

# ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ

# ΣΧΟΛΗ ΘΕΤΙΚΩΝ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ

# ΤΜΗΜΑ ΧΗΜΕΙΑΣ

# Στερεοεκλεκτικές Diels-Alder και Retro Diels-Alder αντιδράσεις προστατευμένων ο-βενζοκινονών (MOBs)

Πανταζής Παναγιώτης

Χημικός

ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΟ ΔΙΠΛΩΜΑ ΕΙΔΙΚΕΥΣΗΣ

**ΙΩΑΝΝΙΝΑ 2016** 



# ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ

# ΣΧΟΛΗ ΘΕΤΙΚΩΝ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ

# ΤΜΗΜΑ ΧΗΜΕΙΑΣ

# Στερεοεκλεκτικές Diels-Alder και Retro Diels-Alder αντιδράσεις προστατευμένων ο-βενζοκινονών (MOBs)

Πανταζής Παναγιώτης

Χημικός

ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΟ ΔΙΠΛΩΜΑ ΕΙΔΙΚΕΥΣΗΣ

**ΙΩΑΝΝΙΝΑ 2016** 

Ημερομηνία αίτησης του Πανταζή Παναγιώτη .....-.....

## Επιβλέπων μέλος ΔΕΠ:

Σκομπρίδης Κωνσταντίνος

**Θέμα**: «Στερεοεκλεκτικές Diels-Alder και Retro Diels-Alder αντιδράσεις προστατευμένων ο-βενζοκινονών (MOBs)»

## ΟΡΙΣΜΟΣ ΤΡΙΜΕΛΟΥΣ ΕΞΕΤΑΣΤΙΚΗΣ ΕΠΙΤΡΟΠΗΣ από τη Γ.Σ.Ε.Σ.:

- 1. Σκομπρίδης Κωνσταντίνος, Καθηγητής
- 2. Θεοδώρου Βασιλική, Καθηγήτρια
- 3. Σίσκος Μιχαήλ, Καθηγητής

Έγκριση Μεταπτυχιακού Διπλώματος Ειδίκευσης στις .....-.....

Η Πρόεδρος του Τμήματος Χημείας

Λέκκα Μαρία-Ελένη, Καθηγήτρια

## Η Γραμματέας του Τμήματος

Βαμβέτσου Ζωή-Βαλεντίνα

Αφιερώνεται στους Γονείς μου

# Περιεχόμενα

ΑΝΤΙ ΠΡΟΛΟΓΟΥ
1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ – ΣΚΟΠΟΣ ΤΗΣ ΕΡΓΑΣΙΑΣ9
2. ΘΕΩΡΗΤΙΚΟ ΜΕΡΟΣ11
2.1 Αντίδραση Diels-Alder11
2.1.1 Γενικά για την αντίδραση11
2.1.2 Μηχανισμός της αντίδρασης11
2.1.3 Τοποεκλεκτικότητα13
2.1.4 Στερεοεκλεκτικότητα13
2.1.5 Το διένιο15
2.1.6 Το διενόφιλο16
2.2 Οξειδώσεις φαινολών16
2.2.1 Οξειδωτικά υπερσθενόυς ιωδίου16
2.2.2 Μηχανισμός οξείδωσης17
2.3 ο-Κινονομεθίδια19
2.3.1 Γενικά για τα <i>ο</i> -κινονομεθίδια19
2.3.2 Σύνθεση και δραστικότητα των <i>ο</i> -κινονομεθιδίων
2.3.3 Χρήση των ο-QMs στη σύνθεση φυσικών προϊόντων
2.4 Προστατευμένες ο-βενζοκινόνες25
2.4.1 Αντιδράσεις Diels-Alder των MOBs26
2.4.2 Ολική σύνθεση φυσικών προϊόντων με χρήση των MOBs41
3. ΣΥΖΗΤΗΣΗ – ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ
3.1 Σύνθεση υποστρωμάτων και των διμερών τους47
3.1.1 Σύνθεση της <i>ο</i> -ισοευγενόλης και του διμερούς της
3.1.2 Σύνθεση της (Ε)-4-(2-υδροξυ-3-μεθοξυφαινυλο)βουτ-3-εν-2-όνης και του
διμερούς της49

3.1.3 Σύνθεση του (Ε)-3-(2-υδροξυ-3-μεθοξυφαινυλο)ακρυλικού μεθυλεστέρ	ρα και
του διμερούς του	51
3.1.4 Σύνθεση της (Ε)-3-(2-υδροξυ-3-μεθοξυφαινυλο)-1-φαινυλοπροπ-2-εν-2	Ι-όνης
και του διμερούς της	53
3.1.5 Σύνθεση της (Ε)-4-(3-υδροξυ-2-μεθοξυφαινυλο)βουτ-3-εν-2-όνης	54
3.1.6 Σύνθεση της (2-υδροξυ-3-μεθοξυφαινυλο)(φαινυλο)μεθανόνης	56
3.2 Αντιδράσεις Diels-Alder με αλκένια	57
3.2.1 Αντιδράσεις Diels-Alder του MOB της <i>ο</i> -ισοευγενόλης με αλκένια	57
3.2.2 Αντιδράσεις Diels-Alder του MOB της ο-ισοευγενόλης με διένια	65
3.2.3 Αντιδράσεις Diels-Alder του MOB 160 με διάφορα αλκένια	71
3.2.4 Αντιδράσεις Diels-Alder του MOB 160 με διένια	78
3.2.5 Αντιδράσεις Diels-Alder του MOB 174 με αλκένια	79
3.2.6 Αντιδράσεις Diels-Alder του MOB 164 με διένια και το <i>p</i> -μεθοξυ στυρό	λιο.82
3.2.7 Αντιδράσεις Diels-Alder του MOB 168 με διάφορα αλκένια και το	
κυκλοεξαδιένιο	84
3.2.8 Αντιδράσεις Diels-Alder διάφορων άλλων MOBs με αλκένια	87
4. ΠΕΙΡΑΜΑΤΙΚΟ ΜΕΡΟΣ	92
4.1 Πειραματικές Τεχνικές	92
4.2 Σύνθεση χημικών αντιδραστηρίων	92
4.2.1 Σύνθεση του διακετοξυιωδοβενζολίου <sup>88</sup>	92
4.2.2 Σύνθεση της ο-ευγενόλης 151	93
4.2.3 Σύνθεση της 3-υδροξυ-2-μεθοξυβενζαλδεΰδης <sup>83</sup> 172	93
4.2.4 Σύνθεση του φαινυλοθειοαιθυλενίου <sup>89</sup> 179δ	94
4.2.5 Σύνθεση του φωσφορανίου 162	94
4.3 Σύνθεση των αρχικών ο-μεθοξυφαινολών	95
4.3.1 Σύνθεση της ο-ισοευγενόλης 152	95

4.3.2 Σύνθεση της (Ε)-4-(2-υδροξυ-3-μεθοξυφαινυλο)βουτ-3-εν-2-όνης 15895
4.3.3 Σύνθεση του (Ε)-3-(2-υδροξυ-3-μεθοξυφαινυλο)ακρυλικού μεθυλεστέρα 163
96
4.3.4 Σύνθεση της (Ε)-3-(2-υδροξυ-3-μεθοξυφαινυλο)-1-φαινυλοπροπ-2-εν-1-όνης
16796
4.3.5 Σύνθεση της (Ε)-4-(3-υδροξυ-2-μεθοξυφαινυλο)βουτ-3-εν-2-όνης 17397
4.3.6 Σύνθεση της (2-υδροξυ-3-μεθοξυφαινυλο)(φαινυλο)μεθανόνης 17697
4.4 Σύνθεση των διμερών των ο-μεθοξυφαινολών98
4.4.1Σύνθεση του διμερούς 155 της ο-ισοευγενόλης98
4.4.2 Σύνθεση του διμερούς 16198
4.4.3 Σύνθεση του εστερικού διμερούς 16599
4.4.4 Σύνθεση του διμερούς 169 της (Ε)-3-(2-υδροξυ-3-μεθοξυφαινυλο)-1-
φαινυλοπροπ-2-εν-1-όνης100
4.4.5 Σύνθεση του διμερούς 178 της (2-υδροξυ-3-
μεθοξυφαινυλο)(φαινυλο)μεθανόνης100
4.5 Σύνθεση της σταθερής προστατευμένης ο-βενζοκινόνης 174101
4.6 Σύνθεση υποκατεστημένων δίκυκλο[2.2.2]οκτενονών από προστατευμένες ο-
βενζοκινόνες μέσω αντιδράσεων Diels-Alder101
4.6.1 Γενική μέθοδος αντιδράσεων101
4.6.2 Χαρακτηρισμός τελικών προϊόντων102
ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ128
ΠΕΡΙΛΗΨΗ131
ABSTRACT132
ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ133

## ΑΝΤΙ ΠΡΟΛΟΓΟΥ

Η εκπόνηση της παρούσας μεταπτυχιακής διατριβής με τίτλο «Στερεοεκλεκτικές Diels-Alder και Retro Diels-Alder αντιδράσεις προστατευμένων οβενζοκινονών (MOBs)» πραγματοποιήθηκε στο Εργαστήριο Οργανικής Χημείας Χ3-127 του Χημικού Τμήματος του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων, την περίοδο Απρίλιος 2014 - Ιανουάριος 2016, υπό την επίβλεψη του Καθηγητή κ. Λάζαρου Χατζηαράπογλου.

Θα ήθελα να ευχαριστήσω τον Καθηγητή κ. Λάζαρο Χατζηαράπογλου για την υπόδειξη του θέματος της εργασίας αυτής και για την καθοδήγησή του κατά την πορεία της, μέχρι και την παραίτησή του από επιβλέπων καθηγητής μου.

Ευχαριστώ τα μέλη της τριμελούς επιτροπής, τον Καθηγητή κ. Κωνσταντίνο Σκομπρίδη, την Καθηγήτρια κα. Βασιλική Θεοδώρου και τον Καθηγητή κ. Μιχάλη Σίσκο για τις υποδείξεις και τις συμβουλές τους κατά τη συγγραφή και διόρθωση της παρούσας διατριβής. Ένα πολύ μεγάλο ευχαριστώ στον κ. Κωνσταντίνο Σκομπρίδη, καθώς ήταν ο άνθρωπος που ανέλαβε το δύσκολο έργο και την ευθύνη της καθοδήγησης μου, ως ο νέος επιβλέπων καθηγητής, για την ολοκλήρωση και τη συγγραφή του Μεταπτυχιακού μου διπλώματος. Τον ευχαριστώ θερμά για τις συμβουλές του και για τη βοήθεια που μου παρείχε. Ευχαριστώ πολύ την Πρόεδρο του Τμήματος Χημείας Καθηγήτρια κα. Λέκκα Μαρία-Ελένη, η οποία με καθησύχασε και έπαιξε καθοριστικό ρόλο στη συνέχιση και ολοκλήρωση της διατριβής μου, μετά την παραίτηση του κ. Χατζηαράπογλου. Την ευχαριστώ θερμά για τις συμβουλές και τη βοήθειά της μέχρι την ολοκλήρωση της αλλαγής του επιβλέποντα.

Επιπλέον, ευχαριστώ για τη βοήθειά τους το κέντρο Πυρηνικού Μαγνητικού Συντονισμού του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων και ιδιαίτερα τον κ. Τσιαφούλη Κωνσταντίνο για τη λήψη φασμάτων ενός και δύο διαστάσεων NMR, καθώς και το κέντρο Μάζας του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων και ιδιαίτερα τον κ. Καρκαμπούνα Αθανάσιο για τη λήψη φασμάτων υψηλής ευκρίνειας HRMS.

Εννοείται, πως δε θα μπορούσα να ξεχάσω τους συναδέλφους προπτυχιακούς και μεταπτυχιακούς φοιτητές - φίλους που έκανα, κατά τη διάρκεια

των φοιτητικών μου χρόνων στα Γιάννενα. Ευχαριστώ για τη φιλία, τη συνεργασία και το ευχάριστο κλίμα μέσα στο εργαστήριο τις συναδέλφους Μποσνίδου Αλεξάνδρα-Ελένη, Καρανέστορα Σοφία και Μαρτίνη Κατερίνα-Ειρήνη, καθώς και τους φοιτητές Λύκο Χρήστο, Πελέτη Γιώργο και Τσόπκα Ιωάννα. Επίσης, θα ήθελα να ευχαριστήσω ιδιαίτερα τους συναδέλφους Μάνθο Γεώργιο και Βούλγαρη Πηνελόπη για την άψογη συνεργασία στο εργαστήριο, τις συμβουλές, τη βοήθεια, την υποστήριξη και φυσικά τη φιλία τους, καθ' όλη τη διάρκεια της παρούσας μεταπτυχιακής διατριβής. Επιπλέον, ευχαριστώ τους πολύ καλούς μου φίλους και συναδέλφους Ασημακίδη Παναγιώτη, Ανδρέα Γκίκα, Αλέξανδρο Κιαπέκο, Λευτέρη Καραγεώργο και Ρούτση Τάσο για τα πολύ όμορφα χρόνια που μου χάρισαν κατά τη διάρκεια των φοιτητικών μου χρόνων.

Τέλος, δε θα μπορούσα να μην αναφερθώ στην οικογένεια μου. Ένα τεράστιο ευχαριστώ στους γονείς μου και τον αδερφό μου Χρήστο, για τη στήριξη και την αμέριστη συμπαράστασή τους όλα αυτά τα χρόνια.

## 1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ – ΣΚΟΠΟΣ ΤΗΣ ΕΡΓΑΣΙΑΣ

Η σύνθεση χημικών ενώσεων, και δη των οργανικών ενώσεων, μη έχοντας απωλέσει στη διάρκεια των χρόνων τη σημασία της, συνεχίζει να αποτελεί βασική ερευνητική δραστηριότητα των οργανικών χημικών. Σήμερα, η συνεισφορά της οργανικής χημείας είναι εντυπωσιακή, δεδομένου ότι η πρόοδος της ανθρωπότητας σε μεγάλο βαθμό βασίζεται στα επιτεύγματα των οργανικών συνθετικών χημικών. Η ανάπτυξη αντιδραστηρίων και μεθοδολογιών οργανικής σύνθεσης αποτελούν πρόκληση και συνάμα απόδειξη των δυνατοτήτων, της φαντασίας, του ταλέντου και των γνώσεων των οργανικών συνθετικών χημικών. Κατά τη διαδικασία αυτή, δεν ανακαλύφθηκε μόνο ένας μεγάλος αριθμός νέων ενδιαφερουσών αντιδράσεων, αλλά και σημαντικά θεωρητικά αποτελέσματα, καίριας σημασίας για την κατανόηση των μηχανισμών οργανικών αντιδράσεων, όπως αυτές των περικυκλικών αντιδράσεων, και τη διατύπωση κανόνων από τους Woodward και Hoffmann για τη συμμετρία των μοριακών τροχιακών, ως απόρροια της καταγραφής και αξιολόγησης εύστοχων παρατηρήσεων κατά την ολική σύνθεση φυσικών προϊόντων.

Κύριος σκοπός της παρούσας εργασίας είναι η μελέτη των αντιδράσεων Diels-Alder των προστατευμένων ο-βενζοκινονών (MOBs), καθώς και η διερεύνηση της δραστικότητας πολλών διαφορετικών MOBs με διάφορα αλκένια και διένια.

Δεδομένου ότι οι κυκλοπροσθήκες Diels-Alder υποκατεστημένων οβενζοκινονών με ολεφινικά διενόφιλα εμφανίζουν υψηλή τοπο- και στερεοεκλεκτικότητα, η μελέτη των συγκεκριμένων αντιδράσεων σε διαφορετικές συνθήκες αντίδρασης και με διενόφιλα διαφορετικής ηλεκτρονιακής πυκνότητας, αποτελεί μία επιμέρους ερευνητική δράση στο πλαίσιο του Μ.Δ.Ε.

Ορισμένες από τις αντιδράσεις των ενοτήτων 3.2.3, 3.2.5 και 3.2.8 αποτέλεσαν μέρος μιας ευρύτερης ερευνητικής δραστηριότητας του καθηγητή κ. Λ. Χατζηαράπογλου, αποτελέσματα της οποίας έχουν ήδη δημοσιευτεί.<sup>1</sup> Στην εν λόγω ερευνητική δραστηριότητα έχουν συνεισφέρει με την ερευνητική τους ενασχόληση μεταπτυχιακοί φοιτητές, καθώς και προπτυχιακοί, στο πλαίσιο της διπλωματικής τους εργασίας.

Στόχος μας ήταν διερεύνηση της επίδρασης ενός υποκαταστάτη δέκτη ηλεκτρονίων στη σταθερότητα και τη δραστικότητα των προστατευμένων οβενζοκινονών που δημιουργούνται in situ, μετακινώντας τον ίδιο υποκαταστάτη, σε όλες τις πιθανές θέσεις του αρωματικού δακτυλίου της αρχικής *ο*-μεθοξυ-φαινόλης (Εικόνα 1). Πιθανότατα αυτό έχει ως αποτέλεσμα τον ανταγωνισμό ανάμεσα στην αντίδραση διμερισμού της προστατευμένης ο-βενζοκινόνης, και την επιθυμητή αντίδραση Diels-Alder υπό την παρουσία κάποιου διενόφιλου.



**Εικόνα 1** Παράγωγα της ο-μεθοξυ-φαινόλης και της αντίστοιχης προστατευμένης οβενζοκινόνης

## 2. ΘΕΩΡΗΤΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

## 2.1 Αντίδραση Diels-Alder

#### 2.1.1 Γενικά για την αντίδραση

Η αντίδραση Diels-Alder είναι μια «σύγχρονη» χημική αντίδραση, συγκεκριμένα μια [4+2] κυκλοπροσθήκη, μεταξύ ενός συζυγιακού διενίου και ενός υποκατεστημένου αλκένιου, κοινώς διενόφιλου, που οδηγεί στο σχηματισμό ενός υποκατεστημένου κυκλοεξενικού συστήματος. Η αντίδραση Diels-Alder είναι μια απλή και ιδιαιτέρως εύχρηστη αντίδραση στη συνθετική οργανική χημεία, καθώς συνιστά μια αξιόπιστη μέθοδο για το σχηματισμό εξαμελών δακτυλίων με πολύ καλή τοπο- και στερεο-εκλεκτικότητα.<sup>2</sup>





Η ως άνω αντίδραση τυγχάνει εφαρμογής σε πολλά π- συστήματα, όπως καρβονύλια και ιμίνες, για να δώσει τις αντίστοιχες ετεροκυκλικές ενώσεις, γνωστή ως ετερο-Diels-Alder αντίδραση. Υπό ορισμένες προϋποθέσεις, οι αντιδράσεις Diels-Alder μπορεί να είναι αναστρέψιμες, γνωστές ως Retro-Diels-Alder αντίδρασεις.<sup>3</sup>

### 2.1.2 Μηχανισμός της αντίδρασης

Η αντίδραση Diels-Alder είναι ένα κλασικό παράδειγμα μιας σύγχρονης περικυκλικής αντίδρασης.<sup>4</sup> Πραγματοποιείται μέσω μιας ενιαίας, κυκλικής μεταβατικής κατάστασης,<sup>5</sup> χωρίς το σχηματισμό ενδιάμεσων κατά την πορεία της αντίδρασης.

Μελέτες των π- μοριακών τροχιακών οδηγούν στο ακόλουθο συμπέρασμα: Σε μια αντίδραση Diels-Alder κανονικής ηλεκτρονιακής πυκνότητας ενός ηλεκτρονιακά φτωχού διενόφιλου με ένα ηλεκτρονιακά πλούσιο διένιο, η κύρια αλληλεπίδραση γίνεται μεταξύ του ενεργειακά υψηλότερου κατειλημμένου μοριακού τροχιακού (HOMO) του διενίου, και του ενεργειακά χαμηλότερου μη κατειλημμένου μοριακού τροχιακού (LUMO) του διενόφιλου. Εν τούτοις, η διαφορά ενέργειας HOMO-LUMO είναι τέτοια, που οι ρόλοι μπορούν να αντιστραφούν αλλάζοντας την υποκατάσταση. Για παράδειγμα, το τροχιακό του διενίου μπορεί να θεωρηθεί το LUMO, εφόσον κάποιος υποκαταστάτης δέκτης ηλεκτρονίων προστεθεί στο διένιο, και παράλληλα ένας υποκαταστάτης δότης ηλεκτρονίων συζευγμένος στο διενόφιλο, μπορεί να αυξήσει την ενέργεια του τροχιακού του, ώστε να γίνει αυτό το HOMO. Σε μια τέτοια περίπτωση έχουμε την αντίδραση Diels-Alder αναφέρεται, οι κυματοσυναρτήσεις των τροχιακών HOMO και LUMO των αντιδρώντων βρίσκονται «σε φάση» και οι δεσμικές αλληλεπιδράσεις φαίνονται στην εικόνα 2.



Η επικρατούσα άποψη είναι ότι οι περισσότερες αντιδράσεις Diels-Alder είναι σύγχρονες αντιδράσεις και γίνονται σε ένα στάδιο.<sup>6</sup> Παρά το γεγονός ότι η πλειοψηφία των αντιδράσεων Diels-Alder εμφανίζουν στερεοεκλεκτικότητα και syn προσθήκη των δύο αντιδρώντων, έχει προταθεί ένα ενδιάμεσο που περιέχει δίριζα<sup>5</sup>, (το οποίο υποστηρίζεται με υπολογιστικές αποδείξεις) με την αιτιολόγηση ότι η παρατηρούμενη στερεοεξειδίκευση δεν αποκλείει ένα μηχανισμό δύο σταδίων που περιλαμβάνει ένα ενδιάμεσο, το οποίο μετατρέπεται στο τελικό προϊόν γρηγορότερα απ' ότι μπορεί να περιστραφεί, ώστε να επιτρέψει αναστροφή της στερεοχημείας.

#### 2.1.3 Τοποεκλεκτικότητα

Το ζήτημα της τοποεκλεκτικότητας τίθεται όταν και το διένιο **1**, αλλά και το διενόφιλο **2**, δεν έχουν συμμετρικούς υποκαταστάτες και μπορούν να δώσουν μίγμα δύο στερεοϊσομερών (**3** και **4**). Η αναλογία μεταξύ των δύο προϊόντων είναι ανεξάρτητη από τη φύση του κάθε υποκαταστάτη, αλλά και από την αλληλεπίδραση μεταξύ των υποκαταστατών.





Η θεωρία των μοριακών τροχιακών έχει ευρέως χρησιμοποιηθεί για να εξηγηθεί η τοποεκλεκτικότητα που παρατηρείται στις αντιδράσεις Diels-Alder υποκατεστημένων συστημάτων.<sup>7</sup> Μέσω του υπολογισμού της ενέργειας και των συντελεστών των τροχιακών HOMO και LUMO των αντιδρώντων, μπορεί εύκολα να προβλεφθεί το κύριο ισομερές που θα προκύψει από ένα ζεύγος διενίουδιενόφιλου.<sup>8</sup>

## 2.1.4 Στερεοεκλεκτικότητα

Οι αντιδράσεις Diels-Alder είναι στερεοειδικές, δηλαδή η στερεοχημεία των αντιδρώντων, διατηρείται και στα προϊόντα. Για παράδειγμα, Ε- και Ζ- διενόφιλα δίνουν προϊόντα κυκλοπροσθήκης με αντίστοιχη syn ή anti στερεοχημεία.<sup>9,10</sup> Στο σχήμα που ακολουθεί, φαίνονται τα endo (**8** και **11**) και τα exo (**7** και **12**) προϊόντα δύο αντιδράσεων.





Ασύμμετρα διενόφιλα έχουν ως αποτέλεσμα δύο διαφορετικές πιθανές μεταβατικές καταστάσεις, οι οποίες ονομάζονται endo και exo μεταβατικές καταστάσεις, κάθε μία από τις οποίες οδηγεί σε προϊόν με διαφορετική στερεοχημεία. Στην endo μεταβατική κατάσταση, ο υποκαταστάτης του διενόφιλου έχει προσανατολισμό προς το π σύστημα του διενίου, ενώ στην εχο απομακρύνεται απ' αυτό. Σε αντιδράσεις Diels-Alder κανονικής ηλεκτρονιακής πυκνότητας, με υποκαταστάτες δέκτες ηλεκτρονίων όπως καρβονύλια, συνδεδεμένα στο διενόφιλο, συνήθως προτιμάται η endo μεταβατική κατάσταση (κινητικά ευνοούμενη), παρόλο που συχνά υπάρχει στερεοχημική παρεμπόδιση. Η προτίμηση αυτή είναι γνωστή ως κανόνας Alder. Η endo εκλεκτικότητα είναι συνήθως υψηλότερη για άκαμπτα διενόφιλα, όπως ο μηλεϊνικός ανυδρίτης και η βενζοκινόνη. Για άλλα, όπως με ακρυλικούς και κροτονικούς εστέρες, η εκλεκτικότητα δεν είναι τόσο υψηλή.<sup>11</sup> Η πιο ευρέως αποδεκτή εξήγηση για την προέλευση αυτού του φαινομένου είναι η αλληλεπίδραση μεταξύ του π συστήματος του υποκαταστάτη του διενόφιλου και του διενίου (προκύπτουν δευτερεύουσες θετικές αλληλεπιδράσεις π- τροχιακών). Επίσης, διπολικές δυνάμεις και δυνάμεις Van der Waals μπορούν να παίξουν κάποιο ρόλο.<sup>12</sup>

Συχνά, όταν υπάρχουν υποκατεστημένα διένια, ή πολύ ογκώδη διενόφιλα, οι στερεοτοπικές παρεμποδίσεις μπορούν να επηρεάσουν σε μεγάλο βαθμό την endo/exo εκλεκτικότητα. Διένια με ογκώδεις υποκαταστάτες σε ακραίες θέσεις (C<sub>1</sub>

και C<sub>4</sub>), μειώνουν την ταχύτητα της αντίδρασης, πιθανώς εμποδίζοντας την προσέγγιση του διενίου και του διενόφιλου.<sup>13</sup> Ωστόσο, ογκώδεις υποκαταστάτες στη θέση C<sub>2</sub> ή C<sub>3</sub> του διενόφιλου, αυξάνουν την ταχύτητα της αντίδρασης, αποσταθεροποιώντας την s-trans διαμόρφωση και αναγκάζοντας το διένιο στην scis διαμόρφωση που είναι πιο δραστική. Για παράδειγμα, το 2-tert-βουτυλο-1,3βουταδιένιο είναι 27 φορές περισσότερο δραστικό από το απλό βουταδιένιο.<sup>14</sup>

#### **2.1.5 Το διένιο**

Το διένιο που συμμετέχει στην αντίδραση Diels-Alder, μπορεί να είναι είτε ανοιχτής αλυσίδας, είτε κυκλικό, και μπορεί να περιέχει διάφορους υποκαταστάτες, θα πρέπει όμως να έχει τη δυνατότητα να υπάρχει στην s-cis διαμόρφωση, καθώς μόνο με αυτή τη διαμόρφωση μπορεί να συμμετέχει στην αντίδραση. Αν και τα βουταδιένια προτιμούν συνήθως την s-trans διαμόρφωση, στις περισσότερες περιπτώσεις το κόστος της ενέργειας περιστροφής είναι μικρό, 2-5 kcal/mol.<sup>15</sup>

Ασταθή (και ως εκ τούτου πολύ δραστικά) διένια μπορούν να δημιουργηθούν σε διάφορες αντιδράσεις in-situ<sup>16</sup> (Σχήμα 4). Μια ισχυρή κινητήρια δύναμη για [4+2] κυκλοπροσθήκες αυτού του είδους, είναι η αποκατάσταση της αρωματικότητας. Αντιθέτως, τα σταθερά διένια είναι μάλλον μη δραστικά και υφίστανται αντιδράσεις Diels-Alder μόνο σε αυξημένες θερμοκρασίες.



Σχήμα 4

### 2.1.6 Το διενόφιλο

Σε μια αντίδραση Diels-Alder κανονικής ηλεκτρονιακής πυκνότητας, το διενόφιλο περιέχει μια ομάδα δέκτη ηλεκτρονίων, ενώ στις αντίστροφης ηλεκτρονιακής πυκνότητας αντιδράσεις Diels-Alder το διενόφιλο είναι συνδεδεμένο με μια ομάδα δότη ηλεκτρονίων. Πολλές φορές τα διενόφιλα μπορεί να περιέχουν κάποια ομάδα προστασίας, η οποία μεταφέρεται και στο προϊόν, όταν το διενόφιλο υποβάλλεται σε μια αντίδραση Diels-Alder. Στη συνέχεια ακολουθεί η αντίδραση απομάκρυνσης της προστατευτικής ομάδας. Αυτή η εναλλακτική πορεία χρησιμοποιείται επειδή το τελικό προϊόν δεν μπορεί να συντεθεί σε ένα μόνο στάδιο με αντίδραση Diels-Alder, γιατί τα αντίστοιχα διενόφιλα είναι είτε αδρανή, είτε ασταθή.

## 2.2 Οξειδώσεις φαινολών

#### 2.2.1 Οξειδωτικά υπερσθενούς ιωδίου

Τις τελευταίες δεκαετίες έχει σημειωθεί μεγάλη πρόοδος στη χημεία των ενώσεων του υπερσθενούς ιωδίου, και τις εφαρμογές του στην οργανική σύνθεση.<sup>17</sup>



#### Εικόνα 3

Μια από τις κύριες χρήσεις αυτών των ενώσεων, είναι η χρήση τους ως οξειδωτικών για ένα μεγάλο εύρος οργανικών αντιδράσεων. Παρά την εκλεκτικότητα που συχνά επιδεικνύεται από αυτά τα αντιδραστήρια, υπάρχει ευρύτερα ένας προβληματισμός ως προς τη σταθερότητα και τον τρόπο παρασκευής τους.<sup>18</sup> Συγκριτικά με άλλες μεθόδους οξείδωσης που περιλαμβάνουν βαρέα μέταλλα, τα αντιδραστήρια υπερσθενούς ιωδίου παρουσιάζουν κάποια πολύ ελκυστικά χαρακτηριστικά, όπως η εύκολη διαθεσιμότητα, το γεγονός ότι είναι μη τοξικά και φιλικά προς το περιβάλλον.<sup>19</sup> Τα τρισθενή παράγωγα ιωδίου, όπως το φαινυλοϊωδίδιο, το διακετοξυιωδοβενζόλιο (DIAB) **17** και το δις τριφθοροακετοξυιωδοβενζόλιο (PIFA) **18**, έχουν χρησιμοποιηθεί ευρέως στην οργανική σύνθεση για τη δημιουργία δεσμών άνθρακα-άνθρακα, αλλά και για ετεροάτομα, οδηγώντας σε νέες ετεροκυκλικές ενώσεις. Εκτός από το σχηματισμό πολλών βιολογικά υποσχόμενων ετεροκυκλικών ενώσεων, αυτές οι αντιδράσεις αποτελούν μια εναλλακτική λύση σε σχέση με τις παραδοσιακές διαδικασίες οξείδωσης, όπως αυτές που καταλύονται από μέταλλα.

#### 2.2.2 Μηχανισμός οξείδωσης

Το DIAB και το PIFA είναι τα δύο πιο κοινά χρησιμοποιούμενα αντιδραστήρια για οξειδώσεις φαινολών.<sup>20</sup> Πρόκειται για οξειδωτικά δύο ηλεκτρονίων,<sup>21</sup> τα οποία εισάγουν την προσθήκη ενός πυρηνόφιλου στον αρωματικό δακτύλιο της φαινόλης με αποτέλεσμα το σχηματισμό, είτε μιας 2,4-κυκλοεξαδιενόνης (**20**), είτε μιας 2,5κυκλοεξαδιενόνης (**21**) (Σχήμα 5). Πυρηνόφιλα που μπορούν να χρησιμοποιηθούν σε αυτές τις μετατροπές περιλαμβάνουν ηλεκτρονιακά πλούσια αρένια,<sup>22</sup> πυρηνόφιλα με ετεροάτομα,<sup>23</sup> ενολικούς αιθέρες,<sup>24</sup> κατάλληλα ενεργοποιημένες ολεφίνες<sup>25</sup> κ.ά.<sup>26</sup> Σημειώνεται, ότι μπορούν να πραγματοποιηθούν είτε ένδο-, είτε διαμοριακές αντιδράσεις.





Ενώ η συνολική συμπεριφορά της αντίδρασης που περιγράφεται στο σχήμα είναι κατανοητή, ο μηχανισμός της παραμένει αντικείμενο συζήτησης και διερεύνησης. Έχουν προταθεί δύο μηχανισμοί για αντιδράσεις που περιλαμβάνουν DIAB (Σχήμα 6).<sup>27</sup> Ο πρώτος μηχανισμός (Α) περιλαμβάνει ανταλλαγή υποκαταστατών ανάμεσα στη φαινόλη και το αντιδραστήριο του διακετοξυιωοδοβενζολίου, για να δώσει το αρυλο-λ<sup>3</sup>-ιωδίδιο **22**. Στη συνέχεια, γίνεται η πυρηνόφιλη προσβολή, με αποτέλεσμα την οξείδωση της ομάδας του φαινυλίου και την ταυτόχρονη αναγωγή του ιωδίου και τελικά το σχηματισμό της

διενόνης **20**. Εναλλακτικά (Β), με απ'ευθείας διάσπαση του καρβοξυλικού άλατος του ιωδίου **22** μέσω μιας μονομοριακής αντίδρασης οξειδοαναγωγής, θα σχηματιστεί το ιόν φαινοξειδίου **23**,<sup>28</sup> του οποίου η προσβολή από το πυρηνόφιλο οδηγεί στη διενόνη **20**. Παρά τις λίγες πειραματικές αποδείξεις για αυτούς τους δύο μηχανισμούς, οι ερευνητές τους έχουν υιοθετήσει, για να αιτιολογήσουν την παρατηρούμενη δραστικότητα.







Σχήμα 6

## 2.3 ο-Κινονομεθίδια

## 2.3.1 Γενικά για τα ο-κινονομεθίδια

Τα ο-κινονομεθίδια (o-QMs) είναι μια κατηγορία οργανικών ενώσεων, που περιέχουν ένα κυκλοεξαδιένιο με ένα καρβονύλιο και μια εξωκυκλική μεθυλενική ομάδα, με ή χωρίς υποκαταστάτες (Εικόνα 4).



#### Εικόνα 4

Αν και αυτά τα ασταθή ενδιάμεσα αναφέρθηκαν πρώτη φορά από τον Fries το 1907,<sup>29</sup> παρήλθαν πολλές δεκαετίες, μέχρι την επίτευξη της παρατήρησης ενός *ο*κινονομεθιδίου από τους McIntosh και Chapman, μέσω φασματοσκοπίας IR σε χαμηλή θερμοκρασία.<sup>30</sup> Πρώτη άμεση απόδειξη για την ύπαρξή τους δόθηκε μόλις το 1998 από τον Amouri και τους συνεργάτες του με χρήση ακτίνων Χ.<sup>31</sup> Ωστόσο, παρά το μειωμένο χρόνο ζωής τους, υπάρχει πληθώρα αποδείξεων για τη χρήση των *ο*-κινονομεθιδίων στη φύση, για πολλούς βιολογικούς λόγους, όπως την αποθήκευση, την άμυνα και την αντιβιοτική δράση.<sup>32</sup> Επίσης, υπάρχουν πολλές έμμεσες εργαστηριακές ενδείξεις για την ύπαρξη των ο-QMs, προερχόμενες από την ταυτοποίηση των προϊόντων που προκύπτουν από διμερισμούς, τριμερισμούς και ενδομοριακές και διαμοριακές κυκλοπροσθήκες, καθώς και από πυρηνόφιλη παγίδευση των ο-QMs.

Τα *o*-κινονομεθίδια μπορούν να υπάρξουν ως Ε και Ζ ισομερή, τα οποία δεν είναι σταθερά στη φύση. Επίσης, συμπεριφέρονται ως συνδυασμός φορτισμένου διπόλου (**26**) και δίριζας (**27**) (Σχήμα 7). Η κατανομή μεταξύ αυτών των γεωμετρικών ισομερών, πιστεύεται ότι προέρχεται από αλληλεπιδράσεις που δεν έχουν σχέση με τους δεσμούς των μορίων. Από στερεοχημική άποψη, αν ο υποκαταστάτης R<sub>1</sub> είναι λιγότερο ογκώδης από το οξυγόνο, τότε προτιμάται η Ε-διαμόρφωση. Ωστόσο, αύξηση του όγκου του υποκαταστάτη R<sub>1</sub>, μπορεί να προκαλέσει υπερίσχυση της διαμόρφωσης Ζ. Η αναλογία Ε/Ζ αποδεικνύεται σημαντική στο διαστερεοεκλεκτικό αποτέλεσμα μιας κυκλοπροσθήκης Diels-Alder.



Σχήμα 7

Λόγω της μεγάλης δραστικότητάς τους, και συνεπώς της αστάθειάς τους, η γνώση σχετικά με τα *ο*-κινονομεθίδια είναι περιορισμένη, συγκριτικά με άλλα δραστικά ενδιάμεσα, όπως ρίζες, καρβοκατιόντα και καρβένια. Τα τελευταία χρόνια η χρήση τους έχει αρχίσει να αυξάνεται, κυρίως λόγω της χρησιμοποίησής τους ως δραστικών ενδιαμέσων σε πληθώρα συνθέσεων φυσικών προϊόντων.

## 2.3.2 Σύνθεση και δραστικότητα των ο-κινονομεθιδίων

Η παροδική φύση των *ο*-κινονομεθιδίων οφείλεται στην τάση τους για ταχεία αποκατάσταση της αρωματικότητας, είτε με πυρηνόφιλη προσθήκη Michael (Σχήμα 8, περίπτωση Α), ή συχνά μέσω κυκλοπροσθήκης με αντιδραστήρια με 2π ηλεκτρόνια (περίπτωση Β), ή μέσω οξα-κυκλοποίησης 6π ηλεκτρονίων (περίπτωση Γ).



Σχήμα 8

Παραδόξως, αυτή η μεγάλη δραστικότητα παλιότερα θεωρήθηκε αποτρεπτικός παράγοντας για τη χρήση τους κατά τη σύνθεση, κυρίως λόγω της τάσης τους για διμερισμό και τριμερισμό, που πολλές φορές ήταν ένα σημαντικό εμπόδιο. Για να αποφευχθεί αυτό, είναι σύνηθες να χρησιμοποιείται μεγάλη περίσσεια του διενόφιλου ή του πυρηνόφιλου, ώστε η συγκέντρωση του ο-QM να διατηρείται σε χαμηλά επίπεδα.<sup>33</sup>

Η μέθοδος παρασκευής των *ο*-κινονομεθιδίων συνδέεται στενά με τον τρόπο με τον οποίο πρόκειται να χρησιμοποιηθούν. Τα *ο*-κινονομεθίδια μπορούν να παρασκευασθούν μέσω πολλών διαφορετικών μεθοδολογιών (Σχήμα 9). Οι περισσότερες από αυτές τις διαδικασίες περιλαμβάνουν θέρμανση, πυρηνόφιλη προσθήκη,<sup>34</sup> προσθήκη οξέος<sup>35</sup> ή βάσης.<sup>36</sup> Επίσης, μπορεί να περιλαμβάνουν ταυτομερίωση που επιτυγχάνεται θερμικά<sup>37</sup> ή φωτολυτικά,<sup>38</sup> βενζυλική οξείδωση,<sup>39</sup> αντίδραση Wittig μιας *ο*-κινόνης<sup>40</sup> ή αλδολική συμπύκνωση.<sup>41</sup>



## 2.3.3 Χρήση των ο-QMs στη σύνθεση φυσικών προϊόντων

Αν και υπήρξαν αναφορές για τα *ο*-κινονομεθίδια από τις αρχές του προηγούμενου αιώνα<sup>29</sup>, η χρησιμότητά τους στη σύνθεση φυσικών προϊόντων

άρχισε να γίνεται εμφανής τη δεκαετία του 1960, με τον Turner<sup>42</sup> να είναι από τους πρώτους που ασχολήθηκαν. Ωστόσο, η βιομιμητική σύνθεση της καρπανόνης από τον Chapman και τους συνεργάτες του,<sup>43</sup> η πρώτη ολική σύνθεση φυσικού προϊόντος, που περιλαμβάνει *ο*-κινονομεθίδιο (Σχήμα 10), ολοκληρώθηκε το 1971. Επιτεύχθηκε οξειδωτική σύζευξη της φαινόλης **44** με PdCl<sub>2</sub>, για να δώσει το *ο*-κινονομεθίδιο **46**. Μια αυθόρμητη ενδομοριακή κυκλοπροσθήκη αυτού του δραστικού ενδιαμέσου, οδήγησε απ' ευθείας στην καρπανόνη **47**. Θα περίμενε κανείς να υπάρξει μεγάλος αριθμός συνθέσεων που να περιλαμβάνουν *ο*-QMs τα επόμενα χρόνια, ωστόσο περαιτέρω συνθετικές προσπάθειες δεν υλοποιήθηκαν για μεγάλο χρονικό διάστημα.





#### Σχήμα 10

Μια πληθώρα ολικών συνθέσεων, που να περιλαμβάνουν ο-QMs άρχισαν σταδιακά να δημοσιεύονται κατά τη δεκαετία του 1990 από μια σειρά από διαφορετικές ερευνητικές ομάδες. Ενδιαφέρον παρουσιάζει το γεγονός ότι κάθε μία απ'αυτές τις ομάδες χρησιμοποίησε διαφορετικές μεθοδολογίες για να φτάσει στα επιθυμητά δραστικά ενδιάμεσα. Ο Young και οι συνεργάτες του ήταν από τους πρώτους αυτής της περιόδου που ανέφεραν τη χρήση ενός ο-κινονομεθιδίου στη σύνθεση της θιελοκίνης, έναν αναστολέα της φωσφολιπάσης Α2 (Σχήμα 11).<sup>44</sup> Αυτό επιτεύχθηκε με κατεργασία του τεταρτοταγούς αμμωνιακού άλατος **48** με TABF, επιτυγχάνοντας έτσι την αποπροστασία της σιλυλομάδας, με ταυτόχρονη απομάκρυνση της N-μεθυλοπιπεριδίνης, ώστε να παραχθεί το ο-QM **49**.



Σχήμα 11

Στη συνέχεια το ο-QM υποβάλλεται σε εκλεκτική in situ κυκλοπροσθήκη με την ενόλη **50**, για να δώσει το βενζοπυρανικό πρόδρομο **51** (που θεωρείται η ένωση κλειδί), το οποίο στη συνέχεια μετατρέπεται σε θιελοκίνη **52**.

Την επόμενη χρονιά, οι Snider και Lu συνέθεσαν τη λεπορίνη Α, χρησιμοπιώντας μια προσέγγιση κυκλοπροσθήκης (Σχήμα 12).<sup>45</sup> Ο σχηματισμός του o-QM επιτεύχθηκε μέσω μιας συμπύκνωσης Knoevenagel μεταξύ της πυριδόνης **53** και της αλδεϋδης **54**. Ταυτόχρονη κυκλοπροσθήκη έδωσε το cis- προϊόν **55**. Αυτό μπορούσε να απομονωθεί από το μίγμα σε απόδοση 35%. Με την επακόλουθη οξείδωση και μεθυλίωση έδωσε το επιθυμητό φυσικό προϊόν **58**.



#### Σχήμα 12

Ο Wilson και οι συνεργάτες του έχουν δημοσιεύσει μια σειρά εργασιών γύρω από τη σύνθεση των μορίων της ξυλοκετάλης, συμπεριλαμβανομένης της σύνθεσης της ξυλοκετάλης D (**61**), η οποία βασίζεται σε μια ετερο-Diels-Alder κυκλοπροσθήκη.<sup>46</sup> Το απαιτούμενο ο-QM παράχθηκε με αποβολή της Nμεθυλομορφολίνης θερμολυτικά από την ένωση **59**, από το οποίο με αντίδραση in situ με το (R)-4,5-διυδρο-2,3-διμεθυλοφουράνιο **60** έδωσε ξυλοκετάλη D (Σχήμα 13). Μια ενδιαφέρουσα παρατήρηση στην αντίδραση αυτή ήταν η δημιουργία του διαστερεομερούς **62** ως μη αναμενομένου παραπροϊόντος.



#### Σχήμα 13

Ο αριθμός των περιπτώσεων που τα ο-κινονομεθίδια αναφέρονται στη σύνθεση, αυξάνεται χρόνο με το χρόνο. Αν και το τελευταίο διάστημα, το ενδιαφέρον γύρω από αυτά τα δραστικά ενδιάμεσα έχει αυξηθεί ραγδαία, είναι απίθανο να βρισκόμαστε στην κορυφή της γνώσης μας για τα ο-κινονομεθίδια. Είναι πιθανό στο μέλλον να τα αντιμετωπίζουμε όπως τις ρίζες, τα καρβένια, τα βενζύνια ή άλλα παρόμοια δραστικά ενδιάμεσα.

## 2.4 Προστατευμένες ο-βενζοκινόνες

Η ανάπτυξη απλών μεθόδων για τη γρήγορη παρασκευή σύνθετων μορίων με καθορισμένη στερεοχημεία από εύκολα προσβάσιμες αρχικές ενώσεις, παραμένει μια πρόκληση στη σύγχρονη οργανική σύνθεση. Σε αυτό το πλαίσιο, οι οβενζοκινόνες και τα παράγωγά τους έχουν τεράστιες συνθετικές δυνατότητες, ως προς τη σύνθεση πολύπλοκων μορίων.<sup>47</sup> Οι απλές ο-βενζοκινόνες (**63**) είναι συνήθως ασταθείς, και υποβάλλονται σε αντιδράσεις διμερισμού. Από την άλλη, οι ο-βενζοκινόνες, που έχουν προστατευμένη μία από τις καρβονυλικές ομάδες (Εικόνα 5), οι οποίες ονομάζονται ως προστατευμένες ο-βενζοκινόνες (MOBs),<sup>48</sup> είναι σχετικά σταθερές, συγκριτικά με τις αντίστοιχες απλές ο-βενζοκινόνες.



#### Εικόνα 5

Οι MOBs, που είναι γραμμικά συζευγμένες κυκλοεξαδιενόνες, μπορούν δυνητικά να συμμετέχουν σε αντιδράσεις κυκλοπροσθήκης και πυρηνόφιλες αντιδράσεις. Οι διπλοί δεσμοί που απαρτίζουν το διένιο, βρίσκονται μεταξύ ενός καρβονυλίου και μιας ακετάλης, είναι ηλεκτρονιακά διαφοροποιημένοι και μπορούν να δώσουν τοποεκλεκτικές αντιδράσεις. Επιπλέον, η χαρακτηριστική ομάδα της ακετάλης χρησιμεύει ως μονοπροστασία για το γειτονικό σύστημα καρβονυλίου. Παρά τις αξιοσημείωτες δυνατότητές τους στη σύνθεση, οι MOBs δεν έχουν τύχει ευρείας εφαρμογής, σε σύγκριση με τις ομόλογες p-βενζοκινόνες.<sup>49</sup> Αυτό οφείλεται στην υψηλή δραστικότητά τους, που έχει ως αποτέλεσμα την τάση τους για διμερισμό. Επιπλέον, η έλλειψη αποτελεσματικών μεθόδων για την παρασκευή τους, φαίνεται να είναι άλλος ένας κύριος αποτρεπτικός παράγοντας για τη χρήση τους στην οργανική σύνθεση.

### 2.4.1 Αντιδράσεις Diels-Alder των MOBs

Οι αντιδράσεις Diels-Alder φαίνεται να είναι οι περισσότερο χρησιμοποιούμενες για τη σύνθεση απλών, αλλά και σύνθετων κυκλικών συστημάτων, λόγω της δυνατότητας να δημιουργεί μέχρι και τέσσερα γειτονικά στερεογονικά κέντρα με εξαιρετική προβλεπόμενη στερεοεκλεκτικότητα. Τα MOBs από τη φύση τους, μπορούν να δράσουν είτε ως διένια, είτε ως διενόφιλα σε αντιδράσεις Diels-Alder. Τα MOBs της μορφής **70-72**, συνήθως παρασκευάζονται με οξείδωση των αντίστοιχων 2-μεθοξυφαινολών **67-69** (Σχήμα 14).



Σχήμα 14

Λόγω των πλεονεκτημάτων τους έναντι παραδοσιακών οξειδωτικών, χρησιμοποιούνται συνήθως αντιδραστήρια υπερσθενούς ιωδίου,<sup>50</sup> όπως το διακετοξυιωδοβενζόλιο (DIAB). Αυτή η οξείδωση είναι μια διαδικασία δύο ηλεκτρονίων.<sup>51</sup> Τα απλά MOBs φαίνεται να είναι πολύ δραστικά και να διμερίζονται ταχέως για να δώσουν τα διμερή **73** σε υψηλές αποδόσεις (Εικόνα 5). Ο διμερισμός λαμβάνει χώρα με υψηλή τοπο- και στερεοεκλεκτικότητα μέσω μιας αντίδρασης Diels-Alder. Από την κυκλοπροσθήκη προκύπτει ότι ένα μόριο MOB φέρεται ως διένιο και ο διπλός δεσμός των  $C_{4'}=C_{5'}$  δρα ως το διενόφιλο. Τα διμερή των MOBs δίνουν όρθο τοποεκλεκτικότητα και anti στερεοχημεία (ο διπλός δεσμός ανάμεσα στους άνθρακες  $C_{2'}$  και  $C_{3'}$  είναι προσκείμενος και anti στον άνθρακα  $C_1$  στο **73**) (Εικόνα 5).



Εικόνα 6 Παραδείγματα διμερών των MOBs

Ο διμερισμός του MOB και η αντίδραση Diels-Alder μεταξύ του MOB και ενός εξωτερικού διενόφιλου, είναι ανταγωνιστικές αντιδράσεις και οι νόμοι ταχύτητας φαίνονται από τις κάτωθι εξισώσεις:

 $U_{DI} = k_{DI} [MOB]^2$ (1)

 $U_{DA} = k_{DA}[MOB][\Deltaιενόφιλo]$  (2)

 $\frac{\text{UDA}}{\text{UDI}} = \frac{kDA}{kDI} \times \frac{[\Delta i \varepsilon v \acute{o} \varphi i \lambda o]}{[MOB]}$ (3)

Από την εξίσωση (3) προκύπτει ότι η ταχύτητα της αντίδρασης της επιθυμητής αντίδρασης Diels-Alder με κάποιο διενόφιλο, είναι ανάλογη με τη συγκέντρωση του εκάστοτε διενόφιλου και αντιστρόφως ανάλογη με τη συγκέντρωση του MOB. Για να κατασταλεί η ανεπιθύμητη αντίδραση του διμερισμού, είναι αντιληπτό ότι η συγκέντρωση του MOB στο μίγμα της αντίδρασης πρέπει να είναι μειωμένη. Σε αυτήν την κατεύθυνση, η συνήθης τακτική είναι η παρασκευή των MOBs in situ σε χαμηλή συγκέντρωση, υπό την παρουσία μεγάλης περίσσειας του διενόφιλου.<sup>52</sup> Η χαμηλή συγκέντρωση της παροδικά παραγόμενης προστατευμένης ο-βενζοκινόνης διατηρείται με αργή προσθήκη της 2μεθοξυφαινόλης σε ένα μίγμα οξειδωτικού και διενόφιλου σε διάλυμα μεθανόλης και κατάλληλη θερμοκρασία. Με την τεχνική αυτή, τα MOBs παγιδεύονται από διάφορα διενόφιλα μέσω αντιδράσεων Diels-Alder.

Αρκετά MOBs της μορφής **70**, τα οποία φέρουν διάφορες ομάδες, όπως φαίνεται στο σχήμα, παρασκευάσθηκαν in situ με οξειδωτική μεθοξυλίωση των αντίστοιχων φθηνών, εμπορικά διαθέσιμων 2-μεθοξυφαινολών **67**. Οι αντιδράσεις

κυκλοπροσθήκης των MOBs με διενόφιλα φτωχά σε ηλεκτρόνια, όπως μεθυλικός ακρυλεστέρας, βινυλικός αιθυλεστέρας και μεθυλοβινυλοκετόνη έδωσαν τα δικυκλο[2.2.2]-οκτενονικά παράγωγα **74-76** σε καλές αποδόσεις<sup>53</sup> (Σχήμα 15).



Υπήρξαν, ωστόσο, περιπτώσεις αντιδράσεων Diels-Alder, στις οποίες τα αρχικά MOBs και τα 2-μεθυλο- και 3-μεθυλο-παράγωγά τους με τα ίδια διενόφιλα, έδωσαν τα αντίστοιχα κυκλοπροϊόντα **74-76** σε μέτριες αποδόσεις, μαζί με αξιόλογες ποσότητες των διμερών **73** (Σχήμα 16).<sup>54</sup>



Αν και υπήρχαν τέσσερα πιθανά προϊόντα από την [4+2] κυκλοπροσθήκη, το μοναδικό προϊόν που ελήφθη σε κάθε περίπτωση, ήταν το ορθο- anti- προϊόν κυκλοπροσθήκης (η ομάδα δέκτης ηλεκτρονίων Χ είναι γειτονική και με στερεοχημεία anti στην καρβονυλική ομάδα της οκτενόνης). Αυτό αποδεικνύει ότι η

αντίδραση Diels-Alder είναι ιδιαίτερα τοπο- και στερεο- εκλεκτική. Για να αιτιολογηθεί η παρατηρούμενη εκλεκτικότητα, βάσει της θεωρίας των μοριακών τροχιακών, πραγματοποιήθηκαν θεωρητικοί υπολογισμοί. Ωστόσο, τα αποτελέσματα που λαμβάνονται από τους υπολογισμούς δεν είναι αρκετά για να πειραματικά παρατηρούμενη εκλεκτικότητα.<sup>53</sup> Συνεπώς, εξηγήσουν την πραγματοποιήθηκαν υπολογισμοί για τη μεταβατική κατάσταση της αντίδρασης μεταξύ της αρχικής MOB και της μεθυλο-βινυλοκετόνης με βάση τη μέθοδο ab initio RHF/3-21G.<sup>55</sup> Μεταξύ των οκτώ πιθανών μεταβατικών καταστάσεων, στην εικόνα 7 φαίνεται αυτή που είναι υπεύθυνη για το τελικό προϊόν, και έχει τη χαμηλότερη ενέργεια. Οι υπολογισμοί προτείνουν επίσης, ότι η κυκλοπροσθήκη είναι μία σύγχρονη συντονισμένη αντίδραση και ο σχηματισμός του C5-C2' δεσμού γίνεται γρηγορότερα από τον  $C_2$ - $C_{1'}$  δεσμό.



**Εικόνα 7** Απλουστευμένη απεικόνιση της μεταβατικής κατάστασης της αντίδρασης

Επίσης, πραγματοποιήθηκαν αντιδράσεις Diels-Alder με ηλεκτρονιακά πλούσια διενόφιλα, όπως βενζυλο-βινυλο-αιθέρας, διυδροφουράνιο, στυρόλιο και φαινυλοθειοαιθυλένιο.<sup>56</sup> Αυτές οι κυκλοπροσθήκες ήταν επίσης τοπο- και στερεοεκλεκτικές και έδωσαν τα αντίστοιχα ορθο-αντι- προϊόντα προσθήκης **77-80** (Εικόνα 8), όπως και στις περιπτώσεις με τα φτωχά σε ηλεκτρόνια διενόφιλα. Το στυρόλιο επέδειξε εξαιρετική δραστικότητα σε όλες τις αντιδράσεις που μελετήθηκε. Τα MOBs που προήλθαν από 2-μεθοξυ φαινόλες που έφεραν ομάδες δέκτες ηλεκτρονίων εμφάνισαν εξαιρετική δραστικότητα σε γενικές γραμμές με βενζυλο βινυλο αιθέρα και διυδροφουράνιο. Αντίθετα οι αντιδράσεις του βινυλικού αιθυλεστέρα με MOBs, βρέθηκαν να είναι αναποτελεσματικές και μη στερεοεκλεκτικές.<sup>52</sup> Με βάση τη θεωρία μοριακών τροχιακών, οι θεωρητικοί υπολογισμοί πρότειναν ότι πρόκειται για αντιδράσεις Diels-Alder αντίστροφης ηλεκτρονιακής πυκνότητας και ότι η παρατηρούμενη στερεοχημεία υποστηρίζεται στις περισσότερες περιπτώσεις. Οι υπολογισμοί (RHF/3-21G) για την αντίδραση

μεταξύ του ΜΟΒ, και του μεθυλο-βινυλο-αιθέρα, δείχνει ότι ανάμεσα στις οκτώ πιθανές μεταβατικές κατάστασεις, αυτή που φαίνεται στην εικόνα 7 (X = OMe) έχει τη χαμηλότερη ενέργεια.55



 $R_2 = R_4 = H, R_3 = CO_2Me$  $R_2 = OMe$ ,  $R_3 = H$ ,  $R_4 = CO_2Me$ 



80 (40-89%)

 $R_3 = H, R_4 = H, CO_2Me, COMe, CN$  $R_3 = CO_2Me, R_4 = H$ 

#### Εικόνα 8

Για την αποφυγή του διμερισμού στις περιπτώσεις των MOBs που προέρχονται από γουαϊακόλη, και τα 5- και 6-μεθυλο- παράγωγά της, εισήχθηκε ένα άτομο βρωμίου στη θέση 4, υποθέτοντας ότι τα 4-βρωμο- MOBs, θα ήταν περισσότερο σταθερά, επιβραδύνοντας το διμερισμό. Όπως ήταν αναμενόμενο, οι αντιδράσεις των MOBs που προέρχονταν από 4-βρωμο-2-μεθοξυ-φαινόλες, με διενόφιλα φτωχά σε ηλεκτρόνια σε στοιχειομετρικές ποσότητες ή σε μικρή περίσσεια, προχώρησαν αποτελεσματικά σε προϊόντα κυκλοπροσθήκης σε καλές έως εξαιρετικές αποδόσεις με ένα και μοναδικό στερεοϊσομερές σε κάθε περίπτωση (Σχήμα 17). Έτσι αυτή η εναλλακτική μέθοδος,<sup>57</sup> αν και με δύο επιλέον συνθετικές εργασίες (βρωμίωση και αποβρωμίωση), δίνει επιθυμητές τις δικυκλο[2.2.2]οκτενόνες σε 20-40% υψηλότερες αποδόσεις, σε σύγκριση με τα προϊόντα που λαμβάνονται σε ένα απ' ευθείας στάδιο.



 $R_4 = Br$ 

 $R_2 = H, R_3 = H, Me$  $R_2 = Me, R_3 = H$ 



i **□ 74'-76'** (R<sub>4</sub> = Br) **74-76** (R<sub>4</sub> = H)

ί: Αποβρωμίωση

74: X = CO<sub>2</sub>Me, Y = H 75: X = CO<sub>2</sub>Me, Y = Me 76: X = COMe, Y = H

#### Σχήμα 17

Η Domino Retro Diels-Alder/Diels-Alder στρατηγική έχει χρησιμοποιηθεί στη χημεία των MOBs για την παρασκευή δικυκλο[2.2.2]οκτενονών από το αρχικό διμερές,<sup>58</sup> ως εναλλακτική λύση για την προαναφερθείσα μέθοδο που περιλαμβάνει βρωμίωση και αποβρωμίωση. Το απαιτούμενο διμερές λαμβάνεται ποσοτικά από οξείδωση γουαϊακόλης και παραγώγων της με DIAB σε θερμοκρασία δωματίου και στη συνέχεια υποβάλεται σε Retro Diels-Alder αντίδραση στους 220 °C, σε μεσιτυλένιο σε σφραγισμένους σωλήνες για να δημιουργηθεί in situ το MOB, το οποίο αντιδρά με διάφορα διενόφιλα για να δώσει τα επιθυμητά προϊόντα κυκοπροσθήκης (Σχήμα 18). Αν και οι αντιδράσεις του βενζυλο βινυλο αιθέρα και του φαινυλοθειοαιθυλενίου, βρέθηκε ότι είναι λιγότερο στερεοεκλεκτικές (endo/exo 9:1 και 10:1, αντίστοιχα) σε αυτήν την αυξημένη θερμοκρασία, όλα τα υπόλοιπα ολεφινικά διενόφιλα έδωσαν αποκλειστικά ορθο- αντι- προϊόντα.

Η συγκεκριμένη στρατηγική προσφέρει τέσσερα πλεονεκτήματα: (α) βελτίωση της απόδοσης των προϊόντων προσθήκης Diels-Alder, (β) χρησιμοποίηση ενός διμερούς που ήταν παραπροϊόν στις αντιδράσεις Diels-Alder των MOBs, (γ) μείωση του αριθμού των συνθετικών σταδίων, (δ) μείωση του αριθμού των ισοδυνάμων του διενόφιλου που χρησιμοποιούνται, καθιστώντας την πιο οικονομική ως μέθοδο.<sup>59</sup> Σημειώνεται ότι ακόμα και στις περιπτώσεις που αναφέρθηκαν παραπάνω, στις οποίες παράγονται δύο στερεοϊσομερή, παρατηρείται μία αύξηση στην απόδοση του ενδο-προϊόντος προσθήκης, το οποίο

είναι το κύριο προϊόν της αντίδρασης. Τα δύο προϊόντα μπορούν να διαχωριστούν εύκολα με χρωματογραφία στήλης.



Σχήμα 18

Επίσης, έχουν δοκιμαστεί αντιδράσεις των MOBs με το φουλλερένιο C<sub>60</sub>.<sup>60</sup> Oι [4+2] κυκλοπροσθήκες των MOBs, που περιέχουν τον υποκαταστάτη –CO<sub>2</sub>Me στη θέση 4 με τη φτωχή ηλεκτρονιακά αρωματική ένωση σε διάφορες θερμοκρασίες, είχαν ως αποτέλεσμα το σχηματισμό φουλλερενικών πραγώγων σε χαμηλές αποδόσεις, μαζί με διμερές. Ωστόσο, τα 4-μεθυλο- και 3-βρωμο-4-μεθυλουποκατεστημένα MOBs παρουσίασαν βελτιωμένη δραστικότητα με το C<sub>60</sub>. Ακολούθως, μια σειρά από MOBs της μορφής **70** μπόρεσαν να αντιδράσουν με το [60]φουλλερένιο για να δώσουν τα προϊόντα **83** σε καλές αποδόσεις.

Εικόνα 9





Οι 5-υποκατεστημένες MOBs **72** δε συμμετείχαν στις κυκλοπροσθήκες, προφανώς λόγω των στερικών αλληλεπιδράσεων στη θέση C<sub>5</sub>, που αποτρέπει την προσέγγιση του ογκώδους φουλλερενίου.

Η διενοφιλική συμπεριφορά των MOBs στις αντιδράσεις τους με απενεργοποιημένα 1,3-βουταδιένια βρέθηκε πρώτη φορά από τον Liao.<sup>61</sup> Διάφορες MOBs αντέδρασαν με 1,3-βουταδιένια σε αντιδράσεις Diels-Alder για να δώσουν τα προϊόντα **85** και **86** (Σχήμα 19). Η αναλογία των αποδόσεων των προϊόντων εξαρτάται από τη φύση και τη θέση των υποκαταστατών στις MOBs αλλά και στα διένια. Σε όλες τις αντιδράσεις παρατηρήθηκε εξαιρετική τοπο- και στερεοεκλεκτικότητα, με εξαίρεση την περίπτωση της κρεσόλης. Ο σχηματισμός των προϊόντων **85** και **86** αποδεικνύει το διττό χαρακτήρα των MOBs ως διένια και διενόφιλα.



 $R_2 = R_3 = H, R_4 = CO_2Me, Me$   $R_2 = R_4 = H, R_3 = CO_2Me$  $R_2 = OMe, R_3 = H, R_4 = CO_2Me$   $R_6 = R_7 = H, R_8 = R_9 = Me$  $R_6 = Me, OAc, R_7 = R_8 = R_9 = H$ 

#### Σχήμα 19

Όταν ορισμένα από τα προϊόντα **85** θερμάνθηκαν σε μεθανόλη, παρουσία οξικού οξέος και του αντίστοιχου 1,3-διενίου, δεν παρατηρήθηκε καμία αξιόλογη μεταβολή. Αυτό δείχνει ότι και τα δύο είναι πρωτογενή προϊόντα. Επιπλέον, η μετατροπή των προϊόντων προσθήκης **85** σε **86** πραγματοποιήθηκε στους 180-220 °C, μέσω αναδιάταξης Cope, πράγμα που καθιστά αυτήν την προσέγγιση μια αποτελεσματική μεθοδολογία για τη σύνθεση cis-δεκαλινών από 2-μεθοξυφαινόλες σε τρία στάδια. Πάνω στην ίδια λογική, παρασκευάσθηκαν δεκαϋδροφαινανθρενικοί σκελετοί μέσω Diels-Alder κυκλοπροσθήκης διάφορων 1-βινυλοκυκλοεξενίων με MOBs και επακόλουθη αναδιάταξη Cope.<sup>62</sup> Οι αντιδράσεις πραγματοποιήθηκαν στους 80 °C και με περίσσεια των 1-βινυλοκυκλοεξενίων **87** για την αποφυγή της δημιουργίας διμερούς. Από τις αντιδράσεις προέκυψαν ποικίλλα αποτελέσματα. Σε κάποιες περιπτώσεις, όπου τα MOBs δρουν ως τα διένια, η αντίδραση έδωσε αποκλειστικά τα προϊόντα της μορφής **88**. Αντίθετα υπήρχαν περιπτώσεις, στις οποίες τα MOBs έδρασαν ως διενόφιλα και παράχθηκαν προϊόντα της δομής **89**. Σε





Στις αντιδράσεις που τα προϊόντα της μορφής **88** ήταν τα μοναδικά προϊόντα, έγινε προσπάθεια μετατροπής των δικυκλο[2.2.2]οκτενικών παραγώγων στα επιθυμητά δεκαϋδροφαινανθρένια, μέσω μετάθεσης Cope με θέρμανση σε διαλύτη μεσιτυλένιο στους 220 °C. Σε κάποιες περιπτώσεις η μετατροπή επιτεύχθηκε σε καλές αποδόσεις, ενώ σε άλλες επανακτήθηκε το αρχικό προϊόν.



Σχήμα 21
Το κυκλοπενταδιένιο, ένα ευρέως χρησιμοποιούμενο διένιο σε αντιδράσεις Diels-Alder, επίσης χρησιμοποιήθηκε σε αντιδράσεις με MOBs.<sup>63</sup> Πραγματοποιήθηκαν αντιδράσεις της γουαϊκόλης και διάφορων παραγώγων της υπό την παρουσία DIAB σε μεθανόλη εν βρασμώ. Παρατηρήθηκε ότι σχηματίστηκαν σχεδόν αποκλειστικά τα προϊόντα **91**, εκτός από ορισμένες περιπτώσεις, στις οποίες προέκυψαν και τα προϊόντα της μορφής **92** ως μίγμα (Σχήμα 22).



Με σκοπό την κατανόηση αυτής της συμπεριφοράς διεξήχθησαν ελεγχόμενα πειράματα στους 0°C, τα οποία κατέδειξαν ότι λαμβάνουν χώρα δύο ανταγωνιστικές αντιδράσεις Diels-Alder προς παραγωγή των προϊόντων **91** και **92**, ως αποτέλεσμα της διττής συμπεριφοράς που εμφανίζουν τα MOBs.

Ορισμένα από τα προϊόντα **91**, μπορούν να μετατραπούν σε γραμμικές τρικινάνες. Οι τρικινάνες παρουσιάζουν πολλές συνθετικές δυνατότητες, καθώς λόγω της δομής τους, μπορούν να χρησιμοποιηθούν σε πολλές συνθέσεις φυσικών προϊόντων ως πρόδρομες ενώσεις.<sup>64</sup> Συγκεκριμένα, τα **91α** και **91β** ακτινοβολήθηκαν σε ακετόνη στα 300nm για να δώσουν τις τρικινάνες **94** και **95**, αντίστοιχα, σε καλές αποδόσεις (Σχήμα 23). Σε αυτές τις περιπτώσεις ο μεθοξυκαρβονυλο- υποκαταστάτης R<sub>4</sub> μπορεί να στεαθεροποιήσει τα διριζικά ενδιάμεσα, που προκύπτουν από την ακτινοβόληση, ενώ σε άλλες περιπτώσεις, κάτω απ'τις ίδιες συνθήκες οδηγούμαστε σε σύνθετα μίγματα.



Μια προφανής επέκταση στις κλασικές αντιδράσεις Diels-Alder είναι η έτερο-Diels-Alder αντίδραση. Τα MOBs που προέρχονται από γουαϊκόλη και διάφορα παράγωγά της υποβλήθηκαν σε επεξεργασία με διάφορες νιτρο-ενώσεις (97), που προέρχονται από αζω-υδροξυ-υδρογονάνθρακες (96), για να δώσουν τις λειτουγικές ετεροκυκλικές ενώσεις 98 σε καλές έως εξαιρετικές αποδόσεις (Σχήμα 24).<sup>65</sup> Τα περισσότερα MOBs αντέδρασαν εύκολα με τις νιτροζο ενώσεις στους 0 °C. Ωστόσο οι αντιδράσεις των φαινολών, που φέρουν υποκαταστάτες δότες ηλεκτρονίων στον άνθρακα C<sub>4</sub>, απαιτούσαν ελαφρά αυξημένη θερμοκρασία (50 °C) για την πραγματοποίηση της αντίδρασης.



Η αντίδραση αυτή παρέχει ταχεία πρόσβαση σε δικυκλο[2.2.2]οκτενόνες, ενσωματωμένες με ετεροάτομα. Αυτές οι ενώσεις είναι δυνητικά πρόδρομες για τη σύνθεση φυσικών αλκαλοειδών από 2-μεθοξυφαινόλες.

Όταν η μεθανόλη αντικαθιστάται από μια αλκενόλη ή διενόλη, κατά την οξείδωση της 2-μεθοξυ-φαινόλης, τότε τα σχηματιζόμενα MOBs μπορούν να υποβληθούν σε ενδομοριακές αντιδράσεις Diels-Alder για να παρέχουν τρικυκλικά συστήματα. Αρκετές εμπορικά διαθέσιμες 2-μεθοξυφαινόλες **67** οξειδώθηκαν από DIAB παρουσία αλκενίων της μορφής **99** για να δώσουν τα MOBs **100**, τα οποία υποβλήθηκαν σε ενδομοριακές αντιδράσεις Diels-Alder για να παρέχουν τις οξατρικυκλικές ενώσεις **101** σε καλές αποδόσεις (Σχήμα 25).<sup>66</sup> Αξιοσημείωτο είναι ότι σε αντίθεση με τις διαμοριακές αντιδράσεις Diels-Alder, οι οποίες παρέχουν όρθο, anti-προϊόντα προσθήκης, αυτά τα προϊόντα προσθήκης που λαμβάνονται μέσω της οξειδωτικής ακεταλοποίησης, μπορούν να θεωρηθούν ως ισοδύναμα των μέτα, syn-προϊόντων, σε σχέση με την καρβονυλική ομάδα.



 $\begin{array}{l} R_2 = R_3 = H, \, R_4 = CO_2 Me, \, H, \, Me \\ R_2 = R_4 = H, \, R_3 = CO_2 Me \\ R_2 = OMe, \, R_3 = H, \, R_4 = CO_2 Me, \, Me \end{array} \qquad \begin{array}{l} n = 1, \, R' = H, \, Me, \, Ph \\ n = 2, \, R' = H \end{array}$ 



Η δραστικότητα των MOBs φαίνεται να εξαρτάται από την υποκατάσταση στο άκρο του αλκενίου, καθώς και τη θέση του ή των υποκαταστατών. Τα αλκενοϊκά οξέα **102** χρησιμοποιήθηκαν αντί των αλκενολών σε παρόμοιες ενδομοριακές αντιδράσεις, για να δώσουν τις τρικυκλικές λακτόνες **104** σε χαμηλές αποδόσεις (Σχήμα 26).



 $R_4 = CO_2Me$   $R_6 = H, Me, R_7 = R_8 = H, Me$  $R_6 = R_8 = H, R_7 = H, Me$ 

Σχήμα 26

Επίσης, πραγματοποιήθηκαν αντιδράσεις στις οποίες οι αλλυλικές αλκόολες αντικαταστάθηκαν από 2,4-διενόλες.<sup>67</sup> Σε αυτήν την περίπτωση, οι αντιδράσεις έδωσαν μίγμα δύο προϊόντων, τα τρικυκλικά συστήματα **107** και τις cis-δεκαλίνες **108** (Σχήμα 27). Δυνητικά μπορούν να προκύψουν κι άλλα πιθανά προϊόντα από την αντίδραση, αλλά παρασκευάζονται μόνο τα δύο endo-προϊόντα. Το μίγμα των δύο προϊόντων οφείλεται στο διττό χαρακτήρα που εμφανίζουν τα MOBs ως διένια και διενόφιλα.



Όταν ο υποκαταστάτης του MOB στη θέση C<sub>4</sub> είναι μεθύλιο ή ακετάλη, τότε ενισχύεται η διενική συμπεριφορά τους, ενώ ο υποκαταστάτης –CO<sub>2</sub>Me αυξάνει τη διενοφιλικότητά τους. Τα προϊόντα **107** μπορούν εύκολα να μετατραπούν στις cisδεκαλίνες **108**, με εξαιρετικές αποδόσεις, μέσω αναδιάταξης Cope (μεσιτυλένιο, 200 °C). Η cis-πεντα-2,4-διενόλη (**105**γ) έδωσε την τρικυκλική ένωση **109** ως μοναδικό προϊόν.



Σχήμα 28

Στην ίδια λογική, μέσω ενδομοριακών αντιδράσεων Diels-Alder, έχουν αναφερθεί<sup>68</sup> διαστερεοεκλεκτικές αντιδράσεις διάφορων MOBs της μορφής **67** και

**69** με ένα ασύμμετρο κέντρο στην ολεφινική αλυσίδα, που παρέχουν υποκατεστημένα [m.2.2.0] τρικυκλικά συστήματα. Το αλκένιο είναι προσδεδεμένο στη θέση 2 των MOBs, μια ομάδα OH ή OTBS είναι συνδεδεμένη στο ασύμμετρο κέντρο, και η ενδομοριακή αντίδραση Diels-Alder των MOBs **70** έδωσε τα αναμενόμενα τρικυκλικά προϊόντα **110** ως κύρια προϊόντα και τα **111** ως παραπροϊόντα. (Σχήμα 29). Τα MOBs **72**, που έχουν έναν υποκαταστάτη στον άνθρακα C<sub>5</sub>, έδωσαν το **112** ως κύριο προϊόν και τα **113** και **114** ως παραπροϊόντα. Τα λιγότερο δραστικά 5-υποκατεστημένα MOBs **72** απαιτούν σχετικά υψηλές θερμοκρασίες και μεγαλύτερους χρόνους αντίδρασης σε σύγκριση με τα 2-υποκατεστημένα MOBs. Σε αντίθεση με τα πενταμελή και τα εξαμελή συστήματα (n=3) δεν ήταν τόσο αποτελεσματικά (απόδοση 0-15%). Οι τρικυκλικές ενώσεις που λαμβάνονται με αυτόν τον τρόπο μπορούν να χρησιμοποιηθούν ως πρόδρομες ενώσεις για γραμμικούς και γωνιακούς τρικυκλικούς σκελετούς.



### 2.4.2 Ολική σύνθεση φυσικών προϊόντων με χρήση των MOBs

Οι αντιδράσεις Diels-Alder των MOBs αποτελούν μια πολύτιμη μέθοδο για τη σύνθεση ποικιλίας πολλών και διαφορετικών ενώσεων, που μπορούν να χρησιμοποιηθούν για την ολική σύνθεση πολλών φυσικών προϊόντων. Παρατίθενται ορισμένες συνθέσεις φυσικών προϊόντων που περιλαμβάνουν τη δημιουργία MOB ως κύριου ενδιαμέσου.

Τα κλεροδάνια αποτελούν μια σημαντική οικογένεια των διτερπενοειδών,<sup>69</sup> μερικά απ' αυτά διαθέτουν ενδιαφέρουσες βιολογικές ιδιότητες, όπως αντιική, αντικαρκινική κτλ δράση.<sup>69β</sup> Ένα διτερπενικό οξύ απομονώθηκε από τους λοβούς των σπόρων του *Eperua purpurea* Bentham από την ερευνητική ομάδα του Avila.<sup>70</sup> Παρουσιάζεται η ολική σύνθεση του οξέος, στην οποία χρησιμοποιείται μια ενδομοριακή αντίδραση Diels-Alder και μετάθεση Cope ως βασικά βήματα (Σχήμα 30).<sup>71</sup> Η τρικυκλική ενόνη **116** με τις τρεις επιθυμητές μεθυλικές ομάδες και τέσσερα στερεογονικά κέντρα λαμβάνεται μέσω ενδομοριακής αντίδρασης Diels-Alder του MOB **115**, και μετατρέπεται σε τρία στάδια προς την ένωση **117**, η οποία μας δίνει μέσω μετάθεσης Cope τη cis-δεκαλίνη **118**, που έχει τη βασική δομή του επιθυμητού φυσικού προϊόντος. Η ολική σύνθεση του **119** στη συνέχεια επιτυγχάνεται μέσω διαδοχικών μετασχηματισμών.



**α:** R<sub>4</sub> = Me

### Σχήμα 30

Η (±)-ερεμοπετασιδιόνη, που ανήκει στην οικογένεια των σεσκιτερπενοειδών, απομονώθηκε από τα ριζώματα του Petasites japonicus

MAXIM,<sup>72</sup> και παρουσιάζει ενδιαφέρουσες φαρμακευτικές ιδιότητες.<sup>73</sup> Η τοπο- και στερεοεκλεκτική διαμοριακή αντίδραση Diels-Alder του MOB της μεθοξυφαινόλης 68α και της αιθυλοβινυλοκετόνης, που ακολουθείται από το μετασχηματισμό της αντίστοιχο ομάδας καρβονυλίου στον σιλυλο-ενολοαιθέρα, έδωσε τη δικυκλο[2.2.2]οκτενόνη **120**. Μια μετάθεση Cope αυτού του 1,5-διενίου που ακολουθείται από μεταφορά του διπλού δεσμού στις συνθήκες της αντίδρασης, έδωσε τη cis-δεκαλίνη 121, η οποία μετά την αποσιλυλίωση και αναγωγή της δημιουργούμενης καρβονυλικής ομάδας και του συζευγμένου διπλού δεσμού έδωσε την ένωση 122. Η στερεοχημεία του προϊόντος 122 εξακριβώθηκε μέσω φασματοσκοπίας <sup>1</sup>Η NMR και NOESY, και περαιτέρω επιβεβαίωση προήλθε από μελέτες ακτίνων Χ. Η ένωση 122 οδήγησε στο φυσικό προϊόν (±)-ερεμοπετασιδιόνη (123) μετά από μερικές απλές χημικές μετατροπές<sup>74</sup> (Σχήμα 31).



Οι ολικές συνθέσεις των φυσικών προϊόντων **123**, **126** και **127** σχεδιάστηκαν έχοντας ως κοινό ενδιάμεσο την ένωση **122**.

Το κοινό ενδιάμεσο **122** μετατράπηκε στην ένωση **124**, η οποία κατά την επεξεργασία της με οξύ έδωσε τη cis-δεκαλίνη **125**. Στη συνέχεια μέσω δύο ανεξάρτητων συνθετικών πορειών μπορούν να προκύψουν τα φουρανοερεμοφιλάνια **126** και **127** (Σχήμα 32).



### Σχήμα 32

Τα βιλοσεσπένια Α και Β απομονώθηκαν<sup>75</sup> από ένα είδος σφουγγαριού της Ερυθράς Θάλασσας, ως ένα ασταθές και αδιαχώριστο μίγμα που παρουσιάζει κυτταροτοξικότητα έναντι διάφορων καρκινικών κυττάρων. Για τη σύνθεσή τους προκύπτει η τρικυκλική ένωση **129**, μέσω μιας ενδομοριακής αντίδρασης Diels-Alder του MOB **128**. Στη συνέχεια η ένωση **130** υποβάλλεται σε μετάθεση Cope, που ακολουθείται από υδρογόνωση του διπλού δεσμού και παρέχει την **131**. Τελικά μέσω πολλών σταδίων σχηματίζοντα τα επιθυμητά φυσικά προϊόντα **134** και **135**. Οι δομές αυτών των συνθετικών οξέων διασαφηνίστηκαν μέσω φασματοσκοπίας <sup>1</sup>H-<sup>13</sup>C COSY και <sup>1</sup>H NMR NOESY. Ωστόσο τα φάσματα <sup>1</sup>H NMR και <sup>13</sup>C NMR των συνθετικών ενώσεων ήταν αρκετά διαφορετικά από εκείνα που αναφέρονται στα φυσικά προϊόντα.<sup>76</sup>



Σχήμα 33

Η (±)-μαγγελλανίνη αποτελείται από έναν τετρακυκλικό σκελετό με έξι συνεχόμενα στερεογονικά κέντρα, απομονώθηκε απο την τάξη των βρύων του γένους *Lycopodium*,<sup>77</sup> και η δομή του αποτέλεσε πρόκληση για τους συνθετικούς χημικούς. Η τρικινάνη **138**, ένα ενδιάμεσο-κλειδί για τη σύνθεση της μαγγελανίνης, ελήφθη μέσω διαδοχικών αντιδράσεων συμπεριλαμβανομένων των βασικών σταδίων της ενδομοριακής αντίδρασης του MOB που προήλθε από την αντίστοιχη 2-μεθοξυφαινόλη **68**β με το κυκλοπενταδιένιο, της φωτοχημικής ODPM αναδιάταξης και της αναγωγικής διάσπασης του δακτυλίου του κυκλοπροπανίου. Μία 1,4-προσθήκη στην ενόνη, που ακολουθείται από εκλεκτική αναγωγή της δικετόνης οδήγησε στην επιθυμητή ένωση **139**, η οποία μετατρέπεται μέσω της μεθόδου Ιto στην ένωση **140**, που αποτελεί πρόδρομη ένωση για την (±)-μαγγελλανίνη (**142**). Η μετατροπή του κυκλοπεντενικού δακτυλίου της ένωσης **140**, στο Ν-μεθυλο πιπεριδινικό παράγωγο της (±)-μαγγελλανίνης μπορεί να γίνει απ' ευθείας ή και έμμεσα, μέσω της ένωσης **141** (Σχήμα 34).<sup>78</sup>



Σχήμα 34

Το (±)-καπνελλένιο (**147**), που παράγεται από ένα μαλακό κοράλλι γνωστό ως *Capnella imbricate*, επιδεικνύει αντικαρκινική και αντιβακτηριδιακή δράση, και απομονώθηκε πρώτη φορά το 1974.<sup>79</sup> Η αντίδραση Diels-Alder του κυκλοπενταδιενίου και του MOB που παράγεται in situ από την κρεζόλη (**68α**), έδωσε το κυκλοπροϊόν **143**, το οποίο με αναγωγή της κετάλης και διαλκυλίωση στην α-θέση του καρβονυλίου έδωσε την ένωση **144**. Μέσω ακτινοβόλησης σε ακετόνη οδηγούμαστε στην τετρακυκλική ένωση **145**, η οποία μέσω διαδοχικών αντιδράσεων δίνει τη γνωστή ένωση **146**. Η υδρογόνωση της **146**, ακολουθούμενη από αντίδραση Wittig έδωσε το (±)-καπνελλένιο (**147**) (Σχήμα 35).<sup>80</sup>



Σχήμα **3**5

# 3. ΣΥΖΗΤΗΣΗ – ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

# 3.1 Σύνθεση υποστρωμάτων και των διμερών τους

### 3.1.1 Σύνθεση της ο-ισοευγενόλης και του διμερούς της

Η ο-ισοευγενόλη παρασκευάζεται σε τρία στάδια:

Αρχικά η *o*-μεθοξυφαινόλη **148** υποβάλλεται σε μια αντίδραση πυρηνόφιλης υποκατάστασης με αλλυλοβρωμίδιο, παρουσία ανθρακικού καλίου, για να δώσει την ένωση **150**. Στη συνέχεια η ένωση **150**, μέσω μιας μετάθεσης Claisen δίνει την *o*ευγενόλη **151**. Τέλος, μέσω μιας αντίδρασης υδρόλυσης - αφυδάτωσης, με μια μετάθεση του διπλού δεσμού της *o*-ευγενόλης,<sup>81</sup> οδηγούμαστε στην επιθυμητή *o*ισοευγενόλη **152** (Σχήμα 36).



#### Σχήμα 36

Όπως αναφέρθηκε και στην εισαγωγή, οι 2-μεθοξυφαινόλες χρησιμοποιούνται σε αντιδράσεις οξείδωσης με διακετοξυιωδοβενζόλιο (DIAB), δίνοντας τις 2,2-διμεθοξυ-3,5-διενόνες (MOBs). Σύμφωνα με τη βιβλιογραφία, οι MOBs μπορούν να υποβληθούν σε αντιδράσεις διμερισμού με μεγάλη τοπο- και στερεοεκλεκτικότητα, καθώς το ένα μόριο δρα ως διένιο και το άλλο ως διενόφιλο. Έτσι, η σύνθεση του διμερούς **155** της *ο*-ισοευγενόλης πραγματοποιείται με οξείδωση της *ο*-ισοευγενόλης από διακετοξυιωδοβενζόλιο, σε διαλύτη μεθανόλη σε θερμοκρασία δωματίου (Σχήμα 37).



#### Σχήμα 37

Είναι αξιοσημείωτο, ότι όλες οι αντιδράσεις διμερισμού, όπως θα δούμε και παρακάτω, προχωρούν με απόλυτη τοπο- και στερεοεκλεκτικότητα, παρέχοντας ένα μοναδικό προϊόν, αν και είναι πιθανή η σύνθεση και άλλων ισομερών. Υπάρχουν δύο διαφορετικές ομάδες διενίου, όταν οι MOBs συμπεριφέρονται ως το «4π τμήμα της κυκλοπροσθήκης», και τρεις διαφορετικοί διπλοί δεσμοί, όταν οι MOBs συμπεριφέρονται ως το «2π δομικό τμήμα της κυκλοπροσθήκης». Σε όλες τις περιπτώσεις, όταν τα MOBs συμπεριφέρονται ως διένίου της υπομονάδας Β (Εικόνα 10). Προφανώς, ο εσωτερικός δακτύλιος s-cis του διενίου της υπομονάδας Β είναι πιο δραστικός λόγω της γεωμετρίας, από το τμήμα του διενίου που συνίσταται από ένα διπλό δεσμό του δακτυλίου και έναν του υποκαταστάτη (υπομονάδα Α), καθώς οδηγεί σε πιο σταθερό ενδοκυκλικό ολεφινικό κυκλικό προϊόν. Ομοίως, σε όλες τις περιπτώσεις, όταν τα MOBs συμπεριφέρονται ως τα διενίου της υπομονάδας Β είναι πιο δραστικός λόγω της γεωμετρίας, από το τμήμα του διενίου που συνίσταται από ένα διπλό δεσμό του δακτυλίου και έναν του υποκαταστάτη (υπομονάδα Α), καθώς οδηγεί σε πιο σταθερό ενδοκυκλικό ολεφινικό κυκλικό προϊόν. Ομοίως, σε όλες τις περιπτώσεις, όταν τα MOBs συμπεριφέρονται ως τα διενόφιλα, πάντα αντιδρούν μέσω του διπλού δεσμού C<sub>3</sub>=C<sub>4</sub>, παρά την ύπαρξη της γειτονικής ογκώδους μεθοξυ-ομάδας. Πιθανώς, η cis στερεοχημεία του διπλού δεσμού C<sub>3</sub>=C<sub>4</sub> παίζει καθοριστικό ρόλο.<sup>1</sup>



Εικόνα 10 Υπομονάδες διενίων των MOBs Η δομή της ένωσης **155** επιβεβαιώνεται με φασματοσκοπία <sup>1</sup>Η NMR (Εικόνα 11). Χαρακτηριστικές είναι οι κορυφές των δύο μεθυλο-ομάδων και 1.84 ppm, η οποία εμφανίζεται ως διπλή της διπλής, και στα 1.76-1.73 ως πολλαπλή κορυφήκαθώς επίσης και οι τέσσερις χαρακτηριστικές κορυφές των μεθοξυ-ομάδων στα 3.03, 3.18, 3,37 και 3.43 ppm. Επιπλέον, καταγράφονται οι κορυφές των επτά βινυλικών υδρογόνων στην περιοχή των 5.5 - 6.5 ppm, με χαρακτηριστική αυτή του υδρογόνου του trans διπλού δεσμού, που γειτνιάζει με μία μεθυλο-ομάδα και εμφανίζεται ως τετραπλή της διπλής στα 5.59 ppm με J = 5.9 και 16.0 Hz.





# 3.1.2 Σύνθεση της (Ε)-4-(2-υδροξυ-3-μεθοξυφαινυλο)βουτ-3-εν-2όνης και του διμερούς της

Η (Ε)-4-(2-υδροξυ-3-μεθοξυφαινυλο)βουτ-3-εν-2-όνη (**158**) παρασκευάζεται μέσω μιας αντίδρασης αλδολικής συμπύκνωσης της 2-υδροξυ-3μεθοξυβενζαλδεΰδης **155** με την ακετόνη (**157**), παρουσία καυστικού νατρίου ως βάσης (Σχήμα 38).





Το διμερές της (Ε)-4-(2-υδροξυ-3-μεθοξυφαινυλο)βουτ-3-εν-2-όνης παρασκευάζεται με οξείδωση της αντίστοιχης κετόνης από διακετοξυιωδοβενζόλιο, σε διαλύτη μεθανόλη σε θερμοκρασία δωματίου (Σχήμα 39).





Όπως και στην περίπτωση της ο-ισοευγενόλης, λαμβάνεται αποκλειστικά ένα προϊόν (**161**), του οποίου η δομή επιβεβαιώνεται με φασματοσκοπία <sup>1</sup>Η NMR (Εικόνα 12). Καταγράφονται τέσσερις χαρακτηριστικές απλές κορυφές των μεθοξυομάδων στα 3.05, 3.21, 3.42 και 3.48 ppm αντίστοιχα, καθώς, επίσης, και οι απλές κορυφές των μεθυλο-ομάδων στα 2.29 και 2.38 ppm. Στην ίδια περιοχή διακρίνονται και τα τρία αλειφατικά υδρογόνα της ένωσης με τη μορφή πολλαπλών κορυφών. Επίσης, στην περιοχή των βινυλικών υδρογόνων καταγράφονται άλλα επτά υδρογόνα με τη μορφή πολλαπλών και διπλών κορυφών. Οι διπλές κορυφές στα 7.05 και 6.21 ppm με J = 16.6 Hz και στα 6.94 και 6.78 ppm με J= 16.2 Hz αντιστοιχούν στα πρωτόνια των διπλών δεσμών των υποκαταστατών και επιβεβαιώνουν την trans γεωμετρία των δεσμών αυτών, λόγω των μεγάλων σταθερών σύζευξης που παρουσιάζουν.<sup>82</sup>





# 3.1.3 Σύνθεση του (Ε)-3-(2-υδροξυ-3-μεθοξυφαινυλο)ακρυλικού μεθυλεστέρα και του διμερούς του

Ο (Ε)-3-(2-υδροξυ-3-μεθοξυφαινυλο)ακρυλικός μεθυλεστέρας (**163**) παρασκευάζεται μέσω μιας αντίδρασης Wittig της 2-υδροξυ-3-μεθοξυβενζαλδεΰδης και του φωσφορανίου **162** σε διαλύτη τολουόλιο (Σχήμα 40).





Το διμερές του (Ε)-3-(2-υδροξυ-3-μεθοξυφαινυλο)ακρυλικού μεθυλεστέρα (**165**) σχηματίζεται από την αντίδραση οξείδωσης του αντίστοιχου εστέρα (**163**), με διακετοξυιωδοβενζόλιο, σε διαλύτη μεθανόλη και σε θερμοκρασία δωματίου.





Η δομή του διμερούς **165** επιβεβαιώνεται με φασματοσκοπία <sup>1</sup>Η NMR, όπως φαίνεται στην εικόνα 13. Ξεχωρίζουν οι κορυφές των έξι μεθοξυ-ομάδων στην περιοχή των 3.00-4.00 ppm. Επίσης, βλέπουμε τα επτά βινυλικά πρωτόνια της ένωσης που εμφανίζονται ως πέντε διπλές κορυφές στα 7.20 ppm (με J = 16.4 Hz), στα 7.07 ppm (με J = 16.0 Hz), στα 6.54 ppm (με J = 16.0 Hz), στα 6.44 ppm (με J = 4.0 Hz) και στα 5.96 ppm (με J = 16.4 Hz), μία πολλαπλή κορυφή στα 6.32-6.26 ppm και μία διπλή της διπλής κορυφή στα 5.89 ppm (με J = 1.4 και 8.4 Hz), κάθε μία εκ των οποίων αντιστοιχεί σε ένα πρωτόνιο.



Εικόνα 13

# 3.1.4 Σύνθεση της (Ε)-3-(2-υδροξυ-3-μεθοξυφαινυλο)-1φαινυλοπροπ-2-εν-1-όνης και του διμερούς της

Η (Ε)-3-(2-υδροξυ-3-μεθοξυφαινυλο)-1-φαινυλοπροπ-2-εν-1-όνη (**167**) παρασκεάζεται από μια αντίδραση αλδολικής συμπύκνωσης της 2-υδροξυ-3μεθοξυβενζαλδεΰδης (**156**) με την ακετοφαινόνη **166** παρουσία διαλύματος καυστικού νατρίου σε διαλύτη αιθανόλη (Σχήμα 42).





Το διμερές της (Ε)-3-(2-υδροξυ-3-μεθοξυφαινυλο)-1-φαινυλοπροπ-2-εν-1όνης **169** παρασκευάζεται από αντίδραση οξείδωσης της ένωσης **167** με διακετοξυιωδοβενζόλιο, σε διαλύτη μεθανόλη σε θερμοκρασία δωματίου.





Τα φασματοσκοπικά δεδομένα επιβεβαιώνουν τη δομή του προϊόντος **169**. Στο φάσμα <sup>1</sup>Η NMR (Εικόνα 14) καταγράφονται οι τέσσερις χαρακτηριστικές κορυφές των μεθοξυ-ομάδων στην περιοχή των 3.00-3.50 ppm. Στην περιοχή των αρωματικών και ολεφινικών πρωτονίων (6.00-8.00 ppm), καταγράφονται 17 πρωτόνια, συμπεριλαμβανομένων δύο διπλών κορυφών στα 7.03 και 7.78 ppm με J = 16.1 και 15.6 Hz αντίστοιχα, οι οποίες επιβεβαιώνουν, λόγω της μεγάλης σταθεράς σύζευξης, την trans δομή του διπλού δεσμού.





# 3.1.5 Σύνθεση της (Ε)-4-(3-υδροξυ-2-μεθοξυφαινυλο)βουτ-3-εν-2όνης

Η (Ε)-4-(3-υδροξυ-2-μεθοξυφαινυλο)βουτ-3-εν-2-όνη **173** παρασκευάζεται σε δύο στάδια. Αρχικά πραγματοποιείται μια πυρηνόφιλη υποκατάσταση (S<sub>N</sub>2) της 2,3-διϋδροξυβενζαλδεϋδης **170** με ιωδομεθάνιο, παρουσία ανθρακικού καλίου. Μέσω αυτής της αντίδρασης επιτυγχάνεται εκλεκτική μεθυλίωση της περισσότερο όξινης ορθο- υδροξυλομάδας του άνθρακα C<sub>2</sub> της 2,3-διϋδροξυβενζαλδεϋδης, οπότε λαμβάνεται η ένωση **172**.<sup>83</sup> Στη συνέχεια, κατά παρόμοιο τρόπο με την ενότητα **3.1.2**, παρασκευάζεται η τελική ένωση (Ε)-4-(3-υδροξυ-2-μεθοξυφαινυλο)βουτ-3-εν-2-όνη **173**, μέσω μιας αλδολικής συμπύκνωσης της ένωσης **172** με ακετόνη, παρουσία καυστικού νατρίου ως βάσης (Σχήμα 44).



Σχήμα 44

Η οξείδωση της ένωσης **173** με διακετοξυιωδοβενζόλιο, παρουσία μεθανόλης δίνει τη σταθερή προστατευμένη ο-βενζοκινόνη **174**, χωρίς καθόλου ίχνη του αντίστοιχου διμερούς (Σχήμα 45). Η σταθερότητα της ένωσης **174** παρακολουθήθηκε με φασματοσκοπία <sup>1</sup>Η NMR και διαπιστώθηκε ότι είναι σταθερή σε θερμοκρασία δωματίου για 24 ώρες, ή τουλάχιστον για έναν μήνα στους -20 °C, χωρίς κάποια σημαντική μεταβολή.



Σχήμα 45

Αυτό το αποτέλεσμα ήταν αναμενόμενο, καθώς σύμφωνα με τη βιβλιογραφία,<sup>84</sup> όλες οι 2-μεθοξυφαινόλες της μορφής **69**, οι οποίες είναι υποκατεστημένες στον άνθρακα C₅ του δακτυλίου, δίνουν MOBs (**72**), τα οποία είναι σταθερά και δε διμερίζονται (Εικόνα 15).



Εικόνα 15 Σταθερό μη διμεριζόμενο MOB

Στην εικόνα 16 παρουσιάζεται το φάσμα <sup>1</sup>Η NMR της ο-βενζοκινόνης **174**, στο οποίο βλέπουμε μια απλή κορυφή στα 2.28 ppm που αντιστοιχεί στη μεθυλοομάδα και ακόμα μια απλή κορυφή στα 3.15 ppm με ολοκλήρωση 6, καθώς οι δύο μεθοξυ-ομάδες δε διαφοροποιούνται, είναι χημικά και μαγνητικά ισοδύναμες. Επίσης, στην περιοχή των βινυλικών υδρογόνων υπάρχουν διπλές κορυφές στα 6.11 ppm (με J = 9.8 Hz), στα 6.66 ppm (με J = 6.3 Hz), στα 6.83 ppm (με J = 16.3 Hz), μια διπλή της διπλής στα 6.98 ppm (με J = 6.3 και 9.8 Hz) και μια διπλή κορυφή στα 7.08 ppm (με J = 16.3 Hz), κάθε μία από τις οποίες αντιστοιχεί σε ένα πρωτόνιο.



## 3.1.6 Σύνθεση της (2-υδροξυ-3-μεθοξυφαινυλο)(φαινυλο)μεθανόνης

Η (2-υδροξυ-3-μεθοξυφαινυλο)(φαινυλο)μεθανόνη παρασκευάζεται από μια αντίδραση υποκατάστασης της 2-υδροξυ-3-μεθοξυβενζαλδεΰδης με ιωδοβενζόλιο, παρουσία ανθρακικού νατρίου (Σχήμα 46).



Σχήμα 46

Το διμερές της (2-υδροξυ-3-μεθοξυφαινυλο)(φαινυλο)μεθανόνης παρασκευάζεται με οξείδωση της αντίστοιχης κετόνης (**176**) από διακετοξυιωδοβενζόλιο, σε διαλύτη μεθανόλη σε θερμοκρασία δωματίου.



Σχήμα 47

## 3.2 Αντιδράσεις Diels-Alder με αλκένια και διένια

# 3.2.1 Αντιδράσεις Diels-Alder του MOB της *ο*-ισοευγενόλης με αλκένια

Είναι γνωστό από τη βιβλιογραφία,<sup>85</sup> ότι η παρουσία ενός υποκαταστάτη στη θέση του C<sub>6</sub> της διενόνης, όπως στην περίπτωση της ο-ισοευγενόλης, αυξάνει την τάση για διμερισμό, καθιστώντας τις αντιδράσεις Diels-Alder με διενόφιλα ανέφικτες. Ακόμα και με μεγάλη περίσσεια διενόφιλου, οδηγούμαστε στο σχηματισμό του διμερούς ως το κύριο προϊόν, και μικρών ποσοτήτων των επιθυμητών προϊόντων.

Για λόγο αυτό, παρασκευή επιθυμητών το την των για δικυκλο[2.2.2]οκτενονών 180 χρησιμοποιήθηκε η Retro Diels-Alder/Diels-Alder στρατηγική, κατά την οποία με οξείδωση της ο-ισοευγενόλης με DIAB σε θερμοκρασία δωματίου παράγεται το αντίστοιχο διμερές (155). Στη συνέχεια το διμερές υποβάλλεται σε Retro Diels-Alder αντίδραση σε υψηλή θερμοκρασία με διάφορα διενόφιλα. Μέσω αυτής της τεχνικής, η in situ παραγόμενη προστατευμένη ο-βενζοκινόνη παγιδεύεται από τα διενόφιλα και οδηγεί στα επιθυμητά προϊόντα 180 (Σχήμα 48).



#### Σχήμα 48

Η ο-ισοευγενόλη χρησιμοποιήθηκε σε πολλές αντιδράσεις Diels-Alder με διάφορα αλκένια της μορφής **179**, παρέχοντας τα προϊόντα **180**. Οι αντιδράσεις πραγματοποιήθηκαν σε δύο διαφορετικές συνθήκες (Μέθοδος Α και Β) και τα αποτελέσματα καταγράφονται στους Πίνακες 1 και 2. Στη μέθοδο Α, το απομονωμένο διμερές και το εκάστοτε αλκένιο θερμαίνονται σε διαλύτη τολουόλιο, σε σφαιρική φιάλη στους 110 °C (υπό βρασμό). Στη μέθοδο Β, τα αντιδρώντα θερμαίνονται σε διαλύτη ο-ξυλόλιο, στους 200 °C, σε σφραγισμένο σωλήνα με χοντρά τοιχώματα. Σε όλες τις αντιδράσεις χρησιμοποιήθηκε περίσσεια του αλκενίου σε σχέση με το διμερές, σε αναλογία περίπου 10:1, με σκοπό τη μείωση του χρόνου της αντίδρασης. Η πορεία των αντιδράσεων ελέγχονταν με TLC και ο χρόνος που αναφέρεται, αντιστοιχεί στο χρόνο που απαιτείται μέχρι την πλήρη εξαφάνιση του διμερούς. Τέλος, η απόδοση αναφέρεται στο εκάστοτε προϊόν μετά από χρωματογραφία στήλης. Στον πίνακα 1 παρατίθενται τα αποτελέσματα των αντιδράσεων που πραγματοποιήθηκαν με τη μέθοδο Α.

α/α	Αλκένιο	$R_1$	$R_2$	R3	$R_4$	Προϊόν	Χρόνος	Απόδοση
							(h)	(%)
1	179α	Ph	Н	Н	Н	180α	64	38
2	179β	$C_6H_4CH_2$		Н	Н	180β	28	72
3	179γ	C <sub>10</sub> H <sub>6</sub>		н	н	180γ	22	82
4	179δ	PhS	Н	Н	Н	180δ	23	65
5	179ε	COMe	Н	Н	Н	180ε	64	48
6	179στ	C <sub>4</sub> H <sub>4</sub> CH <sub>2</sub>	C4H4CH2 H H		180στ	161	29	
7	179ζ	CO <sub>2</sub> Me	Н	Me	Н	180ζ	160	31
8	179 <b>ŋ</b>	<i>p</i> -MeO-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	Н	Н	Н	180 <b>ŋ</b>	20	75
9	179θ	<i>p</i> -MeO-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	Н	Н	Me	1800	234	17
10	179ı	<i>p</i> -Me-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	Н	Н	Н	<b>180</b> ι	25	65
11	179ια	p-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	Н	Н	Н	180ια	20	58
12	179ιβ	p-AcO-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	Н	Н	Н	180ιβ	21	53

### Πίνακας 1

Είναι αξιοσημείωτο, ότι όλες οι αντιδράσεις προχώρησαν με εξαιρετική τοπο- και στερεοεκλεκτικότητα, καθώς από τα τέσσερα πιθανά προϊόντα κυκλοπροσθήκης, έδωσαν αποκλειστικά ένα ισομερές, συγκεκριμένα το ορθο- ένδο προϊόν. Η ταυτοποίηση των προϊόντων πραγματοποιήθηκε με φασματοσκοπία <sup>1</sup>Η και <sup>13</sup>C NMR, καθώς επίσης και με φασματοσκοπία IR και HRMS.

Από τα αποτελέσματα, συμπεραίνουμε ότι η ηλεκτρονιακή πυκνότητα των αλκενίων δεν επηρεάζει ιδιαίτερα τη δραστικότητα της ο-ισοευγενόλης, καθώς συμμετέχει σε αντιδράσεις Diels-Alder κανονικής και αντίστροφης ηλεκτρονιακής πυκνότητας, παρουσιάζοντας παρόμοια δραστικότητα. Όπως φαίνεται στον πίνακα, κάποιες από τις μεγαλύτερες αποδόσεις επιτεύχθηκαν με το ινδένιο και το ακεναφθαλένιο (Σειρές 2 και 3), τα οποία είναι κυκλικά αλκένια με cis δομή. Σε συνδυασμό με τη χαμηλή απόδοση που έδωσε η αντίδραση με την trans-ανηθόλη (Σειρά 9), οδηγούμαστε στο συμπέρασμα πως οι αντιδράσεις αυτές ευνοούνται με αλκένια που έχουν cis δομή.

Το φαινυλοθειοαιθυλένιο (Σειρά 4), με μια αντίστροφης ηλεκτρονιακής πυκνότητας αντίδραση Diels-Alder, έδωσε το αναμενόμενο προϊόν **180δ** με απόδοση 65%. Στη συνέχεια, το προϊόν **180δ** υπέστη επεξεργασία με mCPBA προς το αντίστοιχο σουλφοξείδιο και ακολούθως, μετά από κατεργασία με βάση παρείχε το επιθυμητό προϊόν **180ιζ** (Σχήμα 49).



#### Σχήμα 49

Αυτή η μέθοδος συνιστά έναν εναλλακτικό τρόπο σύνθεσης δικυκλικών συστημάτων με διπλό δεσμό πάνω στη γέφυρα, χωρίς να χρειάζεται η αντίδραση της προστατευμένης ο-βενζοκινόνης με το αλκίνιο. Η δομή του προϊόντος **180ιζ** επιβεβαιώνεται με φασματοσκοπία <sup>1</sup>Η NMR. Στην εικόνα 17 βλέπουμε μία απλή κορυφή στα 3.33 ppm με ολοκλήρωση έξι, η οποία αντιστοιχεί στις δύο μεθοξυομάδες. Επίσης, διακρίνουμε τη μεθυλο-ομάδα ως διπλή της διπλής κορυφή στα 1.85 ppm και το γειτονικό της πρωτόνιο ως τετραπλή της διπλής στα 5.84 ppm.



Εικόνα 17

Τα αποτελέσματα που προέκυψαν από τις αντιδράσεις με τη Μέθοδο Β παρατίθενται στον Πίνακα 2.

α/α	Αλκένιο	$R_1$	$R_2$	Rз	$R_4$	Προϊόν	Χρόνος	Απόδοση
							(h)	(%)
1	179α	Ph	Η	Н	Н	180α	1	64*
2	179β	$C_6H_4CH_2$		Н	Η	180β	1	75
3	179γ	C <sub>10</sub> H <sub>6</sub>		н	Н	180γ	1	95
4	179ε	COMe	Н	Н	Н	180ε	1	38
5	179στ	C <sub>4</sub> H <sub>4</sub> CH <sub>2</sub>		Н	Н	180στ	2	26
6	179 <b>ŋ</b>	<i>p</i> -MeO-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	Н	Н	Н	180η	1.5	75*
7	179ιγ	CO <sub>2</sub> Me	Η	н	Н	180ιγ	1.5	36
8	179ιδ	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> C <sub>2</sub> H <sub>2</sub>		Н	Η	180ιδ	17	33
9	179ເε	Ph	Н	Me	Н	180ιε	1	66

Πίνακας 2

\*Μετά από χρωματογραφία στήλης απομονώθηκαν δύο προϊόντα

Και σε αυτές τις συνθήκες, οι αντιδράσεις προχώρησαν με πολύ καλή τοποκαι στερεοεκλεκτικότητα, δίνοντας αποκλειστικά ένα ισομερές, με εξαίρεση την περίπτωση του στυρολίου και του p-μεθοξυ-στυρολίου (Σειρές 1 και 6), στις οποίες απομονώθηκε μίγμα προϊόντων.

Το στυρόλιο **179α** αντέδρασε με τις συνθήκες και των δύο μεθόδων, δίνοντας το αντίστοιχο προϊόν **180α** με μέτρια απόδοση. Κατά την αντίδραση με τη Μέθοδο Β, προέκυψαν δύο προϊόντα (Σχήμα 50). Πιθανώς, η δημιουργία του δεύτερου μετα- ένδο ισομερούς **180α'** οφείλεται στην υψηλή θερμοκρασία της αντίδρασης, παρέχοντας τη δυνατότητα μεγαλύτερης περιστροφής του μορίου. Το δεύτερο προϊόν **180α'** σχηματίστηκε σε αναλογία περίπου 1:14 σε σχέση με το ορθο- ένδο, που είναι το κύριο προϊόν.





Οι δομές των δύο προϊόντων επιβεβαιώθηκαν με φασματοσκοπία <sup>1</sup>Η και <sup>13</sup>C NMR. Στο φάσμα <sup>1</sup>Η NMR του προϊόντος **180α** φαίνονται οι δύο χαρακτηριστικές κορυφές των μεθοξυ-ομάδων στα 3.41 και 3.37 ppm, αντίστοιχα. Επίσης, διακρίνονται τα δύο αλειφατικά πρωτόνια της γέφυρας της ομάδας CH<sub>2</sub>, τα οποία εμφανίζονται στα 1.71 ως διπλή της διπλής της διπλής κορυφή και στα 2.66-2.55 ppm ως πολλαπλή κορυφή. Ακόμα, φαίνονται τα πέντε πρωτόνια του φαινυλίου στην περιοχή 7.22-7.03 ppm ως πολλαπλές κορυφές (Εικόνα 18).

Στο φάσμα <sup>13</sup>C NMR καταγράφεται η χαρακτηριστική κορυφή του καρβονυλίου στα 201.2 ppm, καθώς και ο άνθρακας που φέρει τις δύο μεθοξυομάδες στα 94.1 ppm. Επίσης, ξεχωρίζουν οι δύο μεγαλύτερες κορυφές των ισοδύναμων ανθράκων του στυρολίου στα 127.7 και 128.8 ppm (Εικόνα 19).



Εικόνα 18 Φάσμα <sup>1</sup>Η NMR του προϊόντος 180α





Το φάσμα <sup>1</sup>Η NMR του προϊόντος **180α'** παρουσιάζει μερικές διαφορές, όπως φαίνεται και στην εικόνα 20. Διακρίνονται και πάλι οι απλές κορυφές των δύο μεθοξυ-ομάδων στα 3.38 και 3.48 ppm, η μεθυλο-ομάδα ως διπλή της διπλής στα 1.65 ppm, ενώ τα υπόλοιπα αλειφατικά πρωτόνια της ένωσης εμφανίζονται ως πολλαπλές κορυφές. Επίσης, τα πρωτόνια του φαινυλίου εμφανίζονται ως πολλαπλές αλληλεπικαλυπτόμενες κορυφές στα 7.27-7.13 ppm.



Εικόνα 20 Φάσμα <sup>1</sup>Η NMR του προϊόντος 180α'

Το p-μεθοξυστυρόλιο **179η** έδωσε επίσης δύο προϊόντα με τη Μέθοδο B, τα οποία όμως δεν ήταν δυνατόν να διαχωριστούν με χρωματογραφία στήλης.

Συνοψίζοντας, αν συγκρίνουμε τις δύο μεθόδους, παρατηρούμε ότι με τη Μέθοδο Β μειώνεται κατά πολύ ο χρόνος ολοκλήρωσης της αντίδρασης. Εκτός ελαχίστων εξαιρέσεων, η απόδοση της αντίδρασης αυξάνεται ή διατηρείται σταθερή.

### 3.2.2 Αντιδράσεις Diels-Alder του MOB της ο-ισοευγενόλης με διένια

Είναι ευρέως γνωστή η χρήση του κυκλοπενταδιενίου σε αντιδράσεις Diels-Alder με MOBs.<sup>63</sup> Τα προϊόντα αυτών των αντιδράσεων, έχουν τη δυνατότητα με περαιτέρω επεξεργασία να μετατραπούν σε γραμμικές τρικινάνες, οι οποίες παρουσιάζουν πολλές συνθετικές δυνατότητες. Στη λογική αυτή πραγματοποιήθηκαν αντιδράσεις του MOB της ο-ισοευγενόλης με διάφορα διένια. Τα αποτελέσματα αυτών των αντιδράσεων φαίνονται στον Πίνακα 3.

α/α	Διένιο	Μέθοδοςα	Προϊόν	Χρόνος <sup>β</sup> (h)	Απόδοση <sup>γ</sup> (%)
1	181	А	182	17	41
2	181	В	182	1	56
3	184	A	186	24	83
4	184	В	186	1	52
5	187	В	189	1	37

Πίνακας 3

Σε όλες τις αντιδράσεις χρησιμοποιήθηκε περίσσεια του διενίου (περίπου 10:1) σε σχέση με το διμερές, <sup>α</sup> Στη μέθοδο Α, το απομονωμένο διμερές και το εκάστοτε διένιο θερμαίνονται σε διαλύτη τολουόλιο σε σφαιρική φιάλη στους 110°C (reflux). Στη μέθοδο Β, τα αντιδρώντα θερμαίνονται σε διαλύτη ο-ξυλόλιο, στους 200°C σε σφραγισμένο σωλήνα με χοντρά τοιχώματα, <sup>β</sup>Χρόνος που απαιτήθηκε μέχρι την εξαφάνιση του διμερούς στο TLC, <sup>γ</sup> απόδοση της αντίδρασης μετά από χρωματογραφία στήλης.

Σύμφωνα με τη βιβλιογραφία, η αντίδραση ενός ΜΟΒ με το κυκλοπενταδιένιο μας δίνει μίγμα δύο προϊόντων, καθώς και τα δύο αντιδρώντα μπορούν να δράσουν είτε ως διένια, είτε ως διενόφιλα. Παρόλα αυτά, από την αντίδραση του ΜΟΒ της ο-ισοευγενόλης με το κυκλοπενταδιένιο, σε δύο διαφορετικές συνθήκες (Σειρές 1 και 2), πήραμε μόνο το προϊόν **182** (Σχήμα 51).





Η ύπαρξη του προϊόντος **182**, και όχι του **183** επιβεβαιώνεται με φασματοσκοπία <sup>1</sup>Η και <sup>13</sup>C NMR. Στο φάσμα πρωτονίου της ένωσης **183** θα αναμέναμε 5 βινυλικά πρωτόνια και 15 αλειφατικά, ενώ σε αυτό της ένωσης **182**, 6 βινυλικά και 14 αλειφατικά πρωτόνια (Εικόνα 21).





Από το φάσμα του <sup>13</sup>C και του <sup>13</sup>C DEPT-135 επιβεβαιώνεται η δομή του προϊόντος **182**. Για τη δομή του **183** θα αναμέναμε 6 κορυφές στο φάσμα του <sup>13</sup>C στην περιοχή των διπλών δεσμών (120-150 ppm), από τις οποίες η μία εξαφανίζεται στο DEPT. Αντίθετα, όπως βλέπουμε στις εικόνες 22 και 23, εξαφανίζεται η κορυφή στα 57.3 ppm στο φάσμα DEPT, όπως αναμένεται για το προϊόν **182**.



Εικόνα 22 Φάσμα <sup>13</sup>C NMR του προϊόντος 182



Εικόνα 23 Φάσμα <sup>13</sup>C NMR DEPT-135 του προϊόντος 182

Η ο-ισοευγενόλη αντέδρασε επίσης με το κυκλοεξαδιένιο, σύμφωνα με τις δύο προαναφερθείσες μεθόδους. Και σε αυτήν την περίπτωση απομονώθηκε ένα μοναδικό προϊόν, όπως φαίνεται στο σχήμα 52.





Σε αντίθεση με την περίπτωση του κυκλοπενταδιενίου, το MOB έδρασε ως το διενόφιλο με αποτέλεσμα να μας παρέχει το προϊόν **186**, του οποίου η δομή επιβεβαιώνεται με φασματοσκοπία <sup>1</sup>Η NMR. Στην εικόνα 24 βλέπουμε πέντε πρωτόνια στην περιοχή των βινυλικών, ενώ για την ένωση **185** θα αναμέναμε έξι πρωτόνια σε αυτήν την περιοχή. Φαίνονται επιπλέον οι χαρακτηριστικές κορυφές των μεθοξυ-ομάδων στα 3.29 και 3.00 ppm.





Γνωρίζοντας από τη σχετική βιβλιογραφία ότι είναι πιθανή και η σύνθεση του προϊόντος **185**, διενεργήσαμε σειρά πειραμάτων και προς αυτήν την κατεύθυνση. Έτσι, πραγματοποιήθηκαν πειράματα κατά τα οποία, το καθαρό απομονωμένο προϊόν **186** θερμάνθηκε σε ο-ξυλόλιο στους 200 °C για 16h. Το αποτέλεσμα ήταν ο σχηματισμός του προϊόντος **185** σε αναλογία περίπου 3:2, χωρίς ωστόσο να είναι εφικτός ο διαχωρισμός των δύο ισομερών με χρωματογραφία στήλης. Στην εικόνα 25 παρατίθεται το φάσμα <sup>1</sup>Η NMR του μίγματος των δύο ισομερών.





Το κυκλοεπτατριένιο έδρασε επίσης ως διένιο, κατά παρόμοιο τρόπο με το κυκλοεξαδιένιο, παρέχοντας ως μοναδικό προϊόν το **189** (Σχήμα 53). Περαιτέρω θέρμανση του **189** οδήγησε σε ένα μη αναμενόμενο προϊόν, του οποίου η ταυτοποίηση δεν πραγματοποιήθηκε.





### 3.2.3 Αντιδράσεις Diels-Alder του MOB 160 με διάφορα αλκένια

Κατά παρόμοιο τρόπο με την ο-ισοευγενόλη, πραγματοποιήθηκαν αντιδράσεις με διάφορα αλκένια με σκοπό το σχηματισμό δικυκλικών προϊόντων. Και σε αυτήν την περίπτωση, λόγω του ταχύτατου διμερισμού του MOB της ένωσης **159**, προτιμήθηκε η Retro Diels-Alder/Diels-Alder στρατηγική. Έτσι, με οξείδωση της αρχικής φαινόλης με DIAB, οδηγούμαστε στο διμερές **161**, το οποίο στη συνέχεια θερμολύεται μέσω Retro Diels-Alder διαδικασίας για να δώσει το αντίστοιχο MOB **160**. Παρουσία διάφορων διενόφιλων, αυτό παράγει τα επιθυμητά δικυκλικά προϊόντα **190**, όπως φαίνεται στο σχήμα 54.


Στον Πίνακα 4 παρατίθενται τα αποτελέσματα των ως άνω αντιδράσεων (Σχήμα 54) με διαφορετικά αλκένια, με τις χημικές αποδόσεις να είναι από μέτριες έως αρκετά ικανοποιητικές.

α/α	Αλκένιο	$R_1$	$R_2$	Rз	$R_4$	Προϊόν	Χρόνοςα	Απόδοση <sup>β</sup>
							(h)	(%)
1	179α	Ph	Н	Н	Н	190α	0.5	47*
2		$C_6H_4CH_2$		Н	Η	190β	2	77
0	179β	-1.0						
3	1798	PhS	н	Н	н	1908	1	55
4	179ε	COMe	Н	Н	Н	190ε	1	66
5	179 <b>ŋ</b>	p-MeO-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	Н	Н	н	190 <b>ŋ</b>	1	68*
6	179ı	<i>p</i> -Me-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	Н	Н	Н	<b>190</b> ι	0.5	60*
7	179ια	p-CI-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	Н	Н	Н	190ια	1	56*
8	179ιβ	<i>p</i> -AO-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	Н	Н	Н	190ιβ	0.5	42*
9	179ιγ	CO <sub>2</sub> Me	Н	Н	Н	190ιγ	1.5	49

Πίνακας 4

Όλες οι αντιδράσεις πραγματοποιήθηκαν με θέρμανση αιωρήματος του διμερούς στους 200 °C, σε διαλύτη ο-ξυλόλιο σε σφραγισμένους σωλήνες και περίσσεια διενόφιλου περίπου 10:1, <sup>α</sup>χρόνος που απαιτείται για την πλήρη εξαφάνιση του διμερούς από το TLC, <sup>β</sup>απόδοση της αντίδρασης μετά από χρωματογραφία στήλης, \*μετά από χρωματογραφία στήλης απομονώθηκαν δύο προϊόντα

Η δραστικότητα της προστατευμένης ο-βενζοκινόνης **160** δε φαίνεται να επηρεάζεται ουσιωδώς από την ηλεκτρονιακή πυκνότητα των διενόφιλων, καθώς όπως φαίνεται από τις αποδόσεις, αντιδρά εξίσου με διάφορα στυρόλια που είναι πλούσια ηλεκτρονιακά, αλλά και με διάφορα φτωχά ηλεκτρονιακά αλκένια, όπως η μεθυλοβινυλοκετόνη και ο ακρυλικός μεθυλεστέρας (Σειρές 4 και 9). Επίσης, παρουσιάζει ενδιαφέρον ότι οι αντιδράσεις με το στυρόλιο και διάφορα άλλα παραυποκατεστημένα στυρόλια (Σειρές 1 και 5-8), μετά από χρωματογραφία στήλης, έδωσαν μίγμα προϊόντων και όχι το μοναδικό αναμενόμενο ορθο- ένδο προϊόν



X = H, OMe, Me, Cl, OAc

#### Σχήμα 55

Στη συνέχεια παρατίθενται φάσματα <sup>1</sup>Η και <sup>13</sup>C NMR των προϊόντων της αντίδρασης με το p-μεθοξυστυρόλιο. Στην εικόνα 26, στο φάσμα <sup>1</sup>Η NMR της ένωσης **190η** φαίνονται οι τρεις χαρακτηριστικές απλές κορυφές των μεθοξυομάδων στα 3.73, 3.40 και 3.35 ppm, τα δύο πρωτόνια της ομάδας  $-CH_2-$  της γέφυρας, ως πολλαπλή κορυφή στα 2.68-2.57 ppm και ως διπλή της διπλής της διπλής κορυφή στα 1.68 ppm, καθώς επίσης και τα άλλα δύο αλειφατικά πρωτόνια της ένωσης ως πολλαπλή κορυφή. Επιπλέον, στα 5.67 ppm βλέπουμε το ένα απ' τα δύο πρωτόνια του trans διπλού δεσμού του υποκαταστάτη ως διπλή κορυφή με χαρακτηριστική J = 16.7 Ηz. Στην περιοχή των βινυλικών καταγράφονται τα υπόλοιπα 7 πρωτόνια της ένωσης.

Στην εικόνα 27, στο φάσμα <sup>13</sup>C NMR της ένωσης, φαίνονται οι χαρακτηριστικές κορυφές των δύο καρβονυλικών ομάδων στα 199.6 και 197.7 ppm, καθώς, επίσης, και η χαρακτηριστική κορυφή του άνθρακα που φέρει τις δύο μεθοξυ-ομάδες στα 94.0 ppm. Επιπλέον, καταγράφονται οκτώ κορυφές στην περιοχή των 25-60 ppm, που αντιστοιχούν στις τρεις μεθοξυ-ομάδες, μία μεθυλοομάδα και τους τέσσερις άνθρακες που συγκροτούν τη γέφυρα της ένωσης. Τέλος, στην περιοχή των 110-160 ppm βλέπουμε 8 κορυφές που αντιστοιχούν στους 10 ολεφινικούς άνθρακες της ένωσης. Οι κορυφές στα 113.5 και 129.3 ppm αντιπροσωπεύουν τους τέσσερις άνθρακες του δακτυλίου του στυρολίου που φέρουν πρωτόνια, και είναι ανά δύο ισοδύναμοι.



Εικόνα 26 Φάσμα <sup>1</sup>Η NMR του προϊόντος 190η



Εικόνα 27 Φάσμα <sup>13</sup>C NMR του προϊόντος 190η



Στις εικόνες 28 και 29 παρατίθενται τα φάσματα <sup>1</sup>Η και <sup>13</sup>C NMR του ισομερούς **190η'**.

Εικόνα 28 Φάσμα <sup>1</sup>Η NMR του προϊόντος 190η'



Εικόνα 29 Φάσμα <sup>13</sup>C NMR του προϊόντος 190η'

Με σκοπό τη διερεύνηση του μηχανισμού σχηματισμού δύο προϊόντων κατά τις αντιδράσεις με τα στυρόλια, διενεργήσαμε σειρά πειραμάτων. Αρχικά, επαναλάβαμε τις ίδιες αντιδράσεις σε διαφορετικές συνθήκες. Οι αντιδράσεις πραγματοποιήθηκαν στους 110 °C σε διαλύτη τολουόλιο, και όπως ήταν αναμενόμενο, έδωσαν ως μοναδικό προϊόν το ορθο- ένδο ισομερές, χωρίς καθόλου ίχνη του μετα- ένδο ισομερούς.

Στη συνέχεια πραγματοποιήσαμε θερμοδυναμικό έλεγχο των συγκεκριμένων αντιδράσεων. Έτσι, διενεργήσαμε δύο διαφορετικά πειράματα, κατά τα οποία, το κάθε απομονωμένο προϊόν (ορθο-ενδο και μετα-ένδο) διαλύεται σε ο-ξυλόλιο και υποβάλλεται σε θέρμανση στους 200 °C για περίπου 2 ώρες. Μέσω φασματοσκοπίας <sup>1</sup>Η NMR, διαπιστώθηκε ότι κατά τη θέρμανση του ορθο- ένδο ισομερούς (**190η**) σχηματίστηκε σε ένα ποσοστό το μετα- ένδο ισομερές (**190η'**), ενώ το μετα- ένδο ισομερές (**190η'**) παρέμεινε σταθερό κατά τη θέρμανση (Σχήμα 56).



#### Σχήμα 56

Τα ίδια πειράματα επαναλήφθηκαν και με άλλα παρα- υποκατεστημένα στυρόλια, και σε όλες τις περιπτώσεις τα ορθο- ένδο προϊόντα μετά από θέρμανση στους 200 °C για 1-4 ώρες, ισομερίζονται προς τα μετα- ένδο προϊόντα. Βρέθηκε ότι όταν αυξηθεί ο χρόνος της θέρμανσης (16 ώρες ή και περισσότερο), τα ισομερή διαπώνται προς ένα σταθερό προϊόν, το οποίο δεν έχει ταυτοποιηθεί. Το προϊόν αυτό είναι ίδιο σε όλες τις αντιδράσεις, ανεξαρτήτως με το ποιο αλκένιο χρησιμοποιείται, γεγονός που υποδηλώνει ότι προέρχεται από την in situ παραγόμενη προστατευμένη ο-βενζοκινόνη.

Έτσι, συμπεραίνουμε ότι, αντίθετα με τη θεωρία που υποστηρίζει ότι τα ορθο- ένδο προϊόντα κυκλοπροσθήκης είναι θερμοδυναμικά σταθερότερα, στη συγκεκριμένη περίπτωση, τα μετα- ένδο προϊόντα είναι θερμοδυναμικά πιο σταθερά, ενώ τα ορθο- ένδο προϊόντα είναι αποτέλεσμα του κινητικού ελέγχου της αντίδρασης.

Δοκιμάστηκε επίσης, η αντίδραση του MOB **160** με τον (Ε)-3-(4μεθοξυφαινυλο)ακρυλικό μεθυλεστέρα **179ιστ** (Σχήμα 57).





Όπως ήταν αναμενόμενο, η αντίδραση δεν πραγματοποιήθηκε λόγω της trans δομής του αλκενίου. Για το λόγο αυτό, η ένωση **179ιστ** ακτινοβολήθηκε με λάμπα Hg υψηλής πίεσης σε διαλύτη τολουόλιο προς τον αντίστοιχο (Ζ)μεθυλεστέρα **179ιζ**, και ακολούθως υποβλήθηκε επιτυχώς σε αντίδραση Diels-Alder με το MOB **160**, δίνοντας το προϊόν **190ιζ** με απόδοση 35% (Σχήμα 58).



### 3.2.4 Αντιδράσεις Diels-Alder του MOB 160 με διένια

Η προστατευμένη ο-βενζοκινόνη **160** υποβλήθηκε σε αντιδράσεις Diels-Alder με το κυκλοεξαδιένιο και το κυκλοεπτατριένιο, για να δώσει τα αναμενόμενα προϊόντα κυκλοπροσθήκης σε μέτριες αποδόσεις. Η αντίδραση με το κυκλοεξαδιένιο **184** έγινε σε διαλύτη τολουόλιο και θέρμανση στους 110 °C επί 18 ώρες για να δώσει το προϊόν **191** με απόδοση 59%. Το κυκλοεπτατριένιο **187** αντέδρασε σε διαλύτη ο-ξυλόλιο στους 200 °C επί 1 ώρα και έδωσε το προϊόν **192** με απόδοση 51% (Σχήμα 59).



Σχήμα 59

Και στις δύο αντιδράσεις το MOB **160** έδρασε ως το διενόφιλο, παρέχοντας τα αντίστοιχα κυκλοπροϊόντα, επιβεβαιώνοντας τη διττή συμπεριφορά που μπορούν να παρουσιάσουν τα MOBs υπό ορισμένες προϋποθέσεις. Αν και στη βιβλιογραφία υπάρχουν αναφορές για τη σύνθεση δύο προϊόντων σε παρόμοιες αντιδράσεις Diels-Alder με διένια,<sup>63</sup> απομονώθηκε αποκλειστικά ένα προϊόν και με τις δύο εναλλακτικές μεθόδους.

## 3.2.5 Αντιδράσεις Diels-Alder του MOB 174 με αλκένια

Πραγματοποιήθηκαν, επίσης, αντιδράσεις της προστατευμένης οβενζοκινόνης **174** με διάφορα αλκένια. Όπως αναφέρθηκε παραπάνω, το MOB **174** είναι σταθερό και δε διμερίζεται, λόγω της θέσης στην οποία βρίσκεται ο υποκαταστάτης. Στον πίνακα που ακολουθεί, παρατίθενται τα αποτελέσματα των αντιδράσεων, που έδωσαν τα προϊόντα **193** σε μέτριες έως καλές αποδόσεις (Σχήμα 60).



#### Σχήμα 60

#### Πίνακας 5

α/α	Αλκένιο	$R_1$	$R_2$	Μέθοδοςα	Προϊόν	Χρόνος <sup>β</sup>	Απόδοση <sup>γ</sup>
						(h)	(%)
1	179α	Ph	Н	А	193α	19	63
2	179δ	PhS	Н	А	193δ	45	37
3	179δ	PhS	Н	В	193δ	2	44
4	179 <b>ŋ</b>	p-MeO-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	Н	В	193 <b>ŋ</b>	1.5	59

<sup>α</sup> Στη μέθοδο Α, το MOB και το αλκένιο θερμαίνονται σε διαλύτη τολουόλιο, σε σφαιρική φιάλη στους 110 °C (reflux). Στη μέθοδο Β, τα αντιδρώντα θερμαίνονται σε διαλύτη ο-ξυλόλιο, στους 200 °C σε σφραγισμένο σωλήνα με χοντρά τοιχώματα, <sup>β</sup>Χρόνος που απαιτείται μέχρι την εξαφάνιση του διμερούς από το TLC, <sup>γ</sup> απόδοση της αντίδρασης μετά από χρωματογραφία στήλης.

Σε όλες τις περιπτώσεις, οι αντιδράσεις προχώρησαν με εξαιρετική τοπο- και στερεοεκλεκτικότητα, παρέχοντας ένα μοναδικό κυκλοπροϊόν, με εξαίρεση την αντίδραση με το φαινυλοθειοαιθυλένιο που έδωσε δύο προϊόντα όταν αντέδρασε με τη Μέθοδο Β. Όπως φαίνεται και από τον πίνακα 5, το MOB **174** παρουσίασε μέτρια δραστικότητα με τα ως άνω αλκένια, μάλιστα, και με τις δύο εναλλακτικές μεθόδους. Στις εικόνες 30 και 31 παρατίθενται τα φάσματα <sup>1</sup>Η και <sup>13</sup>C NMR του προϊόντος **193η** που προέκυψε από την αντίδραση με το p-μεθοξυ-στυρόλιο (Σειρά 4).

Στην εικόνα 30, στο φάσμα <sup>1</sup>Η NMR, βλέπουμε τις τρεις χαρακτηριστικές μεθοξυ-ομάδες ως απλές κορυφές στα 3.73, 3.51 και 3.21 ppm, καθώς επίσης και την απλή κορυφή της μεθυλο-ομάδας στα 2.11 ppm. Επίσης, βλέπουμε τα δύο αλειφατικά πρωτόνια της ομάδας  $-CH_2$  της γέφυρας στα 2.66-2.55 ως πολλαπλή κορυφή και στα 1.93 ως ddd κορυφή, το τρίτο πρωτόνιο της γέφυρας ως διπλή της διπλής κορυφή στα 3.66 ppm, καθώς και το τελευταίο αλειφατικό πρωτόνιο της ένωσης ως πολλαπλή κορυφή. Επιπλέον, στην περιοχή των βινυλικών βλέπουμε το ένα από τα δύο πρωτόνια του trans διπλού δεσμού του υποκαταστάτη ως διπλή κορυφή στα 5.73 ppm με τη χαρακτηριστική J = 16.7 Hz, το ένα από τα δύο πρωτόνια του δακτυλίου ως διπλή στα 6.33 ppm με J = 8.3 Hz, καθώς και τα υπόλοιπα έξι βινυλικά πρωτόνια της ένωσης ως πολλαπλές κορυφές.



Εικόνα 30 Φάσμα <sup>1</sup>Η NMR της ένωσης 193η

Στην εικόνα 31 παρουσιάζεται το φάσμα <sup>13</sup>C NMR του προϊόντος **193η**. Καταγράφονται οι δύο χαρακτηριστικές κορυφές των καρβονυλικών ομάδων στα 202.2 και 197.9 ppm της καρβονυλικής ομάδας του δακτυλίου και της α,βακόρεστης καρβονυλο-ομάδας, αντίστοιχα, καθώς επίσης και τον άνθρακα του δακτυλίου του στυρολίου, δίπλα στη μεθοξυ-ομάδα στα 158.3 ppm. Επίσης, καταγράφονται άλλες επτά κορυφές στη περιοχή των 110-150 ppm που αντιπροσωπεύουν τους εννιά ολεφινικούς άνθρακες της ένωσης. Οι κορυφές στα 113.1 και 130.2 ppm αντιστοιχεί η κάθε μία σε δύο ζεύγη ισοδύναμων ανθράκων του στυρολίου, ήτοι των δύο σε ορθο- θέση και των δύο σε μετα- θέση, αντίστοιχα. Επιπλέον, καταγράφετα η χαρακτηριστική κορυφή του άνθρακα που φέρει τις δύο μεθοξυ-ομάδες στα 95.7 ppm. Τέλος, στην περιοχή των 25-60 ppm καταγράφονται οι απορροφήσεις των τεσσάρων ανθράκων που σχηματίζουν τη γέφυρα του προϊόντος, στα 34.0, 42.8, 48.4 και 56.5 ppm, τις κορυφές των τριών μεθοξυομάδων στα 52.2, 53.7 και 55.1 ppm και την κορυφή της μεθυλο-ομάδας στα 26.9 ppm.



Εικόνα 31 Φάσμα <sup>13</sup>C NMR της ένωσης 193η

# 3.2.6 Αντιδράσεις Diels-Alder του MOB 164 με διένια και το *p*-μεθοξυ στυρόλιο

Κατά παρόμοιο τρόπο με τις παραπάνω περιπτώσεις, η προστατευμένη οβενζοκινόνη **164** υποβλήθηκε σε αντιδράσεις Diels-Alder με το κυκλοεξαδιένιο και το κυκλοεπτατριένιο, παρέχοντας τα αντίστοιχα προϊόντα κυκλοπροσθήκης σε μέτριες αποδόσεις.

Κατά την αντίδραση με το κυκλοεπτατριένιο, το MOB **164** έδρασε ως το διενόφιλο της αντίδρασης, επιδεικνύοντας εξαιρετική τοπο- και στερεοεκλεκτικότητα, οδηγώντας στο προϊόν **194** με απόδοση 55% (Σχήμα 61).



#### Σχήμα 61

Όπως στην παραπάνω περίπτωση, έτσι και στην αντίδραση με το κυκλοεξαδιένιο, η προστατευμένη ο-βενζοκινόνη δρα ως διενόφιλο, παρέχοντας το κυκλοπροϊόν **195** ως μοναδικό ισομερές με απόδοση 47%.





Η προστατευμένη ο-βενζοκινόνη **164** αντέδρασε επίσης με το ρμεθοξυστυρόλιο. Η αντίδραση πραγματοποιήθηκε με θέρμανση του αιωρήματος του αντίστοιχου διμερούς και του αλκενίου σε διαλύτη ο-ξυλόλιο στους 200 °C, σε σφραγισμένο σωλήνα, και παρείχε μίγμα των προϊόντων **196** και **196'** σε αναλογία περίπου 5:1 (Σχήμα 63). Όπως και σε αντίστοιχες αντιδράσεις με στυρόλια, βάσει περαιτέρω αντιδράσεων, προέκυψε ότι το ορθο- ένδο προϊόν (**196**) είναι κινητικά σταθερότερο, ενώ το μετα- ένδο προϊόν (**196'**) είναι το θερμοδυναμικά σταθερότερο.



Σχήμα 63

Στην εικόνα 32 παρατίθενται τα φάσματα <sup>1</sup>Η NMR των δύο ισομερών, στα οποία φαίνονται οι διαφορές στις χημικές μετατοπίσεις των δύο ενώσεων.





# 3.2.7 Αντιδράσεις Diels-Alder του MOB 168 με διάφορα αλκένια και το κυκλοεξαδιένιο

Η προστατευμένη ο-βενζοκινόνη **168** χρησιμοποιήθηκε επίσης σε αντιδράσεις Diels-Alder με διάφορα κυκλικά και άκυκλα αλκένια. Στον πίνακα 6 συνοψίζονται τα αποτελέσματα των αντιδράσεων, οι οποίες έδωσαν τα προϊόντα **197** σε καλές έως πολύ καλές αποδόσεις (Σχήμα 64).



Σχήμα 64

#### Πίνακας 6



Σε όλες τις αντιδράσεις χρησιμοποιήθηκε περίσσεια του αλκενίου περίπου 10:1 σε σχέση με το διμερές, <sup>α</sup> Στη μέθοδο Α, το απομονωμένο διμερές και το αλκένιο θερμαίνονται σε διαλύτη τολουόλιο, σε σφαιρική φιάλη στους 110 °C (reflux). Στη μέθοδο Β, τα αντιδρώντα θερμαίνονται σε διαλύτη ο-ξυλόλιο, στους 200 °C σε σφραγισμένο σωλήνα με χοντρά τοιχώματα, <sup>β</sup>Χρόνος που απαιτείται μέχρι την εξαφάνιση του διμερούς από το TLC, <sup>γ</sup> απόδοση της αντίδρασης μετά από χρωματογραφία στήλης, \* μετά από χρωματογραφία στήλης απομονώθηκαν 2 προϊόντα.

Όπως κατέδειξε η αντίδραση του ινδενίου με την προστατευμένη οβενζοκινόνη **168**, η εν λόγω ένωση είναι ένα εξαιρετικό διενόφιλο, οδηγώντας στο αναμενόμενο κυκλοπροϊόν **197β** με πολύ καλή απόδοση 82%. Επίσης, το MOB **168** επέδειξε πολύ καλή δραστικότητα και στις αντιδράσεις που δοκιμάστηκε με τα υποκατεστημένα στυρόλια, δίνοντας προϊόντα με πολύ καλές αποδόσεις. Οι αντιδράσεις με τα υποκατεστημένα στυρόλια πραγματοποιήθηκαν στους 200 °C, και όπως αναμενόταν από προηγούμενα ανάλογα πειράματα, έδωσαν μίγμα δύο ισομερών. Και σε αυτήν την περίπτωση, μετά από θέρμανση των δύο ισομερών, διαπιστώθηκε ότι το μετα- ένδο ισομερές είναι το θερμοδυναμικά σταθερότερο, ενώ το ορθο- ένδο είναι το κινητικά σταθερότερο προϊόν.

Επιπλέον, το MOB **168** αντέδρασε και με το κυκλοεξαδιένιο **184**. Και πάλι αποδείχθηκε η διττή χημική συμπεριφορά-δράση που παρουσιάζουν τα MOBs, καθώς στην αντίδραση με το κυκλοεξαδιένιο έδρασε ως το διενόφιλο της

αντίδρασης Diels-Alder, οδηγώντας στο προϊόν **198** με πολύ καλή απόδοση 77% (Σχήμα 65).



Σχήμα 65

Στις εικόνες 33 και 34 παρατίθενται τα φάσματα <sup>1</sup>Η και <sup>13</sup>C NMR από τα οποία ταυτοποιείται η δομή του προϊόντος **198**. Στο φάσμα <sup>1</sup>Η NMR καταγράφονται τα δύο πρωτόνια του trans διπλού δεσμού του υποκαταστάτη στα 7.78 και 7.21 ppm με την χαρακτηριστική J = 15.6 Hz. Επίσης, βλέπουμε το πρωτόνιο H<sub>c</sub>, ως διπλή κορυφή στα 6.79 ppm και τα πρωτόνια H<sub>a</sub> και H<sub>b</sub> ως αλληλεπικαλυπτόμενες πολλαπλές κορυφές στην περιοχή των 6.10-5.80 ppm. Επίσης, βλέπουμε τις χαρακτηριστικές κορυφές των δύο μεθοξυ-ομάδων στα 3.31 και 3.00 ppm. Τέλος, μέσω των χημικών μετατοπίσεων και των ολοκληρώσεων επιβεβαιώνεται η ύπαρξη των υπόλοιπων οκτώ αλειφατικών πρωτονίων της ένωσης.



Εικόνα 33 Φάσμα <sup>1</sup>Η NMR της ένωσης 198



Εικόνα 34 Φάσμα <sup>13</sup>C NMR της ένωσης 198

## 3.2.8 Αντιδράσεις Diels-Alder διάφορων άλλων MOBs με αλκένια

Περαιτέρω, διενεργήθηκαν μερικές αντιδράσεις Diels-Alder ορισμένων MOBs με αλκένια, οι οποίες παρουσιάζονται παρακάτω.

Το MOB **177** αντέδρασε με το στυρόλιο **179α**, παρουσιάζονας πολύ καλή τοπο- και στερεοεκλεκτικότητα, καθώς έδωσε ως μοναδικό ισομερές το προϊόν **199** με πολύ καλή απόδοση 75% (Σχήμα 66).





Άξιο αναφοράς είναι ότι η αντίδραση με το στυρόλιο πραγματοποιήθηκε και στους 200 °C, και ενώ αναμέναμε να πάρουμε ως μίγμα και το μετα- ένδο ισομερές, το προϊόν **199** απομονώθηκε ως το μοναδικό προϊόν της αντίδρασης. Στη συνέχεια παρουσιάζονται αντιδράσεις δύο προστατευμένων οβενζοκινονών των οποίων οι αρχικές 2-μεθοξυ-φαινόλες είχαν συντεθεί κατά διαστήματα από προπτυχιακούς φοιτητές στο πλαίσιο των πτυχιακών τους εργασιών στο εργαστήριο του καθηγητή κ. Χατζηαράπογλου.

Η (Ε)-4-(3-υδροξυ-4-μεθοξυφαινυλο)βουτ-3-εν-2-όνη **200** χρησιμοποιήθηκε, κατ' ανάλογο τρόπο με τις φαινόλες που έχουν περιγραφεί παραπάνω, σε αντιδράσεις Diels-Alder με διάφορα αλκένια. Η οξείδωση της φαινόλης **200** με DIAB είχε ως αποτέλεσμα την παραγωγή του αντίστοιχου διμερούς (Σχήμα 67).



#### Σχήμα 67

Έγιναν μη επιτυχείς προσπάθειες εφαρμογής της Retro Diels-Alder/Diels-Alder στρατηγικής στο διμερές **202**, καθώς το διμερές είναι πολύ σταθερό ακόμα και στη θερμοκρασία των 200 °C. Γι' αυτό το λόγο, οι αντιδράσεις πραγματοποιήθηκαν με οξείδωση της αρχικής φαινόλης με διακετοξυιωδοβενζόλιο, παρουσία των διενόφιλων. Αυτό είχε ως αποτέλεσμα να συμβαίνουν δύο ανταγωνιστικές αντιδράσεις, η επιθυμητή αντίδραση Diels-Alder που οδηγεί στα προϊόντα **203** και η αντίδραση διμερισμού της in situ παραγόμενης προστατευμένης ο-βενζοκινόνης **201** (Σχήμα 68). Στον πίνακα 7 παρατίθενται τα αποτελέσματα των αντιδράσεων με τη φαινόλη **200**.



Σχήμα 68

202

#### Πίνακας 7

α/α	Αλκένιο	$R_1$	$R_2$	Μέθοδοςα	Προϊόν	Χρόνος <sup>β</sup>	Απόδοση <sup>γ</sup>
						(h)	(%)
1	179α	Ph	Н	А	203α	20	27
2	179α	Ph	Н	В	203α	0.5	31
3	179ιγ	CO <sub>2</sub> Me	Н	А	203ιγ	48	8

<sup>α</sup> Στη μέθοδο Α η αντίδραση πραγματοποιείται σε θερμοκρασία δωματίου, ενώ στη μέθοδο Β στους 65°C (MeOH reflux), <sup>β</sup>Χρόνος που απαιτείται μέχρι την εξαφάνιση του διμερούς στο TLC, <sup>γ</sup>απόδοση της αντίδρασης μετά από χρωματογραφία στήλης.

Σε όλες τις διενεργεθείσες αντιδράσεις, εκτός από το επιθυμητό προϊόν, απομονώθηκαν και αρκετά μεγάλες ποσότητες διμερούς, γεγονός που εξηγεί τις πολύ χαμηλές αποδόσεις των αντιδράσεων. Στην αντίδραση με το στυρόλιο, έγινε προσπάθεια αύξησης της απόδοσης της αντίδρασης, διενεργώντας την σε μεθανόλη εν βρασμώ, χωρίς όμως αποτέλεσμα. Στην περίπτωση του ακρυλικού μεθυλεστέρα, έγινε επίσης προσπάθεια αύξησης της απόδοσης της αντίδασης, χρησιμοποιώντας μεγάλη περίσσεια του αλκενίου (περίπου 25:1 σε σχέση με τη φαινόλη), χωρίς ωστόσο, να αυξηθεί η απόδοση της αντίδρασης. Η δομή του προϊόντος **203ιγ** ταυτοποιήθηκε με φασματοσκοπία NMR. Στην εικόνα 35, στο φάσμα <sup>1</sup>Η NMR καταγράφονται τρεις χαρακτηριστικές απλές κορυφές που αντιπροσωπεύουν τις μεθοξυ-ομάδες στα 3.60, 3.32 και 3.28 ppm. Επίσης, βλέπουμε τα δύο πρωτόνια της ομάδας –CH<sub>2</sub> της γέφυρας ως δύο κορυφές διπλή της διπλής της διπλής στα 3.11 και 1.86 ppm, καθώς και τα υπόλοιπα τρία αλειφατικά πρωτόνια της ένωσης ως πολλαπλές κορυφές. Στην περιοχή των βινυλικών καταγράφονται τα δύο πρωτόνια του trans δεσμού του υποκαταστάτη ως διπλές κορυφές στα 7.09 και 6.23 ppm, με χαρακτηριστική J = 16.1 Hz, καθώς και το ολεφινικό πρωτόνιο του δακτυλίου ως διπλή κορυφή στα 6.73 ppm με J = 6.1 Hz.



Εικόνα 35

Όπως αναφέρθηκε και στην εισαγωγή, όταν η μεθανόλη αντικαθίσταται από μια αλκενόλη ή διενόλη, κατά την οξείδωση της 2-μεθοξυ-φαινόλης, τότε τα σχηματιζόμενα MOBs μπορούν να υποβληθούν σε ενδομοριακές αντιδράσεις Diels-Alder, παρέχοντας τρικυκλικά συστήματα.<sup>66</sup> Έτσι, και η φαινόλη **200** αντέδρασε με την αλλυλική αλκοόλη **204** προς την τρικυκλική ένωση **206** με απόδοση 31% (Σχήμα 69).



#### Σχήμα 69

Κατά παρόμοιο τρόπο με την αλκοόλη **200**, χρησιμοποιήθηκε και η (Ε)-4-(4υδροξυ-3-μεθοξυφαινυλο)βουτ-3-εν-2-όνη **207**. Η ένωση **207** υποβλήθηκε σε αντίδραση Diels-Alder με το στυρόλιο. Και σε αυτήν την περίπτωση προσπάθειες εφαρμογής της Retro Diels-Alder/Diels-Alder στρατηγικής επί του διμερούς απέτυχαν, και γι' αυτό το λόγο, η αρχική φαινόλη οξειδώθηκε με διακετοξυιωδοβενζόλιο, σε μεθανόλη εν βρασμώ (110 °C) περίπου για 30 min, παρουσία του στυρολίου. Αποτέλεσμα της αντίδρασης ήταν, να πάρουμε το επιθυμητό προϊόν **209** με απόδοση 25%, καθώς και μεγάλη ποσότητα του διμερούς **210** (Σχήμα 70).



#### Σχήμα 70

Τέλος, έγινε προσπάθεια βελτίωσης της απόδοσης της αντίδρασης. Η αντίδραση πραγματοποιήθηκε σε σφραγισμένο σωλήνα σε διαλύτη μεθανόλη στους 200 ° C επί 2 ώρες. Η προσπάθεια ήταν επιτυχής, καθώς λάβαμε το επιθυμητό προϊόν με απόδοση 49%.

## 4. ΠΕΙΡΑΜΑΤΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

## 4.1 Πειραματικές Τεχνικές

Τα φάσματα πυρηνικού μαγνητικού συντονισμού <sup>1</sup>Η NMR και <sup>13</sup>C NMR λήφθηκαν με AV 250 Brucker ή AV 400 Brucker ή AV 500 Brucker φασματόμετρα. Ως διαλύτης χρησιμοποιήθηκε CDCl<sub>3</sub>, της εταιρίας Fluka 99.8% D. Τα φάσματα IR λήφθηκαν σε όργανο Perkin Elmer Spectrum BX είτε σε υγρό υμένιο (neat) σε πλακίδια χλωριούχου νατρίου, είτε με την μορφή παστίλιας βρωμιούχου καλίου. Τα HRMS φάσματα μάζας (ESI-TOF) λήφθηκαν σε φασματοφράφο μάζας της Micromass Platform, μοντέλο LC Quandrupole (Orbitrap LTQ/XL).

Η πρόοδος των αντιδράσεων ελέγχθηκε με χρωματογραφία λεπτής στοιβάδας (Merck-TLC glass plates). Οι κηλίδες εμφανίζονται με UV ακτινοβολία (254 nm) ή με διάλυμα υπερμαγγανικού καλίου ή με διάλυμα βανιλλίνης.

Ο καθαρισμός των ενώσεων πραγματοποιήθηκε με χρωματογραφία στήλης χαμηλής πίεσης (flash colum chromatography), χρησιμοποιώντας ως υλικό πλήρωσης SiO<sub>2</sub> (Silica gel 60) της εταιρίας Merck.

Η ξήρανση των οργανικών εκχυλισμάτων πραγματοποιήθηκε με MgSO<sub>4</sub>. Η απομάκρυνση των διαλυτών πραγματοποιήθηκε με περιστροφικό εξατμιστήρα με κενό υδραντλίας.

Οι διαλύτες που χρησιμοποιήθηκαν είναι εμπορικά διαθέσιμοι. Ο καθαρισμός και η ξήρανσή τους πραγματοποιήθηκε σύμφωνα με τις πειραματικές μεθόδους που αναγράφονται στη βιβλιογραφία.<sup>87</sup> Τα χημικά αντιδραστήρια, όπου δεν αναφέρεται η μέθοδος παρασκευής τους, είναι εμπορικά διαθέσιμα και χρησιμοποιήθηκαν ως έχουν.

## 4.2 Σύνθεση χημικών αντιδραστηρίων

## 4.2.1 Σύνθεση του διακετοξυιωδοβενζολίου<sup>88</sup>

Διάλυμα οξικού ανυδρίτη (300ml) και υπεροξειδίου του υδρογόνου 30% (70 ml) θερμαίνεται στους 42-43 °C για 4 ώρες. Προστίθεται ιωδοβενζόλιο (50 g, 0.24 mol) και το προκύπτον διάλυμα αφήνεται σε ηρεμία όλη νύχτα. Οι λευκοί κρύσταλλοι διηθούνται. Το διήθημα αραιώνεται με νερό (μέχρι 1L), και το λευκό ίζημα διηθείται. Οι κρύσταλλοι και το ίζημα ξηραίνονται υπεράνω KOH και CaCl2 και ταυτοποιούνται ως διακετοξυιωδοβενζόλιο.

### 4.2.2 Σύνθεση της ο-ευγενόλης 151



Ένα μίγμα 2-μεθοξυφαινόλης (31.5 g, 0.25 mol), 3-βρωμο-1-προπενίου (33.0 g, 0.28 mol) και ανθρακικού καλίου (35 g) σε ακετόνη (50 ml) βράζεται επί 16 ώρες. Στη συνέχεια, στο μίγμα προστίθεται νερό (200 ml) και εκχυλίζεται με αιθέρα (2 x 50 ml). Η οργανική φάση εκχυλίζεται με διάλυμα NaOH 10% (2 x 50 ml) και ξηραίνεται. Ο διαλύτης απομακρύνεται στον περιστροφικό εξατμιστήρα και το υπόλειμμα θερμαίνεται στους 200°C επί 1 ώρα. Στη συνέχεια προστίθενται 50 ml αιθέρα και το διάλυμα εκχυλίζεται με διάλυμα NaOH 10% (3 x 50 ml). Οι ενωμένες υδατικές αλκαλικές φάσεις οξινίζονται με πυκνό υδροχλωρικό οξύ και το προκύπτον διάλυμα εκχυλίζεται με αιθέρα (3 x 50 ml). Η οργανική φάση ξηραίνεται και ο διαλύτης απομακρύνεται στον περιστροφικό εξατμιστήρα. Το υπόλειμμα αποστάζεται σε κενό υδραντλίας και δίνει υποκίτρινο λάδι (28.4 g, 68%) που ταυτοποιείται ως οευγενόλη **151**.

4.2.3 Σύνθεση της 3-υδροξυ-2-μεθοξυβενζαλδεΰδης<sup>83</sup> 172



Σε διάλυμα 2,3-διυδροξυβενζαλδεΰδης (3.0 g, 21.7 mmol) σε DMF (50 ml) προστίθενται 3.0 g στερεού K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> και το προκύπτον διάλυμα αναδεύεται σε θερμοκρασία δωματίου για 30 min. Στη συνέχεια προστίθεται Mel (2ml) και το μίγμα αναδεύεται σε θερμοκρασία δωματίου επί 60 ώρες. Έπειτα προστίθεται νερό (50 ml) και το διάλυμα εκχυλίζεται με διαιθυλαιθέρα (4 x 50 ml). Η οργανική φάση ξηραίνεται, ο διαλύτης απομακρύνεται στον περιστροφικό εξατμιστήρα και παίρνουμε στερεό καφέ υπόλειμμα βάρους 3.04 g (απόδοση 92%).

#### 4.2.4 Σύνθεση του φαινυλοθειοαιθυλενίου<sup>89</sup> 179δ



Διάλυμα θειοφαινόλης (22.0 g, 0.2 mol) και αιθοξειδίου του νατρίου [διάλυση 4.6 g (0.2 mol) μεταλλικού νατρίου] σε αιθανόλη (80 ml) προστίθεται αργά (2 ώρες) σε διάλυμα 1,2-διβρωμοαιθανίου (54.2 g, 0.29 mol) σε αιθανόλη (20 ml) στους 25°C. Η θερμοκρασία της αντίδρασης παραμένει στους 25-30°C καθ' όλη τη διάρκεια της προσθήκης, ψύχοντας με παγωμένο νερό. Το μίγμα της αντίδρασης αναδεύεται επί 1 ώρα, και στη συνέχεια προστίθεται διάλυμα αιθοξειδίου του νατρίου (μεταλλικό Na, 8.0 g, 0.35 mol σε 160 ml αιθανόλη). Το προκύπτον διάλυμα βράζεται επί 14 ώρες, ψύχεται και κατεργάζεται με 200 ml τολουόλιο και 150 ml νερό. Η οργανική φάση εκπλένεται με κορεσμένο διάλυμα NaCl σε H<sub>2</sub>O (2 x 100 ml) και ξηραίνεται. Ο διαλύτης απομακρύνεται στον περιστροφικό εξατμιστήρα, το υπόλειμμα αποστάζεται σε κενό υδραντλίας (θερμοκρασία λαδιού 120-130°C) και δίνει διάφανο ελαιώδες προϊόν που ταυτοποιείται ως φαινυλοθειοαιθυλένιο.

## 4.2.5 Σύνθεση του φωσφορανίου 162

 $Ph_{3}P + CICH_{2}CO_{2}Me \xrightarrow{B\epsilon v \zeta \delta \lambda io} Ph_{3}PCH_{2}CO_{2}MeCI$   $\stackrel{\textcircled{}}{\longrightarrow} Ph_{3}PCH_{2}CO_{2}MeCI + NaOH \xrightarrow{H_{2}O} Ph_{3}PCHCO_{2}Me$  162

Σε ένα διάλυμα τριφαινυλοφωσφίνης (26.2 g, 0.1 mol) σε βενζόλιο (100 ml) προστίθεται χλωροξικός μεθυλεστέρας (31.0 g, 0.285 mol) και το προκύπτον διάλυμα θερμαίνεται στους 80 °C (reflux) επί 24 ώρες. Το μίγμα διηθείται υπό κενό και το άλας συλλέγεται ποσοτικά. Στη συνέχεια σε διάλυμα του φωσφονιακού άλατος (37.05 g, 0.1 mol) σε νερό (600 ml) προστίθεται διάλυμα NaOH 2N (100 ml, 0.2 mol). Το στερεό διηθείται, πλένεται με πετ. αιθέρα και ξηραίνεται. Πραγματοποιείται ανακρυστάλλωση από οξικό αιθυλεστέρα – πετρελαϊκό αιθέρα (5:4 ml) και συλλέγονται λευκοί κρύσταλλοι βάρους 28.46 g (Απόδοση 85%).

## 4.3 Σύνθεση των αρχικών ο-μεθοξυφαινολών

## 4.3.1 Σύνθεση της ο-ισοευγενόλης 152

Ένα μίγμα ο-ευγενόλης (2.00 g, 12.2 mmol) και KOH (3.00 g) σε 3 ml H<sub>2</sub>O θερμαίνονται στους 200°C για 1 h σε σφραγισμένο δοκιμαστικό σωλήνα. Στη συνέχεια το μίγμα οξινίζεται με πυκνό υδροχλωρικό οξύ, προστίθεται νερό (25 ml) και το διάλυμα εκχυλίζεται με διχλωρομεθάνιο (2 x 25 ml). Ακολουθεί ξήρανση και ο διαλύτης απομακρύνεται στον περιστροφικό εξατμιστήρα. Έπειτα το υπόλειμμα χρωματογραφείται σε στήλη υπό κενό (flash silica gel, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) και δίνει λευκό στερεό (72%) που ταυτοποιείται ως η ο-ισοευγενόλη **152**.



<sup>1</sup>H NMR (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : δ= 7.02 (dd, J = 1.7, 7.7 Hz, 1H, αρωματικό), 6.90- 6.68 (m, 3H, αρωματικά, CH), 6.32 (dq, J = 6.6, 15.9 Hz, 1H, CH), 5.89 (s, 1H, OH), 3.88 (s, 3H, O-CH<sub>3</sub>), 1.93 (dd, J = 1.7, 6.6 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>).

# 4.3.2 Σύνθεση της (Ε)-4-(2-υδροξυ-3-μεθοξυφαινυλο)βουτ-3-εν-2όνης 158



Ένα διάλυμα NaOH (2.2 g, 55 mmol) σε νερό (50 ml) προστίθεται σε διάλυμα 2-υδροξυ-3-μεθοξυβενζαλδεΰδης (5.0 g, 32.9 mmol) σε ακετόνη (50 ml). Το προκύπτον πορτοκαλί διάλυμα αναδεύεται σε θερμοκρασία δωματίου επί 22 ώρες. Προστίθεται νερό (50 ml) και το μίγμα της αντίδρασης οξινίζεται με πυκνό υδροχλωρικό οξύ, ψύχεται και διηθείται. Συλλέγουμε κίτρινο ίζημα, το οποίο ανακρυσταλλώνενται από μίγμα πετρελαϊκού αιθέρα – οξικού αιθυλεστέρα (100:50 ml) και δίνει κίτρινους κρυστάλλους (6.15 g, 97%).



<sup>1</sup>H NMR (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : δ= 7.84 (d, J = 16.5 Hz, 1H, CH),
7.12 (dd, J = 2.9, 6.5 Hz, 1H, αρωματικό), 6.87-6.84 (m, 2H, αρωματικά), 6.80 (d, J = 16.5 Hz, 1H, CH), 6.24 (s, 1H, OH),
3.91 (s, 3H, O-CH<sub>3</sub>), 2.39 (s, 3H, CH<sub>3</sub>).

# 4.3.3 Σύνθεση του (Ε)-3-(2-υδροξυ-3-μεθοξυφαινυλο)ακρυλικού μεθυλεστέρα 163



Διάλυμα ο-βανιλλίνης (3.0 g, 19.7 mmol) και του φωσφορανίου 162 (6.7 g, 20.0 mmol) σε τολουόλιο (50 ml) θερμαίνεται στους 110°C (reflux) επί 18 ώρες. Ο διαλύτης απομακρύνεται στον περιστροφικό εξατμιστήρα και το υπόλειμμα ανακρυσταλλώνεται από πετρελαϊκό αιθέρα – οξικό αιθυλεστέρα (1:1). Συλλέγουμε λευκούς κρυστάλλους βάρους 2.60 g (απόδοση 63 %).



<sup>1</sup>**H NMR** (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : δ = 7.95 (d, J = 16.2 Hz, 1H, CH), 7.08 (dd, J = 3.1, 6.4 Hz, 1H, αρωματικό), 6.86-6.84 (m, 2H, αρωματικά), 6.61 (d, J = 16.2 Hz, 1H, CH), 6.17 (s, 1H, OH), 3.91 (s, 3H, O-CH<sub>3</sub>), 3.80 (s, 3H, O-CH<sub>3</sub>).

4.3.4 Σύνθεση της (Ε)-3-(2-υδροξυ-3-μεθοξυφαινυλο)-1φαινυλοπροπ-2-εν-1-όνης 167



Υδατικό διάλυμα NaOH (10 ml, 30%) προστίθεται στάγδην σε διάλυμα οβανιλλίνης (3.0 g, 19.7 mmol) και ακετοφαινόνης (2.4 g, 20.0 mmol) σε αιθανόλη (50 ml), και το προκύπτον μίγμα αναδεύεται σε θερμοκρασία δωματίου όλο το βράδυ. Στη συνέχεια στο μίγμα προστίθεται νερό (50 ml) και οξινίζεται με πυκνό υδροχλωρικό οξύ (κατά την οξίνιση παρατηρείται αλλαγή χρώματος από κόκκινο σε κίτρινο). Το πρασινοκίτρινο στερεό διηθείται (2.82 g, 59%) και ταυτοποιείται ως η ένωση **167**.



<sup>1</sup>H NMR (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : δ = 8.07-8.01 (m,3H, 2 αρωματικά και CH), 7.74 (d, J = 15.9 Hz, 1H, CH), 7.61-7.46 (m, 3H, αρωματικά), 7.19 (dd, J = 3.6, 5.8 Hz, 1H, αρωματικό), 6.89-6.87 (m, 2H, αρωματικά), 6.31 (br.s,

1H, OH), 3.92 (s, 3H, O-CH<sub>3</sub>).

# 4.3.5 Σύνθεση της (Ε)-4-(3-υδροξυ-2-μεθοξυφαινυλο)βουτ-3-εν-2όνης 173

Σε διάλυμα 3-υδροξυ-2-μεθοξυβενζαλδεΰδης (3.04 g, 20 mmol) σε ακετόνη (35 ml) προστίθεται διάλυμα NaOH (1.52 g, 38 mmol) σε νερό (35 ml). Το μίγμα αναδεύεται σε θερμοκρασία δωματίου επί 18 ώρες. Στη συνέχεια οξινίζεται με πυκνό υδροχλωρικό οξύ και εκχυλίζεται με διχλωρομεθάνιο (3 x 50 ml). Η οργανική φάση ξηραίνεται, ο διαλύτης απομακρύνεται στον περιστροφικό εξατμιστήρα και το υπόλειμμα χρωματογραφείται (flash silica gel, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-EtOAc 8:1, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-EtOAc 4:1) και δίνει καφέ στερεό που ταυτοποιείται ως η ένωση **173**.



<sup>1</sup>H NMR (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : δ = 7.78 (d, J = 16.4 Hz, 1H, CH),
7.09-6.97 (m, 4H, 3 αρωματικά και OH), 6.75 (d, J = 16.4 Hz,
1H, CH), 3.81 (s, 3H, O-CH<sub>3</sub>), 2.39 (s, 3H, CH<sub>3</sub>).

<sup>13</sup>**C** NMR (62.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : δ = 199.5, 149.7, 146.7, 138.3(+), 128.2(+), 127.9, 124.9(+), 118.9(+), 118.4(+), 62.0(+), 27.3(+).

# 4.3.6 Σύνθεση της (2-υδροξυ-3-μεθοξυφαινυλο)(φαινυλο)μεθανόνης 176

Σε ένα διάλυμα 2-υδροξυ-3-μεθοξυβενζαλδεΰδης (0.30 g, 2.0 mmol) σε DMF (15 ml) προσθέτουμε ιωδοβενζόλιο (0.88g, 4.3 mmol), ανθρακικό νάτριο (0.43 g, 4.1 mmol) και LiCl (17 mg) και PdCl2 (30 mg) ως καταλύτες και το προκύπτον διάλυμα θερμαίνεται στου 100 °C σε αδρανή ατμόσφαιρα αζώτου επί 17 ώρες. Στη συνέχεια, στο διάλυμα προστίθεται διαιθυλαιθέρας (50 ml) και ακολουθεί εκχύλιση με HCl 10% (4 x 50 ml). Η οργανική φάση ξηραίνεται, ο διαλύτης απομακρύνεται στον περιστροφικό εξατμιστήρα και το υπόλειμμα χρωματογραφείται (flash silica gel, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-EtOAc 8:1) και δίνει το προϊόν **176** (Απόδοση 63%).



<sup>1</sup>H NMR (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : δ = 12.22 (br.s, 1H, OH), 7.697.65 (m, 2H, αρωματικά), 7.60-7.44 (m, 3H, αρωματικά),
7.17 (dd, J = 1.4, 8.1 Hz, 1H, αρωματικό), 7.10-7.07 (m, 1H, αρωματικό), 6.80 (t, J = 8.1 Hz, 1H, αρωματικό), 3.92 (s, 3H,

O-CH₃).

<sup>13</sup>**C** NMR (62.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  = 201.7, 153.3, 148.8, 137.8, 131.9(+), 129.1(+), 128.2(+), 124.7(+), 119.2, 117.9(+), 116.9(+), 56.1(+).

## 4.4 Σύνθεση των διμερών των ο-μεθοξυφαινολών

## 4.4.1Σύνθεση του διμερούς 155 της ο-ισοευγενόλης

Σε διάλυμα PhI(OAc)<sub>2</sub> (0.67 g, 2.1 mmol) με MeOH (10 ml) προστίθεται στάγδην διάλυμα της ο-ισοευγενόλης (0.33 g, 2.0 mmol) με MeOH (10 ml), και το προκύπτον διάλυμα αναδεύεται σε θερμοκρασία δωματίου επί 1 ώρα. Ο διαλύτης απομακρύνεται στον περιστροφικό εξατμιστήρα και το υπόλειμμα χρωματογραφείται (flash silica gel, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-EtOAc 4:1) και δίνει το διμερές **155** (Απόδοση 67%).



<sup>1</sup>**H NMR** (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : δ = 6.23-6.10 (m, 3H), 5.97-5.87 (m, 2H), 5.78-5.70 (m, 1H), 5.59 (dq, J = 5.9, 16.0 Hz, 1H, C<u>H</u>-CH<sub>3</sub>), 3.43 (s, 3H, O-CH<sub>3</sub>), 3.37(s, 3H, O-CH<sub>3</sub>), 3.26-3.22 (m, 1H), 3.18(s, 3H, O-CH<sub>3</sub>), 3.14-3.08 (m, 2H), 3.03(s, 3H, O-CH<sub>3</sub>), 2.78 (dd, J = 1.2, 5.9 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.76-1.73 (m, 3H, CH<sub>3</sub>).

## 4.4.2 Σύνθεση του διμερούς 161

Σε διάλυμα PhI(OAc)<sub>2</sub> (3.29 g, 10.2 mmol) με MeOH (30 ml) προστίθεται στάγδην διάλυμα της (E)-4-(2-υδροξυ-3-μεθοξυφαινυλο)βουτ-3-εν-2-όνης **158** (1.92 g, 10.0 mmol) με MeOH (30 ml), και το προκύπτον διάλυμα αναδεύεται σε θερμοκρασία δωματίου επί 2 ώρες. Ο διαλύτης απομακρύνεται στον περιστροφικό εξατμιστήρα και το υπόλειμμα χρωματογραφείται (flash silica gel, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-EtOAc 4:1) και δίνει το διμερές **161** (Απόδοση 73%).



<sup>1</sup>**H NMR** (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  = 7.05 (d, J = 16.6 Hz, 1H, CH), 6.94 (d, J =16.1 Hz, 1H, CH), 6.78 (d, J = 16.1 Hz, 1H, CH), 6.46 (d, J = 3.8 Hz, 1H, CH), 6.35-6.26 (m, 1H, CH), 6.21 (d, J = 16.6 Hz, 1H, CH), 5.92 (dd, J = 1.5, 8.3 Hz, 1H, CH), 3.48 (s, 3H, O-CH<sub>3</sub>), 3.42 (s, 3H, O-CH<sub>3</sub>), 3,41-3.39 (m, 2H, 2CH), 3.21 (s, 3H, O-CH<sub>3</sub>), 3.19-3.18 (m, 1H, CH), 3.05 (s, 3H, O-CH<sub>3</sub>), 2.38 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 2.29 (s, 3H, CH<sub>3</sub>).

## 4.4.3 Σύνθεση του εστερικού διμερούς 165

Σε διάλυμα PhI(OAc)<sub>2</sub> (1.40 g, 4.3 mmol) με MeOH (10 ml) προστίθεται στάγδην διάλυμα του (E)-3-(2-υδροξυ-3-μεθοξυφαινυλο)ακρυλικού μεθυλεστέρα **163** (0.88 g, 4.2 mmol) με MeOH (20 ml), και το προκύπτον κόκκινο διάλυμα αναδεύεται σε θερμοκρασία δωματίου επί 1 ώρα. Στη συνέχεια γίνεται διήθηση των σχηματισθέντων λευκών κρυστάλλων και ακολουθεί έκπλυση με εξάνιο (Απόδοση 84%).



<sup>1</sup>**H NMR** (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  = 7.20 (d, J = 16.4 Hz, 1H, CH), 7.07 (d, J = 16.0 Hz, 1H, CH), 6.54 (d, J = 16.0 Hz, 1H, CH), 6.44 (d, J = 4.0 Hz, 1H, CH), 6.32-6.26 (m, 1H, CH), 5.96 (d, J = 16.4 Hz, 1H, CH), 5.89 (dd, J = 1.4, 8.4 Hz, 1H, CH), 3.79 (s, 3H, O-CH<sub>3</sub>), 3.73(s, 3H, O-CH<sub>3</sub>), 3.45(s, 3H, O-CH<sub>3</sub>), 3.39(s, 3H, O-CH<sub>3</sub>), 3.38-3.35 (m, 2H), 3.19(s, 3H, O-CH<sub>3</sub>), 3.18-3.15 (m, 1H), 3.02(s,

3H, O-CH<sub>3</sub>).

<sup>13</sup>**C NMR** (62.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  = 199.5, 193.3, 167.0, 165.5, 146.7(+), 141.9(+), 137.8(+), 135.9, 132.6(+), 128.6(+), 124.7(+), 121.4(+), 98.9, 94.7, 58.5, 51.8(+), 51.6(+), 50.4(+), 50.3(+), 49.7(+), 48.9(+), 43.6(+), 39.7(+), 39.4(+).

# 4.4.4 Σύνθεση του διμερούς 169 της (Ε)-3-(2-υδροξυ-3μεθοξυφαινυλο)-1-φαινυλοπροπ-2-εν-1-όνης

Σε διάλυμα PhI(OAc)<sub>2</sub> (2.70 g, 8.4 mmol) με MeOH (30 ml) προστίθεται στάγδην διάλυμα της (E)-3-(2-υδροξυ-3-μεθοξυφαινυλο)-1-φαινυλοπροπ-2-εν-1όνης **167** (1.95 g, 7.7 mmol) με MeOH (30 ml) και το διάλυμα αναδεύεται σε θερμοκρασία δωματίου επί 1 ώρα. Το σχηματισθέν πρασινοκίτρινο στερεό διηθείται, κατεργάζεται με EtOAc και ταυτοποιείται ως το διμερές **169** (Απόδοση 52%).



<sup>1</sup>**H NMR** (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  = 7.99-7.94 (m, 4H, αρωματικά), 7.78 (d, J = 15.6 Hz, 1H, CH), 7.60-7.43 (m, 6H, αρωματικά), 7.28-7.16 (m, 2H), 7.03 (d, J = 16.1 Hz, 1H, CH), 6.63 (d, J = 4.3 Hz, 1H, CH), 6.41-6.35 (m, 1H, CH), 6.09-6.06 (m, 1H, CH), 3.55-3.50 (m, 1H), 3.50 (s, 3H, O-CH<sub>3</sub>), 3.46 (s, 3H, O-CH<sub>3</sub>), 3.44-3.41 (m,1H, CH), 3.26 (s, 3H, O-CH<sub>3</sub>), 3.24-3.22 (m,1H), 3.09 (s, 3H, O-CH<sub>3</sub>), 3.24-3.21 (m,1H), 3.09 (s, 3H, O-CH<sub>3</sub>), 3.24-3.21 (m,1H), 3.01 (s, 3H), 3.24-3.21 (m,1H), 3.20 (s, 3H), 3.24-3.21 (m,1H), 3.20 (s, 3H), 3.24-3.21 (m,1H), 3.21 (s, 3H), 3.2

CH₃).

# 4.4.5 Σύνθεση του διμερούς 178 της (2-υδροξυ-3μεθοξυφαινυλο)(φαινυλο)μεθανόνης

Σε διάλυμα της (2-υδροξυ-3-μεθοξυφαινυλο)(φαινυλο)μεθανόνης **176** (0.28 g, 1.2 mmol) με MeOH (10 ml) προστίθεται στάγδην διάλυμα PhI(OAc)<sub>2</sub> (0.41 g, 1.3 mmol) με MeOH (10 ml) και το διάλυμα αναδεύεται σε θερμοκρασία δωματίου για 1 h. Ο διαλύτης απομακρύνεται στον περιστροφικό εξατμιστήρα και το υπόλειμμα χρωματογραφείται (flash silica gel, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-EtOAc 4:1) και δίνει το διμερές **178** (Απόδοση 100%), το οποίο ανακρυσταλλώνεται από πετρελαϊκό αιθέρα-οξικό αιθυλεστέρα.



<sup>1</sup>H NMR (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  = 7.69-7.32 (m, 10H, αρωματικά), 6.79 (d, J = 3.9 Hz, 1H, CH), 6.49-6.43 (m, 1H, CH), 6.34 (dd, J = 1.6, 8.2 Hz, 1H, CH), 4.19 (dd, J = 4.0, 8.0 Hz, 1H, CH), 3.53 (s, 3H, O-CH<sub>3</sub>), 3.44 (s, 3H, O-CH<sub>3</sub>), 3.44-3.41 (m, 1H, CH), 3.33-3.32 (m, 1H, CH), 3.32 (s, 3H, O-CH<sub>3</sub>),

3.26 (s, 3H, O-CH<sub>3</sub>).

<sup>13</sup>**C** NMR (62.5 MHz, CDCl3) :  $\delta$  = 201.1, 196.0, 192.3, 191.8, 148.0(+), 140.8, 136.3, 134.3, 133.5(+), 133.4(+), 130.7(+), 130.2(+), 129.5(+), 129.3(+), 128.6(+), 128.3(+), 98.7, 95.2, 67.8, 50.9(+), 50.5(+), 49.7(+), 49.2(+), 41.6(+), 40.4(+), 39.3(+).

# 4.5 Σύνθεση της σταθερής προστατευμένης ο-βενζοκινόνης 174

Σε διάλυμα PhI(OAc)<sub>2</sub> (0.66 g, 2.1 mmol) με MeOH (10 ml) προστίθεται στάγδην διάλυμα της **173** (0.45 g, 2.3 mmol) με MeOH (10 ml) και το διάλυμα αναδεύεται σε θερμοκρασία δωματίου επί 1 ώρα. Ο διαλύτης απομακρύνεται στον περιστροφικό εξατμιστήρα και το υπόλειμμα χρωματογραφείται (flash silica gel, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-EtOAc 4:1) και δίνει την ένωση **174** (Απόδοση 61%).



<sup>1</sup>H NMR (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : δ = 7.08 (d, J = 16.3 Hz, 1H), 6.98 (dd, J = 9.8, 6.3 Hz, 1H), 6.83 (d, J =16.2 Hz, 1H), 6.66 (d, J = 6.3 Hz, 1H), 6.11 (d, J = 9.8 Hz, 1H), 3.15 (s, 6H), 2.28 (s, 3H).

<sup>13</sup>C NMR (62.5 MHz, CDCl3) : δ = 198.5, 195.8, 145.1, 139.4, 137.1, 130.8, 130.3, 127.1, 94.3, 50.8, 28.1.

# 4.6 Σύνθεση υποκατεστημένων δίκυκλο[2.2.2]οκτενονών από προστατευμένες ο-βενζοκινόνες μέσω αντιδράσεων Diels-Alder

## 4.6.1 Γενική μέθοδος αντιδράσεων

Η παρακάτω γενική συνθετική πορεία χρησιμοποιήθηκε σε όλα τα υποστρώματα που έδωσαν αντιδράσεις Diels-Alder με αλκένια και διένια.

Σε διάλυμα PhI(OAc)<sub>2</sub> (0.66 g, 2.1 mmol) με MeOH (10 ml) σε σφαιρική φιάλη των 50 ml, προστίθεται στάγδην διάλυμα της αρχικής φαινόλης (2 mmol) με MeOH (10 ml) και το προκύπτον διάλυμα αναδεύεται σε θερμοκρασία δωματίου επί 1 ώρα. Ο διαλύτης απομακρύνεται στον περιστροφικό εξατμιστήρα. Στη συνέχεια ακολουθήθηκαν δύο διαφορετικές μέθοδοι πραγματοποίησης της Retro Diels-Alder/Diels-Alder αντίδρασης.

> Μέθοδος Α : Σε σφαιρική φιάλη των 50 ml διαλύονται σε τολουόλιο (10 ml), το διμερές (1 mmol) που παρασκευάσθηκε από την προηγούμενη αντίδραση οξείδωσης, και μεγάλη περίσσεια του αλκενίου ή του διενίου (1.00 g, περίπου 10:1 mmol σε σχέση με το διμερές). Το μίγμα της αντίδρασης θερμαίνεται στους 110 °C (reflux) μέχρι να αντιδράσει πλήρως το διμερές (έλεγχος με TLC).

> Μέθοδος Β : Σε σφραγισμένο δοκιμαστικό σωλήνα με χοντρά τοιχώματα προστίθεται ποσότητα διμερούς (1 mmol) που παρασκευάσθηκε από την προηγούμενη αντίδραση οξείδωσης, και μεγάλη περίσσεια του αλκενίου ή του διενίου (1.00 g, περίπου 10:1 mmol σε σχέση με το διμερές). Το μίγμα διαλύεται σε ο-ξυλόλιο και θερμαίνεται στους 200 °C, μέχρι πλήρης αντίδρασης του διμερούς (έλεγχος με TLC).

Στη συνέχεια, και για τις 2 μεθόδους, ο διαλύτης απομακρύνεται στον περιστροφικό εξατμιστήρα και το υπόλειμμα καθαρίζεται με χρωματογραφία στήλης (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> και μίγμα CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-EtOAc) ή/και ανακρυστάλλωση για να δώσει το τελικό ή τα τελικά προϊόντα.

#### 4.6.2 Χαρακτηρισμός τελικών προϊόντων

```
(1R,4R,7S)-3,3-διμεθοξυ-7-φαινυλο-1-((Ε)-προπ-1-εν-1-υλο)δικυκλο[2.2.2]οκτ-5-
εν-2-όνη 180α
```



<sup>1</sup>H NMR (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : δ = 7.22-7.14 (m, 3H, αρωματικά),
7.07-7.03 (m, 2H, αρωματικά), 6.69-6.63 (m, 1H, CH), 6.14 (d,
J = 8.3 Hz, 1H, CH), 5.50 (d, J = 15.9 Hz, 1H, CH), 5.12 (qd, J =
4.4, 15.9 Hz, 1H, CH), 3.41 (s, 3H, O-CH<sub>3</sub>), 3.37 (s, 3H, O-CH<sub>3</sub>),
3.24-3.12 (m, 2H, 2CH), 2.66-2.55 (m, 12.5H, CH<sub>2</sub>), 1.71 (ddd, J

= 2.8, 6.7, 13.3 Hz, 1H, CH<sub>2</sub>), 1.49 (dd, J = 1.6, 6.4 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>).

<sup>13</sup>**C NMR** (62.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : δ = 201.2, 143.3, 134.4(+), 128.8(+), 128.2(+), 127.7(+), 126.4(+), 126.0(+), 94.1, 58.3, 50.3(+), 49.6(+), 45.4(+), 38.6(+), 32.0(-), 18.2(+).

**IR** (neat) : v = 2942 cm<sup>-1</sup>, 1736, 1456, 1290, 1148, 1064, 968, 734.

HRMS (ESI) : Υπολογισθέν Μ.Β. C<sub>19</sub>H<sub>22</sub>O<sub>3</sub>Na m/z 321.1461 βρέθηκε 321.1456.

(1R,4S,7S)-3,3-διμεθοξυ-8-φαινυλο-1-((Ε)-προπ-1-εν-1-υλο)δικυκλο[2.2.2]οκτ-5-εν-2-όνη 180α'



<sup>1</sup>H NMR (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : δ = 7.27-7.13 (m, 5H, αρωματικά), 6.56-6.50 (m, 1H, CH), 6.33 (dd, J = 1.5, 8.3 Hz, 1H, CH), 5.61 (qd, J = 6.3, 16.0 Hz, 1H, CH), 5.35 (d, J = 16.0 Hz, 1H, CH), 3.48 (s, 3H, O-CH<sub>3</sub>), 3.38 (s, 3H, O-CH<sub>3</sub>), 3.23-3.19 (m, 1H, CH), 2.96-2.89 (m, 1H, CH), 2.16-2.11 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 1.65 (dd, J = 1.5, 6.3 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>).

<sup>13</sup>C NMR (62.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : δ = 202.7, 141.1, 133.6(+), 132.6(+), 129.2(+), 128.0(+), 127.4(+), 126.7(+), 126.5(+), 95.8, 58.1, 53.5(+), 50.6(+), 49.2(+), 38.4(+), 29.1(-), 18.2(+).

# (1S,4R,4aS,9aS)-11,11-διμεθοξυ-4-((Ε)-προπ-1-εν-1-υλο)-4,4a,9,9a-τετραϋδρο-1*Η*-1,4-αιθανοφθορεν-10-όνη 180β



<sup>1</sup>H NMR (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : δ = 7.19-7.02 (m, 4H, αρωματικά), 6.36-6.30 (m, 1H), 6.02-5.98 (m, 1H, CH), 5.93-5.85 (m, 1H, CH), 5.53 (qd, J = 6.4, 16.0 Hz, 1H, CH), 3.59-3.54 (m, 1H), 3.45 (s, 3H, O-CH<sub>3</sub>), 3.35 (s, 3H, O-CH<sub>3</sub>), 3.33-3.12 (m, 3H), 2.80-2.71 (m, 1H), 1.92 (dd, J = 1.6, 6.4 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>).

<sup>13</sup>**C** NMR (62.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  = 202.8, 144.4, 141.6, 131.8(+), 128.8(+), 128.3(+), 127.2(+), 126.64(+), 126.61(+), 125.3(+), 123.9(+), 94.3, 58.6, 53.2(+), 50.4(+), 49.6(+), 43.4(+), 37.5(-), 36.3(+), 18.4(+).

**IR** (neat) : v = 2946 cm<sup>-1</sup>, 2914, 2834, 1736, 1440, 1226, 1144, 1056, 970, 750.

**HRMS** (ESI) : Υπολογισθέν Μ.Β. C<sub>20</sub>H<sub>23</sub>O<sub>3</sub> m/z 311.1642 βρέθηκε 311,1633.

# (6bS,7S,10R,10aS)-12,12-διμεθοξυ-10-((Ε)-προπ-1-εν-1-υλο)-6b,7,10,10aτετραϋδρο-7,10-αιθανοφθορεν-11-όνη 180γ



<sup>1</sup>H NMR (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : δ = 7.65-7.60 (m, 2H, αρωματικά),
7.48 (dd, J = 6.9, 8.2 Hz, 1H, αρωματικό), 7.41 (dd, J = 7.1, 8.2 Hz, 1H, αρωματικό), 7.34-7.30 (m, 1H, αρωματικό), 7.26-7.22 (m, 1H, αρωματικό), 6.05-5.94 (m, 2H, 2CH), 5.77 (d, J = 8.4 Hz, 1H, CH), 5.62 (qd, J = 6.4, 16.0 Hz, 1H, CH), 4.31-4.27 (m, 1H, CH), 3.93-3.90 (m, 1H, CH), 3.69 (ddd, J = 1.5, 3.0, 6.7 Hz,

1H, CH), 3.59 (s, 3H, O-CH<sub>3</sub>), 3.42 (s, 3H, O-CH<sub>3</sub>), 2.00 (dd, J = 1.5, 6.4 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>).

<sup>13</sup>**C NMR** (62.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  = 202.5, 145.3, 143.4, 141.0, 131.6(+), 130.9, 129.0(+), 127.6(+), 127.39(+), 127.36(+), 126.2(+), 123.3(+), 122.8(+), 121.5(+), 118.2(+), 94.3, 58.2, 50.44(+), 50.39(+), 49.8(+), 44.3(+), 43.4(+), 18.5(+).

**IR** (KBr) : v = 2938 cm<sup>-1</sup>, 2832, 1738, 1460, 1364, 1328, 1228, 1182, 1140, 1070, 1062, 1050, 980, 970, 878, 788.

**HRMS** (ESI) : Υπολογισθέν Μ.Β. C<sub>23</sub>H<sub>23</sub>O<sub>3</sub> m/z 347.1642 βρέθηκε 347,1641.

#### (1S,4R,7R)-3,3-διμεθοξυ-7-(φαινυλοθειο)-1-((Ε)-προπ-1-εν-1-

#### υλο)δικυκλο[2.2.2]οκτ-5-εν-2-όνη 180δ



<sup>1</sup>**H NMR** (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : δ = 7.29-7.15 (m, 5H, αρωματικά), 6.56-6.50 (m, 1H, CH), 6.23 (d, J = 8.4 Hz, 1H, CH), 5.73 (qd, J = 6.3, 15.9 Hz, 1H, CH), 5.47 (d, J = 15.9 Hz, 1H, CH), 3.68-3.61 (m, 1H), S-CH), 3.32 (s, 3H, O-CH<sub>3</sub>), 3.30 (s, 3H, O-CH<sub>3</sub>), 3.11-3.04 (m, 1H, CH), 2.60 (ddd, J = 2.7, 9.2, 13.8 Hz, 1H, CH<sub>2</sub>), 1.67 (dd, J = 1.6, 6.3 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.56

(ddd, J = 3.3, 5.3, 13.8 Hz, 1H, CH<sub>2</sub>).

<sup>13</sup>**C NMR** (62.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : δ = 200.9, 135.7, 134.0(+), 131.5(+), 128.6(+), 127.5(+), 126.6(+), 126.0(+), 93.9, 58.7, 50.4(+), 49.5(+), 48.1(+), 37.8(+), 31.5(-), 18.3(+). **IR** (neat) : v = 3454 cm<sup>-1</sup>, 3058, 2942, 2836, 1738, 1440, 1146, 1058, 968, 726. **HRMS** (ESI) : Υπολογισθέν Μ.Β. C<sub>19</sub>H<sub>23</sub>O<sub>3</sub>S m/z 331.1362 βρέθηκε 331,1361.

## (1R,4R,7R)-7-ακετυλο-3,3-διμεθοξυ-1-((Ε)-προπ-1-εν-1-υλο)δικυκλο[2.2.2]οκτ-5-2όνη 180ε



<sup>1</sup>**H NMR** (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : δ = 6.55-6.49 (m, 1H, CH), 6.14 (d, J = 8.3 Hz, 1H, CH), 5.69-5.56 (m, 2H), 3.34 (s, 3H, O-CH<sub>3</sub>), 3.31 (s, 3H, O-CH<sub>3</sub>), 3.21-3.15 (m, 1H, CH), 3.11-3.07 (m, 1H, CH), 2.30-2.19 (m, 1H, CH<sub>2</sub>), 2.03 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.78 (d, J = 4.8 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.55 (ddd, J = 2.7, 6.7, 12.7 Hz, 1H, CH<sub>2</sub>).

<sup>13</sup>**C NMR** (62.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : δ = 207.9, 199.4, 133.9(+), 128.9(+), 127.2(+), 125.3(+), 93.9, 55.4, 50.5(+), 50.2(+), 49.7(+), 38.3(+), 31.2(+), 26.6(-), 18.4(+).

**IR** (neat) : v = 2966 cm<sup>-1</sup>, 2944, 1738, 1714, 1450, 1358, 1230, 1148, 1068, 1054, 972.

# (1S,4R,4aR,5S,8R,8aS)-11,11—διμεθοξυ-4-((Ε)-προπ-1-εν-1-υλο)-1,4,4a,5,8,8aεξαϋδρο-1,4-αιθανο-5,8-μεθανοναφθαλεν-10-όνη 180στ



<sup>1</sup>**H NMR** (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  = 6.37-6.25 (m,2H), 6.14-6.02 (m, 2H), 5.69-5.50 (m,2H), 3.32 (s, 3H), 3.27 (s, 3H), 3.13-3.09 (m, 1H), 2.73-2.71 (m, 2H), 2.49 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 2.21 (dd, J = 2.6, 8.3 Hz, 1H), 1.83 (d, J = 4.7 Hz, 3H), 1.81-1.76 (m, 1H), 0.95 (d, J = 9.0 Hz, 1H).

<sup>13</sup>**C NMR** (62.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  = 202.1, 141.2(+), 139.3(+), 133.8(+), 129.0(+), 127.4(+), 127.2(+), 95.5, 57.3, 50.4(+), 49.4(+), 46.3(+), 46.1(+), 45.7(+), 42.5(-), 41.5(+), 39.7(+), 18.5(+).

# (1R,2R,4R)-8,8-διμεθοξυ-2-μεθυλο-7-οξο-1-((Ε)-προπ-1-εν-1υλο)δικυκλο[2.2.2]οκτ-5-ενο-2-καρβοξυλικός μεθυλεστέρας 180ζ



<sup>1</sup>H NMR (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  = 6.47-6.41 (m, 1H, CH), 6.08 (dd, J = 1.5, 8.3 Hz, 1H, CH), 5.90-5.83 (m, 1H, CH), 5.57 (qd, J = 6.4, 16.0 Hz, 1H, CH), 3.54 (s, 3H, O-CH<sub>3</sub>), 3.32 (s, 3H, O-CH<sub>3</sub>), 3.28 (s, 3H, O-CH<sub>3</sub>), 3.12-3.08 (m, 1H, CH), 2.10 (dd, J = 3.2,

13.1 Hz, 1H, CH<sub>2</sub>), 1.94-1.83 (m, 1H, CH<sub>2</sub>), 1.74 (dd, J = 1.5, 6.4 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.23 (s,3H,CH<sub>3</sub>).

<sup>13</sup>**C NMR** (62.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : δ = 200.2, 175.1, 133.0(+), 129.8(+), 128.7(+), 124.5(+), 94.0, 59.6, 51.6(+), 49.8(+), 49.7(+), 49.4(+), 38.3(+), 35.5(-), 21.6(+), 18.6(+).

**IR** (neat) : v = 2950 cm<sup>-1</sup>, 2838, 1732, 1448, 1288, 1206, 1144, 1062, 1052, 974, 872.

**HRMS** (ESI) : Υπολογισθέν Μ.Β. C<sub>16</sub>H<sub>23</sub>O<sub>5</sub> m/z 295.1540 βρέθηκε 295.1552.

# (1R,4R,7S)-3,3-διμεθοξυ-7-(4-μεθοξυφαινυλο)-1((Ε)-προπ-1-εν-1-

## υλο)δικυκλο[2.2.2]οκτ-5-εν-2-όνη 180η



<sup>1</sup>**H NMR** (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : δ = 6.97-6.93 (m, 2H, αρωματικά), 6.74-6.71 (m, 2H, αρωματικά), 6.66-6.60 (m, 1H, CH), 6.10 (d, J = 8.3 Hz, 1H, CH), 5.48 (d, J = 16.0 Hz, 1H, CH), 5.11 (qd, J = 6.4, 16.0 Hz, 1H, CH), 3.74 (s, 3H, O-CH<sub>3</sub>), 3.39 (s, 3H, O-CH<sub>3</sub>), 3.35 (s, 3H, O-CH<sub>3</sub>), 3.22-

3.16 (m, 1H, CH), 3.10 (dd, J = 6.6, 9.6 Hz, 1H, CH), 2.62-2.52 (m, 1H, CH<sub>2</sub>), 1.65 (ddd, J = 2.8, 6.6, 13.3 Hz, 1H, CH<sub>2</sub>), 1.51 (dd, J = 1.6, 6.4 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>).

<sup>13</sup>**C** NMR (62.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  = 201.5, 158.1, 135.3, 134.3(+), 129.7(+), 128.3(+), 127.8(+), 126.2(+), 113.0(+), 94.1, 58.5, 55.0(+), 50.3(+), 49.6(+), 44.7(+), 38.6(+), 32.0(-), 18.3(+).

**IR** (KBr) : v = 2972 cm<sup>-1</sup>, 2944, 2836, 1734, 1612, 1512, 1452, 1250, 1174, 1056, 1042, 832.

HRMS (ESI) : Υπολογισθέν Μ.Β. C<sub>20</sub>H<sub>25</sub>O<sub>4</sub> m/z 329.1747 βρέθηκε 329.1728

# (1R,4S,7S)-3,3-διμεθοξυ-7-(4-μεθοξυφαινυλο)-8-μεθυλο-1-((Ε)-προπ-1-εν-1υλο)δικυκλο[2.2.2]οκτ-5-2-όνη 180θ



<sup>1</sup>H NMR (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : δ = 7.03-6.98 (m, 2H, αρωματικά), 6.80-6.76 (m, 2H, αρωματικά), 6.48-6.42 (m, 1H, CH), 6.30 (dd, 1.6, 8.2 Hz, 1H, CH), 5.58 (qd, J = 6.4, 16.1 Hz, 1H, CH), 5.35-5.28 (m, 1H, CH), 3.77 (s, 3H,

O-CH<sub>3</sub>), 3.45 (s, 3H, O-CH<sub>3</sub>), 3.35 (s, 3H, O-CH<sub>3</sub>), 2.99-2.95 (m, 1H, CH), 2.47-2.41 (m, 1H, CH), 2.26 (d, J = 7.0 Hz, 1H, CH), 1.62 (dd, J = 1.6, 6.4 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.01(d, J = 6.8 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>).

# (1R,4R,7S)-3,3-διμεθοξυ-1-((Ε)-προπ-1-εν-1-υλο)-7-(*p*-τολυλο)δικυκλο[2.2.2]οκτ-5εν-2-όνη 180ι



<sup>1</sup>**H NMR** (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : δ = 7.04-6.94 (m, 4H, αρωματικά), 6.69-6.63 (m, 1H, CH), 6.15 (d, J = 8.3 Hz, 1H, CH), 5.56 (d, J = 16.0 Hz, 1H, CH), 5.24-5.10 (m, 1H, CH), 3.42 (s, 3H, O-CH<sub>3</sub>), 3.38 (s, 3H, O-CH<sub>3</sub>), 3.23-3.20 (m, 1H, CH), 3.15 (dd, J = 6.7, 9.6 Hz, 1H, CH), 2.65-2.55

(m ,1H, CH<sub>2</sub>), 2.30 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.69 (ddd, J = 2.6, 6.7, 13.3 Hz, 1H, CH<sub>2</sub>), 1.54 (dd, J = 1.3, 6.4 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>).

<sup>13</sup>**C** NMR (62.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  = 201.4, 140.3, 135.9, 134.3(+), 128.7(+), 128.4(+), 128.3(+), 127.8(+), 126.3(+), 94.1, 58.4, 50.3(+), 49.6(+), 45.1(+), 38.6(+), 32.0(-), 20.9(+), 18.3(+).

**IR** (neat) : v = 2962 cm<sup>-1</sup>, 2944, 2834, 1738, 1514, 1452, 1148, 1064, 1054, 816.

**HRMS** (ESI) : Υπολογισθέν Μ.Β. C<sub>20</sub>H<sub>25</sub>O<sub>3</sub> m/z 313.1798 βρέθηκε 313,1802.

(1R,4R,7S)-7-(4-χλωροφαινυλο)3,3-διμεθοξυ-1-((Ε)-προπ-1-εν-1-

#### υλο)δικυκλο[2.2.2]οκτ-5-εν-2-όνη 180ια



<sup>1</sup>**H NMR** (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  = 7.18-6.96 (m, 4H, αρωματικά), 6.68-6.62 (m, 1H, CH), 6.11 (d, J = 8.3 Hz, 1H, CH), 5.45 (d, J = 16.0 Hz, 1H, CH), 5.13 (qd, J = 6.6, 16.0 Hz, 1H, CH), 3.39 (s, 3H, O-CH<sub>3</sub>), 3.35 (s, 3H, O-CH<sub>3</sub>), 3.24-3.18 (m, 1H, CH), 3.13 (dd, J = 6.6, 9.7 Hz,

1H, CH), 2.64-2.53 (m, 1H, CH<sub>2</sub>), 1.62 (ddd, J = 2.8, 6.4, 13.3 Hz, 1H, CH<sub>2</sub>), 1.51 (dd, J = 1.6, 6.4 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>).
<sup>13</sup>**C** NMR (62.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  = 201.0, 141.8, 134.7(+), 132.2, 130.1(+), 128.2(+), 127.9(+), 127.8(+), 125.8(+), 94.0, 58.1, 50.3(+), 49.6(+), 44.8(+), 38.6(+), 32.0(-), 18.3(+).

**IR** (neat) : v = 2964 cm<sup>-1</sup>, 2944, 2836, 1738, 1492, 1148, 1092, 1064, 1058, 1014, 970, 824, 736.

4-((1R,2S,4R)-8,8-διμεθοξυ-7-οξο-1-((Ε)-προπ-1-εν-1-υλο)δικυκλο[2.2.2]οκτ-5-εν-2υλο)οξικός φαινυλεστέρας 180ιβ



<sup>1</sup>**H NMR** (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : δ = 7.16-6.88 (m, 4H, αρωματικά), 6.67-6.60 (m, 1H, CH), 6.10 (d, J = 8.3 Hz, 1H, CH), 5.46 (d, J = 16.0 Hz, 1H, CH), 5.09 (qd, J = 6.4, 16.0 Hz, 1H, CH), 3.38 (s, 3H, O-CH<sub>3</sub>), 3.34 (s, 3H,O-CH<sub>3</sub>), 3.23-3.11 (m, 2H, 2CH), 2.62-2.51 (m, 1H, CH<sub>2</sub>), 2.24 (s,

3H, CH<sub>3</sub>), 1.65 (ddd, J = 2.7, 6.6, 13.4 Hz, 1H, CH<sub>2</sub>), 1.49 (dd, J = 1.6, 6.4 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>).

<sup>13</sup>**C NMR** (62.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  = 201.2, 169.3, 149.2, 140.8, 134.6(+), 129.6(+), 128.2(+), 128.0(+), 125.8(+), 120.7(+), 94.0, 58.3, 50.3(+), 49.6(+), 44.9(+), 38.5(+), 31.9(-), 21.0(+), 18.2(+).

**IR** (neat) : v = 2962 cm<sup>-1</sup>, 2943, 2833, 1766, 1730, 1504, 1369, 1201, 1053, 1018, 734.

#### (1R,2R,4R)-8,8-διμεθοξυ-7-οξο-1-((Ε)-προπ-1-εν-1-υλο)δικυκλο[2.2.2]οκτ-5-ενο-2καρβοξυλικός μεθυλεστέρας 180ιγ



<sup>1</sup>**H** NMR (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  = 6.55-6.49 (m, 1H, CH), 6.11 (d, J = 8.3 Hz, 1H, CH), 5.75-5.64 (m, 2H), 3.55 (s, 3H, O-CH<sub>3</sub>), 3.31 (s, 3H, O-CH<sub>3</sub>), 3.30 (s, 3H, O-CH<sub>3</sub>), 3.18-3.12 (m, 1H, CH), 2.93 (ddd, J = 1.0, 6.6, 9.7 Hz, 1H, CH), 2.34-2.24 (m, 1H, CH<sub>2</sub>), 1.75 (d, J = 4.9 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.64 (ddd, J = 2.7, 6.6, 12.7 Hz, 1H,

CH<sub>2</sub>).

<sup>13</sup>**C NMR** (62.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : δ = 199.3, 173.4, 134.0(+), 128.3(+), 127.2(+), 125.3(+), 93.9, 55.4, 51.4, 50.1(+), 49.7(+), 44.3(+), 38.2(+), 27.3(-), 18.4(+).

**IR** (neat) : v = 2950 cm<sup>-1</sup>, 2838, 1740, 1436, 1194, 1172, 1148, 1064, 970.

**HRMS** (ESI) : Υπολογισθέν Μ.Β. C<sub>15</sub>H<sub>21</sub>O<sub>5</sub> m/z 281.1384 βρέθηκε 281.1386.

#### (1R,4R,7S)-3,3-διμεθοξυ-1-((Ε)-προπ-1-εν-1-υλο)-7-(τολυλο)δικυκλο[2.2.2]οκτ-5εν-2-όνη 180ιε\*

\*Μετά την αντίδραση πραγματοποιήθηκε μετάθεση της μεθυλο-ομάδας στο βενζυλικό δακτύλιο, οδηγώντας σε δύο πιθανά προϊόντα. Από τα φασματοσκοπικά δεδομένα που διαθέτουμε δεν μπορούμε να πούμε με σιγουριά αν πρόκειται για το ορθο-τόλυλο ή το μετα-τόλυλο προϊόν.



<sup>1</sup>H NMR (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : δ = 7.15-6.85 (m, 5H, αρωματικά), 6.69-6.63 (m, 1H, CH), 6.15 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 5.50 (d, J = 16.0 Hz, 1H, CH), 5.15 (qd, J = 6.4, 16.0 Hz, 1H, CH), 3.42 (s, 3H, O-CH<sub>3</sub>), 3.38 (s, 3H, O-CH<sub>3</sub>), 3.25-3.19 (m, 1H), 3.16-3.10 (m, 1H), CH), 2.65-2.54 (m, 1H, CH<sub>2</sub>), 2.30 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.75-1.65 (m, 1H, CH<sub>2</sub>), 1.52 (dd, J = 1.7, 6.4 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>).



<sup>13</sup>**C NMR** (62.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  = 201.3, 143.2, 137.2, 134.3(+), 129.7(+), 128.4(+), 127.9(+), 127.6(+), 127.2(+), 126.1(+), 125.8(+), 94.1, 58.3, 50.3(+), 49.6(+), 45.3(+), 38.6(+), 32.1(-), 21.3(+), 18.3(+).

(1S,4R)-3,3-διμεθοξυ-1-((Ε)-προπ-1-εν-1-υλο)δικυκλο[2.2.2]οκτα-5,7-διεν-2-όνη 180ιζ



<sup>1</sup>H NMR (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : δ = 6.48-6.42 (m, 2H), 6.28 (dd, J = 1.7, 7.1 Hz, 2H), 6.05 (dd, J = 1.2, 15.9 Hz, 1H), 5.84 (qd, J = 6.3, 15.9 Hz, 1H), 3.98 (tt, 1.9, 6.3 Hz, 1H), 3.33 (s, 6H), 1.85 (dd, J = 1.4, 6.3 Hz, 3H).

<sup>13</sup>**C NMR** (62.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : δ = 194.4, 133.6(+), 132.1(+), 128.6(+), 126.5(+), 90.9, 61.2, 50.0(+), 43.5(+), 18.4(+).

**IR** (KBr) : v = 3070 cm<sup>-1</sup>, 2972, 2916, 1726, 1699, 1573, 1417, 1303, 1263, 1143, 1058, 1031, 972, 748.

(3aR,4R,7S,7aS)-8,8-διμεθοξυ-4-((Ε)-προπ-1-εν-1-υλο)-3a,4,7,7a-τετραϋδρο-1*H*-4,7αιθανοϊνδεν-9-όνη 182



<sup>1</sup>H NMR (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  = 6.30-6.24 (m, 1H), 6.03-5.94 (m, 1H), 5.77-5.49 (m, 3H), 5.40-5.37 (m, 1H), 3.36 (s, 3H), 3.29 (s, 3H), 3.14-3.11 (m, 1H), 2.97-2.87 (m, 1H), 2.61-2.50 (m, 1H), 2.07-1.95 (m, 1H), 1.80 (dd, J = 0.9, 5.9 Hz, 3H).

<sup>13</sup>C NMR (62.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  = 202.7, 133.3(+), 131.0(+), 129.6(+), 129.4(+), 127.3(+), 126.8(+), 94.7, 57.3, 54.6(+), 50.3(+), 49.5(+), 43.2(+), 38.8(-), 34.4(+), 18.4(+).

**IR** (neat) : v = 3055 cm<sup>-1</sup>, 2945, 2846, 1731, 1442, 1242, 1143, 1054, 1031, 970, 748.

#### (1S,4R)-5,5-διμεθοξυ-7-((Ε)-προπ-1-εν-1-υλο)-1,4a,5,8a-τετραϋδρο-1,4αιθανοναφθαλεν-6(4*H*)-όνη 186



<sup>1</sup>**H NMR** (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  = 6.27 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 6.16 (dd, J = 6.6, 15.8 Hz, 1H), 6.07-6.01 (m, 1H), 5.92 (d, J = 15.8 Hz, 1H), 5.85-5.79 (m, 1H), 3.29 (s, 3H), 3.00 (s, 3H), 2.92-2.86 (m, 1H), 2.67-2.65 (m, 1H), 2.53-2.46 (m, 2H), 1.72 (d, J = 6.6 Hz, 3H), 1.65-1.50 (m, 2H), 1.46-1.36 (m, 1H), 1.26-1.18 (m, 1H).

<sup>13</sup>**C NMR** (62.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  = 195.2, 143.3(+), 135.2, 132.8(+), 132.7(+), 127.8(+), 125.2(+), 99.7, 50.0(+), 48.3(+), 44.1(+), 41.3(+), 35.6(+), 30.3(+), 26.9(-), 23.5(-), 18.6(+).

**IR** (neat) : v = 2940 cm<sup>-1</sup>, 2910, 2868, 1708, 1448, 1374, 1146, 1054, 970, 716.

(4aS,5S,9R,9aS)-1,1-διμεθοξυ-3-((Ε)-προπ-1-εν-1-υλο)-1,4a,5,8,9,9a-εξαϋδρο-2*Η*-5,9-αιθανοβενζυλο[7]αννουλεν-2-όνη 189



<sup>1</sup>**H NMR** (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  = 6.20-6.19 (m, 1H), 6.16-6.07 (m, 1H), 5.97-5.91 (m, 2H), 5.85-5.76 (m, 2H), 5.39 (dtd, J = 1.1, 3.6, 10.9 Hz, 1H), 3.41-3.38 (m, 1H), 3.25 (s, 3H), 3.03 (s, 3H), 3.01-2.97 (m, 1H), 2.72-2.65 (m, 1H), 2.39-2.33 (m, 1H), 2.22-2.17 (m, 2H), 1.71 (d, J = 6.5 Hz, 3H).

<sup>13</sup>**C NMR** (62.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  = 194.6, 145.1(+), 135.0, 134.7(+), 129.5(+), 128.7(+), 127.9(+), 127.8(+), 125.0(+), 100.6, 50.3(+), 48.3(+), 44.7(+), 43.9(+), 38.2(+), 35.3(-), 29.5(+), 18.6(+).

**IR** (neat) : v = 2956 cm<sup>-1</sup>, 2937, 2879, 2829, 1703, 1697, 1442, 1197, 1143, 1056, 968, 732.

#### (1S,4R,7S)-3,3-διμεθοξυ-1-((Ε)-3-οξοβουτ-1-εν-1-υλο)-7-φαινυλοδικυκλο[2.2.2]οκτ-5-εν-2-όνη 190α



<sup>1</sup>**H NMR** (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : δ = 7.19-7.16 (m, 3H, αρωματικά), 7.05-7.01 (m, 2H, αρωματικά), 6.80 (d, J = 16.8 Hz, 1H, CH), 6.76-6.70 (m, 1H, CH), 6.11 (d, J = 8.3 Hz, 1H, CH), 5.64 (d, J = 16.8 Hz, 1H, CH), 3.41 (s, 3H, O-CH<sub>3</sub>), 3.35 (s, 3H, O-CH<sub>3</sub>), 3.31-3.27 (m, 2H), 2.70-2.60 (m, 1H, CH<sub>2</sub>), 2.07 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.73 (ddd, J = 2.7, 6.7, 13.3 Hz, 1H, CH<sub>2</sub>).

<sup>13</sup>**C** NMR (62.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  = 199.4, 197.7, 142.3(+), 141.8, 135.6(+), 132.6(+), 128.4(+), 128.2(+), 127.2(+), 126.1(+), 94.0, 58.7, 50.3(+), 49.8(+), 45.6(+), 38.8(+), 31.8(-), 26.4(+).

(1S,4S,8S)-3,3-διμεθοξυ-1-((Ε)-3-οξοβουτ-1-εν-1-υλο)-8-φαινυλοδικυκλο[2.2.2]οκτ-5-εν-2-όνη 190α'



<sup>1</sup>H NMR (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : δ = 7.27-7.23 (m, 2H, αρωματικά), 7.16-7.10 (m, 3H, αρωματικά), 6.70-6.57 (m, 2H, CH), 6.27 (dd, J = 1.3, 8.2 Hz, 1H, CH), 6.13 (d, J = 17.0 Hz, 1H, CH), 3.51 (s, 3H, O-CH<sub>3</sub>), 3.38 (s, 3H, O-CH<sub>3</sub>), 3.32-3.27 (m, 1H, CH), 3.01 (dd, J = 7.5, 11.1 Hz, 1H, CH), 2.23-2.09 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 2.70 (s, 3H, CH<sub>3</sub>).

 $13C \text{ NMR} (62.5 \text{ MHz}, \text{CDCl}_3) : \delta = 200.9, 198.7, 144.5(+), 139.7, 134.6(+), 132.0(+), 130.6(+), 128.9(+), 128.3(+), 127.1(+), 95.7, 58.5, 53.9(+), 50.6(+), 49.4(+), 38.6(+), 28.6(-), 25.9(+).$ 

#### (1S,4S,4aS,9aS)-11,11-διμεθοξυ-4-((Ε)-3-οξοβουτ-1-εν-1-υλο)-4,4a,9,9a-τετραϋδρο-1*H*-1,4-αιθανοφθορεν-10-όνη 180β



<sup>1</sup>H NMR (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : δ = 7.23 (d, J = 16.6 Hz, 1H, CH), 7.15-6.94 (m, 4H, αρωματικά), 6.42-6.36 (m, 1H, CH), 6.13 (d, J = 16.6 Hz, 1H, CH), 5.96 (d, J = 8.5 Hz, 1H, CH), 3.74 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 3.45 (s, 3H, O-CH<sub>3</sub>), 3.33 (s, 3H, O-CH<sub>3</sub>), 3.35-3.31 (m, 2H), 3.23-3.12 (m, 1H), 2.80-2.71 (m, 1H), 2.41 (s, 3H, CH<sub>3</sub>).

<sup>13</sup>**C** NMR (62.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  = 200.8, 197.5, 144.2, 142.7(+), 140.4, 132.9(+), 132.8(+), 127.6(+), 125.9(+), 125.8(+), 124.2(+), 94.2, 59.0, 53.3(+), 50.4(+), 49.7(+), 43.5(+), 37.3(-), 36.4(+), 27.5(+).

#### (1R,4R,7R)-3,3-διμεθοξυ-1-((Ε)-3-οξοβουτ-1-εν-1-υλο)-7-(φαινυλοθειο)δικυκλο[2.2.2]οκτ-5-εν-2-όνη 190δ



<sup>1</sup>**H NMR** (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  = 7.30-7.16 (m, 5H, αρωματικά), 6.67 (d, J = 16.8 Hz, 1H, CH), 6.61-6.55 (m, 1H, CH), 6.22-6.15 (m, 2H, CH), 3.74 (dd, J = 5.6, 9.3 Hz, 1H, S-CH, 3.34 (s, 3H, O-CH<sub>3</sub>), 3.28 (s, 3H, O-CH<sub>3</sub>), 3.15-3.10 (m, 1H, CH), 2.72 (ddd, J = 2.7, 9.3, 13.9 Hz, 1H, CH<sub>2</sub>), 1.96 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.53 (ddd, J = 3.2, 5.6, 13.9 Hz, 1H, CH<sub>2</sub>).

<sup>13</sup>**C** NMR (62.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  = 199.2, 198.0, 141.7(+), 135.4, 135.1(+), 133.3(+), 131.5(+), 129.0(+), 127.1(+), 125.8(+), 93.7, 59.7, 50.4(+), 49.7(+), 47.8(+), 38.0(+), 31.3(-), 25.9(+).

(1S,4R,7R)-7-ακετυλο-3,3-διμεθοξυ-1-((Ε)-3-οξοβουτ-1-εν-1-υλο)δικυκλο[2.2.2]οκτ-5-εν-2-όνη 190ε



<sup>1</sup>**H NMR** (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  = 6.93 (d, J = 16.6 Hz, 1H, CH), 6.54-6.48 (m, 1H, CH), 6.21 (d, J = 8.4 Hz, 1H, CH), 6.18 (d, J = 16.6 Hz, 1H, CH), 3.36 (s, 3H, O-CH<sub>3</sub>), 3.32 (s, 3H, O-CH<sub>3</sub>), 3.30-3.21 (m, 2H, CH), 2.50-2.39 (m, 1H, CH<sub>2</sub>), 2.31 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 2.05 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.52 (ddd, J = 2.8, 6.7, 12.7 Hz, 1H, CH<sub>2</sub>).

<sup>13</sup>**C** NMR (62.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  = 205.5, 197.9, 197.5, 141.8(+), 133.6(+), 132.8(+), 127.4(+), 93.9, 55.7, 51.3(+), 50.2(+), 49.8(+), 38.1(+), 30.2(+), 27.1(+), 26.6(-).

## (1S,4R,7S)-3,3-διμεθοξυ-7-(4-μεθοξυφαινυλο)-1-((Ε)-οξοβουτ-1-εν-1υλο)δικυκλο[2.2.2]οκτ-5-εν-2-όνη 190η



<sup>1</sup>**H NMR** (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  = 6.97-6.93 (m, 2H, αρωματικά), 6.80 (d, J = 16.7 Hz, 1H, CH), 6.75-6.70 (m, 3H, 2 αρωματικά, 1 CH), 6.10 (d, J = 8.2 Hz, 1H, CH), 5.67 (d, J = 16.7 Hz, 1H, CH), 3.73 (s, 3H, O-CH<sub>3</sub>), 3.40 (s, 3H, O-CH<sub>3</sub>), 3.35 (s, 3H, O-CH<sub>3</sub>), 3.30-3.24 (m, 2H, CH), 2.68-2.57 (m, 1H, CH<sub>2</sub>), 2.10 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.68 (ddd, J =

2.8, 6.7, 13.4 Hz, 1H, CH<sub>2</sub>).

<sup>13</sup>**C NMR** (62.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  = 199.6, 197.8, 158.6, 142.6(+), 135.4(+), 133.8, 132.5(+), 129.3(+), 126.1(+), 113.5(+), 94.0, 58.9, 55.1(+), 50.4(+), 49.8(+), 44.9(+), 38.8(+), 31.9(-), 26.4(+).

**HRMS** (ESI) : Υπολογισθέν Μ.Β. C<sub>21</sub>H<sub>24</sub>O<sub>5</sub>Na m/z 379.1516 βρέθηκε 379.1482.

# (1S,4S,8S)-3,3-διμεθοξυ-8-(4-μεθοξυφαινυλο)-1-((Ε)-οξοβουτ-1-εν-1υλο)δικυκλο[2.2.2]οκτ-5-εν-2-όνη 190η'



<sup>1</sup>**H NMR** (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  = 7.07-7.04 (m, 2H, αρωματικά), 6.80-6.77 (m, 2H, αρωματικά), 6.67 (d, J = 17.1 Hz, 1H, CH), 6.61-6.54 (m, 1H, CH), 6.25 (dd, J = 1.4, 8.2 Hz, 1H, CH), 6.13 (d, J = 17.0 Hz, 1H, CH), 3.77 (s, 3H, O-CH<sub>3</sub>), 3.50 (s, 3H, O-CH<sub>3</sub>), 3.36 (s, 3H, O-CH<sub>3</sub>), 3.28-3.25 (m, 1H, CH), 2.98 (dd, J = 8.3, 10.3, 1H, CH), 2.17-2.11 (m ,2H, CH<sub>2</sub>), 2.10 (s, 3H, CH<sub>3</sub>).

<sup>13</sup>**C** NMR (62.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  = 201.0, 198.7, 158.6, 144.8(+), 134.5(+), 131.9(+), 131.6, 130.5(+), 130.0(+), 113.7(+), 95.7, 58.7, 55.1(+), 53.2(+), 50.6(+), 49.3(+), 38.6(+), 28.6(-), 26.0(+).

**HRMS** (ESI) : Υπολογισθέν Μ.Β. C<sub>21</sub>H<sub>24</sub>O<sub>5</sub>Na m/z 379.1516 βρέθηκε 379.1488.

#### (1S,4R,7S)-3,3-διμεθοξυ-1-((Ε)-3-οξοβουτ-1-εν-1-υλο)-7-(*p*τολυλο)δικυκλο[2.2.2]οκτ-5-εν-2-όνη 190ι



<sup>1</sup>**H NMR** (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  = 7.00-6.90 (m, 4H, αρωματικά), 6.80 (d, J = 16.7 Hz, 1H, CH), 6.75-6.69 (m, 1H, CH), 6.11 (d, J = 8.4 Hz, 1H, CH), 5.66 (d, J = 16.7 Hz, 1H, CH), 3.41 (s, 3H, O-CH<sub>3</sub>), 3.35 (s, 3H, O-CH<sub>3</sub>), 3.31-3.25 (m, 2H, CH), 2.68-2.58 (m, 1H, CH2), 2.25 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 2.10 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.70 (ddd, J = 2.6, 6.7, 13.3 Hz,

1H, CH<sub>2</sub>).

<sup>13</sup>**C NMR** (62.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  = 199.6, 197.8, 142.6(+), 138.8, 136.8, 135.4(+), 132.6(+), 128.9(+), 128.2(+), 126.1(+), 94.0, 58.5, 50.4(+), 49.8(+), 45.3(+), 38.8(+), 31.9(-), 26.3(+), 20.8(+).

# (1S,4R,7S)-7-(4-χλωροφαινυλο)-3,3-διμεθοξυ-1-((Ε)-3-οξοβουτ-1-εν-1υλο)δικυκλο[2.2.2]οκτ-5-εν-2-όνη 190ια



<sup>1</sup>**H NMR** (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : δ = 7.17-7.14 (m, 2H, αρωματικά), 7.00-6.96 (m, 2H, αρωματικά), 6.81-6.71 (m, 2H, CH), 6.11 (d, J = 8.2 Hz, 1H, CH), 5.70 (d, J = 16.7 Hz, 1H, CH), 3.40 (s, 3H, O-CH<sub>3</sub>), 3.35 (s, 3H, O-CH<sub>3</sub>), 3.30-3.26 (m, 2H, CH), 2.70-2.60 (m, 1H, CH<sub>2</sub>), 2.11 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.65 (ddd, J = 2.7, 6.6, 13.4 Hz, 1H, CH<sub>2</sub>).

<sup>13</sup>**C NMR** (62.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  = 199.1, 197.4, 141.9(+), 140.4, 135.9(+), 133.0, 132.7(+), 129.6(+), 128.3(+), 125.9(+), 939., 58.5, 50.4(+), 49.8(+), 45.0(+), 38.7(+), 32.0(-), 26.6(+).

(1S,4S,8S)-8-(4-χλωροφαινυλο)-3,3-διμεθοξυ-1-((Ε)-3-οξοβουτ-1-εν-1υλο)δικυκλο[2.2.2]οκτ-5-εν-2-όνη 190ια'



<sup>1</sup>**H NMR** (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : δ = 7.24-7.21 (m, 2H, αρωματικά), 7.09-7.06 (m, 2H, αρωματικά), 6.69 (d, J = 17.0 Hz, 1H, CH), 6.63-6.57 (m, 1H, CH), 6.23 (dd, J = 1.2, 8.2 Hz, 1H, CH), 6.14 (d, J = 17.0 Hz, 1H, CH), 3.48 (s, 3H, O-CH<sub>3</sub>), 3.36 (s, 3H, O-CH<sub>3</sub>), 3.29-3.26 (m, 1H,CH), 2.99 (d, J = 8.4, 10.1 Hz, 1H, CH), 2.17-2.11 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 2.10 (s, 3H, CH<sub>3</sub>).

<sup>13</sup>**C NMR** (62.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  = 200.6, 198.4, 144.0(+), 138.3, 134.8(+), 133.0, 132.3(+), 130.5(+), 130.3(+), 128.5(+), 95.7, 58.3, 53.1(+), 50.6(+), 49.4(+), 38.6(+), 28.7(-), 26.1(+).

#### 4-((1S,2S,4R)-8,8-διμεθοξυ-7-οξο-1-((Ε)-3-οξοβουτ-1-εν-1-υλο)δικυκλο[2.2.2]οκτ-5εν-2-υλο)οξικός φαινυλεστέρας 190ιβ



<sup>1</sup>**H NMR** (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  = 7.05-7.01 (m, 2H, αρωματικά), 6.92-6.89 (m, 2H, αρωματικά), 6.83-6.69 (m, 2H, CH), 6.09 (d, J = 8.2 Hz, 1H, CH), 5.65 (d, J = 16.7 Hz, 1H, CH), 3.39 (s, 3H, O-CH<sub>3</sub>), 3.34 (s, 3H, O-CH<sub>3</sub>), 3.32-3.26 (m, 2H, CH), 2.68-2.58 (m, 1H, CH<sub>2</sub>), 2.23 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 2.07 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.68 (ddd, J = 2.6, 6.6, 13.3

Hz, 1H, CH<sub>2</sub>)

<sup>13</sup>**C NMR** (62.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  = 199.2, 197.5, 169.2, 149.6, 141.9(+), 139.4(+), 135.8(+), 132.6(+), 129.3(+), 126.1(+), 121.2(+), 93.9, 58.6, 50.4(+), 49.8(+), 45.0(+), 38.7(+), 31.8(-), 26.7(+), 20.9(+).

#### 4-((1S,2S,4S)-7,7-διμεθοξυ-8-οξο-4-((Ε)-3-οξοβουτ-1-εν-1-υλο)δικυκλο[2.2.2]οκτ-5εν-2-υλο)οξικός φαινυλεστέρας 190ιβ'



<sup>1</sup>**H NMR** (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  = 7.16-7.12 (m, 2H, αρωματικά), 6.99-6.95 (m, 2H, αρωματικά), 6.67 (d, J = 17.0 Hz, 1H, CH), 6.62-6.56 (m, 1H, CH), 6.24 (dd, J = 1.3, 8.2 Hz, 1H, 6.12 (d, J = 17.0 Hz, 1H, CH), 3.48 (s, 3H, O-CH<sub>3</sub>), 3.36 (s, 3H, O-CH<sub>3</sub>), 3.30-3.25 (m, 1H, CH), 3.04-2.97 (m, 1H, CH), 2.27 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 2.18-2.13 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 2.08 (s, 3H, CH<sub>3</sub>).

<sup>13</sup>C NMR (62.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : δ = 200.8, 198.6, 169.3, 149.6, 144.3(+), 137.3, 134.8(+), 132.2(+), 130.5(+), 130.0(+), 121.4(+), 95.7, 58.4, 53.5(+), 50.6(+), 49.4(+), 38.6(+), 28.6(-), 26.0(+), 21.0(+).

#### (1S,2R,4R)-8,8-διμεθοξυ-7-οξο-1-((Ε)-3-οξοβουτ-1-εν-1-υλο)δικυκλο[2.2.2]οκτ-5ενο-2-καρβοξυλικός μεθυλεστέρας 190ιγ



<sup>1</sup>**H NMR** (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  = 7.00 (d, J = 16.7 Hz, 1H, CH), 6.61-6.55 (m, 1H, CH), 6.15 (d, J = 16.7 Hz, 1H, CH), 6.11 (d, J = 8.3 Hz, 1H, CH), 3.54 (s, 3H, O-CH<sub>3</sub>), 3.33 (s, 3H, O-CH<sub>3</sub>), 3.30 (s, 3H, O-CH<sub>3</sub>), 3.24-3.19 (m, 1H, CH), 3.11-3.05 (m, 1H, CH), 2.44-2.30 (m, 1H, CH<sub>2</sub>), 2.30 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.69 (ddd, J = 2.8, 6.4, 12.9 Hz, 1H, CH<sub>2</sub>).

<sup>13</sup>**C** NMR (62.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  = 197.8, 197.7, 172.4, 141.6(+), 134.9(+), 132.6(+), 125.9(+), 93.8, 55.7, 51.8(+), 50.2(+), 49.9(+), 44.2(+), 38.2(+), 27.0(-), 26.8(+).

#### (1S,2S,3S,4S)-7,7-διμεθοξυ-3-(4-μεθοξυφαινυλο)-8-οξο-4-((Ε)-οξοβουτ-1-εν-1υλο)δικυκλο[2.2.2]οκτ-5-ενο-2-καρβοξυλικός μεθυλεστέρας 190ιζ



<sup>1</sup>**H NMR** (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  = 7.06-7.02 (m, 2H, αρωματικά), 6.80-6.76 (m, 2H, αρωματικά), 6.65 (d, J = 17.1 Hz, 1H, CH), 6.52-6.46 (m, 1H, CH), 6.28 (dd, J = 1.5, 8.3 Hz, 1H, CH), 6.15 (d, J = 17.0 Hz, 1H, CH), 3.75 (s, 3H, O-CH<sub>3</sub>), 3.67-3.65 (m, 1H, CH), 3.65 (s, 3H, O-CH<sub>3</sub>), 3.53 (s, 3H, O-CH<sub>3</sub>), 3.38-3.36 (m, 2H, CH), 3.36 (s,

3H, O-CH<sub>3</sub>), 2.08 (s, 3H, CH<sub>3</sub>).

<sup>13</sup>**C** NMR (62.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  = 200.1, 198.3, 173.3, 158.8, 143.5(+), 132.41(+), 132.37(+), 131.4(+), 130.2, 113.9(+), 94.7, 58.4, 55.2(+), 55.1(+), 52.4(+), 50.6(+), 49.6(+), 46.2(+), 41.8(+), 26.1(+).

## (1S,4R)-5,5-διμεθοξυ-7-((Ε)-οξοβουτ-1-εν-1-υλο)-1,4a,5,8a-τετραϋδρο-1,4αιθανοναφθαλεν-6(4*H*)-όνη 191



<sup>1</sup>**H NMR** (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  = 7.00 (d, J = 16.2 Hz, 1H), 6.79-6.72 (m, 2H), 6.09-6.03 (m, 1H), 5.84-5.78 (m, 1H), 3.30 (s, 3H), 3.03-2.97 (m, 1H), 2.97 (s, 3H), 2.74-2.72 (m, 1H), 2.57-2.51 (m, 2H), 2.25 (s, 3H), 1.72-1.53 (m, 2H), 1.49-1.39 (m, 1H), 1.25-1.17 (m, 1H).

<sup>13</sup>**C** NMR (62.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  = 198.6, 194.0, 153.4(+), 136.8(+), 133.2, 133.0(+), 132.6(+), 128.2(+), 99.6, 49.9(+), 48.4(+), 44.2(+), 42.2(+), 35.4(+), 30.3(+), 28.0(+), 26.7(-), 23.5(-).

#### (4aS,5S,9R,9aS)-1,1-διμεθοξυ-3-((Ε)-3-οξοβουτ-1-εν-1-υλο)-1,4a,5,8,9,9a-εξαϋδρο-2*H*-5,9-αιθανοβενζυλο[7]αννουλεν-2-όνη 192



<sup>1</sup>**H NMR** (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  = 7.02 (d, J = 16.3 Hz, 1H), 6.77-6.68 (m, 2H), 6.00-5.92 (m, 1H), 5.83-5.78 (m, 2H), 5.45-5.39 (m, 1H), 3.52-3.49 (m, 1H), 3.27 (s, 3H), 3.07-3.02 (m, 1H), 3.02 (s, 3H), 2.79-2.73 (m, 1H), 2.41-2.38 (m, 1H), 2.24 (s, 3H), 2.24-2.21 (m, 2H).

<sup>13</sup>**C** NMR (62.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  = 198.6, 193.6, 155.0(+), 136.8(+), 134.6(+), 133.0, 129.7(+), 129.0(+), 128.4(+), 127.5(+), 100.5, 50.3(+), 48.5(+), 45.6(+), 43.9(+), 37.9(+), 35.1(-), 29.5(+), 27.9(+).

#### (1S,4R,8R)-3,3-διμεθοξυ-4-((Ε)-3-οξοβουτ-1-εν-1-υλο)-8φαινυλοδικυκλο[2.2.2]οκτ-5-εν-2-όνη 193α



<sup>1</sup>**H NMR** (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : δ = 7.21-7.13 (m, 3H, αρωματικά), 7.05-7.01 (m, 2H, αρωματικά), 6.89 (d, J = 16.7 Hz, 1H, CH), 6.55-6.49 (m, 1H), 6.34 (d, J = 8.3 Hz, 1H, CH), 5.69 (d, J = 16.6 Hz, 1H, CH), 3.71 (dd, J = 5.5, 9.9 Hz, 1H, CH), 3.53 (s, 3H, O-CH<sub>3</sub>), 3.36-3.32 (m, 1H, CH), 3.22 (s, 3H, O-CH<sub>3</sub>), 2.68-2.58 (m,

1H, CH<sub>2</sub>), 2.08 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.98 (ddd, J = 3.3, 5.5, 13.6 Hz, 1H, CH<sub>2</sub>).

<sup>13</sup>**C** NMR (62.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  = 202.1, 197.8, 144.8(+), 142.7, 134.3(+), 131.4(+), 129.3(+), 128.2(+), 127.8(+), 126.8(+), 95.7, 56.4, 53.7(+), 52.2(+), 48.4(+), 43.6(+), 33.9(-), 26.9(+).

# (1S,4S,8S)-3,3-διμεθοξυ-4-((Ε)-3-οξοβουτ-1-εν-1-υλο)-8-

(φαινυλοθειο)δικυκλο[2.2.2]οκτ-5-εν-2-όνη 193δ



<sup>1</sup>**H NMR** (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : δ = 7.32-7.13 (m, 5H, αρωματικά), 6.80 (d, J = 16.7 Hz, 1H, CH), 6.53 (d, J = 8.3 Hz, 1H, CH), 6.40-6.32 (m, 2H, CH), 4.05 (dd, J = 3.5, 9.2 Hz, 1H, CH), 3.40 (s, 3H, O-CH<sub>3</sub>), 3.27-3.22 (m, 1H, CH), 3.18 (s, 3H, O-CH<sub>3</sub>), 2.78-2.68 (m, 1H, CH<sub>2</sub>), 2.06 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.97-1.89

(m, 1H, CH<sub>2</sub>).

<sup>13</sup>**C** NMR (62.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  = 200.0, 198.2, 143.6(+), 136.2, 134.3(+), 132.7(+), 130.7(+), 129.0(+), 127.6(+), 126.6(+), 95.7, 56.8, 54.2(+), 52.0(+), 47.9(+), 47.6(+), 33.7(-), 26.5(+).

#### (1S,4R,7R)-3,3-διμεθοξυ-4-((Ε)-3-οξοβουτ-1-εν-1-υλο)-7-(φαινυλοθειο)δικυκλο[2.2.2]οκτ-5-εν-2-όνη 193δ'



<sup>1</sup>**H NMR** (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  = 7.42-7.26 (m, 5H, αρωματικά), 7.22 (d, J = 16.7 Hz, 1H, CH), 6.42 (d, J = 8.2 Hz, 1H, CH), 6.28 (d, J = 16.7 Hz, 1H, CH), 6.27-6.21 (m, 1H, CH), 3.74-3.67 (m, 1H, CH), 3.36 (s, 3H, O-CH<sub>3</sub>), 3.35-3.30 (m, 1H, CH), 3.28 (s, 3H, O-CH<sub>3</sub>), 2.75 (dd, J = 9.2, 13.3 Hz,

1H, CH<sub>2</sub>), 2.33 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.20 (dd, J = 5.9, 13.3 Hz, 1H, CH<sub>2</sub>).

<sup>13</sup>**C** NMR (62.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  = 199.4, 198.1, 145.6(+), 137.2(+), 133.8, 132.0(+), 130.6(+), 129.2(+), 127.7(+), 125.3(+), 95.0, 53.7(+), 52.5(+), 51.7(+), 51.1, 41.6(+), 36.0(-), 27.3(+).

# (1S,4R,8R)-3,3-διμεθοξυ-8-(4-μεθοξυφαινυλο)-4-((Ε)-3-οξοβουτ-1-εν-1υλο)δικυκλο[2.2.2]οκτ-5-εν-2-όνη 193η



<sup>1</sup>H NMR (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  = 6.96-6.93 (m, 2H, αρωματικά), 6.89 (d, J = 16.7 Hz, 1H, CH), 6.72-6.68 (m, 2H, αρωματικά), 6.53-6.47 (m, 1H, CH), 6.33 (d, J = 8.3 Hz, 1H, CH), 5.73 (d, J = 16.7 Hz, 1H, CH), 3.73(s, 3H, O-CH<sub>3</sub>), 3.66 (dd, J = 5.4, 9.9 Hz, 1H, CH), 3.51 (s, 3H, O-

CH<sub>3</sub>), 3.33-3.30 (m, 1H, CH), 3.21 (s, 3H, O-CH<sub>3</sub>), 2.66-2.55 (m, 1H, CH<sub>2</sub>), 2.11 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.93 (ddd, J = 3.4, 5.4, 13.6 Hz, 1H, CH<sub>2</sub>).

<sup>13</sup>**C NMR** (62.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  = 202.2, 197.9, 158.3, 145.0(+), 134.7, 134.4(+), 131.4(+), 130.2(+), 128.1(+), 113.1(+), 95.7, 56.5, 55.1(+), 53.7(+), 52.2(+), 48.4(+), 42.8(+), 34.0(-), 26.9(+).

#### (E)-3-((4aS,5S,9R,9aS)-1,1-διμεθοξυ-2-οξο-2,4a,5,8,9,9a-εξαϋδρο-1H-5,9αιθενοβενζυλο[7]αννουλεν-3-υλο)ακρυλικός μεθυλεστέρας 194



<sup>1</sup>**H NMR** (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  = 7.14 (d, J = 16.0 Hz, 1H), 6.63 (d, J = 3.3 Hz, 1H, 6.55 (d, J = 16.0 Hz, 1H), 5.98-5.92 (m, 1H), 5.86-5.79 (m, 2H), 5.47-5.50 (m, 1H), 3.71 (s, 3H), 3.53-3.48 (m, 1H), 3.28 (s, 3H), 3.07-3.03 (m, 1H), 3.03 (s, 3H), 2.80-2.73 (m, 1H), 2.42-2.39 (m, 1H), 2.24-2.20 (m, 2H).

<sup>13</sup>C NMR (62.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  = 193.5, 167.5, 154.9, 138.8(+),

134.6(+), 129.7(+), 129.0(+), 127.5(+), 120.0(+), 100.5, 51.5(+), 50.3(+), 48.5(+), 45.5(+), 43.9(+), 37.9(+), 35.2(-), 29.5(+).

#### (E)-3-((1R,4S)-8,8-διμεθοξυ-7-οξο-1,4,4a,7,8,8a-εξαϋδρο-1,4-αιθανοναφθαλεν-6υλο)ακρυλικός μεθυλεστέρας 195



<sup>1</sup>**H NMR** (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  = 7.10 (d, J = 16.0 Hz, 1H), 6.67 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 6.52 (d, J = 16.0 Hz, 1H), 6.03 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 5.81-5.75 (m, 1H), 3.69 (s, 3H), 3.28 (s, 3H), 3.00-2.95 (m, 1H), 2.95 (s, 3H), 2.71-2.70 (m, 1H), 2.53-2.48 (m, 2H), 1.70-1.50 (m, 2H), 1.47-1.36 (m, 1H), 1.23-1.12 (m, 1H).

<sup>13</sup>**C NMR** (62.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  = 193.8, 167.5, 153.3(+), 138.8(+),

133.02, 132.98(+), 132.6(+), 119.8(+), 99.5, 51.4(+), 49.4(+), 48.4(+), 44.2(+), 42.1(+), 35.3(+), 30.3(+), 26.7(-), 23.5(-).

#### (E)-3-((1S,4R,7S)-5,5-διμεθοξυ-7-(4-μεθοξυφαινυλο)-6-οξοδικυκλο[2.2.2]οκτ-2-εν-1-υλο)ακρυλικός μεθυλεστέρας 196



<sup>1</sup>**H NMR** (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : δ = 7.02-6.95 (m, 3H, 2 αρωματικά, 1 CH), 6.74-6.67 (m, 3H, 2 αρωματικά, 1 CH), 6.12-6.09 (m, 1H), 5.51 (d, J = 16.3 Hz, 1H, CH), 3.73 (s, 3H, O-CH<sub>3</sub>), 3.63 (s, 3H, O-CH<sub>3</sub>), 3.40 (s, 3H, O-CH<sub>3</sub>), 3.34 (s, 3H, O-CH<sub>3</sub>), 3.27-3.23 (m, 2H, CH), 2.67-2.56 (m, 1H, CH<sub>2</sub>), 1.66 (ddd, J = 2.7, 6.6, 13.3 Hz, 1H,

CH<sub>2</sub>).

<sup>13</sup>**C NMR** (62.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  = 199.4, 165.9, 158.5, 143.7(+), 135.3(+), 134.0, 129.4(+), 126.5(+), 123.0(+), 93.9, 58.8, 55.0(+), 51.4(+), 50.3(+), 49.7(+), 44.6(+), 38.7(+), 32.0(-).

(E)-3-((1S,4S,8S)-5,5-διμεθοξυ-8-(4-μεθοξυφαινυλο)-6-οξοδικυκλο[2.2.2]οκτ-2-εν-1-υλο)ακρυλικός μεθυλεστέρας 196'



<sup>1</sup>**H NMR** (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  = 7.07-7.04 (m, 2H, αρωματικά), 6.90 (d, J = 16.5 Hz, 1H, CH), 6.79-6.76 (m, 2H, αρωματικά), 6.60-6.54 (m, 1H, CH), 6.22 (dd, J = 1.5, 8.2 Hz, 1H, CH), 5.94 (d, J = 16.5 Hz, 1H, CH), 3.78 (s, 3H, O-CH<sub>3</sub>), 3.67 (s, 3H, O-CH<sub>3</sub>), 3.48 (s, 3H, O-CH<sub>3</sub>), 3.36 (s, 3H, O-CH<sub>3</sub>), 3.26-3.22 (m, 1H, CH), 2.99 (t, J = 9.3 Hz, 1H, CH), 2.16-2.11 (m, 2H, CH<sub>2</sub>).

<sup>13</sup>**C NMR** (62.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  = 200.7, 166.2, 158.5, 145.2(+), 134.4(+), 131.7, 131.1(+), 129.9(+), 122.4(+), 113.7(+), 95.7, 58.7, 55.1(+), 52.4(+), 51.5(+), 50.6(+), 49.3(+), 38.5(+), 29.0(-).

#### (1S,4S,4aS,9aS)-11,11-διμεθοξυ-4-((Ε)-3-οξο-3-φαινυλοπροπ-1-εν-1-υλο)-4,4a,9,9aτετραϋδρο-1*H*-1,4-αιθανοφθορεν-10-όνη 197β



<sup>1</sup>**H NMR** (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  = 8.02-7.98 (m, 2H), 7.58-7.43 (m, 4H), 7.15-6.96 (m, 5H), 6.46-6.40 (m, 1H), 6.09 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 3.82 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 3.47 (s, 3H), 3.40-3.34 (m, 2H), 3.37 (s, 3H), 3.27-3.15 (m, 1H), 2.82-2.74 (m, 1H).

**197**β **13C NMR** (62.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : δ = 200.8, 189.8, 144.2, 144.0(+), 140.6, 137.5, 132.9(+), 128.7(+), 128.5(+), 128.2(+), 127.9(+), 127.6(+), 126.2(+), 125.9(+), 124.2(+), 94.2, 59.4, 53.6(+), 50.4(+), 49.8(+), 43.6(+), 37.4(-), 36.4(+). (1S,4R,7S)-3,3-διμεθοξυ-7-(4-μεθοξυφαινυλο)-1-((Ε)-3-οξο-3-φαινυλοπροπ-1-εν-1υλο)δικυκλο[2.2.2]οκτ-5-εν-2-όνη 197η



<sup>1</sup>**H NMR** (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  = 7.54-7.47 (m, 3H), 7.39-7.33 (m, 2H), 7.05-6.99 (m, 3H), 6.78-6.72 (m, 3H), 6.40 (d, J = 16.3 Hz, 1H, CH), 6.20 (d, J = 8.3 Hz, 1H, CH), 3.72 (s, 3H, O-CH<sub>3</sub>), 3.42 (s, 3H, O-CH<sub>3</sub>), 3.38 (s, 3H, O-CH<sub>3</sub>), 3.32-3.27 (m, 2H, CH), 2.72-2.61 (m, 1H, CH<sub>2</sub>), 1.72 (ddd, J = 2.8, 6.6, 13.3 Hz, 1H, CH<sub>2</sub>).

<sup>13</sup>**C** NMR (62.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  = 199.3, 190.8(+), 158.7, 143.4(+), 137.5, 135.4(+), 134.2, 132.4(+), 129.7(+), 128.7(+), 128.6(+), 128.2(+), 127.0(+), 113.6(+), 94.0, 59.2, 55.1(+), 50.4(+), 49.8(+), 45.0(+), 38.8(+), 32.0(-).

(1S,4S,8S)-3,3-διμεθοξυ-8-(4-μεθοξυφαινυλο)-1-((Ε)-3-οξο-3-φαινυλοπροπ-1-εν-1υλο)δικυκλο[2.2.2]οκτ-5-εν-2-όνη 198η'



<sup>1</sup>**H NMR** (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : δ = 7.66-7.62 (m, 2H), 7.50-7.47 (m, 1H), 7.38-7.32 (m, 2H, αρωματικά), 7.12-7.08 (m, 2H, αρωματικά), 6.82-6.78 (m, 4H), 6.63-6.57 (m, 1H), 6.34 (dd, J = 1.4, 8.2 Hz, 1H, CH), 3.77 (s, 3H, O-CH<sub>3</sub>), 3.50 (s, 3H, O-CH<sub>3</sub>), 3.38 (s, 3H, O-CH<sub>3</sub>), 3.28-3.25 (m, 1H, CH), 3.12-3.05 (m, 1H, CH), 2.21-2.16 (m, 2H, CH<sub>2</sub>).

<sup>13</sup>**C NMR** (62.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  = 200.9, 191.4, 158.6, 144.8(+), 137.3, 134.3(+), 132.5(+), 132.1, 130.1(+), 128.7(+), 128.5(+), 128.2(+), 113.8(+), 95.7, 59.1, 55.1(+), 52.5(+), 50.6(+), 49.4(+), 38.5(+), 29.0(-).

#### (1S,4R,7S)-7-(4-χλωροφαινυλο)-3,3-διμεθοξυ-1-((Ε)-3-οξο-3-φαινυλοπροπ-1-εν-1υλο)δικυκλο[2.2.2]οκτ-5-εν-2-όνη 198ια



<sup>1</sup>**H NMR** (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : δ = 7.54-7.47 (m, 3H, αρωματικά), 7.40-7.34 (m, 2H, αρωματικά), 7.21-7.18 (m, 2H, αρωματικά), 7.06-6.97 (m, 3H, αρωματικά, CH), 6.80-6.73 (m, 1H, CH), 6.42 (d, J = 16.2 Hz, 1H, CH), 6.19 (d, J = 8.2 Hz, 1H, CH), 3.41 (s, 3H, O-CH<sub>3</sub>), 3.37 (s, 3H, O-CH<sub>3</sub>), 3.34-3.28 (m, 2H, CH), 2.73-2.62 (m, 1H, CH<sub>2</sub>), 1.69 (ddd, J

= 2.7, 6.6, 13.4 Hz, 1H, CH<sub>2</sub>).

<sup>13</sup>**C NMR** (62.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  = 198.9, 190.5, 142.8(+), 140.9, 137.3, 135.8(+), 133.0, 132.6(+), 130.0(+), 128.9(+), 128.5(+), 128.4(+), 128.3(+), 126.8(+), 93.9, 58.8, 50.4(+), 49.8(+), 45.0(+), 38.8(+), 32.0(-).

(1S,4S,8S)-8-(4-χλωροφαινυλο)-3,3-διμεθοξυ-1-((Ε)-3-οξο-3-φαινυλοπροπ-1-εν-1υλο)δικυκλο[2.2.2]οκτ-5-εν-2-όνη 198ια'



<sup>1</sup>**H NMR** (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  = 7.65-7.62 (m, 2H), 7.52-7.49 (m, 1H), 7.41-7.35 (m, 2H), 7.26-7.23 (m, 2H), 7.14-7.10 (m, 2H), 6.80-6.79 (m, 2H), 6.65-6.59 (m, 1H, CH), 6.33 (d, J = 8.5 Hz, 1H, CH), 3.48 (s, 3H, O-CH<sub>3</sub>), 3.38 (s, 3H, O-CH<sub>3</sub>), 3.28-3.26 (m, 1H, CH), 3.10 (dd, J = 7.6, 10.6 Hz, 1H, CH), 2.26-2.16 (m, 2H, CH<sub>2</sub>).

<sup>13</sup>C NMR (62.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 200.7, 191.4, 144.2(+), 138.8, 137.1, 134.6(+), 132.9, 132.7(+), 131.7(+), 130.4(+), 128.71(+), 128.66(+), 128.6(+), 128.3(+), 95.7, 58.6, 52.4(+), 50.6(+), 49.4(+), 38.5(+), 28.9(-).

#### (1S,4R)-5,5-διμεθοξυ-7-((Ε)-3-οξο-3-φαινυλοπροπ-1-εν-1-υλο)-1,4a,5,8aτετραϋδρο-1,4-αιθανοναφθαλεν-6(4*H*)-όνη 198



<sup>1</sup>**H NMR** (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : δ = 7.97-7.93 (m, 2H, αρωματικά), 7.78 (d, J = 15.6 Hz, 1H, CH), 7.55-7.40 (m, 3H, αρωματικά), 7.21 (d, J = 15.6 Hz, 1H, CH), 6.79 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 6.10-6.05 (m, 1H CH), 5.85-5.80 (m, 1H, CH), 3.31 (s, 3H, O-CH<sub>3</sub>), 3.05-3.00 (m, 1H, CH), 3.00 (s, 3H, O-CH<sub>3</sub>), 2.75-2.74 (m, 1H, CH), 2.58-2.51 (m, 2H, CH), 1.68-1.54 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 1.49-1.38 (m, 1H, CH<sub>2</sub>), 1.26-1.21 (m,

1H, CH<sub>2</sub>).

<sup>13</sup>**C NMR** (62.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  = 194.5, 190.5, 155.2(+), 138.6(+), 137.8, 133.5, 133.0(+), 132.7(+), 128.42(+), 128.39(+), 123.5(+), 99.7, 50.0(+), 48.5(+), 44.2(+), 42.3(+), 35.4(+), 30.3(+), 26.7(-), 23.6(-).

#### (1R,4R,7S)-1-βενζοϋλο-3,3-διμεθοξυ-7-φαινυλοδικυκλο[2.2.2]οκτ-5-2-όνη 199



<sup>1</sup>H NMR (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : δ = 7.46-7.42 (m, 3H, αρωματικά),
7.36-7.33 (m, 2H, αρωματικά), 7.07-7.01 (m, 3H, αρωματικά),
6.92 (d, J = 8.2 Hz, 1H, CH), 6.84-6.81 (m, 2H, αρωματικά), 6.766.70 (m, 1H, CH), 4.06 (dd, J = 6.8, 9.5 Hz, 1H, CH), 3.51 (s, 3H, O-

CH<sub>3</sub>), 3.48 (s, 3H, O-CH<sub>3</sub>), 3.30-3.28 (m, 1H, CH), 2.78-2.67 (m, 1H, CH<sub>2</sub>), 1.63 (ddd, J = 2.6, 6.7, 13.1 Hz, 1H, CH<sub>2</sub>).

<sup>13</sup>**C** NMR (62.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  = 198.8, 196.9, 142.0, 137.2, 134.8(+), 131.9(+), 128.6(+), 128.3(+), 128.0(+), 127.9(+), 127.0(+), 126.6(+), 94.7, 68.8, 50.5(+), 50.3(+), 42.6(+), 39.2(+), 33.6(-).

## (1S,4R,7R)-3,3-διμεθοξυ-6-((Ε)-3-οξοβουτ-1-εν-1-υλο)-7φαινυλοδικυκλο[2.2.2]οκτ-5-εν-2-όνη 203α



<sup>1</sup>H NMR (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : δ = 7.20-7.10 (m, 4H, 3 αρωματικά, CH), 7.07-7.03 (m, 2H, αρωματικά), 6.88 (d, J = 6.8 Hz, 1H, CH), 5.78 (d, J = 16.0 Hz, 1H, CH), 3.50-3.45

(m, 2H, CH), 3.39 (s, 3H, O-CH<sub>3</sub>), 3.37-3.34 (m, 1H, CH), 3.33 (s, 3H, O-CH<sub>3</sub>), 2.58-2.48 (m, 1H, CH<sub>2</sub>), 2.13 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.67 (ddd, J = 2.8, 6.3, 13.4 Hz, 1H, CH<sub>2</sub>).

<sup>13</sup>**C NMR** (62.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  = 200.5, 197.9, 142.7, 140.5(+), 140.0(+), 134.6, 128.5(+), 127.1(+), 126.9(+), 93.6, 55.2(+), 50.4(+), 49.8(+), 40.0(+), 39.2(+), 29.0(-), 27.8(+).

(1S,2R,4R)-8,8-διμεθοξυ-7-οξο-6-((Ε)-3-οξοβουτ-1-εν-1-υλο)δικυκλο[2.2.2]οκτ-5ενο-2καρβοξυλικός μεθυλεστέρας 203ιγ



<sup>1</sup>**H NMR** (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  = 7.09 (d, J = 16.1 Hz, 1H, CH), 6.73 (d, J = 6.1 Hz, 1H, CH), 6.23 (d, J = 16.1 Hz, 1H, CH), 3.85-3.84 (m, 1H, CH), 3.60 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 3.32 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 3.28 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 3.30-3.24 (m, 1H, CH), 3.11 (ddd, J = 2.2, 5.6, 10.1 Hz, 1H, CH<sub>2</sub>), 2.36-2.32 (m, 1H, CH), 2.26

(s, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.86 (ddd, J = 3.1, 5.6, 13.4 Hz, 1H, CH<sub>2</sub>).

<sup>13</sup>**C** NMR (62.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  = 199.9, 198.0, 172.4, 140.4(+), 139.3(+), 134.5, 126.8(+), 93.7, 52.2(+), 50.4(+), 49.72(+), 49.65(+), 39.3(+), 38.5(+), 27.5(+), 23.8(-).

**IR** (neat) : v = 3053 cm<sup>-1</sup>, 2951, 2837, 1745, 1666, 1612, 1587, 1435, 1360, 1205, 1095, 1055, 976, 735.

#### (Ε)-7a-μεθοξυ-5-(3-οξοβουτ-1-εν-1-υλο)-2,3,3α,7a-τετραϋδρο-3,6μεθανοβενζοφουραν-7(6*H*)-όνη 206



<sup>1</sup>H NMR (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  = 7.05 (d, J = 16.0 Hz, 1H, CH), 6.49-6.46 (m, 1H, CH), 6.25 (d, J = 16.0 Hz, 1H, CH), 4.15-4.10 (m, 1H, CH), 3.78 (d, J = 8.1 Hz, 1H, CH), 3.47-3.41 (m, 2H), 3.45 (s, 3H, O-CH<sub>3</sub>), 2.59-2.53 (m, 1H), 2.23 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.95-1.89 (m, 1H), 1.81-1.71 (m,1H).

<sup>13</sup>**C** NMR (62.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  = 200.6, 197.8, 139.4, 137.8(+), 135.1(+), 126.6(+), 100.5, 73.8(-), 51.2(+), 45.1(+), 43.6(+), 36.6(+), 30.5(-).

#### (1R,4R,7R)-3,3-διμεθοξυ-5-((Ε)-οξοβουτ-1-εν-1-υλο)-7-φαινυλοδικυκλο[2.2.2]οκτ-5-εν-2-όνη 209



<sup>1</sup>H NMR (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : δ = 7.31-7.21 (m, 4H, 3 αρωματικά, CH), 7.10-7.06 (m, 2H, αρωματικά), 6.47 (d, J = 6.4 Hz, 1H, CH), 6.40 (d, J = 16.1 Hz, 1H, CH), 3.56-3.46 (m, 2H, CH), 3.43 (s, 3H, O-CH<sub>3</sub>), 3.43-3.39 (m, 1H, CH), 3.33 (s, 3H, O-CH<sub>3</sub>), 2.66-2.56 (m, 1H, CH<sub>2</sub>), 2.37 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.58

(ddd, J = 2.6, 6.7, 13.4 Hz, 1H, CH<sub>2</sub>).

<sup>13</sup>**C NMR** (62.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  = 200.0, 198.5, 143.8, 143.3, 139.8(+) 131.9(+), 128.6(+), 127.3(+), 126.9(+), 126.8(+), 93.5, 56.3(+), 50.7(+), 49.9(+), 40.7(+), 39.0(+), 29.6(-), 27.3(+).

#### **ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ**

Διενεργήθηκαν αντιδράσεις Diels-Alder με τέσσερις διαφορετικές αρχικές ομεθοξυ-φαινόλες, στις οποίες συμμετείχαν τέσσερα διενόφιλα, το στυρόλιο, ο ακρυλικός μεθυλεστέρας, το φαινυλοθειοαιθυλένιο και το ινδένιο. Από αυτές τις αντιδράσεις, ορισμένες εκ των οποίων περιγράφονται σε προηγούμενες ενότητες, προέκυψαν ποικίλα αποτελέσματα και μερικά άκρως ενδιαφέροντα συμπεράσματα:

Οι κυκλοπροσθήκες Diels-Alder των υποκατεστημένων ο-βενζοκινονών με ολεφινικά διενόφιλα, εμφανίζουν υψηλή τοπο- και στερεοεκλεκτικότητα. Ενώ υπάρχουν τέσσερα πιθανά κυκλοπροϊόντα, καθώς και οι αντίστοιχες μεταβατικές καταστάσεις (Εικόνα 36), ως μοναδικό προϊόν σχηματίζεται ένα από τα συνολικά τέσσερα πιθανά προϊόντα κυκλοπροσθήκης.



Εικόνα 36 Τέσσερα πιθανά προϊόντα των αντίστοιχων μεταβατικών καταστάσεων για τις κυκλοπροσθήκες

Η εξαιρετική εκλεκτικότητα μπορεί να εξηγηθεί αν αναλογισθούμε τις δευτεροβάθμιες αλληλεπιδράσεις των τροχιακών. Ανταγωνιστικές στερεοχημικές αλληλεπιδράσεις που αναπτύσσονται κατά τη μεταβατική κατάσταση των πιθανών προϊόντων Β και D, μεταξύ του υποκαταστάτη του διενόφιλου και των διμεθοξυομάδων μπορούν να αποσταθεροποιήσουν την exo- προσέγγιση, ευνοώντας τις endo μεταβατικές καταστάσεις που οδηγούν στα προϊόντα Α και C. Το μοντέλο της θεωρίας των μοριακών τροχιακών και ab initio υπολογισμοί προβλέπουν ότι η μεταβατική κατάσταση ortho-endo (A) είναι πιο σταθερή από τη meta-endo (C), και δείχνουν επίσης ότι η κυκλοπροσθήκη λαμβάνει χώρα μέσω ενός σταδιακού πολικού μηχνισμού.<sup>86</sup> Ωστόσο, όταν δύο διαφορετικοί καρβονυλικοί υποκαταστάτες είναι παρόντες, ο ένας από τους δύο ελέγχει την τοποχημεία της αντίδρασης. Στην περίπτωση μας, και στις τέσσερις αρχικές ο-μεθοξυ-φαινόλες, οι καρβονυλικοί υποκαταστάτες κατευθύνουν την ορθο- προσθήκη, αφού σταθεροποιούνται οι δευτερογενείς αλληλεπιδράσεις των τροχιακών που αναπτύσσονται ανάμεσα στον υποκαταστάτη του διενόφιλου και τον καρβονυλικό υποκαταστάτη του φαινυλικού δακτυλίου κατά τη μεταβατική κατάσταση.

Οι τέσσερις προστατευμένες ο-βενζοκινόνες, παρουσίασαν διαφορετικό βαθμό σταθερότητας και δραστικότητας με τα διενόφιλα, για τη σύνθεση των υποκατεστημένων δικυκλο[2.2.2]οκτενονών. Είναι γνωστό ότι ο αυτοδιμεριμός συμβαίνει αυθόρμητα σε θερμοκρασία περιβάλοντος, συνεπώς υπάρχει πάντα ένας ανταγωνισμός μεταξύ του αυτοδιμερισμού και της αντίδρασης Diels-Alder με ένα διενόφιλο, εκτός από την περίπτωση του MOB 174. Για παράδειγμα, το MOB 160 είναι πολύ δραστικό, αυτοδιμερίζεται ταχύτατα σε θερμοκρασία δωματίου προς το αντίστοιχο διμερές, ακόμα και παρουσία μεγάλης περίσσειας διενόφιλου. Σε αντίθεση, το MOB 201 είναι αρκετά σταθερό, δίνοντας μίγματα των επιθυμητών προϊόντων, καθώς και το αντίστοιχο διμερές σε διαφορετικό βαθμό. Ομοίως, το MOB 208 είναι αρκετά σταθερό, παρουσιάζει μειωμένη τάση διμερισμού, δίνοντας μίγματα των επιθυμητών προϊόντων, καθώς και διμερές σε θερμοκρασία δωματίου. Από την άλλη, το MOB 174 διαπιστώθηκε ότι είναι σταθερό σε θερμοκρασία δωματίου, με το αντίστοιχο διμερές να μην ανιχνεύεται καν. Προφανέστατα, οι εν λόγω διαφορές στη σταθερότητα και τη δραστικότητα οφείλονται στη θέση του υποκαταστάτη.



Όταν παράγεται το MOB **174**, η ύπαρξη του υποκαταστάτη στη θέση 5 του δακτυλίου εμποδίζει τον αυτοδιμερισμό, λόγω των εκδηλούμενων στερικών αλληλεπιδράσεων - φαινομένων στη μεταβατική κατάσταση. Επίσης, όλο το μόριο συνιστά δομικό στοιχείο ενός εκτεταμένου συζυγιακού συστήματος, που προσδίδει μεγαλύτερη σταθερότητα στο μόριο. Επιπλέον, ο διπλός δεσμός C<sub>4</sub>=C<sub>5</sub> είναι αυτός που συμμετέχει σε αντιδράσεις Diels-Alder ως διενόφιλο, ενώ ο υποκαταστάτης που φέρει είναι ένας ισχυρός δέκτης ηλεκτρονίων, που δεν του επιτρέπει να συμπεριφέρεται ως διενόφιλο, είτε σε κανονικής, είτε σε αντίστροφης ηλεκτρονιακής πυκνότητας αντιδράσεις Diels-Alder. Όταν παράγεται το MOB 208, η ύπαρξη του ογκώδους υποκαταστάτη στον άνθρακα C4 ελαχιστοποιεί την τάση διμερισμού, με την επιθυμητή αντίδραση Diels-Alder με κάποιο εξωτερικό διενόφιλο να μπορεί να πραγματοποιηθεί και σε θερμοκρασία δωματίου. Όταν παράγεται το MOB **201**, ο ογκώδης υποκαταστάτης στον άνθρακα C<sub>3</sub> οδηγεί σε μειωμένη τάση για διμερισμό. Προφανώς, στην ortho-endo μεταβατική κατάσταση που ευνοείται, εκδηλώνονται στερικές αλληλεπιδράσεις μεταξύ των υποκαταστατών των δύο ΜΟΒ που συμμετέχουν στην αντίδραση. Ενώ, στην περίπτωση του MOB 160, το οποίο διμερίζεται ταχύτατα σε θερμοκρασία δωματίου, ακόμα και παρουσία μεγάλης περίσσειας διενόφιλου, υπάρχουν ελάχιστες στερεοχημικές παρεμποδίσεις ανάμεσα στους δύο υποκαταστάτες κατά την ευνοούμενη ορθο- ένδο μεταβατική κατάσταση.

Επίσης, διαπιστώθηκε ότι υπό ορισμένες προϋποθέσεις, οι αντιδράσεις Diels-Alder των MOBs με αλκένια, ενδέχεται να μην είναι εκλεκτικές και δύνανται να δώσουν μίγμα των δύο ισομερών Α και C (Εικόνα 35). Αυτό συμβαίνει, όταν η αντίδραση πραγματοποιείται σε πολύ δραστικές συνθήκες (θερμοκρασία 200 °C), και στην αντίδραση συμμετέχει ένα πλούσιο ηλεκτρονιακά διενόφιλο.

Επιπλέον, μέσω θερμοδυναμικού ελέγχου που πραγματοποιήθηκε, διαπιστώθηκε ότι, αντίθετα με τη θεωρία που υποστηρίζει ότι τα όρθο- ένδο προϊόντα κυκλοπροσθήκης είναι θερμοδυναμικά σταθερότερα, στη συγκεκριμένη περίπτωση, τα μετα- ένδο προϊόντα είναι θερμοδυναμικά πιο σταθερά, ενώ τα ορθο- ένδο προϊόντα είναι αποτέλεσμα του κινητικού ελέγχου της αντίδρασης.

130

#### ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Στην παρούσα μεταπτυχιακή διατριβή μελετήθηκαν οι αντιδράσεις διάφορων προστατευμένων ο-βενζοκινονών με κυκλικά και άκυκλα αλκένια.

Οι 2-μεθοξυ φαινόλες μπορούν πολύ εύκολα να οξειδωθούν από διακετοξυιωδοβενζόλιο (DIAB), παρουσία μεθανόλης σε θερμοκρασία δωματίου, και να δώσουν 6,6-διμεθοξυκυκλοεξα-2,4-διεν-1-όνες, οι οποίες είναι ευρύτερα γνωστές ως προστατευμένες ο-βενζοκινόνες (MOBs). Στη συνέχεια, τα MOBs μπορούν να αντιδράσουν με διάφορα αλκένια, μέσω αντιδράσεων Diels-Alder προς υποκατεστημένες δικυκλο[2.2.2]οκτενόνες, οι οποίες παρουσιάζουν πολλές συνθετικές δυνατότητες.

Τα MOBs από τη φύση τους, μπορούν να δράσουν είτε ως διένια, είτε ως διενόφιλα σε αντιδράσεις Diels-Alder. Αυτή η συμπεριφορά σε συνδυασμό με τη μεγάλη δραστικότητα που παρουσιάζουν, τα καθιστά πολύ ασταθή με αποτέλεσμα να αυτοδιμερίζονται ταχύτατα πριν προλάβουν να δώσουν τις επιθυμητές αντιδράσεις Diels-Alder με εξωτερικά διενόφιλα. Γι' αυτό το λόγο, εφαρμόζεται η Retro Diels-Alder στρατηγική, κατά την οποία το διμερές υποβάλλεται σε αντίδραση Diels-Alder με τα αντίστοιχα διενόφιλα, για να δώσει τα τελικά επιθυμητά προϊόντα.

Αξίζει να σημειωθεί ότι οι συγκεκριμένες αντιδράσεις Diels-Alder παρουσιάζουν μεγάλη τοπο- και στερεοεκλεκτικότητα. Σε όλες τις περιπτώσεις, από τα τέσσερα πιθανά προϊόντα λαμβάνεται ένα μοναδικό προϊόν και συγκεκριμένα το ορθο- ένδο- ισομερές. Εξαίρεση αποτελούν οι αντιδράσεις με το στυρόλιο και κάποια παρα- υποκατεστημένα στυρόλια που χρησιμοποιήθηκαν, οι οποίες έδωσαν μίγμα δύο ισομερών.

#### ABSTRACT

In the current thesis we studied the reactions of various masked obenzoquinones with cyclic and acyclic alkenes.

2-Methoxy phenols can be oxidized easily by diacetoxyiodobenzene (DIAB), in the presence of methanol at room temperature, to furnish 6,6-dimethoxycycloexa-2,4-dien-1-ones, which are generally known as masked o-benzoquinones (MOBs). Then, the MOBs can react with various alkenes via Diels-Alder reactions to furnish substituted bicyclo[2.2.2]octenones, which have many synthetic possibilities.

MOBs by their nature, can act either as dienes, either as dienophiles in Diels-Alder reactions. This behavior along with the high reactivity the MOBs are presenting, makes them very unstable resulting in facile dimerization before they give the desired Diels-Alder reactions with external dienophiles. Because of the dimerization, the Retro Diels-Alder strategy is applied, wherein the dimer is submited to Diels-Alder reaction with the corresponding dienophiles to give the final desired products.

It is worth mentioning that these Diels-Alder reactions exhibit high regioselectivity and stereoselectivity. In all cases, the ortho-endo isomer is obtained as a sole product, although there are four possible products. Styrene and some psubstituted styrenes that were used are an exception, as the Diels-Alder reactions that were tested with these alkenes furnished a mixture of two isomers.

#### ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- 1. E. Georgopanou, K. I. Martini, P. Pantazis, P. Pelagias, P. Voulgari, L. Hadjiarapoglou, J. Org. Chem., **2015**, 80 (19), 9682–9690.
- 2. Nicolaou K. C., Snyder Scott A., Montagnon Tamsyn, Vassilikogiannakis Georgios, Ang. Chem. Int. Ed., **2002**, 41(10), 1668–1698.
- 3. Zweifel George S., Nantz Michael H., *Modern Organic Synthesis: An Introduction*, **2007**.
- 4. Paula Yurkanis Bruice, Organic Chemistry fourth edition, 2004, p 313.
- Dewar M.J., Olivella S., Stewart J.J., J. Am. Chem. Soc., 1986, 108 (19), 5771– 5779.
- (α) Carey, Part A., p. 839, (β) Houk K.N., Lin Y.T., Brown F.K., J. Am. Chem. Soc., 1986, 108 (3), 554–556.
- (α) K. N. Houk, Acc. Chem. Res., **1975**, 8, 361, (β) O. Eisenstein, J. M. LeFour,
   N. T. Anh, R.F. Hudson, Tetrahedron, **1977**, 33,523.
- 8. Carey, Part A., pp. 836–50
- 9. W. Kirmse, U. Mrotzeck, and R. Siegfried, Chem. Ber., 1991, 124, 238.
- 10. G. Berube, P. Deslomgchamps, Bull. Soc. Chim. Fr., 1987, 103.
- 11. Houk K. N., Luskus L. J., J. Am. Chem. Soc., 1971, 93 (18), 4606–4607.
- (α) Kobuke Yoshiaki, Sugimoto Takuji, Furukawa Junji, Fueno Takayuki, *J. Am. Chem. Soc.*, **1972**, *94 (10)*, *3633–3635*. (β) Williamson Kenneth Lee., Hsu Yuan-Fang Li, *J. Am. Chem. Soc.*, **1970**, *92 (25)*, *7385–7389*.
- 13. Craig David, Shipman J. J., Fowler Ray B., J. Am. Chem. Soc., 1961, 83 (13), 2885–2891.
- 14. Backer H. J., Rec. Trav. Chim. Pays-Bas, 1939, 58, 643.
- 15. Carey, Part A, p. 149
- 16. Klundt Irwin L., Chem. Rev., 1970, 70 (4), 471-487.
- 17. (α) Moriarty R. M., Prakash, O. Acc. Chem. Res., 1986, 19, 244, (β) Zhdankin V.
  V., Stang P. J., Chem. Rev., 2002, 102, 2523, (γ) Zhdankin V. V., Stang, P. J.,
  Chem. Rev., 2008, 108, 5299.
- 18. Plumb J. B., Harper D. J., Chem. Eng. News 1990, 3

- 19. (α)Wirth T., Hirt U.H., *Synthesis*, **1999**, *8*, 1271–1287. (β) Wirth T., *Angew Chem Int Ed*, **2005**, *44*, 3656–3665
- 20. (α) Pelter A., Ward R. S., *Tetrahedron*, **2001**, *57*, *273–282*, (β) Moriarty R. M.,
   Prakash O., Org. React., **2001**, *57*, *327*.
- 21. Kurti L., Herczegh P., Visy J., Simonyi M., Antus S., Pelter A., J. Chem. Soc., Perkin Trans, 1999, 1, 379-380.
- 22. (α) Krishna K. V. R., Sujatha K., Kapil, R. S., *Tetrahedron Lett.*, **1990**, *31*, *1351 1352*, (β) Jacquemont G., Canesi S., J. Org. Chem., **2012**, *77*, *7588*–*7594*.
- 23. Dohi T., Uchiyama T., Yamashita D., Washimi N., Kita, Y., *Tetrahedron Lett.,* **2011**, *52*, *2212–2215*.
- 24. (α) Quideau S., Looney M. A., Pouysıgu L., Org. Lett., 1999, 1, 1651–1654, (β)
  Quideau S., Pouysıgu L., Oxoby M., Looney M. A., Tetrahedron, 2001, 57, 319–329, (γ) Zheng C., Wang L., Li J., Wang L., Wang D. Z., Org. Lett., 2013, 15, 4046–4049.
- 25. (α) Wang, X.; Porco J. A. Jr., Angew. *Chem., Int. Ed.* 2005, 44, 3067–3071, (β) Guerard K. C., Guerinot A., Bouchard-Aubin C., Menard M.-A., Lepage M., Beaulieu M. A., Canesi S., *J. Org. Chem.*, 2012, 77, 2121–2133.
- 26. (α) Kita Y., Tohma H., Inagaki M., Hatanaka K., Yakura T., J. Am. Chem. Soc., **1992**, 114, 2175–2180, (β) Honda T., Shigehisa H., Org. Lett., **2006**, 8, 657-659; (γ) Shigehisa H., Takayama J., Honda T., Tetrahedron Lett., **2006**, 47, 7301–7306.
- 27. A. M. Harned, Tetrahedron Lett., 2014, 55, 4681-4689.
- 28. Hanway P. J., Winter A. H., J. Am. Chem. Soc., 2011, 133, 5086–5093.
- 29. K. Fries, Liebigs Ann. Chem., 1907, 339, 350 356.
- 30. C. L. McIntosh, O. L. Chapman, J. Chem. Soc. D, 1971, 383 384.
- 31. (α) H. Amouri, Y. Besace, J. Le Bras, J. Vaissermann, J. Am. Chem. Soc., 1998, 120, 6171 6172, (β) H. Amouri, J. Le Bras, Acc. Chem. Res., 2002, 35, 501 510.
- 32. (a) Quinone Methides (Ed.: S. E. Rokita), Wiley, New York, 2009, (β) E. E. Weinert, R. Dondi, S. Colloredo-Melz, K. N. Frankenfield, C. H. Mitchell, M. Freccero, S. E. Rokita, J. Am. Chem. Soc., 2006, 128, 11940 –11947.

- 33. Y. Herzig, L. Lerman, W. Goldenberg, D. Lerner, H. E. Gottlieb, A. Nudelman, *J. Org. Chem.*, **2006**, *71*, 4130 4140.
- 34. (a) H. Yoshida, M. Watanabe, H. Fukushima, J. Ohshita, A. Kunai, *Org. Lett.*, **2004**, *6*, 4049 –4051, (β) M. P. McCrane, E. E. Weinert, Y. Lin, E. P. Mazzola, Y. Lam, P. F. Scholl, S. E. Rokita, *Org. Lett.*, **2011**, *13*, *1186 1189*.
- 35. R. M. Jones, C. Selenski, T. R. R. Pettus, J. Org. Chem., 2002, 67, 6911 6915.
- 36. (α) P. Batsomboon, W. Phakhodee, S. Ruchirawat, P. Ploypradith, J. Org. Chem., 2009, 74, 4009 –4012; (β) S. Radomkita, P. Sarnpitaka, J. Tummatornc, P. Batsomboon, S. Ruchirawat, P. Ploypradith, Tetrahedron, 2011, 67, 3904 3914.
- 37. (α) L. Jurd, *Tetrahedron*, **1977**, *33*, *163 168*, (β) L. Jurd, J. N. Roitman, *Tetrahedron*, **1978**, *34*, *57* –*62*
- 38. (α) K. Forest, P. Wan, C. M. Preston, *Photochem. Photobiol. Sci.*, **2004**, *3*, 463-472, (β) M. K. Nayak, P. Wan, *Photochem. Photobiol. Sci.*, **2008**, *7*, 1544 1554, (γ) Y. Chen, M. G. Steinmetz, *J. Org. Chem.*, **2006**, *71*, 6053 –6060.
- 39. (α) F. Liebner, P. Schmid, C. Adelwhrer, T. Rosenau, *Tetrahedron*, 2007, 63, 11817 11821, (β) L. M. Bishop, M. Winkler, K. N. Houk, R. G. Bergman, D. Trauner, *Chem. Eur. J.*, 2008, 14, 5405 –5408.
- 40. W. W. Sullivan, D. Ullman, H. Shechter, *Tetrahedron Lett.*, **1969**, *10*, *457*–461.
- 41. G. C. Nandi, S. Samai, R. Kumar, M. S. Singh, *Tetrahedron*, **2009**, *65*, *7129 7134*.
- 42. A. B. Turner, Q. Rev. Chem. Soc., 1964, 18, 347-360.
- 43. O. L. Chapman, M. R. Engel, J. P. Springer, J. C. Clardy, J. Am. Chem. Soc., **1971**, 93, 6696–6698.
- 44. Y. Genisson, P. C. Tyler, R. N. Young, J. Am. Chem. Soc., 1994, 116, 759 760.
- 45. B. B. Snider, Q. Lu, J. Org. Chem., 1996, 61, 2839 2844.
- 46. (α) J. D. Pettigrew, R. P. Freeman, P. D. Wilson, *Can. J. Chem.*, **2004**, *82*, 1640 –1648, (β) J. D. Pettigrew, J. A. Bexrud, R. P. Freeman, P. D. Wilson, *Heterocycles*, **2004**, *62*, 445 –452.
- 47. (α) Quideau S., Pouysegu L., Org. Prep. Proc. Int., 1999, 31, 617-680, (β) Singh,
  V. Acc. Chem. Res., 1999, 32, 324-333.

- 48. Liao, C.-C., Synthetic Applications of Masked Benzoquinones. In Modern Methodology in Organic Synthesis, Sheno T. Ed., Kodansha: *Tokyo*, **1992**; *pp* 409-424.
- 49. Swenton J. S., Chemistry of Quinone Bis- and Monoketals, John Wiley: *New York*, **1988**, *Vol. 2, Part 2, pp 899-962*.
- 50. Tohma H., Morioka H., Takizawa S., Arisawa M., Kita Y., *Tetrahedron*, **2001**, *57*, *345-352*.
- 51. Kurti L., Herczegh P., Visy J., Simonyi M., Antus S., Pelter A., J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1, 1999, 379-380.
- 52. Chu C.-S., Lee T.-H., Liao C.-C., Synlett, 1994, 635-636.
- 53. 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
- 54. Lai C.-H., Shen Y.-L., Liao C.-C., Synlett, 1997, 1351-1352.
- 55. Liao C.-C., Peddinti R. K., Acc. Chem. Res., 2002, 35, 856-866.
- 56. (α) Gao S.-Y., Lin Y.-L., Rao P. D., Liao C.-C., *Synlett*, **2000**, *421-423*. (β) Gao S.-Y., Ko S., Lin Y.-L., Peddinti R. K., Liao C.-C., *Tetrahedron*, **2001**, *57*, *297-308*.
  (γ) Arjona O., Medel R., Plumet J., *Tetrahedron Lett.*, **1999**, *40*, *8431-8433*.
- 57. Lai C.-H., Shen Y.-L., Liao C.-C., Synlett, 1997, 1351-1352.
- 58. Chittimalla S. K., Liao C.-C., Synlett, 2002, 565-568.
- 59. S. K. Chittimalla, Hui-Yi Shiao, C.-C. Liao, Org. Biomol. Chem., **2006**, *4*, 2267– 2277
- 60. Yen C.-F., Peddinti R. K., Liao C.-C., Org. Lett., 2000, 2, 2909-2912.
- 61. Rao P. D., Chen C.-H., Liao C.-C., Chem. Commun., 1998, 155-156.
- 62. G.-H. Niu, C.-S. Hou, G. J. Chuang, C.-P. Wu, C.-C. Liao, *Eur. J. Org. Chem.*, **2014**, *3794–3801*
- 63. Hsu D.-S., Rao P. D., Liao C.-C., Chem. Commun., 1998, 1795-1796.
- 64. (α) D.-S. Hsu, P. D. Rao, C.-C. Liao. *Chem. Commun.*, **1998**, *1795*. (β) J.-T. Hwang, C.-C. Liao, *Tetrahedron Lett.*, **1991**, *32*, *6583*.
- 65. Lin K.-C., Liao C.-C., Chem. Commun., 2001, 1624-1625.
- 66. Chu C.-S., Lee T.-H., Rao P. D., Song L.-D., Liao C.-C., J. Org. Chem., **1999**, 64, 4111-4118.
- 67. P.-Y. Hsiu, C.-C. Liao, Chem. Commun., 1997, 1085-1086.

- 68. Chen Y.-K., Peddinti R. K., Liao C.-C., Chem. Commun., 2001, 1340-1341.
- 69. (α) F. Seaman, F. Bohlmann, C. Zdero, T. J. Mabry. Diterpenes of Flowering Plants, Springer-Verlag, New York, 1990, (β) S. V. Ley, A. T. Merritt., Nat. Prod., 1992, 9, 243.
- 70. D. Avila, J. D. Medina, Phytochemistry, 1991, 30, 3474.
- 71. T.-H. Lee, C.-C. Liao, Tetrahedron Lett., 1996, 37, 6869.
- 72. Y. Yoaita, M. Kikuchi, Phytochemistry, 1994, 37, 1765.
- 73. Dictionary of Chinese Materia Medica, *p. 2386,* Shanghai Scientific Technological Publishers and Shougakukan, *Shougakukan, Tokyo* **1985.**
- 74. D.-S. Hsu, P.-Y. Hsu, C.-C. Liao, Org. Lett., 2001, 3, 263.
- 75. A. Rudi, T. Yosief, M. Schleyer, Y. Kashman, Org. Lett., 1999, 1, 471.
- 76. D.-Y. Hsu and C.-C. Liao, Org. Lett., 2003, 5, 4741.
- 77. L. A. Loyola, G. Morales, M. Castillo, Phytochemistry, 1979, 18, 1721.
- 78. C.-F. Yen, C.-C. Liao, Angew. Chem., Int. Ed., 2002, 41, 4090.
- 79. M. Kaisin, Y. M. Sheikh, L. J. Durham, C. Djerassi, B. Tursch, D. Daloze, J. C. Braekman, D. Losman, R. Karlsson, *Tetrahedron Lett.*, **1974**, *15*, *2239*.
- 80. D.-S. Hsu, Y.-Y. Chou, Y.-S. Tung, C.-C. Liao, Chem. Eur. J., 2010, 16, 3121 3131
- 81. D. S. Tarbell, M. A. McCall, J. Am. Chem. Soc., 1952, 74, 48
- 82. Ν. Ε. Αλεξάνδρου, Γενική Οργανική Χημεία, 1996, Τεύχος Β.
- B. L. Boger, J. Hong, M. Hikota, M. Ishida, J. Am. Chem. Soc. 1999, 121, 2471-2477.
- 84. S. R. Surasani, R. K. Peddinti, Tetrahedron Letters, 2011, 4615–4618.
- 85. C. Kalogiros, L. P. Hadjiarapoglou, Tetrahedron, 2011, 67, 3216-3225.
- 86. (α) Wang H., Wang Y., Han K.-L., Peng X.-J., J. Org. Chem. 2005, 70, 4910. (β)
  Domingo L. R., Aurell M. J., J. Org. Chem. 2002, 67, 959.
- 87. Armarego W. L. F., Perrin D. D., *Purification of Laboratory Chemicals*, 4rth Edition **1997**.
- 88. Pausacker K., J. Chem. Soc., 1953, 107.
- 89. Paquette L. A., Carr R. V., C. Organic Syntheses Coll. Vol. 7, 453