



F1000112209B



SUOMI - FINLAND
(FI)

PATENTTI- JA REKISTERIHALLITUS
PATENT- OCH REGISTERSTYRELSEN

(12) PATENTTIJULKAISU
PATENTSKRIFT

(10) FI 112209 B

(45) Patenti myönnetty - Patent beviljats

14.11.2003

(51) Kv.lk.7 - Int.kl.7

C07C 233/14, 233/23

(21) Patentihakemus - Patentansökning

940105

(22) Hakemispäivä - Ansökningsdag

10.01.1994

(24) Alkupaivä - Löpdag

03.07.1992

(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig

10.01.1994

(86) Kv. hakemus - Int. ansökan

PCT/EP92/01496

(32) (33) (31) Etuoikeus - Prioritet

11.07.1991 GB 9114948 P

(73) Haltija - Innehavare

1 •Pfizer Inc., 235 East 42nd Street, New York, NY 10017, AMERIKAN YHDYSVALLAT, (US)

(72) Keksijä - Uppfinnare

1 •Williams, Michael Trevelyan, c/o Pfizer Central Research, Ramsgate Road, Sandwich, Kent CT13 9NJ, ISO-BRITANNIA, (GB)
2 •Welch, Jr., Willard McKowan, c/o Pfizer Central Research, Eastern Point Road, Groton, CT 06340, AMERIKAN YHDYSVALLAT, (US)

(74) Asiamies - Ombud: Kolster Oy Ab
Iso Roobertinkatu 23, 00120 Helsinki

(54) Keksinnön nimitys - Uppfinningens benämning

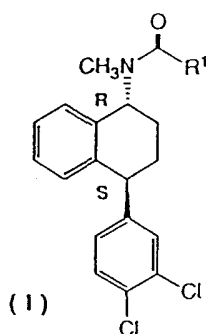
trans-stereoisomeerinen sertraliinin välituote, menetelmä sen valmistamiseksi ja menetelmässä käytetty välituote
trans-stereoisomer mellanprodukt av sertralin, förfarande för framställning av denna och mellanprodukten som använts i förfarandet

(56) Viitejulkaisut - Anförda publikationer

(57) Tiivistelmä - Sammandrag

Käsillä oleva keksintö antaa käyttöön kaavan (I) mukaisen yhdisteen olennaisesti geometrisesti ja optisesti puhtaan trans-stereoisomeerisen muodon, jossa R¹ on H tai C₁₋₄-alkyyli, sekä menetelmän sen valmistamiseksi. Yhdisteet ovat välituotteita valmistettaessa sertraliininä tunnettua antidepressanttia.

Uppfinningen avser den väsentligen geometriska och optiskt rena trans-stereomera formen av en förening med formeln (I), vari R¹ är H eller C₁₋₄-alkyl, jämte förfaranden för framställning av densamma. Föreningarna är mellanprodukter för framställning av det som sertraline kända antidepressiva medlet.



trans-stereoisomeerinen sertraliinin välituote, menetelmän valmistamiseksi ja menetelmässä käytetty välituote

Käsillä oleva keksintö kohdistuu uusiin trans-N-alkanoyyli-N-metyyli-4-(3,4-dikloorifenyyli)-1,2,3,4-tetrahydro-1-naftyyliamiinianalogeihin, jotka ovat välituotteita uudessa prosessissa sertraliinin valmistamiseksi, menetelmään niiden valmistamiseksi ja menetelmässä käytettyihin välituotteisiin.

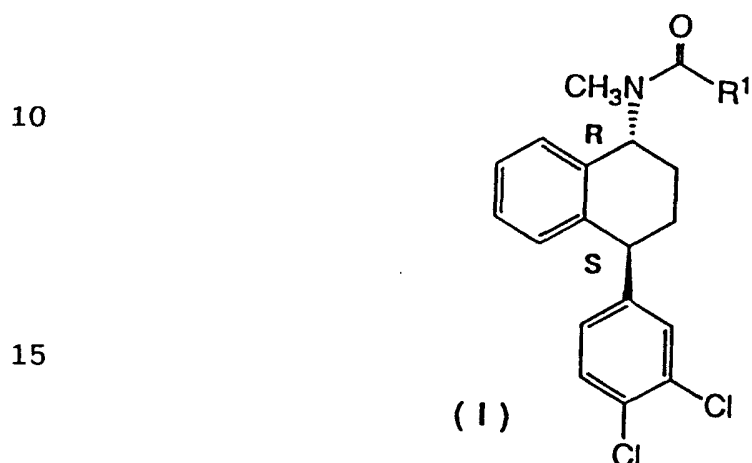
Täsmällisemmin käsillä oleva keksintö liittyy mainittujen 1,4-substituoitujen tetrahydro-naftyyliamiinien (1R,4S)-stereoisomeeriseen muotoon, josta N-deasyloitaessa saadaan trans-(1R,4S)-N-metyyli-4-(3,4-dikloorifenyyli)-1,2,3,4-tetrahydro-1-naftyyliamiinia. Jälkimmäinen yhdiste, joka on tuotu esiin US-patenttijulkaisussa 4 556 676 sekä julkaisussa *Journal of Medicinal Chemistry* 27 (1984) 1508, on isomeerinen sertraliininä tai cis-(1S,4S)-N-metyyli-4-(3,4-dikloorifenyyli)-1,2,3,4-tetrahydro-1-naftyyliamiinina tunnetun antidepressantin kanssa, jota puolestaan on kuvattu US-patenttijulkaisussa 4 536 518 sekä julkaisussa *Journal of Medicinal Chemistry* 27 (1984) 1508. Trans-(1R,4S)-isomeeri voidaan konvertoida cis-(1S,4S)-isomeeriksi (sertraliiniksi) tavanomaisilla menetelmillä, joista on tehty yhteenveto jäljempänä.

Käsillä olevan keksinnön mukaiset uudet yhdisteet on saatu käyttöön odottamattomalla havainnolla, että toivottua trans-isomeeriä voidaan saada stereoselektiivisesti suurella saannolla sopivan (1R,4S)-N-alkanoyyli-N-metyyli-4-(3,4-dikloorifenyyli)-4-hydroksi-1,2,3,4-tetrahydro-1-naftyyliamiiniprekursorin ionihydruksella, jolloin ei-toivottu (1R,4R)-isomeeri voidaan poistaa helposti. Koska mainitussa prekursorissa on 1-(N-alkanoyyli)metyyliamino-substituentti R-konfiguraatiossa, saadaan ionihydruksella trans-(1R,4S)-enantiomeeriä suurella saannolla ja korkealla stereoselektiivisyydellä, ja täten vältetään optinen

resoluutio ei-toivotun trans-(1S,4R)-enantiomeerin poistamiseksi.

Täten käsillä oleva keksintö antaa käyttöön:

- a) olennaisesti geometrisesti ja optisesti puhtaan
5 trans-stereoisomeerisen muodon, joka koostuu seuraavan
kaavan mukaisesta trans-(1R,4S)-enantiomeeriyhdisteestä:

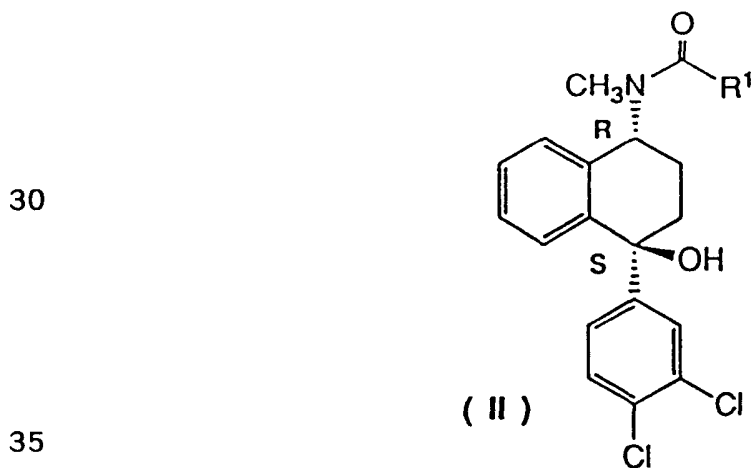


jossa R¹ on H tai C₁₋₄-alkyyli, ja R ja S edustavat asymmetristen keskusten absoluuttisia konfiguraatioita;

20

b) prosessin olennaisesti geometrisesti ja optisesti puhtaan kaavan (I) mukaisen yhdisteen trans-stereoisomeerisen muodon valmistamiseksi laittamalla seuraavan kaavan mukainen yhdiste:

25



jossa R^1 , R ja S ovat kuten edellä kaavan (I) kohdalla on määritelty, sopivassa liuottimessa, ionihydrausolosuhteisiin.

5 Kolme tai neljä hiiliatomia sisältävät alkyyliryh-
mät voivat olla suoraketjuisia tai haarautuneita.

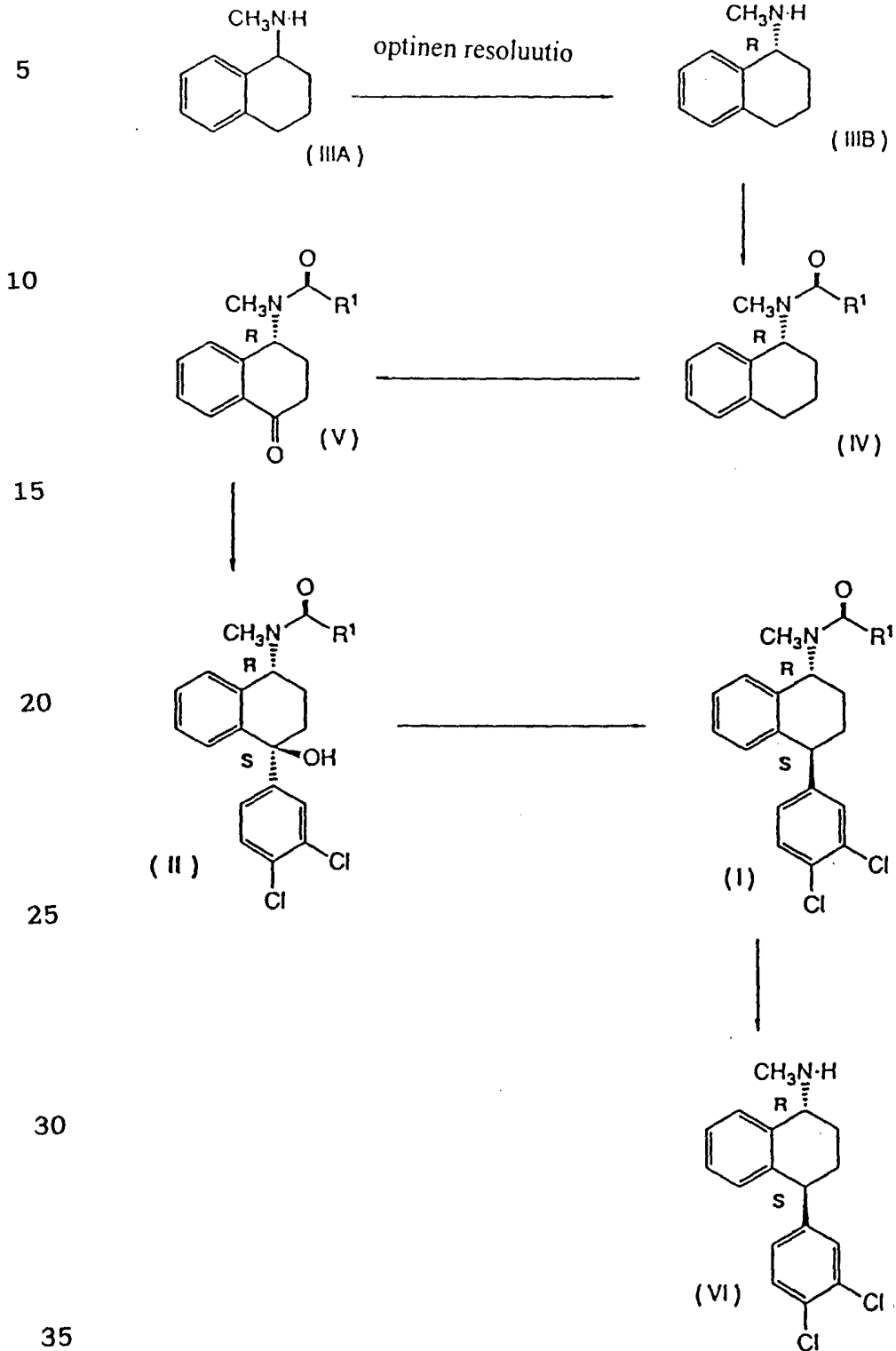
Termillä "olennaisesti geometrisesti ja optisesti puhdas" tarkoitetaan sitä, että kaavan (I) mukaiset yhdisteet sisältävät vähemmän kuin 4 %, ja edullisesti vähemmän kuin 2 %, ei-toivottua cis-(1R,4R)-enantiomeeriä.

10 Edellä esitettyjen kaavan (I) ja (II) mukaisten yhdisteiden määritelmässä R^1 on edullisesti H.

Käsillä olevan keksinnön mukaiset yhdisteet voidaan valmistaa seuraavasti.

15 Kaavan (I) mukainen yhdiste saadaan kaavan (II)
mukaisen yhdisteen ionihydrauksella sopivassa liuottimes-
sa, kuten dikloorimetaanissa, käyttäen yhdistelmää, jossa
on joko proottinen happo, esimerkiksi trifluorietikkahap-
po, tai edullisesti Lewisin happo, esimerkiksi booritri-
fluoridi, ja hydrididonori, esimerkiksi trietyylisilaani.
20 Tyypillisesti reaktio suoritetaan lämpötilassa $-40 -$
 $+25$ °C 40 tuntiin saakka, edullisesti noin 20 tuntia. Sit-
ten kaavan (I) mukainen tuote voidaan eristää ja puhdistaa
tavanomaisilla tekniikoilla, esimerkiksi uuttamalla ja
sitten kromatografisella puhdistuksella ja/tai raakatuot-
25 teen kiteytyksellä jäljelle jääneen lähtömateriaalin ja
pienten ei-toivotun cis-(1R,4R)-isomeerin pienten määrien
poistamiseksi. Vaihtoehtoisesti trans- ja cis-isomeerien
erotukseen voidaan vaikuttaa N-alkanoyyliryhmän poistami-
sen jälkeen kaavan (VI) mukaisen yhdisteen saamiseksi,
30 jossa R ja S ovat kuten edellä on määritelty, seuraavassa
kaaviossa kuvatun synteettisen sarjan mukaisesti.

Kaavio



Kaavan (I) mukaisen yhdisteen N-alkanoyyliryhmä, edellä mainitun tuotteen pääisomeeri, poistetaan hydrolyysillä käyttäen vesipitoista epäorgaanista emästä, kuten alkalimetallihydroksidisuolaa, edullisesti kaliumhydroksidia, 10 molaarisena liuoksena vedessä. Hydrolyysi suoritetaan tyypillisesti etyleeniglykolissa reaktioalustan refluksilämpötilassa ajanjakson 2 tuntia - 4 päivää. Kaavan (I) mukaisen yhdisteen kohdalla, jossa R^1 on H, N-alkanoyyliryhmä poistetaan edullisesti happohydrolyysillä käyttäen mineraalihappoa, esimerkiksi suolahappoa, sopivassa liuottimessa, kuten 2-propanolissa, 1,4-dioksaanissa tai etyyliasetaatissa, reaktioalustan refluksilämpötilassa 2 - 8 tuntia. Sitten tuote (VI) eristetään ja puhdistetaan tavanomaisilla menetelmillä, esimerkiksi uuttamalla ja v

15 linnaisesti pylvaskromatografoimalla pienten ei-toivottujen cis-(1R,4R)-isomeerin pienten määrien poistamiseksi, ja konvertoimalla se hydrokloridisuolaksi. Sitten puhdistettu vapaa amiini voidaan transformoida cis-(1S,4S)-enantiomeeriksi (sertraliiniksi), kuten jäljempänä esitettyssä prosessikaaviossa on esitetty.

Kaavan (II) mukainen yhdiste, joka tarvitaan kaavan (I) mukaisen yhdisteen valmistamiseksi, voidaan saada edellä esitettyssä kaaviossa kuvatun reitin avulla, jolloin R^1 , R ja S ovat kuten edellä on määritelty, käyttäen rutiinimenetelmiä.

Alunperin amiinin (IIIA) resoluutio suoritetaan optisesti puhtaan R-enantiomeerin (IIIB) saamiseksi. Resoluutio suoritetaan tavanomaisella tavalla optisesti puhtaan hapon, kuten sulfoni- tai karboksyylihapon, edullisesti (2R,3R)(+)-viinihapon, kanssa sopivassa liuottimessa, esimerkiksi vedessä, muodostuneen amiinin (IIIA) suolan fraktiokiteytyksellä. Sitten vapaa amiini (IIIB) vapautetaan käsittelemällä erotettua amiinisuolaa emäksellä, tyypillisesti natrium- tai kaliumhydroksidin vesiliuoksella.

Amiini (IIIB) voidaan saada myös imiiniprekursorin asymmetrisellä pelkistyksellä, johon päästään suoraan α -tetralonista ja metyyliamiinista alan ammattilaisten hyvin tuntemilla menetelmillä.

5 Kaavan (VI) mukainen yhdiste, jossa R^1 on C_{1-4} -alkyyli, voidaan valmistaa asyloimalla kaavan (IIIB) mukainen yhdiste joko kaavan $(C_{1-4}\text{-alkyyli})CO(Cl \text{ tai } Br)$ mukaisella asyylihalidilla tai kaavan $[(C_{1-4}\text{-alkyyli})CO]_2O$ mukaisella happoanhydridillä. Kun käytetään asyylihalidia, 10 voidaan reaktio suorittaa lämpötilassa $0 - 25\text{ }^\circ C$, edullisesti $5 - 10\text{ }^\circ C$:ssa, sopivassa orgaanisessa liuottimessa, esimerkiksi dikloorimetaanissa, ja happoakseptorin, esimerkiksi trietyyliamiinin, läsnäollessa. Kun käytetään happoanhydridiä, voidaan reaktio suorittaa reaktioalustan 15 refluksilämpötilaan asti, edullisesti $100\text{ }^\circ C$:ssa, yhteensopivassa liuottimessa, esimerkiksi kaavan $(C_{1-4}\text{-alkyyli})CO_2H$ mukaisessa karboksyylihapossa. Sellaisen kaavan (IV) mukaisen yhdisteen saamiseksi, jossa R^1 on H, formyloidaan kaavan (IIIB) mukainen yhdiste käyttäen asetformanhydridiä, joka voidaan saada lisäämällä 98 20 prosenttista muurahaishappoa sekoitettuun asetanhydridiin tyypillisesti lämpötilassa $0 - 10\text{ }^\circ C$. Sitten juuri valmistetun anhydridiseoksen annetaan reagoida yhdisteen (IIIB) kanssa sopivassa liuottimessa, esimerkiksi 98 25 prosenttisessa muurahaishapossa lämpötilassa $5 - 25\text{ }^\circ C$.

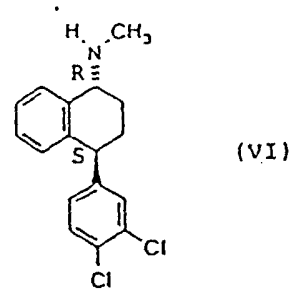
Kaavan (IV) mukaisen yhdisteen konversio kaavan (V) mukaiseksi ketoniksi bentsyylihapetusreaktion kautta voidaan saavuttaa usean hapetusaineen, kuten epäorgaanisen permanganaattisuolan, ammoniumserium(IV)nitraatin, koboltti(III)asetaatin tai 2,3-dikloori-5,6-disyano-1,4-bentsokinonin avulla sopivassa liuottimessa. Reaktio suoritetaan edullisesti käyttämällä 3 - 5 molekulaarisia kaliumperman- 30 ganaattiekvivalentteja vesipitoisessa asetonissa, kun mukana on puskurointiainetta, kuten alkali-, maa-alkali- tai 35 metallisuolaa, esimerkiksi magnesiumsulfaattia. Oksidantti

voidaan lisätä annoksittain kontrolloidulla tavalla potentiaalisesti voimakkaan reaktion hillitsemiseksi substraattiliuokseen (IV) lämpötilassa 5 - 30 °C. Tämän lisäyksen jälkeen saatetaan tarvita reaktioseoksen lämmittäminen
5 lämpötilasta 30 °C lämpötilaan 50 °C hapettumisen saattamiseksi loppuun.

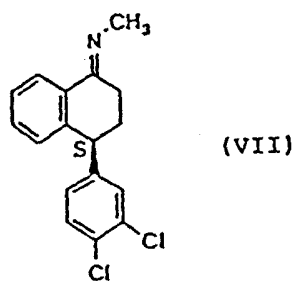
Kaavan (II) mukainen yhdiste voidaan valmistaa stereoselektiivisesti kaavan (V) mukaisesta yhdisteestä käyttäen 3,4-dikloorifenyyylimagnesiumhalidia, edullisesti jodidia, Grignardin reaktion standardiolosuhteissa. Tyypillisesti liuos, jossa on ketonista substraattia (V) yhteensopivassa liuottimessa, esimerkiksi kuivassa toluenissa tai kuivassa tetrahydrofuraanissa, lisätään juuri valmistettuun Grignardin reagenssiliuokseen sopivassa liuottimessa, kuten kuivassa dietyylieetterissä, lämpötilassa 5 -
10 25 °C vedettömissä olosuhteissa. Reaktion annetaan edetä lämpötilassa 20 - 25 °C 4 - 24 tuntia ja seosta voidaan lämmittää refluksissa 1 tuntiin saakka tarpeen mukaan, jolloin yhdiste (V) konvertoituu paremmin yhdisteeksi
15 20 (II). Pienet (1R,4R)-alkoholimäärät voidaan poistaa pylväskromatografisesti ja/tai kiteyttämällä.

Trans-(1R,4S)-amiini (VI) voidaan konvertoida sertiiniksi seuraavalla prosessilla.

5



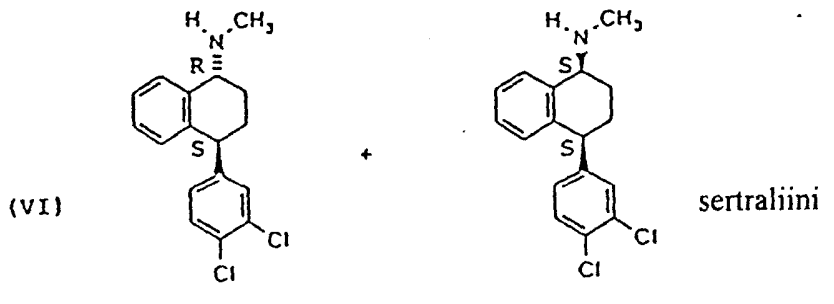
10



15

20

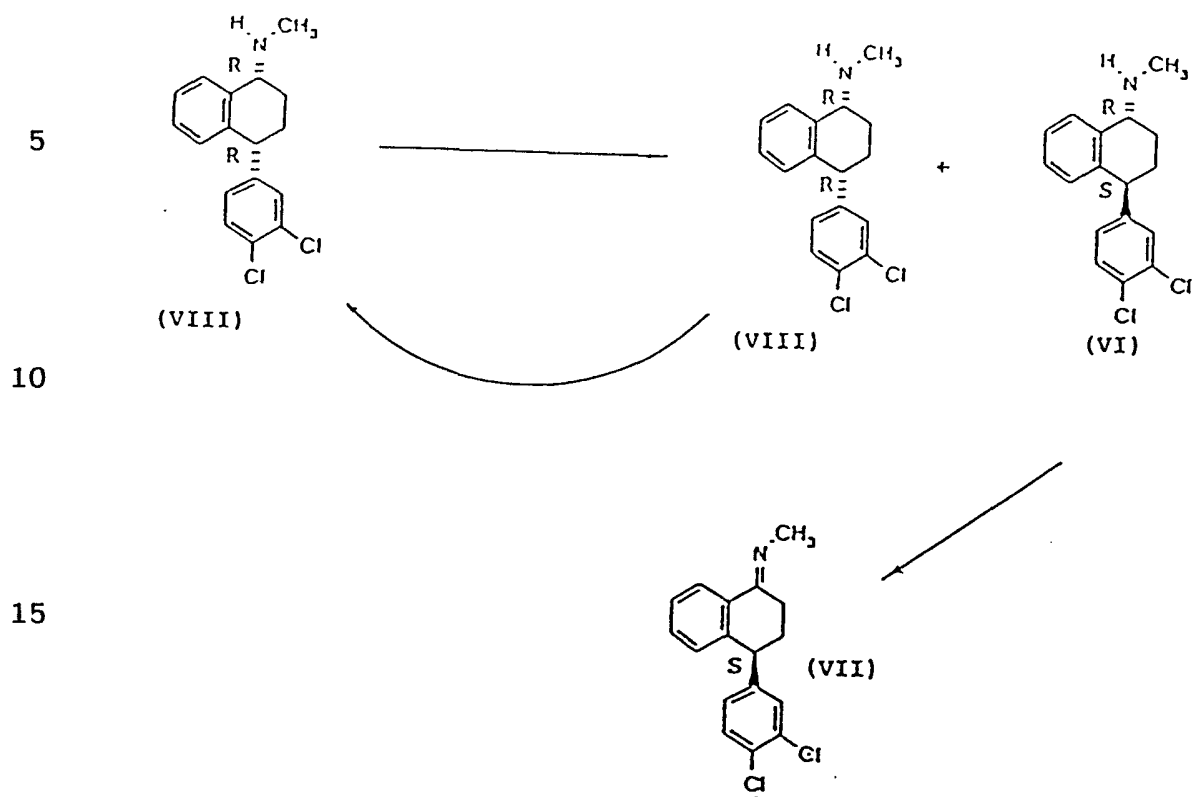
25



30

Prosessiin kuuluu trans-enantiomeerin (VI) kontrolloitu hapetus, jotta saadaan imiiniä (VII), joka myöhemmin pelkistetään esimerkiksi katalyyttisellä hydroauksella käyttäen 10 prosenttista palladioitua hiiltä katalyyttinä, kuten US-patenttijulkaisussa 4 536 518 on kuvattu, sertraliiniseoksen (suhde noin 7:3) saamiseksi ja ottamalla talteen yhdiste (VI); jälkimmäinen voidaan erottaa sertraliinista tavanomaisilla tavoilla ja sitä voidaan kierrättää uusien sertraliiniannosten saamiseksi. 5
10 Vaihtoehtoisesti voidaan käyttää nikkelpohjaisia katalyyttejä hydroausvaiheessa sertraliinin ja yhdisteen (VI) seoksen (suhde noin 8:1) saamiseksi.

Alla kuvatussa vaihtoehtoisessa optimointiprosessissa voidaan cis-(1R,4R)-enantiomeeriä (VIII), joka yhdessä yhdisteen (VI) kanssa on ei-toivottu sivutuote prosesseissa, joissa sertraliinia tuotetaan kaikkien neljän stereoisomeerin seoksen resoluutiolla, kierrättää myös sertraliiniksi imiiniyhdisteen (VII) kautta. Ensin kuitenkin yhdiste (VIII) isomeroidaan emäksittelyllä yhdisteen 20 (VIII) ja trans-(1R,4S)-enantiomeerin (VI) seokseksi (suhde noin 2:1) ja tämän jälkeen jälkimmäinen erotetaan ja konvertoidaan imiiniksi (VII), kuten edellä esitettyssä ensimmäisessä uudelleenkierrätysprosessissa. Jäljelle jäänyt cis-(1R,4R)-enantiomeeri (VIII) voidaan käsitellä uudelleen tarpeen mukaan tällä tasapainoprosessilla. 25

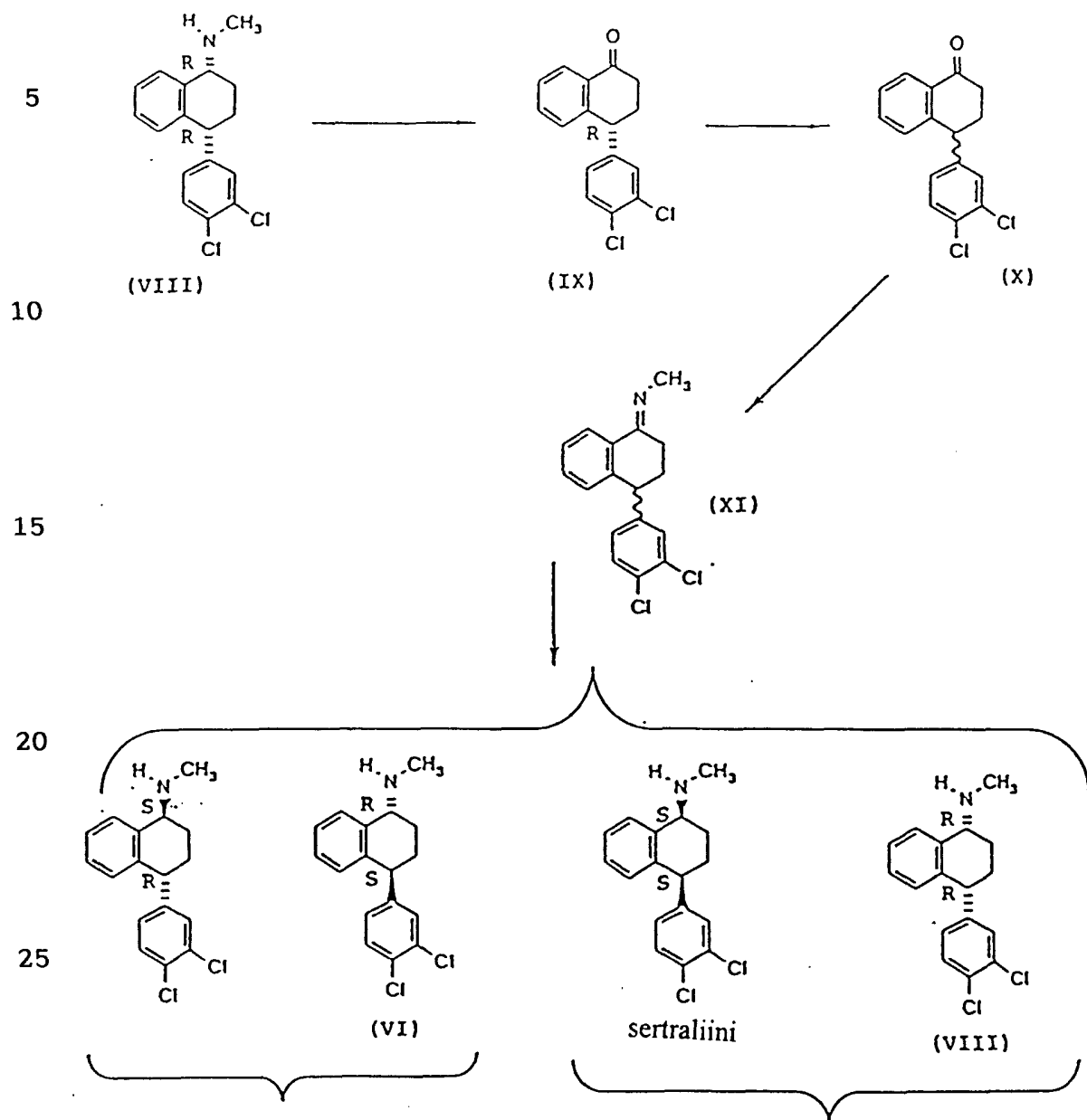


Vaihtoehtoisesti tähän liittyvässä prosessissa ei-toivottu cis-(1R,4R)-enantiomeeri (VIII) voidaan hapettaa α -tetraloniksi (IX), joka puolestaan voidaan isomeroida tunnetun, raseemisen, US-patenttijulkaisussa 4 536 518 sekä julkaisussa *Journal of Medicinal Chemistry* 27 (1984) 1508 kuvatun 4-(3,4-dikloorifenyyl)- α -tetralonin (X) saamiseksi. Tämän jälkeen yhdiste (X) transformoidaan sertraliiniksi raseemisen imiinin (XI) kautta, edullisesti yhdisteen (XI) katalyyttisellä hydruuksella käyttämällä palladium- tai nikkelikatalyyttiä, kuten edellä on mainittu, ja erottamalla tämän jälkeen cis-rasemaatti ja suorittamalla sitten sen resoluutio, kuten US-patenttijulkaisussa 4 536 518 on kuvattu. Tämä prosessi on kuvattu seuraavalla sivulla.

25

30

35



Käsillä olevaa keksintöä kuvataan nyt yksityiskoh-
taisemmin seuraavien esimerkkien avulla. Yhdisteiden puh-
taus tarkastettiin ohutlevykromatografisesti (TLC) käyttä-
mällä Merckin Kieselgel 60 F₂₅₄ -levyjä. Rutiininomaiset
5 ¹H-ydinmagneettiresonanssispektrit (nmr) mitattiin käyt-
täten Nicolet QE-300 -spektrometriä ja ¹³C-nmr-spektrit
mitattiin käyttäen Bruker 250 -spektrometriä; ne olivat
kaikissa tapauksissa yhtäpitävät ehdotettujen rakenteiden
kanssa. Ytimen Overhauser-vaikutuskokeet (nOe) suoritet-
10 tiin käyttäen Bruker 250 -spektrometriä.

Esimerkki 1

(R) (-)-N-metyyli-1,2,3,4-tetrahydro-1-naftyyli- amiini

Liuosta, jossa oli (2R,3R)(+)-viinihappoa
15 (160,3 g) vedessä (500 ml), käsiteltiin N-metyyli-1,2,3,4-
tetrahydro-1-naftyyliamiinilla (172,2 g). Tuloksena saatu
liuos jäädytettiin lämpötilasta 33 °C huoneenlämpöön,
siemennettiin ja sitä sekoitettiin 16 tuntia. Lietettä
pidettiin kylmässä 4 tuntia, se suodatettiin ja kiinteä
20 aines pestiin vedellä (3 x 50 ml). Raaka suola (196,2 g)
jakokiteytettiin uudelleen vedestä, jolloin saatiin otsi-
kon mukaisen yhdisteen puhdasta (+)-viinahapposuolaa
(42 g, 25,3 % perustuen saatavissa olevaan enantiomeeriin)
valkoisina kiteinä, sp. 107 - 109 °C, [α]_D +12,3° (c = 4,2,
25 vesi). Löydetty: C 54,85, H 7,06, N 4,22. Yhdiste C₁₅H₂₁NO₆
. H₂O vaatii C 54,70, H 7,04, N 4,25 %.

Suola (38,9 g) liuotettiin veteen (150 ml) samalla
lämmittäen 40 °C:seen ja sitten liuos tehtiin emäksiseksi
lisäämällä 5 N natriumhydroksidin vesiliuosta (100 ml).
30 Jäähtynyttä seosta uutettiin dikloorimetaanilla (2 x
150 ml). Sen jälkeen kun uutteen oli haihdutettu tyhjässä,
saatiin otsikon mukaista yhdistettä värittömänä öljynä
(19,1 g, 97,2 % suolasta), [α]_D -10,3° (c = 5, EtOH).
(+)-α-metoksi-α-(trifluorimetyyli)fenyyliasetyylijohdan-
35 naisen ¹H-nmr-määrittäminen käyttäen Mosherin menetelmää

(*J. Org. Chem.* 34 (1969) 2543) osoitti, että otsikon mukainen yhdiste oli (R)- ja (S)-enantiomeerien 95,5:4,5 seos.

Esimerkki 2

5 (R) (+)-N-(1,2,3,4-tetrahydro-1-naftyyli)-N-metyyli-formamidi

Asetanhydridi (54,1 g) jäähdytettiin 0°C:seen ja sitä sekoitettiin samalla, kun 98 % muurahaishappoa (33,1 g) lisättiin 30 minuutin aikana, ja lämpötila pidettiin alle 5 °C:ssa. Liuos lämmitettiin 50 °C:seen, sitä pidettiin tässä lämpötilassa 15 minuuttia ja sitten se jäähdytettiin 5 °C:seen. Tuloksena saatu aset-formanhydridiliuos lisättiin 5 minuutin aikana sekoitettuun, jäähdytettyyn liuokseen, jossa oli (R)(-)-N-metyyli-1,2,3,4-tetrahydro-1-naftyyliamiinia (19,08 g) 98 prosenttisessa muurahaishapossa (19,08 ml), ja lämpötila pidettiin alle 10 °C:ssa. Reaktioliuos lämmitettiin huoneenlämpöiseksi, sitä sekoitettiin 1 tunti, se kaadettiin jää-vesiseokseen (200 g) ja sitä sekoitettiin 30 minuuttia. Seos tehtiin emäksiseksi arvoon pH 9 10 N natriumhydroksidin vesiliuoksella (noin 230 ml) ja sitä uutettiin dikloorimetaanilla (3 x 200 ml). Yhdistetyt uutteen takaisinpestiin 1 N suolahappoliuoksella (100 ml), sitten vedellä (100 ml) ja haihdutettiin tyhjöissä, jolloin saatiin otsikon mukaista yhdistettä (21,63 g, 96,6 %) kiinteänä aineena, s.p. 53 - 25 55 °C; R_f 0,80 (silika, kloroformi/metanoli 95:5).

Näyte tuotetta (1,5 g) kiteytettiin seoksesta, jossa oli etyyliasetaattia (1,5 ml) ja heksaania (15 ml), jolloin saatiin otsikon mukaisen yhdisteen puhdistettua näytettä (0,92 g, saanto 61,3 %) valkoisina kiteinä, sp. 30 55 - 56 °C, [α]_D +19,4° (c = 0,5, EtOH). Kiraali HPLC määrittäminen asetyloidussa β-syklodekstriinipylväässä osoitti tämän materiaalin sisältävän vähemmän kuin 1 % (S)-enantiomeeriä. Löydetty: C 76,04, H 7,94, N 7,43. Yhdiste 35 C₁₂H₁₅NO vaatii C 76,16, H 7,98, N 7,40 %.

¹H-nmr (300 MHz, CDCl₃): δ = 1,80 - 2,13 (m, 4H), 2,70 ja 2,73 (2 NMe rotameeri singletit, 3H), 2,78 - 2,93 (m, 2H), 4,73 - 4,81 ja 5,71 - 5,79 (2 rotameeri multipletit, 1H), 7,02 - 7,25 (m, 4H), 8,30 ja 8,34 (2 formyylis-
5 CH rotameeri singletit, 1H) ppm.

Esimerkki 3

(R)(+)-N-(1,2,3,4-tetrahydro-4-keto-1-naftyyli)-N-metyyliformamidi

Jäähdytettyyn liuokseen, jossa oli (R)(+)-N-(1,2,-
10 3,4-tetrahydro-1-naftyyli)-N-metyyliformamidia (19,1 g) asetonissa (430 ml), lisättiin magnesiumsulfaattiheptahydraattia (57 g), vettä (143 ml) ja sitten annoksittain tunnin aikana kaliumpermanganaattia (76 g). Seosta sekoitettiin 5,5 tuntia jäähdyttävässä vesihauteessa reaktiolämpötilan pitämiseksi alle 34 °C:ssa, seos suodatettiin ja
15 kakku pestiin asetonilla (2 x 100 ml). Suodos ja pesuvedet yhdistettiin ja niitä käsiteltiin 10 % natriummetabisulfaatin vesiliuoksella (140 ml), sitten seos uudelleensuodatettiin ja sitä uutettiin dikloorimetaanilla (400 ml ja
20 sitten 200 ml). Yhdistetyt uutteet haihdutettiin tyhjässä öljyksi (14,7 g), joka kromatografoitiin silikalla (274 g) eluoiden dikloorimetaani/metanoli seoksella (98:2), ja näin saatiin tuotetta öljynä (8,2 g, 40 %); R_f 0,18 (silika, etyyliasetaatti) ja 0,58 (silika, kloroformi/metanoli
25 95:5).

Tuotenäytettä (1,1 g) trituroitiin dietyylieetterillä (20 ml) kiteytyksen aikaansaamiseksi ja näin saatiin puhdistettua otsikon mukaista tuotetta (0,72 g), s.p. 92 -
93 °C; [α]_D +54,9° (c = 0,5, EtOH). Löydetty: C 70,68, H 6,41, N 6,86. Yhdiste C₁₂H₁₃NO₂ vaatii C 70,92, H 6,45, N 6,64 %.

¹H-nmr (300 MHz, CDCl₃): δ = 2,17 - 2,56 (m, 2H), 2,68 - 2,99 (m, 2H), 2,79 ja 2,83 (2 NMe rotameerisingletit, 3H), 4,96 - 5,04 ja 5,92 - 6,01 (2 rotameerikvartetit, 1H), 7,10 - 7,24 (q, 1H), 7,40 - 7,53 (m, 1H), 7,55 -
35

7,68 (m, 1H), 8,07 - 8,16 (t, 1H), 8,38 ja 8,40 (2 formyylili CH rotameerisingletit, 1H) ppm.

Esimerkki 4

(1R,4S) (-)-N-[4-(3,4-dikloorifenyyl)-1,2,3,4-tetrahydro-4-hydroksi-1-naftyyl]-N-metyyliformamidi

5 Magnesiumlastuja (0,89 g) ja jodikidettä sekoitettiin kuivassa dietyylieetterissä (25 ml), kun liuosta, jossa oli 1,2-dikloori-4-jodibentseeniä (10,07 g) kuivassa
10 dietyylieetterissä (25 ml), lisättiin 20 minuutin aikana. Sen jälkeen kun eksoterminen reaktio oli mennyt loppuun, seosta lämmitettiin refluksissa vielä 25 minuuttia magnesiummetallin kulutuksen viemiseksi loppuun. Sitten seos jäädytettiin 5 °C:seen, peitettiin typpikaasulla ja
15 liuosta, jossa oli (R)(+)-N-(1,2,3,4-tetrahydro-4-keto-1-naftyyl)-N-metyyliformamidia (5 g) kuivassa toluenissa (100 ml), lisättiin 15 minuutin aikana. Sen jälkeen, kun näin saatua seosta oli sekoitettu 20 tuntia, se kaadettiin 10 prosenttiseen ammoniumkloridin vesiliuokseen (200 ml).
20 Faasit erotettiin, vesifaasi pestiin toluenilla (25 ml) ja yhdistetyt orgaaniset kerrokset haihdutettiin tyhjöissä, jolloin saatiin (1R,4S)- ja (1R,4R)-isomeerien seosta (suhde 87:13 vastaavasti nmr-spektroskopioteknikoilla) tummana öljynä (10,17 g), joka kromatografoitiin silikalla
25 (320 g). Sen jälkeen, kun sitä oli eluoitu heksaani-etyyliasetaatiseoksilla (1:1 - 1:4), saatiin otsikon mukaista yhdistettä vaahtona (3,94 g, 45,7 %), R_f 0,34 (silika, etyyliasetatti) ja 0,50 (silika, kloroformi/metanoli 95:5), joka oli riittävän puhdasta käytettäväksi seuraavassa vaiheessa.
30

Näyte tuotetta (0,92 g) puhdistettiin hitaalla kiteytyksellä di-2-propyylieetteristä ja näin saatiin otsikon mukaista yhdistettä (0,46 g, saanto 50 %) valkoisina kiteinä, sp. 123 - 125 °C, $[\alpha]_D -31,6^\circ$ (c = 0,5, EtOH).

Löydetty: C 61,79, H 5,07, N 3,90. Yhdiste $C_{18}H_{17}Cl_2NO_2$ vaatii C 61,72, H 4,89, N 4,00 %.

1H -nmr (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 1,60 - 2,01 (m, 2H), 2,12 - 2,37 (m, 2H), 2,38 (s, 1H), 2,69 ja 2,73 (2 NMe rotameerisingletit, 3H), 4,78 - 4,86 ja 5,75 - 5,83 (2 rotameerikvartetit, 1H), 6,89 - 7,04 (m, 1H), 7,05 - 7,42 (m, 6H), 8,25 ja 8,30 (2 formyyli CH rotameerisingletit, 1H) ppm.

Esimerkki 5

10 **Trans-(1R,4S) (+)-N-[4-(3,4-dikloorifenyyli)-1,2,-
3,4-tetrahydro-1-naftyyli]-N-metyyliformamidi**

Liuokseen, jossa oli (1R,4S) (+)-N-[4-(3,4-dikloorifenyyli)-1,2,3,4-tetrahydro-4-hydroksi-1-naftyyli]-N-metyyliformamidia (0,175 g) dikloorimetaanissa (10 ml),
15 lisättiin trietyylisilaania (0,13 g) dikloorimetaanissa (1 ml). Tuloksena saatu liuos jäädytettiin -40 °C:seen ja siihen lisättiin samalla sekoittaen booritrifluoridia (0,08 g) dikloorimetaanissa (6,5 ml) 30 minuutin aikana. Liuoksen annettiin lämmetä huoneenlämpöiseksi 90 minuutin
20 aikana ja sitten sitä käsiteltiin vielä trietyylisilaanilla (0,13 g) dikloorimetaanissa (1 ml) ja sitten vielä booritrifluoridilla (0,54 g) dikloorimetaanissa (43,5 g). Sen jälkeen, kun liuosta oli sekoitettu yön yli huoneenlämmössä, tehtiin vielä kolmas trietyylisilaanilisäys (0,13 g)
25 ja liuosta kaasutettiin booritrifluoridilla noin 1 minuutti. Tuloksena saatu liuos pestiin 2 M natriumkarbonaattivesiliuoksella (22 ml) ja sitten kyllästetyllä suolavedellä (25 ml) ja vesifaasit yhdistettiin ja takaisinpestiin dietyylieetterillä (2 x 25 ml). Yhdistetyt orgaaniset uut-
30 teet kuivattiin magnesiumsulfaatilla ja haihdutettiin tyhjässä, jolloin saatiin öljyä (0,17 g), joka perkoloitiin silikageelipylvään (16 g) läpi eluoiden 1:1 etyyliasetatti-heksaanilla jäljelle jääneen pienen materiaalmäärän poistamiseksi. Tarpeelliset fraktiot haihdutettiin tyhjässä ja näin saatiin raakatuotetta öljynä (154 mg, 92 %).
35

Tämän materiaalin ^1H -nmr-määrittäminen osoitti sen olevan haluttu (1R,4S)-trans-isomeerin ($\delta = 4,04 - 4,14$ ppm, m, H_4 -protonille) ja (1R,4R)-cis-isomeerin ($\delta = 4,18 - 4,27$ ppm, m, H_4 -protonille) 86:14-seos.

5 Trans- ja cis-isomeerien erotus saavutetaan tehokkaimmin formyyliryhmän poistamisen jälkeen. Kuitenkin raakatuotenyhteyden kiteytys 1:3 dikloorimetaani-heksaanista antoi käyttöön otsikon mukaisen yhdisteen referenssinäytettä valkoisina kiteinä, s.p. 110 - 112 °C, Rf 0,62 (silika, kloroformi/metanoli 95:5); $[\alpha]_{\text{D}} +100,8^\circ$ (c = 1,03, EtOH). Löydetty: C 64,66, H 5,37, N 4,12. Yhdiste $\text{C}_{18}\text{H}_{17}\text{Cl}_2\text{NO}$ vaatii C 64,67, H 5,13, N 4,19 %.

^1H -nmr (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 1,88 - 2,18$ (m, 3H), 2,21 - 2,37 (m, 1H), 2,73 ja 2,78 (2 NMe rotameerisingletit, 3H), 4,04 - 4,14 (m, 1H), 4,90 - 4,98 ja 5,84 - 5,96 (2 rotameerimultiplietit, 1H), 6,77 - 6,85 (t, 1H), 6,91 - 7,03 (m, 1H), 7,05 - 7,34 (m, 4H), 7,36 - 7,47 (m, 1H), 8,34 ja 8,38 (2 formyyli CH rotameerisingletit, 1H) ppm.

Esimerkki 6

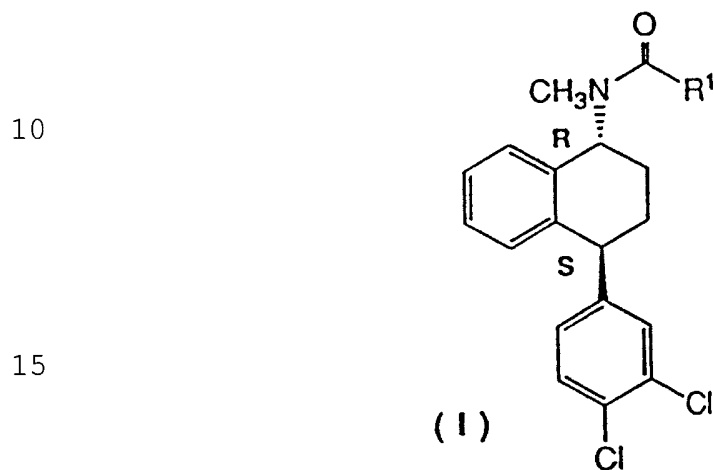
20 **Trans-(1R,4S) (+)-N-metyyli-4-(3,4-dikloorifenyyli)-1,2,3,4-tetrahydro-1-naftyyliamiinihydrokloridi**

Liuosta, jossa oli trans-(1R,4S) (+)-N-[4-(3,4-dikloorifenyyli)-1,2,3,4-tetrahydro-1-naftyyli]-N-metyyli-2-propanolissa (0,15 g 86:14 trans-cis-seosta esimerkistä 5) 25 2-propanolissa (1,5 ml), käsiteltiin konsentroidulla vesipitoisella suolahapolla (0,45 ml) ja tätä seosta reflukoitiin 12,5 tuntia. Liuosta pidettiin kylmässä yön yli, ja sitten tuloksena saatua seosta granuloitiin 0 °C:ssa useita tunteja. Suodatuksen jälkeen saatiin tuotetta 30 (0,119 g, 71,4 %) valkoisina kiteinä, s.p. 253 - 255 °C; Rf 0,09 (silika; kloroformi/metanoli 90:10); $[\alpha]_{\text{D}} +41,4^\circ$ (c = 1, MeOH).

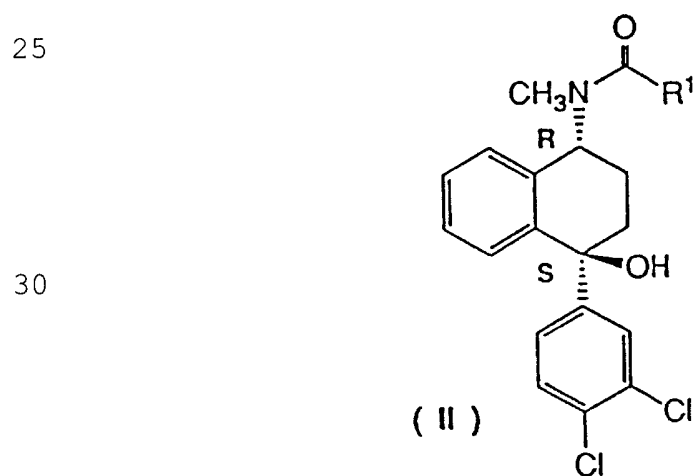
35 N-metyyli-1,2,3,4-tetrahydro-1-naftyyliamiinia (yhdiste IIIA) saadaan julkaisussa *Coll. Czech. Chem. Commun.* 38 (1973) 1159 kuvatun menetelmän mukaisesti.

Patenttivaatimukset

1. Menetelmä kaavan (I) mukaisen yhdisteen olen-
5 naisesti geometrisesti ja optisesti puhtaan trans-stereo-
isomeerisen muodon valmistamiseksi,



jossa R^1 on H tai C_{1-4} -alkyyli, ja R ja S edustavat
20 asymmetristen keskusten absoluuttisia konfiguraatioita,
t u n n e t t u siitä, että ionihydrataan yhdiste, jolla
on kaava



35

jossa R^1 , R ja S ovat kuten edellä kaavan (I) kohdalla on määritelty.

2. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että ionihydraus saadaan aikaan
5 käyttäen Lewisin hapon ja hydrididonorin yhdistelmää.

3. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että ionihydraus saadaan aikaan käyttäen proottisen hapon ja hydrididonorin yhdistelmää.

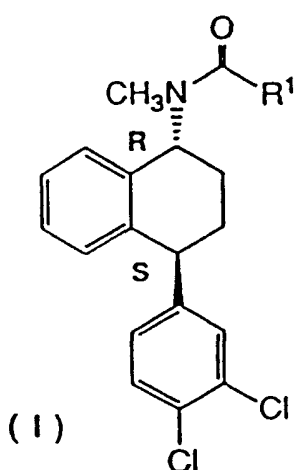
4. Patenttivaatimuksen 2 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että Lewisin happo on boori-
10 trifluoridi.

5. Patenttivaatimuksen 3 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että proottinen happo on trifluorietikkahappo.

6. Minkä tahansa patenttivaatimuksen 2 - 5 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että hydrididonori on trietyylisilaani.

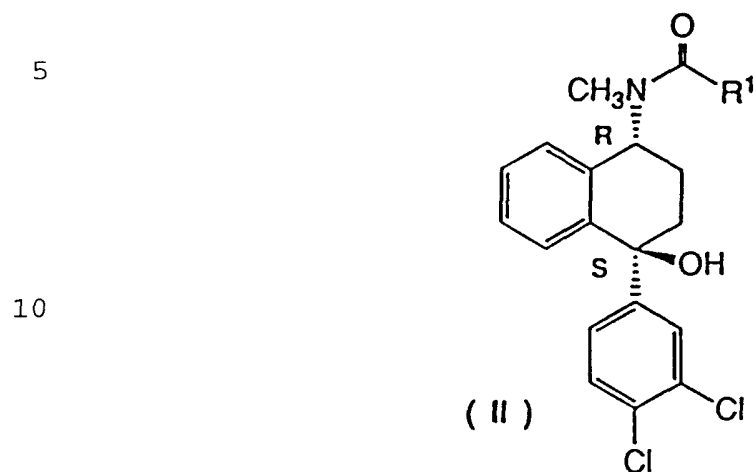
7. Minkä tahansa patenttivaatimuksen 1 - 6 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että R^1 on H.

8. Kaavan (I) mukaisen yhdisteen olennaisesti geometrisesti ja optisesti puhdas trans-stereoisomeerinen muoto,



jossa R^1 on H tai C_{1-4} -alkyyli, ja R ja S edustavat
35 asymmetristen keskusten absoluuttisia konfiguraatioita.

9. Kaavan (II) mukainen yhdiste

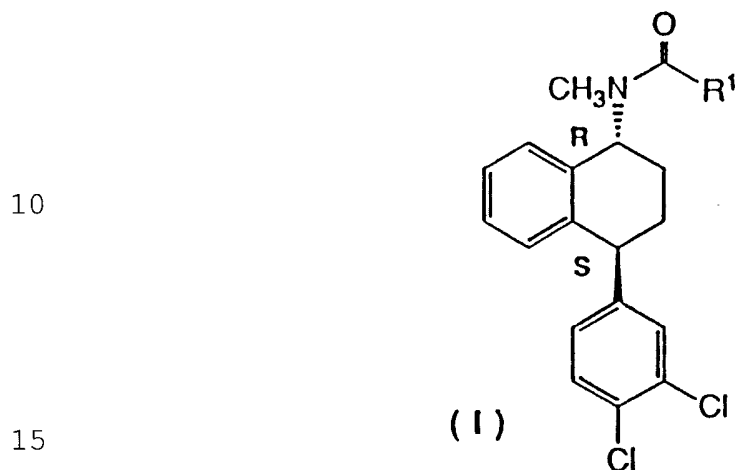


jossa R¹ on H tai C₁₋₄-alkyyli, ja R ja S edustavat asymmetristen keskusten absoluuttisia konfiguraatioita.

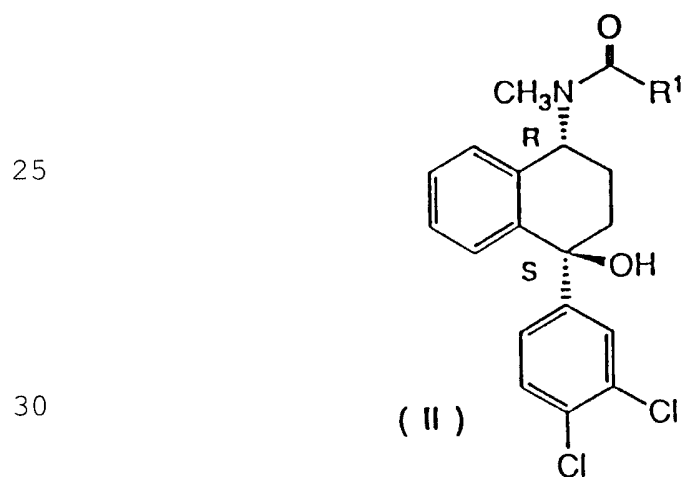
10. Patenttivaatimuksen 8 tai 9 mukainen yhdiste tunnettu siitä, että R¹ on H.

Patentkrav

1. Förfarande för framställning av den väsentligen
geometriskt och optiskt rena trans-stereoisomera formen av
5 en förening med formeln (I)



vari R^1 är H eller C_{1-4} -alkyl och R och S betecknar de
absoluta konfigurationerna av de asymmetriska centren,
k ä n n e t e c k n a t av att man joniskt hydrerar en
20 förening med formeln



vari R^1 , R och S är som definierats för formeln (I).

2. Förfarande enligt patentkrav 1, k ä n n e -
35 t e c k n a t av att den joniska hydreringen uppnås genom

användning av en kombination av Lewis-syra och en hydrid-donor.

3. Förfarande enligt patentkrav 1, k ä n n e -
t e c k n a t av att den joniska hydreringen uppnås genom
5 användande av en kombination av protisk syra och en hyd-
riddonor.

4. Förfarande enligt patentkrav 2, k ä n n e -
t e c k n a t av att Lewis-syran är bortrifluorid.

5. Förfarande enligt patentkrav 3, k ä n n e -
10 t e c k n a t av att den protiska syran är trifluorättik-
syra.

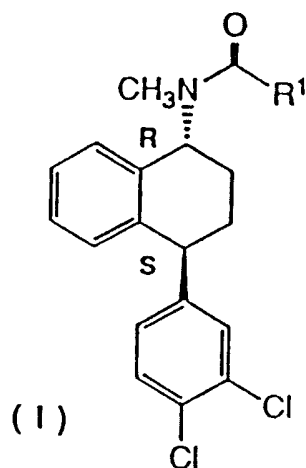
6. Förfarande enligt något av patentkrav 2 - 5,
k ä n n e t e c k n a t av att hydriddonoren är trietyl-
silan.

7. Förfarande enligt något av patentkrav 1 - 6,
15 k ä n n e t e c k n a t av att R^1 är H.

8. Väsentligen geometriskt och optiskt ren trans-
stereoisomer form av en förening med formeln (I)

20

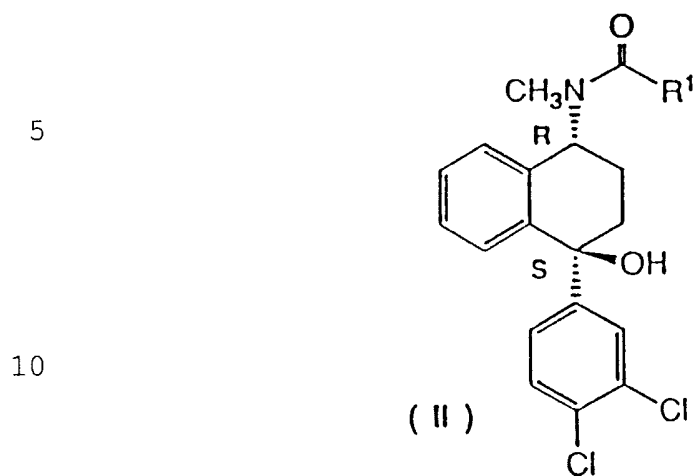
25



30

vari R^1 är H eller C_{1-4} -alkyl och R och S betecknar de
absoluta konfigurationerna av nämnda asymmetriska central.

9. Förening med formeln (II)



vari R^1 är H eller C_{1-4} -alkyl och R och S betecknar de
15 absoluta konfigurationerna av de asymmetriska centren.

10. Förening enligt patentkrav 8 och 9, k ä n -
n e t e c k n a d av att R^1 är H.