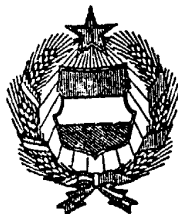


(19) HU

# SZABADALMI LEÍRÁS

(11) 183 210

MAGYAR  
ÉPKÖZTÁRSASÁG



ORSZÁGOS  
TALÁLMÁNYI  
HIVATAL

A bejelentés napja: (22) 78. 02. 09.

(21) (2271/80)

A bejelentés elsőbbsége:

(33)  
US

(32)  
77. 02. 16.  
77. 12. 19.

(31)  
(769 070),  
(863 290)

A közzététel napja: (41) (42) 83. 06. 28.

Megjelent: (45) 86. 10. 30.

Nemzetközi  
osztályjelzet:  
(51) NSZO,  
C 07 F 3/02

Találók: (72)

Matthews Gary J., vegyész, Arnold Robert, A., vegyész, Boulder,  
Colorado, US

Szabadalmas: (73)

Syntex Pharmaceuticals International Limited BM

54)

## ELJÁRÁS 2-ARIL-PROPIONSÁVAK KOMPLEXEINEK ELŐÁLLÍTÁSÁRA

### (57) KIVONAT

A találmány tárgya eljárás az új aril- $\text{CH}(\text{CH}_3)\text{COOMgX}$  általános képletű komplexek és éterátjaik előállítására. A képletben X jelentése klór- vagy brómatom, az aril-rész pedig 6-metoxi-2-naftil-csoport, 1-4 szénatomos alkil-részt tartalmazó alkil-fenil-csoport, vagy 4'-fluor-4-bifenil-csoport. Ezek a vegyületek értékes közbeeső termékek gyógyászati hatású 2-aril-propionsav-származékok előállításában.

E vegyületeket a találmány szerint oly módon állítjuk elő, hogy

$\alpha$ -bróm-propionsavat egy 1-12 szénatomos alkil-csoportot vagy egy 6-9 szénatomos aril-csoportot és halogénatomként klór- vagy brómatomot tartalmazó alkil- vagy aril-magnézium-halogeniddel reagáltatunk egy protonmentes szerves oldószerben, előnyösen egy éterben  $-20^\circ\text{C}$  és  $+30^\circ\text{C}$  közötti hőmérsékleten, és az így kapott  $\text{CH}_3\text{-CH}(\text{Br})\text{COOMgX}$  általános képletű komplexet, ahol X jelentése a fenti, egy protonmentes szerves oldószerben, előnyösen egy éterben egy aril-magnézium-bromiddal, melynek aril része a fenti, érintkeztetjük.

A találmány tárgya eljárás az új aril- $\text{CH}(\text{CH}_3)\text{COOMgX}$  általános képletű komplexek és éterátjaik előállítására. A képletben X jelentése klór- vagy brómatom, az aril-rész pedig 6-metoxi-2-naftil-csoport, 1-4 szénatomos alkil-részt tartalmazó alkil-fenil csoport, vagy 4'-fluor-4-bifenil-csoport. Ezek a vegyületek ismert gyulladásgátló hatóanyagok, különösen 2-aril-propionsavak, elsősorban 2-(6-metoxi-2-naftil)-propionsav előállításának intermedierei. Ez utóbbi vegyület a 3 904 682 számú USA-beli szabadalmi leírásból ismeretes.

Az arilalkil-karbonsavak előállításának leggyakrabban alkalmazott szintetikus módszere fémorganikus aril-vegyületek halogénalkilkarbonsav-származékokkal, például halogénalkilkarbonsav-észterekkel való kapcsolása. Ez a módszer különösen jelentős a 2-(6-metoxi-2-naftil)-propionsav előállítása szempontjából. Ez a vegyület, mint említettük, értékes gyulladásgátló hatást mutat. Ezt a vegyületet oly módon állítják elő, hogy egy alfa-halogén-propionsav-észtert 2-(6-metoxi-2-naftil)-rézzel, -cinkkel, illetve -kadmiummal kapcsolnak össze, amint az a 3 658 863 számú, a 3 663 584 számú, illetve a 3 658 858 számú és a 3 694 476 számú USA-beli szabadalmi leírásokban olvasható. Ezeknek az eljárásoknak az a hátránya, hogy a kapcsoláshoz használt fémorganikus reagenst a megfelelő Grignard-reagensből kell előállítani. Így tehát egy további kémiai reakcióra, ezzel pedig további reagensekre és egyéb kellékekre van szükség.

A 2 145 650 számú NSZK-beli közrebocsátási iratban egy közvetlen kapcsolási eljárás ismertetése található, amely szerint aril-magnézium-halogenideket 2-jód-propionsavas káliummal kapcsolnak össze. A 3 959 364 számú USA-beli szabadalmi leírásban egy tökéletesített közvetlen kapcsolási eljárás van leírva. E szerint aril Grignard-reagenst kapcsolnak egy  $\text{CH}_3\text{CH}(\text{X})\text{COM}$  általános képletű 2-bróm-propionsavas lítium-, nátrium-, magnézium- vagy kalciumsóval, ahol X brómatomot jelent, és M jelentése  $\text{OLi}$ ,  $\text{ONa}$ ,  $\text{O}(\text{Mg})_{1,2}$  vagy  $\text{O}(\text{Ca})_{1,2}$  (az idézett USA-beli szabadalmi leírás II. táblázata). Kiderült azonban, hogy ez a módszer számos kiküszöbölhetetlen hátránnyal jár, ha 2-aril-propionsavak, különösen pedig 2-(6-metoxi-2-naftil)-propionsav előállítására kívánják használni. A halogénpropionsavas só protonmentes oldószeres közegben állítják elő, az ezután végrehajtott kapcsolás azonban csekély hozammal megy végbe. Így ez az eljárás nem alkalmazható ipari méretben.

Az elmondottak miatt különös jelentősége van egy olyan kapcsolási eljárásnak, amellyel aril-Grignard-reagenssel egy megfelelő halogénpropionsav-származékból könnyen, reprodukálható nagy hozammal, nagy tisztaságban állíthatjuk elő a kívánt 2-aril-propionsavakat, és amely eljárás ipari méretű gyártásban is alkalmazható.

Kísérleteink során azt találtuk, hogy a 2-aril-propionsavak fenti komplexeit nagy hozammal állíthatjuk elő, ha a megfelelő aril-magnézium-bromidot az alfa-bróm-propionsav egy vegyes magnéziumhalogenid komplexével reagáltatjuk. (A találmány szerinti eljárással racém 2-aril-propionsavakat állítunk elő, ezért a továbbiakban külön nem említjük, hogy a kapott termék racém.)

A találmány szerinti új eljárással előállítható 2-aril-propionsav komplexek közül példaként megemlítjük a 2-(6-metoxi-2-naftil)-propionsav, amelynek aril-része egy 6-metoxi-2-naftil-csoport és az olyan 2-aril-propionsavak komplexeit, amelyek alkil-része valamilyen 4-alkil-

fenil-csoport, ahol az alkil csoport egyenes vagy elágazó láncú telített 1-4 szénatomos szénhidrogén csoport lehet. Az ilyen vegyületek közül példaként idézzük a 2-(4-metilfenil)-propionsavat, a 2-(4-izopropilfenil)-propionsavat és a 2-(4-izobutilfenil)-propionsavat. Megemlítjük továbbá a találmány szerinti eljárással előállítható termékek közül a 4'-fluor-4-bifenil-csoportot tartalmazó terméket, a 2-(4-fluor-4-bifenil)-propionsav komplexeit.

Mint említettük, a 3 959 364 számú USA-beli szabadalmi leírás szerint oly módon állítanak elő arilalkil-karbonsavakat, hogy egy aril-Grignard-reagenst közvetlenül kapcsolnak az alfa-bróm-propionsav nátrium-, lítium-, kalcium- vagy magnéziumsójával.

Meglepő módon azt találtuk, hogy a kapcsolási reakció hozamát megnövelhetjük, ha az előbb említett sók helyett az alfa-bróm-propionsavnak egy vegyes magnézium-halogenid komplexét használjuk. A találmány szerinti eljárásban tehát kiindulási vegyületként egy  $\text{CH}_3\text{CH}(\text{Br})\text{COOMgX}$  általános képletű vegyületet használunk, ahol X jelentése klór- vagy brómatom. Ha összehasonlítjuk az alfa-bróm-propionsav magnéziumsójával (amelyet a 3 959 364 számú USA-beli szabadalmi leírás szerinti egyik vagy másik módszerrel állítottunk elő) és annak új komplexével elérhető eredményeket, akkor azt tapasztaljuk, hogy az utóbbi vegyülettel végzett kapcsolásakor a hozam szembetűnően, mintegy kétszeresére növekszik. A találmány szerinti eljárás további előnye, hogy a kapcsolási eljárás hozamát nem befolyásolja a vegyes magnézium-halogenid komplex előállítása, ellentétben azzal, hogy a 3 959 364 számú USA-beli szabadalmi leírás szerinti kapcsolási eljárást az ahhoz használt 2-bróm-propionsavas só előállítása jelentősen befolyásolja (3 959 364 számú USA-beli szabadalmi leírás 3. oszlop 10-11 sor).

Az alfa-bróm-propionsav vegyes magnézium-halogenid komplexét úgy állíthatjuk elő, hogy a szabad savat egy megfelelő Grignard-reagenssel reagáltatjuk. A Grignard-reagens bármilyen szénhidrogén-részt tartalmazhat, mégis előnyös, ha olyan Grignard-reagenst használunk, amelynek a reakció során felszabaduló szénhidrogén része nem zavarja a kapcsolási reakció és a reakciótermék feldolgozását. Ezért célszerűen olyan Grignard-reagenst használunk, amelynek szénhidrogén része gáz alakú vagy folyékony vegyület a reakció hőmérsékletén. Különösen előnyösnek találtuk például, az 1-12 szénatomos alkil-magnézium Grignard vegyületeket és a 6-9 szénatomos aril-magnézium Grignard vegyületeket. A komplex elkészítéséhez tehát előnyösen metil-magnézium-kloridot, metil-magnézium-bromidot, etil-magnézium-kloridot, etil-magnézium-bromidot, izopropil-magnézium-kloridot, fenil-magnézium-kloridot, o-, m- vagy p-tolil-magnézium-kloridot és más hasonló vegyületeket használhatunk Grignard-reagensként. Különösen előnyösnek találtuk a metil-magnézium-kloridot és a metil-magnézium-bromidot, mert ezek könnyen hozzáférhetőek és belőlük metángáz szabadul fel. Ez eltávozik a reakcióelegyből és nem zavarja a reakciót és a feldolgozást. Arra a meglepő felismerésre jutottunk, hogy ha az említett Grignard-reagenst alfa-bróm-propionsavhoz adjuk hozzá, akkor elsősorban a fent említett komplex képződik. A Grignard-reagensnek a karbonsav karbonil-csoportjára való addíciója, ami az eddigi tapasztalatok szerint domináló reakció, ez esetben minimális mértékűre szorul vissza még akkor is, ha a Grignard-reagenst egy másol

A vegyes magnézium-halogenid komplexet protonmentes oldószeres közegben állítjuk elő. Oldószerként egy étert, például dietilétert, tetrahydrofuránt, 1,2-dimetoxi-metánt, di-(n-butil)-étert és más hasonló anyagokat használunk. Használhatunk oldószerként más protonmentes vegyületeket is, így például aromás szénhidrogéneket, mint benzolt vagy toluolt. Előnyösen azonban tetrahydrofuránban állítjuk elő a komplexet. A reagens adagolásának sorrendje nem szigorúan kritikus, mégis ajánlatos oly módon eljárni, hogy a Grignard-reagenst adjuk az alfa-bróm-propionsavhoz. A Grignard-reagenst mintegy 1–4 mólos, előnyösen mintegy 2–3 mólos oldatban használjuk. Az eljárásban való felhasználásra kész komplex oldata mintegy 1–2 mólos, előnyösen 1,0–1,5 mólos. A komplexet  $-20^{\circ}\text{C}$  és  $+30^{\circ}\text{C}$  közötti, előnyösen  $-10^{\circ}\text{C}$  és  $+20^{\circ}\text{C}$  közötti hőmérsékleten állítjuk elő.

Magát a kapcsolási reakciót oly módon hajtjuk végre, hogy a vegyes magnézium-halogenid komplex oldatát egy vízmentes protonmentes szerves oldószeres közegben összekeverjük az aril-magnézium-bromiddal. A reakciót előnyösen éterekben vagy éterek és aromás szénhidrogének keverékében hajtjuk végre, hasonló oldószerekben, mint amelyeket a komplexképzésnél említettünk. A kapcsolási reakcióhoz különösen előnyös oldószereknek találtuk a tetrahydrofuránt. Az aril-magnézium-bromid oldat előnyösen 0,5–2 mólos, előnyösen 1,0 mólos.

A kapcsolást  $0^{\circ}\text{C}$  és  $100^{\circ}\text{C}$  közötti, előnyösen  $10^{\circ}\text{C}$  és  $60^{\circ}\text{C}$  közötti hőmérsékleten hajtjuk végre. Különösen előnyös, ha a reakcióelegyet a reagens beadagolása közben, fokozatosan mintegy  $40^{\circ}\text{C}$ – $60^{\circ}\text{C}$ -ig hagyjuk felmelegedni, majd szobahőmérsékletig hagyjuk visszahűlni, miközben a reakció a kívánt mértékben előrehalad.

A reagensket különféle arányban hozhatjuk össze egymással, előnyösen azonban közel ekvimoláris mennyiségben használjuk a vegyes magnézium-halogenid komplexet és az aril Grignard-reagenst. A komplexnek a Grignard-reagenshez viszonyított aránya előnyösen 0,9 : 1,1 és 1,1 : 0,9 között változik.

A reakciót úgy hajtjuk végre, hogy a két reagenst az oldószeres közegben bármilyen szokásos módon érintkeztetjük egymással. Előnyösnek találtuk azt a módszert, hogy a vegyes magnézium-halogenid komplexet adjuk hozzá a Grignard-reagenshez. A reagensket alaposan keverjük, amíg a kívánt reakció teljesen végbemegy.

Az eljárás lefolytatásához szükséges idő természetesen attól függ, hogy milyen reagensket és oldószert használunk, és milyen hőmérsékleten dolgozunk. A reakció időnek a kívánt termék szempontjából optimális értékre való beállítása a gyakorlati szakemberek számára magától értetődik. A reakcióidő 10 perctől 20 óráig terjedhet, általában 1–5 óra.

A találmány szerinti eljárást könnyen végrehajthatjuk ipari méretben. A tiszta termék hozama 50–75 %.

A találmányt az alábbi kísérletek ismertetésével, majd az azt követő példákkal világítjuk meg közelebbről az oltalmi kör korlátozása nélkül.

## 1. Kísérlet

### 2-(6-metoxinaftil)-magnéziumbromid előállítása

23,7 g (0,1 mól) 2-bróm-6-metoxi-naftalint 30 ml toluolban és 40 ml tetrahydrofuránban oldunk melegítés közben. Ezután az oldatot nitrogén atmoszférában 10–15 perc alatt hozzáadjuk főlegben vett, 3 g mennyiségű (0,12 mól) fém magnézium, 15 ml toluol és 15 ml tetrahydrofurán keverékéhez. A reakcióelegyet lehűtjük és  $25^{\circ}\text{C}$ – $30^{\circ}\text{C}$ -on keverjük egy órán át. A reakcióelegyet elkülönítjük a feleslegben maradt magnéziumtól és egy tiszta, száraz edénybe visszük át, ahol nitrogén atmoszférában állni hagyjuk  $10^{\circ}\text{C}$ -on. Ekkor 1,0 mól Grignard-reagenst kapunk.

Hasonló módon állíthatunk elő Grignard-reagenst úgy is, hogy kizárólag tetrahydrofuránt használunk oldószerként.

Hasonló módon, de kevesebb oldószerrel töményebb, például 1,5 mólos Grignard-reagenst állíthatunk elő.

## 2. Kísérlet

Az alfa-bróm-propionsav vegyes magnézium-halogenid komplexe

15,3 g (0,1 mól) alfa-bróm-propionsav és 40 ml toluol keverékét  $10^{\circ}\text{C}$ -ra hűtjük le. Lassan hozzáadjuk metil-magnézium-bromid 1:1 arányú tetrahydrofurán-toluol eleggyel készített 2 mólos oldatának 50 ml-ét. A mintegy 15–20 perces adagolás során a hőmérsékletet  $10^{\circ}\text{C}$ – $20^{\circ}\text{C}$ -on tartjuk. Ezután a reakcióelegyet  $5^{\circ}\text{C}$ -on keverjük 20 percig. Ekkor a komplex 1,1 mólos oldatát kapjuk.

A vegyes magnézium-halogenid komplexet hasonló módszerrel úgy is előállíthatjuk, hogy kizárólag tetrahydrofuránt használunk oldószerként.

A metil-magnézium-bromid helyett más Grignard-reagenst, például metil-magnézium-kloridot, izopropil-magnézium-kloridot vagy fenil-magnézium-kloridot is használhatunk változó koncentrációban, az 1 mólostól a 4 mólosig.

A megfelelő tetrahydrofurános oldatból a tetrahydrofurán kidesztillálásával kristályos alakban különíthetjük el tetrahydrofurán monoéterát alakjában az alfa-bróm-propionsav vegyes magnéziumklorid komplexét (amelyet a fentiek szerint állítottunk elő 3 mólos tetrahydrofurános metil-magnéziumklorid felhasználásával). E vegyület  $147^{\circ}\text{C}$ – $155^{\circ}\text{C}$ -on olvad. Az  $\alpha$ -bróm-propionsavra számított hozam 90–95 %.

IR spektruma (KBr): 1625, 1450, 1420, 1372, 1291, 1200, 1070, 1030, 988 és  $890\text{ cm}^{-1}$ .

NMR spektruma ( $\text{D}_2\text{O}$ ):  $\delta$  1,8 (multiplett, 7), 3,7 (multiplett, 4) és 4,35 ppm (kvartett, J = 7).

Elemi összetétele:	$\text{C}_7\text{H}_{12}\text{BrClMgO}_3$	
számított	Mg 8,57 %,	Cl 12,49 %,
talált	Mg 8,63 %,	Cl 12,97 %.

## 3. Kísérlet

## Aril-magnézium-bromidok előállítása

0,025 mól arilbromidot 18 ml tetrahydrofuránban oldunk. Az oldatot nitrogén atmoszférában hozzáadjuk 5 főlegben vett, 3 g mennyiségű (0,02 mól) fém magnézium és 7 ml tetrahydrofurán keverékéhez. A mintegy 10–15 percig tartó adagolás közben a hőmérsékletet hűtéssel 50–60 °C-on tartjuk. A reakcióelegyet azután elkülönítjük a magnézium fölöslegétől, és egy tiszta, száraz edénybe töltjük. Itt nitrogén atmoszférában állni hagyjuk 10 °C-on. 1,0 mólos Grignard-reagenst kapunk. Ezzel a módszerrel az alábbi Grignard-reagenst állítjuk elő:

- 2-(6-metoxi-naftil)-magnézium-bromid
- 4-(4'-fluor-bifenil)-magnézium-bromid
- 1-(4-izopropil-fenil)-magnézium-bromid
- 1-(4-izobutil-fenil)-magnézium-bromid
- 1-(4-metil-fenil)-magnézium-bromid.

## 4. Kísérlet

## Az alfa-bróm-propionsav vegyes magnézium-halogenid komplexének előállítása

3,8 g (0,025 mól) alfa-bróm-propionsavat 8 ml tetrahydrofuránban oldunk, és az oldatot –10 °C-ra hűtjük le. Az oldathoz 15 perc alatt hozzáadjuk metil-magnézium-klorid 3 mólos tetrahydrofurános oldatának 8 ml-ét. Eközben a hőmérsékletet –10 °C és 0 °C között tartjuk. Ekkor a komplex 1,1 mólos oldatát kapjuk, amelyet 0 °C-on vagy annál alacsonyabb hőmérsékleten tárolunk a felhasználásig.

Hasonlóképpen állítjuk elő a megfelelő magnézium-bromid komplexet is, ekkor a 3 mólos metil-magnézium-klorid reagens helyett 1 mólos metil-magnézium-bromidot használunk.

## 5. Kísérlet

## 2 mólos 2-(6-metoxi-naftil)-magnézium-bromid előállítása

47,4 g (0,2 mól) 2-bróm-6-metoxi-naftalint melegítés közben feloldunk 70 ml tetrahydrofuránban. Ezt az oldatot nitrogén atmoszférában hozzáadjuk 6,1 g (0,25 mól) magnézium és 30 ml tetrahydrofurán keverékéhez. A főlegben vett fémet tartalmazó reakcióelegy hőmérsékletét a következő 10–15 percben hűtéssel 50–60 °C-on tartjuk. Ezután a reakcióelegyet egy órán át keverjük 25–30 °C hőmérsékleten, majd a magnézium fölöslegétől úgy választjuk el, hogy egy tiszta, száraz edénybe töltjük át nitrogén atmoszférában. Az így kapott anyagot 10 °C hőmérsékleten tároljuk. A termék 2,0 mólos Grignard-reagens.

## 6. Kísérlet

Az  $\alpha$ -bróm-propionsav vegyes magnézium-halogenid komplexe

30,6 g (0,2 mól)  $\alpha$ -bróm-propionsavat összekeverünk 30 ml tetrahydrofuránnal, és –10 °C-ra hűtjük le. Lassú

ütemben hozzáadjuk a metil-magnézium-klorid 3 mólos tetrahydrofurános oldatának 66 ml-ét, miközben a hőmérsékletet –10 °C és 0 °C között tartjuk. A reagens beadagolása 15–20 percet vesz igénybe. Ezután a reakcióelegyet még 20 percig keverjük 0 °C hőmérsékleten. A cím szerinti komplex 2,0 mólos oldatát kapjuk.

## 7. Kísérlet

## 0,5 mólos 2-(6-metoxi-naftil)-magnézium-bromid előállítása

11,9 g (0,05 mól) 2-bróm-6-metoxi-naftalint melegítés közben feloldunk 70 ml tetrahydrofuránban. Az oldatot nitrogén atmoszférában hozzáadjuk 4 g (0,16 mól) magnézium és 30 ml tetrahydrofurán keverékéhez. A főlegben vett fémet tartalmazó reakcióelegy hőmérsékletét 10–15 percig hűtéssel 50–60 °C-on tartjuk. Ezután a reakcióelegyet 25–30 °C-on keverjük 1 órán át, majd a magnézium fölöslegétől való elkülönítés végett nitrogén atmoszférában áttöltjük egy tiszta, száraz edénybe. A terméket, amely 0,5 mólos Grignard-reagensnek felel meg, 10 °C-on tároljuk.

## 8. Kísérlet

Az  $\alpha$ -bróm-propionsav vegyes magnézium-halogenid komplexe

7,6 g (0,05 mól)  $\alpha$ -bróm-propionsavat összekeverünk 80 ml tetrahydrofuránnal, és –10 °C-ra hűtjük le. Lassú ütemben hozzáadjuk metil-magnézium-klorid 3 mólos tetrahydrofurános oldatának 17 ml-ét, miközben a hőmérsékletet –10 °C és 0 °C között tartjuk. A reagens hozzáadása 15–20 percig tart. Ezután a reakcióelegyet 20 percig keverjük 0 °C-on. Ekkor a cím szerinti komplex 1,0 mólos oldatát kapjuk.

## 1. példa

Az 1. kísérletben előállított Grignard-oldathoz lassan hozzáadjuk a 2. kísérletben előállított komplex oldatát. A mintegy 10–15 percig tartó adagolás közben a hőmérsékletet 15–20 °C-on tartjuk. A reakcióelegyet szobahőmérsékletig hagyjuk felmelegedni és 2 órán át keverjük. Ezután az oldószert vákuumban eltávolítjuk. Az így kapott 98 %-os tisztaságú tetrahydrofurán monoéterát 113 °C-on olvad bomlás közben. A hozam mintegy 70 %.

## 2. példa

3 mólos metil-magnézium-klorid felhasználásával előállított alfa-bróm-propionsavas vegyes magnézium-klorid komplex 1,5 mólos tetrahydrofurános oldatának 67 ml-ét 2-(6-metoxi-naftil)-magnézium-bromid 1,5 mólos 10 °C-os tetrahydrofurános oldatának 67 ml-éhez adjuk hozzá olyan ütemben, hogy a hőmérséklet közben 55 °C alatt maradjon. A kapott zagyot 50 °C-on egy órán át keverjük, azután visszafolyató hűtő alatt melegítjük, miközben a tetrahydrofuránt kidesztilláljuk.

A 2-(6-metoxi-2-naftil)-propionsav magnézium-klorid

komplex tetrahydrofuran monoéterátjának hozama mintegy 75 %.

IR spektruma (KBr pasztilla): 1600, 1450, 1410, 1260, 1210, 1155, 1025, 923, 885, 850, 805 és 750  $\text{cm}^{-1}$ .

### 3. példa

Kapcsolási reakciók vegyes magnézium-halogenid komplex felhasználásával.

A 4. kísérlet szerint előállított alfa-bróm-propionsavas vegyes magnézium-klorid komplex, illetve a 2. kísérlet szerint előállított Grignard-reagens felhasználásával az alábbi kapcsolási reakciókat hajtjuk végre az ugyancsak alább említendő méretben. A 0,025 mólos méretben végrehajtott eljárást az alábbiakban részletezzük.

Az aril-magnézium-bromid 1,0 mólos oldatát 10 °C-ra hűtjük le, és 5 perc alatt hozzáadjuk a magnézium-klorid komplex tetrahydrofuranos oldatát, miközben a hőmérsékletet 10–55 °C-on tartjuk. Ezután a reakcióelegyet 25–30 °C-on keverjük 2 órán át.

A reakció körülményeit és a hozamokat az alábbi táblázatban foglaljuk össze:

A Grignard-reagens móljainak száma	A Grignard vegyület	Mg komplex	hozam
0,12	2-(6-metoxi-naftil)-magnézium-bromid	MgCl	~ 75 %
0,025	4-(4'-fluor-bifenil)-magnézium-bromid	MgCl	~ 63 %
0,05	1-(4-izopropil-fenil)-magnézium-bromid	MgCl	~ 58 %

Az oldószert vákuumban eltávolítjuk, és a kapcsolt magnézium-halogenid komplexet elkülönítjük.

A 2-(4'-fluor-4-bifenil)-propionsav vegyes magnézium-klorid komplexének tetrahydrofuran-monoéterátja 136–143 °C-on olvad bomlás közben.

A 2-(6-metoxi-2-naftil)-propionsav vegyes magnézium-klorid komplexének tetrahydrofuran-monoéterátja 98,1 %-os tisztaságú és 113 °C-on olvad bomlás közben.

IR spektruma: (KBr pasztilla): 1600, 1450, 1410, 1260, 1210, 1155, 1025, 923, 885, 850 és 750  $\text{cm}^{-1}$ .

NMR spektruma: (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  (TMS) 1,4 (duplett, 2H), 1,8 (multiplett, 4H), 3,6 (multiplett 5H), 3,9 (szinglett, 3H) és 7,5 (multiplett, 6H) ppm.

Hasonló módon, a megfelelő kiindulási vegyületek alkalmazásával állítjuk elő a 2-(4-metil-fenil)-propionsav vegyes magnézium-bromid komplexének tetrahydrofuran monoéterátját. Ez a vegyület 70–79 °C-on olvad bomlás közben.

IR spektruma: (KBr pasztilla): 3400, 1630, 1585, 1512, 1458, 1420, 1365, 1285, 1070, 815, 790 és 730  $\text{cm}^{-1}$ .

NMR spektruma: (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  (TMS) 1,3 (duplett, 3H), 1,8 (multiplett, 4H), 2,3 (szinglett, 3H), 3,6 (multiplett, 5H) és 2,2 (multiplett, 4H) ppm.

Ugyancsak a fent ismertetett módon állítjuk elő a

megfelelő kiindulási anyagokból a 2-(4-izobutil-fenil)-propionsav vegyes magnézium-klorid komplexének tetrahydrofuran monoéterátját. Ez a vegyület 110–115 °C-on olvad bomlás közben.

IR spektruma (nujol): 2900, 1625, 1585, 1460, 1378, 1368, 1245, 1185, 1110, 1020, 910 és 720  $\text{cm}^{-1}$ .

NMR spektruma: (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  (TMS) 0,8 (duplett, 6H), 1,3 (duplett, 3H), 1,8 (multiplett, 1H), 2,5 (multiplett, 6H), 3,6 (multiplett, 5H) és 7,2 (multiplett, 4H) ppm.

### 4. példa

Az 5. kísérletben előállított Grignard oldathoz 1–7 perc alatt hozzáadjuk a 6. kísérletben előállított komplex oldatot, miközben a reakcióelegy hőmérsékletét 10–64 °C-on tartjuk. Ezután a reakcióelegyet 1 órán át keverjük, majd állni hagyjuk, míg hőmérséklete 25–30 °C-ot ér el. Ezután az oldószert vákuumban eltávolítjuk, és a kapott vegyes magnézium-klorid komplexet elkülönítjük. A termék fizikai jellemzői megegyeznek a 2. példa szerinti termék fizikai jellemzőivel. A hozam mintegy 80 %.

### 5. példa

A 7. kísérletben előállított Grignard oldathoz 1–7 perc alatt hozzáadjuk a 8. kísérletben előállított komplex oldatot, miközben a reakcióelegy hőmérsékletét 10–64 °C-on tartjuk. Ezután a reakcióelegyet 1 órán át keverjük, majd állni hagyjuk, míg hőmérséklete 25–30 °C-ot ér el. A vegyes magnéziumklorid komplexet az előbbi példához hasonló módon különítjük el. Fizikai sajátságai azonosak az előbbieken már megadottakkal. A hozam mintegy 69 %.

### Szabadaimi igénypontok

1. Eljárás az aril- $\text{CH}(\text{CH}_3)\text{COOMgX}$  általános képletű komplexek és éterátjaik előállítására, ahol az aril-rész 6-metoxi-2-naftil-csoport, 1–4 szénatomos alkil-részt tartalmazó alkil-fenil-csoport, 4'-fluor-4-bifenil-csoport és X jelentése klór- vagy brómatom, *azzal jellemezve*, hogy

a.)  $\alpha$ -bróm-propionsavat egy 1–12 szénatomos alkil-csoportot vagy egy 6–9 szénatomos aril-csoportot és halogénatomként klór- vagy brómatomot tartalmazó alkil- vagy aril-magnézium-halogeniddel reagáltatunk egy

protonmentes szerves oldószerben, előnyösen éterben  $-20^{\circ}\text{C}$  és  $+30^{\circ}\text{C}$  közötti hőmérsékleten, és az így kapott  $\text{CH}_3\text{-CH}(\text{Br})\text{COOMgX}$  általános képletű komplexet, ahol X jelentése a fenti, egy protonmentes szerves oldószerben, előnyösen egy éterben egy aril-magnézium-bromiddal, melynek aril része a fenti, érintkeztetjük, vagy

a<sub>2</sub>) egy aril-magnézium-bromid, melyben az aril rész azonos a fentiekkel, 0,5–2,0 mólos oldatát egy protonmentes szerves oldószerben, előnyösen egy éterben,  $0^{\circ}\text{C}$  és  $100^{\circ}\text{C}$  közötti hőmérsékleten egy  $\text{CH}_3\text{-CH}(\text{Br})\text{COOMgX}$  általános képletű komplex – ahol X jelentése klór- vagy brómatom – oldatával érintkeztetjük. (Elsőbbsége: 1977. december 19.)

2. Az 1. igénypont szerinti eljárás foganatosítási módja olyan aril- $\text{CH}(\text{CH}_3)\text{COOMgX}$  általános képletű vegyületek előállítására, ahol az aril-rész 6-metoxi-2-naftil-csoport és X jelentése klór- vagy brómatom, vagy e vegyület éterátjának előállítására, *azzal jellemezve*, hogy  $\alpha$ -bróm-propionsavat metil-magnézium-kloriddal

vagy metil-magnézium-bromiddal reagáltatunk egy protonmentes szerves oldószerben, előnyösen egy éterben, és a  $\text{CH}_2\text{CH}(\text{Br})\text{COOMgX}$  általános képletű komplex, ahol X jelentése a fenti, így kapott oldatát (6-metil-2-naftil)-magnézium-bromid oldatával érintkeztetjük egy protonmentes szerves oldószerben, előnyösen egy éterben. (Elsőbbsége: 1977. február 16.)

3. Az 1. vagy 2. igénypont szerinti eljárás foganatosítási módja, *azzal jellemezve*, hogy protonmentes szerves oldószerként tetrahydrofuránt használunk. (Elsőbbsége: 1977. február 16.)

4. Az 1. vagy 2. igénypont szerinti eljárás foganatosítási módja, *azzal jellemezve*, hogy az aril-magnézium-bromidot  $10^{\circ}\text{C}$  és  $60^{\circ}\text{C}$  közötti hőmérsékleten reagáltatjuk a  $\text{CH}_3\text{CH}(\text{Br})\text{COOMgX}$  általános képletű vegyülettel. (Elsőbbsége: 1977. december 19.)

5. Az 1. igénypont szerinti eljárás foganatosítási módja, *azzal jellemezve*, hogy alkil-magnézium-halogenidként metil-magnézium-kloridot vagy metil-magnézium-bromidot használunk. (Elsőbbsége: 1977. február 16.)

---

Ábra nélkül

---