

(12) DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITÉ DE COOPÉRATION
EN MATIÈRE DE BREVETS (PCT)

(19) Organisation Mondiale de la Propriété
Intellectuelle
Bureau international



(43) Date de la publication internationale
3 juillet 2008 (03.07.2008)

PCT

(10) Numéro de publication internationale
WO 2008/078041 A2

(51) Classification internationale des brevets : **Non classée**

(21) Numéro de la demande internationale :

PCT/FR2007/052488

(22) Date de dépôt international :

12 décembre 2007 (12.12.2007)

(25) Langue de dépôt :

français

(26) Langue de publication :

français

(30) Données relatives à la priorité :

0655449 12 décembre 2006 (12.12.2006) FR

(71) **Déposant** (pour tous les États désignés sauf US) : **PPG-SIPSY** [FR/FR]; Z.I. La Croix Cadeau, F-49240 Avrille (FR).

(72) **Inventeurs; et**

(75) **Inventeurs/Déposants** (pour US seulement) : **BURGOS, Alain** [FR/FR]; 9, rue Paul Gauguin, F-49130 Les Ponts de Ce (FR). **FREIN, Stéphane** [FR/FR]; La Chauvetterie, F-49190 St Aubin De Luigne (FR).

(74) **Mandataires** : **PORTAL, Gérard** etc.; Cabinet Beau De Lomenie, 158 Rue de l'Université, F-75340 Paris Cedex 07 (FR).

(81) **États désignés** (sauf indication contraire, pour tout titre de protection nationale disponible) : AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SV, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(84) **États désignés** (sauf indication contraire, pour tout titre de protection régionale disponible) : ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), eurasién (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), européen (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MT, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

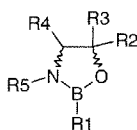
Publiée :

— sans rapport de recherche internationale, sera republiée dès réception de ce rapport

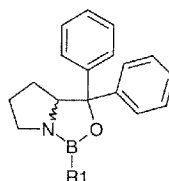
(54) **Title:** METHOD FOR PREPARING 1,3,2-OXAZABOROLIDINE COMPOUNDS

(54) **Titre :** PROCEDE DE PREPARATION DE COMPOSES 1,3,2-OXAZABOROLIDINES

(I)



(II) A Alkyl-CBS



(57) **Abstract:** The invention relates to a method for preparing 1,3,2-oxazaborolidine compounds. The inventive method is used to prepare compounds having formula (I) or (IA), in which: R1 represents an alkyl or an aryl; and R2, R3, R4 and R5 represent, *inter alia*, a hydrogen atom, an alkyl. The invention is characterised in that a two-step reaction is performed between a) a precursor boric compound and an acetal compound in order to produce a boronate compound, and b) the boronate compound and an amino alcohol compound. Said method does not produce by-products and has very high stereospecificity.

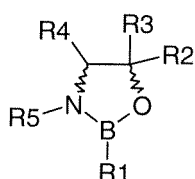
(57) **Abrégé :** La présente invention concerne un procédé de préparation de composés 1,3,2-oxazaborolidines. Ce procédé prépare des composés de formule (I) ou (IA), dans lesquelles : R1 représente un alkyle ou un aryle; R2, R3, R4 et R5 représentent notamment un atome d'hydrogène, un alkyle, caractérisé en ce qu'on fait réagir, en deux étapes; a) un composé borique précurseur avec un composé acétal pour obtenir un composé boronate : et b) le composé boronate avec un composé aminoalcool. Ce procédé évite les sous produits et présente une très bonne stéréospécificité.

WO 2008/078041 A2

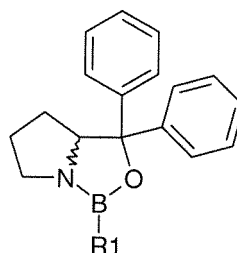
Procédé de préparation de composés 1,3,2-oxazaborolidines

La présente invention concerne un nouveau procédé de préparation des composés de formule (I) dits composés CBS. Plus particulièrement, l'invention concerne un procédé de préparation de composé alkyl – CBS, en particulier Me-CBS, optiquement actif, de formule (IA).

(I)



(I) A Alkyl - CBS



Les composés de formule (I) et (IA) sont des précurseurs pour la synthèse de catalyseurs très utilisés dans des procédés de réduction énantiosélective de cétone prochirale.

Art antérieur :

15

On connaît de la littérature des procédés de synthèse des composés de formule (I) et en particulier des composés de formule (IA), en faisant réagir un aminoalcool chiral en présence soit d'une boroxine ($R_1B_3O_3$) soit d'un acide boronique ($R_1B(OH)_2$) soit d'un alkylboronate ($R_1B(OR')_2$). Ces procédés qui sont industrialisés entraînent soit la formation de sous produit tel que l'eau, et une contamination avec l'acide boronique.

Dans tous les cas l'eau doit être éliminée du milieu en effectuant plusieurs distillations azéotropiques.

En effet, il est connu que la présence d'eau ou une contamination avec de l'acide boronique des composés de formule (I) diminuent la performance de l'activité stéréospécifique des catalyseurs obtenus à partir de ceux-ci.

Plus spécifiquement, la littérature décrit la préparation du composé de formule (IA) avec R1 représentant un méthyle, le Me-CBS optiquement actif, à partir du diphenylprolinol optiquement actif en présence soit de la trimethylboroxine ($B_3Me_3O_3$) soit de l'acide methylboronique ($MeB(OH)_2$) soit du bis(2,2,2-trifluoroethyl) alkylboronate.

A partir d'une boroxine ou d'un acide boronique

- L'article Russian Chemical Reviews 2004, 73(6), p 581-608 des auteurs Glushkov V. et Tolstikov A., décrit les procédés de préparation des composés de formules (I) ou (IA) à partir d'une boroxine ou d'un acide boronique et l'impact des sous-produits formés lorsque le Me-CBS optiquement actif est utilisé dans des réactions de réduction énantiosélective de cétone prochirale.

- L'article Angew. Chem. Int. Ed. 1998, 37(29), p 1989 des auteurs Corey E. et Helal C., cite la préparation du composé de formule (IA), le Me-CBS optiquement actif, à partir du diphenylprolinol optiquement actif en présence de l'acide methylboronique ($MeB(OH)_2$) en utilisant du toluène comme solvant et en éliminant l'eau formé par distillation azeotropique.

- Le document BASF WO2006/134074 publié le 21 décembre 2006, postérieurement à la date de priorité du 12 décembre 2006 de l'invention, décrit un procédé de préparation d'un dialkoxyorganoborane (3) de formule $R^1-B(OR^2)_2$ obtenu par la réaction d'une triorganoboroxine (1) de formule $(R^1-BO)_3$ et d'un trialkylborate (2) de formule $B(OR^2)_3$, contrairement à l'invention qui fait réagir un précurseur borique ou une boroxine avec un composé de formule III qui est un trialkoxyorthoformate pour obtenir le composé boronate de formule IV.

Le procédé de BASF qui utilise le deuxième réactif boronate de formule II entraîne un coup du catalyseur final beaucoup plus élevé que dans le cadre de la présente invention.

Incidemment, le document BASF est un document intercalaire opposable seulement au titre de la nouveauté à l'encontre de l'invention.

A partir des boronates

- L'article Tetrahedron Letters 1992, 33(29), p 4141-4144 des auteurs Corey E. et Link J., décrit la préparation du composé de formule (IA) avec

R1 représentant un éthyle, le Et-CBS optiquement actif, à partir du diphenylprolinol optiquement actif en présence du bis(2,2,2-trifluoroéthyl)-éthylboronate ($\text{CH}_3\text{CH}_2\text{B}(\text{OCH}_2\text{CF}_3)_2$). L'utilisation du bis(2,2,2-trifluoroéthyl)-éthylboronate comme matière première reste un procédé de laboratoire car sa préparation nécessite un procédé en 2 étapes comme il est mentionné dans cet article.

- L'article Organic Letters 2004, 6(16), p 2805-2808 des auteurs Muldowney M. et Coll., décrit la préparation des composés de formules (I), à partir du cis-1-amino-indan-2-ol et du méthyl diisopropylborate. Ce procédé est limité dans la préparation du méthyl diisopropylborate comme décrit dans les articles Organometallics, 1983, 2, p 1316-1319 et Organometallics, 1985, 4, p 816-821 des auteurs H.C. Brown et T. E. Cole.

Ainsi, les procédés de préparation des composés de formules (I) décrits dans la littérature restent industriellement imparfaits en raison de la formation de l'eau ou d'une contamination avec de l'acide boronique. Ces derniers composés doivent être éliminés pour assurer une qualité des produits de formule (I) ou (IA) élevée et exigée pour leur utilisation comme pré-catalyseur dans des réactions de réduction énantiosélective de cétone prochirale.

20

BUTS DE L'INVENTION

La présente invention a pour but principal de fournir un procédé de préparation des composés de formule (I) dits composés CBS, et particulièrement un procédé de préparation de composé alkyl-CBS, en particulier méthyl ou éthyl-CBS, optiquement actif, de la formule (IA) précitée qui ne nécessite pas ou supprime l'étape d'élimination de l'eau par distillation azéotropique.

La présente invention a encore pour but principal de fournir un nouveau procédé de préparation des composés de formule (I) ou (IA) précités, qui évite complètement la formation d'eau ou sans formation sensible d'eau, ou sans aucune contamination ou contamination sensible par l'acide boronique.

La présente invention a encore pour but principal de fournir un procédé de préparation des composés de formule (I) ou (IA) qui est très intéressant économiquement car il utilise soit moins de matière de départ,

35

comme une boroxine soit une matière première peu coûteuse comme un acide boronique.

La présente invention a encore pour but principal de résoudre ces problèmes techniques selon un procédé qui permet d'obtenir une pureté
5 élevée des produits de formule (I) ou (IA) précités pour permettre leur utilisation comme pré-catalyseurs dans des réactions de réduction énantiosélective de cétone prochirale.

La présente invention a encore pour but principal de fournir un nouveau procédé de préparation des composés de formule (I) ou (IA)
10 précités avec un rendement élevé et en des quantités compatibles avec une production, de préférence à l'échelle industrielle de qualité pharmaceutique.

Ainsi, la présente invention résout pour la première fois les problèmes techniques énoncés ci-dessus par la mise au point d'un procédé
15 de préparation des composés de formule (I) ou (IA) qui évite complètement ou essentiellement la formation de l'eau ou une contamination avec de l'acide boronique ($R_1B(OH)_2$).

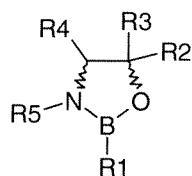
Ce dernier, l'acide boronique, est connu pour faire chuter l'excès énantiomérique obtenu lorsque que les composés de formule (I) ou (IA)
20 sont utilisés comme pré-catalyseurs dans des réactions de réduction énantiosélective de cétone prochirale.

De ce fait, la présente invention permet l'obtention des composés de formule (I) et plus spécifiquement des composés de formule (IA) chimiquement purs et pour un coût financier très intéressant pour une
25 utilisation industrielle.

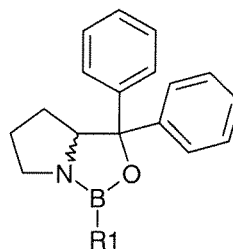
DESCRIPTION DÉTAILLÉE DE L'INVENTION

Selon un premier aspect, la demanderesse a mis au point un procédé de préparation des composés de formule (I) ou (IA),

(I)



(I)A Alkyl-CBS



dans lesquelles:

R1 représente un alkyle ou un aryle ;

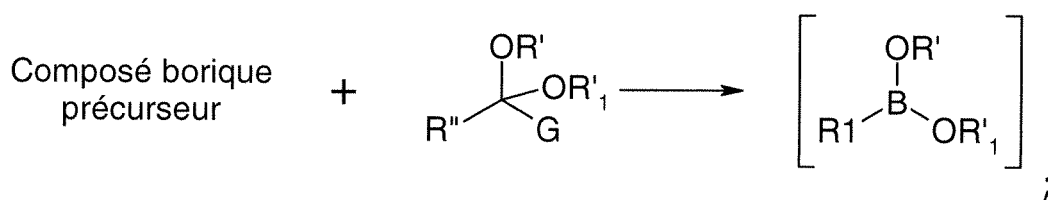
- 5 R2, R3, R4 et R5 représentent indépendamment un atome d'hydrogène, un alkyle, un aryle, les groupements alkyles ou aryles pouvant avoir un ou plusieurs atomes d'hydrogène remplacés par un substituant(s) ;
- R4 et R5 forment ensemble un hétérocycle avec l'atome d'azote, lui-même comprenant un ou plusieurs substituant(s) ;
- 10 R4 et R3 forment ensemble un carbocycle, lui-même comprenant un ou plusieurs substituant(s) ;

caractérisé en ce qu'on fait réagir, de préférence in situ, en deux étapes :

- a) un composé borique précurseur avec un composé de formule (III) pour obtenir un composé boronate de formule (IV), selon la réaction chimique
- 15 ci-après

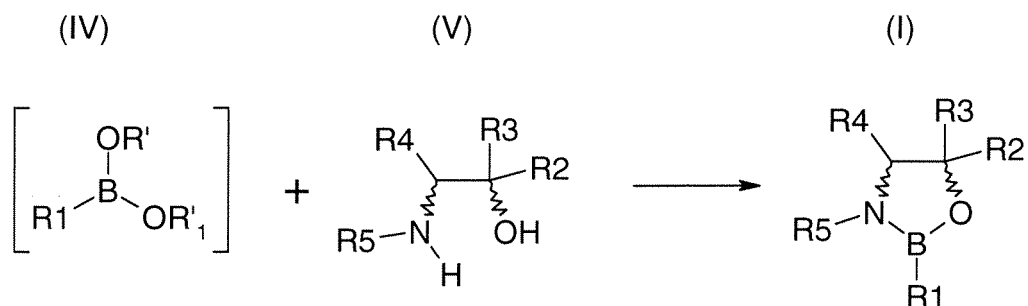
(III)

(IV)



et

- b) le composé boronate de formule (IV) avec un composé aminoalcool de
- 20 formule (V) selon la réaction chimique ci-après :



dans lesquelles :

G représente un groupement alkoxy (OR'₂) ou un groupement amino (NR'R'₁) ;

- 5 R', R'1 sont identiques ou différents et représentent un groupement alkyle
ou un acyle ;

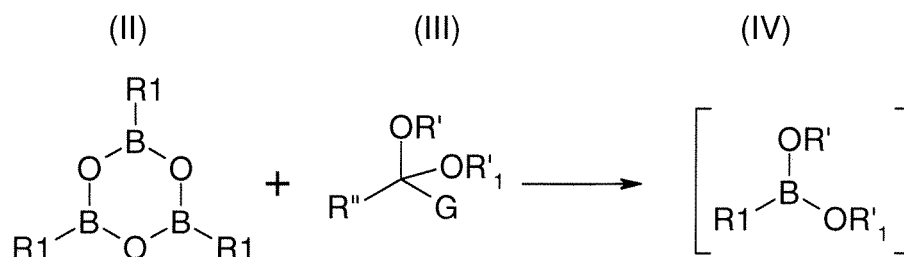
R' et R'1 peuvent former ensemble un carbocycle en C₂₋₃ éventuellement substitué par un alkyle ;

R'' représente un atome d'hydrogène, un groupement alkyle ou un groupement aryle.

R1, R2, R3, R4, et R5 ont les mêmes définitions que précédemment ;

pour obtenir le composé de formule (I), en particulier de formule (IA) précité.

Selon un premier mode de réalisation avantageux de l'invention, le procédé selon l'invention est caractérisé en ce que le composé boronate de formule (IV) est obtenu par réaction du composé borique précurseur constitué d'une boroxine de formule (II) avec un acétal de formule (III) selon la réaction chimique ci-après :



dans lesquelles :

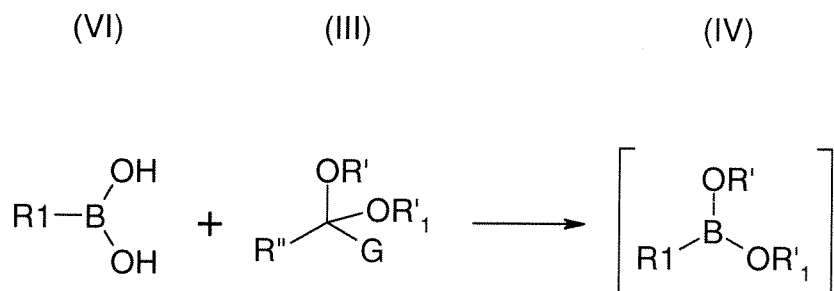
G représente un groupement alkoxy (OR'²) ou un groupement amino (NR'R'¹) ;

R', R'1 et R'2 sont identiques ou différents et représentent un groupement alkyle ou un acyle ;

R' et R'1 forment ensemble un carbocycle en C₂₋₃ éventuellement substitué par un alkyle ;

- 5 R'' représente un atome d'hydrogène, un groupement alkyle ou un groupement aryle.

Selon un autre mode de réalisation avantageux de l'invention, le procédé est caractérisé en ce qu'on prépare le composé boronate de formule (IV) à partir du composé borique précurseur constitué d'un acide boronique de formule (VI) avec un acétal de formule (III), selon la réaction chimique ci-après :



- 15 dans lesquelles :

- les substituants R1, R', R'1, R'', G ont les mêmes définitions selon l'invention.

- 20 Selon une variante de réalisation avantageuse de l'invention, le procédé est caractérisé en ce que le composé de formule (II) utilisé est une trialkyle ou une triaryle boroxine.

Selon encore une autre variante de réalisation de l'invention, le procédé est caractérisé en ce que le composé de formule (II) utilisé est la trimethylboroxine.

- 25 Selon encore une variante de réalisation de l'invention, le procédé est caractérisé en ce que le composé de formule (III) utilisé est choisi parmi le groupe consistant d'un trialkyle ou triaryle orthoformate, un acétal d'un formamide, un trimethoxymethyl d'un aryle et/ou d'un alkyle.

- 30 Selon un autre mode de réalisation particulier de l'invention, le procédé est caractérisé en ce que le composé de formule (III) est le trimethylorthoformate ou trimethoxymethane, le dimethylformamide

dimethylacetal, le trimethoxymethylbenzene, le 1,1,1-trimethoxyethane, le 1,1,1-trimethoxypropane, le 1,1,1-trimethoxy-2-methyl-propane.

Selon encore un autre mode de réalisation de l'invention, le procédé est caractérisé en ce que la réaction a lieu en présence d'un
5 acide, de préférence choisi parmi un acide organique, un acide de Lewis, un acide minéral.

Selon un mode de réalisation avantageux de l'invention, la réaction a lieu en présence d'un acide organique, de préférence comprenant, essentiellement constitué de, ou constitué de, l'acide méthanesulfonique
10 (MeSO₃H).

Selon un autre mode de réalisation avantageux de l'invention, le procédé est caractérisé en ce que la réaction a lieu dans au moins un solvant organique, utilisé seul ou en mélange, en particulier choisi parmi un alcool, un composé halogéné, un composé aromatique, un composé
15 nitrile, un composé éther et un composé ester.

Selon un autre mode de réalisation avantageux de l'invention, le procédé est caractérisé en ce que la réaction a lieu dans un solvant organique précité et la quantité de composé de formule (III) est ajustée à la quantité d'eau présente dans le solvant utilisé, en particulier le composé
20 de formule (III) est présent en une quantité molaire en excès par rapport au composé borique précurseur pour absorber la quantité d'eau présente dans le solvant utilisé et la formation d'eau qui se forme dans le milieu.

Selon une variante de réalisation avantageuse de l'invention, le solvant organique utilisé est du toluène.

25 Selon une autre variante de réalisation avantageuse de l'invention, le procédé est caractérisé en ce que le composé de formule (VI) est un acide alkyle ou aryle boronique, en particulier disponible commercialement.

Selon une autre variante de réalisation de l'invention, le composé
30 de formule (VI) est l'acide méthylboronique, en particulier disponible commercialement.

Selon encore une variante de réalisation avantageuse de l'invention, le procédé est caractérisé en ce que l'aminoalcool de formule (V) est un composé optiquement actif, supporté ou non.

Selon une variante de réalisation particulière de l'invention, l'aminoalcool de formule (V) est le (R) ou (S) 2-(diphenylhydroxymethyl)-pyrrolidine ; le (R) ou (S) 2-(2-dinaphthylhydroxymethyl)-pyrrolidine; le (1R,2S)-1-amino-2-indanol ; le (R) ou (S) 2-amino-3-méthyl-1,1-diphenyl-1-butanol ; le (R) ou (S) 2-amino-3,3-diméthyl-1,1-diphenyl-1-butanol ; le (R) ou (S) 2-hydroxyméthylindoline ; le (R) ou (S) α,α -diphenyl-(indolin-2-yl)méthanol ; le (R) ou (S) (5,5-diméthyl-thiazolidin-4-yl)-diphenylméthanol ; le 2-((1R,2R,3R,5S)-2-amino-6,6-diméthyl-bicyclo[3.1.1]hept-3-yl)-éthanol ou un autre isomère optiquement actif.

10 Selon une autre variante de l'invention, l'aminoalcool de formule (V) est le (R) ou (S) 2-(diphenylhydroxymethyl)-pyrrolidine.

Selon une autre variante avantageuse de l'invention, le nombre d'équivalent en mole de composé de formule (II) par rapport au nombre de mole d'aminoalcool de formule (V) est compris entre 0,33 (II)/1 (V) et 0,37 (II)/1 (V).

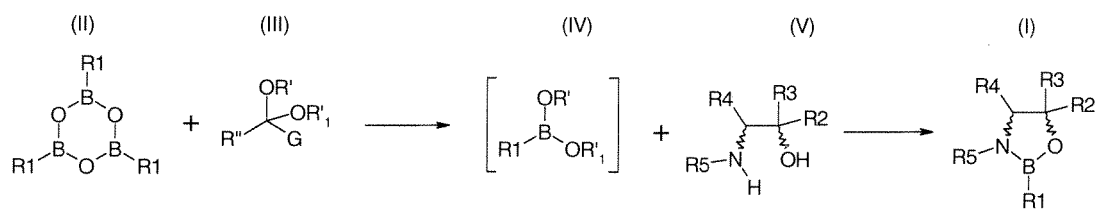
15 Selon une autre variante avantageuse de l'invention, le procédé est caractérisé en ce que le nombre d'équivalent en mole de composé de formule (VI) par rapport au nombre de mole d'aminoalcool de formule (V) est compris entre 1 et 1,2 équivalent de (VI).

20 Selon un second aspect, la présente invention couvre encore l'utilisation du composé de formule (I), en particulier de formule (IA) dans un procédé selon dans un procédé de réduction asymétrique d'une cétone prochirale.

Dans le cadre de cette utilisation, on peut utiliser le composé de formule (I) ou (IA) soit sans traitement supplémentaire du milieu, soit encore après une concentration de ce milieu.

25 Ainsi, selon un premier mode de réalisation, la demanderesse a mis au point un procédé de préparation des composés de formule (I), caractérisé en ce que l'on fait réagir in situ les composés de formule (II) et les composés de formule (III) puis les composés de formule (V) selon le schéma S-1 ci-dessous :

Schéma S-1



dans lesquels,

G représente un groupement alkoxy (OR'2) ou un groupement amino (NR'R'1) ;

R', R'1 et R'2 sont identiques ou différents et représentent un groupement alkyle ou un groupement carbonyle ;

R' et R'1 peuvent former ensemble un carbocycle en C₂₋₃ éventuellement substitué par un alkyle ;

R'' représente un atome d'hydrogène, un groupement alkyle ou un groupement aryle ;

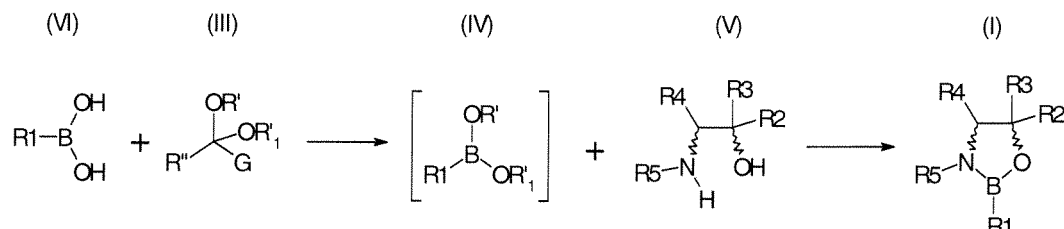
R2, R3, R4 et R5 représentent indépendamment un atome d'hydrogène, un alkyle, un aryle, les groupements alkyles ou aryles pouvant avoir un ou plusieurs atomes d'hydrogène remplacés par un substituant(s) ;

R4 et R5 forment ensemble un hétérocycle avec l'atome d'azote, lui-même comprenant un ou plusieurs substituant(s) ;

R4 et R3 forment ensemble un carbocycle en C₃₋₇, lui-même comprenant un ou plusieurs substituant(s).

Selon un deuxième mode de réalisation, la demanderesse a mis au point un procédé de préparation des composés de formule (I), caractérisé en ce que l'on fait réagir les composés de formule (VI) et les composés de formule (III) puis les composés de formule (V) selon le schéma S-2 ci-dessous :

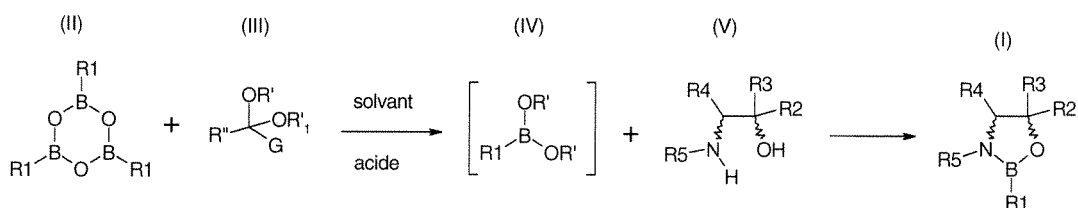
Schéma S-2



Dans lequel R1, R', R'1, R'', R2, R3, R4, R5 et G ont les mêmes définitions que précédemment.

- Plus précisément, le procédé de l'invention selon le premier mode de réalisation décrit par le schéma S-1, est défini en ce que l'on fait réagir dans un solvant organique, une boroxine de formule (II) avec un acétal de formule (III) en présence d'un acide et que l'on ajoute un aminoalcool de formule (V).

Schéma S-1



R1, R', R'1, R'', R2, R3, R4, R5 et G ont les mêmes définitions que précédemment.

- Selon un mode de réalisation avantageux du procédé de l'invention décrit par le schéma S-1, le composé de formule (II) utilisé est une trialkyle ou une triaryle boroxine. Le composé de formule (II) utilisé est le triméthylboroxine disponible commercialement.

- Selon un mode de réalisation avantageux du procédé de l'invention décrit par le schéma S-1, le composé de formule (III) utilisé est un trialkyle ou un triaryle orthoformate, un acétal d'un formamide, un triméthoxyméthyl d'un aryle ou d'un alkyle. Le composé de formule (III) est un composé disponible commercialement.

A titre d'exemple mais non limitatif, on peut citer comme composé commercialement disponible le triméthylorthoformate ou

trimethoxymethane ; le triethylorthoformate ; le tributylorthoformate ; le N,N-dimethylformamide dimethylacetal, le trimethoxymethylbenzene, le 1,1,1-trimethoxyethane, le 1,1,1-trimethoxypropane, le 1,1,1-trimethoxy-2-methyl-propane.

5 Selon un mode de réalisation avantageux du procédé de l'invention décrit par le schéma S-1, l'acide utilisé est un acide organique, un acide de Lewis, un acide minéral.

A titre d'exemple mais non limitatif, l'acide utilisé est l'acide méthanesulfonique (MeSO_3H).

10 Selon un mode de réalisation avantageux du procédé de l'invention décrit par le schéma S-1, celui-ci est conduit dans un solvant organique optionnellement anhydre, utilisé seul ou mélange. Ce solvant peut être un alcool, un composé halogéné, un composé aromatique, un nitrile, un éther, un ester. La quantité de composé de formule (III) utilisée est
15 ajustée la quantité d'eau présente dans le solvant.

Préférentiellement le solvant utilisé est le toluène.

Selon un mode de réalisation avantageux du procédé de l'invention décrit par le schéma S-1, l'aminoalcool de formule (V) utilisé est un composé optiquement actif, supporté ou non.

20 A titre d'exemple mais non limitatif, on peut citer le (R) ou (S) 2-(diphenylhydroxymethyl)-pyrrolidine ; le (R) ou (S) 2-(2-dinaphthylhydroxymethyl)-pyrrolidine ; le (1R,2S)-1-amino-2-indanol; le (R) ou (S) 2-amino-3-methyl-1,1-diphenyl-1-butanol; le (R) ou (S) 2-amino-3,3-dimethyl-1,1-diphenyl-1-butanol ; le (R) ou (S) 2-
25 hydroxymethylindoline; le (R) ou (S) α,α -diphenyl-(indolin-2-yl)methanol; le (R) ou (S) (5,5-dimethyl-thiazolidin-4-yl)-diphenylmethanol ; le 2-((1R,2R,3R,5S)-2-amino-6,6-dimethyl-bicyclo[3.1.1]hept-3-yl)-ethanol ou un autre isomère optiquement actif ; etc.

30 Selon un mode de réalisation avantageux du procédé de l'invention décrit par le schéma S-1, celui-ci est caractérisé en ce que la réaction est effectuée à une température comprise entre 5°C et 30°C, préférentiellement à une température de 20°C.

35 Selon encore un mode de réalisation avantageux du procédé de l'invention décrit par le schéma S-1, le nombre d'équivalent en mole de composé de formule (II) par rapport au nombre de mole d'aminoalcool de

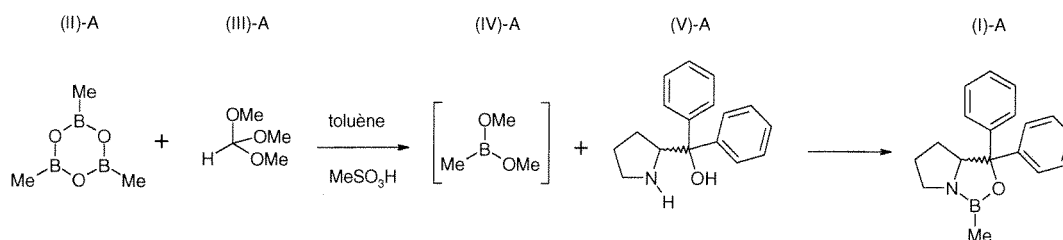
formule (V) est compris entre 0,33 (II)/1 (V) et 0,37 (II)/1 (V) préférentiellement le nombre d'équivalent est de 0,35 (II)/1 (V).

Selon encore un mode de réalisation avantageux du procédé de l'invention décrit par le schéma S-1, le nombre d'équivalent en mole de composé de formule (II) par rapport au nombre de mole du composé de formule (III) est compris entre 0,33 et 0,37 équivalent de (II), préférentiellement il est de 0,35 équivalent de (III).

Plus spécifiquement, le procédé de l'invention selon le schéma S-1, est caractérisé en ce que l'on fait réagir dans du toluène, le triméthylboroxine de formule (IIA) avec le triméthylorthoformate de formule (IIIA) en présence de l'acide méthanesulfonique et que l'on ajoute le (R)- ou (S)-2-(diphénylhydroxyméthyl)-pyrrolidine de formule (V) selon le schéma S-1A.

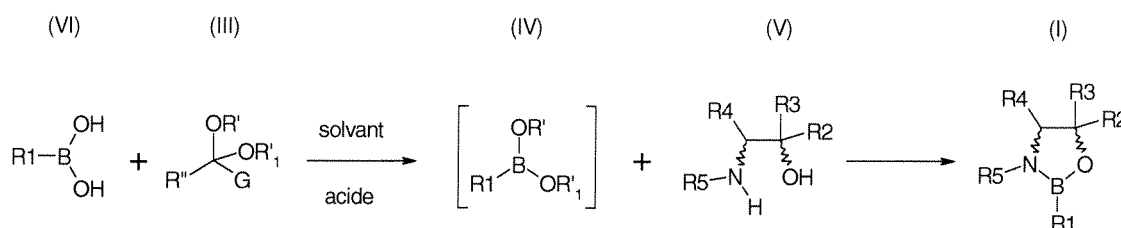
La réaction est effectuée à une température de 20°C.

Schéma S-1A



Selon un deuxième mode de réalisation, le procédé de l'invention décrit par le schéma S-2, est caractérisé en ce que l'on fait réagir dans un solvant organique, un acide boronique de formule (VI) avec un acétal de formule (III) en présence d'un acide et que l'on ajoute un aminoalcool de formule (V).

Schéma S-2



Selon un mode de réalisation avantageux du procédé de l'invention décrit par le schéma S-2, le composé de formule (VI) utilisé est un acide alkyle ou aryle boronique. A titre d'exemple mais non limitatif, on peut citer comme produits disponibles commercialement, l'acide méthylboronique, l'acide phénylboronique, l'acide p-tolylboronique.

Selon un mode de réalisation avantageux du procédé de l'invention décrit par le schéma S-2, les composés de formule (III) et (V) et l'acide utilisés ont les mêmes définitions que celles citées dans le schéma S-1.

Selon un mode de réalisation avantageux du procédé de l'invention décrit par le schéma S-2, celui-ci est conduit dans un solvant organique qui a les mêmes caractéristiques que celles citées dans le schéma S-1.

La quantité de composé de formule (III) utilisée est ajustée à la quantité d'eau présente dans le solvant.

Préférentiellement le solvant utilisé est le toluène.

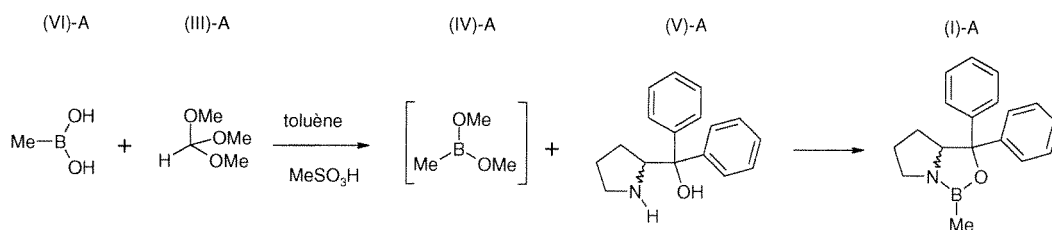
Selon un mode de réalisation avantageux du procédé de l'invention décrit par le schéma S-2, celui-ci est caractérisé en ce que la réaction est effectuée à une température comprise entre 5°C et 30°C, préférentiellement à une température de 20°C.

Selon encore un mode de réalisation avantageux du procédé de l'invention décrit par le schéma S-2, le nombre d'équivalent en mole de composé de formule (VI) par rapport au nombre de mole d'aminoalcool de formule (V) est compris entre 1 et 1,5 équivalent de (VI), préférentiellement il est de 1,2 équivalent de (VI).

Selon encore un mode de réalisation avantageux du procédé de l'invention décrit par le schéma S-2, le nombre d'équivalent en mole de composé de formule (III) par rapport au nombre de mole du composé de formule (VI) est compris entre 2 et 2,5 équivalent de (VI), préférentiellement il est de 2,1 équivalent de (III).

Plus spécifiquement, le procédé de l'invention selon le schéma S-2, est caractérisé en ce que l'on fait réagir dans du toluène, l'acide méthylboronique de formule (VIA) avec le triméthylorthoformate de formule (IIIA) en présence de l'acide méthanesulfonique et que l'on ajoute le (R)- ou (S)-2-(diphenylhydroxyméthyl)-pyrrolidine de formule (V) selon le schéma S-2A.

Schéma S-2A



Le composé de formule (I) obtenu selon les procédés décrits par les schémas S-1 et S-2 est utilisé dans un procédé de réduction asymétrique d'une cétone prochirale soit directement sans traitement supplémentaire du milieu soit après une concentration du milieu.

Définitions :

Les définitions ci-dessus sont applicables à la description, à l'exemplarité et aux revendications de l'invention.

Pour faciliter la compréhension, la nomenclature des groupements, des réactifs, des solvants ou des produits est la nomenclature internationale ou la nomenclature couramment utilisée par l'homme du métier.

Le terme alkyle signifie une chaîne hydrocarbonée en C1-C6 linéaire ou ramifiée. On cite à titre d'exemple le méthyle, l'éthyle, le tertiobutyle.

Le terme aryle signifie un cycle aromatique en C6-C12 substitué ou non. On cite à titre d'exemple le phényle, le naphthyle.

Le terme substituant signifie un atome d'halogène X', un alkyle (Alk) ; un aryle (Ar) ; un hydroxyle (-OH) ; un alkyloxy (-OAlk) ; un aryloxy (-OAr) ; un ester d'alkyle ou d'aryle (-COOAlk ou -COOAr) ; un amino ((-NH₂), (-NHR₆), (-NR₆R₇)) ; une amidine (-C(=NR₆)NR₆R₇, -S(=NR₆)NR₆R₇, -PR₈(=NR₆)NR₆R₇)) ; un imino (-C(=NR₆)R₇) ; un cyano (-CN) ; un nitro (-NO₂) ; un sulfhydryle (-SH) ; un thio ether (-SR₉) ;

un sulfate ($-\text{OS}(\text{O})_2\text{OR}_6$) ; un sulfonate ($-\text{S}(\text{O})_2\text{OR}_6$) ; un sulfamoyl ($-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}_6\text{R}_7$) ; un sulfonyl ($-\text{SO}_2\text{R}_6$) ; un cycloalkyle ; un hétéroaryle dans lesquels R_6, R_7 ou R_8 représentent un alkyle ou un aryle.

L'acide organique peut être à titre d'exemple mais non limitatif, un
5 acide sulfonique (l'acide méthanesulfonique, l'acide paratoluène sulfonique).

L'acide de Lewis peut être à titre d'exemple mais non limitatif, un trihalogénure de bore, un trihalogénure d'aluminium, un trihalogénure de fer.

10 L'acide minéral peut être à titre d'exemple mais non limitatif, l'acide chlorhydrique, l'acide bromhydrique, l'acide sulfurique.

Le solvant organique peut être à titre d'exemple mais non limitatif un sulfoxyde comme le diméthylsulfoxyde (DMSO), un nitrile comme l'acétonitrile, un alcool comme l'éthanol, le tertio-butanol,
15 l'isopropanol (IPA), un solvant halogéné comme le dichlorométhane (CH_2Cl_2), un amide comme le diméthylformamide (DMF), un éther comme l'éther éthylique, un hydrocarbure comme l'hexane, un aromatique comme le toluène, un ester comme l'acétate d'éthyle etc.

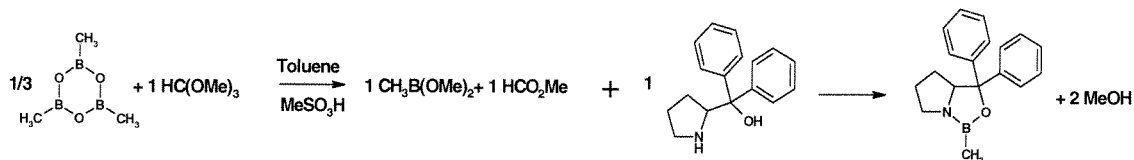
D'autres buts, caractéristiques et avantages de l'invention
20 apparaîtront clairement à la lumière de la description explicative qui va suivre donnant plusieurs exemples de réalisation de l'invention donnés simplement à titre d'illustration et qui ne sauraient en aucune façon limiter la portée de l'invention.

Dans les exemples, les pourcentages sont donnés en poids, la
25 température est la température ambiante ($22^\circ\text{C} \pm 3^\circ\text{C}$) ou est donnée en degrés Celsius, la pression est la pression atmosphérique, sauf indication contraire.

D'autre part, chaque exemple fait partie intégrante de l'invention et toute caractéristique qui apparaît être nouvelle par rapport à un ETAT DE
30 LA TECHNIQUE quelconque fait partie intégrante de l'invention et est revendiquée en tant que telle dans sa généralité comme moyen général et dans sa fonction.

EXEMPLE DE L'INVENTION

Préparation du composé (R)-MeCBS

5 Exemple 1. Procédé selon le schéma S-1

Composé	Quantité	Nbre mole	équivalence
(R) diphenylprolinol	5 g	0,0197	
Trimethylboroxine	961,4 µl 867,2 mg (brut) 867,2 mg (pur)	$6,9 \cdot 10^{-3}$	0,35 eq.
Trimethylorthoformate	2,37 ml 2,3 g	0,0217	1,1 eq.
Toluene	25 ml		5 vol.
Acide methanesulfonique	12,9 µl 19,1 mg (brut) 19 mg (pur)	$2 \cdot 10^{-4}$	$1 \cdot 10^{-2}$ eq.

- 10 Dans un quadricol, on introduit, sous une atmosphère d'azote, 5 ml de toluène puis 960 µl de trimethylboroxine et 2,4 ml de trimethylorthoformate. On additionne à la solution 13 µl d'acide methanesulfonique.

On observe un exotherme à 11°C.

Le milieu est refroidi à la température ambiante. Une solution de 5 g de (R)-diphenylprolinol dans 18 ml de toluène est ajoutée au milieu précédent.

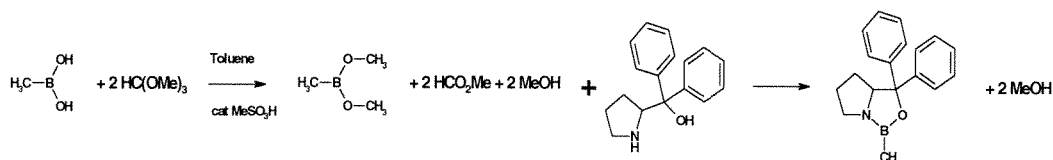
On observe un exotherme à 2°C.

5 Le milieu est agitée à la température ambiante pendant 1 heure.

On distille sous une pression atmosphérique 10ml de toluène puis on rajoute 10ml de toluène anhydre. On concentre le milieu jusqu'à l'obtention d'une solution toluénique de (R)-MeCBS de 15 à 20 % en poids/poids.

10

Exemple 2. Procédé selon le schéma S-2



Composé	Quantité	Nbre moles	équivalence
(R) diphenylprolinol ((R)-DPP)	4,2 g	0,0166	
Acide methylboronique	1,02 g (brut) 0,992 g (pur)	0,0166	1 eq.
trimethylorthoformate	3,81 ml 3,69 g	0,0348	2,1 eq.
Toluene	21 ml		5 vol.
Acide methanesulfonique	10,8 µl 16 mg (brut) 15,9 mg (pur)	1,66 10 ⁻⁴	110 ⁻² eq.

15

Dans un quadricol, on met, sous atmosphère d'azote, 0,99 g d'acide methylboronique, 5 ml de toluène et 11 µl d'acide methanesulfonique. On ajoute à la suspension 3,8 ml de trimethylorthoformate à température

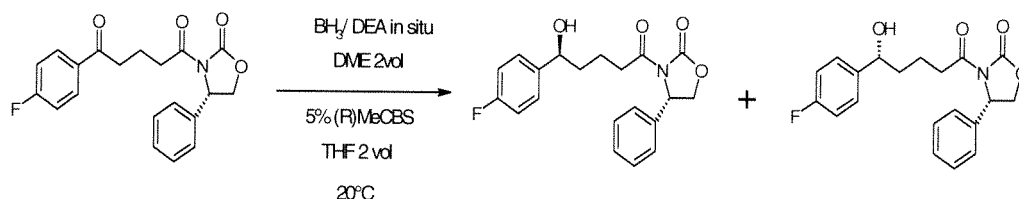
ambiante. On obtient une solution claire. On rince l'entonnoir d'addition avec 5 ml de toluène.

Une solution de 4,2g de (R)-diphenylprolinol dans 10ml de toluène est ajoutée au milieu précédent à température ambiante.

- 5 On rince l'entonnoir d'addition avec 1 ml de toluène. On ajoute 10ml de toluène anhydre. On agite 1 heure à température ambiante. On distille 25 ml de solvant sous une pression atmosphérique pour obtenir une solution toluénique de (R)-MeCBS à 45% en poids/poids.

- 10 Utilisation de la solution du composé de formule (I) dans une réaction de réduction asymétrique d'une cétone prochirale.

Exemple 3.



Composé	Quantité	Nbre mole	equivalence
Cétone	5 g	0,0141	
(R) diphenylprolinol methyloxazaboroline ((R)-Me-CBS)	178 mg	$7,03 \cdot 10^{-4}$	$5 \cdot 10^{-2}$ eq.
Eau	30 ml		6 vol.
Toluene	1 ml		0,2 vol.
Tetrahydrofuranne (THF)	10 ml		2 vol.
Carbonate de potassium (K_2CO_3)	2,53 g	0,0183	1,3 eq.
Acetone : 3 équivalents/ BH_3	3 ml		0,61 vol.
	2,4 g		
Borane-N,N-diethylaniline (BH_3 -DEA)	2,5 ml	0,0141	1 eq.
	2,29 g		

- 20 Dans un quadricol, on introduit sous une atmosphère d'azote, 7,5 ml de tetrahydrofurane (THF) et 2,5ml de complexe Borane-N,N-diethylaniline (BH_3 -DEA). On rince l'entonnoir d'addition avec 2,5 ml de

THF. On additionne au milieu 0.6ml (178mg) de la solution toluénique de (R)-MeCBS à 45% en poids/poids obtenue dans l'exemple 2.

Le milieu est mis sous une agitation pendant 30 mn à température ambiante. On additionne 5 g de cétone dissoute dans 10 ml de THF sur
5 une durée d'1 heure et à une température de 18-20 °C. On ajoute ensuite 3ml d'acétone et on agite le milieu pendant 15 mn.

On dissout 2,5 g de carbonate de potassium carbonate dans 30 ml d'eau. Le milieu réactionnel est versé dans la solution de carbonate de potassium. Le milieu est agité pendant 30 mn à une température comprise
10 entre 20 et 30°C. On additionne 30 ml de toluène, on décante et on sépare les phases.

La phase aqueuse est à nouveau extraite avec 20 ml de toluène.

Les phases organiques sont rassemblées puis lavées 2 fois avec
20 ml d'eau.

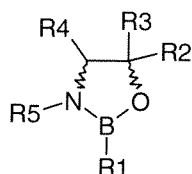
15

La réaction est analysée par HPLC chirale. L'excès diastéréoisomère est de 98,1 %.

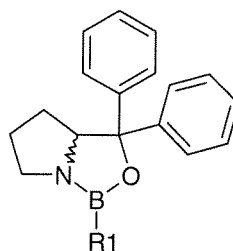
Revendications

1. Procédé de préparation des composés de formule (I) ou (IA),

(I)



(I)A Alkyl-CBS



5

dans lesquelles :

R1 représente un alkyle ou un aryle ;

10 R2, R3, R4 et R5 représentent indépendamment un atome d'hydrogène, un alkyle, un aryle, les groupements alkyles ou aryles pouvant avoir un ou plusieurs atomes d'hydrogène remplacés par un substituant(s) ;

R4 et R5 forment ensemble un hétérocycle avec l'atome d'azote, lui-même comprenant un ou plusieurs substituant(s) ;

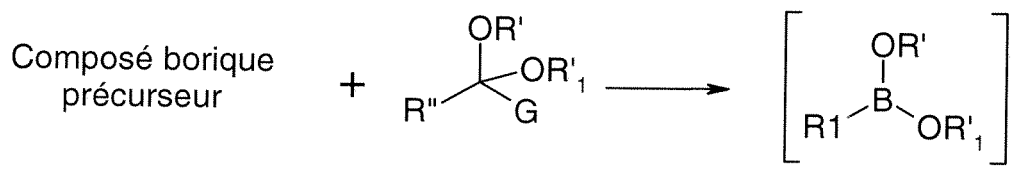
15 R4 et R3 forment ensemble un carbocycle, lui-même comprenant un ou plusieurs substituant(s) ;

caractérisé en ce qu'on fait réagir, de préférence in situ, en deux étapes :

20 a) un composé borique précurseur avec un composé de formule (III) pour obtenir un composé boronate de formule (IV), selon la réaction chimique ci-après :

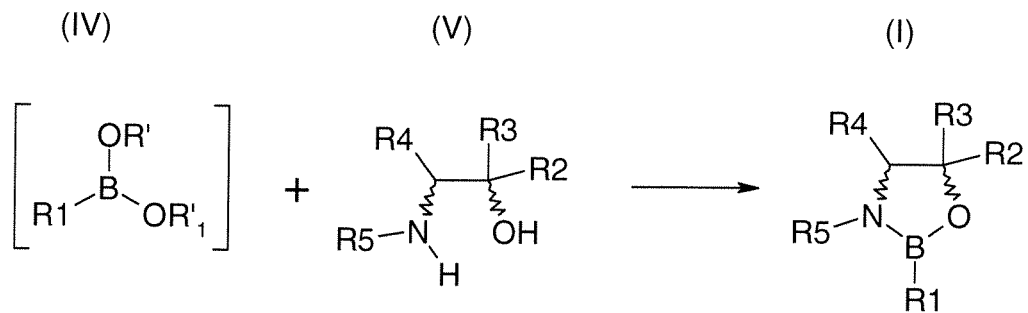
(III)

(IV)



et

25 b) le composé boronate de formule (IV) avec un composé aminoalcool de formule (V) selon la réaction chimique ci-après :



dans lesquelles :

G représente un groupement alkoxy (OR'2) ou un groupement amino (NR'R'1) ;

- 5 R', R'1 sont identiques ou différents et représentent un groupement alkyle ou un acyle ;

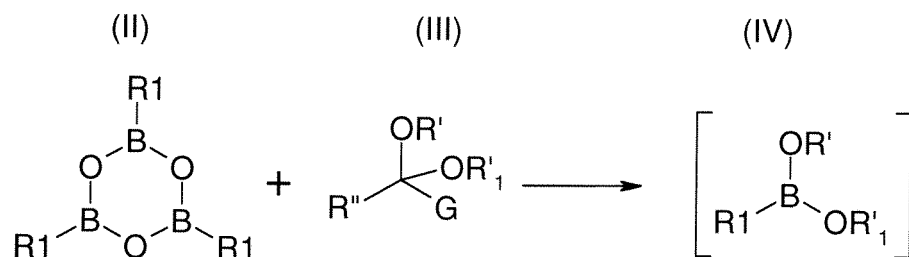
R' et R'1 peuvent former ensemble un carbocycle en C₂₋₃ éventuellement substitué par un alkyle ;

- 10 R'' représente un atome d'hydrogène, un groupement alkyle ou un groupement aryle.

R1, R2, R3, R4, et R5 ont les mêmes définitions que précédemment ;

pour obtenir le composé de formule (I), en particulier de formule (IA) précité.

- 15 2. Procédé selon la revendication 1, caractérisé en ce que le composé boronate de formule (IV) est obtenu par réaction du composé borique précurseur constitué d'une boroxine de formule (II) avec un acétal de formule (III) selon la réaction ci-après :



dans lesquelles :

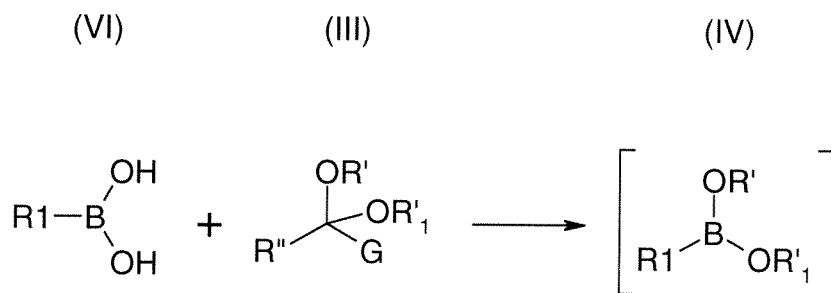
G représente un groupement alkoxy (OR'2) ou un groupement amino (NR'R'1) ;

R', R'1 et R'2 sont identiques ou différents et représentent un groupement alkyle ou un acyle ;

R' et R'1 forment ensemble un carbocycle en C₂₋₃ éventuellement substitué par un alkyle ;

- 5 R'' représente un atome d'hydrogène, un groupement alkyle ou un groupement aryle.

3. Procédé selon la revendication 1, caractérisé en ce qu'on prépare le composé boronate de formule (IV) à partir du composé borique précurseur constitué d'un acide boronique de formule (VI) avec un acétal de formule (III), selon la réaction ci-après :



- 15 dans lesquelles :

- les substituants R1, R', R'1, R'', G ont les mêmes définitions qu'à la revendication 1 ou 2.

4. Procédé selon la revendication 2, caractérisé en ce que le composé de formule (II) utilisé est une trialkyle ou une triaryle boroxine.

5. Procédé selon l'une des revendications 1 à 3, caractérisé en ce que le composé de formule (II) utilisé est la triméthylboroxine.

- 25 6. Procédé selon l'une des revendications 1 à 5, caractérisé en ce que le composé de formule (III) utilisé est choisi parmi le groupe consistant d'un trialkyle ou un triaryle orthoformate, un acétal d'un formamide, un triméthoxyméthyl d'un aryle et d'un alkyle.

7. Procédé selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisé en ce que le composé de formule (III) est le trimethylorthoformate ou trimethoxymethane, le dimethylformamide dimethylacetal, le trimethoxymethylbenzene, le 1,1,1-trimethoxyethane, le
5 1,1,1-trimethoxypropane, le 1,1,1-trimethoxy-2-methyl-propane.

8. Procédé selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisé en ce que la réaction a lieu en présence d'un acide, de préférence choisi parmi un acide organique, un acide de Lewis, un acide
10 minéral.

9. Procédé selon la revendication 8, caractérisé en ce que l'acide utilisé est l'acide méthanesulfonique (MeSO_3H).

15 10. Procédé selon l'une quelconque des revendications 1 à 9, caractérisé en ce que la réaction a lieu dans, au moins un solvant organique, utilisé seul ou en mélange, en particulier choisi parmi un alcool, un composé halogéné, un composé aromatique, un composé nitrile, un composé éther et un composé ester.

20 11. Procédé selon l'une quelconque des revendications 1 à 10, caractérisé en ce que la réaction a lieu dans un solvant organique, utilisé seul ou en mélange, le solvant organique étant tel que défini à la revendication 10 ; avantageusement la quantité de composé de
25 formule (III) précité est ajustée à la quantité d'eau présente dans le solvant utilisé, en particulier le composé de formule (III) est présent en une quantité molaire en excès par rapport au composé borique précurseur pour absorber la quantité d'eau présente dans le solvant utilisé et la formation d'eau qui se forme dans le milieu.

30 12. Procédé selon l'une des revendications 1 à 11, caractérisé en ce que la réaction a lieu dans un solvant organique, constitué de toluène.

13. Procédé selon l'une des revendications 3, 6 à 12, caractérisé en ce que le composé de formule (VI) utilisé est un acide alkyle ou aryle boronique.
- 5 14. Procédé selon l'une des revendications 3, 6 à 13, caractérisé en ce que le composé de formule (VI) est l'acide méthylboronique.
15. Procédé selon l'une des revendications 1 à 14, caractérisé en ce que l'aminoalcool de formule (V) utilisé est un composé optiquement actif, supporté ou non.
- 10 16. Procédé selon l'une des revendications 1 à 15, caractérisé en ce que l'aminoalcool de formule (V) est le (R) ou (S) 2-(diphenylhydroxymethyl)-pyrrolidine ; le (R) ou (S) 2-(2-dinaphthylhydroxymethyl)-pyrrolidine ; le (1R,2S)-1-amino-2-indanol ; le (R) ou (S) 2-amino-3-methyl-1,1-diphenyl-1-butanol ; le (R) ou (S) 2-amino-3,3-dimethyl-1,1-diphenyl-1-butanol ; le (R) ou (S) 2-hydroxymethylindoline ; le (R) ou (S) α,α -diphenyl-(indolin-2-yl)methanol ; le (R) ou (S) (5,5-dimethyl-thiazolidin-4-yl)-diphenylmethanol ; le 2-((1R,2R,3R,5S)-2-amino-6,6-dimethyl-bicyclo[3.1.1]hept-3-yl)-ethanol ou un autre isomère optiquement actif.
- 20 17. Procédé selon l'une des revendications 1 à 16, caractérisé en ce que l'aminoalcool de formule (V) est le (R) ou (S) 2-(diphenylhydroxymethyl)-pyrrolidine.
- 25 18. Procédé selon l'une des revendications 4 à 12, 15 à 17, caractérisé en ce que le nombre d'équivalent en mole de composé de formule (II) par rapport au nombre de mole d'aminoalcool de formule (V) est compris entre 0,33 (II)/1 (V) et 0,37 (II)/1 (V).
- 30 19. Procédé selon l'une des revendications 1, 3 à 17, caractérisé en ce que le nombre d'équivalent en mole de composé de formule (VI) par rapport au nombre de mole d'aminoalcool de formule (V) est compris entre 1 et 1,2 équivalent de (VI).
- 35

20. Utilisation du composé de formule (I) obtenue par le procédé selon l'une quelconque des revendications 1 à 19, dans un procédé de réduction asymétrique d'une cétone prochirale.
- 5 21. Utilisation selon la revendication 20, caractérisée en ce que le composé de formule (I) est utilisé soit sans traitement supplémentaire du milieu, soit après une concentration du milieu, dans ledit procédé de réduction asymétrique de cétone prochirale.