



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU K AUTORSKÉMU OSVĚDČENÍ

232509

(11)

(81)

(22) Přihlášeno 20 05 83
(21) (PV 3593-83)

(51) Int. Cl.³

C 07 F 3/02

(40) Zveřejněno 18 06 84

(45) Vydáno 15 08 86

(75)
Autor vynálezu

PUNČOCHÁŘ LUDVÍK ing., MAYER JIŘÍ ing., OLOMOUC,
PROTIVA MIROSLAV dr. ing. DrSc., PRAHA

(54) Způsob výroby 3-dimethylaminopropylmagnesiumchloridu

Při způsobu podle vynálezu se reakce hořčíku s 3-dimethylaminopropylchloridem provádí v alifatických uhlovodících, případně v jejich směsi s aromatickými uhlovodíky. Reakci je možno provést výhodně tak, že obě výchozí reakční komponenty do reakce vstupují již od samého začátku v celých dávkách. Kromě toho lze připojit přípravu 3-dimethylaminopropylchloridu z jeho hydrochloridu a přípravu Grignardova činidla do jediného sledu výrobních operací.

Vynález se týká způsobu výroby 3-dimethylaminopropylmagnesiumchloridu $(\text{CH}_3)_2\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{MgCl}$. Tato organokovová sloučenina umožňuje připojovat 3-dimethylaminopropylový zbytek ke skeletu různých typů organických sloučenin, což v mnoha případech vedlo k objevu nových farmakodynamicky vysoce účinných a terapeuticky cenných látek. Z nosných skeletů, které byly v tomto směru úspěšně použity, je nutné jmenovat v první řadě některé tricyklické skelety vyznačující se přítomností difenylmethanového (nebo obecně diarylmethanového) fragmentu, tj. zejména xanthen, thioxanthen, dibenzo(a,d)cyclohepten, dibenz(b,e)oxepin a dibenzo(b,e)thiepin.

Připojení dimethylaminopropanového zbytku k těmto skeletům vedlo k řadě neurotropních a psychotropních léčiv (trankvilizéry, neuroleptika, antidepresiva) obecně známých pod mezinárodními názvy dimeprozan, prothixen, amitriptylin, cyklobenzaprin, doxepin a dosulepin. První, kdo v literatuře popsal přípravu 3-dimethylaminopropylmagnesiumchloridu a jeho další použití ke Grignardovým reakcím, byl A. Marxer (Helv. Chim. Acta 24, 209 E, 1941), který zjistil, že terciární alifatické (nebo nasycené heterocyklické) halogenalkylaminy, u nichž je terciární dusíkový atom oddělen od atomu halogenu nejméně třemi uhlíkovými atomy, poskytují v etheru stabilní Grignardova činidla.

Aby reakci hořčíku s látkami typu 3-dimethylaminopropylchloridu uvedl do chodu, používal směsi hořčíku s tzv. Gilmanovou slitinou (měď-hořčík), hořčík aktivoval jodem a dále přidával ethylbromid, který s hořčíkem ochotně reagoval a tím strhoval k reakci i méně ochotně reagující 3-dimethylaminopropylchlorid. V některých případech ani všechna tato opatření nestačila a bylo nutno začít s přidáváním karbonylové sloučeniny (odebírající již vytvořené Grignardovo činidlo) ještě před skončením reakce hořčíku s aminoalkylhalogenidem.

T. D. Perrine a L. Sargent (J. Org. Chem. 14, 583, 1949) modifikovali Marxerův postup v aplikaci na přípravu 3-dibutylaminopropylmagnesiumchloridu. Používali samotného hořčíku v etheru, reakci rozbíhali malým množstvím ethylbromidu a 3-dibutylaminopropylchlorid přidávali ve směsi etheru a benzenu; uvedli 70% výtěžek na Grignardově činidle.

Další metody přípravy 3-dimethylaminopropylmagnesiumchloridu jsou uváděny v aplikacích, ve kterých šlo hlavně o jeho další použití. Hlavní rozdíly spočívají v použitém rozpouštědle (reakční prostředí), v druhu pomocného alkylhalogenidu, jehož úkolem je strhnout k reakci 3-dimethylaminopropylchlorid, v reakční době, teplotě atd. Způsob přípravy 3-dimethylaminopropylmagnesiumchloridu má nepochybně vliv i na chemickou reaktivitu činidla, na obsah hlavního produktu vedle přítomných vedlejších a případně i rozkladných produktů v reakční směsi po skončeném chemickém pochodu.

Právě v rozdílné kvalitě činidla, která je odvislá od způsobu přípravy, je nutno hledat příčiny toho, že organokovová sloučenina uvedeného typu je nasazována do dalších chemických procesů často s velkým molárním přebytkem. Za zvláštní zmínku stojí, že ve všech známých postupech přípravy 3-dimethylaminopropylmagnesiumchloridu se vychází z base 3-dimethylaminopropylchloridu, ačkoliv běžnou komerční formou je jeho hydrochlorid. Lze tedy usuzovat, že na rozklad této soli a uvolnění base 3-dimethylaminopropylchloridu se všeobecně pohlíží jako na samostatnou výrobní operaci, která předchází vlastní výrobě 3-dimethylaminopropylmagnesiumchloridu.

M. Rajšner a M. Protiva (Česk. Farm. 11, 404, 1962) připravovali 3-dimethylaminopropylmagnesiumchloridu v etheru, hořčík aktivovali jodem a jako pomocný alkylhalogenid používali ethylbromid; pro následující reakci s karbonylovou sloučeninou zvolili 90% přebytek 3-dimethylaminopropylmagnesiumchloridu. Významným pokrokem bylo používání tetrahydrofuranu místo etheru jako reakčního prostředí; v tomto rozpouštědle probíhá reakce 3-dimethylaminopropylchloridu s hořčíkem za vzniku 3-dimethylaminopropylmagnesiumchloridu podstatně rychleji než v etheru.

I tak však bylo nutné aktivovat hořčík jodem a používat přísadku menšího množství reaktivnějšího alkylhalogenidu: methyljodidu (K. Stach a F. Bickelhaupt, *Monatsh. Chem.* **93**, 896, 1962), ethylendibromidu (F. Gadiet a spol., *Helv. Chim. Acta* **45**, 1 860, 1962), resp. ethylbromidu (M. Protiva a spol., *Collect. Czech. Chem. Commun.* **29**, 2 161, 1964). Ve všech případech bylo používáno pro následující reakce s karbonylovými sloučeninami 50 až 120% přebytku 3-dimethylaminopropylmagnesiumchloridu.

G. Rosseels a spol. (*Synthesis* **2**, 302, 1970) jako první zjistili, že přípravu 3-dimethylaminopropylmagnesiumchloridu lze provést zcela bez přítomnosti etherického média. Při aktivaci jodem přivedli hořčík k reakci s 3-dimethylaminopropylchloridem v aromatických uhlovodících, nejlépe ve vroucím benzenu; pro následující reakci s ketonickou komponentou však opět použili více než 100% přebytek 3-dimethylaminopropylmagnesiumchloridu.

J. Sadet a P. Rumpf (*Bull. Soc. Chim. Fr.* **1973**, 2 016) se zabývali tvorbou 3-dimethylaminopropylmagnesiumchloridu v různých etherech (diethylether, anisol, furan, tetrahydrofuran) a vlivem čistoty použitého hořčíku na průběh reakce; za důležitý faktor prohlásili basicitu použitého rozpouštědla. B. Sapara a spol. (*Českoslov. a. o.* **178** 595) použili při přípravě 3-dimethylaminopropylmagnesiumchloridu směsi etheru a toluenu, při čemž podíl etheru byl malý, takže reakce probíhala pod teplotou varu směsi.

A. Miodownik a spol. (*Synth. Commun.* **11**, 241, 1981; *Chem. Abstr.* **95**, 61 354, 1981) doporučili přípravu 3-dimethylaminopropylmagnesiumchloridu v toluenu za přísadku tetrahydrofuranu a ethylendibromidu; karbonylovou sloučeninu přidávají ještě před skončením přípravy činidla. Je patrné, že pokud se pracovní metodiky týče, jsou všechny popsané způsoby přípravy 3-dimethylaminopropylmagnesiumchloridu obměnou obecného postupu přípravy organocholečnatých činidel, podle něhož se pracuje tak, že se ke kovu, rozptýlenému v rozpouštědle, přidává po malých dávkách roztok alkylhalogenidu.

Rychlost přidávání této reakční složky se obvykle reguluje tak, aby se v reakční směsi udržoval stálý var (byla zmínka o jedné výjimce). Z povahy Grignardovy reakce vyplývají některé přísné nároky napoužité suroviny i na technologické zařízení. Aniž se to zvláště zdůrazňuje, požadují se suroviny zásadně bezvodé a naprosto suchá musí být rovněž provozní aparatura. Zejména v podmínkách průmyslové výroby, kdy jsou v sázce velké materiální hodnoty, je nutno bezvodé prostředí úzkostlivě zabezpečovat.

Je nutno zařazovat zvláštní sušící operace jak pro rozpouštědla, tak pro výrobní jednotku a je nutné stálou analytickou kontrolou sledovat účinnost všech prováděných opatření. Je jasné, že tento složitý kontrolní systém nepřispívá k plynulosti výroby a že je navíc i značně nákladný. Podrobné studium podmínek reakce hořčíku s 3-dimethylaminopropylchloridem vedlo nyní k překvapujícím zjištěním, jež tvoří základ nového způsobu výroby 3-dimethylaminopropylmagnesiumchloridu podle tohoto vynálezu.

Jde o tato nová zjištění:

a) V reakci s hořčíkem zaujímá 3-dimethylaminopropylchlorid mezi alkylhalogenidy zvláštní postavení. Projevuje se to v tom, že kovový hořčík reaguje s 3-dimethylaminopropylchloridem velmi snadno v prostředí alifatických uhlovodíků nebo ve směsích alifatických a aromatických uhlovodíků. Řadu alifatických uhlovodíků zastupuje petrolether (frakce 40 až 60 °C) a benzin (frakce s t. v. 60 až 80 °C), řadu aromatických uhlovodíků zejména benzen a toluen. Z jednoduchých rozpouštědel je výhodné použít samotného petroletheru, ze směsí je to směs petroletheru s toluenem. Směs má přednost v tom, že volbou poměru složek lze jednoduchým způsobem upravovat reakční teplotu, aby byla pro konkrétní podmínky optimální. Postup podle tohoto vynálezu předpokládá, že se reakce provádí při teplotě varu rozpouštědla.

b) Reakci hořčíku s 3-dimethylaminopropylchloridem lze provést bez přítomnosti látek s kyslíkatou etherickou vazbou (diethylether, tetrahydrofuran). Není k ní třeba ani pomocné-

ho alkylhalogenidu pro urychlení reakce a dokonce je zbytečné použít jodu k aktivaci hořčíku.

c) Reakci hořčíku s 3-dimethylaminopropylchloridem lze uspořádat v souladu s body a) a b) tak, že celá výchozí množství těchto složek, určených k násadě, jsou v kontaktu už od začátku reakce. Obvyklé postupné přidávání roztoku alkylhalogenidu v organickém rozpouštědle po malých dávkách je zbytečné, i když je v zásadě také možné. Přitom má reakce i když se po celou dobu nepřerušuje dodávka tepla zvenčí, klidný průběh. K nežádoucím rušivým zjevům, které bývají vyznačeny uvolňováním velkého množství energie (exothermická reakce), zde nedochází. Optimální průběh reakce zajišťují hlavně tyto faktory: reakční teplota (jako funkce složení směsi rozpouštědel), koncentrace reagujících složek v reakční směsi a čistota výchozích surovin (hořčík, 3-dimethylaminopropylchlorid).

d) Reakci hořčíku s 3-dimethylaminopropylchloridem lze v souladu s body a) až c) uspořádat tak, že se již i příprava base 3-dimethylaminopropylchloridu z jeho soli (hydrochloridu) začlení přímo do sledu výrobních operací. Po rozkladu soli alkalickým činidlem (hydroxid, uhlíkat) se k rozpuštění uvolněné base a k azeotropickému odvodnění použije téhož rozpouštědla, které tvoří reakční prostředí při následující vlastní reakci. Toto uspořádání má další výhodu v tom, že se zároveň s rozpouštědlem a s reakční složkou v jediné operaci vysušuje i aparatura. Použitý způsob odvodňování (sušení) rozpouštědla, 3-dimethylaminopropylchloridu a zároveň i aparatury před zahájením Grignardovy reakce je neobyčejně šetrný a dává za použití jednoduchých prostředků spolehlivé a dobře reprodukovatelné výsledky.

e) Novým poznatkem rovněž je, že 3-dimethylaminopropylmagnesiumchlorid, připravený v souladu s body a) až d), je neobyčejně čistý, takže jeho nadbytek v následující reakci s karbonylovou sloučeninou může být relativně malý. Bylo například zjištěno, že 3-dimethylaminopropylmagnesiumchlorid připravený postupem podle tohoto vynálezu, dává při reakci s 6,11-dihydrodibenzo(b,e)thiepin-11-onem výtěžky na horní dosažitelné hranici už při 20% přebytku činidla. Pro běžnou výrobní praxi se jeví jako dostatečný přebytek 30 %, ve kterém již je zahrnuta malá rezerva ke krytí eventuálních provozních ztrát. Postup se tak jeví jako neobyčejně ekonomicky výhodný. Při vyjadřování přebytku činidla je základním vztahem molární poměr hydrochloridu 3-dimethylaminopropylchloridu a ketonické složky. Uvedené údaje již zahrnují i ztráty při preparativní práci. V tom jsou neporovnatelné s jinými literárními údaji, které při vyjadřování přebytku berou za základ poměr base 3-dimethylaminopropylchloridu a ketonické složky, což znamená, že se v nich ztráty při izolaci base do celkové spotřeby nezapočítávají.

f) Novým poznatkem je, že 3-dimethylaminopropylmagnesiumchloridu, připravený podle tohoto vynálezu, poskytuje v další syntetické práci nejen produkty ve velmi dobré kvalitě, ale také ve vysokých výtěžcích. Jako příklad je možno uvést 11-(3-dimethylaminopropyl)-6,11-dihydrodibenzo(b,e)thiepin-11-ol, který byl získán z ketonu uvedeného podle, za použití činidla, připraveného podle tohoto vynálezu, ve výtěžku 92 až 95 % teorie. Výtěžky se vztahují na krystalické a homogenní produkty (čistota byla prověřena chromatografií na tenké vrstvě silikagelu).

Při přípravě 3-dimethylaminopropylmagnesiumchloridu podle tohoto vynálezu se postupuje tak, že se z hydrochloridu 3-dimethylaminopropylchloridu uvolní ve vodném prostředí působením alkalického činidla base (3-dimethylaminopropylchlorid), ta se vyextrahuje do rozpouštědla, zvoleného jako reakční prostředí, a pak se azeotropickou destilací v jedné operaci vysuší zároveň rozpouštědlo, 3-dimethylaminopropylchlorid i aparatura.

Jak již bylo uvedeno, jako rozpouštědlo se použije alifatických uhlovodíků, s výhodou petroletheru nebo benzinové frakce 60/80. Po odstranění vody a po ochlazení se do reakčního prostředí přidá kovový hořčík (s výhodou se použije práškovitého hořčíku) a případně ještě další rozpouštědlo ze skupiny alifatických a aromatických uhlovodíků, zahrnující

vedle rozpouštědel již uvedených ještě benzen a toluen. Zvláště výhodné je provést odvodnění reakčního systému v samotném petroletheru a v něm pak pokračovat i při přípravě 3-dimethylaminopropylmagnesiumchloridu, nebo takový způsob, kdy se po odvodnění soustavy zároveň s hořčíkem do reakce přidá toluen. Další látky, které se při přípravě Grignardova činidla tradičně používají, jako jsou například diethylether, tetrahydrofuran, jod, alkylhalogenidy atd., je možno zcela vypustit, avšak jejich přítomnost není na závadu.

Reakční směs se potom zahřeje, po dosažení teploty varu se počne s mícháním a tyto podmínky se udržují až do konce přípravy Grignardova činidla. Nástup reakce se projeví již asi po 20 až 30 min, kdy se začne měnit kovový vzhled hořčíku a kdy se zrychlí zpětný tok (reflux). Celková reakční doba je závislá hlavně na kvalitě hořčíku a 3-dimethylaminopropylchloridu a obvykle nepřesáhne 3,5 h.

V příznivých případech je však reakce skončena již za 75 až 90 min. Získaný produkt, tj. 3-dimethylaminopropylmagnesiumchlorid, tvoří v dané soustavě rozpouštědel hustou suspenzi, nejčastěji světle šedou. Z faktorů, které ovlivňují zbarvení, je nutno na prvním místě jmenovat kvalitu hořčíku. Připravené činidlo lze přímo pro další práci a to tak, že se k němu za podmínek stanovených příslušným pracovním postupem přidá druhá reakční složka rozpuštěná obvykle v aromatickém uhlovodíku.

V příkladech provedení je aplikace připraveného 3-dimethylaminopropylmagnesiumchloridu demonstrována na preparaci 11-(3-dimethylaminopropyl)-6,11-dihydrodibenzo(b,e)-thiepin-11-olu, avšak 3-dimethylaminopropylmagnesiumchlorid, připravený podle tohoto vynálezu, lze analogicky použít i v dalších případech. Do postupu přípravy 3-dimethylaminopropylmagnesiumchloridu je někdy účelné zařazovat i destilaci na odstranění části rozpouštědla z reakčního prostředí.

Podle potřeby se tím sledují tyto cíle: buď jde o dosažení výsledné koncentrace v reakční směsi, nebo o regeneraci rozpouštědel, nebo konečně o dosažení optimální reakční teploty. Ta je různá podle měřítka provedení, její hodnoty leží obvykle v intervalu od 56 do 63 °C, přičemž vyšší z uvedených hodnot jsou zvláště vhodné pro práci v menším měřítku. Pro postup podle tohoto vynálezu je charakteristické, že se reakce provádí při plném refluxu v uvedeném teplotním intervalu, kdy zvolená rozpouštědla brání přehřátí směsi a zároveň zaručují tepelnou stabilitu výchozích látek i produktů.

Postup přípravy 3-dimethylaminopropylmagnesiumchloridu podle tohoto vynálezu představuje výrazný pokrok a přináší snížení všech druhů výrobních nákladů (suroviny, energie, mzdy). Dalšími přednostmi tohoto postupu jsou získávání produktu ve vysokém výtěžku a čistotě, zmenšení počtu nutných čistících operací, snížení výskytu odpadních látek (tento aspekt je důležitý též z hlediska ochrany životního prostředí).

Úplným vyloučením etheru z výrobního postupu dochází ke zvýšení bezpečnosti provozu a všech pracovních činností jak v samotné výrobě, tak v dopravě a ve skladovém hospodářství. K přednostem postupu patří též jeho malá náročnost na aparaturní vybavení, což se příznivě odrazí v malých investičních nákladech při pořízování výrobní jednotky. Následující příklady ilustrují, ale nikterak neomezuji způsoby, kterými je možno podle tohoto vynálezu ve výrobě postupovat.

P ř í k l a d 1

V děliče se přidá ke 150 g hydrochloridu 3-dimethylaminopropylchloridu (MH 158,1; 0,949 mol) 70 ml vody a base se uvolní třepáním po přidavku roztoku 41,2 g hydroxidu sodného v 80 ml vody. Extrahuje se do 280 ml petroletheru (frakce 40 až 60 °C), spodní vrstva se oddělí a organická fáze se promyje 3x vodou. Přenesení se potom do reakční baňky a za míchání se zahřívá po dobu 45 min pod zpětným chladičem k varu a během této doby se pomocí nástavce pro azeotropickou destilaci odebírá z reakčního systému voda, zatímco

rozpouštědlo se vrací do baňky. Po skončení této operace jsou rozpouštědlo, v něm obsažený 3-dimethylaminopropylchlorid i aparatura dokonale zbaveny vody. Směs se potom ochladí na 30 °C, přidá se 23,0 g práškovitého hořčíku (AtH 24,4; 0,946 mol) a reakční směs se vyhřeje k varu, kdy se počne též s mícháním. Po 3,5 h, během nichž se směs neustále zahřívá k varu pod zpětným chladičem a při tom míchá, se hustá suspenze činidla ochladí a jeho příprava je tím skončena.

Připravený 3-dimethylaminopropylmagnesiumchlorid je možno použít ihned pro další práci. Například, při přípravě 11-(3-dimethylaminopropyl)-6,11-dihydrodibenzo(b,e)-thiepin-11-olu se postupuje tak, že k činidlu se přidá roztok 165 g 6,11-dihydrodibenzo(b,e)thiepin-11-onu (MH 226,3; 0,729 mol) v 500 ml toluenu a dalším zpracováním reakční směsi se pak získá krystalický a po analytické stránce čistý produkt, tající při 134 až 135,5 °C, ve výtěžku 211 g, tj. 92 % teorie.

P ř í k l a d 2

Ke směsi 150 g hydrochloridu 3-dimethylaminopropylchloridu (MH 158,1; 0,949 mol) a 70 ml vody se přidá roztok 41,2 g hydroxidu sodného v 80 ml vody. Uvolněná base 3-dimethylaminopropylchloridu se extrahuje 220 ml petroletheru (frakce 40 až 60 °C), vodná fáze se oddělí a horní organická vrstva se vymyje vodou. Tento roztok se potom zbaví vody azeotropickou destilací podobně, jak je to popsáno v příkladu 1. Směs se potom ochladí na 30 °C, přidá se 23,0 g práškovitého hořčíku (AtH 24,4; 0,946 mol) a 60 ml toluenu a reakční směs se zahřeje k varu, kdy se uvede do chodu míchadlo. Po 3 h míchání při varu reakční směsi je příprava Grignardova činidla ukončena.

Kvalitu činidla lze opět prověřit přípravou 11-(3-dimethylaminopropyl)-6,11-dihydrodibenzo(b,e)thiepin-11-olu ze 165 g 6,11-dihydrodibenzo(b,e)thiepin-11-onu podobně jako v příkladu 1. Získá se 212 g krystalického a analyticky čistého produktu, tj. 93 % teorie, t. t. 134 až 135,5 °C.

P ř í k l a d 3

Ke směsi 150 g hydrochloridu 3-dimethylaminopropylchloridu (MH 158,1; 0,949 mol) a 70 ml vody se přidá roztok 41,2 g hydroxidu sodného v 80 ml vody a uvolněná base 3-dimethylaminopropylchloridu se extrahuje do 280 ml petroletheru (frakce 40 až 60 °C). Po oddělení spodní vodné vrstvy se organická vrstva vymyje vodou a odvodní se azeotropickou destilací, jak je to popsáno v příkladu 1. Roztok se potom ochladí na 30 °C, přidá se 23,0 g práškovitého hořčíku a 100 ml toluenu a reakční směs se zahřeje k varu, kdy se též počne s mícháním. Asi po 30 min se zahájí destilace, během níž se z reakční směsi velmi zvolna odebírá petrolether a to až do okamžiku, kdy teplota v reakčním prostředí vystoupí na 63 °C.

Pak se destilace přeruší a za stálého přívodu tepla se pokračuje v míchání a vaření směsi pod zpětným chladičem. Jakmile teplota směsi poklesne, obnoví se odběr destilátu, a to opět až do chvíle, kdy teplota dosáhne 63 °C. Stejným způsobem se destilační odběr níže vroucí petroletherové frakce opakuje případně ještě několikrát tak, až konečný objem destilátu dosáhne 100 ml.

Pak se pokračuje v míchání a vaření pod zpětným chladičem až do celkové doby 3,5 h, kdy je příprava 3-dimethylaminopropylmagnesiumchloridu skončena. Při následující přípravě 11-(3-dimethylaminopropyl)-6,11-dihydrodibenzo(b,e)thiepin-11-olu bylo z tohoto činidla a ze 165 g 6,11-dihydrodibenzo(b,e)thiepin-11-onu získáno 217 g krystalického a analyticky čistého produktu (t. t. 134 až 135,5 °C), tj. 95 % teorie.

PŘEDMĚT VYNÁLEZU

1. Způsob výroby 3-dimethylaminopropylmagnesiumchloridu reakcí hořčíku s 3-dimethylaminopropylchloridem vyznačující se tím, že z hydrochloridu 3-dimethylaminopropylchloridu se uvolní base vodným roztokem alkalického činidla, s výhodou alkalického hydroxidu, izoluje se extrakcí alifatickými uhlovodíky, s výhodou petroletherem a/nebo benzinem a roztok i aparatura se odvodní azeotropickou destilací, k bezvodému roztoku se potom přidá hořčík a případně další množství alifatického nebo aromatického uhlovodíku, s výhodou toluenu, načež se reakce provádí při teplotě varu reakční směsi.

2. Způsob podle bodu 1 vyznačující se tím, že obě reakční složky, tj. hořčík a 3-dimethylaminopropylchlorid do reakce vstupují najednou v celých dávkách.

3. Způsob podle bodu 1 vyznačující se tím, že se v průběhu přípravy Grignardova činidla část rozpouštědla oddestiluje za účelem získání optimální koncentrace a/nebo dosažení optimální reakční teploty.