concentrados. Como representativos de los ácidos débiles que pueden emplearse en la presente invención se encuentran los siguientes:  
ácidos cítrico, ácido tartárico, ácido fosfórico y ácido oxálico.

15 La zearalenona puede prepararse y purificarse como se describe en los Ejemplos II y III de la patente estadounidense Número 3.239.345. De manera conveniente, la zearalenona se suspende o se disuelve en un disolvente apropiado, de preferencia un alcohol inferior, v. gr.: etanol, alcohol propílico normal, alcohol isopropílico, etc., preferentemente los que contienen de 1 a 3  
20 átomos de carbono y, en especial, el etanol. Al disolvente se incorporan cantidades que producen zearalanol de un ácido débil, a menudo una cantidad pequeña comprendida, aproximadamente, entre el 0.001 y el 5 por ciento por volumen (basado en el disolvente) y, de preferencia, del 0.01 al 3 por ciento por volumen o un peso equivalente, de un ácido débil.

25 La zearalenona y el disolvente pueden estar presentes en cantidades que varían de 1 a 25 gramos de zearalenona por 100

417199



- 5 -

centímetros cúbicos del disolvente. De manera conveniente, se utiliza un catalizador a base de platino sostenido en un portador apropiado, v. gr.: carbón vegetal. Por lo común, el catalizador contiene del 0.01 al 10 por ciento por peso de platino y se emplea en cantidades catalíticas, generalmente en una proporción por peso, entre el catalizador y la zearalenona, de 0.001;1 a 1:1.

La zearalenona se reduce en presencia de hidrógeno en condiciones de reducción, durante un tiempo suficiente para reducir materialmente toda la zearalenona. De manera conveniente, la reducción puede llevarse a cabo a una temperatura de 15° a 100°C., de preferencia entre 20 y 60°C., con una presión de hidrógeno que varía, generalmente, de 1.4 a 70 atmósferas, preferentemente, de 1.75 a 7 atmósferas, cuando menos durante 3 y, de preferencia, de 3 a 8 horas. Después de la reducción, el catalizador a base de platino se retira de la mezcla de reacción, v.gr.: por filtración, y la mezcla resultante, de manera conveniente, puede concentrarse a un volumen de 0.5 a 0.1 del volumen de la mezcla de reacción y se filtra de nuevo. En seguida, la solución filtrada y concentrada puede diluirse con agua, en una cantidad de 2 a 4 volúmenes de la solución concentrada, incorporando agua lentamente mientras se agita la solución. La solución resultante reposa a temperatura ambiente por un tiempo suficiente para dejar que el zearalanol precipite de la solución, el cual puede ser de 2 a 4 horas o más. La filtración de la mezcla produce los cristales blancos de zearalanol que contienen una cantidad principal del diestereoisómero de alto punto de fusión y una cantidad pequeña del diestereoisómero de bajo punto de fusión, que pueden separarse como se indicó antes.

417199



- 6 -

Los siguientes ejemplos se ofrecen para ilustrar adicionalmente el invento y no para limitarlo.

EJEMPLO I

5 Tres gramos de zearalenona y 3 mililitros de ácido fosfórico al 85% se incorporan a 200 ml de etanol a temperatura ambiente y, después de lavar con nitrógeno, se incorpora 1.0 g de un catalizador de platino al 5 por ciento sobre carbón vegetal. La solución se introduce en un aparato reductor Adams y se reduce con hidrógeno durante 6 horas a temperatura ambiente  
10 y a una presión de hidrógeno de 3.5 atmósferas. La mezcla reducida resultante se filtra, se concentra a 75 ml y se filtra de nuevo. En seguida, 400 ml de agua se agregan a la mezcla lentamente, agitando. Después de 3 horas a temperatura ambiente, la mezcla se filtra para dar 2.61 g de zearalanol, cuya composición incluye el 76 del diestereoisómero de alto punto de fusión y el 24% del diestereoisómero de bajo punto de fusión.  
15

EJEMPLOS II a IX

Los siguientes ejemplos se efectúan siguiendo esencialmente el mismo procedimiento que se describe en el Ejemplo I, excepto que se emplean diferentes disolventes y ácidos débiles.  
20 Los resultados de dichos ejemplos se exponen en la Tabla I.

417199



TABLA I

Ejem- plo	Disol- vente	Acido débil	Amt., g.	Tiempo, horas	Cantidad de zearalanol re- cuperada como % de la zeara- lenona intro- ducida	Proporción del dies- tereoisóme- ro de alto punto de fu- sión, %
II	Etanol	Tartárico	2	7	86	75
III	Etanol	Tartárico	2	8	84	77
IV	Isopropanol	Tartárico	2	7	72	72
V	Butanol-t	Fosfórico	2	7	82	62
VI	Etanol	Oxálico	2	7	86	73
VII	Etanol	Cítrico	2	7	83	74
VIII	Etanol	Succínico	2	7	*	
IX	Etanol	Maleico	2	7	*	

\* El producto que se obtiene es, en su mayor parte, la zeearalenona,  
 Los Ejemplos I a VII ilustran la conveniente conversión de la  
 zeearalenona en zearalanol, que se logra utilizando el método de la  
 presente invención, aplicando inclusive métodos sencillos para  
 5 recuperar el zearalanol de la solución de la reacción. En comparación  
 los Ejemplos VIII y IX describen el uso de ácidos más débiles esen-  
 cialmente en el mismo procedimiento. El ácido succinico tiene una  
 constante de ionización de  $6.6 \times 10^{-5}$  a 25°C., en una solución acuo-  
 sa. El ácido maleico, que es un ácido débil relativamente concentra-

417199



- 8 -

do, se reduce, en las condiciones de la reacción, a ácido succínico y, por tanto, los resultados que se obtienen son comparables con los del Ejemplo VIII.

N O T A

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

10 1.- Un método para reducir la zearalenona a zearalanol, particularmente a una mezcla de los diestereoisómeros de zearanol de alto y bajo punto de fusión caracterizado por el hecho que consiste en producir la reducción catalítica de la zearalenona con hidrógeno, en condiciones de reducción, en presencia de cantidades de un ácido débil productor de zearalanol y de cantidades catalíticas de un catalizador a base de platino, el ácido débil teniendo una primera constante de ionización ácida comprendida entre  $1 \times 10^{-4}$  y  $5 \times 10^{-1}$ , en solución acuosa y sin que dicho ácido débil se reduzca a un ácido más débil bajo las condiciones de reducción.

20 2.- Un método, tal como el especificado en 1, caracterizado por el hecho que en tales condiciones de reducción las temperaturas varían de  $15^{\circ}$  a  $100^{\circ}\text{C.}$ , y la presión de hidrógeno oscila entre 1.4 y 70 atmósferas, y se emplea el catalizador en una proporción por peso, entre el catalizador y la zearalenona, de 0.001:1 a 1:1.

25 3.- Un método, tal como el especificado en 2, caracterizado por el hecho que la reducción se efectúa en presencia de un disolvente que consiste esencialmente de un alcohol inferior disolvente.

4.- Un método tal como el especificado en 3, caracterizado por el hecho que el alcohol inferior comprende 1 a 3 átomos

417 199



- 9 -

de carbono, y contiene del 0.001 al 5 por ciento por volumen (basado en el alcohol) del ácido débil.

5 5.- Un método tal como el especificado en 2, caracterizado por el hecho que la reducción catalítica se lleva a cabo en condiciones de reducción que comprenden temperaturas de 20 a 60°C. y una presión de hidrógeno de 1.75 a 7 atmósferas.

10 6.- Un método tal como el especificado en 3, caracterizado por el hecho que el disolvente contiene ácido débil en una cantidad comprendida, aproximadamente, entre el 0.01 y el 3 por ciento por volumen, basada en el volumen del disolvente.

7.- Un método tal como el especificado en 2, caracterizado por el hecho que la reducción se desarrolla en presencia de agua en una cantidad comprendida entre el 2 y el 10 por ciento por volumen.

15 8.- Un método tal como el especificado en 1, caracterizado por el hecho que el ácido débil tiene una primera constante de ionización ácida que varía, aproximadamente, de  $5 \times 10^{-4}$  a  $5 \times 10^{-1}$ .

20 9.- Un método tal como el especificado en 7, caracterizado por el hecho que el ácido débil es ácido tartárico.

10.- Un método tal como el especificado en 7, caracterizado por el hecho que el ácido débil es ácido fosfórico.

11.- Un método tal como el especificado en 7, caracterizado por el hecho que el ácido débil es ácido oxálico.

25 12.- Un método tal como el especificado en 7, caracterizado por el hecho que el ácido débil es ácido cítrico.

13.- "Un método para reducir la zearalenona a zearalanol".



417.99



- 10 -

Consta la presente memoria descriptiva descriptiva diez hojas  
foliadas, escritas por una sola cara,

Barcelona, 10 Julio 1973.