

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 600 466**

51 Int. Cl.:

C07D 311/72 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **12.08.2013 PCT/EP2013/066815**

87 Fecha y número de publicación internacional: **13.02.2014 WO14023846**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **12.08.2013 E 13753592 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **10.08.2016 EP 2882731**

54 Título: **Tocoferoles con un contenido reducido de impurezas fenólicas**

30 Prioridad:

10.08.2012 EP 12180083

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

09.02.2017

73 Titular/es:

**DSM IP ASSETS B.V. (100.0%)
Het Overloon, 1
6411 TE Heerlen, NL**

72 Inventor/es:

WYSS, MARKUS

74 Agente/Representante:

LEHMANN NOVO, María Isabel

ES 2 600 466 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Tocoferoles con un contenido reducido de impurezas fenólicas

Campo técnico

El invento se refiere al campo de la preparación y del uso de tocoferoles y tocoferoles protegidos

5 **Antecedentes del invento**

Los tocoferoles son unas importantes sustancias en el campo de ingredientes de alimentos y piensos. Ya es conocido desde hace mucho tiempo que los tocoferoles son una parte constituyente de la vitamina E y muestran una actividad biológica importante. Con el fin de aumentar la estabilidad de los tocoferoles, el grupo hidroxilo fenólico puede ser protegido, particularmente en forma del acetato. El tocoferol protegido puede ser producido con facilidad a partir de los correspondientes tocoferoles y desprotegido de nuevo con facilidad para dar el tocoferol cuando se demande, por ejemplo en el cuerpo de un animal o un ser humano. Es conocido que los tocoferoles y tocoferoles protegidos comprenden pequeñas cantidades de impurezas. Una importante impureza es un compuesto fenólico que está basado en el elemento estructural 2,3-dihidrobenzofuran-5-ol o respectivamente 2,3-dihidrobenzofuran-5-ol protegido. La Farmacopea Europea, 5ª edición, 2005, suplemento 5.3, página 3631 - 3633 define a esta impureza como la impureza B para el (*todo rac*)- α -tocoferol, y respectivamente para el (*todo rac*)-acetato de α -tocoferilo. El límite máximo para esta impureza aquí definida es de 1,5 % para el (*todo rac*)- α -tocoferol así como para el (*todo rac*)-acetato de α -tocoferilo. Por lo tanto, es deseable tener una concentración situada por debajo de dicho límite y disminuir aún más el nivel de la impureza y respectivamente incluso eliminar esta impureza por completo.

Los aceites y las grasas vegetales tienen con frecuencia indeseables olores fuertes y colores intensos y por lo tanto es necesario un refinamiento para tener una calidad aceptable para el consumo por animales o seres humanos. Este refinamiento implica diferentes etapas de purificación, de las que un blanqueo es la etapa más prominente. Es conocido desde hace mucho tiempo que unas tierras de blanqueo son eficientes en el refinamiento de aceites y grasas comestibles. Las tierras de blanqueo son conocidas también como arcillas de blanqueo. Se encontró que, para ciertas finalidades, las tierras de blanqueo pueden ser modificadas por el tratamiento con ácidos fuertes, y que estas tierras de blanqueo tratadas con ácidos, que se conocen también como tierras de blanqueo activadas con ácidos, exhiben un mejor rendimiento en el blanqueo. Sin embargo, es conocido, por ejemplo a partir de J. Am. Oil Chem. Soc (2011) 88: 127-132, que el nivel de los tocoferoles, que están presentes en el aceite que se ha de refinar, es reducido notablemente por la etapa de blanqueo y que la adsorción de los tocoferoles sobre las arcillas de blanqueo es considerada como una razón de esto. Por lo tanto, se añaden con frecuencia tocoferoles a aceites y grasas comestibles para aumentar de nuevo el nivel de tocoferoles con el fin de estabilizar a estos aceites frente a un deterioro oxidativo ulterior, tal como se divulga en el documento de patente de los EE.UU. US 4.101.673.

El documento de patente francesa FR 962 797 divulga que se pueden obtener unos tocoferoles a partir de diferentes aceites vegetales. Él divulga además un método de purificar y/o separar tocoferoles a partir de dichas fuentes por medio de un agente adsorbente que es una arcilla, un caolín o un gel de sílice. En este método, en primer lugar, el tocoferol es adsorbido a partir de una solución altamente diluida en un disolvente no polar sobre el adsorbente, preferiblemente en una columna, y, por lo tanto, es separado desde el resto de la composición de fuente. En una segunda etapa, el tocoferol adsorbido es luego extraído a partir del agente adsorbente por percolación por medio de otro disolvente que es más polar. Usando diferentes disolventes se pueden separar alfa y gamma tocoferoles unos de otros y se pueden aislar a partir de una mezcla o de un concentrado, tal como resultan a partir de fuentes de aceites vegetales naturales. Sin embargo, esta purificación es muy cara puesto que requiere una gran cantidad del agente adsorbente así como de los diferentes disolventes, y no es apropiada para ser usada para grandes cantidades y para formas altamente concentradas de tocoferoles, tales como ellas resultan de una síntesis química.

La necesidad de un tocoferol en el mercado mundial es extremadamente grande y, por lo tanto, la mayor parte de los tocoferoles comercialmente disponibles se sintetiza a partir de productos petroquímicos y no se origina de fuentes biológicas. Estas síntesis proporcionan un tocoferol en forma pura (sin mezcla) o en la de unas soluciones muy altamente concentradas que tienen una impureza basada en una impureza de compuesto fenólico que se basa en un 2,3-dihidrobenzofuran-5-ol o una forma protegida del mismo.

Sumario del invento

El problema que se ha de resolver por medio del presente invento es reducir el nivel de la impureza de un compuesto fenólico basado en 2,3-dihidrobenzofuran-5-ol, o respectivamente de un compuesto fenólico protegido basado en un elemento estructural de 2,3-dihidrobenzofuran-5-ol, particularmente de un compuesto fenólico o un compuesto fenólico protegido de fórmula (II), como se definirá más abajo, que existe en formas altamente concentradas de tocoferoles o tocoferoles protegidos, respectivamente.

De manera sorprendente, se ha encontrado que el método de acuerdo con la reivindicación 1 es capaz de resolver este problema. Particularmente, el hecho de poner en contacto el tocoferol o el tocoferol protegido, respectivamente,

con una tierra de blanqueo activada con un ácido conduce a una disminución notable de la cantidad de dicha impureza.

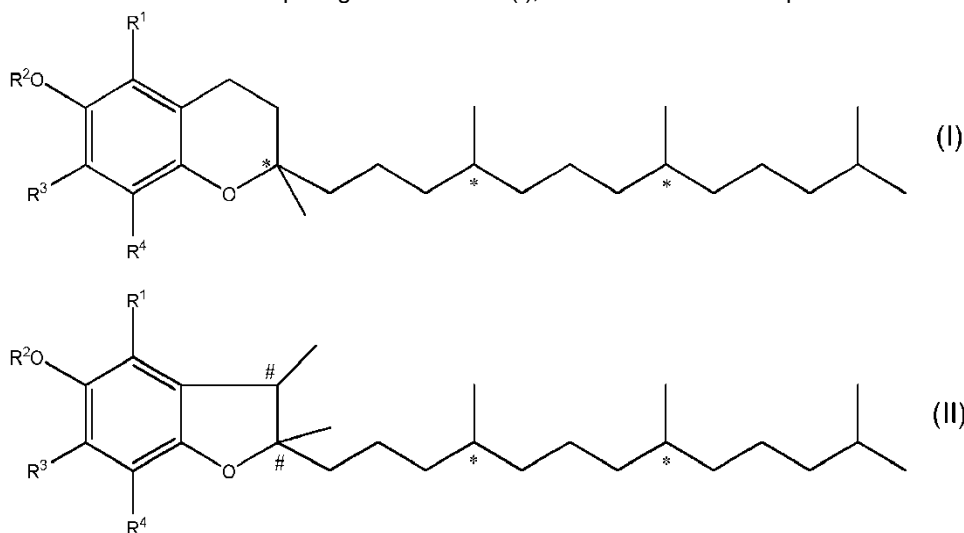
Es particularmente sorprendente el hecho de que exactamente las tierras de blanqueo activadas con ácidos sean apropiadas para esta finalidad si se toma en consideración el hecho de que es conocido que dicho material adsorbente adsorbe exactamente de modo preferente el producto que se ha de tratar, es decir los tocoferoles.

El método es muy eficiente y fácil, y permite producir tocoferoles o tocoferoles protegidos (p.ej. acetatos de tocoferilo) en una alta calidad, y por lo tanto este método es muy atractivo para los productores de vitamina E y para el mercado. Se encontró particularmente que la cantidad de dicha impureza, el compuesto fenólico o compuesto fenólico protegido de fórmula (II), se puede reducir en más de un 40 % en peso, preferiblemente en más de un 45 % en peso, de manera incluso más preferible en más de un 60 % en peso. Particularmente, se ha encontrado que el contenido de dicha impureza se puede reducir por debajo de 0,6 %, particularmente por debajo de 0,3 %, más particularmente por debajo de 0,2 % en peso basado en tocoferoles o tocoferoles protegidos de fórmula (I).

Otros aspectos del invento son el sujeto de otras reivindicaciones independientes. Unas formas de realización particularmente preferidas son el sujeto de reivindicaciones dependientes.

15 Descripción detallada del invento

El presente invento se refiere en un primer aspecto a un método de preparar un tocoferol o tocoferol protegido de fórmula (I) con un contenido reducido de un compuesto fenólico o compuesto fenólico protegido de fórmula (II), que comprende la etapa de poner en contacto un tocoferol o tocoferol protegido de fórmula (I), en la forma de un tocoferol o tocoferol protegido puro de fórmula (I) o en la forma de una solución que comprende más de 60 % en peso del tocoferol o tocoferol protegido de fórmula (I), con una tierra de blanqueo activada con un ácido



25 en las que R¹, R³ y R⁴ son, independientemente unos de otros, hidrógeno o grupos metilo;
 R² representa hidrogeno o un grupo de protección de fenol;
 y en las que cada * representa un centro quiral individual;
 y en las que cada # representa un centro quiral individual;
 con la condición de que los centros quirales indicados por # han de tener o bien ambos la configuración R o ambos la configuración S.

30 El término "independientemente unos de otros" en este documento significa, en el contexto de los sustituyentes, restos o grupos, que unos sustituyentes, restos o grupos denominados idénticamente pueden aparecer simultáneamente con un significado diferente en la misma molécula.

35 Un grupo "alquilo de C_{x-y}" o "acilo de C_{x-y}" en un grupo alquilo o acilo, respectivamente, que comprende de x a y átomos de carbono, es decir, por ejemplo, que un grupo alquilo de C₁₋₃ es un grupo que comprende de 1 a 3 átomos de carbono. El grupo alquilo o grupo acilo puede ser lineal o ramificado.

El término "hidrógeno" significa en el presente documento H y no H₂.

R² representa hidrógeno o un grupo de protección de fenol. Un grupo de protección de fenol es un grupo que protege al grupo fenólico (OH en la fórmula (I)) y puede ser desprotegido con facilidad, es decir por métodos del estado de la técnica, para dar de nuevo el grupo fenólico.

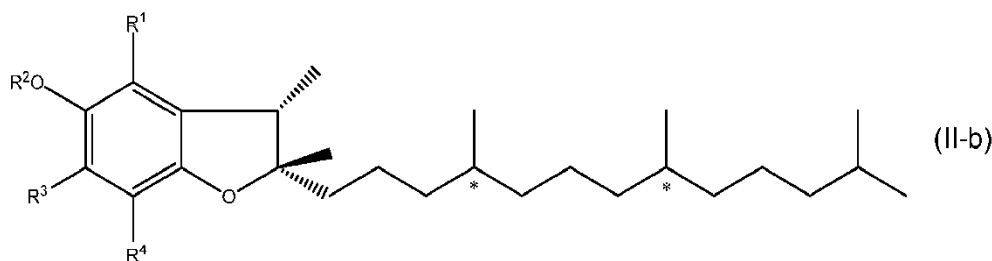
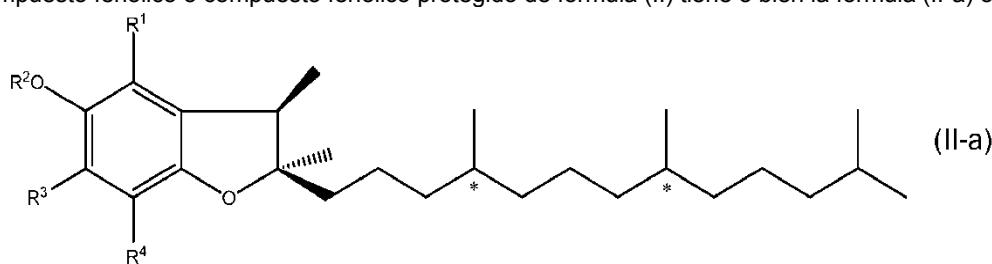
Cuando se usa en este documento, el término "tocoferol de fórmula (I)" se entiende el compuesto de fórmula (I) que tiene hidrógeno como R².

Cuando se usa en este documento el término "tocoferol protegido de fórmula (I)" se entiende el compuesto de fórmula (I) que tiene un grupo de protección como R².

- 5 Cuando se usa en este documento el término "tocoferol o tocoferol protegido de fórmula (I)" se entiende el compuesto de fórmula (I) que tiene hidrógeno o un grupo de protección como R².

El compuesto fenólico o compuesto fenólico protegido de fórmula (II) lleva los mismos grupos R¹, R², R³ y R⁴ que el tocoferol o tocoferol protegido de fórmula (I). Por ejemplo, si la fórmula (I) tiene los grupos R¹ = R⁴ = CH₃, R³ = R² = H, entonces también la fórmula (II) tiene los grupos R¹ = R⁴ = CH₃, R³ = R² = H.

- 10 La quiralidad en los centros de carbono indicados por # en las fórmulas de este documento es tal que los centros quirales indicados por # tienen o bien ambos la configuración R o ambos la configuración S. Por lo tanto, el compuesto fenólico o compuesto fenólico protegido de fórmula (II) tiene o bien la fórmula (II-a) o la (II-b).



- 15 La quiralidad de los centros quirales individuales indicados por * del compuesto fenólico o del compuesto fenólico protegido de fórmula (II) corresponde en consecuencia también a la quiralidad de los correspondientes centros quirales individuales del tocoferol o tocoferol protegido de fórmula (I).

- 20 El grupo de protección de fenol forma con el resto de la molécula una funcionalidad química que se selecciona entre el conjunto que se compone de un éster, un éter o un acetal. El grupo de protección puede ser retirado con facilidad por métodos clásicos conocidos por una persona experta en la especialidad.

En el caso de que el grupo de protección de fenol forme con el resto de la molécula un éter, el sustituyente R² es particularmente un grupo alquilo de C₁₋₁₀ lineal o ramificado o cicloalquilo o aralquilo. Preferiblemente, el sustituyente R² es un grupo bencilo o un grupo bencilo sustituido, de manera particularmente preferida un grupo bencilo.

- 25 En el caso de que el grupo de protección de fenol forme con el resto de la molécula un éster, el éster es un éster de un ácido orgánico o inorgánico.

Si el éster es un éster de un ácido orgánico, el ácido orgánico puede ser un ácido monocarboxílico o un ácido policarboxílico, es decir un ácido que tiene dos o más grupos COOH. Los ácidos policarboxílicos son preferiblemente ácido malónico, ácido succínico, ácido glutárico, ácido adípico, ácido maleico o ácido fumárico.

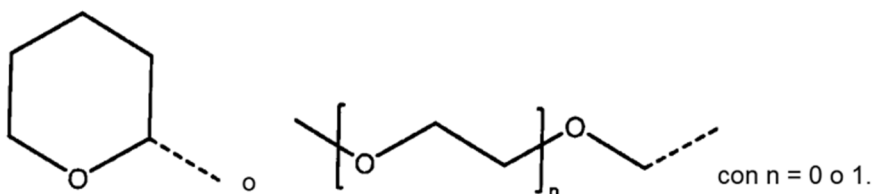
- 30 Preferiblemente, el ácido orgánico es un ácido monocarboxílico.

Por lo tanto, el sustituyente R² es preferiblemente un grupo acilo. El grupo acilo es particularmente un grupo acilo de C₁₋₇, preferiblemente un grupo acetilo, propionilo o benzoílo o un grupo benzoílo sustituido.

Si el éster es un éster de un ácido inorgánico, el ácido inorgánico es preferiblemente ácido nítrico o un ácido poliprótico, es decir un ácido capaz de donar más de un protón por cada molécula de ácido, seleccionado

particularmente entre el conjunto que se compone de ácido fosfórico, ácido pirofosfórico (= ácido difosfórico), ácido fosforoso (= ácido fosfónico), ácido sulfúrico y ácido sulfuroso.

En el caso del que el grupo de protección de fenol forme con el resto de la molécula un acetal, el sustituyente R^2 es preferiblemente



Por lo tanto, los acetales formados son preferiblemente el metoximetil éter (MOM-éter), el β -metoxietoximetil éter (MEM-éter) o el tetrahidropiranyl éter (TP-éter). El grupo de protección puede ser retirado con facilidad mediante un ácido.

En el presente documento, cualquier línea de trazos representa el enlace mediante el cual un sustituyente está unido al resto de la molécula.

El tocoferol de fórmula (I) se hace reaccionar con un agente de protección para proporcionar un tocoferol protegido de fórmula (I).

Los agentes de protección que conducen a los correspondientes grupos de protección de fenoles son conocidos por una persona experta en la especialidad, al igual que el procedimiento químico y las condiciones para esta reacción. Si, por ejemplo, el grupo de protección de fenol forma con el resto de la molécula un éster, el apropiado grupo protector es por ejemplo un ácido, un anhídrido o un halogenuro de acilo.

En el caso de que un éster se forme por la reacción de un tocoferol de fórmula (I) con un agente de protección, y de que dicho éster sea un éster de un ácido policarboxílico orgánico o de un ácido poliprótico inorgánico, no necesariamente son esterificados todos los grupos ácidos para cualificarse como tocoferoles protegidos de fórmula (I) en el sentido de este documento. Unos ésteres preferibles de ácidos polipróticos inorgánicos, correspondientes a tocoferoles protegidos de fórmula (I), son fosfatos de tocoferilo y fosfatos de ditocoferilo, particularmente el fosfato de α -tocoferilo y el fosfato de α -ditocoferilo.

Se prefiere que el grupo de protección sea un grupo bencilo o un grupo acilo de C_{1-4} , particularmente un grupo acetilo. Las moléculas en las que R^2 representa un grupo acilo, particularmente un grupo acetilo, se pueden preparar con facilidad a partir del correspondiente tocoferol de fórmula (I) por esterificación, inversamente, el compuesto fenólico se puede obtener a partir del correspondiente éster por hidrólisis de ésteres.

Es sumamente preferido que R^2 sea H.

Puesto que el compuesto fenólico de fórmula (II) está presente en un tocoferol de fórmula (I), el compuesto fenólico de fórmula (II) será también protegido por el mismo grupo protector que el correspondiente tocoferol cuando el tocoferol de fórmula (I) sea convertido en un compuesto fenólico protegido de fórmula (II) por la reacción con el agente de protección.

El tocoferol o tocoferol protegido de fórmula (I) se pone en contacto con una tierra de blanqueo activada con un ácido.

Tierra de blanqueo activada con un ácido

El término "tierra de blanqueo" (en alemán: "Bleicherde") es conocido por una persona experta en la especialidad por ser un nombre colectivo para un conjunto de silicatos de aluminio y/o magnesio que comprenden agua (Römpp, Lexikon der Chemie, Bleicherde, 10ª edición, Stuttgart, 1996, página 469). Unas tierras de blanqueo particularmente apropiadas son atapulgita, bentonita y montmorillonita.

Unas "tierras de blanqueo activadas con ácidos" son unas tierras de blanqueo que han sido tratadas con ácidos inorgánicos fuertes. Este tratamiento con ácidos conduce a un intercambio de iones en la tierra de blanqueo. Debido a este intercambio de iones, es decir a esta activación con ácidos, las propiedades de las tierras de blanqueo son modificadas en gran manera.

La tierra de blanqueo activada con un ácido es preferiblemente una bentonita activada con ácidos. Son particularmente apropiadas las tierras de blanqueo activadas con ácidos que se comercializan bajo la marca registrada TONSIL® por Süd-Chemie.

5 En otra forma de realización, las tierras de blanqueo activadas con ácidos son las comercializadas como arcillas activadas F-20 y F-20X por BASF.

10 La tierra de blanqueo activada con un ácido tiene preferiblemente un área de superficie específica (según BET) comprendida entre 150 y 400 m²/g, preferiblemente entre 250 y 375 m²/g, más preferiblemente entre 300 y 350 m²/g. El área de superficie específica se mide de acuerdo con el método BET (de Brunauer, Emmett y Teller) que es un método corrientemente conocido para la determinación de áreas de superficie de partículas sólidas mediante una adsorción física de un gas, particularmente como se describe en la norma ISO 9277.

Particularmente, una suspensión al 10 % en peso en agua tiene un pH comprendido entre 1,5 y 5, preferiblemente entre 1,5 y 4, medido a 25°C y después de una filtración.

15 La acidez de la tierra de blanqueo activada con un ácido, medida como mg de KOH/g, está situada preferiblemente en el intervalo de 0,1 a 22, más preferiblemente en el intervalo de 0,2 a 21, incluso más preferiblemente en el intervalo de 0,3 a 20,

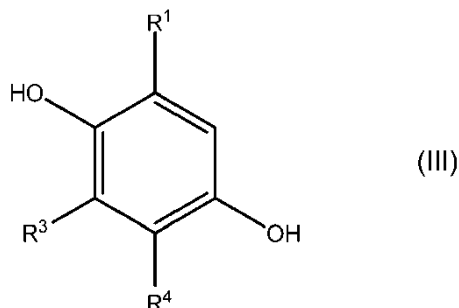
Por lo demás, se prefiere que la tierra de blanqueo activada con un ácido tenga, después de haber secado a 110°C durante 2 horas, una cantidad residual de CaO de menos que 1,5 % en peso, particularmente entre 0,001 y 0,8 % en peso.

20 Son particularmente apropiados los productos de la marca registrada TONSIL® SUPREME tales como TONSIL® SUPREME 110 FF, TONSIL® SUPREME 112 FF, TONSIL® SUPREME 114 FF, TONSIL® SUPREME 115 FF y TONSIL® SUPREME 118 FF así como TONSIL® Optimum 210 FF que permiten una separación rápida, particularmente una filtración rápida. Son además apropiados los productos vendidos como las arcillas activadas F-20 y F-20X por BASF. Se ha observado que el TONSIL® SUPREME 115 FF y las arcillas activadas F-20 y F-20X son particularmente apropiadas para la finalidad del presente invento.

25 Las tierras de blanqueo activadas con ácidos son muy interesantes a la vista de sus aspectos toxicológicos. Las arcillas de blanqueo activadas con ácidos son particularmente apropiadas para el tratamiento de ingredientes de alimentos y piensos, puesto que ya desde hace mucho tiempo las tierras de blanqueo activadas con ácidos se usan a una escala industrial para el tratamiento de aceites y grasas vegetales. Las tierras de blanqueo activadas con ácidos pueden también ser retiradas con facilidad por completo a partir de los tocoferoles.

30 El tocoferol de fórmula (I) es un producto conocido como tal y es parte de la vitamina E. Él puede ser producido de diferentes maneras tal como se describe en la Enciclopedia Ullmann de Química Industrial, publicación de 2010, 7ª edición, "vitaminas", páginas 43 - 47 o en el documento de solicitud de patente internacional WO 2005/054223 A2.

La preferida ruta de síntesis es la condensación de la correspondiente metil-, dimetil- o trimetil-hidroquinona de fórmula (III) con fitol o isofitol.



35 Para esta condensación se puede usar una serie de catalizadores tales como unas mezclas de ZnCl₂ y un ácido mineral, de BF₃ y AlCl₃, de Fe y HCl, el ácido trifluoroacético o una mezcla de ácido bórico y un ácido carboxílico, así como sales de indio (III) o escandio (III) tal como se divulgan en el documento de solicitud de patente internacional WO 2005/121115 A1. Unos ácidos por lo demás apropiados son unos heteropoli ácidos, particularmente el ácido 12-wolframofosfórico o 12-wolframossilícico.

40

Dichas reacciones no son estereo-específicas y, por lo tanto, se obtiene una mezcla de isómeros de tocoferol de fórmula (I). Esto se refleja por el uso del * en las fórmulas de este documento. Debido al hecho de que hay 3 centros

quirales en compuestos de fórmula (I), existen 8 isómeros individuales. Por ser dicho producto una mezcla de las configuraciones R y S en cada centro quiral (2, 4' y 8') indicado por * en este documento, él es denominado también (*todo rac*)-tocoferol o (*todo rac*)-acetato de tocoferilo (en el caso de que el grupo de protección de fenol sea un grupo acetilo).

- 5 A la vista del interés industrial y del volumen de producción, se prefiere que el tocoferol de fórmula (I) sea (*todo rac*)-tocoferol, particularmente (*todo rac*)- α -tocoferol y que el tocoferol protegido de fórmula (I) sea (*todo rac*)-acetato de tocoferilo, particularmente (*todo rac*)-acetato de α -tocoferilo.

10 Puesto que los diferentes isómeros tienen diferentes actividades biológicas, interesa sintetizar específicamente un isómero deseado que tiene una alta actividad biológica. Se ha mostrado que los isómeros de (2R, 4'R, 8'R)-tocoferol exhiben una actividad biológica particularmente alta. Existen unas tales síntesis estereo-selectivas que proporcionan o bien isómeros específicos o unas mezclas con menos isómeros solamente. Por ejemplo, se puede utilizar un fitol natural para la síntesis antes citada. Un fitol natural se compone solamente del isómero R,R y, por lo tanto, es isoméricamente puro. Por lo tanto, la anterior reacción conduce a una mezcla de (2R, 4'R, 8'R)-tocoferol y de (2S, 4'R, 8'R)-tocoferol, también conocida como 2-*ambo*-tocoferol. No obstante, puesto que un fitol o isofitol natural está disponible comercialmente sólo en cantidades bastante pequeñas y es bastante caro, es bastante limitado el potencial de usar un fitol o isofitol natural para la síntesis a escala industrial de tocoferoles.

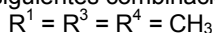
15 Se ha encontrado, sin embargo, que por uso de unos específicos compuestos complejos de iridio quirales, se puede conseguir una hidrogenación asimétrica de alquenos. Los compuestos complejos de iridio quirales divulgados en el documento WO 2006/066863 A1 así como en la solicitud de patente europea pendiente de tramitación EP11169784.3 son particularmente idóneos para esta finalidad. Por medio de este uso de una hidrogenación asimétrica se puede obtener el 2-*ambo*-tocoferol, cuyos isómeros pueden ser separados con mucha mayor facilidad, más eficiencia y particularmente de una manera mucho más barata que las mezclas de isómeros obtenidas por procedimientos tradicionales.

20 Por lo tanto, se prefiere en otra forma de realización que el tocoferol de fórmula (I) sea una mezcla de (2R, 4'R, 8'R)-tocoferol y de (2S, 4'R, 8'R)-tocoferol y que el tocoferol protegido de fórmula (I) sea una mezcla de (2R, 4'R, 8'R)-acetato de tocoferilo y de (2S, 4'R, 8'R)-acetato de tocoferilo.

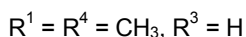
De manera más preferida, el tocoferol o tocoferol protegido de fórmula (I) es el (2R, 4'R, 8'R)-tocoferol o el (2R, 4'R, 8'R)-acetato de tocoferilo

25 De manera sumamente preferida, el tocoferol o tocoferol protegido de fórmula (I) es el (2R, 4'R, 8'R)- α -tocoferol o el (2R, 4'R, 8'R)-acetato de α -tocoferilo.

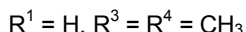
Se prefieren las siguientes combinaciones de R¹, R³ y R⁴:



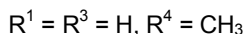
o



35 o



o



40 Es sumamente preferida la combinación de R¹ = R³ = R⁴ = CH₃.

Por lo tanto, preferiblemente, el tocoferol o tocoferol protegido de fórmula (I) se selecciona entre el conjunto que se compone de α -tocoferol, acetato de α -tocoferilo, β -tocoferol, acetato de β -tocoferilo, γ -tocoferol, acetato de γ -tocoferilo, δ -tocoferol y acetato de δ -tocoferilo, particularmente α -tocoferol o acetato de α -tocoferilo.

45 Se prefiere que esté presente solamente un tipo de tocoferol o tocoferol protegido de fórmula (I) cuando se realice la puesta en contacto con la tierra de blanqueo activada con un ácido. Con otras palabras, se prefiere que no se pongan en contacto mezclas de diferentes tocoferoles o tocoferoles protegidos con diferentes grupos R¹, R³ y R⁴, particularmente no se pongan en contacto mezclas que comprendan α -tocoferol y γ -tocoferol, o no se pongan en contacto mezclas que comprendan acetato de α -tocoferilo y acetato de γ -tocoferilo, con una tierra de blanqueo activada con un ácido.

50 Un elemento clave del presente invento es la interacción de una tierra de blanqueo activada con un ácido con el tocoferol o tocoferol protegido de fórmula (I) en forma de un tocoferol o tocoferol protegido puro o en forma de una solución altamente concentrada de un tocoferol o tocoferol protegido. Esta interacción requiere un contacto físico del tocoferol o del tocoferol protegido con la tierra de blanqueo activada con un ácido. Se desea que el contacto se realice por completo. Por lo tanto, se puede usar principalmente cualquier posibilidad que permita un contacto

completo entre la superficie de la tierra de blanqueo activada con un ácido y el tocoferol o tocoferol protegido de fórmula (I).

5 Una posibilidad preferida de dicho contacto completo, que es particularmente apropiada para la finalidad de este invento, consiste en que la puesta en contacto se realice añadiendo la tierra de blanqueo activada con un ácido al tocoferol o tocoferol protegido de fórmula (I) y agitando. Esto conduce a una suspensión de una tierra de blanqueo activada con un ácido en una fase líquida que comprende el tocoferol o tocoferol protegido de fórmula (I). Esto se puede realizar de una manera continua o discontinua en un depósito sometido a agitación o un reactor de bucle o una cascada de estos tipos de reactores.

10 Existen también otras posibilidades de poner en contacto. La puesta en contacto con la tierra de blanqueo activada con un ácido se puede realizar por ejemplo por medio de una corriente del tocoferol o del tocoferol protegido sobre la tierra de blanqueo activada con un ácido, que está inmovilizada sobre un soporte tal como una placa o una pared, o por medio de una corriente que pasa a través de una columna rellena con una tierra de blanqueo activada con un ácido. Con el fin de aumentar el tiempo de contacto entre una tierra de blanqueo activada y el tocoferol o tocoferol protegido, es aconsejable usar una corriente en un bucle continuo. Sin embargo, se ha observado que particularmente el uso de un reactor de lecho fijo es desventajoso, puesto que el contacto no es suficientemente bastante como para permitir un proceso efectivo industrialmente con una caída de presión aceptable.

Se prefiere que la puesta en contacto se realice en condiciones inertes, particularmente bajo nitrógeno.

20 Por lo demás se ha mostrado que el contacto es particularmente eficiente cuando la puesta en contacto se hace a una temperatura elevada, particularmente a una temperatura comprendida entre 80 y 160 °C, preferiblemente entre 100 y 150°C.

Se prefiere además que el tiempo de contacto esté comprendido entre 30 y 300 minutos, preferiblemente entre 45 y 180 minutos, más preferiblemente entre 60 y 120 minutos.

Es particularmente preferido que el contacto se realice a una presión absoluta de 0,01 – 1.013 mbar, preferiblemente de 10 - 500 mbar, más preferiblemente de 20 - 200 mbar.

25 La etapa de puesta en contacto se puede realizar en un proceso continuo o en uno discontinuo.

30 Se ha observado que es preferido que la relación ponderal de la tierra de blanqueo activada con un ácido al tocoferol o tocoferol protegido de fórmula (I) esté comprendida entre 0,5 / 100 y 5 / 100, particularmente entre 1 / 100 y 3 / 100, preferiblemente entre 1 / 100 y 2 / 100. Por ejemplo el hecho de usar 5 g de una tierra de blanqueo activada con un ácido por 100 g de tocoferol o tocoferol protegido de fórmula (I) conduce a una relación ponderal de la tierra de blanqueo activada con un ácido al tocoferol o tocoferol protegido de fórmula (I) de 5 / 100,

35 El tocoferol o tocoferol protegido de fórmula (I) se pone en contacto tal como tal está, es decir en la forma de un tocoferol o tocoferol protegido puro de fórmula (I) o en la forma de una solución que comprende más de 60 %, preferiblemente más de 90 %, particularmente más de 95 % en peso de tocoferol o tocoferol protegido de fórmula (I), con la tierra de blanqueo activada con un ácido. Para la solución se prefiere un disolvente no polar, seleccionado particularmente entre el conjunto que se compone de hexano, heptano, xileno y tolueno.

El uso de disolventes para proporcionar una solución es ventajoso con vistas a disminuir la viscosidad del tocoferol o tocoferol protegido de fórmula (I). Una viscosidad más baja hace posible un mejor contacto, particularmente a más bajas temperaturas, y una separación más fácil y más rápida desde la tierra de blanqueo activada con un ácido.

40 Puesto que el método del invento se enfoca particularmente en tocoferoles y tocoferoles protegidos que se originan de procedimientos de síntesis químicas, cualquier solución tampoco debería comprender cualesquiera triglicéridos o cualesquiera ácidos grasos, particularmente cuando éstos se presentan en aceites vegetales.

En el caso en el que el método se relacione con el tocoferol protegido de fórmula (I) existen dos posibilidades principales en las secuencias de etapas.

45 En una forma de realización del invento, el tocoferol de fórmula (I) se hace reaccionar en primer lugar con el agente protector para proporcionar el tocoferol protegido de fórmula (I) y luego se pone en contacto con la tierra de blanqueo activada con un ácido.

En otra forma de realización del invento, el tocoferol de fórmula (I) se pone en contacto en primer lugar con la tierra de blanqueo activada con un ácido y luego se hace reaccionar con el agente protector para proporcionar el tocoferol protegido de fórmula (I).

La última de estas dos formas de realización que se acaban de mencionar es más preferida, puesto que ella conduce a una cantidad más baja de tocoferol libre en el producto final, (el tocoferol protegido de fórmula (I)), debido a la disociación de un éster.

5 Después de haber puesto en contacto el tocoferol o tocoferol protegido de fórmula (I) con la tierra de blanqueo activada con un ácido, la tierra de blanqueo activada con un ácido es separada desde el tocoferol o tocoferol protegido de fórmula (I) en otra etapa adicional. La separación se puede conseguir por ejemplo separando por filtración la tierra de blanqueo activada con un ácido después de la puesta en contacto o por centrifugación.

Reducción de la cantidad de compuesto fenólico o compuesto fenólico protegido de fórmula (II)

10 El presente invento conduce a un tocoferol o tocoferol protegido de fórmula (I) con un contenido reducido de un compuesto fenólico o compuesto fenólico protegido de fórmula (II)

15 La cantidad de compuesto fenólico o compuesto fenólico protegido de fórmula (II) es reducida por lo menos en 40 %, particularmente por lo menos en 45 %, preferiblemente por lo menos en 50 %, más preferiblemente por lo menos en 60 %, en peso, comparada con la cantidad del correspondiente compuesto fenólico o compuesto fenólico protegido de fórmula (II) medida en tocoferol o tocoferol protegido de fórmula (I) que no se ha puesto en contacto con la tierra de blanqueo activada con un ácido ("tocoferol comparativo o tocoferol protegido comparativo").

Es importante subrayar que esta definición recurre a la comparación de dos tocoferoles o tocoferoles protegidos de fórmula (I) que son sintetizados y tratados de una manera completamente idéntica, excepto que la etapa de poner en contacto un tocoferol o tocoferol protegido de fórmula (I) con una tierra de blanqueo activada con un ácido no ha sido realizada para el tocoferol comparativo o tocoferol protegido comparativo.

20 Se ha observado que una diversidad de parámetros tienen un efecto más o menos pronunciado sobre el grado de reducción de la cantidad del compuesto fenólico o compuesto fenólico protegido de fórmula (II), tales como la temperatura, la presión, el tiempo de contacto o el origen de los materiales de partida.

La cantidad de compuesto fenólico o compuesto fenólico protegido de fórmula (II) puede ser determinada por cromatografía de gases.

25 Particularmente, la cantidad de compuesto fenólico de fórmula (I) se mide por medio de un cromatógrafo de gases (Agilent, modelo 6850) usando un automuestreador, un detector FID (de ionización de llama) y una columna HP Ultra 2 (fenilsilanol reticulado 5 %, metilsilanol 95 %; longitud 25 m, diámetro interno 0,32 mm, película 0,52 µm) y los siguientes parámetros: gas portador: H₂, caudal constante: 2,5 ml/min, temperatura del inyector: 280°C, volumen de inyección: 1,0 µl, programa de temperaturas: desde 180°C hasta 280°C con una velocidad de 20,0°C/min, temperatura del detector: 300°C. La muestra fue inyectada como una solución de 4 mg/ml en heptano.

En el caso del cis-2,3,4,6,7-pentametil-2-(4,8,12-trimetiltridecil)-2,3-dihidrobencofuran-5-ol, se identificó que el pico con un tiempo de retención de 11,4 minutos es de cis-2,3,4,6,7-pentametil-2-(4,8,12-trimetiltridecil)-2,3-dihidrobencofuran-5-ol.

35 La cantidad se determinó por calibración con una sustancia de referencia auténtica que había de ser detectada, tal como cis-2,3,4,6,7-pentametil-2-(4,8,12-trimetiltridecil)-2,3-dihidrobencofuran-5-ol.

40 Particularmente, la cantidad de compuesto fenólico protegido de fórmula (II) se mide por medio de un cromatógrafo de gases (Agilent, modelo 6850) usando un automuestreador, un detector FID y una columna HP Ultra 2 (fenilsilanol reticulado 5 %, metilsilanol 95 %; longitud 25 m, diámetro interno 0,32 mm, película 0,52 µm) y los siguientes parámetros: gas portador: H₂, caudal constante: 2,5 ml/min, temperatura del inyector: 280°C, volumen de inyección: 1,0 µl, programa de temperaturas: desde 180°C hasta 280°C con una velocidad de 20,0 °C/min, temperatura del detector: 300°C. La muestra fue inyectada como una solución de 4 mg/ml en heptano

En el caso del cis-acetato de 2,3,4,6,7-pentametil-2-(4,8,12-trimetiltridecil)-2,3-dihidrobencofuran-5-ilo, el pico con un tiempo de retención de 12,5 minutos se identificó por ser cis-acetato de 2,3,4,6,7-pentametil-2-(4,8,12-trimetiltridecil)-2,3-dihidrobencofuran-5-ilo

45 La cantidad se determinó por calibración con una sustancia de referencia auténtica que había de ser detectada tal como el cis- acetato de 2,3,4,6,7-pentametil-2-(4,8,12-trimetiltridecil)-2,3-dihidrobencofuran-5-ilo.

50 Con el método del invento se puede conseguir una cantidad residual de compuesto fenólico protegido de fórmula (II) de < 0,6 % en peso, particularmente de < 0,3 % en peso, basada en el peso de tocoferol o tocoferol protegido de fórmula (I). Dentro del margen más arriba indicado, por uso de una relación ponderal más alta de la tierra de blanqueo activada con un ácido al tocoferol o tocoferol protegido de fórmula (I) se ha encontrado que el compuesto fenólico residual o compuesto fenólico protegido de fórmula (II) está incluso por debajo de 0,20 %. Optimizando aún

más el presente método, es posible reducir la cantidad de esta impureza incluso aún más, de manera tal que la cantidad residual del compuesto fenólico o compuesto fenólico protegido de (II) esté incluso por debajo de 0,15%,

5 En una forma preferida de realización, se consigue una cantidad residual de la impureza B (de acuerdo con la Farmacopea Eur.) de < 0,6 % en peso, particularmente de < 0,3 % en peso, de manera preferida de < 0,20 %, de manera más preferida de < 0,15 % basada en el peso de (*todo-rac*)- α -tocoferol, o respectivamente de (*todo rac*)-acetato de α -tocoferilo.

Por lo demás, se ha encontrado que también después de un almacenamiento a largo plazo durante varios meses (hasta durante 9 meses) a una temperatura de 25°C o 40°C, la cantidad de compuesto fenólico o compuesto fenólico protegido permanece en este bajo nivel y particularmente no aumenta.

10 Finalmente, es importante también subrayar que este método no necesita ningún aditivo que precise permanecer continuamente en el tocoferol o tocoferol protegido de fórmula (I), lo cual eventualmente restringiría los posibles campos de aplicaciones de los tocoferoles o tocoferoles protegidos a causa de unas dudas toxicológicas o limitaciones de dicho aditivo. El actual método, sin embargo, no tiene tales limitaciones y por lo tanto es óptimo para usar tocoferoles o tocoferoles protegidos en aplicaciones de productos farmacéuticos, alimentos o piensos.

15 En otro aspecto, el invento se refiere al uso de una tierra de blanqueo activada con un ácido para la purificación de un tocoferol o tocoferol protegido de fórmula (I) en la forma de un tocoferol o tocoferol protegido puro de fórmula (I) o en la forma de una solución que comprende más de 60 % en peso de tocoferol o tocoferol protegido de fórmula (I). El tocoferol o tocoferol protegido de fórmula (I) ya ha sido descrito más arriba con detalle.

20 El tocoferol o tocoferol protegido de fórmula (I) se puede utilizar en diferentes campos. Preferiblemente, se puede usar en el campo de productos farmacéuticos o alimentos o piensos.

Por lo tanto, particularmente el procedimiento de preparar una composición de alimento o pienso con un contenido reducido de un compuesto fenólico o compuesto fenólico protegido de fórmula (II) que comprende las etapas de

- 25 a) preparar un tocoferol o tocoferol protegido de fórmula (I) con un contenido reducido de un compuesto fenólico o compuesto fenólico protegido de fórmula (I) como se ha descrito más arriba
y
b) añadir el tocoferol o tocoferol protegido de fórmula (I) con un contenido reducido de un compuesto fenólico o compuesto fenólico protegido de fórmula (II), que procede de la etapa a), a por lo menos un suplemento dietético o ingrediente de alimento o pienso,

constituye un aspecto adicional en la presente invención.

30

Ejemplos

Ejemplo comparativo Ref. 1:

35 En una cascada de 3 recipientes sometidos a agitación se alimentó una corriente de 100 kg/h de (*todo rac*)- α -tocoferol y se agitó a 140 °C y a una presión absoluta de 50 mbar. El tiempo medio de permanencia en la cascada de 3 reactores fue de 90 minutos.

40 100 kg del (*todo rac*)- α -tocoferol así tratado se rectificaron sobre una columna de destilación y subsiguientemente se esterificaron añadiendo 72,3 kg de anhídrido acético y 0,65 kg de piridina con un reflujo total (a la presión atmosférica) para formar el (*todo rac*)-acetato de α -tocoferilo. Después de haber separado por destilación el exceso de anhídrido acético, de piridina y de ácido acético, el (*todo rac*)-acetato de α -tocoferilo se rectificó adicionalmente sobre una columna de rectificación (temperatura del sumidero = 275°C).

El contenido de *todo rac-cis*-acetato de 2,3,4,6,7-pentametil-2-(4,8,12-trimetiltridecil)-2,3-dihidrobenzofuran-5-ilo en el (*todo rac*)-acetato de α -tocoferilo **Ref. 1**, obtenido de esta manera, se midió en el transcurso de un día después de la preparación usando el método más abajo indicado.

45 Ejemplo 1

50 En la misma cascada de 3 recipientes sometidos a agitación que se ha usado por el ejemplo comparativo **Ref. 1**, a una corriente de 100 kg/h de (*todo rac*)- α -tocoferol, como se había usado en el ejemplo comparativo **Ref. 1**, se le añadieron continuamente 1,6 kg/h de TONSIL® SUPREME 115 FF, y se agitó a 140 °C y a una presión absoluta de 50 mbar. A la salida, la tierra de blanqueo activada con un ácido fue filtrada continuamente. El tiempo medio de permanencia para la puesta en contacto en la misma cascada de 3 recipientes fue de 90 minutos.

100 kg del (*todo rac*)- α -tocoferol así purificado se rectificaron en una columna, se esterificaron y se rectificaron de manera idéntica al ejemplo comparativo **Ref. 1** para proporcionar el (*todo rac*)-acetato de α -tocoferilo. Exceptuando la puesta en contacto con la tierra de blanqueo activada con un ácido, el ejemplo **1**, por lo tanto ha sido preparado idénticamente al ejemplo comparativo **Ref. 1**.

- 5 El contenido de *todo rac-cis*-acetato de 2,3,4,6,7-pentametil-2-(4,8,12-trimetiltridecil)-2,3-dihidrobencofuran-5-ilo en (*todo rac*)- α -acetato de tocoferilo del ejemplo **1**, obtenido de esta manera, se midió en el transcurso de un día después de la preparación usando el método que se indica más abajo.

Quantificación de *todo rac*-acetato de *cis*-2,3,4,6,7-pentametil-2-(4,8,12-trimetiltridecil)-2,3-dihidrobencofuran-5-ilo

10 La cantidad de *todo rac*-acetato *cis*-2,3,4,6,7-pentametil-2-(4,8,12-trimetiltridecil)-2,3-dihidrobencofuran-5-ilo se mide por medio de un cromatógrafo de gases (Agilent, modelo 6850) usando un automuestreador, un detector FID (de ionización de llama) y una columna HP Ultra 2 (fenilsilanol reticulado 5 %, metilsilanol 95 %; longitud 25 m, diámetro interno 0,32 mm, película 0,52 μ m) y los siguientes parámetros: gas portador: H₂, caudal constante: 2,5 ml/min, temperatura del inyector: 280°C, volumen de inyección: 1,0 μ l, programa de temperaturas: desde 180°C hasta 280°C con una velocidad de 20,0°C/min, temperatura del detector: 300°C. La muestra fue inyectada como una solución de 15 4 mg/ml en heptano. El pico máximo de *todo-rac*-acetato de *cis*-2,3,4,6,7-pentametil-2-(4,8,12-trimetiltridecil)-2,3-dihidrobencofuran-5-ilo, se detectó con un tiempo de retención de 12,5 minutos. La cantidad se determinó por calibración con una sustancia de referencia auténtica de *todo rac*-acetato de *cis*-2,3,4,6,7-pentametil-2-(4,8,12-trimetiltridecil)-2,3-dihidrobencofuran-5-ilo.

Almacenamiento de las muestras **Ref. 1 y 1** & Resultados:

20 Una muestra de 2 litros de cada uno de **Ref. 1 y 1** se tomó y relleno bajo argón dentro de matraces separados y se cerró herméticamente bajo argón. Se tomó una muestra analítica a partir de las muestras de 2 litros antes de rellenar y se determinó la cantidad de *todo rac*-acetato *cis*-2,3,4,6,7-pentametil-2-(4,8,12-trimetiltridecil)-2,3-dihidrobencofuran-5-ilo allí existente (tiempo de almacenamiento: 0 meses).

25 Se almacenó la mitad de los matraces que contenían **Ref. 1 o 1** a 25°C y una humedad relativa de 65 % y la otra mitad a 40°C y una humedad relativa de 75 %. Después de 1 mes, 3 meses, 6 meses y 9 meses de almacenamiento en estas condiciones, se sacó del almacenamiento un matraz de cada mitad y se tomó una muestra analítica y se determinó correspondientemente la cantidad allí existente.

30 Los valores obtenidos se presentan en las tablas 1 y 2.

	Contenido de <i>todo rac</i> -acetato de <i>cis</i> -2,3,4,6,7-pentametil-2-(4,8,12-trimetiltridecil)-2,3-dihidrobencofuran-5-ilo [% en peso] en la muestra después de un almacenamiento a 25 °C / con una humedad relativa de 65 % después de				
	0 mes	1 mes	3 meses	6 meses	9 meses
Ref. 1	0,27	n.d. ¹	0,20	0,20	0,23
1	0,10	n.d. ¹	0,10	0,10	0,10
Reducción por	63 %	n.d. ¹	50 %	50 %	57 %

Tabla 1. Cantidades de *todo rac*-acetato de *cis*-2,3,4,6,7-pentametil-2-(4,8,12-trimetiltridecil)-2,3-dihidrobencofuran-5-ilo durante un almacenamiento a largo plazo a 25°C. ¹ n.d.= no determinado

35

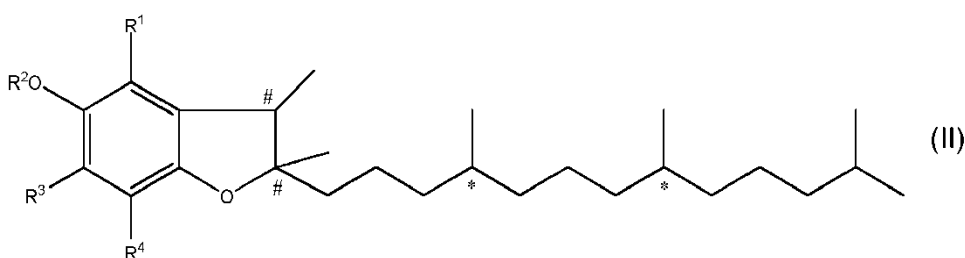
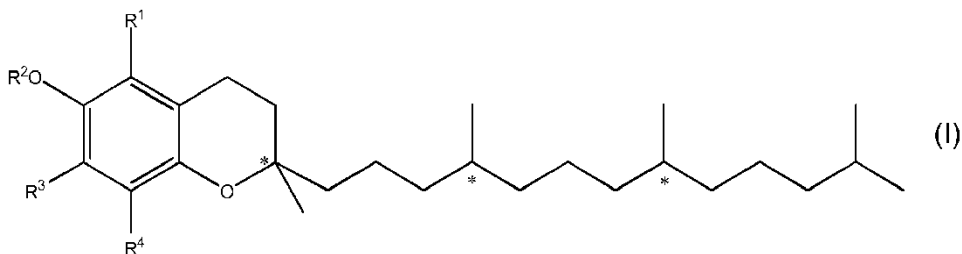
	Contenido de <i>todo rac</i> -acetato de <i>cis</i> -2,3,4,6,7-pentametil-2-(4,8,12-trimetiltridecil)-2,3-dihidrobencofuran-5-ilo [% en peso] en la muestra después de un almacenamiento a 40°C / con una humedad relativa de 75 % después de				
	0 mes	1 mes	3 meses	6 meses	9 meses
Ref. 1	0,27	0,27	0,23	0,20	0,20
1	0,10	0,10	0,10	0,08	0,10
Reducción por	63 %	63 %	57 %	60 %	50 %

Tabla 2. Cantidades de *todo rac*-acetato de *cis*-2,3,4,6,7-pentametil-2-(4,8,12-trimetiltridecil)-2,3-dihidrobencofuran-5-ilo durante un almacenamiento a largo plazo a 40°C.

Los resultados de las tablas 1 y 2 muestran que por el método del invento se puede obtener el (*todo rac*)-acetato de α -tocoferilo con una cantidad fuertemente reducida del *todo rac*-acetato de *cis*-2,3,4,6,7-pentametil-2-(4,8,12-trimetiltridecil)-2,3-dihidrobenzofuran-5-ilo.

REIVINDICACIONES

1. Un método de preparar un tocoferol o tocoferol protegido de fórmula (I) con un contenido reducido del compuesto fenólico o compuesto fenólico protegido de fórmula (II) que comprende la etapa de poner en contacto un tocoferol o tocoferol protegido de fórmula (I), en la forma de un tocoferol o tocoferol protegido puro de fórmula (I) o en la forma de una solución que comprende 60 % en peso de un tocoferol o tocoferol protegido de fórmula (I), con una tierra de blanqueo activada con un ácido



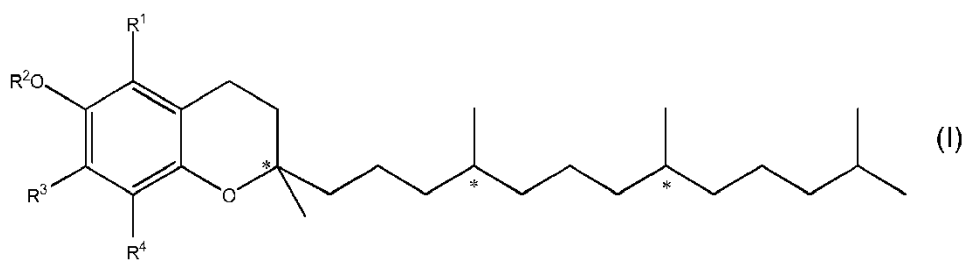
- en la que R^1 , R^3 y R^4 son, independientemente unos de otros, hidrógeno o grupos metilo;
 R^2 representa hidrogeno o un grupo de protección de fenol;
 y en que cada * representa un centro quiral individual;
 y en que cada # representa un centro quiral individual;
 con la condición de que los centros quirales indicados por # han de tener o bien ambos la configuración R o ambos la configuración S;
 caracterizado por que
 la reducción la cantidad de un compuesto fenólico o compuesto fenólico protegido de fórmula (II) es por lo menos de 40 % en peso, comparada con la cantidad del correspondiente compuesto fenólico o compuesto fenólico protegido de fórmula (II) medida en el tocoferol o tocoferol protegido de fórmula (I) que no se ha puesto en contacto con una tierra de blanqueo activada con un ácido;
 y porque el grupo de protección de fenol R^2 forma con el resto de la molécula una funcionalidad química que se selecciona entre el conjunto que se compone de un éster, un éter o un acetal.

2. Un método de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizado por que la tierra de blanqueo activada con un ácido es una bentonita activada con un ácido.
3. Un método de acuerdo con una cualquiera de las precedentes reivindicaciones, caracterizado por que la tierra de blanqueo activada con un ácido tiene un área de superficie específica (según BET) entre 150 y 400 m^2/g , preferiblemente entre 250 y 375 m^2/g , más preferiblemente entre 300 y 350 m^2/g .
4. Un método de acuerdo con una cualquiera de las precedentes reivindicaciones, caracterizado por que R^2 es H.
5. Un método de acuerdo con una cualquiera de las precedentes reivindicaciones, caracterizado por que un tocoferol o tocoferol protegido de fórmula (I) se selecciona entre el conjunto que se compone de α -tocoferol, acetato de α -tocoferilo, β -tocoferol, acetato de β -tocoferilo, γ -tocoferol, acetato de γ -tocoferilo, δ -tocoferol y acetato de δ -tocoferilo particularmente α -tocoferol o acetato de α -tocoferilo.
6. Un método de acuerdo con una cualquiera de las precedentes reivindicaciones, caracterizado por que la puesta en contacto se realiza a una temperatura comprendida entre 80 y 160 $^{\circ}C$, preferiblemente entre 100 y 150 $^{\circ}C$.
7. Un método de acuerdo con una cualquiera de las precedentes reivindicaciones, caracterizado por que la puesta en contacto se realiza añadiendo la tierra de blanqueo activada con un ácido al tocoferol o tocoferol protegido de fórmula (I) y agitando.

8. Un método de acuerdo con una cualquiera de las precedentes reivindicaciones, caracterizado por que la relación ponderal de la tierra de blanqueo activada con un ácido al tocoferol o tocoferol protegido de fórmula (I) está comprendida entre 0,5 / 100 y 5 / 100, particularmente entre 1 / 100 y 3 / 100, preferiblemente entre 1 / 100 y 2 / 100,

5 9. Un método de acuerdo con una cualquiera de las precedentes reivindicaciones, caracterizado por que el tocoferol o tocoferol protegido de fórmula (I), en la forma de un tocoferol o tocoferol protegido puro de fórmula (I) no comprende cualesquiera triglicéridos o cualesquiera ácidos grasos.

10. El uso de una tierra de blanqueo activada con un ácido para la purificación de un tocoferol o tocoferol protegido de fórmula (I), en la forma de un tocoferol o tocoferol protegido puro de fórmula (I) o en la forma de una solución que comprende más de 60 % en peso de un tocoferol o tocoferol protegido de fórmula (I),



en la que R¹, R³ y R⁴ son, independientemente unos de otros, hidrógeno o grupos metilo;
R² representa hidrogeno o un grupo de protección de fenol;
y en la que cada * representa un centro quiral individual.

15 11. Un procedimiento de preparar una composición de alimento o pienso con un contenido reducido de un compuesto fenólico o compuesto fenólico protegido de fórmula (II), que comprende las etapas
a) preparar un tocoferol o tocoferol protegido de fórmula (I) con un contenido reducido de un compuesto fenólico o compuesto fenólico protegido de fórmula (II) de acuerdo con el método de las reivindicaciones 1-9;
y
20 b) añadir un tocoferol o tocoferol protegido de fórmula (I) con un contenido reducido de un compuesto fenólico o compuesto fenólico protegido de fórmula (II) procedente de la etapa a) a por lo menos un suplemento dietético o un ingrediente de alimento o pienso.