

N° d'ordre : 2881

# THESE

PRESENTEE A

**L'UNIVERSITE BORDEAUX I**

ECOLE DOCTORALE DES SCIENCES CHIMIQUES

Par **Isabelle FABRE**

POUR OBTENIR LE GRADE DE

**DOCTEUR**

SPÉCIALITÉ : **CHIMIE ORGANIQUE**

---

SYNTHÈSE ELECTROCHIMIQUE ET REACTIVITE D'ORTHO-QUINONES  
MONOCETALIQUES CHIRALES.

---

*Soutenue le : 18 Novembre 2004*

*Après avis de :*

**MM. Viatcheslav JOUIKOV**, *Professeur*, Université de Rennes (Rennes-35) **Rapporteurs**  
**Jacques ROYER**, *Directeur de recherche*, Université de Paris (Paris-75)

*Devant la commission d'examen formée de :*

**MM. Michel BORDEAU**, *Professeur*, Université Bordeaux 1 (Talence-33) **Président**  
**Denis DEFFIEUX**, *Maître de conférence*, Université Bordeaux 1 (Talence-33) **Rapporteur**  
**Viatcheslav JOUIKOV**, *Professeur*, Université de Rennes (Rennes-35)  
**Jacques ROYER**, *Directeur de recherche*, Université de Paris (Paris-75)  
**Stéphane QUIDEAU**, *Professeur*, Université Bordeaux 1 (Talence-33)

## **REMERCIEMENTS**

Ce travail a été réalisé au Laboratoire de Chimie des Substances Végétales (LCSV) à l'Université Bordeaux 1. Je tiens à remercier Monsieur Alain Castellan pour m'avoir accueillie dans son laboratoire.

Mes sincères remerciements s'adressent à Monsieur Jacques Royer, Directeur de Recherche à l'Université Paris 5, et Monsieur Viatcheslav Jouikov, Professeur à l'Université Rennes 1 qui ont bien voulu mobiliser leur temps et leurs compétences pour être rapporteurs de ce travail.

Mes plus vifs remerciements à Monsieur Stéphane Quideau pour m'avoir accueillie dans son équipe et pour m'avoir fait profiter de ses connaissances et expériences en synthèse organique et pour son aide durant la réalisation de ce travail.

Je tiens à exprimer toute ma gratitude à Denis Deffieux, Maître de conférence dans l'équipe du Professeur Stéphane Quideau, pour m'avoir fait découvrir l'outil électrochimique, et pour ses encouragements tout au long de ses quatre années passées au laboratoire.

Je remercie Monsieur Laurent Pouységu, Maître de conférence dans l'équipe du Professeur Stéphane Quideau pour ses conseils et sa disponibilité.

Un remerciement tout particulier à Madame Anne-Marie Lamidey, notre assistante ingénieur, pour toute son expérience, sa gentillesse et sa disponibilité. Ses « petits » conseils se sont révélés bien souvent être d'une grande utilité.

Mes remerciements s'adressent aussi à Monsieur Jean-Claude Lartigue pour l'aide si précieuse qu'il m'a apportée en Résonance Magnétique Nucléaire, ainsi qu'à Madame Christiane Vitry pour l'enregistrement de certains spectres de masse et à Monsieur Christian Gardrat pour son enseignement sur l'utilisation du spectromètre du LCSV. Je remercie également Monsieur Jean-Marie Schmitter et Madame Katell Bathany pour l'analyse en masse de « mes composés un peu capricieux ».

Un grand merci à tous mes amis et collègues qui animent ou ont animé le Laboratoire de Chimie des Substances Végétales.

Je tiens à remercier mes amis pour leur bonne humeur et le soutien qu'ils m'ont apporté ainsi que pour toutes les petites soirées passées ensemble.

Je tiens à remercier et à embrasser mes parents pour leur soutien et leur amour qu'ils m'ont toujours apporté. Merci pour tout ce que vous m'avez donné et appris.

Enfin, un grand merci à toi mon Loic pour ta présence et tout ce que tu me donnes et pour avoir supporté mes doutes et mes coups de cafard. Merci d'avoir rempli ma vie de bonheur .....

## **TABLE DES MATIERES**

AVERTISSEMENTS.....	1
<b>INTRODUCTION GENERALE .....</b>	<b>3</b>
<b>PREMIER CHAPITRE : GENERALITES ET OBJECTIFS.....</b>	<b>7</b>
I LES <i>ORTHO</i> -QUINONES MONOCETALIQUES : APPLICATIONS EN SYNTHÈSE ET PRÉPARATION.....	7
I.1 Les 6,6-dioxo-cyclohexa-2,4-diénones.....	8
I.2 Objectifs.....	10
I.3 Préparation des <i>ortho</i> -quinones monocétaliques. ....	11
I.3.1 Oxydation chimique avec des métaux. ....	12
I.3.2 Oxydation chimique avec des réactifs à base d'halogène.....	13
II L'OXYDATION ANODIQUE : UNE ALTERNATIVE POUR LA FORMATION D' <i>ORTHO</i> -QUINONES BIS- ET MONOCETALIQUES.....	16
II.1 Préparation de quinones bicétaliques. ....	17
II.1.1 Oxydation anodique : mono- ou double-compartiment.....	17
II.1.2 Oxydation anodique de composés 1,4-dialkoxybenzène.....	20
II.2 Préparation de quinones monocétaliques. ....	21
II.2.1 Quinones monocétaliques via l'hydrolyse sélective de quinones bicétaliques...	21
II.2.2 Oxydation électrochimique de phénols. ....	25
<b>DEUXIEME CHAPITRE : SYNTHÈSE D'<i>ORTHO</i>-QUINONES MONOCETALIQUES MODELES .....</b>	<b>31</b>
I SYNTHÈSE D' <i>ORTHO</i> -QUINONES CETALIQUES CYCLIQUES A PARTIR D'ETHERS DE PHENOL.....	31
I.1 Synthèse des acides carboxyliques.....	31

I.2 Mesure de potentiel et détermination du mécanisme d'oxydation.....	32
I.2.1 Mesure des potentiels.....	32
I.2.2 Mécanisme. ....	34
I.3 Synthèse de composés bis- et monocétaliques à l'échelle préparative.....	38
I.3.1 Séquence indirecte.....	38
I.3.2 Séquence directe.....	48
I.4 Conclusion. ....	49
II STABILITE DES <i>ORTHO</i> -QUINONES MONOCETALIQUES. ....	50
II.1 Etude préliminaire.....	50
II.2 Influence de la nature et de la position des substituants sur la réactivité des <i>ortho</i> -quinones monocétaliques.....	52
II.2.1 Effets stériques et position des substituants.....	52
II.2.2 Effets électroniques des substituants.....	55
II.3 Conclusion. ....	58
III SYNTHESE DES <i>ORTHO</i> -QUINONES BIS- ET MONOCETALIQUES CYCLIQUES SUBSTITUEES.....	58
III.1 Synthèse et résultats.....	58
III.2 Conclusion.....	63
III.3 Cycloaddition [2+2].....	64
IV SYNTHESE D' <i>ORTHO</i> -QUINONES MONOCETALIQUES A PARTIR DE PHENOLS. ....	68
IV.1 Modèle substitué par un brome. ....	68
IV.2 Modèle substitué par un groupe méthoxy.....	71
V Conclusion.....	73
<b>TROISIEME CHAPITRE : SYNTHESE D'<i>ORTHO</i>-QUINONES MONOCETALIQUES CHIRALES ET REACTIVITE.....</b>	<b>75</b>
<b>I MISE AU POINT DE LA METHODE.....</b>	<b>77</b>

II APPLICATION : SYNTHÈSE DIASTERÉOSELECTIVE D'ORTHO-QUINONES BIS-ET MONOCÉTALIQUES ENANTIOMÉRIQUEMENT PURES. ....	81
II.1 Préparation des composés de départ. ....	81
II.2 Synthèse d' <i>ortho</i> -quinones bicétaliques et monocétaliques chirales. ....	83
II.2.1 Formation de bicétals chiraux par oxydation anodique. ....	83
II.2.2 Hydrolyse sélective : synthèse pour la première fois d' <i>ortho</i> -quinones monocétaliques chirales. ....	88
II.3 Etude de la réactivité des <i>ortho</i> -quinones monocétaliques. ....	90
III Conclusion. ....	95
<b>CONCLUSION GENERALE</b> .....	<b>97</b>
<b>PARTIE EXPERIMENTALE</b> .....	<b>99</b>
I GENERAL PROCEDURE. ....	99
II CYCLIC VOLTAMMETRY. ....	100
III GENERAL PROCEDURE FOR ELECTROCHEMICAL OXIDATION. ....	100
III.1 Electrolysis at constant current (Procedure A). ....	100
III.2 Electrolysis at constant potential (Procedure B). ....	101
III.3 Electrolysis at constant potential for chiral compounds (Procedure C). ....	102
IV COMPOUNDS DESCRIPTION. ....	103
<b>ANNEXE 1: L'ELECTROCHIMIE : UN OUTIL D'AVENIR DE LA SYNTHÈSE ORGANIQUE</b> .....	<b>141</b>
I HISTORIQUE DE L'ELECTROCHIMIE ET GENERALITES. ....	141
II L'ELECTROCHIMIE : UN OUTIL ANALYTIQUE. ....	144
II.1 La polarographie. ....	144
II.2 La voltammétrie cyclique. ....	145
III L'ELECTROCHIMIE : UN OUTIL PREPARATIF. ....	148
III.1 Le potentiel contrôlé. ....	149

III.2 L'intensité imposée.....	150
III.3 Définitions des principaux paramètres quantitatifs. ....	152
<b>REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES .....</b>	<b>155</b>

## AVERTISSEMENTS

Les composés sont désignés par un chiffre arabe en caractère gras.

Les références bibliographiques sont désignées par un chiffre arabe placé en exposant et sont regroupées en fin de mémoire.

Les abréviations et notions utilisées dans ce document sont expliquées ci-dessous :

EtOAc ou AcOEt	Acétate d'éthyle
APCI	Atmospheric Pressure Chemical Ionization
C	étape élémentaire chimique
C <sub>p</sub>	étape chimique polaire
C <sub>r</sub>	étape chimique radicalaire
<sup>13</sup> C NMR ou <sup>13</sup> C RMN	RMN du carbone 13
DEAD	diéthylazodicarboxylate
DEPT	Distortionless Enhancement by Polarisation Transfer
DIBAL	diisobutylaluminiumhydrid
DMAP	4-diméthylaminopyridine 99%
E	voie électrochimique
E	étape élémentaire électrochimique
E <sub>pa</sub>	potentiel électrochimique du pic anodique
E <sub>pc</sub>	potentiel électrochimique du pic cathodique
EIMS	Electronic Impact Mass Spectrometry
Et <sub>2</sub> O	diéthyléther
<sup>1</sup> H NMR ou <sup>1</sup> H RMN	RMN du proton
HOMO	Highest Occupied Molecular Orbital
HRMS	High Resolution Mass Spectrometry
ipa	intensité du pic anodique
ipc	intensité du pic cathodique
IR	Infra Rouge
J(Hz)	constante de couplage exprimée en Hertz
KHMDS	bis(trimethylsilyl)amidure de potassium
LSIMS	Liquid Secondary Ion Mass Spectroscopy
LUMO	Lowest Unoccupied Molecular Orbital
MALDI	Matrix Assisted Laser Desorption Ionization
MeCN	acétonitrile



MeOH	méthanol
<i>n</i> -Bu <sub>4</sub> NBF <sub>4</sub>	Tétrafluoroborate de tétrabutylammonium
NBS	N-BromoSuccinimide
Nu ou Nu <sup>-</sup>	nucléophile
NOESY	Nuclear Overhauser Effect Spectroscopy
Ph	groupement phényle
PPTS	(3-(5-(sulfophenyl)-2-pyridil)-1,2,4-triazin-5-yl)benzesulfonate de sodium
RMN	Résonance Magnétique Nucléaire
TBAF	tétrabutylammonium fluoride
TBDPSCI	<i>tert</i> -butylchlorodiphenylsilane 98%
TBP	tributylphosphine
TFA	acide trifluoroacétique
THF	tétrahydrofurane
TPP	triphénylphosphine

Les unités couramment utilisées sont citées ci-dessous :

A	Ampère
Å	Angström
°C	température en degrés Celsius
δ (ppm)	Déplacement chimique en partie par million
eV	électron Volt
F/mol	Faraday par mole
g	gramme
Hz	Hertz
kcal/mole	kilocalorie par mole
MHz	MegaHertz
μL	microlitre
mA	milliAmpère
mg	milligramme
mL	millilitre
mmol	millimole
V	Volt
V/s	Volt par seconde

## INTRODUCTION GENERALE

Les méthodes de synthèse asymétrique permettent aujourd'hui l'accès à des médicaments à base de molécules énantiomériquement pures et non plus à base de mélanges racémiques, dont l'un des énantiomères est souvent inactif voire toxique. Ces progrès de la chimie organique de synthèse ont des conséquences économiques importantes pour l'industrie pharmaceutique puisqu'ils lui permettent de prolonger la durée de validité des brevets de certains médicaments phares.<sup>1</sup> Une telle motivation économique a permis la prolifération de méthodes de transformations énantiosélectives telles que la réduction de fonctions carbonyles, d'imines et d'alcènes, d'addition sur des énones, des alkylations d'énolates, des réactions aldoliques, des cycloadditions de Diels-Alder ou encore des réactions de Claisen, de Cope et autres réarrangements sigmatropiques pour ne citer que quelques exemples. Malgré toutes ces avancées, très peu de méthodes énantiosélectives ont été développées pour fournir des cyclohexadiénones chirales. Cela peut paraître surprenant compte tenu du fait que les cyclohexadiénones sont des synthons très attractifs pouvant servir de motif de base pour élaborer de nombreux produits naturels.<sup>2</sup> Ce type de molécules possède un système cyclique diénique comportant un carbone hybridé  $sp^3$  qui peut être utilisé avantageusement comme centre stéréogénique. Parmi les cyclohexadiénones, les *ortho*-quinones monocétaliques (ou cyclohexa-2,4-diénones), contrairement à leurs analogues *para* substitués (les cyclohexa-2,5-diénones), possèdent un système diénique dissymétrique permettant de différencier les deux doubles liaisons (composé du type **1**, Figure 1). Cependant, la chimie des *ortho*-quinones monocétaliques est assez capricieuse et donc très peu étudiée par rapport à celle des *para* substituées. Ceci est essentiellement dû à la facilité qu'ont ces composés à dimériser.<sup>3</sup> Toutefois, en présence d'un groupe acétate (composé du type **2**, Figure 1), leur stabilité est significativement améliorée et de ce fait rend leur exploitation possible.<sup>4</sup> Les premières *ortho*-quinones monocétaliques ciblées dans ce travail ont donc été conçues sur la base d'un système lactonique analogue, afin d'assurer la stabilité de l'espèce tout en ayant la possibilité d'y introduire un centre stéréogénique pour le contrôle stéréochimique de sa formation et de ses transformations ultérieures (composé du type **3**, Figure 1).

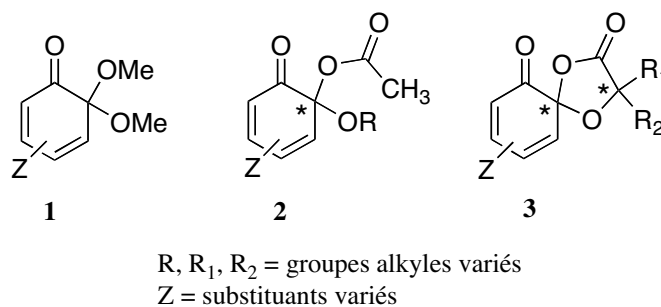


Figure 1

Les *ortho*-quinones monocétaliques sont le plus souvent générées par déaromatisation oxydante de composés phénoliques. Les méthodes oxydatives habituellement employées, utilisent des agents d'oxydation chimiques en quantité stoechiométrique tels que des réactifs à base d'un iode hypervalent<sup>5</sup> ou à base de métaux lourds et toxiques comme le tétraacétate de plomb.<sup>6</sup> Une autre méthode peut être envisagée ; il s'agit de l'oxydation par voie électrochimique. Pourquoi utiliser l'électrochimie ? Quel en est l'intérêt ? Cette méthode est une alternative qui s'avère séduisante.<sup>7</sup> En effet, c'est une voie de synthèse propre et peu coûteuse qui, contrairement à la voie chimique classique, ne fait pas intervenir de réactifs oxydants en quantité stoechiométrique, à l'exception du seul réactif non polluant présent : l'électron.

Un des autres avantages de l'électrochimie par rapport aux oxydations chimiques classiques réside dans la diversité des substrats possibles. Des phénols et des éthers de phényle et d'alkyle variés peuvent être considérés. Nos recherches se sont donc orientées vers la réalisation du challenge suivant : mettre au point une méthode de préparation novatrice et sélective d'***ortho*-quinones monocétaliques chirales** à l'aide de l'oxydation anodique. Ce challenge, une fois relevé, permettra d'explorer la réactivité de ces composés à travers différentes réactions.

Dans le premier chapitre de ce mémoire est exposé un bref rappel bibliographique sur les caractéristiques chimiques des cyclohexa-2,4-diénones ainsi que sur leurs différents modes de préparation. Un bilan des travaux sur l'oxydation anodique de composés phénoliques est également rapporté. La synthèse de toutes ces données nous a permis de définir la stratégie de synthèse à employer. Le second chapitre traite des premiers résultats obtenus. La validation de notre méthodologie sur des exemples simples sera montrée, suivie de son application sur des modèles plus élaborés pour conduire, dans un troisième chapitre à la synthèse d'*ortho*-quinones monocétaliques chirales. L'étude de la réactivité de ces composés à travers différentes réactions sera alors discutée. Un bilan de nos travaux de recherches nous permettra

d'établir les différentes perspectives pour le développement et l'application de cette méthode. Enfin, dans la partie expérimentale sont reportés les protocoles, les types de montages utilisés et toutes les caractéristiques spectrales des composés obtenus. On trouvera de plus dans cette même partie une annexe comportant quelques bases théoriques concernant la synthèse par voie électrochimique.



## **PREMIER CHAPITRE GENERALITES ET OBJECTIFS**

### **I LES *ORTHO*-QUINONES MONOCETALIQUES : APPLICATIONS EN SYNTHESE ET PREPARATION.**

Les atouts et caractéristiques des cyclohexa-2,4-diénone, présentés dans cette partie, nous ont amenés à diriger nos travaux vers la préparation d'analogues chiraux. Afin d'établir une stratégie pour synthétiser les composés ciblés, une étude de leurs différents modes de synthèse basés sur des voies oxydatives, a été entreprise. L'oxydation d'arénols effectuée en présence de nucléophiles offre la possibilité de déaromatiser des composés phénoliques de type 2-alcoxyarénols. Les progrès, réalisés au niveau de la régio- et de la stéréosélectivité, ainsi que l'optimisation des rendements permettent d'utiliser cet outil, souvent biomimétique, dans des synthèses totales de produits naturels carbo- et hétéropolycycliques. Parmi les exemples les plus importants, la synthèse de la calicheamicinone (**4**) réalisée par l'équipe de P. Magnus,<sup>8,9</sup> et celle de la colchicine (**6**) par M.G. Banwell,<sup>10</sup> qui font intervenir un synthon de type 6,6-diméthoxycyclohexa-2,4-diénone, sont à retenir (Figure 2). Les travaux de l'équipe de P. Deslongchamps sur la synthèse du diterpène (+)-ryanodol (**8**) restent, toutefois, l'exemple le plus remarquable permettant d'accéder à des produits naturels complexes (Figure 2).<sup>11-14</sup> Cependant, comme l'a écrit T.R.R. Pettus,<sup>2</sup> plusieurs de ces composés auraient pu être préparés de façon énantiosélective, si la cyclohexa-2,4-diénone de départ avait été accessible de manière optiquement active.

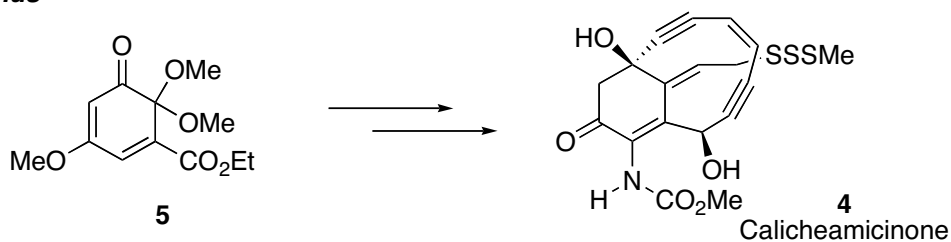
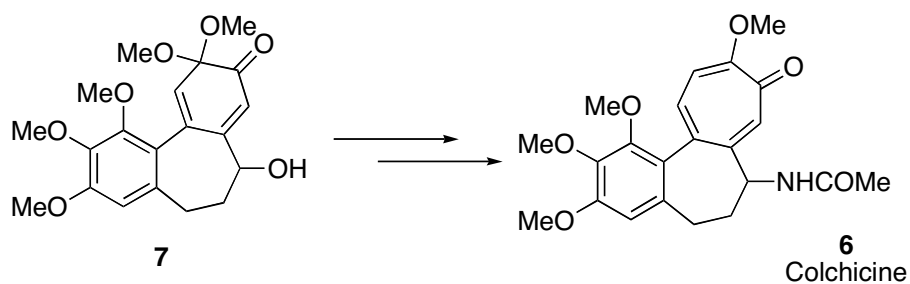
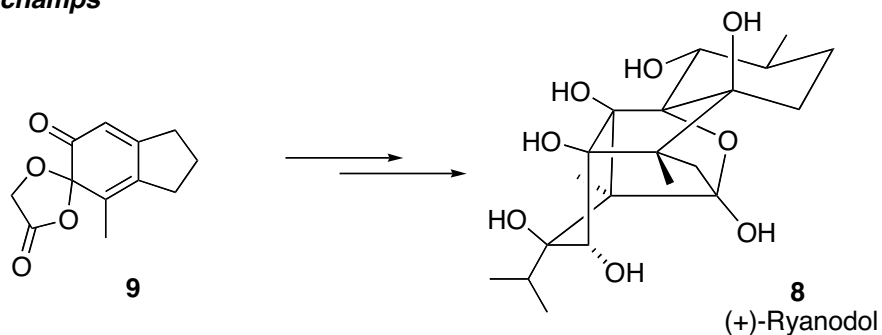
**Magnus****Banwell****Deslongchamps**

Figure 2

## I.1 LES 6,6-DIOXO-CYCLOHEXA-2,4-DIENONES.

La déaromatation des 2-alcoxyarénols peut conduire à la formation de 6,6-dioxocyclohexa-2,4-diénone **10**. Ces synthons ont été beaucoup moins utilisés, jusqu'à présent, que leurs analogues *para*, les 6,6-dioxocyclohexa-2,5-diénone **11**, ces derniers présentant une meilleure stabilité (Figure 3).<sup>7</sup>

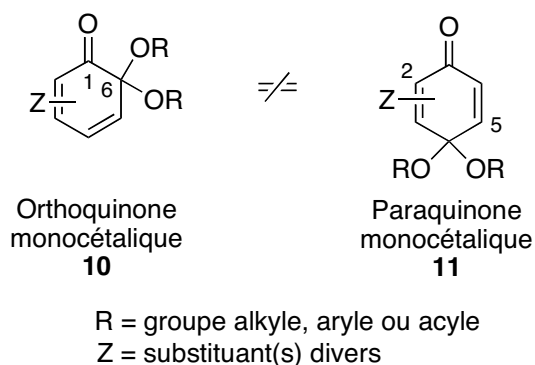


Figure 3

En effet, le système cyclohexa-2,4-diénone est souvent plus difficile à maîtriser en raison de sa plus grande réactivité. De manière plus générale, le système diénone conjugué de façon croisée présent dans l'unité **11** est plus stable que celui présent de façon linéaire dans l'unité **10**. De plus, la présence de deux fonctions oxygénées vicinales a tendance à affaiblir la liaison C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>. De ce fait, les *ortho*-quinones monocétaliques peuvent facilement subir des réactions non contrôlées de réaromatisation, de dimérisation ou d'ouverture de cycle.<sup>15</sup> En revanche, si les conditions de préparation ainsi que les substituants sur le synthon sont bien choisis, les cyclohexa-2,4-diénone offrent de vastes possibilités de transformations synthétiques.<sup>16</sup> Différentes réactions peuvent être citées comme les réactions de Diels-Alder,<sup>17</sup> des hétérocyclisations,<sup>18,19</sup> des réarrangements,<sup>15</sup> ou encore des expansions<sup>20</sup> ou des contractions de cycles (Figure 4).<sup>21</sup> Les *ortho*-quinones monocétaliques **10** sont des *ortho*-quinones « masquées » dont un seul des groupes carbonyles est protégé sous la forme d'un cétal. Elles sont donc plus faciles à manipuler. De plus, elles présentent un caractère électrophile, qui permet d'effectuer des attaques nucléophiles directes (1,2)<sup>9</sup> et conjuguées (1,4 ou 1,6).<sup>22,23</sup> Leurs doubles liaisons sont électroniquement différentes et par conséquent la fonctionnalisation spécifique d'une seule des liaisons est envisageable. Enfin, la présence de deux fonctions oxygénées vicinales sur un cycle à 6 est attractive et peut être mise à profit lors de la construction de squelette carbopolycyclique (Figure 4, motif C).



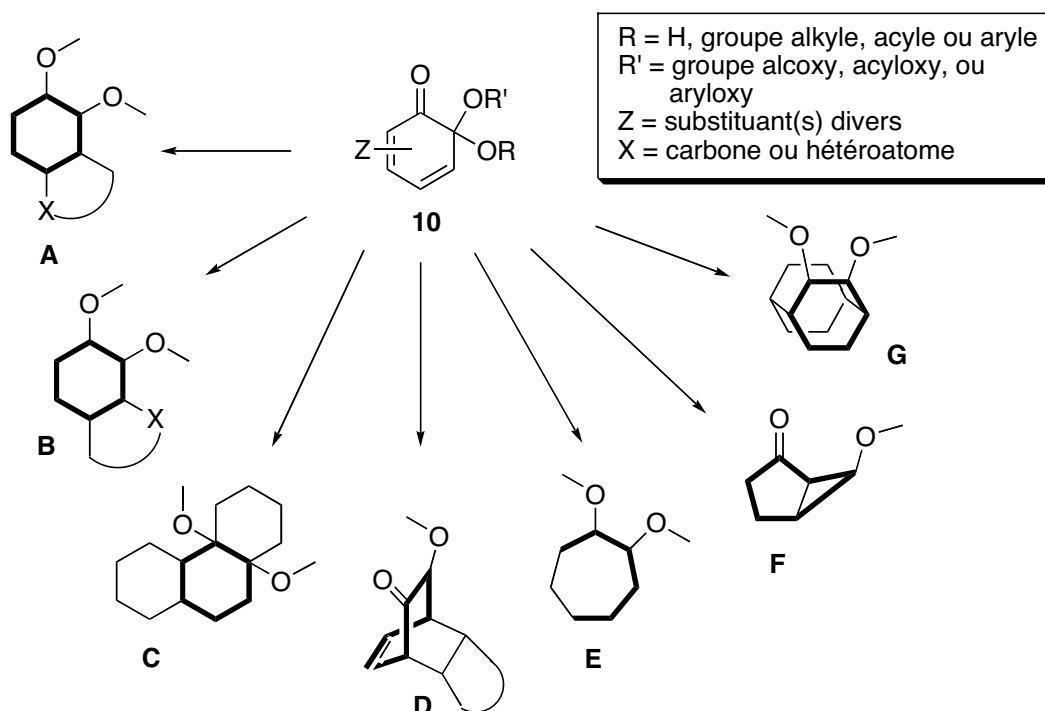


Figure 4

L'obtention asymétrique d'*ortho*-quinones monocétaliques en série benzoïque est un véritable défi en synthèse organique si l'on considère le potentiel de ces synthons lors de synthèses énantiosélectives. A notre connaissance, aucune synthèse d'*ortho*-quinones monocétaliques chirales n'a été décrite à ce jour. Seuls les travaux de l'équipe de H. Fujioka font apparaître un motif du type *ortho*-quinone monocétalique chirale mais uniquement en série naphtoïde (Figure 5).<sup>24</sup> Cette unique exemple démontre toute la difficulté que peut représenter la synthèse efficace d'une *ortho*-quinone monocétalique chirale stable.

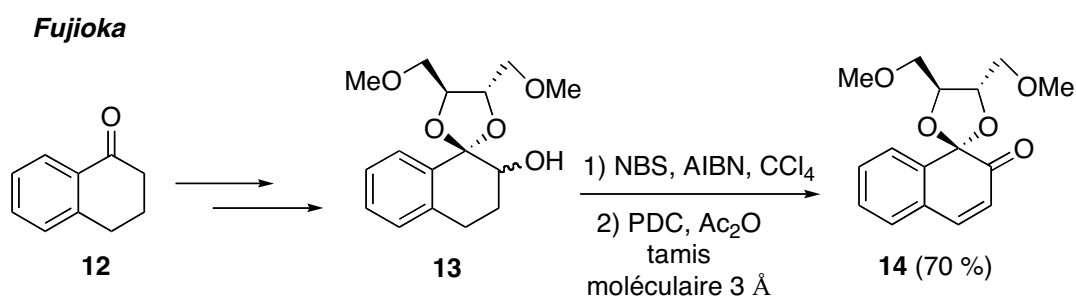


Figure 5

## I.2 OBJECTIFS.

Les 6,6-diacétoxy- et 6-acétoxy-6-alcoycyclohexa-2,4-diénonnes **2** sont plus stables que leurs analogues 6,6-diméthoxycyclohexa-2,4-diénonnes **1**.<sup>16</sup> Cette observation nous a

amené à envisager la préparation de leurs analogues cycliques **3**. L'origine de ce choix est d'accéder à une structure plus rigide de l'unité cétalique dans laquelle la position du carbone  $\alpha$ -substitué sera exploitée pour essayer d'obtenir un meilleur contrôle de la formation et de la réactivité du système cyclohexa-2,4-diénone (Figure 6). De plus, les substituants ( $R_1$  et  $R_2$ ), de nature et de taille variées, du centre  $\alpha$ -carboné, peuvent en synergie avec la fonction acétate, bloquer le processus indésirable de cycloaddition et, dans le même temps, induirent une formation stéréosélective. Le problème qui apparaît dès lors est de mettre en place une stratégie pour synthétiser ces spiro lactones monocétaliques. Une étude des différentes voies de synthèse susceptibles de produire ces types de composés a, de ce fait, été entreprise afin de dégager une voie de synthèse pertinente.

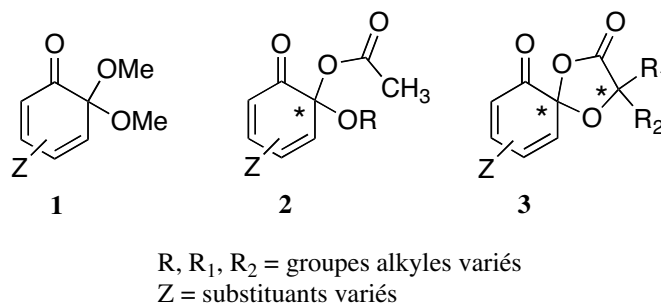


Figure 6

### I.3 PREPARATION DES *ORTHO*-QUINONES MONOCÉTALIQUES.

Les *ortho*-quinones monocétaliques **10** sont habituellement préparées par oxydation phénolique à l'aide de nombreux oxydants chimiques dont une liste non exhaustive peut être donnée ici :<sup>16,25</sup>

- De nombreux réactifs à base de métaux, souvent toxiques tels que le Pb(IV), Ti(III), Bi(IV), Mn(IV), Ag(I), mais aussi de Fe(III), Cu(II), Cu(I) et Ce(IV).
- Des oxydants organiques neutres tels que le 2,3-dichloro-5,6-dicyano-1,4-benzoquinone (DDQ) et la tétrachloro-1,2-benzoquinone.
- Des agents halogénés à base de brome dont le *N*-bromosuccinimide (NBS) ou d'iode tel que  $I_2$  en présence Hg(II).
- Des réactifs à base d'iode hypervalent (III) ou (V).

Les méthodes d'oxydation les plus efficaces et les plus importantes vont être présentées dans la suite de ce chapitre.

## I.3.1 Oxydation chimique avec des métaux.

Deux types d'oxydation sont à distinguer : les oxydations à un électron et les oxydations à deux électrons. L'hexacyanoferrate (III) de potassium  $K_3Fe(CN)_6$  en solution alcaline fait partie des oxydants à un électron.<sup>26,27</sup> Il a été par exemple utilisé par H.D. Becker pour la préparation de dérivés de la dioxépine à partir du 2,4-diphénylphénol (Figure 7).<sup>28</sup> Toutefois, ce procédé implique des réactions unimoléculaires non-spécifiques. Son exploitation reste donc limitée en synthèse organique.

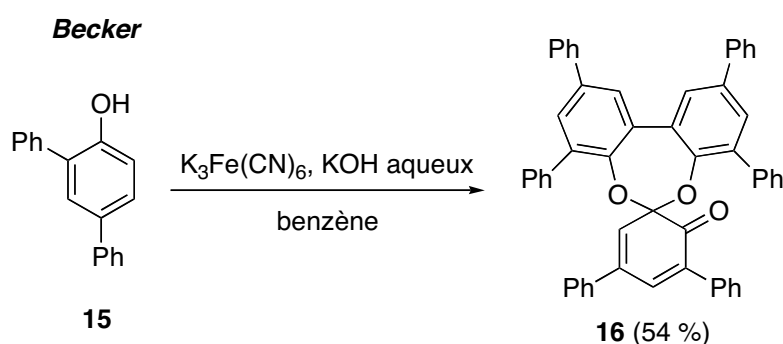


Figure 7

L'oxydation à deux électrons, couplée à une substitution nucléophile, a été mise au point par W. Wessely en 1950.<sup>6</sup> Il s'agit d'une réaction d'acétoxylation oxydante de phénols utilisant le tétraacétate de plomb ( $Pb(OAc)_4$ ). Des 6,6-diacétoxy- ou des 6-alcoxy-6-acyloxy-cyclohexa-2,4-diénone sont, dans ce cas, majoritairement isolées. La présence d'un substituant méthoxy en position 2 favorise l'attaque régiosélective d'un acétate en position *ortho* par rapport à une addition en *para*. Une autre méthode d'oxydation est basée sur l'utilisation de sel de thallium (III). Ainsi, l'équipe de A. McKillop a réalisé une méthylation oxydante de phénols substitués en position 2 ou 4 en utilisant le trinitrate de thallium.<sup>29</sup> La comparaison des résultats obtenus lors de l'utilisation de ces deux complexes métalliques sur un même substrat, le 4-hydroxy-3-méthoxybenzaldéhyde **17** montre une différence de réactivité des produits résultants. L'acétate d'*ortho*-quinol **18** obtenu par oxydation de Wessely est stable contrairement au dérivé 6,6-diméthoxylé **19**, formé par oxydation de McKillop. Ce dérivé **19**, non isolable, conduit à un produit de dimérisation **20** via une réaction de Diels-Alder (Figure 8).

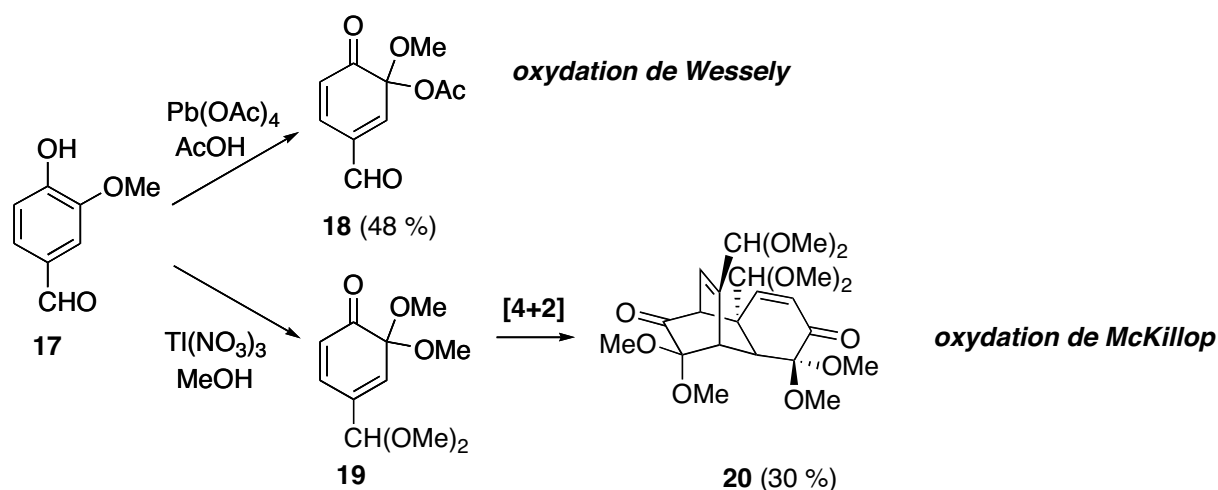


Figure 8

### I.3.2 Oxydation chimique avec des réactifs à base d'halogène.

Parmi les différentes sortes de réactifs à base d'halogène, ceux à base d'iode se sont petit à petit imposés. Le périodate de sodium ( $\text{NaIO}_4$ ) et l'acide périodique ( $\text{HIO}_4$ ) sont des produits minéraux où l'iode a un degré d'oxydation de VII. Initialement développées pour déterminer les groupes hydroxyles phénoliques de la lignine, les oxydations utilisant ce type de réactifs conduisent, en milieu aqueux, à l'*ortho*-oxygénation de 2-alkylphénol. Cette oxydation, permettant un accès supplémentaire aux *ortho*-quinones monocétaliques, a été particulièrement étudiée par E. Adler (Figure 9).<sup>30,31</sup> Depuis une quinzaine d'années, l'utilisation de réactifs à base d'iode hypervalent I(III) s'est considérablement développée en synthèse organique.<sup>32-34</sup> De nos jours, ces réactifs sont souvent considérés comme des oxydants de choix pour déaromatiser les composés phénoliques. A. Pelter<sup>5</sup> et Y. Tamura<sup>35</sup> ont chacun développé une méthode de méthylation oxydante dans le méthanol, respectivement à partir du PIDA (phényliodonium (III) diacétate) aussi nommé DIB ([diacétoxyiodo]benzène), et du PIFA (phényliodonium (III) bis(trifluoroacétate)), aussi nommé BTI ([bis(trifluoroacétoxy)iodo]benzène). Les composés *para*-substitués étudiés ont essentiellement conduit à des *para*-quinones du type **24** (Figure 9).

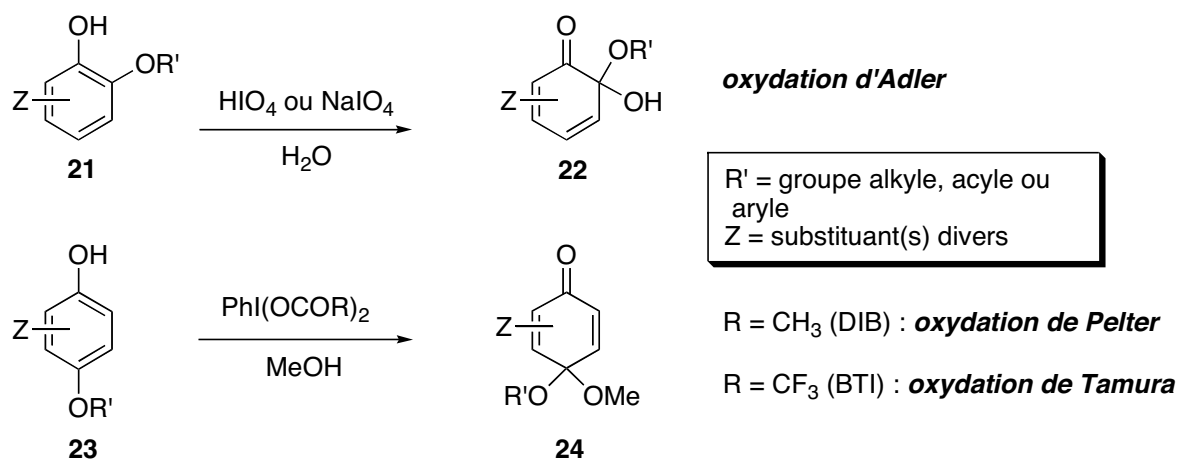


Figure 9

L'acétoxylation d'arénols substitués en position 2 peut être réalisée à l'aide de BTI dans le dichlorométhane. Cette variante de l'oxydation de Pelter a permis à notre groupe d'obtenir des acétates d'orthoquinones du type **18** beaucoup moins propices aux dimérisations que les dérivés 6,6-diméthoxylés.<sup>4</sup> Ce fait est démontré lors de la méthylation et l'acétoxylation oxydante du 2-méthoxyphénol substitué en position 5 par un groupement ester et confirme les conclusions déduites de l'oxydation de Wessely et de McKillop (Figure 8). L'oxydation du phénol **25** dans le méthanol en présence de BTI conduit au dimère correspondant **27** avec un rendement de 55 %, tandis que l'acétoxylation oxydante du même 2-méthoxyphénol aboutit à l'*ortho*-quinone monocétalique **28** avec un rendement quasiment quantitatif (Figure 10).<sup>4</sup>

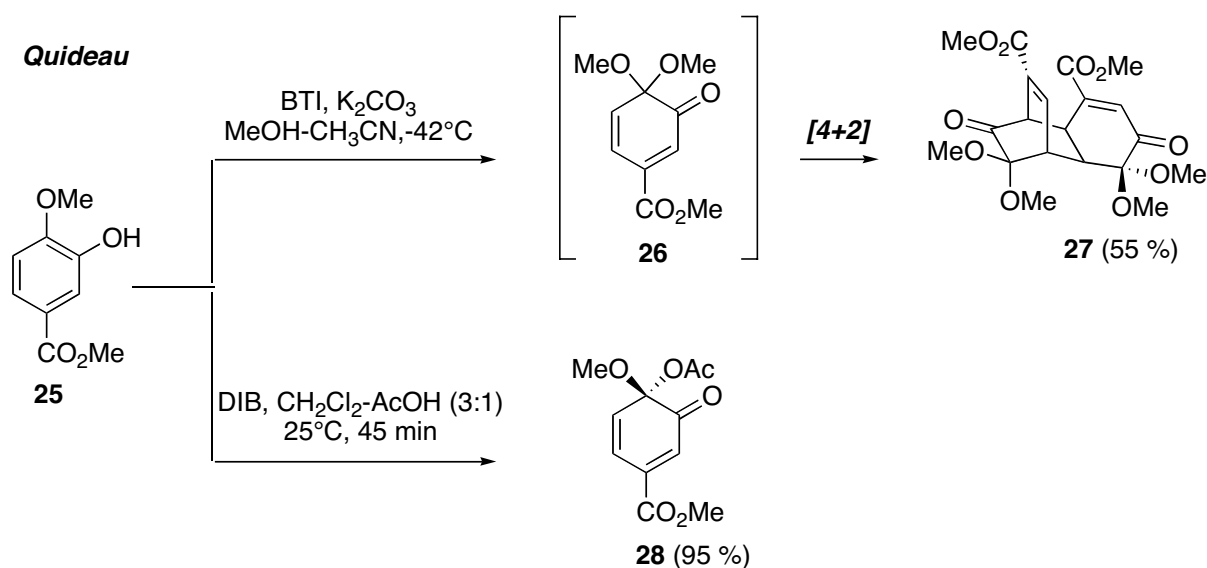


Figure 10

De façon générale, il apparaît que les 6,6-diacétoxy- et 6-acétoxy-6-alcoxycyclohexa-2,4-diénone sont plus stables que leurs analogues 6,6-diméthoxylés. La présence d'un groupe acétate est donc un facteur important pour la stabilité de l'unité cyclohexa-2,4-diénone. Toutefois, la présence d'un substituant en position 4 ou 5, soit donneur d'électrons, soit présentant un encombrement stérique important, permet de ralentir le processus de dimérisation des dérivés 6,6-diméthoxylés.<sup>36-38</sup> G. Andersson a été le premier à obtenir une *ortho*-quinone monocétalique diméthoxylée par oxydation du 2,3-diméthoxyphénol en présence de HIO<sub>4</sub> avec un rendement de 39 % (Figure 11).<sup>36,39,40</sup> La méthylation de Pelter a été appliquée par l'équipe de C.C. Liao sur le même substrat permettant une nette amélioration du rendement (Figure 11).<sup>37,41,42</sup>

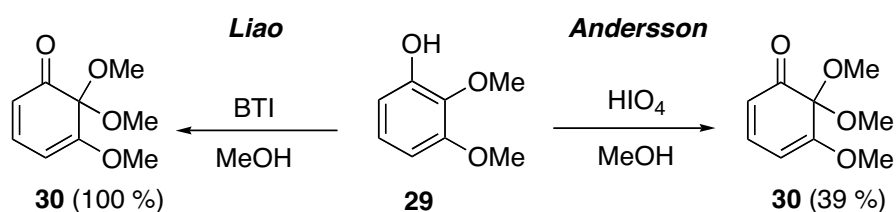


Figure 11

Un analogue de la scyphostatine (**31**) (Figure 12), substance naturelle aux propriétés thérapeutiques importantes,<sup>43,44</sup> a ainsi été préparé par l'équipe de C.C. Liao à partir de l'époxydation du composé **33**, lequel dérive du 4-bromogaïacol **32** *via* une oxydation de Pelter (Figure 13).<sup>37,45</sup> C.C. Liao a été le premier à décrire l'efficacité d'un substituant bromé en position 4 pour retarder la dimérisation de l'*ortho*-quinone monocétalique **33**.<sup>37</sup>

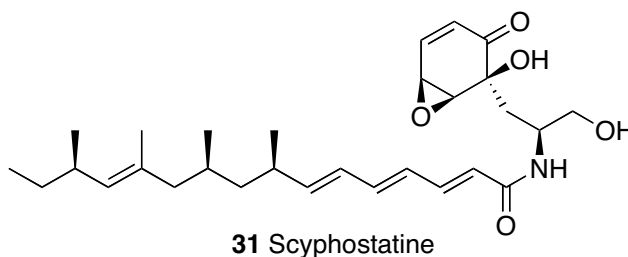


Figure 12

Liao

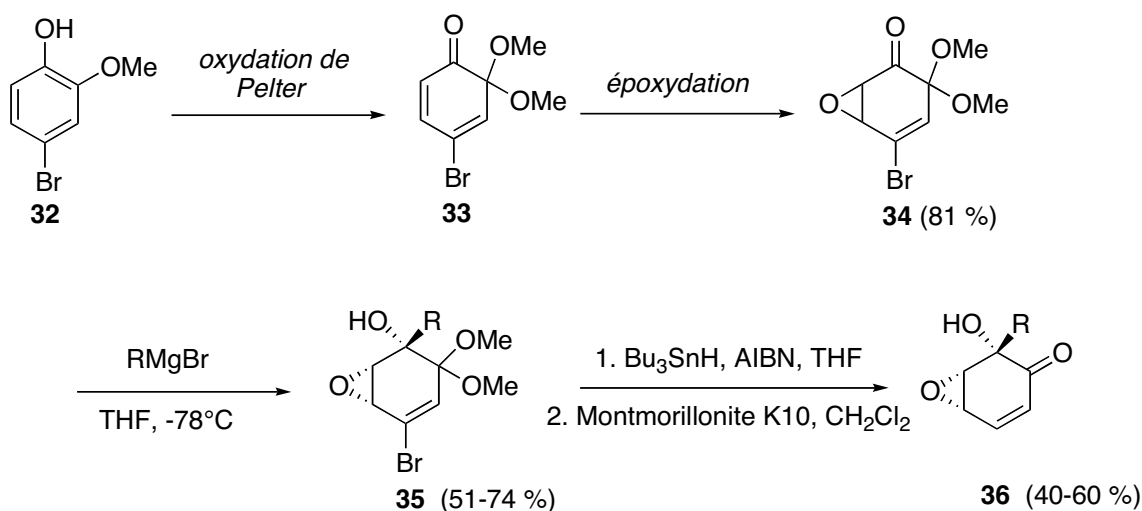


Figure 13

Une alternative à ces oxydations chimiques existe, l'oxydation anodique. Moins polluante et plus douce, cette alternative peut s'avérer plus séduisante que les voies d'oxydation classiques. La voie électrochimique offre la possibilité de synthétiser des quinones monocétaliques à partir de substrats variés tels que des phénols, des éthers de phénols ou des éthers de triméthylsilylphényl.<sup>46</sup> De plus, la voie électrochimique permet de s'affranchir de réactifs oxydants relativement coûteux et parfois toxiques, qui sont, dans tous les cas, utilisés en quantité stoechiométrique. Quelques notions théoriques d'électrosynthèse sont regroupées en annexe en fin de manuscrit.

## II L'OXYDATION ANODIQUE : UNE ALTERNATIVE POUR LA FORMATION D'ORTHO-QUINONES BIS- ET MONOCÉTALIQUES.

Cette partie va s'articuler autour de deux principaux axes, la préparation par voie électrochimique de quinones monocétaliques, mais aussi de quinones bicétaliques.<sup>25,47</sup> Les quinones bicétaliques peuvent être considérées comme des précurseurs de quinones monocétaliques, suite à l'hydrolyse sélective de l'une des deux fonctions cétaliques. La synthèse de quinones cétaliques est essentiellement rapportée dans la littérature pour des composés *para*. Le groupe de J.S. Swenton a été l'un des plus actifs dans ce domaine, et un travail considérable a été accompli sur l'oxydation anodique des phénols et plus particulièrement des éthers de phénol.<sup>7</sup>

## II.1 PREPARATION DE QUINONES BICETALIQUES.

## II.1.1 Oxydation anodique : mono- ou double-compartiment.

N.L. Weinberg et B. Belleau, inspirés des travaux de N. Clauson-Kaas et N. Elming sur la méthylation électrochimique de furanes,<sup>48</sup> ont mis au point une nouvelle voie d'accès à des quinones bicétaliques à partir du 1,4-diméthoxybenzène.<sup>49</sup> Cette oxydation anodique réalisée à courant constant dans une cellule mono-compartiment en présence de 1 % de KOH méthanolique, conduit à la *para*-benzoquinone bicétalique **38** avec un rendement de 88 % (Figure 14).

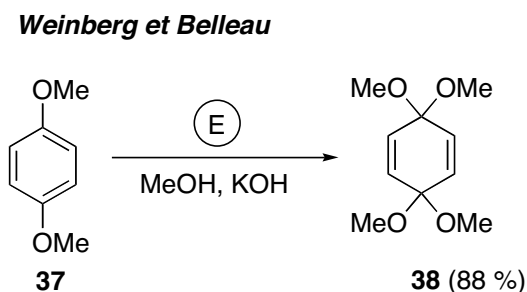


Figure 14

Cette oxydation anodique se révèle être une voie rapide et efficace conduisant à des dérivés bicétaliques à partir d'éthers de phénol. Bien que cette voie n'ait pas présenté de réel intérêt synthétique au départ, elle est cependant apparue comme étant une méthode originale pour la préparation de quinones protégées et fonctionnalisées, utilisées pour la synthèse de modèles anthraquinones, présents dans des produits naturels.<sup>50,51</sup> A l'aide de cette technique, J.S. Swenton a montré que l'oxydation anodique de composés diversement substitués, menée dans une cellule mono-compartiment, sans contrôle du potentiel, conduit à des quinones bicétaliques avec de bons rendements, que ce soit en série benzoïque ou naphthoïde (Figure 15).<sup>52-56</sup> Cependant, la présence de substituants sur le système benzénique peut s'avérer problématique. Une compétition entre l'oxydation de ces substituants et celle du noyau aromatique peut avoir lieu. Il a en effet été montré que différents groupes benzyliques, alcools tertiaires, aldéhydes, amides ou esters conjugués peuvent facilement s'oxyder compétitivement lors de l'oxydation anodique d'éthers de phénol.<sup>56</sup>



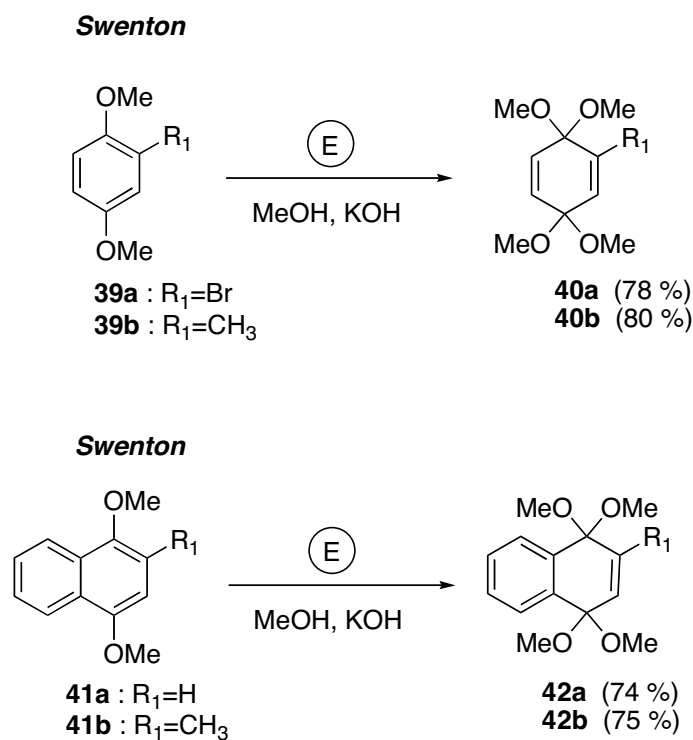


Figure 15

Les exemples cités jusqu'à présent sont basés sur la formation de *para*-quinones. A notre connaissance, dans la série benzoïque, seule l'oxydation anodique du 1,2-diméthoxybenzène **43** en 5,5,6,6-tétraméthoxycyclohexa-1,3-diène **46** a été décrite, démontrant la possibilité d'obtenir des *ortho*-quinones bicétaliques par voie électrochimique à partir d'éthers d'aryles et d'alkyles en milieu alcoolique (Figure 16).<sup>49,57</sup> Le 1,2-diméthoxybenzène soumis à une oxydation anodique à intensité imposée (2 A) dans une cellule mono-compartment comportant des électrodes en platine pour l'anode et nickel pour la cathode, conduit à un mélange de quatre composés dont 16 % de 5,5,6,6-tétraméthoxycyclohexa-1,3-diène (Figure 16).<sup>49,58</sup> Une modification des conditions électrochimiques a permis à l'équipe de M. Engelhard d'obtenir cet *ortho*-bicétal **46** avec un bon rendement de 54 %.<sup>57</sup>

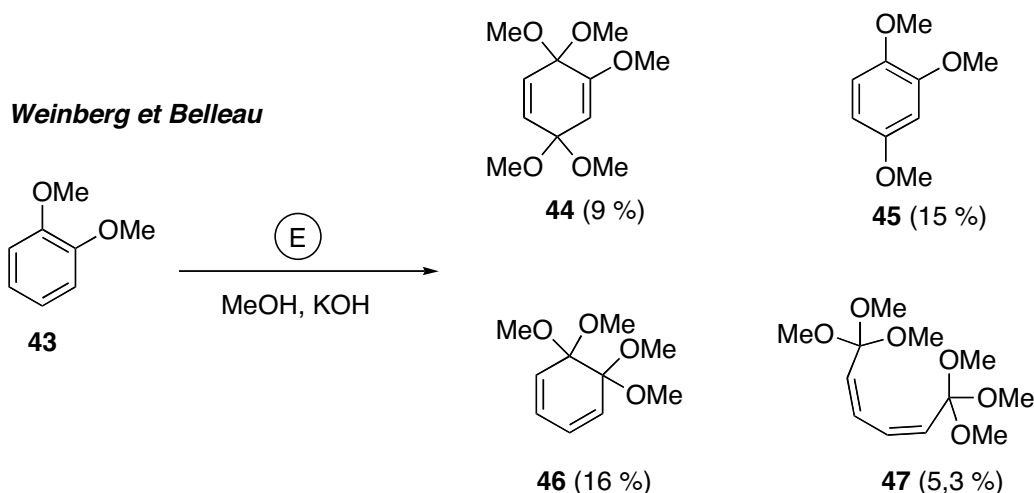


Figure 16

Cependant, l'électrosynthèse en cellule mono-compartment peut présenter un inconvénient. Dans le cas de composés comportant des fonctions réductibles, des processus de réduction indésirables peuvent se produire. Pour remédier à cet inconvénient majeur, il suffit d'utiliser une cellule divisée, où l'anode et la cathode sont séparées par un verre fritté ou une membrane, permettant de maintenir le transfert de charge. Par exemple, l'oxydation anodique réalisée en cellule mono-compartment des composés **48** et **50** a conduit à des milieux complexes. Les mêmes composés oxydés dans une cellule à double-compartiments ont conduit aux quinones bicétaliques **49** et **51** souhaitées avec des rendements acceptables (Figure 17).<sup>56</sup>

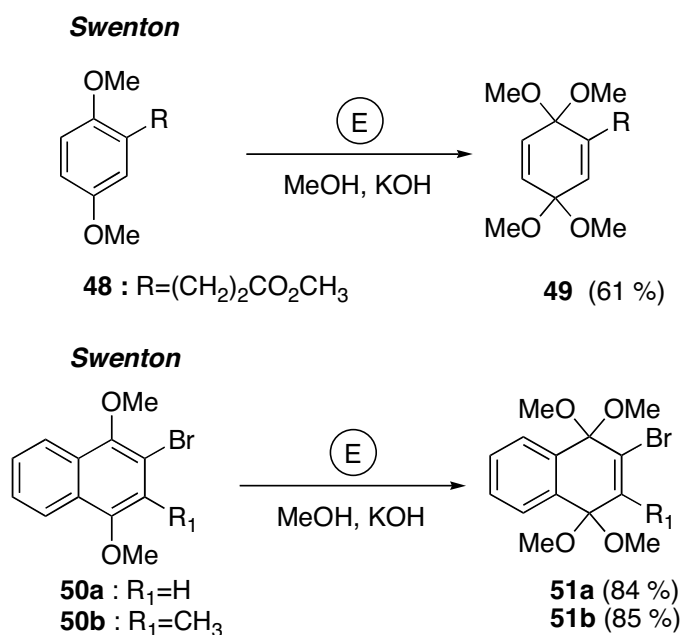


Figure 17

## II.1.2 Oxydation anodique de composés 1,4-dialkoxybenzène.

Bien que la majorité des études d'oxydation anodique ait été effectuée sur des systèmes 1,4-diméthoxybenzène, il a été montré que d'autres composés du type 1,4-dialkoxybenzène peuvent également être oxydés en leurs quinones bicétaliques correspondantes.<sup>59,60</sup> Par exemple, l'oxydation anodique du 1,4-diéthoxybenzène (**52**) dans du méthanol avec 1 % de KOH, a donné avec un rendement de 78 %, le bicétal **53** attendu (Figure 18).

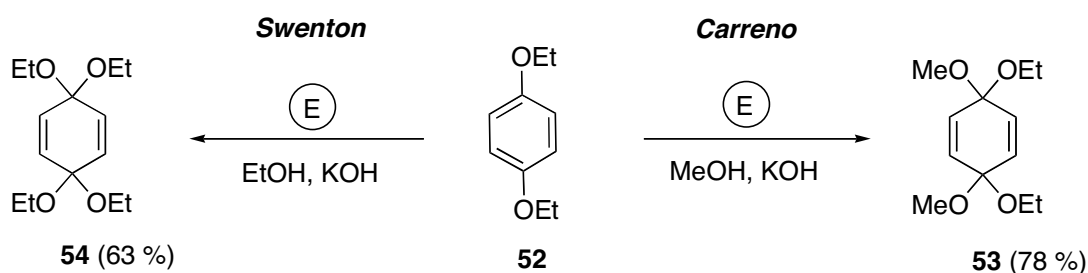


Figure 18

L'influence de la nature du solvant a également été étudiée lors de l'électrolyse de ce composé. Dans de l'éthanol avec 1 % de KOH, l'analogue bicétalique **54** est obtenu avec un rendement plus faible de 63 % (Figure 18).<sup>56</sup> D'autres quinones bicétaliques comportant une fonction cétalique cyclique ont été synthétisées avec de bons rendements comme le montrent les exemples cités dans la Figure 19.<sup>61,62</sup>

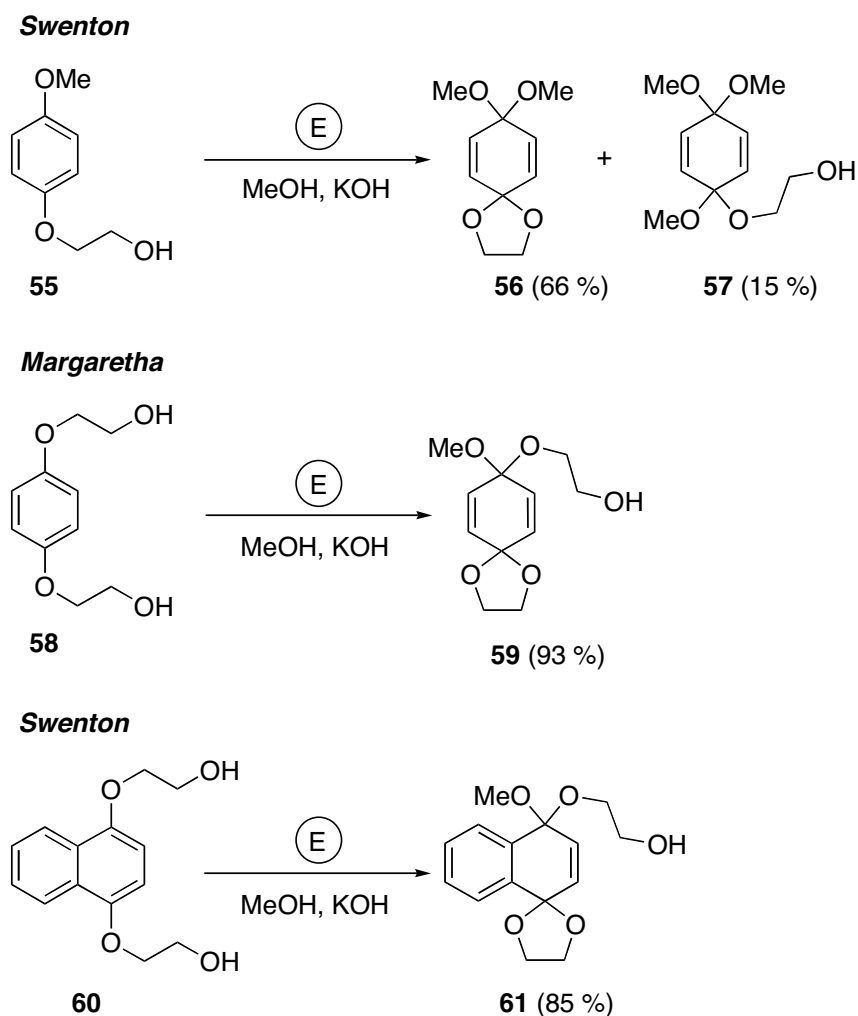


Figure 19

## II.2 PREPARATION DE QUINONES MONOCÉTALIQUES.

Comme il a déjà été vu, les quinones monocétaliques, sont en général obtenues par déaromatisation oxydante de composés phénoliques à l'aide de réactifs oxydant variés. Cependant, une monohydrolyse régiosélective d'une quinone bicétalique obtenue par voie électrochimique peut conduire à une quinone monocétalique.

### II.2.1 Quinones monocétaliques via l'hydrolyse sélective de quinones bicétaliques.

L'hydrolyse sélective de l'un des deux groupes cétaliques d'une quinone bicétalique est une autre voie d'accès aux quinones monocétaliques (Figure 20).<sup>7,62,63</sup> Cette hydrolyse a généralement lieu en milieu faiblement acide à des températures comprises entre -20°C et

35°C. La chimiosélectivité de la monohydrolyse par rapport à la dihydrolyse est essentiellement liée à des facteurs cinétiques. Ainsi une étude a pu montrer que l'hydrolyse acide de la seconde fonction cétaalique de la quinone bicétaalique est 300 fois plus lente que l'hydrolyse de la première.<sup>64</sup>

**Weinberg et Belleau**

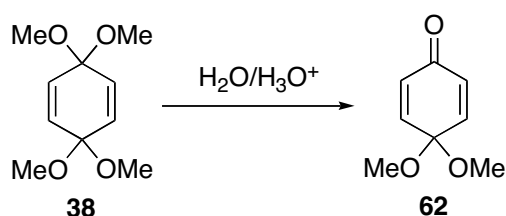


Figure 20

Cette monohydrolyse se fait aussi de manière régiosélective, contrôlée à la fois par des effets stériques et électroniques des substituants présents sur la quinone (Figure 21). Cette régiosélectivité serait liée à des facteurs conformationnels. Après le départ de l'un des deux groupes méthoxy ayant subi la protonation, l'état de transition correspondant devrait faire apparaître une délocalisation importante de la charge positive résultante à travers le groupe méthoxy restant. Ainsi, une fois le carbocation formé, tous les atomes ou groupes d'atomes tendent à se placer dans un même plan de façon à assurer le meilleur recouvrement coplanaire possible entre la charge cationique formée et l'un des doublets non liants de l'oxygène du groupe méthoxy restant (Figure 21).<sup>63</sup> Toutes les interactions stériques limitant la formation de l'intermédiaire plan devraient donc augmenter l'énergie d'activation de la réaction d'hydrolyse. Cette hypothèse explique la régiosélectivité de l'hydrolyse observée dans le cas des composés **63a** et **63b**. Un encombrement stérique moins important du groupe triméthylsilyle par rapport à un atome de brome ou à un groupe méthyle (composé **63c**) serait à l'origine de la faible sélectivité observée. La longueur relativement importante de la liaison carbone-silicium serait à l'origine du phénomène observé.<sup>63</sup>

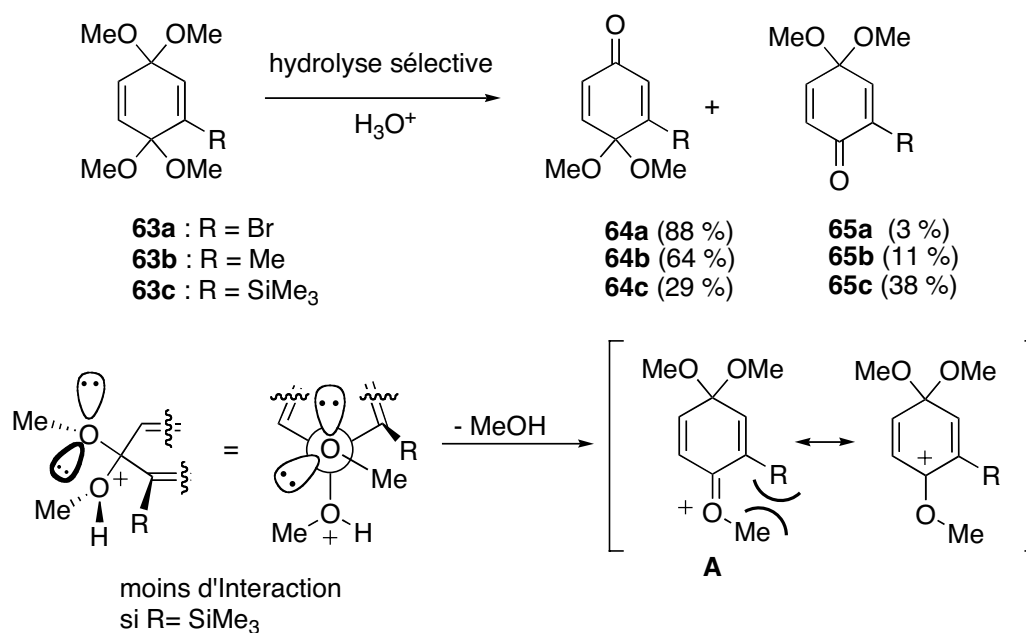
**Swenton**

Figure 21

Dans le cas d'un composé bicétalique, comportant une fonction cétalique diméthylée et une autre cyclique dérivée de l'éthylène glycol, la vitesse d'hydrolyse du cétal cyclique est plus lente d'un facteur 20 par rapport à celle du cétal diméthylé et permet à partir de **67a** d'accéder très majoritairement à la quinone monocétalique **68a** (Figure 22).<sup>65</sup> Le fait que l'intermédiaire **70a** issu de l'ouverture du cétal cyclique puisse redonner de façon intramoléculaire le bicétal **67a** pourrait expliquer cette différence (Figure 23a). Cette régiosélectivité de l'hydrolyse n'est pas toujours respectée. Par exemple, la présence d'un groupe R méthoxy dans le cas de **67b** favorise l'hydrolyse de la fonction cétalique cyclique. Dans ce cas, les effets stériques et électroniques vont dans le même sens. L'effet stérique du groupe méthoxy préserve le cétal diméthylé de l'hydrolyse et l'effet mésomère donneur favorise l'ouverture du cétal cyclique et stabilise le carbocation **70b** formé (Figure 23b).<sup>65</sup>

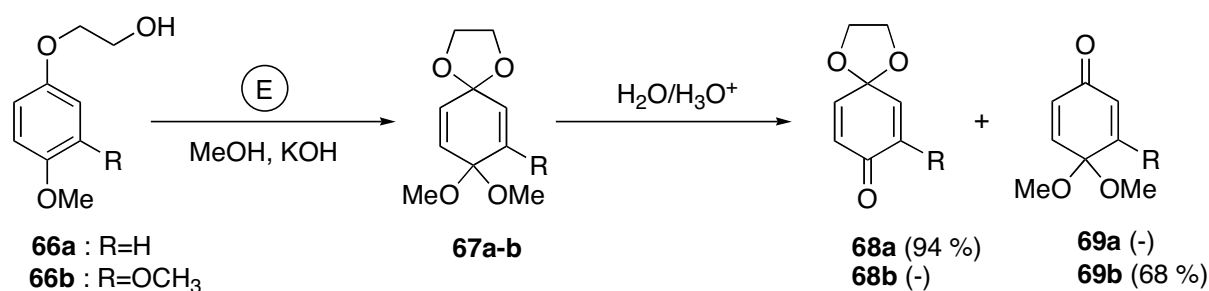
**Swenton**

Figure 22

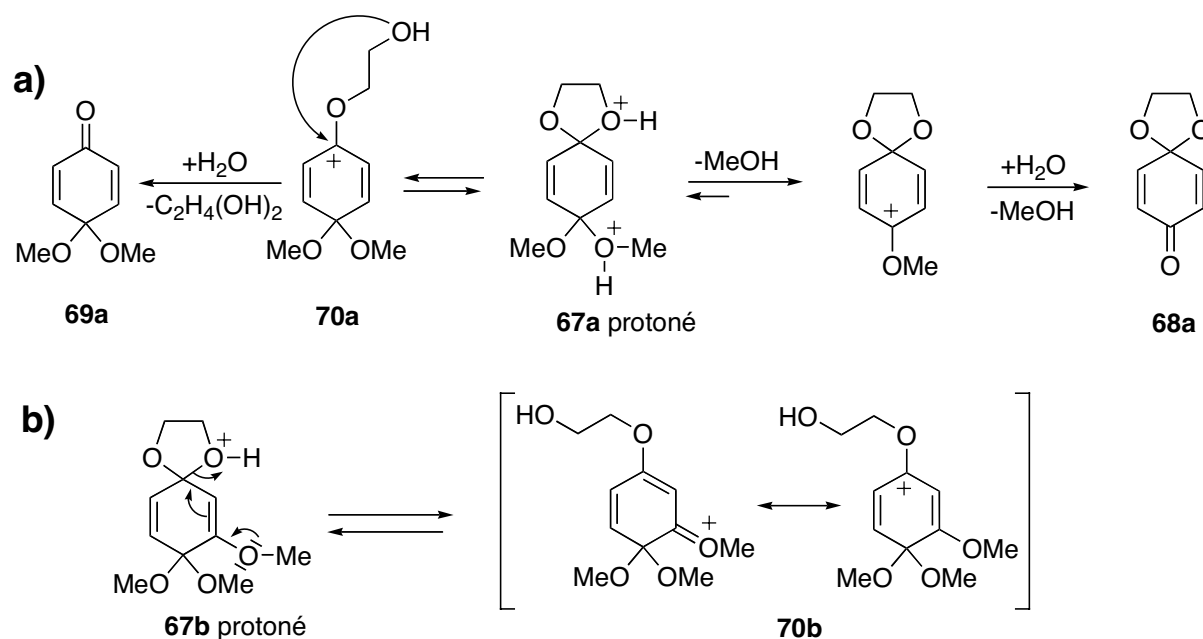


Figure 23

Dans le cas de composés *ortho*-substitués, cette méthode a montré aussi son efficacité mais uniquement dans le cas de naphtoquinones monocétaliques (Figure 24). Là encore, la réaction est chimio- et régiosélective en raison des mêmes explications données précédemment.<sup>62</sup>

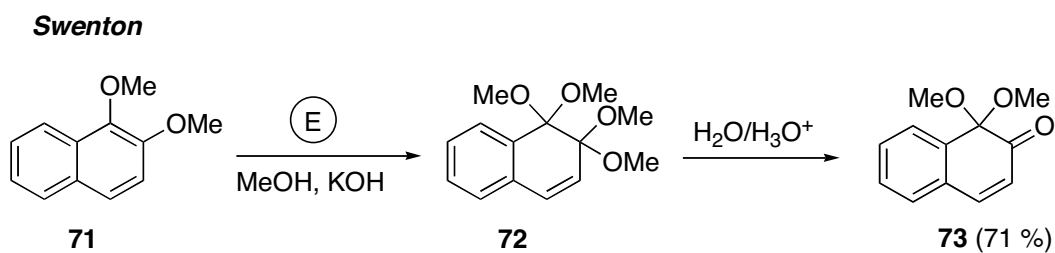


Figure 24

La formation des quinones bis- et monocétaliques est principalement réalisée par attaque intermoléculaire du nucléophile. Toutefois, comme nous l'avons vu, cette attaque peut également avoir une origine intramoléculaire. Ce type d'attaque a été utilisé pour la préparation de spirolactone-2,5-diénone à partir d'éthers de phénol. Pour cela, ces réactions sont menées dans des solvants moins nucléophiles pour limiter l'attaque intermoléculaire. A. Ronlàn et V.D. Parker ont réalisé l'oxydation de l'acide 2-(4-méthoxyphénoxy)-2-

méthylpropanoïque (**74**) dans un milieu acétonitrile/méthanol en présence de 2 équivalents de 2,6-lutidine et de perchlorate de lithium. La lactone bicétalique **75** correspondante a été obtenue avec un rendement de 90 % (Figure 25).<sup>66</sup> Plus récemment, ce même acide a été électrolysé par H.G. Thomas dans l'acétonitrile pur en présence de 0,15 équivalent de triéthylamine. La quinone monocétalique **76** a été obtenue avec un rendement modeste de 40 %, ainsi que divers produits d'addition (Figure 25).<sup>67</sup> L'obtention d'une quinone monocétalique ne peut s'expliquer ici que par la présence d'eau, soit dans l'acétonitrile, soit dans la triéthylamine.

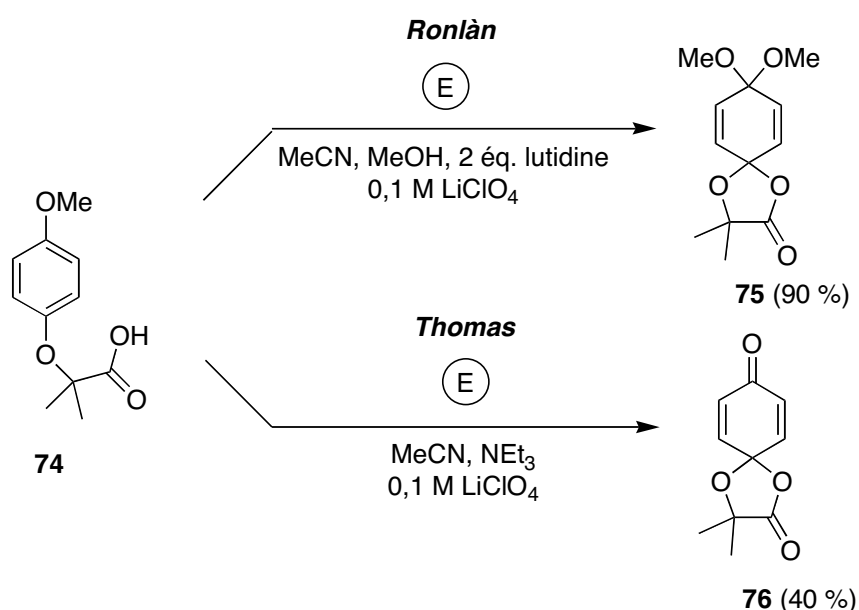


Figure 25

## II.2.2 Oxydation électrochimique de phénols.

L'obtention de quinones monocétaliques peut aussi être réalisée directement à partir de phénols. L'équipe de A. Ronlàn a étudié l'oxydation anodique de phénols dans le méthanol pour obtenir ce type de composé. Différents paramètres tels que la nature de l'anode (platine ou carbone), le potentiel anodique, la concentration en substrat, la nature de l'électrolyte support ainsi que la température ont été étudiés.<sup>68</sup> Ainsi, le phénol **77a** conduit à la forme monocétalique **63** avec un rendement de 46 %. Ce faible rendement s'explique par la difficulté à séparer le produit du mélange réactionnel. Toutefois, à partir du 2,6-di-*t*-butylphénol **77b**, la quinone monocétalique correspondante **78** a été obtenue avec un rendement de 77 % et ce, à partir de 10 g de matière électrolysée, démontrant ainsi l'aspect préparatif de la méthode électrochimique (Figure 26). A. Ronlàn a publié une procédure



générale de préparation de ces quinones monocétaliques par oxydation anodique de *para*-méthoxyphénols dans le méthanol en utilisant du perchlorate de lithium comme sel de fond.<sup>68</sup>

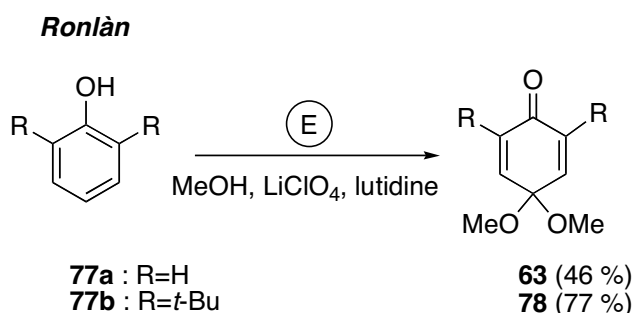


Figure 26

L'oxydation électrochimique de *para*-alkoxyphénols fonctionnalisés en leurs quinones monocétaliques correspondantes donne de meilleurs rendements par rapport aux simples phénols vus précédemment (Figure 27).<sup>69</sup>

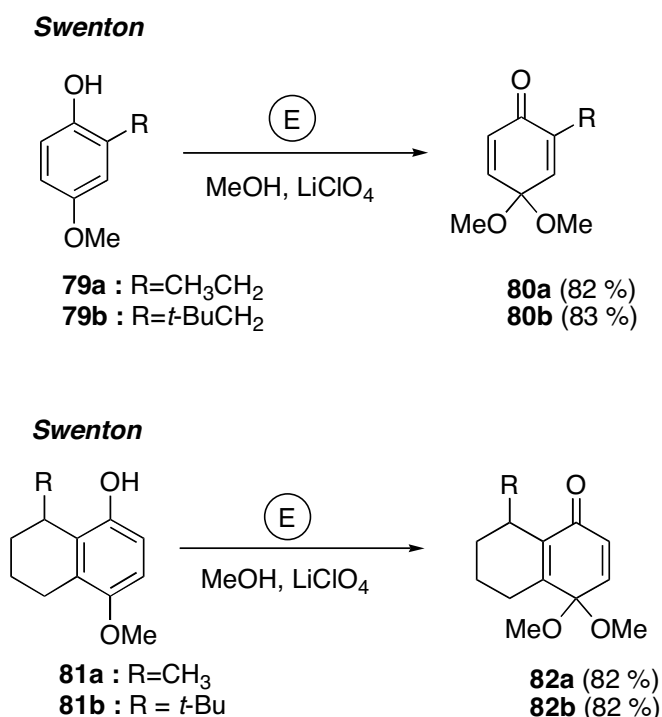


Figure 27

L'oxydation électrochimique de dérivés tels que les triméthylsilylphényléthers a aussi été envisagée. L'oxydation de ce type de composé, menée dans un milieu

méthanol/acétonitrile, en présence de perchlorate de lithium, conduit à la quinone monocétalique **63** avec un rendement de 99 % (Figure 28).<sup>46</sup>

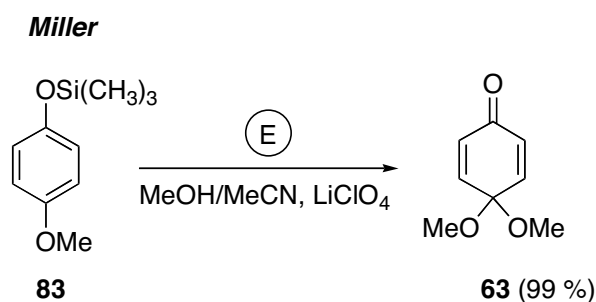


Figure 28

Les travaux de S. Yamamura, qui représentent l'un des rares exemples concernant la synthèse d'*ortho*-quinones monocétaliques par voie électrochimique,<sup>70</sup> démontrent, de façon remarquable, l'intérêt de l'oxydation anodique de phénols pour la synthèse de produits naturels. Parmi les nombreux exemples, on peut citer l'oxydation du 4-allyl-2-méthoxyphénol ou eugénol (**84**) qui est converti en *ortho*-quinone monocétalique **85** lors d'une électrolyse menée dans le méthanol à courant constant en utilisant une anode de platine et du perchlorate de lithium comme sel de fond. L'*ortho*-quinone monocétalique **85** obtenue dimérise spontanément pour donner le produit **86** (Figure 29).<sup>71,72</sup> En présence de NaOH, l'oxydation anodique de l'eugénol conduit à un intermédiaire radicalaire qui dimérise pour donner de manière quantitative le composé biaryle (**87**), le déhydrodieugénol (Figure 29).<sup>72</sup>

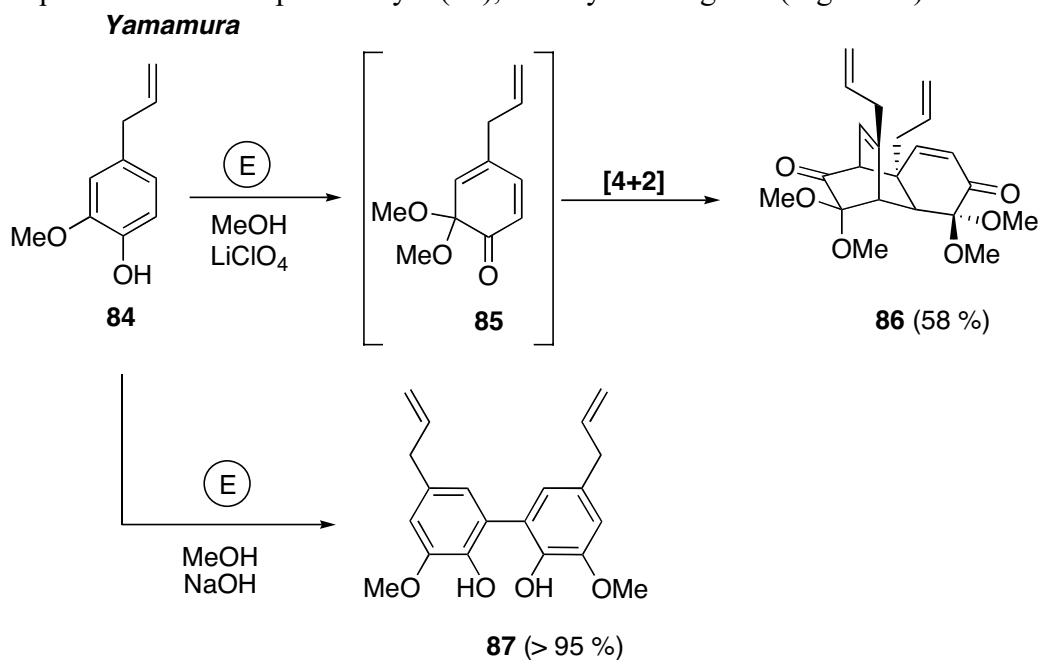


Figure 29

L'analyse des produits de la réaction montre que le substrat est extrêmement sensible aux conditions opératoires mises en jeu, notamment le pH qui joue un rôle crucial au niveau du potentiel d'oxydation du substrat. Si le milieu est neutre ou acide, la première étape est un transfert électronique au niveau du noyau aromatique à un potentiel  $E^{\circ}_1$ , donnant un radical cation. Cet intermédiaire se stabilise par perte d'un proton pour donner le radical **A**. Ce dernier possédant un potentiel d'oxydation plus faible ( $E^{\circ}_1 > E^{\circ}_2$ ) que celui du substrat subit un deuxième transfert électronique et conduit à un ion phénoxénium. Celui-ci réagit rapidement avec le méthanol présent dans le milieu et fournit la quinone monocétalique **85** qui dimérise (Figure 30, voie A). En revanche, en milieu basique le potentiel électrochimique  $E^{\circ}_3$  du phénolate **B** est nettement inférieur au potentiel d'oxydation du radical phénoxy **A** ( $E^{\circ}_3 \ll E^{\circ}_2$ ). De ce fait, le premier transfert électronique conduit à un radical phénoxy suffisamment stable vis-à-vis de l'oxydation pour conduire à une réaction de couplage radicalaire, donnant le dimère **87** (Figure 30, voie B).

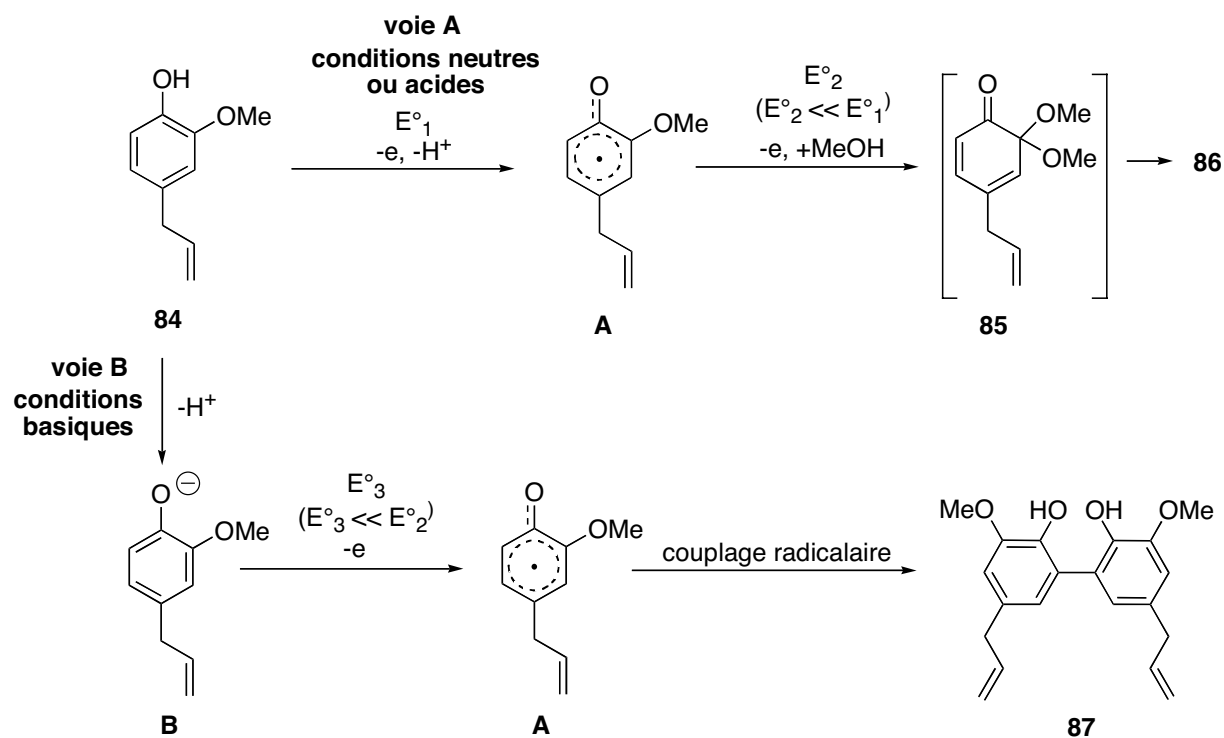


Figure 30

En utilisant un substrat phénolique, l'équipe de J.S. Swenton a réalisé la première et unique synthèse électrochimique d'*ortho*-quinone monocétalique en 1996.<sup>73</sup> L'oxydation anodique de **88**, dans un milieu acétonitrile/méthanol à pH neutre a conduit à l'*ortho*-quinone monocétalique **89** avec un rendement de 26 % (Figure 31). La stabilité de **89** est probablement

due, comme le souligne J.S. Swenton, à l'effet stérique important du substituant placé en position 4, reprenant ainsi les conclusions faites par G. Andersson.<sup>3,36</sup>

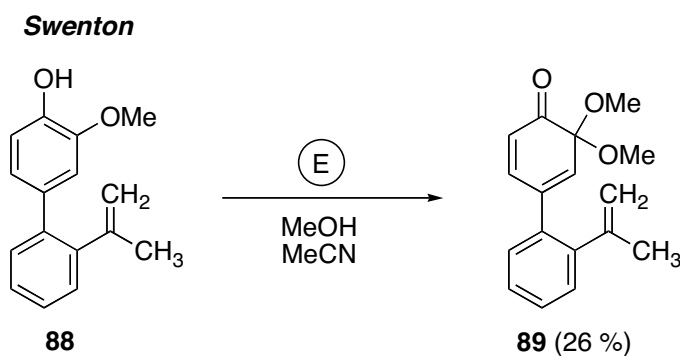


Figure 31

En conclusion, l'oxydation anodique est une méthode efficace pour obtenir des quinones monocétaliques. Elles peuvent être obtenues soit par oxydation directe de phénols, soit par une séquence oxydation-hydrolyse à partir d'éthers de phénol. Cette dernière séquence consiste en la formation d'une quinone bicétalique suivie d'une hydrolyse sélective d'un des cétales. Or cette méthodologie a été principalement appliquée pour la synthèse de cyclohexa-2,5-diénone. Dans la série des cyclohexa-2,4-diénone, elle n'a que très peu été exploitée du fait de l'importante réactivité des *ortho*-quinones monocétaliques.

L'ensemble de toutes ces données bibliographiques concernant l'oxydation électrochimique, nous a permis d'envisager une stratégie de synthèse des *ortho*-quinones spirolactoniques monocétaliques **3**, basée sur trois approches possibles. La première approche envisagée est une séquence comportant deux étapes impliquant un substrat du type éther de phénol. Une oxydation anodique de **90** conduit au bicétal du type **92**. Celui-ci subit ensuite une monohydrolyse sélective conduisant au composé monocétalique recherché **3** (méthode développée avec succès par J.S. Swenton sur des composés bicétaliques *para*).<sup>7,62,63</sup> Les deuxième et troisième approches sont basées sur l'obtention directe de la cyclohexa-2,4-diénone **3**, soit par oxydation anodique de l'acide de départ **90** en présence d'eau (méthode originale qui a été déduite des travaux de H.G. Thomas),<sup>67</sup> soit à partir de l'acide phénolique **91** (Figure 32).

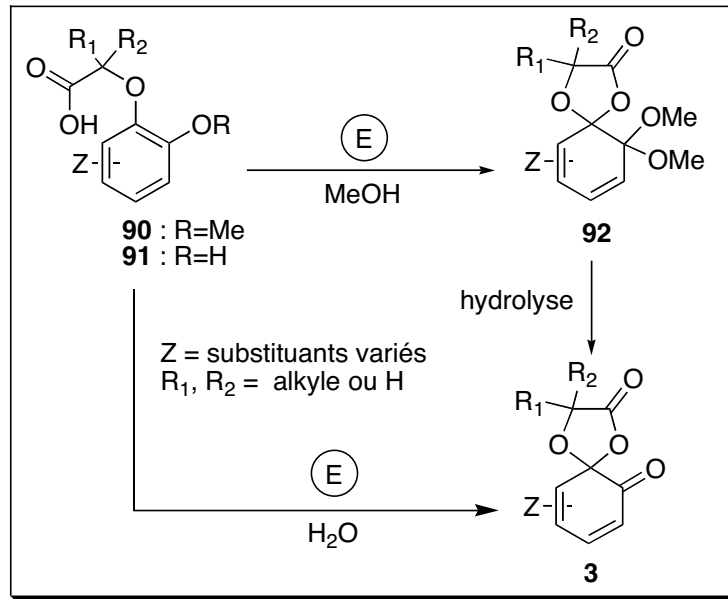


Figure 32

## DEUXIÈME CHAPITRE

# SYNTHESE D'ORTHO-QUINONES MONOCETALIQUES

## MODELES

Ce chapitre présente le travail réalisé selon des approches décrites précédemment sur l'oxydation anodique d'acides (méthoxy-ou hydroxyphénoxy)-carboxyliques. Dans un premier temps, les deux premières approches qui impliquent l'utilisation d'éthers de phénol comme substrats sont présentées.

### I SYNTHESE D'ORTHO-QUINONES CETALIQUES CYCLIQUES A PARTIR D'ETHERS DE PHENOL.

Une étude comparative de deux séries d'acides *para*-substitués **93a-c** et *ortho*-substitués **90a-c**, à l'échelle analytique mais aussi à l'échelle préparative est décrite. Cette étude doit permettre d'identifier les conditions réactionnelles les plus appropriées pour la préparation des *ortho*-quinones du type **3**.

#### I.1 SYNTHESE DES ACIDES CARBOXYLIQUES.

L'acide de départ **90a** a été préparé en une seule étape avec un rendement de 60 %, à partir du guaiacol, par réaction avec le 1,1,1-trichloro-2-méthyl-2-propanol en présence d'hydroxyde de sodium dans l'acétone. Ces conditions expérimentales sont similaires à celles utilisées par E.J. Corey pour la synthèse de l'acide  $\alpha$ -4-tolyloxyisobutyrique.<sup>74</sup> Les acides (2-méthoxyphénoxy)-carboxyliques **90b** et **90c** ont été obtenus par des réactions de substitution nucléophile classiques entre le gaïacol et des  $\alpha$ -halogénoesters commerciaux, tels que le chloroacétate de méthyle et le 2-bromopropionate d'éthyle, suivies d'une saponification *in-situ*, avec des rendements de l'ordre de 40 %.<sup>75</sup> Les acides (4-méthoxyphénoxy)-carboxyliques du type **93a-c** ont été préparés à partir du 4-méthoxyphénol de façon similaire avec des rendements plus importants, dus vraisemblablement à une meilleure accessibilité du nucléophile (Figure 33).<sup>76</sup>

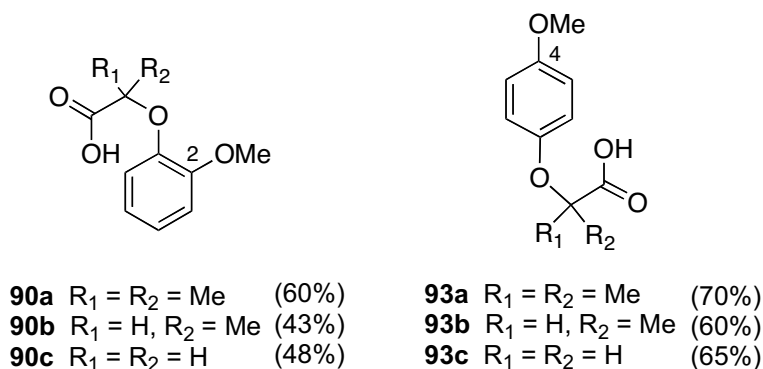


Figure 33

## 1.2 MESURE DE POTENTIEL ET DETERMINATION DU MECANISME D'OXYDATION.

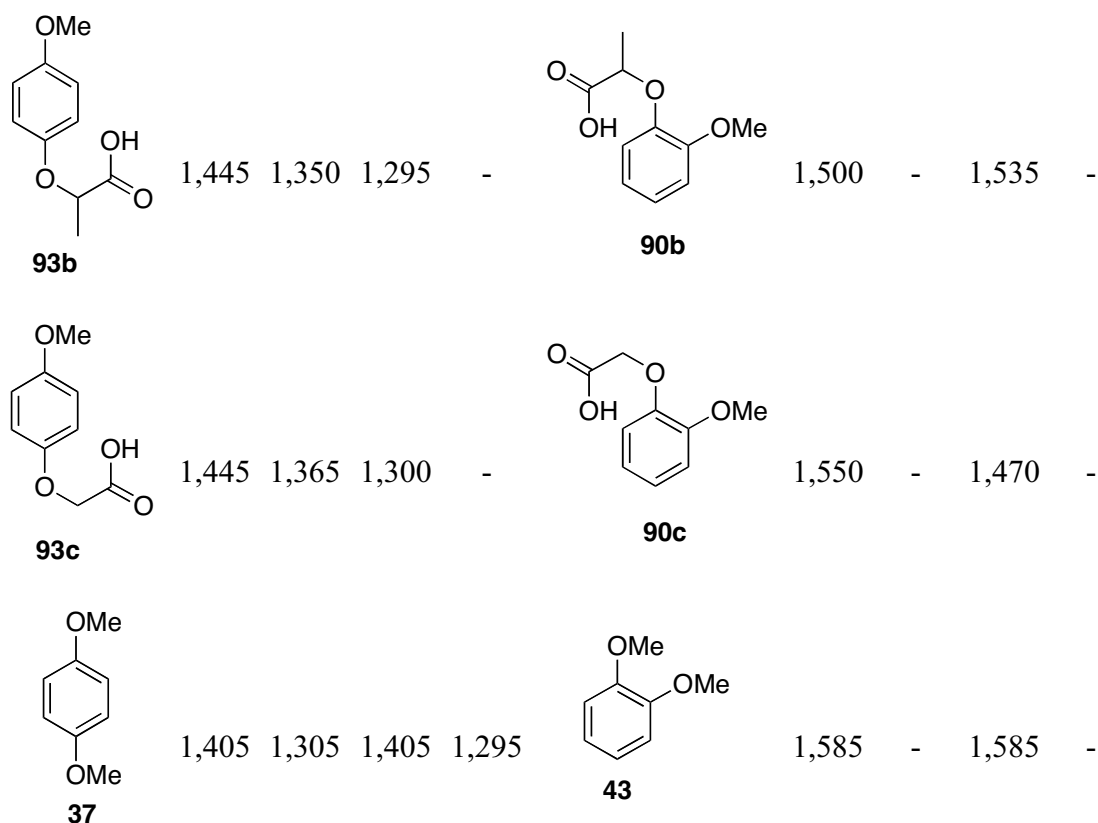
Afin de déterminer leurs potentiels d'oxydation nécessaires en vue des électrolyses préparatives, mais aussi d'appréhender le mécanisme d'oxydation de ces acides nous avons tout d'abord entrepris un travail à l'échelle analytique.

### 1.2.1 Mesure des potentiels.

L'analyse électrochimique réalisée par voltammétrie cyclique a permis de déterminer les potentiels d'oxydation (E<sub>pa</sub>) des acides de départ **90a-c** et **93a-c** à une vitesse de balayage du potentiel de 0,2 V/s, en absence et en présence d'une base, la 2,6-lutidine (Tableau 1).<sup>76</sup>

Tableau 1 : Potentiels de pics<sup>a</sup> déterminés par voltammétrie cyclique.

Composés	E <sub>pa</sub> <sup>b</sup>	E <sub>pc</sub> <sup>b</sup>	E <sub>pa</sub> <sup>c</sup>	E <sub>pc</sub> <sup>c</sup>	Composés	E <sub>pa</sub> <sup>b</sup>	E <sub>pc</sub> <sup>b</sup>	E <sub>pa</sub> <sup>c</sup>	E <sub>pc</sub> <sup>c</sup>
<i>para</i>					<i>ortho</i>				
	1,450	1,360	1,285	-		1,565	-	1,520	-
<b>93a</b>					<b>90a</b>				



<sup>a</sup> Anode en platine et électrode de référence Ag/AgCl, vitesse de balayage 0,2 V/s.

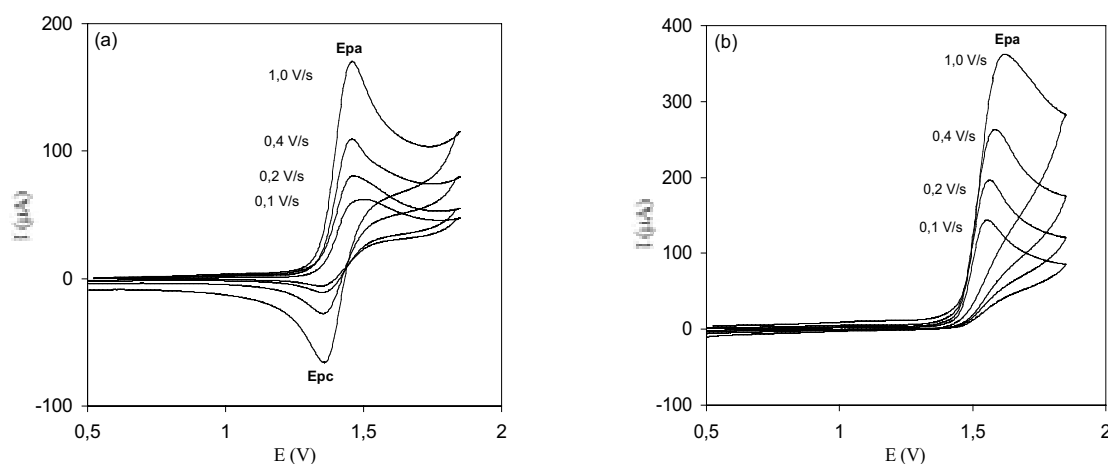
<sup>b</sup> Concentration de 2 mM en acide de départ dans MeCN contenant du *n*-Bu<sub>4</sub>NBF<sub>4</sub> (0,1 M) et du méthanol (10 équivalents) et en absence de 2,6-lutidine. <sup>c</sup> En présence de la 2,6-lutidine (2 équivalents).

Une première analyse de ces valeurs de potentiels montre que les pics de potentiel des acides *ortho* **90a-c** (de l'ordre de 1,5-1,6 V) et des acides *para* correspondants **93a-c** (de l'ordre de 1,3-1,4 V) correspondent à des valeurs de potentiels usuellement mesurées pour des éthers de phénol. Ainsi, les valeurs des potentiels de **90a-c** et **93a-c** sont très proches respectivement de ceux des composés 1,2- et 1,4-diméthoxybenzène, en l'absence de base. Ces mesures révèlent une oxydation plus anodique pour les composés *ortho* de plus de 100 mV. En présence de base, une légère diminution du potentiel d'oxydation est enregistrée pour les composés **90a-c** et **93a-c**. Cette diminution prévisible correspond à une modification de structure des composés étudiés passant d'une forme acide à une forme carboxylate plus riche en électrons. Ce phénomène n'est pas observé dans le cas du 1,2- et du 1,4-diméthoxybenzène, leur structure restant inchangée en présence de base.



## I.2.2 Mécanisme.

Les voltammogrammes de **93a** obtenus pour différentes vitesses de balayage en absence de base sont décrits dans la Figure 34a. Ces voltammogrammes sont un exemple typique de transferts quasi-réversibles à un électron. Le rapport  $I_{pa}/I_{pc}$  est proche de 1 et la séparation des pics relatifs aux processus anodique et cathodique ( $E_{pa}-E_{pc}$ ) est proche de 60 mV pour une vitesse de balayage des potentiels de 1,0 V/s. Les résultats obtenus pour l'oxydation de **90a**, en l'absence de base, sont décrits dans la Figure 34b. Les voltammogrammes obtenus montrent des vagues irréversibles à deux électrons. Aucune trace de processus réversible n'a été observée, même pour des vitesses de balayage des potentiels supérieures à 10 V/s. Les acides **93b-c** et **90b-c** ont montré des comportements similaires à ceux observés respectivement pour **93a** et **90a**.



**Figure 34** : Voltammogrammes de **93a** (a) et **90a** (b) à une concentration de 2 mM dans MeCN contenant du  $n\text{-Bu}_4\text{NBF}_4$  (0,1 M) et du méthanol (10 équivalents) en l'absence de base avec une anode en platine et une électrode de référence Ag/AgCl,  $v = 0,1; 0,2; 0,4$  et  $1,0$  V/s.

Un aspect similaire des vagues est observé respectivement dans le cas du 1,2- et du 1,4-diméthoxybenzène en absence de base. Cette observation et l'analyse des potentiels suggèrent un départ initial d'électron du noyau aromatique, pour les acides **93** et **90** comme cela est généralement admis pour les éthers de phénols. L'étude par voltammétrie cyclique de l'acide 2-méthoxy-2-méthylpropanoïque, un analogue 2-méthoxy non aromatique de **93a** et de **90a**, confirme une telle régiochimie, dans la mesure où aucun pic significatif d'oxydation n'a été observé dans le domaine de potentiel compris entre 0,8 V et 1,8 V.

Deux types de mécanismes ont été avancés pour expliquer la formation de composés bicétaliques, les mécanismes EECC et ECEC.

1/ Mécanisme du type EECC : Ce type de mécanisme proposé par J.S. Swenton<sup>62</sup> regroupe successivement deux étapes électrochimiques suivies de deux étapes chimiques (EECC) (E = étape électrochimique, C = étape chimique). Une première étape met en jeu une oxydation électrochimique initiale (E) du noyau aromatique et parallèlement de l'anion du nucléophile présent (méthanol) (E). Un couplage radical-radical des deux intermédiaires préalablement formés a alors lieu au niveau de l'électrode (Cr). Le carbocation **E** résultant subit alors une attaque du nucléophile non oxydé présent pour former le produit de réaction **F** (Cp).<sup>58,62,77</sup> Ce type de mécanisme est détaillé dans le cas du 1,4-diméthoxybenzène sur la Figure 35.

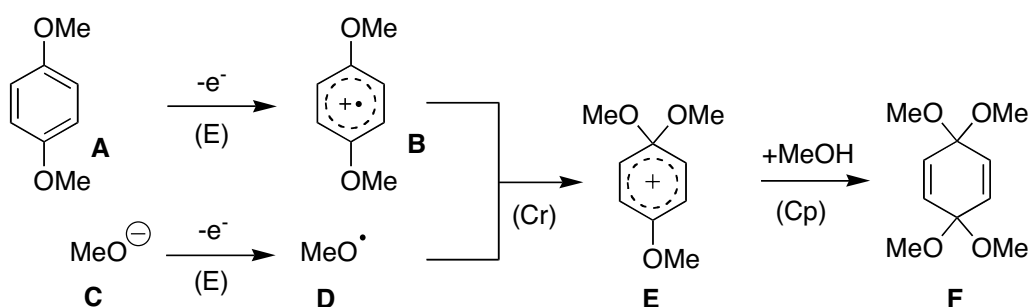


Figure 35

2/ Mécanisme de type ECEC : La plupart des mécanismes d'oxydation anodique d'éthers d'arénols ont toutefois convergé vers un mécanisme de type ECEC. Comme précédemment, un premier transfert électronique à un électron a lieu au potentiel d'oxydation  $E^{\circ}_1$  sur le noyau aromatique donnant un radical cation **B** (E). Celui-ci subit alors une attaque du nucléophile (C) présent en solution (méthanol). Le radical **C** qui en résulte subit rapidement une oxydation à un électron (E) car il est plus facilement oxydable que le substrat neutre de départ ( $E^{\circ}_2 < E^{\circ}_1$ ). Une nouvelle attaque nucléophile (C) a alors lieu sur le carbocation **D** formé, conduisant à la quinone bicétalique.<sup>46,58,62</sup> Ce type de mécanisme ECEC est détaillé dans le cas du 1,4-diméthoxybenzène sur la Figure 36.

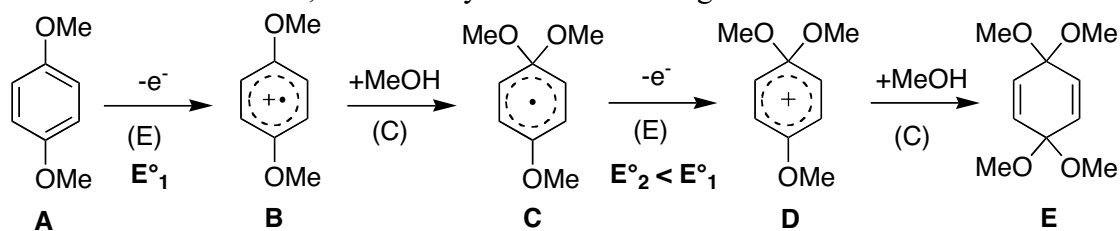


Figure 36

Les voltammogrammes obtenus ici sont en accord avec un processus d'oxydation à deux électrons au niveau d'un cycle aromatique selon un mécanisme de type ECEC.<sup>49,58</sup> Ici, le radical cation est irréversiblement piégé par un nucléophile qui est soit l'unité carboxylique du substrat (attaque intramoléculaire) soit le méthanol (attaque intermoléculaire) (Figure 37). Les attaques intramoléculaires étant en général cinétiquement favorisées, on suppose que la première attaque est intramoléculaire. Dans le cas de l'acide *para* **93a**, le premier transfert électronique donne un radical cation, suffisamment stable pour être observé lors du balayage retour, avant de subir cette attaque nucléophile (Figure 34a). Une vague quasi-réversible à un électron est alors observée. Dans le cas du composé *ortho* **90a**, le radical cation obtenu à l'issue du premier transfert électronique est moins stable. Il est rapidement piégé par le nucléophile et ne peut être observé lors du balayage retour. La vague irréversible à deux électrons observée prend en compte l'ensemble des quatre étapes élémentaires (Figure 34b).<sup>76</sup>

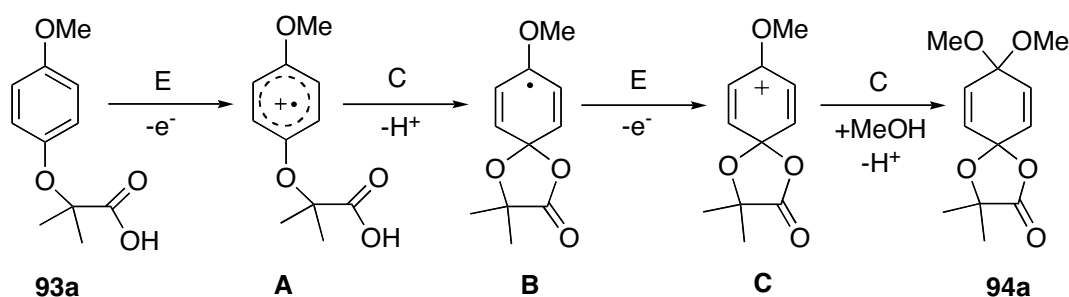
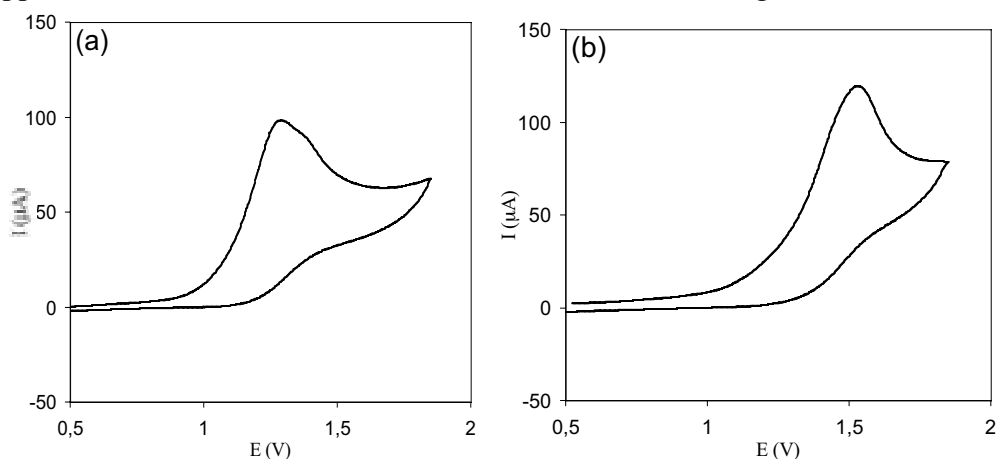


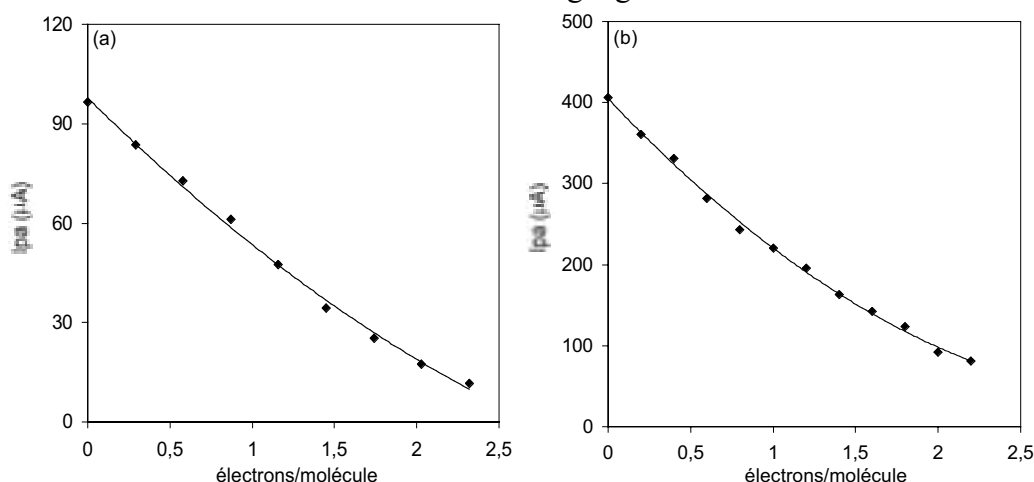
Figure 37

En présence de 2,6-lutidine, les voltammogrammes de **93a-c** et **90a-c** ont un aspect similaire. L'absence de vague retour pour **93a** en présence de 2,6-lutidine, indique que le premier transfert d'électrons (E) n'est plus réversible (Figure 38a). La fonction carboxylate formée en présence de base piège plus rapidement le radical cation lié au premier transfert électronique. Ce dernier n'est plus observé durant la vague retour. De plus, le voltammogramme de **90a** fait apparaître un nouveau pic anodique dont la taille augmente par addition successive de base. Ce pic a donc été attribué à un transfert d'électrons lié à l'anion carboxylate de l'acide aromatique de départ. En présence de deux équivalents de base, et à une vitesse de balayage des potentiels de 0,2 V/s, ce pic irréversible indique un ensemble de réactions complexes de transfert d'électrons, comme il est montré dans les Figures 38a et 38b, respectivement pour les composés **93a** et **90a**. L'observation d'un épaulement anodique supplémentaire de la vague d'oxydation de **93a** peut être attribuée à une régénération partielle de la fonction acide carboxylique au voisinage de l'électrode. Il est possible, en effet, que les

ions oxoniums, générés lors de l'attaque nucléophile des intermédiaires cationiques par le méthanol, servent de sources de protons pour cette régénération. Un phénomène similaire a été observé par J.M. Savéant lors de l'étude par voltammétrie cyclique d'acides carboxyliques aromatiques.<sup>78</sup> Nous avons vérifié par coulométrie que le pic irréversible observé à la fois pour **93a** et **90a**, en présence de base, résultait bien d'un processus global à deux électrons. Les expériences ont été menées en utilisant respectivement des solutions à 2 mM et 5 mM en acides **93a** et **90a**. Dans les deux cas, le nombre d'électrons échangés pendant l'électrolyse atteint approximativement deux électrons, comme décrit dans la Figure 39.<sup>76</sup>



**Figure 38** : Voltammogrammes ( $v = 0,2$  V/s) de **93a** (a) et **90a** (b) à une concentration de 2 mM dans MeCN contenant du  $n\text{-Bu}_4\text{NBF}_4$  (0,1 M) et du méthanol (10 équivalents) en présence de 2,6-lutidine (2,0 équivalents) avec une anode en platine et une électrode de référence Ag/AgCl.



**Figure 39** : Courant de pic ( $I_{pa}$ ) en fonction du nombre théorique d'électrons échangés par molécules oxydées de (a) **93a** (2 mM) et (b) **90a** (10 mM) dans MeCN contenant du  $n\text{-Bu}_4\text{NBF}_4$  (0,1 M) et du méthanol (10 équivalents) en présence de 2,6-lutidine (2,0 équivalents) avec une anode en platine et une électrode de référence Ag/AgCl.

La conclusion de cette étude montre que ces composés s'oxydent dans les conditions électrochimiques employées, selon un mécanisme du type ECEC. Ce mécanisme, qui est généralement accepté dans le cas des éthers de phénol, n'était pas dans le cas présent totalement prévisible compte tenu de la présence d'une fonction carboxylate sur ces composés. Or l'oxydation des acides carboxyliques est bien connue et conduit généralement à des réactions de type Kolbe.<sup>79</sup> Cependant, comme il a été observé lors des électrolyses préparatives, aucun dégagement de dioxyde de carbone au cours des électrolyses n'a été constaté. De plus, aucun produit résultant d'une élimination de CO<sub>2</sub> n'a été obtenu à l'issue de l'électrolyse indiquant que le cycle aromatique riche en électrons est, dans le cas présent, plus facilement oxydable que l'anion carboxylate.

### I.3 SYNTHÈSE DE COMPOSÉS BIS- ET MONOCÉTALIQUES À L'ÉCHELLE PRÉPARATIVE.

L'analyse électrochimique des substrats réalisée, les deux premières stratégies de synthèse (séquence indirecte et séquence directe) ont été testées en vue de préparer les *ortho*-quinones monocétaliques ciblées **3** (cf. Figure 32).

#### I.3.1 Séquence indirecte.

La séquence oxydation anodique - hydrolyse a été la première approche que nous avons mise en application à l'échelle préparative. Pour ces synthèses, nous avons utilisé une cellule mono-compartment équipée d'une grille de titane recouverte de platine comme anode, d'une électrode de référence Ag/AgCl et d'un fil de platine en tant que cathode. L'oxydation des acides (méthoxyphénoxy)-carboxyliques a été effectuée dans un milieu acétonitrile/méthanol dans des rapports allant de 9:1 à 7:3 et contenant du perchlorate de lithium comme sel de fond à une concentration de 0,1 M. Des volumes plus importants de méthanol ont été nécessaires pour solubiliser complètement les composés de départ **93b-c** et **90b-c**. Le potentiel d'oxydation a été fixé à un potentiel supérieur de 200 mV à celui du premier pic de potentiel (E<sub>pa</sub>), mesuré par voltammétrie cyclique (Tableau 1). L'électrolyse est stoppée en fonction du suivi chromatographique sur couche mince après passage de 2 à 5 F/mol. Dans certains cas, la quantité d'électricité utilisée a été supérieure à la valeur théorique de deux électrons par molécule (2 F/mol). Ceci est probablement dû à des processus électrochimiques non sélectifs. Les produits ont tous été isolés, purifiés et caractérisés par des techniques standards de chromatographie et de spectroscopie (Figure 40).<sup>76</sup>

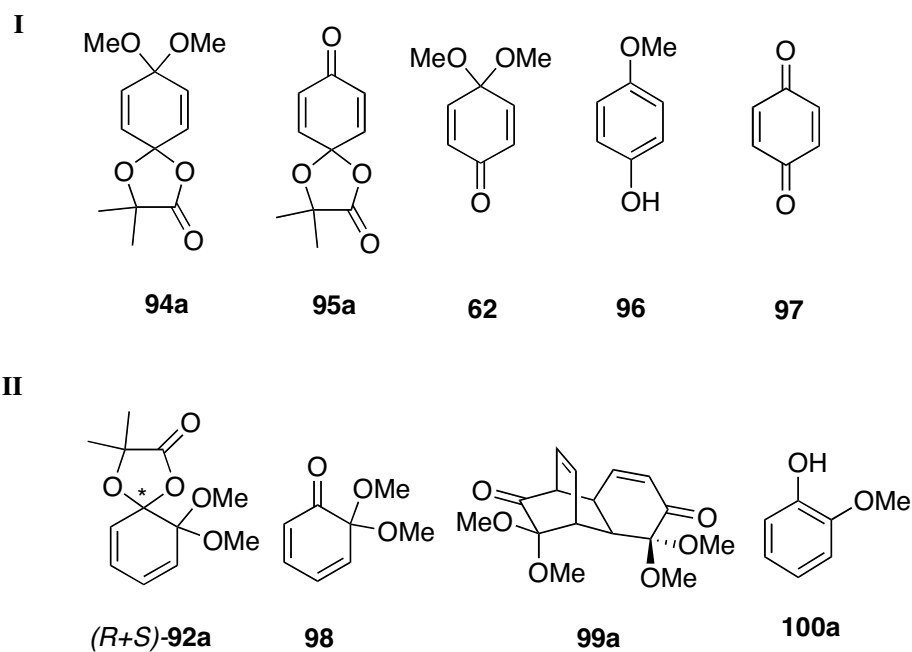
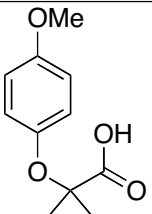
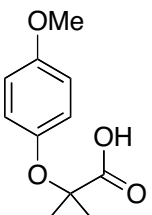
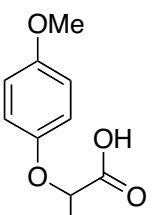
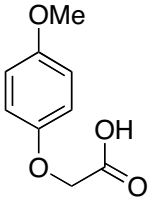
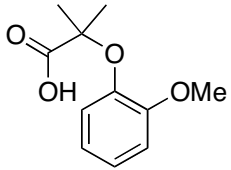
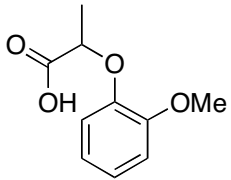
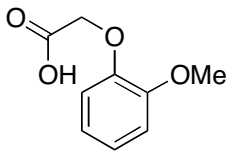


Figure 40

Tableau 2 : Produits d'oxydation des acides (méthoxyphénoxy)-carboxyliques <sup>a</sup>.

Entrée	Acides de départ	Potentiel appliqué <sup>b</sup>	Nombre d'électrons utilisés	Nombre d'équivalents de 2,6-lutidine	Produits (Rendements CG %)
1	 <p><b>93a</b></p>	1,50 V	2,4 F/mol	0	<b>94a</b> (7), <b>95a</b> (24), <b>62</b> (23), <b>97</b> (7)
2	 <p><b>93a</b></p>	1,50 V	2,6 F/mol	2	<b>94a</b> (69) <sup>c</sup> , <b>96</b> (8), <b>97</b> (3)
3 <sup>d</sup>	 <p><b>93b</b></p>	1,50 V	4,5 F/mol	2	<b>62</b> (16), <b>96</b> (17), <b>97</b> (13)

4 <sup>d</sup>		1,50 V	4,0 F/mol	2	<b>62</b> (49), <b>96</b> (23), <b>97</b> (12)
5		1,80 V	5,0 F/mol	2	( <i>S+R</i> )- <b>92a</b> (78) <sup>c</sup>
6 <sup>d</sup>		1,80 V	4,5 F/mol	2	<b>98</b> (13), <b>99a</b> (40), <b>100a</b> (7)
7 <sup>d</sup>		1,80 V	3,4 F/mol	2	<b>98</b> (5), <b>99a</b> (16), <b>100a</b> (25)

<sup>a</sup> Grille de titane recouverte de platine comme anode, acétonitrile/méthanol (9:1), LiClO<sub>4</sub> (0,1M). <sup>b</sup> V vs. Ag/AgCl. <sup>c</sup> Rendements de produits isolés. <sup>d</sup> Acétonitrile/méthanol (7:3).

En l'absence de base, l'oxydation anodique de l'acide **93a** s'est révélée peu efficace, et aboutit à un mélange de spirolactone bicétalique **94a**, de monocétal **95a** et de *para*-quinone monocétalique **62** avec des rendements faibles (Tableau 2, entrée 1). La formation de ces différents produits est décrite à travers un mécanisme ECEC sur les Figures 37 et 41. Le sous-produit monocétalique **62** peut provenir de l'hydrolyse d'intermédiaires de réaction, tels que **101** plutôt que **94a**, puisque l'hydrolyse de **94a** a produit de façon quantitative la *para*-quinone monocétalique **95a**. Dans cette hypothèse, le bicétal **101** doit être formé, lors de la première étape chimique, par addition de méthanol, qui est en compétition avec l'attaque intramoléculaire (Figure 41).

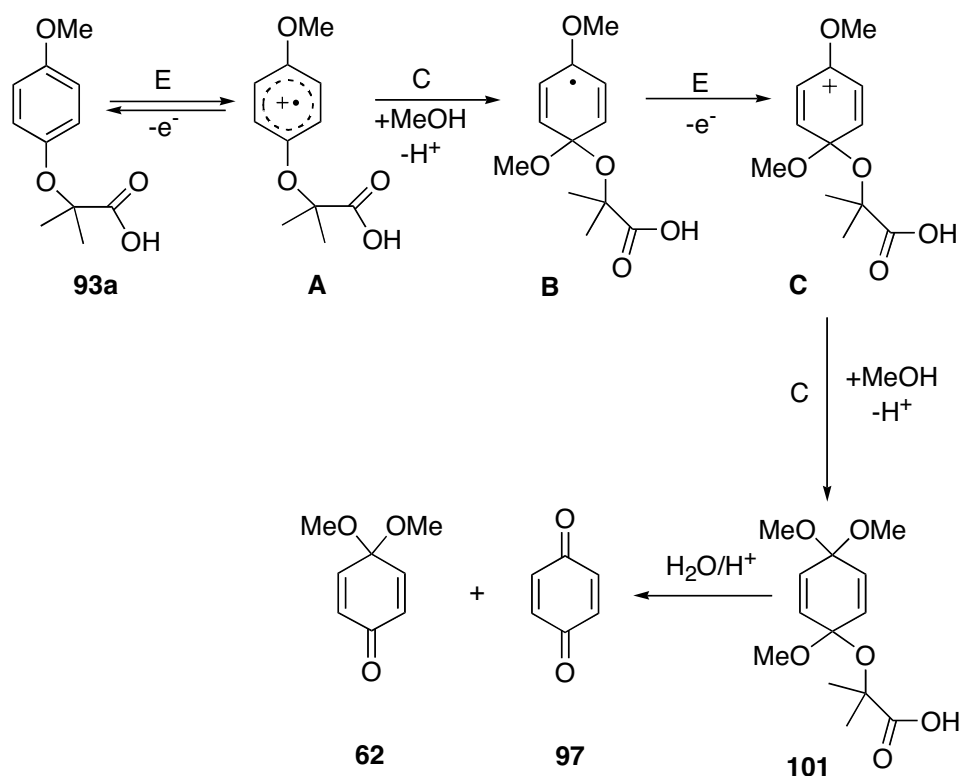


Figure 41

La présence d'une base dans le milieu réactionnel induit la participation chimique d'espèces carboxylates plus nucléophiles, favorisant ainsi la réaction de spirolactonisation. Par conséquent, l'oxydation préparative des acides (méthoxyphénoxy)-carboxyliques a été menée systématiquement en présence de deux équivalents de 2,6-lutidine. Les bases inorganiques telles que KOH ou NaOH se sont révélées inadaptées à cause de la faible solubilité des sels carboxylates résultants dans le système acétonitrile/méthanol. En présence de 2,6-lutidine, la spirolactone bicétalique *para*-**94a** et un mélange racémique de spirolactones bicétaliques *ortho* *R*-**92a** et *S*-**92a**, induits par la création non contrôlée d'un centre chiral, ont été obtenus avec de bons rendements (69 % et 78 % respectivement) à partir des acides (méthoxyphénoxy)-carboxyliques **93a** et **90a**, possédant chacun deux groupes méthyles en position  $\alpha$  du groupe carbonyle (Tableau 2, entrées 2 et 5). A. Ronlàn et V.D. Parker avaient déjà décrit la synthèse de **94a** avec un rendement important par l'électrooxydation de **93a** dans un mélange acétonitrile/méthanol contenant de la 2,6-lutidine.<sup>80</sup> Cependant, la caractérisation de ce bicétal n'a pas été décrite et son hydrolyse sélective conduisant à la *para*-quinone **95a** n'a pas été entreprise par ces auteurs. Une autre étude pertinente, déjà mentionnée, est celle réalisée par H.G. Thomas. Elle consiste en l'oxydation anodique des trois types d'acides **93a-c** dans l'acétonitrile contenant un excès de



triéthylamine.<sup>67</sup> Les spirolactones monocétaliques **95a-c** ont pu être obtenues avec des rendements allant de 40 % à 10 %. Cependant, il est surprenant d'obtenir ces composés monocétaliques dans des conditions apparemment anhydres, et d'observer le clivage de la liaison éther d'aryle et de méthyle lors de l'oxydation. Une explication possible à cette observation peut être l'hydrolyse lors du traitement du cétal « acétamide-méthoxy » **102** résultant de l'addition nucléophile d'acétonitrile lors de l'électrosynthèse (Figure 42). En effet, ce type d'addition a été observé par L. Ebersson lors de l'oxydation anodique de polyméthylbenzène dans l'acétonitrile.<sup>81,82</sup> De plus, bien que le milieu soit annoncé comme anhydre, une autre explication pourrait également provenir de la présence de traces d'eau dans le milieu réactionnel favorisant la formation de **95a**.

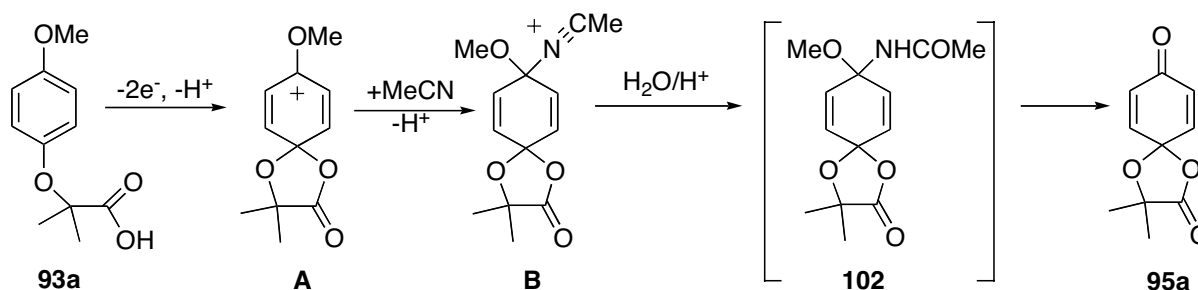


Figure 42

Dans notre cas, tous les essais entrepris pour oxyder les composés **93b-c** et **90b-c**, portant un atome d'hydrogène en position  $\alpha$  ont abouti à un échec. L'oxydation anodique de ces acides a conduit majoritairement aux produits respectifs **62-97** et **98-100a** (cf. Figure 41 et Tableau 2, entrées 6, 7 et 3, 4). Ces composés proviennent très probablement de l'attaque nucléophile de méthanol lors de la première étape chimique. Le fait que la spirolactonisation soit observée uniquement pour **93a** et **90a** et non pour **93b-c** et **90b-c** peut être interprété comme une accélération de la cyclisation due à un effet *gem*-dialkyle. L'effet *gem*-dialkyle ou « Thorpe-Ingold » découvert et étudié en 1915 par R.M. Beesley, J.F. Thorpe et C.K. Ingold, se traduit par l'accélération d'une réaction de cyclisation due à la présence de deux groupes alkyles en position géminal.<sup>83</sup> L'explication donnée par ces auteurs, est basée sur le fait que cette accélération est liée à une diminution de l'angle  $\theta$  (C=O, C, O) qui rapproche les deux centres réagissants durant la cyclisation. La diminution ou compression de cet angle est induite par la présence de groupes alkyles (Figure 43).

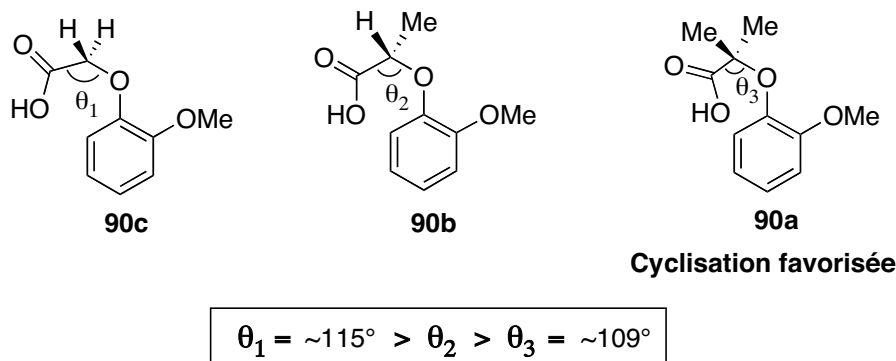


Figure 43

Une autre explication a été apportée par T.C. Bruce et U.K. Pandit<sup>84</sup> en 1960 et plus récemment par M.E. Jung.<sup>85,86</sup> Cette explication est basée sur le fait que la cyclisation est favorisée lorsqu'il y a une population importante de rotamères *syn* réactifs. L'importance de cette population est liée à la présence de substituants alkyles sur la chaîne qui cyclise. Appliquée aux composés **90a** et **90c**, ceci peut être démontré sur la projection de Newman de ces composés (Figure 44). Dans le cas de **90c**, donc en l'absence des groupes méthyles géminés, il y aurait un effet stérique d'environ 3 Kcal/mol qui limiterait le passage de l'une des conformations *anti* à l'autre. Cette barrière rotationnelle ralentit, voire empêche la cyclisation et favorise la conformation privilégiant l'éloignement des deux centres réactifs. Dans le cas du composé **90a**, compte tenu de la présence des deux groupes méthyles, la différence énergétique entre les conformations *anti* et *gauche* serait pratiquement égale, voire même en faveur des conformations *gauches* qui favorisent le rapprochement des deux centres réactifs et donc la cyclisation.

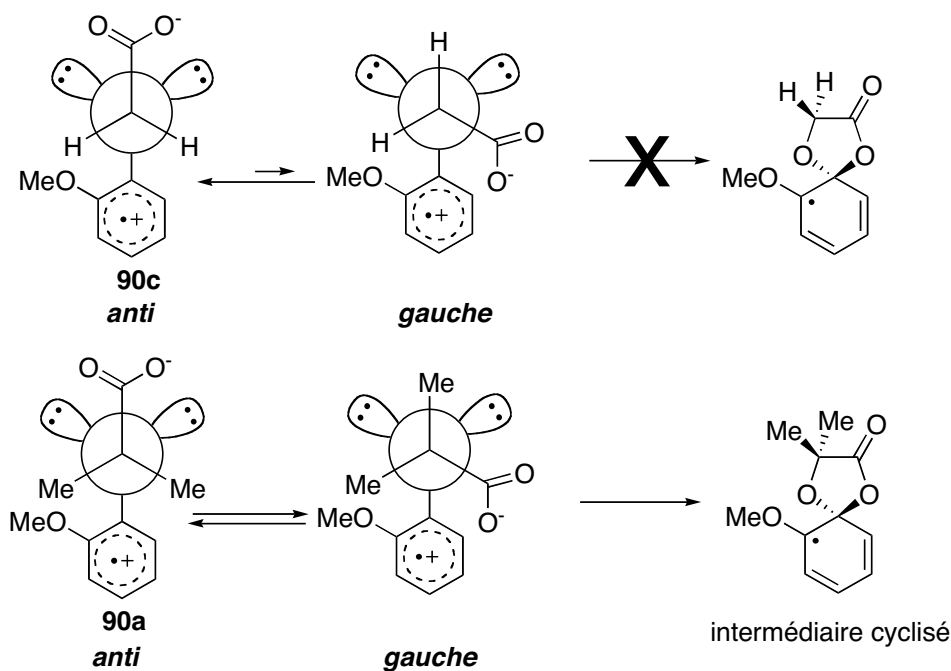


Figure 44

La plus récente explication propose que l'augmentation apparente de la vitesse de cyclisation est le résultat d'une diminution globale de la variation d'enthalpie d'activation ( $\Delta H^\ddagger$ ) de la réaction. Cette hypothèse d'un « état de transition facilité » a été proposée par D.P. Dolata et repose sur une étude théorique d'une série de réactions de formation de cycles à cinq chaînons.<sup>87</sup> La cinétique de cyclisation est proportionnelle à la variation d'enthalpie  $\Delta H^\ddagger$  de la réaction et les différentes populations de conformères de la molécule de départ (rotamères *syn*) ne jouent pas un rôle fondamental au niveau de cette accélération. Cette observation peut aussi être rationalisée en examinant la structure de la molécule dans son état fondamental et en la comparant à la conformation adoptée par celle-ci au niveau de l'état de transition. Ainsi, dans notre cas, la formation d'un cycle à 5 chaînons implique un état de transition dont la conformation est éclipsée (Figure 45). Tout changement dans la structure de la molécule de départ tel que la présence de groupes alkyles en  $\alpha$  du carbonyle par exemple entraînant une diminution de la barrière de rotation d'une conformation décalée vers une conformation éclipsée de l'état de transition, entraînera une diminution globale de l'énergie  $\Delta H^\ddagger$ . Cette diminution d'enthalpie conduit bien sûr à une diminution de l'énergie d'activation  $\Delta G^\ddagger$  et de ce fait, la vitesse de cyclisation augmente.

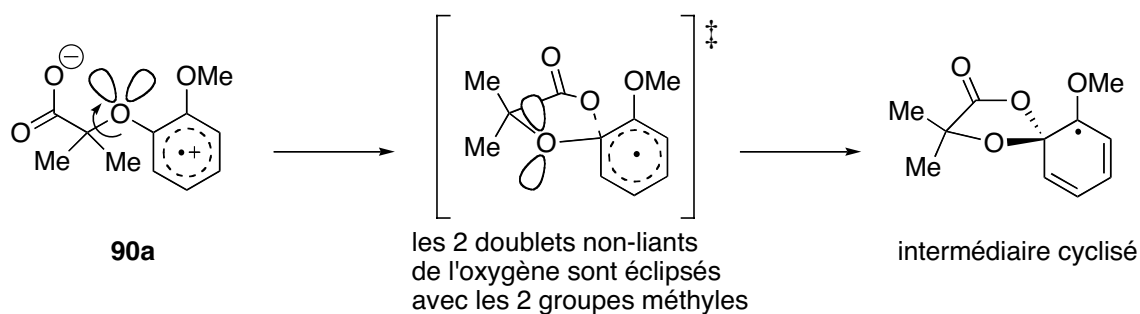


Figure 45

En fait, l'effet *gem*-diméthyle observé dans le cas présent est sûrement le résultat de la contribution de ces différentes explications, toutes basées sur des considérations liées aux états conformationnels de la molécule.

La cyclisation électrochimique des acides carboxyliques **93a** et **90a** réalisée, l'hydrolyse des quinones bicétaliques correspondantes **94a** et du mélange racémique *R*-**92a** et *S*-**92a**, a été entreprise afin de synthétiser les spirolactones monocétaliques voulues. L'hydrolyse de **94a** a été conduite à température ambiante dans l'acide acétique aqueux à 4 %. La *para*-quinone monocétalique **95a** a été obtenue de manière quantitative (Figure 46). Un simple traitement de **94a** avec une solution aqueuse de H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> à 1 M a également permis d'aboutir au monocétal **95a**. Cette hydrolyse chimiosélective est due à une vitesse d'hydrolyse acide plus faible de l'unité *O*-spirolactone comparée à celle du cétal diméthylé non cyclique liée aux explications déjà mentionnées au chapitre précédent (cf. Chapitre I, II.2.1) vraisemblablement amplifiée par l'effet *gem*-diméthyle (ouverture défavorisée du cycle).

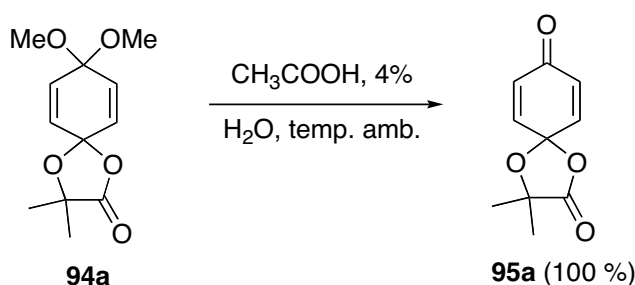


Figure 46

Dans les mêmes conditions d'hydrolyse que celles utilisées pour **94a**, le mélange racémique d'*ortho*-quinones bicétalique *R*-**92a** et *S*-**92a** reste étonnamment inerte.

L'hydrolyse menée dans des conditions plus dures [HCl aqueux 10 %/acétone, (1:1)] a abouti aux monocétals *R*-**3a** et *S*-**3a** attendus mais ceux-ci dimérisent spontanément, respectivement en *RR*-**103a** et *SS*-**103a** par un processus de cycloaddition de type Diels-Alder (Figure 47).<sup>76</sup> La régiochimie et l'*endo*-stéréochimie des cyclodimères **103a** a été initialement déduite de la comparaison des données RMN avec celles du dimère **99a** connu.<sup>3</sup>

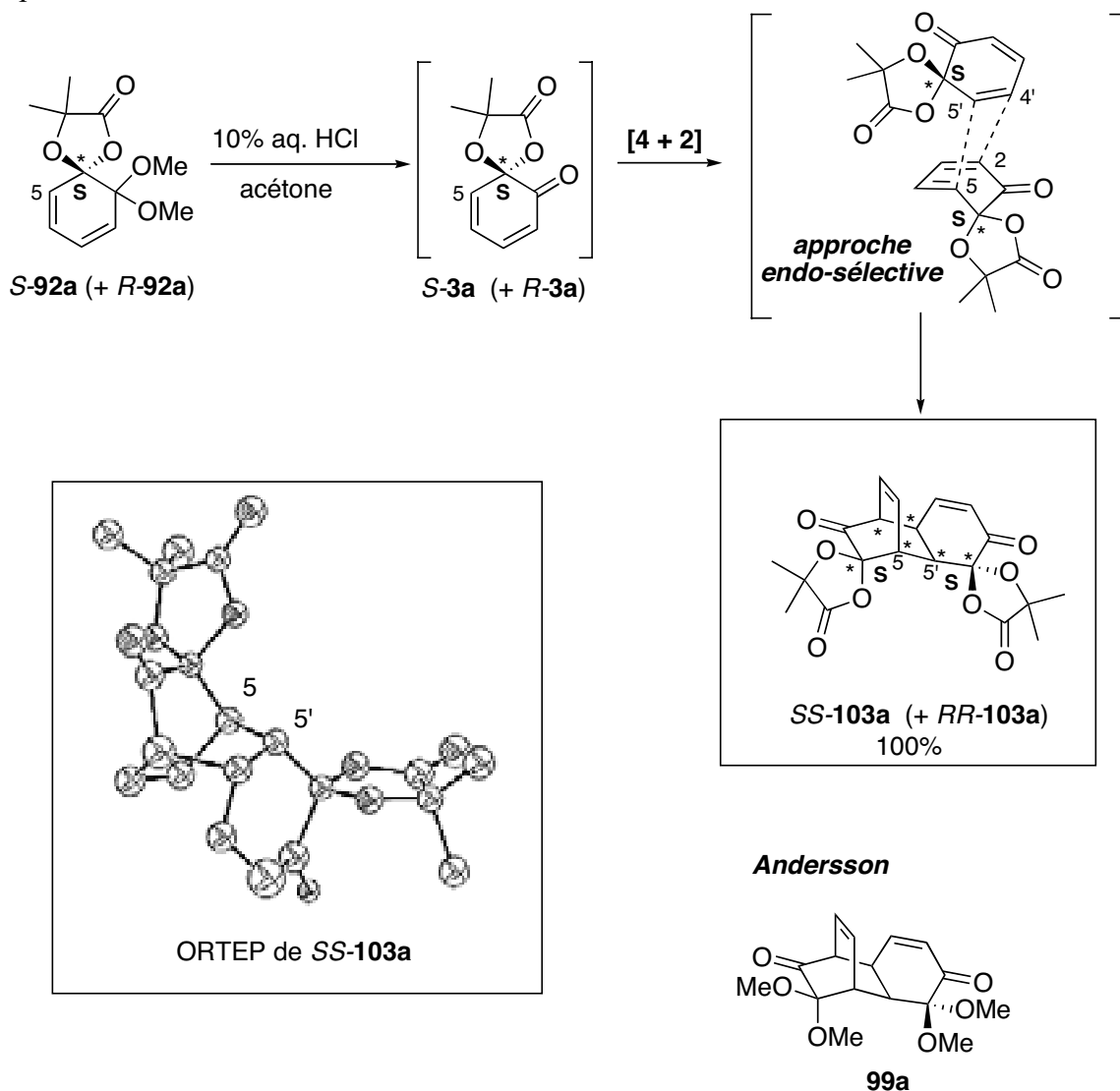


Figure 47

Une analyse par diffraction des rayons X a confirmé sans ambiguïté la structure de ce dimère. Les deux énantiomères *SS*-**103a** et *RR*-**103a** sont présents dans la maille cristalline mais seule la représentation ORTEP de l'isomère *SS*-**103a** est donnée dans la Figure 47. Cette étude cristallographique a également permis d'établir sans ambiguïté, la configuration des centres spirocétaliques (*SS* dans un cas et *RR* dans l'autre). La stéréochimie observée pour ces deux composés implique donc une approche mutuelle, lors de la cycloaddition, de deux

énantiomères identiques (2 x *S*-**3a** ou 2 x *R*-**3a**). La formation de deux énantiomères *SS*-**103a** et *RR*-**103a** sur les 32 diastéréoisomères possibles compte tenu des centres asymétriques créés, est un fait remarquable, mais qui n'est pas inattendu pour cette cyclodimérisation de Diels-Alder. Tous les cas rapportés pour de telles réactions de cyclodimérisation montrent que la quinone monocétalique, jouant le rôle de diénophile, réagit uniquement à travers la double liaison C<sub>4</sub>-C<sub>5</sub> et jamais avec la double liaison C<sub>2</sub>-C<sub>3</sub>. De plus, tous les exemples sont décrits comme étant *endo*-sélectifs et de régiochimie *ortho* et non *mé*ta, résultant d'une approche mutuelle « dos-à-dos » des unités mises en jeu.<sup>3,39,88-92</sup> Dans le cas où le diénophile fait intervenir la double liaison C<sub>2</sub>-C<sub>3</sub>, le produit résultant ne comporte plus de système conjugué. En revanche, dans le cas où le diénophile fait intervenir la double liaison C<sub>4</sub>-C<sub>5</sub>, un système α,β -conjugué par rapport au carbonyle est obtenu. La stabilisation résultante peut expliquer la régiochimie observée.

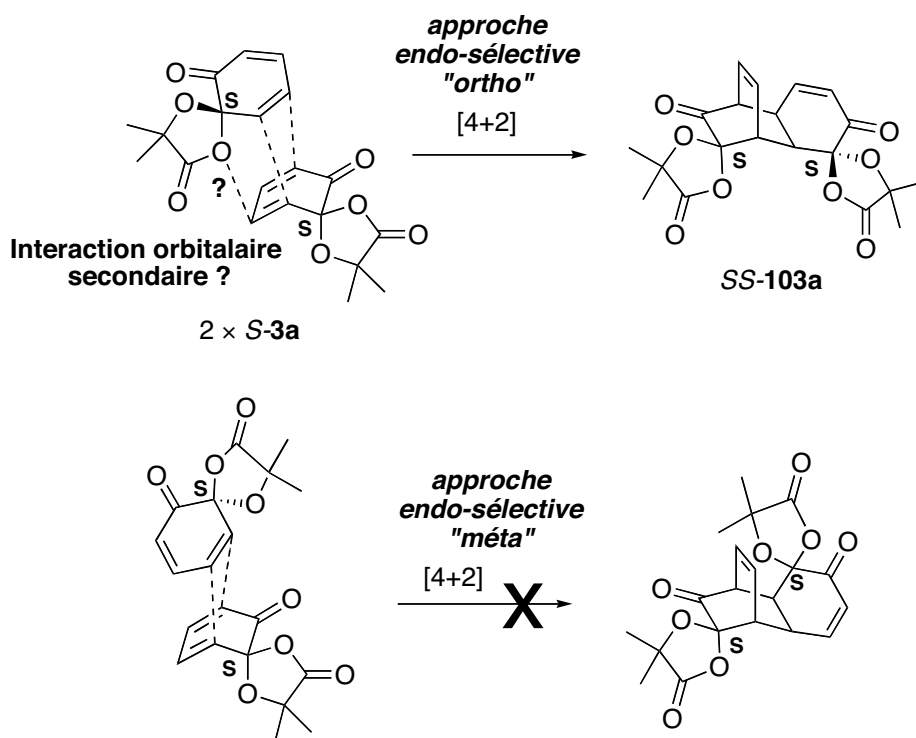


Figure 48

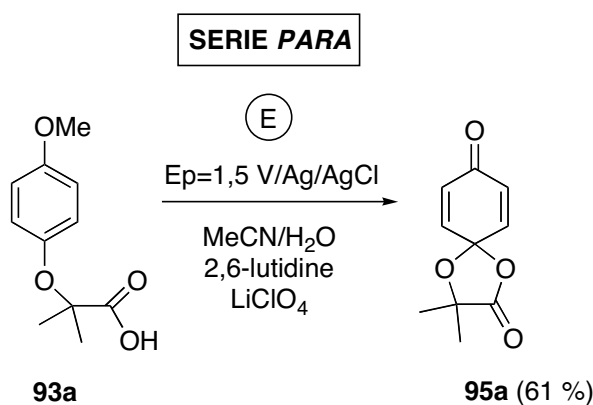
L'approche *endo* sélective des deux molécules peut s'expliquer par un état de transition *endo*, énergétiquement stabilisé par rapport à celui *exo* en raison d'interactions orbitales secondaires. C.C. Liao a supposé l'existence de telles interactions entre l'un des oxygènes cétales et le centre C<sub>4</sub> (Figure 48) pour expliquer la grande facilité qu'ont ces composés à dimériser.<sup>38</sup> Cependant, la formation de dimères [2+2] à partir des produits de cycloaddition

[4+2], discutée ultérieurement (cf. Chapitre II, III.3) peut être un argument supplémentaire expliquant l'*endo* sélectivité de ces réactions. Le fait que les configurations absolues des deux centres spirocétaliques soient identiques pour un même dimère, reste toutefois inexplicé.

La préparation électrochimique des spirolactones bicétaliques **94a** et **92a** s'est révélée être une voie de synthèse efficace. Fort de ce succès, la seconde approche plus directe a été envisagée. Dans ce cas, les quinones monocétaliques sont synthétisées en une seule étape.

### I.3.2 Séquence directe.

Cette seconde approche revient à cliver, par électrolyse oxydative, la liaison éther d'aryle et de méthyle des acides de départ (cf. Figure 32). Pour cette étude, inspirée des travaux de H.G. Thomas,<sup>67</sup> l'oxydation électrochimique des composés **93a** et **90a** a été réalisée délibérément en présence d'une petite quantité d'eau. Les électrolyses ont été menées à potentiel constant, dans une cellule mono-compartment équipée d'une grille de titane recouverte de platine comme anode, d'une électrode de référence Ag/AgCl et d'un fil de platine en tant que cathode. Le milieu réactionnel est constitué d'un mélange acétonitrile/eau (9:1) contenant du perchlorate de lithium, comme sel de fond à une concentration de 0,1 M, et en utilisant soit de la pyridine, soit de la 2,6-lutidine comme base (2 équivalents).<sup>76</sup> Les deux bases donnent des résultats similaires, mais la pyridine est plus facile à éliminer lors du traitement. La *para*-quinone monocétalique **95a** a été obtenue avec un rendement de 61 %, après purification. Le mélange racémique de composés monocétaliques *R*-**3a** et *S*-**3a** a également été synthétisé mais, il amène à nouveau au mélange racémique de cyclodimères *RR*-**103a** et *SS*-**103a** avec un rendement de 21 % après recristallisation dans du CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (Figure 49).



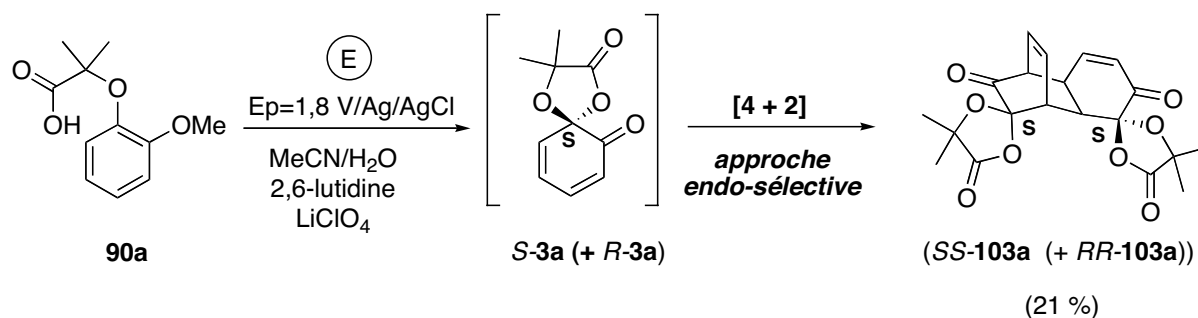


Figure 49

Cette seconde voie conduit elle aussi aux quinones monocétaliques recherchées, cependant les rendements sont globalement moins bons. La présence d'eau ainsi que l'oxydation concomitante de celle-ci provoquent sûrement un certain nombre de réactions parasites plus ou moins complexes limitant le rendement de ces électrolyses. L'approche initiale en deux étapes en termes de rendements semble donc plus efficace.

#### I.4 CONCLUSION.

Ces résultats peuvent paraître décevants au regard de notre objectif qui est l'obtention de cyclohexa-2,4-diénonnes **stables** du type **3**. Toutefois, l'ensemble de ce travail nous a permis de valider notre méthodologie électrochimique. L'obtention pour la première fois d'ortho-quinones bicétaliques par *O*-spirolactonisation électrochimique est une avancée encourageante. L'étude comparative menée entre les composés *para* et *ortho* substitués a permis de proposer une voie de synthèse basée sur un mécanisme ECEC. Un effet *gem*-diméthyle est invoqué pour expliquer la spirolactonisation des acides carboxyliques 2,2-diméthylés **93a** et **90a** et l'absence de cyclisation dans le cas des acides mono substitués (**93b-90b**) ou non substitués par des groupes méthyles (**93c-90c**). Cette spirolactonisation électrochimique, liée au caractère nucléophile de la fonction carboxylique est plus efficace en milieu basique. Nous pensons que le groupe spirolactonique pouvait jouer un rôle similaire à celui du groupe 6-acétoxy en retardant la cyclodimérisation. Manifestement, le fait d'avoir une unité acyloxyle cyclique, et donc une conformation rigidifiée, n'empêche pas ou du moins ne retarde pas suffisamment le processus de cycloaddition pour permettre l'exploitation de l'ortho-quinone monocétaliique obtenue de façon racémique (*R-3a*, *S-3a*).

L'ensemble des résultats relatifs à la série *ortho* obtenus dans cette première partie peuvent être résumés selon la Figure 50.



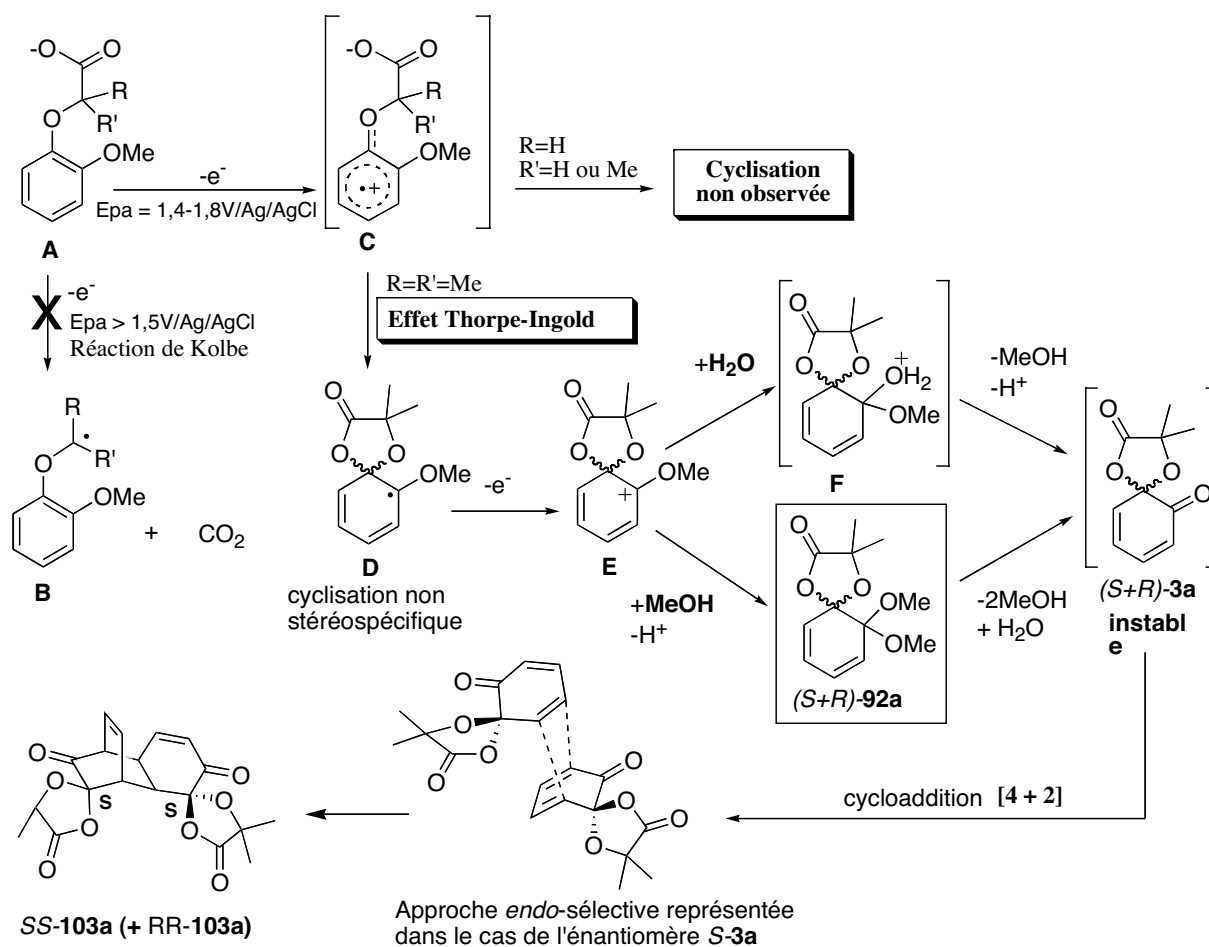


Figure 50

Les obstacles qui subsistent ne sont donc pas liés au processus électrochimique lui-même, mais à la réactivité chimique de l'unité cyclohexa-2,4-diénone. Dans le but de bloquer les processus de cycloaddition et donc d'obtenir des *ortho*-quinones monocétaliques stables, de nouveaux substrats comportant des substituants sur le cycle arène ont été considérés.

## II STABILITE DES *ORTHO*-QUINONES MONOCETALIQUES.

### II.1 ETUDE PRELIMINAIRE

Pour mener à bien cette étude sur la stabilité des unités cyclohexa-2,4-diénone, nous avons tout d'abord comparé la réactivité de deux modèles phénoliques simples, le gaïacol et le 4-bromogaïacol dont l'oxydation par voie chimique est bien connue.<sup>3,23,37,45</sup>

Dans le cas du gaïacol (**100a**), l'oxydation à l'aide de périodate de sodium (oxydation d'Adler) dans le méthanol conduit à l'*ortho*-quinone monocétalique **98**, mais celle-ci dimérise spontanément par le processus de cycloaddition de Diels-Alder *endo*-sélectif décrit

précédemment, donnant le dimère **99a** (rendement de 23 %).<sup>3</sup> Ce dimère a également été obtenu avec un rendement de 37 % au sein de notre groupe de recherche, par oxydation du gaïacol en présence de DIB dans le méthanol (Figure 51).<sup>23</sup>

En s'appuyant sur la procédure générale d'oxydation des *para*-méthoxyphénols décrite par l'équipe de A. Ronlàn,<sup>68</sup> nous avons soumis le gaïacol (**100a**) à une oxydation anodique. Cette électrosynthèse a été réalisée dans une cellule mono-compartment équipée d'une anode de platine à courant constant. Le solvant utilisé a été le méthanol et l'électrolyte support du perchlorate de lithium. Le dimère **99a** a été obtenu avec un rendement de 92 % (Figure 51).<sup>93</sup>

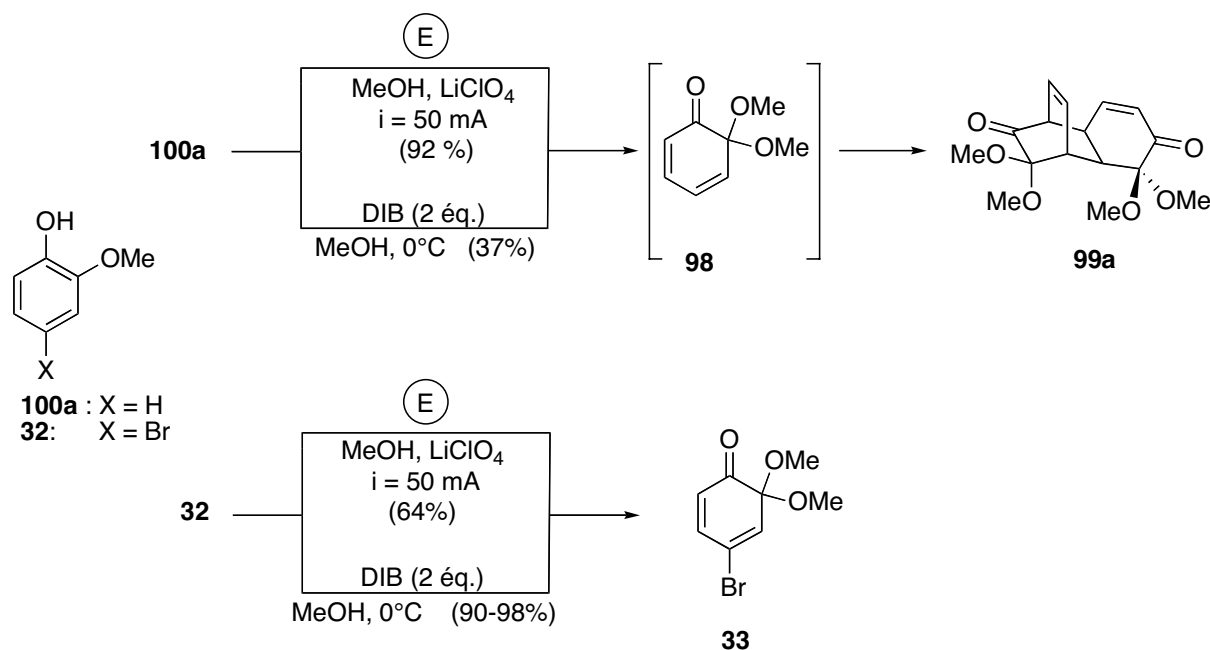


Figure 51

L'équipe de R.J.K Taylor a décrit l'oxydation de **32** avec du DIB dans le méthanol à 0°C.<sup>45</sup> Cette oxydation donne l'*ortho*-quinone monocétalique **33** avec un rendement compris entre 90 % et 98 %. Par oxydation anodique, nous avons obtenu le même composé **33** avec un rendement de 64 % (Figure 51).<sup>93</sup> Ainsi, dans le cas de l'oxydation du 4-bromogaïacol (**32**), la voie chimique et la voie électrochimique conduisent à l'*ortho*-quinone monocétalique correspondante **33** qui est suffisamment stable pour pouvoir être isolée. Cet exemple démontre bien que l'instabilité des *ortho*-quinones étudiées dépend de leur structure et non de la méthode employée pour les synthétiser.

## II.2 INFLUENCE DE LA NATURE ET DE LA POSITION DES SUBSTITUANTS SUR LA REACTIVITE DES ORTHO-QUINONES MONOCETALIQUES.

Il est donc possible d'obtenir par oxydation électrochimique des dérivés 6,6-diméthoxycyclohexa-2,4-diénonés dont la stabilité est induite soit par la présence d'un groupe phényle, comme a pu le montrer J.S. Swenton (cf. Chapitre I, II.2.2), soit par la présence d'un atome de brome, comme nous venons de le démontrer. Afin d'élargir le choix des composés de départ substitués, une étude plus générale de l'influence que peuvent avoir la nature et la position de divers substituants sur la stabilité de ces cyclohexa-2,4-diénonés a été entreprise.

### II.2.1 Effets stériques et position des substituants.

G. Andersson et C.C. Liao ont rapporté, indépendamment pour ces composés, qu'un substituant Z en position 4, soit donneur d'électrons, soit présentant un encombrement stérique important, permet de ralentir le processus de dimérisation.<sup>36,37</sup> En se basant sur ces observations, nous avons étudié un ensemble de 2-méthoxyphénols substitués par différents atomes ou groupes d'atomes (Z : H, CH<sub>2</sub>OTBDPS, Br, OMe) positionnés sur le carbone 3, 4, 5 ou 6. Ces oxydations anodiques ont toutes été menées dans les mêmes conditions opératoires, qui ont été décrites précédemment dans le cas du guaïcol et du 4-bromoguaïcol (Figure 52).

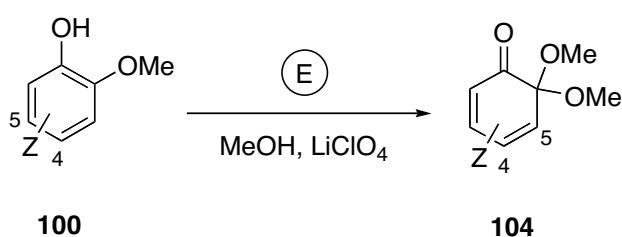


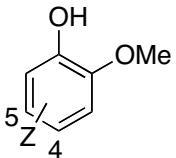
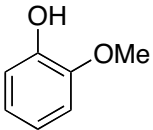
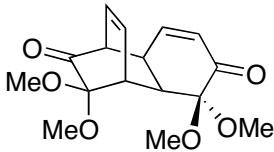
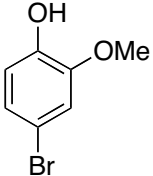
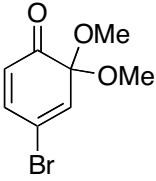
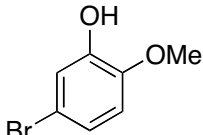
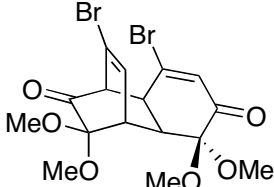
Figure 52

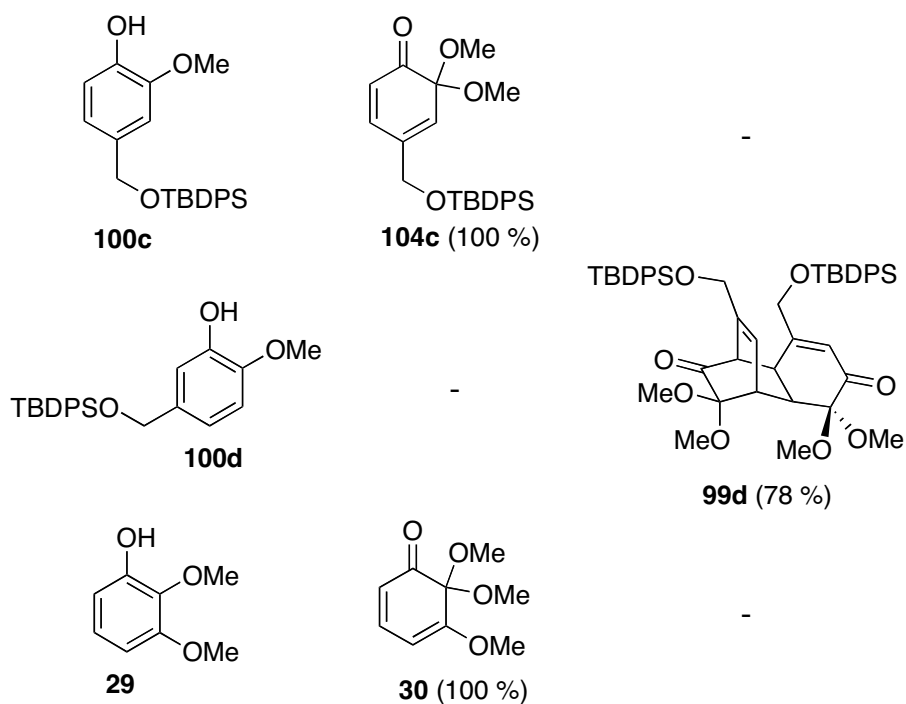
*Remarque* : En raison de l'ordre de priorité des fonctions, les indices de position des substituants présents sur les phénols de départ ne sont pas les mêmes que ceux des substituants présents sur les quinones monocétaliques obtenues.

Les oxydations anodiques du guaïcol substitué en position 5 (**100b** : Z = Br et **100d** : Z = CH<sub>2</sub>OTBDPS) conduisent quantitativement aux dimères correspondants de type **99a** par

processus de Diels-Alder comme dans le cas du gaïacol (**100a** : Z= H). Un substituant en position 5, même volumineux, ne permet donc pas de stabiliser de façon satisfaisante l'*ortho*-quinone monocétalique résultante. De façon opposée, les phénols substitués en position 4 par un groupe CH<sub>2</sub>OTBDPS **100c** ou substitués en 3 par un groupe méthoxy **29** fournissent les composés monocétaliques stables désirés avec des rendements importants comme dans le cas du 4-bromogaïacol (Tableau 3). Les *ortho*-quinones monocétaliques obtenues à l'issue de l'électrolyse sont suffisamment stables pour pouvoir être isolées et caractérisées. Elles peuvent être stockées plusieurs jours à basse température. Les rendements obtenus en *ortho*-quinones monocétaliques ou en dimères sont élevés et compétitifs vis à vis des oxydants chimiques. Ainsi, l'*ortho*-quinone monocétalique **30** qui a déjà été décrite, a été obtenue avec un rendement de 39 % par oxydation chimique avec HIO<sub>4</sub><sup>36,39,40</sup> et quantitativement à l'aide de DIB.<sup>37,41,42</sup>

Tableau 3 : Oxydation anodique de 2-méthoxyphénols substitués <sup>a</sup>.

2-méthoxyphénols substitués	Produits isolés <sup>b</sup>	
	<i>Ortho</i> -quinones Monocétaliques stables	Dimères
 <p><b>100a</b></p>	-	 <p><b>99a</b> (92 %)</p>
 <p><b>32</b></p>	 <p><b>33</b> (64 %)</p>	-
 <p><b>100b</b></p>	-	 <p><b>99b</b> (100 %)</p>



<sup>a</sup> Grille de titane recouverte de platine comme anode, méthanol, LiClO<sub>4</sub> (0,1 M). <sup>b</sup> Rendements de produits isolés.

L'oxydation anodique du gaïacol substitué par un groupe méthoxy en position 6 **100f**, effectuée à courant constant dans le méthanol, s'avère être totalement inefficace pour produire l'*ortho*-quinone monocétalique ou son dimère correspondant. Un seul produit est isolé après traitement, la *para*-quinone **105**, avec un rendement de 30 % (Figure 53). La formation de cette *para*-quinone est due à la génération d'un intermédiaire cationique **C**, lequel est piégé par le méthanol pour fournir le 2,4,6-triméthoxyphénol. Une seconde méthyoxylation oxydante conduit à la 2,4,4,6-tétraméthoxycyclohexa-2,5-diénone. Une hydrolyse de la fonction cétalique diméthylée lors du traitement mène alors au composé **105**.

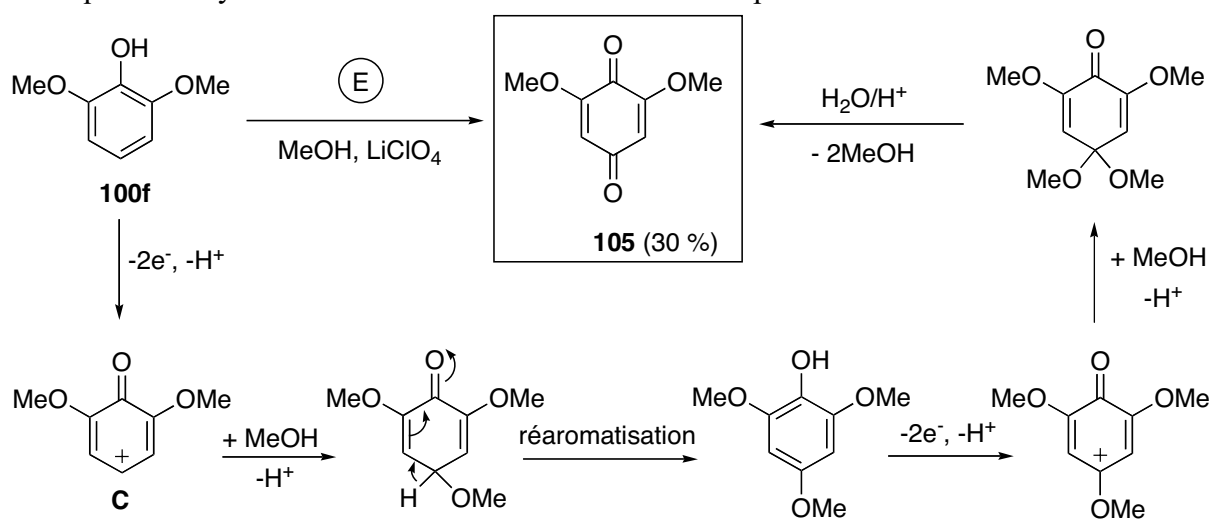


Figure 53

À l'exception du composé **100f**, l'oxydation anodique des guaïcols substitués étudiés conduit dans tous les cas à des quinones monocétaliques dont la stabilité est liée à l'aptitude qu'ont celles-ci à dimériser. Cette stabilité semble dépendre de la position du substituant et de l'encombrement apporté par celui-ci. Si la position 4 est occupée par un substituant suffisamment volumineux, celui-ci bloque le processus de dimérisation. Ce substituant, dans notre cas Br ou CH<sub>2</sub>OTBDPS, doit avoir un volume supérieur à celui qui est apporté par une chaîne propyle. Dans le cas où la position 4 est occupée par un groupe propyle, il se produit une dimérisation (cf. Chapitre I, II.2.2, Figure 29). Un effet stabilisant est aussi observé lorsque la position 3 est occupée par un substituant qui peut dans ce cas être moins volumineux. Un groupe méthoxy suffit dans notre cas. La présence d'un groupe méthyle à la même position est aussi suffisante pour stabiliser l'orthoquinone monocétalique selon G. Anderson.<sup>39</sup> Quelques conclusions basées sur l'effet stérique des substituants et de leur position ne tiennent pas compte de leurs effets électroniques. Or dans le cas d'un processus de cycloaddition [4+2], les effets électroniques des substituants situés sur le diène et le diénophile peuvent avoir une influence considérable sur le déroulement et sur la régiochimie de la réaction. Ces réactions sont généralement dépendantes de l'écart d'énergie entre la plus haute orbitale moléculaire occupée (HOMO) et la plus basse inoccupée (LUMO). Les effets électroniques de ces substituants peuvent modifier l'énergie de ces orbitales frontières et par conséquent favoriser ou limiter le processus de cycloaddition. La régiochimie de cette réaction de cycloaddition peut être analysée qualitativement à travers les valeurs calculées des coefficients atomiques des orbitales HOMO et LUMO. En effet, on peut prévoir la régiochimie en considérant que l'interaction la plus forte se produit entre les centres des orbitales frontières ayant les coefficients orbitaux les plus élevés.

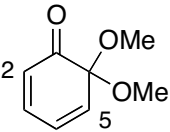
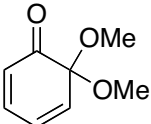
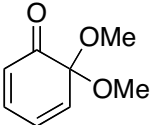
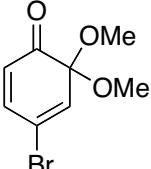
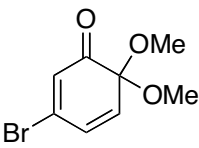
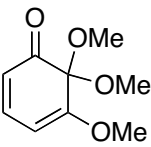
Toujours dans le souci de rationaliser nos résultats, en tenant compte de ces nouvelles considérations, nous avons entrepris une étude par modélisation, pour déterminer la valeur des coefficients atomiques des orbitales HOMO et LUMO, mais aussi la différence d'énergie de ces orbitales intervenant dans la réaction de cycloaddition.

## II.2.2 Effets électroniques des substituants.

Nous avons sélectionné pour cette modélisation deux *ortho*-quinones monocétaliques qui dimérisent (une obtenue à partir du guaïcol (**100a**) et une seconde dérivant du gaïacol substitué par un atome de brome en position 5 (**100b**) et nous les avons comparées à deux *ortho*-quinones monocétaliques isolées (une première obtenue à partir du gaïacol substitué par

un atome de brome en position 4 **32** et une seconde préparée à partir du gaïacol substitué par un groupe méthoxy en position 3 **29**). Une méthode semi-empiriques PM3 a été utilisée pour modéliser les différentes structures et a été suivie d'une optimisation au niveau *ab initio* RHF/3-21G. Le calcul des coefficients atomiques ( $C_i$ ) ainsi que le calcul des énergies des orbitales frontières HOMO et LUMO sont regroupés respectivement dans les Tableaux 4 et 5.

Tableau 4: Coefficients atomiques ( $C_i$ ) des orbitales moléculaires frontières obtenus par des calculs RHF/3-21G.

Composés	HOMO				LUMO			
	$C_2$	$C_3$	$C_4$	$C_5$	$C_2$	$C_3$	$C_4$	$C_5$
	0.259	0.183	-0.202	-0.250	0.168	-0.220	-0.122	0.193
<b>104a</b>								
	0.260 <sup>a</sup>	0.197 <sup>a</sup>	-0.196 <sup>a</sup>	-0.252 <sup>a</sup>	0.177 <sup>a</sup>	-0.210 <sup>a</sup>	-0.140 <sup>a</sup>	0.192 <sup>a</sup>
<b>104a</b>								
	0.260 <sup>b</sup>	0.185 <sup>b</sup>	-0.294 <sup>b</sup>	-0.247 <sup>b</sup>	-0.168 <sup>b</sup>	0.223 <sup>b</sup>	0.123 <sup>b</sup>	-0.192 <sup>b</sup>
<b>104a</b>								
	-0.216	-0.146	0.207	0.261	-0.172	0.220	0.131	-0.194
<b>33</b>								
	-0.270	-0.187	0.168	0.212	0.170	-0.234	-0.121	0.194
<b>104b</b>								
	-0.246	-0.136	0.243	0.231	-0.151	0.231	0.093	-0.211
<b>30</b>								

<sup>a</sup> Calculs obtenus par l'équipe de C.C. Liao<sup>17</sup>

<sup>b</sup> Calculs réalisés par une méthode *ab initio* HF/6-31G\* obtenus par l'équipe de J. Tamariz<sup>94</sup>

Tableau 5 : Energies des orbitales moléculaires frontières (OMF) obtenues par des calculs semi-empiriques PM3 et *ab initio* RHF/3-21G.

Composés	OMF	PM3 (eV)	$\Delta$ (H-L) <sup>a</sup> (eV)	3-21G (eV)	$\Delta$ (H-L) <sup>a</sup> (eV)
<b>104a</b>	HOMO	-9.897	-	-9.336	-
	LUMO	-0.934	8.963	1.605	10.941
<b>104a<sup>b</sup></b>	HOMO	-10.043	-	-9.333	-
	LUMO	-0.950	9.093	1.725	11.058
<b>104a<sup>c</sup></b>	HOMO	-	-	-9.519	-
	LUMO	-	-	1.442	10.961
<b>33</b>	HOMO	-10.129	-	-9.492	-
	LUMO	-1.219	8.910	1.281	10.773
<b>104b</b>	HOMO	-10.144	-	-9.524	-
	LUMO	-1.248	8.896	1.271	10.795
<b>30</b>	HOMO	-9.535	-	-8.648	-
	LUMO	-0.968	8.567	1.763	10.411

<sup>a</sup> Différence d'énergie (HOMO-LUMO).

<sup>b</sup> Calculs obtenus par l'équipe de C.C. Liao<sup>17</sup>

<sup>c</sup> Calculs réalisés par une méthode *ab initio* HF/6-31G\* obtenus par l'équipe de J. Tamariz<sup>94</sup>

Des calculs similaires sur le composé **104a** ont été effectués par C.C. Liao<sup>17</sup> et J. Tamariz<sup>94</sup> afin de rationaliser la réactivité et la régiosélectivité observées lors de réactions entre des *ortho*-quinones monocétaliques substituées et différents diénophiles externes. Les valeurs des coefficients des atomes constituant le système diénique (Tableau 4, entrées 2 et 3), ainsi que la valeur et la différence des énergies HOMO-LUMO (Tableau 5, entrées 2 et 3) trouvées par ces auteurs, sont relativement proches de celles que nous avons calculées et permettent de valider le niveau de calcul que nous avons employé. Pour l'orbitale moléculaire HOMO, les coefficients des atomes C<sub>2</sub> et C<sub>5</sub> relativement proches sont dans tous les cas les plus importants. Le coefficient du carbone C<sub>2</sub> est dans quelques cas légèrement supérieur à celui de C<sub>5</sub>, mais cette faible différence ne permet pas de discriminer ces deux centres. Dans le cas de l'orbitale moléculaire LUMO, les coefficients les plus importants se situent en C<sub>3</sub>. La régiochimie de cette réaction de cycloaddition ne peut donc pas s'expliquer sur la base de ces calculs qui au mieux indiqueraient une participation de la double liaison C<sub>2</sub>-C<sub>3</sub>, comme diénophile. Si nous comparons maintenant les coefficients C<sub>2</sub> et C<sub>5</sub> de l'orbitale moléculaire LUMO d'une *ortho*-quinone monocétalique jouant le rôle de diène (demande électronique inverse), le coefficient C<sub>5</sub> est toujours supérieur à C<sub>2</sub>. Au niveau du diénophile, c'est le coefficient de l'atome C<sub>2</sub> de la HOMO qui est légèrement supérieur aux autres coefficients. Là encore, la régiochimie de cette réaction ne peut être rationalisée sur la base de ces calculs. Ce fait n'est pas sans précédent. En effet, il a déjà été rapporté que des réactions de Diels-



Alder, entre un diène et un diénophile possédant un substituant aux effets électroniques attracteurs et placé en position terminale, ne peuvent pas s'expliquer de façon simple par la théorie des orbitales frontières. D'autres facteurs, comme des interactions orbitales secondaires, doivent vraisemblablement au niveau de l'état de transition induire la régiosélectivité observée de ces réactions. D'autre part, les valeurs des différents coefficients et la différence d'énergies HOMO-LUMO sont très proches pour les 4 composés étudiés. Ainsi, l'effet de stabilisation observé avec un brome ou un groupe CH<sub>2</sub>OTBDPS en position 4 dans l'unité cyclohexa-2,4-diénone, mais aussi avec un groupe méthoxy en position 5, semble donc simplement être dû à la taille du substituant, plutôt qu'à son effet électronique. L'ensemble de ces résultats de modélisation ne permet donc pas une interprétation claire de la réaction de dimérisation des *ortho*-quinones monocétaliques.

### II.3 CONCLUSION.

L'étude de l'effet d'un substituant présent sur le substrat nous a permis de conclure que l'oxydation de phénols judicieusement substitués conduit à des *ortho*-quinones monocétaliques diméthylées stables. La compétitivité de la méthode électrochimique vis-à-vis de la voie chimique plus classique a été par la même occasion démontrée. Il nous a dès lors semblé intéressant de combiner sur un même motif une unité acyloxyde cyclique et un substituant stabilisant pour accéder aux *ortho*-spirolactones monocétaliques **3** originellement ciblées. La synthèse de ces composés à partir d'acides (2-méthoxyphénoxy)-3-propanoïques substitués, a alors été envisagée, selon la stratégie en une ou deux étapes développée sur les modèles non substitués (cf. Chapitre II, I).

## III SYNTHÈSE DES *ORTHO*-QUINONES BIS- ET MONOCÉTALIQUES CYCLIQUES SUBSTITUÉES.

### III.1 SYNTHÈSE ET RESULTATS.

Les substrats ont été préparés en une seule étape à partir de 2-méthoxyphénols substitués en position 4 ou 5, par réaction avec le 1,1,1-trichloro-2-méthyl-2-propanol en présence d'hydroxyde de sodium dans l'acétone au reflux, selon les conditions décrites par E.J. Corey (Figure 54).<sup>74</sup> Différents substituants sur le cycle arène (propyle, brome, CH<sub>2</sub>OTBDPS) ont permis là encore d'observer l'influence de leur nature et de leur position sur les cyclohexa-2,4-diénone ciblées.

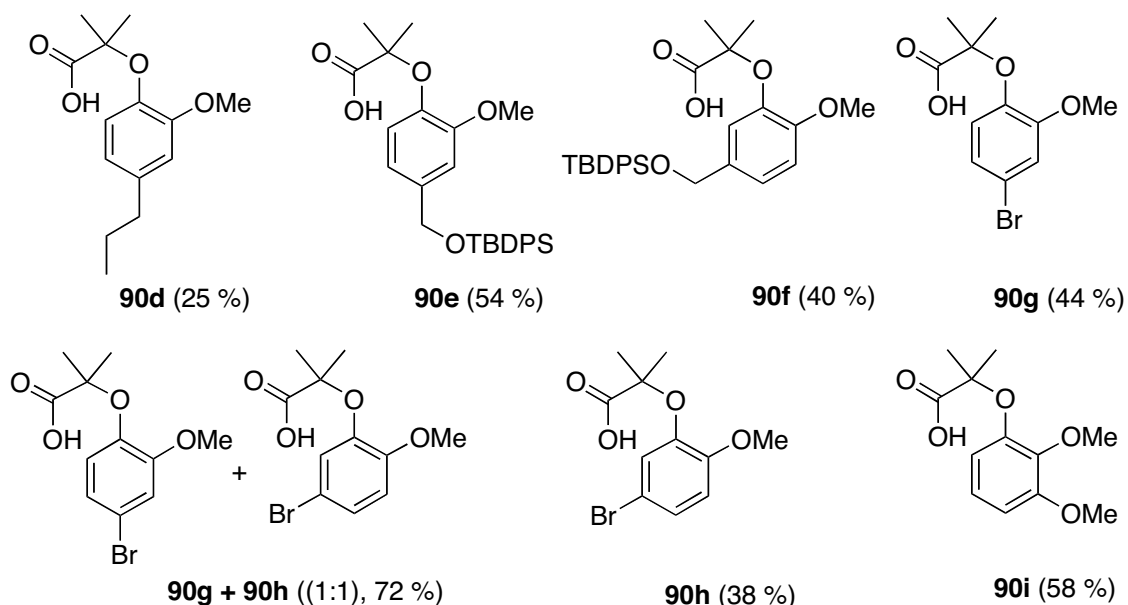


Figure 54

La synthèse de ces composés à partir de 2-méthoxyphénols substitués ne pose pas de problème majeur à l'exception des rendements relativement faibles inhérents à la faible réactivité de ces composés vis à vis de la réaction de Williamson. Dans le cas des composés substitués par un brome **90g** et **90h**, trois méthodologies de synthèse ont été envisagées permettant d'accéder aux produits de départ, le gaïacol substitué par un brome en position 4 **32**, le gaïacol substitué par un brome en position 5, **100b**, ainsi que le mélange dans des proportions identiques de ces deux gaïacols bromés. Ce mélange est obtenu en plusieurs étapes à partir du vétratol (**43**). Une bromation du vétratol selon les conditions de T. Oberhäuser,<sup>95</sup> suivie d'une déméthylation avec  $\text{AlI}_3$  conduit au mélange du 4-bromo- et du 5-bromogaïacol (1:1). Après réaction avec le 1,1,1-trichloro-2-méthyl-2-propanol, le mélange des acides **90g** et **90h** (1:1) est obtenu avec un rendement de 72 %. L'acide **90g** pur est préparé à partir du 4-bromogaïacol, tandis que l'acide **90h** pur a été obtenu à partir du 5-bromo-2-méthoxybenzaldéhyde par une réaction de Bayer-Villiger (Figure 55).

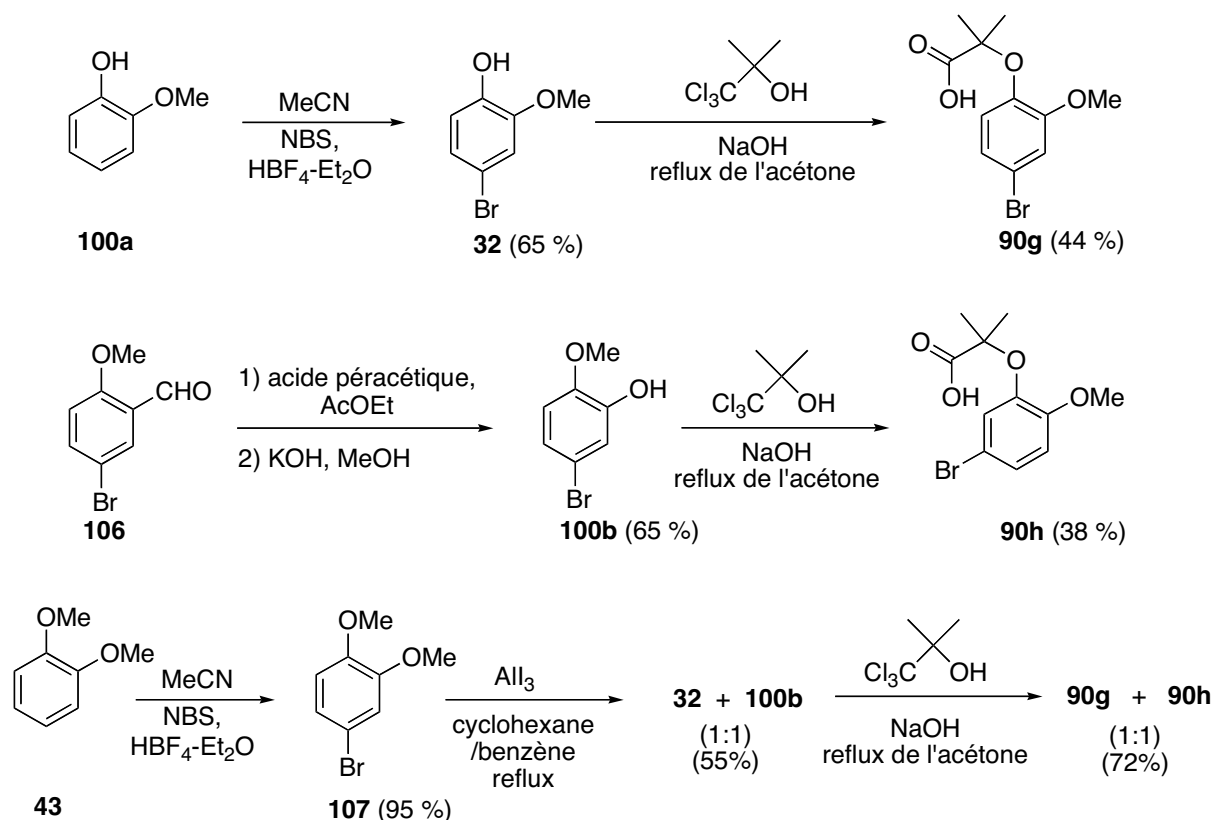


Figure 55

Un autre modèle comprenant un substituant méthoxy en position 6 a été envisagé. Toutefois, nous n'avons pas réussi à former l'acide de départ **90j** dans les conditions habituelles. Une autre méthode, basée sur l'emploi d'oxyde d'argent, décrite par P. Brassard a été utilisée.<sup>96</sup> Mais ceci n'a pas conduit au produit désiré (Figure 56).

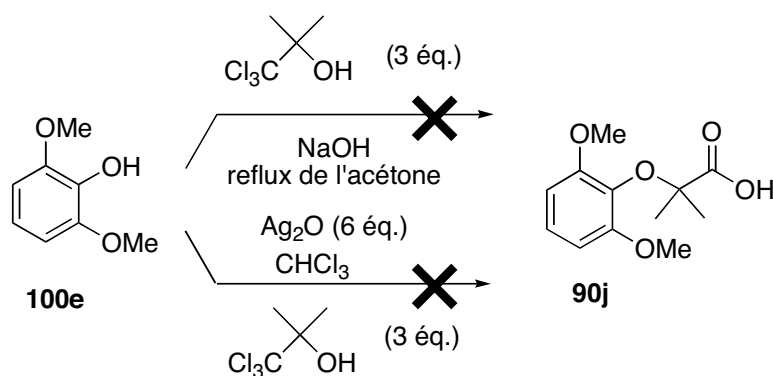
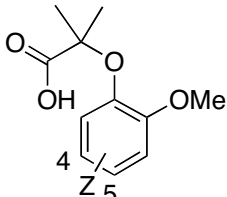
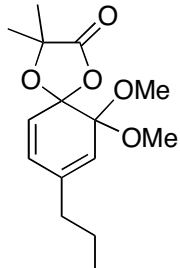
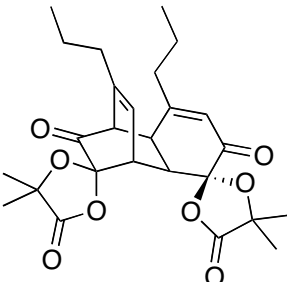
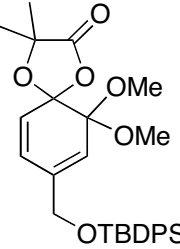
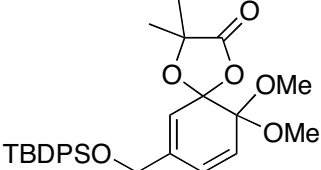


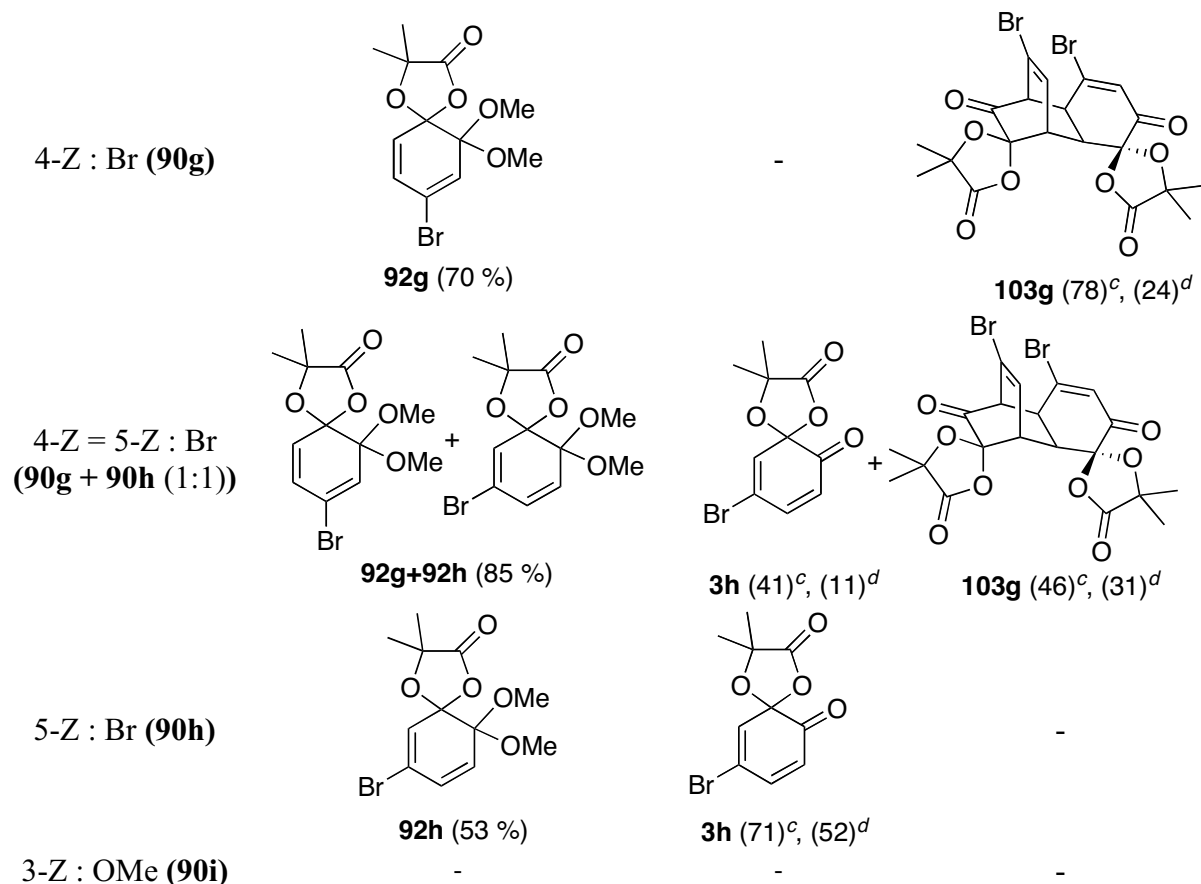
Figure 56

Ces acides ainsi préparés ont été soumis individuellement aux deux voies de synthèses décrites précédemment (cf. Figure 32). La première voie indirecte consiste en l'oxydation

anodique des acides **90d-i** à potentiel contrôlé (1,8 V vs. Ag/AgCl) dans un milieu acétonitrile/méthanol (9:1) en présence de perchlorate de lithium (0,1 M) et de 2,6-lutidine (2 équivalents), suivie d'une hydrolyse sélective dans l'acétone en présence de HCl aqueux à 10 % du bicétal formé lors de la première étape. La seconde voie est l'oxydation anodique des acides **90d-i** à potentiel contrôlé (1,8 V vs. Ag/AgCl) dans un milieu acétonitrile/eau (9:1) en présence de perchlorate de lithium (0,1 M) et de 2,6-lutidine (2 équivalents). Le résultat de ces différentes électrolyses est rapporté dans le Tableau 6.

Tableau 6 : Produits d'oxydation des acides 2-(4-méthoxyphénoxy)carboxyliques substitués.

Acides de départ substitués	Produits obtenus <sup>b</sup>		
 <p><b>90d-i</b></p>	<i>Ortho</i> -quinones Bicétaliques <sup>a,e</sup>	<i>Ortho</i> -quinones monocétaliques <sup>e</sup>	Dimères <sup>e</sup>
4-Z : <i>n</i> -Pr ( <b>90d</b> )	 <p><b>92d</b> (50 %)</p>	-	 <p><b>103d</b> (78)<sup>c</sup>, (31)<sup>d</sup></p>
4-Z : CH <sub>2</sub> OTBDPS ( <b>90e</b> )	 <p><b>92e</b> (62 %)</p>	-	-
5-Z : CH <sub>2</sub> OTBDPS ( <b>90f</b> )	 <p><b>92f</b> (42 %)</p>	-	-



<sup>a</sup> Grille de titane recouverte de platine comme anode, acétonitrile/méthanol (9:1), 2,6-lutidine (2 équivalents), LiClO<sub>4</sub> (0,1 M). <sup>b</sup> Rendements de produits isolés. <sup>c</sup> Séquence oxydation anodique-hydrolyse (voie indirecte). <sup>d</sup> Séquence en une seule étape : oxydation anodique (voie directe). <sup>e</sup> Ces composés sont obtenus sous forme racémique compte tenu de la non stéréosélectivité de la spirocyclisation.

Les *ortho*-quinones bicétaliques **92d-h** ont été obtenues sous forme de mélange racémique compte tenu de l'absence de contrôle stéréosélectif de la spirocyclisation avec des rendements relativement importants de l'ordre de 60 % (Tableau 6, 2<sup>ème</sup> colonne).

*Remarque* : Dans le but d'alléger la discussion, les mélanges racémiques systématiquement obtenus dans le cas des composés bicétaliques, monocétaliques mais aussi des dimères (cf. Chapitre II, I.3) ne seront pas précisés.

Le mélange des deux acides bromés, permettant d'étudier simultanément le rôle de la position d'un même substituant a donné un mélange d'*ortho*-quinones bicétaliques différentes **92g** + **92h** avec un rendement de 85 %, dans un rapport 1 pour 1. En revanche, l'acide **90i**, soumis aux mêmes conditions d'électrosynthèse, n'a pas conduit au composé bicétalique, mais à un mélange complexe qui n'a pas été analysé. L'hydrolyse des composés bicétaliques obtenus, menée à température ambiante, a conduit à différents résultats selon le substituant. En effet, avec un substituant brome ou propyle en position 3, l'*ortho*-quinone monocétalique

désirée est obtenue mais dimérise spontanément avec des rendements quantitatifs. Les effets électroniques, donneurs du groupe propyle ou globalement accepteurs de l'atome de brome ne semblent donc pas agir sur la dimérisation. Dans les mêmes conditions, le mélange des deux bicétals **92g** et **92h** conduit au dimère issu du bicétal **92g** avec un rendement de 46 % et à l'*ortho*-quinone monocétalique issue du bicétal **92h** avec un rendement de 41 %. Ce résultat démontre bien dans le cas d'*ortho*-quinones monocétaliques substituées en 3 ou 4, que le processus de cycloaddition est beaucoup plus sensible à la position du substituant plutôt qu'à sa nature. Pour assurer la stabilité de l'*ortho*-quinone monocétalique formée, le substituant doit donc être placé en *para* de la fonction cétone nouvellement formée au cours de l'hydrolyse. Ainsi, dans le cas de l'*ortho*-bicétal **92h** qui possède un brome en position 3, l'*ortho*-quinone monocétalique souhaitée **3h** est synthétisée avec un rendement de 70 % après purification. Enfin, l'hydrolyse des deux composés bicétaliques porteurs d'un groupe CH<sub>2</sub>OTBDPS en position 3 ou 4 s'avère inefficace. Un mélange complexe se forme au cours de l'hydrolyse, et aucun produit n'a pu être isolé. Les mêmes observations ont été faites lors de l'électrosynthèse des acides **90e** et **90f** en présence d'eau (voie directe). Pour cette approche, les acides de départ **90d-h** sont oxydés dans un milieu acétonitrile/eau (9:1), en présence de LiClO<sub>4</sub> (électrolyte support) et de 2,6-lutidine (base). Dans ces conditions, les acides **90d** et **90g** ont conduit aux dimères correspondants (Tableau 6). Dans le cas du mélange d'acides bromés **90g + 90h**, le dimère **103g** est obtenu avec un rendement de 31 % et l'*ortho*-quinone monocétalique **3h** avec un faible rendement de 11%. De plus, l'électrosynthèse menée à partir de **90h** pur conduit à l'*ortho*-quinone monocétalique **3h** avec un rendement de 52 % après purification. Comme nous l'avons déjà observée, la séquence en une étape (électrolyse en présence d'eau) donne en général des rendements plus faibles que la séquence en deux étapes (électrolyse en présence de méthanol-hydrolyse).

### III.2 CONCLUSION.

L'ensemble de ces résultats nous a permis de décrire la première synthèse électrochimique d'*ortho*-quinones monocétaliques isolables et caractérisable comportant une unité acyloxyde cyclique. La substitution par un brome en position *para* par rapport à la fonction cétone permet la stabilisation de la cyclohexa-2,4-diénone formée à partir d'acides carboxyliques aromatiques. La stabilisation apportée par la présence du brome en position 4 par rapport à la fonction cétone formée est cohérente par rapport aux travaux rapportés par C.C. Liao. De plus, le choix du brome comme substituant est judicieux. En effet, la présence de ce brome peut être avantageusement exploitée lors d'une étape suivante ou bien être

substitué par un atome d'hydrogène comme il a été démontré par R.J.K. Taylor lors de la synthèse d'analogues de la scyphostatine (Figure 57).<sup>45</sup>

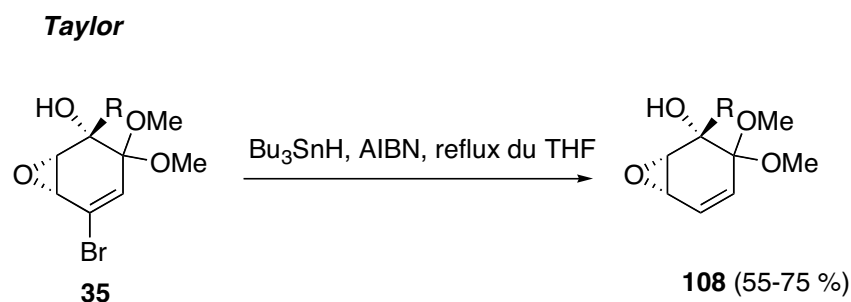


Figure 57

### III.3 CYCLOADDITION [2+2].

Afin de confirmer la structure du dimère **103d** par diffraction des rayons X, le dimère a été cristallisé dans une solution de dichlorométhane et exposé à la lumière du jour. Une cristallisation a été observée mais celle-ci a conduit au composé **109d**, résultant d'une cyclobutananation intramoléculaire [2+2]. L'ORTEP de ce composé est donnée sur la Figure 60. Ce processus photochimique de cyclobutananation intramoléculaire est bien connu et a été judicieusement utilisé par Y. Yamamura pour la synthèse de composés de type néolignane.<sup>71,72,97-100</sup> Par exemple, de l'isoasatone (**110**), substance naturelle issue d'une plante, *Asarum taitonense* Hayata, a été obtenue à partir du phénol **111**, par oxydation anodique dans le méthanol. L'ortho-quinone monocétalique correspondante **112** est obtenue mais celle-ci dimérise spontanément donnant l'asatone (**113**).<sup>71,72</sup> Cette asatone, soumise à une irradiation en solution dans le *n*-hexane durant 54 heures conduit à l'isoasatone avec un rendement de 64% (Figure 58).<sup>98</sup>

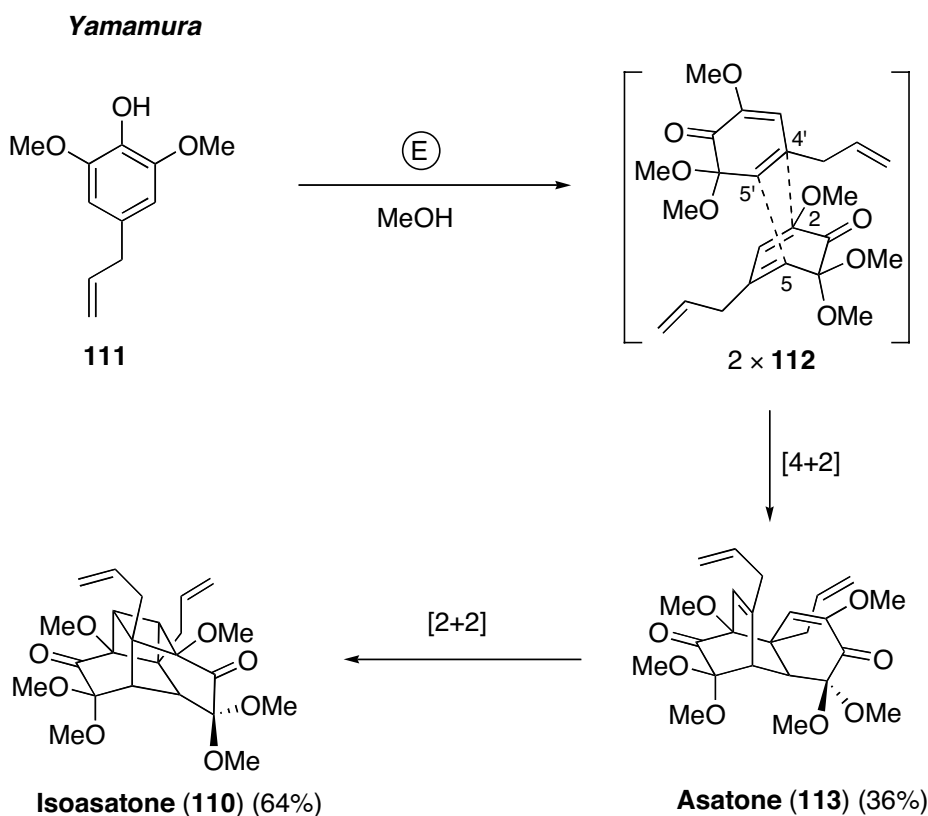


Figure 58

Le mélange racémique du dimère **103d** (*RR*-**103d** et *SS*-**103d**) a été soumis à une irradiation similaire. Rappelons que **103d** est obtenu en mélange racémique, compte tenu de l'absence de contrôle stéréosélectif de la spirocyclisation électrochimique puis à l'inverse, de la stéréosélectivité de la réaction de dimérisation [4+2] (cf chapitre II, I.3). L'expérience a été réalisée avec une cellule en pyrex dans une solution *n*-hexane-Et<sub>2</sub>O (3:1) à température ambiante à l'aide d'une lampe à mercure ( $\lambda_{\text{max}} = 366 \text{ nm}$ ). Le résultat obtenu montre que chacun des dimères se transforme aussi par cycloaddition [2+2] donnant le composé *RR*-**109d** et *SS*-**109d** avec un rendement de 83 % (Figure 59). Les deux doubles liaisons présentes conduisent à la formation d'un système cyclobutane. Le mélange racémique **109d** a été soumis à une analyse par diffraction des rayons X permettant de confirmer sans ambiguïté la structure de ces dimères, mais aussi, par la même occasion, celle du dimère de départ. Seul le dimère *SS*-**109d** est représenté sur la Figure 60 et sa maille cristalline sur la Figure 61.



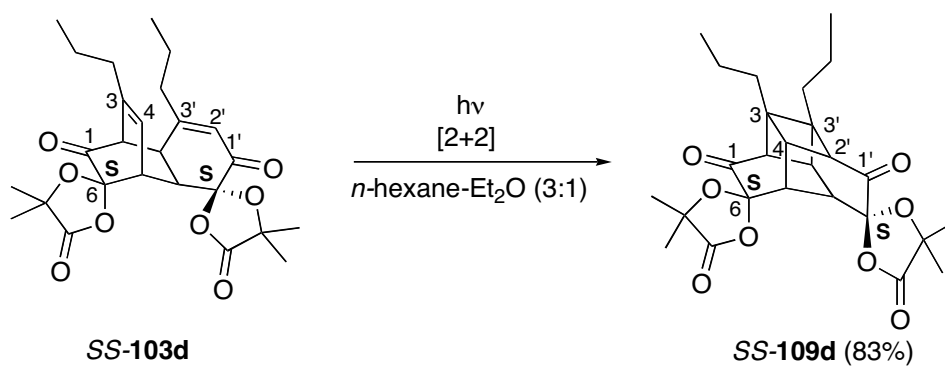


Figure 59

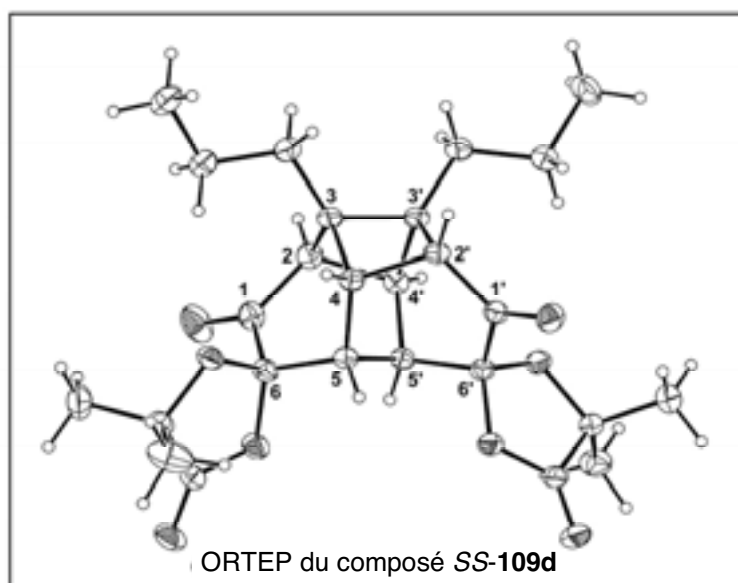


Figure 60

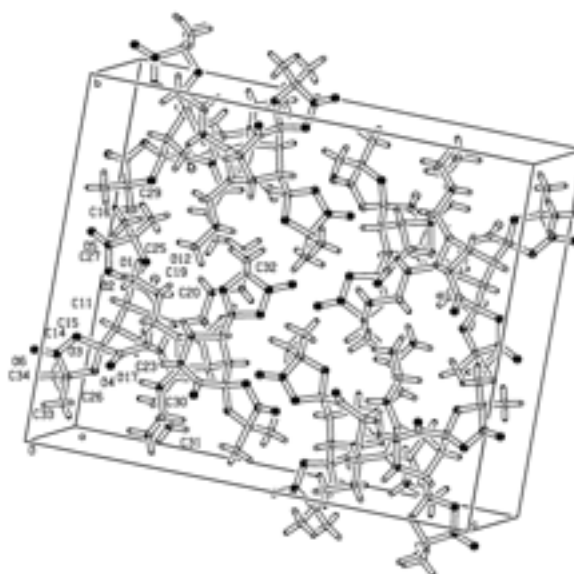


Figure 61

Les dimères **99a**, **99b** et **99d** obtenus lors de l'oxydation anodique des gaïacols substitués ont également été soumis à l'irradiation dans les mêmes conditions que **103d**. Les photodimères correspondants **114a**, **114b** et **114d** comportant deux cycles butanes accolés sont obtenus avec de bons rendements (Figure 62).

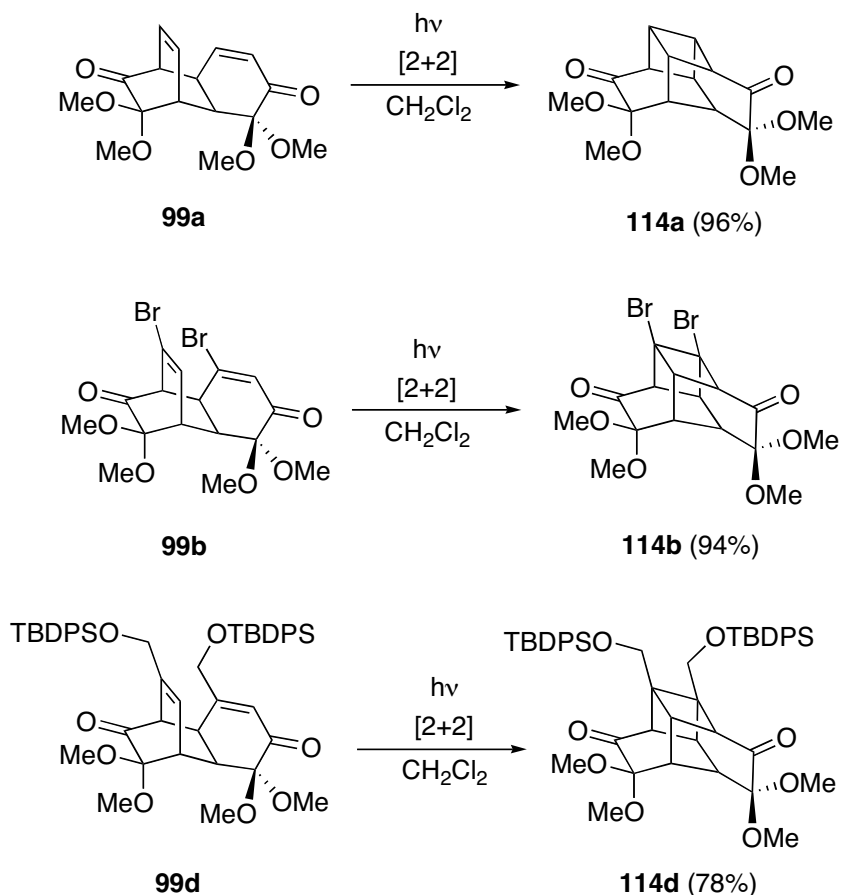


Figure 62

Malgré une structure particulièrement tendue se rapprochant d'un motif cubane, ces composés sont relativement stables et exhibent en RMN du proton et du carbone des spectres relativement simples dus à la présence d'un axe de symétrie d'ordre 2. La structure de ces dimères a été établie par analogie avec celle qui a été obtenue par diffraction des rayons X de **109d**. La facilité avec laquelle les dimères de structure *endo* subissent cette cyclobutanoxydation photochimique [2+2] peut être une conséquence d'interactions orbitales secondaires entre les deux doubles liaisons C<sub>3</sub>-C<sub>4</sub> et C<sub>3</sub>'-C<sub>2</sub>'. Ces interactions pourraient expliquer à la fois l'*endo*-stéréochimie de la cycloaddition [4+2], mais aussi la régiochimie exclusivement *ortho* observée pour ce type de dimères.

## **IV SYNTHÈSE D'ORTHO-QUINONES MONOCÉTALIQUES A PARTIR DE PHÉNOLS.**

Les quinones monocétaliques peuvent être préparées à partir d'éthers de phénol selon les deux séquences exposées précédemment. Mais, comme nous l'avons déjà vu, les quinones monocétaliques peuvent être aussi obtenues directement par oxydation anodique d'un composé phénolique (Chapitre I, II.2.2). L'utilisation de ce type de substrats peut s'avérer avantageuse car ces composés possèdent un plus faible potentiel d'oxydation que les éthers de phénol. Par exemple, le guaïcol s'oxyde à un potentiel de 200 mV inférieur à celui du 1,2-diméthoxybenzène (le potentiel d'oxydation est respectivement de 1,357 V et 1,585 V/Ag/AgCl à une vitesse de balayage de 0,2 V/s). De ce fait, les réactions d'oxydation attendues pour ces composés devraient être plus sélectives et, par conséquent, les rendements associés doivent s'en trouver améliorés. Nous avons donc exploré cette troisième approche basée sur l'oxydation directe d'acides phénoliques sur deux composés modèles. Le premier possède un brome en *para* de la fonction phénol et le second, un groupe méthoxy en position *méta*.

### **IV.1 MODELE SUBSTITUE PAR UN BROME.**

La synthèse de l'acide phénolique **115**, possédant un brome en position 4, a été envisagée à l'aide d'étapes de protection et de déprotection successives à partir du catéchol bromé **116** (Figure 63).

Le catéchol bromé **117** est obtenu facilement selon les conditions de Oberhäuser (75 %). La monobenzoylation de **117** donne un mélange des deux phénols **118a** et **118b** (mélange obtenu dans des proportions 2 : 1 déterminées par RMN) avec un rendement de 40 %, associé à un troisième produit dibenzylé (11 %). Une purification à ce stade de la synthèse n'est pas nécessaire car selon la stratégie employée, le monocétal issu du composé **118a** ne devrait pas dimériser, tandis que celui issu de **118b** dimérise. La séparation n'interviendra donc qu'à ce stade. Le mélange est alors silylé en présence de TBDPS-Cl, de DMAP et de triéthylamine avec un rendement de 80 % (composés **119a/b**). La débenzoylation dans des conditions classiques (Pd/C 10 % dans le THF) n'a pas permis d'aboutir aux phénols **120a/b**. Cependant, une débenzoylation en présence de palladium noir dans l'éthanol fournit avec un rendement de 83 % le mélange souhaité. Par suite, le couplage entre l'acide bromé **121** et le mélange de

phénols s'est révélé totalement inefficace. Une autre voie a donc été envisagée. L'acide est introduit dès la seconde étape. Le couplage entre le catéchol bromé **117** et l'acide bromé **121** conduit au mélange **122a/b** avec un rendement de 36 %. La fonction phénolique est facilement protégée quantitativement par un groupe silyle. En revanche, les essais de débenzylation de la fonction acide, qui conduiraient à notre modèle **115**, n'ont donné aucun résultat positif. Nous supposons qu'il se produit à la fois une débenzylation et la déprotection du phénol entraînant la formation d'un mélange de lactones du type **124**. Une analyse FTIR permet d'observer la bande  $\nu_{C=O} = 1780 \text{ cm}^{-1}$  caractéristique d'une lactone et non celle d'une fonction acide carboxylique ( $\nu_{C=O} = 1700 \text{ cm}^{-1}$ ). De ce fait, l'étude du modèle considéré n'a pas été poursuivie.

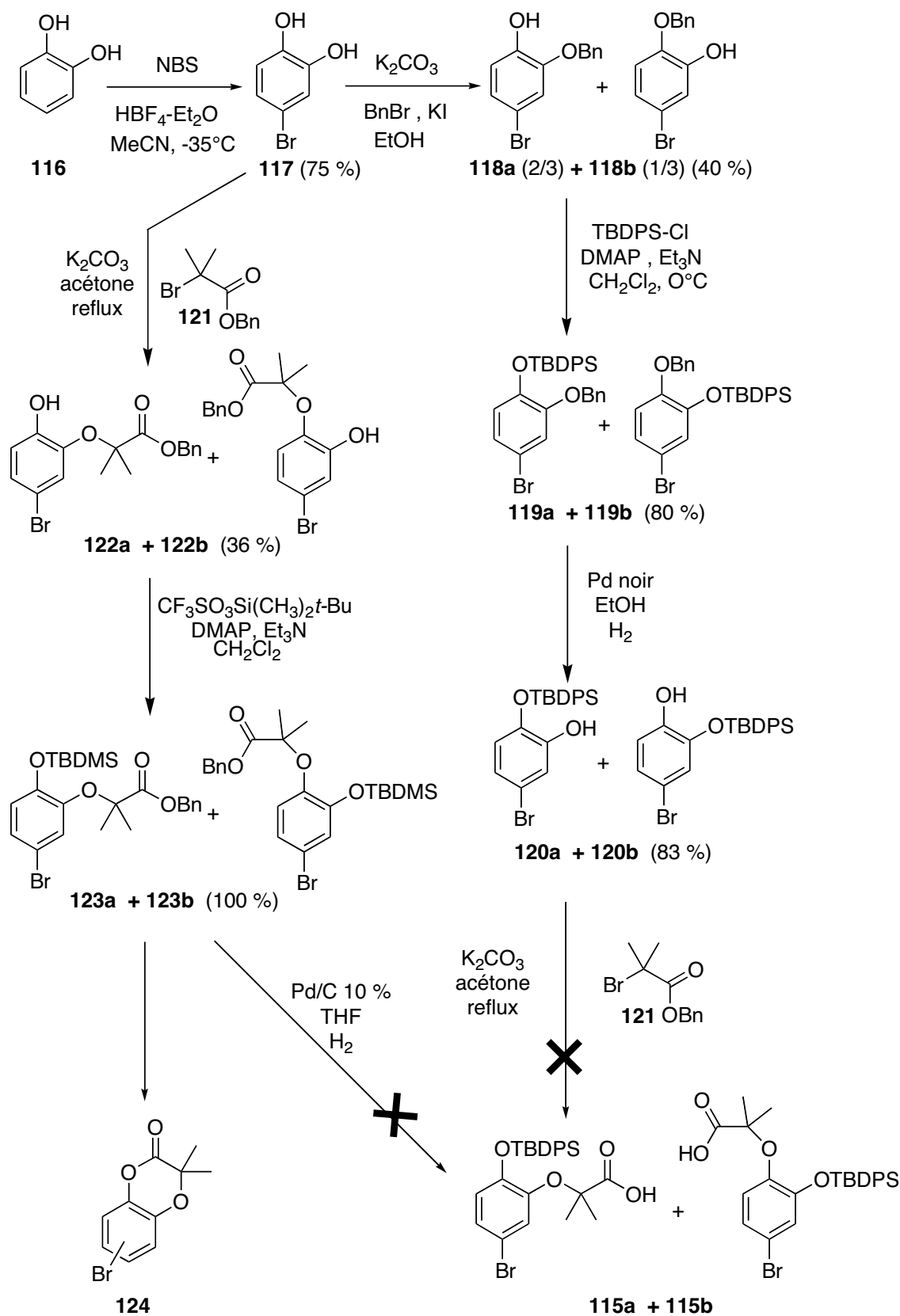


Figure 63

## IV.2 MODELE SUBSTITUE PAR UN GROUPE METHOXY.

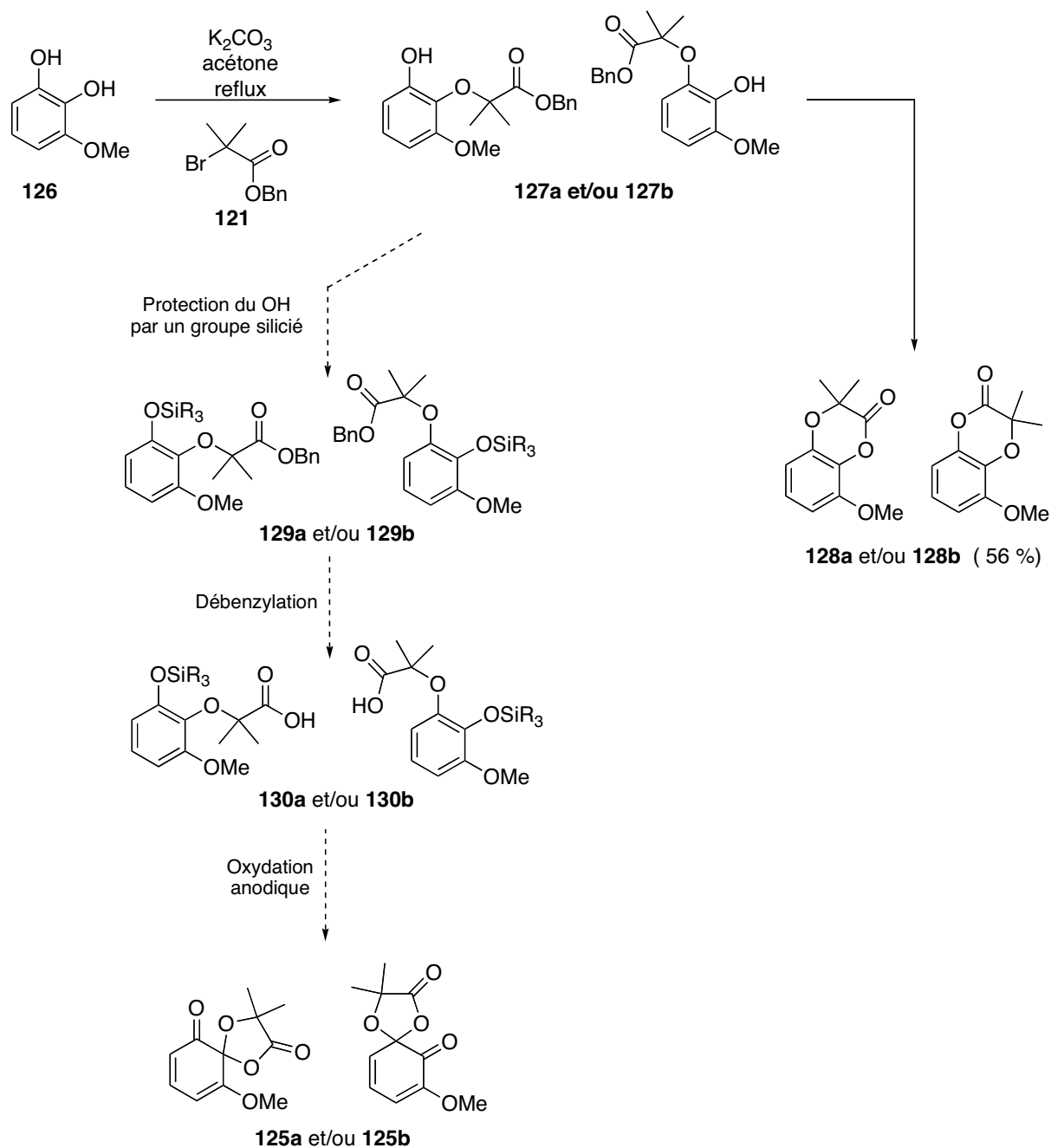
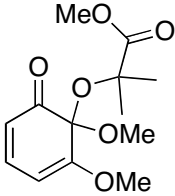


Figure 64

Parallèlement au modèle précédent, nous avons envisagé une séquence pour accéder à l'ortho-quinone monocétali que de type **125** (Figure 64). Comme précédemment la synthèse des substrats ciblés est inefficace. La synthèse de Williamson, réalisée en présence de  $K_2CO_3$  dans l'acétone au reflux, conduit à la lactone de type **128** (rendement de 56%), et non aux acides carboxyliques attendus de type **130**. Divers essais d'ouverture de cette lactone en

milieu basique ont été effectués mais sans succès. Afin de valoriser cette lactone, nous avons décidé d'étudier son oxydation. Une ouverture *in situ* de celle-ci durant l'électrolyse aurait pu en effet conduire aux quinones monocétaliques **125** recherchées. Plusieurs essais utilisant des conditions susceptibles à la fois de provoquer l'ouverture du cycle lactonique et d'oxyder **128** ont été effectués et sont résumés dans le Tableau 7.

Tableau 7 : Oxydation de la lactone **128a** et/ou **128b**.

Conditions électrochimiques	Résultats
Milieu électrolytique : MeCN/MeOH (9/1) LiClO <sub>4</sub> , 2,6-lutidine (2 éq.) Cellule mono-compartment i = 50 mA	L'oxydation du substrat n'est pas observée
Milieu électrolytique : MeCN/MeOH (9/1) LiClO <sub>4</sub> , 2,6-lutidine (2 éq.) Cellule mono-compartment potentiel imposé : Ep = 2,5 V/ Ag/AgCl	Produit de dégradation
Milieu électrolytique : MeCN/ Monohydrate d'acide <i>para</i> toluène sulfonique LiClO <sub>4</sub> , 2,6-lutidine (2 éq.) Cellule mono-compartment i = 50 mA	L'oxydation du substrat n'est pas observée
Milieu électrolytique : MeOH LiClO <sub>4</sub> , 2,6-lutidine (2 éq.) Cellule mono-compartment i = 50 mA	 <b>131</b> (12 %)

Bien que tous les essais se soient révélés négatifs, l'essai réalisé dans le méthanol est encourageant et permet d'obtenir l'*ortho*-quinone monocétalique **131**. La structure de ce produit est un argument en faveur de la formation d'un seul composé lactonique **128b** durant la synthèse de Williamson du produit de départ et non à un mélange. Le mécanisme supposé de l'électrolyse débute par l'attaque nucléophile de la lactone par le méthanol, suivie d'un premier transfert électronique donnant le radical phénoxy stabilisé par résonance. Un second transfert électronique donne l'intermédiaire cationique **E**. Celui-ci, piégé par le méthanol, conduit à l'*ortho*-quinone monocétalique **131** (Figure 65). Le rendement faible en *ortho*-quinone **131** peut s'expliquer par le fait qu'en milieu basique de nombreux produits résultants

de couplages entre les radicaux phénoxy peuvent se former (cf Chapitre I, II.2.2, Figure 30, voie B).

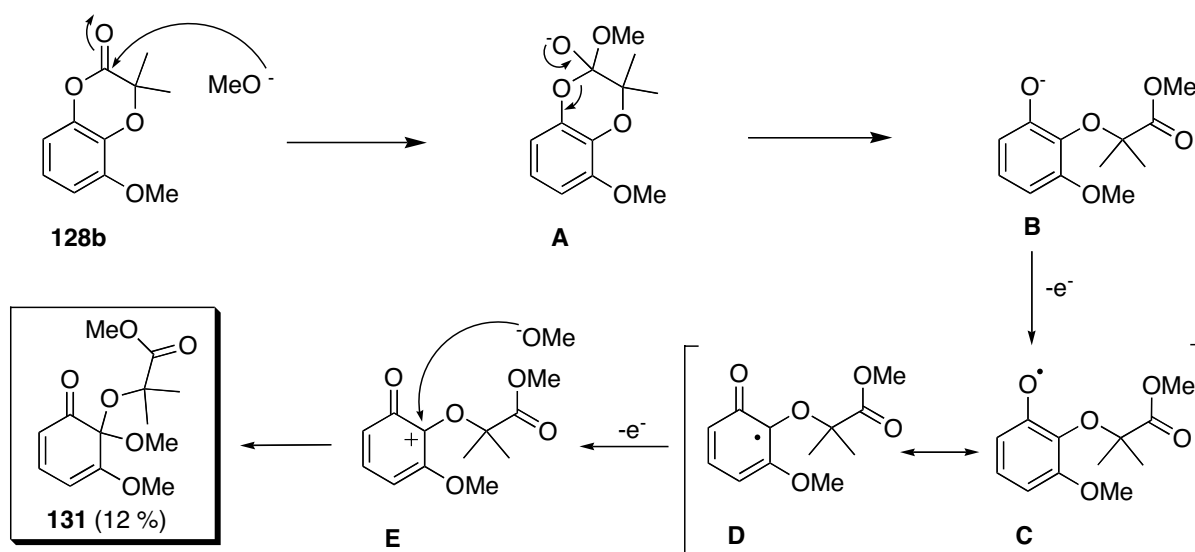


Figure 65

L'oxydation anodique d'acides phénoliques à travers les deux modèles considérés s'est révélée être une voie problématique du fait de la formation de lactones. Un résultat positif a cependant été obtenu lors de l'électrosynthèse de la lactone **128b** dans un milieu méthanolique, mais ne conduit pas au type de spirolactone recherché.

## V CONCLUSION.

L'ensemble du travail réalisé au cours de ce chapitre nous a permis de valider dans un premier temps notre méthodologie électrochimique. Nous avons pu mettre en évidence la synthèse d'*ortho*-quinones monocétaliques isolables et originales, et comprendre le mécanisme régissant ces réactions. Nous pensons que le groupe spirolactone pouvait jouer un rôle similaire à celui du groupe 6-acétoxy en retardant la cyclodimérisation des *ortho*-quinones monocétalique mais, la présence d'une unité acyloxy cyclique n'empêche pas le processus de cycloaddition. Cette stabilisation peut être obtenue par la présence d'un groupe volumineux sur l'unité arène de départ, un brome par exemple. Toutefois sa position a une importance cruciale. Lorsque le substituant occupe la position 4 ou 5 de la cyclohexa-2,4-diénone. La dimérisation est bloquée.

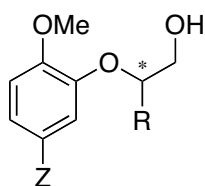




## TROISIÈME CHAPITRE

### SYNTHÈSE D'ORTHO-QUINONES MONOCÉTALIQUES CHIRALES ET REACTIVITE

Comme il a été montré dans le chapitre précédent, il est possible d'obtenir des *ortho*-quinones monocétaliques stables. Toutefois, la spirolactonisation des acides carboxyliques du type **90a** comporte une contrainte liée à la nécessité d'avoir sur le carbone en position  $\alpha$  du carbonyle deux groupes alkyles géminés pour assurer la cyclisation (effet Thorpe-Ingold) (cf. Chapitre II, I.3). Le choix des acides carboxyliques aromatiques de départ susceptibles de porter un centre chiral en  $\alpha$  du carbonyle est donc limité. De plus, la présence d'un cycle spirolactonique n'induit aucune stabilisation des cyclohexadiénones obtenues comme nous aurions pu le supposer. Par conséquent, un nouveau type de substrats possédant un substituant aux effets stabilisants et offrant un choix de composés de départ plus important a donc été considéré (Figure 66).



Z = atome ou groupe volumineux  
un brome par exemple  
R = groupe alkyle

Figure 66

Le choix de ce nouveau type de substrats est inspiré des travaux réalisés sur les cyclohexa-2,5-diénone pourvues de fonctions cétaliques cycliques chirales. Ces composés sont usuellement générés par réaction de transcétalisation.<sup>101-103</sup> Cette stratégie de synthèse a été notamment utilisée par E.J. Corey en 1993 pour la synthèse totale et énantiosélective du miroestrol.<sup>101</sup> Mais l'on peut aussi citer les travaux de l'équipe de J.A. Porco pour la préparation de la (-)-jestérone (Figure 67).<sup>103</sup> Cette transcétalisation consiste à substituer les deux groupes méthoxyles de la fonction cétalique formée à l'issue de l'oxydation d'un phénol, par un diol énantiomériquement pur. Cette réaction conduit sans racémisation au composé cétalique cyclique chiral correspondant. Pour cela, la cyclohexa-2,5-diénone est chauffée dans le benzène à 80°C en présence du diol et d'un catalyseur acide. Or ces conditions ne peuvent pas être utilisées dans le cas des cyclohexa-2,4-diénone qui sont sensibles à la fois aux conditions acides et à la chaleur.

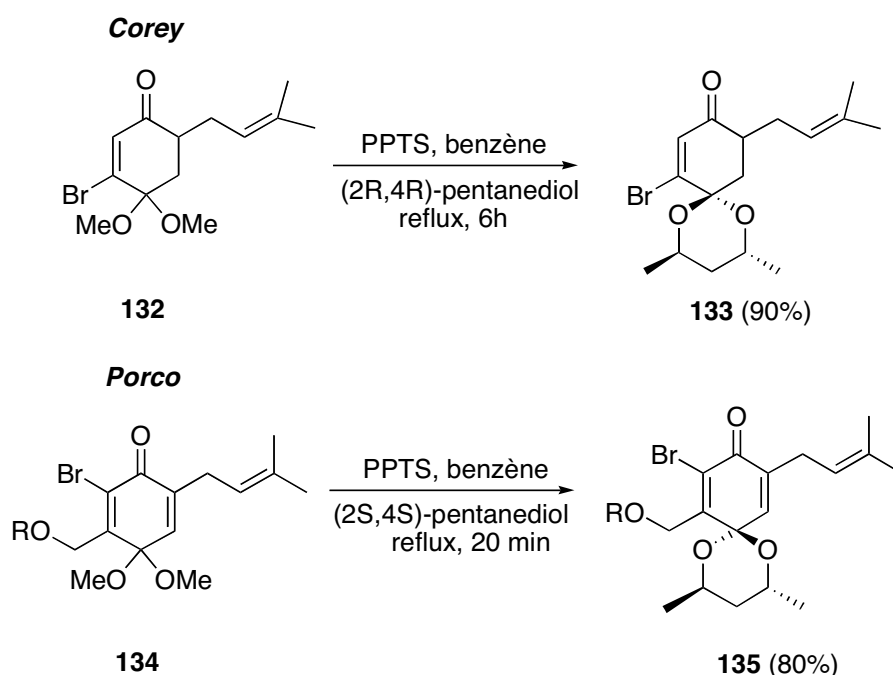


Figure 67

La stratégie de synthèse plus douce, basée en deux étapes sur une cyclisation intramoléculaire électrochimique suivie d'une hydrolyse sélective de l'une des deux fonctions cétaliques a donc de nouveau été considérée (Figure 68). La création intramoléculaire d'une fonction cétalique cyclique par voie électrochimique a des précédents. M.G. Dolson et J.S. Swenton<sup>65</sup> d'une part, et M. Fujita<sup>104</sup> d'autre part, ont développé des conditions électrochimiques adaptées à une telle transformation mais uniquement sur des composés aromatiques *para* substitués (cf. Chapitre I). Sur la base de ces différents travaux, une étude préalable permettant de mettre au point les conditions opératoires a donc été entreprise sur des modèles *ortho* substitués non chiraux.

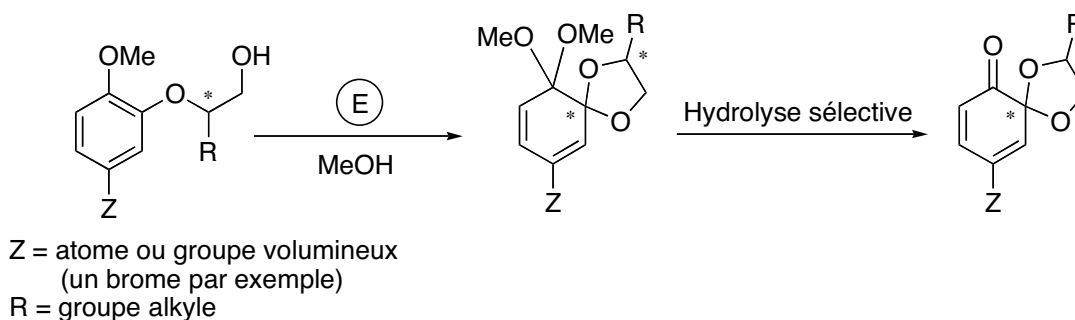


Figure 68

**I MISE AU POINT DE LA METHODE.**

Afin de valider cette voie de synthèse, nous avons choisi dans un premier temps, de synthétiser deux modèles simples et faciles d'accès ne conduisant pas à des composés optiquement actifs **136** et **137**. Ces composés ont cependant une structure suffisamment proche des substrats plus élaborés ciblés, permettant une étude pertinente des conditions électrochimiques à utiliser. Pour le composé **136**, la synthèse de Williamson entre le 4-bromogaiacol (**32**) et le 2-bromoéthanol, en présence de  $K_2CO_3$  et de KI est réalisée dans l'acétone au reflux. Après traitement et purification sur silice, le produit pur est isolé avec un rendement de 54 % (Figure 69). Plusieurs essais d'oxydation anodique sur cette molécule pour obtenir le composé bicétalique ont été réalisés afin de mettre au point les conditions électrochimiques (Tableau 8).

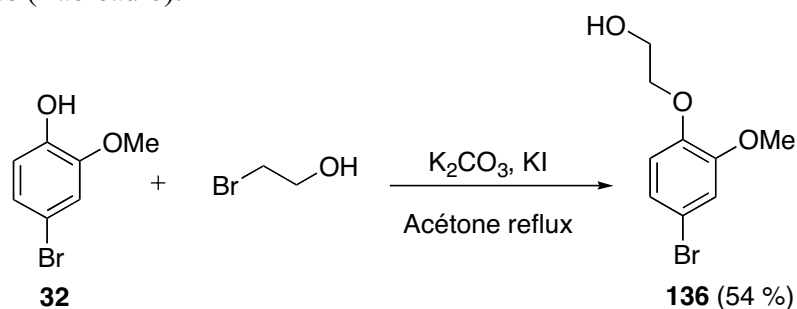
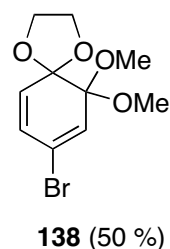


Figure 69

Tableau 8 : Essais d'oxydation anodique de l'alcool **136**.

Conditions électrochimiques	Résultats
Milieu électrolytique : 1 % de KOH dans du méthanol Cellule mono-compartment Intensité imposée : $i = 100$ mA	L'oxydation du substrat n'est pas observée
Milieu électrolytique : 1 % de KF dans du méthanol Cellule mono-compartment Intensité imposée : $i = 100$ mA	L'oxydation du substrat n'est pas observée
Milieu électrolytique : MeCN/MeOH (9/1) $LiClO_4$ , 2,6-lutidine (2 éq.) Cellule mono-compartment Potentiel imposé : $E_p = 2,0$ V/ Ag/AgCl	L'oxydation du substrat n'est pas observée

Milieu électrolytique : 1 % de KOH  
 dans du méthanol  
 Cellule double-compartiments  
 Variation du potentiel imposé :  $E_p = 1,5$  à  
 $1,75$  V/Ag/AgCl



L'absence d'oxydation de l'éther bromé **136** lors des trois premiers essais, que ce soit à intensité ou potentiel contrôlé est vraisemblablement due au fait que le potentiel d'oxydation de ce substrat est proche ou plus élevé que celui du nucléophile présent en large quantité (solvant ou co-solvant), le méthanol. Un potentiel d'oxydation supérieur à 1,58 V/Ag/AgCl (potentiel d'oxydation du 1,2-diméthoxybenzène) est attendu pour **136** qui comporte un atome de brome aux effets électroniques globalement accepteurs. De ce fait, le méthanol s'oxyde préférentiellement et aucune oxydation du substrat n'est observée. Des conditions électrochimiques plus appropriées conduisant au bicétal **138** ont été établies sur la base des travaux de J.S. Swenton pour la synthèse de *para*-quinones monocétaliques.<sup>65</sup> Ainsi, le substrat **136** est dissous dans une solution à 1 % de KOH méthanolique, dans une cellule double-compartiments avec des électrodes de platine. Le potentiel imposé est progressivement augmenté de 1,5 V à 1,75 V/Ag/AgCl dans le but de maintenir constante l'intensité du courant. Après un traitement approprié et une étape de purification, le produit bicétalique est isolé avec un rendement de 50 %. La clé de l'oxydation anodique de ce type de modèle présentant un brome sur le noyau aromatique réside donc dans l'augmentation progressive du potentiel afin de maintenir une intensité suffisante pour oxyder le substrat. Compte tenu de la position du brome sur le cycle benzénique, l'hydrolyse du composé bicétalique **138**, dans de l'acétone en présence de HCl 10 % à 0°C, ne permet pas d'isoler l'*ortho*-quinone monocétalique, mais le dimère correspondant, avec un rendement de 65 % (Figure 70).

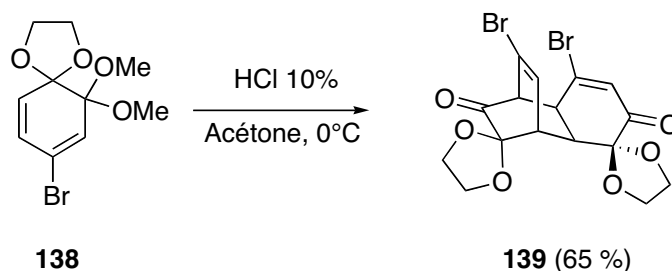


Figure 70

Les travaux de M. Fujita<sup>104</sup> sur l'oxydation anodique d'alcools chiraux de dérivés du naphthalène, démontrent l'absence de racémisation durant le processus d'oxydation et de cyclisation. Un composé, malheureusement méso, est ainsi obtenu avec un bon rendement de 75 % (Figure 71).

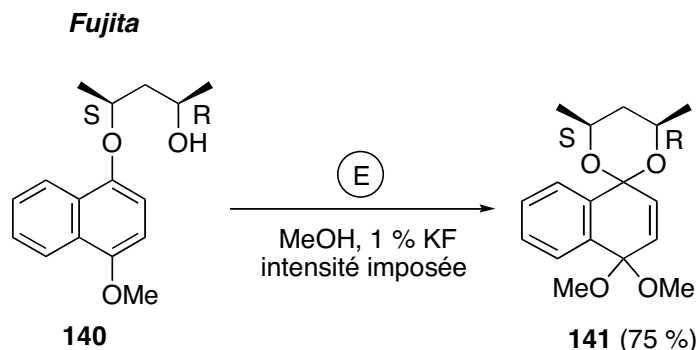


Figure 71

Sur la base de ce travail, nous avons souhaité répéter cette réaction sur le composé **137** possédant un atome de brome dont la position permet de bloquer la dimérisation et dont le potentiel d'oxydation nécessite une variation du potentiel contrôlé comme précédemment décrit. Le modèle **137** a été préparé à partir du 5-bromogaïacol (**100b**) et du (2*R*, 3*R*)-2,3-butanediol (Figure 72). L'alcool **142**, très volatil, est issu d'une mono-protection du diol chiral, (2*R*,3*R*)-2,3-butanediol correspondant, par un groupe silyle. Cette étape de protection, ainsi que l'étape de couplage avec le 5-bromogaïacol (réaction de Mitsunobu) et de déprotection ont été décrites par l'équipe de M.V. Sargent<sup>105</sup> sur des composés similaires. Dans le cas présent, l'ordre d'introduction des réactifs lors de l'étape de Mitsunobu est primordial. Le produit de couplage est obtenu dans le meilleur des cas avec un rendement de 50 %, et les divers essais sont résumés dans le Tableau 9. Enfin l'étape de déprotection au TBAF a conduit au modèle désiré **137** avec un rendement de 61 %.

Tableau 9: Réaction de Mitsunobu : conditions et résultats.

Conditions opératoires	Résultats
DEAD + TPP dans THF puis ajout du phénol et du diol à 0°C	Aucune évolution
DEAD + TBP dans THF puis ajout du diol et du phénol à 0°C	Aucune évolution
Diol + phénol + DEAD à 0°C puis ajout de la TBP	Aucune évolution

1/ Formation du complexe (1,5 éq.) : addition de la TBP sur le DEAD, en solution dans le THF sous azote et à 0°C et sous agitation 15 min. 2/ Phénol + diol en solution dans le THF sous azote à 0°C. 3/ Addition lente (par une canule) du complexe sur le mélange puis retour à température ambiante.

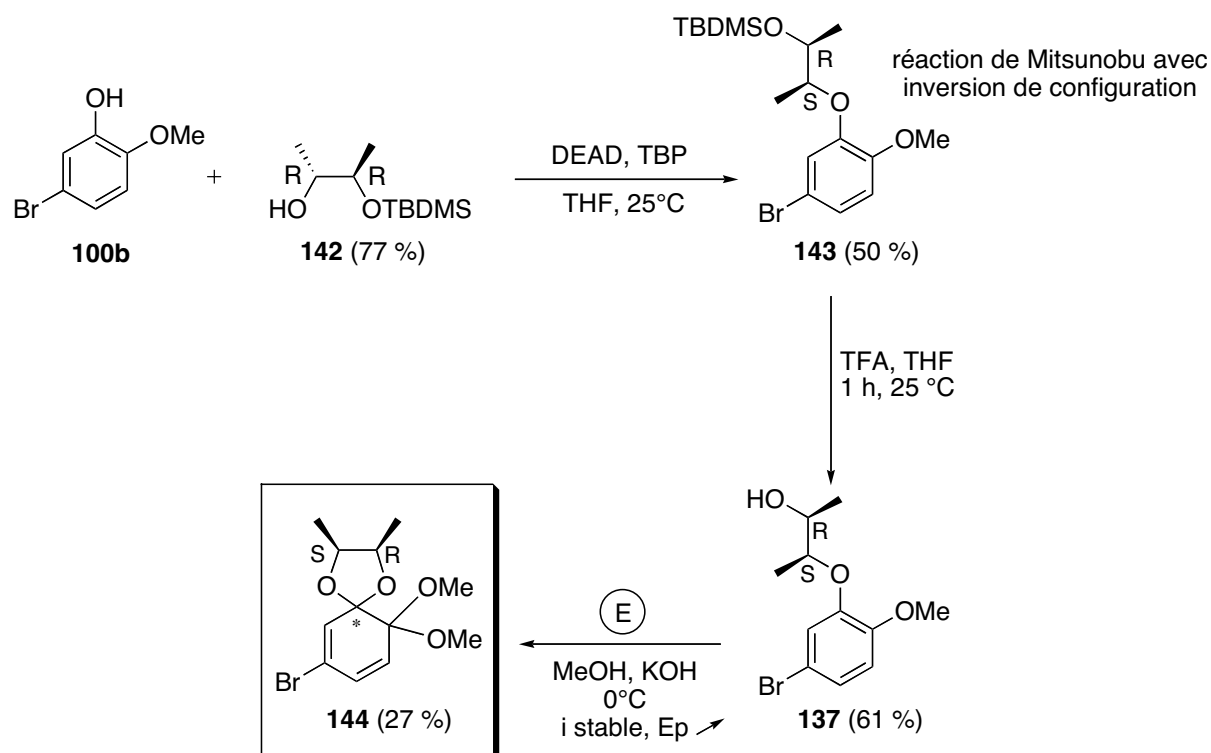
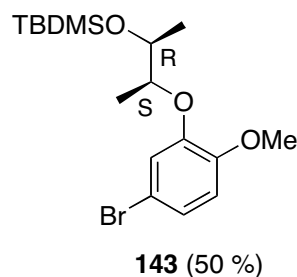


Figure 72

L'oxydation anodique a été réalisée dans les conditions décrites pour le composé **136**. Le composé bicyclic **144** méso a ainsi été obtenu avec un rendement de 27 % après purification. L'étape clef de cyclisation électrochimique étant validée, nous avons décidé d'étendre notre stratégie de synthèse à des modèles chiraux. La synthèse de substrats optiquement actifs a de ce fait été entreprise.

## II APPLICATION : SYNTHÈSE DIASTÉREOSÉLECTIVE D'ORTHO-QUINONES BIS- ET MONOCÉTALIQUES ENANTIOMÉRIQUEMENT PURES.

### II.1 PRÉPARATION DES COMPOSÉS DE DÉPART .

La synthèse de substrats chiraux comportant un atome de brome placé de façon à bloquer, après hydrolyse, la dimérisation des *ortho*-quinones monocétaliques formées a été entreprise. Une réaction de Williamson entre le 5-bromogaiïacol et le (*S*)-2-chloro-1-phényléthanol, ou son énantiomère (*R*), en présence de base, a permis l'obtention des alcools chiraux (*R*)-146, (*S*)-147 et (*S*)-146, (*R*)-147 (Figure 73). Cette réaction a toutefois demandé un apport d'énergie important. La réaction a été conduite dans le toluène à une température de 110°C. A l'issue de cette réaction, sur chacune des deux séries (*R*) et (*S*), deux produits ont été isolés et caractérisés (Figure 73) montrant que l'attaque nucléophile du phénolate ne se fait pas de façon régiosélective.

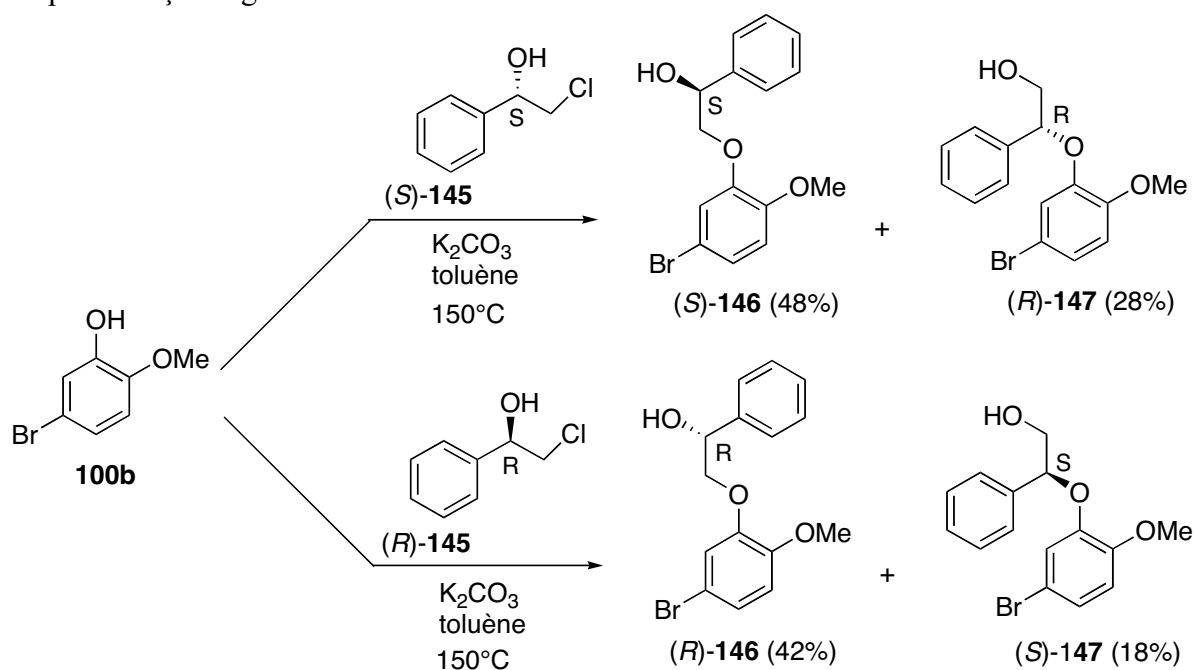


Figure 73

Un mécanisme impliquant un intermédiaire dont la structure est celle d'un époxyde a été supposé. Afin de vérifier cette hypothèse, la réaction a été réalisée avec les époxydes chiraux correspondants. Les deux époxydes énantiomériquement purs (*R*) et (*S*), moins coûteux que les alcools halogénés chiraux correspondants conduisent dans les mêmes conditions, à un mélange des mêmes alcools primaires et secondaires confirmant le mécanisme (Figure 74). Cependant, des rendements plus faibles et une régiosélectivité différente sont observés pour les deux séries.



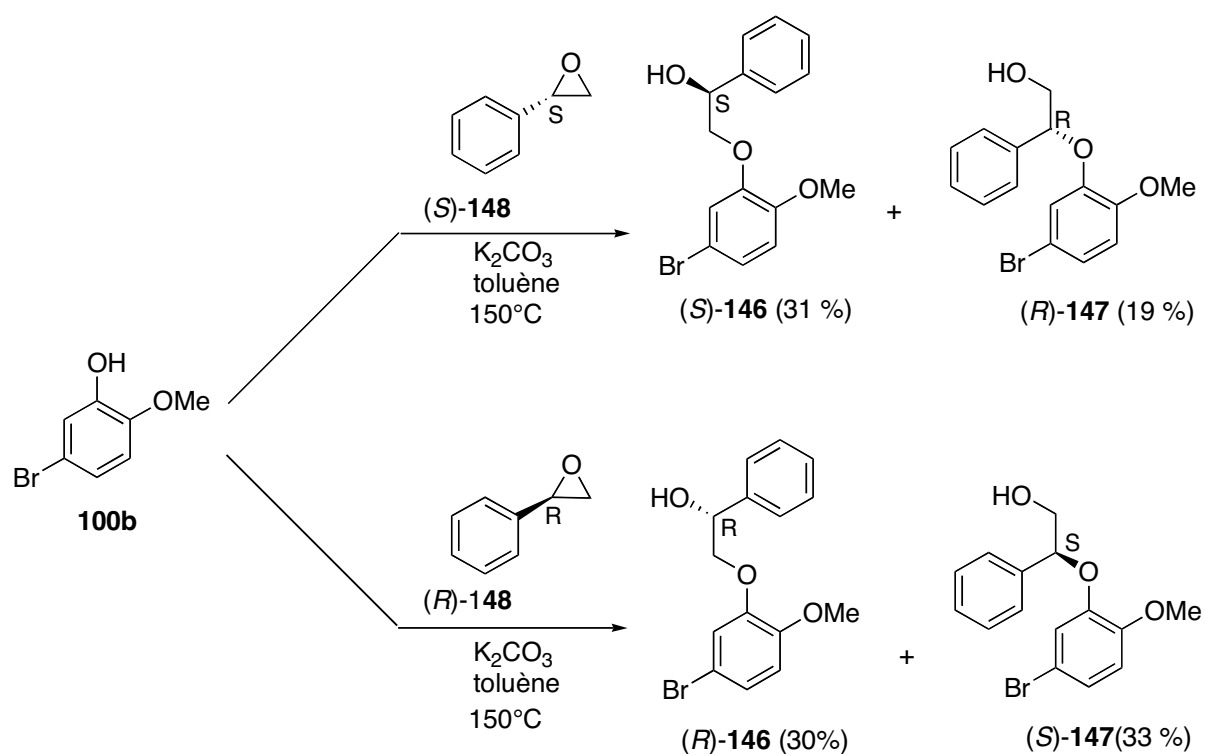


Figure 74

Le phénolate peut attaquer sur les deux sites de l'époxyde, soit sur le carbone non chiral conduisant à l'alcool secondaire avec rétention de configuration (Figure 75, voie 1), soit sur le carbone chiral conduisant à l'alcool primaire avec inversion de configuration (Figure 75, voie 2). Ces deux attaques ont lieu dans notre cas, conduisant au mélange d'un alcool primaire et d'un alcool secondaire. Cependant, les mélanges sont très facilement séparés par chromatographie sur colonne de silice donnant **(R)-146** (30 %) et **(S)-147** (33 %) pour la série issue de l'époxyde de configuration **(R)** et **(S)-146** (31 %) et **(R)-147** (19 %) pour la série issue de l'époxyde de configuration **(S)**. Bien qu'une totale régiosélectivité de cette substitution nucléophile ne soit pas obtenue, la facilité avec laquelle les alcools primaires et secondaires sont synthétisés et séparés nous offre un accès rapide à deux paires d'énantiomères pour l'oxydation anodique asymétrique.

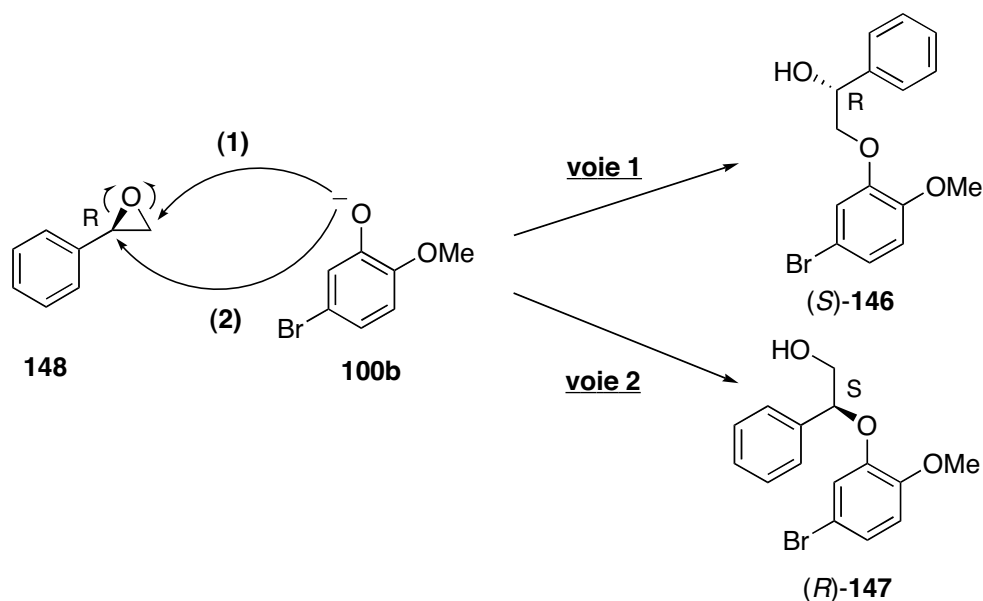


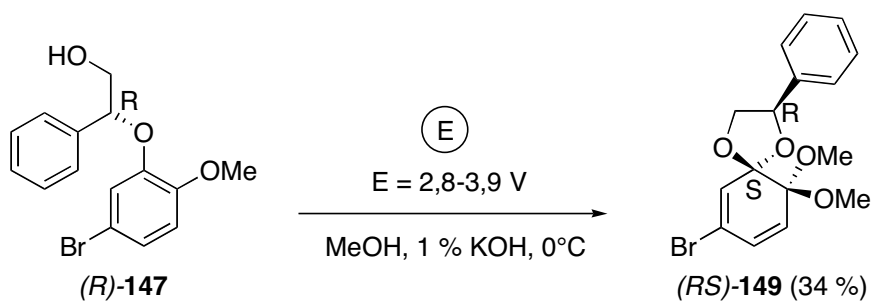
Figure 75

## II.2 SYNTHÈSE D'ORTHO-QUINONES BICÉTALIQUES ET MONOCÉTALIQUES CHIRALES.

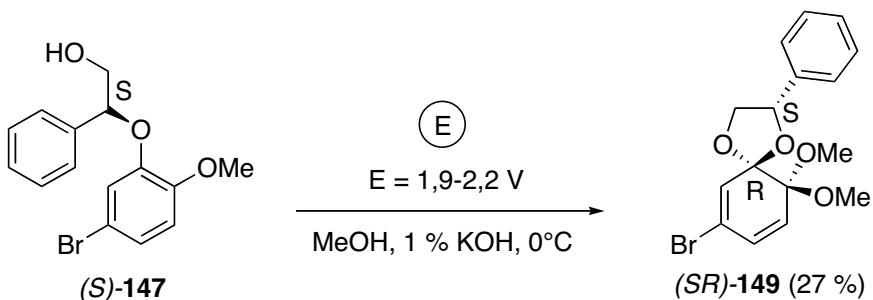
### II.2.1 Formation de bicétals chiraux par oxydation anodique.

Les quatre alcools énantiomériquement purs obtenus précédemment ont ensuite été électrolysés individuellement pour conduire aux composés bicétaliques désirés.<sup>65</sup> Les oxydations ont été menées en variant le potentiel imposé et en tenant compte des conditions électrochimiques préalablement établies. Les alcools secondaires **(R)-146** et **(S)-146** présentant les encombrements stériques les plus importants, dus à la présence du groupe phényle à proximité du site de cyclisation, donnent des rendements en composés bicétaliques plus faibles (respectivement 15 % et 14 %) que les alcools primaires **(R)-147** et **(S)-147** (respectivement 34 % et 27%) (Figure 76). Malgré des rendements modestes, une spectaculaire stéréosélectivité de la cyclisation a été observée. Dans chacun des quatre cas, un seul stéréoisomère a été isolé comme unique produit bicétalique. Cela peut en effet paraître surprenant car un mélange de deux diastéréoisomères avec un excès de l'un par rapport à l'autre était envisagé. Pour chacun des alcools, la cyclisation se fait donc par rapport à une seule face. **Les quatre stéréoisomères bicétaliques peuvent donc être synthétisés indépendamment grâce à la diastéréospécificité apparente de l'oxydation anodique.**

## SÉRIE ALCOOLS PRIMAIRES

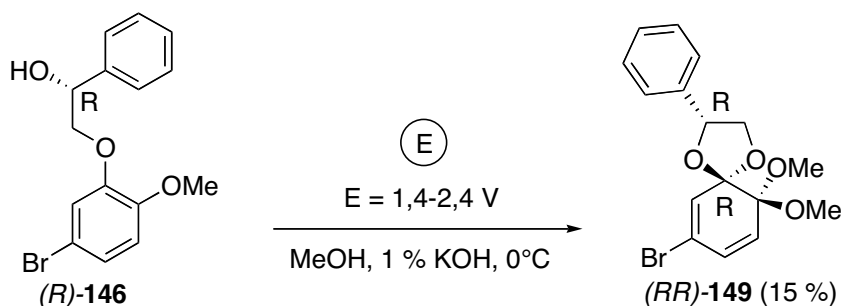


un seul diastéréoisomère est observé

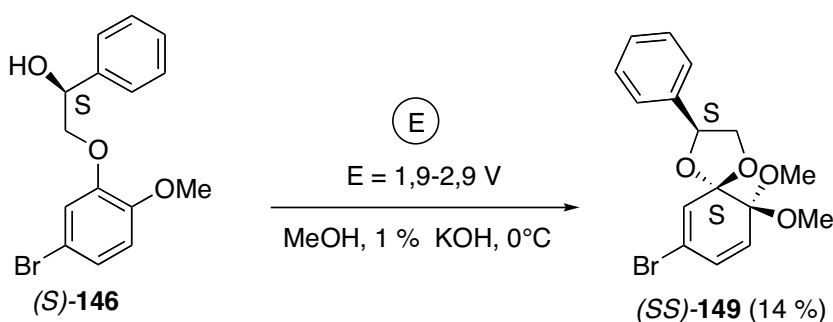


un seul diastéréoisomère est observé

## SÉRIE ALCOOLS SECONDAIRES



un seul diastéréoisomère est observé



un seul diastéréoisomère est observé

Figure 76

La configuration du nouveau centre *spiro* C<sub>6</sub> ainsi généré a été déterminée par RMN 2D, en utilisant une séquence NOESY [l'effet nOe résulte de l'interaction dipolaire de deux protons, donc d'une certaine proximité dans l'espace des deux spins considérés (2 à 5 Å)].

Ainsi, (*R*)-**147** conduit exclusivement au bicétal (*RS*)-**149** dont la configuration absolue du carbone asymétrique C<sub>6</sub> a pu être déterminée à l'aide de la carte NOESY correspondante. L'observation de deux corrélations nOe entre chacun des deux protons *spiro*-cétaliques H<sub>1'</sub> et H<sub>3'</sub> et le proton aromatique H<sub>5</sub> implique que la configuration du carbone C<sub>6</sub> est de configuration S (Figure 77). Un couple de corrélations similaire a été observé pour (*SR*)-**149**, généré à partir de l'alcool primaire (*S*)-**147** impliquant la même analyse et donc une configuration absolue R pour le carbone C<sub>6</sub>.

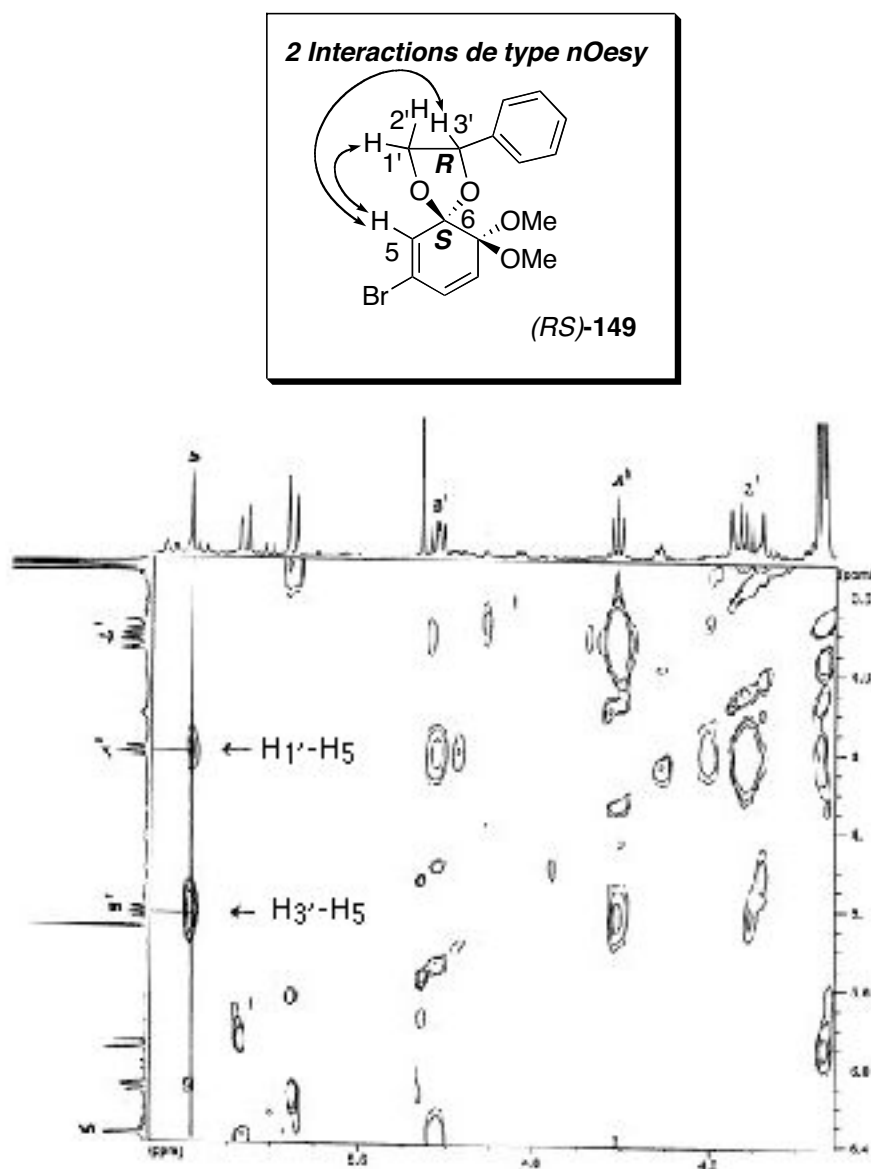


Figure 77 : Carte NOESY du bicétal (*RS*)-**149**.

Dans le cas de l'autre paire énantiomérique de bicétals (*RR*)-149 et (*SS*)-149, générés respectivement à partir des alcools secondaires (*R*)-146 et (*S*)-146, un seul proton *spiro*-cétalique interagit avec le proton aromatique H<sub>5</sub>. Ceci montre que la configuration du carbone C<sub>6</sub> est de configuration *R*, comme l'indique le spectre NOESY (Figure 78). Une analyse similaire du composé bicétalique (*SS*)-149 conduit à une configuration *S* pour le carbone C<sub>6</sub>.

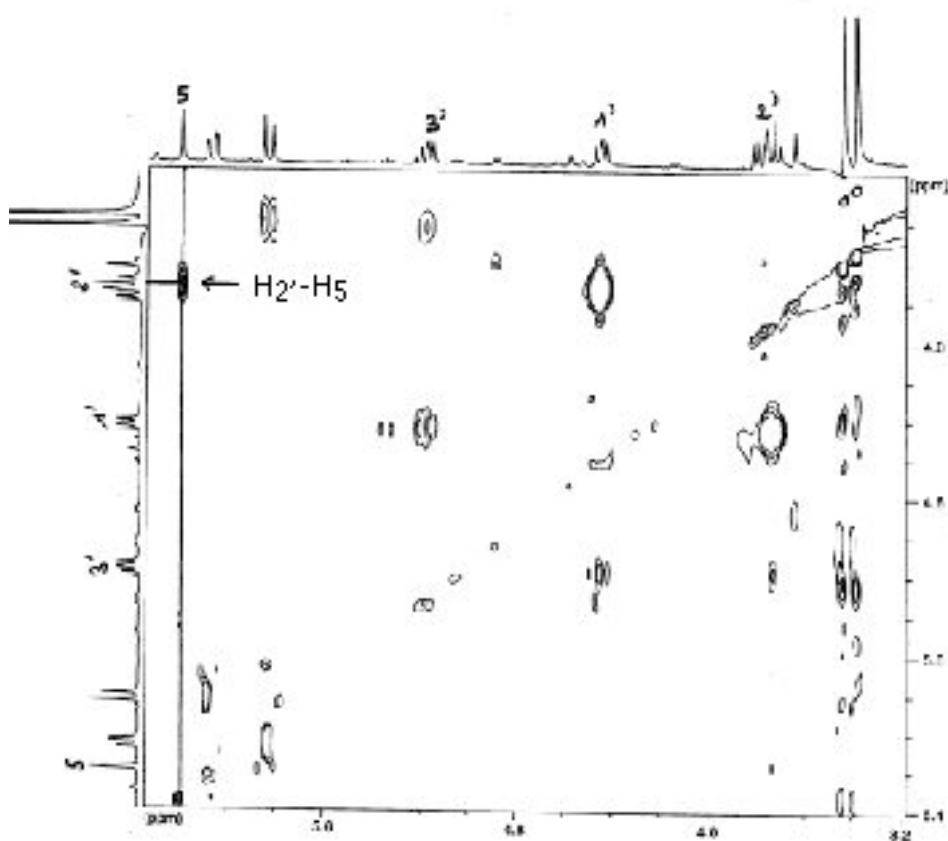
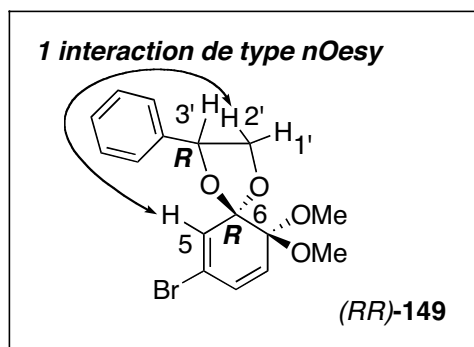


Figure 78 : Carte NOESY du bicétal (*RR*)-149.

De façon à justifier ce contrôle stéréochimique, des calculs de modélisation DFT ont été entrepris avec une base de polarisation cc-pVDZ double zeta,<sup>106-109</sup> dans le but d'identifier les états de transition critiques de cette réaction électrochimique. En supposant qu'un

mécanisme séquentiel classique ECEC intervient lors de cette réaction,<sup>49</sup> la *spiro*-cétalisation (**B**→**C**) est très probablement l'étape responsable de la sélectivité observée. Pour cette raison, nous avons centré nos calculs sur des structures d'états de transition dérivés des intermédiaires, du type radical-cation **B**, générés de façon anodique (Figure 79).

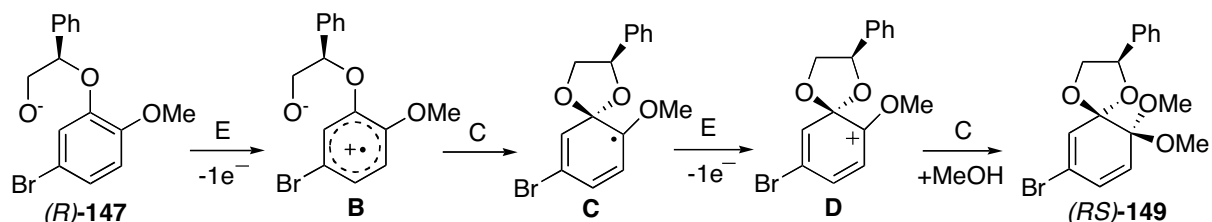


Figure 79

Pour les alcools primaires de départ (*R*)-**147** ou (*S*)-**147**, une différence d'énergie de 4,5 kcal/mole a été calculée entre les deux états de transition de la réaction, en faveur de la voie de cyclisation *RS/SR*. Cette différence peut être attribuée à un éclipsage défavorable de la liaison alkoxy C-O<sup>-</sup> avec la liaison benzylique C-Ph dans les conformères *RR/SS* alors que la même liaison alkoxy C-O<sup>-</sup> est éclipsée favorablement avec la liaison benzylique C-H<sub>3</sub> dans le cas des conformères *RS/SR*. Dans le cas des alcools secondaires (*R*)-**146** et (*S*)-**146**, la recherche des états de transition de la réaction n'a hélas pas conduit à une différence d'énergie aussi nette et de ce fait ne permet pas de rationaliser la cyclisation *RR/SS* observée (Figure 80a).

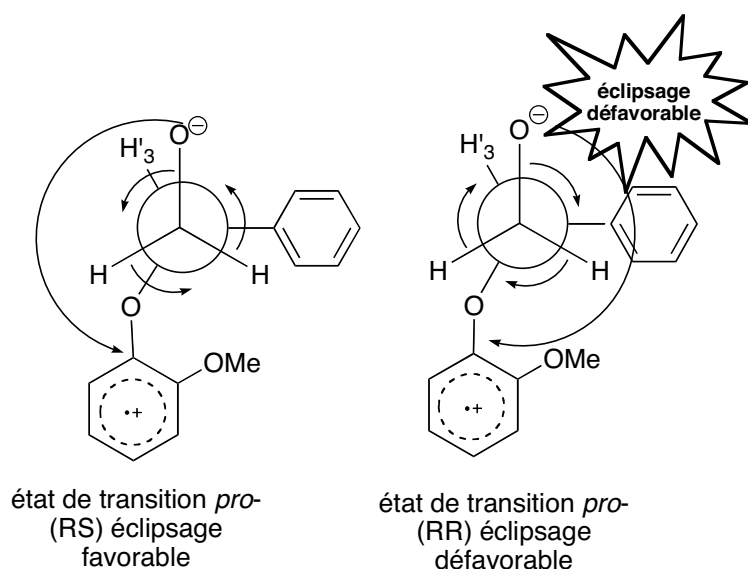


Figure 80 a

La diastéréosélectivité peut être aussi expliquée par une simple observation des états de transition (Figure 80b). En considérant, l'alcool primaire (*R*)-**147** et une attaque pro-*(RR)*, des interactions défavorables entre le groupe phényle et l'unité benzoïque apparaissent dans la conformation *pseudo*-chaîse. Celles-ci ne peuvent être minimisées en considérant la conformation *pseudo*-bateau dues à la présence d'interactions entre un proton spirocétalique et le groupe méthoxy. Ces différentes interactions n'interviennent pas lors de l'attaque pro-*(RS)*, favorisant celle-ci. Une explication similaire peut être donnée pour l'oxydation des alcools secondaires, par exemple l'alcool (*S*)-**146**, en faveur cette fois d'une attaque pro-*(SS)*. En effet, les conformations *B*<sub>2</sub> et *B*<sub>3</sub> relatives à une attaque pro-*(SR)* présentent des interactions défavorables au niveau du groupe méthoxy. Ce groupe peut se trouver en interactions soit avec le groupe phényle soit avec le proton spirocétalique.

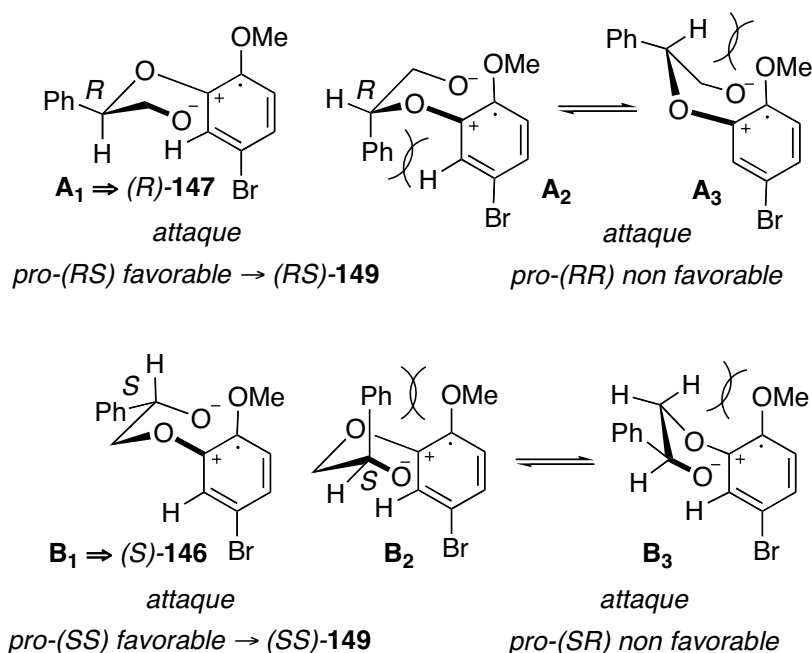


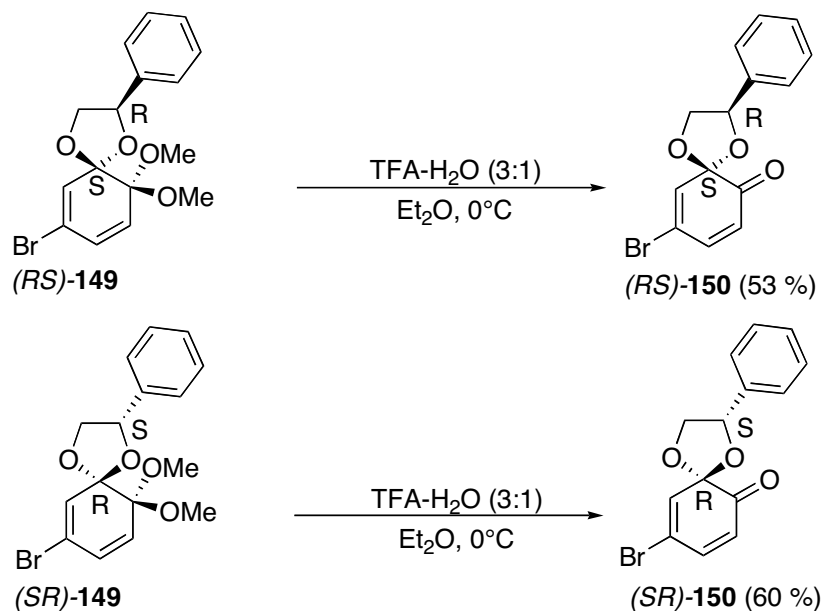
Figure 80b

II.2.2 Hydrolyse sélective : synthèse pour la première fois d'*ortho*-quinones monocétaliques chirales.

Les quatre stéréoisomères bicétaliques **149** ont été hydrolysés individuellement afin d'obtenir les premières *ortho*-quinones monocétaliques chirales **150** correspondantes. Comme prévu (cf. Chapitre I, II.2.1), cette hydrolyse, effectuée dans un mélange H<sub>2</sub>O-TFA (1:3) dans Et<sub>2</sub>O à 0°C, provoque l'hydrolyse sélective de l'unité cétalique diméthylée et non celle du cétal cyclique avec des rendements corrects (Figure 81). Comme attendu, le substituant brome

en position 4 retarde suffisamment la dimérisation de ces *ortho*-quinones pour pouvoir les isoler et les caractériser. Ces dernières peuvent être conservées plusieurs heures à froid, diluées à 0,02 M dans l'éther.

**SERIE ALCOOLS PRIMAIRES**



**SERIE ALCOOLS SECONDAIRES**

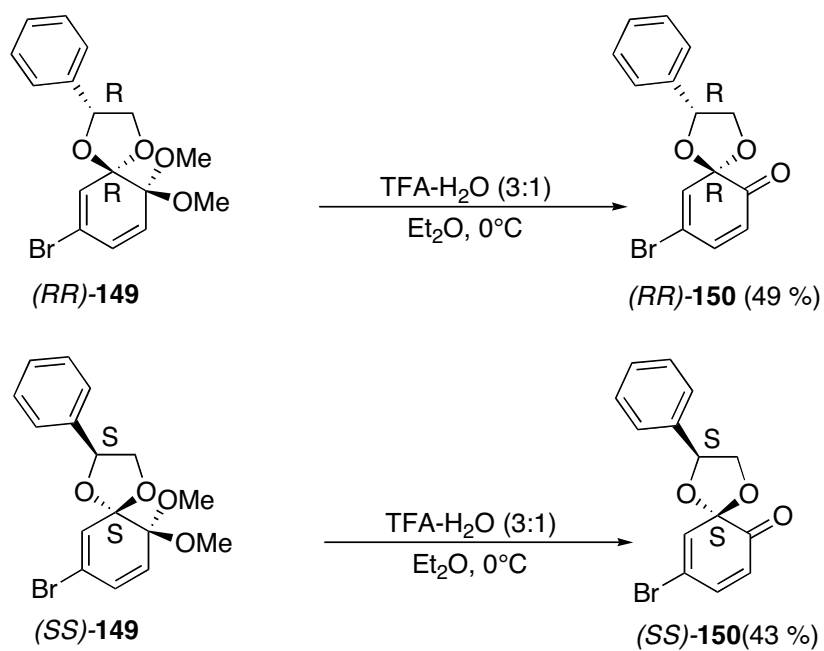


Figure 81

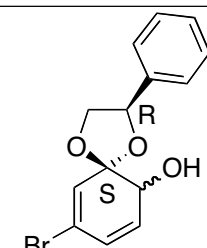
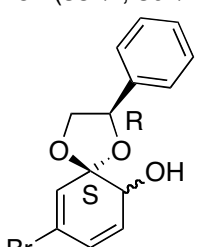


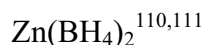
La méthode d'oxydation anodique que nous avons mise au point nous a permis de relever ce challenge et d'accéder, de manière diastéréosélective, aux premières *ortho*-quinones monocétaliques chirales et isolables. Evidemment, les rendements doivent être optimisés, mais l'approche n'en demeure pas moins prometteuse et constitue un premier véritable succès.

### II.3 ETUDE DE LA REACTIVITE DES *ORTHO*-QUINONES MONOCETALIQUES.

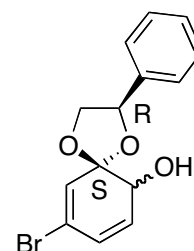
Fort de ce succès, nous avons voulu explorer les potentialités synthétiques de ces composés et notamment, la capacité d'induction asymétrique de leurs différents centres chiraux lors de quelques réactions incontournables de la synthèse organique. Ces premiers essais, basés sur des réactions de réduction, d'addition nucléophile, d'époxydation, ou encore de Diels-Alder, ont été réalisés sur l'*ortho*-quinone monocétalique (*RS*)-**150**. La première transformation étudiée a été la réduction de la fonction cétone de (*RS*)-**150** en fonction alcool. Diverses conditions expérimentales ont été appliquées et sont résumées dans le Tableau 10.

Tableau 10 : Conditions expérimentales appliquées pour la réduction de (*RS*)-**150**.

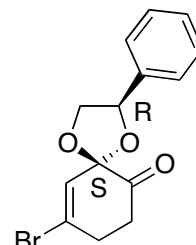
Réducteurs	Conditions	Résultats
LiAlH <sub>4</sub> <sup>24</sup>	1) LiAlH <sub>4</sub> (5 éq.) / LiBr (6 éq.) dans du THF à -78°C 2) ajout de ( <i>RS</i> )- <b>150</b> (1 éq.) Durée : 1H	 <b>151</b> (38 %, 30 % de)
DIBAL <sup>24</sup>	1) ( <i>RS</i> )- <b>150</b> (1 éq.) dans du toluène à -78°C 2) ajout de DIBAL (2,3 éq. en 2 fois) Durée : 1H	 <b>151</b> (10 %, 5 % de)



- 1) (*RS*)-**150** (1 éq.) dans Et<sub>2</sub>O à -78°C  
 2) ajout du réducteur  
 Durée : 30 min

**151** (39 %, 12 % de)

- 1) (*RS*)-**150** (1 éq.) dans du THF à -78°C  
 2) ajout du L-sélectride (1M, 2,5 éq.)  
 Durée : 1H

**152** (33 %)

L'*ortho*-quinone monocétalique (*RS*)-**150** a été traitée avec du LiAlH<sub>4</sub>/LiBr à -78°C. L'association de LiBr à LiAlH<sub>4</sub> peut dans certain cas induire un excès diastéréoisomérique supérieur à celui obtenu en utilisant LiAlH<sub>4</sub> seul.<sup>24</sup> Dans notre cas, la réduction de (*RS*)-**150** fournit le cyclohexa-2,4-diénole **151** avec un modeste excès diastéréoisomérique (*ed*) de 30 %. La recherche d'agents réducteurs plus volumineux et par conséquent plus sélectifs tels que le DIBAL ou le Zn(BH<sub>4</sub>)<sub>2</sub> n'a pas permis d'améliorer le rendement ce qui était un peu prévisible mais surtout n'ont pas permis d'améliorer l'excès diastéréoisomérique de cette réaction. Le L-selectride, borane encombré, est un réducteur connu pour ses réductions hautement diastéréosélectives.<sup>112</sup> Cependant, dans notre cas, cet agent réducteur encombré s'est peut être révélé trop encombré. Le L-sélectride, ne pouvant pas accéder à la fonction cétone, induit une réduction-1,4 formant la cyclohexénone **152** avec un rendement de 33%. Compte tenu des deux situations différentes observées, réduction-1,2 ou -1,4, il est vraisemblable que la recherche d'un réducteur adapté, dont la structure pourra être éventuellement déterminée par modélisation, devrait permettre d'optimiser la réduction ciblée. Une réaction d'époxydation a également été envisagée. En 2002, l'équipe de R.J.K. Taylor a décrit l'époxydation de la 4-bromo-6,6-diméthoxycyclohexa-2,4-diénone (**33**) à 0°C en présence de *tert*-butyl hydroperoxyde (2 équivalents) et de guanidine (moins de 1 équivalent) avec un rendement de 80 % (Figure 82).<sup>45</sup>

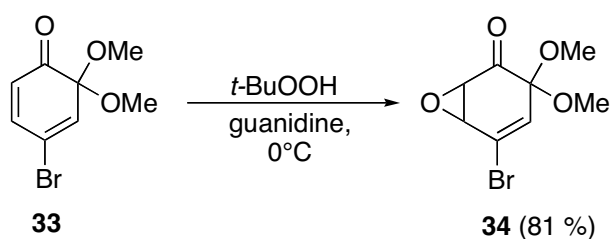
**Taylor**

Figure 82

Nos modèles étant proches de celui de R.J.K. Taylor, les mêmes conditions ont été appliquées. Malheureusement, aucune réaction n'est observée. Le remplacement de la guanidine par la DBU<sup>113</sup> ne s'avère pas plus efficace et conduit à des produits de dégradation. Parallèlement, des réactions de type Grignard ont aussi été étudiées sur le composé *(RS)*-**150** afin d'explorer, là encore, l'éventuelle stéréosélectivité de ces réactions. Les réactifs de Grignard en présence de cétones  $\alpha,\beta$ -insaturées conduisent à des additions-1,2 mais aussi à des additions-1,4 selon les structures des espèces présentes et/ou des conditions opératoires. Deux types de réactifs de Grignard ont été employés PhMgBr et l'AllylMgBr (Figure 83).

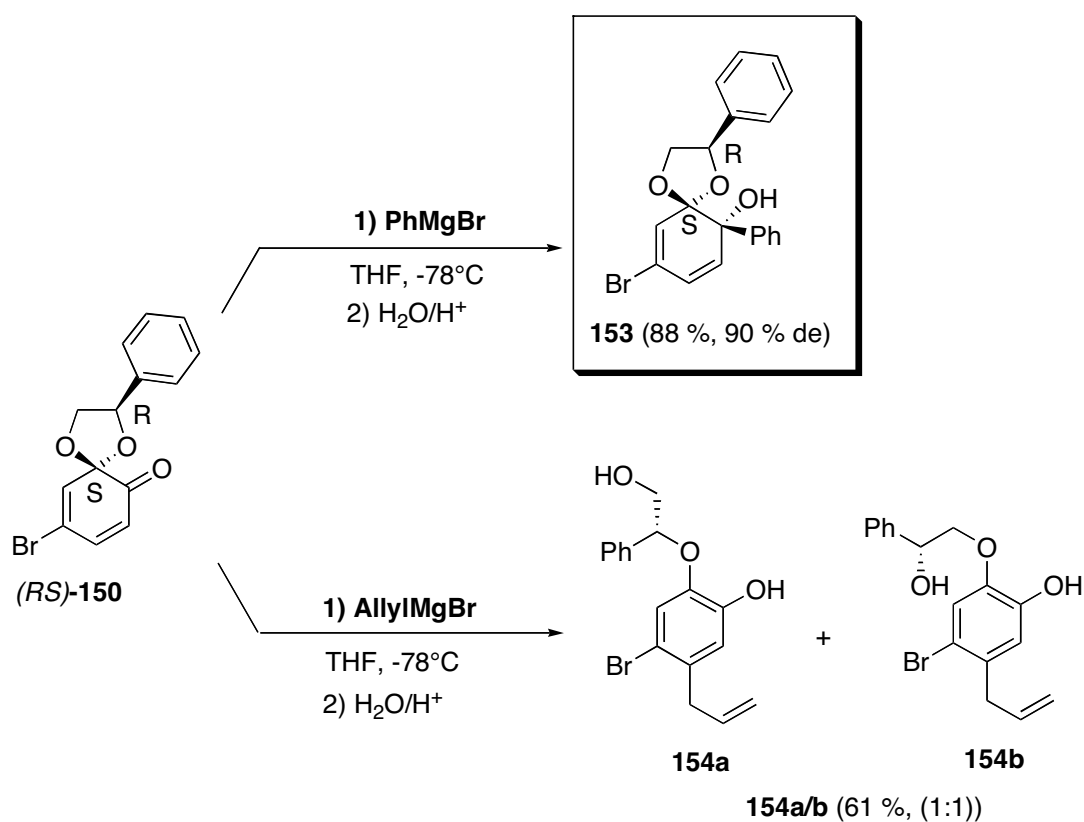


Figure 83

Dans le premier cas, à travers une addition-1,2, une excellente induction asymétrique a été obtenue en utilisant PhMgBr à  $-78^{\circ}\text{C}$ .<sup>114</sup> Cette réaction rapide (1 heure) conduit avec un excès diastéréoisomérique de 90% et un excellent rendement de 88 % à l'alcool tertiaire **153**. Dans le deuxième cas, l'addition de bromure de prop-2-énylmagnésium, réalisée dans les mêmes conditions, ne conduit pas à un alcool tertiaire mais à une addition-1,4. Dans le cas présent, c'est la nature du nucléophile qui induit la régiochimie de la réaction. L'anion allylique, moins nucléophile que l'anion benzénique, attaque préférentiellement le carbone conjugué en position 4. Cette addition est suivie d'une aromatisation probablement induite par la présence d'un excès de réactif organométallique, qui jouant le rôle de base, attaque le proton situé sur le carbone d'addition, provoquant l'ouverture de l'unité *spiro*-cétalique selon deux voies d'ouverture (Figure 84). Un mélange 1:1 des deux phénols **154a/b** est ainsi obtenu avec un rendement de 61 %.

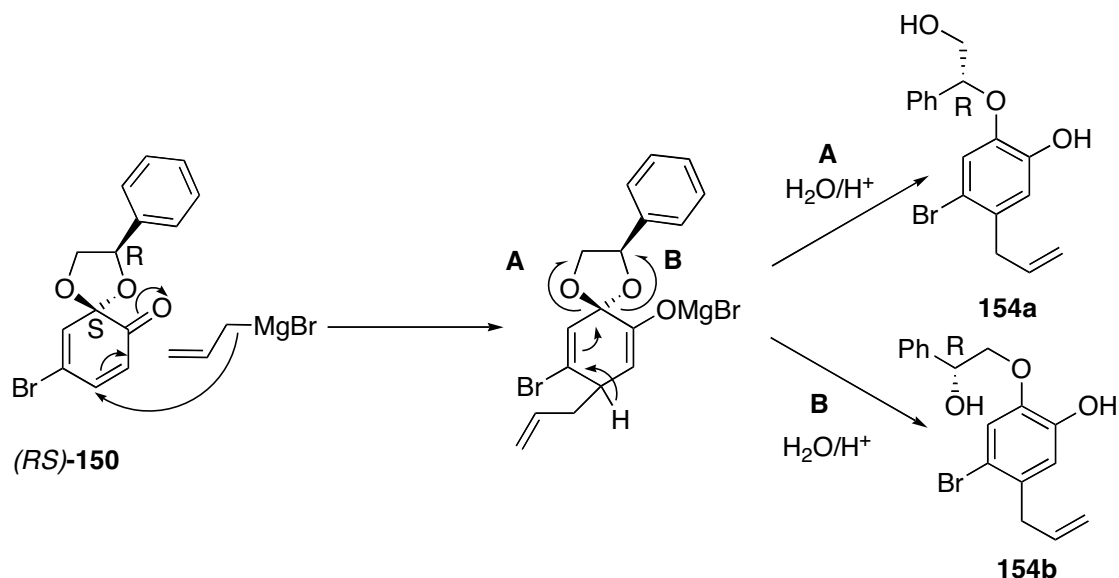


Figure 84

Une addition 1,2- peut aussi être envisagée. Après addition, un réarrangement sigmatropique, connu sous le nom de réarrangement de Cope, suivi d'une aromatisation du système entraînent la formation des deux alcools **154a/b** (Figure 85). Ce réarrangement peut s'expliquer par l'énergie apportée lors du traitement aqueux (retour à température ambiante) favorisant la formation du produit thermodynamiquement stable.

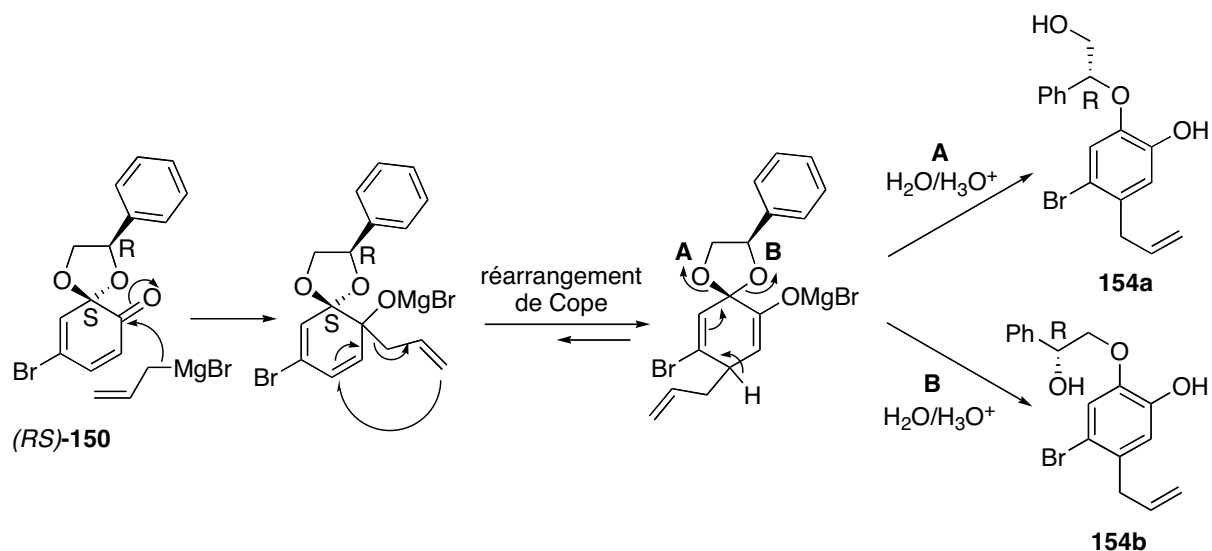


Figure 85

Une réaction de type Michael a aussi été étudiée. La présence de malonate de diméthyle dans un milieu KHMDS à  $-50^\circ\text{C}$  dans le THF donne la cyclohexénone **155** avec un rendement de 34 % et un excès diastéréoisomérique de 31 % (Figure 86). Cet excès bien que faible est cependant remarquable puisqu'il résulte d'une induction asymétrique lié au centre *spiro* ( $\text{C}_6^*$ ) relativement éloigné dans le cas présent. Ici, l'aromatisation du composé n'est pas observée. On peut supposer qu'une fois l'énolate formé, celui-ci est rapidement neutralisé par une source de proton lié à la présence de molécule malonate ou de la base protonée. Un équilibre céto-énolique s'établit alors en faveur de la forme cétone ne permettant pas une aromatisation du système (Figure 86).

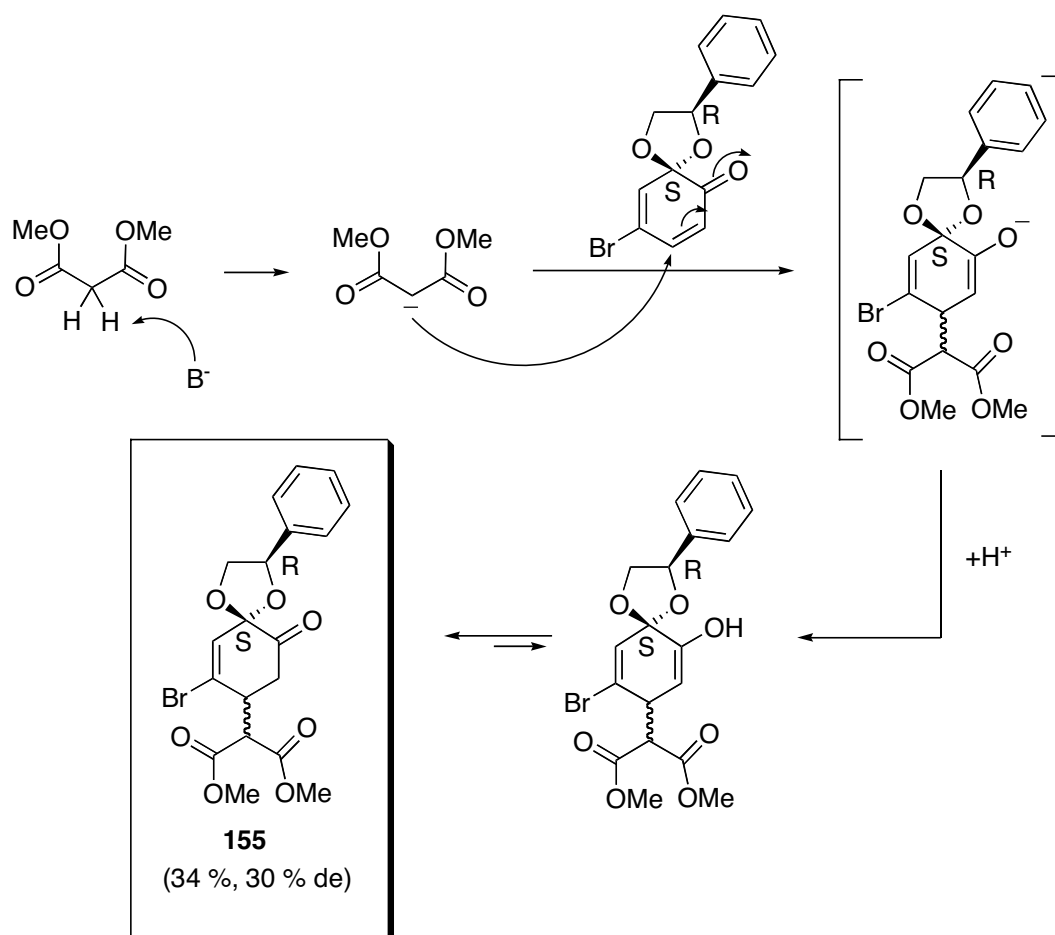


Figure 86

Ce criblage préliminaire de quelques réactions permet de démontrer le potentiel synthétique de nos *ortho*-quinones monocétaliques chirales. Des essais supplémentaires seront nécessaires pour optimiser ces différentes réactions, notamment la mise au point de conditions d'époxydation. Mais à ce stade de l'étude, les excès diastéréoisomériques enregistrés démontrent l'intérêt de ces composés pouvant être utilisés comme synthons lors de l'élaboration de molécules naturelles chirales. De plus, les réactions faisant intervenir le L-sélectride ou le bromure de prop-2-énylmagnésium, permettront peut-être de développer de nouveaux chemins synthétiques encore inexplorés.

### III CONCLUSION.

La première synthèse d'*ortho*-quinones monocétaliques chirales stables a pu être mise en évidence à travers une stratégie développée sur une séquence en deux étapes. Elle consiste tout d'abord en l'oxydation anodique d'alcools phénoliques chiraux permettant d'accéder

**diastéréosélectivement** aux bicétals correspondants. Une hydrolyse acide sélective contrôlée des composés bicétaliques conduit rapidement aux *ortho*-quinones monocétaliques chirales. Même si les rendements demeurent modestes lors de l'étape d'oxydation, il n'en demeure pas moins que cette synthèse rapide et simple donne en deux étapes des synthons énantiomériquement purs. Une première étude de la réactivité de ces *ortho*-quinones monocétaliques chirales a permis de démontrer leur potentialité dans différentes transformations dont certaines se sont avérées stéréosélectives. Parmi les plus sélectives, l'addition nucléophile de PhMgBr a conduit à l'adduit correspondant avec un excès diastéréoisomérique de 90 %.

## CONCLUSION GENERALE

L'objectif de ce travail était la synthèse d'*ortho*-quinones monocétaliques stables et chirales, synthons dont les potentialités synthétiques pourront être mis à profit lors de l'élaboration de produits naturels. Après une étude bibliographique sur la préparation des cyclohexadiénones, la spirolactonisation électrochimique d'acide (2-méthoxyphénoxy)-carboxylique a été envisagée. Cette stratégie de synthèse a été développée autour de deux approches, soit une séquence en deux étapes, soit une séquence en une seule étape. La première séquence consiste en une oxydation anodique de l'acide carboxylique aromatique dans le méthanol amenant au bicétal correspondant. Ce composé subit ensuite une hydrolyse sélective. La seconde séquence est une oxydation anodique en présence d'eau conduisant directement à la quinone monocétalique. Une étude analytique a tout d'abord montré que le mécanisme postulé pour la formation de ces quinones cétaliques est un mécanisme de type ECEC le plus souvent rencontré dans le cas des éthers de phénol. Des réactions de type Kolbe généralement attendues dans le cas de l'oxydation électrochimique d'acides carboxyliques ne sont pas observées dans notre cas compte tenu du potentiel d'oxydation élevé de la fonction acide carboxylique.

La seule présence d'une unité spirolactonique n'a pas permis la stabilisation des *ortho*-quinones monocétaliques. Une étude de la stabilité de ces composés comportant différents substituants a alors été nécessaire. Il s'est avéré que la position et la taille du substituant sont des paramètres cruciaux pour stabiliser les *ortho*-quinones monocétaliques. L'introduction par exemple d'un brome en position *para* par rapport à la cétone formée conduit à la stabilité de ces synthons, et nous a permis d'obtenir une première *ortho*-quinone monocétalique stable de type 3.

Une troisième approche a consisté à oxyder anodiquement des acides carboxyliques phénoliques. Cependant cette stratégie de synthèse n'a pas donné les résultats escomptés. Lors de la synthèse des produits de départ, une lactonisation est observée qui ne nous a pas permis de poursuivre dans cette voie.

Les *ortho*-quinones monocétaliques stables de type 3 obtenues à partir des acides carboxyliques du type **90a** comportent une contrainte liée à la nécessité d'avoir sur le carbone en position  $\alpha$  du carbonyle deux groupes alkyles géminés pour assurer la cyclisation (effet Thorpe-Ingold). Le choix des acides carboxyliques aromatiques de départ susceptibles de



porter un centre chiral en  $\alpha$  du carbonyle est donc limité. De plus, la présence d'un cycle spirolactonique n'induit aucune stabilisation des cyclohexadiénones obtenues comme nous aurions pu le supposer. Par conséquent, un nouveau type de substrats possédant un substituant aux effets stabilisants et offrant un choix de composés de départ plus important a donc été considéré. En appliquant une séquence en deux étapes, l'oxydation anodique d'alcools d'éthers de phénol chiraux substitués par un atome de brome a amené aux composés bicétaliques correspondants. Même si les rendements restent modestes, l'originalité et l'importance de cette étape réside dans le fait que cette réaction électrochimique est diastéréosélective. Une hydrolyse acide sélective de ces *ortho*-quinones bicétaliques a alors permis de préparer pour la première fois des *ortho*-quinones monocétaliques énantiomériquement pures et stables.

Enfin, un premier état des lieux de leur réactivité, à travers différentes transformations (réduction, additions nucléophiles 1,2 et 1,4), a confirmé leur potentiel synthétique. L'addition nucléophile de PhMgBr s'est révélée la réaction la plus diastéréosélective (*ed* = 90 %). Toutefois, d'autres réactions tout aussi importantes restent à étudier, comme les réactions d'époxydation, de cyclopropanation ou encore des réactions de Diels-Alder.

L'ensemble des résultats obtenus au cours de ce travail suggère qu'il doit être possible de synthétiser en une seule étape des *ortho*-quinones monocétaliques chirales stables avec de meilleurs rendements à partir de composé non lactonisables. En effet, il est raisonnable de penser que l'oxydation anodique d'alcools phénoliques chiraux substitués par un atome de brome, dont le potentiel d'oxydation est inférieur à celui des éthers de phénol correspondants, devraient améliorer les rendements.

Mais la véritable reconnaissance de ce travail ne pourra se faire qu'à travers une application de ces *ortho*-quinones monocétaliques chirales lors de la synthèse de composés complexes naturels.

## **PARTIE EXPERIMENTALE**

Cette partie traite de la préparation et de la caractérisation de tous les composés étudiés dans ce projet de recherche. La majorité de ces composés ayant été décrits dans des publications déjà parues ou soumises, les résultats sont donc présentés tels qu'ils l'ont été, en langue anglaise, pour la présentation des manuscrits. Dans un premier temps, les procédures générales de synthèse et de voltammétrie cyclique seront décrites. Par la suite, les trois différentes conditions d'oxydation anodique vont être présentées, suivies de la description des composés obtenus (mode opératoire et caractérisations physico-chimiques).

### **I GENERAL PROCEDURE.**

Acetonitrile (MeCN), dichloromethane (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>), diethyl ether (Et<sub>2</sub>O), and methanol (MeOH) were distilled under N<sub>2</sub> immediately before use from P<sub>2</sub>O<sub>5</sub>, CaH<sub>2</sub>, and CaCl<sub>2</sub>, respectively. Tetrahydrofuran (THF) was purified by distillation from sodium/benzophenone under N<sub>2</sub> immediately before use. Synthesis grade ethyl acetate (EtOAc) was used as received. Light petroleum refers to the fraction boiling in the 40-60 °C boiling range. Moisture and oxygen sensitive reactions were carried out in flame-dried glassware under N<sub>2</sub>. Evaporations were conducted under reduced pressure at temperatures less than 45°C unless otherwise noted. Column chromatography was carried out under positive pressure using 40-60 μm silica gel (Merck) and the indicated solvents. Further drying of the residues was accomplished under high vacuum. Melting points are uncorrected. FTIR analyses were carried out on a Perkin-Elmer IR-FT Paragon 1000 PC spectrometer. NMR spectra of samples in the indicated solvent were run at either 200, 250 or 300 MHz. Carbon multiplicities and stereochemical assignments were determined by DEPT135 and NOESY experiments, respectively. Electron impact (50-70 eV) and liquid secondary ion mass spectrometry low- and high-resolution data (EIMS, LSIMS, ESIMS, HRMS) were obtained from the mass spectrometry laboratory of the CESAMO at the University of Bordeaux, Talence, France. Atmospheric pressure chemical ionization (APCI) mass spectrometry fragmentation data and MALDI-ToF high-resolution data (APCIMS and MALDI, HRMS) were obtained from the mass spectrometry laboratory at the European Institute of Chemistry and Biology, Pessac, France.

## II CYCLIC VOLTAMMETRY.

Cyclic voltammetry experiments were carried out in an acetonitrile solution containing  $n\text{-Bu}_4\text{-NBF}_4$  or  $\text{LiClO}_4$  (0.1 M) in a 20 mL three-neck round-bottom flask cell (Chart 1).



Chart 1 : Cyclic voltammetry

The potentiostat used was an Autolab PGSTAT100. The working electrode was a 3 mm diameter platinum disk. The counter electrode was a platinum wire, and the reference electrode (double-junction) was a silver (Ag) wire immersed in a saturated potassium chloride (KCl) solution separated from the bulk solution by a salt bridge fine glass frit. The reference electrode was calibrated after each experiment against the ferrocene/ferrocinium couple ( $E^\circ_{\text{Fc}/\text{Fc}^+} = 0.46 \text{ V}$  vs the Ag/AgCl reference electrode). Feedback correction was applied in order to minimize the ohmic drop between the working and reference electrodes. The precision of the measurements was about  $\pm 5 \text{ mV}$ .

## III GENERAL PROCEDURE FOR ELECTROCHEMICAL OXIDATION.

### III.1 ELECTROLYSIS AT CONSTANT CURRENT (PROCEDURE A).

Constant current electrolyses were carried out in a 100 mL undivided cylindrical cell, equipped with a platinum-coated titanium grid (50 g Pt/m<sup>2</sup>, 40 × 60 mm) as the anode (available from Magneto-Chemie) and a copper wire (0.5 mm diameter) as the cathode (see Chart 2).



Chart 2 : Electrochemical cell (100 mL) at constant current.

Lithium perchlorate ( $\text{LiClO}_4$ , purchased from Acros, 1.5 g, 14.0 mmol) was added as a supporting electrolyte to dry MeOH (50 mL). The starting material was introduced and the electrolysis was then performed at 50 mA or 100 mA, provided by a Sodilec SDRL02-120 regulated DC power supply, until the desired charge passed (2.5 F/mol). All reactions were vigorously stirred. After electrolysis, the solution was evaporated, and the residue was diluted in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (50 mL) and washed with  $\text{H}_2\text{O}$  ( $3 \times 30$  mL). The layers were then separated, and the aqueous layer was extracted with  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  ( $3 \times 30$  mL). The combined organic extracts were dried over  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , filtered, and evaporated to dryness.

### III.2 ELECTROLYSIS AT CONSTANT POTENTIAL (PROCEDURE B).

Controlled potential electrolyses were carried out in a 100 mL undivided cylindrical cell, equipped with a platinum-coated titanium grid ( $50 \text{ g Pt/m}^2$ ,  $40 \times 60$  mm) as the anode (available from Magneto-Chemie) and a copper wire (0.5 mm diameter) as the cathode (see Chart 3).



Chart 3 : Electrochemical cell (100 mL) at constant potential.

Lithium perchlorate ( $\text{LiClO}_4$ , purchased from Acros, 1.5 g, 14.0 mmol) was added as a supporting electrolyte to a 50 mL mixture of acetonitrile – methanol or acetonitrile – water (9:1). The starting acid and the base (e.g., 2,6-lutidine, 2 eq.) were introduced, and the electrolysis was then performed at constant potential on an Autolab PGSTAT 100 potentiostat using an Ag/AgCl reference electrode until the current decayed smoothly to background. All reactions were vigorously stirred. After electrolysis, the solution was evaporated, and the residue was diluted in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (50 mL) and washed with  $\text{H}_2\text{O}$  ( $3 \times 30$  mL). The layers were then separated, and the aqueous layer was extracted with  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  ( $3 \times 30$  mL). The combined organic extracts were dried over  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , filtered, and evaporated to dryness.

### III.3 ELECTROLYSIS AT CONSTANT POTENTIAL FOR CHIRAL COMPOUNDS (PROCEDURE C).

Electrolyses were carried out in a 100 mL divided cylindrical cell, equipped with a platinum grid as the anode and a platinum wire as the cathode (Chart 4).

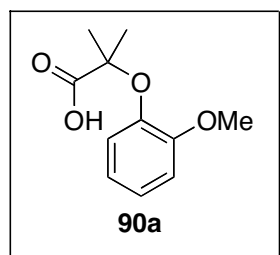


Chart 4 : Electrochemical divided cell (100 mL) at constant potential.

KOH pellets (1.1 g, 19.6 mmol) was added as a supporting electrolyte into 100 mL of methanol. The starting alcohol was introduced into the anodic compartment, and the electrolysis was then performed on an Autolab PGSTAT 100 potentiostat using an Ag/AgCl reference electrode. Electrolysis was carried out, under vigorous stirring, at a constant current of *ca.* 100 mA, which was maintained at this value by increasing gradually the potential until TLC monitoring indicated the complete disappearance of the starting alcohol. The reaction mixture was then evaporated, and the residue was taken up in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (50 mL) and H<sub>2</sub>O (20 mL). After separation, the aqueous layer was extracted with CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 × 30 mL) and the combined organic layers were washed with HCl 10% and brine, dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtered, and evaporated.

#### IV COMPOUNDS DESCRIPTION.

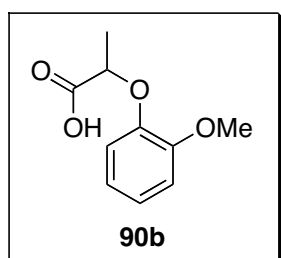
##### 2-(2-methoxyphenoxy)-2-methylpropionic acid (90a).



To a stirred ice-cold solution of 2-methoxyphenol (2.0 g, 16mmol) and hydrated 1,1,1-trichloro-2-methylpropan-2-ol (7.88 g,44 mmol)<sup>74</sup> in acetone (40 mL) was added powdered sodium hydroxide (6.0 g, 150 mmol) in three equal portions at 2 h intervals. After each addition, the reaction mixture was allowed to warm to room temperature. Before the last addition, an additional 40 mL of acetone was added to the thick suspension. The mixture was then stirred for 18 h at room temperature, and the solvent was evaporated to give a residue, which was diluted in water and acidified to pH 1 with 10% aq

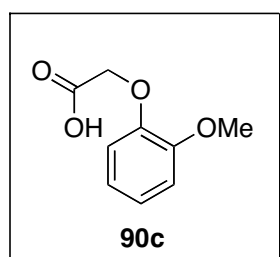
HCl. The aqueous phase was extracted three times with Et<sub>2</sub>O (3 × 100 mL). The organic layer was dried over MgSO<sub>4</sub>, filtered, and evaporated to give crude **90a** as light brown oil. Crystallization from benzene-hexane afforded pure **90a** (2.0 g, 60 %) as white crystals, mp 42 °C (lit.<sup>115</sup> mp 45-47 °C). IR (NaCl) 2990, 1705 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 250 MHz) δ 1.49 (s, 6H), 3.80 (s, 3H), 6.81-7.10 (m, 4H); <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 62.9 MHz) δ 176.8, 152.2, 142.7, 124.9, 123.2, 120.8, 111.8, 81.6, 55.4, 24.6 ; EIMS *m/z* (rel intensity) 210 (M<sup>+</sup>, 31), 165 (16), 124 (100).

### 2-(2-methoxyphenoxy)propionic acid (**90b**).



To a stirred solution of 2-methoxyphenol (2.0 g, 16 mmol) in acetone (40mL) were added ethyl bromopropionate (3.6 g, 20 mmol), potassium carbonate (2.76 g, 20 mmol), and potassium iodide (0.13 g, 0.8 mmol). The reaction mixture was refluxed for 22 h. After being cooled to room temperature, the potassium salts were removed by filtration. The filtrate was diluted in EtOAc- AcOH [100 mL, (100:1)] and washed with 1 M H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (50 mL) and brine (3 × 50 mL). After separation, the organic layer was dried over MgSO<sub>4</sub>, filtered, and evaporated to give a residue which was further dried under high vacuum overnight to give 3.8 g of crude product. To a stirring solution of this crude ester in absolute ethanol (25 mL) was added a solution of potassium hydroxide (1.0 g, 18.3 mmol) in absolute ethanol (5 mL). The mixture was refluxed for 24 h. After cooling to room temperature, the mixture was acidified with 10% aq HCl (10 mL), extracted with Et<sub>2</sub>O (2 × 50 mL), dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtered, and evaporated to give crude **90b**. Crystallization from benzene-pentane yielded pure **90b** (1.36 g, 43 %) as white crystals, mp 82 °C (lit.<sup>116</sup> mp 85 °C). IR (NaCl) 2962, 1720 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 250 MHz) δ 1.65 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H), 3.84 (s, 3H), 4.72 (q, *J* = 6.7 Hz, 1H), 6.83-7.04 (m, 4H), 9.41 (bs, 1H); <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 62.9 MHz) δ 176.4, 149.9, 146.5, 123.4, 120.9, 117.3, 112.2, 74.8, 55.7, 18.3.

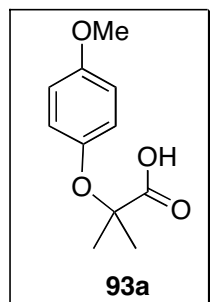
### 2-(2-Methoxyphenoxy)acetic acid (**90c**).



To a stirred solution of 2-methoxyphenol (3.0 g, 24 mmol) in 5% aq sodium hydroxide (20 mL) was added methyl chloroacetate (5.2 g, 48 mmol) in 8% aq sodium hydroxide (50 mL). The mixture was heated on a steam-bath at 80 °C for 16 h. After being cooled to room temperature, the mixture was acidified with 10% aq HCl, extracted

with Et<sub>2</sub>O (2 × 50 mL), dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtered, and evaporated to give crude **90c**. Crystallization from benzene-pentane yielded pure **90c** (2.1 g, 48 %) as white crystals, mp 121 °C (lit.<sup>117</sup> mp 121.5 °C). IR (NaCl) 3014, 1745, 1710 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 250 MHz) δ 3.88 (s, 3H), 4.70 (s, 2H), 6.90- 7.06 (m, 4H), 9.44 (bs, 1H); <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 62.9 MHz) δ 173.4, 149.6, 146.9, 123.4, 121.0, 115.7, 112.1, 67.1, 55.8.

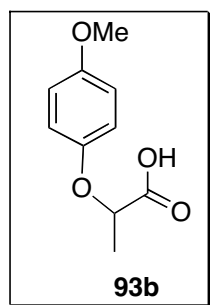
### 2-(4-Methoxyphenoxy)-2-methylpropionic acid (**93a**).



(18), 124 (100).

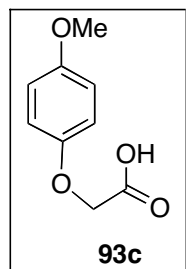
This acid was prepared as described for **90a**. Crystallization of the resulting crude light brown oil from benzene-pentane yielded pure **93a** (2.4 g, 70 %) as beige needles, mp 54 °C (lit.<sup>118</sup> mp 57 °C). IR (NaCl) 2963, 1736 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 250 MHz) δ 1.55 (s, 6H), 3.76 (s, 3H), 6.77-6.94 (m, 4H); <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 62.9 MHz) δ 179.5, 155.7, 147.9, 122.6, 114.2, 79.8, 55.4, 24.9; EIMS m/z (relative intensity) 210 (M<sup>+</sup>, 31), 165

### 2-(4-Methoxyphenoxy)propionic acid (**93b**).



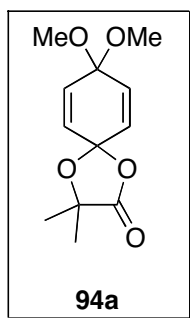
This acid was prepared as described for **90b**. Crystallization from benzene-pentane yielded pure **93b** (1.9 g, 60 %) as colorless needles, mp 86 °C (lit.<sup>75</sup> mp 90 °C). IR (NaCl) 2949, 1719 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 250 MHz) δ 1.63 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H), 3.76 (s, 3H), 4.70 (q, *J* = 6.7 Hz, 1H), 6.80-6.88 (m, 4H), 9.41 (bs, 1H); <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 62.9 MHz) δ 178.2, 154.6, 151.2, 116.5, 114.7, 73.0, 55.6, 18.4.

### 2-(4-Methoxyphenoxy)acetic acid (**93c**).

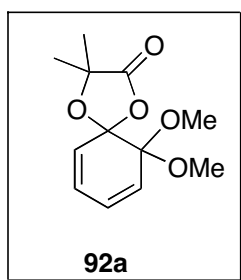


This acid was prepared as described for **90c** to furnish pure **93c** as colorless plates (4.8 g, 65 %), mp 105 °C (lit.<sup>75</sup> mp 110 °C). IR (NaCl) 2915, 1743 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 250 MHz) δ 3.77 (s, 3H), 4.63 (s, 2H), 6.81-6.90 (m, 4H), 9.6 (bs, 1H); <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 62.9 MHz) δ 174.6, 154.7, 151.5, 115.8, 114.7, 65.7, 55.6.

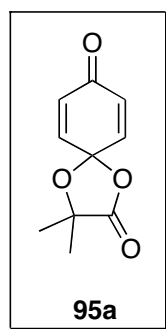


**3,3-Dimethyl-8,8-dimethoxy-1,4-dioxaspiro[4.5]deca-6,9-dien-2-one (94a).**

Electro-oxidation of a solution of **93a** (300 mg, 1.45 mmol) in acetonitrile-methanol (9:1) was performed in the presence of 2 eq. of 2,6-lutidine according to the general procedure B described above for preparative electro-chemical oxidation. Electrolysis was carried out at a constant potential of 1.5 V/Ag/0.1 M AgCl until the current decayed smoothly to background with passage of 2.6 F/mol. The reaction mixture was then processed as described above to give crude **94a** (257 mg), which was purified by column chromatography, eluting with hexanes-EtOAc (2:1) to furnish pure **94a** (240 mg, 69 %) as a solid, mp 121 °C. IR (NaCl) 1789 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 250 MHz) δ 1.54 (s, 6H), 3.28 (s, 3H), 3.29 (s, 3H), 5.97- 6.02 (d, J = 10.37 Hz, 2H); <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 62.9 MHz) δ 175.2, 132.4, 130.4, 98.3, 92.2, 77.5, 50.3, 26.3; EIMS m/z (relative intensity) 240 (M<sup>+</sup>, 1), 209 (65), 165 (27), 154 (23), 123 (100); HRMS (EIMS) calcd for C<sub>12</sub>H<sub>16</sub>O<sub>5</sub> 240.0998, found 240.0995.

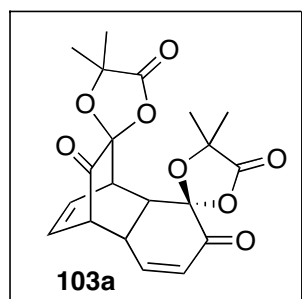
**2-(2-Methoxyphenoxy)-2-methylpropionic Acid (92a).**

Electro-oxidation of a solution of **90a** (118 mg, 0.56 mmol) in acetonitrile-methanol (9:1) was performed in the presence of 2 eq. of 2,6-lutidine according to the general procedure B described above for preparative electro-chemical oxidation. Electrolysis was carried out at a constant potential of 1.8 V/Ag/0.1 M AgCl until the current decayed smoothly to background with passage of 5.0 F/mol. The reaction mixture was then processed as described above, and the residue was further dried overnight to give **92a** (106 mg, 78 %) as a pale yellow oil. IR (NaCl) 1800 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 250 MHz) δ 1.48 (s, 3H), 1.57 (s, 3H), 3.39 (s, 3H), 3.40 (s, 3H), 5.81-6.13 (m, 4H); <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 62.9 MHz) δ 175.3, 130.7, 127.8, 127.3, 126.5, 106.3, 97.6, 76.4, 51.6, 51.3, 27.2, 24.5; EIMS m/z (relative intensity) 240 (M<sup>+</sup>, 22), 209 (7), 154 (100), 139 (30), 123 (20), 111 (84); HRMS (EIMS) calcd for C<sub>12</sub>H<sub>16</sub>O<sub>5</sub> 240.0998, found 240.0994.

**3,3-Dimethyl-1,4-dioxaspiro[4.5]deca-6,9-diene-2,8-di-one (95a).**

Monohydrolysis of spiro lactone bisketal **94a** (40 mg, 0.17 mmol) in acetone (2 mL) was carried out at room temperature by treatment with 4% aq acetic acid (5 mL). The reaction mixture was stirred for 30 min and then poured over a 5% aq NaHCO<sub>3</sub> solution. The organic product was extracted with Et<sub>2</sub>O, dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtered, and evaporated to give **95a** quantitatively (33 mg) as pale yellow crystals.

Electro-oxidation of a solution of **93a** (220 mg, 1.05 mmol) in acetonitrile-water (9:1) was performed in the presence of 2 eq. of pyridine according to the general procedure described above for preparative electrochemical oxidation. Electrolysis was carried out at a constant potential of 1.5 V/Ag/0.1 M AgCl until the current decayed smoothly to background with passage of 2.4 F/mol. The reaction mixture was then processed as described above to give **95a** (123 mg, 61 %) as pale yellow crystals, mp 105 °C (lit.<sup>67</sup> mp 103.5 °C). IR (NaCl) 1796, 1676, 1640 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 1.58 (s, 6H), 6.24-6.28 (d, *J* = 10.1 Hz, 2H), 6.61-6.65 (d, *J* = 10.1 Hz, 2H); EIMS *m/z* (relative intensity) 166 [(M - CO)<sup>+</sup>, 9], 150 (45), 43 (100).

**Tricyclododecadienedione (103a).**

Monohydrolysis of spiro lactone bisketal **92a** (40 mg, 0.17 mmol) in acetone (5 mL) was carried out at room temperature by treatment with 10% aq HCl (5 mL). The reaction mixture was stirred for 30 min and then poured over a 5% aq NaHCO<sub>3</sub> solution. The organic product was extracted with Et<sub>2</sub>O, dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtered, and evaporated to give **103a** quantitatively (32 mg) as an off-white solid.

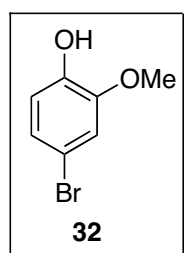
Electro-oxidation of a solution of **90a** (219 mg, 1.04 mmol) in acetonitrile-water (9:1) was performed in the presence of 2 eq. of pyridine according to the general procedure described above for pre-parative electrochemical oxidation. Electrolysis was carried out at a constant potential of 1.8 V/Ag/0.1 M AgCl until the current decayed smoothly to background with passage of 4.8 F/mol. The reaction mixture was then processed as described above to give a residue. Purification of this residue by column chromatography, eluting with hexanes-EtOAc (4:1 → 1:1), gave an off-white solid which was crystallized from CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> to furnish pure **103a** (42 mg, 21 %) as small opaque flakes, mp 227°C : IR (NaCl) 1820, 1754, 1742, 1706 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 200 MHz) δ 1.31 (s, 3H), 1.53 (s, 6H), 1.58 (s, 3H), 3.17 (dd, *J* = 8.3, 1.9

Hz, 1 H), 3.36 (dt,  $J = 6.7, 1.8$  Hz, 1H), 3.43 (ddd,  $J = 3.8, 2.4, 1.3$  Hz, 1H), 3.50 (m, 1H), 6.08 (ddd,  $J = 7.8, 6.4, 1.6$  Hz, 1H), 6.24 (dd,  $J = 10.3, 1.6$  Hz, 1H), 6.41 (dddd,  $J = 7.8, 6.5, 1.8, 0.5$  Hz, 1H), 6.60 (dd,  $J = 10.2, 4.1$  Hz, 1H);  $^{13}\text{C}$  NMR (CDCl<sub>3</sub>, 50.3 MHz)  $\delta$  199.5, 188.9, 174.2, 146.5, 131.6, 129.7, 128.7, 100.9, 98.6, 78.9, 78.3, 51.1, 44.3, 42.9, 37.7, 27.0, 26.7, 25.3, 24.0; EIMS  $m/z$  (relative intensity) 388 ( $\text{M}^+$ , 0.12), 360 (17), 274 (26), 160 (100); HRMS (EIMS) calcd for C<sub>20</sub>H<sub>20</sub>O<sub>8</sub> 388.1158, found 388.1160.

### X-ray analysis of 103a.

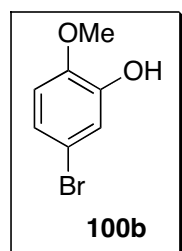
Crystals of **103a**, suitable for an X-ray structure determination (0.2 × 0.025 × 0.4 mm.) were obtained in dimethylformamide by slow evaporation. X-ray diffraction data were collected on a crystal sealed in a Lindemann-glass using CuK $\alpha$  radiation on a CAD4 diffractometer. The structure was solved by direct methods and refined to final reliability factor of  $R = 28\%$  for 4146 reflections.

### 4-Bromoguaiacol (32).



To a cold (-20°C) solution of guaiacol (4 g, 32.3 mmol) in MeCN (30 mL) under argon was added HBF<sub>4</sub>-Et<sub>2</sub>O (1 eq) and then slowly NBS (6 g, 33.9 mmol) (after recrystallization in water) such that the temperature did not rise above -10°C. After the addition, the cooling ice bath was removed and the mixture was stirred overnight at room temperature. NaHSO<sub>3</sub> (10 %, 20 mL) was added, and the reaction mixture extracted with EtOAc (3 × 20 mL), washed with H<sub>2</sub>O (2 × 10 mL) and brine (2 × 10 mL), dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtered and evaporated to give crude **32** as a brown oil, which was purified by column chromatography, eluting with hexane/EtOAc (8 :2) to furnish **32** (9.2 g, 65 %) as pale yellow oil. All characterization data were identical to those previously reported.<sup>95</sup>

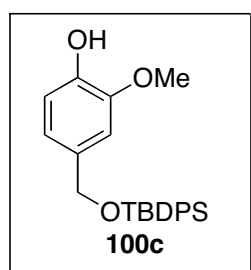
### 5-Bromoguaiacol (100b).



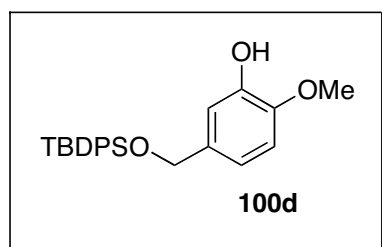
A 39% solution of peracetic acid in acetic acid (30 mL, 446 mmol) was added dropwise to a stirring ice-cooled solution of 5-bromo-2-methoxybenzaldehyde (15.0 g, 70.0 mmol) in EtOAc (160 mL). The reaction mixture was allowed to warm up slowly to room temperature while stirred overnight, after which time it was diluted in H<sub>2</sub>O (80 mL). After separation, the aqueous layer was extracted with EtOAc (3 × 20 mL), and the combined organic layers were washed with

saturated aqueous  $\text{NaHCO}_3$  ( $3 \times 10$  mL), dried over  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , filtered and evaporated. The yellow residue was dissolved in MeOH (160 mL), then KOH pellets (4.12 g, 73.6 mmol) were added portionwise at  $0^\circ\text{C}$  under stirring. The reaction mixture was stirred at  $0^\circ\text{C}$  for an additional 30 min, after which time it was diluted in  $\text{H}_2\text{O}$  (80 mL), slowly acidified with 10% aqueous HCl, extracted with EtOAc ( $3 \times 20$  mL), washed with brine ( $2 \times 10$  mL), dried over  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , filtered and evaporated to give crude **100b** as a yellow oil, which was purified by column chromatography, eluting with light petroleum/ $\text{Et}_2\text{O}$  (6:1  $\rightarrow$  3:1) to furnish **100b** (9.2 g, 65 %) as an off-white solid. All characterization data were identical to those previously reported.<sup>119,120</sup>

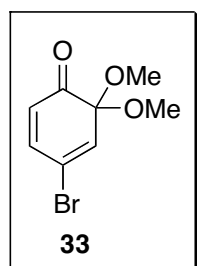
#### 4-*tert*-Butyldiphenylsilyloxymethyl-2-methoxyphenol (**100c**).



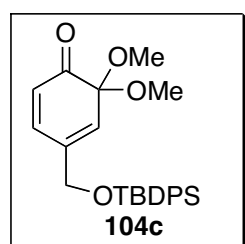
To a stirring ice-cold suspension of 3-methoxy-4-hydroxybenzyl alcohol (3 g, 19.5 mmol) in dry  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (20 mL) was added triethylamine (6 mL, 43.13 mmol) and 4-dimethylaminopyridine (DMAP, 5 g, 41.6 mmol). The mixture was stirred for 10 min, after which time *tert*-butyldiphenylsilyl chloride (TBDPSCl, 3.2 mL, 12.3 mmol) was added. After 30 min, the cooling ice bath was removed and the mixture was stirred for 3 h at room temperature. The solution was diluted in 20 mL of  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , washed with 1M  $\text{H}_3\text{PO}_4$  ( $3 \times 10$  mL) and brine ( $3 \times 10$  mL). The organic layer was dried over  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , filtered and evaporated to give crude **100c** as a yellow oil, which was submitted to column chromatography, eluting with light petroleum/ $\text{Et}_2\text{O}$  (1:1) to furnish pure **100c** as a yellow oil (4.23 g, 54 %): IR (NaCl)  $3535\text{ cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 250 MHz)  $\delta$  1.11 (s, 9H), 3.86 (s, 3H), 4.72 (s, 2H), 5.56 (s, 1H), 6.78-6.90 (m, 3H), 7.35-7.73 (m, 10H);  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 62.9 MHz)  $\delta$  146.3, 144.5, 135.6, 134.7 133.6, 129.6, 127.7, 119.0, 114.0, 109.0, 65.5, 55.8, 26.8, 19.3; LSIMS  $m/z$  (rel intensity) 415 ( $\text{MNa}^+$ , 9), 391 (19), 335 (100); HRMS (LSIMS) calcd for  $\text{C}_{24}\text{H}_{28}\text{O}_3\text{SiNa}$  415.1705 found 415,1708.

**5-tert-Butyldiphenylsilyloxymethyl-2-methoxyphenol (100d).**

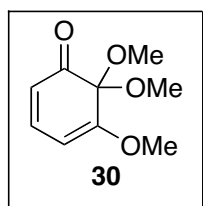
To a stirring ice-cold suspension of 4-methoxy-3-hydroxybenzyl alcohol (3.01 g, 19.6 mmol) in dry  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (25 mL) was added triethylamine (6 mL, 43.1 mmol) and DMAP (5.11 g, 41.9 mmol). The mixture was stirred for 10 min, after which time TBDPSCI (5.1 mL, 19.6 mmol) was added. After 30 min, the cooling ice bath was removed and the mixture was stirred for 3 h at room temperature. The solution was diluted in 20 mL of  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , washed with 1M  $\text{H}_3\text{PO}_4$  (3×10 mL) and brine (3×10 mL). The organic layer was dried over  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , filtered and evaporated to give crude **100d** as a yellow oil, (6.14 g, 80 %). All spectrometric data were identical to those previously reported.<sup>23</sup>

**4-Bromo-6,6-dimethoxycyclohexa-2,4-dienone (33).**

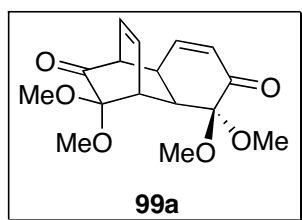
Electrochemical oxidation of a solution of 4-bromo-2-methoxyphenol **32** (171 mg, 0.8 mmol) was performed at 50 mA according to the procedure A. The reaction mixture was then processed as described above, and the oily residue was purified by column chromatography, eluting with light petroleum/ $\text{Et}_2\text{O}$  (2:1), to furnish pure orthoquinone monoketal **33** as a yellow oil (126 mg, 64 %). All spectroscopic data were identical to those previously reported.<sup>22,93</sup>

**4-tert-Butyldiphenylsilyloxymethyl-6,6-dimethoxycyclohexa-2,4-dienone (104c).**

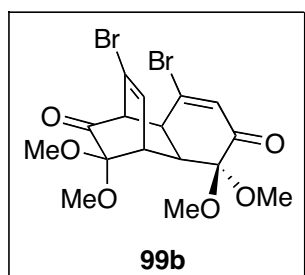
Electrochemical oxidation of a solution of 4-tert-Butyldiphenylsilyloxymethyl-2-methoxyphenol **100c** (466 mg, 1.2 mmol) was performed at 100 mA according to the procedure A. The reaction mixture was then processed as described above, and the oily residue was purified by column chromatography, eluting with light petroleum/ $\text{Et}_2\text{O}$  (1:1), to furnish pure orthoquinone monoketal **104c** as a yellow oil (502 mg, 100 %); IR (NaCl) 1682, 2314, 2872, 2957  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 250 MHz)  $\delta$  1.10 (s, 9H), 3.36 (d,  $J = 3.7$  Hz, 6H), 4.32 (s, 2H), 6.01 (dd,  $J = 2.7, 10.1$  Hz, 1H), 6.41 (d,  $J = 1.5$  Hz, 1H), 6.71 (d,  $J = 9.8$  Hz, 1H), 7.40-7.72 (m, 10H);  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 62.9 MHz)  $\delta$ ; 195.1, 139.1, 136.9, 135.3, 132.6, 129.8, 128.2, 127.7, 125.7, 91.5, 64.3, 49.8, 26.6, 19.0; EIMS  $m/z$  (rel intensity) 422 ( $\text{M}^+$ , 29), 365 (7), 213 (29), 183 (11), 167 (10); HRMS (EIMS) calcd for  $\text{C}_{25}\text{H}_{30}\text{O}_4\text{Si}$  422.1913, found 422.1914.

**5,6,6-trimethoxycyclohexa-2,4-dienone (30).**

Electrochemical oxidation of a solution of 2,3-dimethoxyphenol **29** (190 mg, 1.2 mmol) was performed at 100 mA according to the procedure A. The reaction mixture was then processed as described above, and the oily residue was purified by column chromatography, eluting with pure Et<sub>2</sub>O, to furnish pure orthoquinone monoketal **30** as a yellow oil (226 mg, 100%)<sup>36,38, 42</sup>; IR (NaCl) 1560, 1642, 1682 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz) δ 3.24 (s, 6H), 3.73 (s, 3H), 5.35 (bd, 1H), 5.77 (bt, 1H), 6.95 (bt, 1H); <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 62.9 MHz) δ 194.5, 163.3, 142.9, 118.9, 96.3, 93.8, 56.0, 51.3; EIMS *m/z* (rel intensity) 184 (M<sup>+</sup>, 70), 169 (41), 153 (22); HRMS (EIMS) calcd for C<sub>9</sub>H<sub>12</sub>O<sub>4</sub> 184.0736, found 184.0735.

**3,3,10,10-Tetramethoxytricyclo[6.2.2.0<sup>2,7</sup>]dodeca-5,11-diene-4,9-dione (99a).**

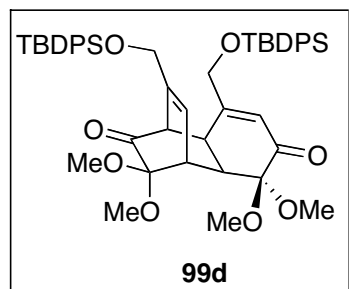
Electrochemical oxidation of a solution of guaiacol **100a** (211 mg, 1.7 mmol) was performed at 100 mA according to the procedure A. The reaction mixture was then processed as described above, and the residue was purified by column chromatography, eluting with light petroleum/Et<sub>2</sub>O [(2:1) → (1:1)], to furnish pure dimer **99a** as fine off-white crystals (241 mg, 92 %). All spectroscopic data were identical to those previously reported.<sup>3,76,93</sup>

**6,12-Bromo-3,3,10,10-tetramethoxytricyclo[6.2.2.0<sup>2,7</sup>]dodeca-5,11-diene-4,9-dione (99b).**

Electrochemical oxidation of a solution of 5-bromo-2-methoxyphenol **100b** (226 mg, 1.1 mmol) was performed at 50 mA according to the procedure A. The reaction mixture was then processed as described above, and the oily residue was purified by column chromatography, eluting with light petroleum/Et<sub>2</sub>O (1:1), to furnish pure dimer **99b** as fine off-brown crystals (76 mg, 30 %), mp 154°C; IR (NaCl) 1438, 1615, 1716, 1750 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 250 MHz) δ 3.10-3.22 (m, 2H), 3.10 (s, 3H), 3.22 (s, 3H), 3.37 (s, 3H), 3.45 (s, 3H), 3.65 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 3.86 (s, 1H), 6.34 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 6.56 (s, 1H); <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 62.9 MHz) δ 198.9, 190.1, 144.5, 132.7, 130.7, 118.0, 98.2, 94.3, 61.7, 50.8, 50.5, 49.8, 49.0, 48.6, 42.2, 39.3; EIMS *m/z*

(rel intensity) 439 (12), 438 (73), 437 (8), 327 (12), 325 (12), 299 (97), 297 (100). HRMS (LSIMS) calcd for 486.9368 C<sub>16</sub>H<sub>18</sub>O<sub>6</sub>Br<sub>2</sub>Na found 486.9380.

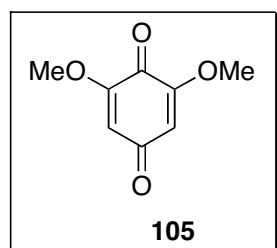
**6,12-*tert*-Butyldiphenylsilyloxymethyl-3,3,10,10-tetramethoxytricyclo[6.2.2.0<sup>2,7</sup>]dodeca-5,11-diene-4,9-dione (99d).**



Electrochemical oxidation of a solution 5- *tert*-Butyldiphenylsilyloxymethyl -2-methoxyphenol **100d** (494 mg, 1.3 mmol) was performed at 100 mA according to the procedure A. The reaction mixture was then processed as described above, and the residu was purified by column chromatography, eluting with light petroleum/Et<sub>2</sub>O (1:1), to

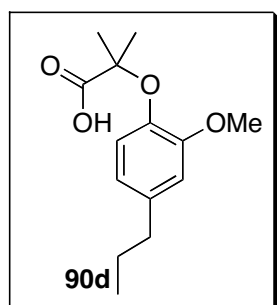
furnish pure dimer **99d** (414 mg, 78 %); IR (NaCl) 1742, 1707 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz) δ 1.04 (s, 9H), 1.06 (s, 9H), 3.11 (s, 3H), 3.19 (d, *J* = 6.6 Hz, 1H), 3.28 (s, 2H), 3.30 (s, 3H), 3.46 (s, 6H), 3.91 (s, 2H), 4.21 (q, *J* = 16.7 Hz, 2H), 6.21 (d, *J* = 6.6 Hz, 1H), 6.32 (s, 1H), 7.28-7.65 (m, 20 H); <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 75.5 MHz) 201.3, 193.2, 157.7, 139.6, 135.4, 135.3, 135.2, 135.1, 133.0, 132.6, 132.4, 129.9, 129.7, 127.7, 124.4, 123.2, 98.8, 94.7, 64.5, 64.0, 53.8, 50.4, 49.9, 49.5, 48.9, 39.4, 38.7, 26.6, 26.5, 19.1, 19.0; LSIMS *m/z* (rel intensity) 867 (MNa<sup>+</sup>, 100), 199 (41); HRMS (LSIMS) calcd for C<sub>50</sub>H<sub>60</sub>O<sub>8</sub>SiNa 867.3724, found 867.3719.

**2,6-dimethoxy-parabenzoquinone (105).**

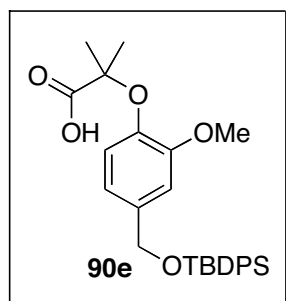


Electrochemical oxidation of a solution of 2,6-dimethoxyphenol **100f** (283 mg, 1.8 mmol) was performed at 100 mA according to the procedure A. The reaction mixture was then processed as described above, and the oily residue was purified by column chromatography, eluting with pure CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, to furnish paraquinone **105** as a yellow

solid (94 mg, 30 %), mp 254-256°C (lit.<sup>121</sup> mp 252-254°C); IR (NaCl) 1600, 1645, 1695, 1321 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 250 MHz) δ 3.81 (s, 6H), 5.85 (s, 2H); <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 62.9 MHz) δ 186.6, 157.3, 107.4, 56.5; EIMS *m/z* (rel intensity) 168 (M<sup>+</sup>, 38), 137 (13), 69 (100).

**2-(4-propyl-2-methoxyphenoxy)-2-methylpropionic acid (90d).**

Hydrogenation of eugenol (20 g, 0.122 mol) in dry THF (150 mL) was carried out under H<sub>2</sub> (balloon) for 24 h at room temperature in the presence of 10 wt % Pd/C as a catalyst (1.5 g). The reaction mixture was filtered through Celite, and the solid was washed with acetone. Evaporation of the combined filtrates and washings afforded an oil (20 g), which was used without further purification. To a stirring ice-cold solution of this crude 2-methoxy-4-propylphenol (5.3 g, 31.5 mmol) and 1,1,1-trichloro-2-methylpropan-2-ol (H<sub>2</sub>O)<sub>x</sub> (16.7 g, 94.1 mmol) in acetone (120 mL) was added powdered sodium hydroxide (6.6 g, 165 mmol) in three equal portions at 2 h intervals. After each addition, the reaction mixture was allowed to warm to room temperature. Before the last addition, an additional 40 mL of acetone added to the thick suspension. The reaction mixture was then refluxed for 64 h. The solvent was evaporated to give a residue, which was diluted in water and acidified to pH 1 with 10% aq HCl. The aqueous phase was extracted with CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 × 50 mL). The organic layers were then dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtered, and evaporated to give crude **90d**, which was submitted to column chromatography, eluting with light petroleum/EtOAc (8:1→2:1), to furnish pure **90d** as a yellow oil (1.97 g, 25%); IR (NaCl) 3314, 1767, 1713 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 250 MHz) δ 0.92 (t, *J* = 7.32 Hz, 3H), 1.49 (s, 6H), 1.61 (q, *J* = 7.63, 7.33 Hz, 2H), 2.53 (t, *J* = 7.63 Hz, 2H), 3.84 (s, 3H), 6.67-6.91 (m, 3H); <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 62.9 MHz) δ 176.5, 152.0, 140.4, 140.1, 123.2, 120.6, 111.9, 81.9, 55.5, 37.7, 24.7, 24.4, 13.6; LSIMS *m/z* (rel intensity) 275 (MNa<sup>+</sup>, 100), 253 (M<sup>+</sup>, 58); HRMS (LSIMS) calcd for C<sub>14</sub>H<sub>20</sub>O<sub>4</sub>Na 275.1259 found 275.1257.

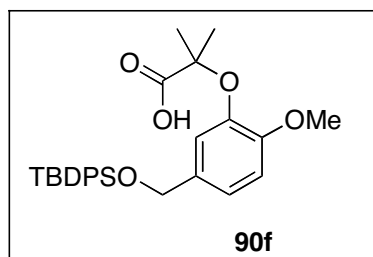
**2-(4-*tert*-Butyldiphenylsilyloxymethyl-2-methoxyphenoxy)-2-methylpropionic acid (90e).**

A stirred ice-cold solution of **100c** (2.10 g, 5.40 mmol) and 1,1,1-trichloro-2-methylpropan-2-ol (H<sub>2</sub>O)<sub>x</sub> (2.90 g, 16.3 mmol) in acetone (50 mL) was treated with powdered sodium hydroxide (1.3 g, 32.5 mmol) and processed as described for **90d**. The resulting crude **90e** was submitted to column chromatography, eluting with hexanes/EtOAc (6:1→2:1), to furnish **90e** as a transparent oil, which was crystallized from CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> to give **90e** as fine white crystals (1.93 g, 54%), mp 77-78°C; IR (NaCl) 3330, 1765, 1719, 1590 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 250 MHz) δ 1.11 (s, 9H), 1.52 (s, 6H), 3.85 (s, 3H), 4.75 (s, 2H), 6.82-6.98 (m, 3H), 7.35-7.70 (m, 10H); <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>,



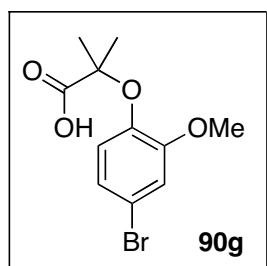
62.9 MHz)  $\delta$  175.7, 152.3, 141.1, 138.8, 135.6, 133.3, 129.8, 127.7, 123.5, 118.3, 109.6, 82.6, 65.1, 55.6, 26.8, 24.9, 19.3; LSIMS  $m/z$  (rel intensity) 501 ( $MNa^+$ , 63), 433 (42); HRMS (LSIMS) calcd for  $C_{28}H_{34}SiO_5Na$  501.2073, found 501.2070.

### 2-(5-*tert*-Butyldiphenylsilyloxymethyl-2-methoxyphenoxy)-2-methylpropionic acid (**90f**).

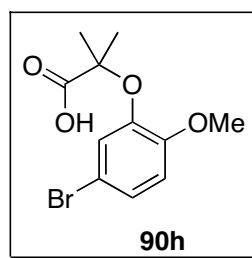


A stirred ice-cold solution of **100d** (2.87 g, 7.3 mmol) and 1,1,1-trichloro-2-methylpropan-2-ol ( $H_2O$ )<sub>x</sub> (3.97 g, 22.4 mmol) in acetone (50 mL) was treated with powdered sodium hydroxide (1.3 g, 32.5 mmol) and processed as described for **90d**. The resulting crude **90f** was submitted to column chromatography, eluting with hexanes/EtOAc (6:1→2:1), to furnish pure **90f** as a transparent oil (1.39 g, 40%); IR (NaCl) 3328, 1765, 1715, 1265  $cm^{-1}$ ;  $^1H$  NMR ( $CDCl_3$ , 250 MHz)  $\delta$  1.14 (s, 9H), 1.55 (s, 6H), 3.88 (s, 3H), 4.74 (s, 2H), 6.88-7.09 (m, 3H), 7.71-7.74 (m, 10H), 9.75 (bs, 1H);  $^{13}C$  NMR ( $CDCl_3$ , 62.9 MHz)  $\delta$  176.7, 151.2, 142.5, 135.4, 134.0, 133.3, 129.7, 129.6, 127.7, 127.6, 122.6, 121.5, 111.5, 81.9, 79.8, 64.7, 55.7, 26.7, 24.8, 19.2; EIMS  $m/z$  (rel intensity) 478 ( $M^+$ , 2), 421 (39), 335 (58), 199 (38), 137 (100); HRMS (EIMS) calcd for  $C_{28}H_{34}SiO_5$  478.2175, found 478.2175.

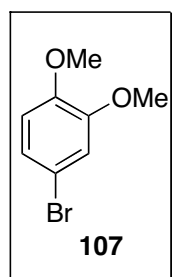
### 2-(4-Bromo-2-methoxyphenoxy)-2-methylpropionic acid (**90g**).



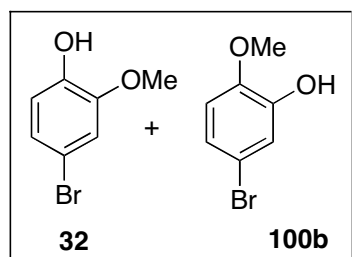
A stirred ice-cold solution of **32** (1.20 g, 5.91 mmol) and 1,1,1-trichloro-2-methylpropan-2-ol ( $H_2O$ )<sub>x</sub> (3.18 g, 17.9 mmol) in acetone (50 mL) was treated with powdered sodium hydroxide (1.45 g, 36.2 mmol) and processed as described for **90d**. The resulting crude **90g** was submitted to column chromatography, eluting with light petroleum/Et<sub>2</sub>O (2:1), to furnish pure **90g** as a transparent oil (753 mg, 44%); IR (NaCl) 3348, 1763, 1718  $cm^{-1}$ ;  $^1H$  NMR ( $CDCl_3$ , 250 MHz)  $\delta$  1.50 (s, 6H), 3.80 (s, 3H), 6.74-7.00 (m, 3H), 10.7 (bs, 1H);  $^{13}C$  NMR ( $CDCl_3$ , 62.9 MHz)  $\delta$  177.5, 153.0, 142.3, 124.2, 123.6, 117.0, 115.4, 81.5, 55.8, 24.6; LSIMS  $m/z$  (rel intensity) 313 ( $MNa^+$ , 22), 311 ( $MNa^+$ , 22), 290 ( $MH^+$ , 37), 288 ( $MH^+$ , 34), 245 (98), 243 (100); HRMS (LSIMS) calcd for  $C_{11}H_{13}BrO_4$  287.9997, found 287.9999.

**2-(5-Bromo-2-methoxyphenoxy)-2-methylpropionic acid (90h).**

A stirred ice-cold solution of **100b** (1.1 g, 5.50 mmol) and 1,1,1-trichloro-2-methylpropan-2-ol (H<sub>2</sub>O)<sub>x</sub> (2.9 g, 16.50 mmol) in acetone (40 mL) was treated with powdered sodium hydroxide (1.4 g, 34.37 mmol) and processed as described for **90d**. The resulting crude **90h** was submitted to column chromatography, eluting with light petroleum/Et<sub>2</sub>O (2:1), to furnish pure **90h** as a transparent oil (598 mg, 38%); IR (NaCl) 3348, 1763, 1718 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 250 MHz) δ 1.50 (s, 6H), 3.78 (s, 3H), 6.73-7.16 (m, 1H), 10.24 (bs, 1H); <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 62.9 MHz) δ 177.4, 151.7, 143.9, 127.4, 126.0, 113.2, 112.1, 81.7, 55.7, 24.6; LSIMS *m/z* (rel intensity) 311 (MNa<sup>+</sup>, 22), 290 (MH<sup>+</sup>, 37), 243 (100), 202 (71); HRMS (LSIMS) calcd for C<sub>11</sub>H<sub>13</sub>BrO<sub>4</sub> 287.9997, found 287.9999.

**4-Bromoveratrol (107).**

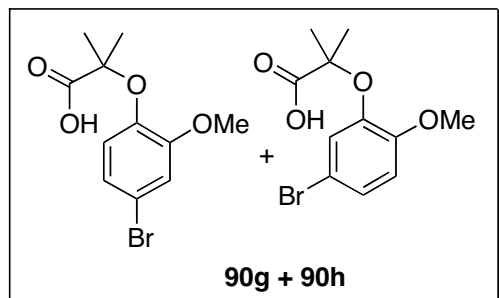
To a cold (-20°C) solution of veratrol (10.58 g, 76.5 mmol) in MeCN (45 mL) under argon was added HBF<sub>4</sub>-Et<sub>2</sub>O (1 eq) and then slowly NBS (13.76 g, 77.1 mmol) (before recrystallization in water) such that the temperature did not rise above -10°C. After the addition, the cooling ice bath was removed and the mixture was stirred overnight at room temperature. NaHSO<sub>3</sub> (10 %, 20 mL) was added, and the reaction mixture extracted with EtOAc (3 × 20 mL), washed with H<sub>2</sub>O (2 × 10 mL) and brine (2 × 10 mL), dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtered and evaporated to give crude **107** as a pale oil (15.8 g, 95 %):<sup>95</sup> <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 250 MHz) δ 3.78 (s, 6H), 6.64-6.90 (m, 3H).

**4-Bromoguaiacol (32) and 5-Bromoguaiacol (100b).**

To a solution of cyclohexane/benzene (8 :1), pure aluminum (1.64 g, 60.8 mmol) and iodine (12.31 g, 97.0 mmol) were added. The reaction mixture was refluxed for 1 h to form the AlI<sub>3</sub> complex. Then, 4-bromoveratrol **107** (7.20 g, 33.0 mmol) and N-Bu<sub>4</sub>I (252 mg, 0.7 mmol) were added. The solution was stirred under reflux for 1 additional hour. After which time, the reaction mixture was quenched with HCl 10 %. The mixture was diluted in H<sub>2</sub>O (5 mL), separated and the aqueous layer was extracted with EtOAc (3×10 mL). The combined organic layers were washed with brine, dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtered and evaporated to give a residue, which was submitted to

column chromatography, eluting with light petroleum/Et<sub>2</sub>O (2:1), to afford a mixture of **32** and **100b** (1:1) (3.4 g, 55 %).

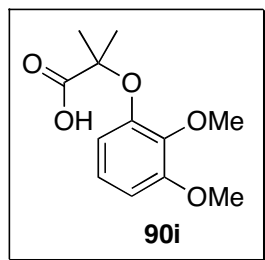
**2-(4-Bromo-2-methoxyphenoxy)-2-methylpropionic acid (90g) and 2-(5-Bromo-2-methoxyphenoxy)-2-methylpropionic acid (90h).**



A stirred ice-cold solution of **32** and **100b** (2.7 g, 13.5 mmol) and 1,1,1-trichloro-2-methylpropan-2-ol (H<sub>2</sub>O)<sub>x</sub> (7.4 g, 41.7 mmol) in acetone (60 mL) was treated with powdered sodium hydroxide (3.4 g, 84.3 mmol) and processed as described for **90d**. The resulting crude **90g** and **90h** was submitted to

column chromatography, eluting with light petroleum/Et<sub>2</sub>O (2:1), to furnish pure **90g** and **90h** as a transparent oil (1:1) (2.8g, 72%).

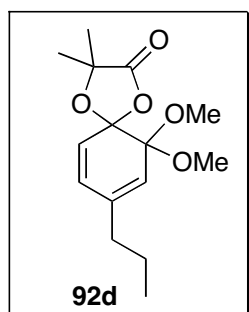
**2-(3,2-methoxyphenoxy)-2-methylpropionic acid (90i).**



A stirred ice-cold solution of **29** (1.2 g, 7.3 mmol) and 1,1,1-trichloro-2-methylpropan-2-ol (H<sub>2</sub>O)<sub>x</sub> (4.0 g, 22.5 mmol) in acetone (35 mL) was treated with powdered sodium hydroxide (1.7 g, 43.6 mmol) and processed as described for **90d**. The resulting crude **90i** was submitted to column chromatography, eluting with light petroleum/Et<sub>2</sub>O (2:1), to

furnish pure **90i** as a transparent oil (623 mg, 58%); IR (NaCl) 3348, 1763, 1718 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 250 MHz) δ 1.53 (s, 6H), 3.83 (s, 3H), 3.86 (s, 3H), 6.60-6.96 (m, 3H), 10.24 (bs, 1H); <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 62.9 MHz) δ 177.0, 153.3, 147.7, 141.8, 123.4, 115.2, 108.1, 81.5, 60.9, 55.9, 24.9.

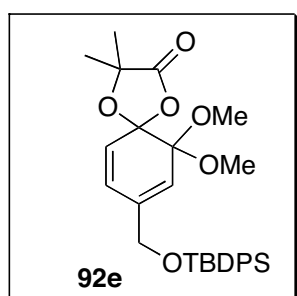
**3,3-dimethyl-1,4-dioxaspiro[4.5]deca-7,9-diene-6,6-dimethoxy-8-propyl-2-one (92d).**



Oxidation of the carboxylic acid **90d** (740 mg, 2.9 mmol) was performed in CH<sub>3</sub>CN/MeOH (9:1) in the presence of pyridine (2 eq.) according to the general procedure A at a constant current of 30 mA with passage of 2.4 F/mol. The residue was further dried overnight to give an oily crude product, which was purified by column chromatography, eluting hexane/EtOAc (4:1), to furnish the spiro lactone bisketal **92d** as a pale yellow oil (413 mg, 50%); IR (NaCl) 2969, 2935, 1794

$\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 200 MHz)  $\delta$  0.93 (bt,  $J = 7.3$  Hz, 3H), 1.43-1.58 (m, 8H), 2.12 (bt,  $J = 7.3$  Hz, 2H), 3.38 (s, 3H), 3.40 (s, 3H), 5.66-6.00 (m, 3H);  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 50.3 MHz)  $\delta$  175.4, 152.8, 139.5, 130.6, 130.2, 121.5, 106.4, 97.4, 51.6, 51.2, 36.9, 27.1, 24.6, 20.6, 13.5; LSIMS  $m/z$  (rel intensity) 305 ( $\text{MNa}^+$ , 70), 282 ( $\text{M}^+$ , 73), 239 (54); HRMS (LSIMS) calcd for 282.1467  $\text{C}_{15}\text{H}_{22}\text{O}_5$ , found 282.1465.

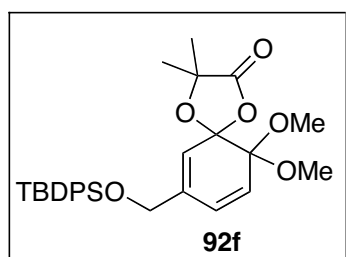
**3,3-dimethyl-1,4-dioxaspiro[4.5]deca-7,9-diene-6,6-dimethoxy-8-tert-butylidiphenylsilyloxymethyl-2-one (92e).**



Oxidation of the carboxylic acid **90e** (164 mg, 0.34 mmol) was performed in  $\text{CH}_3\text{CN}/\text{MeOH}$  (9:1) in the presence of 2,6-lutidine (2 eq.) according to the general procedure B. This electrolysis was carried out at a constant potential of 1.8V/Ag/0.1 M AgCl until the current decayed smoothly to background with passage of 6.7 F/mol.

After processing of the reaction mixture, the residue was further dried overnight to give an oily crude product, which was purified by column chromatography, eluting  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ /light petroleum (2:1), to furnish the spiroactone bicyclic **92e** as a pale yellow oil (107 mg, 62%); IR (NaCl) 1804, 1730  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 250 MHz)  $\delta$  1.07 (s, 9H), 1.52 (s, 3H), 1.62 (s, 3H), 3.40 (s, 3H), 3.43 (s, 3H), 4.24 (s, 2H), 5.85-6.11 (m, 3H), 7.37-7.68 (m, 10H);  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 62.9 MHz)  $\delta$  175.4, 138.6, 135.4, 133.0, 129.9, 127.8, 127.5, 120.2, 106.5, 98.1, 64.3, 51.7, 51.4, 27.2, 26.7, 24.6, 19.2; EIMS  $m/z$  (rel intensity) 508 ( $\text{M}^+$ , 100), 407 (23), 239 (7), 137 (17); HRMS (EIMS) calcd for  $\text{C}_{29}\text{H}_{36}\text{SiO}_6$  508.2281, found 508.2288.

**3,3-dimethyl-1,4-dioxaspiro[4.5]deca-7,9-diene-6,6-dimethoxy-9-tert-butylidiphenylsilyloxymethyl-2-one (92f).**

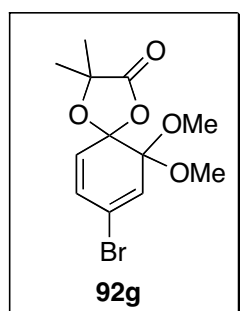


Oxidation of the propionic acid **90f** (266 mg, 0.6 mmol) was performed in  $\text{CH}_3\text{CN}/\text{MeOH}$  (9:1) in the presence of 2,6-lutidine (2 eq.) according to the general procedure B. This electrolysis was carried out at a constant potential of 1.8V/Ag/0.1 M AgCl until the current decayed smoothly to

background with passage of 4.1 F/mol. After processing of the reaction mixture, the residue was further dried overnight to give an oily crude product, which was purified by column chromatography, eluting with  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ /light petroleum (2:1), to furnish the spiroactone

bisketal **92f** as a pale oil (119 mg, 42%); IR (NaCl) 1791, 1265  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 250 MHz)  $\delta$  1.06 (s, 9H), 1.52 (s, 3H), 1.61 (s, 3H), 3.42 (s, 3H), 3.43 (s, 3H), 4.20 (s, 2H), 5.91-6.05 (m, 3H), 7.30-7.68 (m, 10H);  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 62.9 MHz)  $\delta$  175.5, 139.6, 135.4, 132.9, 129.8, 128.1, 127.8, 126.6, 123.4, 107.1, 97.7, 64.0, 51.7, 51.3, 27.1, 26.7, 24.6, 19.2; EIMS  $m/z$  (rel intensity) 508 ( $\text{M}^+$ , 100), 407 (29), 213 (50), 135 (85); HRMS (EIMS) calcd for  $\text{C}_{29}\text{H}_{36}\text{SiO}_6$  508.2281, found 508.2288.

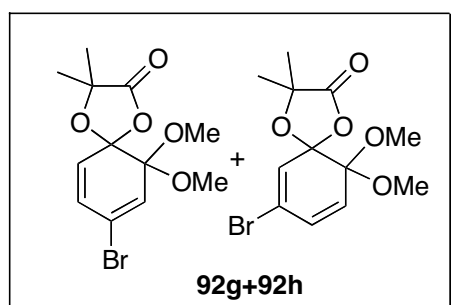
### 8-Bromo-6,6-dimethoxy-3,3-dimethyl-1,4-dioxaspiro[4.5]deca-7,9-dien-2-one (**92g**).



Oxidation of the propionic acid **90g** (149 mg, 0.51 mmol) was performed in  $\text{CH}_3\text{CN}/\text{MeOH}$  (9:1) in the presence of 2,6-lutidine (2 eq.) according to the general procedure B. This electrolysis was carried out at a constant potential of 1.8V/Ag/0.1 M AgCl until the current decayed smoothly to background with passage of 4.1 F/mol. After processing of the reaction mixture, the residue was further dried overnight to give an oily crude product, which was purified by column chromatography,

eluting with  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , to furnish the spiro lactone bisketal **92g** as a pale yellow oil (115 mg, 70%); IR (NaCl) 1805  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 250 MHz)  $\delta$  1.48 (s, 3H), 1.56 (s, 3H), 3.39 (s, 3H), 3.41 (s, 3H), 5.83 (d,  $J = 10.1$  Hz, 1H), 6.09 (dd,  $J = 2.0, 9.9$  Hz, 1H), 6.33 (d,  $J = 1.8$  Hz, 1H);  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 62.9 MHz)  $\delta$  174.8, 131.8, 131.6, 128.1, 120.2, 104.9, 98.6, 77.6, 51.8, 51.5, 27.0, 24.4; LSIMS  $m/z$  (rel intensity) 320 ( $\text{M}^+$ , 42), 318 ( $\text{M}^+$ , 42), 290 (11), 289 (33), 288 (11), 287 (33), 239 (18); HRMS (LSIMS) calcd for  $\text{C}_{12}\text{H}_{15}\text{BrO}_5$  318.0103, found 318.0104.

### 8-Bromo-6,6-dimethoxy-3,3-dimethyl-1,4-dioxaspiro[4.5]deca-7,9-dien-2-one (**92g**) and 9-bromo-6,6-dimethoxy-3,3-dimethyl-1,4-dioxaspiro[4.5]deca-7,9-dien-2-one (**92h**).

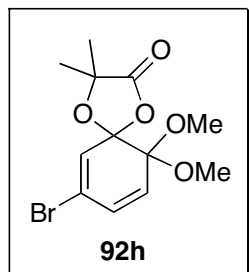


Electrooxidation of a solution of a 1:1 mixture **90g** and **90h** (239 mg, 0.83 mmol) in  $\text{CH}_3\text{CN}/\text{MeOH}$  (9:1) was performed in the presence of 2,6-lutidine (2 eq.) according to the general procedure B. Electrolysis was carried out at a constant potential of 1.8V/Ag/0.1 M AgCl until the current decayed smoothly to background

with passage of 4.5 F/mol. The reaction mixture was then processed as described above, and the oily residue was further dried overnight before purification by column chromatography,

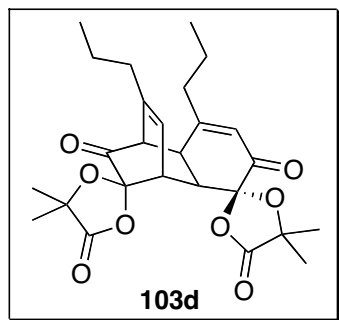
eluting with  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , to furnish a 1:1 mixture of spirolactone bisketals **92g** and **92h** (226 mg, 85%).

#### 9-bromo-6,6-dimethoxy-3,3-dimethyl-1,4-dioxaspiro[4.5]deca-7,9-dien-2-one (**92h**).



Oxidation of the propionic acid **90h** (147 mg, 0.51 mmol) was performed in  $\text{CH}_3\text{CN}/\text{MeOH}$  (9:1) in the presence of 2,6-lutidine (2 eq.) according to the general procedure B. This electrolysis was carried out at a constant potential of 1.8V/Ag/0.1 M AgCl until the current decayed smoothly to background with passage of 4.5 F/mol. After processing of the reaction mixture, the residue was further dried overnight to give an oily crude product, which was purified by column chromatography, eluting with  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , to furnish the spirolactone bisketal **92h** as a transparent oil (87 mg, 53%); IR (NaCl)  $1805\text{ cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 250 MHz)  $\delta$  1.51 (s, 3H), 1.57 (s, 3H), 3.41 (s, 3H), 3.42 (s, 3H), 5.96-6.18 (m, 3H);  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 50.3 MHz)  $\delta$  174.7, 130.8, 130.5, 129.2, 121.6, 106.7, 99.0, 96.8, 51.8, 51.4, 27.0, 24.4. EIMS  $m/z$  (rel intensity) 320 ( $\text{M}^+$ , 7), 318 (7), 234 (62), 232 (69), 289 (10), 287 (11), 219 (13), 217 (13); HRMS (EIMS) calcd for  $\text{C}_{12}\text{H}_{15}\text{BrO}_5$  318.0103, found 318.0099.

#### Tricyclododecadienedione (**103d**).

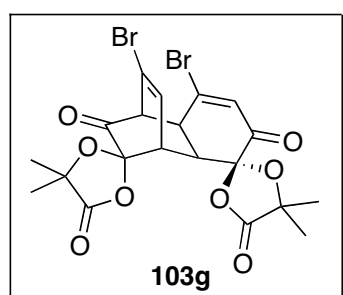


Selective hydrolysis of spirolactone bisketal **92d** (80 mg, 0.3 mmol) in dry acetone (4 mL) was carried out at room temperature by treatment with 2N  $\text{H}_2\text{SO}_4$  (8 mL). The reaction mixture was stirred for 30 min, poured over a 5%  $\text{NaHCO}_3$  aq. solution, extracted with  $\text{Et}_2\text{O}$  ( $2 \times 10\text{ mL}$ ), dried over  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , filtered, and evaporated to give **103d** as a pale yellow oil (52 mg, 78%).

This dimer was also prepared by oxidation of the propionic acid **90d** (400 mg, 1.57 mmol) performed in  $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$  (9:1) in the presence of pyridine (2 eq.) according to the general electrochemical procedure B. This electrolysis was carried out at a constant potential of 1.5V/Ag/0.1 M AgCl until the current decayed smoothly to background. After processing of the reaction mixture, the resulting brown oil was purified by column chromatography, eluting with light petroleum/ $\text{Et}_2\text{O}$  (4:1  $\rightarrow$  1:1), to furnish **103d** as a pale yellow oil (115 mg, 31 %); IR (NaCl) 2963, 2935, 1811, 1749,  $1702\text{ cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 250 MHz)  $\delta$  0.82 (bt,  $J = 7.3$

Hz, 3H), 0.99 (bt,  $J = 7.3$  Hz, 3H), 1.29-1.62 (m, 16H), 1.85-1.94 (m, 2H), 2.17-2.29 (m, 2H), 3.04-3.31 (m, 4H), 5.95 (d,  $J = 7.3$  Hz, 1H), 6.07 (s, 1H);  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 75.5 MHz)  $\delta$  199.5, 188.9, 174.5, 160.9, 147.8, 125.9, 123.3, 101.3, 98.9, 78.8, 78.2, 55.5, 43.8, 42.2, 40.4, 37.4, 37.3, 27.0, 26.8, 25.4, 24.0, 20.8, 19.4, 13.5; LSIMS  $m/z$  (rel intensity) 495 ( $\text{MNa}^+$ , 47), 473 ( $\text{MH}^+$ , 13), 444 (12), 409(68); HRMS (LSIMS) calcd for  $\text{C}_{26}\text{H}_{32}\text{O}_8\text{Na}$  495.1995, found 495.1988.

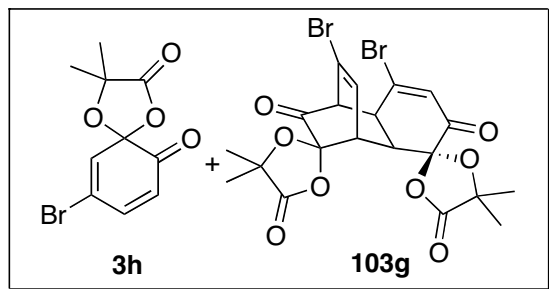
### Tricyclododecadienedione (**103g**).



Selective hydrolysis of spirolactone bisketal **92g** (105 mg, 0.3 mmol) in dry acetone (15 mL) was carried out at room temperature by treatment with 10% aq. HCl (5 mL). The reaction mixture was stirred for 1 h, poured over a 5%  $\text{NaHCO}_3$  aq. solution, extracted with  $\text{Et}_2\text{O}$  ( $3 \times 20$  mL), dried over  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , filtered, and evaporated to give crude **103g**, which was submitted to column chromatography, eluting with  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , to yield pure **103g** as an off-white solid (70 mg, 78%).

This dimer was also prepared by oxidation of the propionic acid **90g** (103 mg, 0.35 mmol) performed in  $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$  (9:1) in the presence of 2,6-lutidine (2 eq.) according to the general electrochemical procedure B. This electrolysis was carried out at a constant potential of 1.8V/Ag/0.1 M AgCl until the current decayed smoothly to background with passage of 5 F/mol. After processing of the reaction mixture, the resulting brown oil was purified by column chromatography, eluting with  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , to furnish an amorphous pale yellow solid, which was crystallized from  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  to afford dimer **103g** as an off-white solid (23.4 mg, 24 %), mp 251-252 °C; IR (NaCl) 1821, 1760, 1720  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 250 MHz)  $\delta$  1.33 (s, 3H), 1.53(s, 3H), 1.56 (s, 3H), 1.59 (s, 3H), 3.02 (dd,  $J = 2.5, 8.5$  Hz, 1H), 3.38 (dd,  $J = 7.4, 1.3$  Hz, 1H), 3.79 (dd,  $J = 8.1, 2.4$ Hz, 1H), 4.06 (t,  $J = 2.4$  Hz, 1H), 6.52 (dd,  $J = 7.0, 1.8$  Hz, 1H), 6.76 (s, 1H);  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 62.9 MHz)  $\delta$  196.8, 185.8, 173.6, 144.3, 133.9, 130.0, 118.4, 100.2, 97.8, 79.3, 78.7, 60.5, 47.3, 46.0, 42.8, 29.7, 26.9, 26.6, 25.3, 24.0; LSIMS  $m/z$  (rel intensity) 549 ( $\text{MH}^+$ , 4), 547 ( $\text{MH}^+$ , 8), 545 ( $\text{MH}^+$ , 4), 462 (12), 460 (21), 458 (12), 273 (11), 213 (100); HRMS (LSIMS) calcd for  $\text{C}_{20}\text{H}_{19}\text{Br}_2\text{O}_8$  546.9426, found 546.9405.

**Tricyclododecadienedione (103g) and 9-bromo-3,3-dimethyl-1,4-dioxaspiro-[4.5]-deca-7,9-diene-2,6-dione (3h).**

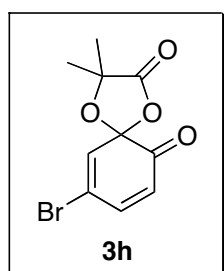


Monohydrolysis of a 1:1 mixture of spiro lactone bisketals **92g** and **92h** (157 mg, 0.49 mmol) in dry acetone (15 mL) was carried out at room temperature by treatment with 10% aqueous HCl (7 mL). The reaction mixture was stirred for 1 hour, after which time it was poured over

saturated aqueous NaHCO<sub>3</sub> and extracted with Et<sub>2</sub>O (3 × 20 mL). The combined extracts were dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtered, evaporated, and submitted to column chromatography, eluting with CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, to give the dimer **103g** as an off-white solid (31 mg, 46%) and the spiro lactone monoketal **3h** as a yellow oil (28 mg, 41%).

Electro-oxidation of a solution of **90g** and **90h** (359 mg, 1.24 mmol) in CH<sub>3</sub>CN/H<sub>2</sub>O (9:1) was performed in the presence of 2,6-lutidine (2 eq.) according to the general procedure B. Electrolysis was carried out at a constant potential of 1.8V/Ag/0.1 M AgCl until the current decayed smoothly to background with passage of 3.7 F/mol. The reaction mixture was then processed as described above, and the oily residue was purified by column chromatography, eluting with CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, to furnish the dimer **103g** as an off-white solid (52 mg, 31%) and the spiro lactone monoketal **3h** as a yellow oil (19 mg, 11%).

**9-bromo-3,3-dimethyl-1,4-dioxaspiro-[4.5]-deca-7,9-diene-2,6-dione (3h).**



Selective hydrolysis of spiro lactone bisketal **92h** (61 mg, 0.19 mmol) in dry acetone (7 mL) was carried out at room temperature by treatment with 10% aq. HCl (10 mL). The reaction mixture was stirred for 1 hour, after which time it was poured over saturated aq. NaHCO<sub>3</sub> and extracted with Et<sub>2</sub>O (3 × 10 mL). The combined extracts were dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtered, evaporated to give a residue, which was submitted to column

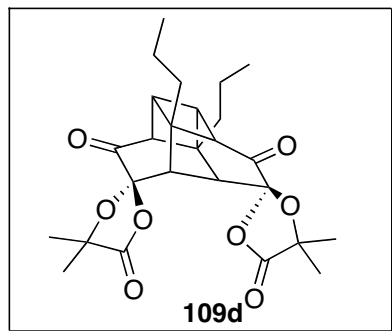
chromatography, eluting with CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, to give **3h** as a yellow oil (37 mg, 71%).

This orthoquinone monoketal was also prepared by oxidation of the propionic acid **90h** (121 mg, 0.42 mmol) performed in CH<sub>3</sub>CN/H<sub>2</sub>O (9:1) in the presence of 2,6-lutidine (2 eq.) according to the general electrochemical procedure B. This electrolysis was carried out at a constant potential of 1.8V/Ag/0.1 M AgCl until the current decayed smoothly to background with passage of 4.1 F/mol. After processing of the reaction mixture, the resulting oil was



purified by column chromatography, eluting with  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , to furnish **3h** as a yellow oil (59 mg, 52%); IR (NaCl)  $1814\text{ cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz)  $\delta$  1.53, (s, 6H), 1.63 (s, 6H), 6.05 (d,  $J = 10.3$  Hz, 1H), 6.49 (d,  $J = 2.3$  Hz, 1H), 6.97 (dd,  $J = 2.3, 10.3$  Hz, 1H);  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 50.3 MHz)  $\delta$  191.9, 174.2, 144.4, 134.9, 125.0, 122.4, 94.4, 78.3, 27.4, 25.5; EIMS  $m/z$  (rel intensity) 274 ( $\text{M}^+$ , 13), 272 ( $\text{M}^+$ , 10), 193 (16), 188 (13), 186 (10), 102 (100).

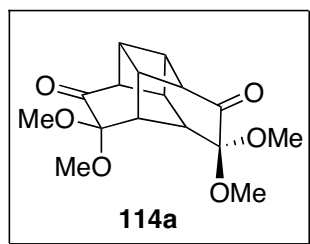
### Pentacyclododecanedione (**109d**).



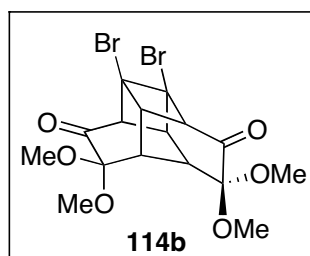
A solution of **103d** (12.7 mg, 0.027 mmol) in a hexane– $\text{Et}_2\text{O}$  (3:1) mixture (4 mL) was irradiated in a Pyrex tube at room temperature for 15 h, using a medium pressure mercury lamp. This reaction mixture was then evaporated to furnish **109d** as a white powder (11 mg, 83%). Crystallization of this powder from  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  gave **109d** as pale yellow crystals, mp  $182\text{ }^\circ\text{C}$ ; IR (NaCl)  $1811, 1749, 1702\text{ cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz)  $\delta$  0.88–1.06 (m, 6H), 1.09–1.25 (m, 4H), 1.27–1.29 (m, 4H), 1.49 (s, 6H), 1.52 (s, 6H), 2.80 (bs, 2H), 3.04 (s, 4H);  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 62.9 MHz)  $\delta$  203.1, 174.2, 99.4, 78.8, 48.3, 47.8, 41.0, 37.7, 33.4, 27.1, 24.9, 16.8, 14.5; LSIMS  $m/z$  (rel intensity) 495 ( $\text{MNa}^+$ , 68), 409 (100); HRMS (LSIMS) calcd for  $\text{C}_{26}\text{H}_{32}\text{O}_8\text{Na}$  495.1995, found 495.1990.

### X-ray analysis of **109d**.

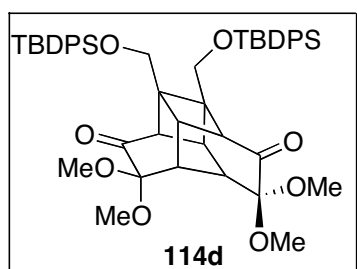
Crystals of **109d** were obtained in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  by slow evaporation. A crystal of  $0.12 \times 0.25 \times 0.25$  mm was chosen for structural determination. X-ray diffraction data were collected using a CAD4 Enraf-Nonius diffractometer with graphite monochromatized  $\text{CuK}\alpha$  radiation. The crystal is orthorhombic, space group  $Pbc_2a$ , with  $a=11.075(1)\text{ \AA}$ ,  $b=18.989(3)\text{ \AA}$ ,  $c=23.195(2)\text{ \AA}$ , and  $Z=4$ . The cell parameters were determined by least-squares from the setting angles for 25 reflexions. An empirical absorption correction was applied. The data were also corrected for Lorentz and polarization effect. The positions of non-H atoms were determined by the program SHELXS 86 and the position of the H atoms were deduced from coordinates of the non-H atoms and confirmed by Fourier Synthesis. H atoms were included for structure factor calculations but not refined. The reliability factor was  $R = 4.82\%$  for 4146 reflections.

**Pentacyclododecanedione (114a).**

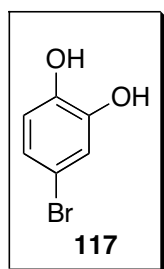
A solution of **99a** (70.7 mg, 0.23 mmol) in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (2 mL) in a Pyrex tube, was irradiated in a Pyrex tube at room temperature for 20 h, using a medium pressure mercury lamp. This reaction mixture was then evaporated to furnish **114a** as a brown oil (68.2 mg, 96%); IR (NaCl) 2990, 2950, 1727, 1262  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz)  $\delta$  2.87 (bs, 2H), 3.07-3.16 (m, 6H), 3.24 (s, 6H), 3.38 (s, 6H);  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 62.9 MHz)  $\delta$  203.8, 95.2, 50.3, 49.2, 46.2, 36.7, 36.6, 35.6; EIMS  $m/z$  (rel intensity) 308 ( $\text{M}^+$ , 8), 280 (50), 237 (79), 205 (87), 159 (100), 103 (97).

**Pentacyclododecanedione (114b).**

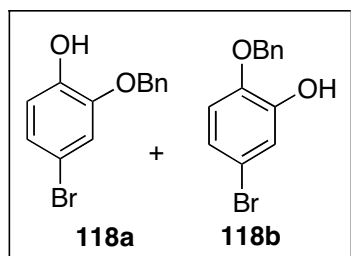
A solution of **99b** (17 mg, 0.037 mmol) in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (2 mL) in a Pyrex tube, was irradiated in a Pyrex tube at room temperature for 9 h, using a medium pressure mercury lamp. This reaction mixture was then evaporated to furnish **114b** as a brown oil (16 mg, 94%); IR (NaCl) 2945, 2847, 1732  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 250 MHz)  $\delta$  3.22-3.40 (m, 2H), 3.29 (s, 6H), 3.37 (s, 6H), 3.41-3.72 (m, 4H);  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 50.3 MHz)  $\delta$  198.3, 95.4, 57.8, 54.1, 50.8, 49.1, 48.2, 37.1; CIMS  $m/z$  (rel intensity) 486 ( $\text{MNH}_4^+$ , 97), 484 ( $\text{MNH}_4^+$ , 100), 482 ( $\text{MNH}_4^+$ , 38).

**Pentacyclododecanedione (114d).**

A solution of **99d** (69 mg, 0.083 mmol) in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (2 mL) in a Pyrex tube, was irradiated in a Pyrex tube at room temperature for 15 h, using a medium pressure mercury lamp. This reaction mixture was then evaporated to furnish **114d** as a yellow oil (54 mg, 78%); IR (NaCl) 2934, 2852, 1728  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 250 MHz) 1.02 (s, 18H), 2.90 (bs, 2H), 3.08 (bs, 10H), 3.37 (s, 6H), 3.71 (d,  $J = 11.0$  Hz, 2H), 3.89 (d,  $J = 11.0$  Hz, 2H), 7.30-7.74 (m, 20H);  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 75.5 MHz)  $\delta$  203.9, 135.5, 132.8, 129.7, 127.7, 95.7, 63.8, 50.2, 49.2, 48.2, 47.1, 37.3, 36.7, 26.8, 19.2; ESIMS  $m/z$  (rel intensity) 844 ( $\text{M}^+$ , 21).

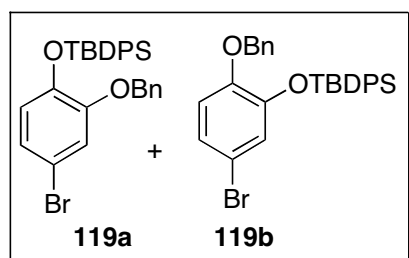
**4-Bromo-1,2-dihydroxybenzene (117).**

To a cold ( $-20^{\circ}\text{C}$ ) solution of 1,2-dihydroxybenzene (8.04 g, 73 mmol) in MeCN (60 mL) under argon was added  $\text{HBF}_4\text{-Et}_2\text{O}$  (1 eq) and then slowly NBS (13.14 g, 74 mmol) (before recrystallization in water) such that the temperature did not rise above  $-10^{\circ}\text{C}$ . After the addition, the cooling ice bath was removed and the mixture was stirred overnight at room temperature.  $\text{NaHSO}_3$  (10 %, 20 mL) was added, and the reaction mixture extracted with EtOAc ( $3 \times 20$  mL), washed with  $\text{H}_2\text{O}$  ( $2 \times 10$  mL) and brine ( $2 \times 10$  mL), dried over  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , filtered and evaporated to give crude **117** as a brown oil, which was purified by column chromatography, eluting with hexane/EtOAc (1:4) to furnish **117** (10.3 g, 75 %):<sup>95</sup> IR (KCl) 3486, 1506, 736  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 250 MHz)  $\delta$  5.45 (s, 1 H), 5.60 (s, 1 H), 6.87 (d,  $J = 8.7$  Hz, 1H), 7.06 (dd,  $J = 2,30 ; 8,50$  Hz, 1H), 7.15 (d,  $J = 2,14$  Hz, 1H) ;  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 62.9 MHz)  $\delta$  144.6, 142.9, 124.2, 118.9, 116.9, 112.8; LSIMS  $m/z$  (rel intensity) 190 ( $\text{M}^+ + 2$ , 83), 188 ( $\text{M}^+$ , 85), 154 (100).

**2-Benzyloxy-4-bromo-1-hydroxybenzene (118a) and 1-benzyloxy-4-bromo-2-hydroxybenzene (118b).**

To a cold ( $0^{\circ}\text{C}$ ) solution of 4-bromo-1,2-dihydroxybenzene (1 g, 5.32 mmol) in EtOH, 2.2 eq. of  $\text{K}_2\text{CO}_3$  were added. Then benzylbromide (910 mg, 5,32 mmol) and KI (91.0 mg, 0.55 mmol) were slowly added dropwise. The reaction solution was stirred overnight at room temperature. The mixture was diluted in  $\text{Et}_2\text{O}$ , and the organic layer was washed first with an aqueous solution of  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$  and then with brine and dried over  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , filtered and evaporated to give a residue, which was submitted to column chromatography, eluting with hexane/ $\text{Et}_2\text{O}$  (4:1) to afford a (1:1) mixture of **118a** and **118b** (591,7 mg, 40 %):IR (NaCl) 3538  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 250 MHz)  $\delta$  5.16 (s, 2H), 5.78 (s, 1 H), 6.86-7.52 (m, 8H) ;  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 62.9 MHz)  $\delta$  146.4, 145.0, 135.5, 128.8, 128.7, 128.6, 128.5, 127.9, 127.7, 124.5, 122.7, 116.7, 115.9, 113.4, 111.4, 71.2.

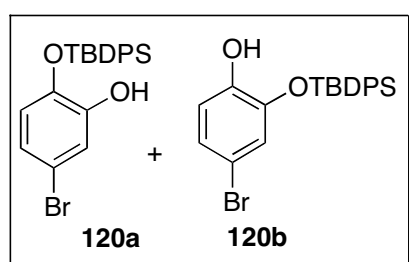
**2-Benzyloxy-4-bromo-1-*tert*-butyldiphenylsiloxybenzene (119a) and 1-benzyloxy-4-bromo-2-*tert*-butyldiphenylsiloxybenzene (119b).**



To a stirring ice-cold suspension of **118a** and **118b** (101.9 mg, 0.37 mmol) in dry CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (10 mL) was added triethylamine (87.9 mg, 0.87 mmol) and DMAP (111.8 g, 0.92 mmol). The mixture was stirred for 20 min, after which time TBDPSCl (119.7 mg, 0.44 mmol) was added.

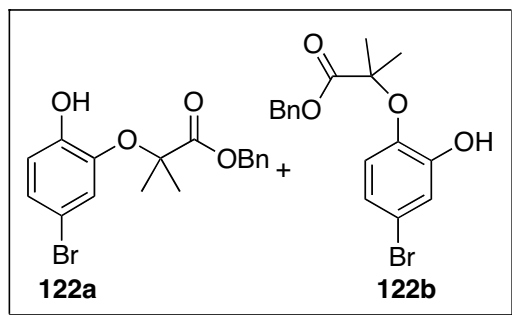
After 30 min, the cooling ice bath was removed and the mixture was stirred for 3 h at room temperature. The solution was diluted in 10 mL of CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, washed with 1M H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (3×10 mL) and brine (3×10 mL). The organic layer was dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtered and evaporated to give crude **119a** and **119b**, which were submitted to column chromatography, eluting with light petroleum/Et<sub>2</sub>O (8:1→6:1) to furnish pure mixture of **119a** and **119b** (151.8 mg, 80 %): <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 250MHz) δ 1.17 (s, 9H), 4.96 (s, 2H), 6.62-7.78 (m, 18H) ; <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 62,9 MHz) δ 150.4, 149.0, 146.1, 144.6, 136.4, 135.3, 133.0, 129.8, 128.3, 127.8, 127.7, 127.6, 127.5, 127.3, 124.5, 124.2, 123.6, 123.4, 121.3, 117.0, 114.9, 113.1, 112.4, 70.6, 26.5, 19.6; EIMS *m/z* (rel intensity) 461 (M<sup>+</sup>, 2), 380 (11), 293 (10), 91 (100); HRMS (EIMS) calcd for C<sub>29</sub>H<sub>29</sub>O<sub>2</sub>BrSi 459, 0416, found 459.0411.

**4-Bromo-2-hydroxy-1-*tert*-butyldiphenylsiloxybenzene (120a) and 4-bromo-1-hydroxy-2-*tert*-butyldiphenylsiloxybenzene (120b).**



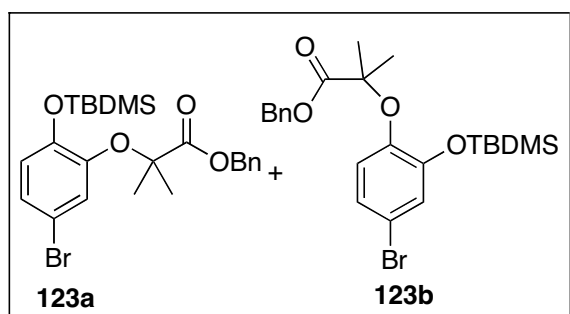
To a solution of **119a** and **119b** (111.0 mg, 0.22 mmol) in EtOH, black palladium (13.2 mg, 0.12 mmol) was added. The reaction mixture was stirred overnight under H<sub>2</sub> atmosphere at 1 bar and room temperature. Then it was filtered, washed with CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtered

and evaporated to give crude **120a** and **120b**, which were submitted to column chromatography, eluting with light petroleum/Et<sub>2</sub>O (9:1→8:1) to furnish pure mixture of **120a** and **120b** (61.2 mg, 65 %): IR (NaCl) 3554, 2961, 2936, 2859 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 250 MHz) δ 1.15 (s, 9H), 5.81 (bs, 1H), 6.45-7.01 (m, 3H), 7.38-7.76 (m, 10H) ; <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 62.9 MHz) δ 146.7, 142.3, 135.3, 131.7, 130.2, 127.9, 121.0, 119.8, 118.2, 114.7, 26.6, 19.4; EIMS *m/z* (rel intensity) 348 (2), 291 (22).

**Compounds (122a) and (122b).**

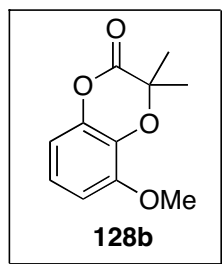
To a stirred ice-cold solution of **117** (108.2 mg, 0.6 mmol) in acetone (12 mL) were added powdered potassium carbonate (190 mg, 1.4 mmol). After stirring for 15 min, 2-bromo-2-methyl propionic benzyl acid (151 mg, 0.6 mmol) was added. The reaction mixture was refluxed for 2 days, after which time acetone was evaporated. The

residue was taken up with water (20 mL) and  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (30 mL). After separation, the aqueous phase was extracted with  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3  $\times$  50 mL). The combined organic layers were washed with brine, dried over  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , filtered, and evaporated to give a crude, which was submitted to column chromatography, eluting with light petroleum / $\text{Et}_2\text{O}$  (4:1), to furnish mixture of **122a** and **122b** (73.2 mg, 36 %) as a white solid: IR (NaCl) 3518, 2990, 1782, 1486  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 250 MHz)  $\delta$  1.58 (s, 2H), 4.69 (s, 2H), 5.20 (bs, 1H), 6.86-7.37 (m, 8H).

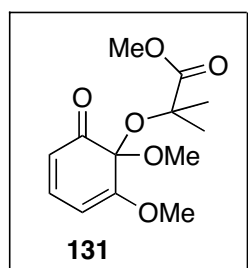
**Compounds (123a) and (123b).**

To a stirring ice-cold suspension of **122a** and **122b** (110.4 mg, 0.3 mmol) in dry  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (10 mL) was added triethylamine (72.6 mg, 0.7 mmol) and DMAP (86.6 g, 0.7 mmol). The mixture was stirred for 20 min, after which time  $\text{CF}_3\text{SO}_3\text{Si}(\text{CH}_3)_2(\text{CH}_3)_3$  (86.3 mg, 0.33

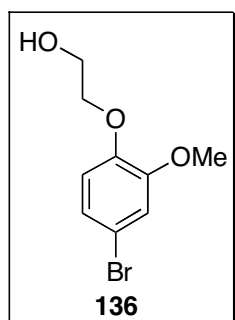
mmol) was added. After 30 min, the cooling ice bath was removed and the mixture was stirred for 3 h at room temperature. The solution was diluted in 10 mL of  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , washed with 1M  $\text{H}_3\text{PO}_4$  (3 $\times$ 10 mL) and brine (3 $\times$ 10 mL). The organic layer was dried over  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , filtered and evaporated to give a mixture of **123a** and **123b** (136.5 mg, 95 %): IR (NaCl) 2952, 2926, 2866, 1785, 1488  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 250MHz)  $\delta$  0.13 (s, 12H), 0.90 (s, 18H), 1.61 (s, 12H), 4.78 (s, 4H), 6.89-7.40 (m, 16H).

**Lactone (128b).**

To a stirred ice-cold solution of 2-methoxycatechol (505.7 mg, 3.6 mmol) in acetone (25 mL) were added powdered potassium carbonate (1.1 g, 8.2 mmol). After stirring for 15 min, 2-bromo-2-methyl propionic benzyl acid (963 mg, 3.7 mmol) was added. The reaction mixture was refluxed for 2 days, after which time acetone was evaporated. The residue was taken up with water (20 mL) and CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (30 mL). After separation, the aqueous phase was extracted with CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 × 50 mL). The combined organic layers were washed with brine, dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtered, and evaporated to give a crude, which was submitted to column chromatography, eluting with light petroleum /Et<sub>2</sub>O (2:1), to furnish pure **128b** (422.1 mg, 56 %) as a white solid: IR (NaCl) 2976, 2941, 1782, 1616 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 250 MHz) δ 1.56 (s, 3H), 1.60 (s, 3H), 3.83 (s, 3H), 6.53-6.97 (m, 3H); <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 62.9 MHz) δ 166.9, 166.3, 149.5, 147.4, 141.9, 130.4, 124.3, 122.0, 109.7, 108.6, 108.0, 105.8, 76.0, 75.7, 56.1, 23.4.

**Ortho-quinone monoketal (131).**

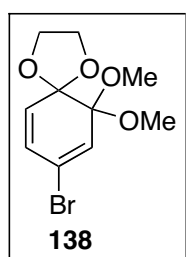
Electrochemical oxidation of a solution of **128b** (123.0 mg, 0.6 mmol) was performed in the presence of 2,6-lutidine (2 eq.) according to the procedure A. The reaction mixture was then processed as described above, and the residue was purified by column chromatography, eluting with light petroleum/Et<sub>2</sub>O (1:1), to furnish pure *ortho*-quinone monoketal **131** as a yellow oil (19.2 mg, 12 %): IR (NaCl) 2368, 2253, 1736, 1560 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz) δ 1.42 (s, 3H), 1.52 (s, 3H), 3.29 (s, 3H), 3.71 (s, 3H), 3.79 (s, 3H), 5.30 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 5.79 (d, *J* = 9.8 Hz, 1H), 6.97 (dd, *J* = 9.8, 7.2 Hz, 1H); <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 75.5 MHz) δ 193.9, 174.1, 164.8, 142.1, 118.7, 94.8, 93.7, 77.7, 55.9, 51.9, 50.9, 26.6, 25.8; EIMS *m/z* (rel intensity) 270 (M<sup>+</sup>, 0.1), 208 (3), 169 (65), 153 (33).

**(4-Bromo-2-methoxyphenoxy)ethanol (136).**

To a stirred ice-cold solution of 4-bromoguaiacol (4.56 g, 22.5 mmol) in acetone (80 mL) were added powdered potassium carbonate (6.91 g, 50.1 mmol) and potassium iodine (716 mg, 4.3 mmol). After stirring for 15 min, bromoethanol (3.52 g, 28.2 mmol) was added. The reaction mixture

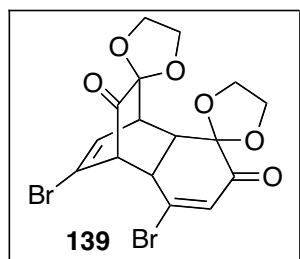
was refluxed for 3 days, after which time acetone was evaporated. The residue was taken up with water (20 mL) and CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (30 mL). After separation, the aqueous phase was extracted with CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 × 50 mL). The combined organic layers were washed with brine, dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtered, and evaporated to give a crude of **136**, which was submitted to column chromatography, eluting with Et<sub>2</sub>O, to furnish **136** (2.97 mg, 54 %): IR (NaCl) 3450, 2920, 1590, 1500 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz) δ 3.83 (s, 3H), 3.93 (bd, 2H), 4.07 (bt, 2H), 6.77 (d, *J* = 1.5 Hz, 1H), 6.98 (d, *J* = 2.6 Hz, 1H), 7.02 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H); <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 75.5 MHz) δ 150.5, 147.3, 123.6, 115.8, 115.2, 113.8, 71.4, 61.1, 56.0; EIMS *m/z* (rel intensity) 248 (M<sup>+</sup>, 100), 246 (M<sup>+</sup>, 98), 204 (61), 202 (66), 189 (27), 187 (28).

### 8-Bromo-6,6-dimethoxy-1,4-dioxaspiro[4.5]deca-7,9-diene (**138**).



Anodic oxidation of a solution of the alcohol **136** (531 mg, 2.2 mmol) in MeOH was performed according to the general procedure C described above. Electrolysis was carried out at 100 mA by increasing potential from 1.50 to 1.75 V/Ag/0.1 M AgCl. The reaction mixture was then processed as described above, and the residue was further dried overnight to give an oily crude product, which was purified by column chromatography, eluting with light petroleum/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2:1→1:1), to furnish the pure *spiro*-bisketal **138** as a pale oil (118.8 mg, 50 %): IR (NaCl) 2904, 2834, 1750, 1676, 1612 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 250 MHz) δ 3.37 (s, 6H), 3.99-4.13 (bd, 4H), 5.77 (d, *J* = 10.1 Hz, 1H), 5.96 (dd, *J* = 10.1, 1.8 Hz, 1H), 6.17 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H); <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 62.9 MHz) δ 133.4, 129.7, 128.9, 120.1, 105.9, 98.9, 64.9, 51.0; EIMS *m/z* (rel intensity) 278 (M<sup>+</sup>, 6), 276 (M<sup>+</sup>, 6), 234 (7), 232 (8), 219 (5), 217 (5), 215 (3), 213 (4).

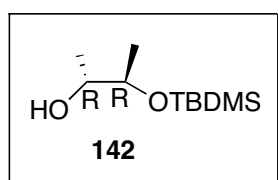
### Dimer (**139**).



Selective hydrolysis of spiro-lactone bisketal **138** (31.7 mg, 0.1 mmol) in dry acetone (7 mL) was carried out at room temperature by treatment with HCl 10 % (4 mL). The reaction mixture was stirred for 10 min, and then poured over a 5% aqueous NaHCO<sub>3</sub> solution. The organic product was extracted with Et<sub>2</sub>O (2 × 10 mL), dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtered, and evaporated to give crude dimer **139** as a yellow oil (52 mg, 78%), which was purified by column chromatography, eluting with Et<sub>2</sub>O, to furnish a pale yellow oil (16.2 mg, 65 %): IR (NaCl) 1811, 1749, 1702 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz) δ

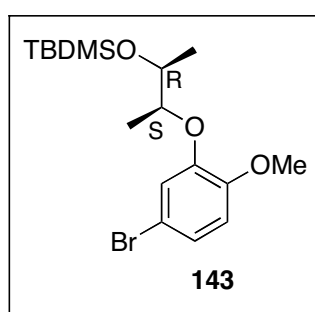
2.98 (d,  $J = 8.3$  Hz, 1H), 3.23 (d,  $J = 7.2$  Hz, 1H), 3.73 (d,  $J = 8.3$  Hz, 1H), 3.88 (d,  $J = 5.7$  Hz, 1H), 3.98-4.33 (m, 8H), 6.52 (dd,  $J = 7.0, 1.7$  Hz, 1H), 6.65 (s, 1H);  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 75.5 MHz)  $\delta$  202.1, 188.6, 144.1, 134.3, 132.3, 117.5, 103.5, 100.3, 67.0, 66.4, 66.2, 64.9, 61.5, 48.1, 45.3, 42.4.

**(2R, 3R)-3-*t*-Butyldimethylsilyloxybutan-2-ol (142).**



*t*-butyldimethylsilyl chloride (1.68 g, 11.1 mmol) was added to a stirred solution of the (-)-(2R, 3R)-2,3-butanediol (1.00 g, 11.1 mmol) and imidazole (1.51 g, 22.2 mmol) in *N,N*-dimethylformamide (11 mL) at room temperature. The resulting mixture was stirred overnight, after which time it was diluted in  $\text{Et}_2\text{O}$  (15 mL) and  $\text{H}_2\text{O}$  (5 mL). After separation, the aqueous phase layer was extracted with  $\text{Et}_2\text{O}$  ( $2 \times 10$  mL), was acidified with  $\text{H}_3\text{PO}_4$  1M and further extracted with  $\text{Et}_2\text{O}$  ( $3 \times 30$  mL). The combined organic layers were washed with brine, dried over  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , filtered and evaporated to give a residue, which was submitted to column chromatography, eluting with light petroleum/ $\text{Et}_2\text{O}$  (8:1) to afford the silyl ether **142** (1.74 g, 77 %) as a transparent liquid: IR (NaCl)  $\text{cm}^{-1}$  3454, 1466, 1084;  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 250 MHz)  $\delta$  0.02 (s, 6H), 0.83 (s, 9H), 1.05 (d,  $J = 6.1$  Hz, 6H), 2.56 (bs, 1H), 3.36-3.53 (m, 2H);  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 62.9 MHz)  $\delta$  73.1, 71.8, 25.7, 19.7, 18.7, 18.4, -4.4, -5.0; LSIMS  $m/z$  (rel intensity) 205 ( $\text{M}^+\text{H}$ , 24), 187 (100).

**(-)-(2S, 3R)- (5-Bromo-2-methoxyphenoxy)-3-*t*-butyldimethylsilyloxybutane (143).**

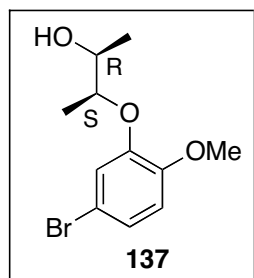


Tri-*n*-butylphosphine (95%, 2.90 mL, 11.6 mmol) was added dropwise to a stirred solution of diethyl azodicarboxylate (1.80 mL, 11.4 mmol) in tetrahydrofuran (13 mL) at  $0^\circ\text{C}$  under argon. The resulting pale yellow solution was stirred at  $0^\circ\text{C}$  for 15 min and then added slowly by cannula to a stirred solution of the 5-bromophenol **100b** (1.58 g, 7.7 mmol) and the silyl ether **142** (1.55 g, 7.7 mmol) in tetrahydrofuran (30 mL) at  $0^\circ\text{C}$ . The solution was stirred at room temperature 24 h and then most of the solvent was removed by evaporation under reduced pressure. The solution was diluted with  $\text{Et}_2\text{O}$  and washed with dilute aqueous sodium hydroxide. Flash chromatography of the crude product with light petroleum / $\text{Et}_2\text{O}$  (8:1) as eluent afforded the silyl ether **143** (1.50 g, 50 %) as a transparent oil: IR (NaCl)  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 250 MHz)  $\delta$  0.08 (s, 6H), 0.90 (s, 9H), 1.27 (dd,  $J = 20.2, 6.1$  Hz, 6H), 3.8 (s,



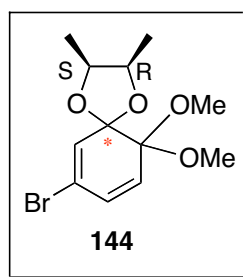
3H), 3.94 (bt, 1H), 4.10 (bt, 1H), 6.72 (d,  $J = 8.8$  Hz, 1H), 6.98-7.02 (m, 2H);  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 62.9 MHz)  $\delta$  149.6, 148.5, 123.7, 118.8, 113.3, 112.5, 80.1, 71.0, 55.9, 25.8, 20.4, 18.0, 15.6, -4.5, -4.9; LSIMS  $m/z$  (rel intensity) 413 ( $\text{MNa}^+$ , 5), 411 ( $\text{MNa}^+$ , 5), 391 ( $\text{MH}^+$ , 4), 389 ( $\text{MH}^+$ , 5), 261 (99), 259 (100); HRMS (LSIMS) calcd for  $\text{C}_{17}\text{H}_{29}\text{O}_3\text{BrNaSi}$ , 411.0967 found 411.0968.

**(-)-(2S,3R)-(5-bromo-2-methoxyphenoxy)-butan-2-ol (137).**



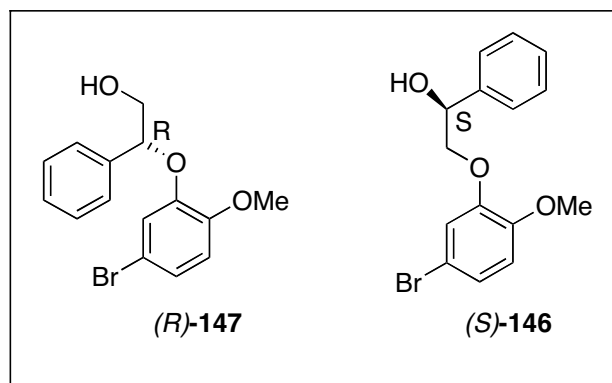
A solution of silyl ether **143** (103.60 mg, 0.3 mmol) and tetrabutylammonium fluoride (216.72 mg, 0.8 mmol) in tetrahydrofuran (3 mL) was stirred at room temperature for 1 h. Water was then added and the mixture was extracted with  $\text{Et}_2\text{O}$ . Flash chromatography of the crude product with light petroleum/ $\text{Et}_2\text{O}$  (1:1) as eluent gave the butanol **137** (44.70 g, 61 %) as a transparent oil: IR (NaCl) 3455, 3054, 2984, 2932, 1503, 1496  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 250 MHz)  $\delta$  1.15 (d,  $J = 6.4$  Hz, 3H), 1.27 (d,  $J = 6.4$  Hz, 3H), 3.10 (bs, 1H), 3.78 (s, 1H), 3.90 (m, 1H), 4.13 (m, 1H), 6.72 (d,  $J = 8.9$  Hz, 1H), 7.05 (s, 2H);  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 62.9 MHz)  $\delta$  150.3, 147.6, 125.1, 121.5, 113.2, 112.5, 81.3, 68.2, 55.9, 17.4, 13.4; EIMS  $m/z$  (rel intensity) 276 ( $\text{M}^+$ , 10), 274 ( $\text{M}^+$ , 11), 204 (94), 202 (100), 189 (61), 187 (63), 123 (16); HRMS (EIMS) calcd for  $\text{C}_{11}\text{H}_{15}\text{O}_3\text{Br}$  274.0205 found 274.0202.

**7-Bromo-10,10-dimethoxy-(2S,3R)-dimethyl-1,4-dioxaspiro[4.5]deca-6,8-diene (144).**



Anodic oxidation of a solution of (-)-(2S,3R)-(5-bromo-2-methoxyphenoxy)-butan-2-ol **137** (115.0 mg, 0.4 mmol) in MeOH was performed according to the general procedure C described above. Electrolysis was carried out at 140 mA by increasing potential from 2.20 to 2.95 V/Ag/0.1 M AgCl. The reaction mixture was then processed as described above, and the residue was further dried overnight to give an oily crude product, which was purified by column chromatography, eluting with light petroleum/ $\text{Et}_2\text{O}$  (2:2), to furnish the pure *spiro*-bisketal **144** as a brown oil (34 mg, 27 %):  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 250 MHz)  $\delta$  1.24 (d,  $J = 5.5$  Hz, 6H), 3.42 (s, 6H), 4.39 (m, 2H), 5.79 (d,  $J = 10.4$  Hz, 1H), 6.06 (d,  $J = 10.1$  Hz, 1H), 6.30 (s, 1H);  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 62.9 MHz)  $\delta$  131.9, 131.7, 130.3, 118.2, 106.0, 96.2, 73.5, 51.0, 15.5.

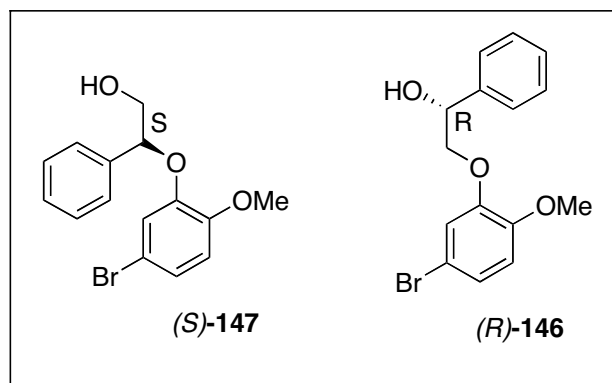
**2-(5-Bromo-2-methoxyphenoxy)-(2*R*)-phenylethanol [(*R*)-147] and 2-(5-Bromo-2-methoxyphenoxy)-(1*S*)-phenylethanol [(*S*)-146].**



To a stirred ice-cold solution of bromoguaiacol (**100b**, 1.39 g, 6.9 mmol) in toluene (30 mL) were added powdered potassium carbonate (4.60 g, 33.3 mmol) and potassium iodine (459 mg, 2.7 mmol). After stirring for 15 min, (*S*)-(+)-2-chloro-1-phenylethanol [*S*-(**145**), 1.42 g, 9.1 mmol] was added. The reaction mixture

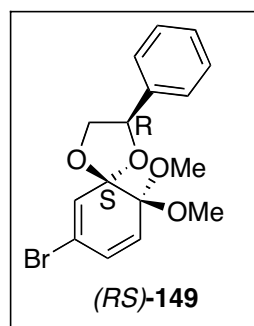
was refluxed for 5 days, after which time toluene was evaporated. The residue was taken up with water (20 mL) and CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (30 mL). After separation, the aqueous phase was extracted with CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 × 50 mL). The combined organic layers were washed with brine, dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtered, and evaporated to give a crude mixture of (*R*)-**147** and (*S*)-**146**, which was submitted to column chromatography, eluting with light petroleum/Et<sub>2</sub>O (3:2), to furnish (*R*)-**147** (622 mg, 28 %) and (*S*)-**146** (1.07 g, 48 %). (*R*)-**147**:  $[\alpha]_D^{21} = -44.68^\circ$  (c = 0.82, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>), IR (NaCl) 3449, 3053, 2920, 1588, 1502 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 250 MHz) δ 3.11 (bs, 1H), 3.75-3.99 (m, 2H), 3.87 (s, 3H), 5.10 (dd, *J* = 8.5, 3.4 Hz, 1H), 6.75 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 6.85 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 7.04 (dd, *J* = 8.7, 2.3 Hz, 1H), 7.32-7.39 (m, 5H); <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 62.9 MHz) δ 149.6, 148.3, 137.4, 128.7, 128.4, 126.3, 125.2, 120.9, 113.1, 112.5, 85.0, 67.3, 56.0; EIMS *m/z* (rel intensity) 324 (M<sup>+</sup>, 4), 322 (M<sup>+</sup>, 4), 293 (2), 291 (2), 277 (2), 275 (2), 204 (94), 202 (100), 189 (20), 187 (22); HRMS (EIMS) calcd for C<sub>15</sub>H<sub>15</sub>O<sub>3</sub>Br 322.0206 found 322.0201. (*S*)-**146**:  $[\alpha]_D^{21} = +14.02^\circ$  (c = 1.07, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>), IR (NaCl) 3402, 3054, 2990, 1508, 1420 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 250 MHz) δ 3.78 (s, 3H), 3.98 (bt, *J* = 9.5 Hz, 1H), 4.11 (dd, *J* = 9.8, 2.8 Hz, 1H), 5.14 (dd, *J* = 8.9, 2.8 Hz, 1H), 6.73 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 7.00 (dd, *J* = 1.8 Hz, 1H), 7.05 (dd, *J* = 8.5, 2.1 Hz, 1H), 7.32-7.46 (m, 5H); <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 50.3 MHz) δ 149.0, 148.6, 139.3, 128.5, 128.1, 126.2, 124.6, 118.2, 113.0, 111.8, 75.7, 72.2, 56.0; EIMS *m/z* (rel intensity) 324 (M<sup>+</sup>, 20), 322 (M<sup>+</sup>, 20), 218 (20), 216 (20), 204 (92), 202 (100), 189 (26), 187 (27); HRMS (EIMS) calcd for C<sub>15</sub>H<sub>15</sub>O<sub>3</sub>Br 322.0206 found 322.0208.

**2-(5-Bromo-2-methoxy-phenoxy)-(2*S*)-phenylethanol [(*S*)-147] and 2-(5-Bromo-2-methoxy-phenoxy)-(1*R*)-phenylethanol [(*R*)-146].**



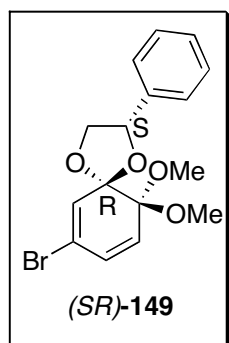
To a stirred ice-cold solution of bromoguaiacol (**100b**, 1.51 g, 7.5 mmol) in toluene (50 mL) were added powdered potassium carbonate (4.49 g, 32.5 mmol) and potassium iodine (626 mg, 3.8 mmol). After stirring for 15 min, (*R*)-(-)-2-chloro-1-phenylethanol [*R*-(**145**), 1.19 g, 7.6 mmol] was added. The reaction mixture

was refluxed for 5 days, after which time toluene was evaporated. The residue was taken up with water (20 mL) and CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (30 mL). After separation, the aqueous phase was extracted with CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 × 50 mL). The combined organic layers were washed with brine, dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtered, and evaporated to give a crude mixture of (*S*)-**147** and (*R*)-**146**, which was submitted to column chromatography, eluting with light petroleum/Et<sub>2</sub>O (3:2), to furnish (*S*)-**147** (413 mg, 18 %) and (*R*)-**146** (1.02 g, 42 %). (*S*)-**147**: [ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>21</sup> = +43.02° (c = 0.86, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>), IR (NaCl) 3373, 2943, 2830, 1467, 1420 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 250 MHz) δ 3.32 (bs, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.74-4.00 (m, 2H), 5.14 (dd, *J* = 8.4, 2.9 Hz, 1H), 6.73 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 6.85 (s, 1H), 7.02 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.33-7.37 (m, 5H); <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 62.9 MHz) δ 149.4, 148.2, 137.3, 128.6, 128.3, 126.2, 125.0, 120.4, 112.9, 112.4, 84.5, 67.2, 55.9; EIMS *m/z* (rel intensity) 324 (M<sup>+</sup>, 17), 322 (M<sup>+</sup>, 18), 218 (26), 216 (27), 204 (90), 202 (100), 189 (26), 187 (27); HRMS (EIMS) calcd for C<sub>15</sub>H<sub>15</sub>O<sub>3</sub>Br 322.0206 found 322.0195. (*R*)-**146**: [ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>21</sup> = -20.49° (c = 1.22, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>), IR (NaCl) 3304, 2946, 2827, 1450 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 250 MHz) δ 3.81 (s, 3H), 3.98 (bt, *J* = 9.5 Hz, 1H), 4.12 (dd, *J* = 9.6, 2.6 Hz, 1H), 5.14 (dd, *J* = 9.0, 2.6 Hz, 1H), 6.74 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 7.01 (s, 1H), 7.07 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 7.32-7.46 (m, 5H); <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 62.9 MHz) δ 148.8, 148.6, 139.3, 128.4, 128.0, 126.2, 124.5, 117.9, 112.9, 112.6, 75.5, 72.1, 55.9; EIMS *m/z* (rel intensity) 324 (M<sup>+</sup>, 3), 322 (M<sup>+</sup>, 3), 293 (2), 291 (2), 204 (97), 202 (100), 189 (27), 187 (28); HRMS (EIMS) calcd for C<sub>15</sub>H<sub>15</sub>O<sub>3</sub>Br 322.0206 found 322.0201.

**9-Bromo-6,6-dimethoxy-(2*R*)-phenyl-1,4-dioxaspiro[4.(5*S*)]deca-7,9-diene [(*RS*)-149].**

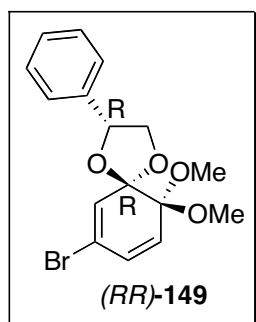
Anodic oxidation of a solution of the primary alcohol (*R*)-147 (194 mg, 0.6 mmol) in MeOH was performed according to the general procedure C described above. Electrolysis was carried out at 100 mA by increasing potential from 2.80 to 3.90 V/Ag/0.1 M AgCl. The reaction mixture was then processed as described above, and the residue was further dried overnight to give an oily crude product, which was purified by column chromatography, eluting with light petroleum/Et<sub>2</sub>O

(3:2), to furnish the pure *spiro*-bisketal (*RS*)-149 as a yellow oil (71 mg, 34 %):  $[\alpha]_D^{21} = -6.67^\circ$  ( $c = 0.48$ , CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>), IR (NaCl) 2929, 2850, 1749, 1501 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz)  $\delta$  3.45 (s, 3H), 3.47 (s, 3H), 3.74-3.88 (m, 1H), 4.40 (bt,  $J = 7.2$  Hz, 1H), 5.22 (dd,  $J = 9.0, 6.8$  Hz, 1H), 5.89 (d,  $J = 10.2$  Hz, 1H), 6.11 (dd,  $J = 10.2, 2.0$  Hz, 1H), 6.35 (d,  $J = 2.0$  Hz, 1H), 7.32-7.43 (m, 5H); <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 75.5 MHz)  $\delta$  136.6, 132.3, 131.5, 130.4, 128.6, 128.5, 126.4, 119.0, 108.5, 97.0, 78.2, 71.1, 51.2, 51.0; EIMS  $m/z$  (rel intensity) 354 (M<sup>+</sup>, 2), 352 (M<sup>+</sup>, 2), 273 (2), 250 (18), 248 (21); HRMS (EIMS) calcd for C<sub>16</sub>H<sub>17</sub>O<sub>4</sub>Br 352.0310 found 352.0302.

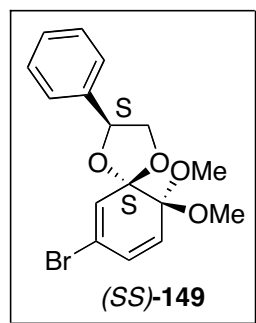
**9-Bromo-6,6-dimethoxy-(2*S*)-phenyl-1,4-dioxaspiro[4.(5*R*)]deca-7,9-diene [(*SR*)-149].**

Anodic oxidation of a solution of the primary alcohol (*S*)-147 (278 mg, 0.9 mmol) in MeOH was performed according to the general procedure C described above. Electrolysis was carried at 110 mA by increasing potential from 1.90 to 2.20 V/Ag/0.1 M AgCl. The reaction mixture was then processed as described above, and the residue was further dried overnight to give an oily crude product, which was purified by column chromatography, eluting with light petroleum/Et<sub>2</sub>O (3:2→1:1), to furnish

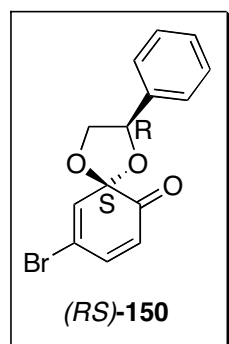
the pure *spiro*-bisketal (*SR*)-149 as a yellow oil (83 mg, 27 %):  $[\alpha]_D^{21} = +0.88^\circ$  ( $c = 0.68$ , CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>), IR (NaCl) 2938, 2844, 1694, 1206 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz)  $\delta$  3.45 (s, 3H), 3.47 (s, 3H), 3.74-3.84 (m, 1H), 4.40 (bt,  $J = 7.2$  Hz, 1H), 5.23 (dd,  $J = 9.0, 6.8$  Hz, 1H), 5.89 (d,  $J = 10.4$  Hz, 1H), 6.11 (dd,  $J = 10.2, 1.7$  Hz, 1H), 6.35 (d,  $J = 1.5$  Hz, 1H), 7.31-7.43 (m, 5H); <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 62.9 MHz)  $\delta$  136.5, 132.2, 131.4, 130.3, 128.5, 128.4, 126.3, 118.9, 108.4, 96.9, 78.1, 71.0, 51.1, 50.9; EIMS  $m/z$  (rel intensity) 354 (M<sup>+</sup>, 3), 352 (M<sup>+</sup>, 3), 273 (4), 250 (20), 248 (23); HRMS (EIMS) calcd for C<sub>16</sub>H<sub>17</sub>O<sub>4</sub>Br 352.0310 found 352.0304.

**9-Bromo-6,6-dimethoxy-(2R)-phenyl-1,4-dioxaspiro[4.(5R)]deca-7,9-diene [(RR)-149].**

Anodic oxidation of a solution of the secondary alcohol (*R*)-**146** (285 mg, 0.9 mmol) in MeOH was performed according to the general procedure C described above. Electrolysis was carried out at 100 mA by increasing potential from 1.40 to 2.40 V/Ag/0.1 M AgCl. The reaction mixture was then processed as described above, and the residue was further dried overnight to give an oily crude product, which was purified by column chromatography, eluting with light petroleum/Et<sub>2</sub>O (1:1), to furnish the pure *spiro*-bisketal (*RR*)-**149** as a yellow oil (47 mg, 15 %):  $[\alpha]_D^{21} = -20.6^\circ$  ( $c = 1.40$ , CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>), IR (NaCl) 2937, 2848, 1786, 1651, 1463, 1384 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz)  $\delta$  3.45 (s, 3H), 3.51 (s, 3H), 3.71-3.89 (m, 1H), 4.52 (bt,  $J = 7.4$  Hz, 1H), 5.25 (dd,  $J = .8.5, 6.6$  Hz, 1H), 5.91 (d,  $J = 10.2$  Hz, 1H), 6.14 (d,  $J = 10.2$  Hz, 1H), 6.27 (s, 1H), 7.35 (bs, 5H); <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 75.5 MHz)  $\delta$  138.0, 132.5, 130.8, 128.6, 128.3, 126.2, 119.0, 109.2, 97.6, 79.0, 72.1, 51.4, 51.1; EIMS  $m/z$  (rel intensity) 354 (M<sup>+</sup>, 4), 352 (M<sup>+</sup>, 4), 273 (22), 250 (20), 248 (20); HRMS (EIMS) calcd for C<sub>16</sub>H<sub>17</sub>O<sub>4</sub>Br 352.0310 found 352.0300.

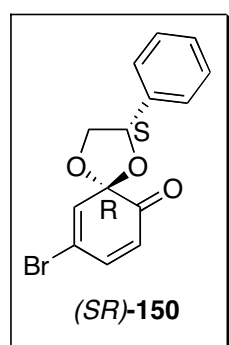
**9-Bromo-6,6-dimethoxy-(2S)-phenyl-1,4-dioxaspiro[4.(5S)]deca-7,9-diene [(SS)-149].**

Anodic oxidation of a solution of the secondary alcohol (*S*)-**146** (416 mg, 1.3 mmol) in MeOH was performed according to the general procedure C described. Electrolysis was carried out a 100 mA by increasing potential from 1.90 to 2.90 V/Ag/0.1 M AgCl. The reaction mixture was then processed as described above, and the residue was further dried overnight to give an oily crude product, which was purified by column chromatography, eluting with light petroleum/Et<sub>2</sub>O (4:1→3:2), to furnish the pure *spiro*-bisketal (*SS*)-**149** as a yellow oil (65 mg, 14 %):  $[\alpha]_D^{21} = +31.5^\circ$  ( $c = 1.00$ , CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>), IR (NaCl) 2937, 2848, 1786, 1651, 1463, 1384 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 250 MHz)  $\delta$  3.45 (s, 3H), 3.51 (s, 3H), 3.71-3.88 (m, 1H), 4.52 (dd,  $J = 8.5, 6.4$  Hz, 1H), 5.25 (dd,  $J = 8.5, 6.4$  Hz, 1H), 5.90 (d,  $J = 10.1$  Hz, 1H), 6.14 (dd,  $J = 10.4, 1.5$  Hz, 1H), 6.26 (s, 1H), 7.35 (bs, 5H); <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 75.5 MHz)  $\delta$  138.0, 132.5, 130.8, 128.6, 128.3, 126.2, 119.0, 109.1, 97.5, 78.9, 72.1, 51.4, 51.1; EIMS  $m/z$  (rel intensity) 354 (M<sup>+</sup>, 0.5), 352 (M<sup>+</sup>, 0.6), 273 (3), 250 (14), 248 (14); HRMS (EIMS) calcd for C<sub>16</sub>H<sub>17</sub>O<sub>4</sub>Br 352.0310 found 352.0310.

**9-Bromo-(2*R*)-phenyl-1,4-dioxaspiro[4.(5*S*)]deca-7,9-dien-6-one [(*RS*)-150].**

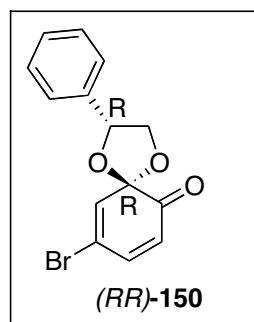
Selective monohydrolysis of the *spiro*-bisketal (*RS*)-149 (37 mg, 0.1 mmol) in Et<sub>2</sub>O (5 mL) was carried out at 0°C by treatment with TFA (3 mL) and water (1 mL). The reaction mixture was stirred for 1 h, after which time it was neutralized with NaHCO<sub>3</sub> (3 × 10 mL), dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtered, evaporated and submitted to column chromatography, eluting with CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, to give the orthoquinone *spiro*-monoketal (*RS*)-150 as a yellow oil (17 mg, 53 %):  $[\alpha]_D^{21} +6.8^\circ$  (c = 0.43, CHCl<sub>3</sub>), IR (NaCl)

2926, 1740, 1659, 1636 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 250 MHz) δ 4.21 (bt, *J* = 8.9 Hz, 1H), 4.43 (dd, *J* = 8.1, 5.7 Hz, 1H), 5.17 (dd, *J* = 9.8, 5.5 Hz, 1H), 6.00 (d, *J* = 10.4 Hz, 1H), 6.55 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 6.92 (dd, *J* = 10.2, 2.0 Hz, 1H), 7.37-7.53 (m, 5H); <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 50.3 MHz) δ 196.1, 143.8, 137.1, 135.4, 128.8, 128.6, 127.4, 125.5, 119.9, 97.8, 80.1, 72.7; MALDI *m/z* 306 (M<sup>+</sup>), 308 (M<sup>+</sup>); HRMS (MALDI) calcd for C<sub>14</sub>H<sub>11</sub>O<sub>3</sub>Br 306.9969 found 306.9835.

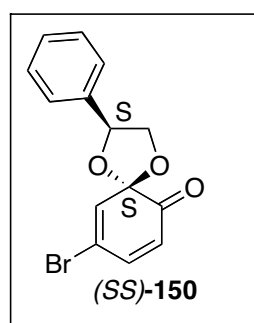
**9-Bromo-(2*S*)-phenyl-1,4-dioxaspiro[4.(5*R*)]deca-7,9-dien-6-one [(*SR*)-150].**

Selective monohydrolysis of the *spiro*-bisketal (*SR*)-149 (82 mg, 0.2 mmol) in Et<sub>2</sub>O (10 mL) was carried out at 0°C by treatment with TFA (6 mL) and water (2 mL). The reaction mixture was stirred for 1 h, after which time it was neutralized with NaHCO<sub>3</sub> (3 × 10 mL), dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtered, evaporated and submitted to column chromatography, eluting with CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, to give the orthoquinone *spiro*-monoketal (*SR*)-150 as a yellow oil (41 mg, 60 %):  $[\alpha]_D^{21} -7.6^\circ$  (c = 0.52, CHCl<sub>3</sub>), IR (NaCl)

2927, 2848, 1792, 1695, 1628 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 250 MHz) δ 4.20, (dd, *J* = 9.6, 8.4 Hz, 1H), 4.43 (dd, *J* = 8.2, 5.5 Hz, 1H), 5.16 (dd, *J* = 9.8, 5.8 Hz, 1H), 6.00 (d, *J* = 10.4 Hz, 1H), 6.55 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 6.92 (dd, *J* = 10.4, 2.4 Hz, 1H), 7.36-7.53 (m, 5H); <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 62.9 MHz) δ 196.1, 143.8, 137.1, 135.4, 128.8, 128.6, 127.4, 125.5, 119.9, 97.8, 80.1, 72.7; MALDI *m/z* 306 (M<sup>+</sup>), 308 (M<sup>+</sup>); HRMS (MALDI) calcd for C<sub>14</sub>H<sub>11</sub>O<sub>3</sub>Br 306.9969 found 306.9776.

**9-Bromo-(2*R*)-phenyl-1,4-dioxaspiro[4.(5*R*)]deca-7,9-dien-6-one [(*RR*)-150].**

Selective monohydrolysis of the *spiro*-bisketal (*RR*)-149 (94 mg, 0.3 mmol) in Et<sub>2</sub>O (10 mL) was carried out at 0°C by treatment with TFA (6 mL) and water (2 mL). The reaction mixture was stirred for 1 h, after which time it was neutralized with NaHCO<sub>3</sub> (3 × 10 mL), dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtered, evaporated and submitted to column chromatography, eluting with CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, to give the orthoquinone *spiro*-monoketal (*RR*)-150 as a yellow oil (44 mg, 49 %):  $[\alpha]_D^{21}$  -14.2° (c = 1.09, CHCl<sub>3</sub>), IR (NaCl) 2929, 2852, 1731, 1681, 1652 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 250 MHz) δ 3.86, (dd, *J* = 8.7, 5.0 Hz, 1H), 4.64 (bt, *J* = 7.2 Hz, 1 H), 5.58 (bt, *J* = 6.9 Hz, 1H), 5.97 (d, *J* = 10.4 Hz, 1H), 6.58 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 6.90 (dd, *J* = 10.2, 2.3 Hz, 1H), 7.37 (bs, 5H); <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 62.9 MHz) δ 195.9, 143.7, 137.6, 136.3, 128.7, 128.6, 126.4, 125.5, 120.7, 98.7, 79.1, 72.3; APCIMS/MS *m/z* 309 (MH<sup>+</sup>, 100), 307 (MH<sup>+</sup>, 96), 227 (13), 189 (92), 187 (100); HRMS (MALDI) calcd for C<sub>14</sub>H<sub>11</sub>O<sub>3</sub>Br 306.9969 found 306.9817.

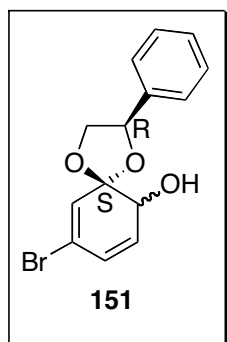
**9-Bromo-(2*S*)-phenyl-1,4-dioxaspiro[4.(5*S*)]deca-7,9-dien-6-one [(*SS*)-150].**

Selective monohydrolysis of the *spiro*-bisketal (*SS*)-149 (65 mg, 0.2 mmol) in Et<sub>2</sub>O (10 mL) was carried out at 0°C by treatment with TFA (6 mL) and water (2 mL). The reaction mixture was stirred for 1 h, after which time it was neutralized with NaHCO<sub>3</sub> (3 × 10 mL), dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtered, evaporated and submitted to column chromatography, eluting with CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, to give the orthoquinone *spiro*-monoketal (*SS*)-150 as a yellow oil (25 mg, 43 %):  $[\alpha]_D^{21}$  +7.9° (c = 1.23, CHCl<sub>3</sub>), IR (NaCl) 2929, 2852, 1731, 1681, 1652 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 250 MHz) δ 3.83-3.96 (m, 1H), 4.64 (bt, *J* = 7.3 Hz, 1 H), 5.58 (bt, *J* = 6.7 Hz, 1H), 5.97 (d, *J* = 10.1 Hz, 1H), 6.58 (s, 1H), 6.90 (dd, *J* = 10.4, 2.1 Hz, 1H), 7.37 (bs, 5H); <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 50.3 MHz) δ 195.9, 143.7, 137.7, 136.4, 128.7, 128.6, 126.4, 125.6, 120.7, 98.8, 79.1, 72.4; MALDI *m/z* 306 (M<sup>+</sup>), 308 (M<sup>+</sup>); HRMS (MALDI) calcd for C<sub>14</sub>H<sub>11</sub>O<sub>3</sub>Br 306.9969 found 306.9751.

**NB:** The four enantiopure orthoquinone *spiro*-monoketals described above are stable in 0.02 M solution in Et<sub>2</sub>O. Their 4-bromine substituent do retard dimerization, but they still tend to dimerize at room temperature upon standing as oily residues and in concentrated solutions. The fact that no or very little racemization occurred at the *spiro*-center during monohydrolysis

was clearly evidenced by  $^1\text{H}$  NMR analysis, since the diastereoisomers (*RR*)- and (*RS*)-**149**, as well as their enantiomeric counterparts, display different  $^1\text{H}$  NMR characteristics. Their optical rotations are in agreement with this analysis (*vide supra*). Examination of further synthetic transformations of these enantiopure orthoquinone monoketals was performed only using the (*RS*)-**150** enantiomer (*vide infra*).

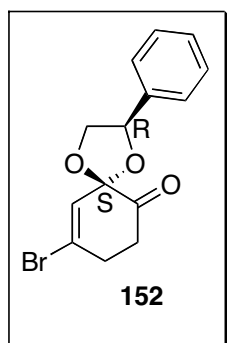
### Cyclohexa-2,4-dienols (**151**).



$\text{LiAlH}_4$  (17 mg, 0.5 mmol) and LiBr (50 mg, 0.6 mmol) were dried beforehand at  $140^\circ\text{C}$  for 3 h under reduced pressure.<sup>24</sup> After cooling, a solution of (*RS*)-**150** (26 mg, 0.09 mmol) in anhydrous  $\text{Et}_2\text{O}$  (5 mL) was then added and the resulting mixture was stirred at  $-78^\circ\text{C}$  for 1 h, after which time the excess reducing agent was quenched with saturated aqueous  $\text{NH}_4\text{Cl}$ . The mixture was diluted in  $\text{H}_2\text{O}$  (5 mL), separated and the aqueous layer was extracted with  $\text{Et}_2\text{O}$  ( $3 \times 10$  mL). The combined

organic layers were washed with brine, dried over  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , filtered and evaporated to give a residue, which was submitted to column chromatography, eluting with light petroleum/ $\text{Et}_2\text{O}$  (1:1), to afford **151** as diastereoisomeric mixture (10 mg, 38 %) in *ca.* 30% *de*: IR (NaCl) 3397, 2926, 1490, 1444  $\text{cm}^{-1}$ ; diastereoisomer I:  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 250 MHz)  $\delta$  3.79-4.05 (m, 3H), 5.04 (dd,  $J = 7.6, 3.4$  Hz, 1H), 6.79-7.04 (m, 3H), 7.38-7.40 (m, 5H);  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 62.9 MHz)  $\delta$  145.9, 136.7, 128.9, 128.8, 126.3, 126.2, 120.5, 117.2, 110.9, 84.5, 77.2, 66.9; EIMS  $m/z$  (rel intensity) 310 ( $\text{M}^+$ , 5), 308 ( $\text{M}^+$ , 5), 190 (79), 188 (82), 121 (100); diastereoisomer II:  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 250 MHz)  $\delta$  4.09-4.18 (m, 3H), 5.13 (dd,  $J = 8.4, 3.2$  Hz, 1H), 6.79-7.04 (m, 3H), 7.38-7.40 (m, 5H);  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 62.9 MHz)  $\delta$  146.5, 139.2, 129.0, 128.7, 126.3, 126.2, 125.5, 116.9, 111.2, 84.5, 74.8, 72.9; EIMS  $m/z$  (rel intensity) 310 ( $\text{M}^+$ , 5), 308 ( $\text{M}^+$ , 5), 190 (79), 188 (82), 121 (100); HRMS (EIMS) calcd for  $\text{C}_{14}\text{H}_{13}\text{O}_3\text{Br}$  308.0048 found 308.0047.

### Cyclohex-3-enone (**152**).

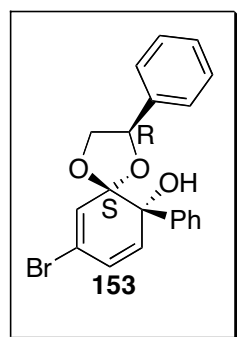


A 1.0 M solution of L-selectride in THF (780  $\mu\text{L}$ , 0.8 mmol) was added dropwise at  $-78^\circ\text{C}$  to a solution of (*RS*)-**150** (95 mg, 0.3 mmol) in anhydrous THF (3.5 mL). The resulting mixture was stirred  $-78^\circ\text{C}$  for 1 h, after which time the excess reducing agent was quenched with a aqueous 10% NaOH (8 mL). The mixture was extracted with EtOAc ( $3 \times$



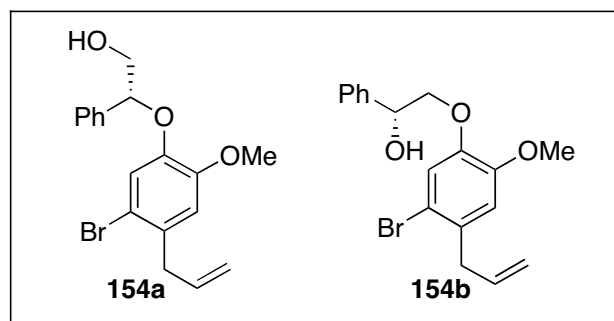
5 mL) and the combined organic layers were washed with brine, dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtered and evaporated to give a residue, which was submitted to column chromatography, eluting with light petroleum/Et<sub>2</sub>O (1:1), to afford **152** (32 mg, 33 %).  $[\alpha]_D^{21} -8.2^\circ$  (c = 1.08, CHCl<sub>3</sub>), IR (NaCl) 2896, 1746, 1646, 1456 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 250 MHz) δ 2.80-3.00 (m, 4H), 3.90 (bt, *J* = 9.2 Hz, 1H), 4.42 (dd, *J* = 8.4, 5.6 Hz, 1H), 5.11 (dd, *J* = 9.6, 5.6 Hz, 1H), 6.19 (s, 1H), 7.34-7.40 (m, 5H); <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 62.9 MHz) δ 202.1, 136.2, 130.3, 130.1, 128.7, 128.6, 126.9, 101.3, 79.8, 73.1, 37.1, 35.7; EIMS *m/z* (rel intensity) 310 (M<sup>+</sup>, 1), 308 (M<sup>+</sup>, 1), 282 (2), 280 (2), 229 (3), 201 (100).

### 1-Phenylcyclohexa-2,4-diene-1-ol (**153**).



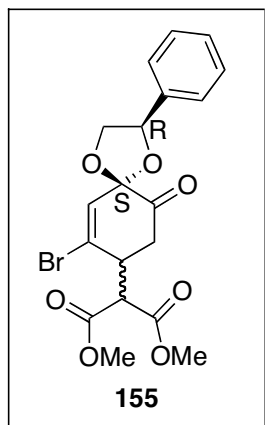
A 1.0 M solution of PhMgBr in THF (550 μL, 0.6 mmol) was added at -78°C to a solution of (*RS*)-**150** (68 mg, 0.2 mmol) in anhydrous THF (5 mL). The resulting mixture was stirred at -78°C for 1 h, after which time the excess Grignard reagent was quenched with saturated aqueous NaHCO<sub>3</sub>. The mixture was diluted in H<sub>2</sub>O (5 mL), separated and the aqueous layer was extracted with Et<sub>2</sub>O (3 × 10 mL). The combined organic layers were washed with brine, dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtered and evaporated to give a residue, which was submitted to column chromatography, eluting with light petroleum/Et<sub>2</sub>O (1:1), to afford **153** (74 mg, 88 %) in 90% *de*. Major diastereoisomer only:  $[\alpha]_D^{21} +83.1^\circ$  (c = 1.29, CHCl<sub>3</sub>), IR (NaCl) 3450, 2930, 2848, 1742, 1496, 1450 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 200 MHz) δ 3.40 (s, 1H), 3.59 (bt, *J* = 8.4 Hz, 1H), 4.23 (dd, *J* = 8.1, 6.2 Hz, 1H), 5.14 (dd, *J* = 8.7, 6.2 Hz, 1H), 5.93 (d, *J* = 10.0 Hz, 1H), 6.15 (dd, *J* = 10.0, 1.8 Hz, 1H), 6.23 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 7.39-7.66 (m, 10H); <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 50.3 MHz) δ 138.3, 137.2, 135.9, 129.2, 129.0, 128.9, 128.1, 127.9, 127.4, 127.1, 126.7, 121.0, 109.8, 78.5, 71.3; EIMS *m/z* (rel intensity) 386 (M<sup>+</sup>, 0.2), 384 (M<sup>+</sup>, 0.2), 368 (0.5), 366 (0.5), 305 (2), 282 (4), 280 (4); HRMS (EIMS) calcd for C<sub>20</sub>H<sub>17</sub>O<sub>3</sub>Br 384.0361 found 384.0355.

**2-(4-Allyl-5-bromo-2-hydroxyphenoxy)-(2*R*)-phenylethanol (154a) and 2-(4-allyl-5-bromo-2-hydroxyphenoxy)-(1*R*)-phenylethanol (154b).**



A 1.0 M solution of allylmagnesium bromide in ether (2.2 mL, 2.2 mmol) was added at  $-78^{\circ}\text{C}$  to a solution of (*RS*)-**150** (68 mg, 0.2 mmol) in anhydrous THF (5 mL). The resulting mixture was stirred at  $-78^{\circ}\text{C}$  for 1 h, after which time the excess Grignard reagent was quenched with

saturated aqueous  $\text{NaHCO}_3$ . The mixture was diluted in  $\text{H}_2\text{O}$  (5 mL), separated and the aqueous layer was extracted with  $\text{Et}_2\text{O}$  ( $3 \times 10$  mL). The combined organic layers were washed with brine, dried over  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , filtered and evaporated to give a residue, which was submitted to column chromatography, eluting with light petroleum/ $\text{Et}_2\text{O}$  (1:1), to afford **154a** (22 mg, 29 %) and **154b** (25 mg, 32 %) as yellow oils. **154a**: IR (NaCl) 3340, 2928, 1490  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz)  $\delta$  3.27 (d,  $J = 6.4$  Hz, 2H), 3.80-3.93 (m, 2H), 4.93-5.02 (m, 3H), 5.75-5.88 (m, 1H), 6.76 (s, 2H), 7.19-7.32 (m, 5H);  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 75.5 MHz)  $\delta$  147.0, 144.4, 136.8, 135.6, 134.5, 128.9, 128.7, 126.3, 121.4, 117.4, 116.4, 112.6, 84.6, 67.0, 39.6; EIMS  $m/z$  (rel intensity) 350 ( $\text{M}^+$ , 1), 348 ( $\text{M}^+$ , 1), 332 (2), 330 (2), 230 (49), 228 (54). **154b**: IR (NaCl) 3340, 2928, 1490  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz)  $\delta$  3.39 (d,  $J = 6.03$  Hz, 2H), 3.83-4.15 (m, 2H), 5.04-5.13 (m, 3H), 5.85-5.98 (m, 1H), 6.84 (s, 1H), 7.03 (s, 1H), 7.38-7.41 (m, 5H);  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 62.9 MHz)  $\delta$  146.1, 144.8, 139.2, 135.7, 133.7, 128.8, 128.7, 126.2, 118.5, 117.2, 116.4, 112.9, 75.2, 72.9, 39.6; EIMS  $m/z$  (rel intensity) 350 ( $\text{M}^+$ , 11), 348 ( $\text{M}^+$ , 12), 332 (27), 330 (29), 230 (65), 228 (70).

**Cyclohex-3-enone (155).**

To a  $-50^{\circ}\text{C}$  cooled solution of dimethylmalonate (30  $\mu\text{L}$ , 0.25 mmol) and KHMDS (43 mg, 0.21 mmol) in anhydrous THF (2 mL) was added (*RS*)-**150** (57 mg, 0.2 mmol) in anhydrous THF (3 mL). The resulting mixture was stirred  $-50^{\circ}\text{C}$  for 1 hour, after which time it was diluted in  $\text{Et}_2\text{O}$  (10 mL) and  $\text{H}_2\text{O}$  (5 mL). After separation, the aqueous phase was extracted with  $\text{Et}_2\text{O}$  ( $2 \times 10$  mL), acidified with aqueous HCl 10% and further extracted with  $\text{Et}_2\text{O}$  ( $2 \times 10$  mL). The combined organic layers were washed with brine, dried over  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , filtered and evaporated to give a residue, which was submitted to column chromatography, eluting with light petroleum/ $\text{Et}_2\text{O}$  (1:1), to afford **155** as a diastereoisomeric mixture (28 mg, 34 %) in 30 % *de*: IR (NaCl) 2958, 2900, 1748, 1502, 1444  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 250 MHz)  $\delta$  3.07 (bt,  $J = 5.95$  Hz, 2H), 3.63-3.87 (m, 8H), 4.11 (bt,  $J = 3.51$  Hz, 1H), 4.35 (dd,  $J = 8.4, 5.6$  Hz, 1H), 4.46 (dd,  $J = 8.2, 5.8$  Hz, 1H), 5.10 (dd,  $J = 9.8, 5.8$  Hz, 1H), 6.31 (d,  $J = 3.35$  Hz, 1H), 7.36-7.58 (m, 5H);  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 75.5 MHz)  $\delta$  200.8, 200.2, 167.9, 166.9, 136.2, 136.0, 133.0, 132.8, 130.5, 130.3, 128.7, 128.6, 128.5, 127.1, 127.0, 100.2, 99.8, 80.3, 79.9, 73.9, 72.7, 56.1, 53.0, 52.7, 52.6, 52.5, 44.6, 41.1, 39.7, 39.5; EIMS  $m/z$  (rel intensity) 440 ( $\text{M}^+$ , 0.02), 438 ( $\text{M}^+$ , 0.02), 359 (12), 331 (29); HRMS (EIMS) calcd for  $\text{C}_{19}\text{H}_{19}\text{O}_7\text{Br}$  438.0314 found 438.022.

# ANNEXE 1

## L'ELECTROCHIMIE : UN OUTIL D'AVENIR DE LA SYNTHESE ORGANIQUE

Cette partie a pour but de présenter les notions de base nécessaires à la compréhension et à la pratique de l'électrochimie organique. Après un bref historique, l'aspect analytique puis préparatif de l'électrochimie sera abordé.

### I HISTORIQUE DE L'ELECTROCHIMIE ET GENERALITES.

L'électrochimie, discipline très ancienne, constitue la base théorique des processus d'oxydoréduction, de corrosion et d'électrolyse. Elle connaît notamment de nombreuses applications dans la préparation industrielle de produits minéraux (production de chlore, de soude, d'aluminium par exemple). Cependant, en synthèse organique, son développement est resté modeste, comparé aux procédés catalytiques ou faisant intervenir des oxydants ou des réducteurs chimiques.

Pourtant le domaine d'application de l'électrochimie organique est très vaste puisque, en principe, tout produit pouvant fixer ou céder des électrons est susceptible de se prêter à un traitement électrochimique.

Dès 1834, M. Faraday signalait la formation d'éthane par oxydation anodique d'ions acétates en solution aqueuse.<sup>122</sup> Cette réaction a été également reprise par H. Kolbe sur de nombreux ions carboxylates.<sup>79</sup>

En 1952, l'oxydation anodique de furanes en leur bicétals correspondants, ainsi qu'une série de synthèses utilisant l'oxydation des furanes comme étape clé, sont publiées.<sup>48,123</sup> Ces réactions sont peut-être les premiers exemples rapportés où l'électrochimie est délibérément appliquée à la synthèse organique (Figure 87).

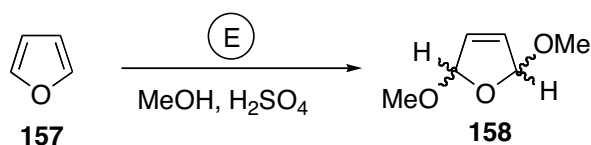


Figure 87

Il faut tout de même attendre 1965 pour que cette discipline connaisse sa véritable naissance industrielle avec la mise au point par la société américaine MONSANTO d'un

procédé commercial d'électrosynthèse de l'adiponitrile par hydrodimérisation cathodique de l'acrylonitrile en milieu hydro-organique.<sup>124</sup> A la même époque, le procédé NALCO, fabrication de tétraalkylplombs en milieu anhydre a fortement contribué au développement de l'électrosynthèse organique et organométallique.

Depuis, de nombreuses publications ont vu le jour dans les laboratoires,<sup>125-129</sup> mais pour que l'électrosynthèse organique se développe pleinement, il faudrait que les chimistes organiciens perçoivent celle-ci comme un réel outil de synthèse.

L'électrosynthèse possède un grand nombre d'avantages, mais aussi un certain nombre d'inconvénients par rapports aux synthèses chimiques classiques.

#### Les avantages :

- Cinétique : la cinétique de la réaction dépend de l'intensité utilisée. Ainsi, pour augmenter ou diminuer la vitesse de la réaction, il suffit de moduler l'intensité appliquée.

- Sélectivité : le contrôle du potentiel permet de fixer le pouvoir oxydant ou réducteur de l'électrode ce qui permet ainsi de réaliser des transformations sélectives sur des composés pouvant avoir plusieurs stades d'oxydation ou de réduction.

- Stockage et coût : le réactif « électricité » est facilement accessible et ne nécessite pas de stockage. De plus, il est moins coûteux que des oxydants ou réducteurs chimiques classiques. Enfin, les réactions électrochimiques, peu exothermiques et facilement contrôlables se font à température ambiante ou 0°C et sous pression atmosphérique.

- Réactions originales : des réactions originales, non accessibles par la chimie classique, sont parfois possibles et ce grâce à la chimiosélectivité voire à la régiosélectivité apportées par l'électrosynthèse. La réduction stéréosélective d'un *gem*-dibromocyclopropane en est une illustration (Figure 88).

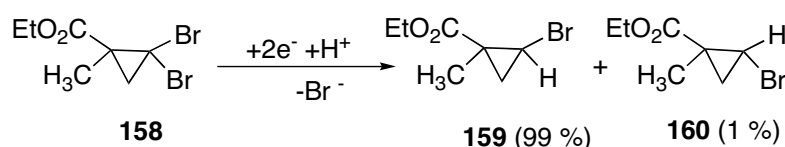


Figure 88

#### Les inconvénients :

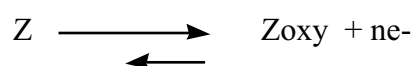
- Cinétique: l'électrochimie fait intervenir une réaction de surface. De ce fait, il en résulte que le rendement horaire est limité et inférieur à celui obtenu en phase homogène, pour un encombrement égal de réacteur.

- Domaine électroactif limité : le domaine des potentiels accessibles dans les solvants courant est limité à  $\pm 3$  V, par rapport à l'électrode au calomel saturée (ECS). Certains composés ne sont donc pas électroactifs. De plus, le choix des solvants est actuellement limité à des solvants polaires capables de dissoudre les électrolytes supports nécessaires à la conductivité.

- Coût: le matériel nécessaire lors des électrolyses à potentiel contrôlé est encore très coûteux. C'est la raison pour laquelle dans l'industrie, on se contente de contrôler l'intensité.

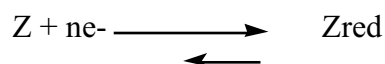
Le principe de l'électrolyse organique est simple. Il repose sur l'échange d'électrons à l'interface d'un conducteur et d'une solution. L'avantage de cet outil est de pouvoir contrôler la cinétique des transferts d'électrons.

L'oxydation correspond à une perte d'électrons, c'est à dire que l'application d'un potentiel positif à l'électrode (supérieur au potentiel d'équilibre) permet à un électron occupant un niveau d'énergie élevé, d'un substrat Z d'être transféré.



Les espèces oxydées formées réagissent généralement très vite. Les intermédiaires cationiques sont des radicaux-cations, des cations ou des dications. Ces espèces sont électrophiles et conduisent à des additions ou des substitutions nucléophiles.

La réduction, quant à elle, correspond à un gain d'électrons. C'est le plus bas niveau d'énergie électronique non occupé du substrat Z, qui accepte en premier les électrons provenant de l'électrode, lorsque celle-ci est polarisée négativement par rapport à son potentiel d'équilibre.



Dans le cas d'une réduction, les espèces formées sont des radicaux, des radicaux-anions, et des anions. Ce sont des bases pouvant fixer des protons en milieu protique mais aussi des nucléophiles pouvant engendrer des additions électrophiles.

Ces espèces oxydées ou réduites, très réactives peuvent alors réagir selon deux processus, soit par électrosynthèse directe : l'espèce intermédiaire, dans ce cas, subit une ou

plusieurs réactions chimiques pour donner le produit final ; soit par électrosynthèse indirecte : l'électrode sert à former un réactif rédox sélectif qui agit sur un substrat X avant de retourner à l'électrode et de se régénérer. Ce réactif rédox joue alors le rôle de médiateur.

## II L'ELECTROCHIMIE : UN OUTIL ANALYTIQUE.

L'électrochimie est une méthode analytique, qui permet de préciser les conditions dans lesquelles une réaction d'oxydation ou de réduction est susceptible de se produire, mais aussi d'en établir le mécanisme. Pour cela deux méthodes sont utilisées : la polarographie et la voltammétrie cyclique.

### II.1 LA POLAROGRAPHIE.

La polarographie, méthode d'analyse électrochimique la plus ancienne,<sup>130,131</sup> consiste à tracer la courbe de polarisation  $i = f(E)$  d'une substance sur une électrode à gouttes de mercure. C'est une méthode de microélectrolyse ( $i$  étant de l'ordre du  $\mu A$ ), caractérisant l'électroactivité de produits en solution diluée. Par convention, les courants positifs caractérisent une oxydation tandis que les courants négatifs définissent une réduction.

L'allure du polarogramme ci-dessous (Figure 89) montre qu'au pied de la vague ( $i = 0$ ) le courant est limité par la cinétique du transfert électronique et la courbe de polarisation présente, au départ, une allure exponentielle. La valeur absolue du potentiel augmentant, la vitesse de transfert de la substance électroactive à l'électrode devient limitante et aboutit à un palier de diffusion. Lorsque ce niveau est atteint, l'intensité  $i_d$  est proportionnelle à la concentration  $C$  de la substance électroactive au sein de la solution. Le palier se prolonge jusqu'à un potentiel pour lequel une autre substance (solvant ou électrolyte support) devient à son tour électroactive. Le potentiel pour lequel l'intensité est égale à la moitié de l'intensité de diffusion est appelé potentiel de demi vague  $E_{1/2}$ . La vague polarographique est donc caractérisée par  $E_{1/2}$  et  $i_d$ .

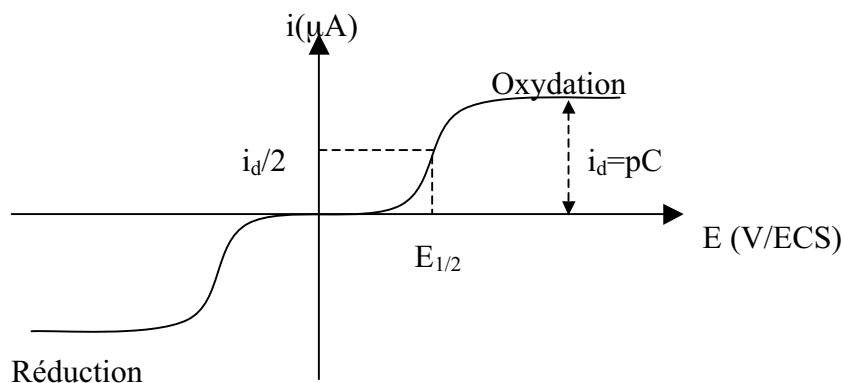


Figure 89 : Aspect d'un polarogramme.

## II.2 LA VOLTAMMETRIE CYCLIQUE.

La voltammétrie cyclique est la méthode d'analyse électrochimique la plus performante. Elle permet de déterminer des potentiels d'oxydation ou de réduction mais aussi de comprendre les mécanismes de réactions mis en jeu dans le milieu réactionnel.

Son principe est comparable à celui de la voltammétrie linéaire mais le balayage des potentiels s'effectue de façon cyclique.<sup>132</sup> Ainsi, après avoir balayé vers les potentiels anodiques (réalisation d'une oxydation), le sens de variation du potentiel est inversé vers les potentiels cathodiques. Si le balayage est suffisamment rapide, le produit formé à l'aller peut se réduire lors du balayage retour. Le voltammogramme enregistre alors à la fois les courbes de polarisation anodique et cathodique du système.

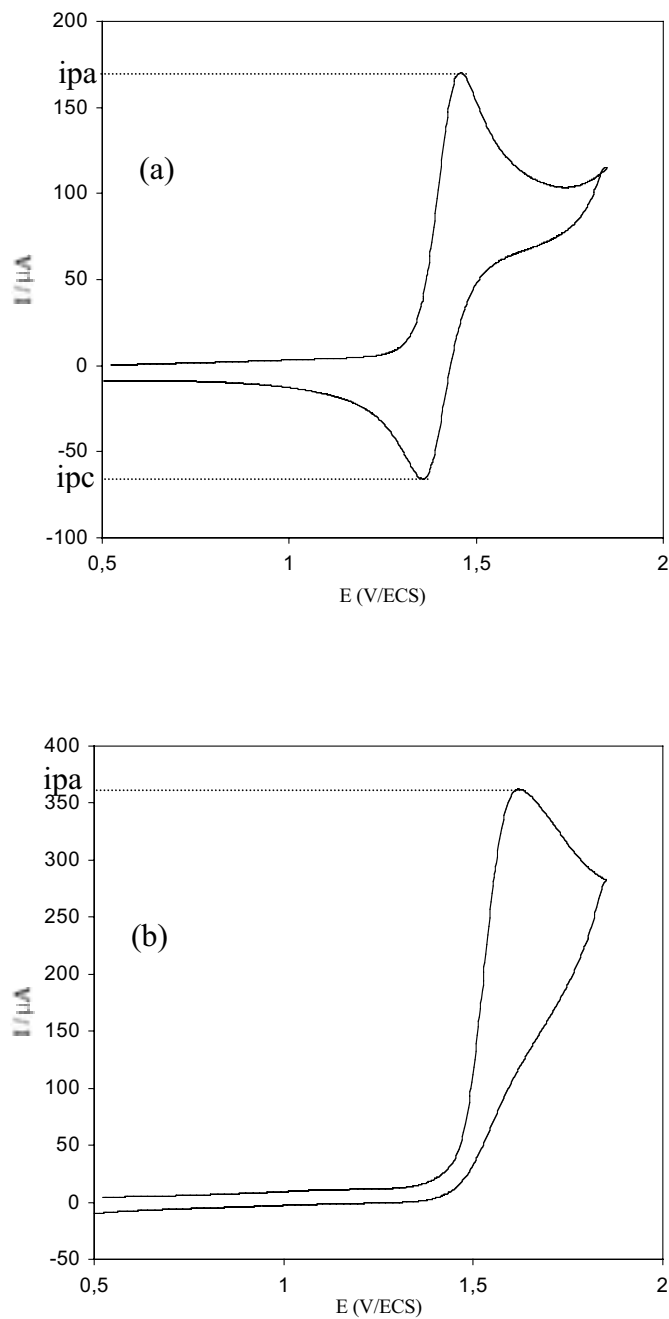
D'un point de vue théorique, la voltammétrie cyclique est la méthode de choix pour étudier la possible réversibilité d'un transfert électronique. En effet, on trouve à la fois sur le voltammogramme les courbes d'oxydation et de réduction.

Par convention, les courants anodiques sont définis positifs, les courants cathodiques, négatifs et le potentiel est représenté croissant vers la droite.

En voltammétrie cyclique, l'espèce électroactive arrive à la surface de l'électrode par diffusion pure en l'absence de toute agitation du milieu. Pour cela, un électrolyte support non électroactif utilisé en large excès assure la conductivité du milieu par migration. De plus, la concentration de l'espèce étudiée est de l'ordre de  $10^{-3}$  M. Dans ces conditions, même si l'espèce électroactive est ionique, le courant de migration de celle-ci est négligeable,.



Pour un système de transfert d'électrons rapide (processus réversible), le voltammogramme caractéristique correspond à celui représenté sur la Figure 90a tandis que la Figure 90b correspond au voltammogramme d'un système irréversible .



**Figure 90** : Voltammogrammes observés dans le cas d'un système rapide (a) et d'un système irréversible (b).

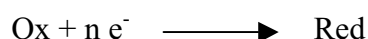
La valeur initiale du potentiel est choisie de façon à ce qu'aucun courant d'électrolyse ne traverse la solution contenant le réducteur. Le potentiel est ensuite balayé dans le sens positif

des potentiels croissants. Lorsqu'il atteint une valeur suffisamment positive, un courant anodique apparaît. Ce courant est dû à un processus d'électrode :



L'électrode est alors assez oxydante, le courant augmente rapidement et passe par une valeur maximale  $i_{pa}$  (courant de pic anodique). Dans la partie descendante qui suit, le courant décroît à cause de l'épuisement à l'électrode de l'espèce électroactive Red.

Le sens de balayage est alors inversé dans le sens cathodique. Quand l'électrode devient suffisamment réductrice, la forme Ox accumulée à l'électrode commence à se réduire :



Le courant cathodique croît rapidement et passe par un maximum  $i_{pc}$  (courant de pic cathodique). Le courant de réduction diminue à cause de l'épuisement à l'électrode de la forme Ox. Le premier cycle est alors bouclé quand le potentiel retourne à une valeur nulle.

Les valeurs importantes d'un voltammogramme sont donc :

- Le courant de pic anodique  $i_{pa}$  ;
- Le courant de pic cathodique  $i_{pc}$  ;
- Le potentiel anodique  $E_{pa}$  ;
- Le potentiel cathodique  $E_{pc}$ .

Pour un système rapide, l'écart entre les potentiels de pic est indépendant de la vitesse de balayage et doit être égal à :

$$\Delta E_p = |E_{pa} - E_{pc}| = 0.059 / n$$

Où  $n$  est le nombre d'électrons échangés par la molécule lors du transfert électronique. Pour  $n = 1$  et un transfert rapide,  $\Delta E_p$  est proche de 59 mV.

En revanche, pour un système lent,  $\Delta E_p$  est supérieur à cette valeur et varie en fonction de la vitesse de balayage.

$$\Delta E_p = \text{Constante} \pm (0.06 / (\alpha \cdot n) \log V^{1/2}$$

Le courant de pic anodique  $i_{pa}$  ou cathodique  $i_{pc}$  sont déterminés par l'équation de RANDLES-SEVCIK :

$$i_p = K \cdot A \cdot n^{3/2} \cdot D^{1/2} \cdot V^{1/2} \cdot C$$

Où : - A est l'aire de l'électrode

- V est la vitesse de balayage des potentiels

- K est un coefficient numérique

- D est le coefficient de diffusion de l'espèce électroactive

- n correspond au nombre d'électrons échangés dans la réaction

- C est la concentration du substrat en mol.L<sup>-1</sup>.

Le courant  $i_p$  étant proportionnel à la concentration C du substrat, la technique peut être employée à des fins d'analyses quantitatives. Elle possède un meilleur pouvoir de résolution que la polarographie : deux pics sont bien séparés s'ils sont distants de 0,1 V.

### III L'ELECTROCHIMIE : UN OUTIL PREPARATIF.

L'électrochimie est également une méthode préparative qui permet de réaliser des électrosynthèses sur des quantités plus importantes de substance. La quantité de produit mise en jeu est variable selon sa solubilité, les dimensions de la cellule et la technique d'électrolyse utilisée. Afin de décrire les deux méthodes envisageables, considérons une cellule d'électrolyse contenant :<sup>126</sup>

Dans le compartiment anodique, une substance donnant deux paliers d'oxydation successifs (Figure 91). Dans le compartiment cathodique, une substance réductible ne donnant pas de palier de diffusion (réduction du solvant ou du cation de l'électrolyte support par exemple) (Figure 91).

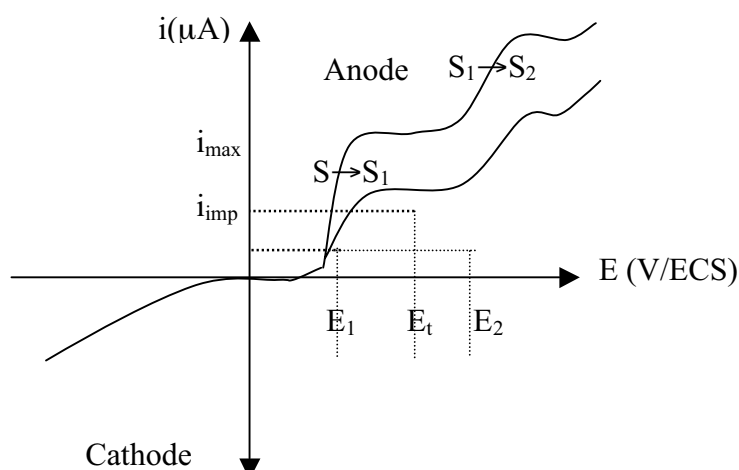
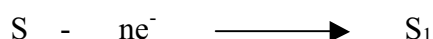


Figure 91 : Courbes de polarisation.

Afin de réaliser uniquement le premier stade d'oxydation  $S_1$  d'un substrat  $S$  :



Deux techniques d'électrolyse sont envisageables :

- L'électrolyse à potentiel contrôlé.
- L'électrolyse à intensité imposée.

### III.1 LE POTENTIEL CONTROLE.

Cette technique, qui consiste à appliquer un potentiel imposé  $E$ , est une méthode parfaitement sélective.

Le potentiel imposé à l'électrode de travail ( $E_t$ ) est fixé à une valeur correspondant au premier palier de diffusion. Le courant d'électrolyse diminue en cours d'opération jusqu'à transformation totale de  $S$  en  $S_1$ . L'intensité est limitée à  $i_{\max}$  et diminue exponentiellement, de même que la vitesse de réaction ( $i_{\max}$  est proportionnelle à la concentration du substrat oxydable).

Quantité de produit

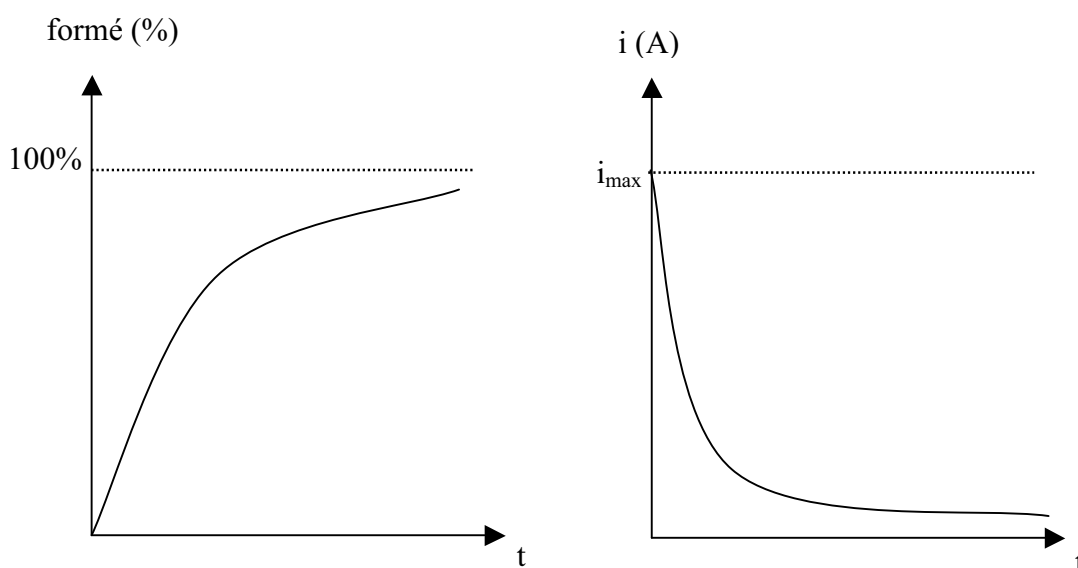


Figure 92 : Variation de la quantité de produit formé et de l'intensité en fonction du temps à potentiel contrôlé.

Le fait d'imposer un potentiel  $E$  permet d'obtenir une réaction « propre » et sélective, mais implique l'utilisation d'un montage potentiostatique à trois électrodes : électrode de travail, électrode auxiliaire et électrode de référence. Ce type de montage est coûteux et la mise en oeuvre est difficilement transposable à l'échelle industrielle. De plus, comme cela apparaît sur la Figure 92, la vitesse de la réaction devient extrêmement faible en fin d'électrolyse (et décroît considérablement en cours d'électrolyse). Il est donc difficile et très long d'atteindre un taux de conversion de 100 %.

### III.2 L'INTENSITE IMPOSEE.

La seconde technique utilisée est celle qui consiste à imposer l'intensité  $i_{imp}$ . La valeur de l'intensité est alors choisie selon la quantité de substrat à oxyder. C'est l'oxydation du substrat le plus facilement oxydable  $S$  qui définit le potentiel de l'électrode de travail. Lorsque la concentration de  $S$  aura suffisamment diminué, l'intensité de diffusion correspondante deviendra inférieure à  $i_{imp}$ . Le potentiel de l'électrode de travail passera alors de  $E_1$  à  $E_2$  entraînant l'apparition de réactions secondaires ( $S_1$  sera oxydé en  $S_2$ ). A intensité constante, la vitesse de réaction est constante et la réaction est sélective tant que  $|i_{imp}| < |i_{max}|$ .

En effet, le nombre de moles électrolysées  $N$  par un processus faradique pur est relié à la quantité d'électricité  $Q$  par la loi de Faraday :

$$N = Q / (n.F) = (i.t) / (n.F)$$

D'où la vitesse d'électrolyse :

$$V = dN / dt = i / (n.F)$$

Le processus électrochimique est une réaction hétérogène. Il a lieu à l'interface électrode-solution avec une vitesse  $V$ , qui dépend de la vitesse du transfert de masse vers l'électrode, de la vitesse du transfert d'électrons et qui est proportionnelle à l'aire  $A$  de l'électrode. De ce fait, la vitesse de réaction est habituellement ramenée à l'unité de surface de l'électrode.

$$V \text{ (mol.s}^{-1}\text{.dm}^{-2}\text{)} = i / (n.F.A) = j / (n.F)$$

L'intensité étant constante, la consommation du substrat à l'interface se fait donc elle aussi à vitesse constante. Le mode de pilotage à intensité imposée permet une électrolyse plus rapide qu'à potentiel contrôlé. Toutefois, en fin de réaction ( $|i_{imp}| > |i_{max}|$ ), une légère perte de sélectivité est observée (Figure 93). En plus de la première réaction, ( $S$  donne  $S_1$ ), une nouvelle réaction intervient ( $S_1$  donne  $S_2$ ) (Figure 91). A intensité constante, le montage est simplifié puisqu'une simple alimentation stabilisée en courant continu suffit.

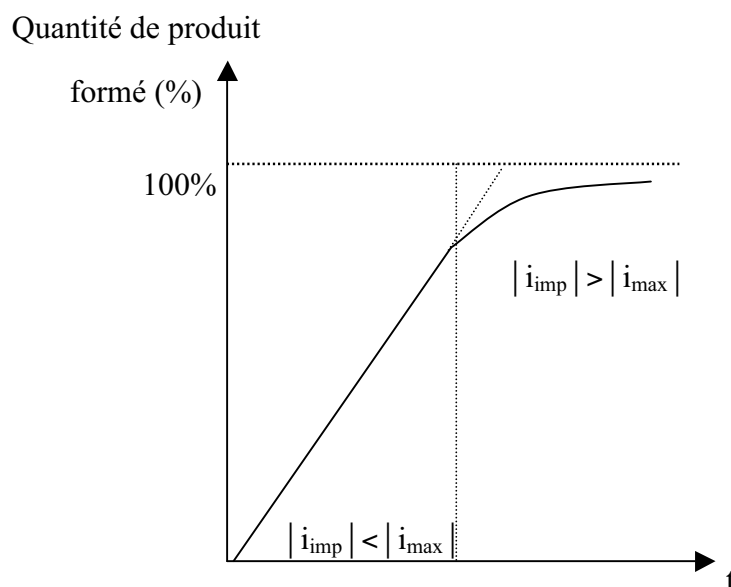


Figure 93 : Variation de la quantité de produit formé en fonction du temps.

### III.3 DEFINITIONS DES PRINCIPAUX PARAMETRES QUANTITATIFS.

#### Contrôle de la quantité d'électricité par le temps d'électrolyse :

A intensité imposée  $i$ , la quantité d'électricité utilisée est, d'une part proportionnelle, selon la loi de Faraday, au temps d'électrolyse  $t$ , qui est facilement mesurable et, d'autre part, au nombre de moles de substrat électrolysé.

$$Q = n.F (m / M) = i.t$$

Où : -  $m$  : masse du substrat à électrolyser

-  $M$  : masse molaire du substrat

-  $n$  : nombre de moles d'électrons échangées pour une mole de substrat

-  $F$  : 1 Faraday = 96500 Coulombs

#### Rendement chimique :

$$R_{dt} = (m' / m) \times 100$$

Avec  $m'$  : masse de substrat transformé en produit souhaité et  $m$  : masse de substrat initial.

#### Rendement faradique :

Le rendement faradique est le rapport de la quantité d'électricité théorique correspondant au produit formé sur la quantité d'électricité réellement consommée.

$$R_f = (Q / Q') \times 100$$

Où  $Q$  la quantité d'électricité théorique pour transformer une masse  $m$  de substrat et  $Q'$  est la quantité d'électricité réellement consommée.

Choix du milieu :

Il y a plusieurs facteurs à prendre en compte tels que :

- Le transport de matière : le substrat et le réactif doivent être solubles dans le milieu, car d'une part le transfert d'électrons nécessite un bon contact avec la surface de l'électrode, et d'autre part, la réaction chimique ultérieure se fait en milieu homogène. Une agitation magnétique permet une meilleure réactivité en augmentant la vitesse de diffusion du substrat.

- Le transport de charges : le solvant doit être dissociant et l'électrolyte support dissocié pour permettre une bonne conductivité ionique.

- La réaction envisagée : tous les composants du milieu (substrat, autres espèces nucléophiles ou électrophiles, produit formé) doivent présenter une certaine stabilité vis à vis du solvant et de l'électrolyte.





## REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- (1) Szelenyi, I.; Geisslinger, G.; Polymeropoulos, E.; Paul, W.; Herbst, M.; Brune, K. *Drug News Perspect* **1998**, *11*, 139.
- (2) Magdziak, D.; Meek, S. J.; Pettus, T. R. R. *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 1383-1429.
- (3) Andersson, G.; Berntsson, P. *Acta Chem. Scand.* **1975**, *B (29)*, 948-952.
- (4) Quideau, S.; Looney, M. A.; Pouységu, L.; Ham, S.; Birney, D. M. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 615-618.
- (5) Pelter, A.; Elgendy, S. *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 677-680.
- (6) Bubb, W. A.; Sternhell, S. *Tetrahedron Lett.* **1970**, *51*, 4499-4502.
- (7) Swenton, J. S. In *The Chemistry of Quinonoid Compounds*; Patai, S., Rappoport, Z., Eds.; John Wiley: New York, 1988; Vol. 2, Part 2, p 899-962.
- (8) Churcher, I.; Hallet, D.; Magnus, P. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 3518.
- (9) Churcher, I.; Hallet, D.; Magnus, P. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 10350-10358.
- (10) Banwell, M. G.; Lambert, J. N.; Mackay, M. F.; Greenwood, R. J. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1992**, 974.
- (11) Deslongchamps, P. *Pure and Appl. Chem.* **1977**, *49*, 1329-1359.
- (12) Bélanger, A.; Berney, D. J. F.; Borschberg, H.-J.; Brousseau, R.; Doutheau, A.; Durand, R.; Katayama, H.; Lapalme, R.; Leturc, D. M.; Liao, C.-C.; MacLachlan, F. N.; Maffrand, J. P.; Marazza, F.; Martino, R.; Moreau, C.; Saint-Laurent, L.; Saintonge, R.; Soucy, P.; Ruest, L.; Deslongchamps, P. *Can. J. Chem.* **1979**, *57*, 3348.
- (13) Deslongchamps, P.; Bélanger, A.; Berney, D. J. F.; Borschberg, H.-J.; Brousseau, R.; Doutheau, A.; Durand, R.; Katayama, H.; Lapalme, R.; Leturc, D. M.; Liao, C.-C.; MacLachlan, F. N.; Maffrand, J. P.; Marazza, F.; Martino, R.; Moreau, C.; Ruest, L.; Saint-Laurent, L.; Saintonge, R.; Soucy, P. *ibid.* **1990**, *68*, 115.
- (14) Deslongchamps, P.; Bélanger, A.; Berney, D. J. F.; Borschberg, H.-J.; Brousseau, R.; Doutheau, A.; Durand, R.; Katayama, H.; Lapalme, R.; Leturc, D. M.; Liao, C.-C.; MacLachlan, F. N.; Maffrand, J. P.; Marazza, F.; Martino, R.; Moreau, C.; Ruest, L.; Saint-Laurent, L.; Saintonge, R.; Soucy, P. *ibid.* **1990**, *68*, 127.
- (15) Miller, B. In *Mechanisms of Molecular Migrations*; Thyagarajan, B. S., Ed.; Wiley: New York, **1968**; Vol. 1, p 247-313.
- (16) Quideau, S.; Pouységu, L. *Org. Prep. Proc. Int.* **1999**, *31*, 617-680.

- (17) Gao, S.-Y.; Ko, S.; Lin, Y.-L.; Peddinti, R. K.; Liao, C. C. *Tetrahedron* **2001**, *57*, 297-308.
- (18) Quideau, S.; Pouységu, L.; Avellan, A.-V.; Whelligan, D. K.; Looney, M. A. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 7393-7396.
- (19) Pouységu, L.; Avellan, A.-V.; Quideau, S. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 3425-3436.
- (20) Quinkert, G.; Scherer, S.; Reichert, D.; Nestler, H.-P.; Wennemers, H.; Ebel, A.; Urbahns, K.; Wagner, K.; Micheaelis, K.-P.; Wiech, G.; Prescher, G.; Bronstert, B.; Freitag, B.-J.; Wicke, I.; Lisch, D.; Belik, P.; Crecelius, T.; Hörstermann, D.; Zimmermann, G.; Bats, J. W.; Dürner, G.; Rehm, D. *Helv. Chim. Acta* **1997**, *80*, 1683-1772, and references cited therein.
- (21) Liao, C.-C.; Wei, C.-P. *Tetrahedron lett.* **1991**, *32*, 4553-4556.
- (22) Mitchell, S. A.; Russell, R. A. *Tetrahedron* **1997**, *53*, 4387-4410.
- (23) Quideau, S.; Pouységu, L.; Oxoby, M.; Looney, M. A. *Tetrahedron* **2001**, *57*, 319-329.
- (24) Fujioka, H.; Annoura, H.; Murano, K.; Kita, Y.; Tamura, Y. *Chem. Pharm. Bull.* **1989**, *37*, 2047-2052.
- (25) Eickhoff, H.; Jung, G.; Rieker, A. *Tetrahedron* **2001**, *57*, 353-364.
- (26) Martius, C.; Eilingsfeld, H. *Ann. Chem.* **1967**, *607*, 159.
- (27) Parker, V. D. *J. Am. Chem. Soc.* **1969**, *91*, 5380.
- (28) Becker, H.-D. *J. Org. Chem.* **1969**, *34*, 2027-2028.
- (29) McKillop, A.; Perry, D. H.; Edwards, M.; Antus, S.; Farkas, L.; Nógrádi, M.; Taylor, E. C. *J. Org. Chem.* **1976**, *41*, 282-287.
- (30) Adler, E.; Hernestam, S. *Acta Chem. Scand.* **1955**, *9*, 319-334.
- (31) Andersson, G. *Acta Chem. Scand.* **1976**, *B30*, 403-406.
- (32) Stang, P. J.; Zhdankin, V. V. *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 1123-1178.
- (33) Varvoglis, A. *Tetrahedron* **1997**, *53*, 1179-1255.
- (34) Wirth, T.; Hirt, U. H. *Synthesis* **1999**, 1271-1287.
- (35) Tamura, Y.; Yakura, T.; Haruta, J.-I.; Kita, Y. *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 3927-3930.
- (36) Andersson, G. *Acta Chem. Scand.* **1976**, *B (30)*, 64-70.
- (37) Lai, C. H.; Shen, Y. L.; Liao, C. C. *Synlett* **1997**, 1351-1352.
- (38) Liao, C. C.; Chu, C. S.; Lee, T. H.; Rao, P. D.; Ko, S.; Song, L. D.; Shiao, H. *C. J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 4102-4110.
- (39) Andersson, G. *Acta Chem. Scand.* **1976**, *B (30)*, 403-406.

- (40) Kürti, L.; Herczegh, P.; Visy, J.; Simonyi, M.; Antus, S.; Pelter, A. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1999**, 379-380.
- (41) Yen, C.-F.; Peddinti, R. K.; Liao, C. C. *Org. Lett.* **2000**, 2, 2909-2912.
- (42) Hou, H. F.; Peddinti, R. K.; Liao, C. C. *Org. Lett.* **2002**, 4, 2477-2480.
- (43) Tanaka, M.; Nara, F.; Suzuki-Konagai, K.; Hosoya, T.; Ogita, T. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, 119, 7871-7872.
- (44) Saito, S.; Tanaka, N.; Fujimoto, K.; kogen, H. *Org. Lett.* **2000**, 2, 505-506.
- (45) Runcie, K. A.; Taylor, R. J. K. *Org. Lett.* **2001**, 3, 3237-3239.
- (46) Stewart, R. F.; Miller, L. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, 102, 4999-5004.
- (47) Torii, S. In *Electroorganic Syntheses: Methods and Applications. Part I: Oxidations*; VCH: Tokyo, **1984**, p 97-152.
- (48) Clauson-Kass, N.; Limborg, F.; Glens, K. *Acta Chem. Scand.* **1952**, 6, 531-534.
- (49) Belleau, B.; Weinberg, N. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1963**, 85, 2525-2526.
- (50) Raynolds, P. W.; Manning, M. J.; Swenton, J. S. *Tetrahedron Lett.* **1977**, 2383.
- (51) Swenton, J. S.; Raynolds, P. W. *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, 100, 6188.
- (52) Jackson, D. K.; Swenton, J. S. *Synth. Commun.* **1977**, 7, 333.
- (53) Manning, M. J.; Henton, D. R.; Swenton, J. S. *Tetrahedron Lett.* **1977**, 1679.
- (54) Henton, D. R.; Chenard, B. L.; Swenton, J. S. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1979**, 326.
- (55) Dolson, M. G.; Jackson, D. K.; Swenton, J. S. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1979**, 327.
- (56) Henton, D. R.; McCreery, R. L.; Swenton, J. S. *J. Org. Chem.* **1980**, 45, 369.
- (57) Engelhard, M.; Lüttke, W. *Chem. Ber.* **1977**, 110, 3759-3769.
- (58) Weinberg, N. L.; Belleau, B. *Tetrahedron* **1973**, 29, 279-285.
- (59) Carreno, M. C.; Farina, F.; Galàn, A.; Garcia Ruano, J. S. *J. Chem. Res., Synop.* **1979**, 296.
- (60) Carreno, M. C.; Farina, F.; Galàn, A.; Garcia Ruano, J. S. *J. Chem. Res., Miniprint* **1979**, 3443.
- (61) Margaretha, P.; Tissot, P. *Helv. Chim. Acta* **1975**, 58, 933.
- (62) Dolson, M. G.; Swenton, J. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, 103, 2361-2371.
- (63) Henton, D. R.; Anderson, K.; Manning, M. J.; Swenton, J. S. *J. Org. Chem.* **1980**, 45, 3422-3433.
- (64) Chaturvedi, R. F.; Adams, J.; Cordes, E. H. *J. Org. Chem.* **1968**, 33, 1652.
- (65) Dolson, M. G.; Swenton, J. S. *J. Org. Chem.* **1981**, 46, 177-179.

- (66) Ronlàn, A.; Hammerich, O.; Parker, V. D. *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *95*, 7132-7138.
- (67) Thomas, H. G.; Schwager, H.-W. *Tetrahedron Lett.* **1984**, *25*, 4471-4474.
- (68) Nilsson, A.; Palmquist, U.; Pettersson, T.; Ronlàn, A. *J. Chem. Soc. Perkin Trans 1* **1978**, 696.
- (69) Chen, C.-P.; Swenton, J. S. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1985**, 1291.
- (70) Yamamura, S.; Shizuri, Y.; Shigemori, H.; Okuno, Y.; Ohkubo, M. *Tetrahedron* **1991**, *47*, 635-644.
- (71) Iguchi, M.; Nishiyama, A.; Terada, Y.; Yamamura, S. *Chem. Lett.* **1978**, 451-454.
- (72) Nishiyama, A.; Eto, H.; Terada, Y.; Iguchi, M.; Yamamura, S. *Chem. Pharm. Bull.* **1983**, *31*, 2820-2833.
- (73) Swenton, J. S.; Callinan, A.; Chen, Y.; Rohde, J. J.; Kerns, M. L.; Morrow, G. *W. J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 1267-1274.
- (74) Corey, E. J.; Barcza, S.; Klotmann, G. *J. Am. Chem. Soc.* **1969**, 4782-4786.
- (75) Sobotka, H.; Austin, J. *J. Am. Chem. Soc.* **1952**, *74*, 3813-3815.
- (76) Deffieux, D.; Fabre, I.; Courseille, C.; Quideau, S. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 4458-4465.
- (77) Nilsson, A.; Palmquist, U.; Pettersson, T.; Ronlàn, A. *J. Chem. Soc. Perkin Trans 1* **1978**, 708.
- (78) Andrieux, C. P.; Gonzalez, F.; Savéant, J. M. *Journal of Electroanalytical Chemistry* **2001**, *498*, 171-180.
- (79) Kolbe, H. *Ann. Chem.* **1849**, *69*, 257.
- (80) Ronlàn, A.; Parker, V. D. *J. Chem. Soc., (C)* **1971**, 3214-3218.
- (81) Ebersson, L.; Nyberg, K. *Tetrahedron Lett.* **1966**, 2389-2393.
- (82) Parker, V. D. *Chem. Commun.* **1969**, 610s.
- (83) Beesley, R. M.; Ingold, C. K.; Thorpe, J. F. *J. Chem. Soc.* **1915**, *107*, 1080-1106.
- (84) Bruice, T. C.; Pandit, U. K. *J. Am. Chem. Soc.* **1960**, *82*, 5858-5865.
- (85) Jung; Gervay *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 224-232.
- (86) Jung, M. E.; Kiankarimi, M. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 2968.
- (87) Parrill, A.; Dolata, D. P. *J. Mol. Stru. (Theo)* **1996**, *370*, 187.
- (88) Adler, E.; Brasen, S.; Miyake, H. *Acta Chem. Scand.* **1971**, *25*, 2055-2069.
- (89) Karlsson, B.; Kierkegaard, P.; Pilotti, A.-M.; Wiehager, A.-C.; Lindgren, B. O. *Acta Chem. Scand.* **1973**, *27*, 1428-1430.

- (90) Adler, E.; Holmberg, K. *Acta Chem. Scand.* **1974**, *B28*, 465-472.
- (91) Adler, E.; Holmberg, K. *Acta Chem. Scand.* **1974**, *B28*, 549-554.
- (92) Adler, E.; Holmberg, K.; Ryrfors, L. O. *Acta Chem. Scand.* **1974**, *B28*, 888-894.
- (93) Quideau, S.; Pouységu, L.; Deffieux, D.; Ozanne, A.; Gagnepain, J.; fabre, I.; Oxoby, M. *Arkivoc* **2003**, *VI*, 106-119.
- (94) Arjona, O.; Medel, R.; Plumet, J.; Herrera, R.; Jimenez-Vazquez, H. A.; Tamariz, J. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 2348-2354.
- (95) Oberhauser, T. *J. Org. Chem.* **1996**, *62*, 4504-4506.
- (96) Guay, V.; Brassard, P. *Tetrahedron* **1984**, *40*, 5039-5045.
- (97) Sasaki, K.; Hirata, Y.; Yamamura, S.; Chen, Y.-P.; Hong, M.; Hsu, H.-Y. *Tetrahedron Lett.* **1973**, *49*, 4881-4884.
- (98) Yamamura, S.; Terada, Y.; Chen, Y.-P.; Hsu, H.-Y. *Tetrahedron Lett.* **1975**, *24*, 1903-1904.
- (99) Iguchi, M.; Nishiyama, A.; Terada, Y.; Yamamura, S. *Tetrahedron Lett.* **1977**, 4511-4514.
- (100) Iguchi, M.; Nishiyama, A.; Eto, H.; Terada, Y.; Yamamura, S. *Chem. Lett.* **1979**, 1397-1400.
- (101) Corey, E. J.; Wu, L. I. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 9327-9328.
- (102) de March, P.; Escoda, M.; Figueredo, M.; Font, J.; Alvarez-Larena, A.; Piniella, J. F. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 3895-3897.
- (103) Hu, Y.; Li, C.; Kulkarni, B. A.; Strobel, G.; Lobkovsky, E.; Torczynski, R. M.; Porco, J. A. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 1649-1652.
- (104) Fujita, M.; Ohshiba, M.; Shioyama, S.; Sugimura, T.; Tai, A. *Chem. Commun.* **1998**, 2243-2244.
- (105) Baker, R. W.; Kyasnoor, R. V.; Sargent, M. V.; Skelton, B. W.; White, A. H. *Aust. J. Chem.* **2000**, *53*, 487-506.
- (106) Becke, A. D. *J. Chem. Phys.* **1993**, *98*, 5648.
- (107) Perdew, J. P.; Burke, K.; Wang, Y. *Phys. Rev. B* **1996**, *54*, 16533.
- (108) Wilson, A.; Van Mourik, T.; Dunning Jr., T. H. *J. Mol. Struct. (Theochem)* **1997**, *388*, 339.
- (109) Gaussian 03, R. A., M. J. Frisch, G. W. Trucks, H. B. Schlegel, G. E. Scuseria, M. A. Robb, J. R. Cheeseman, J. A. Montgomery, Jr., T. Vreven, K. N. Kudin, J. C. Burant, J. M. Millam, S. S. Iyengar, J. Tomasi, V. Barone, B. Mennucci, M. Cossi, G. Scalmani, N. Rega, G. A. Petersson, H. Nakatsuji, M. Hada, M. Ehara, K. Toyota, R.

Fukuda, J. Hasegawa, M. Ishida, T. Nakajima, Y. Honda, O. Kitao, H. Nakai, M. Klene, X. Li, J. E. Knox, H. P. Hratchian, J. B. Cross, C. Adamo, J. Jaramillo, R. Gomperts, R. E. Stratmann, O. Yazyev, A. J. Austin, R. Cammi, C. Pomelli, J. W. Ochterski, P. Y. Ayala, K. Morokuma, G. A. Voth, P. Salvador, J. J. Dannenberg, V. G. Zakrzewski, S. Dapprich, A. D. Daniels, M. C. Strain, O. Farkas, D. K. Malick, A. D. Rabuck, K. Raghavachari, J. B. Foresman, J. V. Ortiz, Q. Cui, A. G. Baboul, S. Clifford, J. Cioslowski, B. B. Stefanov, G. Liu, A. Liashenko, P. Piskorz, I. Komaromi, R. L. Martin, D. J. Fox, T. Keith, M. A. Al-Laham, C. Y. Peng, A. Nanayakkara, M. Challacombe, P. M. W. Gill, B. Johnson, W. Chen, M. W. Wong, C. Gonzalez, and J. A. Pople In *Gaussian, Inc., Pittsburgh PA* 2003.

(110) Ogamino, T.; Nishiyama, S. *Tetrahedron* **2003**, *59*, 9419-9423.

(111) Nakata, T.; Oishi, T. *Tetrahedron Lett.* **1980**, *21*, 1641-1644.

(112) Kim, B. C.; Lee, W. K. *Tetrahedron* **1996**, *52*, 12117-12124.

(113) Genski, T.; Macdonald, G.; Wei, X.; Lewis, N.; Taylor, R. J. K. *Synlett* **1999**, *6*, 795-797.

(114) Van De Water, R. W.; Hoarau, C.; Pettus, T. R. R. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 5109-5113.

(115) Jones, W. G. M.; Thorp, J. M.; Waring, W. S.; p GB Patent 860, 1961, p 303.

(116) Bischoff, L. *Chem. Ber.* **1900**, *33*, 1393.

(117) Hirota, M.; Hirano, G. *Bull. Chem. Soc. Japan* **1972**, *45*, 1448-1452.

(118) Julia, M. *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1956**, 776-783.

(119) Meyers, A. I.; Snyder, L. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 36-42.

(120) Van der Mey, M.; Hatzelmann, A.; Van Klink, G. P. M.; Van der Laan, I. J.; Sterk, G. J.; Thibaut, U.; Ulrich, W. R.; Timmerman, H. *J. Med. Chem.* **2001**, *44*, 2523-2535.

(121) Villemin, D.; Hammadi, M.; Hachemi, M. *Synth. Commun.* **2002**, *32*, 1501-516.

(122) Faraday, M. *Journal of the Franklin Institute* **1836**, *21*, 282-286.

(123) Elming, N. *Adv. Org. Chem.* **1960**, *2*, 67-115.

(124) Baizer, M. M.; Petrovich, J. J. *Progress in Physical Organic Chemistry*; Interscience: New York, **1970**; Vol. VII.

(125) Shono, T. *Electroorganic Chemistry as a New Tool in Organic Synthesis*; Springer-Verlag: New York, **1984**; Vol. 20.

(126) Tallec, A. *Electrochimie Organique Synthèses et mécanismes*; Masson ed., **1985**.

- (127) Fry, A. J. *Synthetic Organic Electrochemistry second edition*, **1989**.
- (128) Baizer, M. M.; Lund, H. *Organic Electrochemistry*; Marcel Dekker: New York, **1990**.
- (129) Lund, H. *Journal of The Electrochemical Society* **2002**, *149*, S21-S33.
- (130) Meites, L. In *Polarographic Techniques, 2nd ed*; Wiley: New York, **1965**, p 165.
- (131) Santhanum, K. S. V.; Wheeler, L. O.; Bard, A. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1967**, *4*, 3386-3390.
- (132) Heinze, J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1984**, *23*, 831-847.



## SYNTHESE ELECTROCHIMIQUE ET REACTIVITE D'ORTHO-QUINONES MONOCETALIQUES CHIRALES.

### RESUME :

Les *ortho*-quinones monocétaliques, générées par déaromatisation oxydante de composés phénoliques, sont des synthons attractifs pour la synthèse de produits naturels. Ces composés ont la particularité de dimériser spontanément. Cependant, la présence d'un groupe acétate au niveau de la fonction cétale retarde cette dimérisation et permet ainsi l'exploitation de l'unité cyclohexa-2,4-diénone. L'introduction contrôlée d'un centre stéréogénique au niveau de la fonction cétale doit permettre le contrôle stéréochimique de différentes réactions sur l'unité cyclohexa-2,4-diénone. Afin de valider cette hypothèse, une nouvelle méthodologie de synthèse de ces *ortho*-quinones monocétaliques chirales a été envisagée par oxydation anodique. La spirolactonisation d'acides carboxyliques aromatiques modèles a tout d'abord été entreprise. Un effet *gem*-dialkyle est nécessaire pour assurer la cyclisation. Cependant, la présence d'une unité acyloxy cyclique n'empêche pas le processus de dimérisation et conduit à un produit de cycloaddition [4+2] puis [2+2] de façon régio- et stéréocontrôlée. Un nouveau type de substrats possédant un substituant bromé aux effets stabilisants a donc été considéré. L'oxydation anodique d'alcools phénoliques bromés chiraux a permis d'accéder de façon diastéréosélective aux composés bicétaliques. Une hydrolyse acide sélective de ces *ortho*-quinones bicétaliques a alors conduit à la première série d'*ortho*-quinones monocétaliques énantiomériquement pures. Une étude préliminaire de leur réactivité a permis de confirmer leur potentiel synthétique dans différentes transformations. Parmi les plus sélectives, l'addition nucléophile de PhMgBr a conduit à l'adduit correspondant avec un excès diastéréoisomérique de 90%.

MOTS CLES : oxydation anodique de dérivés phénoliques, *ortho*-quinones monocétaliques chirales, cycloaddition [4+2] et [2+2], synthèse asymétrique.

## ELECTROCHEMICAL SYNTHESIS AND REACTIVITY OF CHIRAL ORTHO-QUINONE MONOKETALS

### ABSTRACT :

*Ortho*-quinone monoketals generated by oxidative dearomatization of phenolic compounds are very useful synthons in total synthesis of numerous natural products. These compounds have the particularity to spontaneously dimerize. However acetoxy derivatives are less prone to undergo dimerization and allow the exploitation of the cyclohexa-2-4-dienone unit. Introduction of a stereogenic carbon center in the ketal cycle can be exploited to control stereochemical outcomes of subsequent reactions at the cyclohexa-2-4-dienone unit. In order to validate this hypothesis, a new methodology has been envisaged to lead to chiral *ortho*-quinone monoketals by electrochemical oxidation. The spirolactonization of  $\alpha$ -(methoxyphenoxy)alkanoic acid has been accomplished. A *gem*-dialkyl effect is invoked to explain the cyclization capacity. However the presence of lactone acyloxy group does not prevent the dimerization process. Indeed a regio- and stereocontrolled product was observed, resulting from a [4+2] and then [2+2] cycloaddition. To cope with it a new substrates have been envisaged exhibiting a bromide substituent. Anodic oxidation converted aryl methyl ethers bearing a chiral ethanol unit into *ortho*-quinone monoketals with an apparent diastereospecificity. Selective hydrolysis of their dimethylketal unit furnished the first series of chiral *ortho*-quinone monoketals. A preliminary screening of their synthetic application confirmed their potential utility in asymmetric nucleophilic reaction. An excellent induction of asymmetry was obtained using PhMgBr to furnish the tertiary alcohol in 90 % de.

KEYWORDS : anodic oxidation of phenolic compounds, chiral *ortho*-quinone monoketals, cycloaddition [4+2] and [2+2], asymmetric synthesis.