



## Analyse conformationnelle dynamique du cours stérique des réactions à l'aide de la notation des angles de torsion

E. Toromanoff <sup>1</sup>

### Importance du contenu informationnel des formules de la chimie organique

Le développement phénoménal de la chimie organique dans les vingt dernières années peut être attribué, en partie, à l'augmentation croissante du contenu informationnel des formules de structures (1).

Ainsi, l'évolution de la représentation du glucose, au cours du temps, est significative de cette augmentation du contenu informationnel implicite des formules (*a* → *h*, figure 1). Ce contenu informationnel implicite permet au chimiste d'interpréter ou de

prévoir la stéréosélectivité de certaines réactions et la régiosélectivité des réactions dans le cas de certains composés organiques, notamment des composés aromatiques.

Pour revenir au cas du glucose, on peut noter que la formule *g* de la figure 1 explicite bien les configurations absolues ou relatives des divers centres d'asymétrie mais ne donne aucune indication sur la conformation du cycle. Pour préciser ce dernier point, le chimiste doit utiliser ou bien des vues perspectives du type de la forme chaise du glucose *h* (figure 1) ou bien, ce qui est équivalent, une nomenclature particulière (2) où l'on définit le type de conformation auquel appartient la molécule (pour les cycles à 6 : C = chaise, B = bateau, S = twist, H = demi-chaise; pour les cycles à 5 : E = enveloppe et T = demi-chaise), le plan moyen de référence contenant 3 ou 4 atomes et enfin les atomes qui sont hors de ce plan moyen, au-dessus ou en dessous.

Ainsi, dans le cas des sucres la description <sup>4</sup>C<sub>1</sub> (*i*, figure 1) définit une forme chaise idéale où le carbone 4 est au-dessus et le carbone 1 en dessous du plan des autres atomes. La description <sup>4</sup>C<sub>1</sub> (*i*, figure 1) est équivalente à la représentation perspective d'une forme chaise (*h*, figure 1) comme on l'a indiqué sur la figure. A notre avis, ce type de nomenclature est moins précis, moins général et d'utilisation moins commode que celui fourni par la notation des angles de torsion qui sera explicitée par la suite (3).

### Introduction d'une information conformationnelle dans les formules

Le constat de l'importance du contenu informationnel des formules en chimie organique peut justifier, à lui seul, l'introduction d'une information stéréochimique supplémentaire dans les formules, étant entendu que cette information supplémentaire devrait permettre d'interpréter ou de prévoir le cours stérique des réactions.

Quel type d'informations stéréochimiques est-il important d'emmagasiner dans les formules ?

Une information conformationnelle semble favorable dans la mesure où il est communément admis que la réactivité des molécules est en rapport avec les conformations préférées des molécules (4). Si on peut définir de manière univoque la conformation d'une molécule ou le type de conformation auquel elle appartient, on peut espérer avoir la possibilité de prévoir ou d'interpréter le cours stérique des réactions.

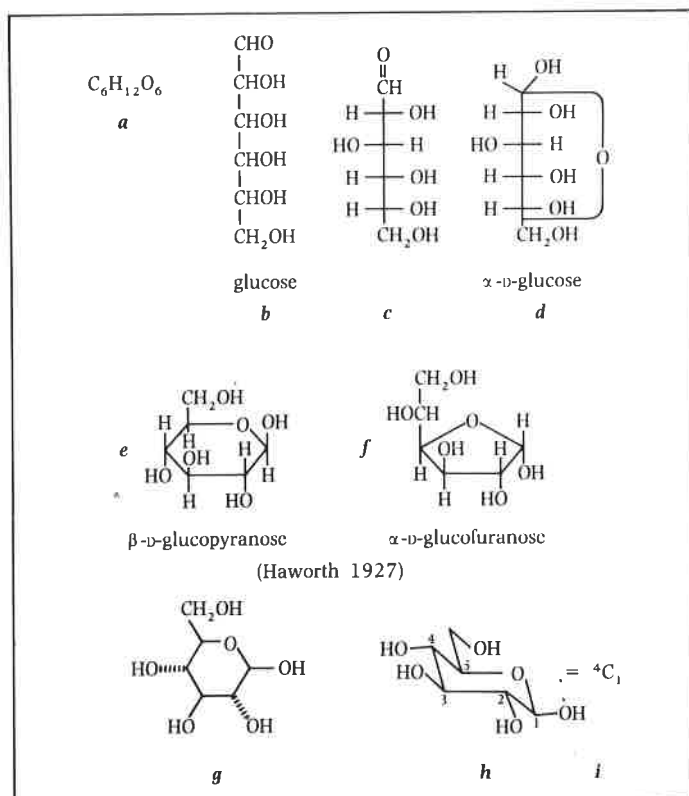


Figure 1.

<sup>1</sup> Centre de Recherches Roussel-Uclaf, 93230 Romainville (France).

Donc, le premier objectif à se fixer, si l'on vise à un développement de la stéréochimie organique, c'est de disposer d'une méthode de détermination univoque des conformations privilégiées ou non des molécules.

Nous nous bornerons, ici, au cas des molécules cycliques mais la méthode est générale et peut être étendue aux composés acycliques (5).

Supposons que nous disposions effectivement d'une méthode simple et univoque de description des conformations des composés cycliques, comment mettre à profit cette méthode descriptive pour interpréter ou prévoir le cours stérique des réactions.

## Les basés stéréoelectroniques du raisonnement dans l'analyse conformationnelle dynamique

Une réponse à cette dernière question peut être donnée si l'on tient compte des contraintes stéréoelectroniques inhérentes à toute réaction (6).

Partant d'un substrat A, on aboutit au produit B en passant par un état de transition T d'une certaine énergie (figure 2). Si l'on tient

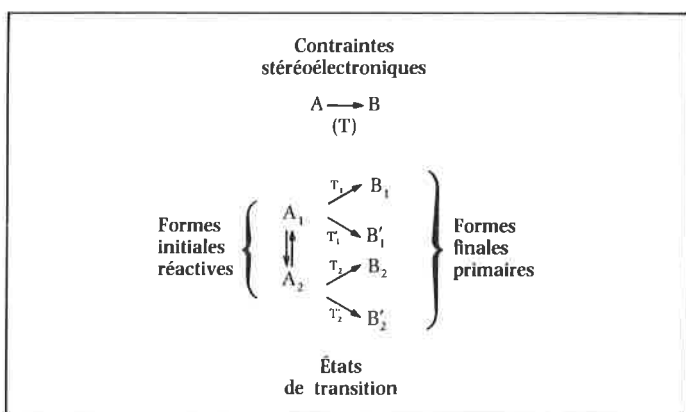


Figure 2.

compte des contraintes stéréoelectroniques de la réaction, il n'y a, en général, qu'un tout petit nombre de conformations qui satisfont aux exigences stéréoelectroniques de cette réaction; par exemple, les conformations en équilibre  $A_1$  et  $A_2$  qui, pour cette raison, sont appelées les « formes réactives initiales ». A chacune de ces formes réactives initiales,  $A_1$  et  $A_2$  correspondent une ou plusieurs « formes finales primaires »  $B_1, B'_1, B_2, B'_2$ , etc., qui dérivent directement de la forme initiale par application des règles habituelles de stéréochimie. Ces règles, peu nombreuses, contrôlent la direction de formation ou de rupture des liaisons. On peut les résumer sous la forme suivante :

- Déplacement nucléophile : le déplacement nucléophile d'une liaison d'un carbone saturé ou insaturé s'accompagne généralement de l'inversion de configuration de ce carbone (SN2). En terme de direction de formation de la liaison, on peut dire que dans l'état de transition la liaison formée est colinéaire avec la liaison déplacée.
- Addition aux doubles liaisons : l'addition d'un réactif sur une double liaison place la première liaison formée dans une orientation axiale ou quasi axiale sur les formes finales primaires de la réaction.
- Réactions allyliques : le maintien du recouvrement des orbitales au cours de la réaction est une exigence stéréoelectronique des réactions allyliques, qu'elles aient lieu avec ou sans déplacement allylique de la double liaison. Pour les réactions s'effectuant avec déplacement allylique de la double liaison, ceci implique habituellement que le groupe partant et le groupe entrant aient une orientation axiale ou quasi axiale respectivement sur la forme réactive initiale et sur les formes finales primaires correspondantes.
- Éliminations avec formation de double liaison : les éliminations avec formation d'une double liaison ont lieu le plus aisément quand

les liaisons des atomes ou groupes partants ont une disposition anti ou syn-périplanaire.

Ces règles définissent donc la direction de formation des liaisons ou la disposition spatiale, énergétiquement la plus favorable pour la formation ou la rupture des liaisons.

## Comment évaluer le niveau d'énergie des divers états de transition possibles ?

Les règles précédentes permettent de déterminer les diverses formes finales primaires à partir des formes réactives initiales. Si, comme indiqué sur la figure 2, nous avons deux formes réactives initiales en équilibre  $A_1$  et  $A_2$  et qu'à chacune correspondent 2 ou 3 formes finales primaires  $B_1, B'_1, B_2, B'_2$ , etc., comment faire pour évaluer les niveaux d'énergie relatifs des divers états de transition possibles  $T_1, T'_1, T_2, T'_2$ , etc., et pour trouver celui de moindre énergie auquel correspondra le produit principal de la réaction ?

Pour répondre à cette dernière question on est obligé d'émettre l'hypothèse supplémentaire suivante : lorsqu'il n'y a pas de facteurs stériques ou polaires dominants, on peut admettre que les contraintes stéréoelectroniques de l'état de transition sont déjà présentes dans chaque forme réactive initiale et dans les formes finales primaires correspondantes. Toutes les fois que cette hypothèse peut être considérée comme valable, on peut prévoir le cours stérique de la réaction car l'état de transition de plus faible énergie correspond à un chemin réactionnel aisément identifiable, partant de la forme initiale réactive de plus faible énergie et arrivant à la forme finale primaire correspondante de plus faible énergie.

Comme toute déformation conformationnelle consomme de l'énergie, le chemin réactionnel de moindre énergie correspond à la moindre déformation conformationnelle de la forme initiale réactive à la forme finale primaire correspondante : c'est le principe de moindre déformation conformationnelle au cours de la réaction. Ce dernier principe est une adaptation du principe de moindre déplacement (7) et il n'est valable, soulignons-le, qu'avec les restrictions précédemment indiquées, c'est-à-dire en l'absence de facteurs stériques ou polaires dominants.

Jusqu'à présent, le raisonnement a été indépendant de la notation des angles de torsion qui est une méthode de description statique des conformations.

Pour aller plus loin dans l'analyse du cours stérique d'une réaction nous devons traduire toutes les hypothèses précédentes dans la notation des angles de torsion et passer de la description statique des conformations à une description dynamique des modifications conformationnelles au cours d'une réaction. Avant de le faire rappelons les grandes lignes de cette notation.

## La notation des angles de torsion : une géométrie descriptive des molécules

Le concept d'angle de torsion (ou d'angle dièdre) introduit par W. Klyne et V. Prelog (8) a surtout été développé par R. Bucourt et coll. (9). Dans le cas des composés cycliques nous n'envisagerons que les angles de torsion internes au cycle, mais la définition de l'angle de torsion est très générale, elle concerne la disposition spatiale relative de trois liaisons consécutives, habituellement prises dans le sens des aiguilles d'une montre (figure 3). Ainsi, si l'on a une succession de 4 atomes  $a, b, c, d$  pris dans le sens des aiguilles d'une montre, l'angle de torsion est celui du plan  $abc$  avec le plan  $bcd$  de côté commun  $bc$ . Le signe de l'angle de torsion peut être positif, négatif ou nul (figure 3). Par convention, le signe de l'angle de torsion est positif si la superposition du plan  $abc$  sur le plan  $bcd$  se fait dans le sens des aiguilles d'une montre, il est négatif dans le cas contraire. Le signe + ou - se met, habituellement, sur le côté commun ( $bc$  dans le cas de la figure 3) et à l'intérieur du cycle. Le

signe de l'angle de torsion est facile à déterminer sur la projection de Newman des atomes *abcd* suivant l'axe *bc* (et également sur les modèles moléculaires).

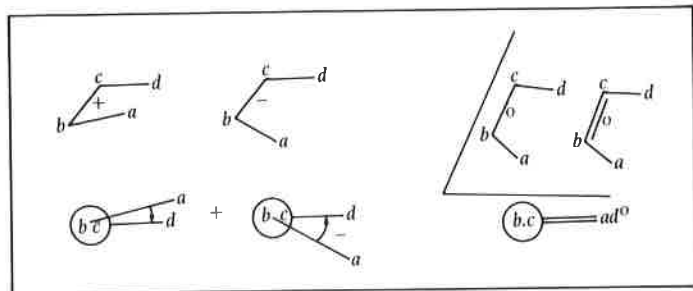


Figure 3.

Un angle de torsion nul correspond à un fragment de butane éclipsé ou à un fragment de *cis*-butène (et par extension un groupe lactone ou lactame): le zéro est également mis à l'intérieur du cycle.

Ainsi, à l'aide des trois signes algébriques usuels + — et 0, il est possible de disposer d'une méthode univoque de description des conformations qu'elles soient saturées ou insaturées, qu'elles soient carbo- ou hétérocycliques. Dans la notation des angles de torsion, une conformation, ou plutôt un type de conformation, est caractérisée par la séquence globale des angles de torsion prise dans le sens des aiguilles d'une montre. Par exemple, la forme chaise du cyclohexane comporte une alternance régulière de signes + et — (figure 4a). Dans la forme enveloppe du cyclopentène (figure 4b) il y a aussi une

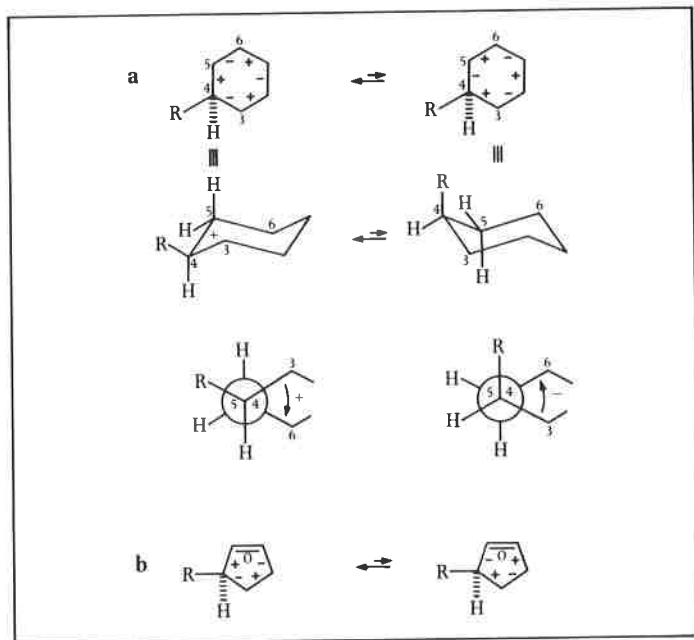


Figure 4.

alternance régulière de signes, en dehors du zéro. La représentation perspective et la représentation avec les angles de torsion sont totalement équivalentes et, avec un peu d'habitude, on passe facilement de l'une à l'autre. On peut préciser la nature de la conformation en indiquant la valeur exacte de l'angle de torsion qui peut être obtenue, dans certains cas, par des mesures physiques (rayons X notamment) mais, habituellement, ce n'est pas nécessaire, et la séquence des signes des angles de torsion est souvent suffisante pour les applications. Pour l'utilisation pratique de la méthode il faut garder en mémoire les séquences correspondant aux conformations privilégiées des cycles saturés et insaturés à cinq, six et sept chaînons, représentées sur les figures 5 à 11. Les formes sont représentées de

haut en bas dans le sens des énergies croissantes. Les formes les plus stables étant figurées en haut, les moins stables en bas (10).

### Cycles à 5 chaînons (figure 5)

● Cyclopentane. La forme demi-chaise 5a du cyclopentane est légèrement plus stable que la forme enveloppe 5b où quatre carbones sont dans un plan et le dernier atome est en dehors de ce plan, soit au-dessus, soit en dessous; demi-chaise et enveloppe sont, en général, aisément interconvertibles.

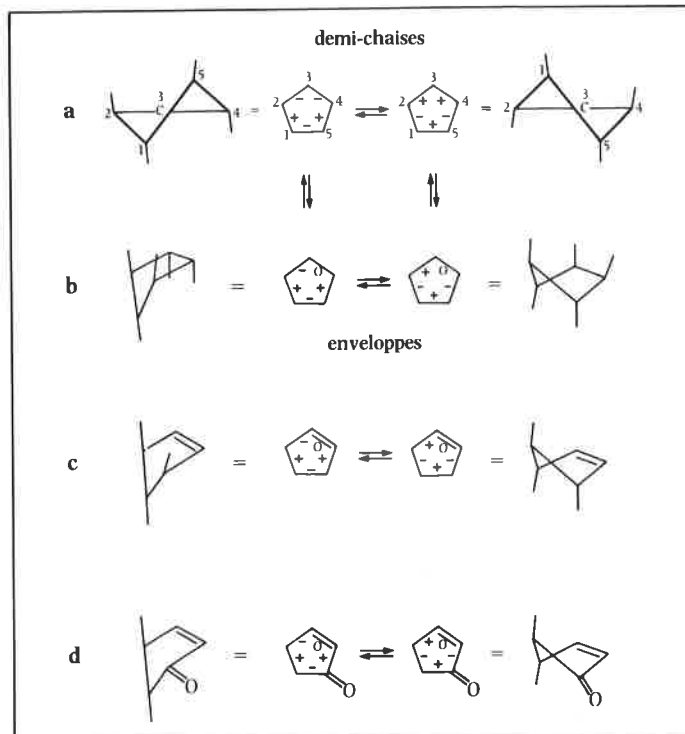


Figure 5.

● Cyclopentène 5c. Le cyclopentène n'a qu'une seule forme préférée en enveloppe, il peut aussi adopter une forme plane de plus haute énergie. Cette forme plane intervient dans diverses réactions.  
 ● Cyclopenténone 5d. La cyclopenténone non substituée est plane mais la présence de substituants peut favoriser une forme enveloppe et, dans certains cas, cette forme enveloppe est imposée par les substituants du cycle (cas du cycle D 17-oxo  $\Delta^{16}$  de stéroïdes insaturés à jonction CD *trans*).

### Cycles à 6 chaînons

● Cyclohexane (figure 6). La forme chaise 6a du cyclohexane est plus stable que les formes flexibles, twist 6b ou bateau 6c, cette dernière étant moins stable que le twist.

● Cyclohexène (figure 7). Pour le cyclohexène, la forme demi-chaise est légèrement plus stable que la forme 1,2-diplanaire (parfois appelée sofa) où cinq carbones sont coplanaires et le sixième est au-dessus ou en dessous du plan des cinq autres carbones. La forme 1,3-diplanaire qui est celle des diènes cycliques et la forme 1,4-diplanaire ou bateau sont des formes de plus haute énergie que la forme 1,2-diplanaire. Notons que dans toutes ces formes insaturées de cycles à 5 et 6 chaînons, il n'y a jamais deux signes voisins identiques (sauf évidemment deux zéros pour la 1,2-diplanaire). L'alternance de signes est régulière, si on omet le zéro, sauf pour la forme demi-chaise où les deux signes de part et d'autre du dièdre nul sont identiques.

● Cyclohexénone (figure 8). Les formes énantiomères n'ont pas été représentées. Les conformations de la cyclohexénone sont du même type que celles du cyclohexène mais il y a davantage de formes

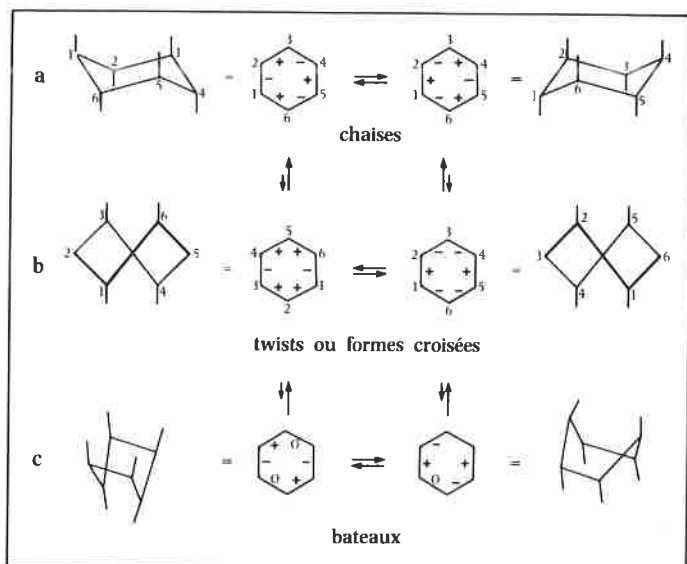


Figure 6.

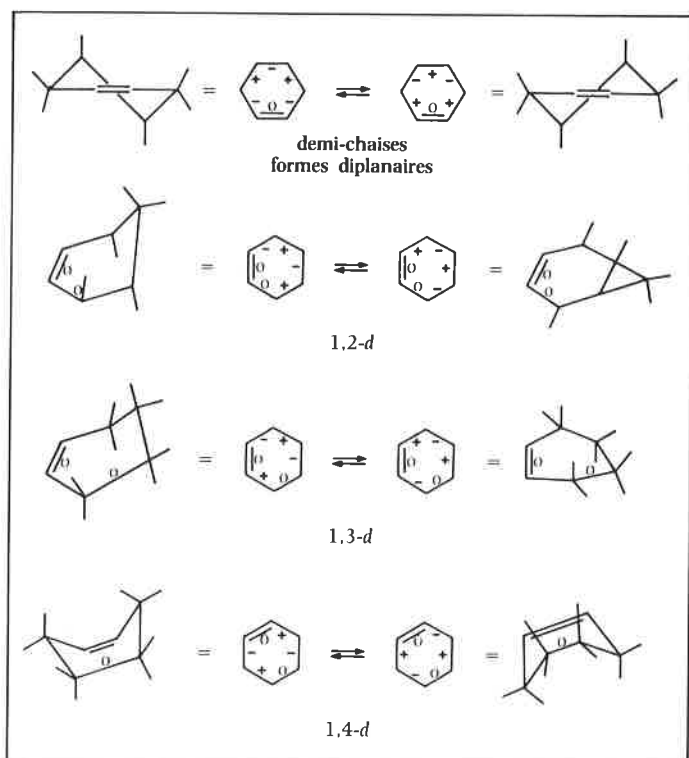


Figure 7.

préférées du fait de la dissymétrie induite par le carbonyle : il y a deux formes 1,2 et 1,3-diplanaires dont les niveaux d'énergie ne sont pas équivalents, comme on l'a indiqué sur la figure 8. La forme 1,2-diplanaire avec le second dièdre nul entre le carbonyle et la double liaison est équivalente avec la forme demi-chaise. Toutes les autres formes sont de plus haute énergie et dans l'ordre des énergies croissantes indiquées sur la figure : la forme bateau ou 1,4-diplanaire étant encore la forme de plus haute énergie comme dans le cas du cyclohexène.

#### Cycles à 7 chaînons

● Cycloheptane (figure 9). La mobilité conformationnelle des cycles saturés à nombre impair de chaînons est bien connue; elle est particulièrement vraie pour le cycloheptane dont la forme de plus faible énergie est la twist-chaise. La forme chaise est d'énergie un

peu plus élevée que la twist-chaise. Les autres formes twist-bateau et bateau sont de plus haute énergie.

● Cycloheptène (figure 10). La forme chaise du cycloheptène est d'énergie légèrement inférieure à celle de la forme twist; la forme bateau est celle de plus haute énergie.

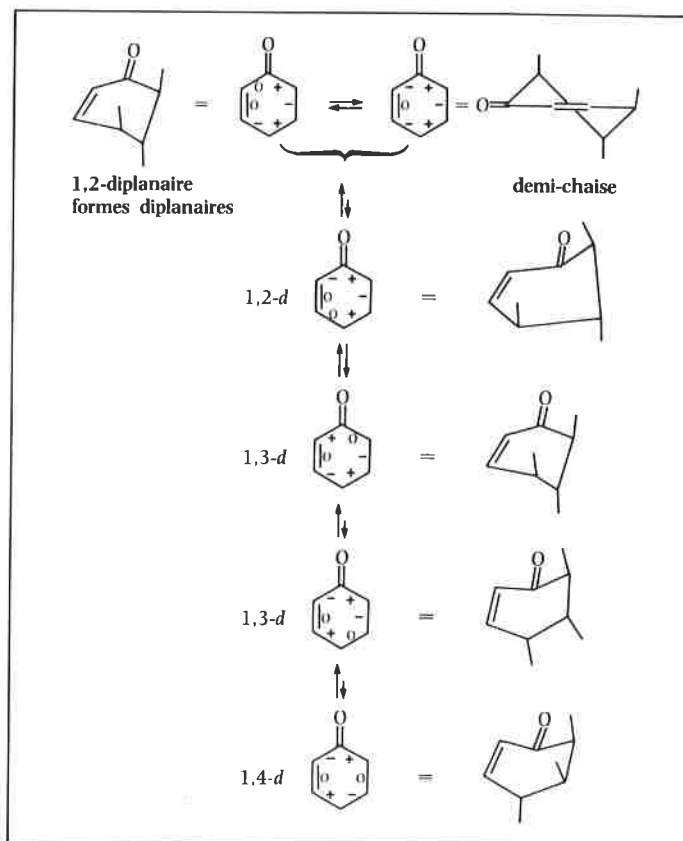


Figure 8.

● Cyclohepténone (figure 11). La forme twist est de plus faible énergie que la chaise, elle même de plus faible énergie que le bateau.

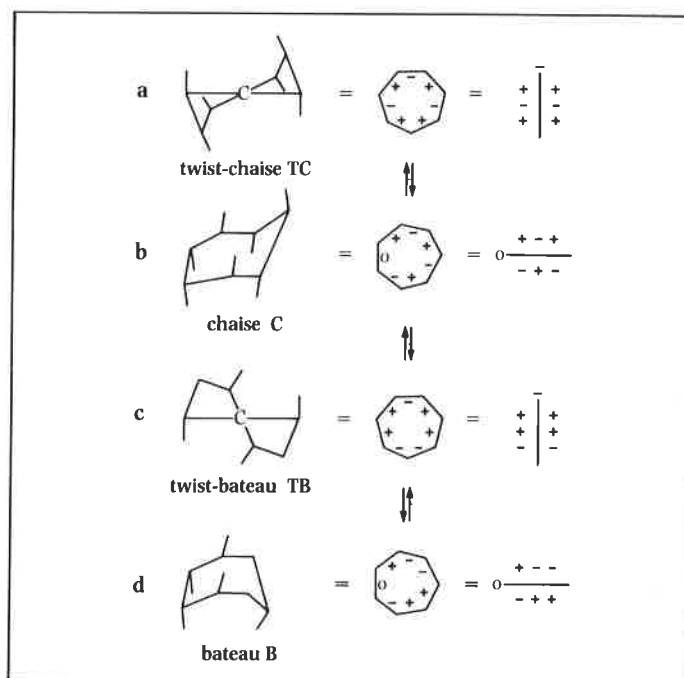


Figure 9.

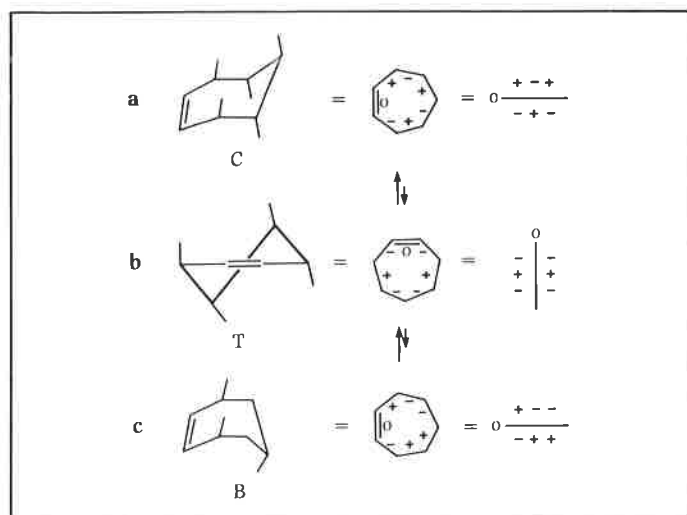


Figure 10.

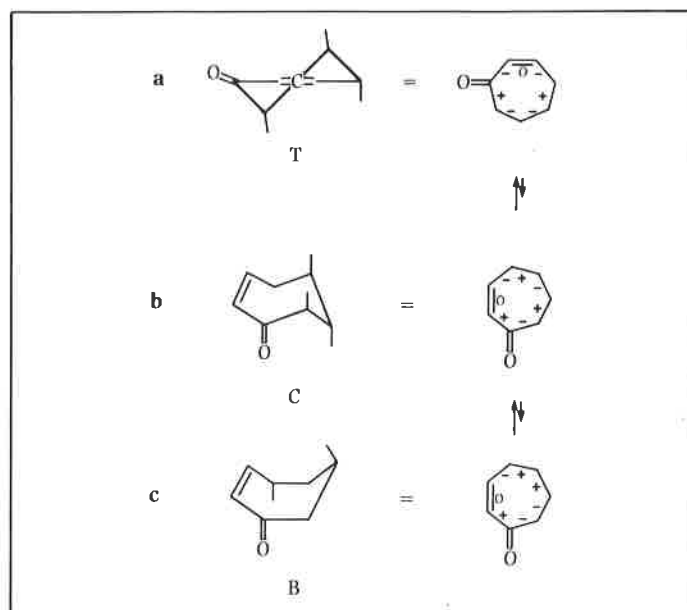


Figure 11.

## Orientation des substituants du cycle

Une information importante fournie par la notation des angles de torsion a trait à l'orientation axiale ou quasi axiale d'un substituant d'un atome du cycle.

Pour déterminer quel est le substituant axial ou quasi axial d'un carbone ou en général d'un atome d'un cycle, par rapport au plan moyen local du cycle, on opère de la manière suivante. On note la succession des signes des angles de torsion avant et après le carbone ou l'atome concerné, en se déplaçant dans le sens des aiguilles d'une montre le long des atomes du cycle. Si en se déplaçant dans le sens des aiguilles d'une montre, le premier signe (avant l'atome concerné) est algébriquement supérieur au second (après l'atome concerné), le substituant est axial (séquence + —) ou quasi axial (séquences + 0 ou 0 —) *au-dessus* du plan moyen local. Dans le cas contraire, le substituant est axial (séquence — +) ou quasi axial (séquences — 0 ou 0 +) *en dessous* du plan moyen local. Le code (figure 12a) qui détermine le caractère axial ou quasi axial d'un substituant du cycle est donc un code algébrique facile à retenir (cf. figure 4).

Quand les deux signes successifs sont identiques, soit + +, soit — — comme dans le cas de la forme demi-chaîse du cyclopentane (figure 5a), de la forme twist du cyclohexane (figure 6b), des formes twist-chaîse, twist-bateau, bateau du cycloheptane

(respectivement 9a, 9c, 9d, figure 9), des formes twist (figure 10b) et bateau (fig. 10c) du cycloheptène et de la cycloheptène (figure 11a, 11c), les substituants du carbone ne sont ni axiaux ni équatoriaux mais bisectionnels (ou isoclinaux).

Code		
a) Orientation du substituant par rapport au plan moyen local, en fonction de la séquence des signes des angles de torsion, prise dans le sens des aiguilles d'une montre.		
Orientation du substituant par rapport au plan moyen local. Séquence des signes des angles de torsion.		
Axial	Quasi axial	} du plan moyen local
+ —	+ 0, 0 —	
— +	— 0, 0 +	en dessous
bisectionnel		
+ + ou — —		
b) Syn-addition : direction de l'addition d'un réactif sur une double liaison d'un cycle par rapport au plan de la double liaison		
Séquence des signes des angles de torsion		Direction de la syn-addition
+ 0 —, + 0 0, 0 0 —	— 0 +, — 0 0, 0 0 +	au-dessus } du plan de la
		en dessous } double liaison

Figure 12.

## Importance du code : la formation d'une liaison simple par déplacement SN2 ou à partir d'une double liaison correspond à une des séquences des angles de torsion du code

Le code est important pour plusieurs raisons. D'une part, il indique l'orientation axiale ou quasi axiale d'un substituant d'un carbone du cycle, d'autre part, il permet de passer d'une description statique des conformations à une description dynamique des modifications conformationnelles au cours d'une réaction car il indique aussi l'orientation axiale ou quasi axiale de la première liaison formée, soit par déplacement SN2 d'un groupe partant, soit par addition d'un réactif ou des éléments d'un réactif sur une double liaison (11).

Il résulte de nos hypothèses antérieures que la première liaison formée au cours du déplacement SN2 d'un groupe partant, ou lors de l'addition d'un réactif sur une double liaison, doit avoir une orientation axiale ou quasi axiale sur les formes finales primaires correspondant à une des formes réactives initiales.

A titre d'exemple, et pour préciser les idées, nous indiquons comment interpréter de manière très simplifiée, il est vrai, la réduction cinétique de l'imine cyclique de la figure 13 par le borohydrure de sodium. Cette réaction fournit majoritairement la pipéridine *cis*-disubstituée (12). On procède de la manière suivante : on assimile la conformation de l'hétérocycle insaturé à celle du cyclohexène, ce qui signifie que les séquences des signes des angles de torsion seront celles du cyclohexène (voir figure 7). On sait que la demi-chaîse est la forme la plus stable du cyclohexène, on peut donc écrire les deux formes demi-chaîses de l'hétérocycle insaturé, l'une avec le méthyle en 6 axial (séquence + — d'après le code), l'autre avec le méthyle en 6 équatorial. Dans ce dernier cas, cela implique que l'hydrogène du carbone 6 est axial et, comme il est en dessous du plan, la séquence est — +, d'après le code.

Nous négligeons, dans cette interprétation simplifiée, la forme demi-chaîse avec le méthyle en 6 axial et nous raisonnons uniquement sur la forme demi-chaîse avec le méthyle en

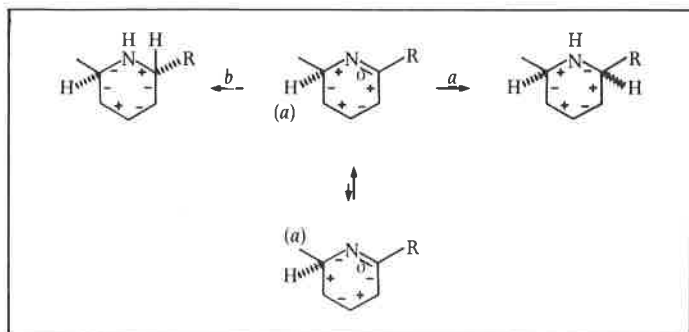


Figure 13.

6 équatorial : la séquence des signes est déterminée par celle de l'hydrogène axial en 6 en dessous du plan moyen de la molécule ( $- + \rightarrow - + 0 + - +$ ).

A partir de cette demi-chaîse, l'addition axiale ou quasi-axiale de l'ion hydrure sur le carbone 2 insaturé de l'imine cyclique du côté opposé au méthyle en 6 doit correspondre aux séquences du code ( $- +, - 0, 0 +$ ) et on doit retomber sur une forme finale primaire d'énergie la plus faible possible. On voit que la séquence  $- +$  conduit à une forme chaise et, par conséquent, dans la voie *a* on passe de la demi-chaîse initiale (forme réactive initiale) à la chaise correspondante (forme finale primaire) sans déformation notable, ce que nous assimilons à un état de transition de faible énergie.

Dans la voie *b* l'addition axiale ou quasi axiale de l'ion hydrure sur le carbone insaturé de l'imine cyclique du côté du méthyle en 6, doit correspondre à l'une des séquences du code, à savoir  $+ -, + 0$  ou  $0 -$ . Pour retomber sur une forme privilégiée du cycle saturé, d'énergie la plus faible possible on est obligé de modifier trois signes, par rapport à la forme réactive initiale (le zéro et les signes  $+$ ) pour aboutir à la forme twist indiquée sur la figure et qui devrait être préférée à d'autres formes twists possibles pour des raisons stéréoelectroniques (13). Donc, dans la voie *b*, le passage de la demi-chaîse initiale (forme réactive initiale) à la forme twist (forme finale primaire) provoque une déformation plus importante que dans la voie *a* qui devrait être prépondérante.

On serait arrivé au même résultat final par un traitement plus détaillé de cette réduction, prenant en compte toutes les formes réactives initiales susceptibles d'intervenir dans la réaction et toutes les formes finales primaires correspondantes. Dans un tel traitement, un certain nombre de formes finales primaires peuvent être éliminées, pour des raisons diverses, généralement stériques ou stéréoelectroniques. Ainsi, sur la forme de la pipéridine, avec le méthyle en 6 dans l'orientation axiale, l'addition de l'ion hydrure du côté de ce méthyle axial est exclue en raison de l'interaction 1,3 diaxiale entre le méthyle axial et l'anion qui s'approche du carbone insaturé de l'imine (13).

Pour revenir à l'importance du code, on peut noter aussi qu'il est possible de prévoir le sens des syn-additions sur les doubles liaisons des cycles insaturés à 5, 6 et 7 chaînons d'après la séquence des signes des angles de torsion avant et après la double liaison, c'est-à-dire le dièdre nul, en parcourant les carbones du cycle dans le sens des aiguilles d'une montre. Si le premier signe (avant le dièdre nul) est algébriquement supérieur au second signe (après le dièdre nul), la syn-addition aura lieu au-dessus du plan des substituants de la double liaison. C'est l'inverse si algébriquement le premier signe est inférieur au second. Le code des syn-additions (figure 12b) se déduit du code primaire (figure 12a) en insérant un zéro entre les deux signes du code (14). On peut vérifier la validité de ce code des syn-additions sur les exemples des figures 14 et 15 (15-25) qui seront commentés par la suite.

## Applications

Supposons maintenant :

- que nous sommes capables de reconnaître une conformation quelconque d'après la séquence complète des angles de torsion du cycle, séquence prise toujours dans le sens des aiguilles d'une montre,
- que nous maîtrisons le code qui, rappelons-le, est un code algébrique.

Comment procéder pour analyser une réaction ?

En règle générale on commence par décomposer toute réaction en stades élémentaires, en tirant parti de ce qui est connu dans la littérature à propos de son mécanisme. Ainsi dans une récente publication, le Professeur D.H.R. Barton (26) a souligné que certaines réactions de déshydrogénation qui s'effectuent en une seule opération font intervenir une douzaine de stades élémentaires successifs. Pour analyser ce type de réactions par la méthode des angles de torsion, il faudrait examiner séparément chacun des stades élémentaires. Une fois effectuée la décomposition en stades élémentaires, pour chaque stade, on doit partir d'une forme réactive initiale, d'énergie la plus faible possible, pour aboutir à une ou plusieurs formes finales primaires d'aussi faible énergie que possible, par application des règles stéréoelectroniques habituelles de la chimie organique.

Comment écrire la séquence des angles de torsion des formes réactives initiales

En pratique, il faut écrire la séquence des signes des angles de torsion de la forme réactive initiale du cycle, s'il n'y en a qu'une, et de toutes les formes réactives initiales s'il y en a plusieurs. On choisit toujours les formes privilégiées de plus faible énergie possible, compatibles avec les exigences stéréoelectroniques de la réaction considérée.

Comment écrire la séquence des angles de torsion dans les formes primaires finales correspondantes

A partir de chaque forme réactive initiale on écrit la forme primaire finale correspondante en sachant que la première liaison formée, soit par addition sur une double liaison, soit par un déplacement  $SN_2$ , doit avoir une orientation axiale ou quasi axiale par rapport à la forme primaire finale. De plus, on doit retomber sur une forme privilégiée du cycle d'aussi faible énergie que possible.

## Évaluation du niveau relatif des divers états de transition

Enfin, l'évaluation du niveau d'énergie des divers états de transition possibles doit tenir compte de tous les facteurs qu'ils soient stériques, polaires ou électroniques et du principe de moindre déformation conformationnelle au cours de la réaction. Lorsque ce dernier principe est applicable, il correspond au moindre changement des signes des angles de torsion de la forme réactive initiale à la forme primaire finale correspondante (cf. exemple de figure 13).

## Problèmes fondamentaux soulevés par la méthode d'analyse conformationnelle dynamique

La validité d'une hypothèse ou d'une théorie chimique peut être évaluée en fonction de son aptitude à susciter des questions fondamentales et à permettre d'approfondir le mécanisme intime des réactions. De ce point de vue, la notation des angles de torsion dans son utilisation dynamique pour l'analyse du cours stérique des réactions soulève de nombreuses questions fondamentales qui peuvent être du ressort de la chimie physique ou de la physique. C'est tout particulièrement vrai pour le passage de la forme réactive

initiale aux formes finales primaires correspondantes. Cette partie de la méthode peut, d'ailleurs, apparaître comme étant la partie la plus délicate et la plus contestable dans le raisonnement mis en œuvre. Quoi qu'il en soit, dans une réaction élémentaire on part d'une conformation privilégiée, identifiable par diverses méthodes physiques et on aboutit pour le produit d'arrivée à une autre conformation privilégiée, également identifiable par des méthodes physiques, mais nous ne savons plus si cette conformation privilégiée du produit d'arrivée est bien une « forme finale primaire » cinétique. On est donc obligé de figer la forme privilégiée de départ et de la modifier progressivement et de telle manière que le résultat cinétique soit en accord avec les résultats expérimentaux.

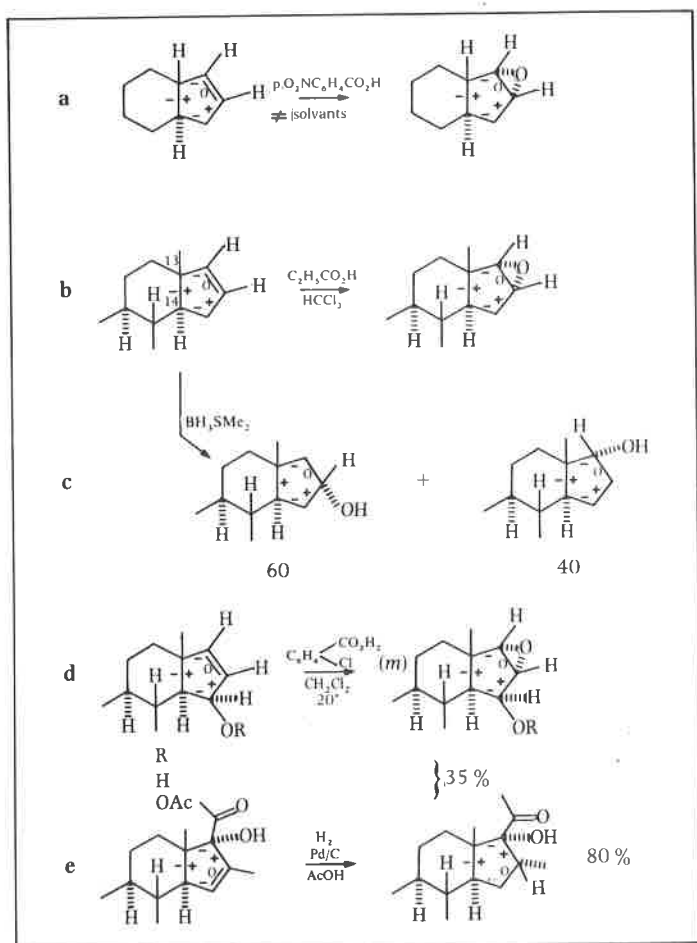


Figure 14.

En particulier, la déformation d'une double liaison d'un cycle sous l'influence d'un réactif, aussi bien dans le cas d'une addition syn que d'une addition anti, peut être prévue (27) et le sens de cette déformation est en accord avec l'interprétation fournie par la méthode dynamique des angles de torsion : en général, la déformation de la double liaison s'effectue dans le sens de l'approche du réactif (27).

Au moins trois questions fondamentales se posent en ce qui concerne la réactivité des diverses conformations mises en jeu dans une réaction :

- quelle est la nature de l'entité conformationnelle réactive ?
- à travers quelles formes intermédiaires discrètes se font les modifications conformationnelles de la forme réactive initiale aux formes finales primaires correspondantes ?
- quelle est la durée de vie relative et, par voie de conséquence, l'aptitude à réagir de telles formes intermédiaires ?

A travers ces questions fondamentales se trouve posé le problème de la vitesse de réaction d'un réactif présent dans le milieu sur un des intermédiaires conformationnels, par rapport à la vitesse

d'interconversion de cet intermédiaire, aussi bien dans le cas d'une molécule conformationnellement mobile (le passage d'une chaise en la chaise inverse, par exemple) que dans le cas du passage d'une forme insaturée de basse énergie en une autre forme finale primaire saturée ou insaturée (passage de la demi-chaise à la forme chaise ou twist de la figure 13) et vice-versa.

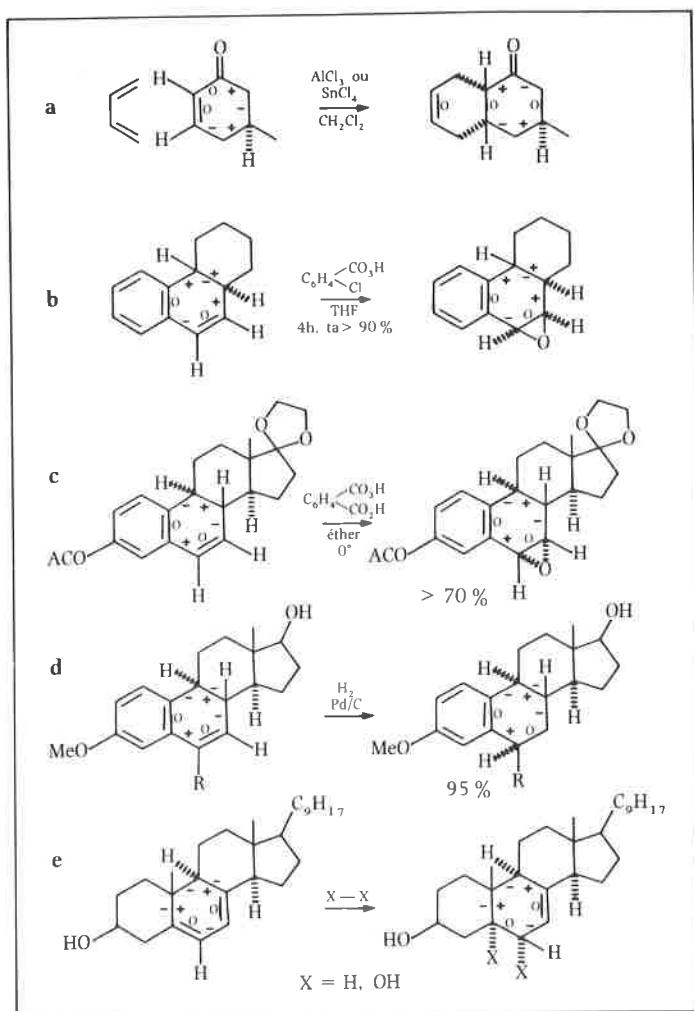


Figure 15.

L'interconversion d'une forme saturée ou insaturée en la forme inverse a fait l'objet d'études théoriques (9b, 28), mais il faut reconnaître que nos connaissances dans ce domaine sont plutôt limitées. D'après la littérature, il semble que les interconversions conformationnelles soient plus rapides en série cyclopentanique qu'en série cyclohexanique et, apparemment, plus rapides en série insaturée que dans la série saturée correspondante (29). Évidemment le nombre et la nature des substituants peuvent ralentir ou même bloquer le type d'interconversions. L'influence de la température, de la mobilité conformationnelle de la molécule, de la nature du réactif et de sa vigueur (30) sur le cours stérique des réactions sont bien connues du chimiste, de même que la différence de comportement entre molécules conformationnellement mobiles et molécules conformationnellement figées ou, au moins, assez rigides. La présence habituelle d'un solvant réactionnel et son influence sur le cours stérique des réactions nous incite aussi à faire entrer en ligne de compte l'influence de la solvation ou de l'association de molécules (31) sur la stabilisation d'entités conformationnelles réactives qui peuvent intervenir au cours des solvolyses (32), glycosidations (33), déplacements (34), réarrangements (35), etc.

Il est également admis qu'un facteur limitant de certaines réactions, notamment de la protonation des énolates en solution, est la vitesse de diffusion du réactif protonant dans le milieu

considéré. Cette vitesse de transfert du proton serait en général beaucoup plus lente que la vitesse de relaxation conformationnelle d'une molécule (36).

Le pouvoir d'interprétation et de prédiction de la notation des angles de torsion dans son utilisation dynamique nous amène à la conclusion générale que les modifications conformationnelles, au cours d'une réaction, s'effectuent, progressivement, à travers des formes discrètes d'énergie plus ou moins élevée, et non d'un seul coup. Ainsi, il nous paraît exclu que l'addition diénique de l'anhydride maléique sur le diène  $\Delta^{5,7}$  de l'ergostérol, réaction qui requiert un chauffage vers 130° (37), puisse faire intervenir la création simultanée des deux liaisons en 5 et en 8 (figure 16). Pour des raisons stériques, la première liaison formée pourrait être la liaison axiale en 5 mais il faut ensuite une certaine réorganisation conformationnelle du cycle B stéroïde pour que la seconde liaison axiale puisse s'établir en 8, comme on l'a schématisé sur la figure 16. On peut imaginer la formation initiale d'un complexe de transfert de charges entre diène et philodiène et au sein de ce complexe une évolution conformationnelle permettant la création asynchrone des liaisons de l'adduit en 5 et 8. Pour des raisons de commodité et pour éviter la confusion qui proviendrait de l'utilisation de charges positives ou négatives avec les signes des angles de torsion, nous avons représenté, arbitrairement, le philodiène sous une forme diradicalaire, ce qui nous permet de visualiser quelques-unes des formes intermédiaires telles que les formes 1,2 et 1,3 diplanaires de la figure 16.

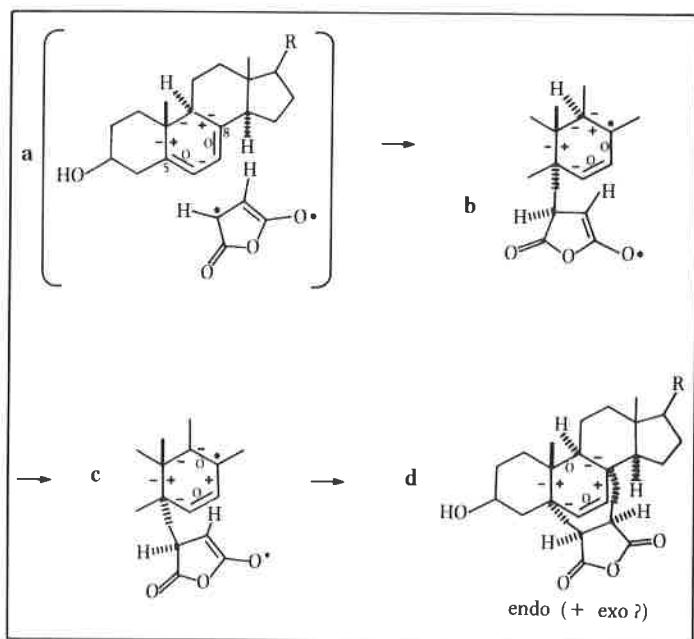


Figure 16.

D'autre part, avec des réactifs peu vigoureux (30), il semble qu'on puisse admettre que l'interconversion d'une molécule conformationnellement mobile est probablement rapide par rapport à la vitesse de la réaction avec un réactif présent dans le milieu mais, évidemment, la vitesse de la réaction peut dépendre, entre autres facteurs, de la nature du réactif, du solvant, de la température, de la taille du cycle et de sa nature saturée ou insaturée, de la concentration des réactifs.

Les constatations précédentes peuvent servir de bases pour donner des règles empiriques concernant les réorganisations conformationnelles de la forme réactive initiale aux formes finales primaires correspondantes. Il est clair que les réorganisations conformationnelles se feront d'autant plus aisément que la dépense d'énergie sera plus faible. De ce point de vue, lorsqu'on passe d'un dièdre nul à un dièdre positif ou négatif, comme dans le cas de l'addition d'hydrure de la figure 13 où dans la voie *a*, la demi-chaise conduit à la chaise, la dépense d'énergie est faible. Cette dépense d'énergie au cours de la réorganisation conformationnelle

sera d'autant plus élevée qu'on changera davantage de signes d'angles de torsion au cours du passage de la forme réactive initiale à la forme primaire finale correspondante. Ainsi, dans la voie *b* de la figure 13, la réorganisation conformationnelle fait probablement intervenir des formes remarquables d'énergie assez élevée. Un autre exemple est celui de la synthèse diénique de la figure 16 où l'on passe d'une forme réactive initiale en 1,3-diplanaire à une forme finale primaire bateau où les deux dièdres nuls ont changé de position, ce qui nécessite une réorganisation conformationnelle assez profonde et l'intervention de nombreuses formes intermédiaires. Un raisonnement de ce type permet de prévoir que les diènes 1,3 de cycles impairs seront plus réactifs pour l'endoperoxydation que le cyclohexadiène 1,3. En effet, pour le cyclopentadiène plan on aboutit à une forme de cyclopentène où les deux liaisons C-O peuvent se former quasi simultanément (figure 17a) sans réorganisation conformationnelle notable, il en est de même pour le cycloheptadiène 1,3 (figure 17b) où la réaction peut aboutir à un cycloheptène en chaise de faible énergie ou, moins vraisemblablement à un cycloheptène bateau. Au contraire, avec le cyclohexadiène (figure 17c) la formation de la seconde liaison de l'adduit nécessite une réorganisation conformationnelle notable. On peut donc en conclure que l'endoperoxydation photochimique du cyclopentadiène et du cycloheptadiène avec l'oxygène singulet devrait être plus rapide qu'avec le cyclohexadiène, ce qui est en accord avec les résultats expérimentaux (38).

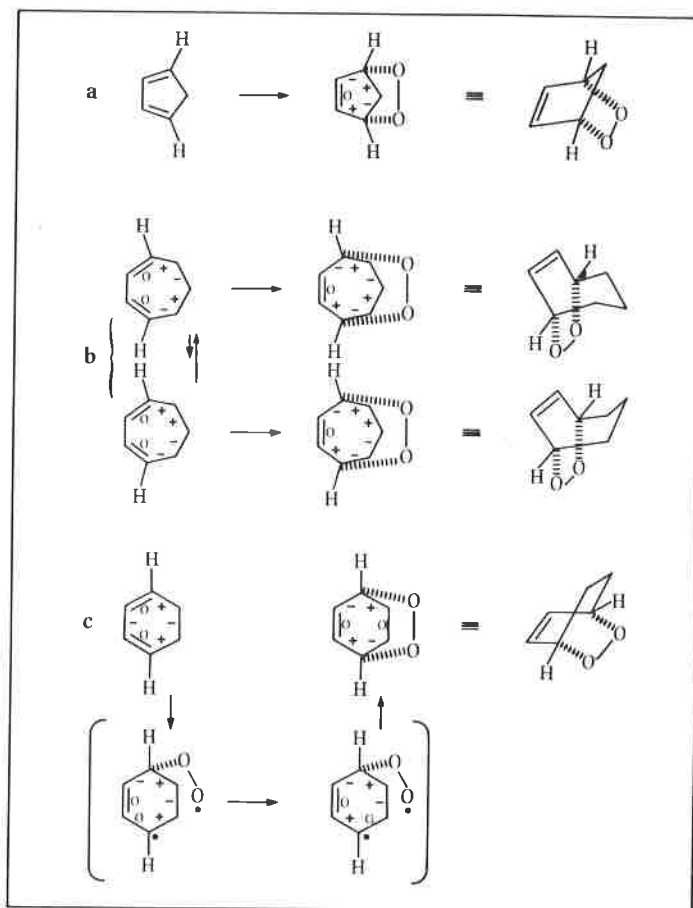


Figure 17.

### Exemples d'applications

Pour familiariser le lecteur avec la mise en œuvre de la notation des angles de torsion, nous analysons maintenant les exemples des figures 14 et 15. Préalablement, on peut donner les règles générales suivantes :

- lorsqu'il n'existe qu'une seule forme réactive initiale, les réactions sont généralement stéréospécifiques,
- lorsqu'il existe deux ou plusieurs formes réactives initiales, les



réactions sont généralement stéréosélectives et le degré de stéréosélectivité dépend de nombreux facteurs tels que la nature, la taille du réactif et les conditions expérimentales de la réaction. L'équilibre conformationnel peut dépendre du solvant et, en particulier, le cours stérique de l'époxydation par les peracides de composés cycliques insaturés peut varier avec la polarité du solvant (39).

### Réactions stéréospécifiques

Comme indiqué ci-dessus, lorsqu'une molécule ne peut adopter qu'une seule forme réactive, on observe souvent une stéréospécificité des réactions, au moins des syn-additions que ce soient l'époxydation, la glycolation, la formation d'ions halonium, sulfonium ou mercurinium, l'hydrogénation catalytique, etc.

Par exemple, le cyclopentène de l'hydrindène, dans la figure 14a, traité par l'acide *p*.nitroperbenzoïque dans divers solvants fournit exclusivement l'époxyde indiqué. Pour l'interprétation de ce résultat, on opère de la manière suivante; on remarque que la jonction *trans* des deux cycles rigidifie la structure et de ce fait le cyclopentène ne peut adopter qu'une seule forme enveloppe (voir figure 5c); de plus, comme les deux hydrogènes angulaires sont axiaux, on peut, aisément et sans ambiguïté, écrire la séquence des signes des angles de torsion, prise dans le sens des aiguilles d'une montre. Le code (figure 12a) donne la séquence — + pour l'hydrogène angulaire en dessous du plan et + — pour l'hydrogène angulaire au-dessus du plan (séquence *a* → *b* → *c*, figure 18). La séquence est complétée sans difficulté (*a* → *b* → *c* → *d*, figure 18), sachant que dans un cyclopentène en enveloppe tous les signes sont régulièrement alternés (cf. figures 4b et 5c). Si on regarde la séquence des signes avant et après la double liaison (correspondant à l'angle de torsion nul), on voit qu'on a la séquence — 0 + et, d'après le code des syn-additions (figure 12b), cela correspond à l'époxydation en dessous du plan ce qui s'accorde bien avec le résultat expérimental (15) : on passe donc d'une forme réactive initiale unique à une forme primaire finale unique sans déformation notable de la conformation réactive initiale. Apparemment l'époxyde isomère ne se forme pas, même si l'approche de la double liaison n'est pas plus empêchée stériquement d'un côté que de l'autre par rapport au plan moyen de la molécule. Le résultat expérimental contredit, d'ailleurs, un des postulats habituels de la stéréochimie classique selon lequel l'équivalence des deux faces d'une molécule pour l'approche du réactif se traduit par l'absence de stéréosélectivité et, à plus forte raison, de stéréospécificité.

figure 14, la séquence des signes des angles de torsion s'écrit comme nous l'avons indiqué pour l'exemple *a*, en en tenant compte du fait que le méthyle angulaire en 13 est axial au-dessus du plan (séquence + —), que l'hydrogène en 14 est axial en dessous du plan (séquence — +) et que le cyclopentène en enveloppe a une alternance régulière de signes, en dehors du dièdre nul. Dans l'époxydation de l'alcool allylique  $\Delta^{16}$  14 $\beta$ -hydroxylé (exemple *d*, figure 14), l'effet conformationnel l'emporte sur l'effet d'orientation de l'hydroxyle allylique. A côté de l'époxyde 16 $\alpha$ , 17 $\alpha$  obtenu, les auteurs n'ont observé que du produit de départ; il faut noter cependant que l'époxydation est lente et difficile. Là encore le méthyle angulaire ne joue pas de rôle déterminant sur le sens de l'époxydation mais il peut influencer la vitesse de la réaction par rapport à celle de l'analogue 18-nor correspondant. L'exemple *e* de la figure 14 est encore plus frappant, car, tenant compte de l'effet stérique du méthyle angulaire, on aurait pu penser *a priori* que l'addition d'hydrogène aurait dû se faire sur la face  $\alpha$  ce qui est le contraire du résultat expérimental : la prévision basée sur le seul encombrement stérique se serait révélée fautive.

Toutes les fois qu'une conformation de cycle insaturé comporte une séquence dissymétrique de signes d'angles de torsion aux extrémités de la double liaison, on peut s'attendre à une stéréospécificité des réactions, en particulier des syn-additions, vis-à-vis de cette conformation.

Ainsi, dans l'exemple *a* de la figure 15, la cyclohexénone peut exister sous deux formes 1,2-diplanaires inverses, de basse énergie, l'une avec le méthyle en 5 équatorial indiquée sur la figure 15a, (l'hydrogène du carbone 5 porteur du méthyle est axial, en dessous du plan, séquence — +), et l'autre, avec le méthyle en 5 axial au-dessus du plan (séquence + —, figure 19). Sur la première forme 1,2-diplanaire, on écrit la séquence des signes des angles de torsion du

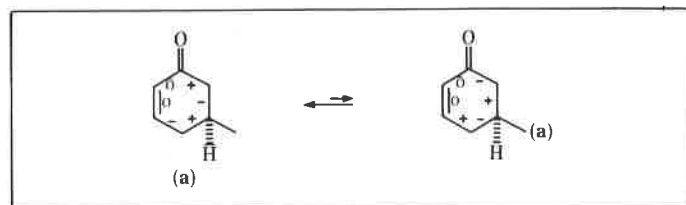


Figure 19.

cycle, en sachant que dans les formes diplanaires (figure 7), il y a toujours une alternance régulière de signes, en dehors des dièdres nuls : la séquence — + de l'hydrogène en 5 axial, en dessous du plan, entraîne la séquence complète — + — 0 0 +, prise dans le sens des aiguilles d'une montre. La séquence avant et après la double liaison est — 0 0, ce qui, d'après le code des syn-additions (algébriquement — < 0) signifie que la syn-addition doit avoir lieu en dessous du plan moyen de la cyclohexénone, ce qui est conforme au résultat expérimental. La syn-addition, sur l'autre forme 1,2-diplanaire de la figure 19, devrait avoir lieu stéréospécifiquement du côté du méthyle angulaire axial (séquence + 0 0) mais l'approche du diène est empêchée par les interactions stériques entre une extrémité du diène et le méthyle axial ce qui permet d'exclure cette forme.

Pour l'exemple *b* de la figure 15, on écrit les séquences des signes des angles de torsion en notant que les hydrogènes angulaires sont axiaux et que la jonction *trans* des deux cycles rigidifie la structure et n'autorise qu'une seule conformation 1,3-diplanaire du cycle. Comme on sait que dans une forme diplanaire (figure 7), tous les signes non nuls sont alternés, on complète la séquence. La séquence avant et après la double liaison est + 0 — ce qui d'après le code des syn-additions indique que de telles réactions doivent avoir lieu au-dessus du plan moyen de la molécule. Un modèle de cette molécule montre l'absence d'encombrement stérique au niveau de la double liaison sur une face ou sur l'autre. Dans ce cas, encore, la stéréospécificité de l'époxydation et, vraisemblablement des syn-additions en général, contredit le postulat habituel de la stéréochimie classique déjà mentionné précédemment.

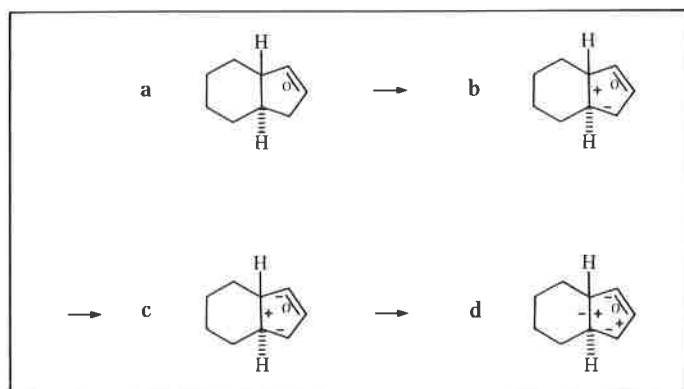


Figure 18.

Au méthyle angulaire près, l'hydrindène de la figure 14a correspond aux cycles C, D des stéroïdes  $\Delta^{16}$  insaturés (figure 14b, c, d). Dans le cas de l'exemple *b*, l'époxydation comme la glycolation avec le tétraoxyde d'osmium ont lieu exclusivement sur la face  $\alpha$ , ce qui avait été attribué à l'effet stérique du méthyle angulaire 18. A la lumière de l'exemple 14a, il est clair que cette interprétation est inexacte et que même avec les dérivés  $\Delta^{16}$  de la série 18 nor, on observerait encore une époxydation stéréospécifique par les peracides ou une glycolation stéréospécifique par le tétraoxyde d'osmium sur la face  $\alpha$  (40). Pour les exemples *b*, *c*, *d* de la

La molécule de la figure 15b est antipodale au moins pour la jonction BC, *trans* de celles des stéroïdes  $\Delta^6$  insaturés à noyau A aromatique (cas des exemples *c, d* de la figure 15). La stéréospécificité des réactions de ces derniers exemples n'est donc pas surprenante et, à la lueur de la stéréospécificité de l'exemple 15b, on peut conclure que la stéréospécificité de l'époxydation par les peracides (22) et de la glycolation par le tétroxyde d'osmium (22) de la double liaison  $\Delta^6$  dans l'exemple *c*, de même que la stéréospécificité de l'hydrogénation catalytique de la double liaison  $\Delta^6$  dans l'exemple *d* de la figure 15, ne sont pas dues à l'effet stérique du méthyle angulaire en 13 mais bien à la conformation du cycle insaturé.

Enfin, nous attribuons à la seule conformation 1,3-diplanaire du cycle B de l'ergostérol, la stéréospécificité des réactions de glycolation par le tétroxyde d'osmium ou d'hydrogénation catalytique de la double liaison  $\Delta^5$  qui ont lieu exclusivement sur la face  $\alpha$  (24, 25). La régiosélectivité de ces syn-additions pourrait provenir de la difficulté d'approche de la double liaison  $\Delta^7$  du côté des méthyles angulaires 19 et éventuellement 18 : en effet, la séquence + 0 — correspond à l'approche des réactifs au-dessus du plan moyen, donc du côté des méthyles angulaires 18 et 19. Avec l'analogue 19-nor de l'ergostérol, la stéréospécificité des syn-additions sur  $\Delta^5$  devrait être la même qu'avec l'ergostérol mais la régiosélectivité pourrait être modifiée.

La méthode d'analyse, utilisée ici, n'est pas limitée aux réactions stéréospécifiques, elle est très générale et, comme nous le montrerons dans un autre article, elle permet d'interpréter ou de prévoir aussi bien le cours stérique des molécules conformationnellement mobiles que celui des molécules rigides.

## Bibliographie

- (1) F. D. Gunstone, *Guidebook to Stereochemistry*, Longman London 1975, p. 1.
- (2) a) *J.C.S. Chem. Commun.*, 1973, p. 505; b) *Pure Appl. Chem.*, 1981, **53**, 1091.
- (3) La nomenclature précédente omet diverses formes remarquables, par exemple les formes 1,3-diplanaires de sucres insaturés à 6 chaînons (glycals, etc.). De telles formes interviennent dans diverses réactions. En outre, l'aplatissement ou le plissement d'un cycle n'est pas aisément décrit dans un tel système.
- (4) B. A. Marples, « *Elementary Organic Stereochemistry and Conformational Analysis* ». The Royal Society of Chemistry, Monograph for Teachers n° 34, 1981 chapters 4 and 5.
- (5) a) E. Toromanoff, travaux personnels non publiés; b) P. J. De Clercq, *Tetrahedron*, 1982, **37**, 4277.
- (6) R. Hoffmann et R. B. Woodward, *Science*, 1970, **167**, 825, « it has become clear that the primary factor which determines the reaction path of any chemical reaction is the necessity of maintaining maximum bonding throughout the reaction ».
- (7) Principe de moindre déplacement : il est difficile de retrouver l'origine de ce principe qui a été utilisé assez fréquemment dans la littérature. Une formulation de ce principe a été donnée par J. Hine, *J. Org. Chem.*, 1966, **31**, 1236. Pour une application intéressante de ce principe en biochimie, voir A. Turano, W. Furey, J. Pletcher, M. Sax, D. Pike et R. Kluger, *J. Amer. Chem. Soc.*, 1982, **104**, 3094.
- (8) W. Klyne et V. Prelog, *Experientia*, 1960, **16**, 521.
- (9) R. Bucourt, a) *Bull. Soc. Chim. Fr.*, 1962, 1983; *ibid.*, 1964, 2080; b) *Topics in Stereochemistry*, E. L. Eliel et N. L. Allinger ed., Interscience, New York, vol. 8, p. 159 (1974).
- (10) L'ordre de grandeur des stabilités relatives des diverses formes privilégiées peut être trouvé dans la référence 9b ou dans les références indiquées dans le *Tetrahedron Report* n° 96, *Tetrahedron*, 1980, **36**, 2809.
- (11) a) E. Toromanoff et R. Bucourt, *Tetrahedron Letters*, 1976, 3523; b) E. Toromanoff, *Tetrahedron*, 1980, **36**, 1971.
- (12) R. T. Lalonde, N. Muhammad et C. F. Wong, *J. Org. Chem.*, 1977, **42**, 2113.
- (13) Pour l'aspect stéréoélectronique de l'addition d'anions sur les imines et immoniums voir les références suivantes : a) E. Wenkert, C. J. Chang, H. P. S. Chawla, D. W. Cochran, E. W. Hagaman, J. C. King et K. J. Orito, *J. Amer. Chem. Soc.*, 1976, **98**, 3645; b) A. Buzas, R. Cavier, F. Cossais, J. P. Finet, J. P. Jacquet, G. Lavielle et N. Platzter, *Helv. Chim. Acta*, 1977, **60**, 2122.
- (14) E. Toromanoff, *Tetrahedron*, 1979, **35**, 893.
- (15) J. P. Girard, J. P. Vidal, R. Granger, J. C. Rossi et J. P. Chapat, *Tetrahedron, Letters*, 1974, 943.
- (16) V. Prelog, L. Ruzicka et P. Wieland, *Helv. Chim. Acta*, 1945, **28**, 2501. La glycolation de la double liaison  $\Delta^{16}$  avec le tétroxyde d'osmium se fait stéréospécifiquement avec 80 % de rendement sur la face  $\alpha$ .
- (17) J. Canceill et J. Jacques, *Bull. Soc. Chim. Fr.*, 1980, II-468.
- (18) G. Schubert et B. Schönecker, *Z. Chem.*, 1979, **19**, 378.
- (19) G. Nominé, D. Bertin et A. Pierdet, *Tetrahedron*, 1960, **8**, 217.
- (20) T. Harayama, H. Cho et Y. Inubushi, *Chem. Pharm. Bull.*, 1977, **25**, 2273.
- (21) J. M. Sayer, H. Yagi, J. V. Silverton, S. L. Friedman, D. L. Whalen et D. M. Jerina, *J. Amer. Chem. Soc.*, 1982, **104**, 1972.
- (22) a) J. Iriarte, H. J. Ringold et C. Djerassi, *J. Amer. Chem. Soc.*, 1958, **80**, 6105. La glycolation de  $\Delta^6$  avec le tétroxyde d'osmium fournit le diol  $6\alpha, 7\alpha$  avec 74 % de rendement; b) La formation de l'ion sélénonium sur la liaison  $\Delta^6$  d'une molécule, voisine de celle de la référence précédente, a lieu exclusivement sur la face  $\alpha$  : T. Arunachalam et E. Caspi, *J. Org. Chem.*, 1981, **46**, 3415; c) voir aussi les résultats de R. C. Cambie, J. D. Robertson, P. S. Rutledge et P. D. Woodgate, *Aust. J. Chem.*, 1982, **35**, 863 pour une addition stéréospécifique de bromure d'azide.
- (23) A. C. Ghosh, B. G. Hazra, H. C. Dalzell et R. K. Razdam, *J. Org. Chem.*, 1978, **43**, 4795, R = CH<sub>2</sub> — CO<sub>2</sub>H.
- (24) R. Criegee, B. Marchand et H. Wannovius, *Liebigs Ann. Chem.*, 1942, **550**, 114.
- (25) A. J. Birch et K. A. M. Walker, *J. Chem. Soc.*, C 1966, 1894.
- (26) D. H. R. Barton, C. R. A. Godfrey, J. W. Morzycki et W. B. Motherwell, *J. Chem. Soc., Perkin*, 1982, **1**, 1947.
- (27) a) E. Toromanoff et R. Bucourt, *Tetrahedron Letters*, 1976, 3525; b) N. C. Cohen travaux non publiés; c) P. Caramella, N. G. Rondan, M. N. Paddon-Row et K. N. Houk, *J. Amer. Chem. Soc.*, 1981, **103**, 2438.
- (28) a) Pour l'interconversion de cycles à 5 chaînons, voir la revue de B. Fuchs, *Topics in Stereochemistry*, E. L. Eliel et N. L. Allinger ed., Interscience, New York, vol. 10 p. 1 (1978); b) Pour l'interconversion de cycles à 6 chaînons, en dehors de la référence 9b, on peut consulter la revue de G. M. Kellie et F. G. Riddell, *Topics in Stereochemistry*, E. L. Eliel et N. L. Allinger ed., Interscience, New York, vol. 8, p. 225 (1974).
- (29) a) L. D. Quin et J. E. Mac Diarmid, *J. Org. Chem.*, 1982, **47**, 3248, voir la référence 15 de cet article; b) J. E. Anderson, F. S. Jorgensen et T. Thomas, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.*, 1982, 333.
- (30) Nous considérons un réactif comme « vigoureux » s'il est capable d'intercepter des formes intermédiaires de faible durée de vie.
- (31) a) E. Buncl et H. Wilson, *Accounts Chem. Res.*, 1979, **12**, 42; b) W. P. Jencks, *Chem. Soc. Rev.*, 1981, **10**, 345.
- (32) a) H. L. Goering et R. R. Josephson, *J. Amer. Chem. Soc.*, 1962, **84**, 2779; b) V. Shiner, Z. A. Nollen et K. Humski, *J. Org. Chem.*, 1979, **44**, 2108; c) L. S. Miller, D. Zazzaron, J. J. Dannenberg, R. Metras et M. Gillard, *J. Org. Chem.*, 1980, **45**, 641.
- (33) a) R. U. Lemieux, *Pure Appl. Chem.*, 1971, **25**, 527; b) R. U. Lemieux, K. B. Hendricks, R. V. Stick et K. James, *J. Amer. Chem. Soc.*, 1975, **97**, 4056.
- (34) J. Laureillard, A. Casadevall et E. Casadevall, *Tetrahedron Letters*, 1980, **21**, 1731.
- (35) Le rôle du solvant dans les réarrangements est souvent de première importance et la littérature fourmille d'exemples à ce sujet.
- (36) a) M. Eigen, *Angew. Chem. Int., Ed. Engl.*, 1964, **3**, 1; b) Exemple de ce type d'interprétation : K. J. Shea et E. Wada, *J. Amer. Chem. Soc.*, 1982, **104**, 5715.
- (37) A. Windaus et A. Luttringhaus, *Ber.*, 1931, **64**, 850.
- (38) a) K. Gollnick, *Advances in Photochemistry*, 1968, **6**, 97; C. S. Foote, *Accounts Chem. Res.*, 1968, **1**, 104; b) R. D. Ashford et E. A. Ogryzlo, *Can. J. Chem.*, 1974, **52**, 3544. Les données manquent pour la comparaison avec le cycloheptadiène.
- (39) E. J. Corey et R. Noyori, *Tetrahedron Letters*, 1970, 311.
- (40) Toutefois, la vitesse de réaction en série 18-nor peut être différente de celle de la série normale.