

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ ΣΧΟΛΗ ΘΕΤΙΚΩΝ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΤΜΗΜΑ ΧΗΜΕΙΑΣ

Αντιδράσεις Diels-Alder προστατευμένων *ο*-βενζοκινονών (MOBs)

ΑΝΑΓΝΩΣΤΟΠΟΥΛΟΣ ΧΡΗΣΤΟΣ ΧΗΜΙΚΟΣ

ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ

IQANNINA 2021

ΠΡΑΚΤΙΚΟ

Τριμελούς Εξεταστικής Επιτροπής

Η τριμελής εξεταστική επιτροπή (αρ. πρωτ. 1047/26.11.2021 της Γενικής Συνέλευσης του Τμήματος Χημείας του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων) που ορίστηκε για την κρίση του Μεταπτυχιακού Διπλώματος Ειδίκευσης του κ. Χρήστου Αναγνωστόπουλου, Χημικού, συνήλθε σε συνεδρίαση στο Πανεπιστήμιο Ιωαννίνων τη Δευτέρα 29 Νοέμβρη 2021, όπου παρακολούθησε την υποστήριξη της διατριβής με τίτλο Αντιδράσεις Diels-Alder Προστατευμένων ο-Βενζοκινονών (MOBς).

Η επιτροπή έκρινε ομόφωνα ότι το μεταπτυχιακό δίπλωμα ειδίκευσης είναι πρωτότυπο και αποτελεί ουσιαστική συμβολή στην πρόοδο της Επιστήμης. Η επιτροπή βαθμολογεί ομόφωνα το μεταπτυχιακό δίπλωμα ειδίκευσης με βαθμό

APISTA-AEKA (-10-)

Τα μέλη της τριμελούς εξεταστικής Επιτροπής

Λάζαρος Χατζηαράπογλου Καθηγητής (επιβλέπων)

Μιχάλης Σίσκος Αναπληρωτής Καθηγητής

Κωνσταντίνος Σκομπρίδης Καθηγητής

Αφιερώνεται στους Γονείς μου

ΠΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

1.	ΕΙΣΑΓΩΓΗ	1
1.	Η Αντίδραση Diels-Alder	1
	1.1 Η γενική θεώρηση της αντίδραση Diels-Alder	1
	1.2 Η τοποοεκλεκτικότητα της αντίδρασης Diels-Alder	4
	1.3 Η στεροειδικότητα της αντίδρασης Diels-Alder (αρχή της cis-προσθήκης)	5
	1.4 Η στεροεκλεκτικότητα της αντίδρασης Diels-Alder (endo κανόνας)	5
	1.5 Το διενόφιλο	8
	1.6 Το διένιο	8
2.	ο-Κινονομεθίδια	10
	2.1 Σύνθεση και δραστικότητα των <i>ο</i> -κινονομεθιδίων	12
	2.2 Χρήση των o-QMs στη σύνθεση φυσικών προϊόντων	15
3.	Κινόνες	19
	3.1 Βιογένεση κινονών	19
	3.2 Εργαστηριακή σύνθεση κινονών	19
4.	Προστατευμένες ο-βενζοκινόνες	20
5.	Οξείδωση φαινολών	21
	5.1 Ηλεκτροχημική οξείδωση	21
	5.2 Οξείδωση με μοριακό οξυγόνο καταλυόμενη απο σύμπλοκα χαλκού	22
	5.3 Οξείδωση από υπεροξείδιο του υδρογόνου, tert-βουτιλο- υδροϋπεροξείδια κα μεταλλικά σύμπλοκα	αι 24
	5.4 Οξείδωση με υπερσθενή ιωδοβενζόλια	28
6.	Αντιδράσεις Diels-Alder των MOBs	30
7.	Ολική σύνθεση φυσικών προϊόντων με χρήση των MOBs	46
8.	ΣΥΖΗΤΗΣΗ - ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ	53
	8.1 Σύνθεση των υποκατεστημένων ο- μεθοξυ φαινολών και των διμερών τους	53
	8.2 Σύνθεση της (E)-4-(-4-υδρόξυ-3-μεθοξυφαίνυλο) βουτ-3-εν-2-όνης	61
	8.3 Σύνθεση του π-μεθοξυστυρολίου 222γ	62
9.	Διαμοριακές αντιδράσεις Diels Alder των MOBs με αλκένια	63
	9.1 Αντίδραση του ΜΟΒ 188 με αλκένια	65
	9.2 Αντίδραση του ΜΟΒ 190 με αλκένια	70

9.3 Αντίδραση του ΜΟΒ 200 με αλκένια	71
9.4 Αντίδραση του MOB 201 αλκένια.	75
9.5 Αντίδραση του MOB 203 με αλκένια	77
9.6 Αντίδραση του MOB 204 με αλκένια	78
9.7 Αντίδραση του MOB 205 με αλκένια	80
10. Διαμοριακές αντιδράσεις των MOBs 200-203 και 205 με π-υποκατεστημένα στυρολικά παράγωγα στους 200 – 220 °C	81
 Διαμοριακές αντιδράσεις Diels Alder των MOBs με trans και cis π-μεθοξυ- κινναμωμικό μεθυλεστέρα. 	87
12. Ενδομοριακές αντιδράσεις Diels Alder των MOBs με αλκενόλες	89
11.1 Αντίδραση των MOBs 238 με αλκενόλες	91
11.2 Αντίδραση των MOBs 241 με αλκενόλες	93
11.3 Αντίδραση του ΜΟΒ 243 με αλλυλική αλκοόλη	94
13. ΠΕΙΡΑΜΑΤΙΚΟ ΜΕΡΟΣ	96
13.1 Συσκευές-Όργανα	96
13.2 Παρασκευή πρώτων υλών	96
Παρασκευή του (διακετόξυ)ιωδοβενζολίου ⁹² (92)	96
Παρασκευή του του π-μεθοξυστυρολίου ⁸⁹ (222γ)	97
13.3 Παρασκευή των αρχικών <i>ο</i> -μεθοξυφαινολών 186-187, 194-199	97
Παρασκευή της <i>ο</i> -ευγενόλης ⁹³ (186)	97
Παρασκευή της <i>ο</i> -ισοευγενόλης ⁹⁶ (187)	98
Παρασκευή της (E)-4-(2-υδρόξυ-3-μεθοξυφαινυλο)βουτ-3-εν-2-όνης 97 (194)	98
Παρασκευή της 2-υδροξυ-3-μεθοξυ- <i>trans</i> -χαλκόνης ⁹⁴ (195)	99
Παρασκευή της (Ε)-3-(2-υδρόξυ-3-μεθοξυφαινυλο)-1-(π-τολυλο)προπ-2-ενόνη (196)	ς .100
Παρασκευή της (Ε)-3-(2-υδροξυ-3-μεθοξυφαινυλο)-1-(4-μεθοξυφαινυλο)προπ- όνης ⁹⁹ (197)	2- .100
Παρασκευή της (Ε)-1-(4-χλωροφαινυλο)-3-(2-υδροξυ-3-μεθοξυφαινυλο)προπ-2 ενόνης (198)	2- . 101
Παρασκευή της (Ε)-1-(2-φουρυλο)-3-(2-υδροξυ-3-μεθοξυφαινυλο)προπ-2-ενόν (199)	ης ⁹⁸ .101
Παρασκευή της (E)-4-(-4-υδροξυ-3-μεθοξυφαινυλο)βουτ-3-εν-2-όνης ^{100,101,102,1} (213).	⁰³ .102
13.4 Παρασκευή των διμερών των προστατευμένων <i>ο</i> -βενζοκινονών (MOBs) 1 191, 206-211	89, .103
Γενική μέθοδος	.103
13.5 Αντιδράσεις των διμερών με αλκένια, με βρασμό σε τολουόλιο	.108
Γενική μέθοδος	.108
13.6 Αντιδράσεις των διμερών με αλκένια, στους 200 – 220 °C	.118

Γενική μέθοδος1	118
13.7 Αντιδράσεις των διμερών 206, 209 με cis / trans κινναμωμικό εστέρα1	128
13.7.1 Αντιδράσεις του διμερούς 209, με cis / trans κινναμωμικό εστέρα, με βρασμό σε τολουόλιο1	128
Γενική μέθοδος1	128
13.7.2 Αντιδράσεις του διμερούς 206, με cis / trans κινναμωμικό μεθυλεστέρα, μ θέρμανση στους 200 – 220 °C1	ιε 129
Γενική μέθοδος1	129
13.8 Αντιδράσεις των υποκατεστημένων μεθοξυφαινολών 240, 213 με αλκενόλε σε θερμοκρασία δωματίου1	ς 130
Γενική μέθοδος1	130
13.9 Αντιδράσεις των υποκατεστημένων μεθοξυφαινολών 194, 240 με αλκενόλε με βρασμό σε τολουόλιο1	ς, 132
Γενική Μέθοδος1	132
13.10 Θερμική ισομεριώση της (<i>1S,4R,7S</i>)-3,3-διμεθοξυ-1-((<i>E</i>)-3-οξοβουτυλ-1-ε 1-υλ)-7-(π-τολυλο)δικυκλο [2.2.2]οκτ-5-εν-2-όνη 216β στους 180 °C1	:v- 135
ПЕРІЛНΨН1	136
SUMMARY1	137
ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ	138
ПАРАРТНМА1	146

προλογος

Κύριος σκοπός της διατριβής αυτής είναι η μελέτη των Diels-Alder αντιδράσεων των προστατευμένων *ο*-βενζοκινονών, καθώς και η διερεύνηση των θερμικών ισομεριώσεων των παραγόμενων προϊόντων.

Οι προστατευμένες ο-βενζοκινόνες μπορούν να θεωρηθούν παράγωγα των οκινονομεθιδίων και αποτελούν μια τάξη ενώσεων οι οποίες βρίσκουν ποικίλες εφαρμογές στην οργανική χημεία.

Αναλυτικά, εξετάστηκαν οι αντιδράσεις διαφόρων προστατευμένων *ο*βενζοκινονών με άκυκλα και κυκλικά αλκένια, διένια και αλκενόλες.

Οι Diels-Alder αντιδράσεις των προστατευμένων *ο*-βενζοκινονών με άκυκλα αλκένια οδήγησαν στις αντίστοιχες δικυκλο[2.2.2]οκτενόνες. Κάποια από τα προϊόντα διερευνήθηκαν για τις θερμικές τους ισομεριώσεις και οδήγησαν σε προϊόντα με διαστερεομερή προϊόντα.

Οι Diels-Alder αντιδράσεις των προστατευμένων ο-βενζοκινονών με κυκλικά αλκένια οδήγησαν σε τρικυκλικά και τετρακυκλικά προϊόντα.

Οι Diels-Alder αντιδράσεις των προστατευμένων ο-βενζοκινονών με διένια έχουν ιδιαίτερο ενδιαφέρον, καθώς μας δίνουν στοιχεία για τον τρόπο δράσης τους, δηλαδή για το αν αντιδρούν ως διένια ή διενόφιλα σε μια Diels-Alder αντίδραση. Έτσι, η χρήσιμοποίηση διαφόρων διενίων οδήγησε στην παραγωγή των Diels-Alder κυκλοπροϊόντων.

Οι Diels-Alder αντιδράσεις των προστατευμένων *ο*-βενζοκινονών με αλκενόλες οδήγησαν στις αντίστοιχες τετραύδρο-3,6-μεθανοβενζοφουρανόνες

Η εργασία αυτή εκπονήθηκε στο Εργαστήριο Οργανικής Χημείας του Τμήματος Χημείας του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων, κατά το χρονικό διάστημα 10.2019-11.2021.

Ευχαριστώ θερμά τον καθηγητή κ. Λάζαρο Χατζηαράπογλου για την υπόδειξη του θέματος της εργασίας αυτής και την πολύτιμη βοήθεια του κατά την πορεία της.

Ευχαριστώ τα υπόλοιπα μέλη της τριμελούς συμβουλευτικής επιτροπής, τον καθηγητή κ. Κ. Σκομπρίδη και τον επίκουρο καθηγητή κ. Μ. Σίσκο.

Επεξήγηση συντομογραφιών

DIAB : (Διακετοξυ)ιωδοβενζόλιο

DCM : Διχλωρομεθάνιο

EtOAc : Οξικός αιθυλεστέρας

DEE : Διαιθυλαιθέρας

Πρόθεμα π : πάρα

1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ

1. Η Αντίδραση Diels-Alder

1.1 Η γενική θεώρηση της αντίδραση Diels-Alder

Η αντίδραση Diels-Alder (Diels-Alder reaction) είναι μια [4+2] κυκλοπροσθήκη (σε ό,τι αφορά τόσο τον αριθμό ατόμων όσο και τον αριθμό π ηλεκτρονίων). Στην κλασική της εκδοχή η αντίδραση λαμβάνει χώρα μεταξύ ενός 1,3-διενίου και ενός συστήματος με π δεσμό το οποίο καλείται διενόφιλο, δίνοντας ένα κυκλοεξενικό παράγωγο, (Σχήμα 1). Είναι μια σύγχρονη αντίδραση με μικρή επίδραση της πολικότητας του διαλύτη. Οι αντιδράσεις Diels-Alder έχουν γενικά μεγάλη ενέργεια ενεργοποίησης, αλλά συμβαίνουν σχετικά εύκολα, γιατί δημιουργούνται δύο σ δεσμοί με την κατανάλωση δύο π δεσμών και η διαδικασία είναι εξώθερμη.



Σχήμα 1: Η [4+2] κυκλοπροσθήκη Diels - Alder

Ανάλογα με τους υποκαταστάτες στο διένιο και στο διενόφιλο, οι αντιδράσεις Diels-Alder διακρίνονται σε αντιδράσεις κανονικής ηλεκτρονικής απαίτησης (normal electron demand reactions), σε ουδέτερες και σε ανάστροφης ηλεκτρονικής απαίτησης (reverse electron demand reactions). Οι αντιδράσεις κανονικής ηλεκτρονικής απαίτησης γίνονται με ηλεκτρονικά φτωχά διενόφιλα (φέρουν δέκτες ηλεκτρονίων) και ηλεκτρονικά πλούσια διένια (φέρουν δότες ηλεκτρονίων). Μια αντίδραση Diels-Alder ανάστροφης ηλεκτρονικής απαίτησης γίνεται με διενόφιλα ηλεκτρονικά πλούσια και διένια ηλεκτρονικά φτωχά. Βέβαια υπάρχουν και ενδιάμεσες περιπτώσεις, όπως π.χ. το διενόφιλο να μην είναι ηλεκτρονικά φτωχό, αλλά το διένιο να είναι ηλεκτρονικά πλούσιο. Για τις αντιδράσεις αυτές απαιτούνται δραστικότερες συνθήκες.

Η θεώρηση των μετωπικών μοριακών τροχιακών (Frontier Molecular Orbitals, FMOs) μπορεί να βοηθήσει στην κατανόηση της εξάρτησης της ταχύτητας μιας αντίδρασης Diels-Alder σε σχέση με τη φύση των αντιδρώντων. Σε μιαν αντίδραση

κανονικής ηλεκτρονικής απαίτησης υφίσταται αλληλεπίδραση του υψηλότερου κατειλημμένου μοριακού τροχιακού (Highest Occupied Molecular Orbital, HOMO) του διενίου με το χαμηλότερο μη κατειλημμένο μοριακό τροχιακό (Lowest Unoccupied Molecular Orbital, LUMO) του διενόφιλου. Αντίθετα, σε μιαν αντίδραση ανάστροφης ηλεκτρονικής απαίτησης υφίσταται αλληλεπίδραση LUMO του διενίου-HOMO του διενόφιλου (Εικόνα 1).



Εικόνα 1: Αλληλεπίδραση των μοριακών τροχιακών (Μ.Τ) κατά την [4+2] κυκλοπροσθήκη.

Η ενέργεια της μεταβατικής κατάστασης μιας αντίδρασης Diels-Alder σχετίζεται με την ισχύ της αλληλεπίδρασης των επικαλυπτόμενων τροχιακών και, κατά συνέπεια, με τη διαφορά στην ενέργεια των τελευταίων. Όσο μικρότερη είναι η διαφορά στην ενέργεια των τροχιακών τόσο μικρότερη θα είναι και η ενέργεια της μεταβατικής κατάστασης και κατ' επέκταση τόσο μεγαλύτερη η ταχύτητα της αντίδρασης. Σε μιαν αντίδραση κανονικής ηλεκτρονικής απαίτησης υποκαταστάτες δέκτες ηλεκτρονίων στο διένιο αυξάνουν την ενέργεια του LUMO του, ευνοώντας έτσι την αντίδραση. Η ανάλογη θεώρηση ισχύει και για τις αντιδράσεις ανάστροφης ηλεκτρονικής απαίτησης (*Εικόνα 2*).



Εικόνα 2: Ενεργειακό διάγραμμα των Μ.Τ

Παρατηρώντας την επικάλυψη των FMOs στην Εικόνα 2, διαπιστώνουμε ότι και στις δύο περιπτώσεις η αλληλεπικάλυψη των τροχιακών γίνεται με ss τρόπο (s = suprafacial) γι' αυτό και οι αντιδράσεις Diels-Alder ταξινομούνται ως [π4 s+ π2 s] κυκλοπροσθήκες και είναι θερμικά επιτρεπτές και φωτοχημικά απαγορευμένες.

1.2 Η τοποεκλεκτικότητα της αντίδρασης Diels-Alder

Στις αντιδράσεις Diels-Alder κανονικής ηλεκτρονικής πυκνότητας, ανάλογα με τους υποκαταστάτες στο διένιο και στο διενόφιλο, διακρίνονται οι παρακάτω περιπτώσεις (Σχήμα 2).

Τα υποκατεστημένα στη θέση 1 διένια όταν αντιδρούν με μονο-υποκατεστημένα αλκένια δίνουν κατά προτίμηση τα «*ορθο*»-προϊόντα (συνήθως η αναλογία είναι 6:1), [1]. Τα 2-υποκατεστημένα διένια όταν αντιδρούν με μονο-υποκατεστημένα αλκένια δίνουν κατά προτίμηση τα «παρα»-προϊόντα(συνήθως η αναλογία είναι 6:1-10:1), [2]. Η πολλαπλή υποκατάσταση επηρεάζει συνεργιστικά, [3], ή ανταγωνιστικά, [4], το τοποεκλεκτικό αποτέλεσμα. Για τους υποκαταστάτες του διενίου ισχύει γενικά η ακόλουθη σειρά επηρεασμού: NHCO₂R > SR > OR > R > H.



Σχήμα 2: Πιθανά ισομερή κυκλοπροσθήκης

Η εκλεκτικότητα αυτή μπορεί να εξηγηθεί εύκολα διερευνώντας την πόλωση των συμμετεχόντων ατόμων με βάση τις ευνοούμενες δομές συντονισμού σε κάθε αντιδραστήριο (διένιο και διενόφιλο). Μπορεί επίσης να δικαιολογηθεί με τη θεώρηση των συντελεστών των FMOs. Αν και ο δεύτερος τρόπος είναι ο θεωρητικά περισσότερο ορθός, ο πρώτος τρόπος προσέγγισης είναι πιο εύκολος.

1.3 Η στερεοειδικότητα της αντίδρασης Diels-Alder (αρχή της cis-προσθήκης)

Εξαιτίας της ss προσέγγισης των τροχιακών, η γεωμετρία του διενόφιλου και του διενίου διατηρούνται στο προϊόν της αντίδρασης Diels-Alder (αρχή της cisπροσθήκης), δηλαδή η αντίδραση είναι στερεοειδική (Σχήμα 3). Παρατηρήστε ότι η αρχή της cis-προσθήκης ισχύει μόνο για υποκαταστάτες του ίδιου συστατικού (διένιο και διενόφιλο).



Σχήμα 3: Ο κανόνας της cis προσθήκης

1.4 Η στεροεκλεκτικότητα της αντίδρασης Diels-Alder (endo κανόνας)

Η αντίδραση Diels-Alder είναι στερεοκλεκτική σε ό,τι αφορά τη σχετική διευθέτηση στο χώρο των υποκαταστατών του διενίου και του διενόφιλου (endo κανόνας). Προτιμάται ο σχηματισμός του endo προϊόντος (cis, κινητικό προϊόν) παρά του exo (trans, θερμοδυναμικό προϊόν) (Σχήμα 4). Η μεταβατική κατάσταση που οδηγεί στο endo προϊόν (TS1) ευνοείται λόγω σταθεροποιητικών δευτερογενών αλληλεπιδράσεων των τροχιακών, παρά το γεγονός ότι υφίσταται μεγαλύτερη στερεοχημική παρεμπόδιση. Στις άλλες περιπτώσεις αποτελεί απλά το σημείο εκκίνησης για τη διερεύνηση της στερεοκλεκτικότητας.



Σχήμα 4: O endo κανόνας

Ο endo κανόνας ισχύει πολύ ικανοποιητικά ιδιαίτερα για αντιδράσεις κυκλικών διενίων ή/και κυκλικών διενόφιλων (Σχήμα 5).



Σχήμα 5

Όμως, σε όλες τις περιπτώσεις προϋπόθεση είναι να υφίστανται οι σταθεροποιητικές δευτερογενείς αλληλεπιδράσεις των τροχιακών κι αυτό επιτυγχάνεται με υποκαταστάτες δέκτες στο διενόφιλο (Σχήμα 6).



Σχήμα 6

Εφαρμόζοντας τα όσα αναφέρθηκαν παραπάνω (για την τοποεκλεκτικότητα, την αρχή της *cis*-προσθήκης και τον *endo*-κανόνα) σε ένα διενόφιλο με δέκτη ηλεκτρονίων προκύπτει το γενικευμένο Σχήμα 7. Σημειώνεται πως αποδίδεται η σχετική στερεοχημεία των υποκαταστατών και όχι η απόλυτη (το προϊόν είναι στην πράξη ρακεμικό μίγμα).



Σχήμα 7

Η *endo* εκλεκτικότητα μπορεί να αυξηθεί με την κατάλυση από οξέα κατά Lewis, με την αύξηση της πίεσης και με την αύξηση της θερμοκρασίας (Σχήμα 8).



Σχήμα 8: Επίδραση των συνθηκών στα ισομερή προϊόντα

Η endo εκλεκτικότητα αναιρείται όταν το αρχικά σχηματιζόμενο endo προϊόν βρίσκεται σε ισορροπία με τα αντιδρώντα. Τότε σχηματίζεται το θερμοδυναμικά σταθερότερο exo ισομερές (Σχήμα 9).



Σχήμα 9

Η endo εκλεκτικότητα ισχύει ικανοποιητικά και για τις αντιδράσεις ανάστροφης ηλεκτρονικής απαίτησης.

1.5 Το διενόφιλο

Δραστικά διενόφιλα θεωρούνται εκείνα που φέρουν υποκαταστάτες που είναι είτε δέκτες (αντίδραση κανονικής ηλεκτρονικής απαίτησης) είτε δότες (αντίδραση ανάστροφης ηλεκτρονικής απαίτησης) ηλεκτρονίων. Αντιπροσωπευτικά, το μέγεθος επίδρασης των υποκαταστατών που είναι δέκτες ηλεκτρονίων στην ταχύτητα μιας αντίδρασης κανονικής ηλεκτρονικής απαίτησης δίνεται στο Σχήμα 10. Οι αλκυλομάδες κάνουν πιο αργές τις αντιδράσεις, λόγω στερεοχημικής παρεμπόδισης.



Σχήμα 10: Σειρά δραστικότητας υποκατεστημένων διενόφιλων

Ανάλογα, λόγω μειωμένης στερεοχημικής παρεμπόδισης, τα trans διενόφιλα αντιδρούν γρηγορότερα από τα ισομερή τους cis (Εικόνα 3)



Εικόνα 3: Σύγκριση ταχύτητας αντίδρασης των trans και cis διενόφιλων

1.6 Το διένιο

Για να αντιδράσουν τα διένια πρέπει να υφίστανται με την s-Z διαμόρφωση (cisoid). Τα απλά διένια δεν είναι ιδιαίτερα δραστικά γιατί η s-E (transoid) είναι περισσότερο σταθερή, [1] (Σχήμα 11). Αντίθετα, η ύπαρξη υποκαταστάτων στη θέση 2 ή στις θέσεις 2 και 3 ευνοεί την s-Z διαμόρφωση, [2] και [3]. Επίσης, τα E-1- μονο-υποκατεστημένια διένια βρίσκονται σε ισορροπία και είναι δραστικά [4], ενώ τα Z-1μονουποκατεστημένια διένια έχουν κυρίως την s-E διαμόρφωση και δεν είναι δραστικά [5]. Η ενέργεια που απαιτείται για την ισομερείωση της s-E στην s-Z διαμόρφωση (στην περίπτωση της [1] είναι περίπου 2,3 kcal/mol) συμβάλλει σημαντικά στη συνολική ενέργεια ενεργοποιήσεως της αντίδρασης.



Σχήμα 11: Κατεύθυνση της αντίδρασης σε σχέση με τη s-E και s-Z διαμόρφωση του διενίου

Τα κυκλικά διένια είναι ιδιαίτερα δραστικά, αφού θεωρείται ότι είναι «κλειδωμένα» στη *cisoid* διαμόρφωση (*Εικόνα 4*).



Εικόνα 4

Όπως αναφέρθηκε και παραπάνω, τα πλούσια ηλεκτρονικά αλκένια είναι δραστικά σε αντιδράσεις κανονικής ηλεκτρονικής απαίτησης. Η σχετική δραστικότητα διαφόρων διενίων στην αντίδρασή τους με τον μηλεϊνικό ανυδρίτη δίνεται στην *Εικόνα 5*



Εικόνα 5: Σειρά δραστικότητας διενίων

Το διένιο Danishefsky (Danishefky's diene, **1**) είναι ένα πολύ δραστικό διένιο που δίνει αντιδράσεις ακόμα και με μη δραστικά διενόφιλα. Είναι ένας σιλυλενολαιθέρας, που οδηγεί, μετά την υδρόλυση του προϊόντος κυκλοπροσθήκης, σε κυκλοεξανονικά παράγωγα (Σχήμα 12).



Σχήμα 12: Το διένιο Danishefsky (1)

Γενικά τα μη δραστικά διένια αντιδρούν μόνο με πολύ δραστικά διενόφιλα ή ενδομοριακά.¹

2. ο-Κινονομεθίδια

Τα *ο*-κινονομεθίδια (*o*-QMs) **2** είναι μια κατηγορία οργανικών ενώσεων, που περιέχουν ένα κυκλοεξαδιένιο με ένα καρβονύλιο και μια εξωκυκλική μεθυλενική ομάδα, με ή χωρίς υποκαταστάτες (*Εικόνα 6*).



Εικόνα 6

Αν και αυτά τα ασταθή ενδιάμεσα αναφέρθηκαν πρώτη φορά από τον Fries το 1907,² παρήλθαν πολλές δεκαετίες, μέχρι την επίτευξη της παρατήρησης ενός οκινονομεθιδίου από τους McIntosh και Chapman, μέσω φασματοσκοπίας IR σε χαμηλή θερμοκρασία.³ Πρώτη άμεση απόδειξη για την ύπαρξή τους δόθηκε μόλις το 1998 από τον Amouri και τους συνεργάτες του με χρήση ακτίνων X⁴. Ωστόσο, παρά το μειωμένο χρόνο ζωής τους, υπάρχει πληθώρα αποδείξεων για τη χρήση των οκινονομεθιδίων στη φύση, για πολλούς βιολογικούς λόγους, όπως την αποθήκευση, την άμυνα και την αντιβιοτική δράση.⁵ 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 *o*-QMs.

Τα ο-κινονομεθίδια μπορούν να υπάρξουν ως Ε και Ζ ισομερή, τα οποία δεν είναι σταθερά στη φύση. Επίσης, συμπεριφέρονται ως συνδυασμός φορτισμένου διπόλου **3** και δίριζας **4** (Σχήμα 13). 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 R₁ είναι περισσότερο ογκώδης από το οξυγόνο, τότε προτιμάται η Ζ-διαμόρφωση **5**. Εάν ο υποκαταστάτης R₁ είναι μικρότερος σε όγκο από το οξυγόνο, τότε προτιμάται η *Ε*-διαμόρφωση **2**. Η αναλογία *Ζ/Ε* αποδεικνύεται σημαντική στο διαστερεοεκλεκτικό αποτέλεσμα μιας κυκλοπροσθήκης Diels-Alder.



Σχήμα 13: Ε και Ζ διαμορφώσεις των o-QMs

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.

2.1 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 14, περίπτωση Α), ή συχνά μέσω κυκλοπροσθήκης με αντιδραστήρια με 2π ηλεκτρόνια (περίπτωση Β), ή μέσω οξακυκλοποίησης 6π ηλεκτρονίων (περίπτωση Γ).



Σχήμα 14: Σύνθεση o-QMs

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.⁶ 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. Η θερμόλυση ήταν η κύρια μέθοδος που χρησιμοποιούσαν οι συνθετικοί χημικοί για την παραγωγή των *ο*-QMs. Θα πρέπει να τονιστεί ότι στις θερμικές μεθόδους σύνθεσης (*Σχήμα 15*), δεν μπορούν να χρησιμοποιηθούν πυρηνόφιλα που είναι θερμικά ασταθή. Για κάθε πρόδρομη ένωση που χρησιμοποιείται, υπάρχει μια ορισμένη κλίμακα θερμοκρασιών, που εξαρτάται κάθε φορά από τους υποκαταστάτες.



Σχήμα 15: Θερμικές μέθοδοι σύνθεσης o-QMs

Γενικά, αν η πορεία περιλαμβάνει σημαντικές μη δεσμικές αλληλεπιδράσεις, τότε οι θερμικές απαιτήσεις είναι υψηλότερες, ενώ όταν υπάρχουν παρατεταμένες συζεύξεις ή άλλοι σταθεροποιητικοί παράγοντες, οι απαιτήσεις μειώνονται. Υπάρχουν δυο σημαντικοί περιορισμοί, όσον αφορά την θερμική κατεργασία: α) τα αντιδραστήρια πρέπει να αντέχουν σε όξινες συνθήκες και β) την υψηλή θερμοκρασία, ενώ τα όξινα παραπροϊόντα μπορούν να καταστρέψουν την διαστερεοεκλεκτικότητα ορισμένων αντιδράσεων.

Οι φωτοχημικές αντιδράσεις, δεν χρησιμοποιούνται συχνά στην σύνθεση των ο-QMs, για δυο βασικούς λόγους: 1) πολλές από τις πρόδρομες ενώσεις είναι ασταθείς και είναι δύσκολο να καθαριστούν και 2) οι πιο πολλές πρόδρομες ενώσεις, απαιτούν υψηλή ενέργεια για να διευκολυνθεί ο σχηματισμός του *ο*-QM. Πρόσφατες έρευνες εξέτασαν την εφαρμογή της UV ακτινοβολίας στη διευκόλυνση του ταυτομερισμού των κινονών (Σχήμα 16). Η σπουδαιότητα αυτής της πορείας έγκειται στη διαπίστωση, ότι οι κινόνες, όπως η βιταμίνη K₁ 20 και το συνένζυμο Qn 22 που μοιάζουν με τις ενώσεις 24 και 26, παίζουν σημαντικό ρόλο στο ζωϊκό και φυτικό βασίλειο μέσω της μεταφοράς ηλεκτρονίων.



Σχήμα 16: Ταυτομερισμός κινονών

ö

26

Παρακάτω δίνονται κάποια παραδείγματα των άλλων τριών μεθόδων που χρησιμοποιούνται για την σύνθεση των *o*-QMs (Σχήματα 17 -19).^{7,8,9}

0

27



Σχήμα 17



Σχήμα 18



Σχήμα 19

2.2 Χρήση των o-QMs στη σύνθεση φυσικών προϊόντων

Αν και υπήρξαν αναφορές για τα ο-κινονομεθίδια από τις αρχές του προηγούμενου αιώνα, η χρησιμότητά τους στη σύνθεση φυσικών προϊόντων άρχισε να γίνεται εμφανής τη δεκαετία του 1960, με τον Turner¹⁰ να είναι από τους πρώτους που ασχολήθηκαν. Ωστόσο, η βιομιμητική σύνθεση της καρπανόνης από τον Chapman και τους συνεργάτες του,¹¹ η πρώτη ολική σύνθεση φυσικού προϊόντος, που περιλαμβάνει ο-κινονομεθίδιο (Σχήμα 20), ολοκληρώθηκε το 1971. Επιτεύχθηκε οξειδωτική σύζευξη της φαινόλης **35** με PdCl₂, για να δώσει το ο-κινονομεθίδιο **36**. Μια αυθόρμητη ενδομοριακή κυκλοπροσθήκη αυτού του δραστικού ενδιαμέσου, οδήγησε απ' ευθείας στην καρπανόνη **38**. 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 20: Σύνθεση φυσικών προϊόντων από o-QMs

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 A2 (Σχήμα 21).¹² Αυτό επιτεύχθηκε με κατεργασία του τεταρτοταγούς αμμωνιακού άλατος **39** με TABF, επιτυγχάνοντας έτσι την αποπροστασία της σιλυλομάδας, με ταυτόχρονη απομάκρυνση της Ν-μεθυλοπιπεριδίνης, ώστε να παραχθεί το *ο*-QM **40**.



Σχήμα 21: Σύνθεση φυσικών προϊόντων από o-QMs

Στη συνέχεια το *o*-QM υποβάλλεται σε εκλεκτική in situ κυκλοπροσθήκη με την ενόλη **41**, για να δώσει το βενζοπυρανικό πρόδρομο **42** (που θεωρείται η ένωση κλειδί), το οποίο στη συνέχεια μετατρέπεται σε θιελοκίνη **43**.

Την επόμενη χρονιά, οι Snider και Lu συνέθεσαν τη λεπορίνη Α, χρησιμοποιώντας μια προσέγγιση κυκλοπροσθήκης (Σχήμα 22).¹³ Ο σχηματισμός του *o*-QM επιτεύχθηκε μέσω μιας συμπύκνωσης Knoevenagel μεταξύ της πυριδόνης **44** και της αλδεΰδης **45**. Ταυτόχρονη κυκλοπροσθήκη έδωσε το cis- προϊόν **46**. Αυτό μπορούσε να απομονωθεί

από το μίγμα σε απόδοση 35%. Με την επακόλουθη οξείδωση και μεθυλίωση έδωσε το επιθυμητό φυσικό προϊόν **49**.





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 52, η οποία βασίζεται σε μια ετερο-Diels-Alder κυκλοπροσθήκη.¹⁴ Το απαιτούμενο *o*-QM παράχθηκε με αποβολή της N-μεθυλομορφολίνης θερμολυτικά από την ένωση 50, από το οποίο με αντίδραση in situ με το (R)-4,5-διυδρο-2,3-διμεθυλοφουράνιο 51 έδωσε ξυλοκετάλη D ($\Sigma \chi \eta \mu a 23$). Μια ενδιαφέρουσα παρατήρηση στην αντίδραση αυτή ήταν η δημιουργία του διαστερεομερούς 53 ως μη αναμενομένου παραπροϊόντος.



Σχήμα 23: Σύνθεση ξυλοκετάλης

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.

3. Κινόνες



Εικόνα 7

Οι κινόνες ή βενζοκινόνες (*Εικόνα 7*), είναι μια κατηγορία φυσικών και συνθετικών ενώσεων που έχουν αρκετά ευεργετικά αποτελέσματα. Οι κινόνες είναι φορείς ηλεκτρονίων που παίζουν ρόλο στη φωτοσύνθεση. Ως βιταμίνες, αντιπροσωπεύουν μια κατηγορία μορίων που προλαμβάνουν και θεραπεύουν διάφορες ασθένειες όπως η οστεοπόρωση και οι καρδιαγγειακές παθήσεις. Οι κινόνες, με την αντιοξειδωτική τους δράση, βελτιώνουν τις γενικές συνθήκες υγείας. Πολλά από τα φάρμακα που είναι κλινικά εγκεκριμένα ή βρίσκονται ακόμη σε κλινικές δοκιμές κατά του καρκίνου είναι ενώσεις που σχετίζονται με τις κινόνες. Οι κινόνες είναι καλά οξειδοαναγωγικά μόρια, αντιδρούν πολύ γρήγορα δίνοντας αντιδράσεις διμερισμού και έχουν τη δυνατότητα να συνδεθούν με ομάδες θειόλης, αμίνης και υδροξυλίου. Οι προαναφερθείσες ιδιότητες καθιστούν δύσκολη την αναλυτική ανίχνευση κινόνων.¹⁵

3.1 Βιογένεση κινονών

Οι περισσότερες από τις έρευνες για τη βιογένεση των βενζοκινονών έχουν διεξαχθεί σε μύκητες μούχλας όπως τους Aspergillus fumigatus και Pencillium patulum. Η πλειοψηφία των μυκητιακών κινονών φαίνεται να σχηματίζεται από το μονοπάτι ακεταμαλονοικού που παράγει ουβικινόνες που έχουν πλευρικές αλυσίδες πολυπρενυλίου. Μελέτες σε έντομα έδειξαν δύο βιοσυνθετικές οδούς για το σχηματισμό ενώσεων βενζοκινόνης όπως μεθυλοβενζοκινόνη, 2, 3-διμεθύλιο και 2, 5-διμεθυλβενζοκινόνη που χρησιμεύουν ως τοξική άμυνα για πολλά έντομα και αρθρόποδα. Συγκριτικά λιγότερο είναι γνωστή η βιογένεση των βενζοκινονών στα ανώτερα φυτά.¹⁶

3.2 Εργαστηριακή σύνθεση κινονών

Μια φιλική προς το περιβάλλον και σχετικά υψηλής απόδοσης μέθοδος για τη σύνθεση βεζοκινόνών, είναι η οξείδωση της κατεχόλης (2 –υδρόξυφαινολης) **54** σε 1,2 **55** και 1,4 βενζοκινόνη **56** με καταλύτη το πυριτικό τιτάνιο-1 (TS-1) και υπεροξείδιο του υδρογόνου (30%) ως οξειδωτικό μέσο (Σχήμα 24).



Σχήμα 24

Η παραπάνω αντίδραση, δίνει την 1,2 βενζοκινόνη ως κύριο προιόν με απόδοση 75,8%.¹⁷

4. Προστατευμένες ο-βενζοκινόνες

Οι απλές *ο*-βενζοκινόνες είναι συνήθως ασταθείς, και υποβάλλονται σε αντιδράσεις διμερισμού. Από την άλλη, οι *ο*-βενζοκινόνες, που έχουν προστατευμένη μία από τις καρβονυλικές ομάδες, οι οποίες ονομάζονται ως προστατευμένες *ο*-βενζοκινόνες (Masked *ortho*-benzoquinones, MOBs)¹⁸, είναι σχετικά σταθερές, συγκριτικά με τις αντίστοιχες απλές *ο*-βενζοκινόνες (*Εικόνα* 8).



Απλές ortho-βενζοκινόνες

Προστατευμένες ortho-βενζοκινόνες

Εικόνα 8

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 π-βενζοκινόνες.¹⁹ 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.

5. Οξείδωση φαινολών

Η οξείδωση των φαινολών παράγει συχνά έναν αριθμό προϊόντων που μερικές φορές είναι πολυμερή και κινονοειδή. Ωστόσο, η αντίδραση οξείδωσης των φαινολών, μπορεί να χρησιμοποιηθεί για τη σύνθεση περίπλοκων ενώσεων επειδή τα μίγματα των προϊόντων αποτελούνται από έναν αριθμό παρόμοιων ενώσεων που μπορουν να διαχωριστούν σχεδόν ποσοτικά με χρωματογραφία. Επιπλέον, αρκετές ερευνητικές ομάδες έχουν εντείνει τις προσπάθειές τους να συνθέσουν φυσικά προϊόντα με οξείδωση φαινολικών προδρόμων ενώσεων και έχουν αναπτύξει διαδικασίες που μερικές φορές παρέχουν τα επιθυμητά προϊόντα με καλές αποδόσεις.²⁰ Γενικά, η οξείδωση περιλαμβάνει την αφαίρεση ενός ατόμου υδρογόνου από το μόριο της φαινόλης και οδηγεί αποκλειστικά σε *ορθο*- και παρα- συνδεδεμένα διμερή και πολυμερή προϊόντα, που περιέχουν κυρίως δεσμούς C-C, και πιο σπάνια δεσμούς C-O.

5.1 Ηλεκτροχημική οξείδωση.

Η ηλεκτροοργανική χημεία είναι ένα από τα πιο χρήσιμα εργαλεία στην οργανική σύνθεση. Καταρχήν, οι ηλεκτροοργανικές αντιδράσεις λαμβάνουν χώρα στην επιφάνεια των ηλεκτροδίων (άνοδος και κάθοδος). Στην άνοδο πραγματοποιείται μεταφορά ενός ηλεκτρονίου από το υπόστρωμα στο ηλεκτρόδιο για τη δημιουργία μιας κατιονικής ρίζας. Στην περίπτωση ασύμμετρων τετρα-υποκατεστημένων φαινολών όπως η 57, η προκύπτουσα κατιονική ρίζα 58 αποπρωτονώνεται περαιτέρω στην αντίστοιχη ρίζα 59, η οποία υφίσταται αντίδραση σύζευξης για να δώσει προϊόντα διμερισμού ή οξειδώνεται περαιτέρω για να δημιουργηθεί το κατιόν 60, όπως φαίνεται στο Σχήμα 25. Τα διμερή που συζεύγνυνται μέσω ριζών, μπορούν να παραχθούν

επιλεκτικά, όταν το δυναμικό οξείδωσης για το πρώτο στάδιο (E1) είναι χαμηλότερο από αυτό για το δεύτερο βήμα (E2). Αντίθετα, εάν το δυναμικό οξείδωσης E1 είναι υψηλότερο από ή συγκρίσιμο με το E2, θα σχηματιστούν προϊόντα οξείδωσης 2e σε ανταγωνισμό με τη ρίζα, σε αντίδραση σύζευξης. Σε αυτή την περίπτωση, εάν απαιτείται η σύνθεση διμερών, τότε αυτά θα ληφθούν επιλεκτικά ξεκινώντας από το αντίστοιχο φαινόξυ ανιόν **61** που έχει χαμηλότερο δυναμικό οξείδωσης (E3).

Όπως αποδεικνύεται, δεν είναι εύκολο να αποκτηθεί το επιθυμητό προϊόν με τοποεκλεκτικό και στερεοεκλεκτικό τρόπο, επειδή τα αρκετά ασταθή ενδιάμεσα **58–60** υποβάλλονται σε ηλεκτροπαραγωγή και καθένα από αυτά παρουσιάζει διαφορετική αντιδραστικότητα και μπορεί να αντιδράσει με ένα πυρηνόφιλο ή διμερίζεται σε τρία ή τέσσερα αντιδραστικά κέντρα που εμφανίζονται από τα βέλη στις δύο δομές στις αγκύλες. Ως εκ τούτου, είναι πολύ σημαντικό να βρεθούν οι βέλτιστες συνθήκες αλλάζοντας το δυναμικό οξείδωσης, το ηλεκτρόδιο, ο ηλεκτρολύτης στήριξης και άλλες παράμετροι. Ειδικότερα, η επιλεκτικότητα του προϊόντος εξαρτάται από τους υποκαταστάτες που συνδέονται με το αρωματικό δακτύλιο και τους διαλύτες που χρησιμοποιούνται.²¹



X, Y, Z = alkyl, MeO, Cl, Br $\kappa\lambda\pi$

Σχήμα 25: Μηχανισμός ηλεκτροχημικής οξείδωσης φαινολών

5.2 Οξείδωση με μοριακό οξυγόνο καταλυόμενη απο σύμπλοκα χαλκού.

Σχετικά με ένζυμα που περιέχουν χαλκό όπως η λακκάση και η τυροσινάση, πρόσφατες μελέτες έχουν διεξαχθεί για τον δομικό χαρακτηρισμό των αντιδρώντων που δημιουργούνται από σύμπλοκα μοριακού οξυγόνου και χαλκού. Πραγματοποιείται επίσης μια συνεχής προσπάθεια για την αποτελεσματική χρήση τέτοιων συμπλόκων οξυγόνου -χαλκού ως οξειδωτικών, στις βιομηχανικές διαδικασίες, οι οποίες φέρεται πως θα αντικαταστήσουν τις ενώσεις μετάλλων όπως του χρωμίου, του μαγγανίου και άλλων.

Είναι γνωστό ότι η οξείδωση των φαινόλών πραγματοποιείται με χλωριούχο χαλκό παρουσία ενώσεων που περιέχουν άζωτο όπως πυριδίνη, οξίμες και άλλες, κάτω απο ατμόσφαιρα οξυγόνου. Η οξείδωση της φαινόλης **62** πραγματοποιήθηκε με CuCl σε MeOH που περιείχε πυριδίνη σε ατμόσφαιρα οξυγόνου, για 60 ώρες για να δώσει τον μονομεθυλεστέρα του *cis,cis*-μουκονικού οξέος **63** ως κύριο προϊόν (44%)²², όπως φαίνεται στο *Σχήμα 26*. Πιστεύεται ότι το **63** σχηματίζεται μέσω της μεσολάβησης της κατεχόλης **64**. Στην πραγματικότητα, κατά την οξείδωση με το σύμπλοκο του χλωριούχου χαλκού PyCu(Cl)OMe, το οποίο υπάρχει ως διμερές, σε MeOH και πυριδίνη, η κατεχόλη μετατράπηκε εύκολα στο **63** με απόδοση 80-85%, αντιπροσωπεύοντας έτσι ένα καλό μοντέλο μη ενζυμικής αντίδρασης.²³ Οξυγόνωση της φαινόλης.²⁴ Ωστόσο, στο περίπτωση της 4-μεθοξυκαρβονυλοφαινόλης **65**, η αντίστοιχη ο-βενζοκινόνη **66** αποδείχθηκε πως σχηματίζεται απευθείας από 4-μεθοξυκαρβονυλοφαινολικό νάτριο που παράγεται επί τόπου από το **65** (*Σχήμα 27*).







Σχήμα 27: Οξείδωση φαινολών με μοριακό οξυγόνο

Κατά την έκθεση στο σχηματιζόμενο διπύρηνο σύμπλοκο του Cu(I) και του φαινολικού νατρίου με MeCN σε ατμόσφαιρα O₂, παρατηρήθηκε μετατροπή 40-50% του **65** στο **67** μέσω της *ο*-κινόνης **66**, όπως φαίνεται στο Σχήμα 26.

5.3 Οξείδωση από υπεροξείδιο του υδρογόνου, tert-βουτιλο- υδροϋπεροξείδια και μεταλλικά σύμπλοκα.

Από πολλά σύμπλοκα χαλκού, ένα από τα ενδιαφέροντα σύμπλοκα Cu(II) είναι το σύμπλοκο **68**. Σε ένα διάλυμα του **68** προστέθηκε 2,4-δι (*tert*-βουτυλ) φαινόλη **69** και 28% H₂O₂ με έντονη ανάδευση. Η αντίδραση ολοκληρώθηκε σε 5 λεπτά και απέδωσε το αντίστοιχο διφαινύλιο **70** σε απόδοση 86%. Ο προτεινόμενος μηχανισμός αντίδρασης φαίνεται στο Σχήμα 28.



Σχήμα 28: Οξείδωση φαινολών από υποροξείδιο του υδρογόνο και μεταλλικά σύμπλοκα

Στην περίπτωση της 2,6-διμεθυλοφαινόλης **71**, σχεδόν ελήφθη το ίδιο αποτέλεσμα (Σχήμα 29).²⁵



Σχήμα 29

Η οξείδωση των φαινολών καταλυόμενη από το σύμπλοκο Co^{II}(salen) **73** με tertβουτυλο-υδροϋπεροξείδιο **74** (*Εικόνα 9*) σε CH₂Cl₂ σε θερμοκρασία δωματίου παρέχει κυρίως tert-βουτυλοϋπεροξυλιωμένα προϊόντα²⁶. Με καταλυτική οξείδωση του *ο*μεθυλαιθέρα 2,6-δις (tert-βουτυλο) -4-ακετυλοφαινόλης οξίμης **75**, ελήφθησαν τόσο *ortho-* όσο και para- (tert-βουτυλοπεροξυ) αιθέρα της κινόλης **76** και **77** σε αποδόσεις 8,1% και 87,3%, αντίστοιχα. Από την άλλη πλευρά, η καταλυτική οξείδωση του **78** παρείχε το αντίστοιχο *ortho-* και para-κινολο αιθέρες **79** και **80** σε απόδοση 91,1% και 6,8%, αντίστοιχα (Σχήμα 30). Η αξιοσημείωτη διαφορά του λόγου *ortho/para* στις αντιδράσεις των **75** και **78** είναι αποτέλεσμα συνδυασμού στερικών και ηλεκτρονιακών παραγόντων.



Εικόνα 9: Το σύμπλοκο Co^{II}(salen) και το tert-βουτυλο-υδροϋπεροξείδιο



Σχήμα 30

Στην περίπτωση 4-αλκενυλ-2,6-δις tert- βουτυλ φαινολών που έχουν τρεις πιθανές θέσεις αντίδρασης για επίθεση από t-BuOO⁻, θα παραχθούν τρεις πιθανές τριτοταγές βουτυλοϋπεροξυλιωμένες ενώσεις, ανάλογα με τους υποκαταστάτες της ολεφινικής πλευρικής αλυσίδας. Η καταλυόμενη από το **73** οξείδωση του **81** με t-BuOOH παρέχει κινομεθάνιο **82** και para-tert-βουτυλοϋπερόξυ αιθέρα της κινόλης **83** (81,5 και 9,5%, αντίστοιχα). Στην περίπτωση του υποστρώματος **84** που φέρει πλήρως

υποκατεστημένο ολεφινική αλυσίδα, ο αντίστοιχος *ortho*- υποκατεστημένος αιθέρας της κινόλης **85** ελήφθη ως μοναδικό προϊόν (73%) (Σχήμα 31).



Σχήμα 31

Πρόσφατα, διμερή σύμπλοκα του Mn(IV) όπως το **86** αποδείχθηκε ότι δρουν ως ισχυρός καταλύτες για την επιλεκτική οξείδωση αλκενίων και άλλων υποστρωμάτων. Η αντίδραση του **86** μελετήθηκε με πλούσιες σε ηλεκτρόνια φαινόλες όπως **87** και **88** σε υδατικό διάλυμα με pH 10,5 (Σχήμα 32).²⁷ Η αντίδραση προχωρά μέσω μιας ταχείας συνολικής διαδικασίας ενός ηλεκτρονίου από το φαινολικό ανιόν στο διμερές σύμπλοκο **86** για να δώσει, αρχικά, ένα είδος διμερούς συμπλόκου Mn(III)/Mn(IV) και την αντίστοιχη φαινόζυ ρίζα. Το διμερές σύμπλοκο Mn(III)/Mn(IV) τελικά μετατρέπεται σε μονομερές σύμπλοκο δισθενούς μαγγανίου, Mn(II). Η προσθήκη H2O2 επιταχύνει την επανοξείδωση του μαγγανίου, συνοδευόμενη από αύξηση του ποσοστού των σχηματιζόμενων φαινόζυ ριζών. Για παράδειγμα, το Trolox **87** υποβλήθηκε σε οξείδωση ενός ηλεκτρονίου με ποτέλεσμα το σχηματισμό της αντίστοιχης ρίζας **89**, η οποία υπέστη περαιτέρω οξείδωση ενός ηλεκτρονίου, για να ληφθεί τελικά η αντίστοιχη κινόνη **90** και το αρχικό Trolox **87**. Στην περίπτωση της 2,6-διμεθοξυφαινόλης **88**, η προκύπτουσα φαινοξυ ρίζα υποβλήθηκε περαιτέρω σε
διμερισμό, ακολουθούμενη από οξείδωση ενός ηλεκτρονίου για να δώσει κυρίως 3,3, 5,5-τετραμεθοξυδιφαινοκινόνη **91**.



Σχήμα 32: Οξείδωση φαινόλης από σύμπλοκα Μη

5.4 Οξείδωση με υπερσθενή ιωδοβενζόλια

Τα υπερσθενή ιωδοβενζόλια είναι ευρέως γνωστά οξειδωτικά μέσα,²⁸ όπως παρουσιάζονται στην *Εικόνα 10*. Κάποια από αυτά όπως το διακετοξυιωδοβενζόλιο (DIAB) **92** και το δις-τριφθοροακετοξυϊωδβενζόλιο **93** είναι τα πιο συχνά χρησιμοποιούμενα για την οξείδωση των φαινολών. Το οξειδωτικό **94** χρησιμοποιείται επίσης σε αντιδράσεις οξείδωσης φαινολών.



Εικόνα 10: Ενδεικτικά οξειδωτικά υπερσθενούς ιωδίου (II)

Οι 2,4-μη-υποκατεστημένες φαινόλες όπως η **95** υποβάλλονται σε οξείδωση με (DIAB) παρουσία πυρηνόφιλου, με αποτέλεσμα το σχηματισμό δύο πιθανών κυκλοεξαδιενώνων **96** και **97**. Η οξείδωση φαινολών με DIAB, είναι μια διαδικασία δύο ηλεκτρονίων,²⁹ και η γενική αντίδραση, φαίνεται παρακάτω (Σχήμα 33).³⁰



Σχήμα 33: Σύνθεση MBs από DIAB

Πυρηνόφιλα που μπορούν να χρησιμοποιηθούν σε αυτές τις μετατροπές περιλαμβάνουν ηλεκτρονιακά πλούσια αρένια,³¹ πυρηνόφιλα με ετεροάτομα,³² ενολικούς αιθέρες,³³ κατάλληλα ενεργοποιημένες ολεφίνες³⁴ κ.ά.³⁴ Σημειώνεται, ότι μπορούν να πραγματοποιηθούν είτε *ενδο*-, 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 34).³⁶ Ο πρώτος μηχανισμός (πορεία Α) περιλαμβάνει ανταλλαγή υποκαταστατών ανάμεσα στη φαινόλη και το αντιδραστήριο του διακετοξυιωοδοβενζολίου, για να δώσει το αρυλο-λ³-ιωδίδιο **99**. 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 **101**. Εναλλακτικά (πορεία Β), με απ'ευθείας διάσπαση του καρβοξυλικού άλατος του ιωδίου **99** μέσω μιας μονομοριακής αντίδρασης οξειδοαναγωγής, θα σχηματιστεί το ιόν φαινοξειδίου **100**,³⁷ του οποίου η προσβολή από το πυρηνόφιλο οδηγεί στη διενόνη **101**. Παρά τις λίγες πειραματικές αποδείξεις για αυτούς τους δύο μηχανισμούς, οι ερευνητές τους έχουν υιοθετήσει, για να αιτιολογήσουν την παρατηρούμενη δραστικότητα.



Σχήμα 34: Πιθανοί μηχανισμοί οξείδωσης από DIAB

6. 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 **105-107**, συνήθως παρασκευάζονται με οξείδωση των αντίστοιχων 2-μεθοξυφαινολών **102-104** (Σχήμα 35).



Σχήμα 35: Παρασκευή των MOBs

Τα απλά MOBs φαίνεται να είναι πολύ δραστικά και να διμερίζονται ταχέως για να δώσουν τα διμερή **108** σε υψηλές αποδόσεις (*Εικόνα 11*). 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 *ορθο* τοποεκλεκτικότητα και *anti* στερεοχημεία (ο διπλός δεσμός ανάμεσα στους άνθρακες C-2 και C-3 είναι προσκείμενος και *anti* στον άνθρακα C-1 στο **108**) (*Εικόνα 11*).



Εικόνα 11

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:

 $U_{DI} = k_{DI}[MOB]^{2} (1)$ $U_{DA} = k_{DA}[MOB][\Delta \iota \varepsilon v \delta \varphi \iota \lambda o] (2)$ $U_{DA}/U_{DI} = k_{DA}/k_{DI} \times [\Delta \iota \varepsilon v \delta \varphi \iota \lambda o]/[MOB] (3)$

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 της παροδικά παραγόμενης προστατευμένης *ο*-βενζοκινόνης διατηρείται με αργή προσθήκη της 2- μεθοξυφαινόλης 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 **105**, τα οποία φέρουν διάφορες ομάδες, όπως φαίνεται στο σχήμα, παρασκευάζονται *in situ* με οξειδωτική μεθοξυλίωση των αντίστοιχων φθηνών, εμπορικά διαθέσιμων 2-μεθοξυφαινολών **102**. 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 **109-111** σε καλές αποδόσεις (Σχήμα 36).



Σχήμα 36: Αντίδραση κυκλοπροσθήκης των MOBs με αλκένια

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 **109-111** σε μέτριες αποδόσεις, μαζί με αξιόλογες ποσότητες των διμερών **108** (*Σχήμα 37*)³⁹.



Σχήμα 37

Αν και υπάρχουν τέσσερα πιθανά προϊόντα από την [4+2] κυκλοπροσθήκη, το μοναδικό προϊόν που λαμβάνεται σε κάθε περίπτωση, είναι 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 εξηγήσουν την πειραματικά παρατηρούμενη εκλεκτική κατάσταση της αντίδρασης μεταξύ της αρχικής MOB

και της μεθυλο- βινυλοκετόνης με βάση τη μέθοδο ab initio RHF/3-21G⁴¹. Μεταξύ των οκτώ πιθανών μεταβατικών καταστάσεων, στην Εικόνα 12 φαίνεται αυτή που είναι υπεύθυνη για το τελικό προϊόν, και έχει τη χαμηλότερη ενέργεια. Οι υπολογισμοί προτείνουν επίσης, ότι η κυκλοπροσθήκη είναι μία σύγχρονη αντίδραση αν και ο σχηματισμός του C5-C2' δεσμού γίνεται γρηγορότερα από τον C2-C1' δεσμό.



Εικόνα 12

Επίσης, πραγματοποιήθηκαν αντιδράσεις Diels-Alder με ηλεκτρονιακά πλούσια διενόφιλα. όπως βενζυλο- βινυλοαιθέρας, διυδροφουράνιο, στυρόλιο και φαινυλοθειοαιθυλένιο42. Αυτές οι κυκλοπροσθήκες ήταν επίσης τοποκαι στερεοεκλεκτικές και έδωσαν τα αντίστοιχα ορθο-αντι- προϊόντα προσθήκης 112-115 (Εικόνα 13), όπως και στις περιπτώσεις με τα φτωγά 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 βινυλοαιθυλεστέρα με MOBs, βρέθηκαν να είναι αναποτελεσματικές και μη στερεοεκλεκτικές⁴³. 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 MOB, και του μεθυλοβινυλο-αιθέρα, δείχνει ότι ανάμεσα στις οκτώ πιθανές μεταβατικές κατάστασεις, αυτή που φαίνεται στην Εικόνα 13 (X = OMe) έχει τη χαμηλότερη ενέργεια⁴⁴.



 $\mathsf{R}_3{=}\mathsf{H},\,\mathsf{R}_4{=}\mathsf{H},\,\mathsf{CO}_2\mathsf{Me},\,\mathsf{COMe},\,\mathsf{CN}$ $\mathsf{R}_3{=}\mathsf{CO}_2\mathsf{Me},\,\mathsf{R}_4{=}\mathsf{H}$

Εικόνα 13

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 σε προϊόντα κυκλοπροσθήκης με καλές έως εξαιρετικές αποδόσεις με ένα και μοναδικό στερεοϊσομερές σε κάθε περίπτωση (Σχήμα 38). Έτσι αυτή η εναλλακτική μέθοδος⁴⁵, αν και με δύο επιλέον συνθετικές εργασίες (βρωμίωση και αποβρωμίωση), δίνει τις επιθυμητές δικυκλο[2.2.2]οκτενόνες σε 20-40% υψηλότερες αποδόσεις, σε σύγκριση με τα προϊόντα που λαμβάνονται σε ένα απ' ευθείας στάδιο.



Σχήμα 38

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 διμερές⁴⁶ 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 κλειστούς σωλήνες, για να δημιουργηθεί in situ το MOB, το οποίο αντιδρά με διάφορα διενόφιλα για να δώσει τα επιθυμητά προϊόντα κυκοπροσθήκης (Σχήμα 39). Αν και οι αντιδράσεις του βενζυλο βινυλοαιθέρα 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 μέθοδο⁴⁷ 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 39

Επίσης, έχουν δοκιμαστεί αντιδράσεις των MOBs με το φουλλερένιο C₆₀⁴⁸. Οι [4+2] κυκλοπροσθήκες των MOBs, που περιέχουν τον υποκαταστάτη –CO₂Me 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 C₆₀. Ακολούθως, μια σειρά από MOBs της μορφής **105** μπόρεσαν να αντιδράσουν με το [60]φουλλερένιο για να δώσουν τα προϊόντα **118** σε καλές αποδόσεις (*Εικόνα 14*).



 $R_2=R_3=H, R_4=Me$ $R_2=H, R_3=Me, R_4=Br, Me$ $R_2=H, R_3=Br, R_4=Me$ $R_2=Me, R_3=H, R_4=Br$



Εικόνα 14

Οι 5-υποκατεστημένες MOBs **107** δε συμμετείχαν στις κυκλοπροσθήκες, προφανώς λόγω των στερικών αλληλεπιδράσεων στη θέση C₅, 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 Liao⁴⁹. Διάφορες MOBs αντέδρασαν με 1,3-βουταδιένια σε αντιδράσεις Diels-Alder για να δώσουν τα προϊόντα 120 και 121 (Σχήμα 40). Η αναλογία των αποδόσεων των προϊόντων εξαρτάται από τη φύση και τη θέση των υποκαταστατών στις MOBs αλλά και στα διένια. Σε όλες αντιδράσεις παρατηρήθηκε εξαιρετική τις τοποκαι στερεοεκλεκτικότητα, με εξαίρεση την περίπτωση της κρεσόλης. Ο σχηματισμός των προϊόντων 120 και 121 αποδεικνύει το διττό χαρακτήρα των MOBs ως διένια και διενόφιλα.



Σχήμα 40

Όταν ορισμένα από τα προϊόντα **120** 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 **120** σε **121** πραγματοποιήθηκε στους 180-220 °C, μέσω μετάθεσης 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 μετάθεση Cope⁵⁰. Οι αντιδράσεις πραγματοποιήθηκαν στους 80 oC και με περίσσεια των 1-βινυλοκυκλοεξενίων **122** 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 **123**. Αντίθετα υπήρχαν περιπτώσεις, στις οποίες τα MOBs έδρασαν ως

διενόφιλα και παράχθηκαν προϊόντα της δομής **124** (Σχήμα 41). Σε άλλες περιπτώσεις παρασκευάστηκε μίγμα των δύο προϊόντων.



Σχήμα 41

Στις αντιδράσεις που τα προϊόντα της μορφής **123** 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 42*).



Σχήμα 42

Το κυκλοπενταδιένιο, ένα ευρέως χρησιμοποιούμενο διένιο σε αντιδράσεις Diels-Alder, επίσης χρησιμοποιήθηκε σε αντιδράσεις με MOBs⁵¹. Πραγματοποιήθηκαν αντιδράσεις της γουαϊκόλης και διάφορων παραγώγων της υπό την παρουσία DIAB σε μεθανόλη εν βρασμώ. Παρατηρήθηκε ότι σχηματίστηκαν σχεδόν αποκλειστικά τα προϊόντα **126**, εκτός από ορισμένες περιπτώσεις, στις οποίες προέκυψαν και τα προϊόντα της μορφής **127** ως μίγμα (Σχήμα 43).



Σχήμα 43

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 **126** και **127**, ως αποτέλεσμα της διττής συμπεριφοράς που εμφανίζουν τα MOBs.

Ορισμένα από τα προϊόντα **123**, μπορούν να μετατραπούν σε γραμμικά τρικινάνια. Τα τρικινάνια παρουσιάζουν πολλές συνθετικές δυνατότητες, καθώς λόγω της δομής τους, μπορούν να χρησιμοποιηθούν σε πολλές συνθέσεις φυσικών προϊόντων ως πρόδρομες ενώσεις ⁵². Συγκεκριμένα, τα **126a** και **126β** ακτινοβολήθηκαν σε ακετόνη στα 300nm για να δώσουν τα τρικινάνια **129** και **130**, αντίστοιχα, σε καλές αποδόσεις (Σχήμα 44). Σε αυτές τις περιπτώσεις ο μεθοξυκαρβονυλο- υποκαταστάτης R4 μπορεί να σταθεροποιήσει τα διριζικά ενδιάμεσα, που προκύπτουν από την ακτινοβόληση, ενώ σε άλλες περιπτώσεις, κάτω απ'τις ίδιες συνθήκες οδηγούμαστε σε σύνθετα μίγματα.



Σχήμα 44

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 **132**, που προέρχονται από αζω-υδροξυ-υδρογονάνθρακες **131**, για να δώσουν τις λειτουγικές ετεροκυκλικές ενώσεις **133** σε καλές έως εξαιρετικές αποδόσεις (Σχήμα 45)⁵³. Τα περισσότερα MOBs αντέδρασαν εύκολα με τις νιτροζο ενώσεις στους 0 °C. Ωστόσο οι αντιδράσεις των φαινολών, που φέρουν υποκαταστάτες δότες ηλεκτρονίων στον ανθρακα C4, απαιτούσαν ελαφρά αυξημένη θερμοκρασία (50 °C) για την πραγματοποίηση της αντίδρασης.



Σχήμα 45

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 **102** οξειδώθηκαν από DIAB παρουσία αλκενίων της μορφής **134** για να δώσουν τα MOBs **135**, τα οποία υποβλήθηκαν σε ενδομοριακές αντιδράσεις Diels-Alder για να παρέχουν τις οξατρικυκλικές ενώσεις **136** σε καλές αποδόσεις (Σχήμα 46)⁵⁴. Αξιοσημείωτο είναι ότι σε αντίθεση με τις διαμοριακές αντιδράσεις Diels-Alder, οι οποίες παρέχουν ortho, exoπροϊόντα προσθήκης. Αυτά τα προϊόντα προσθήκης που λαμβάνονται μέσω της οξειδωτικής ακεταλοποίησης, μπορούν να θεωρηθούν ως ισοδύναμα των μέτα, synπροϊόντων, σε σχέση με την καρβονυλική ομάδα.



Σχήμα 46: Ενδομοριακή αντίδραση Diels – Alder των MOBs με αλκενόλες

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 **137** χρησιμοποιήθηκαν αντί των αλκενολών σε παρόμοιες ενδομοριακές αντιδράσεις, για να δώσουν τις τρικυκλικές λακτόνες **139** σε χαμηλές αποδόσεις (Σχήμα 47).



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

Σχήμα 47

Επίσης, πραγματοποιήθηκαν αντιδράσεις στις οποίες οι αλλυλικές αλκοόλες αντικαταστάθηκαν από 2,4-διενόλες⁵⁵. Σε αυτήν την περίπτωση, οι αντιδράσεις έδωσαν μίγμα δύο προϊόντων, τα τρικυκλικά συστήματα **142** και τις *cis*-δεκαλίνες **143** (Σχήμα 48). 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.



Σχήμα 48

Όταν ο υποκαταστάτης του MOB στη θέση C4 είναι μεθύλιο ή ακετάλη, τότε ενισχύεται η διενική συμπεριφορά τους, ενώ ο υποκαταστάτης –CO₂Me αυξάνει τη διενοφιλικότητά τους. Τα προϊόντα **142** μπορούν εύκολα να μετατραπούν στις *cis*-δεκαλίνες **143**, με εξαιρετικές αποδόσεις, μέσω αναδιάταξης Cope (μεσιτυλένιο, 200°C). Η *cis*-πεντα-2,4-διενόλη (**140**γ) έδωσε την τρικυκλική ένωση **144** ως μοναδικό προϊόν(Σχήμα 49).



Σχήμα 49

Στην ίδια λογική, μέσω ενδομοριακών αντιδράσεων Diels-Alder, έχουν αναφερθεί⁵⁶ διαστερεοεκλεκτικές αντιδράσεις διάφορων MOBs της μορφής **102** και **104** 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 **105** έδωσε τα αναμενόμενα τρικυκλικά προϊόντα **145** ως κύρια προϊόντα και τα **146** ως παραπροϊόντα. (Σχήμα 50).

Τα MOBs 107, που έχουν έναν υποκαταστάτη στον άνθρακα C₅, έδωσαν το 147 ως κύριο προϊόν και τα 148 και 149 ως παραπροϊόντα. Τα λιγότερο δραστικά 5υποκατεστημένα MOBs 107 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=1,2), τα επταμελή 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.



Σχήμα 50

7. 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 διτερπενοειδών⁵⁷, μερικά απ' αυτά διαθέτουν ενδιαφέρουσες βιολογικές ιδιότητες, όπως αντιική, αντικαρκινική κτλ δράση^{57β}. Ένα διτερπενικό οξύ απομονώθηκε από τους λοβούς των σπόρων του *Eperua purpurea* Bentham από την ερευνητική ομάδα του Avila⁵⁸. Παρουσιάζεται η ολική σύνθεση του οξέος, στην οποία χρησιμοποιείται μια ενδομοριακή αντίδραση Diels-Alder και μετάθεση Cope ως βασικά βήματα (Σχήμα 51)⁵⁹.Η τρικυκλική ενόνη **151** με τις τρεις επιθυμητές μεθυλικές ομάδες και τέσσερα στερεογονικά κέντρα λαμβάνεται μέσω ενδομοριακής αντίδρασης Diels-Alder του MOB **150**, και μετατρέπεται σε τρία στάδια προς την ένωση **152**, η οποία μας δίνει μέσω μετάθεσης Cope τη cis-δεκαλίνη **153**, που έχει τη βασική δομή του επιθυμητού φυσικού προϊόντος. Η ολική σύνθεση του **154** στη συνέχεια επιτυγχάνεται μέσω διαδοχικών μετασχηματισμών (Σχήμα51).



Σχήμα 51

Η (±)-ερεμοπετασιδιόνη **158**, που ανήκει στην οικογένεια των σεσκιτερπενοειδών, απομονώθηκε από τα ριζώματα του *Petasites japonicus* MAXIM⁶⁰, και παρουσιάζει ενδιαφέρουσες φαρμακευτικές ιδιότητες⁶¹. Η τοπο- και στερεοεκλεκτική διαμοριακή αντίδραση Diels-Alder του MOB της μεθοξυφαινόλης **103α** και της αιθυλοβινυλοκετόνης, που ακολουθείται από το μετασχηματισμό της ομάδας καρβονυλίου στον αντίστοιχο σιλυλο-ενολοαιθέρα, έδωσε τη δικυκλο[2.2.2]οκτενόνη 155. Μια μετάθεση Cope αυτού του 1,5-διενίου που ακολουθείται από μεταφορά του διπλού δεσμού στις συνθήκες της αντίδρασης, έδωσε τη *cis*-δεκαλίνη 156, η οποία μετά την αποσιλυλίωση και αναγωγή της δημιουργούμενης καρβονυλικής ομάδας και του συζευγμένου διπλού δεσμού έδωσε την ένωση 157. Η στερεοχημεία του προϊόντος 157 εξακριβώθηκε μέσω φασματοσκοπίας ¹Η NMR και NOESY, και περαιτέρω επιβεβαίωση προήλθε από μελέτες ακτίνων Χ. Η ένωση 157 οδήγησε στο φυσικό προϊόν (±)-ερεμοπετασιδιόνη 158 μετά από μερικές απλές χημικές μετατροπές⁶² (Σχήμα 52).



Σχήμα 52

Οι ολικές συνθέσεις των φυσικών προϊόντων **158**, **161** και **162** σχεδιάστηκαν έχοντας ως κοινό ενδιάμεσο την ένωση **157**.

Το κοινό ενδιάμεσο 157 μετατράπηκε στην ένωση 159, η οποία κατά την επεξεργασία της με οξύ έδωσε τη *cis*-δεκαλίνη 160. Στη συνέχεια μέσω δύο ανεξάρτητων συνθετικών πορειών μπορούν να προκύψουν τα φουρανοερεμοφιλάνια 161 και 162 (Σχήμα 53).





Σχήμα 53

Τα βιλοσεσπένια A και B απομονώθηκαν⁶³ 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 164, μέσω μιας ενδομοριακής αντίδρασης DielsAlder του MOB 163. Στη συνέχεια η ένωση 165 υποβάλλεται σε μετάθεση Cope, που ακολουθείται από υδρογόνωση του διπλού δεσμού και παρέχει την 166. Τελικά μέσω πολλών σταδίων σχηματίζοντα τα επιθυμητά φυσικά προϊόντα 169 και 170. Οι δομές αυτών των συνθετικών οξέων διασαφηνίστηκαν μέσω φασματοσκοπίας ¹Η ¹³C COSY και ¹Η NMR NOESY. Ωστόσο τα φάσματα ¹Η NMR και ¹³C NMR των συνθετικών ενώσεων ήταν αρκετά διαφορετικά από εκείνα που αναφέρονται στα φυσικά προϊόντα⁶⁴ (Σχήμα 54).



Σχήμα 54: Σύνθεση βιλοσεσπενίων

Η (±)-μαγγελλανίνη 177 αποτελείται από έναν τετρακυκλικό σκελετό με έξι συνεχόμενα στερεογονικά κέντρα, απομονώθηκε απο την τάξη των βρύων του γένους *Lycopodium*⁶⁵, και η δομή του αποτέλεσε πρόκληση για τους συνθετικούς χημικούς. Η τρικινάνη 173, 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 2μεθοξυφαινόλη 103β 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 174, η οποία μετατρέπεται μέσω της μεθόδου Ιτο στην ένωση 175, που αποτελεί πρόδρομη ένωση για την (±)- μαγγελλανίνη 177. Η μετατροπή του κυκλοπεντενικού δακτυλίου της ένωσης 175, στο Ν-μεθυλο πιπεριδινικό παράγωγο της (±)-μαγγελλανίνης μπορεί να γίνει απ' ευθείας ή και έμμεσα, μέσω της ένωσης **176** (Σχήμα 55)⁶⁶.



Σχήμα 55: Σύνθεση μαγγελλανίνης

Το (±)-καπνελλένιο **182**, που παράγεται από ένα μαλακό κοράλλι γνωστό ως *Capnella imbricate*, επιδεικνύει αντικαρκινική και αντιβακτηριδιακή δράση, και απομονώθηκε πρώτη φορά το 1974⁶⁷. Η αντίδραση Diels-Alder του κυκλοπενταδιενίου και του MOB που παράγεται *in situ* από την κρεζόλη **103***a*, έδωσε το κυκλοπροϊόν **178**, το οποίο με αναγωγή της κετάλης και διαλκυλίωση στην α-θέση του καρβονυλίου έδωσε την ένωση **179**. Μέσω ακτινοβόλησης σε ακετόνη οδηγούμαστε στην τετρακυκλική ένωση **180**, η οποία μέσω διαδοχικών αντιδράσεων δίνει τη γνωστή ένωση **181**. Η υδρογόνωση της **181**, ακολουθούμενη από αντίδραση Wittig έδωσε το (±)-καπνελλένιο **182** (Σχήμα 56)⁶⁸.



Σχήμα 56: Σύνθεση καπνελλένιου

8. ΣΥΖΗΤΗΣΗ – ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

8.1 Σύνθεση των υποκατεστημένων ο- μεθοξυ φαινολών και των διμερών τους

Οι υποκατεστημένες *ο*-μεθοξυφαινόλες συντέθηκαν προκειμένου να χρησιμοποιηθούν σε αντιδράσεις κυκλοπροσθήκης των αντίστοιχων διμερών τους μέσω της αντίδρασης retro Dield-Alder/Diels-Alder με διάφορα αλκένια. Τα διμερή προκύπτουν από την οξείδωση των *ο*-φαινολών με διακετόξυιωδοβενζόλιο σε διαλύτη μεθανόλη. Η κυκλοπροσθήκη πραγματοποιείται μέσω της αντίστοιχης MOB η οποία δημιουργείται *in situ*, για την εκάστοτε φαινόλη, καθώς οι ενδιάμεσες MOBs είναι ιδιαίτερα δραστικές και τείνουν να διμεριστούν ταχύτατα. Ακολουθήθηκε η πορεία retro Diels-Alder/Diels-Alder για τη σύνθεση των επιθυμητών κυκλοπροϊόντων.

Το διμερές της *ο*-ευγενόλης έχει χρησιμοποιηθεί εκτεταμένα στο εργαστήριο⁸⁷. Στην παρούσα διατριβή, χρησιμοποιείται ως μονάδα σύγκρισης.

Η *ο*-ευγενόλη **186**, παρασκευάζεται από την εμπορικά διαθέσιμη *ο*-μεθοξυφαινόλη **183** μέσω μιας αντίδρασης πυρηνόφιλης υποκατάστασης με αλλυλοβρωμίδιο **184**, παρουσία ανθρακικού καλίου, για να δώσει τον αιθέρα **185**. Στη συνέχεια ο αιθέρας **184**, μέσω μιας μετάθεσης Claisen δίνει την *ο*-ευγενόλη **186** (Σχήμα 57).



Σχήμα 57: Παρασκευή της ο-ευγενόλης

Η ένωση **186**, ταυτοποιείται ως η *o*-ευγενόλη με τη φασματοσκοπία NMR. Στο ¹Η NMR, εμφανίζεται η χαρακτηριστική κορυφή της μεθοξυ ομάδας σε δ 3.98 ppm και το πρωτόνιο της υδροξυ ομάδας με δ 5.80 ppm. Τα δύο αλειφατικά πρωτόνια,

εμφανίζονται με τη μορφή μιας διπλής κορυφής σε δ 3.46 ppm. Τα τρία αλλυλικά πρωτόνια, εμφανίζονται με τη μορφή μιας πολλαπλής κορυφής σε δ 5.16 – 5.08 ppm (2 πρωτόνια) και μιας πολλαπλής σε δ 6.14 – 5.94 ppm (1 πρωτόνιο). Τα τρία αρωματικά πρωτόνια του αρωματικού δακτυλίου, εμφανίζονται με τη μορφή μιας πολλαπλής κορυφής σε δ 6.91 – 6.72 ppm ($\beta\lambda$. Παράρτημα).

Η *ο*-ισοευγενόλη **187** παράγεται μέσω μιας αντίδρασης υδρόλυσης – αφυδάτωσης παρουσία υδατικού διαλύματος υδροξειδίου του καλίου με θέρμανση, με μια μετάθεση του διπλού δεσμού της *ο*-ευγενόλης **186** (Σχήμα 58).



Σχήμα 58: Θερμική ισομεριώση της ο-ευγενόλης προς την ο-ισοευγενόλη

Η *ο*-ισοευγενόλη **187** στο ¹Η NMR , εμφανίζει τη χαρακτηριστική κορυφή της μεθοξυ ομάδας σε δ 3.90 ppm και τη κορυφή της υδροξυ ομάδας σε δ 5.84 ppm. Η μεθυλενική ομάδα, εμφανίζεται με τη μορφή μιας διπλής κορυφής σε δ 1.93. Τα δύο βινυλικά πρωτόνια, εμφανίζονται με τη μορφή μιας πολλαπλής κορυφής σε δ 6.36 –

6.27 ppm και μιας διπλής σε δ 7.00 ppm. Τα εναπομείναντα πρωτόνια, εμφανίζονται με τη μορφή μιας πολλαπλής κορυφής, σε δ 6.82 – 6.68 ppm (βλ. Παράρτημα).

Το διμερές της *ο*-ευγενόλης (**189**), παρασκευάζεται μέσω μια αντίδρασης οξείδωσης με την προσθήκη μεθανολικού διαλύματος DIAB σε ένα διάλυμα της **186** σε μεθανόλη (Σχήμα 59).



Σχήμα 59: Σύνθεση του διμερούς της ο-ευγενόλης

Το διμερές της ισομεριωμένης *ο*-ευγενόλης (**191**) παρασκευάζεται ανάλογα, μέσω μιας αντίδρασης οξείδωσης με την προσθήκη μεθανολικού διαλύματος DIAB σε ένα διάλυμα της **187** σε μεθανόλη.(*Σχήμα 60*).



Σχήμα 60: Σύνθεση του διμερούς της ο-ισοευγενόλης

Οι υποκαταστημένες *ο*-μεθοξυφαινόλες συνθέτονται από την εμπορικά διαθέσιμη 2-υδροξυ-3-μεθοξυβενζαλδεΰδη **192** με διάφορες κετόνες, μέσω μιας αντίδρασης αλδολικής συμπύκνωσης⁶⁹.

Η αντίδραση αλδολικής συμπύκνωσης της αλδεύδης **192** με την ακετόνη **193** σε υδατικό διάλυμα καυστικού νατρίου οδηγεί στο σχηματισμό της (*E*)-4-(2-υδροξυ-3μεθοξυφαινυλο)βουτ-3-εν-2-όνης **194** (Σχήμα 61).



Σχήμα 61: Παρασκευή της υποκατεστημένης ο-μεθοξυφαινόλης 194

Η γενική περίπτωση σύνθεσης των 6-υποκατεστημένων *ο*-μεθοξυφαινολών που χρησιμοποιήθηκαν, παρουσιάζεται στο στο Σχήμα 62.



Σχήμα 62: Παρασκευή των υποκατεστημένων ο-μεθοξυφαινολών 194 - 199

Οι υποκαταστάτες R₁ καθώς, οι υποκατεστημένες *ο*-φαινόλες **194-199** καθώς και οι αποδόσεις των αντιδράσεων, παρουσιάζονται στον Πίνακα 1.

α/α	Υποκαταστάτης	Χρόνος ^β	Προιόν	Απόδοση (%) ^γ
1	Me	48 (h)	194	83
2	Ph	24 (h)	195	40
3	<i>p</i> -Me-C ₆ H ₄	10 days	196	34
4	<i>p</i> -MeO-C ₆ H ₄	24 (h)	197	47
5	<i>p</i> -Cl-C ₆ H ₄	30 days	198	63
6	α-φούριλο	28 (h)	199	19

Πίνακας Ι. Σύνθεση^α των υποκατεστημένων ο-μεθοξυ φαινολών.

^α Όλες οι αντιδράσεις πραγματοποιήθηκαν με προσθήκη στάγδην υδατικού διαλύματος υδροξειδίου του νατρίου σε διάλυμα της βενζαλδεϋσης **193** με τις αντίστοιχες κετόνες σε διαλύτη αιθανόλη. ^βΟ χρόνος που απαιτείται για την εξαφάνιση της αρχικής ένωσης από το TLC. ^γΟι αναφερόμενες αποδόσεις είναι μετά από ανακρυστάλλωση.

Οι δομές των ενώσεων **194-199** είναι γνωστές από τη βιβλιογραφία και έχουν ταυτοποιηθεί με ¹Η και ¹³C NMR φάσματα. Στο ¹Η NMR φάσμα απουσιάζει η χαρακτηριστική κορυφή που ανήκει στην αλδεϋδομάδα (δ 10.19) της **192** ενω η

ύπαρξη δύο διπλών κορυφών σε δ 7.85 και σε δ 6.82 ppm με σταθερά σύζευξης J = 17Ηz η οποία καταδεικνύει την *trans* δομή της ολεφείνικής πλευρικής αλυσίδας. Οι χαρακτηριστικές διπλές κορυφές εμφανίζονται σε όλα τα προϊόντα αλδολικής συμπύκνωσης **194-199**, με παρόμοια σταθερά σύζευξης, ένα γεγονός που αποτελεί απόδειξη της *trans* δομής της πλευρικής αλυσίδας. Είναι γνωστό από τη βιβλιογραφία ότι η σταθερά σύζευξης είναι J = 11 - 18 Hz για τα *trans* βυνιλικά πρωτόνια και J = 6– 15 Hz για τα *cis* βυνιλικά πρωτόνια.

Η οξείδωση της (Ε)-4-(υδροξυ-3-μεθοξυφαινυλο)βουτ-3-εν-όνης⁷⁰ **194** πραγματοποιήθηκε με διακετοξυιωδοβενζόλιο σε διαλύτη μεθανόλη, σε θερμοκρασία δωματίου. Το *in situ* παραγόμενο MOB **200** είναι πολύ δραστικό και διμερίζεται ταχύτατα. Για να παρακαμφθεί αυτό το πρόβλημα, εφαρμόστηκε η ακολουθία retro Diels–Alder/Diels-Alder⁷¹ για τη σύνθεση των επιθυμητών κυκλοπροϊόντων.

Το διμερές της (*E*)-4-(2-υδροξυ-3-μεθοξυφαινυλο)βουτ-3-εν-2-όνης (**206**), είναι μια ένωση γνωστή από τη βιβλιογραφία⁷² και παρασκευάζεται με οξείδωση της κετόνης **194** από διακετοξυιωδοβενζόλιο, σε διαλύτη μεθανόλη, σε θερμοκρασία δωματίου (Σχήμα 63).



Σχήμα 63: Παρασκευή του διμερούς 206

Κατ' αναλογία με το διμερές **206**, παρασκευάζονται και τα διμερή **207-211.** Οι υποκαταστάτες R₁ καθώς και οι αποδόσεις των προϊόντων οξείδωσης παρουσιάζονται στον Πίνακα 2.

α/α	Υποκαταστάτης	Προϊόν	Χρόνος ^β	Απόδοση (%) ^γ
	R_1			
1	Me	206	2 (h)	98
2	Ph	207	12 (h)	91
3	<i>p</i> -Me-C ₆ H ₄	208	3 days	33
4	<i>p</i> -MeO-C ₆ H ₄	209	12 (h)	87
5	<i>p</i> -Cl-C ₆ H ₄	210	1 (h)	40
6	α-φούριλο	211	17 (h)	40

Πίνακας 2. Σύνθεση^α των διμερών 206-211.

^α Όλες οι αντιδράσεις πραγματοποιήθηκαν με την προσθήκη διαλύματος διακετοξυιωδοβενζολίου (10 mmol) σε μεθανόλη (30 ml), σε διάλυμα της αντίστοιχης υποκατεστημένης *ο*-μεθόξυ φαινόλης (2 mmol) σε μεθανόλη (30 ml). ^β Ο χρόνος που απαιτείται για την εξαφάνιση της αρχικής υποκατεστημένης φαινόλης από το TLC. ^γ Οι αναφερόμενες αποδόσεις είναι μετά από χρωματογραφία στήλης flash silica gel.

Τα διμερή **206** – **211** είναι γνωστές ενώσεις από τη βιβλιογραφία και οι δομές τους ταυτοποιήθηκαν με ¹Η και ¹³C NMR φάσματα. Ως παράδειγμα αναφέρεται το διμερές **206**. Η ύπαρξη τεσσάρων διπλών σημάτων στο φάσμα ¹Η NMR με δ 5.96 (*J*=16.3 Hz), 6.55 (*J*=16 Hz), 7.07 (*J*=16 Hz) και 7.21 (*J*=16.3 Hz) που αντιστοιχούν σε *trans*-ολεφινικά πρωτόνια επιβεβαιώνει οτι η πλευρική αλυσίδα δεν συμμετέχει στην αντίδραση διμερισμού. Τα ¹³C NMR σήματα, σε δ 193,3 ppm που αντιστοιχεί σε α,β-ακόρεστη καρβονυλομάδα και δ 199,5 ppm που αντιστοιχεί σε καρβονύλιο 6-μελούς δακτυλίου επιβεβαιώνουν ότι η MOB **200**, στην αντίδραση διμερισμού, αντιδρά αποκλειστικά ως διενόφιλο με το 2π σύστημα της υπομονάδας **Γ** του διπλού δεσμού

διένιο με το 4π σύστημα της υπομονάδας Α [προφανώς το *endo*-κυκλοπροϊόν είναι σταθερότερο του *exo*. (Εικόνα 15)].



Εικόνα 15: 4π και 2π συστήματα της MOB 200

Αυτά τα αποτελέσματα είναι ανάλογα σε όλες τις ταυτοποιημένες δομές των σχετικών διμερών⁷³. Αυτή η αντίδραση διμερισμού είναι ανεξάρτητη από τη φύση των υποκαταστατών στον πυρήνα της διμεθοξυκυκλοεξα-3,5-διενόνης, αφού αυτοί οι υποκαταστάτες δεν εμποδίζουν τον διμερισμό. Προφανώς, η διμεθοξυακετάλη παίζει κάποιο ρόλο στην αύξηση της δραστικότητας καθώς και στην τάση διμερισμού. Υπάρχουν τέσσερις πιθανές μεταβατικές καταστάσεις για την αντίδραση διμερισμού (Εικόνα 16). Μειωμένες στερικές επιδράσεις και αυξημένες δευτερογενείς τρογιακές αλληλεπιδράσεις μεταξύ του διενίου και του μη κοινόχρηστου ζεύγους ηλεκτρονίων του ατόμου οξυγόνου της μεθοξυ ομάδας της διενόνης που ενεργεί ως διενόφιλο ευνοεί τον endo-τρόπο της διαδικασίας διμερισμού (δομές A, Γ στην Εικόνα 16). Η προτεινόμενη μεταβατική κατάσταση Α που οδηγεί στο διμερές 206 εμφανίζει έναν άξονα συμμετρίας C2, ενώ η κατάσταση μετάβασης Γ δεν είναι συμμετρική γύρω από τον άξονα του C2. Η απώλεια της συμμετρίας C2 έχει ως αποτέλεσμα σημαντική μεταβολές στην εναλλαγή μήκους δεσμού μεταξύ των δραστικών κέντρων των μονομερών. Η σταθεροποίηση⁷³ του συμμετρικού ενδιάμεσου στον άξονα του C_2 (ενδιάμεσο Α) πιθανόν να προέργεται από μια καλύτερη επικάλυψη του π ηλεκτρονιακού νέφους των δύο μονομερών, με αποτέλεσμα τη μεγιστοποίηση των δευτερογενών τροχιακών επικαλύψεων.



Εικόνα 16: Πιθανές μεταβατικές καταστάσεις.

8.2 Σύνθεση της (E)-4-(-4-υδρόξυ-3-μεθοξυφαίνυλο)βουτ-3-εν-2-όνης

Η (*E*)-4-(-4-υδρόξυ-3-μεθοξυφαίνυλο)βουτ-3-εν-2-όνη **213**, παρασκευάζεται από την αντίδραση αλδολικής συμπύκνωσης της 4-υδροξυ-3-μεθοξυβενζαλδεύδης **212** με την ακετόνη **193** σε υδατικό διάλυμα καυστικού νατρίου (*Σχήμα 64*). Είναι η μοναδική *ο*-μεθοξυφαινόλη που αναμένεται να δώσει αντίδραση σε θερμοκρασία δωματίου.



Σχήμα 64: Παρασκευή της υποκατεστημένης ο-μεθοξυφαινόλης 213

8.3 Σύνθεση του π-μεθοξυστυρολίου 222γ

Το π-μεθοξυστυρόλιο **222**γ, είναι ένα εμπορικά διαθέσιμο αντιδραστήριο το οποίο όμως λόγω του μεγάλου κόστους συντέθηκε στο εργαστήριο με την αντίδραση Perkin-Doebner⁸⁹. Ένα μίγμα της ανισαλδεύδης **248** και μαλονικού οξέος **249** σε πυριδίνη και πιπεριδίνη θερμαίνεται με βρασμό σε υδατόλουτρου και στη συνέχεια βράζεται σε ελαιόλουτρο (reflux). Με όξινση, με πυκνό υδροχλώριο, παραλαμβάνεται το *trans* πμεθοζυκινναμωμικό οξύ (*Σχήμα 65*).



Σχήμα 65

Ένα μίγμα του *trans* π-μεθοξυκινναμωμικου οξέος **250,** άνυδρου θειϊκού χαλκού, υδροκινόνης και κινολίνης αποστάζεται σε θερμοκρασία ≤ 210 °C (Σχήμα 66).



Σχήμα 66

Η δομή του π-μεθοξυστυρολίου 222γ ταυτοποιείται με ¹Η NMR φάσμα. Στο ¹Η NMR φάσμα, εμφανίζεται η χαρακτηριστική κορυφή της μεθόξυ ομάδας σε δ 3.73 ppm. Τα τρία βινυλικά υδρογόνα, εμφανίζονται με τη μορφή δύο διπλών σημάτων σε δ 5.09 ppm (1 πρωτόνιο), 5.58 ppm (1 πρωτόνιο) και μιας πολλαπλής κορυφής σε δ 6.67-6.60 ppm (1 πρωτόνιο). Τα τέσσερα αρωματικά πρωτόνια εμφανίζονται με τη

μορφή ενός συστήματος ΑΑ' BB' σε δ 7.32 ppm και 6.82 ppm (4 πρωτόνια) (βλ. Παράρτημα).

9. Διαμοριακές αντιδράσεις Diels Alder των MOBs με αλκένια.

Η Diels Alder⁷⁴ κυκλοπροσθήκη, ειναι μια endo-εκλεκτικότητας αντίδραση, που αποτελεί ένα ισχυρό εργαλείο για την κατασκευή πολύπλοκων οργανικών μορίων, λόγω της ευελιξίας της δυνατότητας σχηματισμού δύο δεσμών C-C σε ένα κυκλοεξενικό σύστημα με υψηλή τόπο- και στρεοεκλεκτικότητα⁷⁵. Μια μεγάλη ποικιλία διενίων και διενόφιλων, που φέρουν διαφορετικές λειτουργικές ομάδες, μπορούν να χρησιμοποιηθούν, και πολλές διαφορετικές κυκλικές δομές να δημιουργηθούν. Διαπιστώνεται συχνά, ότι παρόλο που η αντίδραση θα μπορούσε θεωρητικά να δώσει μια σειρά δομικών ή στερεοϊσομερών προϊόντων, ένα είναι το ισομερές που σχηματίζεται αποκλειστικά ή τουλάχιστον ως κύριο προϊόν.

Οι 2,2-διμεθοξυκυκλοεξα-3,5-διενόνες⁷⁶ [προστατευμένες *ο*-βενζοκινόνες (MOBs)], **188, 190** και **200-205**, είναι μια συνθετικά χρήσιμη κατηγορία *ο*βενζοκινονών, που μπορούν να δημιουργηθούν με *in situ* οξείδωση⁷⁷ των διαθέσιμων *ο*-μεθοξυ φαινολών **186, 187** και **194-195**, χρησιμοποιώντας οξειδωτικά αντιδραστήρια του υπερσθενούς ιωδίου παρουσία μεθανόλης (Σχήμα 67). Εναλλακτικά, όταν οι υποκατεστημένες 2,2-διαμεθοξυκυκλοεξα-3,5-διενόνες **188**, **190** και **200-205** είναι δύσκολο να χρησιμοποιηθούν, λόγω της μεγάλης τους τάσης για διμερισμό, η θερμόλυση⁷⁸ των διμερών **189, 191** και **206-211**, αποτελεί μια εναλλακτική πορεία για την παραγωγή των **188, 190** και **200-205**

Οι υποκατεστημένες 2,2-διμεθοξυκυκλοεξα-3,5-διενόνες συπεριφαίρονται⁷⁶ είτε ως ένα διένιο είτε ως ενα διενόφιλο, στις αντιδράσεις Diels-Alder, που υποβάλλονται με τοπο- και στερεοεκλεκτικότητα της κυκλοπροσθήκης. Αρκετά συχνά, αυτές οι κυκλοπροσθήκες Dielse Alder έχουν χρησιμοποιηθεί ως βασικό βήμα σε διάφορες προσεγγίσεις⁷⁹ για μια ποικιλία διαφορετικών δομικών φυσικών προϊόντων.

Εδώ, περιγράφονται τα αποτελέσματα σχετικά με τη χρήση υποκατεστημένων κυκλοεξα-3,5-διενόνων **188**, **190** και **200-205** ως συστατικών 4π ηλεκτρονίων σε διμοριακές Diels-Alder αντιδράσεις, για τη σύνθεση των διαφόρων δικυκλο[2.2.2] οκτενονικών παραγώγων **214-215** και **216 και 221**.






9.1 Αντίδραση του ΜΟΒ 188 με αλκένια.

Η οξείδωση της *ο*-ευγενόλης **186** με διακετοξυιωδοβενζόλιο, παρουσία περίσσειας αλκενίου σε θερμοκρασία δωματίου, οδήγησε στον σχηματισμό του διμερούς **189** ως το κύριο προϊόν και σε μικρές ποσότητες των επιθυμητών κυκλοπροϊόντων **214** (Σχήμα 68). Προφανώς η προστατευμένη *ο*-βενζοκινόνη **188** διμερίζεται ταχύτερα από ότι αντιδρά με το διενόφιλο.



Σχήμα 68

Ένας εναλλακτικός τρόπος δημιουργίας της προστατευμένης *o*-βενζοκινόνης **188**, όπως έχει αναφερθεί⁷⁸, είναι διαμέσου της retro Diels-Alder αντίδρασης. Στην περίπτωση αυτή, το μίγμα του διμερούς **189** και περίσσεια του διενόφιλου θερμαίνεται στους 200 °C σε διαλύτη *o*-ξυλόλιο σε κλειστό δοκιμαστικό σωλήνα με βαριά τοιχώματα. Με τον τρόπο αυτό η προστατευμένη *o*-βενζοκινόνη **188** που παράγεται μπορεί να παγιδευτεί από το διενόφιλο και να δώσει την επιθυμητή αντίδραση. Τελικά, η χρήση της αλληλουχίας tandem retro-Diels-Alder/Diels-Alder αντιδράσεων οδήγησε στα επιθυμητά προϊόντα κυκλοπροσθήκης **214**⁸⁰ (Σχήμα 69) με καλές ως πολύ καλές αποδόσεις⁸¹.



Σχήμα 69

Όλες οι αντιδράσεις του διμερούς με τα αλκένια πραγματοποιήθηκαν χρησιμοποιώντας το αλκένιο σε περίσσεια σε διαλύτη *ο*-ξυλόλιο. Αρχικά ως διαλύτης είχε χρησιμοποιηθεί το μεσιτυλένιο, το οποίο όμως δεν είχε τα αναμενόμενα αποτελέσματα, γεγονός που οδήγησε στην επιλογή του *ο*-ξυλολίου. Υποθέτουμε ότι αυτή η αποτελεσματικότητα οφείλεται στο μικρότερο σημείο ζέσεως του *ο*-ξυλολίου (144 °C), σε σύγκριση με εκείνο του μεσιτυλενίου (163-165 °C). Αυτό έχει ως αποτέλεσμα την μεγαλύτερη παραγωγή ατμών με συνέπεια την αύξηση της πίεσης της αντίδρασης, γεγονός που είναι γνωστό⁸² ότι ευνοεί την Diels-Alder αντίδραση. Η ολοκλήρωση της αντίδρασης λαμβάνει χώρα όταν αντιδράσει πλήρως το διμερές, κάτι που γίνεται αντιληπτό με τον τακτικό έλεγχο του μίγματος της αντίδρασης με χρωματογραφία λεπτής στοιβάδας (TLC). Τα κυκλοπροϊόντα **214** απομονώθηκαν με flash χρωματογραφία στήλης σε silica gel.

Τα δικυκλο[2.2.2]οκτενονικά παράγωγα **214** παράγονται με βάση τον endoκανόνα^{83,84}. Αν και υπάρχουν τέσσερα πιθανά προϊόντα της [4+2] κυκλοπροσθήκης (Εικόνα 17), το όρθο endo-προϊόν απομονώθηκε ως το μοναδικό ισομερές στις περισσότερες περιπτώσεις. Από την βιβλιογραφία, είναι γνωστοί οι υπολογισμοί που έγιναν στη δομή της μεταβατικής κατάστασης ανάλογων κυκλοπροϊόντων και απέδειξαν ότι το όρθο endo-προϊόν έχει την χαμηλότερη ενέργεια⁸⁴. Οι υπολογισμοί προτείνουν επίσης, ότι η κυκλοπροσθήκη είναι μία μη σύγχρονη αντίδραση (ο σχηματισμός του δεσμού C₄-C_B είναι ταχύτερος από αυτόν του δεσμού C₁-C_A, *Εικόνα* 17).



Εικόνα 17: Πιθανά στερεοϊσομερή προϊόντα προσθήκης

Η προστατευμένη *ο*-βενζοκινόνη **188** που παράγεται από την πυρόλυση του διμερούς της *ο*-ευγενόλης **189** αντέδρασε με το αλλυλοβενζόλιο και οδήγησε σε ένα 65:35 μίγμα των κυκλοπροϊόντων **214α** και **214α'** (Σχήμα 70), με απόδοση 96%. Από τη flash χρωματογραφία στήλης απομονώθηκε και ποσότητα από το αρχικό διμερές.



Σχήμα 70

Διάφορα στυρολικά παράγωγα αντιδρούν κάτω από τις ίδιες συνθήκες (Σχήμα 71). Απομονώθηκαν μόνο τα όρθο, endo-κυκλοπροϊόντα **214β-214ε** (Εικόνα 18) ως τα μοναδικά ισομερή (Πίνακας 3) με υψηλή χώρο- και στερεοεκλεκτικότητα.



Σχήμα 71

Πίνακας 3. retro Diels Alder/ Diels Alder αντιδράσεις^α του MOB 188 με στυρολικά παράγωγα.

α/α	Υποκαταστάτης	Χρόνος (h)	Προϊόν	Απόδοση (%)
	Х			
1	Н	3	214β	48
2	Me	18	214γ	80
3	MeO	2	214δ	90
4	Cl	4.5	214ε	84

^a Η αντίδραση πραγματοποιήθηκε με θέρμανση αιωρήματος του διμερούς της ο-ευγενόλης 189 (0.39 g, 1.0 mmol) και περίσσειας στυρολικών παραγώγων (10 mmol), σε διαλύτη ο-ξυλόλιο (2 ml) στους 200 °C, για τον απαιτούμενο χρόνο. ^β Χρόνος που απαιτείται για την πλήρη αντίδραση του διμερούς. ^γ Απόδοση του προϊόντος έπειτα από χρωματογραφία στήλης.



Εικόνα 18: Κυκλοπροϊόντα 214β - 214ε

Το στυρόλιο είναι ένα από τα καλύτερα διενόφιλα γιατί έχει παρουσιάσει εξαιρετική δραστικότητα σε όλες σχεδόν τις περιπτώσεις που έχουν παρουσιαστεί στη βιβλιογραφία⁸⁵. Όλα τα προίόντα **214β-214ε** έχουν ταυτοποιηθεί με IR, ¹Η και ¹³C

NMR και HRMS φάσματα. Στην περίπτωση του δίκυκλο[2.2.2]οκτενονικού παραγώγου 214β, στο ¹Η NMR φάσμα του προϊόντος φαίνονται οι χαρακτηριστικές κορυφές των δύο μεθοξυ ομάδων σε δ 3.44 και 3.38 ppm. Τα έξι αλειφατικά υδρογόνα, εμφανίζονται με τη μορφή μιας διπλής-διπλής-διπλής κορυφής με δ 1.64 ppm (1 πρωτόνιο), μιας διπλής-διπλής κορυφής με δ 1.8 ppm (1 πρωτόνιο) και τεσσάρων πολλαπλών κορυφών με $\delta 2.38 - 2.37$ ppm (1 πρωτόνιο), 2.64 - 2.57 ppm (1 πρωτόνιο), 3.04 – 3.00 ppm (1 πρωτόνιο) και 3.23 – 3.20 ppm (1 πρωτόνιο). Τα πέντε ολεφινικά υδρογόνα, εμφανίζονται με τη μορφή τεσσάρων διπλών σημάτων με δ 4.84 ppm (1 πρωτόνιο), 4.94 ppm (1 πρωτόνιο), 6.63 ppm (1 πρωτόνιο), 6.00 ppm (1 πρωτόνιο) και μιας πολλαπλής με δ 5.77 – 5.67 ppm (1 πρωτόνιο). Τα τέσσερα αρωματικά πρωτόνια εμφανίζονται με τη μορφή μιας πολλαπλής κορυφής με δ 7.09 – 7.04 ppm (4 πρωτόνια). Στο 13 C NMR φάσμα της **214β** διακρίνονται οι έξι κορυφές των αλειφατικών ανθράκων με δ 21.00, 33.30, 34.38, 38.83, 44.38 και 56.11 ppm, οι χαρακτηριστικές κορυφές των δύο αντράκων των μεοξυ ομάδων με δ 50.38 και 49.76 ppm, η χαρακτηριστική κορυφή του άνθρακα που φέρει τις μεθόξυ ομάδες με δ 94.00 ppm, οι τέσσερις κορυφές των ολεφινικών ανθράκων με δ 117.52, 128.75, 134.30 και 143.71 ppm, καθώς και η κορυφή του καρβονυλικού άνθρακα με δ 207.20 ppm. Οι τέσσερις αρωματικοί άνθρακες του αρωματικού δακτυλίου, εμφανίζονται με δυο κορυφές λόγω της ελεύθερης περιστροφής του δακτυλίου, με δ 128.97 και 128.95 ppm (βλ. Παράρτημα).

Η αντίστροφης ηλεκτρονιακής απαίτησης Diels-Alder αντίδραση παρέχεται από συστήματα που περιέχουν ετεροάτομα στο ένα η και στα δύο αντιδρώντα (διένιο και διενόφιλο)⁸⁶. Σύμφωνα με τη βιβλιογραφία⁸⁷, ο αιθυλοβινυλαιθέρας και το φαινυλοθειοαιθυλένιο που δοκιμάστηκαν έδωσαν τα αναμενόμενα προϊόντα **214**ζ και

214η με αποδόσεις 47% και 77% αντίστοιχα. Οι διαφορές στις αποδόσεις αποδεικνύουν την διαφορετική δραστικότητα των δύο διενόφιλων.

Στην περίπτωση όμως του φαινυλοσουλφονυλοαιθυλενίου απομονώθηκε⁸⁷ μίγμα των διαστερεοισομερών **2140** και **2150'** με αναλογία 55:45 και σε απόδοση 54% (Σχήμα 72)





9.2 Αντίδραση του ΜΟΒ 190 με αλκένια.

Κατ' ανάλογο τρόπο με το MOB **188**, έγινε προσπάθεια σύνθεσης του δικυκλο [2.2.2]οκτενονικού προϊόντος **215**, από τη θερμόλυση του αντίστοιχου διμερούς της ισομεριωμένης *ο*-ευγενόλης (**191**), μέσω του ενδιάμεσου MOB **190** με στυρόλιο, σε *ο*-ξυλόλιο, στους 200 °C σε κλειστό δοκιμαστικό σωλήνα με βαριά τοιχώματα. (Σχήμα 73). Η ισομερίωση του παραγόμενου *ortho,endo* -προϊόντος, δεν έλαβε χώρα καθώς το προϊόν κυκλοπροσθήκης **215α**, αρχίζει να αποσυντήθεται και λαμβάνεται μόνο το *ortho,endo*-προϊόν σε μικρή ποσότητα το οποίο είναι αρκετά δύσκολο να διαχωριστεί.



Σχήμα 73

Επαναλαμβάνοντας όμως, την παραπάνω αντίδραση με βρασμό σε διαλύτη τολουόλιο (Σχήμα 74), λαμβάνεται μόνο το *ortho endo*-προϊόν **215a**, με σχετικά καλή απόδοση (37 %) το οποίο καθαρίζεται εύκολα με χρωματογραφία στήλης.



Σχήμα 74

To προϊόν **215α** ταυτοποιείται με ¹H και ¹³C NMR. Στο φάσμα ¹H NMR, εμφανίζονται οι δυο χαρακτηρίστηκες κορυφές των μεθόξυ ομάδων με δ 3.43 και 3.39 ppm, καθώς και τα τρια υδρογόνα της μέθυλο ομάδας με δ 1.52 – 1.50 ppm. Τα τέσσερα αλειφατικά υδρογόνα, εμφανίζονται με τη μορφή μιας διπλής-διπλής-διπλής κορυφής με δ 1.72 (1 πρωτόνιο) μιας πολλαπλής με δ 2.65 -1.59 ppm (1 πρωτόνιο), μιας πολλαπλής κορυφής με δ 3.19 – 3.16 ppm (1 πρωτόνιο) και μιας πολλαπλής κορυφής με δ 3.26 – 3.22 ppm (1 πρωτόνιο). Τα πέντε αρψματικά υδρογόνα εμφανίζονται με τη μορφή μιας πολλαπλής κορυφής με δ 7.24 – 7.17 ppm (3 πρωτόνιο) και μιας πολλαπλής κορυφής με δ 7.08 – 7.05 ppm (2 πρωτόνια). Τα τέσσερα ολεφινικά πρωτόνια εμφανίζονται με τη μορφή μιας διπλής κορυφής με δ 6.68 ppm (1 πρωτόνιο), μιας διπλής κορυφής με δ 6.16 ppm (1 πρωτόνιο) και μιας πολλαπλής κορυφής με δ 5.18 – 5.09 ppm (1 πρωτόνιο) (βλ. Παράρτημα).

9.3 Αντίδραση του ΜΟΒ 200 με αλκένια.



Σχήμα 75

Η οξείδωση της 6-[(1*E*)-3-οξοβουτ-1-ενυλο]-2-μεθοξυφαινόλης **194**, πραγματοποιείται με (διακετοξυ)ιωδοβενζόλιο σε θερμοκρασία δωματίου. Η *in situ* δημιουργούμενη 6,6-διμεθοξυ-2-[(1*E*)-3-οξοβουτ-1-ενυλο]κυκλοεξα-3,5-διενόνη (**200**) είναι εξαιρετικά δραστική και διμερίζεται πιο γρήγορα από μια παράπλευρη κυκλοπροσθήκη με ένα άλλα διενόφιλο. Η επίλυση αυτού του προβλήματος γίνεται με την εφαρμογή της retro-Diels-Alder/Diels-Alder αλληλουχίας που οδηγεί στη σύνθεση των επιθυμητών προϊόντων προσθήκης. Έτσι, ένα μίγμα του διμερούς **206**, περίσσεια του διενόφιλου **222** βράζεται σε τοουόλιο μέχρι την πλήρη εξαφάνιση του αρχικού διμερούς (TLC παρακολούθηση). Οι δίκυκλο[2.2.2]οκτενόνες **216** απομονώνονται με flash χρωματογραφία σε silica gel με εξαιρετικές αποδόσεις (71 – 100 %). (Πίνακας 4).

α/α	Υποκαταστάτης	Χρόνος (h) ^β	Προϊόν	Απόδοση (%)
	Х			γ
1	Н	3	216 a	72
2	Me	3	216β	91
3	MeO	2.5	216γ	90
4	Cl	3.5	216ð	~100

Πίνακας 4. retro-Diels-Alder/Diels-Alder αντιδράσεις ^α του MOB **200** με στυρολικά παράγωγα.

^α Αντίδραση του διμερούς (0,1 – 0,5 mmol) με στυρολικά παράγωγα (2 – 10 mmol), με βρασμό σε σφαιρική φιάλη σε διαλύτη τολουόλιο (20 ml). ^β Χρόνος που απαιτείται για την εξαφάνιση του διμερούς από το TLC,. ^γ Απόδοση της αντίδρασης μετά από χρωματογραφία στήλης, όπου απομονώθηκαν δύο προϊόντα.

Το προϊόν προσθήκης **216a** απομονώνεται ως το μοναδικό διαστερεομερές, με 72% απόδοση, όταν το στυρόλιο **222a** αντιδρά με τη διενόνη **200**, που δημιουργείται από τη θερμόλυση του διμερούς **206** σε τολουόλιο (Πίνακας 4, Περίπτωση 1). Η αντίδραση με το π-μεθυλοστυρόλιο **222β** εξετάστηκε επίσης. Η διενόνη **200** που δημιουργείται από τη θερμόλυση του διμερούς **206**, αντέδρασε με το π-μεθυλοστυρόλιο και δίνει το αντίστοιχο κυκλοπροϊόν **216β** ως το μοναδικό διαστερεομερές, με 91% απόδοση (Πίνακας 4, Περίπτωση 2). Το π-μεθοξυστυρόλιο **222**γ, ένα ηλεκτρονιακά πλούσιο διενόφιλο, υφίσταται τοπο-εκλεκτική κυκλοπροσθήκη σε τολουόλιο, οδηγώντας στο κυκλοπροϊόν **216**γ με απόδοση 90%, ως το μοναδικό διαστερεομερές (Πίνακας 4, Περίπτωση 3). Αν και το π-χλωροστυρόλιο **222δ** αναμένεται να είναι το λιγότερο δραστικό διενόφιλο, η δίκυκλο[2.2.2]οκτενόνη **216δ** απομονώνεται ποσοτικά (~100%) όταν η διενόνη **200**, που δημιουργείται από τη θερμόλυση του του διμερούς **206**, αντέλραστυρόλιο **222δ** αναμένεται να είναι το λιγότερο δραστικό διανος το μοναδικό διαστερεομερές (Πίνακας 4, Περίπτωση 3). Αν και το π-χλωροστυρόλιο **2226** αναμένεται να είναι το λιγότερο δραστικό διενόφιλο, η δίκυκλο[2.2.2]οκτενόνη **216δ** απομονώνεται ποσοτικά (~100%) όταν η διενόνη **200**, που δημιουργείται από τη θερμόλυση του του διμερούς **206** σε τολουόλιο που βράζει αντιδρά για 3.5 ώρες με περίσσεια π-χλωροστυρολίου **222δ** (Πίνακας 4, Περίπτωση 4).

Είναι γνωστό ότι η retro-Diels-Alder/Diels-Alder αντίδραση του διμερούς **189** προς τη διενόνη **188**, που έχει χρησιμοποιηθεί ως μοντέλο, λαμβάνει χώρα σε θερμοκρασία

>200 °C, σε κλειστό δοκιμαστικό σωλήνα με βαριά τοιχώματα. Στην περίπτωση του διμερούς **206** βρέθηκε πειραματικά ότι η retro-Diels-Alder/Diels-Alder αντίδραση προς την αντίστοιχη διενόνη **200** μπορεί να γίνει σε τολουόλιο που βράζει. Πιθανότατα αυτό οφείλεται στην ύπαρξη τριών *π*-υποκαταστατών γύρο από το C-1 άτομο άνθρακα, ένα γεγονός που μειώνει την ισχύ των δεσμών του C-1 ατόμου άνθρακα.

Η *in situ* δημιουργούμενη διενόνη **200**, από τη θερμόλυση του διμερούς **206**, αντέδρασε με διυποκατεστημένα αλκένια (Σχήμα 76).



Σχήμα 76

Ένα μίγμα του διμερούς **206**, περίσσεια των διενόφιλων **223-225** βράζεται σε τοουόλιο μέχρι την πλήρη εξαφάνιση του αρχικού διμερούς (TLC παρακολούθηση). Οι δίκυκλο[2.2.2]οκτενόνες **216** απομονώνονται με flash χρωματογραφία σε silica gel με μέτριες έως ικανοποιητικές αποδόσεις (43 – 78 %). (Πίνακας 5).

Πίνακας 5. retro-Diels-Alder/Diels-Alder αντιδράσεις ^α του MOB **200** με διυποκατεσρημένα αλκένια.

α/α	Υποκαταστάτες		Χρόνος (h) $^{\beta}$	Προϊόν	Απόδοση (%) ^γ
	R1	R2			
1	MeO ₂ C	MeO ₂ C	17	216ε	55
2	$C_6H_4CH_2$		12	216ζ	43
3	$C_{10}H_6$		20	216 η	78

^{)α} Αντίδραση του διμερούς (0,1 – 0,5 mmol) με διυποκατεστημένα αλκένια (2 – 10 mmol), με βρασμό σε σφαιρική φιάλη σε διαλύτη τολουόλιο (20 ml). ^βΧρόνος που απαιτείται για την εξαφάνιση του διμερούς από το TLC,. ^γΑπόδοση της αντίδρασης μετά από χρωματογραφία στήλης, όπου απομονώθηκαν δύο προϊόντα.

Το κυκλοπροϊόν **216ε**, απομονώνεται ως το μοναδικό διαστερεομερές με απόδοση 55 %, όταν μηλεϊνικός διμεθυλεστέρας **223α**, αντιδρά με τη διενόνη **200**, που

δημιουργείται από τη θερμόλυση του διμερούς 206 σε τολουόλιο (Πίνακας 5, Περίπτωση 1). Η αντίδραση με το ινδένιο 223β εξετάστηκε επίσης. Η διενόνη 200 που δημιουργείται από τη θερμόλυση του διμερούς 206, αντέδρασε με το ινδένιο και δίνει το αντίστοιχο κυκλοπροϊόν 216ζ ως το μοναδικό διαστερεομερές, με 43% απόδοση (Πίνακας 5, Περίπτωση 2). Το ακεναφθυλένιο 223γ, αντέδρασε με την διενόνη 200 μετά τη θερμόλυση του διμερούς 206 σε τολουόλιο, οδηγώντας στο κυκλοπροϊόν 216η με απόδοση 78%, ως το μοναδικό διαστερεομερές (Πίνακας 5, Περίπτωση 3).

Όλα τα προϊόντα **216** έχουν ταυτοποιηθεί με IR, ¹H NMR, ¹³C NMR και HRMS φάσματα. Η τόπο- και στέρεοχημεία των δικυκλο [2.2.2]οκτενονικών προϊόντων, έχει προσδιοριστεί από τη μελέτη των δισδιάστατων φασμάτων NMR και σαν παράδειγμα αναφέρεται η ένωση **216α** (*Εικόνα 19*). Η χημική μετατόπιση στο φάσμα ¹H NMR του πρωτονίου H_γ παρατηρήθηκε στα 2.65 – 2.60 ppm, ενώ λόγω της μαγνητικής ανισοτροπίας της καρβονυλικής ομάδας, η μετατόπιση του αλειφατικού πρωτονίου H_β βρέθηκε στα 1.98 ppm. Οι σταθερές σύζευξης *J* (H_α-H_γ)= 7 Hz και *J* (H_α-H_β)= 10 Hz, δείχνουν τη *trans* και *cis* σχέση αντίστοιχα η οποία επιβεβαιώνει τη δεδομένη στερεοχημεία (βλ. Παράρτημα).



Εικόνα 19: Το orhto, endo ισομερές προϊον κυκλοπροσθήκης 216α

Τα σήματα HMBC μεταξύ του καρβονυλικού C₂ σε δ 202.1 ppm με H_α H_β και H_γ και του κεταλικού άνθρακα C₃ σε δ 95,6 ppm και 56,4 ppm με H_δ, επιβεβαιώνουν την *ortho* τόπο χημεία. Η ύπαρξη σημάτων NOESY μεταξύ της ομάδας φαινυλίου και του ολεφινικου πρωτονίων H_ζ επιβεβαιώνουν περαιτέρω την *endo* στερεοχημεία σε αναλογία με τη βιβλιογραφία⁸⁹, ένα γεγονός που το υποδηλώνει η σταθερά σύζευξης.

9.4 Αντίδραση του ΜΟΒ 201 αλκένια.



Σχήμα 77

Η οξείδωση της (Ε)-3-(2-υδρόξυ-3-μεθοφυφαινυλο)-1-φαινυλοπροπ-2-εν-1-όνης **195** πραγματοποιείται με (διακετοξυ)ιωδοβενζόλιο σε θερμοκρασία δωματίου. Η *in situ* δημιουργούμενη (Ε)-6,6-διμεθόξυ-2-(3-οξο-3-φαινυλοπροπενυλο)κυκλοεξα-2,4διενόνη **201**, διμερίζεται ταχύτατα σε θερμοκρασία δωματίου, προς το διμερές **207**. Η αντίδραση της διενόνης **201** με διενόφιλα πραγματοποιείται εφαρμόζοντας τη retro-Diels-Alder/ Diels-Alder ακολουθία. Έτσι ένα μίγμα του διμερούς **207**, περίσσεια του διενόφιλου **222** βράζεται σε τοουόλιο μέχρι την πλήρη εξαφάνιση του αρχικού διμερούς. Οι δίκυκλο[2.2.2]οκτενόνες **217** απομονώνονται με flash χρωματογραφία σε silica gel με ικανοποιητικές αποδόσεις (54 – 96 %). (Πίνακας 6).

Πίνακας 6. retro-Diels-Alder/Diels-Alder αντιδράσεις ^α του MOB **201** με στυρολικά παράγωγα.

α/α	Υποκαταστάτης	Χρόνος (h) $^{\beta}$	Προϊόν	Απόδοση (%) ^γ
	Х			
1	Н	3	217 a	73
2	Me	3	217β	96
3	MeO	3	217γ	78
4	Cl	25	217δ	54

^α Αντίδραση του διμερούς (0,1 – 0,5 mmol) με στυρολικά παράγωγα (2 – 10 mmol), με βρασμό σε σφαιρική φιάλη σε διαλύτη τολουόλιο (20 ml). ^β Χρόνος που απαιτείται για την εξαφάνιση του διμερούς από το TLC,. ^γ Απόδοση της αντίδρασης μετά από χρωματογραφία στήλης, όπου απομονώθηκαν δύο προϊόντα.

Η διενόνη 201 που δημιουργήθηκε από τη θερμόλυση του διμερούς 207 σε τολουόλιο που βράζει, αντέδρασε με περίσσεια στυρολίου 222*a* και οδήγησε στην απομόνωση του κυκλοπροϊόντος 217*a* ως το μοναδικό διαστερεομερές, με απόδοση 73% (*Πίνακας 6*, Περίπτωση 1). Η αντίδραση της διενόνης 201 με το π-μεθοξυστυρόλιο 222γ, οδήγησε στην απομόνωση του αντίστοιχου κυκλοπροϊόντος 217γ, ως το μοναδικό διαστερεομερές με απόδοση 78% (*Πίνακας 6*, Περίπτωση 3). Η αντίδραση κυκλοπροσθήκης του π-χλωροστυρολίου 222δ με τη διενόνη 201 οδήγησε στην απομόνωση του μοναδικό διαστερεομερός 217δ με σχετικά καλή απόδοση, 54% (*Πίνακας 6*, Περίπτωση 4).

Μετά την αντίδραση της διενόνης **201** με το π-μεθυλοστυρόλιο **222β** (Πίνακας 6, Περίπτωση 2) απομονώθηκε το προϊόν **217β**, έπειτα από flash χρωματογραφία σε silica gel. Στο ¹H NMR φάσμα του **217β**, εμφανίζονται οι χαρακτηριστικές κορυφές των δυο μεθοξυ ομάδων σε δ 3.44 και 3.39 ppm καθώς και η χαρακτηριστική κορυφή της μεθυλο ομάδας σε δ 3.29 ppm. Τα τέσσερα αλειφατικά πρωτόνια, εμφανίζονται με τη μορφή μιας διπλής-διπλής-διπλής κορυφής, σε δ 1.76 ppm (1 πρωτόνιο), μιας πολλαπλής κορυφής σε δ 2.72 – 2.65 ppm (1 πρωτόνιο) και μιας πολλαπλής κορυφής σε δ 3.36 – 3.30 ppm (2 πρωτόνια). Τα τέσσερα ολεφεινικά πρωτόνια, εμφανίζονται με τη μορφή τεσσάρων διπλών σημάτων σε δ 7.54 ppm (1 πρωτόνιο), 6.22 ppm (1 πρωτόνιο), 6.77 ppm (1 πρωτόνιο) και 6.41 ppm (1 πρωτόνιο). Η σταθερά σύζευξης (*J* =16 Hz), επιβεβαιώνει την *trans* δομή του διπλού δεσμού της πλευρικής αλυσίδας. Τα σήματα των εννέα αρωματικών πρωτονίων των αρωματικών δακτυλίων εμφανίζονται με τη μορφή πολλαπλών κορυφών σε δ 7.51 – 7.48 ppm (2 πρωτόνια), 7.38 – 7.34 ppm (2 πρωτόνια) και 7.09 – 7.00 ppm (5 πρωτόνια) (βλ. Παράρτημα).

9.5 Αντίδραση του ΜΟΒ 203 με αλκένια.



Σχήμα 78

Η οξείδωση της (Ε)-6,6-διμεθοξυ-2-(3-(4-μεθοξυφαινυλο)-3-οξοπροπ-1ενυλο)κυκλοεξα-2,4-διενόνη **197**, πραγματοποιείται με (διακετοξυ)ιωδοβενζόλιο σε θερμοκρασία δωματίου. Η *in situ* δημιουργούμενη (Ε)-6,6-διμεθοξυ-2-(3-(4μεθοξυφαινυλο)-3-οξοπροπ-1-ενυλο)κυκλοεξα-2,4-διενόνη (**203**) είναι εξαιρετικά δραστική και διμερίζεται πιο γρήγορα από μια παράπλευρη κυκλοπροσθήκη με ένα άλλα διενόφιλο. Η επίλυση αυτού του προβλήματος γίνεται με την εφαρμογή της retro-Diels-Alder/Diels-Alder αλληλουχίας που οδηγεί στη σύνθεση των επιθυμητών προϊόντων προσθήκης. Έτσι, ένα μίγμα του διμερούς **209**, περίσσεια του διενόφιλου **222** βράζεται σε τοουόλιο μέχρι την πλήρη εξαφάνιση του αρχικού διμερούς (TLC παρακολούθηση). Οι δίκυκλο[2.2.2]οκτενόνες **219** απομονώνονται με flash χρωματογραφία σε silica gel με μέτριες έως εξαιρετικές αποδόσεις (38 – 90 %). (*Πίνακας 7*).

Πίνακας 7. retro-Diels-Alder/Diels-Alder αντιδράσεις ^α του MOB 203 με στυρολικά
παράγωγα.

α/α	Υποκαταστάτης	Χρόνος (h) $^{\beta}$	Προϊόν	Απόδοση (%) ^γ
	Х			
1	Н	25	219a	90
2	Me	3	219β	60
3	MeO	3	219γ	38

^α Αντίδραση του διμερούς (0,1 – 0,5 mmol) με στυρολικά παράγωγα (2 – 10 mmol), με βρασμό σε σφαιρική φιάλη σε διαλύτη τολουόλιο (20 ml). ^β Χρόνος που απαιτείται για την εξαφάνιση του διμερούς από το TLC. ^γ Απόδοση της αντίδρασης μετά από χρωματογραφία στήλης, όπου απομονώθηκαν δύο προϊόντα.

Το προϊόν προσθήκης **219***a* απομονώνεται ως το μοναδικό διαστερεομερές, με 90% απόδοση, όταν το στυρόλιο **222***a* αντιδρά με τη διενόνη **203**, που δημιουργείται από τη

θερμόλυση του διμερούς 209 σε τολουόλιο (Πίνακας 7, Περίπτωση 1). Η αντίδραση με το π-μεθυλοστυρόλιο 222β εξετάστηκε επίσης. Η διενόνη 203 που δημιουργείται από τη θερμόλυση του διμερούς 206, αντέδρασε με το π-μεθυλοστυρόλιο και δίνει το αντίστοιχο κυκλοπροϊόν 219β ως το μοναδικό διαστερεομερές, με 60% απόδοση (Πίνακας 7, Περίπτωση 2). Η αντίδραση κυκλοπροσθήκης της διενόνης 203 με το πμεθοξυστυρόλιο οδήγησε στην απομόνωση του κυκλοπροίόντος 219γ με απόδοση 38% ως το μοναδικό διαστερεομερές (Πίνακας 7, Περίπτωση 3). Στο φάσμα ¹Η NMR του ρποίόντος 219γ, εμφανίζονται οι χαρακτηρίστηκες κορυφές των δύο μεθόξυ ομάδων του δακτυλίου σε δ 3.43 και 3.38 ppm καθώς και των δύο μεθόξυ ομάδων των αρωματικών δακτυλίων σε δ 3.8 ppm και 3.7 ppm. Τα τέσσερα αλειφατικά πρωτόνια εμφανίζονται με τη μορφή μιας διπλής-διπλής-διπλής κορυφής σε δ 1.72 ppm (1 πρωτόνιο), μιας πολλαπλής σε $\delta 2.70 - 2.63$ (1 πρωτόνιο) και μιας πολλαπλής σε $\delta 3.33$ - 3.28 ppm (2 πρωτόνια). Τα τέσσερα ολεφινικά πρωτόνια εμφανίζονται με τη μορφή τεσσάρων διπλών σημάτων σε δ 6.76 ppm (1 πρωτόνιο), 6.25 ppm, (1 πρωτόνιο), 7.98 ppm (1 πρωτόνιο) και 6.42 ppm, (1 πρωτόνιο). Η σταθερά σύζευξης των δύο διπλών σημάτων (J = 16 Hz) επιβεβαιώνει την trans δομή της πλευρικής αλυσίδας. Τα σήματα των οκτώ αρωματικών πρωτονίων των αρωματικών δακτυλίων εμφανίζονται με τη μορφή μιας πολλαπλής κορυφής σε δ 6.85 – 6.83 ppm (2 πρωτόνια), και με τη μορφή ενός συστήματος ΑΑ' BB' σε δ 7.02 και 6.70 ppm (6 πρωτόνια), λόγω της πυποκατάστασης (βλ. Παράρτημα).

9.6 Αντίδραση του ΜΟΒ 204 με αλκένια.



Σχήμα 79

Η οξείδωση της (Ε)-1-(4-χλωροφαινυλο)-3-(2-υδροξυ-3-μεθοξυφαινυλο)προπ-2ενόνης **198** πραγματοποιείται με (διακετοξυ)ιωδοβενζόλιο σε θερμοκρασία δωματίου. Η *in situ* δημιουργούμενη (Ε)-2-(3-(4-χλωροφαινυλο)-3-οξοπροπ-1-ενυλο)-6,6διμεθοξυκυκλοεξα-2,4-διενόνη **204**, διμερίζεται ταχύτατα σε θερμοκρασία δωματίου, προς το διμερές **219.** Η αντίδραση της διενόνης **204** με διενόφιλα πραγματοποιείται εφαρμόζοντας τη retro-Diels-Alder/ Diels-Alder ακολουθία. Έτσι ένα μίγμα του διμερούς **209**, περίσσεια του διενόφιλου **222** βράζεται σε τοουόλιο μέχρι την πλήρη εξαφάνιση του αρχικού διμερούς. Οι δίκυκλο[2.2.2]οκτενόνες **219** απομονώνονται με flash χρωματογραφία σε silica gel με εξαιρετικές αποδόσεις (76 – 95 %). (Πίνακας 8).

Πίνακας 8. retro-Diels-Alder/Diels-Alder αντιδράσεις ^α του MOB **204** με στυρολικά παράγωγα.

α/α	Υποκαταστάτης	Χρόνος (h) $^{\beta}$	Προϊόν	Απόδοση (%) ^γ
	Х			
1	Н	2.5	220a	76
2	Me	3	220β	95

^α Αντίδραση του διμερούς (0,1 – 0,5 mmol) με στυρολικά παράγωγα (2 – 10 mmol), με βρασμό σε σφαιρική φιάλη σε διαλύτη τολουόλιο (20 ml). ^β Χρόνος που απαιτείται για την εξαφάνιση του διμερούς από το TLC. ^γ Απόδοση της αντίδρασης μετά από χρωματογραφία στήλης, όπου απομονώθηκαν δύο προϊόντα.

Η διενόνη 204 που δημιουργήθηκε από τη θερμόλυση του διμερούς 209 σε τολουόλιο που βράζει, αντέδρασε με περίσσεια στυρολίου 222*a* και οδήγησε στην απομόνωση του κυκλοπροϊόντος 220*a* ως το μοναδικό διαστερεομερές, με απόδοση 76% (Πίνακας 8, Περίπτωση 1). Η αντίδραση της διενόνης 201 με το π-μεθυλοστυρόλιο 222β, οδήγησε στην απομόνωση του αντίστοιχου κυκλοπροϊόντος 220β, ως το μοναδικό διαστερεομερές με απόδοση 95% (Πίνακας 8, Περίπτωση 2).

Στο φάσμα ¹Η NMR του προϊόντος **220***a*, εμφανίζονται οι χαρακτηρίστηκες κορυφές των δύο μεθόξυ ομάδων του δακτυλίου σε δ 3.44 και 3.40 ppm .Τα τέσσερα αλειφατικά πρωτόνια εμφανίζονται με τη μορφή μιας διπλής-διπλής-διπλής κορυφής σε δ 1.77 pp(1 πρωτόνιο), μιας πολλαπλής σε δ 2.74 – 2.68 (1 πρωτόνιο) και μιας πολλαπλής σε δ 3.34 – 3.32 ppm (2 πρωτόνια). Τα τέσσερα ολεφινικά πρωτόνια εμφανίζονται με τη μορφή τεσσάρων διπλών σημάτων σε δ 6.79 ppm (1 πρωτόνιο), 6.24 ppm (1 πρωτόνιο), 6.98 ppm (1 πρωτόνιο) και 6.36 ppm (1 πρωτόνιο). Η σταθερά

σύζευξης (J = 16 Hz) επιβεβαιώνει την trans δομή της πλευρικής αλυσίδας. Τα σήματα των εννέα αρωματικών πρωτονίων των αρωματικών δακτυλίων εμφανίζονται με τη μορφή πολλαπλών κορυφών σε δ 7.44 – 7.41 ppm (2 πρωτόνια), σε δ 7.34 – 7.32 ppm (2 πρωτόνια), σε δ 7.28 – 7.21 ppm (3 πρωτόνια) και σε δ 7.14 – 7.12 ppm (2 πρωτόνια) (βλ. Παράρτημα).

9.7 Αντίδραση του ΜΟΒ 205 με αλκένια.



Σχήμα 80

Η οξείδωση της (Ε)-1-(φουριλο)-3-(2-υδρόξυ-3-μεθοξυδαινυλο)prop-2-ενόνης **199**, πραγματοποιείται με (διακετοξυ)ιωδοβενζόλιο σε θερμοκρασία δωματίου. Η *in situ* δημιουργούμενη (Ε)-2-(3-(φουριλο)-3-οξοπροπ-1-ενυλο)-6,6-διμεθιξυκυκλοεξα-2,4-διενόνη (**205**) είναι εξαιρετικά δραστική και διμερίζεται πιο γρήγορα από μια παράπλευρη κυκλοπροσθήκη με ένα άλλα διενόφιλο. Η επίλυση αυτού του προβλήματος γίνεται με την εφαρμογή της retro-Diels-Alder/Diels-Alder αλληλουχίας που οδηγεί στη σύνθεση των επιθυμητών προϊόντων προσθήκης. Έτσι, ένα μίγμα του διμερούς **211**, περίσσεια του διενόφιλου **222** βράζεται σε τοουόλιο μέχρι την πλήρη εξαφάνιση του αρχικού διμερούς (TLC παρακολούθηση). Οι δίκυκλο[2.2.2]οκτενόνες **221** απομονώνονται με flash χρωματογραφία σε silica gel με εξαιρετικές αποδόσεις (95 %). (*Πίνακας 9*).

Πίνακας 9. retro-Diels-Alder/Diels-Alder αντιδράσεις ^α του MOB **205** με στυρολικά παράγωγα.

α/α	Υποκαταστάτης	Χρόνος (h) $^{\beta}$	Προϊόν	Απόδοση (%) ^γ
	Х			
1	Н	3	221 a	95
2	MeO	4	221β	95

^α Αντίδραση του διμερούς (0,1 – 0,5 mmol) με στυρολικά παράγωγα (2 – 10 mmol), με βρασμό σε σφαιρική φιάλη σε διαλύτη τολουόλιο (20 ml). ^β Χρόνος που απαιτείται για την εξαφάνιση του διμερούς από το TLC. ^γ Απόδοση της αντίδρασης μετά από χρωματογραφία στήλης, όπου απομονώθηκαν δύο προϊόντα.

Το προϊόν προσθήκης 221α απομονώνεται ως το μοναδικό διαστερεομερές, με 95% απόδοση, όταν το στυρόλιο 222α αντιδρά με τη διενόνη 205, που δημιουργείται από τη θερμόλυση του διμερούς 211 σε τολουόλιο (Πίνακας 9, Περίπτωση 1). Η αντίδραση με το π-μεθοξυστυρόλιο 222β εξετάστηκε επίσης. Η διενόνη 205 που δημιουργείται από τη θερμόλυση του διμερούς 211, αντέδρασε με το π-μεθοξυστυρόλιο και δίνει το αντίστοιγο κυκλοπροϊόν 221β ως το μοναδικό διαστερεομερές, με 95% απόδοση (Πίνακας 9, Περίπτωση 2). Στο φάσμα ¹H NMR του προϊόντος 221 β , εμφανίζονται οι χαρακτηριστικές κορυφές των δύο μεθόξυ ομάδων του δακτυλίου σε δ 3.41 και 3.35 ppm καθώς και της μεθόξυ ομάδας του αρωματικού δακτυλίου σε δ 3.67 ppm. Τα τέσσερα αλειφατικά πρωτόνια εμφανίζονται με τη μορφή μιας διπλής-διπλής-διπλής κορυφής σε δ 1.70 ppm, (1 πρωτόνιο), μιας πολλαπλής σε δ 2.67 – 2.61 (1 πρωτόνιο) και μιας πολλαπλής σε δ 3.34 – 3.26 ppm (2 πρωτόνια). Τα τέσσερα ολεφινικά πρωτόνια εμφανίζονται με τη μορφή μιας πολλαπλής κορυφής σε δ 6.46 – 6.45 ppm (1 πρωτόνιο), μια διπλής κορυφής σε δ 6.17 ppm (1 πρωτόνιο), και δύο διπλών σημάτων σε δ 7.16 ppm (1 πρωτόνιο), και 6.35 ppm (1 πρωτόνιο). Η σταθερά σύζευξης (J = 16Hz) των δύο διπλών σημάτων επιβεβαιώνει την trans δομή της πλευρικής αλυσίδας. Τα τρία πρωτόνια το φουρανικού δακτυλίου, εμφανίζονται με τη μορφή πολλπλών κορυφών σε δ 7.53 – 5.52 ppm (1 πρωτόνιο), σε δ 6.96 – 6.95 ppm (1 πρωτόνιο) και σε δ 6.75 – 6.73 ppm (1 πρωτόνιο). Τα τέσσερα αρωματικά πρωτόνια του αρωματικού δακτυλίου, εμφανίζονται με τη μορφή ενός συστήματος κορυφών ΑΑ' BB' σε δ 6.97 και 6.69 ppm (4 πρωτόνια), λόγω της π-υποκατάστασης (βλ. Παράρτημα).

10. Διαμοριακές αντιδράσεις των MOBs 200-203 και 205 με π-υποκατεστημένα στυρολικά παράγωγα στους 200 – 220 °C.

Όπως αναφέρθηκε, η κυκλοπροσθήκη Diels Alder, μπορεί να οδηγήσει σε τέσσερα πιθανά ισομερή μέσω των μεταβατικών καταστάσεων, που παρουσιάζονται στην Εικόνα 20.



Εικόνα 20

Η θερμόλυση των διμερών 206 - 211 οδηγεί στα MOBs 200 – 205, τα οποία παγιδεύονται από τα αλκένια-διενόφιλα που βρίσκονται σε περίσσεια και δίνουν τα επιθυμητά δίκυκλο[2.2.2]οκτενονικά προϊόντα. Στις αντιδράσεις Diels-Alder, με βρασμό σε διαλύτη τολουόλιο, που έχουν αναφερθεί έως τώρα, παράγονται αποκλειστικά τα ortho, endo προϊόντα που προβλέπονται ότι είναι τα πλέον σταθερά, σύμφωνα με τις θεωρητικές μελέτες που υπάρχουν στη βιβλιογραφία. Όταν όμως οι ίδιες αντιδράσεις επαναλαμβάνονται σε θερμοκρασία 200 – 220 °C σε κλειστούς δοκιμαστικούς σωλήνες με βαριά τοιχώματα, είτε σε διαλύτη τολουόλιο είτε σε ο-ξυλόλιο (συνήθως), παρατηρείται ο σχηματισμός μιγμάτων τού ortho, endo αλλά και

του ortho, exo-κυκλοπροϊόντος καθώς και του προϊόντος αποσύνθεσης του ortho, exoπροϊόντος (Σχήμα 81).



Σχήμα 80: Σύνθεση των ortho, endo και ortho, exo ισομερών και του προϊόντος αποσύνθεσης

Η δημιουργία του ortho, exo-προϊόντος, καθίσταται εφικτή λόγω του γεγονότος πως εκατέρωθεν του C-1 στα κυκλοπροϊόντα **216 - 221**, υπάρχουν τρείς π δεσμοί οι οποίοι έχουν σαν αποτέλεσμα τη μείωση της ισχύς των δεσμών γύρω από τον C-1 με αποτέλεσμα να σπάει ευκολότερα ο δεσμός C-1 – C-A και το κυκλοπροϊόν να ισομερίζεται. Η θέρμανση καθαρού ortho, endo-κυκλοπροϊόντος στους 200 – 220 °C οδηγεί σε μίγματα ortho, endo και ortho, exo-ισομερών (Σχήμα 81), στον ίδιο χρόνο χρόνο αντίδρασης. Όταν αυξάνεται ο χρόνος αντίδρασης με σκοπό την ολοκληρωτική μετατροπή του ortho, endo σε ortho, exo-ισομερές αρχίζει να αυξάνεται η ποσότητα του προίόντος αποσύνθεσης, ένα γεγονός που δεν επιτρέπει την ποσοτική μετατροπή.



Σχήμα 81: Θερμική ισομερίωση του ortho, endo προϊόντος σε ortho, exo

Τα MOBs **200-203** και **205**, αντέδρασαν με αρκετά π-υποκατεστημένα στυρόλια και οδήγησαν στα *ortho,exo* δίκυλο[2.2.2]οκτενονικά προϊόντα **224-227** και **229**. Τα αποτελέσματα απεικονίζονται στον Πίνακα 10.

Πίνακας	10.	Αντιδράσεις	α των	MOBs	200-203	και	205	με	π-υποκατεστημένα
στυρόλια	στοι	υς 200-220 °C							

α/α	MOB	Υποκαταστάτης	Χρόνος (h) $^{\beta}$	Προϊόν	Απόδοση
		Х			(%) ^γ
1	200	Н	3	224α	81
2		Me	4	224β	5
3		MeO	2	224γ	8
4		Cl	3	224δ	17
5		AcO	3	224ε	11
6	201	Н	3.5	225a	5
7		Me	16	225β	29
8		Cl	16	225γ	50
9	202	Н	3	226a	14
10		MeO	3	226β	77
11		Cl	3	226γ	28
12	203	MeO	1.5	227α	18
13	205	Н	1.5	228a	78

^α Αντίδραση των διμερών (0,1 – 0,5 mmol) με π-υποκατεστημένα στυρόλια (2 – 10 mmol), σε διαλύτη τολουόλιο ή *o*-ξυλόλιο (2 ml) σε θερμοκρασία 200 – 220 °C, σε κλειστό δοκιμαστικό σωλήνα με βαριά τοιχώματα. ^β Χρόνος που απαιτείται για την εξαφάνιση του διμερούς από το TLC, ^γΑπόδοση της αντίδρασης μετά από χρωματογραφία στήλης, όπου απομονώθηκαν δύο προϊόντα.

Ολα τα ortho, exo-ισομερή έχουν ταυτοποιηθεί με IR ¹H NMR, ¹³C NMR και HRMS φάσματα. Ένα τυπικό παράδειγμα είναι το ¹H NMR του προϊόντος **224β**. Η διενόνη **200**, αντέδρασε με το π-μεθυλοστυρόλιο οδηγώντας στο κυκλοπροϊόν **224β** (Πίνακας 10, Περίπτωση 2). Στο ¹H NMR, εμφανίζονται οι χαρακτηριστικές κορυφές των δύο μεθόξυ ομάδων σε δ 3.52 και 3.39 ppm καθώς και οι δυο μέθυλο ομάδες σε δ 2.32 ppm και 2.11 ppm. Τα τέσσερα αλειφατικά υδρογόνα, εμφανίζονται με τη μορφή μιας πολλαπλής κορυφής σε δ 2.30 – 2.28 ppm (1 πρωτόνιο), μιας διπλής-διπλήςδιπλής κορυφής σε δ 3.00 ppm (1 πρωτόνιο) και μιας πολλαπλής σε δ 2.21 – 2.19 ppm (2 πρωτόνια). Τα τέσσερα ολεφινικά πρωτόνια, εμφανίζονται με τη μορφή τεσσάρων διπλών σημάτων σε δ 6.70 ppm (1 πρωτόνιο), 6.62 ppm (1 πρωτόνιο), στα 6.27 ppm (1 πρωτόνιο) και στα 6.14 ppm (1 πρωτόνιο). Η σταθερά σύζευξης (*J* = 17 Hz), επιβεβαιώνει την *trans* δομή του διπλού δεσμού της πλευρικής αλυσίδας (βλ. Παράρτημα).

Σε αντίθεση με το *ortho,endo* προϊόν **216β**, το **224β** διαφέρει ως προς των προσανατολισμό και τη θέση του φαινυλίου όπως φαίνεται στην Εικόνα 21.



Εικόνα 21: Το ortho, endo ισομερές 216β και το ortho, exo ισομερές 224β

Η διαφοροποίηση αυτή εμφανίζεται στο φάσμα ¹Η NMR των ισομερών και συγκεκριμένα στα αλειφατικά πρωτόνια. Όπως αναφέρθηκε στην προηγούμενη ενότητα, στο ισομερές **216β** το σήμα του Η_α εμφανίζεται με τη μορφή μιας πολλαπλής

κορυφής σε δ 2.65 – 2.60 ppm. Το H_β, εμφανίζεται με τη μορφή μιας διπλής-διπλήςδιπλής κορυφής στα 1.98 ppm, ενώ τα H_γ και H_δ εμφανίζονται μαζί με τη μορφή μιας πολλαπλής κορυφής σε δ 3.35 – 3.31 ppm.

Στην περίπτωση του **224β** ισομερούς το H_β εμφανίζεται μαζί με το H_γ με τη μορφή μιας πολλαπλής κορυφής σε δ 2.2 – 2.09 ppm, το H_α εμφανίζεται με τη μορφή μιας πολλαπλής κορυφής σε δ 3.39 – 3.29 ppm, ενώ το H_δ εμφανίζεται με τη μορφή μιας διπλής-διπλής κορυφής σε δ 3.02 ppm. Η σταθερές σύζευξης J (H_β – H_δ) = 7.2 Hz και J (H_γ – H_δ) = 10 Hz, δείχνει τη σχέση *cis* και *trans* αντίστοιχα. Η μετατόπιση του H_α σε μεγαλύτερα ppm, οφείλεται στην αποπροστασία που προκαλείται από τον αρωματικό δακτύλιο ο οποίος βρίσκεται πάνω απ το H_α. Η ύπαρξη των σημάτων σήματα ROESY των H_ε και H_ζ επιβεβαιώνουν την *cis* χωρική διάταξη τους. Δαφοροποίηση, υπάρχει και στη μεθόξυ ομάδα του κυκλοπροϊόντος, καθώς στο προϊόν **224β**, παρουσιάζει μεγαλύτερη χημική μετατόπιση σε δ 3.52 ppm σε αντίθεση με το **216β** που εμφανίζεται σε δ 3.48 ppm. Όμοια, η μέθυλο ομάδα της πλευρικής αλυσίδας εμφανίζεται σε δ 2.32 ppm, ενώ το πρωτόνιο του διπλού δεσμού H_θ μετατοπίζεται σε δ 6.14 ppm. Το τρισδιάστατο μοντέλο της **224β**, φαίνεται στην *Εικόνα 22*.



224β

Εικόνα 22: Τρισδιάστατο μοντέλο του ισομεροές 224β

Η δομή του προϊόντος αποσύνθεσης **224β**΄, δεν έχει προσδιοριστεί με ακρίβεια, υπάρχουν όμως πληροφορίες από τα φάσματα ¹Η και ¹³C NMR, IR και της HRMS ανάλυσης. Στο φάσμα ¹Η NMR της **224β**΄, απουσιάζει η μία μεθόξυ ομάδα ττης δίκυκλο[2.2.2]οκτενονικής ένωσης **224β**, υπάρχει όμως η μεθόξυ ομάδας του αρχικού MOB **200**. Τα δύο πρωτόνια του διπλού δεσμού της πλευρικής αλυσίδας δεν

εμφανίζονται οδηγώντας στο συμπέρασμα πως ο διπλός δεσμός δεν υπάρχει πλέον, ενώ εμφανίζεται το σήμα πρωτονίου μιας ομάδας υδροξυλίου. Στο φάσμα ¹³C NMR φαίνεται πως υπάρχει η κορβονυλική ομάδα του αρχικού MOB **200**, αλλά απουσιάζει το σήμα της καρβονυλικής ομάδας της πλευρικής αλυσίδας.

11. Διαμοριακές αντιδράσεις Diels Alder των MOBs με *trans* και *cis* π-μεθοξυκινναμωμικό μεθυλεστέρα.

Η Diels-Alder κυκλοπροσθήκη των MOBs **200** και **203** επεκτάθηκε και με διυποκατεστημένα αλκένια και συγκεκριμένα με τον *trans* και *cis* π-μεθοξυκινναμωμικό μεθυλεστέρα (**230α, 230β**), μέσω της retro-Diels-Alder/Diels-Alder πορείας με θερμόλυση των διμερών **206** και **209**. Οι αντιδράσεις, παρουσίασαν τόποκαι στερεοεκλεκτικότητα, οδηγώντας στα δίκυκλο[2.2.2]οκτενονικά πρϊόντα **231-234** (Σχήμα 82).



Σχήμα 82

Αν και θα ήταν αναμενόμενο τα προϊόντα κυκλοπροσθήκης να ισομερίζονται θερμικά στους 200 °C, όπως στην περίπτωση των κυκλοπροϊόντων 224–227 και 229, κάτι τέτοιο δε συμβαίνει. Αντίθετα, ο μόνος παράγοντας που επηρεάζει τη στεροχημεία των προϊόντων, είναι η δομή του διυποκατεστημένου αλκενίου. Στην περίπτωση του *cis* π-μεθοξυ-κινναμωμικού μεθυλεστέρα 230*a*, το κυκλοπροϊόν που λαμβάνεται μετά από χρωματογραφία στήλης θεωρούμε πως είναι το ortho, endo ως προς τον 6υποκατεστημένο αρωματικό δακτύλιο και meta, endo ως προς την εστερική ομάδα (231, 233). Στην περίπτωση του trans π-μεθοξυ-κινναμωμικού μεθυλεστέρα 230 β , το κυκλοπροϊόν που λαμβάνεται μετά από χρωματογραφία στήλης θεωρούμε πως είναι το ortho, endo ως προς τον 6-υποκατεστημένο αρωματικό δακτύλιο και meta, exo ως προς την εστερική ομάδα (232, 234). Οι αντιδράσεις των MOBs με τα ισομερή του πμεθοξυ-κανναμωμικου μεθυλεστερα, παρουσιάζονται στον Πίνακα 11 με τις χημικές αποδόσεις να χαρακτηρίζονται από μέτριες έως ικανοποιητικές (28 -57 %). Οι δομές όλων των προϊόντων, ταυτοποιούνται με IR, ¹Η και ¹³C NMR και HRMS φάσματα.

Πίνακας 11. Αντιδράσεις ^α των MOBs **200** και **203** με *cis* και *trans* π-μεθόξυκινναμωμικό μεθυλεστέρα (**230α**, **230β**).

α/α	MOB	R1	Αλκένιο	Χρόνος ^β	Μέθοδος	Προϊόν	Απόδοση (%) ^γ
1	200	Me	cis		В	231	45
2	203	p-MeO-C ₆ H ₄			А	233	57
3	200	Me	trans		В	232	28
4	203	p-MeO-C ₆ H ₄			А	234	47

^α Αντίδραση των διμερών (0,2 – 0,5 mmol) με διυποκατεστημένα αλκένια (0,5 – 5 mmol), με ^A βρασμό σε σφαιρική φιάλη σε διαλύτη τολουόλιο (20 ml) ή ^B θέρμανση στους 200 °C σε διαλύτη τολουόλιο (2 ml), σε κλειστό δοκιμαστικό σωλήνα με βαριά τοιχώματα. ^β Χρόνος που απαιτείται για την εξαφάνιση του διμερούς από το TLC,.^γ Απόδοση της αντίδρασης μετά από χρωματογραφία στήλης, όπου απομονώθηκαν δύο προϊόντα.

Το προϊόν **231**, απομονώθηκε ως το μοναδικό διαστερεομερές με flash χρωματογραφία σε silica gel, με απόδοση 45%. Στο ¹H NMR φάσμα, εμφανίζονται οι χαρακτηριστικές κορυφές των πέντε μεθόξυ ομάδων σε δ 3.87 ppm, 3.77 ppm, 3.70 ppm, 3.55 ppm, και 4.41 ppm. Τα τρία αλειφατικά υδρογόνα, εμφανίζονται με τη μορφή μιας πολλαπλής κορυφής σε δ 3.93 – 3.89 ppm (1 πρωτόνιο), μιας πολλαπλής σε δ 3.68 – 3.64 ppm (1 πρωτόνιο) και μιας διπλής σε δ 3.52 ppm (1 πρωτόνιο). Τα τέσσερα ολεφινικά υδρογόνα, εμφανίζονται με τη μορφή μιας διπλής κορυφής σε δ 7.67 ppm (2 πρωτόνια), μιας διπλής σε δ 6.53 ppm (1 πρωτόνιο) και μιας διπλής κορυφής σε δ 6.39 ppm (1 πρωτόνιο). Τα οχτώ υδρογόνα των αρωματικών δακτυλίων, εμφανίζονται με τη μορφή μιας διπλής κορυφής σε δ 7.10 ppm (2 πρωτόνια), μιας διπλής κορυφής σε δ 6.85 ppm (2 πρωτόνια) και μιας πολλαπλής κορυφής σε δ 6.84 – 6.60 ppm (4 πρωτόνια) (βλ. Παράρτημα).

12. Ενδομοριακές αντιδράσεις Diels Alder των MOBs με αλκενόλες.

Όπως αναφέρθηκε και στην εισαγωγή, όταν η μεθανόλη αντικαθίσταται από μια αλκενόλη ή διενόλη, κατά την οξείδωση των υποκατεστημένων 2-μεθοξυ-φαινολών, τότε τα σχηματιζόμενα MOBs μπορούν να υποβληθούν σε ενδομοριακές αντιδράσεις Diels-Alder και να οδηγήσουν σε τρικυκλικά συστήματα. Σε αυτή την περίπτωση το υδροξύλιο της αλκοόλης παίζει το ρόλο του πυρηνόφιλου κατά την οξείδωση των υποκατεστημένων 2-μεθοξυ-φαινολών, ενώ ο διπλός δεσμός, το ρόλο του διενόφιλου (Σχήμα 83). Αρκετές αντιδράσεις πραγματοποιήθηκαν με οξείδωση των υποκατεστημένων 2-μεθοξυ-φαινολών (194, 240, 213) από (διακετόξυ)ιωδοβενζόλιο παρουσία αλκενολών της μορφής 134, σε διαλύτη ακετονιτρίλιο ή ξηρό διγλωρομεθάνιο, σε θερμοκρασία δωματίου, για να δώσουν τα MOBs 238, 241 και 243, τα οποία υποβλήθηκαν σε ενδομοριακές αντιδράσεις Diels-Alder για να παρέχουν τις οξατρικυκλικές ενώσεις 239, 242 και 244 ($\Sigma \chi \eta \mu \alpha 83$)⁵⁴. Αξιοσημείωτο είναι ότι σε αντίθεση με τις διαμοριακές αντιδράσεις Diels-Alder, οι οποίες δίνουν αποκλειστικά ortho, endo-προϊόντα προσθήκης, τα προϊόντα προσθήκης που λαμβάνονται διαμέσου των ενδομοριακών παραλλαγών, έχουν meta, endo-δομή. Οι δομές όλων των προϊόντων, ταυτοποιούνται με IR, ¹Η NMR και ¹³C NMR και HRMS αναλύσεις.



Σχήμα 83: Μηχανισμός ενδομοριακής κυκλοποίησης Diels - Alder

Σε ορισμένες περιπτώσεις, παρατηρήθηκε πως τα MOBs διμερίζονται (Σχήμα 84). Σε αυτή την περίπτωση εφαρμόζεται η retro-Diels-Alder/Diels-Alder αλληλουχία, που οδηγεί στα επιθυμητά τρικυκλικά συστήματα.



245, 246, 247

Σχήμα 84: retro Diels-Alder/ Diels-Alder ενδομοριακή αντίδραση κυκλοποίησης

Οι προσπάθειες για τη σύνθεση των οξατρικυκλικών ενώσεων, περιορίστηκαν αλλυλικές αλκοόλες, καθώς πειραματικά δεν κατέστη δυνατή η ενδομοριακή κυκλοποίηση με αλκενόλες μεγαλύτερου μήκους.

11.1 Αντίδραση των MOBs 238 με αλκενόλες.



Σχήμα 85

Η (E)-4-(2-υδροξυ-3-μεθοξυφαινυλο)βουτ-3-εν-2-όνη **194**, οξειδώθηκε από (διακετόξυ)ιωδοβενζόλιο παρουσία αλκενολών **134**, σε διαλύτη ξηρό διχλωρομεθάνιο σε θερμοκρασία δωματίου. Στη συνέχεια, ο διαλύτης αντικαταστάθηκε από τολουόλιο και το μίγμα της αντίδρασης τέθηκε σε βρασμό οδηγώντας στα οξατρικυκλικά

προϊόντα **239**, μέσω των σχηματιζόμενων (*E*)-6-(αλλυλοξυ)-6-μεθοξυ-2-(3οξοβουτενυλο)κυκλοεξα-2,4-διενόνων (**232**), με τις χημικές αποδόσεις να χαρακτηρίζονται ως μέτριες (22 – 30 %), όπως φαίνεται στον Πίνακα 12.

α/α	Υποκαταστάτης	Χρόνος	Προϊόν	Απόδοση (%) ^δ
	Х			
1	Н	24 (h) ^{β} , 20 (h) ^{γ}	239a	30
2	C ₆ H ₅	3 (h) ^{β} , 24 (h) ^{γ}	239β	22

Πίνακας 12. Ενδομοριακές αντιδράσεις ^α των MOBs 232 με αλκενόλες.

^α Αντίδραση των υποκατεστημένων 2-μεθοζυ-φαινολών (2 – 5 mmol) με αλκένια (2 – 10 mmol). ^β Χρόνος οπου το μίγμα της αντίδρασης αναδεύτηκε σε θερμοκρασία δωματίου, ^γ χρόνος βρασμού του μίγματος που απαιτείται για την εξαφάνιση του αρχικού προϊόντος από το TLC. ^δ Απόδοση της αντίδρασης μετά από χρωματογραφία στήλης, όπου απομονώθηκαν δύο προϊόντα.

Το τρικυκλικό προϊόν **239a** απομονώνεται ως το μοναδικό διαστερεομερές μετά από διαχωρισμό με flash χρωματογραφία σε silica gel με απόδοση 30% (Πίνακας 12, Περίπτωση 1), όταν η αλλυλική αλκοόλη **134a** αντέδρασε με τη διενόνη **283a**. Η αντίδραση με την κινναμωμική αλκοόλη **134β** εξετάστηκε επίσης. Η διενόνη **238** αντέδρασε με την κινναμωμική αλκοόλη και οδήγησε στο αντίστοιχο οξατρικυκλικό προϊόν **239β** ως το μοναδικό διαστερεομερές με απόδοση 22% (Πίνακας 12, Περίπτωση 2).

Στο φάσμα ¹Η NMR του προϊόντος **239α**, εμφανίζεται η χαρακτηριστική κορυφή της μέθυλο ομάδας σε δ 2.37 ppm και μεθόξυ ομάδας σε δ 3.55 ppm. Τα έξι αλειφατικά υδρογόνα, εμφανίζονται με τη μορφή μιας πολλαπλής κορυφής σε δ 1.92 -1.95 ppm (1 πρωτόνιο), μια πολλαπλής σε δ 2.65 – 2.60 ppm (1 πρωτόνιο), μια πολλαπλής σε δ 3.41 – 3.37 ppm (1 πρωτόνιο), μιας διπλής σε δ 3.82 ppm (2 πρωτόνια) και μιας διπλήςδιπλής σε δ 4.14 ppm (1 πρωτόνιο). Τα τέσσερα ολεφινικά πρωτόνια, εμφανίζονται με τη μορφή τεσσάρων διπλών σημάτων σε δ 6.35 ppm (1 πρωτόνιο), 6.18 ppm (1 πρωτόνιο), 7.28 ppm (1 πρωτόνιο) και 6.23 ppm (1 πρωτόνιο). Η σταθερά σύζευξης *J* = 16 Hz, καταδεικνύει την *trans* δομή των πρωτονίων του διπλού δεσμού της πλευρικής αλυσίδας (βλ. Παράρτημα).

11.2 Αντίδραση των MOBs 241 με αλκενόλες



Σχήμα 86

Η ευγενόλη 240, οξειδώθηκε από (διακετοξυ)ιωδοβενζόλιο παρουσία των αλκενολών 134 σε διαλύτη ξηρό διχλωρομεθάνιο, σε θερμοκρασία δωματίου, οδηγώντας στα οξατρικυκλικά προϊόντα 242, μέσω των 4-αλλυλο-6-(αλλυλοξυ)-6μεθοξυκυκλοεξα-2,4-διενόνων 241. Οι διενόνες 241 που δημιουργήθηκαν από την οξείδωση της ευγενόλης 240 παρουσία αλκενολών σε θερμοκρασία δωματίου, στη συνέχεια τέθηκαν σε βρασμό όπου τελικά λαμβάνονται τα οξατρικυκλικά προϊόντα 242, με τις χημικές αποδόσεις να χαρακτηρίζονται ως μέτριες (9 – 44%), όπως φαίνεται στον Πίνακα 13.

α/α	Υποκαταστάτης	Χρόνος	Προϊόν	Απόδοση (%) ^δ
	Х			
1	Н	7 (days) ^{β}	242α	44
2	α-φούριλο	7 (days) ^{β} , 24 (h) ^{γ}	242β	22
3	π -Me-C ₆ H ₄	24 (h) ^β	242γ	13
4	π -MeO-C ₆ H ₄	24 (h) ^{β} , 24 (h) ^{γ}	242δ	9

Πίνακας 13. Ενδομοριακές αντιδράσεις ^α των MOBs 241 με αλκενόλες.

^α Αντίδραση των υποκατεστημένων 2-μεθοξυ-φαινολών (2 – 5 mmol) με αλκένια (2 – 10 mmol). ^β Χρόνος όπου το μίγμα της αντίδρασης αναδεύτηκε σε θερμοκρασία δωματίου, ^γ χρόνος βρασμού του μίγματος που απαιτείται για την εξαφάνιση του αρχικού προϊόντος από το TLC. ^δ Απόδοση της αντίδρασης μετά από χρωματογραφία στήλης, όπου απομονώθηκαν δύο προϊόντα.

Το τρικυκλικό προϊόν **242***a* απομονώνεται ως το μοναδικό διαστερεομερές μετά από διαχωρισμό με flash χρωματογραφία σε silica gel με απόδοση 44% (Πίνακας 13,

Περίπτωση 1), όταν η αλλυλική αλκοόλη **134**α αντέδρασε με τη διενόνη **241**α. Η αντίδραση με τη φουρφουρυλική αλκοόλη **134**γ εξετάστηκε επίσης. Η διενόνη **241β** αντέδρασε με τη φουρφουρυλική αλκοόλη και οδήγησε στο αντίστοιχο οξατρικυκλικό προϊόν **242β** ως το μοναδικό διαστερεομερές με απόδοση 22% (*Πίνακας 13*, Περίπτωση 2). Η π-μεθυλο-κινναμωμική αλκοόλη **134δ** αντέδρασε με τη διενόνη **241**γ και οδήγησε στο τρικυκλό προϊόν **242**γ με απόδοση 13% (*Πίνακας 13*, Περίπτωση 3). Η π-μεθοξυ-κινναμωμική αλκοόλη **134δ** αντέδρασε με τη διενόνη **241δ** και το τρικυκλικό προϊόν **242δ** απομονώθηκε ως το μοναδικό διαστερεομερές με απόδοση 9% (*Πίνακας 13*, Περίπτωση 4).

Στο φάσμα ¹Η NMR του προϊόντος **242α**, εμφανίζεται η χαρακτηριστική κορυφή της μεθόξυ ομάδας σε δ 3.57 ppm. Τα πέντε υδρογόνα του αρωματικού δακτυλίου, εμφανίζονται με τη μορφή μιας πολλαπλής κορυφής σε δ 7.32 – 7.23 ppm (3 πρωτόνια) και μιας πολλαπλής σε δ 7.08 – 7.06 ppm (2 πρωτόνια). Τα οχτώ αλειφατικά υδρογόνα, εμφανίζονται με τη μορφή μιας πολλαπλής κορυφής σε δ 2.79 – 2.76 ppm (1 πρωτόνιο), μιας πολλαπλής σε δ 3.08 – 3.06 ppm (2 πρωτόνια), μιας διπλής-διπλής σε δ 3.25 ppm (1 πρωτόνιο), μιας πολλαπλής κορυφής σε δ 3.39 – 3.38 ppm (2 πρωτόνια), μιας διπλής σε δ 3.9 ppm (1 πρωτόνιο) και μιας διπλής-διπλής κορυφής σε δ 4.20 ppm (1 πρωτόνιο). Τα τέσσερα ολεφινικά πρωτόνια, εμφανίζονται με τη μορφή μιας διπλής-διπλής κορυφής σε δ 5.91 – 5.81 ppm (1 πρωτόνιο), μιας διπλής κορυφής σε δ 5.7 ppm (1 πρωτόνιο), και μιας διπλής κορυφής σε δ 5.7 ppm (1 πρωτόνιο), και μιας διπλής κορυφής σε δ 5.7 ppm (1 πρωτόνιο), και μιας διπλής κορυφής σε δ 5.91 – 5.81 ppm (1 πρωτόνιο), μιας διπλής κορυφής σε δ 5.91 – 5.81 ppm (2 πρωτόνιο), μιας διπλής κορυφής σε δ 5.91 – 5.81 ppm (2 πρωτόνιο), μιας διπλής κορυφής σε δ 5.91 – 5.81 ppm (2 πρωτόνιο), μιας διπλής κορυφής σε δ 5.91 – 5.81 ppm (2 πρωτόνιο), μιας διπλής κορυφής σε δ 5.91 – 5.81 ppm (2 πρωτόνιο), μιας διπλής κορυφής σε δ 5.91 – 5.81 ppm (2 πρωτόνιο), μιας διπλής κορυφής σε δ 5.91 – 5.81 ppm (2 πρωτόνιο), μιας διπλής κορυφής σε δ 5.91 – 5.81 ppm (2 πρωτόνιο), μιας διπλής κορυφής σε δ 5.91 – 5.81 ppm (2 πρωτόνιο), μιας διπλής κορυφής σε δ 5.91 – 5.81 ppm (2 πρωτόνιο), μιας διπλής κορυφής σε δ 5.91 – 5.81 ppm (2 πρωτόνιο), μιας διπλής κορυφής σε δ 5.91 – 5.81 ppm (2 πρωτόνιο), μιας διπλής κορυφής σε δ 5.91 – 5.81 ppm (2 πρωτόνιο), μιας διπλής κορυφής σε δ 5.91 – 5.81 ppm (2 πρωτόνιο), μας διπλής κορυφής σε δ 5.91 – 5.81 ppm (2 πρωτόνιο), μας διπλής κορυφής σε δ 5.91 – 5.81 ppm (2 πρωτόνιο), μας διπλής κορυφής σε δ 5.91 – 5.81 ppm (2 πρωτόνιο), μας διπλής κορυφής σε δ 5.91 – 5.81 ppm (2 πρωτόνιο), μας διπλής κορυφής σε δ 5.91 – 5.91 μμας πολλαπλής κορυφής σε δ 5.91 – 5.91 μα

11.3 Αντίδραση του MOB 243 με αλλυλική αλκοόλη.



Σχήμα 87

Η (E)-4-(4-υδροξυ-3-μεθοξυφαινυλο)βουτ-3-εν-2-όνη **213** οξειδώθηκε από (διακετοξυ)ιωδοβενζόλιο παρουσία αλλυλικής αλκοόλης, σε διαλύτη ξηρό διχλωρομεθάνιο, σε θερμοκρασία δωματίου, οδηγώντας στο οξατρικυκλικό προϊόν

244, μέσω της (Ε)-6-(αλλυλοξυ)-6-μεθοξυ-4-(3-οξοβουτ-1-ενυλο)κυκλοεξα-2,4διενόνης 243, με την απόδοση της αντίδρασης να χαρακτηρίζεται ως μέτρια (13%), όπως φαίνεται στον Πίνακα 14.

α/α	Υποκαταστάτης	Χρόνος	Προϊόν	Απόδοση (%) ^γ
	Х			
1	Н	3 days	244	13

Πίνακας 14. Ενδομοριακή αντίδραση ^α του MOB 243 με αλλυλική αλκοόλη.

^α Αντίδραση της υποκατεστημένης 2-μεθοζυ-φαινόλης (2 mmol) με αλυλική αλκοόλη (3 mmol). ^β Χρόνος όπου το μίγμα της αντίδρασης αναδεύτηκε σε θερμοκρασία δωματίου μέχρι την εξαφάνιση του αρχικού προϊόντος από το TLC. ^γ Απόδοση της αντίδρασης μετά από χρωματογραφία στήλης, όπου απομονώθηκαν δύο προϊόντα.

Η διενόνη **243** αντέδρασε με την αλλυλική αλκοόλη **134***a* και οδήγησε στην απομόνωση του αντίστοιχου τρικυκλικού προϊόντος **244** με απόδοση 13% (Πίνακας 14, Περίπτωση 1), ως το μοναδικό διαστερεομερές. Στο φάσμα ¹Η NMR του προϊόντος **244**, εμφανίζονται οι χαρακτηρίστηκες κορυφές της μεθόξυ ομάδας σε δ 3.53 ppm και της μέθυλο ομάδας σε δ 3.34 ppm. Τα επτά αλειφατικά υδρογόνα, εμφανίζονται με τη μορφή μιας πολλαπλής κορυφής σε δ 1.91 – 1.85 ppm (1 πρωτόνιο), μιας πολλαπλής σε δ 2.01 – 1.96 ppm (1 πρωτόνιο), μιας πολλαπλής σε δ 2.60 – 2.56 ppm (1 πρωτόνιο), μιας πολλαπλής σε δ 3.36 – 3.32 ppm (1 πρωτόνιο), μιας πολλαπλής σε δ 3.65 – 3.63 ppm (1 πρωτόνιο), μιας διπλής σε δ 3.86 ppm (1 πρωτόνιο) και μιας διπλής-διπλής κορυφής σε δ 7.19 ppm (1 πρωτόνιο), 6.66 ppm (1 πρωτόνιο) και 6.32 ppm (1 πρωτόνιο). Η σταθερά σύζευξης *J* = 16 Hz, καταδεικνύει την trans δομή των υδρογόνων του διπλού δεσμού της πλευρικής αλυσίδας (βλ. Παράρτημα).

Ένα χαρακτηριστικό όλων των οξατρικυκλικών ενώσεων που περιεγράφηκαν είναι πως στα φάσματα του ¹³C NMR εμφανίζεται μια χαρακτηριστική κορυφή στο εύρος των ~ 90 – 100 ppm του τετραϋποκατεστημένου άνθρακα, ένα γεγονός που επιβεβαιώνει πως υφίσταται η κλειστή δομή του τρικυκλικού συστήματος (*Εικόνα 23*)



Εικόνα 23: Χαρακτηριστικό σήμα του τετραϋποκατεστημένου άνθρακα στο ¹³C NMR

13. ΠΕΙΡΑΜΑΤΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

13.1 Συσκευές-Όργανα

Τα σημεία τήξης προσδιορίστηκαν με συσκευή Büchi B-545 και δίνονται χωρίς διόρθωση. Τα φάσματα υπερύθρου καταγράφηκαν με φασματόμετρο τύπου Perkin Elmer Spectrum GX FT-IR System είτε σε υγρό υμένιο (neat) σε πλακίδια χλωριούχου νατρίου, είτε με την μορφή παστίλιας βρωμιούχου καλίου. Τα φάσματα πυρηνικού μαγνητικού συντονισμού λήφθηκαν με φασματόμετρο Bruker AMX 400 και Bruker AMX 500. Στα φάσματα ¹Η και ¹³C οι τιμές της χημικής μετατόπισης δίνονται σε ppm.

Η πρόοδος των αντιδράσεων ελέγχθηκε με χρωματογραφία λεπτής στοιβάδας [Merck-TLC glass plates]. Οι κηλίδες εμφανίζονται είτε με UV ακτινοβολία (254 nm) ή με διάλυμα υπερμαγγανικού καλίου ή με διάλυμα βανιλίνης. Ο διαχωρισμός των προϊόντων έγινε με flash χρωματογραφία στήλης [προσροφητικό υλικό Merck Silica Gel 60].

Για την επίτευξη των επιθυμητών θερμοκρασιών χρησιμοποιήθηκαν τα συστήματα: για ψύξη στους 0 °C χρησιμοποιήθηκε πάγος και για θέρμανση στους 200 °C χρησιμοποιήθηκε μπλοκ αλουμινίου.

Οι διαλύτες που χρησιμοποιήθηκαν είναι εμπορικά διαθέσιμοι. Ο καθαρισμός και η ξήρανσή τους έγινε σύμφωνα με τη βιβλιογραφία⁹¹. Τα χημικά αντιδραστήρια, όπου δεν αναφέρεται μέθοδος παρασκευής τους, είναι εμπορικά διαθέσιμα και χρησιμοποιήθηκαν ως έχουν.

13.2 Παρασκευή πρώτων υλών

Παρασκευή του (διακετόξυ)ιωδοβενζολίου⁹² (92).

Διάλυμα οξικού ανυδρίτη (300 ml) και 30% υπεροξειδίου του υδρογόνου (70 ml) θερμαίνεται στους 43-44 °C για 4 ώρες. Προστίθεται ιωδοβενζόλιο (50 g, 0.24 mol) και το προκύπτον διάλυμα αφήνεται σε ηρεμία όλη τη νύχτα. Οι λευκοί κρύσταλλοι διηθούνται. Το διήθημα αραιώνεται με νερό (μέχρι 1L), και το λευκό ίζημα διηθείται. Οι κρύσταλλοι και το ίζημα ξηραίνονται με KOH και CaCl₂ σε ξηραντήρα κενού και ταυτοποιούνται ως διακετοξυϊωδοβενζόλιο.

Παρασκευή του του π-μεθοξυστυρολίου⁸⁹ (222 γ)

Ένα διάλυμα ανισαλδεΰδης (40.8 g, 0.3 mol) και μαλονικού οξέος (60 g, 0.58 mol), σε πυριδίνη (120 ml) και πιπεριδίνη (3 ml), θερμαίνεται σε θερμοκρασία βράζοντος υδατόλουτρου για 2 h. Στη συνέχεια το μίγμα της αντίδρασης βράζεται (reflux) σε ελαιόλουτρο για 15 min. Το διαφανές κίτρινο διάλυμα οξινίζεται με πυκνό υδροχλωρικό οξύ (175 ml) και ταυτόχρονη προσθήκη πάγου (300 g). Το κίτρινο στερεό διηθείται και ανακρυσταλλώνεται από EtOH (200 ml). Λαμβάνεται λευκό κρυσταλλικό στερεό που ταυτοποιείται ως το π-μεθοξυκινναμωμικό οξύ¹⁰⁴. Ένα μίγμα του πμεθοξυκινναμωμικου οξέος (35.6 g, 0.2 mol), άνυδρου θειϊκού χαλκού (3.6 g, 0.02 mol), υδροκινόνης (2.0 g, 0.018 mol) και κινολίνης (140 g, 1.08 mol) αποστάζεται σε θερμοκρασία < 210 °C. Τα κλάσματα της αντίδρασης αραιώνονται με DEE (25 ml/ κλάσμα) και πλένονται με πυκνό υδροχλωρικό οξύ σε υδατόλουτρο με πάγο. Η οργανική φάση ξηραίνεται (MgSO4) και ο διαλύτης απομακρύνεται στον περιστροφικό εξατμιστήρα. Λαμβάνεται κίτρινο λάδι το οποίο ταυτοποιείται ως το πμεθοξυστυρόλιο.



¹**H NMR** (400 MHz, CDCl₃) : *δ* = 3.73 (s, 3H), 5.09 (d, *J* = 12 Hz, 1H), 5.58 (d, *J* = 18 Hz, 1H), 6.63 (dd, *J* = 6.0, 17.0 Hz, 1H), 6.84 - 6.80 (m, 2H), 7.32 - 7.31 (m, 2H).

13.3 Παρασκευή των αρχικών ο-μεθοξυφαινολών 186-187, 194-199.

Παρασκευή της *o*-ευγενόλης⁹³ (186).

Ένα μίγμα της 2-μεθοξυφαινόλης **183** (31.5 g , 0.25 mol), 3-βρωμο-1-προπενίου (33 g , 0.28 mol) και ανθρακικού καλίου (35 g) σε ακετόνη (100 ml) βράζεται για 8 h. το διάλυμα της αντίδρασης διηθείται. Στη συνέχεια, προστίθεται νερό (100 ml), και το μίγμα της αντίδρασης εκχυλίζεται με διχλωρομεθάνιο (2 x 50 ml). Η οργανική φάση κατεργάζεται με 10% διάλυμα NaOH (2 x 50 ml) και ξηραίνεται με άνυδρο θειϊκό μαγνήσιο. Ο διαλύτης απομακρύνεται στον περιστροφικό εξατμιστήρα, και το

υπόλειμμα θερμαίνεται για 40 min στους 220 - 230 °C. Προστίθεται διχλωρομεθάνιο (50 ml) και το μίγμα της αντίδρασης εκχυλίζεται με 10% διάλυμα NaOH (3 x 50 ml). Οι ενωμένες αλκαλικές φάσεις οξινίζονται με πυκνό υδροχλωρικό οξύ και το προκύπτων διάλυμα εκχυλίζεται με διχλωρομεθάνιο (3 x 50 ml). Η οργανική φάση ξηραίνεται (MgSO₄) και ο διαλύτης απομακρύνεται στον περιστροφικό εξατμιστήρα. Το υπόλειμμα αποστάζεται σε κενό υδραντλίας και δίνει υποκίτρινο λάδι (29.3 g, 95% απόδοση) που ταυτοποιείται ως *o*-ευγενόλη (**186**).



IR [Neat] : $\tilde{v} = 3522 \text{ cm}^{-1}$, 2941, 2842, 1617, 1480, 1357, 1271, 1220, 1075, 913,739. ¹**H NMR** (400 MHz, CDCl₃) : $\delta = 3.5$ (d, J = 4.1 Hz, 2H), 3.9 (s, 3H), 5.10 - 5.17(m 1H), 5.71 (s, 1H), 6.03 - 6.13 (m,

1H), 6.74 - 6.94 (m, 3H).

¹³C NMR (100 MHz, CDC13) : δ = 33.9, 56.0, 108.8, 115.5, 119.5, 122.3, 126.0, 136.8, 143.5, 146.5.

Παρασκευή της *ο*-ισοευγενόλης⁹⁶ (187).

Ένα διάλυμα της ο-ευγενόλης **186** (2.0 g, 1.21 mmol), υδροξειδίου του καλίου (1.5 g) σε νερό (3 ml) θερμαίνεται στους 180 °C για 1 h. Το μίγμα της αντίδρασης οξινίζεται με πυκνό υδροχλωρικό οξύ και εχυλίζεται με διχλωρομεθάνιο (3 x 30 ml). Η οργανική φάση ξηραίνεται (MgSO₄). Ο διαλύτης απομακρύνεται στον περιστροφικό εξατμιστήρα και λαμβάνεται υπόλειμμα βάρους 3.5 g (87%), το οποίο ταυτοποιείται ως μίγμα *cis/trans o*-ισοευγενόλης **187**.



¹**H NMR** (400 MHz, CDCl₃) : δ = 192 - 194 (m, 3H), 3.91 (s, 3H), 5.85 (s, 1H), 6.27 - 6.36 (m, 3H), 6.68 - 6.83 (m, 3H), 7.01 (d, 1H, *J* = 7.8 Hz). ¹³**C NMR** (400 MHz, CDCl₃) : δ = 18.94 (+), 56.08 (+),

108.72 (+), 118.85 (+), 119.41 (+), 124.35 (+), 125.13 (+), 126.90 (+), 142.58, 146.65.

Παρασκευή της (E)-4-(2-υδρόξυ-3-μεθοξυφαινυλο)βουτ-3-εν-2-όνης⁹⁷ (194).

Ένα διάλυμα υδροξειδίου του νατρίου (2.22 g) σε νερό (50 ml) προστίθεται στάγδην σε ένα διάλυμα της *o*-βανιλίνης **192** (5.0 g, 32.89 mmol) σε ακετόνη (50 ml).

Το προκύπτον πορτοκαλί διάλυμα, αναδεύεται σε θερμοκρασία δωματίου για 48 h. Το μίγμα της αντίδρασης αραιώνεται με νερό (50 ml) και οξινίζεται με πυκνό υδροχλωρικό οξύ. Το στερεό διηθείται και ανακρυσταλλώνεται από EtOAc (50 ml). Λαμβάνεται κίτρινο κρυσταλλικό στερεό (5.3 g, 83% απόδοση) το οποίο ταυτοποιείται ως η (*E*)-4- (2-υδρόξυ-3-μεθοξυφαινυλο)βουτ-3-εν-2-όνη (**194**)



M.p = 77 – 79 °C (EtOAc – Εξάνιο) ¹**H NMR** (400 MHz, CDCl₃) : δ = 2.40 (s, 3H), 3.92 (s, 3H), 6.29 (s, 1H), 6.84 – 6.80 (m, 1H), 6.90 – 6.86 (m, 2H), 4.12 – 7.14 (m, 1H), 7.85 (d, *J* = 26.4 Hz, 1H,).

¹³**C NMR** (62.5 MHz, CDCl₃) : δ = 27.0 (+), 56.1 (+), 112.0 (+), 119.7 (+), 120.2 (+), 120.7, 128.0 (+), 138.3 (+), 145.3, 146.8, 199.3

Παρασκευή της 2-υδροξυ-3-μεθοξυ-trans-χαλκόνης⁹⁴ (195).

Σε ένα διάλυμα της *ο*-βανιλίνης (3.3g, 21.71 mmol) και ακετοφαινόνης (2.61g, 21.75 mmol) σε αιθανόλη (40ml), προστίθεται στάγδην ένα 30% υδατικό διάλυμα καυστικού νατρίου (10 ml). Το προκύπτον πορτοκαλί διάλυμα αναδεύεται σε θερμοκρασία δωματίου για 24 h. Το μίγμα της αντίδρασης οξινίζεται με πυκνό υδροχλωρικό οξύ. Το κίτρινο στερεό διηθείται και ανακρυσταλλώνεται από EtOAc/Eξάνιο (1 : 2). Το κίτρινο κρυσταλλικό στερεό (2.96 g, 40% απόδοση) ταυτοποιείται ως η 2-υδροξυ-3-μεθοξυ-*trans*-χαλκόνη (**195**).



M.p. = 109 -111 °C (EtOH) (βιβλ.^{95β,γ} 110-111 °C) **IR** [KBr] : \tilde{v} = 3288 cm⁻¹, 1650, 1586, 1475, 1447, 1230, 1076, 1005,928, 862, 763,686. ¹**H NMR** (400 MHz, CDCl₃) : δ = 3.92 (s, 3H), 6.32

(br.s, 1H), 6.88 - 6.90 (m, 2H), 7.20 (dd, *J*= 3.7, 5.6 Hz, 1H), 7.47 - 7.58 (m, 3H), 7.75 (d, *J*= 15.9 Hz, 1H), 8.02 - 8.08 (m, 3H).

¹³**C NMR** (400 MHz, CDCl₃) : δ = 56.7 (+), 112.4 (+), 120.2, 121.8 (+), 122.2 (+), 124.0 (+), 129.0 (+), 133.1 (+), 139.0, 140.6 (+), 146.3, 147.4, 191.7.
Παρασκευή της (E)-3-(2-υδρόξυ-3-μεθοξυφαινυλο)-1-(π-τολυλο)προπ-2-ενόνης (196).

Ένα υδατικό διάλυμα 30% καυστικού νατρίου (10 ml), προστίθεται στάγδην σε ένα διάλυμα της ο-βανιλίνης (4.0 g, 26.3 mmol) και π-μεθοξυακετοφαινόνης (3.6 g, 26.8 mmol). Το προκύπτον διάλυμα αναδεύεται σε θερμοκρασία δωματίου για 10 μέρες. Το μίγμα της αντίδρασης αραιώνεται με 50 ml νερό και οξινίζεται με πυκνό υδροχλωρικό οξύ. Το κίτρινο στερεό διηθείται και ανακρυσταλλώνεται από EtOH. Λαμβάνεται κρυσταλλικό στερεό (2.27g, 34% απόδοση), το οποίο ταυτοποιείται ως η (*E*)-3-(2-υδρόξυ-3-μεθοξυφαινυλο)-1-(π-τολυλο)προπ-2-ενόνη (**196**).



¹**H** NMR (400 MHz, CDCl₃) : δ = 2.45 (s, 3H), 3.95 (s, 3H), 6.27 (s, 1H), 6.88- 6.92 (m, 2H), 7.21 (dd, *J* = 6.3 , 3.0 Hz, 1H), 7.30 (d, *J* = 17 Hz, 1H), 7.77 (d, *J* = 15.8 Hz, 1H), 7.97 (m, 2H), 8.04 (d, *J* = 15.8 Hz, 1H)

Παρασκευή της (E)-3-(2-υδροξυ-3-μεθοξυφαινυλο)-1-(4-μεθοξυφαινυλο)προπ-2όνης⁹⁹ (197).

Σε ένα διάλυμα της *ο*-βανιλίνης (3.1g, 20.39mmol) και π-μεθοξυακετοφαινόνης (3.1 g, 20.66 mmol) σε αιθανόλη (80ml), προστίθεται στάγδην ένα 30% υδατικό διάλυμα καυστικού νατρίου (10ml). Το προκύπτον πορτοκαλί διάλυμα αναδεύεται σε θερμοκρασία δωματίου για 24 h. Το μίγμα της αντίδρασης αραιώνεται με νερό (100ml) και οξινίζεται με πυκνό υδροχλωρικό οξύ. Το διάλυμα διηθείται και το στερεό ανακρυσταλλώνεται από EtOAc. Λαμβάνεται κρυσταλλικό στερεό (2.77 g, 47% απόδοση) το οποίο ταυτοποιείται ως η (*E*)-3-(2-υδροξυ-3-μεθοξυφαινυλο)-1-(4μεθοξυφαινυλο)προπ-2-όνη (**197**).



¹**H NMR** (400 MHz, CDCl₃) : δ = 3.98 (s, 3H), 3.93 (s, 3H), 6.88- 6.90 (m, 2H), 6.97 - 7.01 (m, 2H), 7.20 (dd, *J* = 5.9, 3.00 Hz, 1H), 7.18 (d, *J* = 15.8 Hz, 1H), 8.02 - 8.09 (m, 3H).

¹³C NMR (400 MHz, CDCl₃) : δ = 55.47, 56.24,

111.8, 113.76, 119.68, 121.51, 121.79, 123.43, 130.85, 131.42, 139.26, 145.78,

Παρασκευή της (E)-1-(4-χλωροφαινυλο)-3-(2-υδροξυ-3-μεθοξυφαινυλο)προπ-2ενόνης (198).

Σε ένα διάλυμα της *o*-βανιλίνης (4.0 g, 26.3 mmol) και π-χλωροακετοφαινόνης (4.1 g, 26.5 mmol) σε αιθανόλη, προστίθεται στάγδην ένα διάλυμα 30% καυστικού νατρίου (10ml). Το προκύπτον διάλυμα αναδεύεται σε θερμοκρασία δωματίου για 30 μέρες. Το μίγμα της αντίδρασης, αραιώνεται με νερό (50ml) και οξινίζεται με πυκνό υδροχλωρικό οξύ. Το κίτρινο στερεό διηθείται και ανακρυσταλλώνεται από EtOH. Λαμβάνεται κίτρινο κρυσταλλικό στερεό (3.96 g, 63% απόδοση) το οποίο ταυτοποιείται ως η (*E*)-1-(4-χλωροφαινυλο)-3-(2-υδροξυ-3-μεθοξυφαινυλο)προπ-2-ενόνη (**198**).



¹**H** NMR (400 Hz, CDCl₃) : δ = 3.96 (s, 3H), 6.30 (s, 1H), 6.88 - 6.94 (m, 2H), 7.20 (dd, *J* = 6.9, 2.4, 1H), 7.28 (m, 1H), 7.30 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 7.7317 (d, *J* = 15.8 Hz, 1H), 7.7319 (d, *J* = 15.7 Hz, 1H), 7.93 - 8.01 (m, 3H).

Παρασκευή της (E)-1-(2-φουρυλο)-3-(2-υδροξυ-3-μεθοξυφαινυλο)προπ-2ενόνης⁹⁸ (199).

Σε ένα διάλυμα της *o*-βανιλίνης (3.0 g, 19.7 mmol) και 2-φουριλ-μεθυλ-κετόνης (2.2 g, 20 mmol), σε αιθανόλη (60 ml), προστίθεται στάγδην ένα διάλυμα 30% καυστικού νατρίου (10 ml). Το προκύπτον διάλυμα αναδεύεται σε θερμοκρασία δωματίου για 28 h. Το μίγμα της αντίδρασης οξινίζεται με 5% υδατικό διάλυμα υδροχλωρικού οξεός και εκχυλίζεται με διχλωρομεθάνιο (2 x 100 ml). Οι ενωμένες οργανικές φάσεις πλένονται διαδοχικά με νερό (2 x 100 ml), δισουλφιδικού νατρίου (2 x 100 ml) και ξηραίνονται (Na₂SO₄). Ο διαλύτης απομακρύνεται στον περιστροφικό εξατμηστήρα. Το καφέ στερεό υπόλειμμα κρυσταλλώνεται από EtOH. Λαμβάνεται καφέ κρυσταλλικό στερεό (0.76 g, 19% απόδοση) το οποίο ταυτοποιείται ως η (*E*)-1-(2-φουρυλο)-3-(2-υδροξυ-3-μεθοξυφαινυλο)προπ-2-ενόνη (**199**).



M.p = 120 - 122 °C **IR** [KBr] : $\tilde{v} = 3381 \text{ cm}^{-1}$, 1655, 1592, 1468, 1365, 1331, 1254, 1075, 997, 922, 830, 768, 709, 594. **¹H NMR** (400 MHz, CDCl₃) : $\delta = 6.33$ (s, 1H), 6.59

(dd, J = 3.5, 1.7 Hz, 1H), 6.87 - 6.96(m, 2H), 7.21 (dd, J = 6.8, 2.5 Hz, 1H), 7.33 (d, J = 3.5 Hz, 1H), 7.64 – 7.68 (m, 2H), 8.12 (d, J = 16 Hz, 1H). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) : $\delta = 56.2$ (+), 112.0 (+), 112.3 (+), 117.3 (+), 119.7 (+), 121.1, 121.8 (+), 122.6 (+), 139.2 (+), 145.9, 146.4 (+), 146.8, 153.9, 178.6.

Παρασκευή της (E)-4-(-4-υδροξυ-3-μεθοξυφαινυλο)βουτ-3-εν-2-όνης^{100,101,102,103} (213).

Σε ένα διάλυμα βανιλίνης (5.0 g, 32.96 mmol), σε ακετόνη (50 ml) προστίθεται στάγδην ένα υδατικό διάλυμα 4% καυστικού νατρίου (50 ml). Το προκύπτον διάλυμα αναδεύεται σε θερμοκρασία δωματίου για 24 h. Το μίγμα της αντίδρασης οξινίζεται με πυκνό υδροχλωρικό οξύ. Η ακετόνη απομακρύνεται στον περιστροφικό εξατμηστήρα και το υπόλειμμα εκχυλίζεται με διχλωρομεθάνιο (3 x 50 ml) και πλένεται με νερό (1 x 50 ml). Η οργανική φάση ξηραίνεται (MgSO₄) και ο διαλύτης απομακρύνεται στον περιστροφικό εξατμιστήρα. Το στερεό υπόλειμμα ανακρυσταλλώνεται από EtOAc/Εξάνιο και λαμβάνεται κίτρινο κρυσταλλικό στερεό (3.97 g, 62% απόδοση) το οποίο ταυτοποιείται ως η (*E*)-4-(-4-υδρόξυ-3-μεθοξυφαίνυλο)βουτ-3-εν-2-όνη (**213**).



M.p. = 124 - 125 (EtOAc – Εξάνιο)

¹**H NMR** (400 MHz, CDCl₃) : δ = 2.38 (s, 3H), 6.45 (s, 3H), 6.81 (d, *J* = 16 Hz, 1H), 6.95 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.05 (m, 2H), 7.28 (s, 1H), 7.17 (d, *J* = 16 Hz, 1H). ¹³**C NMR** (100 MHz, CDCl₃) : δ = 27.1 (+), 55.8 (+), 109.3 (+),

114.8 (+), 123.4 (+), 124.8 (+), 126.7, 143.8, 146.9, 148.3 (+),

198.5.

13.4 Παρασκευή των διμερών των προστατευμένων *ο*-βενζοκινονών (MOBs) 189,191, 206-211.

Γενική μέθοδος.

Διάλυμα της *ο*-μεθοξυφαινόλης **186-187**, **194-199** (2 - 10 mmol) σε μεθανόλη (30 ml) προστίθεται στάγδην σε διάλυμα (διακετόξυ)ιωδοβενζολίου (2 – 10 mmol) σε μεθανόλη (30 ml). Το προκύπτον έγχρωμο διάλυμα αναδεύεται σε θερμοκρασία δωματίου για 1 – 24 h. Ο διαλύτης απομακρύνεται στον περιστροφικό εξατμιστήρα. Το υπόλειμμα χρωματογραφείται [flash silica gel, DCM, DCM – EtOAc (4:1)] και δίνει τα διμερή των προστατευμένων *ο*-βενζοκινονών **189, 191, 206-211**.

Η (*IR*,4*S*,4*aS*,8*aR*)-1,7-διαλλυλο-5,5,9,9-τετραμεθοξυ-1,4a,5,8a-τετραϋδρο-1,4-αιθανοναφθαλενε-6,10(4H)-διόνη⁸⁷ 189 παρασκευάστηκε (1.85 g, 24% απόδοση) σύμφωνα με την ανωτέρω γενική μέθοδο παρασκευής, χρησιμοποιώντας διάλυμα της φαινόλης 186 (3.28 g, 20.0 mmol) σε μεθανόλη (30 ml) που προστέθηκε σε διάλυμα DIAB (6.47 g, 20.1 mmol) σε μεθανόλη (30 ml). Το κόκκινο διάλυμα αναδεύεται σε θερμοκρασία δωματίου για 3 h.



M.p. = 122 - 124 °C (EtOH)

IR [KBr] : $\tilde{v} = 3076 \text{ cm}^{-1}$, 2946, 2918, 2837, 1731, 1697, 1643, 1446, 1369, 1228, 1158, 1045, 995, 930, 887, 689. **¹H NMR** (250 MHz, CDCl₃) : $\delta = 2.35$ (dd, J = 8.3, 14.3 Hz, 1H), 2.64 (dd, J = 5.8, 14.3 Hz, 1H), 2.86 - 2.97 (m, 1H), 3.00 (s, 1H), 3.04 - 3.012 (m, 3H), 3.14 - 3.26 (m, 1H), 3.19 (s, 3H), 3.36 (s, 3H), 3.43 (s, 3H), 5.05 - 5.17 (m, 4H), 5.54

(d, J = 8.1 Hz, 1H), 5.66 - 5.98 (m, 2H), 6.15 - 6.25 (m, 2H). ¹³C NMR (62.5 MHz, CDCl₃) : $\delta = 33.8(-)$, 34.1(-), 39.3 (+), 39.7 (+), 40.5 (+), 48.9 (+), 49.6 (+), 50.2 (+), 50.4 (+), 57.2, 94.8, 98.7, 117.5(-), 118.5 (-), 131.5 (+), 132.6 (+), 133.8 (+), 134.5 (+), 139.0 (+), 139.5, 194.2, 203.4.

Η (*IR*,4*S*,4*aS*,8*aR*)-5,5,9,9-τετραμεθοζυ-1,7-δι((*E*)-προπ-1-εν-1-υλ)-1,4a,5,8a-τετραϋδρο-1,4-αιθανοναφθαλενε-6,10(4H)-διόνη⁹⁶ 191 παρασκευάστηκε (0.17 g, 89% απόδοση) σύμφωνα με την ανωτέρω γενική μέθοδο παρασκευής χρησιμοποιώντας διάλυμα της φαινόλης **187** (1.33 g, 8.1 mmol) σε μεθανόλη (30 ml) που προστέθηκε σε διάλυμα DIAB (1.40 g, 4.3 mmol) σε μεθανόλη (30 ml). Το προκύπτον διάλυμα αναδεύεται σε θερμοκρασία δωματίου για 24 h.



M.p. = 140 – 145 °C (Εξάνιο) ¹**H NMR** (250 MHz, CDCl₃) : δ = 1.73 (d, *J* = 5.6 Hz, 3H), 1.82 (dd, *J* = 6.0 Hz, 3H), 3.02 (s, 3H), 3.06 - 3.12 (m, 2H), 3.16 (s, 3H), 3.22 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 3.36 (s, 3H), 3.41 (s, 3H), 5.54 - 5.65 (m, 1H), 5.72 (d, *J* = 16.2 Hz, 1H), 5.86 -5.93 (m, 2H), 6.22 - 6.08 (m, 3H)

¹³C NMR (62.5 MHz, CDCl₃) : $\delta = 18.4$ (+), 18.6 (+),

39.3 (+), 39.7 (+), 43.1 (+), 48.8 (+), 49.7 (+), 50.3 (+), 50.33 (+), 58.8, 94.9, 99.2, 125.1 (+), 125.5 (+), 129.2 (+), 129.24 (+), 130.2 (+), 131.3 (+), 137.6, 138.7 (+), 194.8, 202.2.

HRMS (ESI-TOF) : MH⁺, βρέθηκε 389.1948, C₂₂H₂₉O₆ απαιτεί 389.1959.

Η (1S,4S,4aS,8aR)-5,5,9,9-τετραμεθοξυ-1,7-δις((Ε)-3-οξοβουτ-1-εν-1-υλ)-1,4a,5,8a -τετραϋδρο-1,4-αιθανοναφθαλενε-6,10(4H)-διόνη 206 παρασκευάστηκε (2.19 g, 98% απόδοση) σύμφωνα με την ανωτέρω γενική μέθοδο παρασκευής χρησιμοποιώντας διάλυμα της φαινόλης 194 (1.92 g, 10 mmol) σε μεθανόλη (30 ml) που προστέθηκε σε διάλυμα DIAB (3.49 g, 10.83 mmol) σε μεθανόλη (30 ml). Το προκύπτον πορτοκαλί διάλυμα αναδεύεται σε θερμοκρασία δωματίου για 2 h.



M.p. = 159 – 160 °C (EtOAc - Εξάνιο) **IR** [KBr] : \tilde{v} = 2595 cm⁻¹, 1736, 1709, 1680, 1618, 1358, 1254, 1080, 1055, 987. ¹**H NMR** (250 MHz, CDCl₃) : δ = 2.29 (s, 3H), 2.38 (s, 3H), 3.05 (s, 3H), 3.18 - 3.19 (m, 1H), 3.21 (s, 3H), 3.39 - 3.40 (m, 2H), 3.42 (s, 3H), 3.48 (s, 3H), 5.92 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 6.21 (d, *J* = 16.6 Hz, 1H), 6.28-6.36 (m, 1H),

6.47 (d, *J* = 3.7 Hz, 1H), 6.78 (d, *J* = 16.2 Hz, 1H), 6.94 (d, *J* = 16.2 Hz, 1H), 7.05 (d, *J* = 16.6 Hz, 1H).

¹³**C NMR** (100 MHz, CDCl₃) : $\delta = 27.6$ (+), 28.3 (+), 39.4 (+), 39.8 (+), 43.6 (+), 49.0 (+), 49.8 (+), 50.4 (+), 50.5 (+), 58.6, 94.8, 99.0, 128.7 (+), 129.6 (+), 132.6

133.6 (+), 135.7 (+), 136.4, 140.2 (+), 146.5 (+), 193.5, 196.9, 198.2, 199.8. **HRMS** (ESI-TOF) : MNa⁺, βρέθηκε 467.1674, C₂₄H₂₈O₈Na απαιτεί 467.1676.

Η (1S,4S,4aS,8aR)-5,5,9,9-τετραμεθοξυ-1,7-δις((E)-3-οξο-3-φαινυλπροπ-1-εν-1υλ)-1,4a,5,8a-τετραϋδρο-1,4-αιθανοναφθαλενε-6,10(4H)-διόνη 207 παρασκευάστηκε (0.86 g, 60% απόδοση) σύμφωνα με την ανωτέρω γενική μέθοδο παρασκευής χρησιμοποιώντας διάλυμα της φαινόλης 195 (1.27 g, 5 mmol) σε μεθανόλη (30 ml) που προστέθηκε σε διάλυμα DIAB (1.65 g, 5.12 mmol) σε μεθανόλη (30 ml). Το προκύπτον πορτοκαλί διάλυμα αναδεύεται σε θερμοκρασία δωματίου για 12 h.



M.p. = 187 - 189 °C (EtOH).⁷¹

IR [KBr] : $\tilde{v} = 3063 \text{ cm}^{-1}$, 2949, 2836, 1710, 1668, 1606, 1450, 1298, 1218, 1162, 1048, 776. **¹H NMR** (250 MHz, CDCl₃) : $\delta = 3.08$ (s, 3H), 3.23-3.24 (m, 1H), 3.25 (s, 3H), 3.41 - 3.43 (m, 1H), 3.45 (s, 3H), 3.50 (s, 3H), 3.52 - 3.55 (m, 1H), 6.07 (d, J =7.9 Hz, 1H), 6.35 - 6.41 (m, 1H), 6.63 (d, J = 4.3 Hz, 1H), 7.03 (d, J = 16.1 Hz, 1H), 7.16 - 7.28 (m, 2H), 7.42 - 7.62 (m, 6H), 7.77 (d, J = 15.6 Hz, 1H), 7.92-

7.98 (m, 4H)

¹³**C NMR** (100 MHz, CDCl₃) : $\delta = 40.1$ (+), 40.5 (+), 44.8 (+), 49.7 (+), 50.4 (+), 51.1 (+), 51.2 (+), 59.8, 95.5, 99.8, 125.5 (+), 129.0, 129.1 (+), 129.2 (+), 129.3 (+), 129.4 (+), 129.9 (+), 133.4 (+), 133.6 (+), 133.8 (+), 137.1, 137.9, 138.1, 142.1 (+), 148.9 (+), 190.1, 190.7, 194.6, 200.3.

HRMS (ESI-TOF) : MH⁺ , βρέθηκε 569.2167, C₃₄H₃₃O₈ απαιτεί 569.2170.

Η (15,45,4aS,8aR)-5,5,9,9-τετραμεθοζυ-1,7-δις((E)-3-οζο-3-(π-τολυλο)προπ-1-εν-1-υλ)-1,4a,5,8a-τετραϋδρο-1,4-αιθανοναφθαλενε-6,10(4H)-διόνη 208 παρασκευάστηκε (1.56 g, 33% απόδοση) σύμφωνα με την ανωτέρω γενική μέθοδο παρασκευής χρησιμοποιώντας διάλυμα της φαινόλης 196 (1.85 g, 7.3 mmol) σε μεθανόλη (30 ml) που προστέθηκε σε διάλυμα DIAB (2.6 g, 8 mmol) σε μεθανόλη (30 ml). Το προκύπτον πορτοκαλί διάλυμα αναδεύεται σε θερμοκρασία δωματίου για 3 μέρες.



¹**H NMR** (400 MHz, CDCl₃) : $\delta = 2.42$ (s, 3H), 2.44 (s, 3H), 3.10 (s, 3H), 3.27 (s, 3H), 3.32 (s, 3H), 3.47 (s, 3H), 6.09 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 6.37 - 6.41 (m, 1H), 6.63 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 7.04 (d, J = 16 Hz, 1H), 7.17-7.23 (m, 1H), 7.52-7.31 (m, 2H), 7.77 (d, J = 15.6 Hz, 1H), 7.87 - 7.94 (m, 4H).

¹³**C NMR** (100 MHz, CDCl₃) : $\delta = 21.68$ (+), 21.71 (+), 39.68 (+), 40.06 (+), 44.27 (+), 49.18

(+), 49.94 (+), 50.67 (+), 59.28, 94.99, 99.29, 125.16 (+), 128.72 (+), 128.95 (+),
129.46 (+), 132.82 (+), 134.78 (+), 135.19 (+), 136.70 (+), 137.05 (+), 141.07 (+),
143.95 (+), 144.18 (+), 148.12 (+), 189.04, 189.69, 194.12, 199.89.

Η (1S,4S,4aS,8aR)-5,5,9,9-τετραμεθοζυ-1,7-δις((E)-3-(4-μεθοζυφαινυλο)-3-οζοπρ οπ-1-εν-1-υλ)-1,4a,5,8a-τετραϋδρο-1,4-αιθανοναφθαλενε-6,10(4H)-διόνη 209 παρασκευάστηκε (1.44 g, 69% απόδοση) σύμφωνα με την ανωτέρω γενική μέθοδο παρασκευής χρησιμοποιώντας διάλυμα της φαινόλης 197 (1.5 g, 6.04 mmol) σε μεθανόλη (30 ml) που προστέθηκε σε διάλυμα DIAB (1.75 g, 5.43 mmol) σε μεθανόλη



(30 ml). Το προκύπτον κόκκινο διάλυμα αναδεύεται σε θερμοκρασία δωματίου για 1 h.

¹**H** NMR (400 MHz, CDCl₃) : δ = 3.10 (s, 3H), 3.26 (s, 3H), 3.47 (s, 3H), 3.52 (s, 3H), 3.88 (s, 3H), 3.90 (s, 3H), 6.09 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 6.37 - 6.41 (m,1H), 6.65 (d, *J* = 4.4 Hz, 1H), 6.93 - 7.02 (m, 4H), 7.18 - 7.23 (m,1H), 7.27 - 7.28 (m, 1H), 7.28 (d, *J* = 15.5 Hz, 1H),

7.97 - 8.01 (m, 4H).

¹³**C NMR** (100 MHz, CDCl₃) : δ = 39.68 (+), 40.05 (+), 44.25 (+), 49.18 (+), 50.67 (+), 55.50 (+), 55.53 (+), 59.28, 94.99, 99.31, 113.87 (+), 114.01 (+), 124.98 (+), 129.18 (+), 129.49 (+), 130.25 (+), 130.77 (+), 130.93 (+), 131.18 (+), 132.82 (+), 136.96 (+), 136.72 (+), 140.56 (+), 148.03 (+), 163.63, 163.78, 187.80, 188.43, 194.20, 199.95.

HRMS (ESI-TOF) : MNa⁺, βρέθηκε 651.2181, C₃₆H₃₆O₁₀Na απαιτεί 651.2201.

Η (E)-1-(4-χλωροφαινυλο)-3-(2-υδροξυ-3-μεθοξυφαινυλο)προπ-2-ενόνη 210 παρασκευάστηκε (1.03 g, 40% απόδοση) σύμφωνα με την ανωτέρω γενική μέθοδο παρασκευής χρησιμοποιώντας διάλυμα της φαινόλης **198** (1.0 g, 4.21 mmol) σε μεθανόλη (30 ml) που προστέθηκε σε διάλυμα DIAB (1.4 g, 4.34 mmol) σε μεθανόλη (30 ml). Το προκύπτον διάλυμα αναδεύεται σε θερμοκρασία δωματίου για 1 h.



¹**H NMR** (400 MHz, CDCl₃) : δ = 3.10 (s, 3H), 3.27 (s, 3H), 3.47 (s, 3H), 3.52 (s, 3H), 6.06-6.08 (m, 1H), 6.38 - 6.42 (m, 1H), 6.64 - 6.65 (m, 1H), 7.00 (d, *J* = 16.2 Hz, 1H), 7.19 - 7.28 (m, 3H), 7.45 - 7.51 (m, 4H), 7.77 (d, *J* = 15.6 Hz, 1H), 7.92 - 7.95 (m, 4H). ¹³**C NMR** (100 MHz, CDCl₃) : δ = 39.69, 45.05, 44.40, 49.23, 49.94, 50.66, 50.71, 59.32, 94.98, 99.25, 124.55, 129.01, 129.30, 129.97, 130.24,

133.01, 135.98, 136.55, 137.88, 139.83, 142.13, 148.79, 188.84, 197.04, 199.78. **HRMS** (ESI-TOF) : MH^+ , brédnke 637.1396, C34H30O8, apaiteí 637.1390.

Η (1S,4S,4aS,8aR)-1,7-δις((E)-3-(φουρ-2-υλ)-3-οξοπροπ-1-εν-1-υλ)-5,5,9,9-τετρα μεθοξυ-1,4a,5,8a-τετραϋδρο-1,4-αιθανοναφθαλενε-6,10(4H)-διόνη⁸⁷ 211 παρασκευάστηκε το διμερές 211 (1.0 g, 40% απόδοση) σύμφωνα με την ανωτέρω γενική μέθοδο παρασκευής χρησιμοποιώντας διάλυμα της φαινόλης 199 (0.7 g, 2.8 mmol) σε μεθανόλη (30 ml) που προστέθηκε σε διάλυμα DIAB (1.0 g, 3.1 mmol) σε μεθανόλη (30 ml). Το προκύπτον διάλυμα αναδεύεται σε θερμοκρασία δωματίου για 17 h.



M.p. = 177 – 179 °C (EtOH). **IR** [KBr] : \tilde{v} = 3079 cm⁻¹, 2952, 2839, 1723, 1633, 1440, 1290, 1175, 1122, 1052, 994, 854. ¹**H NMR** (400 MHz, CDCl₃) : δ = 3.08 (S, 3H), 3.24 (s, 3H), 3.42 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 3.45 (s, 3H), 3.49 (s, 3H), 3.51 - 3.54 (m, 1H), 6.06 (dd, *J* = 1.6 Hz, 1H), 6.63 (d, *J* = 4.4 Hz, 1H), 6.97 (d, *J* = 16.1 Hz, 1H), 7.21 - 7.28 (m, 2H), 7.38 - 7.40 (m, 2H), 7.57 -

7.66 (m, 3H).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) : δ =39.65 (+), 44.18 (+), 49.17 (+), 50.64 (+), 59.15,

94.06, 99.27, 112.52 (+), 112.8 (+), 118.25 (+), 118.54 (+), 124.51 (+), 128.23 (+), 129.22 (+), 132.84 (+), 136.40 (+), 136.78 (+), 140.89 (+), 147.02 (+), 147.06 (+), 148.7 (+), 153.0, 153.39, 176.64, 177.88.

HRMS (ESI-TOF) : MH⁺, βρέθηκε 549.1753, C₃₀H₂₉O₁₀, απαιτεί 549.1755.

13.5 Αντιδράσεις των διμερών με αλκένια, με βρασμό σε τολουόλιο.

Γενική μέθοδος.

Αιώρημα των διμερών **191, 206-211** (0.5 – 1.0 mmol) και περίσσειας αλκενίου **222, 223-225** (2.0 – 10.0 mmol) σε τολουόλιο (20 ml), βράζεται για 1 – 24 h (TLC παρακολούθηση). Το μίγμα της αντίδρασης χρωματογραφείται [flash silica gel, DCM, DCM – EtOAc (8:1), DCM – EtOAc (4:1)] και δίνει τις δίκυκλο[2.2.2]οκτενόνες **215-221**.

Η (*IR*,*4R*,*7S*)-3,3-διμεθοζυ-7-φαινυλο-1-((*E*)-προπ-1-εν-1-υλ)δικυκλο[2.2.2]οκτ-5εν-2-όνη 215α (μίγμα *cis* και *trans* ισομερών) παρασκευάστηκε (0.17 g, 37% απόδοση) σύμφωνα με την ανωτέρω γενική μέθοδο παρασκευής χρησιμοποιώντας αιώρημα του διμερούς (0.77 g, 2 mmol) και στυρολίου 222α (1.0 g, 9.6 mmol) σε τολουόλιο (20 ml). Το μίγμα της αντίδρασης βράζεται για 3 h.



¹**H** NMR (400 MHz, CDCl₃) : δ = 1.11 (dd, *J* = 2.0, 7.2 Hz, 1H), 1.70 (ddd, *J* = 2.8, 6.6, 11.6 Hz, 1H), 2.52 - 2.65 (m, 1H), 3.19 (s, 1H), 3.22 - 3.26 (m, 1H), 3.39 (s, 3H), 3.43 (s, 3H), 5.14 (ddd, *J* = 4.8, 11.2, 16.9 Hz, 1H), 5.5 (d, *J* = 15.6 Hz, 1H), 6.14 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 6.6 - 6.7 (m, 1H), 7.06 - 7.08 (m, 2H), 7.22 - 7.41 (m, 3H)

¹³**C NMR** (400 MHz, CDCl₃) : $\delta = 18.3$ (+), 32.16 (-), 38.77 (+), 45.55 (+), 49.77 (+), 50.48 (+), 53.43, 58.48, 94.21, 126.14 (+), 126.58 (+), 127.83 (+), 128.07 (+), 128.93 (+), 128.93 (+), 134.51 (+), 143.41, 201.42.

HRMS (ESI-TOF) : MNa⁺ βρέθηκε 321.1481, C₁₉H₂₂O₈Na απαιτεί 299.1663

Η (*IS*,*4R*,*7S*)-3,3-διμεθοξυ-1-((*E*)-3-οξοβουτυλ-1-εν-1-υλ)-7-φαινυλδικυκλο[2.2.2] οκτ-5-εν-2-όνη 216α παρασκευάστηκε (0.23 g, 78% απόδοση), σύμφωνα με την ανωτέρω γενική μέθοδο παρασκευής χρησιμοποιώντας αιώρημα του διμερούς (0.41 g, 0.92 mmol) και στυρολίου 222α (1.0 g, 9.6 mmol) σε τολουόλιο (20 ml). Το μίγμα της αντίδρασης βράζεται για 3 h.



IR [Neat] : $\tilde{v} = 3058 \text{ cm}^{-1}$, 2944, 1736, 1680, 1634, 1444, 1360, 1258, 1222, 1138, 1064, 1034, 988, 764, 738.

¹**H NMR** (400 MHz, CDCl₃) : $\delta = 1.76$ (ddd, J = 2.5, 6.6, 13.3 Hz, 1H), 2.11 (s, 3H), 2.65 - 2.71 (m, 1H), 3.31 - 3.35 (m, 2H), 3.38 (s, 3H), 3.44 (s, 3H), 5.76 (d, J = 16 Hz, 1H), 6.14 (d, J =8.3 Hz, 1H), 6.74 - 6.78 (m, 1H), 6.83 (d, J = 16.7 Hz, 1H),

7.05 - 7.07 (m, 2H), 7.18 - 7.23 (m, 3H).

¹³**C NMR** (400 MHz, CDCl₃) : $\delta = 26.39$ (+), 31.91 (-), 38.88 (+), 45.68 (+), 49.87 (+), 58.74, 94.06, 126.23 (+), 127.32 (+), 128.26 (+), 128.4 (+), 132.66(+), 135.61 (+), 141.88, 142.45 (+), 197.93, 199.47.

HRMS (ESI-TOF) : MH^+ , $\beta \rho \epsilon \theta \eta \kappa \epsilon$ 327.1587, $C_{20}H_{22}O_4$ apaite 327.1591.

Η (15,4R,7S)-3,3-διμεθοζυ-1-((E)-3-οξοβουτυλ-1-εν-1-υλ)-7-(π-τολυλο)δικυκλο [2.2.2]οκτ-5-εν-2-όνη 216β παρασκευάστηκε (0.25 g, 41% απόδοση) σύμφωνα με την ανωτέρω γενική μέθοδο παρασκευής, χρησιμοποιώντας αιώρημα του διμερούς 206 (0.4 g, 0.9 mmol) και π-μεθυλοστυρολίου (1.0 g, 8.4 mmol) σε τολουόλιο (20 ml). Το μίγμα της αντίδρασης βράζεται για 3.5 h.



¹**H NMR** (400 MHz, CDCl₃) : δ = 1.73 (ddd, *J* = 2.7, 6.7, 11.4 Hz, 1H), 2.12 (s, 3H), 2.27 (s, 3H), 2.62 - 2.69 (m, 1H), 3.28 - 3.32 (m, 2H), 3.38 (s, 3H), 3.43 (s, 3H), 5.69 (d, *J* = 16.7 Hz, 1H), 6.13 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 6.72 - 6.76 (m, 1H), 6.82 (d, *J* = 16.7 Hz, 1H), 6.93 και 6.94 (AA'BB' σύστημα, 2H), 7.0 - 7.02 (m, 2H).

¹³**C NMR** (400 MHz, CDCl₃) : $\delta = 20.96$ (+), 26.46 (+), 32.03 (-), 38.94 (+), 45.41 (+), 49.9 (+), 50.49 (+), 58.9, 94.1, 126.3 (+), 128.36 (+), 128.99 (+), 132.72 (+),

135.55 (+), 136.94 (+), 138.9 (+), 142.68 (+), 197.93, 199.07. **HRMS** (ESI-TOF) : MNa⁺, βρέθηκε 363.1562, C₂₁H₂₄O₄Na απαιτεί 363.1567.

Η (1S,4R,7S)-3,3-διμεθοξυ-7-(4-μεθοξυφαινυλ)-1-((E)-3-οξοβουτυλ-1-εν-1-υλ) δικυκλο[2.2.2]οκ-5-εν-2-όνη 216γ παρασκευάστηκε (0.05 g, 10% απόδοση), σύμφωνα με την ανωτέρω γενική μέθοδο παρασκευής, χρησιμοποιώντας αιώρημα του διμερούς 206 (0.31 g, 0.7 mmol) και π-μεθοξυστυρολίου (1.0 g, 7.46 mmol) σε τολουόλιο (20 ml). Το μίγμα της αντίδρασης βράζεται για 2.5 h.



IR [Neat] : $\tilde{v} = 3055 \text{ cm}^{-1}$, 2945, 1736, 1674, 1609, 1512, 1462, 1258, 1180, 1148, 1051, 1034, 978, 831, 737. **¹H NMR** (400 MHz, CDCl₃) : $\delta = 1.66$ (ddd, J = 2.7, 6.7, 13.3 Hz, 2.08 (s, 3H), 2.55 - 2.66 (m, 1H), 3.22 - 3.28 (m, 2H), 3.32 (s, 3H), 3.38 (s, 3H), 3.70 (s, 3H), 5.65 (d, J = 6.07 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 6.67 - 6.72 (m, 1H), 6.79 (d,

J = 16.8 Hz, 1H), 6.69 και 6.93 (AA'BB' σύστημα, 4H).

¹³**C NMR** (400 MHz, CDCl₃) : $\delta = 26.4$ (+), 31.9 (-), 38.7 (+), 44.9 (+), 49.7 (+), 50.3 (+), 55.0 (+), 58.9, 93.9, 113.5 (+), 126.1 (+), 129.3 (+), 132.5 (+), 133.8, 135.4 (+), 142.6 (+), 158.6, 197.7, 199.6.

HRMS (ESI-TOF) : MH⁺, βρέθηκε 357.1693, C₂₁H₂₅O₅ απαιτεί 357.1697.

Η (1S,4R,7S)-7-(4-χλωροφαινυλ)-3,3-διμεθοξυ-1-((E)-3-οξοβουτυλ-1-εν-1-υλ)δικυκλο[2.2.2]οκτ-5-εν-2-όνη 216δ παρασκευάστηκε (0.6 g, 100% απόδοση), σύμφωνα με την ανωτέρω γενική μέθοδο παρασκευής, χρησιμοποιώντας αιώρημα του διμερούς 206 (0.97 g, 0.83 mmol) και π-χλωροστυρολίου (1.0 g, 7.22 mmol) σε τολουόλιο (20 ml). Το μίγμα της αντίδρασης βράζεται για 3.5 h.



IR [Neat] : $\tilde{v} = 3055 \text{ cm}^{-1}$, 2943, 1745, 1682, 1634, 1495, 1360, 1259, 972, 825, 735. **¹H NMR** (400 MHz, CDCl₃) : $\delta = 1.64$ (ddd, J = 2.6, 6.6, 13.3 Hz, 1H), 2.09 (m, 3H), 2.58-2.69 (m, 1H), 3.25 - 3.28 (m, 2H), 3.33 (s, 3H), 3.39 (s, 3H), 5.69 (d, J =16.7 Hz, 1H), 6.11 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.70 - 6.75 (m,

1H), 6.76 (d, J = 16.7 Hz, 1H), 6.79 και 7.14 (AA'BB' σύστημα, 4H).

¹³**C NMR** (400 MHz, CDCl₃) : $\delta = 26.6$ (+), 32.0 (-), 38.7 (+), 44.9 (+), 49.8 (+), 50.3 (+), 58.5 (+), 93.9, 125.9 (+), 128.3 (+), 129.6 (+), 130.0, 132.6 (+), 135.9 (+), 140.4, 141.9 (+), 197.4, 199.1.

HRMS (ESI-TOF) : MH^+ , bréquee 361.1213, C_20H22O4Cl apaiteí 361.1201.

Ο (1S,2R,3R,4S)-8,8-διμεθοξυ-7-οξο-1-((E)-3-οξοβουτυλ-1-εν-1-υλ) δικυκλο[2.2.2] οκτ-5-ενε-2,3-δικαρβοξυλικος διμεθυλεστέρας 216ε παρασκευάστηκε (0.6 g, 100% απόδοση), σύμφωνα με την ανωτέρω γενική μέθοδο παρασκευής, χρησιμοποιώντας αιώρημα του διμερούς 206 (0.97 g, 0.83 mmol) και μηλεϊηνικού διμεθυλεστέρα 223 (1.0 g, 6.94 mmol) σε τολουόλιο (20 ml). Το μίγμα της αντίδρασης βράζεται για 3.5 h.



M.p. = 74 – 75 °C (EtOAc – Εξάνιο) **IR** [Neat] : \tilde{v} = 2953 cm⁻¹, 1740, 1676, 1437, 1263, 1211, 1051, 1034, 754. ¹**H NMR** (400 MHz, CDCl₃) : δ = 2.32 (s, 3H), 3.32 (s, 3H), 3.37 (s, 3H), 3.54 (s, 3H), 3.49 - 3.58 (m, 2H), 3.62 (s, 3H), 3.65 - 3.68 (m, 1H), 6.17 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 6.18 (d, *J* =

16.7 Hz, 1H), 6.69 - 6.73 (m, 1H), 6.69 (d, J = 16.7 Hz, 1H).

¹³**C NMR** (400 MHz, CDCl₃) : δ = 27.3 (+), 41.0 (+), 44.3 (+), 49.8 (+), 50.5 (+), 50.6 (+), 52.3 (+), 52.5 (+), 56.2 (+), 94.1, 126.6 (+), 133.7 (+), 134.3 (+), 140.6 (+), 170.3, 171.8, 197.5, 197.9.

HRMS (ESI-TOF) : MNa⁺, βρέθηκε 389.1201, C₂₀H₂₂O₄ClNa απαιτεί 389.1207.

Η (*IS*,*4S*,*4aS*,*9aS*)-11,11-διμεθοξυ-4-((*E*)-3-οξοβουτυλ-1-εν-1-υλ)-4,4a,9,9a-τετραϋδρο-1Η-1,4-αιθανοφλουερεν-10-όνη 216ζ παρασκευάστηκε (0.35 g, 81% απόδοση), σύμφωνα με την ανωτέρω γενική μέθοδο παρασκευής, χρησιμοποιώντας αιώρημα του διμερούς 206 (0.57 g, 1.2 mmol) και ινδενίου 224 (1.0 g, 8.6 mmol) σε τολουόλιο (20 ml). Το μίγμα της αντίδρασης βράζεται για 12 h.



IR [Neat] : $\tilde{v} = 3064 \text{ cm}^{-1}$, 2950, 2836, 1738, 1680, 1632, 1458, 1360, 1256, 1144, 1054, 988, 884. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) : $\delta = 2.44$ (s, 3H), 2.78 (dd, J =5.1, 16.7 Hz, 1H), 3.21 (dd, J = 10.2, 16.7 Hz, 1H), 3.36 (s, 3H), 3.74 (s, 3H), 3.76 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 5.99 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.16 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 6.4 - 6.43 (m, 1H), 7.04 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H), 7.12 (d, *J* = 5.3 Hz, 1H), 7.18 (d, *J* = 7.1 Hz, 1H), 7.25 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H).

¹³**C NMR** (400 MHz, CDCl₃) : $\delta = 27.62$ (+), 36.56 (+), 37.47 (-), 43.64 (+), 49.87 (+), 50.52 (+), 53.41 (+), 59.12, 94.31, 124.36 (+), 125.94 (+), 126.0 (+), 127.37 (+), 127.77 (+), 132.95 (+), 133.02 (+), 140.53 (+), 142.72 (+), 144.34, 197.66, 200.93.

Η (6bS,7S,10S,10aS)-12,12-διμεθοξυ-10-((E)-3-οξοβουτυλ-1-εν-1-υλ)-6b,7,10,10aτρατραϋδρο-7,10-αιθανοφλουορανθεν-11-όνη 216η παρασκευάστηκε (0.62 g, 73% απόδοση) σύμφωνα με την ανωτέρω γενική μέθοδο παρασκευής, χρησιμοποιώντας αιώρημα του διμερούς 206 (0.35 g, 0.78 mmol) και ακεναφθυλενίου 225 (1.0 g, 6.5 mmol) σε τολουόλιο (20 ml). Το μίγμα της αντίδρασης βράζεται για 20 h.



M.p. = 189 - 190 °C (EtOAc - Εξάνιο)
IR [KBr] : ṽ = 2943cm⁻¹, 2833, 1734, 1697, 1632, 1358, 1358, 1180, 1078, 1043, 989, 787.
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) : δ = 2.49 (s, 3H), 3.41 (s, 3H), 3.59

(s, 3H), 3.77 - 3.74 (m, 1H), 4.09 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 4.36 - 4.38 (m, 1H), 5.75 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.02 - 6.06 (m, 1H), 6.22 (d, J = 16.6 Hz, 1H), 7.08 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 7.33 - 7.40 (m, 3H),

7.48 - 7.51 (m, 1H), 7.62 - 7.66 (m, 2H).

¹³**C NMR** (400 MHz, CDCl₃) : $\delta = 27.64$ (+), 43.54 (+), 44.50 (+), 50.06 (+), 50.36 (+), 50.53 (+), 58.65, 64.33, 118.49 (+), 121.10 (+), 123.12 (+), 123.94 (+), 123.91 (+), 127.65 (+), 127.94 (+), 131.13 (+), 132.80 (+), 133.53 (+), 140.90 (+), 142.15(+), 142.22, 144.69, 197.73, 200.66.

HRMS (ESI-TOF) : MNa⁺, βρέθηκε 397.1410, C₂₄H₂₂O₄Na απαιτεί 397.1441.

Η (15,4R,7S)-3,3-διμεθοζυ-1-((E)-3-οζο-3-φαινυλπροπ-1-εν-1-υλ)-7-φαινυλ δικυκλο[2.2.2]οκτ-5-εν-2-όνη 217α παρασκευάστηκε (0.38 g, 73% απόδοση) σύμφωνα με την ανωτέρω γενική μέθοδο παρασκευής, χρησιμοποιώντας αιώρημα του διμερούς 207 (0.3 g, 0.6 mmol) και στυρολίου 222α (1.0 g, 9.6 mmol) σε τολουόλιο (20 ml). Το μίγμα της αντίδρασης βράζεται για 3 h.



¹**H NMR** (400 MHz, CDCl₃) : δ = 1.78 (ddd, *J* = 2.5, 6.1, 11.4 Hz, 1H), 2.68-2.74 (m, 1H), 3.31 - 3.34 (m, 1H), 3.40 (s, 3H) 3.45 (s, 3H), 6.52 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 6.42 (d, *J* = 16.0 Hz, 1H), 6.77 - 6.81 (m, 3H), 7.12 - 7.14 (m, 2H), 7.21 - 7.28 (m, 3H), 7.34 - 7.38 (m, 2H), 7.49 - 7.52 (m, 3H). ¹³**C NMR** (400 MHz, CDCl₃) : δ = 32.3 (-), 38.96 (+), 45.73 (+), 49.93 (+), 50.51 (+), 59.12, 94.11, 127.10 (+), 127.25 (+), 128.29 (+), 128.45 (+), 128.70 (+), 128.81 (+), 128.93 (+),

132.51 (+), 135.68 (+), 137.58 (+), 142.42 (+), 143.43 (+), 191.05, 199.23. **HRMS** (ESI-TOF) : MNa⁺, βρέθηκε 411.1552, C₂₅H₂₄O₄Na απαιτεί 411.1567.

Η ((1S,4R,7S)-3,3-διμεθοξυ-1-((E)-3-οξο-3-φαινυλπροπ-1-εν-1-υλ)-7-(π-τολυλ)δικυκλο[2.2.2]οκτ-5-εν-2-όνη217β, παρασκευάστηκε (0.64 g, 96% απόδοση) σύμφωνα με την ανωτέρω γενική μέθοδο παρασκευής, χρησιμοποιώντας αιώρημα του διμερούς 207 (0.42 g, 0.84 mmol) και π-μεθυλοστυρολίου 222β (1.0 g, 8.4 mmol) σε τολουόλιο (20 ml). Το μίγμα της αντίδρασης βράζεται για 3 h.



¹**H NMR** (400 MHz, CDCl₃) : $\delta = 1.76$ (ddd, J = 2.6, 6.6, 11.3 Hz, 1H), 2.29 (s, 3H), 2.65 - 2.72 (m, 1H), 3.30 - 3.34 (m, 2H), 3.39 (s, 3H), 3.44 (s, 3H), 6.22 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.41 (d, J = 17.0 Hz, 1H), 6.75 - 6.79 (m, 1H), 7.01 - 7.09 (m, 5H), 7.34 - 7.38 (m, 2H), 7.48 - 7.53 (m, 3H).

¹³**C NMR** (400 MHz, CDCl₃) : δ = 20.28 (+), 32.20 (-), 38.94 (+), 45.42 (+), 49.90 (+), 50.50 (+), 59.19 (+),

94.12, 127.21 (+), 128.29 (+), 128.70 (+), 128.74 (+), 128.87 (+), 129.08 (+), 123.51 (+), 135.53 (+), 136.87 (+), 137.64 (+), 139.37 (+), 143.53 (+), 191.04, 199.66. HRMS (ESI-TOF) : MH^+ , brédnke 425.1714, C26H26O4 apaireí 425.1723.

Η (1S,4R,7S)-3,3-διμεθοξυ-7-(4-μεθοξυφαινυλ)-1-((E)-3-οξο-3-φαινυλπροπ-1-εν-1υλ)δικυκλο[2.2.2]οκτ-5-εν-2-όνη 217γ, παρασκευάστηκε (0.5 g, 78% απόδοση) σύμφωνα με την ανωτέρω γενική μέθοδο παρασκευής, χρησιμοποιώντας αιώρημα του διμερούς 207 (0.4 g, 0.8 mmol) και π-μεθοξυστυρολίου 222γ (1.0 g, 7.4 mmol) σε τολουόλιο (20 ml). Το μίγμα της αντίδρασης βράζεται για 3 h.



¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) : δ = 1.74 (ddd. *J* = 2.6, 6.6, 11.3 Hz, 1H), 2.65 - 2.71 (m, 1H), 3.29 - 3.35 (m, 2H), 3.44 (s, 3H), 6.21 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 6.4 (d, *J*= 16.0 Hz, 1H), 6.75 - 6.79 (m, 3H), 7.02 - 7.05 (m, 3H), 7.35 - 7.39 (m, 2H), 7.49 - 7.55 (m, 3H). ¹³C NMR (400 MHz, CDCl₃) : δ = 32.16 (-), 38.91 (+), 45.10 (+), 49.89 (+), 50.51 (+), 55.18 (+), 59.32, 94.12,

113.74 (+), 127.16 (+), 128.30 (+), 128.70 (+), 128.83 (+), 129.81 (+), 132.57 (+), 134.38 (+), 135.52 (+), 137.59 (+), 143.53 (+), 158.80, 190.43, 199.44. HRMS (ESI-TOF) : MNa⁺, βρέθηκε 441.1668, C₂₅H₂₆O₅Na απαιτεί 441.1672.

Η (1S,4R,7S)-7-(4-χλωροφαινυλ)-3,3-διμεθοζυ-1-((E)-3-οζο-3-φαινυλπροπ-1-εν-1υλ)δικυκλο[2.2.2]οκτ-5-εν-2-όνη 217δ, παρασκευάστηκε (0.36 g, 54% απόδοση), σύμφωνα με την ανωτέρω γενική μέθοδο παρασκευής, χρησιμοποιώντας αιώρημα του διμερούς 207 (0.4 g, 0.8 mmol) και π-χλωροστυρολίου 222δ (1.0 g, 7.8 mmol) σε τολουόλιο (20 ml). Το μίγμα της αντίδρασης βράζεται για 25 h.



¹**H NMR** (400 MHz, CDCl₃) : δ = 1.77 (ddd, *J* = 2.8, 6.6, 11.4 Hz, 1H), 2.67 - 2.74 (m, 1H), 3.31 - 3.36 (m, 2H), 3.39 (s, 3H), 3.44 (m, 3H), 6.22 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 6.45 (d, *J* = 16.2 Hz, 1H), 6.77 - 6.81 (m, 1H), 7.01 (d, *J* = 19.0 Hz, 1H), 7.07 και 7.22 (AA'BB' σύστημα, 4H), 7.39-7.42 (m, 2H), 7.51 - 7.56 (m, 3H).

¹³C NMR (400 MHz, CDCl₃) : δ = 32.16, 38.90, 45.14,

49.92, 50.55, 58.90, 76.74, 77.05, 77.37, 94.05, 127.0, 128.45, 128.45, 128.55, 128.60, 129.02, 130.13, 132.70, 133.13, 135.91, 137.48, 140.97, 142.86, 190.61, 198.96,

HRMS (ESI-TOF) : MH⁺, βρέθηκε 423.1347, C25H22O4Cl απαιτεί 423.1358.

Η (1S, 4R, 7S)-3,3-διμεθοζυ-1-((E)-3-(4-μεθοζυφαινυλ)-3-οζοπροπ-1-εν-1-υλ)-7φαινυλδικυκλο[2.2.2] οκτ-5-εν-2-όνη 219α, παρασκευάστηκε (0.43 g, 90% απόδοση), σύμφωνα με την ανωτέρω γενική μέθοδο παρασκευής, χρησιμοποιώντας αιώρημα του διμερούς 209 (1.3 g, 1.9 mmol) και στυρολίου 222α (1.0 g, 9.6 mmol) σε τολουόλιο (20 ml). Το μίγμα της αντίδρασης βράζεται για 2.5 h.



¹**H NMR** (400 MHz, CDCl₃) : $\delta = 1.78$ (ddd, J = 2.7, 6.6, 11.3 Hz, 1H), 2.67 - 2.74 (m, 1H), 3.30 - 3.37 (m, 2H), 3.40 (s, 3H), 3.45 (s, 3H), 3.8 (s, 3H), 6.76 - 6.80 (m, 1H), 6.84 -8.86 (m, 2H), 6.98 (d, J = 16.2 Hz, 1H), 7.12 - 7.15 (m, 2H), 7.18 - 7.27 (m, 3H), 7.53 - 7.56 (m, 2H). ¹³C NMR (400 MHz, CDCl₃) : $\delta = 32.26$ (-), 38.94 (+), 45.72 (+), 49.91 (+), 50.53 (+), 55.04 (+), 59.04, 94.12, 113.52 (+), 127.18 (+), 127.36 (+), 128.40 (+), 128.74 (+), 128.84 (+), 130.48 (+), 131.02 (+),

135.50 (+), 142.21 (+), 124.49, 163.20, 189.26, 199.32

HRMS (ESI-TOF) : MNa^+ , $\beta \rho \epsilon \theta \eta \kappa \epsilon$ 441.1661, $C_{26}H_{26}O_5Na \alpha \pi \alpha \pi \epsilon \tau \epsilon 441.1672$.

H ((1S,4R,7S)-3,3-διμεθοξυ-1-((E)-3-(4-μεθοξυφαινυλ)-3-οξοπροπ-1-εν-1-υλ)-7-(πτολυλ)δικυκλο[2.2.2]οκτ-5-εν-2-όνη 219β, παρασκευάστηκε (0.39 g, 60% απόδοση), σύμφωνα με την ανωτέρω γενική μέθοδο παρασκευής, χρησιμοποιώντας αιώρημα του διμερούς 209 (1.0 g, 1.5 mmol) και π-μεθυλοστυρολίου 222β (1.0 g, 8.5 mmol) σε τολουόλιο (20 ml). Το μίγμα της αντίδρασης βράζεται για 2.5 h.



¹**H NMR** (400 MHz, CDCl₃) : $\delta = 1.78$ (ddd, J = 2.7, 6.6, 11.3 Hz, 1H), 2.28 (s, 2H), 2.65 - 2.71 (m, 1H), 3.29 -3.35 (m, 2H), 3.39 (s, 3H), 3.44 (s, 3H), 3.85 (s, 3H), 6.22 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.41 (d, J = 16.2 Hz, 1H), 6.74-6.78(m, 1H), 6.84 και 7.55 (AA'BB' σύστημα, 4H), 7.05 -7.00 (m, 4H).

¹³C NMR (400 MHz, CDCl₃) : δ = 32.16, 38.98, 45.40,

49.89, 50.51, 55.42, 59.11, 76.77, 77.04, 77.40, 94.13, 131.51, 127.44, 128.71, 128.77, 129.05, 130.52, 131.02, 135.41, 136.78, 139.45, 142.34, 189.28, 199.45. **HRMS** (ESI-TOF) : MNa⁺, βρέθηκε 455.1829, C₂₇H₂₈O₅Na απαιτεί 455.1820.

Η (1S,4R,7S)-3,3-διμεθοξυ-7-(4-μεθοξυφαινυλ)-1-((E)-3-(4-μεθοξυφαινυλ)-3-οξοπροπ-1-εν-1-υλ)δικυκλο[2.2.2]οκτ-5-εν-2-όνη 219γ, παρασκευάστηκε (0.1 g, 38% απόδοση), σύμφωνα με την ανωτέρω γενική μέθοδο παρασκευής, χρησιμοποιώντας αιώρημα του διμερούς 209 (0.1 g, 0.9 mmol) και π-μεθοξυστυρολίου 222γ (1.0 g, 7.4 mmol) σε τολουόλιο (20 ml). Το μίγμα της αντίδρασης βράζεται για 24 h.



¹**H NMR** (400 MHz, CDCl₃) : δ = 1.73 (ddd, *J* = 2.7, 6.6, 9.7 Hz, 1H), 2.63 - 2.7 (m, 1H), 3.38 - 3.40 (m, 2H), 3.38 (s, 3H), 3.43 (s, 3H), 3.71 (s, 3H), 3.84 (s, 3H), 6.20 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 6.41 (d, *J* = 16 Hz, 1H), 6.75 και 6.84 (AA'BB' σύστημα, 4H), 7.03 και 7.55 (AA'BB' σύστημα, 4H).

¹³C NMR (400 MHz, CDCl₃) : δ = 14.2, 21.03, 32.11

(-), 38.80 (+), 45.08 (+), 49.86 (+), 50.50 (+), 55.15 (+), 55.41, 59.23, 60.37, 94.12, 113.52 (+), 113.69 (+), 127.38 (+), 128.67 (+), 129.84 (+), 130.47 (+), 131.00 (+), 134.45 (+), 135.41 (+), 142.30 (+), 158.74, 163.23, 199.52.

HRMS (ESI-TOF) : MNa⁺ , βρέθηκε 471.1773, C₂₇H₂₈O₆Na απαιτεί 471.1778.

Η (1S,4R,7S)-1-((E)-3-(4-χλωροφαινυλ)-3-οξοπροπ-1-εν-1-υλ)-3,3-διμεθοξυ-7-φαι νυλοδικυκλο[2.2.2]οκτ-5-εν-2-όνη 220α, παρασκευάστηκε (0.16 g, 76% απόδοση), σύμφωνα με την ανωτέρω γενική μέθοδο παρασκευής, χρησιμοποιώντας αιώρημα του διμερούς 210 (0.3 g, 0.47 mmol) και στυρολίου 222α (1.0 g, 9.6 mmol) σε τολουόλιο (20 ml). Το μίγμα της αντίδρασης βράζεται για 2.5 h.



¹**H NMR** (400 MHz, CDCl₃) : δ = 1.77 (ddd, *J* = 2.7, 6.7, 9.7 Hz, 1H), 2.68 - 2.74 (m, 1H), 3.32 - 3.34 (m, 2H), 3.40 (s, 3H), 3.45 (s, 3H), 6.24 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 6.36 (d, *J* =16.3 Hz, 1H), 6.77 - 6.81 (m, 1H), 6.98 (d, *J* = 16.3 Hz, 1H), 7.12-7.14 (m, 2H), 7.22 - 7.28 (m, 3H), 7.33 και 7.42 (AA BB σύστημα, 4H).

¹³C NMR (400 MHz, CDCl₃) : δ = 32.31 (-), 38.96 (+),

45.74 (+), 49.95 (+), 59.11, 60.39, 94.10, 126.96 (+), 127.28 (+), 128.48 (+), 128.61 (+), 128.81 (+), 130.14 (+), 135.75 (+), 135.83 (+), 138.94 (+), 142.90 (+), 189.88, 199.15.

HRMS (ESI-TOF) : MNa⁺, βρέθηκε 423.1358, C25H25O4ClNa απαιτεί 423.1158.

Η (1S,4R,7S)-1-((E)-3-(4-χλωροφαινυλ)-3-οξοπροπ-1-εν-1-υλ)-3,3-διμεθοξυ-7-(πτολυλ)δικυκλο[2.2.2]οκτ-5-εν-2-όνη 220β, παρασκευάστηκε (0.19 g, 95% απόδοση), σύμφωνα με την ανωτέρω γενική μέθοδο παρασκευής, χρησιμοποιώντας αιώρημα του διμερούς 210 (0.3 g, 0.47 mmol) και π-μεθυλοστυρολίου 222β (1.0 g, 8.4 mmol) σε τολουόλιο (20 ml). Το μίγμα της αντίδρασης βράζεται για 2 h.



¹**H NMR** (400 MHz, CDCl₃) : δ = 1.75 (ddd, *J* = 2.7, 6.7, 9.7 Hz, 1H), 2.29 (m, 3H), 2.65 - 2.75 (m, 1H), 3.30 - 3.34 (m, 2H), 3.39 (s, 3H), 3.44 (s, 3H), 6.21 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 6.36 (d, *J* = 16.2 Hz, 1H), 6.75 - 6.79 (m, 1H), 6.98 - 7.00 (m, 1H), 7.01 - 7.06 (m, 4H), 7.33 και 7.44 (AA'BB' σύστημα, 4H).

¹³C NMR (400 MHz, CDCl₃) : δ = 21.00 (+), 32.24 (-), 38.95 (+), 45.42 (+), 49.92 (+), 50.50 (+), 59.19, 94.11, 127.06 (+), 128.53 (+), 128.59 (+), 128.73 (+), 129.10 (+), 130.15 (+), 135.65 (+), 135.93, 136.91, 138.90,

139.36, 144.06 (+), 189.81, 199.27.

HRMS (ESI-TOF) : MNa⁺, βρέθηκε 459.1330, C₂₆H₂₅O₄ClNa απαιτεί 459.1334.

Η (1S,4R,7S)-1-((E)-3-(φουρ-2-υλ)-3-οξοπροπ-1-εν-1-υλ)-3,3-διμεθοξυ-7-φαινυλδι κυκλο[2.2.2]οκτ-5-εν-2-όνη 221α, παρασκευάστηκε (0.19 g, 95% απόδοση), σύμφωνα με την ανωτέρω γενική μέθοδο παρασκευής, χρησιμοποιώντας αιώρημα του διμερούς 211 (0.3 g, 0.5 mmol) και στυρολίου 222α (1.0 g, 9.6 mmol) σε τολουόλιο (20 ml). Το μίγμα της αντίδρασης βράζεται για 3 h.



M.p. = 61 – 63 °C (EtOAc – Εξάνιο) **IR** [KBr] : \tilde{v} = 2950cm⁻¹, 1735, 1669, 1623, 1567, 1464, 1394, 1317, 1152, 1054, 767, 706. ¹**H NMR** (400 MHz, CDCl₃) : δ = 1.78 (ddd, *J* = 2.8, 6.6, 9.7 Hz, 1H), 2.65 - 2.79 (m, 1H), 3.30 - 3.34 (m, 1H), 3.40 (s, 3H), 3.45 (s, 3H), 6.23 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 6.76-6.80 (m, 1H), 6.96 (d, *J* = 3.5 Hz, 1H), 7.10 - 7.12 (m, 2H), 7.126 -

7.14 (m, 1H), 7.15 - 7.19 (m, 2H), 7.20 - 7.23 (m, 1H), 7.55 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H).

¹³**C NMR** (400 MHz, CDCl₃) : $\delta = 14.20$ (+), 21.05 (+), 32.09 (-), 38.93 (+), 45.72 (+), 49.92 (+), 50.53 (+), 59.02, 60.39, 94.11, 112.18 (+), 117.96 (+), 127.96 (+), 127.21 (+), 127.30 (+), 127.33 (+), 128.30 (+), 128.74 (+), 135.49 (+), 142.71 (+), 146.57 (+), 152.59, 177.30, 199.24.

Η (1S,4R,7S)-1-((E)-3-(φουρ-2-υλ)-3-οξοπροπ-1-εν-1-υλ)-3,3-διμεθοξυ-7-(4-μεθοξυφαινυλ)δικυκλο[2.2.2]οκτ-5-εν-2-όνη 221β, παρασκευάστηκε (0.19 g, 95% απόδοση), σύμφωνα με την ανωτέρω γενική μέθοδο παρασκευής, χρησιμοποιώντας αιώρημα του διμερούς 211 (0.3 g, 0.5 mmol) και π-μεθοξυστυρολίου 222β (1.0 g, 7.4 mmol) σε τολουόλιο (20 ml). Το μίγμα της αντίδρασης βράζεται για 4 h.



¹**H NMR** (400 MHz, CDCl₃) : $\delta = 1.70$ (ddd, J = 2.7, 6.5, 10 Hz, 1H), 2.61 - 2.67 (m, 1H), 3.26 - 3.34 (m, 2H), 3.35 (s, 3H), 3.41 (s, 3H), 6.17 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.35 (d, J = 17 Hz, 1H), 6.45 - 6.46 (m, 1H), 6.69 - 6.71 (m, 2H), 6.73 - 6.75 (m, 1H), 6.95 - 6.96 (m, 1H), 6.99 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.16 (d, J = 22 Hz, 1H), 7.52 - 7.53 (m, 1H)

¹³**C NMR** (400 MHz, CDCl₃) : δ = 31.95 (-), 38.87 (+), 45.07 (+), 49.86 (+), 50.46 (+), 55.11 (+), 59.24, 94.10, 112.21 (+), 113.59 (+), 118.00 (+), 127.22 (+), 129.72 (+), 134.15 (+), 135.44 (+), 142.93 (+), 146.65 (+), 152.89, 158.69, 177.25, 199.45.

13.6 Αντιδράσεις των διμερών με αλκένια, στους 200 - 220 °C.

Γενική μέθοδος.

Αιώρημα των διμερών **189**, **206-210** (0.5 – 1.0 mmol) και περίσσειας αλκενίου **222**, (2.0 – 10.0 mmol) σε *o*-ξυλόλιο (2 ml), σε κλειστό δοκιμαστικό σωλήνα με βαριά τοιχώματα, θερμαίνεται στους 200 – 220 °C για 1 – 24 h (TLC παρακολούθηση). Το μίγμα της αντίδρασης χρωματογραφείται [flash silica gel, DCM, DCM – EtOAc (8:1), DCM – EtOAc (4:1)] και δίνει τις δίκυκλο[2.2.2]οκτενόνες **224-228**.

H(1R,4R,7S)-1-αλλυλο-3,3-διμεθοξυ-7-φαινυλοδικυκλο[2.2.2] οκτ-5-εν-2-όνη

214α, παρασκευάστηκε (0.27 g, 48% απόδοση), σύμφωνα με την ανωτέρω γενική μέθοδο παρασκευής, χρησιμοποιώντας αιώρημα του διμερούς **189** (0.35 g, 0.9 mmol)

και στυρολίου **222α** (1.0 g, 8.47 mmol) σε *ο*-ξυλόλιο (2 ml), με θέρμανση στους 206 °C για 2 h.



¹**H** NMR (400 MHz, CDCl₃) : $\delta = 1.64$ (ddd, J = 2.7, 6.6, 11.4 Hz, 1H), 1.80 (d, J = 22.4 Hz, 1H), 2.29-2.38 (m, 5H), 2.57-2.64 (m, 1H), 3.00 - 3.23 (m, 1H), 3.38 (s, 3H), 3.43 (s, 3H), 4.87 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 4.95 (d, J = 12.6 Hz, 1H), 5.67 - 5.78 (m, 1H), 6.01 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.23 - 6.60 (m, 1H), 7.04 -

7.10 (m, 4H).

¹³**C NMR** (400 MHz, CDCl₃) : $\delta = 21.01$ (+), 33.30 (-), 34.39 (-), 38.84 (+), 44.38 (+), 49.77 (+), 50.38 (+), 56.12, 94.01, 117.72 (-), 128.76 (+), 128.95 (+), 128.98 (+), 134.30 (+), 134.72 (+), 136.51, 140.03, 202.71.

HRMS (ESI-TOF) : MNa⁺, βρέθηκε 335.1619, C₁₉H₂₃O₃Na, απαιτεί 335.1618.

Η (*IR*,*4R*,*7S*)-1-αλλυλο-3,3-διμεθοξυ-7-(π-τολυλο) δικυκλο[2.2.2]οκτ-5-εν-2-όνη 214β, παρασκευάστηκε (0.4 g, 80% απόδοση), σύμφωνα με την ανωτέρω γενική μέθοδο παρασκευής, χρησιμοποιώντας αιώρημα του διμερούς **189** (0.23 g, 0.6 mmol) και π-μεθυλοστυρολίου **222β** (1.0 g, 8.47 mmol) σε *o*-ξυλόλιο (2 ml), με θέρμανση στους 205 °C για 18 h.



IR [KBr] : $\tilde{v} = 3062 \text{ cm}^{-1}$, 2948, 1734, 1514, 1456, 1056, 918, 816.

¹**H** NMR (400 MHz, CDCl₃) : δ = 1.65 (ddd, *J* = 2.7, 6.7, 13.3 Hz, 1H), 1.82 (dd, *J* = 8.2, 14.3 Hz, 1H), 2.58 - 2.65 (m, 1H), 3.03 (dd, *J* = 6.8, 9.6 Hz, 1H), 3.21 - 3.24 (m, 1H), 3.40 (s, 3H), 3.45 (s, 3H), 4.85 (d, *J* = 17.1 Hz, 1H),

4.96 (d, J = 10.2 Hz, 1H), 5.69 - 5.89 (m, 1H), 6.02 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.63 - 6.66 (m ,1H), 7.06 και 7.10 (AA'BB' σύστημα, 4H).

¹³**C NMR** (400 MHz, CDCl₃) : $\delta = 21.3$ (+), 33.6 (-), 34.7 (-), 39.1 (+), 44.7 (+), 50.1 (+), 50.7 (+), 56.4, 94.3, 118.0 (-), 129.1 (+), 129.25 (+), 129.29 (+), 134.6 (+), 135.0 (+), 136.8 (+), 140.3, 203.0.

HRMS (ESI-TOF) : MNa⁺, βρέθηκε 335.1609, C₂₀H₂₄O₃Na απαιτεί 335.1618.

Η (*IR*,*4R*,*7S*)-1-αλλυλο-3,3-διμεθοξυ-7-(4- μεθοξυφαιλυνο) δικυκλο[2.2.2]οκ-5εν-2-όνη 214γ, παρασκευάστηκε (0.46 g, 90% απόδοση), σύμφωνα με την ανωτέρω γενική μέθοδο παρασκευής, χρησιμοποιώντας αιώρημα του διμερούς **189** (0.29 g, 0.77 mmol) και π-μεθοξυστυρολίου **222**γ (1.0 g, 7.44 mmol) σε *o*-ξυλόλιο (2 ml), με θέρμανση στους 205 °C για 2 h.



IR [Neat] : $\tilde{v} = 3072 \text{ cm}^{-1}$, 2939, 1732, 1609, 1514, 1254, 1254, 1178, 1146, 1067, 920. **¹H NMR** (400 MHz, CDCl₃) : $\delta = 1.61$ (ddd, J = 2.8, 6.6, 13.3 Hz, 1H), 1.80 (dd, J = 8.1, 14.3 Hz, 1H), 2.34

(dd, *J* = 6.0, 14.3 Hz, 1H), 2.56 - 2.62 (m, 1H), 3.00 (dd, *J* = 6.6, 9.6 Hz, 1H), 3.19 - 3.21 (m, 1H), 3.37 (s, 3H),

3.80 (s, 3H), 3.42 (s, 3H), 4.81 - 4.85 (m, 1H), 4.95 - 4.92 (m, 1H), 5.66 - 5.76 (m, 1H), 5.98 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.62 (dd, J = 7.1, 8.1 Hz, 1H), 6.80 kai 7.07 (AA'BB' sústyma, 4H).

¹³**C NMR** (400 MHz, CDCl₃) : δ = 33.6 (-), 34.7 (-), 39.1 (+), 44.3 (+), 50.0 (+), 50.6 (+), 55.5 (+), 56.5, 94.3, 113.9 (+), 118.0 (-), 129.2 (+), 130.1 (+), 134.6 (+), 135.0 (+), 135.4, 158.9, 203.0.

HRMS (ESI-TOF) : MH⁺, βρέθηκε 329.1746, C₂₀H₂₅O₄ απαιτεί 329.1747.

Η (*IR*,*4R*,*7S*)-1-αλλυλο-7-(4-χλωροφαινυλο)-3,3-διμεθοξυδικυκλο [2.2.2]οκτ-5-εν-2-όνη 214δ, παρασκευάστηκε (0.43 g, 84% απόδοση), σύμφωνα με την ανωτέρω γενική μέθοδο παρασκευής, χρησιμοποιώντας αιώρημα του διμερούς **189** (0.30 g, 0.77 mmol) και π-χλωροστυρολίου **222δ** (1.0 g, 7.22 mmol) σε *ο*-ξυλόλιο (2 ml), με θέρμανση στους 205 °C για 4.5 h.



IR [Neat] : $\tilde{v} = 3074$ cm⁻¹, 2941, 1731, 1639, 1495, 1412, 1205, 1157, 970, 831, 733. **¹H NMR** (400 MHz, CDCl₃) : $\delta = 1.58$ (ddd, J = 2.5, 6.6, 13.3 Hz, 1H), 1.83 (dd, J = 7.9, 14.3 Hz, 1H), 2.31 (dd, J =6.2, 14.3 Hz, 1H), 2.58 - 2.66 (m, 1H), 3.03 (dd, J = 6.6,

9.7 Hz, 1H), 3.20 - 3.23 (m, 1H), 3.37 (s, 3H), 3.42 (s, 3H), 4.81 (dd, J = 1.0, 17.2 Hz, 1H), 4.93 - 4.97 (m, 1H), 5.67 - 5.77 (m, 1H), 5.99 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.62 - 6.66 (m, 1H), 7.10 και 7.23 (AA'BB' σύστημα, 4H).

¹³**C NMR** (400 MHz, CDCl₃) : δ = 33.7 (+), 34.7 (-), 39.1 (+), 44.3 (+), 50.1 (+), 50.7

(+), 56.1, 94.2, 118.4 (-), 128.7 (+), 129.1 (+), 130.5 (+), 133.0, 134.6 (+), 135.1 (+), 141.9, 202.5.

HRMS (ESI-TOF) : MH⁺ , βρέθηκε 333.1255, C₁₉H₂₂O₃Cl απαιτεί 333.1252.

Η (1S,4R,7R)-3,3-διμεθοξυ-1-((E)-3-οξοβουτ-1-εν-1-υλ)-7-φαινυλδικυκλο [2.2.2] οκτ-5-εν-2-όνη 224α, παρασκευάστηκε [0.15 g, 25% απόδοση (*ortho,exo*-ισομερές)], σύμφωνα με την ανωτέρω γενική μέθοδο παρασκευής, χρησιμοποιώντας αιώρημα του διμερούς 206 (0.8 g, 1.8 mmol) και στυρολίου 222α (1.0 g, 9.6 mmol) σε *o*-ξυλόλιο (2 ml), με θέρμανση στους 200 °C για 4.5 h. Το *ortho,endo*-ισομερές (0.11 g, 18%) 216α απομονώθηκε επίσης.



¹**H NMR** (400 MHz, CDCl₃) : $\delta = 2.09$ (s, 3H), 2.17 - 2.26 (m, 2H), 3.03 (dd, J = 7.0, 11.4 Hz, 1H), 3.29 - 3.32 (m, 1H), 3.39 (s, 3H), 3.53 (s, 3H), 6.15 (d, J = 17 Hz, 1H), 6.29 (d, J = 9.7 Hz, 1H), 6.62 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 6.68 (d, J = 17.0 Hz, 1H), 7.15 - 7.17 (m, 2H), 7.21 - 7.30 (m, 4H).

13C NMR (400 MHz, CDCl₃) : δ = 26.00 (+), 28.72 (-), 38.75 (+), 49.53 (+), 50.70 (+), 54.07 (+), 58.63, 95.86, 127.26 (+), 128.47 (+), 129.06 (+), 130.73 (+), 132.18 (+), 134.76 (+), 139.80, 144.65 (+), 198.76, 201.00. **HRMS** (ESI-TOF) : MH⁺, βρέθηκε 327.1587, C₂₀H₂₂O₄ απαιτεί 327.1591.

Η (1S,4R,7R)-3,3-διμεθοξυ-1-((E)-3-οξοβουτ-1-εν-1-υλ)-7-(π-τολυλ) δικυκλο [2.2.2]οκτ-5-εν-2-όνη 224β, παρασκευάστηκε [0.02 g, 5% απόδοση (ortho, exoισομερές)], σύμφωνα με την ανωτέρω γενική μέθοδο παρασκευής, χρησιμοποιώντας αιώρημα του διμερούς 206 (1.27 g, 2.8 mmol) και π-μεθυλοστυρολίου 222β (1.0 g, 8.4 mmol) σε o-ξυλόλιο (2 ml), με θέρμανση στους 210 °C για 3 h.



¹**H NMR** (400 MHz, CDCl₃) : δ = 2.11 (s, 3H), 213 - 2.17 (m, 1H), 2.19 - 2.21 (m, 1H), 2.32 (s, 3H), 3.00 (dd, *J* = 7.2, 11.2 Hz, 1H), 3.28 - 3.30 (m, 1H), 3.39 (s, 3H), 3.52 (s, 3H), 6.51 (d, *J* = 17.0 Hz, 1H), 6.28 (dd, *J* = 1.4, 8.2 Hz, 1H), 6.62 (d, *J* = 7.0 Hz, 1H), 6.71 (d, *J* = 16.7 Hz, 1H), 7.06 (AA'BB' σύστημα, 4H).

 $^{13}C NMR (400 MHz, CDCl_3) : \delta = 21.00 (+), 26.09 (+), 28.77 (-), 38.75 (+), 49.51 (+), 50.66 (+), 53.67 (+), 58.73, 95.86, 128.92 (+), 129.16 (+),$

130.77 (+), 132.10 (+), 132.10 (+), 134.66 (+), 136.07, 136.87, 144.86 (+), 198.8, 201.06.

Η (1S,4R,7R)-3,3-διμεθοξυ-7-(4-μεθοξυφαινυλ)-1-((E)-3-οξοβουτ-1-εν-1-υλ)δικυκλο[2.2.2]οκτ-5-εν-2-όνη 224γ, παρασκευάστηκε [0.08 g, 8% απόδοση (*ortho,exo*ισομερές)], σύμφωνα με την ανωτέρω γενική μέθοδο παρασκευής, χρησιμοποιώντας αιώρημα του διμερούς **206** (0.5 g, 1.12 mmol) και π-μεθοξυστυρολίου **222**γ (1.0 g, 7.46 mmol) σε *o*-ξυλόλιο (2 ml), με θέρμανση στους 215 °C για 2 h.



¹**H NMR** (400 MHz, CDCl₃) : δ = 21.12, (s, 3H), 2.97 - 3.02 (m, 1H), 3.27 - 3.32 (m, 1H), 3.39 (s, 3H), 3.52 (s, 3H), 3.80 (s, 3H), 6.15 (d, *J* = 17.0 Hz, 1H), 6.27 (d, *J* = 9.5 Hz, 1H), 6.60 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 6.70 - 6.72 (m, 2H), 6.82 και 7.08 (AA'BB' σύστημα, 4H). ¹³**C NMR** (400 MHz, CDCl₃) : δ = 26.09 (+), 28.77 (-), 38.74 (+), 49.48 (+), 50.72 (+), 52.22 (+), 53.36 (+), 55.23 (+),

58.88, 95.87, 113.80 (+), 130.12 (+), 130.65 (+), 131.68 (+), 132.09 (+), 134.64 (+), 144.93 (+), 158.70, 198.83, 201.08.

HRMS (ESI-TOF) : MH⁺, βρέθηκε 357.1693, C₂₁H₂₅O₅ απαιτεί 357.1697.

Η (*IS*,*4R*,*7R*)-7-(4-χλωροφαινυλ)-3,3-διμεθοξυ-1-((*E*)-3-οξοβουτ-1-εν-1-υλ) δικυκλο[2.2.2]οκτ-5-εν-2-όνη 224δ, παρασκευάστηκε [0.14 g, 17% απόδοση (*ortho*,*exo*ισομερές)], σύμφωνα με την ανωτέρω γενική μέθοδο παρασκευής, χρησιμοποιώντας αιώρημα του διμερούς **206** (0.5 g, 1.12 mmol) και π-χλωροστυρολίου **222δ** (1.0 g, 7.22 mmol) σε *o*-ξυλόλιο (2 ml), με θέρμανση στους 215 °C για 3 h.



¹**H NMR** (400 MHz, CDCl₃) : δ = 2.13 (s, 3H), 2.15-2.19 (m, 2H), 3.01 (dd, *J* = 7.7, 10.0 Hz, 1H), 3.28 - 3.31 (m, 1H), 3.38 (s, 3H), 3.50 (s, 3H), 6.16 (d, *J* = 17.0 Hz, 1H), 6.26 (d, *J* = 9.7 Hz, 1H), 6.62 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 6.71 (d, *J* = 17.0 Hz, 1H), 7.10 και 7.25 (AA'BB' σύστημα, 4H). ¹³**C NMR** (400 MHz, CDCl₃) : δ = 26.18 (+), 28.82 (-), 38.69 (+), 49.49 (+), 50.78 (+), 53.23 (+), 58.40, 95.79, 128.62 (+),

130.41 (+), 130.96 (+), 132.46 (+), 133.15 (+), 134.96 (+), 138.43, 144.10 (+),

198.56, 200.77.

HRMS (ESI-TOF) : MH⁺, βρέθηκε 361.1213, C₂₀H₂₂O₄Cl απαιτεί 361.1201.

Ο 4-((1S,2R,4R)-8,8-διμεθοζυ-7-οζο-1-((E)-3-οζοβουτ-1-εν-1-υλ)δικυκλο[2.2.2] οκτ-5-εν-2-υλ)οξικος φαινυλεστέρας 224ε, παρασκευάστηκε [0.22 g, 11% απόδοση (*ortho,exo*-ισομερές)], σύμφωνα με την ανωτέρω γενική μέθοδο παρασκευής, χρησιμοποιώντας αιώρημα του διμερούς **206** (0.5 g, 1.12 mmol) και πακετοζυστυρολίου **222ε** (1.0 g, 6.17 mmol) σε *o*-ξυλόλιο (2 ml), με θέρμανση στους 215 °C για 3 h.



¹**H NMR** (400 MHz, CDCl₃) : δ = 2.11 (s, 3H), 2.16 - 2.20 (m, 2H), 2.30 (s, 3H), 3.03 (dd, *J* = 7.0, 17.3 Hz, 1H), 3.28-3.32 (m, 1H), 3.39 (s, 3H), 3.50 (s, 3H), 6.14 (d, *J* = 17.6 Hz, 1H), 6.27 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 6.61 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 6.70 (d, *J* = 17.0 Hz, 1H), 7.00 και 7.17 (AA'BB' σύστημα, 4H). ¹³**C NMR** (400 MHz, CDCl₃) : δ = 21.12 (+), 26.08 (+), 28.79 (-), 38.71 (+), 49.48 (+), 50.78 (+), 53.44 (+), 58.55, 95.84,

121.57 (+), 130.09 (+), 130.65 (+), 132.35 (+), 134.90 (+), 137.43, 144.36 (+), 149.76, 169.38, 198.73, 300.93.

Η (*IS*,4*R*,7*R*)-3,3-διμεθοξυ-1-((*E*)-3-οξο-3-φαινυλπροπ-1-εν-1-υλ)-7-φαινυλ δικυκλο[2.2.2]οκτ-5-εν-2-όνη 225α, παρασκευάστηκε [0.05 g, 5% απόδοση (*ortho*,*exo*ισομερές)], σύμφωνα με την ανωτέρω γενική μέθοδο παρασκευής, χρησιμοποιώντας αιώρημα του διμερούς 207 (0.5 g, 0.88 mmol) και στυρολίου 222α (1.0 g, 9.6 mmol) σε *o*-ξυλόλιο (2 ml), με θέρμανση στους 215 °C για 3.5 h. To *ortho*,*endo*-ισομερές (0.07 g, 10%) 217α απομονώθηκε επίσης.



¹**H NMR** (400 MHz, CDCl₃) : $\delta = 2.22 - 2.23$ (m, 1H), 2.55 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 3.17 - 3.12 (m, 1H), 3.22 - 3.28 (m, 1H), 3.41 (s, 3H), 3.52 (s, 3H), 6.35 - 6.38 (m, 1H), 6.36 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 6.76 (d, J = 16.5 Hz, 1H), 6.85 (d, J = 16.5 Hz, 1H), 7.19 - 7.23 (m, 2H), 7.25 - 7.31 (m, 3H), 7.32 - 7.38 (m, 2H), 7.48 -7.53 (m, 1H), 7.60 - 7.62 (m, 2H).

¹³C NMR (400 MHz, CDCl₃) : δ = 32.31 (-), 38.96 (+), 45.73

(+), 49.94 (+), 50.53 (+), 53,36 (+), 59.12, 94.11, 127.11 (+), 127.25 (+), 128.29 (+), 128.46 (+), 128.71 (+), 128.80 (+), 128.94 (+), 132.51 (+), 135.62 (+), 137.58, 142.42, 143.43 (+), 191.08, 199.24.

HRMS (ESI-TOF) : MNa⁺ , βρέθηκε 411.1552, C₂₅H₂₄O₄Na απαιτεί 411.1567.

Η (1S,4R,7R)-3,3-διμεθοξυ-1-((E)-3-οξο-3-φαινυλπροπ-1-εν-1-υλ)-7-(π-τολυλ) δικυκλο[2.2.2]οκτ-5-εν-2-όνη 225β, παρασκευάστηκε [0.1 g, 29% απόδοση (ortho, exoισομερές)], σύμφωνα με την ανωτέρω γενική μέθοδο παρασκευής, χρησιμοποιώντας αιώρημα του διμερούς 207 (0.5 g, 0.88 mmol) και π-μεθυλοστυρολίου 222β (1.0 g, 8.4 mmol) σε o-ξυλόλιο (2 ml), με θέρμανση στους 210 °C για 16 h. To ortho, endoισομερές (0.07 g, 10%) 217β απομονώθηκε επίσης.



¹**H** NMR (400 MHz, CDCl₃) : δ = 2.20 - 2.23 (m, 1H), 2.33 (s, 3H), 3.09 - 3.13 (m, 1H), 3.28 - 3.30 (m, 1H), 3.40 (s, 3H), 3.51 (s, 3H), 6.36 (d, *J* = 9.6 Hz, 1H), 6.62 (d, *J* = 9.6 Hz, 1H), 6.75 (d, *J* = 16.4 Hz, 1H), 6.86 (d, *J* = 16.8 Hz, 1H), 7.32 - 7.38 (m, 3H), 7.49 - 7.54 (m, 2H), 7.60 και 8.06 (AA'BB' σύστημα, 4H).

¹³**C NMR** (400 MHz, CDCl₃) : δ = 21.08 (+), 21.10 (-), 38.66 (+), 49.53 (+), 50.68 (+), 53.04 (+), 56.26 (+), 59.05, 95.86,

119.74 (+), 121.35 (+),123.64 (+), 125.78 (+), 126.11 (+), 128.32, 128.86 (+), 129.01 (+), 129.31 (+), 132.13 (+), 132.56 (+), 134.44 (+), 136.76, 140.07, 144.99 (+), 191.92, 201.82.

HRMS (ESI-TOF) : MH⁺ , βρέθηκε 425.1714, C₂₆H₂₆O₄ απαιτεί 425.1723.

Η (1S,4R,7R)-7-(4-χλωροφαινυλ)-3,3-διμεθοξυ-1-((E)-3-οξο-3-φαινυλπροπ-1-εν-1υλ)δικυκλο[2.2.2]οκτ-5-εν-2-όνη 225γ, παρασκευάστηκε [0.065 g, 50% απόδοση (ortho, exo-ισομερές)], σύμφωνα με την ανωτέρω γενική μέθοδο παρασκευής, χρησιμοποιώντας αιώρημα του διμερούς 207 (0.2 g, 0.34 mmol) και π-χλωροστυρολίου 222δ (1.0 g, 7.2 mmol) σε o-ξυλόλιο (2 ml), με θέρμανση στους 210 °C για 16 h.



¹**H NMR** (400 MHz, CDCl₃) : δ = 2.15 - 2.28 (m, 2H), 3.31 (dd, *J* = 7.2, 11.3 Hz, 1H), 3.317 - 3.319 (m, 1H), 3.31 (s, 3H), 3.50 (s, 3H), 6.35 (dd, *J* = 1.4, 8.2 Hz, 1H), 6.63 (d, *J* = 6.7 Hz, 1H), 6.81 (d, *J* = 6.7 Hz, 1H), 7.14 και 7.26 (AA'BB' σύστημα, 4H), 7.38 - 7.42 (m, 2H), 7.51 - 7.56 (m, 1H), 7.63 - 7.66 (m, 2H). ¹³**C NMR** (400 MHz, CDCl₃) : δ = 29.08 (-), 38.61 (+), 49.51

(+), 50.78 (+), 52.56 (+), 58.71, 95.79, 128.45 (+), 128.76 (+),

128.88 (+), 130.48 (+), 131.89 (+), 132.77 (+), 133.10, 134.74 (+), 137.33, 138.97, 144.15 (+), 199.31, 200.77.

HRMS (ESI-TOF) : MH^+ , brédnke 423.1347, $C_{25}H_{22}O_4Cl$ apaiteí 423.1358.

Η (*IS*,4*R*,7*R*)-3,3-διμεθοζυ-1-((*E*)-3-οζο-3-(π-τολυλ)προπ-1-εν-1-υλ)-7-φαινυλ δικυκλο[2.2.2]οκτ-5-εν-2-όνη 226α, παρασκευάστηκε [0.05 g, 14% απόδοση (*ortho*,*exo*-ισομερές)], σύμφωνα με την ανωτέρω γενική μέθοδο παρασκευής, χρησιμοποιώντας αιώρημα του διμερούς 208 (0.5 g, 0.8 mmol) και στυρολίου 222α (1.0 g, 9.6 mmol) σε *o*-ξυλόλιο (2 ml), με θέρμανση στους 210 °C για 3 h. To *ortho*,*endo*-ισομερές (0.15 g, 44%) 218α απομονώθηκε επίσης.



¹**H NMR** (400 MHz, CDCl₃) : δ = 2.21 - 2.25 (m, 2H), 2.39 (s, 3H), 3.14 (m, 1H), 3.28 - 3.31 (m, 1H), 3.41 (s, 3H), 3.52 (s, 3H), 6.36 (d, *J* = 9.4 Hz, 1H), 6.62 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H), 6.80 (d, *J* = 17.0 Hz, 1H), 7.15 και 7.50 (AA´BB´ σύστημα 4H), 7.19-7.21 (m, 2H), 7.24 - 7.31 (m, 3H). ¹³**C NMR** (400 MHz, CDCl₃) : δ = 21.61 (+), 29.13 (-), 38.66 (+), 49.55 (+), 50.69 (+), 53.31 (+), 58.90, 60.40, 95.86, 127.11 (+), 128.62 (+), 128.80 (+), 128.98 (+), 129.06 (+),

129.15 (+), 132.23 (+), 134.50 (+), 134.85, 140.46, 143.38, 144.11 (+), 191.14, 201.01.

HRMS (ESI-TOF) : MNa⁺, βρέθηκε 425.1724219g, C₂₆H₂₅O₄Na απαιτεί 425.1723.

Η (1S,4R,7R)-3,3-διμεθοξυ-7-(4-μεθοξυφαινυλ)-1-((E)-3-οξο-3-(π-τολυλ)προπ-1εν-1-υλ)δικυκλο[2.2.2]οκτ-5-εν-2-όνη 226β, παρασκευάστηκε [0.1 g, 28% απόδοση (ortho, exo-ισομερές)], σύμφωνα με την ανωτέρω γενική μέθοδο παρασκευής, χρησιμοποιώντας αιώρημα του διμερούς 208 (0.5 g, 0.8 mmol) και π-μεθοξυστυρολίου 222γ (1.0 g, 7.4 mmol) σε o-ξυλόλιο (2 ml), με θέρμανση στους 215 °C για 2 h. To ortho, endo-ισομερές (0.08 g, 22%) 218β απομονώθηκε επίσης.



¹**H NMR** (400 MHz, CDCl₃) : δ = 2.19 - 2.22 (m, 2H), 2.40 (s, 3H), 3.08-3.12 (m, 1H), 3.26 - 3.30 (m, 1H), 3.40 (s, 3H), 3.51 (s, 3H), 3.78 (s, 3H), 6.35(d, *J* = 6.4 Hz, 1H), 6.61 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.70 (d, *J* = 16 Hz, 1H), 6.82 και 7.12 (AA'BB' σύστημα, 4H), 7.18 και 7.59 (AA'BB' σύστημα, 4H). ¹³**C NMR** (400 MHz, CDCl₃) : δ = 14.11, 21.63 (+), 29.11 (-), 38.64 (+), 49.50 (+), 50.71 (+), 52.60 (+), 55.20 (+), 59.17, 60.40, 95.87, 113.96 (+), 128.61 (+), 129.00 (+), 129.08 (+),

129.25 (+), 130.19 (+), 132.12 (+), 132.29 (+), 134.37 (+), 134.91, 143.30, 144.30 (+), 158.67, 191.01, 201.08.

Η (1S,4R,7R)-7- $(4-\chi\lambda\omega\rho\sigma\sigma\mu\mu\nu\nu\lambda)$ -3,3-διμεθοξυ-1-((E)-3-οξο-3- $(π-\tau\sigma\lambda\nu\lambda)$ προπ-1εν-1-υλ)δικυκλο[2.2.2]οκτ-5-εν-2-όνη 226γ, παρασκευάστηκε [0.27 g, 77% απόδοση (ortho, exo-ισομερές)], σύμφωνα με την ανωτέρω γενική μέθοδο παρασκευής, χρησιμοποιώντας αιώρημα του διμερούς 208 (0.5 g, 0.8 mmol) και π-χλωροστυρολίου 222δ (1.0 g, 7.2 mmol) σε o-ξυλόλιο (2 ml), με θέρμανση στους 212 °C για 3 h.



¹**H NMR** (400 MHz, CDCl₃) : δ = 2.10 - 2.23 (m, 2H), 2.37 (s, 3H), 3.09 (dd, *J* = 7.2, 11.2 Hz, 1H), 3.25 - 3.28 (m, 1H), 3.37 (s, 3H), 3.47 (s, 3H), 3.47 (s, 3H), 6.21 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 6.60 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 6.79 - 6.80 (m, 2H), 7.11 και 7.17 (AA'BB' σύστημα, 4H), 7.22 και 7.56 (AA'BB' σύστημα, 4H).

¹³**C NMR** (400 MHz, CDCl₃) : $\delta = 14.20$ (+), 21.61 (+), 26.06 (-), 38.59 (+), 49.49 (+), 50.71 (+), 50.71 (+), 52.49 (+), 58.68 (+), 60.35, 95.77, 128.68 (+), 128.71 (+), 128.88 (+), 129.16 (+), 130.51 (+), 131.86
(+), 134.73 (+), 139.05, 143.61 (+), 190.60, 200.83.

Η (1*S*,4*R*,7*R*)-3,3-διμεθοζυ-7-(4-μεθοζυφαινυλ)-1-((*E*)-3-(4-μεθοζυφαινυλ)-3-οζο προπ-1-εν-1-υλ)δικυκλο[2.2.2]οκτ-5-εν-2-όνη 227α, παρασκευάστηκε [0.06 g, 18% απόδοση (*ortho*, *exo*-ισομερές)], σύμφωνα με την ανωτέρω γενική μέθοδο παρασκευής, χρησιμοποιώντας αιώρημα του διμερούς **209** (0.5 g, 0.76 mmol) και πμεθοζυστυρολίου **222**γ (1.0 g, 7.4 mmol) σε *o*-ζυλόλιο (2 ml), με θέρμανση στους 215 °C για 3 h. To *ortho*, *endo*-ισομερές (0.04 g, 12%) **219**γ απομονώθηκε επίσης.



¹**H NMR** (400 MHz, CDCl₃) : δ = 2.18 - 2.21 (m, 2H), 3.07 -3.12 (m, 1H), 3.25 - 3.29 (m, 3H), 3.40 (s, 3H), 3.51 (s, 3H), 3.77 (s, 3H), 3.85 (s, 3H), 6.34 (d, *J* = 9.4 Hz, 1H), 6.61 (d, *J* = 6.2 Hz. 1H), 6.78 - 6.82 (m, 4H), 6.84 - 6.88 (m, 2H), 7.12 και 7.69 (AA'BB' σύστημα, 4H).

¹³**C NMR** (400 MHz, CDCl₃) : *δ* = 14.21 (+), 29.10 (-), 38.63 (+), 49.50 (+), 50.69 (+), 52.52 (+), 55.18 (+), 55.41, 59.14, 60.39, 95.87, 113.60 (+), 113.94 (+), 128.46 (+), 130.21 (+),

131.18 (+), 132.15 (+), 132.36 (+), 134.37 (+), 143.61 (+), 158.65, 163.30, 189.78, 201.18.

HRMS (ESI-TOF) : MNa⁺, βρέθηκε 471.1773, C₂₇H₂₈O₆Na απαιτεί 471.1778.

Η (1S,4R,7R)-1-((E)-3-(φουρ-2-υλ)-3-οξοπροπ-1-εν-1-υλ)-3,3-διμεθοξυ-7-φαινυλδι κυκλο[2.2.2]οκτ-5-εν-2-όνη 228α, παρασκευάστηκε [0.15 g, 78% απόδοση (ortho, exo-ισομερές)], σύμφωνα με την ανωτέρω γενική μέθοδο παρασκευής, χρησιμοποιώντας αιώρημα του διμερούς 211 (0.3 g, 0.5 mmol) και στυρολίου 222α (1.0 g, 9.6 mmol) σε o-ξυλόλιο (2 ml), με θέρμανση στους 215 °C για 1.5 h.



¹**H NMR** (400 MHz, CDCl₃) : δ = 2.21 - 2.24 (m, 2H), 3.12 (dd, *J* = 8.0, 11.2 Hz, 1H), 3.28 - 3.31 (m, 1H), 3.41 (s, 3H), 3.52 (s, 3H), 6.35 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.49 (dd, *J* = 1.7, 3.5 Hz, 1H), 6.63 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 6.74 (d, *J* = 26.4 Hz, 1H), 6.97 - 6.99 (m, 2H), 7.15 - 7.20 (m, 3H), 7.21 - 7.22 (m, 3H), 7.225 - 7.28 (m, 3H), 7.58 - 7.59 (m, 1H).

¹³**C NMR** (400 MHz, CDCl₃) : $\delta = 29.05$ (-), 38.66 (+), 49.54 (+), 50.70 (+), 53.21 (+), 58.86, 95.85, 112.29 (+), 118.28 (+), 127.15 (+), 127.35 (+), 128.56 (+), 129.12 (+), 131.94 (+), 134.56 (+), 140.18, 143.87 (+), 146.69 (+), 152.84, 177.95, 200.86.

13.7 Αντιδράσεις των διμερών 206, 209 με cis / trans κινναμωμικό εστέρα.

13.7.1 Αντιδράσεις του διμερούς 209, με cis / trans κινναμωμικό εστέρα, με βρασμό σε τολουόλιο.

Γενική μέθοδος.

Αιώρημα του διμερούς **209** (0.1 – 1.0 mmol) και περίσσειας κινναμωμικού μεθυλεστέρα **230** (0.5 – 5.0 mmol) σε τολουόλιο (20 ml), βράζεται για 1 – 4 μέρες (TLC παρακολούθηση). Το μίγμα της αντίδρασης χρωματογραφείται [flash silica gel, DCM – EtOAc (4:1)] και δίνει τις δίκυκλο[2.2.2]οκτενόνες **233-234**.

Ο (1S,2S,3S,4S)-7,7-διμεθοξυ-3-(4-μεθοξυφαινυλ)-4-((*E*)-3-(4-μεθοξυφαινυλ)-3οξοπροπ-1-εν-1-υλ)-8-οξοδικυκλο[2.2.2]οκτ-5-ενενικος-2-καρβοξυλικος

μεθυλεστέρας 233, παρασκευάστηκε [0.12 g, 57% απόδοση (*ortho,endo*-ισομερές)], σύμφωνα με την ανωτέρω γενική μέθοδο παρασκευής, χρησιμοποιώντας αιώρημα του διμερούς 209 (0.28 g, 0.43 mmol) και *cis*,π-μεθοξυκινναμωμικού μεθυλεστέρα 230a (2.0 g, 10.4 mmol) σε τολουόλιο (20 ml). Το μίγμα της αντίδρασης, βράζεται για 4 μέρες.



¹**H NMR** (400 MHz, CDCl₃) : δ = 3.63 (s, 3H), 3.43 (s, 3H), 3.53 - 3.56 (m, 1H), 3.72 (s, 3H), 3.84 (s, 3H), 3.86 - 3.87 (m, 1H), 6.35 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 6.51 (d, *J* = 16.5 Hz, 1H), 6.72 - 6.74 (m, 2H), 6.86 (s, 1H), 6.94 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 6.83 και 7.54 (AA'BB' σύστημα 4H).

¹³**C NMR** (400 MHz, CDCl₃) : δ = 41.00 (+), 47.60 (+), 50.07 (+), 50.47 (+), 51.45 (+), 55.12 (+), 55.41

(+), 59.18, 94.22, 113.54 (+), 127.00 (+), 129.15 (+), 130.38 (+), 130.53 (+), 131.06
(+), 135.77 (+), 141.77 (+), 158.89, 163.17, 172.65, 189.30, 199.03.

Ο (1S,2S,3S,4S)-7,7-διμεθοζυ-3-(4-μεθοζυφαινυλ)-4-((E)-3-(4-μεθοζυφαινυλ)-3οζοπροπ-1-εν-1-υλ)-8-οζοδικυκλο[2.2.2]οκτ-5-ενενικος-2-καρβοζυλικος

μεθυλεστέρας 234, παρασκευάστηκε [0.11 g, 47% απόδοση (*ortho,endo*-ισομερές)], σύμφωνα με την ανωτέρω γενική μέθοδο παρασκευής, χρησιμοποιώντας αιώρημα του διμερούς **209** (0.3 g, 0.46 mmol) και *trans*,π-μεθοξυκινναμωμικού μεθυλεστέρα **230β** (0.8 g, 4.16 mmol) σε τολουόλιο (20 ml). Το μίγμα της αντίδρασης, βράζεται για 3 μέρες.



¹**H NMR** (400 MHz, CDCl₃) : δ = 3.41 (s, 3H), 3.52 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 3.55 (s, 3H), 3.65 - 3.68 (m, 1H), 3.71 (s, 3H), 3.77 (s, 1H), 3.87 - 3.93 (m, 1H), 6.38 -6.40 (m, 1H), 6.52 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.80 - 6.83 (m, 4H), 7.11 και 7.68 (AA´BB´ σύστημα, 4H). ¹³**C NMR** (400 MHz, CDCl₃) : δ = 41.89, 46.67, 49.72, 50.76, 52.48, 54.75, 55.18, 55.42, 58.79,

94.81, 113.62, 114.15, 128.81, 130.23, 130.95, 131.17, 132.22, 132.99, 142.53, 158.89, 163.35, 173.66, 189.48, 200.23.

13.7.2 Αντιδράσεις του διμερούς 206, με cis / trans κινναμωμικό μεθυλεστέρα, με θέρμανση στους 200 – 220 °C.

Γενική μέθοδος.

Αιώρημα του διμερούς **206** (0.1 – 1.0 mmol) και περίσσειας κινναμωμικού μεθυλεστέρα **230** (0.5 – 2.0 mmol) σε τολουόλιο (2 ml), σε κλειστό δοκιμαστικό σωλήνα με βαριά τοιχώματα, θερμαίνεται στους 200 – 220 °C, για 1 – 4 h (TLC παρακολούθηση). Το μίγμα της αντίδρασης χρωματογραφείται [flash silica gel, DCM – EtOAc (4:1)] και δίνει τις δίκυκλο[2.2.2]οκτενόνες **231-232**.

Ο (1S,2S,3S,4S)-7,7-διμεθοζυ-3-(4-μεθοζυφαινυλ)-8-οζο-4-((E)-3-οζοβουτ-1-εν-1υλ)δικυκλο[2.2.2]οκτ-5-ενενικος-2-καρβοζυλικος μεθυλεστέρας 231, παρασκευάστηκε [0.043 g, 45% απόδοση (*ortho,endo*-ισομερές)], σύμφωνα με την ανωτέρω γενική μέθοδο παρασκευής, χρησιμοποιώντας αιώρημα του διμερούς 206 (0.12 g, 0.62 mmol) και *cis*,π-μεθοζυκινναμωμικού μεθυλεστέρα 230a (0.8 g, 4.16 mmol) σε τολουόλιο (2 ml). Το μίγμα της αντίδρασης θερμαίνεται στους 200 °C, για 1 h.



¹**H NMR** (400 MHz, CDCl₃) : δ = 2.11 (s, 3H), 3.10 (s, 3H), 3.36 (, 3H), 3.43 (s, 3H), 3.52 - 3.55 (m, 1H), 3.70 - 3.73 (m, 1H), 3.75 (s, 3H), 3.82 - 3.85 (m, 1H), 5.83 (d, *J* = 16.6 Hz, 1H), 6.27 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 6.68 - 6.72 (m, 3H), 6.90 - 6.97 (m, 3H). ¹³**C NMR** (400 MHz, CDCl₃) : δ = 26.66 (+), 41.04

(+), 47.58 (+), 50.10 (+), 50.43 (+), 50.46 (+), 51.48 (+), 55.13 (+), 58.94, 94.19, 126.02 (+), 130.12 (+), 133.04 (+), 135.94 (+), 142.07 (+), 158.88, 172.52, 197.72, 199.18.

Ο (1S,2S,3S,4S)-7,7-διμεθοζυ-3-(4-μεθοζυφαινυλ)-8-οζο-4-((E)-3-οζοβουτ-1-εν-1υλ)δικυκλο[2.2.2]οκτ-5-ενενικος-2-καρβοζυλικος μεθυλεστέρας 232, παρασκευάστηκε [0.052 g, 28% απόδοση (*ortho,endo*-ισομερές)], σύμφωνα με την ανωτέρω γενική μέθοδο παρασκευής, χρησιμοποιώντας αιώρημα του διμερούς 206 (0.2 g, 0.45 mmol) και *trans*,π-μεθοζυκινναμωμικού μεθυλεστέρα 230β (0.3 g, 1.56 mmol) σε τολουόλιο (2 ml). Το μίγμα της αντίδρασης θερμαίνεται στους 200 °C, για 1 h.



¹**H** NMR (400 MHz, CDCl₃) : δ = 2.11 (s, 3H), 3.31 (s, 3H), 3.64 - 368 (m, 1H), 3.69 (s, 3H), 3.79 (s, 3H), 6.18 (d, *J* = 16.8, 1H), 6.31 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 6.52 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H), 6.68 (d, *J* = 17.0 Hz, 1H), 6.82 και 7.07 (AA'BB' σύστημα, 4H). ¹³**C** NMR (400 MHz, CDCl₃) : δ = 26.27, 41.95,

46.36, 49.71, 50.78, 52.50, 55.21, 55.39, 58.57, 94.82, 114.03, 130.13, 131.54, 143.57, 158.93, 173.44, 198.45, 200.22.

13.8 Αντιδράσεις των υποκατεστημένων μεθοξυφαινολών 240, 213 με αλκενόλες σε θερμοκρασία δωματίου.

Γενική μέθοδος.

Διάλυμα μεθοξυφαινόλης (2 - 5 mmol) σε ξηρό διχλωρομεθάνιο (15 ml) προστίθεται στάγδην σε διάλυμα (διακετόξυ)ιωδοβενζολίου (2 – 10 mmol) και αλκενόλης (5 – 10 mmol) σε ξηρό διχλωρομεθάνιο (15 ml). Το προκύπτον έγχρωμο διάλυμα αναδεύεται σε θερμοκρασία δωματίου για 1 – 7 μέρες. Ο διαλύτης απομακρύνεται στον περιστροφικό εξατμιστήρα. Το υπόλειμμα χρωματογραφείται [flash silica gel, DCM, DCM – EtOAc (10:1), DCM – EtOAc (4:1)] και δίνει τις οξατρικυκλικές ενώσεις 242 και 244.

Η 4-αλλυλ-7α-μεθοξυ-8-φαινυλ-2,3,3a,7a-τετραύδρο-3,6-μεθανοβενζοφουραν-7 (6H)-όνη 242α, παρασκευάστηκε (0.32 g, 44% απόδοση) σύμφωνα με την ανωτέρω γενική μέθοδο παρασκευής, χρησιμοποιώντας διάλυμα της ευγενόλης 240 (0.43 g, 2.6 mmol) σε ξηρό διχλωρομεθάνιο (15 ml) που προστέθηκε σε διάλυμα DIAB (0.9 g, 2.7 mmol) και κινναμωμικής αλκοόλης 134β (1.0 g, 7.4 mmol), σε ξηρό διχλωρομεθάνιο (15 ml). Το κόκκινο διάλυμα αναδεύεται σε θερμοκρασία δωματίου για 7 μέρες.



¹**H NMR** (400 MHz, CDCl₃) : $\delta = 2.76 - 2.79$ (m, 1H), 3.06 - 3.08 (m, 1H), 3.32 (dd, J = 2.7, 7.0 Hz, 1H), 3.38 -3.39 (m, 1H), 3.57 (s, 3H), 3.97 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 4.20 (dd, J = 3.0, 8.2 Hz, 1H), 5.18 - 5.25 (m, 2H), 5.62 - 5.71 (m, 1H), 5.81 - 5.91 (m, 1H), 7.06 - 7.08 (m, 2H), 7.23 -

7.32 (m, 3H).

¹³**C NMR** (400 MHz, CDCl₃) : δ = 39.89 (-), 44.5 (+), 46.48 (+), 47.42 (+), 51.17 (+), 53.49 (+), 74.24 (-), 100.34, 118.02 (-), 120.16 (+), 126.85 (+), 128.07 (+), 128.37 (+), 134.09 (+), 141.76, 142.02, 200.61.

HRMS (ESI-TOF) : MH⁺, βρέθηκε 297.1508.1347, C₁₉H₂₀O₃ απαιτεί 297.1487.

Η 4-αλλυλ-7a-μεθπξυ-8-(π-τολυλ)-2,3,3a,7a-τετραϋδρο-3,6-μεθανοβενζοφουραν-7(6H)-όνη 242β, παρασκευάστηκε (0.11g, 13% απόδοση) σύμφωνα με την ανωτέρω γενική μέθοδο παρασκευής, χρησιμοποιώντας διάλυμα της ευγενόλης 240 (0.43 g, 2.6 mmol) σε ξηρό διχλωρομεθάνιο (15 ml) που προστέθηκε σε διάλυμα DIAB (0.9 g, 2.7 mmol) και π-μεθυλοκινναμωμικης αλκοόλης 134γ (1.0 g, 7.16 mmol), σε ξηρό διχλωρομεθάνιο (15 ml). Το κόκκινο διάλυμα αναδεύεται σε θερμοκρασία δωματίου για 24 h.



¹**H NMR** (400 MHz, CDCl₃) : δ = 2.34 (s, 3H), 2.75 (s, 1H), 3.05 - 3.07 (m, 2H), 3.24 (dd, *J* = 2.8, 6.7 Hz, 1H), 3.35 (s, 1H), 3.36 - 3.38 (m, 1H), 3.57 (s, 3H), 3.96 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 4.22 (dd, *J* = 3.2, 8.2 Hz, 1H), 5.18 - 5.26 (m, 2H), 5.69 - 5.71 (m, 1H), 5.81 - 5.91 (m, 1H), 6.96

και 7.11 (AA'BB' σύστημα, 4H).

¹³**C NMR** (400 MHz, CDCl₃) : $\delta = 20.94$ (+), 39.90 (-), 44.61 (+), 46.48 (+), 47.05 (+), 51.16 (+), 53.59 (+), 74.25 (-), 100.33, 117.98 (-), 120.33 (+), 127.94 (+), 129.05 (+), 134.14 (+), 136.55, 138.99, 141.97, 200.77.

HRMS (ESI-TOF) : MH^+ , $\beta \rho \epsilon \theta \eta \kappa \epsilon$ 311.1631, $C_{20}H_{22}O_3H$ apaite 311.1642.

Η (E)-7α-μεθοξυ-4-(3-οξοβουτ-1-εν-1-υλ)-2,3,3α,7α-τετραϋδρο-3,6-μεθανοβενζο φουραν-7(6H)-όνη 244, παρασκευάστηκε (0.07g, 13% απόδοση) σύμφωνα με την ανωτέρω γενική μέθοδο παρασκευής, χρησιμοποιώντας διάλυμα της φαινόλης 213 (0.4 g, 2.0 mmol) σε ξηρό διχλωρομεθάνιο (15 ml) που προστέθηκε σε διάλυμα DIAB (1.0 g, 3.1 mmol) και αλλυλικής αλκοόλης 134α (0.6 g, 10.34 mmol), σε ξηρό διχλωρομεθάνιο (15 ml). Το κόκκινο διάλυμα αναδεύεται σε θερμοκρασία δωματίου για 3 μέρες.



¹**H NMR** (400 MHz, CDCl₃) : δ = 1.85 - 1.92 (m, 1H), 1.96 - 2.01 (m, 1H), 2.34 (s, 3H), 2.60 - 2.61 (m, 1H), 3.33 - 3.36 (m, 1H), 3.53 (s, 3H), 3.64 (dd, *J* = 2.2, 4,4 Hz, 1H), 3.86 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 4.24 (dd, *J* = 3.4, 8.0

Hz, 1H), 6.33 (d, *J* = 16.0 Hz, 1H), 6.67 (dd, *J* = 2.2, 6.9 Hz, 1H), 7.19 (d, *J* = 16.5 Hz, 1H).

¹³**C NMR** (400 MHz, CDCl₃) : δ = 27.45 (+), 31.10 (-), 35.11 (+), 42.44 (+), 46.78 (+), 51.79 (+), 53.43 (-), 73.83 (-), 126.68 (+), 135.91 (+), 138.21, 140.39 (+), 198.25, 199.98.

13.9 Αντιδράσεις των υποκατεστημένων μεθοξυφαινολών 194, 240 με αλκενόλες, με βρασμό σε τολουόλιο.

Γενική Μέθοδος.

Διάλυμα μεθοξυφαινόλης (2 - 5 mmol) σε ξηρό διχλωρομεθάνιο (15 ml) προστίθεται στάγδην σε διάλυμα (διακετόξυ)ιωδοβενζολίου (2 – 10 mmol) και αλκενόλης (5 – 20 mmol) σε ξηρό διχλωρομεθάνιο (15 ml). Το προκύπτον έγχρωμο διάλυμα αναδεύεται σε θερμοκρασία δωματίου για 1 – 4 μέρες. Ο διαλύτης απομακρύνεται στον περιστροφικό εξατμιστήρα. Προστίθεται τολουόλιο (20 ml) και το διάλυμα βράζεται για 1 - 24 h. Ο διαλύτης απομακρύνεται στον περιστροφικό εξατμιστήρα. Το υπόλειμμα χρωματογραφείται [flash silica gel, DCM, DCM – EtOAc (10:1), DCM – EtOAc (4:1)] και δίνει τις οξατρικυκλικές ενώσεις **239** και **242**.

Η (E)-7α-μεθοξυ-6-(3-οξοβουτ-1-εν-1-υλ)-2,3,3α,7α-τετραϋδρο-3,6-μεθανοβενζο φουραν-7(6H)-όνη 239α, παρασκευάστηκε (0.18g, 30% απόδοση) σύμφωνα με την ανωτέρω γενική μέθοδο παρασκευής, χρησιμοποιώντας διάλυμα της φαινόλης 194 (0.5 g, 2.6 mmol) σε ξηρό διχλωρομεθάνιο (15 ml) που προστέθηκε σε διάλυμα DIAB (0.9 g, 2.7 mmol) και αλλυλικής αλκοόλης 134α (1.0 g, 17.2 mmol), σε ξηρό διχλωρομεθάνιο (15 ml). Το κόκκινο διάλυμα αναδεύεται σε θερμοκρασία δωματίου για 3 μέρες και βράζεται σε τολουόλιο (20 ml), για 20 h.



¹**H NMR** (400 MHz, CDCl₃) : δ = 1.87 - 1.94 (m, 2H), 2.36 (s, 3H), 2.60 - 2.65 (m, 1H), 2.37 - 2.40 (m, 1H), 3.55 (s, 3H), 3.84 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 4.18 (dd, *J* = 3.3, 8.2 Hz, 1H), 6.17 - 6.21 (m, 1H), 6.24 - 6.25 (m, 1H), 6.32 - 6.35 (m, 1H), 7.25 - 7.30 (m, 1H).

¹³C NMR (400 MHz, CDCl₃) : $\delta = 26.85$ (+), 36.61 (+), 37.49 (-), 42.73, 51.57 (+), 53.44 (+), 74.02 (-), 100.74, 113.83, 130.22 (+), 132.72 (+), 143.79 (+), 198.37, 198.96.

Η (E)-7α-μεθοξυ-6-(3-οξοβουτ-1-εν-1-υλ)-8-φαινυλ-2,3,3α,7α-τετραϋδρο-3,6-μεθα νοβενζοφουραν-7(6H)-όνης 239β, παρασκευάστηκε (0.13g, 13% απόδοση) σύμφωνα με την ανωτέρω γενική μέθοδο παρασκευής, χρησιμοποιώντας διάλυμα της φαινόλης 194 (0.5 g, 2.6 mmol) σε ξηρό διχλωρομεθάνιο (15 ml) που προστέθηκε σε διάλυμα DIAB (0.9 g, 2.7 mmol) και κινναμωμικής αλκοόλης 134β (1.0 g, 7.46 mmol), σε ξηρό διχλωρομεθάνιο (15 ml). Το κόκκινο διάλυμα αναδεύεται σε θερμοκρασία δωματίου για 3 h και βράζεται σε τολουόλιο (20 ml), για 24 h.



¹**H NMR** (400 MHz, CDCl₃) : δ = 2.23 (s, 3H), 2.90 - 2.92 (m, 1H), 3.18 - 3.19 (m, 1H), 3.55 - 3.58 (m, 1H), 3.59 (s, 3H), 4.01 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 4.25 (dd, *J* = 3.8, 8.7 Hz, 1H), 5.61 (d, *J* = 16.0 Hz, 1H), 6.06 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 6.60 (d, *J* = 7.0 Hz, 1H), 6.97 - 7.00 (m, 2H), 7.21 - 7.22 (m, 3H). ¹³**C NMR** (400 MHz, CDCl₃) : δ = 26.88 (+), 43.32 (+), 47.69 (+), 51.72 (+), 52.95 (+), 57.91, 74.11 (-), 100.28, 110.05, 127.63 (+), 128.01 (+), 128.01 (+), 129.35 (+), 130.92 (+), 134.06 (+), 140.04, 141.75 (+), 197.55, 198.58.

Η 4-αλλυλ-3-μεθοξυ-3a,6,6a,7-τετραϋδρο-1H,3H-3,6-μεθανοδιενο[3a,4-c]φουραν-10-όνη 242δ, παρασκευάστηκε (0.15g, 22% απόδοση) σύμφωνα με την ανωτέρω γενική μέθοδο παρασκευής, χρησιμοποιώντας διάλυμα της ευγενόλης 240 (0.43 g, 2.62 mmol) σε ξηρό διχλωρομεθάνιο (15 ml) που προστέθηκε σε διάλυμα DIAB (0.9 g, 2.7 mmol) και φουρφουριλικής αλκοόλης 134ε (1.0 g, 1.01 mmol), σε ξηρό διχλωρομεθάνιο (15 ml). Το κόκκινο διάλυμα αναδεύεται σε θερμοκρασία δωματίου για 3 μέρες και βράζεται σε τολουόλιο (20 ml), για 24 h.



¹**H** NMR (400 MHz, CDCl₃) : δ = 2.98 - 3.01 (s, 1H), 3.34 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 3.42 (dd, J = 3.2, 6.8 Hz, 1H), 3.50 (s, 3H), 3.67 - 3.69 (m, 1H), 3.91 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 4.08 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.62 - 4.63 (m, 1H), 5.13 - 514 (m, 1H), 5.160 -5.167 (m, 1H), 5.60 - 5.21 (m, 1H), 5.69 - 5.71 (m, 1H), 5.72

- 5.81 (m, 1H), 6.29 - 6.30 (m, 1H).

¹³**C NMR** (400 MHz, CDCl₃) : δ = 40.20 (-), 49.11 (+), 49.63 (+), 50.56 (+), 50.84 (+), 72.34 (-), 89.31, 98.18, 100.17, 117.79 (-), 120.47 (+), 134.36 (+), 140.54, 147.88 (+), 199.75.

Η 4-αλλυλ-7α-μεθοξυ-8-(4-μεθοξυφαινυλ)-2,3,3α,7α-τετραϋδρο-3,6-μεθανοβενζο φουραν-7(6H)-όνη 242γ, παρασκευάστηκε (0.08g, 10% απόδοση) σύμφωνα με την ανωτέρω γενική μέθοδο παρασκευής, χρησιμοποιώντας διάλυμα της ευγενόλης 240 (0.43 g, 2.62 mmol) σε ξηρό διχλωρομεθάνιο (15 ml) που προστέθηκε σε διάλυμα DIAB (0.9 g, 2.7 mmol) και π-μεθοξυκινναμωμικης αλκοόλης 134δ (1.0 g, 7.4 mmol), σε ξηρό διχλωρομεθάνιο (15 ml). Το κόκκινο διάλυμα αναδεύεται σε θερμοκρασία δωματίου για 24 h και βράζεται σε τολουόλιο (20 ml), για 24 h.

¹**H NMR** (400 MHz, CDCl₃) : δ = 2.70 - 2.73 (m, 1H), 3.05 - 3.07 (m, 2H), 3.22 (dd, J = 3.0, 6.7, 1H), 3.32 - 3.34 (m, 1H), 3.66 (dd, J = 2.3, 4.4 Hz, 1H), 3.57 (s, 3H), 3.80 (s, 3H), 3.86 (d, J = 13.0 Hz, 1H), 3.96 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 4.21 (dd, J = 3.5, 8.2 Hz, 1H), 5.18 - 5.25 (m, 2H), 5.69 - 5.71 (m, 1H), 5.81 - 5.91 (m, 1H), 6.83 και 6.98 (AA'BB' σύστημα, 4H).



¹³**C NMR** (400 MHz, CDCl₃) : δ = 39.90 (-), 44.78 (+), 46.44 (+), 46.67 (+), 51.16 (+), 55.28 (+), 74.25 (-), 100.31, 113.76 (+), 117.99 (-), 120.28 (+), 128.98 (+), 134.13 (+), 141.66, 158.52, 200.81.

13.10 Θερμική ισομεριώση της (1S,4R,7S)-3,3-

διμεθοξυ-1-((*E*)-3-οξοβουτυλ-1-εν-1-υλ)-7-(π-τολυλο)δικυκλο [2.2.2]οκτ-5-εν-2όνη 216β στους 180 °C.

Το ortho, exo-ισομερές της (1S, 4R, 7S)-3,3-διμεθοξυ-1-((E)-3-οξοβουτυλ-1-εν-1υλ)-7-(π-τολυλο)δικυκλο [2.2.2]οκτ-5-εν-2-όνης **224β** παρασκευάστηκε (0.18 g, 46% απόδοση) χρησιμοποιώντας διάλυμα της δίκυκλο[2.2.2]οκτενόνης **216β** (0.39 g, 1.15 mmol) σε o-ξυλόλιο (2 ml). Το διάλυμα θερμαίνεται στους 183 °C για 90 min. Απομονώνεται επίσης το διμερές **206**.


ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Οι προστατευμένες *ο*-βενζοκινόνες (MOBs) **105-107**, που μπορούν να θεωρηθούν παράγωγα των *ο*-κινονομεθιδίων **2** (ο-QMs), είναι ο-βενζοκινόνες των οποίων το ένα καρβονύλιο είναι προστατευμένο. Μπορούν να αντιδρούν είτε ως διένια είτε ως διενόφιλα σε μια Diels-Alder αντίδραση αλλά είναι επίσης και εξαιρετικά δραστικά με αποτέλεσμα να διμερίζονται ταχύτατα.

Η θερμόλυση του διμερούς της *ο*-ευγενόλης **189** οδηγεί στην παραγωγή της προστατευμένης *ο*-βενζοκινόνης **188**, η οποία αντιδρά με στυρολικά παράγωγα **222** και δίνει τα δικυκλο[2.2.2]οκτενονικά προϊόντα **214**. Στις περισσότερες περιπτώσεις απομονώνονται τα *ορθο,endo-*προϊόντα ως μοναδικά ισομερή, εκτός από τις περιπτώσεις που προκύπτει μίγμα ισομερών (*endo-exo*).

Με τον ίδιο τρόπο, η θερμόλυση των διμερών **191, 206 - 211** οδηγεί στην παραγωγή των αντίστοιχων προστατευμένων *ο*-βενζοκινονών **190, 200 - 205,** οι οποίες αντιδρούν με διάφορα αλκένια **222, 225, 230** και δίνουν τα ανάλογα δικυκλο[2.2.2]οκτενονικά προϊόντα **216, 217, 219, 220** και **221**.

Οι αντιδράσεις των MOBs **200**, **203** και **205**, που προκύπτουν από τη θερμόλυση των διμερών, με π-υποκατεστημένα στυρολικά παράγωγα, στους 200 – 220 °C οδηγούν στην απομόνωση των *ortho*,*exo*-ισομερών δικυκλο[2.2.2]οκτενονικών προίόντων **224** - **228**.

Η θέρμανση της δικυκλο[2.2.2]οκτενόνης **216β** οδήγησε στην απομόνωση του ισομεριωμένου *ortho, exo*-δικυκλο[2.2.2]οκτενονικού προϊόντος **224β**.

Οι αντιδράσεις των MOBs **209** και **206** με cis και trans κινναμμωμικούς εστέρες, οδήγησαν στο πρώιμο συμπέρασμα πως η στερεοχημεία των προϊόντων **231 – 234** εξαρτάται από τη δομή του αντιδρώντος εστέρα και όχι από τις συνθήκες στις οποίες λαμβάνει χώρα η αντίδραση κυκλοπροσθήκης.

Η οξείδωση των υποκατεστημένων φαινολών **194**, **213** και **240**, από DIAB παρουσία αλκενολών, οδήγησε στο σχηματισμό των τετραύδρο-3,6-μεθανοβενζοφουρανονών **242**, **244** και **239**.

SUMMARY

Masked *o*-benzoquinones (MOBs) **105** - **107**, which can be considered derivatives of *o*-quinomethides **2** (o-QMs), are *o*-benzoquinones of which one carbonyl is protected. They can react either as dienes or as dienophiles in a Diels-Alder reaction but are also extremely active resulting in dimerization rapidly.

Thermolysis of the dimer of *o*-eugenol **189** leads to the production of masked obenzoquinone **188**, which reacts with styrene derivatives **222** to give the bicyclic[2.2.2] octenone products **214**. In most cases *ortho,endo*-products are isolated as unique isomers, except when a mixture of isomers (*endo-exo*) is obtained.

In the same way, the thermolysis of dimers **191**, **206** - **211** leads to the production of the corresponding protected *o*-benzoquinones **190**, **200** - **205**, which react with various alkenes **222**, **225**, **230** and give the corresponding bicyclic[2.2.2]octonone products **216**, **217**, **219**, **220** and **221**.

The reactions of MOBs 200, 203 and 205, resulting from the thermolysis of the dimers, with π -substituted styrene derivatives, at 200 - 220 °C lead to the isolation of the *ortho,exo*-isomer bicyclic[2.2.2]octenon products 224 - 228.

Heating of the bicyclic[2.2.2]octenone **216b** resulted in the isolation of the isomerized *ortho*,*exo*-bicyclic[2.2.2]octenone product **224b**.

The reactions of MOBs **209** and **206** with cis and trans cinnamon esters led to the early conclusion that the stereochemistry of products **231** - **234** depends on the structure of the reactant ester and not on the conditions under which the cycloaddition reaction takes place.

Oxidation of substituted phenols **194**, **213** and **240** by DIAB in the presence of alkenols led to the formation of tetrahydro-3,6-methanobenzofurans **242**, **244** and **239**.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- 1. 1. McMurry J. *Οργανική Χημεία*, (Βάρβογλης Α.; Ορφανόπουλος Μ.; Σμόνου Ι.; Στρατάκης Μ. Μεταφ.) **2012**, *9*, 1485-1514 (Βιβλιο)
- 2. K. Fries, Liebigs Ann. Chem. 1907, 339, 350 356.
- 3. C. L. McIntosh, O. L. Chapman, J. Chem. Soc. D, 1971, 383 384
- 4. (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.
- (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.
- Y. Herzig, L. Lerman, W. Goldenberg, D. Lerner, H. E. Gottlieb, A. Nudelman, *J. Org. Chem.* 2006, 71, 4130 – 4140.
- 7. a) Kasturi, T. R.; Rajasekhar, B.; Sivaramakrishnan, R.; Reddy, P. A.; Reddy, G. M.; Prasad, K. B. G.; Venkatesan, K.; Row, T.; Puranik, V. G.; Tavale, S. S.; Srinivasan, P. R. *Indian. J. Chem. Sect.* B 1986, *25B*, 1091-1092. β) Kasturi, T. R.; Reddy, P. A.; Mandai, A. B.; Sivaramakrishnan, R.; Rajasekhar, B.; Prasad, K. B. G.; Radhakrishnan, R.; Viswamitra, M. A. *Tetrahedron* 1990, *46*, 7047-7058. γ) Kasturi, T. R.; Mandai, A. B.; Reddy, P. A.; Prasad, K. B. G.; Radhakrishnan, R.; Viswamitra, M. A. *Tetrahedron* 1990, *46*, 7047-7058. γ) Kasturi, T. R.; Mandai, A. B.; Reddy, P. A.; Prasad, K. B. G.; Rajasekhar, B. *Tetrahedron* 1991, *47*, 5245-5258
- Smith, L. I.; Tess, R. W. H.; Ullyot, G. E. J. Am. Chem. Soc. 1944, 66, 1320-1323
- a) Parrick, J. *Can. J. Chem.* **1964**, *42*, 190. β) Sullivan, W. W.; Ullman, D.; Shechter, H. *Tetrahedron Lett.* **1969**, *10*, 457-461.
- O. L. Chapman, M. R. Engel, J. P. Springer, J. C. Clardy J. Am. Chem. Soc. 1971, 93, 6696 –6698.
- 11. Y. Genisson, P. C. Tyler, R. N. Young J. Am. Chem. Soc. 1994, 116, 759 760.

- 12. B. B. Snider, Q. Lu J. Org. Chem. 1996, 61, 2839 2844.
- 13. (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.
- 14. El-Najjar, N.; Gali-Muhtasib, H.; Ketola, R. A.; Vuorela, P.; Urtti, A.; Vuorela, H. *Phytochemistry Reviews*, **2011**, *10*, 353–370.
- Dandawate, P. R.; Vyas, A. C.; Padhye, S. B.; Singh, M. W.; Baruah, J. B.
 Min. Rev. in Med. Chem. 2010,10, 436–454.
- 16. Sengupta S.q Basu J. K.q Ghosal D. *Bul. of Chem. Rea. Eng. & Cat.*, **2013**, 8, pp. 167-177.
- Liao, C.-C., Synthetic Applications of Masked Benzoquinones. In Modern Methodology in Organic Synthesis, Sheno T. Ed., Kodansha: Tokyo, 1992; pp 409.
- Swenton J. S., *Chemistry of Quinone Bis- and Monoketals*, John Wiley: New York, **1988**, *2*, Part 2, pp 899-962.
- Tohma H., Morioka H., Takizawa S., Arisawa M., Kita Y. *Tetrahedron* 2001, 57, 345-352.
- 20. Barton D. H. R.; Cohen T. Festschrift fur Arthur Stoll. Birkhauser, 1957, p. 117.
- Baizer M. M.; Lund H. Organic Electrochemistry, Marcel Dekker, New York, 1983.
- 22. Maki S.; Toyoda K.; Kosemura S.; Yamamura S. Chem. Lett., 1993,1059.
- 23. Rogic M. M.; Demmin T. R.; Hammond W. B. J. Am. Chem. Soc., 1976, 98, 7440.
- 24. Tsuji J.; Takayanagi H. Tetrahedron, 1978, 34, 641.
- 25. Yamamura S.; *The Chemistry of Phenols*, Rappoport Z.; J. Wiley. **2003**, p 1209 -1210.

- 26. Maruyama K.; Kusukawa T.; Mashino T.; Nishinaga A. J. Org. Chem., **1996**, *61*, 3342.
- 27. Gilbert B. C.; Kamp N. W. J.; Lindsay J. R.; Oakes J. J. Chem. Soc., Perkin Trans., **1997**, *2*, 2161.
- 28. Muller G. H.; Lang A.; Seithel D. S.; Waldmann H. Chem. Eur. J., 1998, 4, 2513.
- 29. Kurti L., Herczegh P., Visy J., Simonyi M., Antus S., Pelter A. J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1999, 1, 379-380.
- (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.
- Dohi T., Uchiyama T., Yamashita D., Washimi N., Kita, Y. *Tetrahedron Lett*.
 2011, 52, 2212–2215.
- 32. (α) Quideau S., Looney M. A., Pouysigu L. Org. Lett. 1999, 1, 1651–1654, (β)
 Quideau S., Pouysigu 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.
- 33. (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.
- 34. (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.
- 35. A. M. Harned Tetrahedron Lett. 2014, 55, 4681–4689.
- 36. Hanway P. J., Winter A. H. J. Am. Chem. Soc. 2011, 133, 5086–5093.
- 37. Chu C.-S., Lee T.-H., Liao C.-C. Synlett, 1994, 635-636.
- 38. Liao C.-C., Chu C.-S., Lee T.-H., Rao P. D., Ko S., Song L.-D., Shiao H.-C., J. Org. Chem., 1999, 64, 4102-4110.
- 39. Lai C.-H., Shen Y.-L., Liao C.-C., Synlett, 1997, 1351-1352

- 40. Sullivan W. W., Ullman D., Shechter H., Tetrahedron Lett., 1969, 10, 457 461.
- 41. Liao C.-C., Peddinti R. K., Acc. Chem. Res., 2002, 35, 856-866.
- 42. (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
- 43. Chu C.-S., Lee T.-H., Liao C.-C., Synlett, 1994, 635-636.
- 44. Liao C.-C., Peddinti R. K., Acc. Chem. Res., 2002, 35, 856-866.
- 45. Lai C.-H., Shen Y.-L., Liao C.-C., Synlett, 1997, 1351-1352.
- 46. Chittimalla S. K., Liao C.-C., Synlett, 2002, 565-568.
- 47. S. K. Chittimalla, Hui-Yi Shiao, C.-C. Liao, *Org. Biomol. Chem.*, **2006**, *4*, 2267–2277
- 48. Yen C.-F., Peddinti R. K., Liao C.-C., Org. Lett., 2000, 2, 2909-2912.
- 49. Yen C.-F., Peddinti R. K., Liao C.-C., Org. Lett., 2000, 2, 2909-2912.
- Niu G.-H., Hou C.-S., Chuang G. J., Wu C.-P., Liao C.-C., *Eur. J. Org. Chem.*, 2014, 3794–3801.
- 51. Hsu D.-S., Rao P. D., Liao C.-C., Chem. Commun., 1998, 1795-1796.
- 52. (α) Hsu D.-S., Rao P. D., Liao C.-C., *Chem. Commun.*, **1998**, 1795. (β) J.-T. Hwang, C.-C. Liao, *Tetrahedron Lett.*, **1991**, *32*, 6583.
- 53. Lin K.-C., Liao C.-C., Chem. Commun., 2001, 1624-1625.
- 54. Chu C.-S., Lee T.-H., Rao P. D., Song L.-D., Liao C.-C., J. Org. Chem., **1999**, 64, 4111-4118.
- 55. Hsiu P.-Y., Liao C.-C., Chem. Commun., 1997, 1085-1086
- 56. Chen Y.-K., Peddinti R. K., Liao C.-C., Chem. Commun., 2001, 1340-1341
- 57. (α) Seaman F., Bohlmann F., Zdero C., Mabry T. J. Diterpenes of Flowering Plants, Springer-Verlag, *New York*, **1990**, (β) Ley S. V., Merritt A. T., *Nat. Prod.*, **1992**, *9*, 243.

- 58. Avila D., Medina J. D., Phytochemistry, 1991, 30, 3474.
- 59. Lee T.-H., Liao C.-C., Tetrahedron Lett., 1996, 37, 6869.
- 60. Yoaita Y., Kikuchi M., Phytochemistry, 1994, 37, 1765.
- 61. Dictionary of Chinese Materia Medica, p. 2386, Shanghai Scientific Technological Publishers and Shougakukan, *Shougakukan, Tokyo* **1985.**
- 62. Hsu D.-S., Hsu P.-Y., Liao C.-C., Org. Lett., 2001, 3, 263.
- 63. Rudi A., Yosief T., Schleyer M., Kashman Y., Org. Lett., 1999, 1, 471.
- 64. Hsu D.-Y., Liao C.-C., Org. Lett., 2003, 5, 4741.
- 65. Loyola L. A., Morales G., Castillo M., Phytochemistry, 1979, 18, 1721.
- 66. Yen C.-F., Liao C.-C., Angew. Chem., Int. Ed., 2002, 41, 4090.
- 67. Kaisin M., Sheikh Y. M., Durham L. J., Djerassi C., Tursch B., Daloze D., Braekman J. C., Losman D., Karlsson R., *Tetrahedron Lett.*, **1974**, *15*, 2239.
- 68. Hsu D.-S., Chou Y.-Y., Tung Y.-S., Liao C.-C., *Chem. Eur. J.*, **2010**, *16*, 3121 3131.
- Nandi G. C., Samai S., Kumar R., Singh M. S., *Tetrahedron*, 2009, 65, 7129 7134
- 70. Kuo, P.-C., Damu, A. G., Cherng, C.-Y., Jeng, J.-F., Teng, C.-M., Lee, E.-J., Wu, T.-S. Arch. Pharmacal Res. 2005, 28, 518.
- 71. (a) Kalogiros, C., Hadjiarapoglou, L. P. *Tetrahedron* 2011, 67, 3216. (b) Chittimalla, S. K., Shiao, H.-Y., Liao, C.-C. *Org. Biomol. Chem.* 2006, *4*, 2267. (c) Gabrilidis, D., Kalogiros, C., Hadjiarapoglou, L. P. *Synlett* 2004, 2566. (d) Chittimalla, S. K., Liao, C.-C. *Synlett* 2002, 0565.
- 72. Georgopanou, E., Martini, K.-I., Pantazis, P., Pelagias, P., Voulgari, P., & Hadjiarapoglou, L. P. **2015**. *The Jour. of Org. Chem.*, *80(19)*, 9682–9690.
- 73. (a) Gagnepain, J., Mereau, R., Dejugnac, D., L eger, J.-M., Castet, F., Def fieux, D., Pouysegu, L., Quideau, S. *Tetrahedron* 2007, *63*, 6493, (b) Deffiux, D., Fabre, I., Titz, A., Leger, J.-M., Quideau, S. J. Org. Chem. 2004, *69*, 8731,

(c) Quideau, S., Astruc, D., Ed., Wiley-VCH. Weinheim, 2002, p 539; (d)
Quideau, S., Pouysegu, L. Org. Prep. Proced. Int. 1999, 31, 617.

- 74. Carruthers, W. Cycloaddition Reactions in Organic Synthesis, Pergamon: Oxford, 1990
- 75. Oppolzer, W. In *Comprehensive Organic Synthesis*, Trost, B. M., Fleming, I., Eds.; Pergamon: New York, NY, **1991**, *5*, 4.1.
- 76. (a) Singh, V. Acc. Chem. Res. 1999, 32, 324, (b) Liao, C.-C. Acc. Chem. Res. 2002, 35, 856.
- 77. (a) Varvoglis, A. Hypervalent Iodine in Organic Synthesis, Academic: San Diego, 1997, (b) Quideau, S.; Looney, M. A. Org. Lett. 1999, 1, 1651, (c) Quideau, S.; Pouysegu, L.; Deffieux, D. Synlett 2008, 467
- 78. (a) Chittimalla, S. K., Liao, C.-C. *Synlett* 2002, 565, (b) Gabrilidis, D.,
 Kalogiros, C., Hadjiarapoglou, L. P. *Synlett* 2004, 2566, (c) Chittimalla, S. K.,
 Shiao, H.-Y., Liao, C.-C. *Org. Biomol. Chem.* 2006, *4*, 2267
- 79. (a) Liao, C.-C.; Wei, C. P. *Tetrahedron Lett.* 1989, *30*, 2255; (b) Coleman, R. S.; Grant, E. B. J. *Am. Chem. Soc.* 1995, *117*, 10889; (c) Lee, T.; Liao, C. C. *Tetrahedron Lett.* 1996, *37*, 6869; (d) Carlini, R.; Higgs, K.; Older, C.; Randhawa, S.; Rodigo, R. *J. Org. Chem.* 1997, *62*, 2330; (e) Liu, W.-C.; Liao, C.-C. *Synlett* 1998, 912; (f) Churcher, I.; Hallett, D.; Magnus, P. J. *Am. Chem. Soc.* 1998, *120*, 3518; (g) Liu, W.- C.; Liao, C.-C. *Chem. Commun.* 1999, 117; (h) Horne, D. A.; Yakushijin, K.; Buchi, G. *Tetrahedron Lett.* 1999, *40*, 5443; (i) Hsu, D. S.; Hsu, P.-Y.; Liao, C.-C. *Org. Lett.* 2001, *3*, 263; (j) Njardarson, J. T.; McDonald, I. M.; Spiegel, D. A.; Inoue, M.; Wood, J. L. *Org. Lett.* 2001, *3*, 2435; (k) Sutherland, H. S.; Higgs, K. C.; Taylor, N. J.; Rodrigo, R. *Tetrahedron* 2001, *57*, 309; (m) Yen, C. F.; Liao, C.-C. Angew. *Chem.*, Int. Ed. 2002, *41*, 4090; (n) Reader, M. D.; Srikanth, G. S. C.; Jones, S. B.; Castle, S. L. *Org. Lett.* 2005, *7*, 1089.
- 80. Gabrilidis, D.; Kalogiros, C.; Hadjiarapoglou, L. P. Synlett, 2004,14, 2566-2569
- 81. C. Kalogiros, L. P. Hadjiarapoglou, Tetrahedron, 2011, 67, 3216-3225.

- 82. Dauben, W. G.; Krabenhaft, H. O. J. Am. Chem. Soc. 1976, 98, 1992; J. Org. Chem. 1977, 42, 282
- 83. Chu, C.-S.; Lee, T.-H.; Liao, C.-C. Synlett 1994, 635-636.
- 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.
- 85. a) 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.
- 86. a) Schmidt, R. R. Acc. Chem. Res. 1986, 19, 250. β) Boger, D. L. Chem. Rev.
 1986, 86, 781. γ) Weinreb, S. M. Academie: New York, 1987, 42, 246.
- 87. Καλόγηρος Χ. Διδακτορική Διατριβή, 2015
- Georgopanou, E., Martini, K.-I., Pantazis, P., Pelagias, P., Voulgari, P., & Hadjiarapoglou, L. P.. J. of Org. Chem. 2015 80(19), 9682–9690
- 89. Sulzbacher, M. J. appl. Chem. 1951, 96-97
- Georgopanou E., Martini K. I., Pantazis P., Pelagias P., Voulgari P., Hadjiarapoglou P. L. J. Org. Chem. 2015, 80, 9682 – 9690
- Perrin, D. D.; Armarego, W. L. F. *In Purification of Laboratory Chemicals*, Butterworth-Heinemann Ltd, Great Britain **1988**.
- 92. Pausacker, K.; J. Chem. Soc. 1953, 107.
- 93. Allen, C. F. H.; Gates Jr., J. W. Org. Syn. 3, 418.

- 94. a) Beaven, H. J. Chem. Soc. 1936, 256. β) Robinson, A. J. Chem. Soc.
 1924,125, 209. γ) Pfeiffer, S. J. Prakt. Chem. 1924, 108, 344. δ) Hafez, T. S.;
 Henary, M. M.; Mahran, M. R. H. Phosphorus, Sulfur Silicon Relat. Elem.
 1998,143, 33-45.
- 95. a) Hafez, T. S.; Henary, M. M.; Mahran, M. R. H. Phosphorus, *Sidfur Silicon Relat. Eiern.* 1998, *143*, 33-45. β) Rutti D. *Proc. Nat. Inst. Sci. India.* 1940, *6*, 641-656. γ) Bravo, P.; Ticozzi, C.; Daolio. S.; Traldi, P.; Vacchi, E. Org. Mass. Spectrom. 1985, 20, 53-57. δ) Bravo, P.; Gentile, A.; Ticozzi, C. Gazz. Chim. Ital. 1984,114, 89-92.
- 96. Tarbell, D. S., Mc Call, M. A. J. Am. Chem. Soc. 1952, 74, 48
- 97. Kuo, P.-C., Damu, A. G., Cherng, C. Y. Jeng, J.- F. Teng, C. -M., Lee, E.-J.,
 Wu, T.-S. Arch. Pharmacal Res. 2005, 25, 518
- 98. (α) Tatutzaki, J., Bastow, K. F., Nakagawa-Goto, K., Nakamura, S., Itokawa, H., Lee, K.-H. J. Nat. Prod. 2006, 69, 1445. (β) Batovska, D., Paraushev, S., Slavova, A., Bankova, V., Tsvetkova, I., Nonova, M., Najdenski, H. Eur. J. Med. Chem. 2007, 42, 87. (γ) Jung, J.-C., Jang, S., Lee, Y., Min, D., Lim, E., Jung, H., Oh, M., Oh, S., Jung. M. J. Med. Chem. 2008, 51, 4054.
- 99. Awad, W.I., EL-Newelhy, M.-F., J. Org. Chem. 1960, 25, 1333-1336
- 100. Rao, M.N.A., Elias, G. Eur. J. Org. Chem. 1988, 23, 379
- 101. Quideau, S., Pouysegu, L., Looney, M.A. J. Org. Chem. 1998, 63, 9597-9600
- 102. Pabon, H.J.J. Recueil. 1984, 83, 379-386
- 103.Heimark, L.D., Toon, S., Low, L.K., Swinney, D.C., Trager, W.F. Journal of Lambelled Comp. And Radiopharmac. **1986**, 23, 137-148
- 104. Hidalgo, W., Kai, M., & Schneider, B. 4-Methoxycinnamic acid An unusual phenylpropanoid involved in phenylphenalenone biosynthesis in Anigozanthos preissii. Phytochemistry, 2015, 117, 476–481.

ПАРАРТНМА











99°86T -----

















26°.261 29°661




























50°7Z		mdd
LL-82		30
5L.8E		40
19.02 29.02		50
εζ.82		- 09
e e e		20
2246		80
		6
98.26		100
		110
		120
128.92		130
49 '96 T		140
78. p.p.1		150
		160
		170
		180
		190
28.82	175	200













29°271 —

88.821-----

<i>L</i> .0	•	Z₽	τ	

₽0	.551	
₽6	.25L	

75	.0EI	
₽0	·881	

₽0°T₽----



F	80
E	~
ţ.	
È.	
F	0
F	
E	
E	
E	
F	0
È.	œ
ŧ.	
ŧ.	
F	_
F	8
E	<u> </u>
E	
È.	
È.	0
F	2
ŧ.	·
F	
F	_
E	2
E	Ξ
Е	
E	
È.	_
Ł	2
ŧ.	÷
È.	
F	
E	0
F	e
E	ς.
Ł	
È.	
ŧ.	0
F	7
E	1
E	
È.	_
F	š
ţ.	÷
F.	
E	
E	0
F	g
È.	<u> </u>
ŧ.	
ŧ.	
F	0
F	1
E	
E	
Ł	_
E	8
È.	÷
ţ.	
F	
E	0
F	6
E	ς
È.	
È.	
ŧ.	0
F	2
F	

bpm



فستغمط فكراكنا وكالمكافعات











