



Patent dodatkowy
do patentu nr _____

Zgłoszono: 16.02.78 (P. 211297)

Pierwszeństwo: 16.02.77 Stany Zjednoczone
Ameryki

Zgłoszenie ogłoszono: 04.12.78

Opis patentowy opublikowano: 16.02.1981

CZYTELNIA

Urzędu Patentowego
Polskiej Rzeczypospolitej w Lubowie

Int. Cl.² C07C 53/32

Twórca wynalazku: _____

Uprawniony z patentu: Syntex Corporation, Panama (Republika
Panamy)

Sposób wytwarzania nowych związków kompleksowych halogenku magnezowego i kwasu 2-bromo lub 2-chloropropionowego

1

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania nowych związków kompleksowych, stanowiących substancje wyjściowe w procesie wytwarzania kwasów 2-arylopropionowych będących cennymi lekami przeciwzapaleniowymi.

Sposobem według wynalazku wytwarza się mieszane kompleksy halogenku magnezowego i kwasu 2-bromopropionowego o ogólnym wzorze $\text{CH}_3\text{-CH(Y)-COOMgX}$, w którym X i Y są jednakowe lub różne i oznaczają atomy chloru lub bromu.

Cechą sposobu według wynalazku jest to, że związek o ogólnym wzorze $\text{CH}_3\text{-CH(Y)-COOH}$, w którym Y ma wyżej podane znaczenie poddaje się w środowisku nieprotonowego rozpuszczalnika organicznego o charakterze eteru reakcji z chlorkiem albo bromkiem metylomagnezowym.

Mieszany kompleks halogenku magnezowego i kwasu 2-chlorowcopropionowego można wytwarzać działając wolnym kwasem na odpowiedni odczynnik Grignarda. Jakkolwiek rodzaj grupy węglowodorowej w odczynniku Grignarda nie ma decydującego znaczenia, jest korzystne aby wolny węglowodorów tworzący się w reakcji tego odczynnika i kwasu 2-chlorowcopropionowego nie miał ujemnego wpływu na etap sprzęgania. Tak więc szczególnie korzystne są odczynniki Grignarda będące pochodnymi węglowodorów, które w temperaturze reakcji są stałe lub ciekłe, np. alkilmagnezowe odczynniki Grignarda o 1—12 atomach węgla lub arylomagnezowe odczynniki Grignarda o 6—9 atomach węgla.

Przykładami odpowiednich odczynników Grignarda są

2

chlorek metylomagnezowy, bromek metylomagnezowy, chlorek etylomagnezowy, bromek etylomagnezowy, chlorek izopropylomagnezowy, chlorek fenylomagnezowy, chlorek o-, m- lub p-tolilomagnezowy itp.

5. Szczególnie korzystne są chlorek metylomagnezowy i bromek metylomagnezowy, jako związki łatwo dostępne w handlu, tanie i tworzące podczas reakcji gazowy metan, który ułatwiając się z mieszaniny reakcyjnej nie wpływa ujemnie na przebieg tej reakcji.

10. Nieoczekiwanie stwierdzono, że w wyniku dodawania jednego z wyżej wymienionych odczynników Grignarda do kwasu 2-chlorowcopropionowego jako pierwszy związek otrzymuje się mieszany kompleks. Reakcja zachodząca zazwyczaj w największym stopniu, to jest reakcja addycji odczynnika Grignarda do grupy karbonylowej kwasu karboksylowego zachodzi w stopniu minimalnym, nawet przy użyciu molowego nadmiaru tego odczynnika.

Reakcję wytwarzania mieszanego kompleksu prowadzi się zazwyczaj w środowisku nieprotonowego rozpuszczalnika, np. w środowisku eteru, takiego jak eter etylowy, czterowodorofuran, 1,2-dwumetoksyetan, eter n-butyłowy, a także w środowisku węglowodorów aromatycznych, takich jak benzen lub toluen, przy czym korzystnym rozpuszczalnikiem jest czterowodorofuran. Jak-
20
25

kolwiek kolejność dodawania reagentów nie ma decydującego znaczenia, na ogół korzystnie jest dodawanie odczynnika Grignarda do kwasu 2-chlorowcopropionowego.
30

Korzystne jest stosowanie około 1—4m roztworu, a zwłaszcza około 2—3m roztworu odczynnika Grignarda.

3

Końcowy roztwór kompleksu przeznaczony do użycia w etapie sprężania jest korzystnie około 1—2m roztworem, a zwłaszcza około 1—1,5m roztworem tego związku. W etapie tworzenia się kompleksu utrzymuje się zazwyczaj temperaturę od około —20 do 30°C, korzystnie od około —10 do 20°C.

Podane przykłady ilustrują sposób według wynalazku nie ograniczając jego przedmiotu.

Przykład I. 15,3 g (0,1 mola) kwasu 2-bromopropionowego i 40 ml toluenu chłodzi się do temperatury 10°C, a następnie utrzymując temperaturę 10—20°C dodaje się powoli w ciągu 15—20 minut 50 ml 2m roztworu bromku metylomagnezowego w mieszaninie czterowodorofuranu i toluenu (1:1). Mieszaninę reakcyjną miesza się w temperaturze 5°C w ciągu dodatkowych 20 minut otrzymując 1,1m roztwór kompleksu.

Mieszany kompleks halogenku magnezowego można również otrzymać postępując w podobny sposób i stosując jako jedyny rozpuszczalnik czterowodorofuran.

Podobnie, bromek metylomagnezowy można zastąpić innym odczynnikiem Grignarda, takim jak chlorek metylomagnezowy, chlorek izopropylomagnezowy, chlorek fenylomagnezowy, itp. stosując około 1—4m roztwory tych związków.

Mieszany kompleks chlorku magnezowego i kwasu 2-bromopropionowego (otrzymany wyżej opisaną metodą przy użyciu 3m roztworu CH_3MgCl w czterowodorofuranie) wyosobnia się w postaci krystalicznej jako monoeterat czterowodorofuranu po oddestylowaniu czte-

4

rowodorofuranu z roztworu. Wyniki analizy tego związku są następujące: temperatura topnienia 147—155°C, pasma absorpcji w widmie IR (KBr): 1625, 1450, 1420, 1372, 1291, 1200, 1070, 1030, 988 i 890 cm^{-1} ; sygnały w widmie NMR (D_2O): $\delta = 1,8$ (multiplet, 7); 3,7 (multiplet, 4) i 4,35 ppm (kwartet, $J = 7$).

Analiza elementarna dla $\text{C}_7\text{H}_{12}\text{BrClMgO}_3$:

Obliczono: Mg 8,57 %, Cl 12,49 %.

Stwierdzono: Mg 8,63 %, Cl 12,97 %.

Przykład II. 3,8 g (0,025 mola) kwasu 2-bromopropionowego rozpuszcza się w 8 ml czterowodorofuranu i roztwór chłodzi do temperatury —10°C. Do roztworu dodaje się w ciągu 15 minut 8 ml 3m roztworu chlorku metylomagnezowego w czterowodorofuranie, utrzymując temperaturę od —10°C do 0°C. Otrzymuje się 1,1m roztwór kompleksu, który przed użyciem przechodzi się w temperaturze 0°C lub niższej.

Zastrzeżenie patentowe

Sposób wytwarzania nowych związków kompleksowego halogenku magnezowego i kwasu 2-bromo lub 2-chloropropionowego o ogólnym wzorze $\text{CH}_3\text{-CH(Y)-COOMgX}$, w którym X i Y są jednakowe lub różne i oznaczają atomy chloru lub bromu, **znamienny tym**, że związek o ogólnym wzorze $\text{CH}_3\text{-CH(Y)-COOH}$, w którym Y ma wyżej podane znaczenie poddaje się w środowisku nieprotonowego rozpuszczalnika organicznego o charakterze eteru reakcji z chlorkiem albo bromkiem metylomagnezowym.