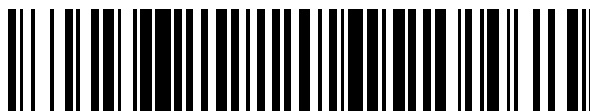


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 701 260**

51 Int. Cl.:

C07C 50/28

(2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **27.10.2009** **E 15175938 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **17.10.2018** **EP 2963006**

54 Título: **Composición que contiene alfa-tocotrienol quinona e intermediarios de la misma**

30 Prioridad:

28.10.2008 US 197585 P

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

21.02.2019

73 Titular/es:

**BIOELECTRON TECHNOLOGY CORPORATION
(100.0%)**

**350 North Bernardo Avenue
Mountain View, CA 94043, US**

72 Inventor/es:

**WESSON, KIERON, E.;
HINMAN, ANDREW, W. y
JANKOWSKI, ORION, D.**

74 Agente/Representante:

VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro

ES 2 701 260 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

Composición que contiene alfa-tocotrienol quinona e intermediarios de la misma

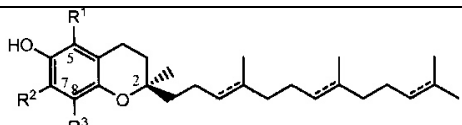
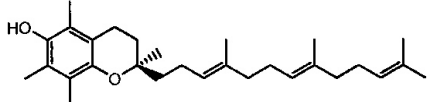
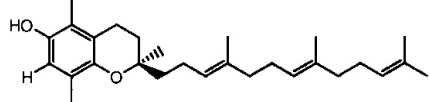
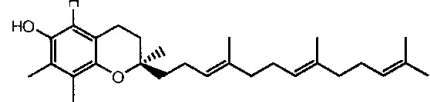
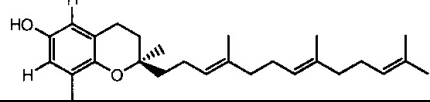
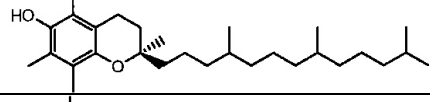
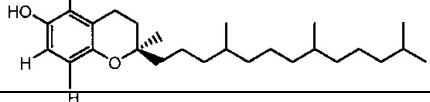
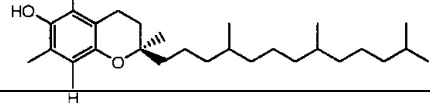
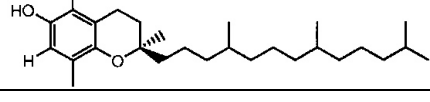
5 **Campo de la invención**

En general, se describe un proceso para la producción, el enriquecimiento y/o el aislamiento de alfa-tocotrienol puro de extractos naturales que comprenden tocoles mixtos. En particular, se describe un proceso novedoso y efectivo para la producción, el enriquecimiento y/o el aislamiento de alfa-tocotrienol de alta pureza a partir de extractos naturales, por ejemplo, extracto de aceite de palma como Tocomin®, que es económicamente factible a escala comercial. También se describe un proceso para la síntesis de alfa-tocotrienol quinona de alta pureza. La invención se relaciona con alfa-tocotrienol quinona de alta pureza.

15 **Antecedentes de la invención**

Se describe un proceso para la producción, el enriquecimiento y/o el aislamiento de composiciones de tocotrienol enriquecido con alfa-tocotrienol puro a partir de extractos que se dan de forma natural, y al producto que contiene alfa-tocotrienol producido por el proceso. Este proceso puede ser realizado sin cromatografía, o con un uso mínimo de cromatografía, y es económicamente factible a escala comercial.

Los tocoferoles y los tocotrienoles son moléculas caracterizadas por una estructura de anillo de 6-cromanol y una cadena lateral en la posición C-2. Los tocotrienoles poseen una cadena lateral de fitol insaturado con 4', 8', 12', trimetiltridecilo con la presencia de dobles enlaces en las posiciones 3', 7' y 11' de la cadena lateral, mientras que los tocoferoles tienen una cadena lateral saturada. La geometría de cada uno de estos dobles sitios de dobles enlaces es trans (también referido como E) en los cuatro tocotrienoles naturales. Hay cuatro tocotrienoles que se encuentran en forma natural, d-alfa, d-beta, d-gamma, y d-delta-tocotrienol. Los cuatro tocotrienoles que se encuentran en forma natural tienen la configuración absoluta (R) en la posición del anillo de cromano C-2.

		R ¹	R ²	R ³
Alfa-tocotrienol		metilo	metilo	metilo
Beta-tocotrienol		metilo	H	metilo
Gamma-tocotrienol		H	metilo	metilo
Delta-tocotrienol		H	H	metilo
Alfa-tocoferol		metilo	metilo	metilo
Beta-tocoferol		metilo	H	metilo
Gamma-tocoferol		H	metilo	metilo
Delta-tocoferol		H	H	metilo

Los tocotrienoles están presentes en aceites, semillas y otras partes de muchas plantas usadas como alimentos (véase la página 99-165 en L. Machlin, ed., "Vitamin E: A Comprehensive Treatise" para una discusión sobre la ocurrencia de tocotrienoles en alimentos). Los concentrados que contienen tocotrienol pueden ser preparados a partir de ciertos aceites vegetales y subproductos de aceites vegetales como aceite de salvado de arroz o destilado de aceite de palma. Para ejemplos de los procesos de aislamiento, véanse por ejemplo A. G. Top *et al.*, Patente de los Estados Unidos de América n.º 5.190.618 (1993) o Tanaka, Y. *et al.*, Patente Japonesa n.º JP2003-171376 (2003).

Hay un problema inherente para obtener los tocotrienoles a partir de fuentes naturales, porque el rendimiento del tocotrienol a partir de tales procesos es una mezcla de varias cantidades de todos los tocotrienoles y tocoferoles naturales. Con el fin de obtener un miembro puro de la familia de tocotrienol, ha sido necesario recurrir a procedimientos muy caros como la cromatografía de fase inversa de escala preparativa o la cromatografía en lecho móvil simulado. Para un ejemplo de tal proceso de purificación, véase M. Kitano *et al.*, Patente Japonesa n.º 2003-02777 (2003) o Burger *et al.*, Patente de los Estados Unidos de América No. 4.603.142.

Se ha demostrado también que la síntesis de los tocotrienoles en forma natural, con la configuración quiral (2R) y el enlace doble trans en las ubicaciones apropiadas en la cadena lateral presenta una dificultad considerable.

Se han publicado síntesis de varios miembros de la familia de tocotrienol en la forma d,l- o (RS); véase por ejemplo Schudel *et al.*, *Helv. Chim. Acta* (1963) 46, 2517 2526; H. Mayer *et al.*, *Helv. Chim. Acta* (1967) 50, 1376 11393; H.-J. Kabbe *et al.*, *Synthesis* (1978), 888 889; M. Kajiwara *et al.*, *Heterocycles* (1980) 14, 1995 1998; S. Urano *et al.*, *Chem. Pharm. Bull.* (1983) 31, 4341 4345; Pearce *et al.*, *J. Med. Chem.* (1992), 35, 3595 3606 y Pearce *et al.*, *J. Med. Chem.* (1994), 37, 526 541. Ninguno de estos procesos reportados lleva a la forma natural de los tocotrienoles, sino que más bien produce mezclas racémicas. Se han publicado síntesis de d-tocotrienoles de forma natural. Véase, por ejemplo, J. Scott *et al.*, *Helv. Chim. Acta* (1976) 59, 290 306, Sato *et al.* (Patente Japonesa 63063674); Sato *et al.* (Patente Japonesa n.º JP 01233278) y Couladouros *et al.* (Patente de los Estados Unidos de América n.º 7.038.067).

Los tocotrienoles se dan en gran medida en el aceite de palma, el aceite de salvado de arroz y la cebada. Aunque los tocoferoles sintéticos y naturales se encuentran fácilmente disponibles en el mercado, el suministro de tocotrienoles naturales es limitado, y generalmente comprende una mezcla de tocotrienoles. El aceite de palma crudo el cual es rico en tocotrienoles (800-1500 ppm) ofrece una fuente potencial de tocotrienoles naturales. Carotech, ubicado en Malasia, es una planta industrial capaz de extraer y concentrar los tocotrienoles a partir de aceite de palma crudo. Carotech utiliza un proceso de destilación molecular (el cual emplea ultra-alto vacío y muy baja temperatura) en su planta de producción. Este proceso (véase la Patente de los Estados Unidos de América n.º 5.157.132) permite a Carotech extraer fitonutrientes como el complejo de tocotrienol (Tocomin®, una marca registrada de Carotech para extractos y concentrados de frutos de palmeras) a partir del aceite de palma crudo. El Tocomin®-50 comprende típica y aproximadamente 25,32 % de tocotrienoles mixtos (7,00 % de alfa-tocotrienol, 14,42 % de gamma-tocotrienol, 3,30 % de delta-tocotrienol y 0,6 % de beta-tocotrienol), 6,90 % de alfa-tocoferol y otros fitonutrientes como el escualeno vegetal, fitoesteroles, coenzima Q10 y carotenoides mixtos.

Productos adicionales disponibles comercialmente que pueden utilizarse en la presente invención son por ejemplo, Nu Triene Tocotrienol® (30 % de contenido, un producto de Eastman Chemical Company), varios productos de tocotrienol Oryza® de diferentes concentraciones de tocotrienol de Oryza Oil & Fat Co. Ltd entre los que se incluye Oryza tocotrienol-70 con 70 % de contenido de tocoferol/tocotrienol total y un contenido total de tocotrienol de 40 % incluido 14 % de alfa-tocotrienol y 24 % de gamma-tocotrienol, y Oryza tocotrienol-90 con 90 % de contenido de tocoferol/tocotrienol total y un contenido de tocotrienol total de 60 %; aceite Tocotrienol Golden Hope Plantations Berhad (70% de contenido), Davos Life Science TRF (63% de contenido), concentrado de tocotrienol Ginnoway™ a partir de aceite de palma y arroz de Beijing Gingko Group, Gold Trie® un producto de Sime Darby Biorganic Sdn Bhd y Palm Nutraceuticals Sdn Bhd (89 % de contenido). Delta Tocotrienol-92® (92 % de pureza por HPLC) es un producto comercialmente disponible de Beijing Gingko Group que puede también utilizarse en la presente invención.

Los métodos para aislamiento o enriquecimiento de tocotrienol de ciertos aceites vegetales y subproductos de aceite vegetal han sido descritos en la literatura, pero estos métodos generalmente producen mezclas de tocoles naturales en varias cantidades y no son económicamente factibles a escala comercial. Como se ha mencionado anteriormente, con el fin de obtener un miembro puro de la familia de tocotrienol, ha sido necesario recurrir a procedimientos caros como la cromatografía de fase inversa de escala preparativa o cromatografía en lecho móvil simulado. Para algunos ejemplos de procesos de aislamiento y purificación, véase por ejemplo Top A. G. *et al.*, Patente de los Estados Unidos de América n.º 5.190.618; Lane R *et al.*, Patente de los Estados Unidos de América n.º 6.239.171; Bellafiore, L. *et al.* Patente de los Estados Unidos de América n.º 6.395.915; May, C.Y *et al.*, Patente de los Estados Unidos de América n.º 6.656.358; Jacobs, L *et al.*, Patente de los Estados Unidos de América n.º 6.838.104; Sumner, C *et al.* publicación de patente internacional WO 99/38860, o Jacobs, L, publicación de patente internacional WO 02/500054.

La producción de d-alfa-tocoferol a partir de fuentes vegetales naturales ha sido descrita en la Patente de los Estados Unidos de América n.º 4.977.282, donde las fuentes vegetales naturales que tienen actividad de vitamina E

de un concentrado de tocoferoles mixtos que pueden incluir tocotrienoles se transforman en alfa-tocoferol. En este aislamiento, el alfa-tocoferol es enriquecido después de amino-alquilar los tocoferoles mixtos los cuales se reducen entonces por hidrogenación catalítica para convertir la mezcla de tocoles no alfa-tocoferoles en alfa-tocoferol. En este proceso, cualquier tocotrienol presente sería hidrogenado a tocoferol. Véase Netscher *et al.*, (2007) *Eur J. Org. Chem* 1176-1183.

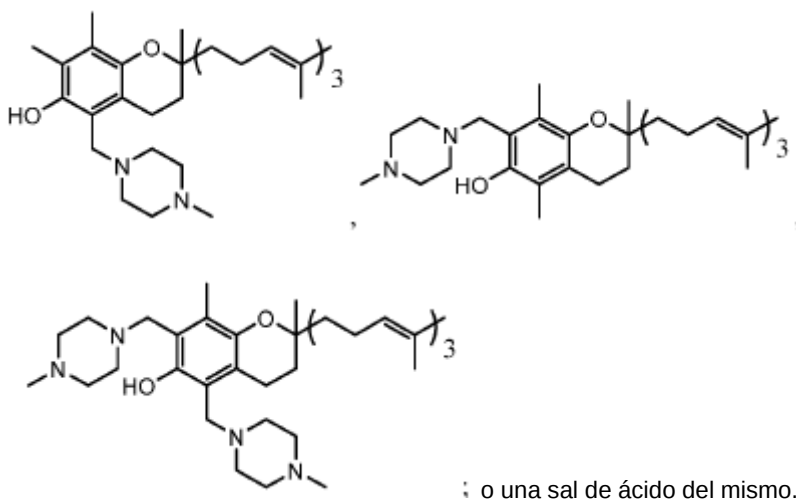
Debido a las características de retención y moleculares similares de los diferentes tocoferoles y tocotrienoles individuales, se ha demostrado que la separación de los compuestos individuales resulta difícil y no es viable comercialmente. Aunque se ha descrito el proceso para la producción de alfa-tocotrienol, solamente está disponible en forma pura en precios muy altos (por ejemplo, USD \$672 (618€) para 100 mg de alfa-tocotrienol puro ≥ 98 % de Fluka Chemical Company en octubre, 2009).

Teniendo en cuenta lo anterior, sigue existiendo la necesidad de un método para producir el alfa-tocotrienol que se da de forma natural en una forma pura que sea económicamente factible a escala comercial. Tal proceso minimizaría el número de etapas de procesamiento requeridas, y no serían necesarias separaciones cromatográficas, o minimizaría su uso.

El documento WO 2010/030607, publicado el 18 de marzo de 2010, describe métodos de tratamiento o supresión de trastornos generalizados del desarrollo que comprenden administrar una composición activa de reducción-oxidación.

Exposición de la invención

La presente invención proporciona una composición que comprende alfa tocotrienol quinona de alta pureza, en la que la alfa tocotrienol quinona de alta pureza tiene una pureza de más del 90 %, en la que cualquier disolvente que se pueda retirar fácilmente de la alfa tocotrienol quinona mediante evaporación no se considera una impureza y en la que la 2-((6E,10E)-3R-hidroxi-3,7,11,15-tetrametilhexadeca-6,10,14-trienil)-3,5,6-trimetilciclohexa-2,5-dieno-1,4-diona comprende al menos el 90 % del material presente de 2-(3-hidroxi-3,7,11,15-tetrametilhexadeca-6,10,14-trienil)-3,5,6-trimetilciclohexa-2,5-dieno-1,4-diona. La presente invención también proporciona un compuesto seleccionado entre el grupo que consiste en:

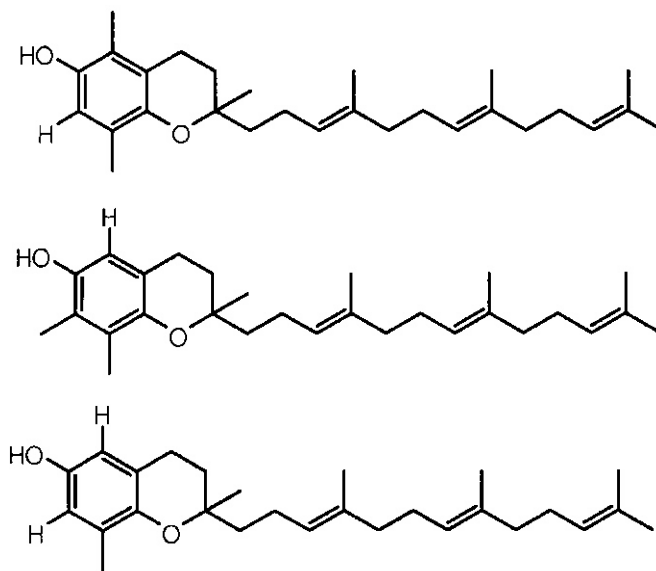


En un aspecto, se describe un proceso novedoso para la producción, enriquecimiento y/o aislamiento de alfa-tocotrienol a partir de un material de origen que comprende al menos un tocotrienol que no es un alfa-tocotrienol. En algunas formas de realización, el al menos un tocotrienol que no es alfa-tocotrienol comprende beta-tocotrienol, gamma-tocotrienol, o delta-tocotrienol; o dos de entre beta-tocotrienol, gamma-tocotrienol, o delta-tocotrienol; o los tres de beta-tocotrienol, gamma-tocotrienol, y delta-tocotrienol. En cualquiera de las formas de realización mencionadas anteriormente, el material de origen puede opcionalmente también comprender alfa-tocoferol. Se describe un proceso novedoso para la producción, enriquecimiento y/o aislamiento de alfa-tocotrienol puro a partir de extractos vegetales que comprenden tocotrienoles mixtos que ocurren de forma natural. Se describe un proceso novedoso para la producción, enriquecimiento y/o aislamiento de alfa-tocotrienol puro a partir de extractos vegetales ricos en tocotrienoles mixtos que se dan de forma natural. En una forma de realización el proceso no necesita el uso de cromatografía, y es susceptible de una gran producción comercial de alfa-tocotrienol. En otra forma de realización el proceso necesita uso mínimo de cromatografía y es capaz de gran producción comercial de alfa-tocotrienol.

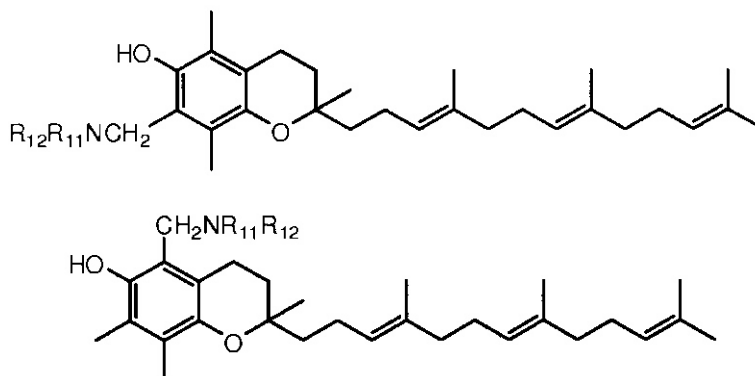
Se describe un proceso novedoso para la producción, enriquecimiento y/o aislamiento de alfa-tocotrienol puro a partir de extractos que se dan de forma natural que comprenden una mezcla de tocotrienoles y alfa-tocoferol. En una

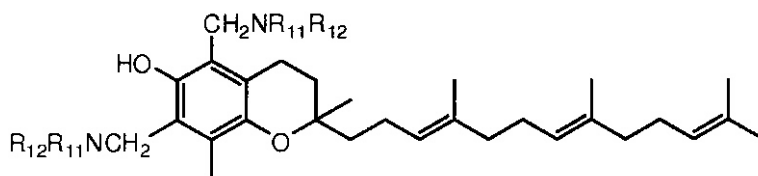
forma de realización, el extracto que se da de forma natural es un extracto de aceite de palma, un extracto de fruto de palma o un extracto de aceite de palma/fruto de palma. En otra forma de realización, el extracto que se da de forma natural es un extracto de aceite de palma, un extracto de fruto de palma o un extracto de aceite de palma/fruto de palma que ha sido concentrado. En otra forma de realización, el extracto que se da de forma natural es un extracto de aceite de palma, un extracto de fruto de palma, o un extracto de aceite de palma/fruto de palma de *Elaeis guineensis*. En otra forma de realización, el extracto que se da de forma natural es un extracto de aceite de palma, un extracto de fruto de palma o un extracto de aceite de palma/fruto de palma de *Elaeis guineensis* que ha sido concentrado. En otra forma de realización, el extracto que se da de forma natural es el concentrado de aceite de palma comercial Tocomin®, un producto de Carotech Bhd. (Malasia), que comprende una mezcla de tocotrienoles y alfa-tocoferol extraído y concentrado de frutos de palma/aceite de palma crudo virgen (*Elaeis guineensis*) y el cual también incluye fitonutrientes no tocoles como escualeno vegetal, fitoesteres, coenzima Q10 y carotenoides mixtos que son extraídos naturalmente junto con tocotrienoles a partir de frutos de palma. En algunas formas de realización, el extracto que se da de forma natural es un extracto de aceite de palma, aceite de salvado de arroz, cebada o bija, o cualquier combinación de dos o más de los aceites mencionados anteriormente. En otra forma de realización la formulación comprende un extracto de tocotrienol enriquecido a partir del aceite de palma, según lo comercializa Carotech, Golden Hope Bioorganic, Davos Lifes Science, Beijing Gingko Group, Eisai, Eastman Corporation, Sime Darby Biorganic Sdn Bhd o Palm Ntrauceuticals.

Otra forma de realización comprende la producción, el enriquecimiento y/o el aislamiento de d-alfa-tocotrienol natural a partir de un material que comprende al menos un compuesto seleccionado de:

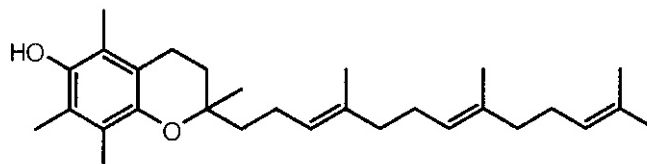


haciendo reaccionar el material con un equivalente de formaldehído y al menos un compuesto de amina de la fórmula $H-N(R_{11})(R_{12})$, donde R_{11} y R_{12} se eligen de forma independiente del grupo consistente en H y alquilo de C_1-C_8 , o donde R_{11} y R_{12} son combinados entre sí con el nitrógeno al cual se enlazan para formar un anillo heterocíclico de cinco a ocho miembros, donde el anillo heterocíclico presenta cero, uno o dos heteroátomos adicionales además del nitrógeno al cual se enlazan R_{11} y R_{12} , para producir al menos un compuesto aminometilado seleccionado de:





separando el compuesto o compuestos aminometilados de los compuestos no aminometilados, y reduciendo el compuesto o compuestos aminometilados para producir



Una forma de realización, como se describe en la Figura 1, comprende la producción, el enriquecimiento y/o el aislamiento de d-alfa-tocotrienol natural a partir de fuentes vegetales naturales que comprenden al menos un no alfa-tocotrienol, y opcionalmente tocotrienoles adicionales, y que opcionalmente también incluyen alfa-tocoferol y opcionalmente otros tocoles y opcionalmente fitonutrientes no tocoles o impurezas, que comprenden las etapas de:

- 1a.) hacer reaccionar una mezcla de extracto vegetal, con reactivos adecuados los cuales reaccionarán con el uno o más no alfa-tocoles para introducir un grupo funcional en las posiciones 5 y/o 7 libres del uno o más no alfa-tocoles;
- 1b.) separar el uno o más homólogos de no alfa-tocoles que han sido funcionalizados, del alfa-tocotrienol, el alfa-tocoferol opcional y los otros compuestos no tocoles que puedan estar presentes;
- 1c.) separar además de forma opcional el alfa-tocotrienol en la mezcla separada en la etapa (1b), del alfa-tocoferol opcional y los otros compuestos no tocoles;
- 1d.) hacer reaccionar químicamente el uno o más homólogos funcionalizados no alfa-tocoles de la etapa (1b) para proporcionar alfa-tocotrienol; y
- 1e.) combinar de forma opcional el alfa-tocotrienol de la etapa (1c) con el alfa-tocotrienol recientemente producido a partir de la etapa (1d) para proporcionar alfa-tocotrienol de alta pureza.

En otra forma de realización, la etapa 1b) va seguida de una etapa 1b1) opcional de filtrar una solución de los uno o más homólogos no alfa-tocoles que han sido funcionalizados. La filtración puede llevarse a cabo usando tierra de diatomeas como Celite® o cualquier otro método de filtración conocido por el experto en la técnica.

En otra forma de realización, la etapa 1d) va seguida de una etapa 1d1) opcional, donde una solución del alfa-tocotrienol (en un solvente como tolueno) producida por la reducción se mezcla con gel de sílice. El gel de sílice se extrae por filtración, y el filtrado restante se concentra para proporcionar un alfa-tocotrienol de alta pureza.

En otra forma de realización, se realizan ambas etapas 1b1) y 1d1).

En otra forma de realización, el extracto vegetal es un extracto vegetal de aceite de palma. En otra forma de realización, el extracto vegetal es un extracto vegetal de fruto de palma. En otra forma de realización, el extracto vegetal es un extracto de arroz. En otra forma de realización, el extracto vegetal es un extracto de aceite de salvado de arroz. En otra forma de realización, el extracto vegetal es un extracto de cebada. En otra forma de realización, el extracto vegetal es un extracto de bija. En otra forma de realización, el extracto vegetal es una mezcla de dos o más de los extractos vegetales mencionados anteriormente.

En una forma de realización, la introducción de un grupo funcional en las posiciones 5 y/o 7 libres de los homólogos no alfa-tocoles comprende la introducción de un grupo que proporciona solubilidad diferencial incrementada de los homólogos no alfa-tocoles funcionalizados comparados con los compuestos no funcionalizados en el material de partida, material de origen o extracto. La solubilidad diferencial incrementada puede ser la solubilidad diferencial en un solvente sencillo, o solubilidad diferencial incrementada entre dos o más solventes en un sistema de solvente mixto. En una forma de realización, la introducción de un grupo funcional en las posiciones 5 y/o 7 libres de los homólogos no alfa-tocoles se consigue sin reducir los dobles enlaces presentes en compuestos de tocotrienol y/o sin provocar la isomerización de los dobles enlaces presentes en compuestos de tocotrienol. En una forma de realización, la etapa en la que se hace reaccionar químicamente los homólogos funcionalizados no alfa-tocoles para producir el alfa-tocotrienol se consigue sin reducir los dobles enlaces presentes en compuestos de tocotrienol y/o sin provocar la isomerización de los dobles enlaces presentes en compuestos de tocotrienol.

En una forma de realización, se introduce la funcionalización por aminoalquilación seguido de acidificación, convirtiendo de esta forma el no alfa-tocotrienol en el producto aminoalquilado correspondiente y convirtiendo dichos

productos en sales ácidas. En algunas formas de realización, se introduce la funcionalización por aminoalquilación con un equivalente de formaldehído, como un paraformaldehído, y una amina, como una amina secundaria, como una amina cíclica como 1-metilpiperazina, piperidina o morfolina. En algunas formas de realización, se introduce la funcionalización por aminoalquilación con paraformaldehído y 1-metilpiperazina. En algunas formas de realización, se introduce la funcionalización por aminoalquilación con paraformaldehído y morfolina.

En una forma de realización, la separación de los productos de aminoalquilación a partir del alfa-tocotrienol, el alfa-tocoferol opcional y otros compuestos no tocoles que puedan estar presentes se realiza mediante la división entre dos capas orgánicas. En una forma de realización, la separación de los productos de aminoalquilación a partir del alfa-tocotrienol, el alfa-tocoferol opcional y los otros compuestos no tocoles que puedan estar presentes se realiza mediante la división entre una capa orgánica y una capa acuosa. En una forma de realización, la separación de los productos de aminoalquilación a partir del alfa-tocotrienol, el alfa-tocoferol opcional y los otros compuestos no tocoles que puedan estar presentes se realiza mediante la división usando una capa orgánica ácida tal como acetonitrilo que comprende ácido fórmico.

En otra forma de realización, los homólogos funcionalizados no alfa-tocotrienol son reducidos con un reactivo hidruro como cianoborohidruro de sodio (NaCNBH_3). En otra forma de realización, los homólogos funcionalizados de no alfa-tocotrienol son reducidos con un reactivo de hidruro como borohidruro de sodio. En otra forma de realización, los homólogos funcionalizados no alfa-tocotrienol son reducidos con borohidruro de litio, borohidruro de zinc, o hidruro de tetraalquilamonio. En otra forma de realización más, los homólogos funcionalizados no alfa-tocotrienol son reducidos con un reactivo de hidruro como hidruro de aluminio y litio. En otra forma de realización más, los homólogos funcionalizados no alfa-tocotrienoles son reducidos con un borano, diborano o un complejo de borano, como el complejo de borano-t-butil amina. En otra forma de realización, los homólogos funcionalizados no alfa-tocotrienol son reducidos electroquímicamente o con un donador de electrones como sodio, litio, magnesio, potasio, zinc, níquel o amalgamas de los mismos, en presencia de una fuente de protones adecuada como sales de amonio o ácidos carboxílicos.

En cualquiera de las formas de realización anteriores, los procesos pueden producir alfa-tocotrienol de alta pureza. En algunas formas de realización, la pureza está en el intervalo de 80 % a 99,9 %, o en el intervalo de 85 % a 99,9 %, o en el intervalo de 90 % a 99,9 % o en el intervalo de 95 % a 99,9 %. En algunas formas de realización, la pureza está en el intervalo de aproximadamente 80 % a aproximadamente 99,9 %, o en el intervalo de aproximadamente 85 % a aproximadamente 99,9 %, o en el intervalo de aproximadamente 90 % a aproximadamente 99,9 %, o en el intervalo de aproximadamente 95 % a aproximadamente 99,9 %. En algunas formas de realización, la pureza es más de 80 %, o más de 85 %, o más de 90 %, o más de 91 %, o más de 92 %, o más de 93 %, o más de 94 %, o más de 95 %, o más de 96 %, o más de 97 %, o más de 98 %, o más de 99 %, o más de 99,5 %, o más de 99,9 %. En algunas formas de realización, la pureza es más de aproximadamente 80 %, o más de aproximadamente 85 %, o más de aproximadamente 90 %, o más de aproximadamente 91 %, o más de aproximadamente 92 %, o más de aproximadamente 93 %, o más de aproximadamente 94 %, o más de aproximadamente 95 %, o más de aproximadamente 96 %, o más de aproximadamente 97 %, o más de aproximadamente 98 %, o más de aproximadamente 99 %, o más de aproximadamente 99,5 %, o más de aproximadamente 99,9 %. En otras formas de realización, las impurezas en el producto final son inferiores a 20 %, o inferiores a 15 %, o inferiores a 10 %, o inferiores a 5 %, o inferiores a 4 %, o inferiores a 3 %, o inferiores a 2 %, o inferiores a 1 %, o inferiores a 0,5 % o inferiores a 0,1 %. En otras formas de realización, las impurezas en el producto final son inferiores a aproximadamente 20 %, o inferiores a aproximadamente 15 %, o inferiores a aproximadamente 10 %, o inferiores a aproximadamente 5 %, o inferiores a aproximadamente 4 %, o inferiores a aproximadamente 3 %, o inferiores a aproximadamente 2 %, o inferiores a aproximadamente 1 %, o inferiores a aproximadamente 0,5 %, o inferiores a aproximadamente 0,1 %. En otras formas de realización, las impurezas que consisten en tocoles o derivados de tocoles en el producto final son inferiores a 5 %, inferiores a 4 %, inferiores a 3 %, inferiores a 2 %, inferiores a 1 %, inferiores a 0,5 %, o inferiores a 0,1 %. En otras formas de realización, las impurezas que consisten en tocoles o derivados de tocoles en el producto final son inferiores a aproximadamente 5 %, inferiores a aproximadamente 4 %, inferiores a aproximadamente 3 %, inferiores a aproximadamente 2 %, inferiores a aproximadamente 1 %, inferiores a aproximadamente 0,5 % o inferiores a aproximadamente 0,1 %. En una forma de realización, se describe un método para la producción a gran escala, enriquecimiento y/o aislamiento de alfa-tocotrienol, como las cantidades de material que contiene alfa-tocotrienol de al menos 50 gramos, al menos 100 gramos, al menos 250 gramos, al menos 500 gramos, al menos 1 kilogramo, al menos 2 kilogramos, al menos 5 kilogramos, o al menos 10 kilogramos, o al menos aproximadamente 50 gramos, al menos aproximadamente 100 gramos, al menos aproximadamente 250 gramos, al menos aproximadamente 500 gramos, al menos aproximadamente 1 kilogramo, al menos aproximadamente 2 kilogramos, al menos aproximadamente 5 kilogramos o al menos aproximadamente 10 kilogramos. La cantidad del material que contiene alfa-tocotrienol puede tener cualquier nivel de pureza como se establece en el presente documento.

En algunas de las formas de realización mencionadas anteriormente, el proceso implica una etapa opcional adicional, donde el alfa-tocotrienol de alta pureza es oxidado para producir alfa-tocotrienol quinona de alta pureza. En una forma de realización, la conversión de alfa-tocotrienol a alfa-tocotrienol quinona se lleva a cabo bajo condiciones amortiguadas. En una forma de realización, el amortiguador y/o base empleados durante la conversión de alfa-tocotrienol a alfa-tocotrienol quinona es carbonato de sodio, carbonato ácido de sodio, carbonato de potasio,

carbonato ácido de potasio, amortiguador de fosfato o cualquier mezcla en cualquier proporción de dos o más de los amortiguadores mencionados anteriormente.

En cualquiera de las formas de realización anteriores, los procesos pueden producir alfa-tocotrienol quinona de alta pureza. En algunas formas de realización, la pureza está en el intervalo de 95 % a 99,9 %. En algunas formas de realización, la pureza está en el intervalo de aproximadamente 90 % a aproximadamente 99,9 %, o en el intervalo de aproximadamente 95 % a aproximadamente 99,9 %. En algunas formas de realización, la pureza es más de 90 %, o más de 91 %, o más de 92 %, o más de 93 %, o más de 94 %, o más de 95 %, o más de 96 %, o más de 97 %, o más de 98 %, o más de 99 %, o más de 99,5 %, o más de 99,9 %. En algunas formas de realización, la pureza es más de aproximadamente 90 %, o más de aproximadamente 91 %, o más de aproximadamente 92 %, o más de aproximadamente 93 %, o más de aproximadamente 94 %, o más de aproximadamente 95 %, o más de aproximadamente 96 %, o más de aproximadamente 97 %, o más de aproximadamente 98 %, o más de aproximadamente 99 %, o más de aproximadamente 99,5 %, o más de aproximadamente 99,9 %. En otras formas de realización, las impurezas en el producto final son inferiores a 10 %, o inferiores a 5 %, o inferiores a 4 %, o inferiores a 3 %, o inferiores a 2 %, o inferiores a 1 %, o inferiores a 0,5 %, o inferiores a 0,1 %. En otras formas de realización, las impurezas en el producto final son inferiores a aproximadamente 10 %, o inferiores a aproximadamente 5 %, o inferiores a aproximadamente 4 %, o inferiores a aproximadamente 3 %, o inferiores a aproximadamente 2 %, o inferiores a aproximadamente 1 %, o inferiores a aproximadamente 0,5 %, o inferiores a aproximadamente 0,1 %. En otras formas de realización, las impurezas que consisten en tocoles o derivados de tocoles en el producto final son inferiores a 5 %, inferiores a 4 %, inferiores a 3 %, inferiores a 2 %, inferiores a 1 %, inferiores a 0,5 %, o inferiores a 0,1 %. En otras formas de realización, las impurezas que consisten en tocoles o derivados de tocoles en el producto final son inferiores a aproximadamente 5 %, inferiores a aproximadamente 4 %, inferiores a aproximadamente 3 %, inferiores a aproximadamente 2 %, inferiores a aproximadamente 1 %, inferiores a aproximadamente 0,5 %, o inferiores a aproximadamente 0,1 %. En una forma de realización, se describe un método para la producción a gran escala, el enriquecimiento y/o el aislamiento de alfa-tocotrienol quinona, tal como cantidades de material que contiene alfa-tocotrienol quinona de al menos 50 gramos, al menos 100 gramos, al menos 250 gramos, al menos 500 gramos, al menos 1 kilogramo, al menos 2 kilogramos, al menos 5 kilogramos, o al menos 10 kilogramos, o al menos aproximadamente 50 gramos, al menos aproximadamente 100 gramos, al menos aproximadamente 250 gramos, al menos aproximadamente 500 gramos, al menos aproximadamente 1 kilogramo, al menos aproximadamente 2 kilogramos, al menos aproximadamente 5 kilogramos o al menos aproximadamente 10 kilogramos. La cantidad de material que contiene alfa-tocotrienol quinona puede tener cualquier nivel de pureza según se establece en el presente documento.

En otra forma de realización, se describe un método para la oxidación de alfa-tocotrienol a alfa-tocotrienol quinona con isomerización mínima de los dobles enlaces de la fracción trieno. En algunas formas de realización, la alfa-tocotrienol quinona, 2-((6E,10E)-3R-hidroxi-3,7,11,15-tetrametilhexadeca-6,10,14-trienil)-3,5,6-trimetilciclohexa-2,5-dieno-1,4-diona, producida por el método comprende al menos aproximadamente 90 %, al menos aproximadamente 95 %, al menos aproximadamente 96 %, al menos aproximadamente 97 %, al menos aproximadamente 98 %, al menos aproximadamente 99 %, al menos aproximadamente 99,5 %, o al menos aproximadamente 99,9 % del material 2-(3-hidroxi-3,7,11,15-tetrametilhexadeca-6,10,14-trienil)-3,5,6-trimetilciclohexa-2,5-dieno-1,4-diona presente.

En cualquiera de las formas de realización anteriores, la oxidación del alfa-tocotrienol a alfa-tocotrienol quinona puede realizarse con nitrato de amonio y cerio (IV).

En otra forma de realización, se coloca una solución de alfa-tocotrienol quinona, en un solvente como isopropilacetato, n-heptano o una mezcla de isopropilacetato y n-heptano en una columna de cromatografía llena con gel de sílice. El gel de sílice puede contener entre aproximadamente 0,1-5 % en peso de carbonato ácido de sodio, tal como aproximadamente 0,5-2 % en peso o aproximadamente 1 % en peso de carbonato ácido de sodio. La alfa-tocotrienol quinona puede ser eluida del gel de sílice/ NaHCO_3 con solventes, como n-heptano, isopropilacetato, o n-heptano:isopropilacetato en proporciones de aproximadamente 100:1, aproximadamente 100:5, aproximadamente 100:10 o aproximadamente 100:15. La solución recuperada de alfa-tocotrienol quinona puede ser concentrada para proporcionar alfa-tocotrienol quinona de alta pureza.

En otra forma de realización, las cantidades mencionadas anteriormente de alfa-tocotrienol o alfa-tocotrienol quinona pueden producirse usando una simple realización del método, es decir, con una sola iteración de las etapas del método.

Una forma de realización, como se describe en la Figura 2, comprende la producción, el enriquecimiento y/o el aislamiento de d-alfa-tocotrienol natural a partir de un extracto de origen vegetal natural a partir de aceite de palma, donde dicho extracto comprende al menos un no alfa-tocotrienol, que comprende las etapas de:

- 2a). hacer reaccionar una mezcla de extracto de aceite de palma con agentes aminoalquilantes que reaccionarán con el uno o más no alfa-tocoferoles para introducir un grupo funcional en las posiciones 5 y/o 7 libres del uno o más no alfa-tocotrienoles y convertir los productos en las sales ácidas,
- 2b) separar la una o más sales ácidas de alfa-tocotrienoles de los productos de la etapa (2a) del alfa-tocotrienol,

el alfa-tocoferol opcional y otros compuestos no tocoles que puedan estar presentes; y

2c) reducir los homólogos con funcionalidad no alfa-tocotrienol con un agente reductor para proporcionar el alfa-tocotrienol de alta pureza.

5 En esta forma de realización particular, el alfa-tocotrienol separado del uno o más homólogos de amino-alquil tocotrienol en la etapa (2b) no se recupera, de esta forma se permite un proceso que produzca alfa-tocotrienol puro sin la necesidad de cromatografía intensiva y/o cara.

10 En otra forma de realización, el proceso no comprende una etapa adicional donde el alfa-tocotrienol de la etapa (2b) se recupera, de esta forma se permite un proceso comercial más económico.

15 En otra forma de realización, la etapa 2b) va seguida de una etapa 2b1) opcional que consiste en filtrar una solución del uno o más homólogos no alfa-tocoles que han sido funcionalizados. La filtración puede realizarse usando tierra de diatomeas como Celite® o cualquier otro método de filtración conocido para el experto en la técnica.

20 En otra forma de realización, la etapa 2c) va seguida de una etapa 2c1) opcional, donde se mezcla una solución del alfa-tocotrienol (en un solvente como tolueno) producida por la reducción con gel de sílice. El gel de sílice se extrae por filtración y el filtrado restante se concentra para proporcionar alfa-tocotrienol de alta pureza.

25 En otra forma de realización, se realizan tanto la etapa 2b1) como la 2c1).

En una forma de realización, el extracto de aceite de palma es Tocomin® comercialmente disponible. En otra forma de realización, el extracto de aceite de palma es Tocomin®-50 comercialmente disponible.

30 En una forma de realización, la introducción de un grupo aminoalquilo en las posiciones 5 y/o 7 libres de los homólogos no alfa-tocoles proporciona una solubilidad diferencial incrementada de los homólogos no alfa-tocoles funcionalizados comparados con compuestos no funcionalizados en el material de partida, material de origen o extracto. La solubilidad diferencial incrementada puede ser la solubilidad diferencial en un solo solvente, o la solubilidad diferencial incrementada entre dos o más solventes en un sistema de solventes mixtos. En una forma de realización, la introducción de un grupo aminoalquilo en las posiciones 5 y/o 7 libres de los homólogos no alfa-tocoles se consigue sin reducir los dobles enlaces presentes en compuestos de tocotrienol y/o sin provocar la isomerización de los dobles enlaces presentes en compuestos de tocotrienol. En una forma de realización, la etapa de reducción de los homólogos funcionalizados no alfa-tocoles para producir alfa-tocotrienol se consigue sin reducir los dobles enlaces presentes en compuestos de tocotrienol y/o sin provocar la isomerización de los dobles enlaces presentes en compuestos de tocotrienol.

35 En otra forma de realización, la aminoalquilación se realiza con un equivalente de formaldehído, como el paraformaldehído, y una amina, tal como una amina secundaria, tal como una amina cíclica seleccionada de 1-metilpiperazina, piperidina o morfolina. En otra forma de realización más la aminoalquilación se realiza con un paraformaldehído y 1-metilpiperazina. En otra forma de realización más, la aminoalquilación se realiza con paraformaldehído y morfolina.

40 En otra forma de realización, la reducción se realiza con un reactivo hidruro como el hidruro de aluminio y litio, borohidruro de litio, borohidruro de zinc, hidruro de tetraalquilamonio, borohidruro de sodio o cianoborohidruro de sodio.

En otra forma de realización, la reducción se realiza con un borano, diborano, o un complejo de borano, como el complejo de borano t-butilamina.

45 En otra forma de realización, la reducción se realiza electroquímicamente o con un donador de electrones como sodio, litio, potasio, magnesio, zinc o níquel o amalgamas de los mismos en presencia de una fuente de protones adecuada, como un solvente prótico como un alcohol orgánico o amoniaco líquido, o como sales de amonio o ácidos carboxílicos.

50 En cualquiera de las formas de realización anteriores, los procesos pueden producir alfa-tocotrienol de alta pureza. En algunas formas de realización, la pureza está en el intervalo de 80 % a 99,9 %, o en el intervalo de 85 % a 99,9 %, o en el intervalo de 90 % a 99,9 %, o en el intervalo de 95 % a 99,9 %. En algunas formas de realización, la pureza está en el intervalo de aproximadamente 80 % a aproximadamente 99,9 %, o en el intervalo de aproximadamente 85 % a aproximadamente 99,9 %, o en el intervalo de aproximadamente 90 % a aproximadamente 99,9 %, o en el intervalo de aproximadamente 95 % a aproximadamente 99,9 %. En algunas formas de realización, la pureza es más de 80 %, o más de 85 %, o más de 90 %, o más de 91 %, o más de 92 %, o más de 93 %, o más de 94 %, o más de 95 %, o más de 96 %, o más de 97 %, o más de 98 %, o más de 99 %, o más de 99,5 %, o más de 99,9 %. En algunas formas de realización, la pureza es más de aproximadamente 80 %, o más de aproximadamente 85 %, o más de aproximadamente 90 %, o más de aproximadamente 91 %, o más de aproximadamente 92 %, o más de aproximadamente 93 %, o más de aproximadamente 94 %, o más de aproximadamente 95 %, o más de aproximadamente 96 %, o más de aproximadamente 97 %, o más de

aproximadamente 98 %, o más de aproximadamente 99 %, o más de aproximadamente 99,5%, o más de aproximadamente 99,9%. En otras formas de realización, las impurezas en el producto final son inferiores a 20 %, o inferiores a 15 %, o inferiores a 10 %, o inferiores a 5 %, o inferiores a 4 %, o inferiores a 3 %, o inferiores a 2 %, o inferiores a 1 %, o inferiores a 0,5 %, o inferiores a 0,1 %. En otras formas de realización, las impurezas en el producto final son inferiores a aproximadamente 20 %, o inferiores a aproximadamente 15 %, o inferiores a aproximadamente 10 %, o inferiores a aproximadamente 5 %, o inferiores a aproximadamente 4 %, o inferiores a aproximadamente 3 %, o inferiores a aproximadamente 2 %, o inferiores a aproximadamente 1 %, o inferiores a aproximadamente 0,5 %, o inferiores a aproximadamente 0,1%. En otras formas de realización, las impurezas que consisten en tocoles o derivados de tocoles en el producto final son inferiores a 5 %, inferiores a 4 %, inferiores a 3 %, inferiores a 2 %, inferiores a 1 %, inferiores a 0,5 %, o inferiores a 0,1 %. En otras formas de realización, las impurezas que consisten en tocoles o derivados de tocoles en el producto final son inferiores a aproximadamente 5 %, inferiores a aproximadamente 4 %, inferiores a aproximadamente 3 %, inferiores a aproximadamente 2 %, inferiores a aproximadamente 1 %, inferiores a aproximadamente 0,5 % o inferiores a aproximadamente 0,1 %. En una forma de realización, se describe un método para la producción a gran escala, el enriquecimiento y/o aislamiento de alfa-tocotrienol, tal como cantidades de material que contiene alfa-tocotrienol de al menos 50 gramos, al menos 100 gramos, al menos 250 gramos, al menos 500 gramos, al menos 1 kilogramo, al menos 2 kilogramos, al menos 5 kilogramos, o al menos 10 kilogramos, o al menos aproximadamente 50 gramos, al menos aproximadamente 100 gramos, al menos aproximadamente 250 gramos, al menos aproximadamente 500 gramos, al menos aproximadamente 1 kilogramo, al menos aproximadamente 2 kilogramos, al menos aproximadamente 5 kilogramos, o al menos aproximadamente 10 kilogramos. La cantidad de material que contiene alfa-tocotrienol quinona puede tener cualquier nivel de pureza como se establece en el presente documento.

En algunas de las formas de realización mencionadas anteriormente, el proceso implica una etapa opcional adicional, donde se oxida el alfa-tocotrienol de alta pureza para producir alfa-tocotrienol quinona de alta pureza. En una forma de realización, la conversión de alfa-tocotrienol a alfa-tocotrienol quinona se lleva a cabo bajo condiciones amortiguadas. En una forma de realización, el amortiguador y/o base empleados durante la conversión de alfa-tocotrienol a alfa-tocotrienol quinona es carbonato de sodio, carbonato ácido de sodio, carbonato de potasio, carbonato ácido de potasio, amortiguador de fosfato, o cualquier mezcla en cualquier proporción de dos o más de los amortiguadores mencionados anteriormente.

En cualquiera de las formas de realización anteriores, los procesos pueden producir alfa-tocotrienol quinona de alta pureza. En algunas formas de realización, la pureza está en el intervalo de 95 % a 99,9 %. En algunas formas de realización, la pureza está en el intervalo de aproximadamente 90 % a aproximadamente 99,9 %, o en el intervalo de aproximadamente 95 % a aproximadamente 99,9 %. En algunas formas de realización, la pureza es más de 90 %, o más de 91 %, o más de 92 %, o más de 93 %, o más de 94 %, o más de 95 %, o más de 96 %, o más de 97 %, o más de 98 %, o más de 99 %, o más de 99,5 %, o más de 99,9 %. En algunas formas de realización, la pureza es más de aproximadamente 90 %, o más de aproximadamente 91 %, o más de aproximadamente 92 %, o más de aproximadamente 93 %, o más de aproximadamente 94 %, o más de aproximadamente 95 %, o más de aproximadamente 96 %, o más de aproximadamente 97 %, o más de aproximadamente 98 %, o más de aproximadamente 99 %, o más de aproximadamente 99,5 %, o más de aproximadamente 99,9%. En otras formas de realización, las impurezas en el producto final son inferiores a 10 %, o inferiores a 5 %, o inferiores a 4 %, o inferiores a 3 %, o inferiores a 2 %, o inferiores a 1 %, o inferiores a 0,5 %, o inferiores a 0,1 %. En otras formas de realización, las impurezas en el producto final son inferiores a aproximadamente 10 %, o inferiores a aproximadamente 5 %, o inferiores a aproximadamente 4 %, o inferiores a aproximadamente 3 %, o inferiores a aproximadamente 2 %, o inferiores a aproximadamente 1 %, o inferiores a aproximadamente 0,5 %, o inferiores a aproximadamente 0,1 %. En otras formas de realización, las impurezas que consisten en tocoles o derivados de tocoles en el producto final son inferiores a 5 %, inferiores a 4 %, inferiores a 3 %, inferiores a 2 %, inferiores a 1 %, inferiores a 0,5 %, o inferiores a 0,1 %. En otras formas de realización, las impurezas que consisten en tocoles o derivados de tocoles en el producto final son inferiores a aproximadamente 5 %, inferiores a aproximadamente 4 %, inferiores a aproximadamente 3 %, inferiores a aproximadamente 2 %, inferiores a aproximadamente 1 %, inferiores a aproximadamente 0,5 % o inferiores a aproximadamente 0,1 %. En una forma de realización, se describe un método para la producción a gran escala, el enriquecimiento y/o aislamiento de alfa-tocotrienol quinona, tal como cantidades de material que contiene alfa-tocotrienol quinona de al menos 50 gramos, al menos 100 gramos, al menos 250 gramos, al menos 500 gramos, al menos 1 kilogramo, al menos 2 kilogramos, al menos 5 kilogramos, o al menos 10 kilogramos, o al menos aproximadamente 50 gramos, al menos aproximadamente 100 gramos, al menos aproximadamente 250 gramos, al menos aproximadamente 500 gramos, al menos aproximadamente 1 kilogramo, al menos aproximadamente 2 kilogramos, al menos aproximadamente 5 kilogramos, o al menos aproximadamente 10 kilogramos. La cantidad de material que contiene alfa-tocotrienol quinona puede tener cualquier nivel de pureza como se establece en el presente documento.

En otra forma de realización, se describe un método para la oxidación de alfa-tocotrienol a alfa-tocotrienol quinona con isomerización mínima de los dobles enlaces de la fracción trieno. En algunas formas de realización, la alfa-tocotrienol quinona, 2-((6E,10E)-3R-hidroxi-3,7,11,15-tetrametilhexadeca-6,10,14-trienil)-3,5,6-trimetilciclohexa-2,5-dieno-1,4-diona, producida por el método comprende al menos 90 %, al menos aproximadamente 95 %, al menos aproximadamente 96 %, al menos aproximadamente 97 %, al menos aproximadamente 98 %, al menos aproximadamente 99 %, al menos aproximadamente 99,5 %, o al menos aproximadamente 99,9 % del material 2-(3-

hidroxi-3,7,11,15-tetrametilhexadeca-6,10,14-trienil)-3,5,6-trimetilciclohexa-2,5-dieno-1,4-diona presente.

En cualquiera de las formas de realización anteriores, la oxidación del alfa-tocotrienol a alfa-tocotrienol quinona puede realizarse con nitrato de amonio y cerio (IV).

5 En otra forma de realización, se coloca una solución de alfa-tocotrienol quinona, en un solvente como isopropilacetato, n-heptano o una mezcla de isopropilacetato y n-heptano, en una columna de cromatografía llena con gel de sílice. El gel de sílice puede contener entre aproximadamente 0,1-5 % en peso de carbonato ácido de sodio, como aproximadamente 0,5-2 % en peso o aproximadamente 1 % en peso de carbonato ácido de sodio. La
10 alfa-tocotrienol quinona puede ser eluida del gel de sílice/NaHCO con solventes, como n-heptano, isopropilacetato o n-heptano:isopropilacetato en proporciones de aproximadamente 100:1, aproximadamente 100:5, aproximadamente 100:10 o aproximadamente 100:15. La solución recuperada de alfa-tocotrienol quinona puede ser concentrada para proporcionar alfa-tocotrienol quinona de alta pureza.

15 En otra forma de realización, las cantidades mencionadas anteriormente de alfa-tocotrienol o alfa-tocotrienol quinona pueden ser producidas usando un comportamiento simple del método, es decir, con una sola iteración de las etapas del método.

20 En algunas formas de realización, como se describe en la Figura 3, el proceso comprende las etapas que consisten en:

3a) hacer reaccionar una mezcla de extracto vegetal, que comprende al menos un no-alfa-tocotrienol con reactivos adecuados los cuales reaccionarán con el uno o más no alfa-tocoles para introducir un grupo funcional en las posiciones 5 y/o 7 libres del uno o más no alfa-tocoles;
25 3b.) separar el uno o más homólogos no alfa-tocoles que han sido funcionalizados, del alfa-tocotrienol, el alfa-tocoferol opcional y otros compuestos no tocoles que puedan estar presentes;
3c.) separar además de forma opcional el alfa-tocotrienol en la mezcla separada en la etapa (3b), del alfa-tocoferol opcional y otros compuestos no tocoles;
3d.) hacer reaccionar químicamente el uno o más homólogos funcionalizados no alfa-tocoles para proporcionar
30 alfa-tocotrienol;
3e.) combinar de forma opcional el alfa-tocotrienol de la etapa (3c) con el alfa-tocotrienol recientemente producido a partir de la etapa (3d) para proporcionar el alfa-tocotrienol de alta pureza; y
3f.) oxidar el alfa-tocotrienol de la etapa (3e) para proporcionar alfa-tocotrienol quinona de alta pureza.

35 En otra forma de realización, la etapa 3b) va seguida de una etapa 3b1) opcional consistente en filtrar una solución del uno o más homólogos no alfa-tocoles que han sido funcionalizados. La filtración puede llevar a cabo usando tierra de diatomeas como Celite® o cualquier otro método de filtración conocido por el experto en la técnica.

40 En otra forma de realización, la etapa 3d) va seguida de una etapa 3d1) opcional, y/o la etapa 3e) va seguida de una etapa 3e1) opcional, donde una solución del alfa-tocotrienol (en un solvente como tolueno) producido por la reducción se mezcla con gel de sílice. El gel de sílice se extrae por filtración, y el filtrado restante se concentra para proporcionar alfa-tocotrienol de alta pureza.

45 En otra forma de realización, se realizan ambas etapas 3b1) y 3d1), ambas etapas 3b1) y 3e1), o todas las tres etapas 3b1), 3d1) y 3e1).

En una forma de realización, la introducción de un grupo funcional en las posiciones 5 y/o 7 libres de los homólogos no alfa-tocoles comprende la introducción de un grupo que proporciona solubilidad diferencial incrementada de los homólogos no alfa-tocoles funcionalizados comparados con los compuestos no funcionalizados en el material de
50 partida, material de origen o extracto. La solubilidad diferencial incrementada puede ser solubilidad diferencial en un solvente sencillo, o solubilidad diferencial incrementada entre dos o más solventes en un sistema de solvente mixto. En una forma de realización, la introducción de un grupo funcional en las posiciones 5 y/o 7 libres de los homólogos no alfa-tocoles se consigue sin reducir los dobles enlaces presentes en compuestos de tocotrienol y/o sin provocar la isomerización de los dobles enlaces presentes en compuestos de tocotrienol. En una forma de realización, la etapa
55 de hacer reaccionar químicamente los homólogos funcionalizados no alfa-tocoles para producir alfa-tocotrienol se consigue sin reducir los dobles enlaces presentes en compuestos de tocotrienol y/o sin provocar la isomerización de los dobles enlaces presentes en compuestos de tocotrienol.

En una forma de realización, se introduce la funcionalización por aminoalquilación seguido de acidificación, de esta
60 forma convirtiendo el no alfa-tocotrienol en el producto aminoalquilado correspondiente y convirtiendo dichos productos en sales ácidas. En algunas formas de realización, la funcionalización se introduce por aminoalquilación con un equivalente de formaldehído, como un paraformaldehído, y una amina, como una amina secundaria, como una amina cíclica como 1-metilpiperazina, piperidina o morfolina. En algunas formas de realización, la funcionalización se introduce por aminoalquilación con paraformaldehído y 1-metilpiperazina. En algunas formas de
65 realización, la funcionalización se introduce por aminoalquilación con paraformaldehído y morfolina.

En cualquiera de las formas de realización anteriores, los procesos pueden producir alfa-tocotrienol de alta pureza. En algunas formas de realización, la pureza está en el intervalo de 80 % a 99,9 %, o en el intervalo de 85 % a 99,9 %, o en el intervalo de 90 % a 99,9 %, o en el intervalo de 95 % a 99,9 %. En algunas formas de realización, la pureza está en el intervalo de aproximadamente 80 % a aproximadamente 99,9 %, o en el intervalo de aproximadamente 85 % a aproximadamente 99,9 %, o en el intervalo de aproximadamente 90 % a aproximadamente 99,9 %, o en el intervalo de aproximadamente 95 % a aproximadamente 99,9 %. En algunas formas de realización, la pureza es más de 80 %, o más de 85 %, o más de 90 %, o más de 91 %, o más de 92 %, o más de 93 %, o más de 94 %, o más de 95 %, o más de 96 %, o más de 97 %, o más de 98 %, o más de 99 %, o más de 99,5 %, o más de 99,9 %. En algunas formas de realización, la pureza es más de aproximadamente 80 %, o más de aproximadamente 85 %, o más de aproximadamente 90 %, o más de aproximadamente 91 %, o más de aproximadamente 92 %, o más de aproximadamente 93 %, o más de aproximadamente 94 %, o más de aproximadamente 95 %, o más de aproximadamente 96 %, o más de aproximadamente 97 %, o más de aproximadamente 98 %, o más de aproximadamente 99 %, o más de aproximadamente 99,5 %, o más de aproximadamente 99,9 %. En otras formas de realización, las impurezas en el producto final son inferiores a 20 %, o inferiores a 15 %, o inferiores a 10 %, o inferiores a 5 %, o inferiores a 4 %, o inferiores a 3 %, o inferiores a 2 %, o inferiores a 1 %, o inferiores a 0,5 %, o inferiores a 0,1 %. En otras formas de realización, las impurezas en el producto final son inferiores a aproximadamente 20 %, o inferiores a aproximadamente 15 %, o inferiores a aproximadamente 10 %, o inferiores a aproximadamente 5 %, o inferiores a aproximadamente 4 %, o inferiores a aproximadamente 3 %, o inferiores a aproximadamente 2 %, o inferiores a aproximadamente 1 %, o inferiores a aproximadamente 0,5 %, o inferiores a aproximadamente 0,1 %. En otras formas de realización, las impurezas que consisten en tocoles o derivados de tocoles en el producto final son inferiores a 5 %, inferiores a 4 %, inferiores a 3 %, inferiores a 2 %, inferiores a 1 %, inferiores a 0,5 %, o inferiores a 0,1 %. En otras formas de realización, las impurezas que consisten en tocoles o derivados de tocoles en el producto final son inferiores a aproximadamente 5 %, inferiores a aproximadamente 4 %, inferiores a aproximadamente 3 %, inferiores a aproximadamente 2 %, inferiores a aproximadamente 1 %, inferiores a aproximadamente 0,5 %, o inferiores a aproximadamente 0,1 %. En una forma de realización, se describe un método para la producción a gran escala, el enriquecimiento y/o el aislamiento de alfa-tocotrienol, tal como cantidades de material que contiene alfa-tocotrienol de al menos 50 gramos, al menos 100 gramos, al menos 250 gramos, al menos 500 gramos, al menos 1 kilogramo, al menos 2 kilogramos, al menos 5 kilogramos, o al menos 10 kilogramos, o al menos aproximadamente 50 gramos, al menos aproximadamente 100 gramos, al menos aproximadamente 250 gramos, al menos aproximadamente 500 gramos, al menos aproximadamente 1 kilogramo, al menos aproximadamente 2 kilogramos, al menos aproximadamente 5 kilogramos o al menos aproximadamente 10 kilogramos. La cantidad de material que contiene alfa-tocotrienol puede tener cualquier nivel de pureza como se establece en el presente documento.

En cualquiera de las formas de realización anteriores, los procesos pueden producir alfa-tocotrienol quinona de alta pureza. En algunas formas de realización, la pureza está en el intervalo de 95 % a 99,9 %. En algunas formas de realización, la pureza está en el intervalo de aproximadamente 90 % a aproximadamente 99,9 %, o en el intervalo de aproximadamente 95 % a aproximadamente 99,9 %. En algunas formas de realización, la pureza es más de 90 %, o más de 91 %, o más de 92 %, o más de 93 %, o más de 94 %, o más de 95 %, o más de 96 %, o más de 97 %, o más de 98 %, o más de 99 %, o más de 99,5 %, o más de 99,9 %. En algunas formas de realización, la pureza es más de aproximadamente 90 %, o más de aproximadamente 91 %, o más de aproximadamente 92 %, o más de aproximadamente 93 %, o más de aproximadamente 94 %, o más de aproximadamente 95 %, o más de aproximadamente 96 %, o más de aproximadamente 97 %, o más de aproximadamente 98 %, o más de aproximadamente 99 %, o más de aproximadamente 99,5 %, o más de aproximadamente 99,9 %. En otras formas de realización, las impurezas en el producto final son inferiores a 10 %, o inferiores a 5 %, o inferiores a 4 %, o inferiores a 3 %, o inferiores a 2 %, o inferiores a 1 %, o inferiores a 0,5 %, o inferiores a 0,1 %. En otras formas de realización, las impurezas en el producto final son inferiores a aproximadamente 10 %, o inferiores a aproximadamente 5 %, o inferiores a aproximadamente 4 %, o inferiores a aproximadamente 3 %, o inferiores a aproximadamente 2 %, o inferiores a aproximadamente 1 %, o inferiores a aproximadamente 0,5 %, o inferiores a aproximadamente 0,1 %. En otras formas de realización, las impurezas que consisten en tocoles o derivados de tocoles en el producto final son inferiores a 5 %, inferiores a 4 %, inferiores a 3 %, inferiores a 2 %, inferiores a 1 %, inferiores a 0,5 %, o inferiores a 0,1 %. En otras formas de realización, las impurezas que consisten en tocoles o derivados de tocoles en el producto final son inferiores a aproximadamente 5 %, inferiores a aproximadamente 4 %, inferiores a aproximadamente 3 %, inferiores a aproximadamente 2 %, inferiores a aproximadamente 1 %, inferiores a aproximadamente 0,5 %, o inferiores a aproximadamente 0,1 %. En una forma de realización, se describe un método para la producción a gran escala, el enriquecimiento y/o aislamiento de alfa-tocotrienol quinona, tal como cantidades de material que contienen alfa-tocotrienol quinona de al menos 50 gramos, al menos 100 gramos, al menos 250 gramos, al menos 500 gramos, al menos 1 kilogramo, al menos 2 kilogramos, al menos 5 kilogramos, o al menos 10 kilogramos, o al menos aproximadamente 50 gramos, al menos aproximadamente 100 gramos, al menos aproximadamente 250 gramos, al menos aproximadamente 500 gramos, al menos aproximadamente 1 kilogramo, al menos aproximadamente 2 kilogramos, al menos aproximadamente 5 kilogramos, o al menos aproximadamente 10 kilogramos. La cantidad del material que contiene alfa-tocotrienol quinona puede tener cualquier nivel de pureza como se establece en el presente documento.

En una forma de realización, la conversión de alfa-tocotrienol a alfa-tocotrienol quinona de la etapa 3f) se lleva a cabo bajo condiciones amortiguadas. En una forma de realización, el amortiguador y/o base empleados durante la

conversión de alfa-tocotrienol a alfa-tocotrienol quinona de la etapa 3f) es carbonato de sodio, carbonato ácido de sodio, carbonato de potasio, carbonato ácido de potasio, amortiguador de fosfato, o cualquier mezcla en cualquier proporción de dos o más de los amortiguadores mencionados anteriormente.

En otra forma de realización, se describe un método para la oxidación de alfa-tocotrienol a alfa-tocotrienol quinona con isomerización mínima de los dobles enlaces de la fracción trieno. En algunas formas de realización, la alfa-tocotrienol quinona, 2-((6E,10E)-3R-hidroxi-3,7,11,15-tetrametilhexadeca-6,10,14-trienil)-3,5,6-trimetilciclohexa-2,5-dieno-1,4-diona, producida por el método comprende al menos 90 %, al menos aproximadamente 95 %, al menos aproximadamente 96 %, al menos aproximadamente 97 %, al menos aproximadamente 98 %, al menos aproximadamente 99 %, al menos aproximadamente 99,5 %, o al menos aproximadamente 99,9% del material 2-(3-hidroxi-3,7,11,15-tetrametilhexadeca-6,10,14-trienil)-3,5,6-trimetilciclohexa-2,5-dieno-1,4-diona presente.

En cualquiera de las formas de realización anteriores, la oxidación de alfa-tocotrienol a alfa-tocotrienol quinona puede ser realizada con nitrato de amonio y cerio (IV).

En otra forma de realización, se coloca una solución de alfa-tocotrienol quinona, en un solvente como isopropilacetato, n-heptano o una mezcla de isopropilacetato y n-heptano, sobre una columna de cromatografía llena con gel de sílice. El gel de sílice puede contener entre aproximadamente 0,1-5 % en peso de carbonato ácido de sodio, como aproximadamente 0,5-2 % en peso o aproximadamente 1 % en peso de carbonato ácido de sodio. La alfa-tocotrienol quinona puede ser eluida del gel de sílice/ NaHCO_3 con solventes, como n-heptano, isopropilacetato, o n-heptano:isopropilacetato en proporciones de aproximadamente 100:1, aproximadamente 100:5, aproximadamente 100:10, o aproximadamente 100:15. La solución recuperada de alfa-tocotrienol quinona puede ser concentrada para proporcionar alfa-tocotrienol quinona de alta pureza.

En otra forma de realización, las cantidades mencionadas anteriormente de alfa-tocotrienol o alfa-tocotrienol quinona pueden ser producidas usando una realización simple del método, es decir, con una sola iteración de las etapas del método.

En algunas formas de realización, como se describe en la Figura 4, el proceso comprende las etapas de:

4a). hacer reaccionar una mezcla de extracto de aceite de palma, la cual comprende al menos un no alfa-tocotrienol, con agentes aminoalquilantes que reaccionarán con el uno o más no alfa-tocoles para introducir un grupo funcional en las posiciones 5 y/o 7 libres del uno o más no alfa-tocotrienoles y convertir los productos en las sales ácidas;

4b) separar la una o más sales ácidas no alfa-tocotrienoles de los productos (de la etapa 4a) del alfa-tocotrienol, alfa-tocopherol opcional y otros compuestos no tocoles que puedan estar presentes;

4c) reducir el uno o más homólogos funcionalizados no alfa-tocotrienoles (de la etapa 4b) con un agente reductor para proporcionar el alfa-tocotrienol de alta pureza, y

4d) oxidar el alfa-tocotrienol de la etapa (4c) para proporcionar alfa-tocotrienol quinona de alta pureza.

En otra forma de realización, la etapa 4b) va seguida de una etapa 4b1) opcional que consiste en la filtración de una solución del uno o más homólogos no alfa-tocoles que han sido funcionalizados. La filtración puede realizarse usando tierra de diatomeas como Celite® o cualquier otro método de filtración conocido por el experto en la técnica.

En otra forma de realización, la etapa 4c) va seguida de una etapa 4c1) opcional, donde se mezcla una solución del alfa-tocotrienol (en un solvente como tolueno) producida por la reducción con gel de sílice. El gel de sílice se extrae por filtración, y el filtrado restante se concentra para proporcionar alfa-tocotrienol de alta pureza.

En otra forma de realización, se realizan ambas etapas 4b1) y 4c1).

En una forma de realización, la conversión de alfa-tocotrienol a alfa-tocotrienol quinona de la etapa 4d) se realiza bajo condiciones amortiguadas. En una forma de realización, el amortiguador y/o base empleados durante la conversión de alfa-tocotrienol a alfa-tocotrienol quinona de la etapa 4d) es carbonato de sodio, carbonato ácido de sodio, carbonato de potasio, carbonato ácido de potasio, amortiguador de fosfato, o cualquier mezcla en cualquier proporción de dos o más de los amortiguadores mencionados anteriormente.

En una forma de realización, la introducción de un grupo aminoalquilo en las posiciones 5 y/o 7 libres de los homólogos no alfa-tocoles proporciona una solubilidad diferencial incrementada de los homólogos no alfa-tocoles funcionalizados comparados con compuestos no funcionalizados en el material de partida, material de origen, o extracto. La solubilidad diferencial incrementada puede ser solubilidad diferencial en un solo solvente, o solubilidad diferencial incrementada entre dos o más solventes en un sistema de solventes mixtos. En una forma de realización, la introducción de un grupo aminoalquilo en las posiciones 5 y/o 7 libres de los homólogos no alfa-tocoles se consigue sin reducir los dobles enlaces presentes en compuestos de tocotrienol y/o sin provocar la isomerización de los dobles enlaces presentes en compuestos de tocotrienol. En una forma de realización, la etapa de reducción de los homólogos funcionalizados no alfa-tocoles para producir alfa-tocotrienol se consigue sin reducir los dobles enlaces presentes en compuestos de tocotrienol y/o sin provocar la isomerización de los dobles enlaces presentes

en compuestos de tocotrienol.

En otra forma de realización, la aminoalquilación se realiza con un equivalente de formaldehído, como paraformaldehído, y una amina, como una amina secundaria, tal como una amina cíclica seleccionada de 1-metilpiperazina, piperidina o morfolina. En otra forma de realización más la aminoalquilación se realiza con un paraformaldehído y 1-metilpiperazina. En otra forma de realización más, la aminoalquilación se realiza con paraformaldehído y morfolina.

En otra forma de realización, se coloca una solución de alfa-tocotrienol quinona, en un solvente como isopropilacetato, n-heptano o una mezcla de isopropilacetato y n-heptano, sobre una columna de cromatografía llena con gel de sílice. El gel de sílice puede contener entre aproximadamente 0,1-5 % en peso de carbonato ácido de sodio, como aproximadamente 0,5-2 % en peso o aproximadamente 1 % en peso de carbonato ácido de sodio. La alfa-tocotrienol quinona puede ser eluida del gel de sílice/ NaHCO_3 con solventes, como n-heptano, isopropilacetato, o n-heptano:isopropilacetato en proporciones de aproximadamente 100:1, aproximadamente 100:5, aproximadamente 100:10, o aproximadamente 100:15. La solución recuperada de alfa-tocotrienol quinona puede ser concentrada para proporcionar alfa-tocotrienol quinona de alta pureza.

En cualquiera de las formas de realización anteriores, los procesos pueden producir alfa-tocotrienol de alta pureza. En algunas formas de realización, la pureza está en el intervalo de 80 % a 99,9 %, o en el intervalo de 85 % a 99,9 %, o en el intervalo de 90 % a 99,9 %, o en el intervalo de 95 % a 99,9 %. En algunas formas de realización, la pureza está en el intervalo de aproximadamente 80 % a aproximadamente 99,9 %, o en el intervalo de aproximadamente 85 % a aproximadamente 99,9 %, o en el intervalo de aproximadamente 90 % a aproximadamente 99,9 %, o en el intervalo de aproximadamente 95 % a aproximadamente 99,9 %. En algunas formas de realización, la pureza es más de 80 %, o más de 85 %, o más de 90 %, o más de 91 %, o más de 92 %, o más de 93 %, o más de 94 %, o más de 95 %, o más de 96 %, o más de 97 %, o más de 98 %, o más de 99 %, o más de 99,5 %, o más de 99,9 %. En algunas formas de realización, la pureza es más de aproximadamente 80 %, o más de aproximadamente 85 %, o más de aproximadamente 90 %, o más de aproximadamente 91 %, o más de aproximadamente 92 %, o más de aproximadamente 93 %, o más de aproximadamente 94 %, o más de aproximadamente 95 %, o más de aproximadamente 96 %, o más de aproximadamente 97 %, o más de aproximadamente 98 %, o más de aproximadamente 99 %, o más de aproximadamente 99,5 %, o más de aproximadamente 99,9 %. En otras formas de realización, las impurezas en el producto final son inferiores a 20 %, o inferiores a 15 %, o inferiores a 10 %, o inferiores a 5 %, o inferiores a 4 %, o inferiores a 3 %, o inferiores a 2 %, o inferiores a 1 %, o inferiores a 0,5 %, o inferiores a 0,1 %. En otras formas de realización, las impurezas en el producto final son inferiores a aproximadamente 20 %, o inferiores a aproximadamente 15 %, o inferiores a aproximadamente 10 %, o inferiores a aproximadamente 5 %, o inferiores a aproximadamente 4 %, o inferiores a aproximadamente 3 %, o inferiores a aproximadamente 2 %, o inferiores a aproximadamente 1 %, o inferiores a aproximadamente 0,5 %, o inferiores a aproximadamente 0,1 %. En otras formas de realización, las impurezas que consisten en tocoles o derivados de tocoles en el producto final son inferiores a 5 %, inferiores a 4 %, inferiores a 3 %, inferiores a 2 %, inferiores a 1 %, inferiores a 0,5 %, o inferiores a 0,1 %. En otras formas de realización, las impurezas que consisten en tocoles o derivados de tocoles en el producto final son inferiores a aproximadamente 5 %, inferiores a aproximadamente 4 %, inferiores a aproximadamente 3 %, inferiores a aproximadamente 2 %, inferiores a aproximadamente 1 %, inferiores a aproximadamente 0,5 %, o inferiores a aproximadamente 0,1 %. En una forma de realización, se describe un método para la producción a gran escala, el enriquecimiento y/o el aislamiento de alfa-tocotrienol, tal como cantidades de material que contiene alfa-tocotrienol de al menos 50 gramos, al menos 100 gramos, al menos 250 gramos, al menos 500 gramos, al menos 1 kilogramo, al menos 2 kilogramos, al menos 5 kilogramos, o al menos 10 kilogramos, o al menos aproximadamente 50 gramos, al menos aproximadamente 100 gramos, al menos aproximadamente 250 gramos, al menos aproximadamente 500 gramos, al menos aproximadamente 1 kilogramo, al menos aproximadamente 2 kilogramos, al menos aproximadamente 5 kilogramos, o al menos aproximadamente 10 kilogramos. La cantidad del material que contiene alfa-tocotrienol puede tener cualquier nivel de pureza como se establece en el presente documento.

En cualquiera de los procesos de para la producción de alfa-tocotrienol quinona descrita anteriormente, la alfa-tocotrienol quinona es de alta pureza. En algunas formas de realización, la pureza está en el intervalo de 95 % a 99 %. En algunos procesos, la pureza es más de 90 %, o más de 91 %, o más de 92 %, o más de 93 %, o más de 94 %, o más de 95 %, o más de 96 %, o más de 97 %, o más de 98 %, o más de 99 %, o más de 99,5 %, o más de 99,9 %. En otras formas de realización, las impurezas en el producto final son inferiores a 10 %, o inferiores a 5 %, o inferiores a 4 %, o inferiores a 3 %, o inferiores a 2 %, o inferiores a 1 %, o inferiores a 0,5 %, o inferiores a 0,1 %. En otras formas de realización, las impurezas que consisten en tocoles o derivados de tocoles en el producto final son inferiores a 5 %, o inferiores a 4 %, o inferiores a 3 %, o inferiores a 2 %, o inferiores a 1 %, o inferiores a 0,5 %, o inferiores a 0,1 %. En algunos procesos, la pureza está en el intervalo de aproximadamente 90 % a aproximadamente 99 %, o en el intervalo de aproximadamente 95 % a aproximadamente 99 %. En algunos procesos, la pureza es más de aproximadamente 90 %, o más de aproximadamente 91 %, o más de aproximadamente 92 %, o más de aproximadamente 93 %, o más de aproximadamente 94 %, o más de aproximadamente 95 %, o más de aproximadamente 96 %, o más de aproximadamente 97 %, o más de aproximadamente 98 %, o más de aproximadamente 99 %, o más de aproximadamente 99,5 %, o más de aproximadamente 99,9 %. En otras formas de realización, las impurezas en el producto final son inferiores a

aproximadamente 10 %, o inferiores a aproximadamente 5 %, o inferiores a aproximadamente 4 %, o inferiores a aproximadamente 3 %, o inferiores a aproximadamente 2 %, o inferiores a aproximadamente 1 %, o inferiores a aproximadamente 0,5 %, o inferiores a aproximadamente 0,1 %. En algunas formas de realización, las impurezas que consisten en tocoles o derivados de tocoles en el producto final son inferiores a aproximadamente 5 %, inferiores a aproximadamente 4 %, inferiores a aproximadamente 3 %, inferiores a aproximadamente 2 %, inferiores a aproximadamente 1 %, inferiores a aproximadamente 0,5 %, o inferiores a aproximadamente 0,1 %.

En otra forma de realización, se describe un método para la oxidación de alfa-tocotrienol a alfa-tocotrienol quinona con isomerización mínima de los dobles enlaces de la fracción trieno. En algunas formas de realización, la alfa-tocotrienol quinona, 2-((6E,10E)-3R-hidroxi-3,7,11,15-tetrametilhexadeca-6,10,14-trienil)-3,5,6-trimetilciclohexa-2,5-dieno-1,4-diona, producida por el método comprende al menos 90 %, al menos aproximadamente 95 %, al menos aproximadamente 96 %, al menos aproximadamente 97 %, al menos aproximadamente 98 %, al menos aproximadamente 99 %, al menos aproximadamente 99,5 %, o al menos aproximadamente 99,9 % del material 2-(3-hidroxi-3,7,11,15-tetrametilhexadeca-6,10,14-trienil)-3,5-trimetilciclohexa-2,5-dieno-1,4-diona presente.

En cualquiera de las formas de realización mencionadas anteriormente, los no alfa-tocoles pueden hacerse reaccionar con un equivalente de formaldehído y al menos un compuesto amina de la fórmula $H-N(R_{11})(R_{12})$, donde R_{11} y R_{12} son seleccionados independientemente del grupo que consiste en H y alquilo de C_1-C_8 , o donde R_{11} y R_{12} son combinados entre sí con el nitrógeno al cual se enlazan para formar un anillo heterocíclico de cinco a ocho miembros, anillo heterocíclico que tiene cero, uno o dos heteroátomos adicionales además del nitrógeno al cual se enlazan R_{11} y R_{12} .

En cualquiera de las formas de realización anteriores, la oxidación del alfa-tocotrienol a alfa-tocotrienol quinona puede realizarse con nitrato de amonio y cerio (IV).

En otra forma de realización, las cantidades de alfa-tocotrienol a alfa-tocotrienol quinona descritas en el presente documento, en cualquier nivel de pureza descrito en el presente documento, pueden producirse usando una realización simple de un método descrito en el presente documento, es decir, con una sola iteración de las etapas del método.

Breve descripción de las figuras

La Figura 1 es un diagrama de flujo que representa ciertos procesos de la invención.

La Figura 2 es un diagrama de flujo que representa procesos adicionales de la invención.

La Figura 3 es un diagrama de flujo que representa procesos adicionales de la invención.

La Figura 4 es un diagrama de flujo que representa procesos adicionales de la invención.

Métodos para llevar a cabo la invención

Se describe un método para la producción, el enriquecimiento y/o aislamiento de alfa-tocotrienol puro a partir de extractos naturales que comprenden tocotrienoles mixtos.

El término "tocolos" se refiere a tocoferoles y tocotrienoles como se describe en el presente documento.

El término "no tocoles" se refiere a fitonutrientes o materiales orgánicos que pueden estar presentes en el extracto, pero no son tocoferoles o tocotrienoles.

El término "aminoalquilación" también conocido como reacción de Mannich, es una reacción que lleva a cabo la adición de amino-alquilo. La reacción puede ser realizada desde aproximadamente temperatura ambiente hasta aproximadamente 140 °C durante una longitud suficiente de tiempo para efectuar la aminoalquilación. Los reactivos necesarios son una fuente de formaldehído (un "equivalente de formaldehído") y una amina. Se puede utilizar cualquier amina primaria o secundaria, entre las que se incluyen aminas como aminas cíclicas y aromáticas, alquilaminas, y poliaminas, así como también amoniaco. Ejemplos particulares de aminas adecuadas son dibutil amina, di-isopropilamina, dimetilamina, dietilamina, dipropilamina, 1-metilpiperazina, N,N,N'-trimetiletetilendiamina, piperidina, pirrolidina, y morfolina. Las fuentes de formaldehído (es decir, equivalentes de formaldehído) incluyen, pero sin carácter limitativo, paraformaldehído, formalina, gas de formaldehído, trioxano y hexametilentetramina. La concentración molar relativa del equivalente de formaldehído y la amina se mantiene en cantidades equimolares, pero las concentraciones relativas pueden variarse siempre y cuando exista al menos un mol de amina y al menos un mol de formaldehído por cada mol de posición aromática libre en los tocotrienoles, y, si está presente, cualquier otro compuesto que reaccionará con los reactivos de amina y formaldehído. Cualquiera de la amina o componente de formaldehído pueden estar presentes en una cantidad de aproximadamente 1 a aproximadamente 20 moles por mol de posición aromática libre en tocotrienol, y, si está presente, cualquier otro compuesto que reaccionará con los reactivos de amina y formaldehído, particularmente en una cantidad molar de al menos aproximadamente cuatro veces más que las posiciones aromáticas libres en el tocotrienol presente, y, si está presente, cualesquiera otros compuestos que reaccionarán con los reactivos de formaldehído y amina. Este proceso puede también conseguirse en forma de etapas, por ejemplo por formilación seguido de aminación reductiva, o por preformación del reactivo de

"Mannich" el intermediario equivalente funcional o alquiliminio.

El material de partida es un extracto de tocotrienol mixto que puede también comprender opcionalmente alfa-tocoferol en cantidades que pueden variar dependiendo del origen del extracto. Se separan el alfa-tocotrienol producido en forma natural y el alfa-tocoferol opcional de los homólogos beta, gamma y delta-tocotrienol de alfa-tocotrienol, mediante la reacción de la mezcla de tocotrienoles y alfa-tocoferol opcional con un reactivo o reactivos apropiados para introducir un grupo funcional en las posiciones 5 y/o 7 libres de los no alfa-tocotrienoles. Por ejemplo, el material de partida puede estar amino-alkilado para introducir grupos amino-alkilados en los beta, gamma, y delta-tocotrienoles. Ya que los alfa-tocotrienoles no tienen una posición de anillo libre, cualquier alfa-tocotrienol presente en la mezcla no será amino-alkilado. Los grupos amino-alkilados permitirán la separación de los beta, gamma y delta-tocotrienoles amino-alkilados del alfa-tocotrienol, alfa-tocoferol y otros fitonutrientes no tocoles que pueden estar presentes. La separación se conseguirá mediante la división entre diferentes solventes orgánicos. Se puede utilizar cualquier solvente orgánico no polares como los hexanos, heptanos, pentanos, éter de petróleo, o mezclas de los mismos para formar el alfa-tocoferol, alfa-tocotrienol y otros fitonutrientes o impurezas de hidrocarburo. Los productos amino-alkilados, que han sido convertidos de forma opcional a una sal ácida, pueden ser fraccionados en una capa orgánica ácida como acetonitrilo que comprende ácido fórmico. En otra forma de realización, la división puede realizarse entre una capa orgánica y una capa acuosa. Alternativamente, los productos de la aminoalkilación pueden extraerse por permetilar primero a la sal de tetraalkilamonio, seguido de desaminación reductiva bajo condiciones básicas (véase por ejemplo Maeda, Y. *et al.*, *JOC* (1994) 59, 7897-7901; y Tayama, E. *et al.*, *Chem Letters* (2006) 35, 478-479).

Por el término "agente reductor" se contemplan los hidruros como el hidruro de aluminio y litio, borohidruro de sodio, y cianoborohidruro de sodio, complejos de borano y donantes de electrones como sodio, litio, magnesio, potasio, zinc, níquel, o amalgamas de los mismos en presencia de una fuente de protones adecuada como las sales de amonio o ácidos carboxílicos.

La frase "impurezas que consisten en tocoles o derivados de tocoles en el producto final" se refiere a beta-tocotrienol, gamma-tocotrienol, delta-tocotrienol, alfa-tocoferol, beta-tocoferol, gamma-tocoferol, o delta-tocoferol. La referencia a las "impurezas" en el producto final, sin especificación adicional, puede referirse a beta-tocotrienol, gamma-tocotrienol, delta tocotrienol, alfa-tocoferol, beta-tocoferol, gamma-tocoferol, delta-tocoferol, y/u otras impurezas no tocoles. En una forma de realización, los solventes que se pueden extraer fácilmente por evaporación no son considerados como impurezas cuando se determina el porcentaje de las impurezas presentes.

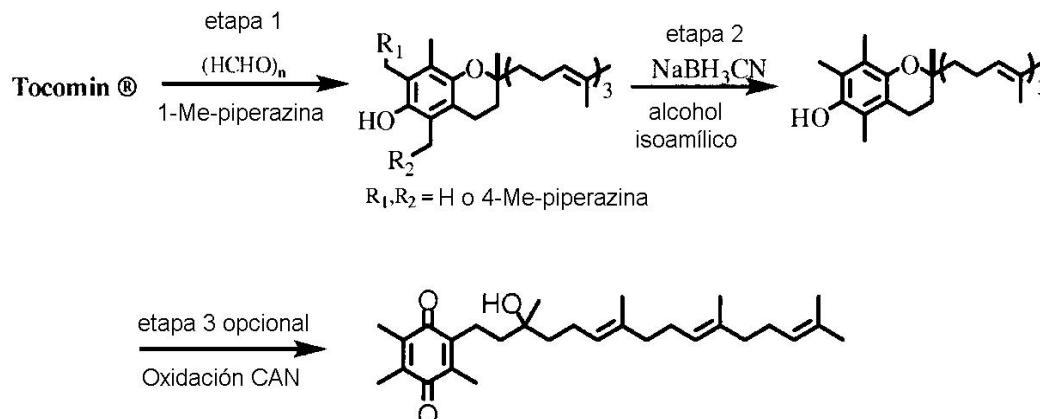
La forma quinona (ciclohexadiendiona) y la forma dehidroquinona (bencenodiol) de los compuestos descritos en el presente documento se convierten mutuamente de forma sencilla con reactivos apropiados. La quinona puede ser tratada en una mezcla bifásica de un solvente etéreo con una solución acuosa básica de $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$ (Vogel, A.I. *et al.* *Vogel's Textbook of Practical Organic Chemistry*, 5th Edition, Prentice Hall: Nueva York, 1996; Section 9.6.14 Quinones, "Reduction to the Hydroquinone"). El desarrollo estándar en ausencia de oxígeno produce la hidroquinona deseada. La forma de hidroquinona puede ser oxidada a la forma quinona con agentes de oxidación como el nitrato cérico de amonio (CAN por sus siglas en inglés) o cloruro férrico. Las formas de quinona e hidroquinona se convierten también mutuamente de forma sencilla y electroquímicamente, como es bien conocido en la técnica. Véase, por ej., la sección 33.4 de Streitwieser & Heathcock, *Introduction to Organic Chemistry*, Nueva York: Macmillan, 1976.

Debido a que la reacción del alfa-tocoferol con nitrato de amonio y cerio (IV) genera ácido nítrico, la oxidación puede ser llevada a cabo bajo condiciones amortiguadas. Esto puede conseguirse incluyendo carbonato de sodio, carbonato ácido de sodio, otros carbonatos como carbonato de potasio o carbonato ácido de potasio, amortiguadores de fosfato, otros amortiguadores, o mezclas de cualesquiera dos o más de los amortiguadores mencionados anteriormente en cualquier proporción, durante la oxidación. La extracción del ácido durante la oxidación reduce la isomerización de los dobles enlaces en la porción trieno del tocotrienol y tocotrienol quinona. Las condiciones amortiguadas pueden también mantenerse durante el desarrollo de la alfa-tocotrienol quinona, por ejemplo, mezclando un porcentaje de un amortiguador sólido como el carbonato ácido de sodio con gel de sílice antes de colocar el alfa-tocotrienol en el gel de sílice para elución.

Cuando se usa el gel de sílice en el desarrollo, el grado de gel de sílice usado puede ser aquel usado para cromatografía rápida preparativa estándar. Por ejemplo, se puede utilizar gel de sílice de aproximadamente 60 Å de tamaño de poro con una distribución de partículas de aproximadamente 40 a 63 micras. Este puede ser usado como viene del proveedor, sin activación adicional, o puede ser activado mediante calentamiento en aire o una atmósfera que contiene oxígeno.

El siguiente ejemplo ilustra además una forma de realización preferida de la misma. Este ejemplo se incluye simplemente con fines de ilustración y no pretende limitar el alcance de la invención.

Ejemplo

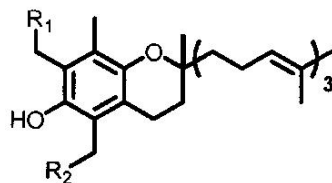


Procedimientos Generales

Todos los solventes y reactivos se utilizaron como se obtienen de sus respectivos proveedores excepto como se indica. ^1H y ^{13}C NMR se obtuvieron en un imán Varian Ultrashielded en 400 MHz y 100 MHz respectivamente en solventes deuterados como se indica. Todos los espectros son referenciados en ppm en cualquier pico de solvente residual, como se define en Gottlieb, H. E. *et al.*, *J. Org. Chem.* 1997, 62, 7512-7515, o TMS en 0,00 ppm.

PARTE EXPERIMENTAL

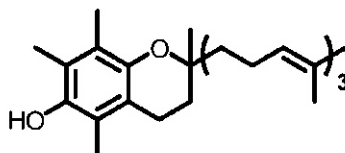
Etapa 1- Aminometilación



$R_1, R_2 = \text{H o 4-Me-piperazina}$

Para TocominTM-50 (1,0 en peso) se agregó paraformaldehído (0,08 en peso, 95 %) y 1-metilpiperazina (0,3 vol.). Se agitó la suspensión en temperatura ambiente durante 30 minutos, y a continuación a 75 °C durante 2 a 3 horas. Se calentó la suspensión a 125 °C y se monitorizó para la conversión de los componentes de material de partida en componentes de producto. Se enfrió la mezcla hasta una temperatura de 30 a 40 °C, se diluyó con acetonitrilo (3,5 ml/g) y heptano (3,5 ml/g), y a continuación se enfrió a 5 °C, y se trató en gotas con ácido fórmico (1,0 vol.). Se separó la capa de acetonitrilo inferior y se extrajo con heptano (2 x 3,5 ml/g). Se diluyó la capa de acetonitrilo con *tert*-butil metil éter (3 ml/g) y se enfrió a 0 °C. Se agregó 45 % p/p de solución de fosfato de potasio tribásico acuoso (7 ml/g) en gotas (exotérmica) para así mantener la temperatura por debajo de 20 °C. Se separó la capa orgánica a temperatura ambiente, se lavó con solución de cloruro de sodio acuoso saturada (23,1 % p/p; 3 ml/g), y se extrajeron los solventes por destilación a una temperatura de hasta 50 °C al vacío. Se agregó tolueno (5 ml/g) a la solución concentrada. Se extrajo el solvente (5 ml/g) por destilación a una temperatura de hasta 50 °C al vacío. Se agregó tolueno adicional (5 ml/g) a la solución. Se extrajo el solvente (5 ml/g) por destilación a una temperatura de hasta 50 °C al vacío. Se diluyó el residuo con tolueno (1,5 ml/g) y se filtró a través de una almohadilla de CeliteTM llena a partir de una suspensión en tolueno. Se lavó la pasta de CeliteTM con tolueno (1 ml/g). Se combinaron todos los filtrados. Se determinó el rendimiento de la masa de reacción por análisis de pérdida por desecación de una alícuota de la mezcla de reacción. Se extrajeron los solventes por destilación a una temperatura de hasta 50 °C al vacío. Se utilizó la solución concentrada de los tocoles aminometilados producto, como tal, en la etapa 2.

Etapa 2- Reducción



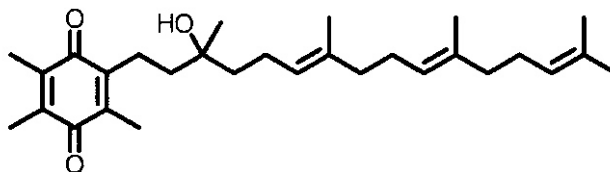
Nota: a menos que se indique de otra forma, todos los equivalentes de peso (p) y volumen (ml/g) relativos en la etapa 2 se presentan con respecto a la figura de pérdida por desecación determinada en el final de la etapa 1.

Se agregó tolueno (8 vol.) al residuo preparado en la etapa 1. A continuación se preparó un intercambio de solvente a una solución en 3-metilbutanol (3,0 vol.) por destilación a una temperatura de hasta 50 °C al vacío, con adiciones de 3-metilbutanol.

Se agregó 3-metilbutanol (2 vol.) a cianoborohidruro de sodio (0,43 en peso) en temperatura ambiente. Se agitó la suspensión en temperatura ambiente durante 30 minutos, y a continuación se calentó a 125 °C. A esta mezcla precalentada se agregó sobre 1,5 horas la solución previamente preparada de los tocoles aminometilados en 3-metilbutanol (3,0 vol.) seguido de un enjuague adicional de 3-metilbutanol (0,5 vol.). Se calentó la mezcla a 125 °C y se vigiló la conversión de los componentes del material de partida a componentes producto.

Se enfrió la mezcla a 50 °C, se diluyó con heptano (5 vol.), a continuación se enfrió a 0 °C, y se trató con 45 % p/p de solución de fosfato de potasio tribásico acuoso (5,0 vol.) (exotérmica, desarrollo de gas) para así mantener una temperatura por debajo de 25 °C. Se agitó la mezcla de dos fases a temperatura ambiente durante 2 horas, se separó la capa orgánica, se lavó con 45 % p/p de solución de fosfato de potasio tribásico acuoso (3 vol.), y se concentró por destilación a una temperatura de hasta 50 °C al vacío. Se agregó tolueno (7 vol.) al residuo. Se agregó la solución resultante a una mezcla de gel de sílice (2 p) y tolueno (5,5 vol.) con un enjuague adicional de tolueno (2 vol.). Se agitó la suspensión de gel de sílice a temperatura ambiente durante 1 hora. Se extrajo el gel de sílice por filtración y se lavó con tolueno (2 x 5 vol.). Los filtrados combinados se concentraron por destilación a una temperatura de hasta 50 °C al vacío. Se enfrió la solución del residuo a 30 °C y se transfirió a un rotavapor con tolueno (2 x 1,4 vol.) y se evaporó además hasta la sequedad por destilación a una temperatura de hasta 60 °C al vacío para proporcionar alfa-tocotrienol. ¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) = 5,17-5,05 (m, 3H), 4,16 (s, 1H), 2,61 (t, J=6,8 Hz, 2H), 2,16-2,01 (m, 6H), 2,16 (s, 3H), 2,12 (s, 3H), 2,11 (s, 3H), 2,01-1,93 (m, 4H), 1,87-1,73 (m, 2H), 1,68-1,49 (m, 2H), 1,68 (s, 3H), 1,60 (s, 6H), 1,58 (s, 3H), 1,25 (s, 3H).

Etapas 3- Oxidación de Cromano a Quinona



Nota: a menos que se indique de otra forma, todos los equivalentes en peso (p) y volumen (ml/g) relativos en la etapa 3 se presentan con respecto a la masa del material de partida de esta etapa, el producto de la etapa 2-alfa-tocotrienol.

Se disolvió el residuo de la etapa 2 en acetato de isopropilo (10 vol.), se agregó agua (0,5 vol.), y se enfrió la mezcla a 0 °C. Se preparó una solución de nitrato de amonio y cerio (IV) (2,74 en peso) en agua (3 vol.) a temperatura ambiente y se amortiguó por adición de solución de carbonato de sodio acuoso saturado (17,4% p/p; 0,75 vol.). Se agregó la solución de nitrato de amonio y cerio (IV) amortiguada en 30 minutos a la mezcla preparada de alfa-tocotrienol de la etapa 2 en isopropilacetato y agua mientras se mantuvo la temperatura a 0 °C. Se agitó la mezcla a 0 °C y se vigiló la conversión de los componentes del material de partida a componentes de producto. Se separó la capa orgánica y se trató durante 2 horas con una lechada de carbonato ácido de sodio sólido (2 p) y sulfato de sodio sólido (2 p) en isopropilacetato (5 vol.). Se filtró la suspensión, se lavaron los sólidos con isopropilacetato (1,5 vol.), y se trataron los filtrados combinados con carbonato ácido de sodio (2 x 0,05 en peso). Se concentró la suspensión a un grado máximo mientras se mantuvo una mezcla agitable por destilación a una temperatura de hasta 45 °C al vacío. Se enfrió el residuo a 30 °C y se diluyó con n-heptano (10 vol.). Se preparó una columna de cromatografía de gel de sílice (5 en peso) y carbonato de hidrógeno de sodio (0,05 en peso) a partir de una suspensión en n-heptano. La mezcla se eluyó en la columna de cromatografía y se eluyó además con mezclas de n-heptano/isopropilacetato en proporciones de volumen relativos de 100:5 y a continuación 100:10. Se recogieron fracciones, se trataron con carbonato ácido de sodio sólido (alrededor 0,1 a 1 g/l eluyente), y se analizó el contenido de producto y pureza. Se combinaron las fracciones aceptables, se trataron con carbonato ácido de sodio sólido adicional (0,05 en peso), y se concentró hasta un grado máximo mientras se mantuvo una mezcla agitable por destilación del solvente a una temperatura de hasta 45 °C al vacío. Se agregó isopropilacetato (1 a 3 vol.) y se pasó la mezcla a través de un filtro de 0,45 a 1 µm. Se evaporó el filtrado hasta la sequedad por destilación del solvente a una temperatura de hasta 40 °C al vacío para proporcionar el producto, alfa-tocotrienol quinona. ¹H-NMR (400MHz, C₆D₆) 5,37-5,28 (t br m, J=7Hz, 2H), 5,28-5,20 (t br m, J=6Hz, 1H), 2,53-2,46 (m, 2H), 2,25-2,15 (m, 6H), 2,15-2,07 (m, 4H), 1,91 (s, 3H), 1,73-1,71 (br d, J=1 Hz, 3H), 1,71-1,70 (br d, J=1Hz, 3H), 1,68 (s, 6H), 1,62 (s, 3H), 1,57 (s, 3H), 1,54-1,47 (m, 2H), 1,47-1,40 (ddd, J=8,6,1Hz, 2H), 1,10 (s, 3H), 1,00 (s, 1H).

REIVINDICACIONES

1. Una composición que comprende alfa tocotrienol quinona de alta pureza, en la que la alfa tocotrienol quinona de alta pureza tiene una pureza de más del 90 %, en donde cualquier disolvente que se pueda retirar fácilmente de la alfa tocotrienol quinona por evaporación no se considera una impureza y en donde la 2-((6E,10E)-3R-hidroxi-3,7,11,15-tetrametilhexadeca-6,10,14-trienil)-3,5,6-trimetilciclohexa-2,5-dieno-1,4-diona comprende al menos el 90 % del material de 2-(3-hidroxi-3,7,11,15-tetrametilhexadeca-6,10,14-trienil)-3,5,6-trimetilciclohexa-2,5-dieno-1,4-diona presente.

2. La composición de la reivindicación 1, en la que la alfa tocotrienol quinona tiene una pureza de más del 94 %.

3. La composición de la reivindicación 1, en la que la alfa tocotrienol quinona tiene una pureza de más del 95 %.

4. La composición de la reivindicación 1, en la que la alfa tocotrienol quinona tiene una pureza de más del 97 %.

5. La composición de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en la que la 2-((6E,10E)-3R-hidroxi-3,7,11,15-tetrametilhexadeca-6,10,14-trienil)-3,5,6-trimetilciclohexa-2,5-dieno-1,4-diona comprende al menos el 95 % de la 2-(3-hidroxi-3,7,11,15-tetrametilhexadeca-6,10,14-trienil)-3,5,6-trimetilciclohexa-2,5-dieno-1,4-diona presente en la composición.

6. La composición de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en la que la 2-((6E,10E)-3R-hidroxi-3,7,11,15-tetrametilhexadeca-6,10,14-trienil)-3,5,6-trimetilciclohexa-2,5-dieno-1,4-diona comprende al menos el 96 % de la 2-(3-hidroxi-3,7,11,15-tetrametilhexadeca-6,10,14-trienil)-3,5,6-trimetilciclohexa-2,5-dieno-1,4-diona presente en la composición.

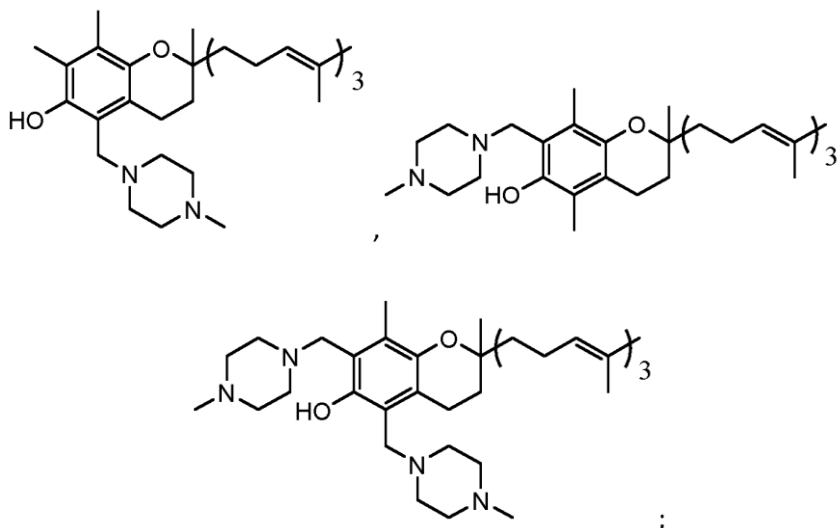
7. La composición de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en la que la 2-((6E,10E)-3R-hidroxi-3,7,11,15-tetrametilhexadeca-6,10,14-trienil)-3,5,6-trimetilciclohexa-2,5-dieno-1,4-diona comprende al menos el 97 % de la 2-(3-hidroxi-3,7,11,15-tetrametilhexadeca-6,10,14-trienil)-3,5,6-trimetilciclohexa-2,5-dieno-1,4-diona presente en la composición.

8. La composición de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en la que la 2-((6E,10E)-3R-hidroxi-3,7,11,15-tetrametilhexadeca-6,10,14-trienil)-3,5,6-trimetilciclohexa-2,5-dieno-1,4-diona comprende al menos el 98 % de la 2-(3-hidroxi-3,7,11,15-tetrametilhexadeca-6,10,14-trienil)-3,5,6-trimetilciclohexa-2,5-dieno-1,4-diona presente en la composición.

9. La composición de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en la que la 2-((6E,10E)-3R-hidroxi-3,7,11,15-tetrametilhexadeca-6,10,14-trienil)-3,5,6-trimetilciclohexa-2,5-dieno-1,4-diona comprende al menos el 99 % del material de 2-(3-hidroxi-3,7,11,15-tetrametilhexadeca-6,10,14-trienil)-3,5,6-trimetilciclohexa-2,5-dieno-1,4-diona presente.

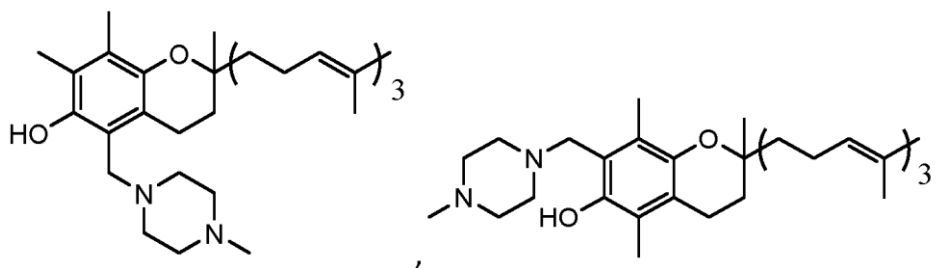
10. La composición de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en la que la 2-((6E,10E)-3R-hidroxi-3,7,11,15-tetrametilhexadeca-6,10,14-trienil)-3,5,6-trimetilciclohexa-2,5-dieno-1,4-diona comprende al menos el 99,5 % del material de 2-(3-hidroxi-3,7,11,15-tetrametilhexadeca-6,10,14-trienil)-3,5,6-trimetilciclohexa-2,5-dieno-1,4-diona presente.

11. Un compuesto seleccionado entre el grupo que consiste en:



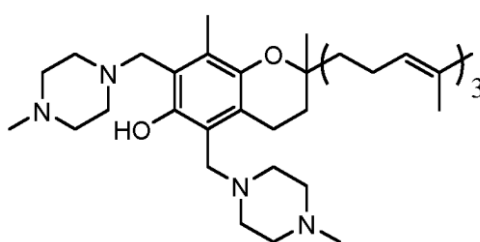
o una sal de ácido del mismo.

12. El compuesto de la reivindicación 11, en donde el compuesto se selecciona entre el grupo que consiste en:



5

y



10

13. El compuesto de la reivindicación 12, en donde el compuesto es una sal de ácido del mismo.

FIGURA 1

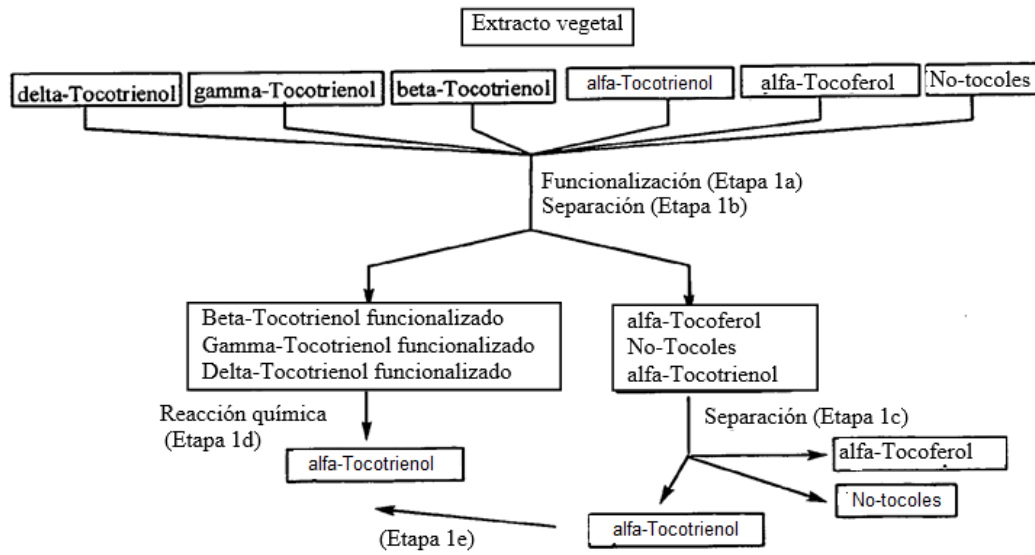


FIGURA 2

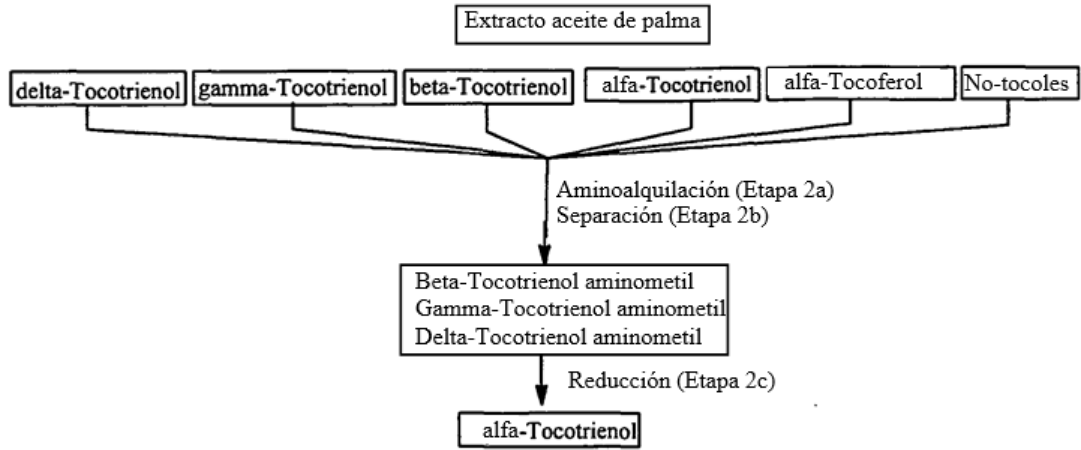


FIGURA 3

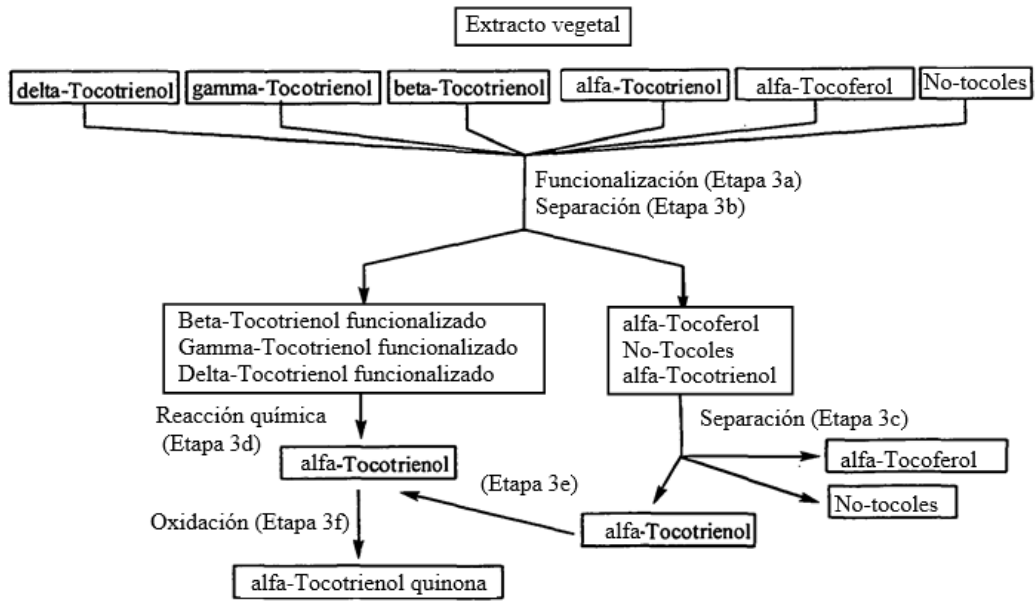


FIGURA 4

