

(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
30 mars 2006 (30.03.2006)

PCT

(10) Numéro de publication internationale
WO 2006/032776 A1

(51) Classification internationale des brevets :
C12P 41/00 (2006.01) *C07C 209/88* (2006.01)

AUBAGNE (FR). VANTHUYNE, Nicolas [FR/FR]; 7
Impasse Jimbo, F-85750 ANGLES (FR).

(21) Numéro de la demande internationale :
PCT/FR2005/002326

(74) Mandataires : SUEUR, Yvette etc.; Cabinet Sueur &
L'Helgoualch, 109, boulevard Haussmann, F-75008 Paris
(FR).

(22) Date de dépôt international :
20 septembre 2005 (20.09.2005)

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

(25) Langue de dépôt : français

(26) Langue de publication : français

(30) Données relatives à la priorité :
0410008 22 septembre 2004 (22.09.2004) FR

(71) Déposants (*pour tous les États désignés sauf US*) :
CENTRE NATIONAL DE LA RECHERCHE SCI-
ENTIFIQUE [FR/FR]; 3, rue Michel-Ange, F-75016
PARIS (FR). UNIVERSITE DE PROVENCE - AIX
MARSEILLE I [FR/FR]; 3, place Victor Hugo, F-13331
MARSEILLE (FR). UNIVERSITE PAUL CEZANNE
- AIX MARSEILLE III [FR/FR]; 3, avenue Robert
Schuman, F-13628 AIX EN PROVENCE (FR).

(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), eurasien (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, 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).

(72) Inventeurs; et

(75) Inventeurs/Déposants (*pour US seulement*) :
GASTALDI, Stéphane [FR/FR]; 13 boulevard du Ver-
don, F-13014 MARSEILLE (FR). BERTRAND, Michèle
[FR/FR]; Bât. 2B, résidence La Comtesse, 59 chemin
de Fondacle, F-13012 MARSEILLE (FR). ESCOUBET,
Stéphanie [FR/FR]; La Pinède, Chemin du Cros, n° 5
l'Oublière, F-83140 SIX-FOURS LES PLAGES (FR).
GIL, Gérard [FR/FR]; 335 Route de la Louve, F-13400

Publiée :

— avec rapport de recherche internationale

*En ce qui concerne les codes à deux lettres et autres abrévia-
tions, se référer aux "Notes explicatives relatives aux codes et
abréviations" figurant au début de chaque numéro ordinaire de
la Gazette du PCT.*

(54) Title: METHOD FOR PARTIAL OR TOTAL INVERSION OF AN AMINE CONFIGURATION

(54) Titre : PROCEDE POUR L'INVERSION PARTIELLE OU TOTALE DE LA CONFIGURATION D'UNE AMINE

(57) Abstract: The invention concerns a method for partial or total inversion of the configuration of an amine enantiomer wherein the nitrogen of the amino group is directly bound to an asymmetric carbon atom bearing a hydrogen atom. The method consists in reacting a thiol with said amine, in an inert organic solvent or in aqueous medium, in the presence of a free-radical initiator, the thiol being such that the energy of the C-H bond of the asymmetric carbon of the amine is of the same order of magnitude and the energy of the S-H bond of the thiol. The invention is useful for the racemization of an enantiomer, for obtaining a given enantiomer from the racemate or from the inverse enantiomer.

(57) Abrégé : L'invention porte sur l'inversion partielle ou totale de la configuration d'un énantiomère d'une amine dans laquelle l'azote du groupe amino est directement lié à un atome de carbone asymétrique qui porte un atome d'hydrogène. Le procédé consiste à faire réagir un thiol avec ladite amine, dans un solvant organique inerte ou en milieu aqueux, en présence d'un amorceur radicalaire, le thiol étant tel que l'énergie de la liaison C-H du carbone asymétrique de l'amine soit du même ordre de grandeur que l'énergie de la liaison S-H du thiol. Applications : racémisation d'un énantiomère ; obtention d'un énantiomère donné à partir du racémique ou à partir de l'énantiomère inverse.

WO 2006/032776 A1

**Procédé pour l'inversion partielle ou totale de la
configuration d'une amine**

L'invention porte sur un procédé d'inversion partielle ou totale de la configuration d'une amine à l'aide d'un thiol.

L'obtention d'un mélange racémique pour un composé
5 optiquement actif donné, de même que l'inversion d'un énantiomère ou la résolution d'un mélange racémique, présentent un intérêt dans divers domaines de la chimie. Divers procédés pour racémiser des amines sont connus. Par exemple, E. J. Ebbers, et al. (Tetrahedron 1997, vol. 53, n° 28,
10 "Controlled Racemization of Optically Active Organic Compounds : Prospects for Asymmetric Transformation, pp. 9440-9441) décrivent des procédés de racémisation d'amines principalement benzyliques chirales par un traitement avec une base forte. Ces procédés sont cependant difficilement
15 transposables à la racémisation d'amines non activées, c'est-à-dire dans lesquelles le carbone asymétrique ne porte pas directement un groupe activant par exemple du type phényle ou vinyle. De plus, ils sont souvent incompatibles avec la présence d'autres groupes fonctionnels. En outre,
20 E. J. Ebbers, et al. (Tetrahedron 1997, vol. 53, n° 28, "Controlled Racemization of Optically Active Organic Compounds : Prospects for Asymmetric Transformation, pp. 9457-9460) décrivent des procédés de racémisation d'amines par une réaction rédox en une étape ou en plusieurs étapes, pour
25 des amines benzyliques et pour des amines non activées. Dans un mode de réalisation particulier, la réaction rédox est un traitement par déshydrogénation - hydrogénation. Ces procédés de racémisation de l'art antérieur sont mis en œuvre dans des conditions très dures qui sont généralement applicables aux amines non fonctionnalisées, mais qui risquent de
30 dégrader les amines fonctionnalisées.

La résolution d'un mélange racémique à l'aide d'une enzyme est connue dans l'art antérieur. Mais ce procédé ne permet pas d'obtenir un rendement supérieur à 50%. L'énan-

tiomère qui n'est pas rapidement consommé par l'enzyme, communément dit "non substrat de l'enzyme", doit être racémisé avant d'être soumis à une nouvelle étape de dédoublement.

5 Le but de la présente invention est de proposer un procédé qui permet d'inverser totalement ou partiellement la configuration d'un énantiomère d'une amine dans laquelle l'azote du groupe amino est directement lié à un atome de carbone asymétrique qui porte un atome d'hydrogène, ledit
10 procédé étant applicable aux amines primaires, secondaires ou tertiaires, de même qu'aux esters d'acide α -aminé, aux esters d'acide α -aminé *N*-monosubstitué ou *N,N*-disubstitué, avec un bon rendement.

Le procédé de l'invention consiste à faire réagir un
15 thiol avec une amine dans laquelle l'azote du groupe amino est directement lié à un atome de carbone asymétrique qui porte un atome d'hydrogène, dans un solvant organique inerte ou en milieu aqueux, en présence d'un amorceur radicalaire, en choisissant un thiol tel que l'énergie de liaison C-H
20 (E_{CH}) du carbone asymétrique de l'amine soit du même ordre de grandeur que l'énergie de liaison S-H (E_{SH}) du thiol.

Le thiol peut être utilisé en quantité catalytique ou en quantité stoechiométrique par rapport à l'amine.

Lorsque le thiol est utilisé en quantité catalytique,
25 c'est-à-dire avec un rapport molaire thiol/amine entre 0,05/1 et 0,2/1, le critère relatif aux énergies de liaison est plus strict. La différence entre l'énergie de liaison E_{CH} et l'énergie de liaison E_{SH} doit être comprise entre +4 et -4 Kcal/mol.

30 Lorsque le thiol est utilisé en une quantité proche de la stœchiométrie par rapport à l'amine, le critère est moins strict. La différence entre l'énergie de liaison C-H E_{CH} et l'énergie de liaison S-H E_{SH} doit être comprise entre +7 et -7 Kcal/mol. Telle qu'utilisée ici, l'expression "proche de
35 la stoechiométrie" signifie que le rapport molaire thiol/amine est compris entre 0,8 et 1,2.

La concentration en amine dans le milieu réactionnel est comprise de préférence entre 1,0 et 0,063 mol/L.

Les informations relatives à l'énergie E_{CH} de la liaison CH des amines concernées et à l'énergie E_{SH} de la liaison SH des thiols utilisables sont à la portée de l'homme de métier. Par exemple pour déterminer l'énergie de la liaison S-H de divers thiols, l'on peut se référer notamment à :

- a) Borges dos Santos, R. M.; Muralha, V. S. F.; Correia, C. F.; Guedes, R. C.; Costa Cabral, B. J.; Martinho Simoes J. A. *J. Phys. Chem. A* **2002**, 106, 9883 ;
- b) Chandra, A. K.; Nam, P.-C.; Nguyen, M. T. *J. Phys. Chem. A* **2003**, 107, 9182.
- c) Denisov, E.T. *Russ. J. Phys. Chem. (Engl. Transl.)* **1996**, 70, 238 ;
- d) Mc Millen, D.F.; Golden, D. M. *Ann. Rev. Phys. Chem.*, **1982**, 33, 493 ;
- e) Bordwell, F. G.; Zhang, X.-M.; Satish, A. V.; Cheng, J.-P. *J. Org. Chem.* **1994**, 116, 6605-6610 ;
- f) Zavitsas, A. A. ; Chatgililoglu, C. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, 117, 10645.

Pour déterminer l'énergie de la liaison C-H de divers composés aminés, l'on peut se référer à :

- g) Dombrowski, G. W.; Dinnocenzo, J. P.; Farid, S.; Goodman, J. L.; Gould, I. R. *J. Org. Chem.* **1999**, 64, 427 ;
- h) Wayner, D. D. M.; Clark, K. B.; Rauk, A.; Yu, D.; Armstrong, D. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, 119, 8925 ;
- i) Lalevée, J.; Allonas, X.; Fouassier, J.-P. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124, 9613 ;
- j) Rauk, A.; Yu, D.; Armstrong, D. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, 119, 208-217.

L'on peut en outre se référer à « Handbook of bond dissociation energies in organic compounds », Yu-Ran Luo ; CRC Press ; 2003 ; pages 72-89 et 273-277.

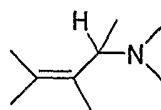
Les composés pour lesquels le procédé de l'invention peut être mis en œuvre peuvent être choisis parmi les composés répondant à la formule $R^1R^2N-C^*HR^3R^4$ et comprenant un groupe amino dont l'atome d'azote est directement lié à un atome de carbone asymétrique qui porte un atome d'hydrogène. Un tel composé peut être une amine primaire, une amine se-

conculaire, une amine tertiaire, un ester d'acide α -aminé, un ester d'acide α -aminé *N*-monosubstitué ou *N,N*-disubstitué. Dans un composé $R^1R^2N-C^*HR^3R^4$, les groupes R^1 , R^2 , R^3 et R^4 sont tels que :

- 5 • R^1 et R^2 représentent chacun indépendamment de l'autre H, un groupe alkyle linéaire ou ramifié, un groupe alkyle cyclique, un groupe alkényle, ou un groupe aromatique, lesdits groupes portant éventuellement au moins un substituant ; ou
- 10 • R^1 et R^2 forment ensemble un groupe alkylène qui forme un cycle avec l'azote qui les porte, ledit groupe alkylène portant éventuellement au moins un substituant ;
- R^3 et R^4 représentent chacun indépendamment de l'autre un groupe alkyle linéaire ou ramifié, un groupe alkyle cyclique, un groupe alkényle, ou un groupe aromatique, lesdits groupes portant éventuellement au moins un substituant, R^3 étant différent de R^4 ; ou
- 15 • R^3 et R^4 forment ensemble un groupe alkylène qui forme un cycle avec l'atome de carbone asymétrique qui le porte, ledit groupe alkylène portant au moins un substituant pour conserver l'asymétrie de l'atome de carbone ; ou
- 20 • l'un des groupes R^1 ou R^2 forme avec l'un des groupes R^3 ou R^4 un groupe alkylène qui forme un cycle avec l'atome d'azote et l'atome de carbone asymétrique qui les portent respectivement, ledit groupe alkylène portant éventuellement au moins un substituant ;
- 25

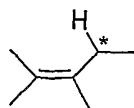
étant entendu que :

- aucun des groupes R^1 et R^2 ne forme avec l'atome d'azote qui le porte une liaison



30

- et aucun des groupes R^3 et R^4 ne forme avec l'atome de carbone asymétrique qui le porte une liaison



- R^1 , R^2 , R^3 et R^4 ne sont pas susceptibles de donner lieu à une β -fragmentation lorsqu'un radical est formé en α de l'atome d'azote lors de la mise en œuvre du procédé.

Lorsqu'un des groupes R^1 à R^4 représente un groupe alkyle, ledit groupe alkyle a de préférence de 1 à 20 atomes de carbone.

Lorsqu'un groupe R^1 ou R^2 représente un groupe alkényle, il a de préférence de 4 à 20 atomes de carbone.

Lorsqu'un groupe R^3 ou R^4 représente un groupe alkényle, il a de préférence de 3 à 20 atomes de carbone.

Lorsqu'un des groupes R^1 à R^4 représente un groupe aromatique, ledit groupe aromatique peut être un groupe aryle, c'est-à-dire un groupe aromatique dont le cycle aromatique est constitué uniquement d'atomes de carbone (dérivé d'un arène), et qui porte éventuellement des substituants carbonés et/ou des substituants comprenant des atomes de carbone et des hétéroatomes choisis parmi O, S, N et les halogénures. Le groupe aromatique peut en outre être un groupe hétéroaromatique dans lequel le ou les hétéroatomes sont choisis parmi O, S et N, par exemple un groupe pyridinyle, un groupe furanyle, un groupe imidazolyle, ou un groupe thiazolyle, lesdits groupes portant éventuellement un substituant.

Lorsque le groupe R^1 et le groupe R^2 forment ensemble un groupe alkylène, ou l'un des groupes R^1 ou R^2 et l'un des groupes R^3 ou R^4 forment ensemble un groupe alkylène, ledit groupe alkylène a de préférence de 1 à 10 atomes de carbone. La chaîne dudit groupe alkylène peut être interrompue par au moins un hétéroatome choisi parmi O, N et S.

Lorsque R^3 et R^4 forment ensemble un groupe alkylène, ledit groupe alkylène a de préférence de 2 à 9 atomes de carbone.

Les substituants portés le cas échéant par un ou plusieurs groupes R^i , lorsque ces groupes sont des groupes séparés ou lorsque deux d'entre eux forment ensemble un groupe alkylène, sont choisis parmi les groupes alkyle R, les groupes alcoyle $R-O-$, le groupe nitrile, les groupes amide $-C(O)NH_2$, $-C(O)NHR$, $-C(O)NRR'$, les groupes carbamates, le groupe amino $-NH_2$, les groupes N-aminoalkyle $-NHR$, les

groupes N,N-aminodialkyle -NRR', les groupes alcoxycarbonyle R-O-C(O)- et les groupes aryles. Dans les groupes précités, R et R' représentent indépendamment l'un de l'autre un groupe alkyle ayant de 1 à 20 atomes de carbone, R' pouvant
5 être différent de R.

Il est préférable qu'aucun des groupes R³ et R⁴ ne représentent un groupe aromatique ou hétéroaromatique, lorsque R¹ et R² représentent chacun un atome d'hydrogène.

La détermination des groupes susceptibles de donner une
10 β -fragmentation lorsqu'un radical est créé en α de l'atome d'azote est à la portée de l'homme de métier. De tels groupes sont connus et recensés dans la littérature, par exemple dans "Radicals in Organic Synthesis", P. Renaud et M. P. Sibi, 2001, Wiley-VCH, Weinheim, pp 51-71 et 485-504 ;
15 dans "Beckwith, A. L. J.; Crich, D.; Duggan, P. J.; Yao, Q. Chem. Rev. **1997**, 97, 3273-3312 ; et dans "Bertrand, M. P. Org. Prep. Proc. Int. **1994**, 26, 249-282".

Un thiol utilisable dans le procédé selon l'invention répond à la formule R⁶SH dans laquelle R⁶ représente :

- 20 - un groupe alkyle linéaire ayant au moins 2 atomes de carbone, un groupe alkyle ramifié ayant au moins 3 atomes de carbone ou un groupe alkyle cyclique, par exemple un groupe octyle ou un groupe dodécyle ;
- un groupe aromatique aryle ou un groupe hétéroaromatique
25 dans lequel l'hétéroatome est choisi parmi O, S et N ;
- un groupe alkyle linéaire, un groupe alkyle ramifié ou un groupe alkyle cyclique, lesdits groupes portant un groupe alcoxycarbonyle, un groupe hydroxyle, un groupe nitrile, ou un groupe aminocarbonyle.

30 Un groupe R⁶ représentant un groupe alkyle a de préférence au plus 30 atomes de carbone, et il peut être non fluoré, partiellement fluoré ou totalement fluoré.

Un groupe R⁶ représentant un groupe aryle peut être par exemple un groupe phényle ou un groupe tolyle, lesdits
35 groupe portant éventuellement au moins un substituant tel que défini pour les substituants des groupes R¹ à R⁴.

Un groupe R^6 représentant un groupe hétéroaromatique peut être par exemple un groupe pyridyle, un groupe imidazolyle, un groupe thiazolyle, ou un groupe furanyle.

Dans un mode de réalisation, R^1 et R^2 représentent
 5 chacun indépendamment de l'autre H, un groupe alkyle ayant de préférence de 1 à 20 atomes de carbone, un groupe alkyle portant éventuellement un groupe $RO-C(O)-$, R étant un groupe alkyle ayant de 1 à 20 atomes de carbone.

Dans un autre mode de réalisation, R^3 et R^4 sont
 10 différents et représentent chacun un groupe choisi parmi les groupes alkyle non substitué, les groupes alkyle portant un groupe hydroxy, un groupe alcoxy ou un groupe aryle, les groupes aryles, les groupes alcoxy carbonyle, les groupes hétéroaromatiques, les groupes alkényles, et les groupes
 15 alcoxycarbonate.

A titre d'exemple, quelques associations amine - thiol sont citées ci-après pour les amines $R^1R^2N-C^*HR^3R^4$ définies dans le tableau 1 ci-dessous. Dans la colonne "Amine n°", les mentions (S), (R) et (rac.) signifient qu'il s'agit
 20 respectivement de l'énantiomère (S), de l'énantiomère (R) et de la forme racémique.

Tableau 1

Amine N°	R^1	R^2	R^3	R^4
1 (S)	H	H	CH_3-	$Ph-CH_2CH_2-$
2 (S)	H	$EtO-C(O)-CH_2CH_2-$	CH_3-	$Ph-CH_2CH_2-$
3 (S)	$EtO-C(O)-CH_2CH_2-$	$EtO-C(O)-CH_2CH_2-$	CH_3-	$Ph-CH_2CH_2-$
4 (R)	H	H	CH_3-	Ph-
5 (R)	CH_3-	CH_3-	CH_3-	Ph-
6 (R)	H	$EtO-C(O)-CH_2CH_2-$	CH_3-	Ph-
7 (S)	H	H	$Ph-CH_2-$	$EtO-C(O)-$
8 (S)	H	CH_3-	$Ph-CH_2-$	$EtO-C(O)-$
9 (S)	CH_3-	CH_3-	$Ph-CH_2-$	$EtO-C(O)-$
10 (S) <<	CH_3-	$-CH_2-CH_2-$	$-CH_2-$	$BnOC(O)-$
11 (rac.)	H	H	CH_3-	$Ph-CH_2CH_2-$
13 (rac.)	H	H	CH_3-	$Bu-CH_2CH_2-$
14 (S)	H	H	CH_3-	$Bu-CH_2CH_2-$

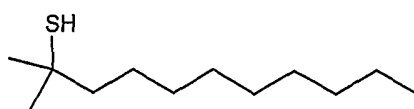
Amine N°	R ¹	R ²	R ³	R ⁴
15 (R)	H	H	CH ₃ -	Cyclohexyl
19 (S)	H	EtO-C(O)-CH ₂ CH ₂ -	CH ₃ -	2-Pyridyle
20 (R) **	-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -		HO-CH ₂ -	Ph-
21 (R) **	-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -		CH ₃ O-CH ₂ -	Ph-
22 (rac)	H	H	CH ₃	tBuO-C(O)-CH ₂ -
24 (S)	H	H	CH ₃	CH ₃ C(CH ₃)=CH ₂ -C ₂ H ₄ -
25 (rac)	H	H	CH ₃	CH ₃ C(CH ₃)=CH ₂ -C ₂ H ₄ -

<< R² et R³ forment ensemble un cycle avec -N-C*-.

** R¹ et R² forment ensemble un cycle avec N.

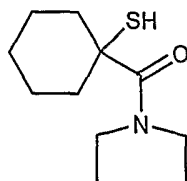
Dans le tableau 1, ainsi que dans la suite du texte, Et représente un groupe éthyle, Ph représente un groupe phényle, Bu représente un groupe n-butyle, tBu représente un groupe tertio-butyle, Tol représente un groupe tolyle, Bn représente un groupe benzyle C₆H₅-CH₂-.

- Le thiol CH₃-O-C(O)-CH₂-SH peut être utilisé avec les amines 1, 2, 3 et 25.
- Le thiol Et₂N-C(O)-CH(CH₃)-SH peut être utilisé avec les amines 1, 11, 13, 14, 15, 22 et 25.
- Le thiol Ph-SH peut être utilisé avec les amines 4, 5, 20 et 21.
- Le thiol Tol-SH peut être utilisé avec les amines 6, 7, 8, 9, 10, 19 et 21.
- Le thiol Et₂N-C(O)-CH₂-SH peut être utilisé avec les amines 1, 14 et 15.
- Le thiol Octyl-SH peut être utilisé avec les amines 2, 3 et 5.
- le tert-dodécane-thiol



peut être utilisé avec les amines 2, 3 et 5.

- le thiol



peut être utilisé avec les amines 1-3, 11, 13-15 et 22.

Le solvant organique inerte peut être choisi parmi l'hexane, l'heptane, le toluène, l'acétate d'éthyle, le
5 benzène, l'acétonitrile, l'éther isopropylique, *t*-butyl-méthyl éther, le tétrahydrofurane, le dioxane, le diméthyl-formamide ou l'eau, ainsi que parmi leurs mélanges.

L'amorceur radicalaire peut être choisi parmi le 2,2'-
10 azo-bis-isobutyronitrile (AIBN), le 2,2'-azo-isobutyramide, l'azo-bis-isobutyramide 2HCl (AIBA), le dichlorhydrate de 2,2'-azobis(2-méthylpropionamidine), le 2,2'-azo-bis-2-(méthylcarboxy)-propane, le peroxyde de tert-butyle, le peroxyde de benzoyle, le peroxyde de lauroyle. Il est utilisé de préférence à une concentration de 10% à 20% molaire. Le
15 choix est fait en fonction de la nature du solvant et de la température de la réaction. Ces données sont à la portée de l'homme de métier, par exemple dans « Polymer Handbook », J. Brandrup, E.H. Immergut, E.A. Gurlke, 4^{ème} Ed, 1999, John Wiley & Sons, New-York, Chistester, Weinheim, Brisbane,
20 Singapore, Toronto, pages III-1170.

Généralement, la réaction est effectuée pendant une durée entre 2 et 7 heures. Suivant la durée de la réaction, l'amorceur radicalaire est ajouté en une seule fois au début de la réaction (pour les courtes durées), ou par fractions
25 au cours de la réaction (pour les durées plus longues).

Dans un premier mode de réalisation, le procédé de l'invention est mis en œuvre pour racémiser un énantiomère E1 d'une amine donnée. Le milieu réactionnel contient alors l'amine dans la configuration de l'énantiomère E1 à
30 racémiser. Dans ce mode de réalisation, la réaction est effectuée de préférence à une température comprise entre 30°C et 100°C.

Dans un autre mode de réalisation, le procédé de l'invention est mis en œuvre pour obtenir un énantiomère E2

d'une amine optiquement active, soit à partir de l'énantiomère inverse E1, soit à partir d'un mélange racémique de ladite amine. Le milieu réactionnel contient alors l'amine soit sous la forme de l'énantiomère à inverser E1, soit sous
5 la forme d'un mélange racémique. Il contient en outre une enzyme pour laquelle l'énantiomère E2 à obtenir est un substrat et qui est stable jusqu'à une température d'au moins 90°C, ainsi qu'un composé donneur de groupe acyle. Dans ce cas, le groupe amino de l'énantiomère E2 obtenu en fin de
10 réaction est protégé par le groupe acyle. Dans ce mode de réalisation, la réaction est effectuée de préférence à une température comprise entre 30°C et 80°C.

Lorsque l'amine est sous forme de l'énantiomère E1 inverse de celui qui est souhaité, le thiol transforme cet
15 énantiomère initial E1 en un mélange racémique à partir duquel l'énantiomère souhaité E2 est immédiatement consommé par l'enzyme pour laquelle il constitue un substrat. Lors de la réaction de racémisation provoquée par le thiol, l'équilibre entre les deux énantiomères est donc constamment
20 déplacé, de sorte que l'on peut obtenir une inversion quasi totale.

Lorsque l'amine est sous forme d'un mélange racémique, l'enzyme transforme l'énantiomère E2 substrat de l'enzyme initialement présent dans le mélange racémique. L'énantiomère
25 inverse E1 se trouvant alors en excès dans le milieu réactionnel, le thiol racémise en permanence l'amine présente dans le milieu jusqu'à consommation totale de cette dernière par l'enzyme.

Après la fin de la réaction, le produit recherché peut
30 être récupéré selon des procédés classiques. Lorsque le procédé de l'invention est mis en œuvre pour la racémisation d'un énantiomère, un procédé pour récupérer le racémique consiste à concentrer le milieu réactionnel pour récupérer un résidu, à diluer le résidu avec une solution aqueuse HCl
35 1N, et à extraire trois fois avec de l'éther éthylique. La phase aqueuse est basifiée avec une solution de soude 1N, puis extraite trois fois avec de l'éther éthylique. Les trois dernières phases éther éthylique sont réunies, séchées

sur sulfate de magnésium, puis le solvant est éliminé. Lorsque le procédé de l'invention est mis en œuvre pour une inversion ou une résolution cinétique dynamique, le produit final peut être récupéré par distillation, par recristallisation, ou par chromatographie.

Les informations relatives aux enzymes auxquelles un énantiomère d'amine sert de substrat sont à la portée de l'homme de métier, notamment par les publications suivantes : "Hydrolases in Organic Synthesis", U.T. Bornscheuer and R.J. Kazlauskas, 1999, Wiley-CH, Weinheim, New-York, Chistester, Brisbane, Singapore, Toronto, et "Biotransformations in Organic Chemistry", K. F. Faber, 3^{ème} Ed, 1997, Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg, New-york, pages 27-146. A titre d'exemple d'enzyme, on peut citer les lipases telles que *Candida antarctica* lipase B (CAL-B), *Burkholderia cepacia* lipase (BcL) et *Pseudomonas aeruginosa* lipase (Pal), et les protéases telles que la subtilisine et la pénicilline acylase.

La concentration en enzyme dans le milieu réactionnel est comprise de préférence entre 0,5 et 5 g/l.

Parmi les composés donneurs de groupe acyle, on peut citer notamment les acides et les esters d'acide carboxylique R'COOR", et les carbonates R'O-C(O)-OR" dans lesquels R' est un groupe vinyle, un groupe allyle, un groupe alkyle ayant de 1 à 22 atomes de carbone, ou un groupe aryle ayant de 5 à 22 atomes de carbone, et R" est H, un groupe vinyle, un groupe allyle, un groupe alkyle ayant de 1 à 22 atomes de carbone, ou un groupe aryle ayant de 5 à 22 atomes de carbone. A titre d'exemple, on peut citer l'acétate d'éthyle, l'acétate de vinyle, le laurate d'éthyle, l'acide laurique et le carbonate de diallyle. D'autres donneurs sont utilisables et répertoriés dans la littérature (U. Hanefeld "Reagent for (ir)reversible enzymatic acylations", Org. Biomol. Chem. 2003, 1, 2405-2415) tel que par exemple l'acétone O-[(benzyloxy)carbonyl]oxime. La concentration en composé donneur de groupe acyle dans le milieu réactionnel est comprise de préférence entre 0,063 et 2,5 M.

La présente invention est illustrée par les exemples qui suivent, auxquels elle n'est cependant pas limitée.

Exemple 1

Racémisation d'un énantiomère

5 La racémisation d'un énantiomère d'une amine optiquement active a été effectuée selon le mode opératoire suivant.

On a préparé une solution 0,067 M d'une amine chirale dans l'heptane. A cette solution on a ajouté de 0,15 à 10 1,2 équivalents de thiol et 10% molaire d'AIBN par rapport au thiol, puis on a chauffé le milieu réactionnel à 80°C, et on a maintenu cette température pendant une durée de 2 à 7 h.

Ensuite, on a concentré le milieu réactionnel par évaporation du solvant. Le résidu recueilli a été dilué par une 15 solution d'HCl 1N et extrait 3 fois à l'éther éthylique. La phase aqueuse récupérée après l'extraction à l'éther a été basifiée avec une solution de soude 1N, puis extraite trois fois avec de l'éther éthylique. La seconde phase éther 20 éthylique a été séchée sur sulfate de magnésium, puis le solvant éther a été éliminé.

Cette procédure a été mise en œuvre avec différentes amines et différents thiols. Les conditions particulières et les résultats obtenus sont rassemblés dans le tableau 2 ci-dessous. L'addition d'AIBN a été effectuée en une seule fois 25 pour les essais ayant une durée de réaction de 2 heures. Pour les autres essais, l'addition d'AIBN a été effectuée par fractions, toutes les deux heures. La proportion d'énantiomère R et d'énantiomère S a été déterminée par HPLC chirale. Les rendements ont été déterminés par RMN ¹H. Dans la 30 colonne "rendement", le premier nombre indique le rendement sur le mélange réactionnel brut après réaction, et le nombre entre parenthèses indique le rendement en produit isolé.

Tableau 2

Thiol	Amine	Durée	Amine (R)	Amine (S)	Rendement (%)
CH ₃ -O-C(O)-CH ₂ -SH 1,2 eq	1	2h	50	50	100 (67)
CH ₃ -O-C(O)-CH ₂ -SH 0,2 eq	1	7h	50	50	82 (68)
Et ₂ N-C(O)-CH(CH ₃)SH 1,2 eq	1	4h	50	50	77 (61)
Et ₂ N-C(O)-CH(CH ₃)SH 0,2 eq	1	6h	42	58	85 (61)
Et ₂ N-C(O)-CH ₂ -SH 1,2 eq	1	6h	50	50	96 (70)
CH ₃ -O-C(O)-CH ₂ -SH 1,2 eq	2	6h	48	52	100 (80)
CH ₃ -O-C(O)-CH ₂ -SH 0,2 eq	2	6h	41	59	88 (70)
OctSH 1,2 eq	2	6h	48	52	94 (70)
OctSH 0,2 eq	2	6h	46	54	75 (43)
CH ₃ -O-C(O)-CH ₂ -SH 1,2 eq	3	6h	47	53	98 (70)
OctSH 1,2 eq	3	6h	47	53	89 (70)
Ph-SH 1,2 eq	4	6h	70	30	71 (50)
Ph-SH 1,2eq	5	6h	52	48	77 (70)
Ph-SH 0,2eq	5	6h	53	47	98 (60)
2,4,5-Cl ₃ Ph-SH 1,2eq	5	6h	50	50	100 (60)
OctSH 1,2 eq	5	6h	50	50	75 (70)
Tol-SH 1,2 eq	6	7h	60	40	(70)
Tol-SH 0,15 eq	6	7h	69	31	(80)
Tol-SH 1,2 eq	7	6h	13	87	90 (50)
Tol-SH 1,2 eq	8	6h	32	68	(60)
Tol-SH 1,2 eq	9	6h	13	87	94 (80)
Tol-SH 1,2 eq	10	6h	51	49	(70)
Et ₂ N-C(O)-CH(CH ₃)SH 1,2 eq	15	2h	50	50	86
Tol-SH 1,2 éq	19	6h	30	70	(39)
Ph-S 1,2 éq	20	6h	86	14	(69)
Tol-SH 1,2 éq	21	6h	66	34	(70)
Ph-SH 1,2 éq	21	6h	71	29	(60)
Et ₂ N-C(O)-CH(CH ₃)SH 1,2 eq	24	4h	48	52	65 (59)

Exemple 2

Inversion d'un énantiomère

On a préparé une solution 0,067 M de l'énantiomère (S) de l'amine 14 définie dans le tableau 1, dans l'heptane. A
5 cette solution on a ajouté 1,2 équivalents de thiol Et₂N-C(O)-C(CH₃)-SH, 1,2 équivalents de laurate d'éthyle

comme composé donneur d'acyle $R'C(O)-O-R''$, 200 mg de *Candida antarctica* lipase B (CAL-B) commercialisée par la société Novozym sous la dénomination Novozym 435, et 10% molaire d'AIBN, puis on a chauffé le milieu réactionnel jusqu'à 80°C et on a maintenu cette température pendant 8 heures. L'addition d'AIBN a été effectuée par fractions, toutes les deux heures.

Le résidu obtenu après filtration et concentration a été purifié par chromatographie sur gel de silice et l'on a obtenu l'énantiomère (R) de l'amine recherché, dans lequel le groupe amine est protégé par le groupe acyle. Le composé obtenu (16) répond à la formule $R^1R^2N-CHR^3R^4$ dans laquelle R^1 est H, R^2 est $C_{11}H_{23}C(O)-$, R^3 est CH_3- et R^4 est $Bu-CH_2CH_2-$.

On a reproduit le mode opératoire ci-dessus en remplaçant l'amine 14 par l'amine 1. Le composé obtenu (17) répond à la formule $R^1R^2N-CHR^3R^4$ dans laquelle R^1 est H, R^2 est $C_{11}H_{23}C(O)-$, R^3 est CH_3- et R^4 est $Ph-CH_2CH_2-$.

Dans les deux cas, on a déterminé l'excès énantiomérique "ee" en amide, le rendement mesuré par RMN ^1H sur le milieu réactionnel brut et le rendement en produit isolé. Les résultats sont indiqués dans le tableau 3 ci-après.

Tableau 3

Amine	Donneur d'acyle			Amide obtenu			
	R'	R''	n	N°	ee	Rdt RMN	Rdt
1	$C_{11}H_{23}$	Et	1,2	17	99	-	58
14	$C_{11}H_{23}$	Et	1,2	16	100	69	62

Exemple 3

Résolution cinétique dynamique d'un mélange racémique

On a préparé une solution 0,067 M de mélange racémique d'une amine dans l'heptane. A cette solution, on a ajouté 1,2 équivalents de thiol $Et_2N-C(O)-C(CH_3)-SH$, n équivalents de donneur d'acyle $R'-COOR''$, 200 mg de *Candida antarctica* lipase B (CAL-B) Novozym 435 et 10% molaire d'AIBN, puis on a chauffé le milieu réactionnel jusqu'à 80°C et on a maintenu cette température pendant 8 heures. L'addition

d'AIBN a été effectuée par fractions, toutes les deux heures.

Le résidu obtenu après filtration et concentration a été purifié par chromatographie sur gel de silice et l'on a obtenu l'énantiomère de l'amine recherché, dans lequel le groupe amine est protégé par le groupe acyle.

Ce mode opératoire a été mis en œuvre pour un mélange racémique des amines 11, 13, 22 et 25 définies dans le tableau 1. Les conditions particulières et les résultats sont donnés dans le tableau 4 ci-après.

Tableau 4

Amine	Donneur d'acyle			Amide obtenu			
	R'	R''	n	N°	Ee	Rdt RMN	Rdt
11	CH ₃	Et	40	18	74	95	31
11	C ₁₁ H ₂₃	H	1,2	17	100	69	71
11	C ₁₁ H ₂₃	Et	1,2	17	99	71	70
13	C ₁₁ H ₂₃	Et	1,2	16	100	-	81
22	C ₁₁ H ₂₃	Et	1,2	23	92	54	47
25	C ₁₁ H ₂₃	Et	1,2	26	94	70	68

Les amides 16, 17, 18, 23 et 26 sont obtenus sous la forme (R) et répondent à la formule R¹R²N-C*HR³R⁴ dans laquelle les substituants ont les significations données dans le tableau 5 suivant.

Tableau 5

	R ¹	R ²	R ³	R ⁴
18(R)	H	CH ₃ -C(O)-	CH ₃ -	Ph-CH ₂ CH ₂ -
17(R)	H	C ₁₁ H ₂₃ -C(O)-	CH ₃ -	Ph-CH ₂ CH ₂ -
16 (R)	H	C ₁₁ H ₂₃ -C(O)-	CH ₃ -	Bu-CH ₂ CH ₂ -
23 (R)	H	C ₁₁ H ₂₃ -C(O)-	CH ₃ -	tBuO-C(O)-CH ₂ -
26 (R)	H	C ₁₁ H ₂₃ -C(O)-	CH ₃ -	CH ₃ C(CH ₃)=CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -

Revendications

1. Procédé pour l'inversion totale ou partielle de la configuration d'un énantiomère d'une amine dans laquelle l'azote du groupe amino est directement lié à un atome de carbone asymétrique qui porte un atome d'hydrogène, caractérisé en ce qu'il consiste à faire réagir un thiol avec ladite amine, dans un solvant organique inerte ou en milieu aqueux, en présence d'un amorceur radicalaire, en choisissant un thiol tel que l'énergie de la liaison C-H (E_{CH}) du carbone asymétrique de l'amine soit du même ordre de grandeur que l'énergie de la liaison S-H (E_{SH}) du thiol.

2. Procédé selon la revendication 1, caractérisé en ce que le thiol est utilisé en quantité catalytique par rapport à l'amine, et la différence entre E_{CH} et E_{SH} est comprise entre +4 et -4 Kcal/mol.

3. Procédé selon la revendication 2, caractérisé en ce que le rapport molaire thiol/amine entre 0,05/1 et 0,2/1.

4. Procédé selon la revendication 1, caractérisé en ce que le rapport molaire thiol/amine est proche de la stoechiométrie, et en ce que la différence entre E_{CH} et E_{SH} est comprise entre +7 et -7 Kcal/mol.

5. Procédé selon la revendication 4, caractérisé en ce que le rapport molaire thiol/amine est compris entre 0,8 et 1,2.

6. Procédé selon la revendication 1, caractérisé en ce que la concentration en amine dans le milieu réactionnel est comprise entre 1,0 et 0,063 mol/L.

7. Procédé selon la revendication 1, caractérisé en ce que le solvant est choisi parmi l'hexane, l'heptane, le toluène, l'acétate d'éthyle, le benzène, l'acétonitrile, l'éther isopropylique, t-butylméthyl éther, le tétrahydrofurane, le dioxane, le diméthylformamide et l'eau, et leurs mélanges.

8. Procédé selon la revendication 1, caractérisé en ce que l'amorceur radicalaire est choisi parmi le 2,2'-azo-bis-isobutyronitrile (AIBN), le 2,2'-azo-isobutyramide, l'azo-bis-isobutyramide 2HCl (AIBA), le dichlorhydrate de

2,2'-azobis(2-méthylpropionamidine), le 2,2'-azo-bis-2-(méthylcarboxy)-propane, le peroxyde de tert-butyle, le peroxyde de benzoyle, et le peroxyde de lauroyle.

9. Procédé selon la revendication 1, caractérisé en ce que la concentration en amorceur radicalaire dans le milieu réactionnel est de 10% à 20% molaire.

10. Procédé selon la revendication 1, caractérisé en ce que la réaction est effectuée pendant une durée entre 2 et 7 heures.

11. Procédé selon la revendication 1, caractérisé en ce qu'il est mis en œuvre pour racémiser un énantiomère d'une amine donnée, le milieu réactionnel contenant l'amine dans la configuration de l'énantiomère à racémiser.

12. Procédé selon la revendication 11, caractérisé en ce que la réaction est effectuée à une température de 30°C à 100°C.

13. Procédé selon la revendication 1, caractérisé en ce qu'il est mis en œuvre pour obtenir un énantiomère donné d'une amine optiquement active, à partir de l'énantiomère inverse ou à partir d'un mélange racémique de ladite amine, le milieu réactionnel contenant une enzyme pour laquelle l'énantiomère à obtenir est un substrat et qui est stable jusqu'à une température d'au moins 90 °C, ainsi qu'un composé donneur de groupe acyle, le groupe amino de l'énantiomère obtenu étant protégé par le groupe donneur d'acyle.

14. Procédé selon la revendication 13, caractérisé en ce que le composé donneur d'acyle est l'acétone O-[(benzyloxy)carbonyl]oxime ou un composé choisi parmi les acides et les esters d'acide carboxylique R'COOR" et les carbonates R'O-C(O)-OR" dans lesquels R' est un groupe vinyle, un groupe allyle, un groupe alkyle ayant de 1 à 22 atomes de carbone, ou un groupe aryle ayant de 5 à 22 atomes de carbone, et R" est H, un groupe vinyle, un groupe allyle, un groupe alkyle ayant de 1 à 22 atomes de carbone, ou un groupe aryle ayant de 5 à 22 atomes de carbone.

15. Procédé selon la revendication 13, caractérisé en ce que l'enzyme choisie parmi les lipases et les protéases.

16. Procédé selon la revendication 15, caractérisé en ce que l'enzyme est choisie parmi *Candida antarctica* lipase B (CAL-B), *Burkholderia cepacia* lipase (BcL), *Pseudomonas aeruginosa* lipase (Pal), la subtilisine et la pénicilline acylase.

17. Procédé selon la revendication 13, caractérisé en ce que la teneur en enzyme est de 0,5 à 5 g/l.

18. Procédé selon la revendication 13, caractérisé en ce que la réaction est effectuée à une température de 30°C à 80°C.

19. Procédé selon la revendication 1, caractérisé en ce que ladite amine est choisie parmi les amines primaires, secondaires ou tertiaires, les esters d'acide α -aminé, et les esters d'acide α -aminé N-monosubstitué ou N,N-disubstitué.

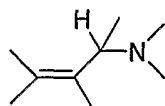
20. Procédé selon la revendication 1, caractérisé en ce que l'amine répond à la formule $R^1R^2N-C^*HR^3R^4$, dans laquelle les groupes R^1 , R^2 , R^3 et R^4 sont tels que :

- R^1 et R^2 représentent chacun indépendamment de l'autre H, un groupe alkyle linéaire ou ramifié, un groupe alkyle cyclique, un groupe alkényle, ou un groupe aromatique, lesdits groupes portant éventuellement au moins un substituant ; ou
- R^1 et R^2 forment ensemble un groupe alkylène qui forme un cycle avec l'azote qui les porte, ledit groupe alkylène portant éventuellement au moins un substituant ;
- R^3 et R^4 représentent chacun indépendamment de l'autre un groupe alkyle linéaire ou ramifié, un groupe alkyle cyclique, un groupe alkényle, ou un groupe aromatique, lesdits groupes portant éventuellement au moins un substituant, R^3 étant différent de R^4 ; ou
- R^3 et R^4 forment ensemble un groupe alkylène qui forme un cycle avec l'atome de carbone asymétrique qui le porte, ledit groupe alkylène portant au moins un substituant pour conserver l'asymétrie de l'atome de carbone ; ou
- l'un des groupes R^1 ou R^2 forme avec l'un des groupes R^3 ou R^4 un groupe alkylène qui forme un cycle avec l'atome d'azote et l'atome de carbone asymétrique qui les

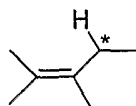
portent respectivement, ledit groupe alkylène portant éventuellement au moins un substituant ;

étant entendu que :

- 5 - aucun des groupes R^1 et R^2 ne forme avec l'atome d'azote qui le porte une liaison



et aucun des groupes R^3 et R^4 ne forme avec l'atome de carbone asymétrique qui le porte une liaison



- 10 - les groupes R^1 , R^2 , R^3 et R^4 ne sont pas susceptibles de donner lieu à une β -fragmentation lorsqu'un radical est formé en α de l'atome d'azote lors de la mise en œuvre du procédé.

21. Procédé selon la revendication 20, caractérisé en ce que, lorsqu'un des groupes R^1 à R^4 représente un groupe alkyle, ledit groupe alkyle a de 1 à 20 atomes de carbone.

22. Procédé selon la revendication 20, caractérisé en ce que, lorsqu'un des groupes R^1 ou R^2 représente un groupe alkényle, il a de 4 à 20 atomes de carbone.

20 23. Procédé selon la revendication 20, caractérisé en ce que lorsqu'un des groupes R^3 ou R^4 représente un groupe alkényle, il a de 3 à 20 atomes de carbone.

24. Procédé selon la revendication 20, caractérisé en ce que, lorsque l'un des groupes R^1 à R^4 représente un groupe aromatique, ledit groupe aromatique est choisi parmi :

- les groupes aryles, qui portent éventuellement des substituants carbonés et/ou des substituants comprenant des atomes de carbone et des hétéroatomes choisis parmi O, S, N et les halogénures;
- 30 • les groupes hétéroaromatiques dans lesquels le ou les hétéroatomes sont choisis parmi O, S et N, lesdits groupes portant éventuellement un substituant.

25. Procédé selon la revendication 20, caractérisé en ce que le groupe R^1 et le groupe R^2 , ou l'un des groupes R^1 ou R^2 et l'un des groupes R^3 ou R^4 forment ensemble un groupe alkylène ayant de 1 à 10 atomes de carbone, la chaîne dudit
5 groupe alkylène pouvant être interrompue par au moins un hétéroatome choisi parmi O, N et S.

26. Procédé selon la revendication 20, caractérisé en ce que R^3 et R^4 forment ensemble un groupe alkylène, ledit groupe alkylène ayant de 2 à 9 atomes de carbone.

10 27. Procédé selon la revendication 20, caractérisé en ce que l'un au moins des groupes R^1 à R^4 porte un substituant choisi parmi les groupes alkyle R, les groupes alcoyle $R-O-$, le groupe nitrile, les groupes amide $-C(O)NH_2$, $-C(O)NHR$, $-C(O)NRR'$, les groupes carbamates, le
15 groupe amino $-NH_2$, les groupes N-aminoalkyle $-NHR$, les groupes N,N-aminodialkyle $-NRR'$, les groupes alcoxycarbonyle $R-O-C(O)-$ et les groupes aryles, R et R' représentant indépendamment l'un de l'autre un groupe alkyle ayant de 1 à 20 atomes de carbone, R' pouvant être différent de R.

20 28. Procédé selon la revendication 1, caractérisé en ce que le thiol répond à la formule R^6SH dans laquelle R^6 représente :

- un groupe alkyle linéaire ayant au moins 2 atomes de carbone, un groupe alkyle ramifié ayant au moins 3
25 atomes de carbone ou un groupe alkyle cyclique ;
- un groupe aromatique aryle ou un groupe hétéroaromatique dans lequel l'hétéroatome est choisi parmi O, S et N ;
 - un groupe alkyle linéaire, un groupe alkyle ramifié ou un groupe alkyle cyclique, lesdits groupes
30 portant un groupe alcoxycarbonyle, un groupe hydroxyle, un groupe nitrile, ou un groupe aminocarbonyle.

29. Procédé selon la revendication 28, caractérisé en ce que R^6 est un groupe alkyle non fluoré ou un groupe alkyle partiellement ou totalement fluoré ayant de 2 à 30
35 atomes de carbone.

30. Procédé selon la revendication 28, caractérisé en ce que R^6 représente un groupe phényle ou un groupe tolyle, lesdits groupe portant éventuellement au moins un subs-

tituant choisi parmi les groupes alkyle R, les groupes alcoxyle R-O-, le groupe nitrile, les groupes amide -C(O)NH₂, -C(O)NHR, -C(O)NRR', les groupes carbamates, le groupe amino -NH₂, les groupes N-aminoalkyle -NHR, les
5 groupes N,N-aminodialkyle -NRR', les groupes alcoxycarbonyle R-O-C(O)- et les groupes aryles, R et R' représentant indépendamment l'un de l'autre un groupe alkyle ayant de 1 à 20 atomes de carbone, R' pouvant être différent de R.

31. Procédé selon la revendication 28, caractérisé en
10 ce que R⁶ représente un groupe pyridyle, un groupe imidazolyle, un groupe thiazolyle, ou un groupe furanyle.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/FR2005/002326

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
C12P41/00 C07C209/88

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
C12P C07B C07C

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, PAJ, WPI Data, INSPEC, COMPENDEX, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category °	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	PATENT ABSTRACTS OF JAPAN vol. 012, no. 467 (C-550), 7 December 1988 (1988-12-07) & JP 63 185943 A (KANEKAFUCHI CHEM IND CO LTD), 1 August 1988 (1988-08-01) abstract	1-21, 25-31
A	----- OEHRNER N ET AL: "KINETIC RESOLUTIONS OF AMINE AND THIOL ANALOGUES OF SECONDARY ALCOHOLS CATALYZED BY THE CANDIDA ANTARCTICA LIPASE B" ENZYME AND MICROBIAL TECHNOLOGY, STONEHAM, MA, US, vol. 19, 1996, pages 328-331, XP000929843 ISSN: 0141-0229 page 331, conclusions page 328 page 330, right-hand column ----- -/--	1-27

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

° Special categories of cited documents :

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"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)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"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

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"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.

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

12 December 2005

Date of mailing of the international search report

16/12/2005

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Seelmann, M

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/FR2005/002326

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	EP 0 406 124 A (RHONE-POULENC CHIMIE; RHODIA CHIMIE) 2 January 1991 (1991-01-02) the whole document	1-31
A	----- E.J.EBBERS ET AL.: "Controlled racemization of optically active organic compounds: prospects for asymmetric transformation" TETRAHEDRON, vol. 53, no. 28, 1997, pages 9417-9476, XP002330592 cited in the application page 9418, paragraph 1 - paragraph 3 page 9421 - page 9423; table 1 page 9430 - page 9432 page 9440; tables 9,10 page 9451 - page 9452; table 14 page 9456 - page 9457; figure 15; tables 20,21 page 9458 - page 9460; table 22	1-31
A	----- D.D.W.WAYNER ETAL.: "CH Bond Dissociation Energies of Alkyl Amines: Radical Structures and Stabilization Energies" J.AM.CHEM.SOC., vol. 119, 1997, pages 8925-8932, XP002330593 cited in the application tables 2-4	1-27
A	----- A.RAUK ET AL.: "Toward site reactivity of oxidative damage in proteins: CH and CC Bond dissociation energies and reduction potentials of the radicals of alanine, serine and threonine residues - an ab initio study" J.AM.CHEM.SOC., vol. 119, 1997, pages 208-217, XP002330594 cited in the application table 2	1-31
A	----- A.K.CHANDRA ET AL.: "The SH bond dissociation enthalpies and acidities of para and meta substituted thiophenols: a quantum chemical study" J.PHYS.CHEM.A, vol. 107, 2003, pages 9182-9188, XP002330595 cited in the application page 9183, right-hand column; tables 1,2 page 9187, right-hand column ----- -/-	1-31

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/FR2005/002326

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	R.M.BORGES DOS SANTOS ET AL.: "SH Bond dissociation enthalpies in thiophenols: a time-resolved photoacoustic calorimetry and quantum chemistry study" J.PHYS.CHEM.A, vol. 106, 2002, pages 9883-9889, XP002330596 cited in the application page 9887, right-hand column; tables 2-4 -----	1-31
A	F.G.BORDWELL ET AL.: "Assessment of the importance of changes in ground-state energies on the bond dissociation enthalpies of the OH bonds in phenols and the SH bonds in thiophenols" J.AM.CHEM.SOC., vol. 116, 1994, pages 6605-6610, XP002330597 cited in the application page 6609, right-hand column - page 6610, left-hand column; table 1 -----	1-31
A	BE 819 380 A1 (SUMITOMO CHEM CO LTD) 28 February 1975 (1975-02-28) the whole document -----	1-31

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/FR2005/002326

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
JP 63185943	A	01-08-1988	NONE	
EP 0406124	A	02-01-1991	AT 186920 T	15-12-1999
			AU 5967990 A	17-01-1991
			DE 69033361 D1	30-12-1999
			DE 69033361 T2	29-06-2000
			ES 2138580 T3	16-01-2000
			FR 2649098 A1	04-01-1991
			WO 9100303 A1	10-01-1991
			IE 902395 A1	19-06-1991
BE 819380	A1	28-02-1975	JP 1146920 C	12-05-1983
			JP 50049235 A	01-05-1975
			JP 57035700 B	30-07-1982

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande Internationale No

PCT/FR2005/002326

A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE

C12P41/00 C07C209/88

Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB

B. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE

Documentation minimale consultée (système de classification suivi des symboles de classement)

C12P C07B C07C

Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où ces documents relèvent des domaines sur lesquels a porté la recherche

Base de données électronique consultée au cours de la recherche internationale (nom de la base de données, et si réalisable, termes de recherche utilisés)

EPO-Internal, PAJ, WPI Data, INSPEC, COMPENDEX, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie °	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
A	PATENT ABSTRACTS OF JAPAN vol. 012, no. 467 (C-550), 7 décembre 1988 (1988-12-07) & JP 63 185943 A (KANEKAFUCHI CHEM IND CO LTD), 1 août 1988 (1988-08-01) abrégé	1-21, 25-31
A	OEHRNER N ET AL: "KINETIC RESOLUTIONS OF AMINE AND THIOL ANALOGUES OF SECONDARY ALCOHOLS CATALYZED BY THE CANDIDA ANTARCTICA LIPASE B" ENZYME AND MICROBIAL TECHNOLOGY, STONEHAM, MA, US, vol. 19, 1996, pages 328-331, XP000929843 ISSN: 0141-0229 page 331, conclusions page 328 page 330, colonne de droite	1-27
-/--		

☒ Voir la suite du cadre C pour la fin de la liste des documents

☒ Les documents de familles de brevets sont indiqués en annexe

° Catégories spéciales de documents cités:

"A" document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent

"E" document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date

"I" document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée)

"O" document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens

"P" document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée

"T" document ultérieur publié après la date de dépôt international ou la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention

"X" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré isolément

"Y" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier

"&" document qui fait partie de la même famille de brevets

Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée

12 décembre 2005

Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale

16/12/2005

Nom et adresse postale de l'administration chargée de la recherche internationale

Office Européen des Brevets, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Fonctionnaire autorisé

Seelmann, M

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande Internationale No
PCT/FR2005/002326

C.(suite) DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS		
Catégorie	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
A	EP 0 406 124 A (RHONE-POULENC CHIMIE; RHODIA CHIMIE) 2 janvier 1991 (1991-01-02) le document en entier	1-31
A	----- E.J.EBBERS ET AL.: "Controlled racemization of optically active organic compounds: prospects for asymmetric transformation" TETRAHEDRON, vol. 53, no. 28, 1997, pages 9417-9476, XP002330592 cité dans la demande page 9418, alinéa 1 - alinéa 3 page 9421 - page 9423; tableau 1 page 9430 - page 9432 page 9440; tableaux 9,10 page 9451 - page 9452; tableau 14 page 9456 - page 9457; figure 15; tableaux 20,21 page 9458 - page 9460; tableau 22	1-31
A	----- D.D.W.WAYNER ETAL.: "CH Bond Dissociation Energies of Alkyl Amines: Radical Structures and Stabilization Energies" J.AM.CHEM.SOC., vol. 119, 1997, pages 8925-8932, XP002330593 cité dans la demande tableaux 2-4	1-27
A	----- A.RAUK ET AL.: "Toward site reactivity of oxidative damage in proteins: CH and CC Bond dissociation energies and reduction potentials of the radicals of alanine, serine and threonine residues - an ab initio study" J.AM.CHEM.SOC., vol. 119, 1997, pages 208-217, XP002330594 cité dans la demande tableau 2	1-31
A	----- A.K.CHANDRA ET AL.: "The SH bond dissociation enthalpies and acidities of para and meta substituted thiophenols: a quantum chemical study" J.PHYS.CHEM.A, vol. 107, 2003, pages 9182-9188, XP002330595 cité dans la demande page 9183, colonne de droite; tableaux 1,2 page 9187, colonne de droite	1-31
	----- -/-	

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande Internationale No
PCT/FR2005/002326

C.(suite) DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS		
Catégorie	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
A	R.M.BORGES DOS SANTOS ET AL.: "SH Bond dissociation enthalpies in thiophenols: a time-resolved photoacoustic calorimetry and quantum chemistry study" J.PHYS.CHEM.A, vol. 106, 2002, pages 9883-9889, XP002330596 cité dans la demande page 9887, colonne de droite; tableaux 2-4 -----	1-31
A	F.G.BORDWELL ET AL.: "Assessment of the importance of changes in ground-state energies on the bond dissociation enthalpies of the OH bonds in phenols and the SH bonds in thiophenols" J.AM.CHEM.SOC., vol. 116, 1994, pages 6605-6610, XP002330597 cité dans la demande page 6609, colonne de droite - page 6610, colonne de gauche; tableau 1 -----	1-31
A	BE 819 380 A1 (SUMITOMO CHEM CO LTD) 28 février 1975 (1975-02-28) le document en entier -----	1-31

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Renseignements relatifs aux membres de familles de brevets

Demande Internationale No

PCT/FR2005/002326

Document brevet cité au rapport de recherche		Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
JP 63185943	A	01-08-1988	AUCUN	
EP 0406124	A	02-01-1991	AT 186920 T	15-12-1999
			AU 5967990 A	17-01-1991
			DE 69033361 D1	30-12-1999
			DE 69033361 T2	29-06-2000
			ES 2138580 T3	16-01-2000
			FR 2649098 A1	04-01-1991
			WO 9100303 A1	10-01-1991
			IE 902395 A1	19-06-1991
BE 819380	A1	28-02-1975	JP 1146920 C	12-05-1983
			JP 50049235 A	01-05-1975
			JP 57035700 B	30-07-1982