

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl⁷

C07D311/72

[12] 发明专利说明书

[21] ZL 专利号 95109665.6

[45] 授权公告日 2001 年 6 月 13 日

[11] 授权公告号 CN 1067066C

[22] 申请日 1995.7.27 [24] 颁证日 2001.4.12

[21] 申请号 95109665.6

[30] 优先权

[32] 1994.7.27 [33] JP [31] 175167/1994

[32] 1994.11.16 [33] JP [31] 282309/1994

[73] 专利权人 卫材株式会社

地址 日本东京

[72] 发明人 广 濑 德 康 井 上 广 松 波 利 夫

吉 村 孝 志 森 田 浩 三 堀 川 有

岩 田 伦 佳 南 法 夫 林 宪 司

关 千 秋

[56] 参考文献

J49047372 1974. 5. 8 C07D311/72

US4168271 1979. 9. 18 C07D311/70

C. AV01, 81, NO, 30, 1974 1974. 10. 28 YAMA2AK
HAJIME ERAL 2 - TOCOPHEROL

[74] 专利代理机构 永新专利商标代理有限公司

代理人 于 辉

审查员 彭见旭

权利要求书 2 页 说明书 18 页 附图页数 0 页

[54] 发明名称 α -生育酚的制备方法

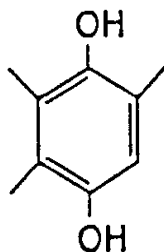
[57] 摘要

一种制备 α -生育酚的方法,其是通过使三甲基对苯二酚与植醇衍生物或异植醇发生缩合反应而制备 α -生育酚,该缩合反应是在下述任一种溶剂中进行的:
(1) 碳酸酯, (2) 低级脂肪酸酯, R^1COOR^2 其中, R^1 代表具有 1—4 个碳原子的低级烷基, R^2 代表具有 1—5 个碳原子的低级烷基, 条件是乙酸甲酯和乙酸乙酯必须排除在外; (3) 非极性溶剂与具有 1—5 个碳原子的低级醇的混合物。

I S S N 1 0 0 8 - 4 2 7 4

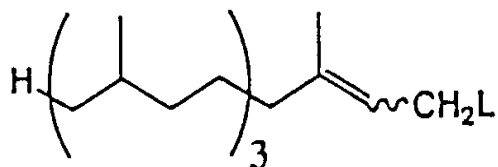
权 利 要 求 书

1、一种制备 α -生育酚的方法，其是通过使由下式 (I) 表示的三甲基对苯二酚



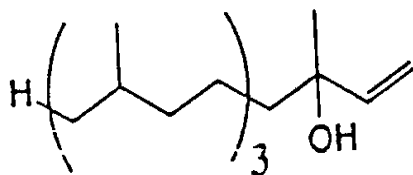
(I)

与以下式 (II) 表示的植醇衍生物



(II)

其中，L 代表羟基、卤素原子或乙酰氧基、甲磺酰氧基、乙磺酰氧基、苯磺酰氧基或甲苯磺酰氧基；或与以下式 (III) 表示的异植醇

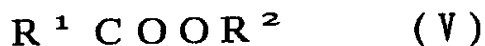


(III)

发生缩合反应而制备 α -生育酚，该方法包括：在下述任一种溶剂的存在下进行该缩合反应：

(1) 碳酸酯 (IV)，

(2) 由下式 (V) 表示的低级脂肪酸酯，



其中, R^1 代表具有1 - 4 个碳原子的低级烷基,
 R^2 代表具有1 - 5 个碳原子的低级烷基, 条件是乙酸
 甲酯和乙酸乙酯必须排除在外;

(3) 非极性溶剂 (VI) 与具有1 - 5 个碳原子的
 低级醇 (VII) 的混合物。

2、如权利要求1 所述的方法, 其中所述的碳酸酯
 (IV) 是从碳酸二甲酯、碳酸二乙酯、碳酸二丙酯、碳
 酸甲基乙基酯、碳酸亚乙酯和碳酸亚丙酯中选出的一种
 或多种溶剂。

3、如权利要求1 所述的方法, 其中所述的低级脂
 肪酸酯 (V) 是从乙酸正丙酯、乙酸异丙酯、乙酸正丁
 酯、乙酸异丁酯、乙酸叔丁酯、乙酸正戊酯、乙酸异戊
 酯、乙酸仲戊酯、乙酸叔戊酯、丙酸正丁酯、丁酸乙酯、
 丁酸异丙酯、异丁酸甲酯、异丁酸乙酯、戊酸甲酯、异
 戊酸乙酯和新戊酸乙酯中选出的一种或多种溶剂。

4、如权利要求1 所述的方法, 其中所述的非极性溶剂 (VI)
 是从戊烷、己烷、庚烷、辛烷、石油醚、环己烷、苯、甲苯和
 二甲苯中选出的一种或多种溶剂。

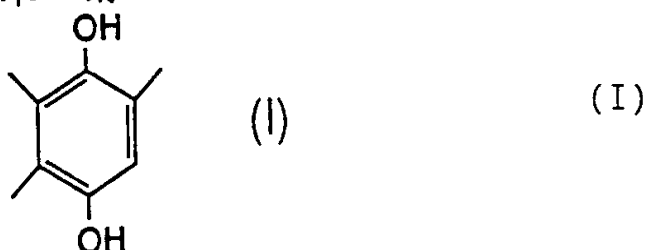
5、如权利要求1 所述的方法, 其中所述的低级醇
 (VII) 是从正丙醇、异丙醇、正丁醇、异丁醇、叔丁醇、
 正戊基醇、2 - 戊醇、3 - 戊醇、异戊基醇和叔戊基醇
 中选出的一种或多种溶剂。

说明书

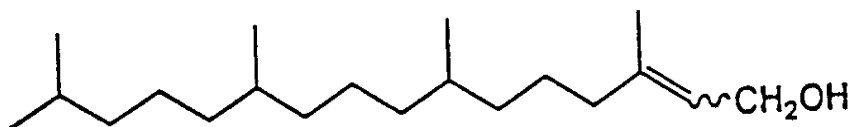
α -生育酚的制备方法

本发明涉及 α -生育酚的制备方法, 该 α -生育酚可用作抗不育维生素, 降血脂剂、组织血流增多剂、氧自由基捕捉剂、细胞衰变防止剂以及抗氧剂等等。

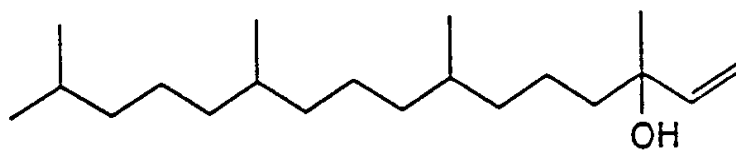
到目前为止, α -生育酚是通过将下式 (I) 代表的三甲基对苯二酚:



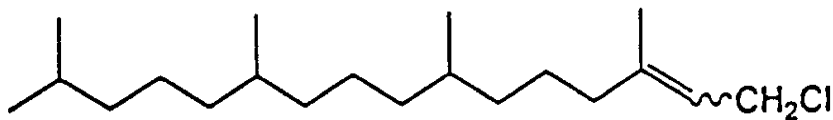
与下式代表的植醇之一发生弗瑞德-克来福特缩合反应而制得的:



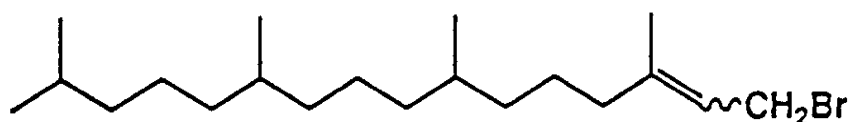
植醇



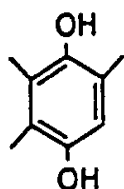
异植醇



植基氯



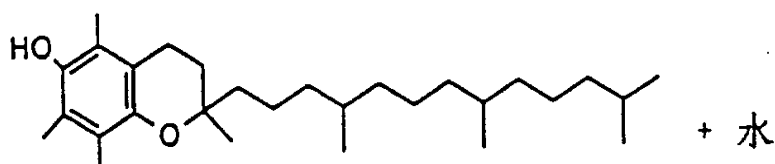
植基溴



+ 植醇

弗瑞德-克来福特反应

催化剂, 溶剂



在该反应中, 优选是使用一种溶剂以便, 例如控制反应热和/或降低反应混合物的粘度。尤其是使用乙酸乙酯、己烷、苯、甲苯、二氯甲烷等等。在这些溶剂中, 一般是使用乙酸乙酯。

在制备 α -生育酚时一般使用乙酸乙酯作为溶剂是因为, 它对三甲基对苯二酚 (I) 具有适当的溶解性, 同时其在工业上的来源广泛且价格低廉。

但是, 使用乙酸乙酯作为溶剂也存在一些问题, 如在反应后对反应混合物进行洗涤时, 乙酸乙酯会以很高的比率转移到水层中, 其回收率低, 并且对因洗涤所产生的废水的处理很困难。

此外, 乙酸乙酯在非中性条件下, 尤其是在碱性条件下极易水解。它还具有发生酯基转移作用的倾向。由于其具有这些性质, 在制备 α -生育酚时, 若使用乙酸乙酯作为溶剂, 则会产生进一步的问题, 即不可避免地会有 α -生育酚基的乙酸酯副产物产生。

由于 α -生育酚和 α -生育酚基的乙酸酯具有极其接近的物理化学性质，因此不能用任何工业纯化方法例如分子蒸馏将它们分离和纯化。然而，作为药用、化妆品的基料、食用等的 α -生育酚需要其具有极高的纯度。因此，采用乙酸乙酯作为溶剂而制备的 α -生育酚，其纯度很难达到此种对高纯度的 α -生育酚的要求。

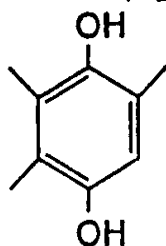
另一方面，若使用单一种类的非极性溶剂，如己烷、苯或甲苯，在干燥的季节如冬季，当通过管道将其进行加料或转移时，会产生静电，由此会产生着火和/或爆炸的危险。

如上所述，在常规的采用乙酸乙酯或单一种类的非极性溶剂制备 α -生育酚时，会产生许多问题，如产物纯度、经济性、废物处理以及安全性等方面的问题。因此长期以来，一直希望能有一种能替代此类常用溶剂的性能优良的工业溶剂。

为了解决常用溶剂的上述问题，本发明人进行了广泛深入的研究。结果发现，通过使用碳酸酯(IV)、低级脂肪酸酯(V)或非极性溶剂(VI)与具有1-5个碳原子的低级醇(VII)的混合物作为溶剂时，可以在工业上制备出满足上述要求的 α -生育酚。这一发现导致完成了本发明。

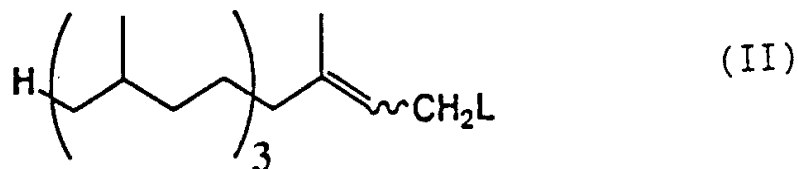
因此，本发明的一个目的是提供一种优异的制备 α -生育酚的工业方法，该 α -生育酚可用作抗不育维生素、降血脂剂、组织血流增多剂、氧自由基捕捉剂、细胞衰变防止剂以及抗氧剂等等。

本文中，用于实施本发明的三甲基对苯二酚(I)为2, 3, 5-三甲基-1, 4-对苯二酚，其用下式表示：



(I)

另一方面，植醇衍生物 (II) 由下式表示：

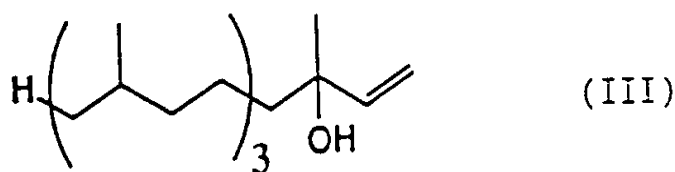


其中，L 代表羟基、卤素原子或乙酰氧基、甲磺酰氧基、乙磺酰氧基、苯磺酰氧基或甲苯磺酰氧基。

植醇衍生物 (II) 的举例化合物包括但并不限于下述化合物：

- (1) 植醇，
- (2) 植基氯，
- (3) 植基溴，
- (4) 植基碘，
- (5) 乙酸植基酯，
- (6) 甲磺酸植基酯，
- (7) 乙磺酸植基酯，
- (8) 苯磺酸植基酯，
- (9) 甲苯磺酸植基酯。

其次，异植醇 (III) 由下式表示：



进一步地，碳酸酯 (IV) 的举例化合物包括但并不限于下述化合物：

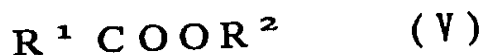
- (1) 碳酸二甲酯，
- (2) 碳酸二乙酯，
- (3) 碳酸二丙酯，
- (4) 碳酸甲基乙基酯，

(5) 碳酸亚乙酯和

(6) 碳酸亚丙酯。

在这些化合物中，碳酸二甲酯、碳酸二乙酯、碳酸甲基乙基酯和碳酸亚丙酯是更优选的。

此外，用于实施本发明的低级脂肪酸酯 (V) 由下式表示：



其中， R^1 代表具有1 - 4 个碳原子的低级烷基， R^2 代表具有1 - 5 个碳原子的低级烷基，条件是乙酸甲酯和乙酸乙酯必须排除在外。这意味着，乙酸甲酯和乙酸乙酯不能用作本发明的低级脂肪酸酯 (V)。低级脂肪酸酯 (V) 的举例化合物包括但并不限于下述化合物：

(1) 乙酸正丙酯，

(2) 乙酸异丙酯，

(3) 乙酸正丁酯，

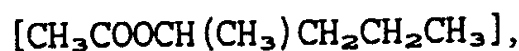
(4) 乙酸异丁酯，

(5) 乙酸叔丁酯，

(6) 乙酸正戊酯，

(7) 乙酸异戊酯 $[CH_3COOCH_2CH_2CH(CH_3)_2]$ ，

(8) 乙酸仲戊酯

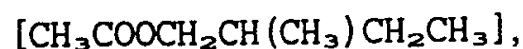


(9) 乙酸叔戊酯 $[CH_3COOC(CH_3)_2CH_2CH_3]$ ，

(10) 2, 2 - 二甲基丙基乙酸酯



(11) 2 - 甲基丁基乙酸酯



(12) 丙酸甲酯，

(13) 丙酸正丁酯，

- (1 4) 丁酸乙酯,
- (1 5) 丁酸异丙酯,
- (1 6) 异丁酸甲酯,
- (1 7) 异丁酸乙酯,
- (1 8) 异丁酸异丁酯,
- (1 9) 戊酸甲酯,
- (2 0) 戊酸乙酯,
- (2 1) 异戊酸甲酯,
- (2 2) 异戊酸乙酯,
- (2 3) 新戊酸甲酯和
- (2 4) 新戊酸乙酯。

在这些化合物中, 更优选的是乙酸正丙酯、乙酸异丙酯、乙酸正丁酯、乙酸异丁酯、丙酸正丁酯、丁酸乙酯、丁酸异丙酯、异丁酸甲酯、异丁酸乙酯、戊酸甲酯、异戊酸乙酯和新戊酸乙酯。

另一方面, 非极性溶剂 (VI) 的举例化合物包括但不限于下述化合物:

- (1) 戊烷,
- (2) 己烷,
- (3) 庚烷,
- (4) 辛烷,
- (5) 里格罗因 (L i g r o i n) ,
- (6) 石油醚,
- (7) 环己烷,
- (8) 苯,
- (9) 甲苯和
- (1 0) 二甲苯。

在这些化合物中, 更优选的是己烷、庚烷、里格罗因、环己烷、甲苯和二甲苯。

最后, 具有1 - 5 个碳原子的低级醇 (VII) 的举例化合物包括但不限于下述化合物:

- (1) 甲醇,
- (2) 乙醇,
- (3) 正丙醇,
- (4) 异丙醇,
- (5) 正丁醇,
- (6) 异丁醇,
- (7) 叔丁醇,
- (8) 正戊基醇 (也叫作“1 - 戊醇”),
- (9) 2 - 戊醇 (也叫作“1 - 甲基-1 - 丁醇”),
- (10) 3 - 戊醇 (也叫作“1 - 乙基-1 - 丙醇”),
- (11) 异戊基醇 (也叫作“3 - 甲基-1 - 丁醇”),
- (12) 叔戊基醇 (也叫作“1, 1 - 二甲基-1 - 丙醇”),
- (13) 2, 2 - 二甲基-1 - 丙醇,
- (14) 1, 2 - 二甲基-1 - 丙醇,
- (15) 2 - 甲基-1 - 丁醇和
- (16) 3 - 甲基-2 - 丁醇。

在这些化合物中, 更优选的是正丙醇、异丙醇、正丁醇、异丁醇、叔丁醇、正戊基醇、2 - 戊醇、3 - 戊醇、异戊基醇和叔戊基醇。

下面将详细说明本发明的制备方法。

按照本发明的方法, 通过使三甲基对苯二酚 (I) 和植醇衍生物 (II) 或异植醇 (III) 发生缩合反应来制备 α - 生育酚, 其特征在于该反应是在碳酸酯 (IV)、低级脂肪酸酯 (V) 或非极性溶剂 (VI) 与具有 1-5 个碳原子的低级醇 (VII) 的混合物的存在下进行的。因此, 使用了下述的一种溶剂:

- (1) 碳酸酯 (IV),
- (2) 低级脂肪酸酯 (V),
- (3) 非极性溶剂 (VI) 与具有 1 - 5 个碳原子的低级醇 (VII) 的混合物, 和

当使用非极性溶剂 (VI) 与具有1 - 5 个碳原子的低级醇 (VII) 或低级脂肪酸酯 (V) 的混合物时, 对它们之间的混合比例没有特别的限制。但是, 一般来说, 具有1 - 5 个碳原子的低级醇 (VII) 或低级脂肪酸酯 (V) 的加入比例为非极性溶剂 (VI) 的0 . 1 - 5 0 % (体积), 优选为0 . 5 - 2 5 % (体积), 更优选为1 - 1 5 % (体积), 随后将其混合以用于反应。

尽管对溶剂的用量没有特别的限制, 但以每克的三甲基对苯二酚 (I) 计, 其用量为0 . 5 - 1 0 0 ml, 优选为0 . 7 - 5 0 ml, 更优选为1 - 2 0 ml。应当注意的是, 所述的溶剂可以单独使用, 也可以与其他的溶剂混合使用。

当使用其他的溶剂时, 对其并没有特别的限制, 只要其对三甲基对苯二酚 (I)、植醇衍生物 (II)、异植醇 (III) 或催化剂是惰性的即可。此类其他溶剂的例子包括下列溶剂:

苯、甲苯、二甲苯、硝基苯、氯苯、二氯苯、硝基甲烷、四氢呋喃、1, 2 - 二甲氧基乙烷、乙醚、异丙醚、丁基醚、乙酸甲酯、乙酸乙酯、乙酸丙酯、丙酸甲酯、丙酸乙酯、丁酸甲酯、丁酸乙酯、丙酮、2 - 丁酮 (甲基乙基酮)、3 - 戊酮 (二乙基酮)、3 - 己酮 (乙基丙基酮)、4 - 庚酮 (二丙基酮)、2, 4 - 二甲基 - 3 - 戊酮 (二异丙基酮)、丙醇、丁醇、戊醇、叔戊基醇、己烷、辛烷、癸烷、茶烷、环己烷、二氯甲烷、氯仿、四氯化碳、1, 2 - 二氯乙烷、1, 1, 1 - 三氯乙烷、1, 1, 2 - 三氯乙烷、三氯乙烯、1, 1, 1, 2 - 四氯乙烷、1, 1, 2, 2 - 四氯乙烷、1 - 氯丙烷、2 - 氯丙烷、1, 1 - 二氯丙烷、1, 2 - 二氯丙烷、1, 3 - 二氯丙烷、2, 2 - 二氯丙烷、1,

4 - 二氧杂环己烷和1, 3 - 二氧戊环。

本发明的制备方法可以按照本领域熟知的方式进行弗瑞德-克来福特反应。一般来说, 将三甲基对苯二酚(I)、催化剂和溶剂混合, 然后以三甲基对苯二酚(I)计, 向该混合物中加入0.9 - 1.1当量的植醇衍生物(II)或异植醇(III)。尽管优选是在惰性气流如氮或氩气流保护下进行该反应, 但也可以在没有此类惰性气体存在下进行该反应。因此对反应环境没有限制。

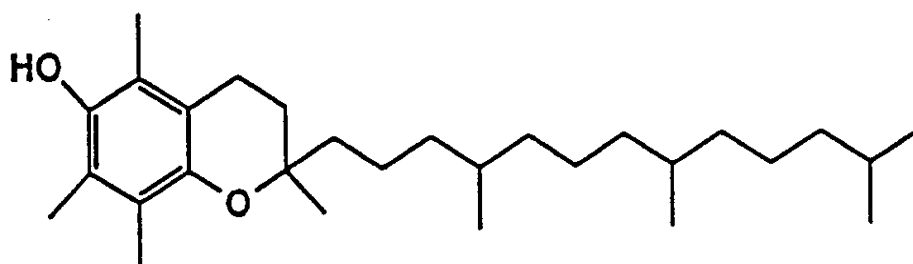
此处所用术语“催化剂”是指弗瑞德-克来福特反应中常用的催化剂, 如矿物酸、路易斯酸、酸性离子交换树脂, 或钪、钇或一种镧系元素的三氟化物(trifluoride)、硝酸盐或硫酸盐。尽管对所使用的催化剂的量没有特别的限制, 但是以三甲基对苯二酚(I)计, 其用量一般为0.001 - 1.5当量, 优选为0.005 - 1.0当量, 特别优选为0.01 - 0.5当量。此种催化剂可以单独使用, 也可以结合使用。此外, 还可以加入一种助催化剂, 如盐酸、硫酸、磷酸或对甲苯磺酸。

本发明的反应可以在从冰冷却温度至溶剂的回流温度范围内进行。在室温下, 通常在1 - 12小时之内结束该反应。通过加热至100°C或加热回流, 可以使反应时间缩短。根据所使用的催化剂, 通过共沸除去水, 有可能进一步缩短反应时间。

由此制得的 α -生育酚可以按照本领域熟知的方式, 如硅胶柱色谱、HPLC或分子蒸馏进行纯化。

下面用比较实施例和实施例对本发明进行进一步的说明。应该理解的是, 本发明并不限于此。

比较实施例1 α -生育酚的合成 (溶剂: 乙酸乙酯)



向由23.3 g (0.153 mol) 2,3,5-三甲基对苯二酚、17.5 g (0.128 mol) 氯化锌、54 ml 乙酸乙酯和2.5 g 浓盐酸组成的混合物中, 搅拌下、于25-30 °C、在3 小时内滴加46.1 g (0.153 mol) 异植醇 (纯度为98.3 %)。在同一温度下, 将反应混合物再搅拌2 小时。在将反应混合物用10 ml 水洗涤后, 蒸去溶剂。将100 ml 甲苯加入到残留物中以使其溶解。将得到的溶液相继用水、碱性水溶液以及氯化钠的饱和水溶液洗涤, 用硫酸镁干燥并减压浓缩, 由此得到66.0 g 标题化合物, 为棕色油状物。(收率: 95.2 %, GLC 纯度: 95.1 %, α -生育酚基的乙酸酯的含量为2.0 %, 乙酸乙酯的回收率为50 %)。

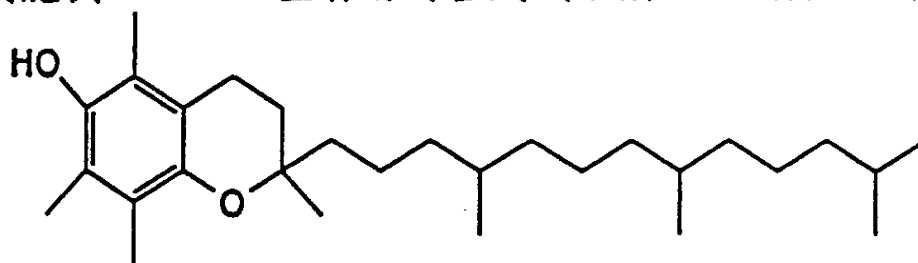
比较实施例 2-8 α -生育酚的合成 (常用溶剂)

改变溶剂, 重复比较实施例1 的步骤, 得到下述结果。

表1 用常用溶剂合成 α -生育酚的结果

比较 实施例	溶剂	收率 (g)	收率 (%)	GLC 纯度 (%)
2	甲苯	64.2	91.6	94.0
3	庚烷	64.5	93.3	95.3
4	环己烷	63.0	90.5	94.7
5	二乙基酮	60.4	86.5	94.4
6	甲基异丁基酮	67.4	97.7	95.6
7	里格罗因	66.3	83.1	82.6
8	正丁醇	66.2	56.2	55.9

实施例1 α -生育酚的合成 (溶剂: 乙酸异丁酯)



向由23.3 g (0.153 mol) 2, 3, 5-三甲基对苯二酚、17.5 g (0.128 mol) 氯化锌、50 ml 乙酸异丁酯和2.5 g 浓盐酸组成的混合物中, 搅拌下、于30-40 °C、在3小时内滴加

46.1 g (0.153 mol) 异植醇 (纯度为98.3%)。在同一温度下, 将反应混合物再搅拌2小时。在将反应混合物用10 ml 水洗涤后, 蒸去溶剂。将100 ml 甲苯加入到残留物中使其溶解。随后将得到的溶液相继用水、碱性水溶液以及氯化钠的饱和水溶液洗涤, 用硫酸镁干燥并减压浓缩, 由此得到67.0 g 标题化合物, 为棕色油状物。(收率: 98.6%, GLC 纯度: 98.6%, α -生育酚基的乙酸酯的含量为0.2%, 乙酸异丁酯的回收率为92%)。

实施例2 α -生育酚的合成 (溶剂: 乙酸异丁酯)

向由69.9 g (0.460 mol) 2, 3, 5-三甲基对苯二酚、52.5 g (0.386 mol) 氯化锌、150 ml 乙酸异丁酯和7.5 g 浓盐酸组成的混合物中, 搅拌下、于30-40 °C、在3小时内滴加138.3 g (0.459 mol) 异植醇 (纯度为98.3%)。在同一温度下, 将反应混合物再搅拌2小时。在将反应混合物用30 ml 水洗涤后, 蒸去溶剂。将300 ml 甲苯加入到残留物中使其溶解。随后将得到的溶液相继用水、碱性水溶液以及氯化钠的饱和水溶液洗涤, 用硫酸镁干燥并减压浓缩, 由此得到202.0 g 标题化合物, 为棕色油状物。(收率: 99.6%, GLC 纯度: 97.5%)。

实施例 3-5 α -生育酚的合成 (溶剂: 乙酸酯)

改变溶剂, 重复实施例1 的步骤, 得到下述结果。

表2 用乙酸酯溶剂合成 α -生育酚的结果

实施例	溶剂	收率 (g)	收率 (%)	GLC 纯度 (%)
3	乙酸正丙酯	67.0	98.3	96.7
4	乙酸异丙酯	66.8	97.9	96.6
5	乙酸正丁酯	66.9	98.5	97.0

实施例6 -1 3 α -生育酚的合成
(溶剂: 其他的低级脂肪酸酯)

改变溶剂, 重复实施例1 的步骤, 得到下述结果。

表3 用低级脂肪酸酯溶剂合成 α -生育酚的结果

实施例	溶剂	收率 (g)	收率 (%)	GLC 纯度 (%)
6	丙酸正丁酯	67.0	98.6	97.0
7	丁酸乙酯	66.8	98.5	97.2
8	丁酸异丙酯	66.5	98.0	97.1
9	异丁酸甲酯	66.6	98.4	97.4
10	异丁酸乙酯	66.5	98.0	97.1
11	戊酸甲酯	66.3	97.4	96.8
12	异戊酸乙酯	66.2	97.3	96.9
13	新戊酸乙酯	66.0	96.8	96.7

实施例14 α -生育酚的合成 (溶剂: 碳酸二乙酯)

向由23.3 g (0.153 mol) 2, 3, 5-三甲基对苯二酚、17.5 g (0.128 mol) 氯化锌、50 ml 碳酸二乙酯和2.5 g 浓盐酸组成的混合物中, 搅拌下、于30-40℃、在3小时内滴加46.1 g (0.153 mol) 异植醇 (纯度为98.

3 %)。在同一温度下, 将反应混合物再搅拌2 小时。在将反应混合物用1 0 ml 水洗涤后, 蒸去溶剂。将1 0 0 ml 甲苯加入到残留物中使其溶解。随后将得到的溶液相继用水、碱性水溶液以及氯化钠的饱和水溶液洗涤, 用硫酸镁干燥并减压浓缩, 由此得到6 7 . 0 g 标题化合物, 为棕色油状物。(收率: 9 8 . 9 %, G L C 纯度: 9 7 . 3 %)。

实施例1 5 α -生育酚的合成 (溶剂: 碳酸二乙酯)

向由6 9 . 9 g (0 . 4 6 0 m o l) 2 , 3 , 5 - 三甲基对苯二酚、5 2 . 5 g (0 . 3 8 6 m o l) 氯化锌、1 5 0 ml 碳酸二乙酯和7 . 5 g 浓盐酸组成的混合物中, 搅拌下、于3 0 - 4 0 $^{\circ}\text{C}$ 、在3 小时内滴加1 3 8 . 3 g (0 . 4 5 9 m o l) 异植醇 (纯度为9 8 . 3 %)。在同一温度下, 将反应混合物再搅拌2 小时。在将反应混合物用3 0 ml 水洗涤后, 蒸去溶剂。将3 0 0 ml 甲苯加入到残留物中使其溶解。随后将得到的溶液相继用水、碱性水溶液以及氯化钠的饱和水溶液洗涤, 用硫酸镁干燥并减压浓缩, 由此得到2 0 1 . 2 g 标题化合物, 为棕色油状物。(收率: 9 9 . 2 %, G L C 纯度: 9 7 . 5 %)。

实施例 1 6 - 1 9 α -生育酚的合成 (溶剂: 碳酸酯)

改变溶剂, 重复实施例1 4 的步骤, 得到下述结果。

表4 用碳酸酯溶剂合成 α -生育酚的结果

实施例	溶剂	收率 (g)	收率 (%)	GLC 纯度 (%)
1 6	碳酸二甲酯	66.5	97.7	96.8
1 7	碳酸亚乙酯	67.0	94.0	92.5
1 8	碳酸亚丙酯	66.6	97.2	96.2
1 9	碳酸甲基乙基酯	66.0	97.2	97.0

实施例2 0 α -生育酚的合成

(溶剂: 己烷/ 正丁醇混合溶剂系统)

向由23.3 g (0.153 mol) 2, 3, 5-三甲基对苯二酚、17.5 g (0.128 mol) 氯化锌、47.5 ml 己烷、2.5 ml 正丁醇和2.5 g 浓盐酸组成的混合物中, 搅拌下、于30-40 °C、在3 小时内滴加46.1 g (0.153 mol) 异植醇 (纯度为98.3 %)。在同一温度下, 将反应混合物再搅拌2 小时。在将反应混合物用10 ml 水洗涤后, 蒸去溶剂。将100 ml 甲苯加入到残留物中以使其溶解。随后将得到的溶液相继用水、碱性水溶液以及氯化钠的饱和水溶液洗涤, 用硫酸镁干燥并减压浓缩, 由此得到65.0 g 标题化合物, 为棕色油状物。(收率: 95.9 %, GLC 纯度: 97.2 %)。

实施例2 1 α -生育酚的合成

(溶剂: 己烷/ 正丁醇混合溶剂系统)

向由69.9 g (0.460 mol) 2, 3, 5-三甲基对苯二酚、52.5 g (0.386 mol) 氯化锌、142.5 ml 己烷、7.5 ml 正丁醇和7.5 g 浓盐酸组成的混合物中, 搅拌下、于30-40 °C、在3 小时内滴加138.3 g (0.459 mol) 异植醇 (纯度为98.3 %)。在同一温度下, 将反应混合物再搅拌2 小时。在将反应混合物用30 ml 水洗涤后, 蒸去溶剂。将300 ml 甲苯加入到残留物中使其溶解。随后将得到的溶液相继用水、碱性水溶液以及氯化钠的饱和水溶液洗涤, 用硫酸镁干燥并减压浓缩, 由此得到200 g 标题化合物, 为棕色油状物。(收率: 98.1 %, GLC 纯度: 97.0 %)。

实施例 22 -29 α -生育酚的合成

(溶剂: 混合溶剂系统)

改变溶剂, 重复实施例20 的步骤, 得到下述结果。

表5 用混合溶剂合成 α -生育酚的结果

实施例	溶剂	收率 (g)	收率 (%)	GLC 纯度 (%)
2 2	己烷 + 5 % 乙酸异丁酯	65.4	96.0	96.7
2 3	甲苯 + 5 % 正丙醇	66.2	95.5	95.1
2 4	庚烷 + 5 % 正丁醇	64.0	94.1	96.9
2 5	环己烷 + 5 % 正丁醇	65.5	95.8	96.4
2 6	甲苯 + 5 % 正丁醇	64.5	92.8	94.8
2 7	里格罗因 + 5 % 正丁醇	66.5	95.8	94.9
2 8	甲苯 + 5 % 正戊醇	67.3	94.5	92.5
2 9	甲苯 + 5 % 叔戊基醇	69.4	96.6	91.7