

①2

DEMANDE DE BREVET D'INVENTION

A1

②2 Date de dépôt : 20.01.93.

③0 Priorité :

④3 Date de la mise à disposition du public de la demande : 22.07.94 Bulletin 94/29.

⑤6 Liste des documents cités dans le rapport de recherche préliminaire : *Se reporter à la fin du présent fascicule.*

⑥0 Références à d'autres documents nationaux apparentés :

⑦1 Demandeur(s) : *ELF SANOFI Société Anonyme — FR.*

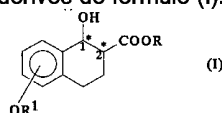
⑦2 Inventeur(s) : *Azerad Robert, Buisson Didier, Cecchi Roberto, Guzzi Umberto et Laffitte Jean-Alex.*

⑦3 Titulaire(s) :

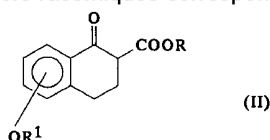
⑦4 Mandataire : *Cabinet Beau de Loménie.*

⑤4 1-Hydroxy-2-alcoxycarbonyl-tétralines optiquement pures, procédé pour leur préparation et leur utilisation comme intermédiaires clés de synthèse.

⑤7 Nouveaux dérivés de formule (I):

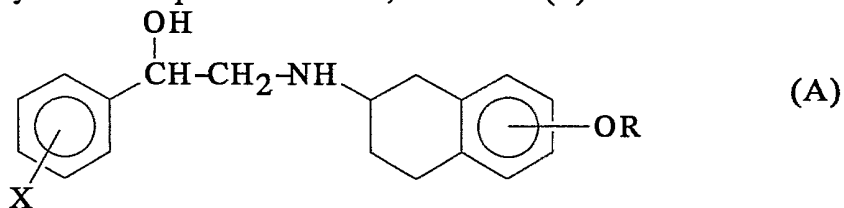


dans laquelle R représente un groupe (C₁-C₄)alkyle à chaîne droite ou ramifiée et R¹ est un groupe méthyle ou un atome d'hydrogène et la configuration absolue des atomes de carbone aux positions 1 et 2 est (1S, 2S) ou (1R, 2R) obtenus par réduction microbiologique stéréosélective d'oxoesters racémiques correspondants de formule (II)

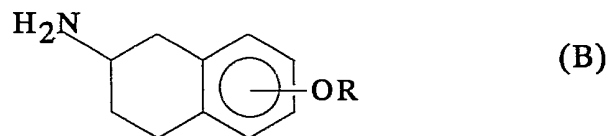


La présente invention concerne des dérivés 1-hydroxy-2-alcoxycarbonyltétraliniques optiquement purs, le procédé de réduction microbiologique stéréosélective pour leur préparation et leur utilisation dans la synthèse d'intermédiaires clés de composés pharmacologiquement actifs.

Le brevet européen 211721 décrit des phényléthanolaminotétralines, substituées sur le cycle aromatique de la tétraline, de formule (A) suivante :

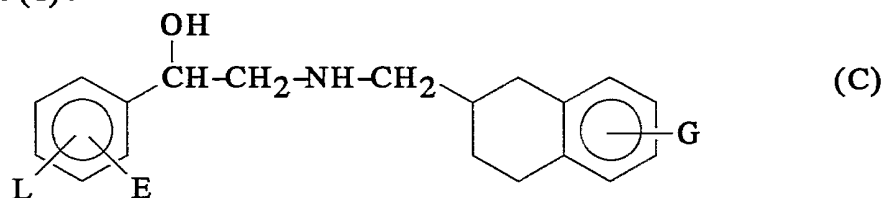


utiles comme lipolytiques. Ces composés où R peut notamment représenter un atome d'hydrogène ou un groupe méthyle, peuvent être préparés à partir de la 2-aminotétraline correspondante (B) :



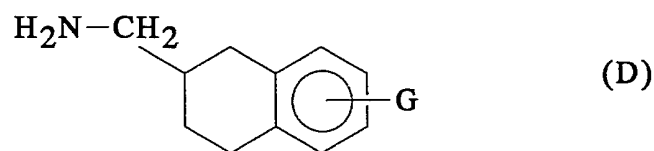
par réaction, par exemple, avec un oxyde de styrène ou un dérivé fonctionnel d'un acide mandélique éventuellement substitué.

Des phényléthanolaminométhyltétralines actives sur la motricité intestinale de formule (C) :



ont été décrites dans EP-A-436435.

Ces composés sont préparés selon la méthode générale indiquée ci-dessus à partir de la 2-aminométhyltétraline correspondante (D)



Les phényléthanolamines indiquées ci-dessus, qui contiennent deux centres asymétriques, peuvent exister sous forme de quatre isomères différents. Il a été démontré que l'activité pharmacologique n'est pas la même pour tous les isomères et

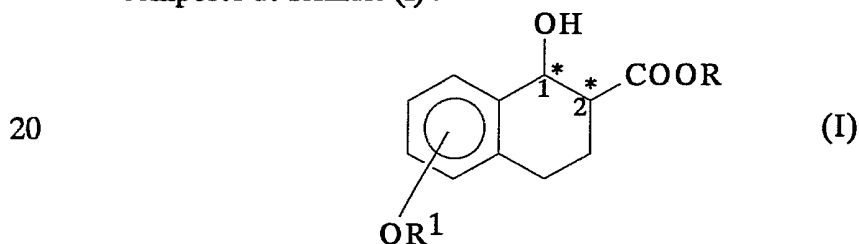
35

il s'avère donc nécessaire de développer et de synthétiser des produits optiquement purs.

Selon la méthode générale indiquée ci-dessus, les isomères purs des produits voulus peuvent être obtenus directement en utilisant les isomères purs des composés de départ. Alors que les isomères purs des oxydes de styrène ou des dérivés de l'acide mandélique sont des produits commerciaux ou préparables très aisément, leurs partenaires de réaction du type 2-aminotétraline et 2-aminométhyltétraline ne le sont pas. La préparation de ces produits, jusqu'à maintenant, prévoit plusieurs cristallisations fractionnées de sels diastéréoisomériques des amines ou de leurs précurseurs, ce qui rend la synthèse de ces produits très coûteuse et difficilement applicable au niveau industriel.

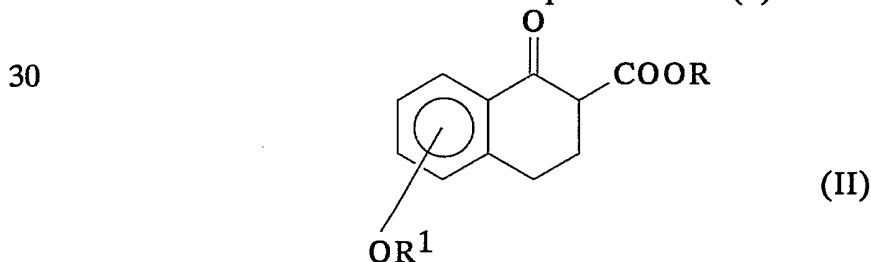
On a maintenant trouvé qu'on peut obtenir très aisément, et de façon très sélective, des précurseurs clés des amines ci-dessus, optiquement purs, par voie microbiologique.

Plus particulièrement on a trouvé, ce qui représente un premier objet de la présente invention, qu'on peut obtenir les isomères purs des diastéréoisomères cis des composés de formule (I) :



dans laquelle :

- R représente un groupe (C₁–C₄)alkyle à chaîne droite ou ramifiée et R¹ est un
 - 25 groupe méthyle ou un atome d'hydrogène, et
 - la configuration absolue des atomes de carbone aux positions 1 et 2 est (1S, 2S) ou bien (1R, 2R),
- en soumettant un oxoester racémique de formule (II)



35

dans laquelle R et R¹ sont tels que définis ci-dessus, à une réduction par des enzymes, isolées ou incluses dans leur microorganisme d'origine, convenablement choisies.

5 Cette réduction est stéréosélective dans le double sens que, en général, un seul des énantiomères 2R- ou 2S- du substrat racémique (II) est réduit par le système enzymatique et que la stéréosélectivité de la réduction du carbonyle en 1- est très élevée, pouvant conduire exclusivement à l'une des configurations du centre asymétrique porteur du groupement -OH: 1S- ou 1R-.

10 La réduction microbiologique de β -cétoesters est une réaction connue qui a été conduite sur des substrats différents avec différents résultats [voir par exemple D. Seebach et al., *Helvetica Chimica Acta* **70** (1987), pp. 1605-1615; D. Buisson et al., *Tetrahedron Letters* **27** (1986), pp. 2631-2634; F. Vanmiddlesworth et al., *Biocatalysis*, **1** (1987), pp. 117-127 et D. Buisson et al., *Biocatalysis*, **3** (1990), pp. 85-93].

15 Dans le cas des composés de formule (II), on a maintenant trouvé qu'en utilisant une deshydrogénase (réductase) obtenue à partir de, ou incluse dans, une levure on obtient généralement les composés de formule (I) cis ayant presque exclusivement la configuration 1R,2R; en utilisant, par contre, une deshydrogénase obtenue à partir de, ou incluse dans, un champignon filamenteux on obtient les composés (I) cis ayant
20 exclusivement la configuration 1S,2S.

Parmi les levures, les microorganismes du genre *Saccharomyces*, *Kluyveromyces*, *Hansenula*, *Candida*, etc., peuvent être utilisés, ainsi que, parmi les champignons filamenteux, ceux du genre *Rhizopus*, *Mucor*, *Sporotrichum*, etc.

25 Ces microorganismes peuvent être des souches sauvages qui peuvent être obtenues auprès des collections de cultures de microorganismes ou isolées de sources naturelles ou des souches mutées ou obtenues par recombinaison génétique ou par fusion cellulaire.

30 Comme exemples spécifiques de microorganismes utilisables on peut citer, parmi les levures, *Saccharomyces cerevisiae* (levure de boulangerie), *Saccharomyces montanus* (CBS 67-72), *Kluyveromyces fragilis* (NRRL Y-610), et, parmi les moisissures, *Rhizopus arrhizus* (ATCC 11145 ou 24563), *Curvularia lunata* (NRRL 2380), *Mucor plumbeus* (CBS 110-16), *Mucor racemosus* ou *Sporotrichum exile* (QM 1250 - Quartermaster Research and Development Center U.S. Army, Natick, Massachusetts, U.S.A.).

35 Ces microorganismes sont cultivés selon les méthodes habituelles dans un milieu assurant leur croissance et contenant par exemple diverses sources de carbone et

d'azote ainsi que des sels minéraux, entre 20 et 40°C, dans des conditions plus ou moins aérobies, à des pH variant de 2 à 8.

La biomasse obtenue peut être utilisée pour effectuer la réduction directement dans le milieu de culture, ou de préférence, elle peut être séparée de celui-ci par les méthodes conventionnelles de récolte, telle que centrifugation, filtration, etc., avant d'être réutilisée en suspension dans un nouveau milieu.

Cette biomasse peut également être lyophilisée ou séchée à l'aide d'un solvant, tel que l'acétone, avant d'être utilisée.

De plus, l'une ou l'autre de ces préparations peut être immobilisée par des méthodes connues (gel de polyacrylamide, gel de carragheenanane ou d'alginate, etc.) avant l'utilisation.

Enfin, on peut purifier la deshydrogénase impliquée dans la réaction de réduction par l'une des méthodes connues et l'utiliser comme biocatalyseur en solution ou immobilisée comme décrit ci-dessus.

La réaction de réduction se produit lorsqu'on ajoute à l'une des préparations précédemment décrites l'oxoester racémique de formule (II), soit pur soit en solution dans un volume minimal d'un solvant miscible à l'eau, tel que, par exemple, un alcanol en C₁-C₆, l'acétone, le diméthylsulfoxyde, le diméthylformamide, etc.

La quantité d'oxoester (II) doit être réglée de façon à obtenir une concentration finale comprise entre 1 et 20 g par litre. L'oxoester (II) est ajouté, de préférence, de façon continue ou en plusieurs fois de manière à ne pas dépasser la concentration stationnaire de 5 g par litre.

On peut opérer à des températures de 20 à 50°C, de préférence entre 25 et 40°C.

Le pH de la réaction peut être ajusté en utilisant une solution tampon minérale, et/ou en ajoutant de l'acide ou une base, entre 2 et 8, de préférence entre 5 et 7.

La réduction se produit spontanément aux dépens des réserves accumulées dans la biomasse du microorganisme; mais il peut être nécessaire ou bénéfique d'ajouter au milieu d'incubation où s'effectue la réduction un composé organique oxydable susceptible d'être utilisé comme source d'équivalents réducteurs, comme le saccharose, le glucose, l'éthanol.

Lorsque la réaction de réduction est complète, le mélange réactionnel est extrait par un solvant organique et le produit optiquement pur ainsi obtenu de formule (I) est récupéré de l'extrait organique par des méthodes conventionnelles.

Comme solvant d'extraction on peut utiliser un solvant organique, polaire, aprotique, tel qu'un hydrocarbure halogéné, à savoir le tétrachlorure de carbone, le

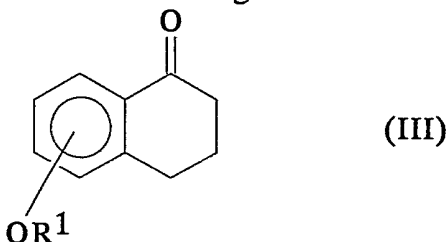
chlorure de méthylène, le chloroforme, un ester tel que l'acétate d'éthyle ou d'autres solvants similaires.

Eventuellement, pour faciliter l'extraction, le mélange réactionnel est saturé d'un sel minéral, par exemple le chlorure de sodium ou de potassium.

5 Les extraits organiques contenant l'hydroxyester (I) optiquement pur sont donc concentrés et le produit est purifié, si nécessaire, par exemple par chromatographie.

Les oxoesters de départ de formule (II) où R^1 est un groupe méthyle sont des produits connus qui peuvent être préparés selon les méthodes décrites dans la littérature chimique.

10 Les composés de départ de formule (II) peuvent aussi être préparés selon une méthode générale qui consiste à faire réagir l'1-tétralone de formule (III) :



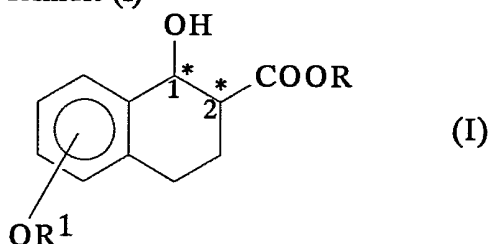
15

où R^1 est tel que défini ci-dessus, avec un carbonate d'alkyle $R'OCOOR'$ où R' représente le groupe méthyle, éthyle ou n-propyle, en présence d'un excès d'hydrure de sodium, selon la réaction de Claisen, pour obtenir un composé (II) où $R = R' =$ méthyle, éthyle, ou n-propyle et quand on veut obtenir un composé (II) où R est isopropyle, n-butyle, isobutyle ou sec-butyle, on soumet les esters ainsi obtenus à une transestérification catalysée par la 4-(diméthylamino)pyridine selon la méthode décrite par D.F. Taber et al. dans J. Org. Chem. 50, (1985), pp. 3618–3619. Lorsqu'on veut obtenir un composé (II) où R est un groupe tert-butyle, on peut hydrolyser l'ester (II) où R est R' dans des conditions basiques et estérifier le groupe carboxylique libre en l'activant par réaction avec le carbonyldiimidazole et en faisant réagir l'imidazolidine ainsi obtenu avec l'alcool tert-butylique en présence de quantités catalytiques d'une base.

20

25

Les composés de formule (I)



30

35

dans laquelle R représente un groupe (C_1-C_4) alkyle à chaîne droite ou ramifiée et R^1 est un groupe méthyle ou un atome d'hydrogène et la configuration absolue des

atomes de carbone aux positions 1 et 2 est (1S,2S) ou (1R,2R), sont des produits nouveaux qui représentent un autre objet spécifique de la présente invention.

Ces composés sont utiles dans la préparation des dérivés tétraliques optiquement purs qui représentent des intermédiaires clés dans la synthèse de composés pharmacologiquement actifs.

Plus particulièrement, ils peuvent être convertis en les dérivés 2-amino-tétraliniques par hydrolyse du groupe ester dans des conditions basiques, élimination du groupe hydroxy en position 1- par hydrogénolyse (ou vice-versa élimination du groupe hydroxy en position 1- par hydrogénolyse et hydrolyse du groupe ester dans des conditions basiques) suivies enfin par la réaction de Curtius, à savoir la formation de l'azide, sa décomposition thermique en isocyanate et l'hydrolyse de celui-ci en amine.

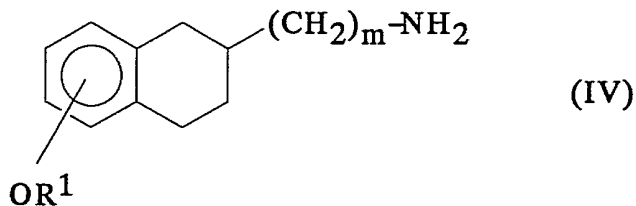
Une réaction de Curtius modifiée, où on utilise du diphénylphosphorylazide, pourrait être conduite directement sur le dérivé hydroxyacide en donnant, par réaction intramoléculaire de l'hydroxyde sur l'isocyanate, une oxazolidinone optiquement pure facilement hydrogénolysable en amine en milieu acide.

Alternativement, ils peuvent être transformés en dérivés 2-aminométhyl-tétraliniques par hydrogénolyse du groupe hydroxy en position 1-, formation de l'amide et réduction du groupe carbonyle en méthylène.

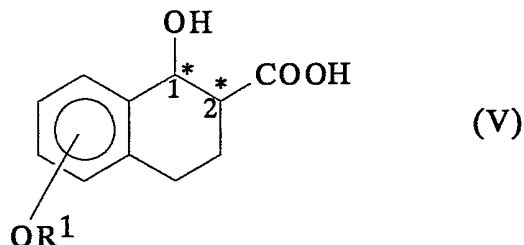
Toutes ces étapes, qui peuvent être conduites selon les méthodes générales et les procédures déjà connues en littérature chimique, se produisent avec le maintien de la stéréoconfiguration de l'atome de carbone en position 2-.

En partant donc de l'isomère 1S, 2S du composé (I) on arrive à l'isomère 2S- du dérivé 2-amino(méthyl)-tétralinique et vice-versa à partir de l'isomère 1R, 2R du composé (I) on obtient le dérivé 2-amino(méthyl)-tétralinique correspondant avec la configuration absolue R- à l'atome de carbone en position 2-.

L'utilisation des composés (I) dans la préparation des dérivés 2-amino(méthyl)-tétraliniques correspondants de formule (IV)



où R^1 est tel que défini ci-dessus et m est 0 ou 1, sous forme optiquement pure, ainsi que les nouveaux hydroxyacides cis de formule (V)



5

où R¹ est tel que défini ci-dessus et la configuration absolue des atomes de carbone aux positions 1 et 2 est (1S, 2S) ou bien (1R, 2R), obtenus comme intermédiaires dans cette préparation, représentent d'autres objets spécifiques de la présente invention.

Les exemples suivants illustrent l'invention sans toutefois la limiter.

10

EXEMPLE 1

Un matras contenant 500 ml du milieu de culture stérile A suivant:

glucose	15,0 g
corn steep liquor	5,0 g
phosphate dipotassique	1,0 g
phosphate monopotassique	0,5 g
nitrate de sodium	1,0 g
chlorure de potassium	0,25 g
sulfate de magnésium heptahydrate	0,25 g
sulfate ferreux heptahydrate	0,010 g

20

est inoculé avec une suspension de spores de *Rhizopus arrhizus* ATCC 11145 et incubé en agitant (environ à 150 rpm) à 27°C pendant 48 heures. Le mycélium est filtré, rincé à l'eau et légèrement essoré. Cette biomasse lavée est remise en suspension dans un volume de tampon phosphate de sodium 0,1 M, pH 7,0, identique au volume initial de la culture (500 ml) et on ajoute ensuite 1 g de l'ester éthylique de l'acide 7-méthoxy-1-oxo-1,2,3,4-tétrahydro-2-naphtalèncarboxylique (II : R = éthyle, -OR¹ = 7-OCH₃) dissous dans 5 ml d'éthanol/Tween 80 (5/1) et on poursuit l'incubation dans les mêmes conditions que celles décrites pour la culture (27°C, 150 rpm) pendant 1 jour.

25

30

Le mycélium est essoré, rincé à l'eau et le filtrat, saturé de NaCl, est extrait trois fois à l'acétate d'éthyle. On détermine le rapport cis/trans de l'hydroxyester (I) : > 99/1 par chromatographie en phase gazeuse d'un aliquot de cet extrait [colonne capillaire BP 10 (15 m x 0,25 mm ID), en utilisant de l'hélium comme gaz porteur], les temps de rétention (à 190°C) étant 17,40 min. pour le cis et 18,02 min. pour le trans. La phase organique est ensuite séchée sur Na₂SO₄ et évaporée sous vide. Le résidu ainsi obtenu est chromatographié sur silice H60 (solvant: cyclohexane/acétate d'éthyle 8/2) en donnant, sous forme d'huile incolore, l'ester éthylique de l'acide cis (1S, 2S)

35

1-hydroxy-7-méthoxy-1,2,3,4-tétrahydro-2-naphtalènegarboxylique avec un excès énantiomérique (e.e. %) supérieur à 99% et un rendement de 52%.

$[\alpha]_D^{21} = -72,3^\circ$ (c = 0,75, EtOH)

^1H -RMN (250 MHz), δ ppm (CDCl_3): 1,28 (3H, t, J=7 Hz, CH_3), 2,1 et 2,2 (2H, 2m, CH_2 -4), 2,8 (3H, m, CH_2 -3 + $\text{CH}-\text{CO}_2\text{Et}$), 3,8 (3H, s, OCH_3), 4,21 (2H, q, J=7 Hz, OCH_2), 4,96 (1H, d, J=3 Hz, CHOH), 6,79 (1H, dd, J=3 et 8,5 Hz, ArH-5), 6,94 (1H, d, J=3 Hz, ArH-8), 7,01 (1H, d, J=8 Hz, ArH-6).

^{13}C -RMN (62,9 MHz), δ ppm (CDCl_3): 14,22 (CH_3), 20,54 (CH_2), 27,51 (CH_2), 45,45 (CHCO_2Et), 55,33 (OCH_3), 60,83 (OCH_2), 68,12 (CHOH), 113,58 (ArCH), 115,12 (ArCH), 129,83 (ArCH), 127,99 et 137,78 (ArC quat.), 158,04 (ArC-O), 174,48 (CO).

La détermination de la pureté optique (e.e. %) de l'hydroxyester (I) ainsi obtenu est effectuée après transformation du composé (I) en dérivé O-(O-acétyl-(S)-lactyl) par réaction avec le chlorure de O-acétyl-(S)-lactyle dans l'éther/pyridine et chromatographie en phase gazeuse sur la même colonne que celle utilisée pour la détermination du rapport cis/trans (à une température de 200 à 230°C avec une augmentation de 2°C par minute).

Les temps de rétention des dérivés O-(O-acétyl-(S)-lactyl) des esters éthyliques des acides 7-méthoxy-1-hydroxy-1,2,3,4-tétrahydro-2-naphtalènegarboxyliques sont de 23,77 [cis (1S,2S)] et de 24,12 [cis (1R,2R)].

La configuration absolue du produit ainsi obtenu est déterminée par hydrolyse du groupe ester, hydrogénolyse du groupe 1-hydroxy et comparaison de la rotation optique du dérivé ainsi obtenu avec celle du dérivé correspondant de la littérature de configuration connue.

Plus particulièrement 150 mg (0,597 mmol) du composé obtenu ci-dessus sont mis en solution dans 2 ml d'éthanol et 2 ml d'eau et 0,5 ml de NaOH 2N (1 mmol) sont ajoutés. Après 3 heures sous agitation à température ambiante, la solution est extraite deux fois à l'éther éthylique, puis la phase aqueuse est acidifiée à pH 2 par addition d'une solution de HCl 1N et extraite trois fois à l'éther éthylique (10 ml). Cet extrait est séché sur Na_2SO_4 , filtré et évaporé sous vide. Le résidu est recristallisé dans de l'éther de pétrole pour donner 125 mg de l'hydroxyacide (1S,2S) correspondant : [acide (1S,2S) 1-hydroxy-7-méthoxy-1,2,3,4-tétrahydro-2-naphtalènegarboxylique].

P.f. 150°C; $[\alpha]_D^{21} = -76^\circ$ (c = 0,76, EtOH)

^1H -RMN (250 MHz), δ ppm (CDCl_3): 2,0 et 2,1 (2H, 2m, CH_2 -4), 2,68 (2H, dt, CH_2 -3), 2,80 (1H, dt J=4 et 17 Hz, $\text{CH}-\text{CO}_2\text{H}$), 3,70 (3H, s, OCH_3), 4,89 (1H, d,

$J=3,5$ Hz, CHOH), 6,71 (1H, dd, $J=2,5$ et 8,5 Hz, ArH-5), 6,84 (1H, d, $J=2,5$ Hz, ArH-8), 6,94 (1H, d, $J=9,5$ Hz, ArH-6).

On dissout 115 mg (0,519 mmol) du composé obtenu dans 5 ml d'acide acétique et 0,01 ml d'acide perchlorique concentré (70%), on y ajoute 50 mg de charbon palladié 5% et on hydrogène (1 bar) pendant 4 heures. Après filtration du catalyseur, lavage à l'éthanol, évaporation et extraction à l'éther éthylique on obtient 102 mg (0,49 mmol) d'acide (S) 7-méthoxy-1,2,3,4-tétrahydro-2-naphtalèncarboxylique. P.f. 132-133°C.

$[\alpha]_{\text{D}}^{21} = -44,9^\circ$ ($c = 0,98$, CHCl_3)

^1H -RMN (250 MHz), δ ppm (CDCl_3): 1,88 (1H, m, CH), 2,22 (1H, ddd, $J=13, 5$ et 4 Hz, CH), 2,80 (3H, m, CH), 2,97 et 3,00 (2H, 2 larges s., CH_2), 3,78 (3H, s, OCH_3), 6,62 (1H, d, $J=3$ Hz, ArH-8), 6,69 (1H, dd, $J=8,5$ et 3 Hz, ArH-5), 6,98 (1H, d, $J=8,5$ Hz, ArH-6).

La rotation optique du produit ainsi obtenu est parfaitement comparable à celle du composé décrit dans EP-436435, Préparation (F) (i), auquel on avait attribué la configuration absolue S-.

Selon une variante, 100 mg (0,4 mmol) de l'ester éthylique de l'acide cis (1S,2S) 1-hydroxy-7-méthoxy-1,2,3,4-tétrahydro-2-naphtalèncarboxylique sont mis en solution dans un mélange d'acide acétique (5 ml) et d'éthanol (2 ml) contenant 0,01 ml d'acide perchlorique 70%. On ajoute 20 mg de charbon palladié 10% et on hydrogène (1 bar) pendant 4 heures. Le catalyseur est filtré sur célite et rincé à l'éther. Le filtrat évaporé est repris dans l'éther, lavé au bicarbonate et à l'eau, puis séché et évaporé pour donner 82 mg (87%) de l'ester éthylique de l'acide (S) 7-méthoxy-1,2,3,4-tétrahydronaphtalène-2-carboxylique sous forme d'une huile incolore: $[\alpha]_{\text{D}}^{21} = -35^\circ$ ($c = 1,05$, CHCl_3).

^1H -RMN (250 MHz), δ ppm (CDCl_3): 1,26 (3H, t, $J=7$ Hz, CH_3), 1,81 (1H, m, CH), 2,18 (1H, ddd, $J = 15, 7,5$ et 4 Hz, CH), 2,75 (3H, m, CH), 2,95 et 2,98 (2H, 2 larges s., CH), 3,75 (3H, s, OCH_3), 4,16 (2H, q, $J=7$ Hz, OCH_2), 6,63 (1H, large s., ArH-8), 6,68 (1H, dd, $J=8,5$ et 2,5 Hz, ArH-5), 6,98 (1H, d, $J=8,5$ Hz, ArH-6).

^{13}C -RMN (62,9 MHz), δ ppm (CDCl_3): 14,25 (CH_3), 26,19 (CH_2), 27,74 (CH_2), 31,89 (CH_2), 40,03 (CH- CO_2H), 55,22 (OCH_3), 60,43 (OCH_2), 112,26 (ArCH), 113,57 (ArCH), 129,64 (ArCH), 127,81 et 136,02 (ArC quat.), 157,61 (ArC-O.), 175,40 (CO).

L'hydrolyse de ce produit dans des conditions basiques conduit ensuite à l'acide (S) 7-méthoxy-1,2,3,4-tétrahydronaphtalène-2-carboxylique.

Selon une autre variante, on converti l'acide cis (1S,2S) 1-hydroxy-7-méthoxy-1,2,3,4-tétrahydronaphtalène-2-carboxylique obtenu comme indiqué plus haut par hydrolyse basique de l'ester éthylique correspondant en la (S) 7-méthoxy-1,2,3,4-tétrahydronaphtalène-2-amine via l'oxazolidinone correspondante.

- 5 Plus particulièrement à 132 mg (0,594 mmol) de l'hydroxyacide dissous dans 5 ml de toluène, on ajoute 0,1 ml de triéthylamine et 0,128 ml de diphenylphosphorylazide (163 mg, 0,593 mmol). On porte à reflux pendant 30 heures sous azote. Après addition de 5 ml d'acétate d'éthyle, on lave à l'eau, au bicarbonate de sodium, à l'acide chlorhydrique 1%, puis avec une solution saturée de NaCl; on sèche sur Na₂SO₄ et
10 on évapore. Le résidu brut (173 mg) est chromatographié sur gel de silice (20 g) avec un mélange CH₂Cl₂-acétate d'éthyle (8:2) comme solvant. On obtient 97 mg (0,442 mmol, 75%) d'un solide blanc. P.f. 150-151°C, $[\alpha]_D^{21} = +298^\circ$ (c = 1, CHCl₃).

IR: 3460, 2940, 1750, 1612 et 1504 cm⁻¹.

- ¹H-RMN (250 MHz), δ ppm (CDCl₃): 1,84 (1H, ddd, J=5 et 8 Hz, CH), 1,92 (1H, tt, J = 5,5 et 16 Hz, CH), 2,54 (1H, ddd, J = 19, 9 et 5 Hz, CH), 2,82 (1H, ddd, J = 19, 9,5 et 5 Hz, CH), 3,78 (3H, s, OCH₃), 4,22 (1H, dt, J=5 et 8 Hz, CH), 5,54 (1H, d, J=8 Hz, CH), 5,58 (1H, large s., NH), 6,83 (1H, dd, J = 8 et 3 Hz, ArH-6), 6,94 (1H, d, J=3 Hz, ArH-8), 7,06 (1H, J=8 Hz, ArH-5).

- ¹³C-RMN (62,9 MHz), δ ppm (CDCl₃): 24,15 (CH₂), 28,27 (CH₂), 51,64 (CH), 55,38 (OCH₃), 75,72 (CHO), 114,50 (ArCH), 115,70 (ArCH), 129,38 (ArCH), 130,17 et 131,90 (ArC quat.), 158,39 (ArC-O), 159,65 (CO).

90 mg (0,41 mmol) de cette oxazolidinone en solution dans 5 ml d'éthanol et 0,2 ml d'HCl 2N sont hydrogénés en présence de 23 mg de charbon palladié 10% pendant 4 heures. On filtre le catalyseur sur célite, lave à l'éthanol et on évapore à sec le filtrat.

- 25 On obtient 79 mg (0,37 mmol, 90%) du chlorhydrate de la 2-aminotétraline sous forme d'un solide blanc, recristallisé dans le mélange méthanol-acétate d'éthyle. P.f. = 204-205°C, $[\alpha]_D^{21} = -66^\circ$ (c = 0,75, MeOH).

- ¹H-RMN (250 MHz), δ ppm (D₂O): 1,83 (1H, m, CH), 2,16 (1H, m, CH), 2,84 (3H, m, CH), 3,15 (1H, dd, J = 20 et 6 Hz, CH), 3,62 (1H, m, CHN), 3,77 (3H, s, OCH₃), 6,77 (1H, s, ArH-8), 6,82 (1H, d, J=8,5 Hz, ArH-6), 7,11 (1H, J=8,5 Hz, ArH-5).

- ¹³C-RMN (62,9 MHz), δ ppm (D₂O): 27,96 (CH₂), 29,28 (CH₂), 35,44 (CH₂), 49,92 (CHN), 57,92 (OCH₃), 115,60 (ArCH), 116,31 (ArCH), 132,42 (ArCH), 130,15 et 136,09 (ArC quat.), 159,53 (ArC-O).

EXEMPLE 2

- 35 Un matras contenant 400 ml du milieu de culture B suivant:

glucose

8,0 g

extrait de levure	2,0 g
extrait de malt	2,0 g
peptone	2,0 g

est inoculé par une suspension de Saccharomyces montanus CBS 67-72 et incubé en agitant (environ 150 rpm) à 27°C pendant 72 heures. On sépare la biomasse par centrifugation, on la lave et remet en suspension dans 400 ml de tampon phosphate de sodium 0,1 M, pH 7,0. On ajoute 0,5 g d'ester éthylique de l'acide 5-méthoxy-1-oxo-1,2,3,4-tétrahydro-2-naphtalèncarboxylique en solution dans un mélange éthanol/ Tween 80 (5/1) et on incube sous agitation (200 rpm) à 27°C. Après 3 jours, les levures sont filtrées sur célite et lavées à l'acétate d'éthyle. Le filtrat, saturé de NaCl, est extrait trois fois par un mélange acétate d'éthyle/éther éthylique (1/1). Les phases organiques sont réunies, concentrées, lavées avec une solution saturée de NaCl et séchées sur Na₂SO₄ avant de les évaporer sous vide. On obtient l'ester éthylique de l'acide cis (1R, 2R) 1-hydroxy-5-méthoxy-1,2,3,4-tétrahydro-2-naphtalèncarboxylique avec un rapport cis/trans > 99/1 [temps de rétention à 200°C : 11,58 min. (cis) et 11,81 min. (trans)] et un e.e.% de 93 [temps de rétention des dérivés O-(O-acétyl-(S)-lactyl) à 190°C pendant 10 min., puis de 190 à 220°C avec une augmentation de 2°C par minute: cis (1S, 2S) 31,36 min., cis (1R, 2R) 31,79 min., trans (configurations absolues non déterminées) 32,40 et 33,46 min.]. Rendement 71%. $[\alpha]_D^{21} = +111^\circ$ (c = 1, EtOH).

Après hydrolyse basique de l'hydroxyester ainsi obtenu on obtient l'hydroxyacide correspondant [l'acide (1R,2R)-1-hydroxy-5-méthoxy-1,2,3,4-tétrahydro-2-naphtalèncarboxylique]. P.f. 139-140°C. $[\alpha]_D^{21} = +118^\circ$ (c = 0,6, EtOH). Par hydrogénation catalytique de ce dernier produit dans les conditions de l'Exemple 1 on obtient l'acide (R) 5-méthoxy-1,2,3,4-tétrahydro-2-naphtalèncarboxylique. P.f. 149-150°C. $[\alpha]_D^{21} = +58^\circ$ (c = 0,55, CHCl₃).

EXEMPLE 3

En utilisant des conditions expérimentales analogues à celles de l'Exemple 1, mais en remplaçant le *Rhizopus arrhizus* ATCC 11145 par une souche de *Sporotrichum exile* QM 1250 et l'ester éthylique de l'acide 7-méthoxy-1-oxo-1,2,3,4-tétrahydro-2-naphtalèncarboxylique par l'ester éthylique de l'acide 5-méthoxy-1-oxo-1,2,3,4-tétrahydro-2-naphtalèncarboxylique et en continuant la réduction pendant 48 heures, on obtient l'isomère cis (1S, 2S) de l'ester éthylique de l'acide 1-hydroxy-5-méthoxy-1,2,3,4-tétrahydro-2-naphtalèncarboxylique. Rapport cis/trans > 99/1. E.e. % = 99. Rendement: 51% (30% de cétoester de départ est récupéré). $[\alpha]_D^{21} = -115^\circ$ (c = 1,1, EtOH).

- ^1H -RMN (250 MHz), δ ppm (CDCl_3): 1,29 (3H, t, $J=7$ Hz, CH_3), 2,13 (2H, m, CH_2-4), 2,51 (1H, ddd, $J=17,5$, 10 et 7,5 Hz, H-3 eq), 2,74 (1H, dt, $J=10,5$ et 4 Hz, $\text{CH}-\text{CO}_2\text{Et}$), 2,93 (1H, dt, $J=18$ et 5 Hz, H-3ax), 3,04 (1H, br.s, OH), 3,82 (3H, s, OCH_3), 4,21 (2H, q, $J=7$ Hz, OCH_2-), 5,02 (1H, br.s, CHOH), 6,76 (1H, d, $J=8$ Hz, 8-ArH), 7,01 (1H, d, $J=8$ Hz, 6-ArH), 7,17 (1H, t, $J=8$ Hz, 7-ArH).
- ^{13}C -RMN (62.9 MHz), δ ppm (CDCl_3): 14,21 (CH_3), 19,46 (CH_2), 22,50 (CH_2), 45,06 (CHCO_2Et), 55,32 (OCH_3), 60,77 (OCH_2), 67,75 (CHOH), 109,09 (ArCH), 121,67 (ArCH), 126,77 (ArCH), 125,14 et 137,87 (ArC quat.), 156,93 (ArC-O), 174,57 (CO).
- 10 Par hydrolyse basique de ce produit selon la procédure décrite à l'Exemple 1 on obtient l'acide correspondant de configuration (1S, 2S). P.f. 145–147°C (éther/éther de pétrole).
- $[\alpha]_{\text{D}}^{21} = -122^\circ$ ($c = 0,76$, EtOH).
- ^1H -RMN (250 MHz), δ ppm ($\text{CDCl}_3 + \text{CD}_3\text{OD}$): 1,93 (2H, m, CH_2-4), 2,32 (1H, ddd, $J=17,5$, 9,5 et 8,5 Hz, H-3 eq), 2,53 (1H, ddd, $J=10$, 7,5 et 3 Hz, $\text{CH}-\text{CO}_2\text{H}$), 2,80 (1H, dt, $J=17,5$ et 4 Hz, H-3ax), 3,17 (1H, m, OH), 3,66 (3H, s, OCH_3), 4,84 (1H, d, $J=3$ Hz, CHOH), 6,60 (1H, d, $J=8$ Hz, 8-ArH), 6,81 (1H, d, $J=8$ Hz, 6-ArH), 7,01 (1H, t, $J=8$ Hz, 7-ArH).
- ^{13}C -RMN (62,9 MHz), δ ppm ($\text{CDCl}_3 + \text{CD}_3\text{OD}$): 19,28 (CH_2), 23,39 (CH_2), 46,56 ($\text{CH}-\text{COOH}$), 55,73 (OCH_3), 60,77 (OCH_2), 68,56 (CHOH), 109,87 (ArCH), 122,99 (ArCH), 127,46 (ArCH), 126,23 et 139,22 (ArC quat.), 158,09 (ArC-O), 177,58 (CO).
- L'hydrogénation catalytique de l'hydroxyacide ci-dessus dans les conditions indiquées à l'Exemple 1 conduit à l'acide (S) 5-méthoxy-1,2,3,4-tétrahydro-2-naphtalénecarboxylique. P.f. 150–151°C (chlorure de méthylène/éther de pétrole).
- 25 $[\alpha]_{\text{D}}^{21} = -58,3^\circ$ ($c = 0,83$, CHCl_3).
- ^1H -RMN (250 MHz), δ ppm (CDCl_3): 1,83 (1H, dm, $J=13$ Hz, CH), 2,27 (1H, ddd, $J=13$, 3,5 et 2,5 Hz, CH), 2,57 (1H, ddd, $J=18$, 7 et 5 Hz, CH), 2,73 (1H, m, CH), 2,88 (1H, ddd, $J=17,5$, 3,5 et 5,5 Hz, CH), 3,00 (2H, 2 larges s., CH_2-1), 3,79 (3H, s, OCH_3), 6,68 (1H, d, $J=8$ Hz, ArH-8), 6,72 (1H, d, $J=7$ Hz, ArH-6), 7,10 (1H, t, $J=7$ Hz, ArH-7).
- 30 On ajoute à une solution de 206 mg (1 mmole) d'acide ainsi obtenu, dans 4 ml d'éther éthylique, 0,18 ml de chlorure d'oxalyle (2 mmoles) et on laisse une nuit à température ambiante, puis 1 heure à 40°C. Après évaporation sous vide du solvant et
- 35 du chlorure d'oxalyle en excès, le résidu (246 mg) est dissous dans 4 ml d'éther éthylique, additionné de 292 mg d'azoture de sodium et porté à reflux pendant 24

heures. Après filtration et évaporation du solvant, l'isocyanate résiduel est traité par HCl à reflux. La solution est lavée à l'éther et évaporée à sec pour donner le chlorhydrate de (S)-5-méthoxy-2-aminotétraline. $[\alpha]_D^{21} = -60,9^\circ$ (c = 2,3, MeOH) (lit. + 61°, c = 2, MeOH pour l'enantiomère (R)). SEILER et MARKSTEIN, *Molecular Pharmacol.*, **22** (1982), 281-289, McDERMED, McKENZIE et FREEMAN, *J. Med. Chem.*, **19** (1976), 547-549.)

EXEMPLE 4

A une suspension de levure de boulangerie commerciale, dans 1 litre de tampon phosphate de sodium 0,1 M, pH 7,0, on ajoute 25 g de saccharose en poudre, puis, après 30 min. d'agitation à 27°C, 1 g (4 mmol) de l'ester éthylique de l'acide 7-méthoxy-1-oxo-1,2,3,4-tétrahydro-2-naphtalèncarboxylique en solution dans 5 ml d'un mélange Tween 80-éthanol (1:4). On agite à la même température et deux nouvelles additions équivalentes de saccharose sont effectuées après 24 et 48 heures. Après 72 heures, le mélange d'incubation est filtré sur célite et le filtrat extrait trois fois à l'acétate d'éthyle. Après purification par chromatographie sur colonne de gel de silice, on obtient 350 mg (1,4 mmol) de cétoester inchangé, 200 mg (1,07 mmol) de 7-méthoxy-1-tétralone et 324 mg (1,29 mmol, 32%) de l'ester éthylique de l'acide cis (1R,2R) 1-hydroxy-7-méthoxy-1,2,3,4-tétrahydro-2-naphtalèncarboxylique, $[\alpha]_D^{21} = +70,7^\circ$ (c = 0,83, EtOH); ee: 95% par chromatographie en phase gazeuse de son ester O-acétyl-(S)-lactique.

Après hydrolyse basique de l'hydroxyester obtenu ci-dessus dans les conditions indiquées à l'Exemple 1 on obtient l'acide cis (1R,2R) 1-hydroxy-7-méthoxy-1,2,3,4-tétrahydronaphtalène-2-carboxylique. Rendement 72%; p.f. 153-154°C, $[\alpha]_D^{21} = +75^\circ$ (c = 1, EtOH).

EXEMPLE 5

En utilisant des conditions expérimentales de réduction enzymatique analogues à celles de l'Exemple 1, mais en remplaçant le *Rhizopus arrhizus* ATCC 11145 par le *Rhizopus arrhizus* ATCC 24563 et en continuant la réduction pendant 3 jours, on obtient l'ester éthylique de l'acide cis (1S, 2S) 1-hydroxy-7-méthoxy-1,2,3,4-tétrahydro-2-naphtalèncarboxylique avec un rapport cis/trans > 99/1 et un e.e. % > 99. Le pourcentage d'hydroxyester mesuré par chromatographie en phase gazeuse dans l'extrait brut était de 98.

EXEMPLE 6

En utilisant les mêmes conditions expérimentales que celles de l'Exemple 5, mais à partir de l'ester éthylique de l'acide 6-méthoxy-1-oxo-1,2,3,4-tétrahydro-2-naphtalèncarboxylique et en remplaçant le *Rhizopus arrhizus* par le *Mucor*

racemosus, on obtient l'ester éthylique de l'acide cis (1S, 2S) 1-hydroxy-6-méthoxy-1,2,3,4-tétrahydro-2-naphtalèncarboxylique avec un rapport cis/trans > 99/1 [temps de rétention (à 200°C) étant 13,19 min. pour le cis] et un e.e. % = 99 par chromatographie en phase gazeuse de son ester O-acétyl-(S)-lactique. Rendement: 40%. $[\alpha]_D^{21} = -110^\circ$ (c = 0,72, EtOH).

$^1\text{H-RMN}$ (250 MHz), δ ppm (CDCl_3): 1,30 (3H, t, J=7 Hz, CH_3), 2,05–2,3 (2H, 2m, CH_2 –4), 2,70–2,95 (3H, 2m, CH_2 –3 + $\text{CH-CO}_2\text{Et}$), 3,77 (3H, s, OCH_3), 4,22 (2H, q, J=7 Hz, OCH_2), 5,00 (1H, br.t, $w_{1/2}=8$ Hz, CHOH), 6,63 (1H, d, J=2,5 Hz, ArH–5), 6,76 (1H, dd, J = 2,5 et 8,5 Hz, ArH–7), 7,30 (1H, d, J=8,5 Hz, ArH–8).

$^{13}\text{C-RMN}$ (62,9 MHz), δ ppm (CDCl_3): 14,17 (CH_3), 19,68 (CH_2), 28,75 (CH_2), 45,71 ($\text{CH-CO}_2\text{Et}$), 55,16 (OCH_3), 60,73 (OCH_2), 67,27 (CHOH), 112,65 (ArCH), 113,16 (ArCH), 131,07 (ArCH), 129,24 et 137,51 (ArC quat.), 159,25 (ArC–O), 174,34 (CO).

Après hydrolyse basique de cet hydroxyester on obtient l'hydroxyacide correspondant. $[\alpha]_D^{21} = -105^\circ$ (c = 1,1, EtOH).

$^{13}\text{C-RMN}$ (62,9 MHz), δ ppm (CD_3OD): 19,33 (CH_2), 29,23 (CH_2), 46,91 (CH-CO), 54,99 (OCH_3), 67,84 (CHOH), 112,99 (ArCH), 113,31 (ArCH), 131,81 (ArCH), 130,49 et 138,45 (ArC quat.), 160,11 (ArC–O), 176,56 (CO).

L'hydrogénation catalytique de l'hydroxyacide ainsi obtenu, dans les conditions décrites à l'Exemple 1, conduit à l'acide (S)-6-méthoxy-1,2,3,4-tétrahydro-2-naphtalèncarboxylique.

La configuration absolue du produit ainsi obtenu a été déterminée par sa conversion en l'ester méthylique correspondant de l'acide 1,2,3,4-tétrahydronaphtalène-2-carboxylique non-substitué et par la comparaison de la rotation optique du dérivé ainsi obtenu avec celle connue en littérature pour l'énantiomère (S). Plus particulièrement, on a déméthylé l'acide 6-méthoxy-1,2,3,4-tétrahydro-2-naphtalèncarboxylique avec de l'acide bromhydrique à 48%, on a formé l'ester méthylique de la fonction carboxylique par réaction avec du méthanol, on a fait réagir l'hydroxyle phénolique avec le 5-chloro-1-phényl-1H-tétrazole et on a enfin obtenu l'ester méthylique de l'acide 1,2,3,4-tétrahydro-2-naphtalèncarboxylique par hydrogénolyse. Le composé ainsi obtenu à partir de l'acide 6-méthoxy-1,2,3,4-tétrahydro-2-naphtalèncarboxylique ci-dessus est caractérisé par une $[\alpha]_D^{21}$ qui correspond à celle connue en littérature pour l'isomère (S).

EXEMPLE 7

En utilisant les mêmes conditions expérimentales que celles de l'Exemple 5, mais à partir de l'ester éthylique de l'acide 5-méthoxy-1-oxo-1,2,3,4-tétrahydro-2-

naphtalèncarboxylique, on obtient l'ester éthylique de l'acide cis (1S, 2S) 1-hydroxy-5-méthoxy-1,2,3,4-tétrahydro-2-naphtalèncarboxylique avec un rapport cis/trans > 99/1 et un e.e. % > 99. Le pourcentage d'hydroxyester mesuré par chromatographie en phase gazeuse dans l'extrait brut était de 60.

5 EXEMPLE 8

En utilisant les mêmes conditions expérimentales que celles de l'Exemple 3, mais en remplaçant la souche *Sporotrichum exile* QM 1250 par une souche de *Mucor racemosus*, on obtient l'ester éthylique de l'acide cis (1S, 2S) 1-hydroxy-5-méthoxy-1,2,3,4-tétrahydro-2-naphtalèncarboxylique avec un rapport cis/trans > 10 99/1 et un e.e. % > 99. Le pourcentage d'hydroxyester mesuré par chromatographie en phase gazeuse dans l'extrait brut était de 75.

EXEMPLE 9

En utilisant des conditions expérimentales analogues à celle de l'Exemple 2, mais à partir de l'ester éthylique de l'acide 6-méthoxy-1-oxo-1,2,3,4-tétrahydronaphtalène-2-carboxylique on obtient l'ester éthylique de l'acide cis (1R,2R) 1-hydroxy-6-méthoxy-1,2,3,4-tétrahydronaphtalène-2-carboxylique. Rendement 25% (35% de cétoester résiduel); $[\alpha]_D^{21} = +100^\circ$ (c = 0,92, EtOH).

^1H -RMN (250 MHz), δ ppm (CDCl_3): 1,30 (3H, t, J=7 Hz, CH_3), 2,05-2,3 (2H, 2m, CH_2 -4), 2,70-2,95 (3H, 2m, CH_2 -3 + $\text{CH}-\text{CO}_2\text{Et}$), 3,77 (3H, s, OCH_3), 4,22 (2H, q, J=7 Hz, OCH_2), 5,00 (1H, br.t, $w_{1/2}=8$ Hz, CHOH), 6,63 (1H, d, J=2,5 Hz, ArH-5), 6,76 (1H, dd, J = 2,5 et 8,5 Hz, ArH-7), 7,30 (1H, d, J=8,5 Hz, ArH-8).

^{13}C -RMN (62,9 MHz), δ ppm (CDCl_3): 14,17 (CH_3), 19,68 (CH_2), 28,75 (CH_2), 45,71 ($\text{CH}-\text{CO}_2\text{Et}$), 55,16 (OCH_3), 60,73 (OCH_2), 67,27 (CHOH), 112,65 (ArCH), 113,16 (ArCH), 131,07 (ArCH), 129,24 et 137,51 (ArC quat.), 159,25 (ArC-O), 174,34 (CO).

Après hydrolyse basique de l'hydroxyester ci-dessus on obtient l'acide cis (1R,2R) 1-hydroxy-6-méthoxy-1,2,3,4-tétrahydronaphtalène-2-carboxylique.

^{13}C -RMN (62,9 MHz), δ ppm (CD_3OD): 19,33 (CH_2), 29,23 (CH_2), 46,91 ($\text{CH}-\text{CO}$), 54,99 (OCH_3), 67,84 (CHOH), 112,99 (ArCH), 113,31 (ArCH), 131,81 (ArCH), 130,49 et 138,45 (ArC quat.), 160,11 (ArC-O), 176,56 (CO).

EXEMPLE 10

En utilisant les mêmes conditions expérimentales que celles de l'Exemple 3, mais à partir de l'ester éthylique de l'acide 6-méthoxy-1-oxo-1,2,3,4-tétrahydronaphtalène-2-carboxylique, on obtient l'ester éthylique de l'acide cis (1S,2S) 1-hydroxy-6-méthoxy-1,2,3,4-tétrahydronaphtalène-2-carboxylique avec

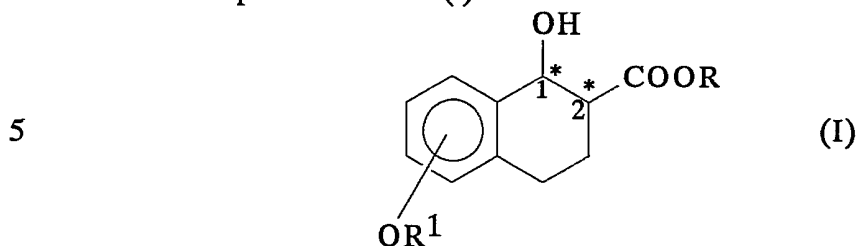
un rapport cis/trans = 99/1 et un e.e. % > 99. Le pourcentage d'hydroxy ester mesuré par chromatographie en phase gazeuse dans l'extrait brut était de 60.

EXEMPLE 11

- 5 En utilisant des conditions expérimentales analogues à celles de l'Exemple 5, mais à partir de l'ester éthylique de l'acide 7-hydroxy-1-oxo-1,2,3,4-tétrahydro-2-naphtalènegarboxylique (obtenu à partir du dérivé 7-hydroxy-1,2,3,4-tétrahydronaphtalène-1-one par réaction avec du carbonate diéthylique en présence d'un excès de NaH) on obtient l'ester éthylique de l'acide cis (1S, 2S) 1,7-dihydroxy-1,2,3,4-tétrahydro-2-naphtalènegarboxylique.

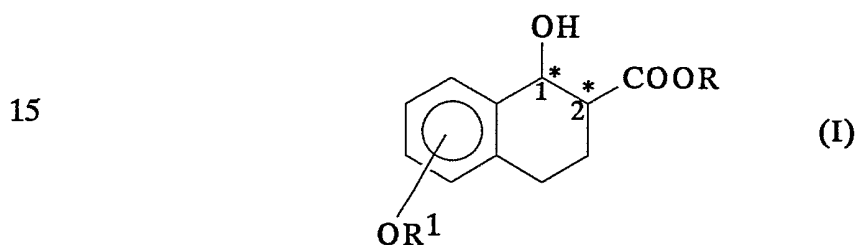
REVENDICATIONS

1. Composé de formule (I) :

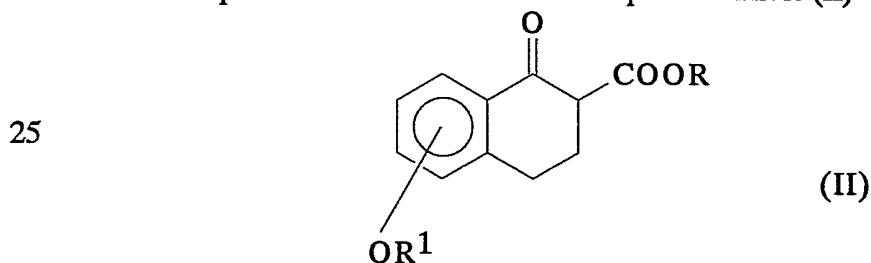


dans laquelle R représente un groupe (C₁-C₄)alkyle à chaîne droite ou ramifiée et R¹ est un groupe méthyle ou un atome d'hydrogène et la configuration absolue des atomes de carbone aux positions 1 et 2 est (1S, 2S) ou (1R, 2R).

2. Composé selon la revendication 1, où R¹ représente un groupe méthyle.
3. Procédé de préparation d'un composé de formule (I) :



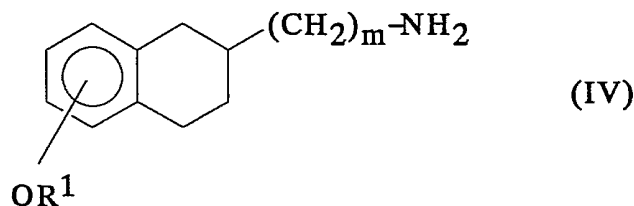
dans laquelle R représente un groupe (C₁-C₄)alkyle à chaîne droite ou ramifiée et R¹ est un groupe méthyle ou un atome d'hydrogène et la configuration absolue des atomes de carbone aux positions 1 et 2 est (1S, 2S) ou (1R, 2R), caractérisé en ce qu'on soumet un oxoester racémique de formule (II)



dans laquelle R et R¹ sont tels que définis ci-dessus, à une réduction par des enzymes, isolées ou incluses dans leur microorganisme d'origine, choisies parmi celles isolées ou incluses dans une levure, quand on veut obtenir un composé (I) où la configuration absolue des atomes de carbone aux positions 1 et 2 est (1R, 2R) et celles isolées ou incluses dans un champignon filamenteux, quand on veut obtenir un composé de formule (I) où la configuration absolue des atomes de carbone aux positions 1 et 2 est (1S, 2S).

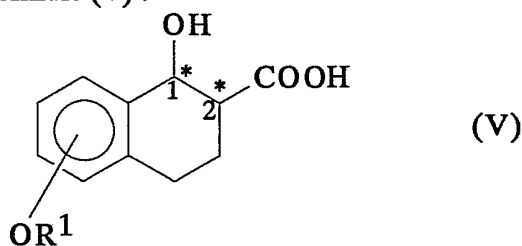
4. Procédé selon la revendication 3, caractérisé en ce que l'enzyme est incluse dans le microorganisme d'origine.

5. Procédé selon la revendication 4, caractérisé en ce que l'enzyme est incluse dans un microorganisme du genre *Saccharomyces*, *Kluyveromyces*, *Hansenula* ou *Candida*, quand on veut obtenir un composé (I) où la configuration absolue des atomes de carbone aux positions 1 et 2 est (1R, 2R) et elle est incluse dans un microorganisme du genre *Rhizopus*, *Mucor* ou *Sporotrichum*, quand on veut obtenir un composé (I) où la configuration absolue des atomes de carbone aux positions 1 et 2 est (1S, 2S).
6. Utilisation d'un composé selon la revendication 1 dans la préparation de 2-amino- ou 2-aminométhyltétralines de formule (IV) :



où R¹ est un groupe méthyle ou un atome d'hydrogène et m est 0 ou 1, sous forme optiquement pure, qui comprend l'hydrolyse du groupe ester dans des conditions basiques et l'élimination du groupe hydroxy en position 1- par hydrogénolyse, dans un ordre quelconque, suivies par la réaction de Curtius, ou l'hydrolyse du groupe ester suivie par l'introduction du groupe 2-isocyanate, la formation intramoléculaire d'une oxazolidinone et son hydrogénolyse en milieu acide pour obtenir un composé (IV) où m est 0 et l'hydrogénolyse du groupe hydroxy en position 1-, formation de l'amide et réduction du groupe carbonyle à méthylène, pour obtenir un composé (IV) où m est 1.

7. Composé de formule (V) :



dans laquelle R¹ est un groupe méthyle ou un atome d'hydrogène et la configuration absolue des atomes de carbone aux positions 1 et 2 est (1S, 2S) ou (1R, 2R).

INSTITUT NATIONAL
de la
PROPRIETE INDUSTRIELLE

RAPPORT DE RECHERCHE PRELIMINAIRE
établi sur la base des dernières revendications
déposées avant le commencement de la recherche

N° d'enregistrement
national

FR 9300529
FA 480056

DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS		Revendications concernées de la demande examinée
Catégorie	Citation du document avec indication, en cas de besoin, des parties pertinentes	
A	HELVETICA CHIMICA ACTA. vol. 70, BASEL CH pages 1605 - 1615 D.SEEBACH ET AL. '148.Diastereo-und enantioselektive Reduktion von beta-Ketoestern mit Cyclopentanon-, Cyclohe xanon-, Piperidon-und Tetralonstruktur durch nicht fermentierende Baeckerhefe' * page 1607; exemple 5; tableau 1 * * composé 20 * * page 1608 * * page 1612, alinéa 5 -alinéa 6 * -----	1
		DOMAINES TECHNIQUES RECHERCHES (Int. Cl.5) C07C
Date d'achèvement de la recherche 05 OCTOBRE 1993		Examineur KINZINGER J.M.
CATEGORIE DES DOCUMENTS CITES X : particulièrement pertinent à lui seul Y : particulièrement pertinent en combinaison avec un autre document de la même catégorie A : pertinent à l'encontre d'au moins une revendication ou arrière-plan technologique général O : divulgation non-écrite P : document intercalaire T : théorie ou principe à la base de l'invention E : document de brevet bénéficiant d'une date antérieure à la date de dépôt et qui n'a été publié qu'à cette date de dépôt ou qu'à une date postérieure. D : cité dans la demande L : cité pour d'autres raisons & : membre de la même famille, document correspondant		