

170. Isomères optiques du naftidrofuryl (= 2-[(naphth-1-yl)méthyl]-3-(tétrahydrofur-2-yl)propanoate de 2-(diéthylamino)éthyle)

par Denis Descours et Didier Festal*

Département de Chimie, Société LIPHA, 115, avenue Lacassagne, F-69003 Lyon

et Jean-Michel Leger et Alain Carpy

URA 605 CNRS, Faculté de Pharmacie, Université de Bordeaux II, Place de la Victoire,
F-33076 Bordeaux Cedex

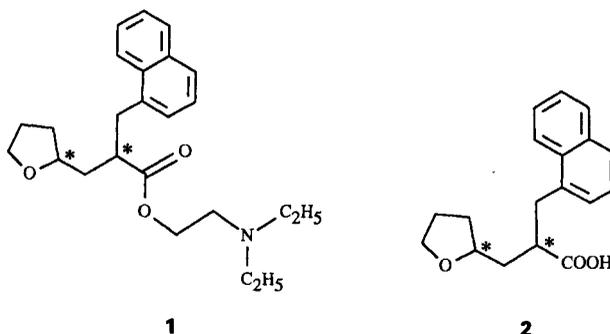
(3.X.91)

Optical Isomers of Naftidrofuryl

(= 2-(Diethylamino)ethyl 2-[(Naphth-1-yl)methyl]-3-(tetrahydrofur-2-yl)propanoate)

The four optical isomers of naftidrofuryl (**1**) were prepared in two ways, by separation and resolution of the two diastereoisomeric racemates and by synthesis from the enantiomers of tetrahydrofuran-2-methanol (**6**; see *Scheme*). The absolute configuration of one of the isomer as a tartrate monohydrate was established by X-ray crystallography thus allowing the deduction of the absolute configurations of the other three optical isomers.

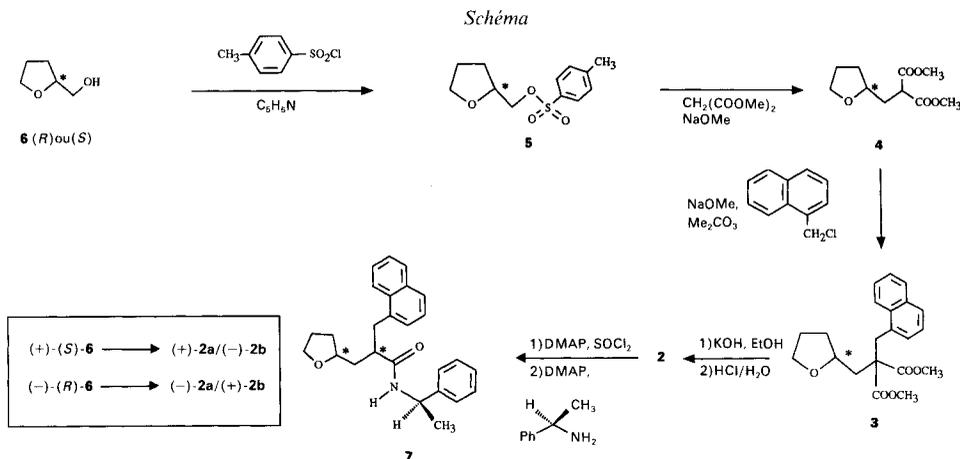
Introduction. – Le 2-[(naphth-1-yl)méthyl]-3-(tétrahydrofur-2-yl)propanoate de 2-(diéthylamino)éthyle (**1**) ou naftidrofuryl est connu pour ses propriétés vasodilatatrices et activatrices du métabolisme cérébral [1]. Ce composé est obtenu sous forme d'un mélange de quatre isomères optiques [2]. Nous décrivons dans cet article la préparation et la configuration absolue de ces quatre isomères.



Résolution et synthèse. – La résolution est effectuée au stade de l'acide 2-[(naphth-1-yl)méthyl]-3-(tétrahydrofur-2-yl)propanoïque (**2**) dont on sépare d'abord les deux racémates diastéréoisomères notés **2a** et **2b** soit par cristallisation fractionnée du mélange [2] soit par hydrolyse des esters 2-(diéthylamino)éthyliques diastéréoisomères correspondants notés **1a** et **1b**, préalablement séparés du mélange **1** par cristallisation fractionnée d'un sel, de préférence le nitrate: les composés ainsi obtenus ont une pureté diastéréoisomérique déterminée par HPLC supérieure à 97%. On dédouble ensuite chacun de ces

racémates en ses énantiomères: on sépare les acides dextrogyres notés (+)-**2a** et (+)-**2b** de leurs mélanges respectifs par l'intermédiaire de leur sel de (+)-(*R*)- α -méthylbenzylamine; de façon similaire, à partir des eaux mères en utilisant la (–)-(*S*)- α -méthylbenzylamine, on sépare les acides lévogyres (–)-**2a** et (–)-**2b**.

Afin de recouper les résultats précédents, on synthétise les quatre stéréoisomères de l'acide **2** à partir des (+)-(*S*)- et (–)-(*R*)-(tétrahydrofur-2-yl)méthanol **6** [3] *via* le sulfonate **5** et les malonates **4** et **3** (schéma). Dans ces conditions, le mélange diastéréoisomérique **2** obtenu à partir du (+)-(*S*)-**6** conduit après séparation aux isomères (+)-**2a** et (–)-**2b**, et celui qui est issu du (–)-(*R*)-**6** fournit les isomères (–)-**2a** et (+)-**2b**.



L'excès énantiomérique des quatre stéréoisomères ainsi préparés est déterminé par dosage HPLC des amides diastéréoisomères **7** correspondants obtenus par condensation de la (–)-(*R*)- α -méthylbenzylamine avec les chlorures préalablement formés *in situ* par action du SOCl_2 /4-(diméthylamino)pyridine (DMAP) [4]. Mesuré de cette façon, l'excès énantiomérique de chacun des quatre isomères optiques de **2**, qu'ils aient été préparés par résolution ou par synthèse, est supérieur à 95%.

Le passage des quatre isomères optiques de **2** aux esters **1** correspondants est réalisé par chauffage avec la (2-chloroéthyl)diéthylamine en présence de méthylate de sodium dans l'*i*-PrOH. L'excès énantiomérique des esters (+)-**1b** et (–)-**1b** est mesuré par RMN- ^1H à 350 MHz par addition de $[\text{Eu}(\text{hfc})_3]$ et trouvé supérieur à 99% pour chacun d'eux; cette méthode a échoué dans le cas des isomères (+)-**1a** et (–)-**1a**, faute d'avoir pu trouver le réactif chiral adapté. Les pouvoirs rotatoires des acides **2**, des esters **1** et de leurs oxalates sont rassemblés dans le tableau.

Tableau. Pouvoir rotatoire $[\alpha]_{589}^{21}$ (MeOH) des isomères **a** et **b**

		2	1	1 -oxalate
a	(2 <i>R</i> ,2' <i>S</i>)	+40.96 (<i>c</i> = 8.69)	+73.34 (<i>c</i> = 4.17)	+77.7 (<i>c</i> = 4.96)
	(2 <i>S</i> ,2' <i>R</i>)	–41.0 (<i>c</i> = 8.62)	–72.89 (<i>c</i> = 4.61)	–77.3 (<i>c</i> = 4.89)
b	(2 <i>R</i> ,2' <i>R</i>)	+ 8.46 (<i>c</i> = 10.98)	+35.22 (<i>c</i> = 4.15)	+32.0 (<i>c</i> = 4.98)
	(2 <i>S</i> ,2' <i>S</i>)	– 8.74 (<i>c</i> = 8.92)	–35.00 (<i>c</i> = 4.34)	–30.5 (<i>c</i> = 4.99)

Détermination des configurations absolues. - Des monocristaux de l'isomère (-)-**1a** sous forme de tartrate hydraté ($C_{24}H_{33}NO_3 \cdot C_4H_6O_6 \cdot H_2O$) de masse moléculaire M 551,64 g ont été obtenus par évaporation lente de la solution dans l'acétone/AcOEt. La symétrie est orthorhombique avec $a = 35,700(5)$, $b = 10,432(1)$, $c = 7,613(1)$ Å et $V = 2835(4)$ Å³. Le groupe spatial est $P2_12_12$ ($Z = 4$) et la densité calculée $D_c = 1,29$ g·cm⁻³. Les paramètres de la maille cristalline ont été déterminés par affinement par moindres carrés des positions de 25 réflexions ($5 < \theta < 18^\circ$).

Les mesures des intensités ont été effectuées à température ambiante sur un diffractomètre automatique *CAD-4 Enraf-Nonius* en utilisant la radiation K_α du cuivre (monochromateur de graphite) avec un balayage en ω/θ ($0 < \theta < 60^\circ$). Des 2572 réflexions indépendantes collectées, 1473 telles que $I \geq 3\sigma(I)$ ont été utilisées dans les affinements. Les intensités de deux réflexions étalons, mesurées toutes les 90 min, sont demeurées constantes pendant toute la durée des enregistrements. Les corrections de polarisation de *Lorentz* ont été appliquées. Il n'y a pas eu de corrections d'absorption ($\mu = 8,21$ cm⁻¹).

L'examen de la fonction de *Patterson* a permis de confirmer le groupe spatial. La structure a été déterminée par les méthodes directes à l'aide du programme *MULTAN 80* [5]. Des séries de *Fourier* ont mis en évidence la molécule d'eau de cristallisation. Les atomes non-H ont été affinés par moindres carrés utilisant les blocs diagonaux avec des facteurs d'agitation thermique anisotrope. Les atomes d'H ont été trouvés par différence de *Fourier* et affinés avec des facteurs d'agitation thermique isotrope. Le schéma de pondération était le suivant: $w = 1$ si $|F_0| < P$, $P = [F_0^2(\max)/b]^{1/2}$, $W = (P/F_0)^2$ si $|F_0| > P$. Les facteurs de véracités finaux étaient $R = 0,05$, $R_w = 0,06$ et $S = 1,502$ (516 paramètres).

Les coordonnées atomiques, les longueurs et angles de liaisons ainsi que les facteurs de structure observés et calculés peuvent être obtenus auprès du *Cambridge Crystallographic Data Centre*, University Chemical Laboratory, Lensfield Road, Cambridge CB2 1 EW, UK.

Une vue stéréoscopique de la molécule est représentée sur la *fig. 1*. Comparée à la configuration absolue de l'acide tartrique de départ ($2R,3R$), la configuration absolue de l'isomère (-)-**1a** du naftidrofuryl est ($2S,2'R$). On peut déduire de ce résultat que la configuration absolue de l'isomère (+)-**1a** est ($2R,2'S$). Comme (+)-**1a** et (-)-**1b** sont obtenus à partir du même énantiomère, tandis que (-)-**1a** et (+)-**1b** sont obtenus à partir de son inverse, on peut en déduire que (-)-**1b** possède la configuration absolue ($2S,2'S$) et (+)-**1b** la configuration absolue ($2R,2'R$). Ces résultats permettent en outre de déduire les configurations absolues des alcools (+)- et (-)-**6** de départ qui sont en accord avec les travaux déjà publiés [3].

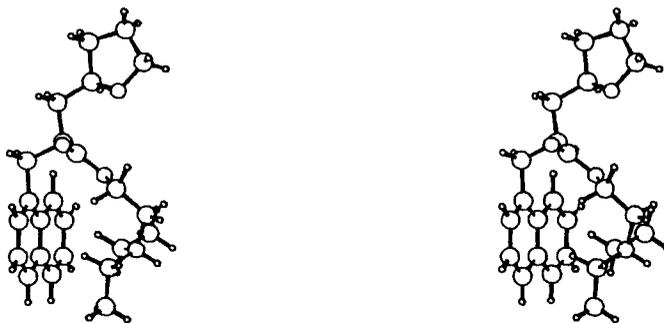
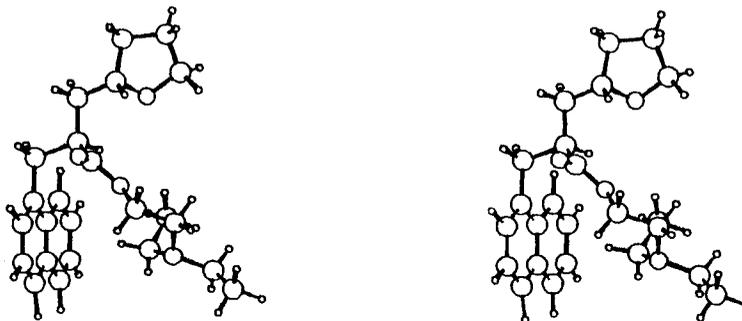


Fig. 1. Vue stéréoscopique de (-)-**1a**

A titre de comparaison, la *fig. 2* représente une vue stéréoscopique de l'isomère (+)-**1b** (structure cristalline de la molécule sous forme d'oxalate [6]).

Fig. 2. Vue stéréoscopique de (+)-**1b**

Partie expérimentale

Généralités. Séparations des mélanges diastéréoisomériques par HPLC: *a*) Esters **1** et sels: colonne de silice de 5 μ (*Partisil* ou *Sphérisorb*), diamètre 1/4 pouce, longueur 10 cm; MeCN/MeOH/Et₃N/H₂O 97,5:2,5:0,002:0,03, débit 1 ml/min; détection par UV à 282 nm; *t_R* (**1a**) 8 min, *t_R* (**1b**) 7 min. *b*) Acides **2**: colonne de silice de 5 μ (*Partisil* ou *Sphérisorb*), diamètre 1/4 pouce, longueur 30 cm (10 cm avec *Sphérisorb*); AcOEt/CH₂Cl₂/H₂SO₄ 10:90:0,02, débit 1 ml/min; détection par UV à 254 nm; *t_R* (**2a**) 20 min, *t_R* (**2b**) 18 min. *c*) Amides **7**: colonne *Sphérosil XOA 600* de 5 μ , diamètre 1/4 pouce, longueur 20 cm; hexane/AcOEt/MeCN 55,5:42,5:2, débit 1 ml/min; détection par UV à 283 nm. P.f.: en tube capillaire; appareil *Gallenkamp*; non-correctés. Pouvoirs rotatoires: appareil automatique *Perkin-Elmer* modèle 241. Spectres RMN-¹H: appareil *Cameca 350*. Les analyses élémentaires ont été effectuées par le Service Central de Microanalyse du CNRS, 69390 Vernaison, France, et correspondent aux valeurs théoriques à $\pm 0,4$ pour les éléments indiqués.

Nitrate du 2-[(naphth-1-yl)méthyl]-3-(tétrahydrofur-2-yl)propanoate de 2-(diéthylamino)éthyle. A une soln. de 3500 g (9,13 mol) de 2-[(naphth-1-yl)méthyl]-3-(tétrahydrofur-2-yl)propanoate de 2-(diéthylamino)éthyle [2] (HPLC: **1a** 58,5%, **1b** 41,5%) dans 14 l d'EtOH, on ajoute, goutte à goutte en refroidissant en dessous de 10°, 805 ml (8,94 mol) d'HNO₃ à 70%. On amorce la cristallisation par introduction, en début d'addition, de quelques cristaux de nitrate de diastéréoisomère **1a** pur. Après addition, on poursuit l'agitation pendant 2 h à 10°, on filtre le précipité obtenu et on le recristallise dans l'EtOH. On effectue ainsi 7 cristallisations, sans séchage des jets intermédiaires, successivement dans 12 l, 10 l, 9 l, 8,5 l, 8 l, 7,5 l et 7 l d'EtOH. Rendement 40%. P.f. 107–109°. HPLC: 98,9%. Anal. pour C₂₄H₃₄N₂O₆ (C,H,N).

(2RS,2'SR)-3-[(Naphth-1-yl)méthyl]-3-(tétrahydrofur-2-yl)propanoate de 2-(diéthylamino)éthyle (**1a**). Préparé par neutralisation du nitrate par le NaHCO₃ en milieu aqueux. On extrait à l'Et₂O, on sèche (Na₂SO₄), filtre et distille le filtrat. P.e. 206–215°/0,5 Torr. Rendement 91%. HPLC: 100%. RMN-¹H (CDCl₃, 350 MHz): 0,93 (*t*, *J* = 7, 6 Hz); 1,31–1,43 (*m*, 1 H); 1,67 (*dt*, *J* = 13,75, 8,4, 1 Hz); 1,76–1,88 (*m*, 2 H); 1,9–2 (*m*, 1 H); 2,06 (*dt*, *J* = 13,75, 8,4, 1 Hz); 2,39–2,49 (*m*, 6 H); 2,94–3,02 (*m*, 1 H); 3,25–3,4 (*m*, 2 H); 3,68 (*dt*, *J* = 7,5, 7,5, 1 Hz); 3,81 (*dt*, *J* = 7,5, 7,5, 1 Hz); 3,88 (*m*, 1 H); 4,01 (*t*, *J* = 6,3, 2 Hz); 7,30–7,40 (*m*, 2 H); 7,45–7,56 (*m*, 2 H); 7,73 (*d*, 1 H); 7,84 (*d*, 1 H); 8,07 (*d*, 1 H). Analyse pour C₂₄H₃₃N₂O₃ (C,H,N).

(2RS,2'RS)-2-[(Naphth-1-yl)méthyl]-3-(tétrahydrofur-2-yl)propanoate de 2-(diéthylamino)éthyle (**1b**). On évapore les premières eaux mères obtenues dans la préparation du nitrate de **1a** décrite ci-dessus; on dissout le résidu dans l'H₂O, lave au (i-Pr)₂O (1 litre), on neutralise ensuite la phase aq. au Na₂CO₃, extrait à l'AcOEt, sèche (Na₂SO₄) et évapore à sec: 961,2 g d'huile. Par dispersion de cette huile dans l'hexane, on obtient un précipité (*P*₁) qu'on essore. Le filtrat (*F*₁) est évaporé à sec fournissant une huile: 680 g; HPLC: **1b** 86%, **1a** 14%. Le précipité *P*₁ est dispersé dans (i-Pr)₂O/Et₂O et on essore et sèche le précipité (*P*₂): 198,7 g; p.f. 80–82°; HPLC: **1b** 73%, **1a** 27%. Le filtrat (*F*₂) correspondant est évaporé à sec: 56 g; HPLC: **1b** 97%, **1a** 3%. L'huile *F*₁ (680 g, 1,770 mol) est dissoute dans 2730 ml d'i-PrOH. On ajoute à < 10°, goutte à goutte, 102 ml (1,133 mol) d'HNO₃ à 70°. Puis on amorce la cristallisation par addition à < 10° de quelques cristaux de nitrate du diastéréoisomère **1a** pur. On agite 2 h à 10°, puis on filtre le précipité (*P*₄) formé: 364 g; p.f. 84–86°; HPLC: **b** 76%, **a** 24%. Le filtrat *F*₄ correspondant est évaporé à sec, le résidu obtenu est dissous dans l'H₂O puis neutralisé par 72 g de NaHCO₃. On extrait à l'AcOEt, sèche (Na₂SO₄), filtre et distille le filtrat: 277,2 g d'**1b**. P.e. 188–189°/0,7 Torr. HPLC: > 98,5%. RMN-¹H (CDCl₃,

350 MHz): 0,92 (*t*, *J* = 7, 6 H); 1,37–1,58 (*m*, 1 H); 1,7–1,87 (*m*, 3 H); 1,9–2,06 (*m*, 2 H); 2,35–2,48 (*m*, 6 H); 3,06–3,15 (*m*, 1 H); 3,27 (*dd*, *J* = 6,3, 14, 1 H); 3,38 (*dd*, *J* = 8,4, 14, 1 H); 3,62–3,68 (*m*, 1 H); 3,74–3,85 (*m*, 2 H); 3,94–4,6 (*m*, 2 H); 7,29–7,43 (*m*, 2 H); 7,43–7,58 (*m*, 2 H); 7,71 (*d*, *J* = 8,2, 1 H); 7,83 (*d*, *J* = 8,2, 1 H); 8,04 (*d*, *J* = 8,2, 1 H). Analyse pour C₂₄H₃₃NO₃ (C,H,N).

(2RS,2'SR)-Acide 2-[(naphth-1-yl)méthyl]-3-(tétrahydrofur-2-yl)propanoïque (**2a**). a) *Cristallisation fractionnée de l'acide 2*. On recrystallise jusqu'à p.f. constant dans le (i-Pr)₂O 300 g de **2** (8 recrystallisations). Rendement 17%. P.f. 89–91°. HPLC: **2a** 98,2%.

b) *Hydrolyse de 1a*: On agite pendant 48 h à temp. amb. un mélange de 624,1 g (1,63 mol) d'**1a** dans 1225 ml de NaOH 1N et 1225 ml de MeOH. On évapore le mélange, reprend le résidu à l'H₂O, on lave à l'Et₂O, acidifie par addition de HCl conc., puis successivement, on extrait à l'Et₂O, lave à l'H₂O, sèche (Na₂SO₄), évapore et disperse le résidu dans 400 ml de (i-Pr)₂O. On obtient un solide cristallisé. Rendement 76%. P.f. 86–88°. HPLC: **2a** 98,3%. Analyse pour C₁₈H₂₀O₃ (C,H).

(2RS,2'RS)-Acide 2-[(naphth-1-yl)méthyl]-3-(tétrahydrofur-2-yl)propanoïque (**2b**). On chauffe à reflux pendant 1 h un mélange de 245 g (0,636 mol) d'**1b** dans 500 ml de MeOH et 500 ml de NaOH 2N. On évapore le mélange, reprend le résidu à l'H₂O, on le lave au (i-Pr)₂O, on acidifie par addition de HCl conc., puis successivement on extrait au CHCl₃, lave à l'H₂O, sèche (Na₂SO₄) et évapore. On obtient une huile qui cristallise. Rendement 96%. P.f. 72–74° ((i-Pr)₂O/hexane). HPLC: **2b** 100%. Analyse pour C₁₈H₂₀O₃ (C,H).

Séparation des énantiomères des acides 2a et 2b. a) *Isomère (+)-2a*. On chauffe à reflux un mélange de 300 g (1,05 mol) de **2a** dans 1300 ml de (i-Pr)₂O, 175 ml d'EtOH et 136,5 ml (1,058 mol) de (+)-(R)- α -méthylbenzylamine. On refroidit lentement et filtre. On recrystallise ensuite 4 fois le solide obtenu dans le (i-Pr)₂O/EtOH: 72 g. P.f. 121–123°. Le solide est mis en suspension dans 1400 ml d'H₂O. On ajoute un peu d'Et₂O et 74 ml de HCl conc. On extrait à l'Et₂O, lave la phase org. à l'H₂O, sèche (Na₂SO₄) et évapore. Le solide obtenu est recrystallisé 2 fois dans le (i-Pr)₂O: 38 g (13%). P.f. 89–91°. [α]₅₈₉²¹ = +40,96 (MeOH, *c* = 8,69). Excès énantiomérique > 95%. Analyse pour C₁₈H₂₀O₃ (C,H).

b) *Isomère (-)-2a*. Les eaux mères de la 1ère et 2ème cristallisation du sel de l'acide (+)-**2a** ci-dessus sont évaporées à sec. On ajoute au résidu 3300 ml d'H₂O et 155 ml d'HCl conc. On extrait à l'Et₂O, lave la phase org. à l'H₂O, sèche (Na₂SO₄) et évapore. On ajoute le produit ainsi obtenu (208 g) à 905 ml de (i-Pr)₂O, 122 ml d'EtOH et 95 ml de (-)-(S)- α -méthylbenzylamine. On chauffe à reflux 15 min, laisse refroidir et filtre le précipité obtenu qui est recrystallisé 3 fois dans le (i-Pr)₂O/EtOH: 89 g. P.f. 120–122°. Le solide est mis en suspension dans 1800 ml d'H₂O avec un peu d'Et₂O, on ajoute 89 ml d'HCl conc., agite et extrait à l'Et₂O. La phase org. est lavée à l'H₂O, séchée (Na₂SO₄) et évaporée. Le solide obtenu est recrystallisé 3 fois dans le (i-Pr)₂O: 42,9 g (14,3%). P.f. 89–91°. [α]₅₈₉²¹ = -41,0 (MeOH, *c* = 8,62¹). Excès énantiomérique > 95%. Analyse pour C₁₈H₂₀O₃ (C,H).

c) *Isomère (+)-2b*. On chauffe à reflux un mélange de 149 g (0,524 mol) de **2b**, 740 ml de (i-Pr)₂O, 100 ml d'EtOH et 68,5 ml (0,53 mol) de (+)-(R)- α -méthylbenzylamine. On laisse refroidir, filtre le précipité obtenu, et on le recrystallise 5 fois dans (i-Pr)₂O/AcOEt: 57,5 g. P.f. 133–135°. Ce solide est neutralisé par 120 ml de NaOH 2N et 120 ml de MeOH. Après évaporation du MeOH, on lave la phase aq. au (i-Pr)₂O. Puis on ajoute de l'HCl conc., extrait à l'Et₂O, lave la phase org. à l'H₂O, sèche (Na₂SO₄) et évapore. On recrystallise dans le (i-Pr)₂O puis chauffe à reflux dans l'EtOH, on refroidit et filtre: 22,7 g (15,2%). P.f. 99–101°. [α]₅₈₉²¹ = +8,46 (MeOH, *c* = 10,98). Excès énantiomérique > 95%. Analyse pour C₁₈H₂₀O₃ (C,H).

d) *Isomère (-)-2b*. Les eaux mères de la préparation du sel de (+)-(R)- α -méthylbenzylamine de l'isomère **2b** ci-dessus sont évaporées à sec. On ajoute au résidu 330 ml de MeOH et 330 ml de NaOH 2N, on agite 15 min, évapore le MeOH, reprend le résidu à l'H₂O, lave au (i-Pr)₂O et acidifie par HCl conc. On extrait à l'Et₂O, lave la phase org. à l'H₂O, sèche (Na₂SO₄) et évapore. Le résidu est dissous dans 100 ml de (i-Pr)₂O à reflux, on refroidit et laisse cristalliser, on filtre: 28,6 g. P.f. 88–90°. A ce solide on ajoute 145 ml de (i-Pr)₂O, 19 ml d'EtOH et 13,1 ml (0,102 mol) de (-)-(S)- α -méthylbenzylamine. On chauffe à reflux 15 min, on refroidit, filtre et recrystallise dans le (i-Pr)₂O/AcOEt: 32 g. P.f. 133–135°. On dissout ce solide dans 140 ml de NaOH/MeOH 1:1, on évapore, rajoute de l'H₂O et extrait au (i-Pr)₂O. On acidifie la phase aq. par HCl conc., extrait à l'Et₂O, lave la phase org. à l'H₂O, sèche (Na₂SO₄) et évapore. On recrystallise dans le (i-Pr)₂O puis chauffe à reflux dans le MeOH/H₂O. On refroidit, filtre et sèche: 11 g (7,4%). P.f. 99–101°. [α]₅₈₉²¹ = -8,74 (MeOH, *c* = 8,92). Excès énantiomérique > 95%. Analyse pour C₁₈H₂₀O₃ (C,H).

N-[(R)- α -Méthylbenzyl]-2-[(naphth-1-yl)méthyl]-3-(tétrahydrofur-2-yl)propanamides (**7**). A une soln. de 75 mg (0,6 mmol) de 4-(diméthylamino)pyridine dans 1 ml de CH₂Cl₂ anh. refroidi à -20°, on ajoute 0,04 ml (0,55 mmol) de SOCl₂. On agite 15 min puis ajoute à -20° 100 mg (0,35 mmol) de **2** dans 2 ml de CH₂Cl₂. On agite 1 h entre -20° et -10° puis ajoute un mélange de 0,5 ml de (+)-(R)- α -méthylbenzylamine et 75 mg (0,60 mmol) de

¹) Une valeur sensiblement différente ([α]₅₈₉²¹ = -34,7) a été obtenue par Biasoli et Heymes [7].

4-(diméthylamino)pyridine dans 2 ml de CH_2Cl_2 . On agite 20 h à temp. amb., lave à l'HCl dil., puis à la soln. de NaOH dil., puis à l' H_2O , sèche (Na_2SO_4) et évapore: rendements bruts > 90%. Les produits ainsi obtenus sont dosés par HPLC sans autre purification.

2-[(Naphth-1-yl)méthyl]-3-(tétrahydrofur-2-yl)propanoate de 2-(diéthylamino)éthyle (**1**). A 0,07 mol de NaOMe en soln. dans 125 ml d'i-PrOH on ajoute 0,07 mol de l'énantiomère de l'acide **2** préparé précédemment. On agite 30 min à temp. amb. et on ajoute 0,07 mol de (2-chloroéthyl)diéthylamine en soln. dans 400 ml d'i-PrOH. On chauffe à reflux 4 h, puis successivement évaporation, addition d' H_2O et d'HCl dil., lavage à l' Et_2O , passage en milieu basique avec NaOH, extraction à l' Et_2O , séchage (Na_2SO_4) et évaporation: 70–85% d'énantiomère d'**1a** ou **1b**. Composés liquides. $[\alpha]_{\text{D}}^{25}$: v. tableau. Analyses pour $\text{C}_{24}\text{H}_{33}\text{NO}_3$ (C,H,N).

Détermination de l'excès énantiomérique des isomères (+)-**1b** et (–)-**1b**. L'excès énantiomérique a été mesuré par RMN- ^1H à 350 MHz, en présence de tris{[(heptafluoropropyl)hydroxyméthylène]-3-d-camphorato}europium ([Eu(hfc) $_3$]) en soln. dans CDCl_3 . Dans ces conditions on observe sur le spectre du racémique **1b** le doublement du massif de H–C(2') du noyau tétrahydrofuranique; ce doublement est absent sur le spectre de chacun des deux énantiomères (+)-**1b** et (–)-**1b**, ils sont donc obtenus avec une pureté énantiomérique supérieure à 99%.

4-Toluènesulfonate de (tétrahydrofur-2-yl)méthyle (**5**). Préparés dans les conditions habituelles de synthèse des tosylates [8] par action du chlorure de 4-toluènesulfonyle sur le (+)-(S)- ou le (–)-(R)-tétrahydrofurane-2-méthanol dans la pyridine anh. (+)-**5**: rendement 84%, p.f. 27,5°. (–)-**5**: rendement 78%, p.f. 27,5°.

2-[(Tétrahydrofur-2-yl)méthyl]propanedionate de diméthyle (**4**). Préparés dans les conditions habituelles des synthèses maloniques [9] par alkylation du malonate de diméthyle par les (+) et (–)-**5** en présence de NaOMe. (+)-**4**: Rendement 81,5%; p.e. 99°/0,45 Torr; $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = +17,86$ (pur). (–)-**4**: Rendement 78,8%; p.e. 104°/0,70 Torr; $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -17,75$ (pur).

2-[(Naphth-1-yl)méthyl]-2-[(tétrahydrofur-2-yl)méthyl]propanedioates de diméthyle (**3**). A 0,075 mol de NaOMe fraîchement préparé on ajoute 16,2 g (0,075 mol) de (+)-**4** ou (–)-**4** en soln. dans 45 ml de Me_2CO_3 . On chauffe à reflux et ajoute vers 85°, 13,4 g (0,076 mol) de 1-(chlorométhyl)naphthalène dans 38 ml de Me_2CO_3 . Après chauffage à reflux pendant 42 h, on distille, reprend le résidu par 80 ml d' H_2O , extrait à l' Et_2O , sèche (Na_2SO_4) et évapore. Rendement 100%. Les produits sont utilisés tels que dans l'étape suivante.

Acide 2-[(naphth-1-yl)méthyl]-3-(tétrahydrofur-2-yl)propanoïque (**2**). a) Préparation: A une soln. de 0,044 mol de (+) ou (–)-**3** dans 48 ml d'EtOH, on ajoute à 40° une soln. de 0,162 mol de KOH à 85% dans 11 ml d' H_2O . On chauffe à reflux 5 h, puis on distille les solvants. Le résidu est repris à l' H_2O et lavé au toluène, puis la phase aq. est acidifiée par HCl conc. On extrait au toluène, sèche (Na_2SO_4) et évapore. Le résidu est chauffé sous vide à 125° pendant 1,5 h.

b) Séparation des isomères (–)-**2a** et (+)-**2b**: L'acide **2** obtenu par saponification-décarboxylation de **3** (16,2 g) est recristallisé 2 fois dans la quantité suffisante de (i-Pr) $_2\text{O}$: 1,9 g de (+)-**2b**. P.f. 100–101°. $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = +8,21$ (MeOH, $c = 9$).

On évapore les eaux mères de cristallisation, et à l'acide obtenu (10,5 g, 0,037 mol) on ajoute à temp. amb. 4,75 ml (0,037 mol) de (+)-(R)- α -méthylbenzylamine dans 50 ml d' Et_2O . On refroidit à –20° et filtre le précipité formé (4,1 g). On le recristallise dans un mélange de 40 ml d' Et_2O et 10 ml d'acétone, puis on filtre: 2,58 g. P.f. 102–103°. L'acide est libéré de son sel par traitement à l'HCl et extraction à l' Et_2O . Après évaporation, il y a cristallisation lente. On recristallise dans le (i-Pr) $_2\text{O}$: 0,8 g de (–)-**2a**. P.f. 86–88°. $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -40,41$ (MeOH, $c = 11,39$).

c) Séparation des isomères (+)-**2a** et (–)-**2b**: L'acide **2** obtenu par saponification-décarboxylation de **3** (12,8 g) est cristallisé 3 fois dans le (i-Pr) $_2\text{O}$: 0,9 g de (–)-**2b**. P.f. 99–101°. $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -8,26$ (MeOH, $c = 8,51$).

Les eaux mères sont traitées comme en b): 0,7 g de (+)-**2a**. P.f. 87–90°. $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = +40,27$ (MeOH, $c = 8,17$).

Oxalate de 2-[(naphth-1-yl)méthyl]-3-(tétrahydrofur-2-yl)propanoate de 2-(diéthylamino)éthyle (**1**: oxalate). A 5,2 mmol d'acide oxalique dihydraté dans 8,5 ml d'acétone, on ajoute 5,2 mmol d'**1** dans 8,5 ml d'acétone à temp. amb. Après apparition d'un précipité, on agite 2 h. On filtre et recristallise dans l'AcOEt. Oxalate de (+)-**1a**: P.f. 95–97°. Oxalate de (–)-**1a**: P.f. 95–97°. Oxalate de (+)-**1b**: P.f. 88–90°. Oxalate de (–)-**1b**: P.f. 88–91°. $[\alpha]_{\text{D}}^{25}$: voir tableau.

Tartrate de (–)-**1a**. A 430 mg (2,86 mmol) d'acide (+)-tartrique dans 10 ml d'acétone, on ajoute 1,1 g (2,87 mmol) de (–)-**1a** dissous dans 20 ml d'acétone. On agite à temp. amb. 1 h, puis filtre et évapore le filtrat. Le résidu est cristallisé dans 5 ml d'acétone et 9 ml d'AcOEt: 1,1 g (72%). P.f. 74–76° (i-PrOH). Analyse pour $\text{C}_{28}\text{H}_{39}\text{NO}_9$ (C,H,N).

BIBLIOGRAPHIE

- [1] L. Fontaine, M. Grand, J. Chabert, E. Szarvasi, M. Bayssat, *Chim. Ther.* **1968**, 3, 463; L. Fontaine, M. Grand, E. Szarvasi, M. Bayssat, *ibid.* **1969**, 4, 39; A. Meynaud, M. Grand, L. Fontaine, A. Vigié, *Arzneim.-Forsch.* **1973**, 23, 1431.
- [2] E. Szarvasi, L. Neuvy, brevet français n° 1289597, 1962; E. Szarvasi, M. Bayssat, brevet français n° 1363948, 1963.
- [3] M.P. Balfe, M. Irwin, J. Kenyon, *J. Chem. Soc.* **1941**, 312; J. Defaye, M. Naumberg, T. Reyners, *J. Heterocycl. Chem* **1969**, 6, 229.
- [4] A. Arrieta, T. Garcia, C. Palomo, *Synth. Commun.* **1982**, 12, 1139.
- [5] P. Main, S.J. Fiske, S.E. Hull, L. Lessinger, G. Germain, J.P. Declercq, M.M. Woolfson, 'Multan 80, A System of Computer Programs for the Automatic Solution of Crystal Structures from X-Ray Diffraction Data', Université de York, Angleterre, et Louvain, Belgique, 1980.
- [6] A. Carpy, communication personnelle.
- [7] C. Biasoli, A. Heymes, brevet européen n° 69013, 1983.
- [8] Se reporter, par exemple, à 'Organic Synthesis', Wiley & Sons, New York, 1955, coll. vol. III, pp. 366.
- [9] A.C. Cope, H.L. Holmes, H.O. House, dans 'Organic Reactions', Ed. Roger Adams, Wiley & Sons, New York, 1957, vol. 9, pp. 107–331.