

(19)



**Евразийское  
патентное  
ведомство**

(11) **040327**

(13) **B1**

(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ**

(45) Дата публикации и выдачи патента  
**2022.05.20**

(21) Номер заявки  
**201692046**

(22) Дата подачи заявки  
**2009.10.27**

(51) Int. Cl. **C07D 311/72** (2006.01)  
**C07D 405/06** (2006.01)  
**C07D 405/14** (2006.01)  
**C07C 50/28** (2006.01)

---

(54) **СПОСОБ ПОЛУЧЕНИЯ АЛЬФА-ТОКОТРИЕНОЛА И ЕГО ПРОИЗВОДНЫХ**

---

(31) **61/197,585**

(32) **2008.10.28**

(33) **US**

(43) **2017.06.30**

(62) **201100699; 2009.10.27**

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:  
**ПиТиСи ТЕРАПЬЮТИКС, ИНК. (US)**

(72) Изобретатель:  
**Вессон Кирон Е., Хинман Эндрю В.,  
Янковски Орион Д. (US)**

(74) Представитель:  
**Фелицына С.Б., Трошина Л.Ю. (RU)**

(56) **US-A-4977282**  
**WO-A1-2002006261**  
**WO-A2-2006130775**  
**US-A-5157132**  
**RU-C2-2194048**  
**RU-C2-2232758**

(57) Изобретение раскрывает новые способы получения, обогащения и/или выделения альфа-токоτριенола из исходного материала, включающего по меньшей мере один токоτριенол, не представляющий собой альфа-токоτριенол, такого как природные экстракты, включающие смешанные токоτριенолы.

**040327**

**B1**

**040327**  
**B1**

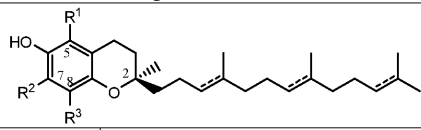
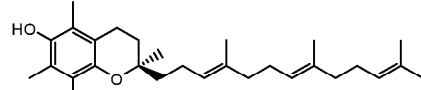
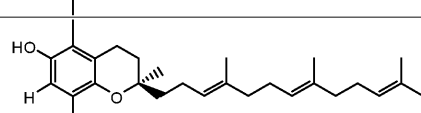
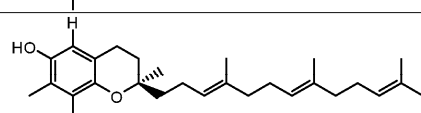
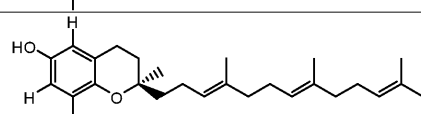
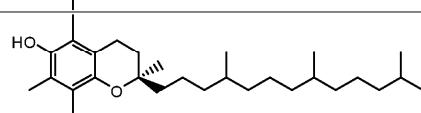
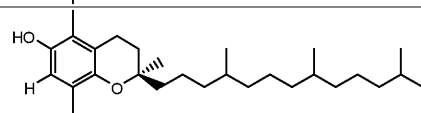
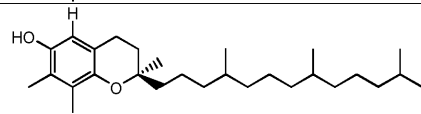
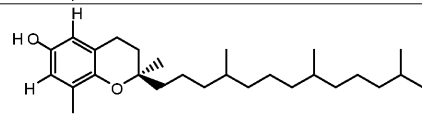
### Область техники, к которой относится изобретение

Изобретение, в общем, имеет отношение к способу получения, обогащения и/или выделения чистого альфа-токоотриенола из природных экстрактов, которые включают смешанные токолы. В особенности, изобретение имеет отношение к новому и эффективному способу получения, обогащения и/или выделения альфа-токоотриенола высокой чистоты из растительных экстрактов, например экстракта пальмового масла, такого как Tosomin®, который представляет собой экономически целесообразный для применения в промышленном масштабе способ. Изобретение также имеет отношение к способу синтеза альфа-токоотриенола хинона высокой чистоты. Изобретение также имеет отношение к содержащему альфа-токоотриенол продукту, получаемому с помощью этого способа.

### Предшествующий уровень техники

Настоящее изобретение обеспечивает способ получения, обогащения и/или выделения чистого альфа-токоотриенола, обогащенного композициями токоотриенола из природных экстрактов, и к содержащему альфа-токоотриенол продукту, получаемому с помощью этого способа. Этот способ может быть выполнен без применения хроматографии или с минимальным применением хроматографии, и представляет собой экономически целесообразный для применения в промышленном масштабе способ.

Токоферолы и токоотриенолы представляют собой молекулы, для которых характерна структура с 6-хроманольным кольцом и боковой цепью в С-2-положении. Боковая цепь токоотриенолов представляет собой ненасыщенный 4',8',12'-триметилтридецил-фитол, в котором двойные связи присутствуют в 3', 7' и 11' положениях боковой цепи, тогда как токоферолы имеют насыщенную боковую цепь. Геометрия каждого из таких участков двойных связей представляет собой транс-положение (также обозначаемое как E) во всех четырех природных токоотриенолах. В природе существует четыре токоотриенола, d-альфа-, d-бета-, d-гамма- и d-дельта-токоотриенол. Четыре природных токоотриенола имеют абсолютную (R)-конфигурацию в С-2-положении хроманольного кольца.

		R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>
Альфа-токоотриенол		метил	метил	метил
Бета-токоотриенол		метил	H	метил
Гамма-токоотриенол		H	метил	метил
Дельта-токоотриенол		H	H	метил
Альфа-токоферол		метил	метил	метил
Бета-токоферол		метил	H	метил
Гамма-токоферол		H	метил	метил
Дельта-токоферол		H	H	метил

Токоотриенолы присутствуют в маслах, в семенах и других частях многих растений, применяемых в качестве продуктов питания (см. с. 99-165 в работе L. Machlin, ed., "Vitamin E: A Comprehensive Treatise" для обсуждения распространения токоотриенолов в продуктах питания). Токоотриенол-содержащие концентраты могут быть получены из некоторых растительных масел и побочных продуктов переработки растительных масел, таких как масло из рисовых отрубей или дистиллят пальмового масла. Примеры таких способов выделения можно найти, например, в документах A. G. Top et al., патент США 5190618

(1993) или Tanaka, Y. et al., патент Японии 2003-171376 (2003).

Получение токотриенолов из природных источников связано с проблемой, которая заключается в том, что токотриенолы, получаемые с помощью таких способов, представляют собой смесь всех природных токотриенолов и токоферолов в различных соотношениях. Для того чтобы получить представителя семейства токотриенолов в чистом виде, необходимо прибегнуть к применению чрезвычайно дорогостоящих процедур, таким как препаративная хроматография с обращенной фазой или хроматография с псевдодвижущимся слоем. Пример такого способа очистки можно найти в следующих документах: M. Kitano et al., патент Японии, 2003-02777 (2003) или Burger et al., патент США 4603142.

Было также подтверждено, что синтез токотриенолов в природной форме, имеющих конфигурацию (2R) хирального центра и двойную связь в транс-положении в соответствующих участках в боковой цепи, представляет собой значительную трудность.

Синтезы для различных представителей семейства токотриенола в d,l- или (RS)-форме опубликованы; смотри, например, работы 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 и Pearce et al., *J. Med. Chem.* (1994). 37, 526-541. Ни один из этих опубликованных способов не обеспечивает токотриенолы в природной форме, а скорее приводит к образованию рацемических смесей. Синтезы природной формы d-токотриенолов опубликованы. Смотри, например, документы J. Scott et al., *Helv. Chim. Acta* (1976) 59, 290-306, Sato et al. (патент Японии 63063674); Sato et al. (патент Японии 01233278) и Couladouros et al (патент США 7038067).

Токотриенолы находятся, преимущественно, в пальмовом масле, масле из рисовых отрубей и в ячмене. Тогда как синтетические и природные токоферолы легко доступны на рынке, запас природных токотриенолов ограничен, и обычно включает смесь токотриенолов. В качестве потенциального источника природных токотриенолов предлагают неочищенное пальмовое масло, богатое токотриенолами (800-1500 ppm). Компания "Carotech", расположенная в Малайзии, представляет собой индустриальное предприятие, способное производить экстракцию и концентрацию токотриенолов из неочищенного пальмового масла. На своих производственных предприятиях "Carotech" применяет способ молекулярной дистилляции (с применением сверхвысокого вакуума и очень низкой температуры). Этот способ (см. патент США 5157132) позволяет компании "Carotech" экстрагировать такие фитонутриенты, как токотриенольный комплекс (Tocomin®, зарегистрированный товарный знак компании "Carotech" для экстрактов и концентратов плодов пальмового дерева) из неочищенного пальмового масла. Tocomin®-50 обычно включает примерно 25,32% смешанных токотриенолов (7,00% альфа-токотриенола, 14,42% гамма-токотриенола, 3,30% дельта-токотриенола и 0,6% бета-токотриенола), 6,90% альфа-токоферола и других фитонутриентов, таких как растительный сквален, фитостеролы, коэнзим Q<sub>10</sub> и смешанные каротиноиды.

Дополнительные коммерчески доступные продукты, которые могут быть применены в настоящем изобретении, представляют собой, например, "Nu Triene Tocotrienol®" (с 30% содержанием, продукт компании "Eastman Chemical Company"), разнообразные продукты с токотриенолом "Oryza®" с различной концентрацией токотриенола от компании "Oryza Oil & Fat Co. Ltd", включая "Oryza токотриенол-70" с общим содержанием токоферола/токотриенола, равным 70%, и общим содержанием токотриенола, равным 40%, включая 14% альфа-токотриенола и 24% гамма-токотриенола, и "Oryza токотриенол-90" с общим содержанием токоферола/токотриенола, равным 90%, и общим содержанием токотриенола, равным 60%; масло с токотриенолом компании "Golden Hope Plantations Berhad" (содержание 70%), TRF компании "Davos Life Science" (содержание 63%), концентрат токотриенола из пальмового и рисового масла "Ginnoway™" от компании "Beijing Gingko Group", продукт "Gold Trie®" компаний "Sime Darby Biorganic Sdn Bhd" и "Palm Nutraceuticals Sdn Bhd" (с содержанием 89%). "Дельта-Токотриенол-92®" (92% чистота согласно HPLC) представляет собой коммерчески доступный продукт компании "Beijing Gingko Group", который также может быть применен в настоящем изобретении.

В литературе описаны способы выделения или обогащения токотриенола из некоторых растительных масел и побочных продуктов производства растительного масла, но с помощью этих способов обычно производят смеси природных токолов в различном соотношении, и они не представляют собой экономически целесообразные для применения в промышленном масштабе способы. Как уже отмечалось выше, для того чтобы получить представителя семейства токотриенолов в чистом виде, необходимо прибегать к дорогостоящей процедуре, такой как препаративная хроматография с обращенной фазой или хроматография с псевдодвижущимся слоем. Некоторые примеры таких способов выделения и очистки можно найти, например, в следующих документах: Top A. G. et al., патент США 5190618; Lane R et al., патент США 6239171; Bellafiore, L. et al. патент США 6395915; May, C.Y et al., патент США 6656358; Jacobs, L et al., патент США 6838104; Sumner, C et al. Международная патентная заявка WO 99/38860 или Jacobs, L, международная патентная заявка WO 02/500054.

Получение d-альфа-токоферола из природных растительных источников описано в патенте США 4977282, в котором природные растительные источники, обладающие активностью витамина E, представляют собой концентрат смешанных токоферолов, который может включать токотриенолы, превра-

щенные в альфа-токоферол. В этом выделении, альфа-токоферол обогащают после аминоалкилирования смешанных токоферолов, которые затем восстанавливают с помощью каталитической гидрогенизации для превращения смеси токолов, не представляющих собой альфа-токоферол, в альфа-токоферол. В этом способе, любые присутствующие токотриенолы могут быть гидрогенизированы до токоферола. См. работу Netscher et al. (2007) Eur J. Org. Chem 1176-1183.

Было показано, что по причине сходства молекулярной структуры и характеристик устойчивости различных индивидуальных токоферолов и токотриенолов, разделение индивидуальных соединений трудно и нерентабельно. Несмотря на то что способ получения альфа-токотриенола описан, соединение доступно в чистом виде только по очень высоким ценам (например, 672 доллара США за 100 мг альфа-токотриенола  $\geq$  98% чистоты от компании "Fluka Chemical Company" в октябре 2009).

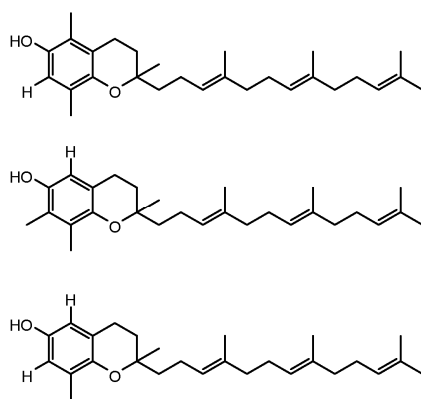
В свете вышеописанного сохраняется необходимость в способе получения природного альфа-токотриенола в виде чистого вещества, который представлял бы собой экономически целесообразный для применения в промышленном масштабе способ. Такой способ мог бы минимизировать число необходимых технологических операций, и не требовал бы или минимизировал бы применение хроматографического разделения.

### Сущность изобретения

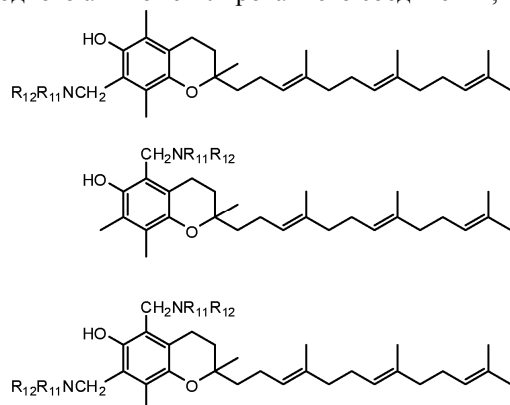
В соответствии с целями этого изобретения, в одном из аспектов, это изобретение имеет отношение к новому способу получения, обогащения и/или выделения альфа-токотриенола из исходного материала, включающего по меньшей мере один токотриенол, который не представляет собой альфа-токотриенол. В некоторых воплощениях по меньшей мере один токотриенол, который не представляет собой альфа-токотриенол, включает бета-токотриенол, гамма-токотриенол или дельта-токотриенол; или любые два из следующего: бета-токотриенол, гамма-токотриенол или дельта-токотриенол; или любые три из следующего: бета-токотриенол, гамма-токотриенол и дельта-токотриенол. В любом из приведенных выше воплощений исходный материал может необязательно также включать альфа-токоферол. В одном из воплощений это изобретение имеет отношение к новому способу получения, обогащения и/или выделения чистого альфа-токотриенола из растительных экстрактов, включающих природные смешанные токотриенолы. В одном из воплощений это изобретение имеет отношение к новому способу получения, обогащения и/или выделения чистого альфа-токотриенола из растительных экстрактов, обогащенных природными смешанными токотриенолами. В одном из воплощений изобретение не требует применения хроматографии, и пригодно для применения в широкомасштабном промышленном производстве альфа-токотриенола. В другом воплощении изобретение требует минимального применения хроматографии и пригодно для применения в широкомасштабном промышленном производстве альфа-токотриенола.

В одном из воплощений изобретение имеет отношение к новому способу получения, обогащения и/или выделения чистого альфа-токотриенола из природных экстрактов, включающих смесь токотриенолов и альфа-токоферола. В другом воплощении природный экстракт представляет собой экстракт пальмового масла, экстракт плодов пальмового дерева или экстракт пальмового масла/плодов пальмового дерева. В другом воплощении природный экстракт представляет собой экстракт пальмового масла, экстракт плодов пальмового дерева или экстракт пальмового масла/плодов пальмового дерева, который был сконцентрирован. В другом воплощении природный экстракт представляет собой экстракт пальмового масла, экстракт плодов пальмового дерева или экстракт пальмового масла/плодов пальмы *Elaeis guineensis*. В другом воплощении природный экстракт представляет собой экстракт пальмового масла, экстракт плодов пальмового дерева или экстракт пальмового масла/плодов пальмы *Elaeis guineensis*, который был сконцентрирован. В другом воплощении природный экстракт представляет собой коммерческий концентрат пальмового масла "Tocomin®", продукт компании "Carotech Bhd." (Малайзия), который включает смесь токотриенолов и альфа-токоферолов, экстрагированных и сконцентрированных из неочищенного пальмового масла первого отжима/плодов пальмы (*Elaeis guineensis*) и который также включает фитонутриенты, не представляющие собой токол, такие как растительный сквален, фитостеролы, коэнзим Q<sub>10</sub> и смешанные каротиноиды, которые обычно экстрагируют вместе с токотриенолами из плодов пальмового дерева. В некоторых воплощениях, природный экстракт представляет собой экстракт пальмового масла, масла из рисовых отрубей, ячменя или аннатто, или любой комбинации двух или более из перечисленных выше масел. В другом воплощении композиция настоящего изобретения включает обогащенный экстракт токотриенола из пальмового масла, такого как продают компании "Carotech", "Golden Hope Bioorganic", "Davos Life Science", "Beijing Gingko Group", "Eisai", "Eastman Corporation", "Sime Darby Biorganic Sdn Bhd" или "Palm Nutraceuticals".

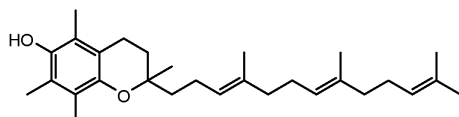
Другое воплощение изобретения включает способ получения, обогащения и/или выделения природного d-альфа-токотриенола из вещества, включающего по меньшей мере одно соединение, которое выбирают из следующего:



путем взаимодействия указанного вещества с эквивалентом формальдегида и по меньшей мере с одним соединением амина, имеющим формулу  $H-N(R_{11})(R_{12})$ , в которой  $R_{11}$  и  $R_{12}$  независимо выбирают из группы, состоящей из H и  $C_1$ - $C_8$ -алкила, или  $R_{11}$  и  $R_{12}$  вместе с атомом азота, к которому они присоединены, формируют 5-8-членное гетероциклическое кольцо, указанное гетероциклическое кольцо имеет ноль, один или два дополнительных гетероатомов в дополнение к азоту, с которыми  $R_{11}$  и  $R_{12}$  связаны с получением по меньшей мере одного аминотилированного соединения, которое выбирают из:



и отделения аминотилированного соединения или соединений от неаминотилированного соединения, и восстановления аминотилированного соединения или соединений с получением



Одно из воплощений изобретения, как показано на фиг. 1, включает получение, обогащение и/или выделение природного d-альфа-токотриенола из природных источников, которые включают по меньшей мере один токотриенол, не представляющий собой альфа-токотриенол, и, необязательно, дополнительные токотриенолы, и которые необязательно также включают альфа-токоферол и необязательно другие токолы и необязательно не представляющие собой токол фитонутриенты или примеси, включающее следующие стадии:

1a) взаимодействие смеси растительного экстракта с подходящими реагентами, которые вступают в реакцию с одним или несколькими токолами, не представляющими собой альфа-токолы, для введения функциональной группы в свободное 5 и/или 7 положение одного или нескольких токолов, не представляющих собой альфа-токолы;

1b) отделение одного или нескольких гомологов токолов, не представляющих собой альфа-токолы, которые были функционализированы, от альфа-токотриенола, необязательного альфа-токоферола и других не представляющих собой токол соединений, которые могут присутствовать;

1c) необязательно дополнительное отделение альфа-токотриенола в смеси, отделенной на стадии (1b), от необязательного альфа-токоферола и других, не представляющих собой токол, соединений;

1d) химическое взаимодействие одного или нескольких не представляющих собой альфа-токол функционализированных гомологов со стадии (1b) с получением альфа-токотриенола; и

1e) необязательное объединение альфа-токотриенола со стадии (1c) с вновь полученным альфа-токотриенолом со стадии (1d) с получением альфа-токотриенола высокой чистоты.

В другом воплощении за стадией 1b) следует необязательная стадия 1b1) фильтрации раствора одного или нескольких гомологов токолов, не представляющих собой альфа-токолы, которые были функционализированы. Фильтрация может быть выполнена с применением диатомовой земли, такой как Celite® или с применением любых других способов фильтрации, известных специалистам в этой

области техники.

В другом воплощении за стадией 1d) следует необязательная стадия 1d1), во время которой раствор альфа-токоτριенола (в растворителе, таком как толуол), полученного с помощью восстановления, смешивают с силикагелем. Силикагель удаляют фильтрованием, и оставшийся фильтрат концентрируют с получением альфа-токоτριенола высокой чистоты.

В другом воплощении выполняют обе стадии 1b1) и 1d1).

В другом воплощении растительный экстракт представляет собой растительный экстракт пальмового масла. В другом воплощении растительный экстракт представляет собой растительный экстракт плодов пальмового дерева. В другом воплощении растительный экстракт представляет собой рисовый экстракт. В другом воплощении растительный экстракт представляет собой экстракт масла из рисовых отрубей. В другом воплощении растительный экстракт представляет собой экстракт ячменя. В другом воплощении растительный экстракт представляет собой экстракт аннатто. В другом воплощении растительный экстракт представляет собой смесь двух или нескольких вышеперечисленных растительных экстрактов.

В одном из воплощений введение функциональной группы в свободное 5 и/или 7 положение гомологов токола, не представляющего собой альфа-токол, включает введение группы, которая обеспечивает повышенную дифференциальную растворимость функционализированных гомологов токола, не представляющего собой альфа-токол, по сравнению с нефункционализированными соединениями в исходном сырье, исходном материале или экстракте. Повышенная дифференциальная растворимость может представлять собой дифференциальную растворимость в единственном растворителе, или повышенную дифференциальную растворимость между двумя или несколькими растворителями в смешанной системе растворителей. В одном из воплощений введение функциональной группы в свободное 5 и/или 7 положение гомологов токола, не представляющего собой альфа-токол, завершают, не проводя восстановление двойных связей, присутствующих в соединениях токотриенола, и/или не вызывая изомеризацию двойных связей, присутствующих в соединениях токотриенола. В одном из воплощений стадию химического взаимодействия функционализированных гомологов токола, не представляющего собой альфа-токол, для получения альфа-токоτριенола завершают, не проводя восстановление двойных связей, присутствующих в соединениях токотриенола, и/или не вызывая изомеризацию двойных связей, присутствующих в соединениях токотриенола.

В одном из воплощений функциональные группы вводят с помощью аминоалкилирования с последующим закислением, превращая, таким образом, токотриенол, не представляющий собой альфа-токоτριенол, в соответствующий аминоалкилированный продукт и превращая указанные продукты в кислые соли. В некоторых воплощениях, функциональные группы вводят с помощью аминоалкилирования с эквивалентом формальдегида, таким как параформальдегид, и с амином, таким как вторичный амин, таким как циклический амин, таким как 1-метилпиперазин, пиперидин или морфолин. В некоторых воплощениях, функциональные группы вводят с помощью аминоалкилирования с параформальдегидом и 1-метилпиперазином. В некоторых воплощениях, функциональные группы вводят с помощью аминоалкилирования с параформальдегидом и морфолином.

В одном из воплощений отделение аминоалкилированных продуктов от альфа-токоτριенола, необязательного альфа-токоферола и других, не представляющих собой токол, соединений, которые могут присутствовать, проводят путем распределения между двумя органическими слоями. В одном из воплощений отделение аминоалкилированных продуктов от альфа-токоτριенола, необязательного альфа-токоферола и других, не представляющих собой токол, соединений, которые могут присутствовать, проводят путем распределения между органическим слоем и водным слоем. В одном из воплощений отделение аминоалкилированных продуктов от альфа-токоτριенола, необязательного альфа-токоферола и других, не представляющих собой токол, соединений, которые могут присутствовать, проводят путем распределения с применением кислого органического слоя, такого как ацетонитрил, включающий муравьиную кислоту.

В другом воплощении функционализированные гомологи токотриенола, не представляющего собой альфа-токоτριенол, восстанавливают с помощью гидридного реагента, такого как цианоборогидрид натрия ( $\text{NaCNBH}_3$ ). В другом воплощении функционализированные гомологи токотриенола, не представляющего собой альфа-токоτριенол, восстанавливают с помощью гидридного реагента, такого как борогидрид натрия. В другом воплощении функционализированные гомологи токотриенола, не представляющего собой альфа-токоτριенол, восстанавливают с помощью борогидрида лития, борогидрида цинка или гидрида тетраалкиламмония. В еще одном воплощении, функционализированные гомологи токотриенола, не представляющего собой альфа-токоτριенол, восстанавливают с помощью гидридного реагента, такого как алюмогидрид лития. В еще одном воплощении, функционализированные гомологи токотриенола, не представляющего собой альфа-токоτριенол, восстанавливают с помощью борана, диборана или комплекса борана, такого как комплекс трет-бутиламин-боран. В другом воплощении функционализированные гомологи токотриенола, не представляющего собой альфа-токоτριенол, восстанавливают электрохимическим способом или с применением донора электронов, такого как натрий, литий, магний, калий, цинк, никель или их амальгамы, в присутствии подходящего источника протонов, такого как

соли аммония или карбоновые кислоты.

В любом из перечисленных выше воплощений с помощью способов изобретения может быть получен альфа-токоотриенол высокой чистоты. В некоторых воплощениях, чистота находится в интервале от 80% до 99,9%, или в интервале от 85% до 99,9%, или в интервале от 90% до 99,9%, или в интервале от 95% до 99,9%. В некоторых воплощениях, чистота находится в интервале от примерно 80% до примерно 99,9%, или в интервале от примерно 85% до примерно 99,9%, или в интервале от примерно 90% до примерно 99,9%, или в интервале от примерно 95% до примерно 99,9%. В некоторых воплощениях, чистота равна более чем 80%, или более чем 85%, или более чем 90%, или более чем 91%, или более чем 92%, или более чем 93%, или более чем 94%, или более чем 95%, или более чем 96%, или более чем 97%, или более чем 98%, или более чем 99%, или более чем 99,5%, или более чем 99,9%. В некоторых воплощениях, чистота равна более чем примерно 80%, или более чем примерно 85%, или более чем примерно 90%, или более чем примерно 91%, или более чем примерно 92%, или более чем примерно 93%, или более чем примерно 94%, или более чем примерно 95%, или более чем примерно 96%, или более чем примерно 97%, или более чем примерно 98%, или более чем примерно 99%, или более чем примерно 99,5%, или более чем примерно 99,9%. В других воплощениях, примеси в конечном продукте составляют менее чем 20%, или менее чем 15%, или менее чем 10%, или менее чем 5%, или менее чем 4%, или менее чем 3%, или менее чем 2%, или менее чем 1%, или менее чем 0,5%, или менее чем 0,1%. В других воплощениях, примеси в конечном продукте составляют менее чем примерно 20%, или менее чем примерно 15%, или менее чем примерно 10%, или менее чем примерно 5%, или менее чем примерно 4%, или менее чем примерно 3%, или менее чем примерно 2%, или менее чем примерно 1%, или менее чем примерно 0,5%, или менее чем примерно 0,1%. В других воплощениях, примеси, состоящие из токолов или производных токола, в конечном продукте составляют менее чем 5%, менее чем 4%, менее чем 3%, менее чем 2%, менее чем 1%, менее чем 0,5% или менее чем 0,1%. В других воплощениях, примеси, состоящие из токолов или производных токола, в конечном продукте составляют менее чем примерно 5%, менее чем примерно 4%, менее чем примерно 3%, менее чем примерно 2%, менее чем примерно 1%, менее чем примерно 0,5% или менее чем примерно 0,1%. В одном из воплощений изобретение обеспечивает способ крупномасштабного получения, обогащения и/или выделения альфа-токоотриенола, такой, что количество вещества, содержащего альфа-токоотриенол, равно по меньшей мере 50 г, по меньшей мере 100 г, по меньшей мере 250 г, по меньшей мере 500 г, по меньшей мере 1 кг, по меньшей мере 2 кг, по меньшей мере 5 кг, или по меньшей мере 10 кг, или по меньшей мере примерно 50 г, по меньшей мере примерно 100 г, по меньшей мере примерно 250 г, по меньшей мере примерно 500 г, по меньшей мере примерно 1 кг, по меньшей мере примерно 2 кг, по меньшей мере примерно 5 кг, или по меньшей мере примерно 10 кг. Это количество вещества, содержащего альфа-токоотриенол, может иметь любую, из перечисленных в этом документе, степень чистоты.

В некоторых из перечисленных выше воплощений способ включает дополнительную необязательную стадию, при которой альфа-токоотриенол высокой чистоты окисляют для получения альфа-токоотриенол хинона высокой чистоты. В одном из воплощений превращение альфа-токоотриенола в альфа-токоотриенол хинон проводят в присутствии буфера. В одном из воплощений буфер и/или основание, применяемый в процессе превращения альфа-токоотриенола в альфа-токоотриенол хинон, представляет собой карбонат натрия, гидрокарбонат натрия, карбонат калия, гидрокарбонат калия, фосфатный буфер, или любую смесь двух или нескольких вышеперечисленных буферов, взятых в любом соотношении.

В любом из перечисленных выше воплощений, с помощью способов изобретения может быть получен альфа-токоотриенол хинон высокой чистоты. В некоторых воплощениях, чистота находится в интервале от 80% до 99,9%, или в интервале от 85% до 99,9%, или в интервале от 90% до 99,9%, или в интервале от 95% до 99,9%. В некоторых воплощениях, чистота находится в интервале от примерно 80% до примерно 99,9%, или в интервале от примерно 85% до примерно 99,9%, или в интервале от примерно 90% до примерно 99,9%, или в интервале от примерно 95% до примерно 99,9%. В некоторых воплощениях, чистота равна более чем 80%, или более чем 85%, или более чем 90%, или более чем 91%, или более чем 92%, или более чем 93%, или более чем 94%, или более чем 95%, или более чем 96%, или более чем 97%, или более чем 98%, или более чем 99%, или более чем 99,5%, или более чем 99,9%. В некоторых воплощениях, чистота равна более чем примерно 80%, или более чем примерно 85%, или более чем примерно 90%, или более чем примерно 91%, или более чем примерно 92%, или более чем примерно 93%, или более чем примерно 94%, или более чем примерно 95%, или более чем примерно 96%, или более чем примерно 97%, или более чем примерно 98%, или более чем примерно 99%, или более чем примерно 99,5%, или более чем примерно 99,9%. В других воплощениях, примеси в конечном продукте составляют менее чем 20%, или менее чем 15%, или менее чем 10%, или менее чем 5%, или менее чем 4%, или менее чем 3%, или менее чем 2%, или менее чем 1%, или менее чем 0,5%, или менее чем 0,1%. В других воплощениях, примеси в конечном продукте составляют менее чем примерно 20%, или менее чем примерно 15%, или менее чем примерно 10%, или менее чем примерно 5%, или менее чем примерно 4%, или менее чем примерно 3%, или менее чем примерно 2%, или менее чем примерно 1%, или менее чем примерно 0,5%, или менее чем примерно 0,1%. В других воплощениях, примеси, состоящие из токолов или производных токола, в конечном продукте составляют менее чем 5%, менее чем 4%, менее чем 3%,

менее чем 2%, менее чем 1%, менее чем 0,5% или менее чем 0,1%. В других воплощениях, примеси, состоящие из токолов или производных токола, в конечном продукте составляют менее чем примерно 5%, менее чем примерно 4%, менее чем примерно 3%, менее чем примерно 2%, менее чем примерно 1%, менее чем примерно 0,5% или менее чем примерно 0,1%. В одном из воплощений изобретение обеспечивает способ крупномасштабного получения, обогащения и/или выделения альфа-токоотриенол хинона, такой, что количество материала, содержащего альфа-токоотриенол хинон, равно по меньшей мере 50 г, по меньшей мере 100 г, по меньшей мере 250 г, по меньшей мере 500 г, по меньшей мере 1 кг, по меньшей мере 2 кг, по меньшей мере 5 кг, или по меньшей мере 10 кг, или по меньшей мере примерно 50 г, по меньшей мере примерно 100 г, по меньшей мере примерно 250 г, по меньшей мере примерно 500 г, по меньшей мере примерно 1 кг, по меньшей мере примерно 2 кг, по меньшей мере примерно 5 кг или по меньшей мере примерно 10 кг. Это количество вещества, содержащего альфа-токоотриенол хинон, может иметь любую, из перечисленных в этом документе, степень чистоты.

В другом воплощении изобретение включает способ окисления альфа-токоотриенола до альфа-токоотриенол хинона с минимальной изомеризацией двойных связей в триеновой части молекулы. В некоторых воплощениях альфа-токоотриенол хинон, 2-((6E,10E)-3R-гидрокси-3,7,11,15-тетраметилгексадека-6,10,14-триенил)-3,5,6-триметилциклогекса-2,5-диен-1,4-дион, полученный с помощью этого способа, включает по меньшей мере примерно 80%, по меньшей мере примерно 90%, по меньшей мере примерно 95%, по меньшей мере примерно 96%, по меньшей мере примерно 97%, по меньшей мере примерно 98%, по меньшей мере примерно 99%, по меньшей мере примерно 99,5%, или по меньшей мере присутствует примерно 99,9% вещества, представляющего собой 2-(3-гидрокси-3,7,11,15-тетраметилгексадека-6,10,14-триенил)-3,5,6-триметилциклогекса-2,5-диен-1,4-дион.

В любом из перечисленных выше воплощений окисление альфа-токоотриенола до альфа-токоотриенол хинона может быть выполнено с применением церий (IV)-аммоний нитрата.

В другом воплощении раствор альфа-токоотриенол хинона в растворителе, таком как изопропилацетат, н-гептан или смесь изопропилацетата и н-гептана, помещают в хроматографическую колонку, заполненную силикагелем. Силикагель может содержать от примерно 0,1-5% по массе гидрокарбоната натрия, например, примерно 0,5-2% по массе или примерно 1% по массе гидрокарбоната натрия. Альфа-токоотриенол хинон может быть элюирован с силикагеля/NaHCO<sub>3</sub> с помощью растворителей, таких как н-гептан, изопропилацетат или смеси н-гептан:изопропилацетат в отношении, равном примерно 100:1, примерно 100:5, примерно 100:10 или примерно 100:15. Извлеченный раствор альфа-токоотриенол хинона может быть сконцентрирован с получением альфа-токоотриенол хинона высокой чистоты.

В другом воплощении вышеперечисленные количества альфа-токоотриенола или альфа-токоотриенол хинона могут быть получены с помощью однократного применения способа, то есть, с помощью однократного повторения стадий способа.

Одно из воплощений изобретения, как показано на фиг. 2, включает получение, обогащение и/или выделение природного d-альфа-токоотриенола из экстракта пальмового масла, полученного из природных растительных источников, в котором указанный экстракт включает по меньшей мере один токоотриенол, не представляющий собой альфа-токоотриенол, включающее следующие стадии:

2a) взаимодействие смеси экстракта пальмового масла с аминокислотными агентами, которые будут реагировать с одним или несколькими токолами, не представляющими собой альфа-токолы, для введения функциональной группы в свободное 5 и/или 7 положение одного или нескольких токоотриенолов, не представляющих собой альфа-токоотриенолы, и превращение продуктов в кислые соли,

2b) отделение одной или нескольких кислых солей токоотриенола, не представляющего собой альфа-токоотриенол, продуктов со стадии (2a), от альфа-токоотриенола, необязательного альфа-токоферола и других, не представляющих собой токол, соединений, которые могут присутствовать; и

2c) восстановление функционализированных гомологов токоотриенола, не представляющего собой альфа-токоотриенол, с помощью восстановителя с получением альфа-токоотриенола высокой чистоты.

В этом особом воплощении, альфа-токоотриенол, отделенный от одного или нескольких гомологов аминокислот-токоотриенола на стадии (2b), не извлекают, что дает возможность получать с помощью этого способа чистый альфа-токоотриенол, не прибегая к трудоемкой и/или дорогостоящей хроматографии.

В другом воплощении способ не включает дополнительную стадию, на которой извлекают альфа-токоотриенол со стадии (2b), что делает этот коммерческий способ более рентабельным.

В другом воплощении за стадией 2b) следует необязательная стадия 2b1) фильтрования раствора одного или нескольких токолов, не представляющих собой гомологов альфа-токолов, которые были функционализированы. Фильтрование может быть выполнено с применением диатомовой земли, такой как Celite® или любого другого способа фильтрования, известного специалистам в этой области техники.

В другом воплощении за стадией 2c) следует необязательная стадия 2c1), в ходе которой раствор альфа-токоотриенола (в растворителе, таком как толуол), полученный с помощью восстановления, смешивают с силикагелем. Силикагель удаляют фильтрованием, и оставшийся фильтрат концентрируют с получением альфа-токоотриенола высокой чистоты.



В другом воплощении выполняют обе стадии 2b1) и 2c1).

В одном из воплощений экстракт пальмового масла представляет собой коммерчески доступный Tosomin®. В другом воплощении экстракт пальмового масла представляет собой коммерчески доступный Tosomin®-50.

В одном из воплощений введение аминоалкильной группы в свободное 5 и/или 7 положение гомологов токола, не представляющего собой альфа-токол, обеспечивает повышенную дифференциальную растворимость функционализированных гомологов токола, не представляющего собой альфа-токол, по сравнению с нефункционализированными соединениями в исходном сырье, исходном материале или экстракте. Повышенная дифференциальная растворимость может представлять собой дифференциальную растворимость в единственном растворителе, или повышенную дифференциальную растворимость между двумя или несколькими растворителями в смешанной системе растворителей. В одном из воплощений введение аминоалкильной группы в свободное 5 и/или 7 положение гомологов токола, не представляющего собой альфа-токол, завершают, не проводя восстановление двойных связей, присутствующих в соединениях токотриенола, и/или не вызывая изомеризацию двойных связей, присутствующих в соединениях токотриенола. В одном из воплощений стадию взаимодействия функционализированных гомологов токола, не представляющего собой альфа-токол, для получения альфа-токотриенола завершают, не проводя восстановление двойных связей, присутствующих в соединениях токотриенола, и/или не вызывая изомеризацию двойных связей, присутствующих в соединениях токотриенола.

В другом воплощении аминоалкилирование проводят с эквивалентом формальдегида, таким как параформальдегид, и с амином, таким как вторичный амин, такой как циклический амин, который выбирают из 1-метилпиперазина, пиперидина или морфолина. В еще одном воплощении аминоалкилирование проводят с параформальдегидом и 1-метилпиперазином. В еще одном воплощении, аминоалкилирование проводят с параформальдегидом и морфолином.

В другом воплощении восстановление проводят с гидридным реагентом, таким как алюмогидрид лития, борогидрид лития, борогидрид цинка, тетраалкиламмония гидрид, борогидрид натрия или циано-борогидрид натрия.

В другом воплощении восстановление проводят в присутствии борана, диборана или комплекса борана, такого как комплекс трет-бутиламин-боран.

В другом воплощении восстановление проводят электрохимическим способом или с применением донора электронов, такого как натрий, литий, калий, магний, цинк или никель или их амальгамы в присутствии подходящего источника протонов, такого как протонный растворитель, такой как органический спирт или жидкий аммиак, или такого как соли аммония или карбоновые кислоты.

В любом из перечисленных выше воплощений, с помощью способов изобретения может быть получен альфа-токотриенол высокой чистоты. В некоторых воплощениях, чистота находится в интервале от 80 до 99,9%, или в интервале от 85 до 99,9%, или в интервале от 90 до 99,9%, или в интервале от 95 до 99,9%. В некоторых воплощениях, чистота находится в интервале от примерно 80% до примерно 99,9%, или в интервале от примерно 85% до примерно 99,9%, или в интервале от примерно 90% до примерно 99,9%, или в интервале от примерно 95% до примерно 99,9%. В некоторых воплощениях, чистота равна более чем 80%, или более чем 85%, или более чем 90%, или более чем 91%, или более чем 92%, или более чем 93%, или более чем 94%, или более чем 95%, или более чем 96%, или более чем 97%, или более чем 98%, или более чем 99%, или более чем 99,5%, или более чем 99,9%. В некоторых воплощениях, чистота равна более чем примерно 80%, или более чем примерно 85%, или более чем примерно 90%, или более чем примерно 91%, или более чем примерно 92%, или более чем примерно 93%, или более чем примерно 94%, или более чем примерно 95%, или более чем примерно 96%, или более чем примерно 97%, или более чем примерно 98%, или более чем примерно 99%, или более чем примерно 99,5%, или более чем примерно 99,9%. В других воплощениях, примеси в конечном продукте составляют менее чем 20%, или менее чем 15%, или менее чем 10%, или менее чем 5%, или менее чем 4%, или менее чем 3%, или менее чем 2%, или менее чем 1%, или менее чем 0,5%, или менее чем 0,1%. В других воплощениях, примеси в конечном продукте составляют менее чем примерно 20%, или менее чем примерно 15%, или менее чем примерно 10%, или менее чем примерно 5%, или менее чем примерно 4%, или менее чем примерно 3%, или менее чем примерно 2%, или менее чем примерно 1%, или менее чем примерно 0,5%, или менее чем примерно 0,1%. В других воплощениях, примеси, состоящие из токолов или производных токола, в конечном продукте составляют менее чем 5%, менее чем 4%, менее чем 3%, менее чем 2%, менее чем 1%, менее чем 0,5% или менее чем 0,1%. В других воплощениях, примеси, состоящие из токолов или производных токола, в конечном продукте составляют менее чем примерно 5%, менее чем примерно 4%, менее чем примерно 3%, менее чем примерно 2%, менее чем примерно 1%, менее чем примерно 0,5% или менее чем примерно 0,1%. В одном из воплощений изобретение обеспечивает способ крупномасштабного получения, обогащения и/или выделения альфа-токотриенола, такой, что количество вещества, содержащего альфа-токотриенол, равно по меньшей мере 50 г, по меньшей мере 100 г, по меньшей мере 250 г, по меньшей мере 500 г, по меньшей мере 1 кг, по меньшей мере 2 кг, по меньшей мере 5 кг, или по меньшей мере 10 кг, или по меньшей мере примерно 50 г, по меньшей мере примерно 100 г, по меньшей

мере примерно 250 г, по меньшей мере примерно 500 г, по меньшей мере примерно 1 кг, по меньшей мере примерно 2 кг, по меньшей мере примерно 5 кг, или по меньшей мере примерно 10 кг. Это количество вещества, содержащего альфа-токоτριенол, может иметь любую, из перечисленных в этом документе, степень чистоты.

В некоторых из перечисленных выше воплощений способ включает дополнительную необязательную стадию, в ходе которой альфа-токоτριенол высокой чистоты окисляют с получением альфа-токоτριенол хинона высокой чистоты. В одном из воплощений превращение альфа-токоτριенола в альфа-токоτριенол хинон проводят в присутствии буфера. В одном из воплощений буфер и/или основание, применяемое в процессе превращения альфа-токоτριенола в альфа-токоτριенол хинон, представляет собой карбонат натрия, гидрокарбонат натрия, карбонат калия, гидрокарбонат калия, фосфатный буфер или любую смесь в любых пропорциях двух или нескольких вышеперечисленных буферов.

В любом из перечисленных выше воплощений, с помощью способов изобретения может быть получен альфа-токоτριенол хинон высокой чистоты. В некоторых воплощениях, чистота находится в интервале от 80 до 99,9%, или в интервале от 85 до 99,9%, или в интервале от 90 до 99,9%, или в интервале от 95 до 99,9%. В некоторых воплощениях, чистота находится в интервале от примерно 80% до примерно 99,9%, или в интервале от примерно 85% до примерно 99,9%, или в интервале от примерно 90% до примерно 99,9%, или в интервале от примерно 95% до примерно 99,9%. В некоторых воплощениях, чистота равна более чем 80%, или более чем 85%, или более чем 90%, или более чем 91%, или более чем 92%, или более чем 93%, или более чем 94%, или более чем 95%, или более чем 96%, или более чем 97%, или более чем 98%, или более чем 99%, или более чем 99,5%, или более чем 99,9%. В некоторых воплощениях, чистота равна более чем примерно 80%, или более чем примерно 85%, или более чем примерно 90%, или более чем примерно 91%, или более чем примерно 92%, или более чем примерно 93%, или более чем примерно 94%, или более чем примерно 95%, или более чем примерно 96%, или более чем примерно 97%, или более чем примерно 98%, или более чем примерно 99%, или более чем примерно 99,5%, или более чем примерно 99,9%. В других воплощениях, примеси в конечном продукте составляют менее чем 20%, или менее чем 15%, или менее чем 10%, или менее чем 5%, или менее чем 4%, или менее чем 3%, или менее чем 2%, или менее чем 1%, или менее чем 0,5%, или менее чем 0,1%. В других воплощениях, примеси в конечном продукте составляют менее чем примерно 20%, или менее чем примерно 15%, или менее чем примерно 10%, или менее чем примерно 5%, или менее чем примерно 4%, или менее чем примерно 3%, или менее чем примерно 2%, или менее чем примерно 1%, или менее чем примерно 0,5%, или менее чем примерно 0,1%. В других воплощениях, примеси, состоящие из токолов или производных токола, в конечном продукте составляют менее чем 5%, менее чем 4%, менее чем 3%, менее чем 2%, менее чем 1%, менее чем 0,5% или менее чем 0,1%. В других воплощениях, примеси, состоящие из токолов или производных токола, в конечном продукте составляют менее чем примерно 5%, менее чем примерно 4%, менее чем примерно 3%, менее чем примерно 2%, менее чем примерно 1%, менее чем примерно 0,5% или менее чем примерно 0,1%. В одном из воплощений изобретения обеспечивает способ крупномасштабного получения, обогащения и/или выделения альфа-токоτριенол хинона, такой, что количество материала, содержащего альфа-токоτριенол хинон, равно по меньшей мере 50 г, по меньшей мере 100 г, по меньшей мере 250 г, по меньшей мере 500 г, по меньшей мере 1 кг, по меньшей мере 2 кг, по меньшей мере 5 кг, или по меньшей мере 10 кг, или по меньшей мере примерно 50 г, по меньшей мере примерно 100 г, по меньшей мере примерно 250 г, по меньшей мере примерно 500 г, по меньшей мере примерно 1 кг, по меньшей мере примерно 2 кг, по меньшей мере примерно 5 кг, или по меньшей мере примерно 10 кг. Это количество вещества, содержащего альфа-токоτριенол хинон, может иметь любую, из перечисленных в этом документе, степень чистоты.

В другом воплощении изобретение включает способ окисления альфа-токоτριенола в альфа-токоτριенол хинон с минимальной изомеризацией двойных связей триеновой части молекулы. В некоторых воплощениях, альфа-токоτριенол хинон, 2-((6E,10E)-3R-гидрокси-3,7,11,15-тетраметилгексадека-6,10,14-триенил)-3,5,6-триметилциклогекса-2,5-диен-1,4-дион, полученный с помощью этого способа, включает по меньшей мере примерно 80%, по меньшей мере примерно 90%, по меньшей мере примерно 95%, по меньшей мере примерно 96%, по меньшей мере примерно 97%, по меньшей мере примерно 98%, по меньшей мере примерно 99%, по меньшей мере примерно 99,5% или по меньшей мере примерно 99,9% вещества, представляющего собой 2-(3-гидрокси-3,7,11,15-тетраметилгексадека-6,10,14-триенил)-3,5,6-триметилциклогекса-2,5-диен-1,4-дион.

В любом из перечисленных выше воплощений окисление альфа-токоτριенола в альфа-токоτριенол хинон может быть проведено с применением цезий (IV)-аммоний нитрата.

В другом воплощении раствор альфа-токоτριенол хинона в растворителе, таком как изопропилацетат, н-гептан или смесь изопропилацетата и н-гептана, помещают в хроматографическую колонку, заполненную силикагелем. Силикагель может содержать примерно 0,1-5% по массе гидрокарбоната натрия, например, примерно 0,5-2% по массе или примерно 1% по массе гидрокарбоната натрия. Альфа-токоτριенол хинон может быть элюирован с силикагеля/NaHCO<sub>3</sub> растворителями, такими как н-гептан, изопропилацетат или н-гептан:изопропилацетат в отношении, равном примерно 100:1, примерно 100:5, примерно 100:10 или примерно 100:15. Извлеченный раствор альфа-токоτριенол хинона может быть

сконцентрирован с получением альфа-токотриенол хинона высокой чистоты.

В другом воплощении вышеперечисленные количества альфа-токотриенола или альфа-токотриенол хинона могут быть получены с помощью однократного применения способа, то есть, с помощью однократного повторения стадий способа.

В некоторых воплощениях, как показано на фиг. 3, способ включает следующие стадии:

3a) взаимодействие смеси растительного экстракта, включающей по меньшей мере один токотриенол, не представляющий собой альфа-токотриенол, с подходящими реагентами, которые будут вступать в реакцию с одним или несколькими токолами, не представляющими собой альфа-токолы, для введения функциональной группы в свободное 5 и/или 7 положение одного или нескольких токолов, не представляющих собой альфа-токолы;

3b) отделение одного или нескольких гомологов токола, не представляющего собой альфа-токол, которые были функционализированы, от альфа-токотриенола, необязательного альфа-токоферола и других, не представляющих собой токол, соединений, которые могут присутствовать;

3c) необязательное дополнительное отделение альфа-токотриенола в смеси, отделенной на стадии (3b), от необязательного альфа-токоферола и других, не представляющие собой токол, соединений;

3d) химическое взаимодействие одного или нескольких функционализированных гомологов токола, не представляющего собой альфа-токол, с получением альфа-токотриенол;

3e) необязательное объединение альфа-токотриенола со стадии (3c) с вновь полученным альфа-токотриенолом со стадии (3d) с получением альфа-токотриенола высокой чистоты; и

3f) окисление альфа-токотриенола со стадии (3e) с получением альфа-токотриенол хинона высокой чистоты.

В другом воплощении за стадией 3b) следует необязательная стадия 3b1) фильтрования раствора гомологов одного или нескольких токолов, не представляющих собой альфа-токолы, которые были функционализированы. Фильтрование может быть выполнено с применением диатомовой земли, такой как Celite®, или любого другого способа фильтрования, известного специалистам в этой области техники.

В другом воплощении за стадией 3d) следует необязательная стадия 3d1), и/или за стадией 3e) следует необязательная стадия 3e1), в ходе которых раствор альфа-токотриенола (в растворителе, таком как толуол), полученного с помощью восстановления, смешивают с силикагелем. Силикагель удаляют фильтрованием, и оставшийся фильтрат концентрируют с получением альфа-токотриенол высокой чистоты.

В другом воплощении выполняют обе стадии 3b1) и 3d1), обе стадии 3b1) и 3e1), или все три стадии 3b1), 3d1), и 3e1).

В одном из воплощений введение функциональной группы в свободное 5 и/или 7 положение гомологов токола, не представляющего собой альфа-токол, включает введение группы, которая обеспечивает повышенную дифференциальную растворимость функционализированных гомологов токола, не представляющего собой альфа-токол, по сравнению с нефункционализированными соединениями в исходном сырье, исходном материале или экстракте. Повышенная дифференциальная растворимость может представлять собой дифференциальную растворимость в единственном растворителе или повышенную дифференциальную растворимость между двумя или несколькими растворителями в системе смешанных растворителей. В одном из воплощений введение функциональной группы в свободное 5 и/или 7 положение гомологов токола, не представляющего собой альфа-токол, завершают, не проводя восстановление двойных связей, присутствующих в соединениях токотриенола и/или не вызывая изомеризацию двойных связей, присутствующих в соединениях токотриенола. В одном из воплощений стадию химического взаимодействия функционализированных гомологов токола, не представляющего собой альфа-токол, для получения альфа-токотриенола завершают не проводя восстановление двойных связей, присутствующих в соединениях токотриенола и/или не вызывая изомеризацию двойных связей, присутствующих в соединениях токотриенола.

В одном из воплощений функциональные группы вводят с помощью аминоалкилирования с последующим закислением, превращая, таким образом, токотриенол, не представляющий собой альфа-токотриенол, в соответствующий аминоалкилированный продукт и превращая указанные продукты в кислые соли. В некоторых воплощениях, функциональные группы вводят с помощью аминоалкилирования с эквивалентом формальдегида, таким как параформальдегид, и с амином, таким как вторичный амин, такого как циклический амин, такого как 1-метилпиперазин, пиперидин или морфолин. В некоторых воплощениях, функциональные группы вводят с помощью аминоалкилирования с параформальдегидом и 1-метилпиперазином. В некоторых воплощениях, функциональные группы вводят с помощью аминоалкилирования с параформальдегидом и морфолином.

В любом из перечисленных выше воплощений, с помощью способов изобретения может быть получен альфа-токотриенол высокой чистоты. В некоторых воплощениях, чистота находится в интервале от 80% до 99,9%, или в интервале от 85% до 99,9%, или в интервале от 90% до 99,9%, или в интервале от 95% до 99,9%. В некоторых воплощениях, чистота находится в интервале от примерно 80% до примерно 99,9%, или в интервале от примерно 85% до примерно 99,9%, или в интервале от примерно 90% до примерно 99,9%, или в интервале от примерно 95% до примерно 99,9%. В некоторых воплощениях, чистота



се превращения альфа-токоотриенола в альфа-токоотриенол хинон стадии 3f), представляет собой карбонат натрия, гидрокарбонат натрия, карбонат калия, гидрокарбонат калия, фосфатный буфер или любую смесь в любых пропорциях двух или нескольких вышеперечисленных буферов.

В другом воплощении изобретение включает способ окисления альфа-токоотриенола в альфа-токоотриенол хинон с минимальной изомеризацией двойных связей триеновой группировки. В некоторых воплощениях, альфа-токоотриенол хинон, 2-((6E,10E)-3R-гидрокси-3,7,11,15-тетраметилгексадека-6,10,14-триенил)-3,5,6-триметилциклогекса-2,5-диен-1,4-дион, полученный с помощью этого способа включает по меньшей мере примерно 80%, по меньшей мере примерно 90%, по меньшей мере примерно 95%, по меньшей мере примерно 96%, по меньшей мере примерно 97%, по меньшей мере примерно 98%, по меньшей мере примерно 99%, по меньшей мере примерно 99,5% или по меньшей мере примерно 99,9% вещества, представляющего собой 2-(3-гидрокси-3,7,11,15-тетраметилгексадека-6,10,14-триенил)-3,5,6-триметилциклогекса-2,5-диен-1,4-дион.

В любом из перечисленных выше воплощений окисление альфа-токоотриенола в альфа-токоотриенол хинон может быть выполнено с применением церий (IV) аммония нитрата.

В другом воплощении раствор альфа-токоотриенол хинона в растворителе, таком как изопропилацетат, н-гептан или смесь изопропилацетата и н-гептана, помещают в хроматографическую колонку, заполненную силикагелем. Силикагель может содержать примерно 0,1-5% по массе гидрокарбоната натрия, например, примерно 0,5-2% по массе или примерно 1% по массе гидрокарбоната натрия. Альфа-токоотриенол хинон может быть элюирован с силикагеля/NaHCO<sub>3</sub> растворителями, такими как н-гептан, изопропилацетат или смесью н-гептан:изопропилацетат в отношении, равном примерно 100:1, примерно 100:5, примерно 100:10 или примерно 100:15. Извлеченный раствор альфа-токоотриенол хинона может быть сконцентрирован с получением альфа-токоотриенол хинона высокой чистоты.

В другом воплощении вышеперечисленные количества альфа-токоотриенола или альфа-токоотриенол хинона могут быть получены с помощью однократного применения способа, то есть, с помощью однократного повторения стадий способа.

В некоторых воплощениях, как показано на фигуре 4, способ включает следующие стадии:

4а) взаимодействие смеси экстракта пальмового масла, включающего по меньшей мере один токоотриенол, не представляющий собой альфа-токоотриенол, с аминоалкилирующими агентами, которые будут вступать в реакцию с одним или несколькими токолами, не представляющими собой альфа-токолы, для введения функциональной группы в свободное 5 и/или 7 положение одного или нескольких токоотриенолов, не представляющих собой альфа-токоотриенолы, и превращение продуктов в кислые соли;

4б) отделение одного или нескольких продуктов, кислых солей токоотриенолов, не представляющих собой альфа-токоотриенол (со стадии 4а), от альфа-токоотриенола, необязательного альфа-токоферола и других, не представляющие собой токол соединений, которые могут присутствовать;

4с) восстановление одного или нескольких функционализированных гомологов токоотриенола, не представляющего собой альфа-токоотриенол (со стадии 4б), с помощью восстановителя с получением альфа-токоотриенола высокой чистоты; и

4д) окисление альфа-токоотриенола со стадии (4с) с получением альфа-токоотриенол хинона высокой чистоты.

В другом воплощении за стадией 4б) следует необязательная стадия 4б1) фильтрация раствора одного или нескольких гомологов токолов, не представляющих собой альфа-токолы, которые были функционализированы. Фильтрация может быть выполнена с применением диатомовой земли, такой как Celite®, или любых других способов фильтрации, известных специалистам в этой области техники.

В другом воплощении за стадией 4с) следует необязательная стадия 4с1), на которой раствор альфа-токоотриенола (в растворителе, таком как толуол), полученного с помощью восстановления, смешивают с силикагелем. Силикагель удаляют фильтрованием, и оставшийся фильтрат концентрируют с получением альфа-токоотриенол высокой чистоты.

В другом воплощении выполняют обе стадии 4б1) и 4с1).

В одном из воплощений превращение альфа-токоотриенола в альфа-токоотриенол хинон стадии 4д) проводят в присутствии буфера. В одном из воплощений буфер и/или основание, применяемое в процессе превращения альфа-токоотриенола в альфа-токоотриенол хинон стадии 4д), представляет собой карбонат натрия, гидрокарбонат натрия, карбонат калия, гидрокарбонат калия, фосфатный буфер или любую смесь в любых пропорциях двух или нескольких вышеперечисленных буферов.

В одном из воплощений введение аминоалкильной группы в свободное 5 и/или 7 положение гомологов токола, не представляющего собой альфа-токол, обеспечивает повышенную дифференциальную растворимость функционализированных гомологов токола, не представляющего собой альфа-токол, по сравнению с нефункционализированными соединениями в исходном сырье, исходном материале или экстракте. Повышенная дифференциальная растворимость может представлять собой дифференциальную растворимость в единственном растворителе, или повышенную дифференциальную растворимость между двумя или несколькими растворителями в смешанной системе растворителей. В одном из воплощений введение аминоалкильной группы в свободное 5 и/или 7 положение гомологов токола, не представляющего собой альфа-токол, завершают не проводя восстановление двойных связей, присутствующую

щих в соединениях токотриенола, и/или не вызывая изомеризацию двойных связей, присутствующих в соединениях токотриенола. В одном из воплощений стадию восстановления функционализированных гомологов токола, не представляющего собой альфа-токол, для получения альфа-токотриенола завершают, не проводя восстановление двойных связей, присутствующих в соединениях токотриенола, и/или не вызывая изомеризацию двойных связей, присутствующих в соединениях токотриенола.

В другом воплощении аминоалкилирование проводят с эквивалентом формальдегида, таким как параформальдегид, и с амином, таким как вторичный амин, таким как циклический амин, который выбирают из 1-метилпиперазина, пиперидина или морфолина. В еще одном воплощении аминоалкилирование проводят с параформальдегидом и 1-метилпиперазином. В еще одном воплощении, аминоалкилирование проводят с параформальдегидом и морфолином.

В другом воплощении раствор альфа-токотриенол хинона в растворителе, таком как изопропилацетат, н-гептан или смесь изопропилацетата и н-гептана, помещают в хроматографическую колонку, заполненную силикагелем. Силикагель может содержать примерно 0,1-5% по массе гидрокарбоната натрия, например, примерно 0,5-2% по массе или примерно 1% по массе гидрокарбоната натрия. Альфа-токотриенол хинон может быть элюирован с силикагеля/NaHCO<sub>3</sub> растворителями, такими как н-гептан, изопропилацетат или смесь н-гептан:изопропилацетат в отношении равном примерно 100:1, примерно 100:5, примерно 100:10, или примерно 100:15. Извлеченный раствор альфа-токотриенол хинона может быть сконцентрирован с получением альфа-токотриенол хинон высокой чистоты.

В любом из перечисленных выше воплощений, с помощью способов изобретения может быть получен альфа-токотриенол высокой чистоты. В некоторых воплощениях, чистота находится в интервале от 80% до 99,9%, или в интервале от 85% до 99,9%, или в интервале от 90% до 99,9%, или в интервале от 95% до 99,9%. В некоторых воплощениях, чистота находится в интервале от примерно 80% до примерно 99,9%, или в интервале от примерно 85% до примерно 99,9%, или в интервале от примерно 90% до примерно 99,9%, или в интервале от примерно 95% до примерно 99,9%. В некоторых воплощениях, чистота равна более чем 80%, или более чем 85%, или более чем 90%, или более чем 91%, или более чем 92%, или более чем 93%, или более чем 94%, или более чем 95%, или более чем 96%, или более чем 97%, или более чем 98%, или более чем 99%, или более чем 99,5%, или более чем 99,9%. В некоторых воплощениях, чистота равна более чем примерно 80%, или более чем примерно 85%, или более чем примерно 90%, или более чем примерно 91%, или более чем примерно 92%, или более чем примерно 93%, или более чем примерно 94%, или более чем примерно 95%, или более чем примерно 96%, или более чем примерно 97%, или более чем примерно 98%, или более чем примерно 99%, или более чем примерно 99,5%, или более чем примерно 99,9%. В других воплощениях, примеси в конечном продукте составляют менее чем 20%, или менее чем 15%, или менее чем 10%, или менее чем 5%, или менее чем 4%, или менее чем 3%, или менее чем 2%, или менее чем 1%, или менее чем 0,5%, или менее чем 0,1%. В других воплощениях, примеси в конечном продукте составляют менее чем примерно 20%, или менее чем примерно 15%, или менее чем примерно 10%, или менее чем примерно 5%, или менее чем примерно 4%, или менее чем примерно 3%, или менее чем примерно 2%, или менее чем примерно 1%, или менее чем примерно 0,5%, или менее чем примерно 0,1%. В других воплощениях, примеси, состоящие из токолов или производных токола, в конечном продукте составляют менее чем 5%, менее чем 4%, менее чем 3%, менее чем 2%, менее чем 1%, менее чем 0,5% или менее чем 0,1%. В других воплощениях, примеси, состоящие из токолов или производных токола, в конечном продукте составляют менее чем примерно 5%, менее чем примерно 4%, менее чем примерно 3%, менее чем примерно 2%, менее чем примерно 1%, менее чем примерно 0,5% или менее чем примерно 0,1%. В одном из воплощений изобретение обеспечивает способ крупномасштабного получения, обогащения и/или выделения альфа-токотриенола, такого, что количество вещества, содержащего альфа-токотриенол, равно по меньшей мере 50 г, по меньшей мере 100 г, по меньшей мере 250 г, по меньшей мере 500 г, по меньшей мере 1 кг, по меньшей мере 2 кг, по меньшей мере 5 кг, или по меньшей мере 10 кг, или по меньшей мере примерно 50 г, по меньшей мере примерно 100 г, по меньшей мере примерно 250 г, по меньшей мере примерно 500 г, по меньшей мере примерно 1 кг, по меньшей мере примерно 2 кг, по меньшей мере примерно 5 кг, или по меньшей мере примерно 10 кг. Это количество вещества, содержащего альфа-токотриенол, может иметь любую, из перечисленных в этом документе, степень чистоты.

В любом из описанных выше способов получения альфа-токотриенол хинона, альфа-токотриенол хинон обладает высокой чистотой. В некоторых способах чистота находится в интервале от 80% до 99%, или в интервале от 85% до 99% или в интервале от 90% до 99%, или в интервале от 95% до 99%. В некоторых способах чистота равна более чем 80%, или более чем 85%, более чем 90%, или более чем 91%, или более чем 92%, или более чем 93%, или более чем 94%, или более чем 95%, или более чем 96%, или более чем 97%, или более чем 98%, или более чем 99%, или более чем 99,5%, или более чем 99,9%. В других воплощениях, примеси в конечном продукте составляют менее чем 20%, или менее чем 15%, или менее чем 10%, или менее чем 5%, или менее чем 4%, или менее чем 3%, или менее чем 2%, или менее чем 1%, или менее чем 0,5%, или менее чем 0,1%. В некоторых воплощениях, примеси, состоящие из токолов или производных токола, в конечном продукте составляют менее чем 5%, или менее чем 4%, или менее чем 3%, или менее чем 2%, или менее чем 1%, или менее чем 0,5%, или менее чем 0,1%. В некото-

рых способах чистота находится в интервале от примерно 80% до примерно 99%, или в интервале от примерно 85% до примерно 99% или в интервале от примерно 90% до примерно 99%, или в интервале от примерно 95% до примерно 99%. В некоторых способах чистота равна более чем примерно 80%, или более чем примерно 85%, более чем примерно 90%, или более чем примерно 91%, или более чем примерно 92%, или более чем примерно 93%, или более чем примерно 94%, или более чем примерно 95%, или более чем примерно 96%, или более чем примерно 97%, или более чем примерно 98%, или более чем примерно 99%, или более чем примерно 99,5%, или более чем примерно 99,9%. В других воплощениях, примеси в конечном продукте составляют менее чем примерно 20%, или менее чем примерно 15%, или менее чем примерно 10%, или менее чем примерно 5%, или менее чем примерно 4%, или менее чем примерно 3%, или менее чем примерно 2%, или менее чем примерно 1%, или менее чем примерно 0,5%, или менее чем примерно 0,1%. В некоторых воплощениях, примеси, состоящие из токолов или производных токола, в конечном продукте составляют менее чем примерно 5%, или менее чем примерно 4%, или менее чем примерно 3%, или менее чем примерно 2%, или менее чем примерно 1%, или менее чем примерно 0,5%, или менее чем примерно 0,1%.

В другом воплощении изобретение включает способ окисления альфа-токотриенола в альфа-токотриенол хинон с минимальной изомеризацией двойных связей триеновой группировки. В некоторых воплощениях, альфа-токотриенол хинон, 2-((6E,10E)-3R-гидрокси-3,7,11,15-тетраметилгексадека-6,10,14-триенил)-3,5,6-триметилциклогекса-2,5-диен-1,4-дион, полученный с помощью этого способа включает по меньшей мере примерно 80%, по меньшей мере примерно 90%, по меньшей мере примерно 95%, по меньшей мере примерно 96%, по меньшей мере примерно 97%, по меньшей мере примерно 98%, по меньшей мере примерно 99%, по меньшей мере примерно 99,5% или по меньшей мере примерно 99,9% вещества, представляющего собой 2-(3-гидрокси-3,7,11,15-тетраметилгексадека-6,10,14-триенил)-3,5,6-триметилциклогекса-2,5-диен-1,4-дион.

В любом из перечисленных выше воплощений токол, не представляющий собой альфа-токол, может вступать в реакцию с эквивалентом формальдегида и по меньшей мере с одним соединением амина, имеющим формулу  $H-N(R_{11})(R_{12})$ , в которой  $R_{11}$  и  $R_{12}$  независимо выбирают из группы, состоящей из H и  $C_1-C_8$ -алкил, или в которой  $R_{11}$  и  $R_{12}$  объединены вместе с азотом, к которому они присоединены, с образованием от пяти- до восьмичленного гетероциклического кольца, указанное гетероциклическое кольцо имеет ноль, один или два дополнительных гетероатома в дополнении к азоту, с которыми связаны  $R_{11}$  и  $R_{12}$ .

В любом из перечисленных выше воплощений окисление альфа-токотриенола в альфа-токотриенол хинон может быть выполнено с применением церий (IV) аммония нитрата.

В другом воплощении альфа-токотриенол или альфа-токотриенол хинон в таком количестве, как описано в этом документе, на таком уровне чистоты, как описано в этом документе, могут быть получены с помощью однократного применения способа, изложенного в этом документе, то есть, с помощью однократного повторения стадий способа.

#### Краткое описание чертежей

Фиг. 1 представляет собой блок-схему, на которой изображены некоторые способы изобретения.

Фиг. 2 представляет собой блок-схему, на которой изображены дополнительные способы изобретения.

Фиг. 3 представляет собой блок-схему, на которой изображены дополнительные способы изобретения.

Фиг. 4 представляет собой блок-схему, на которой изображены дополнительные способы изобретения.

#### Осуществление изобретения

Изобретение охватывает способ получения, обогащения и/или выделения чистого альфа-токотриенола из природных экстрактов, которые включают смешанные токотриенолы.

Термин "токолы" имеет отношение к таким токоферолам и токотриенолам, как описаны в этом документе.

Термин "соединения, не представляющие собой токолы" имеет отношение к фитонутриентам или органическим веществам, которые могут присутствовать в экстракте, но которые не представляют собой токоферолы или токотриенолы.

Термин "аминоалкилирование", также известное как реакция Манниха, представляет собой реакцию, в которой происходит присоединение аминоалкила. Реакция может быть проведена при температуре, равной от примерно комнатной температуры вплоть до примерно 140°C в течение достаточно продолжительного времени для осуществления аминоалкилирования. Необходимые реагенты представляют собой источник формальдегида ("эквивалент формальдегида") и амин. Может быть применен любой первичный или вторичный амин, включая такие амины, как циклические и ароматические амины, алкиламины и полиамины, а также аммиак. Особые примеры подходящих аминов представляют собой дибутиламин, ди-изопропиламин, диметиламин, диэтиламин, дипропиламин, 1-метилпиперазин, N,N,N'-триметилэтилендиамин, пиперидин, пирролидин и морфолин. Источники формальдегида (т.е. эквиваленты формальдегида) включают, но не ограничиваются, параформальдегид, формалин, газообразный фор-

мальдегид, триоксан и гексаметилентетрамин. Относительную молярную концентрацию эквивалента формальдегида и амина поддерживают в эквимольных количествах, но относительные концентрации могут изменяться при условии, что существует по меньшей мере один моль амина и по меньшей мере один моль формальдегида для каждого моля свободного ароматического положения на токотриенолах, и если присутствуют, то на любых других соединениях, которые вступают в реакцию с формальдегидными и аминореагентами. Как амино, так и формальдегидный компонент может присутствовать в количестве, равном от примерно 1 до примерно 20 моль на моль свободного положения в ароматической части токотриенола, и, если присутствуют, любого другого соединения, которое вступает в реакцию с формальдегидными и аминореагентами, в особенности, в молярном количестве, по меньшей мере, примерно в четыре раза больше, чем свободных положений в ароматической части молекулы, присутствующих на токотриеноле, и, если присутствуют, на любых других соединениях, которые вступают в реакцию с формальдегидными и аминореагентами. Этот способ также может быть завершен, например, с помощью формилирования с последующим восстановительным аминированием, или с помощью предварительного образования "реагента Маниха" - алкилиминия или интермедиата функционального эквивалента.

Исходное сырьё представляет собой экстракт смеси токотриенолов, который также необязательно может включать альфа-токоферол в количестве, которое может варьировать в зависимости от источника экстракта. Образующийся в природе альфа-токотриенол и необязательный альфа-токоферол отделяют от гомологов альфа-токотриенола, бета-, гамма- и дельта-токотриенола, путем взаимодействия смеси токотриенолов и необязательного альфа-токоферола с подходящим реагентом или реагентами для введения функциональной группы в свободное 5 и/или 7 положение токотриенолов, не представляющий собой альфа-токотриенол. Например, может быть проведено аминоалкилирование исходного сырья для введения аминоалкильных групп в бета-, гамма- и дельта-токотриенолы. Поскольку альфа-токотриенол не имеет свободного положения в кольце, любой альфа-токотриенол, присутствующий в смеси, не будет аминоалкилирован. Аминоалкилированные группы позволяют отделить аминоалкилированные бета-, гамма- и дельта-токотриенолы от альфа-токотриенола, альфа-токоферола и других, не представляющие собой токол, фитонутриентов, которые могут присутствовать. Разделение завершают путем распределения между двумя органическими растворителями. Для извлечения альфа-токоферола, альфа-токотриенола и других фитонутриентов или углеводородных примесей могут быть применены любые неполярные органические растворители, такие как гексаны, гептаны, пентаны, петролейный эфир или их смеси. Аминоалкилированные продукты, необязательно переведенные в кислые соли, могут распределиться в кислом органическом слое, таком как ацетонитрил, включающий муравьиную кислоту. В другом воплощении изобретения, распределение может быть проведено между органическим слоем и водным слоем. Альтернативно, продукты аминоалкилирования могут быть удалены с помощью исходного перметилирования до солей тетраалкиламмония, с последующим восстановительного дезаминированием в щелочных условиях (см., например, Maeda, Y. et al., JOC (1994) 59, 7897-7901; и Tayama, E. et al., Chem Letters (2006) 35, 478-479).

Под термином "восстановитель" понимают гидриды, такие как алюмогидрид лития, борогидрид натрия и цианоборогидрид натрия, комплексы борана, и доноры электронов, такие как натрий, литий, магний, калий, цинк, никель или их амальгамы в присутствии подходящего источника протонов, такого как соли аммония или карбоновые кислоты.

Фраза "примеси в конечном продукте, состоящие из токолов или производных токола," имеет отношение к бета-токотриенолу, гамма-токотриенолу, дельта-токотриенолу, альфа-токоферолу, бета-токоферолу, гамма-токоферолу или дельта-токоферолу. Отсылка к термину "примеси в конечном продукте", без дополнительного уточнения, может иметь отношение к бета-токотриенолу, гамма-токотриенолу, дельта-токотриенолу, альфа-токоферолу, бета-токоферолу, гамма-токоферолу, дельта-токоферолу и/или другим, не представляющие собой токол, примесям. В одном из воплощений растворители, которые легко могут быть удалены путем испарения, не рассматривают в качестве примесей, если приведено установленное содержание примесей.

Хинонная (циклогексадиендионовая) форма и дигидрохинонная (бензолдиоловая) форма соединения, раскрытого в этом документе, легко взаимно превращаются друг в друга в присутствии соответствующих реагентов. Хинон может быть обработан в бифазной смеси эфирного растворителя с основным водным раствором  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$  (Vogel, A.I. et al. Vogel's Textbook of Practical Organic Chemistry, 5<sup>th</sup> Edition, Prentice Hall: New York, 1996; Section 9.6.14 Quinones, "Reduction to the Hydroquinone"). Стандартная обработка в отсутствие кислорода приводит к образованию требуемого гидрохинона. Гидрохинонная форма может окислена до хинонной формы с помощью окислителей, таких как церий аммоний нитрат (CAN) или хлорид железа. Хинонная и гидрохинонная формы также легко взаимно превращаются электрохимическим способом, как хорошо известно в этой области техники. Смотри, например, Section 33.4 of Streitweiser & Heathcock, Introduction to Organic Chemistry, New York: Macmillan, 1976.

Поскольку реакция альфа-токоферола с церий (IV)-аммоний нитратом приводит к образованию азотной кислоты, окисление может быть проведено в присутствии буфера. Это может быть завершено путем включения карбоната натрия, гидрокарбоната натрия, других карбонатов, таких как карбонат калия или гидрокарбонат калия, фосфатных буферов, других буферов или смеси любых двух или несколь-

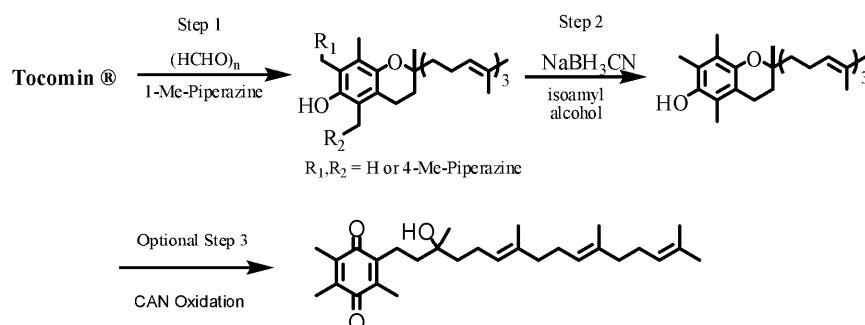


ких вышеперечисленных буферов в любом соотношении, в процессе окисления. Удаление кислоты в процессе окисления снижает изомеризация двойных связей в триеновой части молекулы токотриенола и токотриенол хинона. Условия, в которых применяют буфер, можно также применять при обработке альфа-токотриенол хинона, например, путем внесения при перемешивании части буфера, такого как гидрокарбонат натрия с силикагелем, в виде твердого вещества, перед помещением альфа-токотриенола на силикагель для элюции.

Если при обработке применяют силикагель, то качество применяемого силикагеля может быть таким же, как для применения в стандартной препаративной флэш-хроматографии. Например, может быть применен силикагель с размером пор, равным примерно 60Å, с распределением частиц, равным примерно от 40 до 63 микрон. Он может быть применен в той форме, в которой получают от поставщика, без дополнительной активации, или может быть активирован нагреванием на воздухе или в атмосфере, содержащей кислород.

Это изобретение дополнительно проиллюстрировано следующим примером его предпочтительного воплощения. Этот пример включили только с целью иллюстрации, и он не предназначен для ограничения объема изобретения.

Пример.



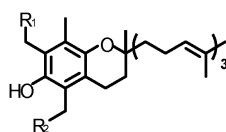
где: step - стадия  
1-Me-Piperazine – 1-метил-пиперазин  
isoamyl alcohol – изоамиловый спирт  
or 4-e-Piperazine или 4-метил пиперазин  
Optional Step 3 – необязательная стадия 3  
CAN Oxidation - CAN окисление

### Общие методики

Все растворители и реагенты применяют в том виде, в котором их получают от соответствующих поставщиков за исключением оговоренных случаев. <sup>1</sup>H и <sup>13</sup>C NMR получали на магните Ultrashielded компании "Varian" при 400 MHz и 100 MHz, соответственно, в дейтерированных растворителях, как отмечено. Все спектры были отнесены в ppm к каждому их пику остаточного растворителя, как определено в работе Gottlieb, H. E. et al.; J. Org. Chem. 1997, 62, 7512-7515, или к TMS при 0,00 ppm.

### Эксперименты

#### Стадия 1. Аминотетилирование

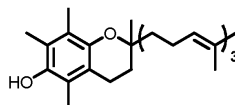


R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> = H or 4-Me-Piperazine

К Tocomin™-50 (1,0 по массе) добавляют параформальдегид (0,08 по массе, 95%) и 1-метилпиперазин (0,3 по объему). Суспензию перемешивают при комнатной температуре в течение 30 мин, и затем при 75°C в течение 2-3 ч. Раствор нагревают при 125°C и контролируют превращение компонентов исходного материала в компоненты продуктов. Смесь охлаждают до 30-40°C, разводят ацетонитрилом (3,5 мл/г) и гептаном (3,5 мл/г), и затем охлаждают до 5°C, и обрабатывают путем добавления по каплям муравьиной кислоты (1,0 объем). Нижний слой ацетонитрила отделяют и экстрагируют гептаном (2×3,5 мл/г). Слой ацетонитрила разводят трет-бутилметилловым эфиром (3 мл/г) и охлаждают до 0°C. Водный раствор 45%-ного (мас./мас.) трехосновного фосфата калия (7 мл/г) добавляют по каплям (экзотермическая реакция), так чтобы поддерживать температуру ниже 20°C. Органический слой отделяют при комнатной температуре, промывают насыщенным водным раствором хлорида натрия (23,1% (мас./мас.); 3 мл/г), и растворители удаляют путем перегонки при температуре вплоть до 50°C при пониженном давлении. К сконцентрированному раствору добавляют толуол (5 мл/г). Растворитель (5 мл/г) удаляют путем перегонки при температуре вплоть до 50°C при пониженном давлении. К раствору добавляют дополнительный толуол (5 мл/г). Растворитель (5 мл/г) удаляют путем перегонки при температуре вплоть до 50°C при пониженном давлении. Остаток разводят толуолом (1,5 мл/г) и фильтруют через слой Celite™, сформированный из суспензии в толуоле. Celite™ лепешку промывают толуолом (1 мл/г). Все

фильтраты объединяют. Выход реакции по массе определяют с помощью анализа потери массы при высушивании аликвоты реакционной смеси. Растворители удаляют путем перегонки при температуре вплоть до 50°C при пониженном давлении. Концентрированный раствор продукта, аминотетраметиллированных токолов, применяют на стадии 2 в том виде, в котором они были получены.

#### Стадия 2. Восстановление



Примечание: если не указано иначе, все эквиваленты относительной массы (масс.) и объема (мл/г) на стадии 2 представляют собой величины с учетом потери при высушивании, определенные в конце стадии 1.

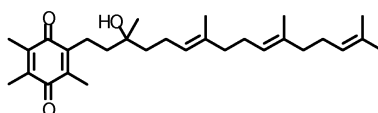
К остатку, полученному на стадии 1, добавляют толуол (8 объемов). Затем проводят замену растворителя на раствор в 3-метилбутаноле (3,0 объема) путем перегонки при температуре вплоть до 50°C при пониженном давлении, с добавлением 3-метилбутанола.

К цианоборогидриду натрия (0,43 по массе) добавляют 3-метилбутанол (2 объема) при комнатной температуре. Суспензию перемешивают при комнатной температуре в течение 30 мин и затем нагревают до 125°C. К этой предварительно нагретой смеси добавляют в течение 1,5 ч предварительно приготовленный раствор аминотетраметиллированных токолов в 3-метилбутаноле (3,0 объема), затем дополнительно промывают 3-метилбутанолом (0,5 объема). Смесь нагревают при 125°C и контролируют превращение компонентов исходного материала в компоненты продуктов.

Смесь охлаждают до 50°C, разбавляют гептаном (5 объем), затем охлаждают до 0°C, и обрабатывают водным раствором 45%-ного (мас./мас.) трехосновного фосфата калия (5,0 объемов) (экзотермическая реакция, выделение газа), так чтобы поддерживать температуру ниже 25°C. Двухфазную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 2 ч, органический слой отделяют, промывают водным раствором 45%-ного (мас./мас.) трехосновного фосфата калия (3 объема), и концентрируют путем перегонки при температуре вплоть до 50°C при пониженном давлении. К остатку добавляют толуол (7 объемов). Полученный раствор добавляют к смеси силикагеля (2 части по массе) и толуола (5,5 объемов) с дополнительным промыванием толуолом (2 объема). Суспензию силикагеля перемешивают при комнатной температуре в течение 1 ч. Силикагель удаляют фильтрованием и промывают толуолом (2×5 объем). Объединенные фильтраты концентрируют путем перегонки при температуре вплоть до 50°C при пониженном давлении. Остаток раствора охлаждают до 30°C и переносят в роторный испаритель с толуолом (2 × 1,4 объем) и дополнительно выпаривают досуха путем перегонки при температуре вплоть до 60°C при пониженном давлении с получением альфа-токотриенола.

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 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).

#### Стадия 3. Окисление хрома в хинон



Примечание: если не указано иначе, все эквиваленты относительной массы (масс.) и объема (мл/г) на стадии 3 представляют собой величины с учетом массы исходного материала этой стадии, продукта стадии 2-альфа-токотриенола.

Остаток со стадии 2 растворяют в изопропилацетате (10 объемов), добавляют воду (0,5 объема), и смесь охлаждают до 0°C. Раствор церий (IV)-аммоний нитрата (2,74 по массе) в воде (3 объема) готовят при комнатной температуре и забуферивают путем добавления насыщенного водного раствора карбоната натрия (17,4%-ного (мас./мас.); 0,75 объем). Содержащий буфер раствор церий (IV)-аммоний нитрата добавляют в течение 30 мин для получения смеси альфа-токотриенола со стадии 2 в изопропилацетате и воде, поддерживая при этом температуру, равной 0°C. Смесь перемешивают при 0°C и контролируют превращение компонентов исходного материала в компоненты продуктов. Органический слой отделяют и обрабатывают в течение 2 ч в присутствии твердого гидрокарбоната натрия (2 по массе) и твердого сульфата натрия (2 по массе) в изопропилацетате (5 объемов), внесенных в виде кашицы. Суспензию фильтруют, твердые вещества промывают изопропилацетатом (1,5 объем), и объединенные фильтраты обрабатывают гидрокарбонатом натрия (2×0,05 частей по массе). Суспензию концентрируют до максимально возможной степени путем перегонки при температуре вплоть до 45°C при пониженном давлении, перемешивая при этом смесь. Остаток охлаждают до 30°C и разбавляют н-гептаном (10 объемов). Подготавливают хроматографическую колонку, заполненную силикагелем (5 по массе) и гидрокарбонатом натрия (0,05 по массе) в виде кашицы в н-гептане. Смесь элюируют с хроматографической колонки и дополнительно проводят элюцию смесью н-гептана/изопропилацетата в относительном соотношении (по

объему), равном 100:5, а затем 100:10. Фракции собирают, обрабатывают твердым гидрокарбонатом натрия (от 0,1 до 1 г/л элюента), и анализируют на содержание продукта и его чистоту. Подходящие фракции объединяют, дополнительно обрабатывают твердым гидрокарбонатом натрия (0,05 по масс), и концентрируют до максимально возможной степени путем перегонки растворителя при температуре вплоть до 45°C при пониженном давлении, перемешивая при этом смесь. Добавляют изопропилацетат (1-3 объема) и смесь пропускают через фильтр с размером пор, равным 0,45-1 мкм. Фильтрат упаривают досуха путем перегонки растворителя при температуре вплоть до 40°C при пониженном давлении с получением продукта, альфа-токоτριенол хинона.

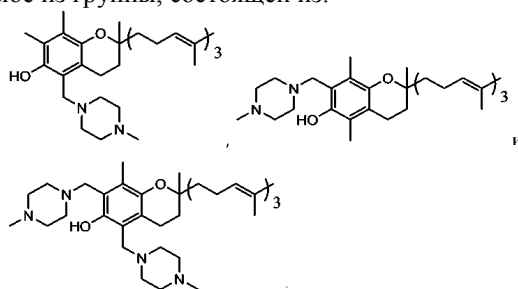
<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>) 5,37-5,28 (t br m, J=7 Hz, 2H), 5,28-5,20 (t br m, J=6 Hz, 1H), 2,53-2,46 (m, 2H), 2,25-2,15 (m, 6H), 2,15-2,07 (m, 4H) 1,91 (s, 3H), 1,73-1,71 (br d, J=1 Hz, 3H), 1,71-1,70 (br d, J=1 Hz, 3H), 1,68 (s, 6H), 1,62 (s, 3H), 1,57 (s, 3H), 1,54-1,47 (m, 2H), 1,47-1,40 (ddd, J=8,6, 1 Hz, 2H), 1,10 (s, 3H), 1,00 (s, 1H).

Раскрытие всех публикаций, патентов, патентных заявок и опубликованных патентных заявок, на которые ссылаются в этом документе, таким образом, включены путем отождествляющего цитирования в настоящий документ путем отсылки во всей своей полноте.

Несмотря на то что вышеприведенное изобретение было детально описано с помощью иллюстраций и примера, чтобы сделать материал более ясным для понимания, специалистами в этой области техники ясно, что на практике могут быть осуществлены некоторые незначительные изменения и модификации. Следовательно, описание и примеры не должны быть истолкованы, как ограничивающие объем изобретения.

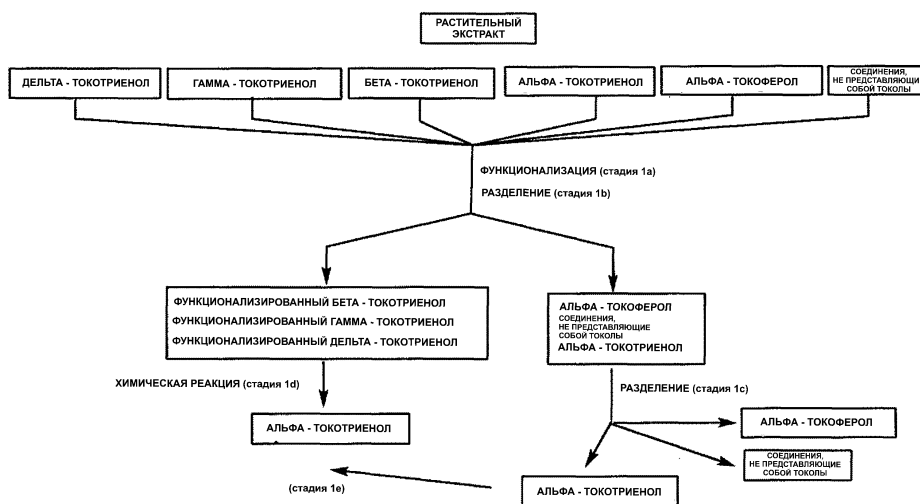
### ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение, выбираемое из группы, состоящей из:

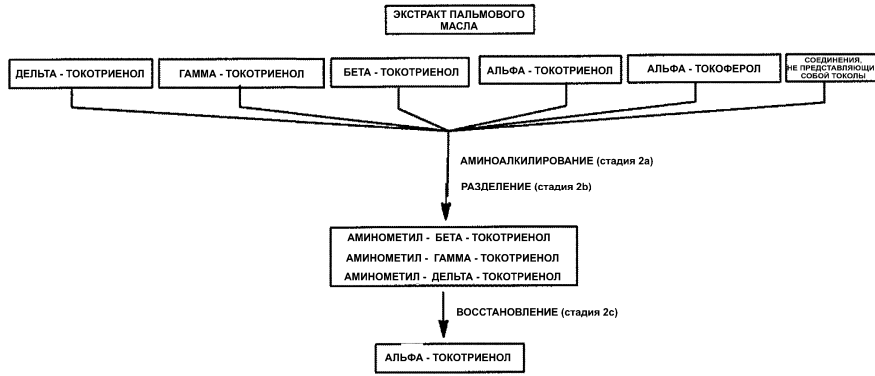


или его кислая соль, или его тетраалкиламмониевая соль.

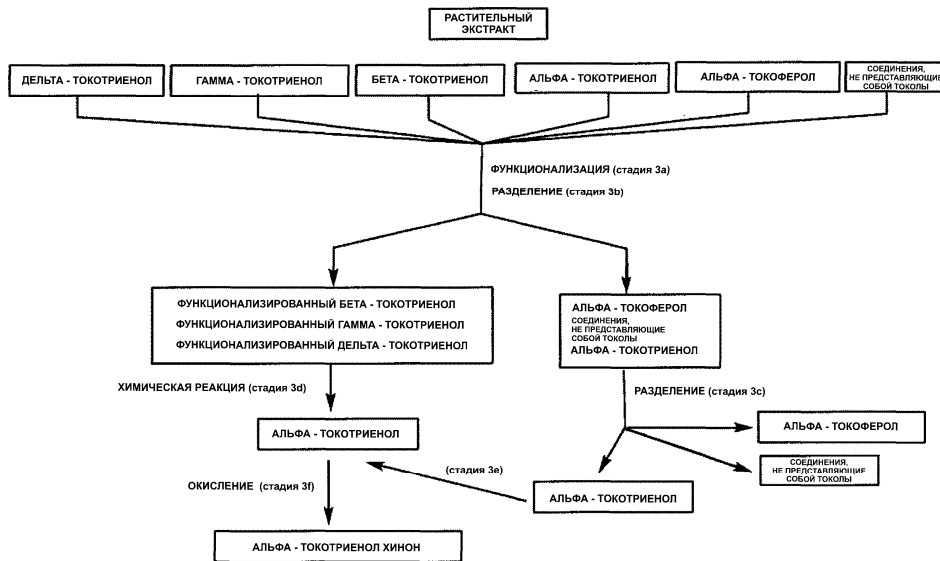
2. Соединение по п.1, в котором соединение представляет собой его кислую соль.
3. Соединение по п.2, в котором кислая соль представляет собой соль муравьиной кислоты.
4. Соединение по п.1, в котором соединение представляет собой его тетраалкиламмониевую соль.



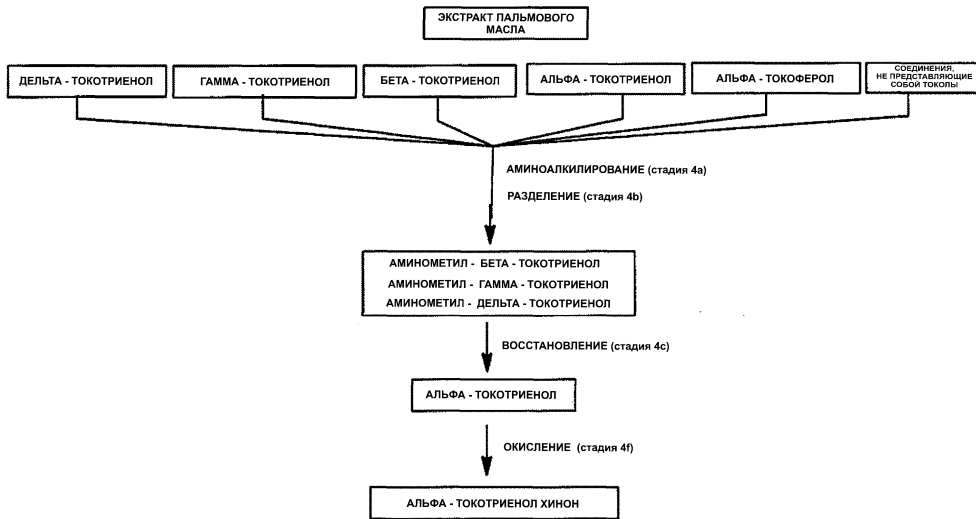
Фиг. 1



Фиг. 2



Фиг. 3



Фиг. 4

