



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 296 787**

51 Int. Cl.:
C07D 311/72 (2006.01)
C07D 315/00 (2006.01)
A61K 31/355 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Número de solicitud europea: **01961944 .4**
86 Fecha de presentación : **06.08.2001**
87 Número de publicación de la solicitud: **1305022**
87 Fecha de publicación de la solicitud: **02.05.2003**

54 Título: **Procedimientos para la purificación de compuestos de tocoferol y/o esteroles y composiciones que contienen mezclas de ésteres de ortoboratos.**

30 Prioridad: **04.08.2000 US 223217 P**
03.08.2001 US 922208

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
01.05.2008

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
01.05.2008

73 Titular/es: **Cognis IP Management GmbH**
Henkelstrasse 67
40589 Düsseldorf, DE

72 Inventor/es: **McCurry, Patrick, M., Jr.;**
Turner, Stephen, W. y
Pickens, Carl, E.

74 Agente: **Carvajal y Urquijo, Isabel**

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

DESCRIPCIÓN

Procedimientos para la purificación de compuestos de tocoferol y/o esteroles y composiciones que contienen mezclas de ésteres de ortoboratos.

Antecedentes de la invención

Dado que el interés por el mantenimiento de un estado de salud adecuado sigue siendo cada vez mayor, el uso e ingesta de vitaminas y antioxidantes también sigue siendo mayor. Puesto que cada vez se genera una mayor evidencia sobre los beneficios potenciales asociados con el uso e ingesta de vitaminas y antioxidantes, está aumentando la demanda por tales sustancias, así como la demanda por formas más puras de las mismas. Gran parte de los antioxidantes y vitaminas pueden encontrarse en, y extraerse de, fuentes naturales. Sin embargo, dichas fuentes naturales, por ejemplo, plantas y vegetales, contienen muchos componentes e impurezas indeseables que se extraen junto con los antioxidantes.

Por ejemplo, los compuestos de tocoferol son componentes de aceites vegetales que exhiben actividad de vitamina E. Los compuestos de tocoferol se encuentran ampliamente distribuidos en muchas sustancias orgánicas, incluyendo aceites de cereales y aceites vegetales. Sin embargo, la cantidad de tocoferol presente en los aceites naturales puede ser pequeña y, por tanto, los aceites son destilados para concentrar el contenido en tocoferol. Desafortunadamente, también se puede concentrar el contenido de otros componentes indeseables que ebullicen de forma conjunta, así como pesticidas, fertilizantes, etc.

En este sentido, se han llevado a cabo muchos intentos para recuperar y purificar antioxidantes, tales como tocoferoles, a partir de fuentes naturales. Por ejemplo, ya se ha descrito un método que implica mezclar un material que contiene tocoferoles con un disolvente orgánico polar y poner en contacto esta mezcla con una resina de intercambio aniónico fuertemente básica, con lo que los tocoferoles son absorbidos sobre la resina y posteriormente eluidos con una solución ácida. Sin embargo, dichos métodos pueden dar lugar al ensuciamiento de las resinas, y la oxidación potencial de las resinas puede traducirse en un olor persistente a aminas. Por otro lado, las resinas son de corta duración, costosas y proporcionan una capacidad relativamente baja.

Otros procedimientos para el aislamiento de tocoferoles implican el tratamiento de destilados desodorizados, que comprenden el "lodo" o destilado obtenido en conexión con la producción de aceites y grasas comestibles después de la etapa de desodorización, con un alcohol alifático inferior en presencia de un catalizador ácido, frecuentemente con una saponificación previa del lodo, con el fin de esterificar los ácidos grasos libres presentes en el lodo. Han sido descritos otros procedimientos en donde los tocoferoles y/o esteroides son esterificados con los ácidos grasos libres contenidos en los destilados. Sin embargo, estos procedimientos suelen ser complicados, de larga duración y costosos. Por otro lado, la mayoría de los procedimientos del estado de la técnica para la purificación o aislamiento de tocoferoles y/o esteroides que implican la esterificación de los tocoferoles y/o esteroides con ácidos grasos libres presentes en la alimentación son incapaces de separar adecuadamente las impurezas y otros componentes que destilan junto con los tocoferoles y/o esteroides, en rendimientos suficientes.

Se ha descrito otro procedimiento para la separación de tocoferoles en donde se forman ésteres de boratos, se destila la mezcla y los ésteres se hidrolizan posteriormente, con separación ulterior de la fuente de boratos del tocoferol. Si bien dicho procedimiento separa generalmente una porción grande de las impurezas que destilan junto con el tocoferol, se pueden perder cantidades importantes del tocoferol del material de alimentación original durante la purificación, siendo el espumado durante el procedimiento de esterificación un problema importante y pudiéndose formar sólidos de boratos indeseables que requieren etapas de separación adicionales.

La US-A-4.617.406 describe un procedimiento para la purificación de tocoferol que comprende las etapas de poner en contacto una composición que incluye tocoferol con un compuesto que contiene boro, calentar la mezcla para separar componentes de bajo punto de ebullición del residuo que comprende ésteres de boratos, hidrolizar los ésteres de boratos y separar los constituyentes resultantes.

De este modo, existe la necesidad en la técnica de disponer de un procedimiento por el cual se puedan purificar compuestos de tocoferol y/o esteroles en alto rendimiento a partir de fuentes naturales y con un grado de pureza adecuadamente alto.

Breve resumen de la invención

La presente invención se refiere a procedimientos para la purificación de compuestos, tales como compuestos de tocoferol y/o esteroles, a partir de fuentes naturales, en donde se obtiene un alto rendimiento, además de un alto grado de pureza. Los procedimientos de acuerdo con la presente invención proporcionan tocoferoles y esteroides purificados a partir de fuentes naturales en rendimientos sorprendentemente altos y significativamente mejorados y además separan muchos de los componentes indeseados que destilan junto con los tocoferoles y/o esteroides, así como impurezas y otros componentes indeseables hasta cantidades indeseables e incluso hasta niveles indetectables.

La presente invención incluye un procedimiento para purificar compuestos, en donde el procedimiento comprende: (a) proporcionar una primera mezcla que comprende al menos un compuesto seleccionado del grupo consistente en

compuestos de tocoferol y compuestos de esterol, y un alcohol que tiene de 10 a 30 átomos de carbono; (b) hacer reaccionar la primera mezcla con uno o más compuestos que contienen boro seleccionados del grupo consistente en ácido bórico, alcoxiboratos, alcoxiboroxinas, fenoxiboratos y fenoxiboroxinas, para formar una segunda mezcla que comprende uno o más ésteres de ortoboratos, en donde la relación molar de tocoferol, esterol y alcohol combinados a boro es de al menos 2,5:1; (c) calentar la segunda mezcla para separar componentes de bajo punto de ebullición y formar un residuo que comprende uno o más ésteres de ortoboratos; (d) poner en contacto el residuo con uno o más compuestos capaces de solvolizar dichos uno o más ésteres de ortoboratos para formar una tercera mezcla que comprende uno o más compuestos resultantes conteniendo boro, el alcohol y dicho al menos un compuesto seleccionado del grupo consistente en compuestos de tocoferol y compuestos de esterol; y (e) recuperar dicho al menos un compuesto seleccionado del grupo consistente en compuestos de tocoferol y compuestos de esterol.

De acuerdo con modalidades preferidas de la presente invención, el alcohol comprende alcohol olefílico o alcohol dodecílico, el compuesto conteniendo boro comprende ácido bórico, la relación molar de tocoferol, esterol y alcohol combinados a boro es de al menos 3:1; y la etapa (c) se lleva a cabo a una temperatura que es 60°C mayor que el punto de ebullición de dicho al menos compuesto seleccionado del grupo consistente en compuestos de tocoferol y compuestos de esterol, bajo presión reducida.

Descripción detallada de la invención

La presente invención está dirigida a procedimientos para la purificación de compuestos tales como, por ejemplo, compuestos de tocoferol y compuestos de esterol. Tal y como aquí se emplea, el término “compuestos de tocoferol” se refiere a la amplia clase de compuestos que pueden ser caracterizados como derivados de 6-cromanol que tienen una cadena lateral isoprenoide, de los cuales muchos de ellos son conocidos por exhibir actividad de vitamina E. Estos compuestos incluyen, por ejemplo, los alfa (α -), beta (β -), gamma (γ -) y delta (δ -) homólogos de tocoferol, así como derivados insaturados, tales como tocomonoenoles, tocodienoles y tocotrienoles. Tal y como aquí se emplea, el término “compuestos de esterol” se refiere a la amplia clase de compuestos conocidos también como alcoholes esteroideales, que poseen un núcleo esteroide de cuatro anillos carbonados condensados con un grupo hidroxilo presente además de cualesquiera otras cadenas laterales, por ejemplo, una cadena lateral de 8 a 10 átomos de carbono. Tal y como aquí se emplea, los “compuestos de esterol” se refieren a alcoholes esteroideales de origen vegetal y animal, incluyendo, por ejemplo, colesterol y fitoesteres incluyendo, pero no de forma limitativa, sitoesterol y campesterol, así como sus versiones hidrogenadas conocidas como estanoles.

Las composiciones que contienen al menos un compuesto de tocoferol o compuesto de esterol (referidas también de aquí en adelante como “composiciones de partida”) que se pueden someter al procedimiento de purificación de acuerdo con la presente invención incluyen, por ejemplo, fuentes orgánicas naturales tales como aceites de cereales, aceites vegetales y fuentes de plantas. Ejemplos de aceites de cereales y vegetales adecuados incluyen aceites de germen de trigo, maíz, cebada, centeno, cártamo, soja, cacahuete, algodón, linaza, girasol, colza y palma. Ejemplos de fuentes de plantas adecuadas a partir de las cuales se puede derivar la composición de partida incluyen hojas de palma, lechuga, alfalfa, látex de caucho y una variedad de otros materiales de plantas. Las fuentes naturales a utilizar en la presente invención son comercialmente disponibles y se pueden extraer también por medio de técnicas conocidas.

La cantidad de compuesto de tocoferol y compuesto de esterol presente en dichas composiciones a utilizar en la presente invención puede variar ampliamente y puede ser tan baja como 1% antes de la purificación por el procedimiento de la presente invención, o bien tan alta como al menos 95%. Con frecuencia, los aceites vegetales se destilan para producir un concentrado que contiene hasta 60% de tocoferoles mixtos. Dichos concentrados de aceites vegetales se pueden emplear también como composiciones que contienen los compuestos de tocoferol y/o esterol a purificar de acuerdo con la presente invención.

Una primera mezcla de acuerdo con la presente invención contendrá un alcohol que se puede añadir a una composición de partida, o bien se puede emplear una composición de partida que ya contiene un alcohol adecuado. Por ejemplo, muchos destilados de aceites vegetales pueden contener varios ácidos grasos en cantidades variables. En ciertos casos, una composición de partida puede contener algo de alcohol y se puede añadir alcohol adicional para proporcionar una primera mezcla.

Alcoholes adecuados, que pueden estar presentes en la primera mezcla de acuerdo con la presente invención, bien de forma natural en determinado grado o bien por combinación con un compuesto de tocoferol y/o un compuesto de esterol, incluyen alcoholes primarios o secundarios, que pueden ser saturados o insaturados, ramificados o lineales y cíclicos o acíclicos que tienen de 10 a 30 átomos de carbono. Los alcoholes usados de acuerdo con la presente invención tendrán preferentemente de 12 a 26 átomos de carbono y más preferentemente de 12 a 20 átomos de carbono. De acuerdo con la presente invención, se pueden emplear alcoholes con menos de 12 átomos de carbono, tal como n-decanol, pero la volatilidad del borato de tridecilo formado durante la reacción del alcohol con el compuesto o compuestos que contienen boro es tan elevada que se pierden grandes porciones del alcohol junto con la fracción que hierve conjuntamente del material de partida inicial durante la etapa de calentamiento, conduciendo ello a una menor recuperación de tocoferoles y/o esteroles. De este modo, se prefieren los alcoholes con 12 o más átomos de carbono. Además, de acuerdo con la presente invención, se pueden emplear alcoholes con más de 26 átomos de carbono, pero la separación del alcohol respecto del tocoferol y/o esterol recuperados llega a ser más difícil, conduciendo ello a una pureza más baja. Por tanto, se prefieren los alcoholes con 26 o menos átomos de carbono.

Los alcoholes sumamente preferidos para utilizarse de acuerdo con la presente invención tendrán de 12 a 18 átomos de carbono. Ejemplos de alcoholes que se pueden emplear de acuerdo con modalidades preferidas de la presente invención incluyen, pero no de forma limitativa, dodecanol, tetradecanol, hexadecanol, octadecanol, alcohol oleílico, alcohol isoestearílico, alcoholes de Guerbet, en particular alcohol de Guerbet C16 (es decir, 2-hexildecanol) y mezclas de los mismos. El alcohol estearílico u octadecanol es un alcohol encontrado en la mayoría de los destilados de aceites vegetales y, por otro lado, se prefiere puesto que pueden añadirse cantidades más bajas del mismo a la primera mezcla de acuerdo con la presente invención. Los alcoholes que se pueden utilizar de acuerdo con la presente invención son comunes y bien conocidos y se pueden obtener comercialmente o prepararse por medio de métodos conocidos.

De acuerdo con una modalidad de la presente invención, en donde una composición que contiene un compuesto de tocoferol y/o un compuesto de esteroles se combina con uno o más alcoholes, como se ha descrito anteriormente, para formar una primera mezcla, la composición y el componente alcohólico se pueden combinar de cualquier manera suficiente para permitir la mezcla de los componentes. El método de combinación y el recipiente no resultan críticos y puede incluir, por ejemplo, la introducción de los componentes, simultáneamente o en cualquier orden, dentro de un recipiente con agitación mecánica. Preferentemente, los componentes se combinarán en un recipiente que es capaz de soportar el calor aplicado posteriormente en el procedimiento de acuerdo con la presente invención, o bien en un recipiente adaptado para facilitar la transferencia de los materiales a un aparato de calentamiento.

En otras modalidades preferidas de la presente invención, se puede utilizar un tratamiento con carbón para acentuar la purificación total. Los tratamientos con carbón de acuerdo con la presente invención pueden ser utilizados como un tratamiento previo, o bien como un tratamiento posterior. Por ejemplo, en ciertas modalidades preferidas de la presente invención, la composición de partida se somete a un pretratamiento con carbón activo antes de la combinación de la composición de partida con el alcohol o antes de reaccionar la primera mezcla con dichos uno o más compuestos que contienen boro. Alternativamente, un compuesto de tocoferol o esteroles purificado de acuerdo con la presente invención se puede someter a un tratamiento posterior con carbón activo. El tratamiento con carbón activo de acuerdo con dichas modalidades preferidas incluye generalmente poner en contacto bien la composición de partida, bien la primera mezcla o bien los compuestos finales purificados con polvo de carbón activo durante al menos un minuto a una temperatura de por lo menos 50°C, preferentemente con agitación. Es preferible que el polvo de carbón activo esté presente en una cantidad de al menos 0,25% en peso basado en el peso total del compuesto o compuestos seleccionados entre compuestos de tocoferol y compuestos de esteroles. La selección entre el tratamiento previo y el tratamiento posterior generalmente es un hecho de conveniencia del procedimiento, aunque la agitación y el contacto con carbón pueden ser más fáciles con los compuestos purificados en comparación con los compuestos de partida o primeras mezclas.

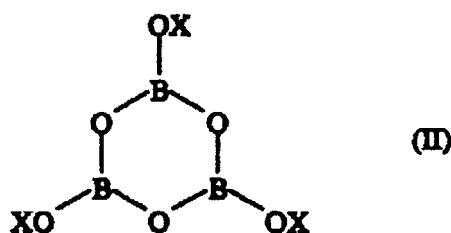
La primera mezcla, que incluye: (1) la composición que contiene el compuesto o compuestos de tocoferol y/o el compuesto o compuestos de esteroles además de cualesquiera impurezas presentes en la composición tales como, por ejemplo, componentes de bajo punto de ebullición e impurezas que destilan de manera conjunta; y (2) el componente alcohólico, se hace reaccionar con uno o más compuestos que contienen boro.

Compuestos que contienen boro y que pueden ser utilizados de acuerdo con la presente invención incluyen ácido bórico, alcoxiboratos, alcoxiboroxinas, fenoxiboratos y fenoxiboroxinas. Preferentemente, el compuesto que contiene boro usado de acuerdo con la presente invención será ácido bórico, aunque se pueden emplear otros compuestos conteniendo boro tales como boroxinas, conocidas también como metaboratos, en tanto en cuanto que la relación total de especies conteniendo hidroxilo a boro se mantenga en un nivel de acuerdo con la presente invención. Los alcoxi y/o fenoxiboratos o boroxinas usados de acuerdo con la presente invención tendrán preferentemente hasta 30 átomos de carbono, más preferentemente de 12 a 26 átomos de carbono y con suma preferencia de 12 a 20 átomos de carbono.

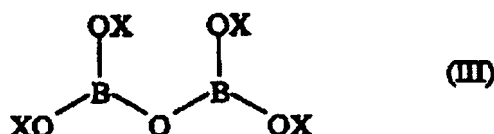
El ácido bórico y los alcoxi y/o fenoxiboratos o boroxinas a utilizar de acuerdo con la presente invención se pueden obtener comercialmente o se pueden preparar por métodos conocidos.

La cantidad del compuesto que contiene boro reaccionado con la primera mezcla es una cantidad que es suficiente para formar esencialmente ésteres de ortoboratos. De este modo, de acuerdo con la presente invención, la relación molar del compuesto o compuestos de tocoferol, compuesto o compuestos de esteroles y alcohol o alcoholes, combinados, a boro del compuesto que contiene boro es de al menos 2,5:1. Preferentemente, la relación molar es de al menos 2,75:1 y con suma preferencia la relación molar es de al menos 3:1. El compuesto o compuestos de tocoferol, el compuesto o compuestos de esteroles y el alcohol o alcoholes se pueden emplear en un exceso más grande, pero la relación molar máxima preferida de estos componentes, por motivos económicos, es de 3,5:1. Una relación molar máxima más preferida es de 3,2:1. A relaciones molares mayores de 3,5:1, se reducirá la capacidad del reactor. Sin embargo, se podrían utilizar relaciones más grandes.

Es esencial, de acuerdo con el procedimiento de la presente invención, que la relación molar del compuesto o compuestos de tocoferol, compuesto o compuestos de esteroles y alcohol o alcoholes, combinados, a boro de dichos uno o más compuestos que contienen boro, sea de al menos 2,5:1, con el fin de formar esencialmente solo ésteres de ortoboratos, y no ésteres de metaboratos o ésteres de poliboratos, en donde los múltiples compuestos que contienen boro se condensan para formar un éster de boro heterocíclico de fórmula general (II):



en donde cada -OX es como se ha descrito anteriormente. Durante la formación de ésteres de ortoboratos de acuerdo con la presente invención, pueden ocurrir reacciones competitivas en el caso de que la relación molar no se mantenga en o por encima de los niveles indicados anteriormente. Por ejemplo, a relaciones molares más bajas pueden presentarse reacciones de dimerización y/o trimerización competitivas. De este modo, por ejemplo, cuando la relación molar de los componentes es de 2:1, puede ocurrir una dimerización competitiva dando lugar a ésteres de poliboratos de fórmula general (III):



Los ésteres de poliboratos de fórmula general (III) se pueden descomponer además a ésteres de fórmulas generales (I) y (II), junto con otras especies de ésteres de ortoboratos de monotocoferol/monoesterol.

Los ésteres de ortoboratos de fórmula general (I), que se pueden formar durante la reacción de acuerdo con la presente invención, incluyen ésteres de ortoborato de monoalquil-ditocoferol, ésteres de ortoborato de dialquil-monotocoferol, ésteres de ortoborato de monoalquil-diesterol, ésteres de ortoborato de dialquil-monoesterol y ésteres de borato de trialquilo, en donde las mitades alquilo corresponden al alcohol de la primera mezcla. Otros ortoboratos que se pueden formar durante la reacción, aunque en un menor grado, incluyen ésteres de ortoboratos mixtos de alquil/tocoferol/esterol, ésteres de ortoboratos de tritocoferol y ésteres de ortoboratos de triesterol.

La segunda mezcla así formada incluye dichos uno o más ésteres de ortoboratos, cualquier alcohol o alcoholes sin reaccionar, compuesto o compuestos de tocoferol, compuesto o compuestos de esterol y/o compuesto o compuestos conteniendo boro que pueda permanecer, y el resto de la composición original que contiene el compuesto o compuestos de tocoferol y/o esterol, concretamente impurezas tales como pesticidas, fertilizantes, hidrocarburos que ebulen de manera conjunta, etc. Es preferible permitir que la reacción en la cual se forman los ésteres de ortoboratos proceda hasta un punto lo más próximo posible a su término y, de este modo, maximizar la formación de ésteres de ortoboratos de tocoferol y/o esterol. Aunque el procedimiento de esterificación de boratos es reversible y alcanzará uno de diversos estados de equilibrio, si ello se permite, la reacción se puede efectuar para desplazar la reacción con el fin de maximizar la producción de ésteres, como más adelante se expone detalladamente, y aumentar así la cantidad de tocoferol y/o esterol finalmente recuperados. El procedimiento de esterificación de boratos procederá a temperatura ambiente. Sin embargo, la reacción puede ser efectuada más rápidamente empleando una temperatura mayor. De este modo, de acuerdo con modalidades preferidas de la presente invención, la reacción de esterificación se puede efectuar a temperaturas de 40°C a 305°C durante un periodo de tiempo suficiente y a presiones variables, como más abajo se expone. Una temperatura más preferida es de 100°C a 225°C e incluso un intervalo de temperatura más preferido es de 160°C a 200°C. A temperaturas por encima de 100°C, se puede eliminar sustancialmente el agua de condensación producida durante la reacción de esterificación.

Las temperaturas durante el procedimiento de esterificación deberán también mantenerse por debajo de los puntos de ebullición del compuesto o compuestos de tocoferol y/o esterol con el fin de reducir al mínimo la pérdida de los compuestos debido a su destilación antes de la formación de dicho uno o más ésteres de ortoboratos. Los materiales menos volátiles que el compuesto o compuestos de tocoferol y/o esterol y de cualesquiera impurezas que ebulen de manera conjunta, se pueden separar preferentemente durante la esterificación mediante el uso de las temperaturas más altas preferidas indicadas anteriormente.

Si se desea, con el fin de facilitar la separación del agua y otros volátiles durante la reacción de esterificación, se puede bajar la presión durante la esterificación. Así, de acuerdo con modalidades preferidas de la presente invención, la reacción de esterificación se puede efectuar a presiones que van desde alrededor de la presión atmosférica hasta valores tan bajos como 1 mm Hg, e incluso menores, por ejemplo, 0,1 mm Hg, en tanto en cuanto que la temperatura se mantenga lo suficientemente baja para evitar la destilación del compuesto o compuestos de tocoferol y/o esterol. De este modo, cuando la presión durante la esterificación está por debajo de 1 mm Hg, la temperatura deberá mantenerse en o por debajo de 250°C para asegurar que destile una cantidad mínima del compuesto o compuestos de tocoferol y/o esterol. En una modalidad preferida de la presente invención, la reacción de esterificación se realizará a presiones menores de o iguales a 5 mm Hg. Una modalidad particularmente preferida de la presente invención incluye efectuar la esterificación a temperaturas de 110°C a 130°C, bajo una presión de 1 mm Hg a 5 mm Hg.

Otra opción, aunque no preferible por motivos medioambientales, que se puede emplear para facilitar la separación de agua y otros volátiles durante el procedimiento de esterificación, consiste en la adición de un disolvente volátil no reactivo tal como, por ejemplo, disolventes a base de hidrocarburos alifáticos, compuestos aromáticos, alcoholes C₃₋₁₀ y mezclas de los mismos.

Se prefiere la separación de subproductos de esterificación, en especial agua, durante la reacción de esterificación dado que ello evita la formación de nuevo del compuesto o compuestos de tocoferol y/o esterol por vía de la hidrólisis de los ésteres de boratos antes de la separación de las impurezas de bajo punto de ebullición. Además, a medida que procede la separación, la reacción procede más hacia su término y se evita la pérdida potencial de compuesto o compuestos de tocoferol y/o esterol como consecuencia de la formación prematura de nuevo de tales compuestos a través de reacciones potenciales de condensación.

De acuerdo con la presente invención, la esterificación del compuesto o compuestos de tocoferol y/o esterol y del componente alcohólico con uno o más compuestos que contienen boro, en donde la relación molar de tocoferol, esterol y alcohol a boro es de 2,5:1 o mayor, evita la formación indeseada de sólidos de boro. De este modo, son innecesarias las etapas adicionales de recuperación y reciclaje de sólidos de boro, las cuales pueden ser complicadas, costosas y/o de larga duración.

Una vez finalizada la reacción de esterificación o considerada en un punto próximo a su finalización, según se desee, se puede subir la temperatura con el fin de calentar la segunda mezcla para separar los restantes componentes de bajo punto de ebullición, incluyendo impurezas que hierven de manera conjunta con el compuesto o compuestos de tocoferol y/o esterol sin esterificar. La temperatura se sube en el grado necesario para separar prácticamente todos los componentes que hierven a temperaturas por debajo del punto de ebullición de dichos uno o más ésteres de ortoboratos.

Las temperaturas durante la etapa de calentamiento deberán ser suficientes para separar la totalidad, o prácticamente la totalidad, de las impurezas que hierven a temperaturas más bajas que los ésteres de ortoboratos, es decir, "componentes de bajo punto de ebullición", incluyendo los componentes de la composición de partida inicial que tienen puntos de ebullición próximos a los del compuesto o compuestos de tocoferol y/o esterol, es decir, "componentes que hierven de manera conjunta". Las presiones y temperaturas precisas usadas preferentemente de acuerdo con la presente invención variarán en función de los puntos de destilación de las impurezas presentes en la composición que contiene el compuesto o compuestos de tocoferol y/o esterol. Las temperaturas preferidas para la separación de componentes de bajo punto de ebullición, bajo presiones reducidas, son de al menos 280°C, más preferentemente de al menos 300°C y con suma preferencia de al menos 305°C. En general, la temperatura preferida para la separación de componentes de bajo punto de ebullición durante la etapa de calentamiento será de 60°C a 70°C por encima del punto de ebullición del tocoferol a esa presión particular. El punto de ebullición de una composición de partida a una presión particular se puede determinar a través de cálculos termodinámicos conocidos. La duración del calentamiento de la segunda mezcla puede variar, pero será durante un tiempo suficiente para permitir la destilación de la totalidad, o prácticamente la totalidad, de los componentes de bajo punto de ebullición. De este modo, el calentamiento se continúa en general hasta que cesa la destilación o evaporación de los componentes de bajo punto de ebullición.

Sin embargo, cuando la composición de partida contiene ambos compuestos de tocoferol y esterol y es deseable el aislamiento de ambos, la temperatura durante la etapa de calentamiento se mantiene preferentemente por debajo de 320°C. A temperaturas mayores de 320°C, los ésteres de ortoboratos conteniendo esterol, formados durante la etapa de esterificación, se pueden descomponer, permitiendo la formación de subproductos indeseados (por ejemplo, hidrocarburos esterólicos y/o tocoferoles con anillos abiertos), reduciéndose así la cantidad de esterol que puede ser recuperada posteriormente.

De acuerdo con modalidades preferidas de los procedimientos según la presente invención, la destilación de la segunda mezcla se efectúa bajo presiones reducidas. Con preferencia, la separación de los componentes de bajo punto de ebullición se realizará a presiones menores de o iguales a 5 mm Hg y más preferentemente a presiones menores de o iguales a 1 mm Hg.

Tal y como aquí se emplea, la frase "prácticamente la totalidad" significará que el grado de separación es considerado suficiente, con respecto a cada componente, por el experto en la materia y, en general, significará la separación de todos los componentes de bajo punto de ebullición a excepción de pequeñas cantidades que van desde cantidades indetectables a cantidades de trazas. En general, la pureza de los componentes hidroxílicos (es decir, compuesto o compuestos de tocoferol y/o esterol), obtenida mediante los procedimientos de acuerdo con la presente invención, será de 95% o mayor, con preferencia de 99% o mayor y con suma preferencia de 99,9% o mayor.

Los componentes que hierven de manera conjunta, separados de acuerdo con la presente invención, incluyen los compuestos no hidroxílicos que hierven en o cerca de los puntos de ebullición del compuesto o compuestos de tocoferol y/o esterol, incluyendo componentes no tocoferólicos, no esterólicos encontrados en las fuentes naturales que se pueden utilizar como composiciones de partida de acuerdo con la presente invención tales como, por ejemplo, ésteres naturales, hidrocarburos, cetonas, pesticidas y fertilizantes, en particular hidrocarburos esterólicos y escualeno.

Después de calentar la segunda mezcla a una temperatura suficiente y durante un periodo de tiempo también suficiente, permanecerá un residuo que contiene dichos uno o más ésteres de ortoboratos. El residuo se pone en contacto con uno o más compuestos capaces de solvolizar (es decir, partir) el éster o ésteres de ortoboratos para formar

la tercera mezcla que contiene el compuesto o compuestos de tocoferol y/o esterol, uno o más compuestos conteniendo boro resultantes (es decir, productos de la solvolisis que contienen boro) y el alcohol originalmente combinado con la composición de partida que contiene el compuesto o compuestos de tocoferol y/o esterol. Ejemplos de compuestos adecuados capaces de solvolizar el éster o ésteres de ortoboratos para su uso de acuerdo con la presente invención incluyen, pero no de forma limitativa, agua, metanol, etanol y mezclas de los mismos. También se pueden emplear fuentes de agua, metanol y etanol. El compuesto o compuestos resultantes que contienen boro pueden incluir ácido bórico y/o ésteres de boratos de trialkilo dependiendo de qué compuestos se utilicen para la solvolisis. La solvolisis por medio de agua (es decir, hidrólisis) producirá ácido bórico, mientras que la solvolisis con metanol y/o etanol producirá los correspondientes ésteres de alcoxiboratos.

La cantidad de agua, metanol y/o etanol que se pone en contacto con el residuo que contiene los ésteres de ortoboratos es preferentemente de al menos 3 moles de agua y/o alcohol o alcoholes aproximadamente por mol de boro con el fin de maximizar la cantidad de tocoferol liberado por medio de la solvolisis y disponible para su recuperación. La cantidad máxima de agua y/o alcohol o alcoholes utilizada para la solvolisis únicamente queda limitada por motivos de puesta en práctica. En modalidades preferidas de la presente invención, la cantidad de agua, metanol y/o etanol puede oscilar entre 3,5 y 30 moles por mol de boro para asegurar así una solvolisis completa.

El metanol, el etanol y mezclas de los mismos son compuestos preferidos capaces de partir el éster o ésteres de ortoboratos debido a la fácil separación de los productos de reacción así formados, concretamente ésteres de metoxi y etoxiboratos. La separación de los ésteres de trimetoxi y trietoxiboratos puede efectuarse preferentemente por vía de destilación azeotrópica. El uso de destilación azeotrópica permite añadir continuamente tanto el metanol como el etanol para lograr la hidrólisis continua del éster o ésteres de ortoboratos, maximizando con ello la solvolisis al tiempo que se forman y separan simultáneamente los ésteres de trialkoxiboratos. Con preferencia, la destilación azeotrópica se efectúa para impulsar la solvolisis hasta su término. De este modo, en una modalidad preferida de la presente invención, la destilación azeotrópica se lleva a cabo para impulsar la solvolisis hasta su término, con destilación adicional del resto de la mezcla disolvente azeotrópica y de cualquier primera mezcla-alcohol presente en la tercera mezcla, permitiendo ello el posterior aislamiento del compuesto o compuestos de tocoferol y/o esterol.

La solvolisis se puede efectuar a temperatura ambiente o más elevada. Cuando se emplea agua, la temperatura deberá estar por debajo de la temperatura de reflujo para permitir la máxima solubilidad del ácido bórico formado. El agua y el ácido bórico así formado se pueden separar del compuesto o compuestos de tocoferol y/o esterol por vía de una separación de fases. La fase que contiene tocoferol y/o esterol así aislada se lava entonces preferentemente con agua para asegurar la separación completa de ácido bórico. Opcionalmente, el primer lavado con agua se puede enfriar y recuperar y reciclar ácido bórico sólido.

Se puede emplear agua para la hidrólisis a temperaturas mayores que el punto de ebullición del agua por aplicación de presión para aumentar el punto de reflujo. Al aumentar la presión, la temperatura puede ser tan elevada como permita la instalación.

Cualquier resto de agua, etanol, metanol y/o alcohol original añadidos a la composición de partida, que no se separan por medio de la separación de fases o a través de destilación azeotrópica cuando se efectúe, se pueden separar por medio de una destilación adicional de la tercera mezcla solvolizada. Dicha destilación adicional puede ser realizada a cualquier temperatura suficiente para separar (1) dicho uno o más compuestos capaces de hidrolizar el éster o ésteres de ortoboratos y (2) el alcohol original añadido a la composición de partida, pero por debajo de la temperatura a la cual destilan los compuestos de tocoferol y compuestos de esterol.

De este modo, después de la solvolisis y separación de cualesquiera restantes productos de solvolisis conteniendo boro (es decir, ácido bórico y agua o ésteres de alcoxiboratos que no se separaron por destilación), se recuperan el compuesto o compuestos de tocoferol y/o esterol. Con frecuencia, después de la solvolisis junto con destilación azeotrópica, el compuesto o compuestos de tocoferol y/o esterol restantes son suficientemente puros para su uso adicional y la recuperación se puede efectuar recogiendo simplemente el compuesto o compuestos de tocoferol y/o esterol.

Sin embargo, si se desea una purificación adicional o una mayor recuperación, se pueden emplear otros métodos incluyendo, pero no de forma limitativa, cromatografía por adsorción, extracción, intercambio iónico y destilación fraccionada del compuesto o compuestos de tocoferol y/o esterol.

Cuando la composición de partida contiene al menos un compuesto de tocoferol y al menos un compuesto de esterol y se desea la recuperación y purificación de ambos, se puede efectuar una destilación después de la recuperación para recoger el compuesto o compuestos de tocoferol, dejando así el compuesto o compuestos de esterol en el residuo.

La presente invención será ahora ilustrada con mayor detalle por referencia a los siguientes ejemplos específicos no limitativos.

Ejemplo 1

Una muestra de 900,7 g conteniendo 55% de tocoferoles mixtos (1,19 moles) y 6% de esteroides (0,13 moles) se combinó con 521,0 g de dodecanol (2,80 moles) y 83,5 g de ácido bórico (1,35 moles). Esta mezcla se calentó a 120°C,

ES 2 296 787 T3

bajo 2,9 mm de Hg, con liberación de agua, para formar ésteres mixtos de ortoboratos de los tocoferoles, esteroides y dodecanol.

Los ésteres mixtos de ortoborato se calentaron entonces a 310°C bajo 0,4 a 1,0 mm de Hg, permitiendo ello la destilación de los componentes de bajo punto de ebullición y de los componentes que hierven de manera conjunta. La fracción de destilado consistió en 30,8% en peso de la mezcla y contenía $\leq 0,3\%$ de los tocoferoles. Casi no se perdió ningún contenido en tocoferol en la fracción de destilado durante la separación de los componentes de bajo punto de ebullición y de los componentes que hierven de manera conjunta.

La fracción de residuo contenía $\geq 99,7\%$ de los tocoferoles y contenía $< 1\%$ de los componentes de bajo punto de ebullición y componentes que destilan de manera conjunta. La fracción de residuo prácticamente no contenía tocoferoles de anillos abiertos y significativamente menos componentes que hierven de manera conjunta que los productos purificados por procedimientos del estado de la técnica.

Tres muestras separadas del residuo fueron hidrolizadas y lavadas con agua. Estas muestras se combinaron y se evaporó el disolvente. El producto hidrolizado fue destilado entonces para separar el dodecanol de los tocoferoles y esteroides. La fracción de producto contenía 92,7% de tocoferoles, $\leq 1\%$ de componentes que hierven de manera conjunta, siendo esteroides el resto.

Ejemplo comparativo 1

Una muestra de 399,9 g conteniendo 56% de tocoferoles mixtos (0,54 moles) y 6% de esteroides (0,06 moles) se combinó con 37,0 g de ácido bórico (0,60 moles). La mezcla se calentó a 160°C, con liberación de agua. A 160°C, la presión se redujo a 0,7 mm de Hg para completar la esterificación.

La mezcla esterificada se calentó entonces a 310°C bajo vacío, 0,6-0,9 mm de Hg, para destilar los componentes de bajo punto de ebullición y componentes que hierven de manera conjunta. La fracción de destilado contenía 2,4% de tocoferoles y ninguno de los esteroides. Los tocoferoles del destilado fueron equivalentes a 1,4% del total de tocoferoles de la carga. La cantidad de tocoferol perdido en la fracción de destilado es significativamente mayor que en el ejemplo 1. El análisis de la fracción de residuo mostró que se destruyó el 99,1% de los esteroides y que el 5,7% de los tocoferoles experimentaron apertura de los anillos para formar subproductos indeseados.

Una muestra del residuo se disolvió en hexano y se mezcló con un volumen igual de agua durante 30 minutos para causar la hidrólisis. La fase orgánica se lavó entonces con agua cuatro veces más y se evaporó el disolvente.

El producto hidrolizado se destiló entonces bajo vacío, 0,2-0,4 mm de Hg, para producir 80,5% de destilado. La fracción de destilado contenía 74,2% de tocoferoles. La pureza y el rendimiento del producto resultante fueron significativamente menores que en el ejemplo 1.

Ejemplo comparativo 2

Una muestra de 700,6 g conteniendo 56,7% de tocoferoles mixtos (0,96 moles) y 6,9% de esteroides (0,12 moles) se combinó con 22,8 g de ácido bórico (0,37 moles). La mezcla se calentó a 160°C y la presión se redujo a 0,2 mm de Hg, para completar la esterificación.

La mezcla esterificada se calentó entonces a 310°C bajo vacío, 0,4-1,0 mm de Hg, para destilar los tocoferoles de bajo punto de ebullición presentes en la carga. De nuevo, la cantidad de tocoferol perdido en la fracción de destilado... componentes de bajo punto de ebullición y componentes que hierven de manera conjunta. La fracción de destilado contenía 14,8% de tocoferoles y ninguno de los esteroides. Los tocoferoles en el destilado fueron equivalentes a 9,3% del total... es significativamente mayor que en el ejemplo 1.

El análisis de la fracción de residuo mostró que el 16,3% de los esteroides se destruyeron y que el 0,2% de los tocoferoles experimentaron apertura de anillos para formar subproductos indeseados. La fracción de residuo contenía también 6,7% de componentes que hierven de manera conjunta.

Ejemplos 2a-2f

Las composiciones que contienen tocoferoles y esteroides fueron esterificadas y agotadas respecto de componentes de bajo punto de ebullición y componentes que hierven de manera conjunta de acuerdo con el ejemplo 1, usando diversas cantidades de alcohol oleílico o Guerbitol 16. Como se muestra en la siguiente tabla 1, cuando la relación total de alcohol, tocoferol y esteroles a boro cae por debajo de alrededor de 2,5:1, se destruye una cantidad significativamente mayor de esteroides y se forma una cantidad cada vez mayor de tocoferoles de anillos abiertos, indeseados.

TABLA 1

Ej. No.	Alcohol	Alcohol (moles)	Tocoferoles (moles)	Esteroles (moles)	Boro (moles)	Relación total	Tocoferoles con anillos abiertos (%)	Esteroles destruidos (%)
2a	Ninguno	--	0,54	0,06	0,60	1,00:1	5,7	99,1
2b	Ninguno	--	0,67	0,07	0,38	1,95:1	0,8	95,1
2c	Oleílico	0,45	0,42	0,03	0,44	2,05:1	0,7	80,7
2d	Oleílico	0,69	0,42	0,03	0,44	2,59:1	0,3	62,8
2e	Oleílico	0,30	0,55	0,04	0,30	2,97:1	0,3	0,8
2f	Guerbitol 16	1,16	0,53	0,01	0,54		0,1	0,0

Ejemplos 3a-3e

Las composiciones que contienen tocoferoles y esteroles fueron esterificadas y agotadas respecto de componentes de bajo punto de ebullición y componentes que hierven de manera conjunta de acuerdo con el ejemplo 1, empleando cantidades idénticas de diversos alcoholes, como se indica a continuación en la tabla 2. La relación total de alcohol, tocoferol y esteroles a boro en cada ejemplo fue de alrededor de 3:1. (Relación molar de 2:1:1 de alcohol: (tocopherol + esteroles):boro).

TABLA 2

Ejemplo No.	Alcohol usado	% de alcohol perdido en la fracción que hierva de manera conjunta	Viscosidad del éster borato (cSt@60° C)
3a	n-butanol	100,0	--
3b	n-octanol	98,3	6717,6
3c	n-decanol	77,5	1382,4
3e	n-dodecanol	26,2	103,5
3f	Guerbitol 16	7,6	78,2

Como puede verse a partir de los datos de la tabla 2, cuando se emplean alcoholes más volátiles que el n-dodecanol, se obtiene una alta pérdida de alcohol y una alta viscosidad del producto.

REIVINDICACIONES

1. Procedimiento para purificar compuestos, comprendiendo dicho procedimiento:

- (a) proporcionar una primera mezcla que comprende al menos un compuesto seleccionado del grupo consistente en compuestos de tocoferol y compuestos de esterol, y un alcohol que tiene de 10 a 30 átomos de carbono;
- (b) hacer reaccionar la primera mezcla con uno o más compuestos que contienen boro seleccionados del grupo consistente en ácido bórico, alcoxiboratos, alcoxiboroxinas, fenoxiboratos y fenoxiboroxinas, para formar una segunda mezcla que comprende uno o más ésteres de ortoboratos, en donde la relación molar de tocoferol, esterol y alcohol combinados a boro es de al menos 2,5:1;
- (c) calentar la segunda mezcla para separar componentes de bajo punto de ebullición y formar un residuo que comprende uno o más ésteres de ortoboratos;
- (d) poner en contacto el residuo con uno o más compuestos capaces de solvolizar dichos uno o más ésteres de ortoboratos para formar una tercera mezcla que comprende uno o más compuestos resultantes conteniendo boro, el alcohol y dicho al menos un compuesto seleccionado del grupo consistente en compuestos de tocoferol y compuestos de esterol; y
- (e) recuperar dicho al menos un compuesto seleccionado del grupo consistente en compuestos de tocoferol y compuestos de esterol.

2. Procedimiento según la reivindicación 1, en donde dicho uno o más compuestos capaces de solvolizar dichos uno o más ésteres de ortoboratos comprenden agua.

3. Procedimiento según la reivindicación 2, en donde la recuperación de dicho al menos compuesto seleccionado del grupo consistente en compuestos de tocoferol y compuestos de esterol comprende una separación de fases.

4. Procedimiento según la reivindicación 1, en donde dichos uno o más compuestos capaces de solvolizar dichos uno o más ésteres de ortoboratos comprenden un componente fraccionador seleccionado del grupo consistente en metanol, etanol y mezclas de los mismos.

5. Procedimiento según la reivindicación 4, en donde la recuperación de dicho al menos compuesto seleccionado del grupo consistente en compuestos de tocoferol y compuestos de esterol comprende una destilación azeotrópica.

6. Procedimiento según la reivindicación 1, en donde dicha composición comprende al menos un compuesto de tocoferol y al menos un compuesto de esterol, comprendiendo además dicho procedimiento separar dicho al menos compuesto de tocoferol y dicho al menos compuesto de esterol después de la etapa (e).

7. Procedimiento según la reivindicación 1, en donde dicho alcohol tiene de 12 a 26 átomos de carbono, con preferencia de 12 a 20 átomos de carbono.

8. Procedimiento según la reivindicación 1, en donde dicho alcohol se elige del grupo consistente en dodecanol, tetradecanol, hexadecanol, octadecanol, alcohol oleílico, alcohol isoestearílico, 2-hexildecanol y mezclas de los mismos.

9. Procedimiento según las reivindicaciones 1, 7 u 8, en donde la relación de tocoferol, esterol y alcohol combinados a boro es de al menos 3:1.

10. Procedimiento según la reivindicación 1, en donde al menos una porción de la etapa de calentamiento (c) se efectúa a una presión por debajo de la presión atmosférica normal.

11. Procedimiento según la reivindicación 1, en donde al menos porciones de la etapa de reacción (b) y de la etapa de calentamiento (c) se efectúan a presiones por debajo de la presión atmosférica normal.

12. Procedimiento según la reivindicación 10, en donde la etapa (c) se efectúa a una presión menor de o igual a 666 Pa (5 mm Hg).

13. Procedimiento según la reivindicación 11, en donde las etapas (b) y (c) se efectúan a una presión menor de o igual a 666 Pa (5 mm Hg).

14. Procedimiento según la reivindicación 1, en donde la etapa (c) se efectúa a o por encima de una temperatura que es 60°C mayor que el punto de ebullición de dicho al menos un compuesto seleccionado del grupo consistente en compuestos de tocoferol y compuestos de esterol.

15. Procedimiento según la reivindicación 1, en donde el calentamiento de la segunda mezcla comprende una etapa de precalentamiento para separar agua residual formada durante la formación de dichos uno o más ésteres de ortoboratos, y calentar adicionalmente a una temperatura mayor que la temperatura de precalentamiento para separar los restantes componentes de bajo punto de ebullición.

16. Procedimiento según la reivindicación 1, que comprende además someter dicho al menos un compuesto seleccionado del grupo consistente en compuestos de tocoferol y compuestos de esterol a un pretratamiento con carbón activo antes de la etapa (a).

17. Procedimiento según la reivindicación 1, que comprende además someter la primera mezcla a un pretratamiento con carbón activo antes de la etapa (b).

18. Procedimiento según la reivindicación 1, que comprende además someter dicho al menos un compuesto seleccionado del grupo consistente en compuestos de tocoferol y compuestos de esterol a un tratamiento con carbón activo después de la etapa (e).

19. Procedimiento según las reivindicaciones 16, 17 o 18, en donde el tratamiento con carbón activo comprende agitar dicho al menos un compuesto con un polvo de carbón activo durante al menos un minuto a una temperatura de al menos 50°C.

20. Procedimiento según la reivindicación 19, en donde el polvo de carbón activo está presente en una cantidad de al menos 0,25% en peso basado en el peso total de dicho al menos un compuesto.

21. Procedimiento para purificar compuestos según la reivindicación 1, comprendiendo dicho procedimiento:

(a) proporcionar una primera mezcla que comprende al menos un compuesto seleccionado del grupo consistente en compuestos de tocoferol y compuestos de esterol, y alcohol olefílico;

(b) hacer reaccionar la primera mezcla con ácido bórico para formar una segunda mezcla que comprende uno o más ésteres de ortoboratos, en donde la relación molar de tocoferol, esterol y alcohol olefílico combinados a boro es de al menos 3:1;

(c) calentar la segunda mezcla a una temperatura que es al menos 60°C mayor que el punto de ebullición de dicho al menos un compuesto seleccionado del grupo consistente en compuestos de tocoferol y compuestos de esterol, bajo presión reducida, con lo que se forma un residuo que comprende dichos uno o más ésteres de ortoboratos;

(d) poner en contacto el residuo con uno o más compuestos capaces de solvolizar dichos uno o más ésteres de ortoboratos para formar una tercera mezcla que comprende uno o más compuestos resultantes que contienen boro, el alcohol olefílico y dicho al menos un compuesto seleccionado del grupo consistente en compuestos de tocoferol y compuestos de esterol; y

(e) separar dichos uno o más compuestos resultantes que contienen boro de la primera mezcla.

22. Procedimiento según la reivindicación 21, en donde dicha primera mezcla comprende al menos un compuesto de tocoferol y al menos un compuesto de esterol, comprendiendo además dicho procedimiento separar dicho al menos un compuesto de tocoferol y dicho al menos un compuesto de esterol después de la etapa (d).