

# (*R*)-(−)-3-氯-1,2-丙二醇合成 (*S*)-(+) -缩水甘油对甲苯磺酸酯的研究

王石发, 李艳苹, 张明光

(南京林业大学化学工程学院, 江苏南京 210037)

**摘要:**以环氧氯丙烷动力学水解制备(*S*)-环氧氯丙烷过程中所产生的水解副产物为原料合成医药中间体(*S*)-(+) -缩水甘油对甲苯磺酸酯。环氧氯丙烷动力学水解制备(*S*)-环氧氯丙烷过程中所产生的水解副产物经过精密分馏得到(*R*)-(−)-3-氯-1,2-丙二醇,然后经脱 HCl 环化得到(*S*)-(+) -缩水甘油,再进一步与对甲苯磺酰氯反应得到(*S*)-(+) -缩水甘油对甲苯磺酸酯。在适宜合成条件下其得率为 73%。

**关键词:**(*R*)-(−)-3-氯-1,2-丙二醇;(*S*)-(+) -缩水甘油对甲苯磺酸酯;合成

中图分类号:TQ227.42

文献标识码:A

文章编号:0253-4320(2007)10-0036-02

## Synthesis of (*S*)-(+) -glycidyl tosylate from (*R*)-(−)-3-chloro-1,2-propanediol

WANG Shi-fa, LI Yan-ping, ZHANG Ming-guang

(College of Chemical Engineering, Nanjing Forestry University, Nanjing 210037, China)

**Abstract:** (*S*)-(+) -glycidyl tosylate, an important medicinal intermediate, is synthesized from (*R*)-(−)-3-chloro-1,2-propanediol, which is one of the side products produced in the process of preparing (*S*)-(+) -epichlorohydrin by hydrolytic kinetic resolution of (±)-epichlorohydrin. The side product obtained from the kinetic resolution of racemic (±)-epichlorohydrin is finely fractionated to cut a fraction of (*R*)-(−)-3-chloro-1,2-propanediol, and it is further cyclized into (*S*)-(+) -glycidol under the basic condition. (*S*)-(+) -glycidyl tosylate is obtained by esterifying (*S*)-(+) -glycidol with *p*-toluenesulfonyl chloride. Under optimal conditions the yield of product can reach 73%.

**Key words:** (*R*)-(−)-3-chloro-1,2-propanediol; (*S*)-(+) -glycidyl tosylate; synthesis

手性缩水甘油对甲苯磺酸酯是一种重要的有机合成中间体<sup>[1-3]</sup>,手性缩水甘油主要通过 3 种途径获得:丙烯醇选择性环氧化法<sup>[4-7]</sup>、3-氯-1,2-丙二醇在碱性条件下脱氯化氢法<sup>[8-10]</sup>和 *D*-甘露糖醇法<sup>[11]</sup>。然而丙烯醇环氧化法需用四异丙氧基钛 Ti(*O*-*i*-Pr)<sub>4</sub> 和二异丙基酒石酸酯(DIPT)作为催化剂,用叔丁基过氧化氢(*tert*-BuOOH)或枯基过氧化氢作为氧化剂,这些试剂价格高、来源少,导致合成出的缩水甘油价格昂贵。*D*-甘露糖醇法则 *D*-甘露糖醇先与丙酮反应,然后经过氧化、氯化 and 环化反应,最后得到缩水甘油产物。由于合成路线过长而且中间体和产物的提纯工艺复杂,该方法已经不适合于缩水甘油的制备。(*S*)-环氧氯丙烷在医药和农药合成领域有广泛的应用, Makoto Tokunaga 等以工业环氧氯丙烷为原料,采用 Co-Salen 络合催化动力学水解法成功制得(*S*)-环氧氯丙烷<sup>[10]</sup>。我国已有数家公司采用该方法制备(*S*)-环氧氯丙烷,但该方法除了得到(*S*)-环氧氯丙烷外,还有 55%的水解副产物,目前这些水解副产物并未得到合理的回收

利用,经分析发现其中主要成分为(*R*)-(−)-3-氯-1,2-丙二醇、少量的缩水甘油和 1,3-二氯-2-丙醇。笔者以此副产物为原料,合成了(*S*)-(+) -缩水甘油对甲苯磺酸酯。

## 1 实验部分

### 1.1 主要原料与试剂

实验所用原料 3-氯-1,2-丙二醇取自于江苏省武进县某化工厂生产(*S*)-环氧氯丙烷的副产物,该副产物经过滤除去固体杂质后,再进行精密分馏,截取 112~114℃(1.333 kPa)馏分作为实验用原料。经过 GC(色谱)和 GC-MS(质谱联谱)分析, (*R*)-(−)-3-氯-1,2-丙二醇的质量分数为 97.1%,此外还含有 2.47%的缩水甘油,0.14% 1,3-二氯-2-丙醇,0.29% 2,3-二氯-1-丙醇。该馏分比旋光度为  $[\alpha]_D^{25} - 6.43$ (蒸馏水为溶剂)。

其他试剂如对甲苯磺酰氯、氢氧化钠、三乙胺、苯、甲苯、乙酸乙酯、正己烷、异丙醇、乙醚、*N,N*-二甲基苄胺氯等均购自于南京化学试剂公司的分析纯

试剂。

## 1.2 检测方法

核磁共振氢谱和碳谱( $^1\text{H-NMR}$ 和 $^{13}\text{C-NMR}$ )采用 Bruker AV 400 核磁共振光谱仪进行测定;GC-MS 在 Agilent 6890N 气相色谱偶联 Agilent 5973 质谱仪系统上进行;气相色谱分析在 Agilent 6890N 气相色谱仪上进行;红外光谱采用 Nicolet 380 FT-IR 红外光谱仪分析。

## 1.3 光学活性缩水甘油的制备

将 3-氯-1,2-丙二醇(11.05 g, 0.1 mol)和 15 mL 水加入装有电动搅拌器、温度计和恒压加料漏斗的四口烧瓶中,反应温度用水浴控制在 20 ~ 25 $^{\circ}\text{C}$ ,滴加 16 mL 25% NaOH 水溶液,反应一定时间。反应液用 10% HCl 中和后,先用旋转浓缩仪除去水,然后将析出的 NaCl 过滤除去,再经减压分馏,得到缩水甘油产物,用于后续的酯化反应。所得(R)-(+)-缩水甘油的比旋光度 $[\alpha]_{\text{D}}^{22.5}$ 为 +14.5。质谱分析(EI-MS),  $m/z$ , %: 73 [M-1] (1), 57 (2), 44 (100), 31 (51)。红外光谱(IR),  $\nu/\text{cm}^{-1}$ : 3 350 ( $\nu_{\text{O-H}}$ ), 3 062, 3 001, 2 928(环氧环上的 $\nu_{\text{C-H}}$ ), 2 876(羟甲基 $\nu_{\text{C-H}}$ ), 1 260(环氧环的对称伸缩振动), 955, 905(环氧环的不对称伸缩振动), 830 ~ 798(环氧环的 12  $\mu\text{m}$  谱带)。

## 1.4 缩水甘油对甲苯磺酸酯的制备

将对甲苯磺酰氯(17.3 g, 0.09 mol)和 *N,N*-二甲基苄胺(6.8 mmol, 0.91 g)溶于甲苯中,滴加到 0 $^{\circ}\text{C}$  的缩水甘油溶液中,同时滴加 16.5 mL 24% 的 NaOH 溶液,在 0 ~ 5 $^{\circ}\text{C}$  下搅拌 4 ~ 8 h。将反应液转移到分液漏斗中静置分层,所得的有机层分别用稀盐酸、水和饱和盐水洗涤至中性,再用无水  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  干燥。处理过的有机层用旋转浓缩仪除去溶剂后,粗产物经重结晶纯化,得到白色结晶缩水甘油对甲苯磺酸酯。

合成所得缩水甘油对甲苯磺酸酯的比旋光度 $[\alpha]_{\text{D}}^{22.5}$ 为 +17.6。产物的 $^1\text{H-NMR}$ ,  $\delta$ : 2.45 (3H, -CH<sub>3</sub>, s), 2.59 ~ 2.81 (2H, d, 环氧环中-CH<sub>2</sub>-), 3.20 (1H, t, 环氧环中-CH-), 4.27 ~ 3.94 (2H, m, -SO<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub>-), 7.36 ~ 7.80 (4H, 苯环上 C-H)。产物 EI-MS,  $m/z$ , %: 228 [M<sup>+</sup>] (24), 172 (18), 155 (91), 139 (8), 91 (100), 65 (15)。IR,  $\nu/\text{cm}^{-1}$ : 3 066, 3 006(苯环上 $\nu_{\text{C-H}}$ ), 2 953, 2 928, 2 875(甲基和亚甲基 $\nu_{\text{C-H}}$ ), 1 652, 1 597, 1 493(苯环 $\nu_{\text{C=C}}$ ), 1 362 ( $\nu_{\text{asS(=O)_2}}$ ), 1 190, 1 176 ( $\nu_{\text{sS(=O)_2}}$ ), 966, 914, 815, 774 ( $\nu_{\text{S-O-S}}$ ); 1 262(环氧环的对称伸缩振动), 958, 917(环氧环的不对称伸缩振动), 830 ~ 798(环氧环的 12

$\mu\text{m}$  谱带)。

## 2 结果与讨论

### 2.1 影响 3-氯-1,2-丙二醇环化的主要因素

3-氯-1,2-丙二醇在水溶液中适宜的质量分数为 40%。当高于 60% 时,分子间脱水的副反应增加,高沸点物质明显增多。而当氢氧化钠与 3-氯-1,2-丙二醇适宜的摩尔比为 1.1 时,继续增加氢氧化钠的用量将降低缩水甘油的得率,而且此时反应液的黏度显著加大,反应中生成的 NaCl 很难过滤除去。

适宜的反应温度为 20 $^{\circ}\text{C}$ 。当反应温度低于 20 $^{\circ}\text{C}$  时,随温度升高缩水甘油得率随之上升,但继续升高加剧了分子间的缩合和水解反应,缩水甘油得率反而降低。而适宜的反应时间为 4 ~ 5 h。

综合以上,适宜的环化条件为:反应温度为 20 $^{\circ}\text{C}$ ,反应时间为 4 h,NaOH 与 3-氯-1,2-丙二醇的摩尔比为 1.1:1,3-氯-1,2-丙二醇在水溶液中质量分数为 40%。此条件下缩水甘油得率可为 85% ~ 86%,产物纯度为 96.8%,比旋光度为 $[\alpha]_{\text{D}}^{22.5}$ 为 +14.5。

### 2.2 影响合成缩水甘油对甲苯磺酸酯的主要因素

此反应适宜的反应温度为 0 ~ 5 $^{\circ}\text{C}$ 。当反应温度在 -10 ~ 10 $^{\circ}\text{C}$  时粗产物的熔点都在 40 ~ 46 $^{\circ}\text{C}$ ,继续提高温度将增加副产物的生成。而适宜的酯化反应时间为 4 h,此时反应基本完成。

缩水甘油和对甲苯磺酰氯的酯化反应需在碱性和催化剂存在的条件下才能进行。氢氧化钠与对甲苯磺酰氯的适宜摩尔比为 1.1:1,此时产物得率和熔点较为理想;继续加大碱的用量,产物的得率有所下降,同时粗产物的熔点也随之降低,因为在过量碱的存在下,产物不稳定,容易发生水解及开环反应导致熔点下降和得率降低。而不同的胺类化合物其催化活性有较大的差别,其中以 *N,N*-二甲基苄胺的催化活性效果最好(适宜用量为 5.0% ~ 7.5%,摩尔分数),其次是三乙胺。但在无催化剂条件下,反应非常慢,产物的得率很低。

综合考虑,适宜的酯化条件为:反应温度 0 ~ 5 $^{\circ}\text{C}$ ,反应时间 4 h,氢氧化钠与对甲苯磺酰氯的摩尔比为 1.1:1,催化剂 *N,N*-二甲基苄胺的用量为对甲苯磺酰氯的 7.5% (摩尔分数),对甲苯磺酰氯与缩水甘油的摩尔比为 0.9:1。在此条件下酯化产物得率均在 82% 以上,同时熔点在 41 ~ 47 $^{\circ}\text{C}$ 。

(下转第 39 页)

滴加入一定量的硅烷偶联剂 KH792 的乙醇溶液,滴加完毕后继续反应 5 h。反应完毕后,停止加热,待冷却后离心,弃去上层清液,再用乙醇离心洗涤 3 次,置于空气中自然干燥,待乙醇挥发完毕,即得白色粉末。

SiO<sub>2</sub> 的环氧丙烷接枝改性:高压釜以 N<sub>2</sub> 置换数次后,把 SiO<sub>2</sub> (硅烷偶联剂改性过的或未改性的)、DMC 和预先蒸馏过的 PO 一起加入,温度控制在 110℃。当釜内压力变化不再明显时,停止反应。将釜内产物取出,用乙醇反复洗涤,真空干燥,得产物。

## 2 实验结果与讨论

图 1 是未改性 SiO<sub>2</sub> 及环氧丙烷聚合改性后的 SiO<sub>2</sub> 的红外谱图。图 1(a)、(b) 两图存在几处明显差异:环氧丙烷直接改性后,在 2 975 cm<sup>-1</sup> 出现一个明显的峰,对应于甲基的 C—H 伸缩振动  $V_{CH_3}^s$ ,而未改性的 SiO<sub>2</sub> 的谱线中几乎看不到这个峰,图 1(b) 中 2 935 cm<sup>-1</sup> 处的吸收峰则对应于亚甲基不对称伸缩振动  $V_{CH_2}^{as}$ ,在图 1(a) 中该处的峰也不存在;图 1(b) 中 1 462、1 379 cm<sup>-1</sup> 两处的峰较未改性的 SiO<sub>2</sub> 明显增强,前者对应于亚甲基的剪式振动  $\delta_{CH_2}$ ,后者对应于甲基的对称变形振动  $\delta_{CH_3}^s$ ;在 953 cm<sup>-1</sup> 处,图 1(b) 的峰强度大大弱于图 1(a),该处为 Si—OH

的吸收峰,这是因为 SiO<sub>2</sub> 直接经环氧丙烷聚合接枝改性后,表面的硅羟基作为环氧丙烷开环聚合反应的引发剂参与了反应,因此 Si—OH 的数量减少, Si—OH 峰的强度减弱。这也就说明了环氧丙烷的聚合物是以化学键结合在 SiO<sub>2</sub> 表面,而非简单的混合或物理吸附。这些都说明了环氧丙烷在 SiO<sub>2</sub> 表面发生了开环聚合反应,表明 SiO<sub>2</sub> 表面羟基的活性已足以使环氧丙烷在其表面发生接枝聚合反应。

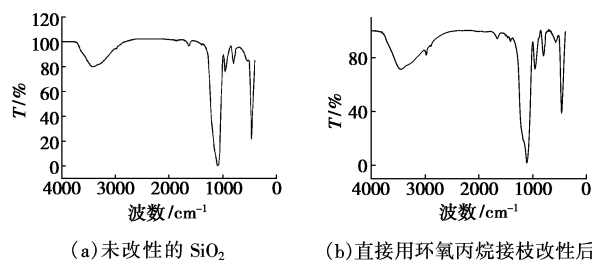


图 1 改性前后 SiO<sub>2</sub> 的红外光谱图

为了对比,笔者又进行了先用硅烷偶联剂改性 SiO<sub>2</sub>,再接枝环氧丙烷的实验(图 2),因为硅烷偶联剂的末端功能基团不能是羟基(如果是羟基将会和 SiO<sub>2</sub> 的表面羟基起反应),因此实验采用了 KH792 改性 SiO<sub>2</sub>,此时 SiO<sub>2</sub> 的表面羟基一部分被 KH792 所取代,其末端的功能基团为—NH<sub>2</sub>,然后再接枝聚合环氧丙烷。

(上接第 37 页)

### 2.3 重结晶溶剂的选择

由于实验得到的缩水甘油对甲苯磺酸酯粗产物熔点仅为 41 ~ 47℃,低于并宽于文献报道的 46 ~ 49℃的范围,故粗产物还需进一步纯化。实验结果显示,不同的溶剂体系表现出不同的结晶效果,从产物熔点看,以异丙醇—正己烷(体积比 1:1)溶剂体系和乙醚—石油醚(体积比 5:1)溶剂体系具有较好的效果,产物的熔点达到了文献值。但乙醚的沸点较低,非常容易挥发而使得混合溶剂的比例发生变化,操作较困难。与之相比异丙醇—正己烷体系就要稳定得多。采用异丙醇—正己烷(体积比 1:1)混合溶剂作为结晶用溶剂对粗产物进行重结晶后,不仅产物的熔点达到了要求,同时产物得率也较高,达到 73% (以对甲苯磺酰氯摩尔分数计)。

### 参考文献

[1] Daiso Co., Ltd. (Tokyo). Glycidyl tosylate polymer and its production: JP, 7173280 [P]. 1995 - 07 - 11.  
[2] Daiso Co., Ltd. (Tokyo). Production of optically active glycidyl tosy-

late: JP, 7165743 [P]. 1995 - 06 - 27.

- [3] Ananth R, Jian Chen, Shum W P. Optical purification of chiral glycidyl arenesulfonates [J]. *Tetrahedron: Asymmetry*, 1995, 6(2): 317 - 320.  
[4] Klunder J M, Ko S Y, Sharpless K B. Asymmetric epoxidation of allyl alcohol: Efficient route to homochiral  $\beta$ -adrenergic blocking agents [J]. *J Org Chem*, 1986, 51: 3710 - 3712.  
[5] Klunder J M, Onami T, Sharpless K B. Arenesulfonate derivatives of homochiral glycidol: Versatile chiral building blocks for organic synthesis [J]. *J Org Chem*, 1989, 54: 1295 - 1304.  
[6] Yun Gao, Hanson R M, Klunder J M, et al. Catalytic asymmetric epoxidation and kinetic resolution: Modified procedures including in situ derivatization [J]. *J Am Chem Soc*, 1987, 109: 5765 - 5780.  
[7] Arco Chemical Technology. (Wilmington). Process for producing optically active epoxy alcohol derivatives: US, 5252759 [P]. 1993 - 10 - 12.  
[8] Daiso Co., Ltd. (Tokyo). Process for preparation of glycidyl sulfonate derivative: US, 5965753 [P]. 1999 - 10 - 12.  
[9] Keiichi T, Arihara M, Ishimori M, et al. Asymmetric cyclizations of some chlorohydrins catalyzed by optically active cobalt (salen) type complexes [J]. *Tetrahedron*, 1980, 39(23): 3391 - 3398.  
[10] Tokunaga M, Larrow J F, Kakiuchi F, et al. Asymmetric catalysis with water: Efficient kinetic resolution of terminal epoxides by means of catalytic hydrolysis [J]. *Science*, 1997, 277: 936 - 938.  
[11] Anic S. P. A. (Palermo). Method for preparing L-carnitine: US, 4413142 [P]. 1983 - 11 - 01. ■