



0040-4020(94)01037-4

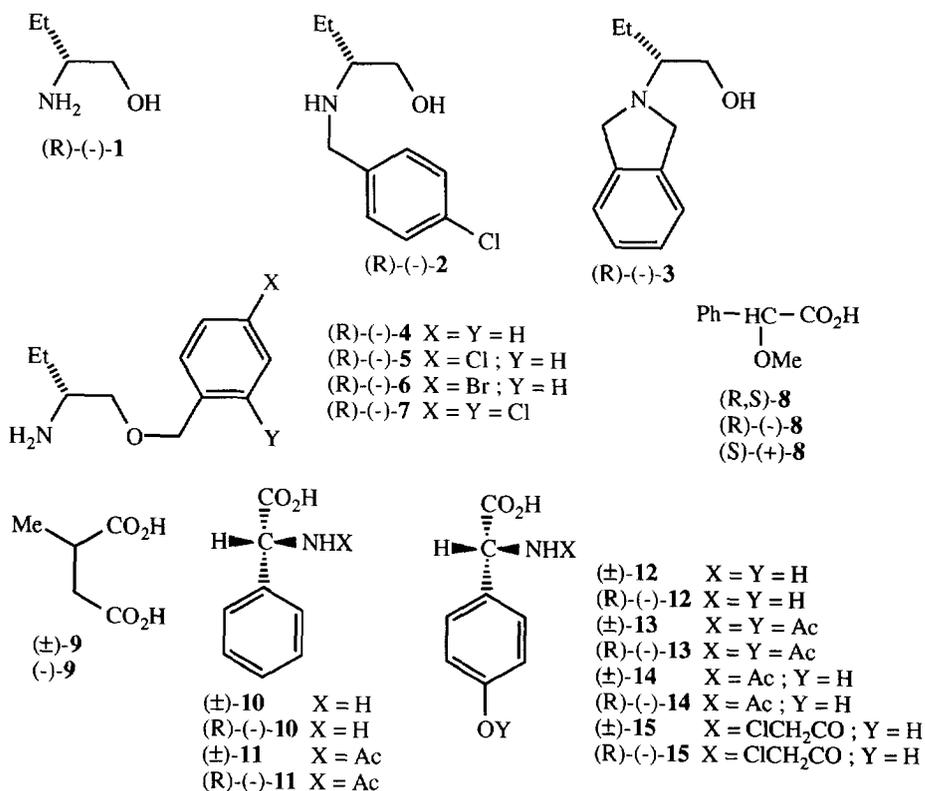
## Agents de Dédoublément. 3. Ethers Benzyliques du (R)-(-) et du (S)-(+)-2-Aminobutan-1-ol, et leur Utilisation dans le Dédoublément de Dérivés N-Acylés de la Phénylglycine et de la p-Hydroxyphénylglycine

Joël Touet, Laurent Faveriel et Eric Brown

Laboratoire de Synthèse Organique (URA 482), Université du Maine,  
Avenue Olivier Messiaen, B.P. 535, F-72017 Le Mans, France

**Abstract** : Treatment of the readily available (S)-(+) and (R)-(-) enantiomers of 2-aminobutan-1-ol **1** with sodium hydride followed by benzyl chloride, or a substituted benzyl halide, afforded the corresponding  $\alpha$ -benzyl bases **4-7** in good yields. These new bases are recommended for the large scale resolution of racemic acids. For instance, they proved efficient for the practical resolutions of  $\alpha$ -methylsuccinic acid ( $\pm$ )-**9**, N-acetylphenylglycine ( $\pm$ )-**11**, N-acetyl-(4-hydroxyphenyl) glycine ( $\pm$ )-**14** and N-chloroacetyl-(4-hydroxyphenyl) glycine ( $\pm$ )-**15**.

Les composés optiquement actifs peuvent être obtenus par synthèse asymétrique ou par dédoublément de mélanges racémiques. Les deux méthodes ont ceci en commun qu'elles font obligatoirement appel, quoique de façon plus ou moins détournée, à une substance naturelle chirale laquelle constitue la source primaire d'activité optique. Malgré les progrès de la synthèse asymétrique, le dédoublément des mélanges racémiques reste un procédé très utile du point de vue industriel : ces deux méthodes, loin de s'opposer, apparaissent au contraire comme complémentaires. Cas particulier, mais important, le dédoublément des acides racémiques, par recrystallisations de leurs sels formés avec une amine énantiomériquement pure, est limité au plan industriel par le fait que la plupart des amines disponibles de ce type sont très coûteuses et/ou toxiques (morphine, strychnine, brucine, etc.) et ne sont le plus souvent disponibles que sous une seule forme énantiomère. Afin d'être utilisable dans le dédoublément à grande échelle d'acides racémiques, une base optiquement active doit, idéalement, répondre aux caractéristiques suivantes : faible coût, absence de toxicité, faible masse moléculaire et disponibilité sous les deux formes énantiomères. C'est la raison pour laquelle nous avons été conduits à préparer et étudier certains dérivés du (S)-(+)- et du (R)-(-)-2-aminobutan-1-ol **1**, lesquels sont obtenus industriellement par dédoublément du racémique correspondant.<sup>1,2</sup> Du fait de sa faible masse moléculaire et sans doute également du fait de la présence d'une fonction alcool primaire, nous avons constaté que la base (R)-(-)-**1** forme rarement des sels cristallisés avec les acides racémiques. Nous avons alors synthétisé une série de dérivés N-alkylés et N,dialkylés de (R)-(-)-**1**, tels que (R)-(-)-**2** et (R)-(-)-**3**, mais aucune de ces nouvelles bases n'a fourni de résultats positifs dans nos tentatives de dédoubler des acides racémiques d'intérêt industriel.<sup>3</sup> Toutefois, compte tenu des résultats encourageants obtenus dans notre laboratoire avec le (R)-(-)-2-amino-1-benzyloxybutane (R)-(-)-**4**,<sup>2</sup> nous avons décidé de préparer de nouvelles bases analogues, c'est-à-dire dans lesquelles l'atome d'hydrogène de l'hydroxyle de (R)-(-)-**1** est remplacé par un groupement benzyle substitué.



Schéma

### Préparation de nouveaux dérivés O-benzylés du (R)-(-)-2-aminobutan-1-ol (R)-(-)-1

Nos premiers essais d'*O*-alkylation de l'aminoalcool (R)-(-)-1 avec le chlorodiphénylméthane, le bromure de *para*-nitrobenzyle et le bromure de *p*-*tertio*-butylbenzyle n'ont pas abouti. Par contre, l'*O*-alkylation de (R)-(-)-1 par le chlorure de *para*-chlorobenzyle, le bromure de *para*-bromobenzyle et le chlorure de 2,4-dichlorobenzyle a permis d'obtenir trois nouvelles bases optiquement actives, (R)-(-)-5, 6 et 7. L'*O*-alkylation de l'aminoalcool (R)-(-)-1 a été effectuée selon une méthode inspirée de Meyers et coll.<sup>4</sup>. Dans un premier temps, l'aminoalcool 1 est traité par de l'hydruure de sodium dans le toluène à reflux de façon à former l'alcoolate, lequel est ensuite alkylé par l'un des halogénures benzylques précédents. L'ensemble de la manipulation dure environ trois jours. Les bases (R)-(-)-5, 6 et 7 sont obtenues à l'état liquide et avec des rendements de 76 à 79% après distillation sous vide.

### Dédoublément d'acides racémiques au moyen des bases (R)-(-)-5-7

A l'aide des bases (R)-(-)-5, 6 et 7, nous avons tenté sans succès d'effectuer le dédoublément des acides (±)-camphosulfonique, (±)- $\alpha$ -phénoxypropionique et (±)- $\alpha$ -phénoxybutyrique. Des résultats plus encourageants ont été obtenus avec l'acide (±)- $\alpha$ -méthoxyphénylacétique 8. Le dédoublément de cet acide, réalisé dans l'acétate d'éthyle au moyen de la base (R)-(-)-4, fournit l'énantiomère (S)-(+)-8 avec un faible rendement. L'acide (-)-8 résiduel (issu de ce dédoublément) a été isolé et traité par la base *p*-bromée (R)-(-)-6,

ce qui a fourni l'énantiomère (R)-(-)-**8** avec un rendement de 36%. L'utilisation de la base (R)-(-)-**5** ne conduit (e.e.) de seulement 37%. Dédoublé au moyen de la base *p*-chlorée (R)-(-)-**5**, l'acide (±)-méthylsuccinique (±)-**9** conduit à son énantiomère lévogyre (-)-**9** (e.e. = 100%) avec un rendement de 67%.

Par la suite, nous avons observé que les bases précédentes permettaient de dédoubler des dérivés *N*-acylés simples de la (±)- $\alpha$ -phénylglycine (±)-**10** et de la (±)- $\alpha$ -(*p*-hydroxyphényl)glycine (±)-**12**. Les énantiomères (R)-(-) de ces deux aminoacides sont très importants puisqu'ils interviennent dans la synthèse de deux antibiotiques majeurs du groupe de la pénicilline, l'ampicilline et l'amoxycilline (clamoxy<sup>®</sup>).<sup>1</sup> C'est la raison pour laquelle la résolution des aminoacides (±)-**10** et (±)-**12** a fait l'objet de divers travaux protégés par des brevets. Ainsi, Szwajcer et coll.<sup>5</sup> ont dédoublé des dérivés *N*-acylés de l' $\alpha$ -phénylglycine **10** par voie enzymatique : la (S)-(+)-*N*-acyl- $\alpha$ -phénylglycine est hydrolysée spécifiquement, ce qui permet la séparation de l'autre antipode. Toutefois, le dédoublement de la (±)- $\alpha$ -phénylglycine **10**<sup>6-9</sup> et de la (±)- $\alpha$ -(*p*-hydroxyphényl)glycine (±)-**12**<sup>10-15</sup>, par cristallisation de sels diastéréomères, reste la méthode la plus répandue pour des applications industrielles. Les sels diastéréomères sont obtenus soit par réaction entre une amine optiquement active et un dérivé *N*-acylé de l'acide aminé racémique,<sup>6,10,12-15</sup> soit par réaction entre un acide fort optiquement actif (tel que l'acide camphosulfonique) et l'acide aminé racémique.<sup>7,9,11</sup>

En ce qui nous concerne, nous avons dédoublé la (±)-*N*-acétyl- $\alpha$ -phénylglycine (±)-**11** au moyen de la base *p*-chlorée (R)-(-)-**5**, en opérant dans l'éthanol. On ensemence par le sel authentique d'acide (-)- et de base (-) et la première fraction de sel, dont la masse représente environ 75% de la masse théorique, est traitée en milieu acide. L'acide (R)-(-)-**11** ainsi obtenu est recristallisé, ce qui fournit un composé optiquement pur avec un rendement de 61%. L'acide (S)-(+)-**11** partiellement dédoublé (pureté optique = 68%) contenu dans le filtrat est récupéré et dédoublé dans l'EtOH à 95% par le (S)-(+)-2-amino-1-*para*-chlorobenzoyloxy butane (S)-(+)-**5** en ensemençant par le sel authentique d'acide (+) et de base (+). Le sel est traité en milieu acide et, après recristallisation, on obtient l'énantiomère (S)-(+)-**11** optiquement pur (Rdt = 39%).

### Dédoublément de dérivés acétylés de la (±)- $\alpha$ -(*p*-hydroxyphényl)glycine (±)-**12**

Lors des essais préliminaires de dédoublement de la (±)-*N*-acétyl- $\alpha$ -(4-acétoxyphényl) glycine (±)-**13** par nos bases chirales dérivées de l'aminobutanol **1**, les meilleurs résultats ont été obtenus avec le (R)-(-)-amino *para*-chlorobenzoyloxy butane (R)-(-)-**5** dans l'EtOH à 95% : l'antipode (R)-(-)-**13** est ainsi obtenu avec un rendement de 33%, ce qui est inférieur au rendement (50%) du dédoublement effectué avec l'aminobutanol (R)-(-)-**1** lui-même, selon le brevet Hoechst.<sup>15</sup> De ce fait, nous avons voulu tenter le dédoublement de la (R,S)-*N*-acétyl- $\alpha$ -(4-hydroxyphényl) glycine (±)-**14**, la présence de la fonction phénol pouvant être un facteur suffisant pour une augmentation appréciable du rendement de ce dédoublement. L'acide aminé *N*-acétylé (±)-**14** a été synthétisé de deux façons différentes, soit par hydrolyse partielle de la *N*-acétyl-(acétoxyphényl) glycine (±)-**13**, soit par *N*-acétylation sélective de l' (hydroxyphényl) glycine (±)-**12**. Le (R)-(-)-amino (dichlorobenzoyloxy) butane (R)-(-)-**7** s'est révélé être la base chirale la plus efficace pour le dédoublement de la *N*-acétyl-(hydroxyphényl) glycine (±)-**14**. Le dédoublement s'effectue dans l'EtOH à 95% en ensemençant par le sel authentique d'acide (-) et de base (-). Les cristaux formés sont récupérés et, par traitement en milieu acide, on obtient la (R)-(-)-*N*-acétyl-(hydroxyphényl) glycine (R)-(-)-**14**. Ce dédoublement s'effectue très aisément puisqu'il ne nécessite aucune recristallisation et son rendement est très bon (85%). Il constitue notre meilleur résultat, parmi tous les essais effectués pour dédoubler la (±)- $\alpha$ -(*p*-hydroxyphényl) glycine (±)-**12**.

Nous avons ensuite tenté le dédoublement de la (R,S)-*N*-chloracétyl (hydroxyphényl) glycine ( $\pm$ )-**15** dont le groupement protecteur chloracétyle peut être enlevé dans des conditions plus ménagées que le groupement acétyle, en utilisant par exemple de l'*o*-phénylènediamine ou des thiourées.<sup>16,17</sup> La *N*-chloracétylation de la *p*-(hydroxyphényl) glycine ( $\pm$ )-**12** se fait très aisément : l'acide aminé est dissous dans 2 équivalents de soude avant l'addition du chlorure de chloroacétyle en maintenant le pH à 9 (Rdt 82%). Les essais de dédoublement de ( $\pm$ )-**15** ont montré que les quatre bases *O*-benzylées (R)-(-)-**4-7** permettent d'obtenir des résultats intéressants. Un dédoublement a été effectué dans l'éthanol au moyen de la base (R)-(-)-**4** avec ensemencement par le sel authentique d'acide (-) et de base (-). Les cristaux précipités sont recristallisés et, après traitement en milieu acide et recristallisation du produit brut, on obtient l'antipode lévogyre (R)-(-)-**15** (Rdt 69%). Comme précédemment, le dédoublement de ( $\pm$ )-**15** par le (R)-(-)-amino-*p*-chlorobenzoyloxy butane (R)-(-)-**5** s'effectue dans l'éthanol, en ensemençant avec le sel authentique d'acide (-) et de base (-). Le sel obtenu après recristallisation est traité en milieu acide, ce qui donne l'énantiomère (R)-(-)-**15** (Rdt 53%). Le sel contenu dans le filtrat est récupéré et traité en milieu acide, ce qui donne un acide (S)-(+)-**15** partiellement dédoublé (pureté optique = 46%). Le dédoublement de l'acide (S)-(+)-**15** est achevé au moyen du (S)-(+)-amino-*p*-chloro-benzoyloxybutane (S)-(+)-**5** dans l'éthanol. Le sel obtenu est recristallisé et traité en milieu acide, ce qui fournit la (S)-(+)-*N*-chloracétyl-(hydroxyphényl)glycine (S)-(+)-**15** laquelle, après recristallisation, donne l'énantiomère (S)-(+) optiquement pur (Rdt 19%).

La ( $\pm$ )-*N*-chloracétyl-(hydroxyphényl)glycine ( $\pm$ )-**15** est ensuite dédoublée dans l'éthanol par le (R)-(-)-amino-*p*-bromobenzoyloxybutane (R)-(-)-**6**, avec un ensemencement par le sel authentique d'acide (-) et de base (-). On recristallise le sel obtenu et on le traite en milieu acide, ce qui fournit l'acide (R)-(-)-**15** (Rdt 61%).

Enfin, le (R)-(-)-amino(dichlorobenzoyloxy)butane (R)-(-)-**7** dédouble la *N*-chloracétyl(hydroxyphényl)glycine ( $\pm$ )-**15** dans l'éthanol après un ensemencement par le sel authentique d'acide (-) et de base (-). Le sel précipité est recristallisé et traité en milieu acide. L'acide (R)-(-)-**15** ainsi obtenu est recristallisé une fois, ce qui permet de l'obtenir sous forme optiquement pure (Rdt. = 59%).

## Conclusion

Nous avons synthétisé trois nouvelles bases chirales par *Q*-benzylation sélective de l'aminobutanol (R)-(-)-**1**. Ces bases sont obtenues avec des rendements variant de 76 à 79% et sont stables à 0°C. Elles peuvent de plus être recyclées lors des dédoublements. Ces bases ont permis le dédoublement de deux acides carboxyliques, l'acide  $\alpha$ -méthylsuccinique ( $\pm$ )-**9** et l'acide  $\alpha$ -méthoxy-phénylacétique ( $\pm$ )-**8**.

La ( $\pm$ )- $\alpha$ -phényl glycine ( $\pm$ )-**10** a été dédoublée, sous la forme *N*-acétylée ( $\pm$ )-**11**, par le (R)-(-)-amino-*p*-chlorobenzoyloxybutane (R)-(-)-**5** ce qui permet d'isoler l'énantiomère (R)-(-)-**11**. L'autre antipode (S)-(+)-**11** est obtenu par dédoublement de l'acide contenu dans les eaux-mères de l'opération précédente, par le (S)-(+)-amino-*p*-chlorobenzoyloxybutane (S)-(+)-**5**. La ( $\pm$ )-*p*-hydroxyphényl)glycine ( $\pm$ )-**12** a été dédoublée de deux manières différentes. La *N*-acétyl-(hydroxyphényl)-glycine ( $\pm$ )-**14** est résolue par le (R)-(-)-amino(dichlorobenzoyloxy) butane (R)-(-)-**7** avec de très bons rendements (85%), et la *N*-chloracétyl-(hydroxyphényl)glycine ( $\pm$ )-**15** est dédoublée par les quatre bases chirales *O*-substituées (R)-(-)-**4-7** avec de bons rendements.

Les résultats que nous avons obtenus en série phényl glycine, lors de la préparation d'énantiomères (R)-(-) d'intérêt industriel, supportent favorablement la comparaison avec d'autres méthodes de dédoublement décrites pour les mêmes composés.<sup>6-13</sup> Etant donné, d'une part, que les énantiomères (S)-(+) des *N*-acyl aminoacides précédents peuvent être racémisés et recyclés en vue d'un dédoublement ultérieur,<sup>1,12</sup> et d'autre part que les bases optiquement actives utilisées peuvent être récupérées et recyclées pareillement, nous pensons

que la présente méthodologie pourrait être utilisée industriellement. Et en effet, le dédoublement de l'acide aminé *N*-chloracétylé ( $\pm$ )-**15** par le (R)-(-)-amino benzyloxybutane (R)-(-)-**4**, ainsi que le dédoublement de l'analogue *N*-acétylé ( $\pm$ )-**14** par le (R)-(-)-amino-(dichlorobenzyloxy) butane (R)-(-)-**7** ont été également réalisés en atelier pilote par les Laboratoires Smithkline Beecham de Mayenne. Les résultats ainsi obtenus par notre partenaire industriel ont confirmé les nôtres que nous avons exposés ici, ce qui a justifié la prise d'un brevet en France<sup>18</sup> et son extension à d'autres pays industriels.

### Partie expérimentale

Les spectres IR ont été enregistrés sur un spectrophotomètre Nicolet 5DX. Les spectres de RMN <sup>1</sup>H ont été enregistrés sur un appareil Varian EM 390. La référence interne est le tétraméthylsilane pour les solvants organiques ou le sel de sodium de l'acide 3-(triméthylsilyl) propanesulfonique pour l'utilisation d'eau deutériée. L'échelle  $\delta$  des déplacements chimiques est exprimée en ppm. Les analyses élémentaires ont été confiées aux Centres de Microanalyse du CNRS de Lyon-Vernaison et de Gif-sur-Yvette. Les points de fusion ont été pris à l'aide d'un microscope à platine chauffante Reichert. Les pouvoirs rotatoires spécifiques  $[\alpha]_D$  ont été mesurés sur un micropolarimètre Perkin-Elmer 241 à la température de  $22 \pm 2^\circ\text{C}$ . Les  $[\alpha]_D$ , sans indication d'unité, sont définis par la relation  $[\alpha]_D = \alpha/c \cdot d$ , dans laquelle  $\alpha$  est la rotation lue (en degrés) pour une solution d'échantillon à la concentration  $c$  (en g/cm<sup>3</sup>), le chemin optique étant égal à  $d$  (en dm).

*Abréviations utilisées* : TA, température ambiante ; PR, pression réduite.

Le (R)-(-)-2-aminobutan-1-ol, de rotation spécifique  $[\alpha]_D -10,0$  (pur) a été fourni par les Laboratoires Beecham de Mayenne.

#### (R)-(-)-2-Amino-1-(benzyloxy) butane (R)-(-)-4

Le composé (R)-(-)-**4**,  $[\alpha]_D -16,8$  ( $c$  1,2, EtOH), a été obtenu avec un rendement de 66% en utilisant un mode opératoire décrit.<sup>2</sup>

#### (R)-(-)-2-Amino-1-(para-chlorobenzyloxy) butane (R)-(-)-5

Dans un tricol de 1 000 mL maintenu sous azote, et muni d'une ampoule à addition à rétablissement de pression et d'un réfrigérant surmonté d'une entrée de gaz, on place de l'hydrure de sodium à 60% dans l'huile (16,0 g ; 0,40 mol) que l'on lave par de l'hexane distillé (4 x 50 mL). On recouvre l'hydrure de sodium de toluène anhydre (150 mL), on porte à reflux puis on additionne goutte à goutte et sous agitation une solution de (R)-(-)-2-aminobutan-1-ol (R)-(-)-**1** (30 g ; 0,336 mol),  $[\alpha]_D^{25} -10$  (pur), dans du toluène anhydre (225 mL). Après chauffage à reflux pendant 17 h, on additionne en 2 h du chlorure de para-chlorobenzyle (54,1 g ; 0,336 mol) en solution dans du toluène anhydre (225 mL). On maintient le chauffage à reflux pendant 20 h, puis la solution est refroidie et extraite avec HCl 10% (3 x 300 mL). La phase aqueuse est neutralisée avec NaOH solide, puis est extraite au chlorure de méthylène (3 x 300 mL). Les extraits organiques rassemblés sont séchés (MgSO<sub>4</sub>) et évaporés sous PR. Par distillation sous vide du résidu visqueux brun, on obtient la base (R)-(-)-**5** sous forme d'un liquide visqueux incolore (65,63 g ; 79%),  $E_{b,0,07} 104^\circ\text{C}$  et  $[\alpha]_D -14,9$  ( $c$  1,21, EtOH). IR (film) : 3376 (N-H) et 1093 (C-O-C) cm<sup>-1</sup>. RMN (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  : 7,33 (4H, s) ; 4,5 (2H, s) ; 3,35 (2H, m) ; 2,9 (1H, m) ; 1,33 (4H, m) ; 0,9 (3H, t).

#### Chlorhydrate du (R)-(-)-2-amino-1-(para-chlorobenzyloxy) butane (R)-(-)-5

La base (R)-(-)-**5** est dissoute dans un mélange éther/EtOH (1/1). La solution est traitée par HCl sec. On filtre le précipité et on le recristallise dans AcOEt/EtOH (10/1), ce qui fournit des cristaux blancs (77%),

F = 127-127,9°C,  $[\alpha]_D$  -12,3 (c 2, MeOH). Le passage au chlorhydrate, suivi de recristallisation dans AcOEt/EtOH, constitue une méthode de purification de la base (R)-(-)-5. Anal. (C<sub>11</sub>H<sub>17</sub>Cl<sub>2</sub>NO), Calc. : C, 52,81 ; H, 6,85 ; N, 5,60. Tr. : C, 52,58 ; H, 6,68 ; N, 5,66

*(S)-(+)-2-Amino-1-(para-chlorobenzoyloxy) butane (S)-(+)-5*

Le mode opératoire est identique à celui utilisé pour préparer l'antipode (R)-(-)-5, mais en partant du (S)-(+)-2-aminobutan-1-ol (S)-(+)-1,  $[\alpha]_D$  +10 (pur). On obtient la base (S)-(+)-5 sous forme d'un liquide visqueux incolore (70%), Eb<sub>0,1</sub> 109°C et  $[\alpha]_D$  +16 (c 1,31, EtOH). IR (film) : 3376 (N-H) et 1093 (C-O-C) cm<sup>-1</sup>. RMN (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  : 7,33 (4H, s) ; 4,5 (2H, s) ; 3,35 (2H, m) ; 2,9 (1H, m) ; 1,33 (4H, m) ; 0,9 (3H, t).

*Chlorhydrate du (S)-(+)-2-amino-1-(para-chlorobenzoyloxy) butane (S)-(+)-5*

Le chlorhydrate de la base (S)-(+)-5 a été obtenu de la manière habituelle et avec un rendement de 91%, F = 126-127,5°C (AcOEt/EtOH 10/1) et  $[\alpha]_D$  +16 (c 1,0, EtOH). Anal. : (C<sub>11</sub>H<sub>17</sub>Cl<sub>2</sub>NO), Calc. : C, 52,81 ; H, 6,85 ; N, 5,60 ; O, 6,40. Tr. : C, 53,25 ; H, 6,94 ; N, 5,55 ; O, 6,33.

*(R)-(-)-2-Amino-1-(para-bromobenzoyloxy) butane (R)-(-)-6*

Dans un tricol de 1 000 mL maintenu sous azote, et muni d'une ampoule à addition à rétablissement de pression et d'un réfrigérant surmonté d'une entrée de gaz, on place de l'hydrure de sodium à 60% dans l'huile (18,4 g ; 0,46 mol) préalablement lavé à l'hexane distillé (4 x 50 mL). On recouvre l'hydrure de sodium de toluène anhydre (150 mL). On porte à reflux et on additionne goutte à goutte et sous agitation, une solution de (R)-(-)-2-aminobutan-1-ol (R)-(-)-1 (34,1 g ; 0,381 mol),  $[\alpha]_D$  -10 (pur), dans du toluène anhydre (225 mL). Après chauffage à reflux pendant 17 h, on additionne en 2 h du bromure de para-bromobenzyle (96,0 g ; 0,381 mol) en solution dans du toluène anhydre (225 mL). Le chauffage à reflux est maintenu pendant 20 h, puis la solution est refroidie et extraite avec HCl 10% (3 x 300 mL). La phase aqueuse est neutralisée avec NaOH solide, puis est extraite au chlorure de méthylène (3 x 300 mL). Les extraits organiques rassemblés sont séchés (MgSO<sub>4</sub>) et évaporés sous PR. Par distillation sous vide du résidu visqueux brun, on obtient la base (R)-(-)-6 sous forme d'un liquide visqueux incolore (77,01 g ; 78%), Eb<sub>0,07</sub> 108°C et  $[\alpha]_D$  -13,15 (c 2,13, EtOH). IR (film) : 3376 (N-H) et 1093 (C-O-C) cm<sup>-1</sup>. RMN (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  : 7,55 (2H, d, J = 8,5 Hz) ; 7,25 (2H, d, J = 8,5 Hz) ; 4,5 (2H, s) ; 3,35 (2H, m) ; 2,9 (1H, m) ; 1,33 (4H, m) ; 0,9 (3H, t).

*Chlorhydrate du (R)-(-)-2-amino-1-(para-bromobenzoyloxy)butane (R)-(-)-6*

La base (R)-(-)-6 est traitée par HCl sec dans un mélange EtOH/éther (1/1) ce qui fournit, après recristallisation dans AcOEt/EtOH (10/1), de fines paillettes blanches (78%), F = 137,5-139°C et  $[\alpha]_D$  -14,7 (c 1,03, EtOH). Anal. (C<sub>11</sub>H<sub>17</sub>ClBrNO), Calc. : C, 44,84 ; H, 5,81 ; Cl, 12,03 ; Br, 27,12 ; N, 4,85 ; O, 4,99. Tr. : C, 45,17 ; H, 5,72 ; Cl, 12,19 ; Br, 27,15 ; N, 4,85 ; O, 5,43.

*(R)-(-)-2-Amino-1-(2,4-dichlorobenzoyloxy) butane (R)-(-)-7*

Dans un tricol de 1000 mL maintenu sous azote, et muni d'une ampoule à addition à rétablissement de pression et d'un réfrigérant surmonté d'une entrée de gaz, on place une suspension dans le toluène anhydre (150 mL), d'hydrure de sodium à 60% dans l'huile (18,4 g ; 0,46 mol) préalablement lavé à l'hexane distillé (4 x 50 mL). On porte à reflux puis on additionne goutte à goutte une solution de (R)-(-)-2-aminobutan-1-ol (R)-(-)-1 (34,1 g ; 0,384 mol),  $[\alpha]_D$  -10 (pur), dans du toluène anhydre (225 mL). On chauffe à reflux pendant 17 h sous agitation, et on ajoute en 2 h une solution de chlorure de 2,4-dichlorobenzyle (75 g ; 0,384 mol) dans du toluène anhydre (225 mL). On agite à nouveau pendant 20 h en maintenant le chauffage à reflux, puis la solution est refroidie et extraite avec HCl 10% (3 x 300 mL). La phase aqueuse est neutralisée avec NaOH solide puis est extraite au chlorure de méthylène (3 x 300 mL). Les extraits organiques rassemblés sont séchés (MgSO<sub>4</sub>) et évaporés sous PR. Par distillation sous vide du résidu visqueux brun, on obtient la base (R)-(-)-7 sous forme

d'un liquide visqueux incolore (74,64 g : 76%),  $E_b(0,1)$  112°C et  $[\alpha]_D -14,9$  (c 1,74, EtOH). IR (film) : 3376 (N-H) et 1093 (C-O-C)  $\text{cm}^{-1}$ . RMN (CDC1<sub>3</sub>)  $\delta$  : 7,5 (3H, m) ; 4,6 (2H, s) ; 3,5 (2H, m) ; 3,0 (1H, m) ; 1,45 (4H, m) ; 1,0 (3H, t).

*Chlorhydrate du (R)-(-)-2-amino-1-(2,4-dichlorobenzoyloxy) butane (R)-(-)-7*

Le chlorhydrate est obtenu de la manière habituelle par traitement de la base (R)-(-)-7 par HCl sec dans un mélange EtOH/éther (1/1). On recristallise dans AcOEt/EtOH (10/1), ce qui fournit de fines paillettes blanches (72%),  $F = 163,5-164^\circ\text{C}$  et  $[\alpha]_D -17$  (c 0,78, EtOH). Anal. (C<sub>11</sub>H<sub>16</sub>Cl<sub>3</sub>NO), Calc. : C, 46,42 ; H, 5,67 ; N, 4,92 ; O, 5,62. Tr. : C, 46,60 ; H, 5,76 ; N, 5,01 ; O, 5,84.

*Acide (±)-α-méthoxy phénylacétique (±)-8*

Ce composé est obtenu avec un rendement de 84% par action du méthylate de sodium en excès sur l'acide α-bromo phénylacétique dans le méthanol à reflux pendant 3,5 h.  $F = 71,5-72,7^\circ\text{C}$  (éther/éther de pétrole), en accord avec la littérature.<sup>19</sup> RMN (CDC1<sub>3</sub>)  $\delta$  : 7,4 (5H, s) ; 4,8 (1H, s) ; 3,33 (3H, s).

*Dédoublé partiel de l'acide (±)-α-méthoxy phénylacétique (±)-8 par le (R)-(-)-2-amino-1-(para-chlorobenzoyloxy) butane (R)-(-)-5*

Dans une fiole conique de 50 mL, on dissout l'acide α-méthoxy phénylacétique (±)-8 (2,91 g ; 20,5 mmol) et la base (R)-(-)-5 (4,382 g ; 20,5 mmol) dans 30 mL d'AcOEt. On abandonne la solution à 0°C. Après 12 h, on filtre le sel cristallin formé dont la masse est d'environ 70 à 80% de la masse totale. On recristallise deux fois dans AcOEt jusqu'à obtenir un  $[\alpha]_D$  d'environ -20 (c 1, EtOH) (le pouvoir rotatoire spécifique du sel 50/50 étant -3,6). Le retour à l'acide libre 8 se fait par acidification avec HCl 10% (2 équivalents). On extrait à l'éther (3 x 15 mL), on sèche sur MgSO<sub>4</sub>, puis on évapore l'éther sous PR, ce qui fournit l'acide (R)-(-)-8 (0,46 g ; 32%),  $F = 62-64^\circ\text{C}$  et  $[\alpha]_D -55$  (c 1,01, EtOH). Litt.<sup>19</sup>  $F = 63-64^\circ\text{C}$  et  $[\alpha]_D -150$  (c 6,77, EtOH). Abandonnée à TA pendant plusieurs jours, la liqueur-mère du dédoublement ci-dessus abandonne une petite fraction puis, après filtration, une petite fraction supplémentaire de sel cristallin, dont la rotation spécifique est dans les deux cas proche du sel 50/50. Par évaporation du dernier filtrat, on obtient un solide blanc. Ce sel est acidifié de la manière habituelle, ce qui fournit l'acide (S)-(+)-8 sous forme d'huile (0,271 g ; 14%),  $[\alpha]_D +20,8$  (c 2,12, EtOH). Litt.<sup>20</sup>  $[\alpha]_D +151,5$  (c 1,716, EtOH).

*Dédoublé de l'acide (±)-α-méthoxy phénylacétique (±)-8 par le (R)-(-)-2-amino-1-(benzyloxy) butane (R)-(-)-4 et le (R)-(-)-2-amino-1-(para-bromobenzoyloxy) butane (R)-(-)-6*

Dans une fiole conique de 100 mL, on dissout l'acide (±)-8 racémique (5,167 g ; 36,4 mmol) dans 50 mL d'acétate d'éthyle. On additionne le (R)-(-)-amino (benzyloxy) butane (R)-(-)-4 (6,513 g ; 36,4 mmol) et on abandonne la solution pendant 2 jours à 0°C. On recristallise trois fois dans l'acétate d'éthyle le sel formé (3,206 g ; 55%),  $[\alpha]_D +18,4$  (c 1, EtOH 95%), ce qui fournit un sel pur (1,01 g ; 17%),  $F = 88-90,5^\circ\text{C}$  et  $[\alpha]_D +30,5$  (c 1,31, EtOH 95%). On dissout ce sel (0,950 g) dans 10 mL d'HCl 10%, on extrait à l'éther (3 x 15 mL), on sèche sur MgSO<sub>4</sub> et par évaporation du solvant sous PR, on obtient l'acide (S)-(+)-8 (0,316 g, Rdt. global 13 %) lequel, après recristallisation dans un mélange éther/éther de pétrole, a un  $F = 62-64^\circ\text{C}$  et un  $[\alpha]_D +147,3$  (c 1,06, EtOH). Litt.<sup>19</sup>  $F = 63-64^\circ\text{C}$  et  $[\alpha]_D +151,5$  (c 1,716, EtOH). Le sel contenu dans le filtrat est acidifié de la manière habituelle, ce qui fournit l'acide (R)-(-)-8 (3,362 g) partiellement dédoublé,  $[\alpha]_D -42,6$  (c 1,0, EtOH). Dans une fiole conique de 100 mL, on dissout l'acide (-)-8 (3,30 g ; 23,2 mmol),  $[\alpha]_D -42,6$ , dans un mélange d'acétate d'éthyle (50 mL) et d'éthanol (2 mL). On additionne le (R)-(-)-2-amino-1-(para-bromobenzoyloxy) butane (R)-(-)-6 (6,0 g ; 23,2 mmol) et on abandonne la solution pendant 24 h à TA. Le sel précipité (3,84 g ; 66%),  $[\alpha]_D -32,7$  (c 1,0, EtOH 95%), est recristallisé trois fois dans un mélange AcOEt/EtOH (25/1), ce qui fournit un sel purifié (2,697 g ; 46%),  $F = 118-120^\circ\text{C}$  et  $[\alpha]_D -42,0$  (c 1,12, EtOH 95%). Ce sel est acidifié par HCl 10% (10 mL) et l'acide (-)-8 est extrait à l'éther (3 x 15 mL). On

sèche sur  $\text{MgSO}_4$  et, par évaporation du solvant sous PR, on obtient des cristaux blancs de l'acide (R)-(-)-**8** (0,932 g ; 36%),  $F = 62,5\text{-}64^\circ\text{C}$  et  $[\alpha]_{\text{D}} -144,2$  (c 1,30, EtOH). Litt.<sup>20</sup>  $F = 63\text{-}64^\circ\text{C}$  et  $[\alpha]_{\text{D}} -150$  (c 6,77 ; EtOH).

*Dédoublément de l'acide (±)-méthylsuccinique (±)-**9** par le (R)-(-)-2-amino-1-(para-chlorobenzoyloxy) butane (R)-(-)-**5***

Dans une fiole conique de 100 mL, on dissout l'acide (±)-méthylsuccinique (±)-**9** (3,02 g ; 23 mmol) dans 50 mL d'un mélange AcOEt/EtOH (10/1) en chauffant légèrement. On ajoute un équivalent de base (R)-(-)-**5** (4,9 g ; 23 mmol). La solution est abandonnée à TA. Après quelques heures, on récupère une première fraction de sel que l'on recristallise dans AcOEt/EtOH (10/1). On traite le sel obtenu,  $[\alpha]_{\text{D}} -15,5$  (c 1,48, EtOH), par HCl 10% (7 mL). On extrait à l'éther (3 x 15 mL). La phase étherée est séchée ( $\text{MgSO}_4$ ) puis évaporée sous PR ce qui fournit l'acide (-)-**9** (1,01 g ; 67%),  $F = 112\text{-}113,5^\circ\text{C}$  et  $[\alpha]_{\text{D}} -15,5$  (c 2,42, EtOH). Litt.<sup>21</sup>  $F = 113\text{-}115^\circ\text{C}$  et  $[\alpha]_{\text{D}} -15,5$  (c 2,8, EtOH).

*(±)-N-Acétyle-α-phénylglycine (±)-**11***

L'acétylation de la fonction amine de la (±)-α-phénylglycine (±)-**10** est effectuée selon une méthode inspirée de De Witt et Ingersoll.<sup>22</sup> Dans un tricol de 500 mL muni d'une ampoule à addition, on place de la (±)-α-phénylglycine (±)-**10** (25,0 g ; 0,165 mol) en solution dans un mélange d'eau (150 mL) et de soude (26,4 g ; 0,66 mol). On refroidit la solution à  $0\text{-}5^\circ\text{C}$  puis on additionne de l'anhydride acétique (41,25 g ; 0,412 mol). L'agitation est maintenue pendant 30 min à  $0\text{-}5^\circ\text{C}$ , puis la solution est acidifiée jusqu'à pH 1. La N-acétyle-α-phénylglycine (±)-**11** précipite immédiatement. On filtre et on recristallise l'acide (±)-**11** dans l'EtOH à 30% (29,13 g ; 92%). Ce composé cristallise sous forme de prismes,  $F = 198\text{-}199^\circ\text{C}$ , en accord avec la litt.<sup>5</sup> Les deux énantiomères purs correspondants sont ensuite préparés séparément et de la même façon à partir des acides aminés (R)-(-)-**10** et (S)-(+)-**10**. Ils cristallisent sous forme de fines paillettes,  $F = 190\text{-}191^\circ\text{C}$ , avec un  $[\alpha]_{\text{D}} -215,5$  (c 1,30, EtOH 95%) pour la (R)-(-)-N-acétyle-α-phénylglycine (R)-(-)-**11** et un  $[\alpha]_{\text{D}} +210,0$  (c 1,0, EtOH 95%) pour la (S)-(+)-N-acétyle-α-phénylglycine (S)-(+)-**11**. Litt.<sup>23</sup>  $F = 186\text{-}188^\circ\text{C}$  et  $[\alpha]_{\text{D}} -217,9$  (EtOH) pour (R)-(-)-**11**. IR (film) : 3356 (NH), 1740 ( $\text{CO}_2\text{H}$ ) et 1610 (CO d'amide)  $\text{cm}^{-1}$ . RMN ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  : 8,7 (1H, d) ; 7,46 (5H, s) ; 5,46 (1H, d) ; 1,93 (3H, s).

*Dédoublément de la (±)-N-acétyle-α-phénylglycine (±)-**11** au moyen du (R)-(-)-2-amino-1-(para-chlorobenzoyloxy) butane (R)-(-)-**5***

Dans une fiole conique de 500 mL, on dissout de la (±)-N-acétyle-α-phénylglycine (±)-**11** (10,0 g ; 51,68 mmol) et le (R)-(-)-amino para-chlorobenzoyloxy butane (R)-(-)-**5** (11,03 g ; 51,68 mmol) dans 430 mL d'EtOH à 95%. On ensemence avec un échantillon (1,0 g) de sel authentique,  $[\alpha]_{\text{D}} -91,5$  (EtOH 95%), d'acide (-) et de base (-), puis on abandonne la solution à TA pendant 2 jours. On essore le sel cristallin formé,  $[\alpha]_{\text{D}} -87,0$  (c 1, EtOH 95%), dont la masse représente 75% de la masse théorique d'un diastéréomère pur. On met le sel en suspension dans 2 parties pondérales d'eau et 1 partie pondérale de toluène, et on ajoute quelques gouttes d'une solution de phénolphtaléine. On additionne de la soude concentrée jusqu'à dissolution totale du sel et apparition d'une légère coloration rose. La phase aqueuse est lavée avec du toluène (10 mL) puis les phases organiques sont réunies et lavées à l'eau (10 mL). Par acidification des phases aqueuses, l'acide (R)-(-)-**11** précipite immédiatement. On le recristallise dans l'EtOH à 30%, ce qui fournit de fines paillettes (3,04 g ; 60,8%),  $F = 189\text{-}190^\circ\text{C}$  et  $[\alpha]_{\text{D}} -214,9$  (c 1,08, EtOH 95%).

On isole le sel contenu dans les eaux-mères du dédoublément ci-dessus, puis on effectue le retour à l'acide par le même processus, ce qui fournit un acide (S)-(+)-**11** (6,54 g) partiellement dédoublé,  $[\alpha]_{\text{D}} +149,0$  (c 1,03, EtOH 95%). Dans une fiole conique de 500 mL, on dissout l'acide (S)-(+)-**11** précédent (6,489 g ; 33,5 mmol),  $[\alpha]_{\text{D}} +149$ , et du (S)-(+)-2-amino-1-(para-chlorobenzoyloxy) butane (S)-(+)-**5** (7,16 g ; 33,5

mmol) dans de l'EtOH à 95% (280 mL). On ensemence avec un échantillon de sel authentique,  $[\alpha]_D^{+90,8}$  (EtOH 95%), de l'acide (+) et de la base (+). Après 12 h à TA, le sel formé est filtré et, après retour à l'acide (S)-(+)-**11** de la manière habituelle et recristallisation de celui-ci dans l'EtOH à 30%, on l'obtient sous la forme de fines paillettes (1,94 g ; 39%), F = 188-189°C et  $[\alpha]_D^{+213,5}$  (c 1,0, EtOH 95%).

*(±)-N-Acétyle-α-(4-acétoxyphényl) glycine (±)-13*

Le mode opératoire s'inspire d'un brevet Beecham.<sup>12</sup> Dans un tricol de 100 mL muni d'une ampoule à addition et d'une agitation magnétique, on place de la (±)-α-(4-hydroxyphényl) glycine (±)-**12** (6,68 g ; 0,04 mol) dans une solution de NaOH 4N (40 mL ; 0,16 mol). On additionne à 0-5°C de l'anhydride acétique (10 g ; 0,1 mol) en maintenant le pH à 10 par addition de soude 3N. On maintient l'agitation pendant 30 min puis on acidifie jusqu'à pH 1. On filtre et on recristallise dans EtOH 30% la (±)-N-acétyle-α-(acétoxyphényl) glycine (±)-**13** (7,74 g ; 77%), F = 214-215°C. Litt.<sup>12</sup> F = 216°C. La (R)-(-)-N-acétyle-α-(acétoxyphényl) glycine (R)-(-)-**13** est préparée de la même manière à partir de l'acide aminé (R)-(-)-**12** et cristallise sous forme de fines paillettes avec un F = 215-216°C et un  $[\alpha]_D^{-186,0}$  (c, 1,03, EtOH 95%). IR (film) : 3361 (NH), 1764 (CO<sub>2</sub>H), 1703 (CO ester) et 1619 (CO amide) cm<sup>-1</sup>. RMN (DMSO-d<sub>6</sub>) δ : 8,7 (1H, d) ; 7,55 (2H, d) ; 7,2 (2H, d) ; 5,46 (1H, d) ; 2,26 (3H, s) ; 1,93 (3H, s).

*Dédoublement de la (±)-N-acétyle-α-(4-acétoxyphényl) glycine (±)-13 par le (R)-(-)-2-aminobutan-1-ol (R)-(-)-1*

Ce dédoublement a fait l'objet d'un brevet pris par la Société Hoechst.<sup>15</sup> Dans une fiole conique de 250 mL, on place l'acide aminé diacétylé (±)-**13** (20,0 g ; 79,6 mmol) dans de l'EtOH à 95% (127 mL). On additionne la base (R)-(-)-**1** (7,09 g ; 79,6 mmol), on chauffe jusqu'à dissolution totale de l'acide, puis on abandonne la solution à TA pendant 24 h. On récupère le sel formé (60% de la masse théorique),  $[\alpha]_D^{-103,4}$  (c 1,0, EtOH 95%). Après retour à l'acide et recristallisation de cet acide dans EtOH à 30%, on obtient la (R)-(-)-N-acétyle-α-(4-acétoxyphényl) glycine (R)-(-)-**13** (50%), F = 214-219,9°C et  $[\alpha]_D^{-184,4}$  (c 1,06, EtOH 95%). Litt.<sup>12</sup> F = 219°C et  $[\alpha]_{546}^{-217}$  (c 1, MeOH).

*Dédoublement de la (±)-N-acétyle-α-(4-acétoxyphényl) glycine (±)-13 par le (R)-(-)-2-amino-1-(para-chlorobenzoyloxy) butane (R)-(-)-5*

Dans une fiole conique de 250 mL, on place l'acide aminé diacétylé (±)-**13** (2,0 g ; 7,96 mmol) dans l'EtOH à 95% (42 mL). On additionne la base (R)-(-)-**5** (1,70 g ; 7,96 mmol) et on ensemence avec le sel authentique,  $[\alpha]_D^{-91,4}$  (EtOH 95%), de l'acide (-) et de la base (-). Après 6 jours à TA, le sel cristallisé,  $[\alpha]_D^{-79,1}$  (c 1,05, EtOH 95%), est récupéré et après traitement en milieu acide, on obtient l'acide R(-)-**13** (0,28 g ; 33%), F = 214-215,5°C et  $[\alpha]_D^{-186,6}$  (c 1,01, EtOH 95%).

*(±)-N-Acétyle-α-(4-hydroxyphényl) glycine (±)-14*

*Première méthode.* On effectue une désacétylation sélective de la (±)-N-acétyle-α-(4-acétoxyphényl) glycine (±)-**13**, selon le mode opératoire décrit dans un brevet Beecham.<sup>12</sup> Dans un tricol de 500 mL, l'acide aminé diacétylé (±)-**13** (45,3 g ; 0,18 mol) est placé dans de l'eau (200 mL). On additionne de la soude à 50% jusqu'à pH 12,5-13. On maintient la solution à ce pH pendant 2 h à TA, puis on acidifie jusqu'à pH 1 à l'aide d'HCl. Après 2 h sous agitation douce, on filtre et on rince avec de l'eau la (±)-N-acétyle-α-(4-hydroxyphényl) glycine (±)-**14** cristalline (33,9 g ; 90%), F = 199-200°C en accord avec la litt.<sup>12</sup> L'hydrolyse partielle de la (R)-(-)-N-acétyle-α-(4-acétoxyphényl) glycine (R)-(-)-**13** fournit de même la (R)-(-)-N-acétyle-α-(4-hydroxyphényl) glycine (R)-(-)-**14**, F = 199-205°C,  $[\alpha]_D^{-216,6}$  (c 1,1, EtOH 95%) et  $[\alpha]_{546}^{-267}$  (c 1,04, EtOH 95%). Litt.<sup>12</sup> F = 201°C et  $[\alpha]_{546}^{-271}$  (c 1, MeOH). IR (film) : 3343 (NH), 1721 (CO<sub>2</sub>H) et 1613 (CO amide) cm<sup>-1</sup>. RMN (DMSO-d<sub>6</sub>) δ : 8,7 (1H, d) ; 7,53 (2H, d) ; 7,13 (2H, d) ; 5,46 (1H, d) ; 2,15 (3H, s).

*Deuxième méthode : N-acétylation de la (±)-α-(4-hydroxyphényl) glycine (±)-12.* Dans un tricol de 100 mL maintenu sous azote et muni d'une ampoule à addition à rétablissement de pression, on place la (±)-α-(4-hydroxyphényl) glycine (±)-12 (3,84 g ; 23 mmol) dans 20 mL d'eau. A 0-5°C, on amène le pH à 10-10,5 par addition de soude 3N bouillie. On ajoute alors de l'anhydride acétique (4,70 g ; 46 mmol) en maintenant le pH à 10 par addition de soude 3N bouillie. L'agitation est maintenue pendant 30 min, puis on amène le pH à 12,5 à TA par addition de soude 3N bouillie. On agite pendant 2 h et on acidifie jusqu'à pH 1. L'acide aminé N-acétylé (±)-14 est filtré, rincé avec de l'eau puis recristallisé dans l'eau, F = 199,5-201°C (3,69 g ; 77%). A partir de la (R)-(-)-α-(4-hydroxyphényl) glycine (R)-(-)-12, on obtient de la même manière la (R)-(-)-N-acétyl-α-(4-hydroxyphényl) glycine (R)-(-)-14, F = 199-200,5°C,  $[\alpha]_D$  -218 (c 1,04, EtOH 95%) et  $[\alpha]_{546}$  -267 (c 1,04, EtOH 95%). La littérature<sup>12</sup> indique F = 201°C et  $[\alpha]_{546}$  -271 (c 1, MeOH).

*Dédoublage de la (±)-N-acétyl-α-(4-hydroxyphényl) glycine (±)-14 par le (R)-(-)-2-amino-1-(2,4-dichlorobenzoyloxy) butane (R)-(-)-7.*

Dans une fiole conique de 100 mL, on place la (±)-N-acétyl-α-(4-hydroxyphényl) glycine (±)-14 (18,28 g ; 87,39 mmol) dans 70 mL d'EtOH à 95%, tout en chauffant légèrement. On ajoute le (R)-(-)-2-amino-1-(2,4-dichlorobenzoyloxy) butane (R)-(-)-7 (22,2 g ; 87,39 mmol), on ensemence avec le sel authentique,  $[\alpha]_D$  -90,2 (c 1,07, EtOH 95%), de l'acide (-) et de la base (-) (800 mg), puis on abandonne la solution à TA pendant 36 h. Le sel obtenu (17,36 g ; 86%),  $[\alpha]_D$  -89,3 (c 1,02, EtOH 95%), est mis en suspension dans 2 parties pondérales d'eau et 1 partie de toluène, et on ajoute quelques gouttes de solution de phénolphtaléine. On ajoute de la soude jusqu'à dissolution totale du sel et apparition d'une légère coloration rose. On extrait la phase aqueuse au toluène et les phases organiques sont réunies et extraites avec 1 partie d'eau. On acidifie les phases aqueuses et l'acide (R)-(-)-14 précipite (7,78 g ; 85%), F = 199-200°C et  $[\alpha]_D$  -214,2 (c 1,02, EtOH 95%).

*(±)-N-Chloracétyl-α-(4-hydroxyphényl) glycine (±)-15*

Dans un tricol de 500 mL maintenu sous azote, et muni d'une ampoule à addition, on place de la (±)-α-(4-hydroxyphényl) glycine (±)-12 (38,4 g ; 0,23 mol) dans 155 mL de NaOH 3N bouillie. On additionne, à 0-5°C, du chlorure de chloracétyle (51,94 g ; 0,46 mmol) en maintenant le pH à 9 par addition de soude 3N bouillie. L'agitation est maintenue pendant 1 h puis on acidifie à pH 1. L'acide aminé N-chloracétylé (±)-15 ainsi précipité est traité au charbon actif et recristallisé dans EtOH 30%, F = 190-191°C (45,74 g ; 82%). Litt.<sup>24</sup> Effectuée dans les mêmes conditions, la N-chloracétylation de la (R)-(-)-α-(4-hydroxyphényl) glycine (R)-(-)-12 a fourni la (R)-(-)-N-chloracétyl-α-(4-hydroxyphényl) glycine (R)-(-)-15, F = 187-189°C et  $[\alpha]_D$  -202,3 (c 1,05, MeOH), IR (film) : 3356 (NH), 1726 (CO<sub>2</sub>H) et 1627 (CO amide) cm<sup>-1</sup>. RMN (DMSO-d<sub>6</sub>) δ : 9,1 (1H, d) ; 7,46 (2H, d) ; 7,03 (2H, d) ; 5,46 (1H, d) ; 4,4 (2H, s).

*Dédoublage de la (±)-N-chloracétyl-α-(4-hydroxyphényl) glycine (±)-15 par le (R)-(-)-2-amino-1-(benzoyloxy) butane (R)-(-)-4*

Dans une fiole conique de 250 mL, on dissout l'acide aminé chloracétylé (±)-15 (9,0 g ; 37,0 mmol) dans de l'éthanol (140 mL). On ajoute la base (R)-(-)-4 (6,62 g ; 37,0 mmol) et on ensemence avec le sel authentique,  $[\alpha]_D$  -94,5 (EtOH 95%), de l'acide (-) et de la base (-). Après 24 h à TA, le sel précipité (6,775 g ; 81,5%),  $[\alpha]_D$  -85,6 (c 1,1, EtOH 95%) est recristallisé dans l'éthanol. Les cristaux obtenus (5,664 g ; 68%), F = 161-162°C et  $[\alpha]_D$  -90 (c 1, EtOH 95%), sont mis en suspension dans deux parties d'eau et une partie de toluène, auxquelles on ajoute quelques gouttes de solution de phénolphtaléine. On additionne de la soude concentrée jusqu'à dissolution totale du sel. On sépare et extrait la phase aqueuse avec une partie de toluène et les phases organiques réunies sont lavées avec une partie d'eau. Les phases aqueuses sont

rassemblées et acidifiées. L'acide **15** précipité est recristallisé dans l'acétate d'éthyle ce qui fournit l'antipode lévogyre (R)-(-)-**15** (3,10 g ; 69%), F = 186-187°C et  $[\alpha]_D$  -202,4 (c 1,01, MeOH).

*Dédoublement de la (±)-N-chloracétyl-α-(4-hydroxyphényl) glycine (±)-15 par le (R)-(-)-2-amino-1-(para-chlorobenzoyloxy) butane (R)-(-)-5 et le (S)-(+)-2-amino-1-(para-chlorobenzoyloxy) butane (S)-(+)-5*

Dans une fiole conique de 250 mL, on dissout l'acide aminé chloracétylé (±)-**15** (9,0 g ; 37,0 mmol) et le (R)-(-)-2-amino-1-(para-chlorobenzoyloxy) butane (R)-(-)-**5** (7,89 g ; 37,0 mmol) dans de l'éthanol (140 mL), puis on ensemence avec le sel authentique,  $[\alpha]_D$  -86,4 (EtOH 95%), de l'acide (-) et de la base (-). Après 24 h à TA, le sel formé (6,694 g ; 74,8%),  $[\alpha]_D$  -79,8 (c 1, EtOH 95%), est recristallisé dans l'éthanol. Le sel obtenu (5,394 g ; 60%), F = 153-155°C et  $[\alpha]_D$  -83 (c 1,06, EtOH 95%), est mis en suspension dans l'eau, puis dissous par addition de soude. La base (R)-(-)-**5** est extraite au toluène et, par acidification de la phase aqueuse, l'acide (R)-(-)-**15** précipite (2,388 g ; 53%), F = 187-188°C et  $[\alpha]_D$  -196,5 (c 1,01, MeOH). On récupère le sel contenu dans le premier filtrat de ce dédoublement et, après acidification selon le procédé habituel, on obtient un acide (S)-(+)-**15** partiellement dédoublé (4,205 g ; 93%),  $[\alpha]_D$  +92,3 (c 1,1, MeOH). Le dédoublement de cet acide (+)-**15** est achevé au moyen de (S)-(+)-2-amino-1-(para-chlorobenzoyloxy) butane (S)-(+)-**5**. Ainsi, dans une fiole conique de 100 mL, on dissout l'acide (+)-**15** partiellement dédoublé (4,15 g ; 17,0 mmol) dans 60 mL d'éthanol et on additionne le (S)-(+)-2-amino-1-(para-chlorobenzoyloxy) butane (S)-(+)-**5** (3,64 g ; 17,0 mmol). On abandonne la solution à TA. Après 1 h, le sel obtenu (4,51 g ; 49%),  $[\alpha]_D$  +78,75 (c 1,2, EtOH 95%) est filtré et recristallisé deux fois dans l'éthanol (2,84 g ; 31%), F = 149-150°C et  $[\alpha]_D$  +89 (c 1, EtOH 95%). Le retour à l'acide selon le procédé habituel, fournit la (S)-(+)-N-chloracétyl-α-(4-hydroxyphényl) glycine (S)-(+)-**15** (1,33 g), F = 184-185,5°C et  $[\alpha]_D$  +178,9 (c 1,0, MeOH). Par recristallisation dans AcOEt, on isole l'acide (S)-(+)-**15** purifié (0,854 g ; Rdt global 19%), F = 186,7-188°C et  $[\alpha]_D$  +199,7 (c 1,1, MeOH).

*Dédoublement de la (±)-N-chloroacétyl-α-(4-hydroxyphényl) glycine (±)-15 par le (R)-(-)-2-amino-1-(para-bromobenzoyloxy) butane (R)-(-)-6*

Dans une fiole conique de 250 mL, on dissout l'acide aminé chloracétylé (±)-**15** (9,0 g ; 37,0 mmol) dans de l'éthanol (140 mL) et on additionne la base (R)-(-)-**6** (9,54 g ; 37,0 mmol). On ensemence avec le sel authentique,  $[\alpha]_D$  -75,0 (EtOH 95%), de l'acide (-) et de la base (-), et on abandonne la solution à TA pendant 24 h. On filtre le solide obtenu (7,53 g ; 77%),  $[\alpha]_D$  -71 (c 1,1, EtOH 95%) et on le recristallise dans l'éthanol (6,21 g ; 63,6%), F = 160-161°C et  $[\alpha]_D$  -76,7 (c 1, EtOH 95%). Le retour à l'acide se fait de la manière habituelle par dissolution des sels dans la soude, extraction de la base au toluène et acidification de la phase aqueuse. On obtient ainsi l'acide (R)-(-)-**15** (2,72 g ; 61%), F = 185,5-186,5°C et  $[\alpha]_D$  -195,1 (c 1,1, MeOH).

*Dédoublement de la (±)-N-chloracétyl-α-(4-hydroxyphényl) glycine (±)-15 par le (R)-(-)-2-amino-1-(2,4-dichloro-2,4 benzyloxy) butane (R)-(-)-7*

Dans une fiole conique de 250 mL, on dissout l'acide aminé chloracétylé (±)-**15** (9,0 g ; 37,0 mmol) et la base (R)-(-)-**7** (9,39 g ; 37,0 mmol) dans l'éthanol (140 mL). On ensemence avec le sel authentique,  $[\alpha]_D$  -81,1, de l'acide (-) et de la base (-), puis on abandonne 24 h à TA. Le sel obtenu (8,2 g ; 84,6%),  $[\alpha]_D$  -72 (c 1,1, EtOH 95%), est recristallisé dans l'éthanol (6,66 g ; 68,7%), F = 160-162,6°C et  $[\alpha]_D$  -78 (c 1, EtOH 95%). Après retour à l'acide par le procédé habituel (dissolution du sel par la soude, extraction de la base au toluène et acidification de la phase aqueuse), l'acide (R)-(-)-**15** obtenu est recristallisé dans l'acétate d'éthyle. On isole ainsi l'acide (R)-(-)-**15** pur (2,635 g ; 59%), F = 187,5-189°C et  $[\alpha]_D$  -201,3 (c 1,05, MeOH).

**Références**

1. Le Goff, J.P. (SmithKline Beecham, France), communication personnelle.
2. Touet, J. ; Ruault, T. ; Brown, E. *Synthetic Comm.*, **1994**, *24*, 293-300.
3. Brown, E. ; Ruault, T. ; Faveriel, L. ; Touet, J. Travaux non publiés.
4. Meyers, A.I. ; Poindexter, G.S. ; Brich, Z. *J. Org. Chem.*, **1978**, *43*, 892-898.
5. Sz wajcer, E. ; Szewczuk, A. ; Mordarski, M. Brevet polonais n°117.797 du 23/02/1983 ; *Chem. Abstr.*, **1983**, *98*, 214142v.
6. Shiraiwa, T. ; Chatani, T. ; Matsushita, T. ; Kurokawa, H. *Technol. Rep. Kansai Univ.*, **1985**, *26*, 103-108 ; *Chem. Abstr.*, **1986**, *104*, 149365w.
7. Aoki, S. ; Tashiro, Y. ; Yasuboshi, H. ; Narita, T. ; Shirai, T. Brevet japonais n°77.100.440 du 23/08/1977 ; *Chem. Abstr.*, **1978**, *88*, 22408h.
8. Wang, H. ; Potter, C.R. Brevet britannique n°1.455.710 du 17/11/1976 ; *Chem. Abstr.*, **1977**, *86*, 155969x.
9. Toke, L. ; Lonyai, P. ; Fogassy, E. ; Acs, M. ; Csermely, G. ; Szenttornyai, A. ; Faigl, F. Brevet hongrois n°24.599 du 28/03/1983 ; *Chem. Abstr.*, **1983**, *99*, 140399c.
10. Clark, J.C. ; Elks, J. Brevet allemand n°2.309.180 du 30/08/1973 ; *Chem. Abstr.*, **1973**, *79*, 126791h.
11. Chibata, I. ; Yamada, S. ; Hongo, C. ; Yoshioka, R. Brevet japonais n°77.71.440 du 14/01/1977 ; *Chem. Abstr.*, **1977**, *87*, 202112v.
12. a) Palmer, D.R. (Société Beecham) Brevet allemand n°2.147.620 du 30/03/1972 ; *Chem. Abstr.*, **1972**, *77*, 34938s ; b) Beecham Group LTD. Brevet français n° 71.34002 du 22/9/1971.
13. Holdrege, C.T. Brevet américain n°3.796.748 du 12/03/1974 ; *Chem. Abstr.*, **1974**, *80*, 121327x.
14. Horiuchi, T. ; Takami, A. ; Yamada, H. ; Takenata, S. Brevet japonais n°77.83.345 du 12/07/1977 ; *Chem. Abstr.*, **1977**, *87*, 184963s.
15. Chae, Y.B. ; Kim, D.W. (Société Hoechst). Brevet allemand n°2.735.834 du 22/02/1979 ; *Chem. Abstr.*, **1979**, *91*, 21116m.
16. Steglich, W. ; Batz, H.G. *Angew. Chem. Inter. Ed. Engl.*, **1971**, *10*, 75-76.
17. Undheim, K. ; Fjeldstad, P.E. *J. Chem. Soc. Perkin Trans 1*, **1973**, 829-831.
18. Le Goff, J.P. ; Brown, E. ; Touet, J. Brevet français n°91.01451 (1991).
19. McKenzie, A. *J. Chem. Soc.*, **1899**, *75*, 753.
20. Pirie, D.J.C. ; Smith, I.A. *J. Chem. Soc.*, **1932**, 338.
21. Eisenbraun, E.J. ; McElvain, S.J. *Amer. Chem. Soc.*, **1955**, *77*, 3383-3384.
22. De Witt, H.D. ; Ingersoll, A.W. *J. Amer. Chem. Soc.*, **1951**, *73*, 3359-3360.
23. Holdrege, C.T. Brevet américain n°3.464.985 du 02/9/69 ; *Chem. Abstr.*, **1969**, *71*, 112951h.
24. Takeda, H. ; Matsumoto, I. ; Funaiishi, K. ; Naito, M. Brevet japonais n° 74 80.290 du 8/12/1972 ; *Chem. Abstr.* **1975**, *82*, 15278p.

(Received in Belgium 15 June 1994; accepted 28 October 1994)