[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl[7]
C07D311/72

[12] 发明专利说明书

专利号 ZL 01109405.2

[45] 授权公告日 2005 年 8 月 31 日

[11] 授权公告号 CN 1216879C

[22] 申请日 2001.3.6 [21] 申请号 01109405.2

[30] 优先权

[32] 2000. 3. 9 [33] DE [31] 10011402.4

[71] 专利权人 德古萨股份公司

地址 联邦德国杜塞尔多夫

[72] 发明人 斯特芬·克里尔 斯特凡·克雷茨
克劳斯·胡特马赫尔

审查员 王景华

[74] 专利代理机构 永新专利商标代理有限公司

代理人 林晓红

权利要求书 1 页 说明书 15 页 附图 2 页

[54] 发明名称 生产 α －生育酚乙酸酯的方法

[57] 摘要

本发明涉及一种在循环方法中生产 α －生育酚乙酸酯的方法以及其后的催化剂系统的循环，所述方法是在包括卤化锌和含水质子酸，任选地包括元素金属的催化剂体系的存在下，通过三甲基氢醌二酯和异植醇在极性溶剂/水混合物中的缩合来生产 α －生育酚乙酸酯的，该极性溶剂可被水萃取或与水混溶。

ISSN1008-4274

1． 一种在循环方法中生产α－生育酚乙酸酯的方法，该方法是通过在由卤化锌和含水质子酸，以及任选的元素金属组成的催化剂体系的存在下，三甲基氢醌二酯和异植醇在醋酸和水中的缩合反应来生产α－生育酚乙酸酯的，其特征在于：

i）最初得到的α－生育酚和α－生育酚酯的混合物用醋酸酐酯化，形成醋酸，

ii）通过萃取处理后得到的催化剂醋酸溶液被再生，含醋酸的再生溶液被返回到反应中，以及

iii）合并的在 i）和 ii）中得到的含活性催化剂组分卤化锌和质子酸的催化剂醋酸溶液被浓缩，并以液体形式被返回到反应中。

2． 如权利要求 1 所述的方法，其特征在于，所用的卤化锌是氯化物、溴化物、氯氧化物和羟氯化物，或者溴氧化物和羟溴化物或者它们的混合物。

3． 如权利要求 1 所述的方法，其特征在于，所用的质子酸是盐酸或氢溴酸，且元素金属是锌。

4．如权利要求 1 所述的方法，其特征在于，催化剂醋酸溶液通过蒸馏或膜分离的方法被浓缩。

5．如权利要求 1 所述的方法，其特征在于，反应在循环方法中连续和重复地进行。

生产α－生育酚乙酸酯的方法

技术领域

本发明涉及一种生产α－生育酚乙酸酯的新的循环方法，以及随后的催化剂体系的循环，该方法是在包括卤化锌（路易斯酸）、含水的质子酸（布朗斯台德酸），任选地包括元素金属的催化剂体系的存在下，通过三甲基氢醌二酯和异植醇在极性溶剂/水的混合物中的缩合来生产α－生育酚乙酸酯的，该极性溶剂是可以被水萃取的或与水混溶的。

背景技术

α－生育酚及其衍生物作为饲料添加剂、抗氧化剂、促进血液循环的试剂、延缓细胞老化的试剂和其他相关应用具有重要性。特别是，α－生育酚乙酸酯（维生素E乙酸酯）与适当的硅石的粉末状配方被公认用作饲料添加剂而出售。

最有名的是生产α－DL－生育酚的方法，即未酯化的光敏维生素E形式，它在储存中是不稳定的。在这些方法中，α－生育酚首先通过三甲基氢醌和异植醇的缩合脱水，并在单独的步骤中用化学计算量的酰化试剂酯化后形成维生素E乙酸酯。该过程被概括成图1。

根据该已有技术，通常从三甲基氢醌（TMHQ）开始，用不同催化剂体系使它与异植醇反应。（DE-OS 4243464（=US PS 5，523，420，） DE-OS 19603142， EP 0694 541， DE 196 03142， EP（0 949 255 A1）。

反应最后结果，产物必须接着被完全酰化以例如得到常见的商品化维生素E乙酸酯，它在储存中是稳定的。所有这些方法常见的事实是它们不直接产生生育酚乙酸酯，即常见的商品化的在储存中稳定的维生素E形式。

也已有尝试用异植醇作为生育酚合成的离析物与三甲基氢醌酯反应。

使用相应的三甲基氢醌酯，例如三甲基氢醌二乙酸酯（TMHQ-DA）作为TMHQ的合成等价物的主要优点是，在维生素E乙酸酯终产品中存在的乙酰基已经存在于 TMHQ-DA 离析物分子中，并且通过巧妙地控制反应，通过

TMHQ-DA 与异植醇的缩合直接得到维生素 E 乙酸酯，而不必用化学计算量的或者甚至超化学计算量的醋酸酐在独立的反应步骤中进行随后的酯化。但是到目前为止，还没有发现经济的方法使三甲基氢醌二酯或单酯作为离析物与异植醇的缩合以足够高的收率进行，并直接得到维生素 E 乙酸酯。

FR-A 2 259822（DE-OS 2 404621）涉及二乙酰化的三甲基氢醌 TMHFQ-DA 的使用。但是该文献中描述的在固体酸的存在下与异植酸的缩合生成α-DL－生育酚（维生素 E）的收率只有约 41%，并且不生成相应的酯。

三甲基氢醌单乙酸酯（TMHQ-MA）与异植醇的缩合在 DE-OS 2 160 103（=US-PS 3，789，086）中被描述。通过使用 Fe（II）Cl_2 和盐酸，并同时移出反应生成的水，只得到少量的α－生育酚乙酸酯，而且需要通过胺催化和加入超化学计算量的醋酸酐进行随后的乙酰化。其收率并不令人满意，两步过程昂贵，并且得到维生素 E 乙酸酯所需要的与超化学计算量醋酸酐的反应需要大量消耗化学试剂。反应后催化剂相的处理没有被涉及。

根据 JP-OS 51-80859（1976 年 7 月 15 日），三甲基氢醌或其酯在氯化锌的存在下与异植醇反应。与设定目标一致，该反应在 100℃以上的温度生成α－生育酚。

该方法从所得的收率考虑是很经济的，它的缺点是废水的问题，该问题由大量氯化锌的使用而引起。萃取后所得的这些氯化锌水溶液的简单循环是不可能的，因为在 TMHQ 缩合的情况中，除了萃取所需的水之外，在反应过程中产生的其它反应水使催化剂溶液去活化。（见 Bull. Chem. Soc. Jappan., 68, (1995), 3569 ff 和 Bull. Chem. Soc. Jappan., 69, (1996), 137）。循环用水萃取的卤化锌（约 20-60 wt.%的 $ZnCl_2$）并再次将其用于缩合的尝试导致反应收率的降低和产品质量的下降。在专利申请 EP 0 850 937 A1 中，该反应在与水不混溶或仅轻微混溶的溶剂中进行，反应后反应的催化剂相用水萃取，将水相浓缩至约 60-90%后，这样得到的催化剂溶液在 20-200℃被返回到反应中。该方法的缺点在于卤化锌混合物在室温下的形式是浆状的，因此只能通过专门为此应用领域制造的泵来输送。为了得到液体形式的催化剂，该浆状物通常必须同时被加热到合适的温度，这同样需要大量的花费因而是不经济的。

该方法的一个显著不足是该反应所要求的质子酸的高挥发性，特别是为了浓缩 $ZnCl_2$ 溶液而蒸馏除水过程中的 HCl 的高挥发性。由于该损失，每次 HCl 的量都需要在下一批中加入，它使方法复杂化。

从收率考虑，迄今为止用于 TMHQ-DA 反应的最有效的方法在 DE-OS 197 57 124.7 中被描述，该方法中包括卤化锌和质子酸的二元催化剂体系被在各种惰性非质子溶剂，例如乙酸酯或芳香族化合物（甲苯）中使用。这里处理是通过缩合后水提全部催化剂相进行的，α－生育酚和α－生育酚乙酸酯的混合物存在于产品相中。在该方法中，为了α－生育酚随后的酯化，另外需要加入用于乙酰化的催化剂，反应后同样需要通过水提再次移出催化剂。在使用含酯溶剂时，反应中水的存在引起其它问题，即除了在原位发生 TMHQ-DA 的皂化之外，也有溶剂的部分皂化的结果。这样，用做溶剂的酯产生相应的有机酸和醇，他们必须通过昂贵的分离方法从产品中除去或在溶剂返回时在循环方法中积聚。

2,3,5－三甲基氢醌二酯是用已知的方法，在酸催化剂和酰化试剂如羧酸酐（在最简单的情况中是释放醋酸的醋酸酐）或酰卤的存在下，由酮异佛尔酮（4-氧代异佛尔酮＝KIP）制备的。相关的方法在几个专利说明书中已有记载（例如，DE 2 149 159、EP 0 808 815 A2、EP 0 850 910 A1、EP 0 916 642 A1）。常规的用于合成维生素 E 乙酸酯的 TMHQ-DA，在所有情况中都是在合适的条件下在酸催化剂或几种适当的酸的混合物的存在下形成。反应的结果得到，包括 TMHQ-DA、少量芳香族次要产物、主产物三甲基邻苯二酚二酯和三甲基苯酚衍生物、过量酰化试剂、催化剂和醋酸的混合物。该混合物必须被处理以分离出用作与异植醇缩合的离析物的 TMHQ-DA；在最简单的情况中是通过从该醋酸溶液中结晶得到足够的 TMHQ-DA 质量。依赖于纯化程度，通过该过程离析的产品仍然含有达 50 wt.%的醋酸。

在以上描述的代表已有技术特征的方法中，反应中使用的催化剂溶液的处理没有涉及。

发明内容

本发明的目的是提供在循环方法中生成α－生育酚酯的改进的方法，其中在第一步中该反应已经尽可能按照酯的方向进行，以及再生处理后在反应

中得到的催化剂相，处理以使催化剂相能够不降低催化活性地容易地被返回到反应中的方式进行。本发明的目的特别地，是找到一种方法，该方法使活性催化剂溶液以（液体）形式循环成为可能，该形式即使在室温下也容易地被计量和能够很好地处理，而不会因为重复使用催化剂导致收率的降低或产品质量的降低。

与此相关，也发现一种方法，它允许所用的催化剂组分，特别是甚至质子酸，在催化剂再生后返回，因而避免了完全新补充该组分的必要性。

本发明的另一个目的是找到一种方法，籍此也使使用乙酰化TMHQ-DA，例如得自从KIP开始的合成的乙酰化TMHQ-DA作为原料成为可能。

具体而言，本发明涉及一种在循环方法中生产α－生育酚乙酸酯的方法，该方法是通过在由卤化锌和含水质子酸，以及任选的元素金属组成的催化剂体系的存在下，三甲基氢醌二酯和异植醇在醋酸和水中的缩合反应来生产α－生育酚乙酸酯的，其特征在于：i）最初得到的α－生育酚和α－生育酚酯的混合物用醋酸酐酯化，形成醋酸，ii）通过萃取处理后得到的催化剂醋酸溶液被再生，含醋酸的再生溶液被返回到反应中，以及iii）合并的在i）和ii）中得到的含活性催化剂组分卤化锌和质子酸的催化剂醋酸溶液被浓缩，并以液体形式被返回到反应中。优选所用的卤化锌是氯化物、溴化物、氯氧化物和羟氯化物，或者溴氧化物和羟溴化物或者它们的混合物。

附图说明

图1是已有技术的生产α－DL－生育酚的方法的示意图。

图2是本发明的方法的一个实施方案的方块流程图。

具体实施方式

本发明涉及一种生产α－生育酚乙酸酯的方法，该方法是通过在温和的温度下，在包括卤化锌和质子酸，任选地包括元素金属，特别是锌的催化剂体系的存在下，三甲基氢醌二乙酸酯（TMHQ-DA）和异植醇（IP）在作为溶剂的醋酸中的缩合来生产α－生育酚乙酸酯的，其中，缩合反应后，缩合后得到的生育酚/生育酚乙酸酯混合物在适当的温度下以及缩合催化剂的存

在下，在醋酸催化剂相被移出、再生以及催化剂醋酸溶液的循环后，接着被乙酰化，该缩合催化剂在缩合后保留在有机相中。特别地，氯化物和溴化物，以及这些组分的混合物被用做卤化锌催化剂。碱性的锌的氯化物和溴化物，即相应的卤氧化物和羟卤化物，也是本发明的方法的活性催化剂。

使用 TMHQ-DA 作为 TMHQ 的等价物并将其直接与异植醇反应得到维生素 E 乙酸酯。由于反应后得到的产品混合物除维生素 E 乙酸酯之外仅含有少量维生素 E，因而仅需部分的随后乙酰化，而不是等摩尔的随后乙酰化。

与此相关，醋酸作为溶剂使用使维生素 E 乙酸酯以>96%的粗收率被得到，除了离析的 TMHQ-DA，乙酰化 TMHQ-DA（以 KIP 为原料从 TMMHQ-DA 的合成中易于获得的粗产品）也可以被用做芳香族组分。

通过醋酸相（催化剂相Ⅰ）从维生素 E/维生素 E 乙酸酯相（产品相Ⅰ）的简单的相分离，可以在缩合后分离催化剂的大部分，同时适当浓度的催化剂仍保留在有机相中以使在温和的温度下进行温和的、高选择性的随后乙酰化。乙酰化以后，维生素 E 乙酸酯相通过水提从催化剂残余中释放出来，得到的含水催化剂相（催化剂相III）与缩合后得到的催化剂相Ⅰ（Ⅱ）合并。在最简单的情况中，通过蒸馏分离醋酸和水的混合物而处理该催化剂相，而馏出液中没有活性催化剂组分的转移。浓缩的催化剂醋酸水溶液，即可被重新用于缩合的催化剂相Ⅳ，保留。

该催化剂溶液在室温下也是液体，并且是活性催化剂的理想配方，它在温和的温度下容易被处理和计量。

使用醋酸作为催化剂溶液的优选的溶剂和萃取剂使得以容易处理的醋酸水溶液的形式循环催化剂溶液成为可能，该催化剂溶液通过从醋酸和水中的简单的蒸馏可以被再生，蒸馏中没有任何催化活性组分的损失，所得到的催化剂溶液没有活性损失地被重新返回到反应中。

该方法的一个实施方案用简单的方块流程图表示为图 2。

如果反应大部分在质子溶剂中进行，该质子溶剂可被水萃取或与水混溶，特别是醋酸，且用于缩合和随后乙酰化的催化剂溶液以 ZnX_2 和 HY，特别是盐酸和氢溴酸的醋酸水溶液的形式被引入该反应中，在包括 ZnX_2 和 HY（X=卤化物、氢氧化物、氧化物；Y=布朗斯台德酸阴离子）的催化剂体系的存在下，任选地在作为第三催化剂组分而加入的元素金属，特

别是锌的存在下，芳香族结构本体 TMHQ-DA 与异植醇的缩合以极好的收率进行。

被用作离析物的组分在醋酸中的反应产生极好的收率。与常规用作缩合溶剂的酯相比，醋酸的优点在于它在反应条件下是惰性的，而相应的酯在酸催化剂和水的存在下有水解的倾向。

在这一点上，涉及使用 TMHQ 二酯作为 TMHQ 的合成等价物的方法显著不同，因为通常（在 TMHQ 方法中）在反应中水作为溶剂的共沸物被移出，因而水不能与作为溶剂的酯一起进入反应中。但是使用 TMHQ-DA 时，二酯的皂化必须在原位发生，以使相应的 TMHQ 的单酯能够作为中间体形成，因为只有酚羟基官能团是与异植醇缩合的反应基团。

醋酸可以在每批中加入新的。在优选的变体中，在最初的批中用醋酸酐乙酰化时作为次要产物回收的醋酸被用做溶剂。醋酸的另一部分通过粗的、未干燥的 TMHQ-DA 的使用而进入反应，该 TMHQ-DA 得自用 KIP 和醋酸酐进行的 TMHQ-DA 的生产。

以所使用的 TMHQ-DA 为基准，醋酸的浓度可以为约 10 wt.%到 300 wt.%，以 TMHQ-DA 为基准，最好的结果通常在使用 50 wt.%到 150 wt.%的醋酸时得到。

反应混合物中水的量调整到以 TMHQ-DA 为基准浓度为 10^{-2}—200 Mol%，水的量是从循环催化剂醋酸水溶液相和新补充的 HY（催化剂质子酸）水溶液的总和得到的。总的来说，反应混合物中水的浓度是通过循环催化剂相中水的含量来确定的。

缩合反应是在催化剂组分 ZnX_2-HY 的存在下，任选地在元素金属的存在下，在醋酸溶剂中，在 0℃到 150℃的温度间进行的，最好的结果在 40℃到 80℃的温度范围得到。随后的乙酰化是在催化剂组分 ZnX_2-HY 的存在下，任选地在元素金属的存在，在-20℃到 100℃的温度间进行的，最好的结果在 0℃到 40℃的温度范围得到。

根据专利文献 DE 197 57 124 A1，适当的路易斯酸是锌盐，特别是卤

化物如氯化锌和溴化锌，在反应条件下形成的相应的氢氧化物也包含于该术语中。以所用的 TMHQ-DA 为基准，路易斯酸的需要量为 10 Mol%-200 Mol%，特别是 20 Mol%-50 Mol%。总的来说，在循环过程中，路易斯酸的浓度是通过在再生的催化剂溶液的循环期间循环醋酸水溶液中路易斯酸的含量来调整的。

路易斯酸不需要以可购买到的组分的形式引入反应中，而是可以在原位通过混合相应量的氢卤酸和相应的金属，特别是锌来产生。催化剂溶液再生之后，相应的卤化锌可以几乎全部被重新检测，不足的量用新补充的元素金属和氢卤酸水溶液补偿到所要求的浓度水平。

根据专利文献 DE 197 57 124 A1，浓的或水溶液形式的氢卤酸可被用做质子酸。特别是使用氢溴酸能够得到好的结果。但是，硫酸、不同 SO_3 浓度的硫酸/SO_3 的混合物和 H_0-值小于-11.9 的超酸例如全氟链烷酸、或硼酸和草酸的混合物也适用。以所用的 TMHQ-DA 为基准，所要求的质子酸的量为 0.01 Mol%-100 Mol%，特别是 5 Mol%-50 Mol%。

总的来说，在循环过程中，质子酸的浓度是通过在再生的催化剂溶液的循环期间循环醋酸水溶液中质子酸的含量来调整的。

以所用的TMHQ-DA为基准，所要求的元素金属的量为0.01 Mol%-100 Mol%，特别是 1 Mol%-50 Mol%。

离析物-/催化剂的添加在异植醇之前，其顺序是任选的，异植醇是最后被加入到剩余组分的混合物中的。

在一个优选的实施方案中，用做溶剂的醋酸最初被放置于反应器中（例如，来自于 TMHQ-DA 生产的醋酸，或来自于前批用醋酸酐乙酰化后的维生素 E 乙酸酯生产的醋酸、或作为新溶剂的醋酸），并在其中溶解催化剂组分，即氢卤酸水溶液和相应的卤化锌以及任选的元素锌。向溶液中加入 TMHQ-DA。这样得到的悬浮液被升至反应温度（约 60℃）。异植醇任选地以醋酸溶液的形式在 2－6 小时内被加入到混合物中。反应最后，反应混合物被冷却至室温；形成确定的两相：催化剂相（催化剂相Ⅰ）和产品

相（产品相Ⅰ）。

低层较重的相含有作为较小组成部分的维生素 E/维生素 E 乙酸酯，它主要由催化剂组分的醋酸水溶液组成。催化剂相Ⅰ中产品组分（维生素 E 和维生素 E 乙酸酯）的比例大约是形成的产品总量的 0.1－5 Mol%，通常为 0.5－2 Mol%。包含在催化剂相中的产品部分可以通过用适当的溶剂的简单萃取而回收，然后与上层的产品合并。通过对反应的合适的控制，催化剂相中的产品的量非常少以至于可以免除萃取。

上层的相（产品相Ⅰ）含有痕量催化剂组分 ZnX_2 和 HY，以及作为主要组分的维生素 E 和维生素 E 乙酸酯的混合物。依赖于对反应的控制，维生素 E 对维生素 E 乙酸酯的比例在 1:1 到 1:10 之间变化；缩合后得到的该比例通常是约 1:3。最重要的是，反应溶液中水的浓度和反应温度可以被视为决定维生素 E 对维生素 E 乙酸酯比例的条件。

残留在上层产品相中的催化剂的量对于在温和的温度下除维生素 E 乙酸酯之外还存在的未酯化维生素 E 的乙酰化是足够的。

在催化剂相Ⅰ从产品相Ⅰ中的相分离以后，大约占所形成的产品总量的 0.1－5 Mol%的产品组分的部分通过萃取从催化剂相中移出。在这一点上，所有与催化剂相不混溶或仅轻微混溶的适当的溶剂都可以被用做萃取剂，特别是脂族、脂环族或芳香族溶剂。可以给出的例子是戊烷、己烷、庚烷、癸烷、壬烷、十氢化萘、挥发油、石油醚、环己烷、苯、甲苯、二甲苯、或上述溶剂的卤化衍生物。其他常用的溶剂如酯类，特别是碳酸酯和脂族羧酸酯，和脂肪醇以及上述溶剂组的混合物也适用于萃取。

即使使用少量的脂族萃取剂，萃取也进行得非常有效，以被萃取的催化剂相Ⅰ为基准，萃取剂的量在 1 wt.%-100 wt.%的范围内变化。

基本上由维生素 E/维生素 E 乙酸酯和萃取剂组成的萃取相与产品相Ⅰ合并，以使总共有一个结果相，即产品相Ⅱ，它包含产品相Ⅰ，产品相Ⅰ中含有所形成的维生素 E 和维生素 E 乙酸酯的大部分。缩合反应后生成的维生素 E＋维生素 E 乙酸酯总和的 95－99.1%在该相和催化剂相Ⅰ的萃

取物中，催化剂相Ⅰ中含有所生成的维生素E和维生素E乙酸酯总和的0.1—5%。

在另一实施方案中，也根据本发明，催化剂相Ⅰ的萃取可以在相分离之前，向缩合后所得到的反应溶液中加入萃取剂而被绕过。用这种方法，相分离后得到的产品相Ⅰ实质上可以成功地全部从水中释放出来，而水将干扰随后的乙酰化。然后乙酰化在适当的条件下在萃取剂中进行，没有明显造成对反应速率和反应选择性的影响。

在首次相分离之前加入萃取剂的另一优点是仅有可忽略量的维生素E和维生素E乙酸酯存在于相分离之后得到的催化剂相Ⅰ中。用这种方法，为得到这些残留量的有用物质而进行的对催化剂相Ⅰ的萃取可以免除。

随后的乙酰化可以逐批或连续进行，产品相Ⅱ由醋酸、萃取剂、维生素E和维生素E乙酸酯组成。存在于要被乙酰化的相中的残留的水，任选地通过加入相对过量的醋酸酐形成醋酸而被消除，醋酸在任何情况中是从开始就存在于反应体系中的。在一个有利的实施方案中，醋酸酐被加入到产品相Ⅱ中，由于包括质子酸/路易斯酸的催化剂体系的存在，反应即使在室温下也被有效地催化。依赖于反应的控制和催化剂组分的浓度，该反应可以在-20℃到100℃的温度范围内，优选在0℃到40℃间进行。

反应按其进程进行并且产生产品相III，产品相III中仅含有小于相对于维生素E乙酸酯的浓度为1%的维生素E。为了处理该产品相，在其后的步骤中用水和任选的共溶剂，特别是甲醇或乙醇，对催化剂进行萃取，同时使用与水不混溶或仅轻微混溶的溶剂辅助相分离，以从这样得到的催化剂相Ⅱ醋酸水溶液中移出痕量产品。

关于用于有机产品相III或催化剂相III的萃取剂的选择，应用的标准是与那些已经在催化剂相Ⅰ的萃取中陈述的标准一样。催化剂相Ⅰ的萃取和催化剂相Ⅱ的萃取在相同的萃取剂中进行的过程是特别优选的。按（任选地）多步逆流萃取进行产品（维生素E乙酸酯）和催化剂（ZnX_2-HY）的这一分离是特别有利的。

用水和任选的共溶剂如甲醇或乙醇萃取产品相III后，得到含催化剂组分的醋酸水溶液相，催化剂相III。该催化剂相III含有酰化催化剂，将催化剂相III与缩合后得到的催化剂相 II 合并，结果得到催化剂醋酸水溶液相，它定量地含有活性催化剂组分 ZnX_2 和大部分活性催化剂组分 HY。

用适当的操作步骤处理催化剂相，得到含催化剂组分的相，催化剂相IV。在部分被消耗掉的组分 HY 补充以后，该催化剂相IV可被重新用于结构本体 TMHQ-DA 与异植醇的缩合。催化剂再生大体上包括部分除去醋酸和/或水，同时催化剂组分 ZnX_2 和 HY 基本上保留在浓缩的水/醋酸溶液中。在最简单的情况中，为达此目的，进行合并后的催化剂相 II 和III的蒸馏，水和醋酸作为流出液得到，馏出液中没有浓 HY 水溶液的转移。

蒸馏和相关的催化剂相的再生在 0.1 托至 760 托的压力下进行。依赖于设定的压力，合并的催化剂相 II 和III的通过蒸馏的再生，在 20℃-200℃的温度范围内进行。从所使用的设备的材料的选择考虑，在减压下和相对温和的温度下进行催化剂再生的可能性，提供其它的优点。在根据本发明的另一个变体中，催化剂再生是通过浓缩合并的催化剂相 II 和III至小体积后进行的，除了水和醋酸之外，HY 也部分地通过蒸馏而被移出。因此有必要补充相应浓度的 HY 到由此产生的催化剂相IV中，以保持完整的催化剂活性。

合并的催化剂相的再生也可通过与前述蒸馏方法不同的其它方法实现，特别是通过适当的膜进行的水和/或醋酸的分离。在该变体中，活性催化剂溶液通过选择性地移出醋酸和/或水而被浓缩，同样留下催化剂溶液IV，除了以上给出的醋酸-水浓度之外，它还含有活性催化剂组分。在该过程的另一变体中，可以向萃取介质（包括水和共溶剂如甲醇或乙醇）中加入 0.1 wt.%-5 wt.%的相应的无机酸 HY 以确保从产品相III中将催化剂组分完全萃取出来。

即使进行重复循环，通过所述过程得到的催化剂溶液IV在 0℃-200℃的温度范围内的粘性也足以使其通过适当的泵以液体状态被输送而不会发

生催化剂组分的结晶，催化剂组分的结晶将使循环需要其它手段。

本发明的在作为溶剂的醋酸中进行 TMHQ-DA 和异植醇的缩合的过程和所描述的再生含 ZnX_2-HY 的催化剂溶液的醋酸水溶液形式的催化剂溶液的过程，提供了一种直接产生维生素 E 乙酸酯的简单有效的方法，该方法提供可能的所有催化剂的恒定的催化活性，而不必或仅需加入可以忽略量的对催化剂组分 HY 的补充。

通过本发明的从 TMHQ-DA 和异植醇合成维生素 E 乙酸酯的过程，一种溶液/催化剂基质被成功地发现，通过使用可以用水萃取的水溶性溶剂，特别是醋酸，使缩合后实现选择性的产品制备成为可能，并提供可能的缩合催化剂从所得的产品相中的催化剂分离，该产品相包括维生素 E/维生素 E 乙酸酯和醋酸。此外，维生素 E/维生素 E 乙酸酯相的催化剂分离之后，适当的催化剂浓度使随后的用适当的酰化试剂和在温和的温度下进行的酰化成为可能，并且在用适当的酰化试剂酰化形成产品维生素 E 乙酸酯后，用含水萃取剂进行催化剂相的萃取，通过再生这样得到的催化剂相和水/醋酸的移出，得到活性催化剂相Ⅳ，该催化剂相Ⅳ在温和的温度下容易处理并且能被重复用做催化剂溶液而不损失活性。

以下实施例说明了本发明的方法。缩合后得到的混合物的含量和产品的含量通过对产品与商品化的样品（Fluka: 98.5% vit. E Ac）的对比分析而被定量地确定。

实施例 1

112.6 g $ZnBr_2$，300 ml（315 g）冰醋酸和 50.6 g 48%的氢溴酸被置于 2 L 的四口烧瓶中，然后搅拌下加入 300.1 g TMHQ-DA。室温下用氮气短暂冲洗之后，反应混合物在 10 分钟内被加热到 60℃。然后在 4 小时内，在 60℃下加入异植醇，并继续在 60℃下搅拌 1 小时。

混合物冷至室温后，将两相分离，催化剂相Ⅰ被用 50 ml 正己烷洗涤两次。该正己烷萃取物与产品相Ⅰ合并，形成产品相Ⅱ。然后在 45 分钟

内，反应温度不超过 22℃下，向产品相 II 中加入至少化学计算量的醋酸酐，混合物另外反应 15 分钟。

然后，350 ml 正己烷和 250 ml 水被加入到黑色的反应溶液中，整个反应溶液被剧烈搅拌约 10 分钟。用分液漏斗分离乳液，有机相用 50 ml 水洗涤两次。

产品相IV在旋转蒸发仪中，在 60℃和 1 mbar 的压力下被浓缩至恒重。回收的正己烷重新用于后面的萃取。

两次水提物（催化剂相III）与催化剂相 II 合并，通过简单的包括有克莱森蒸馏头（Claisen head）的李比希冷凝器的蒸馏，将其浓缩直至柱底的温度达 146℃。

得到 179.5 g 剩余物（紫色溶液）。该剩余物的优点在于它能够在室温下用泵输送且很好处理。

该剩余物的组成如下：

60 — 65 % $ZnBr_2$

10 — 13 % HBr

13 — 16 % 水

10 — 15 % AcOH

该剩余物可被重新用于后面的反应中，而没有收率和选择性的损失。

实施例 2-9

$ZnBr_2$、HBr 和 AcOH 按表 1 列出的量加入到从实施例 1 得到的剩余物中，反应所需的水的含量通过加入 Ac_2O 确定，但也通过催化剂的循环中醋酸和水的分离调控。显然，即使是醋酸催化剂相被循环 8 次后，也没有发生活性的损失。

表 1

实施例	TMHQ-DA [g] mMol	异植醇 [g] mMol	异植醇 Mol%	溴化锌 [g] 反应 mMol	溴化锌 [g] 新的 mMol	溴化锌 总的 [g] mMol	HBr 48% [g] 反应 mMol	HBr 48% [g] 新的 mMol	HBr 48% 总的 [g] mMol	H_2O [g] 反应 mMol	H_2O 总的 [g] mMol	Ac_2O [g] mMol	Ac_2O NaAc [g] mMol	生育酚相 [g] 称出	生育酚相 (高压液相色谱) %E %EAc	生育酚相 mmE mmEAc	收率 % 理论 TMHQ-DA
1	300.1 1250	395.1 1313	105	----- -----	112.6 500	112.6 500	----- -----	50.56 300	24.27 300	------ ------	26.29 1459.4	------ ------	92.8 890.7	827.5	20.1 46.6	386.2 815.8	97.0
2	300.1 1250	395.1 1313	105	105.4 468.0	7.2 32.0	112.6 500	19.89 245.9	9.12 54.1	24.27 300	26.1 1448.5	22.52 1250	48.13 462.0	91.8 881.4	847.7	18.4 46.7	362.1 837.5	97.0
3	300.1 1250	395.1 1313	105	106.1 471.0	6.5 28.9	112.6 500	19.50 241.2	9.91 58.8	24.27 300	24.8 1375.0	26.29 1459.4	21.1 202.7	93.5 897.7	848.0	19.6 45.9	385.9 823.4	97.5
4	300.1 1250	395.1 1313	105	106.9 474.7	5.7 25.3	112.6 500	19.64 242.8	4.64 57.2	24.27 300	25.6 1419.7	26.29 1459.4	24.93 239.3	94.0 902.5	847.7	19.8 45.9	389.7 823.1	97.7
5	300.1 1250	395.1 1313	105	106.7 473.7	5.9 26.2	112.6 500	19.4 239.2	10.25 60.8	24.27 300	23.5 1304.7	26.29 1459.4	14.61 140.3	90.4 867.6	836.6	18.5 47.7	359.3 844.9	97.4
6	300.1 1250	395.1 1313	105	109.6 486.7	3.0 13.3	112.6 500	21.4 264.6	6.0 35.6	24.27 300	27.16 1507.9	26.29 1459.4	22.54 220.8	92.9 891.8	858.6	18.7 45.9	372.8 833.7	97.4
7	300.1 1250	395.1 1313	105	106.6 473.4	6.0 16.6	112.6 500	21.6 266.8	5.6 33.2	24.27 300	29.96 1663.3	26.29 1459.4	38.0 364.7	92.4 886.9	848.8	18.6 46.5	366.6 835.0	97.0
8	300.1 1250	395.1 1313	105	103.7 460.3	8.9 39.5	112.6 500	19.5 241.4	9.8 58.6	24.27 300	27.92 1550	26.29 1459.4	39.1 375	92.5 887.4	859.6	18.4 45.4	367.2 825.6	96.3
9	300.1 1250	395.1 1313	105	110.1 489.0	2.48 11.0	112.6 500	21.1 261.1	6.56 38.9	24.27 300	26.8 1487.5	26.29 1459.4	22.61 217	93.1 894.1	849.8	19.2 46.6	378.8 837.8	98.6

实施例 10-12

过程如实施例 1，催化剂如实施例 2-9 循环，但是另外与相应的 TMHQ-DA 一起加入 3.27 g Zn（4 Mol%，以 TMHQ-DA 为基准）。这样做的优点在于，得到颜色纯度高的粗维生素 E 乙酸酯，避免昂贵的 $ZnBr_2$ 的补充，并且缺乏的溴化锌的补充可以通过从 HBr 水溶液和 Zn 开始的原位形成而抵偿。该结果列于表 2。

表 2

实施例	TMHQ-DA [g] mMol	异植醇 [g] mMol	Mol %	溴化锌 [g] 反应 mMol	[g] 新的 mMol	总的 [g] mMol	Mol %	Zn [g] mMol	Mol %	HBr 48% [g] 反应 mMol	[g] 新的 mMol	总的 [g] mMol	H_2O [g] 反应 mMol	总的 [g] mMol	Ac_2O* [g] mMol	Ac_2O** [g] mMol	生育酚相 [g] 称出	(高压液相色谱) %E	mmE mmEAc	收率 % 理论 TMHQ-DA
10	300.1 1250	395.1 1313	105	----- -----	112.6 500	112.6 500	40	3.27 50	4	----- -----	50.56 300	24.27 300	----- -----	26.29 1459.4	----- -----	82.9 796.0	852.1	14.1 51.7	279.0 932.0	97.6
11	300.1 1250	395.1 1313	105	116.5 517.5	----- -----	116.5 517.5	41.4	3.27 50	4	13.71 169.5	21.99 130.5	24.27 300	29.51 16.38	26.29 1459.5	84.62 812.3	86.4 829.3	887.5	14.3 49.3	294.7 952.6	98.5
12	300.1 1250	395.1 1313	105	124.6 553.2	----- -----	124.6 553.2	44.3	3.27 50	4	13.8 170.0	21.91 130	24.27 300	28.1 1560.1	26.29 1459.5	76.3 732.3	86.6 831.0	889.1	14.3 48.2	295.2 906.6	97.2

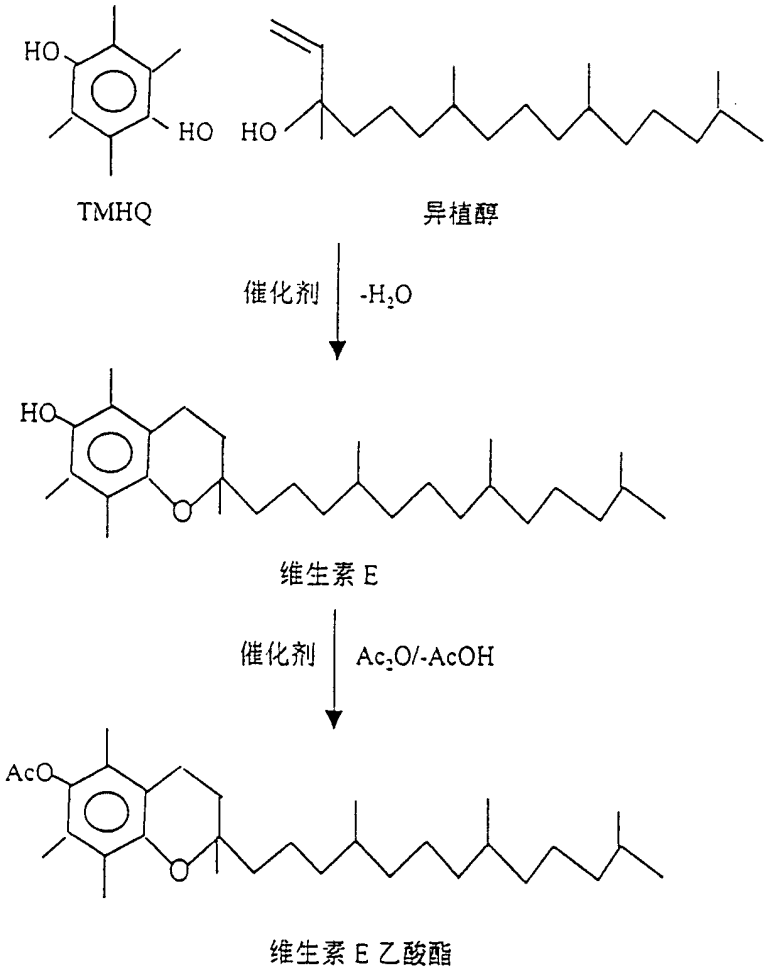
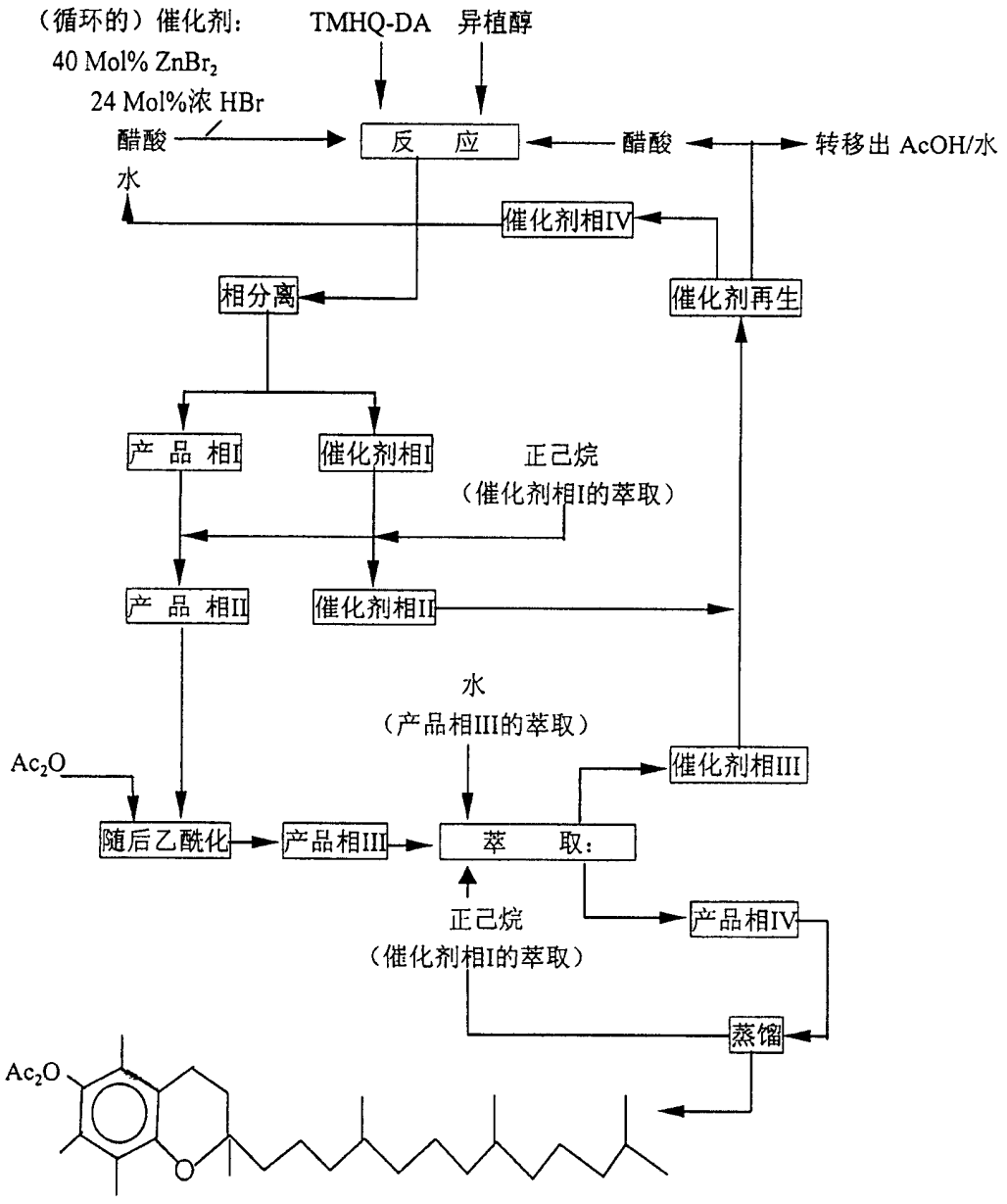


图1



维生素 E 醋酸酯（DL-α-生育酚）

图2