

DESCRIÇÃO
DA
PATENTE DE INVENÇÃO

N.º 100.673

REQUERENTE: PFIZER INC., norte-americana, industrial,
com sede em 235 East 42nd Street, New York,
N.Y. 10017, Estados Unidos da América do
Norte

EPÍGRAFE: "PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE INTERMEDIÁRIOS
DE SERTRALINA E COMPOSTOS ASSIM OBTIDOS"

INVENTORES: WILLARD McKOWAN WELCH, Jr., residente nos
Estados Unidos da América do Norte e
MICHAEL TREVELYAN WILLIAMS residente em
inglaterra

Reivindicação do direito de prioridade ao abrigo do artigo 4.º da Convenção de Paris
de 20 de Março de 1883.

Reino Unido, 11 de Julho de 1991, No.9114948.4



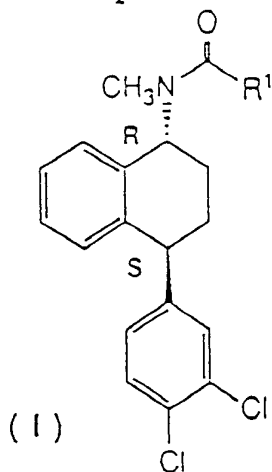
"PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE INTERMEDIÁRIOS DE SERTRALINA E
COMPOSTOS ASSIM OBTIDOS"

=====

MEMÓRIA DESCRITIVA

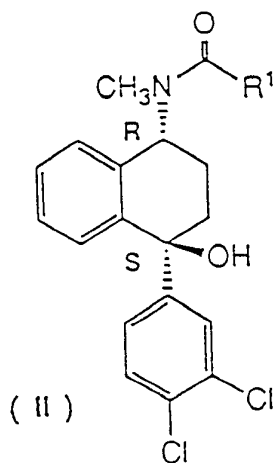
Resumo

O presente invento diz respeito a um processo para a preparação da trans-estereoisomérica substancialmente geometrica e opticamente pura de um composto da fórmula (I):



em que R^1 é H ou C_1-C_4 alquilo, e R e S representam as configurações absolutas dos centros assimétricos, bem como aos compostos assim obtidos.

O referido processo consiste na hidrogenação iônica de um composto da fórmula (II):



em que R^1 , R e S são tal como foram definidos para a fórmula (I).

Os compostos são intermediários para a preparação do agente anti-depressivo conhecido como sertralina.

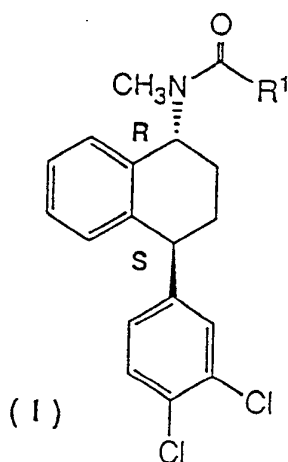
Este invento relaciona-se com novos análogos de trans-N-alcanoil-N-metil-4-(3,4-diclorofenil)-1,2,3,4-tetrahydro-1-naftilamina, que são intermediários num novo processo para a preparação de sertralina, juntamente com intermediários para esse fim e processos para a sua preparação.

Mais especificamente o invento relaciona-se com a forma (1R,4S)-estereoisomérica das referidas tetrahidronaftilaminas dissubstituídas em 1,4 as quais, após desacilação em N, proporcionam trans-(1R,4S)-N-metil-4-(3,4-diclorofenil)-1,2,3,4-tetrahydro-1-naftilamina. Esta última, que é apresentada na Patente dos E.U.A. No. 4.556.676 e no Journal of Medicinal Chemistry, 1984, 27, 1508, é isomérica com o agente anti-depressivo conhecido como sertralina, ou cis-(1S,4S)-N-metil-4-(3,4-diclorofenil)-1,2,3,4-tetrahydro-1-naftilamina, a qual por seu lado é apresentada na Patente dos E.U.A. No. 4.536.518 e no Journal of medicinal Chemistry, 1984, 27, 1508. O trans-(1R,4S)-isómero pode ser convertido no cis-(1S,4S)-isómero (sertralina) pelos processos convencionais subsequentemente resumidos.

Os novos compostos do presente invento passaram a estar disponíveis devido à descoberta inesperada de que o trans-isómero requerido pode ser gerado estereoselectivamente, com um grande rendimento, por hidrogenação iónica do precursor apropriado (1R,4S)-N-alcanoil-N-metil-4-(3,4-diclorofenil)-4-hidroxi-1,2,3,4-tetrahydro-1-naftilamina, permitindo uma remoção rápida do (1R,4R)-isómero não desejado. De um modo importante, visto que o referido precursor possui o substituinte 1-(N-alcanoil)metilamino na configuração R, a sua hidrogenação iónica proporciona o trans-(1R,4S)-enantiómero com um elevado rendimento e com elevada estereoselectividade, evitando assim a necessidade de uma subsequente separação óptica a fim de remover o trans-(1S,4R)-enantiómero não desejado.

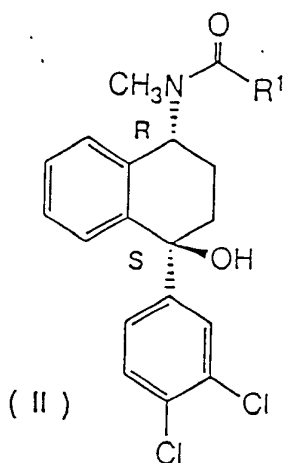
Assim o presente invento proporciona:-

a) a forma trans-estereoisomérica substancialmente geométrica-mente e ópticamente pura, consistindo no trans-(1R,4S)-enantióme-ro, de um composto da fórmula:



em que R^1 é H ou C_1-C_4 alquilo, e R e S representam as configura-ções absolutas dos centros assimétricos;

b) um processo para a preparação da forma trans-estereoisomérica substancialmente geométrica e ópticamente pura de um compos-to da fórmula (I) submetendo um composto da fórmula:



em que R¹, R e S são tal como foram previamente definidos para a fórmula (I), num solvente apropriado, a condições de hidrogenação iónicas.

Grupos alquilo contendo três ou quatro átomos de carbono podem ter cadeia linear ou ramificada.

A expressão substancialmente geométrica e óptica-mente pura" significa que os compostos da fórmula (I) contêm menos de 4%, e de preferência menos de 2%, do cis-(1R,4R)-enantiómero não desejado.

Nas definições atrás referidas dos compostos das fórmulas (I) e (II), de preferência R¹ é H.

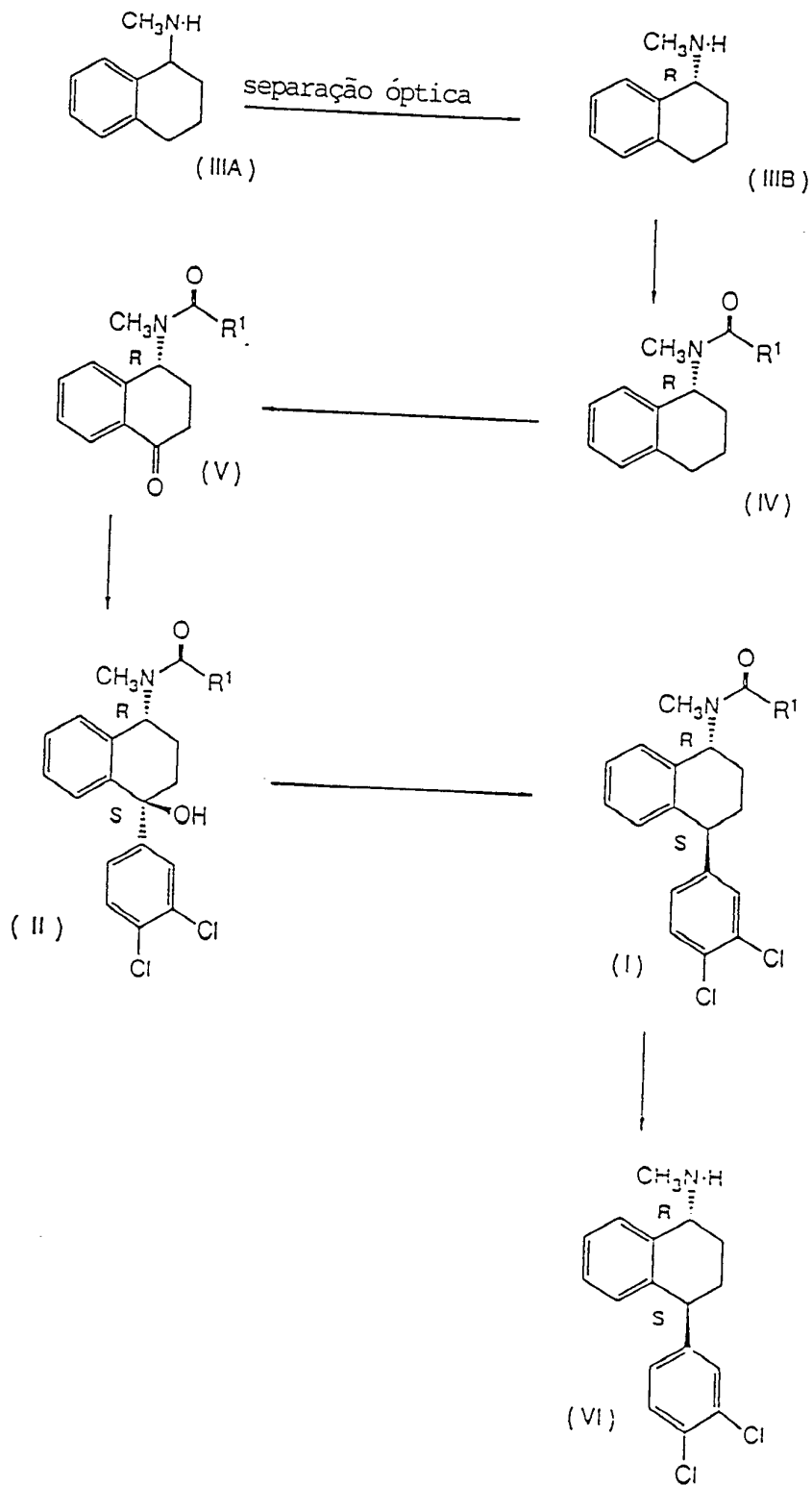
Os compostos proporcionados pelo presente invento podem ser preparados como se segue.

Um composto da fórmula (I) é obtido por hidrogenação iónica de um composto da fórmula (II) num solvente apropriado, tal como diclorometano, usando uma combinação ou de um ácido prótico, por exemplo ácido trifluoroacético, ou de preferência um ácido de Lewis, por exemplo trifluoreto de boro, com um dador de hidreto, por exemplo trietilsilano. Típicamente a reacção é conduzida a de -40 a +25°C durante até 40 horas, de preferência cerca de 20 horas. O produto da fórmula (I) pode então ser isolado e purificado por técnicas convencionais, por exemplo por técnica extractiva, seguindo-se purificação cromatográfica e/ou cristalização do produto crú, a fim de remover qualquer material de partida recuperado e quantidades pequenas do cis-(1R,4R)-isómero não desejado. Alternativamente, a separação dos trans- e cis-isómeros pode ser efectuada após remoção do grupo N-alcanoilo, para fornecer um composto da fórmula (VI), em que R e S são



tal como foram previamente definidos, no estadio seguinte da sequência sintética indicada no Esquema que se segue.

Esquema



O grupo N-alcanoilo de um composto da fórmula (I), o isómero principal do produto cru atrás referido, é removido por hidrólise usando uma base inorgânica aquosa tal como um sal hidróxido de metal alcalino, de preferência hidróxido de potássio, sob a forma de uma solução em água molar 10. Típicamente a hidrólise é realizada em etileno glicol à temperatura de refluxo do meio da reacção durante de 2 horas a 4 dias. Para um composto da fórmula (I) em que R^1 é H, o grupo N-alcanoilo é de preferência removido por hidrólise acídica usando um ácido mineral, por exemplo ácido clorídrico, num solvente apropriado tal como 2-propanol, 1,4-dioxano ou acetato de etilo, à temperatura de refluxo do meio da reacção durante de 2 a 8 horas. O produto (VI) é então isolado e purificado por processos convencionais, por exemplo técnica extractiva, cromatografia de coluna facultativa a fim de remover quantidades pequenas do cis-(1R,4R)-isómero não desejado, e conversão no sal hidrocloreto. A amina livre purificada pode então ser transformada no cis-(1S,4S)-enantiómero (sertralina), tal como é resumido na página 9 et seq.

Um composto da fórmula (II) requerido para a preparação de um composto da fórmula (I) pode ser obtido pela via indicada no Esquema, em que R^1 , R e S são tal como foram previamente definidos, usando processos de rotina.

Inicialmente, a separação da amina (IIIA) é efectuada para proporcionar o R-enantiómero ópticamente puro (IIIB). A separação é realizada de um modo convencional por cristalização fraccionada de um sal da amina (IIIA), formado com um ácido ópticamente puro tal como um ácido sulfónico ou carboxílico, de preferência (2R,3R) (+) ácido tartárico, a partir de um solvente apropriado, por exemplo água. A amina livre (IIIB) é então libertada por tratamento do sal amina separado com uma base, típicamente uma solução aquosa de hidróxido de sódio ou potássio.

A amina (IIIB) pode também ser obtida por redução assimétrica do precursor imina, que é directamente acessível a partir de α -tetralona e metilamina, por métodos bem conhecidos pelos especialistas nesta técnica.

Um composto da fórmula (IV) em que R^1 é C_1-C_4 alquilo pode ser preparado por acilação de um composto da fórmula (IIIB) com ou um haleto de acilo da fórmula $(C_1-C_4 \text{ alquilo})CO(Cl \text{ ou } Br)$ ou com um anidrido ácido da fórmula $[(C_1-C_4 \text{ alquil})CO]_2O$. Quando é utilizado um haleto de acilo a reacção pode ser realizada a de 0 a 25°C, de preferência a de 5 a 10°C, num solvente orgânico apropriado, por exemplo diclorometano, e na presença de um aceitador de ácido, por exemplo trietilamina. Quando um anidrido ácido é usado a reacção pode ser conduzida a até à temperatura de refluxo do meio da reacção, de preferência a 100°C, num solvente apropriadamente compatível, por exemplo um ácido carboxílico da fórmula $(C_1-C_4 \text{ alquil})CO_2H$. Para se obter um composto da fórmula (IV) em que R^1 é H, composto (IIIB) é formilado usando anidrido acético-fórmico o qual pode ser gerado pela adição de ácido fórmico a 98% ao anidrido acético agitado, tipicamente entre 0 e 10°C. O anidrido misto preparado recentemente é então feito reagir com composto (IIIB) num solvente apropriado, por exemplo ácido fórmico a 98%, a de 5 a 25°C.

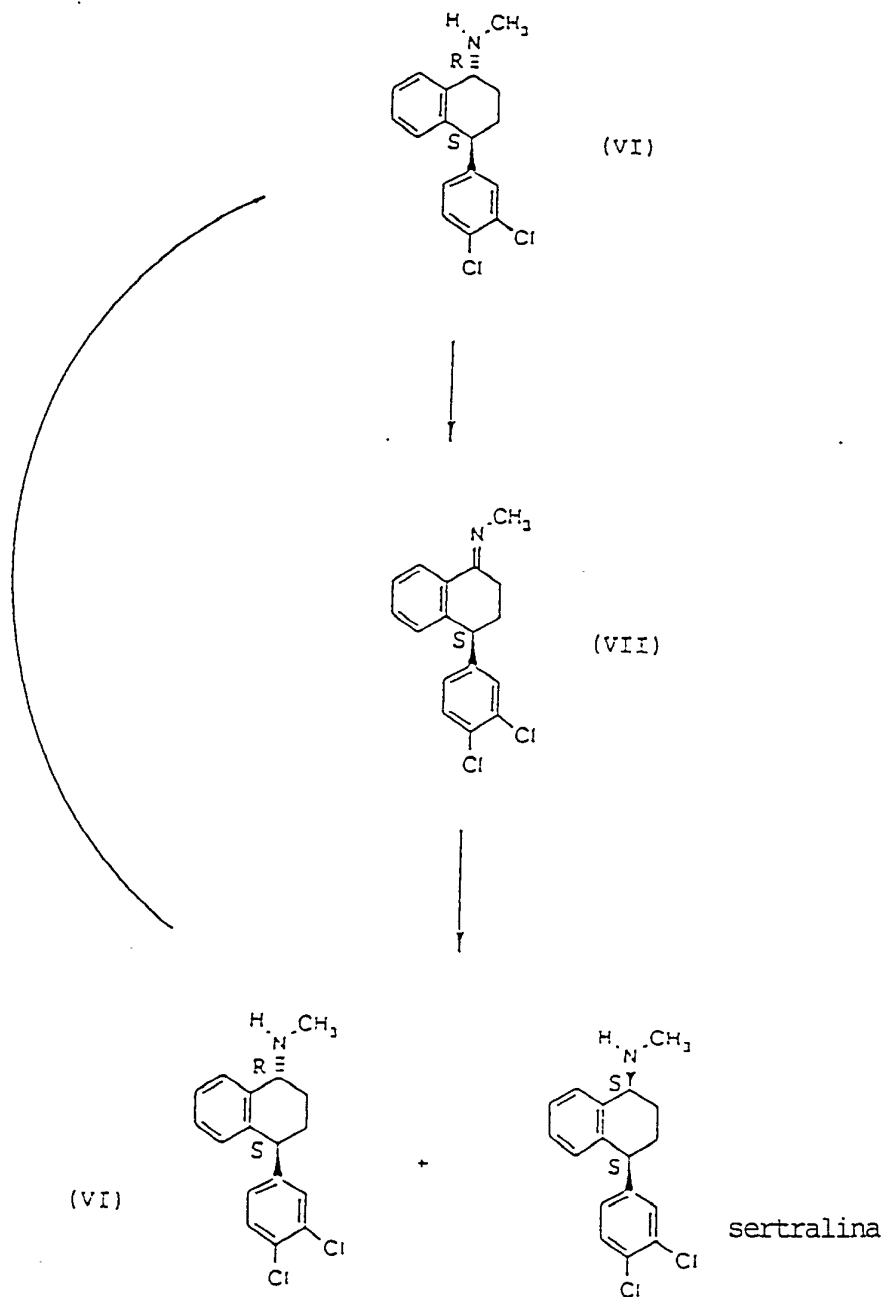
A conversão de um composto da fórmula (IV) numa cetona da fórmula (V), por meio de uma reacção de oxidação benzílica, pode ser efectuada com uma série de agentes de oxidação tais como um sal de permanganato inorgânico, nitrato de amónio e cério (IV), acetato de cobalto (III) ou 2,3-dicloro-5,6-diciano-1,4-benzoquinona, num solvente apropriado. De preferência a reacção é realizada usando 3-4 equivalentes moleculares de permanganato de potássio em acetona aquosa na presença de um reagente de tamponamento tal como um sal de metal alcalino, ou terroso alcalino, por

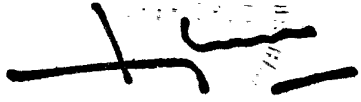
exemplo sulfato de magnésio. O oxidante pode ser adicionado em porções de um modo controlado, a fim de moderar a reacção potencialmente vigorosa, a uma solução do substrato (IV) a de 5 a 30°C. Subsequente a esta adição, aquecimento da mistura da reacção de 30 a 50°C pode ser requerido a fim de completar a oxidação.

Um composto da fórmula (II) pode ser preparado estereoselectivamente a partir de um composto da fórmula (V) usando um haleto de 3,4-diclorofenilmagnésio, de preferência o iodeto, em condições de reacção de Grignard padronizada. Assim, típicamente, uma solução do substrato cetónico (V) num solvente apropriadamente compatível, por exemplo tolueno seco ou tetrahidrofurano seco, é adicionado a uma solução recentemente preparada do reagente de Grignard num solvente apropriado tal como éter dietílico seco, a uma temperatura variando entre 5 e 25°C, em condições anidras. Deixa-se a reacção continuar a de 20-25°C durante 4 a 24 horas e a mistura pode ser aquecida sob refluxo durante até 1 hora, se necessário, a fim de promover uma melhor conversão de (V) em (II). Quantidades pequenas do (1R,4R)-alcool podem ser removidas por cromatografia de coluna e/ou cristalização.

~~SECRET~~

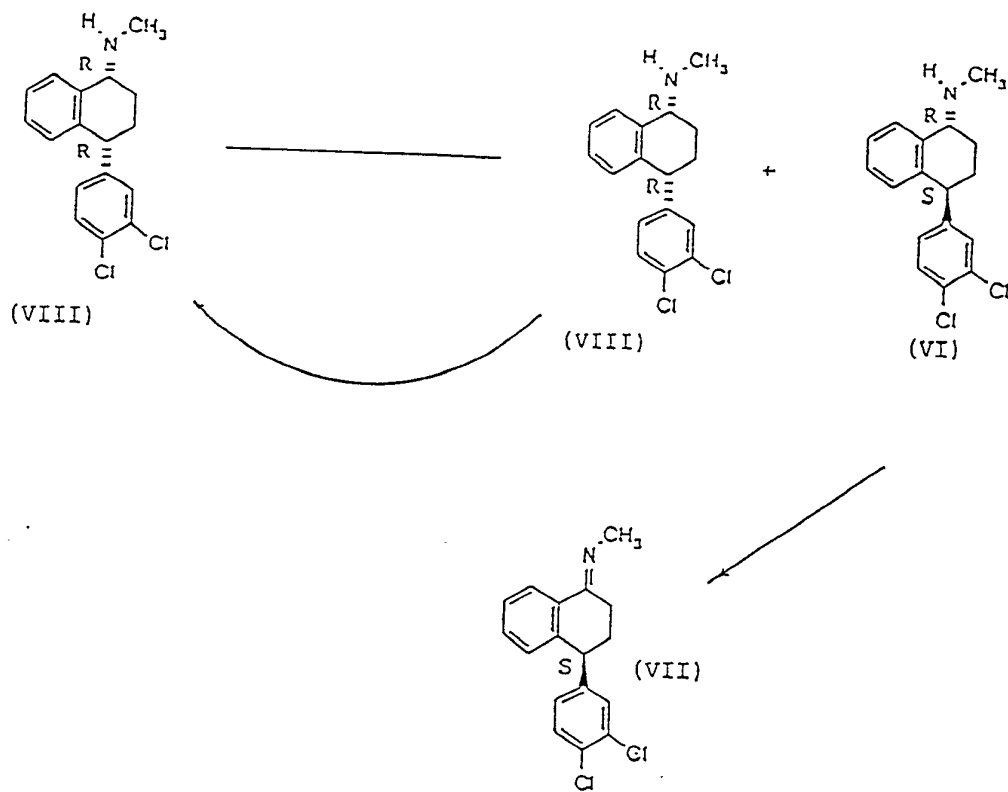
A trans-(1R,4S)-amina (VI) pode ser convertida em sertralina pelo processo que se segue.



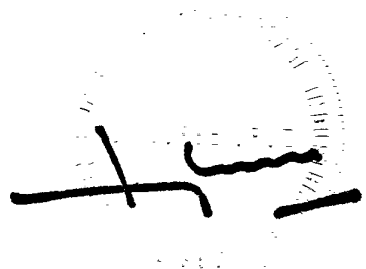


O processo envolve oxidação controlada do trans-enantiómero (VI) para proporcionar a imina (VII) que é subsequentemente reduzida, por exemplo por hidrogenação catalítica usando 10% de paládio sobre carvão como catalisador tal como é descrito na patente dos E.U.A. No. 4.536.518, a fim de proporcionar uma mistura (relação aproximadamente de 7:3) de sertralina e regenerada (VI); esta última pode ser separada a partir da sertralina por meio convencionais e reciclada a fim de proporcionar outros lotes de sertralina. Alternativamente, podem ser usados catalisadores á base de níquel no passo de hidrogenação a fim de proporcionar uma mistura (relação aproximadamente de 8:1) de sertralina e (VI).

Num procedimento de otimização com processo alternativo ilustrado mais abaixo, o cis-(1R,4R)-enantiómero (VIII), o qual em comum com (VI) é um produto secundário não desejado de processos em que a sertralina é produzida por separação de uma mistura de todos os quatro estereoisómeros, pode também ser reciclado dando origem a sertralina por meio de imina (VII). Em primeiro lugar, contudo, (VIII) é isomerizado por tratamento com base numa mistura (relação de aproximadamente 2:1) de (VIII) e o trans-(1R,4S)-enantiómero (VI); este último é então separado, e convertido na imina (VII) tal como no primeiro processo de reciclação atrás apresentado. Manifestamente, o cis-(1R,4R)-enantiómero (VIII) restante pode re-entrar neste processo de equilíbrio com base tal como seja requerido.

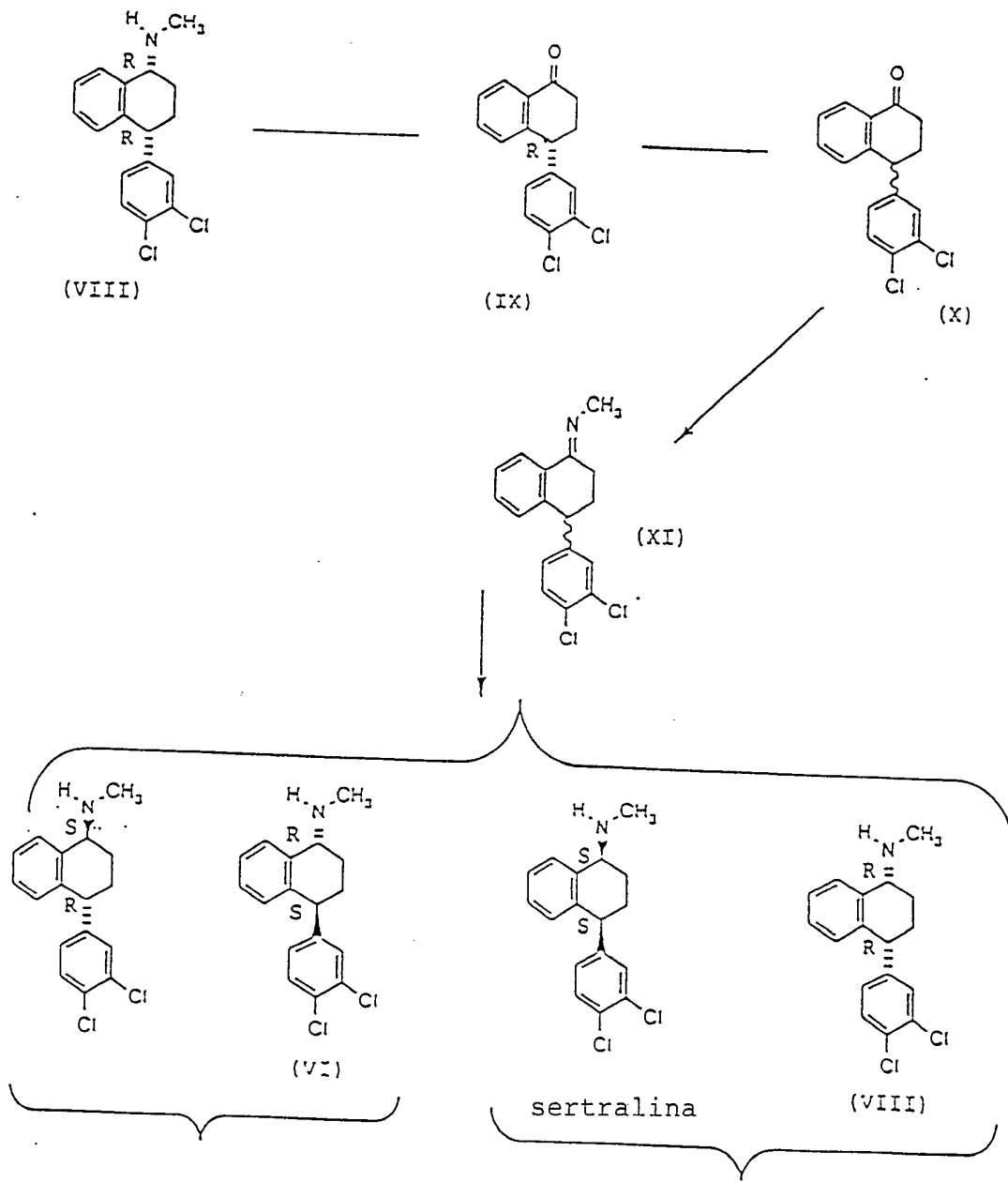


Alternativamente, num processo afim, o *cis*-(1R,4R)-enantiômero (VIII) não desejado pode ser oxidado dando origem à α -tetralona (IX) a qual, por seu lado, pode ser isomerizada para fornecer a 4-(3,4-diclorofenil)- α -tetralona (X) racêmica, conhecida, apresentada na Patente dos E.U.A. No. 4.536.518 e no Journal of Medicinal Chemistry, 1984, 27, 1508. (X) é então transformado em sertralina por meio de imina racêmica (XI), de preferência por hidrogenação catalítica de (XI) usando catalisador paládio ou níquel tal como foi atrás mencionado, seguindo-se separação do *cis*-racemato e a sua subsequente separação tal como

A circular stamp with a dotted border is located in the upper right quadrant of the page. Inside the stamp, there are handwritten initials or a signature in black ink. The initials appear to be 'L' followed by a stylized name or set of initials.

é descrito na Patente dos E.U.A. No. 4.536.518. Este processo é indicado no verso.

~~Handwritten signature or mark~~



O invento será agora ilustrado mais minuciosamente pelos Exemplos experimentais que se seguem. A pureza dos compostos foi monitorizada por cromatografia de placa delgada (TLC) usando placas de Merck Kieselgel 60 F₂₅₄. Os espectros de rotina ¹H-ressonância magnética nuclear (rmn) foram registados usando um espectrometro Nicolet QE-300 e os espectros ¹³C rmn foram registados usando um espectrômetro Bruker 250; os espectros mostraram-se em todos os casos consistentes com as estruturas propostas. As experiências do efeito Nuclear Overhauser (nOe) foram realizadas usando um espectrômetro Bruker 250.

EXEMPLO 1

(R) (-)-N-Metil-1,2,3,4-tetrahydro-1-naftilamina

Uma solução de ácido tartárico (2R,3R) (+) (160,3 g) em água (500 ml) foi tratada com N-metil-1,2,3,4-tetrahydro-1-naftilamina (172,2 g). A solução resultante foi arrefecida de 33°C até à temperatura ambiente, semeada e agitada durante 16 horas. A pasta foi refrigerada durante 4 horas, filtrada e o sólido foi lavado com água (3 x 50 ml). O sal crú (196,2 g) foi recristalizado fraccionadamente a partir de água dando origem a sal de ácido tartárico purificado (+) do composto do título (42 g, 23,5% tendo como base o enantiómero disponível) sob a forma de cristais brancos, p.f. 107-109°C, $[\alpha]_D^{+12,3^\circ}$ (c=4,2, água). Encontrados: C, 54,85; H, 7,06; N, 4,22. C₁₅H₂₁NO₆; H₂O requiere C, 54,70; H, 7,04; N, 4,25%.

O sal (38,9 g) foi dissolvido em água (150 ml), com aquecimento até 40°C, sendo então basificado pela adição de solução aquosa 5N de hidróxido de sódio (100 ml). A mistura arrefecida foi extraída com diclorometano (2 x 150 ml). A

evaporação sob vácuo dos extractos deu origem ao composto do título sob a forma de um óleo incolor (19,1 g, 92,7% a partir do sal), $[\alpha]_D -10,3^\circ$ (c=5, EtOH). O ensaio de ^1H -rmn do derivado (+)- α -metoxi- α -(trifluorometil)fenilacetilo usando o método de Mosher (J. Org. Chem., 1969 34, 2543) revelou que o composto do título era constituído por uma mistura 95,5:4,5 dos enantiómeros (R) E (S), respectivamente.

EXEMPLO 2

(R) (+)-N-(1,2,3,4-Tetrahydro-1-naftil)-N-metilformamida

Anidrido acético (54,1 g) foi arrefecido até 0°C e agitado à medida que se ia adicionando ácido fórmico a 98% (33,1 g) durante 30 minutos, mantendo a temperatura abaixo de 5°C. A solução foi aquecida até 50°C, mantida a esta temperatura durante 15 minutos, e arrefecida até 5°C. A solução resultante de anidrido acético-fórmico foi adicionada durante 5 minutos a uma solução arrefecida, agitada de (R) (-)-N-metil-1,2,3,4-tetrahydro-1-naftilamina (19,08 g) em ácido fórmico a 98% (19,08 ml), mantendo a temperatura abaixo de 10°C. A solução da reacção foi aquecida até à temperatura ambiente, agitada durante 1 hora, vertida para uma mistura de gelo-água (200 g) e agitada durante 30 minutos. A mistura foi basificada até pH 9 com solução aquosa 10N de hidróxido de sódio (cerca de 230 ml) e extraída com diclorometano (3 x 200 ml). Os extractos combinados foram lavados de novo com ácido clorídrico aquoso 1N (100 ml), em seguida com água (100 ml), e evaporada sob vácuo para dar origem ao composto do título (21,63 g, 96,6%) sob a forma de um sólido; p.f. 53-55°C; Rf 0,80 (sílica; clorofórmio, metanol; 95:5).

Uma amostra do produto (1,5 g) foi cristalizada a partir de uma mistura de acetato de etilo (1,5 ml) e hexano (15

ml) para dar origem a uma amostra purificada do composto do título (0,92 g, recuperação de 61,3%) sob a forma de cristais brancos, p.f. 55-56°C, $[\alpha]_D +19,4^\circ$ (c=0,5, EtOH). Um ensaio HPLC quiral sobre uma coluna de β -ciclodextrina acetilada revelou que este material continha menos de 1% do enantiómero-(S). Encontrados: C, 76,04; H, 7,94; N, 7,43. $C_{12}H_{15}NO$ requiere C, 76,16; H, 7,98; N, 7,40%.

1H -rmn (300 MHz, $CDCl_3$):

δ = 1,80 - 2,13 (m, 4H), 2,70 e 2,73 (singlets rotameros 2 MNe, 3H), 2,78 - 2,93 (m, 2H), 4,73 - 4,81 e 5,71 - 5,79 (2 multiplets rotameros, 1H), 7,02 - 7,25 (m, 4H), 8,30 e 8,34 (2 singlets rotameros CH formilo, 1H), p.p.m.

EXEMPLO 3

(R) (+)-N-(1,2,3,4-Tetrahidro-4-ceto-1-naftil)-N-metilformamida

A uma solução arrefecida de (R) (+)-N-(1,2,3,4-tetrahidro-1-naftil)-N-metilformamida (19,1 g) em acetona (430 ml) foi adicionado sulfato de magnésio heptahidrato (57 g), água (143 ml) e em seguida, fraccionadamente durante 1 hora, permanganato de potássio (76 g). A mistura foi agitada durante 5,5 horas com arrefecimento com banho de água para manter a temperatura da reacção abaixo de 34°C, filtrada e a massa foi lavada com acetona (2 x 100 ml). O filtrado e produtos de lavagem foram combinados e tratados com solução aquosa a 10% de metabissulfato de sódio (140 ml), e em seguida a mistura foi filtrada de novo e extraída com diclorometano (400 ml e em seguida 200 ml). Os extractos combinados foram evaporados sob vácuo até se obter um óleo (14,7 g) o qual foi cromatografado sobre sílica (274 g), fazendo-se a eluição com uma mistura diclorometano/metanol (98:2) para dar

origem ao produto sob a forma de um óleo (8,2 g, 40%); Rf 0,18 (sílica, acetato de etilo) e 0,58 (sílica; clorofórmio, metanol; 95:5).

Uma amostra do produto (1,1 g) foi triturada com éter dietílico (20 ml) para induzir cristalização dando origem a uma amostra purificada do composto do título (0,72 g), p.f. 92-93°C; $[\alpha]_D + 54,9^\circ$ (c=0,5; EtOH). Encontrados: C, 70,68; H, 6,41; N, 6,86. $C_{12}H_{13}NO_2$ requiere C, 70,92; H, 6,45; N, 6,64%.

1H -rmn (300 MHz, $CDCl_3$):

$\delta = 2,17 - 2,56$ (m, 2H), 2,68 - 2,99 (m, 2H), 2,79 e 2,83 (2 singlets rotameros NMe, 3H), 4,96 - 5,04 e 5,92 - 6,01 (2 quartets rotameros, 1H), 7,10 - 7,24 (q, 1H), 7,40 - 7,53 (m, 1H), 7,55 - 7,68 (m, 1H), 8,07 - 8,16 (t, 1H), 8,83 e 8,40 (2 singlets rotameros CH formilo, 1H) p.p.m.

EXEMPLO 4

(1R,4S) (-)-N-[4-(3,4-Diclorofenil)-1,2,3,4-tetrahidro-4-hidroxi-1-naftil]-N-metilformamida

Fragmentos de magnésio (0,89 g) e um cristal de iodo foram agitados em éter dietílico seco (25 ml) enquanto uma solução de 1,2-dicloro-4-iodobenzeno (10,07 g) em éter dietílico seco (25 ml) era adicionada durante 20 minutos. Após desaparecimento da exotermia a mistura foi aquecida até refluxo durante mais 25 minutos até completar o consumo do metal magnésio. A mistura foi então arrefecida até 5°C, coberta com gás azoto e uma solução de (R)(+)-N-(1,2,3,4-tetrahidro-4-ceto-1-naftil)-N-metilformamida (5 g) em tolueno seco (100 ml) foi adicionada durante 15 minutos. Depois de ser misturada durante 20 horas a mistura

resultante foi vertida para uma solução aquosa a 10% de cloreto de amônio (200 ml). As fases foram separadas, a camada aquosa foi lavada com tolueno (25 ml) e as camadas orgânicas combinadas foram evaporadas sob vácuo para dar origem a uma mistura de isômeros (1R,4S) e (1R,4R) (relação 87:13 respectivamente por técnicas de espectroscopia rnm) sob a forma de um óleo escuro (10,17 g) o qual foi cromatografado sobre sílica (320 g). A eluição com misturas de hexano-acetato de etilo (1:1 a 1:4) deu origem ao composto do título sob a forma de uma espuma (3,94 g, 45,7%), Rf 0,34 (sílica; acetato de etilo) e 0,50 (sílica; clorofórmio, metanol; 95:5) que era suficientemente pura para utilização no passo seguinte.

Uma amostra do produto (0,92 g) foi purificada por cristalização lenta a partir de éter di-2-propílico dando origem ao composto do título (0,46 g, 50% de recuperação) sob a forma de cristais brancos, p.f. 123-125°C, $[\alpha]_D -31,6^\circ$ (c = 0,5, EtOH). Encontrados: C, 61,79; H, 5,07; N, 3,90.

$C_{18}H_{17}Cl_2NO_2$ requiere C, 61,72; H, 4,89; N, 4,00%.

1H -rnm (300 MHz, $CDCl_3$):

δ = 1,60 - 2,01 (m, 2H), 2,12 - 2,37 (m, 2H), 2,38 (s, 1H), 2,69 e 2,73 (2 singlets rotameros NMe, 3H), 4,78 - 4,86 e 5,75 - 5,83 (2 quartets rotameros, 1H), 6,89 - 7,04 (m, 1H), 7,05 - 7,42 (m, 6H), 8,25 e 8,30 (2 singlets rotameros CH formilo) p.p.m.

EXEMPLO 5trans-(1R,4S) (+)-N-[4-(3,4-diclorofenil)-1,2,3,4-tetrahydro-1-naftil]-N-metilformamida

A uma solução de (1R,4S) (+)-N-[4-(3,4-diclorofenil)-1,2,3,4-tetrahydro-4-hidroxi-1-naftil]-N-metilformamida (0,175 g) em diclorometano (10 ml) foi adicionado trietilsilano (0,13 g) em diclorometano (1 ml). A solução resultante foi arrefecida até -40°C e agitada enquanto trifluoreto de boro (0,08 g) em diclorometano (6,5 ml) era adicionado durante 30 minutos. Deixou-se a solução aquecer até à temperatura ambiente durante 90 minutos sendo então tratada com mais trietilsilano (0,13 g) em diclorometano (1 ml) seguindo-se mais trifluoreto de boro (0,54 g) em diclorometano (43,5 g). Após agitação durante a noite à temperatura ambiente foi feita uma terceira adição de trietilsilano (0,13 g) e a solução foi gaseada com trifluoreto de boro durante cerca de 1 minuto. A solução resultante foi lavada com solução aquosa 2M de carbonato de sódio (22 ml) e em seguida com solução salina saturada (25 ml), e as fases aquosas foram combinadas e lavadas de novo com éter dietílico (2 x 25 ml). Os extractos orgânicos combinados foram secos sobre sulfato de magnésio e evaporados sob vácuo para dar origem a um óleo (0,17 g) o qual foi filtrado através de uma coluna de sílica (16 g) fazendo-se a eluição com acetato de etilo-hexano 1:1 a fim de remover o baixo nível de material de partida recuperado. A evaporação sob vácuo das fracções requeridas deu origem ao produto crú sob a forma de um óleo (154 mg, 92%). Um ensaio ^1H -rmn deste material revelou que era constituído por uma mistura 86:14 dos requeridos trans-isómero (1R,4S) ($\delta = 4,04 - 4,14$ p.p.m., m, para o protão H_4) e cis-isómero (1R,4R) ($\delta = 4,18 - 4,27$ p.p.m., m, para o protão H_4), respectivamente.

A separação dos isômeros cis e trans é realizada com maior eficiência após remoção do grupo formilo. Contudo, a cristalização de uma amostra do produto cru a partir de dicloro- metano-hexano 1:3 proporcionou uma amostra de referência do composto do título sob a forma de cristais brancos, p.f. 110 - 112°C; Rf 0,62 (sílica; clorofórmio, metanol; 95:5); $[\alpha]_D^{+100,8^\circ}$ (c = 1,03, EtOH). Encontrados: C, 64,66; H, 5,37; N, 4,12. $C_{18}H_{17}Cl_2NO$ requiere C, 64,67; H, 5,13; N, 4,19%.

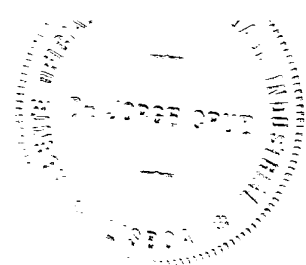
1H -rmn (300 MHz, $CDCl_3$):

δ = 1,88 - 2,18 (m, 3H), 2,21 - 2,37 (m, 1H), 2,73 e 2,78 (2 singlets rotameros NMe, 3H), 4,04 - 4,14 (m, 1H), 4,90 - 4,98 e 5,84 - 5,96 (2 multiplets rotameros, 1H), 6,77 - 6,85 (t, 1H), 6,91 - 7,03 (m, 1H), 7,05 - 7,34 (m, 1H), 8,34 e 8,38 (2 singlets rotameros CH formilo, 1H) p.p.m.

EXEMPLO 6

Hidrocloreto de trans-(1R,4S) (+)-N-(Metil-4-(3,4-diclorofenil)-1,2,3,4-tetrahidro-1-naftilamina

Uma solução de trans-(1R,4S)(+)-N-[4'-(3,4-diclorofenil)-1.2.3.4-tetrahidro-1-naftil]-N-metilformamida (0,15 g de uma mistura 86:14 trans-cis do Exemplo 5) em 2-propanol (1,5 ml) foi tratada com ácido clorídrico aquoso concentrado (0,45 ml) e aquecida sob refluxo durante 12,5 horas. A solução foi arrefecida durante a noite, e então a mistura resultante foi granulada a 0°C durante várias horas. A filtração deu origem ao produto (0,110 g, 71,4%) sob a forma de cristais brancos, p.f. 253-255°C; Rf 0,09 (sílica; clorofórmio, metanol: 90:10); $[\alpha]_D^{+41,4^\circ}$ (c=1, MeOH).



N.B. N-Metil-1,2,3,4-tetrahydro-1-naftilamina (composto IIIA) pode ser obtido de acordo com Coll. Czech. Chem. Commun., 1973, 38, 1159.

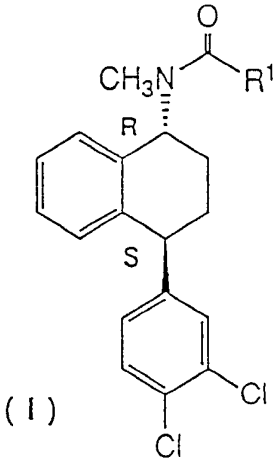
Lisboa, 9 de Julho de 1992

A handwritten signature in black ink, consisting of several fluid, connected strokes.

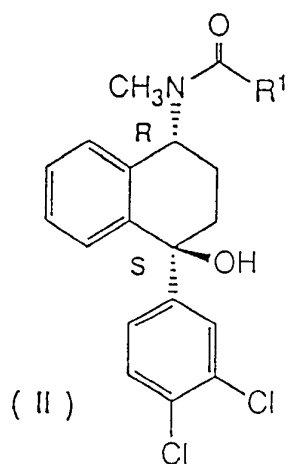
J. PEREIRA DA CRUZ
Agente Oficial da Propriedade Industrial
RUA VICTOR CORDON, 10-A 3.º
1200 LISBOA

REIVINDICAÇÕES

1ª. - Processo para a preparação da forma trans-estereoisomérica substancialmente geométrica e opticamente pura de um composto da fórmula:



em que R¹ é H ou C₁-C₄ alquilo, e R e S representam as configurações absolutas dos centros assimétricos, caracterizado por compreender a hidrogenação iônica de um composto da fórmula:



em que R^1 , R e S são tal como foram definidos para a fórmula (I).

2ª. - Processo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por a hidrogenação iônica ser conseguida usando uma combinação de um ácido de Lewis com um dador de hidreto.

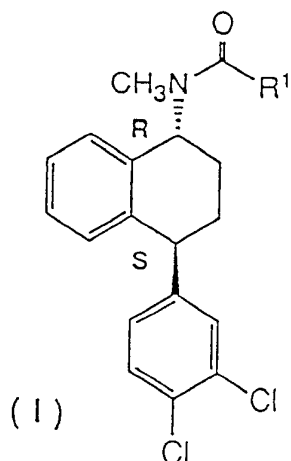
3ª. - Processo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por a hidrogenação iônica ser conseguida usando uma combinação de um ácido prótico com um dador de hidreto.

4ª. - Processo de acordo com a reivindicação 2, caracterizado por o ácido de Lewis ser trifluoreto de boro.

5ª. - Processo de acordo com a reivindicação 3, caracterizado por o ácido prótico ser ácido trifluoroacético.

6ª. - Processo de acordo com qualquer uma das reivindicações 2 a 5, caracterizado por o dador de hidreto ser trietil-silano.

7ª. - Forma trans-estereoisomérica substancialmente geométrica e opticamente pura, caracterizada por ser de um composto da fórmula:



em que R^1 é H ou C_1-C_4 alquilo, e R e S representam as configurações absolutas dos centros assimétricos.

8ª. - Composto, caracterizado por apresentar a fórmula (II) tal como foi definida na reivindicação 1.

9ª. - Composto de acordo com as reivindicações 7 e 8 ou processo de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 6, caracterizados por R^1 ser H.

Lisboa, 9 de Julho de 1992

J. PEREIRA DA CRUZ
Agente Oficial da Propriedade Industrial
RUA VICTOR CORDON, 10-A 3.ª
1200 LISBOA