

## SYNTHÈSE PAR RÉACTION $S_{RN}1$ DE PHÉNYL-2 NAPHTALÈNES ET DE BINAPHTALÈNES-2,2' DISSYMMÉTRIQUES ET SUBSTITUÉS SUR LES POSITIONS ADJACENTES À LA LIAISON DES CYCLES. RÔLE DES FACTEURS STRUCTURAUX <sup>1</sup>

René Beugelmans, Michèle Bois-Choussy et Qian Tang

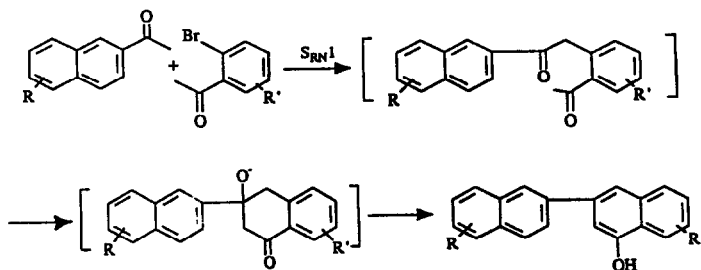
Institut de Chimie des Substances Naturelles, C.N.R.S.  
Avenue de la Terrasse, 91198 Gif-sur-Yvette Cedex, France

(Received in Belgium 3 April 1989)

**Summary :** Phenyl-2 naphthalenes and unsymmetrical 2,2'-binaphthyl derivatives, substituted on positions adjacent to the ring linkage are obtained by a one pot sequence : *o*-bromophenylketone coupling with aryl ketone derived enolates under  $S_{RN}1$  conditions followed by an intramolecular aldol reaction. Steric hindrance of the nucleophilic site is the main yield limiting factor of the first reaction and therefore of the overall yield of the title biaryls.

**Résumé :** Les phényl-2 naphthalènes et les binaphthalènes-2,2' dissymétriques substitués sur les positions adjacentes à la liaison des cycles sont obtenus par couplage d'*o*-bromophénylcétones avec des énolates d'aryl cétones par une réaction  $S_{RN}1$  suivie d'une réaction d'aldolisation intramoléculaire intervenant dans le même milieu réactionnel. L'encombrement stérique du site nucléophile est le facteur principal qui conditionne le rendement de la réaction  $S_{RN}1$  et celui en biaryles.

La synthèse totale de binaphthalènes-2,2' dissymétriquement hydroxylés que nous avons précédemment rapportée<sup>2,3,4</sup> repose sur le couplage par substitution nucléophile radicalaire ( $S_{RN}1$ ) photostimulée d'une *o*-bromoacétophénone avec un nucléophile dérivé de l'acétonaphtone, chacun des deux réactants pouvant être diversement hydroxylé. Le produit primaire de la réaction est une désoxybenzoïne laquelle, par aldolisation intramoléculaire spontanée dans le milieu réactionnel basique, conduit en une étape, avec de bons rendements, au binaphthalène-2,2' (Schéma 1)



Nous rapportons à présent la synthèse de phényl-2 naphthalènes et de binaphthalènes dissymétriques porteurs de substituants ( $R_1, R_2, R_3, R_4 = H, CH_3$  ou  $OCH_3$ ) sur les positions adjacentes à la liaison des cycles<sup>5</sup>.

L'analyse rétrosynthétique indique que les substituants  $R_1, R_2$  et  $R_3$  proviennent des nucléophiles : énolates d'arylcétones de formule générale  $R_2R_3ArCOCH_2R_1$  ( $Ar_1 =$  benzène,  $Ar_2 =$  naphthalène) et que le substituant  $R_4$  provient des substrats :  $\alpha$ -haloarylcétones de formule générale  $\alpha$ -XAr<sub>1</sub>COCH<sub>2</sub>R<sub>4</sub> (Schéma 2).

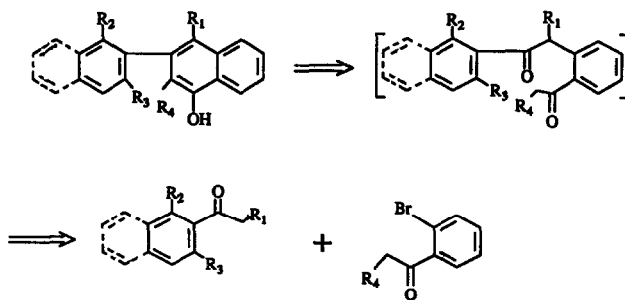


Schéma 2

La structure de ces réactifs, plus encombrés au niveau des sites réactionnels que ceux utilisés pour les synthèses précédemment décrites, risque d'influencer

- la réaction de  $S_{RN}1$  menant à la désoxybenzoïne intermédiaire,
- la réaction d'aldolisation intramoléculaire conduisant au biaryl final.

La présente étude a pour but de cerner les facteurs jouant sur chacune des deux réactions dont la résultante conditionne le rendement final en composés biaryliques.

#### A - SYNTHÈSE DE PHÉNYL-2 NAPHTALÈNES SUBSTITUÉS

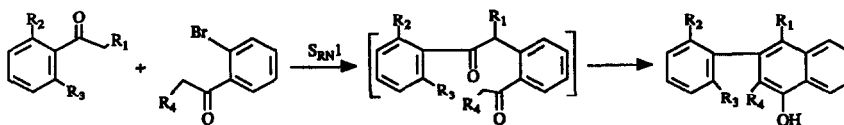


Schéma 3

Comme il n'existe, dans la littérature, aucune étude concernant la réactivité d'énolates d'arylcétones encombrées dans les conditions de la  $S_{RN}1$ , nous avons en premier lieu étudié le comportement d'arylcétones de complexité structurale croissante de type  $R_2R_3$ -Ph-COCH<sub>2</sub>R<sub>1</sub> ( $R_1, R_2, R_3 = H, CH_3, OCH_3$ ) vis-à-vis de l' $\alpha$ -bromoacétophénone (tableau 1, exp. 1-6).

Les deux premières expériences effectuées avec 1a, et 1b ( $R_1 = R_3 = H, R_2 = OCH_3, CH_3$ ) indiquent que la nature du substituant en ortho du carbonyle a peu d'influence sur le rendement global des réactions (75,82%). L'expérience 3 réalisée avec 1c ( $R_1 = OCH_3; R_2 = R_3 = H$  (Rdt: 80%) montre qu'un substituant en  $\alpha$  du carbonyle ne gêne pas non plus le

Tableau 1 : Réaction photostimulée\* d' $\alpha$ -bromoacétophénone et d' $\alpha$ -bromopropiophénone avec des énolates d'acétophénones substituées

Exp.	Nucléophile	Substrat	Produit	(Rdt %)
1	<u>1a</u> R <sub>1</sub> H R <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>	<u>2a</u>	<u>3a</u> R <sub>1</sub> H R <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>	(75)
2	<u>1b</u> R <sub>1</sub> H R <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	"	<u>3b</u> R <sub>1</sub> H R <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	(82)
3	<u>1c</u> R <sub>1</sub> OCH <sub>3</sub> R <sub>2</sub> H	"	<u>3c</u> R <sub>1</sub> OCH <sub>3</sub> R <sub>2</sub> H	(80)
4	<u>1d</u> R <sub>1</sub> CH <sub>3</sub> R <sub>2</sub> H	"	<u>3d</u> R <sub>1</sub> CH <sub>3</sub> R <sub>2</sub> H	(50)**
5	<u>1e</u> R <sub>1</sub> CH <sub>3</sub> R <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>	"	<u>3e</u> R <sub>1</sub> CH <sub>3</sub> R <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>	(52)**
6	<u>1f</u> R <sub>1</sub> CH <sub>3</sub> R <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	"	<u>3f</u> R <sub>1</sub> CH <sub>3</sub> R <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	(47)**
7	<u>1a</u> R <sub>1</sub> H R <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>	<u>2b</u>	<u>3g</u> R <sub>1</sub> H R <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>	(57)
8	<u>1b</u> R <sub>1</sub> H R <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	"	<u>3h</u> R <sub>1</sub> H R <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	(58)
9	<u>1c</u> R <sub>1</sub> OCH <sub>3</sub> R <sub>2</sub> H	"	<u>3i</u> R <sub>1</sub> OCH <sub>3</sub> R <sub>2</sub> H	(50)
10	<u>1e</u> R <sub>1</sub> CH <sub>3</sub> R <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>	"	<u>3j</u> R <sub>1</sub> CH <sub>3</sub> R <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>	(41)**
11	<u>1f</u> R <sub>1</sub> CH <sub>3</sub> R <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	"	<u>3k</u> R <sub>1</sub> CH <sub>3</sub> R <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	(36)**

\*: DMSO, irradiation 1h, Protocole A. \*\*: Acétophénone (exp. 4,5,6), propiophénone (exp. 10, 11) détectées par CPG, mais non dosées.

déroulement de la réaction. Toutefois, les réactions mettant en jeu des énolates de propiophénones ( $R_1 = \text{CH}_3$ ,  $R_2 = \text{H}$ ,  $\text{OCH}_3$ ,  $\text{CH}_3$ ;  $R_3 = \text{H}$ ) (exp. 4, 5, 6) ont des rendements sensiblement inférieurs à ceux des expériences précédentes; ceci tient à la structure de l'énolate  $\text{Ph-CO-CH}^{\ominus}\text{-CH}_3$  qui, possédant un hydrogène mobile en  $\beta$  du carbonyle, favorise la réduction du substrat menant à l'acétophénone ou à la propiophénone (Schéma 4, éq. 5) au détriment de la substitution selon un processus bien établi.<sup>6a,b</sup>

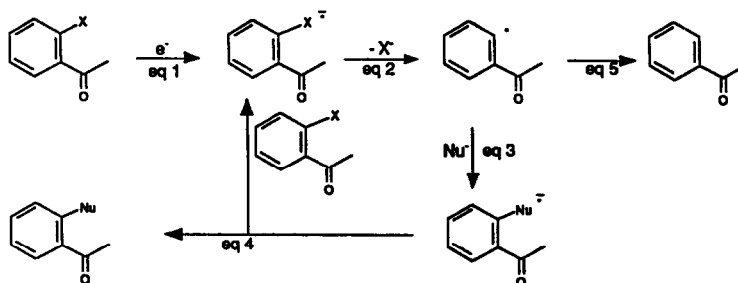


Schéma 4

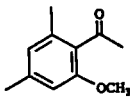
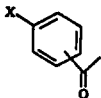
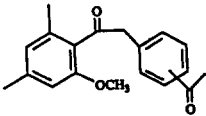
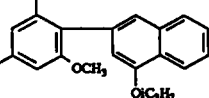
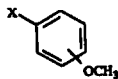
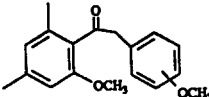
Les expériences 7-11 ont pour but d'explorer les réactions de l'*o*-bromopropiophénone 2b destinées à fournir les biaryls portant un substituant  $R_4 = \text{CH}_3$ .

Les expériences 7, 8 et 9 réalisées avec les mêmes nucléophiles 1a, 1b et 1c que ceux utilisés dans les expériences 1, 2 et 3 montrent une baisse de rendement (57, 58, 50% versus 75, 82, 82%) en produit final. Les rendements encore plus faibles (41 et 36%) obtenus avec les énolates des propiophénone 1e et 1f (exp. 10 et 11) peuvent être expliqués en première hypothèse par la réaction parasite de réduction du substrat, comme pour les expériences 5 et 6. Il est difficile de préciser à ce stade laquelle des réactions ( $S_{\text{RN}}1$  ou aldolisation) est défavorisée par la présence du substituant  $R_4 = \text{CH}_3$ .

Les expériences réalisées avec la diméthyl-2',4' méthoxy-6' acétophénone 1g (tableau 2) permettent d'apprécier l'effet de deux groupes adjacents au site nucléophile sur le déroulement des réactions. Dans des conditions analogues à celles des expériences précédentes et vis-à-vis de l'*o*-bromoacétophénone, plusieurs différences apparaissent :

- ralentissement considérable (2a retrouvé inchangé dans la proportion de 50% après 1 h),
- isolement possible de la désoxybenzoïne intermédiaire 4a.

Tableau 2. Réactions photostimulées\* d'haloacétophénone et d'iodoanisoles avec l'énolate de diméthyl-2',4' méthoxy-6' acétophénone 1g

Exp.	Nucléophile	Substrat	Solvant temps (mn)	Produits (Rdt %) <sup>15</sup>	
					
12	<u>1g</u>	<u>2a</u> X = <i>o</i> -Br	DMSO (60)	<u>4a</u> <i>o</i> -COCH <sub>3</sub> (4)	<u>3l</u> (12)
13	"	<u>2c</u> X = <i>o</i> -I	" (60)	" (6)	" (11)
14	"	"	" (90)	" (0)	" (34)**
15	"	"	NH <sub>3</sub> (150)	" (18)	" (0)
16	"	<u>2d</u> X = <i>p</i> -I	DMSO (60)	<u>4b</u> <i>p</i> -COCH <sub>3</sub> (13)	
					
17	"	<u>5a</u> X = <i>o</i> -I	DMSO (60)	<u>6a</u> <i>o</i> -OCH <sub>3</sub> (18)	
18	"	<u>5b</u> X = <i>p</i> -I	" (60)	<u>6b</u> <i>p</i> -OCH <sub>3</sub> (19)	

\* Protocole A; \*\* Protocole B.

La disubstitution sur les positions adjacentes à la chaîne  $-\text{COCH}_2\text{R}_1$  a donc pour effet de ralentir considérablement la réaction  $S_{\text{RN}}1$  (dont le Rdt global [3l + 4a] est de 16%) mais aussi la réaction d'aldolisation intramoléculaire subie par 4a. La réaction n'est pas améliorée par l'utilisation de l'*o*-iodoacétophénone 2c, qui possède pourtant un meilleur groupe nucléofuge<sup>7</sup> (exp. 13). Cependant, en prolongeant la durée de la réaction jusqu'à consommation totale du substrat (90 min) puis en chauffant le brut réactionnel selon le protocole B (80°C, 20 min) pour activer la cyclisation, le rendement en biaryl atteint 34% (exp. 14). Effectuée

à basse température ( $-33^{\circ}\text{C}$ ), dans  $\text{NH}_3$  liquide (exp. 15), la réaction  $S_{RN}1$  est encore plus ralentie (après 150 min., il reste encore 40% de produit de départ) et l'aldolisation n'a pas lieu, ce qui permet d'obtenir sélectivement la désoxybenzofine 4a. La cyclisation en phényl-2 naphthalène peut donc être contrôlée par la température, mais la réaction de substitution nucléophile  $S_{RN}1$  reste affectée par l'encombrement du site nucléophile.

L'influence de la structure du substrat est précisée par les expériences 16-18. En effet, la réaction  $S_{RN}1$  effectuée sur les *o*-halophénones implique un intermédiaire radicalaire dont l'attaque par un nucléophile encombré (Schéma 4, éq. 3) pourrait être ralentie, pour des raisons (stériques et/ou électroniques) dues à la présence de la chaîne cétonique située en ortho du site radicalaire. En fait, les réactivités très voisines des radicaux aryles substitués en *o*. ou *p*. par un groupe électroattracteur ( $\text{COCH}_3$ ) ou donneur ( $\text{OCH}_3$ ) vis-à-vis d'un même nucléophile (exp. 13 et 16, 17 et 18) montrent que ni l'encombrement stérique ni les effets électroniques dus aux substituants portés par le substrat n'exercent d'influence notable. C'est donc l'encombrement apporté par les substituants  $R_2$  et  $R_3$  portés par le nucléophile qui, pour l'essentiel, est la cause du ralentissement des réaction  $S_{RN}1$ .

## B. SYNTHÈSE DE BINAPHTALÈNES-2,2'

Compte tenu des résultats précédents, la synthèse de binaphthalènes-2,2' substitués sur les positions 1,1', 3 et/ou 3' adjacentes à la liaison des cycles apparaît possible par réaction  $S_{RN}1$  d'*o*-halophénones de type  $\text{XPhCOCH}_2\text{R}_4$  avec des nucléophiles dérivés de naphtones  $R_2R_3$  Naph. $\text{COCH}_2\text{R}_1$  (Schéma 5).

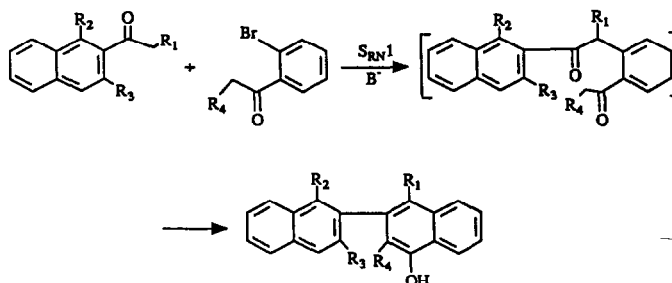


Schéma 5

L'*o*-bromopropiophénone 2b traitée avec l'énoïate dérivé de l'acétônaphnone 7a conduit au binaphthalène 8b monosubstitué en position ortho de la liaison des cycles ( $R_1, R_2, R_3 = \text{H}; R_4 = \text{CH}_3$ ) avec un rendement de 62% alors que le binaphthalène 8a ( $R_1, R_2, R_3, R_4 = \text{H}$ ) est obtenu avec un rendement de 80% (exp. 19).<sup>3</sup> Cette diminution de rendement ( $\sim 20\%$ ) est du même ordre que celle constatée pour les réactions opposant successivement 2a (exp. 1, 2) et 2b (exp. 7, 8) aux nucléophiles 1a ou 1b dérivés des acétophénones.

Tableau 3. Réactions photostimulées\* d'*o,o'*-bromophénones avec des énolates d'acétonaphtones.

Exp.	Nucléophile	Substrat			Produit			Rdt %	
	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	R <sub>4</sub>	R <sub>5</sub>	R <sub>6</sub> =R <sub>7</sub>			
19	<u>7a</u>	H	H	H	<u>2e</u>	H	H	OCH <sub>3</sub>	<u>8a</u> 80
20	<u>7a</u>	"	"	"	<u>2b</u>	CH <sub>3</sub>	H	H	<u>8b</u> 62
21	<u>7b</u>	H	OCH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	<u>2a</u>	H	H	H	<u>8c</u> 30
22	<u>7b</u>	"	"	"	<u>2e</u>	H	H	OCH <sub>3</sub>	<u>8d</u> 25
23	<u>7b</u>	"	"	"	<u>2f</u>	H	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	<u>8e</u> 26
	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	R <sub>4</sub>	R <sub>5</sub>	R <sub>6</sub> =R <sub>7</sub>			
24	<u>7c</u>	H	OCH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	<u>2a</u>	H	H	H	<u>8f</u> 36
25	<u>7c</u>	"	"	"	<u>2e</u>	H	H	OCH <sub>3</sub>	<u>8g</u> 40
26	<u>7c</u>	"	"	"	<u>2b</u>	CH <sub>3</sub>	H	H	<u>8h</u> 42
27	<u>7d</u>	CH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	<u>2g</u>	CH <sub>3</sub>	H	OCH <sub>3</sub>	<u>8i</u> 17

\* Protocole B

Les réactions d'énolates d'acétonaphtones disubstituées en *o,o'* telles que 7b,c présentent des difficultés comparables à celles rencontrées avec la diméthyl-2',4' méthoxy-6 acétophénone 1g et rendent nécessaires l'augmentation de la durée de la réaction  $S_{RN}1$  et le chauffage de la désoxybenzoïne. Avec l'énolate de propionaphtone ( $R_1 = CH_3$ ) la diminution de rendement est imputable à la réduction du substrat suivant un schéma identique à celui discuté pour l'utilisation de la propiophénone. La présence de substituants OCH<sub>3</sub> sur les autres positions du substrat ou du nucléophile ne défavorise pas la réaction de sorte que les composés binaphtaléniques polyméthoxylés di, tri ou tétrasubstitués sur les positions adjacentes à la liaison des sous-unités naphthaléniques sont accessibles (Tableau 3) ouvrant ainsi une voie directe vers un certain nombre d'analogues du gossypol.<sup>5</sup>

Conclusion :

Il est possible de réaliser des réactions  $S_{RN}1$  entre des substrats halogénés porteurs de chaînes  $COCH_2R_4$  ( $R_4 = H, CH_3$ ) situées en ortho du groupe partant et des énolates dérivés d'arylcétones de structures relativement complexes  $R_2R_3PhCOCH_2R_1$  ou  $R_2R_3NaphCOCH_2R_1$ . Les rendements en phényl-2 naphthalènes ou en binaphtyls-2,2' diversement substitués sur l'une ou plusieurs positions adjacentes à la liaison des cycles sont bons lorsque  $R_2$  ou  $R_3 = CH_3, OCH_3$  mais s'abaissent sensiblement lorsque  $R_2$  et  $R_3 = CH_3, OCH_3$  encombrant ces positions. Les résultats du présent travail élargissent le potentiel synthétique de la méthodologie de type convergent que nous avons élaborée précédemment.<sup>3</sup>

## PARTIE EXPERIMENTALE

Les points de fusion, non corrigés, ont été mesurés sur un appareil Reichert. Les points d'ébullition ont été mesurés sur un appareil Büchi GKR 50. Les spectres de masse ont été obtenus à l'aide d'un spectromètre AEI MS 50. Les spectres RMN ont été enregistrés sur un appareil Brüker WP-200-S-Y. Les déplacements chimiques sont donnés en  $\delta$ . Les purifications ont été réalisées par chromatographie sur colonne ou sur plaques préparatives.

Les produits 1a, 2a, 5a,b, 7a sont commerciaux. Les produits 1e<sup>8</sup>, 1f<sup>9</sup>, 1g<sup>10</sup>, 2c<sup>11</sup>, 2d<sup>12</sup>, 7b<sup>13</sup> ont été préparés au laboratoire et sont conformes aux données de la littérature.

Méthyl-3' triméthoxy-1',6',7' acétonaphtone-2' 7c

Préparée par la même méthode que celle décrite pour 7b, mais en partant du diméthoxy-3,4 méthyl-6 benzoate d'éthyle<sup>14</sup> via les intermédiaires suivants :

- (bromométhyl)-2-diméthoxy-4,5 benzoate d'éthyle  
F = 79-80°C, lit.<sup>14</sup>; 81°C.
- diméthoxy-3,4 thiophenylméthyl-6 benzoate d'éthyle  
<sup>1</sup>H RMN:  $\delta$  ppm: 1,39 (t, 3H); 3,73 (s, 3H); 3,90 (s, 3H); 4,38 (q, 2H); 4,55 (s, 2H); 6,67 (s, 1H); 7,10-7,63 (m, 6H)
- diméthoxy-3,4 phénylesulfinylméthyl-6 benzoate d'éthyle  
F = 102-104°C. <sup>1</sup>H RMN:  $\delta$  ppm: 1,39 (t, 3H); 3,80 (s, 3H); 3,93 (s, 3H); 4,33 (d, 1H); 4,38 (q, 2H); 4,73 (d, 1H); 6,48 (s, 1H); 7,30-7,67 (m, 6H).
- diméthoxy-6',7' hydroxy-1' méthyl-3' acétonaphtone-2'  
<sup>1</sup>H RMN:  $\delta$  ppm: 2,63 (s, 3H); 2,70 (s, 3H); 3,99 (s, 6H); 6,83 (s, 2H); 7,60 (s, 1H).
- 7c : F = 99-100°C. <sup>1</sup>H RMN:  $\delta$  ppm: 2,37 (s, 3H); 2,63 (s, 3H); 3,93 (s, 3H); 4,02 (s, 3H); 4,05 (s, 3H); 7,11 (s, 1H); 7,32 (s, 1H); 7,37 (s, 1H). Masse: 274 (M<sup>+</sup>), 259, 244.  
C<sub>16</sub>H<sub>18</sub>O<sub>4</sub> Cal. % : C: 70,07; H: 6,57; Tr: 69,97; 6,72.

Méthyl-3' triméthoxy-1',6',7' propionaphtone-2' 7d

Le diméthoxy-3,4 phénylesulfinylméthyl-6 benzoate d'éthyle (6,96 g) est traité par le LDA dans le THF à -78°C, puis l'hexène-4 one-3 est ajouté et l'ensemble est chauffé à reflux 12 h. Après évaporation du solvant, le résidu extrait et filtré sur silice livre la diméthoxy-6',7' hydroxy-1' méthyl-3' propionaphtone-2' (4,4 grammes, Rdt 80%). <sup>1</sup>H RMN :  $\delta$  ppm: 1,23 (t, 3H); 2,67 (s, 3H); 3,05 (q, 2H); 3,98 (s, 6H); 6,95 (s, 1H); 7,30 (s, 1H); 7,70 (s, 1H). Après traitement par ICH<sub>3</sub> en présence de K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> à reflux dans l'acétone anhydre, on obtient 7d (Rdt 95%). F: 81-82°C; <sup>1</sup>H RMN:  $\delta$  ppm: 1,23 (t, 3H); 2,34 (s, 3H); 2,93 (q, 2H); 3,91 (s, 3H); 4,02 (s, 3H); 4,05 (s, 3H); 7,11 (s, 1H); 7,33 (s, 1H); 7,37 (s, 1H). Masse: 288 (M<sup>+</sup>), 259, 244.

Procédure générale pour les réactions de  $S_{RN}1$ 

Dans un ballon bicol de 50 ml équipé d'un barreau magnétique et purgé à l'argon, sont ajoutés successivement 25 ml de DMSO distillé, le t-butylate de potassium fraîchement sublimé (4 mmol), le nucléophile (4 mmol) puis le substrat (1 mmol). La solution est irradiée dans un appareil Rayonet équipé de 8 lampes RUL 3500.

Protocole A : Après la réaction  $S_{RN}1$  on ajoute le bromure d'isopropyle (8,5 mmol), et la solution est chauffée à 80°C pendant 20 min. Après refroidissement jusqu'à température ambiante, on ajoute 150 ml d'eau et on extrait la solution à l'acétate d'éthyle (3x30 ml). Les fractions organiques sont lavées par une solution saturée de chlorure de sodium dans l'eau (2x150 ml).

Protocole B : Après la consommation complète du substrat, la solution est chauffée à 80°C pendant 20 min, et traitée ensuite selon le protocole A.

Isopropoxy-4 (o-méthoxyphényl)-2 naphthalène 3a

Protocole A : Rdt = 75%. F = 68-69,5°C.  $^1\text{H RMN}$ :  $\delta$  ppm: 1,47 (d, 6H); 3,87 (s, 3H); 4,82 (sept, 1H); 7,08-7,19 (m, 3H); 7,45 (td, 1H); 7,50-7,58 (m, 4H); 7,90 (dd, 1H); 8,37 (dd, 1H). Masse: 292 ( $M^+$ ), 250.  $\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{O}_2$  Calc. % C: 82,19; H: 6,85. Tr. 82,15; 6,68.

Isopropoxy-4 (o-méthylphényl)-2 naphthalène 3b

Protocole A : Rdt = 82%. F = 46-47°C.  $^1\text{H RMN}$ :  $\delta$  ppm: 1,47 (d, 6H); 2,36 (s, 3H); 4,80 (sept, 1H); 6,90 (s, 1H); 7,35-7,43 (m, 5H); 7,52-7,63 (m, 2H); 7,88 (dd, 1H); 8,40 (dd, 1H). Masse: 276 ( $M^+$ ), 234.  $\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{O}$  Calc. % C: 86,96; H: 7,25. Tr. 87,01; 7,34.

Isopropoxy-4 méthoxy-1 phényl-2 naphthalène 3c

Protocole A : Rdt = 80%. F = 64-65°C.  $^1\text{H RMN}$ :  $\delta$  ppm: 1,45 (d, 6H); 3,50 (s, 3H); 4,65 (sept, 1H); 6,80 (s, 1H); 7,1-7,5 (m, 7H); 8,1 (dd, 1H); 8,25 (dd, 1H). Masse: 292 ( $M^+$ ) 249, 234.  $\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{O}_2$  Calc. % C: 82,19; H: 6,85. Tr. 81,99; 6,61.

Isopropoxy-4 méthyl-1 phényl-2 naphthalène 3d

Protocole A : Rdt = 50%.  $^1\text{H RMN}$   $\delta$  ppm: 1,40 (d, 6H); 2,45 (s, 3H); 4,65 (sept, 1H); 6,80 (s, 1H); 7,1 (sl, 5H); 7,3-7,6 (m, 2H); 7,9 (dd, 1H); 8,2 (dd, 1H). Masse: 276 ( $M^+$ ), 233.  $\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{O}$  Calc. % C: 86,97; H: 7,24. Tr. 86,82; 7,36.

Isopropoxy-4 (o-méthoxyphényl)-2 méthyl-1 naphthalène 3e

Protocole A. Rdt = 52%. Eb = 209-210°C/0,11 mm Hg.  $^1\text{H RMN}$  :  $\delta$  ppm: 1,42 (d, 3H); 1,43 (d, 3H); 2,40 (s, 3H); 3,79 (s, 3H); 4,71 (sept, 1H); 6,77 (s, 1H); 7,05 (d, 1H); 7,09 (td, 1H); 7,28 (dd, 1H); 7,42 (td, 1H); 7,46-7,62 (m, 2H); 8,06 (dd, 1H); 8,37 (dd, 1H). Masse: 306 ( $M^+$ ), 264.  $\text{C}_{21}\text{H}_{22}\text{O}_2$  Calc. % C: 82,35; H: 7,19. Tr.: 82,20; 7,38.

Isopropoxy-4 méthyl-1 (o-méthylphényl)-2 naphthalène 3f

Protocole A : Rdt = 47%. Eb = 187-188°C/0,11 mm Hg.  $^1\text{H RMN}$  :  $\delta$  ppm: 1,38 (d, 3H); 1,42 (d, 3H); 2,10 (s, 3H); 2,32 (s, 3H); 4,71 (sept, 1H); 6,70 (s, 1H); 7,22-7,43 (m, 4H); 7,50-7,70 (m, 2H); 8,08 (dd, 1H); 8,43 (dd, 1H). Masse: 290 ( $M^+$ ), 248.  $\text{C}_{21}\text{H}_{22}\text{O}$  Calc. % C: 86,90; H: 7,59. Tr. : 86,65; 7,69.

Isopropoxy-4 (o-méthoxyphényl)-2 méthyl-3 naphthalène 3g

Protocole A : Rdt = 57%. Eb = 99-100°C/0,33 mm Hg.  $^1\text{H RMN}$  :  $\delta$  ppm: 1,42 (d, 3H); 1,44 (d, 3H); 2,23 (s, 3H); 3,79 (s, 3H); 4,50 (sept, 1H); 7,05 (d, 1H); 7,12 (td, 1H); 7,31 (dd, 1H); 7,40-7,60 (m, 4H); 7,86 (dd, 1H); 8,19 (dd, 1H). Masse: 306 ( $M^+$ ), 264.  $\text{C}_{21}\text{H}_{22}\text{O}_2$  Calc. % C: 82,35; H: 7,19. Tr.: 82,47; 6,58.

Isopropoxy-4 méthyl-3 (o-méthylphényl)-2 naphthalène 3h

Protocole A : Rdt = 58%. Eb = 108-110°C/0,02 mm Hg.  $^1\text{H RMN}$  :  $\delta$  ppm: 1,35 (d, 3H); 1,38 (d, 3H); 2,03 (s, 3H); 2,10 (s, 3H); 4,49 (sept, 1H); 7,20-7,37 (m, 4H); 7,44 (s, 1H); 7,43-7,57 (m, 2H); 7,82 (dd, 1H); 8,19 (dd, 1H). Masse: 290 ( $M^+$ ), 248, 233.  $\text{C}_{21}\text{H}_{22}\text{O}$  Calc. % C: 86,90; H: 7,59. Tr. : 86,65; 7,59.

Isopropoxy-4 méthoxy-1 méthyl-3 phényl-2 naphthalène 3i

Protocole A : Rdt = 50%.  $^1\text{H RMN}$  :  $\delta$  ppm: 1,39 (d, 6H); 2,16 (s, 3H); 3,53 (s, 3H); 4,41 (sept, 1H); 7,33-7,59 (m, 7H); 8,13-8,21 (m, 2H). Masse: 306 ( $M^+$ ), 264, 249, 243.

Isopropoxy-4 diméthyl-1,3 (o-méthoxyphényl)-2 naphthalène 3j

Protocole A : Rdt = 41%. Eb = 214-215°C/0,11 mm Hg.  $^1\text{H RMN}$ :  $\delta$  ppm: 1,37 (d, 3H); 1,41 (d, 3H); 2,07 (s, 3H); 2,34 (s, 3H); 3,73 (s, 3H); 4,04 (sept, 1H); 7,03-7,17 (m, 3H); 7,38-7,47 (m, 1H); 8,07 (dd, 1H); 8,20 (dd, 1H). Masse: 320 ( $M^+$ ); 278.  $\text{C}_{22}\text{H}_{24}\text{O}_2$  Calc. % C: 82,50; H: 7,50. Tr. 82,81; 7,80.



Diméthyl-1,3 isopropoxy-4 (o-méthylphényl)-2 naphthalène 3k

Protocole A : Rdt = 36%. Eb = 168-170°C/0,12 mm Hg.  $^1H$  RMN:  $\delta$  ppm: 1,35 (d, 3H); 1,39 (d, 3H); 1,97 (s, 3H); 2,00 (s, 3H); 2,28 (s, 3H); 4,43 (sept, 1H); 7,12 (dd, 1H); 7,30-7,43 (m, 3H); 7,51-7,63 (m, 2H); 8,09 (dd, 1H); 8,25 (dd, 1H). Masse: 304 ( $M^+$ ); 262.  $C_{22}H_{24}O$  Calc. X : C: 86,84; H: 7,89. Tr.: 86,92; 8,06.

Isopropoxy-4 (diméthyl-2,4 méthoxy-6 phényl)-2 naphthalène 3l

Protocole B : Rdt = 34%. Eb = 189-190°C/0,11 mm Hg.  $^1H$  RMN:  $\delta$  ppm: 1,43 (d, 6H); 2,11 (s, 3H); 2,40 (s, 3H); 3,73 (s, 3H); 4,73 (sept, 1H); 6,73 (s, 1H); 6,77 (s, 1H); 6,83 (s, 1H); 7,30 (s, 1H); 7,47-7,53 (m, 2H); 7,84 (dd, 1H); 8,36 (dd, 1H). Masse: 320 ( $M^+$ ); 378, 263.  $C_{22}H_{24}O_2$  Calc. X : C: 82,50; H: 7,50. Tr.: 82,44; 7,78.

(o-Acétylphényl)-2 diméthyl-2',4' méthoxy-6' acétophénone 4a

$^1H$  RMN:  $\delta$  ppm: 2,13 (s, 3H); 2,29 (s, 3H); 2,51 (s, 3H); 3,78 (s, 3H); 4,45 (s, 2H); 6,42-6,57 (m, 2H); 7,10-7,33 (m, 3H); 7,43 (dd, 1H). Masse: 296 ( $M^+$ ); 278; 163; 120; 105; 91.

(p-Acétophényl)-2 diméthyl-2',4' méthoxy-6' acétophénone 4b

$^1H$  RMN:  $\delta$  ppm: 2,05 (s, 3H); 2,33 (s, 3H); 2,58 (s, 3H); 3,85 (s, 3H); 4,13 (s, 2H); 6,57 (s, 2H); 7,28 (d, 2H); 7,86 (d, 2H). Masse: 296 ( $M^+$ ); 278; 163; 120; 105; 91.

Diméthyl-2',4' méthoxy-6' (o-méthoxyphényl)-2 acétophénone 6a

Protocole A : Rdt = 18%.  $^1H$  RMN:  $\delta$  ppm: 2,16 (s, 3H); 2,31 (s, 3H); 3,76 (s, 3H); 3,85 (s, 3H); 4,12 (s, 2H); 6,59 (s, 1H); 6,63 (s, 1H); 6,88 (d, 1H); 6,95 (t, 1H); 7,23 (d, 1H); 7,28 (t, 1H). Masse: 284 ( $M^+$ ); 269, 164, 163, 120, 105, 91.

Diméthyl-2',4' méthoxy-6' (p-méthoxyphényl)-2 acétophénone 6b

Protocole A : Rdt = 19%.  $^1H$  RMN:  $\delta$  ppm: 2,00 (s, 3H); 2,32 (s, 3H); 3,81 (s, 3H); 3,85 (s, 3H); 4,03 (s, 2H); 6,62 (s, 2H); 6,87 (d, 1H); 7,15 (d, 2H). Masse: 284 ( $M^+$ ); 269, 164, 163, 120, 105, 91.

Isopropoxy-4 méthyl-3 binaphthalène-2,2' 8b

Protocole A : Rdt = 62%. F = 93,5-94,5°C.  $^1H$  RMN:  $\delta$  ppm: 1,41 (d, 6H); 2,33 (s, 3H); 4,53 (sept, 1H); 7,50-7,67 (m, 5H); 7,70 (s, 1H); 7,91 (dd, 1H); 7,93-8,08 (m, 4H); 8,25 (dd, 1H). Masse: 326 ( $M^+$ ); 284.  $C_{24}H_{22}O$  Calc. X : C: 88,39; H: 6,75. Tr.: 88,20; 6,69.

Isopropoxy-4 méthoxy-1' méthyl-3' binaphthalène-2,2' 8c

Protocole B : Rdt = 30%.  $^1H$  RMN :  $\delta$  ppm: 1,46 (d, 6H); 2,30 (s, 3H); 3,60 (s, 3H); 4,81 (sept, 1H); 6,93 (s, 1H); 7,46 (s, 1H); 7,47-7,66 (m, 5H); 7,80-7,94 (m, 2H); 8,22 (dd, 1H); 8,43 (dd, 1H). Masse: 356 ( $M^+$ ); 314; haute résolution:  $C_{25}H_{24}O_2$ . Calc.: 356,1776, Tr. = 356,1780.

Isopropoxy-4 méthyl-3' triméthoxy-1',6,7 binaphthalène-2,2' 8d

Protocole B : Rdt = 25%. F = 110-112°C.  $^1H$  RMN:  $\delta$  ppm: 1,47 (d, 6H); 2,30 (s, 3H); 3,60 (s, 3H); 4,03 (s, 3H); 4,09 (s, 3H); 4,78 (sept, 1H); 6,83 (s, 1H); 7,19 (s, 1H); 7,31 (s, 1H); 7,50-7,59 (m, 2H); 7,62 (s, 1H); 7,66 (s, 1H); 7,88 (dd, 1H); 8,22 (dd, 1H). Masse: 416 ( $M^+$ ); 374, 359.

Isopropoxy-4 méthyl-3' tétraméthoxy-1',6,7,8 binaphthalène-2,2' 8e

Protocole B : Rdt = 26%. F = 155-157°C.  $^1H$  RMN:  $\delta$  ppm: 1,46 (d, 6H); 2,30 (s, 3H); 3,60 (s, 3H); 4,03 (s, 6H); 4,06 (s, 3H); 4,77 (sept, 1H); 6,89 (s, 1H); 7,50 (s, 1H); 7,51-7,59 (m, 2H); 7,63 (s, 1H); 7,67 (s, 1H); 7,88 (dd, 1H); 8,22 (dd, 1H). Masse: 446 ( $M^+$ ); 404; 389; 202.  $C_{28}H_{30}O_5$  Calc. X : C: 75,34; H: 6,73. Tr.: 75,15; 6,56

Isopropoxy-4 méthyl-3' triméthoxy-1',6',7' binaphthalène-2,2' 8f

Protocole B : Rdt = 36%. F = 185-188°C.  $^1H$  RMN:  $\delta$  ppm: 1,47 (d, 6H); 2,28 (s, 3H); 3,57 (s, 3H); 4,07 (s, 6H); 4,79 (sept, 1H); 6,91 (s, 1H); 7,17 (s, 1H); 7,44 (s, 1H); 7,48 (s, 2H); 7,51-7,62 (m, 2H); 7,87 (dd, 1H); 8,40 (dd, 1H). Masse: 416 ( $M^+$ ); 374; 359.

Isopropoxy-4 méthyl-3' pentaméthoxy-1',6,6',7,7' binaphtalène-2,2' 8g

Protocole B : Rdt = 20%. F = 171-174°C.  $^1\text{H RMN}$ :  $\delta$  ppm: 1,47 (d, 6H); 2,28 (s, 3H); 3,53 (s, 3H); 4,03 (s, 3H); 4,06 (s, 6H); 4,10 (s, 3H); 4,79 (sept, 1H); 6,83 (s, 1H); 7,18 (s, 2H); 7,32 (s, 1H); 7,49 (s, 2H); 7,67 (s, 1H). Masse: 476 (M<sup>+</sup>); 434; 419.

Diméthyl-3,3' isopropoxy-4 triméthoxy-1',6',7' binaphtalène-2,2' 8h

Protocole B : Rdt = 21%. F = 187-188°C.  $^1\text{H RMN}$ :  $\delta$  ppm: 1,42 (d, 3H); 1,44 (d, 3H); 2,13 (s, 3H); 2,37 (s, 3H); 3,56 (s, 3H); 4,06 (s, 6H); 4,72 (sept, 1H); 6,79 (s, 1H); 7,19 (s, 1H); 7,49 (s, 2H); 7,54-7,70 (m, 2H); 8,11 (dd, 1H); 8,46 (dd, 1H). Masse: 430 (M<sup>+</sup>); 388.

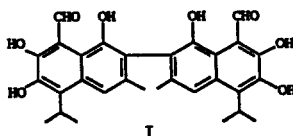
Isopropoxy-4 pentaméthoxy-1',6,6',7,7' triméthyl-1,3,3'binaphtalène-2,2' 8i

Protocole B : Rdt = 17%. F = 108-110°C.  $^1\text{H RMN}$ :  $\delta$  ppm: 1,40 (d, 3H); 1,43 (d, 3H); 2,01 (s, 3H); 2,05 (s, 3H); 2,31 (s, 3H); 3,53 (s, 3H); 4,06 (s, 9H); 4,09 (s, 3H); 7,20 (s, 1H); 7,33 (s, 1H); 7,48 (s, 1H); 7,51 (s, 1H); 7,59 (s, 1H). Masse: 504 (M<sup>+</sup>); 462.

## BIBLIOGRAPHIE ET NOTES

- Réaction S<sub>1</sub>. Mémoire N°25. Précédent mémoire : R. Beugelmans, T. Frinault, A. Lechevallier, D. Kiffer et Ph. Maillos, *Tetrahedron Letts.*, **29**, 2567, 1988.
- Qian Tang, Thèse de l'Université Paris-Sud, Orsay, juin 1988.
- R. Beugelmans, M. Bois-Choussy et Qian Tang, *J. Org. Chem.*, **52**, 3880, 1987.
- Le gossypol I, produit naturel extrait des graines de coton, possède des propriétés biologiques remarquables comme antifertilisant masculin mais sa toxicité en interdit l'utilisation chez l'homme. S.Z. Qian et Z.G. Wang, *Ann. Rev. Pharmacol. Toxicol.*, **24**, 329, 1984.

La synthèse de nouveaux analogues possédant le squelette carboné binaphtyl 2,2' mais portant des substituants différents sur chacune des deux sous unités naphthaléniques constitue l'une des motivations de nos recherches.<sup>2,3</sup>



- La présence de substituants sur l'une ou plusieurs positions 1,1', 3,3' contrôle la rotation autour de la liaison 2,2' et confère aux dérivés binaphtyls-2,2' de cette étude une analogie structurale avec le gossypol plus étroite que les dérivés précédemment étudiés.
- a) J.F. Bunnett et J.E. Sundberg, *J. Org. Chem.*, **41**, 2620, 1976; b) M.F. Semmelhack et T. Bargar, *J. Org. Chem.*, **42**, 1481, 1977.
- R.A. Rossi et J.F. Bunnett, *J. Org. Chem.*, **38**, 1407, 1973; M.F. Semmelhack et T. Bargar, *J. Am. Chem. Soc.*, **102**, 7765, 1980.
- A. Robertson, W.F. Sandrock et C.B. Hendry, *J. Chem. Soc.*, 2426, 1931.
- B.L. Jensen, S.E. Burke et S.E. Thomas, *Tetrahedron*, **34**, 1627, 1978.
- O.V. Baliah et V.N. Vedanta Desikan, *Indian. J. Chem.*, **9**, 1088, 1971.
- J.M. Bruce, *J. Chem. Soc.* 1514, 1962.
- R.W. Strassburg, R.A. Gregg et C. Walling, *J. Am. Chem. Soc.*, **69**, 2141, 1947.
- F.M. Hauser et R.P. Rhee, *J. Org. Chem.* **43**, 178, 1978.
- G. Grethe, H.L. Lee, M. Uskokovic et A. Brossi, *J. Org. Chem.*, **33**, 494, 1968.
- Les expériences décrites dans les tableaux 1, 2, 3 ont été effectuées dans des conditions identiques afin de comparer les réactivités des nucléophiles et des substrats, et n'ont pas eu pour but principal l'optimisation des rendements, dont l'étude est en cours actuellement. Des modifications du protocole, (source lumineuse, type de récipient, mode d'agitation), et sur la suggestion d'un des rapporteurs addition du substrat par petites quantités, afin de minimiser la S<sub>1</sub> de l'*o*-bromoacétophénone sur elle-même, ont ainsi permis d'élever le rendement de la réaction 12, prise comme modèle, jusqu'à 60%.