



KAPITAŁ LUDZKI
NARODOWA STRATEGIA SPÓJNOŚCI



UNIA EUROPEJSKA
EUROPEJSKI
FUNDUSZ SPOŁECZNY

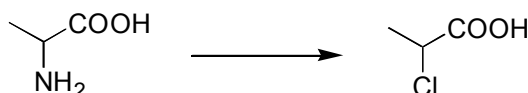


Projekt współfinansowany przez Unię Europejską w ramach Europejskiego Funduszu Społecznego

ZADANIE 8A



KWAS 2-CHLOROPROPANOWY



Celem eksperymentu jest otrzymanie kwasu 2-chloropropanowego z naturalnego aminokwasu – alaniny, a następnie, w oparciu o pomiar skręcalności i porównanie z danymi literaturowymi, określenie konfiguracji otrzymanego produktu. Substratem jest (*S*)-alanina o czystości optycznej ok. 97%, a skręcalność właściwa produktu jakim jest kwas 2-chloropropanowy wynosi $[\alpha]_D^{20} = -14,2$. Przygotowując się do ćwiczenia należy zaproponować mechanizm wykonywanej syntezy (z uwzględnieniem aspektów stereochemicznych), który po konfrontacji z danymi eksperymentalnymi, należy w sprawozdaniu ewentualnie poddać odpowiedniej korekcie.

Przed rozpoczęciem ćwiczenia należy samodzielnie dokonać oceny ryzyka eksperymentu (zapoznać się z kartami charakterystyk wszystkich substancji, wskazać punkty krytyczne ćwiczenia, określić sposoby minimalizacji zagrożeń i zaproponować sposób postępowania w sytuacjach awaryjnych) i skonsultować swoje ustalenia z prowadzącym ćwiczenia. Ćwiczenie wykonuje się w oparciu o oryginalny przepis zaczerpnięty z:

Organic Syntheses, Vol. 66, p. 151 (1988); Coll. Vol. 8, p.119 (1993).

Submitted by Bernhard Koppenhoefer and Volker Schurig¹. Checked by G. Nagabhushana Reddy and James D. White.

Syntezę wykonuje się w mniejszej skali niż w oryginalnym przepisie - należy użyć 30 mmoli alaniny, zmniejszając proporcjonalnie ilości wszystkich reagentów i wielkość aparatury szklanej. Alanina dostępna jest w szafie z odczynnikami, azotan(III) sodu należy pobrać z przygotowni (naważka).

Procedure

In a 4-L, three-necked, round-bottomed flask equipped with a mechanical stirrer, a 500-mL dropping funnel, and a two-necked adapter fitted with a thermometer and a reflux condenser (*Note 1*), 89.1 g (1 mol) of (*S*)-alanine (*Note 2*) is dissolved in 1300 mL of 5 *N* hydrochloric acid (*Note 3*). The mixture is cooled to 0°C in an ice/sodium chloride bath (*Note 4*) and a precooled solution of 110 g (1.6 mol) of sodium nitrite in 400 mL of water is added dropwise at a rate of about 2 mL/min under vigorous stirring and efficient cooling so that the temperature of the reaction mixture is kept below 5°C.

After 3 hr, the bath is removed and the reaction is allowed to stand overnight at room temperature (*Note 5*). The reflux condenser is connected with a water aspirator and the flask is carefully evacuated with stirring for 0.5 hr to remove nitrogen oxides, whereupon the color changes from yellowish brown to pale yellow.

While the mixture is stirred vigorously, 100 g of solid sodium carbonate is added carefully in small portions so as to prevent excessive foaming. The reaction mixture is extracted with four portions of 400 mL of diethyl ether. (The combined ether layers are concentrated to ca. 300 mL using a rotary evaporator at atmospheric pressure. The solution is washed with 50 mL of saturated brine, which thereafter is reextracted with three portions of 100 mL of diethyl ether.)¹ The combined ethereal solutions are dried for 10 hr over calcium chloride². The ether is distilled off with a rotary evaporator at atmospheric pressure (bath temperature 40–50°C). The oily residue is transferred into a

¹ Wykonując syntezę w mniejszej skali można ten etap uprościć: połączone warstwy eterowe przemywa się jednokrotnie nasyconym roztworem chlorku sodu, o objętości stanowiącej ok. 1/10 objętości warstwy eterowej.

² Można zastąpić bezwodnym siarczanem magnezu.



KAPITAŁ LUDZKI
NARODOWA STRATEGIA SPÓJNOŚCI



UNIA EUROPEJSKA
EUROPEJSKI
FUNDUSZ SPOŁECZNY



Projekt współfinansowany przez Unię Europejską w ramach Europejskiego Funduszu Społecznego

distillation flask (rinsing the remainder with small portions of ether)³ and then fractionally distilled at reduced pressure, the main fraction boiling within a range of 2–3°C (i.e., bp 75–77°C at 10 mm) (Note 6) to give 63–71 g (58–65%) of an oil. The colorless oil is sufficiently pure for most purposes (Note 7 and 8).⁴

2. Notes

Note 1. If the procedure is carried out under an atmosphere of nitrogen, oxidation of nitrogen monoxide to nitrogen dioxide is prevented and the reaction mixture remains colorless, but the yield is not improved.

Note 2. The checkers used (S)-alanine of 97% optical purity, purchased from Aldrich Chemical Company, Inc. The enantiomeric purities of the (S)-amino acids were checked by preparing the corresponding *N*-trifluoroacetyl amino acid methyl esters, which are resolved into enantiomers by gas-liquid chromatography on glass capillary columns coated with the chiral stationary phase "Chirasil-Val"

Note 3. Concentrated hydrochloric acid is diluted by its own volume with water.

Note 4. A precipitate of the amino acid hydrochloride that formed on cooling is dissolved during the reaction.

Note 5. The less soluble chloroalkanoic acids (*R* larger than methyl) separate from the solution as an oil.

Note 6. Sometimes a brownish forerun is observed (bp ≤ 70°C/10 mm for 2-chloropropanoic acid), turning green in a refrigerator and occasionally undergoing vigorous decomposition. It is therefore recommended that distillation be interrupted and the flask containing the forerun removed.

Note 7. Redistillation is recommended, after azeotropic removal of water from 2-chloropropanoic acid by refluxing for 24 hr in a Dean-Stark water separator.

Note 8. The spectral properties of 2-chloropropanoic acid were as follows: ¹H NMR (CDCl₃) δ: 1.66 (d, 3 H, *J* = 6.7), 4.40 (q, 1 H, *J* = 6.7), 12.0 (s, 1 H; this signal may be broadened and shifted upfield due to minimal amounts of water); ¹³C NMR (CDCl₃) δ: 20.9, 52.0, 176.0.

3. Discussion

The present procedure is based on the method published by Fu et al.⁵ The yields are increased by the very slow addition of an aqueous solution of sodium nitrite to the reaction mixture as well as by a modified workup procedure, specifically, careful removal of nitrogen oxides and the final decomposition of their adducts with carboxylic acids by buffering with sodium carbonate.

The method described may also be used for the preparation of the corresponding 2-chloroalkanoic acids when starting from natural and unnatural 2-amino acids. For amino acids containing large alkyl side chains, diazotization at higher dilution is recommended. For the synthesis of racemic 2-chloroalkanoic acids, the diazotization method described here appears more convenient than the direct chlorination of alkanolic acids. 2-Chloroalkanoic acids bearing chiral side groups are useful starting materials for the synthesis of chiral alcohols of high enantiomeric purity via exhaustive lithium aluminum hydride reduction of the chloro acid.⁶ The time-controlled lithium aluminum hydride reduction of 2-chloroalkanoic acids leads to 2-chloro-1-alkanols (chlorohydrins), which can be cyclized to alkyloxiranes of high enantiomeric purity.⁷

UWAGI I ZAGOSPODAROWANIE ODPADÓW

Fazę wodną po ekstrakcji należy umieścić w pojemniku na odpady W-K.

Resztki eteru z wyparki i inne pozostałości organiczne należy spłukać do pojemnika na odpady O.

³ Przeprowadzając syntezę w małej skali destylację wykonuje się w aparacie Hickmanna.

⁴ Należy zarejestrować widma IR (i ewentualnie NMR) otrzymanej próbki, a następnie sporządzić chloroformowy roztwór (o znanym stężeniu!) pozostałej ilości otrzymanego związku i zmierzyć jego skręcalność.

⁵ Fu, S.-C. J.; Birnbaum, S. M.; Greenstein, J. P. *J. Am. Chem. Soc.* **1954**, *76*, 6054.

⁶ Schurig, V.; Leyrer, U.; Wistuba, D. *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 242.

⁷ Hintzer, K.; Koppenhoefer, B.; Schurig, V. *J. Org. Chem.* **1982**, *47*, 3850.