

ANALYSE CONFORMATIONNELLE A L'AIDE DE LA NOTATION DES ANGLES DE TORSION—VII

ESSAI D'INTERPRÉTATION DU COURS STÉRIQUE DE L'OXYDATION PHOTOSENSIBILISÉE DES OLÉFINES CYCLIQUES

E. TOROMANOFF

Centre de Recherches Roussel-Uclaf, 102, route de Noisy 93230 Romainville, France

(Received in France 16 October 1978)

Résumé—L'analyse du cours stérique de l'oxydation photosensibilisée d'oléfines à l'aide de quelques exemples significatifs dans les séries cyclohexénique et cyclohexadiénique suggère l'intervention compétitive de deux mécanismes, l'un faisant intervenir la formation d'un perépoxyde, l'autre une réaction du type de l'ène synthèse. La prise en compte de ces deux mécanismes permet une interprétation ou une prévision qualitative des résultats expérimentaux. Quelle que soit la nature du mécanisme, l'analyse montre que par rapport à l'hydrogène axial qui part comme proton, la direction d'addition d'oxygène singulet est *syn* (réaction suprafaciale) lorsqu'on a affaire à des formes réactives demi-chaises ou 1,2-diplanaires du cycle et *anti* (réaction antarafaciale) lorsqu'on a affaire à des formes réactives en 1,3 ou 1,4-diplanaires.

Abstract—Analysis of the steric course of sensitized photo-oxidation of endocyclic olefins with the help of torsion angle notation suggests a competitive involvement of ene-synthesis and perepoxyde mechanisms; both have to be taken into account in order to interpret or predict experimental results. Whatever the mechanisms involved, the relationship between the entering oxygen and the leaving hydrogen is dependent on the conformation of the ring containing the double bond. When the ring has the half-chair or 1,2-diplanar form there is a *syn* relationship (suprafacial reaction) whereas when the ring has the 1,3-diplanar or boat form the relationship is *anti* (antarafacial reaction).

Le cours stérique de l'oxydation photosensibilisée des doubles liaisons a fait l'objet de nombreux travaux¹ mais le mécanisme de la réaction reste très controversé.^{1,2}

Pour les uns, cette réaction serait du type de l'ène-synthèse et la fixation de l'oxygène singulet avec déplacement allylique de la double liaison et départ d'un proton allylique³ serait plus ou moins concertée.^{1a,1b,1d,2a,4}

Pour d'autres, l'oxygène singulet s'ajouterait sur une double liaison dissymétrique pour donner, intermédiairement deux perépoxydes isomères interconvertibles^{5b} dont le réarrangement ultérieur conduirait aux hydroperoxydes allyliques observés expérimentalement.^{2b,2c,6}

Des travaux récents^{2c,7,8} ont permis de préciser le mécanisme de la réaction de sorte que l'on peut en donner une représentation plus exacte, du type de celle qui est indiquée sur la Fig. 1 où on a envisagé le cas de l'addition d'oxygène singulet sur la double liaison trisubstituée du méthyl-2-butène-2, réaction connue pour conduire, en quantités sensiblement égales, à deux peroxydes allyliques isomères 52% de peroxyde tertiaire et 42% de peroxyde secondaire.^{1b}

Le produit primaire qui se formerait au tout début de l'attaque électrophile de l'oxygène singulet sur la double liaison serait un composé dipolaire à structure ouverte. Ce produit primaire ionique conduirait, ultérieurement, soit à un

dioxétanne soit directement⁸ ou par l'intermédiaire d'un perépoxyde^{5d} aux peroxydes allyliques cinétiques.

La formation, à partir du produit primaire à structure ouverte, de l'intermédiaire perépoxyde, dont l'existence reste problématique,^{5b,7b,9} permet de mieux rendre compte des résultats expérimentaux et notamment de la formation, en quantités notables, des deux peroxydes isomères, dans le cas des oléfines trisubstituées.^{1b,10} Il n'est pas certain qu'il y ait un équilibre entre l'entité dipolaire initiale et le perépoxyde mais nous ne l'excluons pas.¹¹ De toute façon cet équilibre éventuel n'a pas d'incidence directe sur l'analyse que nous proposons dans ce mémoire: ce qui nous paraît important c'est la possibilité d'obtenir le perépoxyde à partir du produit primaire d'addition à structure ouverte. Avec cette hypothèse qui n'est pas en contradiction avec les données de la littérature^{5d} deux possibilités d'évolution ultérieure se présentent pour le produit primaire de réaction de l'oxygène singulet sur une double liaison.

D'une part la formation du produit primaire dipolaire à structure ouverte est suivie immédiatement du départ d'un proton convenablement orienté du carbone en α du carbocation ce qui conduit à l'hydroperoxyde allylique prévisible du point de vue de l'addition selon Markownikov. En l'absence de libre rotation du fragment carboné, correspondant à la double liaison et au carbone

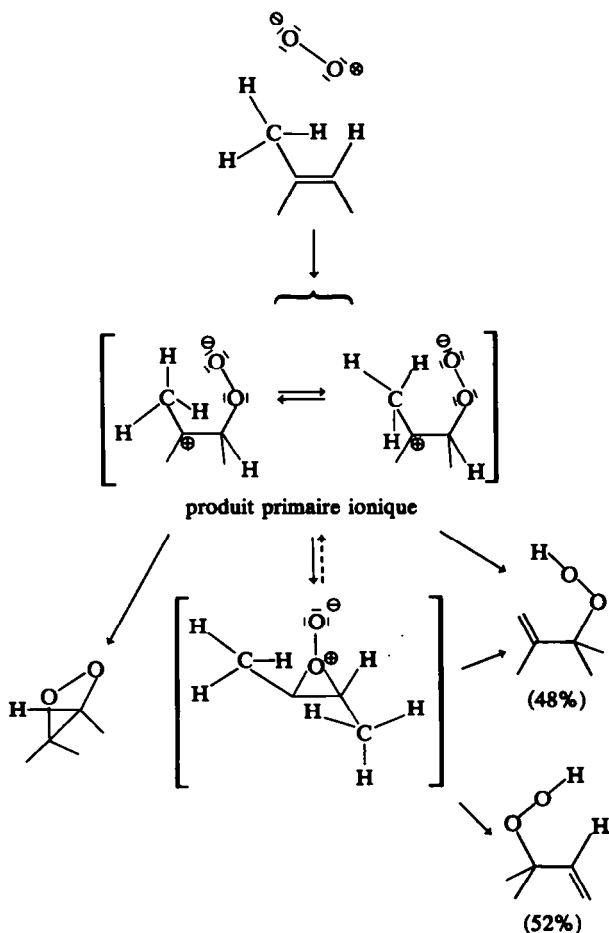


Fig. 1

allylique impliqué dans le départ du proton (hypothèse plausible dans le cas des composés cycliques qui font l'objet de cette étude) tout se passe comme si on avait une réaction du type ène-synthèse plus ou moins concertée.

D'autre part, le produit primaire de réaction à structure ouverte pourrait donner naissance, d'une manière réversible ou non, à des peroxydes isomères dont l'évolution ultérieure est, en général, différente de celle qui correspond au mécanisme précédemment envisagé du type de l'ène-synthèse. En effet le passage d'un peroxyde à l'hydroperoxyde allylique correspondant fait entrer en ligne de compte, en dehors de la fragilité relative des liaisons C-O⁺ du peroxyde, les exigences stéréoelectroniques de la création d'une double liaison, faisant intervenir le départ d'un proton du carbone en α de l'époxiranne, *syn* ou *anti* par rapport à la liaison C-O⁺ du peroxyde qui participe à la formation de la double liaison.

Il y aurait donc deux mécanismes compétitifs pour la formation des peroxydes allyliques cinétiques et l'importance de leurs contributions respectives pourrait dépendre de la nature du substrat et des conditions expérimentales et notamment de la nature du solvant.^{7a,12,13}

Pour préciser quel est le mécanisme qui rend le mieux compte des résultats expérimentaux, tant sur le plan qualitatif que sur le plan quantitatif, nous

avons entrepris, dans ce mémoire, l'analyse du cours stérique de l'oxydation photosensibilisée de doubles liaisons cycliques dans quelques cas caractéristiques en mettant à profit la notation des angles de torsion.¹⁴ Chaque mécanisme conduit, en effet, à partir d'un substrat déterminé, à des prévisions qui peuvent être confrontées à la réalité expérimentale.

Pour faciliter la lecture du mémoire, nous commençons par un bref rappel de l'utilisation de la notation des angles de torsion¹⁴ puis nous exposons pour chaque type de mécanisme, c'est-à-dire soit pour un intermédiaire peroxyde, soit pour une réaction de type "ène-synthèse", les hypothèses de base et le mode de raisonnement utilisé pour prévoir les produits principaux de l'oxydation photosensibilisée.

Utilisation de la notation des angles de torsion

La notation des angles de torsion (encore appelés angles dièdres) telle qu'elle a été élaborée par Bucourt^{14a} et spécialement la séquence des signes des angles de torsion (indépendamment de la valeur absolue de ces angles), prise toujours dans le sens des aiguilles d'une montre, permet une représentation graphique plane des conformations remarquables, habituelles ou non, des composés cycliques (notamment des dérivés du cyclohexène ou cyclopentène) et de l'orientation (axiale, équatoriale ou, éventuellement, bisectionnelle) des substituants du cycle.

Il est possible d'utiliser cette notation des angles de torsion pour la description dynamique du déroulement conformationnel d'une réaction si on admet les deux principes suivants:^{14b} le principe d'addition perpendiculaire, impliquant l'addition des réactifs sur une double liaison dans une direction à peu près perpendiculaire au plan des substituants de la double liaison et d'un côté ou de l'autre de ce plan, et le principe de moindre déformation conformationnelle au cours d'une réaction, depuis la conformation réactive initiale jusqu'à la conformation primaire finale. Cette dernière est la conformation cinétique du produit cinétique primaire de la réaction considérée.

Tenant compte de ces deux principes la méthode utilisée repose sur l'observation suivante: l'addition perpendiculaire des éléments d'un réactif sur la double liaison d'un cycle, correspondant à un dièdre nul du cycle, entraîne, suivant la direction d'approche dans l'espace, des modifications géométriques du cycle, facilement traduisibles sur les dièdres environnants, ce qui permet de saisir les conformations primaires cinétiques impliquées dans la réaction. Le simple examen de ces conformères primaires autorise, déjà, une évaluation du niveau énergétique des états de transition correspondants.^{14c}

Formation de peroxyde intermédiaire. La direction de l'addition d'oxygène singulet sur l'oléfine cyclique est fixée au moment de la formation du produit primaire dipolaire (figure 1) ce qui détermine aussi l'orientation du peroxyde qui provient de la cyclisation de ce produit primaire.

A ce sujet nous avons donné antérieurement des

règles générales pour les *cis*-additions asynchrones de réactifs sur les doubles liaisons de composés cycliques, c'est à dire pour les *cis*-additions pour lesquelles les deux liaisons du nouveau cycle ne sont pas formées simultanément.¹⁵ Nous avons appliqué ces règles aux époxydations de doubles liaisons cycliques par les peracides en admettant qu'il y avait, d'abord fixation axiale de l'entité OH^{*} sur la double liaison, puis cyclisation en époxyde avec départ d'un proton.¹⁵

D'une manière tout à fait analogue nous admettons que la formation en deux temps du perépoxyde à partir de l'intermédiaire primaire ionique provenant de l'attaque de l'oxygène singulet sur la double liaison du cycle suivra les mêmes règles que l'époxydation.

Plus précisément dans le cas de dérivés cyclohexéniques, la formation de perépoxyde par cyclisation du produit primaire dipolaire sera obligatoirement "axiale" sur une forme 1,2-diplanaire^{15a} tandis que pour les formes 1,3 et 1,4-diplanaires le sens de la *syn*-addition "axiale" correspond à la séquence des signes des angles de torsion, prise, dans le sens des aiguilles d'une montre, avant et après le dièdre nul.^{15b} Les considérations précédentes se traduisent dans la notation des angles de torsion par les séquences suivantes des signes des angles de torsion, prises avant et après le dièdre nul dans le sens des aiguilles d'une montre: le perépoxyde sera β orienté (au-dessus du plan moyen du cycle) si la séquence des signes correspond à (+ 00), (00 -) ou (+ 0 -); et le perépoxyde sera α orienté (en dessous du plan moyen du cycle) si la séquence des signes des angles de torsion correspond à (- 00), (00 +) ou (- 0 +).

Nous admettons aussi que le passage du perépoxyde à l'hydroperoxyde allylique, dernier stade présumé de la réaction d'oxydation photosensibilisée, fait intervenir la formation de double liaison par départ d'un proton axial d'un des carbones en α ou α' du perépoxyde, cet hydrogène axial pouvant être *syn* ou *anti* par rapport au perépoxyde. Ceci revient à dire que l'élimination avec création de la double liaison exige une disposition *syn*- ou *anti*-périplanaire des liaisons concernées (hydrogène et liaison C—O^{*} du perépoxyde¹⁶).

Dans la notation des angles de torsion, l'orientation axiale du proton partant, *syn* ou *anti* par rapport au perépoxyde, doit correspondre à l'une des séquences suivantes des signes des angles de torsion, prises dans le sens des aiguilles d'une montre, avant et après le carbone porteur de l'hydrogène partant comme proton: -hydrogène axial β orienté (au-dessus du plan moyen du cycle) (+ -), (+ 0) ou (0 -); ou -hydrogène axial α orienté (en-dessous du plan moyen du cycle) (- +), (- 0) ou (0 +).

Reaction du type "ène-synthèse". Dans l'hypothèse d'une réaction de l'oxygène singulet avec les doubles liaisons, du type ène-synthèse, nous admettons une addition perpendiculaire de l'oxygène singulet, groupe entrant électrophile, sur une double liaison qui subit une migration allylique avec départ plus ou moins concerté d'un proton qui est le groupe

partant. La réaction a lieu avec maintien du recouvrement des orbitales de la conformation initiale à la conformation finale primaire. Cette dernière exige stéréoelectronique signifie que le groupe partant (l'hydrogène qui part comme proton) et le groupe entrant (oxygène singulet ou hydroperoxyde correspondant) doivent avoir l'orientation axiale dans les conformères réactifs de départ et dans les conformères finals primaires qui leur correspondent.

En nous faut insister sur le fait que dans tous les cas, nous admettons que le reste hydroperoxyde aura l'orientation axiale sur le conformère final primaire. Cette dernière condition se traduit dans la notation des angles de torsion par le fait que la séquence des signes des angles de torsion, prise dans le sens des aiguilles d'une montre avant et après le carbone porteur de l'hydroperoxyde sera: - si l'addition perpendiculaire de l'oxygène singulet a lieu sur la face β (au-dessus du plan moyen du cycle) (+ -) ou à la rigueur (+ 0) ou (0 -); ou si l'addition perpendiculaire de l'oxygène singulet a lieu sur la face α (en-dessous du plan moyen du cycle) (- +) ou à la rigueur (- 0) ou (0 +).

Les mêmes séquences de signes des angles de torsion déterminent si l'hydrogène qui part comme proton, dans la réaction du type ène-synthèse, a l'orientation axiale β ou axiale α sur le cycle.

Quel que soit le mécanisme, nous admettons, aussi, comme nous l'avons déjà explicité plusieurs fois dans des publications antérieures^{14c,17} (i) que la réaction aura lieu avec le minimum de déformation conformationnelle depuis la forme réactive initiale jusqu'à la forme finale primaire correspondante; et (ii) que le produit principal de la réaction correspondra au trajet réactionnel de moindre énergie.

Nous sommes prêts, maintenant, à rentrer dans le vif du sujet et à analyser, d'abord, les cas où la formation d'un intermédiaire perépoxyde permet une meilleure interprétation des résultats expérimentaux que l'hypothèse d'une ène-synthèse de l'oxygène singulet.

Série cyclohexénique

Diverses mesures cinétiques ont mis en évidence le caractère électrophile de l'oxygène singulet.^{6c,b,4c,18} En particulier la vitesse de réaction avec les oléfines croît avec la substitution, les oléfines tétrasubstituées étant plus réactives que les oléfines trisubstituées, à leur tour plus réactives que les oléfines disubstituées ou monosubstituées.

L'examen de la littérature¹ montre aussi que l'addition d'oxygène singulet sur une double liaison secondaire-tertiaire (Fig. 2¹⁹) conduit, dans un certain nombre de cas, à un hydroperoxyde allylique tertiaire qui est, assez souvent, le produit principal de la réaction.¹⁰ Ce résultat est difficile à comprendre dans l'optique d'une réaction de type ène-synthèse car il implique une attaque anti-Markovnikow de l'oxygène singulet, surprenante pour un réactif électrophile. L'hypothèse de la formation d'un perépoxyde à partir d'un produit primaire ionique évite la difficulté précédente et permet de donner une explication conformationnelle simple à la formation de l'hydroperoxyde allylique tertiaire.

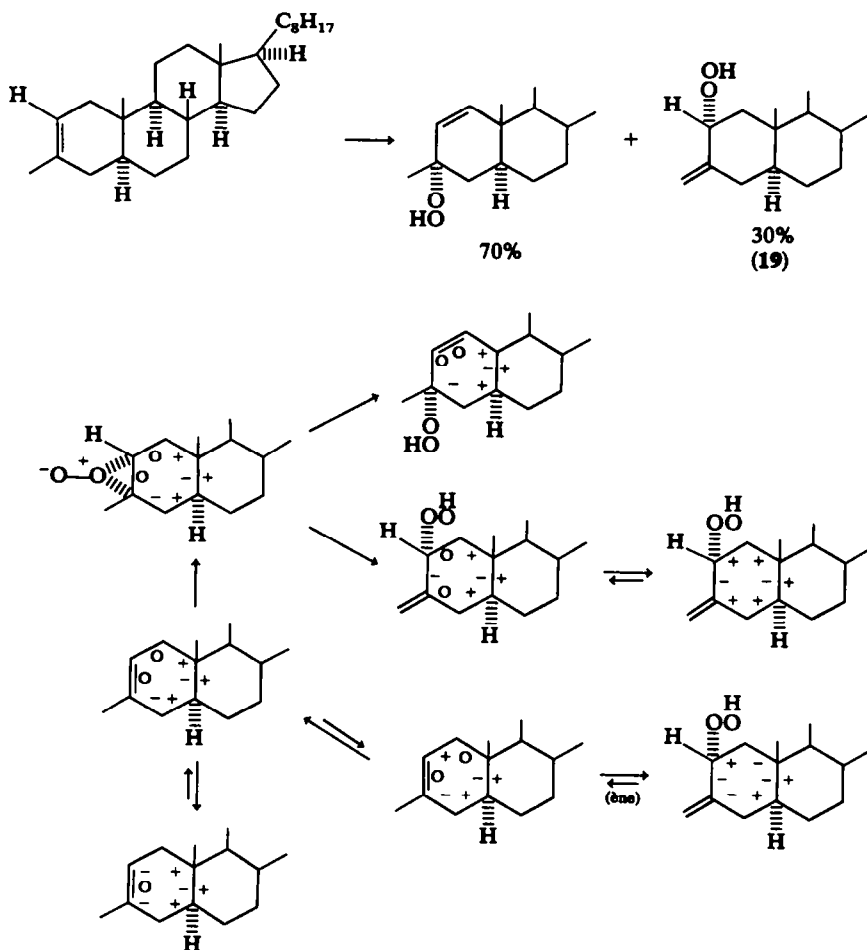


Fig. 2

Par exemple, à 35°C dans la pyridine, l'oxydation photosensibilisée à l'hématoporphyrine du Δ^2 cholestène, méthylé en 3 de la Fig. 2 conduit avec 77% de rendement à deux hydroperoxydes allyliques: le produit principal (70% du total) est l'hydroperoxyde tertiaire $3\alpha\Delta^1$ insaturé et le produit secondaire (30% du total) est l'hydroperoxyde 2α avec le méthylène exocyclique en 3. Nous proposons l'interprétation suivante, pour ces résultats. Par analogie avec l'époxydation de Δ^2 -5 α -stéroïdes,^{19c} on peut admettre que la peroxydation de la double liaison du méthyl- $3\Delta^2$ cholestène aura lieu, à peu près exclusivement, sur la forme 1,2-diplanaire, représentée sur la Fig. 2, et conduira au peroxyde 2α , 3α "axial" sur cette forme 1,2-diplanaire du cycle A. A partir de cette forme réactive initiale, on peut envisager les deux trajets réactionnels correspondant aux départs des hydrogènes "axiaux" du carbone 1 et du méthyle 3 (dans ce dernier cas on admet que l'hydrogène partant a l'orientation favorable au recouvrement avec l'orbitale concernée du peroxyde). Le départ du proton α du carbone 1, *syn* axial, avec le peroxyde, conduit à une forme finale primaire en 1,2-diplanaire de faible énergie, avec le minimum de déformation de la forme initiale (1,2-diplanaire) à la forme primaire finale (en 1,2-diplanaire). Par contre, le départ d'un proton du méthyle conduit à

une forme finale primaire en 1,3-diplanaire et, de là, à une forme flexible. Ce dernier chemin réactionnel paraît d'un niveau d'énergie plus élevé que celui qui conduit à la 1,2-diplanaire: dans l'exemple de la Fig. 2, les rendements des produits obtenus dans la réaction correspondent aux niveaux d'énergie des deux chemins réactionnels.

On peut remarquer qu'il n'y a pas de produit de réaction correspondant au départ du proton β axial du carbone 4, *anti* par rapport au peroxyde, pouvant conduire à une forme finale primaire en 1,3-diplanaire.

Apparemment l'arrachement d'un proton du méthyle, probablement *syn* par rapport au peroxyde,²⁰ est stériquement et électroniquement plus facile que celui du proton 4β -axial du carbone 4, *anti* par rapport au peroxyde. L'intervention d'un mécanisme de type *ène*-synthèse pour la formation du produit secondaire de la réaction ne peut être exclu (Fig. 2, voie *ène*). On voit qu'il ferait intervenir une forme intermédiaire en 1,3-diplanaire et une forme finale flexible.

On peut analyser de manière semblable l'oxydation photosensibilisée avec l'hématoporphyrine dans la pyridine de l'oléfine Δ^2 de stéroïdes, conduisant principalement à l'hydroperoxyde tertiaire $5\alpha\Delta^6$ insaturé (Fig. 3^{4a,21}). Sur le cholestérol il a été montré que la réaction avec l'oxygène singulet met-

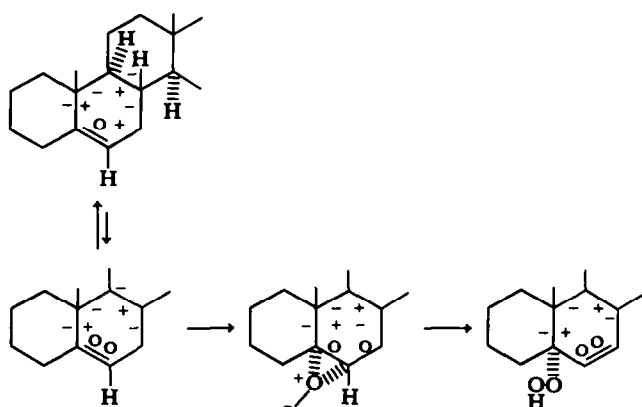
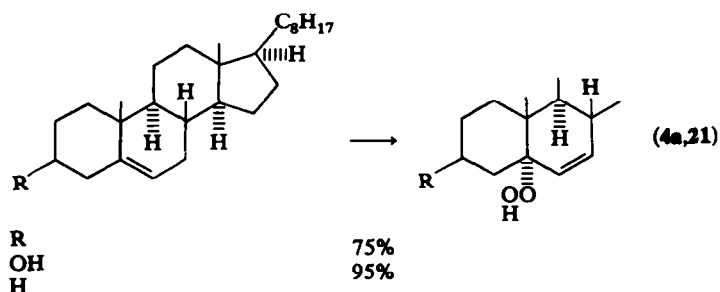


Fig. 3

tait en oeuvre l'hydrogène $7\alpha^a$ et cette démonstration a été considérée comme une des preuves du caractère concerté de la réaction, dont la quasi-stéréospécificité semblait impliquer un mécanisme du type énesynthèse pour l'oxydation photosensibilisée des doubles liaisons.

Notre interprétation conformationnelle fournit, ici encore, une explication à la stéréospécificité de l'arrachement du proton α axial du carbone 7 du cholestérol.

Si l'on admet, par analogie avec l'époxydation par les peracides² que la perépoxydation de Δ^5 par l'oxygène singulet a lieu, surtout, sur la face α , le perépoxyde formé aura l'orientation "axiale" sur la forme 1,2-diplanaire représentée sur la Fig. 3. Il est facile de voir, alors, que seul le départ de l'hydrogène α axial du carbone 7 conduit à une forme finale primaire en 1,2-diplanaire de basse énergie, ce qui correspond au chemin réactionnel de moindre énergie.

C'est le caractère syn-axial avec le perépoxyde de l'hydrogène α du carbone 7 dont le départ correspond au chemin réactionnel de moindre énergie, qui est responsable de la stéréosélectivité très élevée de la réaction dans notre interprétation.

Faute de pouvoir isoler ou, du moins, intercepter le perépoxyde il est difficile de vérifier l'interprétation, proposée ici, mais comme il existe une analogie entre le réarrangement des perépoxydes en hydroperoxydes allyliques et le réarrangement des époxydes en alcools allyliques, dans ce dernier cas sous l'influence de bases fortes,²³ il serait possible de montrer que le traitement de l'époxyde 5α 6α d'un Δ^5 stéroïde par le diéthylamide de lithium dans l'éther ou le tétrahydrofurane, provoque aussi l'arrachement

stéréosélectif de l'hydrogène 7α , syn axial avec l'époxyde (Fig. 4). Il s'agit, pour le moment, d'une prévision, car une telle expérience ne paraît pas avoir été décrite dans la littérature.

Dans les exemples précédents, le cycle de la double liaison soumise à la réaction d'oxydation photosensibilisée se trouvait dans une conformation demi-chaise rigide. Dans le cas où le cycle peut adopter plusieurs formes demi-chaises, on doit tenir compte de toutes les formes 1,2-diplanaires, proches de la demi-chaise, dans lesquelles le perépoxyde peut avoir l'orientation axiale. Ainsi, dans le cas du Δ^4 -cholestène, il existe deux formes chaises en équilibre pour le cycle A selon que la jonction des cycles A/B est du type quasi-*trans* ou quasi-*cis*²⁴ (Fig. 5). A la forme demi-chaise quasi-*trans* la plus stable du cycle A correspond la formation sélective du perépoxyde 4α 5α , "axial" sur la

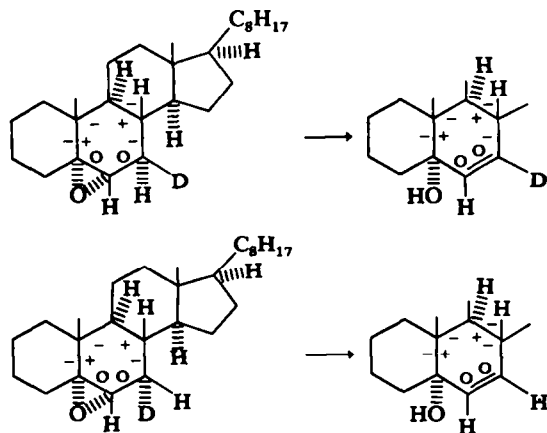


Fig. 4

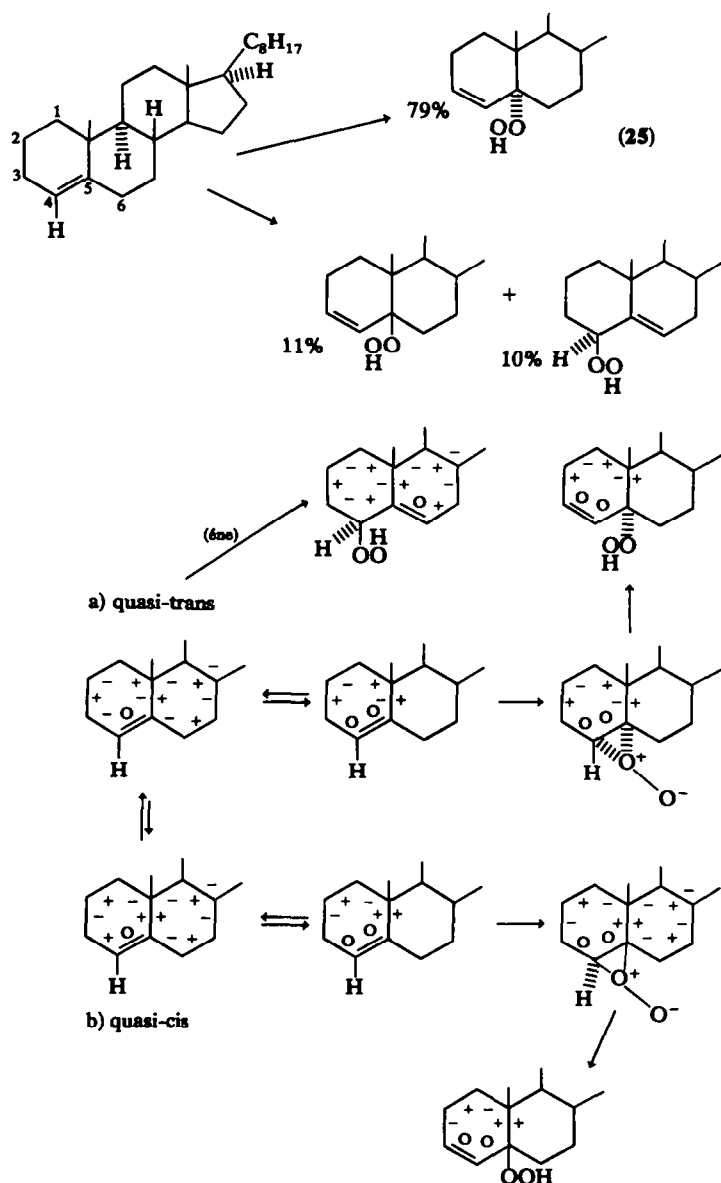


Fig. 5

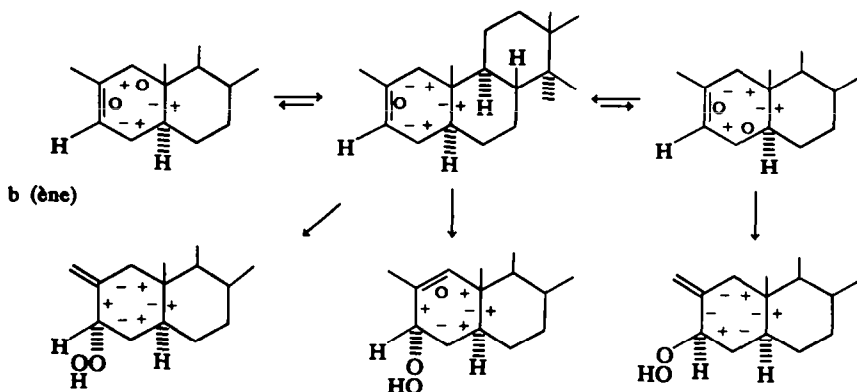
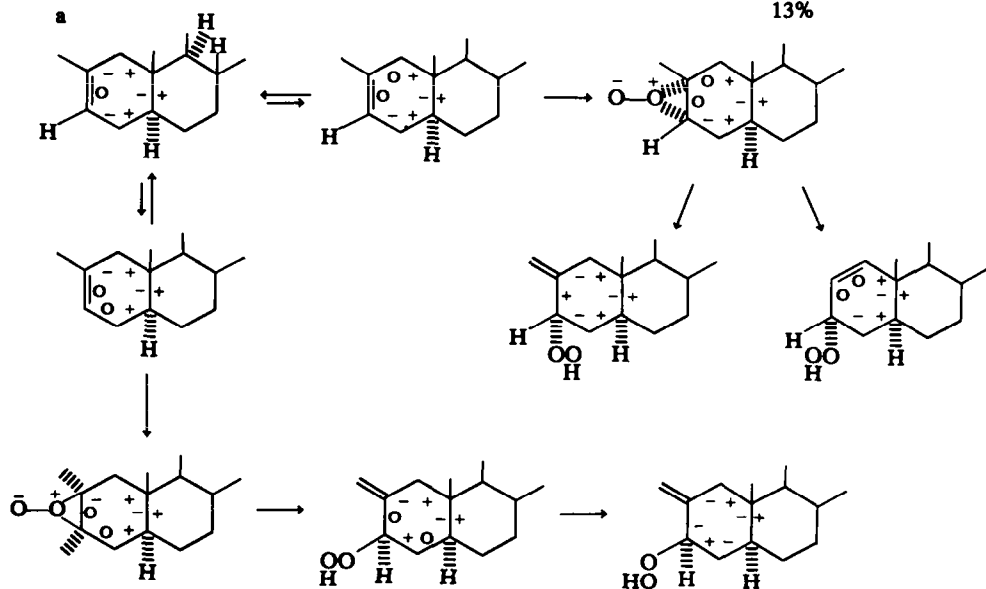
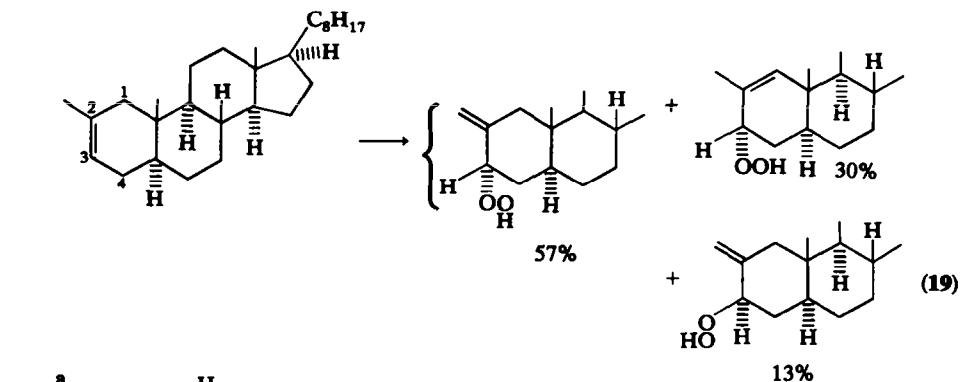
forme 1,2-diplanaire, représentée sur la Fig. 5a, et, à partir de laquelle se forme par départ du proton α du carbone 3, *syn*-axial au peroxyde, le produit principal de l'oxydation: l'hydroperoxyde tertiaire $5\alpha\Delta^3$ insaturé.²⁵

A partir de la forme 1,2-diplanaire quasi-*cis* (Fig. 5b), la formation du peroxyde 4β , 5β est stéréosélective et conduit à l'hydroperoxyde tertiaire $5\beta\Delta^3$ insaturé, par départ de l'hydrogène 3β *syn*-axial avec le peroxyde. La proportion relative des deux hydroperoxydes allyliques tertiaires reflète plus ou moins la population des deux conformères 1,2- diplanaires quasi-*trans* et quasi-*cis* dans les conditions de la réaction.²⁶

En ce qui concerne le troisième produit de la réaction, l'hydroperoxyde secondaire $4\beta\Delta^5$ insaturé, son origine nous paraît être une réaction d'ène synthèse sur la forme demi chaise quasi-*trans*, comme indique sur la Fig. 5a (voie ène). Il

s'agit d'un trajet réactionnel de faible énergie mais où l'approche du réactif au niveau de la position 4β est gênée par le méthyle angulaire 19. L'intervention d'un mécanisme du type ène-synthèse nous paraît plus probable que la formation possible de ce dérivé à partir d'une forme 1,3-diplanaire ou bateau du peroxyde 4β , 5β , mais il s'agit plutôt d'une opinion subjective que d'une appréciation basée sur des arguments convaincants. On peut noter, cependant, qu'avec des modèles moléculaires, la formation de l'hydroperoxyde $4\beta\Delta^5$ insaturé est plus facile à réaliser par la voie ène qu'à partir du peroxyde 4β , 5β .

Une interprétation, analogue à la précédente, peut être proposée pour rendre compte du résultat de l'oxydation photosensibilisée dans le méthanol-benzène du valencène²⁷ composé bicyclique où la jonction des deux cycles peut être du type quasi-*trans* ou quasi-*cis*.



probablement la configuration α axiale, ou bien il provient du peroxyde et il doit alors avoir la configuration β axiale, correspondant à celle du peroxyde. Il n'est pas possible de distinguer entre ces deux possibilités pour le moment faute de données précises concernant la configuration de ces hydroperoxydes.

Un autre exemple significatif nous paraît être l'oxydation photosensibilisée du thujopsène dans le méthanol en présence de rose bengale, conduisant

à deux hydroperoxydes, l'hydroperoxyde tertiaire étant deux fois moins abondant que l'hydroperoxyde secondaire.²⁹ Il paraît difficile d'attribuer la formation de l'hydroperoxyde tertiaire à une réaction de type ène-synthèse et, pour ce dérivé, l'intermédiaire nous paraît être le peroxyde.

L'interprétation du résultat expérimental (Fig. 9) tient compte de la nature *cis* de la jonction des deux cycles du thujopsène, permettant à ce composé d'exister dans deux conformères en

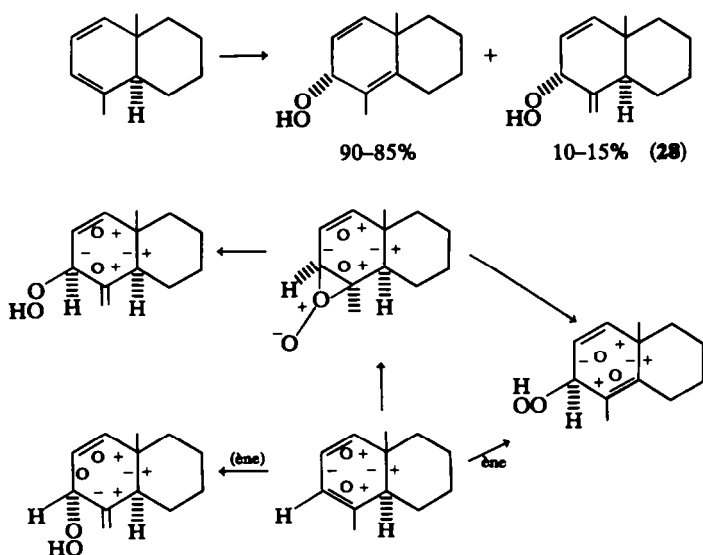


Fig. 8

équilibre, comportant les deux formes 1,3-diplanaires inverses pour le cycle 1,3-diéniq (le cyclopropane est assimilé à une oléfine). D'après les modèles moléculaires le conformère dans lequel le cyclopropane a l'orientation axiale (séquence des signes des angles de torsion $-0+$) serait déstabilisé par des interactions stériques par rapport à l'autre conformère dans lequel le cyclopropane a l'orientation bisectionnelle (séquence des signes des angles de torsion $+0-$). Si tel est le cas, ce dernier conformère conduirait à l' α perépoxyde, à partir duquel se formerait, à coup sûr, l'hydroperoxyde tertiaire et peut-être l'hydroperoxyde secondaire, produit principal de la réaction. Ce dernier peut provenir soit du perépoxyde, soit d'une ène-réaction directe via un chemin réactionnel de basse énergie dans les deux cas: on passe d'une forme 1,3-diplanaire initiale à

une forme finale primaire en 1,2-diplanaire. Les deux mécanismes peuvent être compétitifs.

Diènes-1,4. L'analyse de la réaction du cyclohexadiène 1,4 avec l'oxygène singulet,³¹ en utilisant la notation des angles de torsion et nos hypothèses explicitées antérieurement, conduit à admettre que l'hydrogène qui part doit être *anti* par rapport à l'hydroperoxyde qui se fixe sur la double liaison (Fig. 10) quel que soit le mécanisme de la réaction (via perépoxyde ou via ène-synthèse).

L'oxydation photosensibilisée avec le rose bengale dans le méthanol du Δ^3 carène fournit 87% d'un mélange de trois hydroperoxydes dans les proportions indiquées sur la Fig. 11.³⁰ L'interprétation de cette réaction via perépoxyde paraît mieux rendre compte des résultats qu'une réaction de type ène-synthèse.

Les facteurs stériques et électroniques imposent

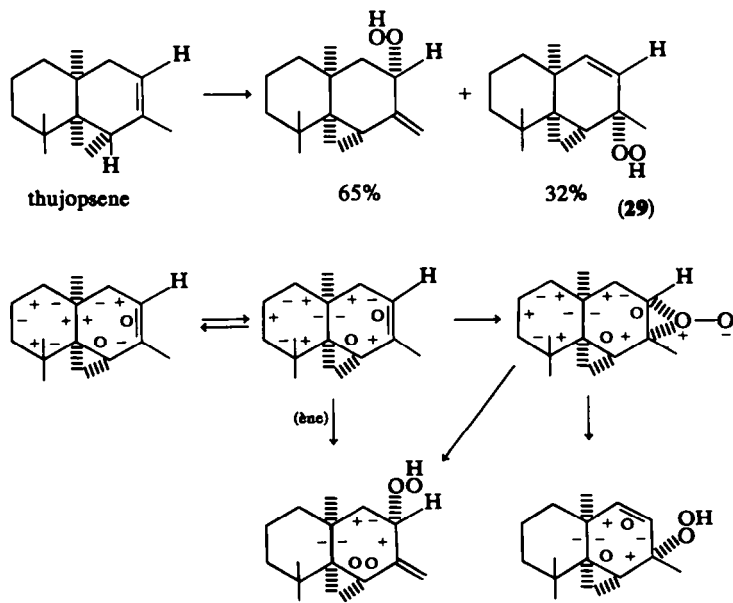


Fig. 9

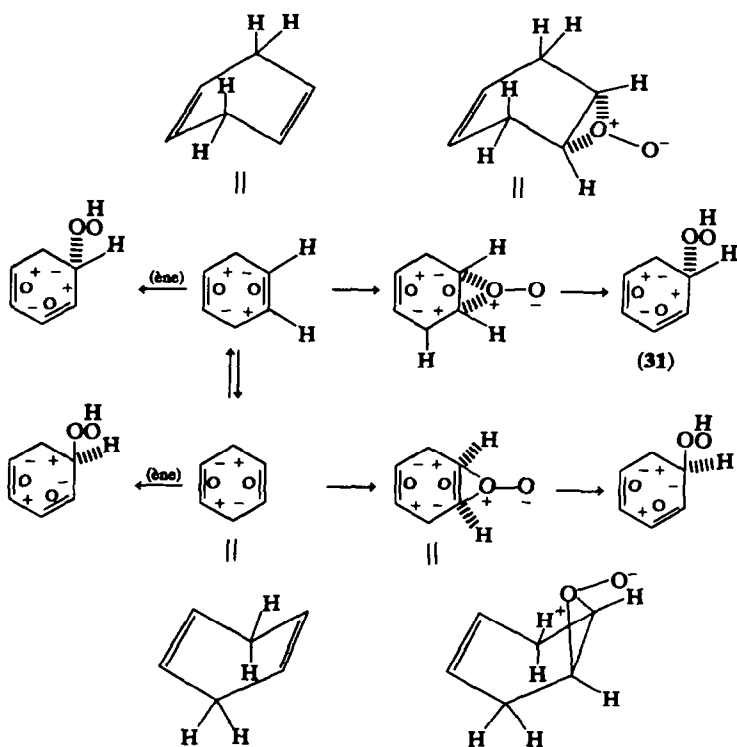


Fig. 10

la perépoxydation du Δ^3 -carène du côté opposé au pont cyclopropanique. A partir de ce perépoxyde α on peut interpréter la formation des divers hydroperoxydes et spécialement celle de l'hydroperoxyde tertiaire, produit principal de la réaction. Apparemment le départ de l'hydrogène axial en 2 est plus facile que celui de l'hydrogène axial en 5 ou que celui d'un hydrogène du méthyle, sans qu'on en voit bien la raison pour l'hydrogène du méthyle. On peut penser que l'orientation du méthyle par rapport à la liaison du perépoxyde qui participe à l'élimination ne permet pas une élimination *syn* ou *anti* facile.

De l'analyse qui vient d'être faite on peut conclure que le mécanisme de formation d'un perépoxyde, se réarrangeant avec formation d'un hydroperoxyde allylique et le mécanisme du type ène-synthèse peuvent tous les deux être retenus pour l'interprétation ou la prévision du cours stérique de l'oxydation photosensibilisée des doubles liaisons. L'importance de la participation respective de ces deux mécanismes, l'importance éventuelle de la formation de perépoxydes isomères sur le cours de la réaction, l'influence de la nature du solvant, sont autant de questions qui restent actuellement sans réponses.

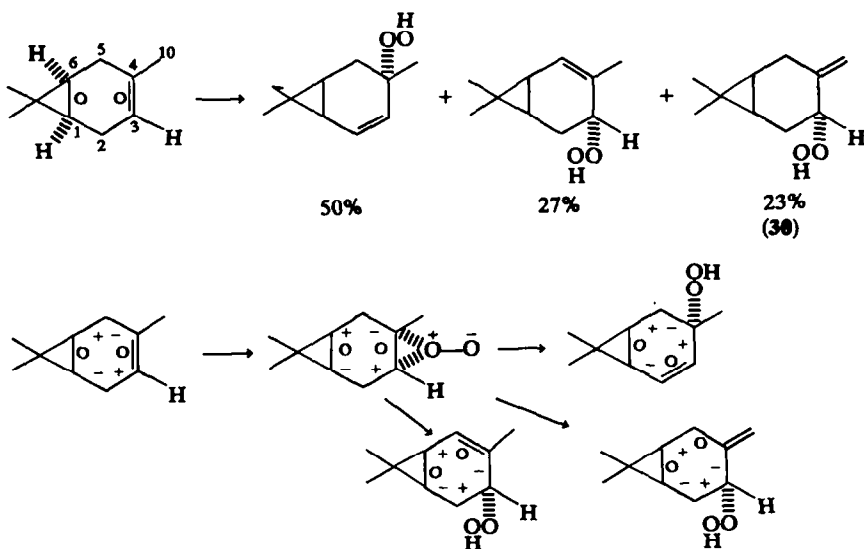


Fig. 11

L'accord d'un mécanisme réactionnel avec les résultats expérimentaux ne suffit pas à démontrer sa validité³² même si, dans de nombreux cas, l'intermédiaire perépoxyde permet de mieux rendre compte des résultats que le mécanisme par ène-synthèse qui reste, cependant, à nos yeux un mécanisme compétitif.

La bonne corrélation, notée dans la littérature^{6b} entre les vitesses relatives de réaction de doubles liaisons avec les peracides et avec l'oxygène singulet, de même que l'analogie de direction d'attaque des oléfines cycliques par l'oxygène singulet et par les peracides^{19,22,26} semblent également être en faveur de la formation d'un intermédiaire perépoxyde.

Extension

Les résultats obtenus en série cyclohexénique, dans des conditions déterminées, ne peuvent être directement transposés à des cycles insaturés d'autres tailles, notamment aux dérivés cyclopenténiques et cyclohepténiques, en raison, d'une part, des différences dans les conformations de basse énergie des cycles insaturés avec la taille du cycle et d'autre part de l'importance non négligeable des conditions expérimentales sur la distribution des hydroperoxydes formés.

Avec le méthyl-cyclopentène³³ (Fig. 12a), comme avec le méthyl-cycloheptène (Fig. 12b), les hydroperoxydes à double liaison allylique endocyclique représentent plus de 95% des produits de photo-oxygénation tandis que l'hydroperoxyde allylique à méthylène exocyclique ne se forme qu'en très petite quantité (<5%). Si ces résultats peuvent être considérés comme cinétiques, ils signifient (voir Fig. 13) que, quel que soit le mécanisme de la réaction, il y a départ préférentiel d'un proton allylique axial du cycle, *anti* par rapport à la direction de fixation de l'oxygène singulet sur la double liaison. De ce point de vue les dérivés du cyclopentène et du cycloheptène se comporteraient comme les dérivés des cyclohexadiènes 1,3 et 1,4.

Dans le cas du méthylcyclopentène (Fig. 13a) et, sauf à admettre une attaque *anti* Markovnikov, peu vraisemblable, de l'oléfine secondaire tertiaire, on peut difficilement envisager un mécanisme du type de l'ène-synthèse qui ferait intervenir un

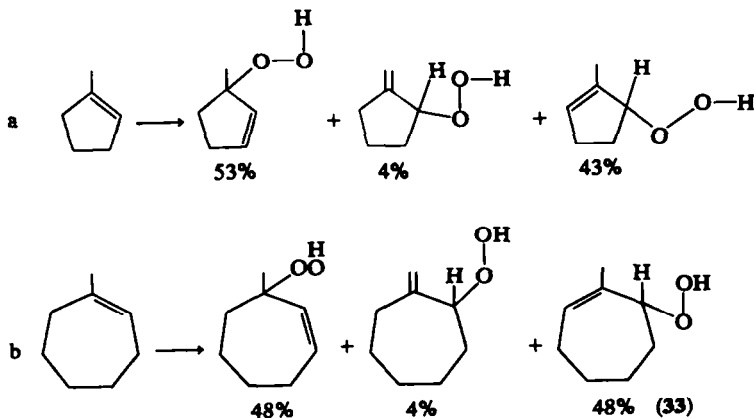
départ d'hydrogène allylique axial *anti* par rapport à l'oxygène singulet qui se fixe sur la double liaison. Par contre, la formation de perépoxydes permet d'interpréter les résultats expérimentaux (Fig. 13a). Une interprétation analogue peut être donnée pour l'oxydation du méthyl-1 cycloheptène-1 si l'on admet que ce sont les conformations chaises de basse énergie du cycloheptène³⁴ qui interviennent dans la réaction (Fig. 13b).

Les résultats expérimentaux significatifs sont peu nombreux en séries cyclopenténique et cyclohepténique où la prévision du cours stérique de l'addition d'oxygène singulet devrait être plus simple qu'en série cyclohexénique.

On peut noter aussi que les exigences stéréoelectroniques de l'arrachement d'un proton du méthyle des méthyl-1 cycloalcènes-1 peuvent être différentes selon que l'on a affaire au dérivé insaturé lui-même (cas de l'ène-synthèse) ou au perépoxyde correspondant. Ainsi dans le cas du méthyl-cyclohexène, on peut admettre, par analogie avec la conformation préférée du propène³⁵ une éclipse entre l'une des liaisons C-H du méthyle et la double liaison (Fig. 14a): cette éclipse d'un hydrogène positionne les deux autres liaisons C-H dans une orientation favorable à la conjugaison avec les orbitales de la double liaison, permettant ainsi un départ facile d'hydrogène *syn* ou *anti* par rapport à l'oxygène singulet qui se fixe sur la double liaison: dans l'optique d'un mécanisme de type ène-synthèse le départ d'un hydrogène du méthyle doit être aisé.

Par contre, si on considère le perépoxyde du méthyl-1 cyclohexène-1 avec le groupe perépoxyde axial sur une forme 1,2-diplanaire et si on admet que la conformation la plus stable du méthyle est alternée par rapport à l'époxyde, comme dans l'époxyde correspondant au propène,³⁶ on s'aperçoit que les liaisons C-H du méthyle ne sont pas convenablement disposées pour une élimination *syn-périplanaire* avec la liaison C-O du perépoxyde: seul un hydrogène du méthyle se trouve à peu près *anti* périplanaire par rapport à la liaison du perépoxyde qui prend part à l'élimination (Fig. 14b).

Une rotation du méthyle entraînant une dépense d'énergie serait donc nécessaire pour



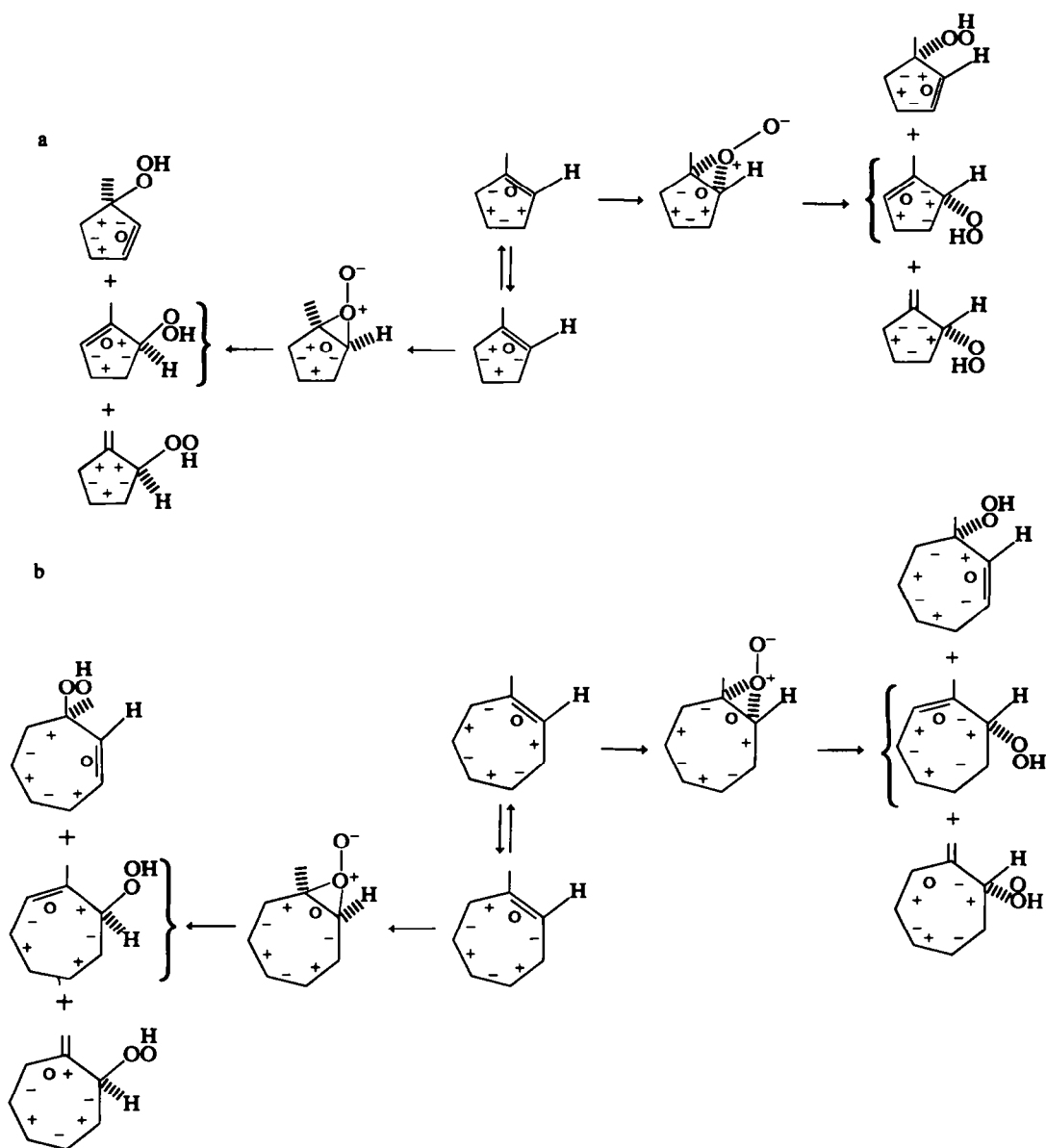


Fig. 13

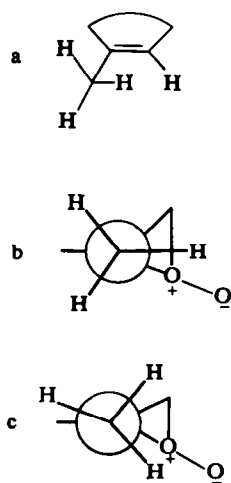


Fig. 14

placer l'une des liaisons C-H du méthyle synpériplanaire par rapport à l'orbitale du perépoxyde qui participe à l'élimination et, dans ce dernier cas, on aboutit à une forme éclipsée des liaisons C-H par rapport aux liaisons du cyclopropane (Fig. 14c).

L'interprétation des résultats doit donc tenir compte, non seulement des facteurs stériques mais aussi des facteurs stéréoelectroniques qui peuvent varier avec la nature du substrat et de l'intermédiaire réactionnel, avec la taille du cycle et la nature du solvant (équilibre conformationnel au niveau d'un groupe doué de libre rotation, etc).

REFERENCES

- ¹Revue générale sur l'oxydation photosensibilisée des oléfines: *K. Gollnick, Type II Photooxygenation reactions in Solution, *Advances in Photochemistry*, Eds. W. A. Noyce Jr., G. S. Hammond, J. N. Pitts Jr, Interscience, New York, 1968, Vol. 6, p1; ^bC. S. Foote, *Accounts Chem. Res.* 1, 104 (1968); *Pure Appl. Chem.*, 27,

- 635 (1971); ^cD. R. Kearns, *Chem. Rev.* **71**, 395 (1971); ^dR. W. Denny et A. Nickon, *Sensitized Photooxygenation of Olefins, Organic Reactions*, Wiley, New York, 1973, Vol. 20, p. 133.
- ²⁴K. Gollnick, D. Halsch et G. Schade, *J. Am. Chem. Soc.* **94**, 1747 (1972); P. D. Bartlett, *Chem. Soc. Rev.* **5**, 149 (1976); ^eC. W. Jefford et C. G. Rimbault, *J. Am. Chem. Soc.* **100**, 295 (1978).
- ³Au vu du caractère électrophile de l'oxygène singulet, le départ de l'hydrogène allylique à l'état de proton paraît raisonnable mais un départ d'hydrogène radical ne paraît pas absolument exclu.
- ^{4a}A. Nickon et J. F. Bagli, *J. Am. Chem. Soc.* **81**, 6330 (1959); *Ibid.* **83**, 1498 (1961); ^bA. Nickon et W. L. Mendelson, *Ibid.* **87**, 3921 (1965); ^cC. S. Foote et R. W. Denny, *Ibid.* **93**, 5162, 5168 (1971), ^dC. S. Foote, T. T. Fujimoto et Y. C. Chang, *Tetrahedron Letters* 45 (1972).
- ^{5a}M. J. S. Dewar, A. C. Griffin, W. Thiel et I. J. Turchi, *J. Am. Chem. Soc.* **97**, 4439 (1975); ^bM. J. S. Dewar et W. Thiel, *Ibid.* **99**, 2338 (1977); ^cS. Inagaki et K. Fukui, *Ibid.* **97**, 7480 (1975); ^dH. Kwart, D. A. Benko et M. E. Bromberg, *Ibid.* **100**, 7093 (1978); discussion de l'existence du peroxyde.
- ^{6a}D. B. Sharp, 138th National Meeting of the American Chemical Society, New York, 1960, 79 P; ^bK. R. Kopecky et H. J. Reich, *Can. J. Chem.* **43**, 2265 (1965); ^cW. Fenical, D. R. Kearns et P. Radlick, *J. Am. Chem. Soc.* **91**, 7771 (1969); ^dN. Hasty, P. B. Merkel, F. Radlick et D. R. Kearns, *Tetrahedron Letters* 49 (1972); ^eL. M. Stephenson, D. E. McLure, P. K. Sysak, *J. Am. Chem. Soc.* **95**, 7888 (1973).
- ^{7a}A. A. Frimer, P. D. Bartlett, A. F. Boschung et J. G. Jewett, *J. Am. Chem. Soc.* **99**, 7977 (1977), voir schéma p. 7980; ^bC. W. Jefford et C. G. Rimbault, *J. Am. Chem. Soc.* **100**, 6437, 6515 (1978); *J. Org. Chem.* **43**, 1908 (1978); ^cG. Rousseau, A. Lechevallier, F. Huet et J. M. Conia, *Tetrahedron Letters* 3287 (1978); ^dG. Rousseau, P. le Perchec et J. M. Conia, *Tetrahedron* **34**, 3483 (1978).
- ⁸L. B. Harding et W. A. Goddard III, *Tetrahedron Letters* 747 (1978); *J. Am. Chem. Soc.* **99**, 4520 (1977). Ces auteurs proposent comme dans la référence 7a, un précurseur commun au dioxétanne et aux hydroperoxydes.
- ⁹D. Lerdal et C. S. Foote, *Tetrahedron Letters* 3227 (1978).
- ¹⁰M. Orfanopoulos, M. B. Grdina et L. M. Stephenson, *J. Am. Chem. Soc.* **101**, 275 (1979).
- ¹¹On peut trouver des analogies pour la réversibilité avec les réactions suivantes: ^aformation réversible d'ions iodoniums asymétriques: R. C. Cambie, P. S. Rutledge, T. Smith-Palmer et P. D. Woodgate, *J. Chem. Soc. Perkin I* 997 (1978); ^bformation et réarrangement d'ions épisulfoniums: W. A. Thaler, W. H. Mueller et P. E. Butler, *J. Am. Chem. Soc.* **90**, 2069 (1968).
- ¹²F. McCapra et I. Beheshtii, *Chem. Commun.* 517 (1977).
- ^{13a}E. J. Forbes et J. Griffiths, *Ibid.* 427 (1967); ^bN. M. Hasty et D. R. Kearns, *J. Am. Chem. Soc.* **95**, 3380 (1973).
- ^{14a}R. Bucourt, *Topics in Stereochemistry*, E. L. Eliel et N. L. Allinger, ed., Interscience, New York, 1974, Vol. 8, p. 174; ^bE. Toromanoff et R. Bucourt, *Tetrahedron Letters* 3523 (1976); ^cE. Toromanoff, *Tetrahedron* **34**, 1461 (1978); dans ce mémoire on a représenté (p. 1462) les formes privilégiées du cyclohexène (demi-chaise, formes 1,2, 1,3 et 1,4-diplanaires) en perspective et dans la notation des angles de torsion. Le mode de raisonnement pour la filiation de la forme réactive remarquable du produit initial à la forme du produit primaire cinétique de la réaction (appelée forme primaire finale) a été explicité en détail, de même que l'évaluation des niveaux d'énergie des divers états de transition, en relation avec les divers chemins réactionnels possibles.
- ^{15a}E. Toromanoff, *Tetrahedron* sous presse (1978); ^bE. Toromanoff, *C. R. Acad. Sci., Paris C* **286** 385 (1978).
- ¹⁶Ces hypothèses sont analogues à celles qui ont été utilisées pour l'interprétation du cours stérique du réarrangement d'époxydes d'oléfines cycliques en alcools allyliques sous l'influence de bases fortes. E. Toromanoff 1978. Les éliminations *syn* et *anti* ont été observées en série acyclique; voir ref. 6e.
- ¹⁷E. Toromanoff, *Tetrahedron* **34**, 1665 (1978).
- ¹⁸M. Matsumoto et K. Kondo, *J. Org. Chem.* **40**, 2259 (1975).
- ^{19a}A. Nickon, V. T. Chuang, P. L. Daniels, R. W. Denny, J. B. di Giorgio, J. Tsunetsugu, H. G. Vilhuber et E. Werstiuk, *J. Am. Chem. Soc.* **94**, 5517 (1972); ^bA. Nickon, J. B. di Giorgio et P. L. Daniels, *J. Org. Chem.* **38**, 533 (1973); ^cC. Djerassi, N. Finch, R. C. Cookson, C. W. Bird, *J. Am. Chem. Soc.* **82**, 5488 (1960): l'époxydation par l'acide perbenzoïque en chloroforme de méthyl-2Δ² cholestène a lieu à plus de 80% sur la face α.
- ²⁰Le départ d'un hydrogène du méthyle peut être *syn* ou *anti* par rapport à l'addition de l'oxygène singulet sur la double liaison. Ce point n'a pas été éclairci dans la littérature. Nous admettons que l'hydrogène partant du méthyle doit être en conjugaison avec les orbitales de l'oléfine dans le cas d'une réaction du type éne-synthèse. Dans le cas du peroxyde intermédiaire, l'hydrogène partant du méthyle doit être *syn* ou *anti*-periplanaire par rapport à l'orbitale du peroxyde qui intervient dans l'élimination.
- ^{21a}G. O. Schenck et O. A. Neumüller, *Justus Liebig Ann. Chem.* **618**, 194 (1958); ^bRéférence 1d (Tableaux p. 221 et seq.).
- ²²L'analogie entre la peroxydation d'oléfines par l'oxygène singulet et l'époxydation d'oléfines par les peracides a été déjà suggérée: voir 6b. Dans le cas du Δ⁵ cholestène, comme dans le cas du cholesterol, l'époxydation par les peracides a lieu surtout sur la face α pour le Δ⁵ cholestène (72 à 80% d'époxyde α selon K. D. Bingham, T. M. Blaiklock, R. C. B. Coleman et G. D. Meakins, *J. Chem. Soc. (C)* 2320 (1970).
- ²³R. P. Thummel et B. Rickborn, *J. Org. Chem.* **37**, 4250 (1972) et références indiquées.
- ²⁴Référence 14a p. 195.
- ²⁵A. Nickon et W. L. Mendelson, *Can. J. Chem.* **43**, 1419 (1965).
- ²⁶Y. Houminer, *J. Chem. Soc. Perkin I*, 1663 (1975); d'après cet auteur l'époxydation de Δ⁴ cholestène par l'acide métachloroperbenzoïque dans le chlorure de méthylène fournit avec 84% de rendement un mélange d'époxydes épimères contenant 61% d'époxyde α et 39% d'époxyde β.
- ^{27a}G. Ohloff, *Pure Appl. Chem.* **43**, 481 (1975); voir Figure 25 page 498; ^bG. W. Schaffer, E. H. Eschinas, K. L. Purzycki et A. B. Doerr, *J. Org. Chem.* **40**, 2181 (1975).
- ²⁸I. Sasson et J. Labovitz, *J. Org. Chem.* **40**, 3670 (1975); la configuration α, suggérée par ces auteurs pour le produit principal de la réaction, n'a pas été établie.
- ²⁹G. Ohloff, H. Strickler, B. Willhalm, C. Borer, et M. Hinder, *Helv. Chim. Acta* **53**, 623 (1970); ^bS. Hito, H. Takeshita, T. Murol, M. Ito et K. Abe, *Tetrahedron Letters* 3091 (1969).
- ^{30a}K. Gollnick et G. Schade, *Tetrahedron Letters* 2335 (1966); ^bK. Gollnick, S. Schroeter, G. Ohloff, G. Schade et G. O. Schneck, *Justus Liebig Ann. Chem.* **687**, 14 (1965).
- ³¹K. Gollnick; référence 1a, p. 81.
- ³²cf. J. A. Turner et W. Herz, *J. Org. Chem.* **42**, 1657 (1977).

- ^{33a}G. O. Schenck, *Angew. Chem.* **64**, 12 (1952);
^bRéférence 1b (table 1) p. 637; ^cRéférence 1d, pp. 200-201.
- ³⁴Conformations chaises en équilibre du cycloheptène et de l'oxyde de cycloheptène: K. L. Servis, E. A. Noe, N. R. Easton Jr. et F. A. L. Anet, *J. Am. Chem. Soc.* **96**, 4185 (1974).
- ^{35a}D. R. Hershbach et L. C. Krishner, *J. Chem. Phys.* **28**, 728 (1958); ^bI. Tokue, T. Fukuyama et K. Kuchitsu, *J. Mol. Structure* **17**, 207 (1973).
- ³⁶Par analogie avec le cas de l'épichlorhydrine (3 rotamères alternés): ^aF. G. Fujiwara, J. C. Chang et H. Kim, *J. Mol. Structure* **41**, 177 (1977); ^bM. J. Shapiro, *J. Org. Chem.* **42**, 1434 (1977); ^cM. J. Aroney, K. E. Calderbank et H. J. Stootman, *Aust. J. Chem.* **31**, 2303 (1978).