



## (12)发明专利

(10)授权公告号 CN 105753829 B

(45)授权公告日 2019.02.01

(21)申请号 201610142967.2

(22)申请日 2009.10.27

(65)同一申请的已公布的文献号  
申请公布号 CN 105753829 A

(43)申请公布日 2016.07.13

(30)优先权数据  
61/197,585 2008.10.28 US

(62)分案原申请数据  
200980152635.0 2009.10.27

(73)专利权人 生物电子技术有限公司  
地址 美国加利福尼亚

(72)发明人 K·E·韦森 A·W·欣曼  
O·D·扬科夫斯基

(74)专利代理机构 北京市中咨律师事务所  
11247

代理人 陈润杰 黄革生

(51)Int.Cl.  
C07D 311/72(2006.01)  
C07C 46/06(2006.01)  
C07C 50/28(2006.01)

(56)对比文件  
WO 2006/130775 A2,2006.12.07,  
US 4977282 ,1990.12.11,  
CN 1441793 A,2003.09.10,  
审查员 李磊

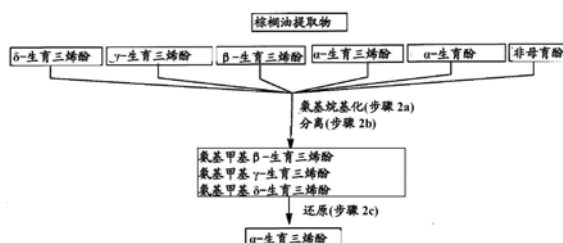
权利要求书1页 说明书20页 附图2页

### (54)发明名称

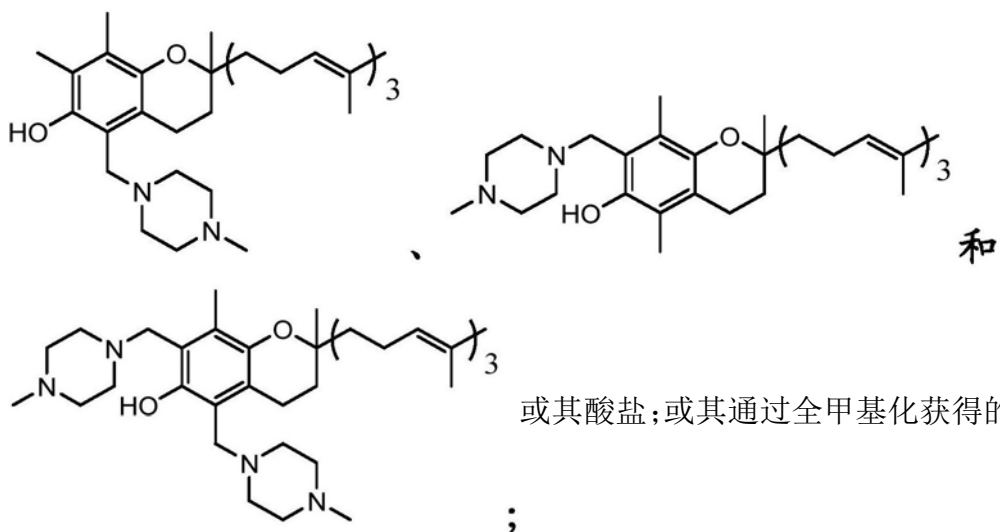
用于生产生育三烯酚及衍生物的方法

### (57)摘要

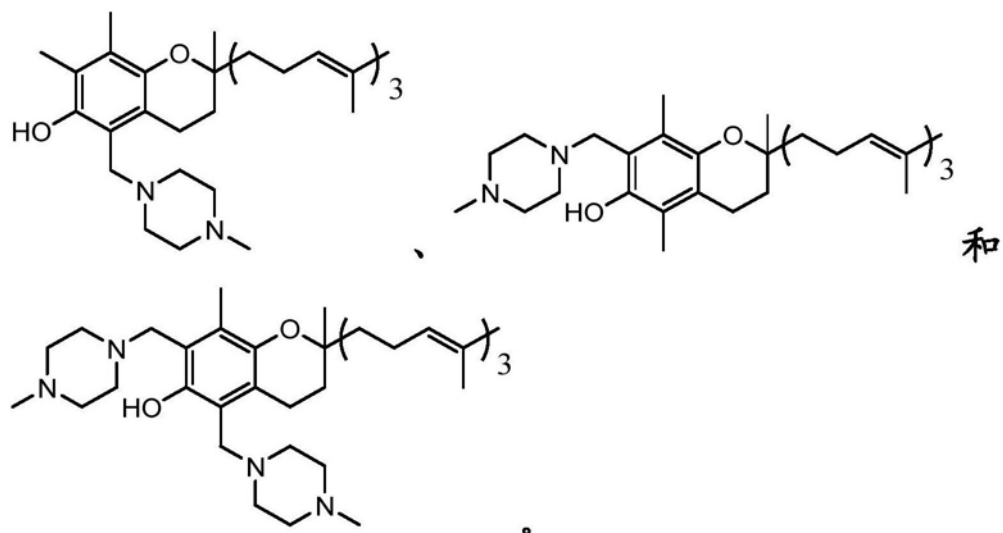
本发明公开了用于从包含至少一种非- $\alpha$ -生育三烯酚的源物质如包含混合型生育三烯酚的天然提取物生产、富集和/或分离 $\alpha$ -生育三烯酚的新方法。



1. 化合物,其选自:



2. 权利要求1的化合物,其中所述化合物选自:



3. 权利要求1的化合物,其中所述化合物是其酸盐。

4. 权利要求3的化合物,其中所述酸盐是甲酸盐。

5. 权利要求1的化合物,其中所述化合物是其通过全甲基化获得的四烷基铵盐。

## 用于生产生育三烯酚及衍生物的方法

[0001] 本申请是申请日为2009年10月27日、发明名称为“可用于生产生育三烯酚及衍生物的方法”的中国专利申请200980152635.0的分案申请。

[0002] 相关申请的交叉参考

[0003] 本申请要求于2008年10月28日提交的美国临时专利申请号61/197,585的优先权利益。该申请的内容通过引用整体并入本文。

### 技术领域

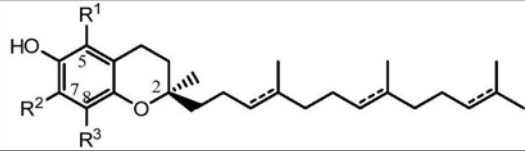
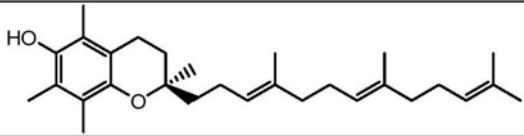
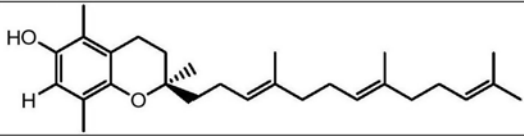
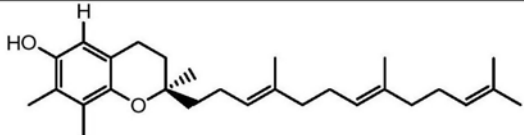
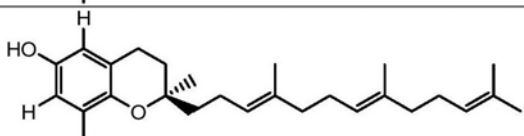
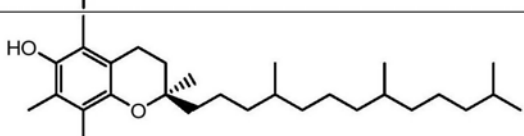
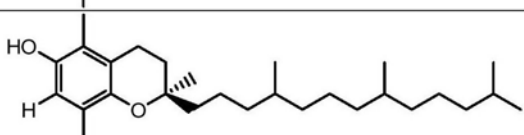
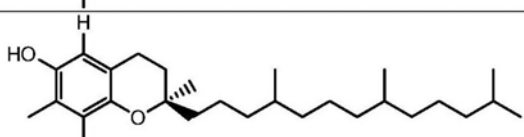
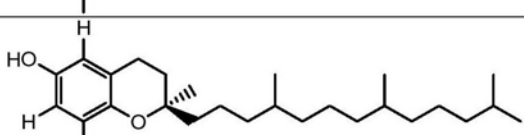
[0004] 本发明一般涉及用于从包含混合型母育酚的天然提取物生产、富集和/或分离纯 $\alpha$ -生育三烯酚的方法。具体而言,本发明涉及用于从植物提取物如棕榈油提取物例如**Tocomin<sup>®</sup>**生产、富集和/或分离高纯度的 $\alpha$ -生育三烯酚的崭新有效的方法,该方法在商业规模方面是经济上可行的。本发明还涉及用于合成高纯度的 $\alpha$ -生育三烯酚醌的方法。本发明还涉及由所述方法生产的含 $\alpha$ -生育三烯酚产物。

[0005] 发明背景

[0006] 本发明提供用于从天然存在的提取物生产、富集和/或分离纯 $\alpha$ -生育三烯酚富集的生育三烯酚组合物的方法、以及由所述方法生产的含 $\alpha$ -生育三烯酚产物。该方法可在不用层析或最低限度使用层析下进行,并且在商业规模方面是经济上可行的。

[0007] 生育酚和生育三烯酚是以6-苯并二氢吡喃醇(chromanol)环结构和在C-2-位侧链为特征的分子。生育三烯酚具有4',8',12'三甲基十三烷基不饱和植醇侧链,其中在该侧链的3',7'和11'位存在双键,而生育酚具有饱和侧链。在所有四种天然生育三烯酚中,这些双键位点中的每个的几何形状为反式(也被称为E)。有四种天然存在的生育三烯酚,d- $\alpha$ -、d- $\beta$ -、d- $\gamma$ -和d- $\delta$ -生育三烯酚。这4种天然存在的生育三烯酚在C-2色满环位具有(R)绝对构型。

[0008]

|  | R <sup>1</sup>   | R <sup>2</sup> | R <sup>3</sup> |    |
|---|--|----------------|----------------|----|
| A-生育三烯酚   |    | 甲基             | 甲基             | 甲基 |
| β-生育三烯酚   |    | 甲基             | H              | 甲基 |
| Γ-生育三烯酚   |    | H              | 甲基             | 甲基 |
| Δ-生育三烯酚   |    | H              | H              | 甲基 |
| α-生育酚   |   | 甲基             | 甲基             | 甲基 |
| β-生育酚   |  | 甲基             | H              | 甲基 |
| γ-生育酚   |  | H              | 甲基             | 甲基 |
| δ-生育酚   |  | H              | H              | 甲基 |

[0009] 生育三烯酚存在于用作食品的很多植物的油、种子和其它部分中(参见L.Machlin编辑,“维生素E:综合论述”对食品中存在的生育三烯酚的讨论,第99-165页)。含生育三烯酚浓缩物可由某些植物油和植物油副产品如米糠油或棕榈油馏出液制备。对于这些分离方法的例子,参见例如A.G.Top等人,美国专利No.5,190,618(1993)或Tanaka,Y.等人,日本专利No.JP2003-171376(2003)。

[0010] 从天然来源获得生育三烯酚存在固有的问题,因为得自这些方法的生育三烯酚产物是不同量的所有天然生育三烯酚和生育酚的混合物。为了获得生育三烯酚家族的纯成员,有必要求助于非常昂贵的操作例如制备级反相层析或模拟移动床层析。对于此类纯化方法的例子,参见M.Kitano等人,日本专利No.2003-02777(2003)或Burger等人,美国专利No.4,603,142。

[0011] 天然形式、在侧链适当位置具有(2R)手性构型和反式双键的生育三烯酚的合成已

证明具有相当大的难度。

[0012] 已经公布了d,l-或(RS)-形式的各种生育三烯酚家族成员的合成;参见例如Schudel等人,Helv.Chim.Acta(1963)46,2517-2526;H.Mayer等人,Helv.Chim.Acta(1967)50,1376-11393;H.-J.Kabbe等人,Synthesis(1978),888-889;M.Kajiwara等人,Heterocycles(1980)14,1995-1998;S.Urano等人,Chem.Pharm.Bull.(1983)31,4341-4345,Pearce等人,J.Med.Chem.(1992),35,3595-3606和Pearce等人,J.Med.Chem.(1994)37,526-541。这些所报道的方法均不产生天然形式的生育三烯酚,而是生产外消旋混合物。已经公布了天然形式d-生育三烯酚的合成。参见例如J.Scott等人,Helv.Chim.Acta(1976)59,290-306,Sato等人(日本专利63063674);Sato等人(日本专利No.JP 01233278)和Couladouros等人(美国专利No.7,038,067)。

[0013] 生育三烯酚大量存在于棕榈油、米糠油和大麦。尽管合成的和天然的生育酚可在市场上容易得到,但是天然生育三烯酚的供应是有限的,并且通常包含生育三烯酚混合物。富含生育三烯酚(800-1500ppm)的粗棕榈油提供天然生育三烯酚的可能来源。位于马来西亚的Carotech是能够从粗棕榈油提取且浓缩生育三烯酚的工厂。Carotech在其生产工厂利用分子蒸馏法(采用超高真空和非常低的温度)。这种方法(参见美国专利No.5,157,132)使Carotech能从粗棕榈油提取植物营养素例如Tocotrienol Complex(**Tocomin®**, Carotech的棕榈树果实的提取物和浓缩物的注册商标)。**Tocomin®-50**通常包含约25.32%混合型生育三烯酚(7.00% $\alpha$ -生育三烯酚,14.42% $\gamma$ -生育三烯酚,3.30% $\delta$ -生育三烯酚和0.6% $\beta$ -生育三烯酚)、6.90% $\alpha$ -生育酚和其它植物营养素如植物角鲨烯、植物甾醇类、辅酶Q10和混合型类胡萝卜素。

[0014] 可用于本发明的其它商购可得产品有例如Nu Triene**Tocotrienol®**(30%含量, Eastman Chemical Company的产品);Oryza Oil&Fat Co.Ltd的不同生育三烯酚浓度的各种**Oryza®**生育三烯酚产品,包括具有70%总生育酚/生育三烯酚含量和40%总生育三烯酚含量(包括14% $\alpha$ -生育三烯酚和24% $\gamma$ -生育三烯酚)的Oryza生育三烯酚-70,以及具有90%总生育酚/生育三烯酚含量和60%的总生育三烯酚含量的Oryza生育三烯酚-90;Golden Hope Plantations Berhad生育三烯酚油(70%含量);Davos Life Science TRF(63%含量);Beijing Gingko Group的得自棕榈油和稻米油的Ginnoway™生育三烯酚浓缩物;Gold**Trie®**,Sime Darby Biorganic Sdn Bhd和Palm Nutraceuticals Sdn Bhd的产品(89%含量)。 $\delta$ -**Tocotrienol-92®**(经HPLC,92%纯度)是从Beijing Gingko Group商购可得的产品,其也可用于本发明。

[0015] 已经在文献中描述了用于从某些植物油和植物油副产品分离或富集生育三烯酚的方法,但是这些方法通常生产不同量的天然母育酚的混合物,并且在商业规模方面是经济上不可行的。如上所述,为了获得纯的生育三烯酚家族成员,有要求助于昂贵的操作例如制备级反相层析或模拟移动床层析。对此类分离和纯化方法的一些例子,参见例如Top A.G.等人,美国专利No.5,190,618;Lane R等人,美国专利No.6,239,171;Bellafiore,L.等人美国专利No.6,395,915;May,C.Y等人,美国专利No.6,656,358;Jacobs,L等人,美国专利No.6,838,104;Sumner,C等人,国际专利公开WO 99/38860,或Jacobs,L,国际专利公布WO

02/500054。

[0016] 已经在美国专利No.4,977,282中描述了从天然植物来源生产d- $\alpha$ 生育酚的方法,其中具有混合型生育酚(可能包括生育三烯酚)的浓缩物的维生素E活性的天然植物来源被转化成 $\alpha$ -生育酚。在该分离中,将混合型生育酚氨基烷基化,接着用催化氢化还原以将非- $\alpha$ 生育酚母育酚的混合物转化为 $\alpha$ -生育酚,从而富集 $\alpha$ 生育酚。在该方法中,存在的任何生育三烯酚将被氢化为生育酚。参见Netscher等人(2007) Eur J.Org.Chem 1176-1183。

[0017] 由于各种单独的生育酚和生育三烯酚具有类似分子特性和保留特性,所以已证明单独化合物的分离是困难的并且不具有商业利益。尽管已经描述了用于生产 $\alpha$ -生育三烯酚的方法,但是纯形式仅仅以非常高的成本可得(例如2009年10月时Fluka Chemical Company的100mg纯度 $\geq 98\%$ 的 $\alpha$ -生育三烯酚为USD\$672)。

[0018] 按照上述,仍需要生产天然存在的纯形式的 $\alpha$ -生育三烯酚并且在商业规模方面是经济上可行的方法。此类方法将使所需的加工步骤数目减至最少,并且将不需要层析分离或将层析分离的使用减至最少。

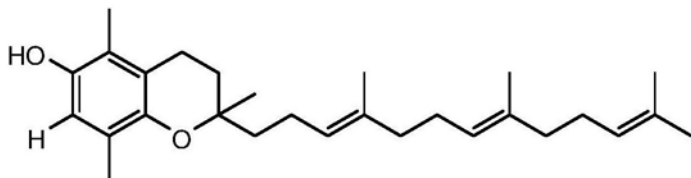
## 发明内容

[0019] 根据本发明的目的,一方面,本发明涉及用于从包含至少一种不是 $\alpha$ -生育三烯酚的生育三烯酚的源物质生产、富集和/或分离 $\alpha$ -生育三烯酚的新方法。在一些实施方案中,该至少一种不是 $\alpha$ -生育三烯酚的生育三烯酚包含 $\beta$ -生育三烯酚、 $\gamma$ -生育三烯酚或 $\delta$ -生育三烯酚;或 $\beta$ -生育三烯酚、 $\gamma$ -生育三烯酚或 $\delta$ -生育三烯酚中的任意两种;或 $\beta$ -生育三烯酚、 $\gamma$ -生育三烯酚和 $\delta$ -生育三烯酚的所有三种。在任何前述实施方案中,该源物质还可任选包含 $\alpha$ 生育酚。在一个实施方案中,本发明涉及用于从包含天然存在的混合型生育三烯酚的植物提取物生产、富集和/或分离纯 $\alpha$ -生育三烯酚的新方法。在一个实施方案中,本发明涉及用于从富集天然存在的混合型生育三烯酚的植物提取物生产、富集和/或分离纯 $\alpha$ -生育三烯酚的新方法。在一个实施方案中,本发明不需要使用层析,并且易于商业化大量生产 $\alpha$ -生育三烯酚。在另一个实施方案中,本发明需要最低限度地使用层析,并且易于商业化大量生产 $\alpha$ -生育三烯酚。

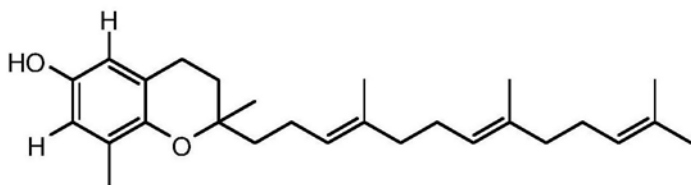
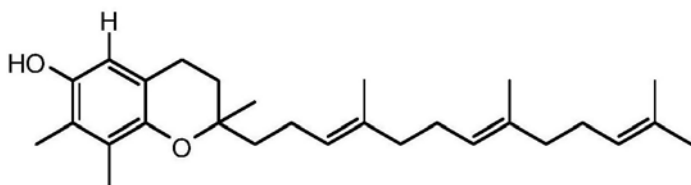
[0020] 在一个实施方案中,本发明涉及用于从包含生育三烯酚和 $\alpha$ 生育酚的混合物的天然存在的提取物生产、富集和/或分离纯 $\alpha$ -生育三烯酚的新方法。在另一个实施方案中,天然存在的提取物是棕榈油提取物、棕榈果实提取物或棕榈油/棕榈果实提取物。在另一个实施方案中,天然存在的提取物是已被浓缩的棕榈油提取物、棕榈果实提取物或棕榈油/棕榈果实提取物。在另一个实施方案中,天然存在的提取物是来自油棕(*Elaeis guineensis*)的棕榈油提取物、棕榈果实提取物或棕榈油/棕榈果实提取物。在另一个实施方案中,天然存在的提取物是来自油棕的已被浓缩的棕榈油提取物、棕榈果实提取物或棕榈油/棕榈果实提取物。在另一个实施方案中,天然存在的提取物是商用棕榈油浓缩物**Tocomin®**, Carotech Bhd. (Malaysia)的产品,其包含从初级粗棕榈油/棕榈果实(油棕)提取和浓缩的生育三烯酚和 $\alpha$ -生育酚的混合物,并且还包含从棕榈果实中与生育三烯酚一起被天然提取的非-母育酚植物营养素例如植物角鲨烯、植物甾醇类、辅酶Q10和混合型类胡萝卜素。在一些实施方案中,天然存在的提取物是棕榈油、米糠油、大麦或者胭脂树橙(annatto)或两种或更多种前述油的任意组合的提取物。在另一个实施方案中,本发明的制剂包含来自棕榈

油的富集的生育三烯酚提取物,如由Carotech、Golden Hope Bioorganic、Davos Life Science、Beijing Ginkgo Group、Eisai、Eastman Corporation、Sime Darby Biorganic Sdn Bhd或Palm Nutraceuticals销售。

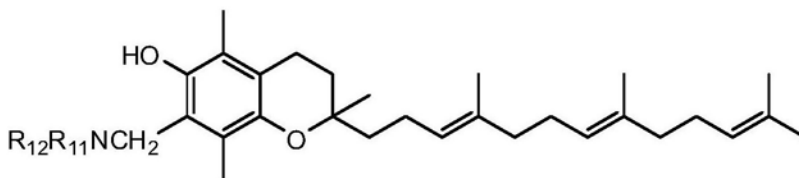
[0021] 本发明的另一实施方案包括从包含至少一种选自以下的化合物的物质生产、富集和/或分离天然d- $\alpha$ -生育三烯酚:



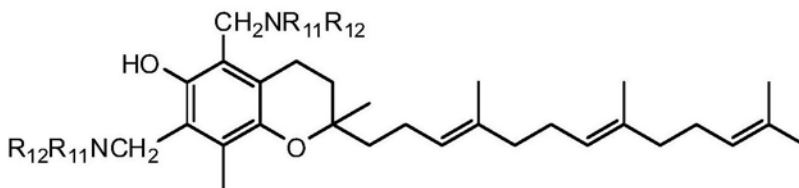
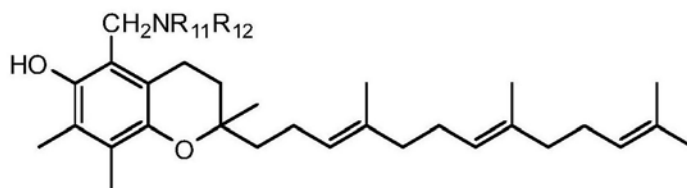
[0022]



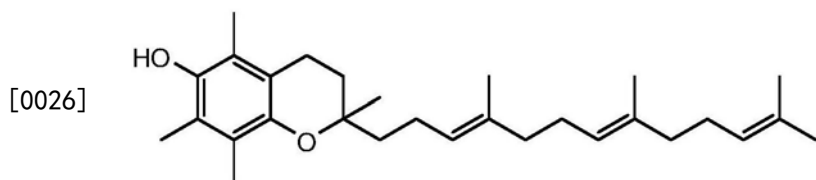
[0023] 将所述物质与甲醛等同物和至少一种式H-N(R<sub>11</sub>)(R<sub>12</sub>)的胺化合物反应,其中R<sub>11</sub>和R<sub>12</sub>独立地选自H和C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>烷基,或其中R<sub>11</sub>和R<sub>12</sub>与它们所键合的氮结合在一起以形成5至8元杂环,所述杂环除了与R<sub>11</sub>和R<sub>12</sub>键合的氮之外还具有0、1或2个其它杂原子,以产生至少一种选自以下的氨基甲基化的化合物:



[0024]



[0025] 将氨基甲基化的一种或多种化合物与非氨基甲基化的化合物分离,并且使氨基甲基化的一种或多种化合物还原,以得到



[0027] 如图1所述的本发明的一个实施方案包括从天然植物来源生产、富集和/或分离天然d- $\alpha$ -生育三烯酚的方法,所述天然植物来源包含至少一种非- $\alpha$ 生育三烯酚和任选的其它生育三烯酚以及任选还包含 $\alpha$ 生育酚和任选其它母育酚和任选非-母育酚植物营养素或杂质,包括以下步骤:

[0028] 1a.) 将植物提取物混合物与将与一种或多种非- $\alpha$ -母育酚反应的适宜试剂反应,以在一种或多种非- $\alpha$ -母育酚的游离5和/或7位置中引入官能团;

[0029] 1b.) 将一种或多种已被官能化的非- $\alpha$ -母育酚同系物与 $\alpha$ -生育三烯酚、任选的 $\alpha$ 生育酚和可能存在的其它非-母育酚化合物分离;

[0030] 1c.) 任选进一步将步骤(1b)中分离的混合物中的 $\alpha$ -生育三烯酚与任选的 $\alpha$ 生育酚和其它非-母育酚化合物分离;

[0031] 1d.) 将来自步骤(1b)的一种或多种非- $\alpha$ -母育酚官能化同系物进行化学反应,以得到 $\alpha$ -生育三烯酚;以及

[0032] 1e.) 任选地将来自步骤(1c)的 $\alpha$ -生育三烯酚与来自步骤(1d)的新产生的 $\alpha$ -生育三烯酚合并,以得到高纯度的 $\alpha$ -生育三烯酚。

[0033] 在另一个实施方案中,步骤1b)之后进行任选步骤1b1),过滤一种或多种已被官能化的非- $\alpha$ -母育酚同系物的溶液。可以使用硅藻土如**Celite®**或本领域技术人员已知的任何其它过滤方法进行过滤。

[0034] 在另一个实施方案中,步骤1d)之后进行任选步骤1d1),其中将通过还原产生的 $\alpha$ -生育三烯酚的溶液(在溶剂例如甲苯中)与硅胶混合。通过过滤除去硅胶,浓缩剩余的滤液以得到高纯度的 $\alpha$ -生育三烯酚。

[0035] 在另一个实施方案中,两个步骤1b1)和1d1)均进行。

[0036] 在另一个实施方案中,植物提取物是棕榈油植物提取物。在另一个实施方案中,植物提取物是棕榈果实植物提取物。在另一个实施方案中,植物提取物是米提取物。在另一个实施方案中,植物提取物是米糠油提取物。在另一个实施方案中,植物提取物是大麦提取物。在另一个实施方案中,植物提取物是胭脂树橙提取物。在另一个实施方案中,植物提取物是两种或更多种上述植物提取物的混合物。

[0037] 在一个实施方案中,在非- $\alpha$ 母育酚同系物的游离5和/或7位置中引入官能团包括引入使官能化非- $\alpha$ 母育酚同系物的差别溶解度与原料、源物质或提取物中的非官能化化合物相比增加的基团。增加的差别溶解度可以是单一溶剂中的差别溶解度,或混合溶剂系统中两种或更多种溶剂之间增加的差别溶解度。在一个实施方案中,实现在非- $\alpha$ 母育酚同系物的游离5和/或7位置中引入官能团,而未将存在于生育三烯酚化合物中的双键还原和/或未引起存在于生育三烯酚化合物中的双键异构化。在一个实施方案中,实现将非- $\alpha$ 母育酚官能化同系物进行化学反应以产生 $\alpha$ -生育三烯酚的步骤,而未将存在于生育三烯酚化合物中的双键还原和/或未引起存在于生育三烯酚化合物中的双键异构化。

[0038] 在一个实施方案中,通过氨基烷基化、随后酸化来引入官能化,因此将非- $\alpha$ -生育



三烯酚转化成相应的氨基烷基化产物,并且将所述产物转化为酸盐。在一些实施方案中,通过用甲醛等同物如低聚甲醛和胺如仲胺例如环状胺如1-甲基哌嗪、哌啶或吗啉氨基烷基化而引入官能化。在一些实施方案中,通过用低聚甲醛和1-甲基哌嗪氨基烷基化来引入官能化。在一些实施方案中,通过用低聚甲醛和吗啉氨基烷基化来引入官能化。

[0039] 在一个实施方案中,通过在两有机层之间分配来从 $\alpha$ -生育三烯酚、任选的 $\alpha$ 生育酚和可能存在的其它非-母育酚化合物分离氨基烷基化产物。在一个实施方案中,通过在有机层与水层之间分配来从 $\alpha$ -生育三烯酚、任选的 $\alpha$ 生育酚和可能存在的其它非-母育酚化合物分离氨基烷基化产物。在一个实施方案中,通过使用酸性有机层如含有甲酸的乙腈分配来从 $\alpha$ -生育三烯酚、任选的 $\alpha$ 生育酚和可能存在的其它非-母育酚化合物分离氨基烷基化产物。

[0040] 在另一个实施方案中,用氢化试剂如氰基硼氢化钠( $\text{NaCNBH}_3$ )还原非- $\alpha$ -生育三烯酚官能化同系物。在另一个实施方案中,用氢化试剂如硼氢化钠还原非- $\alpha$ -生育三烯酚官能化同系物。在另一个实施方案中,用硼氢化锂、硼氢化锌或氢化四烷基铵还原非- $\alpha$ -生育三烯酚官能化同系物。在另一个实施方案中,用氢化试剂如氢化铝锂还原非- $\alpha$ -生育三烯酚官能化同系物。在另一个实施方案中,用硼烷、二硼烷或硼烷复合物如硼烷-叔丁胺复合物还原非- $\alpha$ -生育三烯酚官能化同系物。在另一个实施方案中,用电化学方法或用电子供体例如钠、锂、镁、钾、锌、镍或其汞合金在适宜的质子源如铵盐或羧酸存在下还原非- $\alpha$ -生育三烯酚官能化同系物。

[0041] 在任何上述实施方案中,本发明的方法可生产高纯度的 $\alpha$ -生育三烯酚。在一些实施方案中,纯度范围为80%至99.9%、或85%至99.9%、或90%至99.9%、或95%至99.9%。在一些实施方案中,纯度范围为约80%至约99.9%、或约85%至约99.9%、或约90%至约99.9%、或约95%至约99.9%。在一些实施方案中,纯度为大于80%、或大于85%、或大于90%、或大于91%、或大于92%、或大于93%、或大于94%、或大于95%、或大于96%、或大于97%、或大于98%、或大于99%、或大于99.5%、或大于99.9%。在一些实施方案中,纯度为大于约80%、或大于约85%、或大于约90%、或大于约91%、或大于约92%、或大于约93%、或大于约94%、或大于约95%、或大于约96%、或大于约97%、或大于约98%、或大于约99%、或大于约99.5%、或大于约99.9%。在其它实施方案中,终产物中的杂质为小于20%、或小于15%、或小于10%、或小于5%、或小于4%、或小于3%、或小于2%、或小于1%、或小于0.5%、或小于0.1%。在其它实施方案中,终产物中的杂质为小于约20%、或小于约15%、或小于约10%、或小于约5%、或小于约4%、或小于约3%、或小于约2%、或小于约1%、或小于约0.5%、或小于约0.1%。在其它实施方案中,终产物中由母育酚或母育酚衍生物组成的杂质小于5%、小于4%、小于3%、小于2%、小于1%、小于0.5%、或小于0.1%。在其它实施方案中,终产物中由母育酚或母育酚衍生物组成的杂质为小于约5%、小于约4%、小于约3%、小于约2%、小于约1%、小于约0.5%、或小于约0.1%。在一个实施方案中,本发明提供用于大规模生产、富集和/或分离 $\alpha$ -生育三烯酚的方法,如含有至少50克、至少100克、至少250克、至少500克、至少1千克、至少2千克、至少5千克、或至少10千克、或至少约50克、至少约100克、至少约250克、至少约500克、至少约1千克、至少约2千克、至少约5千克或至少约10千克的 $\alpha$ -生育三烯酚的大量物质的方法。含 $\alpha$ -生育三烯酚的物的量可具有本文所述的任何纯度水平。

[0042] 在一些上文所述的实施方案中,该方法包括其它任选的步骤,其中将高纯度的 $\alpha$ -生育三烯酚氧化以产生高纯度的 $\alpha$ -生育三烯酚醌。在一个实施方案中,在缓冲条件下进行 $\alpha$ -生育三烯酚至 $\alpha$ -生育三烯酚醌的转化。在一个实施方案中,在 $\alpha$ -生育三烯酚至 $\alpha$ -生育三烯酚醌的转化过程中所用的缓冲剂和/或碱为碳酸钠、碳酸氢钠、碳酸钾、碳酸氢钾、磷酸盐缓冲液或任何比例的两种或更多种前述缓冲液的任何混合物。

[0043] 在任何上述实施方案中,本发明的方法可生产高纯度的 $\alpha$ -生育三烯酚醌。在一些实施方案中,纯度范围为80%至99.9%、或85%至99.9%、或90%至99.9%、或95%至99.9%。在一些实施方案中,纯度范围为约80%至约99.9%、或约85%至约99.9%、或约90%至约99.9%、或约95%至约99.9%。在一些实施方案中,纯度为大于80%、或大于85%、或大于90%、或大于91%、或大于92%、或大于93%、或大于94%、或大于95%、或大于96%、或大于97%、或大于98%、或大于99%、或大于99.5%、或大于99.9%。在一些实施方案中,纯度为大于约80%、或大于约85%、或大于约90%、或大于约91%、或大于约92%、或大于约93%、或大于约94%、或大于约95%、或大于约96%、或大于约97%、或大于约98%、或大于约99%、或大于约99.5%、或大于约99.9%。在其它实施方案中,终产物中的杂质为小于20%、或小于15%、或小于10%、或小于5%、或小于4%、或小于3%、或小于2%、或小于1%、或小于0.5%、或小于0.1%。在其它实施方案中,终产物中的杂质为小于约20%、或小于约15%、或小于约10%、或小于约5%、或小于约4%、或小于约3%、或小于约2%、或小于约1%、或小于约0.5%、或小于约0.1%。在其它实施方案中,终产物中由母育酚或母育酚衍生物组成的杂质为小于5%、小于4%、小于3%、小于2%、小于1%、小于0.5%、或小于0.1%。在其它实施方案中,终产物中由母育酚或母育酚衍生物组成的杂质为小于约5%、小于约4%、小于约3%、小于约2%、小于约1%、小于约0.5%、或小于约0.1%。在一个实施方案中,本发明提供用于大规模生产、富集和/或分离 $\alpha$ -生育三烯酚醌的方法、例如含有至少50克、至少100克、至少250克、至少500克、至少1千克、至少2千克、至少5千克、或至少10千克、或至少约50克、至少约100克、至少约250克、至少约500克、至少约1千克、至少约2千克、至少约5千克或至少约10千克的 $\alpha$ -生育三烯酚醌的大量物质。含有 $\alpha$ -生育三烯酚醌的物质质量可具有本文所述的任何纯度水平。

[0044] 在另一个实施方案中,本发明包含用于将 $\alpha$ -生育三烯酚氧化为 $\alpha$ -生育三烯酚醌并且三烯部分的双键异构化最小的方法。在一些实施方案中,由本方法产生的 $\alpha$ -生育三烯酚醌,2-((6E,10E)-3R-羟基-3,7,11,15-四甲基十六碳-6,10,14-三烯基)-3,5,6-三甲基环己-2,5-二烯-1,4-二酮包含至少约80%、至少约90%、至少约95%、至少约96%、至少约97%、至少约98%、至少约99%、至少约99.5%、或至少约99.9%的存在的2-(3-羟基-3,7,11,15-四甲基十六碳-6,10,14-三烯基)-3,5,6-三甲基环己-2,5-二烯-1,4-二酮物质。

[0045] 在任何上述实施方案中,可以用硝酸铈(IV)铵将 $\alpha$ -生育三烯酚氧化至 $\alpha$ -生育三烯酚醌。

[0046] 在另一个实施方案中,将 $\alpha$ -生育三烯酚醌在溶剂例如乙酸异丙酯、正庚烷或乙酸异丙酯和正庚烷的混合物中的溶液放置在填充有硅胶的层析柱上。硅胶可以包含约0.1-5%重量的碳酸氢钠、例如约0.5-2%重量或约1%重量的碳酸氢钠。 $\alpha$ -生育三烯酚醌可以用溶剂例如正庚烷、乙酸异丙酯或比例为约100:1、约100:5、约100:10或约100:15的正庚烷:乙酸异丙酯从硅胶/ $\text{NaHCO}_3$ 洗脱。可以将回收的 $\alpha$ -生育三烯酚醌溶液浓缩以得到高纯度的

$\alpha$ -生育三烯酚醌。

[0047] 在另一个实施方案中,前述大量 $\alpha$ -生育三烯酚或 $\alpha$ -生育三烯酚醌可以使用方法的单次进行,即用方法步骤的单循环来产生。

[0048] 如图2所述的本发明的一个实施方案包含从来自棕榈油的天然植物源提取物生产、富集和/或分离天然d- $\alpha$ -生育三烯酚的方法,其中所述提取物包含至少一种非- $\alpha$ 生育三烯酚,所述方法包括以下步骤:

[0049] 2a.) 将棕榈油提取物混合物与将与一种或多种非- $\alpha$ -母育酚反应的氨基烷基化剂反应,以在一种或多种非- $\alpha$ -生育三烯酚的游离5和/或7位置中引入官能团,并且将产物转化成酸盐,

[0050] 2b.) 将来自步骤(2a)的产物的一种或多种非- $\alpha$ -生育三烯酚酸盐与 $\alpha$ -生育三烯酚、任选的 $\alpha$ 生育酚和可能存在的其它非-母育酚化合物分离;以及

[0051] 2c.) 用还原剂还原非- $\alpha$ -生育三烯酚官能化同系物,以得到高纯度的 $\alpha$ -生育三烯酚。

[0052] 在这种特定实施方案中,未回收从步骤(2b)中的一种或多种氨基烷基生育三烯酚同系物分离的 $\alpha$ -生育三烯酚,因此允许生产纯 $\alpha$ -生育三烯酚而不需要密集和/或昂贵的层析方法。

[0053] 在另一个实施方案中,该方法不包括其中回收来自步骤(2b)的 $\alpha$ -生育三烯酚的额外步骤,因此允许更经济的商用方法。

[0054] 在另一个实施方案中,步骤2b)之后进行任选步骤2b1),过滤一种或多种已被官能化的非- $\alpha$ -母育酚同系物的溶液。可以使用硅藻土如**Celite®**或本领域技术人员已知的任何其它过滤方法进行过滤。

[0055] 在另一个实施方案中,步骤2c)之后进行任选步骤2c1),其中将通过还原产生的 $\alpha$ -生育三烯酚(在溶剂例如甲苯中)的溶液与硅胶混合。通过过滤除去硅胶,浓缩剩余的滤液以得到高纯度的 $\alpha$ -生育三烯酚。

[0056] 在另一个实施方案中,两个步骤2b1)和2c1)均进行。

[0057] 在一个实施方案中,棕榈油提取物是商购可得的**Tocomin®**。在另一个实施方案中,棕榈油提取物是商购可得的**Tocomin®-50**。

[0058] 在一个实施方案中,在非- $\alpha$ 母育酚同系物的游离5和/或7位置中引入氨基烷基使官能化非- $\alpha$ 母育酚同系物的差别溶解度与原料、源物质或提取物中的非官能化化合物相比增加。增加的差别溶解度可以是单一溶剂中的差别溶解度,或混合溶剂系统中两种或更多种溶剂之间增加的差别溶解度。在一个实施方案中,实现在非- $\alpha$ 母育酚同系物的游离5和/或7位置中引入氨基烷基,而未将存在于生育三烯酚化合物中的双键还原和/或未引起存在于生育三烯酚化合物中的双键异构化。在一个实施方案中,实现将非- $\alpha$ 母育酚官能化同系物还原以产生 $\alpha$ -生育三烯酚的步骤,而未将存在于生育三烯酚化合物中的双键还原和/或未引起存在于生育三烯酚化合物中的双键异构化。

[0059] 在另一个实施方案中,用甲醛等同物如低聚甲醛和胺如仲胺如选自1-甲基哌嗪、哌啶或吗啉的环状胺进行氨基烷基化。在另一个实施方案中,用低聚甲醛和1-甲基哌嗪进行氨基烷基化。在另一个实施方案中,用低聚甲醛和吗啉进行氨基烷基化。

[0060] 在另一个实施方案中,用氢化试剂例如氢化铝锂、硼氢化锂、硼氢化锌、氢化四烷

基铵、硼氢化钠或氰基硼氢化钠进行还原。

[0061] 在另一个实施方案中,用硼烷、二硼烷或硼烷复合物如硼烷叔丁胺复合物进行还原。

[0062] 在另一个实施方案中,用电化学方法或用电子供体例如钠、锂、镁、钾、锌、镍或其汞合金在适宜的质子源例如质子溶剂如有机醇或液体氨或例如铵盐或羧酸的存在下进行还原。

[0063] 在任何上述实施方案中,本发明的方法可生产高纯度的 $\alpha$ -生育三烯酚。在一些实施方案中,纯度范围为80%至99.9%、或85%至99.9%、或90%至99.9%、或95%至99.9%。在一些实施方案中,纯度范围为约80%至约99.9%、或约85%至约99.9%、或约90%至约99.9%、或约95%至约99.9%。在一些实施方案中,纯度为大于80%、或大于85%、或大于90%、或大于91%、或大于92%、或大于93%、或大于94%、或大于95%、或大于96%、或大于97%、或大于98%、或大于99%、或大于99.5%、或大于99.9%。在一些实施方案中,纯度为大于约80%、或大于约85%、或大于约90%、或大于约91%、或大于约92%、或大于约93%、或大于约94%、或大于约95%、或大于约96%、或大于约97%、或大于约98%、或大于约99%、或大于约99.5%、或大于约99.9%。在其它实施方案中,终产物中的杂质为小于20%、或小于15%、或小于10%、或小于5%、或小于4%、或小于3%、或小于2%、或小于1%、或小于0.5%、或小于0.1%。在其它实施方案中,终产物中的杂质为小于约20%、或小于约15%、或小于约10%、或小于约5%、或小于约4%、或小于约3%、或小于约2%、或小于约1%、或小于约0.5%、或小于约0.1%。在其它实施方案中,终产物中由母育酚或母育酚衍生物组成的杂质为小于5%、小于4%、小于3%、小于2%、小于1%、小于0.5%、或小于0.1%。在其它实施方案中,终产物中由母育酚或母育酚衍生物组成的杂质为小于约5%、小于约4%、小于约3%、小于约2%、小于约1%、小于约0.5%、或小于约0.1%。在一个实施方案中,本发明提供用于大规模生产、富集和/或分离 $\alpha$ -生育三烯酚的方法,例如含有至少50克、至少100克、至少250克、至少500克、至少1千克、至少2千克、至少5千克、或至少10千克、或至少约50克、至少约100克、至少约250克、至少约500克、至少约1千克、至少约2千克、至少约5千克或至少约10千克的 $\alpha$ -生育三烯酚的大量物质。含有 $\alpha$ -生育三烯酚的物质质量可具有本文所述的任何纯度水平。

[0064] 在一些上文所述的实施方案中,该方法包括其它任选的步骤,其中将高纯度的 $\alpha$ -生育三烯酚氧化以产生高纯度的 $\alpha$ -生育三烯酚醌。在一个实施方案中,在缓冲条件下进行 $\alpha$ -生育三烯酚至 $\alpha$ -生育三烯酚醌的转化。在一个实施方案中,在 $\alpha$ -生育三烯酚至 $\alpha$ -生育三烯酚醌的转化过程中所用的缓冲剂和/或碱为碳酸钠、碳酸氢钠、碳酸钾、碳酸氢钾、磷酸盐缓冲液或任何比例的两种或更多种前述缓冲液的任何混合物。

[0065] 在任何上述实施方案中,本发明的方法可生产高纯度的 $\alpha$ -生育三烯酚醌。在一些实施方案中,纯度范围为80%至99.9%、或85%至99.9%、或90%至99.9%、或95%至99.9%。在一些实施方案中,纯度范围为约80%至约99.9%、或约85%至约99.9%、或约90%至约99.9%、或约95%至约99.9%。在一些实施方案中,纯度为大于80%、或大于85%、或大于90%、或大于91%、或大于92%、或大于93%、或大于94%、或大于95%、或大于96%、或大于97%、或大于98%、或大于99%、或大于99.5%、或大于99.9%。在一些实施方案中,纯度为大于约80%、或大于约85%、或大于约90%、或大于约91%、或大于约92%、或大于约

93%、或大于约94%、或大于约95%、或大于约96%、或大于约97%、或大于约98%、或大于约99%、或大于约99.5%、或大于约99.9%。在其它实施方案中,终产物中的杂质为小于20%、或小于15%、或小于10%、或小于5%、或小于4%、或小于3%、或小于2%、或小于1%、或小于0.5%、或小于0.1%。在其它实施方案中,终产物中的杂质为小于约20%、或小于约15%、或小于约10%、或小于约5%、或小于约4%、或小于约3%、或小于约2%、或小于约1%、或小于约0.5%、或小于约0.1%。在其它实施方案中,终产物中由母育酚或母育酚衍生物组成的杂质为小于5%、小于4%、小于3%、小于2%、小于1%、小于0.5%、或小于0.1%。在其它实施方案中,终产物中由母育酚或母育酚衍生物组成的杂质为小于约5%、小于约4%、小于约3%、小于约2%、小于约1%、小于约0.5%、或小于约0.1%。在一个实施方案中,本发明提供用于大规模生产、富集和/或分离 $\alpha$ -生育三烯酚的方法,例如含有至少50克、至少100克、至少250克、至少500克、至少1千克、至少2千克、至少5千克、或至少10千克、或至少约50克、至少约100克、至少约250克、至少约500克、至少约1千克、至少约2千克、至少约5千克或至少约10千克的 $\alpha$ -生育三烯酚的大量物质。含有 $\alpha$ -生育三烯酚的物质质量可具有本文所述的任何纯度水平。

[0066] 在另一个实施方案中,本发明包含用于将 $\alpha$ -生育三烯酚氧化为 $\alpha$ -生育三烯酚酐并且三烯部分的双键异构化最小的方法。在一些实施方案中,由本方法产生的 $\alpha$ -生育三烯酚酐,2-((6E,10E)-3R-羟基-3,7,11,15-四甲基十六碳-6,10,14-三烯基)-3,5,6-三甲基环己-2,5-二烯-1,4-二酮包含至少约80%、至少约90%、至少约95%、至少约96%、至少约97%、至少约98%、至少约99%、至少约99.5%、或至少约99.9%的存在的2-(3-羟基-3,7,11,15-四甲基十六碳-6,10,14-三烯基)-3,5,6-三甲基环己-2,5-二烯-1,4-二酮物质。

[0067] 在任何上述实施方案中,可以用硝酸铈(IV)铵将 $\alpha$ -生育三烯酚氧化至 $\alpha$ -生育三烯酚酐。

[0068] 在另一个实施方案中,将 $\alpha$ -生育三烯酚酐在溶剂如乙酸异丙酯、正庚烷或乙酸异丙酯和正庚烷的混合物中的溶液放置在填充有硅胶的层析柱上。硅胶可以包含约0.1-5%重量的碳酸氢钠、例如约0.5-2%重量或约1%重量的碳酸氢钠。 $\alpha$ -生育三烯酚酐可以用溶剂例如正庚烷、乙酸异丙酯或比例为约100:1、约100:5、约100:10或约100:15的正庚烷:乙酸异丙酯从硅胶/ $\text{NaHCO}_3$ 洗脱。可以将回收的 $\alpha$ -生育三烯酚酐溶液浓缩以得到高纯度的 $\alpha$ -生育三烯酚酐。

[0069] 在另一个实施方案中,前述大量 $\alpha$ -生育三烯酚或 $\alpha$ -生育三烯酚酐可以使用方法的单次进行,即用方法步骤的单循环来产生。

[0070] 在一些实施方案中,如图3所述,所述方法包括以下步骤:

[0071] 3a.) 将包含至少一种非- $\alpha$ 生育三烯酚的植物提取物混合物与将与一种或多种非- $\alpha$ -母育酚反应的适宜试剂反应,以在一种或多种非- $\alpha$ -母育酚的游离5和/或7位置中引入官能团;

[0072] 3b.) 将一种或多种已被官能化的非- $\alpha$ -母育酚同系物与 $\alpha$ -生育三烯酚、任选的 $\alpha$ 生育酚和可能存在的其它非-母育酚化合物分离;

[0073] 3c.) 任选进一步将步骤(3b)中分离的混合物中的 $\alpha$ -生育三烯酚与任选的 $\alpha$ 生育酚和其它非-母育酚化合物分离;

[0074] 3d.) 将一种或多种非- $\alpha$ -母育酚官能化同系物进行化学反应以得到 $\alpha$ -生育三烯

酚；

[0075] 3e.) 任选地将来自步骤(3c)的 $\alpha$ -生育三烯酚与来自步骤(3d)的新产生的 $\alpha$ -生育三烯酚合并,以得到高纯度的 $\alpha$ -生育三烯酚;以及

[0076] 3f.) 将来自步骤(3e)的 $\alpha$ -生育三烯酚氧化,以得到高纯度的 $\alpha$ -生育三烯酚醌。

[0077] 在另一个实施方案中,步骤3b)之后进行任选步骤3b1),过滤一种或多种已被官能化的非- $\alpha$ -母育酚同系物的溶液。可以使用硅藻土如 **Celite®** 或本领域技术人员已知的任何其它过滤方法进行过滤。

[0078] 在另一个实施方案中,步骤3d)之后进行任选步骤3d1),和/或步骤3e)之后进行任选步骤3e1),其中将通过还原产生的 $\alpha$ -生育三烯酚(在溶剂例如甲苯中)的溶液与硅胶混合。通过过滤除去硅胶,浓缩剩余的滤液,以得到高纯度的 $\alpha$ -生育三烯酚。

[0079] 在另一个实施方案中,两个步骤3b1)和3d1)、两个步骤3b1)和3e1)或所有三个步骤3b1)、3d1)和3e1)均进行。

[0080] 在一个实施方案中,在非- $\alpha$ 母育酚同系物的游离5和/或7位置中引入官能团包括引入使官能化非- $\alpha$ 母育酚同系物的差别溶解度与原料、源物质或提取物中的非官能化化合物相比增加的基团。增加的差别溶解度可以是单一溶剂中的差别溶解度,或混合溶剂系统中两种或更多种溶剂之间增加的差别溶解度。在一个实施方案中,实现在非- $\alpha$ 母育酚同系物的游离5和/或7位置中引入官能团,而未将存在于生育三烯酚化合物中的双键还原和/或未引起存在于生育三烯酚化合物中的双键异构化。在一个实施方案中,实现将非- $\alpha$ 母育酚官能化同系物进行化学反应以产生 $\alpha$ -生育三烯酚的步骤,而未将存在于生育三烯酚化合物中的双键还原和/或未引起存在于生育三烯酚化合物中的双键异构化。

[0081] 在一个实施方案中,通过氨基烷基化、随后酸化来引入官能化,因此将非- $\alpha$ -生育三烯酚转化成相应的氨基烷基化产物,并且将所述产物转化为酸盐。在一些实施方案中,通过用甲醛等同物如低聚甲醛和胺如仲胺例如环状胺例如1-甲基哌嗪、哌啶或吗啉氨基烷基化而引入官能化。在一些实施方案中,通过用低聚甲醛和1-甲基哌嗪氨基烷基化来引入官能化。在一些实施方案中,通过用低聚甲醛和吗啉氨基烷基化来引入官能化。

[0082] 在任何上述实施方案中,本发明的方法可生产高纯度的 $\alpha$ -生育三烯酚。在一些实施方案中,纯度范围为80%至99.9%、或85%至99.9%、或90%至99.9%、或95%至99.9%。在一些实施方案中,纯度范围为约80%至约99.9%、或约85%至约99.9%、或约90%至约99.9%、或约95%至约99.9%。在一些实施方案中,纯度为大于80%、或大于85%、或大于90%、或大于91%、或大于92%、或大于93%、或大于94%、或大于95%、或大于96%、或大于97%、或大于98%、或大于99%、或大于99.5%、或大于99.9%。在一些实施方案中,纯度为大于约80%、或大于约85%、或大于约90%、或大于约91%、或大于约92%、或大于约93%、或大于约94%、或大于约95%、或大于约96%、或大于约97%、或大于约98%、或大于约99%、或大于约99.5%、或大于约99.9%。在其它实施方案中,终产物中的杂质为小于20%、或小于15%、或小于10%、或小于5%、或小于4%、或小于3%、或小于2%、或小于1%、或小于0.5%、或小于0.1%。在其它实施方案中,终产物中的杂质为小于约20%、或小于约15%、或小于约10%、或小于约5%、或小于约4%、或小于约3%、或小于约2%、或小于约1%、或小于约0.5%、或小于约0.1%。在其它实施方案中,终产物中由母育酚或母育酚衍生物组成的杂质为小于5%、小于4%、小于3%、小于2%、小于1%、小于0.5%、或小于0.1%。在其它实

施方案中,终产物中由母育酚或母育酚衍生物组成的杂质为小于约5%、小于约4%、小于约3%、小于约2%、小于约1%、小于约0.5%、或小于约0.1%。在一个实施方案中,本发明提供用于大规模生产、富集和/或分离 $\alpha$ -生育三烯酚的方法,例如含有至少50克、至少100克、至少250克、至少500克、至少1千克、至少2千克、至少5千克、或至少10千克、或至少约50克、至少约100克、至少约250克、至少约500克、至少约1千克、至少约2千克、至少约5千克或至少约10千克的 $\alpha$ -生育三烯酚的大量物质。含有 $\alpha$ -生育三烯酚的物质质量可具有本文所述的任何纯度水平。

[0083] 在任何上述实施方案中,本发明的方法可生产高纯度的 $\alpha$ -生育三烯酚醌。在一些实施方案中,纯度范围为80%至99.9%、或85%至99.9%、或90%至99.9%、或95%至99.9%。在一些实施方案中,纯度范围为约80%至约99.9%、或约85%至约99.9%、或约90%至约99.9%、或约95%至约99.9%。在一些实施方案中,纯度为大于80%、或大于85%、或大于90%、或大于91%、或大于92%、或大于93%、或大于94%、或大于95%、或大于96%、或大于97%、或大于98%、或大于99%、或大于99.5%、或大于99.9%。在一些实施方案中,纯度为大于约80%、或大于约85%、或大于约90%、或大于约91%、或大于约92%、或大于约93%、或大于约94%、或大于约95%、或大于约96%、或大于约97%、或大于约98%、或大于约99%、或大于约99.5%、或大于约99.9%。在其它实施方案中,终产物中的杂质为小于20%、或小于15%、或小于10%、或小于5%、或小于4%、或小于3%、或小于2%、或小于1%、或小于0.5%、或小于0.1%。在其它实施方案中,终产物中的杂质为小于约20%、或小于约15%、或小于约10%、或小于约5%、或小于约4%、或小于约3%、或小于约2%、或小于约1%、或小于约0.5%、或小于约0.1%。在其它实施方案中,终产物中由母育酚或母育酚衍生物组成的杂质为小于5%、小于4%、小于3%、小于2%、小于1%、小于0.5%、或小于0.1%。在其它实施方案中,终产物中由母育酚或母育酚衍生物组成的杂质为小于约5%、小于约4%、小于约3%、小于约2%、小于约1%、小于约0.5%、或小于约0.1%。在一个实施方案中,本发明提供用于大规模生产、富集和/或分离 $\alpha$ -生育三烯酚醌的方法,例如含有至少50克、至少100克、至少250克、至少500克、至少1千克、至少2千克、至少5千克、或至少10千克、或至少约50克、至少约100克、至少约250克、至少约500克、至少约1千克、至少约2千克、至少约5千克或至少约10千克的 $\alpha$ -生育三烯酚醌的大量物质。含有 $\alpha$ -生育三烯酚醌的物质质量可具有本文所述的任何纯度水平。

[0084] 在一个实施方案中,在缓冲条件下进行步骤3f)的 $\alpha$ -生育三烯酚至 $\alpha$ -生育三烯酚醌的转化。在一个实施方案中,在步骤3f)的 $\alpha$ -生育三烯酚至 $\alpha$ -生育三烯酚醌的转化过程中所用的缓冲剂和/或碱为碳酸钠、碳酸氢钠、碳酸钾、碳酸氢钾、磷酸盐缓冲液或任何比例的两种或更多种前述缓冲液的任何混合物。

[0085] 在另一个实施方案中,本发明包括用于将 $\alpha$ -生育三烯酚氧化为 $\alpha$ -生育三烯酚醌并且三烯部分的双键异构化最小的方法。在一些实施方案中,由本方法产生的 $\alpha$ -生育三烯酚醌,2-((6E,10E)-3R-羟基-3,7,11,15-四甲基十六碳-6,10,14-三烯基)-3,5,6-三甲基环己-2,5-二烯-1,4-二酮包含至少约80%、至少约90%、至少约95%、至少约96%、至少约97%、至少约98%、至少约99%、至少约99.5%、或至少约99.9%的存在的2-(3-羟基-3,7,11,15-四甲基十六碳-6,10,14-三烯基)-3,5,6-三甲基环己-2,5-二烯-1,4-二酮物质。

[0086] 在任何上述实施方案中,可以用硝酸铈(IV)铵将 $\alpha$ -生育三烯酚氧化至 $\alpha$ -生育三烯

酚醌。

[0087] 在另一个实施方案中,将 $\alpha$ -生育三烯酚醌在溶剂例如乙酸异丙酯、正庚烷或乙酸异丙酯和正庚烷的混合物中的溶液放置在填充有硅胶的层析柱上。硅胶可以包含约0.1-5%重量的碳酸氢钠、例如约0.5-2%重量或约1%重量的碳酸氢钠。 $\alpha$ -生育三烯酚醌可以用溶剂例如正庚烷、乙酸异丙酯或比例为约100:1、约100:5、约100:10或约100:15的正庚烷:乙酸异丙酯从硅胶/ $\text{NaHCO}_3$ 洗脱。可以将回收的 $\alpha$ -生育三烯酚醌溶液浓缩以得到高纯度的 $\alpha$ -生育三烯酚醌。

[0088] 在另一个实施方案中,前述大量 $\alpha$ -生育三烯酚或 $\alpha$ -生育三烯酚醌可以使用方法的单次进行,即用方法步骤的单循环来产生。

[0089] 在一些实施方案中,如图4所述,所述方法包括以下步骤:

[0090] 4a.) 将包含至少一种非- $\alpha$ 生育三烯酚的棕榈油提取物混合物与将与一种或多种非- $\alpha$ -母育酚反应的氨基烷基化剂反应,以在一种或多种非- $\alpha$ -生育三烯酚的游离5和/或7位置中引入官能团,并且将产物转化成酸盐;

[0091] 4b.) 将产物(来自步骤4a)的一种或多种非- $\alpha$ -生育三烯酚酸盐与 $\alpha$ -生育三烯酚、任选的 $\alpha$ 生育酚和可能存在的其它非-母育酚化合物分离;

[0092] 4c.) 用还原剂还原一种或多种非- $\alpha$ -生育三烯酚官能化同系物(来自步骤4b)以得到高纯度的 $\alpha$ -生育三烯酚;以及

[0093] 4d.) 将来自步骤(4c)的 $\alpha$ -生育三烯酚氧化,以得到高纯度的 $\alpha$ -生育三烯酚醌。

[0094] 在另一个实施方案中,步骤4b)之后进行任选步骤4b1),过滤一种或多种已被官能化的非- $\alpha$ -母育酚同系物的溶液。可以使用硅藻土如 **Celite®** 或本领域技术人员已知的任何其它过滤方法进行过滤。

[0095] 在另一个实施方案中,步骤4c)之后进行任选步骤4c1),其中将通过还原产生的 $\alpha$ -生育三烯酚(在溶剂例如甲苯中)的溶液与硅胶混合。通过过滤除去硅胶,浓缩剩余的滤液以得到高纯度的 $\alpha$ -生育三烯酚。

[0096] 在另一个实施方案中,两个步骤4b1)和4c1)均进行。

[0097] 在一个实施方案中,在缓冲条件下进行步骤4d)的 $\alpha$ -生育三烯酚至 $\alpha$ -生育三烯酚醌的转化。在一个实施方案中,在步骤4d)的 $\alpha$ -生育三烯酚至 $\alpha$ -生育三烯酚醌的转化过程中所用的缓冲剂和/或碱为碳酸钠、碳酸氢钠、碳酸钾、碳酸氢钾、磷酸盐缓冲液或任何比例的两种或更多种前述缓冲液的任何混合物。

[0098] 在一个实施方案中,在非- $\alpha$ 母育酚同系物的游离5和/或7位置中引入氨基烷基使官能化非- $\alpha$ 母育酚同系物的差别溶解度与原料、源物质或提取物中的非官能化化合物相比增加。增加的差别溶解度可以是单一溶剂中的差别溶解度,或混合溶剂系统中两种或更多种溶剂之间增加的差别溶解度。在一个实施方案中,实现在非- $\alpha$ 母育酚同系物的游离5和/或7位置中引入氨基烷基,而未将存在于生育三烯酚化合物中的双键还原和/或未引起存在于生育三烯酚化合物中的双键异构化。在一个实施方案中,实现将非- $\alpha$ 母育酚官能化同系物还原以产生 $\alpha$ -生育三烯酚的步骤,而未将存在于生育三烯酚化合物中的双键还原和/或未引起存在于生育三烯酚化合物中的双键异构化。

[0099] 在另一个实施方案中,用甲醛等同物如低聚甲醛和胺如仲胺例如选自1-甲基哌嗪、哌啶或吗啉的环状胺进行氨基烷基化。在另一个实施方案中,用低聚甲醛和1-甲基哌嗪



进行氨基烷基化。在另一个实施方案中,用低聚甲醛和吗啉进行氨基烷基化。

[0100] 在另一个实施方案中,将 $\alpha$ -生育三烯酚醌在溶剂如乙酸异丙酯、正庚烷或乙酸异丙酯和正庚烷的混合物中的溶液放置在填充有硅胶的层析柱上。硅胶可以包含约0.1-5%重量的碳酸氢钠、例如约0.5-2%重量或约1%重量的碳酸氢钠。 $\alpha$ -生育三烯酚醌可以用溶剂例如正庚烷、乙酸异丙酯或比例为约100:1、约100:5、约100:10或约100:15的正庚烷:乙酸异丙酯从硅胶/ $\text{NaHCO}_3$ 洗脱。可以将回收的 $\alpha$ -生育三烯酚醌溶液浓缩,以得到高纯度的 $\alpha$ -生育三烯酚醌。

[0101] 在任何上述实施方案中,本发明的方法可生产高纯度的 $\alpha$ -生育三烯酚。在一些实施方案中,纯度范围为80%至99.9%、或85%至99.9%、或90%至99.9%、或95%至99.9%。在一些实施方案中,纯度范围为约80%至约99.9%、或约85%至约99.9%、或约90%至约99.9%、或约95%至约99.9%。在一些实施方案中,纯度为大于80%、或大于85%、或大于90%、或大于91%、或大于92%、或大于93%、或大于94%、或大于95%、或大于96%、或大于97%、或大于98%、或大于99%、或大于99.5%、或大于99.9%。在一些实施方案中,纯度为大于约80%、或大于约85%、或大于约90%、或大于约91%、或大于约92%、或大于约93%、或大于约94%、或大于约95%、或大于约96%、或大于约97%、或大于约98%、或大于约99%、或大于约99.5%、或大于约99.9%。在其它实施方案中,终产物中的杂质为小于20%、或小于15%、或小于10%、或小于5%、或小于4%、或小于3%、或小于2%、或小于1%、或小于0.5%、或小于0.1%。在其它实施方案中,终产物中的杂质为小于约20%、或小于约15%、或小于约10%、或小于约5%、或小于约4%、或小于约3%、或小于约2%、或小于约1%、或小于约0.5%、或小于约0.1%。在其它实施方案中,终产物中由母育酚或母育酚衍生物组成的杂质为小于5%、小于4%、小于3%、小于2%、小于1%、小于0.5%、或小于0.1%。在其它实施方案中,终产物中由母育酚或母育酚衍生物组成的杂质为小于约5%、小于约4%、小于约3%、小于约2%、小于约1%、小于约0.5%、或小于约0.1%。在一个实施方案中,本发明提供用于大规模生产、富集和/或分离 $\alpha$ -生育三烯酚的方法,例如含有至少50克、至少100克、至少250克、至少500克、至少1千克、至少2千克、至少5千克、或至少10千克、或至少约50克、至少约100克、至少约250克、至少约500克、至少约1千克、至少约2千克、至少约5千克或至少约10千克的 $\alpha$ -生育三烯酚的大量物质。含有 $\alpha$ -生育三烯酚的物质质量可具有本文所述的任何纯度水平。

[0102] 在任何用于产生上述的 $\alpha$ -生育三烯酚醌的方法中, $\alpha$ -生育三烯酚醌具有高纯度。在一些方法中,纯度范围为80%至99%、或85%至99%、或90%至99%、或95%至99%。在一些方法中,纯度为大于80%、或大于85%、大于90%、或大于91%、或大于92%、或大于93%、或大于94%、或大于95%、或大于96%、或大于97%、或大于98%、或大于99%、或大于99.5%、或大于99.9%。在其它实施方案中,终产物中的杂质为小于20%、或小于15%、或小于10%、或小于5%、或小于4%、或小于3%、或小于2%、或小于1%、或小于0.5%、或小于0.1%。在一些实施方案中,终产物中由母育酚或母育酚衍生物组成的杂质为小于5%、或小于4%、或小于3%、或小于2%、或小于1%、或小于0.5%、或小于0.1%。在一些方法中,纯度范围为约80%至约99%、或约85%至约99%、或约90%至约99%、或约95%至约99%。在一些方法中,纯度为大于约80%、或大于约85%、大于约90%、或大于约91%、或大于约92%、或大于约93%、或大于约94%、或大于约95%、或大于约96%、或大于约97%、或大于约

98%、或大于约99%、或大于约99.5%、或大于约99.9%。在其它实施方案中,终产物中的杂质为小于约20%、或小于约15%、或小于约10%、或小于约5%、或小于约4%、或小于约3%、或小于约2%、或小于约1%、或小于约0.5%、或小于约0.1%。在一些实施方案中,终产物中由母育酚或母育酚衍生物组成的杂质为小于约5%、或小于约4%、或小于约3%、或小于约2%、或小于约1%、或小于约0.5%、或小于约0.1%。

[0103] 在另一个实施方案中,本发明包含用于将 $\alpha$ -生育三烯酚氧化为 $\alpha$ -生育三烯酚醌并且三烯部分的双键异构化最小的方法。在一些实施方案中,由本方法产生的 $\alpha$ -生育三烯酚醌,2-((6E,10E)-3R-羟基-3,7,11,15-四甲基十六碳-6,10,14-三烯基)-3,5,6-三甲基环己-2,5-二烯-1,4-二酮包含至少约80%、至少约90%、至少约95%、至少约96%、至少约97%、至少约98%、至少约99%、至少约99.5%、或至少约99.9%的存在的2-(3-羟基-3,7,11,15-四甲基十六碳-6,10,14-三烯基)-3,5,6-三甲基环己-2,5-二烯-1,4-二酮物质。

[0104] 在任何上文所述的实施方案中,可以将非- $\alpha$ 母育酚与甲醛等同物和至少一种式H-N(R<sub>11</sub>)(R<sub>12</sub>)的胺化合物反应,其中R<sub>11</sub>和R<sub>12</sub>独立地选自H和C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>烷基,或其中R<sub>11</sub>和R<sub>12</sub>与它们所键合的氮结合在一起以形成5至8元杂环,所述杂环除了与R<sub>11</sub>和R<sub>12</sub>键合的氮之外还具有0、1或2个其它杂原子。

[0105] 在任何上述实施方案中,可以用硝酸铈(IV)铵将 $\alpha$ -生育三烯酚氧化至 $\alpha$ -生育三烯酚醌。

[0106] 在另一个实施方案中,本文所述的大量 $\alpha$ -生育三烯酚或 $\alpha$ -生育三烯酚醌可以使用本文所述的方法的单次进行,即用方法步骤的单循环来产生。

[0107] 附图简述

[0108] 图1是描述本发明某些方法的流程图。

[0109] 图2是描述本发明其它方法的流程图。

[0110] 图3是描述本发明其它方法的流程图。

[0111] 图4是描述本发明其它方法的流程图。

[0112] 实施本发明的方法

[0113] 本发明涵盖用于从包含混合型生育三烯酚的天然提取物生产、富集和/或分离纯 $\alpha$ -生育三烯酚的方法。

[0114] 术语“母育酚”是指本文所述的生育酚和生育三烯酚。

[0115] 术语“非-母育酚”是指提取物中可能存在的植物营养素或有机物质,但不是生育酚或生育三烯酚。

[0116] 术语“氨基烷基化”也被称为曼尼希反应,是指实现氨基烷基加成的反应。可以将反应从约室温至高达约140°C进行足以实现氨基烷基化的一段时间。所需的试剂是甲醛源(“甲醛等同物”)和胺。可以使用任何伯胺或仲胺,包括胺例如环状胺和芳族胺、烷基胺和聚胺,以及氨。适宜的胺的特定实例为二丁胺、二异丙胺、二甲胺、二乙胺、二丙胺、1-甲基哌嗪、N,N,N'-三甲基乙二胺、哌啶、吡咯烷和吗啉。甲醛源(即甲醛等同物)包括但不限于低聚甲醛、福尔马林、甲醛气、三噁烷(trioxane)和六亚甲基四胺。将甲醛等同物和胺的相对摩尔浓度维持等摩尔量,但是相对浓度可变化,只要对于每摩尔在生育三烯酚以及(如果存在)将与甲醛和胺试剂反应的任何其它化合物上的游离芳族位置而言,具有至少1摩尔的胺和至少1摩尔的甲醛。胺或甲醛组分以每摩尔在生育三烯酚以及(如果存在)将与甲醛和胺

试剂反应的任何其它化合物上的游离芳族位置约1至约20摩尔的量存在,特别是比存在的生育三烯酚以及(如果存在)将与甲醛和胺试剂反应的任何其它化合物上的游离芳族位置多至少约四倍的摩尔量。该方法也可以分步实现,例如通过甲酰化,随后通过还原氨基化,或通过预先形成“曼尼希”试剂—烷基亚铵(alkyliminium)或功能等同物中间体。

[0117] 原料是混合型生育三烯酚提取物,其也可任选包含可随提取物源变化的量的 $\alpha$ 生育酚。将天然产生的 $\alpha$ -生育三烯酚和任选的 $\alpha$ 生育酚与 $\alpha$ -生育三烯酚的 $\beta$ 、 $\gamma$ 和 $\delta$ -生育三烯酚同系物分离,通过将生育三烯酚和任选的 $\alpha$ 生育酚的混合物与适当的一种或多种试剂反应以在非- $\alpha$ -生育三烯酚的游离5和/或7位置中引入官能团。例如,可将原料氨基烷基化以在 $\beta$ 、 $\gamma$ 和 $\delta$ -生育三烯酚上引入氨基烷基化基团。由于 $\alpha$ -生育三烯酚不具有游离环位置,所以存在于混合物中的任何 $\alpha$ -生育三烯酚将未被氨基烷基化。氨基烷基化基团将允许氨基烷基化 $\beta$ 、 $\gamma$ 和 $\delta$ -生育三烯酚与 $\alpha$ -生育三烯酚、 $\alpha$ 生育酚和可能存在的其它非-母育酚植物营养素的分离。通过在不同有机溶剂之间分配将实现分离。任何非极性有机溶剂例如己烷、庚烷、戊烷、石油醚或其混合物,可用于溶解 $\alpha$ 生育酚、 $\alpha$ -生育三烯酚和其它植物营养素或烃杂质。任选已被转化为酸盐的氨基烷基化产物可在酸性有机层例如含有甲酸的乙腈中分配。在本发明的另一个实施方案中,可以在有机层与水层之间进行分配。可选地,可通过首先将全甲基化为四烷基铵盐,随后在碱性条件下还原脱氨来除去氨基烷基化的产物(参见例如 Maeda, Y. 等人, JOC (1994) 59, 7897-7901; 和 Tayama, E. 等人, Chem Letters (2006) 35, 478-479)。

[0118] 所谓的术语“还原剂”包括氢化物,如氢化铝锂、硼氢化钠和氰基硼氢化钠、硼烷复合物和存在适宜的质子源如铵盐或羧酸下的电子供体例如钠、锂、镁、钾、锌、镍或其汞合金。

[0119] 短语“终产物中由母育酚或母育酚衍生物组成的杂质”是指 $\beta$ -生育三烯酚、 $\gamma$ -生育三烯酚、 $\delta$ -生育三烯酚、 $\alpha$ -生育酚、 $\beta$ -生育酚、 $\gamma$ -生育酚或 $\delta$ -生育酚。提及终产物中的“杂质”而没有进一步说明,可以是指 $\beta$ -生育三烯酚、 $\gamma$ -生育三烯酚、 $\delta$ -生育三烯酚、 $\alpha$ -生育酚、 $\beta$ -生育酚、 $\gamma$ -生育酚、 $\delta$ -生育酚和/或其它非-母育酚杂质。在一个实施方案中,当确定所存在杂质的百分比时,可通过蒸发容易除去的溶剂不被视为杂质。

[0120] 本文公开的化合物的醌(环己二烯二酮)形式和二氢醌(苯二酚)形式与适当的试剂容易地相互转化。可以在乙醚溶剂与 $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$ 的碱性水溶液的双相混合物中处理醌(Vogel, A.I. 等人 Vogel's Textbook of Practical Organic Chemistry, 第5版, Prentice Hall: New York, 1996; 第9.6.14部分醌类, “还原至氢醌”)。在缺少氧下的标准制备生成所需的氢醌。可以用氧化剂例如硝酸铈铵(CAN)或氯化铁将氢醌形式氧化为醌形式。也容易地将醌和氢醌形式用电化学方法互相转化,如在本领域中众所周知。参见例如, Streitweiser & Heathcock, Introduction to Organic Chemistry, 第33.4部分, New York: Macmillan, 1976。

[0121] 因为 $\alpha$ -生育酚与硝酸(IV)铈铵的反应产生硝酸,所以氧化可以在缓冲条件下进行。这可以通过在氧化过程中包括碳酸钠、碳酸氢钠、其它碳酸盐例如碳酸钾或碳酸氢钾、磷酸盐缓冲液、其它缓冲液或任意比例的前述缓冲液中的任何两种或更多种的混合物来实现。在氧化过程中除去酸,会减少生育三烯酚和生育三烯酚醌中的三烯部分的双键异构化。也可在 $\alpha$ -生育三烯酚醌的处理期间维持缓冲条件,例如通过将一定比率的固体缓冲剂如碳

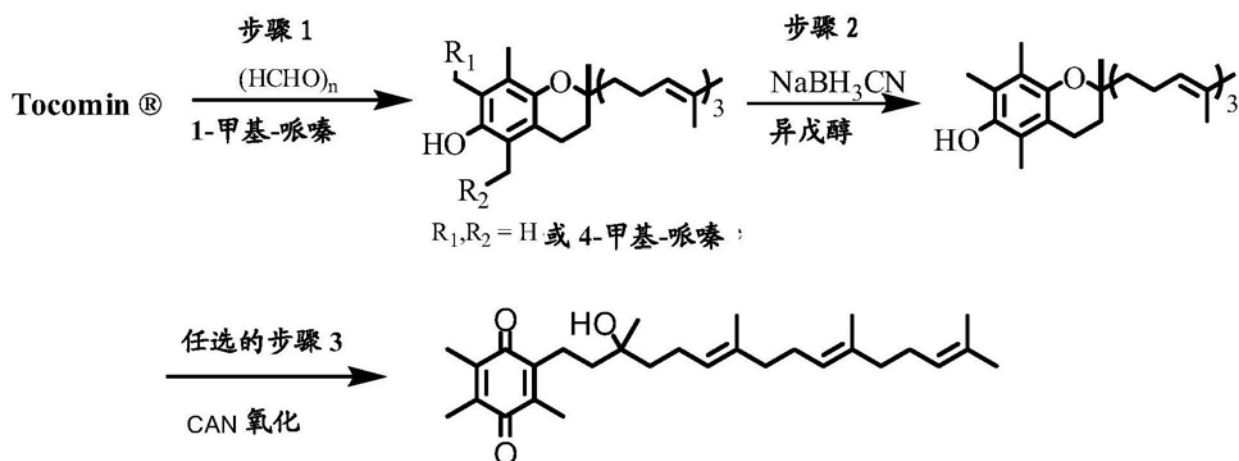
酸氢钠与硅胶混合、之后将 $\alpha$ -生育三烯酚放置在硅胶上用于洗脱。

[0122] 当硅胶用于处理时,所用硅胶的级别可以是用于标准制备型快速层析的硅胶。例如,可以使用具有约40至63微米的颗粒分布的约**60Å**孔径的硅胶。它可以由供应商得到的形式使用,不经进一步活化,或可以通过在空气或含氧气氛中加热而活化。

[0123] 通过本发明优选实施方案的以下实施例来进一步对本发明举例说明。仅仅出于示例的目的包括这些实施例,但并不旨在限制本发明的范围。

## 实施例

[0124]

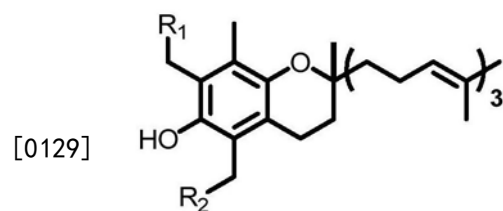


[0125] 一般操作

[0126] 除非另有说明,否则以从其各自供应商得到的形式使用所有溶剂和试剂。通过分别在400MHz和100MHz的Varian Ultrashielded magnet于所述的氘化溶剂中获得 $^1\text{H}$ 和 $^{13}\text{C}$  NMR。提及的所有光谱的任一残留溶剂峰以ppm计,如在Gottlieb, H. E. 等人; J. Org. Chem. 1997, 62, 7512-7515中定义,或TMS为0.00ppm。

[0127] 实验

[0128] 步骤1-氨基甲基化

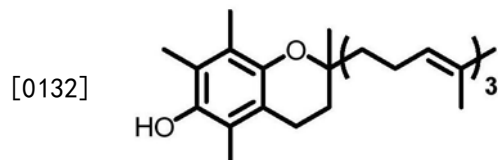


$R_1, R_2 = \text{H 或 4-甲基-哌嗪}$

[0130] 向Tocomin<sup>TM</sup>-50 (1.0wt) 加入低聚甲醛 (0.08wt, 95%) 和1-甲基哌嗪 (0.3体积)。将悬液在室温搅拌30min,然后在75℃搅拌2至3小时。将溶液在125℃加热,监控原料组分至产物组分的转化。将混合物冷却至30~40℃,用乙腈 (3.5mL/g) 和庚烷 (3.5mL/g) 稀释,然后冷却至5℃,用甲酸 (1.0体积) 逐滴处理。将底部乙腈层分离,用庚烷萃取 (2×3.5mL/g)。将乙腈层用叔丁基甲基醚 (3mL/g) 稀释,冷却至0℃。逐滴加入 (放热) 45% w/w 磷酸钾水溶液 (7mL/g) 以使温度保持在20℃以下。在室温分离有机层,用氯化钠饱和水溶液 (23.1% w/w; 3mL/g) 洗涤,在不超过50℃和真空下通过蒸馏除去溶剂。向浓缩的溶液加入甲苯 (5mL/g)。

在不超过50℃和真空下通过蒸馏除去溶剂(5mL/g)。向溶液加入额外的甲苯(5mL/g)。在不超过50℃和真空下通过蒸馏除去溶剂(5mL/g)。将残余物用甲苯(1.5mL/g)稀释,将其滤过由甲苯悬液填充的Celite™垫。Celite™滤饼用甲苯(1mL/g)洗涤。将所有滤液合并。通过对反应混合物的等份试样进行干燥失重分析确定反应质量收率。在不超过50℃和真空下通过蒸馏除去溶剂。将浓缩的产物氨基甲基化母育酚的溶液就此用于步骤2。

[0131] 步骤2-还原



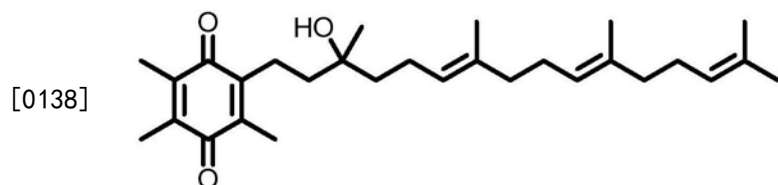
[0133] 注释:除非另有说明,步骤2中的所有相对重量(wt)和体积(mL/g)当量是相对于在阶段1结束时确定的干燥失重数值。

[0134] 向步骤1中制备的残余物加入甲苯(8体积)。然后通过在不超过约50℃和真空下蒸馏,加入3-甲基丁醇,实现溶剂向3-甲基丁醇(3.0体积)溶液的转换。

[0135] 在室温向氰基硼氢化钠(0.43wt)加入3-甲基丁醇(2体积)。将悬液在室温搅拌30min,然后加热至125℃。在1.5小时内向预热的混合物加入之前制备的氨基甲基化母育酚在3-甲基丁醇(3.0体积)中的溶液,然后另外用3-甲基丁醇(0.5体积)漂洗。将混合物在125℃加热,监控原料组分至产物组分的转化。

[0136] 将混合物冷却至50℃,用庚烷(5体积)稀释,然后冷却至0℃,用45%w/w磷酸钾水溶液(5.0体积)处理(放热,产生气体),以使温度保持在25℃以下。将两相混合物在室温搅拌2小时,分离有机层,用45%w/w磷酸钾水溶液(3体积)洗涤,在不超过50℃和真空下通过蒸馏浓缩。向残余物加入甲苯(7体积)。将所得溶液加至硅胶(2wt)和甲苯(5.5体积)的混合物,另外用甲苯(2体积)漂洗。将硅胶悬液在室温搅拌1小时。通过过滤除去硅胶,用甲苯(2×5体积)洗涤。在不超过50℃和真空下通过蒸馏浓缩合并的滤液。将残余物溶液冷却至30℃,转移至具有甲苯(2×1.4体积)的旋转蒸发仪,然后在不超过约60℃和真空下通过蒸馏进一步蒸发至干,得到 $\alpha$ -生育三烯酚。<sup>1</sup>H-NMR(400MHz,CDCl<sub>3</sub>) = 5.17-5.05(m,3H), 4.16(s,1H), 2.61(t, J=6.8Hz, 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)。

[0137] 步骤3-苯并二氢吡喃至醌氧化。



[0139] 注释:除非另有说明,步骤3中的所有相对重量(wt)和体积(mL/g)当量是相对于该阶段的原料步骤2的产物— $\alpha$ -生育三烯酚的质量。

[0140] 将步骤2的残余物溶解于乙酸异丙酯(10体积),加入水(0.5体积),将混合物冷却至0℃。在室温制备硝酸铈(IV)铵(2.74wt)在水(3体积)中的溶液,添加饱和碳酸钠水溶液(17.4%w/w;0.75体积)来缓冲。在30分钟内将缓冲的硝酸铈(IV)铵溶液加至步骤2的 $\alpha$ -生

育三烯酚在乙酸异丙酯和水中的混合物,同时将温度维持在0℃。将混合物在0℃搅拌,监控原料组分至产物组分的转化。将有机层分离,用固体碳酸氢钠(2wt)和固体硫酸钠(2wt)在乙酸异丙酯(5体积)中的浆液处理2小时。过滤悬液,固体用乙酸异丙酯(1.5体积)洗涤,将合并的滤液用碳酸氢钠(2×0.05wt)处理。将悬液浓缩至最大程度,同时在不超45℃和真空下通过蒸馏维持可搅拌的混合物。将残余物冷却至30℃,用正庚烷(10体积)稀释。由正庚烷中的浆液制备硅胶(5wt)和碳酸氢钠(0.05wt)的层析柱。将混合物在层析柱上洗脱,进一步用正庚烷/乙酸异丙酯以100:5、然后100:10的相对体积比率的混合物洗脱。收集馏分,用固体碳酸氢钠(约0.1至1g/L洗脱液)处理,分析产物含量和纯度。将可接受的馏分合并,用另外的固体碳酸氢钠(0.05wt)处理,浓缩至最大程度,同时在不超45℃和真空下通过蒸馏溶剂维持可搅拌的混合物。加入乙酸异丙酯(1至3体积),将混合物通过0.45至1μm滤器。在不超40℃和真空下通过蒸馏溶剂将滤液蒸发至干,得到产物α-生育三烯酚酮。<sup>1</sup>H-NMR(400MHz,C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>) 5.37-5.28(t br m,J=7Hz,2H),5.28-5.20(tbr 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=1Hz,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)。

[0141] 通过识别引用,本文提及的所有出版物、专利、专利申请和公布的专利申请的公开内容由此以其整体并入本文作为参考。

[0142] 尽管为了清楚地理解,已经通过图解和实施例详细描述了前述发明,但对本领域技术人员显而易见的是,可以实施某些较小的变化和修改。因此,说明书和实施例不应被理解为限制本发明的范围。

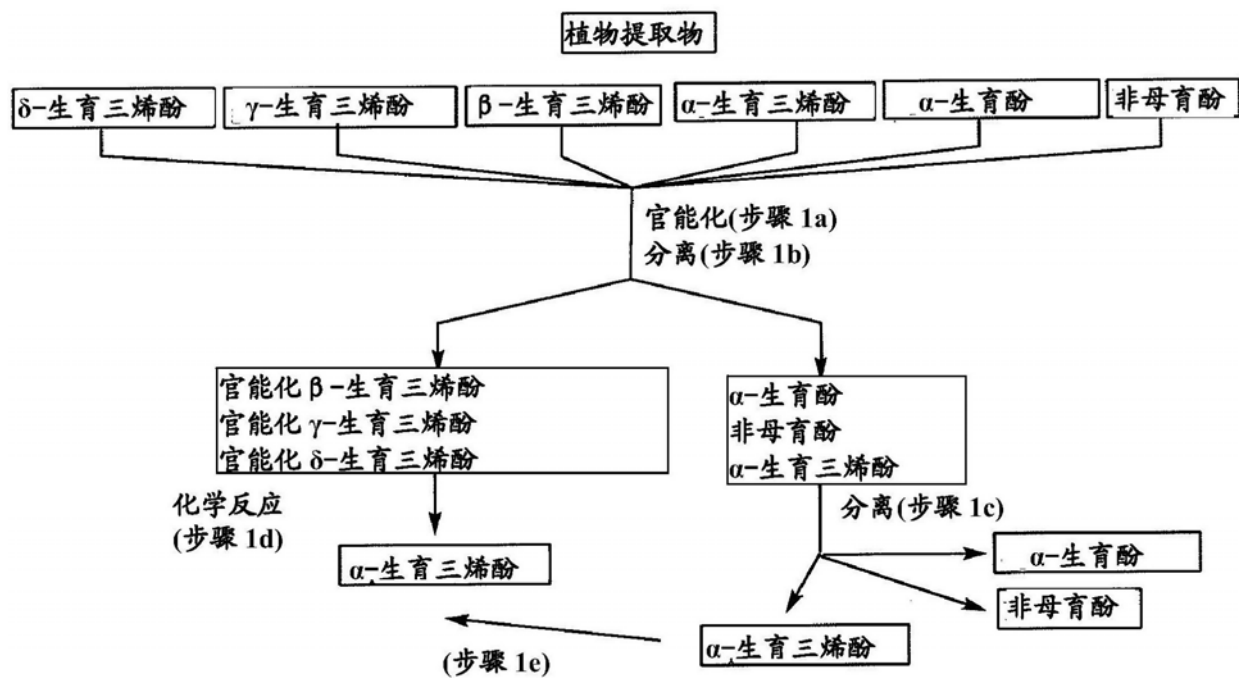


图1

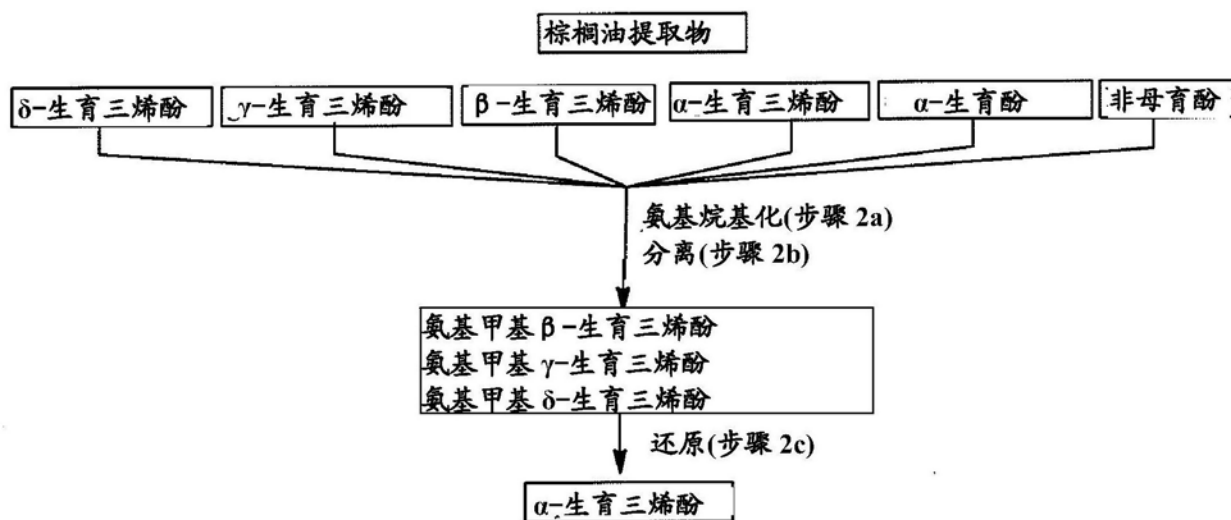


图2

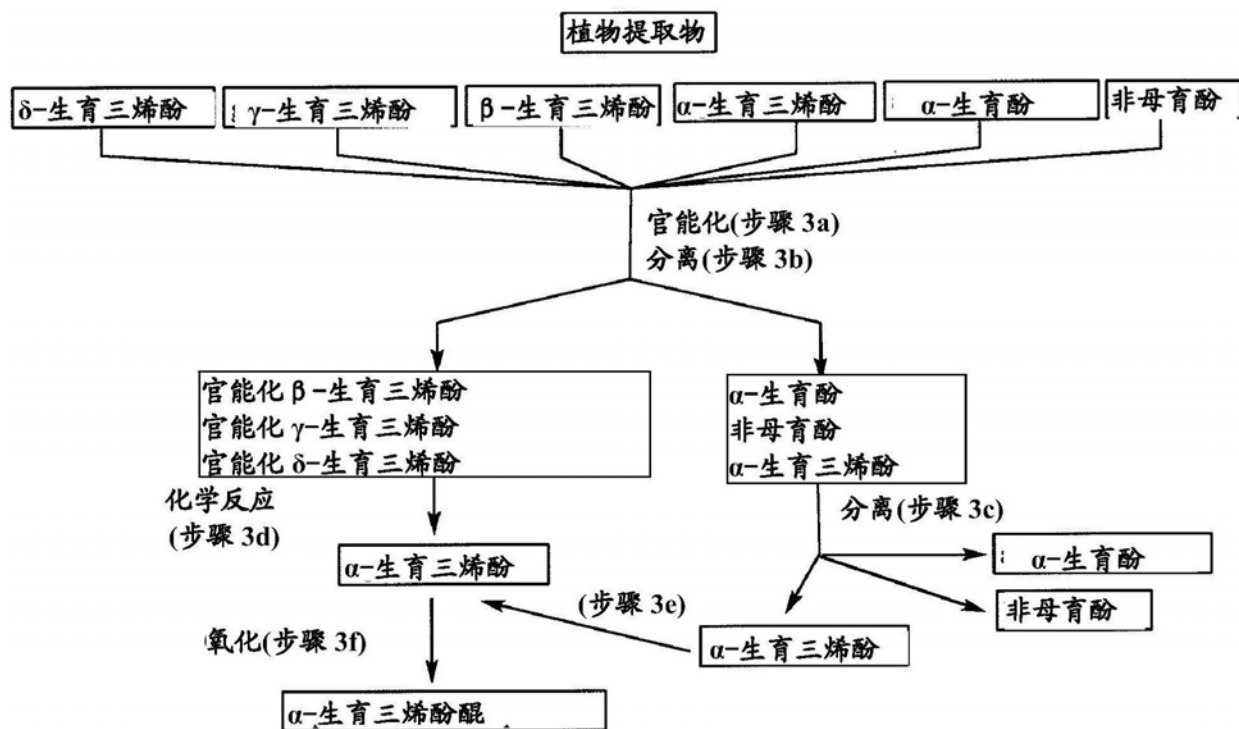


图3

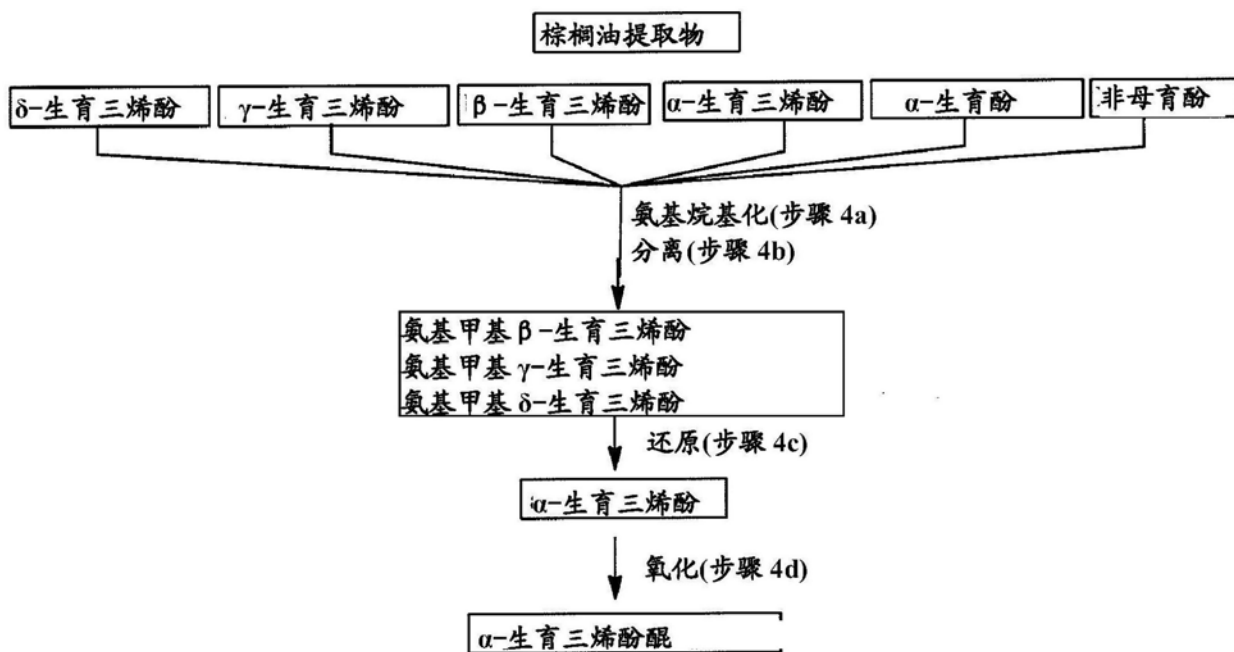


图4