

MISE EN EVIDENCE D'UN CONTROLE ORBITALAIRES DANS LA C-ALKYLATION DES CETONES

C. AGAMI

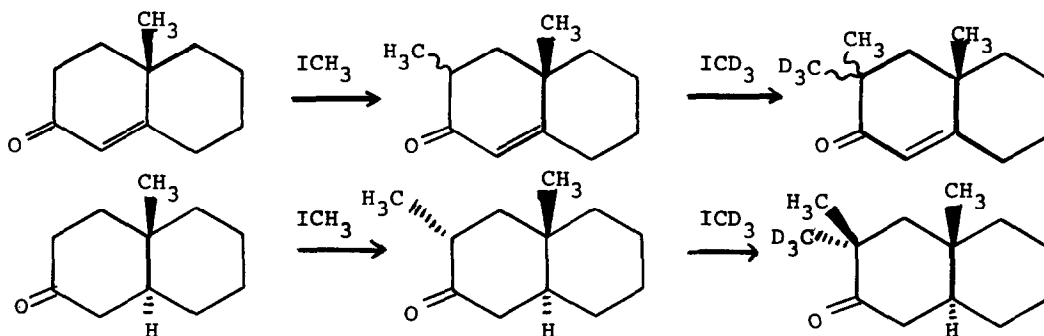
Laboratoire de Chimie Organique , Equipe de Recherche Associée au C.N.R.S.

Université Paris VI, 4 Place Jussieu, 75230 Paris Cedex 05, France

(Received in France 1 June 1977; received in UK for publication 20 June 1977)

La C-alkylation des cétones présente deux problèmes distincts : la régio-sélectivité, dont les éléments directeurs semblent maintenant bien connus (1), et la stéréosélectivité qu'il est encore très difficile de prévoir. De ce point de vue, l'examen de la forme pré-chaaise ou pré-bateau de l'état de transition (2) est d'une grande utilité pour expliquer l'orientation de nombreuses réactions en série cyclohexénique (3); HOUSE a cependant souligné (4) que d'autres facteurs doivent être envisagés. L'utilisation de la théorie des orbitales frontières (5,6) pourrait précisément fournir certaines explications nouvelles.

Les alkylations décrites ici portent sur une cétone et son homologue  $\alpha$ - $\beta$  insaturée. Afin de ne considérer que les produits cinétiques (7) de l'alkylation, les réactions ont été faites en utilisant l'amidure de lithium dérivé de l'hexaméthylidisilazane dans le THF (8) et l'iodure de méthyle ( $D_3$ ) sur le produit de monoalkylation de la cétone. En fait, il est apparu qu'il n'y a pas ici épimérisation lors de la monoalkylation : les deux alkylations successives ont donc la même stéréosélectivité. Le schéma suivant résume les résultats :



Ces réactions sont quantitatives en cétone consommée sauf les monoalkylations qui sont accompagnées par 10 à 30 % de la dialkylation correspondante.

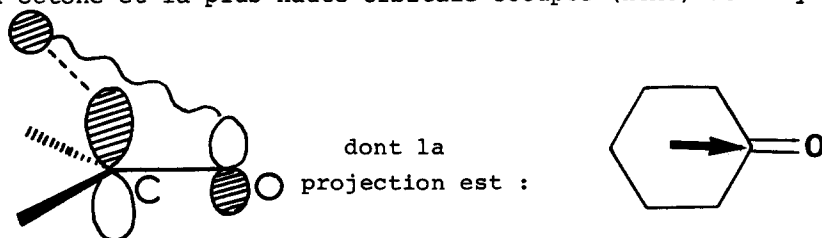
La dialkylation se fait exclusivement en position géminée. Tous les produits sont isolés et ont été analysés par RMN.

L'alkylation de la décalone a lieu de façon stéréospécifique par attaque sur la face  $\alpha$ . L'alkylation de l'octalone se fait avec une très faible stéréosélectivité : 60% sur la face  $\alpha$  et 40% sur la face  $\beta$ . Un résultat analogue à celui observé ici pour la monométhylation de l'octalone a déjà été rapporté en série stéroïde (9).

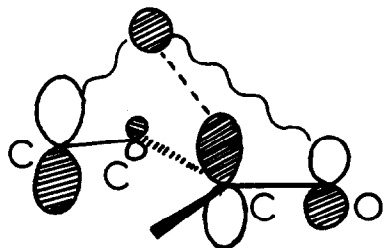
Si la stéréospécificité de l'alkylation de la décalone peut s'expliquer par l'encombrement stérique de la face  $\beta$  par le méthyle angulaire, le comportement différent de l'octalone, qui présente le même encombrement, implique la prise en compte d'autres facteurs.

Cette constatation est à rapprocher de la différence de stéréosélectivité dans la réduction des hydrures entre les énones et les cétones saturées correspondantes BALDWIN (10) en a proposé une interprétation fondée sur des formes mésomères limites ; ce même type de raisonnement pourrait s'appliquer aux alkylations. La théorie des orbitales moléculaires semble toutefois particulièrement adaptée à ce problème et peut également expliquer le phénomène mis en évidence par BALDWIN.

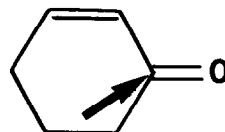
La non-perpendicularité de l'approche d'un ion hydrure sur une fonction carbonyle (11) a été élégamment expliquée (12) en considérant les interactions favorables (...) et défavorables (~~~~) entre la plus basse orbitale vacante (LUMO) de la cétone et la plus haute orbitale occupée (HOMO) de l'hydrure :



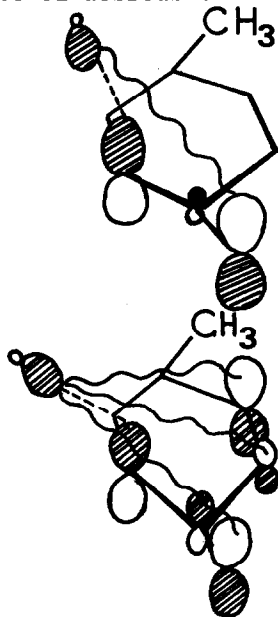
On peut de la même façon, en examinant la LUMO d'une énone (13), expliquer une approche de l'hydrure plus proche du reste saturé que du reste insaturé du groupe carbonyle :



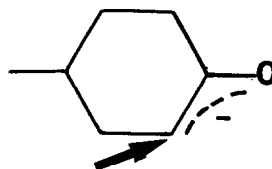
dont la  
projection est :



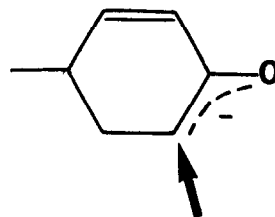
Pour la C-alkylation, l'interaction entre la LUMO de l'électrophile et la HOMO de l'ion énolate (5) ou la HOMO de l'ion énolate  $\alpha,\beta$ -éthylénique (qui se rapporte au cas bien étudié (14) d'un butadiène-1,3 substitué en C-2) est figurée ci-dessous :



dont la  
projection est :



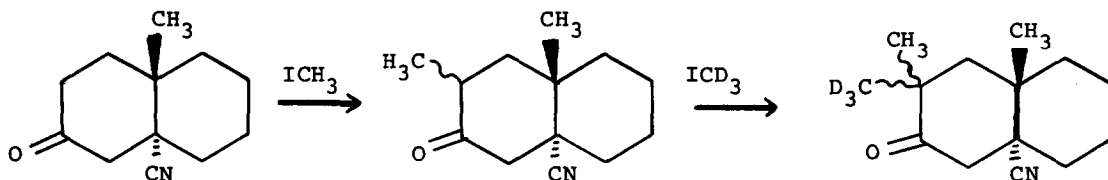
dont la  
projection est :



On peut en déduire: 1°) que l'attaque sur l'énolate de la décalone se fait de façon non perpendiculaire avec une approche voisine de la région où se trouve le méthyle angulaire, la face  $\beta$  présente donc ici un encombrement stérique considérable ; 2°) que, du fait d'une interaction défavorable avec les lobes de l'orbitale se trouvant sur la double liaison éthylénique, l'attaque sur la face  $\beta$  de l'énolate de l'octalone est plus éloignée du groupement méthyle et est donc moins défavorisée.

Par ailleurs, la différence de stéréosélectivité entre la réduction de la cholestanone-3 et la cyano-5 $\alpha$  cholestanone-3 a été attribuée à un effet orbitalaire induit par le groupe cyano (15). Or une importante différence de stéréo-

sélectivité est observée entre les C-alkylations de la décalone précédente et de son homologue cyanée en 98 :



Là aussi, il y a perte de la stéréospécificité et le mélange obtenu dans la monométhylation et dans la dialkylation fait apparaître qu'il y a attaque à 50% par la face  $\alpha$  et à 50% par la face  $\beta$ . D'autres recherches sont en cours dans ce domaine pour expliquer ces résultats.

L'auteur remercie MM. les Professeurs J.LEVISALLES et NGUYEN TRONG ANH pour de fructueuses discussions et Mme M.CHAUVIN pour sa collaboration sur le plan technique.

1. J.D'ANGELO, Tetrahedron, 32, 2979 (1976).
2. J.VALLS et E.TOROMANOFF, Bull. Soc. Chim. Fr., 758 (1961).
3. L.VELLUZ, J.VALLS et G.NOMINE, Angew.Chem.Intern.Ed., 6, 778 (1967).
4. H.O.HOUSE, Modern Synthetic Reactions, Benjamin, Menlo Park, 586 (1972).
5. I.FLEMING, Frontier Orbitals and Organic Chemical Reactions, Wiley, New-York (1976).
6. B.GIESE, Angew. Chem. Intern.Ed., 16, 125 (1977).
7. L.NEDELEC, J.C.GASC et R.BUCOURT, Tetrahedron, 30, 3263 (1974).
8. M.FIESER et L.F.FIESER, Reagents for Organic Synthesis, Vol 3, Wiley, New-York, 172 (1972).
9. M.TANABE et D.F.CROWE, J.C.S. Chem. Comm., 564 (1973).
10. J.E.BALDWIN, J.C.S. Chem. Comm., 738 (1976).
11. H.B.BURGI, J.D.DUNITZ, J.M.LEHN et G.WIPFF, Tetrahedron, 30, 1563 (1974).
12. NGUYEN TRONG ANH et O.EISENSTEIN, Nouveau Journal de Chimie, 1, 61 (1977).
13. W.L.JORGENSEN et L.SALEM, The Organic Chemist's Book of Orbitals, Academic Press, New-York, 181 (1973).
14. O.EISENSTEIN, J.M.LEFOUR, NGUYEN TRONG ANH et R.F.HUDSON, Tetrahedron, 33, 523 (1977).
15. C.AGAMI, A.KAZAKOS et J.LEVISALLES, Tetrahedron Letters, 2035 (1975).