

606.856

22 Agosto 1975

Estados Unidos

Ini. Cl.: COXB, CO7D

"Método para reducción de la searalenona".

I M G CHEMICAL GROUP, Inc.

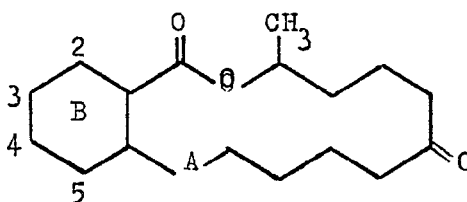
245, Park Avenue, NEW YORK, New York, 10017, U.S.A.

Don Edward Butler Hodge.

I M G CHEMICAL, Inc.

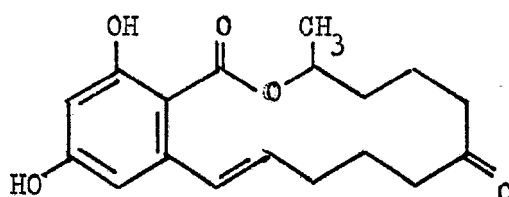
Don Carlos BONNET SOLER

- Esta invención se refiere a un método para reducir la zeearalenona, o sus derivados, a zeearalanol o sus correspondientes derivados. En otro aspecto la invención se refiere a un método para reducir zeearalenona, o sus derivados, a una
- 5 mezcla de una mayor cantidad del diastereoisomero de zeearalanol de mayor fusión (por ejemplo mayor que el 50 por ciento por peso) y una menor cantidad del diastereoisomero de zeearalanol (por ejemplo menor que el 50 por ciento por peso) o los correspondientes derivados del mismo.
- 10 Los compuestos que pueden ser reducidos por el método de la presente invención (más adelante algunas veces referidos como compuestos zeearalenona) se pueden representar por la siguiente formula estructural:



- en la cual A es un enlace único, o un enlace doble y B es un anillo de carbono saturado o insaturado, incluyendo anillo aromático, y tiene, como substituyentes, uno o más miembros seleccionados del grupo consistiendo de hidrógeno, hidroxilo, alcoxi, alcanoiloxi, ariloxi monocíclico y arilalcoxi monocíclico.
- 15
- 20 Los substituyentes en el anillo B son preferiblemente hidrógeno, hidroxilo, alcoxi inferior, por ejemplo alcoxi conteniendo de 1 a 6 átomos de carbono tal como metoxi, etoxi, propoxi, pentoxi, y el equivalente; alcanoiloxi inferior, por ejemplo alcanoiloxi conteniendo de 1 a 6 átomos de carbono,
- 25 tal como formiloxi, acetoxi, butiroiloxi y el equivalente; ariloxi monocíclico de desde 6 a 8 átomos de carbono tal como feniloxi, toliiloxi, etc.; o arilalcoxi monoci-

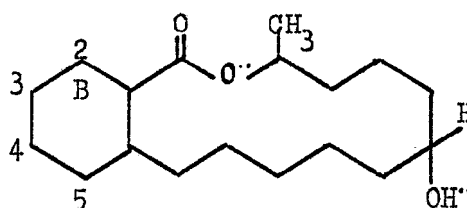
clico, que es un grupo alcoxi que tiene un sustituyente aril en el mismo, en donde el grupo alcoxi tiene de 1 a 5 átomos de carbono y el sustituyente aril tiene de 6 a 8 átomos de carbono tal como benciloxi, toлил metoxi y el equivalente. La 3 y 5 posiciones del anillo B puede ser hidrogé-  
 5 no; no obstante, grupos halogenos, por ejemplo, cloro y bromo, pueden ser sustituyentes a estas posiciones.  
 Los compuestos zearalenona pueden prepararse de zearalenona que tiene la siguiente estructura



10 La zearalenona es un producto de fermentación resultante del cultivo de una zearalenona productora de linaje del microorganismo Gibberella zeae en un apropiado medio nutriente.

15 La producción de zearalenona se describe en la patente U.S.A 3.196.019, concedida en 20 de Julio de 1965.

La reducción del anillo olefínico y el grupo cetona de los compuestos de zearalenona producen compuestos representados por la siguiente estructura (más adelante algunas veces referida como compuestos de zearalanol):



20 en la cual el anillo B puede ser saturado o insaturado y puede ser substituido como antes se ha descrito. Los compuestos manifiestan actividad estrogénica y anabólica y son

aprovechados como sustancias anabólicas para la administración de ciertos productos animales a base de carne.

Los compuestos zearalanol pueden existir en dos formas diastereoisoméricas. Las dos formas diastereoisoméricas difieren algo en sus características física y química y en la actividad biológica. en un producto de reducción particular de la presente invención, zearalanol (en el que el anillo B es aromático y es substituido con grupos hidroxil en las posiciones 2 y 4), una forma diastereoisomérica tiene un elevado punto de fusión en relación al otro y se considera la forma preferida para administrar a los animales.

El método de la presente invención suministra generalmente un producto que contiene una mayor cantidad del diastereoisomero de elevado punto de fusión y una menor cantidad del diastereoisomero de zearalanol de bajo punto de fusión o derivados del mismo.

De acuerdo con la invención, un método para reducir un compuesto de zearalenona a un compuesto de zearalanol, comprende el calentamiento de una mezcla de reacción que incluye el compuesto zearalenona, la reducción de cantidades de alcohol isopropilo y cantidades catalíticas de níquel Raney a una temperatura suficientemente elevada y por un tiempo suficiente para efectuar la reducción.

El método de reducción de la presente invención se inicia disolviendo o suspendiendo un compuesto de zearalenona en alcohol isopropilo en presencia de un catalizador de níquel, generalmente un catalizador de níquel finamente dividido conocido como níquel Raney. La concentración del compuesto zearalenona en el alcohol isopropilo puede ser a cualquier nivel conveniente que no exceda la capacidad de reducción del alcohol isopropilo.

Generalmente estas concentraciones son de 0.1 gramos por

100 ml a 20 gramos por 100 ml de alcohol isopropilo, preferiblemente de 3 gramos a 12 gramos por 100 ml.

El catalizador níquel Raney es empleado en cantidades suficientes para efectuar la reducción. Las cantidades de catalizador generalmente son de 0.1 gramo a 2.5 gramos por gramo de compuesto zearalenona, preferiblemente desde 0.2 gramos a 1.1 gramos por gramo de compuesto zearalenona. Cantidades de catalizador menores que 0.1 gramo por gramo de compuesto zearalenona son generalmente ineficaces y cantidades mayores que 2.5 gramos por gramo de compuesto zearalenona pueden dar resultado a reacciones secundarias indeseables, tal como la reducción de las porciones aromáticas del compuesto.

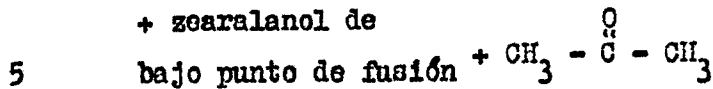
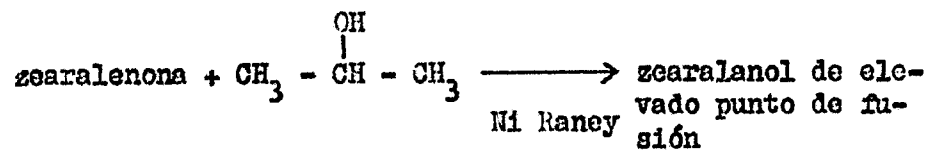
La reacción de reducción es generalmente efectuada bajo condiciones de reducción, las cuales incluyen una temperatura suficientemente elevada y un tiempo de reacción suficientemente largo para producir el compuesto zearalanol.

El tiempo de reacción requerido para que la sustancial reacción se produzca es ampliamente determinado por la temperatura de reacción. La reducción es ventajosamente consumada a temperaturas elevadas, por ejemplo generalmente alcanzando desde 20°C a 200°C, preferiblemente desde 60°C a 130°C, una temperatura de reducción particularmente preferida siendo de 70° C a 80° C. Las reducciones que se efectúan a temperaturas inferiores, por ejemplo de 20° C al punto de ebullición de la mezcla de reacción, son generalmente conducidas a presión atmosférica y generalmente requieren un tiempo de reacción de por lo menos 2 horas para que la reducción se produzca. Substantivamente una cuantitativa reducción ha generalmente ocurrido cuando la mezcla ha reaccionado durante 30 horas. El tiempo de reacción preferido cuando tales bajas temperaturas y presiones son empleadas es de 15

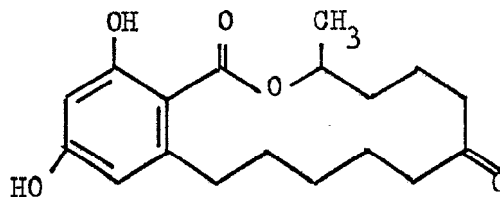
a 28 horas.

Se requieren más cortos tiempos de reacción cuando la reacción de reducción es conducida a más elevadas temperaturas, por ejemplo de 100° C a 200° C. Tales reacciones son conducidas en recipientes herméticos capaces de resistir temperaturas muy elevadas y las presiones que resultan del aumento de presión de vapor de los contenidos del recipiente, por ejemplo presiones sobre los 35,15 kilogramos por centímetro cuadrado. Recipientes apropiados son las autoclaves o reactores tipo bomba. Cuando la reacción es conducida en recipientes herméticos, la presencia de oxígeno en el recipiente puede ser peligrosa. En consecuencia, el recipiente es preferiblemente lavado con un adecuado gas no oxidante, por ejemplo hidrógeno o nitrógeno, antes ser hermetizado. Generalmente, para una temperatura de reacción de 100° C a 125° C un tiempo de reacción de 15 minutos a 10 horas, preferiblemente de una a tres horas es adecuado para efectuar una substancial conversión de la zearalanona a zearalanol.

El método de reducción de la presente invención ha sido establecido para implicar un equilibrio único que favorece la formación del diastereoisómero de elevado punto de fusión de compuestos de zearalanol. La reacción de equilibrio será ilustrada por la reducción de zearalenona a zearalanol y la oxidación del zearalanol así formado a zearalanona; no obstante, derivados de zearalenona, como los antes aquí descritos, pueden también ser así reducidos, en cuyo caso, los correspondientes derivados de zearalanol y zearalanona ( aquí a continuación denominados compuestos zearalanona) serán formados. La reducción de la zearalenona con alcohol isopropilo puede representarse como sigue:

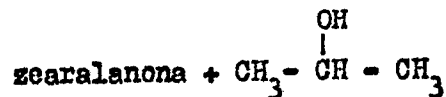
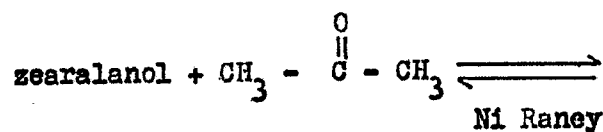


La acetona formada durante la reacción puede reaccionar con cualquier diastereoisomero de zearalanol para formar zearalanona la cual está representada por la siguiente fórmula química estructural



10 Claro está, si la reacción es conducida para proceder en presencia de acetona (por ejemplo, si la acetona no es separada durante el curso de la reacción), entonces la zearalanona es fijada en la mezcla de reacción.

15 En una mezcla de reacción conteniendo alcohol isopropilo, acetona, ambos diastereoisomeros de zearalanol, y zearalanona los reactivos y productos están en equilibrio. La reacción de equilibrio puede representarse como sigue:



Concentraciones relativamente elevadas de acetona y bajas concentraciones de alcohol isopropilo causan el equilibrio por desplazar a la derecha mientras que relativamente bajas

concentraciones de acetona y elevadas concentraciones de alcohol isopropilo causan el equilibrio por desplazar a la izquierda.

5 Con relación a esta reacción de equilibrio, se ha sorprendentemente establecido que la proporción de reacción del diastereoisomero de zearalanol de bajo punto de fusión a zearalanona es mayor que la proporción de la misma reacción para el diastereoisomero de zearalanol de elevado punto de fusión. Después la zearalanona así formada puede ser reducida  
10 otra vez a los dos diastereoisomero de zearalanol por reacción con alcohol isopropilo, una comparativamente elevada proporción de diastereoisomero de elevado punto de fusión a diastereoisomero de bajo punto de fusión puede obtenerse conduciendo la reacción durante un tiempo conveniente, y en  
15 presencia de acetona en una concentración suficiente para causar significativa oxidación de zearalanol a zearalanona por ejemplo de 5 por ciento a 50 por ciento del zearalanol oxidándose a zearalanona. Para efectuar tal reacción, la acetona puede ser adicionada a la mezcla de reacción a una  
20 concentración de 0,1 por ciento por volumen a 30 por ciento por volumen, preferiblemente 5 por ciento por volumen a 10 por ciento por volumen. La acetona puede adicionarse al principio de la reacción de reducción, pero es preferiblemente adicionada después que substancialmente toda la zearalanona ha sido reducida, por ejemplo después de 2 a 10  
25 horas. Alternativamente, la reacción puede ser conducida durante un suficientemente largo periodo de tiempo para permitir que la acetona resultando de la reacción se acumule. Las últimas etapas de la reacción de reducción son ventajosamente conducidas con una cantidad mínima de acetona presente, de modo que la concentración relativa de alcohol isopropilo es elevada, de este modo se ponen favorables las  
30

condiciones para la substancialmente cuantitativa reducción de cualquier zearalenona presente a una mezcla de los diastereoisómeros de zearamol. Por esta razón, la acetona es preferiblemente separada durante a lo menos las últimas etapas de la reacción de reducción, por ejemplo por destilación. El método preferido para conducir el método de reducción de la presente invención es por reflujo de una apropiada mezcla de reacción de 10 horas a 30 horas aproximadamente seguido de destilación lenta de 5 a 20 horas aproximadamente, o, alternativamente de destilación lenta de 15 horas a 30 horas, preferiblemente de 20 a 28 horas. Si el periodo de reflujo no es seguido de una destilación lenta, el producto de la reducción puede contener sobre 20 por ciento por peso de zearalenona. Cuando tal destilación es empleada, la cantidad de zearalenona presente en el producto variará con las condiciones de destilación, pero generalmente será de 1 por ciento a 15 por ciento.

La cantidad de zearamol en productos resultantes de reducciones en recipientes herméticos variará con las condiciones particulares de reacción empleadas, no obstante generalmente será relativamente elevada ya que substanciales cantidades de acetona quedan en la mezcla de reacción.

La zearamol residual, o sus derivados que está presente en un producto de reducción puede ser además reducida a compuestos zearamol mediante técnicas convencionales de reducción. Por ejemplo, para la adicional reducción de productos zearamol de reducciones en recipientes herméticos, el recipiente puede ser cargado con gas hidrógeno a una presión elevada, por ejemplo de 14 a 70 kilogramo por centímetro cuadrado aproximadamente, y calentado, por ejemplo a una temperatura de 50° C a 200° C aproximadamente durante un tiempo suficiente para efectuar la reducción, por ejemplo

de 1 a 5 horas. Otro método por el cual la mayor parte de la zealaranona residual o sus derivados que está presente en los productos resultantes de las reducciones también a presión atmosférica o en recipientes herméticos puede ser  
5 ulteriormente reducida a compuestos zealaranol comprende la reacción del producto de reducción con un borohidrido, por ejemplo un borohidrido de metal alcalino, preferiblemente borohidrido sódico. Este paso es generalmente efectuado por separación del catalizador níquel Raney de una mezcla de pro  
10 ducto de reacción, partiendo así de una solución de ambos diastereoisómeros de un compuesto zealaranol y un compuesto zealaranona en alcohol isopropilo y posiblemente algo de acetona. Por conveniencia, la solución puede ser concentrada, por ejemplo por evaporación del disolvente, a una décima o  
15 a tres cuartos, preferiblemente a un cuarto o un medio del volumen original. El borohidrido es adicionado a la mezcla a una concentración suficiente para reducir el compuesto zealaranona, por ejemplo de 0.01 gr. a 0.1 gr. por gramo de compuesto zealaranona originalmente reducido, preferiblemen-  
20 te de 0.02 gr. a 0.05 gr. por gramo de compuesto zealaranona. Esta mezcla es agitada durante un tiempo suficiente para alcanzar la reducción de substancialmente todo el compuesto zealaranona presente, por ejemplo de 10 minutos a 2 horas o más, preferiblemente de 20 a 40 minutos, y el compuesto  
25 zealaranol resultante es recuperado por cualquier método conveniente.

Un método conveniente para la recuperación del compuesto zealaranol de cualquier mezcla de reacción resultante del método de reducción de la presente invención comprende la  
30 separación del catalizador de la solución, por ejemplo por filtración, dilución de la solución con agua a un volumen de 2 a 10 veces, preferiblemente de 4 a 5 veces el volumen

inicial, ajuste del pH de la mezcla acuosa a 3 - 7 con un ácido mineral apropiado, por ejemplo ácido sulfúrico o ácido clorhídrico, causando así la substancialmente cuantitativa precipitación del compuesto zearalanol, y la separación del compuesto zearalanol precipitado de su agua madre por cualquier método conveniente, tal como filtración.

La presente invención suministra un método para reducir un compuesto zearalenona a un compuesto zearalanol utilizando un equipo corriente de producción y materias primas fácilmente accesibles. Los compuestos zearalanol producidos por este método reductivo generalmente tienen una proporción de diastereoisómeros de elevado punto de fusión a diastereoisómeros de bajo punto de fusión de aproximadamente 60:40 a 70:30 y en la realización preferida usualmente contiene menos que del 5 por ciento o 6 por ciento por peso de compuestos zearalanona.

Los siguientes ejemplos sirven para ilustrar la presente invención, pero la invención no debe entenderse limitada a los mismos.

#### 20 EJEMPLOS I - VIII

Una serie de experimentos fueron efectuados en los cuales se calentó zearalenona en alcohol isopropilo a presión atmosférica en presencia de níquel Raney (en agua). Los experimentos fueron conducidos disolviendo zearalenona en alcohol isopropilo, adicionando níquel Raney (en agua), y calentando la mezcla. Las cantidades y condiciones de la reacción están indicadas en la Tabla I. El producto fué recuperado por separación del catalizador níquel Raney por filtración, diluyendo el filtrado con un volumen aproximadamente igual de agua, precipitando de este modo el producto, y separando el producto por filtración. La composición del producto se da en la Tabla I.

## EJEMPLOS IX - XIII

Una serie de experimentos fueron efectuados en los cuales la zeearalenona fué calentada en alcohol isopropilo a presiones elevadas en una atmósfera de hidrógeno y en presencia de níquel Raney (en agua). Los experimentos fueron efectuados en recipientes de reacción de bomba oscilante. La zeearalenona, el alcohol isopropilo, el níquel Raney (en agua), y, en algunos casos, acetona fueron introducidos en la bomba en las cantidades indicadas en la Tabla II. La bomba fué tratada con hidrógeno, sellada, y calentada a la temperatura y durante el tiempo indicado en la Tabla II. El recipiente fué entonces presurizado a  $35 \text{ kg/cm}^2$  con hidrógeno y fué mantenido a  $80^\circ \text{ C}$  durante 3 horas. El producto fué recuperado de la manera descrita en los Ejemplos I - VIII. La composición del producto se da en la Tabla II.

## EJEMPLOS XIV - XXI

Una serie de experimentos fueron efectuados en los cuales zeearalenona fué calentada en alcohol isopropilo a presiones elevadas en una atmósfera nitrógeno y en presencia de níquel Raney (en agua). Los experimentos fueron efectuados en recipientes de acero inoxidable termostáticamente controlados que tenían medios de agitación. La zeearalenona, el alcohol isopropilo, el níquel Raney (en agua), y, en algunos casos, acetona fueron introducidos en el recipiente en las cantidades indicadas en la Tabla III. El recipiente fué tratado con nitrógeno, sellado, agitado, y calentado a la temperatura y durante el tiempo indicado en la Tabla III. El producto fué recuperado de la manera descrita en los Ejemplos I - VIII. La composición del producto se da en la Tabla III.

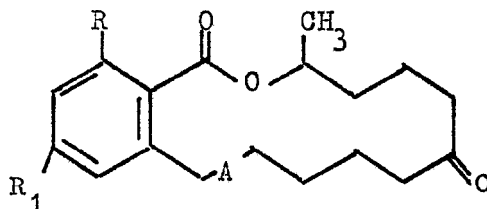
## EJEMPLO XXII

La zeearalenona, 50gr y el níquel Raney (en agua) 17 gr. fueron calentados en 600 ml. de alcohol isopropilo durante 24

horas mientras la acetona era lentamente destilada de la mezcla. La solución fue concentrada a aproximadamente 200 ml. por evaporación. Hidróxido sódico, 1 gr. fue adicionado a la solución concentrada y la mezcla fue agitada durante treinta minutos. La mezcla fue diluida con aproximadamente 900 ml. de agua y el pH fue ajustado a 5,3 con ácido sulfúrico (6N) diluido. El producto, que fue recuperado por filtración, analizado 62 por ciento por peso era zearalanol de elevado punto de fusión y 38 por ciento por peso zearalanol de bajo punto de fusión.

#### EJEMPLOS XXIII - XXVII

Una serie de experimentos es efectuada en la cual un compuesto zearalenona de la fórmula



es calentado en alcohol isopropilo a presión atmosférica en presencia de níquel Raney (en agua). Los experimentos son efectuados disolviendo el compuesto zearalenona (25 gr.) en alcohol isopropilo (300 ml.), adicionando níquel Raney (10 gr.), y refluendo la mezcla durante 20 horas acompañando por una lenta destilación a aproximadamente 10 horas. El producto es recuperado como se describe en los Ejemplos I - VIII. El compuesto zearalenona en cada experimento es satisfactoriamente reducido al correspondiente compuesto zearalanol. Los sustituyentes de los compuestos se dan en la Tabla IV.

-----  
 -----  
 -----  
 -----

TABLA I

Ejemplo	Zearalenoa		Alcohol		Zearalenoa de Zearalenoa de elevado punto de fusión	Zearalenoa de elevado punto de fusión		Zearalenoa- na	
	(g)	(%)	Isopropilo (ml)	Mi Ra (g)		Producto	Peso %		Peso %
I	25		300	12	Destil.+12hr.	23.4	57	31	12
II	25		300	10	Reflujo Destil. 8hr.	22.7	62	32	6
III	25		300	7	Destil. 23hr.	23.8	59	33	8
IV	50		500	17	Destil. 27 1/2hr	45.5	60	38	2
V	50		500	17	Destil. 35hr.	46.5	64	34	2
VI	50		500	17	Destil. 40hr.	44.5	65	34	1
VII	5		100	5	Reflujo	3.9	61	30	9
VIII	5		100	2.5	Reflujo	4.5	53	28	18

+ Lenta destilación

++ Reflujo

TABLA II

Ejemplo	Zearalenona		Disolvente		Ni Ra (g)	Tiempo/	Temperatura	Producto	Zearalanol		Zearala- nona
	(g)	(ml)	(g)	(g)					de elevado punto de fusión	de bajo punto de fusión	
IX	30	600 Alcohol isopropilo (I.P.)	15	3 hr.	110°C	27	65	35	-	-	
X	50	600 I.P.	25	3 hr.	110°C	46	64	36	-	-	
XI	30	600 I.P.	15	3 hr.	120°C	29	62	38	-	-	
XII	50	600 I.P.	25	2 hr.	120°C	47	61	39	-	-	
XIII	50	600 ml I.P. 50 ml Aceto- na	25	2 hr.	125°C	47	63	37	-	-	

TABLA III

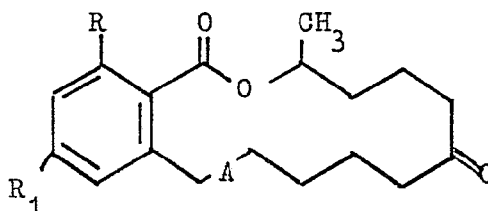
Ejemplo	Zearalenona		Disolvente	Ni Ra (g)	Condiciones	Producto fusión		Zearalanol Zearalanol		Zearala- nona
	(g)	(ml)				peso (g)	peso %	de elevado de bajo punto de fusión	de fusión	
XIV	50	500 I.P.	Alc.	17	6 hr. 100°C	46	50	30	20	
XV	50	500 I.P.	Alc.	17	2 1/2 hr. 115°C	48	48	30	22	
XVI	50	500 I.P.	Alc.	17	4 hr. 115°C	46	50	28	22	
XVII	50	500 I.P.	Alc.	17	2 hr. 125°C	45	51	30	19	
XVIII	50	500 I.P.	Alc.	17	6 hr. 115°C	47	48	21	31	
		25 Acetona								
XIX	50	500 I.P.	Alc.	17	3hr. 120°C	47	50	25	25	
		12.5 Acetona								
XX	50	500 I.P.	Alc.	17	4 hr. 125°C	47	47	23	30	
		25 Acetona								
XXI	50	500 I.P.	Alc.	17	3 hr. 130°C	46	47	23	30	
		25 Acetona								

TABLA IV

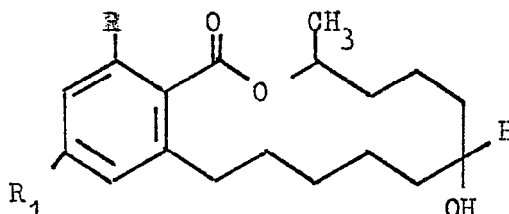
<u>Ejemplo</u>	<u>R</u>	<u>R<sub>1</sub></u>	<u>A</u>
XXIII	-H	H	enlace único
XXIV	-OH	H	enlace único
XXV	-OCH <sub>3</sub>	-OCH <sub>3</sub>	enlace doble
XXVI	$\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ -\text{O}-\text{C}-\text{CH}_3 \end{array}$	$\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ -\text{O}-\text{C}-\text{CH}_3 \end{array}$	enlace doble
XXVII	$\begin{array}{c} \text{C}_6\text{H}_5 \\   \\ -\text{O}-\text{CH}_2 \end{array}$	-OH	enlace doble

## REIVINDICACIONES

1- Método para reducir un compuesto de zearalenona de la fórmula



a un compuesto zearalanol de la fórmula



5 en la cual A es un enlace único o un enlace doble, y R y R<sub>1</sub> puede ser lo mismo o diferente una de la otra y es cada una elegida del grupo que consiste de hidrógeno, hidroxilo, alcoxilo inferior de desde 1 a 6 átomos de carbono, alcanciloxi de desde 1 a 6 átomos de carbono, y arilalcoxilo, donde la porción alcoxilo tiene de 1 a 5 átomos de carbono y la porción aril tiene de 6 a 8 átomos de carbono, el cual comprende el calentamiento de una mezcla de reacción que incluye el compuesto zearalenona, reducción de cantidades de alcohol isopropilo, y catalíticas cantidades de níquel Raney, bajo condiciones de reducción, incluyendo una temperatura suficientemente elevada y un tiempo de reacción suficientemente largo para producir el compuesto zearalanol.

2- Método tal como el especificado en 1, en el cual las condiciones de reducción incluyen una temperatura de desde 20°C a 200°C aproximadamente.

20 3- Método tal como el especificado en 1, en el cual las condiciones de reducción incluyen una temperatura de desde 20°C

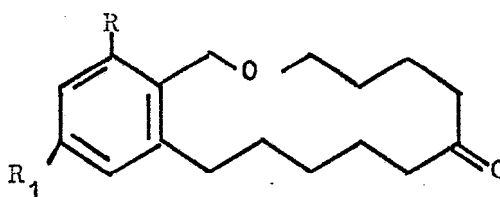
a aproximadamente el punto de ebullición de la mezcla de reacción y un tiempo de reacción de 2 horas a 30 horas aproximadamente.

5 4- Método tal como el especificado en 1, en el cual las condiciones de reducción incluyen una temperatura de 100°C aproximadamente, y un tiempo de reacción de 15 minutos a 10 horas aproximadamente.

10 5- Método tal como el especificado en 2, en el cual la concentración del compuesto zeaxalenona en la mezcla de reacción es de 0.01 gr. a 20 gramos aproximadamente por 100 ml. de alcohol isopropilo y el catalizador de níquel Raney está presente en una cantidad de desde 0.01 gr. a 2.5 gramos aproximadamente por gramo de compuesto zeaxalenona.

15 6- Método tal como el especificado en 2, en el cual la concentración del compuesto zeaxalenona en la mezcla de reacción es de 3 gr. a 8 gr. aproximadamente por 100 ml de alcohol isopropilo y el níquel Raney está presente en una cantidad de desde 0.2 gr. a 1.1 gr. por gramo de compuesto zeaxalenona.

20 7- Método tal como el especificado en 2, en el cual la mezcla de reacción incluye además acetona a una concentración suficiente para causar significativa oxidación del compuesto zeaxalanol a un compuesto zeaxalanona de fórmula



en la cual R y R<sub>1</sub> son definidas como en la reivindicación 1.

25 8- Método tal como el especificado en 7, en el cual la acetona está presente en la mezcla de reacción a una concentración de 0.1 % a 30% aproximadamente por volumen.

- 9- Método tal como el especificado en 7, en el cual la acetona está presente en la mezcla de reacción a una concentración de 5% a 1% aproximadamente por volumen.
- 5 10- Método tal como el especificado en 7, en el cual la acetona es adicionada a la mezcla de reacción después que substancialmente la totalidad del compuesto zearalenona ha sido reducido al compuesto zearalanol.
- 10 11- Método tal como el especificado en 7, en el que además comprende la separación de substancialmente la totalidad de la acetona de la mezcla de reacción por destilación después que una significativa cantidad del compuesto zearalanol ha sido oxidado al compuesto zearalanona, causando de este modo la reducción del compuesto zearalanona así producido a una mezcla del diastereoisomero de elevado punto de fusión
- 15 de un compuesto zearalanol y el diastereoisomero de bajo punto de fusión de un compuesto zearalanol y una cantidad muy pequeña de compuesto zearalanona.
- 20 12- Método tal como el especificado en 11, en el cual la acetona es separada de la mezcla de reacción después de aproximadamente de 10 horas a 30 horas de calentamiento por lenta destilación durante aproximadamente de 5 horas a 20 horas.
- 25 13- Método tal como el especificado en 1, en el que además comprende la separación del catalizador níquel Raney de la mezcla de reacción después que la reducción ha sido substancialmente completada, dejando así libre de catalizador la solución de ambos diastereoisomeros del compuesto zearalanol y compuesto zearalanona en alcohol isopropilo y posible acetona; adicionando un borohidrido a la solución libre
- 30 de catalizador en una cantidad suficiente para reducir el compuesto zearalanona a un compuesto zearalanol; y agitando la solución durante un tiempo suficiente para efectuar la

substancialmente completa reducci3n del compuesto zearalana-  
nona.

- 14- M3todo tal como el especificado en 13, en el cual el bo-  
rohidrido es un borohidrido de metal alcalino y el borohi-  
5 drido es adicionado a la soluci3n libre de catalizador a  
una concentraci3n de desde 0.01 gr. a 0.1 gr. por gramo de  
compuesto zearalenona originalmente reducido.
- 15- M3todo tal como el especificado en 13, en el cual la  
soluci3n libre de catalizador es concentrada de un decimo  
10 a tres cuartos de su volumen por evaporaci3n antes de adi-  
cionar el borohidrido; el borohidrido es borohidrido s3dico;  
y el borohidrido es adicionado a la soluci3n libre de cata-  
lizador a una concentraci3n de desde 0.02 gr. a 0.05 gr. a-  
proximadamente por gramo de compuesto zearalenona reducido  
15 originalmente.
- 16- M3todo tal como el especificado en 11, en el que adem3s  
comprende la separaci3n del catalizador niquel Raney de la  
mezcla de reacci3n despu3s que la reducci3n ha sido substan-  
cialmente completada, dejando as3 libre de catalizador la  
20 soluci3n de ambos diastereois3meros del compuesto zearala-  
nol y compuesto zearalanona en alcohol isopropilo y posible  
acetona; adicionando un borohidrido a la soluci3n libre de  
catalizador en una cantidad suficiente para reducir el com-  
puesto zearalanona a compuesto zearalanol; y agitando la so-  
25 luc3n durante un tiempo suficiente para efectuar la subs-  
tancialmente completa reducci3n del compuesto zearalanona.
- 17- M3todo tal como el especificado en 16, en el que el bo-  
rohidrido es un borohidrido de metal alcalino y el borohi-  
drido es adicionado a la soluci3n libre de catalizador a  
30 una concentraci3n de 0.01 gr. a 0.1 gr. aproximadamente por  
gramo de compuesto zearalenona reducido originalmente.
- 18- M3todo tal como el especificado en 16, en el cual la so-

lución libre de catalizador es concentrada de un décimo a tres cuartos de su volumen por evaporación antes de adicionar el borohidrido; el borohidrido es borohidrido sódico; y el borohidrido es adicionado a la solución libre de catali-  
5 zador a una concentración de desde 0.02 gr. a 0.05 gr. aproximadamente por gramo de compuesto zearalanona reducido originalmente.

19- "Método para reducción de la zearalenona".

Consta la presente memoria descriptiva de veintidos hojas  
10 foliadas escritas por una sola cara.

Barcelona, 16 de Agosto de 1976.

