



N° 897.393

Classif. Internat.: C07H/C07D.

Mis en lecture le:

00 - 01 - 1984

LE Ministre des Affaires Économiques,

*Vu la loi du 24 mai 1854 sur les brevets d'invention;**Vu la Convention d'Union pour la Protection de la Propriété Industrielle;**Vu le procès-verbal dressé le 28 juillet 1983 à 10 h. 30**au Service de la Propriété industrielle;***ARRÊTE :****Article 1.** - Il est délivré aux Stés dites : RICHTER GEDEON VEGYESZETI GYAR R.T. et BIOGAL GYOGYSZERGYAR

resp. : 19 Gyömroi ut, Budapest X

et : Palagi ut 13, Debrecen (Hongrie)

repr. par Mme. G. Saint Paul, élisant domicile chez Mme. S. Van Namen, 17 rue des Quatre Chemins, 1300 Wavre,

un brevet d'invention pour: Procédé de préparation d'un acide aminolactone-carboxylique,

qu'elles déclarent avoir fait l'objet d'une demande de brevet déposée en Hongrie le 30 juillet 1982, n° 2449/82 au nom de Richter Gedeon Vegyeszeti Gyar R.T.

Article 2. - Ce brevet lui est délivré sans examen préalable, à ses risques et périls, sans garantie soit de la réalité, de la nouveauté ou du mérite de l'invention, soit de l'exactitude de la description, et sans préjudice du droit des tiers.

Au présent arrêté demeurera joint un des doubles de la spécification de l'invention (mémoire descriptif et éventuellement dessins) signés par l'intéressé et déposés à l'appui de sa demande de brevet.

Bruxelles, le 30 janvier 19 84
PAR DELEGATION SPECIALE:

Le Directeur

L. WUYTS

89730

BREVET D'INVENTION

Sociétés dites : RICHTER GEDEON VEGYÉSZETI GYÁR R.T.
et BIOGAL GYÓGYSZERGYÁR

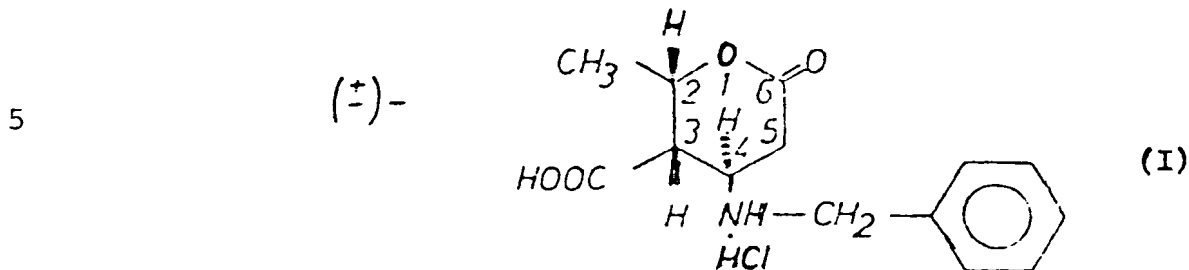
Invention : Károly LEMPERT, Gábor DOLESCHALL,
József FETTER, Gyula HORNYÁK, József NYITRAI,
Gyula SIMIG et Károly ZAUER

PROCEDE DE PREPARATION D'UN ACIDE AMINOLACTONECARBOXYLIQUE

Priorité d'une Demande de Brevet en HONGRIE
N°2449/82 du 30 JUILLET 1982 au
nom de Richter Gedeon Vegyeszeti
Gyar R.T. *4* *4*

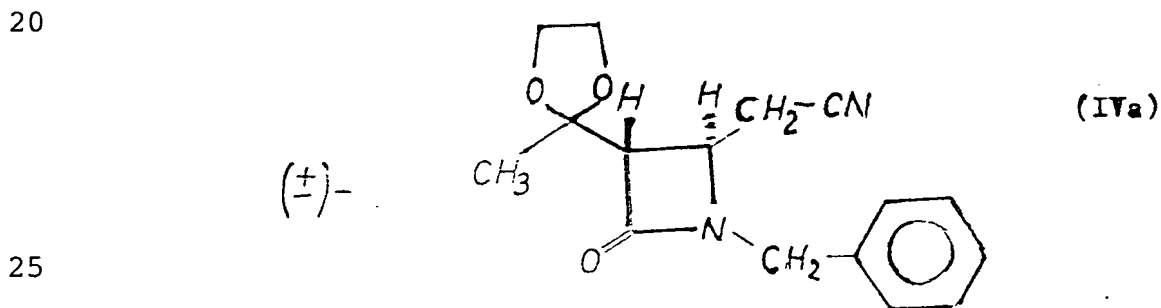
gso

L'invention concerne un procédé nouveau de préparation de l'acide aminolactonecarboxylique de formule :

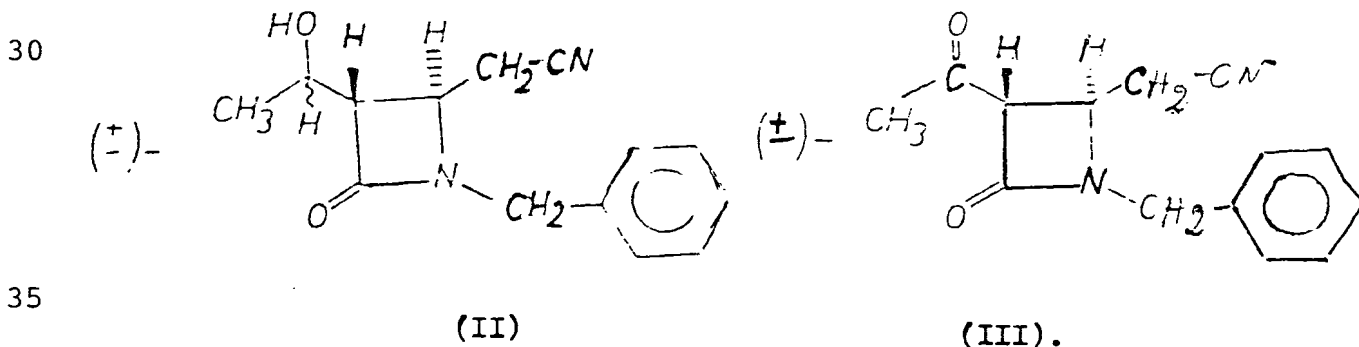


Le composé de formule (I) est un intermédiaire dans la préparation de la thiénamycine, antibiotique à large spectre d'activité. La thiénamycine est décrite dans le DE-OS 2 751 597. Par le travail de D.G. Melillo et coll. [Tetrahedron Letters 21, 2783 à 2786 (1980)], on connaît l'intermédiaire-clef de formule (I), sa préparation en partant de l'acétone-1,3-dicarboxylate de diéthyle et sa conversion en thiénamycine.

On a trouvé maintenant que le composé de formule (I) peut être préparé de façon originale et simple en partant du composé trans de formule :



La nouvelle synthèse passe par les deux nouveaux intermédiaires trans de formules (II) et (III) :



gsp

Il ne faut pas nécessairement isoler les nouveaux intermédiaires. Le composé de départ de formule (IVa) cristallise bien, les réactifs utilisés sont plus facilement accessibles, les étapes de réaction sont plus simples que dans le procédé connu et à la fin de la série de réaction, seul le composé de formule (I), utilisable pour la préparation de la (\pm -thiénamycine, se sépare seul, à l'état chimiquement pur, du mélange réactionnel.

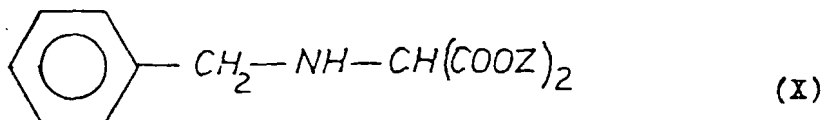
L'invention a donc pour objet un procédé de préparation du composé de formule (I). Le procédé est caractérisé par le fait que :

a₁) du dérivé acétidinone de formule (IVa), on élimine le groupe protecteur éthylènecétal, on réduit le nouveau composé obtenu, de formule (III), on traite le nouveau composé obtenu, de formule (II), par l'acide chlorhydrique aqueux concentré et on sépare le produit de formule (I), ou

a₂) on réduit le nouveau composé de formule (III), on traite le nouveau composé obtenu, de formule (II), par l'acide chlorhydrique aqueux concentré et on sépare le produit de formule (I), ou

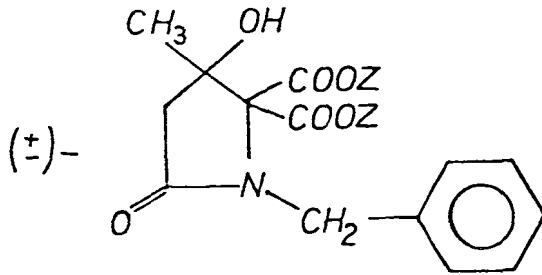
a₃) on traite le nouveau composé de formule (II) par l'acide chlorhydrique concentré et on sépare le produit de formule (I).

Les composés initiaux de formule (IVa), de configuration trans, ainsi que leur préparation, font l'objet du brevet hongrois 1533/82. Selon le procédé décrit, on acyle tout d'abord des (N-benzyl-aminomalonates) de dialkyle de formule générale :

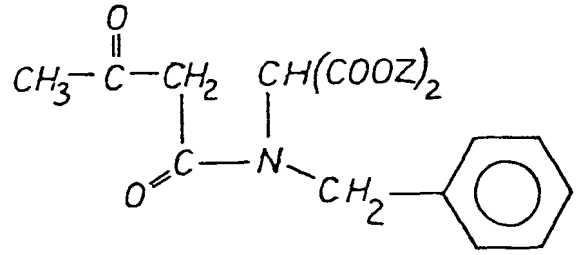


au moyen de dicétène pour obtenir des composés de formule générale (IX) et/ou leurs tautomères de formule générale (IXa)

gsp

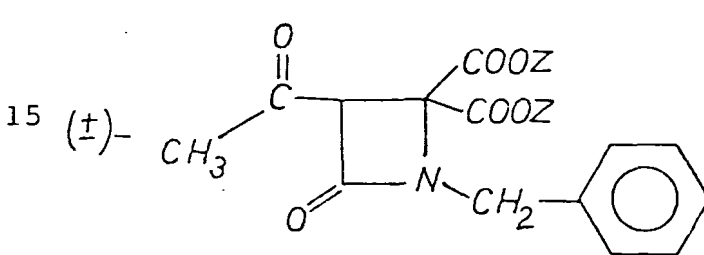


(IX)

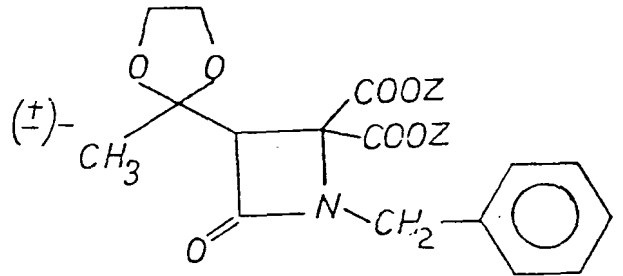


(IXa)

Puis, par addition simultanée d'alcoolate alcalin et d'iode, on convertit les composés des formules générales (IX) et/ou (IXa) en composé de formule générale (VIII) et on convertit ceux-ci, par réaction sur l'éthylèneglycol, en composés de formule générale (VII) :



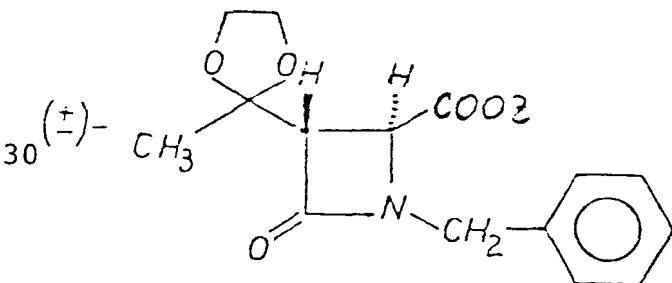
(VIII)



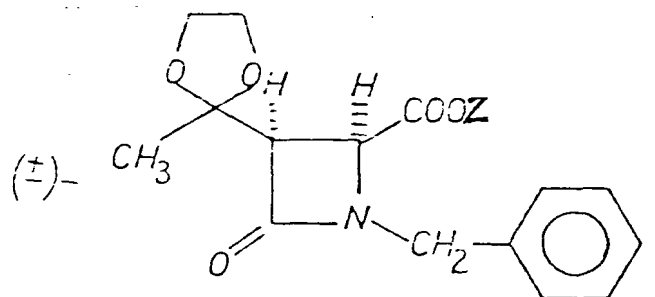
(VII)

20

En partant des composés de formule générale (VII), au moyen d'halogénures d'alkyle en présence d'eau et de diméthylsulfoxyde, on obtient le mélange d'isomères des composés de formule générale (VI) :



isomère trans (VIa)

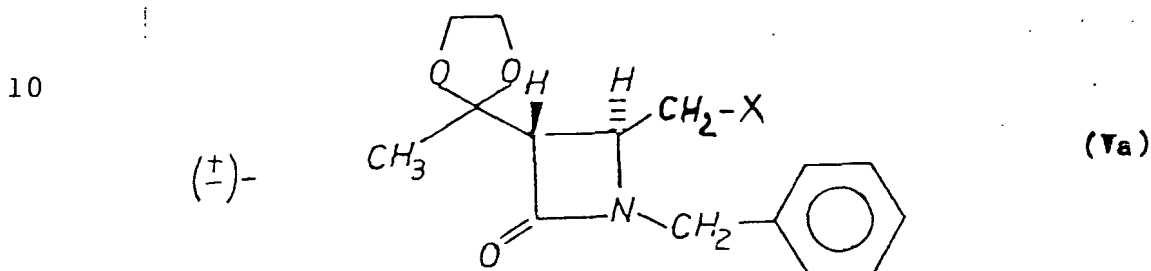


isomère cis (VIb)

35

gmp

Dans les formules générales (X) à (VI), Z représente un groupe alkyle contenant 1 à 4 atomes de carbone. On traite alors le mélange des isomères (VIa) et (VIb) à une température comprise entre 0°C et la température ambiante, par un tétrahydruroborate (III) alcalin et le composé de formule générale (Va), contenant à la place de X un groupe OH, se sépare du mélange sous forme cristalline :



15

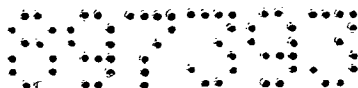
tandis que l'ester cis de formule générale (VIb) peut être retiré de la liqueur-mère, par exemple par chromatographie en couche mince. Si l'on traite l'ester cis, à température élevée, par un tétrahydruroborate (III) alcalin, on obtient également le composé trans de formule générale (Va), contenant à la place de X un groupe OH (changement de configuration).

On convertit alors le composé de formule générale (Va), contenant à la place de X un groupe OH, en un composé de formule générale (Va) contenant à la place de X un groupe mésyle ou tosylé et en faisant réagir ce composé sur un cyanure alcalin, on obtient le composé trans de formule (IVa).

Par le procédé selon l'invention, à la première étape on élimine le groupe protecteur éthylènecétal du composé de formule (IVa). L'élimination du groupe cétal s'effectue avec un acide de Brønsted ou de Lewis, par exemple un acide minéral, de préférence l'acide perchlorique aqueux avec refroidissement. La conversion s'effectue de préférence en présence d'une cétone, de préférence l'acétone. On contrôle le déroulement de la réaction par chromatographie en couche mince (adsorbant : gel de silice G selon Stahl ; agent de dévelop-

30

35



pement : benzène et acétone 8:2).

Ensuite, on neutralise le mélange et si on le désire, on isole le composé nouveau de formule (III). Toutefois, il est préférable de ne pas séparer le composé de formule (III) mais de réduire directement le mélange réactionnel.

On effectue la réduction avec un hydrure métallique complexe, de préférence le tétrahydruroborate (III) de sodium. On peut par exemple isoler par chromatographie le nouveau composé de formule (II). Toutefois, il est préférable de poursuivre la série de réactions sans isoler le composé de formule (II).

On convertit alors en lactone de formule (I) le composé nouveau de formule (II) qui se présente sous forme de mélange racémique de deux épimères. A cet effet, on traite le composé, à température élevée, par l'acide chlorhydrique aqueux concentré.

Le produit de formule (I) se sépare du mélange réactionnel.

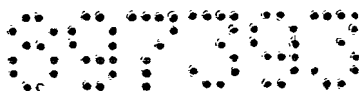
On explique plus précisément l'invention à propos des exemples d'exécution suivants, mais elle n'y est pas limitée.

Exemple 1

Chlorhydrate d'acide (2RS, 3RS, 4RS)-4-(benzylamino)-2-méthyl-6-oxo-tétrahydropyranne-3-carboxylique (composé de formule (I))

On fait bouillir pendant 3 heures 0,85 g (3,5 mmol) de (3RS, 4RS)-1-benzyl-4-cyanométhyl-3-(1'-hydroxyéthyl)-1-acétidinone (composé de formule (II), mélange des deux épimères l') dans 10 ml d'acide chlorhydrique aqueux concentré. On sépare par filtration la substance cristalline précipitée puis on la sèche. On obtient 0,52 g (50%) du composé ci-dessus qui fond entre 163 et 164°C avec décomposition.

RMN de ^1H (DMSO- d_6 + CDCl_3): $\delta = 1,31$ d (3H, $J=5,6$ Hz),



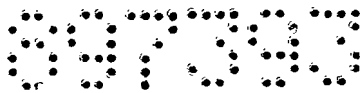
3,08 dd + 3,28 dd (2H, J=15,5 Hz et 8,0 Hz bzw,
15,5 Hz et 9,0 Hz), 3,38 dd (1H, J=3 Hz et 3,5 Hz),
4,04 dt (1H, J=3 Hz et ~ 8 Hz), 4,21 s (2H),
5,24 dq (1H, J=3,5 Hz et 6 Hz), 7,32 à 7,73 m (5H).

5 On prépare de la façon suivante le composé de départ
de l'exemple 1.

a) Au mélange de 59,2 g (41,2 ml : 0,199 mole) de
bromomalonate de diéthyle et 22,5 g (31,5 ml : 0,225 mole) de
triéthylamine, on ajoute goutte à goutte 24 g (24,3 ml : 0,207
10 mole) de enzyamine en refroidissant intensément de l'exté-
rieur à l'eau glacée et en agitant énergiquement. Il se forme
un mélange épais difficile à agiter que l'on triture avec
100 ml d'éther après avoir agité 1,5 heure. On sépare par
filtration la substance cristalline précipitée et au filtrat,
15 on ajoute goutte à goutte de l'acide chlorhydrique éthanolique.
On sépare par filtration la substance cristalline qui préci-
pite à nouveau. On obtient 23 g (31 %) de chlorhydrate de
N-benzyl-aminomalonate) de diéthyle qui fond entre 146 et
148°C avec décomposition.

20 b) On fait bouillir pendant 30 minutes 33,3 g (0,125
mole) de N-benzylaminomalonate de diéthyle avec 12,8 g (11,6 ml :
0,152 mole) de dicétène dans 40 ml d'acide acétique glacial.
On concentre par évaporation la solution obtenue. On triture
le résidu huileux avec 150 ml d'eau, on l'extrait à deux
25 reprises en secouant, chaque fois avec 80 ml de dichloromé-
thane, on sépare la phase organique, on la sèche sur du
sulfate de magnésium puis on filtre. On concentre la solution
par évaporation jusqu'à environ un quart de son volume et on
précipite le produit par addition d'éther de pétrole. On
30 obtient 27,5 g (63 %) de (\pm)-N-benzyl-3-hydroxy-3-méthyl-5-
oxo-pyrrolidine-2,2-dicarboxylate de diéthyle, de formule (IX)
et/ou de son tautomère de formule (IXa). Point de fusion
85 à 86°C (acétate d'éthyle/éther de pétrole).

Analyse élémentaire pour $C_{18}H_{23}NO_6$ (M = 349,37)
35 calculée, % : C 61,88 H 6,63 N 4,01



trouvée, % : C 61,74 H 6,78 N 4,30

IR (KBr) : 3400, 1755, 1725, 1685 cm^{-1} .

RMN de ^1H (CDCl_3): δ 1,12 t (6H), 1,51 (3H), 2,68 s (2H),
3,05 à 4,25 m (5H), 4,8 s (2H), 7,2 s (5H).

5 c) On met en suspension dans de l'éther anhydre
10 g (28,6 mmol) de (\pm)-N-benzyl-3-hydroxy-3-méthyl-5-oxo-
pyrrolidine-2,2-dicarboxylate de diéthyle et/ou de son tau-
tomère (composés IX et IXa) et à la suspension, par deux
10 entonnoirs à robinet, on ajoute simultanément la solution de
1,97 g (85,8 mmol) de sodium métallique préparée avec 45 ml
d'éthanol anhydre et la solution de 7,26 g (28,6 mmol)
d'iode, en agitant énergiquement et en refroidissant exté-
rieurement à l'eau glacée. On verse le mélange dans 150 ml
de solution aqueuse saturée de chlorure de sodium contenant à
15 l'état dissous 2 g d'hydrogénosulfate de sodium. On sépare
la phase organique. On extrait à deux reprises la phase
aqueuse en secouant, chaque fois avec 50 ml d'éther, on sèche
sur du sulfate de magnésium les phases organiques réunies,
on filtre et on concentre le filtrat par évaporation. On
20 cristallise le résidu huileux dans un mélange de 2-propanol
et d'éther de pétrole. On obtient 8 g (80 %) de (\pm)-3-acétyl-
1-benzyl-4-oxo-acétidine-2,2-dicarboxylate de diéthyle. Point
de fusion 55 à 56°C. (2-propanol/éther de pétrole).

RMN de ^1H : (CDCl_3): δ 1,08 t (3H), 1,22 t (3H), 3,7 à 4,3 m
25 (4H), 4,45 d (1H), 4,8 s (1H), 7,28 s
(5H).

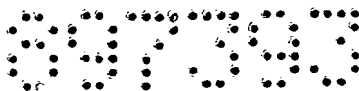
Analyse élémentaire pour $\text{C}_{18}\text{H}_{21}\text{NO}_6$ (M = 347,36)

calculée, % : C 62,24 H 6,09 N 4,03

trouvée, % : C 62,27 H 5,70 N 4,08

30 IR (KB) : 2950, 1745, 1720, 1705 cm^{-1} .

d) On dissout dans 75 ml de dioxanne anhydre 24,8 g
(71 mmol) de (\pm)-3-acétyl-1-benzyl-4-oxo-acétidine-2,2-
dicarboxylate de diéthyle [composé de formule (VIII) obtenu
selon l'étape c)] et 15,8 ml (17,7 g, 284 mmol) d'éthylène-
35 glycol. A la solution, on ajoute goutte à goutte 26,4 ml



(30,4 g : 213 mmol) de diéthyléthérate de trifluorure de bore, en agitant énergiquement et en refroidissant extérieurement à l'eau glacée. On laisse reposer le mélange un jour à la température ambiante et on le remue de temps en temps.

5 Puis, en agitant et en refroidissant extérieurement à l'eau glacée, on ajoute au mélange 60,9 g (123 mmol) de carbonate de sodium. $10\text{H}_2\text{O}$. On agite le mélange pendant 15 minutes puis on y ajoute 150 ml d'eau et 150 ml d'éther et on sépare les phases. On extrait la phase aqueuse en la secouant avec

10 2 fois 50 ml d'éther. On réunit les phases étherées, on les sèche sur du sulfate de magnésium et après filtration, on les concentre par évaporation. A l'huile obtenue (composé de formule (VII)), on ajoute 5 g (85 mmol) de chlorure de sodium, 2,56 ml (142 mmol) d'eau et 30 ml de diméthylsulfoxyde. On agite le mélange au bain d'huile à 180°C jusqu'à

15 ce que la réaction soit terminée (environ 15 ures ; ont suit la réaction par chromatographie en couche mince ; adsorbant : gel de silice G selon Stahl ; éluant : benzène/acétone 8:2). On verse le mélange dans 100 ml de solution

20 aqueuse saturée de chlorure de sodium et on l'extrait à trois reprises en secouant, chaque fois avec 50 ml d'éther. On clarifie la phase étherée par le charbon activé, on la sèche sur du sulfate de magnésium et après filtration, on la concentre jusqu'à siccité. A l'huile obtenue (mélange des

25 composés (VIa) et VIb), on ajoute 80 ml de méthanol aqueux. A la solution, on ajoute lentement 3,8 g (100 mmol) de tétrahydroborate (III) de sodium en refroidissant extérieurement. On agite le mélange 1 heure à la température, puis on le verse dans 200 ml de solution aqueuse saturée de

30 chlorure de sodium, on l'extrait en secouant avec 1 fois 100 ml, puis avec 2 fois 50 ml d'éther et après avoir séché la phase étherée sur du sulfate de magnésium, on la concentre par évaporation. Le résidu huileux cristallise lorsqu'on le

35 triture avec de l'éther. On sépare les cristaux par filtration et on les sèche, on met de côté la liqueur-mère étherée

pour le traitement ultérieur.

Rendement : 7,4 g (37 %) de (±)-trans-1-benzyl-4-hydroxy-méthyl-3-(2-méthyl-1,3-dioxolanne-2-yl)-2-acétidinone (composé de formule (Va) dans lequel X = OH).

5 Point de fusion : 87 à 88°C (acétate d'éthyle/éther de pétrole).

Analyse élémentaire pour C₁₅H₁₉NO₄ (M = 277,31)

calculée, % : N 5,05

trouvée, % : N 4,78

10 IR (KBr) : 3350, 1840 cm⁻¹.

RMN DE ¹H (CDCl₃): δ 1,40 s (3H), 2,0 s (large) (1H), 3,31 d (1H, J=2,5 Hz), 3,43 à 3,80 m (3H), 3,9 à 4,1 m (4H), 4,26 + 4,63 (2H, AB, J=15 Hz), 7,32 s (5H).

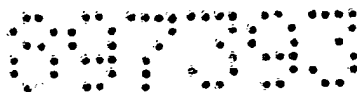
15 On concentre par évaporation la liqueur-mère mise de côté lors de la filtration du composé et on purifie le résidu d'évaporation par chromatographie sur colonne (adsorbant : gel de silice 60, Ø 0,063 à 0,200 mm ; éluant gradient benzène/acétone de 10,0 à 8:2.

20 Rendement : 2,95 g de (±)-cis-1-benzyl-3-(2-méthyl-1,3-dioxolanne-2-yl)-4-oxo-acétidine-2-carboxylate d'éthyle (composé de formule (VIb) dans lequel Z = éthyle).

25 RMN de ¹H: (CDCl₃): δ 1,28 t (3H, J=7,2 Hz), 1,43 s (3H), 3,75 d (1H, J=6,5 Hz), 3,9 à 4,1 m (5H), 4,24 q (2H, J=7,2 Hz), 4,22 + 4,90 (2H, AB, J=15 Hz), 7,15 à 7,40 m (5H).

30 On fait bouillir pendant 1 heure 2,6 g (8,2 mmol) de (±)-cis-1-benzyl-3-(2-méthyl-1,3-dioxolanne-2-yl)-4-oxo-acétidine-2-carboxylate d'éthyle dans 20 ml de méthanol avec 0,62 g (16,4 mmol) de tétrahydruroborate (III) de sodium et après avoir ajouté un supplément de 0,62 (16,4 mmol) de tétrahydruroborate (III) de sodium, on fait encore bouillir une heure de plus. On verse la solution dans 100 ml de solution aqueuse saturée de chlorure de sodium, on l'extrait à 35 trois reprises en secouant chaque fois avec 40 ml d'éther,

gsp



on sèche les phases réunies sur du sulfate de magnésium et après filtration, on concentre par évaporation. On triture le résidu avec de l'éther.

5 Rendement : 0,8 g (35 %) de (±)-trans-1-benzyl-4-hydroxyméthyl-3-(2-méthyl-1,3-dioxolanne-2-yl)-2-acétidinone (composé (Va) dans lequel X = OH). Les données physiques concordent avec le produit obtenu selon le point d).

10 e) A la solution de 7,4 g (26,7 mmol) de (±)-trans-1-benzyl-4-hydroxyméthyl-3-(2-méthyl-1,3-dioxolanne-2-yl)-2-acétidinone dans 20 ml de pyridine, on ajoute goutte à goutte en l'espace d'environ 10 minutes 2,5 ml (32 mmol) de chlorure de mésyle en refroidissant extérieurement à l'eau glacée. On agite le mélange à 0°C pendant une heure puis on y ajoute 100 ml d'eau, on sépare par filtration la substance
15 cristalline précipitée et on la sèche.

Rendement : 7,7 g (81 %) de (±)-trans-1-benzyl-3-(2-méthyl-1,3-dioxolanne-2-yl)-4-(mésyl-oxyméthyl)-2-acétidinone (composé de formule (Va) dans lequel X = -O-SO₂-CH₃).

20 Point de fusion : 87 à 88°C (acétate d'éthyle/éther de pétrole).

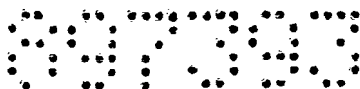
Analyse élémentaire pour C₁₆H₂₁NO₆S (M = 355,40)

calculée, % : C 54,07 H 5,96 N 3,94

trouvée, % : C 53,86 H 6,02 N 3,99

25 RMN de ¹H (CDCl₃): δ 1,40 s (3H), 2,88 s (3H), 3,30 d (1H, J=2,5 Hz), 3,60 à 3,75 m (1H), 3,98 (centre) m (4H), 4,14 + 4,34 (2H, dAB, J=3,6 Hz, 5,5 Hz et 11 Hz), 4,20 + 4,72 (2H, AB, J=15 Hz), 7,31 s (5H).

30 f) On fait bouillir pendant 4 heures en agitant 7,5 g (21 mmol) de (±)-trans-1-benzyl-3-(2-méthyl-1,3-dioxolanne-2-yl)-4-(mésyl-oxyméthyl)-2-acétidinone avec 12,6 g (84 mmol) d'iodure de sodium dans 40 ml d'acétone anhydre. On concentre le mélange par évaporation. On ajoute au résidu 50 ml d'eau et on l'extrait par 3 fois 30 ml de dichlorométhane. On sèche
35 la phase organique sur du sulfate de magnésium et après



filtration, on la concentre par évaporation.

Rendement : 7,7 g (94 %) de (\pm)-trans-1-benzyl-4-(iodométhyl-3(2-méthyl-1,3-dioxolanne-2-yl)-2-acétidinone (composé (Va) dans lequel X = 1).

5 IR (KBr) : 1850 cm^{-1} .

RMN de ^1H (CDCl_3): δ 1,42 s (3H), 3,20 d (1H, $J \sim 2\text{Hz}$), 3,15 + 3,30 (2H, d AB, $J=4,0\text{ Hz}$, 6,0 Hz et 11 Hz), 3,35 à 3,55 m (1H), 3,98 (centre) m (4H), 4,12 + 4,87 (2H, AB, $J=15\text{ Hz}$), 7,31 s (5H).

10

g) On laisse reposer quelques jours entre 0 et 5°C un mélange de 4,3 g (11,1 mmol) de (\pm)-trans-1-benzyl-4-iodométhyl-3-(2-méthyl-1,3-dioxolanne-2-yl)-2-acétidinone et 2,18 g (44,4 mmol) de cyanure de sodium dans 10 ml de diméthylformamide anhydre et on remue de temps en temps. On suit le déroulement de la réaction par chromatographie en couche mince (adsorbant : gel de silice G selon Stahl; éluant : benzène/acétone 8:2). Puis on verse le mélange dans 60 ml de solution aqueuse saturée de chlorure de sodium, on extrait en secouant avec 3 fois 40 ml d'éther, on sèche la solution étherée sur du sulfate de magnésium, on filtre et on concentre le filtrat par évaporation.

15

20

Rendement : 2,88 g (90 %) de (\pm)-trans-1-benzyl-4-cyanométhyl-3-(2-méthyl-1,3-dioxolanne-2-yl)-2-acétidinone (composé de formule (IVa))

25

IR (KBr) : 1860 cm^{-1}

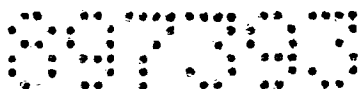
Point de fusion : 64 à 65°C (acétate d'éthyle/éther de pétrole).

RMN de ^1H (CDCl_3): δ 1,41 s (3H), 2,51 d (2H, $J=5,6\text{ Hz}$), 3,29 d (1H, $J=2,5\text{ Hz}$), 3,63 dt ($J=2,5$ et 5,6 Hz), 3,96 (centre) m (4H), 4,20 + 4,72 (2H, AB, $J=15\text{ Hz}$), 7,32 s (5H).

30

35

h) A la solution de 1,82 g (6,4 mmol de (\pm)-trans-1-benzyl-4-cyanométhyl-3-(2-méthyl-1,3-dioxolanne-2-yl)-2-acétidinone dans 20 ml d'acétone, on ajoute, en agitant et en refroidissant extérieurement à l'eau glacée, 1,35 ml d'acide



perchlorique aqueux à 70 %. On agite le mélange pendant 2 heures à 0°C puis on ajoute 1,67 g d'hydrogénocarbonate de sodium et on concentre par évaporation la solution neutre obtenue. On dissout le résidu dans 20 ml de méthanol. On
5 ajoute à la solution, en refroidissant extérieurement à l'eau glacée, 0,4 g (10,5 mmol) de tétrahydruroborate (III) de sodium. On agite le mélange pendant 15 minutes, puis on le verse dans 100 ml de solution aqueuse saturée de chlorure de sodium, on extrait en secouant avec 3 fois 30 ml de dichloro-
10 méthane, on sèche les phases organiques réunies sur du sulfate de magnésium puis on la concentre par évaporation. On purifie le résidu huileux par chromatographie en couche mince (adsorbant : gel de silice 60, PF 254 + 366 ; éluant : benzène et acétone 8:2).

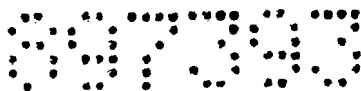
15 Rendement : 0,55 g (30 %) de composé de formule (IVa) que l'on peut utiliser à nouveau et

0,90 g (58 %) de (3RS, 4RS)-1-benzyl-4-cyano-
méthyl-3-(1'-hydroxyéthyl)-2-acétidinone de formule (II).
RMN de ^1H (CDCl_3): δ 1,28 d + 1,31 d (3H, J=7 Hz), 2,25 s
20 (large) (1H), 2,50 (centre) m (2H),
3,02 dd + 3,09 dd (1H, J=2,2 Hz et 5 Hz),
3,68 dt et 3,81 dt (J=2,2 et 5,5 Hz),
4,00 à 4,25 m (1H), 4,23 + 4,60 (2H,
AB, J=15 Hz), 7,32 s (5).

25 Exemple 2

Chlorhydrate d'acide (2RS, 3RS, 4RS)-4-benzylamino-2-méthyl-6-oxo-tétrahydropyranne-3-carboxylique (composé de formule (I)).

A la solution de 2 g (7 mmol de (\pm) -trans-1-benzyl-4-cyanométhyl-3-(2-méthyl-1,3-dioxolanne-2-yl)-2-acétidinone
30 (composé de formule (IVa)) dans 25 ml d'acétone, on ajoute, en agitant et en refroidissant extérieurement à l'eau glacée, 1,49 ml d'acide perchlorique aqueux à 70 %. On agite le mélange pendant 4 heures à 0°C puis on y ajoute 1,84 g d'hydrogénocarbonate de sodium et on concentre par évapora-
35 tion la solution neutre obtenue. On dissout le résidu dans



25 ml de méthanol, on ajoute à la solution, en refroidissant extérieurement l'eau glacée, 0,44 g (11,6 mmol) de tétrahydruroborate (III) de sodium et on agite pendant 15 minutes. Puis on verse le mélange dans 100 ml de solution aqueuse saturée de chlorure de sodium, on extrait en secouant avec 3 fois 30 ml de dichlorométhane, on sèche la phase organique sur du sulfate de magnésium, puis on concentre par évaporation.

On fait bouillir l'huile obtenue pendant 3 heures avec 20 ml d'acide chlorhydrique aqueux concentré. On clarifie la solution avec du charbon activé et après filtration, on refroidit. On sépare par filtration les cristaux précipités, on les sèche à la lampe à infrarouge, on les lave à l'éther et on les sèche à nouveau.

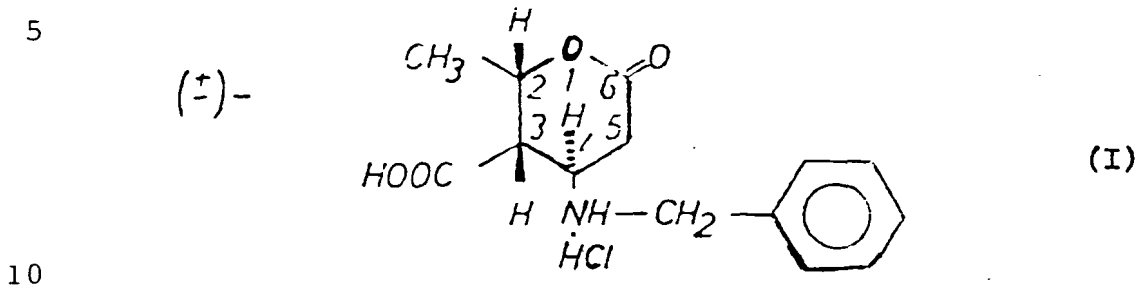
Rendement : 0,72 g (35 %) de chlorhydrate d'acide (2RS, 3RS, 4RS)-4-benzylamino)-2-méthyl-6-oxo-tétrahydropyranne-3-carboxylique (composé de formule (I)).

Point de fusion : 161 à 162°C (avec décomposition).

Ainsi que cela ressort de ce qui précède, l'invention ne se limite nullement à ceux de ses modes de mise en oeuvre, de réalisation et d'application qui viennent d'être décrits de façon plus explicite ; elle en embrasse au contraire toutes les variantes qui peuvent venir à l'esprit du technicien en la matière, sans s'écarter du cadre, ni de la portée de la présente invention.

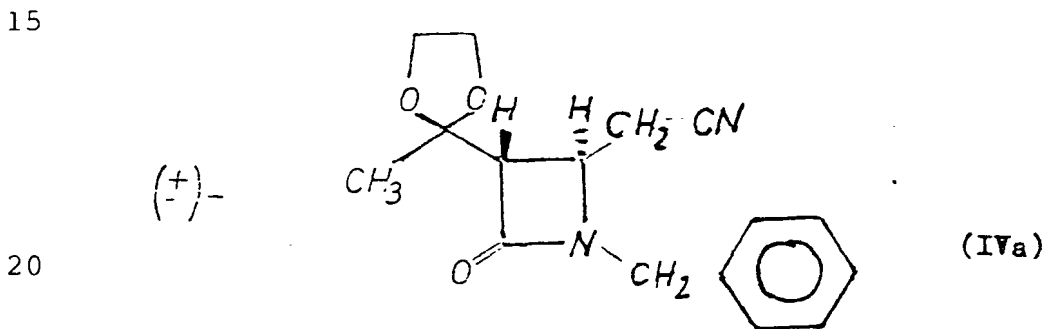
REVENDICATIONS

1. Procédé de préparation du composé de formule :

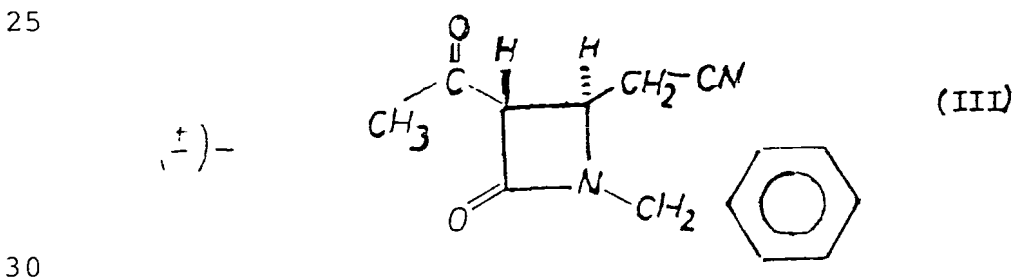


caractérisé par le fait que :

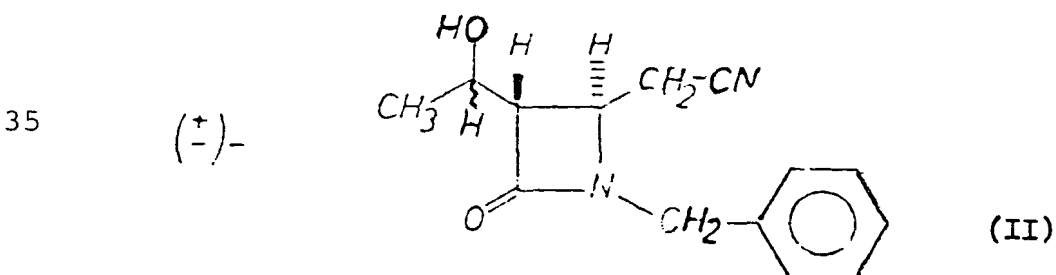
a₁) on élimine le groupe protecteur éthylènecétal du dérivé d'acétidinone de formule :



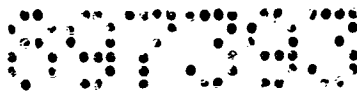
on réduit le composé nouveau obtenu, de formule :



on traite le composé nouveau obtenu, de formule :



gfp



par l'acide chlorhydrique aqueux concentré et on sépare le produit de formule (I) ou

a₂) on réduit le composé nouveau de formule (III), on traite par l'acide chlorhydrique aqueux concentré le composé nouveau obtenu, de formule (II) et on sépare le produit de formule (I) ou

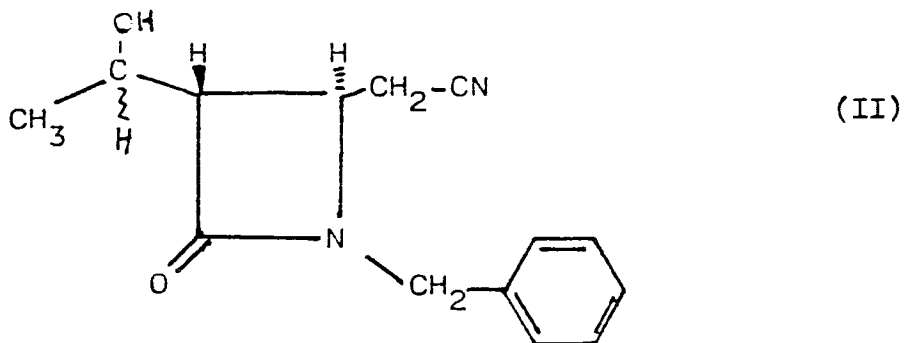
a₃) on traite le composé nouveau de formule (II) par l'acide chlorhydrique aqueux concentré et on sépare le produit de formule (I).

2. Procédé selon la revendication 1, caractérisé par le fait que l'on élimine le groupe protecteur au moyen d'un acide minéral.

3. Procédé selon l'une des revendications 1 et 3, caractérisé par le fait que l'on élimine le groupe protecteur en présence d'une cétone.

4. Procédé selon la revendication 1, caractérisé en ce que l'on réduit le composé de formule (III) avec un hydrure métallique complexe.

5. (3RS, 4RS)-benzyl-4-cyanométhyl-3-(1'-hydroxyéthyl)-2-acétidinone de formule :



25

26 juillet 1983
G. Saurat