

ANALYSE CONFORMATIONNELLE EN SERIE TETRAHYDROFURANNIQUE.
 ETUDE PAR RMN DE L'INVERSION DE CYCLE ACCOMPAGNANT LA REACTION
 D'ANOMERISATION DES DIHALO-2,3 ARYL-5 TETRAHYDROFURANNES

GILBERT DANA^{1*}, ESTERA TOUBOUL¹, ODILE CONVERT²

¹Laboratoire de Stéréochimie Réactionnelle, Bât. F.

²Laboratoire de Chimie Organique Structurale, UA 455

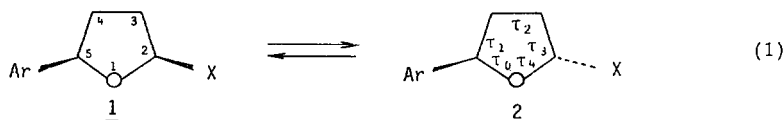
Université Pierre et Marie Curie, 4 Place Jussieu, 75252 PARIS CEDEX 05 France

(Received in Belgium 1 March 1989)

Abstract - The NMR spectra of molecules *a* and *b* show that the two families present a clearly defined conformation. The use of Karplus equations, completed by the correlations with known crystallographic structures allows an easy valuation of the dihedral angles τ_1 and τ_2 for the two families. Then, using Altona equations relating to the pseudorotation concept, the conformation of the THF ring and the other dihedral angles are determined. We observe that the two families *a* and *b* have conformations of two distinct types which comply with the tendency of the Ar group to be equatorial and that of the polar X group to be axial.

The study of the influence of a bulky aromatic group (mesityl) as well as the examination of a complete cycle of deformations of the THF (pseudorotation circle) in fact, show that these two effects are strongly opposed. The studied molecules *a* overlap well the sector where the two conditions are compatible ($162^\circ < P < 198^\circ$). The molecules *b* overlap only a part of their allowed zone, which is reduced on account of the dipolar and steric interactions between X and Y. In addition, a slight North-shift is observed ($43^\circ < P < 66^\circ$ instead of $54^\circ < P < 90^\circ$) on account of the probable deficiency of the crystallographic models. The molecules *c* have a conformation similar to *b*. The molecules *2* (*b* or *c* with Y = H) ought to be in a more equatorial conformation (P values around 90°).

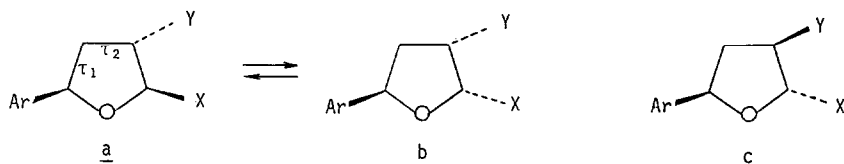
Au cours de l'équilibre d'anomérisation (1), le cycle tétrahydrofuranne (THF) doit trouver deux conformations telles que le groupe encombrant Ar (phényle, mésityle,...) reste équatorial alors que le groupe anomère X (Br, Cl, OR,...) bien qu'ayant changé de face,



retrouve une orientation axiale ¹. En série cyclohexanique, si on considère les seules conformations chaises, le problème n'a pas de solution. Nous nous proposons de montrer dans quelle mesure, avec un cycle flexible comme le tétrahydrofuranne ², les deux conditions (Ar équatorial et X axial) sont compatibles pour chacun des isomères 1 et 2.

Dans le présent mémoire, nous examinerons le cas des molécules du type a, b ou c. Les substituants X et Y sont des groupes polaires qui ont tendance à occuper une orientation

diaxiale dans les stéréoisomères a et c, alors que dans b, Y devra adopter une orientation équatoriale ¹. On peut donc s'attendre que b et c aient des conformations assez voisines alors que pour a et b, les géométries du cycle THF doivent être très différentes avec chaque fois Ar équatorial et X axial.



La conformation du cycle sera décrite par la méthode de la pseudorotation ^{3,4}, à l'aide des deux paramètres P et τ_m (phase de pseudorotation et gauchissement du cycle). Les dièdres endocycliques τ_j (indiqués sur 2) s'en déduisent par les équations d'Altona ^{3b} :

$$\tau_j = \tau_m \cos [P + 144(j-2)] \quad (2)$$

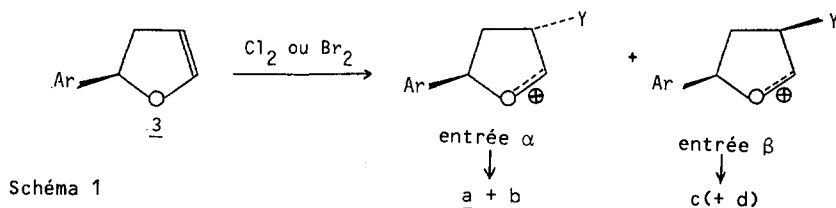
Nous verrons qu'il est possible par RMN de déterminer dans ces molécules les dièdres τ_1 et τ_2 . On calcule alors les paramètres de pseudorotation par les relations :

$$\operatorname{tg} P = 1,70 \frac{\tau_1}{\tau_2} + 1,376 \quad \text{et} \quad \tau_m = \frac{\tau_2}{\cos P} \quad (3)$$

Le caractère axial d'un substituant du sommet i est donné par la différence $\tau_j - \tau_{j+1}$ des deux dièdres qui l'encadrent ⁵. Une différence $\tau_j - \tau_{j+1} > 0$ indique que le substituant axial est dirigé vers l'avant (face β , *cis* par rapport à Ar pour l'énantiomère choisi sur les schémas) et inversement pour une différence négative (face α , opposée à Ar). Les schémas et la discussion porteront sur l'énantiomère 5R. Pour son inverse optique, le signe de tous les dièdres est inversé et P est augmenté de 180°.

Résultats expérimentaux

Les dérivés dihalogénés (X = Y = Br ou Cl) de type a, b ou c, sont obtenus par addition de chlore ou de brome aux dihydrofurannes 3, à basse température ^{1,6} (schéma 1).



Lorsque Ar est un mésityle volumineux, l'halogène électrophile Y s'additionne uniquement par la face α opposée à Ar et seuls sont obtenus les produits a et b. Avec les autres groupes aromatiques moins encombrants (type $R-C_6H_4$, avec $R = H, pCl$ ou pCH_3), on observe parfois la formation de petites quantités de produits de type c résultant d'une entrée de l'électrophile par la face β .

Les spectres RMN de ¹H des tétrahydrofurannes dihalogénés du type a ainsi que ceux de quelques uns de leurs dérivés ^{6a,7,8} sont décrits dans le tableau 1. Le tableau 2 concerne les molécules dihalogénées de type b ou c. Sauf indication contraire, les spectres sont effectués à température ambiante. Les déplacements chimiques varient avec la température et

surtout avec la nature du solvant (H4 α et H4 β peuvent s'inverser entre CDCl₃ et C₆D₆, pour les molécules a). En revanche, les couplages restent constants. Les écarts entre H4 α et H4 β sont plus importants pour b ($\approx 0,5$ ppm) et pour c (≈ 1 ppm) que pour a. Lorsque ces protons constituent un système AB fortement couplé (molécules a) les couplages sont, soit calculés par la méthode des sous-spectres (système ABMX) soit évalués par le programme PANIC de Bruker en utilisant chaque fois le solvant le plus favorable.

Les molécules de type a ou c sont caractérisées par deux couplages *trans* petits (JH2H3 ≈ 0 à 0,5 Hz et JH3H4 $\approx 0,5$ à 1 Hz) correspondant à des hydrogènes H2, H3 et H4 équatoriaux, donc à des groupes polaires X et Y axiaux (fig. 1).

Nous avons enregistré les spectres avec le maximum disponible de mémoire (résolution meil-

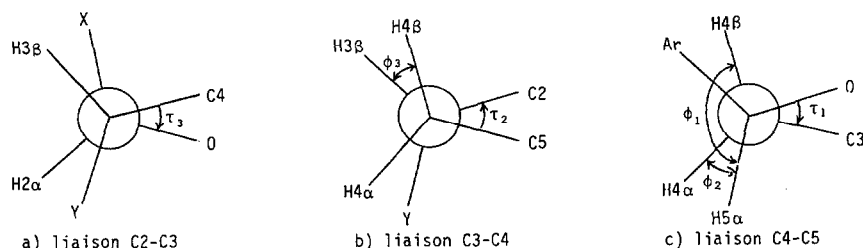


Fig. 1 Représentation des dièdres autour des liaisons C-C dans les molécules de type a.

Tableau 1. Description des spectres RMN des composés a (δ en ppm, J en Hz, spectres à 250 MHz).

			Déplacements chimiques δ							J <i>trans</i>			J <i>cis</i>		J <i>gem</i>	
Ar	X	Y	H2 α	H3 β	H4 α	H4 β	H5 α	H(Ar)	4 δ 5 α	3 δ 4 α	2 α 3 β	4 α 5 α	3 β 4 β	4 α 4 β	Solvant	
<u>10a</u>	Mes	Br	Br	6,75	4,96	2,25	2,83	5,95	6,8	11,8	(0,3)	(0,3)	4,4	4,4	14,0	CS ₂ +C ₆ D ₆
<u>11a</u>	Mes	Cl	Cl	6,20	4,30	1,79	2,45	5,96	6,72	11,8	0,5	(0,5)	4,65	4,7	14,0	C ₆ D ₆
<u>12a</u>	Mes	OH	Br	5,76	4,35	2,26	2,75	5,80	6,82	11,4	0,7	(0,2)	5,0	5,8	14,3	CDCl ₃
<u>14a</u>	Mes	OTHF	Br	5,7	4,3	2,2	2,6	5,80	6,8	11,6	(0,3)	(0,4)	4,8	5,3	14,2	CDCl ₃
<u>16a</u>	Mes	OCH ₃	Br	5,36	4,41	2,28	2,74	5,89	6,9	11,5	(0,5)	(0,5)	4,85	4,50	14,25	CDCl ₃
<u>20a</u>	Ph	Br	Br	6,57	4,64	2,36	2,59	5,48	7,1	10,5	0,5	(0,0)	5,9	4,5	14,2	CS ₂ +C ₆ D ₆
<u>22a</u>	pClPh	Br	Br	6,62	4,75	2,52	2,68	5,44	7,15	10,35	(0,6)	(0,1)	5,9	4,5	14,2	CS ₂ +C ₆ D ₆
<u>24a</u>	pMePh	Br	Br	6,62	4,78	2,51	2,73	5,51	7,1	10,6	(0,5)	(0,3)	5,8	4,45	14,3	CS ₂ +C ₆ D ₆
<u>23a</u>	pClPh	Cl	Cl	6,06	4,40	2,29	2,40	5,30	7,20	10,5	(0,8)	(0,0)	6,1	4,2	14,0	CDCl ₃ +C ₆ D ₆
<u>25a</u>	pMePh	Cl	Cl	6,17	4,56	2,44	2,59	5,42	7,05	10,4	(0,7)	(0,2)	6,0	4,3	14,1	CDCl ₃
<u>26a</u>	Ph	OAc	Br	6,2	4,13	2,34	2,20	5,23	7,1	10,4	(0,5)	(0,2)	5,6	4,9	14,3	CDCl ₃
<u>27a</u>	Ph	OAc	Cl	6,1	4,15	2,30	2,13	5,21	7,1	10,3	(0,5)	0	5,8	4,85	14,0	CDCl ₃
<u>28a</u>	Ph	OH	Br	5,52	4,45	2,53	2,39	5,24	7,3	9,9	0,8	(0,2)	5,8	5,0	14,4	DMSO
<u>30a</u>	pMePh	OH	Br	5,53	4,23	2,45	2,53	5,32	7,2	10,1	0,75	(0,2)	5,55	5,0	14,4	CDCl ₃
<u>32a</u>	Ph	OTHF	Br	5,76	4,65	2,70	2,61	5,50	7,4	10,1	0,6	(0,1)	5,75	5,1	14,5	CD ₃ COCOD ₃
<u>34a</u>	pClPh	OTHF	Br	5,68	4,29	2,57	2,41	5,42	7,25	10,1	0,7	(0,4)	5,75	5,3	14,1	CDCl ₃
<u>36a</u>	Ph	OMe	Br	5,18	4,06	2,19	2,28	5,45	7,2	10,1	(0,4)	0	5,7	5,0	14,2	C ₆ D ₆
<u>38a</u>	Ph	OtBu	Br	5,64	4,03	2,19	2,28	5,36	7,2	9,8	1,1	0	5,7	4,9	14,0	C ₆ D ₆

NB.: - Les petits couplages indiqués entre parenthèses sont évalués par la méthode des doubles irradiations.
 - Déplacements chimiques des divers groupes CH₂: 11a: 2,0 (6H) et 2,12 ppm (3H) // 12a: 3,15 (6H) et 2,9 ppm (3H) // 14a: 2,35 (6H) et 2,2 ppm (3H) // 16a: 2,47 (6H), 2,32 (3H) et 3,53 ppm (3H) // 24a et 25a: 2,3 ppm // 26a et 27a: 1,84 ppm // 36a: 3,12 ppm // 38a: 1,1 ppm. Pour 28a, δ OH = 7,01 ppm (d, 5 Hz).
 - Spectres effectués à température ambiante sauf pour 10a et 20a (spectres à -60°C).

Tableau 2. Spectres RMN des composés de type **b** et **c** (δ en ppm, J en Hz, spectres à 250 MHz).

		Déplacements chimiques δ						J <i>trans</i>		J <i>cis</i>			J <i>gem</i> :	Solvant
Ar	X Y	H2 β	H3 β	H4 α	H4 β	H5 α	H(Ar)	4 β 5 α	3 β 4 α	2 β 3 β	3 β 4 β	4 α 5 α	4 α 4 β	
10b	Mes Br Br	6,56	4,45	2,58	2,22	5,80	6,8	6,5	8,8	3,9	10,5	10,2	13,1	CS ₂ +C ₆ D ₆
11b	Mes Cl Cl	5,98	4,12	2,30	1,95	5,98	6,70	7,1	8,5	4,2	10	9,7	13,2	C ₆ D ₆
20b	Ph Br Br	6,36	3,93	2,53	1,97	5,15	7,1	3,5	10,8	3,6	8,5	9,9	12,5	CS ₂ +C ₆ D ₆
22b	pClPh Br Br	6,47	4,06	2,62	2,10	5,20	7,0	3,5	11	3,75	8,6	10,1	12,4	CS ₂ +C ₆ D ₆
24b	pMePh Br Br	6,47	4,11	2,64	2,17	5,22	7,1	3,4	11	3,7	8,5	9,8	12,3	CS ₂ +C ₆ D ₆
23b	pClPh Cl Cl	6,0	4,05	2,46	2,0	5,16	7,1	4,0	10,3	3,9	8,7	9,6	12,6	CDCl ₃
25b	pMePh Cl Cl	6,18	4,29	2,59	2,23	5,31	7,05	4,0	10,3	4,0	8,6	9,6	12,6	CDCl ₃
		H2 β	H3 α					3 α 4 β	2 β 3 α	3 α 4 α				
20c	Ph Br Br	6,62	4,64	3,12	2,12	5,26		5,7	1,0	0	7,2	9,3	14,7	CS ₂ +C ₆ D ₆
24c	pMePh Br Br	6,69	4,75	3,19	2,2	5,32		5,8	0,7	0	7,1	9,5	15,1	CS ₂ +C ₆ D ₆
22c	pClPh Br Br	6,67	4,72	3,2		5,30		5,3	0	0	7,2	9,8	15,0	CS ₂ +C ₆ D ₆

Déplacements chimiques des méthyles : 11b : 2,0 (6H) et 2,10 ppm (3H) // 24b : 2,29 ppm // 25b : 2,3 ppm.

Pour 20c et 24c : spectres effectués sur les mélanges équilibres ne contenant plus 20b et 24b.

Spectres à température ambiante, sauf pour 10b et 20b (spectres à -60°C).

Leure que 0,1 Hz par point). Toutefois, en raison de l'existence de couplages ⁴J dans ce type de molécules ¹, les petits couplages sont déterminés par mesure des largeurs de raie à mi-hauteur : pour JH2 α H3 β , par exemple, on mesure v1/2 de H2 α avec irradiation à la fréquence de H3 β et en dehors de cette fréquence. L'élargissement observé correspond à la valeur J indiquée entre parenthèses.

Ces valeurs très petites et peu sensibles aux variations de température, ne peuvent comporter de contribution notable d'une conformation inverse biaxiale, de couplage généralement de l'ordre de 10 à 12 Hz et attestent de la très large prédominance d'une conformation bien définie. De la même façon les couplages grands observés par ailleurs (J*trans* = 11 à 12 Hz ou J*cis* \approx 10 Hz, tableau 2) établissent ou confirment cette homogénéité des conformations dans les trois séries étudiées.

Signalons par ailleurs, une autre différence notable, déjà observée pour des molécules encombrées ⁷, dans les valeurs du couplage *gem*, JH4 α H4 β des différentes séries : 12,5 à 13 Hz en série **b**, 14 à 14,5 Hz en série **a** et même 15 Hz en série **c**.

L'attribution de H4 α et H4 β dans le spectre RMN des molécules **a** (tableau 1) ne présente pas de difficultés, H4 α étant identifié par son petit couplage avec H3 ^{1,6a}. On observe alors l'ordre des couplages en série **a** :

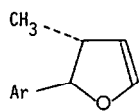
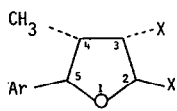
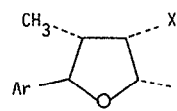
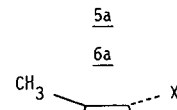
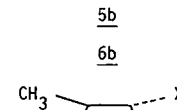
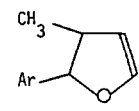
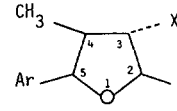
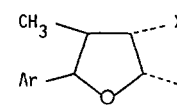
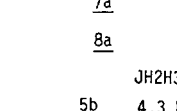
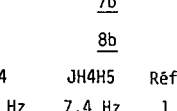
$$JH4H5 \text{ trans} > JH4H5 \text{ cis} \quad (4)$$

Cette attribution des couplages est d'ailleurs conforme aux observations directes dans les molécules méthylées en 4 (tableau 3) : comparaison de **5a** et **7a** (Ar = C₆H₅, X = Cl) ¹ et de **6a** et **8a** (Ar = Mes, X = Br) ⁹.

Le cas des molécules **b** (tableau 2) est plus délicat. Dans cette série, il n'y a pas de critère direct pour discerner *a priori* les couplages JH3H4 *cis* et *trans*. La comparaison des couplages JH4H5 des molécules **5b** et **7b** ou **6b** et **8b** (tableau 3) montre que l'ordre des couplages est inverse en série **b** :

$$JH4H5 \text{ cis} > JH4H5 \text{ trans} \quad (5)$$

Tableau 3. Couplages observés dans les dérivés dihalogénés méthylés en 4.

 <u>5</u> Ar = C ₆ H ₅	$\xrightarrow{X_2}$	 <u>5a</u>		 <u>5b</u>	
		 <u>6a</u>		 <u>6b</u>	
 <u>7</u> Ar = C ₆ H ₅	$\xrightarrow{X_2}$	 <u>7a</u>		 <u>7b</u>	
		 <u>8a</u>		 <u>8b</u>	

	JH2H3	JH3H4	JH4H5	Réf.		JH2H3	JH3H4	JH4H5	Réf.
<u>5a</u>	0 Hz	4 Hz	10,6 Hz	1	<u>5b</u>	4,3 Hz	9,6 Hz	7,4 Hz	1
<u>7a</u>	0,7 Hz	1,6 Hz	6,4 Hz	1	<u>7b</u>	4,0 Hz	10,6 Hz	9,6 Hz	1
<u>6a</u>	0 Hz	4,25 Hz	11,0 Hz	9	<u>6b</u>	4,5 Hz	10,5 Hz	7,5 Hz	9
<u>8a</u>	0 Hz	0,5 Hz	5,5 Hz	9	<u>8b</u>	4,0 Hz	10,0 Hz	10,7 Hz	9

Cette inversion des couplages JH4H5 *cis* et *trans* entre les séries a et b correspond bien au changement de conformation prévu pour le cycle THF. De ce point de vue, il est remarquable que dans la série c (de conformation prévue analogue à b) on retrouve l'inégalité (5) et non (4) par la méthode directe : le couplage *trans* biéquatorial de petite valeur (cette fois-ci JH3 α H4 β) permet en effet d'identifier sans ambiguïté H4 β dans le spectre.

La structure des composés 14a, 32a et 4a (fig. 2) a été établie par diffraction des rayons X⁸ et les valeurs des dièdres du cycle mesurés à l'état solide. Les dièdres des hydrogènes H2, H3, H4 équatoriaux, déduits de τ_2 et τ_3 par symétrie de 120° sont compris entre 83 et 93°. Ces structures sont donc valables comme modèles de référence pour l'ajustement des paramètres de RMN dans une étude conformationnelle en solution. La conformation prédominante des molécules a apparaît suffisamment stable pour rester pratiquement inchangée dans différents solvants et à l'état solide.

De la même façon, les grands couplages observés en série b surtout pour JH4H5 *cis* (correspondant à des hydrogènes quasi-éclipsés) (tableau 2) montrent encore la grande prépondérance d'une conformation.

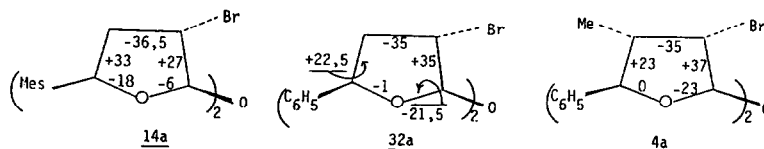


Fig. 2. Valeurs des dièdres endocycliques déterminés par rayons X à l'état solide⁸ pour des molécules de type a (X est désigné par OTHF dans le tableau 1).

NB. Les deux cycles THF de 32a ne sont pas exactement équivalents dans la maille cristalline. Nous n'avons pas tenu compte de la partie fortement comprimée de la molécule dans l'empilement cristallin.

Méthodes de calcul

Nous utiliserons pour calculer l'angle dièdre ϕ de deux hydrogènes vicinaux en fonction de leur couplage l'équation de Karplus sous une de ses formes classiques^{10,11,12} :

$$^3J_{HH} = A \cos^2 \phi + C \quad (6)$$

$$^3J_{HH} = (7,8 - \cos \phi + 5,6 \cos 2\phi) (1 - n \sum \Delta X_i) = f(\phi) \cdot g(n, \Sigma) \quad (7)$$

ou l'équation d'Altona¹³ pour les dièdres τ_1 ou τ_2 à trois hydrogènes :

$$J = 13,22 \cos^2 \phi - 0,99 \cos \phi + \sum_{i=1}^3 \Delta X_i |0,87 - 2,46 \cos^2(\xi_i \phi + 19,9 \Delta X_i)| \quad (8)$$

L'équation (8), mise au point pour l'étude des nucléosides semble bien adaptée à notre type de molécules. Les auteurs prévoient une concordance de 0,5 Hz entre les couplages calculés et observés.

L'équation (7) très utilisée pour les pyranoses¹¹ a donné également des résultats satisfaisants pour des cycles pentagonaux (α -bromobutyrolactones)¹⁴. On utilise pour X_i la moyenne des électronégativités du groupe¹⁵ des atomes des deux premiers rangs et du premier atome ($X = 2,55$ pour C ; $3,44$ pour O ; $3,16$ pour Cl ; $2,96$ pour Br et $2,20$ pour H). Le paramètre n est 0,1 pour les couplages *trans* et 0,2 pour les couplages *cis*, mais l'exploitation de ces derniers, donnant des corrélations moins sûres¹⁶ sera évitée.

Les équations (7) et (8), dont les minima se situent vers 1,8 et 1 Hz ne permettent pas de rendre compte des petits couplages $\approx 0,5$ Hz qui semblent correspondre à une exaltation de l'électronégativité des groupes polaires (ou polarisables) lorsqu'ils sont antipériplanaires. On peut considérer formellement que l'équation (6) est l'équivalent de (7) lorsqu'on fait croître Σ au voisinage de $\phi = 90^\circ$. Pour raccorder les courbes des équations (6) et (7) par le sommet, nous prendrons (6) sous la forme :

$$J_{trans} = f(180^\circ) \cdot g(n, \Sigma) \cos^2 \phi = 14,4(1 - 0,1\Sigma) \cos^2 \phi \quad (6')$$

Les valeurs de ϕ calculées par ces trois relations ne diffèrent que de quelques degrés (tableau 5) mais concordent mal avec les dièdres τ déterminés par diffraction des rayons X pour les molécules de la figure 2. Il convient donc d'optimiser les coefficients de ces équations à l'aide des molécules 14a et 32a pour passer ensuite des valeurs de ϕ à celles de τ par une équation d'ajustement du type :

$$\phi_1 = 121,4 + 1,03 \tau_1 \quad (9)$$

trouvée par Altona pour les nucléosides dérivés du β -D désoxyribose¹⁷ (analogues structuraux de a, sauf pour l'effet anomère du groupe $X = CH_2OH$). En fait, dans la mesure où seules les valeurs de τ nous importent, nous avons choisi d'utiliser les équations (7), (8) et (6') avec leurs coefficients habituels et d'ajuster les valeurs de τ à l'aide des molécules de référence cristallographique (fig. 2) par une équation d'interpolation linéaire (10) analogue à (9) :

$$\phi = a + b \tau \quad (10)$$

Ainsi ϕ représentera un paramètre intermédiaire dans le calcul de τ . Pour éviter toute confusion, nous le noterons ϕ .

Etude des molécules de type a.

Détermination du dièdre τ_1 (fig. 1c).

1°/ Le dièdre C4-C5 comporte trois substituants dont les électronégativités de groupe^{14a} (tableau 4) permettent de calculer Σ et $g(n, \Sigma) = 1 - 0,1 \Sigma$ pour le couplage $J_{H4BH5\alpha}$

Tableau 4.: Electronégativité des substituants du dièdre C4-C5.

Substituant	atome de 1er rang	groupe des deux 1ers rangs	moyenne	$X_1 - 2,20$
-CHClC	2,55	2,57	2,56	0,36
-CHBrC	2,55	2,54	2,55	0,35
-OC	3,44	2,93	3,18	0,98
-C ₆ H ₅	2,55	2,38	2,46	0,26
-C ₆ H ₄ -Cl	2,55	2,45	2,50	0,30
-Mes ou C ₆ H ₄ CH ₃	2,55	2,35	2,45	0,25

trans (tableau 5). Par exemple, pour la molécule 10a ou les molécules de référence 14a et 32a, on aura :

$$\text{10a ou 14a} : \Sigma = 0,35 + 0,98 + 0,25 = 1,58 \quad g(n, \Sigma) = 1 - 0,158 = 0,842$$

$$\text{32a} : \Sigma = 0,35 + 0,98 + 0,26 = 1,59 \quad g(n, \Sigma) = 1 - 0,159 = 0,841$$

On aura alors, avec $f(\phi_1) \cdot g(n, \Sigma) = JH4\beta H5\alpha$:

$$\text{10a} \quad f(\phi_1) = 11,8/0,842 = 14,0 \text{ Hz et } \phi_1 = 170^\circ$$

$$\text{14a} \quad f(\phi_1) = 11,6/0,842 = 13,78 \text{ Hz et } \phi_1 = 166,9^\circ$$

$$\text{32a} \quad f(\phi_1) = 10,1/0,841 = 12,01 \text{ Hz et } \phi_1 = 153,2^\circ$$

Dans les molécules 14a et 32a, les valeurs de τ_1 déterminées par rayons X sont respectivement 33° et $22,5^\circ$. On peut alors déterminer les coefficients a et b de l'équation d'interpolation correspondante :

$$\begin{aligned} 166,9 &= a + 33 b & \text{ou} & & a &= 123,84 & \text{et} & & b &= 1,305 \\ 153,2 &= a + 22,5 b \end{aligned}$$

d'où l'équation :

$$\phi_1 = 123,8 + 1,305 \tau_1 \quad (11)$$

Pour $\phi_1 = 170^\circ$ dans 10a, on obtient alors $\tau_1 = 35,5^\circ$. Toutes les valeurs ϕ_1 et τ_1 déduites de l'équation (7) sont reportées dans le tableau 5.

2°/ Utilisation de l'équation (6').

Les valeurs de ϕ_1 sont naturellement plus grandes que les précédentes. Ainsi pour les deux molécules 14a et 32a de référence, on trouve $\phi_1 = 168^\circ$ et 156° . L'équation (10) correspondante est alors :

$$\phi_1 = 130,3 + 1,14 \tau_1 \quad (12)$$

et les valeurs de τ_1 qui en résultent (tableau 5) sont pratiquement égales à celles déduites de l'équation (7).

3°/ Utilisation de l'équation (8).

Pour les deux molécules de référence 14a et 32a, on trouve $\phi_1 = 168^\circ$ et 150° . D'où l'équation d'interpolation (13) :

$$\phi_1 = 111,4 + 1,714 \tau_1 \quad (13)$$

On note dans le tableau 5 que les valeurs de ϕ_1 manquent pour 10a et 11a (la valeur de $JH4\beta H5\alpha$ est supérieure au maximum de la fonction). Pour la molécule 16a, deux valeurs $\phi_1 = 166^\circ$ ou 169° , encadrant de près le maximum sont acceptables. La valeur $\phi_1 = 166^\circ$ a été choisie par analogie avec celles précédemment calculées ($165,6^\circ$ et $166,9^\circ$, tableau 5).

Tableau 5. Calcul des dièdres τ_1 et τ_2 et des paramètres de pseudorotation P et τ_m des molécules de type a (valeurs en degrés).

	$\Sigma 4,5$	$1-0,1\Sigma$	Equation (7)		Equation (6')		Equation (8)		τ_1 moyen	τ_2	P	τ_m
			ϕ_1	τ_1	ϕ_1	τ_1	ϕ_1	τ_1				
10a	1,58	0,842	170	35,5	170,6	35,2	---	---	35,4	-37,5	167,1	38,5
11a	1,59	0,841	170	35,5	170,8	35,4	---	---	35,5	-37	165,7	38,2
12a	1,58	0,842	164,4	31,2	165,8	31,1	163,8	30,6	31	-36	175	36,1
14a	1,58	0,842	166,8	33	168	33	168	33	33	-36,5	170,9	37
16a	1,58	0,842	165,6	32,1	166,9	32	166	31,9	32	-37,5	175,7	37,6
20a	1,59	0,841	156,1	24,8	158,6	24,8	153	24,3	24,7	-35,5	190,9	36,1
22a	1,63	0,837	155,5	24,4	157,9	24,1	152	23,7	24,1	"	192,5	36,3
24a	1,58	0,842	156,9	25,5	159,2	25,3	153,3	24,4	25,1	"	189,9	36
23a	1,64	0,836	155,1	24,1	157,7	24	151,4	23,3	23,8	"	193,3	36,5
25a	1,59	0,841	155,5	24,4	157,9	24,1	152	23,7	24,1	"	192,5	36,3
26a	1,59	0,841	155,5	24,4	157,9	24,1	152	23,7	24,1	-35	191,6	34,3
27a	1,60	0,840	154,8	23,9	157,3	23,6	151,4	23,3	23,6	"	192,4	35,8
28a	1,59	0,841	151,8	21,5	154,7	21,3	148,5	21,6	21,5	"	198,4	36,9
30a	1,58	0,842	153,2	22,6	155,9	22,4	150	22,5	22,5	"	195,8	36,4
32a	1,59	0,841	153,3	22,5	156	22,5	150	22,5	22,5	"	195,8	36,4
34a	1,63	0,837	153,5	22,9	156,3	22,7	150	22,5	22,7	"	195,3	36,3
36a	1,59	0,841	153,3	22,7	156	22,5	150	22,5	22,6	"	195,6	36,3
38a	1,59	0,841	151	20,9	154,1	20,8	147,7	21,2	21	"	199,6	37,2

Les valeurs de τ_1 déduites des équations (8) et (13) sont en fait de nouveau très voisines des précédentes, les écarts étant inférieurs à 1°. Nous retiendrons pour la suite des calculs, la moyenne des trois valeurs τ_1 déduites des équations (7), (6') et (8) (tableau 5).

Détermination des dièdres τ_2 et τ_3 (molécules a).

La structure des molécules 14a, 32a et 4a (fig. 2) montre que le dièdre τ_2 est peu variable. Ni le méthyle en 4 ni le mésityle ne le modifient de façon notable (à peine de 1,5° alors que les autres dièdres varient de 10 ou 15°).

Les couplages JH3BH4a *trans* du tableau 1 ne présentent pas de variations significatives. En raison de la difficulté et de l'incertitude dans l'application des équations de RMN au voisinage du minimum, il nous paraît raisonnable d'admettre que τ_2 reste de l'ordre de -35° pour Ar = pRC₆H₄ et de -36,5° pour mésityle. Tout au plus, admettrons-nous une variation de 0,5 ou 1° pour tenir compte des petites variations de JH3BH4β (*cis*) et de l'électronégativité du chlore.

Les valeurs retenues pour τ_2 sont indiquées dans le tableau 5 ainsi que les paramètres de pseudorotation P et τ_m qui en résultent par application des équations (3).

Etude des molécules de type b et c.

Détermination du dièdre τ_1 .

Les valeurs de Σ et de la fonction $g(0,1; \Sigma)$ pour les couplages JH4H5 *trans* sont les mêmes que pour les isomères a (tableau 5). Les angles ϕ_1 calculés à l'aide des équations (6') et (7) sont voisins de 120°. Les couplages JH4H5 *cis* sont exceptionnellement grands (≈ 10 Hz) et correspondent donc à un dièdre C4-C5 presque éclipsé ($\tau_1 \approx 0^\circ$). Pour les valeurs $\phi_1 < 120^\circ$, on a $\tau_1 < 0$, donc (fig. 1c) Ar occupe le site plutôt axial par rapport à H4β. Les équations

(11) et (12), extrapolées jusque vers 120° , donnent des valeurs τ_1 assez voisines ($< 2,0^\circ$). Apparemment, l'extrapolation n'est pas trop mauvaise (sans doute en raison du voisinage de l'inflexion de la courbe de Karplus). Nous avons pris les moyennes de ces deux valeurs (tableau 6).

Déterminations du dièdre τ_2 .

Pour la détermination du dièdre τ_2 , nous avons adopté pour les molécules b (Y équatorial) et pour les molécules c (Y axial) deux voies différentes.

Tableau 6. Calcul des dièdres τ_1 et τ_2 et des paramètres de pseudorotation P et τ_m des molécules de type b et c (valeurs en degrés).

Equation (7)		Equation (6')		τ_1		τ_1		τ_1		τ_1		τ_1	
ϕ_1	τ_1	ϕ_1	τ_1	τ_1	τ_1	τ_1	τ_1	τ_1	τ_1	τ_1	τ_1	τ_1	τ_1
				moyen	$\Sigma 3,4$	$1-0,1\Sigma$	ϕ_4	τ_2	P	τ_m			
10b	131,2	+5,7	137,0	+5,9	+5,8	1,54	0,846	144,3	18	62,5	39		
11b	134,7	+8,4	140,0	+8,5	+8,5	1,76	0,824	143,9	17,7	65,5	42,6		
20b	112	-9,0	122,5	-6,8	-7,9	1,55	0,845	158,1	30,5	43,1	41,8		
22b	112,1	-9,0	122,6	-6,7	-7,9	1,56	0,844	160	32,2	43,8	43,7		
24b	111,3	-9,6	122	-7,3	-8,5	1,54	0,846	159,9	32,1	42,8	43,7		
23b	116	-6,0	125,2	-4,5	-5,3	1,78	0,822	156,5	29	46,8	42,4		
25b	115,9	-6,0	125,0	-4,6	-5,3	1,76	0,824	156,4	28,9	46,8	42,2		
							$1-0,2\Sigma$	ϕ_3					
20c	126,6	+2,3	133,3	+2,6	+2,5	1,55	0,69	23,5	20,9	57,7	39,1		
24c	127,1	+2,5	133,8	+3,1	+2,8	1,54	0,692	24,5	21,9	57,9	41,2		

Pour les molécules b, nous disposons de 9b comme modèle (fig. 3). Sa structure a été étudiée à l'état solide et son spectre RMN décrit⁷. Le couplage $JH3\beta H4\alpha = 11,25$ Hz (*trans diaxial*) correspond à un dièdre $\tau_2 = 38,5^\circ$. Les électronégativités de groupes (calculées comme pour le tableau 4) des substituants du dièdre C3-C4 sont X = 2,96 (Br), 2,68 (CH_2), 2,42 (CH_3) et 2,59 (CPh_2). D'où la valeur $1 - 0,1\Sigma = 0,815$. On en déduit $f(\phi_4) = 13,08$ Hz et $\phi_4 = 167^\circ$. N'ayant qu'une seule référence cristallographique, on peut prendre une équation d'ajustement

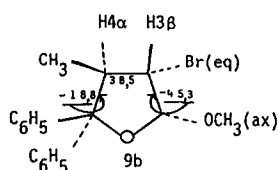
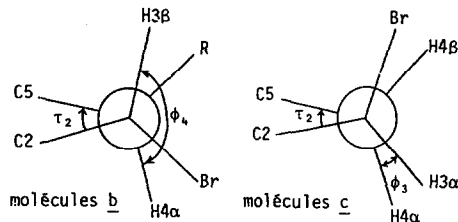


Fig. 3. La molécule 9b et dièdre C3-C4.



à un seul paramètre a ou b :

$$\phi_4 = 128,5 + \tau_2 \quad \text{ou} \quad \phi_4 = 120 + 1,22 \tau_2$$

Nous pensons qu'il vaut mieux prendre la moyenne des deux valeurs :

$$\phi_4 = 124,3 + 1,11 \tau_2 \quad (14)$$

Les valeurs ϕ_4 et τ_2 du tableau 6 sont déduites des équations (7) et (14).

Pour les molécules de type c dont nous avons pu avoir le spectre entier, nous ne disposons pas d'une référence cristallographique idéale. De même que pour les molécules a, le couplage

JH3H4 *trans* (voisin de 1 Hz) est peu exploitable. Nous avons utilisé le couplage JH3H4 *cis* à l'aide de l'équation :

$$J_{cis} = 12,4 \text{ g}(0,2;\Sigma) \cos^2 \Phi_3 \quad (6'')$$

Une équation d'ajustement approximative est obtenue à l'aide des couplages JH3H4 *cis* des molécules 14a et 32a (5,3 Hz pour 14a et 5,1 Hz pour 32a). Pour ces deux molécules, on calcule $\Sigma 3,4 = 1,59$ et $1 - 0,2\Sigma = 0,682$, d'où $\Phi_3 = 37,7^\circ$ pour 14a ($\tau_2 = 36,5^\circ$) et 39° pour 32a ($\tau_2 = 35^\circ$). On voit que Φ_3 est supérieur à τ_2 de 1,2 à 4° . Nous prendrons :

$$\Phi_3 = \tau_2 + 2,6 \quad (15)$$

Les valeurs correspondantes sont reportées dans le tableau 6, ainsi que les paramètres de pseudorotation P et τ_m des molécules b et c.

Discussion

On observe sur les tableaux 5 et 6 des variations notables des paramètres P et τ_m à l'intérieur de chaque famille. Après examen de ces conformations, nous discuterons la validité des variations observées par rapport à l'ensemble des conformations permises du THF au cours d'un cycle complet de pseudorotation.

Les molécules de type a ont une conformation voisine du pôle sud (pour l'énantiomère 5R). L'encombrement du groupe aromatique joue un rôle déterminant. La fig.4 représente 4 conformations typiques du tableau 5. Avec Ar = Mes, on a P < 180°. Le mésityle est plus équatorial que les phényles mais au détriment de l'effet anomère de X. A l'état solide, nous avons déjà signalé une interaction directe *ortho*-Me \leftrightarrow X, tendant à cette double déformation (Ar plus équatorial et X moins axial) ⁸.

Les petites variations de P calculées ne sont pas suffisantes pour discuter de l'importance relative de l'effet anomère de X (comparaison des groupes OR¹⁸ ou des halogènes¹⁹ par exemple). En fait, il n'y a pas que l'effet anomère qui pousse X vers une position plus

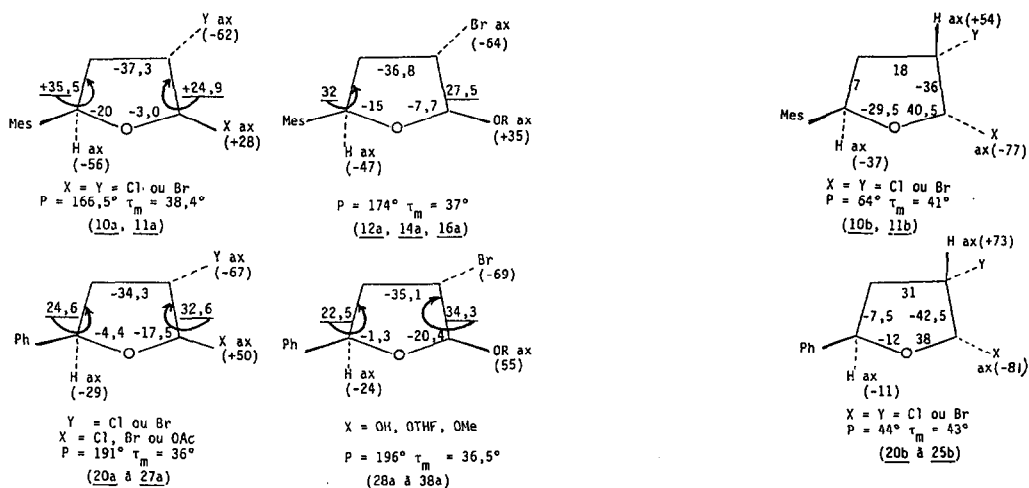


Fig. 4. Conformations des molécules a.

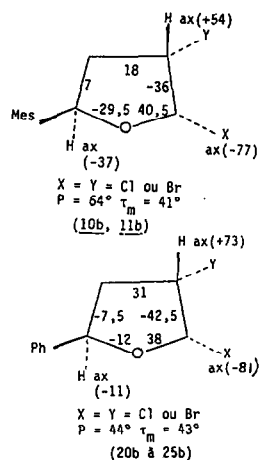


Fig. 5. Les deux conformations moyennes des molécules dihalogénées de type b.

axiale, mais également les interactions dipolaires entre X et Y. Les molécules de type 1 ou 2 doivent mieux se prêter à ce genre de comparaison.

Les molécules de type b ont une conformation très différente de a ($P \approx 43$ à 66°), peu usuelle parmi les nucléosides. Le mésityle est légèrement plus équatorial que le phényle (fig. 5) ce qui impose au cycle une phase de pseudorotation P de 20° supérieure, mais entraîne une fermeture du dièdre τ_3 de 5 à 10° . Il en résulte à la fois un rapprochement des deux halogènes *cis* et une perte d'effet anomère pour X. D'une façon générale les répulsions entre X et Y tendent à accroître de façon importante le gauchissement du cycle, qui semble pouvoir atteindre 44° dans les molécules dibromées. Notons que la molécule 9b citée comme référence cristallographique ⁷ présente également un gauchissement $\tau_m = 45^\circ$ exceptionnellement élevé, mesuré directement par Rayons X. Dans la série b, les effets stériques ou dipolaires entre les deux halogènes s'additionnent pour imposer un fort gauchissement du cycle. Mais on peut remarquer que, de même qu'en série a, l'effet anomère de X et l'effet stérique de Ar sont antagonistes.

Les molécules de type c ont, comme prévu une conformation du même type que b (fig. 6). Le phényle a un caractère équatorial faible, analogue à celui trouvé en série a (fig. 5), mais le caractère axial de X est beaucoup plus important, analogue à celui trouvé en série b. En effet, le caractère moins équatorial de Ar ne peut contrarier le caractère axial de l'halogène anomère contrairement au cas des molécules a puisqu'il se trouve sur la face opposée du cycle.

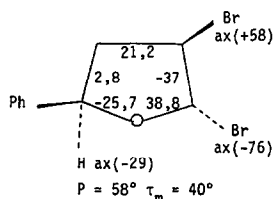


Fig. 6. Conformation des molécules dibromées 20c ou 24c.

Par ailleurs, il est intéressant de remarquer sur les figures 4 et 6, que le dièdre τ_3 a une valeur toujours de l'ordre de 25 à 35° aussi bien dans les molécules a que c. Cette valeur, déduite de τ_1 et τ_2 , correspond bien à un dièdre voisin de 90° entre les hydrogènes H2 et H3 dont le couplage est nul (tableaux 1 et 2).

Recherche des conformations possibles au cours d'un cycle de pseudorotation.

Pour que le groupe aromatique soit équatorial il faut avoir $\tau_0 - \tau_1 < 0$. On peut noter sur les courbes de variations des angles τ_0 et τ_1 en fonction de P ($\tau_0 = \tau_m \cos(P - 288)$ et $\tau_1 = \tau_m \cos(P - 144)$, fig. 7) ^{3b} que la condition est remplie pour :

$$36^\circ < P < 216^\circ \quad (16)$$

En fait, aux extrémités de cet intervalle, le caractère équatorial de Ar devient négligeable, mais on peut déjà noter que toutes les conformations calculées pour a, b ou c appartiennent à cet intervalle. Pour garder à Ar un caractère équatorial non tout-à-fait négligeable, on peut imposer la double condition $\tau_0 < 0$ et $\tau_1 > 0$ qui restreint les valeurs de P à l'intervalle (fig. 7) :

$$54^\circ < P < 198^\circ \quad (16')$$

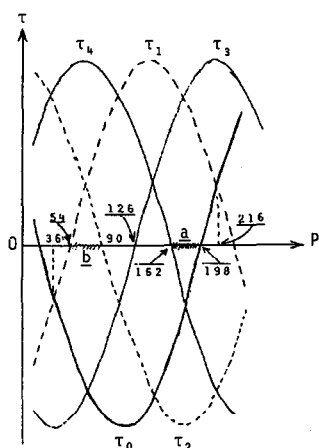


Fig. 7. Variation des dièdres τ en fonction de P .

Valeurs de P permises pour les molécules a et b.

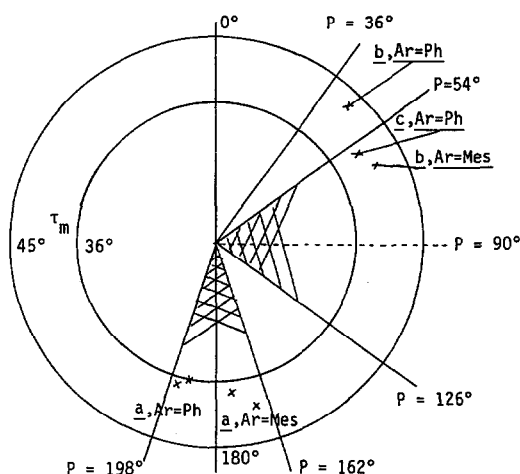


Fig. 8. Répartition des molécules a, b et c sur le cercle de pseudorotation (énantiomère 5R).

Les secteurs hachurés correspondent aux valeurs permises de P pour l'équilibre d'anomérisation (1) ($Y = H$).

Pour les molécules a, X est axial si $\tau_3 - \tau_4 > 0$. Comme pour (16'), on peut alors imposer $\tau_3 > 0$ et $\tau_4 < 0$. Il reste alors dans l'intervalle (16'), uniquement la partie :

$$162^\circ < P < 198^\circ \quad (17)$$

équivalent à la quadruple condition τ_0 et $\tau_4 < 0$, τ_1 et $\tau_3 > 0$. Il est remarquable que les conformations calculées pour les molécules a (fig. 4) couvrent presque entièrement cet intervalle (17). On vérifie sur les courbes l'antagonisme structural des conditions X axial et Ar équatorial, la première condition étant favorisée par les grandes valeurs de P et la seconde par les valeurs les plus faibles.

En ce qui concerne l'équilibre d'anomérisation (1), la condition est la même pour les molécules 1 (cis) et pour les molécules a puisque dans l'intervalle (17), Y est automatiquement axial ($\tau_2 - \tau_3 < 0$).

Pour les molécules de type b et c, X axial exige $\tau_3 - \tau_4 < 0$. Dans l'intervalle (16), cette condition est bien réalisée ($\tau_3 < 0$ et $\tau_4 > 0$) pour :

$$36^\circ < P < 126^\circ \quad (18)$$

Entre 36 et 54°, X est bien axial, mais Ar peu équatorial.

Pour les molécules b, les interactions $X \leftrightarrow Y$ seront minimisées si Y est le plus équatorial possible ($\tau_2 - \tau_3 > 0$). Cette condition n'est bien satisfaite que pour les conformations nord ($\tau_2 > 0$). L'intervalle permis le plus large est donc :

$$36^\circ < P < 90^\circ \quad (19)$$

Cette fois-ci la condition Ar équatorial exige pour P les valeurs les plus grandes possible ($P > 54^\circ$). Les conditions X axial, Y équatorial sont au contraire favorisées par les valeurs les plus faibles. On voit (fig. 5) que l'intervalle (19) n'est pas entièrement couvert, la tendance étant vers les faibles valeurs de P . L'accroissement du gauchissement de cycle τ_m ,

en accentuant tous les caractères équatoriaux ou axiaux des substituants compense légèrement ce décalage. Il faut toutefois rester prudent car ce décalage provient peut-être simplement de l'insuffisance des modèles cristallographiques et de l'imprécision des équations d'ajustement (11), (12) et (14) pour la série b qui en résultent.

Dans l'équilibre d'anomérisation (1), la condition $\tau_2 > 0$ disparaît pour les molécules 2 (*trans*) et l'intervalle le plus favorable reste $54^\circ < P < 126^\circ$.

Dans les molécules de type c, les interactions dipolaires $X \leftrightarrow Y$ rétablissent la condition $\tau_2 > 0$ mais de façon certainement moins contraignante que pour b. On retrouve (fig. 7) avec Ar = Phényle une conformation assez voisine de b pour mésityle.

En conclusion, il apparaît d'abord que la condition cherchée pour les molécules de type a, b et c pour avoir à la fois Ar équatorial et X axial, n'est pas triviale, malgré la flexibilité du tétrahydrofuranne. Surtout pour les molécules de type a, l'antagonisme des deux conditions est évident, aucun des deux effets (effet stérique de Ar ou effet stéréoelectronique de X) n'arrive à s'imposer clairement. Avec les molécules de type b et c, le caractère axial de X est beaucoup plus important mais le caractère équatorial de Ar reste limité et même douteux pour le phényle en série b.

Les intervalles des valeurs permises pour P sont assez étroits (fig. 8). Pour les molécules a ($162^\circ < P < 198^\circ$), la répartition est bonne. En revanche, pour les molécules b et c ($54^\circ < P < 90^\circ$), elle est moins régulière et on assiste à un décalage du côté nord. Pour ce qui concerne l'équilibre d'anomérisation (1) les molécules 1 doivent être très analogues à a alors que les molécules 2 devraient être nettement plus près de l'équateur, ou même légèrement sud.

Par ailleurs, on remarque que l'antagonisme des effets stériques et anomères dans ces molécules 1 et 2 peut être utilisé comme base d'une méthode de classement des groupes anomères X grâce à la valeur de P mesurée en les opposant à un groupe aromatique donné. Le fait est que, déjà avec les molécules qui font l'objet du présent mémoire, on met en évidence l'effet anomère d'un élément lourd, le brome, appartenant à la 3^{ème} période. Dans le cas du sélénium, cet effet a été récemment observé de façon directe, par voie cristallographique²⁰.

Les différentes équations de RMN utilisées donnent des résultats satisfaisants à condition de disposer de références cristallographiques de structure voisine pour trouver les bonnes équations d'ajustement. Ceci a été particulièrement le cas pour les molécules de type a. On trouve alors une valeur satisfaisante de τ_3 et des conformations qui couvrent bien la zone permise sur le cercle de pseudorotation. Pour les molécules de type b nous ne disposons pas encore des bonnes références et on trouve en fait des conformations qui ne sont pas bien centrées sur la zone permise. En revanche, les variations des conformations sont tout à fait logiques même pour ces molécules, ce qui semble bien indiquer que le principe de la méthode de calcul n'est pas en cause.

REFERENCES

- (1) Dana, G.; Roos, C. *Bull. Soc. Chim. Fr.* 1973, 371-382.
- (2) Dana, G.; Touboul, E.; Convert, O.; Pascal, Y.L. *Tetrahedron*. 1988, *44*, 429-442.
- (3) a) Altona, C. *Recueil, J. Roy. Netherl. Chem. Soc.* 1982, *101*, 413-433.
b) Altona, C.; Sundaralingam, M. *J. Amer. Chem. Soc.* 1972, *94*, 8205-8212.
- (4) Harvey, S.C.; Prabhakaran, M. *J. Amer. Chem. Soc.* 1986, *108*, 6128-6136.
- (5) Bucourt, R. *Bull. Soc. Chim. Fr.* 1964, 2080-2092.
- (6) a) Decor, J.P.; Descotes, G. *Bull. Soc. Chim. Fr.* 1970, 2370-2376.
b) Dana, G.; Convert, O.; Perrin, C. *J. Org. Chem.* 1975, *40*, 2133-2135.
c) Orange-Perrin, C. *Thèse de Docteur-Ingénieur, Paris*. 1976.
d) Horton, D.; Priebe, N.; Varela, O. *J. Org. Chem.* 1986, *51*, 3479-3485.
- (7) Dana, G.; Touboul, E.; Philoche-Levisalles, M.; Bois, C. *Tetrahedron*. 1988, 2203-2214.
- (8) Dana, G.; Touboul, E.; Morales-Rios, M.; Philoche-Levisalles, M.; Bois, C. *Can. J. Chem.* 1984, *62*, 911-916.
(9) Hood, D. D.E.A. de *Spectrochimie et Structure, Université de Paris VI*. 1978.
- (10) Karplus, M. *J. Amer. Chem. Soc.* 1963, *85*, 2870-2871.
- (11) Durette, P.L.; Horton, D. *Org. Magn. Reson.* 1971, *3*, 417-427.
- (12) Vorontsova, L.G.; Bochkov, A.F. *Org. Magn. Reson.* 1974, *6*, 654-657.
- (13) Haasnoot, C.A.G.; de Leeuw, F.A.A.M.; Altona, C. *Tetrahedron*. 1980, *36*, 2783-2792.
- (14) a) Gharbi-Benarous, J.; Dana, G.; Philoche-Levisalles, M.; Bois, C. *Magn. Reson. in Chem.* 1988, *26*, 457-463.
b) Dana, G.; Gharbi-Benarous, J.; Vaissermann, J.; Philoche-Levisalles, M.; Bois, C. *Tetrahedron*. 1988, *44*, 6357-6366.
- (15) Bratsch, S.G. *J. Chem. Educ.* 1985, *62*, 101-103.
- (16) a) Jaworski, A.; Ekiel, I.; Shugar, D. *J. Amer. Chem. Soc.* 1978, *100*, 4357-4361.
b) Olson, W.K.; Sussman, J.L. *J. Amer. Chem. Soc.* 1982, *104*, 270-278.
- (17) Haasnoot, C.A.G.; de Leeuw, F.A.A.M.; de Leeuw, H.P.M.; Altona, C. *Org. Magn. Reson.* 1981, *15*, 43-52.
- (18) Aped, P.; Apeloig, Y.; Ellenweig, A.; Fuchs, B.; Goldberg, I.; Karni, M.; Tartakovski, E. *J. Amer. Chem. Soc.* 1987, *109*, 1486-1495.
- (19) Booth, H.; Khedhair, K.A.; Redshaw, S.A. *Tetrahedron*. 1987, *43*, 4699-4723.
- (20) Pinto, B.M.; Batchelor, R.J.; Johnston, B.D.; Einstein, F.W.B.; Gay, I.D. *J. Amer. Chem. Soc.* 1988, *110*, 2990-2991.