



## DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITE DE COOPERATION EN MATIÈRE DE BREVETS (PCT)

|  |           |   |
|--|-----------|---|
| <p>(51) Classification internationale des brevets <sup>5</sup> :<br/>C07C 235/84, 229/34, 231/18<br/>A61K 31/335</p>   | <p>A1</p> | <p>(11) Numéro de publication internationale: <b>WO 91/17976</b><br/>(43) Date de publication internationale: 28 novembre 1991 (28.11.91)</p>   |
| <p>(21) Numéro de la demande internationale: PCT/FR91/00405<br/>(22) Date de dépôt international: 21 mai 1991 (21.05.91)<br/>(30) Données relatives à la priorité:<br/>90/06369 22 mai 1990 (22.05.90) FR<br/>(71) Déposant (pour tous les Etats désignés sauf US): RHONE-POULENC RORER S.A. [FR/FR]; 20, avenue Raymond-Aron, F-92160 Antony (FR).<br/>(72) Inventeurs; et<br/>(75) Inventeurs/Déposants (US seulement) : CORREA, Arlène [BR/BR]; R. Eugénio F. Camargo no 2001, 13560-Sao Carlos, SP (BR). DENIS, Jean-Noël [BE/FR]; Gites de Belledonne, Apt. No. 3, Le Pinet, F-38410 Uriage (FR). GREENE, Andrew-Elliot [US/FR]; La Maison du Verger, Saint-Martin-d'Uriage, F-38410 Uriage (FR). GRIERSON, David, Scott [CA/FR]; 70, avenue Claude-Nicolas-Ledoux, F-78470 Magny-les-Hameaux (FR).</p> |           | <p>(74) Mandataire: PILARD, Jacques; Rhône-Poulenc Rorer S.A., Direction Brevets, 20, avenue Raymond-Aron, F-92165 Antony Cédex (FR).<br/>(81) Etats désignés: AT (brevet européen), AU, BE (brevet européen), CA, CH (brevet européen), DE (brevet européen), DK (brevet européen), ES (brevet européen), FI, FR (brevet européen), GB (brevet européen), GR (brevet européen), HU, IT (brevet européen), JP, KR, LU (brevet européen), NL (brevet européen), NO, SE (brevet européen), SU, US.<br/><b>Publiée</b><br/><i>Avec rapport de recherche internationale.</i><br/><i>Avant l'expiration du délai prévu pour la modification des revendications, sera republiée si de telles modifications sont reçues.</i></p> |
| <p>(54) Title: PROCESS FOR THE ENANTIOSELECTIVE PREPARATION OF PHENYLISOSERIN DERIVATIVES</p>  |           |   |
| <p>(54) Titre: PROCÉDE DE PRÉPARATION ENANTIOSELECTIVE DE DERIVES DE LA PHENYLISOSERINE</p>  |           |   |
| <div style="text-align: center;"> <p>(I)</p> </div>  |           |   |
| <p>(57) Abstract</p>   |           |   |
| <p>Process for the enantioselective preparation of phenylisoserin derivatives of general formula (I) from phenylglycine S(+). In the general formula (I), R is a phenyl radical or tert.butoxy and R<sub>1</sub> is an alcohol function protective group. The products of general formula (I) can be used in the synthesis of taxane derivatives having an antitumoral and antileukemic activity.</p>  |           |   |
| <p>(57) Abrégé</p>   |           |   |
| <p>Procédé de préparation énantiosélective de dérivés de la phénylisosérine de formule générale (I) à partir de la phénylglycine-S(+). Dans la formule générale (I), R représente un radical phényle ou tert.butoxy et R<sub>1</sub> représente un groupement protecteur de la fonction alcool. Les produits de formule générale (I) sont utilisables dans la synthèse de dérivés du taxane ayant une activité antitumorale et antileucémique.</p>   |           |   |

**UNIQUEMENT A TITRE D'INFORMATION**

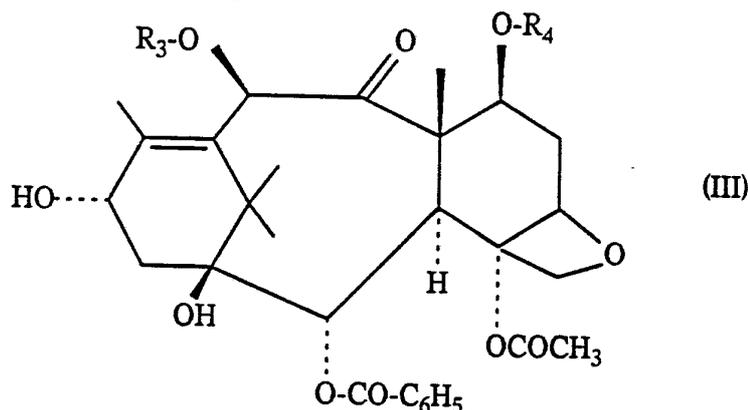
Codes utilisés pour identifier les Etats parties au PCT, sur les pages de couverture des brochures publiant des demandes internationales en vertu du PCT.

|    |                           |    |   |    |                       |
|----|---------------------------|----|---|----|-----------------------|
| AT | Autriche                  | ES | Espagne                                       | MG | Madagascar            |
| AU | Australie                 | FI | Finlande                                      | ML | Mali                  |
| BB | Barbade                   | FR | France  | MN | Mongolie              |
| BE | Belgique                  | GA | Gabon   | MR | Mauritanie            |
| BF | Burkina Faso              | GB | Royaume-Uni                                   | MW | Malawi                |
| BG | Bulgarie                  | GN | Guinée  | NL | Pays-Bas              |
| BJ | Bénin                     | GR | Grèce   | NO | Norvège               |
| BR | Brésil                    | HU | Hongrie                                       | PL | Pologne               |
| CA | Canada                    | IT | Italie  | RO | Roumanie              |
| CF | République Centrafricaine | JP | Japon   | SD | Soudan                |
| CG | Congo                     | KP | République populaire démocratique<br>de Corée | SE | Suède                 |
| CH | Suisse                    | KR | République de Corée                           | SN | Sénégal               |
| CI | Côte d'Ivoire             | LI | Liechtenstein                                 | SU | Union soviétique      |
| CM | Cameroun                  | LK | Sri Lanka                                     | TD | Tchad                 |
| CS | Tchécoslovaquie           | LU | Luxembourg                                    | TG | Togo                  |
| DE | Allemagne                 | MC | Monaco  | US | Etats-Unis d'Amérique |
| DK | Danemark                  |    |   |    |                       |



Les produits de formule générale (II) et en particulier le produit de formule générale (II) dans laquelle  $R_2$  représente un atome d'hydrogène et qui se présente sous la forme 2'R,3'S, présentent des propriétés antitumorales et antileucémiques particulièrement intéressantes.

5 Les produits de formule générale (II) peuvent être obtenus par action d'un produit de formule générale (I) sur un dérivé du taxane de formule générale :

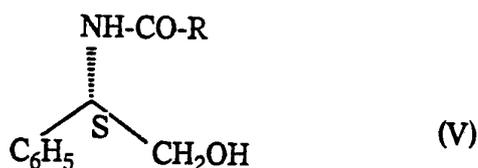


10 dans laquelle  $R_3$  représente un radical acétyle ou un groupement protecteur de la fonction hydroxy et  $R_4$  représente un groupement protecteur de la fonction hydroxy, suivie du remplacement des groupements protecteurs  $R_1$  et  $R_4$  et éventuellement  $R_3$  par un atome d'hydrogène, dans les conditions décrites par J-N. DENIS et coll., J. Amer. Chem. Soc., 110 (17) 5917-5919 (1988).

Selon la présente invention, les produits de formule générale (I) sont obtenus à partir de la phénylglycine-S(+) de formule :

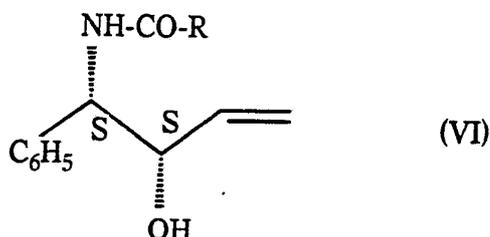


15 qui est traitée par un agent réducteur et par un réactif permettant d'introduire un groupement benzoyle ou t.butoxycarbonyle pour donner l'alcool de formule :

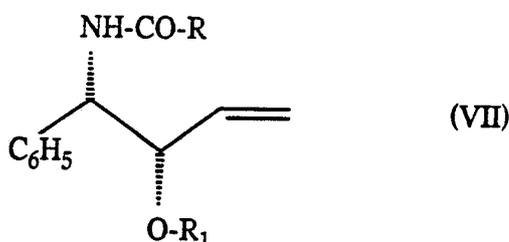


dans laquelle R représente un radical phényle ou tert.butoxy, qui est oxydé puis

soumis à l'action d'un halogénure de vinylmagnésium pour donner le produit de formule :



5 dans laquelle R représente un radical phényle ou tert.butoxy, dont la fonction hydroxy est ensuite protégée par un groupement  $R_1$  de façon à obtenir un produit de formule générale :



dans laquelle R représente un radical phényle ou tert.butoxy et  $R_1$  est défini comme précédemment, qui est oxydé en produit de formule générale (I).

10 Selon l'invention, l'alcool de formule (V) peut être obtenu :

- soit par action d'un agent permettant d'introduire un groupement benzoyle ou t.butoxycarbonyle sur l'amino-alcool obtenu par réduction de la phénylglycine-S(+)
  - soit par action d'un agent réducteur sur l'acide obtenu par action d'un agent permettant d'introduire un groupement benzoyle ou t.butoxycarbonyle sur la
- 15 phénylglycine-S(+).

Quel que soit la variante du procédé utilisé, il n'est pas nécessaire d'isoler l'amino-alcool ou l'acide formé intermédiairement.

Pour la mise en oeuvre du procédé, il est particulièrement avantageux de réduire la phénylglycine-S(+), puis de faire réagir l'agent permettant d'introduire un groupement benzoyle ou t.butoxycarbonyle.

20

Comme agent réducteur, on utilise de préférence l'hydrure double de lithium et d'aluminium ou le borane ( $BH_3$ ), de préférence sous forme de complexe avec le diméthylsulfure, en présence d'étherate de trifluorure de bore. Généralement, la réaction s'effectue dans un solvant organique inerte tel que par exemple un éther

comme le tétrahydrofurane ou le diméthoxyéthane. Généralement, la réduction s'effectue à une température comprise entre 50 et 100°C.

Comme agent permettant d'introduire un groupement benzoyle ou t.butoxycarbonyle, on utilise de préférence, selon le cas, le chlorure de benzoyle ou le dicarbonate de di-t.butyle. Généralement on opère dans un solvant organique tel que le chlorure de méthylène en présence d'une base minérale telle que la soude ou le bicarbonate ou le carbonate de sodium ou d'une base organique telle que la triéthylamine ou la diméthylamino-4 pyridine. Généralement, la réaction s'effectue entre 0°C et la température de reflux du mélange réactionnel.

Selon l'invention, l'alcool de formule (VI) est obtenu par action d'un halogénure de vinylmagnésium sur l'aldéhyde obtenu par oxydation sélective de l'alcool de formule (V).

Généralement, l'oxydation de l'alcool de formule (V) est réalisée au moyen du mélange chlorure d'oxalyle-diméthylsulfoxyde à une température inférieure à 0°C en opérant dans un solvant organique tel que le chlorure de méthylène ou le tétrahydrofurane en présence d'une base organique telle que la triéthylamine ou la diisopropyléthylamine.

L'alcool de formule (VI) est obtenu en ajoutant l'aldéhyde à une solution d'un halogénure de vinylmagnésium, de préférence le bromure de vinylmagnésium, dans un solvant organique inerte tel que le tétrahydrofurane éventuellement en mélange avec du chlorure de méthylène. Il n'est pas nécessaire d'isoler l'aldéhyde intermédiaire provenant de l'oxydation de l'alcool de formule (V).

En opérant de cette manière, on obtient essentiellement l'alcool de formule (VI) sous forme syn avec un excès énantiomérique supérieur à 99 %.

Le produit de formule générale (VII) peut être obtenu à partir de l'alcool de formule (VI) dans les conditions habituelles de préparation des éthers et acétals, par exemple selon les procédés décrits par J-N. DENIS et coll., J. Org. Chem., 51, 46-50 (1986).

Le produit de formule générale (I) est obtenu par oxydation de l'alcool de formule générale (VII). Il est particulièrement avantageux d'effectuer l'oxydation au moyen d'un periodate alcalin (periodate de sodium) en présence d'une quantité catalytique d'un sel de ruthénium ( $\text{RuCl}_3$ ) et de bicarbonate de sodium en opérant en milieu hydro-organique tel que par exemple un mélange acétonitrile-tétrachlorure de carbone-eau. Généralement la réaction est effectuée à une température voisine de 20°C.

L'oxydation peut aussi être réalisée au moyen de permanganate de potassium, par exemple, en présence d'adogen dans un mélange pentane-eau ou en présence d'aliquat ou de dicyclohexyl-18 crown-6 dans le dichlorométhane ou dans le mélange pyridine-eau. Peut aussi être utilisé le permanganate de triéthylbenzyl-  
5 ammonium en présence de pyridine dans le dichlorométhane.

Le procédé selon l'invention permet d'obtenir diastéréosélectivement et énantiosélectivement le produit de formule générale (I) directement utilisable dans la synthèse de produits thérapeutiquement intéressants.

Les exemples suivants, donnés à titre non limitatif, montrent comment  
10 l'invention peut être mise en pratique.

### EXEMPLE 1

Dans un ballon de 500 cm<sup>3</sup>, muni d'un système d'agitation magnétique et d'un réfrigérant, on introduit, sous atmosphère d'argon, 4,55 g (120 mmoles) d'hydrure double de lithium et d'aluminium en suspension dans 210 cm<sup>3</sup> de  
15 tétrahydrofurane anhydre. La suspension est chauffée au reflux puis on ajoute, par petites fractions, en 15 minutes, 9,07 g (60 mmoles) de phénylglycine-S(+). On rince le réfrigérant avec 10 cm<sup>3</sup> de tétrahydrofurane. On chauffe au reflux pendant 6 heures.

Après refroidissement à une température voisine de 20°C, on ajoute  
20 lentement 7,28 cm<sup>3</sup> d'une solution aqueuse de soude à 10 % (p/v) et 9,12 cm<sup>3</sup> d'eau. On laisse réagir pendant 5 minutes puis on ajoute 14,40 g (66 mmoles) de dicarbonate de di-t.butyle en solution dans 80 cm<sup>3</sup> de chlorure de méthylène et 200 mg (1,64 mmole) de diméthylamino-4 pyridine. On chauffe le mélange réactionnel au reflux pendant 6 heures. Après refroidissement, à une température voisine de 20°C, le  
25 mélange réactionnel hétérogène est filtré, sous pression réduite, sur sulfate de sodium anhydre. Les solides sont lavés 4 fois avec 30 cm<sup>3</sup> de chlorure de méthylène. Les solvants sont éliminés sous pression réduite à l'évaporateur rotatif. Le résidu obtenu (15,95 g) est dissous à chaud dans 80 cm<sup>3</sup> de chlorure de méthylène. On ajoute 350  
30 cm<sup>3</sup> de cyclohexane puis laisse cristalliser. Après filtration sous pression réduite, on obtient 7,503 g (31,7 mmoles) de phényl-2 t.butoxycarbonylamino-2 éthanol-S(+) sous forme de cristaux blancs.

Le résidu obtenu après concentration des eaux-mères de cristallisation est chromatographié sur une colonne de gel de silice. En éluant avec un mélange éther-hexane (1-1 en volumes), on obtient 2,986 g (12,6 mmoles) de phényl-2

t.butoxycarbonylamino-2 éthanol-S(+).

Le rendement global est de 74 %.

Le phényl-2 t.butoxycarbonylamino-2 éthanol-S(+) présente les caractéristiques suivantes :

- 5 - point de fusion : 136-137°C (après recristallisation dans le mélange chlorure de méthylène-cyclohexane)
- pouvoir rotatoire :  $[\alpha]^{24}_D = +39,6^\circ$  (c = 1,64 ; chloroforme)
- spectre infra-rouge (film) : principales bandes d'absorption à 3300, 3250, 3050, 2980, 2900, 1670, 1580, 1555, 1490, 1450, 1365, 1340, 1315, 1290, 1230, 1180, 1102,
- 10 1070, 1060, 1040, 1030, 865, 840, 760 et 700  $\text{cm}^{-1}$
- spectre de résonance magnétique nucléaire du proton (300 MHz ;  $\text{CDCl}_3$  ; déplacements chimiques en ppm ; constantes de couplage J en Hz) : 1,43 (s, 9H) ; 1,99 (s large, 1H) ; 3,85 (d, J = 4,3, 2H) ; 4,77 (s large, 1H) ; 5,20 (s large, 1H) ; 7,26-7,38 (m, 5H)
- 15 - spectre de résonance magnétique nucléaire du  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) : 28,24 (3 x  $\text{CH}_3$ ) ; 56,70 (CH) ; 66,60 ( $\text{CH}_2$ ) ; 79,91 (C) ; 126,47 (CH) ; 127,59 (CH) ; 128,64 (CH) ; 139,63 (C) et 156,08 (C)
- spectre de masse (i.c.)( $\text{NH}_3$  + isobutane) : 295 ( $\text{M}^+$  + isobutane) ; 255 ( $\text{MH}^+$  +  $\text{NH}_3$ ) ; 238 ( $\text{MH}^+$ ) pic de base ; 220, 206, 199, 182, 168, 150, 138, 124 et 106
- 20 - analyse élémentaire : calculé C 65,80 H 8,07 N 5,90  
trouvé C 65,89 H 8,02 N 5,76

## EXEMPLE 2

Dans un monocol de 100  $\text{cm}^3$  et muni d'un système d'agitation magnétique, on introduit sous atmosphère d'argon 24  $\text{cm}^3$  de chlorure de méthylène anhydre. On refroidit à  $-78^\circ\text{C}$  puis on ajoute 1,05  $\text{cm}^3$  (12 mmoles) de chlorure

25 d'oxalyle pur. On agite la solution pendant 5 minutes à  $-78^\circ\text{C}$  puis on ajoute en une seule fois 908  $\mu\text{l}$  (12,8 mmoles) de diméthylsulfoxyde pur. La réaction est instantanée et il y a dégagement gazeux. On laisse réagir la solution pendant 5 minutes à  $-78^\circ\text{C}$  puis on laisse remonter la température à  $-60^\circ\text{C}$  pendant 20 minutes. On ajoute, en 15

30 minutes, 1,896 g (8 mmoles) de phényl-2 t.butoxycarbonylamino-2 éthanol-S(+) en solution dans 24  $\text{cm}^3$  de chlorure de méthylène anhydre sec. On rince le ballon ayant contenu l'alcool avec 2  $\text{cm}^3$  de chlorure de méthylène. On laisse ensuite remonter la température à  $-35^\circ\text{C}$  en 20 minutes. On laisse réagir pendant 5 minutes à cette température puis on ajoute, en 4 minutes, 8,36  $\text{cm}^3$  (48 mmoles) de

diisopropyléthylamine pure. On laisse remonter la température en 10 minutes jusqu'à -5-0°C puis on transfère la solution homogène et jaune résultante (contenant l'aldéhyde), en 4 minutes, dans 104 cm<sup>3</sup> d'une solution 0,5M de bromure de vinylmagnésium dans un mélange tétrahydrofurane-chlorure de méthylène (1-1 en volumes). La réaction est exothermique et nécessite la présence d'un réfrigérant. L'addition terminée, on laisse réagir la solution homogène résultante pendant 1 heure à une température voisine de 20°C puis on ajoute successivement 8 cm<sup>3</sup> d'éthanol et 12 cm<sup>3</sup> d'une solution aqueuse saturée en chlorure d'ammonium. On ajoute au mélange hétérogène 100 cm<sup>3</sup> de chlorure de méthylène et 100 cm<sup>3</sup> d'une solution aqueuse d'acide chlorhydrique 2M pour solubiliser les solides présents. On sépare les deux phases obtenues. La phase aqueuse est extraite 3 fois avec 50 cm<sup>3</sup> de chlorure de méthylène. Les phases organiques sont réunies et sont lavées 2 fois avec 50 cm<sup>3</sup> d'eau et 1 fois avec 50 cm<sup>3</sup> d'une solution aqueuse saturée en chlorure de sodium. Les phases aqueuses sont réunies puis extraites encore 2 fois avec 50 cm<sup>3</sup> de chlorure de méthylène. Les phases organiques résultantes sont réunies puis lavées 2 fois avec 20 cm<sup>3</sup> d'eau et 20 cm<sup>3</sup> d'une solution aqueuse saturée en chlorure de sodium. Toutes les phases organiques sont réunies puis séchées sur sulfate de sodium anhydre. Elles sont ensuite filtrées sous pression réduite sur célite et les solvants sont éliminés à l'évaporateur rotatif. Le résidu obtenu (3,75 g) est purifié sur colonne contenant 500 cm<sup>3</sup> de gel de silice. On élue avec un mélange éther-chlorure de méthylène (5-95 en volumes). On obtient 1,70 g (6,46 mmoles) d'un mélange des formes syn et anti du phényl-1 t.butoxycarbonylamino-1 hydroxy-2 butène-3 dans le rapport 94/6. Le rendement est de 81 %. Les deux diastéréoisomères sont séparés par chromatographie sur une colonne de gel de silice en éluant avec un mélange éther-chlorure de méthylène-hexane (5-45-50 en volumes). On obtient, avec un rendement de 62 %, 1,304 g (4,96 mmoles) de phényl-1 t.butoxycarbonylamino-1 hydroxy-2 butène-3 (1S,2S) pur dont les caractéristiques sont les suivantes :

- point de fusion : 56-57°C
- pouvoir rotatoire :  $[\alpha]_D^{25} = +0,3^\circ$  (c = 1,58, chloroforme)
- spectre infra-rouge (film) : principales bandes d'absorption à 3400, 2975, 2920, 1690, 1500, 1450, 1390, 1365, 1250, 1175, 1080, 1050, 1020, 995, 920, 755 et 700 cm<sup>-1</sup>
- spectre de résonance magnétique nucléaire du proton (300 MHz ; CDCl<sub>3</sub> ; déplacements chimiques en ppm ; constantes de couplage J en Hz) : 1,40 (s, 9H) ; 1,9 (s large, 1H) ; 4,38 (pst, J = 4,6 et 4,8, 1H) ; 4,70 (s large, 1H) ; 5,20 (dt, J = 1,4 et

10,5, 1H) ; 5,26 (s large, 1H) ; 5,34 (dt, J = 1,4 et 17,2, 1H) ; 5,86 (ddd, J = 5,4, 10,5 et 17,2, 1H) ; 7,24-7,37 (m, 5H)

- spectre de résonance magnétique nucléaire du  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) : 28,12 (3 x  $\text{CH}_3$ ) ; 58,74 (CH) ; 75,33 (CH) ; 79,58 (C) ; 116,36 ( $\text{CH}_2$ ) ; 126,69 (CH) ; 127,26 (CH) ;  
5 128,32 (CH) ; 137,17 (CH) ; 139,96 (C) ; 155,89 (C)

- spectre de masse (i.c.) ( $\text{NH}_3$  + isobutane) : 321 ( $\text{M}^+$  + isobutane) ; 281 ( $\text{MH}^+$  +  $\text{NH}_3$ ) ; 264 ( $\text{MH}^+$ ) pic de base ; 246, 225, 208, 190, 164, 124, 106

- analyse élémentaire : calculé C 68,41 H 8,04 N 5,32

trouvé C 68,15 H 7,98 N 5,34

### 10 EXEMPLE 3

Dans un monocol de 50 cm<sup>3</sup> mis sous atmosphère d'argon et muni d'un système d'agitation magnétique, on introduit successivement 1,045 g (3,97 mmoles) de phényl-1 t.butoxycarbonylamino-1 hydroxy-2 butène-3 (1S,2S), 20 cm<sup>3</sup> de chlorure de méthylène anhydre, 3,8 cm<sup>3</sup> (39,7 mmoles) d'éthylvinyléther distillé et  
15 99 mg (0,397 mmole) de p-toluènesulfonate de pyridinium. On laisse réagir pendant 4 heures à une température voisine de 20°C. La réaction terminée, on ajoute 1 goutte de pyridine puis on dilue le mélange réactionnel dans du chlorure de méthylène. On lave la phase organique 2 fois à l'eau, 2 fois avec une solution aqueuse saturée en chlorure de sodium puis on la sèche sur sulfate de sodium anhydre. Après filtration, les  
20 solvants sont éliminés sous pression réduite à l'évaporateur rotatif. On purifie le résidu obtenu (1,545 g) sur une colonne de gel de silice en éluant avec un mélange hexane-éther (80-20 en volumes). On obtient, avec un rendement de 90 %, 1,191 g (3,56 mmoles) de phényl-1 t.butoxycarbonylamino-1 (éthoxy-1 éthoxy)-2 butène-3 (1S,2S) sous la forme de deux épimères dans le rapport 55/45.

25 Le phényl-1 t.butoxycarbonylamino-1 (éthoxy-1 éthoxy)-2 butène-3 (1S,2S) présente les caractéristiques suivantes :

- point de fusion : 59-65°C

- pouvoir rotatoire :  $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = +14,9^\circ$  (c = 1,64, chloroforme)

- spectre infra-rouge (film) : principales bandes d'absorption à 3370, 2970, 2925,  
30 2875, 1680, 1520, 1495, 1365, 1285, 1250, 1170, 1080, 1050, 1005, 955, 930, 890, 870, 755 et 705  $\text{cm}^{-1}$

- spectre de résonance magnétique nucléaire du proton (300 MHz ;  $\text{CDCl}_3$  ; déplacements chimiques en ppm ; constantes de couplage J en Hz) : 0,9 (min) et 1,07 (maj) (2t, J = 7,0, 3H) ; 1,05 (min) et 1,22 (maj) (2d, J = 5,3 (min) et 5,4 (maj), 3H) ;

1,40 (s, 9H) ; 2,90-2,98 et 3,05-3,51 (m, 2H) ; 4,16 et 4,23 (2 psdd, J = 6,6 et 7, 1H) ;  
4,31 (min) et 4,62 (maj) (2q, J = 5,3 (min) et 5,4 (maj), 1H) ; 4,71 (maj) et 4,73 (min)  
(2m, 1H) ; 5,22 et 5,23 (2dt, J = 1,2 et 10,5, 1H) ; 5,25 et 5,30 (2dt, J = 1,2 et 17,4,  
1H) ; 5,37 et 5,44 (2m, 1H) ; 5,77 (min) et 5,91 (maj) (2ddd, J = 7, 10,5 et 17,4, 1H) ;  
5 7,17-7,37 (m, 5H)

- analyse élémentaire : calculé C 68,03 H 8,71 N 4,18

trouvé C 68,00 H 8,78 N 4,13

#### EXEMPLE 4

Dans un ballon monocol de 50 cm<sup>3</sup> mis sous atmosphère d'argon et  
10 muni d'un système d'agitation magnétique, on met 1,09 g (3,25 mmoles) du produit  
obtenu à l'exemple 3 en solution dans 6,5 cm<sup>3</sup> d'acétonitrile. On ajoute ensuite  
successivement 6,5 cm<sup>3</sup> de tétrachlorure de carbone, 9,8 cm<sup>3</sup> d'eau distillée et, sous  
forte agitation, 1,774 g (21,125 mmoles) de bicarbonate de sodium. On ajoute ensuite,  
par petites portions, 3,824 g (17,875 mmoles) de periodate de sodium. On laisse réagir  
15 sous agitation pendant 5 minutes (dégagement gazeux) puis on ajoute en une seule  
fois 109 mg de chlorure de ruthénium. On laisse réagir, sous forte agitation, pendant  
48 heures à une température voisine de 20°C.

On dilue le mélange réactionnel avec de l'eau de façon à obtenir un  
volume total de 40 cm<sup>3</sup>. La phase aqueuse basique et noire est extraite 3 fois avec 40  
20 cm<sup>3</sup> d'éther. La phase basique est ensuite refroidie à 0°C, puis, en présence de 120  
cm<sup>3</sup> de chlorure de méthylène et sous forte agitation, elle est traitée, goutte à goutte,  
par 12,9 cm<sup>3</sup> d'une solution aqueuse d'acide chlorhydrique 2M. La phase aqueuse  
acide résultante est extraite 8 fois avec 120 cm<sup>3</sup> de chlorure de méthylène. Les phases  
organiques sont réunies et lavées avec 3 fois 40 cm<sup>3</sup> d'eau et 1 fois 40 cm<sup>3</sup> d'une  
25 solution aqueuse saturée en chlorure de sodium. Elles sont séchées sur un mélange de  
sulfate de sodium-sulfate de magnésium (1-1) et filtrées sous pression réduite sur  
célite. Les solvants sont éliminés sous pression réduite jusqu'à obtention d'un volume  
de 5 à 8 cm<sup>3</sup>. On sèche sur tamis moléculaire 4A. On sépare la phase liquide du tamis  
moléculaire puis le reste de solvant est éliminé à l'évaporateur rotatif.

30 On obtient 940 mg (2,663 mmoles) d'acide phényl-3 t.butoxycarbonylamino-3  
(éthoxy-1 éthoxy)-2 propionique (2R,3S) pur sous forme d'une  
huile jaune pâle. Le rendement est de 82 %.

L'acide phényl-3 t.butoxycarbonylamino-3 (éthoxy-1 éthoxy)-2  
propionique (2R,3S) présente les caractéristiques suivantes :

- pouvoir rotatoire :  $[\alpha]_{D}^{25} = +17,6^{\circ}$  ( $c = 1,16$ , chloroforme)
- spectre infra-rouge (film) : principales bandes d'absorption à 3700-2200, 3060, 2980, 2930, 2850, 1720, 1660, 1602, 1590, 1500, 1450, 1400, 1370, 1280, 1250, 1170, 1080, 1050, 1030, 955, 930, 890, 700  $\text{cm}^{-1}$
- 5 - spectre de résonance magnétique nucléaire du proton (300 MHz ;  $\text{CDCl}_3$  ; déplacements chimiques en ppm ; constantes de couplage J en Hz) : 0,81 et 1,04 (2t, J = 7, 3H) ; 1,18 et 1,20 (2d, J = 5,4, 3H) ; 1,42 (s, 9H) ; 2,60-2,88 et 3,15-3,52 (m, 2H) ; 4,35-4,50 et 4,65-4,80 (m, 2H) ; 5,29 (s large, 1H) ; 5,72 (s large, 1H) ; 7,13-7,38 (m, 5H) ; 8,52 (s large, 1H).

#### 10 EXEMPLE 5

Dans un ballon bicol de 100  $\text{cm}^3$  surmonté d'un réfrigérant, muni d'un thermomètre et d'une agitation magnétique, on introduit, sous atmosphère d'argon, 3,605 g (23,85 mmoles) de phénylglycine-S(+) et 22,5  $\text{cm}^3$  de diméthoxyéthane anhydre. On chauffe la suspension obtenue à 72-73°C puis on ajoute, goutte à goutte  
15 pendant 15 minutes, 3,6  $\text{cm}^3$  (29,07 mmoles) d'étherate de trifluorure de bore distillé sur hydrure de calcium. L'addition terminée, la solution homogène jaune résultante est chauffée à 68-70°C pendant une heure. On porte ensuite ce mélange réactionnel à 77-78°C puis on ajoute lentement, en 5 minutes environ, 3,82  $\text{cm}^3$  (38,2 mmoles)  
20 d'une solution de  $\text{Me}_2\text{S}\cdot\text{BH}_3$  10M dans le tétrahydrofurane. On laisse réagir pendant 4 heures à reflux et on refroidit le milieu réactionnel final à une température voisine de 20°C. On ajoute alors très lentement 3,6  $\text{cm}^3$  (88,9 mmoles) de méthanol sec de façon que la température du milieu réactionnel ne dépasse pas 40°C.

On chauffe ensuite ce milieu réactionnel à reflux de façon à réduire le volume d'environ de moitié, puis on ajoute très lentement 13  $\text{cm}^3$  d'une solution  
25 aqueuse de soude 6N (77,8 mmoles). On chauffe à 85°C pendant 30 minutes.

On refroidit ensuite à 0°C puis on ajoute 13  $\text{cm}^3$  de chlorure de méthylène. On ajoute alors 24  $\text{cm}^3$  d'une solution de 5,73 g (26,23 mmoles) de dicarbonate de di-t-butyle dans le chlorure de méthylène et on laisse réagir à 0°C pendant 18 heures.

30 On ajoute du chlorure de méthylène et de l'eau. Les phases aqueuse et organique sont séparées. La phase aqueuse est extraite 4 fois avec 30 à 40  $\text{cm}^3$  de chlorure de méthylène. Les phases organiques sont réunies, lavées 2 fois avec 10  $\text{cm}^3$  d'une solution aqueuse d'acide chlorhydrique 2M, 2 fois avec 20  $\text{cm}^3$  d'eau, 1 fois avec une solution aqueuse saturée en chlorure de sodium puis sont séchées sur sulfate

de sodium anhydre. Après filtration, les solvants sont éliminés sous pression réduite. Le résidu solide (5,43 g) est dissous à chaud dans le minimum de chlorure de méthylène (30 cm<sup>3</sup>) puis on ajoute à la solution résultante 76 cm<sup>3</sup> de cyclohexane. On laisse cristalliser. Après filtration sous pression réduite, on obtient 2,686 g (11,3

5 mmoles) de phényl-2 t.butoxycarbonylamino-2 éthanol-S(+) sous la forme de cristaux blancs. La cristallisation du résidu des eaux-mères par le même système de solvant (minimum de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-cyclohexane) conduit encore à 1,1 g (4,6 mmoles) d'alcool sous forme de cristaux blancs. Le résidu des eaux-mères est alors purifié sur colonne

10 de gel de silice en éluant avec un mélange éther-hexane (30/70 en volumes). On obtient ainsi 0,315 g (1,33 mmole) d'alcool.

Le rendement global est de 72 %.

Le produit obtenu est identique à celui obtenu à l'exemple 1.

#### EXEMPLE 6

Dans un monocol de 500 cm<sup>3</sup> muni d'un système d'agitation

15 magnétique et surmonté d'un réfrigérant, on introduit, sous argon, 2,52 g (66 mmoles) d'hydrure double de lithium et d'aluminium et 120 cm<sup>3</sup> de tétrahydrofurane anhydre. On chauffe la suspension résultante à reflux (température extérieure 80°C) puis on ajoute, en 15 minutes, par petites portions, 5,0 g (33 mmoles) de phényl-glycine-S(+). On laisse ensuite le mélange réactionnel au reflux pendant 6 heures. On

20 laisse refroidir à une température voisine de 20°C puis on additionne lentement 4 cm<sup>3</sup> d'une solution aqueuse d'hydroxyde de sodium à 10 % (p/v) puis 5 cm<sup>3</sup> d'eau. On laisse réagir pendant 5 minutes puis on ajoute encore 53 cm<sup>3</sup> de la solution aqueuse d'hydroxyde de sodium à 10 % (p/v) puis on introduit, à 0°C, 3,3 cm<sup>3</sup> (28 mmoles) de chlorure de benzoyle. On laisse réagir 30 minutes à une température voisine de 20°C.

25 La réaction terminée, on dilue le mélange réactionnel dans 200 cm<sup>3</sup> de chlorure de méthylène et on ajoute 100 cm<sup>3</sup> d'une solution aqueuse saturée en tartrate de potassium et de sodium (sel de Rochele). Après agitation, on sépare les deux phases. La phase aqueuse est lavée 2 fois avec 50 cm<sup>3</sup> de chlorure de méthylène. Les phases organiques réunies sont lavées 3 fois avec 20 cm<sup>3</sup> d'eau, 1 fois avec une solution

30 aqueuse d'acide chlorhydrique 5 % et 2 fois avec une solution aqueuse saturée en chlorure de sodium puis séchées sur sulfate de sodium anhydre. Après filtration, les solvants sont éliminés sous pression réduite. Le résidu solide obtenu est mis en solution à chaud dans 400 cm<sup>3</sup> de chlorure de méthylène et 15 cm<sup>3</sup> de méthanol puis on laisse cristalliser. Après filtration, on obtient, avec un rendement de 62 %, 4,9 g

(20,3 mmoles) de phényl-2 benzoylamino-2 éthanol-S(-) sous la forme de cristaux blancs. Le résidu obtenu après concentration des eaux-mères (2,5 g) est chromatographié sur colonne de gel de silice. En éluant avec un mélange chlorure de méthylène-acétate d'éthyle (8-2 en volumes), on obtient 1,418 g (5,88 mmoles) de phényl-2 benzoylamino-2 éthanol-S(-). Le rendement global à partir de la phényl-glycine-S(+) est de 79 %.

Le phényl-2 benzoylamino-2 éthanol-S(-) présente les caractéristiques suivantes :

- point de fusion : 179-180°C (après recristallisation dans le mélange chlorure de méthylène-cyclohexane)
- pouvoir rotatoire :  $[\alpha]_D^{25} = -17,8^\circ$  (c = 1,48, méthanol)
- spectre infra-rouge (film) : principales bandes d'absorption caractéristiques à 3300, 1630, 1600, 1580, 1520, 1310, 1290, 1265, 1120, 1075, 1040, 1030, 880, 840, 800, 750 et 700  $\text{cm}^{-1}$
- spectre de résonance magnétique nucléaire du proton (300 MHz ;  $\text{CDCl}_3$  ; déplacements chimiques en ppm ; constantes de couplage J en Hz) : 2,40 (t, J = 5,5, 1H) ; 3,93 (dd, J = 4,8 et 5,5, 2H) ; 5,18 (dt, J = 4,8 et 6,5, 1H) ; 6,71 (s large, 1H) ; 7,16-7,42 (m, 8H) ; 7,70-7,73 (m, 2H)
- spectre de résonance magnétique nucléaire du  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$  +  $\text{CD}_3\text{OD}$ ) : 55,78 (CH) ; 65,29 ( $\text{CH}_2$ ) ; 126,59 (CH) ; 127,01 (CH) ; 127,48 (CH) ; 128,40 (CH) ; 128,53 (CH) ; 131,58 (CH) ; 134,01 (C) ; 139,22 (C) ; 166,17 (C)
- spectre de masse (i.c.)( $\text{NH}_3$  + isobutane) : 242 ( $\text{MH}^+$ ) ; 224 ( $\text{M}^+-\text{OH}$ ) ; 210 ( $\text{M}^+-\text{CH}_2\text{OH}$ ) ; 122 ; 105 ( $\text{C}_6\text{H}_5\text{CO}^+$ ).
- analyse élémentaire : calculé C 74,66 H 6,27 N 5,81  
trouvé C 74,45 H 6,10 N 5,91

### EXEMPLE 7

Dans un ballon bicol de 100  $\text{cm}^3$  mis sous atmosphère d'argon et muni d'un système d'agitation magnétique, on introduit 16  $\text{cm}^3$  de chlorure de méthylène sec. On refroidit à  $-78^\circ\text{C}$  puis on ajoute 1,05  $\text{cm}^3$  (12 mmoles) de chlorure d'oxalyle pur. On laisse tourner la solution pendant 5 minutes à  $-78^\circ\text{C}$  puis on additionne d'un coup 0,908  $\text{cm}^3$  (12,8 mmoles) de diméthylsulfoxyde pur. La réaction est instantanée et il y a un dégagement gazeux. On laisse réagir pendant 5 minutes à  $-78^\circ\text{C}$  puis on laisse remonter la température à  $-60^\circ\text{C}$  en 20 minutes. On ajoute, en 15 minutes, 1,881 g (7,8 mmoles) de phényl-2 benzoylamino-2 éthanol-S(-) en suspension dans

25 cm<sup>3</sup> d'un mélange chlorure de méthylène-diméthylsulfoxyde (24-1 en volumes). On rince le ballon ayant contenu cette suspension avec 5 cm<sup>3</sup> de chlorure de méthylène puis on laisse remonter la température du mélange réactionnel résultant à -35°C en 20 minutes. On laisse réagir à cette température pendant 5 minutes puis on  
5 ajoute, en 4 minutes, 8,36 cm<sup>3</sup> (48 mmoles) de diisopropyléthylamine pure. On laisse remonter la température pendant 5 minutes puis on refroidit à -78°C. On agite le mélange réactionnel homogène (contenant l'aldéhyde) pendant 5 minutes à cette température puis on le transfère dans 104 cm<sup>3</sup> d'une solution (0,5M) de bromure de vinylmagnésium dans un mélange tétrahydrofurane-chlorure de méthylène (1-1 en  
10 volumes). La réaction est exothermique et nécessite la présence d'un réfrigérant. L'addition terminée, on laisse réagir la solution homogène résultante 1 heure à une température voisine de 20°C puis on ajoute successivement 8 cm<sup>3</sup> d'éthanol et 12 cm<sup>3</sup> d'une solution aqueuse saturée en chlorure d'ammonium. On ajoute au mélange hétérogène 100 cm<sup>3</sup> de chlorure de méthylène et 100 cm<sup>3</sup> d'acide  
15 chlorhydrique 2M pour solubiliser les solides. On sépare les deux phases obtenues. La phase aqueuse est extraite 3 fois avec 50 cm<sup>3</sup> de chlorure de méthylène. Les phases organiques sont réunies puis elles sont lavées 2 fois avec 20 cm<sup>3</sup> d'eau et 1 fois avec 20 cm<sup>3</sup> d'une solution aqueuse saturée en chlorure de sodium. Elles sont séchées sur sulfate de sodium anhydre. Après filtration, les solvants sont éliminés sous pression  
20 réduite à l'évaporateur rotatif. Le résidu obtenu (2,85 g) est chromatographié sur une colonne de gel de silice. En éluant avec un mélange chlorure de méthylène-acétate d'éthyle (95-5 en volumes), on obtient, avec un rendement de 56 %, le phényl-1 benzoylamino-1 hydroxy-2 butène-3, forme syn (1,168 g, 4,37 mmoles) et avec un rendement de 13 %, le phényl-1 benzoylamino-1 hydroxy-2 butène-3, forme anti  
25 (0,28 g, 1,05 mmole). On récupère 169 mg (0,7 mmole, 9 %) de produit de départ, le phényl-2 benzoylamino-2 éthanol-S(-).

Le phényl-1 benzoylamino-1 hydroxy-2 butène-3, forme syn présente les caractéristiques suivantes :

- point de fusion : 135-136°C (après recristallisation dans le mélange chlorure de méthylène-cyclohexane)  
30
- pouvoir rotatoire :  $[\alpha]_D^{23} = -49,9^\circ$  (c = 1,035, chloroforme)
- spectre infra-rouge (film) : principales bandes d'absorption caractéristiques à 3300, 1620, 1525, 1510, 1335, 1295, 1120, 1080, 995, 920 et 700 cm<sup>-1</sup>
- spectre de résonance magnétique nucléaire du proton (200 MHz ; CDCl<sub>3</sub> ;  
35 déplacements chimiques en ppm ; constantes de couplage en Hz) : 2,40 (d, J = 3,9,

1H) ; 4,55 (ddd, J = 3,5, 3,5 et 5, 1H) ; 5,23 (dt, J = 1,5 et 10,5, 1H) ; 5,26 (dd, J = 3,5 et 7,6, 1H) ; 5,40 (dt, J = 1,5 et 17,1, 1H) ; 5,94 (ddd, J = 5, 10,5 et 17,1, 1H) ; 6,98 (d, J = 7,6, 1H) ; 7,24-7,54 (m, 8H) ; 7,80-7,83 (m, 2H)

- spectre de résonance magnétique nucléaire du  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) : 57,71 (CH) ; 75,31 (CH) ; 116,58 ( $\text{CH}_2$ ) ; 126,89 (CH) ; 127,04 (CH) ; 127,68 (CH) ; 128,56 (CH) ; 128,72 (CH) ; 131,60 (CH) ; 134,31 (C) ; 137,41 (CH) ; 139,60 (C) ; 167,54 (C)  
 5 - spectre de masse (i.c.) ( $\text{NH}_3$  + isobutane) : 268 ( $\text{MH}^+$ ) ; 250 ( $\text{M}^+\text{-OH}$ ) ; 210 ; 105 ( $\text{C}_6\text{H}_5\text{CO}^+$ ).

Le phényl-1 benzoylamino-1 hydroxy-2 butène-3, forme anti présente  
 10 les caractéristiques suivantes :

- point de fusion : 176-177°C (après recristallisation dans le mélange chlorure de méthylène-cyclohexane)  
 - pouvoir rotatoire :  $[\alpha]_{\text{D}}^{23} = -16,8^\circ$  (c = 1,1, chloroforme)  
 - spectre infra-rouge (dans l'huile de vaseline) : principales bandes d'absorption  
 15 caractéristiques à 3300, 1620, 1580, 1520, 1450, 1300, 1115, 1080, 1060, 1035, 985, 920, 870, 820, 800, 750 et 700  $\text{cm}^{-1}$

- spectre de résonance magnétique nucléaire du proton (200 MHz ;  $\text{CDCl}_3$  ; déplacements chimiques en ppm ; constantes de couplage J en Hz) : 2,43 (s large, 1H) ; 4,60 (m, 1H) ; 5,23 (dt, J = 1,5 et 10,4, 1H) ; 5,33 (dd, J = 4 et 8, 1H) ; 5,34 (dt, J = 1,5 et 17, 1H) ; 5,79 (ddd, J = 5, 10,4 et 17, 1H) ; 6,88 (d, J = 8, 1H) ; 7,3-7,54 (m, 8H) ; 7,78-7,82 (m, 2H)  
 20

- spectre de résonance magnétique nucléaire du  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) : 58,23 (CH) ; 75,28 (CH) ; 117,29 ( $\text{CH}_2$ ) ; 126,94 (CH) ; 127,52 (CH) ; 127,80 (CH) ; 128,53 (CH) ; 128,58 (CH) ; 131,64 (CH) ; 134,14 (C) ; 136,30 (CH) ; 137,56 (C) ; 167,23 (C)  
 25

- spectre de masse (i.c.) ( $\text{NH}_3$  + isobutane) : 268 ( $\text{MH}^+$ ) ; 250 ( $\text{M}^+\text{-OH}$ ) ; 210 ; 105 ( $\text{C}_6\text{H}_5\text{CO}^+$ ).

### EXEMPLE 8

Dans un monocol de 50  $\text{cm}^3$  mis sous atmosphère d'argon et muni d'un système d'agitation magnétique, on introduit successivement 708 mg (2,65  
 30 mmoles) de phényl-1 benzoylamino-1 hydroxy-2 butène-3, forme syn, 13,5  $\text{cm}^3$  de chlorure de méthylène sec, 2,53  $\text{cm}^3$  (1,911 g, 26,5 mmoles) d'éthyl vinyl éther et 66,5 mg (0,265 mmole) de p.toluènesulfonate de pyridinium (PTSP). On laisse réagir le mélange réactionnel homogène résultant pendant 4 heures à une température voisine de 20°C. La réaction terminée, on ajoute 1 goutte de pyridine puis on dilue le

mélange réactionnel dans 20 cm<sup>3</sup> de chlorure de méthylène. On lave la phase organique 1 fois avec 20 cm<sup>3</sup> d'eau. La phase aqueuse est extraite 2 fois avec 20 cm<sup>3</sup> de chlorure de méthylène. Les phases organiques réunies sont lavées 2 fois avec 20 cm<sup>3</sup> d'eau et 1 fois avec 10 cm<sup>3</sup> d'une solution aqueuse saturée en chlorure de sodium puis séchées sur sulfate de sodium anhydre. Après filtration, les solvants sont éliminés sous pression réduite à l'évaporateur rotatif. On chromatographie le résidu obtenu (992 mg) sur une colonne de gel de silice. En éluant avec un mélange hexane-éther (6-4 en volumes), on obtient le phényl-1 benzoylamino-1 (éthoxy-1 éthoxy)-2 butène-3, forme syn (818 mg, 2,41 mmoles) avec un rendement de 91 %. Le produit obtenu est sous la forme d'un mélange équimolaire des deux épimères (détermination par le spectre de résonance magnétique nucléaire du proton).

Le phényl-1 benzoylamino-1 (éthoxy-1 éthoxy)-2 butène-3, forme syn présente les caractéristiques suivantes :

- point de fusion : 85,5-87°C
- pouvoir rotatoire :  $[\alpha]^{22}_D = -34,4^\circ$  (c = 1,6, chloroforme)
- spectre infra-rouge (film) : principales bandes d'absorption caractéristiques à 3300, 2975, 2920, 2870, 1630, 1600, 1580, 1520, 1485, 1320, 1125, 1080, 1030, 990, 920 et 700 cm<sup>-1</sup>
- spectre de résonance magnétique nucléaire du proton (200 MHz ; CDCl<sub>3</sub> ; déplacements chimiques en ppm ; constantes de couplage J en Hz) : 1,00 et 1,08 (2t, J = 7, 3H) ; 1,09 et 1,29 (2d, J = 5,3, 3H) ; 2,98-3,56 (m, 2H) ; 4,36 et 4,66 (2q, J = 5,3, 1H) ; 4,29-4,43 (m, 1H) ; 5,12-5,46 (m, 3H) ; 5,81 et 5,99 (2ddd, J = 6,5, 10,4 et 17,1, 1H) ; 7,05 (d, J = 8, 1H) ; 7,15-7,55 (m, 8H) ; 7,74-7,92 (m, 2H)
- spectre de masse (i.c.) (NH<sub>3</sub> + isobutane) : 340 (MH<sup>+</sup>) ; 294, 268, 250, 211, 105 (C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>CO<sup>+</sup>).

#### EXEMPLE 9

Dans un monocol de 15 cm<sup>3</sup> mis sous atmosphère d'argon et muni d'un système d'agitation magnétique, on met 254 mg (0,75 mmole) de phényl-1 benzoylamino-1 (éthoxy-1 éthoxy)-2 butène-3, forme syn en solution dans 1,5 cm<sup>3</sup> d'acétonitrile. On ajoute ensuite successivement 1,5 cm<sup>3</sup> de tétrachlorure de carbone, 2,25 cm<sup>3</sup> d'eau distillée et, sous bonne agitation, 409,5 mg (4,875 mmoles) de bicarbonate de sodium solide. On ajoute ensuite, par petites portions, 882 mg (4,125 mmoles) de periodate de sodium. On laisse réagir le milieu réactionnel hétérogène pendant 5 minutes (dégagement gazeux) puis on ajoute en une seule fois 25,4 mg

(10 % en poids) de  $\text{RuCl}_3$  (Aldrich). Sous forte agitation, on laisse réagir le mélange réactionnel hétérogène devenu noir pendant 48 heures à une température voisine de  $20^\circ\text{C}$ .

La réaction terminée, on dilue le mélange réactionnel avec de l'eau de façon à obtenir un volume total de 12 cm<sup>3</sup>. La phase aqueuse basique et noire est extraite 3 fois avec 20 cm<sup>3</sup> d'éther. La phase basique est ensuite refroidie à  $0^\circ\text{C}$  puis, en présence de 30 cm<sup>3</sup> de chlorure de méthylène et sous forte agitation, elle est traitée, goutte à goutte par 3 cm<sup>3</sup> d'une solution aqueuse d'acide chlorhydrique 2M. La phase aqueuse acide résultante est extraite 8 fois avec 35 cm<sup>3</sup> de chlorure de méthylène. Les phases organiques sont réunies et lavées avec 3 fois 8 cm<sup>3</sup> d'eau et 1 fois 10 cm<sup>3</sup> d'une solution aqueuse saturée en chlorure de sodium. Elles sont séchées sur un mélange sulfate de sodium-sulfate de magnésium (1-1 en poids) et filtrées sous pression réduite sur célite. Les solvants sont éliminés sous pression réduite jusqu'à concentration d'un volume de 5 à 10 cm<sup>3</sup>. On sèche sur tamis moléculaire 4Å.

On sépare la phase liquide du tamis moléculaire puis le reste de solvant est éliminé à l'évaporateur rotatif. On obtient 183 mg (0,512 mmole) d'acide phényl-3 benzoylamino-3 (éthoxy-1 éthoxy)-2 propionique pur sous forme d'un solide blanc. Le rendement est de 68 %.

Le produit obtenu est sous la forme d'un mélange équimoléculaire des deux épimères (détermination par le spectre de résonance magnétique nucléaire du proton).

L'acide phényl-3 benzoylamino-3 (éthoxy-1 éthoxy)-2 propionique présente les caractéristiques suivantes :

- point de fusion :  $93-94^\circ\text{C}$
- pouvoir rotatoire :  $[\alpha]_D^{25} = -21,2^\circ$  (c = 0,69, méthanol)
- spectre infra-rouge (film) : principales bandes d'absorption caractéristiques à 3425, 3600-2100, 3060, 3025, 2975, 2925, 1740, 1640, 1600, 1580, 1520, 1480, 1440, 1300, 1140, 1075, 1020, 950, 920, 865, 800, 765 et  $700\text{ cm}^{-1}$
- spectre de résonance magnétique nucléaire du proton (300 MHz ;  $\text{CDCl}_3$  ; déplacements chimiques en ppm ; constantes de couplage J en Hz) : 0,90 et 1,07 (2t, J = 7, 3H) ; 1,24 (d, J = 5,3, 3H) ; 2,88-2,99 et 3,24-3,45 (2m, 2H) ; 4,50 et 4,63 (2d, J = 2,4, 1H) ; 4,60 et 4,81 (2q, J = 5,3, 1H) ; 5,74-5,80 (m, 1H) ; 7,26-7,52 (m, 8H) ; 7,78-7,83 (m, 2H) ; 7,0-7,8 (s large, 1H).



2 - Procédé selon la revendication 1 pour la préparation d'un produit de formule générale (I) dans laquelle R<sub>1</sub> représente un groupement protecteur de la fonction alcool choisi parmi les radicaux méthoxyméthyle, éthoxy-1 éthyle, benzyloxyméthyle, (b-triméthylsilyléthoxy) méthyle, tétrahydropyrannyle et trichloro-2,2,2 éthoxycarbonyle.

3 - Procédé selon la revendication 1 caractérisé en ce que l'on réduit la phénylglycine-S(+) au moyen d'un agent réducteur choisi parmi l'hydrure double de lithium et d'aluminium et le borane (BH<sub>3</sub>), éventuellement sous forme de complexe avec le diméthylsulfure, puis fait agir un réactif permettant d'introduire un groupement benzoyle ou t.butoxycarbonyle sur l' amino alcool obtenu.

4 - Procédé selon la revendication 1 caractérisé en ce que l'on traite la phénylglycine-S(+) par un réactif permettant d'introduire un groupement benzoyle ou t.butoxycarbonyle puis réduit l'acide obtenu au moyen d'un agent réducteur choisi parmi l'hydrure double de lithium et d'aluminium et le borane (BH<sub>3</sub>), éventuellement sous forme de complexe avec le diméthylsulfure.

5 - Procédé selon l'une des revendications 3 ou 4 caractérisé en ce que le réactif permettant d'introduire un groupement t.butoxycarbonyle est le dicarbonate de di-t.butyle.

6 - Procédé selon l'une des revendications 3 ou 4 caractérisé en ce que le réactif permettant d'introduire un groupement benzoyle est le chlorure de benzoyle.

7 - Procédé selon la revendication 1 caractérisé en ce que l'on oxyde le phényl-2 t.butoxycarbonylamino-2 éthanol ou le phényl-2 benzoylamino-2 éthanol au moyen d'un mélange chlorure d'oxalyle- diméthylsulfoxyde puis fait réagir l'aldéhyde intermédiairement obtenu sur un halogénure de vinylmagnésium pour obtenir le phényl-1 t.butoxycarbonylamino-1 hydroxy-2 butène-3 ou le phényl-1 benzoylamino-1 hydroxy-2 butène-3 dont on protège la fonction hydroxy selon les méthodes connues de préparation des éthers et des acétals.

8 - Procédé selon la revendication 1 caractérisé en ce que l'on oxyde le phényl-1 t.butoxycarbonylamino-1 hydroxy-2 butène-3 ou le phényl-1

benzoylamino-1 hydroxy-2 butène-3 dont la fonction hydroxy est protégée, au moyen d'un periodate alcalin en présence d'une quantité catalytique d'un sel de ruthénium ou au moyen de permanganate de potassium puis isole le dérivé de la phénylisosérine de formule générale (I).

- 5                    9 - Utilisation des dérivés de la phénylisosérine obtenus selon le procédé de l'une des revendications 1 à 8 pour la préparation de dérivés du taxane ayant une activité antitumorale et antileucémique, et dérivés du taxane ainsi obtenus.

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No PCT/FR91/00405

|  |  |                                     |  |  |
|--|--|-------------------------------------|--|--|
| <b>I. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER</b> (if several classification symbols apply, indicate all) <sup>6</sup>  |  |                                     |  |  |
| According to International Patent Classification (IPC) or to both National Classification and IPC  |  |                                     |  |  |
| Int.Cl.5   | C07C 235/84<br>A61K 31/335   | C07C 229/34 C07C 231/18             |  |  |
| <b>II. FIELDS SEARCHED</b>   |  |                                     |  |  |
| Minimum Documentation Searched <sup>7</sup>  |  |                                     |  |  |
| Classification System  | Classification Symbols   |                                     |  |  |
| Int.Cl.5   | C07C 235/00<br>A61K 31/00  | C07C 229/00 C07C 231/00             |  |  |
| Documentation Searched other than Minimum Documentation<br>to the Extent that such Documents are Included in the Fields Searched <sup>8</sup>  |  |                                     |  |  |
| <b>III. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT <sup>9</sup></b>   |  |                                     |  |  |
| Category <sup>*</sup>  | Citation of Document, <sup>11</sup> with indication, where appropriate, of the relevant passages <sup>12</sup>   | Relevant to Claim No. <sup>13</sup> |  |  |
| A  | DATABASE WPIL, AN 83-31122K [13], Derwent Publications Ltd, (London, GB), & JP-A-58 029 749 (H. NOHIRA) 22 February 1983<br>---  | 1,34                                |  |  |
| A  | T.W. GREENE: "Protective Groups in Organic Synthesis", 1981, pages 16-22, 218-221, 261-263, Wiley-Interscience Publication, John Wiley & Sons, (New York, US) see pages 16-22, 218-221, 261-263<br>---   | 1,5,6                               |  |  |
| A  | THE JOURNAL OF ORGANIC CHEMISTRY, Vol.49, No.4, 24 February 1984, American Chemical Society, (Washington, DC, US) M. MARX et al: "Reactivity-selectivity in the swern oxidation of alcohols using dimethyl sulfoxide-oxalyl chloride", pages 788-793, see the whole article<br>---   | 1,7                                 |  |  |
| A  | A.H. HAINES: "Methods for the Oxidation of Organic Compounds" 1985, pages 126-130, Academic Press, (London, GB) see pages 126-130<br>---   | 1,8                                 |  |  |
| <table style="width: 100%; border: none;"> <tr> <td style="width: 50%; border: none;"> <sup>*</sup> Special categories of cited documents: <sup>10</sup><br/>                     "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance<br/>                     "E" earlier document but published on or after the international filing date<br/>                     "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)<br/>                     "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means<br/>                     "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed                 </td> <td style="width: 50%; border: none;">                     "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention<br/>                     "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step<br/>                     "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.<br/>                     "&amp;" document member of the same patent family                 </td> </tr> </table> |  |                                     | <sup>*</sup> Special categories of cited documents: <sup>10</sup><br>"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance<br>"E" earlier document but published on or after the international filing date<br>"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)<br>"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means<br>"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed | "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention<br>"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step<br>"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.<br>"&" document member of the same patent family |
| <sup>*</sup> Special categories of cited documents: <sup>10</sup><br>"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance<br>"E" earlier document but published on or after the international filing date<br>"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)<br>"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means<br>"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed   | "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention<br>"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step<br>"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.<br>"&" document member of the same patent family |                                     |  |  |
| <b>IV. CERTIFICATION</b>   |  |                                     |  |  |
| Date of the Actual Completion of the International Search  | Date of Mailing of this International Search Report  |                                     |  |  |
| 17 July 1991 (17.07.91)  | 25 September 1991 (25.09.91)   |                                     |  |  |
| International Searching Authority  | Signature of Authorized Officer  |                                     |  |  |
| European Patent Office   |  |                                     |  |  |

| III. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT (CONTINUED FROM THE SECOND SHEET) |  |                      |
|--|--|----------------------|
| Category *   | Citation of Document, with indication, where appropriate, of the relevant passages   | Relevant to Claim No |
| A  | EP, A, 0253738 (RHONE-POULENC)<br>20 January 1988, see pages 1-7<br>(cited in the application)<br>---  | 1,8                  |
| A  | EP, A, 0336840 (CENTRE NATIONAL DE LA<br>RECHERCHE SCIENTIFIQUE) 11 October<br>1989, see pages 1-7<br>(cited in the application)<br>---  | 1,5,9                |
| A  | THE JOURNAL OF ORGANIC CHEMISTRY, Vol. 51,<br>No. 1, 10 January 1986, American<br>Chemical Society, (Washington, D.C.<br>US), J. -N. DENIS et al: "An efficient<br>enantioselective synthesis of the<br>taxol side chain" pages 46-50,<br>see pages 48-50<br>(cited in the application)<br>---     | 1,5,9                |
| A  | JOURNAL OF THE AMERICAN CHEMICAL SOCIETY<br>Vol. 110, NO. 17, 17 August 1988,<br>American Chemical Society,<br>(Washington, D.C., US), J.-N. DENIS<br>et al: "A highly efficient, practical<br>approach to natural taxol"<br>pages 5917-5919, see page 5918<br>(cited in the application)<br>----- | 1,5,9                |

**ANNEX TO THE INTERNATIONAL SEARCH REPORT  
ON INTERNATIONAL PATENT APPLICATION NO.**

FR 9100405  
SA 48070

This annex lists the patent family members relating to the patent documents cited in the above-mentioned international search report. The members are as contained in the European Patent Office EDP file on 17/09/91  
The European Patent Office is in no way liable for these particulars which are merely given for the purpose of information.

| Patent document cited in search report | Publication date | Patent family member(s) | Publication date |
|--|------------------|-------------------------|------------------|
| EP-A- 0253738                          | 20-01-88         | FR-A- 2601675           | 22-01-88         |
|  |                  | AU-B- 591309            | 30-11-89         |
|  |                  | AU-A- 7567787           | 21-01-88         |
|  |                  | JP-A- 63030479          | 09-02-88         |
|  |                  | US-A- 4814470           | 21-03-89         |
| -----                                  |                  |                         |                  |
| EP-A- 0336840                          | 11-10-89         | FR-A- 2629818           | 13-10-89         |
|  |                  | AU-A- 3251989           | 12-10-89         |
|  |                  | JP-A- 1305076           | 08-12-89         |
|  |                  | US-A- 4924011           | 08-05-90         |
| -----                                  |                  |                         |                  |



III. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS<sup>14</sup>(SUITE DES RENSEIGNEMENTS INDICES SUR LA  
DEUXIEME FEUILLE)

| Catégorie ° | Identification des documents cités, <sup>16</sup> avec indication, si nécessaire des passages pertinents <sup>17</sup>  | No. des revendications visées <sup>18</sup> |
|-------------|---|---|
| A           | A.H. HAINES: "Methods for the Oxidation of Organic Compounds", 1985, pages 126-130, Academic Press, (London, GB), voir pages 126-130<br>----  | 1,8   |
| A           | EP,A,0253738 (RHONE-POULENC), 20 janvier 1988, voir pages 1-7 (cité dans la demande)<br>----  | 1,8   |
| A           | EP,A,0336840 (CENTRE NATIONAL DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE), 11 octobre 1989, voir pages 1-7 (cité dans la demande)<br>----   | 1,5,9                                       |
| A           | THE JOURNAL OF ORGANIC CHEMISTRY, vol. 51, no. 1, 10 janvier 1986, American Chemical Society, (Washington, D.C., US), J.-N. DENIS et al.: "An efficient, enantioselective synthesis of the taxol side chain", pages 46-50, voir pages 48-50 (cité dans la demande)<br>----  | 1,5,9                                       |
| A           | JOURNAL OF THE AMERICAN CHEMICAL SOCIETY, vol. 110, no. 17, 17 août 1988, American Chemical Society, (Washington, D.C., US), J.-N. DENIS et al.: "A highly efficient, practical approach to natural taxol", pages 5917-5919, voir page 5918 (cité dans la demande)<br>----- | 1,5,9                                       |

**ANNEXE AU RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE  
RELATIF A LA DEMANDE INTERNATIONALE NO.**

FR 9100405  
SA 48070

La présente annexe indique les membres de la famille de brevets relatifs aux documents brevets cités dans le rapport de recherche internationale visé ci-dessus.  
Lesdits membres sont contenus au fichier informatique de l'Office européen des brevets à la date du 17/09/91  
Les renseignements fournis sont donnés à titre indicatif et n'engagent pas la responsabilité de l'Office européen des brevets.

| Document brevet cité<br>au rapport de recherche | Date de<br>publication | Membre(s) de la<br>famille de brevet(s) | Date de<br>publication |
|---|------------------------|---|------------------------|
| EP-A- 0253738                                   | 20-01-88               | FR-A- 2601675                           | 22-01-88               |
|   |                        | AU-B- 591309                            | 30-11-89               |
|   |                        | AU-A- 7567787                           | 21-01-88               |
|   |                        | JP-A- 63030479                          | 09-02-88               |
|   |                        | US-A- 4814470                           | 21-03-89               |
| -----   |                        |   |                        |
| EP-A- 0336840                                   | 11-10-89               | FR-A- 2629818                           | 13-10-89               |
|   |                        | AU-A- 3251989                           | 12-10-89               |
|   |                        | JP-A- 1305076                           | 08-12-89               |
|   |                        | US-A- 4924011                           | 08-05-90               |
| -----   |                        |   |                        |

FPD FORM P0472