Tetrahedron Vol 32, pp. 2099 to 2103. Pergamon Press 1976. Printed in Great Britain

ANNELATION FLUORANTE DE COMPOSES CARBONYLES PAR LA FLUORO-1 VINYLMETHYLCETONE

H. MOLINES et C. WAKSELMAN*
C.N.R.S.-C.E.R.C.O.A., 2, rue Henri Dunant, 94320 Thiais, France

(*Received in France* 12 *January* 1976; *Received in the UK for publication* 11 *March* 1976)

Résumé—L'annélation des énamines et des énolates alcalins par la fluoro-1 vinylméthylcétone constitue une méthode directe et sans danger de synthèse de cyclohexénones α'-fluorées. L'emploi des énolates alcalins permet d'accéder régioselectivement aux fluoro-3 méthyl-10 Δ-1,9 octalone-2 et fluoro-2 méthyl-9 Δ-4,10 octaline dione-3,8.

Les cétones fluorées cycliques ont été très étudiées en raison de leurs propriétés thérapeutiques[1,2] et physicochimiques.[3] Elles ont été obtenues jusqu'à présent par l'introduction du fluor sur un squelette carboné préformé, à l'aide de réactifs minéraux.

Nous avons cherché à préparer des cétones fluorées à six chaînons par une méthode où l'introduction du fluor s'effectue lors de la création du noyau cyclohexanique. Le motif synthétique classique employé pour la formation de ce cycle étant la méthylvinylcétone, un dérivé fluoré de cette cétone éthylénique peut, en principe, être utilisé pour cette "annélation fluorante". Ce réactif doit être suffisamment stable, facilement accessible et porter le fluor en une position telle qu'il ne s'élimine pas trop aisément au cours de la réaction d'annélation. Les différentes possibilités de fixation de l'atome de fluor en position 1, 3 ou 4 de la butène-3 one-2 n'ont pas le même intérêt synthétique. L'utilisation d'un dérivé fluoré en position 4 paraît à priori défavorable car toute condensation de type Michaël peut être suivie de la perte de F^- ou de HF. L'introduction du fluor en position 1 pose un problème synthétique que nous étudions actuellement. Le dérivé fluoré en position 3 paraissait utilisable à la condition d'être stabilisé et plus facilement accessible. En effet, la fluoro-3 butène-3 one-2 (fluoro-1 vinylméthylcétone) est très polymérisable;[4] elle avait été obtenue en plusieurs étapes avec un faible rendement global:

$$CH_2Cl—CO—CH_3 \longrightarrow CH_2F—CO—CH_3 \longrightarrow$$
$$CH_2OH—CHF—CO—CH_3 \longrightarrow \overset{4}{C}H_2{=}\overset{3}{C}F—CO—\overset{1}{C}H_3$$

Nous avons observé que cette cétone éthylénique est stabilisée par un faible pourcentage d'hydroquinone et que sa préparation peut être faite en deux étapes selon une extension de la méthode de Nerdel et Buddrus.[5] Ce mémoire (note préliminaire[6]) décrit la préparation de ce réactif et son utilisation comme agent d'annélation d'énamines et d'énolates alcalins, permettant d'accéder directement à des cyclohexénones fluorées. (Schéma 1)

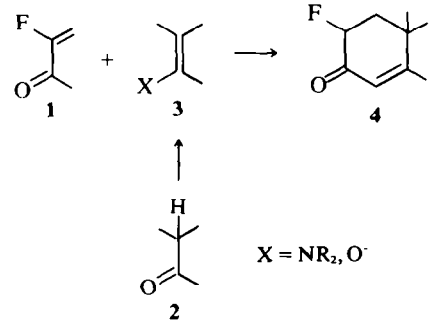


Schéma 1

Préparation de la fluoro-1 vinylméthylcétone

La source de fluor est le dichlorofluorométhane, précurseur du chlorofluorocarbène qui se condense sur le méthoxy-2 propène. Le cyclopropane gem dihalogéné formé s'ouvre en cation allylique qui conduit d'une part à l'acétal **5** par attaque de l'oxyde d'éthylène ou de la chlorhydrine formée in situ,[7] et d'autre part à l'éther d'énol **6** par perte de proton. L'hydrolyse des composés **5** et **6** produit la fluoro-1 vinylméthylcétone **1** avec un rendement global de 45%.

L'addition d'acide chlorhydrique sur **1** conduit à la chloro-1 fluoro-2 butanone-3 **7** qui peut être utilisée pour l'annélation des énolates alcalins (Schéma 2).

Annélation des énamines

Dans le cas des énamines β-disubstituées, la réaction d'annélation s'effectue avec de bons rendements sans utiliser de solvant, comme dans les conditions décrites pour la méthylvinylcétone.[8]

Avec les énamines β-monosubstituées, en particulier en série cyclanique, une réaction d'aromatisation conduisant à des anilines ou à des phénols a été observée. Elle est probablement due à l'énolisation ou à la formation de diénamine[9] de la fluoro-6 cyclohexénone obtenue, suivie de l'élimination de HF (Schéma 3).

Cette réaction secondaire est supprimée par l'emploi d'énamines dérivées de la diméthylamine, et de l'éther éthylique comme solvant. L'amine secondaire est éliminée du milieu réactionnel avec une partie du solvant par distillation lente au moyen d'un appareil à bande tournante. Ce mode opératoire permet d'obtenir la fluoro-3 Δ-1,9 octalone-2 **4a** avec un rendement de 45%.

Un problème de régiosélectivité de l'annélation se pose dans le cas de la méthyl-2 cyclohexanone; l'énamine se faisant du côté le moins substitué, on ne peut obtenir la méthyl-10 Δ-1,9 octalone-2 présentant le méthyle en position angulaire comme dans les composés naturels. Il est nécessaire dans ce cas d'utiliser les énolates alcalins.

Annélation des énolates alcalins

L'annélation des composés monocarbonylés est effectuée au moyen de tertiobutylate de potassium

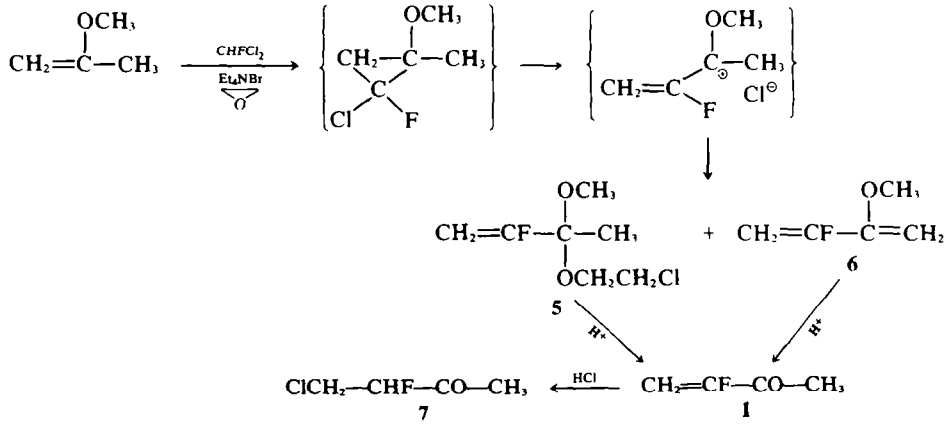


Schéma 2

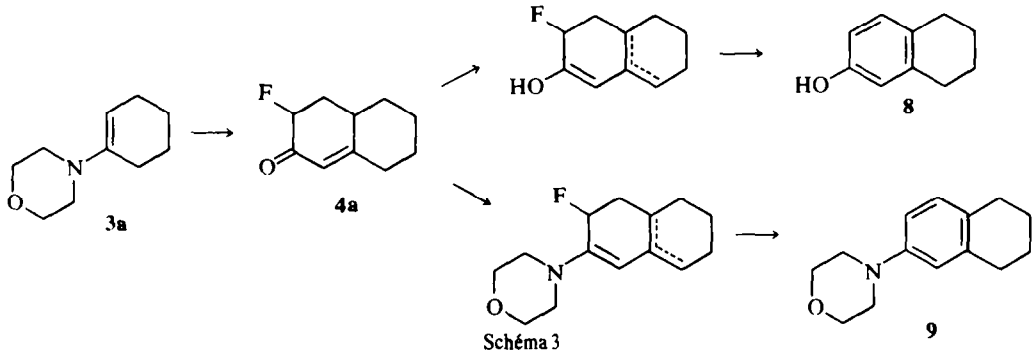
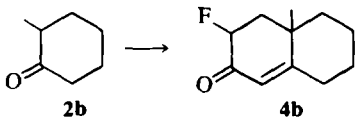


Schéma 3

dissous dans le tertiobutanol.[10] Dans le cas de la méthyl-2 cyclohexanone **2b** la condensation est régiospécifique, seule la fluoro-3 méthyl-10 Δ-1,9 octalone-2 **4b** est obtenue.



Dans les mêmes conditions opératoires, l'annélation des β-dicétones cycliques donne uniquement des acides, par ouverture du cycle.[11] Cette réaction d'ouverture est évitée dans certaines conditions. Ainsi, l'emploi de triéthylamine en solution dans l'éthanol lors de la condensation de la méthyl-2 cyclohexanedione-1,3 **2c** avec la fluoro-1 vinylméthylcétone permet d'obtenir la tricétone **10** avec un rendement de 84%.

La cyclisation de cette tricétone en fluoro-2 méthyl-9 Δ-4,10 octaline dione-3,8 **4c** s'effectue difficilement. Les essais en milieu acide,[12] en présence de tertiobutylate d'aluminium[11] ou de proline[13] sont restés négatifs. Seul le chauffage en présence de quantité catalytique de pyrrolidine[14] a conduit au produit attendu **4c** mais avec un faible rendement (25%).

La cyclisation se fait probablement par l'intermédiaire d'une énamine.[15] (Schéma 4)

L'énamine **11** obtenue à 0°C a été identifiée par l'analyse des spectres de RMN du ^{1}H du ^{19}F mais n'a pas pu être isolée. Nous avons cependant constaté que par échauffement et après hydrolyse, elle se transformait partiellement en fluoro-2 méthyl-9 Δ-4,10 octaline dione-3,8 **4c**. Les énamines à halogène allylique donnent des immoniums instables par un réarrangement de type Favorsky.[16]

La fluoro-1 vinylméthylcétone étant très fragile, nous avons essayé des annélations avec un précurseur stable la chloro-1 fluoro-2 butanone **7**. Ainsi l'énolate de potassium du diphénylacétaldéhyde traité par cette chlorofluorocétone conduit au fluoro-6 diphényl-4,4 cyclohexène-2 one-1 avec un rendement de 65%.

Les caractéristiques RMN des fluoro-3 Δ-1,9 octalones-2 et des fluoro-6 cyclohexénones obtenues sont résumées

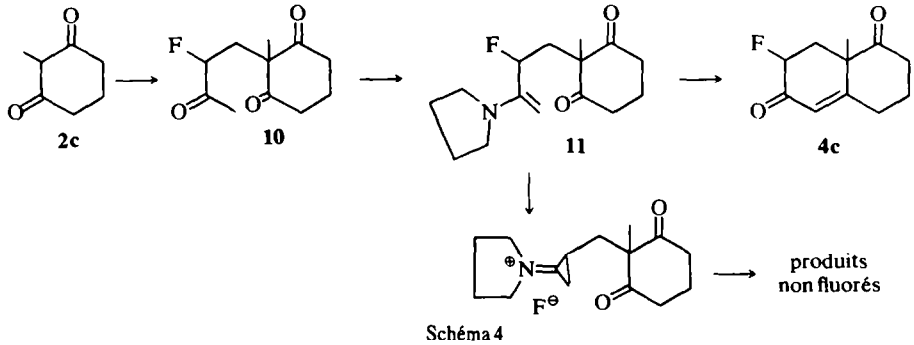


Schéma 4

dans les Tableaux 1 et 2. Des composés de ce type avaient jusqu'à présent été obtenus par fluoration au moyen du fluorure de perchloryle,[17] réactif toujours considéré comme dangereux.[18]

PARTIE EXPERIMENTALE

Les spectres de RMN ont été enregistrés sur un appareil JEOL C 60 HL avec le tétraméthylsilane et le fluorotrichlorométhane comme référence interne (les déplacements chimiques sont donnés en ppm. Nous avons utilisés les abréviations suivantes: s, singulet; d, doublet; t, triplet; m, multiplet). Les spectres IR ont été enregistrés sur Perkin Elmer 457 et les spectres UV sur Cary modèle 15. L'appareil de chromatographie en phase vapeur est un Varian Aerograph modèle 920. La structure des produits obtenus a été confirmée par spectrométrie de masse sur un appareil AEI MS 30. Les points de fusion ont été pris sur un appareil Tottoli de Büchi. Analyse élémentaire: la marge d'erreur acceptée pour les composés analysés a été de 0.3% pour C et H, et de 0.6% pour F.

Le dichlorofluorométhane nous a été fourni par Monsieur Foulletier de la société Ugine-Kuhlmann que nous remercions.

Préparation de la fluoro-1 vinylméthylcétone **1**

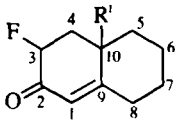
21.6 g (0.3 mole) de méthoxy-2 propène, 30.8 g (0.3 mole) de dichlorofluorométhane, 26.4 g (0.6 mole) d'oxyde d'éthylène, 0.6 g de bromure de tétraéthylammonium sont chauffés à 150°C pendant trois heures dans un autoclave en acier. Le produit brut est distillé sous vide (15 Torr).

Le fluoro-2 méthoxy-3 butadiène **6** est isolé par condensation dans un piège à −80°C puis purifié par distillation (Rdt: 35%). Eb_{760} = 72–73°C. RMN du ^{19}F (CCl_4): δ = 117 (d de d). RMN du ^1H (CCl_4): δ = 4.87 et 4.65 (4H, m, CH_2), 3.6 (3H, s, OCH_3); ^3J(F-H*cis*) = 17 Hz; ^3J(F-H*trans*) = 49 Hz; ^4J(FH) = 3 Hz. IR (CCl_4): ν(C=C) = 1600 cm^{-1}, 1660 cm^{-1} et 1670 cm^{-1}.

Le fluoro-2 méthoxy-3 (chloro-2 éthoxy)-3 butène-1 **5** est purifié par une deuxième distillation avec un appareil à bande tournante (Rdt: 17%). Eb_{40} = 83°C. RMN du ^{19}F (CCl_4): δ = 114 (d de d). RMN du ^1H (CCl_4): δ = 4.83 (1H, d de d, H *trans*/F), 4.73 (1H, d de d, H *cis*/F), 3.23 (3H, s, OCH_3), 1.45 (3H, s, CH_3), 3.58 (4H, s, OCH_2CH_2Cl); ^2J(H*cis*-H*trans*) = 2.25 Hz; ^3J(F-H*trans*) = 49 Hz; ^3J(F-H*cis*) = 17 Hz. IR (CCl_4): ν(C=C) = 1680 cm^{-1}.

0.075 mole d'acétal **5** ou de diène **6** obtenus précédemment, 6 ml d'une solution d'acide sulfurique 5% et quelques cristaux d'hydroquinone sont portés à reflux quelques minutes. Après refroidissement et addition de chlorure de calcium[19] le liquide est évaporé sous vide (15 Torr) et est condensé dans un piège à −80°C. Cette purification est recommencée jusqu'à l'élimination totale du méthanol et du chloro-2 éthanol.

Tableau 1. Fluoro-3 Δ-1,9 octalones



	R^1	δF	δH_1	δH_3	$\delta(CH_3)_{10}$	$^2J_{FH}$	$^4J_{FH}$	$^3J_{H_1H_4}$
4a*	H	[a]194	5.75	4.76		49		13 et 5.5
4b*	CH_3	[b]198	5.57	4.87	1.36	48	3.75	12 et 6.75

Les déplacements chimiques sont exprimés en ppm (le tétraméthylsilane et le fluorotrichlorométhane étant pris comme référence interne), les constantes de couplage en Hertz.

*Composé obtenu par annélation de l'énamine.

**Composé obtenu par annélation de l'énolate.

[a]en solution dans $CDCl_3$.

[b]en solution dans CCl_4.

La fluoro-1 méthylvinylcétone **1** est obtenue avec un rendement de 85%. Eb_{760} = 67–69°C. RMN du ^{19}F (sans solvant): δ = 115. RMN du ^1H (sans solvant): δ = 5.33 (1H, d de d, H *trans*/F), 4.8 (1H, s, H *cis*/F), 2.26 (3H, d, CH_3); système ABX: ^3J(F-H*trans*) = 43.5 Hz; ^4J(F-H) = 2.4 Hz; ^3J(F-H*cis*) = 17.5 Hz; ^2J(H-H) = 3.6 Hz. UV (cyclohexane): λ_{max} = 218 nm; ϵ = 8050. IR (CCl_4): ν(C=C) = 1640 cm^{-1}; ν(C=O) = 1720 cm^{-1}.

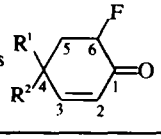
Préparation de la chloro-1 fluoro-2 butanone **7**

On fait passer un courant d'acide chlorohydrique dans 1.8 g (0.02 mole) de fluoro-1 vinylméthylcétone **1** refroidie à 0°C, jusqu'à ce qu'il n'y ait plus d'absorption. Le mélange réactionnel est ensuite agité 90 min, puis versé sur de la glace, alcalinisé par une solution de potasse à 10% et extrait à l'éther éthylique. Les solutions éthérées sont lavées à l'eau, séchées sur sulfate de magnésium et distillées (Rdt: 60%). Eb_{50} = 57–59°C. RMN du ^{19}F (sans solvant): δ = 192. RMN du ^1H (CCl_4): δ = 4.96 (1H, d de t, CHF), 3.9 (1H, d de d, CH_2Cl), 2.33 (3H, d, CH_3); ^2J(F-H) = 49 Hz; ^3J(H-H) = 3.5 Hz; ^4J(F-H) = 4.5 Hz. IR (CCl_4): ν(C=O) = 1738 cm^{-1}.

Condensation de la fluoro-1 vinylméthylcétone sur les énamines

Le mode opératoire de la condensation est identique pour toutes les énamines à l'exception de celle de la cyclohexanone: à 0.01 mole d'énamine à 0°C on ajoute 0.02 mole de fluoro-1 vinylméthylcétone; le mélange réactionnel est agité 16 h à 20°C.

Tableau 2. Fluoro-6 cyclohexénones



	R^1	R^2	δF	δH_2	δH_3	δH_5	δH_6	$^2J_{FH}$	$^3J_{FH}$	$^4J_{FH_2}$	$^3JH_5H_6$	$^3J_{H_2H_3}$	
4d*	CH_3	CH_3	[a]191	5.76	6.63	2.2	5	48	9.15	4.4	12 et 6.75	9.75	$\delta(CH_3)$ 1.23 et 1.26
4e**	C_6H_5	C_6H_5	[a]198	6.26	7.33	2.93	4.96	49	6	4.5	12 et 6	10.2	$\delta(C_6H_5)$ 7.33
4f*	H	$CH(CH_3)_2$	[b]192	5.9	6.77		4.78	48		4	6 et 12	10	$\delta(CH_3)$ 0.96
4g*	H	$CH_3-CH=CH-CH=CH_2$	[b]189	5.92	6.7		4.76	48	5.65	4	12.7 et 6	9.75	$\delta(CH_3)$ 1.63 et 0.96

*,**,[a,b] Voir la légende du Tableau 1.

Fluoro-6 diméthyl-4,4 cyclohexène-2 one-1 **4d**. La condensation est effectuée sur le méthyl-2 pyrrolidino-1 propène. Le produit brut est rapidement distillé. La fluoro-6 diméthyl-4,4 cyclohexène-2 one-1 **4d** est cristallisée dans le pentane (Rdt: 65%). F = 65–66°C. IR ($CHCl_3$): ν(C=O) = 1705 cm^{-1}; ν(C=C) = 1610 cm^{-1}. UV (cyclohexane): λ_{max} = 218 nm; ϵ = 13600. SM: m/e = 142 (27%, M), 96 (100%), 86 (62%). Analyse $C_8H_{11}FO$ (C, F, H).

Fluoro-6 isopropyl-4 cyclohexène-2 one-1 **4f**. La condensation est effectuée sur le méthyl-3 pipéridino-1 butène selon le mode opératoire décrit précédemment. On ajoute ensuite 10 ml d'eau et le mélange est agité 6 h à 20°C. On extrait à l'éther éthylique. Les phases éthérées sont rincées avec une solution d'acide chlorhydrique 5N, puis à l'eau, séchées sur sulfate de magnésium et distillées (Rdt: 30%). La fluoro-6 isopropyl-4 cyclohexène-2 one-1 **4f** est purifiée par chromatographie en phase vapeur sur colonne SE 30 (15%, Chromosorb PAW 45/60, 10′ × 3/8″, température du four 150°C). IR (CCl_4): ν(C=O) = 1713 cm^{-1}; ν(C=C) = 1610 cm^{-1}. UV (cyclohexane): λ_{max} = 219 nm; ϵ = 11360.

Fluoro-6 (diméthyl-2,6 heptène-5)-4 cyclohexène-2 one-1 **4g**. La condensation est effectuée sur la pipéridino énamine du citronellal. Puis on ajoute 10 ml d'eau et le mélange est porté à reflux pendant douze heures; ensuite, le traitement est identique à celui décrit précédemment. La fluoro-6 (diméthyl-2,6 heptène-5)-4 cyclohexène-2 one-1 **4g** est purifiée par chromatographie sur colonne de Florisil (l'éluant étant le benzène). IR (CCl_4): ν(C=O) = 1715 cm^{-1}; ν(C=C) = 1610 cm^{-1}. UV (cyclohexane): λ_{max} = 219 nm; ϵ = 9860. SM: m/e = 224 (67%, M), 204 (100%, M-HF), 154 (77%).

Fluoro-3 Δ-1,9 octalone-2 **4a**. La condensation effectuée sur le morpholino-1 cyclohexène **3a**, et suivie d'une hydrolyse donne le tétrahydro β naphtol **8**.† RMN du ^1H ($CDCl_3$): δ = 6.65 (3H, m, protons aromatiques), 1.75 et 2.63 (8H, m, protons cyclaniques). IR ($CHCl_3$): ν(OH) = 3545 cm^{-1}; ν(C=C) = 1615 cm^{-1}, 1640 cm^{-1} et 1665 cm^{-1}. SM: m/e = 148 (M).

Dans les conditions expérimentales décrites[9] la condensation conduit à la tétrahydro β naphtyl morpholine **9**.† RMN du ^1H ($CDCl_3$): δ = 6.7 (3H, m, protons aromatiques), 2.93 et 3.7 (8H, m, protons morpholino), 1.6 et 2.55 (8H, m, protons cyclaniques). IR ($CHCl_3$): ν(C=C) = 1610 cm^{-1}. SM: m/e = 217 (100%, M), 159 (60%), 131 (21%).

Le composé **4a** a été obtenu selon le mode opératoire suivant: à 2.5 g (0.02 mole) de N,N-diméthylaminocyclohexène dans 20 ml d'éther éthylique sec on ajoute 2.6 g (0.03 mole) de fluoro-1 vinylméthylcétone goutte à goutte à 0°C. L'éther est distillé lentement (4 h) dans un appareil à bande tournante de façon à éliminer la diméthylamine formée, du milieu réactionnel. Après l'addition de 15 ml d'eau, on maintient un léger reflux pendant 12 h. Ensuite le traitement est celui décrit précédemment. La fluoro-3 Δ-1,9 octalone-2 **4a** est obtenue avec un rendement de 45%. $Eb_{0.5}$ = 131–133°C. IR ($CHCl_3$): ν(C=O) = 1695 cm^{-1}; ν(C=C) = 1620 cm^{-1}. SM: m/e = 168 (89%, M), 148 (32%, M-HF), 122 (100%).

Condensation de la fluoro-1 vinylméthylcétone sur les énolates

Fluoro-6 diphényl-4,4 cyclohexène-2 one-1 **4e**. A 1.92 g (0.01 mole) de diphénylacétaldéhyde dissous dans 20 ml de tertiobutanol on ajoute 0.56 g (0.005 mole) de tertiobutylate de potassium dissous dans 20 ml de tertiobutanol. Le mélange est agité 2 h à 25°C, puis on ajoute 0.9 g (0.01 mole) de fluoro-1 vinylméthylcétone dans 10 ml de tertiobutanol et on maintient l'agitation pendant 2 h. Le mélange est versé dans 200 ml d'éther éthylique. La phase éthérée est rincée avec de l'eau saturée de chlorure de sodium et séchée sur sulfate de magnésium. Les solvants sont évaporés. Le produit brut est rapidement distillé. La fluoro-6 diphényl-4,4 cyclohexène-2 one-1 **4e** est cristallisée dans l'éthanol absolu (Rdt: 48%). F = 84–85°C. IR ($CHCl_3$): ν(C=O) = 1715 cm^{-1}; ν(C=C) = 1610 cm^{-1}. SM: m/e = 266 (31%, M), 238 (100%), 218 (43%). Analyse: $C_{18}H_{15}FO$ (C, F, H).

Fluoro-3 méthyl-10 Δ-1,9 octalone-2 **4b**. Le mode opératoire est identique à celui décrit précédemment. Le composé **4b** est purifié par chromatographie en phase vapeur sur colonne SE 30 (15%, Chromosorb PAW 45/60, 10′ × 3/8″, température du four 190°C). IR (CCl_4): ν(C=O) = 1708 cm^{-1}; ν(C=C) = 1625 cm^{-1}. SM: m/e = 182 (20%, M), 162 (25%, M-HF), 147 (17%), 136 (100%).

Fluoro-2 méthyl-9 Δ-4,10 octaline dione-3,8 **4c**. 1.12 g (0.01 mole) de méthyl-2 cyclohexane dione-1,3 **2c**, 0.9 g (0.01 mole) de fluoro-1 vinylméthylcétone, 25 ml d'éthanol et 4 gouttes de triéthylamine sont agités 20 h à 20°C. L'éthanol est évaporé. Le produit brut est filtré et rincé à l'éther éthylique de façon à éliminer la β-dicétone de départ. La tricétone **10** est distillée (Rdt: 84%). $Eb_{0.04}$ = 80–81°C. RMN du ^{19}F ($CDCl_3$): δ = 118. RMN du ^1H ($CDCl_3$): δ = 4.83 (1H, d de t, CHF), 2.2 (3H, d, $COCH_3$), 1.33 (3H, s, CH_3); ^2J(H-F) = 51 Hz; ^4J(H-F) = 4.5 Hz. IR ($CHCl_3$): ν(C=O) = 1702 cm^{-1} et 1732 cm^{-1}. SM: m/e = 214 (100%, M), 194 (25%, M-HF), 168 (40%), 151 (60%). Analyse: $C_{11}H_{13}FO_3$ (C, F, H).

2.14 g (0.01 mole) de tricétone **10**, 30 ml de benzène, 0.06 ml de pyrrolidine sont portés à reflux dans un appareil Dean–Stark. Après distillation de 10 ml de benzène, le mélange réactionnel est versé sur de l'eau acidifiée par de l'acide chlorhydrique. L'agitation est maintenue quelques minutes. Les produits sont extraits à l'éther éthylique et séchés sur sulfate de magnésium. Les solvants sont évaporés. Le produit brut est purifié par chromatographie sur colonne de Florisil (l'éluant étant un mélange 50–50 de benzène et de pentane). La fluoro-2 méthyl-9 Δ-4,10 octaline dione-3,8 **4c** est recristallisée dans l'éthanol (Rdt: 25%). F = 68–69°C. RMN du ^{19}F ($CDCl_3$): δ = 189. RMN du ^1H ($CDCl_3$): δ = 5.93 (1H, m, proton éthylénique), 4.92 (1H, d de d de d, CHF), 1.6 (3H, s, CH_3); ^2J(H-F) = 49 Hz; ^4J(H-F) = 5.6 Hz; ^3J(H-CHF) = 9 et 5.2 Hz. IR ($CHCl_3$): ν(C=C) = 1618 cm^{-1}; ν(C=O) = 1695 cm^{-1} et 1718 cm^{-1}. UV (cyclohexane): λ_{max} = 243 nm. ϵ = 10800. SM: m/e = 196 (100%, M), 176 (20%, M-HF), 150 (100%). Analyse: $C_{11}H_{13}FO_2$ (C, F, H).

Enamine intermédiaire **11**. Un mélange de 1.1 g (0.005 mole) de tricétone **10** dans 10 ml de pentane et de 2 g (0.03 mole) de pyrrolidine est maintenu 2 h à 0°C en présence de sulfate de magnésium anhydre. Les produits sont filtrés. Le solvant est évaporé. RMN du ^{19}F (sans solvant): δ = 175 (d de d). RMN du ^1H (sans solvant): δ = 1.25 (3H, s, CH_3), 1.75 et 3.05 (m, protons pyrrolidino), 5 (3H, 2d, CHF, protons vinyliques); ^2J(F-H) = 50 Hz. IR ($CHCl_3$): ν(C=O) = 1705 cm^{-1}; ν(C=C) = 1610 cm^{-1}.

Condensation de la chloro-1 fluoro-2 butanone sur les énolates

A 1.92 g (0.01 mole) de diphénylacétaldéhyde en solution dans 20 ml d'éther éthylique, on ajoute lentement à −5°C 10 ml d'une solution 2N de potasse éthanolique, puis 1.4 g (0.013 mole) de chloro-1 fluoro-2 butanone dissoute dans 10 ml d'éther. Le mélange est agité 60 min à 0°C, 90 min à 25°C, puis versé sur de la glace. Les produits sont extraits à l'éther, séchés sur sulfate de magnésium et distillés. La fluoro-6 diphényl-4,4 cyclohexène-2 one-1 **4e** est recristallisée dans l'éthanol (Rdt: 65%).

†Les spectres de RMN des produits bruts montrent la présence en faible quantité de fluoro-3 Δ-1,9 octalone-2 **4a** décrite ci-après.

BIBLIOGRAPHIE

[1] A. Wettstein, dans *Carbon-Fluorine Compound Chemistry, Biochemistry and Biological Activities*. p. 281. A Ciba Foundation Symposium. Elsevier, Amsterdam (1972).

[2] J. Fried et N. A. Abraham, *Introduction of Fluorine into the Steroïd System*, Dans *Organic Reactions in Steroïd Chemistry* (Edite par J. Fried et J. A. Edwards), p. 423. Van Nostrand-Reinhold, New York (1972).

[3] J. Cantacuzene, R. Jantzen et D. Ricard, *Tetrahedron* **28**, 717 (1972).

[4] J. A. Sedlak et K. Matsuda, *J. Polymer. Sci. Part A* **6**, 2329 (1965).

[5] J. Buddrus, F. Nerdel et P. Hentschel, *Tetrahedron Letters* 5379 (1966); F. Nerdel, J. Buddrus, W. Brodowski, P. Hentschel, D. Klamann et P. Weyerstahl, *Liebigs Ann. Chem.* **710**, 36 (1967).

[6] H. Molines et C. Wakselman, *J. Chem. Soc. Chem. Comm.* 232 (1975).

[7] J. Dockx, *Synthesis* 452 (1973).

[8] Y. Chan et W. W. Epstein, *Org. Synth.* **53**, 48 (1973).

[9] G. Stork, A. Brizzolara, H. Landesman, J. Szmuszkovicz et R. Terrel, *J. Am. Chem. Soc.* **85**, 207 (1963).

[10]G. Sterk et B. Ganom, *Ibid.* **95**, 6152 (1973).
[11]N. L. Wendler, H. L. Slates et M. Tishler, *Ibid.* **73**, 3816 (1951).
[12]C. B. C. Boyce et J. S. Whitehurst, *J. Chem. Soc.* 2022 (1959).
[13]U. Eder, G. Sauer et R. Wiechert, *Angew. Chem.* Internat. Edit. **10**, 496 (1971).
[14]S. Ramachandran et M. S. Newman, *Org. Synth.* **41**, 38 (1961).
[15]T. A. Spencer, H. S. Neel, T. W. Flechtner et R. A. Zayle, *Tetrahedron Letters* 3889 (1965).
[16]J. Szmuszkovicz, E. Cerda, M. F. Grostic et J. F. Zieserl, *Ibid.* 3969 (1967); D. Cantacuzene et M. Tordeux, *Ibid.* 4807 (1971); J. C. Blazejewski, D. Cantacuzene et C. Wakselman, *Tetrahedron* **29**, 4233 (1973).
[17]J. Edwards et H. J. Ringold, *J. Am. Chem. Soc.* **81**, 5262 (1959); H. M. Kissman, A. M. Small et M. J. Weiss, *Ibid* **82**, 2312 (1960); M. Schlosser et G. Heinz, *Chem. Ber.* **102**, 1944 (1969).
[18]J. H. J. Peet et B. W. Rockett, *J. Organometal. Chem.* **82**, C57 (1974); W. Adcock et T. C. Khor, *Ibid.* **91**, C20 (1975).
[19]Le chlorure de calcium forme avec les alcools un complexe. K. B. Sharpless, A. O. Chong et J. A. Scott, *J. Org. Chem.* **40**, 1252 (1975).