

SYNTHÈSE STÉRÉOSPÉCIFIQUE ET RÉCURRENTÉ DES CIS ET TRANS DIFLUORO-2,6 CYCLOHEXANONES ÉTUDE PHYSICOCHIMIQUE

J. CANTACUZÈNE et M. ATLANI

Laboratoire de Chimie de l'École Normale Supérieure, associé au CNRS, 24, rue Lhomond, Paris 5e

(Received in France 17 July 1969; Received in the UK for publication 17 January 1970)

Abstract—We describe the stereospecific synthesis of *cis* and *trans* 2,6-difluorocyclohexanones from cyclohexanone. The two fluorine atoms are introduced successively by hydrofluoric acid and boron trifluoride. The interest of fluorine NMR for structural and conformational analysis of the obtained products is pointed out.

The values obtained for the conformational equilibrium constants, allow the comparison of the difluorinated ketones with corresponding brominated and fluorobrominated structures. Consequently we find that in *cis*-2,6-difluorocyclohexanone as in 2-fluoro-2-bromo-cyclohexanone, the fluorine atoms are only equatorial.

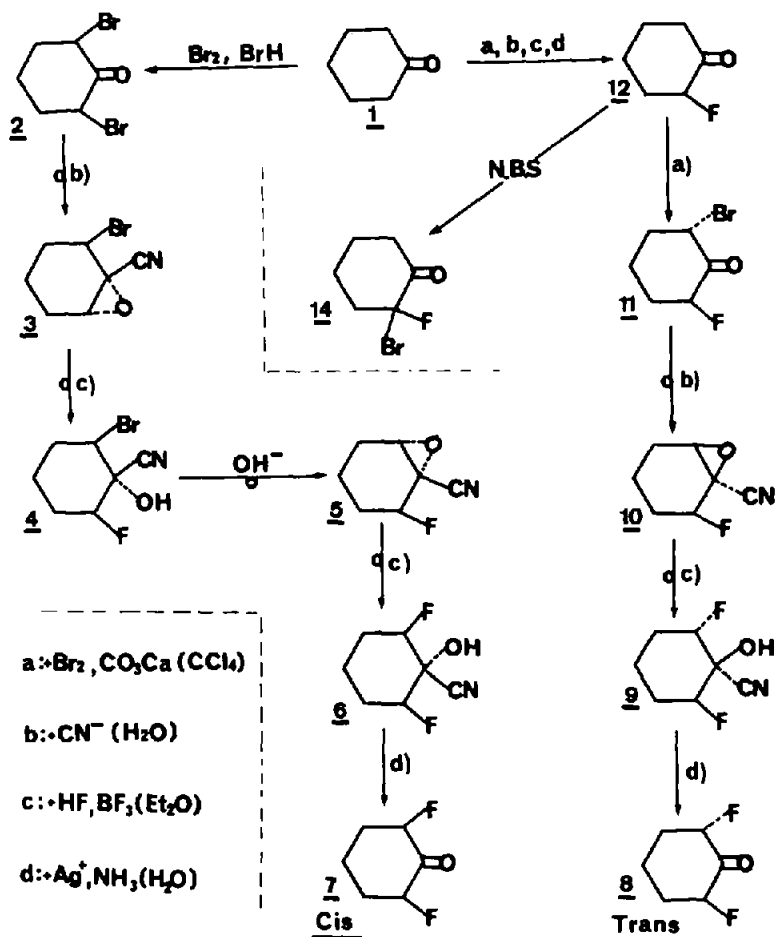
Si l'ACTION du brome¹ et du chlore² sur la cyclohexanone permet de préparer les dihalogéno-2,6 cyclohexanones *cis* et *trans* correspondantes, il n'en est pas de même dans le cas du fluor: les difluoro-2,6 cyclohexanones ne sont pas connues; leur synthèse, que nous décrivons ici, avait un double but:

D'une part préparer, par extension de la méthode de cyanoépoxydation proposée pour accéder aux monofluorocarbonyles,³ des cétones difluorées; on a en effet déjà montré, sur un exemple, que l'introduction stéréospécifique d'un second atome de fluor en α du carbonyle était possible, dans le cas de la méthyl-2 fluoro-2 cyclohexanone.⁴ En synthétisant de façon indépendante les cétones difluorées épimères 7 et 8, nous voulions généraliser une méthode qui doit permettre⁶ d'introduire le second atome de fluor non seulement en *trans*⁴ mais également en *cis* par rapport au premier. Le Tableau 1 décrit les schémas de synthèse qui nous ont permis de préparer 7 et 8 via les composés bromés de stéréochimie connue et facilement accessibles, 2⁷ et 11.⁵

D'autre part étudier l'influence de la nature des halogènes sur les propriétés conformationnelles des cyclohexanones qui les portent (composés 2, 7, 11, 14, du Tableau 1). On ne peut en effet prévoir à priori si la cétone *cis* difluorée 7 est plus riche en forme diaxiale que la cétone dibromée 2 qui en comporte 15% dans un solvant inerte;⁸ de la même façon on ne peut prévoir à priori si la cétone *trans* fluorobromée 11 a la même composition conformationnelle que la cétone *gem* fluorobromée 14 et on peut se demander à quelle composition correspond l'équilibre conformationnel dans ces cas.

Identification Structurale des cétones épimères 7 Et 8

Les spectres d'absorption dans l'infrarouge (IR) fournissent immédiatement un renseignement important pour les deux difluorocétones épimères 7 et 8: dans la région d'absorption du carbonyle, un seul pic fin et sans épaulement est observé, tant pour 7 ($\nu_{\text{C=O}} = 1772 \text{ cm}^{-1}$, soit $\Delta\nu_{\text{C=O}} = +52 \text{ cm}^{-1}$ par rapport à la cyclohexanone 1) que pour 8 ($\nu_{\text{C=O}} = 1758 \text{ cm}^{-1}$ soit $\Delta\nu_{\text{C=O}} = +38 \text{ cm}^{-1}$). Grâce à l'absence d'artefacts spectroscopiques du type de la résonance de Fermi, pourtant

TABLEAU I. SCHÉMA DE SYNTHÈSE DES DIFLUORO-2,6 CYCLOHEXANONES *cis* 7 et *trans* 8

courants dans le cas des halogénocyclohexanones,^{9,10,11} on peut déjà affirmer que pour les deux exemples 7 et 8, les molécules examinées ont une forme unique, ce qui est trivial pour 8 *trans* (équilibre entre deux conformations globalement équivalentes) et intéressant pour 7 *cis*: il n'y a donc pas dans ce dernier cas de forme diaxiale (Fig 1) car elle correspondrait à $\Delta\nu_{\text{C=O}} = +30 \text{ cm}^{-1}$ d'après les données^{6,12} relatives aux composés monohalogenés rigides de référence, les fluoro-2, tertio-butyl-4, cyclohexanones *cis* ($\Delta\nu_{\text{C=O}} = +25 \text{ cm}^{-1}$) et *trans* ($\Delta\nu_{\text{C=O}} = +15 \text{ cm}^{-1}$) soit 13 *cis* et 13 *trans*. Les fréquences IR obtenues pour 7 et 8 confirment que pour les α dihalogénocyclohexanones, on observe l'additivité des valeurs de $\Delta\nu_{\text{C=O}}$ obtenues à partir des composés monohalogenés: à 7 *cis* devrait correspondre $\Delta\nu_{\text{C=O}} = 25 + 25 = +50 \text{ cm}^{-1}$ (observé: $+52 \text{ cm}^{-1}$) et à 8 *trans* devrait correspondre $\Delta\nu_{\text{C=O}} = 15 + 25 = +40 \text{ cm}^{-1}$ (observé: $+38 \text{ cm}^{-1}$). Les données spectrales de l'ultraviolet

proche (Tableau 2) sont conformes à ce que l'on attend¹⁴ pour les structures escomptées pour 7 et 8.

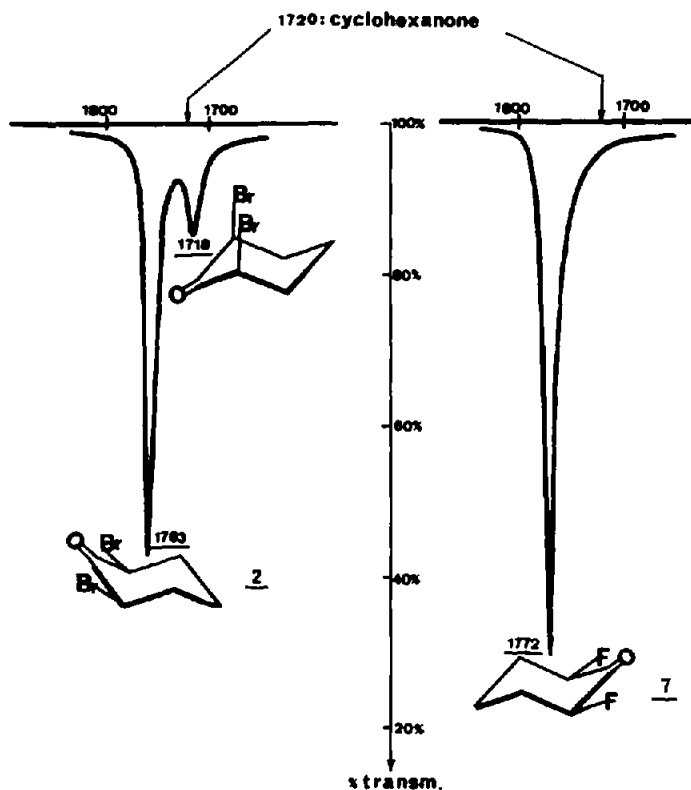


FIG 1. Spectres IR des *cis* dihalogéno-2,6 cyclohexanones 2 et 7 (solvant: CCl_4 ; cuves: 0.1 cm; $C = 10^{-2}$ Mole/l)

Intérêt de la Résonance Magnétique Nucleaire du Fluor

La grande sensibilité structurale de la RMN de F a déjà été bien soulignée, et exploitée dans d'autres séries, par exemple par J. D. Roberts.¹⁵ Par une étude comparée des spectres obtenus en RMN de F, d'une part, et en RMN de H d'autre part, sur les mêmes paires de molécules épimères (7 et 8, 6 et 9, 5 et 10; deux éléments d'une paire ne différant que par la configuration d'un seul carbone, porteur des noyaux H et F examinés) nous soulignerons ici le caractère univoque des renseignements obtenus dès la première analyse à partir des spectres fournis en RMN de F, par opposition à la difficulté d'interprétation, au premier degré, des spectres de RMN de H correspondants.

1 Difluorocétones épimères 7 et 8

Les spectres de RMN de F permettent de distinguer immédiatement 7 et 8 (Fig 2), et on peut remonter sans ambiguïté à la structure des composés qui ont donné naissance à des massifs aussi différents. Pour la cétone 7 le doublet obtenu met en

TABLEAU 2. DONNÉES SPECTRALES RELATIVES AUX ÉPIMÈRES FLUORÉS DU TABLEAU I

Fluoro-époxides	Données de la RMN (solutions à 15%)				Données IR ^c dans CCl ₄ en cm ⁻¹ (ϵ)	Données UV ^d λ_{max} en nm (ϵ)
	Position du signal en ppm $\phi(F)$ zéro: CFC1 ₃	Largeur massif en Hz F (à mi hauteur)	$\Delta\nu_{\text{C-H}}$ (H) en Hz H _F (entre pics extrêmes)	$\Delta\nu_{\text{C-H}}$ (H) en Hz		
5 (série <i>cis</i>)	183 ^a	4.92 ^a	96 ^a	9.5 ^a	37	—
10 (série <i>trans</i>)	200 ^a	5.01 ^a	73 ^a	13 ^a	15	—
6 (série <i>cis</i>)	185 ^b	4.48 ^b	67.5 ^b	15 ^b	3580 (100)	—
9 (série <i>trans</i>)	F ₁ : 184.5 ^b ; 185 ^c F ₂ : 186.5 ^b ; 188.5 ^c	4.88 ^b	F ₁ : 93 ^b F ₂ : 83 ^b	18 ^b	3580 (75)	—
7 (<i>cis</i>)	187.5 ^b	5.0 ^b	65 ^b	18 ^b	1772 (550)	286 ^a ($\epsilon = 17$)
8 (<i>trans</i>)	190 ^a	5.06 ^a	93 ^b	16 ^b	1758 (350)	301 ^a ($\epsilon = 27$)
11 (<i>trans</i>)	191 ^a	5.2 ^a	72 ^a	16.5 ^a	1750 (620)	308 ($\epsilon = 117$)
14 (<i>gem</i>)	109 ^a	—	15.5 ^a	—	1745 (435)	306 ($\epsilon = 136$)

^a solvant: CCl₄; ^b solvant: CDC1₃; ^c cyclohexanone; 1720 cm⁻¹; ^d cyclohexanone; 290 nm ($\epsilon = 20$); ^e solvant: C₆H₁₂; / solvant: (CH₃)₂SO.

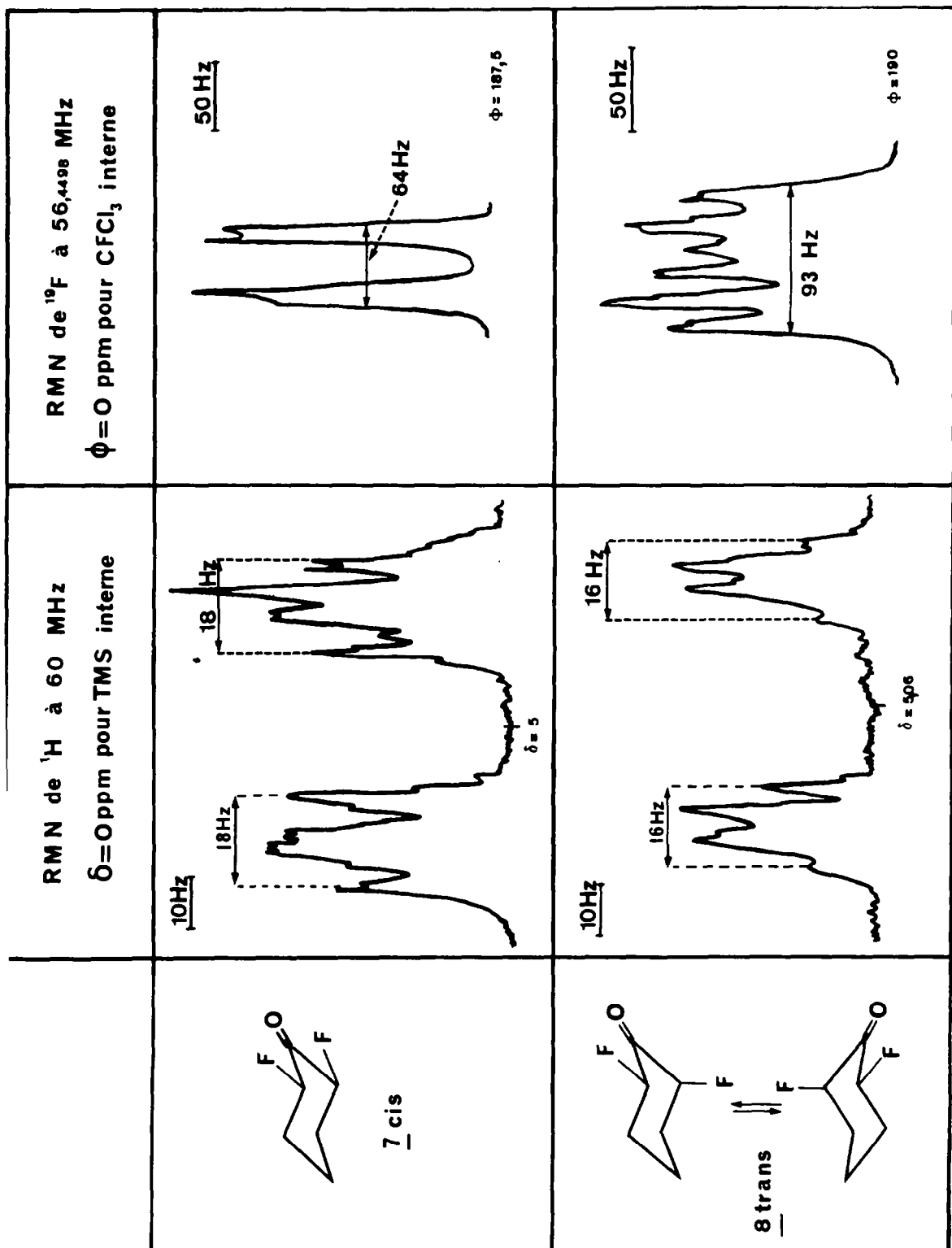


FIG 2. Spectres de RMN du proton (H_p) et du fluor (F) obtenus pour 7 *cis* (10% dans CDCl_3) et pour 8 *trans* (10% dans CCl_4)

évidence le couplage géminial ${}^2J_{FH} \approx 46$ Hz et la largeur du massif est légèrement inférieure à celle correspondant au composé rigide monofluoré **13 cis**.⁶ Nous montrons plus loin que cette différence, surtout nette dans le solvant benzène (Fig. 5), est due à un couplage entre F et H équatoriaux, à travers le carbonyle, qui disparaît quand on passe de **13 cis** à **7 cis**. Pour la cétone **8**, on observe un massif composé de deux triplets, peu séparés, mais distants de ${}^2J_{FH}$ environ; la largeur du massif (93 Hz) reflète bien la même durée de vie dans les deux orientations extrêmes* soit

$$\frac{119 + 64}{2} \approx 92 \text{ Hz.}$$

Spectres de RMN de H. Pour **7 cis**, dans tout solvant, la largeur observée pour le massif de H au pied de l'halogène est de 18 Hz (Fig 2). C'est la largeur observée dans l'acétonitrile ou le benzène† pour l'homologue dibromé **2** de **7 cis**, de même que pour son homologue dichloré, la *cis* dichloro-2,6 cyclohexanone;^{10, 16} c'est également la largeur observée pour la cétone monofluorée rigide, la *cis* fluoro-2 tertio-butyl-4 cyclohexanone **13 cis**.⁶ Ceci confirme d'une part que la conformation des liaisons C—F est unique (di-équatoriale) et d'autre part qu'il n'y a pas de couplage appréciable (< 1 Hz) du type ${}^4J_{FH}^{ac}$ à travers le carbonyle (car son effet serait d'élargir au delà de 18 Hz le massif analysé).

Pour **8 trans** on observe les deux massifs distants de ${}^2J_{HF}$ et dûs à des protons situés au pied de F, mais la largeur entre les composantes extrêmes d'un massif (16 Hz, Fig 2) est nettement supérieure à la largeur (11.5 Hz) observée pour les spectres des protons situés au pied de l'halogène dans la *trans* dichloro-2,6 cyclohexanone¹⁶ ou dans la *trans* dibromo-2,6 cyclohexanone **15**^{7, 17} (Fig 3).

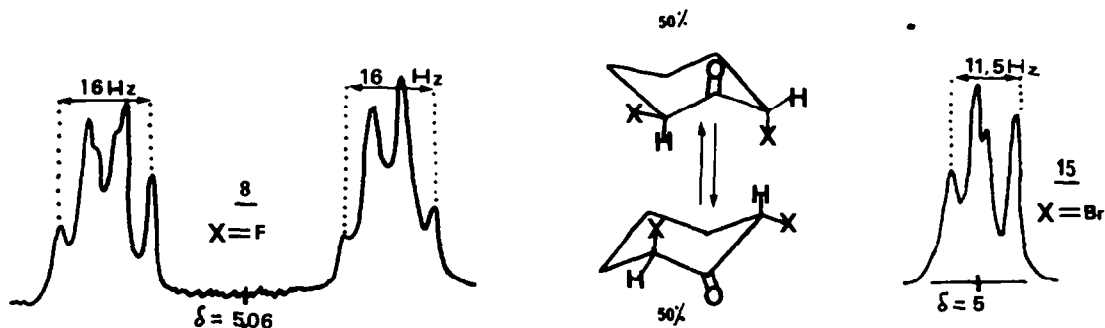


FIG 3. Comparaison des massifs RMN dûs à H_x dans la molécule *trans* dibromée **15** et *trans* difluorée **8**: couplage ${}^4J_{HF}^{ax}$ (sol. à 10% dans CCl_4)

Pourtant, pour l'ensemble de ces trois composés *trans* dihalogénés on est, par définition, en présence de la même composition conformationnelle (50% de chacune des conformations globalement identiques).

Couplages ${}^4J_{FH}^{ax}$. Cet excès de $16 - 11.5 = 4.5$ Hz dans CCl_4 , (dans le benzène on observe $16.5 - 12 = 4.5$ Hz) obtenu en RMN de H pour la cétone difluorée **8 trans**,

* Les *cis* et *trans* fluoro-2 tertio-butyl-4 cyclohexanones donnent lieu, en RMN de F, à des massifs dont la largeur à mi hauteur vaut respectivement 64 Hz et 119 Hz.⁶

† En solution à 2% dans CCl_4 la largeur du massif de H au pied de Br dans **2** vaut 16 Hz: cela correspond au fait que cette *cis* dibromo-2,6 cyclohexanone contient dans ces conditions 15% de forme diaxiale.⁸

est important en valeur relative (30%) et ne peut pas passer pour une incertitude expérimentale: nous l'attribuons à un couplage ${}^4J_{\text{FH}}^{\text{cis}}$ (à travers le carbonyle) dont ce serait précisément la valeur moyenne—moyenne arithmétique obtenue du fait d'un basculement rapide des noyaux couplés F et H entre les deux orientations extrêmes, diaxiale (a.a) et diéquatoriale (e.e) d'égale probabilité. Cette interprétation peut être précisée: les composés 16 et 17 de la Fig 4 (dont nous avons déjà⁴ décrit pour 16 ou rappelé pour 17^{18, 20, 21} la conformation unique) permettent d'obtenir directement ${}^4J_{\text{FH}}^{\text{cis}}$; en effet le massif dû à H au pied de Br a une largeur de 23.5 Hz (quintuplet) dans le spectre du composé fluoré 16 et une largeur de 18 Hz seulement (quadruplet) dans le cas du composé dibromé 17: on a donc ${}^4J_{\text{FH}}^{\text{cis}} \approx 23.5 - 18 = 5.5$ Hz. De la même façon, la comparaison des deux composés rigides, de même stéréochimie, de la Fig 5, le *trans* dichloré 19¹⁶ et le *trans* fluoré bromé 18,²² permet* de calculer la valeur de ${}^4J_{\text{FH}}^{\text{trans}}$: le massif dû au proton équatorial situé au pied de l'halogène, est nettement plus large (8.7 Hz) dans le cas de la molécule fluorée 18 que dans le cas de la molécule non fluorée 19 (5 Hz). On a donc ${}^4J_{\text{FH}}^{\text{trans}} \approx 8.7 - 5 = 3.7$ Hz. On attend donc pour 8 *trans* la valeur moyenne:

$${}^4J_{\text{FH}}^{\text{cis}} = \frac{{}^4J_{\text{FH}}^{\text{aa}} + {}^4J_{\text{FH}}^{\text{ee}}}{2} \approx \frac{5.5 + 3.7}{2} = 4.6 \text{ Hz.}$$

C'est bien ce que l'on observe et c'est l'ordre de grandeur d'un couplage ${}^4J_{\text{FH}}$ ^{36, 3}. Cette vérification numérique est simplement destinée à montrer que l'élargissement observé en RMN de H pour 8 *trans* est bien de l'ordre de grandeur de ce que l'on attend à partir des valeurs de ${}^4J_{\text{FH}}^{\text{cis}}$ déduites des spectres correspondant à des molécules rigides. L'hypothèse selon laquelle ${}^4J_{\text{FH}}^{\text{trans}} \approx 0 \neq {}^4J_{\text{FH}}^{\text{cis}}$ est donc auto-cohérente mais ne pourra être définitivement précisée que lorsque nous aurons réalisé sur ces molécules, des expériences de découplage hétéronucléaire (irradiation des F et observation des H.)

Effet de solvant. Une autre donnée de la RMN de H permet toutefois l'identification immédiate des structures qui correspondent aux spectres de la Fig 2: c'est l'effet bien connu²³ du solvant benzène sur les protons situés au pied des halogènes; le glissement observé est beaucoup plus important pour 7 ($\Delta_{\text{C}_6\text{H}_6}^{\text{CDCl}_3} = 53$ Hz) que pour 8 ($\Delta_{\text{C}_6\text{H}_6}^{\text{CDCl}_3} = 19$ Hz). Nous observons les mêmes valeurs des glissements chimiques dans le cas des épimères connus dichlorés^{2, 16} et dibromés^{1, 7} de 7 et 8. Cette différence de glissement chimique permettrait à elle seule d'attribuer la structure *cis* diéquatoriale à 7, et *trans* à 8.

C'est la gêne créée par l'halogène axial à la solvataion spécifique par le benzène qui doit être rendue responsable du glissement (vers les champs forts), beaucoup plus faible dans le cas des protons des *trans* dihalogéno-2,6 cyclohexanones, que dans le cas des protons des épimères *cis*. En effet, la comparaison avec les mêmes types de molécules rendues rigides est à ce sujet très nette: dans la *cis,cis* dichloro-2,6 t-butyl-4 cyclohexanone, dont on a déjà décrit la préparation,¹⁰ le glissement observé pour les protons axiaux en α du carbonyle est de $\Delta_{\text{C}_6\text{H}_6}^{\text{CDCl}_3} = 40$ Hz (à 60 MHz) tandis que pour son épimère *trans* dichloré 19, déjà décrit,¹⁶ le glissement observé est pratiquement le même (19 Hz) pour H équatorial et pour H axial.

En résumé: les spectres obtenus en RMN de F permettent de faire correspondre

* On a établi par ailleurs que ces deux produits ont la même conformation.²²

immédiatement la structure cétonique correcte—7 ou 8—à tel spectre de la Fig 2. Les spectres obtenus en RMN de H, par contre, ne permettent pas cette identification rapide: en raison des couplages ${}^4J_{FH}^{cis}$ qui existent dans 8 *trans*, mais pas dans 7 *cis*, les spectres des protons au pied de F donnent lieu à des figures semblables (quadruplets), de largeurs peu différentes (16 Hz et 18 Hz); qui plus est, en solution diluée

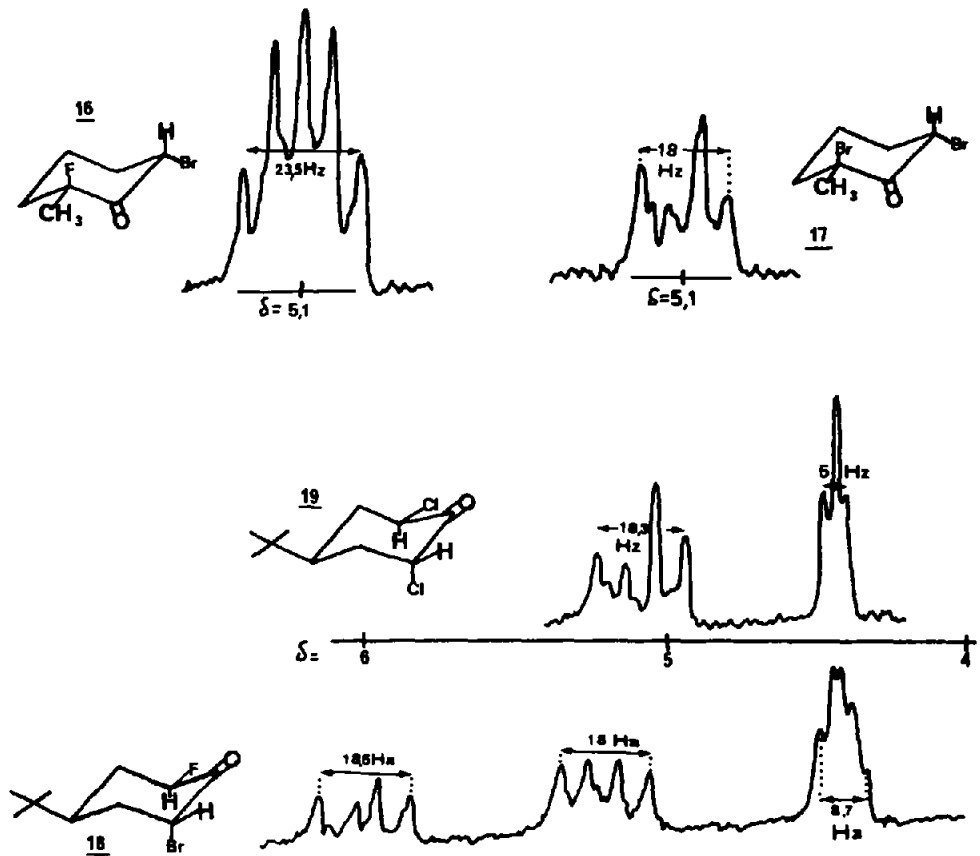


FIG 4. Mise en évidence par RMN de H des couplages ${}^4J_{HF}^{trans}$ (comparaison de 16 et 17) et ${}^4J_{HF}^{cis}$ (comparaison de 18 et 19). Solutions à 10% dans CCl_4 .

dans CCl_4 , les composés difluoré 8 (*trans*) et dibromé 2 (*cis*) fournissent pour les protons au pied de l'halogène des massifs de même largeur (16 Hz). Ce n'est qu'après une analyse plus poussée, et au vu des autres données de la physicochimie (IR, RMN de F) et par comparaison avec des molécules non fluorées analogues, que les spectres obtenus en RMN de H peuvent être compris; on en tire alors profit pour mettre en évidence un couplage *cis* entre F et H à travers le carbonyle; ce couplage était déjà perceptible en RMN de F (comparaison des spectres de 7 et 13 *cis* dans le

benzene, Fig 5) mais difficilement calculable en raison de sa petitesse par rapport à l'ensemble des couplages auxquels donne lieu le noyau F avec tous les protons du cycle.

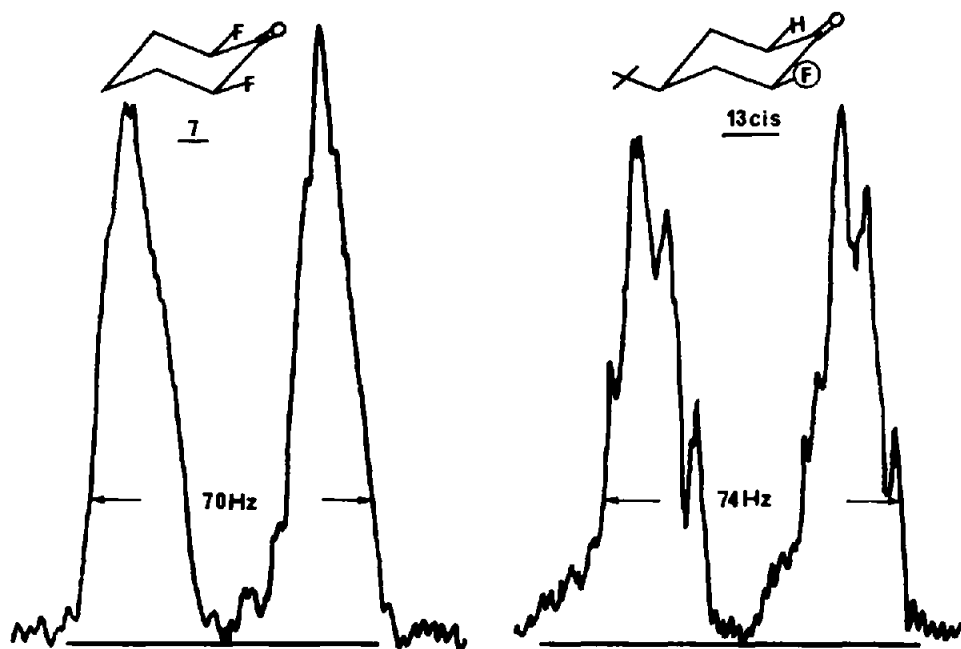


FIG 5. Mise en évidence de J_{FH} sur les spectres de RMN du fluor de 7 *cis* et 13 *cis* (sol. à 10% dans C_6H_6)

Il faut enfin souligner le fait que la difluorocétone **8** *trans* conduit, si on l'observe par RMN de F, à des résultats numériques qui concordent avec ceux fournis par les monofluorocétones **13** *cis* et **13** *trans*, tandis que ce n'est pas le cas si on observe cette même molécule **8** par RMN de H. Ceci vient du fait que dans **8** *trans* les noyaux F ont en face d'eux, de l'autre côté du carbonyle, en *cis*, des noyaux H, exactement comme dans le cas de **13** *cis* et *trans*; par contre les noyaux H examinés dans **8** *trans* ont en face d'eux de l'autre côté du carbonyle, en *cis*, des noyaux F, ce qui n'est pas le cas dans **13** *cis* et *trans*. Or on a montré que $^4J_{FH}^{ee}$ était négligeable, tandis que $^4J_{FH}^{cis}$ ne l'est pas, surtout par rapport aux couplages habituellement observés entre deux protons.²⁵ Donc quand on compare les signaux dûs à F dans **8** et **13** *cis* et *trans*, "l'information" $^4J_{FH}^{cis}$ est bien contenue dans les deux types de molécules; mais si on compare les signaux dûs à H dans **8** et **13** *cis* et *trans*, "l'information" $^4J_{FH}^{cis}$ n'est pas contenue dans les signaux dûs aux molécules **13** tandis qu'elle intervient de façon non négligeable dans le signal dû à **8**.

Difluorocyanhydrines épimères **6** et **9**

En spectrographie IR ces deux cyanhydrines donnent naissance, dans la région des fréquences ν_{O-H} à la même bande unique—en solution 10^{-3} M dans CCl_4 —située à

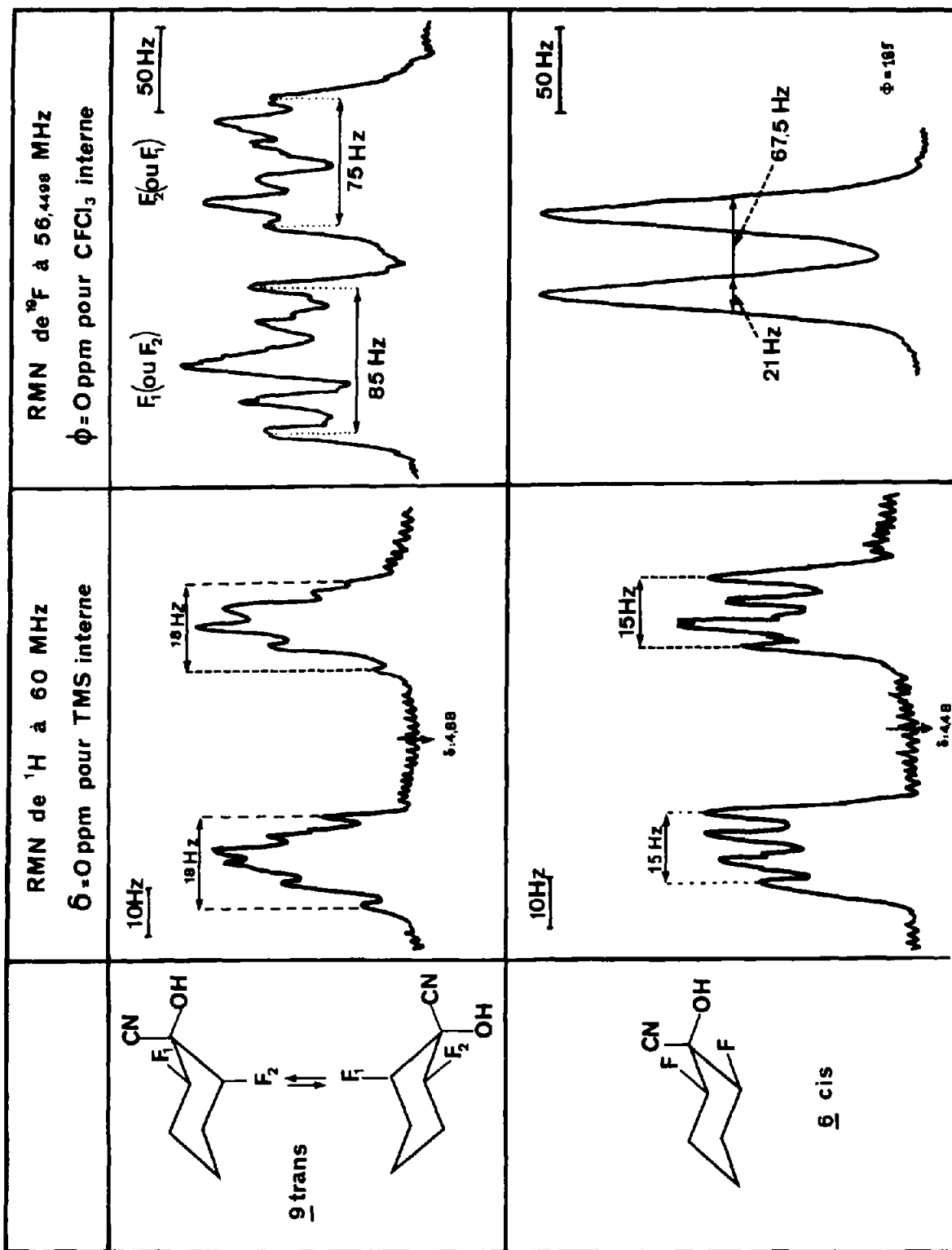


FIG 6. Spectres de RMN des deux cyanhydrines difluorées épimères 6 et 9 : exemple manifeste de la supériorité de la RMN de ^{19}F par rapport à la RMN de ^1H pour l'attribution des structures. (Soln à 15% dans CDCl_3)

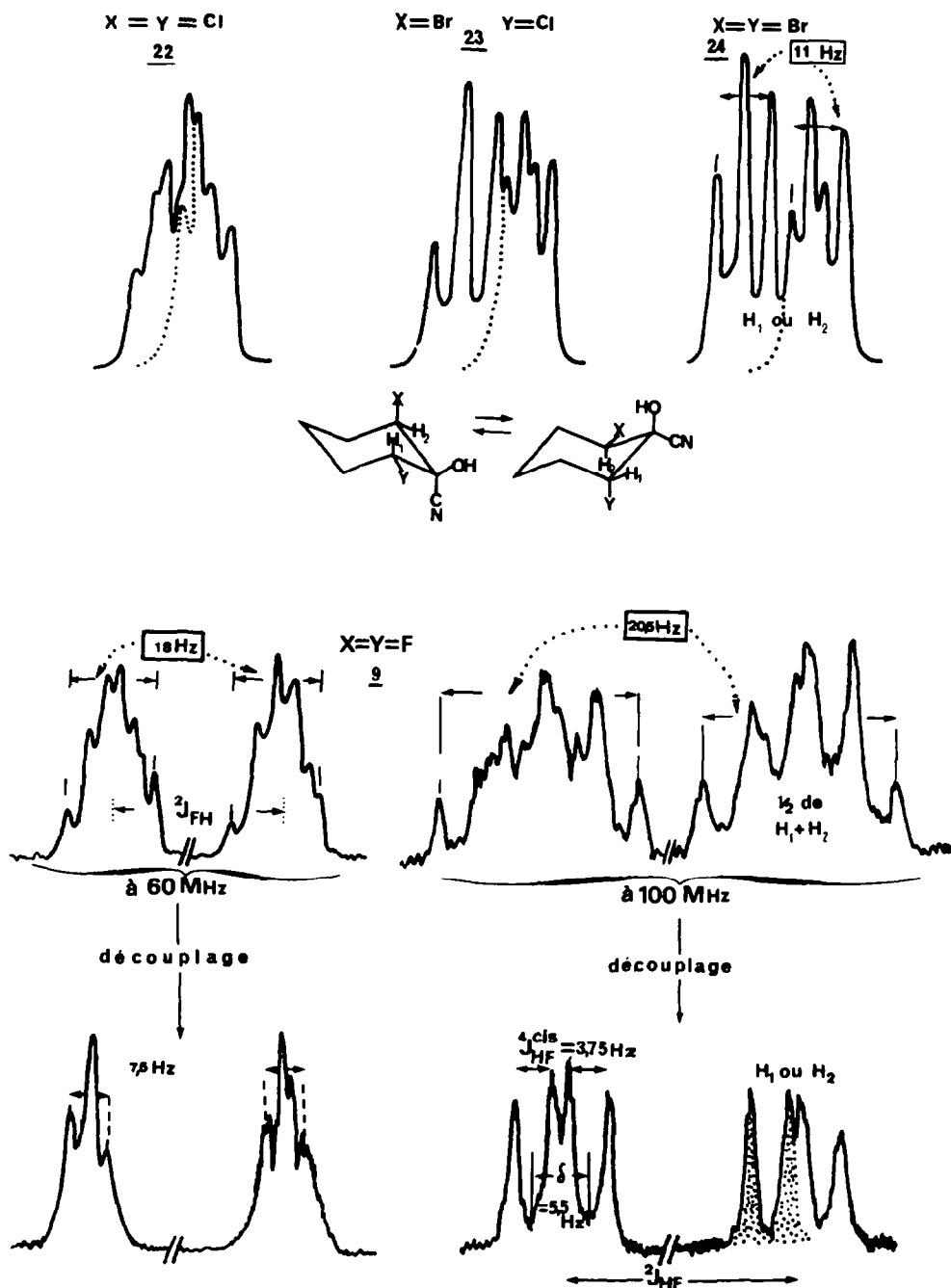


FIG 7. Mise en évidence de la non équivalence en RMN de H_x des protons H_x dans la cyanhydrine dihalogénée **9** (soln à 15% dans CDCl_3), et du couplage $4 J_{\text{FH}}^{\text{cis}}$

3580 cm^{-1} , mettant en évidence la "chélation" totale dans les deux cas, de l'hydroxyle par l'halogène:^{6,24} cette donnée ne permet donc pas la discrimination entre 6 et 9.

Seuls les spectres de RMN du fluor (Fig 6) permettent de confirmer les structures attendues pour ces cyanhydrines. Pour 6, qui a deux atomes F équivalents, le massif est un doublet dont la largeur (67.5 Hz) permet de conclure à la conformation équatoriale des liaisons C—F.⁶ Pour 9, le spectre en RMN de F met clairement en évidence la non équivalence des deux atomes de fluor, les proportions des deux conformations possibles étant voisines sinon égales.

Les spectres de RMN des protons au pied de F ne permettent pas, par contre, de retrouver les structures de 6 et 9: de façon assez paradoxale à première vue, la largeur observée (15 Hz) pour un massif dû à 6 où les protons examinés sont axiaux, est inférieure à la largeur observée (18 Hz) pour un massif dû à 9 où les protons sont axiaux et équatoriaux; de plus la non équivalence, très nettement observée pour les deux noyaux F de 9, n'apparaît pas à première vue quand on examine les spectres des deux protons situés au pied des noyaux F non équivalents. On ne peut envisager une explication qui interdirait par principe la discrimination des H et autoriserait la discrimination des F puisque la vitesse d'échange entre deux sites extrêmes est par définition la même pour H et pour F et puisque l'observation des deux types de noyaux se fait à des fréquences comparables (60 MHz pour H et 56, 45 MHz pour F). Il s'agit en fait d'une faible différence d'énergie entre les transitions correspondant à H_1 et H_2 qui fait qu'à 60 MHz les signaux correspondants sont "mêlés" (et non pas "moyennés"). La démonstration de cette non équivalence, trop faible pour être clairement perçue dans la cyanhydrine *trans* difluorée 9, est fournie quand on examine les spectres des cyanhydrines *trans* dichlorée 22 et *trans* dibromée 24²⁶ homologues de 9 (Fig 7): la non équivalence des deux H au pied des halogènes apparaît de plus en plus nettement quand on passe du composé difluoré 9, au dichloré 22 puis au dibromé 24; de plus, l'examen du spectre de la cyanhydrine *trans* chlorée bromée, 23, homologue des précédentes²⁶ (Fig 7), fournit un exemple complémentaire de ce pouvoir de résolution intrinsèquement faible de la RMN de H: les signaux dûs à H au pied de Cl et à H au pied de Br sont également "mêlés", bien qu'étant non équivalents pour deux raisons différentes.

Un examen attentif des spectres de la Fig 7 permet alors, en remontant de proche en proche à partir du spectre explicite fourni par la cyanhydrine *trans* dibromée 24 (H_1 et H_2 bien séparés), de retrouver approximativement la décomposition en deux parties de chacun des massifs complexes obtenus expérimentalement. Dans cette optique le massif complexe et large (18 Hz) observé pour la cyanhydrine difluorée 9 *trans* apparaît comme résultant de la superposition de deux quintuplets de largeur 14.5 Hz et décalés d'environ 3.5 Hz qui représente la non équivalence des deux protons à 60 MHz; cette non équivalence se traduit par une différence de 15 Hz dans le cas de la cyanhydrine dibromée 24 (dans les mêmes conditions, dans CDCl_3). De surcroît, le spectre de la cyanhydrine 9 enregistré à 100 MHz²⁷ dans CDCl_3 fournit pour les protons au pied des F un quintuplet de largeur 20.5 Hz: cela correspond à deux quadruplets de largeur 14.5 Hz décalés d'environ 5.5 Hz (Fig 7). Le rapport 3.5/5.5 correspond, comme on doit s'y attendre, au rapport des fréquences auxquelles on travaille soit 60:100.

Pour les protons situés au pied des halogènes la cyanhydrine *trans* difluorée 9 présenterait donc en RMN de H des massifs nettement plus larges (~ 14.5 Hz) que

la cyanhydrine *trans* dibromée **24** correspondante (11 Hz). On est pourtant dans les deux cas, pratiquement en présence du même équilibre conformationnel [environ 50% de chacune des deux formes car, d'une part les largeurs des signaux des deux F non équivalents de **9** sont peu différentes (Fig 6) et d'autre part les largeurs des signaux des deux H non équivalents de **24** sont les mêmes (Fig 7)]; comme précédemment, nous attribuerons cet élargissement à un couplage $^4J_{FH}^{cis}$ à travers le carbone sp^3 porteur du groupe cyanhydrine; la Fig 8 montre alors bien l'existence d'un tel

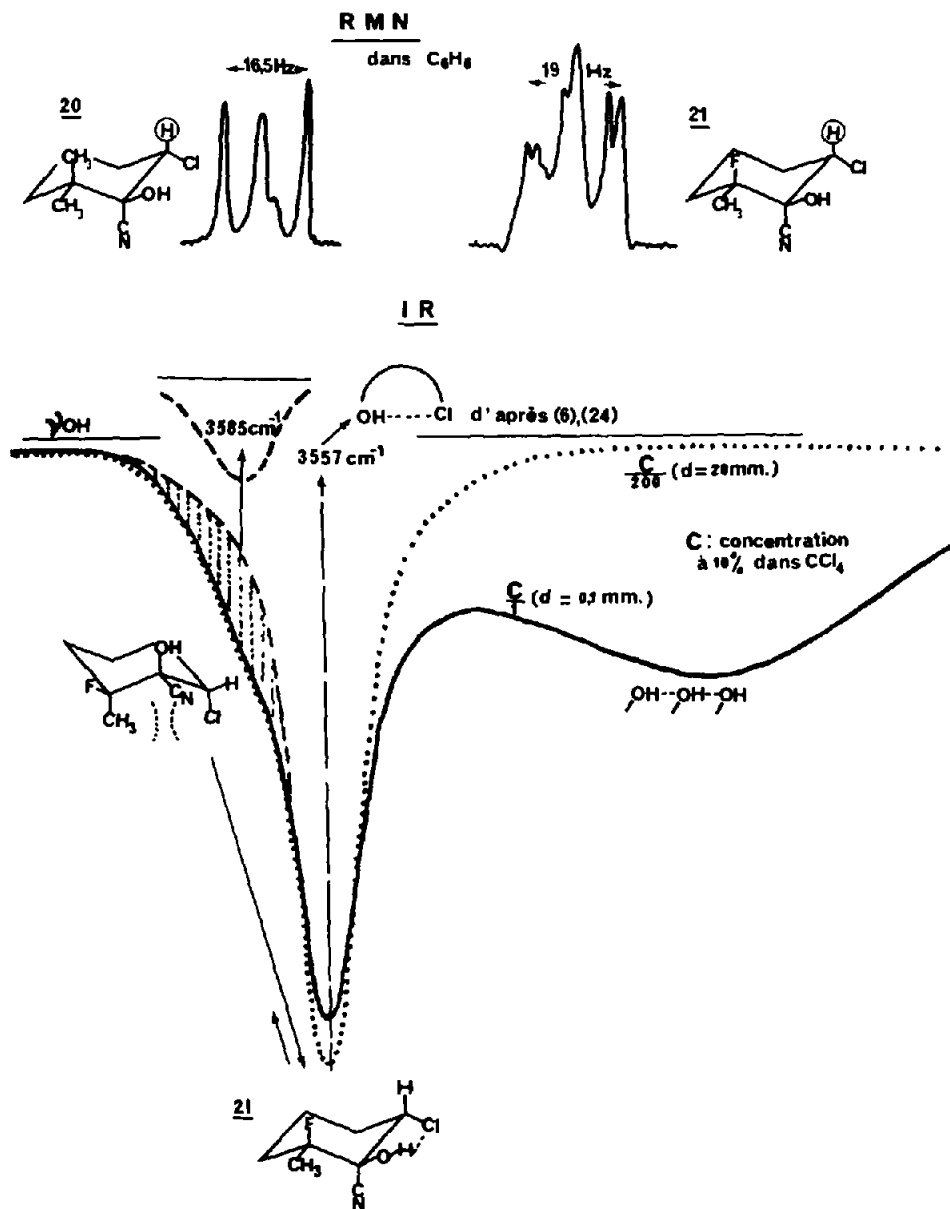


FIG 8. Mise en évidence du couplage $^4J_{FH}^{cis}$ dans une cyanhydrine (soln à 10%)

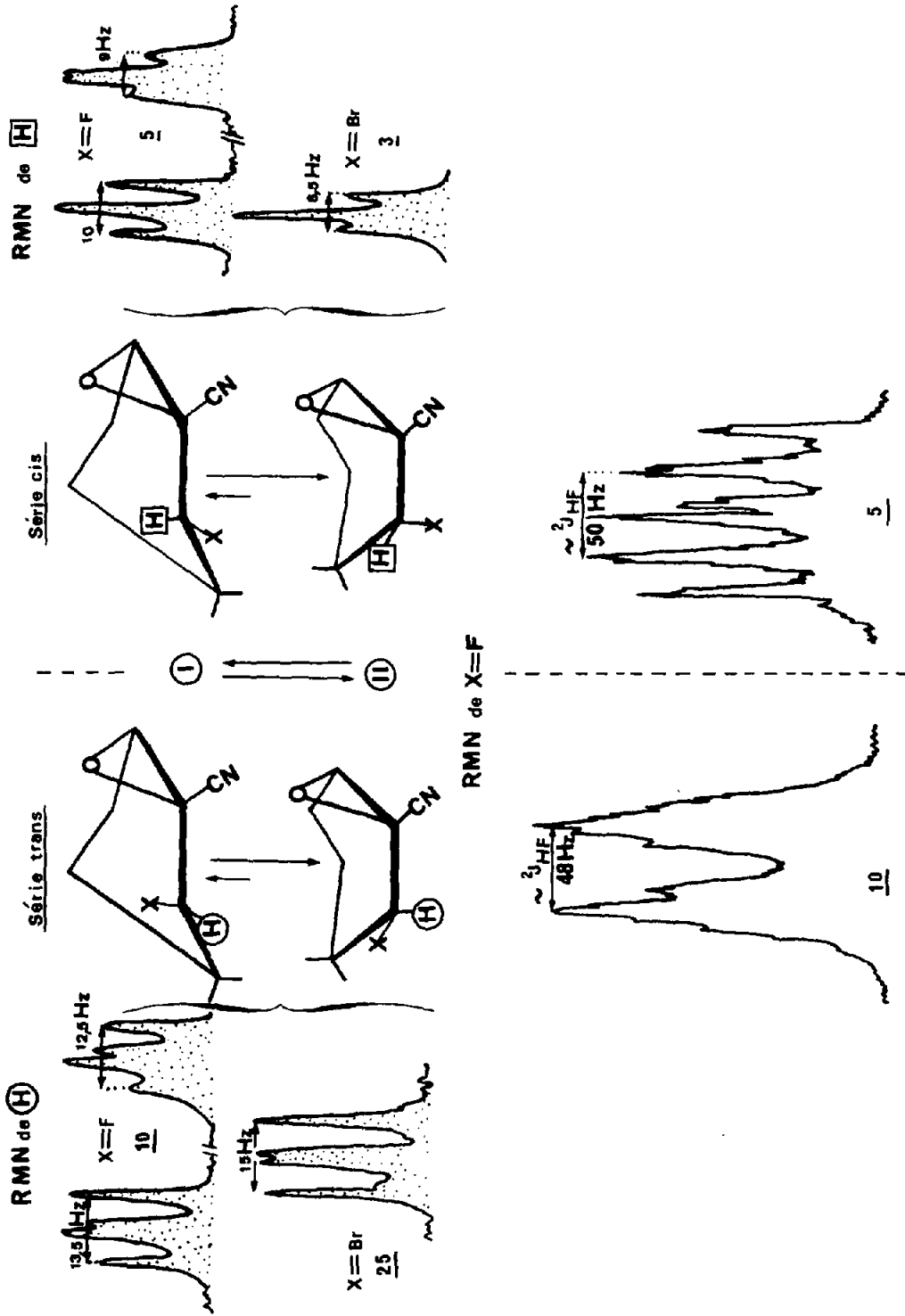


FIG 9. Analyse conformationnelle des fluorooxynitriles épimères 5 et 10, par RMN de ^1H et de ^{19}F

couplage que l'on peut *estimer* à 2.5 Hz environ lorsqu'il s'agit d'un couplage surtout diaxial. (Comparaison des cyanhydrines **20** et **21** : Pour **20**, H_{Cl} a la largeur attendue pour H axial d'une cyanhydrine.⁶ Pour **21** un couplage supplémentaire dédouble chaque raie; le spectre IR de **21** montre la "chélation" OH...Cl toujours dominante.^{6,29} **20** et **21** sont donc bien de façon dominante, dans la conformation à interaction 1:3 diaxiale minimale)

Enfin, la non équivalence des deux protons au pied de F et le couplage ${}^4J_{FH}^{cis}$ qui interviennent dans la cyanhydrine **9**, a été prouvée²² par suppression des couplages avec les autres protons du cycle : l'irradiation de ces derniers permet d'observer pour les H au pied de F un triplet de largeur 7.5 Hz à 60 M Hz (superposition de deux doublets de largeur 3.75 Hz, distants de 3.75 Hz) qui se résout à 100 M Hz²⁷ en deux doublets de largeur 3.75 Hz (couplage ${}^4J_{FH}^{cis}$ distants de 5.5 Hz (non équivalence). (Fig. 7). Il ne nous semble pas qu'un couplage virtuel ${}^4J_{FH}^{cis}$ puisse être invoqué ici.³⁷

Fluoroépoxytrinitriles épimères **5** et **10**

La stéréochimie des époxydes **5** et **10** est connue d'après les filiations du Tableau 1. L'examen de leurs spectres de RMN, du proton et du Fluor, permet alors d'obtenir des indications sur leurs conformations, grâce au principe général que nous avons utilisé jusqu'ici:²⁸ Si un noyau, H ou F, se trouve à l'intérieur de l'angle dièdre des deux protons méthyléniques voisins il donnera lieu à un signal étroit; s'il se trouve à l'extérieur de cet angle dièdre il donnera naissance à un signal large. Les époxydes cyclohexaniques **5** et **10** (et leurs homologues bromés **3** et **25**) porteurs d'un substituant halogéné sur le cycle, admettent chacun deux conformations I et II qui ne sont pas équivalentes (Fig 9). Les noyaux dont on examine le signal de RMN, sont X = F et H au pied de X. La Fig 9 montre alors qu'à un époxyde halogéné de la série *trans* (**10** si X = F et **25** si X = Br) correspond un signal large pour H (et étroit pour F) s'il est dans la conformation II, tandis que s'il est dans la conformation I on attend un signal étroit pour H (et large pour F). Pour les époxydes halogénés de la série *cis* (**5** si X = F et **3** si X = Br), les situations de X et H sont inverses des précédentes : on attend pour la conformation II un signal étroit pour H (et large pour F) et, pour la conformation I un signal large pour H (et étroit pour F). Pour chaque époxyde il y a *a priori* équilibre conformationnel et la largeur des signaux observés permettra de situer la position de cet équilibre.

TABLEAU 3. EVOLUTION EN RMN DES LARGEURS DES MASSIFS H DES HALOGENOÉPOXYTRINITRILES AVEC LA NATURE DE L'HALOGENE X

X	série <i>cis</i>	série <i>trans</i>
F	9.5 Hz (5)	13 Hz (10)
Cl	7 Hz	14 Hz ⁵
Br	6.5 Hz (3)	15 Hz (25)

Les époxytrinitriles bromés **3** et **25** donnent lieu (dans CCl_4) à des signaux de largeurs nettement différentes : la largeur de 6.5 Hz correspond dans le cas de **3** à un proton quasi équatorial (conformation II) et la largeur de 15 Hz observée pour **25** correspond à un proton quasi axial (conformation II). Pour les époxydes fluorés **5** et **10**, les largeurs observées en RMN du proton sont moins différenciées que précédemment, et indiquent que la conformation II n'est plus très largement dominante, mais

seulement plus abondante que la conformation I; ceci est clairement indiqué par les spectres de RMN de F de ces composés (Fig 9). On avait abouti à la même conclusion pour les époxydes chlorés analogues.⁵ Pour les époxynitriles halogénés on a donc l'évolution indiquée sur le Tableau 3 en ce qui concerne la largeur du massif situé au pied de l'halogène.

Dans la série des cyclohexanones²⁵ et dans celle des cyanhydrines correspondantes⁶ il n'y a pas de variation importante des constantes de couplage avec la nature de l'halogène; par analogie nous supposons qu'il en est de même dans la série des époxynitriles halogénés du Tableau 3, qui reflète donc une évolution de l'équilibre conformationnel des époxynitriles avec la nature de l'halogène: plus l'halogène grossit, plus la conformation II est favorisée. L'examen de modèles indique que dans la conformation I il y a des interactions importantes de l'halogène soit avec le pont époxyde, en série *trans*, soit avec le nitrile en série *cis*. La conformation II correspond donc à une interaction minimale—dipolaire et stérique—entre la liaison C—X et le motif cyanoépoxy.⁵

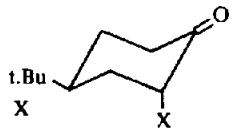
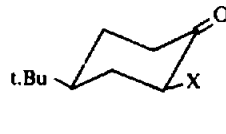
Dosage Conformationnel des dihalogéno cyclohexanones

Pour le dosage des deux conformations à l'équilibre toutes les méthodes dont on dispose habituellement (fréquence d'absorption des cétones dans l'infrarouge, IR, ou l'ultraviolet UV; moments dipolaires, μ ; Résonance magnétique nucléaire du proton, RMN de H) ne présentent pas ici la même efficacité. Ainsi la détermination de μ est totalement inopérante en série *trans* ou *gem* dihalogénée car le moment dipolaire des liaisons C—X dépend très peu de la nature de l'halogène X: * comme le basculement d'une conformation à l'autre ne fait qu'interchanger l'orientation des deux halogènes par rapport au carbonyle, le moment dipolaire total ne variera pratiquement pas d'une conformation à l'autre pour **11** ou **14**. En contrepartie on prévoit un avantage expérimental certain: l'équilibre conformationnel de molécules du type de **11** ou **14** sera très peu perturbé par la polarité du milieu (concentration, solvant), puisque l'effet d'un milieu polaire se traduit essentiellement par le déplacement de l'équilibre vers la conformation la plus polaire,^{8,25} qui n'existe pas dans les cas envisagés. La méthode IR présente pour ces types structuraux *gem* ou *trans* la même inefficacité, vraisemblablement pour la même raison;¹³ on sait d'après les résultats relatifs aux dibromo ou dichlorocyclohexanones *gem* et *trans* qu'il y a en gros additivité de l'effet des deux halogènes pour déterminer la variation de fréquence $\Delta\nu_{C=O}$ du carbonyle.^{13,8} On doit s'attendre à ce qu'il en soit de même pour une dihalogénocyclohexanone mixte.

Le Tableau 4 extrait des données récentes de la littérature^{8,12} montre alors qu'en série *gem* ou *trans* dihalogénée mixte, il serait vain de vouloir discerner par IR les deux conformations possibles; ainsi pour la cétone **11** on prévoit pour l'une des conformations ($F_{ax.} + Br_{eq.}$) $\Delta\nu_{C=O} = + 30 \text{ cm}^{-1}$ et pour l'autre conformation ($F_{eq.} + Br_{ax.}$) $\Delta\nu_{C=O} = + 29 \text{ cm}^{-1}$ ce qui est indiscernable. Effectivement, on a montré⁵ que pour une *trans* chloro-2 bromo-6 cyclohexanone, qui contient pourtant 2/3 de la conformation à brome axial et 1/3 de celle à chlore axial, on obtenait une seule raie fine à la fréquence attendue pour le carbonyle.

* En solution benzénique, le moment dipolaire d'un halogénocyclohexane est compris entre 2.0 D et 2.3 D; celui d'un halogénométhane varie de 1.7 D à 1.6 D quand on passe du fluorure, au chlorure, au bromure.²⁹ Par contre dans la série des liaisons C—X la polarisabilité varie beaucoup puisqu'elle passe de 0.7 Å³ pour C—F à 5.6 Å³ pour C—I.^{30,31}

TABLEAU 4. $\Delta\nu_{\text{C=O}}$ EN CM^{-1} PAR RAPPORT À LA FRÉQUENCE DE LA 1-Bu-4 CYCLOHEXANONE

		
Br	+4	+15
Cl	+9	+19
F	+15 (13 <i>trans</i>)	+25 (13 <i>cis</i>)

Pour ces dérivés la spectroscopie dans l'UV présente le même type d'inconvénient aggravé par la largeur naturelle des bandes.

En série *cis* dihalogénée par contre, ces méthodes par spectroscopie d'absorption IR ou UV sont très efficaces pour repérer les dernières traces de forme diaxiale⁸ car la séparation des deux types de bandes (forme diéquatoriale et forme diaxiale) est excellente. On prévoit pour **7** par exemple une absorption IR du carbonyle décalée de $\Delta\nu_{\text{C=O}} = +50 \text{ cm}^{-1}$ pour la forme diéquatoriale, et décalée de $+30 \text{ cm}^{-1}$ par rapport à **1** pour la forme diaxiale. La méconnaissance des coefficients d'absorption spécifique, ϵ , exacts de chacune des conformations rend toutefois un dosage délicat.^{8, 32}

La RMN du proton permet comme on l'a montré^{2,5,5} et surtout quand elle est associée à la RMN du Fluor,⁶ de résoudre tous les cas précédemment envisagés. Toutefois en série *gem* dihalogénée seule la RMN du fluor permet l'analyse conformationnelle, si l'un des halogènes est le fluor.

Cétones *cis* dihalogénées **2** et **7**

Toutes les méthodes spectrales évoquées précédemment concordent pour indiquer que, en solution diluée dans un solvant inerte, la cétone *cis* difluorée **7** ne comporte pas du tout de forme diaxiale, tandis que la cétone *cis* dibromée **2** en comporte 15%.^{8, 34} La Fig 1 où sont représentés les spectres IR ($\nu_{\text{C=O}}$) de ces deux composés illustre ce phénomène: tandis que **7** ne comporte qu'une bande fine à 1772 cm^{-1} , la cétone **2** comporte à côté de la bande principale à 1763 cm^{-1} , un pic moins intense à 1718 cm^{-1} , dont on a montré¹¹ qu'il ne s'agissait pas d'une résonance de Fermi, mais bien d'un pic d'origine conformationnelle. Ainsi malgré la répulsion 1, 3 diaxiale, tant dipolaire que stérique, entre liaisons C—X¹⁹ qui doit augmenter avec la taille de l'halogène,* plus l'halogène est gros et plus la forme diaxiale est abondante.

Cétones *trans* dihalogénée **11** et *gem* dihalogénée **14**

Cette tendance des halogènes à adopter d'autant plus aisément la conformation axiale qu'ils sont plus gros est bien connue dans la série des halogéno-2 cyclohexanones.²⁵ Un calcul récent tenant compte de toutes les interactions de non liaison dans ce type de molécule n'a pu expliquer ce phénomène.²⁵ L'une des causes de l'incertitude est due à la trop grande différence entre les deux conformations ex-

* Les rayons de Van der Waals des halogènes de C — X valent en Å: F = 1.35; Cl = 1.80; Br = 1.95; I = 2.15 et H = 1.2.³³

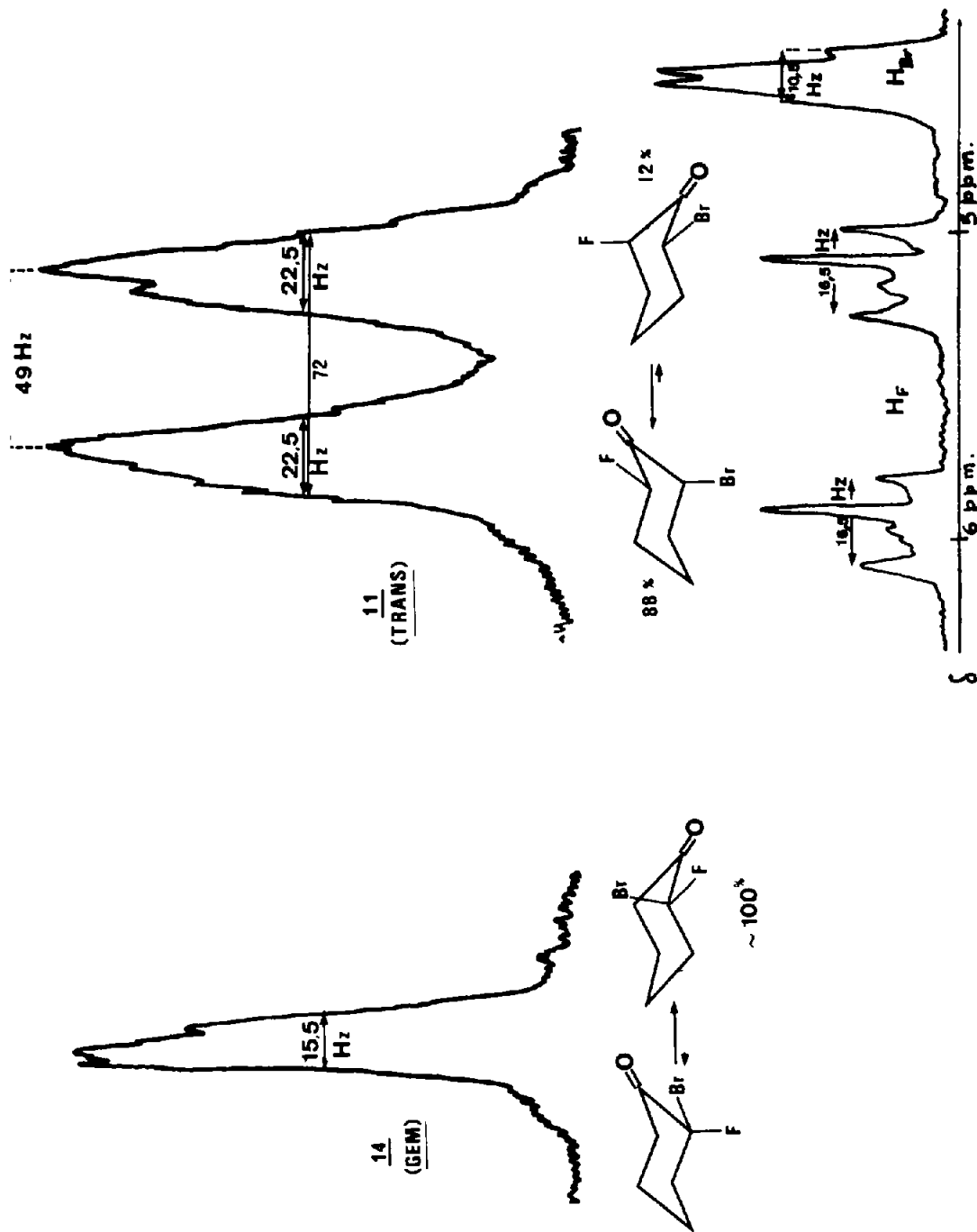


Fig 10. Spectres de RMN de H et F des molécules fluorobromées 14 (gem) et 11 (trans): dosage des conformations

trêmes d'une monohalogéno cyclohexanone; en particulier leurs polarités sont très différentes^{21,35} ce qui implique des interactions dipolaires, entre carbonyle et substituant, qui diffèrent beaucoup d'une conformation à l'autre;¹³ par ailleurs si le substituant déforme la molécule,¹⁹ il peut le faire différemment dans les deux conformations. Ces inconvénients peuvent être considérablement réduits si l'on s'adresse à des cyclohexanones *trans* 2,6 disubstituées par des substituants également polaires. Tel est le cas de la *trans* chloro-2 bromo-6 cyclohexanone déjà étudiée⁵ et de la *trans* fluoro-2 bromo-6 cyclohexanone **11**: la détermination de l'équilibre conformationnel de ce type de molécules où l'interaction 1,3 diaxiale entre halogènes n'intervient plus et où l'interaction 1,2 dipolaire entre halogènes et carbonyle est pratiquement la même dans les deux conformations, doit montrer si la préférence pour la position axiale du plus gros des deux halogènes mis en concurrence sur la même molécule, persiste ou non. Le dosage des deux conformations de **11** à l'équilibre a été fait selon la méthode précédemment proposée:⁶ on compare la largeur des signaux fournis par **11** (Fig 10) en RMN de F et de H à ceux des composés **8** et **18** qui présentent les mêmes types de couplages mais dont la composition conformationnelle est connue (**8**: Fig 2 et **18**: Fig 4). On trouve dans ces conditions que 88% des molécules de **11** sont dans la conformation à Brome axial; pour la *trans* chloro-2 bromo-6 cyclohexanone⁵ nous trouvons que 66% des molécules étaient dans la conformation à Brome axial. Il n'est donc pas douteux que la tendance qui se manifestait dans la série des monohalogénocyclohexanones persiste avec netteté en série *trans* dihalogénée. Elle est portée à son comble dans la molécule *gem* fluorobromée **14**. En RMN de F on perçoit un seul signal (car le couplage geminal avec le proton a disparu) dont la largeur à mi hauteur vaut 15.5 Hz (Fig 10). Cette faible largeur est celle que l'on mesure pour le dérivé rigide analogue de **14**, la fluoro-2, bromo-2, t-butyl-4 cyclohexanone.²² La molécule **14** comporte donc une seule conformation, celle où le brome est axial et le fluor équatorial.

PARTIE EXPÉRIMENTALE

La structure des différents produits obtenus a été vérifiée par spectrographie. Les spectres dans l'infrarouge ont été pris dans CCl₄ sur spectrophotomètres Perkin-Elmer 221 et 457. Les spectres dans l'ultraviolet ont été réalisés sur appareil Beckmann DK II; les spectres de résonance magnétique nucléaire sur appareil Varian A-60 avec le TMS comme référence interne pour le proton et Jeol C 60 H avec CFCl₃ comme référence interne pour le fluor.

Les différentes distillations ont été effectuées sous atmosphère d'azote.

I—Bromation

cis Dibromo-2,6 cyclohexanone **2**. A une solution de 98 g (1 mole) de cyclohexanone **1** dans 350 ml d'eau, on ajoute goutte à goutte 109.2 ml (2 moles) de brome, en agitant vigoureusement. L'amorce de la réaction que l'on observe par décoloration du mélange est facilitée à l'aide d'un léger chauffage (bain d'eau chaude). On règle ensuite l'addition du brome de telle sorte que la décoloration soit instantanée. L'addition du brome terminée, la solution aqueuse est neutralisée par NaHCO₃. La couche organique est séparée et la phase aqueuse est extraite à l'éther. On sèche sur MgSO₄. Après avoir chassé une fraction du solvant on fait barboter un courant de HBr dans la solution éthérée que l'on laisse au réfrigérateur. **2** Cristallise alors.² Elle est obtenue avec un rendement de 50%.

trans Fluoro-2, bromo-6 cyclohexanone **11**. A une solution de 11.6 g (0.1 mole) de fluoro-2 cyclohexanone **12** dans 100 ml de CCl₄ on ajoute 20 g (excès: 4 fois) de CaCO₃ et 14 g de Na₂SO₄; on agite le mélange et l'on verse goutte à goutte la quantité stoechiométrique de brome. La décoloration est lente en début de réaction; on règle ensuite l'addition du brome de telle sorte que la décoloration soit instantanée.

La réaction terminée, le mélange est filtré et le précipité est lavé à l'éther. On chasse les solvants (sous vide partiel) et après distillation on obtient 13 g (0.067 mole) de 11. $E_{b_{0,15}}$: 65°. Analyse pour C_6H_8OFBr (Calc: C, 36.92; H, 4.10; Br, 41.02. Tr: C, 36.88; C, 4.19; Br, 41.03%).

Fluoro-2 bromo-2 cyclohexanone 14. On opère suivant une méthode déjà décrite pour les cétones chlorées.⁵ On fait réagir à reflux dans CCl_4 sur 11.6 g (0.1 mole) de fluoro-2 cyclohexanone 12 la quantité stœchiométrique de N-bromosuccinimide en présence de peroxyde de benzoyle et l'on obtient après distillation 14.5 g (0.075 mole) de 14. $E_{b_{0,3}}$: 45°. Analyse pour C_6H_8OFBr (Calc: C, 36.92; H, 4.10; Br, 41.02; F, 9.74. Tr: C, 36.89; H, 4.35; Br, 40.92; F, 9.79%).

II—Epoxydation

(A) **Cyanoépoxydation par action de CN^- .** La méthode utilisée pour préparer les différents époxy-nitriles fonctionnels consiste à ajouter petit à petit les cétones α,α' dihalogénées dans une solution aqueuse de NaCN selon la méthode habituelle.³ La fin de la réaction est contrôlée par RMN. (Disparition totale du signal de H au pied de Br vers $\delta = 5$ ppm au profit d'un signal nouveau, caractéristique de l'époxyde, qui est, par exemple, celui dû à H époxydique, vers $\delta = 4$ ppm). On extrait alors la phase aqueuse à l'éther. La phase organique est lavée à l'eau séchée sur $MgSO_4$. L'éther est évaporé et le produit distillé.

Cyano-1 fluoro-6 époxy-1,2 cyclohexane 10 (série trans). A partir de 23.5 g (0.12 mole) de 11 que l'on traite par une solution aqueuse de 6 g de NaCN, on obtient 11.5 g (0.08 mole) de 10, $E_{b_{0,1}}$ = 65°. Analyse pour C_7H_8NOF (Calc: C, 59.57; H, 5.67; N, 9.92; F, 13.47. Tr: C, 59.70; H, 5.70; N, 9.63; F, 12.96%).

Cyano-1 bromo-6 époxy-1,2 cyclohexane 3 (série cis). On opère sur 51.2 g (0.2 mole) de 2 que l'on ajoute en poudre petit à petit dans une solution aqueuse de 16.6 g de NaCN (1.7 fois la quantité stœchiométrique). Après traitement habituel, on recueille 31 g (0.153 mole) de produit brut dont les spectres RMN et IR sont corrects. Mais ce produit se dégrade à la distillation et on ne recueille que 15 g (0.075 mole) de 3 distillé. E_{b_1} = 90°. Analyse pour C_7H_8NOBr . (Calc: C, 41.58; H, 3.96; N, 6.93; Br, 39.60. Tr: C, 41.65; H, 4.00; N, 7.01; Br, 39.59%).

(B) **Epoxydation par action de OH^- .** L'époxydation s'effectue par action d'une base forte telle que la potasse aqueuse à température ordinaire. On ajoute à une solution de cyanhydrine dans l'alcool éthylique un léger défaut de potasse éthanolique. La disparition du caractère basique du mélange indique la fin de la réaction (36 h pour les quantités utilisées ci-dessous).

Cyano-1 fluoro-6 époxy-1,2 cyclohexane 5 (série cis). La solution de 11.1 g (0.05 mole) de cyanhydrine 4 dans 50 ml d'alcool éthylique est refroidie et maintenue entre 0° et 5° pendant l'addition goutte à goutte de la quantité nécessaire de solution éthanolique de potasse à 10% (dosée au préalable). L'addition de la solution alcaline terminée on laisse revenir à température ordinaire. La diminution du pH est lente. Le milieu devenu neutre, la solution est lavée deux fois à l'eau glacée, puis séchée sur $MgSO_4$. On obtient après distillation 4.5 g (0.0324 mole) de 5. $E_{b_{0,5}}$ = 60°. Analyse pour C_7H_8NOF (Calc: C, 59.57; H, 5.67; N, 9.92; F, 13.47. Tr: C, 60.00; H, 5.68; N, 9.76; F, 13.10%).

III—Ouverture des epoxy-nitriles par l'acide fluorhydrique

Le mode opératoire a déjà été décrit antérieurement.³ Cependant on a pu améliorer le rendement en cyanhydrine en dissolvant dans l'eau le fluorhydrate d'amine obtenu après neutralisation de HF par l'isopropylamine en solution étherée et en extrayant ensuite à l'éther.

Cyano-1 hydroxy-1 cis fluoro-2 bromo-6 cyclohexane 4. On opère sur 40.4 g (0.2 mole) de 3 que l'on ajoute à une solution de 16 g (0.8 mole) d'acide fluorhydrique dans 150 ml d'éther anhydre et 28.4 g (0.2 mole) de $BF_3 \cdot Et_2O$. On laisse le mélange au contact pendant 6 jours. Après neutralisation on isole 27 g (0.121 mole) de cyanhydrine 4 qui se présente sous forme cristallisée. (Recristallisation dans un mélange 70% CCl_4 et 30% $CHCl_3$). $F = 110^\circ$. Analyse pour C_7H_8NOFBr (Calc: C, 37.83; H, 4.05; N, 6.30; Br, 36.03; F, 8.55. Tr: C, 37.40; H, 3.98; N, 6.27; Br, 35.75; F, 8.41%).

Cyano-1 hydroxy-1 trans difluoro-2,6 cyclohexane 9. On opère sur 14.1 g (0.1 mole) de cyanoépoxyde 10 que l'on traite par une solution de 8 g (0.4 mole) de HF dans 100 ml d'éther anhydre et 14.2 g (0.1 mole) de $BF_3 \cdot Et_2O$. On laisse le mélange au contact pendant 3 jours. Après neutralisation on isole 9 g (0.056 mole) de cyanhydrine 9 cristallisée (recristallisation dans $CHCl_3$). $F = 69^\circ$. Analyse pour $C_7H_8NOF_2$ (Calc: C, 52.17; H, 5.59; N, 8.70; F, 23.60. Tr: C, 51.99; H, 5.65; N, 8.86; F, 22.36%).

Cyano-1 hydroxy-1 cis difluoro-2,6 cyclohexane 6. A partir de 14.1 g (0.1 mole) de 5 on opère comme précédemment, le mélange restant au contact pendant 7 jours. On isole 9 g (0.056 mole) de cyanhydrine 6 cristallisée (recristallisation dans mélange $CCl_4 : CHCl_3$) $F = 78^\circ$. Analyse pour $C_7H_8NOF_2$ (Calc: C, 52.17; H, 5.59; N, 8.70; F, 23.60. Tr: C, 52.30; H, 5.70; N, 9.06; F, 22.28%).

IV—Difluoro-2,6 cyclohexanones 7 et 8

Les cyanhydrines 6 et 9 en solution dans l'éther sont décomposées par les quantités stœchiométriques de N AgNO_3 et NH_3 , 22°B. Ce mélange est laissé en contact pendant 4 h. On assure une agitation énergique pendant tout ce temps. Après filtration du précipité de AgCN formé, la phase organique est séparée tandis que la phase aqueuse est extraite à l'éther. On sèche sur MgSO_4 .

Dans le cas du dérivé *trans* 8 après départ du solvant, on obtient un solide qui ne présente pas de bande $\text{C}=\text{O}$ à l'infrarouge et qui correspond à l'hydrate de 8 *trans*. Ce solide est distillé sous pression réduite (0.6 mm). Le distillat qui cristallise immédiatement après refroidissement est le composé 8 attendu. $F = 34^\circ$. 5 g (0.031 mole) de 9 donnent 1.7 g (0.012 mole) de 8 pur.

Dans le cas du dérivé *cis* 7 après départ du solvant et distillation sous pression réduite (0.6 mm), le distillat qui cristallise immédiatement après refroidissement est la cétone 7 attendue. $F = 72^\circ$. 5 g (0.031 mole) de 6 donnent 2.1 g de 7 (0.015 mole) pur. Analyse pour $\text{C}_6\text{H}_8\text{OF}_2$ (Calc: C, 53.73; H, 5.97; F, 28.35. 7 Tr: C, 53.60; H, 6.02; F, 28.01. 8 Tr: C, 53.82; H, 6.11; F, 27.95%).

Cyano-1 bromo-6 époxy-1,2 cyclohexane 25 (série *trans*). 25 est obtenu à partir de 15 bien connu.⁷ On ajoute petit à petit 51 g de 15 liquide (0.2 mole) à une solution de 11 g (0.22 mole) de NaCN dans 100 ml d'eau. Après extraction à l'éther et séchage on recueille 32.5 g de 25 brut (0.16 mole) dont les spectres IR et RMN sont corrects. On recristallise dans CCl_4 . $F = 44^\circ$. Analyse pour $\text{C}_7\text{H}_8\text{ONBr}$ (Calc: C, 41.58; H, 3.96; N, 6.93; Br, 39.60. Tr: C, 41.63; H, 3.92; N, 6.95; Br, 39.65%).

La préparation des cyanhydrines 20, 21, 22, 23, 24 utilisées dans ce mémoire pour la démonstration des propriétés de 9 en RMN de H, s'effectue selon la méthode générale déjà décrit^{6, 24} et qui permet par exemple de préparer la cyanhydrine 9 à partir de la cétone 12: l'hydroxyle et l'halogène nouvellement introduits se retrouvent en *trans* l'un de l'autre. Les détails de leurs préparations et de leurs propriétés seront décrits ultérieurement.²⁶

BIBLIOGRAPHIE

- ¹ E. J. Corey, *J. Am. Chem. Soc.* **75**, 3297 (1953)
- ² Dang-Quoc-Quan, *C.R. Acad. Sci., Paris* **249**, 426 (1959); *Ibid.* **252**, 2247 (1961); Thèse de Doctorat ès Sciences Physiques, Paris (1961)
- ³ J. Cantacuzene et D. Ricard, *Bull. Soc. chim. Fr.* 1587 (1967)
- ⁴ J. Cantacuzene, M. Atlani, J. Anibic, *Tetrahedron Letters*, 2335 (1968)
- ⁵ D. Ricard et J. Cantacuzene, *Bull. Soc. chim. Fr.*, 628 (1969)
- ⁶ J. Cantacuzene et R. Jantzen, *Tetrahedron* **25**, 2429 (1970)
- ⁷ Dang-Quoc-Quan, *C.R. Acad. Sci., Paris* **267c**, 1074 (1968)
- ⁸ J. Petrisans, Thèse de Doctorat ès Sciences Physiques, Bordeaux (1968)
- ⁹ J. Reisse, P. A. Peters, R. Ottinger, J. P. Bervelt et G. Chiurdoglu, *Tetrahedron Letters*, 2511 (1966)
- ¹⁰ J. Cantacuzene, J. Petrisans et Dang-Quoc-Quan, *Tetrahedron Letters*, 2543 (1967)
- ¹¹ J. P. Vervelt, R. Ottinger, P. A. Peters, J. Reisse et G. Chiurdoglu, *Spectrochim. Acta* **24A**, 1411 (1968)
- ¹² P. Moreau, A. Casadevall et E. Casadevall, *Bull. Soc. chim. Fr.* 2013 (1969)
- ¹³ J. Cantacuzene, *J. Chim. Phys.*, 186 (1962)
- ¹⁴ N. L. Allinger et H. M. Blatter, *J. Org. Chem.* **27**, 1523 (1962)
- ¹⁵ J. D. Roberts, *Chem. Brit.* 529 (1966)
- ¹⁶ F. Caujolle, J. Cantacuzene et Dang-Quoc-Quan, *C.R. Acad. Sci., Paris* **265**, 765 (1967)
- ¹⁷ E. W. Garbisch Jr., *J. Am. Chem. Soc.* **86**, 1780 (1964)
- ¹⁸ E. J. Corey, T. H. Topie et W. A. Wozniak, *Ibid.* **77**, 5415 (1955)
- ¹⁹ E. L. Eliel, *Angew. Chem. internat. Edit.* **4**, 761 (1965)
- ²⁰ E. W. Garbisch Jr., *J. Org. Chem.* **30**, 2109 (1965)
- ²¹ E. L. Eliel, N. L. Allinger, S. J. Angyal et G. A. Morrison, *Conformational Analysis*, Interscience, New York (1965)
- ²² J. Cantacuzene et R. Jantzen, inédit.
- ²³ N. S. Bhacca et D. H. Williams, *Application of NMR Spectroscopy in Organic chemistry*, Holden Day (1964)
- ²⁴ J. Cantacuzene et D. Ricard, *Bull. Soc. chim. Fr.*, 3632 (1969)
- ²⁵ Yuh-Hsu-Pan et J. B. Stothers, *Canad. J. Chem.* **45**, 2943 (1967)
- ²⁶ J. Cantacuzene et D. Ricard, inédit.

- ²⁷ Spectre enregistré sur Varian H.R. 100 au laboratoire du Pr Horeau, Collège de France, grâce à l'amabilité de Mme Lacombe.
- ²⁸ H. Feltkamp et N. C. Franklin, *Angew. chem. internat. Edit.* **4**, 774 (1965)
- ²⁹ A. L. Mc Clellan, *Tables of experimental dipole moments*, W. H. Freeman, San Francisco (1963).
- ³⁰ R. J. W. Le Fevre, *Molec. Refractivity and Polarisability*, in Gold, *Adv. in Phys. Org. Chem.* **3**, 1 (1965)
- ³¹ J. Cantacuzene, *J. Chim. Phys.* **65**, 492 (1968)
- ³² B. Waegell et G. Ourisson, *Bull. Soc. chim. Fr.* 495 (1963)
- ³³ R. C. Weast, *Handbook of Chemistry and Physics*, 48th Ed., The Chemical Rubber Co. (1968)
- ³⁴ J. Petrisans, S. Gromb, J. Deschamps, *Bull. Soc. chim. Fr.* 4381 (1967)
- ³⁵ W. D. Kumler et A. C. Huitric, *J. Am. Chem. Soc.* **78**, 3369 (1956)
- ³⁶ J. W. Emsley, J. Feeney et L. H. Sutcliffe, *High Resolution NMR Spectroscopy* **2**, 880, Pergamon (1966)
- ³⁷ L. M. Jackman et S. Sternhell, *Application of NMR Spectroscopy in Organic Chemistry*, 2nd Ed., 147, Pergamon (1969)