

FACTEURS DETERMINANT L'EQUILIBRE CONFORMATIONNEL DES CYCLOHEXANONES α DIHALOGENEES MIXTES (*trans*, *cis* et *gem*) COMPARAISON AVEC LES MONOHALOGENO-2 CYCLOHEXANONES (F,Cl,Br,I)

J. CANTACUZENE, R. JANTZEN et D. RICARD

Laboratoire de Chimie de l'Ecole Normale Supérieure, associé au C.N.R.S., 24 rue Lhomond, Paris 5°

(Received in France 3 June 1971; Received in the UK for publication 2 September 1971)

Abstract - It is shown that the main driving force which determines the conformational equilibrium of the α,α' dihalogeno cyclohexanones (*trans*, *cis* and *gem*) is the difference between the polarizabilities of the substituents (X = F,Cl,Br); this is also the case of the 2-halogeno cyclohexanones (X = F,Cl,Br,I) where the 2-halogen is in competition with the *trans* 6-hydrogen.

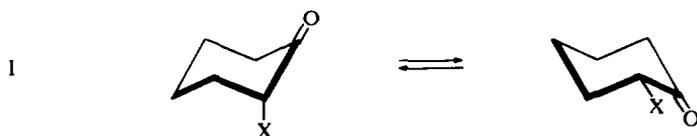
LE PROBLÈME de la conformation des halogène-2 cyclohexanones a été posé par E. J. Corey à partir de 1953.¹ Après certaines contestations relatives à la nature des formes en équilibre (motivées par certaines anomalies présentées par les solutions de chloro-2 cyclohexanone tant en ce qui concerne le moment dipolaire² que le spectre IR³) la préparation des dérivés rigides de référence, les t.butyl-4 halogène-2 cyclohexanones,⁴⁻⁶ a permis de préciser la position de l'équilibre conformationnel, dans divers solvants, dans le cas des fluoro-2, chloro-2, bromo-2 cyclohexanones aussi bien par les méthodes traditionnelles⁷ que par RMN du proton.⁸ L'évolution de cet équilibre en fonction de la nature de l'halogène est toutefois difficilement explicable: plus l'halogène grossit, plus la conformation axiale domine par rapport à la conformation équatoriale. Un calcul précis, tenant compte de toutes les interactions de non liaison dans les deux conformations conduit à prévoir,⁸ dans un solvant inerte, la même population conformationnelle (axiale dominante) quel que soit l'halogène, ce qui est manifestement contredit par l'expérience (Tableau 3).⁸

TABLEAU 1. MOMENT DIPOLAIRE DES t.BUTYL-4 HALOGENO-2 CYCLOHEXANONES (SOLVANT BENZÈNE). ON NOTERA QUE SA VALEUR EST STATIONNAIRE DANS UNE COLONNE (X VARIABLE) TANDISQU'IL VARIE BEAUCOUP SUR UNE LIGNE (CONFORMATION VARIABLE)

X	μ	μ	Ref.	$\Delta\mu$
F	2.94 D	4.35 D	6 b	1.41 D
Cl	3.17 D	4.29 D	5 b	1.12 D
Br	3.20 D	4.27 D	5 a	1.07 D

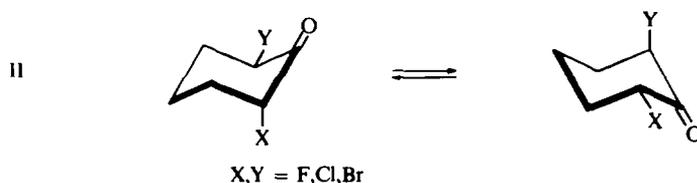
Dans les halogène-2 cyclohexanones, les deux conformations extrêmes sont trop différentes pour que l'on puisse raisonner avec sécurité, sur le plan tant expérimental que théorique:* leurs polarités sont en effet très différentes (Tableau 1).^{2, 4-6}

Ceci implique des interactions dipolaires très différentes entre dipoles C=O et C—X dans les deux conformations;^{10, 11} d'autre part les interactions stériques ne sont pas les mêmes pour les deux conformations⁸ et si le substituant halogène déforme la molécule, il peut le faire différemment dans les deux conformations de l'équilibre (I).



Une autre façon de comparer l'effet des halogènes consiste à *mettre deux halogènes en compétition* sur une même molécule et à observer quel halogène l'emporte sur l'autre quand on étudie telle propriété physique ou chimique de la molécule qui les porte (ici conformation des cyclohexanones). La cyclohexanone sert donc en quelque sorte de balance pour comparer le poids stereoélectronique des deux substituants.

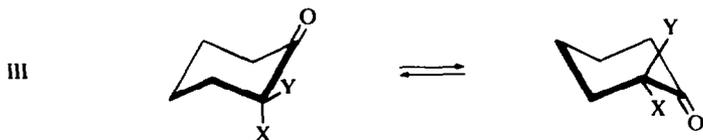
Le choix des *trans* dihalogène-2,6 cyclohexanones mixtes doit permettre de réduire les facteurs d'incertitude précédents en les rendant peu variables d'une conformation à l'autre (équilibre II).



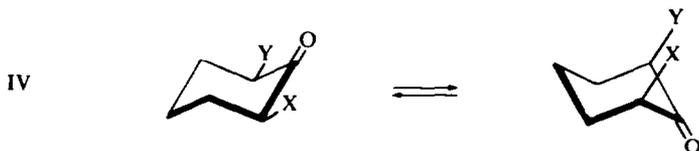
On observera notamment que la polarité d'une telle molécule *trans* dihalogénée ne varie pas d'une conformation à l'autre car la polarité des liaisons C—X ne dépend pratiquement pas de l'halogène X.¹² Il en résulte que dans un solvant polaire les équilibres de type II ne sont pas modifiés et que la température est également sans influence sur ces équilibres (ce que nous avons vérifié de -60° à $+35^{\circ}$). Par ailleurs, la différence des déformations d'une conformation à l'autre doit être, sur ces exemples, un phénomène du 2^e ordre, puisque la géométrie des substituants est simultanément axiale et équatoriale dans les deux conformations.

La détermination des énergies conformationnelles ΔG_{xy} (*trans*) de ces systèmes permettra de les comparer aux énergies conformationnelles ΔG_x et ΔG_y des monohalogène-2 cyclohexanones et de se rendre compte si ce sont les mêmes facteurs qui déterminent les équilibres de type I et de type II; si tel était le cas, cela signifierait que les interactions dipolaires entre C=O et C—X, de même que les déformations géométriques, jouent un rôle mineur ou même négligeable dans l'équilibre conformationnel de type I puisque ces facteurs jouent a priori un rôle mineur dans l'équilibre de type II.

* L'équilibre conformationnel (I) est très sensible à la polarité du milieu: l'effet du solvant et de la concentration sont importants, ce qui se perçoit tant en RMN⁹ qu'en IR.⁹



L'étude des *gem* dihalogéno-2,2 cyclohexanones permettra de les comparer aux isomères *trans* et de voir si les équilibres de type III et II diffèrent notablement; si tel était le cas cela signifierait que l'interaction électronique entre les substituants



X et Y, importante dans III et faible dans II, joue un rôle non négligeable pour déterminer la position de l'équilibre conformationnel.

Enfin, l'étude des *cis* dihalogéno-2,6 cyclohexanones doit permettre d'estimer l'importance de l'interaction 1,3 diaxiale entre deux halogènes dans la détermination de l'équilibre conformationnel.

trans Dihalogeno-2,6 Cyclohexanones

Le problème du dosage exact des deux conformations de l'équilibre (II) est assez

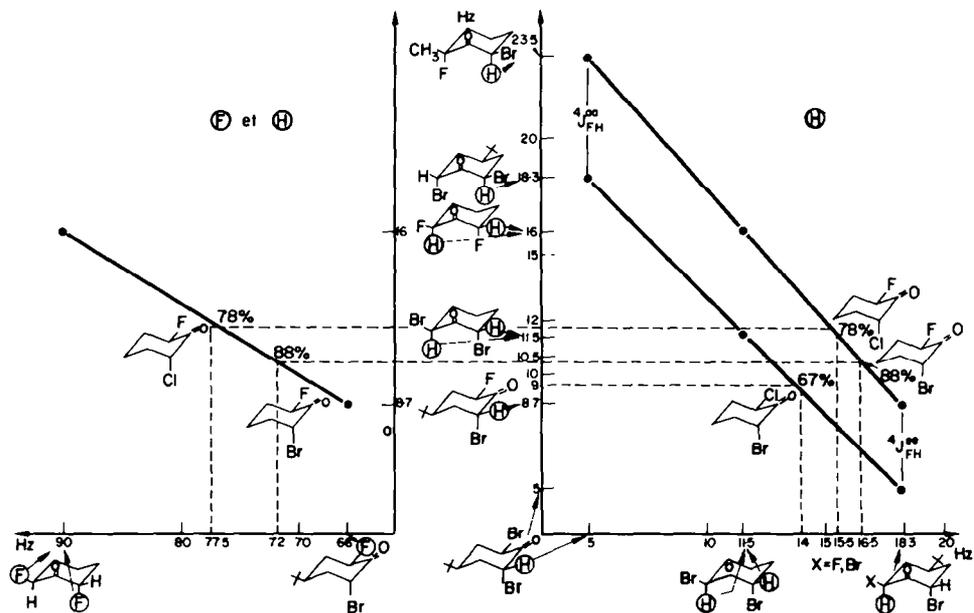


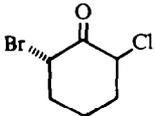
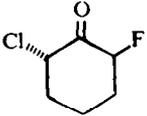
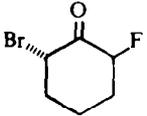
FIG 1. Echelles conformationnelles: nécessité d'avoir deux renseignements distincts pour une même molécule, afin de déterminer avec sûreté un équilibre conformationnel; on porte donc la largeur du massif due à un proton (H_a) sur un axe et la largeur correspondant à un autre noyau (H_x ou F) sur le 2^{ème} axe

aisément résolu grâce à la notion d'échelle conformationnelle dont nous avons déjà exposé le principe:^{13, 14} il s'agit d'obtenir au moins *deux renseignements* concordants sur le même équilibre; dans ce but, on examine par RMN deux noyaux au moins de la molécule considérée; on compare alors les largeurs des signaux fournis par ces noyaux, à ceux correspondant à des molécules dont la population conformationnelle est connue. La largeur du signal d'un premier noyau est portée sur un axe horizontal et la largeur du signal du second noyau est portée sur un axe vertical. Ces deux renseignements sont dits *cohérents* si le point représentatif de l'équilibre considéré se trouve sur la droite représentant l'échelle conformationnelle; celle-ci est obtenue en joignant les points représentatifs d'équilibres conformationnels connus (Fig 1). Il est indispensable que les couplages rencontrés dans la molécule de référence et dans les molécules étudiées soient de même type. Ceci place donc dans une catégorie à part les molécules fluorées par suite de couplages à longue distance entre H et F (${}^4J_{\text{HF}}$) dont on a montré¹⁴ qu'ils étaient non négligeables par rapport aux couplages à plus courte distance entre H et H (${}^3J_{\text{HH}}$). On a, par exemple, pour ces couplages à travers le carbonyle :

$${}^4J_{\text{HF}}^{\text{ac}} : \sim 1 \text{ Hz}; \quad {}^4J_{\text{HF}}^{\text{cc}} = 3.7 \text{ Hz}; \quad {}^4J_{\text{HF}}^{\text{aa}} = 5.2 \text{ Hz}$$

Le dosage des conformations à l'équilibre dans un solvant inerte (CCl_4) a donné les résultats suivants (Tableau 2) pour les *trans* dihalogéno-2,6 cyclohexanones déjà décrites **1**¹⁵ et **3**^{14, 15} ou nouvelles **2** (Fig 6), d'où l'on déduit la différence d'énergie libre entre deux conformations: $-\Delta G = RT \log K$ à 25° (Tableau 4).

TABLEAU 2. DOSAGE DE L'ÉQUILIBRE CONFORMATIONNEL DES TRANS DIHALOGÉNO-2,6 CYCLOHEXANONES

			
	1	2	3
% axial	Br = 67 ± 2	Cl = 78 ± 2	Br = 88 ± 2
$K = [\text{ax}]/[\text{eq}]$	2.03 ± 0.18	3.55 ± 0.45	7.55 ± 1.45

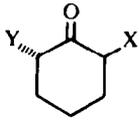
On peut immédiatement remarquer que lorsque deux halogènes X et Y sont en concurrence, en *trans*, sur la même molécule de cyclohexanone, c'est toujours le plus polarisable des deux qui adopte préférentiellement la conformation axiale et la différence par rapport à l'équilibre 50-50 est d'autant plus marquée que la polarisabilité des liaisons C—X et C—Y est plus différente. On peut se demander si les valeurs de $-\Delta G_{\text{xy}}$ (*trans*) ainsi obtenues expérimentalement sont la conséquence des valeurs $-\Delta G_{\text{x}}$ et $-\Delta G_{\text{y}}$ observées pour les halogéno-2 cyclohexanones, ou bien s'il y a un effet propre qui serait dû à la série *trans* dihalogénée. Nous comparerons donc pour une *trans* dihalogéno-2,6 cyclohexanone la quantité $-(\Delta G_{\text{x}} - \Delta G_{\text{y}})$ appelée *valeur calculée*, à la quantité $-\Delta G_{\text{xy}}$ obtenue directement par dosage des conformations sur la *trans* dihalogéno-2,6 cyclohexanone: ce sera la *valeur*

expérimentale; les énergies conformationnelles $-\Delta G_x$ des halogéno-2 cyclohexanones sont connues pour $X = F, Cl, Br$ dans des solvants inerts du type alcane:⁸ les dosages réalisés sur des solutions diluées par mesure, soit du moment dipolaire,^{5a, 5b, 6b} soit du signal RMN dû au proton au pied de X ,⁸ concordent à 2% près: ceci entraîne des incertitudes sur les ΔG qui sont précisées dans le Tableau 3. Dans le Tableau 4 on compare la valeur expérimentale $-\Delta G_{xy}$ (*trans*) à la valeur calculée $[-(\Delta G_x - \Delta G_y)]$ à partir des valeurs extraites du Tableau 3.

TABLEAU 3. ENERGIE CONFORMATIONNELLE DES HALOGENO-2 CYCLOHEXANONES (DANS C_6H_{12})

X	axial % (exp)	$-\Delta G_x = RT \log [a_x]/[e_q]$ (kcal/mole)
I	95 ± 3	1.8 ± 0.4
Br	87 ± 2	1.16 ± 0.11
Cl	76 ± 2	0.71 ± 0.07
F	45 ± 2	-0.12 ± 0.05

TABLEAU 4. COMPARAISON DES ÉNERGIES CONFORMATIONNELLES CALCULÉES ET OBSERVÉES POUR LES *trans* DIHALOGENO-2,6 CYCLOHEXANONES

X, Y	série <i>trans</i> % X axial (exp)		($-\Delta G$ en kcal/mole)	
			$-\Delta G_{xy}$ (<i>trans</i>)	$-(\Delta G_x - \Delta G_y)$ (calc)
1 X = Br Y = Cl	67 ± 2	0.42 ± 0.05	0.45 ± 0.18	68 ± 3
2 X = Cl Y = F	78 ± 2	0.76 ± 0.07	0.83 ± 0.12	79 ± 3
3 X = Br Y = F	88 ± 2	1.19 ± 0.11	1.28 ± 0.16	89 ± 2.5

De la bonne concordance qui ressort du Tableau 4 entre valeurs expérimentales et calculées pour les équilibres de type II nous déduisons que ces équilibres sont la conséquence numérique des équilibres conformationnels de type I, tels qu'ils se présentent en solution diluée et inerte. Il n'y a donc pas dans ces molécules dihalogénées d'interaction entre les substituants halogénés X et Y situés en *trans* l'un de l'autre (à la précision près des expériences). La différence d'énergie conformationnelle

$-\Delta G_{xy}$ (*trans*) entre les deux conformations d'égale polarité d'une *trans* dihalogène-2,6 cyclohexanone a donc la même origine que la différence d'énergie conformationnelle $-\Delta G_x$ observée pour les halogène-2 cyclohexanones.

Nous avons signalé plus haut que lorsque deux halogènes X et Y sont en concurrence, en *trans*, sur la même molécule, c'est le plus polarisable qui semble adopter la conformation axiale. Effectivement la Fig 2 montre qu'il y a une remarquable corrélation de proportionnalité entre les valeurs de $-\Delta G_{xy}$ (*trans*), différence d'énergie entre deux conformations, et les valeurs de $\Delta\alpha$, différence de polarisabilité entre les deux liaisons C—X et C—Y; soit: $-k \cdot \Delta G_{xy}$ (*trans*) = $(\alpha_x - \alpha_y)$ cette relation (Fig 2, Tableau 5).

TABLEAU 5. VALEURS DE LA POLARISABILITÉ MOYENNE $\bar{\alpha}^{29}$ ET DU RAYON DE VAN DER WAALS

C—X	α (Å ³)	X	r (Å)
C—I	5.65	I	2.15
C—Br	3.63	Br	1.95
C—Cl	2.56	Cl	1.80
C—H	0.72	H	1.20
C—F	0.62	F	1.35
C—C	0.5	CH ₃	2.0

Du fait de l'additivité des ΔG il est à prévoir qu'il existera également une corrélation linéaire entre les valeurs $-\Delta G_x$ et les polarisabilités α_x des liaisons C—X dans les halogène-2 cyclohexanones. C'est bien ce que l'on observe (Fig 3). Alors que la courbe de la Fig 2 passe nécessairement par l'origine, la courbe de la Fig 3 coupe l'axe des abscisses pour $\alpha = 0.7$. Cela revient à dire que la cyclohexanone ayant un substituant de polarisabilité 0.7 doit présenter un équilibre conformationnel 50–50 ($K = 1$; $\Delta G = 0$). La validité de cette corrélation nous paraît d'autant plus nette que la cyclohexanone elle-même répond à ces deux exigences, à savoir: une valeur de ΔG nulle par définition et un substituant hydrogène qui a justement une polarisabilité égale à 0.7. On peut donc considérer l'hydrogène comme rentrant dans la série des halogènes et ceci d'autant plus volontiers que les courbes II et III ont même pente. En effet il suffit de considérer une monohalogène-2 cyclohexanone comme disubstituée (par X et par H) pour faire coïncider les courbes II et III en une seule courbe, celle de la Fig 4, en translatant la courbe III le long des abscisses d'une valeur égale à 0.7. Une seule relation numérique rend alors compte des équilibres conformationnels des mono et dihalogène cyclohexanones *trans*: elle prend la forme:

$$-\Delta G_{xy} = 0.39 (\alpha_x - \alpha_y) \text{ où } X \text{ et } Y = \text{F, H, Cl, Br.}$$

Cette relation indique clairement que plus la différence de polarisabilité des deux substituants est grande, plus le déséquilibre conformationnel est prononcé. Une conséquence logique de cette remarque est que dans la iodo-2 cyclohexanone 4, la liaison C—I doit être pratiquement uniquement axiale, puisque à sa polarisabilité très grande ($\alpha_I = 5.65 \text{ \AA}^3$), doit correspondre, sur la corrélation de la Fig 4, une proportion de forme axiale supérieure à 95%.

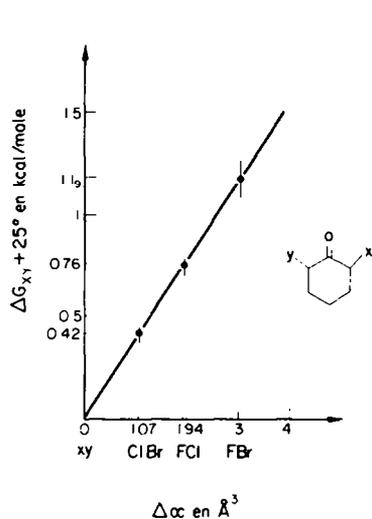


FIG 2. Variation de l'énergie conformationnelle ($-\Delta G_{xy}$) des *trans* dihalogéno-2,6 cyclohexanones avec la différence de polarisabilité $\Delta\alpha$ entre X et Y

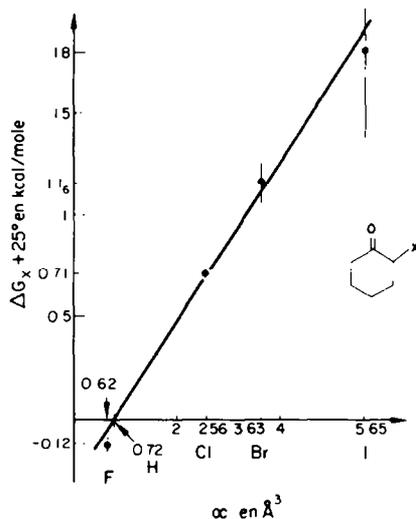


FIG 3. Variation de l'énergie conformationnelle des α halogénocyclohexanones avec la polarisabilité α_x

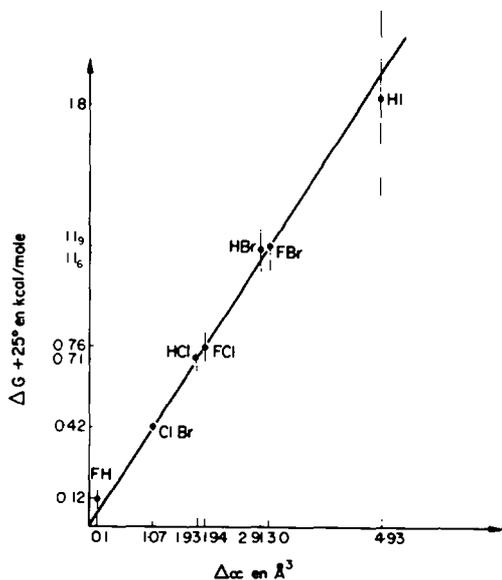


FIG 4. Variation de $-\Delta G_{xy}$ (α mono et *trans* dihalogéno-2,6 cyclohexanones) en fonction de la différence de polarisabilité entre X et Y, l'hydrogène étant considéré comme un substituant Y particulier

La iodo-2 cyclohexanone a été préparée par oxydation de l'alcool correspondant²⁰ et la Fig 5 montre les caractéristiques spectrales de ce produit. Le massif obtenu en RMN pour H au pied de I a une largeur de 7 Hz en solution inerte, ce qui permet de situer à 95% environ la proportion d'iode axial: cette molécule rentre donc bien dans l'ensemble de la corrélation établie Fig 4.

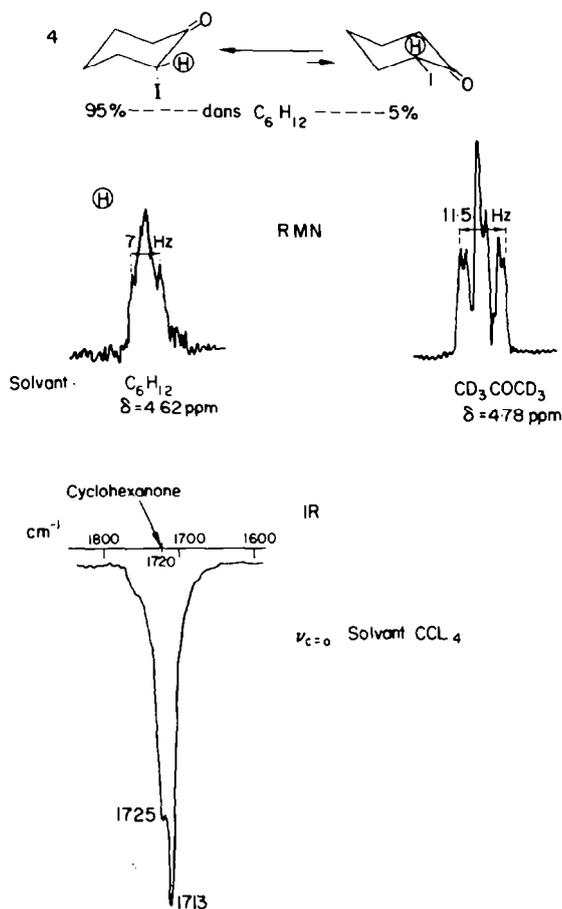
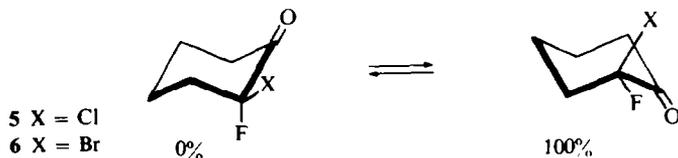


FIG 5. Caractéristiques spectrales de la iodo-2 cyclohexanone

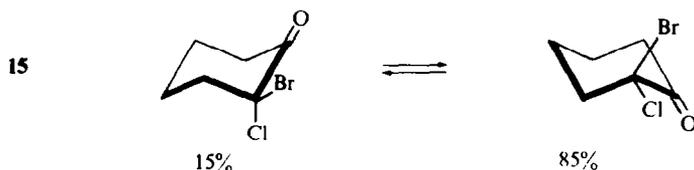
gem Dihalogeno-2,2 cyclohexanones

L'analyse des spectres de RMN du fluor des cyclohexanones *gem* fluorées halogénées **5** et **6** nous ont montré que ces deux composés existaient uniquement dans une seule conformation celle où le fluor est équatorial (Fig 6).

Les situations relatives des halogènes, par rapport au squelette qui les porte sont les mêmes qu'en série *trans*-2,6 dihalogénée et pourtant les proportions conformationnelles sont nettement différentes: **5** (*gem*) comporte au moins 22% de plus de conformation à chlore axial que **2** (*trans*), tandis que **6** (*gem*) comporte au moins 12%



de plus de conformation à brome axial que 3 (*trans*). De même l'étude de la *gem* chlorobromo cyclohexanone 15 en spectroscopie UV montre que ce composé existe essentiellement sous la conformation où le brome est axial (voir partie expérimentale).



cis Dihalogeno-2,6 cyclohexanones

Les résultats obtenus dans cette série sont rassemblés dans le Tableau 6.

TABLEAU 6. PROPORTION DE CONFORMATION DIAZIALE DES *cis* DIHALOGÈNO-2,6 CYCLOHEXANONES

X, Y		% isomère diaxial	Méthode de dosage	Réf.	Répulsion diaxiale (calc) (voir discussion)
7	F, F	0%	IR, UV	14	≥ 2.7 kcal/mole
8	F, Cl	0%	IR, UV	ce travail	
9	Cl, Cl	5%	IR, UV	9	3.65 kcal/mole
10	Cl, Br	10%	IR, UV	15, ce travail	
11	Br, Br	15%	IR, UV	9, 14, 15	3.75 kcal/mole

On remarquera, d'après ce tableau, que la *cis* dibromo-2,6 cyclohexanone 11 comporte plus de forme diaxiale que la *cis* difluoro-2,6 cyclohexanone 7. Ce résultat était *a priori* surprenant.¹⁴ En effet, compte tenu du fait que le rayon de Van der Waals du brome est plus important que celui du fluor (tandis que les polarités des liaisons C—Br et C—F sont les mêmes: Tableau 1) on pouvait s'attendre à ce que la proportion de forme diaxiale soit plus importante pour le dérivé dibromé que pour le dérivé difluoré; or il n'en est rien: il faut alors admettre qu'un phénomène énergétiquement important vient concurrencer la répulsion 1-3 diaxiale.

DISCUSSION

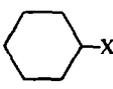
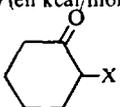
Deux hypothèses ont été émises pour expliquer l'ordre des préférences conformationnelles des halogéno cyclohexanones. On peut tout d'abord supposer qu'il existe une attraction spécifique entre le fluor et le carbonyle,¹⁶ qui conduirait à stabiliser la forme équatoriale. En fait aucune donnée chimique ou théorique n'est venue étayer cette hypothèse.

Une autre hypothèse due à Corey¹⁷ et reprise par Allinger²³ et par Le Fèvre²⁵ consiste à admettre qu'il y a au contraire stabilisation d'un brome axial du fait de l'intervention de formes mésomères de type :



sans que pour autant on ait apporté des preuves à ce sujet. Si une telle hypothèse était juste la stabilisation de la forme axiale devrait être d'autant plus importante que la possibilité, pour un halogène, de devenir positif serait grande. Or on a démontré que plus la polarisabilité de la liaison C—X est grande (C—F < C—H < C—Cl < C—Br < C—I) plus l'énergie de dissociation ionique C—X → C[⊖] + X[⊕] diminue (on calcule²⁶ pour X = F environ 700 kcal/mole et pour X = Br environ 370 kcal/mole). L'interprétation initiée par Corey, se retrouve donc bien dans le fait que nous

TABLEAU 7. ENERGIES CONFORMATIONNELLES COMPARÉES DES MONOHALOGÈNOCYCLOHEXANES²⁴ ET DES HALOGÈNO-2 CYCLOHEXANONES

X	-ΔG (en kcal/mole) à 25°		
			-ΔG _i = -ΔG _x (I) - [-ΔG _x (V)]: stabilisation de la forme axiale par le carbonyle
Me	~ -1.70	~ -1.70	~0
F	-0.15*	-0.12	~0
Cl	-0.43	+0.71	+1.14
Br	-0.38	+1.16	+1.54
I	-0.43	+1.8	+2.23

observons (Figs 2, 3, 4) une remarquable corrélation linéaire entre les énergies conformationnelles des α halogéno cyclohexanones et la différence de polarisabilité des deux substituants situés en 2,6 en orientation relative *trans*. Indépendamment de toute interprétation, il est d'autre part intéressant de comparer les énergies conformationnelles des halogéno-2 cyclohexanones et des monohalogéno cyclohexanes (Tableau 7).

* Cette valeur est celle obtenue par Bovey à 25° après des études à différentes températures.²⁷

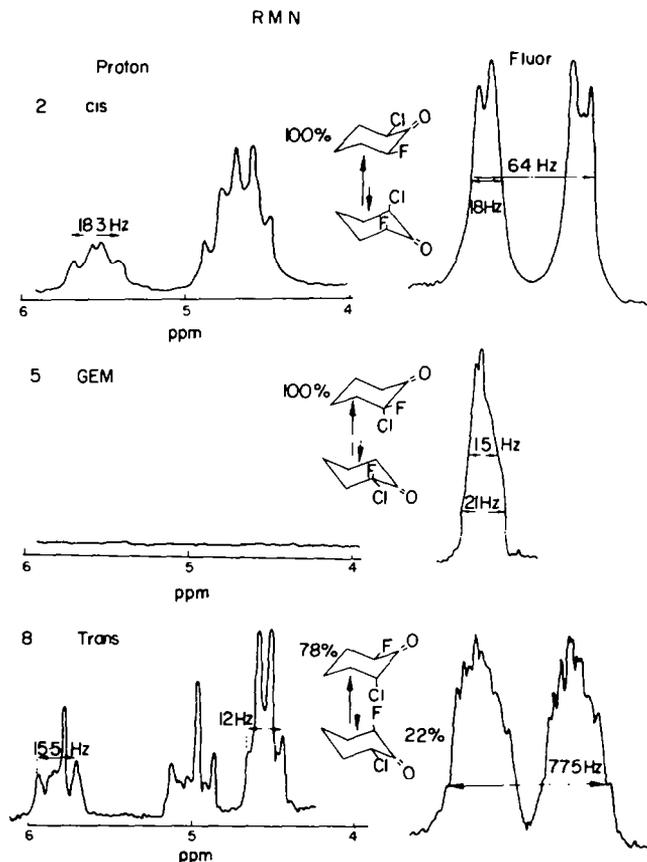


FIG 6. Caractéristiques RMN des α fluorochlorocyclohexanones (*cis*, *trans* et *gem*)

Ce tableau met clairement en évidence le rôle joué par le carbonyle.

(1) On voit en effet que l'interaction entre le carbonyle et l'halogène augmente avec la polarisabilité de l'halogène et favorise la forme axiale dans les cas où $X = \text{Cl}, \text{Br}, \text{I}$. De plus il apparaît qu'une éventuelle attraction entre fluor et carbonyle ne se manifeste pas d'une manière sensible puisque $-\Delta G_i$ est voisin de zéro dans le cas du fluor.

(2) Il est alors normal de prévoir que la suppression du groupe carbonyle entraînera également de grandes modifications dans la position de l'équilibre conformationnel des dérivés dihalogénés du cyclohexane. La comparaison entre la *gem* chloro-2 fluoro-2 cyclohexanone **5** et le *gem* chloro-2,fluoro-2 cyclohexane **12** est à cet égard très frappante. En effet alors que le composé **5** existe uniquement sous la conformation à chlore axial (à 25°), le composé **12** existe en majeure partie (76% à 25°) (Fig 7) dans la conformation à fluor axial.*

* Ce dosage a été fait grâce à la RMN du fluor, ce qui n'avait pas été fait auparavant.¹⁸

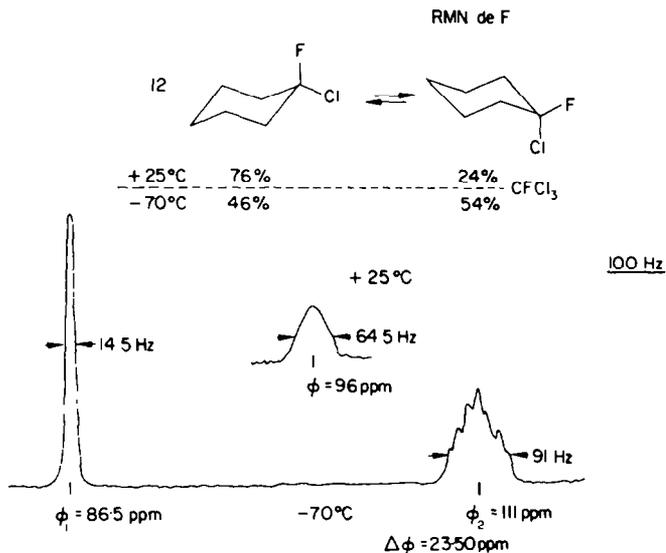
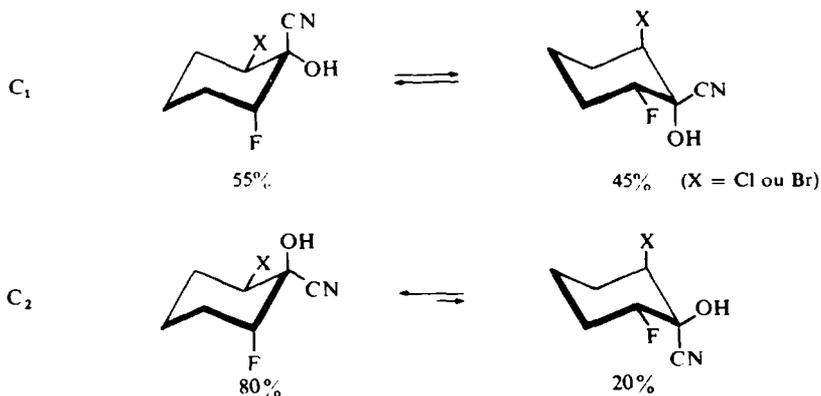


FIG 7. Equilibres conformationnels du *gem* fluorochlorocyclohexane, déterminés par RMN du fluor à +25° et à -70°

(3) Une comparaison également intéressante est celle de la série des cyanhydrines-2,6 dihalogénées de la cyclohexanone, de type C₁ et C₂: d'une part le fluor y adopte préférentiellement la conformation axiale, d'autre part l'équilibre est indépendant de la nature de l'halogène (X = Cl ou Br) et ceci distingue nettement les cyanhydrines des cétones correspondantes (qui étaient, rappelons le, surtout à fluor équatorial).

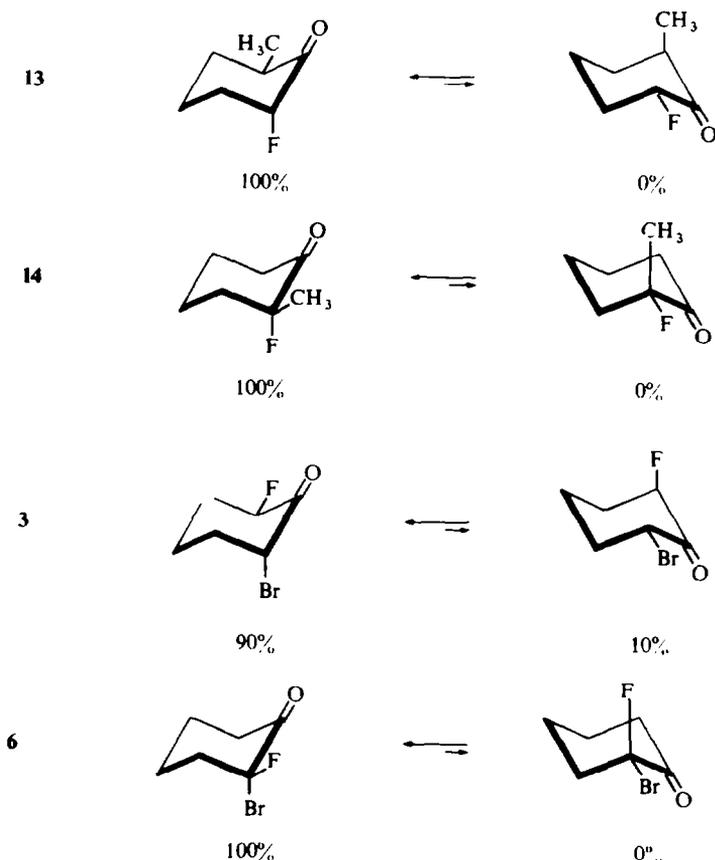
Du fait de l'interaction entre carbonyle et substituant α halogéné il y a donc, dans la série des cyclohexanones α' halogénées, *stabilisation* de la conformation où l'halogène Cl, Br, I est axial. Nous ne pensons pas que cette stabilisation résulte d'une interaction stérique entre le carbonyle et l'halogène. La comparaison des dérivés méthylés* d'une part, et bromés d'autre part, de la fluoro-2 cyclohexanone est ici très



* Le Me et le Br sont connus pour avoir sensiblement le même encombrement stérique (Tableau 5).

intéressante. En effet alors que dans le cas des cyclohexanones **13** et **14** le groupement Me (encombrant) est uniquement en position équatoriale, dans le cas des cyclohexanones **3** et **6** le Br (également gros) adopte la position axiale.

Donc pour des encombrements stériques comparables du Br et du Me, le gros groupe serait gêné par le carbonyle dans le 2^e cas (composés bromés **3** et **6**) et pas du tout gêné dans le 1^{er} cas (composés méthylés **13** et **14**): ceci n'est pas vraisemblable. Ces exemples infirment par ailleurs l'hypothèse d'une attraction entre fluor et carbonyle car il y aurait attraction forte dans le 2^e cas et répulsion tout aussi forte dans le 1^{er} cas [car on sait que le groupe méthyle est de toute façon équatorial, qu'il y ait ou non un groupe carbonyle (Tableau 7)].

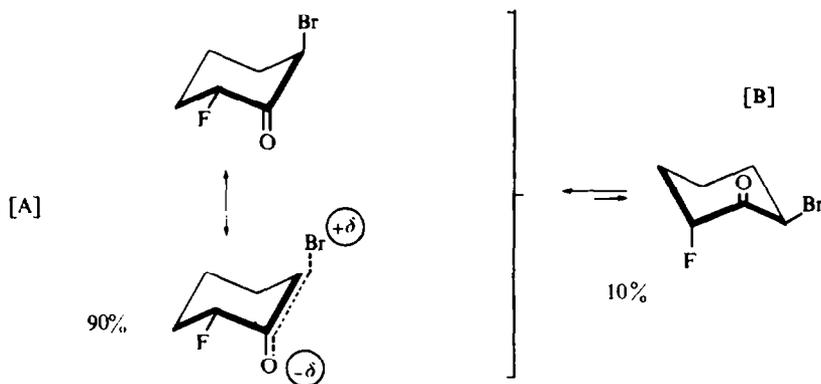


En conclusion, il apparaît que plus la liaison C—X est polarisable, plus "l'hyperconjugaison"* entre le carbonyle et l'halogène X en orientation anti par rapport au carbonyle sera facilitée et plus la forme axiale sera stabilisée. Dans la *trans* bromo-2, fluoro-6 cyclohexanone **3** par exemple, l'une des conformations [A] présente une liaison C—Br en orientation transoïde par rapport au carbonyle; l'autre

* Cette délocalisation des électrons σ de la liaison C—Br au profit des électrons π du carbonyle a toutes les caractéristiques d'une hyperconjugaison: mais le terme anglais est dans ce cas σ - π overlap.²³

conformation [B] présente une liaison C—Br en orientation cissoïde par rapport au carbonyle: Les orientations de la liaison C—F beaucoup moins polarisable que C—Br sont inverses des précédentes dans [A] et [B]. La conformation [A] plus polarisable que la conformation [B] permet mieux que [B] "l'hyperconjugaison" de la liaison C—Br avec le carbonyle. Cette délocalisation (qui accroît la stabilité de la forme [A]) n'est possible que si l'halogène peut, sous l'influence du carbonyle, perdre ses électrons de liaison (nécessité d'être polarisable) et devenir $\delta\oplus$ (nécessité d'être peu électronégatif): la liaison C—Br remplit beaucoup mieux ces conditions que la liaison C—F.

Le cas des *gem* dihalogène-2,2 cyclohexanones (**5**: X = F, Y = Cl; **6**: X = F, Y = Br) vient confirmer cette hypothèse. Le caractère $\delta\oplus$ du gros halogène est en effet accrue par l'effet inductif du fluor et seule la conformation à chlore (**5**) ou brome (**6**) axial existe. On notera d'autre part que les propriétés des halogène-2 cyclohexanones en spectroscopie UV sont également en accord avec l'hypothèse d'une "hyperconjugaison" entre carbonyle et gros halogène axial.²³



L'effet d'hyperconjugaison envisagé dans cette discussion permet de mieux comprendre les résultats observés dans la série des *cis* dihalogène-2,6 cyclohexanones (Tableau 6). Si en effet le facteur prépondérant déterminant la conformation d'une halogène-2 cyclohexanone est l'hyperconjugaison entre le carbonyle et le gros halogène axial, ce phénomène doit subsister en série *cis* dihalogénée et favoriser d'autant plus la conformation diaxiale que l'halogène est plus polarisable (donc plus gros). Cet effet sera évidemment contrebalancé par la répulsion 1-3 diaxiale et le dosage conformationnel dans cette série doit permettre d'estimer l'énergie de répulsion 1-3 diaxiale. En effet en faisant le compte de toutes les interactions dans une molécule monohalogénée ($-\Delta G_x$) et dans une molécule *cis* 2,6 dihalogénée ($-\Delta G_{xx}$) on calcule que la différence: $\Delta G_x^{\text{alcane}} + \Delta G_{xx}^{\text{cétone}} - 2\Delta G_x^{\text{cétone}}$ permet d'estimer l'énergie de répulsion 1-3 diaxiale entre liaisons C—X (Tableau 6); les résultats expérimentaux sont compatibles avec une répulsion 1-3 diaxiale plus grande pour

Br	Br	F	F
C	C	C	C

que pour C, malgré une proportion nulle de liaison C—F diaxiale (composés **11** et **7**).

PARTIE EXPERIMENTALE

Les spectres dans IR ont été pris dans l' CCl_4 sur un spectrophotomètre Perkin-Elmer 457; les spectres dans l'UV sur un spectrophotomètre Beckman DK II; les spectres de RMN sur un appareil Varian A 60 avec TMS comme référence interne; les spectres de RMN du fluor ont été enregistrés sur un appareil JEOL C 60H avec CFCl_3 comme référence interne. Les différentes distillations ont été effectuées sous atmosphère d'azote.

Chloration de la fluoro-2 cyclohexanone

La méthode utilisée consiste à dissoudre la cétone fluorée dans le chlorure de méthylène et à ajouter goutte à goutte une solution de chlorure de sulfuryle dans CH_2Cl_2 . Les deux réactifs sont en proportion stoechiométrique et la température est maintenue au dessous de 5° pendant la durée de la réaction. L'addition terminée on laisse le mélange au contact, en agitant, pendant une heure, puis on chauffe doucement la solution à 40° et on fait refluer le solvant pendant une heure. On chasse alors CH_2Cl_2 et on distille les produits.

Fluoro-chlorocyclohexanones 2, 5, 8. A partir de 20 g de fluoro-2 cyclohexanone diluée dans 100 ml de CH_2Cl_2 on verse 24 g de SO_2Cl_2 dissous dans 15 ml de CH_2Cl_2 . La distillation a donné les résultats suivants: 10% fluoro-2 cyclohexanone: 15% chloro-2, fluoro-2 cyclohexanone **5** (*gem*): 15% chloro-2, fluoro-6 cyclohexanone **8** (*cis*): 60% chloro-2, fluoro-6 cyclohexanone **2** (*trans*). Eb 0-6 mm: (a) $34-42^\circ$: 3.5 g (mélange de monofluoré, de **5**, et de **2**): (b) $42-50^\circ$: 2.5 g (**2** + 15% **5**): (c) $50-52^\circ$: 7.2 g (**2**): (d) $52-70^\circ$: 2.8 g (**2** + ϵ **8**): (e) $70-90^\circ$: 3.5 g (**2** + **8**). La fraction (e) cristallise en partie et la chloro-2, fluoro-6 cyclohexanone **8** (*cis*) cristallisée a pu être obtenue pure ($F = 42-43$): IR $\nu \text{C}=\text{O}$: **2** (*trans*): 1750 cm^{-1} ; **8** (*cis*): 1763 cm^{-1} ; (1 seul pic). UV λ_{max} : **2** (*trans*): 300 nm, $\epsilon = 29$; λ_{max} : **8** (*cis*): 277 nm, $\epsilon = 45$. RMN du proton (dans CCl_4): **2** (*trans*): δ_{HCl} : 4.55 ppm: largeur 12.5 Hz: δ_{HF} : 5.36 ppm: largeur 14 Hz; **8** (*cis*): δ_{HCl} : 4.66 ppm: δ_{HF} : 5.06 ppm: largeur 18 Hz. RMN du fluor (dans CFCl_3): **2** (*trans*): ϕ_F : 190 ppm: largeur 77 Hz; **8** (*cis*): ϕ_F : 186 ppm: largeur 66 Hz; **5** (*gem*): ϕ_F : 112 ppm: largeur 14 Hz. Analyses élémentaires: Th: C%: 47.85; H%: 5.35; Cl%: 23.55; **2** (*trans*) Tr: 47.78; 5.29; 23.81; **8** (*cis*) Tr: 47.78; 5.50; 23.68.

Fluoration de la méthyl-2 cyclohexanone

La méthode utilisée consiste à faire l'énamine de la méthyl-2 cyclohexanone à partir de la pyrrolidine. L'action du brome sur cette énamine²¹ suivie d'une hydrolyse en milieu acide conduit à un mélange de méthyl-2, bromo-6 cyclohexanone *cis* et *trans* avec un rendement de 50% (l'hydrolyse est difficile). La suite des opérations est alors poursuivie selon la méthode habituelle (cyanoépoxydation et ouverture des époxynitriles par $\text{HF}, \text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}^{22}$).

Ainsi l'addition à -20° de 43 g de brome dans une solution de 45 g d'énamine dans le pentane, suivie d'une hydrolyse du sel (cristaux orangés) par H_2SO_4 à 10%, permet d'obtenir 20 g de méthyl-2, bromo-6 cyclohexanone (*cis* + *trans*) (l'hydrolyse doit être répétée plusieurs fois). Le mélange des deux cétones *cis* et *trans* est traité directement par 5.3 g de NaCN (0.11 mole) dans H_2O et après les opérations habituelles²² et distillation on obtient 8 g (0.058 mole) d'époxyde cyané correspondant (méthyl-3, époxy-1, 2 cyano-2 cyclohexane: Eb_{20 mm}: 115°). Cet époxyde est ouvert par un mélange de 10 g (0.071 mole) de $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$, 10 g de HF dans l'éther²² et laissé réagir pendant 48 hr. Après neutralisation par l'isopropylamine on obtient un mélange cristallisé de cyanhydrines *cis* et *trans* qui n'ont pas été séparées. Le traitement par AgNO_3 , N, NH_3 , 22°B en quantité stoechiométrique permet d'obtenir 4 g de *trans* méthyl-2, fluoro-6 cyclohexanone **13** (Eb_{15 mm}: 53°): $\nu \text{C}=\text{O}$: 1729 cm^{-1} ; RMN δ_{HF} : 4.62 ppm: largeur 6 Hz; ϕ_F : 186 ppm: largeur 114 Hz. (Analyses: Calc.: C, 64.61; H, 8.46; F, 14.61. Tr C, 64.78; H, 8.36; F, 13.58%).

Obtention des cyanhydrines-2,6 dihalogénées de la cyclohexanone

Compte tenu du fait que l'ouverture des époxynitriles est stéréospécifique dans la plupart des cas^{14, 15} la méthode utilisée consiste soit à ouvrir un époxynitrile déjà fluoré par HX (type C1) soit à ouvrir un époxynitrile déjà halogéné par HF (type C2).

Type C1. Ainsi l'époxynitrile obtenu à partir de la *trans* bromo-2, fluoro-6 cyclohexanone **3** selon une méthode déjà décrite¹⁴ a été ouvert soit par HCl soit par HBr pour conduire aux deux dérivés de type C1 ($X = \text{Cl}$ et Br).

L'époxynitrile est dissous dans CCl_4 (solution à 50%) et on fait barboter HCl (ou HBr) sec pendant 15 min environ (vérification de la fin de la réaction par RMN. On obtient dans les deux cas une huile visqueuse. $X = \text{Cl}$: cyano-1, hydroxy-, chloro-2, fluoro-6 cyclohexane (type C1); ν_{OH} (C = 10^{-3} mole l: cuves 2 cm);

3559 cm^{-1} . RMN du proton (solvant CCl_4): δ_{HF} : 5.01 ppm: J_{HF} : 48 Hz largeur: 10 Hz, δ_{HCl} : 4.26 ppm largeur: 15 Hz. RMN du fluor (solvant $\text{CH}_3\text{COCH}_3 + \text{CFCl}_3$): ϕ_{F} : 197 ppm largeur 91 Hz.

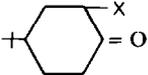
$X = \text{Br}$: cyano-1,hydroxy-1,bromo-2,fluoro-6 cyclohexane (type C1); $\nu_{\text{OH}}(\text{C} = 10^{-3} \text{ mole/l: cuves 2 cm})$: 3564–3537 cm^{-1} . RMN du proton (solvant CCl_4): δ_{HF} : 5.10 ppm: J_{HF} : 48 Hz largeur: 9.5 Hz, δ_{HB} : 4.38 ppm largeur: 16 Hz. RMN du fluor (solvant $\text{CH}_3\text{COCH}_3 + \text{CFCl}_3$): ϕ_{F} : 197 ppm largeur 94 Hz. Type C2. Pour obtenir les dérivés de type C2 il faut synthétiser les époxynitriles halogénés correspondants. L'époxynitrile chloré nécessaire pour synthétiser la cyanhydrine C2 ($X = \text{Cl}$) est obtenu à partir de la *trans* chloro-2,bromo-6 cyclohexanone.¹⁵ L'époxynitrile bromé nécessaire pour préparer la cyanhydrine C2 ($X = \text{Br}$) est obtenu à partir de la *trans* dibromo-2,6 cyclohexanone.¹⁵ L'ouverture de ces époxynitriles se fait par HF en présence de $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ dans l'éther selon la méthode habituelle.²² Ainsi on obtient après neutralisation de la solution étherée par l'isopropylamine les cyanhydrines C2 attendues ($X = \text{Cl}$ et Br). (rendement 75% par rapport à l'époxynitrile). Ces cyanhydrines sont toutes les deux cristallisées.

$X = \text{Cl}$: cyano-1,hydroxy-1,chloro-2,fluoro-6 cyclohexane (type C2), $\nu_{\text{OH}}(\text{C} = 10^{-3} \text{ mole/l: cuves 2 cm})$, 3578 cm^{-1} (OH – F), 3554 cm^{-1} (OH – Cl). RMN du fluor (solvant $\text{CH}_3\text{COCH}_3 + \text{CFCl}_3$), ϕ_{F} : 189 ppm: largeur 105 Hz.

$X = \text{Br}$: cyano-1,hydroxy-1,bromo-2,fluoro-6 cyclohexane (type C2), $\nu_{\text{OH}}(\text{C} = 10^{-3} \text{ mole/l: cuves 2 cm})$, 3575 cm^{-1} (faible intensité: OH – F), 3450 cm^{-1} (forte intensité: OH – Br). RMN du fluor (solvant $\text{CH}_3\text{COCH}_3 + \text{CFCl}_3$), ϕ_{F} : 188.5 ppm: largeur 103 Hz.

Spectres UV des dihalogénocyclohexanones

Nous rappelons dans un Tableau les propriétés UV des t.butyl-4 halogéno-2 cyclohexanones (solvant cyclohexane).⁷



pour $X = \text{H}$, $\lambda_{\text{max}} = 291 \text{ nm}$, $\epsilon = 20$

X	$\Delta\lambda$ (nm)	$\Delta\epsilon$	X	$\Delta\lambda$ (nm)	$\Delta\epsilon$
F _{ax}	+10	+5	F _{eq}	-1	-2
Cl _{ax}	+14	+32	Cl _{eq}	-6	0
Br _{ax}	+20	+92	Br _{eq}	-4	+3

Ces valeurs permettent d'estimer le pourcentage d'isomère diaxial dans les *cis* dihalogéno-2,6 cyclohexanones selon la méthode déjà utilisée:⁹ par exemple pour la *chloro-2,bromo-6 cyclohexanone 10* (dérivé *cis*), si les deux halogènes sont axiaux on doit avoir:

$$\lambda_{\text{max}} = 291 + 14 + 20 = 325 \text{ nm}$$

$$\epsilon = 20 + 32 + 92 = 144$$

On observe en fait pour ce composé une bande à 330 nm avec un ϵ apparent de 12 (dans CCl_4). D'où l'on en déduit que la *cis* chloro-2 bromo-6 cyclohexanone **10** contient environ 10% de forme diaxiale (résultat confirmé par IR).¹⁵

De la même manière on a pu doser approximativement la *chloro-2,bromo-2 cyclohexanone 15* et montrer ainsi que cette cétone existe préférentiellement sous la conformation à brome axial et chlore équatorial (environ 85%). En effet les valeurs trouvées expérimentalement sont les suivantes: $\lambda_{\text{max}}(\text{CCl}_4) = 303 \text{ nm}$; $\epsilon = 93$ alors que les valeurs calculées d'après le Tableau pour un brome axial et un chlore équatorial sont: $\lambda_{\text{max}} = 291 + 20 - 6 = 305 \text{ nm}$; $\epsilon = 112$.

Dans le cas de la chloro-2 fluoro-6 cyclohexanone **8** (*cis*) on observe une seule bande à 277 nm ($\epsilon = 45$) et pas de bande à 315 nm (normalement attendue pour un chlore axial et un fluor axial: $291 + 10 + 14 = 315 \text{ nm}$). Ce résultat est également confirmé par IR où l'on n'observe qu'un seul pic à 1763 cm^{-1} .

Préparation de l'iodo-2 cyclohexanone

On dissout 2.26 g d'iodo-2 cyclohexanol cristallisé²⁸ (0.01 mole) dans 25 ml d'acide acétique. On ajoute ensuite goutte à goutte une solution de 1.1 g de CrO_3 (0.011 mole) dans 28 ml d'acide acétique. On maintient la température vers 20°. L'addition dure 4 hr. On laisse encore le mélange au contact 6 hr. On verse ensuite la solution dans 100 ml d'eau et on lave par Na_2SO_3 N. On extrait au CCl_4 et on sèche sur MgSO_4 . Après avoir chassé le solvant vers -10° on obtient un produit liquide incolore qui n'a pu être distillé (il se décompose facilement) mais qui cristallise au congélateur où il est conservé à l'abri de la lumière. $\gamma \text{C}=\text{O}$ (CCl_4): 1713 1725 cm^{-1} . RMN (CCl_4) δ_{H} : 4.62 ppm: largeur 7.5 Hz. λ_{max} CCl_4 : 316 nm (épaulement): $\epsilon = 180$.

Préparation des dérivés t.butyles de référence

Chloration de la cis fluoro-2 t.butyl-4 cyclohexanone. 2 g de cétone fluorée (0.0116 mole) dissous dans 25 ml de CH_2Cl_2 anhydre sont agités à 0°. On ajoute goutte à goutte 1.57 g de SO_2Cl_2 (0.0116 mole) dissous dans 10 ml de CH_2Cl_2 . Deux hr après la fin de l'addition, on porte le solvant à reflux pendant une hr. On hydrolyse ensuite, extrait à l'éther, lave à l'eau: on sèche la phase étherée sur MgSO_4 et on chasse le solvant sous vide. La distillation a donné les résultats suivants: $\text{Eb}_{0.3}$: 60-68° (0.35 g): *gem* + *cis* + *trans*: 68° (0.53 g): *gem* + *cis* + *trans*: 68 70° (0.40 g): *cis* + *trans*. RMN du fluor (solvant CCl_4 + CFCl_3): dérivé *gem*: δ_{F} = 112.5 ppm: largeur du massif: 15 Hz: *trans*: δ_{F} = 194 ppm: largeur: 66 Hz: *cis* δ_{F} = 187.5 ppm: largeur: 65 Hz.

Bromation des cis halogène-2 t.butyl-4 cyclohexanones. L'obtention des dérivés *trans* dihalogénés se fait par addition lente de la quantité stoechiométrique de brome à la cétone monohalogénée, en présence de CO_3Ca et SO_4Mg .¹⁵ L'obtention des dérivés *gem* dihalogénés se fait par action de la NBS en présence de peroxyde de benzoyle (solvant CCl_4).¹⁵

(a) bromation en *trans* de la cis fluoro-2 t.butyl-4 cyclohexanone.

1 g de cétone fluorée (0.058 mole) est traité par 0.93 g de brome (0.058 mole) en présence de 1.16 g de CO_3Ca (0.116 mole) et 1.2 g de SO_4Mg . Le produit brut est distillé ($\text{Eb}_{0.3}$: 80°) ce qui permet d'éliminer le dérivé *gem* qui s'est formé (15%). On obtient ainsi le dérivé *trans* dihalogéné pur. $\gamma \text{C}=\text{O}$: 1744 cm^{-1} ; λ_{max} : 308 nm: $\epsilon = 92$ (solvant CCl_4): RMN du proton (CCl_4): δ_{HB} = 4.40 ppm: largeur du massif: 8.7 Hz: δ_{HF} = 5.58 ppm: largeur: 18.3 Hz du fluor (solvant CCl_4 + CFCl_3): δ_{F} = 194 ppm: largeur: 66 Hz. (Th: C, 47.80; H, 6.37; F, 7.57; Br, 31.85. Tr: C, 48.43; H, 6.26; F, 8.94; Br, 30.46%).

(b) bromation en *trans* de la cis bromo-2 t.butyl-4 cyclohexanone.

2 g de cétone bromée (0.085 mole) sont traités par 1.37 g de brome (0.085 mole) et 2 g de CO_3Ca (0.2 mole). Le produit brut n'a pas été distillé car il se décompose facilement à la chaleur. Le spectre RMN montre cependant sans ambiguïté que le composé obtenu est le dérivé *trans* dibromé pratiquement pur. RMN (CCl_4): δ_{Hc} : 4.56 ppm: largeur du massif: 5 Hz: δ_{Ha} : 5.03 ppm: largeur: 18.3 Hz.

(c) bromation en *gem* de la cis fluoro-2 t butyl-4 cyclohexanone.

1 g de cétone fluorée (0.058 mole) dissous dans 10 ml de CCl_4 , est porté au reflux du solvant une nuit, en agitant, avec 1.03 g de NBS et un peu de peroxyde de benzoyle. Après évaporation du solvant sous vide, on obtient 1.3 g de produit brut qui ne présente plus, en RMN du proton de signal vers 4 ppm. Il n'a été tenté aucune purification afin d'éviter une transposition. $\gamma \text{C}=\text{O}$: 1745 cm^{-1} ; λ_{max} : 305 nm (épaulement): RMN du fluor: (solvant CCl_4 + CFCl_3), δ_{F} = 118.5 ppm: largeur du massif: 15 Hz. (Th: C, 47.80; H, 6.37; F, 7.57; Br, 31.85. Tr: C, 47.84; H, 6.37; F, 6.56; Br, 30.11%).

Fluoro-1 chloro-1 cyclohexane

Afin d'éviter la formation de plusieurs produits,¹⁸ nous avons utilisé la méthode suivante: 20 g de chloro-1 cyclohexène³⁰ (0.17 mole) sont laissés au contact pendant trois semaines avec 24 g de $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ (0.17 mole) et 34 g (1.7 mole) de HF en solution dans l'éther anhydre. Après neutralisation par l'isopropylamine dissoute dans l'éther anhydre on filtre le produit solide formé et on chasse le solvant sous vide. On obtient alors 3 g (0.022 mole) du produit attendu après distillation (Eb_{40} : 60°).

REFERENCES

- 1 E. J. Corey, *J. Am. Chem. Soc.* **75**, 2301 et 3297 (1953)
- 2 W. D. Kumler et A. C. Huitric, *Ibid.* **78**, 3369 (1956)
- 3 C. Castinel, G. Chiurdoglu, M. L. Josien, J. Lascombe et E. Vanlanduyt, *Bull. Soc. Chim. Fr.* 807 (1958)
- 4 J. Allinger et N. L. Allinger, *Tetrahedron* **2**, 64 (1958)

- ⁵ N. L. Allinger, *J. Am. Chem. Soc.* **82**, ^a 2926 (1960); ^b 5876 (1960)
- ⁶ N. L. Allinger, *J. Org. Chem.* **27**, ^a 1082 (1962); ^b 1524 (1962)
- ⁷ E. L. Eliel, N. L. Allinger, J. J. Angyal et G. A. Morrisson, *Conformational Analysis*, Interscience Publ., John Wiley and Sons, N.Y. (1965)
- ⁸ Yuh Hsu Pan et J. B. Stothers, *Canad. J. Chem.* **45**, 2943 (1967)
- ⁹ J. Petrissans, Thèse de doctorat es Sciences Physiques, Bordeaux (1968)
- ¹⁰ J. Cantacuzène, *J. Chim. Phys.* 186 (1962)
- ¹¹ J. M. Lehn et G. Ourisson, *Bull. Soc. Chim. Fr.* 1113 (1963)
- ¹² A. L. McClellan, *Tables of Experimental Dipole Moments*, W. H. Freeman, San Francisco (1963)
- ¹³ J. Cantacuzène et R. Jantzen, *Tetrahedron* **26**, 2429 (1970)
- ¹⁴ J. Cantacuzène et M. Atlani, *Ibid.* **26**, 2447 (1970)
- ¹⁵ D. Ricard et J. Cantacuzène, *Bull. Soc. Chim. Fr.* 628 (1969)
- ¹⁶ L. Mion, A. Casadevall et E. Casadevall, *Ibid.* 984 (1970)
- ¹⁷ E. J. Corey et H. J. Burke, *J. Am. Chem. Soc.* **77**, 5418 (1955)
- ¹⁸ E. L. Eliel et R. J. L. Martin, *J. Am. Chem. Soc.* **90**, 682 (1968)
- ¹⁹ J. Cantacuzène et R. Jantzen, *Tetrahedron Letters* 3281 (1970)
- ²⁰ Communication privée de J. Petrissans
- ²¹ R. L. Pederson, J. L. Johnson, R. P. Holysz et A. C. Ott, *J. Am. Chem. Soc.* **79**, 1115 (1957)
- ²² J. Cantacuzène et D. Ricard, *Bull. Soc. Chim. Fr.* 1587 (1967)
- ²³ N. L. Allinger, J. Chow Tai et M. A. Miller, *J. Am. Chem. Soc.* **88**, 4495 (1966)
- ²⁴ N. L. Allinger et E. L. Eliel, *Topics in Stereochemistry*, vol I, p. 199. Interscience Publ., John Wiley and Sons (1967)
- ²⁵ C. Y. Chen et R. J. Le Fèvre, *J. Chem. Soc.* 3700 (1965)
- ²⁶ J. Cantacuzène, *J. Chim. Phys.* **65**, 502 (1968)
- ²⁷ F. A. Bovey, E. W. Anderson F. P. Hood et R. L. Kornegay, *J. Chem. Phys.* 3099, (1964)
- ²⁸ L. Brunel, *C. R. Acad. Sci., Paris* **135**, 1056 (1902); S. Winstein, E. Grunwald, R. E. Buckles et C. Hanson, *J. Am. Chem. Soc.* **70**, 816 (1948)
- ²⁹ R. J. W. Lefèvre, *Molecular Refractivity and Polarisability: Advances in Physical Organic Chemistry* **3**, 1 (1965)
- ³⁰ E. A. Braud et J. A. Coles, *J. Chem. Soc.* 2014 (1950)