

Notiz über eine einfache Herstellung von (S)-Propylenoxid

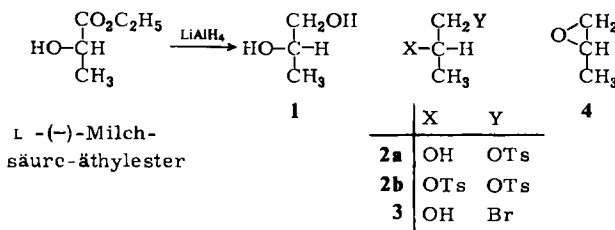
János Gombos, Ernst Haslinger und Ulrich Schmidt*

Organisch-Chemisches Institut der Universität Wien,
Währinger Straße 38, A-1090 Wien

Eingegangen am 27. November 1975

Im Verlauf unserer Arbeit zur Synthese der (-)-Nonactinsäure benötigten wir größere Mengen (S)-Propylenoxid (4). Fast alle in der Literatur angeführten Verfahren¹⁻⁵⁾ gehen von (S)-Propylen-glycol (1) aus, das durch biochemische Reduktion⁶⁾ von α -Hydroxyaceton hergestellt wird. Die Herstellung größerer Mengen von 1 nach dieser Methode ist jedoch sehr aufwendig. Wir haben daher nach einem einfachen Weg zur Herstellung von (S)-Propylenoxid im 100-g-Maßstab in hoher optischer Reinheit gesucht.

Es gelang, den käuflichen Äthylester der L-(+)-Milchsäure mit Lithiumaluminiumhydrid in über 80proz. Ausbeute zum (S)-Propylen-glycol (1) zu reduzieren. Da bei der direkten Veresterung mit Bromwasserstoff neben dem primären zu einem erheblichen Teil auch das sekundäre Bromid gebildet wird⁴⁾, benützten wir den Umweg über das Tosylat 2a zum Bromid 3⁷⁾.



Bei der Umsetzung von Propylen-glycol mit *p*-Toluolsulfochlorid und Pyridin in Tetrahydrofuran entsteht neben dem 1-Tosylat 2a auch das 1,2-Ditosylat 2b. Bei -30 C läßt sich dessen Konzentration aber auf 10% herabsetzen. Die Abtrennung des Monotosylates 2a gelingt leicht durch Säulenchromatographie an Kieselgel.

Mit Lithiumbromid in trockenem Aceton wurde 2a zum Bromid 3 umgesetzt, aus dem wie üblich mit 50proz. wäßrigem Kaliumhydroxid (S)-Propylenoxid (4) entstand. Dieses Präparat wies einen optischen Drehwert von $[\alpha]_D^{20} = -7.3^\circ$ auf. Bei der Überprüfung der optischen Reinheit durch NMR-Aufnahme mit chiralem Verschiebungsreagenz konnten wir kein R-Enantiomeres entdecken. Um die chromatographische Trennung von 2a und 2b zu umgehen, setzten wir das Gemisch der Tosylate 2a, b direkt mit Lithiumbromid um und das Reaktionsprodukt ohne Reinigung in die Eliminierungsreaktion ein. Durch dieses vereinfachte Verfahren erhielten wir ein Produkt mit etwas geringerem optischem Drehvermögen $[\alpha]_D^{20} = -6.9^\circ$.

¹⁾ P. A. Levene und A. Walti, J. Biol. Chem. **68**, 415 (1926).

²⁾ C. C. Price und M. Osgan, J. Amer. Chem. Soc. **78**, 4787 (1956).

³⁾ N. Shieh und C. C. Price, J. Org. Chem. **24**, 1169 (1959).

⁴⁾ B. Franzus und J. H. Surridge, J. Org. Chem. **31**, 4286 (1966).

⁵⁾ T. Nakajima, S. Suga, T. Sugita und K. Ichikawa, Tetrahedron **25**, 1807 (1969).

⁶⁾ Org. Syn. Coll. Vol. II, 545.

⁷⁾ Die direkte Cyclisierung von 2a zum Propylenoxid gibt nur schlechte Ausbeute.

Dem Fonds zur Förderung der wissenschaftlichen Forschung danken wir für die Mittel zur Anschaffung eines Massenspektrometers, eines XL-100-NMR-Spektrometers und einer Fourier-Transform-Puls-Spektroskopie-Einheit.

Experimenteller Teil

Die Schmelzpunkte wurden auf einem Kofler-Heiztisch bestimmt und sind nicht korrigiert. NMR: Varian XL-100-15. Chirales Verschiebungsreagenz: Tris[3-(1-hydroxy-2,3-dimethylpropyliden)-*d*-camphorato]europium. Kieselgel 60 (Korngröße 0.063–0.200 mm, Merck).

(*S*)-(+)-Propylenglycol (1): Einer Suspension von 43.7 g (1.15 mol) Lithiumaluminiumhydrid in 1.5 Liter trockenem THF läßt man unter Eiskühlung 165.2 g (1.4 mol) L-(–)-Milchsäure-äthylester ($[\alpha]_D^{20} = -12.4 \pm 0.3^\circ$, Fluka), gelöst in 200 ml trockenem THF, langsam zutropfen. Nach beendeter Zugabe läßt man bei Raumtemp. über Nacht weiterrühren und hydrolysiert unter Eiskühlung durch Zutropfen von 43.7 ml Wasser, 43.7 ml 15proz. Natronlauge und 131.1 ml Wasser. Anschließend erhitzt man die Reaktionsmischung kurz zum Sieden. Der so entstandene Niederschlag läßt sich leicht durch Zentrifugieren abtrennen. Der Niederschlag wird noch zweimal mit THF aufgerührt und abzentrifugiert. Das Lösungsmittel wird i. Vak. entfernt und der Rückstand i. Vak. destilliert. Sdp. 82–83°C/12 Torr, Ausb. 87.3 g (82%), $[\alpha]_D^{20} = +16.6^\circ$, unverdünnt (Lit.⁶⁾: $[\alpha]_D^{20} = -15.0^\circ$, unverdünnt). – ¹H-NMR (CDCl₃): $\delta = 1.14$ ppm (d, *J* = 6.5 Hz, 3 H), 3.30–4.00 (m, 3 H), 4.58 (s, breit, 2 H).

(*S*)-(+)-Propylenglycol-1-tosylat (2a) und (*S*)-(–)-Propylenglycol-ditosylat (2b): Zu einer Lösung von 83.6 g (1.1 mol) (*S*)-Propylenglycol (1) in 100 ml trockenem THF läßt man bei –30°C eine Lösung von 219 g (1.15 mol) *p*-Toluolsulfochlorid und 90.8 g (1.15 mol) absol. Pyridin in 50 ml trockenem THF unter Rühren langsam zutropfen. Nach beendeter Zugabe läßt man die Reaktionsmischung 48 h bei 0°C stehen. Anschließend nimmt man in Methylenchlorid auf und wäscht mit verd. Salzsäure, gesätt. NaHCO₃-Lösung und Wasser. Nach dem Trocknen mit Na₂SO₄ versetzt man die Lösung so lange mit methanol. NH₃, bis *p*-Toluolsulfochlorid nicht mehr nachzuweisen ist. Man wäscht mit verd. Salzsäure, Wasser und trocknet mit Na₂SO₄. Nach Entfernen des Lösungsmittels i. Vak. erhält man 244.4 g Rohgemisch aus Propylenglycol-1-tosylat und Propylenglycol-ditosylat. Die Chromatographie auf Kieselgel (Benzol/Äthylacetat = 3 : 1; Säulenlänge 1.5 m, Durchmesser 7 cm, 2 kg Kieselgel) liefert 202.6 g (80%) (*S*)-Propylenglycol-1-tosylat (*R_F* = 0.24) und 41.8 g (9.9%) (*S*)-Propylenglycol-ditosylat (*R_F* = 0.6).

(*S*)-(+)-Propylenglycol-1-tosylat (2a): Schmp. 48–50°C, $[\alpha]_D^{20} = +9.8^\circ$ (*c* = 4.72, CHCl₃). – ¹H-NMR (CDCl₃): $\delta = 1.12$ ppm (d, *J* = 6.2 Hz, 3 H), 2.44 (s, 3 H), 3.08 (s, 1 H), 3.80–4.20 (m, 3 H), 7.35–7.80 (m mit AB-Charakter, *J* ≈ 8.0 Hz, 4 H).

C₁₀H₁₄O₄S (230.2) Ber. C 52.17 H 6.09 S 13.91 Gef. C 52.05 H 6.03 S 13.98

(*S*)-(–)-Propylenglycol-ditosylat (2b): Schmp. 59.5–60°C (aus Diisopropyläther), $[\alpha]_D^{20} = -21^\circ$ (*c* = 4.33, CHCl₃). – ¹H-NMR (CDCl₃): $\delta = 1.26$ ppm (d, *J* = 6.5 Hz, 3 H), 1.44 (s, 6 H), 4.0 (d, *J* = 5.0 Hz, 2 H), 4.7 (m, 1 H), 7.2–8.0 (m, 8 H).

C₁₇H₂₀O₆S₂ (384.3) Ber. C 53.13 H 5.21 S 16.66 Gef. C 53.36 H 5.17 S 16.87

(*S*)-(+)-1-Brom-2-propanol (3): Zur Lösung von 90 g Lithiumbromid in 800 ml trockenem Aceton gibt man eine Lösung von 195.5 g (0.85 mol) 2a in 200 ml trockenem Aceton und kocht über Nacht unter Rückfluß. Der entstandene Niederschlag wird abfiltriert und das Lösungsmittel vorsichtig i. Vak. entfernt. Man nimmt in Äther auf und wäscht mit wenig Wasser. Nach Trocknen über Na₂SO₄ wird der Äther entfernt und der Rückstand i. Vak. destilliert. Man erhält 83.0 g Rohgemisch. Feinfractionierung unter vermindertem Druck über eine Vigreux-Kolonnen ergibt

72.0 g (61%), Sdp. 58°C/30 Torr, $[\alpha]_D^{20} = +15.3^\circ$ ($c = 8.2$, CHCl_3). Die Drehung ist konzentrationsabhängig: $[\alpha]_D^{20} = +14.45^\circ$ ($c = 21.0$, CHCl_3). Lit.⁴⁾: $[\alpha]_D^{25} = +4.96$ (unverdünnt).

¹H-NMR (CCl_4): $\delta = 1.3$ ppm (d, $J = 6$ Hz, 3H), 3.4 (d, $J = 6$ Hz, 2H), 3.65 (s, 1H), 4.0 (sext, $J = 6$ Hz, 1H).

$\text{C}_3\text{H}_7\text{BrO}$ (138.9) Ber. C 25.92 H 5.04 Br 57.52 Gef. C 25.61 H 5.18 Br 57.19

(S)-(-)-Propylenoxid (4): Man läßt 70 g (0.5 mol) 3 bei 90°C in eine wäßr. Lösung von 117 g Kaliumhydroxid in 117 ml H_2O tropfen und destilliert anfangs bei Normaldruck, gegen Ende der Reaktion bei schwachem Vakuum (200 Torr) das entstehende Propylenoxid in eine mit Trockeneis/Aceton gekühlte Vorlage. Nach Trocknen über Kaliumhydroxid destilliert man zunächst über Kaliumhydroxid-Plättchen, anschließend ein zweites Mal über CaH_2 . Sdp. 34–36°C, Ausb. 24 g (82%), $[\alpha]_D^{20} = -7.3^\circ$ ($c = 5.0$, CHCl_3)⁸⁾.

¹H-NMR (CDCl_3): $\delta = 1.3$ ppm (d, $J = 5$ Hz, 3H), 2.3–2.45 (m, 1H), 2.6–2.75 (m, 1H), 2.8–3.05 (m, 1H).

$\text{C}_3\text{H}_6\text{O}$ (58.1) Ber. C 62.07 H 10.34 Gef. C 62.10 H 10.29

Vereinfachter Weg zum Propylenoxid: Man setzt das bei 2a, b erhaltene Rohgemisch aus (S)-Propenylglycol-1-tosylat und (S)-Propylenglycol-ditosylat mit Lithiumbromid (30% Überschuß) in Aceton wie bei 3 um und arbeitet auf, wie dort beschrieben. Nach einer einfachen Destillation wird das Produkt weiter zum Propylenoxid umgesetzt, wie bei 4 beschrieben. Die Ausbeute an Propylenoxid entspricht der auf dem Weg (2a, b → 4) erzielten, lediglich die spezif. Drehung des Produktes ist etwas geringer. $[\alpha]_D^{20} = -6.9^\circ$ ($c = 5.5$ in CHCl_3).

⁸⁾ In Lit.⁴⁾ ist $[\alpha]_D^{25}$ mit -8.39° (in CDCl_3) angegeben. Da aber eine Konzentrationsangabe fehlt, ist kein Vergleich der beiden Drehwerte möglich. In dem von uns hergestellten Präparat war NMR-spektroskopisch mit optisch aktivem Verschiebungsreagens kein (R)-Enantiomeres feststellbar.