

DETERMINATION DE PURETE ENANTIOMERIQUE PAR RMN¹³C DANS LES SERIES DES
BICYCLO (2.2.1.)-HEPTANE ET BICYCLO (2.2.1.)-HEPTENE

D. Bordeaux et G. Gagnaire^{*}

Laboratoire de Spectrométrie Physique (associé au C.N.R.S.),

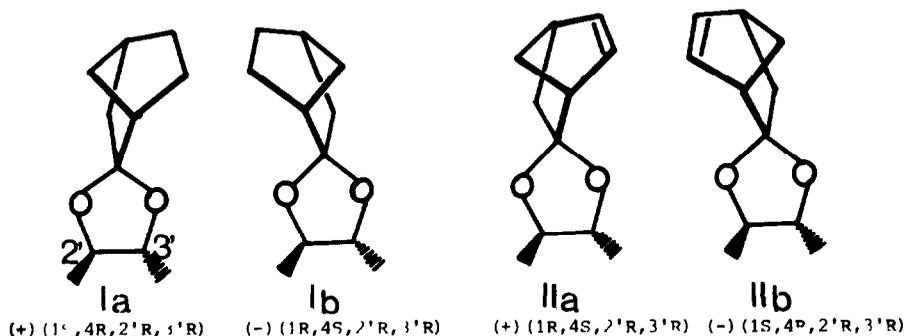
Université I, B.P. 53X, 38041 Grenoble Cédex.

Abstract - N.M.R. ¹³C peak assignments were established for each diastereoisomeric ketal form of norbornanone (\pm), or norbornenone (\pm). This method offers an attractive route for the determination of the optical purity of these ketones.

Afin de compléter une étude cristallographique de radicaux nitroxydes, type oxazolidine, dérivés de la bicyclo (2,2,1)-heptanone, (ou norbornanone)¹⁾, nous avons dû synthétiser les antipodes optiques de ces composés. Le but de ce travail a donc été d'effectuer une résolution optique efficace de la norbornanone, précurseur de synthèse, et de rechercher un moyen d'évaluation directe de la pureté optique de ce produit.

Les méthodes de dédoublement de racémiques²⁾ les plus utilisées dans cette série sont les recristallisations successives de diastéréoisomères dérivés du norbornéol, suivies de régénération et oxydation en cétone³⁾. La séparation par chromatographie gaz-liquide de diastéréoisomères de la norbornanone a partiellement été réalisée par IRRURE-PERREZ⁴⁾, mais ne nous a pas paru aisément exploitable. Les procédés de dédoublement agissant directement sur la norbornanone, (ou sur la norbornénone), par interaction avec des substrats, ne conduisent pas à de bons rendements optiques : ainsi, nos essais avec β -cyclodextrine^{5),6)} ont conduit à une pureté optique voisine de 10 %.

Reprenant les conditions opératoires de COREY⁷⁾, nous avons préparé les diastéréoisomères cétales cycliques à partir de butanediol (-) (2R,3R)⁸⁾ ($[\alpha]_{546}^{20} = -13^{\circ}5$) respectivement de la norbornanone et de la norbornénone. Dans le benzène à reflux (24 heures), en présence d'acide p-toluène sulfonique, ou d'Amberlyst 15, nous avons obtenu, à partir d'un excès de réactif, les composés des séries I et II, avec un rendement de 96 % (fig. 1), (après avoir vérifié que, dans ces conditions opératoires, le réactif ne subissait qu'une légère racémisation. 2,5 % environ).



Le mélange ($I_a + I_b$) est liquide⁷⁾, ($[\alpha]_D^{20} = -16^\circ$, $c = 10$, CDCl_3) ; le mélange ($II_a + II_b$) est liquide ($[\alpha]_D^{20} = -4^\circ$, $c = 15$, CDCl_3), microanalyse pour $\text{C}_{11}\text{H}_{16}\text{O}_2$ (180) % calc : C = 73,33 H = 8,88 O = 17,77 ; % tr C = 73,0 H = 9,1 O = 17,6.

La chromatographie liquide sous pression (HPLC), en phase inverse, sur colonne analytique Radialpak A(C_{18}), éluée au mélange acétone-eau (30/70), débit-minute 2 ml, pression 400 psi, donne une amorce de séparation pour le mélange ($I_a + I_b$), non exploitable. Par contre, les cétales II_a et II_b se séparent en deux pics d'égales intensités, avec des temps de rétention respectifs de 22 et 23 min. environ. La comparaison de ce paramètre avec celui obtenu pour le cétal, fabriqué à partir d'un échantillon enrichi de norbornénone(-)(1S, 4R)⁹⁾, permet l'identification des pics dans l'ordre d'apparition. Le premier (22 min) cétal II_a ($[\alpha]_D^{20} = +133^\circ$ (valeur calculée), le deuxième (23 min) cétal II_b ($[\alpha]_D^{20} = -142^\circ$, $c = 4,8$, pentane). La régénération des cétones énantiomères dans l'acétone, en présence d'Amberlyst 15, permet de vérifier que le signe du pouvoir rotatoire du cétal est le même que celui de l'énantiomère correspondant. La transposition de cette technique de séparation à l'échelle préparative demande une mise au point supplémentaire qui doit pouvoir se réaliser par le jeu de recyclages. A l'échelle analytique, elle peut être utilisée pour une évaluation directe de la pureté énantiomérique.

Les résultats obtenus par résonance magnétique nucléaire du carbone 13, (dans CDCl_3 après 12.000 passages sur appareil Bruker WP 100), pour les mélanges ($I_a + I_b$) et ($II_a + II_b$) sont comparés avec ceux, pris dans les mêmes conditions d'un diastéréoisomère cétal, préparé pour la série I à partir de norbornanone(-)(1R, 4S)¹⁰⁾, et pour la série II, à partir de norbornénone(-)(1S, 4R)⁹⁾, ceci permet, comme le montre le tableau A, une affectation quasi complète de chaque résonance obtenue au carbone numéroté du squelette bicyclic, en utilisant le découplage partiel des hydrogènes.

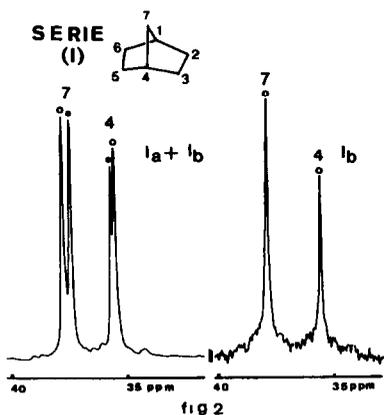
Tableau A . LISTE DES DEPLACEMENTS CHIMIQUES

Composé	C ₁	C ₂	C ₃	C ₄	C ₅	C ₆	C ₇	Méthyles(en C ₂ , C ₃ ,)
I _a	44,88	115,48	45,45	35,79	28,50	21,97	37,57	17,17 et 17,71
I _b	45,83	115,55	45,52	35,60	28,10	21,97	37,90	17,17 et 17,49
II _a	51,27	117,56	41,87	40,70	139,52	133,62	49,17	17,34 et 16,87
II _b	51,27	117,56	41,87	41,00	139,93	133,16	48,82	17,52 et 17,06

Note : Ces déplacements chimiques sont exprimés en ppm par rapport à une référence interne T.M.S.

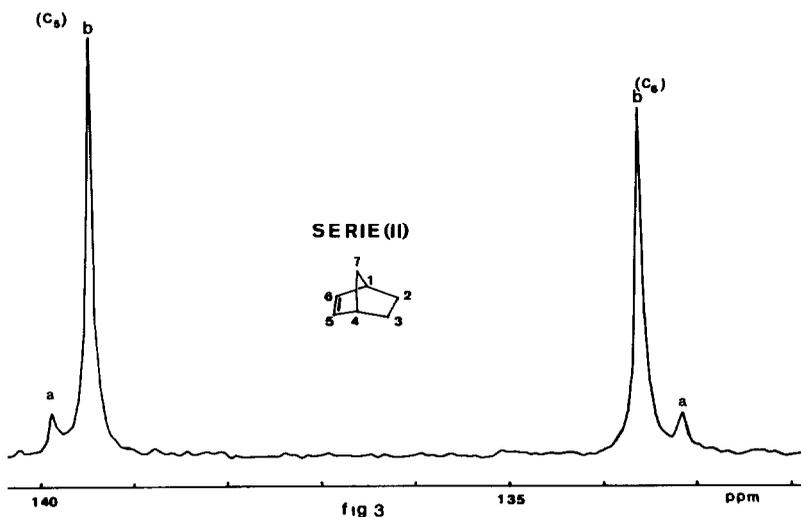
L'ambiguïté concernant le choix des valeurs de déplacements chimiques des carbones C₅ et C₆ a été levée en se reportant aux résultats obtenus par LIPPMAA¹¹⁾ pour les cétones.

La figure 2 montre le spectre découplé des carbones 4 et 7 du mélange (I_A + I_B) et de I_B pratiquement pur.



Sur la figure 3, il est possible d'avoir un ordre de grandeur de la quantité de diastéréoisomère II_a présent par la mesure des poids des pics observés pour les carbones vinyliques 5 et 6 du céral enrichi II_b. La technique " inverse gated decoupling " doit être alors appliquée comme moyen de vérification préalable sur les intensités des

couples de résonance de C₅ (ou de C₆), pour un mélange 50.50



L'enrichissement énantiomérique de II_B, trouvé par cette méthode, serait voisin de 86 %, vérifié par polarimétrie⁹⁾

CONCLUSION

Cette méthode directe d'observation de l'enrichissement énantiomérique par RMN¹³C nous paraît intéressante par la facilité de son utilisation, elle semble être l'une des premières utilisée dans ces deux séries sur des diastéréoisomères de cétones. Elle permet une bonne reproductibilité de la mesure, sans précaution particulière de température, de concentration ou de nature du solvant à utiliser.

Nous remercions Madame Dupeyre (CERMAV, Grenoble) et Monsieur Berger (Radiobiochimie DRF-CENG) pour leur participation dans la mise au point des mesures par HPLC, et Monsieur Le Drian (LEDSS, Grenoble) qui a bien voulu nous fournir un échantillon de norbornénone(-).

REFERENCES ET NOTES.

- 1 - D. Bordeaux, G. Gagnaire et J. Tajzérowicz, Acta Cryst., résultats soumis à publication (1982).
- 2 - J. Jacques, A. Collet et S.H. Wilen, "Enantiomers, Racemates and Resolution", John Wiley & Sons (1981).
- 3 - A.J. Irwin et J.B. Jones, J. Amer. Chem. Soc., 98, 8476 (1976).
- 4 - J. Irurre-Perez et M. Sanz Burata, Ann. Quim., 73, 254 (1977).
- 5 - F. Camer et W. Dietsche, Chem. Ber., 92, 378 (1959).
- 6 - J. Michon et A. Rassat, J. Amer. Chem. Soc., 14, 995 (1979).
- 7 - J. Casanova et E.J. Corey, Chem. Ind., 14, 1664 (1961).
- 8 - S.A. Morell et A.H. Auerheimer, J. Amer. Chem. Soc., 66, 792 (1944).
- 9 - C. Le Drian et A.E. Greene, J. Amer. Chem. Soc., (sous presse).
- 10 - La norbornanone(-) (1R,4S), (configuration déterminée par corrélations^{a)}), de pouvoir rotatoire $[\alpha]_D^{20} = -29.7$ (c=15, CHCl₃), a été préparée à partir de norbornéol-exo, (+3.17), dédoublé selon Jones³⁾, oxydé par le bioxyde de manganèse (CH₂Cl₂), avec un rendement de 98%, ou par le ruthénate de sodium, selon^{b)}, avec un rendement de 63%.
 - a - J.A. Berson, J. Walia, A. Remanick, S. Suzuki, P. Reynolds-Warnhoff, D. Willner, J. Amer. Chem. Soc., 83, 3986 (1961).
 - b - D.G. Lee, U.A. Spitzer, J. Cleland et M.E. Olson, Can. J. Chem., 54, 2124 (1976).
- 11 - E. Lippmaa, T. Pehk, J. Paasivirta, N. Belikowa et A. Plate, Org. Mag. Res., 2, 581 (1970).

(Received in France 24 April 1982)