

ETUDE SEMI-EMPIRIQUE DE L'ORIENTATION DANS LES ALKYLATIONS BASIQUES  
DE CETONES DISSYMETRIQUES

Marie-Elise Trân Huu Dau, Marcel Fétizon et Nguyễn Trong Anh  
(Laboratoire de Stéréochimie, Bâtiment 420, 91405-ORSAY, France)

(Received in France 16 January 1973; received in UK for publication 1 February 1973)

Depuis quelques années, les méthodes de calculs théoriques ont pris un grand développement. On peut se demander si elles sont maintenant assez perfectionnées pour permettre à l'expérimentateur de résoudre, au moins partiellement, ses problèmes quotidiens. Deux problèmes, fréquemment rencontrés en synthèse, ont été choisis comme tests :

1°) Etant donné une cétone dissymétrique R-CO-R', peut-on par le calcul déterminer si l'alkylation se fera préférentiellement sur R ou R' ? C'est l'objet de cette communication.

2°) Il est connu que sur un énolate dérivant d'un carbonyle conjugué, la substitution se fait de préférence sur le carbone alpha. Ce résultat aurait-il pu être prédit par le calcul ? C'est l'objet de la communication suivante.

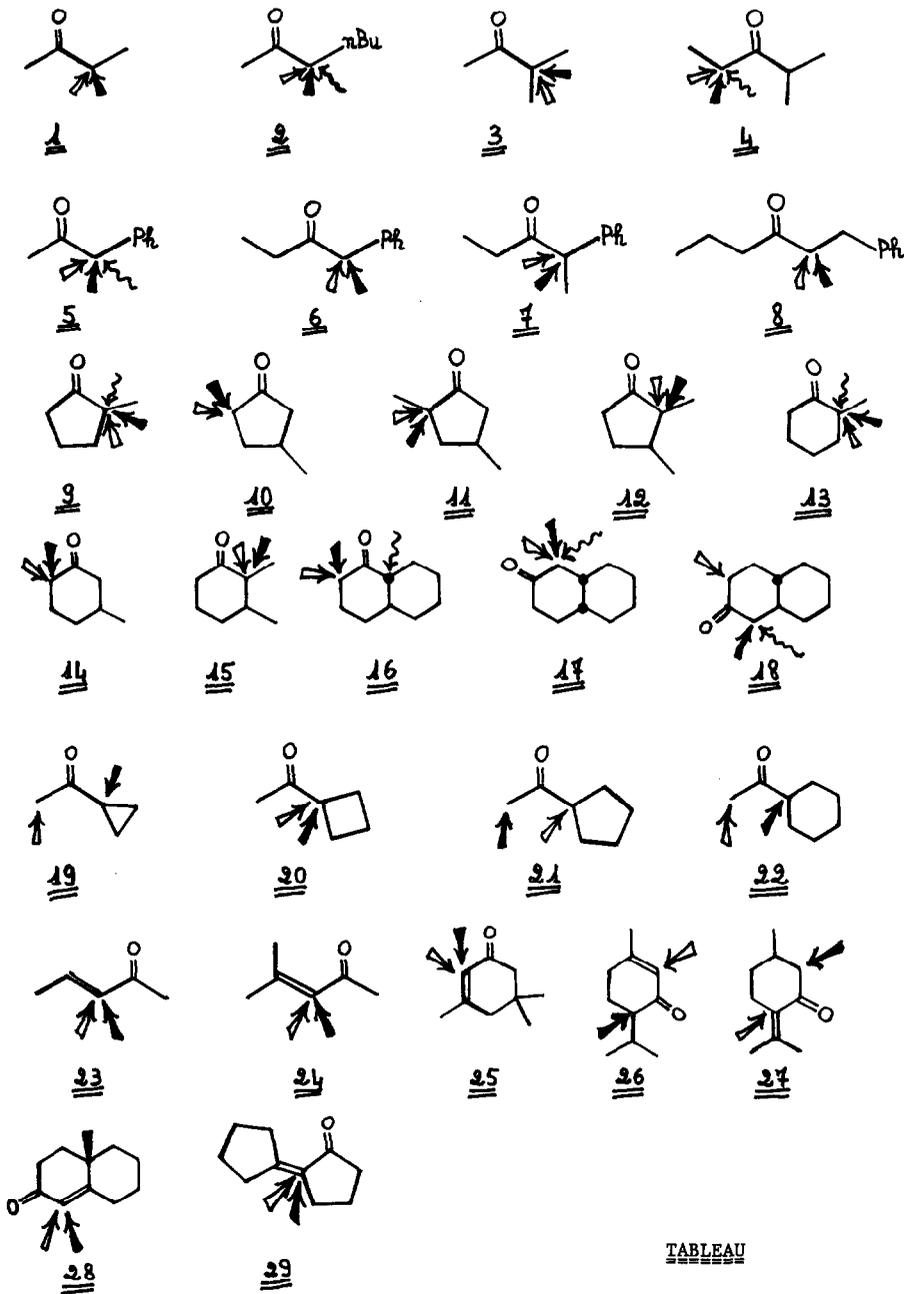
Techniques de calcul utilisées.

Puisque le but de ce travail est de vérifier si les calculs théoriques peuvent rendre service à un expérimentateur, il paraît impératif d'employer une méthode courante et qui n'exige ni un temps d'ordinateur exagéré, ni un long apprentissage de la part de l'utilisateur, tout en étant cependant suffisamment précise. La méthode CNDO/2, qui paraît être un bon compromis entre ces diverses exigences, a été choisie. Toujours dans un but de simplicité, la géométrie des molécules n'a pas été calculée mais déterminée à partir des modèles de Dreiding.

Dans l'étude de l'alkylation des cétones, les deux hypothèses suivantes sont faites :

1°) Si la réaction est sous contrôle thermodynamique, ce qui correspond aux conditions opératoires habituelles, le produit majoritaire provient de l'énolate le plus stable. Cette hypothèse est en accord avec les résultats expérimentaux de House et Kramar<sup>(1)</sup>.

2°) Les influences du cation et du solvant sur les deux énolates isomères sont du même ordre de grandeur et leur différence peut être négligée en première approximation. Autrement dit, on admet que la stabilité relative des deux énolates est la même en phase gazeuse et en solution. Expérimentalement, House et Kramar<sup>(1)</sup> ont montré qu'en changeant le cation ou le solvant, on ne renverse pas l'ordre des stabilités bien qu'à l'équilibre, les pourcentages respectifs des deux énolates soient modifiés.



TABLEAU

$\Rightarrow$  : sens préférentiel d'alkylation selon Conia (2)

$\sim$  : sens préférentiel d'énolisation selon House (1,3,4)

$\blacktriangleright$  : prédiction théorique

Résultats expérimentaux.

Sur le Tableau, le sens préférentiel d'alkylation selon Conia<sup>(2)</sup> est indiqué par une flèche blanche. L'orientation indiquée pour les cétones 11 et 12 n'est pas absolument sûre, étant déduite de l'expérience de polyalkylation de 10, qui peut être sous contrôle cinétique. Elle est cependant vraisemblable, compte tenu du sens d'alkylation de 9.

House<sup>(1,3,4)</sup> a donné le sens d'énolisation préférentielle à l'équilibre pour les cétones 2, 4, 5, 9, 16, 17 et 18. Sur le Tableau, ce sens est indiqué par une flèche ondulée. Pour la cétone 9, le résultat donné dans la référence<sup>(3)</sup> est à l'opposé des résultats donnés dans les références<sup>(1)</sup> et <sup>(4)</sup> et est vraisemblablement une faute d'impression.

Résultats théoriques. Discussion.

Sur le Tableau, l'orientation calculée est indiquée par une flèche noire. Les prédictions théoriques sont excellentes dans le cas des cétones aliphatiques (composé 1 à 8) ou monocycliques (9 à 15), acceptables dans le cas des cétones conjuguées (23 à 29) et mauvaises dans le cas des alkyl-cyclanyl-cétones (19 à 22). Il est difficile de juger le cas des cétones bicycliques (16 à 18) étant donné le petit nombre d'exemples étudiés et les résultats expérimentaux contradictoires.

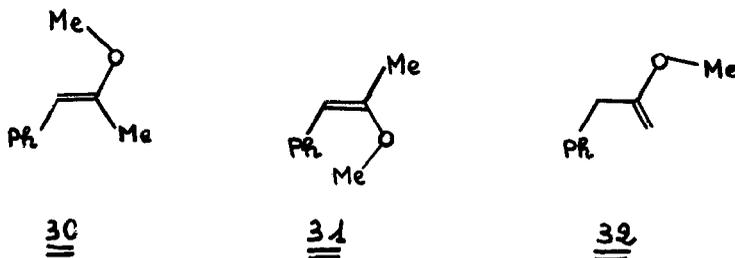
Les mauvais résultats obtenus pour les cétones 19-22 sont dus vraisemblablement au fait que les erreurs commises sont différentes pour une chaîne ouverte et pour un cycle. Il est connu par exemple que la méthode apparentée MINDO/2 sous-estime la tension dans les cycles<sup>(5)</sup>.

Par ailleurs, les approximations utilisées dans la méthode CNDO/2 impliquent que les orbitales de valence sont de symétrie sphérique<sup>(6)</sup>. Cette méthode est donc relativement mal adaptée à l'étude des systèmes conjugués, ce qui pourrait expliquer les moins bons résultats obtenus avec les cétones conjuguées 23-29 qu'avec les cétones saturées 1-15. On peut noter aussi que pour les deux cétones 26 et 27, la tension des cycles est assez différente suivant la direction d'énolisation.

Enfin, deux vérifications ont été effectuées

1°) Jusqu'ici, le calcul de chaque énolate a été fait sur la conformation estimée être la plus stable d'après les modèles de Dreiding. Pour montrer que cette approximation est raisonnable, les énolates dérivés de la butanone 1 ont été calculés dans plusieurs conformations. On trouve que l'énolisation préférentielle se fait toujours du côté du radical éthyle.

2°) Il reste à montrer que les calculs CNDO/2 donnent correctement l'ordre des stabilités relatives pour plusieurs isomères. Ce contrôle est fait sur les éthers d'énols de 5. A l'équilibre, les pourcentages de 30, 31 et 32 sont de 80%, 16% et 4%<sup>(7)</sup>. Les énergies respectives en CNDO/2 sont : -98,0888 u.a., -97,3976 u.a. et -97,2418 u.a. . On constate que si les valeurs absolues des énergies ne sont pas significatives, leurs valeurs relatives sont très convenables : on retrouve bien le fait que 32 est légèrement moins stable que 31 et nettement moins stable que 30.



Ces premiers résultats paraissent donc positifs et prometteurs. Le pourcentage brut des prédictions correctes est de 80%. Comme les raisons probables des échecs sont connues, la méthode pourra être encore améliorée.

Nous remercions Mlles. O. Eisenstein, A. Marquet et M. G. Bram, pour des discussions fructueuses.

1. H.O. House et V. Kramar, J. Org. Chem., 28, 3362 (1963)
2. J-M. Conia, Record. Chem. Prog., 24, 48 (1963)
3. H.O. House et B.M. Trost, J. Org. Chem., 30, 1341 (1965)
4. H.O. House, Record. Chem. Prog., 28, 99 (1967)
5. M.J.S. Dewar, Fortsch. chem. Fortsch., 23, 1 (1971)
6. G. Klopman et B.O'Leary, ibid., 15 (4), 458 (1970)
7. M. Gaudry et A. Marquet, Bull. Soc. Chim. France, 4179 (1969)