



[12] 发明专利说明书

[21] ZL 专利号 00816324.3

[45] 授权公告日 2004 年 11 月 3 日

[11] 授权公告号 CN 1173966C

[22] 申请日 2000.11.16 [21] 申请号 00816324.3

[30] 优先权

[32] 1999.12.14 [33] KR [31] 1999/57483

[86] 国际申请 PCT/KR2000/001314 2000.11.16

[87] 国际公布 WO2001/044224 英 2001.6.21

[85] 进入国家阶段日期 2002.5.27

[71] 专利权人 SK 株式会社

地址 韩国汉城

[72] 发明人 李时俊 金正洙 尹永植 金明俊

崔俊泰 郭柄声

审查员 王景华

[74] 专利代理机构 上海专利商标事务所

代理人 陈剑华

权利要求书 2 页 说明书 10 页

[54] 发明名称 以高产率制备高纯度 DL- α -生育酚的方法

[57] 摘要

公开了一种使用含有二价金属卤化物、硅胶和/或二氧化硅-氧化铝的催化剂体系和布朗斯台德酸,通过异植醇或植醇衍生物与三甲基氢醌(TM-HQ)的缩合作用制备 DL- α -生育酚的方法。在金属卤化物和硅胶和/或二氧化硅-氧化铝的存在下,在 80-135°C 在 30-60 分钟内慢慢将异植醇或植醇衍生物加到三甲基氢醌中,使其发生缩合作用。在布朗斯台德酸的存在下,中间物转化成产物。用极性溶剂洗涤该硅胶和/或二氧化硅-氧化铝将其回收。该催化剂体系可显著减少异植醇或植醇衍生物与 TMHQ 缩合后的副反应,从而以高产率制得高纯度的 DL- α -生育酚。同样,由于该催化剂体系能避免由有机物的吸附导致的催化活性的下降,所以它还可以连续重复使用,从而减少了 DL- α -生育酚的生产成本,并减少了所产生的工

业污染物的量。由于具备这些优点,该催化剂体系可有效用来在商业规模上以高产率制备高纯度的 DL- α -生育酚。

1. 一种以高产率制备高纯度 DL- α -生育酚的方法，该方法包括：

5 a) 在含有主催化剂和助催化剂的催化剂体系的存在下，在反应溶剂中，在 80-135°C 在 30-60 分钟内将异植醇或植醇衍生物加到三甲基氢醌中，使它们发生缩合作用，形成中间体，所述主催化剂由以 MX_2 表示的二价金属卤化物组成，其中 M 是 Zn^{2+} 、 Fe^{2+} 或 Sn^{2+} ，X 是 F、Cl 或 I，所述助催化剂由硅胶和/或二氧化硅-氧化铝组成；

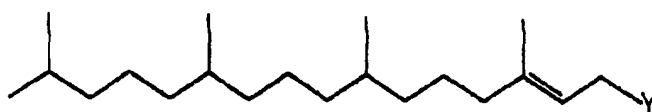
b) 在步骤 a) 的所得混合物中加入布朗斯台德酸，之后通过分离获得产物；

10 c) 步骤 b) 结束后，用极性溶剂洗涤所留下的助催化剂，将其回收，从而可将该回收的助催化剂再用于 DL- α -生育酚的制备中；

其中，所述异植醇或植醇衍生物由下述化学式 I 或 II 表示：



I



II

15 式中，X 和 Y 独立表示羟基、卤素原子或乙酰氧基。

2. 如权利要求 1 所述的方法，其特征在于，所述反应溶剂选自脂肪族饱和烃、芳香烃、极性溶剂及其混合物。

3. 如权利要求 2 所述的方法，其特征在于，所述芳香烃是甲苯、苯或二甲苯，所述脂肪族饱和烃是正庚烷、混合的庚烷、正己烷、混合的己烷、正辛烷、
20 混合的辛烷、正癸烷或混合的癸烷，所述极性溶剂是乙酸丁酯、二氯乙烷、二氯甲烷、乙酸乙酯、乙酸甲酯或丙二酸二乙酯。

4. 如权利要求 1 所述的方法，其特征在于，所述布朗斯台德酸选自盐酸、盐酸水溶液、磷酸、硫酸、硝酸、对甲苯磺酸及其混合物。

5. 如权利要求 1 所述的方法, 其特征在于, 所述极性溶剂选自乙酸甲酯、乙酸乙酯、乙酸丙酯、乙酸丁酯、乙酸戊酯、丙酮、甲基·乙基酮、二乙基甲酮、甲基·异丙基酮、甲醇、乙醇、丙醇、异丙醇、丁醇、戊醇、己醇、庚醇、辛醇及其混合物。

5 6. 如权利要求 1 所述的方法, 其特征在于, 每 100 重量份三甲基氢醌使用 5-300 重量份含 MX_2 和硅胶和/或二氧化硅-氧化铝的催化剂体系。

7. 如权利要求 1 所述的方法, 其特征在于, 每 100 重量份三甲基氢醌使用 20-150 重量份含 MX_2 和硅胶和/或二氧化硅-氧化铝的催化剂体系。

8. 如权利要求 1 所述的方法, 其特征在于, 每 100 重量份 MX_2 使用 50-500
10 重量份硅胶和/或二氧化硅-氧化铝。

9. 如权利要求 1 所述的方法, 其特征在于, 每 100 重量份 MX_2 使用 70-200 重量份硅胶和/或二氧化硅-氧化铝。

10. 如权利要求 1 所述的方法, 其特征在于, 所述硅胶的 BET 表面积为 $100\text{m}^2/\text{g}$ 或以上, 所述二氧化硅-氧化铝的表面积为 $500\text{m}^2/\text{g}$ 或以上。

15 11. 如权利要求 1 所述的方法, 其特征在于, 在加入异植醇或植醇衍生物后 2 小时内加入布朗斯台德酸。

12. 如权利要求 1 所述的方法, 其特征在于, 每 100 重量份三甲基氢醌使用 3-200 重量份布朗斯台德酸。

13. 如权利要求 1 所述的方法, 其特征在于, 每 100 重量份三甲基氢醌使用
20 10-50 重量份布朗斯台德酸。

14. 如权利要求 1 所述的方法, 其特征在于, 每 100 当量三甲基氢醌使用 95-110 当量异植醇或植醇衍生物。

15. 如权利要求 14 所述的方法, 其特征在于, 每 100 当量三甲基氢醌使用 100-105 当量异植醇或植醇衍生物。

25

以高产率制备高纯度 DL- α -生育酚的方法

5

技术领域

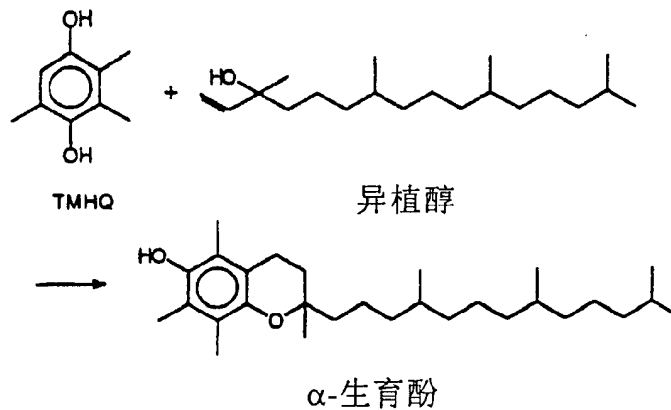
本发明涉及通过异植醇或植醇与三甲基氢醌(TMHQ)之间的缩合作用制备高纯度的 DL- α -生育酚的方法。更具体而言, 本发明涉及一种混合的催化剂体系, 该体系包括作为主催化剂成分的二价的卤化物 MX_2 (其中 M 是二价金属离子, X 是卤素)、作为助催化剂的硅胶和/或二氧化硅-氧化铝、作为补充催化剂成分的布朗斯台德酸和用于该助催化剂的再生成分, 从而可以在商业规模上以高产率制备高纯度的 DL- α -生育酚。

10

现有技术

在过去的几十年中, 在使用 Zn(II)离子作为金属催化剂(路易斯酸催化剂)有效制备 DL- α -生育酚方面已作了大量的努力。通常, 通过异植醇与三甲基氢醌(TMHQ)的缩合作用制备 DL- α -生育酚, 反应过程如下述反应式 1 所示:

15



1

例如, 转让给 Nisshin 的美国专利 4217285(下文称为 ‘285 专利)公开了使用 $ZnCl_2$ 和二氧化硅-氧化铝(或硅胶)在酸尤其是 HCl 的存在下, 在甲苯或正己烷溶剂中合成 DL- α -生育酚的方法, 宣称获得产率为 99%以上、纯度为 95-96%的生育酚。同样, 转让给 BASF 的两个美国专利 4634781 和 4639533 也公开了制备 DL- α -

20

生育酚的方法，在他们的方法中，使异植醇与胺如十三烷基胺或十八烷基胺反应，之后在 $ZnCl_2$ 和 HCl 的存在下与 TMHQ 反应，这种方法有些复杂且效率低。这些技术都宣称以 95-98% 的产率、94-95% 的纯度制得生育酚。在转让给 Eisai 有限公司的两个美国专利 5663376 和 5886197 中也可找到制备 DL- α -生育酚的方法，在
5 这些方法中，使异植醇与 TMHQ 在非极性溶剂和醇或碳酸酯的混合溶剂体系中反应。他们声称所制得的生育酚的产率为 94-98%、纯度为 92-97%。

但是，常规的技术留有提高纯度的空间，因为他们的 DL- α -生育酚的平均纯度只有 95%。尤其是，BASF 和 Eisai 专利所述的方法的效率低，不能满足 DL- α -生育酚所需的产率。产生这种缺点的原因在于，布朗斯台德酸如盐酸作为助催化
10 剂出现在反应的早期阶段，它的脱水作用使得反应物异植醇损失，这导致总产率的下降。

在 '285 专利中用作溶剂的甲苯或己烷使得 DL- α -生育酚的总产率很差。当使用甲苯时，有一部分甲苯与异植醇反应，得到不需要的副产物。己烷虽然不与异植醇反应，但是由于它的沸点低(大约 $69^\circ C$)，使得反应时间延长，结果催化剂
15 诱导了异植醇的脱水作用。而且，当在这样的反应步骤中进行 DL- α -生育酚的合成时，发现产生了相对大量的与 DL- α -生育酚结构类似的副产物，使得分离出的 DL- α -生育酚的纯度降低。此外，当将 DL- α -生育酚纯化到非常高的纯度时它的总产率下降。

'285 专利相对于上述其它专利有个优点，即因为它使用了硅胶或二氧化硅-氧化铝作为固体催化剂，它的 DL- α -生育酚的产率高，但是它也存在这样的缺点，即由于二氧化硅对某些有机物的吸附性而使得不能将该二氧化硅催化剂循环使用。例如，在反应物 TMHQ、反应中间物(根据该反应机制，该缩合作用可产生两种中间物)和所需的产物 DL- α -生育酚被吸附到硅胶催化剂的表面上，阻挡了该催化
20 剂的活性功能性位点的情况下，该催化剂的活性急剧下降。这样就不可能再使用该硅胶催化剂。而且，当吸附到硅胶上的 DL- α -生育酚不被回收时，DL- α -生育酚的总产率将很差。

'285 专利的另一问题是反应的早期阶段盐酸的存在。如先前所述，盐酸通过脱水作用使异植醇分解，降低了总产率，并引起了可能在异植醇和 TMHQ 之间发生的其它副反应，产生分子量与维生素 E 类似的副产物，从而降低了产物的纯
30 度。

发明的公开

关于催化反应的知识使得可对本发明作出修改和改进。

5 本发明者深入和广泛地研究了由异植醇或植醇衍生物与 TMHQ 制备 DL- α -生育酚的方法，结果发现了能使异植醇或植醇衍生物的自分解和副产物的产生最小化的制备 DL- α -生育酚的方法，该方法通过使用 MX_2 作为主催化剂、用硅胶和/或二氧化硅-氧化铝作为助催化剂在反应混合物中形成中间物，接着在该反应物中加入布朗斯台德酸作为附加催化剂，以便在中间物的形成结束时获得最终产物。

因此，本发明的一个目的是提供一种以高产率制备高纯度 DL- α -生育酚的方法。

10 本发明的另一目的是提供一种由相对最小量的异植醇或植醇衍生物制备 DL- α -生育酚同时基本上不产生副产物的方法，从而在生产成本方面可获得巨大的经济效益。

本发明的又一目的是提供一种通过使用即使应用于商业规模也高度有效并且可连续再生的催化剂体系来制备 DL- α -生育酚的方法。

15 根据本发明，通过实施以高产率制备高纯度 DL- α -生育酚的方法可实现上述目的，该方法包括：

a) 在含有主催化剂和助催化剂的催化剂体系的存在下，在反应溶剂中，在 80-135 $^{\circ}\text{C}$ 在 30-60 分钟内将异植醇或植醇衍生物加到三甲基氢醌中，使其发生缩合作用，形成中间物，所述主催化剂由以 MX_2 表示的二价金属卤素化合物组成，
20 其中 M 是 Zn^{2+} 、 Fe^{2+} 或 Sn^{2+} ，X 是 F、Cl 或 I，所述助催化剂由硅胶和/或二氧化硅-氧化铝组成；

b) 在步骤 a) 的反应混合物中加入布朗斯台德酸，之后通过分离获得产物；

c) 步骤 b) 结束后，用极性溶剂洗涤所留下的助催化剂，将其回收，从而可将该回收的助催化剂再用于 DL- α -生育酚的制备中。

25

实施发明的最佳方式

根据本发明，通过异植醇或植醇衍生物与 TMHQ 在含有主催化剂、助催化剂和附加催化剂的催化剂体系的存在下在溶剂中发生的缩合作用制备 DL- α -生育酚，其中，所述溶剂选自脂肪族饱和烃、芳香烃、适当的极性溶剂和他们的混合物。主催化剂以通式 MX_2 表示，其中 M 是二价金属离子如 Zn^{2+} 、 Fe^{2+} 或 Sn^{2+} ，X

30

是卤素如 F、Cl、Br、或 I。助催化剂是二氧化硅和/或二氧化硅-氧化铝，而附加催化剂是布朗斯台德酸，尤其是盐酸。

为了实现本发明，使用 MX_2 与各种助催化剂的催化体系进行通过异植醇或植醇衍生物与 TMHQ 之间的缩合作用制备 DL- α -生育酚的各种实验，结果发现，
5 反应经由两个连续的反应步骤从原料到中间物最后到产物。此方法中，作为主催化剂的 MX_2 主要起到形成中间物的作用，而助催化剂则抑制副反应，并在与 MX_2 催化剂的共同作用下起到将中间物转化成 DL- α -生育酚的作用。二氧化硅(和/或二氧化硅-氧化铝)被确定为适合用于抑制副反应的助催化剂。但是，该硅胶催化剂一旦被使用，它不能被再使用，因为未反应的 TMHQ、分解的异植醇或植醇衍生物、中间物和/或 DL- α -生育酚被吸附到该硅胶的表面上，阻断了该催化剂的催化功能性位点。
10

相反，对于如 '285 专利中 ZnX_2 、硅胶和 HCl 同时使用的情况，被吸收到硅胶上的物质的总量少于不用 HCl 时的总量，但大于包括洗涤步骤的本发明的总量。这很糟糕，因为异植醇和植醇衍生物在反应开始时就在 HCl 的存在下被加入，相对大量的反应物自身被分解，这导致了总产率的下降。此外，HCl 引起异植醇或植醇衍生物和 TMHQ 之间的副反应，降低了 DL- α -生育酚的纯度。虽然改进了常规催化体系中的硅胶的再生，但是其仍然只能再用几轮。
15

基于 MX_2 的催化作用主要在于由原料异植醇或植醇衍生物与 TMHQ 形成中间物、而助催化剂主要负责中间物转化成 DL- α -生育酚这样的发现，本发明者将常规的催化体系发展成能从最小量的异植醇或植醇衍生物制备 DL- α -生育酚而相对地基本上不产生副产物的更有效的催化体系。此外，用作助催化剂的硅胶和/或二氧化硅-氧化铝至少能再生连续使用 20 次。
20

在这个发展中，还充分考虑到了在从异植醇或植醇衍生物与 TMHQ 制备中间物的第一或二个步骤中副反应易于发生这样的事实。

根据本发明，DL- α -生育酚的制备从异植醇或植醇衍生物在 MX_2 催化剂和硅胶(和/或二氧化硅-氧化铝)的存在下在适当的溶剂中的溶液的缓慢反应开始。对于该缓慢反应，慢慢地通过如滴液漏斗将异植醇或植醇衍生物加到含有 TMHQ、 MX_2 催化剂和硅胶的溶剂中。滴加结束后 10-30 分钟内，大多数的异植醇或植醇衍生物与 TMHQ 反应成中间物。然后，将布朗斯台德酸加到反应器中。布朗斯台德酸
30 不仅促进了未反应的痕量异植醇或植醇衍生物与 TMHQ 反应，而且还使中间物加

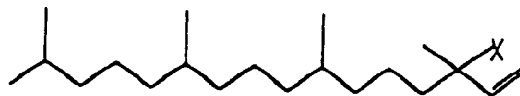
速形成 DL- α -生育酚。此外，布朗斯台德酸帮助被吸附的物质包括 TMHQ、自分解的异植醇或植醇衍生物、一些副产物、中间物和 DL- α -生育酚从硅胶(和/或二氧化硅-氧化铝)的表面上脱附，使该硅胶(和/或二氧化硅-氧化铝)恢复活性，并且该酸在 MX_2 和硅胶(和/或二氧化硅-氧化铝)的共同作用下起到将被脱附的中间物转

5 化成最终此外的催化作用。从而，布朗斯台德酸对二氧化硅催化剂的再生和反应产率的提高都作出了显著的贡献。

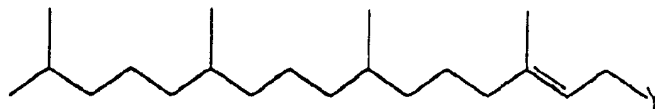
在中间物形成后加入布朗斯台德酸的另一优点是可在反应的早期阶段有效防止异植醇或植醇衍生物的分解。除了这种抑制作用外，布朗斯台德酸还起使将未反应的异植醇或植醇衍生物与 TMHQ 反应的催化作用，从而提高了产率。反应结

10 束后，从反应物中分离出产物。用极性溶剂洗涤留下的硅胶(和/或二氧化硅-氧化铝)催化剂，以使吸附在该硅胶(和/或二氧化硅-氧化铝)表面上的 TMHQ 和 DL- α -生育酚溶解，从而恢复该硅胶(和/或二氧化硅-氧化铝)的性能并提高产率。

适合用于本发明的布朗斯台德酸选自氯化氢气体、盐酸水溶液、磷酸、硫酸、硝酸、对甲苯磺酸和它们的混合物，异植醇或植醇衍生物由下述式 I 和 II 表示：



I



II

15 其中，X 和 Y 独立地表示羟基、卤素原子或乙酰氧基。

比较了以下 3 种由异植醇或植醇衍生物与 TMHQ 通过缩合作用制备 DL- α -生育酚的方法：在一个阶段里使用含有 MX_2 、硅胶(和/或二氧化硅-氧化铝)以及布朗斯台德酸的常规催化剂体系的方法、仅使用 MX_2 和硅胶(和/或二氧化硅-氧化铝)而没有使用布朗斯台德酸催化剂的方法，以及本发明使用 MX_2 和硅胶(和/或二氧

20 化硅-氧化铝)形成中间物、接着加入布朗斯台德酸的方法。结果证明本发明在 DL- α -生育酚的产率以及纯度方面优于其它制备技术。

当以 100 重量份 TMHQ 计使用 5-300 重量份的本发明的 MX_2 和硅胶(和/或二

氧化硅-氧化铝)的催化剂混合物时获得优选的制备结果。20-150 重量份的这种催化剂混合物产生更优选的 DL- α -生育酚的制备结果。较佳使用 1: 0.5 到 1: 5 的 MX₂ 和硅胶(和/或二氧化硅-氧化铝)来制备 DL- α -生育酚, 这个比值更佳为 1: 0.7 到 1: 2。在催化有效量方面, 当使催化剂的量维持在相对于 TMHQ 的量为一特定的范围内时可获得优异的生育酚产物。即, 当 MX₂ 和硅胶(和/或二氧化硅-氧化铝)的相对比例维持在这样的范围内时, 可实现制备 DL- α -生育酚的优异的结果。

对本发明使用的硅胶并没有特殊的限制。较佳的是, 硅胶的 BET 表面积为 100m²/g 或以上, 二氧化硅-氧化铝的 BET 表面积为 500m²/g 或以上。在形成中间物时, 较佳以每 100 重量份加入 3-200 重量份、更佳 10-50 重量份的布朗斯台德酸。当布朗斯台德酸以此范围的量存在时, 它抑制了副反应, 提高了 DL- α -生育酚的产率。同样, 布朗斯台德酸还使催化剂可再生。

对于加入布朗斯台德酸的时间点, 最佳的结果是在将异植醇或植醇衍生物加到反应混合物中后 3-60 分钟的时间范围内加入而获得的。尤其是对于产率和纯度而言, 最佳的加入时间点是在加入异植醇或植醇衍生物后的 5-20 分钟的时间范围内。即使在较晚的时间加入, 所得产率和纯度也不会相差很大, 但是延长了总的反应时间。因此, 较佳的是在加入异植醇或植醇衍生物后的 2 个小时内加入布朗斯台德酸。

用于本发明的溶剂的例子包括芳香烃(如甲苯、苯和二甲苯)、脂肪族饱和烃(如正庚烷、混合庚烷、正己烷、混合的己烷、正辛烷、混合的辛烷、正癸烷和混合的癸烷)和一些极性溶剂(如乙酸丁酯、二氯乙烷、二氯甲烷、乙酸乙酯、乙酸甲酯和丙二酸二乙酯), 其中优选甲苯、正庚烷和混合的庚烷。在这些溶剂中, 正庚烷和混合的庚烷确保了本发明最佳的合成结果。用于洗涤硅胶和/或二氧化硅-氧化铝催化剂的极性溶剂选自乙酸甲酯、乙酸乙酯、乙酸丙酯、乙酸丁酯、乙酸戊酯、丙酮、甲基·乙基酮、二乙基甲酮、甲基·异丙基酮、甲醇、乙醇、丙醇、异丙醇、丁醇、戊醇、己醇、庚醇、辛醇和它们的混合物。

较佳的反应时间(包括异植醇或植醇衍生物的加入时间)是 2-7 小时, 更佳为 2-3 小时。合适的反应温度为 80-120°C。

就产率而言, 当以 100 当量 TMHQ 计加入 95-110 当量的异植醇或植醇衍生物时获得较佳的产率。100-105 当量的异植醇或植醇衍生物可获得特别优选的结果。

从下述实施例可以更好地理解本发明，对于本发明，这些实施例是阐述性的，而非限制性的。

比较例 1

5 用氮气吹洗装有 Dean-Stark 装置和冷凝器的 100ml 圆底烧瓶，之后加入 6.24g(0.041 摩尔)TMHQ、4.16g 硅胶和 2.08g(0.015 摩尔)ZnCl₂，接着加入 134ml 正庚烷，搅拌该溶液。该烧瓶装备了滴液漏斗，通过其将氮气吹入烧瓶中。在该滴液漏斗中加入 12.48g(0.042 摩尔)异植醇在 10ml 正庚烷中的溶液，加热该烧瓶，使其在氮气气氛中回流。回流时，异植醇在正庚烷中的溶液通过该滴液漏斗在 1
10 小时内慢慢地加到该烧瓶中。滴加结束后，在回流的条件下使该反应再进行 2 小时。通过 GC 分析产物混合物，得到 TMHQ 的转化率为 96.9%，DL- α -生育酚的纯度为 99.1%。

比较例 2

15 在与比较例 1 相同的反应条件下，将 6.24g(0.041 摩尔)TMHQ、4.16g 硅胶、2.08g(0.015 摩尔)ZnCl₂ 和 2g 37%的 HCl 水溶液(HCl 为 0.019 摩尔)加到烧瓶中，并加入 134ml 正庚烷，接着搅拌所得溶液。在于氮气气氛中回流的条件下，使用与比较例 1 相同的方式慢慢加入 12.48g(0.42 摩尔)的异植醇。加入结束后，在回流条件下使反应继续进行 1 小时。通过 GC 分析产物混合物，得到 TMHQ 的转化
20 率为 96%，DL- α -生育酚的纯度为 96.5%。

实施例 1

在与比较例 1 相同的反应条件下，将 6.24g(0.041 摩尔)TMHQ、4.16g 硅胶和 2.08g(0.015 摩尔)ZnCl₂ 加到烧瓶中，并加入 134ml 正庚烷，接着搅拌所得溶液。
25 在于氮气气氛中回流的条件下，使用与比较例 1 相同的方式在 1 小时内慢慢加入 12.48g(0.42 摩尔)的异植醇。加入结束后 10 分钟，将 2 克 37%的 HCl 水溶液(HCl 为 0.019 摩尔)加到该反应物中，使反应在回流条件下继续进行 50 分钟。通过 GC 分析所得产物混合物，得到 TMHQ 的转化率为 99.4%，DL- α -生育酚的纯度为 99.1%。

30

实施例 2

在与比较例 1 相同的反应条件下，将 6.24g(0.041 摩尔)TMHQ、4.16g 二氧化硅-氧化铝和 2.08g(0.015 摩尔)ZnCl₂ 加到烧瓶中，并加入 134ml 正庚烷，接着搅拌所得溶液。在于氮气气氛中回流的条件下，使用与比较例 1 相同的方式在 1 小时内慢慢加入 12.48g(0.42 摩尔)的异植醇。加入结束后 10 分钟，将 2 克 37%的 HCl 水溶液(HCl 为 0.019 摩尔)加到该反应物中，使反应在回流条件下继续进行 50 分钟。通过 GC 分析所得产物混合物，得到 TMHQ 的转化率为 99.2%，DL- α -生育酚的纯度为 98.8%。

10

实施例 3

在与比较例 1 相同的反应条件下，将 6.24g(0.041 摩尔)TMHQ、4.16g 硅胶和 2.08g(0.015 摩尔)ZnCl₂ 加到烧瓶中，并加入 134ml 甲苯，接着搅拌所得溶液。在于氮气气氛中回流的条件下，使用与比较例 1 相同的方式在 1 小时内慢慢加入 12.48g(0.42 摩尔)的异植醇。加入结束后 10 分钟，将 2 克 37%的 HCl 水溶液(HCl 为 0.019 摩尔)加到该反应物中，使反应在回流条件下继续进行 50 分钟。通过 GC 分析所得产物混合物，得到 TMHQ 的转化率为 96.5%，DL- α -生育酚的纯度为 99.1%。

下面的表 1 归纳了上述实施例所获得的结果。

20

表 1

实施例编号	催化剂	溶剂	回流温度	回流时间(小时)	产率(%)	纯度(%)
比较例 1	ZnCl ₂ /SiO ₂ 凝胶	正庚烷	95	3	96.9	99.1
比较例 2	ZnCl ₂ /SiO ₂ 凝胶/HCl	正庚烷	95	2	96.0	96.5
实施例 1	ZnCl ₂ /SiO ₂ 和 HCl(后加入)	正庚烷	95	2	99.4	99.1
实施例 2	ZnCl ₂ /SiO ₂ -Al ₂ O ₃ 和 HCl(后加入)	正庚烷	95	2	99.2	98.8
实施例 3	ZnCl ₂ /SiO ₂ 和 HCl(后加入)	甲苯	110	2	96.5	99.1

下面的实施例将证明本发明再生硅胶和/或二氧化硅-氧化铝连续使用的能力。

比较例 3

在与比较例 1 相同的反应条件下，将 6.24g(0.041 摩尔)TMHQ、4.16g 硅胶和 2.08g(0.015 摩尔)ZnCl₂ 加到烧瓶中，并加入 134ml 正庚烷，接着搅拌所得溶液。在于氮气气氛中回流的条件下，使用与比较例 1 相同的方式在 1 小时内慢慢加入 12.48g(0.42 摩尔)的异植醇。加入结束后，使反应在回流的条件下继续进行 2 小时。然后，使用装了过滤器的泵移出产物混合物。将 50ml 正庚烷加到反应器中的硅胶中，搅拌 5 分钟，过滤回收。使用这种回收的硅胶如上述合成 DL- α -生育酚。使用相同的硅胶进行上述相同的制备过程共 5 次。GC 分析每一轮反应所得的产物混合物。在重复使用的最后一轮中，TMHQ 的转化率为 82.4%，DL- α -生育酚的纯度低至 78.8%。

实施例 4

在与比较例 3 相同的反应条件下，将 6.24g(0.041 摩尔)TMHQ、4.16g 硅胶和 2.08g(0.015 摩尔)ZnCl₂ 加到烧瓶中，并加入 134ml 正庚烷，接着搅拌所得溶液。在于氮气气氛中回流的条件下，使用与比较例 1 相同的方式在 1 小时内慢慢加入 12.48g(0.42 摩尔)的异植醇。加入结束后 10 分钟，将 2 克 37%的 HCl 水溶液(HCl 为 0.019 摩尔)加到反应物中，使反应在回流的条件下继续进行 50 分钟。然后，使用装了过滤器的泵移出产物混合物。将 50ml 乙酸乙酯加到反应器中的硅胶中，搅拌 5 分钟，过滤回收。使用这种回收的硅胶如上述合成 DL- α -生育酚。使用相同的硅胶进行上述相同的制备过程共 20 次。GC 分析每一轮反应所得的产物混合物。在重复使用的最后一轮中，TMHQ 的转化率为 98.7%，DL- α -生育酚的纯度低于 99.0%。

表 2 给出了实施例 4 和比较例 3 的定量结果。

表 2

循环轮数	比较例 3		实施例 4	
	ZnCl ₂ /硅胶/正庚烷		ZnCl ₂ /硅胶/HCl(后加入)/正庚烷	
	产率(%)	纯度(%)	产率(%)	纯度(%)
1	96.9	99.1	99.4	99.1
2	94.2	98.6	98.8	98.9
3	92.1	96.2	99.0	99.1
4	90.5	88.3	99.4	99.2
5	82.4	78.8	98.8	98.8
6			99.0	99.2
8			98.6	98.8
10			98.4	98.9
15			98.5	98.8
20			98.7	99.0

如先前所述，中间物作为含有 MX₂ 和硅胶(和/或二氧化硅-氧化铝)的混合催化剂体系的催化作用的结果由异植醇和 TMHQ 形成，并在该混合的催化剂体系与布朗斯台德酸的共同作用催化影响下被转化成 DL- α -生育酚。与制备 DL- α -生育酚的常规的催化剂相比，本发明的催化剂体系能显著减少异植醇与 TMHQ 缩合之后的副反应，从而以高产率获得高纯度的 DL- α -生育酚。此外，由于本发明催化剂体系能避免由有机物的吸附导致的催化活性的下降，所以本发明催化剂体系相对于常规的催化剂体系具有可连续重复使用的优点，从而减少了 DL- α -生育酚的生产成本并减少了所产生的工业污染物的量。由于具备这些优点，本发明的催化剂体系可有效用来在商业规模上以高产率制备高纯度的 DL- α -生育酚。

本发明已以阐述性的方式进行描述，应理解所有的术语是描述性的而非限制性的。根据上面所述可对本发明作出许多修改和变动。因此，应理解只有在附带的权利要求的范围内可实施本发明，除非另有具体的描述。