



Agents de dédoublement. 2. Synthèse d'aryluréthanes de l'acide (S)-lactique et leur utilisation dans le dédoublement de bases racémiques⁺

Eric Brown et Mansourou Moudachirou

Laboratoire de Synthèse Organique, associé au CNRS, Université du Maine, Avenue Olivier Messiaen,
B.P. 535, F-72017 Le Mans, France

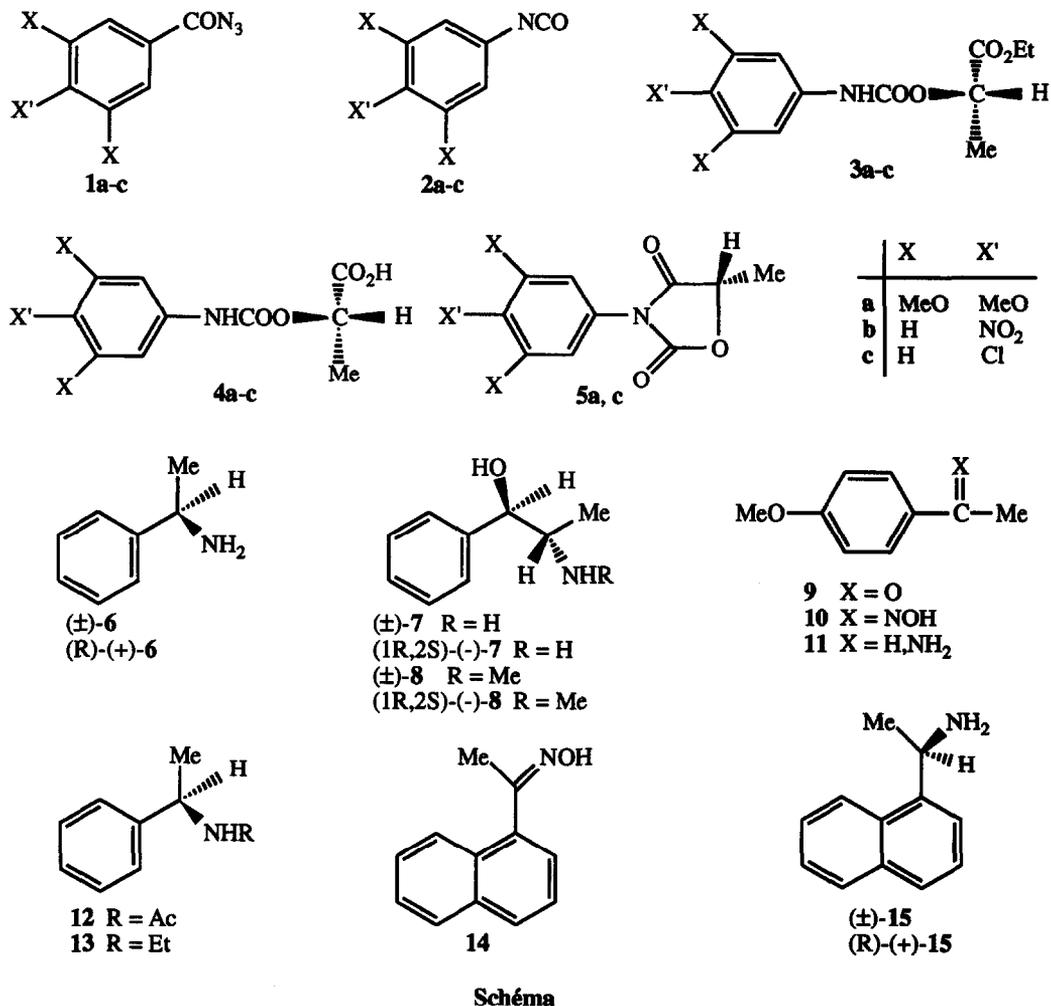
Abstract : Reaction of the arylisocyanates 2a-c with ethyl (S)-(-)-lactate, followed by careful saponification, afforded the corresponding chiral acids (S)-(-)-4a-c. The latter were successfully used for the resolution of various racemic bases belonging to both the ephedrine and α -aryl ethylamine series.

Le dédoublement des bases racémiques au moyen d'acides optiquement actifs, par formation de sels diastéréoisomères cristallisés, reste un procédé très important, malgré les grands développements de la synthèse asymétrique. C'est ainsi que deux bases très utilisées pour le dédoublement des acides racémiques, les (R) et (S) α -méthylbenzylamine et α -naphtyl- α -éthylamine, sont elles-mêmes obtenues par dédoublement des racémiques correspondants. Autre exemple intéressant, le (S)-(+)-2-amino-1-butanol, composé intermédiaire dans la synthèse d'un médicament antituberculeux, l'éthambutol, est également produit industriellement par dédoublement de son racémique.¹ Ceci dit, le choix d'agents de résolution *acides* susceptibles de former des sels cristallins avec des amines racémiques est plus limité que dans le cas des agents de résolution *basiques* (alcaloïdes, amines synthétiques).² L'acide tartrique, l'acide camphosulfonique et l'acide mandélique (lui-même obtenu par dédoublement) sont parmi les plus utilisés des acides optiquement actifs du commerce. Pour cette raison, il nous a paru opportun de rechercher de nouveaux acides de dédoublement qui seraient aussi bon marché que possible, et qui viendraient utilement compléter la liste précédente. Notre choix s'est porté sur la synthèse d'aryluréthanes de l'acide (S)-lactique naturel. Nous décrivons ci-après la synthèse de ce type de composés et leur utilisation dans le dédoublement des bases racémiques.

Synthèse d'aryluréthanes de l'acide (S)-lactique

Les azotures d'acyle **1a-c** sont obtenus à l'état cristallin et avec de bons rendements par action de l'azoture de sodium sur le chlorure d'acide correspondant à température ambiante. Par chauffage dans le toluène à reflux pendant 1 h 30 min, les azotures **1a-c** fournissent les isocyanates d'aryle **2a-c** cristallins et avec de bons rendements (Schéma). Chacun des isocyanates **2a-c** est ensuite traité par un large excès de (S)-(-)-lactate d'éthyle pendant 5 h dans le toluène à reflux, ce qui fournit les aryluréthanes **3a-c** respectivement, avec de bons rendements. Les uréthanes **3a** et **3b** cristallisent spontanément du milieu réactionnel par refroidissement.

⁺Note préliminaire : Brown, E. ; Viot, F. ; Le Floch, Y. *Tetrahedron Lett.*, **1985**, *26*, 4451-4452. Partie 1 : Touet, J. ; Ruault, T. ; Brown, E. *Synthetic Comm.*, **1994**, *24*, 293-300.



L'uréthane **3a** est mis en suspension dans de la soude aqueuse à -10°C sous agitation vigoureuse, ce qui fournit une solution homogène contenant le sel de sodium de l'acide (S)-(-)-**4a** attendu, ainsi qu'une petite fraction d'un solide insoluble constitué de l'oxazolidinedione **5a**, laquelle résulte manifestement de l'attaque intramoléculaire du doublet de l'azote sur le carbonyle de la fonction ester de **3a**. Par acidification ménagée de la solution alcaline précédente, on obtient l'acide (S)-(-)-**4a** optiquement pur et avec un bon rendement. Dans les mêmes conditions, l'uréthane **3c** fournit l'oxazolidinedione **5c** (33%) et l'acide (S)-(-)-**4c** (60%), tandis que l'uréthane **3b** ne conduit qu'à l'acide (S)-(-)-**4b**.³

Dédoublément de diverses bases racémiques au moyen des acides (S)-(-)-**4a-c**

1) Dédoublément de la (±)- α -méthylbenzylamine (±)-**6** au moyen de l'acide (S)-(-)-**4a**. En abandonnant à température ambiante une solution équimoléculaire d'acide (S)-(-)-**4a** et de base (±)-**6** dans l'acétate d'éthyle,

on provoque la cristallisation préférentielle du sel de la base (R)-(+)-6. Après traitement du sel en milieu alcalin, cette dernière est isolée à l'état pur avec un rendement de 70%.

2) Dédoublement de la (±)-noréphédrine 7 au moyen de l'acide (S)-(-)-4a. En opérant dans l'acétate d'éthyle de la même façon que ci-dessus, on isole la (1R,2S)-(-)-noréphédrine 7 optiquement pure avec un rendement de 46%.

3) Dédoublement de la (±)-éphédrine 8 au moyen de l'acide (S)-(-)-4b. A partir d'une solution équimoléculaire d'acide (S)-(-)-4b et de (±)-éphédrine 8 dans l'acétone, on isole par recristallisations les sels correspondants aux deux énantiomères de la base, ce qui permet d'obtenir finalement la (1R,2S)-(-)-éphédrine 8 avec un rendement de 53% et la (1S,2R)-(+)-éphédrine 8 avec un rendement de 65,4%.

4) Dédoublement de la (+)-p-méthoxy- α -méthyl benzylamine (±)-11 par l'acide (S)-(-)-4b. La base (±)-11 a été synthétisée selon deux méthodes différentes. L'aminoréduction du carbonyle de la p-méthoxyacétophénone 9 commerciale, réalisée au moyen de formamide et d'acide formique selon la méthode de Leuckart, fournit la base (±)-11 avec un rendement de 41%. De meilleurs rendements en base (±)-11 ont été obtenus par hydrogénation catalytique de l'oxime 10 de la cétone 9.

A partir d'une solution équimoléculaire de l'acide (S)-(-)-4b et de la base (±)-11 dans l'éthanol à 95%, on isole par recristallisations chacun des deux sels diastéréoisomères à l'état pur, ce qui conduit finalement à la base (+)-11 avec un rendement de 41% et à la base (-)-11 avec un rendement de 49%.

5) Dédoublement de la (±)- α -méthylbenzylamine (±)-6 au moyen de l'acide (S)-(-)-4c. Les meilleurs résultats ont été obtenus par la méthode des demi-proportions. Ainsi, on traite l'acide (S)-(-)-4c par deux équivalents molaires de (±)- α -méthylbenzylamine (±)-6 dans l'isopropanol à chaud et onensemence avec un petit échantillon de sel pur de l'acide (S)-(-)-4c et de la base (R)-(+)-6 (sel le moins soluble). Ceci entraîne la cristallisation d'une fraction importante du même sel d'où on isole la base (R)-(+)-6 avec un rendement corrigé de 64%. Par concentration du filtrat issu de la cristallisation précédente, avec élimination d'une deuxième fraction cristalline (mélange des deux sels diastéréomères), on isole la base (S)-(-)-6 avec un rendement de 65%.

6) Dédoublement de la (±)-N-éthyl- α -méthylbenzylamine (±)-13 au moyen de l'acide (S)-(-)-4c. Par N-acétylation au moyen de chlorure d'acétyle, suivie de réduction par le tétrahydroaluminate de lithium, l' α -méthylbenzylamine (±)-6 fournit la N-éthylamine (±)-13 correspondante. Le dédoublement de l'amine (±)-13 a été conduit selon trois méthodes différentes. Tout d'abord des quantités équimoléculaires d'acide (S)-(-)-4c et d'amine (±)-13 ont été dissoutes dans de l'éthanol à 95% à froid. Le sel obtenu au bout de quelques minutes a été recristallisé, ce qui a fourni le sel pur de l'amine (S)-(-)-13 avec un rendement de 54%. La même opération, conduite dans l'éthanol avec ensemencement de la solution chaude au moyen d'un petit échantillon du sel pur de l'amine (S)-(-)-13 n'a apporté aucune amélioration. Dans un troisième temps, nous avons utilisé la méthode des demi-proportions avec un équivalent d'acide (S)-(-)-4c pour 2 équivalents d'amine racémique (±)-13 dans un faible volume d'éthanol, la solution chaude étant ensemencée avec un petit échantillon du sel de l'amine (S)-(-)-13. Par recristallisations, nous avons obtenu trois lots de ce même sel avec un rendement global corrigé de 55%. Ces sels ont été rassemblés puis traités de la façon habituelle, ce qui a fourni la base (S)-(-)-13 optiquement pure. Par évaporation de la liqueur mère provenant des différentes cristallisations, on isole avec un rendement de 54% l'amine (R)-(+)-13 partiellement dédoublee (ee = 48%).

7) Dédoublément de la 1-(1-naphtyl)éthylamine (\pm)-**15** au moyen de l'acide (S)-(-)-**4c**. L'amine (\pm)-**15** a été obtenue par hydrogénation sur nickel de Raney de l'oxime **14** dérivée de la 1-acétonaphtone commerciale. Des quantités équimoléculaires d'acide (S)-(-)-**4c** et d'amine (\pm)-**15** sont dissoutes dans de l'éthanol à ébullition. Par recristallisations, on isole à l'état pur le sel le moins soluble, c'est-à-dire celui de la base (R)-(+)-**15** (Rdt. 59%), et à l'état diastéréoisomériquement impur le sel de la base (S)-(-)-**15**. Traités de la façon habituelle, le sel le moins soluble fournit la base (R)-(+)-**15** optiquement pure, tandis que le deuxième sel fournit la base (S)-(-)-**15** avec un rendement de 44% et une pureté optique d'environ 80%.

Conclusion

Nous avons réalisé la synthèse de trois acides optiquement actifs (**4a-c**) appartenant à la série des aryluréthanes de l'acide (S)-lactique. Ces acides sont aisément obtenus, et avec de bons rendements, à partir du (S)-(-)-lactate d'éthyle commercial. Ces acides, et tout particulièrement l'acide **4c**, donnent souvent des sels bien cristallisés avec les amines et sont réutilisables sans racémisation ou décomposition appréciables. Les résultats que nous avons obtenus montrent que les composés **4a-c** sont susceptibles d'enrichir la palette des acides utilisables dans le dédoublément des bases racémiques.

Partie expérimentale

Les spectres IR ont été enregistrés sur des spectrophotomètres à transformée de Fourier Nicolet 5DX et Genesis (Mattson). Les spectres de RMN ^1H ont été enregistrés sur des appareils Varian EM 390 (90 MHz) et Bruker AC 400 (400 MHz); la référence interne est le tétraméthylsilane (TMS) et l'échelle (δ) des déplacements chimiques est exprimée en ppm. Les spectres de masse (IE, 70 eV) ont été réalisés par le Service de Spectrographie de Masse de l'Université de Rennes I.

Les analyses élémentaires ont été réalisées par le Service de Microanalyse du CNRS de Gif-sur-Yvette. Les pouvoirs rotatoires ont été mesurés à température ambiante avec un micropolarimètre Perkin-Elmer 241 (raie D du sodium) et en utilisant des solvants anhydres. Les points de fusion ont été pris à l'aide d'un microscope à platine chauffante Reichert. Abréviations utilisées : TA, température ambiante ; PR, pression réduite.

Azoture de 3,4,5-triméthoxybenzoyl 1a

Le mode opératoire s'inspire de celui décrit par Munch-Petersen.⁴ Dans un ballon de 1000 mL à fond rond et à deux cols muni d'une agitation magnétique et d'une ampoule à addition, on dissout de l'azoture de sodium (20,81 g ; 320 mmol) dans 140 mL d'eau. Cette solution est agitée pendant 1 h dans un bain marie entre 22° et 25°C. On additionne lentement une solution de chlorure de 3,4,5-triméthoxybenzoyl commercial (61,5 g ; 267 mmol) dans 100 mL d'acétone. A l'issue de cette addition, on continue l'agitation pendant une demi-heure et on ajoute 140 mL d'eau. On maintient l'agitation encore une demi-heure et on filtre le solide qu'on lave plusieurs fois à l'eau distillée. On le sèche à l'air libre et on le recristallise dans un mélange benzène/éther de pétrole. On obtient un solide blanchâtre (47,5 g ; 75 %), F = 88-90,5°C. Littérature.⁵

Isocyanate de 3,4,5-triméthoxyphényle 2a

Dans un ballon tricol de 2000 mL à fond rond et muni d'un réfrigérant ascendant, d'un thermomètre et d'une ampoule à addition, on place 250 mL de toluène que l'on porte à ébullition. On additionne pendant 1 h 30 min une solution étherée d'azoture de 3,4,5-triméthoxybenzoyl **1a** (55 g ; 232 mmol). A la fin de l'addition, on distille l'éther et on chauffe à reflux la solution restante pendant 1 h 30 min. Le toluène est éliminé par distillation à la trompe à eau. Par distillation du résidu à la pompe à palettes entre 80-85°C, sous une pression inférieure à 10 mm Hg, on obtient un solide blanc (41,6 g ; 95,2%), F = 43-45°C. Littérature :⁶ F = 42-45°C.

Azoture de 4-nitrobenzoyl 1b

Selon le mode opératoire décrit précédemment pour l'azoture de 3,4,5-triméthoxybenzoyl **1a**, une solution d'azoture de sodium (65 g ; 1 mol) dans 420 mL d'eau est agitée pendant 1 h entre 22 et 25°C. Après l'addition lente d'une solution de chlorure de 4-nitrobenzoyl (154,66 g ; 833 mmol) dans 250 mL d'acétone, on

obtient après filtration, lavage et séchage à l'air, un solide jaunâtre (155,8 g ; 97,4%). L'azoture **1b** est recristallisé dans un mélange benzène/éther de pétrole, F = 67-69°C. Littérature :⁷ F = 69°C.

Isocyanate de 4-nitrophényle **2b**

On additionne progressivement à 600 mL de toluène anhydre en ébullition, une solution d'azoture de 4-nitrobenzoyl **1b** (48 g ; 250 mmol) dans 650 mL d'éther éthylique. Après élimination de l'éther, on laisse bouillir le mélange pendant 1 h 30 min et on récupère le toluène par distillation à la trompe à eau. Le résidu est distillé vers 110°C sous une pression voisine de 0,2 mm Hg. On obtient l'isocyanate **2b** sous forme d'un solide jaunâtre (31 g ; 75,6%), F = 53-56°C. Littérature :⁸ F = 56-57°C.

Azoture de 4-chlorobenzoyl **1c**

Une solution d'azoture de sodium (46,8 g ; 720 mmol) dans 305 mL d'eau est agitée pendant 1 h entre 22 et 25°C. On additionne lentement une solution de chlorure de 4-chlorobenzoyl commercial (105 g ; 600 mmol) dans 180 mL d'acétone. A la fin de l'addition, on agite pendant 30 min et on ajoute encore 305 mL d'eau. Après une nouvelle agitation pendant 30 min, on filtre le solide qu'on lave plusieurs fois à l'eau distillée. Le solide blanc obtenu est séché à l'air libre (106,8 g ; 98%), F = 43,5-45°C. Littérature :⁹

Isocyanate de 4-chlorophényle **2c**

On porte à ébullition 600 mL de toluène anhydre dans un ballon de 2000 mL muni d'un thermomètre, d'un réfrigérant ascendant et d'une ampoule à addition. On additionne progressivement une solution d'azoture de 4-chlorobenzoyl **1c** (107 g ; 590 mmol) dans 1250 mL d'éther anhydre. Après élimination de l'éther par distillation et ébullition du mélange résiduel pendant 1 h 30 min, on récupère le toluène par distillation à la trompe à eau. Le résidu est distillé sous vide, ce qui fournit l'isocyanate **2c**, (Rdt = 75%), Eb_{0,01} = 38°C et F = 31-34°C. Littérature :¹⁰ F = 30-31°C.

(S)-(-)-3,4,5-triméthoxyphényluréthane du lactate d'éthyle **3a**

Ce composé a été synthétisé selon la méthode utilisée par Lambling en série racémique.¹¹ Dans un ballon de 1000 mL, on dissout 35,4 g (300 mmol) de lactate d'éthyle commercial distillé (Eb = 154°C, [α]_D -11° pur)¹² dans 300 mL de toluène anhydre. On ajoute 46 g (220 mmol) d'isocyanate de 3,4,5-triméthoxyphényle **2a** (F = 42-45°C). On chauffe pendant 5 h à reflux et on refroidit à température ambiante le mélange hétérogène rose obtenu. Après filtration sur verre fritté et un seul lavage avec un mélange éther/éther de pétrole (1:1), on obtient un solide blanc (68 g ; 94,4%), F = 111-114°C, [α]_D -21,5° (c 1, EtOH), [α]_D -37° (c 2, MeOH). Ce composé est purifié par extraction à chaud à l'éther de pétrole ou avec un mélange toluène/éther de pétrole (2:8). Anal. Calc. pour C₁₅H₂₁NO₇ : C, 55,04 ; H, 6,42 ; N, 4,28 ; O, 34,25. Tr. : C, 55,27 ; H, 6,48 ; N, 4,51 ; O, 33,74. SM. Calc. pour C₁₅H₂₁NO₇ : 327,13179. Tr. 327,1322. m/z (int. rel.) : 194 (100) ; 327 (28,14) ; 209 (42,83) ; 166 (19,26) ; 45 (33,28). IR (nujol) : 3354 (NH), 1749 (CO), 1731 (CO) cm⁻¹. RMN ¹H (CDCl₃) δ : 7,32 (s, 1H, NH) ; 6,73 (s, 2H, H arom) ; 5,16 (q, 1H, -CH-CH₃) ; 4,23 (q, 2H, CH₂O-) ; 3,83 (9H, MeO) ; 1,60 (d, 3H, CH₃-CH-) ; 1,33 (t, 3H, CH₃-CH₂).

Acide (S)-(-)-2-(3,4,5-triméthoxyphénylcarbamoxy)propionique **4a** et oxazolinedione **5a**

L'ester **3a** précédent (12 g ; 36,6 mmol) est réduit en poudre très fine et traité sous agitation vigoureuse, grâce à un vibreur, par une solution de soude 0,25 N (147 mL) à -10°C, jusqu'à l'obtention d'un mélange visqueux apparemment homogène. Le mélange filtré donne une solution limpide et un résidu solide (oxazolinedione **5a** brute). Le filtrat est acidifié à pH 1 par une solution d'acide chlorhydrique afin de faire précipiter l'acide **4a**. Le précipité est filtré et lavé plusieurs fois à l'eau distillée. Après essorage et recristallisation dans un mélange cyclohexane/AcOEt (8/2), le solide blanc obtenu est séché à TA (8,1 g ; 73,8%), F = 179-181°C, [α]_D -10° (c 1, EtOH) et [α]_D -38° (c 2, MeOH). Anal. Calc. pour C₁₃H₁₇NO₇ : C, 52,17 ; H, 5,68 ; N, 4,68 ; O, 37,46. Tr. : C, 52,26 ; H, 5,73 ; N, 4,78 ; O, 37,23. SM. Calc. pour C₁₃H₁₇NO₇ : 299,10049. Tr. 299,0991. m/e (int. rel.) : 194(100) ; 299 (16,36) ; 209 (72,24) ; 166 (32,29) ; 151 (24,50) ; 45 (51,67) ; 28 (37,71). IR (nujol) : 3525 (OH), 3300 (NH), 1750 (CO) et 1719 (CO acide) cm⁻¹. RMN ¹H (CDCl₃ +DMSO-d₆) δ : 9,73 (1H, CO₂H) ; 7,03 (2H) ; 5,20 (q, 1H) ; 3,97 et 3,80 (2s, 9H, MeO) ; 1,6 (d, 3H).

Oxazolinedione **5a** : Le résidu solide (1,55 g ; 14%), obtenu ci-dessus par filtration de la solution alcaline, est recristallisé dans le toluène ce qui fournit l'oxazolinedione **5a** sous forme d'un solide blanc (1,35 g ; 12,3%), F = 159°C. Anal. Calc. pour C₁₃H₁₅NO₆ : C, 55,5 ; H, 5,33 ; N, 4,98 ; O, 34,16. Tr. : C, 55,25 ; H, 5,40 ; N, 5,03 ; O, 34,07. SM. Calc. pour C₁₃H₁₅NO₆ : 281,08993. Tr. 281,0895. m/e (int. rel.) : 194 (100) ; 281 (78,65) ; 266 (20,17) ; 209 (19,52) ; 166 (19,01) ; 28 (53,40) ; 18 (19,35). IR (KBr) : 1806 et 1738 (CO) cm⁻¹

(absence de bande NH). RMN ^1H (CDCl_3) δ : 6,75 (s, 2H, H arom.) ; 5,08 (q, 1H, CH-Me) ; 3,95 (s, 9H, MeO) ; 1,75 (d, 3H, $\text{CH}_3\text{-CH}$).

(S)-(-)-4-Nitrophényluréthane du lactate d'éthyle 3b

Dans un ballon de 1000 mL, on dissout 75 g (635 mmol) de lactate d'éthyle commercial distillé, dans 350 mL de toluène anhydre. On ajoute 95 g (579 mmol) d'isocyanate de 4-nitrophényle **2b** ($F = 53\text{-}56^\circ\text{C}$). On chauffe l'ensemble pendant 5 h à reflux. Le mélange est refroidi à TA. Après filtration, le solide obtenu est recristallisé dans CCl_4 après décoloration avec du charbon actif. On obtient un solide blanchâtre (155 g ; 95%), $F = 99\text{-}101^\circ\text{C}$, $[\alpha]_{\text{D}}^{-40}$ (c 2, MeOH). Anal. Calc. pour $\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_6$: C, 51,04 ; H, 5,01 ; N, 9,92 ; O, 34,04. Tr. : C, 50,97 ; H, 4,87 ; N, 9,78 ; O, 34,38. SM. Calc. pour $\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_6$: 282,08518. Tr. 282,0839. m/e (int. rel.) : 45 (100) ; 236 (13,83) ; 164 (68,9) ; 134 (42,28) ; 90 (31,68) ; 63 (13,92) ; 43 (16,45) ; 31 (15,39) ; 29 (30,33) ; 28 (46,63) ; 27 (17,92). IR (KBr) : 3324 (NH), 1724 (CO) cm^{-1} . RMN ^1H (CDCl_3) δ : 8,25 (d, 2H, H arom.) ; 7,80 (s, 1H, NH) ; 7,66 (d, 2H, H arom.) ; 5,25 (q, 1H, -CH-Me) ; 4,35 (q, 2H, $\text{CH}_2\text{-Me}$) ; 1,6 (d, 3H, $\text{CH}_3\text{-CH}$) ; 1,35 (t, 3H, $\text{CH}_3\text{-CH}_2$).

Acide (S)-(-)-2-(4-nitrophénylcarbamoyloxy)propionique 4b

L'ester **3b** précédent (14,1 g ; 50 mmol) est réduit en poudre très fine et traité, sous agitation vigoureuse à l'aide d'un vibreur, par une solution de soude 0,25 N (199 mL) à -10°C , jusqu'à l'obtention d'un mélange visqueux apparemment homogène. Le mélange filtré est acidifié à pH 1 par une solution d'acide chlorhydrique ce qui donne un précipité jaune. Après plusieurs lavages à l'eau et essorage, on obtient un solide jaune (9,7 g ; 76%), $F = 118\text{-}120^\circ\text{C}$ et $[\alpha]_{\text{D}}^{-31}$ (c 2, MeOH). Anal. Calc. pour $\text{C}_{10}\text{H}_{10}\text{N}_2\text{O}_6, 3/4 \text{H}_2\text{O}$: C, 44,85 ; H, 4,30 ; N, 10,7 ; O, 40,38. Tr. : C, 44,84 ; H, 4,38 ; N, 10,45 ; O, 40,33. SM. Calc. pour $\text{C}_{10}\text{H}_{10}\text{N}_2\text{O}_6$: 254,05388. Tr. 254,0542. m/e (int. rel.) : 164 (100) ; 165 (19,86) ; 134 (38,47) ; 106 (19,23) ; 90 (64,55) ; 63 (28,18) ; 45 (91,61) ; 28 (76,36). IR (KBr) : 3571 (OH) et 1713 (CO, large) cm^{-1} . RMN ^1H ($\text{CDCl}_3 + \text{DMSO-d}_6$) δ : 10,4 (s, 1H, NH) ; 8,25 (d, 2H, H arom.) ; 7,80 (d, 2H, H arom.) ; 5,25 (q, 1H, CH-Me) ; 4,66 (OH) ; 1,6 (d, 3H, $\text{CH}_3\text{-CH}$).

(S)-(-)-4-Chlorophényluréthane du lactate d'éthyle 3c

Dans un ballon de 1000 mL, on dissout du (S)-(-)-lactate d'éthyle commercial (60 g ; 508 mmol) dans 300 mL de toluène anhydre. On ajoute de l'isocyanate de 4-chlorophényle **2c** (68 g ; 442 mmol). On chauffe l'ensemble pendant 5 h à reflux et le toluène est évaporé sous PR. Le résidu est ensuite lavé avec un mélange éther/éther de pétrole (1:1) afin de précipiter la diphenylurée éventuellement présente. Après filtration, le mélange jaunâtre est évaporé sous PR. On obtient une huile qui est additionnée d'environ 50 mL d'éther de pétrole et mise sous agitation à chaud. On décante l'éther de pétrole lequel, par refroidissement à TA, donne le composé **3c** sous forme de cristaux blancs (aiguilles). On recommence plusieurs fois cette dernière opération avec de l'éther de pétrole frais, jusqu'à épuisement de l'huile rougeâtre. On obtient ainsi 97 g (81%) d'uréthane **3c**, $F = 51\text{-}53^\circ\text{C}$ et $[\alpha]_{\text{D}}^{-34}$ (c 2, MeOH). Anal. Calc. pour $\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{NO}_4\text{Cl}$: C, 53,08 ; H, 5,15 ; N, 5,15. Tr. C, 52,87 ; H, 5,19 ; N, 5,32. SM. Calc. pour $\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{NO}_4^{35}\text{Cl}$: 271,06113. Tr. 271,0616. m/e (int. rel.) : 153 (100) ; 155 (33,28) ; 127 (18,22) ; 45 (54,48) ; 28 (28,25). IR (KBr) : 3330 (NH), 1731 (CO, bande étalée) cm^{-1} . RMN ^1H (CDCl_3) δ : 7,4 (m, 5H, H arom. et NH) ; 5,25 (q, 1H, -CH-Me) ; 4,3 (q, 2H, $\text{-CH}_2\text{O}$) ; 1,6 (d, 3H, $\text{CH}_3\text{-CH}$) ; 1,3 (t, 3H, $\text{CH}_3\text{-CH}_2$).

Acide (S)-(-)-2-(4-chlorophénylcarbamoyloxy)propionique 4c et oxazolinedione 5c

L'ester **3c** précédent (13,67 g ; 50 mmol) est réduit en poudre très fine et traité sous agitation vigoureuse à l'aide d'un vibreur, par une solution de soude 0,25 N (200 mL) à -10°C jusqu'à l'obtention d'un mélange visqueux apparemment homogène. Le mélange filtré donne une solution limpide et un résidu solide. Le filtrat est acidifié à pH 1 par une solution d'acide chlorhydrique. Le précipité formé est filtré et lavé plusieurs fois à l'eau distillée. Après essorage, l'acide **4c** ainsi obtenu est séché à TA (7,29 g ; 59,8%), $F = 140\text{-}143^\circ\text{C}$ et $[\alpha]_{\text{D}}^{-21,5}$ (c 2, MeOH). Anal. Calc. pour $\text{C}_{10}\text{H}_{10}\text{NO}_4\text{Cl}$: C, 49,27 ; H, 4,15 ; N, 5,75. Tr. C, 49,18 ; H, 4,12 ; N, 5,69. SM. Calc. pour $\text{C}_{10}\text{H}_{10}\text{NO}_4^{35}\text{Cl}$: 243,02983. Tr. 243,0294. m/e (int. rel.) : 153 (100) ; 155 (24,61) ; 125 (41,09) ; 90 (27,49) ; 45 (44,96) ; 28 (46,05). IR (KBr) : Bande intense étalée de 3400 à 2400 cm^{-1} , 1724 (CO) cm^{-1} . RMN ^1H ($\text{CDCl}_3 + \text{DMSO-d}_6$) δ : 9,5 (m, 1H, CO_2H) ; 8,65 (s, 1H, NH) ; 7,6 (d, 2H, H arom.) ; 7,3 (d, 2H, H arom.) ; 5,25 (q, 1H, -CH-Me) ; 1,6 (d, 3H, $\text{CH}_3\text{-CH}$).

Le résidu précédent (4,89 g ; 43%) est lavé à chaud avec de l'éther de pétrole ($40\text{-}60^\circ\text{C}$). Il reste un solide insoluble constitué de l'oxazolinedione **5c** (4 g ; 35,4%), $F = 137\text{-}140^\circ\text{C}$ et $[\alpha]_{\text{D}}^{-40}$ (c 1, CHCl_3). Anal. Calc. pour $\text{C}_{10}\text{H}_8\text{NO}_3\text{Cl}$: C, 53,21 ; H, 3,58 ; N, 6,21. Tr. : C, 53,26 ; H, 3,52 ; N, 6,20. SM. Calc. pour $\text{C}_{10}\text{H}_8\text{NO}_3^{35}\text{Cl}$: 225,01927. Tr. 225,0181. m/e (int. rel.) : 153 (100) ; 225 (38,07) ; 155 (32,61) ; 140 (18,55) ; 138 (43,92) ; 125 (20,80) ; 90 (19,42) ; 28 (35,90). IR (KBr) : 1813 (CO) et 1738 (CO) cm^{-1}

(absence de bande NH). RMN ^1H (CDCl_3) δ : 7,5 (s, 4H, H arom.) ; 5,1 (q, 1H, $\text{CH}-\text{CH}_3$) ; 1,7 (d, 3H, CH_3-CH).

Dédoublement à chaud de la (\pm)- α -méthylbenzylamine 6 par l'acide (S)-(-)-2-(3,4,5-triméthoxyphénylcarbamoyloxy)propionique 4a

a) *Préparation des sels purs à partir des énantiomères de l'amine 6.* En utilisant l'acétate d'éthyle comme solvant, on prépare les sels purs à partir des énantiomères de l'amine 6. Pour cela, on mélange à chaud une solution d'amine (+) ou (-) (0,121 g ; 1 mmol) et d'acide 4a (0,299 g ; 1 mmol) dans un minimum d'acétate d'éthyle. Les sels obtenus ont les caractéristiques suivantes. Sel de (R)-(+)-amine (0,40 g), $[\alpha]_{\text{D}} -2,75^\circ$ (c 2, MeOH) et $F = 157-160^\circ\text{C}$. Sel de (S)-(-)-amine : c'est une huile brune qui, traitée avec de l'alcool à 95%, filtrée et séchée, donne par évaporation un solide brun, $[\alpha]_{\text{D}} -5,75^\circ$ (c 2, MeOH) et $F < 100^\circ\text{C}$. Ce sel est très hygroscopique.

b) *Dédoublement.* Dans une fiole conique de 50 mL, on dissout l'acide (S)-(-)-2-(3,4,5-triméthoxyphénylcarbamoyloxy)propionique 4a (2,5 g ; 8,3 mmol) dans 15 mL d'acétate d'éthyle. Dans une seconde fiole, on dissout la (\pm)- α -méthylbenzylamine 6 (1,011 g ; 8,3 mmol) dans 15 mL d'acétate d'éthyle. Les deux solutions sont portées à ébullition et ensuite mélangées. Laisse au repos pendant 24 h, le mélange donne des cristaux S₁ (1,228 g), $[\alpha]_{\text{D}} -8,5^\circ$ (c 2, MeOH) et $F = 155-157^\circ\text{C}$. Le filtrat issu de S₁ (25 mL) est successivement réduit par évaporation sous PR à 15 mL, 10 mL et 5 mL, puis à sec après plusieurs jours. Il reste une huile rougeâtre qui est dissoute dans l'alcool éthylique. Par évaporation à sec sous PR, on obtient une poudre cristalline rougeâtre S₂ extrêmement hygroscopique (1,589 g), $[\alpha]_{\text{D}} -9^\circ$ (c 2, MeOH), $F < 100^\circ\text{C}$.

Le sel S₁ est recristallisé dans l'acétone, ce qui conduit successivement aux lots suivants : S'₁ (0,692 g), $[\alpha]_{\text{D}} -3,5^\circ$ (c 2, MeOH) ; S''₁ (0,173 g), $[\alpha]_{\text{D}} -3^\circ$ (c 2, MeOH) ; S'''₁ (0,199 g), $[\alpha]_{\text{D}} -3,25^\circ$ (c 2, MeOH). Ces trois lots sont rassemblés (total : 1,064 g) et traités par une solution de soude. Après extraction et séchage de la façon habituelle, on obtient la (R)-(+)- α -méthylbenzylamine (+)-6 (0,355 g ; 70%), $[\alpha]_{\text{D}} +27^\circ$ (c 2, MeOH). Un échantillon énantiomériquement pur de (R)-(+)-6 avait un $[\alpha]_{\text{D}} +26,5^\circ$ (c 2, MeOH).

Le solide S₂ n'a pu être purifié. Il a été traité à la soude comme ci-dessus pour donner la (S)-(-)- α -méthylbenzylamine (-)-6 (0,258 g), $[\alpha]_{\text{D}} -16^\circ$ (c 2, MeOH).

Dédoublement de la (\pm)-noréphédrine 7 au moyen de l'acide (S)-(-)-2-(3,4,5-triméthoxyphénylcarbamoyloxy)propionique 4a, dans l'acétate d'éthyle à chaud.

Dans une fiole conique de 50 mL, on dissout de l'acide (S)-(-)-2-(3,4,5-triméthoxyphénylcarbamoyloxy)propionique 4a (2,99 g ; 10 mmol) à chaud dans 20 mL d'acétate d'éthyle. Dans une deuxième fiole, on dissout la (\pm)-noréphédrine 7 (1,55 g ; 10 mmol) dans 20 mL d'acétate d'éthyle. Les deux solutions sont portées à ébullition puis mélangées. Après quelques heures, on recueille une fraction de sel S₁ (2,91 g), $[\alpha]_{\text{D}} -10,5^\circ$ (c 2, MeOH), $F = 151-156^\circ\text{C}$. Le filtrat est concentré successivement à 20 mL puis à 10 mL. Il donne une fraction huileuse rouge foncé par évaporation à sec.

Le sel S₁ (2,91 g) est recristallisé plusieurs fois dans un mélange acétone/acétate d'éthyle (1 : 1) jusqu'à l'obtention d'un sel (1,206 g), $[\alpha]_{\text{D}} -21,5^\circ$ (c 2, MeOH), $F = 154-156^\circ\text{C}$. Ce pouvoir rotatoire est presque identique à celui d'un échantillon authentique de sel de (-)-noréphédrine 7 pure, $[\alpha]_{\text{D}} -22,5^\circ$ (c 2, MeOH). On traite le sel par une solution de soude N/10. L'extraction en continu à l'éther donne, après séchage (MgSO_4) et évaporation du solvant, un solide blanc qui est la (1R, 2S)-(-)-noréphédrine 7 (0,358 g ; 46%), $[\alpha]_{\text{D}} -39^\circ$ (c 7, HCl 1N). Littérature : ^{13,14} $[\alpha]_{\text{D}} -41^\circ$ (c 7, HCl 1N).

La fraction huileuse précédente est traitée avec du charbon décolorant sans résultat. Après traitement à la soude et extraction à l'éther, on obtient un solide rouge foncé. Cette fraction a été abandonnée.

Dédoublement de la (\pm)-éphédrine 8 au moyen de l'acide (S)-(-)-2-(paranitrophénylcarbamoyloxy)propionique 4b dans l'acétone à chaud.

Dans une fiole conique de 100 mL, on dissout de l'acide (S)-(-)-2-(paranitrophénylcarbamoyloxy)propionique 4b (5,54 g ; 21,8 mmol) dans 20 mL d'acétone anhydre. Dans une deuxième fiole, on dissout la (\pm)-éphédrine 8 (3,6 g ; 21,8 mmol) dans un volume identique d'acétone. Les deux solutions sont portées à ébullition, mélangées et laissées au repos à TA. Après environ 24 h, on récupère une première fraction S₁ de sel (5,542 g), $[\alpha]_{\text{D}} -3^\circ$ (c 1, EtOH), $F = 110-115^\circ\text{C}$. Le filtrat correspondant est concentré à 10 mL, puis à 5 mL après 24 h. Après refroidissement, il donne par élimination du solvant un solide S₂ jaunâtre (3,456 g), $[\alpha]_{\text{D}} -32^\circ$ (c 1, EtOH).

La fraction S₁ est reprise avec 100 mL de méthanol et portée à ébullition pendant quelques minutes. Après filtration, on recueille une fraction S₃ de sel insoluble (2,551 g), $[\alpha]_{\text{D}} +4^\circ$ (c 1, EtOH), $F = 156-158^\circ\text{C}$. Les eaux-mères laissées au repos fournissent des cristaux S₄ (1,03 g), $[\alpha]_{\text{D}} 0^\circ$ (c 1, EtOH) et un filtrat qui,

après concentration et élimination du solvant, donne une fraction de sel S₅ (1,688 g), $[\alpha]_D -22^\circ$ (c 1, EtOH). S₄ est repris avec du méthanol et porté à ébullition. On obtient une fraction de sel S₆ (0,56 g), $[\alpha]_D +4,5^\circ$ (c 1, EtOH).

Les fractions S₃ (2,551 g) et S₆ (0,56 g) ayant un pouvoir rotatoire identique à celui d'un échantillon authentique de sel obtenu avec la (+)-éphédrine (+)-**8** pure $[[\alpha]_D +4,5^\circ$ (c 1, EtOH)] ont été traitées avec une solution de soude N/10. Après extraction en continu à l'éther, séchage de la phase étherée (MgSO₄), élimination du solvant puis distillation sous PR au four boule à boule, on obtient la (1S, 2R)-(+)-éphédrine (+)-**8** (1,178 g ; 65,4%), $[\alpha]_D +39^\circ$ (c 5, HCl 1N). Littérature :^{13,15} $[\alpha]_D +41^\circ$ (c 5, HCl 1N).

La fraction jaunâtre S₂ (3,456 g) est d'abord lavée à froid à l'éthanol, ce qui donne un solide blanc. Ce solide est recristallisé dans l'éthanol et on recueille des cristaux S₇ (2,058 g), $[\alpha]_D -37^\circ$ (c 1, EtOH), F = 137-140°C. La fraction S₅ (1,688 g) subit le même traitement et donne des cristaux S₈ (0,678 g), $[\alpha]_D -36^\circ$ (c 1, EtOH), F = 137-140°C. Ces deux produits de recristallisation ayant le même pouvoir rotatoire qu'un échantillon authentique de sel obtenu avec la (-)-éphédrine **8**, ils sont rassemblés puis traités avec une solution de soude N/10 comme ci-dessus. On obtient la (1R, 2S)-(-)-éphédrine (-)-**8** (0,958 g ; 53%), $[\alpha]_D -40^\circ$ (c 5, HCl 1N). Littérature :^{13,15} $[\alpha]_D -41^\circ$ (c 5, HCl 1N).

(±)-Para-méthoxy-α-méthylbenzylamine (±)-**11**

Cette amine a été synthétisée par deux méthodes à partir de la 4-méthoxyacétophénone **9**.

1ère méthode : Elle s'inspire de celle d'Ingersoll et collaborateurs.¹⁶ Dans un ballon de 250 mL muni d'une colonne de Vigreux et d'un réfrigérant, on met 75 g (0,5 mol) de 4-méthoxy acétophénone **9**, 92 g (1,93 mol) de formamide et 7 mL d'acide formique. Le mélange est chauffé progressivement jusqu'à ébullition (162°C). A partir du moment où un dépôt de sel se fait dans le réfrigérant, on ajoute 7 mL supplémentaires d'acide formique. La température monte vers 170°C et quand le dépôt de sel augmente, on ajoute de nouveau 50 mL d'acide formique. On chauffe à ébullition pendant environ 26 h. Les produits qui distillent sont retournés dans le ballon pendant le chauffage. Après refroidissement, le mélange est extrait avec 70 mL de benzène. L'extrait organique est distillé pour éliminer le benzène. Le résidu est additionné de 50 mL de HCl concentré et porté à reflux pendant 1 h pour former le chlorhydrate de l'amine **11**. On effectue une nouvelle extraction au benzène pour éliminer la 4-méthoxy acétophénone **9** qui n'a pas réagi. La portion aqueuse est alcalinisée avec NaOH 12,5 N afin de libérer l'amine **11**. Le mélange obtenu se présente sous 3 phases : une supérieure huileuse organique, une intermédiaire aqueuse et une inférieure contenant des cristaux blancs de sels d'ammonium. La phase organique est distillée sous PR. On obtient l'amine (±)-**11** sous forme d'un liquide visqueux (31,5 g ; 41,4%). RMN ¹H (CDCl₃) δ : 7,3 (d, 2H, H arom.) ; 6,9 (d, 2H, H arom.) ; 4,2 (q, 1H, -CH-Me) ; 3,8 (s, 3H, CH₃O) ; 1,5 (s, 2H, NH₂) ; 1,3 (d, 2H, CH₃-CH-).

2ème méthode : Par réduction au Ni de Raney de l'oxime **10** de la 4-méthoxy acétophénone selon la méthode de Kolloff et Hunter.¹⁷

a) **Oxime 10 de la 4-méthoxy acétophénone**. Dans une fiole conique de 100 mL, on dissout 6,6 g (44 mmol) de 4-méthoxy acétophénone **9** commerciale dans 50 mL d'éthanol à 95%. Dans une deuxième fiole de 50 mL, on dissout 6,0 g (88 mmol) de chlorhydrate d'hydroxylamine dans 12 mL d'eau. Dans une troisième fiole de 50 mL, on dissout 10g de potasse dans 10 mL d'eau. On introduit le tout dans un ballon à fond rond de 100 mL surmonté d'un réfrigérant à reflux et on porte le mélange à ébullition pendant 1 h. On verse le mélange dans une fiole de 250 mL contenant 100 mL d'eau. On acidifie avec environ 10 mL de H₂SO₄ 2N. L'oxime **10** précipite sous forme de cristaux blancs que l'on recristallise dans l'éthanol (6,2 g ; 85,5%), F = 86-87°C. Littérature :¹⁸ F = 87°C. RMN ¹H (CDCl₃) δ : ~ 9 (m, 1H, OH) ; 7,56 (d, 2H, H arom.) ; 6,9 (d, 2H, H arom.) ; 3,83 (s, 3H, CH₃O) ; 2,3 (s, 3H, CH₃-C).

b) **p-Méthoxy-α-méthylbenzylamine 11**. Dans un réacteur à hydrogénation, on dissout 6 g (36,4 mmol) de l'oxime **10** de la 4-méthoxy acétophénone dans 20 mL d'éthanol à 95%. On ajoute 3,5 g de Ni de Raney et 7 mL d'ammoniaque concentré. Le mélange est hydrogéné sous 5 atmosphères à TA. Après avoir filtré et lavé le catalyseur à l'alcool, le mélange est filtré et évaporé au rotavapor afin d'éliminer l'alcool et l'ammoniac. On obtient l'amine **11** par distillation sous PR (4,57 g ; 83%).

Dédoublage de la (±)-p-méthoxy-α-méthylbenzylamine **11** par l'acide (S)-(-)-2-(paranitrophénylcarbamoyloxy)propionique **4b**, à chaud dans l'éthanol à 95%

Dans une fiole conique de 100 mL, on dissout de l'acide (S)-(-)-2-(paranitrophénylcarbamoyloxy)propionique **4b** (3,81 g ; 15 mmol) dans 35 mL d'éthanol. Dans une deuxième fiole de 100 mL, on dissout la (±)-p-méthoxy-α-méthylbenzylamine **11** (2,265 g ; 15 mmol) dans 35 mL d'éthanol. Les deux solutions sont chauffées à ébullition et mélangées. On laisse reposer à TA et après environ 4 h, on recueille des cristaux S₁ jaunâtres sous forme d'aiguilles (1,798 g), $[\alpha]_D -7^\circ$ (c 0,5, MeOH), F = 182-185°C. Le filtrat est réduit à

30 mL, ce qui conduit à des cristaux S₂ (0,656 g), $[\alpha]_D$ -11° (c 0,5, MeOH), F = 181-185°C. Le nouveau filtrat est concentré à 15 mL. Il se solidifie après quelques heures. Le solide rose ainsi obtenu est repris avec de l'acétone, filtré et lavé plusieurs fois, ce qui conduit à des cristaux blancs S₃ (1,51 g), $[\alpha]_D$ -21° (c 1, MeOH), F = 161-162°C.

Les sels S₁ et S₂ sont rassemblés et recristallisés de façon fractionnée dans un mélange éthanol/acétate d'éthyle (3:1) ; on obtient S'₁ (1,165 g), $[\alpha]_D$ -7° (c 0,7, MeOH), puis S'₂ (0,174 g), $[\alpha]_D$ -8° (c 0,5, MeOH), F = 181-183,6°C. S'₁ et S'₂ (1,339 g) sont rassemblés et traités par de la soude N/10, suivi d'extraction en continu à l'éther. On obtient, après évaporation du solvant et distillation sous PR, la (+)-p-méthoxy- α -méthylbenzylamine (+)-11 (0,464 g ; 41%), $[\alpha]_D$ $+22,7^\circ$ (c 3,75, benzène). Littérature :¹³ $[\alpha]_D$ $+22,7^\circ$ (c 3,75, benzène).

Le sel S₃ (1,51 g), recristallisé dans l'éthanol à 95 %, donne un solide blanc (1,389 g), $[\alpha]_D$ -20° (c 1, MeOH), F = 159,7-161°C. Ce solide est traité par de la soude N/10 et extrait en continu à l'éther. Après évaporation du solvant et distillation, on obtient la (-)-p-méthoxy- α -méthylbenzylamine (-)-11 (0,558 g ; 49%), $[\alpha]_D$ $-24,7^\circ$ (c 3,80, benzène). Littérature :¹³ $[\alpha]_D$ $-29,79^\circ$ (c 7,89, benzène).

Dédoublement de la (\pm)- α -méthylbenzylamine 6 par l'acide (S)-(-)-2-[parachlorophénylcarbamoyloxy]propionique 4c, à chaud par la méthode des demi-proportions avec ensemencement

a) *Préparation des sels purs à partir des énantiomères de l'amine 6.* En utilisant l'isopropanol comme solvant, on prépare les sels purs à partir de l'acide (S)-(-)-4c et des énantiomères de l'amine 6, de la façon habituelle. Les sels obtenus ont les caractéristiques suivantes : Sel de (R)-(+)-amine, $[\alpha]_D$ $-3,25^\circ$ (c 2, MeOH) et F = 169-171°C. Sel de (S)-(-)-amine, $[\alpha]_D$ -11° (c 2, MeOH) et F = 165-167°C.

b) *Dédoublement.* Dans une fiole conique de 50 mL, on dissout de l'acide (S)-(-)-2-(parachlorophénylcarbamoyloxy)propionique 4c (1,218 g ; 5 mmol) dans 15 mL d'isopropanol. Dans une deuxième fiole, on dissout la (\pm)- α -méthylbenzylamine 6 (1,21 g ; 10 mmol) dans un volume identique d'isopropanol. Les deux solutions sont chauffées à ébullition et mélangées. On ajoute au mélange 200 mg du sel le moins soluble, $[\alpha]_D$ $-3,25^\circ$ (c 2, MeOH). Il se forme instantanément des cristaux blancs S₁ (1,563 g), $[\alpha]_D$ $-2,75^\circ$, F = 170-172°C. Le filtrat est alors concentré à 10 mL et conduit à un sel S₂ (0,199 g), $[\alpha]_D$ $-7,5^\circ$, F = 166-171°C. Le filtrat issu de S₂, par évaporation à sec, donne une huile visqueuse qui est reprise à l'éther et filtrée. Après évaporation du solvant et distillation, on obtient la (S)-(-)- α -méthylbenzylamine (S)-(-)-6 (0,395 g ; 65%), $[\alpha]_D$ $-24,25^\circ$ (c 2, MeOH). Un échantillon authentique d'amine lévogyre a un $[\alpha]_D$ $-26,5^\circ$ (c 2, MeOH).

Le sel S₁ (1,563 g), dont le pouvoir rotatoire est presque identique à celui du sel authentique de l'amine dextrogyre, est traité par une solution de soude. Après extraction, séchage (MgSO₄) et évaporation, on obtient la (R)-(+)- α -méthylbenzylamine (R)-(+)-6 (0,452 g ; rendement corrigé : 64%), $[\alpha]_D$ $+26^\circ$ (c 2, MeOH). Un échantillon authentique de l'amine dextrogyre avait un $[\alpha]_D$ $+26,5^\circ$ (c 2, MeOH).

N-Acétyle- α -méthylbenzylamine 12

Dans une fiole conique de 2 000 mL munie d'une agitation magnétique et placée dans un bain de glace, on met de l' α -méthylbenzylamine 6 (40 g ; 330 mmol) dans du CH₂Cl₂ (150 mL) et une solution aqueuse de carbonate de sodium (70 g ; 660 mmol). On additionne du chlorure d'acétyle (26,5 g ; 330 mmol) dans du CH₂Cl₂ (500 mL) pendant 1 h. Après l'addition, on continue l'agitation pendant 3 h à TA. Le mélange réactionnel est décanté et la phase organique est lavée successivement avec une solution de HCl à 10% et avec de l'eau distillée. Après séchage sur MgSO₄, filtration et évaporation sous PR, on obtient un solide blanc (49,6 g ; 92%), F = 101-103°C.¹⁹

La synthèse des deux énantiomères du composé 12 par cette méthode a donné les résultats suivants :

(R)-(+)-N-Acétyle- α -méthylbenzylamine : F = 101-103°C et $[\alpha]_D$ $+142^\circ$ (c 2, MeOH). Littérature :²⁰ F = 99-100°C, $[\alpha]_D$ $+138,8^\circ$ (c 2,35, EtOH).

(S)-(-)-N-Acétyle- α -méthylbenzylamine : F = 101-103°C et $[\alpha]_D$ -150° (c 2, MeOH). Littérature :²⁰ F = 99-100°C, $[\alpha]_D$ $-132,4^\circ$ (c 2,35, EtOH).

N-Ethyl- α -méthylbenzylamine 13

Dans un tricol de 1000 mL maintenu sous atmosphère inerte, équipé d'un agitateur magnétique et surmonté d'une ampoule à addition à rétablissement de pression et d'un réfrigérant muni d'une garde de silicagel, on place 5,77 g (152 mmol) de LiAlH₄ et 200 mL d'éther anhydre. En agitant à reflux, on ajoute une solution de (\pm)-N-acétyle- α -méthylbenzylamine 12 (11,41 g ; 70 mmol) dans 300 mL d'éther. Après addition on maintient l'agitation et le reflux pendant 18 h, le mélange est ensuite refroidi et on ajoute de l'acétate d'éthyle goutte à goutte jusqu'à l'arrêt du dégagement gazeux, puis successivement 12 mL d'eau, 12 mL de NaOH 3N et enfin 36 mL d'eau. Après 10 minutes d'agitation, suivie de filtration, séchage sur MgSO₄ et évaporation du solvant sous PR, on obtient un liquide incolore (5,1 g ; 49%), Eb_{0,09} = 62°C. RMN ¹H (CDCl₃) δ : 7,1 (m,

5H, H arom.) ; 3,6 (m, 1H, CH-CH₃) ; 2,35 (m, 2H, CH₂CH₃) ; 1,2 (4H, NH et CH-CH₃) ; 0,9 (t, 3H, CH₂CH₃).

Par une réduction identique des énantiomères (R)-(+) et (S)-(-) de la N-acétyl- α -méthylbenzylamine **12**, on obtient la (R)-(+)-N-éthyl- α -méthylbenzylamine (R)-(+)-**13**, [α]_D +45,5° (c 2, MeOH) et la (S)-(-)-N-éthyl- α -méthylbenzylamine (S)-(-)-**13**, [α]_D -42,5° (c 2, H₂O). Les chlorhydrates de ces deux amines énantiomères (+) et (-) ont des [α]_D \pm 20,5° (c 2, H₂O). Littérature :¹³ [α]_D \pm 17° (c 2, H₂O).

Dédoublément de la (\pm)-N-éthyl- α -méthylbenzylamine **13 par l'acide (S)-(-)-2-[parachlorophénylcarbamoyloxy]propionique **4c****

a) **Préparation des sels purs à partir des énantiomères de l'amine **13****. En utilisant l'acétone comme solvant, on prépare dans un premier temps les sels purs à partir des énantiomères de l'amine **13**. Pour cela, on mélange à froid une solution d'amine (+) ou (-) (0,083 g ; 0,5 mmol) et d'acide (S)-(-)-**4c** (0,123 g ; 0,5 mmol) dans un minimum d'acétone. Les sels obtenus ont les caractéristiques suivantes : sel de (R)-(+)-amine (0,113 g) : [α]_D +1,75° (c 2, MeOH), F = 151-155°C. Sel de (S)-(-)-amine (0,18 g) : [α]_D -20,5° (c 2, MeOH), F = 172-175°C.

b) **Essais préliminaires**. Afin de déterminer le meilleur solvant de dédoublément, on réalise divers essais en mélangeant à froid une solution d'amine racémique **13** (0,402 g ; 2,7 mmol) dans 10 mL d'un solvant donné, à une solution d'acide (S)-(-)-**4c** (0,653 g ; 2,7 mmol) dans un volume égal du même solvant. Les différents sels cristallins formés au cours du temps sont filtrés et étudiés (masse, point de fusion et pouvoir rotatoire). Ces essais permettent de retenir l'éthanol à 95% comme solvant de dédoublément de la (\pm)-N-éthyl- α -méthylbenzylamine **13**.

c) **Dédoublément de la (\pm)-N-éthyl- α -méthylbenzylamine **13****. Le dédoublément a été réalisé successivement à froid, à chaud avec ensemencement, et à chaud par la méthode des demi-proportions avec ensemencement. Dans tous les cas on opère par cristallisations fractionnées.

Dédoublément à froid. Dans une fiole conique de 10 mL, on dissout de l'acide (S)-(-)-2-(parachlorophénylcarbamoyloxy)propionique **4c** (0,653 g ; 2,7 mmol) dans 5 mL d'éthanol à 95%. Dans une seconde fiole identique à la précédente, on dissout la (\pm)-N-éthyl- α -méthylbenzylamine **13** (0,402 g ; 2,7 mmol) dans 5 mL d'éthanol à 95%. Les deux solutions sont mélangées à température ambiante. Après quelques minutes, on recueille une première fraction S₁ de sel. Le filtrat F₁ correspondant est concentré par chauffage à ébullition du solvant, puis laissé au repos. Une deuxième fraction S₂ de sel est recueillie par filtration. Le filtrat issu de cette deuxième cristallisation donne une huile après plusieurs heures. Cette huile est dissoute dans l'acétone et, par évaporation sous PR, on obtient un solide blanchâtre S₃ (voir Tableau 1).

Cristallisation (n°)		1	2	3
Sels	masse (g)	0,431	0,270	0,113
	F °C	S ₁ 170-173	S ₂ 147-150	S ₃ 151-155
	[α] _D (c 2, MeOH)	-19°	-3,5°	-1,5°
Filtrats (mL)		F ₁ = 10	F ₂ = 5	F ₃ = 0

Tableau 1. Dédoublément de la (\pm)-N-éthyl- α -méthylbenzylamine **13** au moyen de l'acide (S)-(-)-2-(parachlorophénylcarbamoyloxy)propionique **4c** dans l'éthanol à froid.

La fraction S₁ est recristallisée dans 10 mL d'éthanol, ce qui donne des cristaux blancs (0,286 g), F = 175-178°C et [α]_D -22° (c 2, MeOH). Rendement : 54%.

Dédoublément à chaud avec ensemencement. On prépare deux solutions d'amine et d'acide dans l'éthanol à 95% comme précédemment. On les porte à ébullition, on les mélange et on ajoute 100 mg du sel le moins soluble, [α]_D -20,5° (c 2, MeOH), et on opère comme ci-dessus. Le tableau 2 suivant indique les résultats obtenus.

Cristallisation (n°)	1	2	3
Sels			
masse(g)	0,540	0,160	0,218
[α] _D (c 2, MeOH)	S ₁ - 17°	S ₂ - 4°	S ₃ - 5°
Filtrats (mL)	F ₁ = 10	F ₂ = 3,5	0

Tableau 2

S₁ est recristallisé dans 10 mL d'éthanol à 95%, ce qui donne des cristaux (0,376g), [α]_D -20° (c 2, MeOH). Rendement corrigé : 52%.

Dédoublement à chaud par la méthode des demi-proportions avec ensemencement. On mélange une solution d'amine 13 de concentration double de celle de l'acide (S)-(-)-4c, soit 1,54 g (10,33 mmol) d'amine dans 5 mL d'éthanol et 1,258 g (5,16 mmol) d'acide 4c dans le même volume d'éthanol. Le mélange chaud est ensemencé avec 200 mg du sel le moins soluble, [α]_D -20,5° (c 2, MeOH).

On recueille un sel S₁ (1,325 g), F = 172-176°C et [α]_D -19° (c 2, MeOH). Le filtrat est concentré à 5 mL, ce qui fournit un sel S₂ (0,398 g), [α]_D -15° (c 2, MeOH), F = 166-170°C. Le filtrat résultant est réduit à sec et repris à l'éther, ce qui donne un solide S₃ (0,460 g), [α]_D -1° (c 2, MeOH), et un liquide (0,414 g), [α]_D +22° (c 2, MeOH), qui est de la (R)-(+)-N-éthyl-méthylbenzylamine (R)-(+)-13 partiellement dédoubleé.

Le sel S₁ est ensuite recristallisé dans 30 mL d'éthanol, ce qui conduit aux sels S'₁ et S''₁. S'₁ (0,917 g), [α]_D -21° (c 2, MeOH) et F = 178-181°C. S''₁ (0,186 g), [α]_D -20° (c 2, MeOH) et F = 178-181°C.

Enfin le sel S₂ recristallisé à son tour dans 10 mL d'éthanol conduit à S'₂ (0,212 g), [α]_D -21° (c 2, MeOH) et F = 172-179°C.

Les sels S'₁, S''₁ et S'₂ (masse totale : 1,316 g, rendement corrigé : 55%) sont traités ensemble avec une solution de NaOH N/10. L'extraction à l'éther, suivie de séchage (MgSO₄) et évaporation, fournit la (S)-(-)-N-éthyl- α -méthylbenzylamine (S)-(-)-13 (0,404 g), [α]_D -43° (c 2, MeOH).

(\pm)-(1-Naphtyl)-1-éthylamine (\pm)-15

Ce composé a été synthétisé par réduction au Ni de Raney de l'oxime du 1-acétyl naphthalène commercial.

a) **Oxime 14 du 1-acétyl naphthalène.** Dans une fiole de 500 mL, on dissout 37,4 g (220 mmol) de 1-acétylnaphtalène dans 250 mL d'éthanol. Dans une deuxième fiole, on dissout 30,14 g (440 mmol) de chlorhydrate d'hydroxylamine dans 60 mL d'eau. Enfin dans une troisième fiole, on dissout 50 g (892 mmol) de potasse dans 50 mL d'eau. On introduit le contenu des trois fioles dans un ballon de 1000 mL surmonté d'un réfrigérant et on porte le mélange à reflux pendant 1 h. Le mélange est versé dans une fiole contenant 50 mL d'eau et acidifié avec 50 mL de H₂SO₄ 2N. L'oxime 14 précipite sous forme d'un solide blanc. Il est filtré, essoré et recristallisé dans l'éthanol (30,77 g ; 75,6%), F = 139-141,5°C. Littérature:²¹ F = 136-138°C.

b) **Réduction de l'oxime 14 du 1-acétylnaphtalène.** Dans un réacteur à hydrogéner en verre, on met environ 2 g de nickel de Raney auquel on ajoute une solution de 6 g (32 mmol) d'oxime 14 dans un mélange de 25 mL d'éthanol à 95% et 5 mL d'ammoniaque concentré. Le mélange est hydrogéné sous une pression de 4 atmosphères pendant 24 h à TA. Après avoir filtré et lavé le catalyseur à l'alcool, le solvant est éliminé au rotavapor et le produit est distillé sous PR. On obtient un liquide incolore (4,1 g ; 74,9 %) en accord avec la littérature.¹³ RMN ¹H (CDCl₃) δ : 8,1 à 7,2 (m, 7H, naphyle) ; 4,95 (m, 1H, Ar-CH-) ; 1,66 (s, 2H, NH₂) ; 1,55 (d, 3H, CH₃-CH-).

Dédoublement de la (\pm)-(1-naphtyl)-1-éthylamine 15 au moyen de l'acide (S)-(-)-2-(parachlorophényl-carbamoyloxy)propionique 4c, dans l'éthanol à 95% à chaud

Dans une fiole conique de 200 mL, on dissout la (\pm)-(1-naphtyl)-1-éthylamine 15 (2,65 g ; 15,5 mmol) dans 75 mL d'éthanol. On porte cette solution à ébullition et on y ajoute progressivement de l'acide (S)-(-)-2-(parachlorophényl-carbamoyloxy)propionique 4c (3,774 g ; 15,5 mmol). Un sel S₁ précipite instantanément (2,974 g), [α]_D -3° (c 1, MeOH), F = 182-185°C, puis après une première filtration, on obtient un sel S₂ (0,441 g), [α]_D -3,5° (c 1, MeOH), F = 182-185°C. Le filtrat donne par évaporation un solide S₃ (2,53 g), [α]_D -9,5° (c 1, MeOH), F = 156-159°C.

Le sel S₁ (2,974 g) est recristallisé plusieurs fois dans un mélange méthanol/ éthanol ; on obtient des cristaux blancs sous forme d'aiguilles (1,91 g), [α]_D -1° (c 1, MeOH), F = 186-188°C. Les cristaux sont traités avec une solution de soude N/10 et on extrait en continu à l'éther. Après séchage (MgSO₄) et évaporation du solvant, on distille le résidu et on obtient la (R)-(+)-(1-naphtyl)-1-éthylamine (R)-(+)-15 (0,62 g ; 48,6%),

$[\alpha]_D +54^\circ$ (c 2, MeOH). Littérature: ^{13,15} $[\alpha]_D +62^\circ$ (c 5, MeOH).

Le sel S₃ (2,53 g) est recristallisé deux fois dans l'acétone. On obtient des cristaux (1,66 g), $[\alpha]_D -9,5^\circ$ (c 1, MeOH). Après traitement à la soude, extraction et distillation, on obtient la (S)-(-)-(1-naphtyl)-1-éthylamine (S)-(-)-15 (0,568 g ; 44,5%), $[\alpha]_D -46^\circ$ (c 2, MeOH). Littérature : ^{13,15} $[\alpha] -62^\circ$ (c 5, MeOH).

Références et Notes

1. Le Goff, J.P. (SmithKline Beecham, France). Communication personnelle.
2. a) Jacques, J. ; Collet, A. ; Wilen, S.H. *Enantiomers, Racemates and Resolutions*, Wiley-Interscience, New-York, 1981, p. 259 ; b) Palmer, D.R. (Beecham), brevet allemand n°2.147.620 (1972) et *Chem. Abstr.*, 1972, 77, 34938s.
3. Si la saponification des esters 3a-c est réalisée à une température supérieure à -10°C, il peut y avoir racémisation partielle ou totale.
4. Munch-Petersen, J. *Organic Syntheses*, Vol. Coll. IV, 715.
5. Schloegl, K. ; Schloegl, R. *Monatsh.* 1964, 95, 942-949.
6. Rorig, K.J. Brevet américain n° 3.036.115 du 22/5/1962 ; *Chem. Abstr.*, 1962, 57, 12380.
7. Beilstein, 9, 400.
8. Shriner, R.L. ; Horne, W.H. ; Cox, R.F.B. *Organic Syntheses*, Vol. Coll II, 453.
9. Kao, C.H. ; Fang, H.Y. ; Sah, P.P.T. *J. Chinese Chem. Soc.*, 1935, 3, 137-140 ; *Chem. Abstr.*, 1935, 29, 6172.
10. Beilstein, 12, 616.
11. Lambling, M.E., *Bull. Soc. Chim. Fr.*, 1898, 19, 771.
12. Hintzer, K. ; Koppenhoefer, B. ; Schurig, V. *J. Org. Chem.*, 1982, 47, 3850-3854.
13. Newman, P. *Optical Resolution Procedures for Chemical Compounds*, ORIC, Manhattan College, Riverdale (N.Y.), 1978, Vol. 1.
14. Beilstein, 13(2), 370.
15. Catalogue Janssen Chimica, 1994-95.
16. Ingersoll, A.W. ; Brown, J.H. ; Kim, C.K. ; Beauchamp, W.D. ; Jennings, G. *J. Amer. Chem. Soc.*, 1936, 58, 1808-1811.
17. Kolloff, H.G. ; Hunter, J.H. *J. Amer. Chem. Soc.*, 1941, 63, 490-492.
18. Vogel, A.I. *Practical Organic Chemistry*, Longman (Londres), 3e Ed., p. 743.
19. Bezruchko, V.T. ; Gracheva, R.A. ; Dem'yanovitch, V.M. ; Potapov, V.M. ; Terent'ev, A.P. *Zh. Obshch. Khim.*, 1967, 37, 1467-1473 ; *Chem. Abstr.*, 1968, 68, 48859 t.
20. Gollnick, K. ; Koegler, S. ; Maurer, D. *J. Org. Chem.*, 1992, 57, 229-234.
21. Chang, Z.Y. ; Coates, R.M. *J. Org. Chem.*, 1990, 55, 3464-3474.

(Received in Belgium 31 March 1994; accepted 20 June 1994)