

EFFETS DE SUBSTITUANTS EN SERIE DIALKYL-1,2 CYCLOHEXANIQUE—I

PERTURBATIONS CONFORMATIONNELLES INDUITES PAR LES INTERACTIONS STÉRIQUES ENTRE GROUPEMENTS VOISINS

✱ A. PONS* et J. P. CHAPAT

Laboratoire de Chimie organique pharmaceutique, Faculté de Pharmacie, 15, avenue Ch. Flahault, 34060
 Montpellier-Cedex, France

(Received in France 8 October 1979)

Abstract—The equilibration of the *cis* and *trans* isomers of four epimeric pairs of 3,4-dialkyl cyclohexanones (alkyl = Me, Et) have been studied quantitatively at different temperatures. The thermodynamic constants ΔH and ΔS exhibit considerable variations depending on the nature (Me or Et) of the substituents. These quantities were also calculated from statistical considerations. Theoretical and experimental values are in agreement. The origin of the observed variation an increase of the diaxial conformer proportion due to enhanced steric hindrance in other possible conformers when a methyl group is substituted by an ethyl group. This was confirmed experimentally by an NMR study of the *trans*-3,4-dialkyl cyclohexanone oximes.

Malgré leur similitude, les substituants méthyle et éthyle induisent parfois des différences de comportement notables dues, soit à l'asymétrie de révolution du groupement éthyle, soit à son encombrement stérique supérieur, soit à ces deux effets simultanément.^{1a}

Dans les composés vic ou gem disubstitués, ces différences sont exaltées par l'environnement dissymétrique des substituants alkyle.^{3,4}

Nous avons également montré qu'un tel effet intervenait sur le déroulement stérique des réactions de réduction chimique et catalytique des dialkyl-3,4 cyclohexène-2 ones.²

Nous poursuivons cette étude par l'analyse de l'influence des effets de substituants sur la stabilité relative des dialkyl-3,4 cyclohexanones *trans* 1 et *cis* 2 et sur la position de leurs équilibres conformationnels.

Le choix de ces modèles se justifie par leur aptitude à traduire les moindres perturbations conformationnelles liées à la nature des substituants.

En effet, l'analogie des valeurs de l'énergie libre conformationnelle ΔG° des substituants¹ laisse prévoir des résultats comparables dans les 4 séries étudiées aussi bien au niveau des paramètres thermodynamiques qui

régissent les équilibres d'isomérisation *cis-trans* que de ceux qui se rapportent aux équilibres conformationnels de chaque isomère.

Toute variation expérimentale de ces paramètres par rapport à la valeur déterminée en série diméthyl-1,2 cyclohexanique reflète donc un effet directement lié à la nature et à la position du groupement éthyle.

Les diméthyl-3,4 cyclohexanones *cis* et *trans* ont déjà fait l'objet d'une analyse conformationnelle quantitative.^{5,6} Cette étude confirme, pour chacun des équilibres envisagés, les caractères généraux de ces cétones prévisibles sur la base d'une analyse conformationnelle qualitative.

Dans cette série l'isomère *trans* peut être considéré comme conformationnellement homogène: à température ambiante, il se trouve en effet à plus de 95% sous forme diéquatoriale.

L'isomère *cis* au contraire, présente un équilibre conformationnel entre deux formes, celle qui possède le substituant axial en position 3 étant favorisée par une énergie évaluée à 0.5 kcal mole⁻¹.

Enfin, la cétone *cis* subit, par rapport à son isomère *trans*, une destabilisation d'environ 1 kcal mole⁻¹ résultant

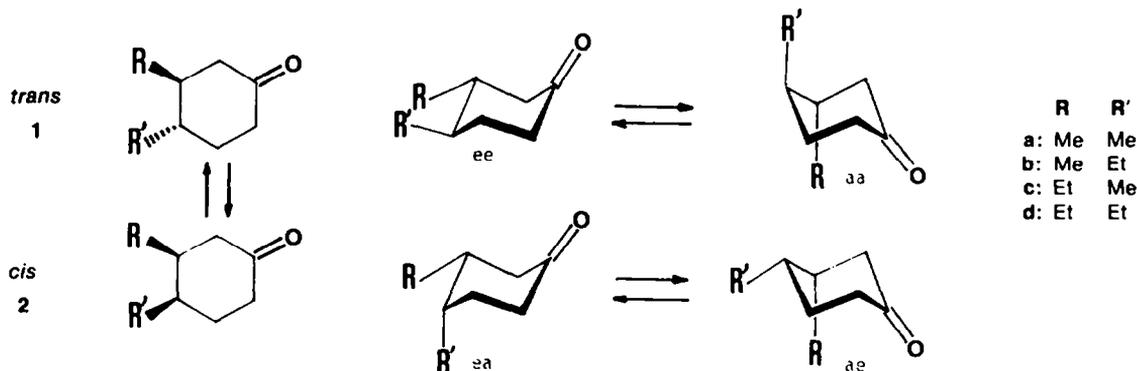


Fig. 1.

tant de l'orientation axiale obligatoire d'un substituant de cet isomère. Qualitativement, cet équilibre d'isomérisation se caractérise donc par des valeurs négatives des termes enthalpique et entropique.

Stabilité relative des cétones isomères

L'équilibre entre les isomères est établi à différentes températures en présence de palladium sur charbon.⁷ Cet équilibre est atteint à partir de chaque isomère et les proportions relatives de cétone *cis* et *trans* sont évaluées par CPV.

Les paramètres thermodynamiques expérimentaux ΔH° et ΔS° reliés à la constante d'équilibre K et à la température T par la relation:

$$\ln K = (-\Delta H^\circ/R).1/T + (\Delta S^\circ/R)$$

sont alors déterminés par la méthode des moindres carrés (Tableau 1).

Les paramètres $\Delta H_{\text{exp}}^\circ$ et $\Delta S_{\text{exp}}^\circ$ présentent des différences de valeurs très marquées d'une série à l'autre: le remplacement d'un groupement méthyle par un groupement éthyle se traduit en effet par une diminution significative de la différence d'enthalpie $\Delta H_{\text{exp}}^\circ$ entre les isomères et par une variation importante du terme entropique $\Delta S_{\text{exp}}^\circ$. Une valeur positive de ce paramètre est même observée dans le cas des diéthyl-3,4 cyclohexanones.

Au niveau de l'énergie libre $\Delta G_{\text{exp}}^\circ$, les variations de ΔH° et de ΔS° se compensent et de très faibles écarts sont alors observés. L'interprétation de ces résultats découle de la comparaison des valeurs expérimentales aux valeurs théoriques des paramètres thermodynamiques déterminées à l'aide d'un traitement statistique simple.

A l'équilibre, chaque cétone stéréoisomère se présente sous la forme d'un mélange de conformères résultant d'une part de l'inversion du cycle et, d'autre part, de la rotation autour des liaisons σ des groupements éthyle. Nous considérons que les états d'énergie proches des minima, qui sont thermodynamiquement les seuls importants, correspondent aux conformations dans lesquelles les substituants occupent une position décalée. En outre, nous considérons, en première approximation, que le cycle cyclohexanique se trouve sous forme chaise. Une évaluation des énergies relatives des formes flexi-

bles des dialkyl-3,4 cyclohexanones *cis* et *trans* par la méthode empirique décrite par Allinger *et al.*,²² laisse prévoir une destabilisation de ces formes supérieure à 3 kcal mole⁻¹ par rapport au rotamère le plus stable, sous forme chaise. Ces énergies relatives sont trop élevées et, par conséquent, les populations relatives de ces formes flexibles trop faibles (moins de 5% à la température moyenne de l'équilibration^{2a} pour qu'elles puissent intervenir de façon notable sur les paramètres thermodynamiques ΔH° et ΔS°).

La fraction molaire N_i de l'espèce i d'énergie E_i est évaluée, à la température moyenne de l'étude expérimentale, à l'aide de l'équation de Maxwell-Boltzmann:

$$N_i = P_i \exp(-E_i/RT) / \sum_{j=1}^n P_j \exp(-E_j/RT)$$

L'enthalpie globale H° de chaque stéréoisomère est ensuite calculée par la relation:

$$H^\circ = \sum_{i=1}^n N_i E_i$$

Les contributions nucléaires, électroniques et celles provenant des mouvements de translation, rotation et vibration constituant les fonctions de partition de chaque rotamère sont supposées identiques.

Par ailleurs, comme aucune conformation ne présente d'axe de symétrie, l'entropie d'isomérisation résulte uniquement de la différence entre les entropies de mélange de chaque stéréoisomère:

$$S^\circ = -R \sum_{i=1}^n N_i \ln N_i$$

Les énergies relatives E_i de l'ensemble des rotamères sont déterminées, dans l'hypothèse de l'additivité des énergies d'interactions, à partir du décompte des différentes interactions intervenant dans chacun d'eux (Tableau 2).

Trois interactions fondamentales suffisent pour décrire tous les rotamères énergétiquement possibles. Les rotamères dont l'énergie relative est supérieure à 4 kcal mole⁻¹ n'ont aucune influence sur l'estimation des paramètres thermodynamiques.

Les plus fréquemment rencontrées sont les interactions de type butane gauche G entre groupements méthyle ou méthylène évaluées, en série cyclanique, à 0.87 ± 0.07 kcal mole⁻¹.

Elles interviennent en particulier entre les substituants vicinaux dans la conformation diéquatoriale $1ee$ de l'isomère *trans* et dans les 2 conformations $2ea$ et $2ae$ de l'isomère *cis*. Elles sont alors parfois différenciées^{9,10} et leur inégalité énergétique ($G_{ee} \leq G_{ea} = G_{ae}$) est invoquée qualitativement¹¹ pour expliquer certaines anomalies relevées dans la littérature. Cependant, à notre connaissance, les difficultés d'évaluation expérimentale de ces énergies d'interaction n'ont pu être surmontées lorsque les substituants vicinaux sont des groupements alkyle. En l'absence de valeurs de référence, nous avons donc assimilé ces interactions à celles de type butane gauche classiques.

L'interaction G' est une interaction gauche amoindrie par l'effet alkyl-3 cétone.¹²

Cette stabilisation, qui traduit la diminution d'encombrement stérique que présente un substituant alkyle axial en position 3 d'une cyclohexanone par rapport à celui

Tableau 1. Stabilité relative des dialkyl-3,4 cyclohexanones stéréoisomères†

Série		$\Delta H_{\text{exp}}^\circ$ (Kcal.mole ⁻¹)	$\Delta S_{\text{exp}}^\circ$ (u.e.)	$\Delta G_{\text{exp}}^\circ$ (Kcal.mole ⁻¹) à 413°K
R	R'			
Me	Me	- 1,23*	- 0,78*	- 0,91
Me	Et	- 0,70	- 0,01	- 0,70
Et	Me	- 0,90	- 0,09	- 0,86
Et	Et	- 0,45	+ 0,68	- 0,73

*Paramètres évalués à partir des positions d'équilibre déterminées par Simon⁵

†Un traitement statistique des données expérimentales permet d'estimer à ± 0.1 kcal mole⁻¹ la précision sur ΔH° et à ± 0.15 u.e. celle sur ΔS° .

Tableau 2. Energies relatives des rotamères des dialkyl-3,4 cyclohexanones *cis* et *trans*

		R = Me		R = Et		R = Me		R = Et	
		Nombre de rotamères	Energie Kcal.mole ⁻¹						
TRANS	ee	1	0,0	1	0,0	1	0,0	2	0,8
				1	0,8	1	0,8	1	1,6
				1	2,1	1	2,1	2	2,1
								2	3,7
	aa	1	1,9	2	1,9	2	1,9	4	1,9
CIS	ae	1	1,1	2	1,1	1	1,1	2	1,1
				1	4,0	1	3,2	1	3,2
								2	4,0
	ea	1	1,6	1	1,6	2	1,6	2	1,6
								1	3,7
				1	3,7	1	4,5	2	4,5

qu'il subit dans l'hydrocarbure correspondant,¹³ intervient dans les conformères 1aa et 2ae.

Elle est évaluée aussi bien théoriquement^{7b,14} qu'expérimentalement^{5,6,7b,15} à 0.5 ± 0.1 kcal mole⁻¹ d'où la valeur suivante de l'interaction $G' = 0.35 \pm 0.1$ kcal mole⁻¹. Ces 2 interactions suffisent pour décrire entièrement les diverses conformations possibles des diméthyl-3,4 cyclohexanones *cis* et *trans* et interviennent seules dans les conformations les plus stables des isomères *cis* et *trans* des autres séries étudiées.

Une autre interaction est toutefois nécessaire pour décrire l'ensemble des rotamères énergétiquement possibles: l'interaction Q (Fig. 2), analogue à une interaction 1,3 diaxiale entre deux groupements méthyle. Allinger et Miller¹⁶ l'ont évaluée expérimentalement à 3.7 kcal mole⁻¹. Cette valeur rend bien compte des interactions que nous décrivons: appliquée à l'équilibre conformationnel du tertiobutyl cyclohexane, elle conduit à une énergie libre conformationnelle $\Delta G^\circ = \Delta H^\circ = 2Q - 2G = 5.7$ kcal mole⁻¹ en excellent accord avec la valeur généralement admise.^{1,17}

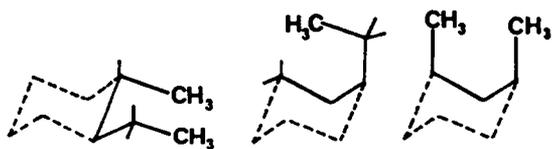


Fig. 2.

Cette interaction ne se manifeste que dans des rotamères d'énergie relative élevée. Une variation de sa valeur n'a donc pratiquement pas d'incidence sur les paramètres thermodynamiques $\Delta H^\circ_{\text{calc}}$ et $\Delta S^\circ_{\text{calc}}$. Les valeurs des interactions G et G' ont par contre une influence très importante sur les résultats des calculs. Le

meilleur accord entre l'estimation théorique et expérimentale de ΔH° et ΔS° est obtenu en attribuant respectivement à G et G' les valeurs 0.80 et 0.30 kcal mole⁻¹ (Tableau 3). Ces énergies traduisent une stabilisation de 0.5 kcal mole⁻¹ pour l'effet alkyl-3 cétone, en excellent accord avec les valeurs déterminées par ailleurs.^{5,6,15} Il en est de même pour l'interaction gauche G dont la valeur est intermédiaire entre celles déterminées sur des composés cyclohexaniques et celles provenant de systèmes acycliques.⁸

Toutes les variations des paramètres enthalpiques et entropiques observées expérimentalement sont confirmées par ces calculs.

Leur origine est attribuée à une intervention croissante des formes diaxiales. Leur apparition traduit l'augmentation des interactions vicinales entre les substituants R et R' qui résulte du remplacement d'un groupement méthyle par un groupement éthyle. Ces interactions destabilisent progressivement les 2 conformères de structure *cis* et le conformère diéquatorial de la cétone *trans* au profit de sa forme diaxiale dans laquelle ce type d'interaction n'intervient pas. Par rapport aux valeurs de la série diméthyl-3,4 cyclohexanique, le niveau enthalpique global de l'isomère *trans* est relevé alors que celui de la cétone *cis* demeure inchangé. Ceci conduit à une diminution progressive de la différence d'enthalpie ΔH° entre isomères *cis* et *trans*. La participation des formes diaxiales modifie notablement la valeur du paramètre entropique de cet équilibre: dans les séries méthyl-3 éthyl-4 et éthyl-3 méthyl-4 cyclohexaniques, leur intervention confère aux isomères *cis* et *trans* des degrés de liberté comparables ($\Delta S \approx 0$).

En série diéthyl-3,4 cyclohexanique, l'isomère *trans* présente un degré de liberté supérieur à celui de l'isomère *cis* conduisant ainsi à une différence d'entropie positive pour cet équilibre d'isomérisation.

Tableau 3. Paramètres thermodynamiques théoriques des équilibres d'isomérisation *cis-trans*

Série		PARAMETRES ENTHALPIQUES (Kcal.mole ⁻¹)			PARAMETRES ENTROPIQUES (u.e.)			$\Delta G_{413^\circ K}^\circ$	
R	R'	H ^o _{trans}	H ^o _{cis}	$\Delta H^\circ_{calc.}$	S ^o _{trans}	S ^o _{cis}	$\Delta S^\circ_{calc.}$	calculé	expérimental
Me	Me	0,17	1,27	- 1,10	0,60	1,29	- 0,69	- 0,91	- 0,91
Me	Et	0,51	1,28	- 0,77	2,23	2,34	- 0,11	- 0,72	- 0,70
Et	Me	0,51	1,46	- 0,95	2,23	2,41	- 0,18	- 0,87	- 0,86
Et	Et	0,80	1,44	- 0,62	3,75	3,20	+ 0,55	- 0,86	- 0,73

L'importance des conformations diaxiales a été mise en évidence récemment aussi bien théoriquement qu' expérimentalement dans le cas du ditertiobutyl-1,2 cyclohexane *trans*.^{17c,18} La mécanique moléculaire et les calculs *ab initio* conduisent à une différence d'énergie supérieure à 10 kcal mole⁻¹ en faveur de la forme diaxiale de ce carbure par rapport à sa conformation diéquatoriale.

De même, dans certains dérivés dihydropyraniques vic disubstitués,¹⁹ le surencombrement des conformations diéquatoriales conduit à une préférence diaxiale des substituants.

Dans les dialkyl-3,4 cyclohexanones étudiées, l'encombrement stérique des formes diéquatoriales, bien qu'important, n'est pas suffisant pour élever l'énergie de ces conformations au niveau de celle des conformations diaxiales et les cétones de structure *trans* se trouvent très majoritairement sous forme diéquatoriale. La présence accrue des conformères diaxiaux est cependant suffisante pour avoir une influence nette sur les paramètres thermodynamiques ΔH° et ΔS° des équilibres d'isomérisation.

Equilibre conformationnel des dialkyl-3,4 cyclohexanones TRANS

Selon notre analyse, les modifications des groupements alkyle affectent directement l'équilibre conformationnel des isomères *trans*.

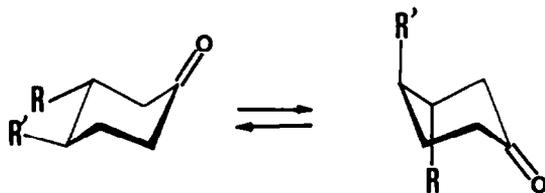


Fig. 3.

Cette perturbation est mise en évidence expérimentalement par l'analyse des spectres de RMN des oximes des dialkyl-3,4 cyclohexanones *trans*. Dans ces composés, les protons situés en α du groupement hydroxyimino présentent des signaux plus fortement déblindés en position *syn* qu'en position *anti*. Cette différence de déplacement chimique $\Delta\delta = \delta_{syn} - \delta_{anti}$, est reliée à l'angle dièdre θ que forment la liaison C α -H et le plan du groupement hydroxyimino $\Delta\delta = f(\theta)$.²⁰

Dans le cas d'une oxime présentant un équilibre conformationnel, les déplacements chimiques des protons

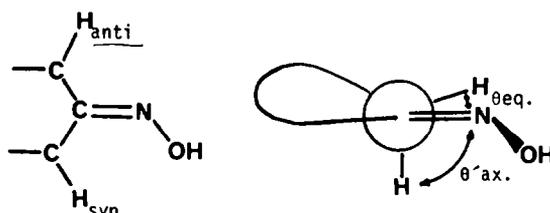


Fig. 4.

H *syn* et H *anti* obéissent aux relations:

$$(\delta_{syn})_{obs.} = Nee.(\delta_{syn})_{eq} + Naa.(\delta_{syn})_{ax}$$

$$(\delta_{anti})_{obs.} = Nee.(\delta_{anti})_{eq} + Naa.(\delta_{anti})_{ax}$$

d'où

$$(\Delta\delta)_{obs.} = Nee.(\Delta\delta)_{eq} + Naa.(\Delta\delta)_{ax}$$

L'introduction, dans la relation $\Delta\delta = f(\theta)$ ²⁰ des valeurs de θ_{eq} et θ_{ax} déterminées sur des cétones modèles permet d'évaluer les différences de déplacement chimique caractéristiques des orientations axiale et équatoriale des protons $(\Delta\delta)_{ax}$ et $(\Delta\delta)_{eq}$ et, par suite, les proportions relatives Nee et Naa des 2 conformères en équilibre.

Cette étude ne prétend pas déterminer avec exactitude la position des équilibres conformationnels des dialkyl-3,4 cyclohexanones *trans*. En effet, la méthode expérimentale utilisée ne fait pas directement appel aux cétones étudiées mais à leur dérivé et, bien que les équilibres conformationnels ne soient pas profondément modifiés par le passage de la cétone à l'oxime, de faibles changements demeurent possibles. Les résultats obtenus doivent donc être analysés sous un aspect plus qualitatif que quantitatif.

Par ailleurs, cette méthode nécessite l'utilisation de modèles. Une certaine imprécision peut donc résulter du choix de ces composés, d'autant que nous ne disposons pas de modèles satisfaisants pour le conformère diaxial. Dans ces conditions, un modèle unique est choisi pour les 2 conformères: l'hydroxyiminocyclohexane.

Comme les angles dièdres que forment les protons avec le plan hydroxyimino sont identiques à ceux formés avec le carbonyle dans les cétones correspondantes,²⁰ les valeurs des angles dièdres θ_{eq} et θ_{ax} estimées selon la méthode de Weistheimer sur la cyclohexanone²¹ sont utilisées pour évaluer les paramètres $(\Delta\delta)_{ax}$ et $(\Delta\delta)_{eq}$:

$\theta_{\text{eq}} = 3.3^\circ$, $(\Delta\delta)_{\text{eq}} = 0.93$ ppm, $\theta_{\text{ax}} = 112.9^\circ$, $(\Delta\delta)_{\text{ax}} = -0.33$ ppm. Appliqués à la valeur expérimentale de $\Delta\delta$ déterminée sur l'oxime de la cyclohexanone ($\Delta\delta_{\text{obs}} = 0.292$ ppm), ces paramètres conduisent à une position de l'équilibre conformationnel en excellent accord avec la valeur théorique $(N/N')_{\text{exp}} = 50.5/49.5$.

Les différences de déplacements chimiques ($\Delta\delta$) obs des protons *syn* et *anti* des dialkyl-3,4 cyclohexanones *trans* et les proportions de conformère diaxial qui en découlent sont rassemblées dans le Tableau 4. Seuls les déplacements chimiques des protons présentant un caractère équatorial très marqué ont été déterminés. Les attributions sont faites sur le mélange des deux oximes isomères. Cette présence ne gêne pas toutefois l'identification de ces protons.

stituant méthyle par un substituant éthyle. Ces perturbations reflètent la différence d'encombrement stérique de ces deux groupements.

Dans un mémoire suivant, nous examinerons les équilibres conformationnels des dialkyl-3,4 cyclohexanones *cis*: un autre aspect du rôle que peut jouer le substituant éthyle, très différent du précédent, y sera mis en évidence.

PARTIE EXPERIMENTALE

La synthèse et l'identification des dialkyl-3,4 cyclohexanones a fait l'objet d'une publication antérieure.^{2b}

Equilibrations des dialkyl-3,4 cyclohexanones stéréoisomères

Dans un bain d'huile thermostaté, on place des tubes scellés contenant 30 mg de palladium sur charbon 5% et 100 mg de

Tableau 4. Proportion relative des formes diaxiales à l'équilibre déterminée par RMN des oximes

Série		δ_{syn}	δ_{anti}	$(\Delta\delta)_{\text{obs}}$	% Naa
R	R'	(Hz)	(Hz)	(ppm)	
Me	Me	197,5	144,0	0,892	3
Me	Et	192,5	144,0	0,808	10
Et	Me	195,0	147,0	0,800	10
Et	Et	185,0	146,0	0,650	22

Ces résultats démontrent l'augmentation progressive de la proportion de conformère diaxial prévue selon notre analyse précédente et confirment donc notre interprétation de l'influence relative de ces substituants.

Les paramètres thermodynamiques de cet équilibre

cétone. Des prélèvements réguliers sont effectués: pour cela, un tube scellé est rapidement refroidi, brisé et lavé à l'éther. Le catalyseur est filtré. Après évaporation du solvant, les proportions relatives des dialkyl-3,4 cyclohexanones isomères sont déterminées par CPV avec un appareil GIRDEL 75 FH à ion-

Tableau 5. Paramètres énergétiques théoriques des équilibres conformationnels des cétones *trans*

Série		ΔH	ΔS	$\Delta G_{413^\circ K}$	% 3-a, 4-a
R	R'	(Kcal.mole ⁻¹)	(u.e.)	(Kcal.mole ⁻¹)	(413°K)
Me	Me	- 1,90	0,00	- 1,90	9
Me	Et	- 1,59	+ 0,12	- 1,64	12
Et	Me	- 1,59	+ 0,12	- 1,64	12
Et	Et	- 1,31	+ 0,10	- 1,36	16

estimés indirectement à partir des résultats des équilibres mettent en plus en évidence le caractère enthalpique du phénomène observé (Tableau 5).

Les systèmes en équilibre présentent en effet des degrés de liberté analogues: l'interdiction énergétique de certains rotamères diaxiaux est en effet compensée par l'élimination de rotamères diéquatoriaux due aux interactions de non liaison entre les substituants vicinaux. Ainsi, seul le paramètre enthalpique est affecté par le changement de substituant.

Au cours de ce travail, nous avons analysé les perturbations conformationnelles que subissent les dialkyl-3,4 cyclohexanones *trans* lors du remplacement d'un sub-

stitution de flamme. Les conditions de l'analyse sont données dans le Tableau 6. L'équilibre est atteint lorsqu'on obtient les mêmes proportions de cétones en partant de l'un ou l'autre des isomères (2 à 10 jours suivant la température).

La surface relative de pics est déterminée en multipliant la hauteur du pic par sa largeur à mi-hauteur.

En étalonnant le détecteur et en répétant chaque analyse plusieurs fois (minimum 3 fois), la composition du mélange peut être déterminée avec une précision de 0,25% (Tableau 7).

RMN des oximes

Les spectres RMN de ces composés ont été enregistrés à 60 MHz sur Varian A 60 D en utilisant CDCl_3 comme solvant et le TMS comme référence interne.

Tableau 6. Analyse chromatographique des dialkyl-3,4 cyclohexanones

Série		Colonne	Température	Temps de rétention (en min.)	
R	R'			Trans	Cis
Me	Me	Capillaire Carbowax	140°C	15	16,5
Me	Et	20 M - longueur 100m	140°C	19,5	21
Et	Me	débit N ₂ : 2,5 ml/min.	140°C	19,5	21
Et	Et	QF 1 sur Chromosorb W 3 m - débit N ₂ : 20 ml/min.	programma- tion 70 à 110°C (1°C/min)	35	33

Tableau 7. Proportions des dialkyl-3,4 cyclohexanones *trans* dans le mélange des isomères à l'équilibre

T (°K)	R = Me R' = Et	R = Et R' = Me	R = Et R' = Et
353 ^a	-	-	72,7 %
373	71,8 %	76,0 %	71,9 %
393	70,8 %	75,3 %	71,3 %
413	70,1 %	74,0 %	70,7 %
433	69,4 %	73,2 %	70,5 %
453	68,4 %	72,0 %	69,6 %
473	67,5 %	71,3 %	69,4 %

Remerciements—Nous remercions Monsieur A. Contastin pour l'aide technique qu'il nous a apportée.

BIBLIOGRAPHIE

- ^{1a}E. L. Eliel, N. L. Allinger, S. J. Angyal et G. A. Morrison, *Conformational Analysis*. Interscience, New York, 1965; ^bM. Hanack, *Conformation Theory*. Academic Press, New York Londres, 1965; ^cJ. A. Hirsch, *Topics in stereochemistry* (éd N. L. Allinger et E. L. Eliel) Vol. 1, p. 133. Wiley, New York (1967).
- ^{2a}A. Pons, Thèse d'Etat, mention Sciences, Montpellier (1978); ^bA. Pons, J. C. Milhavet, J. P. Chapat, *Bull. Soc. Chim. Fr.* 381 (1979).
- ³R. D. Stolor, *J. Am. Chem. Soc.* **86**, 2170 (1964).
- ^{4a}S. Sicsic et W. Welvart, *Bull. Soc. Chim. Fr.* 575 (1967); ^bE. L. Eliel, Symposium I.U.P.A.C. Sur l'analyse conformationnelle, Bruxelles, 1969, (Éd. G. Chiurdoglu), p. 509. Butterworths, Londres (1971).
- ⁵R. Granger, J. P. Chapat, F. Simon, J. P. Girard et J. Crassous, *Compt. rend. Acad. Sci. Paris* **270**, C 869 (1970).
- ⁶F. Simon, Thèse d'Etat en Pharmacie, Montpellier (1972).
- ^{7a}N. L. Allinger et S. E. Hu, *J. Am. Chem. Soc.* **84**, 370 (1962); ^bN. L. Allinger et L. A. Freiberg, *Ibid.* **84**, 2201 (1962); ^cN. L. Allinger et J. H. Seifert, *Ibid.* **94**, 8082 (1972).
- ⁸G. Mann, *Tetrahedron* **24**, 6495 (1968).
- ^{9a}J. Sicher et M. Tichy, *Coll. Czech. Chem. Comm.* **32**, 3687 (1967); ^bM. Tichy et J. Sicher, *Ibid.* **33**, 68 (1968).
- ^{10a}J. P. Aycard, H. Bodot et R. Lauricella, *Bull. Soc. Chim. Fr.* 3516 (1969); ^bJ. P. Aycard, H. Bodot, R. Garnier, R. Lauricella et G. Pouzard, *Org. Magnetic Resonance* **2**, 7 (1970); ^cJ. P. Aycard et H. Bodot, *Can. J. Chem.* **51**, 741 (1973); ^dJ. P. Aycard, R. Geuss, J. Berger et H. Bodot, *Org. Magnetic Resonance* **5**, 473 (1973).
- ^{11a}E. L. Eliel, *J. Chem. Educ.* **37**, 126 (1960); ^bE. L. Eliel, *Angew. Chem. Internat. Edn.* **4**, 761 (1965).
- ^{12a}P. A. Robins et J. Walker, *Chem. Ind.* 772 (1955); ^bP. A. Robins et J. Walker, *J. Chem. Soc.* 1789 (1955); ^cW. Klyne, *Experientia* **12**, 119 (1956).
- ^{13a}W. Cotterill et M. J. T. Robinson, *Tetrahedron* **20**, 765 (1964); ^bB. J. Armitage, G. W. Kenner et M. J. T. Robinson, *Ibid.* **20**, 747 (1964).
- ¹⁴N. L. Allinger, Communication privée.
- ^{15a}J. C. Milhavet, C. Sablayrolles et J. P. Chapat, *J. Chem. Res.* s. 134 (1980), M. 1901 (1980); ^bB. Rickborn et M. T. Wuesthoff, *J. Am. Chem. Soc.* **92**, 6894 (1970).
- ¹⁶N. Allinger et M. A. Miller *Ibid.* **83**, 2145 (1961).
- ^{17a}S. Winstein et N. J. Holness, *Ibid.* **77**, 5562 (1955); ^bN. L. Allinger et L. A. Frieberg, *Ibid.* **82**, 2394 (1960); ^cB. Van de Graaf, H. Van Bekkum, H. Van Koningsveld, A. Van Veen, B. M. Wepster et A. M. Van Wijk, *Rec. Trav. Chim. Pays Bas* **93**, 135 (1974).
- ^{18a}B. Van de Graaf et B. M. Wepster, *Tetrahedron Letters* 2943 (1975); ^bM. Askari, D. L. Merrifield et L. Schafer, *Ibid.* 3497 (1976).
- ^{19a}M. Sliwa et H. Sliwa, *Ibid.* 3527 (1976); ^bK. Kabuto, Y. Kikuchi, S. Yamaguchi et N. Inone, *Bull. Chem. Soc. Japan* **46**, 1839 (1973).
- ²⁰R. Durand, P. Geneste, C. Moreau et A. Pavia, *Org. Magnetic Resonance* **6**, 73 (1974).
- ²¹N. L. Allinger, M. T. Tribble et M. A. Miller, *Tetrahedron* **28**, 1173 (1972).
- ^{22a}N. L. Allinger, J. Allinger et M. A. Da Rooze, *J. Am. Chem. Soc.* **86**, 4061 (1964); ^bN. L. Allinger, W. Szkrybalo et F. A. Van Catledge, *J. Org. Chem.* **83**, 784 (1968).