



**ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ ΣΧΟΛΗ ΘΕΤΙΚΩΝ  
ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΤΜΗΜΑ ΧΗΜΕΙΑΣ**

**Θερμική ισομερείωση των δικυκλο[2.2.2]οκταδιενονών προς τις  
τρικυκλο[3.3.0.0]οκτενόνες**

**ΠΕΤΡΟΣ Γ. ΔΟΥΒΛΕΚΑΣ  
ΧΗΜΙΚΟΣ**

**ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ**

**ΙΩΑΝΝΙΝΑ 2023**

*Αφιερωμένο στους γονείς μου ...*

Δρ. Λάζαρος Χατζηαράπογλου  
Τηλ.: 26510-08380  
ΦΑΧ: 26510-07899  
E-mail: [lxatziar@uoi.gr](mailto:lxatziar@uoi.gr)


Τομέας Οργανικής Χημείας και Βιοχημείας  
Τμήμα Χημείας  
Πανεπιστήμιο Ιωαννίνων  
45110 Ιωάννινα

Ιωάννινα 25 Ιούλη 2023

### ΠΡΑΚΤΙΚΟ ΕΞΕΤΑΣΗΣ

Η τριμελής εξεταστική επιτροπή που ορίστηκε (Γ.Σ.Ε.Σ. Τμήματος Χημείας 1081/10-03-2023) για την κρίση της Διατριβής Μεταπτυχιακής Ειδίκευσης στις Χημικές και Βιοχημικές Τεχνολογίες/ Χημεία Νέων Υλικών Πολυμερή του Πέτρου Δουβλέκα, Χημικού, συνήλθε σε συνεδρίαση στο Τμήμα Χημείας του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων την Τρίτη 25 Ιούλη 2023, όπου παρακολούθησε την υποστήριξη της εργασίας με τίτλο *Θερμική Ισομερείωση των Δικυκλο[2.2.2]οκταδιενονών προς τις τρικυκλο[3.3.0.0]οκτενόνες*. Η επιτροπή έκρινε ομόφωνα ότι η εργασία είναι πρωτότυπη, αποτελεί ουσιαστική συμβολή στην πρόοδο της Επιστήμης, και τη βαθμολογεί με *άριστα ΔΕΚΑ (-10-)*

### ΤΑ ΜΕΛΗ ΤΗΣ ΤΡΙΜΕΛΟΥΣ ΕΞΕΤΑΣΤΙΚΗΣ ΕΠΙΤΡΟΠΗΣ



Λάζαρος Χατζηαράπογλου

Καθηγητής



Κωνσταντίνος Σκομπρίδης

Καθηγητής



Μιχάλης Σίσκος

Καθηγητής



## Περιεχόμενα

1. Εισαγωγή.....	2
1.1 Γενικά για την αντίδραση Diels-Alder.....	2
1.1.1 Το διενόφιλο.....	4
1.1.2 Το διένιο.....	5
1.1.3 Η τοποεκλεκτικότητα της αντίδρασης Diels-Alder.....	8
1.1.4 Η στερεοεκλεκτικότητα και στερεοειδικότητα της Diels-Alder αντίδρασης.....	9
1.2 <i>Ορθο</i> -κινονομεθίδια (o-QMs).....	11
1.2.1 Σύνθεση o-QMs.....	14
1.2.2 Δραστηκότητα των o-QMs.....	21
1.2.3 Σύνθεση φυσικών προϊόντων με την χρήση των o-QMs.....	22
1.3 Κινόνες.....	25
1.3.1 Βιογένεση των κινονών.....	26
1.3.2 Εργαστηριακή παρασκευή κινονών.....	26
1.4 Προστατευμένες ο-βενζοκινόνες (MOBs).....	27
1.4.1 Σύνθεση προστατευμένων <i>ορθο</i> -βενζοκινονών (MOBs).....	28
1.4.2 Διαμοριακές αντιδράσεις Diels-Alder με MOBs.....	30
1.4.3 Ενδομοριακές αντιδράσεις Diels-Alder με MOBs (IMDA).....	41
1.4.4 Σύνθεση φυσικών προϊόντων με την χρήση των MOBs.....	43
1.5 Μετάθεση Zimmerman.....	47
2. Συζήτηση Αποτελέσματα.....	51
2.1 Σύνθεση ακετυλενίων.....	51
2.1.1 Παρασκευή των ακετυλενίων 183β-ε.....	51
2.1.2 Παρασκευή των ακετυλενίων 183ι-ια.....	52
2.1.3 Παρασκευή του π-μεθόξυφαινυλο προπιονικού μεθυλεστέρα 183ιβ.....	53
2.2 Σύνθεση των υποκατεστημένων ο- μεθοξυ φαινολών και των διμερών τους.....	54
2.2.1 Παρασκευή της ο-ευγενόλης.....	54
2.2.2 Παρασκευή της (E)-4-(2-υδροξυ-3- μεθοξυφαινυλο)βουτ-3-εν-2-όνης.....	55
2.2.3 Παρασκευή του (2E)-3-(2-υδροξυ-3-μεθοξυφαινυλο) ακρυλικού μεθυλεστέρα... ..	55
2.2.4 Παρασκευή της (E)-3-(2-υδροξυ-3- μεθοξυφαινυλο)-1-φαινυλοπροπενόνης.....	55
2.2.5 Παρασκευή του διμερούς της ο-ευγενόλης.....	56
2.2.6 Παρασκευή των διμερών 196α-γ από τις αντίστοιχες φαινόλες 190α-γ.....	56
2.3 Διμοριακές αντιδράσεις rDA/DA των διμερών με ακετυλενικά διενόφιλα.....	58

2.3.1 Διμοριακές αντιδράσεις rDA/DA της (1 <i>R</i> ,4 <i>S</i> ,4 <i>aS</i> ,8 <i>aR</i> )-1,7-διαλλυλο-5,5,9,9-τετραμεθοξυ-1,4 <i>a</i> ,5,8 <i>a</i> -τετραυδρο-1,4-αιθανοναφθαλενε-6,10(4 <i>H</i> )-διόνης με ακετυλενικά διενόφιλα. ....	59
2.3.2 Διμοριακές αντιδράσεις rDA/DA της (1 <i>S</i> ,4 <i>S</i> ,4 <i>aS</i> ,8 <i>aR</i> )-5,5,9,9-τετραμεθοξυ-1,7-δισ(( <i>E</i> )-3-οξοβουτ-1-εν-1-υλ)-1,4 <i>a</i> ,5,8 <i>a</i> -τετραυδρο-1,4-αιθανοναφθαλενε-6,10(4 <i>H</i> )-διόνης με ακετυλενικά διενόφιλα. ....	62
2.3.3 Διμοριακές αντιδράσεις rDA/DA του διμεθυλ(2 <i>E</i> ,2 <i>E'</i> )-3,3'-(5,5,9,9-τετραμεθοξυ-6,10-διοξο-4 <i>a</i> ,5,6,8 <i>a</i> -τετραυδρο-1,4-αιθανοναφθαλενε-1,7-δυλ)δισ ακρυλικού μεθυλεστέρα με ακετυλενικά διενόφιλα. ....	71
2.3.4 Διμοριακές αντιδράσεις rDA/DA της (1 <i>S</i> ,4 <i>S</i> ,4 <i>aS</i> ,8 <i>aR</i> )-5,5,9,9-τετραμεθοξυ-1,7-δισ-(( <i>E</i> )-3-οξο-3-φαινυλπροπ-1-εν-1-υλ)-1,4 <i>a</i> ,5,8 <i>a</i> -τετραυδρο-1,4-αιθανοναφθαλενο-6,10(4 <i>H</i> )-διόνης με ακετυλενικά διενόφιλα. ....	74
<b>3. Συμπεράσματα</b> .....	81
<b>4. Πειραματικό μέρος</b> .....	88
4.1 Συσκευές – Όργανα .....	88
4.2 Παρασκευή πρώτων υλών .....	88
4.3 Παρασκευή των διμερών <b>194</b> , <b>196α-γ</b> των αντίστοιχων φαινολών <b>187</b> , <b>190α-γ</b> .....	95
4.4 Διμοριακές αντιδράσεις rDA/DA της (1 <i>R</i> ,4 <i>S</i> ,4 <i>aS</i> ,8 <i>aR</i> ) - 1,7 – διαλλυλο - 5,5,9,9 – τετραμεθοξυ - 1,4 <i>a</i> ,5,8 <i>a</i> -τετραυδρο - 1,4 – αιθανοναφθαλενε - 6,10(4 <i>H</i> )-διόνης <b>194</b> με ακετυλενικά διενόφιλα <b>183</b> . ....	98
4.5 Διμοριακές αντιδράσεις rDA/DA της (1 <i>S</i> ,4 <i>S</i> ,4 <i>aS</i> ,8 <i>aR</i> )-5,5,9,9-τετραμεθοξυ-1,7-δισ(( <i>E</i> )-3-οξοβουτ-1-εν-1-υλ)-1,4 <i>a</i> ,5,8 <i>a</i> -τετραυδρο-1,4-αιθανοναφθαλενε-6,10(4 <i>H</i> )-διόνης <b>196α</b> με ακετυλενικά διενόφιλα <b>183</b> . ....	103
4.6 Διμοριακές αντιδράσεις rDA/DA του διμεθυλ(2 <i>E</i> ,2 <i>E'</i> )-3,3'-(5,5,9,9-τετραμεθοξυ-6,10-διοξο-4 <i>a</i> ,5,6,8 <i>a</i> -τετραυδρο-1,4-αιθανοναφθαλενε-1,7-δυλ)δισ ακρυλικού μεθυλεστέρα <b>196β</b> με ακετυλενικά διενόφιλα <b>183</b> . ....	114
4.7 Διμοριακές αντιδράσεις rDA/DA της (1 <i>S</i> ,4 <i>S</i> ,4 <i>aS</i> ,8 <i>aR</i> )-5,5,9,9-τετραμεθοξυ-1,7-δισ-(( <i>E</i> )-3-οξο-3-φαινυλπροπ-1-εν-1-υλ)-1,4 <i>a</i> ,5,8 <i>a</i> -τετραυδρο-1,4-αιθανοναφθαλενο-6,10(4 <i>H</i> )- διόνης <b>196γ</b> με ακετυλενικά διενόφιλα <b>183</b> .....	118
<b>5. Περίληψη</b> .....	128
<b>6. Abstract</b> .....	129
<b>7. Βιβλιογραφία</b> .....	130
<b>8. Παράρτημα</b> .....	138

## ΠΡΟΛΟΓΟΣ

Κύριος σκοπός της διατριβής αυτής είναι η μελέτη των Diels-Alder αντιδράσεων των προστατευμένων ο-βενζοκινονών. Οι προστατευμένες ο-βενζοκινόνες μπορούν να θεωρηθούν παράγωγα των ο-κινονομεθιδίων και αποτελούν μια τάξη ενώσεων οι οποίες βρίσκουν ποικίλες εφαρμογές στην οργανική χημεία.

Αναλυτικά, εξετάστηκαν οι αντιδράσεις διάφορων προστατευμένων ο-βενζοκινονών με αλκίνια.

Οι Diels-Alder αντιδράσεις των προστατευμένων ο-βενζοκινονών με αλκίνια οδήγησαν στις αντίστοιχες δικυκλο[2.2.2]οκταδιενόνες. Οι Diels-Alder αντιδράσεις των προστατευμένων ο-βενζοκινονών με αλκίνια στους 200 °C οδήγησαν στην απομόνωση των αντίστοιχων τρικυκλο[3.3.0.0]οκτενονών.

Η θέρμανση των δικυκλο[2.2.2]οκτιδιενονών οδήγησε στην θερμική ισομερείωσή τους και στην απομόνωση των αντίστοιχων τρικυκλο[3.3.0.0]οκτενονών. Κάποια από τα δικυκλικά προϊόντα οδήγησαν σε προϊόντα αποσύνθεσης με απώλεια της διμεθοξυκετένης.

Η εργασία αυτή εκπονήθηκε στο Εργαστήριο Οργανικής Χημείας του Τμήματος Χημείας του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων, κατά το χρονικό διάστημα 2021 – 2023.

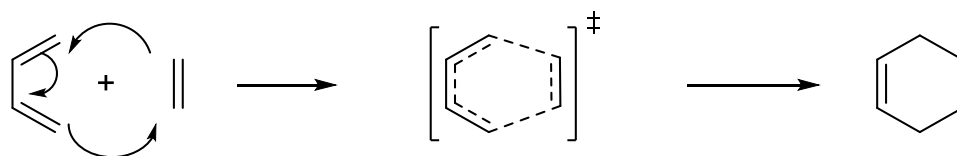
Ευχαριστώ θερμά τον επιβλέποντα καθηγητή κ. Λάζαρο Χατζηαράπογλου για την υπόδειξη του θέματος της εργασίας αυτής και την πολύτιμη βοήθειά του κατά την πορεία της.

Ευχαριστώ τους μεταπτυχιακούς και προπτυχιακούς φοιτητές του εργαστηρίου, καθώς επίσης και τους μεταπτυχιακούς φοιτητές του Τμήματος Χημείας του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων για τη φιλική ατμόσφαιρα και τη βοήθειά τους. Ευχαριστώ τους γονείς μου, Γιώργο και Βασιλική, που πίστεψαν σε εμένα και κατάφερα να ολοκληρώσω τις σπουδές μου έχοντας τη συμπαράσταση και τη βοήθειά τους όλα τα χρόνια.

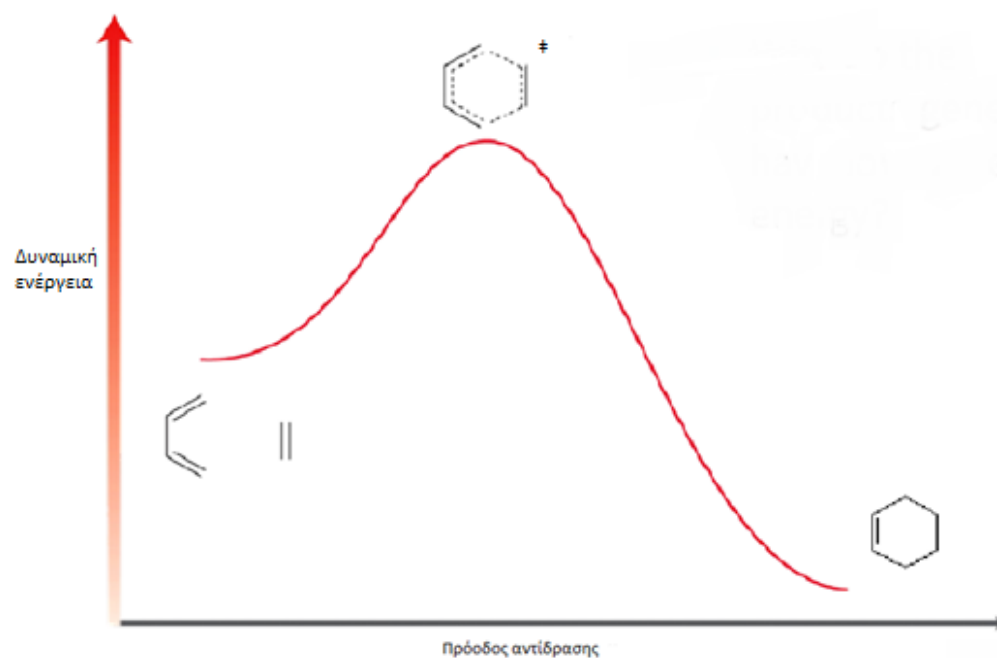
# 1. Εισαγωγή

## 1.1 Γενικά για την αντίδραση Diels-Alder.

Η αντίδραση Diels-Alder είναι μια σύγχρονη περικυκλική αντίδραση μεταξύ ενός συζυγούς διενίου (1,3-διενίου) και ενός διενόφιλου αλκένιο ή αλκίνιο που οδηγεί στον σχηματισμό κυκλοεξενικών παραγώγων. Γνωρίζοντας ότι η αντίδραση περιλαμβάνει το σχηματισμό ενός προϊόντος μέσω μιας κυκλικής μεταβατικής κατάστασης, η αντίδραση χαρακτηρίζεται επίσης ως "κυκλοπροσθήκη". Ειδικότερα η αντίδραση Diels-Alder χαρακτηρίζεται ως [4+2]-κυκλοπροσθήκη, γιατί πραγματοποιείται μεταξύ δυο διαφορετικών π συστημάτων ένα εκ των οποίων σχετίζεται με τα τέσσερα π-ηλεκτρόνια του συζευγμένου διενίου και το άλλο με τα δυο π-ηλεκτρόνια του διενόφιλου (Σχήμα 1). Η κινητήρια δύναμη της αντίδρασης είναι ο σχηματισμός δύο νέων σ-δεσμών, οι οποίοι είναι ενεργειακά πιο σταθεροί από τους π-δεσμούς (Εικόνα 1). Μια παραλλαγή αυτής της αντίδρασης είναι η αντίδραση ετερο-Diels-Alder η οποία αποτελεί χρήσιμο εργαλείο για τη σύνθεση εξαμελών ετεροκυκλικών δακτυλίων. Στην αντίδραση αυτή, είτε το διένιο είτε το διενόφιλο περιέχουν ένα ετεροάτομο, συνήθως άζωτο ή οξυγόνο.<sup>1</sup>



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

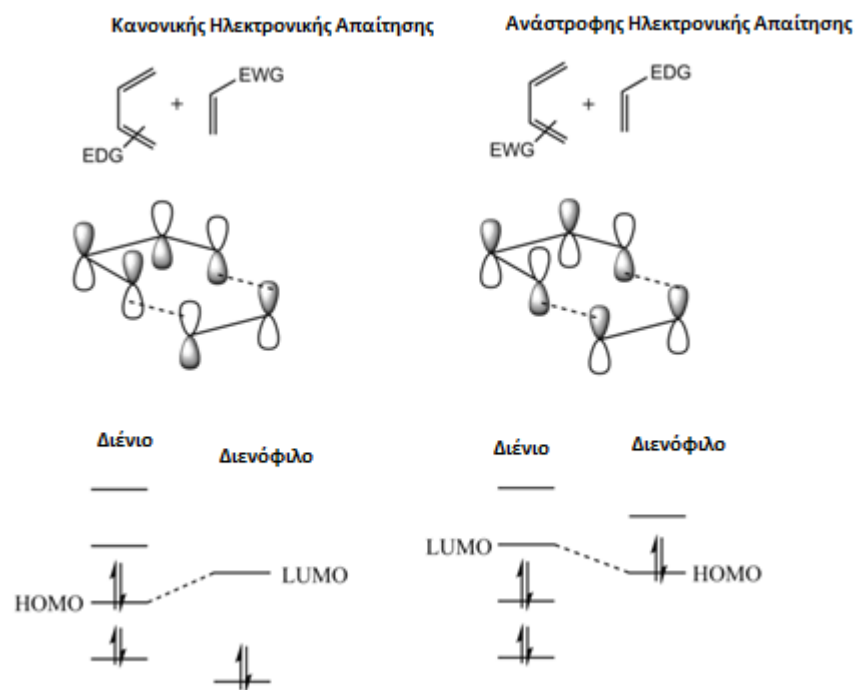


Εικόνα 1: Ενεργειακό διάγραμμα μιας αντίδρασης Diels – Alder



Τις αντιδράσεις Diels – Alder μπορούμε να τις κατηγοριοποιήσουμε με βάση τους υποκαταστάτες του εκάστοτε διενόφιλου και διενίου. Στις αντιδράσεις κανονικής ηλεκτρονικής απαίτησης (normal electron demand reactions) και σε ανάστροφης ηλεκτρονικής απαίτησης (reverse electron demand reactions). Στις αντιδράσεις κανονικής ηλεκτρονικής απαίτησης το διενόφιλο φέρει δέκτες ηλεκτρονίων ( φτωχό ηλεκτρονιακό φορτίο) ενώ το διένο φέρει δότες ηλεκτρονίων ( πλούσιο ηλεκτρονιακό φορτίο). Αντίθετα σε μια αντίδραση Diels – Alder ανάστροφης ηλεκτρονικής απαίτησης τα διενόφιλα φέρουν δότες ηλεκτρονίων (πλούσιο ηλεκτρονιακό φορτίο), ενώ τα διένια φέρουν δέκτες ηλεκτρονίων (φτωχό ηλεκτρονιακό φορτίο). Ωστόσο πιο δραστικές συνθήκες χρειάζονται και χρησιμοποιούνται όταν έχουμε ενδιάμεσες περιπτώσεις όπως η περίπτωση να έχουμε πλούσια ηλεκτρονιακά διενόφιλο και διένιο.

Για την καλύτερη κατανόηση της εξάρτησης της ταχύτητας μιας αντίδρασης Diels – Alder σε σχέση με τη φύση των αντιδρώντων μπορούμε να εστιάσουμε την προσοχή μας στα μοριακά τροχιακά (Molecular Orbitals, MO) που συμμετέχουν σε μια αντίδραση Diels – Alder. Σύμφωνα με τη θεωρία των μετωπικών τροχιακών μια αντίδραση Diels – Alder πραγματοποιείται όταν το HOMO τροχιακό (Highest Occupied Molecular Orbital) της μιας ένωσης αλληλεπιδρά με το LUMO τροχιακό (Lowest Unoccupied Molecular Orbital) της άλλης. Δηλαδή η ηλεκτρονιακή πυκνότητα ρέει από ένα συμπληρωμένο τροχιακό της μίας ένωσης (HOMO) σε ένα κενό τροχιακό της άλλης ένωσης (LUMO). Όσον αφορά την πρώτη κατηγορία Diels – Alder αντιδράσεων που προαναφέραμε, τις αντιδράσεις κανονικής ηλεκτρονικής απαίτησης, η αντίδραση ξεκινά όταν μεταφέρεται η ηλεκτρονιακή πυκνότητα από το HOMO του διενίου στο LUMO του διενόφιλου. Αντίθετα, στις αντιδράσεις ανάστροφης ηλεκτρονικής απαίτησης η αντίδραση ξεκινά όταν μεταφέρεται η ηλεκτρονιακή πυκνότητα από το HOMO του διενόφιλου στο LUMO του διενίου (Εικόνα 2).<sup>1,2</sup>



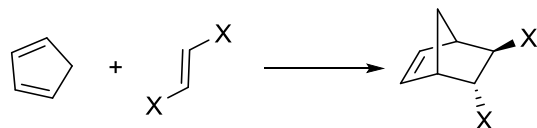
**Εικόνα 2:** Αλληλεπίδραση των μοριακών τροχιακών (M.T) κατά την [4+2] κυκλοπροσθήκη και ενεργιακό τους διάγραμμα.

Παρατηρώντας την επικάλυψη των MO στην Εικόνα 2, διαπιστώνουμε ότι όταν τα μετωπικά τροχιακά ευθυγραμμίζονται κατάλληλα, βλέπουμε ότι οι φάσεις των MO επικαλύπτονται ιδανικά. Κατά τη διαδικασία αυτή, τέσσερα από τα άτομα άνθρακα επανυβριδοποιούνται προς υβριδικά  $sp^3$  τροχιακά που σχηματίζουν τους  $\sigma$  - δεσμούς. Στις δύο περιπτώσεις η αλληλεπικάλυψη των τροχιακών γίνεται με ss τρόπο ( $s = \text{suprafacial}$ ) γι' αυτό και οι αντιδράσεις Diels-Alder ταξινομούνται ως  $[4s + 2s]$  κυκλοπροσθήκες, και είναι θερμικά επιτρεπτές και φωτοχημικά απαγορευμένες.<sup>1,2</sup>

### 1.1.1 Το διενόφιλο

Διενόφιλα που φέρουν υποκαταστάτες δέκτες ηλεκτρονίων (EWG) είναι περισσότερο δραστικά και η αντίδραση κυκλοπροσθήκης ευνοείται σε αντιδράσεις κανονικής ηλεκτρονιακής απαίτησης, ενώ διενόφιλα που φέρουν ομάδες δότες ηλεκτρονιακής πυκνότητας (EDW) είναι περισσότερο δραστικά σε αντιδράσεις ανάστροφης ηλεκτρονιακής απαίτησης. Ωστόσο όταν το διενόφιλο δεν περιέχει υποκαταστάτες, η αντίδραση εμφανίζει υψηλή ενέργεια ενεργοποίησης και προχωρά αργά. Αν αυξηθεί η θερμοκρασία ώστε τα αντιδρώντα να υπερπηδήσουν το ενεργειακό φράγμα, τότε ευνοούνται τα αντιδρώντα έναντι των προϊόντων και η τελική απόδοση είναι χαμηλή. Όσον αφορά τις αντιδράσεις κανονικής ηλεκτρονιακής απαίτησης που φαίνονται στο Σχήμα 2 μπορούμε να παρατηρήσουμε στο Πίνακα 1 τη σχετική ταχύτητα της αντίδρασης ανάλογα με των εκάστοτε υποκαταστάτη δότη

ηλεκτρονίων. Επίσης παρατηρούμε ότι οι αλκυλομάδες κάνουν πιο αργή τις αντιδράσεις, εξαιτίας των στερεοχημικών παρεμποδίσεων.<sup>1-3</sup>

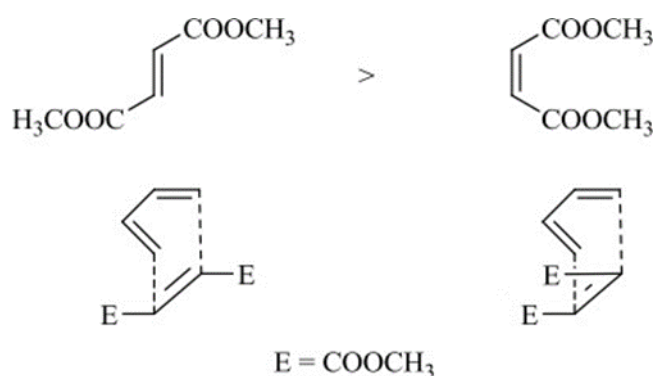


**Σχήμα 2: Σειρά δραστηκότητας υποκατεστημένων διενόφιλων**

**Πίνακας 1**

Σχετική ταχύτητα	Υποκαταστάτης δότης ηλεκτρονίων X
6700	COCl
155	PhSO <sub>2</sub>
18	PhCO
4	COCH <sub>3</sub>
1.1	CN
1.0	COOCH <sub>3</sub>

Συνεχίζοντας με τις στερεοχημικές παρεμποδίσεις παρατηρείται πως τα *trans* διενόφιλα αντιδρούν γρηγορότερα από τα *cis* ισομερή τους λόγω μειωμένης εμφάνισης αυτών των φαινομένων (Εικόνα 3).<sup>1,2</sup>

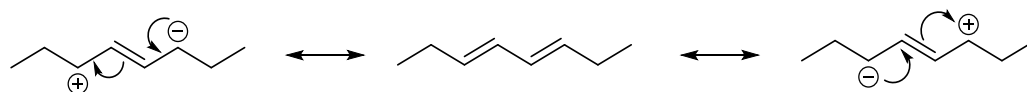


**Εικόνα 3 : Σύγκριση ταχύτητας αντίδρασης των *trans* και *cis* διενόφιλων.**

### 1.1.2 Το διένιο

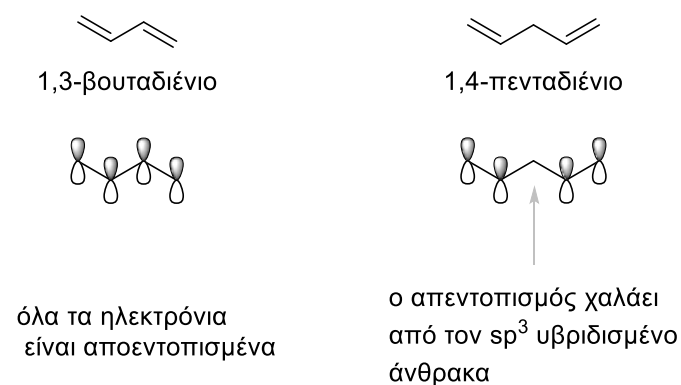
Το διένιο, μια ομοιοπολική ένωση αποτελείται από δύο διπλούς δεσμούς κυρίως μεταξύ των ατόμων άνθρακα. Η διαφορετική διάταξη των διπλών δεσμών στο διένιο μπορεί να έχει διάφορες επιπτώσεις στη σταθερότητα και τη δραστηκότητα των ενώσεων.<sup>1,2</sup>

Η σταθερότητα των συζυγών διενίων είναι υψηλότερη σε σύγκριση με τα μη συζυγή διένια λόγω παραγόντων όπως ο απεντοπισμός του φορτίου. Η δομή συντονισμού που παρατίθεται παρακάτω στην Εικόνα 4 δείχνει τον απεντοπισμό του φορτίου που λαμβάνει χώρα στους τέσσερις άνθρακες του συζυγούς διενίου. Αυτός ο απεντοπισμός του φορτίου βοηθά στη σταθεροποίηση του συζυγούς διενίου.<sup>2</sup>



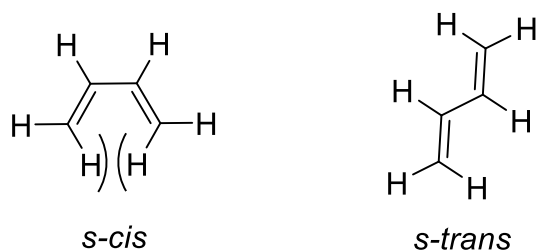
**Εικόνα 4: Απεντοπισμός του φορτίου στο διένιο.**

Η δομή της ένωσης επηρεάζεται από την ενέργεια υβριδισμού. Για παράδειγμα, στην περίπτωση του 1,3-βουταδιενίου, οι άνθρακες με μονό δεσμό είναι  $sp^2$  υβριδισμένοι, ενώ στα μη συζυγή διένια, για παράδειγμα στο 1,4-πενταδιένιο, οι άνθρακες είναι  $sp^3$  υβριδισμένοι (Εικόνα 5). Αυτή η διαφορά δείχνει ότι ο χαρακτήρας "s" είναι μεγαλύτερος στα συζυγή διένια, γεγονός που καθιστά τον απλό δεσμό ισχυρότερο και μικρότερο από αυτόν ενός συνηθισμένου αλκανικού δεσμού C-C.<sup>1,2</sup>



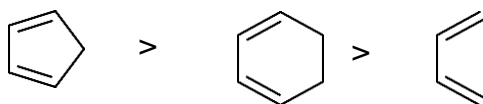
**Εικόνα 5**

Τα συζυγή διένια έχουν δύο διαφορετικούς τύπους διαμόρφωσης, τη διαμόρφωση *s-cis* και τη διαμόρφωση *s-trans*, λόγω της ελεύθερης περιστροφής του  $\sigma$ -δεσμού των διενίων. Όταν οι δύο δεσμοί είναι *cis*, τότε το διένιο ονομάζεται *s-cis* και όταν οι δύο δεσμοί είναι *trans*, τότε ονομάζεται *s-trans*. Η ενέργεια του *s-trans* είναι χαμηλότερη από εκείνη του *s-cis*. Από τις διαμορφώσεις *cis* και *trans*, η διαμόρφωση *cis* είναι λιγότερο σταθερή καθώς τα εσωτερικά υδρογόνα στα άτομα C-1 και C-4 βρίσκονται κοντά το ένα στο άλλο. Εξαιτίας αυτού, θα υπάρξει το αποτέλεσμα μιας μικρής απόθησης van der Waals. Αυτό οδηγεί στη μεγαλύτερη ενέργεια της διαμόρφωσης *s-cis*, κατά περίπου 2,3kcal/mol. Παρά τη μεγαλύτερη σταθερότητα του *s-trans*, ευνοείται η *s-cis* διαμόρφωση (Εικόνα 6).<sup>1,2</sup>



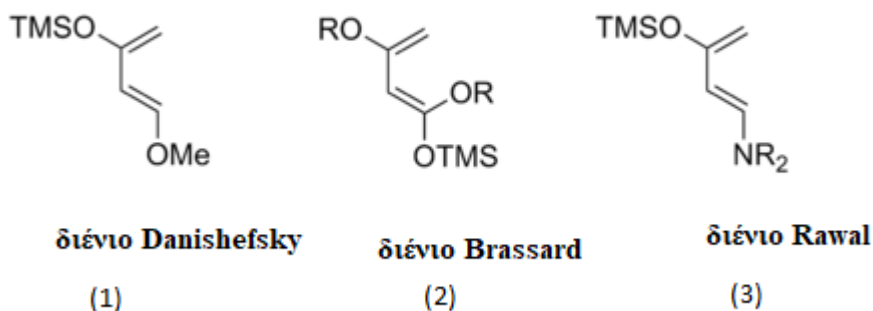
**Εικόνα 6: s-cis και s-trans Διαμόρφωση του 1,3-βουταδιενίου**

Η αντίδραση Diels – Alder λαμβάνει χώρα μόνο όταν το διένιο βρεθεί σε *s – cis* διαμόρφωση. Η διαμόρφωση ενός απλού δεσμού που διαχωρίζει δύο διπλούς δεσμούς στην οποία η διέδρη γωνία του διπλού δεσμού είναι  $0^\circ$ , μπορεί να αναφέρεται ως διαμόρφωση *s-cis*. Το "s" στο *s-cis* σημαίνει *single*. Όταν η ένωση που δρα ως διένιο βρίσκεται στην *s – trans* διαμόρφωση της τα άκρα του διενίου είναι πολύ μακριά μεταξύ τους για να αντιδράσουν με το διενόφιλο. Κάποια διένια είναι αδύνατον να υιοθετήσουν την *s - cis* διαμόρφωση και επομένως είναι αδρανή σε αντιδράσεις Diels – Alder. Αντίθετα τα κυκλικά διένια είναι ιδιαίτερα δραστικά εφόσον βρίσκονται σε *s – cis* διαμόρφωση (Εικόνα 7). Στις αντιδράσεις κανονικής ηλεκτρονιακής απαίτησης, αλκένια πλούσια ηλεκτρονιακά είναι πιο δραστικά, ενώ σε αντιδράσεις ανάστροφης ηλεκτρονιακής απαίτησης, τα αλκένια ηλεκτρονιακά φτωχά είναι πιο δραστικά.<sup>1,2</sup>

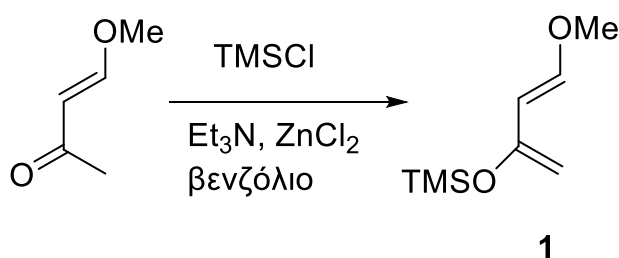


**Εικόνα 7: Σειρά δραστικότητας κυκλικών διενίων.**

Ένα εξαιρετικά δραστικό διένιο είναι το 1-μεθοξυ-3-τριμεθυλοσιλοξυ-1,3-βουταδιένιο, γνωστό και ως διένιο Danishefsky **1**.<sup>4</sup> Έχει ιδιαίτερη συνθετική χρησιμότητα ως μέσο δημιουργία μιας α,β-ακόρεστης κυκλοεξενόνης με την απομάκρυνση του 1-μεθοξυ υποκαταστάτη μετά την αποπροστασία του ένολου σίλυλο αιθέρα (Σχήμα 3). Άλλα συνθετικά χρήσιμα παράγωγα του διενίου Danishefsky **1** περιλαμβάνουν 1,3-αλκοξυ-1-τριμεθυλοσιλοξυ-1,3-βουταδιένια ή διένια Brassard **2**<sup>5</sup> και 1-διαλκυλοαμινο-3-τριμεθυλοσιλοξυ-1,3-βουταδιένια ή διένια Rawal **3**<sup>6</sup> (Εικόνα 8). Η αυξημένη δραστικότητα αυτών και παρόμοιων διενίων είναι αποτέλεσμα των συνεργειακών συνεισφορών από δότες ομάδων στα C1 και C3, αυξάνοντας το HOMO σημαντικά πάνω από αυτό ενός παρεμφερούς μονοϋποκατεστημένου διενίου.<sup>7</sup>



**Εικόνα 8: Τα διένια Danishefsky 1, Brassard 2 και Rawal 3.**



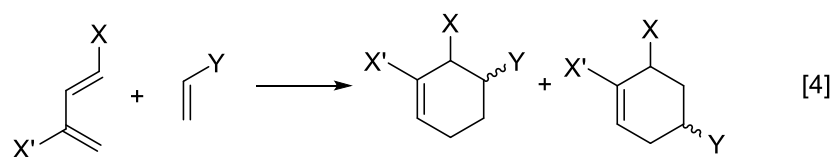
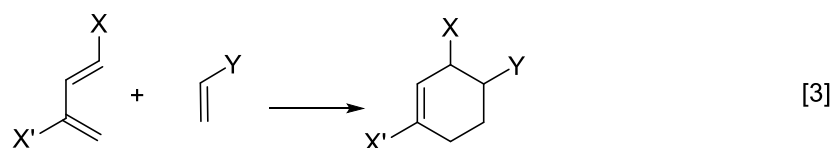
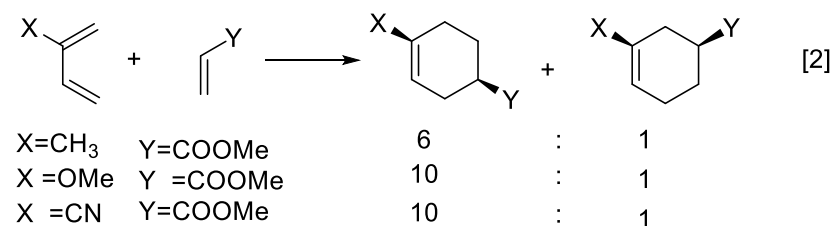
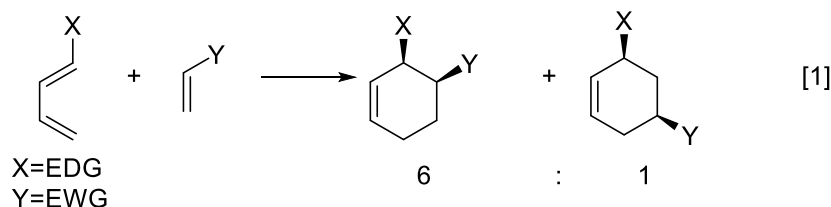
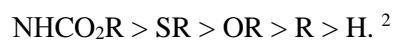
**Σχήμα 3: Το διένιο Danishefsky 1**

### 1.1.3 Η τοποεκλεκτικότητα της αντίδρασης Diels-Alder

Τα παρατηρούμενα μοτίβα τοποεπιλεκτικότητας στις αντιδράσεις Diels-Alder των υποκατεστημένων συστημάτων εξηγούνται επίσης με τη χρήση της ανάλυσης των μοριακών τροχιακών (FMO). Ο υπολογισμός της ενέργειας και των συντελεστών τροχιακών των συνοριακών τροχιακών των συστατικών δίνει μια εικόνα που συμφωνεί καλά με την πιο ευθεία ανάλυση του φαινομένου συντονισμού των υποκαταστατών. Μπορούμε να προβλέψουμε με ευκολία το κύριο ισομερές που θα προκύψει από μια αντίδραση Diels-Alder ενός ζεύγους διενίου-διενόφιλου, αν θεωρήσουμε ότι τα κέντρα με τους μεγαλύτερους συντελεστές συνοριακών τροχιακών θα αντιδράσουν πιο εύκολα όταν ταιριάζουν, δηλαδή ο μέγιστος συντελεστής HOMO θα αντιδράσει πιο εύκολα με το μέγιστο συντελεστή LUMO, παρά το αντίθετο.<sup>1,2,8</sup>

Στις αντιδράσεις Diels-Alder κανονικής απαίτησης, έχουμε 4 περιπτώσεις ανάλογα με τους υποκαταστάτες που φέρουν το διένιο και το διενόφιλο αντίστοιχα. Όταν το διένιο φέρει υποκαταστάτη στη θέση 1 και αντιδρά με μονο-υποκατεστημένα διενόφιλα λαμβάνουμε κατά προτίμηση τα << ορθο>>-προϊόντα (συνήθως με αναλογία 6:1) Σχήμα 4, εξίσωση 1. Όταν το διένιο φέρνει υποκαταστάτη στη θέση 2 και αντιδρά με μονο-υποκατεστημένα διενόφιλα λαμβάνουμε κατά προτίμηση << παρα>>-προϊόντα(συνήθως με αναλογία 6:1-10:1) (Σχήμα 4) εξίσωση 2. Στην περίπτωση της πολλαπλής υποκατάστασης οι υποκαταστάτες δρουν είτε

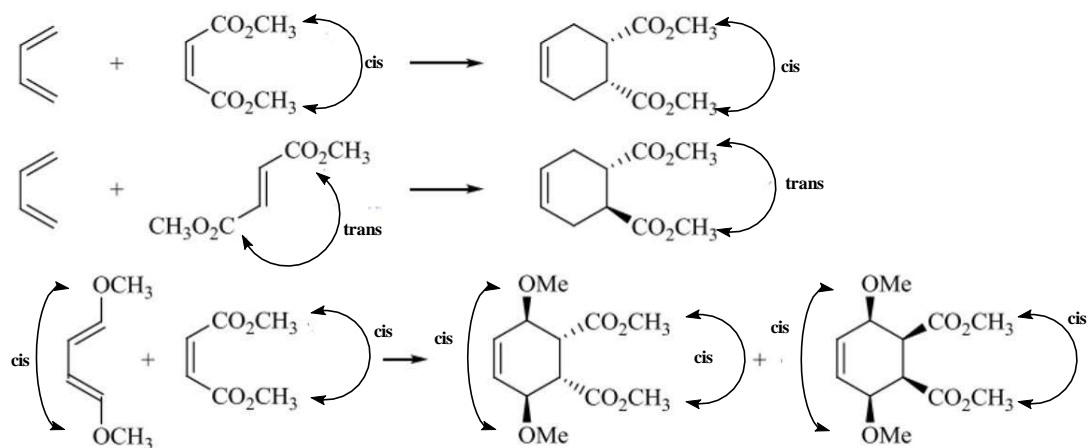
συνεργατικά (Σχήμα 4) εξίσωση 3 είτε ανταγωνιστικά (Σχήμα 4) εξίσωση 4 για το τοποεκλεκτικό αποτέλεσμα. Για τους υποκαταστάτες του διενίου ισχύει γενικά η ακόλουθη σειρά:



#### Σχήμα 4: Πιθανά ισομερή κυκλοπροσθήκης

##### 1.1.4 Η στερεοεκλεκτικότητα και στερεοειδικότητα της Diels-Alder αντίδρασης.

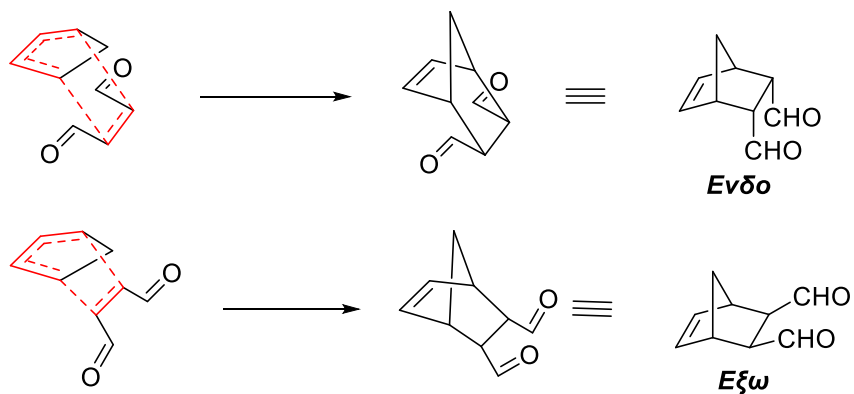
Οι αντιδράσεις Diels-Alder χαρακτηρίζονται ως στερεοειδικές αντιδράσεις αφού είναι σύγχρονες κυκλοπροσθήκες και η προσέγγιση των τροχιακών γίνεται με *ss* χαρακτήρα, κατά συνέπεια η γεωμετρία τόσο του διενίου όσο και του διενόφιλου διατηρούνται στο προϊόν της αντίδρασης (αρχή της *cis*-προσθήκης). Η αρχή της *cis*-προσθήκης βρίσκει εφαρμογή μόνο ως υποκαταστάτες του ίδιου αντιδρώντος (διένιο, διενόφιλο) (Εικόνα 8).<sup>1,2</sup>



**Εικόνα 8: Αρχή της *cis*-προσθήκης**

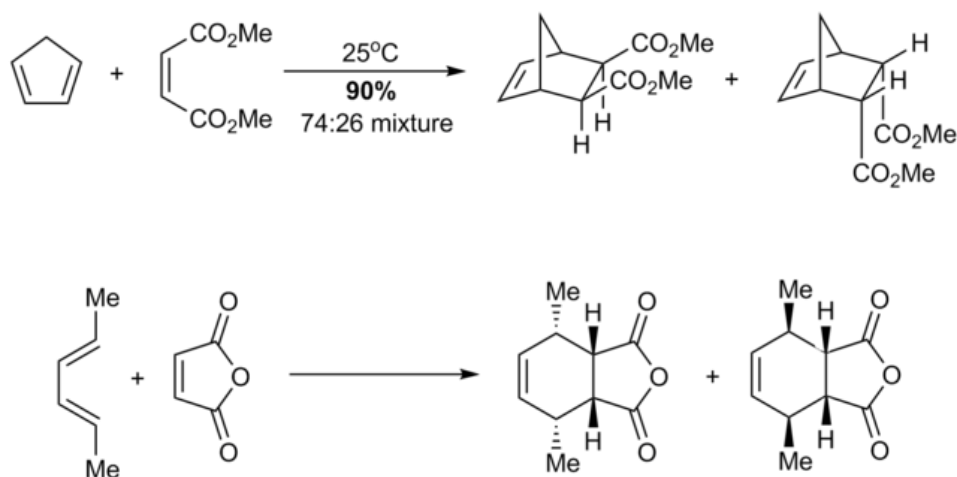
Η στερεοεκλεκτικότητα αναφέρεται στην ικανότητα μιας αντίδρασης να παράγει δύο διαφορετικά στερεοχημικά αποτελέσματα, ανάλογα με τον προσανατολισμό των αντιδρώντων, όταν αντιδρούν μεταξύ τους. Πιο συγκεκριμένα οι στερεοχημικές πληροφορίες των αντιδρώντων διατηρούνται στα προϊόντα, για παράδειγμα E-και Z-διενόφιλα οδηγούν σε σύμπλοκα με αντίστοιχη *syn*(*syn*) ή *anti*(*anti*)-στερεοχημεία. Στην περίπτωση που έχουμε ασύμμετρα διενόφιλα έχουμε δυο διαφορετικές μεταβατικές καταστάσεις την *endo*(*endo*) και την *exo*(*exo*) μεταβατική κατάσταση, που η κάθε μία οδηγεί σε προϊόντα διαφορετικής στερεοχημείας. Στο πλαίσιο της αντίδρασης Diels-Alder, η μεταβατική κατάσταση στην οποία ο σημαντικότερος υποκαταστάτης στο διενόφιλο είναι προσανατολισμένος προς το σύστημα π του διενίου και ολισθαίνει κάτω από αυτό καθώς πραγματοποιείται η αντίδραση είναι γνωστή ως *endo*-μεταβατική κατάσταση, ενώ η εναλλακτική *exo*-μεταβατική κατάσταση είναι προσανατολισμένη μακριά από αυτό. Η κατάσταση μετάβασης *endo* προτιμάται συνήθως λόγω της ευνοϊκής αλληλεπίδρασης μεταξύ των συστημάτων π του διενόφιλου και του διενίου, γνωστής ως κανόνας *endo* Alder<sup>9</sup>. Αυτή η αλληλεπίδραση περιγράφεται ως δευτερεύον φαινόμενο τροχιακών, αν και οι διπολικές και οι έλξεις van der Waals και ο διαλύτης μπορούν επίσης να διαδραματίσουν ρόλο.<sup>10,11</sup> Ωστόσο, σε περιπτώσεις όπου το διένιο είναι έντονα υποκατεστημένο, το διενόφιλο είναι πολύ ογκώδες ή η αντίδραση είναι αντιστρεπτή (όπως με φουράνιο ως διένιο), οι στερικές επιδράσεις μπορούν να παρακάμψουν την κανονική εκλεκτικότητα *endo* και να ευνοήσουν το ισομερές *exo* (Εικόνα 9).<sup>12</sup>





**Εικόνα 9: Endo και exo μεταβατική κατάσταση.**

Ο *endo* κανόνας βρίσκει μεγάλη εφαρμογή στις αντιδράσεις των κυκλικών διενίων καθώς και στις αντιδράσεις των κυκλικών διενόφιλων (Εικόνα 10).<sup>1,2</sup>

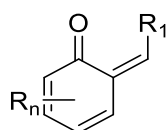


**Εικόνα 10: Κυρίαρχο προϊόν αποτελεί το προϊόν της *endo* μεταβατικής κατάστασης.**

Η *endo* εκλεκτικότητα βρίσκει εφαρμογή και στις αντιδράσεις ανάστροφης ηλεκτρονιακής απαίτησης.

### 1.2 Ορθο-κινονομεθίδια (o-QMs)

Τα ορθο-κινονομεθίδια (o-QMs) αποτελούν μια κατηγορία οργανικών ενώσεων, που η δομή τους αποτελείται από ένα κυκλοεξαδιένιο με μια κετονομάδα και με μια εξωκυκλική μεθυλενική ομάδα είτε με ή χωρίς υποκαταστάτες (Εικόνα 11).



**Εικόνα 11 : Γενικός τύπος των o-QMs**

Τα ορθο-κινονομεθίδια (o-QMs) είναι ένας τύπος δραστικών ενώσεων που είναι σχετικά νέα στο πεδίο της ολικής σύνθεσης σε σύγκριση με άλλα ενδιάμεσα όπως για παράδειγμα οι ρίζες, τα καρβοκατιόντα και τα καρβένια. Η ύπαρξη των o-QM αναφέρθηκε για πρώτη φορά το 1907 από τον Fries,<sup>13</sup> αλλά μόνο πολλές δεκαετίες αργότερα παρατηρήθηκαν χρησιμοποιώντας φασματοσκοπία IR χαμηλής θερμοκρασίας από τους McIntosh και Chapman.<sup>14</sup> Άμεσες αποδείξεις για την ύπαρξή τους δεν παρασχέθηκαν μέχρι το 1998 όταν ο Amouri έλυσε τις κρυσταλλικές δομές ακτίνων X των o-QM.<sup>15</sup> Ως βραχύβια και ιδιαίτερα δραστικά διένια, τα ορθο-κινονομεθίδια (o-QM) έχουν μελετηθεί και βρει εφαρμογή εκτενώς στην οργανική σύνθεση,<sup>16</sup> τη χημεία υλικών<sup>17</sup> και τη βιολογία<sup>18</sup> τις τελευταίες δεκαετίες. Η υψηλή δραστικότητά τους οφείλεται κυρίως στην κινητήρια δύναμή τους για ταχεία ανάκτηση της αρωματικότητας τους μέσω πυρηνόφιλης προσθήκης Michael, κυκλοπροσθήκης με ένα διενόφιλο με 2π ηλεκτρόνια ή οξακυκλοποίησης 6π ηλεκτρονίων. Όταν αυτά τα o-QMs (δραστικά ενδιάμεσα προϊόντα) αντιδράσουν με το διενόφιλο των 2π ηλεκτρονίων, υφίσταται μια σύγχρονη ή σταδιακή Diels-Alder κυκλοπροσθήκη για τη δημιουργία ενός [4+2] κυκλοπροϊόντος.<sup>19-21</sup> Γενικά, τα o-QM χρησιμεύουν ως διένια φτωχά σε ηλεκτρόνια και υφίστανται αντιδράσεις αντίστροφης ηλεκτρονιακής απαίτησης ετερο-Diels-Alder. Σχηματίζονται με την οξείδωση ορθο-υποκατεστημένων αρενίων και είναι γνωστό ότι έχουν υψηλή δραστικότητα και ευρύ φάσμα εφαρμογών στην οργανική σύνθεση.<sup>22-24</sup>

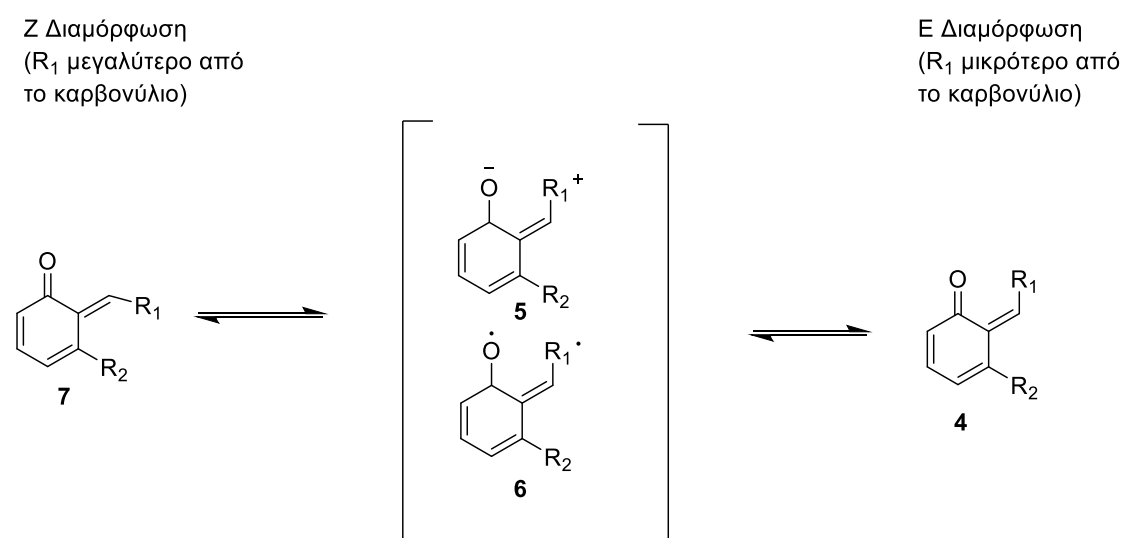
Στην οργανική σύνθεση, τα o-QMs έχουν χρησιμοποιηθεί ως συνθετικά ενδιάμεσα προϊόντα για την παρασκευή μεγάλης ποικιλίας φυσικών προϊόντων και άλλων πολύπλοκων μορίων. Τα o-QM έχουν χρησιμοποιηθεί ως αντιδραστήρια σε μια ποικιλία αντιδράσεων, που περιλαμβάνει το σχηματισμό δεσμών C-C, του σχηματισμού δεσμών C-N και αντιδράσεων Diels-Alder. Έχουν χρησιμοποιηθεί επίσης ως ηλεκτρονιόφιλα σε αντιδράσεις ηλεκτρονιόφιλης αρωματικής υποκατάστασης, ως πυρηνόφιλα σε αντιδράσεις πυρηνόφιλης προσθήκης και ως ενδιάμεσα προϊόντα σε αλυσιδωτές αντιδράσεις.<sup>16</sup>

Στη βιολογία, τα o-QMs έχουν βρεθεί να έχουν αντιφλεγμονώδεις και αντιοξειδωτικές ιδιότητες και έχουν μελετηθεί για την πιθανή χρήση τους ως θεραπευτικά.<sup>25</sup> Επιπλέον, λειτουργούν και ως οι απόλυτες κυτταροτοξίνες που είναι υπεύθυνες για τη λειτουργία παραγόντων όπως τα αντικαρκινικά φάρμακα, τα αντιβιοτικά και οι αλκυλιωτές DNA στη βιολογική χημεία.<sup>26-29</sup> Αργότερα, αποδείχθηκε ότι τα QM δεν είναι τα υπεύθυνα αντιδραστήρια που διασυνδέουν το DNA, αλλά πιθανώς περιλαμβάνουν το μεταβολικό σχηματισμό φορμαλδεΐδης.<sup>30</sup> Για την κατανόηση της χημείας του αντινεοπλασματικού αντιβιοτικού ανθρακυκλίνης, έχει κατασκευαστεί και χαρακτηριστεί πλήρως ένα απλό σταθερό o-QM. Η αντίδραση του κινονομεθιδίου με πυρηνόφιλα, συμπεριλαμβανομένης της 2',3'-ισοπροπυλιδενoadenosίνης έχει εξεταστεί.<sup>31-33</sup> Αρκετά σημαντικά κλινικά φάρμακα όπως το σισπλατιν, τα ψωραλένια και η μιτομυκίνη C είναι γνωστό ότι επάγουν το σχηματισμό DNA

ISC (interstrand cross-links), που μπορεί να διαταράξει τη συντήρηση και την αναπαραγωγή των κυττάρων.<sup>34</sup> Τόσο οι αναγωγικοί όσο και οι οξειδωτικοί μεταβολισμοί σχηματίζουν κινονομεθίδια και έχουν γίνει ένα πολύ σημαντικό θέμα στο σχεδιασμό φαρμάκων και την ασφάλεια των φαρμάκων. Έχουν επίσης μελετηθεί για την ικανότητά τους να τροποποιούν πρωτεΐνες, αμινοξέα και άλλα βιομόρια, να αναστέλλουν την δράση ορισμένων ενζύμων, γεγονός που τα καθιστά δυνητικά εργαλεία για την ανάπτυξη νέων φαρμάκων και διαγνωστικών παραγόντων. Παρόλο που τα ορθο-κινονομεθίδια ερευνήθηκαν λεπτομερώς πριν από 50 χρόνια, τα τελευταία χρόνια έχουν επιφέρει μια αναγέννηση στη χημεία τους.

Στη χημεία των υλικών, τα ο-QM έχουν χρησιμοποιηθεί στη σύνθεση οργανικών υλικών με μοναδικές ηλεκτρονικές, οπτικές και μαγνητικές ιδιότητες. Έχουν επίσης χρησιμοποιηθεί για την παρασκευή νέων τύπων πολυμερών και άλλων υλικών με μοναδικές δομές και ιδιότητες.<sup>17</sup>

Τα κινονομεθίδια υπάρχουν σε γεωμετρικά ισομερή E/Z που είναι ασταθή στη φύση τους και συμπεριφέρονται ως συνδυασμός φορτισμένων διπόλων και διριζικών δομών. Η κατανομή μεταξύ αυτών των γεωμετρικών ισομερών πιθανολογείται πως προκύπτει από τις διαφορές μεταξύ των μη δεσμικών αλληλεπιδράσεων, δηλαδή από τις στερεοχημικές αλληλεπιδράσεις. Αν για παράδειγμα από στερική άποψη ο υποκαταστάτης R<sub>1</sub> είναι μικρότερος από το οξυγόνο, τότε προτιμάται η διαμόρφωση E. Ωστόσο, αν αυξηθεί το μέγεθος του υποκαταστάτη R<sub>1</sub> μπορεί να προκαλέσει την επικράτηση της διαμόρφωσης Z (Σχήμα 5). Η αναλογία E/Z αποδεικνύεται σημαντική για τη ρύθμιση του διαστερεοεκλεκτικού αποτελέσματος για τις κυκλοπροσθήκες Diels-Alder.



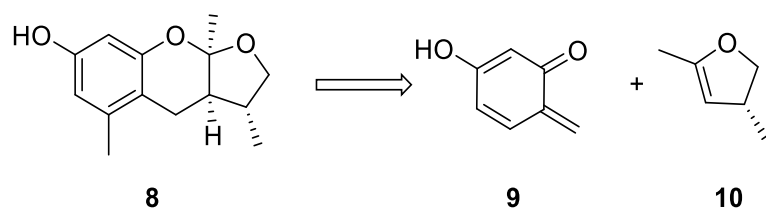
**Σχήμα 5:** Οι διαμορφώσεις Z και E των ο-QMs

### 1.2.1 Σύνθεση o-QMs

Με την πάροδο του χρόνου έχουν αναπτυχθεί διάφορες μέθοδοι για τη δημιουργία o-QMs, οι οποίες είναι χρήσιμες για τη δημιουργία μιας ποικιλίας αρωματικών μορίων. Οι μέθοδοι αυτές έχουν εφαρμοστεί για την επιτυχή σύνθεση πολύπλοκων φυσικών προϊόντων. Τα τελευταία χρόνια, οι πιο συχνά χρησιμοποιούμενες μέθοδοι ήταν φωτοχημικές αντιδράσεις των υποκατεστημένων με ο-(α-φαινυλο) φαινολών ή θερμικές αντιδράσεις διαφόρων υποκαταστατών στον βενζολικό δακτύλιο των ορθο-μεθυλενοακετοξυφαινολών. Άλλες μέθοδοι, όπως η χρήση οξέων Lewis, βάσεων και χημικών οξειδωτικών, έχουν επίσης χρησιμοποιηθεί για τη δημιουργία o-QMs. Η επιλογή της μεθόδου για τη δημιουργία o-QMs συνδέεται συχνά στενά με την προβλεπόμενη χρήση των o-QMs.

#### Θερμική σύνθεση

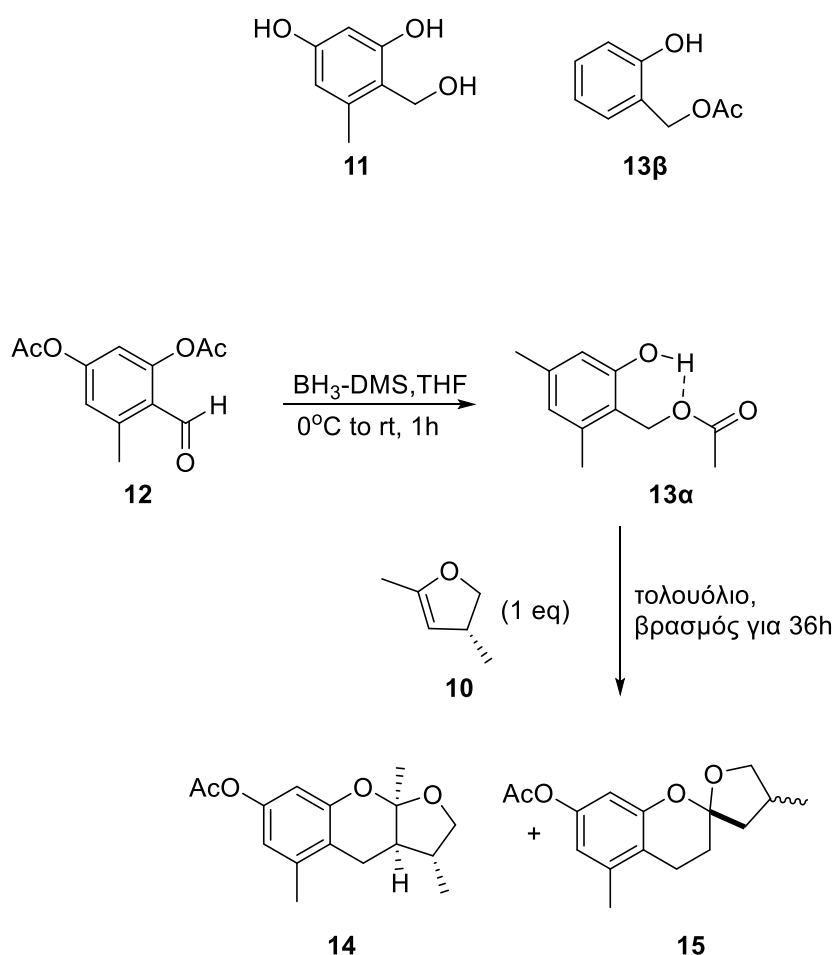
Μεταξύ των χρησιμοποιούμενων διαδικασιών για την παραγωγή o-QMs, οι πιο συνηθισμένες είναι η θερμική και η σύνθεση παρουσία βάσης. Σε αυτές τις μεθόδους έχει παρατηρηθεί εξαιρετική στερεοεκλεκτικότητα με πολύ καλές αποδόσεις των αντίστοιχων προϊόντων. Η χρήση οξέος για τη δημιουργία o-QMs είναι λιγότερο διαδεδομένη λόγω της χαμηλής συμβατότητάς του με διενόφιλα και της τάσης του να παράγει προϊόντα χαμηλής στερεοεκλεκτικότητας. Ο Baldwin και οι συνεργάτες του ανέπτυξαν μια αποτελεσματική μέθοδο για τη δημιουργία o-QMs από ορθο-μεθυλενοακετοξυφαινόλες, η οποία εφαρμόστηκε στη βιομιμητική σύνθεση της (±)-αλβοατρίνης (Σχήμα 6).<sup>35</sup> Η αλβοατρίνη **8** είναι ένα φυτοτοξικό φυσικό προϊόν, και η βιοσύνθεσή του έχει πραγματοποιηθεί μέσω αντίδραση ετερο-Diels-Alder ενός ορθο-κινονομεθιδίου που προέρχεται από ορκινόλη **9** και (R)-4,5-διυδρο-2,4-διμεθυλοφουράνιο **10**.



#### Σχήμα 6: Ρετροσύνθεση της αλβοατρίνης.

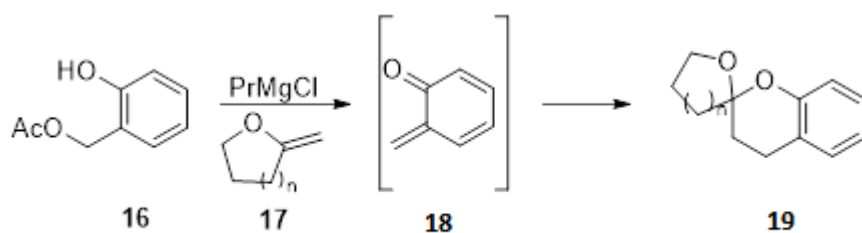
Ο Baldwin πρότεινε ότι η αφυδάτωση της αντίστοιχης υδροξυμεθυλοορκινόλης του παραγώγου **11** θα έδινε o-QM. Η ένωση **11** ελήφθη με αναγωγή της πρόδρομης ουσίας **13β**, η οποία βρέθηκε ασταθής και αποσυντέθηκε γρήγορα στις συνθήκες της αντίδρασης. Παρασκευάστηκε η ένωση **12** η οποία ανάχθηκε στην αντίστοιχη της αλκοόλη, με την σειρά της η αλκοόλη υποβλήθηκε σε μετεστεροποίηση για να δώσει μια ορθο-μεθυλενοακετοξυφαινόλη **13α** υπό θερμικές συνθήκες (Σχήμα 7). Η θέρμανση του **13α** παρουσία διμεθυλοφουρανίου **10** οδήγησε στο κύριο προϊόν ακετυλοαλβοατρίνη **14** (63%) και

ένα αδιαχώριστο μείγμα διαστεροεισομερών **15** (25%). Η απακυλίωση του **14** έδωσε την επιθυμητή (±)-αλβοατρίνη, η οποία βρέθηκε να έχει ταυτόσημα φαρματικά δεδομένα με τη φυσική (±)-αλβοατρίνη. Ο ενδομοριακός δεσμός υδρογόνου μπορεί να διευκολύνει την απομάκρυνση του οξικού οξέος κατά τη θέρμανση μέσω μιας εξαμελούς μεταβατικής κατάστασης, με αποτέλεσμα το ορθο-κινονομεθίδιο.



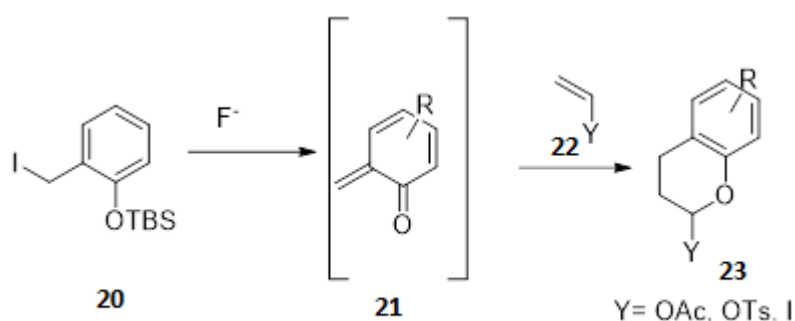
#### Σχήμα 7: Σύνθεση ακετυλιωμένης (±)-αλβοατρίνης **14**.

Ο Christopher Bray ανέφερε μια μέθοδο για τη δημιουργία ο-QM με αποπρωτονίωση του ορθο-υδροξυφαινυλο μεθυλ-οξικού **16** με  $\text{PrMgCl}$  σε ήπιες ανιονικές συνθήκες αντίδρασης.<sup>36</sup> Η μέθοδος αυτή αντιδρά με *exo*-ενολικούς αιθέρες **17** ως σύστημα 2π ηλεκτρονίων σε αντιδράσεις ετερο-Diels-Alder (HDA) για την παραγωγή μονο-φαινυλικών σπειροκεταλών **19** (Σχήμα 8). Αυτή η αποτελεσματική και απλή στρατηγική εφαρμόζεται ευρέως στη σύνθεση φυσικών προϊόντων όπως το βερκελικό οξύ,<sup>37</sup> η χαετοκουαδρίνη A<sup>38</sup> και η κεφαλοστατίνη<sup>39</sup>.



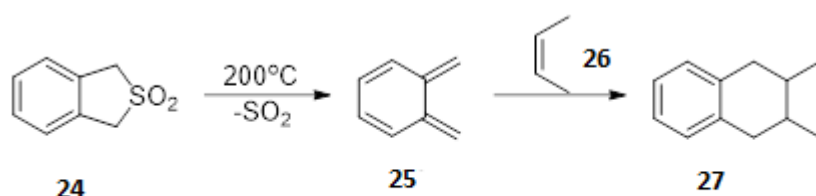
**Σχήμα 8: Παραγωγή o-QM με χρήση o-υδροξυφαινυλο μεθυλ- οξικού 16 και PrMgCl.**

Ο Rosellon και οι συνεργάτες του ανέπτυξαν μια μέθοδο για την παραγωγή των o-QMs **21** μέσω της επαγόμενης από φθορίδια αποσιλλίωσης σιλικικών παραγώγων ιωδιούχων ο-υδροξυφαινυλών **20** σε ήπιες πειραματικές συνθήκες (Σχήμα 9).<sup>40</sup>



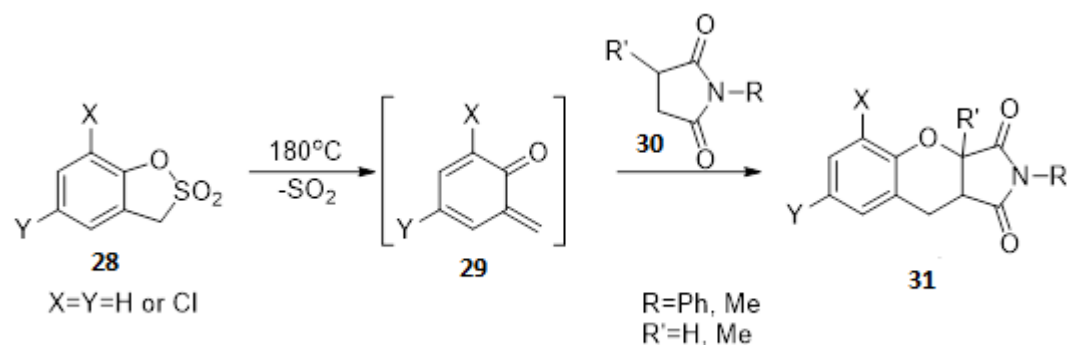
**Σχήμα 9: Σχηματισμός o-QMs μέσω αποσιλλίωσης που προκαλείται από φθόριο.**

Οι Dolatowska και Wojciechowski ανέφεραν τη θερμική απομάκρυνση του διοξειδίου του θείου από τα 1,3-διυδροβενζο[*c*]θειοφαιν-2,2-διοξείδια **24** για τη δημιουργία των αντίστοιχων 5,6-διμεθυλενοκυκλοεξα-1,3-διενίων **25**, τα οποία υφίστανται αντίδραση Diels-Alder με το αλκένιο **26** για να δώσουν την ένωση **27** (Σχήμα 10).<sup>41</sup>



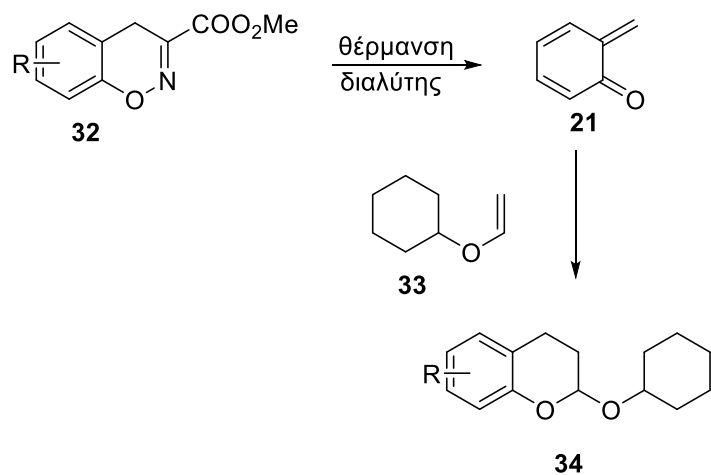
**Σχήμα 10: Παραγωγή o-QMs με θερμική απομάκρυνση του διοξειδίου του θείου.**

Η σουλτόνη του 3H-βενζο[d][1,2]οξαθειόλη 2,2-διοξειδίου **28** μπορεί να μετατραπεί σε ορθο-κινονομεθίδιο **29** μετά από απομάκρυνση του διοξειδίου του θείου υπό φωτοχημική ακτινοβολία. Αυτό το ορθο-κινονομεθίδιο **29** μπορεί στη συνέχεια να αντιδράσει με N-φαινυλο-μαλεϊμίδια **30** για την παραγωγή των αντίστοιχων προσθετικών προϊόντων **31** (Σχήμα 11).<sup>42</sup>



**Σχήμα 11:** Παραγωγή o-QM από βενζοσουλτόνες.

Ο Ohwada και οι συνεργάτες του ανέφεραν μια μέθοδο για τη δημιουργία o-QMs μέσω της αντίδρασης retro-Diels-Alder των 4H-1,2-βενζοξαζινών **32** σε θερμικές συνθήκες.<sup>43</sup> Οι o-QMs **21** που παράγονται με αυτόν τον τρόπο μπορούν στη συνέχεια να υποστούν αντίδραση Diels-Alder με βινυλοξυ-κυκλοεξάνιο **33** για την παραγωγή παραγώγων χρωμανίου **34** (Σχήμα 12).



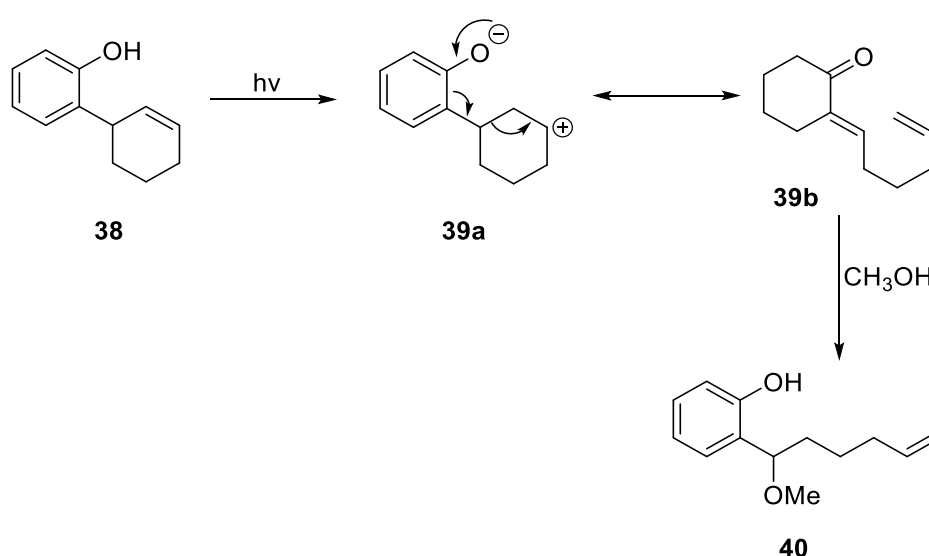
**Σχήμα 12:** Σχηματισμός o-QM μέσω της αντίδρασης retro-Diels-Alder των 4H-1,2-βενζοξαζινών **32**.

Τα o-QM μπορούν να παραχθούν με διάφορες μεθόδους όπως βλέπουμε στην Εικόνα 12. Η συνηθέστερη χρησιμοποιούμενη μέθοδος είναι η απόσπαση ενός σταθερού μορίου, συχνά ενός βενζυλικού υποκαταστάτη, η οποία έχει ως αποτέλεσμα το σχηματισμό λειτουργικών ομάδων όπως του μεθυλενίου και του α-καρβονυλίου και την επακόλουθη αποαρωματοποίηση. Για τη θερμολυτική παραγωγή ορθο-κινονομεθιδίων έχουν χρησιμοποιηθεί διάφορες πρόδρομες



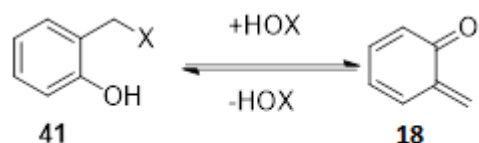


σχηματισμό ο-QM μέσω κατακερματισμού C-C ενός διόντος που σχηματίζεται με ενδομοριακή μεταφορά πρωτονίων σε διεγερμένη κατάσταση (ESIPT) από ένα παράγωγο ορθο-αλλυλοφαινόλης (Σχήμα 14).<sup>44</sup> Ο μηχανισμός πιστεύεται ότι περιλαμβάνει τον αρχικό σχηματισμό ενός διοντικού ενδιάμεσου προϊόντος με ESIPT από τη φαινολική υπομονάδα στον διπλό δεσμό, ακολουθούμενο από επακόλουθο σχηματισμό δεσμού C-C και άνοιγμα δακτυλίου, που οδηγεί στο σχηματισμό ο-QM, το οποίο στη συνέχεια παγιδεύεται από τον διαλύτη μεθανόλη για να δώσει την ένωση. Η άμεση εμπλοκή ενός ο-QM επιβεβαιώθηκε με φωτόλυση με λέιζερ flash χρησιμοποιώντας μήκη κύματος διέγερσης 266 nm σε διαλύτη ακετονιτρίλιο, η οποία παρήγαγε ένα καλά καθορισμένο σήμα με δύο μέγιστα γύρω από τα 300 και 400 nm.



**Σχήμα 14: Παραγωγή ο-QM μέσω κατακερματισμού C-C των διόντων.**

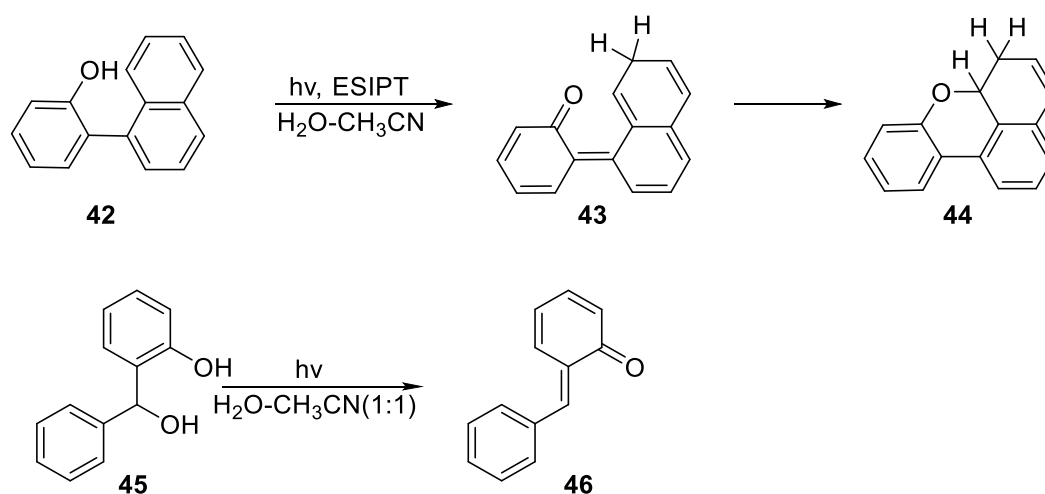
Έχει επίσης παρατηρηθεί η παραγωγή ο-QM μέσω φωτόλυσης flash ορθο-υδροξυβενζυλικών υποστρωμάτων σε υδατικό διάλυμα (Σχήμα 15). Η ο-QM **18** που παράγεται με αυτόν τον τρόπο μπορεί να μετατραπεί πίσω στην ορθο-υδροξυβενζυλική αλκοόλη μέσω ενυδάτωσης καταλυόμενης από ιόν υδρογόνου, η οποία πιστεύεται ότι συμβαίνει μέσω αρχικής πρωτονίωσης του καρβονυλικού οξυγόνου ακολουθούμενης από παγίδευση με νερό. Η μη καταλυόμενη ενυδάτωση, η οποία εξελίσσεται με βραδύτερο ρυθμό, πιστεύεται ότι συμβαίνει μέσω της πυρηνόφιλης προσβολής του νερού στην ομάδα μεθυλενίου του ο-QM.<sup>45</sup>



X= OH, O(p-CNC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>), (CH<sub>3</sub>)N<sup>+</sup>I<sup>-</sup>

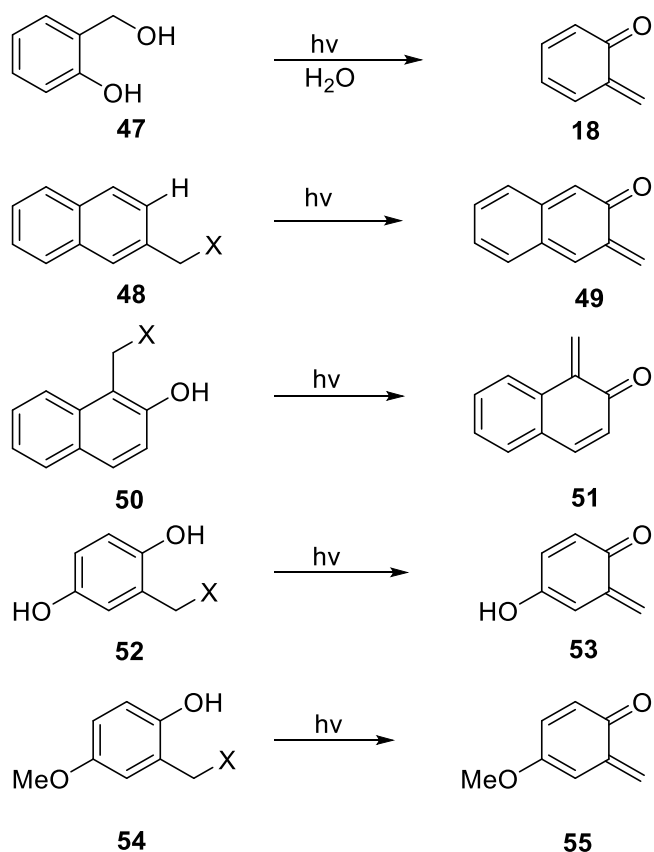
**Σχήμα 15: Φωτόλυση flash του υποστρώματος ο-υδροξυβενζυλίου 41 για την παραγωγή ο-QM.**

Ο Wan και οι συνεργάτες του ανέφεραν την παραγωγή του ορθο-κινονομεθιδίου **43** με ESIPT στην οποία ναφθαλομάδα δρα ως δέκτης πρωτονίων (Σχήμα 16).<sup>46</sup> Η αντίδραση διεξήχθη σε διάφορους διαλύτες, γεγονός που καταδεικνύει ότι η μεταφορά πρωτονίων είναι εγγενής.



**Σχήμα 16: Παραγωγή ο-QM με ESIPT.**

Οι Porik και Arumugam ανέφεραν την αποτελεσματική παραγωγή ορθο-κινονομεθιδίου από 2-υδροξυμεθυλοφαινόλη **47**. Η ισομερής 3-υδροξυ-2-ναφθαλινεμεθανόλη **48** και η 2-υδροξυ-1-ναφθαλινεμεθανόλη **50** οδήγησαν στα αντίστοιχα ο-NQMs, 3-μεθυλεν-3λ<sup>5</sup>-ναφθαλεν-2(1H)-ονη **49** και 1-μεθυλεναφθαλεν-2(1H)-ονη **51** Σχήμα 17.<sup>47-49</sup> Κατά τη διάρκεια της παραγωγής των ο-NQM **49** και **51** κατά τη φωτόλυση flash των πρόδρομων ουσιών αμμωνίου **48γ** και **50γ** ακολουθείται εντός της διάρκειας ενός παλμού λέιζερ, η ακτινοβόληση των **48α** και **50α**, καθώς και των αιθοξυπαραγώγων τους **48β** και **49β**, αυτή η ακτινοβόληση παρέχει ενδείξεις για την ανίχνευση κινητικής πρόδρομης ουσίας των ο-NQM. Ο ρυθμός σχηματισμού των ο-NQMs δεν εξαρτάται από το pH του διαλύματος (Σχήμα 17).

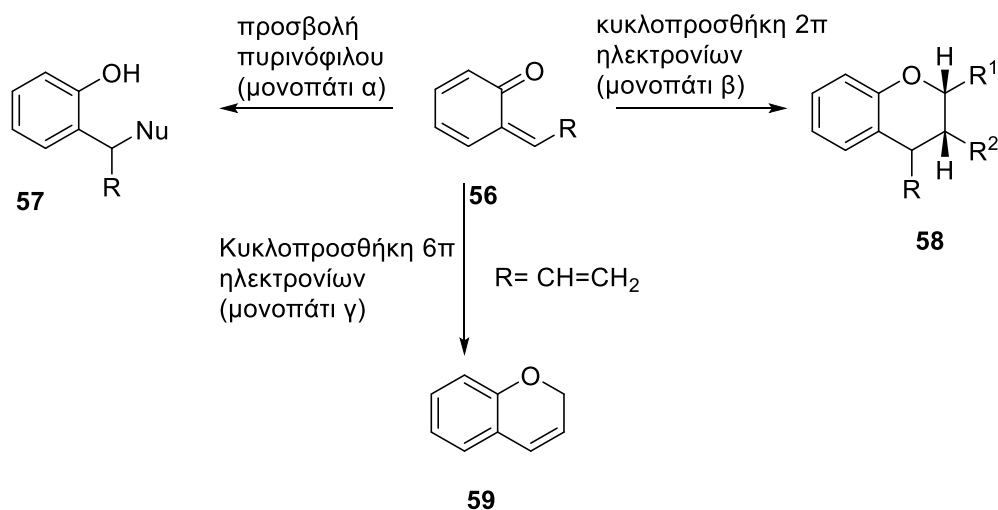


X = (a)CH, (b)OEt, (c)NMe<sub>3</sub>

**Σχήμα 17: Παραγωγή o-QM με τη χρήση φαινολικών παραγώγων.**

### 1.2.2 Δραστηκότητα των o-QMs

Τα ορθο-κινονομεθίδια (o-QM) είναι γνωστά για τον παροδικό τους χαρακτήρα, καθώς τείνουν να ανακτούν ταχέως την αρωματοκότητα τους, μέσω πυρινόφιλης προσθήκης Michael Σχήμα 18, μονοπάτι α ή μέσω κυκλοπροσθήκης με αντιδραστήρια με 2π ηλεκτρόνια Σχήμα 18, μονοπάτι β ή μέσω οξακυκλοποίησης 6π ηλεκτρονίων (Σχήμα 18), μονοπάτι γ.<sup>50-54</sup>

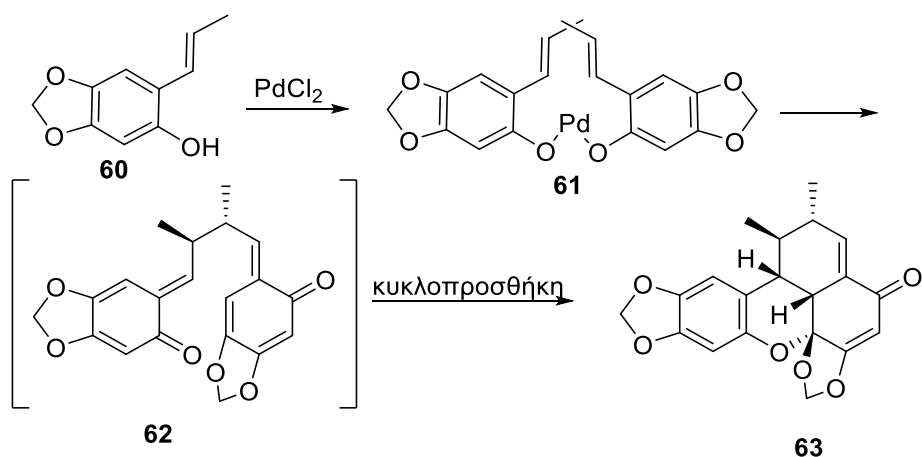


**Σχήμα 18: Πρωταρχικοί τρόποι αντίδρασης των o-QMs.**

Αυτή η ταχεία δραστηριότητα θεωρήθηκε ιστορικά ως πρόκληση στη συνθετική ανάπτυξη, με το ενδεχόμενο διμερισμού και τριμερισμού να προκαλεί συχνά δυσκολίες. Για να ξεπεραστεί αυτό, είναι σύνηθες να χρησιμοποιείται περίσσεια πυρινόφιλων ή διενεόφιλων συστατικών και να διατηρείται χαμηλή η συγκέντρωση o-QM προκειμένου να αποφευχθούν αυτά τα προβλήματα. Η μέθοδος παραγωγής των o-QM συνδέεται έτσι στενά με τον τρόπο με τον οποίο πρόκειται να χρησιμοποιηθούν.<sup>55-57</sup>

### 1.2.3 Σύνθεση φυσικών προϊόντων με την χρήση των o-QMs

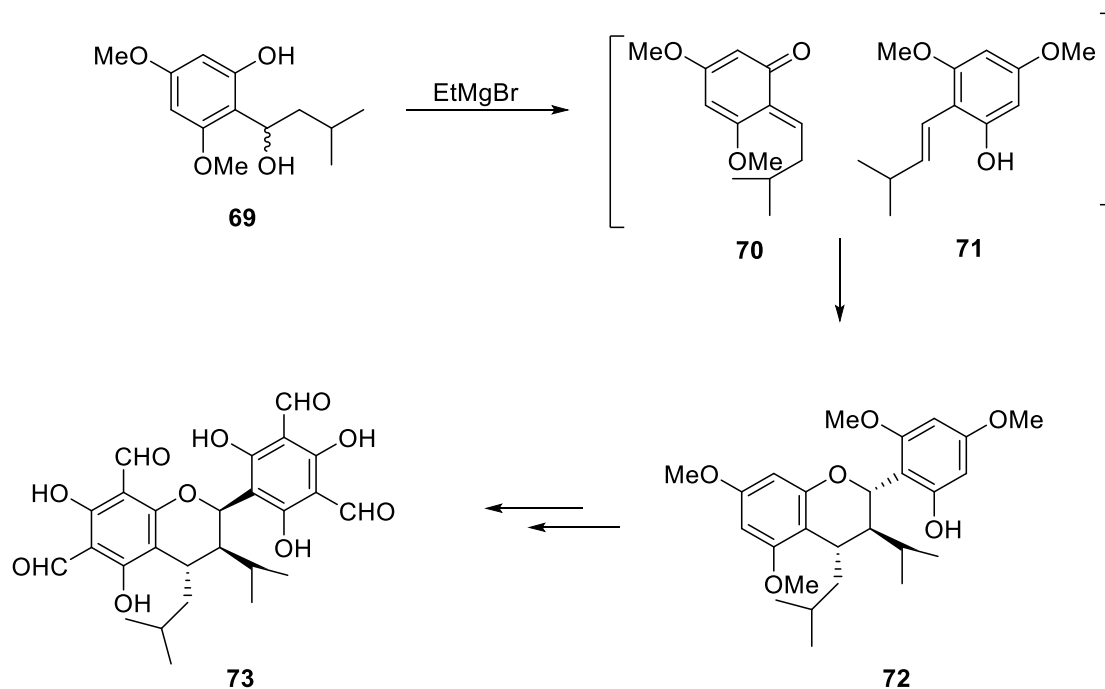
Στη δεκαετία του 1960 άρχισε να αναγνωρίζεται η χρησιμότητα των o-QMs, όπως αναφέρεται από τον Turner.<sup>58</sup> Ωστόσο, η πρώτη επιτυχής ολική σύνθεση με χρήση ενός o-QM, η βιομηχανική σύνθεση της καρπανόνης από τον Charman και τους συνεργάτες του, δεν έγινε πριν από το 1971.<sup>59</sup> Η σύνθεση αυτή περιελάμβανε την οξειδωτική σύζευξη της φαινόλης **60** με PdCl<sub>2</sub> για την παραγωγή του οθρο-κινονομεθιδίου **62** και την αυθόρμητη ενδομοριακή κυκλοπροσθήκη για την παραγωγή καρπανόνης **63**, αναδεικνύει την αποτελεσματικότητα της βιομηχανικής σύνθεσης στη δημιουργία πολύπλοκων μορίων (Σχήμα 19). Παρά την πρωτοποριακή αυτή συμβολή, ελάχιστες πρόσθετες συνθέσεις με χρήση o-QM πραγματοποιήθηκαν για αρκετά χρόνια μετά.



**Σχήμα 19: Σύνθεση της καρπανόνης από τον Charman (1971).**

Στη δεκαετία του 1990, διάφορες ερευνητικές ομάδες άρχισαν να χρησιμοποιούν ο-QM σε ολικές συνθέσεις. Ο Young και οι συνεργάτες του ήταν από τους πρώτους που χρησιμοποίησαν ένα ο-QM στη σύνθεση της θιελοκίνης **68**, ενός αναστολέα της φωσφολιπάσης A.<sup>60</sup> Επεξεργάστηκαν ένα άλας τεταρτοταγούς αμμωνίου **64** με TBAF για να αποπροστατεύσουν την σιλυλομάδα και να δημιουργήσουν του ο-QM **65**, το οποίο στη συνέχεια χρησιμοποιήθηκε σε εκλεκτική *in situ* κυκλοπροσθήκη με την ενολή **66** για να σχηματιστεί η πρόδρομη ένωση βενζοπυρανίου **67**, η οποία αργότερα μετατράπηκε σε θιελοκίνη **68** (Σχήμα 20).



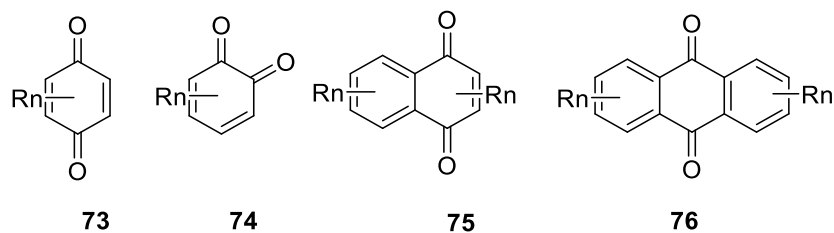


**Σχήμα 21: Διμερισμός για την παραγωγή της σιδεροξυλονάλης B 73 (1999).**

Η συχνότητα των αναφορών στα ορθο-κινονομεθίδια στη βιβλιογραφία αυξάνεται. Παρά την πρόσφατη αύξηση του ενδιαφέροντος για αυτά τα ενεργά ενδιάμεσα προϊόντα, είναι απίθανο να τα έχουμε κατανοήσει πλήρως. Είναι πιθανό ότι στο μέλλον θα θεωρηθούν εξίσου θεμελιώδη και σημαντικά με άλλα ενεργά ενδιάμεσα προϊόντα, όπως οι ρίζες, τα καρβένια και τα βενζίνια.

### 1.3 Κινόνες

Οι κινόνες είναι κυκλοεξαδιενονοδίνες των οποίων οι καρβονυλικές ομάδες μπορεί να είναι είτε 1,2 ή 1,4 μεταξύ τους. Οι κινόνες μπορούν να παρασκευαστούν με οξείδωση φαινολών ή ανιλινών, αν και συνήθως με κακή απόδοση. Ωστόσο, κατάλληλα διυποκατεστημένες φαινόλες ή ανιλίνες οξειδώνονται εύκολα για να δώσουν καλύτερες αποδόσεις. Οι 1,4-κινόνες παρασκευάζονται ευκολότερα και είναι σημαντικά πιο σταθερές από τις 1,2-κινόνες. Απαιτούνται πιο ήπιοι οξειδωτικοί παράγοντες για την πρόληψη περαιτέρω οξείδωσης των 1,2-κινονών. Οι κινόνες φέρουν ένα πρόθεμα που υποδεικνύει την προέλευση ("benzo-" για το βενζόλιο, "naphtho-" για το ναφθαλίνιο, "anthra-" για το ανθρακένιο) και το επίθεμα "-quinone" (Σχήμα 22).<sup>62</sup>



**Σχήμα 22: Δομές των κινονών :βενζοκινόνες (para-, ortho-) 73,74, ναφθοκινόνες 75, ανθρακινόνες 76.**

Οι βενζοκινόνες είναι μια κατηγορία φυσικών κινόνων που απαντώνται κυρίως σε ανώτερα φυτά, μύκητες, βακτήρια και στο ζωικό βασίλειο. Συμμετέχουν σε σημαντικές βιολογικές λειτουργίες όπως η βιοενεργειακή μεταφορά, η οξειδωτική φωσφορυλίωση και οι διαδικασίες μεταφοράς ηλεκτρονίων. Τα τελευταία χρόνια γίνεται όλο και πιο σαφές ότι ορισμένες από αυτές διαθέτουν ισχυρές αντιοξειδωτικές, αντιφλεγμονώδεις και αντικαρκινικές δραστηριότητες. Υπάρχει σαφώς ένα κοινό νήμα που διατρέχει αυτές τις δραστηριότητες και έχει διεξαχθεί μεγάλος αριθμός μελετών για την αποκάλυψη των μηχανισμών αυτών των δραστηριοτήτων.<sup>63</sup>

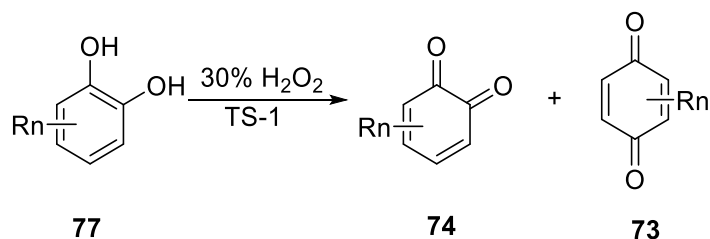
### 1.3.1 Βιογένεση των κινονών

Η πλειονότητα των ερευνών σχετικά με την προέλευση των βενζοκινονών έχει επικεντρωθεί σε μύκητες μούχλας όπως ο *Aspergillus fumigatus* και ο *Penicillium patulum*. Αυτοί οι μύκητες παράγουν κυρίως κινόνες μέσω της οδού του ακεταμαλονικού οξέος, η οποία οδηγεί σε κινόνες με πολυπρενυλικές πλευρικές αλυσίδες. Τα έντομα παράγουν επίσης βενζοκινόνες, όπως για παράδειγμα η μεθυλοβενζοκινόνη και η 2,3-διμεθυλο- και 2,5-διμεθυλοβενζοκινόνη, τις οποίες χρησιμοποιούν ως αμυντικό μηχανισμό. Ωστόσο, λιγότερα είναι γνωστά για τη βιογένεση των βενζοκινονών στα φυτά.<sup>64</sup>

### 1.3.2 Εργαστηριακή παρασκευή κινονών

Μια μέθοδος για τη σύνθεση βενζοκινονών που είναι φιλική προς το περιβάλλον και αποτελεσματική περιλαμβάνει τη χρήση TS-1 για καταλύτη και υπεροξείδιο του υδρογόνου (30%) ως οξειδωτικού παράγοντα για την οξείδωση της κατεχόλης **77** (2-υδροξυφαινόλης) και την παραγωγή 1,2-βενζοκινόνης **74** και 1,4-βενζοκινόνης **73** (Σχήμα 23).



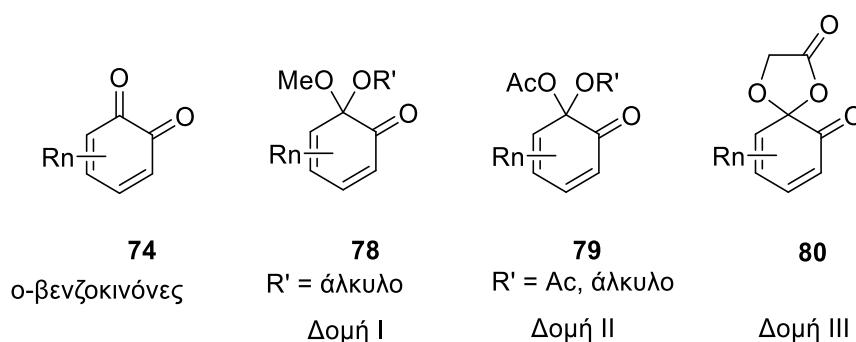


**Σχήμα 23: Σύνθεση βενζοκινονών από κατεχόλη.**

Η παραπάνω αντίδραση, δίνει την 1,2 βενζοκινόνη **74** ως κύριο προϊόν με απόδοση 76%.<sup>65</sup>

#### 1.4 Προστατευμένες ο-βενζοκινόνες (MOBs)

Οι απλές ορθο-βενζοκινόνες τείνουν να είναι ασταθείς και μπορούν να οδηγήσουν σε βίαιες αντιδράσεις ή διμερισμό. Ωστόσο, όταν μια καρβονυλομάδα προστατεύεται, οι ενώσεις αυτές ονομάζονται προστατευμένες ο-βενζοκινόνες (MOB) (Σχήμα 24, δομές I-III) και είναι πολύ πιο σταθερές από τις αντίστοιχες απλές ορθο-βενζοκινόνες.<sup>65</sup>



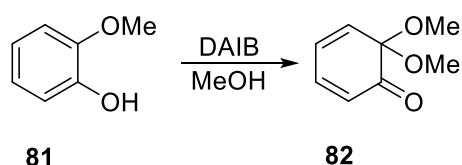
**Σχήμα 24 : Τα είδη των MOBs**

Οι προστατευμένες ορθο-βενζοκινόνες (MOB), γνωστές επίσης ως 6,6-διαλκοξυκυκλοεξα-2,4-διενόνες ή μονοκεταλικές ορθο-βενζοκινόνες είναι εξαιρετικά δραστικές συζυγείς διενόνες. Πρόκειται για κυκλοεξα-2,4-διενόνες που αποτελούν πολύτιμα ενδιάμεσα προϊόντα στη σύνθεση φυσικών και μη φυσικών προϊόντων. Οι MOBs είναι ένα εξαιρετικά ηλεκτρόφιλο υπόστρωμα που έχει διάφορες λειτουργικότητες όπως για παράδειγμα αλκένιο, διένιο, καρβονύλιο, ενόνη, διενόνη και αλλυλακετάλη ενσωματωμένες στον σκελετό της. Τα MOB λαμβάνονται εύκολα με οξείδωση των αντίστοιχων 2-μεθοξυφαινολών με αντιδραστήρια υπερσθενούς ιωδίου, όπως (διακετοξυ)ιωδοβενζόλιο (DAIB) ή δις(τριφθοροακετοξυ)ιωδοβενζόλιο παρουσία μιας αλκοόλης. Οι πιο συχνά παρατηρούμενες αντιδράσεις των MOBs περιλαμβάνουν αντιδράσεις Diels-Alder, προσθήκες Michael και 1,2-

πυρηνόφιλες προσθήκες. Οι MOBs έχουν μοναδική ικανότητα να παράγουν εξαιρετικά στερεο- και τοπο- εκλεκτικά Diels-Alder προϊόντα και χρησιμοποιούνται συχνά στη σύνθεση διαφόρων μοριακών πλαισίων που επεξεργάζονται περαιτέρω για την ολική σύνθεση φυσικών προϊόντων. Η διαμοριακή αντίδραση Diels-Alder των MOBs με διενόφιλα με έλλειψη ηλεκτρονίων ή πλούσια σε ηλεκτρόνια οδηγεί στο σχηματισμό υψηλής λειτουργικότητας δικυκλο[2.2.2]οκτενονών. Λόγω της υψηλής δραστηρότητάς τους, οι MOB τείνουν να αυτοδιμερίζονται μέσω κυκλοπροσθέσεων Diels-Alder, οι οποίες κυριαρχούν στη χημεία τους. Ωστόσο, αυτό μπορεί να παρακαμφθεί με τη χρήση διαφόρων εξωτερικών διενόφιλων για την παγίδευση των MOBs, με αποτέλεσμα το σχηματισμό εξαιρετικά στερεο- και regio-επιλεκτικών σκελετών δικυκλο[2.2.2]οκτενόνης. Αυτά τα ικριώματα χρησιμοποιήθηκαν ως δομικά στοιχεία για τη σύνθεση ενός ευρέος φάσματος σύνθετων βιολογικά ενεργών μοριακών δομών. Οι MOBs θα μπορούσαν να σχετίζονται με τις ορθο-βενζοκινόνες, καθώς και οι δύο είναι πολύ δραστικά διένια με έλλειψη ηλεκτρονίων και τα LUMOs τους σταθεροποιούνται με τον ίδιο τρόπο αποεστίασης. Αν και οι απλές ορθο-βενζοκινόνες έχουν υψηλό συνθετικό δυναμικό, υφίστανται απρόβλεπτες παράπλευρες αντιδράσεις που περιορίζουν τη χρησιμότητά τους στην οργανική σύνθεση. Κατά συνέπεια, η χημεία τους διερευνάται κυρίως με την κάλυψη μιας από τις καρβονυλικές λειτουργικές ομάδες με τη μορφή MOBs, όπου η κεταλική ομάδα σταθεροποιεί την προστατευμένη ορθο-κινόνη και συμπεριφέρεται ως τοπο- και στερεο-κατευθυντική ομάδα τόσο σε αντιδράσεις σχηματισμού δεσμών C-C όσο και σε αντιδράσεις σχηματισμού δεσμών C-ετεροάτομου.<sup>66</sup>

#### 1.4.1 Σύνθεση προστατευμένων ορθο-βενζοκινονών (MOBs)

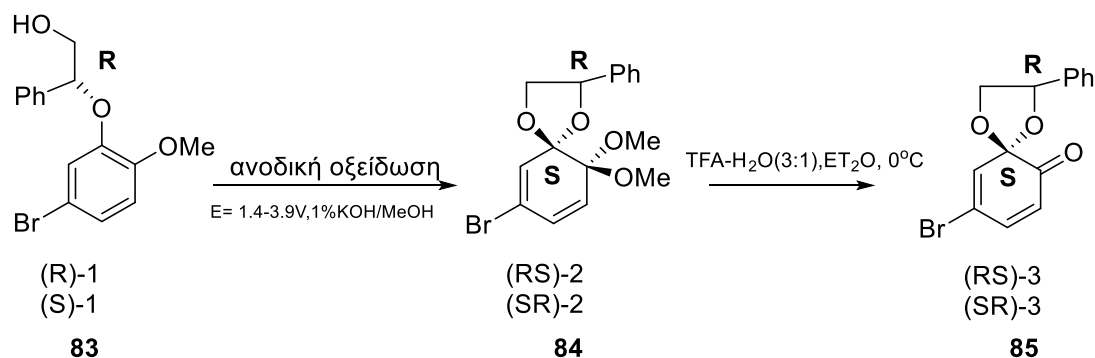
Όπως προαναφέρθηκε οι MOBs παράγονται εύκολα με οξείδωση των αντίστοιχων 2-μεθοξυφαινολών με αντιδραστήρια υπερσθενούς ιωδίου, παρουσία αλκοόλης. Για παράδειγμα, η οξείδωση των 2-μεθοξυφαινολών **81** με διακετοξυϊωδοβενζόλιο (DAIB) σε μεθανόλη οδηγεί στο MOB **82** (Σχήμα 25).<sup>67</sup>



**Σχήμα 25:** Σύνθεση προστατευμένης ορθο-βενζοκινόνης από 2-μεθοξυφαινόλη **81**.

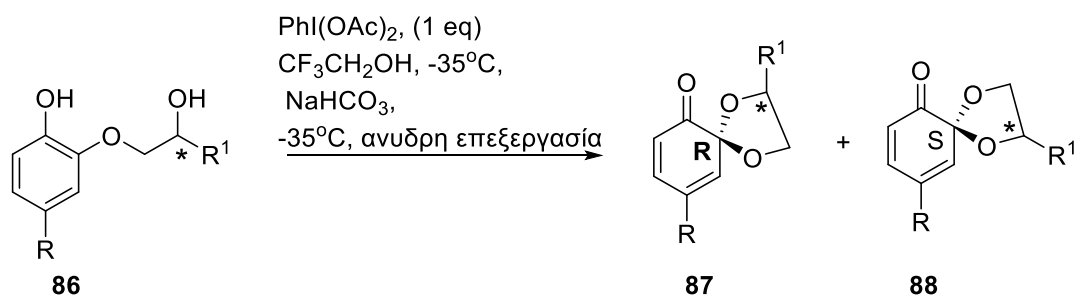
Χρησιμοποιήθηκε μια μέθοδος ανοδικής οξείδωσης για τη δημιουργία σπειρο ορθο-βενζοκινόνης **85** από τα R και S εναντιομερή των φαινυλομεθυλαιθέρων **83** (Σχήμα 26). Η ανάμιξη αυτών των σπειρο ορθο-κινονών με μίγμα 1:3 H<sub>2</sub>O και TFA σε Et<sub>2</sub>O στους 0 °C οδήγησε στην παραγωγή των παραγώγων **85** σε ικανοποιητικές αποδόσεις. Το χειρόμορφο

κέντρο στο προκύπτον προϊόν χρησιμοποιήθηκε σε περαιτέρω ασύμμετρους μετασχηματισμούς.<sup>68</sup>

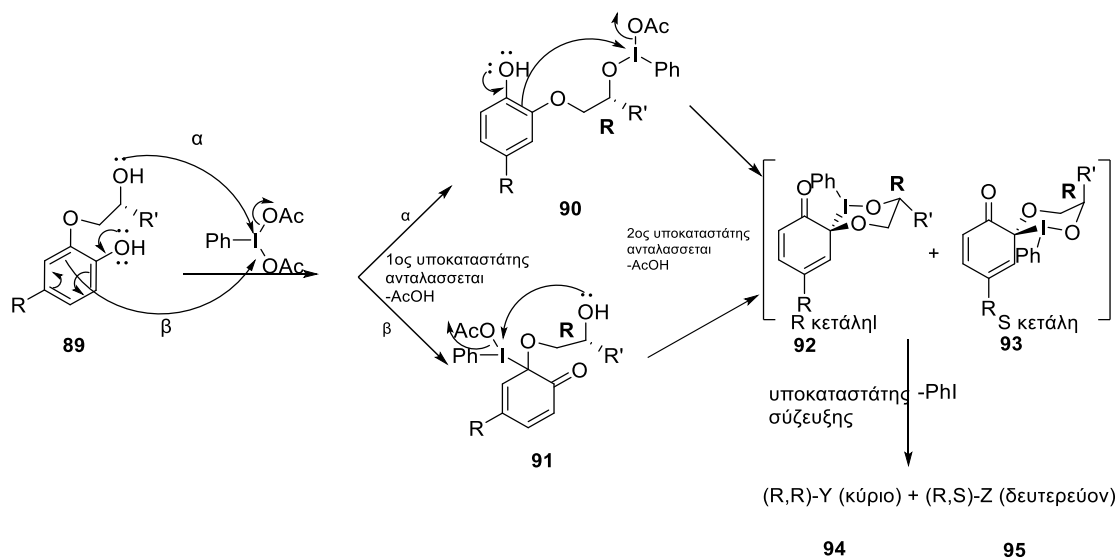


**Σχήμα 26:** Σύνθεση σπειρο ορθο-βενζοκινόνης 85 από τα R και S αρυλομεθυλαιθέρια 83.

Έχει αναφερθεί μια μέθοδος για τη δημιουργία χειρόμορφων μη ρακεμικών μονοκεταλικών ορθο-κινονών με τη μεσολάβηση λ3-ιωδίου φαινολών που έχουν χειρόμορφες μονάδες αιθανόλης σε ορθο θέση (Σχήμα 27). Η αντίδραση θεωρείται ότι πραγματοποιείται μέσω μετατόπισης του οξικού υποκαταστάτη με πυρηνόφιλη προσβολή στο κέντρο ιωδίου(III) της DAIB είτε από την δευτεροταγή αλκοόλη της πλευρικής αλυσίδας (διαδρομή α) είτε από την απεντοπισμένη φαινόλη (διαδρομή β), ακολουθούμενη από ενδομοριακή ανταλλαγή υποκαταστατών, με αποτέλεσμα την δημιουργία δύο εξαμελών σπειροειδών ετεροκυκλών (Σχήμα 28). Το τελικό προϊόν λαμβάνεται μέσω αναγωγικής απόσπασης του PhI.<sup>69</sup>



**Σχήμα 27:** Σύνθεση μονοκεταλικής ορθο-βενζοκινόνης με τη μεσολάβηση DAIB σπειροκεταλίωσης



**Σχήμα 28:** Μηχανισμός για την σύνθεση μονοκεταλικής ορθο-βενζοκινόνης με τη μεσολάβηση της DAIB σπειροκεταλίωσης.

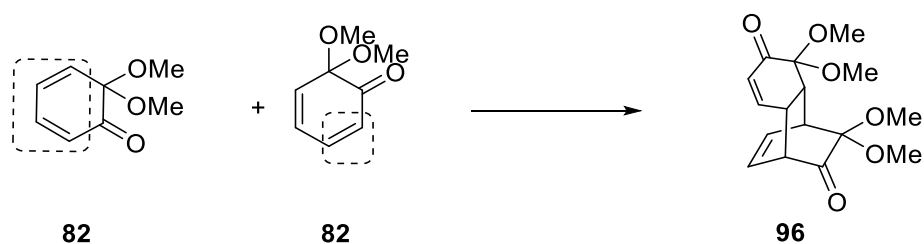
#### 1.4.2 Διαμοριακές αντιδράσεις Diels-Alder με MOBs

Οι προστατευμένες ορθο-βενζοκινόνες (MOB) είναι μια ευέλικτη κατηγορία παραγώγων κυκλοεξα-2,4-διενόνων που μπορούν να χρησιμοποιηθούν για τη γρήγορη δημιουργία σύνθετων δομικών μοτίβων. Ωστόσο, δεν χρησιμοποιούνται τόσο ευρέως όσο οι προστατευμένες παρα-βενζοκινόνες (MPBs), κυρίως λόγω του αυτοδιμερισμού και της έλλειψης αποτελεσματικών μεθόδων για την παρασκευή τους (Σχήμα 29). Λόγω της δομής τους, οι MOB μπορούν να λειτουργήσουν τόσο ως διένιο, όσο και ως διενόφιλο, στην αντίδραση Diels-Alder για τον σχηματισμό αντίστοιχων διμερών. Ο ρυθμός του ανταγωνιστικού αυτοδιμερισμού και της επιθυμητής αντίδρασης Diels-Alder μπορεί να αναπαρασταθεί από τις εξισώσεις παρακάτω.

$$\text{Rate}_{\text{DI}} = k_{\text{DI}}[\text{MOB}]^2 \quad (1)$$

$$\text{Rate}_{\text{DA}} = k_{\text{DA}}[\text{MOB}][\text{Διενόφιλο}] \quad (2)$$

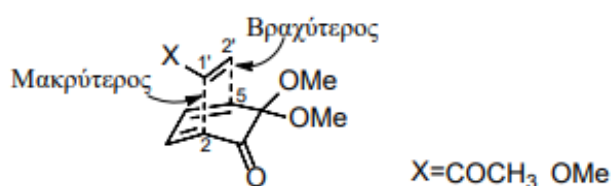
$$\text{Rate}_{\text{DA}} / \text{Rate}_{\text{DI}} = k_{\text{DA}} / k_{\text{DI}} \times [\text{Διενόφιλο}] / [\text{MOB}] \quad (3)$$



**Σχήμα 29:** Διμερισμός των MOBs μέσω Diels-Alder.

Όπως φαίνεται στην εξίσωση 3, ο λόγος της επιθυμητής αντίδρασης Diels-Alder με εξωτερικό διενόφιλο προς τον ρυθμό διμερισμού της MOB είναι ευθέως ανάλογος του [διενόφιλο] και αντιστρόφως ανάλογος του [MOB]. Συνεπώς είναι προφανές πώς για να αυξήσουμε την απόδοση της επιθυμητής αντίδρασης Diels-Alder με ένα εξωτερικό διενόφιλο, πρέπει κατά την *in situ* παρασκευή των MOBs να υπάρχει περίσσεια εξωτερικού διενόφιλου έτσι ώστε η συγκέντρωση των MOBs να παραμένει σε χαμηλά επίπεδα. Η χαμηλή συγκέντρωση της παροδικά παραγόμενης προστατευμένης ορθο-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.

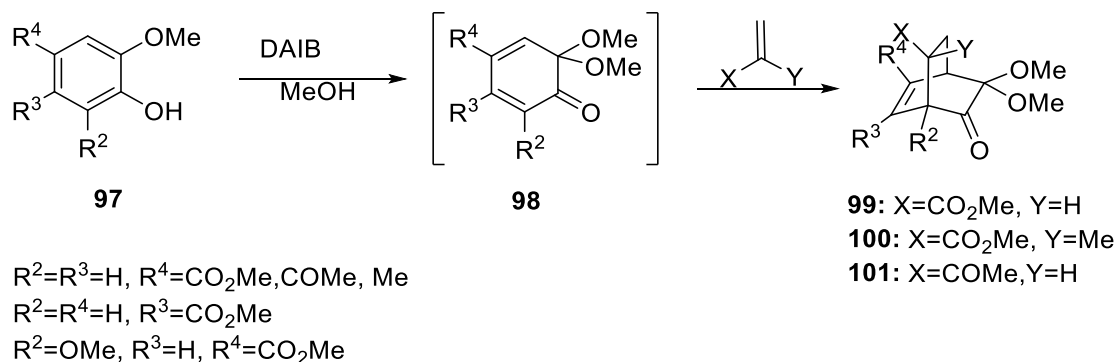
Παρά το γεγονός ότι υπάρχουν τέσσερις πιθανοί τρόποι [4 + 2] κυκλοπροσθήκης, το ορθο,αντι-ισομερές (η ομάδα X που αποσύρει ηλεκτρόνια είναι γειτονική και αντι-προς την καρβονυλική συνάρτηση του τμήματος της δικυκλο[2.2.2]οκτενόνης) λαμβάνεται ως το μοναδικό προϊόν σε κάθε περίπτωση, υποδεικνύοντας ότι η αντίδραση Diels-Alder είναι εξαιρετικά τοπο- και στερεο-εκλεκτική. Παρά την προσπάθεια εξήγησης αυτής της εκλεκτικότητας μέσω θεωρητικών υπολογισμών βάσει της θεωρίας των μοριακών τροχιακών (FMO), τα αποτελέσματα δεν ήταν επαρκή. Πραγματοποιήθηκαν πρόσθετοι υπολογισμοί στις δομές της μεταβατικής κατάστασης της αντίδρασης μεταξύ της μητρικής MOB και της μεθυλοβινυλοκετόνης με τη χρήση της μεθόδου *ab initio* RHF/3-21G. Αυτοί οι υπολογισμοί προσδιόρισαν την πιο ευνοϊκή ενεργειακά κατάσταση μετάβασης και υπέδειξαν ότι η αντίδραση εξελίσσεται μέσω ενός μη συγχρονισμένου συντονισμένου μηχανισμού, με το σχηματισμό του δεσμού C5-C2' να συμβαίνει ταχύτερα από το σχηματισμό του δεσμού C2-C1' (Εικόνα 13).<sup>70</sup>



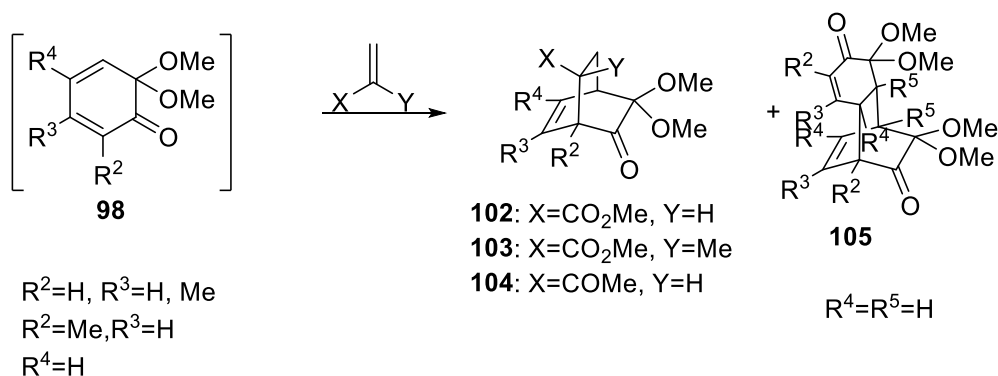
### Εικόνα 13

Αρκετά MOB **98** με διαφορετικές λειτουργικές ομάδες, όπως φαίνεται στο Σχήμα 30, έχουν παραχθεί *in situ* με οξειδωτική μεθοξυλίωση φθηνών και εύκολα προσβάσιμων 2-μεθοξυφαινόλων **97**. Όταν αυτές οι MOB αντιδρούσαν με διενόφιλα με έλλειψη ηλεκτρονίων, όπως για παράδειγμα ο ακρυλικός μεθυλεστέρας, ο μεθακρυλικός μεθυλεστέρας και η μεθυλοβινυλοκετόνη, σχημάτιζαν παράγωγα δικυκλο[2.2.2]οκτενόνης μέσω ενδοπροσθήκης,

με καλές έως εξαιρετικές αποδόσεις (74-96%) **99-101** (Σχήμα 30). Οι προαναφερθείσες αποδόσεις αναφέρονται όταν το  $R^4 = \text{CO}_2\text{Me}$ ,  $\text{COMe}$ ,  $\text{Me}$ . Ωστόσο όταν το  $R^4 = \text{H}$  η απόδοση πέφτει στο 62-90%, και όταν τα  $R^2 = R^3 = \text{Me}$  Παράλληλα με το  $R^4 = \text{H}$  η απόδοση πέφτει στο 19-86% ενώ παρατηρείται και σχηματισμός του διμερούς με απόδοση που αγγίζει το 65% (Σχήμα 31).<sup>70-72</sup>

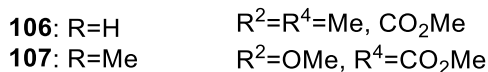
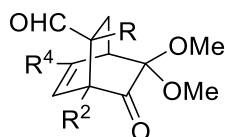


**Σχήμα 30:** Αντιδράσεις MOBs 2-μεθοξυφαινόλων με διενόφιλα με υποκαταστάτες δέκτες ηλεκτρονίων.



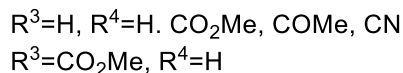
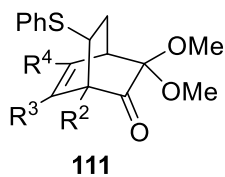
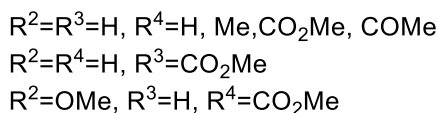
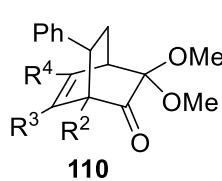
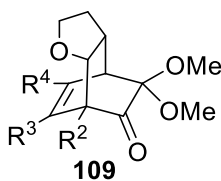
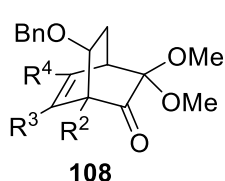
**Σχήμα 31**

Εξαιρέση αποτέλεσε η αντίδραση του MOB που προέρχεται από τη κρεόζολη (2-μεθοξυ-4-μεθυλοφαινόλη) με ακρολεΐνη αφού όταν διεξήχθη υπό τις συνήθεις συνθήκες όπως οι προαναφερθείσες αντιδράσεις έδωσε το επιθυμητό προϊόν όμως σε χαμηλή απόδοση. Αυτό οφείλεται το γεγονός ότι το DAIB αντιδρούσε με την ακρολεΐνη ως ανεπιθύμητη πλευρική αντίδραση. Για την προσπέλαση αυτού του εμποδίου το DAIB προστέθηκε αργά ως διάλυμα μεθανόλης σε μείγμα κρεοζόλης και ακρολεΐνης σε μεθανόλη. Παρομοίως, αντιδράσεις κυκλοπροσθήκης με ακρολεΐνη και μεθακρολεΐνη πραγματοποιήθηκαν με χρήση MOB που προέρχονταν από κρεόζολη, βανιλικό μεθύλιο και ισοβανιλικό μεθύλιο, με αποτέλεσμα υψηλές αποδόσεις 80-87% για τα προϊόντα **106** και **107** (Σχήμα 32).<sup>73</sup>



### Σχήμα 32

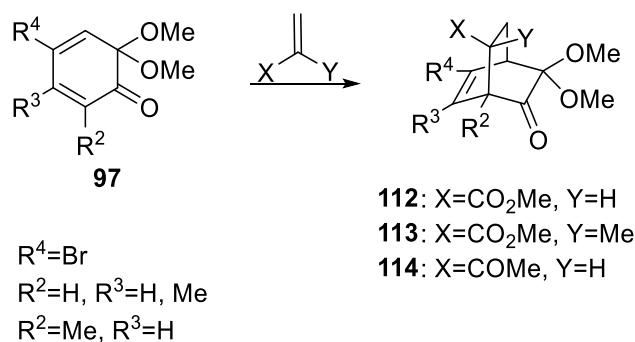
Αντίστοιχες αντιδράσεις Diels-Alder με τα προαναφερθέντα MOBs **98** διερευνήθηκαν με διενόφιλα πλούσια σε ηλεκτρόνια. Τέτοια διενόφιλα ήταν ο βενζυλικός βινυλαιθέρας (BVE), το διυδροφουράνιο (DHF), το στυρένιο και το φαινυλοθειοαιθυλένιο (PVS).<sup>74-76</sup> Όπως στις περιπτώσεις διενόφιλων με δέκτες ηλεκτρονίων έτσι και εδώ λάβαμε προϊόντα με μεγάλες αποδόσεις 15-98% **108-110** (Σχήμα 33). Παρατηρήθηκε πως τα MOBs που φέρουν μια ομάδα δέκτη ηλεκτρονίων (EWG), MOBs δηλαδή που δημιουργήθηκαν για παράδειγμα από το βανιλλικό μεθύλιο, το ισοβανιλλικό μεθύλιο και την ακετοβανιλλόνη, εμφάνισαν εξαιρετική δραστηριότητα με BVE και DHF. Ωστόσο αντιδράσεις των MOBs που προέρχονται από ένωση με ομάδα δότη ηλεκτρονίων (EDW) όπως είναι η γουαϊακόλη και η κρεοσόλη είναι βραδύτερες. Το στυρένιο παρουσίασε εξαιρετική δραστηριότητα σε όλες σχεδόν τις περιπτώσεις που μελετήθηκαν.<sup>71</sup>



### Σχήμα 33: Αντιδράσεις MOBs 2-μεθοξυφαινολών με διενόφιλα πλούσια σε ηλεκτρόνια.

Όπως προαναφέρθηκε όταν το MOB διαθέτει μια ομάδα που είναι δότης ηλεκτρονίων ο ρυθμός της αντίδρασης είναι βραδύτερος και η απόδοση είναι μειωμένη. Αυτό οφείλεται στο γεγονός ότι το MOB οδηγείται σε προϊόν διμερισμού. Για να ξεπεραστεί το γεγονός του διμερισμού στις περιπτώσεις των MOB της γουαϊακόλης και των 5- και 6-μεθυλικών παραγώγων της, εισήχθη ένα άτομο βρωμίου ως πρόσθετος αφαιρούμενος υποκαταστάτης στη θέση-4 του

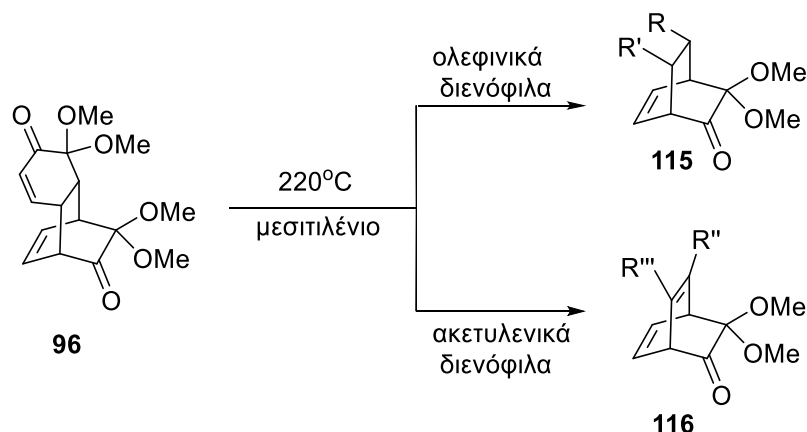
MOB, υποθέτοντας ότι τα 4-βρωμο MOB θα αποκτήσουν σταθερότητα καθυστερώντας την πορεία διμερισμού. Όπως αναμενόταν, οι αντιδράσεις των MOB που προέρχονται από 4-βρωμο-2-μεθοξυφαινόλες με διενόφιλα με δέκτες ηλεκτρονίων, σε στοιχειομετρικές αναλογίες ή σε μικρή περίσσεια, εξελίχθηκαν αποτελεσματικά για την παραγωγή των προϊόντων **112-114** σε καλές έως εξαιρετικές αποδόσεις ως το μοναδικό στερεοϊσομερές σε κάθε περίπτωση (Σχήμα 34). Συνεπώς ακολουθώντας αυτή την εναλλακτική μέθοδο, παρότι έχει δυο πρόσθετες απλές συνθετικές εργασίες (εισαγωγή βρωμίου και απομάκρυνση βρωμίου), δημιουργεί τις δικυκλο[2.2.2]οκτενόνες **112-114** με 20-40% υψηλότερες αποδόσεις σε σύγκριση με εκείνες που ελήφθησαν απευθείας σε ένα στάδιο.<sup>72</sup>



**Σχήμα 34: Αντιδράσεις MOBs των 4-βρωμο-2-μεθοξυφαινολών με διενόφιλα με δέκτες ηλεκτρονίων.**

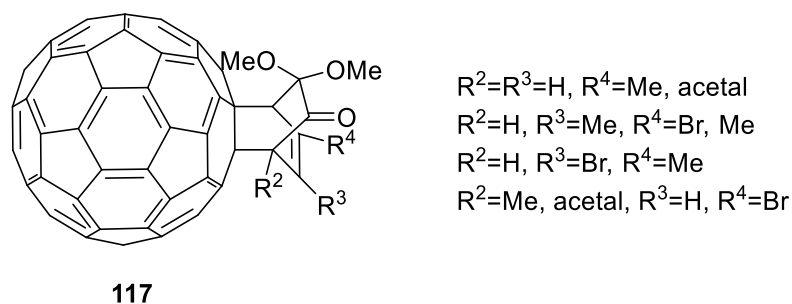
Ωστόσο μπορούμε να παρακάμψουμε την προαναφερθείσα μέθοδο που περιλαμβάνει τις πρόσθετες διαδικασίες (εισαγωγή βρωμίου και απομάκρυνση βρωμίου). Αυτό μπορούμε να το επιτύχουμε χρησιμοποιώντας την ρετρό-Diels-Alder/Diels-Alder ντόμινο στρατηγική έτσι ώστε να μπορέσουμε να παράξουμε δικυκλο-[2.2.2]οκτενονών από το μητρικό διμερές **96**.<sup>77</sup> Το προκύπτον διμερές **96** από την αντίδρασή οξείδωσης της γουαϊακόλης με DAIB σε θερμοκρασία δωματίου, χρησιμοποιείται για αντίδραση retro-Diels-Alder στους 220 °C σε μεσιτιλένιο σε σφραγισμένους σωλήνες για να παραχθεί in situ η μητρική MOB. Αυτή με τη σειρά της αντέδρασε με διάφορα ολεφινικά και ακετυλενικά διενόφιλα προς παραγωγή των απαιτούμενων προϊόντων **115** και **116** (Σχήμα 35). Όλα τα άλλα ολεφινικά διενόφιλα παρήγαγαν αποκλειστικά ορθο,αντι-προϊόντα, ενώ οι αντιδράσεις του βενζυλβινυλαιθέρα και του φαινυλοθειοαιθυλενίου βρέθηκαν λιγότερο στερεοεκλεκτικές με αναλογίες (endo/exo) 9/1 και 10/1, αντίστοιχα σε αυτή την αυξημένη θερμοκρασία.





**Σχήμα 35**

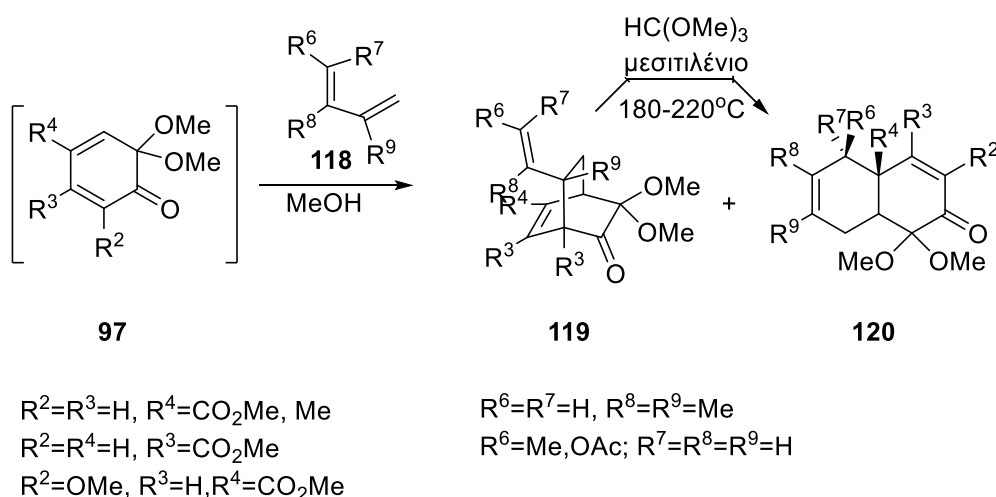
Δοκιμάστηκε επίσης η αντίδραση των MOB με το φουλερένιο  $\text{C}_{60}$ .<sup>78</sup> Στην περίπτωση που το MOB διέθετε στη θέση 4 υποκατάστατη ( $-\text{CO}_2\text{Me}$ ) παρατηρούνταν χαμηλή έως μέτρια απόδοση στο επιθυμητό προϊόν καθώς και δημιουργία διμερούς (η αντίδραση διεξήχθη σε μεγάλο εύρος θερμοκρασιών), αυτό οφειλόταν στο γεγονός ότι ένα πολυένιο όπως το φουλερένιο  $\text{C}_{60}$  είναι φτωχό σε ηλεκτρόνια. Ωστόσο όταν στη θέση 4 του MOB βρισκόταν υποκαταστάτης μεθύλιο ( $-\text{Me}$ ) και ενίοτε στη θέση 3 υποκατάστατης βρώμιο ( $-\text{Br}$ ) η απόδοση της αντίδρασης Diels-Alder με το φουλερένιο  $\text{C}_{60}$  βελτιωνόταν. Με αφορμή αυτή τη βελτίωση της απόδοσης της αντίδρασης μια σειρά σταθερών και απομονωμένων MOBs **97** αντέδρασαν με το φουλερένιο  $\text{C}_{60}$  παραγωγή των προϊόντων **117** με καλές αποδόσεις (Σχήμα 36). Οι MOBs που διέθεταν υποκατάστατη στη θέση 5 (5-Me, 5-OMe, 5-CO<sub>2</sub>Me) δηλαδή σε γειτονική θέση από τις δυο μεθόξυ ομάδες της προστασίας του MOB δεν μπόρεσαν να αντιδράσουν με το φουλερένιο  $\text{C}_{60}$  λόγω στερεοχημικών παρεμποδίσεων. αυτό το γεγονός μας επαληθεύει όπως και στις προηγούμενες περιπτώσεις Εικόνα 13 ότι η κυκλοπροσθήκη αν και σύγχρονη αντίδραση ως σχηματισμός του δεσμού C5 λαμβάνει χώρα πριν από αυτόν στον C2 του MOB.



**Σχήμα 36: Αντίδραση MOB με φουλερένιο  $\text{C}_{60}$ .**

Ο διττός χαρακτήρας των MOBs ως διένιο και διενόφιλο μπορεί να επισημανθεί από την αντίδραση διμερισμού τους. Αυτό επιβεβαιώθηκε από μια σειρά πειραμάτων όπου εξετάζονταν

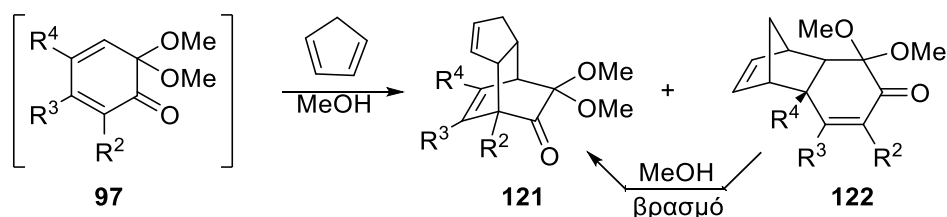
η διενόφιλη συμπεριφορά των MOBs αφού αντέδρασαν με μη ενεργοποιημένα 1,3-βουταδιένια. Πιο συγκεκριμένα τα MOBs, που προέρχονται από την κρεοζόλη, το βανιλικό μεθύλιο, το ισοβανιλικό μεθύλιο και το συριγγικό μεθύλιο, κατά την αντίδραση με τα 1,3-βουταδιένια **118** παρείχαν τα προϊόντα Diels-Alder **119** και **120** (Σχήμα 37).<sup>79</sup> Όπως και όταν τα MOBs δρουν ως διένια έτσι και όταν δρουν ως διενόφιλα η αναλογία της απόδοσης των προϊόντων **119** και **120** εξαρτάται από τη φύση και τη θέση των υποκατάστατων στο εκάστοτε MOB. Ο τοπο- και στερεό-εκλεκτικός χαρακτήρας της αντίδρασης Diels-Alder διατηρήθηκε και σε αυτές τις περιπτώσεις εκτός από την περίπτωση της κρεοζόλης. Όταν ορισμένα από τα προϊόντα **119** θερμάνθηκαν χωριστά σε μεθανόλη παρουσία οξικού οξέος και του αντίστοιχου 1,3-διενίου, δεν παρατηρήθηκε καμία αξιοσημείωτη μεταβολή. Αυτό δείχνει ότι τα **119** και **120** είναι γενικά πρωτογενή προϊόντα. Επιπλέον, ο μετασχηματισμός των προϊόντων **119** σε **120** πραγματοποιήθηκε στους 180-220 °C μέσω αναδιάταξης Core, γεγονός που καθιστά την προσέγγιση αυτή αποτελεσματική μεθοδολογία για τη σύνθεση *cis*-δεκαλινών από 2-μεθοξυφαινόλες σε τρία στάδια.



**Σχήμα 37: Αντιδράσεις MOBs ως διενόφιλα με μη ενεργοποιημένα 1,3-βουταδιένια.**

Μια ακόμα ένδειξη της διττής φύσης των MOBs (διενικής και διενόφιλης) είναι η παραγωγή δυο προϊόντων όταν MOBs της μορφής **97** αντιδρούν με το κυκλοπενταδιένιο. Το κυκλοπενταδιένιο βρίσκει ευρέα χρήση στις αντιδράσεις Diels-Alder ως διένιο, χρησιμοποιήθηκε επίσης σε αντιδράσεις με *in situ* παραγόμενα MOBs. Τα MOB που προέρχονταν από 2-μεθοξυφαινόλες αντέδρασαν με κυκλοπενταδιένιο σε μεθανόλη υπό βρασμό και παρήγαγαν αποκλειστικά τα προϊόντα **121** σε υψηλές αποδόσεις (Σχήμα 38). Ωστόσο η αντίδραση της γουαϊακόλης και του 3-μεθυλικού παραγώγου της παρουσία DAIB σε μεθανόλη υπό βρασμό παρήγαγε τα **121** και **122**, ενώ σε υψηλότερη θερμοκρασία παρήγαγε αποκλειστικά τα προϊόντα **121** (Σχήμα 38). Για να εξηγηθεί η παραγωγή των δυο προϊόντων διεξήχθησαν ελεγχόμενα πειράματα στους 0 °C και παρατηρήθηκε ότι λάμβαναν χώρα δύο

ανταγωνιστικές αντιδράσεις Diels-Alder για την παραγωγή των **121** και **122** ως αποτέλεσμα της διπλής (διενικής και διενόφιλης) συμπεριφοράς των MOB.<sup>80</sup>



$R^2=R^3=H, R^4=CO_2Me, Me$

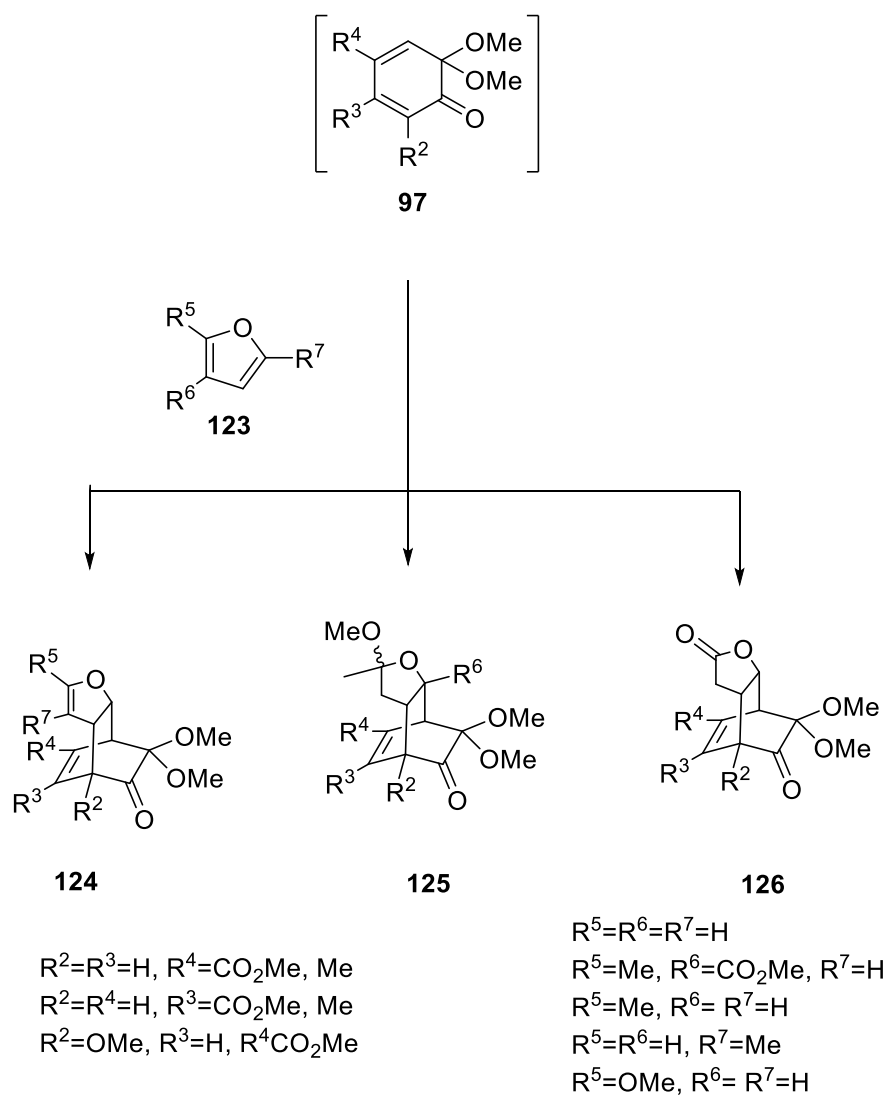
$R^2=R^4=H, R^3=CO_2Me, Me$

$R^2=OMe, R^3=H, R^4CO_2Me$

### Σχήμα 38: Αντιδράσεις MOBs ως διενόφιλα **122** και ως διένια **121** με κυκλοπενταδιένια.

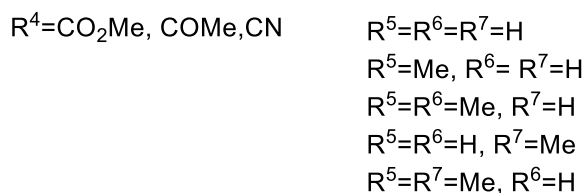
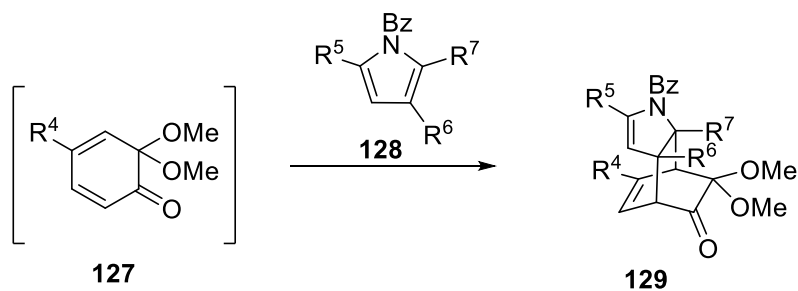
Μια άλλη ιδιαίτερη κατηγορία αντιδράσεων Diels-Alder των MOBs αποτελούν οι αντιδράσεις κυκλοπροσθήκης των φουρανίων,<sup>81</sup> των πυρρολίων<sup>82</sup> και των θειοφαινίων.<sup>83</sup> Όλες οι προαναφερθείσες ενώσεις έχουν υψηλή αρωματικότητα γεγονός που τις καθιστά καλά διένια στις αντιδράσεις Diels-Alder, ωστόσο λόγω της ισχυρής δραστηρότητας των MOBs δρουν αποκλειστικά ως διενόφιλα.

MOBs της μορφής **97** αντέδρασαν με διαφορά φουράνια σε κατάλληλες θερμοκρασίες σε διαλυτή μεθανόλη με αποτέλεσμα να παραχθούν προϊόντα κυκλοπροσθήκης με υψηλή τοπο- και στέρεο-εκλεκτικότητα (Σχήμα 39). Όλες οι αντιδράσεις μεταξύ MOBs και φουρανίων **123** παρήγαγαν τα ορθο- ενδο- προϊόντα **124**. Από αυτά τα προϊόντα **124** με προσθήκη μεθανόλης στον ενολοαιθερικό διπλό δεσμό τους οδήγησαν στα προϊόντα **125**. Τα φουράνια **123** που φέρουν υποκατάστατη μεθοξυ ομάδα στη θέση 2 ( $R^2= OMe$ ) σε θερμοκρασία δωματίου αντέδρασαν αποτελεσματικά με τα MOBs **97** προς σχηματισμό γ-λακτονών **126** με απόδοση 78-95%.<sup>84</sup>



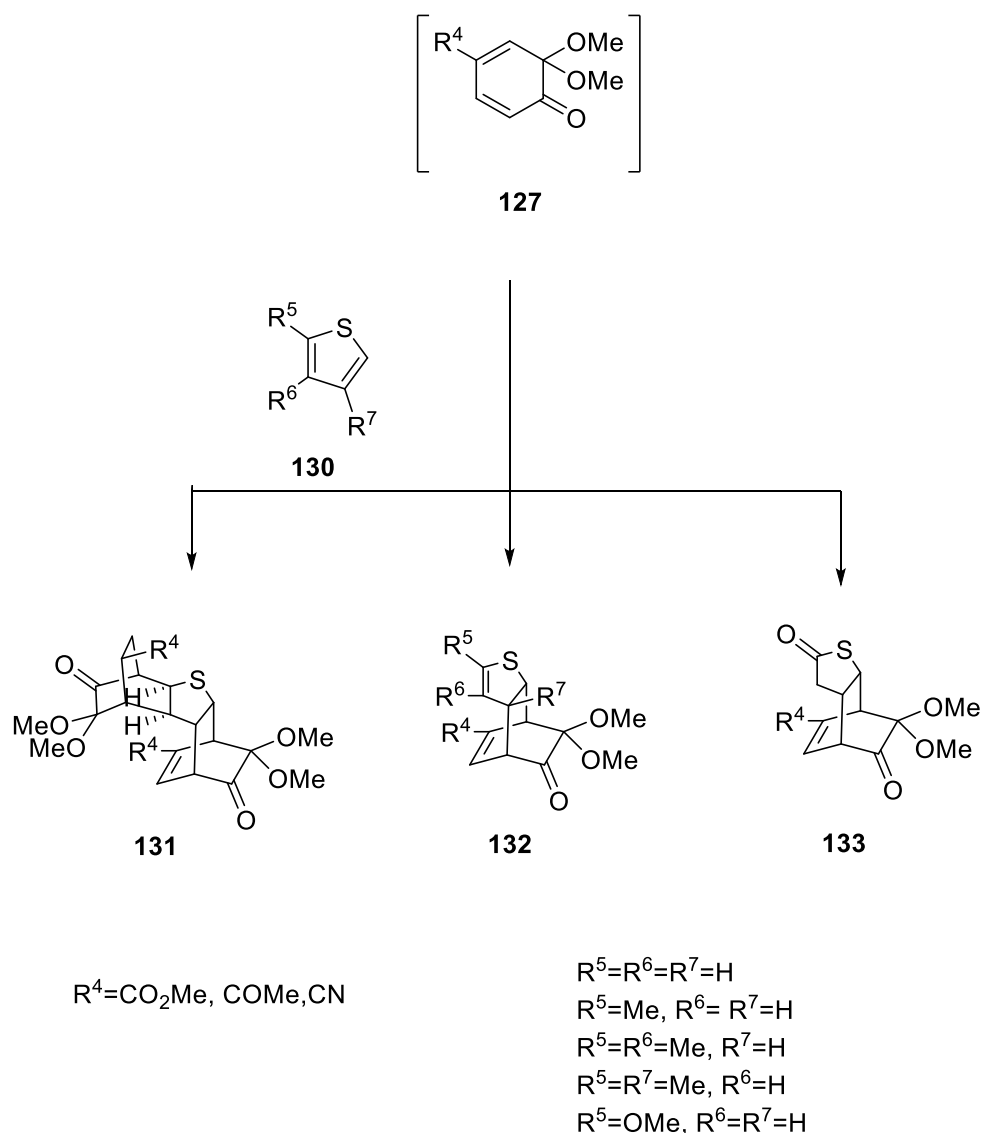
**Σχήμα 39: Αντιδράσεις MOBs με φουράνια 123.**

Τα πυρρόλια **128**, αν και με μικρότερη δραστηκότητα από εκείνη των φουρανίων **123** λόγω υψηλότερης ενέργειας συντονισμού, με την σειρά τους αντέδρασαν εύκολα με MOBs **127** που έφεραν υποκαταστάτη στην θέση 4 δίνοντας προϊόντα με μεγάλη εκλεκτικότητα **129** (Σχήμα 40).<sup>82</sup>



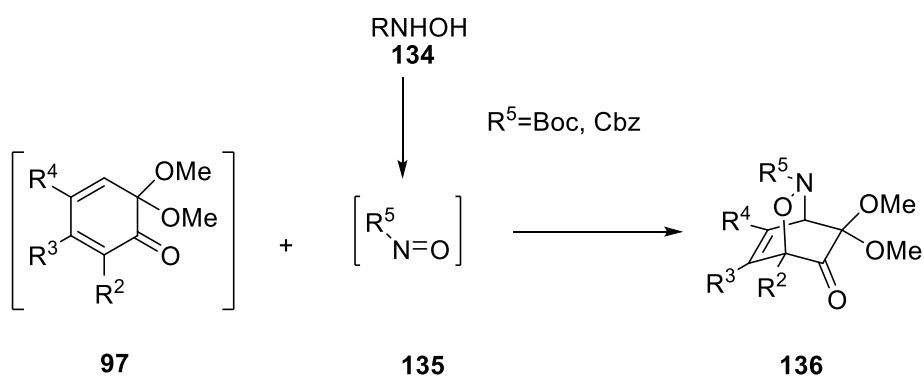
#### Σχήμα 40: Αντιδράσεις MOBs με πυρρόλια 128.

Τέλος σε αυτήν την κατηγορία αντιδράσεων μελετήθηκαν οι αντιδράσεις Diels-Alder των MOBs με θειοφαίνια, παρά την υψηλή τους αρωματικότητα. Αντιδράσεις του θειοφαινίου **130** με το 4 υποκατεστημένο MOB **127** έδωσαν προϊόντα διμερισμού σε χαμηλές αποδόσεις (16-35%). Από την άλλη το 2-μεθυλο και το 3-μεθυλοθειοφαίνιο οδήγησε σε προϊόντα κυκλοπροσθήκης με καλύτερες αποδόσεις, ενώ παράχθηκε θειολακτόνη από το 2-μεθοξυσουλφοφαίνιο. Όπως και στις προηγούμενες περιπτώσεις των φουρανίων και των πυρρολίων έτσι και εδώ οι κυκλοπροσθήκες χαρακτηρίζονταν από τοπο- και στερεο-εκλεκτικότητα (Σχήμα 41).<sup>83</sup>



#### Σχήμα 41: Αντιδράσεις MOBs με θειοφαίνια 130.

Μια προέκταση της αντίδρασης Diels-Alder είναι η αντίδραση ετερο-Diels-Alder των MOBs με νιτροζοενώσεις. Πιο συγκεκριμένα MOBs που προέρχονται από την γουαϊακόλη και αρκετά από τα παράγωγά της **97** αντέδρασαν να νιτροζοενώσεις **135** που παράχθηκαν από N-υδροξυκαρβαμίδια **134**. Τα προϊόντα της μορφής δικυκλο[2.2.2]οκτενόνης **136** της αντίδρασης είχαν εξαιρετικές αποδόσεις (69-96%), καθώς και αποτελούν δυνητικά πρόδρομες ενώσεις για τη σύνθεση φυσικών αλκαλοειδών από 2-μεθοξυφαινόλες (Σχήμα 42).<sup>85</sup>



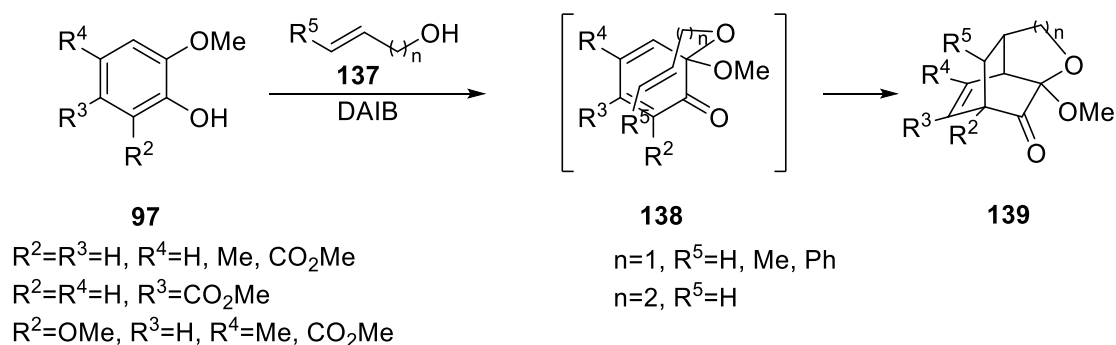
$\text{R}^2 = \text{R}^3 = \text{H}, \text{R}^4 = \text{H, Me, CO}_2\text{Me, acetal, Br}$   
 $\text{R}^2 = \text{R}^4 = \text{H}, \text{R}^3 = \text{CO}_2\text{Me, acetal Me}$   
 $\text{R}^2 = \text{Me, R}^3 = \text{R}^4 = \text{H}$

#### Σχήμα 42: Αντιδράσεις MOBs με νιτροζοενώσεις 135.

##### 1.4.3 Ενδομοριακές αντιδράσεις Diels-Alder με MOBs (IMDA).

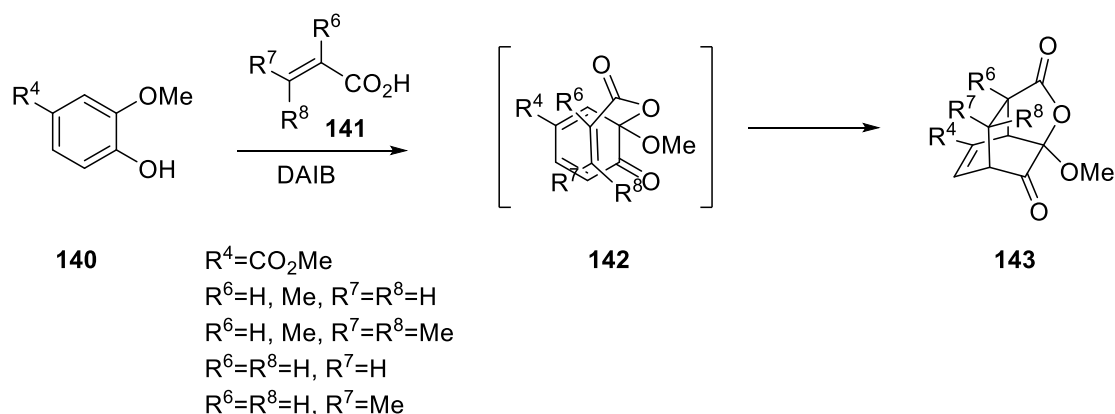
Η ενδομοριακή αντίδραση Diels-Alder είναι μια σημαντική συνθετική στρατηγική για την κατασκευή δικυκλικών και πολυκυκλικών συστημάτων δακτυλίων με τοπο- και στερεο-εκλεκτικό τρόπο. Η ενδομοριακή αντίδραση Diels-Alder έχει πολλά πλεονεκτήματα έναντι της διαμοριακής αντίδρασης Diels-Alder. Οι μειωμένες εντροπικές απαιτήσεις και η μείωση των βαθμών ελευθερίας στη μονομοριακή μεταβατική κατάσταση καθιστούν την αντίδραση δυνατό να εξελίσσεται υπό ηπιότερες συνθήκες αντίδρασης, με υψηλότερους ρυθμούς αντίδρασης και ανώτερη εκλεκτικότητα σε σύγκριση με τις διαμοριακές αντιδράσεις Diels-Alder. Οι MOBs που συμμετέχουν σε μια ενδομοριακή αντίδραση Diels-Alder πρέπει να φέρουν ένα αλκενικό τμήμα συνδεδεμένο μέσω δεσμού άνθρακα. Για την επίτευξη σχηματισμού αυτών των MOBs κατά την οξείδωση 2-μεθοξυφαινόλων αντικαθίσταται η μεθανόλη από μια αλκενόλη ή μια διενόλη. Τα προϊόντα αυτής της αντίδρασης είναι τρικυκλικά συστήματα δακτυλίων.<sup>86-88</sup>

Αρκετές εμπορικά διαθέσιμες 2-μεθοξυφαινόλες **97** οξειδώθηκαν από την DAIB παρουσία αλκενολών **137** για να παραχθούν MOBs **138**, οι οποίες αντέδρασαν με IMDA για να δώσουν υψηλά λειτουργικούς οξατρικυκλικά προϊόντα **139** σε μέτριες έως υψηλές αποδόσεις (15-80%) (Σχήμα 43).<sup>71,89</sup>



#### Σχήμα 43: IMDA των MOBs με αλκενόνες.

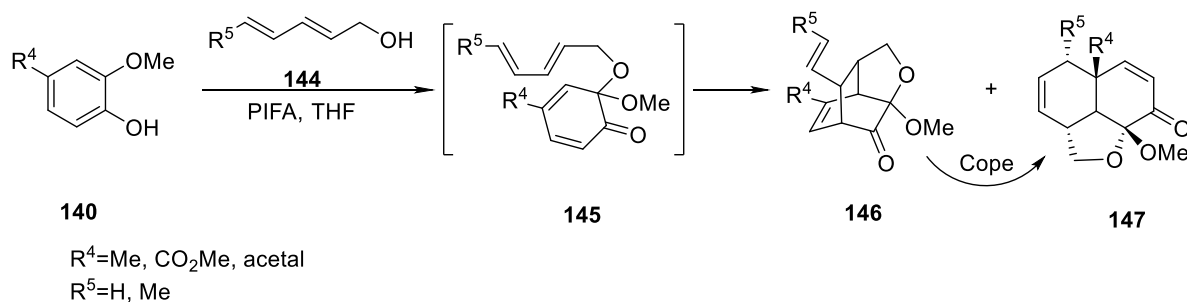
Παρόμοια με την προηγούμενη αντίδραση τα αλκενικά οξέα χρησιμοποιήθηκαν αντί των αλκενολών προς παραγωγή τρικυκλικών λακτονών **143** σε μέτριες αποδόσεις 32-40% (Σχήμα 44).



#### Σχήμα 44: IMDA των MOBs με αλκενικά οξέα.

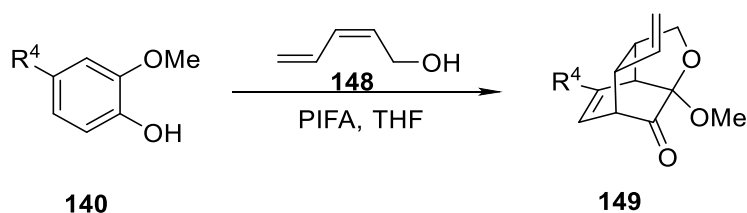
Μια άλλη περίπτωση της αντίδρασης IMDA των MOBs είναι όταν οι αλκενόνες αντικαθιστούνται από 2,4-διενόνες. Σε αυτή την περίπτωση παρατηρείται πώς το τμήμα της κυκλοέξα-2,4-διενόνης του MOB εμφανίζει διττή συμπεριφορά (διένιο, διενόφιλο), γεγονός που οδηγεί στο να λαμβάνουμε μείγμα προϊόντων, δικυκλο[2.2.2]οκτενονών **146** και *cis*-δεκαλίνας **147**, ακολουθώντας τον κανόνα *endo*.<sup>90</sup> Αν στην θέση 4 του MOB έχουμε υποκατάστατη μεθυλική ή κεταλική ομάδα ( $R^4=Me, ketal$ ) ενισχύεται η διενική συμπεριφορά του, ενώ όταν στη θέση 4 να έχουμε υποκαταστάτη  $CO_2Me$  ενισχύεται η διενόφιλη συμπεριφορά του. Οι δικυκλο[2.2.2]οκτενονές **146** μπορούν εύκολα να μετατραπούν σε *cis*-δεκαδίνας **147** σε εξαιρετικές αποδόσεις μέσω αναδιάταξης Core (μεσιτιλένιο, 200 °C) (Σχήμα 45).<sup>91-93</sup>





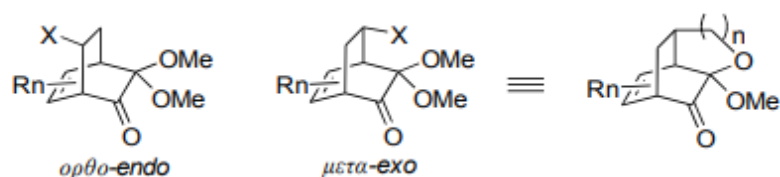
#### Σχήμα 45: IMDA των MOBs με 2,4-διενόνες.

Ωστόσο στην περίπτωση όπου για 2,4-διενόνη έχουμε την *cis*-πεντα-2,4-διενόνη **148** λαμβάνουμε ως μοναδικό προϊόν την τρικυκλική ένωση **149** (Σχήμα 46).<sup>91-93</sup>



#### Σχήμα 46: IMDA των MOBs με την *cis*-πεντα-2,4-διενόνη.

Αξίζει να αναφερθεί ότι, σε αντίθεση με τη διαμοριακή αντίδραση Diels-Alder (ορθο, αντι-προϊόντα), τα εν λόγω προϊόντα που λαμβάνονται μέσω της αντίδρασης domino-IMDA μπορούν να θεωρηθούν ως ισοδύναμα των μετα,συν-προϊόντων (σε σχέση με την ομάδα καρβonyλίου) (Εικόνα 14).

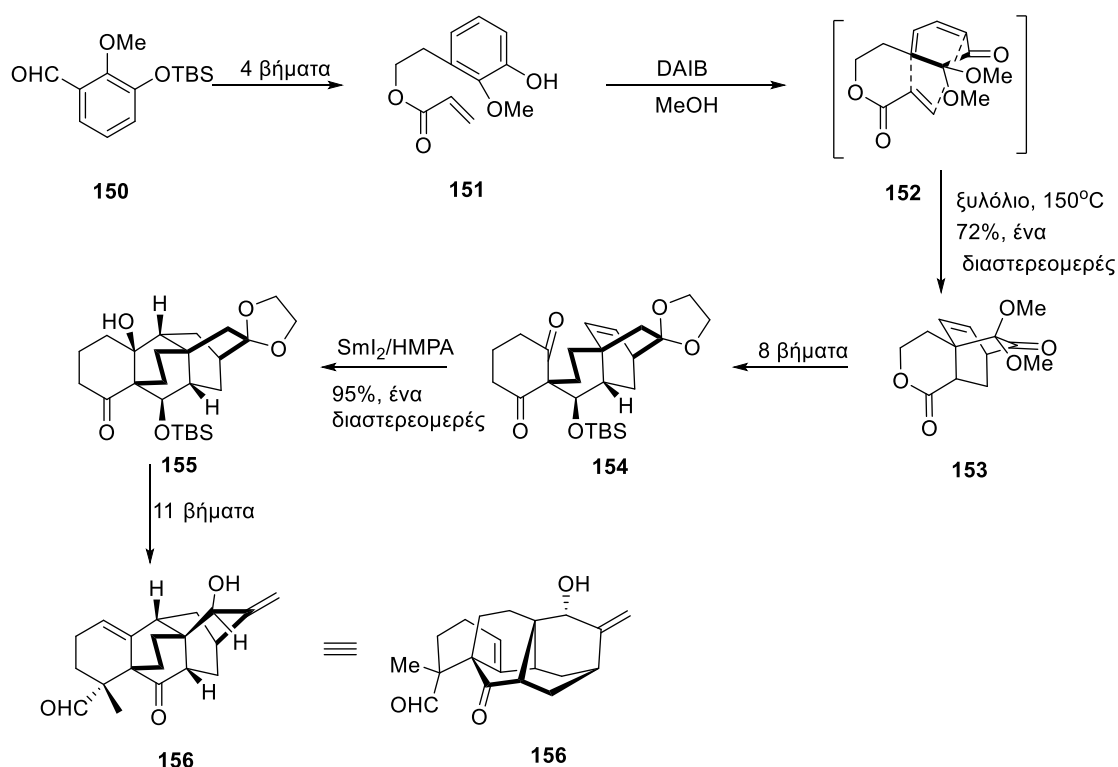


#### Εικόνα 14

##### 1.4.4 Σύνθεση φυσικών προϊόντων με την χρήση των MOBs.

Τα MOB είναι πολύτιμα ενδιάμεσα προϊόντα στην οργανική σύνθεση. Αποτελούν τα βασικά ενδιάμεσα προϊόντα στη σύνθεση διαφόρων σκελετών φυσικών προϊόντων, όπως για παράδειγμα στις *cis*-δεκαλίνες, στις δικυκλο[4.2.2]δεκενόνες, στα ιριδοειδή, στις τρικινάνες. Αρκετά φυσικά προϊόντα συντέθηκαν με τη χρήση MOBs.

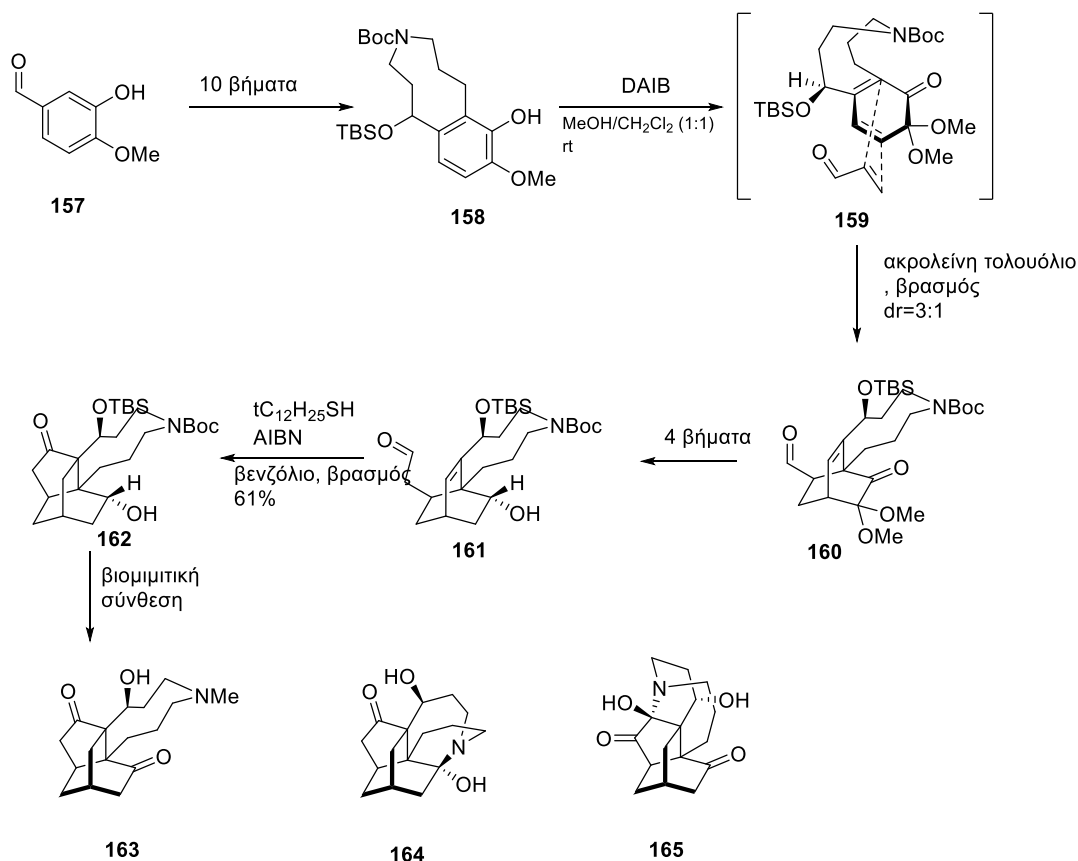
Λόγω της αρχιτεκτονικής τους πολυπλοκότητας και της βιολογικής τους σημασίας, η σύνθεση των πολυκυκλικών διτερπενίων και των βιογενετικά συγγενικών τους αλκαλοειδών έχει αποτελέσει αντικείμενο σημαντικού ενδιαφέροντος τις τελευταίες δεκαετίες. Το 2016, ο Qin και οι συνεργάτες του ανέφεραν την πρώτη ολική σύνθεση της ατροπουρπουράνης **156** μέσω μιας ενδομοριακής αντίδρασης Diels-Alder (IMDA) της MOB και μιας κετυλο-ολεφινικής κυκλοποίησης για την κατασκευή τετρακυκλο[5.3.3.0<sup>4,9</sup>. 0<sup>4,12</sup>]τριδεκάνιο (Σχήμα 47).<sup>94</sup> Η 2-μεθοξυφαινόλη **151** συντέθηκε από τη βενζαλδεΐδη **150** σε τέσσερα στάδια, ακολουθούμενη από οξειδωτική αποααραματοποίηση για τη δημιουργία του MOB **152** και στη συνέχεια μέσω αντίδρασης IMDA για την κατασκευή της δομής του δικυκλο[2.2.2]οκτανίου **153**. Αφού ελήφθη η πεντακυκλική δικετόνη **154** μέσω σύνθεσης 8 βημάτων από την τρικυκλική ένωση **153**, κατασκευάστηκε η εξακυκλική ένωση **155**, που περιέχει ολόκληρο τον ανθρακικό σκελετό της ατροπουρπουράνης **156**, μέσω κυκλοποίησης της κετυλο ομάδας και της ολεφινικής ομάδας της ένωσης **154** από SmI<sub>2</sub> για τον σχηματισμό του δεσμού άνθρακα-άνθρακα μεταξύ C<sub>9</sub> και C<sub>10</sub>. Τέλος, μετά από 11 βήματα οδηγούμαστε στην πρώτη ολική σύνθεση της ατροπουρπουράνης **156**.



**Σχήμα 47: Σύνθεση της ατροπουρπουράνης 156 από τον Qin.**

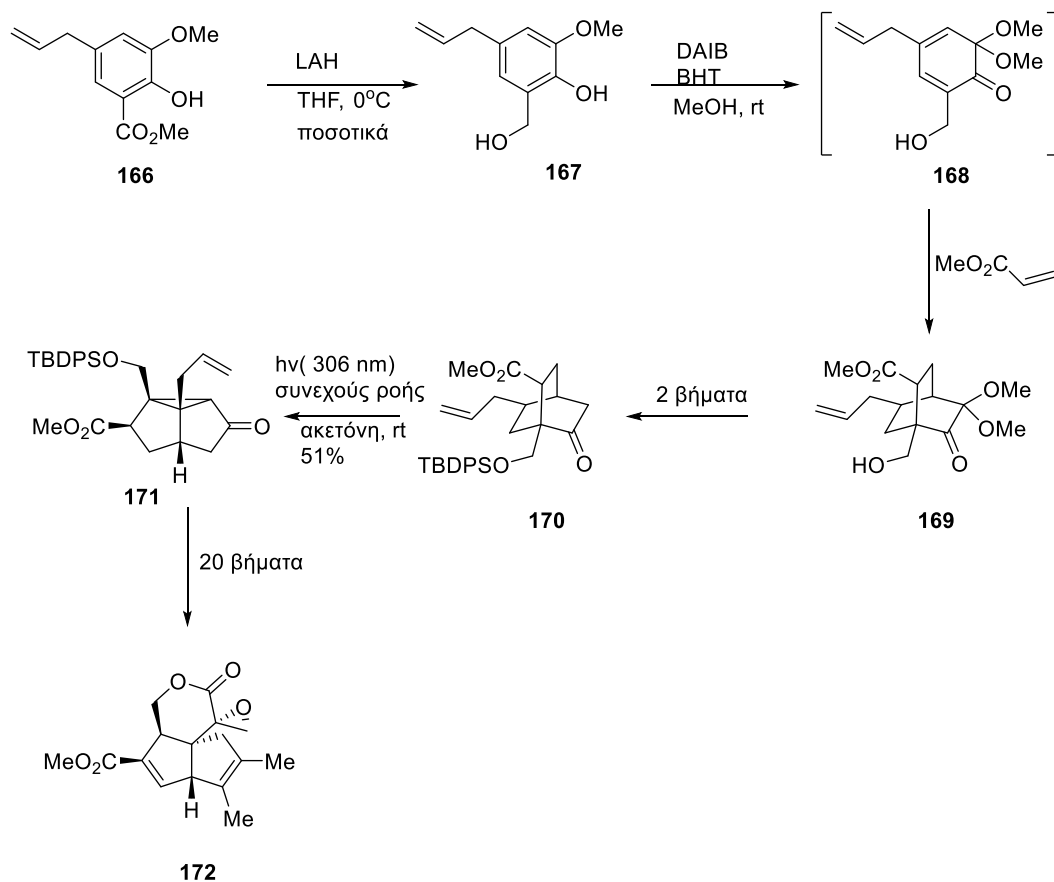
Τα αλκαλοειδή του *Lycorodium* είναι μια μεγάλη ομάδα δομικά συγγενών φυσικών προϊόντων που απομονώνονται από τα φυτά του γένους *Lycorodium*. Διαθέτουν χαρακτηριστικούς γεφυροτους σκελετούς και εντυπωσιακές βιολογικές δράσεις, όπως κυτταροτοξικότητα, αντιμικροβιακή δράση, δράση κατά του HIV-1, ενισχυμένη έκφραση mRNA για τον αυξητικό

παράγοντα των νεύρων, αναστολή προφλεγμονωδών παραγόντων και αναστολή της ακετυλοχολινεστεράσης (AChE). Από το 2010 ταυτοποιήθηκε η οικογένεια των παλχινών, μια νέα υποκατηγορία αλκαλοειδών του *Lycorodium* που φέρουν πιο σύνθετη αρχιτεκτονική, η οποία περιλαμβάνει τις παλχίνες A-D και την ισοπαλχίνη A **163**. Ο Hsieh και οι συνεργάτες του διερεύνησαν εντατικά τα MOBs ως βασικά συνθετικά για τη σύνθεση της οικογένειας των παλχινινών και πέτυχαν την ολική σύνθεση της ισοπαλχίνης A **165**, της παλχίνης A **163** και της D **164** μέσω μιας βιομιμητικής στρατηγικής (Σχήμα 48). Αξίζει να σημειωθεί ότι η πρώτη ολική σύνθεση της ισοπαλχίνης A **165**, που έχει την πιο πολύπλοκη πεντακυκλική δομή, ολοκληρώθηκε σε 19 βήματα, ενώ τα βήματα σύνθεσης της παλχίνης A **163** και της D **164** είναι επίσης σημαντικά μειωμένα. Η στρατηγική τους μελετούσε την κατασκευή εννιαμελούς δακτυλίου αζονάνης, η οποία παρεμποδίζεται από τη δομή της ισοτβιστάνης. Για την αντιμετώπιση αυτού του προβλήματος το αζονάνιο προστέθηκε με την βοήθεια ενός MOB. Η σύνθεση του ενδιάμεσου της αζονάνης και του MOB έγινε σε πρώιμο στάδιο και χρησιμοποιήθηκε για τη δημιουργία δικυκλο[2.2.2]οκτενόνης μέσω της αντίδρασης Diels-Alder. Το κρίσιμο βήμα για την κυκλοποίηση του πενταμελούς δακτυλίου για την παραγωγή του σκελετού του ισοτβιστανίου, έγινε μέσω κυκλοποίησης ακυλικών ριζών με τη χρήση θειόλης<sup>95,96</sup>.



**Σχήμα 48: Βιομιμητική σύνθεση της παλχίνης A **163**, της παλχίνης D **164** και της ισοπαλχίνης A **165** από τον Hsieh.**

Η πεντανολακτόνη είναι ένα σεσκιτερπενοειδές αντιβιοτικό που ανακαλύφθηκε για πρώτη φορά το 1957 στα εκχυλίσματα καλλιέργειας του *Streptomyces roseogriseus*, και στη συνέχεια απομονώθηκε από πολυάριθμους μικροοργανισμούς *Streptomyces*. Η πεντανολακτόνη είναι δραστική τόσο κατά των θετικών κατά Gram όσο και κατά των αρνητικών κατά Gram στελεχών βακτηρίων, καθώς και κατά των παθογόνων και σαπροφυτικών μυκήτων. Η πεντανολακτόνη είναι επίσης ένας ισχυρός και ειδικός αντιαυτοκλυτικός παράγοντας, αναστέλλοντας τον πολλαπλασιασμό των ιών DNA, όπως ο αιτιολογικός παράγοντας του απλού έρπητα HSV-1 και HSV-2 και μπορεί να αναστείλει τον πολλαπλασιασμό των αγγειακών λείων μυϊκών κυττάρων. Ο Chuang και οι συνεργάτες του ανέφεραν την επίσημη ολική σύνθεση του μεθυλεστέρα της πεντανολακτόνης A μέσω του ενδιάμεσου MOB **168** (Σχήμα 49). Συνέθεσαν το ενδιάμεσο MOB **168** από την εμπορικά διαθέσιμη 2-μεθοξυφαινόλη **166** μέσω αναγωγής και οξειδωτικής αποραματοποίησης, ακολουθούμενη από αντίδραση Diels-Alder με ακρυλικό μεθύλιο για να δώσουν την δικυκλο[2.2.2]οκτενόνη **169**. Μετά από απομεθοξυλίωση και προστασία της πρωτογενούς αλκοόλης, ελήφθη η πρόδρομη ένωση **170**, η οποία υποβλήθηκε σε αναδιάταξη οξα-δι-π-μεθανίου συνεχούς ροής για να παραχθεί το δικυκλο[3.3.0]οκτάνιο, βασικό ενδιάμεσο προϊόν πενταλένιου **171**, το οποίο χρησιμοποιήθηκε για την επίσημη ολική σύνθεση του μεθυλεστέρα της πεντανολακτόνης A **172**.<sup>97</sup>



**Σχήμα 49: Επίσημη σύνθεση του μεθυλεστέρα της πεντανολακτόνης A από τον Chuang 172.**

### 1.5 Μετάθεση Zimmerman

Οι διεργασίες αναδιάταξης δι-π-μεθανίου (DPM) και η παραλλαγή της οξα-δι-π-μεθανίου (ODPM) ανακαλύφθηκαν το 1967 και το 1966 αντίστοιχα από τον Zimmerman. Πρόκειται για φωτοχημικές αναδιατάξεις των 1,4-διενίων και β,γ-ακόρεστων κετονών κατά την οποία δύο συστήματα π χωρίζονται από ένα άτομο άνθρακα  $sp^3$  (όπως το μεθάνιο). Η αναδιάταξη παράγει ένα βινυλοκυκλοπροπάνιο. Τα συστήματα π μπορεί να είναι διπλός δεσμός, αρωματικός δακτύλιος ή καρβονυλομάδα. Οι αντιδράσεις αναδιάταξης λαμβάνουν χώρα όταν τα 1,4-διένια και οι β,γ ακόρεστες κετόνες βρίσκονται στις διεγερμένες καταστάσεις τους. Είναι αντιδράσεις που κεντρίζουν το ενδιαφέρον λόγω του ευρέος φάσματος των τύπων οργανικών ενώσεων που μπορούν να ληφθούν από αυτές, καθώς και το γεγονός ότι αρκετά φωτοπροϊόντα που προκύπτουν από τις προαναφερθείσες αντιδράσεις δεν είναι διαθέσιμο με εναλλακτικές μεθόδους.<sup>98</sup>

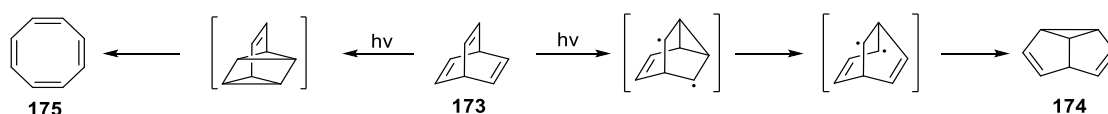
Αξίζει να σημειωθεί πώς ο μηχανισμός και των δύο αντιδράσεων (DPM και ODPM), όποιος είναι κοινός, εξαρτάται από την πολλαπλότητα του σπιν της αντίδρασης καθώς και από την δομή του εκάστοτε μορίου. Για παράδειγμα, παρατηρείται πως στα άκυκλα συστήματα 1,4-διενίου η αναδιάταξη DPM γίνεται με άμεση ακτινοβόληση (διέγερση στην πρώτη διεγερμένη

κατάσταση), ενώ με ευαισθητοποιημένη ακτινοβόληση (διέγερση στην τριπλή διεγερμένη κατάσταση) οδηγεί στο ισομερισμό *cis/trans* του διπλού δεσμού C- C, λόγω του φαινομένου της ελεύθερης περιστροφής του δεσμού.<sup>99</sup> Όσον αφορά το ρόλο της δομής του μορίου στην αντίδραση αναδιάταξης, όταν έχουμε στερικά συμφορημένα διένια, στα οποία η ελεύθερη περιστροφή στη διεγερμένη κατάσταση αναστέλλεται ή στα οποία το κεντρικό άτομο άνθρακα *sp*, το οποίο πλαισιώνεται από τις δύο βινυλικές ομάδες, είναι υποκατεστημένο με ομάδες δεκτές ηλεκτρονίων, παρατηρούνται αναδιατάξεις στην διεγερμένη τριπλή κατάσταση.<sup>100</sup> Στην περίπτωση των άκυκλων β,γ-ακόρεστων κετονών, η διέγερση στην πρώτη διεγερμένη κατάσταση σε μη περιορισμένα συστήματα δεν οδηγεί συνήθως σε αναδιάταξη ODPM, αλλά αντ' αυτού συμβαίνουν ανταγωνιστικές φωτοχημικές διεργασίες όπως η αντίδραση τύπου I του Norrish, η αποκαρβονυλίωση, η μετανάστευση 1,3-ακυλίου και η κυκλοπροσθήκη.<sup>101</sup>

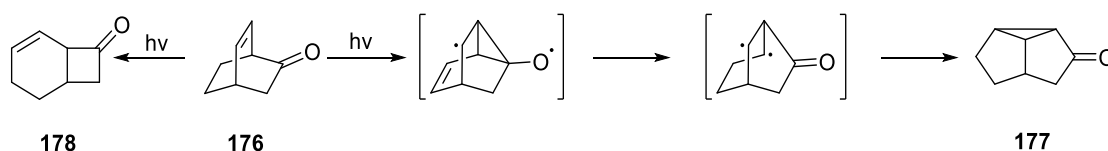
Από συνθετική άποψη, η αναδιάταξη ODPM έχει αποδειχθεί χρήσιμο εργαλείο στην οργανική σύνθεση. Η συνθετική χρησιμότητα της αναδιάταξης ODPM μπορεί να συνοψιστεί στα ακόλουθα γενικά χαρακτηριστικά: πολύ συχνά η αντίδραση πραγματοποιείται με υψηλή χημική απόδοση, η κβαντική απόδοση είναι επίσης υψηλή σε πολλές περιπτώσεις, είναι πολύ γενική για πολλές κυκλικές β,γ-ακόρεστες κετόνες και παρουσιάζει υψηλό βαθμό στερεοεκλεκτικότητας ή ακόμη και εναντιοεκλεκτικότητας σε ορισμένες περιπτώσεις. Ως εκ τούτου, δεν αποτελεί έκπληξη το γεγονός ότι έχει εφαρμοστεί ως το βασικό βήμα στη σύνθεση ορισμένων φυσικών προϊόντων και άλλων εξαιρετικά πολύπλοκων μορίων που είναι δύσκολο να ληφθούν με εναλλακτικές οδούς αντίδρασης. Τέλος, η αντίδραση μπορεί να πραγματοποιηθεί στο παρόν της άλλων λειτουργικών ομάδων που δεν είναι επηρεάζονται υπό ευαισθητοποιημένη ακτινοβολία. Αυτό είναι ένα χαρακτηριστικό των περισσότερων φωτοχημικών αντιδράσεων, και είναι ένα πλεονέκτημα που αυξάνει τη συνθετική δυναμικότητα της αντίδρασης.<sup>98</sup>

Υπό συνθήκες διέγερσης στην τριπλή διεγερμένη κατάσταση, απλές άκυκλες β,γ-ενόνες όπως τα διένια μπορούν εύκολα να υποστούν *cis/trans* ισομερισμό. Ωστόσο, οι β,γ-ενόνες με ογκώδεις υποκαταστάτες<sup>102</sup> ή με βινυλικές<sup>103</sup>, φαινυλικές<sup>104</sup> ή οξα-ομάδες<sup>105</sup> συνδεδεμένες με την αλκενική ομάδα μπορούν να υποστούν αντιδράσεις ODPM. Για τα δικυκλικά συστήματα, τα οποία έχουν περιορισμένη διαμορφωτική ευελιξία, παρατηρούνται συχνά αναδιατάξεις DPM και ODPM υπό συνθήκες διέγερσης στην τριπλή διεγερμένη κατάσταση. Αυτό έχει διαπιστωθεί καλά στη φωτοχημεία των γεφυρωμένων δικυκλικών ενώσεων, όπως το βαρρελένιο και η δικυκλο[2.2.2]οκτ5-εν-2-όνη, οι οποίες υφίστανται σχηματισμό ενδιάμεσου διραντικάλιδιου κατά τη διέγερση στην τριπλή διεγερμένη κατάσταση. Για παράδειγμα, παρουσία ευαισθητοποιητή, το βαρρελένιο παράγει το φωτοπροϊόν DPM **174** (Σχήμα 50), ενώ η δικυκλο[2.2.2]οκτενόνη **176** παράγει το φωτοπροϊόν ODPM **177** (Σχήμα 51). Οι αναδιατάξεις ODPM σε δικυκλικές οκτενόνες και τα παράγωγά τους είναι συχνό φαινόμενο,

ενώ οι αναδιατάξεις DPM είναι επίσης διαδεδομένες σε συστήματα υποκατεστημένου βαρρελίνιου. Ωστόσο, οι αναδιατάξεις δι-π και οξάδι-π κατά τη διέγερση στην απλή διεγερμένη κατάσταση δεν είναι συχνές σε πολλά δικυκλικά συστήματα, επειδή μπορούν να ανταγωνιστούν εναλλακτικές φωτοχημικές αντιδράσεις. Για παράδειγμα, το βαρρελένιο υφίσταται μια αρχική [2+2] κυκλοπροσθήκη και τελικά σχηματίζει κυκλοοκτατετρένιο **175** κατά την άμεση ακτινοβόληση Σχήμα 50, ενώ η δικυκλική οκτενόνη **176** υφίσταται μια 1,3-ακυλική μετατόπιση προς σχηματισμό κυκλοβουτανόνης **178** κατά τη διέγερση στην απλή διεγερμένη κατάσταση (Σχήμα 51).<sup>98</sup>

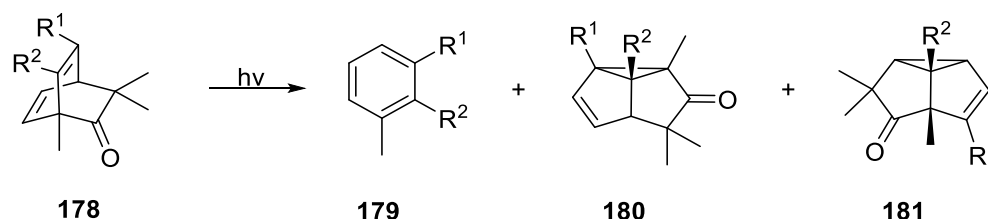


**Σχήμα 50**



**Σχήμα 51**

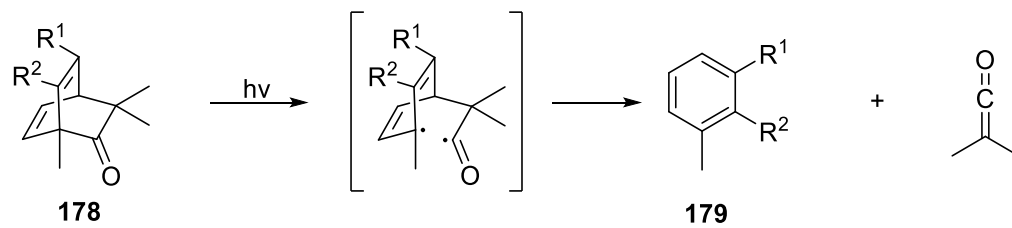
Ενδιαφέρον παρουσιάζουν υποστρώματα τα οποία διαθέτουν χαρακτηριστικές ομάδες που απαιτούνται για την DPM και για την ODPM μετάθεση. Ένα τέτοιο παράδειγμα αποτελεί το δίκυκλο[2.2.2]οκταδιένιο. Με άμεση ακτινοβόληση (διέγερση στην πρώτη διεγερμένη κατάσταση) η δίκυκλο[2.2.2]οκταδιενόνη **178** δίνει ως μοναδικό προϊόν το αρωματικό προϊόν **179** σε υψηλές αποδόσεις, ενώ όταν στις θέσεις R<sup>1</sup> και R<sup>2</sup> έχουμε ογκώδεις υποκαταστάτες τότε παρατηρείται διαφορετική χημική συμπεριφορά καθώς οδηγούμαστε στο προϊόν **178** με απόδοση 65 -73%, καθώς επίσης και τα προϊόντα **180** και **181** με απόδοση 5 – 7% και 8 – 12%, αντίστοιχα (Σχήμα 52).<sup>106</sup>



**Σχήμα 52**

Για τον σχηματισμό των αρωματικών προϊόντων **179** από άμεση ακτινοβολία σημαντικό ρόλο παίζει τόσο η σταθερότητα της κετένης όσο και η σταθερότητα του ίδιου αρωματικού

προϊόντος, κάτι που μπορούμε να παρατηρήσουμε από τον μηχανισμό της αντίδρασης που φαίνεται στο (Σχήμα 53).<sup>106</sup>



Σχήμα 53



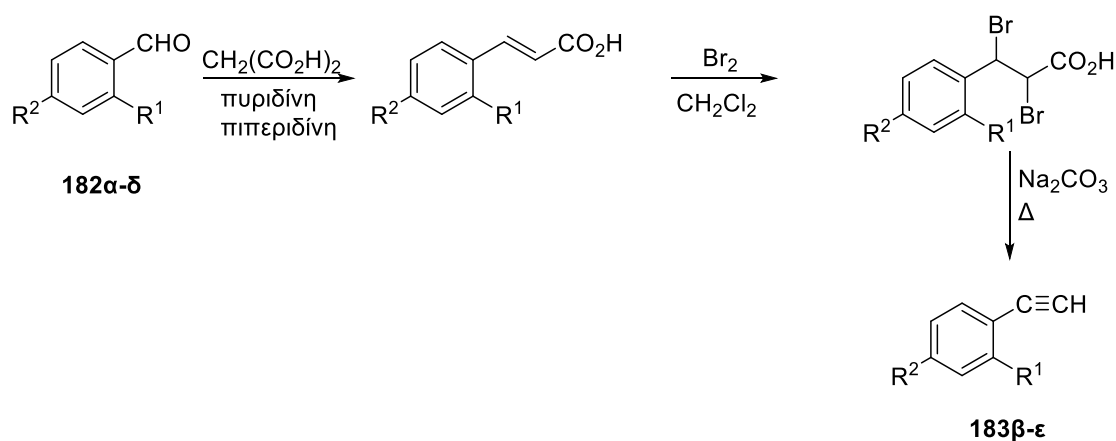
## 2. Συζήτηση Αποτελέσματα

### 2.1 Σύνθεση ακετυλενίων

Για την μελέτη της αντίδρασης retro Diels-Alder/Diels-Alder των διμερών των αντίστοιχων υποκατεστημένων ο-μεθοξυφαινολών με ακετυλениκά διενόφιλα, κάποια ακετυλениκά διενόφιλα παρασκευάστηκαν στο εργαστήριο ενώ άλλα ήταν εμπορικά διαθέσιμα.

#### 2.1.1 Παρασκευή των ακετυλενίων 183β-ε

Τα ακετυλένια **183β-ε** παρασκευάστηκαν μέσω μιας αντίδρασης Knoevenagel της βενζαλδεΐδης **182α-δ** με μαλονικό οξύ που οδηγεί στον σχηματισμό του αντίστοιχου υποκατεστημένου κινναμωνικού οξέος. Η προσθήκη βρωμίου στο κινναμωνικό οξύ και ακόλουθη κατεργασία με  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  οδηγεί στην απομόνωση του επιθυμητού ακετυλενίου (Σχήμα 54). Στον Πίνακα 2 παρουσιάζονται οι αποδόσεις των ακετυλενίων **183β-ε**.<sup>108,109</sup>



Σχήμα 54: Παρασκευή των ακετυλενίων **183β-ε**

Πίνακας 2: Παρασκευή των ακετυλενίων **183β-ε** μέσω της ακολουθίας του Σχήματος 54.

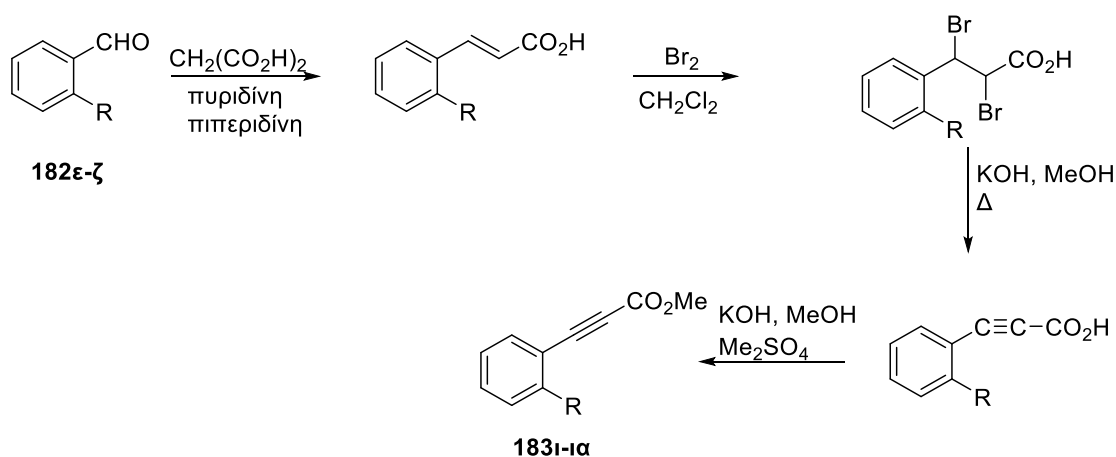
$\alpha/\alpha$	$\text{R}^1$	$\text{R}^2$	Αλκύνιο	Απόδοση (%)
1	$\text{CH}_3$	H	<b>183β</b>	60
2	$\text{CH}_3\text{O}$	H	<b>183γ</b>	65
3	H	$\text{CH}_3$	<b>183δ</b>	52
4	H	$\text{CH}_3\text{O}$	<b>183ε</b>	57

Η δομή των ακετυλενίων **183β-ε** επιβεβαιώνεται με φασματικά δεδομένα, για παράδειγμα η ένωση **183ε** ταυτοποιείται ως  $\pi$ -μεθοξυφαινολοακετυλένιο με τη βοήθεια της φασματοσκοπίας NMR. Στο φάσμα  $^1\text{H}$  NMR της ένωσης παρατηρείται η χαρακτηριστική κορυφή της μεθόξυ ομάδας σε  $\delta$  3.83 ppm, η χαρακτηριστική κορυφή του ακετυλениκού πρωτονίου σε  $\delta$  3.02 ppm καθώς και οι κορυφές των αρωματικών πρωτονίων εμφανίζονται με την μορφή ενός

συστήματος AA'BB' σε  $\delta$  6.86 και 7.45 ppm. Στο φάσμα  $^{13}\text{C}$  NMR της ένωσης παρατηρείται η κορυφή του άνθρακα του δακτυλίου που είναι ενωμένος με την μεθόξυ ομάδα σε  $\delta$  159.9 ppm οι κορυφές των αρωματικών ανθράκων σε  $\delta$  133.6 και 113.9 ppm, οι άνθρακες του τριπλού δεσμού σε  $\delta$  83.7 και 75.8 ppm καθώς και ο άνθρακας της μεθόξυ ομάδας σε  $\delta$  55.3 ppm.

### 2.1.2 Παρασκευή των ακετυλενίων 183i-ia

Τα ακετυλένια **183i-ia** παρασκευάστηκαν μέσω μιας αντίδρασης Knoevenagel της βενζαλδεΐδης **182ε-ζ** με μαλονικό οξύ που οδηγεί στο αντίστοιχο υποκατεστημένο κινναμωνικό οξύ. Η προσθήκη βρωμίου στο κινναμωνικό οξύ ακολουθείται από κατεργασία με KOH σε αιθανόλη. Τέλος, η εστεροποίηση γίνεται με θειικό διμεθύλιο οδηγώντας μας στον σχηματισμό ακετυλενίου (Σχήμα 55). Στον Πίνακα 3 παρουσιάζονται οι αποδόσεις των ακετυλενίων **183i-ia**.<sup>110,111</sup>



**Σχήμα 55:** Παρασκευή των ακετυλενίων **183i-ia**

**Πίνακας 3:** Παρασκευή των προπιονικών μεθυλεστέρων **183i-ia** μέσω της αλλυλουχίας του Σχήματος 55.

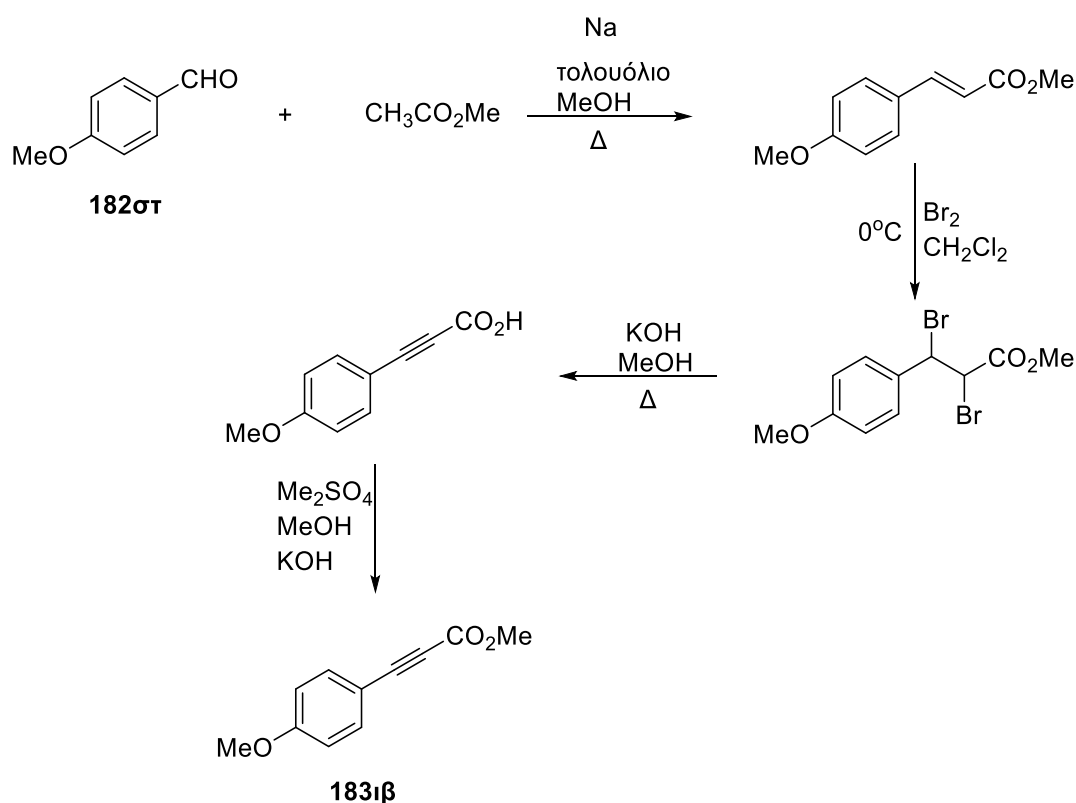
$\alpha/\alpha$	R	Αλκύνιο	Απόδοση (%)
1	o-CH <sub>3</sub> O	<b>183i</b>	39
2	o-Cl	<b>183ia</b>	55

Η δομή των ακετυλενίων **183i-ia** επιβεβαιώνεται με φασματικά δεδομένα, για παράδειγμα η ένωση **183ia** ταυτοποιείται ως ο-χλωροφαινυλοπροπιονικός μεθυλεστέρας με τη βοήθεια της φασματοσκοπίας NMR. Στο φάσμα  $^1\text{H}$  NMR της ένωσης παρατηρείται η χαρακτηριστική κορυφή της μεθόξυ ομάδας στα  $\delta$  3.82 ppm καθώς και οι κορυφές των αρωματικών πρωτονίων στην περιοχή  $\delta$  7.26-7.62 ppm. Στο φάσμα  $^{13}\text{C}$  NMR της ένωσης παρατηρείται η κορυφή του

άνθρακα της εστερικής ομάδας σε  $\delta$  154.2 ppm, οι κορυφές των αρωματικών ανθράκων σε  $\delta$  138.5-119.9 ppm, οι άνθρακες του τριπλού δεσμού σε  $\delta$  84.6 και 82.7 ppm καθώς και ο άνθρακας της μεθόξυ ομάδας σε  $\delta$  52.9 ppm.

### 2.1.3 Παρασκευή του $\pi$ -μεθοξυφαινυλο προπιονικού μεθυλεστέρα 183ιβ

Ξεκινώντας από την  $\pi$ -μεθοξυβενζαλδεΐδη **182στ**, με οξικό μεθυλεστέρα παρουσία νατρίου σε μεθανόλη μέσω μιας αλδολικής συμπύκνωσης οδηγούμαστε στο σχηματισμό του 3-( $\pi$ -μεθοξυφαινυλο) προπενικού μεθυλεστέρα. Η προσθήκη βρωμίου στον 3-( $\pi$ -μεθοξυφαινυλο) προπενικό μεθυλεστέρα στους 0°C ακολουθείται από κατεργασία με KOH σε μεθανόλη. Τέλος, η εστεροποίηση γίνεται με θειικό διμεθύλιο οδηγώντας μας στον σχηματισμό της επιθυμητής ένωσης  $\pi$ -μεθοξυφαινυλο προπιονικού μεθυλεστέρα **183ιβ**.<sup>107-109</sup>

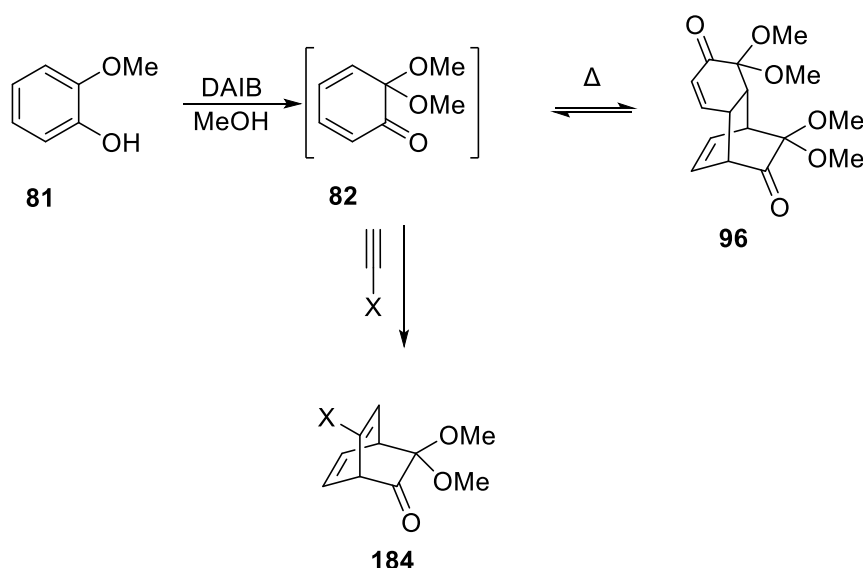


**Σχήμα 56:** Παρασκευή του  $\pi$ -μεθοξυφαινυλοπροπιονικού μεθυλεστέρα **183ιβ**

Η ένωση **183ιβ** ταυτοποιείται ως  $\pi$ -μεθοξυφαινυλοπροπιονικός μεθυλεστέρας με τη βοήθεια της φασματοσκοπίας  $^1\text{H}$  NMR. Στο φάσμα πρωτονίου της ένωσης παρατηρούνται οι χαρακτηριστικές κορυφές των μεθόξυ ομάδων στα  $\delta$  3.85 ppm και  $\delta$  3.84 ppm καθώς και οι κορυφές των αρωματικών πρωτονίων εμφανίζονται με την μορφή ενός συστήματος AA'BB' σε  $\delta$  7.31 και 7.54 ppm.

## 2.2 Σύνθεση των υποκατεστημένων *ο*-μεθοξυ φαινολών και των διμερών τους.

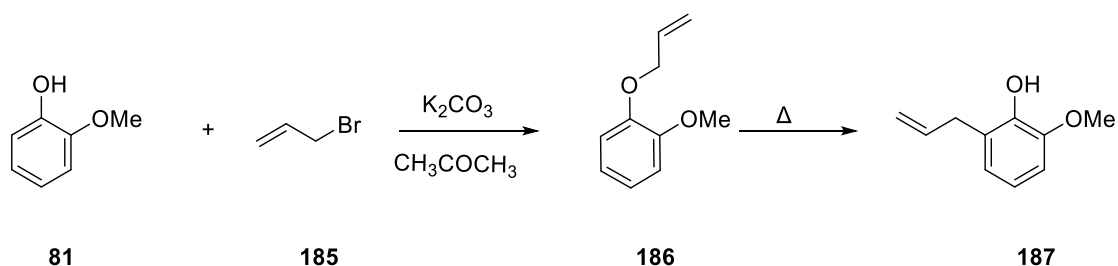
Οι υποκατεστημένες *ο*-μεθοξυ φαινόλες και κατ' επέκταση τα αντίστοιχα διμερή τους συντέθηκαν για τις ανάγκες της αντίδρασης retro-Diels-Alder/Diels-Alder με τα προαναφερθέντα αλκύνια. Από την βιβλιογραφία γνωρίζουμε πως οι προστατευμένες *ο*-βενζοκινόνες (MOBs) παράγονται εύκολα με οξείδωση των αντίστοιχων 2-μεθοξυφαινολών με αντιδραστήρια υπερσθενούς ιωδίου, παρουσία μιας αλκοόλης. Για παράδειγμα, η οξείδωση των *ο*-μεθοξυφαινολών **81** με διακετοξυϊωδοβενζόλιο (DAIB) σε μεθανόλη οδηγεί στην προστατευμένη *ο*-βενζοκινόνη **82**. Γνωρίζουμε πως λόγω της δομής τους, οι MOB μπορούν να λειτουργήσουν τόσο ως διένιο όσο και ως διενόφιλο σε μια αντίδραση Diels-Alder. Μέσω της αντίδρασης retro -Diels-Alder των διμερών δημιουργούνται *in situ* τα αντίστοιχα MOBs τα οποία αντιδρούν με αλκύνια οδηγώντας στα επιθυμητά κυκλοπροϊόντα **184** (Σχήμα 57).<sup>110-112</sup>



Σχήμα 57

### 2.2.1 Παρασκευή της *ο*-ευγενόλης.

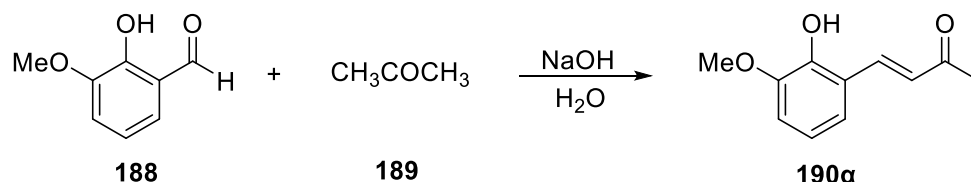
Η αντίδραση της *ο*-μεθοξυφαινόλης **81**, με αλλυλοβρωμίδιο **185** παρουσία ανθρακικού καλίου διαμέσου μιας αντίδρασης πυρηνόφιλης υποκατάστασης, οδηγεί στον σχηματισμό του αλλυλαιθέρα **186**. Η μετάθεση Claisen του αλλυλαιθέρα **186** δίνει την *ο*-ευγενόλη **187** (Σχήμα 58).<sup>113</sup>



Σχήμα 58: Παρασκευή *ο*-ευγενόλης **187**

### 2.2.2 Παρασκευή της (E)-4-(2-υδροξυ-3-μεθοξυφαινυλο)βουτ-3-εν-2-όνης.

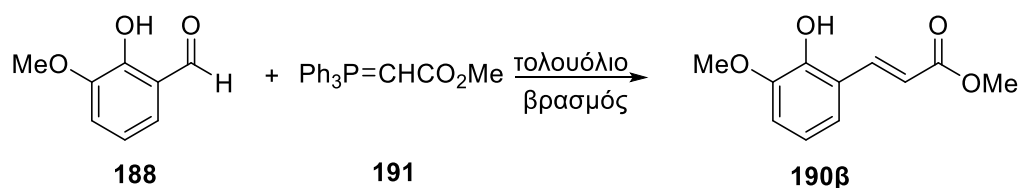
Η αλδολική συμπύκνωση της *o*-βανιλίνης **188**, με ακετόνη **189**, παρουσία καυστικού νατρίου οδηγεί στο σχηματισμό της επιθυμητής ένωσης (E)-4-(2-υδροξυ-3-μεθοξυφαινυλο)βουτ-3-εν-2-όνης **190α** (Σχήμα 59).<sup>114</sup>



Σχήμα 59: Παρασκευή της (E)-4-(2-υδροξυ-3-μεθοξυφαινυλο)βουτ-3-εν-2-όνης **190α**

### 2.2.3 Παρασκευή του (2E)-3-(2-υδροξυ-3-μεθοξυφαινυλο) ακρυλικού μεθυλεστέρα.

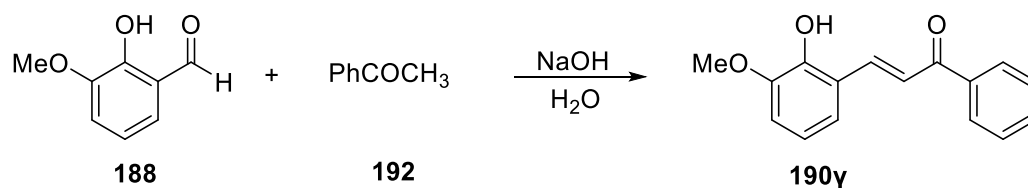
Η αντίδραση Wittig της *o*-βανιλίνης **188**, με το φωσφοράνιο **191** σε τολουόλιο οδηγεί στον σχηματισμό της επιθυμητής ένωσης (2E)-3-(2-υδροξυ-3-μεθοξυφαινυλο) ακρυλικού μεθυλεστέρα **190β** (Σχήμα 60).<sup>115,116</sup>



Σχήμα 60: Παρασκευή του (2E)-3-(2-υδροξυ-3-μεθοξυφαινυλο) ακρυλικού μεθυλεστέρα **190β**

### 2.2.4 Παρασκευή της (E)-3-(2-υδροξυ-3-μεθοξυφαινυλο)-1-φαινυλοπροπενόνης.

Η αλδολική συμπύκνωση της *o*-βανιλίνης **188**, με ακετοφαινόνη **192** παρουσία καυστικού νατρίου οδηγεί στον σχηματισμό της επιθυμητής ένωσης (E)-3-(2-υδροξυ-3-μεθοξυφαινυλο)-1-φαινυλοπροπενόνης **190γ** (Σχήμα 61).<sup>115,117,118</sup>

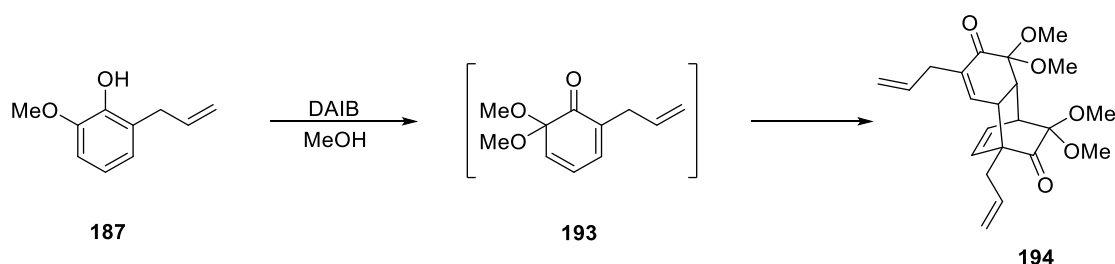


Σχήμα 61: Παρασκευή της (E)-3-(2-υδροξυ-3-μεθοξυφαινυλο)-1-φαινυλοπροπενόνης **190γ**

Η δομή των υποκατεστημένων φαινολών επιβεβαιώνεται με φασματικά δεδομένα, για παράδειγμα η (*E*)-4-(2-υδροξυ-3-μεθοξυφαινυλο)βουτ-3-εν-2-όνη **190a** παρουσιάζει στο φάσμα πρωτονίου δύο διπλές κορυφές σε  $\delta$  7.83 και σε  $\delta$  6.79 ppm με σταθερά σύζευξης  $J = 17,2$  Hz. Επίσης δεν παρατηρείται κορυφή στα  $\delta$  10.19 ppm που είναι χαρακτηριστική για την αλδεϋδομάδα της ένωσης **188**. Γνωρίζουμε από την βιβλιογραφία πως η σταθερά σύζευξης για τα *trans* βυνιλικά πρωτόνια κυμαίνεται από 11-18Hz ενώ για τα *cis* από 6-15Hz, συνεπώς από την σταθερά σύζευξης της ένωσης καταλαβαίνουμε πως η ολεφεινική πλευρική αλυσίδα έχει *trans* δομή. Στο φάσμα  $^{13}\text{C}$  NMR της ένωσης παρατηρούνται μία κορυφή στα  $\delta$  199.5 ppm που δηλώνει την ύπαρξη της  $\alpha,\beta$ -ακόρεστης καρβονυλομάδας, καθώς και τα σήματα στα  $\delta$  56.3 και 27.5 ppm μας δείχνουν την ύπαρξη της μεθόξυ και μέθυλο ομάδας αντίστοιχα.

### 2.2.5 Παρασκευή του διμερούς της *o*-ευγενόλης

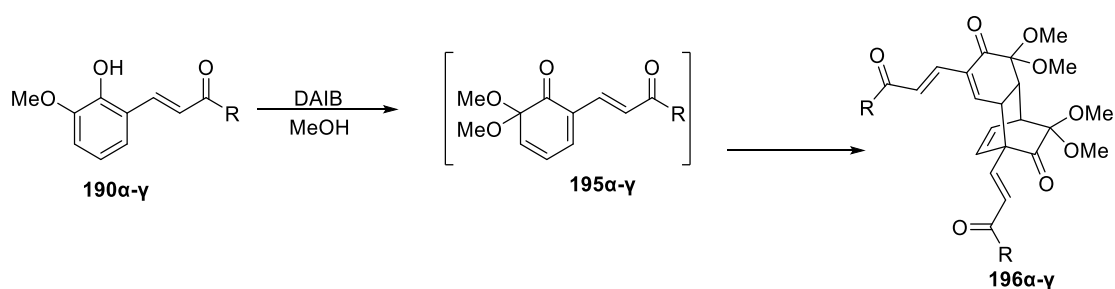
Η αντίδραση της *o*-ευγενόλης **187**, με (διακετοξυ)ιωδοβενζόλιο σε μεθανόλη σε θερμοκρασία δωματίου, οδηγεί στην δημιουργία του διμερούς **194** διαμέσου της δημιουργίας του MOB **193**. Η προστατευμένη *o*-βενζοκινόνη **193** είναι εξαιρετικά δραστική, διμερίζεται άμεσα διαμέσου μια αντίδρασης Diels-Alder όπου ένα μόριο MOB **193** λειτουργεί ως διένιο και ένα δεύτερο MOB ως διενόφιλο (Σχήμα 62).



Σχήμα 62

### 2.2.6 Παρασκευή των διμερών 196a-γ από τις αντίστοιχες φαινόλες 190a-γ

Η οξείδωση των φαινολών **190a-γ**, με (διακετοξυ)ιωδοβενζόλιο σε μεθανόλη σε θερμοκρασία δωματίου, οδηγεί στην δημιουργία των διμερών **196a-γ** διαμέσου της δημιουργίας των MOB **195a-γ**. Οι προστατευμένες *o*-βενζοκινόνες **195a-γ** είναι εξαιρετικά δραστικές και διμερίζονται άμεσα (Σχήμα 63).



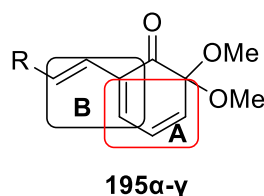
Σχήμα 63

Οι αποδόσεις καθώς και οι χρόνοι αντίδρασης αυτών των οξειδώσεων απεικονίζονται στον Πίνακα 4.

**Πίνακας 4: Παρασκευή<sup>a</sup> των διμερών 196α-γ.**

α/α	R	Χρόνος(h) <sup>β</sup>	Προϊόν	Απόδοση(%) <sup>γ</sup>
1	Me	48	<b>196α</b>	85
2	MeO	24	<b>196β</b>	44
3	Ph	24	<b>196γ</b>	82

<sup>a</sup> Όλες οι αντιδράσεις πραγματοποιήθηκαν με την προσθήκη διαλύματος ο-μεθοξυφαινόλης **190α-γ** (10 mmol) σε μεθανόλη (30 ml), σε διάλυμα του διακετοξυιδοβενζολίου (10.87 mmol) σε μεθανόλη (30 ml). <sup>β</sup> Ο χρόνος που απαιτείται για να εξαφανιστεί η κουκίδα της υποκατεστημένης φαινόλης από το TLC. <sup>γ</sup> Οι αναφερόμενες αποδόσεις είναι μετά από flash χρωματογραφία στήλης.

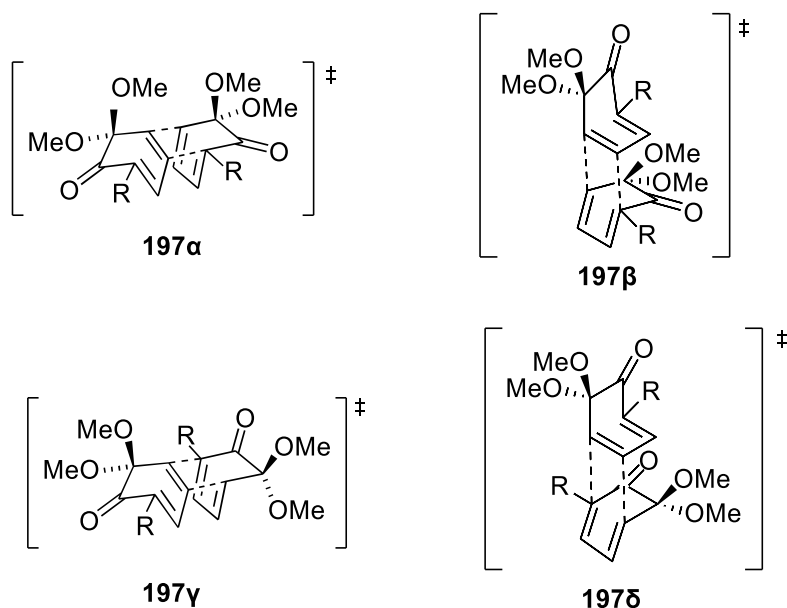


**Εικόνα 15**

Η επιβεβαίωση των δομών των διμερών **196α-γ** γίνεται με φασματοσκοπικά δεδομένα. Για παράδειγμα βλέπουμε από το φάσμα <sup>1</sup>H NMR του διμερούς **196α**, την ύπαρξη των τεσσάρων *trans* ολεφινικών πρωτονίων, καθώς παρατηρούνται τέσσερις διπλές κορυφές στα  $\delta$  6.23 και 7.06 ppm με σταθερά σύζευξης  $J= 16.7$  Hz και στα  $\delta$  6.80 και 6.95 ppm με σταθερά σύζευξης  $J= 16.2$  Hz.

Συνεπώς μπορούμε να θεωρήσουμε πως η αντίδραση διμερισμού λαμβάνει χώρα μέσω της υπομονάδας A (Εικόνα 15). Επίσης παρατηρούνται οι κορυφές των τεσσάρων μεθοξυ ομάδων σε  $\delta$  3.07, 3.23, 3.43, 3.49 ppm και οι κορυφές των μεθυλο ομάδων των πλευρικών αλυσίδων σε  $\delta$  2.30 και 2.40 ppm. Από το φάσμα <sup>13</sup>C NMR μπορούμε να καταλάβουμε την ύπαρξη μιας α,β-ακόρεστης καρβονυλομάδας από το σήμα στα  $\delta$  193.3 ppm καθώς και την ύπαρξη ενός καρβονυλικού εξαμελούς δακτυλίου από το σήμα στα  $\delta$  199.5 ppm. Αυτό μας οδηγεί στο συμπέρασμα ότι σαν διενόφιλο, στην αντίδραση αυτοδιμερισμού, δρα ο διπλός δεσμός C<sub>4</sub>-C<sub>5</sub> του δακτυλίου.

Η αντίδραση αυτοδιμερισμού γίνεται με απόλυτη regio- και στερεο- εκλεκτικότητα και οδήγησε σε όλες τις περιπτώσεις αποκλειστικά σε ένα μόνο διμερές. Από την μεταβατική κατάσταση του αυτοδιμερισμού εικάζονται τέσσερις πιθανές καταστάσεις (Εικόνα 16). Στην πιθανή μεταβατική κατάσταση **197α** παρατηρούνται μειωμένες στερεοχημικές παρεμποδίσεις, καθώς και δευτερογενείς αλληλεπιδράσεις τροχιακών.<sup>119-121</sup>



**Εικόνα 16**

### 2.3 Διμοριακές αντιδράσεις rDA/DA των διμερών με ακετυλενικά διενόφιλα.

Η αντίδραση Diels-Alder είναι μια σύγχρονη περικυκλική αντίδραση που χαρακτηρίζεται από εκλεκτικότητα. Αποτελεί ένα χρήσιμο εργαλείο στην σύνθεση κυκλοεξενικών οργανικών μορίων και πολύπλοκων δομών αφού έχει την δυνατότητα δημιουργίας δύο νέων σ-δεσμών C-C σε βάρος δύο π-δεσμών.

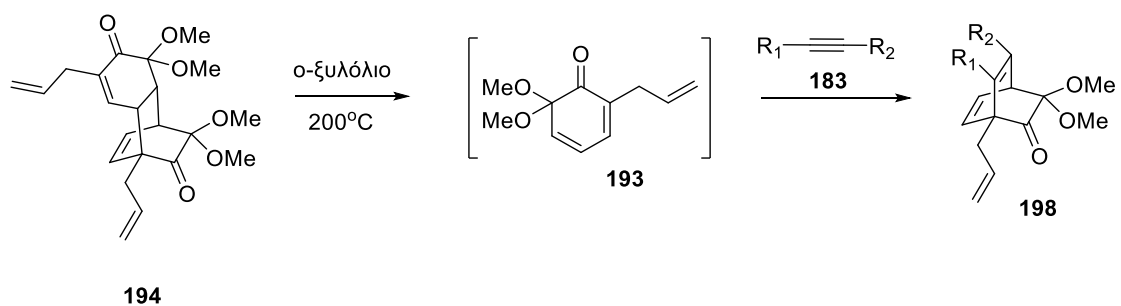
Οι προστατευμένες *ο*-βενζοκινόνες **193**, **195α-γ** αποτελούν πολύτιμα ενδιάμεσα προϊόντα. Λαμβάνονται εύκολα με οξείδωση των αντίστοιχων 2-μεθοξυφαινολών με αντιδραστήρια υπερσθενούς ιωδίου, όπως για παράδειγμα (διακετοξυ)ιωδοβενζόλιο (DAIB) παρουσία μιας αλκοόλης. Λόγω της υψηλής δραστηότητάς τους, οι προστατευμένες *ο*-βενζοκινόνες (MOB) τείνουν να αυτοδιμερίζονται, η θερμόλυση των διμερών **194** και **196α-γ**, αποτελεί μια εναλλακτική πορεία για την παραγωγή των προστατευμένων *ο*-βενζοκινονών **193** και **195α-γ**. Οι προστατευμένες *ο*-βενζοκινόνες **193,195α-γ** μπορούν να χρησιμοποιηθούν τόσο ως διένια όσο και ως διενόφιλα σε αντιδράσεις Diels-Alder.

Στην παρούσα εργασία μελετάται η δράση των προστατευμένων *ο*-βενζοκινονών ως διένια σε διμοριακές αντιδράσεις Diels-Alder με σκοπό την σύνθεση διάφορων δικυκλο[2.2.2]οκταδιενονών καθώς και τρικυκλο[3.3.0.0]οκτενονών.



### 2.3.1 Διμοριακές αντιδράσεις rDA/DA της (1*R*,4*S*,4*aS*,8*aR*)-1,7-διαλλυλο-5,5,9,9-τετραμεθοξυ-1,4*a*,5,8*a*-τετραυδρο-1,4-αιθανοναφθαλενε-6,10(4*H*)-διόνης με ακετυλενικά διενόφιλα.

Για την απομόνωση των δικυκλο[2.2.2]οκταδιενονών **198** ακολουθήθηκε η πορεία της retro-Diels-Alder αντίδρασης για την δημιουργία του MOB **193** με θέρμανση (200 °C), παρουσία περίσσειας του ακετυλενικού διενόφιλου, για 3.5-96 h (Σχήμα 64). Τα αποτελέσματα απεικονίζονται στον Πίνακα 5.



Σχήμα 64

**Πίνακας 5:** Αντιδράσεις<sup>α</sup> του διμερούς **194** με τα ακετυλενικά διενόφιλα **183**

α/α	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	Χρόνος <sup>β</sup> (h)	Προϊόν	Απόδοση(%) <sup>γ</sup>
1	Ph	H	6	<b>198α</b>	76
2	ο-CH <sub>3</sub> C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	H	24	<b>198β</b>	53
3	π-CH <sub>3</sub> C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	H	5	<b>198γ</b>	93
4	π-CH <sub>3</sub> OC <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	H	24	<b>198δ</b>	82
5	(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> Si	H	24	<b>198ε</b>	17
6	Ph	CO <sub>2</sub> Et	18	<b>198στ</b>	41
7	ο-CH <sub>3</sub> OC <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	CO <sub>2</sub> Me	2.5	<b>198ζ/ζ'</b>	66(44:22) <sup>δ</sup>
8	ο-ClC <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	CO <sub>2</sub> Me	24	<b>198η/η'</b>	58(41:17) <sup>δ</sup>
9	π-CH <sub>3</sub> OC <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	CO <sub>2</sub> Me	3	<b>198θ</b>	80
10	CO <sub>2</sub> Me	CO <sub>2</sub> Me	24	<b>198ι</b>	89
11	Ph	Ph	96	<b>198ια</b>	39

<sup>α</sup> Όλες οι αντιδράσεις πραγματοποιήθηκαν με θέρμανση (200 °C) του αιωρήματος του διμερούς **194** (0.3g, 0.77 mmol) και του ακετυλενίου (1.0g, 5-7 mmol) σε ο-ξυλόλιο (2 ml) σε κλειστό δοκιμαστικό σωλήνα με βαριά τοιχώματα. <sup>β</sup> Ο χρόνος που απαιτείται για να εξαφανιστεί η κουκίδα του διμερούς από το TLC. <sup>γ</sup> Οι αναφερόμενες αποδόσεις είναι μετά από flash χρωματογραφία στήλης. <sup>δ</sup> Απομονώθηκε ως δείγμα ισομερών.

Οι αντιδράσεις του διμερούς **194** με τα αντίστοιχα ακετυλένια έγιναν με την χρήση του ακετυλενίου **183** σε περίσσεια σε διαλύτη ο-ξυλόλιο. Οι αντιδράσεις έλαβαν χώρα σε κλειστό δοκιμαστικό σωλήνα με χοντρά τοιχώματα έτσι ώστε με την πίεση των ατμών που αναπτύσσονται μέσα στον σωλήνα να φτάσουμε την επιθυμητή θερμοκρασία 200 °C. Η αντίδραση ολοκληρώνεται όταν όλη η ποσότητά του διμερούς αντιδράσει, αυτό διαπιστώνεται εύκολα με την συχνή χρήση χρωματογραφίας λεπτής στοιβάδας (TLC). Όλα τα δικυκλο[2.2.2]οκταδιενονικά προϊόντα απομονώθηκαν με flash χρωματογραφία στήλης.

Όλα τα προϊόντα **198** απομονώθηκαν με μέτριες ως καλές αποδόσεις. Το φαινυλοακετυλένιο **183α** αντέδρασε με το διμερές **194** δίνοντας το προϊόν **198α**, ως το μοναδικό ισομερές, με απόδοση 76% (Πίνακας 5, σειρά 1). Όταν στον αρωματικό δακτύλιο εισάγεται σε *ορθο*- θέση υποκαταστάτης, η απόδοση μειώνεται λόγω των στερεοχημικών παρεμποδίσεων, όπως παρατηρείται στην αντίδραση του ακετυλενίου **183β** με το διμερές **194** που έδωσε το προϊόν **198β**, ως το μοναδικό ισομερές, με απόδοση 53% (Πίνακας 5, σειρά 2). Αντίθετα, όταν εισάγεται στον αρωματικό δακτύλιο υποκαταστάτης δότης ηλεκτρονίων σε *παρα*- θέση η απόδοση αυξάνεται αφού η αντίδραση πιστεύεται ότι είναι ανάστροφης ηλεκτρονιακής απαίτησης,<sup>122,123</sup> όπως παρατηρούμε στην αντίδραση του ακετυλενίου **183δ** με το διμερές **194** που έδωσε το προϊόν **198γ**, ως το μοναδικό ισομερές, με απόδοση 93% (Πίνακας 5, σειρά 3) και η αντίδραση του ακετυλενίου **183ε** με το διμερές **194** που έδωσε το προϊόν **198δ**, ως το μοναδικό ισομερές, με απόδοση 82% (Πίνακας 5, σειρά 4). Το ακετυλένιο **183ζ** αντέδρασε με

το διμερές **194** δίνοντας το προϊόν **198ε**, ως το μοναδικό ισομερές, με απόδοση 17% (Πίνακας 5, σειρά 5), αυτό ίσως να οφείλεται στην ύπαρξη της τριμεθυλοσιλυλο ομάδας που αποτελεί μια αρκετά ογκώδη ομάδα και εμφανίζει στερεοχημικές παρεμποδίσεις. Ο φαινολοπροπυλικός αιθυλεστέρας **183θ** αντέδρασε με το διμερές **194**, κάτι που δεν αναμενόταν λόγω ότι η αντίδραση θεωρείται ανάστροφης ηλεκτρονιακής απαίτησης, δίνοντας το προϊόν **198στ**, ως το μοναδικό ισομερές, με απόδοση 41% (Πίνακας 5, σειρά 6). Στην αντίδραση του *ο*-μεθοξυφαινολοπροπιονικού μεθυλεστέρα **183ι** με το διμερές **194** παρατηρήθηκε πως λαμβάνουμε μίγμα (44:22) ισομερών που δεν μπορεί να διαχωριστεί με flash χρωματογραφία στήλης. Εικάζουμε πως πέρα από το *ορθο*, *ενδο*- προϊόν λαμβάνουμε και το *μετα*, *ενδο*-ισομερές, δίνοντας τα προϊόντα **195ζ/ζ'** με απόδοση 66% (Πίνακας 5, σειρά 7). Παρόμοια και στην αντίδραση του *ο*-χλωροφαινολοπροπιονικού μεθυλεστέρα **183ια** με το διμερές **194** λάβαμε μίγμα (41:17) ισομερών που δεν μπορεί να διαχωριστεί με flash χρωματογραφία στήλης και σε αυτή την περίπτωση εικάζουμε πως πέρα από το *ορθο*, *ενδο*- προϊόν λαμβάνουμε και το *μετα*, *ενδο*-ισομερές, δίνοντας τα προϊόντα **195η/η'** με απόδοση 58% (Πίνακας 5, σειρά 8). Ο *π*-μεθοξυφαινολοπροπιονικός μεθυλεστέρας **183ιβ** αντέδρασε με το διμερές **194** δίνοντας το προϊόν **198θ**, ως το μοναδικό ισομερές, με απόδοση 80% (Πίνακας 5, σειρά 9), αφού στον αρωματικό δακτύλιο εισάγεται υποκαταστάτης δότης ηλεκτρονίων σε *παρα*- θέση γεγονός που εξυπηρετεί τις ανάγκες της αντίδρασης αφού θεωρείται πως είναι ανάστροφης ηλεκτρονιακής απαίτησης. Αντίθετα ο ακετυλενοδικαρβοξυλικός διμεθυλεστέρας **183ιγ** αντιδρά με το διμερές **191** και δίνει την επιθυμητή δικυκλική ένωση **195ι**, ως το μοναδικό ισομερές, με 89% απόδοση (Πίνακας 5, σειρά 10), χωρίς να υπάρχει πρόβλημα λόγω της συμμετρίας του αλκυλίου. Τέλος, στην αντίδραση του διφαινυλο ακετυλενίου **183ιδ** με το διμερές **194** λάβαμε το προϊόν **198ια**, ως το μοναδικό ισομερές, με απόδοση 39% (Πίνακας 5, σειρά 11), το οποίο σε σχέση με το προϊόν **198α** έχει μικρή απόδοση και μεγαλύτερο χρόνο αντίδρασης, γιατί οι δύο αρωματικοί δακτύλιοι R<sub>1</sub> και R<sub>2</sub> βρίσκονται πάνω στην γέφυρα είναι αρκετά ογκώδεις ένα γεγονός που οδηγεί σε στερεοχημικές παρεμποδίσεις.

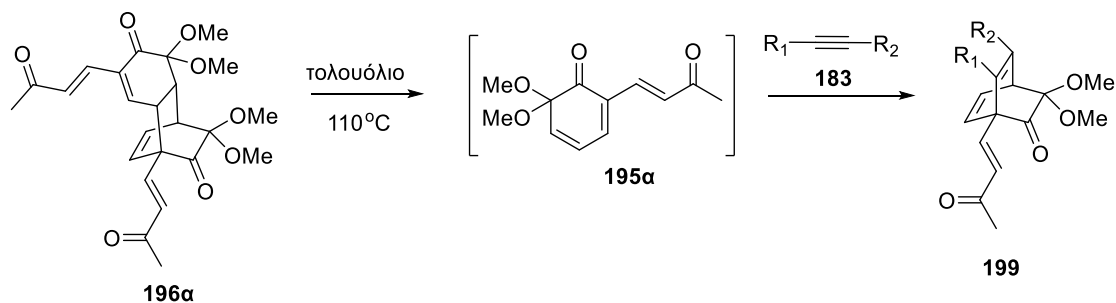
Η επιβεβαίωση των δομών των κυκλοπροϊόντων **198** γίνεται με την βοήθεια φασματοσκοπικών δεδομένων. Σαν παράδειγμα αναλύονται τα φασματοσκοπικά δεδομένα της ένωσης **198γ**, στο φάσμα IR της οποίας παρατηρείται η χαρακτηριστική απορρόφηση μιας 6-μελούς καρβονυλικής ομάδας στα 1732cm<sup>-1</sup>, ενώ στο φάσμα <sup>1</sup>H NMR της παρατηρούμε τις κορυφές σε δ 3.42 και 3.38 ppm που αντιστοιχούν στις μεθοξυ ομάδες της ένωσης (6 πρωτόνια) και μια κορυφή σε δ 2.37 ppm της μεθυλο ομάδας (3 πρωτόνια). Τα σήματα από τα έξι ολεφινικά πρωτόνια μπορούμε να τα εντοπίσουμε σαν μια πολλαπλή κορυφή σε δ 5.04-4.99 ppm (2 πρωτόνια), μια πολλαπλή κορυφή σε δ 5.68-5.56 ppm (1 πρωτόνιο) (τα 3 πρωτόνια της πλευρικής αλυσίδας), μια διπλή κορυφή σε δ 6.29 ppm με *J* = 6.5 Hz (1 πρωτόνιο) (το πρωτόνιο

της γέφυρας), σαν μια πολλαπλή  $\delta$  6.58-6.55 ppm (1 πρωτόνιο) και μια διπλή διπλής κορυφή σε  $\delta$  6.37 ppm με  $J= 2.0$  και 7.3 Hz (1 πρωτόνιο) (τα πρωτόνια του εξαμελούς δακτυλίου). Τα 3 αλειφατικά πρωτόνια εμφανίζονται ως δύο διπλές διπλών κορυφές σε  $\delta$  2.70 και 2.54 ppm με  $J= 6.9$  και 14.7 Hz και  $J= 7.6$  και 14.7 Hz αντίστοιχα (2 πρωτόνια της αλληλικής πλευρικής αλυσίδας) και ως μια πολλαπλή κορυφή σε  $\delta$  4.01-3.98 ppm (1 πρωτόνιο). Τέλος τα 4 αρωματικά πρωτόνια εμφανίζονται σαν ένα σύστημα AA' BB' σε  $\delta$  7.14 και 6.97 ppm.

Στο φάσμα  $^{13}\text{C}$  της ένωσης **198γ**, παρατηρούμε την κορυφή του άνθρακα της μεθυλο ομάδας σε  $\delta$  21.2 ppm, τις 3 κορυφές των αλειφατικών ανθράκων σε  $\delta$  32.3, 43.2, 61.0 ppm. Οι κορυφές των ανθράκων των δύο μεθοξυ ομάδων εμφανίζονται σε  $\delta$  50.3, 50.1 ppm ενώ η κορυφή του άνθρακα που φέρει τις μεθοξυ ομάδες εμφανίζεται σε  $\delta$  91.6 ppm. Οι ολεφινικοί άνθρακες καθώς και οι άνθρακες του αρωματικού δακτυλίου εμφανίζονται σε  $\delta$  145.8-118.1 ppm. Τέλος ο άνθρακας του καρβονυλίου παρατηρείται σε  $\delta$  196.2 ppm.

### 2.3.2 Διμοριακές αντιδράσεις rDA/DA της (1*S*,4*S*,4*aS*,8*aR*)-5,5,9,9-τετραμεθοξυ-1,7-δις((*E*)-3-οξοβουτ-1-εν-1-υλ)-1,4*a*,5,8*a*-τετραϋδρο-1,4-αιθανοναφθαλενε-6,10(4*H*)-διόνης με ακετυλενικά διενόφιλα.

Για την απομόνωση των δικυκλο[2.2.2]οκταδιενονών **199** ακολουθήθηκε η πορεία της retro-Diels-Alder αντίδρασης για τη δημιουργία του MOB **195α** με θέρμανση σε reflux στους 110 °C σε διαλύτη τολουόλιο παρουσία περίσσειας του ακετυλενικού διενόφιλου, για 24-48 h (Σχήμα 65). Τα αποτελέσματα απεικονίζονται στον Πίνακα 6.



Σχήμα 65

**Πίνακας 6:** Αντιδράσεις<sup>α</sup> του διμερούς **196a** με τα ακετυλενικά διενόφιλα **183**

α/α	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	Χρόνος <sup>β</sup> (h)	Προϊόν	Απόδοση(%) <sup>γ</sup>
1	Ph	H	24	<b>199α</b>	55
2	o-CH <sub>3</sub> C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	H	24	<b>199β</b>	50
3	o-CH <sub>3</sub> OC <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	H	24	<b>199γ</b>	53
4	π-CH <sub>3</sub> C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	H	24	<b>199δ</b>	79
5	π-CH <sub>3</sub> OC <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	H	48	<b>199ε</b>	79
6	CO <sub>2</sub> Et	H	24	<b>199στ</b>	28
7	Ph	CO <sub>2</sub> Et	24	<b>199ζ</b>	60
8	o-CH <sub>3</sub> OC <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	CO <sub>2</sub> Me	24	<b>199η/η'</b>	80(53:27) <sup>δ</sup>
9	o-ClC <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	CO <sub>2</sub> Me	24	<b>199θ/θ'</b>	53(35:23) <sup>δ</sup>
10	π-CH <sub>3</sub> OC <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	CO <sub>2</sub> Me	24	<b>199ι</b>	55
11	CO <sub>2</sub> Me	CO <sub>2</sub> Me	24	<b>199ια</b>	82

<sup>α</sup> Όλες οι αντιδράσεις πραγματοποιήθηκαν με θέρμανση σε βρασμό (110 °C) αιωρήματος του διμερούς **196a** (0.3g, 0.77 mmol) και του ακετυλενίου (1.0g, 5-7 mmol) σε τολουόλιο (10 ml). <sup>β</sup> Ο χρόνος που απαιτείται για να εξαφανιστεί η κουκίδα του διμερούς από το TLC. <sup>γ</sup> Οι αναφερόμενες αποδόσεις είναι μετά από flash χρωματογραφία στήλης. <sup>δ</sup> Απομονώθηκε ως μίγμα ισομερών.

Οι αντιδράσεις του διμερούς **196a** με τα αντίστοιχα ακετυλένια έγιναν με τη χρήση του ακετυλενίου **183**, σε περίσσεια, σε διαλύτη τολουόλιο. Οι αντιδράσεις έγιναν σε συνθήκες βρασμού του τολουολίου (110 °C). Η αντίδραση ολοκληρώνεται όταν όλη η ποσότητά του διμερούς αντιδράσει, αυτό διαπιστώνεται εύκολα με την συχνή χρήση χρωματογραφίας λεπτής στοιβάδας (TLC). Όλα τα δικυκλο[2.2.2]οκταδιενονικά προϊόντα **199** απομονώθηκαν με flash χρωματογραφία στήλης.

Τα προϊόντα **199** απομονώθηκαν με μέτριες έως καλές αποδόσεις. Το φαινυλοακετυλένιο **183a** αντιδρά με το διμερές **196a** δίνοντας το προϊόν **199a**, ως το μοναδικό ισομερές, με απόδοση 55% (Πίνακας 6, σειρά 1). Όταν στον αρωματικό δακτύλιο εισάγεται σε *ορθο*-θέση υποκαταστάτης, η απόδοση μειώνεται λόγω των στερεοχημικών παρεμποδίσεων, όπως παρατηρείται στην αντίδραση του ακετυλενίου **183β** με το διμερές **199** που έδωσε το προϊόν **199β**, ως το μοναδικό ισομερές, με απόδοση 50% (Πίνακας 6, σειρά 2) και η αντίδραση του ακετυλενίου **183γ** με το διμερές **196a** που έδωσε το προϊόν **199γ**, ως το μοναδικό ισομερές, με

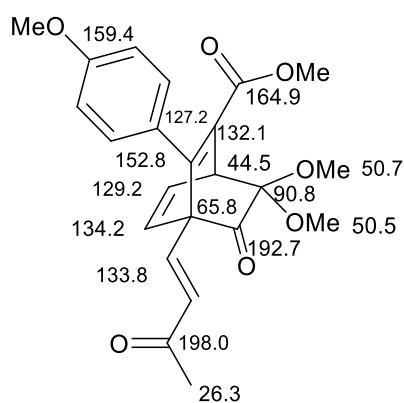
απόδοση 53% (Πίνακας 6, σειρά 3). Αντίθετα, όταν εισάγεται στον αρωματικό δακτύλιο υποκαταστάτης δότη ηλεκτρονίων σε *para*- θέση η απόδοση αυξάνεται αφού η αντίδραση ευνοείται ως ανάστροφης ηλεκτρονιακής απαίτησης,<sup>122,123</sup> όπως παρατηρούμε στην αντίδραση του ακετυλενίου **183δ** με το διμερές **196α** που έδωσε το προϊόν **199δ**, ως το μοναδικό ισομερές, με απόδοση 79% (Πίνακας 6, σειρά 4) και η αντίδραση του ακετυλενίου **183ε** με το διμερές **196α** που έδωσε το προϊόν **199ε**, ως το μοναδικό ισομερές, με απόδοση 79% (Πίνακας 6, σειρά 5). Ο προπιονικός αιθυλεστέρας **183στ** αντιδρά με το διμερές **196α** δίνοντας το προϊόν **199ζ**, ως το μοναδικό ισομερές, με απόδοση 28% (Πίνακας 6, σειρά 6). Αυτό ίσως να οφείλεται στο γεγονός ότι το αλκύνιο **183στ** είναι μειωμένης ηλεκτρονιακής πυκνότητας στον τριπλό δεσμό. Ο φαινυλοπροπυλικός αιθυλεστέρας **183θ** αντέδρασε με το διμερές **196α**, κάτι που δεν αναμενόταν λόγω ότι η αντίδραση θεωρείται ανάστροφης ηλεκτρονιακής απαίτησης, δίνοντας το προϊόν **199στ**, ως το μοναδικό ισομερές, με απόδοση 60% (Πίνακας 6, σειρά 7). Στην αντίδραση του *o*-μεθοξυφαινυλοπροπιονικού μεθυλεστέρα **183ι** με το διμερές **196α** παρατηρήθηκε πως λαμβάνουμε μίγμα (53:27) ισομερών που δεν μπορεί να διαχωριστεί με flash χρωματογραφία στήλης. Εικάζουμε πως πέρα από το *ortho*, *endo*- προϊόν λαμβάνουμε και το *meta*, *endo*- ισομερές, δίνοντας τα προϊόντα **199η/η'** με απόδοση 80% (Πίνακας 6, σειρά 8). Παρόμοια και στην αντίδραση του *o*-χλωροφαινυλοπροπιονικού μεθυλεστέρα **183ια** με το διμερές **196α** λάβαμε μίγμα (35:23) ισομερών που δεν μπορεί να διαχωριστεί με flash χρωματογραφία στήλης και σε αυτή την περίπτωση εικάζουμε πως πέρα από το *ortho*, *endo*- προϊόν λαμβάνουμε και το *meta*, *endo*- ισομερές, δίνοντας τα προϊόντα **199θ/θ'** με απόδοση 53% (Πίνακας 6, σειρά 9). Ο *p*-μεθοξυφαινυλοπροπιονικός μεθυλεστέρας **183ιβ** αντιδρά με το διμερές **196α** δίνοντας το προϊόν **199ι**, ως το μοναδικό ισομερές, με απόδοση 55% (Πίνακας 6, σειρά 10), αφού στον αρωματικό δακτύλιο εισάγεται υποκαταστάτης δότης ηλεκτρονίων σε *para*- θέση γεγονός που εξυπηρετεί τις ανάγκες της αντίδρασης αφού θεωρείται πως είναι ανάστροφης ηλεκτρονιακής απαίτησης. Αντίθετα ο ακετυλενοδικαρβοξυλικός διμεθυλεστέρας **183ιγ** αντιδρά με το διμερές **196α** και δίνει την επιθυμητή δικυκλική ένωση **199ια**, ως το μοναδικό ισομερές, με 82% απόδοση (Πίνακας 6, σειρά 11) κάτι που δεν αναμένεται επειδή η αντίδραση θεωρείται πως είναι ανάστροφης ηλεκτρονιακής απαίτησης.

Η επιβεβαίωση των δομών των κυκλοπροϊόντων **199** γίνεται με την βοήθεια φασματοσκοπικών δεδομένων. Σαν παράδειγμα αναλύονται τα φασματικά δεδομένα της ένωσης **199ι**, στο φάσμα IR της οποίας παρατηρείται η χαρακτηριστική απορρόφηση ενός 6-μελούς καρβονυλίου στα 1751 cm<sup>-1</sup> καθώς και η απορρόφηση του καρβονυλίου της ακετυλο πλευρικής αλυσίδας στα 1732 cm<sup>-1</sup>. Στο φάσμα <sup>1</sup>H NMR της ένωσης **199ι** παρατηρούμε την κορυφή της μεθυλο ομάδας της ακετυλο πλευρικής αλυσίδας στα δ 2.07 ppm (3 πρωτόνια). Οι κορυφές των τεσσάρων μεθοξυ ομάδων εμφανίζονται στα δ 3.36, 3.44, 3.54 και 3.79 ppm (12 πρωτόνια). Τα σήματα από τα δύο ολεφινικά πρωτόνια της πλευρικής ακεταλλικής αλυσίδας εντοπίζονται σαν δύο

διπλές κορυφές στα  $\delta$  6.18 και 6.74 ppm με σταθερά σύζευξης  $J= 16.9$  Hz. Τα άλλα δύο ολεφινικά πρωτόνια που βρίσκονται στον εξαμελή δακτύλιο εμφανίζονται ως μια διπλή διπλής κορυφή στα  $\delta$  6.46 ppm με σταθερές σύζευξης  $J= 1.7$  και 7.3 Hz και σαν μία πολλαπλή στα  $\delta$  6.74-6.70 ppm. Τέλος το αλειφατικό πρωτόνιο στην βάση της γέφυρας εμφανίζεται σαν μια διπλή διπλής κορυφή στα  $\delta$  4.69 ppm με σταθερά σύζευξης  $J= 1.9$  και 6.8 Hz και τα τέσσερα αρωματικά πρωτόνια σαν μια πολλαπλή στα  $\delta$  6.85-6.81 ppm.

Στο φάσμα  $^{13}\text{C}$  της ένωσης **199i**, παρατηρούμε την κορυφή του άνθρακα της μεθυλο ομάδας στα  $\delta$  26.3 ppm, τις 2 κορυφές των αλειφατικών ανθράκων στα  $\delta$  44.5, 65.8 ppm. Οι κορυφές των ανθράκων των τεσσάρων μεθοξυ ομάδων εμφανίζονται στα  $\delta$  50.5, 50.7, 51.9 και 55.2 ppm ενώ η κορυφή του άνθρακα που φέρει τις μεθοξυ ομάδες εμφανίζεται στα  $\delta$  90.8 ppm. Οι ολεφινικοί άνθρακες καθώς και οι αρωματικοί άνθρακες εμφανίζονται στα  $\delta$  113.4-164.9 ppm. Τέλος οι άνθρακες των καρβονυλίων παρατηρούνται στα  $\delta$  198.0, 192.7 ppm.

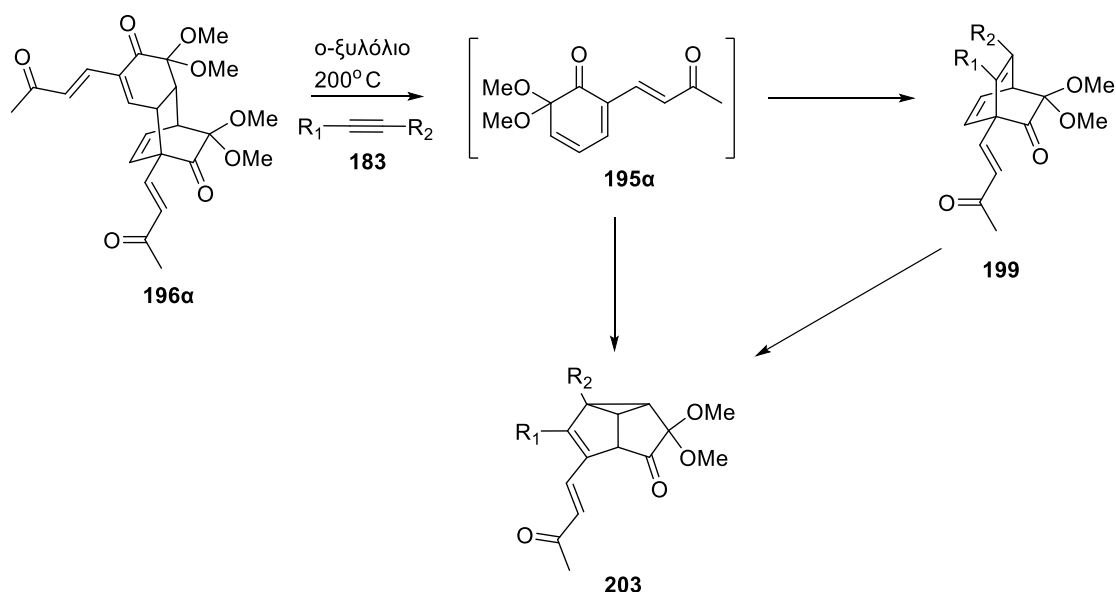
Η δομή των δικυκλο[2.2.2]οκταδιενονών επιβεβαιώνονται μέσω δισδιάστατων φασμάτων, για παράδειγμα του δικυκλο[2.2.2]οκταδιενονικού προϊόντος **199i** (Εικόνα 16). Στην θέση  $\text{C}_4$  από το φάσμα  $^1\text{H}$  NMR γνωρίζουμε πως το πρωτόνιο του εμφανίζεται στα  $\delta$  4.69 ppm σαν μια διπλή κορυφή και παρουσιάζει HSQC-σύζευξη με την κορυφή του φάσματος  $^{13}\text{C}$  NMR με απορρόφηση στα  $\delta$  44.5 ppm. Το ίδιο πρωτόνιο παρουσιάζει HMBC-σύζευξη με την κορυφή του  $\text{C}_3$  στα  $\delta$  90.8 ppm, με την κορυφή του  $\text{C}_5$  στα  $\delta$  129.2 ppm, με την κορυφή του  $\text{C}_2$  στα  $\delta$  192.7 ppm, με τον  $\text{C}_7$  στα  $\delta$  152.8 ppm, με την κορυφή του  $\text{C}_9$  στα  $\delta$  164.9 ppm και με την κορυφή αρωματικού άνθρακα στα  $\delta$  127.2 ppm. Τα πρωτόνια των δύο μεθόξυ ομάδων στα  $\delta$  3.36 και 3.44 ppm παρουσιάζουν HMBC-σύζευξη με την κορυφή του  $\text{C}_3$  στα  $\delta$  90.8 ppm.



**Εικόνα 16:** Κλειδιά – σήματα  $^1\text{H}$  και  $^{13}\text{C}$  της δικυκλικής ένωσης **199i**

Για την απομόνωση των τρικυκλο[3.3.0.0]οκτενονών **200** ακολουθήθηκε η πορεία της retro-Diels-Alder αντίδρασης για την δημιουργία του MOB **195a** με θέρμανση (180-200 °C) παρουσία περίσσειας του ακετυλενικού διενόφιλου, για 3-19 h. Επίσης με θέρμανση (200 °C)

των δικυκλο[2.2.2]οκταδιενονών **199** οδηγηθήκαμε στην απομόνωση των επιθυμητών τρικυκλο[3.3.0.0]οκτενονών **203** (Σχήμα 66). Τα αποτελέσματα απεικονίζονται στον Πίνακα 7.



Σχήμα 66

Πίνακας 7: Αντιδράσεις<sup>α</sup> του διμερούς **196a** με τα ακετυλενικά διενόφιλα **183**

α/α	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	Χρόνος <sup>β</sup> (h)	Προϊόν	Απόδοση(%) <sup>γ</sup>
1	Ph	H	19	<b>203α</b> <sup>δ</sup>	64
2	π-CH <sub>3</sub> C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	H	5	<b>203β</b>	22
3	π-CH <sub>3</sub> OC <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	H	3.5	<b>203γ</b>	29
4	CO <sub>2</sub> Et	H	6	<b>203δ:199ζ</b>	26:13
5	CO <sub>2</sub> Me	CO <sub>2</sub> Me	4	<b>203ε</b>	31
6	π-CH <sub>3</sub> OC <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	CO <sub>2</sub> Me	3	<b>203στ</b> <sup>δ</sup>	27

<sup>α</sup> Όλες οι αντιδράσεις πραγματοποιήθηκαν με θέρμανση (200 °C) του αιωρήματος του διμερούς **196a** (0.3g, 0.76 mmol) και του ακετυλενίου (1.0g, 5-7 mmol) σε ο-ξυλόλιο (2 ml) σε κλειστό δοκιμαστικό σωλήνα με βαριά τοιχώματα. <sup>β</sup> Ο χρόνος που απαιτείται για να εξαφανιστεί η κουκίδα του διμερούς από το TLC. <sup>γ</sup> Οι αναφερόμενες αποδόσεις είναι μετά από flash χρωματογραφία στήλης. <sup>δ</sup> Οι αντιδράσεις έγιναν χρησιμοποιώντας ως αρχικό το αντίστοιχο δικυκλο[2.2.2]οκταδιενονικό προϊόν **199**.

Οι αντιδράσεις του διμερούς **196a** με τα αντίστοιχα ακετυλένια έγιναν με την χρήση του ακετυλενίου **183** σε περίσσεια σε διαλύτη ο-ξυλόλιο. Οι αντιδράσεις έλαβαν χώρα σε κλειστό δοκιμαστικό σωλήνα με χοντρά τοιχώματα έτσι ώστε με την πίεση των ατμών που αναπτύσσονται μέσα στον σωλήνα να φτάσουμε την επιθυμητή θερμοκρασία 200 °C. Η



αντίδραση ολοκληρώνεται όταν όλη η ποσότητά του διμερούς ή αντίστοιχα όλη η ποσότητα του εκάστοτε δικυκλο[2.2.2]οκταδιενονικού **196** προϊόντος αντιδράσει, αυτό διαπιστώνεται εύκολα με την συχνή χρήση χρωματογραφίας λεπτής στοιβάδας (TLC). Όλα τα τρικυκλο[3.3.0.0]οκτενονικά προϊόντα απομονώθηκαν με flash χρωματογραφία στήλης.

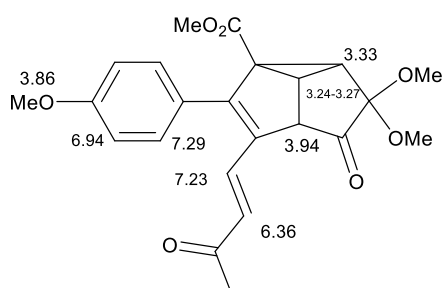
Τα προϊόντα **203** απομονώθηκαν με μέτριες ως καλές αποδόσεις. Το δικυκλο[2.2.2]οκταδιενονικό προϊόν **199a** θερμαίνεται στους 200 °C δίνοντας το προϊόν **203a** με απόδοση 64% (Πίνακας 7, σειρά 1). Το π-μεθυλοφαινυλοακετυλένιο **183δ** αντέδρασε με το διμερές **196a** δίνοντας το προϊόν **203β** με απόδοση 22% (Πίνακας 7, σειρά 3), Το π-μεθοξυφαινυλοακετυλένιο **183ε** αντέδρασε με το διμερές **196a** δίνοντας το προϊόν **203γ** με απόδοση 29% (Πίνακας 7, σειρά 3). Ο προπιονικός αιθυλεστέρας **183στ** αντέδρασε με το διμερές **196a** δίνοντας το επιθυμητό τρικυκλο[3.3.0.0]οκτενονικό προϊόν **203δ** με απόδοση 26% αλλά και το δικυκλο[2.2.2]οκταδιενονικό προϊόν **199ζ** με απόδοση 13% (Πίνακας 7, σειρά 4), αυτό μπορεί να οφείλεται στο γεγονός ότι χρειαζόταν μεγαλύτερος χρόνος αντίδρασης. Ο ακετυλενοδικαρβοξυλικός αιθυλεστέρας **183θ** αντέδρασε με το διμερές **196a** δίνοντας το επιθυμητό τρικυκλο[3.3.0.0]οκτενονικό προϊόν **203ε** με απόδοση 31% (Πίνακας 7, σειρά 5). Τέλος το δικυκλο[2.2.2]οκταδιενονικό προϊόν **199ι** θερμάνθηκε (200 °C) δίνοντας το προϊόν **203στ** με απόδοση 27% (Πίνακας 7, σειρά 6).

Η επιβεβαίωση των δομών των τρικυκλο[3.3.0.0]οκτενονικών προϊόντων γίνεται με την βοήθεια φασματοσκοπικών δεδομένων. Σαν παράδειγμα αναλύονται τα φασματοσκοπικά δεδομένα της ένωσης **203στ**, στο φάσμα IR της οποίας παρατηρείται η χαρακτηριστική απορρόφηση ενός καρβονυλίου που βρίσκεται πάνω στον πενταμελή δακτύλιο στα 1744 cm<sup>-1</sup> καθώς και η απορρόφηση του καρβονυλίου της ακετυλο πλευρικής αλυσίδας στα 1699 cm<sup>-1</sup>. Στο φάσμα <sup>1</sup>H NMR της ένωσης **203στ** παρατηρούμε την κορυφή της μεθυλο ομάδας της ακετυλο πλευρικής αλυσίδας στα δ 2.24 ppm (3 πρωτόνια). Οι κορυφές των τεσσάρων μεθοξυ ομάδων εμφανίζονται στα δ 3.11, 3.51, 3.54 και 3.86 ppm (12 πρωτόνια). Τα σήματα από τα δύο ολεφινικά πρωτόνια της ακετυλο πλευρικής αλυσίδας εντοπίζονται σαν δύο διπλές κορυφές στα δ 6.36 και 7.23 ppm με σταθερά σύζευξης  $J = 16.8$  Hz. Τα τρία αλειφατικά πρωτόνια εμφανίζονται σαν μια πολλαπλή κορυφή στα δ 3.28-3.24 ppm (1 πρωτόνιο), μια διπλή κορυφή στα δ 3.33 ppm με σταθερά σύζευξης  $J = 7.7$  Hz (1 πρωτόνιο) και άλλη μια διπλή κορυφή στα δ 3.94 ppm με σταθερά σύζευξης  $J = 5.7$  Hz. Τέλος τα τέσσερα αρωματικά πρωτόνια εμφανίζονται σαν ένα σύστημα AA' BB' στα δ 6.94 και 7.29 ppm λόγω της π-υποκατάστασης.

Στο φάσμα <sup>13</sup>C της ένωσης **203στ**, παρατηρούμε την κορυφή του άνθρακα της μεθυλο ομάδας στα δ 28.5 ppm, τις 4 κορυφές των αλειφατικών ανθράκων στα δ 36.9, 39.8, 49.0 και 50.5 ppm. Οι κορυφές των ανθράκων των τεσσάρων μεθοξυ ομάδων εμφανίζονται στα δ 51.6, 52.3, 55.3

και 56.1 ppm ενώ η κορυφή του άνθρακα που φέρει τις μεθόξυ ομάδες εμφανίζεται στα  $\delta$  100.2 ppm. Οι ολεφινικοί άνθρακες καθώς και οι αρωματικοί άνθρακες εμφανίζονται στα  $\delta$  113.8-169.1 ppm. Τέλος οι άνθρακες των καρβονυλίων παρατηρούνται στα  $\delta$  199.6, 197.9 ppm.

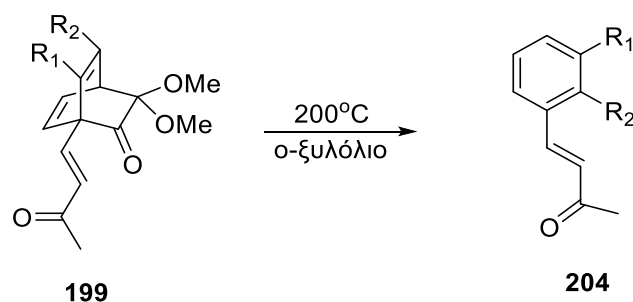
Η επίπεδη δομή των τρικυκλο[3.3.0.0]οκτενονών επιβεβαιώνονται μέσω δισδιάστατων φασμάτων του τρικυκλο[3.3.0.0]οκτενονικού προϊόντος **203στ** (Εικόνα 17). Το πρωτόνιο του C<sub>4</sub> εμφανίζεται ως πολλαπλή κορυφή στα  $\delta$  3.24-3.27 ppm και παρουσιάζει COSY-σύζευξη με τις κορυφές στα  $\delta$  3.33 ppm και με την κορυφή στα  $\delta$  3.94 ppm, αντίστοιχα το πρωτόνιο του C<sub>5</sub> εμφανίζεται ως μια διπλή κορυφή στα  $\delta$  3.33 ppm και παρουσιάζει COSY-σύζευξη με την κορυφή στα  $\delta$  3.24-3.27 ppm και το πρωτόνιο του C<sub>8</sub> εμφανίζεται ως μια διπλή κορυφή στα  $\delta$  3.94 ppm και παρουσιάζει COSY-σύζευξη με την κορυφή στα  $\delta$  3.24-3.27 ppm. Τα αρωματικά πρωτόνια στα  $\delta$  6.94 ppm εμφανίζει COSY-σύζευξη με τα πρωτόνια της αρωματική κορυφή του στα  $\delta$  7.29 ppm καθώς και με τα πρωτόνια της μεθόξυ ομάδας στα  $\delta$  3.86 ppm. Τέλος το πρωτόνιο που εμφανίζεται στο φάσμα <sup>1</sup>H NMR στα  $\delta$  6.36 ppm εμφανίζει COSY-σύζευξη με το πρωτόνιο στα  $\delta$  7.23 ppm.



**Εικόνα 17:** Κλειδιά – σήματα <sup>1</sup>H της ένωσης **203στ**

Η δημιουργία των επιθυμητών τρικυκλο[3.3.0.0]οκτενονικών προϊόντων με θέρμανση μόνο του αντίστοιχου δικυκλο[2.2.2]οκταδιενονικού προϊόντος μας επιβεβαιώνει την υπόθεση πως τα δικυκλο[2.2.2]οκταδιενονικά προϊόντα **199** δρουν ως ενδιάμεσα προϊόντα προς σχηματισμό των αντίστοιχων τρικυκλο[3.3.0.0]οκτενονών **203**.

Ωστόσο όταν η θέρμανση των δικυκλο[2.2.2]οκταδιενονικών προϊόντων **199** στους 200 °C διαρκούσε για μεγάλο χρονικό διάστημα οδηγούμασταν στην απομόνωση προϊόντων αποσύνθεσης **204** (Σχήμα 67). Τα αποτελέσματα απεικονίζονται στον Πίνακα 8.



Σχήμα 67

**Πίνακας 8:** Αντιδράσεις<sup>α</sup> θερμικής αποσύνθεσης των δικυκλο[2.2.2]οκταδιενονικών προϊόντων **199** προς σχηματισμό των προϊόντων **204**

α/α	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	Χρόνος <sup>β</sup> (h)	Προϊόν	Απόδοση(%) <sup>γ</sup>
1	Ph	H	48	<b>204α</b>	27
2	<i>π</i> -CH <sub>3</sub> OC <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	CO <sub>2</sub> Me	72	<b>204β</b>	69
3	Ph	CO <sub>2</sub> Et	50	<b>204γ</b>	50

<sup>α</sup> Όλες οι αντιδράσεις πραγματοποιήθηκαν με θέρμανση (200 °C) του αιωρήματος του δικυκλο[2.2.2]οκταδιενονικού προϊόντος **199** (0.3g, 0.20 mmol) σε ο-ξυλόλιο (2 ml) σε κλειστό δοκιμαστικό σωλήνα με βαριά τοιχώματα. <sup>β</sup> Ο χρόνος που απαιτείται για να εξαφανιστεί η κουκίδα του δικυκλο[2.2.2]οκταδιενονικού προϊόντος από το TLC. <sup>γ</sup> Οι αναφερόμενες αποδόσεις είναι μετά από flash χρωματογραφία στήλης.

Οι αντιδράσεις του εκάστοτε δικυκλο[2.2.2]οκταδιενονικού προϊόντος **199** προς σχηματισμό του αντίστοιχου κυκλοπροϊόντος, που βάσει της βιβλιογραφίας προκύπτει από την αντίστοιχη ODP αντίδραση,<sup>107</sup> έγιναν σε διαλύτη ο-ξυλόλιο για μεγάλο χρονικό διάστημα (48-72 h). Οι αντιδράσεις έλαβαν χώρα σε κλειστό δοκιμαστικό σωλήνα με χοντρά τοιχώματα έτσι ώστε με την πίεση των ατμών που αναπτύσσονται μέσα στον σωλήνα να φτάσουμε την επιθυμητή θερμοκρασία 200 °C. Η αντίδραση ολοκληρώνεται όταν όλη η ποσότητά του δικυκλο[2.2.2]οκταδιενονικού **199** προϊόντος αντιδράσει, αυτό διαπιστώνεται εύκολα με την συχνή χρήση χρωματογραφίας λεπτής στοιβάδας (TLC). Όλα τα προϊόντα αποσύνθεσης απομονώθηκαν με flash χρωματογραφία στήλης.

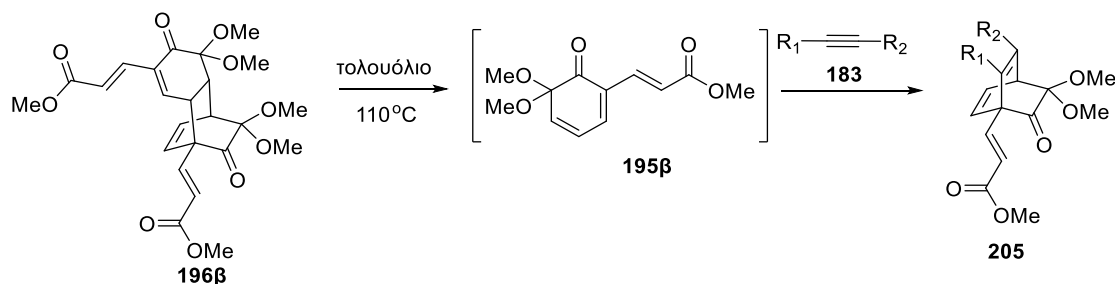
Το δικυκλο[2.2.2]οκταδιενονικό προϊόν **199α** θερμαίνεται (200°C) δίνοντας το προϊόν αποσύνθεσης **204α** με απόδοση 27% (Πίνακας 8, σειρά 1). Το δικυκλο[2.2.2]οκταδιενονικό προϊόν **199ι** θερμαίνεται (200 °C) δίνοντας το προϊόν αποσύνθεσης **204β** με απόδοση 69% (Πίνακας 8, σειρά 2). Τέλος το δικυκλο[2.2.2]οκταδιενονικό προϊόν **199στ** θερμαίνεται (200 °C) δίνοντας το προϊόν αποσύνθεσης **204γ** με απόδοση 50% (Πίνακας 8, σειρά 3).

Η επιβεβαίωση των δομών των προϊόντων αποσύνθεσης **204** γίνεται με την βοήθεια φασματοσκοπικών δεδομένων. Σαν παράδειγμα αναλύονται τα φασματοσκοπικά δεδομένα της ένωσης **204β**. Στο φάσμα <sup>1</sup>H NMR της ένωσης **204β** παρατηρούμε την κορυφή της μεθυλο ομάδας της ακετυλο πλευρικής αλυσίδας στα  $\delta$  2.18 ppm (3 πρωτόνια). Οι κορυφές των δύο μεθοξυ ομάδων εμφανίζονται στα  $\delta$  3.62 και 3.88 ppm (6 πρωτόνια). Τα σήματα από τα δύο ολεφινικά πρωτόνια της πλευρικής αλυσίδας εντοπίζονται σαν δύο διπλές κορυφές στα  $\delta$  6.59 και 7.34 ppm με σταθερά σύζευξης  $J = 16.3$  Hz. Τέλος τα επτά αρωματικά πρωτόνια εμφανίζονται σαν ένα σύστημα AA' BB' στα  $\delta$  6.98 και 7.13 ppm λόγω της π-υποκατάστασης, μια πολλαπλή κορυφή στα  $\delta$  7.42-7.48 ppm και σαν μια διπλή διπλής κορυφή στα  $\delta$  7.83 ppm με  $J = 1.5$  και 7.8 Hz.

Στο φάσμα <sup>13</sup>C της ένωσης **204β**, παρατηρούμε την κορυφή του άνθρακα της μεθυλο ομάδας στα  $\delta$  26.9 ppm, οι κορυφές των ανθράκων των δύο μεθοξυ ομάδων εμφανίζονται στα  $\delta$  52.1 και 55.2 ppm. Οι ολεφινικοί άνθρακες καθώς και οι αρωματικοί άνθρακες εμφανίζονται στα  $\delta$  113.5-168.5 ppm. Τέλος οι άνθρακες του καρβονυλίου παρατηρείται στα  $\delta$  198.4 ppm.

### 2.3.3 Διμοριακές αντιδράσεις rDA/DA του διμεθυλ(2E,2E')-3,3'-(5,5,9,9-τετραμεθοξυ-6,10-διοξο-4α,5,6,8α-τετραϋδρο-1,4-αιθανοναφθαλενε-1,7-διυλ)διδς ακρυλικού μεθυλεστέρα με ακετυλενικά διενόφιλα.

Για την απομόνωση των δικυκλο[2.2.2]οκταδιενονών **205** ακολουθήθηκε η πορεία της retro-Diels-Alder αντίδρασης για την δημιουργία του MOB **195β** με θέρμανση σε reflux στους 110 °C σε διαλύτη τολουόλιο, παρουσία περίσσειας του ακετυλενικού διενόφιλου, για 24-48 h (Σχήμα 68). Τα αποτελέσματα απεικονίζονται στον Πίνακα 9.



Σχήμα 68

Πίνακας 9: Αντιδράσεις<sup>α</sup> του διμερούς **196β** με τα ακετυλενικά διενόφιλα **183**

α/α	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	Χρόνος <sup>β</sup> (h)	Προϊόν	Απόδοση(%) <sup>γ</sup>
1	Ph	H	24	<b>205α</b>	60
2	π-CH <sub>3</sub> C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	H	24	<b>205β</b>	65
3	π-CH <sub>3</sub> OC <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	H	24	<b>205γ</b>	68
4	CO <sub>2</sub> Et	H	48	<b>205δ</b>	31
5	CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>	H	48	<b>205ε</b>	42
6	ο-CH <sub>3</sub> C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	CO <sub>2</sub> Me	24	<b>205στ/στ'</b>	54(27:27) <sup>δ</sup>

<sup>α</sup> Όλες οι αντιδράσεις πραγματοποιήθηκαν με θέρμανση σε βρασιμό (110 °C) αιωρήματος του διμερούς **196β** (0.3g, 0.77 mmol) και ακετυλενίου (1.0g, 5-7 mmol) σε τολουόλιο (10 ml). <sup>β</sup> Ο χρόνος που απαιτείται για να εξαφανιστεί η κουκίδα του διμερούς από το TLC. <sup>γ</sup> Οι αναφερόμενες αποδόσεις είναι μετά από flash χρωματογραφία στήλης. <sup>δ</sup> Απομονώθηκε ως μίγμα ισομερών.

Οι αντιδράσεις του διμερούς **196β** με τα αντίστοιχα ακετυλένια έγιναν με την χρήση του ακετυλενίου **183**, σε περίσσεια, σε διαλύτη τολουόλιο. Οι αντιδράσεις έλαβαν χώρα σε συνθήκες βρασμού του τολουολίου (110 °C). Η αντίδραση ολοκληρώνεται όταν όλη η ποσότητά του διμερούς αντιδράσει, αυτό διαπιστώνεται εύκολα με την συχνή χρήση χρωματογραφίας λεπτής στοιβάδας (TLC). Όλα τα δικυκλο[2.2.2]οκταδιενονικά προϊόντα **205** απομονώθηκαν με flash χρωματογραφία στήλης.

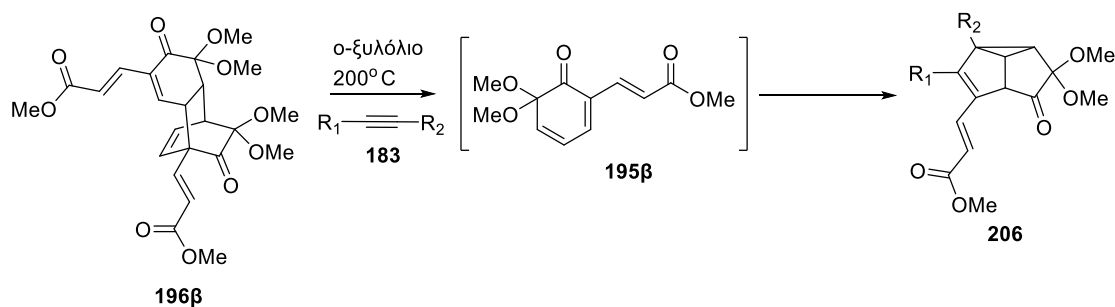
Τα προϊόντα **205** απομονώθηκαν με μέτριες ως καλές αποδόσεις. Το φαινυλοακετυλένιο **183a** αντιδρά με το διμερές **196β** δίνοντας το προϊόν **205a**, ως το μοναδικό ισομερές, με απόδοση 60% (Πίνακας 9, σειρά 1). Όταν στον αρωματικό δακτύλιο εισάγεται σε *para*-θέση υποκαταστάτης δότης ηλεκτρονίων η απόδοση αυξάνεται αφού η αντίδραση ευνοείται ως ανάστροφης ηλεκτρονιακής απαίτησης, όπως παρατηρείται στην αντίδραση του *p*-μεθυλοφαινυλοακετυλενίου **183δ** με το διμερές **196β** που δίνει το προϊόν **205β**, ως το μοναδικό ισομερές, με απόδοση 65% (Πίνακας 9, σειρά 2) καθώς και στην αντίδραση του *p*-μεθοξυφαινυλοακετυλενίου **183ε** με το διμερές **196β** που δίνει το προϊόν **205γ**, ως το μοναδικό ισομερές, με απόδοση 68% (Πίνακας 9, σειρά 3). Ο προπιονικός αιθυλεστέρας **183στ** αντέδρασε με το διμερές **196β** δίνοντας το προϊόν **205δ**, ως το μοναδικό ισομερές, με 31% απόδοση (Πίνακας 9, σειρά 4). Αυτό ίσως να οφείλεται στο γεγονός ότι το αλκύνιο **183στ** είναι μειωμένης ηλεκτρονιακής πυκνότητας στον τριπλό δεσμό. Ο μεθυλοπροπαργυλικός αιθέρας **183η** αντέδρασε με το διμερές **196β** δίνοντας το προϊόν **205ε**, ως το μοναδικό ισομερές, με απόδοση 42% (Πίνακας 9, σειρά 5), η μειωμένη απόδοση μπορεί να οφείλεται και στον μεγάλο χρόνο αντίδρασης. Τέλος, στην αντίδραση του *o*-μεθοξυφαινυλοπροπιονικού μεθυλεστέρα **183ι** με το διμερές **196β** παρατηρήθηκε πως λαμβάνουμε μίγμα ισομερών (27:27) που δεν μπορεί να διαχωριστεί με flash χρωματογραφία στήλης. Εικάζουμε πως πέρα από το *ortho*, *endo*- προϊόν λαμβάνουμε και το *meta*, *endo*- ισομερές, δίνοντας τα προϊόντα **205στ/στ'** με απόδοση 54% (Πίνακας 9, σειρά 6).

Η επιβεβαίωση των δομών των κυκλοπροϊόντων **205** γίνεται με την βοήθεια φασματοσκοπικών δεδομένων. Σαν παράδειγμα αναλύονται τα φασματικά δεδομένα της ένωσης **205a**, στο φάσμα IR της οποίας παρατηρείται η χαρακτηριστική απορρόφηση μιας 6-μελούς καρβονυλικής ομάδας στα  $1749\text{ cm}^{-1}$  καθώς και η απορρόφηση του καρβονυλίου της πλευρικής αλυσίδας στα  $1705\text{ cm}^{-1}$ . Στο φάσμα  $^1\text{H NMR}$  της ένωσης **205a** παρατηρούμε τις κορυφές των μεθοξυ ομάδων στα  $\delta$  3.37, 3.41 και 3.71 ppm (9 πρωτόνια). Τα σήματα από τα δύο ολεφινικά πρωτόνια της πλευρικής αλυσίδας εντοπίζονται σαν δύο διπλές κορυφές στα  $\delta$  6.10 και 7.40 ppm με σταθερά σύζευξης  $J = 16.8\text{ Hz}$ . Τα άλλα δύο ολεφινικά πρωτόνια που βρίσκονται στον εξαμελή δακτύλιο εμφανίζονται ως μια διπλή διπλής κορυφή στα  $\delta$  6.46 ppm με σταθερές σύζευξης  $J = 1.8$  και  $7.2\text{ Hz}$  και σαν μία πολλαπλή στα  $\delta$  6.63-6.67 ppm, ενώ το ολεφινικό πρωτόνιο της γέφυρας εμφανίζεται σαν μια διπλή κορυφή στα  $\delta$  6.39 ppm με σταθερά σύζευξης  $J = 6.6\text{ Hz}$ . Τέλος το αλειφατικό πρωτόνιο στην βάση της γέφυρας εμφανίζεται σαν μια πολλαπλή κορυφή στα  $\delta$  4.06-4.09 ppm και τα πέντε αρωματικά πρωτόνια σαν δύο πολλαπλές στα  $\delta$  7.30-7.28 ppm και στα  $\delta$  7.03-7.05 ppm.

Στο φάσμα  $^{13}\text{C}$  της ένωσης **205a**, παρατηρούμε τις κορυφές των αλειφατικών ανθράκων στα  $\delta$  43.3 και 63.2 ppm. Οι κορυφές των ανθράκων των τριών μεθοξυ ομάδων εμφανίζονται στα  $\delta$  50.1, 50.4 και 51.7 ppm ενώ η κορυφή του άνθρακα που φέρει τις μεθοξυ ομάδες εμφανίζεται

στα  $\delta$  91.2 ppm. Οι ολεφινικοί άνθρακες καθώς και οι αρωματικοί άνθρακες εμφανίζονται στα  $\delta$  124.3-166.1 ppm. Τέλος ο άνθρακας του καρβονυλίου παρατηρείται στα  $\delta$  193.0 ppm.

Για την απομόνωση των τρικυκλο[3.3.0.0]οκτενονών **206** ακολουθήθηκε η πορεία της retro-Diels-Alder αντίδρασης για την δημιουργία του MOB **195β** με θέρμανση (200 °C), παρουσία περίσσειας του ακετυλενικού διενόφιλου, για 3.5-6 h (Σχήμα 69). Τα αποτελέσματα απεικονίζονται στον Πίνακα 10.



Σχήμα 69

Πίνακας 10: Αντιδράσεις<sup>α</sup> του διμερούς **196β** με τα ακετυλενικά διενόφιλα **183**

α/α	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	Χρόνος <sup>β</sup> (h)	Προϊόν	Απόδοση(%) <sup>γ</sup>
1	Ph	H	6	<b>206α</b>	50
2	π-CH <sub>3</sub> C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	H	3.5	<b>206β</b>	48

<sup>α</sup> Όλες οι αντιδράσεις πραγματοποιήθηκαν με θέρμανση (200 °C) του αιωρήματος του διμερούς **195β** (0.3g, 0.87 mmol) και του ακετυλενίου (1.0g, 5-7 mmol) σε ο-ξυλόλιο (2 ml) σε κλειστό δοκιμαστικό σωλήνα με βαριά τοιχώματα. <sup>β</sup> Ο χρόνος που απαιτείται για να εξαφανιστεί η κουκίδα του διμερούς από το TLC. <sup>γ</sup> Οι αναφερόμενες αποδόσεις είναι μετά από flash χρωματογραφία στήλης.

Οι αντιδράσεις του διμερούς **196β** με τα αντίστοιχα ακετυλένια έγιναν με την χρήση του ακετυλενίου **183** σε περίσσεια σε διαλύτη ο-ξυλόλιο. Οι αντιδράσεις έλαβαν χώρα σε κλειστό δοκιμαστικό σωλήνα με χοντρά τοιχώματα έτσι ώστε με την πίεση των ατμών που αναπτύσσονται μέσα στον σωλήνα να φτάσουμε την επιθυμητή θερμοκρασία 200°C. Η αντίδραση ολοκληρώνεται όταν όλη η ποσότητά του διμερούς αντιδράσει, αυτό διαπιστώνεται εύκολα με την συχνή χρήση χρωματογραφίας λεπτής στοιβάδας (TLC). Όλα τα τρικυκλο[3.3.0.0]οκτενονικά προϊόντα απομονώθηκαν με flash χρωματογραφία στήλης.

Τα προϊόντα **206** απομονώθηκαν με μέτριες έως καλές αποδόσεις. Το φαινυλοακετυλένιο **183a** αντέδρασε με το διμερές **193β** δίνοντας το προϊόν **205a** με απόδοση 50% (Πίνακας 10, σειρά 1). Παρόμοια και το *para*-μεθυλοφαινυλο ακετυλένιο **183δ** αντέδρασε με το διμερές **193β** δίνοντας το προϊόν **205β** με απόδοση 48% (Πίνακας 10, σειρά 2).

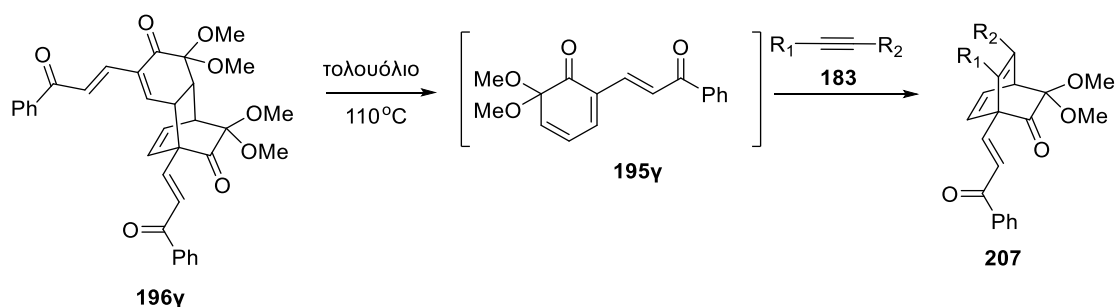
Η επιβεβαίωση των δομών των τρικυκλο[3.3.0.0]οκτενονικών προϊόντων **206** γίνεται με την βοήθεια φασματοσκοπικών δεδομένων. Σαν παράδειγμα αναλύονται τα φασματοσκοπικά δεδομένα της ένωσης **206β**, στο φάσμα IR της οποίας παρατηρείται η χαρακτηριστική απορρόφηση του καρβονυλίου που βρίσκεται πάνω στον πενταμελή δακτύλιο στα  $1745\text{ cm}^{-1}$  καθώς και η απορρόφηση του καρβονυλίου της πλευρικής αλυσίδας στα  $1717\text{ cm}^{-1}$ . Στο φάσμα  $^1\text{H NMR}$  της ένωσης **206β**, παρατηρούμε την κορυφή της μεθυλο ομάδας στα  $\delta\ 2.41$  ppm (3 πρωτόνια). Οι κορυφές των τριών μεθοξυ ομάδων εμφανίζονται στα  $\delta\ 3.15$ ,  $3.53$  και  $3.73$  ppm (9 πρωτόνια). Τα σήματα από τα δύο ολεφινικά πρωτόνια της πλευρικής αλυσίδας εντοπίζονται σαν δύο διπλές κορυφές στα  $\delta\ 6.09$  και  $7.47$  ppm με σταθερά σύζευξης  $J = 15.6$  Hz. Τα τέσσερα αλειφατικά πρωτόνια εμφανίζονται σαν μια πολλαπλή κορυφή στα  $\delta\ 2.33$ - $2.37$  ppm (1 πρωτόνιο), μια πολλαπλή κορυφή στα  $\delta\ 2.70$ - $2.74$  ppm (1 πρωτόνιο), άλλη μια πολλαπλή κορυφή στα  $\delta\ 2.91$ - $2.96$  ppm και σαν μια διπλή στα  $\delta\ 3.88$  ppm με σταθερά σύζευξης  $J = 5.8$  Hz. Τέλος τα τέσσερα αρωματικά πρωτόνια εμφανίζονται σαν ένα σύστημα AA' BB' στα  $\delta\ 7.24$  και  $7.32$  ppm λόγω της π-υποκατάστασης.

Στο φάσμα  $^{13}\text{C}$  της ένωσης **206β**, παρατηρούμε την κορυφή του άνθρακα της μεθυλο ομάδας στα  $\delta\ 21.4$  ppm, τις 4 κορυφές των αλειφατικών ανθράκων στα  $\delta\ 30.2$ ,  $31.1$ ,  $37.9$  και  $57.4$  ppm. Οι κορυφές των ανθράκων των τριών μεθοξυ ομάδων εμφανίζονται στα  $\delta\ 50.6$ ,  $51.4$  και  $51.5$  ppm ενώ η κορυφή του άνθρακα που φέρει τις μεθοξυ ομάδες εμφανίζεται στα  $\delta\ 100.9$  ppm. Οι ολεφινικοί άνθρακες καθώς και οι αρωματικοί άνθρακες εμφανίζονται στα  $\delta\ 118.9$ - $167.7$  ppm. Τέλος ο άνθρακας του καρβονυλίου παρατηρείται στα  $\delta\ 200.5$  ppm.

#### **2.3.4 Διμοριακές αντιδράσεις rDA/DA της (1S,4S,4aS,8aR)-5,5,9,9-τετραμεθοξυ-1,7-δισ-((E)-3-οξο-3-φαινυλπροπ-1-εν-1-υλ)-1,4a,5,8a-τετραϋδρο-1,4-αιθανοναφθαλενο-6,10 (4H)-διόνης με ακετυλενικά διενόφιλα.**

Για την απομόνωση των δικυκλο[2.2.2]οκταδιενονών **207** ακολουθήθηκε η πορεία της retro-Diels-Alder αντίδρασης για την δημιουργία του MOB **195γ** με θέρμανση σε reflux στους  $110\text{ }^\circ\text{C}$  σε διαλύτη τολουόλιο, παρουσία περίσσειας του ακετυλενικού διενόφιλου, για 15-48 h (Σχήμα 70). Τα αποτελέσματα απεικονίζονται στον Πίνακα 11.





**Σχήμα 70**

**Πίνακας 11:** Αντιδράσεις<sup>α</sup> του διμερούς **196γ** με τα ακετυλενικά διενόφιλα **183**

α/α	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	Χρόνος <sup>β</sup> (h)	Προϊόν	Απόδοση(%) <sup>γ</sup>
1	Ph	H	20	<b>207α</b>	61
2	ο-CH <sub>3</sub> OC <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	H	24	<b>207β</b>	43
3	π-CH <sub>3</sub> C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	H	24	<b>207γ</b>	85
4	π-CH <sub>3</sub> OC <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	H	24	<b>207δ</b>	59
5	CO <sub>2</sub> Et	H	24	<b>207ε</b>	15
6	Ph	CO <sub>2</sub> Et	48	<b>207στ</b>	80
7	ο-ClC <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	CO <sub>2</sub> Me	24	<b>207ζ/ζ'</b>	66(44:22) <sup>δ</sup>
8	π-CH <sub>3</sub> OC <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	CO <sub>2</sub> Me	15	<b>207η</b>	84
9	CO <sub>2</sub> Me	CO <sub>2</sub> Me	20	<b>207θ</b>	79

<sup>α</sup> Όλες οι αντιδράσεις πραγματοποιήθηκαν με θέρμανση βρασμού (110 °C) αιωρήματος του διμερούς **196γ** (0.3g, 0.53 mmol) και ακετυλενίου (1.0g, 5-10 mmol) σε τολουόλιο (10 ml). <sup>β</sup> Ο χρόνος που απαιτείται για να εξαφανιστεί η κουκίδα του διμερούς από το TLC. <sup>γ</sup> Οι αναφερόμενες αποδόσεις είναι μετά από flash χρωματογραφία στήλης. <sup>δ</sup> Απομονώθηκε ως μίγμα ισομερών.

Οι αντιδράσεις του διμερούς **196γ** με τα αντίστοιχα ακετυλένια έγιναν με την χρήση του ακετυλενίου **183**, σε περίσσεια, σε διαλύτη τολουόλιο. Οι αντιδράσεις έγιναν σε συνθήκες βρασμού του τολουολίου (110 °C). Η αντίδραση ολοκληρώνεται όταν όλη η ποσότητά του διμερούς αντιδράσει, αυτό διαπιστώνεται εύκολα με την συχνή χρήση χρωματογραφίας λεπτής στοιβάδας (TLC). Όλα τα δικυκλο[2.2.2]οκταδιενονικά προϊόντα **207** απομονώθηκαν με flash χρωματογραφία στήλης.

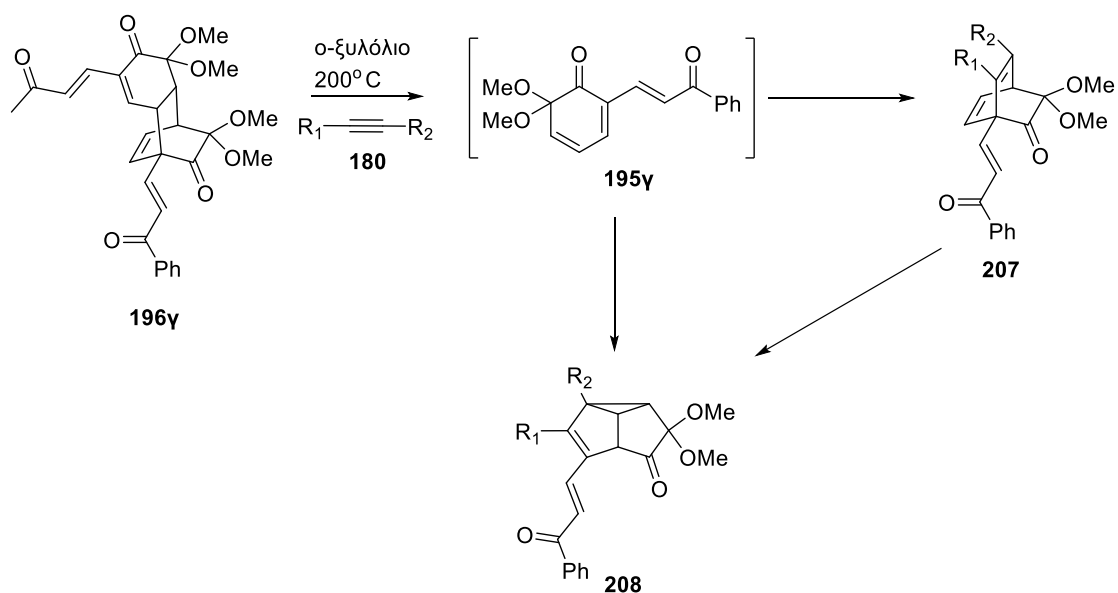
Τα προϊόντα **207** απομονώθηκαν με μέτριες ως καλές αποδόσεις. Το φαινυλοακετυλένιο **183a** αντιδρά με το διμερές **196γ** δίνοντας το προϊόν **207a**, ως μοναδικό ισομερές, με απόδοση 61% (Πίνακας 11, σειρά 1). Όταν στον αρωματικό δακτύλιο εισάγεται σε *ορθο*-θέση υποκαταστάτης, η απόδοση μειώνεται λόγω στερεοχημικών παρεμποδίσεων, όπως παρατηρείται στην αντίδραση του ακετυλενίου **183γ** με το διμερές **196γ** δίνοντας το προϊόν **207β**, ως μοναδικό ισομερές, με απόδοση 43% (Πίνακας 11, σειρά 2). Αντίθετα, όταν εισάγεται στον αρωματικό δακτύλιο υποκαταστάτης δότης ηλεκτρονίων σε *παρα*-θέση η απόδοση αυξάνεται αφού η αντίδραση ευνοείται ως αναστροφής ηλεκτρονιακής απαίτησης,<sup>123,124</sup> όπως παρατηρούμε στην αντίδραση του ακετυλενίου **183δ** με το διμερές **196γ** που έδωσε το προϊόν **207γ**, ως μοναδικό ισομερές, με απόδοση 85% (Πίνακας 11, σειρά 3). Το *π*-μεθοξυφαινυλοακετυλένιο **183ε** αντιδρά με το διμερές **196γ** δίνοντας το προϊόν **207δ**, ως μοναδικό ισομερές, με απόδοση 59% (Πίνακας 11, σειρά 4), θα περιμέναμε μεγαλύτερη απόδοση από το προϊόν **207a** αφού και σε αυτή την περίπτωση έχουμε υποκαταστάτη δότη ηλεκτρονίων σε *παρα*-θέση στον αρωματικό δακτύλιο, αυτό μπορεί να οφείλεται σε απώλεια προϊόντος κατά τον διαχωρισμό. Ο προπιονικός αιθυλεστέρας **183στ** αντιδρά με το διμερές **196γ** δίνοντας το προϊόν **207ε**, ως μοναδικό ισομερές, με απόδοση 15% (Πίνακας 11, σειρά 5). Αυτό ίσως να οφείλεται στο γεγονός ότι το αλκύνιο **183στ** είναι μειωμένης ηλεκτρονιακής πυκνότητας στον τριπλό δεσμό. Ο φαινυλοπροπιλικός αιθυλεστέρας **183θ** αντέδρασε με το διμερές **196γ**, κάτι που δεν αναμενόταν λόγω ότι η αντίδραση θεωρείται ανάστροφης ηλεκτρονιακής απαίτησης, δίνοντας το προϊόν **207στ**, ως μοναδικό ισομερές, με απόδοση 80% (Πίνακας 11, σειρά 6). Στην αντίδραση του *ο*-χλωροφαινυλοπροπιονικού μεθυλεστέρα **183ια** με το διμερές **196γ** λάβαμε μίγμα (44:22) ισομερών που δεν μπορεί να διαχωριστεί με flash χρωματογραφία στήλης, εικάζουμε πως πέρα από το *ορθο*, *ενδο*- προϊόν λαμβάνουμε και το *μετα*, *ενδο*- ισομερές, δίνοντας τα προϊόντα **207ζ/ζ'** με απόδοση 66% (Πίνακας 11, σειρά 9). Ο *π*-μεθοξυφαινυλοπροπιονικός μεθυλεστέρας **183ιβ** αντιδρά με το διμερές **196γ** δίνοντας το προϊόν **207η**, ως μοναδικό ισομερές, με απόδοση 84% (Πίνακας 11, σειρά 8), αφού στον αρωματικό δακτύλιο εισάγεται υποκαταστάτης δότης ηλεκτρονίων σε *παρα*-θέση γεγονός που εξυπηρετεί τις ανάγκες της αντίδρασης, αφού ευνοείται ως ανάστροφης ηλεκτρονιακής απαίτησης. Αντίθετα ο ακετυλενοδικαρβοξυλικός διμεθυλεστέρας **183ιγ** αντιδρά με το διμερές **196γ** και δίνει την επιθυμητή δικυκλική ένωση **207θ**, ως μοναδικό ισομερές, με 82% απόδοση (Πίνακας 11, σειρά 9) κάτι που δεν αναμένεται επειδή η αντίδραση θεωρείται πως είναι ανάστροφης ηλεκτρονιακής απαίτησης.

Η επιβεβαίωση των δομών των κυκλοπροϊόντων **207** γίνεται με την βοήθεια φασματοσκοπικών δεδομένων. Σαν παράδειγμα αναλύονται τα φασματικά δεδομένα της ένωσης **207γ**, στο φάσμα IR της οποίας παρατηρείται η χαρακτηριστική απορρόφηση μιας 6-μελούς καρβονυλικής ομάδας στα 1731 cm<sup>-1</sup> καθώς και η απορρόφηση του καρβονυλίου της πλευρικής αλυσίδας στα

1678 cm<sup>-1</sup>. Στο φάσμα <sup>1</sup>H NMR της ένωσης **207γ** παρατηρούμε την κορυφή της μεθυλο ομάδας της πλευρικής αλυσίδας στα δ 2.34 ppm (3 πρωτόνια). Οι κορυφές των δύο μεθοξυ ομάδων εμφανίζονται στα δ 3.40 και 3.43 ppm (6 πρωτόνια). Τα σήματα από τα δύο ολεφινικά πρωτόνια της πλευρικής αλυσίδας εντοπίζονται σαν δύο διπλές κορυφές στα δ 6.94 και 7.33 ppm με σταθερά σύζευξης  $J = 16.9$  Hz. Τα άλλα δύο ολεφινικά πρωτόνια που βρίσκονται στον εξαμελή δακτύλιο εμφανίζονται ως μια διπλή κορυφή στα δ 6.54 ppm με σταθερές σύζευξης  $J = 7.2$  Hz και σαν μία πολλαπλή στα δ 6.66-6.70 ppm, ενώ το ολεφινικό πρωτόνιο της γέφυρας εμφανίζεται στα δ 6.41 ppm με σταθερά σύζευξης  $J = 6.7$  Hz. Τέλος το αλειφατικό πρωτόνιο στην βάση της γέφυρας εμφανίζεται σαν μια πολλαπλή κορυφή στα δ 4.08-4.11 ppm, τα τέσσερα αρωματικά πρωτόνια σαν ένα σύστημα AA' BB' στα δ 6.97 και 7.69 ppm λόγω της π-υποκατάστασης και τα υπόλοιπα πέντε αρωματικά σαν πολλαπλές στα δ 7.11-7.13, 7.37-7.41 και 7.51-7.55 ppm.

Στο φάσμα <sup>13</sup>C της ένωσης **207γ**, παρατηρούμε την κορυφή του άνθρακα της μεθυλο ομάδας στα δ 21.2 ppm, τις δύο κορυφές των αλειφατικών ανθράκων στα δ 43.3, 63.8 ppm. Οι κορυφές των ανθράκων των δύο μεθοξυ ομάδων εμφανίζονται στα δ 50.2 και 50.4 ppm ενώ η κορυφή του άνθρακα που φέρει τις μεθοξυ ομάδες εμφανίζεται στα δ 91.3 ppm. Οι ολεφινικοί άνθρακες καθώς και οι αρωματικοί άνθρακες εμφανίζονται στα δ 128.4-145.3 ppm. Τέλος οι άνθρακες των καρβονυλίων παρατηρούνται στα δ 191.2 και 193.2 ppm.

Για την απομόνωση των τρικυκλο[3.3.0.0]οκτενονών **208** ακολουθήθηκε η πορεία της retro-Diels-Alder αντίδρασης για την δημιουργία του MOB **195γ** με θέρμανση (180-200 °C) παρουσία περίσσειας του ακετυλενικού διενόφιλου, για 1-5.5 h. Επίσης με θέρμανση (200 °C) των δικυκλο[2.2.2]οκταδιενονών **207** οδηγήθηκαμε στην απομόνωση των επιθυμητών τρικυκλο[3.3.0.0]οκτενονών **208** (Σχήμα 71). Τα αποτελέσματα απεικονίζονται στον Πίνακα 12.



Σχήμα 71

Πίνακας 12: Αντιδράσεις<sup>α</sup> του διμερούς **196γ** με τα ακετυλενικά διενόφιλα **183**

α/α	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	Χρόνος <sup>β</sup> (h)	Προϊόν	Απόδοση(%) <sup>γ</sup>
1	Ph	H	2	<b>208α<sup>δ</sup></b>	73
2	ο-CH <sub>3</sub> C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	H	3	<b>208β</b>	42
3	ο-CH <sub>3</sub> OC <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	H	2	<b>208γ</b>	39
4	π-CH <sub>3</sub> OC <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	H	5.5	<b>208δ</b>	58
5	CO <sub>2</sub> Et	H	1	<b>208ε</b>	65
6	Ph	CO <sub>2</sub> Et	3.5	<b>208στ</b>	30
7	π-CH <sub>3</sub> OC <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	CO <sub>2</sub> Me	3	<b>208ζ<sup>δ</sup></b>	59
8	CO <sub>2</sub> Me	CO <sub>2</sub> Me	2	<b>208η<sup>δ</sup></b>	24

<sup>α</sup> Όλες οι αντιδράσεις πραγματοποιήθηκαν με θέρμανση (200 °C) αωρήματος του διμερούς **196γ** (0.3 g, 0.53 mmol) και ακετυλενίου (1.0g, 5-10 mmol) σε ο-ξυλόλιο (2 ml) σε κλειστό δοκιμαστικό σωλήνα με βαριά τοιχώματα. <sup>β</sup> Ο χρόνος που απαιτείται για να εξαφανιστεί η κουκίδα του διμερούς από το TLC. <sup>γ</sup> Οι αναφερόμενες αποδόσεις είναι μετά από flash χρωματογραφία στήλης. <sup>δ</sup> Οι αντιδράσεις έγιναν χρησιμοποιώντας ως αρχικό το αντίστοιχο δικυκλο[2.2.2]οκταδιενονικό προϊόν **207**.

Οι αντιδράσεις του διμερούς **196γ** με τα αντίστοιχα ακετυλένια έγιναν με την χρήση του ακετυλενίου **183** σε περίσσεια σε διαλύτη ο-ξυλόλιο. Οι αντιδράσεις έλαβαν χώρα σε κλειστό δοκιμαστικό σωλήνα με χοντρά τοιχώματα έτσι ώστε με την πίεση των ατμών που αναπτύσσονται μέσα στον σωλήνα να φτάσουμε την επιθυμητή θερμοκρασία 200 °C. Η αντίδραση ολοκληρώνεται όταν όλη η ποσότητά του διμερούς ή αντίστοιχα όλη η ποσότητα

του εκάστοτε δικυκλο[2.2.2]οκταδιενονικού **207** προϊόντος αντιδράσει, αυτό διαπιστώνεται εύκολα με την συχνή χρήση χρωματογραφίας λεπτής στοιβάδας (TLC). Όλα τα τρικυκλο[3.3.0.0]οκτενονικά προϊόντα απομονώθηκαν με flash χρωματογραφία στήλης.

Τα προϊόντα **208** απομονώθηκαν με μέτριες ως καλές αποδόσεις. Το δικυκλο[2.2.2]οκταδιενονικό προϊόν **207a** θερμαίνεται στους 200 °C δίνοντας το προϊόν **208a** με απόδοση 73% (Πίνακας 12, σειρά 1). Το *o*-μεθυλοφαινυλοακετυλένιο **183β** αντέδρασε με το διμερές **196γ** δίνοντας το προϊόν **208β** με απόδοση 42% (Πίνακας 12, σειρά 2). Το *o*-μεθοξυφαινυλοακετυλένιο **183γ** αντέδρασε με το διμερές **196γ** δίνοντας το επιθυμητό τρικυκλο[3.3.0.0]οκτενονικό προϊόν **208γ** με απόδοση 39% (Πίνακας 12, σειρά 3). Το *p*-μεθοξυφαινυλοακετυλένιο **183ε** αντέδρασε με το διμερές **196γ** δίνοντας το προϊόν **208δ** με απόδοση 58% (Πίνακας 12, σειρά 4). Ο προπιονικός αιθυλεστέρας **183στ** αντέδρασε με το διμερές **196γ** δίνοντας το επιθυμητό τρικυκλο[3.3.0.0]οκτενονικό προϊόν **208ε** με απόδοση 65% (Πίνακας 12, σειρά 5). Ο φαινυλοπροπυλικός αιθυλεστέρας **183θ** αντέδρασε με το διμερές **196γ** δίνοντας το προϊόν **208στ** με απόδοση 30% (Πίνακας 12, σειρά 6). Το δικυκλο[2.2.2]οκταδιενονικό προϊόν **207η** θερμαίνεται στους 200 °C δίνοντας το προϊόν **208ζ** με απόδοση 59% (Πίνακας 12, σειρά 7). Τέλος το δικυκλο[2.2.2]οκταδιενονικό προϊόν **207θ** θερμάνθηκε (200 °C) δίνοντας το προϊόν **208η** με απόδοση 27% (Πίνακας 7, σειρά 6), η μειωμένη απόδοση μπορεί να οφείλεται στον μικρό χρόνο αντίδρασης.

Η επιβεβαίωση των δομών των κυκλοπροϊόντων **208** γίνεται με την βοήθεια φασματοσκοπικών δεδομένων. Σαν παράδειγμα αναλύονται τα φασματικά δεδομένα της ένωσης **208δ**, στο φάσμα IR της οποίας παρατηρείται η χαρακτηριστική απορρόφηση του καρβονυλίου που βρίσκεται πάνω στον πενταμελή δακτύλιο στα 1747 cm<sup>-1</sup> καθώς και η απορρόφηση του καρβονυλίου της πλευρικής αλυσίδας στα 1656 cm<sup>-1</sup>. Στο φάσμα <sup>1</sup>H NMR της ένωσης **208δ** παρατηρούμε τις κορυφές των τριών μεθοξυ ομάδων να εμφανίζονται στα δ 3.15, 3.56 και 3.86 ppm (9 πρωτόνια). Τα σήματα από τα δύο ολεφινικά πρωτόνια της πλευρικής αλυσίδας εντοπίζονται σαν δύο διπλές κορυφές στα δ 7.22 και 7.66 ppm με σταθερά σύζευξης *J* = 15.4 Hz. Τα τέσσερα αλειφατικά πρωτόνια εμφανίζονται σαν μια πολλαπλή κορυφή στα δ 2.36-2.40 ppm (1 πρωτόνιο), μια πολλαπλή κορυφή στα δ 2.75-2.78 ppm (1 πρωτόνιο), άλλη μια πολλαπλή κορυφή στα δ 2.94-2.99 ppm και μία διπλή κορυφή στα δ 4.00 ppm με σταθερά σύζευξης *J* = 6.1 Hz. Τέλος τα τέσσερα αρωματικά πρωτόνια εμφανίζονται σαν ένα σύστημα AA' BB' στα δ 6.98 και 8.05 ppm λόγω της π-υποκατάστασης και τα άλλα πέντε αρωματικά σαν πολλαπλές στα δ 7.41-7.67 ppm.

Στο φάσμα <sup>13</sup>C της ένωσης **208δ**, παρατηρούμε τις τέσσερις κορυφές των αλειφατικών ανθράκων στα δ 30.4, 31.0, 38.1 και 57.6 ppm. Οι κορυφές των ανθράκων των τριών μεθοξυ

ομάδων εμφανίζονται στα  $\delta$  50.6, 51.5 και 55.4 ppm ενώ η κορυφή του άνθρακα που φέρει τις μεθοξυ ομάδες εμφανίζεται στα  $\delta$  101.1 ppm. Οι ολεφινικοί άνθρακες καθώς και οι αρωματικοί άνθρακες εμφανίζονται στα  $\delta$  127.8-160.3 ppm. Τέλος οι άνθρακες των καρβονυλίων παρατηρούνται στα  $\delta$  190.1, 202.1 ppm.

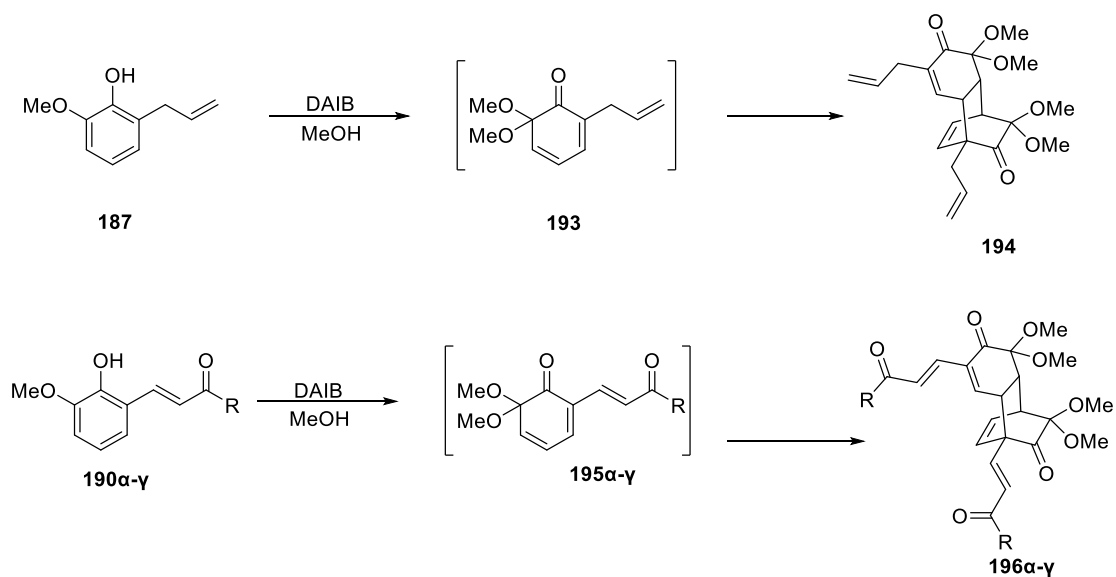
### 3. Συμπεράσματα

Οι αντιδράσεις Diels-Alder είναι σύγχρονες περικυκλικές αντιδράσεις που χαρακτηρίζονται από εκλεκτικότητα. Αποτελούν ένα χρήσιμο εργαλείο στην σύνθεση κυκλοεξενικών οργανικών μορίων και πολύπλοκων δομών αφού έχει την δυνατότητα δημιουργίας δύο νέων σ-δεσμών C-C σε βάρος δύο π-δεσμών. Οι retro-Diels-Alder αντιδράσεις, από την άλλη λαμβάνουν χώρα για τη δημιουργία αλκενίων ή 1,3-διενίων.<sup>124-127</sup> Η rDA αντίδραση χρησιμοποιούνται όταν το διενόφιλο ή και το διένιο μπορούν να αποσπαστούν με ευκολία, είτε είναι ιδιαίτερα σταθερά μόρια (π.χ. αρωματικές ενώσεις), είτε να καταναλωθούν σε μια επακόλουθη αντίδραση.

Η αλληλουχία μιας rDA αντίδρασης ακολουθούμενη από μια DA αντίδραση αποτελεί ένα χαρακτηριστικό παράδειγμα domino αντιδράσεων. Οι rDA/DA αλληλουχίες έχουν εφαρμογή σε πολυάριθμες ολικές συνθέσεις.<sup>128-130</sup> Οι rDA/DA αντιδράσεις χαρακτηρίζονται ως οικονομικές και οικολογικές, λόγω της ελάχιστης χρήσης διαλυτών και αντιδραστηρίων.

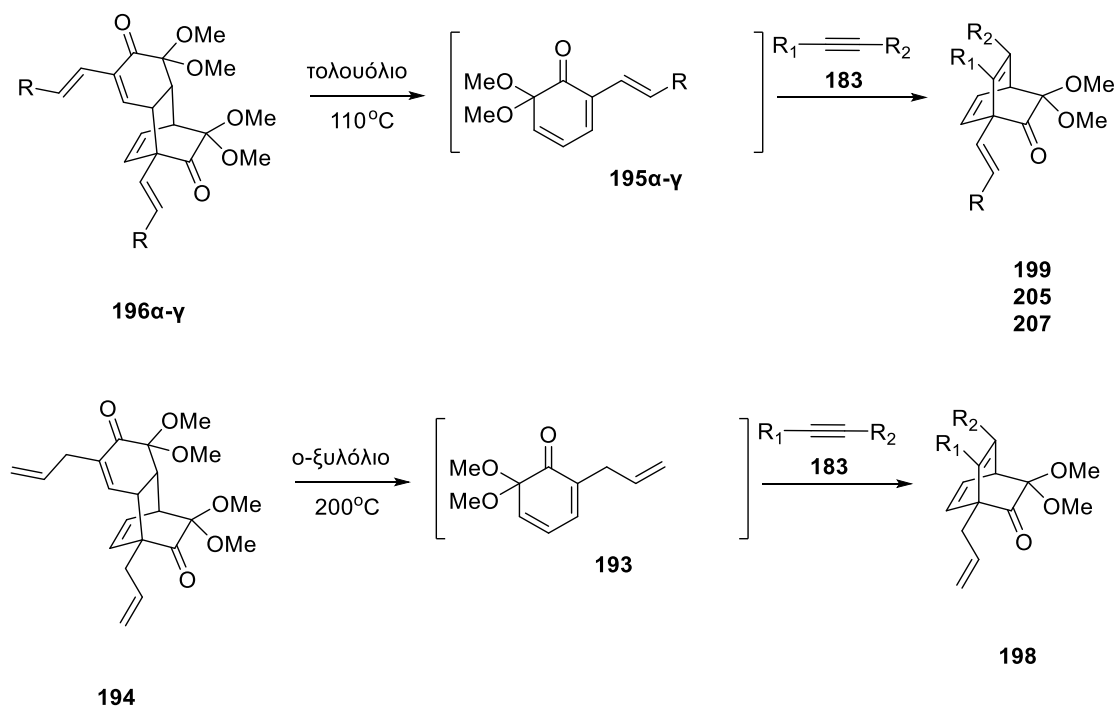
Οι DA αντιδράσεις των προστατευμένων ο-βενζοκινονών (MOBs) έχουν μελετηθεί ευρύτατα.<sup>65,67,131,132</sup> Οι δημιουργούμενες ο-βενζοκινόνες (MOBs) είναι συνήθως εξαιρετικά δραστικές και διμερίζονται εύκολα<sup>71</sup> σε θερμοκρασία δωματίου. Οι δικυκλο[2.2.2]οκταδιενόνες είναι προϊόντα κυκλοπροσθήκης των MOBs, που προέρχονται από την παγίδευση των *in situ* δημιουργούμενων MOBs με διάφορα διενόφιλα.<sup>70,133,134</sup> Ωστόσο οι DA αντιδράσεις των MOBs με τα διενόφιλα οδηγούν σε προϊόντα κυκλοπροσθήκης με χαμηλές ως μηδενικές αποδόσεις και σε σημαντικές ποσότητες διμερούς.

Τα διμερή **194** και **196α-γ**, απομονώνονται με καλές ως εξαιρετικές αποδόσεις από την Diels-Alder αντίδραση ενός μορίου MOB που δρα ως διένιο και ενός άλλου μορίου MOB που δρα ως διενόφιλο, σε διαλύτη μεθανόλη. Οι MOBs δημιουργούνται από την αντίδραση οξείδωσης των αντίστοιχων ο-μεθοξυφαινολών **187** και **190α-γ** με (διακετοξυ)ωδοβενζόλιο (Σχήμα 72). Η αντίδραση αυτοδιμερισμού, προχωρεί με απόλυτη τοπο- και στέreo- εκλεκτικότητα και οδηγεί σε όλες τις περιπτώσεις σε ένα διμερές, αν και είναι πιθανά τέσσερα διαφορετικά ισομερή – διμερή.



### Σχήμα 72

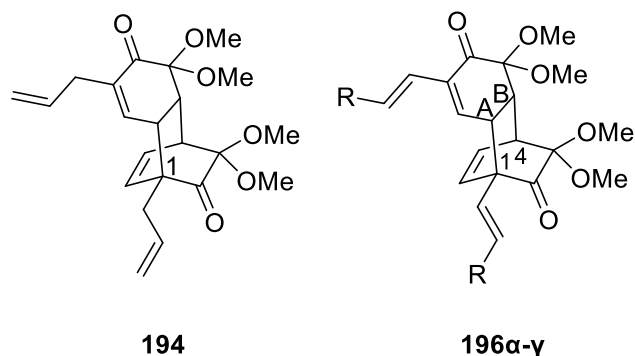
Για την αντιμετώπιση του προβλήματος του άμεσου αυτοδιμερισμού των προστατευμένων *o*-βενζοκινονών, ακολουθήθηκε μια rDA αντίδραση του διμερούς **194** και **196α-γ** μέσω θερμόλυσης τους, για την παραγωγή των προστατευμένων *o*-βενζοκινονών **193** και **195α-γ**. Οι rDA/DA αντιδράσεις των MOBs **195α-γ** με τα ακετυλενικά διενόφιλα **183** οδηγούν στις δικυκλο[2.2.2]οκταδιενόνες, όταν ένα αιώρημα του διμερούς **196α-γ** και περίσσειας ακετυλενίου **183** βράζεται σε τολουόλιο (110 °C) (Σχήμα 73).



### Σχήμα 73

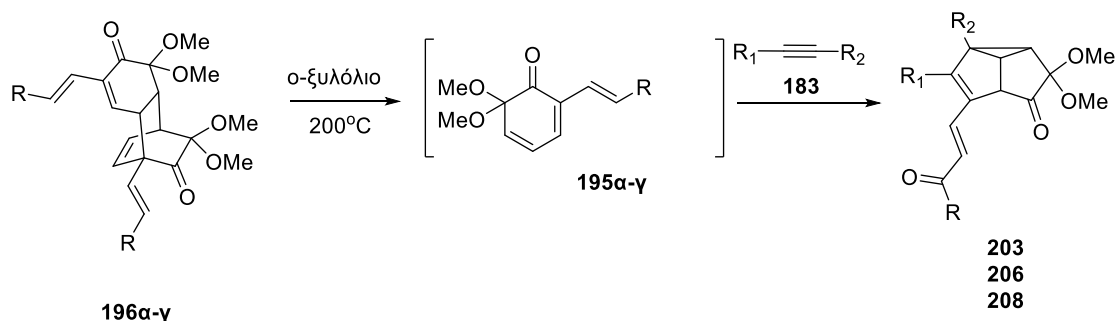


Η rDA/DA αντίδραση του διμερούς **194** της *o*-ευγενόλης σε αντίθεση με τα υπόλοιπα διμερή **196α-γ**, λαμβάνει χώρα μόνο σε θερμοκρασίες  $\geq 200$  °C (Σχήμα 72) εξαιτίας της έλλειψης ενός  $\pi$ -υποκαταστάτη σε σχέση με τα υπόλοιπα διμερή ( $\pi$ -υποκαταστάτης της πλευρικής αλυσίδας). Αυτό έχει σαν συνέπεια η ισχύει των δεσμών γύρω από τον άνθρακα C<sub>1</sub> να μην μειώνεται τόσο έντονα όσο στις περιπτώσεις των άλλων διμερών (Εικόνα 18).



**Εικόνα 18**

Σε θερμοκρασία 200 °C δοκιμάστηκαν και οι αντιδράσεις rDA/DA των διμερών **196α-γ** με ακετυλένια **183**. Η αντίδραση έλαβε χώρα σε κλειστό δοκιμαστικό σωλήνα σε διαλύτη *o*-ξυλόλιο. Ως προϊόντα σε αυτές τις αντιδράσεις λαμβάνονται οι τρικυκλο[3.3.0.0]οκτενόνες **203**, **206** και **208** αντίστοιχα (Σχήμα 74).



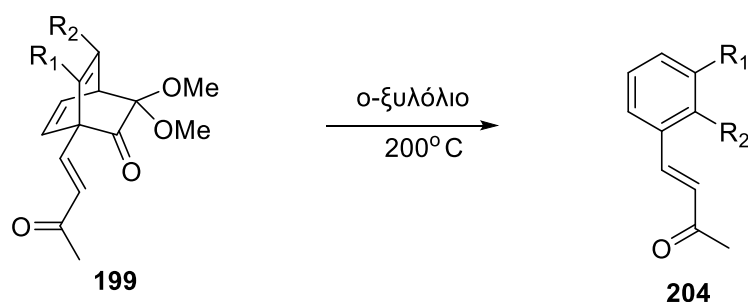
**Σχήμα 74**

Είναι εύλογο να συμπεράνουμε από τις παραπάνω παρατηρήσεις, πως οι δικυκλο[2.2.2]οκταδιενόνες απομονώνονται όταν το μίγμα της αντίδρασης θερμαίνεται στους 110 °C, ενώ οι τρικυκλο[3.3.0.0]οκτενόνες απομονώνονται όταν το μίγμα της αντίδρασης θερμανθεί στους 200 °C. Συνεπώς μπορούμε να υποθέσουμε ότι οι δικυκλο[2.2.2]οκταδιενόνες είναι ενδιάμεσες ενώσεις της δημιουργίας των τρικυκλο[3.3.0.0]οκτενονών. Η επιβεβαίωση αυτή της υπόθεσης έγινε με θέρμανση αιωρήματος μίας δικυκλο[2.2.2]οκταδιενόνης στους 200 °C σε κλειστό δοκιμαστικό σωλήνα με βαριά τοιχώματα σε διαλύτη *o*-ξυλόλιο (Σχήμα 75), που οδηγεί στην απομόνωση της αντίστοιχης τρικυκλο[3.3.0.0]οκτενονής.



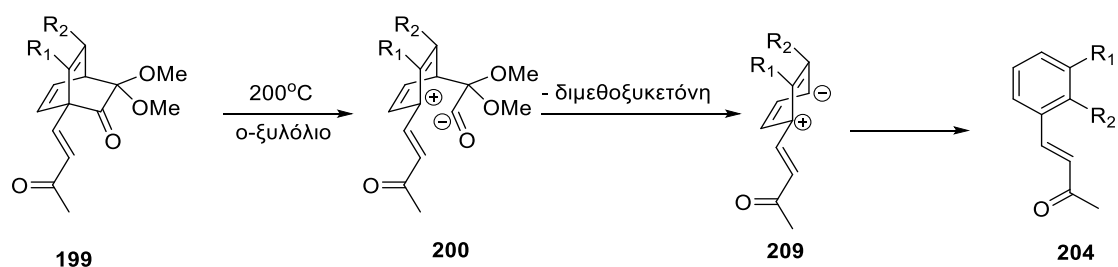
κορυφές των δύο μεθοξυ ομάδων εμφανίζονται σε απόσταση η μια από την άλλη. Επίσης στις δικυκλικές ενώσεις εμφανίζεται τουλάχιστον ένα αλειφατικό πρωτόνιο του C<sub>4</sub>, ενώ στις τρικυκλικές εμφανίζονται οι κορυφές των τριών αλειφατικών πρωτονίων. Στο φάσμα <sup>13</sup>C NMR των τρικυκλικών ενώσεων παρατηρείται ότι η απορρόφηση του άνθρακα που φέρει τις δύο μεθοξυ ομάδες εμφανίζεται σε υψηλότερες απορροφήσεις ~ 10 ppm σε σύγκριση με τον αντίστοιχο άνθρακα στις δικυκλικές ενώσεις. Σε υψηλότερες απορροφήσεις εμφανίζεται και ο καρβονυλικός άνθρακας των τρικυκλικών ενώσεων σε σχέση με τον καρβονυλικό άνθρακα των δικυκλικών ενώσεων, ένα αναμενόμενο γεγονός λόγω της αλλαγής του μεγέθους του δακτυλίου. Τέλος, οι ολεφινικοί άνθρακες στις δικυκλικές ενώσεις είναι τουλάχιστον έξι, ενώ στις αντίστοιχες τρικυκλικές θα εμφανιστούν τέσσερις ολεφινικοί άνθρακες.

Όταν αιώρημα δικυκλικής ένωσης **199** θερμαίνεται στους 200 °C σε διαλύτη *ο*-ξυλόλιο για μεγάλο χρονικό διάστημα, απομονώνεται το αντίστοιχο κυκλοπροϊόν, που βάσει της βιβλιογραφίας προκύπτει από την αντίστοιχη ODP αντίδραση<sup>107</sup> (Σχήμα 77).



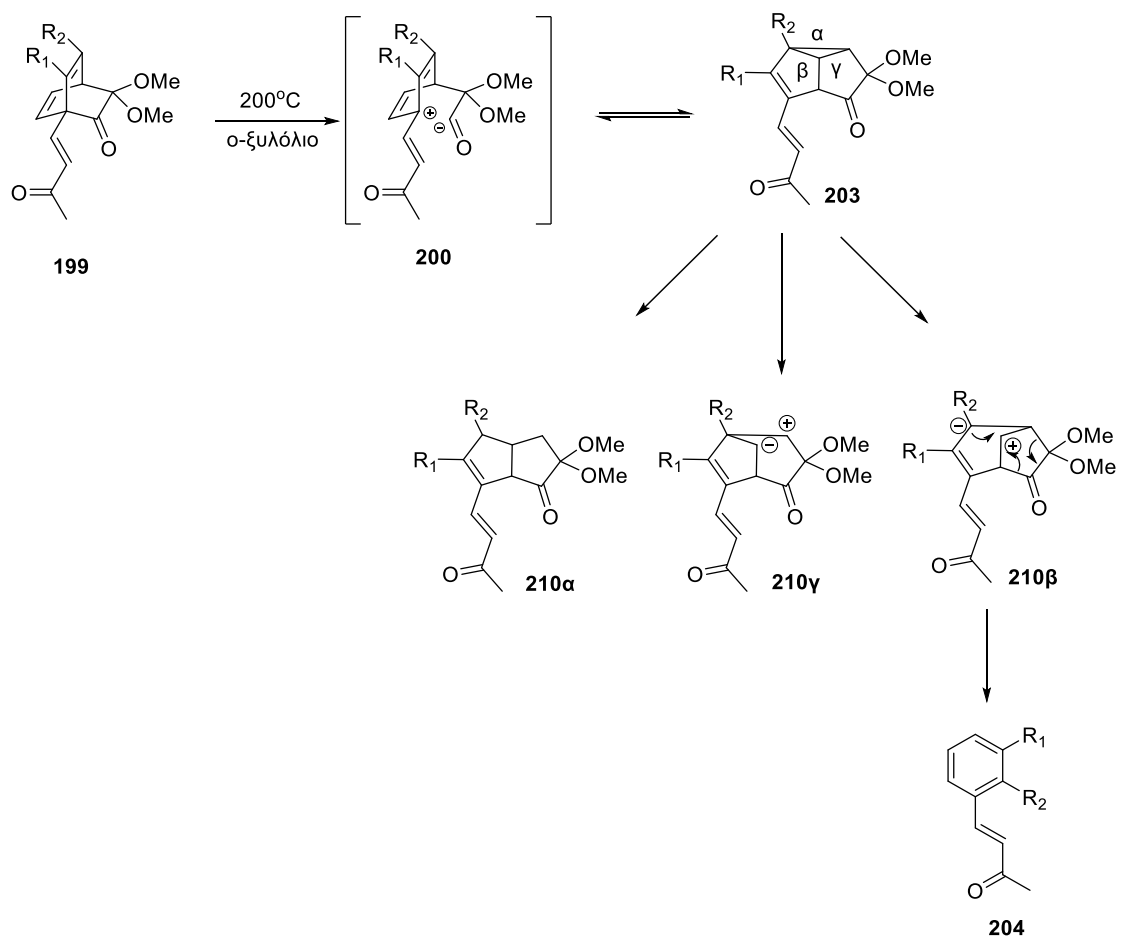
**Σχήμα 77**

Παρά το γεγονός ότι μια τέτοιου είδους αντίδραση παρατηρείται σε φωτοχημικές αντιδράσεις, στην προκυμμένη περίπτωση ίσως οφείλεται στο μεγάλο χρονικό διάστημα που έμεινε η αντίδραση σε υψηλή θερμοκρασία (200 °C). Για την δημιουργία των προϊόντων **204** εικάζεται πως υπάρχουν δύο πιθανοί μηχανισμοί. Όπως προαναφέραμε η ύπαρξη τεσσάρων πυροκαταστατών γύρω από τον άνθρακα C<sub>1</sub> οδηγεί στην μείωση της ισχύος όλων των δεσμών του, οδηγώντας μας, σε συνθήκες θέρμανσης στους 200 °C, στην δημιουργία του διπλού **200**. Με την απομάκρυνση της διμεθοξυκετένης<sup>135,137-142</sup> δημιουργείται η 1,4-δίριζα **209**, η οποία στη συνέχεια αρωματοποιείται και οδηγεί στο προϊόν **204** (Σχήμα 78).



### Σχήμα 78

Ο άλλος πιθανός μηχανισμός υποστηρίζει ότι το αρωματικό προϊόν **204** μπορεί να προκύψει από τη σχάση ενός εκ των τριών δεσμών (α, β, γ δεσμός) του κυκλοπροπανίου του τρικυκλο[3.3.0.0]οκτενονικού προϊόντος **203**. Στην περίπτωση που έχουμε σχάση του δεσμού α οδηγούμαστε στο σχηματισμό ενός δικινανικού προϊόντος **210a** το οποίο δεν εντοπίζεται στο μίγμα της αντίδρασης, καθώς και δεν μπορεί να οδηγήσει στον σχηματισμό του επιθυμητού προϊόντος **204**. Παρόμοια αν έχουμε σχάση του δεσμού γ οδηγούμαστε σε ένα δίπολο **210γ** που δεν μπορεί ούτε αυτό να μας οδηγήσει στο επιθυμητό προϊόν **204**. Αντίθετα, αν έχουμε σχάση του δεσμού β οδηγούμαστε σε ένα δίπολο **210β** που σταθεροποιείται με το αρνητικό φορτίο στον άνθρακα που φέρει την εστερική ομάδα. Η ακόλουθη απομάκρυνση της διμεθοξυκετένης μας οδηγεί στο σχηματισμό του επιθυμητού προϊόντος αποσύνθεσης **204** (Σχήμα 79).



Σχήμα 79

## 4. Πειραματικό μέρος

### 4.1 Συσκευές – Όργανα

Όλα τα όργανα που χρησιμοποιήθηκαν βρίσκονται στο τμήμα Χημείας του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων.

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 με την μορφή παστίλιας βρωμιούχου καλίου, η σε υγρό υμένιο (neat) σε πλακίδια χλωριούχου νατρίου. Τα φάσματα πυρηνικού μαγνητικού συντονισμού λήφθηκαν με φασματόμετρο Bruker AC-250, Bruker AMX 400 και Bruker AMX 500. Στα φάσματα  $^1\text{H}$  και  $^{13}\text{C}$  οι τιμές της χημικής μετατόπισης δίνονται σε ppm. Τα φάσματα μαζών HRMS πάρθηκαν με φασματογράφο Thermo LTQ Orbitrap XL.

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 για ψύξη στους 0 °C πάγος και για θέρμανση ελαιόλουτρο ή μπλοκ αλουμινίου.

Οι διαλύτες που χρησιμοποιήθηκαν είναι εμπορικά διαθέσιμοι. Ο καθαρισμός και η ξήρανσή τους έγινε σύμφωνα με τη βιβλιογραφία.<sup>143</sup> Τα χημικά αντιδραστήρια, όπου δεν αναφέρεται μέθοδος παρασκευής τους, είναι εμπορικά διαθέσιμα και χρησιμοποιήθηκαν ως έχουν.

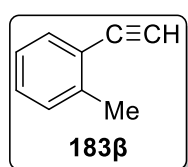
### 4.2 Παρασκευή πρώτων υλών

#### Παρασκευή του διακετοξυϊδοβενζολίου

Διάλυμα οξικού ανυδρίτη (300 mL) και 30% υπεροξειδίου του υδρογόνου (70 mL) θερμαίνεται στους 43 - 44 °C για 4 h. Ιωδοβενζόλιο (50 g, 0.24 mol) προστίθεται και το προκύπτον διάλυμα αφήνεται σε ηρεμία όλη τη νύχτα. Οι λευκοί κρύσταλλοι διηθούνται. Το διήθημα αραιώνεται με νερό (μέχρι 1 L), και το λευκό ίζημα διηθείται. Οι κρύσταλλοι και το ίζημα ξηραίνονται υπεράνω KOH και  $\text{CaCl}_2$  μέχρι σταθερού βάρους και ταυτοποιούνται ως διακετοξυϊδοβενζόλιο.<sup>144</sup>

**Παρασκευή των ακετυλενίων 183β-ε. Γενική μέθοδος:** Ένα διάλυμα μαλονικού οξέος (20.8 – 41.6 g, 0.20 – 0.40 mol) και βενζαλδεϋδης **182α-δ** (12 - 24 g, 0.10 – 0.20 mol) σε μίγμα πυριδίνη (80 mL) και πιπεριδίνη (3 mL) βράζεται για 2 - 3 h. Πάγος (300 mL) προστίθεται στο μίγμα της αντίδρασης και το μίγμα οξινίζεται με π.ΗCl (150 mL). Το άσπρο στερεό διηθείται, πλένεται με κρύο νερό (200 mL), εξάνιο (100 mL) και αφήνεται να ξηραθεί. Σε αιώρημα ψυχόμενο (0-5 °C) του στερεού σε CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (200 mL) προστίθεται στάγδην διάλυμα βρωμίου (16.0 – 32.0 g, 0.10 – 0.46 mol) σε CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (200 mL). Ο διαλύτης απομακρύνεται με ρεύμα αέρα. Το κρυσταλλικό προϊόν διαλύεται σε 10% υδατικό διάλυμα Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (250 - 500 mL) και βράζεται για 2 - 4 h. Εκχύλιση με CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 x 100 mL) και ξήρανση (MgSO<sub>4</sub>). Ο διαλύτης απομακρύνεται στον περιστροφικό εξατμιστή και το υπόλειμμα διαλύεται σε τετραϋδροφουράνιο (100 - 200 mL), προστίθεται *tert*-βουτοξείδιο του καλίου (7.0 – 20.0 g, 0.07 – 0.179 mol) και το προκύπτον μίγμα βράζεται για 48 h. Το μίγμα της αντίδρασης προστίθεται σε νερό (300 mL), η υδατική στοιβάδα εκχυλίζεται με CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 x 100 mL). Οι ενωμένες οργανικές στοιβάδες ξηραίνονται (MgSO<sub>4</sub>), ο διαλύτης απόμακρύνεται στο περιστροφικό εξατμιστή. Τα ακετυλένια **183β-ε** απομονώνεται ως λάδι.

Το **ο-μεθυλοφαινυλοακετυλένιο 183β** παρασκευάστηκε ( 6.96 g, 60% απόδοση), σύμφωνα με την ανωτέρω γενική μέθοδο παρασκευής, χρησιμοποιώντας αιώρημα *ο*-μεθυλοβενζαλδεϋδης **182α** (12.0 g, 0.10 mol), μαλονικού οξέος (20.8 g, 0.20 mol) σε μίγμα πυριδίνη (80 mL) και πιπεριδίνη (3 mL). Το μίγμα της αντίδρασης βράζεται για 2 h. Στο ψυχόμενο αιώρημα (0-5 °C) του στερεού σε CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (200 mL) προστίθεται στάγδην διάλυμα βρωμίου (19.1 g, 0.12 mol) σε CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (200 mL). Ο διαλύτης απομακρύνεται με ρεύμα αέρα. Το κρυσταλλικό προϊόν διαλύεται σε 10% υδατικό διάλυμα Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (250 mL) και βράζεται για 2 h. Εκχύλιση με CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 x 100 mL) και ξήρανση (MgSO<sub>4</sub>). Ο διαλύτης απομακρύνεται στον περιστροφικό εξατμιστή και το υπόλειμμα διαλύεται σε τετραϋδροφουράνιο (100 mL), προστίθεται *tert*-βουτοξείδιο του καλίου (7 g, 0.07 mol) και το προκύπτον μίγμα βράζεται για 48 h.

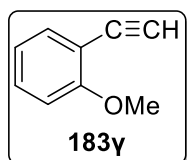


<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) : δ = 7.49 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.24 - 7.28 (m, 2H), 7.16 - 7.19 (m, 1H), 3.30 (s, 1H), 2.49 (s, 3H).

<sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : δ = 140.8, 132.5 (+), 129.5, 128.7(+), 125.5, 82.5, 80.9 (+), 20.6 (+).

Το **ο-μεθοξυφαινυλοακετυλένιο 183γ** παρασκευάστηκε ( 8.81 g, 65% απόδοση), σύμφωνα με την ανωτέρω γενική μέθοδο παρασκευής, χρησιμοποιώντας αιώρημα *ο*-μεθοξυβενζαλδεϋδης **182β** (12.0 g, 0.10 mol), μαλονικού οξέος (20.8 g, 0.20 mol) σε μίγμα πυριδίνη (80 mL) και

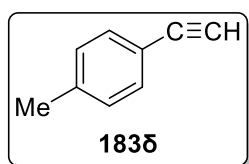
πιπεριδίνη (3 mL). Το μίγμα της αντίδρασης βράζεται για 2 h. Στο ψυχόμενο αιώρημα (0-5 °C) του στερεού σε CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (200 mL) προστίθεται στάγδην διάλυμα βρωμίου (16.0 g, 0.10 mol) σε CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (200 mL). Ο διαλύτης απομακρύνεται με ρεύμα αέρα. Το κρυσταλλικό προϊόν διαλύεται σε 10% υδατικό διάλυμα Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (500 mL) και βράζεται για 4 h. Εκχύλιση με CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 x 100 mL) και ξήρανση (MgSO<sub>4</sub>). Ο διαλύτης απομακρύνεται στον περιστροφικό εξατμιστή και το υπόλειμμα διαλύεται σε τετραϋδροφουράνιο (100 mL), προστίθεται *tert*-βουτοξείδιο του καλίου (15.45 g, 0.138 mol) και το προκύπτον μίγμα βράζεται για 48 h.



<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) : δ = 7.50 (dd, *J* = 1.8, 7.6 Hz, 1H), 7.31 - 7.38 (m, 1H), 6.89 - 6.97 (m, 2H), 3.92 (s, 3H), 3.34 (s, 1H).

<sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : δ = 145.1, 131.7 (+), 127.9, 129.4(+), 124.5, 83.3, 81.2 (+), 52.6 (+).

Το **π-μεθυλοφαινυλοακετυλένιο 183δ** παρασκευάστηκε ( 9.40 g, 52% απόδοση), σύμφωνα με την ανωτέρω γενική μέθοδο παρασκευής, χρησιμοποιώντας αιώρημα *π*-μεθυλοβενζαλδεΐδης **182γ** (24.0 g, 0.20 mol), μαλονικού οξέος (41.6 g, 0.40 mol) σε μίγμα πυριδίνη (80 mL) και πιπεριδίνη (3 mL). Το μίγμα της αντίδρασης βράζεται για 3 h. Στο ψυχόμενο αιώρημα (0-5 °C) του στερεού σε CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (200 mL) προστίθεται στάγδην διάλυμα βρωμίου (32.0 g, 0.20 mol) σε CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (200 mL). Ο διαλύτης απομακρύνεται με ρεύμα αέρα. Το κρυσταλλικό προϊόν διαλύεται σε 10% υδατικό διάλυμα Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (500 mL) και βράζεται για 4 h. Εκχύλιση με CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 x 100 mL) και ξήρανση (MgSO<sub>4</sub>). Ο διαλύτης απομακρύνεται στον περιστροφικό εξατμιστή και το υπόλειμμα διαλύεται σε τετραϋδροφουράνιο (180 mL), προστίθεται *tert*-βουτοξείδιο του καλίου (15.45 g, 0.138 mol) και το προκύπτον μίγμα βράζεται για 48 h.



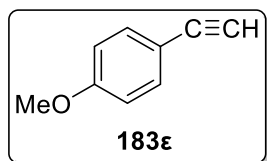
<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) : δ = 7.41 και 7.15 (AA'BB' σύστημα, 4H), 3.06 (s, 1H), 2.38 (s, 3H).

<sup>13</sup>C NMR (100MHz, CDCl<sub>3</sub>) : δ = 138.9, 132.0 (+), 129.1, 119.0 (+), 83.9, 21.5 (+).

Το **π-μεθοξυφαινυλοακετυλένιο 183ε** παρασκευάστηκε ( 11.4g, 57% απόδοση), σύμφωνα με την ανωτέρω γενική μέθοδο παρασκευής, χρησιμοποιώντας αιώρημα *π*-μεθοξυβενζαλδεΐδης **182δ** (27.2 g, 0.20 mol), μαλονικού οξέος (41.6 g, 0.40 mol) σε μίγμα πυριδίνη (80 mL) και πιπεριδίνη (3 mL). Το μίγμα της αντίδρασης βράζεται για 2 h. Στο ψυχόμενο αιώρημα (0-5 °C) του στερεού σε CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (200 mL) προστίθεται στάγδην διάλυμα βρωμίου (32.0 g, 0.20 mol) σε CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (200 mL). Ο διαλύτης απομακρύνεται με ρεύμα αέρα. Το κρυσταλλικό προϊόν διαλύεται σε 10% υδατικό διάλυμα Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (500 mL) και βράζεται για 2 h. Εκχύλιση με CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 x 100 mL) και ξήρανση (MgSO<sub>4</sub>). Ο διαλύτης απομακρύνεται στον περιστροφικό



εξατμιστή και το υπόλειμμα διαλύεται σε τετραϋδροφουράνιο (200 mL), προστίθεται *tert*-βουτοξειδίο του καλίου (20.0 g, 0.179 mol) και το προκύπτον μίγμα βράζεται για 48 h.

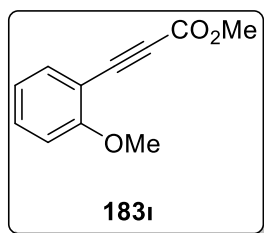


$^1\text{H NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  = 7.45 και 6.86 (AA'BB' σύστημα, 4H), 3.83 (s, 3H), 3.02 (s, 1H).

$^{13}\text{C NMR}$  (100MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  = 159.9, 133.6 (+), 113.9, 113.9 (+), 83.7, 75.8 (+), 55.3 (+).

**Παρασκευή των ακετυλενίων 183i-ια. Γενική μέθοδος:** Ένα διάλυμα μαλονικού οξέος (20.8 g, 200 mmol) και βενζαλδεϋδης **182β-ε** (13.6 - 14.0 g, 0.1 mol) σε πυριδίνη (40 - 80 ml) θερμαίνεται στους 80 °C για 1 h. Στη συνέχεια προστίθεται πιπεριδίνη (1.5 - 3 ml) και το διάλυμα βράζεται στους 110 - 115 °C για 2.5 - 3 h. Ακολούθως προστίθενται 300 ml νερού και γίνεται στάγδην προσθήκη πυκνού HCl έως ότου το pH γίνει 1. Το άσπρο στερεό διηθείται και εκπλένεται με νερό (4 x 150 ml). Στο διάλυμα του φαινυλο ακρυλικού οξέος (15.6 - 17.8 g, 0.09 - 0.1 mol) σε  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (150 ml) που έχει τοποθετηθεί σε παγόλουτρο, προστίθεται στάγδην διάλυμα βρωμίου (16.0 - 17.74 g, 0.1 mol) σε  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (100 ml). Το  $\alpha$ ,  $\beta$ -διβρωμο (φαινυλο) ακρυλικό οξύ (10.88 - 24.76 g, 0.062 - 0.073 mol) που προκύπτει προστίθεται σε ένα διάλυμα KOH (2.35 - 3.50 g, 0.063 - 0.064 mol) σε μεθανόλη (100 ml). Το προκύπτον μείγμα κατεργάζεται με θειικό διμεθύλιο (7.69 - 7.85 g, 0.061 - 0.062 mol). Η ανάδευση συνεχίζεται για 48 - 72 h. Ο διαλύτης απομακρύνεται στον περιστροφικό εξατμιστή και το υπόλειμμα διαλύεται σε  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (50ml) και  $\text{H}_2\text{O}$  (50ml). Η οργανική στιβάδα αναδεύεται με πυριδίνη (3ml) για 1 - 2 h. Στη συνέχεια γίνονται πλύσεις με  $\text{H}_2\text{O}$  (2 x 50ml), υδατικό  $\text{NaHCO}_3$  (50ml) και στη συνέχεια ξηραίνεται ( $\text{MgSO}_4$ ). Ο διαλύτης απομακρύνεται στον περιστροφικό εξατμιστή. Ο φαινυλο προπιονικός μεθυλεστέρας **183i-ια** απομονώνεται ως λάδι.

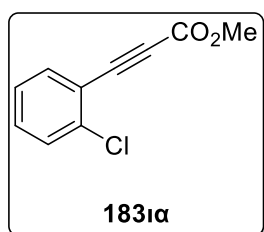
Ο *o*-μεθοξυφαινυλο προπιονικός μεθυλεστέρας **183i** παρασκευάστηκε ( 4.30 g, 39% απόδοση), σύμφωνα με την ανωτέρω γενική μέθοδο παρασκευής, χρησιμοποιώντας αιώρημα *o*-μεθοξυβενζαλδεϋδης **182β** (13.6 g, 0.1 mol) και μαλονικού οξέος (20.8 g, 0.2 mol) σε μίγμα πυριδίνη (80 mL). Το μίγμα της αντίδρασης βράζεται για 1 h. Στη συνέχεια προστίθεται πιπεριδίνη (3 ml) και το διάλυμα βράζεται στους 110 - 115 °C για 3 h. Στο διάλυμα του *o*-μεθοξυφαινυλο ακρυλικού οξέος (17.8 g, 0.1 mol) σε  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (150 ml) που έχει τοποθετηθεί σε παγόλουτρο, προστίθεται στάγδην διάλυμα βρωμίου (16.0 g, 0.1 mol) σε  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (100 ml). Το  $\alpha$ ,  $\beta$ -διβρωμο (*o*-μεθοξυφαινυλο) ακρυλικό οξύ (10.88 g, 0.062 mol) που προκύπτει προστίθεται σε ένα διάλυμα KOH (3.50 g, 0.064 mol) σε μεθανόλη (100 ml). Το προκύπτον μείγμα κατεργάζεται με θειικό διμεθύλιο (7.85 g, 0.062 mol). Η ανάδευση συνεχίζεται για 48 h. Ο διαλύτης απομακρύνεται στον περιστροφικό εξατμιστή και το υπόλειμμα διαλύεται σε  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (50ml) και  $\text{H}_2\text{O}$  (50ml). Η οργανική στιβάδα αναδεύεται με πυριδίνη (3ml) για 2 h.



$^1\text{H NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 7.42 - 7.40$  (m, 1H), 7.30 - 7.28 (m, 1H), 6.86 - 6.79 (m, 2H), 3.70 (s, 3H), 3.67 (s, 3H).

$^{13}\text{C NMR}$  (100MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 161.7$ , 154.5, 134.9 (+), 132.3 (+), 127.6 (+), 120.3 (+), 111.0 (+), 84.5, 83.5, 55.4 (+), 52.8 (+).

Ο *ο*-χλωροφαινυλο προπιονικός μεθυλεστέρας **183ia** παρασκευάστηκε (7.20 g ; 55 % απόδοση), σύμφωνα με την ανωτέρω γενική μέθοδο παρασκευής, χρησιμοποιώντας αιώρημα *ο*-χλωροβενζαλδεΐδης **182ε** (14.0 g, 0.1 mol) και μαλονικού οξέος (20.8 g, 0.2 mol) σε μίγμα πυριδίνη (40 mL). Το μίγμα της αντίδρασης βράζεται για 1 h. Στη συνέχεια προστίθεται πιπεριδίνη (1.5 ml) και το διάλυμα βράζεται στους 110 - 115 °C για 2.5 h. Στο διάλυμα του *ο*-χλωροφαινυλο ακρυλικού οξέος (15.59g, 97.47mol) σε  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (150 ml) που έχει τοποθετηθεί σε παγόλουτρο, προστίθεται στάγδην διάλυμα βρωμίου (17.74 g, 0.09 mol) σε  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (100 ml). Το  $\alpha$ ,  $\beta$ -διβρωμο (*ο*-χλωροφαινυλο) ακρυλικό οξύ (24.76 g, 0.073 mol) που προκύπτει προστίθεται σε ένα διάλυμα KOH (2.35 g, 0.063 mol) σε μεθανόλη (100 ml). Το προκύπτον μείγμα κατεργάζεται με θειικό διμεθύλιο (7.69g, 0.061mol). Η ανάδευση συνεχίζεται για 72 h. Ο διαλύτης απομακρύνεται στον περιστροφικό εξατμιστή και το υπόλειμμα διαλύεται σε  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (50ml) και  $\text{H}_2\text{O}$  (50ml). Η οργανική στιβάδα αναδεύεται με πυριδίνη (3ml) για 1 h.



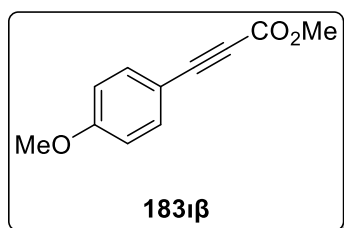
$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 7.62 - 7.60$  (m, 1H), 7.42 - 7.40 (m, 1H), 7.32 - 7.27 (m, 2H), 3.82 (s, 3H).

$^{13}\text{C NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 154.2$ , 138.5, 134.7 (+), 131.7 (+), 129.6 (+), 126.7 (+), 119.9 (+), 84.6, 82.7, 52.9 (+).

#### Παρασκευή του *π*-μεθόξυφαινυλο προπιονικού μεθυλεστέρα **183ιβ**.

Μεταλλικό νάτριο (2.90g, 0.26 mol), κομμένο σε μικρά κομμάτια, προστίθεται σε ένα μείγμα μεθανόλης (0.64g, 0.02mol) και οξικού μεθυλεστέρα (16.3g, 0.22mol). Διάλυμα *π*-ανισαλδεΐδης (13.6g, 0.1mol) σε τολουόλιο (50ml) προστίθεται αργά το δημιουργούμενο μίγμα αναδεύεται σε θερμοκρασία δωματίου για 20h. Το μίγμα κατεργάζεται με μεθανόλη (70 ml) και θειικό οξύ (10ml) και βράζεται για 2h. Η μεγαλύτερη ποσότητα διαλύτη αποστάζεται και το μίγμα πλένεται με νερό (50ml). Η υδατική φάση εκχυλίζεται με διαιθυλεθέρα (3 x 50ml) και οι ενωμένες οργανικές στοιβάδες ξηραίνονται ( $\text{MgSO}_4$ ). Ο διαλύτης απομακρύνεται στον περιστροφικό εξατμιστή και το υπόλειμμα κρυσταλλώνεται με μείγμα βράζοντος μεθανόλης (25ml) και  $\text{H}_2\text{O}$  (10ml). Διάλυμα βρωμίου (12g, 75mmol) σε διχλωρομεθάνιο (30ml)

προστίθεται αργά σε ψυχόμενο διάλυμα (0-5°C) του 3-(π-μοθοξυφαινυλο)προπ-2-ενοϊκού μεθυλεστέρα (14.35g, 74.74mmol) σε διχλωρομεθάνιο (50ml). Ο διαλύτης απομακρύνεται με ρεύμα αέρα. Σε διάλυμα KOH (14.89g, 0.266mol) σε μεθανόλη (100ml) προστίθεται αργά ο α,β-διβρωμο-β-(π-μεθοξυφαινυλο) προπιονικός μεθυλεστέρας (25.7g, 0.073mol). Το διάλυμα αφήνεται υπό βρασμό για 19h. Στη συνέχεια η φιάλη ψύχεται και οξυνίζεται με HCl μέχρι pH=1. Η περίσσεια του διαλύτη απομακρύνεται και το μίγμα της αντίδρασης εκχυλίζεται με CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3x50ml) και ξηραίνεται (MgSO<sub>4</sub>). Ο διαλύτης απομακρύνεται στον περιστροφικό εξατμιστή. Σε διάλυμα π-μεθοξυφαινυλοπροπιονικού οξέος (12.85g, 0.073mol) σε μεθανόλη (100ml) προστίθεται KOH (3.58g, 0.064mol). Το προκύπτον μείγμα κατεργάζεται με θειικό διμεθύλιο (11.84g, 0.094mol). Η ανάδευση συνεχίζεται για 60h. Ο διαλύτης απομακρύνεται στον περιστροφικό εξατμιστή και το υπόλειμμα διαλύεται σε CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (50ml) και H<sub>2</sub>O (50ml). Η οργανική στιβάδα αναδεύεται με πυριδίνη (2ml) για 1h. Στη συνέχεια γίνονται πλύσεις με H<sub>2</sub>O (2 x 50ml), υδατικό NaHCO<sub>3</sub> (50ml) και στη συνέχεια ξηραίνεται (MgSO<sub>4</sub>). Ο διαλύτης απομακρύνεται στον περιστροφικό εξατμιστή. Ο π-μεθόξυφαινυλο προπιονικού μεθυλεστέρα **183β** απομονώνεται ( 7.50 g, 55% απόδοση) ως λάδι.



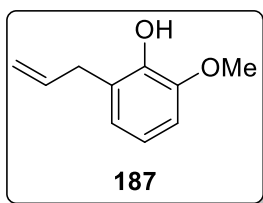
<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ= 7.55 και 7.31 (AA'BB' σύστημα, 4H), 3.85 (s, 3H), 3.84 (s, 3H).

<sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ= 161.6, 140.3, 134.9 (+), 130.2, 114.3 (+), 87.4, 79.8, 55.4 (+), 52.7 (+).

### Παρασκευή των αρχικών ο-μεθοξυφαινολών **187**, **190α-γ**

#### Παρασκευή της ο-ευγενόλης **187**

Ένα μίγμα της ο-μεθοξυφαινόλης **81** (31.5 g, 0.25 mol), του 3-βρωμο-1-προπενίου **185** (33.0 g, 0.28 mol) και ανθρακικού καλίου (35 g) σε ακετόνη (100 mL) βράζεται για 18 h. Νερό (100 mL) προστίθεται και το μίγμα της αντίδρασης εκχυλίζεται με CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2 x 50 mL). Η οργανική φάση κατεργάζεται με διάλυμα NaOH 10% (2 x 50 mL) και ξηραίνεται (MgSO<sub>4</sub>). Ο διαλύτης απομακρύνεται στον περιστροφικό εξατμιστή και το υπόλειμμα θερμαίνεται για 40 min στους 250 °C. Μετά τη ψύξη σε θερμοκρασία δωματίου, προστίθεται διαιθυλεθέρας (50 mL) και το μίγμα της αντίδρασης εκχυλίζεται με διάλυμα NaOH 10% (3 x 50 mL). Η αλκαλική φάση οξυνίζεται με π.HCl και το προκύπτον διάλυμα εκχυλίζεται με CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 x 50 mL). Η οργανική φάση ξηραίνεται (MgSO<sub>4</sub>) και ο διαλύτης απομακρύνεται στον περιστροφικό εξατμιστή. Το υπόλειμμα αποστάζεται και δίνει υποκίτρινο λάδι (60% απόδοση) που ταυτοποιείται ως ο-ευγενόλη **187**.



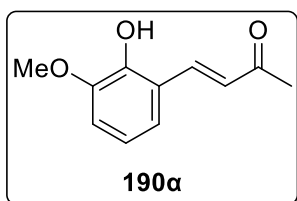
**IR** [Neat] :  $\tilde{\nu}$  = 3522  $\text{cm}^{-1}$ , 2941, 2842, 1617, 1480, 1357, 1271, 1220, 1075, 913, 739.

**$^1\text{H}$  NMR** (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  = 6.98 - 6.86 (m, 3H), 6.30 - 6.13 (m, 1H), 6.10 (s, 1H), 5.32 - 5.22 (m, 2H), 3.95 (s, 3H), 3.63 (d,  $J$  = 6.6 Hz, 2H).

**$^{13}\text{C}$  NMR** (100MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  = 146.5, 143.5, 136.8, 126.0, 122.3, 119.5, 115.5, 108.8, 56.0, 33.9.

#### Παρασκευή της (E)-4-(2-υδροξυ-3-μεθοξυφαινυλο)βουτ-3-εν-2-όνης **190α**

Διάλυμα NaOH (2.22 g, 55.5 mmol) σε  $\text{H}_2\text{O}$  (50 mL) προστίθεται σε διάλυμα ο-βανιλίνης **188** (5.0 g, 32.89 mmol) σε ακετόνη **189** (50 mL). Το μίγμα της αντίδρασης αναδεύεται σε θερμοκρασία δωματίου για 48h, αραιώνεται με  $\text{H}_2\text{O}$  και οξυνίζεται με π.HCl. Το στερεό διηθείται και ανακρυσταλλώνεται από EtOAc (50 ml). Λαμβάνεται κίτρινο κρυσταλλικό στερεό (5.2 g, 81% απόδοση) το οποίο ταυτοποιείται ως η (E)-4-(2-υδροξυ-3-μεθοξυφαινυλο)βουτ-3-εν-2-όνη **190α**.



**M.p.** = 77 - 79 °C (EtOAc – Εξάνιο) <sup>145</sup>

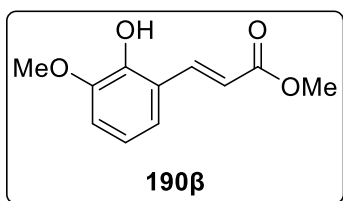
**IR** (KBr) :  $\tilde{\nu}$  = 3449  $\text{cm}^{-1}$ , 3059, 2843, 1016, 1481, 1443, 1362, 1258, 1069, 980, 779, 729.

**$^1\text{H}$  NMR** (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  = 7.87 (d,  $J$  = 16.6 Hz, 1H), 7.14 (dd,  $J$  = 6.5, 2.8 Hz, 1H), 6.89 – 6.79 (m, 3H), 6.34 (s, 1H), 3.93 (s, 3H), 2.41 (s, 3H).

**$^{13}\text{C}$  NMR** (62.5MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  = 199.3, 146.8, 145.3, 138.3 (+), 128.0 (+), 120.7, 120.2 (+), 119.7 (+), 112.0 (+), 56.1 (+), 27.0 (+).

#### Παρασκευή του (2E)-3-(2-υδροξυ-3-μεθοξυφαινυλο)ακρυλικού μεθυλεστέρα **190β**

Διάλυμα ο-βανιλίνης **188** (3.0g, 11.7mmol) και φωσφοράνιου **191** (6.7g, 20.0mmol) σε τολουόλιο (50 mL) βράζεται για 45h. Ο διαλύτης απομακρύνεται στον περιστροφικό εξατμιστή και το υπόλειμμα κρυσταλλώνεται με EtOAc – εξάνιο (1:1). Οι λευκοί κρύσταλλοι που καταβυθίζονται, ταυτοποιούνται ως (2E)-3-(2-υδροξυ-3-μεθοξυφαινυλο) ακρυλικό μεθυλεστέρα **190β** (1.80g, 44% απόδοση).



**M.p.** = 107-108 °C (EtOAc – Εξάνιο)<sup>145</sup>

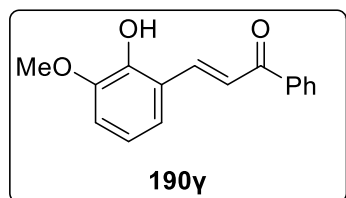
**IR** (KBr) :  $\tilde{\nu}$  = 3312  $\text{cm}^{-1}$ , 1707, 1624, 1475, 1317, 1266, 1222, 1179, 1083, 964, 908, 783.

$^1\text{H NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  = 7.95 (d,  $J$  = 16.2 Hz, 1H), 7.09 (dd,  $J$  = 6.4, 3.1 Hz, 1H), 6.87 - 6.84 (m, 2H), 6.61 (d,  $J$  = 16.2 Hz, 1H), 6.16 (s, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.80 (s, 3H).

$^{13}\text{C NMR}$  (100MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  = 168.4, 147.3, 145.8, 140.3, 121.4, 120.2, 119.3, 112.2, 56.7, 52.1.

### Παρασκευή της (*E*)-3-(2-υδροξυ-3-μεθοξυφαινυλο)-1-φαινυλοπροπενόνης **190γ**

Σε ένα διάλυμα της *o*-βανιλίνης **188** (3.3 g, 21.71 mmol) και ακετοφαινόνης **192** (2.61 g, 21.75 mmol) σε αιθανόλη (40 ml), προστίθεται στάγδην ένα 30% υδατικό διάλυμα NaOH (10 ml). Το προκύπτον πορτοκαλί διάλυμα αναδεύεται σε θερμοκρασία δωματίου για 48 h. Το μίγμα της αντίδρασης αραιώνεται με παγωμένο νερό (100 ml) και οξινίζεται με πυκνό υδροχλωρικό οξύ. Το κίτρινο στερεό διηθείται και ανακρυσταλλώνεται από EtOAc/Εξάνιο (1 : 2). Το κίτρινο κρυσταλλικό στερεό (3.10 g, 56.3% απόδοση) ταυτοποιείται ως η (*E*)-3-(2-υδροξυ-3-μεθοξυφαινυλο)-1-φαινυλοπροπενόνης **190γ**.



**M.p.** = 109-111 °C (EtOH) <sup>145</sup>

**IR** (KBr) :  $\tilde{\nu}$  = 3288  $\text{cm}^{-1}$ , 1650, 1586, 1475, 1447, 1230, 1076, 1005, 928, 862, 763.

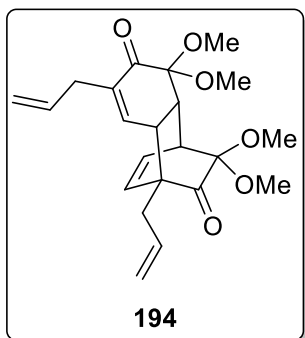
$^1\text{H NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  = 8.10 - 8.03 (m, 3H), 7.77 (d,  $J$  = 16.05 Hz, 1H), 7.60 - 7.49 (m, 3H), 7.24-7.20 (m, 1H), 6.92 - 6.90 (m, 2H), 6.33 (s, 1H), 3.95 (s, 3H).

$^{13}\text{C NMR}$  (100MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  = 191.7, 147.4, 146.3, 140.6 (+), 139.0, 133.1 (+), 129.0 (+), 124.0 (+), 122.2 (+), 121.8 (+), 120.2, 112.4 (+), 56.7 (+).

### 4.3 Παρασκευή των διμερών **194**, **196α-γ** των αντίστοιχων φαινολών **187**, **190α-γ**.

**Γενική Μέθοδος :** Διάλυμα της εκάστοτε *o*-μεθοξυφαινόλης **187**, **190α-γ** (10-20 mmol) σε μεθανόλη (30-50 ml) προστίθεται στάγδην σε διάλυμα (διακετόξυ)ιωδοβενζολίου (10-20 mmol) σε μεθανόλη (30-50 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,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  - EtOAc (4:1)] και δίνει τα διμερή των προστατευμένων *o*-βενζοκινονών **194**, **196α-γ**.

**H (1R, 4S, 4aS, 8aR) - 1,7 -διαλλυλο - 5,5,9,9 - τετραμεθοξυ - 1,4a,5,8a - τετραϋδρο - 1,4-αιθανοφθαλενε-6,10(4H)-διόνη 194** παρασκευάστηκε (1.22 g, 63% απόδοση) σύμφωνα με την ανωτέρω γενική μέθοδο παρασκευής, χρησιμοποιώντας διάλυμα της *o*-μεθοξυφαινόλης **187** (1.64 g, 10.0 mmol) σε μεθανόλη (30 ml) που προστέθηκε σε διάλυμα DIAB (3.50 g, 10.87 mmol) σε μεθανόλη (30 ml). Το κόκκινο διάλυμα αναδεύεται σε θερμοκρασία δωματίου για 1 h.



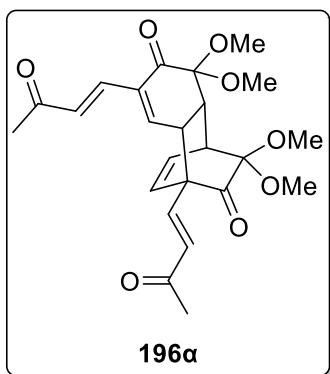
**M.p.** = 122 – 124 °C (EtOH) <sup>146</sup>

**IR** [KBr] :  $\tilde{\nu}$  = 3076 cm<sup>-1</sup> , 2946, 2918, 2837, 1731, 1697, 1643, 1446, 1369, 1228, 1158, 1045, 995, 930, 887, 689.

**<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  = 6.27 (d, *J* = 4.00Hz, 1H), 6.22 - 6.19 (m, 1H), 6.00 – 5.88 (m, 1H), 5.82 - 5.72 (m, 1H), 5.56 (dd, *J* = 1.0, 8.3 Hz, 1H), 5.19 - 5.10 (m, 4H), 3.47 (s, 3H), 3.39 (s, 3H), 3.26-3.24 (m, 1H), 3.22 (s, 3H), 3.14 - 3.11 (m, 1H), 3.10 - 3.08 (m, 1H), 3.04 (s, 3H), 2.98 - 2.91 (m, 1H), 2.68 (dd, *J* = 6.3, 14.1 Hz, 1H), 2.37 (dd, *J* = 7.2, 13.5 Hz, 1H)

**<sup>13</sup>C NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  = 203.4, 194.3, 139.5, 139.1 (+), 134.6 (+), 133.8 (+), 132.7 (+), 131.6 (+), 118.5 (-), 117.5(-), 98.8, 94.9, 57.2, 50.5 (+), 50.3 (+), 49.6 (+), 48.9 (+), 40.5 (+), 39.7 (+), 39.4 (+), 34.2(-), 33.8(-).

Η **(1S,4S,4aS,8aR)-5,5,9,9-τετραμεθοξυ-1,7-δισ((E)-3-οξοβουτ-1-εν-1-υλ)-1,4a,5,8a - τετραϋδρο-1,4-αιθανοφθαλενε-6,10(4H)-διόνη 196α** παρασκευάστηκε (1.90 g, 85% απόδοση) σύμφωνα με την ανωτέρω γενική μέθοδο παρασκευής χρησιμοποιώντας διάλυμα της *ο*-μεθοξυφαινόλης **190α** (1.92 g, 10 mmol) σε μεθανόλη (30 ml) που προστέθηκε σε διάλυμα DIAB (3.50 g, 10.87 mmol) σε μεθανόλη (30 ml). Το προκύπτον πορτοκαλί διάλυμα αναδεύεται σε θερμοκρασία δωματίου για 24 h.



**M.p.** = 159-160 °C (EtOAc – εξάνιο) <sup>145</sup>

**IR** (KBr) :  $\tilde{\nu}$  = 2959 cm<sup>-1</sup> , 1736, 1709, 1680, 1618, 1358, 1254, 1080, 1055, 987.

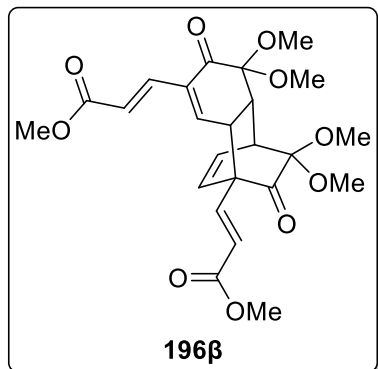
**<sup>1</sup>H NMR** (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  = 7.06 (d, *J* = 16.6 Hz, 1H), 6.95 (d, *J* = 16.6 Hz, 1H), 6.89 (d, *J* = 16.6 Hz, 1H), 6.48 (d, *J* = 4.4 Hz, 1H), 6.35 – 6.31 (m, 1H), 6.23 (d, *J* = 15.9 Hz, 1H), 5.93 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 3.49 (s, 3H), 3.43 (s, 3H), 3.40 – 3.39 (m, 2H), 3.23 (s, 3H), 3.19 – 3.18 (m, 1H), 3.06 (s, 3H), 2.40 (s, 3H), 2.30 (s, 3H).

**<sup>13</sup>C NMR** (100MHz, CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  = 199.9, 198.3, 197.0, 193.5, 146.8 (+), 140.3 (+), 136.6, 135.8 (+), 133.7 (+), 132.8 (+), 129.7 (+), 128.8 (+), 99.1, 95.0, 58.8, 50.7 (+), 50.6 (+), 49.9 (+), 49.2 (+), 44.0 (+), 39.9 (+), 39.6 (+), 28.3 (+), 27.7 (+).

**HRMS** (ESI-TOF) : MNa<sup>+</sup> , βρέθηκε 467.1674, C<sub>24</sub>H<sub>28</sub>O<sub>8</sub>Na απαιτεί 467.1676.

Ο διμεθυλ(2E,2E') - 3,3' - (5,5,9,9 – τετραμεθοξυ - 6,10 – διοξο - 4a, 5, 6, 8a – τετραϋδρο - 1,4 - αιθανοφθαλενε-1,7-διυλ)δισ ακρυλικός μεθυλεστέρας **196β** παρασκευάστηκε (3.00

g, 44% απόδοση) σύμφωνα με την ανωτέρω γενική μέθοδο παρασκευής χρησιμοποιώντας διάλυμα της ο-μεθοξυφαινόλης **190β** (4.10 g, 19.71mmol) σε μεθανόλη (50 ml) που προστέθηκε σε διάλυμα DIAB (6.80 g, 20.80mmol) σε μεθανόλη (50 ml). Το κίτρινο διάλυμα αναδεύτηκε σε θερμοκρασία δωματίου για 24 h.



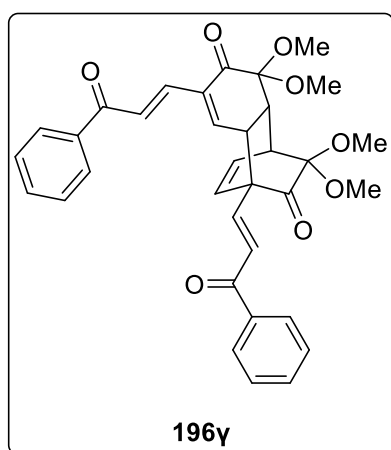
**M.p.** = 177 - 179 °C (EtOH) <sup>145</sup>

**IR** (KBr) :  $\tilde{\nu}$  = 2952  $\text{cm}^{-1}$  , 2839, 1723, 1633, 1440, 1290, 1175, 1122, 1052, 994, 854.

**<sup>1</sup>H NMR** (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  = 7.20 (d, *J* = 16.6 Hz, 1H), 7.09 (d, *J* = 16.6 Hz, 1H), 6.55 (d, *J* = 16.3 Hz, 1H), 6.45 (d, *J* = 4.0 Hz, 1H), 6.33 – 6.28 (m, 1H), 5.97 (d, *J* = 16.0 Hz, 1H), 5.88 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.76 (s, 3H), 3.43 (s, 3H), 3.40 (s, 3H), 3.37 – 3.33 (m, 2H), 3.20 (s, 3H), 3.19 – 3.15 (m, 1H), 3.02 (s, 3H).

**<sup>13</sup>C NMR** (100MHz, CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  = 199.6, 193.4, 166.9, 165.7, 146.7 (+), 142.0 (+), 137.9 (+), 136.0, 132.4 (+), 128.6, 124.8 (+), 121.2 (+), 98.9, 94.8, 58.3, 51.9 (+), 51.6 (+), 50.4 (+), 50.3 (+), 49.7 (+), 48.9 (+), 43.6 (+), 39.7 (+), 39.5 (+).

**H (1S,4S,4aS,8aR) - 5,5,9,9 - τετραμεθοξυ - 1,7 - δις - ((E) - 3 - οξο - 3-φαινυλπροπ - 1 - εν - 1 - υλ) - 1,4a,5,8a - τετραϋδρο - 1,4 - αιθανοναφθαλενο - 6,10(4H) - διόνη 196γ** παρασκευάστηκε (2.33 g, 82% απόδοση) σύμφωνα με την ανωτέρω γενική μέθοδο παρασκευής χρησιμοποιώντας διάλυμα της ο-μεθοξυφαινόλης **190γ** (2.54 g, 10 mmol) σε μεθανόλη (50 ml) που προστέθηκε σε διάλυμα DIAB (3.50 g, 10.87 mmol) σε μεθανόλη (30 ml). Το προκύπτον κόκκινο διάλυμα αναδεύεται σε θερμοκρασία δωματίου για 24 h.



**M.p.** = 187 - 189 °C (EtOH) <sup>145</sup>

**IR** (KBr) :  $\tilde{\nu}$  = 3063  $\text{cm}^{-1}$  , 2949, 2836, 1710, 1668, 1606, 1450, 1298, 1218, 1162, 1048, 776.

**<sup>1</sup>H NMR** (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  = 8.00 – 7.96 (m, 4H), 7.78 (d, *J* = 15.4 Hz, 1H), 7.63 – 7.46 (m, 6H), 7.29 – 7.19 (m, 2H), 7.05(d, *J* = 16.4 Hz, 1H), 6.65 (d, *J* = 4.5 Hz, 1H), 6.42 – 6.38 (m, 1H), 6.09 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 3.56 – 3.54 (m, 1H), 3.52 (s, 3H), 3.48 (s, 3H), 3.46 – 3.44 (m, 1H), 3.28 (s, 3H), 3.2 – 3.23 (m, 1H), 3.10 (s, 3H).

**<sup>13</sup>C NMR** (100MHz, CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  = 199.8, 194.1, 190.2 , 189.6, 148.3 (+), 141.6 (+), 137.7, 137.4, 137.3, 136.6 (+), 133.2 (+), 133.1 (+), 132.9 (+), 128.8 (+), 128.8 (+), 128.7 (+), 128.6

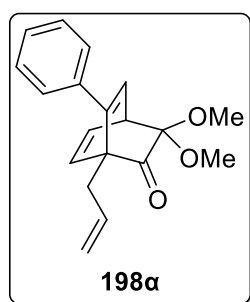
(+), 128.5 (+), 125.1 (+), 99.3, 95.0, 59.3, 50.7 (+), 50.6 (+), 49.9 (+), 49.2 (+), 44.3 (+), 40.1 (+), 39.7 (+).

**HRMS** (ESI-TOF) :  $MH^+$  , βρέθηκε 569.2167,  $C_{34}H_{33}O_8$  απαιτεί 569.2170

**4.4 Διμοριακές αντιδράσεις rDA/DA της (1R,4S,4aS,8aR) - 1,7 - διαλλίλο - 5,5,9,9 - τετραμεθοξύ - 1,4a,5,8a-τετραυδρο - 1,4 - αιθανοναφθαλενε - 6,10(4H)-διόνης 194 με ακετυλενικά διενόφιλα 183.**

**Αντίδρασεις του διμερούς 194 με ακετυλενικά διενόφιλα 183 με θέρμανση στους 200 °C σε κλειστό δοκιμαστικό σωλήνα. Γενική Μέθοδος :** Αιώρημα του διμερούς **194** (0.77 mmol) και περίσσειας αλκινίου **183** (5.0 – 7.0 mmol) σε *o*-ξυλόλιο (2 ml) θερμαίνεται στους 200 °C για 3.5–96 h σε κλειστό δοκιμαστικό σωλήνα με βαριά τοιχώματα. Ο διαλύτης απομακρύνεται στον περιστροφικό εξατμιστή. Το υπόλειμμα χρωματογραφείται [flash silica gel,  $CH_2Cl_2$ ,  $CH_2Cl_2$  - EtOAc (8:1),  $CH_2Cl_2$  - EtOAc (4:1)] και δίνει την δίκυκλο[2.2.2]οκταδιενόνη **198**.

Η **(1R,4S) - 1 - αλλυλο - 3,3 - διμεθοξύ - 6 - φαινυλοδίκυκλο[2.2.2]οκτα - 5,7 - διεν - 2 - ονη 198α** παρασκευάστηκε (0.35 g, 76% απόδοση), σύμφωνα με την ανωτέρω γενική μέθοδο παρασκευής, χρησιμοποιώντας αιώρημα διμερούς **194** (0.30g, 0.77mmol) και φαινυλο ακετυλένιο **183α** (1.0 g, 9.80mmol) σε *o*-ξυλόλιο (2 ml) με θέρμανση για 6 h.



**IR** [Neat] :  $\tilde{\nu}$  = 3067  $cm^{-1}$ , 2979, 2942, 2833, 1730, 1440, 1207, 1139, 1062, 1041, 990, 914, 733, 763, 703

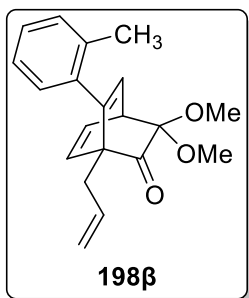
**$^1H$  NMR** (400MHz,  $CDCl_3$ ) :  $\delta$  = 7.35 - 7.28 (m, 3H), 7.08 - 7.06 (m, 2H), 6.59 - 6.56 (m, 1H), 6.38 (dd,  $J$  = 7.6, 1.9Hz, 1H), 6.32 (d,  $J$  = 6.3Hz, 1H), 5.66 - 5.56 (m, 1H), 5.02 - 4.97 (m, 2H), 4.03 - 3.99 (m, 1H), 3.42 (s, 3H), 3.38 (s, 3H), 2.71 (dd,  $J$  = 14.9, 6.3 Hz, 1H), 2.53

(dd,  $J$  = 14.9, 7.6 Hz, 1H).

**$^{13}C$  NMR** (100MHz,  $CDCl_3$ ) :  $\delta$  = 196.2, 145.8, 137.5, 134.2 (+), 132.8 (+), 132.7 (+), 131.7 (+), 128.2 (+), 128.0 (+), 127.4 (+), 118.2 (-), 91.6, 60.9, 50.3 (+), 50.1 (+), 43.3 (+), 32.2 (-).

Η **(1R,4S)-1-αλλυλο-3,3-διμεθοξύ-6-(*o*-τολυλ)δίκυκλο[2.2.2]οκτα-5,7-διεν-2-ονη 198β** παρασκευάστηκε (0.25 g, 52.6% απόδοση), σύμφωνα με την ανωτέρω γενική μέθοδο παρασκευής, χρησιμοποιώντας αιώρημα διμερούς **194** (0.30 g, 0.77mmol) και *o*-μεθυλοφαινυλο ακετυλένιο **183β** (1.0 g, 8.62mmol) σε *o*-ξυλόλιο (2 ml) με θέρμανση για 24 h.

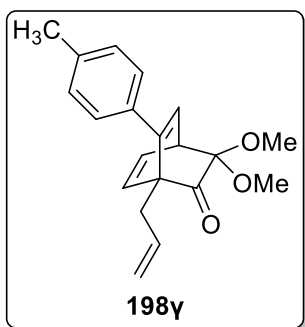




**<sup>1</sup>H NMR** (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) : δ = 7.24 - 7.17 (m, 2H), 7.16 - 7.12 (m, 1H), 6.91 - 6.87 (m, 1H), 6.61 - 6.57 (m, 1H), 6.43 (dd, *J* = 7.4, 1.9Hz, 1H), 6.25 (d, *J* = 6.4Hz, 1H), 5.72 (s, 1H), 5.01 - 4.98 (m, 2H), 4.04 (s, 1H), 3.44 (s, 3H), 3.40 (s, 3H), 2.55 - 2.52 (m, 1H), 2.53 (dd, *J* = 14.6, 8.3Hz, 1H), 2.11 (s, 3H).

**<sup>13</sup>C NMR** (100MHz, CDCl<sub>3</sub>) : δ = 201.1, 145.1, 134.5, 134.2 (+), 133.2 (+), 132.9 (+), 132.1 (+), 130.9, 130.8, 129.8, 128.8 (+), 127.7 (+), 125.1 (+), 118.2 (-), 91.3, 61.6, 50.2 (+), 50.0 (+), 43.6 (+), 32.3 (-), 20.1 (+).

Η **(1R,4S)-1-αλλυλο-3,3-διμεθοξυ-6-(π-τολυλ)δικυκλο[2.2.2]οκτα-5,7-διεν-2-ονη 198γ** παρασκευάστηκε (0.39 g, 93% απόδοση), σύμφωνα με την ανωτέρω γενική μέθοδο παρασκευής, χρησιμοποιώντας αιώρημα διμερούς **194** (0.30 g, 0.77mmol) και π-μεθυλοφαινόλη ακετυλένιο **183δ** (1.0 g, 8.62mmol) σε ο-ξυλόλιο (2 ml) με θέρμανση για 5 h.

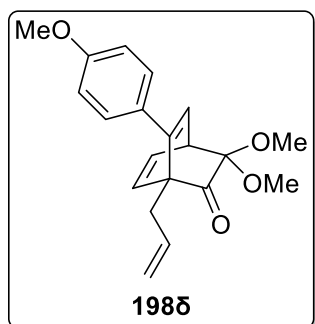


**IR** (Neat) :  $\tilde{\nu}$  = 3056 cm<sup>-1</sup>, 2979, 2833, 1731, 1639, 1508, 1267, 1139, 1062, 991, 819, 736.

**<sup>1</sup>H NMR** (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) : δ = 7.14 και 6.97 (AA'BB' σύστημα, 4H), 6.58 - 6.54 (m, 1H), 6.37 (dd, *J* = 7.2, 1.9Hz, 1H), 6.29 (d, *J* = 6.5, 1H), 5.68 - 5.56 (m, 1H), 5.05 - 4.98 (m, 2H), 4.02 - 3.98 (m, 1H), 3.41 (s, 3H), 3.38 (s, 3H), 2.71 (dd, *J* = 14.7, 6.5Hz, 1H), 2.54 (dd, *J* = 14.7, 7.4Hz, 1H), 2.37 (s, 3H).

**<sup>13</sup>C NMR** (100MHz, CDCl<sub>3</sub>) : δ = 196.2, 145.8, 137.1, 134.5, 134.3 (+), 132.7 (+), 132.6 (+), 131.5 (+), 128.7 (+), 128.1 (+), 118.1 (-), 91.6, 61.0, 50.3 (+), 50.1 (+), 43.2 (+), 32.3 (-), 21.1 (-).

Η **(1R,4S)-1-αλλυλο-3,3-διμεθοξυ-6-(4-μεθοξυφαινόλη)δικυκλο[2.2.2]οκτα-5,7-διεν-2-ονη 198δ** παρασκευάστηκε (0.37 g, 82% απόδοση), σύμφωνα με την ανωτέρω γενική μέθοδο παρασκευής, χρησιμοποιώντας αιώρημα διμερούς **194** (0.30 g, 0.77mmol) και π-μεθοξυφαινόλη ακετυλένιο **183ε** (1.0 g, 7.57mmol) σε ο-ξυλόλιο (2 ml) με θέρμανση για 24 h.

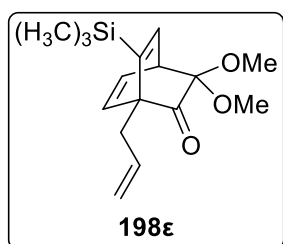


$^1\text{H NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta = 6.99$  και  $6.85$  (AA'BB' σύστημα, 4H),  $6.57 - 6.53$  (m, 1H),  $6.37$  (d,  $J = 7.5\text{Hz}$ , 1H),  $6.28$  (d,  $J = 7.5\text{Hz}$ , 1H),  $5.68 - 5.58$  (m, 1H),  $5.04 - 4.98$  (m, 2H),  $4.00 - 3.97$  (m, 1H),  $3.82$  (s, 3H),  $3.41$  (s, 3H),  $3.37$  (s, 3H),  $2.68$  (dd,  $J = 14.1, 6.6\text{Hz}$ , 1H),  $2.52$  (dd,  $J = 14.1, 6.6\text{Hz}$ , 1H).

$^{13}\text{C NMR}$  (100MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta = 196.2, 159.0, 145.5, 134.3$  (+),  $132.6$  (+),  $131.4$  (+),  $129.4$  (+),  $118.1$  (-),  $113.5$  (+),  $91.6, 61.1,$

$55.2$  (+),  $50.3$  (+),  $50.0$  (+),  $43.2$  (+),  $32.3$  (-).

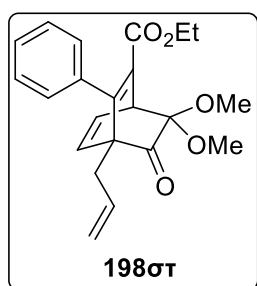
Η **(1S,4S)-1-αλλυλο-3,3-διμεθοξυ-6-(τριμεθυλοσιλυλο)δικυκλο[2.2.2]οκτα-5,7-διεν-2-ονη 198ε** παρασκευάστηκε (0.07 g, 16.6% απόδοση), σύμφωνα με την ανωτέρω γενική μέθοδο παρασκευής, χρησιμοποιώντας αιώρημα διμερούς **194** (0.30 g, 0.77mmol) και τριμεθυλοσιλυλακετυλένιο **183στ** (1.0 g, 10.20mmol) σε ο-ξυλόλιο (2 ml) με θέρμανση για 24 h.



$^1\text{H NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta = 6.45 - 6.41$  (m, 1H),  $6.35$  (d,  $J = 1.5\text{Hz}$ , 1H),  $6.21$  (dd,  $J = 7.2, 2.0\text{Hz}$ , 1H),  $5.99 - 5.88$  (m, 1H),  $5.24 - 5.14$  (m, 2H),  $4.08 - 4.06$  (m, 1H)  $3.31$  (s, 3H),  $3.30$  (s, 3H),  $2.72 - 2.69$  (m, 2H),  $0.14$  (s, 9H).

$^{13}\text{C NMR}$  (100MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta = 195.6, 148.5, 140.3$  (+),  $134.0$  (+),  $132.6$  (+),  $118.2$  (-),  $91.1, 60.2, 50.7$  (+),  $49.4$  (+),  $46.4$  (+),  $33.2$  (-),  $18.4$  (+).

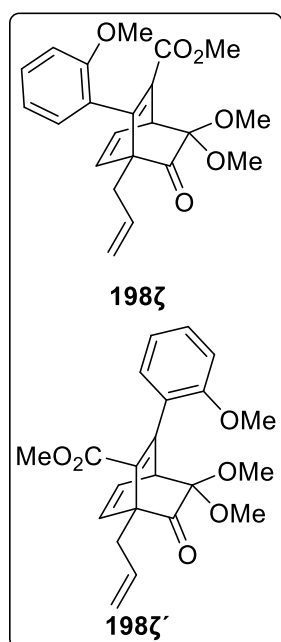
Ο **(1S,4R)-4-αλλυλο-7,7-διμεθοξυ-8-οξο-3-φαινυλοδικυκλο[2.2.2]οκτα-2,5-διεν-2-καρβοξυλικός αιθυλεστέρας 198ι** παρασκευάστηκε (0.23 g, 41% απόδοση), σύμφωνα με την ανωτέρω γενική μέθοδο παρασκευής, χρησιμοποιώντας αιώρημα διμερούς **194** (0.30 g, 0.77mmol) και φαινυλοπροπυλικός αιθυλεστέρας **1830** (1.0g, 5.70mmol) σε ο-ξυλόλιο (2 ml) με θέρμανση για 18 h.



$^1\text{H NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta = 7.46$  (d,  $J = 6.5\text{Hz}$ , 1H),  $7.38 - 7.37$  (m, 1H),  $7.33 - 7.31$  (m, 3H),  $6.67 - 6.63$  (m, 1H),  $6.36$  (d,  $J = 7.5\text{Hz}$ , 1H),  $5.72 - 5.62$  (m, 1H),  $4.98$  (d,  $J = 7.5\text{Hz}$ , 1H),  $4.67$  (d,  $J = 6.5\text{Hz}$ , 1H),  $4.46 - 4.41$  (m, 1H),  $4.16 - 4.10$  (m, 2H),  $3.45$  (s, 3H),  $3.37$  (s, 3H),  $2.54$  (dd,  $J = 14.6, 5.8\text{Hz}$ , 1H),  $2.22$  (dd,  $J = 14.6, 8.2\text{Hz}$ , 1H),  $0.85 - 0.82$  (m, 3H).

$^{13}\text{C}$  NMR (100MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta = 195.4, 164.6, 153.8, 136.3, 133.9 (+), 133.6 (+), 131.6 (+), 130.4 (+), 128.0 (+), 127.5 (+), 118.6 (-), 90.9, 62.9, 60.5 (-), 50.6 (+), 50.4 (+), 44.2 (+), 32.6 (-), 21.0 (+), 14.2 (+), 13.4 (+)$ .

Ο (1S,4R) – 4 – αλλυλο – 7,7 – διμεθοξυ – 3 – (2 – μεθοξυφαινυλο) – 8 – οξοδικυκλο[2.2.2]οκτα – 2,5 – διεν – 2-καρβοξυλικός μεθυλεστέρας **198ζ** και ο (1R,4S) – 1 – αλλυλο – 8,8 – διμεθοξυ – 3 – (2 – μεθοξυφαινυλο) – 7 – οξοδικυκλο[2.2.2]οκτα – 2,5 – διεν – 2 – καρβοξυλικός μεθυλεστέρας **198ζ'** λήφθησαν ως μίγμα ισομερών, παρασκευάστηκαν (0.39 g, 66% απόδοση, 44:22), σύμφωνα με την ανωτέρω γενική μέθοδο παρασκευής, χρησιμοποιώντας αιώρημα διμερούς **194** (0.30 g, 0.77mmol) και 92-μεθοξυφαινυλο-προπ-3-ολικό μεθυλεστέρα **183ι** (1.0 g, 5.26mmol) σε ο-ξυλόλιο (2 ml) με θέρμανση για 2.5 h.

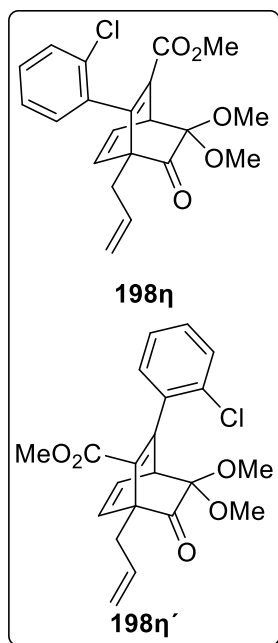


$^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta = 7.33 - 7.28$  (m, 2H), 6.95 - 6.84 (m, 5H), 6.78 - 6.74 (m, 1H), 6.65 - 6.59 (m, 2H), 6.38 - 6.32 (m, 2H), 5.79 - 5.71 (m, 1H), 5.69 - 5.57 (m, 1H), 5.02 - 4.90 (m, 4H), 4.67 - 4.63 (m, 2H), 3.76 (s, 3H), 3.73 (s, 3H), 3.52 (s, 3H), 3.51 (s, 3H), 3.46 (s, 3H), 3.41 (s, 3H), 3.38 (s, 3H), 3.37 (s, 3H), 2.58 (dd,  $J = 14.7, 6.5\text{Hz}$ , 1H), 2.52 (dd,  $J = 14.7, 5.6\text{Hz}$ , 1H), 2.23 - 2.14 (m, 2H).

$^{13}\text{C}$  NMR (100MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta = 195.5, 194.7, 164.9, 164.8, 156.3, 155.5, 152.6, 152.3, 134.4 (+), 134.3 (+), 133.4, 133.2 (+), 132.4 (+), 132.3 (+), 132.1 (+), 132.0 (+), 131.8 (+), 131.4 (+), 129.6 (+), 129.3 (+), 129.2 (+), 128.6 (+), 125.5, 125.1, 120.4 (+), 120.1 (+), 118.2 (-), 118.1 (-), 110.5 (+), 110.4 (+), 90.9, 90.5, 63.2, 62.6, 55.5 (+), 55.4 (+), 51.8 (+), 51.7 (+), 50.9 (+), 50.6 (+), 50.4 (+), 49.6$

(+), 44.6 (+), 44.1 (+), 31.8 (-), 31.7 (-).

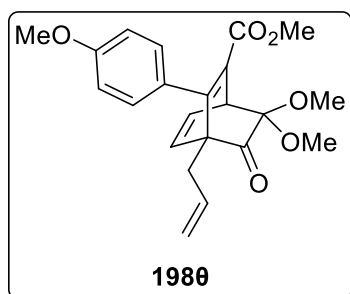
Ο (1S,4R) – 4 – αλλυλο – 3 – (2 – χλωροφαινυλο) – 7,7 – διμεθοξυ – 8 – οξοδικυκλο[2.2.2]οκτα – 2,5 – διεν – 2 – καρβοξυλικός μεθυλεστέρας **198η** και ο (1R,4S) – 1 – αλλυλο – 3 – (2 – χλωροφαινυλο) – 8,8 – διμεθοξυ – 7 – οξοδικυκλο[2.2.2]οκτα – 2,5 – διεν – 2 – καρβοξυλικός μεθυλεστέρας **198η'** λήφθησαν ως μίγμα ισομερών, παρασκευάστηκαν (0.34 g, 58% απόδοση, 41:17), σύμφωνα με την ανωτέρω γενική μέθοδο παρασκευής, χρησιμοποιώντας αιώρημα διμερούς **194** (0.30 g, 0.77mmol) και ο-χλωροφαινυλο προπιονικός μεθυλεστέρας **183θ** (1.0 g, 5.15 mmol) σε ο-ξυλόλιο (2 ml) με θέρμανση για 24 h.



<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) : δ = 7.41 - 7.38 (m, 2H), 7.30 - 7.22 (m, 4H), 6.90 (dd, *J* = 7.4, 1.6Hz, 1H), 6.85 (dd, *J* = 7.4, 2.5Hz, 1H), 6.68 - 6.60 (m, 2H), 6.43 - 6.38 (m, 2H), 5.80 - 5.67 (m, 2H), 5.04 - 4.93 (m, 4H), 4.72 - 4.69 (m, 2H), 3.54 (s, 3H), 3.52 (s, 3H), 3.44 (s, 3H), 3.41 (s, 3H), 3.39 (s, 3H), 3.38 (s, 3H), 2.65 (dd, *J* = 14.5, 5.9Hz, 1H), 2.53 (dd, *J* = 14.5, 5.3Hz, 1H), 2.22 - 2.15 (m, 2H).

<sup>13</sup>C NMR (100MHz, CDCl<sub>3</sub>) : δ = 195.1, 194.5, 164.3, 164.2, 152.0, 151.9, 135.6, 135.4, 134.4, 134.0, 133.9 (+), 133.8 (+), 133.6 (+), 132.5, 132.1 (+), 131.9 (+), 131.3 (+), 129.7 (+), 129.1 (+), 129.0 (+), 128.9 (+), 128.6, 126.4 (+), 126.0 (+), 118.6 (-), 118.5 (-), 90.7, 90.2, 62.9, 62.6, 53.4, 51.9 (+), 50.6 (+), 50.5 (+), 50.4 (+), 49.7 (+), 44.6 (+), 44.1 (+), 32.0 (-), 31.9 (-).

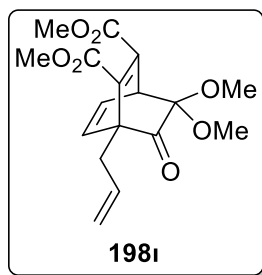
Ο **(1*S*,4*R*)-4-αλλυλο-7,7-διμεθοξυ-3-(4-μεθοξυφαινυλο)-8-οξοδικυκλο[2.2.2]οκτα-2,5-διεν-2-καρβοξυλικός μεθυλεστέρας 198θ** παρασκευάστηκε (0.37 g, 80% απόδοση), σύμφωνα με την ανωτέρω γενική μέθοδο παρασκευής, χρησιμοποιώντας αιώρημα διμερούς **194** (0.30 g, 0.77 mmol) και π-μεθοξυφαινυλο ακετυλένιο **183ε** (1.0 g, 7.57 mmol) σε ο-ξυλόλιο (2 ml) με θέρμανση για 24 h.



<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) : δ = 7.96 (d, *J* = 9.3 Hz, 1H), 6.95 (d, *J* = 9.3 Hz, 1H), 6.35 (dd, *J* = 7.0, 1.7 Hz, 1H), 5.70 - 5.60 (m, 1H), 5.03 - 4.99 (m, 2H), 4.64 (dd, *J* = 6.3, 1.7Hz, 1H), 3.89 (s, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.54 (s, 3H), 3.43 (s, 3H), 3.37 (s, 3H), 2.57 (s, 1H), 2.54 (dd, *J* = 14.7, 6.1 Hz, 1H), 2.23 (dd, *J* = 14.7, 8.2Hz, 1H).

<sup>13</sup>C NMR (100MHz, CDCl<sub>3</sub>) : δ = 195.5, 165.0, 159.1, 154.3, 134.0 (+), 133.0 (+), 131.6 (+), 130.6 (+), 128.0, 118.5 (-), 113.7(+), 90.9, 63.3, 55.2 (+), 51.7 (+), 50.6 (+), 50.4 (+), 44.3 (+), 32.6 (-).

Ο **(1*R*,4*S*) - 1 - αλλυλο - 8,8 - διμεθοξυ - 7 - οξοδικυκλο[2.2.2]οκτα - 2,5 - διενο - 2,3 - δικαρβοξυλικός διμεθυλεστέρας 198ι** παρασκευάστηκε (0.54 g, 89% απόδοση), σύμφωνα με την ανωτέρω γενική μέθοδο παρασκευής, χρησιμοποιώντας αιώρημα διμερούς **194** (0.30 g, 0.77 mmol) και ακετυλενοδικαρβοξυλικός διμεθυλεστέρας **183ιγ** (1.0 g, 7.04 mmol) σε ο-ξυλόλιο (2 ml) με θέρμανση για 24 h.

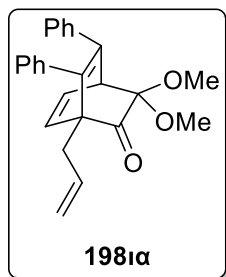


**IR** (Neat) :  $\tilde{\nu} = 2956 \text{ cm}^{-1}$ , 2850, 1729, 1640, 1584, 1438, 1324, 1258, 1148, 1106, 1064, 784, 735 <sup>147</sup>

**<sup>1</sup>H NMR** (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta = 6.59 - 6.56$  (m, 1H), 6.30 (dd,  $J = 6.9, 1.6$ Hz, 1H), 5.89 – 5.80 (m, 1H), 5.22 - 5.15 (m, 2H), 4.56 (dd,  $J = 6.4, 2.0$ Hz, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.79 (s, 3H), 3.34 (s, 6H), 2.87 - 2.80 (m, 1H), 2.66 (dd,  $J = 14.9, 7.9$ Hz, 1H).

**<sup>13</sup>C NMR** (100MHz, CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta = 192.9, 165.9, 163.0, 144.5, 134.9$  (+), 133.1 (+), 132.6 (+), 131.2 (+), 119.2 (-), 89.8, 59.9, 52.4 (+), 52.1 (+), 50.6 (+), 49.9 (+), 43.7 (+), 30.6 (-).

H **(1R,4S)-1-αλλυλο-3,3-διμεθοξυ-5,6-διφαινυλδίκυκλο[2.2.2]οκτα-5,7-διεν-2-όνη 198ia** παρασκευάστηκε (0.22 g, 39% απόδοση), σύμφωνα με την ανωτέρω γενική μέθοδο παρασκευής, χρησιμοποιώντας αιώρημα διμερούς **194** (0.30 g, 0.77 mmol) και διφαινυλοακετυλένιο **183iδ** (1.0 g, 5.62 mmol) σε ο-ξυλόλιο (2 ml) με θέρμανση για 96 h.



**IR** (Neat) :  $\tilde{\nu} = 3062 \text{ cm}^{-1}$ , 2943, 2834, 1730, 1639, 1601, 1491, 1442, 1138, 1061, 914, 804, 765, 733, 701 <sup>147</sup>

**<sup>1</sup>H NMR** (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta = 7.21 - 7.08$  (m, 8H), 6.92 (s, 2H), 6.75 - 6.72 (m, 1H), 6.49 (dd,  $J = 7.1, 1.7$ Hz, 1H), 5.71 - 5.60 (m, 1H), 5.04 - 4.99 (m, 2H), 4.28 (dd,  $J = 6.4, 2.0$  Hz, 1H), 3.39 (s, 3H), 3.29 (s, 3H), 2.67 (dd,  $J = 14.8, 6.4$  Hz, 1H), 2.40 (dd,  $J = 14.8, 7.7$  Hz, 1H).

**<sup>13</sup>C NMR** (100MHz, CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta = 196.3, 143.1, 138.9, 138.7, 136.3, 134.4$  (+), 133.3 (+), 132.5 (+), 128.3 (+), 128.0 (+), 127.9 (+), 127.1 (+), 126.9 (+), 118.2 (-), 91.6, 61.3, 50.6 (+), 50.2 (+), 49.9 (+), 32.8 (-).

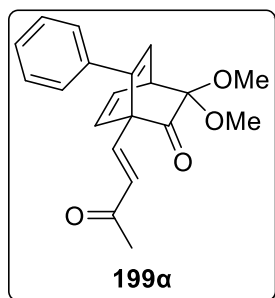
**4.5 Διμοριακές αντιδράσεις rDA/DA της (1S,4S,4aS,8aR)-5,5,9,9-τετραμεθοξυ-1,7-δισ((E)-3-οξοβουτ-1-εν-1-υλ)-1,4a,5,8a-τετραϋδρο-1,4-αιθανοναφθαλενε-6,10(4H)-διόνης 196a με ακετυλενικά διενόφιλα 183.**

**Αντίδρασεις του διμερούς 196a με ακετυλενικά διενόφιλα 183 με βρασμό σε τολουόλιο.**

**Γενική Μέθοδος :** Αιώρημα του διμερούς **196a** (0.67 mmol) και περίσσειας αλκινίου **183** (5.0 – 7.0 mmol) σε τολουόλιο (10 ml) βράζεται στους 110 °C για 24 – 48 h. Ο διαλύτης απομακρύνεται στον περιστροφικό εξατμιστή. Το υπόλειμμα χρωματογραφείται [flash silica gel, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> - EtOAc (8:1), CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> - EtOAc (4:1)] και δίνει την δίκυκλο[2.2.2]οκταδιενόνη **199**.

H **(1S,4S)-3,3-διμεθοξυ-1-((E)-3-οξοβουτ-1-εν-1-υλ)-6-φαινυλδίκυκλο[2.2.2]οκτα-5,7-διεν-2-ονη 199a** παρασκευάστηκε (0.24 g, 55% απόδοση), σύμφωνα με την ανωτέρω γενική μέθοδο παρασκευής, χρησιμοποιώντας αιώρημα διμερούς **196a** (0.30 g, 0.67 mmol) και

φαινυλοακετυλένιο **183a** (1.0 g, 9.80 mmol) σε τολουόλιο (10 ml). Το μίγμα της αντίδρασης βράζεται για 24 h.



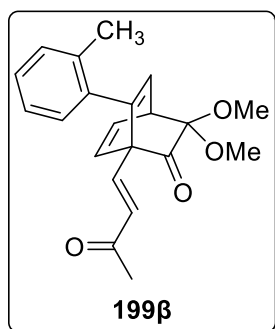
**IR** (Neat) :  $\tilde{\nu}$  = 3058  $\text{cm}^{-1}$ , 2944, 1736, 1680, 1634, 1444, 1360, 1258, 1222, 1138, 1064, 1032, 988, 764, 738 <sup>145</sup>

**<sup>1</sup>H NMR** (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  = 7.30 - 7.26 (m, 3H), 7.16 (d,  $J$  = 16.8 Hz, 1H), 7.04 - 7.01 (m, 2H), 6.67 - 6.64 (m, 1H), 6.48 (dd,  $J$  = 7.3, 1.8 Hz, 1H), 6.40 (d,  $J$  = 6.6 Hz, 1H), 6.23 (d,  $J$  = 16.8 Hz, 1H), 4.11 - 4.07 (m, 1H), 3.41 (s, 3H), 3.37 (s, 3H), 2.18 (s, 3H).

**<sup>13</sup>C NMR** (100MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  = 198.2, 193.3, 145.1, 142.2 (+), 136.0, 133.8 (+), 133.7 (+), 130.8 (+), 130.4 (+), 128.5 (+), 128.1 (+), 127.9 (+), 91.3, 63.4, 50.4 (+), 50.2 (+), 43.4 (+), 26.4 (+).

**HRMS** (ESI-TOF) :  $\text{MNa}^+$ , βρέθηκε 347.1249,  $\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{O}_4\text{Na}$  απαιτεί 347.1254 <sup>145</sup>

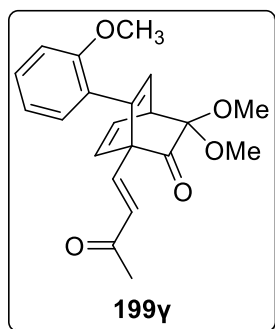
Η **(1S,4S)-3,3-διμεθοξυ-1-((E)-3-οξοβουτ-1-εν-1-υλ)-6-(ο-φαινυλο)δικυκλο[2.2.2]οκτα-5,7-διεν-2-ονη 199β** παρασκευάστηκε (0.23 g, 50% απόδοση), σύμφωνα με την ανωτέρω γενική μέθοδο παρασκευής, χρησιμοποιώντας αιώρημα διμερούς **196a** (0.30 g, 0.67 mmol) και ο-μεθυλοφαινυλοακετυλένιο **183β** (1.0 g, 8.62mmol) σε τολουόλιο (10 ml). Το μίγμα της αντίδρασης βράζεται για 24 h.



**<sup>1</sup>H NMR** (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  = 7.21 - 7.13 (m, 3H), 6.85 (d,  $J$  = 17.1 Hz, 1H), 6.69 - 6.66 (m, 1H), 6.51 (s, 1H), 6.32 (d,  $J$  = 6.1 Hz, 1H), 6.17 (d,  $J$  = 17.1 Hz, 1H), 4.13 - 4.10 (m, 1H), 3.44 (s, 3H), 3.39 (s, 3H), 2.03 (s, 6H).

**<sup>13</sup>C NMR** (100MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  = 198.1, 193.2, 145.0, 141.2 (+), 136.2, 135.9, 133.8, 129.9 (+), 128.2 (+), 125.5 (+), 91.3, 64.1, 50.3 (+), 50.1 (+), 43.4 (+), 26.2 (+), 21.0 (+), 20.1 (+).

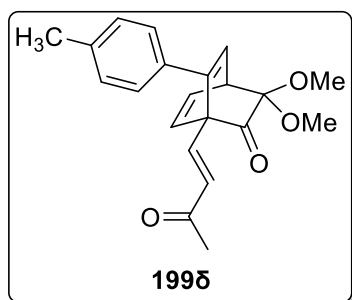
Η **(1S,4S)-3,3-διμεθοξυ-6-(2-μεθοξυφαινυλο)-1-((E)-3-οξοβουτ-1-εν-1-υλ)δικυκλο[2.2.2]οκτα-5,7-διεν-2-ονη 199γ** παρασκευάστηκε (0.25 g, 53% απόδοση), σύμφωνα με την ανωτέρω γενική μέθοδο παρασκευής, χρησιμοποιώντας αιώρημα διμερούς **196a** (0.30 g, 0.67 mmol) και ο-μεθοξυφαινυλοακετυλένιο **183γ** (1.0 g, 7.58 mmol) σε τολουόλιο (10 ml). Το μίγμα της αντίδρασης βράζεται για 24 h.



**<sup>1</sup>H NMR** (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) : δ = 7.28 - 7.21 (m, 2H), 6.98 (dd, *J* = 7.5, 1.6 Hz, 1H), 6.90 – 6.87 (m, 1H), 6.76 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 6.64 - 6.61 (m, 1H), 6.34 (d, *J* = 6.5 Hz, 1H), 5.96 (d, *J* = 17.0Hz, 1H), 4.08 – 4.05 (m, 1H), 3.70 (s, 3H), 3.39 (s, 3H), 3.37 (s, 3H), 2.09 (s, 3H).

**<sup>13</sup>C NMR** (100MHz, CDCl<sub>3</sub>) : δ = 198.3, 192.7, 156.1, 144.2, 142.3 (+), 133.9 (+), 132.9 (+), 130.0 (+), 129.8 (+), 129.7 (+), 125.9, 120.7 (+), 109.9 (+), 91.4, 63.5, 54.9 (+), 50.4 (+), 50.0 (+), 43.4 (+), 26.4 (+).

Η **(1*S*,4*S*)-3,3-διμεθοξυ-1-((*E*)-3-οξοβουτ-1-εν-1-υλ)-6-(π-φαινυλο)δικυκλο[2.2.2]οκτα-5,7-διεν-2-ονη 199δ** παρασκευάστηκε (0.33 g, 79% απόδοση), σύμφωνα με την ανωτέρω γενική μέθοδο παρασκευής, χρησιμοποιώντας αιώρημα διμερούς **196α** (0.30 g, 0.67 mmol) και π-μεθυλοφαινυλοακετυλένιο **183δ** (1.0 g, 8.62 mmol) σε τολουόλιο (10 ml). Το μίγμα της αντίδρασης βράζεται για 24 h.



**IR** (Neat) :  $\tilde{\nu}$  = 3055 cm<sup>-1</sup>, 2987, 1732, 1678, 1632, 1258, 1136, 1064, 1034, 988, 818, 737.

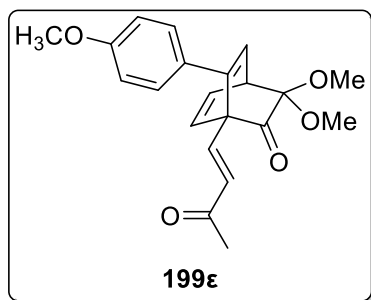
**<sup>1</sup>H NMR** (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) : δ = 7.18 (d, *J* = 16.9Hz, 1H), 7.09 και 6.93 (AA'BB' σύστημα, 4H), 6.67 - 6.63 (m, 1H), 6.49 (dd, *J* = 7.3, 1.8Hz, 1H), 6.37 (d, *J* = 6.9 Hz, 1H), 6.25 (d, *J* = 16.9 Hz, 1H), 4.10 – 4.06 (m, 1H), 3.42 (s, 3H), 3.37

(s, 3H), 2.34 (s, 3H), 2.21 (s, 3H).

**<sup>13</sup>C NMR** (100MHz, CDCl<sub>3</sub>) : δ = 198.3, 193.3, 145.0, 142.4, 137.8 (+), 133.7 (+), 133.0 (+), 130.7 (+), 130.0 (+), 128.8 (+), 128.4, 91.3, 63.4, 50.4 (+), 50.1 (+), 43.3 (+), 26.5 (+), 21.2 (+).

**HRMS** (ESI-TOF) : MNa<sup>+</sup>, βρέθηκε 361.1400, C<sub>21</sub>H<sub>22</sub>O<sub>4</sub>Na απαιτεί 361.14103.

Η **(1*S*,4*S*)-3,3-διμεθοξυ-6-(4-μεθοξυφαινυλο)-1-((*E*)-3-οξοβουτ-1-εν-1-υλ)δικυκλο[2.2.2]οκτα-5,7-διεν-2-ονη 199ε** παρασκευάστηκε (0.45 g, 79% απόδοση), σύμφωνα με την ανωτέρω γενική μέθοδο παρασκευής, χρησιμοποιώντας αιώρημα διμερούς **196α** (0.30 g, 0.67 mmol) και π-μεθυλοφαινυλοακετυλένιο **183ε** (1.0 g, 7.57 mmol) σε τολουόλιο (10 ml). Το μίγμα της αντίδρασης βράζεται για 48 h.



**IR** (KBr) :  $\tilde{\nu}$  = 2952 cm<sup>-1</sup>, 2837, 1739, 1608, 1514, 1245, 1176, 1031, 835, 763.

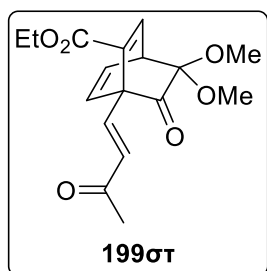
**<sup>1</sup>H NMR** (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  = 7.16 (d,  $J$  = 17.0 Hz, 1H), 6.97 και 6.81 (AA'BB' σύστημα, 4H), 6.66 - 6.62 (m, 1H), 6.49 (dd,  $J$  = 7.5, 1.7 Hz, 1H), 6.35 (d,  $J$  = 6.8 Hz, 1H), 6.26 (d,  $J$  = 17.0 Hz, 1H), 4.08 – 4.04 (m, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.41

(s, 3H), 3.36 (s, 3H), 2.21 (s, 3H).

**<sup>13</sup>C NMR** (100MHz, CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  = 198.2, 193.3, 159.4, 144.6, 142.4, 133.6 (+), 133.5 (+), 133.5 (+), 129.9 (+), 129.7 (+), 128.3, 113.5 (+), 91.3, 63.5, 55.2 (+), 50.4 (+), 50.1 (+), 43.3 (+), 26.5 (+).

**HRMS** (ESI-TOF) : MH<sup>+</sup>, βρέθηκε 355.1534, C<sub>21</sub>H<sub>23</sub>O<sub>5</sub> απαιτεί 355.1540.

Ο **(1S,4S)-8,8-διμεθοξυ-7-οξο-1-((E)-3-οξοβουτ-1-εν-1-υλ)δικυκλο[2.2.2]οκτα-2,5-διεν-2-καρβοκυλικός αιθυλεστέρας 199στ** παρασκευάστηκε (0.12 g, 28% απόδοση), σύμφωνα με την ανωτέρω γενική μέθοδο παρασκευής, χρησιμοποιώντας αιώρημα διμερούς **196α** (0.30 g, 0.67 mmol) και προπιονικού αιθυλεστέρα **183στ** (1.0 g, 10.2 mmol) σε τολουόλιο (10 ml). Το μίγμα της αντίδρασης βράζεται για 24 h.



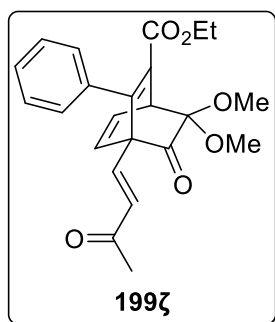
**IR** (KBr) :  $\tilde{\nu}$  = 2981 cm<sup>-1</sup>, 2937, 2840, 1714, 1367, 1271, 1203, 1078, 1016, 860, 756.

**<sup>1</sup>H NMR** (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  = 7.79 (d,  $J$  = 16.9 Hz, 1H), 7.37 (d,  $J$  = 6.8 Hz, 1H), 6.58 – 6.54 (m, 1H), 6.46 (dd,  $J$  = 7.1, 1.9 Hz, 1H), 6.25 (d,  $J$  = 16.9 Hz, 1H), 4.17 – 4.12 (m, 3H), 3.36 (s, 3H), 3.35 (s, 3H), 2.44 (s, 3H), 1.30 – 1.27 (m, 3H).

**<sup>13</sup>C NMR** (100MHz, CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  = 198.8, 192.0, 163.3, 143.0 (+), 142.4 (+), 136.7, 132.7 (+), 131.9 (+), 131.1 (+), 90.3, 61.2 (-), 60.6, 50.5 (+), 50.1 (+), 43.8 (+), 26.4 (+), 14.1 (+).

Ο **(1S,4S)-7,7-διμεθοξυ-8-οξο-4-((E)-3-οξοβουτ-1-εν-1-υλ)-3-φαινυλοδικυκλο[2.2.2]οκτα-2,5-διεν-2-καρβοξυλικός αιθυλεστέρας 199ζ** παρασκευάστηκε (0.32 g, 60% απόδοση), σύμφωνα με την ανωτέρω γενική μέθοδο παρασκευής, χρησιμοποιώντας αιώρημα διμερούς **196α** (0.30 g, 0.67 mmol) και φαινυλοπροπιονικού αιθυλεστέρα **183θ** (1.0 g, 5.70 mmol) σε τολουόλιο (10 ml). Το μίγμα της αντίδρασης βράζεται για 24 h.





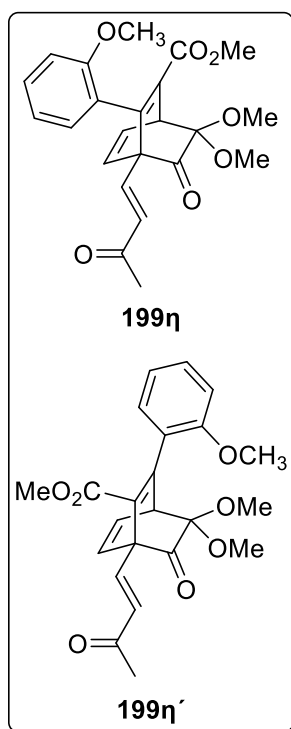
**IR** (Neat) :  $\tilde{\nu}$  = 3056  $\text{cm}^{-1}$ , 2981, 2837, 1720, 1605, 1442, 1369, 1286, 1255, 1135, 1120, 1026, 914, 732 <sup>145</sup>

**<sup>1</sup>H NMR** (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  = 7.30 – 7.28 (m, 3H), 6.88 (s, 2H), 6.79 – 6.75 (m, 2H), 6.47 (d,  $J$  = 7.1 Hz, 1H), 6.15 (d,  $J$  = 16.5 Hz, 1H), 4.73 (d,  $J$  = 7.1 Hz, 1H), 3.98 - 3.94 (m, 2H), 3.47 (s, 3H), 3.39 (s, 3H), 2.02 (s, 3H), 0.87 - 0.84 (m, 3H).

**<sup>13</sup>C NMR** (100MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  = 198.1, 192.7, 164.4, 152.6, 140.9 (+), 135.6, 134.6 (+), 133.9 (+), 132.7, 129.2 (+), 127.9 (+), 90.9, 65.5, 60.8 (-), 50.8 (+), 50.5 (+), 44.3 (+), 26.1 (+), 13.4 (+).

**HRMS** (ESI-TOF) :  $\text{MNa}^+$ , βρέθηκε 419.1463,  $\text{C}_{23}\text{H}_{24}\text{O}_6\text{Na}$  απαιτεί 419.1465 <sup>145</sup>

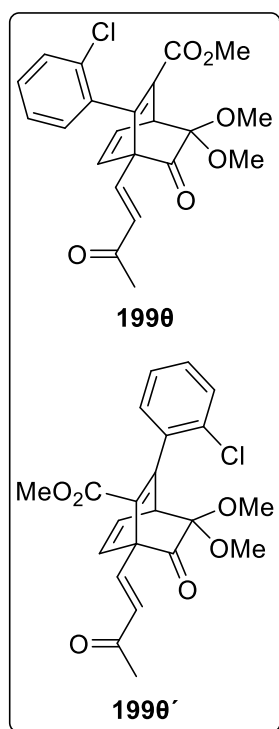
Ο **(1S,4S)-7,7-διμεθοξυ-3-(2-μεθοξυφαινυλο)-8-οξο-4-((E)-3-οξοβουτ-1-εν-1-υλ)δικυκλο[2.2.2]οκτα-2,5-διεν-2-καρβοξυλικός μεθυλεστέρας 199η** και ο **(1S,4S)-8,8-διμεθοξυ-3-(2-μεθοξυφαινυλο)-7-οξο-1-((E)-3-οξοβουτ-1-εν-1-υλ)δικυκλο[2.2.2]οκτα-2,5-διεν-2-καρβοξυλικός μεθυλεστέρας 199η'** παρασκευάστηκαν (0.44 g (0.29 g : 0.15g), 80% απόδοση (53:27)), σύμφωνα με την ανωτέρω γενική μέθοδο παρασκευής, χρησιμοποιώντας αιώρημα διμερούς **196α** (0.30 g, 0.67 mmol) και *ο*-μεθοξυφαινυλοπροπιονικού μεθυλεστέρα **183ι** (1.0 g, 5.26 mmol) σε τολουόλιο (10 ml). Το μίγμα της αντίδρασης βράζεται για 24 h.



**<sup>1</sup>H NMR** (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  = 7.32 - 7.29 (m, 1H), 7.27 - 7.24 (m, 1H), 7.09 (d,  $J$  = 17.0 Hz, 1H), 6.96 - 6.94 (m, 1H), 6.93 - 6.91 (m, 1H), 6.90 - 6.89 (m, 1H), 6.88 - 6.87 (m, 1H), 6.83 - 6.81 (m, 1H), 6.80 - 6.79 (m, 1H), 6.78 - 6.77 (m, 1H), 6.74 - 6.73 (m, 1H), 6.51 (dd,  $J$  = 6.9, 1.8 Hz, 1H), 6.30 (dd,  $J$  = 7.4, 1.8 Hz, 1H), 6.18 (d,  $J$  = 17.0 Hz, 1H), 5.94 (d,  $J$  = 17.0 Hz, 1H), 4.74 (dd,  $J$  = 6.5, 1.9 Hz, 1H), 4.71 (dd,  $J$  = 6.5, 1.9 Hz, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.64 (s, 3H), 3.56 (s, 3H), 3.54 (s, 3H), 3.48 (s, 3H), 3.42 (s, 3H), 3.41 (s, 3H), 3.39 (s, 3H), 2.05 (s, 3H), 2.01 (s, 3H).

**<sup>13</sup>C NMR** (100MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  = 198.3, 198.0, 193.2, 192.3, 152.6, 151.8, 141.0 (+), 140.5 (+), 134.8 (+), 134.1 (+), 133.3 (+), 133.1 (+), 131.9 (+), 130.1 (+), 129.7 (+), 129.6 (+), 129.4 (+), 128.9 (+), 120.5 (+), 120.4 (+), 110.2 (+), 110.2 (+), 91.1, 90.7, 65.9, 64.8, 55.4 (+), 55.3 (+), 51.9 (+), 51.0 (+), 50.7 (+), 50.5 (+), 49.9 (+), 44.8 (+), 44.2 (+), 26.2 (+), 26.1 (+).

Ο (1*S*,4*S*)-3-(2-χλωροφαινυλο)-7,7-διμεθοξυ-8-οξο-4-(*E*)-3-οξοβουτ-1-εν-1-υλ)δικυκλο[2.2.2]οκτα-2,5-διεν-2-καρβοξυλικός μεθυλεστέρας **1990** και ο (1*S*,4*S*)-3-(2-χλωροφαινυλ)-8,8-διμεθοξυ-7-οξο-1-(*E*)-3-οξοβουτ-1-εν-1-υλ)δικυκλο[2.2.2]οκτα-2,5-διεν-2-καρβοξυλικός μεθυλεστέρας **1990'** παρασκευάστηκαν (0.30 g (0.29 g : 0.15 g), 53% απόδοση (35:23)), σύμφωνα με την ανωτέρω γενική μέθοδο παρασκευής, χρησιμοποιώντας αιώρημα διμερούς **196a** (0.30 g, 0.67 mmol) και *o*-χλωροφαινυλοπροπιονικού μεθυλεστέρα **183ia** (1.0 g, 5.15 mmol) σε τολουόλιο (10 ml). Το μίγμα της αντίδρασης βράζεται για 24 h.

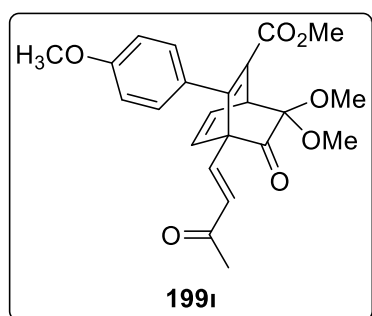


<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) : δ 7.41 - 7.39 (m, 1H), 7.35 - 7.33 (m, 1H), 7.28 - 7.26 (m, 2H), 7.25 - 7.23 (m, 1H), 7.22 - 7.18 (m, 1H), 7.00 (d, *J* = 17.0 Hz, 1H), 6.95 - 6.92 (m, 1H), 6.81 - 6.79 (m, 2H), 6.76 - 6.70 (m, 2H), 6.52 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H), 6.43 (dd, *J* = 7.1, 1.9 Hz, 1H), 6.29 (d, *J* = 16.6 Hz, 1H), 6.06 (d, *J* = 17.0 Hz, 1H), 4.81 (dd, *J* = 6.5, 2.0 Hz, 1H), 4.76 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H), 3.57 (s, 3H), 3.56 (s, 3H), 3.46 (s, 3H), 3.43 (s, 3H), 3.42 (s, 3H), 3.40 (s, 3H), 2.07 (s, 3H), 2.01 (s, 3H).

<sup>13</sup>C NMR (100MHz, CDCl<sub>3</sub>) : δ = 198.3, 197.7, 192.4, 191.9, 164.0, 151.3, 151.1, 140.0 (+), 138.9 (+), 135.2 (+), 135.1 (+), 134.9 (+), 133.9 (+), 132.9 (+), 132.7 (+), 132.5 (+), 130.8 (+), 129.8 (+), 129.7 (+), 129.6 (+), 129.4 (+), 129.1 (+), 128.9 (+), 128.6 (+), 126.6 (+), 126.5 (+), 90.9, 90.4, 65.2, 65.0, 52.2 (+), 52.1 (+), 50.8 (+), 50.7 (+), 50.5 (+), 50.0 (+), 44.8 (+), 44.1 (+), 26.4 (+), 26.0 (+).

HRMS (ESI-TOF) : MNa<sup>+</sup> , βρέθηκε 439.0917, C<sub>22</sub>H<sub>21</sub>ClO<sub>6</sub>Na απαιτεί 439.0919.

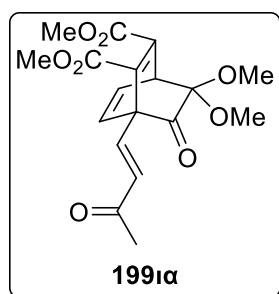
Ο (1*S*,4*S*)-7,7-διμεθοξυ-3-(4-μεθοξυφαινυλο)-8-οξο-4-(*E*)-3-οξοβουτ-1-εν-1-υλ)δικυκλο[2.2.2]οκτα-2,5-διεν-2-καρβοξυλικός μεθυλεστέρας **199i** παρασκευάστηκε (0.31 g, 55% απόδοση), σύμφωνα με την ανωτέρω γενική μέθοδο παρασκευής, χρησιμοποιώντας αιώρημα διμερούς **196a** (0.30 g, 0.67 mmol) και *p*-μεθοξυφαινυλοπροπιονικού μεθυλεστέρα **183i** (1.0 g, 5.26 mmol) σε τολουόλιο (10 ml). Το μίγμα της αντίδρασης βράζεται για 24 h.



<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) : δ = 6.85 - 6.81 (m, 4H), 6.77 - 6.70 (m, 2H), 6.46 (dd, *J* = 7.6, 1.9 Hz, 1H), 6.18 (d, *J* = 16.8 Hz, 1H), 4.69 (dd, *J* = 6.5, 1.5 Hz, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.54 (s, 3H), 3.44 (s, 3H), 3.36 (s, 3H), 2.07 (s, 3H).

$^{13}\text{C}$  NMR (100MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  = 198.0, 192.7, 164.9, 159.4, 152.8, 141.1 (+), 134.2 (+), 133.7 (+), 132.1, 129.4 (+), 129.2, 127.2, 113.4 (+), 90.8, 65.8, 55.2 (+), 51.9 (+), 50.7 (+), 50.5 (+), 44.5 (+), 26.3 (+).

Ο **(1S,4S)-8,8-διμεθοξυ-7-οξο-1-((E)-3-οξοβουτ-1-εν-1-υλ)δικυκλο[2.2.2]οκτα-2,5-διεν-2,3-δικαρβοξυλικός διμεθυλεστέρας 199ια** παρασκευάστηκε (0.42 g, 82% απόδοση), σύμφωνα με την ανωτέρω γενική μέθοδο παρασκευής, χρησιμοποιώντας αιώρημα διμερούς **196α** (0.30 g, 0.67 mmol) και ακετυλενοδικαρβοξυλικού διμεθυλεστέρα **183ιγ** (1.0 g, 7.04 mmol) σε τολουόλιο (10 ml). Το μίγμα της αντίδρασης βράζεται για 24 h.



**IR** (KBr) :  $\tilde{\nu}$  = 2992  $\text{cm}^{-1}$ , 2956, 1746, 1720, 1678, 1444, 1288, 1258, 1140, 1064, 1032, 984, 970.

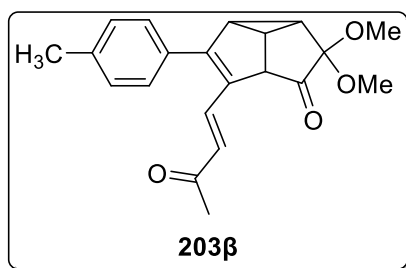
$^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  = 7.30 (d,  $J$  = 16.9 Hz, 1H), 6.69 – 6.65 (m, 1H), 6.38 – 6.31 (m, 2H), 4.62 (dd,  $J$  = 6.6, 2.1 Hz, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.73 (s, 3H), 3.34 (s, 3H), 3.33 (s, 3H), 2.35 (s, 3H).

$^{13}\text{C}$  NMR (100MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  = 197.6, 190.3, 165.1, 162.8, 144.5, 137.9 (+), 135.2 (+), 134.4 (+), 134.1, 130.7 (+), 89.9, 61.5, 52.8 (+), 52.6 (+), 50.9 (+), 50.2 (+), 44.0 (+), 26.9 (+).

**HRMS** (ESI-TOF) :  $\text{MH}^+$ , βρέθηκε 365.1215,  $\text{C}_{18}\text{H}_{21}\text{O}_8$  απαιτεί 365.1231

**Αντιδράσεις του διμερούς 196α με ακετυλενικά διενόφιλα 183 με θέρμανση στους 200 °C σε κλειστό δοκιμαστικό σωλήνα με βαριά τοιχώματα. Γενική Μέθοδος :** Αιώρημα του διμερούς **196α** (0.67 mmol) και περίσσειας ακετυλενίου **183** (5.5 – 10.2 mmol) σε ο-ξυλόλιο (2 mL) θερμαίνεται στους 200 °C για 3 - 19 h σε κλειστό δοκιμαστικό σωλήνα με βαριά τοιχώματα. Ο διαλύτης απομακρύνεται στον περιστροφικό εξατμιστή. Το υπόλειμμα χρωματογραφείται [flash silica gel,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  - EtOAc (8:1),  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  - EtOAc (4:1)] και δίνει την τρικυκλο[3.3.0.0]οκτενόνη **203**.

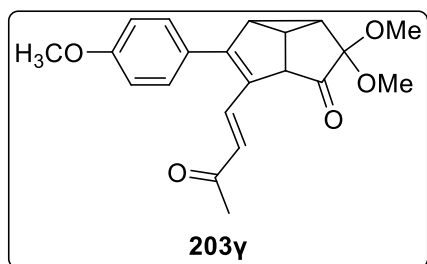
Η **(E)-2,2-διμεθοξυ-4-(3-οξοβουτ-1-εν-1-υλ)-3-(π-φαινυλο)-2a,2a1,2b,4a-τετραϋδροκυκλοπροπα[cd] πενταλενιο-1(2H)-όνη 203β** παρασκευάστηκε (0.10 g, 22% απόδοση), σύμφωνα με την ανωτέρω γενική μέθοδο παρασκευής, χρησιμοποιώντας αιώρημα διμερούς **196α** (0.30 g, 0.67 mmol) και π-μεθυλοφαινυλοακετυλενίου **183δ** (1.0 g, 5.5 mmol) σε ο-ξυλόλιο (2 mL) με θέρμανση για 5 h.



$^1\text{H NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  = 7.35 (d,  $J$  = 15.8 Hz, 1H), 7.31 και 7.26 (AA'BB' σύστημα, 4H), 6.38 (d,  $J$  = 15.8 Hz, 1H), 3.54 (s, 3H), 3.17 (s, 3H), 3.00 - 2.94 (m, 1H), 2.76 - 2.73 (m, 1H), 2.41 (s, 3H), 2.38 - 2.34 (m, 2H), 2.25 (s, 3H).

$^{13}\text{C NMR}$  (100MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  = 201.7, 198.2, 153.5, 139.1, 134.5 (+), 129.6, 129.4 (+), 129.1, 128.6 (+), 127.6 (+), 101.0, 57.3 (+), 51.5 (+), 50.6 (+), 38.1 (+), 31.3 (+), 30.4 (+), 28.4 (+), 21.4 (+).

**H** **(E)-2,2-διμεθοξυ-3-(4-μεθοξυφαινυλ)-4-(3-οξοβουτ-1-εν-1-υλ)-2a,2a,2b,4a-τετραϋδροκυκλοπροπα[cd]πενταλενιο-1(2H)-όνη 203γ** παρασκευάστηκε (0.14 g, 29% απόδοση), σύμφωνα με την ανωτέρω γενική μέθοδο παρασκευής, χρησιμοποιώντας αώρημα διμερούς **196a** (0.30 g, 0.67 mmol) και π-μεθοξυφαινυλοακετυλένιου **183ε** (1.0 g, 7.5 mmol) σε ο-ξυλόλιο (2 mL) με θέρμανση για 3.5 h.



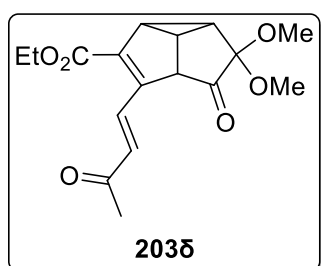
**IR** (KBr) :  $\tilde{\nu}$  = 2939  $\text{cm}^{-1}$ , 2835, 1749, 1604, 1577, 1508, 1253, 1176, 1066, 1031, 840, 736.

$^1\text{H NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  = 7.36 και 6.96 (AA'BB' σύστημα, 4H), 7.12 - 7.08 (m, 1H), 6.36 (d,  $J$  = 16.2 Hz, 1H), 3.88 - 3.87 (m, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.52 (s, 3H), 3.14 (s, 3H), 2.96 - 2.91 (m, 1H), 2.74 - 2.70

(m, 1H), 2.35 - 2.32 (m, 1H), 2.24 (s, 3H).

$^{13}\text{C NMR}$  (100MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  = 201.6, 198.1, 160.2, 153.0, 134.4 (+), 130.1 (+), 128.3, 127.8, 127.3 (+), 114.2 (+), 100.9, 57.3 (+), 55.4 (+), 51.4 (+), 50.6 (+), 38.0 (+), 31.1 (+), 30.4 (+), 28.4 (+).

**O** **(E)-2,2-διμεθοξυ-1-οξο-4-(3-οξοβουτ-1-εν-1-υλ)-1,2,2a,2a,2b,4a-εξαϋδροκυκλοπροπα[cd]πενταλενιο-3-καρβοξυλικός αιθυλεστέρας 203δ** παρασκευάστηκε (0.11 g, 26% απόδοση), σύμφωνα με την ανωτέρω γενική μέθοδο παρασκευής, χρησιμοποιώντας αώρημα διμερούς **196a** (0.30 g, 0.67 mmol) και προπιονικού αιθυλεστέρα **183ζ** (1.0 g, 10.2 mmol) σε ο-ξυλόλιο (2 mL) με θέρμανση για 6 h.



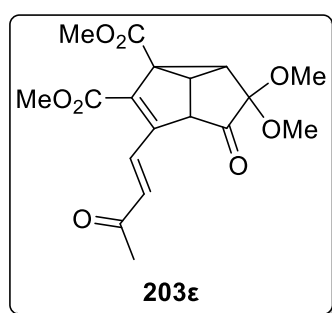
**IR** (KBr) :  $\tilde{\nu}$  = 2981  $\text{cm}^{-1}$ , 2943, 2837, 1757, 1714, 1600, 1465, 1369, 1259, 1236, 1174, 1064, 1039, 983, 858, 767, 725.

$^1\text{H NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  = 8.00 (d,  $J$  = 17.0 Hz, 1H), 6.40 (d,  $J$  = 17.0 Hz, 1H), 4.35 - 4.30 (m, 2H), 3.90 (d,  $J$  = 4.8 Hz,

1H), 3.53 (s, 3H), 3.26 (s, 3H), 3.00 – 2.87 (m, 2H), 2.32 (s, 3H), 2.26 - 2.24 (m, 1H), 1.39 - 1.35 (m, 3H).

<sup>13</sup>C NMR (100MHz, CDCl<sub>3</sub>) : δ = 201.6, 198.5, 163.5, 143.7, 137.8, 133.4 (+), 132.7 (+), 100.9, 61.2 (-), 58.1 (+), 51.0 (+), 50.9 (+), 34.6 (+), 31.0 (+), 30.2 (+), 27.3 (+), 14.3 (+).

Ο **(E)-2,2-διμεθοξυ-1-οξο-4-(3-οξοβουτ-1-εν-1-υλ)-2,2a,2a,4a-τετραϋδροκυκλοπροπα[cd]πενταλενιο-2b,3(1H)-δικαρβοξυλικός διμεθυλεστέρας 203ε** παρασκευάστηκε (0.15 g, 31% απόδοση), σύμφωνα με την ανωτέρω γενική μέθοδο παρασκευής, χρησιμοποιώντας αιώρημα διμερούς **196α** (0.30 g, 0.67 mmol) και ακετυλενοδικαρβοξυλικού διμεθυλεστέρα **183ιγ** (1.0 g, 7.04 mmol) σε ο-ξυλόλιο (2 mL) με θέρμανση για 4 h.



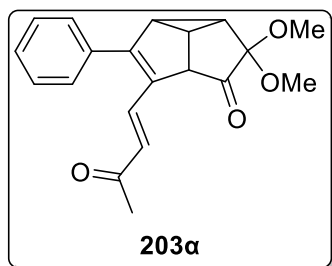
IR (KBr) :  $\tilde{\nu}$  = 2952 cm<sup>-1</sup>, 1755, 1724, 1579, 1434, 1269, 1056, 914, 734.

<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) : δ = 7.77 (d, *J* = 16.5 Hz, 1H), 6.45 (d, *J* = 16.5 Hz, 1H), 4.00 – 3.95 (m, 2H), 3.84 (s, 3H), 3.81 – 3.76 (m, 1H), 3.70 (s, 3H), 3.53 (s, 3H), 3.30 (s, 3H), 2.28 (s, 3H).

<sup>13</sup>C NMR (100MHz, CDCl<sub>3</sub>) : δ = 200.4, 198.5, 169.2, 163.8, 143.9, 135.6, 132.1 (+), 131.9 (+), 100.1, 57.2 (+), 52.8 (+), 51.8 (+), 51.1 (+), 50.9 (+), 46.6, 39.3 (+), 37.2 (+), 27.5 (+).

**Θερμική ισομερείωση των δικυκλικών ενώσεων 199 προς τις τρικυκλικές ενώσεις 203.**  
**Γενική Μέθοδος :** Αιώρημα της δικυκλικής ένωσης **199** (0.60 - 0.73 mmol) σε ο-ξυλόλιο (2 mL) θερμαίνεται στους 200 °C για 3 - 19 h σε κλειστό δοκιμαστικό σωλήνα με βαριά τοιχώματα. Ο διαλύτης απομακρύνεται στον περιστροφικό εξατμιστή. Το υπόλειμμα χρωματογραφείται [flash silica gel, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> - EtOAc (8:1), CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> - EtOAc (4:1)] και δίνει την τρικυκλο[3.3.0.0]οκτενόνη **203**.

Η **(E)-2,2-διμεθοξυ-4-(3-οξοβουτ-1-εν-1-υλ)-3-φαινυλ-2a,2a,2b,4a-τετραϋδροκυκλοπροπα[cd]πενταλενιο(2H)-όνη 203α** παρασκευάστηκε (0.12 g, 68% απόδοση), σύμφωνα με την ανωτέρω γενική μέθοδο παρασκευής, χρησιμοποιώντας αιώρημα της δικυκλικής ένωσης **199α** (0.20 g, 0.60 mmol) σε ο-ξυλόλιο (2 mL) με θέρμανση για 19 h.



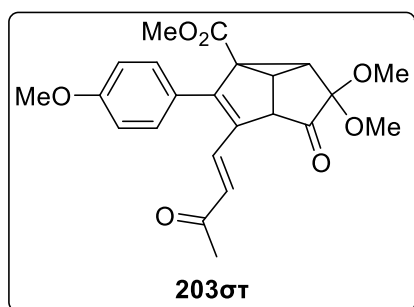
**IR** (Neat) :  $\tilde{\nu}$  = 3052  $\text{cm}^{-1}$ , 2940, 2834, 1752, 1664, 1578, 1260, 1066, 984, 764 <sup>145</sup>

**<sup>1</sup>H NMR** (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  = 7.46 – 7.40 (m, 5H), 7.30 (d,  $J$  = 16.0 Hz, 1H), 6.40 (d,  $J$  = 16.0 Hz, 1H), 3.93 – 3.90 (m, 1H), 3.55 (s, 3H), 3.17 (s, 3H), 3.01 – 2.96 (m, 1H), 2.78 – 2.74 (m, 1H), 2.40 – 2.36 (m, 1H), 2.25 (s, 3H).

**<sup>13</sup>C NMR** (100MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  = 201.5, 198.1, 153.3, 135.2, 134.0 (+), 129.6, 128.8 (+), 128.6 (+), 128.5 (+), 127.8 (+), 100.9 (+), 57.3 (+), 51.4 (+), 50.5 (+), 38.1 (+), 31.3 (+), 30.4 (+), 28.4 (+).

**HRMS** (ESI-TOF) :  $\text{MNa}^+$ , βρέθηκε 347.1258,  $\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{O}_4\text{Na}$  απαιτεί 347.1254

Ο **(E)-2,2-διμεθοξυ-3-(4-μεθοξυφαινυλο)-1-οξο-4-(3-οξοβουτ-1-εν-1-υλ)-2,2a,2a1,4a-τετραϋδροκυκλοπροπα[cd]πενταλενιο-2b(1H)-καρβοξυλικός μεθυλεστέρας 203στ** παρασκευάστηκε (0.09 g, 27% απόδοση), σύμφωνα με την ανωτέρω γενική μέθοδο παρασκευής, χρησιμοποιώντας αιώρημα της δικυκλικής ένωσης **199ι** (0.30 g, 0.73 mmol) σε ο-ξυλόλιο (2 mL) με θέρμανση για 3 h.

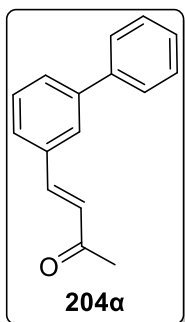


**<sup>1</sup>H NMR** (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  = 7.29 και 6.94 (AA'BB' σύστημα, 4H), 7.22 (d,  $J$  = 16.0 Hz, 1H), 6.36 (d,  $J$  = 16.0 Hz, 1H), 3.94 (d,  $J$  = 5.7 Hz, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.54 (s, 3H), 3.51 (s, 3H), 3.33 (d,  $J$  = 7.8 Hz, 1H), 3.28 - 3.24 (m, 1H), 3.11 (s, 3H), 2.24 (s, 3H).

**<sup>13</sup>C NMR** (100MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  = 199.6, 197.9, 169.3, 159.8, 151.4, 133.7 (+), 130.3, 129.8 (+), 129.1 (+), 127.7, 113.8 (+), 100.2, 56.1 (+), 55.3 (+), 52.3 (+), 51.6 (+), 50.5 (+), 49.0, 39.7 (+), 37.0 (+), 28.5 (+).

**Αντιδράσεις αποσύνθεσης των δικυκλικών προϊόντων 199 προς τα προϊόντα αποσύνθεσης 204. Γενική Μέθοδος :** Αιώρημα της δικυκλο [2.2.2]οκταδιενόνης **199** (0.22 - 1.2 mmol) σε ο-ξυλόλιο (2 mL) θερμαίνεται στους 200 °C για 48 - 72 h, σε κλειστό δοκιμαστικό σωλήνα με βαριά τοιχώματα. Ο διαλύτης απομακρύνεται στον περιστροφικό εξατμιστή. Το υπόλειμμα χρωματογραφείται [flash silica gel,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  - EtOAc (8:1),  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  - EtOAc (4:1)] και δίνει το προϊόν αποσύνθεσης **204**.

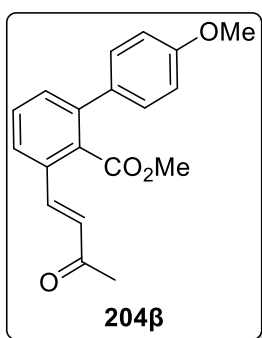
Η **(E)-4-([1,1'-διφαινυλο]-3-υλ)βουτ-3-εν-2-όνη 204α** παρασκευάστηκε (0.09 g, 27% απόδοση), σύμφωνα με την ανωτέρω γενική μέθοδο παρασκευής, χρησιμοποιώντας αιώρημα της δικυκλικής ένωσης **199α** (0.30 g, 0.93 mmol) σε ο-ξυλόλιο (2 mL) με θέρμανση για 48 h.



$^1\text{H NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  = 7.76 (d,  $J$  = 7.7 Hz, 1H), 7.51 - 7.45 (m, 8H), 7.40 - 7.36 (m, 2H), 2.27 (s, 3H).

$^{13}\text{C NMR}$  (100MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  = 198.6, 143.0, 130.5 (+), 130.1 (+), 129.9 (+), 128.5 (+), 128.3 (+), 127.8 (+), 127.7 (+), 126.8 (+), 27.0 (+).

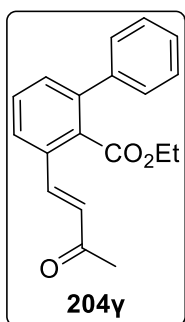
Ο **(E)-4'-μεθοξυ-3-(3-οξοβουτ-1-εν-1-υλ)-[1,1'-διφαινυλ]-2-καρβοξυλικός μεθυλεστέρας 204β** παρασκευάστηκε (0.21 g, 69% απόδοση), σύμφωνα με την ανωτέρω γενική μέθοδο παρασκευής, χρησιμοποιώντας αιώρημα της δικυκλικής ένωσης **199ι** (0.30 g, 0.73 mmol) σε ο-ξυλόλιο (2 mL) με θέρμανση για 72 h.



$^1\text{H NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  = 7.82 (dd,  $J$  = 6.8, 1.4 Hz, 2H), 7.48 - 7.42 (m, 1H), 7.35 (d,  $J$  = 16.5 Hz, 1H), 7.13 και 6.97 (AA'BB' σύστημα, 4H), 6.58 (d,  $J$  = 16.5 Hz, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.62 (s, 3H).

$^{13}\text{C NMR}$  (100MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  = 198.4, 168.5, 159.2, 142.1, 141.9, 134.7 (+), 133.1 (+), 130.8 (+), 130.6(+), 130.1 (+), 129.2 (+), 129.0 (+), 127.5 (+), 113.5, 55.2 (+), 52.1 (+), 26.9 (+).

Ο **(E)-6-(3-οξοβουτ-1-εν-1-υλ)-(1,1'-διφαινυλ)-2-καρβοξυλικός αιθυλεστέρας 204γ** παρασκευάστηκε (0.15 g, 50% απόδοση), σύμφωνα με την ανωτέρω γενική μέθοδο παρασκευής, χρησιμοποιώντας αιώρημα δικυκλικής ένωσης **199στ** (0.30 g, 0.76 mmol) σε ο-ξυλόλιο (2 mL) με θέρμανση για 50 h.



$^1\text{H NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  = 7.89 - 7.83 (m, 2H), 7.51 (d,  $J$  = 7.7 Hz, 1H), 7.49 - 7.43 (m, 3H), 7.30 (d,  $J$  = 16.6 Hz, 1H), 7.24 - 7.20 (m, 2H), 6.59 (d,  $J$  = 16.6 Hz, 1H), 4.07 - 3.99 (m, 2H), 2.15 (s, 3H), 0.98 - 0.93 (m, 3H).

$^{13}\text{C NMR}$  (100MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  = 198.3, 168.1, 141.8, 138.3 (+), 134.4, 133.3, 130.9 (+), 129.5 (+), 129.1 (+), 129.0 (+), 128.0 (+), 127.8 (+), 61.0 (-), 26.8 (+), 13.6 (+).

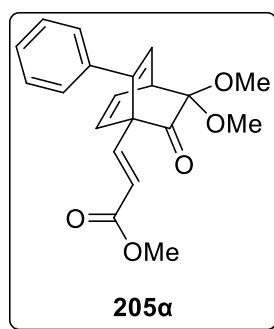
**HRMS** (ESI-TOF) :  $\text{MH}^+$ , βρέθηκε 295.1323,  $\text{C}_{19}\text{H}_{19}\text{O}_3$  απαιτεί 295.1329 <sup>145</sup>

**4.6 Διμοριακές αντιδράσεις rDA/DA του διμεθυλ(2E,2E')-3,3'-(5,5,9,9-τετραμεθοξυ-6,10-διοξο-4α,5,6,8α-τετραϋδρο-1,4-αιθανοναφθαλενε-1,7-διυλ)δισ ακρυλικού μεθυλεστέρα 196β με ακετυλενικά διενόφιλα 183.**

**Αντίδρασεις του διμερούς 196β με ακετυλενικά διενόφιλα 183 με βρασμό σε τολουόλιο.**

**Γενική Μέθοδος :** Αιώρημα του διμερούς **196β** (0.77 mmol) και περίσσειας αλκινίου **183** (5.0 – 14.3 mmol) σε τολουόλιο (10 ml) βράζεται στους 110 °C για 24 – 48 h. Ο διαλύτης απομακρύνεται στον περιστροφικό εξατμιστή. Το υπόλειμμα χρωματογραφείται [flash silica gel, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> - EtOAc (8:1), CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> - EtOAc (4:1)] και δίνει την δίκυκλο[2.2.2]οκταδιενόνη **205**.

Ο **(E)-3-((1S,4S)-8,8-διμεθοξυ-7-οξο-2-φαινυλοδικυκλο[2.2.2]οκτα-2,5-διεν-1-υλ)ακρυλικός μεθυλεστέρας 205α** παρασκευάστηκε (0.26 g, 60% απόδοση), σύμφωνα με την ανωτέρω γενική μέθοδο παρασκευής, χρησιμοποιώντας αιώρημα διμερούς **196β** (0.30 g, 0.77 mmol) και φαινυλοακετυλενίου **183α** (1.0 g, 9.8 mmol) σε τολουόλιο (10 ml). Το μίγμα της αντίδρασης βράζεται για 24 h.



**IR** (Neat) :  $\tilde{\nu}$  = 3060 cm<sup>-1</sup>, 2950, 2836, 1728, 1660, 1438, 1318, 1282, 1268, 1198, 1176, 1138, 1064, 1036, 990, 764, 738 <sup>145</sup>

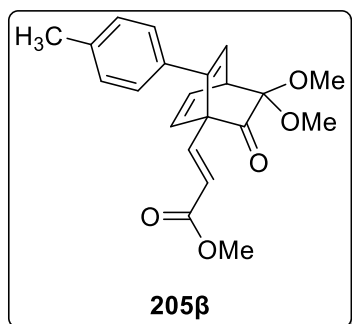
**<sup>1</sup>H NMR** (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  = 7.39 (d, *J* = 16.4 Hz, 1H), 7.29 – 7.27 (m, 3H), 7.05 – 7.03 (m, 2H), 6.67 – 6.63 (m, 1H), 6.46 (dd, *J* = 7.1, 1.7 Hz, 1H), 6.39 (d, *J* = 6.7 Hz, 1H), 6.05 (d, *J* = 16.4 Hz, 1H), 4.10 – 4.06 (m, 1H), 3.71 (s, 3H), 3.41 (s, 3H), 3.37 (s, 3H).

**<sup>13</sup>C NMR** (100MHz, CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  = 193.0, 166.1, 145.1, 143.0 (+), 136.0, 133.7 (+), 131.5 (+), 130.5 (+), 128.4 (+), 128.1 (+), 127.8 (+), 124.3 (+), 91.2 (+), 63.2 (+), 51.7 (+), 50.4 (+), 50.1 (+), 43.3 (+).

**HRMS** (ESI-TOF) : MNa<sup>+</sup>, βρέθηκε 363.1200, C<sub>20</sub>H<sub>20</sub>O<sub>5</sub>Na απαιτεί 363.1203.

Ο **(E)-3-((1S,4S)-8,8-διμεθοξυ-7-οξο-2-(π-φαινυλο)δικυκλο[2.2.2]οκτα-2,5-διεν-1-υλ)ακρυλικός μεθυλεστέρας 205β** παρασκευάστηκε (0.29 g, 65% απόδοση), σύμφωνα με την ανωτέρω γενική μέθοδο παρασκευής, χρησιμοποιώντας αιώρημα διμερούς **196β** (0.30 g, 0.77 mmol) και π-μεθυλοφαινυλοακετυλενίου **183δ** (1.0 g, 8.6 mmol) σε τολουόλιο (10 ml). Το μίγμα της αντίδρασης βράζεται για 24 h.

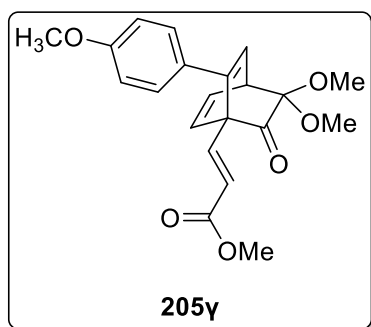




**<sup>1</sup>H NMR** (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) : δ = 7.40 (d, *J* = 16.8 Hz, 1H), 7.10 και 6.94 (AA'BB' σύστημα, 4H), 6.67 – 6.63 (m, 1H), 6.47 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 6.37 (m, *J* = 6.9 Hz, 1H), 6.08 (d, *J* = 16.8 Hz, 1H), 4.09 – 4.05 (m, 1H), 3.74 (s, 3H), 3.41 (s, 3H), 3.38 (s, 3H).

**<sup>13</sup>C NMR** (100MHz, CDCl<sub>3</sub>) : δ = 193.1, 166.2, 145.1, 143.2 (+), 137.7, 133.6 (+), 131.4 (+), 130.0 (+), 128.9 (+), 128.4 (+), 125.8 (+), 124.1 (+), 91.2 (+), 63.3 (+), 51.7 (+), 50.4 (+), 50.1 (+), 43.3 (+).

Ο **(E)-3-((1S,4S)-8,8-διμεθοξυ-2-(4-μεθοξυφαινυλ)-7-οξοδικυκλο[2.2.2]διεν-1-υλ)ακρυλικός μεθυλεστέρας 205γ** παρασκευάστηκε (0.32 g, 68% απόδοση), σύμφωνα με την ανωτέρω γενική μέθοδο παρασκευής, χρησιμοποιώντας αιώρημα διμερούς **196β** (0,3 g, 0.77 mmol) και π-μεθοξυφαινυλοακετυλένιου **183ε** (1.0 g, 7.57 mmol) σε τολουόλιο (10 mL). Το μίγμα της αντίδρασης βράζεται για 24 h



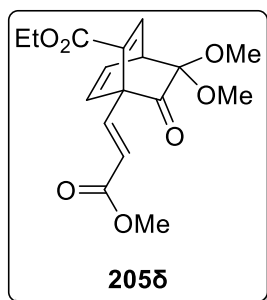
**IR** (Neat) :  $\tilde{\nu}$  = 2950 cm<sup>-1</sup>, 2837, 1734, 1608, 1508, 1436, 1247, 1176, 1033, 989, 835

**<sup>1</sup>H NMR** (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) : δ = 7.38 (d, *J* = 16.4 Hz, 1H), 6.98 και 6.82 (AA'BB' σύστημα, 4H), 6.65 – 6.62 (m, 1H), 6.47 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 6.34 (d, *J* = 6.7 Hz, 1H), 6.08 (d, *J* = 16.4 Hz, 1H), 4.07 - 4.04 (m, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.73 (s, 3H), 3.41 (s, 3H), 3.37 (s, 3H).

**<sup>13</sup>C NMR** (100MHz, CDCl<sub>3</sub>) : δ = 193.1, 166.2, 159.3, 144.7, 143.2 (+), 133.6 (+), 131.2 (+), 129.8 (+), 129.6 (+), 128.3, 124.1 (+), 113.6 (+), 91.2, 63.4, 55.2 (+), 51.7 (+), 50.4 (+), 50.1 (+), 43.2 (+).

**HRMS** (ESI-TOF) : MH<sup>+</sup>, βρέθηκε 371.1475, C<sub>21</sub>H<sub>23</sub>O<sub>6</sub> απαιτεί 371.1489 <sup>145</sup>

Ο **(1S,4S)-8,8-διμεθοξυ-1-((E)-3-οξοπροπ-1-εν-1-υλ)-7-οξοδικυκλο[2.2.2]οκτα-2,5-διεν-2-καρβοξυλικός αιθυλεστέρας 205δ** παρασκευάστηκε (0.13 g, 31% απόδοση), σύμφωνα με την ανωτέρω γενική μέθοδο παρασκευής, χρησιμοποιώντας αιώρημα διμερούς **196β** (0.30 g, 1.2 mmol) και προπιονικού αιθυλεστέρα **183ζ** (1.0 g, 10.0 mmol) σε τολουόλιο (10 mL). Το μίγμα της αντίδρασης βράζεται για 48 h.



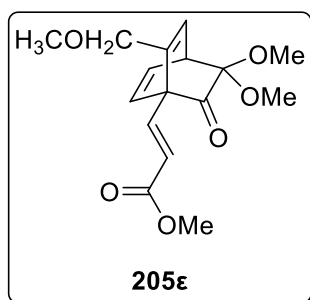
**IR** (KBr) :  $\tilde{\nu}$  = 3074  $\text{cm}^{-1}$ , 2981, 2950, 2837, 1751, 1704, 1660, 1434, 1317, 1240, 1137, 1064, 987, 829, 732 <sup>145</sup>

**<sup>1</sup>H NMR** (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  = 7.89 (d,  $J$  = 15.6 Hz, 1H), 7.34 (d,  $J$  = 5.7 Hz, 1H), 6.57 - 6.53 (m, 1H), 6.44 (dd,  $J$  = 7.3, 1.8 Hz, 1H), 6.09 (d,  $J$  = 15.6 Hz, 1H), 4.20 – 4.11 (m, 2H), 3.80 (s, 3H), 3.34 (s, 6H), 1.29 - 1.26 (m, 3H).

**<sup>13</sup>C NMR** (100MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  = 191.8, 166.3, 163.4, 143.0 (+), 142.8 (+), 136.8, 132.7 (+), 131.3 (+), 122.1 (+), 90.2, 61.3 (-), 60.4, 51.7 (+), 50.5 (+), 50.1 (+), 43.7 (+), 14.0 (+).

**HRMS** (ESI-TOF) :  $\text{MH}^+$ , βρέθηκε 337.1282,  $\text{C}_{17}\text{H}_{21}\text{O}_7$  απαιτεί 337.1276.

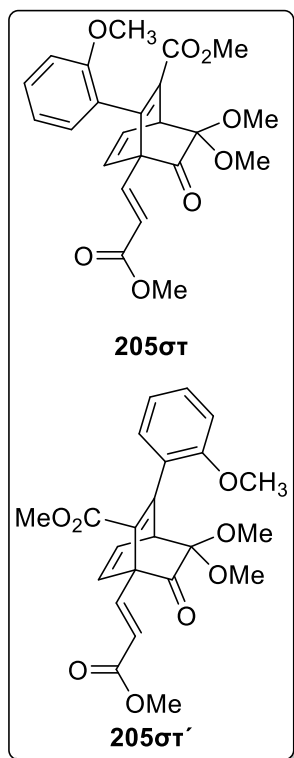
Ο **(E)-3-((1S,4S)-8,8-διμεθοξυ-2-(μεθοξυμεθυλο)-7-οξοδικυκλο[2.2.2]οκτα-2,5-διεν-1-υλ)ακρυλικός μεθυλεστέρας 205ε** παρασκευάστηκε (0.16 g, 42% απόδοση), σύμφωνα με την ανωτέρω γενική μέθοδο παρασκευής, χρησιμοποιώντας αώρημα διμερούς **196β** (0.30 g, 1.2 mmol) και μεθυλοπροπαργυλικός αιθέρας **183η** (1.0 g, 14.3 mmol) σε τολουόλιο (10 mL). Το μίγμα της αντίδρασης βράζεται για 48 h.



**<sup>1</sup>H NMR** (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  = 7.62 (d,  $J$  = 16.5 Hz, 1H), 6.58 - 6.54 (m, 1H), 6.39 (d,  $J$  = 6.4 Hz, 1H), 6.35 (dd,  $J$  = 6.9, 1.5 Hz, 1H), 6.19 (d,  $J$  = 16.5 Hz, 1H), 4.01 - 3.97 (m, 1H), 3.93 (dd,  $J$  = 9.4, 1.2 Hz, 2H), 3.81 (s, 3H), 3.35 (s, 3H), 3.33 (s, 3H), 3.24 (s, 3H).

**<sup>13</sup>C NMR** (100MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  = 192.7, 166.3, 141.6, 140.9, 133.8(+), 131.0 (+), 130.0 (+), 124.4 (+), 91.1, 70.1 (-), 62.0, 57.7 (+), 51.8 (+), 50.3 (+), 50.0 (+), 43.0.

Ο **(1S,4S)-7,7-διμεθοξυ-4-((E)-3-μεθοξυ-3-οξοπροπ-1-εν-1-υλ)-3-(2-μεθοξυφαινυλο)-8-οξοδικυκλο[2.2.2]οκτα-2,5-διεν-2-καρβοξυλικός μεθυλεστέρας 205στ** και ο **(1S,4S)-8,8-διμεθοξυ-1-((E)-3-μεθοξυ-3-οξοπροπ-1-εν-1-υλ)-3-(2-μεθοξυφαινυλο)-7-οξοδικυκλο[2.2.2]οκτα-2,5-διεν-2-καρβοξυλικός μεθυλεστέρας** παρασκευάστηκαν (0.30 g (0.15 g : 0.15 g), 42% απόδοση (27:27)), σύμφωνα με την ανωτέρω γενική μέθοδο παρασκευής, χρησιμοποιώντας αώρημα διμερούς **196β** (0.30 g, 1.2 mmol) και *ο*-μεθοξυφαινυλοπροπιονικού μεθυλεστέρα **183ι** (1.0 g, 5.26 mmol) σε τολουόλιο (10 mL). Το μίγμα της αντίδρασης βράζεται για 24 h.



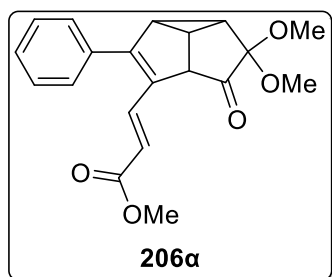
**<sup>1</sup>H NMR** (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) : δ = 7.30 - 7.26 (m, 3H), 6.93 (d, *J* = 4.2 Hz, 1H), 6.90 - 6.86 (m, 3H), 6.83 - 6.80 (m, 3H), 6.74 - 6.71 (m, 1H), 6.69 - 6.66 (m, 1H), 6.48 (dd, *J* = 7.2, 1.6 Hz, 1H), 6.26 (dd, *J* = 7.2, 1.8 Hz, 1H), 5.98 (d, *J* = 16.2 Hz, 1H), 5.73 (d, *J* = 16.2 Hz, 1H), 4.71 (dd, *J* = 6.7, 2.0 Hz, 1H), 4.68 (dd, *J* = 6.7, 1.7 Hz, 1H), 3.74 (s, 3H), 3.67 (s, 3H), 3.65 (s, 3H), 3.63 (s, 3H), 3.54 (s, 3H), 3.51 (s, 3H), 3.46 (s, 3H), 3.39 (s, 6H), 3.38 (s, 3H).

**<sup>13</sup>C NMR** (100MHz, CDCl<sub>3</sub>) : δ = 192.4, 191.7, 166.1, 165.0, 156.1, 155.3, 152.1, 151.6, 142.1 (+), 141.4 (+), 134.7, 133.1, 132.4 (+), 130.4 (+), 130.2 (+), 129.7 (+), 129.5 (+), 129.2 (+), 124.7 (+), 124.4 (+), 123.9 (+), 120.5 (+), 120.3 (+), 110.4 (+), 110.3 (+), 90.9, 90.6, 65.7, 64.6, 55.4 (+), 55.3 (+), 51.8 (+), 51.6 (+), 51.5 (+), 51.0 (+), 50.7 (+), 50.5 (+), 49.8 (+), 44.8, 44.2.

**Αντιδράσεις του διμερούς 196β με ακετυλενικά διενόφιλα 183 με θέρμανση στους 200 °C σε κλειστό δοκιμαστικό σωλήνα.**

**Γενική Μέθοδος :** Αιώρημα του διμερούς **196β** (0.63 mmol) και περίσσειας ακετυλενίου **183** (5.5 – 10.2 mmol) σε *ο*-ξυλόλιο (2 mL) θερμαίνεται στους 200 °C για 3.5 - 6 h σε κλειστό δοκιμαστικό σωλήνα με βαριά τοιχώματα. Ο διαλύτης απομακρύνεται στον περιστροφικό εξάτμιστή. Το υπόλειμμα χρωματογραφείται [flash silica gel, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> - EtOAc (8:1), CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> - EtOAc (4:1)] και δίνει την τρικυκλο[3.3.0.0]οκτενόνη **206**.

Ο **(E)-3-(2,2-διμεθοξυ-1-οξο-3-φαινυλ-1,2,2a,2a,2b,4a-εξυδροκυκλοπροπα[cd]πενταλενιο-4-υλ)ακρυλικός μεθυλεστέρας 206α** παρασκευάστηκε (0.21g, 50% απόδοση), σύμφωνα με την ανωτέρω γενική μέθοδο παρασκευής, χρησιμοποιώντας αιώρημα διμερούς **196β** (0.30 g, 0.67 mmol) και φαινυλοακετυλενίου **183α** (1.00g, 9.8 mmol) σε *ο*-ξυλόλιο (2 mL) με θέρμανση για 6 h.



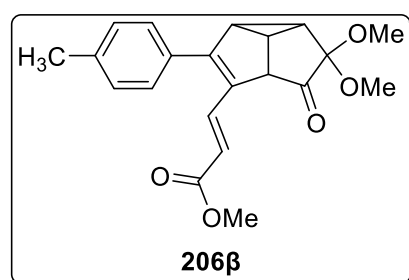
**IR** (KBr) :  $\tilde{\nu}$  = 3034 cm<sup>-1</sup>, 2943, 2835, 1751, 1714, 1620, 1440, 1319, 1260, 1172, 1116, 1065, 985, 761, 735, 698 <sup>145</sup>

**<sup>1</sup>H NMR** (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) : δ = 7.48 – 7.42 (m, 6H), 6.09 (d, *J* = 15.6 Hz, 1H), 3.90 (d, *J* = 5.3 Hz, 1H), 3.72 (s, 3H), 3.49 (s, 3H), 3.12 (s, 3H), 2.90 (d, *J* = 13.7, 6.3 Hz, 1H), 2.69 (dd, *J* = 7.3, 6.1 Hz, 1H), 2.40 – 2.33 (m, 1H).

$^{13}\text{C}$  NMR (100MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  = 201.5, 167.6, 151.9, 135.6 (+), 135.2, 129.0, 128.9 (+), 128.4 (+), 128.5 (+), 119.1 (+), 100.7, 57.0 (+), 51.4 (+), 51.2 (+), 50.2 (+), 38.0 (+), 31.1 (+), 30.3 (+).

HRMS (ESI-TOF) :  $\text{MNa}^+$  , βρέθηκε 363.1213,  $\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{O}_5\text{Na}$  απαιτεί 363.1203.

Ο (E)-3-(2,2-διμεθοξυ-1-οξο-3-(π-φαινυλο)-1,2,2a,2a1,2b,4a-εξυδροκυκλοπροπα [cd]πενταλενιο-4-υλ)ακρυλικός μεθυλεστέρας **206β** παρασκευάστηκε (0.26 g, 48% απόδοση), σύμφωνα με την ανωτέρω γενική μέθοδο παρασκευής, χρησιμοποιώντας αιώρημα διμερούς **196β** (0.30 g, 0.67 mmol) και π-μεθυλοφαινυλοακετυλενίου **183δ** (1.00 g, 8.6 mmol) σε ο-ξυλόλιο (2 mL) με θέρμανση για 3.5 h.



$^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  = 7.47 (d,  $J$  = 16.1 Hz, 1H), 7.32 και 7.25 (AA'BB' σύστημα, 4H), 6.08 (d,  $J$  = 16.1 Hz, 1H), 3.88 (d,  $J$  = 5.8 Hz, 1H), 3.72 (s, 3H), 3.54 (s, 3H), 3.15 (s, 3H), 2.96 - 2.91 (m, 1H), 2.74 - 2.71 (1H), 2.41 (s, 3H), 2.37 - 2.33 (m, 1H).

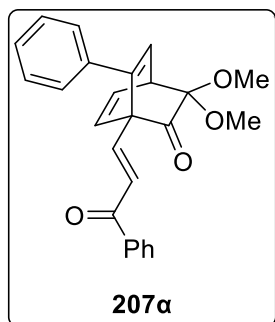
$^{13}\text{C}$  NMR (100MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  = 201.5, 167.7, 152.3, 138.9, 136.2 (+), 132.4, 129.3 (+), 128.6 (+), 125.8, 119.0 (+), 100.9, 57.3 (+), 51.5 (+), 51.4 (+), 50.6 (+), 38.0 (+), 31.1 (+), 30.2 (+), 21.4 (+).

#### 4.7 Διμοριακές αντιδράσεις rDA/DA της (1S,4S,4aS,8aR)-5,5,9,9-τετραμεθοξυ-1,7-δις-((E)-3-οξο-3-φαινυλπροπ-1-εν-1-υλ)-1,4a,5,8a-τετραϋδρο-1,4-αιθανοναφθαλενο-6,10(4H)- διόνης **196γ** με ακετυλενικά διενόφιλα **183**.

Αντίδρασεις του διμερούς **196γ** με ακετυλενικά διενόφιλα **183** με βρασμό σε τολουόλιο.

Γενική Μέθοδος : Αιώρημα του διμερούς **196γ** (0.53 mmol) και περίσσειας αλκινίου **183** (5.0 – 14.3 mmol) σε τολουόλιο (10 ml) βράζεται στους 110 °C για 15 – 48 h. Ο διαλύτης απομακρύνεται στον περιστροφικό εξατμιστή. Το υπόλειμμα χρωματογραφείται [flash silica gel,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  - EtOAc (8:1),  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  - EtOAc (4:1)] και δίνει την δίκυκλο[2.2.2]οκταδιενόνη **207**.

Ο (E)-3-((1S,4S)-8,8-διμεθοξυ-7-οξο-2-φαινυλοδικυκλο[2.2.2]οκτα-2,5-διεν-1-υλ)ακρυλικός μεθυλεστέρας **205a** παρασκευάστηκε (0.25 g, 61% απόδοση), σύμφωνα με την ανωτέρω γενική μέθοδο παρασκευής, χρησιμοποιώντας αιώρημα διμερούς **196γ** (0.30 g, 0.53 mmol) και φαινυλοακετυλενίου **183a** (1.0g, 9.8 mmol) σε τολουόλιο (10 ml). Το μίγμα της αντίδρασης βράζεται για 20 h.



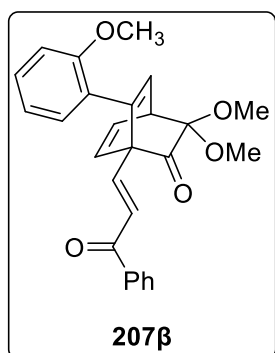
**IR** (Neat) :  $\tilde{\nu}$  = 3060  $\text{cm}^{-1}$  , 2944, 1732, 1674, 1624, 1598, 1448, 1302, 1216, 1138, 1064, 1036, 988, 766, 736 <sup>145</sup>

**<sup>1</sup>H NMR** (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  = 7.68 – 7.66 (m, 2H), 7.54 – 7.50 (m, 1H), 7.40 – 7.37 (m, 2H), 7.35 – 7.29 (m, 4H), 7.09 – 7.07 (m, 2H), 6.93 (d,  $J$  = 16.6 Hz, 1H), 6.71 – 6.67 (m, 1H), 6.54 (dd,  $J$  = 7.3, 1.9 Hz, 1H), 6.44 (d,  $J$  = 6.5 Hz, 1H), 4.15 – 4.11 (m, 1H), 3.43 (s, 3H), 3.40 (s, 3H).

**<sup>13</sup>C NMR** (100MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  = 193.1, 191.2, 145.4, 142.4 (+), 137.4, 136.4, 133.7 (+), 132.7 (+), 132.2 (+), 130.6 (+), 130.3 (+), 128.8 (+), 128.6 (+), 128.4 (+), 128.2 (+), 127.8 (+), 91.3, 63.7, 50.4 (+), 50.2 (+), 43.4 (+).

**HRMS** (ESI-TOF) :  $\text{MNa}^+$  , βρέθηκε 409.1412,  $\text{C}_{25}\text{H}_{22}\text{O}_4\text{Na}$  απαιτεί 409.1410.

Η **(1S,4S)-3,3-διμεθοξυ-6-(2-μεθοξυφαινυλο)-1-((E)-3-οξο-3-φαινυλοπροπ-1-εν-1-υλ)δικυκλο[2.2.2]οκτα-5,7-διεν-2-ονη 207β** παρασκευάστηκε (0.19 g, 43% απόδοση), σύμφωνα με την ανωτέρω γενική μέθοδο παρασκευής, χρησιμοποιώντας αιώρημα διμερούς **196γ** (0.30 g, 0.53 mmol) και *ο*-μεθοξυφαινυλοακετυλενίου **183γ** (1.0 g, 7.58 mmol) σε τολουόλιο (10 ml). Το μίγμα της αντίδρασης βράζεται για 24 h.

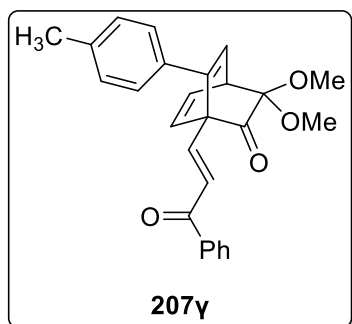


**<sup>1</sup>H NMR** (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  = 7.52 – 7.47 (m, 3H), 7.39 – 7.33 (m, 3H), 7.29 – 7.25 (m, 1H), 7.09 (d,  $J$  = 7.3 Hz, 1H), 6.98 – 6.94 (m, 1H), 6.75 (d,  $J$  = 8.3 Hz, 1H), 6.69 – 6.64 (m, 2H), 6.41 – 6.38 (m, 2H), 4.10 – 4.07 (m, 1H), 3.67 (s, 3H), 3.41 (s, 3H), 3.40 (s, 3H).

**<sup>13</sup>C NMR** (100MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  = 192.4, 191.3, 156.3, 144.4, 142.8 (+), 137.7, 133.8 (+), 133.6 (+), 132.6 (+), 130.0 (+), 129.9 (+), 129.7 (+), 128.8 (+), 128.6 (+), 128.3 (+), 126.2, 120.6 (+), 110.4 (+), 91.3,

63.9, 55.0 (+), 50.5 (+), 50.0 (+), 43.4 (+).

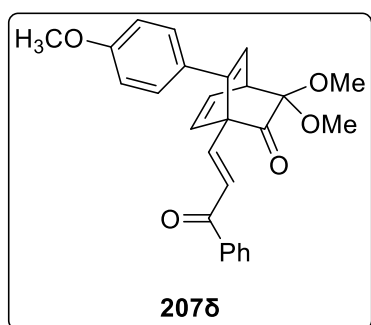
Η **(1S,4S)-3,3-διμεθοξυ-1-((E)-3-οξο-3-φαινυλοπροπ-1-εν-1-υλ)-6-(π-φαινυλο)δικυκλο[2.2.2]οκτα-5,7-διεν-2-όνη 207γ** παρασκευάστηκε (0.36 g, 85% απόδοση), σύμφωνα με την ανωτέρω γενική μέθοδο παρασκευής, χρησιμοποιώντας αιώρημα διμερούς **196γ** (0.30 g, 0.53 mmol) και *π*-μεθυλοφαινυλοακετυλενίου **183δ** (1.0 g, 8.6 mmol) σε τολουόλιο (10 ml). Το μίγμα της αντίδρασης βράζεται για 24 h.



**<sup>1</sup>H NMR** (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) : δ = 7.69 και 7.12 (AA'BB' σύστημα, 4H), 7.55 – 7.52 (m, 1H), 7.41 – 7.37 (m, 2H), 7.33 (d, *J* = 16.6 Hz, 1H), 6.99 (s, 2H), 6.94 (d, *J* = 16.6 Hz, 1H), 6.70 (m, 1H), 6.54 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H), 6.41 (d, *J* = 6.5 Hz, 1H), 4.11 – 4.08 (m, 1H), 3.43 (s, 3H), 3.40 (s, 3H), 2.34 (s, 3H).

**<sup>13</sup>C NMR** (100MHz, CDCl<sub>3</sub>) : δ = 193.2, 191.2, 145.3, 142.5 (+), 137.6, 137.5, 133.6 (+), 133.4 (+), 132.7 (+), 132.1 (+), 130.1 (+), 128.9 (+), 128.8 (+), 128.5 (+), 128.4 (+), 91.3, 63.8, 50.4 (+), 50.2 (+), 43.3 (+), 21.2 (+).

Η **(1S,4S)-3,3-διμεθοξυ-6-(4-μεθοξυφαινυλο)-1-((E)-3-οξο-3-φαινυλοπροπ-1-εν-1-υλ)δικυκλο[2.2.2]οκτα-5,7-διεν-2-όνη 207δ** παρασκευάστηκε (0.26 g, 59% απόδοση), σύμφωνα με την ανωτέρω γενική μέθοδο παρασκευής, χρησιμοποιώντας αιώρημα διμερούς **196γ** (0.30 g, 0.53 mmol) και π-μεθοξυφαινυλοακετυλενίου **183ε** (1.0 g, 7.58 mmol) σε τολουόλιο (10 ml). Το μίγμα της αντίδρασης βράζεται για 24 h.



**IR** (Neat) :  $\tilde{\nu}$  = 3060 cm<sup>-1</sup>, 2981, 2941, 2835, 1731, 1606, 1508, 1245, 1045, 1035.

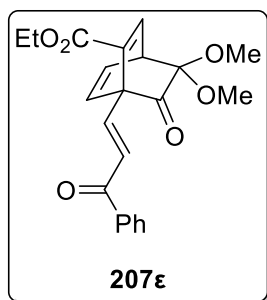
**<sup>1</sup>H NMR** (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) : δ = 7.74 – 7.72 (m, 2H), 7.53 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.43 – 7.398 (m, 3H), 7.04 – 7.00 (m, 2H), 7.01 και 6.84 (AA'BB' σύστημα, 4H), 6.93 (s, 1H), 6.70 – 6.66 (m, 1H), 6.55 (dd, *J* = 7.5, 1.8 Hz, 1H), 6.39 (d, *J* = 6.5 Hz, 1H), 4.11 – 4.07 (m, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.43 (s, 3H),

3.40 (s, 3H).

**<sup>13</sup>C NMR** (100MHz, CDCl<sub>3</sub>) : δ = 193.2, 191.2, 159.3, 145.0, 142.6 (+), 137.5, 133.6 (+), 132.7 (+), 132.0 (+), 130.0 (+), 129.9 (+), 129.7 (+), 128.8 (+), 128.5, 128.4 (+), 113.7 (+), 91.3 (+), 63.9, 55.3 (+), 50.4 (+), 50.2 (+), 43.3 (+).

**HRMS** (ESI-TOF) : MNa<sup>+</sup>, βρέθηκε 439.1503, C<sub>26</sub>H<sub>24</sub>O<sub>5</sub>Na απαιτεί 439.1516.

.Ο **(1S,4S)-8,8-διμεθόξυ-7-οξο-1-((E)-3-οξο-φαινυλοπροπ-1-εν-1-υλ)δικυκλο[2.2.2] οκτα-2,5-διενε-2-καρβοξυλικός αιθυλεστέρας 207ε** παρασκευάστηκε (0.06 g, 15% απόδοση), σύμφωνα με την ανωτέρω γενική μέθοδο, χρησιμοποιώντας αιώρημα διμερούς **196γ** (0.30 g, 0.53 mmol) και προπιονικού αιθυλεστέρα **183στ** (1.0 g, 10.0 mmol) σε τολουόλιο (10 mL). Το μίγμα της αντίδρασης βράζεται για 24 h.

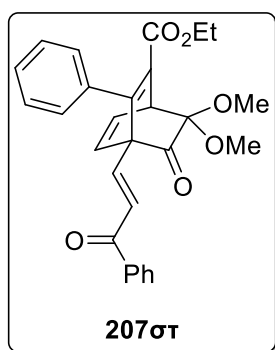


**IR** (KBr) :  $\tilde{\nu}$  = 3058  $\text{cm}^{-1}$ , 2979, 2941, 2837, 1731, 1685, 1596, 1456, 1448, 1269, 1213, 1076, 754.

**$^1\text{H}$  NMR** (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  = 8.02 – 8.00 (m, 2H), 7.85 (d,  $J$  = 15.9 Hz, 1H), 7.58 – 7.47 (m, 3H), 7.37 (d,  $J$  = 6.8 Hz, 1H), 7.02 (d,  $J$  = 16.3 Hz, 1H), 6.60 – 6.53 (m, 2H), 4.18 – 4.12 (m, 3H), 3.36 (s, 6H), 1.27 – 1.22 (m, 3H).

**$^{13}\text{C}$  NMR** (100MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  = 192.0, 191.5, 163.5, 143.1 (+), 142.7 (+), 137.7, 136.9, 132.7 (+), 132.6 (+), 131.8 (+), 129.0 (+), 128.5 (+), 127.6 (+), 90.3, 61.3 (-), 60.9, 50.6 (+), 50.1 (+), 43.7 (+), 14.1 (+).

.O (1S,4S)-7,7-διμεθοξυ-8-οξο-4-((E)-3-οξο-3-φαινυλπροπ-1-εν-1-υλ)-3-φαινυλοδικυκλο[2.2.2]οκτα-2,5-διενε-2-καρβοξυλικός αιθλεστεράς **207στ** παρασκευάστηκε (0.39 g, 80% απόδοση), σύμφωνα με την ανωτέρω γενική μέθοδο, χρησιμοποιώντας αιώρημα διμερούς **196γ** (0.30 g, 0.53 mmol) και φαινυλοπροπιονικού αιθλεστερά **1830** (1.0 g, 5.7 mmol) σε τολουόλιο (10 mL). Το μίγμα της αντίδρασης βράζεται για 48 h.



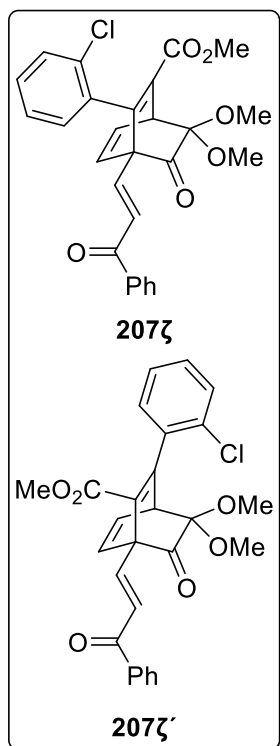
**IR** (Neat) :  $\tilde{\nu}$  = 3058  $\text{cm}^{-1}$ , 2979, 2943, 2837, 1730, 1712, 1596, 1446, 1251, 1145, 1066, 734.

**$^1\text{H}$  NMR** (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  = 7.49 – 7.46 (m, 3H), 7.35 – 7.31 (m, 5H), 6.95 – 6.89 (m, 3H), 6.82 – 6.76 (m, 2H), 6.55 (dd,  $J$  = 7.4, 1.8 Hz, 1H), 4.75 (dd,  $J$  = 6.6, 1.8 Hz, 1H), 3.99 – 3.93 (m, 2H), 3.46 (s, 3H), 3.39 (s, 3H), 0.87 – 0.83 (m, 3H).

**$^{13}\text{C}$  NMR** (100MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  = 192.5, 191.7, 164.4, 152.8, 141.4 (+), 137.1, 136.0, 134.5 (+), 132.6, 132.5 (+), 130.8 (+), 130.4 (+), 128.5 (+), 128.1 (+), 128.0 (+), 127.9 (+), 127.7 (+), 90.8, 65.9, 60.8 (-), 50.7 (+), 50.6 (+), 44.3 (+), 13.4 (+).

**HRMS** (ESI-TOF) :  $\text{MNa}^+$ , βρέθηκε 481.1618,  $\text{C}_{28}\text{H}_{26}\text{O}_6\text{Na}$  απαιτεί 481.1622.

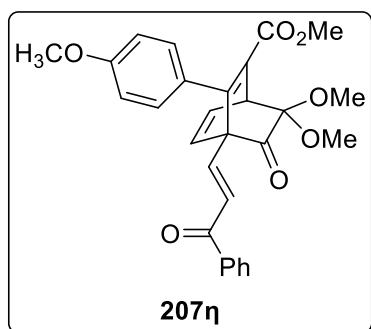
O (1S,4S)-3-(2-χλωροφαινυλο)-7,7-διμεθοξυ-8-οξο-4-((E)-3-οξο-3-φαινυλοπροπ-1-εν-1-υλ)δικυκλο[2.2.2]οκτα-2,5-διενε-2-καρβοξυλικός μεθυλεστεράς **207ζ** και ο (1S,4S)-3-(2-χλωροφαινυλο)-8,8-διμεθοξυ-7-οξο-1-((E)-3-οξο-3-φαινυλοπροπ-1-εν-1-υλ)δικυκλο[2.2.2]οκτα-2,5-διενε-2-καρβοξυλικός μεθυλεστεράς **207ζ'** παρασκευάστηκαν (0.33 g (0,22 g : 0,11 g), 66% (44:22) απόδοση), σύμφωνα με την ανωτέρω γενική μέθοδο, χρησιμοποιώντας αιώρημα διμερούς **196γ** (0.30 g, 0.53 mmol) και ο-χλωροφαινυλοπροπιονικού μεθυλεστερά **183ια** (1.0 g, 5.15 mmol) σε τολουόλιο (10 mL). Το μίγμα της αντίδρασης βράζεται για 24 h.



<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) : δ = 7.57 – 7.55 (m, 3H), 7.53 – 7.51 (m, 4H), 7.39 – 7.34 (m, 6H), 7.30 – 7.24 (m, 5H), 6.96 – 6.94 (m, 3H), 6.92 – 6.90 (m, 1H), 6.81 – 6.79 (m, 1H), 6.75 – 6.72 (m, 1H), 6.61 (dd, *J* = 7.3, 1.8 Hz, 1H), 6.52 (dd, *J* = 7.3, 1.9 Hz, 1H), 4.81 (dd, *J* = 6.6, 1.9 Hz, 1H), 4.78 (dd, *J* = 6.6, 1.7 Hz, 1H), 3.56 (s, 6H), 3.46 (s, 3H), 3.43 (s, 3H), 3.42 (s, 3H), 3.41 (s, 3H).

<sup>13</sup>C NMR (100MHz, CDCl<sub>3</sub>) : δ = 192.1, 191.7, 191.6, 191.1, 151.5, 150.9, 140.4, 139.8, 135.0, 132.9, 132.8, 132.7, 132.6, 131.8, 131.4, 130.7, 130.5, 129.6, 129.4, 129.2, 128.8, 128.7, 128.6, 128.4, 126.7, 126.6, 90.8, 90.3, 65.7, 65.4, 52.1, 50.8, 50.7, 50.6, 49.9, 44.7, 44.1.

Ο (1*S*,4*S*)-7,7-διμεθοξυ-3-(4-μεθοξυφαινυλο)-8-οξο-4-((*E*)-3-οξο-3-φαινυλοπροπ-1-εν-1-υλ)δικυκλο[2.2.2]οκτα-2,5-διεν-2-καρβοξυλικός μεθυλεστέρας **207η** παρασκευάστηκε (0.42 g, 84% απόδοση), σύμφωνα με την ανωτέρω γενική μέθοδο παρασκευής, χρησιμοποιώντας αιώρημα διμερούς **196γ** (0.30 g, 0.53mmol) και π-μεθοξυφαινυλοπροπιονικού μεθυλεστέρα **183ι** (1.0 g, 5.26 mmol) σε τολουόλιο (10 ml). Το μίγμα της αντίδρασης βράζεται για 15 h.



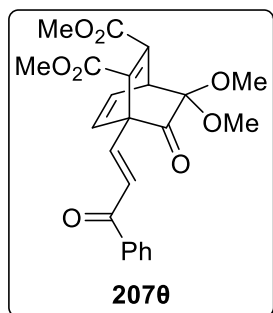
<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) : δ = 8.03 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.58 – 7.55 (m, 3H), 7.52 – 7.49 (m, 1H), 7.39 – 7.35 (m, 3H), 6.97 – 6.93 (m, 2H), 6.83 (d, *J* = 16.5 Hz, 1H), 6.77 – 6.75 (m, 1H), 6.55 (dd, *J* = 7.5, 1.6 Hz, 1H), 4.73 (dd, *J* = 6.9, 2.1 Hz, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.57 (s, 3H), 3.46 (s, 3H), 3.40 (s, 3H).

<sup>13</sup>C NMR (100MHz, CDCl<sub>3</sub>) : δ = 192.5, 191.6, 165.0, 159.8, 159.4, 153.1, 141.5 (+), 137.2, 134.1 (+), 132.7 (+), 130.6 (+), 130.5 (+), 129.9 (+), 129.3 (+), 128.9 (+), 128.6 (+), 128.5 (+), 128.4 (+), 113.6 (+), 90.7, 66.2, 55.2 (+), 51.9 (+), 50.7 (+), 50.6 (+), 44.5 (+), 39.6 (+), 36.9 (+).

Ο (1*S*,4*S*)-8,8-διμεθοξυ-7-οξο-1-((*E*)-3-οξο-3-φαινυλπροπ-1-εν-1-υλ)δικυκλο[2.2.2] οκτα-2,5-διενο-2,3-δικαρβοξυλικός διμεθυλεστέρας **207θ** παρασκευάστηκε (0.36 g, 79% απόδοση), σύμφωνα με τη γενική μέθοδο, χρησιμοποιώντας αιώρημα διμερούς **196γ** (0.30 g,



0.53 mmol) και ακετυλενοδικαρβοξυλικού διμεθυλεστέρα **183δ** (1.0 g, 7.05 mmol) σε τολουόλιο (10 mL). Το μίγμα της αντίδρασης βράζεται για 20 h.



**IR** (KBr) :  $\tilde{\nu}$  = 3066  $\text{cm}^{-1}$ , 2954, 1730, 1676, 1598, 1438, 1332, 1276, 1248, 1218, 1150, 1068, 1016, 978.

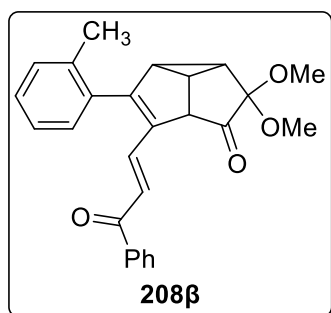
**$^1\text{H}$  NMR** (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  = 7.98 – 7.96 (m, 2H), 7.61 – 7.58 (m, 3H), 7.45 (d,  $J$  = 16.4 Hz, 1H), 7.21 (d,  $J$  = 16.4 Hz, 1H), 6.72 – 6.69 (m, 1H), 6.41 (d,  $J$  = 6.9 Hz, 1H), 4.67 (dd,  $J$  = 6.4, 1.7 Hz, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.73 (s, 3H), 3.37 (s, 3H), 3.36 (s, 3H).

**$^{13}\text{C}$  NMR** (100MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  = 189.94, 189.92, 165.3, 162.7, 144.9, 138.1 (+), 137.0, 134.1 (+), 133.6, 133.1, 131.5 (+), 131.2 (+), 128.7 (+), 128.6 (+), 89.8, 62.0, 52.7 (+), 52.6 (+), 50.8 (+), 50.2 (+), 43.7 (+).

**HRMS** (ESI-TOF) :  $\text{MNa}^+$ , βρέθηκε 449.1205,  $\text{C}_{23}\text{H}_{22}\text{O}_8\text{Na}$  απαιτεί 449.1207.

**Αντιδράσεις του διμερούς 196γ με ακετυλενικά διενόφια 183 με θέρμανση στους 200 °C σε κλειστό δοκιμαστικό σωλήνα. Γενική Μέθοδος :** Αιώρημα του διμερούς **196γ** (0.53 mmol) και περίσσειας ακετυλενίου **183** (5.5 – 10.2 mmol) σε *ο*-ξυλόλιο (2 mL) θερμαίνεται στους 200 °C για 1 – 5.5 h σε κλειστό δοκιμαστικό σωλήνα με βαριά τοιχώματα. Ο διαλύτης απομακρύνεται στον περιστροφικό εξατμιστή. Το υπόλειμμα χρωματογραφείται [flash silica gel,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  - EtOAc (8:1),  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  - EtOAc (4:1)] και δίνει την τρικυκλο[3.3.0.0]οκτενόνη **208**.

Η **(E)-2,2-διμεθοξυ-4-(3-οξο-3-φαινυλοπροπ-1-εν-1-υλ)-3-(ο-φαινυλο)-2a,2a1,2b,4a-τετραϋδροκυκλοπροπα[cd]πενταλεν-1(2H)-όνη 208β** παρασκευάστηκε (0.18 g, 42% απόδοση), σύμφωνα με τη γενική μέθοδο, χρησιμοποιώντας αιώρημα διμερούς **196γ** (0.30 g, 0.53 mmol) και *ο*-μεθυλοφαινυλοακετυλενίου **183β** (1.0 g, 8.62 mmol) σε τολουόλιο (10 mL). Το μίγμα της αντίδρασης βράζεται για 3 h.

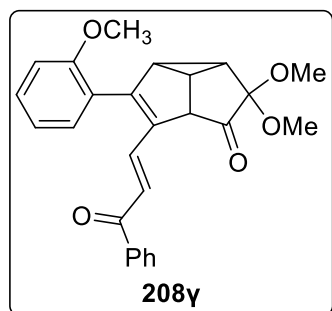


**$^1\text{H}$  NMR** (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  = 8.04 – 8.02 (m, 3H), 7.77 (d,  $J$  = 14.9 Hz, 1H), 7.54 (d,  $J$  = 4.8 Hz, 1H), 7.47 - 7.44 (m, 2H), 7.34 (d,  $J$  = 7.6 Hz, 1H), 6.91 – 6.89 (m, 1H), 6.77 (d,  $J$  = 16.3 Hz, 1H), 6.73 – 6.69 (m, 1H), 6.37 – 6.34 (m, 1H), 4.02 (d,  $J$  = 5.7 Hz, 1H), 3.58 (s, 3H), 3.26 (s, 3H), 3.10 – 3.04 (m, 1H), 2.73 – 2.70 (m, 1H), 2.38 (s, 3H), 2.34 – 2.33 (m, 1H).

**$^{13}\text{C}$  NMR** (100MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  = 202.1, 191.9, 190.0, 154.8, 145.4, 141.7, 140.1 (+), 138.2, 135.6 (+), 134.6, 132.7 (+), 132.6 (+), 132.1 (+), 130.6 (+), 130.1 (+), 129.6 (+), 128.8 (+),

128.7 (+), 128.6 (+), 128.5 (+), 128.3 (+), 125.9 (+), 125.7 (+), 123.6 (+), 122.8 (+), 121.7 (+), 119.7 (+), 112.0 (+), 101.2, 57.1 (+), 51.4 (+), 50.6 (+), 38.4, 32.3, 30.9 (+), 20.2 (+).

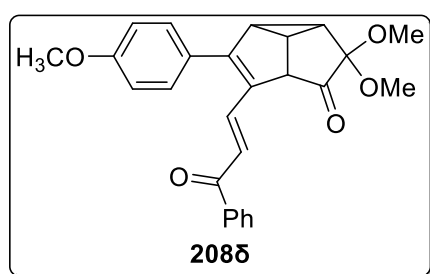
Η **(E)-2,2-διμεθοξυ-4-(3-οξο-3-φαινυλοπροπ-1-εν-1-υλ)-3-(ο-φαινυλο)-2a,2a1,2b,4a-τετραϋδροκυκλοπροπα[cd]πενταλεν-1(2H)-όνη 208β** παρασκευάστηκε (0.17 g, 39% απόδοση), σύμφωνα με τη γενική μέθοδο, χρησιμοποιώντας αιώρημα διμερούς **196γ** (0.30 g, 0.53 mmol) και ο-μεθοξυφαινυλοακετυλενίου **183γ** (1.0 g, 7.58 mmol) σε τολουόλιο (10 mL). Το μίγμα της αντίδρασης βράζεται για 2 h.



**<sup>1</sup>H NMR** (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) : δ = 8.06 – 8.02 (m, 4H), 7.77 (d, *J* = 15.8 Hz, 1H), 7.40 – 7.35 (m, 1H), 7.26 (d, *J* = 14.3 Hz, 1H), 7.22 – 7.20 (m, 1H), 7.11 (dd, *J* = 7.5, 1.5 Hz, 1H), 7.02 – 6.99 (m, 1H), 6.91 – 6.89 (m, 1H), 3.99 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 3.93 (s, 3H), 3.90 (s, 3H), 3.58 (s, 3H), 3.21 (s, 3H), 3.12 – 3.09 (m, 1H), 3.06 – 3.01 (m, 1H), 2.29 – 2.25 (m, 1H).

**<sup>13</sup>C NMR** (100MHz, CDCl<sub>3</sub>) : δ = 202.7, 190.1, 157.3, 152.0, 146.9, 145.9, 140.1, 138.3, 136.1 (+), 132.6, 132.5 (+), 132.4 (+), 131.6 (+), 130.4 (+), 128.6, 128.5 (+), 122.3 (+), 121.7, 120.8, 119.7, 112.0 (+), 111.0, 101.1, 57.5 (+), 55.5 (+), 51.4 (+), 50.7 (+), 37.3 (+), 31.8 (+), 30.4 (+).

Η **(E)-2,2-διμεθοξυ-3-(4-μεθοξυφαινυλ)-4-(3-οξο-3-φαινυλοπροπ-1-εν-1-υλ)-2a,2a, 2b,4a-τετραϋδροκυκλοπροπα[cd]πενταλένιο-1(2H)-όνη 208δ** παρασκευάστηκε (0.25 g, 58% απόδοση), σύμφωνα με την ανωτέρω γενική μέθοδο παρασκευής, χρησιμοποιώντας αιώρημα διμερούς **196γ** (0.3 g, 0.53 mmol) και π-μεθοξυφαινυλοακετυλένιο **183ε** (1.0 g, 7.58 mmol) σε ο-ξυλόλιο (2 mL) με θέρμανση για 5.5 h.



**IR** (KBr) :  $\tilde{\nu}$  = 3057 cm<sup>-1</sup>, 2937, 2835, 1747, 1656, 1568, 1510, 1251, 1176, 1035, 838, 736.

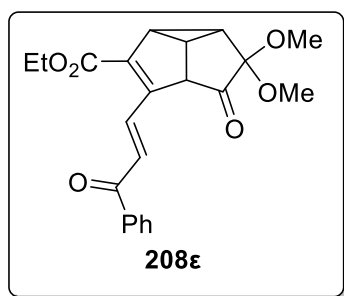
**<sup>1</sup>H NMR** (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) : δ = 8.06 – 8.04 (m, 2H), 7.67 (d, *J* = 15.5 Hz, 1H), 7.58 – 7.47 (m, 3H), 7.43 και 6.98 (AA'BB' σύστημα, 4H), 7.22 (d, *J* = 15.5 Hz, 1H), 4.00 (d, *J* = 5.9 Hz, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.56 (s, 3H), 3.15

(s, 3H), 2.99 – 2.94 (m, 1H), 2.78 – 2.75 (m, 1H), 2.40 – 2.36 (m, 1H).

**<sup>13</sup>C NMR** (100MHz, CDCl<sub>3</sub>) : δ = 202.1, 190.1, 160.3, 153.5, 138.4, 136.0 (+), 132.6 (+), 130.3 (+), 128.8, 128.6 (+), 128.5 (+), 127.8 (+), 122.8 (+), 114.2 (+), 101.1, 57.6 (+), 55.4 (+), 51.5 (+), 50.6 (+), 38.1 (+), 31.0 (+), 30.4 (+).

Ο **(E)-2,2-διμεθοξυ-1-οξο-4-(3-οξο-3-φαινυλοπροπ-1-εν-1-υλ)-1,2,2a,2a,2b,4a-εξαϋδροκυκλοπροπα[cd]πενταλένιο-3-καρβοξυλικός αιθυλεστέρας 208ε** παρασκευάστηκε

(0.26 g, 65% απόδοση), σύμφωνα με την ανωτέρω γενική μέθοδο παρασκευής, χρησιμοποιώντας αιώρημα διμερούς **196γ** (0.30 g, 0.53 mmol) και προπιονικού αιθυλεστέρα **183στ** (1.0 g, 10.0 mmol) σε *o*-ξυλόλιο (2 mL) με θέρμανση για 1 h.



**IR** (KBr) :  $\tilde{\nu}$  = 3064  $\text{cm}^{-1}$ , 2977, 2939, 1753, 1708, 1662, 1596, 1577, 1448, 1265, 1204, 1174, 1064, 1041, 983, 773 <sup>145</sup>

**<sup>1</sup>H NMR** (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  = 8.20 (d,  $J$  = 16.4 Hz, 1H), 8.03 – 8.00 (m, 2H), 7.52 – 7.48 (m, 3H), 7.30 (d,  $J$  = 16.0 Hz, 1H), 4.36 – 4.31 (m, 2H), 4.02 – 4.01 (m, 1H), 3.57 (s, 3H), 3.27 (s, 3H), 2.92 – 2.90 (m, 2H), 2.30 – 2.28 (m, 1H), 1.39 –

1.36 (m, 3H).

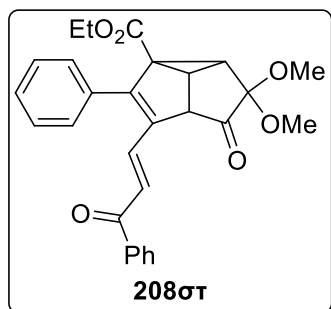
**<sup>13</sup>C NMR** (100MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  = 202.2, 190.2, 163.5, 143.2, 138.4, 137.8, 134.3 (+), 133.0 (+), 128.7 (+), 128.6 (+), 128.1 (+), 101.1, 61.3 (-), 58.5 (+), 51.1 (+), 51.0 (+), 34.9 (+), 30.9 (+), 30.3 (+), 14.3 (+).

O

**(E)-2,2-διμεθοξυ-1-οξο-4-(3-οξο-**

**3-φαινυλπροπ-1-εν-1-υλ)-3-φαινυλ-2,2α,2α,4ατετραϋδροκυκλοπροπα[cd]πενταλενιο-**

**2b(1H)-καρβοξυλικός αιθυλεστέρας 208στ** παρασκευάστηκε (0.15 g, 30% απόδοση), σύμφωνα με την ανωτέρω γενική μέθοδο παρασκευής, χρησιμοποιώντας αιώρημα διμερούς **196γ** (0.30 g, 0.53 mmol) και φαινυλοπροπιονικού αιθυλεστέρα **1830** (1.0 g, 5.75 mmol) σε *o*-ξυλόλιο (2 mL) με θέρμανση για 3.5 h.



**IR** (KBr) :  $\tilde{\nu}$  = 2993  $\text{cm}^{-1}$ , 2970, 2933, 2831, 1755, 1662, 1589, 1448, 1301, 1217, 1070, 993, 856, 765 <sup>145</sup>

**<sup>1</sup>H NMR** (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  = 8.04 – 8.00 (m, 2H), 7.53 – 7.38 (m, 9H), 7.30 – 7.22 (m, 1H), 4.10 (d,  $J$  = 5.7 Hz, 1H), 4.04 – 3.95 (m, 2H), 3.58 (s, 3H), 3.45 (d,  $J$  = 11.0 Hz, 1H), 3.33 – 3.28 (m, 1H), 3.13 (s, 3H), 0.86 – 0.80 (m, 3H).

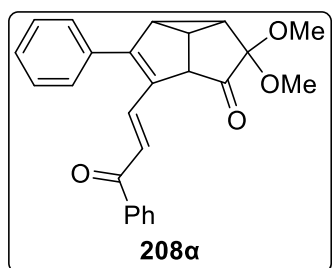
**<sup>13</sup>C NMR** (100MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  = 200.2, 189.8, 168.8, 152.3, 138.1, 135.6, 135.0 (+), 132.9 (+), 131.7 (+), 130.4, 128.5 (+), 128.6 (+), 128.3 (+), 127.9 (+), 125.2 (+), 100.3, 61.2 (-), 56.6 (+), 51.6 (+), 50.5 (+), 49.4, 39.9 (+), 37.1 (+), 13.5 (+).

**Θερμική ισομερείωση των δικυκλικών ενώσεων 207 προς τις τρικυκλικές ενώσεις 208.**

**Γενική Μέθοδος :** Αιώρημα της δικυκλικής ένωσης **207** (0.65, 0.85 - 0.89 mmol) σε *o*-ξυλόλιο (2 mL) θερμαίνεται στους 200 °C για 2 - 3 h σε κλειστό δοκιμαστικό σωλήνα με βαριά τοιχώματα. Ο διαλύτης απομακρύνεται στον περιστροφικό εξατμιστή. Το υπόλειμμα

χρωματογραφείται [flash silica gel, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> - EtOAc (8:1), CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> - EtOAc (4:1)] και δίνει την τρικυκλο[3.3.0.0]οκτενόνη **208**.

Η **(E)-2,2-διμεθοξυ-4-(3-οξο-3-φαινυλπροπ-1-εν-1-υλ)-3-φαινυλ-2a,2a,2b,4a-τετραϋδροκυκλοπροπα[cd]πανταλεν-1(2H)-όνη 208a** παρασκευάστηκε (0.146 g, 73% απόδοση), σύμφωνα με την ανωτέρω γενική μέθοδο παρασκευής, χρησιμοποιώντας αιώρημα της δικυκλικής ένωσης **207a** (0.20 g, 0.52 mmol) σε ο-ξυλόλιο (2 mL) με θέρμανση για 2 h.



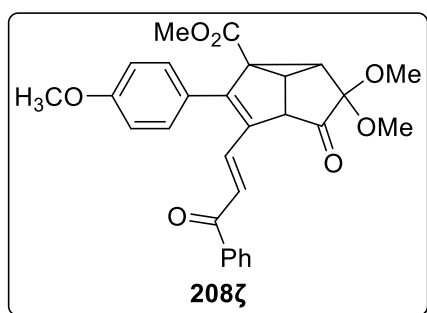
**IR** (KBr) :  $\tilde{\nu}$  = 3060 cm<sup>-1</sup>, 2939, 2831, 1751, 1654, 1570, 1446, 1265, 1066, 1037, 763<sup>145</sup>

**<sup>1</sup>H NMR** (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  = 8.06 – 8.04 (m, 2H), 7.64 (d,  $J$  = 15.3 Hz, 1H), 7.57 – 7.45 (m, 8H), 7.25 (d,  $J$  = 15.3 Hz, 1H), 4.04 (dd,  $J$  = 5.8, 1.1 Hz, 1H), 3.57 (s, 3H), 3.17 (s, 3H), 3.01 – 2.98 (m, 1H), 2.80 – 2.77 (m, 1H), 2.39 (m, 1H).

**<sup>13</sup>C NMR** (100MHz, CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  = 202.0, 190.1, 153.7, 138.3, 135.6 (+), 135.3, 132.7 (+), 130.2, 128.9 (+), 128.7 (+), 128.6 (+), 128.5 (+), 128.4 (+), 123.5 (+), 101.1, 57.7 (+), 51.5 (+), 50.6 (+), 38.3 (+), 31.3 (+), 30.5 (+).

**HRMS** (ESI-TOF) : MNa<sup>+</sup>, βρέθηκε 409.1410, C<sub>25</sub>H<sub>22</sub>O<sub>4</sub>Na απαιτεί 409.1396.

Ο **(E)-2,2-διμεθοξυ-3-(4-μεθοξυφαινυλο)-1-οξο-4-(3-οξο-3-φαινυλοπροπ-1-εν-1-υλ)-2,2a,2a1,4a-τετραϋδροκυκλοπροπα[cd]πενταλεν-2b(1H)-καρβοξυλικός μεθυλεστέρας 208ζ** παρασκευάστηκε (0.118 g, 59% απόδοση), σύμφωνα με την ανωτέρω γενική μέθοδο παρασκευής, χρησιμοποιώντας αιώρημα της δικυκλικής ένωσης **207η** (0.20 g, 0.42 mmol) σε ο-ξυλόλιο (2 mL) με θέρμανση για 3 h.

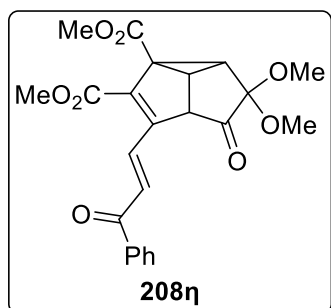


**<sup>1</sup>H NMR** (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  = 8.00 – 7.98 (m, 2H), 7.55 – 7.50 (m, 2H), 7.46 – 7.43 (m, 2H), 7.45 και 6.92 (AA'BB' σύστημα, 4H), 7.18 (d,  $J$  = 15.5 Hz, 1H), 4.06 – 4.04 (m, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.53 (s, 3H), 3.49 (s, 3H), 3.36 – 3.34 (m, 1H), 3.27 – 3.24 (m, 1H), 3.08 (m, 1H).

**<sup>13</sup>C NMR** (100MHz, CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  = 200.1, 189.8, 169.3, 159.8, 151.8, 141.5, 138.1, 135.2 (+), 132.8 (+), 130.7, 129.9 (+), 128.6 (+), 128.5 (+), 127.7, 124.8 (+), 113.8 (+), 100.3, 56.4 (+), 55.2 (+), 52.3 (+), 51.6 (+), 50.5 (+), 39.6 (+).

Ο **(E)-2,2-διμεθοξυ-1-οξο-4-(3-οξο-3-φαινυλπροπ-1-εν-1-υλ)-2,2a,2a1,4a-τετραϋδροκυκλοπροπα[cd]πενταλεν-2b,3(1H)-δικαρβοξυλικός διμεθυλεστέρας 208η**

παρασκευάστηκε (0.072 g, 24% απόδοση), σύμφωνα με την ανωτέρω γενική μέθοδο παρασκευής, χρησιμοποιώντας αώρημα της δικυκλικής ένωσης **207θ** (0.30 g, 0.70 mmol) σε ο-ξυλόλιο (2 mL) με θέρμανση για 2 h.



**IR** (KBr) :  $\tilde{\nu}$  = 3065  $\text{cm}^{-1}$ , 2953, 2842, 1729, 1665, 1602, 1580, 1441, 1241, 1115, 1053, 982, 769, 698 <sup>145</sup>

**<sup>1</sup>H NMR** (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  = 7.98 – 7.91 (m, 3H), 7.57 – 7.53 (m, 1H), 7.48 – 7.44 (m, 2H), 7.28 (d,  $J$  = 15.8 Hz, 1H), 4.06 – 4.03 (m, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.72 (s, 3H), 3.53 (s, 3H), 3.28 (s, 3H), 3.21 – 3.19 (m, 2H).

**<sup>13</sup>C NMR** (100MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  = 200.8, 189.6, 168.7, 163.7, 143.4, 137.5, 136.9, 133.2 (+), 133.0 (+), 129.1 (+), 128.7 (+), 128.6 (+), 100.2, 57.6 (+), 52.7 (+), 52.2 (+), 51.8 (+), 51.0 (+), 46.7, 39.1 (+), 37.2 (+).

**HRMS** (ESI-TOF) :  $\text{MNa}^+$ , βρέθηκε 449.1197,  $\text{C}_{23}\text{H}_{22}\text{O}_8\text{Na}$  απαιτεί 449.1207.

## 5. Περίληψη

Οι προστατευμένες ο-βενζοκινόνες (MOBs) **193**, **195α-γ**, που θεωρούνται παράγωγα των ο-κιννομεθιδίων (ο-QMs) **187**, **190α-γ**, έχουν ευρύτατα μελετηθεί για τις Diels-Alder αντιδράσεις τους. Οι MOBs είναι εξαιρετικά δραστικές και διμερίζονται ταχύτατα σε θερμοκρασία δωματίου. Τα διμερή των MOBs **194**, **196α-γ** συντίθενται από την Diels-Alder αντίδραση ενός μορίου MOB που δρα ως διένιο και ενός άλλου μορίου MOB που δρα ως διενόφιλο.

Οι rDA/DA αντιδράσεις των MOBs **195α-γ** με τα ακετυλενικά διενόφιλα **183** οδηγούν στις δικυκλο[2.2.2]οκταδιενόνες (**199**, **205**, **207**), όταν αιώρημα διμερούς **196α-γ** και περίσσειας ακετυλενίου **183** βράζεται σε τολουόλιο.

Οι rDA/DA αντιδράσεις πραγματοποιούνται επίσης με θέρμανση αιωρήματος διμερούς **196α-γ** και περίσσειας ακετυλενίου **183** στους 200 °C σε κλειστό δοκιμαστικό σωλήνα με βαριά τοιχώματα σε διαλύτη ο-ξυλόλιο. Σε αυτές τις αντιδράσεις, τα προϊόντα που απομονώνονται είναι οι τρικυκλο[3.3.0.0]οκτενόνες (**203**, **206**, **208**). Αντιθέτως, στην αντίδραση rDA/DA αιωρήματος διμερούς **194** και περίσσειας ακετυλενίου **183** στους 200 °C σε κλειστό δοκιμαστικό σωλήνα με βαριά τοιχώματα σε διαλύτη ο-ξυλόλιο τα προϊόντα που απομονώνονται είναι οι δικυκλο[2.2.2]οκταδιενόνες **198**.

Η υπόθεση ότι οι δικυκλο[2.2.2]οκταδιενόνες είναι ενδιάμεσες ενώσεις της δημιουργίας των τρικυκλο[3.3.0.0]οκτενονών, επιβεβαιώνεται με θέρμανση ενός αιωρήματος δικυκλικής ένωσης στους 200 °C σε κλειστό δοκιμαστικό σωλήνα με βαριά τοιχώματα σε διαλύτη ο-ξυλόλιο, που οδήγησε στην αντίστοιχη τρικυκλική ένωση.

Η θέρμανση τριών δικυκλικών προϊόντων (**199α**, **199ζ**, **199ι**) για μεγάλο χρονικό διάστημα σε θερμοκρασία 200 °C σε κλειστό δοκιμαστικό σωλήνα με βαριά τοιχώματα σε διαλύτη ο-ξυλόλιο οδήγησε στην απομόνωση των προϊόντων αποσύνθεσης (**204α**, **204β**, **204γ**) με απώλεια της διμεθοξυκετόνης.

## 6. Abstract

The masked *o*-benzoquinones (MOBs) **193**, **195 $\alpha$ - $\gamma$** , considered to be derivatives of *o*-quinomethiones (*o*-QMs) **187**, **190 $\alpha$ - $\gamma$** , have been widely studied for their Diels-Alder reactions. MOBs are highly reactive and rapidly dimerize at room temperature. The dimers of MOBs **194**, **196 $\alpha$ - $\gamma$**  are synthesized by the DA reaction of one MOB molecule acting as a diene and another MOB molecule acting as a dienophile.

The rDA/DA reactions of MOBs **195 $\alpha$ - $\gamma$**  with acetylenic dienophiles **183** lead to the bicyclo[2.2.2]octadienones (**199**, **205**, **207**) when a suspension of dimer **196 $\alpha$ - $\gamma$**  and excess acetylene **183** is boiled in toluene.

The rDA/DA reactions are also carried out by heating a suspension of dimer **196 $\alpha$ - $\gamma$**  and excess acetylene **183** at 200 °C in a closed heavy-walled test tube in an *o*-xylene solvent. In these reactions, the products isolated are tricyclo[3.3.0.0]octenones (**203**, **206**, **208**). In contrast, in the rDA/DA reaction of a suspension of dimer **194** and excess acetylene **183** at 200 °C in a heavy-walled closed test tube in *o*-xylene solvent, the products isolated are the bicyclo[2.2.2]octadienones **198**.

The hypothesis that bicyclo[2.2.2]octadienones are intermediate compounds in the formation of tricyclo[3.3.0.0]octenones is confirmed by heating a suspension of a bicyclic compound at 200 °C in a closed heavy-walled test tube in *o*-xylene solvent, which led to the corresponding tricyclic compound.

Heating three bicyclic products (**199 $\alpha$** , **199 $\zeta$** , **199 $\iota$** ) for a long time at 200 °C in a closed heavy-walled test tube in *o*-xylene solvent led to the isolation of the decomposition products (**204 $\alpha$** , **204 $\beta$** , **204 $\gamma$** ) with loss of dimethoxyketone.

## 7. Βιβλιογραφία :

- (1) David Klein. *Organic Chemistry*, 2nd ed.; 2015.
- (2) McMurry J.; *Organic Chemistry*; 2012; Vol. 9.
- (3) Carey, F. A.; Sundberg, R. J. *Advanced Organic Chemistry: Part B: Reactions and Synthesis*, 5th ed.; 2007.
- (4) Danishefsky, S.; Kitahara, T. Useful Diene for the Diels-Alder Reaction. *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, *96*, 7807–7808.
- (5) Savard, J.; Brassard, P. Regiospecific Syntheses of Quinones Using Vinylketene Acetals Derived from Unsaturated Esters. *Tetrahedron Lett* **1979**, *20*, 4911–4914.
- (6) Kozmin, S. A.; Rawal, V. H. Preparation and Diels–Alder Reactivity of 1-Amino-3-Siloxy-1,3-Butadienes. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 5252–5253.
- (7) Nicolaou, K. C.; Snyder, S. A.; Montagnon, T.; Vassilikogiannakis, G. The Diels-Alder Reaction in Total Synthesis. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 1668–1698.
- (8) Ashby, E. C.; Chao, L.-Chung.; Neumann, H. M. Organometallic Reaction Mechanisms. XII. Mechanism of Methylmagnesium Bromide Addition to Benzonitrile. *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *95*, 4896–4904.
- (9) Houk, K. N.; Luskus, L. J. Influence of Steric Interactions on Endo Stereoselectivity. *J. Am. Chem. Soc.* **1971**, *93*, 4606–4607.
- (10) Williamson, K. L.; Hsu, Y.-F. L. Stereochemistry of the Diels-Alder Reaction. II. Lewis Acid Catalysis of Syn-Anti Isomerism. *J. Am. Chem. Soc.* **1970**, *92*, 7385–7389.
- (11) Kobuke, Y.; Sugimoto, T.; Furukawa, J.; Fueno, T. Role of Attractive Interactions in Endo-Exo Stereoselectivities of Diels-Alder Reactions. *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, *94*, 3633–3635.
- (12) Craig, D.; Shipman, J. J.; Fowler, R. B. The Rate of Reaction of Maleic Anhydride with 1,3-Dienes as Related to Diene Conformation. *J. Am. Chem. Soc.* **1961**, *83*, 2885–2891.
- (13) Fries, K.; Kann, K. I. Ueber Die Einwirkung von Brom Und von Chlor Auf Phenole: Substitutionsproducte, Pseudobromide Und Pseudochloride. Ueber o-Pseudohalogenide Und o-Methylenchinone Aus o-Oxymesitylalkohol. *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1907**, *353*, 335–356.
- (14) Chapman, O. L.; McIntosh, C. L. Photochemical Decarbonylation of Unsaturated Lactones and Carbonates. *Journal of the Chemical Society D: Chemical Communications* **1971**, No. 8, 383.
- (15) Amouri, H.; Besace, Y.; Bras, J. le; Vaissermann, J. General Synthesis, First Crystal Structure, and Reactivity of Stable o -Quinone Methide Complexes of Cp\*Ir. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 6171–6172.
- (16) van de Water, R. W.; Pettus, T. R. R. O-Quinone Methides: Intermediates Underdeveloped and Underutilized in Organic Synthesis. *Tetrahedron* **2002**, *58*, 5367–5405.



- (17) Amouri, H.; le Bras, J. Taming Reactive Phenol Tautomers and *o*-Quinone Methides with Transition Metals: A Structure–Reactivity Relationship. *Acc. Chem. Res.* **2002**, *35*, 501–510.
- (18) Ferreira, S. B.; da Silva, F. de C.; Pinto, A. C.; Gonzaga, D. T. G.; Ferreira, V. F. Syntheses of Chromenes and Chromanes *via o*-Quinone Methide Intermediates. *J. Heterocycl. Chem.* **2009**, *46*, 1080–1097.
- (19) Weinert, E. E.; Dondi, R.; Colloredo-Melz, S.; Frankenfield, K. N.; Mitchell, C. H.; Freccero, M.; Rokita, S. E. Substituents on Quinone Methides Strongly Modulate Formation and Stability of Their Nucleophilic Adducts. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 11940–11947.
- (20) Doria, F.; Richter, S. N.; Nadai, M.; Colloredo-Mels, S.; Mella, M.; Palumbo, M.; Freccero, M. BINOL–Amino Acid Conjugates as Triggerable Carriers of DNA-Targeted Potent Photocytotoxic Agents. *J. Med. Chem.* **2007**, *50*, 6570–6579.
- (21) di Antonio, M.; Doria, F.; Richter, S. N.; Bertipaglia, C.; Mella, M.; Sissi, C.; Palumbo, M.; Freccero, M. Quinone Methides Tethered to Naphthalene Diimides as Selective G-Quadruplex Alkylating Agents. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 13132–13141.
- (22) Pathak, T. P.; Sigman, M. S. Applications of *Ortho*-Quinone Methide Intermediates in Catalysis and Asymmetric Synthesis. *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 9210–9215.
- (23) van de Water, R. W.; Pettus, T. R. R. *O*-Quinone Methides: Intermediates Underdeveloped and Underutilized in Organic Synthesis. *Tetrahedron* **2002**, *58*, 5367–5405.
- (24) Wang, H.; Rokita, S. E. Dynamic Cross-Linking Is Retained in Duplex DNA after Multiple Exchange of Strands. *Angew. Chem.* **2010**, *122*, 6093–6096.
- (25) Graphical Abstract: *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 5807–5817.
- (26) Rokita, S. E.; Yang, J.; Pande, P.; Greenberg, W. A. Quinone Methide Alkylation of Deoxycytidine. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 3010–3012.
- (27) Veldhuyzen, W. F.; Shallop, A. J.; Jones, R. A.; Rokita, S. E. Thermodynamic versus Kinetic Products of DNA Alkylation as Modeled by Reaction of Deoxyadenosine. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 11126–11132.
- (28) Pande, P.; Shearer, J.; Yang, J.; Greenberg, W. A.; Rokita, S. E. Alkylation of Nucleic Acids by a Model Quinone Methide. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 6773–6779.
- (29) Wolkenberg, S. E.; Boger, D. L. Mechanisms of *in Situ* Activation for DNA-Targeting Antitumor Agents. *Chem. Rev.* **2002**, *102*, 2477–2496.
- (30) Koch, T. H.; Barthel, B. L.; Kalet, B. T.; Rudnicki, D. L.; Post, G. C.; Burkhart, D. J. Anthracycline-Formaldehyde Conjugates and Their Targeted Prodrugs. *Top. Curr. Chem.* **2008**, *283*, 141–170.
- (31) Angle, S. R.; Yang, W. Synthesis and Chemistry of a Quinone Methide Model for Anthracycline Antitumor Antibiotics. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 4524–4528.

- (32) Gaudiano, G.; Frigerio, M.; Bravo, P.; Koch, T. H. Intramolecular Trapping of the Quinone Methide from Reductive Cleavage of Daunomycin with Oxygen and Nitrogen Nucleophiles. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 6704–6709.
- (33) Gaudiano, G.; Koch, T. H. Redox Chemistry of Anthracycline Antitumor Drugs and Use of Captodative Radicals as Tools for Its Elucidation and Control. *Chem. Res. Toxicol.* **1991**, *4*, 2–16.
- (34) Wang, P.; Song, Y.; Zhang, L.; He, H.; Zhou, X. Quinone Methide Derivatives: Important Intermediates to DNA Alkylating and DNA Cross-Linking Actions. *Curr. Med. Chem.* **2005**, *12*, 2893–2913.
- (35) Rodriguez, R.; Adlington, R. M.; Moses, J. E.; Cowley, A.; Baldwin, J. E. A New and Efficient Method for *o*-Quinone Methide Intermediate Generation: Application to the Biomimetic Synthesis of (±)-Alboatin. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 3617–3619.
- (36) Bray, C. D. Generation and Hetero-Diels–Alder Reactions of an *o*-Quinone Methide under Mild, Anionic Conditions: Rapid Synthesis of Mono-Benzannelated Spiroketal. *Org. Biomol. Chem.* **2008**, *6*, 2815.
- (37) Cheng, H.; Yang, Z.; Chen, R.; Cao, L.; Tong, W.; Wei, Q.; Wang, Q.; Wu, C.; Qu, S.; Zhou, Q. A Concise Total Synthesis of (–)-Berkelic Acid. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2021**, *60*, 5141–5146.
- (38) Kim, U. Bin; Furkert, D. P.; Brimble, M. A. Total Synthesis of Chaetoquadrins A–C. *Org. Lett.* **2013**, *15*, 658–661.
- (39) Fortner, K. C.; Kato, D.; Tanaka, Y.; Shair, M. D. Enantioselective Synthesis of (+)-Cephalostatin 1. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 275–280.
- (40) Barrero, A. F.; Quílez del Moral, J. F.; Mar Herrador, M.; Arteaga, P.; Cortés, M.; Benites, J.; Rosellón, A. Mild and Rapid Method for the Generation of *O*-Quinone Methide Intermediates. Synthesis of Puupehedione Analogues. *Tetrahedron* **2006**, *62*, 6012–6017.
- (41) Wojciechowski, K.; Dolatowska, K. Generation of Ortho-Quinone Methides upon Thermal Extrusion of Sulfur Dioxide from Benzosultones. *Tetrahedron* **2005**, *61*, 8419–8422.
- (42) Singh, M. S.; Nagaraju, A.; Anand, N.; Chowdhury, S. Ortho-Quinone Methide (*o*-QM): A Highly Reactive, Ephemeral and Versatile Intermediate in Organic Synthesis. *RSC Adv.* **2014**, *4*, 55924–55959.
- (43) Sugimoto, H.; Nakamura, S.; Ohwada, T. Retro-Diels–Alder Reaction of 4 *H*-1,2-Benzoxazines to Generate *o*-Quinone Methides: Involvement of Highly Polarized Transition States. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 10088–10095.
- (44) Delgado, J.; Espinós, A.; Jiménez, M. C.; Miranda, M. A. Novel Generation of an *O*-Quinone Methide from 2-(2'-Cyclohexenyl)Phenol by Excited State Intramolecular Proton Transfer and Subsequent C–C Fragmentation. *Chem. Commun.* **2002**, No. 22, 2636–2637.
- (45) Boyd, M. K.; Zopp, G. M. 11 Organic Photochemistry. *Annu. Rep. Prog. Chem., Sect. B: Org. Chem.* **2002**, *98*, 543–579.

- (46) Lukeman, M.; Wan, P. A New Type of Excited-State Intramolecular Proton Transfer: Proton Transfer from Phenol OH to a Carbon Atom of an Aromatic Ring Observed for 2-Phenylphenol <sup>1</sup>. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 9458–9464.
- (47) Arumugam, S.; Popik, V. v. Photochemical Generation and the Reactivity of *o*-Naphthoquinone Methides in Aqueous Solutions. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 11892–11899.
- (48) Kulikov, A.; Arumugam, S.; Popik, V. v. Photolabile Protection of Alcohols, Phenols, and Carboxylic Acids with 3-Hydroxy-2-Naphthalenemethanol. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 7611–7615.
- (49) Arumugam, S.; Popik, V. v. Dual Reactivity of Hydroxy- and Methoxy- Substituted *o*-Quinone Methides in Aqueous Solutions: Hydration versus Tautomerization. *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 7338–7346.
- (50) Rokita, S. E. Reversible Alkylation of DNA by Quinone Methides. In *Quinone Methides*; John Wiley & Sons, Inc.: Hoboken, NJ, USA; pp 297–327.
- (51) Weinert, E. E.; Dondi, R.; Colloredo-Melz, S.; Frankenfield, K. N.; Mitchell, C. H.; Freccero, M.; Rokita, S. E. Substituents on Quinone Methides Strongly Modulate Formation and Stability of Their Nucleophilic Adducts. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 11940–11947.
- (52) Lena, A.; Benassi, A.; Stasi, M.; Saint-Pierre, C.; Freccero, M.; Gasparutto, D.; Bombard, S.; Doria, F.; Verga, D. Photoactivatable V-Shaped Bifunctional Quinone Methide Precursors as a New Class of Selective G-quadruplex Alkylating Agents. *Chemistry – A European Journal* **2022**, *28*.
- (53) van de Water, R. W.; Pettus, T. R. R. *O*-Quinone Methides: Intermediates Underdeveloped and Underutilized in Organic Synthesis. *Tetrahedron* **2002**, *58*, 5367–5405.
- (54) Pathak, T. P.; Sigman, M. S. Applications of *Ortho*-Quinone Methide Intermediates in Catalysis and Asymmetric Synthesis. *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 9210–9215.
- (55) Herzig, Y.; Lerman, L.; Goldenberg, W.; Lerner, D.; Gottlieb, H. E.; Nudelman, A. Hydroxy-1-Aminoindans and Derivatives: Preparation, Stability, and Reactivity. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 4130–4140.
- (56) Zhou, G.; Zheng, D.; Da, S.; Xie, Z.; Li, Y. Expedient Synthesis of the Aromatic Spiroketal Skeleton Using Hetero-Diels–Alder Cycloaddition. *Tetrahedron Lett* **2006**, *47*, 3349–3352.
- (57) Zhou, G.; Zhu, J.; Xie, Z.; Li, Y. An Efficient Synthesis of Highly Functionalized [5,6] Aromatic Spiroketal by Hetero-Diels–Alder Reaction. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 721–724.
- (58) Turner, A. B. Quinone Methides. *Quarterly Reviews, Chemical Society* **1964**, *18*, 347.
- (59) Chapman, O. L.; Engel, M. R.; Springer, J. P.; Clardy, J. C. Total Synthesis of Carpanone. *J. Am. Chem. Soc.* **1971**, *93*, 6696–6698.
- (60) Genisson, Y.; Tyler, P. C.; Young, R. N. Total Synthesis of (+,-)-Thielocin A1.Beta.: A Novel Inhibitor of Phospholipase A2. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 759–760.

- (61) Tatsuta, K.; Tamura, T.; Mase, T. The First Total Synthesis of Sideroxydonal B. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 1925–1928.
- (62) Abraham, I.; Joshi, R.; Pardasani, P.; Pardasani, R. T. Recent Advances in 1,4-Benzoquinone Chemistry. *J. Braz. Chem. Soc.* **2011**, *22*, 385–421.
- (63) Dandawate, P. R.; Vyas, A. C.; Padhye, S. B.; Singh, M. W.; Baruah, J. B. Perspectives on Medicinal Properties of Benzoquinone Compounds. *Mini-Reviews in Medicinal Chemistry* **2010**, *10*, 436–454.
- (64) Tanizawa, K. Biogenesis of Novel Quinone Coenzymes1. *The Journal of Biochemistry* **1995**, *118*, 671–678.
- (65) Liao, C.-C. *Synthetic Applications of Masked Benzoquinones. In Modern Methodology in Organic Synthesis*; Sheno, T., E., Ed.; Kodansha: Tokyo, 1992.
- (66) Dory, Y. L.; Roy, A.-L.; Soucy, P.; Deslongchamps, P. Study of Very Reactive Tautomeric Phenol Dienones as Dienes in Diels–Alder Reactions. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 1197–1200.
- (67) Liao, C.-C.; Peddinti, R. K. Masked *o*-Benzoquinones in Organic Synthesis. *Acc. Chem. Res.* **2002**, *35*, 856–866.
- (68) Quideau, S.; Fabre, I.; Deffieux, D. First Asymmetric Synthesis of Orthoquinone Monoketal Enantiomers via Anodic Oxidation. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 4571–4573.
- (69) Pouységu, L.; Chassaing, S.; Dejugnac, D.; Lamidey, A.-M.; Miqueu, K.; Sotiropoulos, J.-M.; Quideau, S. Highly Diastereoselective Synthesis of Orthoquinone Monoketals through  $\Lambda^3$ -Iodane-Mediated Oxidative Dearomatization of Phenols. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 3552–3555.
- (70) Liao, C.-C.; Chu, C.-S.; Lee, T.-H.; Rao, P. D.; Ko, S.; Song, L.-D.; Shiao, H.-C. Generation, Stability, Dimerization, and Diels–Alder Reactions of Masked *o*-Benzoquinones. Synthesis of Substituted Bicyclo[2.2.2]Octenones from 2-Methoxyphenols. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 4102–4110.
- (71) Chu, C.-S.; Lee, T.-H.; Liao, C.-C. One-Flask Preparations of 3,3-Dialkoxybicyclo[2.2.2]Oct-5-En-2-One Derivatives from Methyl Vanillate, Methyl Isovanillate, and 2-Methoxy-4-Methylphenol. *Synlett* **1994**, *1994*, 635–636.
- (72) Lai Ch; Shen YI; Liao CC. Synthesis of stable bromo-Substituted masked *o*-benzoquinones and their application to the synthesis of bicyclo[2.2.2]octenones. *Synlett* **1997**, No. 12, 1351–1352.
- (73) Hsu, P.-Y.; Lee, Y.-C.; Liao, C.-C. Stereoselective Synthesis of Highly Substituted and Oxygenated Cis-Decalins. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 659–662.
- (74) Gao S-Y; Lin Y-L; Rao P D; Liao C-C. Diels-Alder Reactions of Masked *o*-Benzoquinones with Electron-Rich Dienophiles. Highly Regio- and Stereoselective Synthesis of Bicyclo [2.2.2]Octenone Derivatives. **2000**, No. 3, 421–423.
- (75) Gao, S.-Y.; Ko, S.; Lin, Y.-L.; Peddinti, R. K.; Liao, C.-C. Inverse-Electron-Demand Diels–Alder Reactions of Masked *o*-Benzoquinones with Enol Ethers and Styrene. *Tetrahedron* **2001**, *57*, 297–308.

- (76) Arjona, O.; Medel, R.; Plumet, J. Reaction of Masked O-Benzoquinones towards Dienophiles with Inverse Electronic Demand. Enol and Thioenol Ethers as Dienophiles. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 8431–8433.
- (77) Chittimalla, S. K.; Liao, C.-C. The Diels-Alder Reactions of 6,6-Dimethoxycyclohexa-2,4-Dienone Generated by Pyrolysis of Its Dimer. *Synlett* **2002**, *2002*, 0565–0568.
- (78) Yen, C.-F.; Peddinti, R. K.; Liao, C.-C. Highly Functionalized Bicyclo[2.2.2]Octenone-Fused [60]Fullerenes from Masked *o*-Benzoquinones and C<sub>60</sub>. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 2909–2912.
- (79) Rao, P. D.; Chen, C.-H. Stereoselective Synthesis of Highly Functionalized Cis-Decalins from Masked *o*-Benzoquinones. *Chemical Communications* **1998**, No. 1, 155–156.
- (80) Hsu, D.-S.; Rao, P. D.; Liao, C.-C. Short and Efficient Route to Substituted Linear Triquinanes from 2-Methoxyphenols. *Chemical Communications* **1998**, No. 17, 1795–1796.
- (81) Chen, C.-H.; Rao, P. D.; Liao, C.-C. Furans Act as Dienophiles in Facile Diels–Alder Reactions with Masked *o*-Benzoquinones. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 13254–13255.
- (82) Gabel, N. W. Diels-Alder Reactions of 1-Carbomethoxypyrroles and Dimethyl Acetylenedicarboxylate. *J. Org. Chem.* **1962**, *27*, 301–303.
- (83) Lai, C.-H.; Ko, S.; Dharma Rao, P.; Liao, C.-C. Thiophenes Act as Dienophiles in Novel Cycloadditions with Masked *o*-Benzoquinones. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 7851–7854.
- (84) Rao, P. D.; Chen, C.-H.; Liao, C.-C. One-Pot Stereoselective Synthesis of Tricyclic  $\gamma$ -Lactones from 2-Methoxyfuran and 2-Methoxyphenols. *Chemical Communications* **1999**, No. 8, 713–714.
- (85) Lin, K.-C.; Liao, C.-C. The Hetero Diels–Alder Reactions of Masked *o*-Benzoquinones with Nitroso Compounds. *Chemical Communications* **2001**, No. 17, 1624–1625.
- (86) Bear, B. R.; Sparks, S. M.; Shea, K. J. The Type 2 Intramolecular Diels-Alder Reaction: Synthesis and Chemistry of Bridgehead Alkenes. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 820–849.
- (87) D. Craig. 1.3.4. Formation of C–C Bonds by Addition of Enolates to Carbonyl Groups (V). In *Stereoselective Synthesis*; Helmchen, G., Hoffmann, R. W., Mulzer, J., Schaumann, E., Eds.; Georg Thieme Verlag: Stuttgart, 1995; pp 2872–2904.
- (88) Craig, D. Stereochemical Aspects of the Intramolecular Diels–Alder Reaction. *Chem. Soc. Rev.* **1987**, *16*, 187–238.
- (89) Chu, C.-S.; Lee, T.-H.; Rao, P. D.; Song, L.-D.; Liao, C.-C. Tandem Oxidative Acetalization–Intramolecular Diels–Alder Reactions of 2-Methoxyphenols. Simple Synthesis of Bicyclo[2.2.2]Octenone Derivatives. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 4111–4118.
- (90) Hsiu, P.-Y.; Liao, C.-C. Novel Methodology for Stereocontrolled Synthesis of Cis-Decalins. *Chemical Communications* **1997**, No. 12, 1085–1086.

- (91) Carlini, R.; Higgs, K.; Older, C.; Randhawa, S.; Rodrigo, R. Intramolecular Diels–Alder and Cope Reactions of *o*-Quinonoid Monoketals and Their Adducts: Efficient Syntheses of (±)-Xestoquinone and Heterocycles Related to Viridin. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 2330–2331.
- (92) Carlini, R. Three Step Syntheses of Naphthofurans and Phenanthrofurans Related to (–)-Morphine from Ortho-Benzoquinone Monoketals by Diels–Alder and Cope Reactions. *Chemical Communications* **1998**, No. 1, 65–66.
- (93) Sutherland, H. S.; Higgs, K. C.; Taylor, N. J.; Rodrigo, R. Isobenzofurans and Ortho-Benzoquinone Monoketals in Syntheses of Xestoquinone and Its 9- and 10-Methoxy Derivatives. *Tetrahedron* **2001**, *57*, 309–317.
- (94) Gong, J.; Chen, H.; Liu, X.-Y.; Wang, Z.-X.; Nie, W.; Qin, Y. Total Synthesis of Atropurpuran. *Nat. Commun.* **2016**, *7*, 12183.
- (95) Chen, C.; Shiao, H.; Uang, B.; Hsieh, H. Biomimetic Syntheses of (±)-Isopalhinine A, (±)-Palhinine A, and (±)-Palhinine D. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2018**, *57*, 15572–15576.
- (96) Wang, F.-X.; Du, J.-Y.; Wang, H.-B.; Zhang, P.-L.; Zhang, G.-B.; Yu, K.-Y.; Zhang, X.-Z.; An, X.-T.; Cao, Y.-X.; Fan, C.-A. Total Synthesis of *Lycopodium* Alkaloids Palhinine A and Palhinine D. *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, *139*, 4282–4285.
- (97) Niu, G.-H.; Liu, P.-H.; Hung, W.-C.; Tseng, P.-Y.; Chuang, G. J. Formal Synthesis of (±)-Pentalenolactone A Methyl Ester. *J. Org. Chem.* **2019**, *84*, 10172–10182.
- (98) Zimmerman, H. E.; Armesto, D. *Synthetic Aspects of the Di- $\pi$ -Methane Rearrangement*.
- (99) Zimmerman, H. E.; Pratt, A. C. Stereochemical Aspects of the Di- $\pi$ -Methane Rearrangement. Mechanistic and Exploratory Organic Photochemistry. LVII. *J. Am. Chem. Soc.* **1970**, *92*, 6267–6272.
- (100) Zimmerman, H. E.; Factor, R. E. Di- $\pi$ -Methane Hypersurfaces and Reactivity; Multiplicity and Regioselectivity; Relationship between the Di- $\pi$ -Methane and Bicycle Rearrangements. *Tetrahedron* **1981**, *37*, 125–141.
- (101) W.G.Dauben; G. Lodder; J. Ipakstchi. . *Top. Curr. Chem* **1975**, *54*, 73–114.
- (102) William M. Horspool; Francesco Lenci. *CRC Handbook of Organic Photochemistry and Photobiology, Volumes 1 & 2*, 2nd ed.; 2003.
- (103) Eichenberger, H.; Tsutsumi, K.; de Weck, G.; Wolf, H. R. Photochemische Reaktionen. 109. Mitteilung [1]. Zur Photochemie Konjugierter  $\delta$ -Keto-Enone Und  $\beta, \gamma, \delta, \epsilon$ -Ungesättigter Ketone. *Helv. Chim. Acta.* **1980**, *63*, 1499–1519.
- (104) Dauben, W. G.; Kellogg, M. S.; Seeman, J. I.; Spitzer, W. A. Photochemical Rearrangement of an Acyclic  $\beta, \gamma$ -Unsaturated Ketone to a Conjugated Cyclopropyl Ketone. An Oxa-Di- $\pi$ -Methane Rearrangement. *J. Am. Chem. Soc.* **1970**, *92*, 1786–1787.
- (105) M. Demuth. . *Org. Photochem* **1991**, *11*, 37–110.
- (106) Chang, S.-Y.; Huang, S.-L.; Villarante, N. R.; Liao, C.-C. Photochemical Reactions of 1,3,3-Trimethylbicyclo[2.2.2]Octa-5,7-Dien-2-Ones. *European J. Org. Chem.* **2006**, *2006*, 4648–4657.

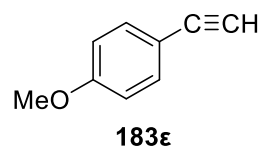
- (107) Manzano, R.; Ozores, L.; Job, A.; Rodefeld, L.; List, B. Catalytic Synthesis of ( *E* )- $\alpha,\beta$ -Unsaturated Esters from Aldehydes and 1,1-Diethoxyethylene. *Beilstein Journal of Organic Chemistry* **2009**, *5*.
- (108) Reimer, M. Preparation of Phenylpropionic Acid. *J. Am. Chem. Soc.* **1942**, *64*, 2510–2510.
- (109) Kanakam, C. C.; Mani, N. S.; R Subba Rao, G. S. *Synthesis Based on Cyclohexadienes: Part 4. ' Novel Synthesis of the 6-Aryl-2,4-Dimethoxybenzoates. Alternariol and Methyl Trimethylaltenusin*; 1990; Vol. 1.
- (110) Chittimalla, S. K.; Liao, C.-C. The Diels-Alder Reactions of 6,6-Dimethoxycyclohexa-2,4-Dienone Generated by Pyrolysis of Its Dimer. *Synlett* **2002**, *2002*, 0565–0568.
- (111) Chittimalla, S. K.; Shiao, H.-Y.; Liao, C.-C. Domino Retro Diels–Alder/Diels–Alder Reaction: An Efficient Protocol for the Synthesis of Highly Functionalized Bicyclo[2.2.2]Octenones and Bicyclo[2.2.2]Octadienones. *Org. Biomol. Chem.* **2006**, *4*, 2267–2277.
- (112) Kalogiros, C.; Hadjirapoglou, L. P. Facile Preparation of Bicyclo[2.2.2]Octenone Derivatives via Diels–Alder Cycloadditions of in Situ-Generated Masked *o*-Benzoquinones. *Tetrahedron* **2011**, *67*, 3216–3225.
- (113) O-EUGENOL. *Organic Syntheses* **1945**, *25*, 49.
- (114) Kuo, P.-C.; Cherng, C.-Y.; Jeng, J.-F.; Damu, A. G.; Teng, C.-M.; Lee, E.-J.; Wu, T.-S. Isolation of a Natural Antioxidant, Dehydrozingerone from *Zingiber Officinale* and Synthesis of Its Analogues for Recognition of Effective Antioxidant and Antityrosinase Agents. *Arch. Pharm. Res.* **2005**, *28*, 518–528.
- (115) Hafez, T. S.; Henary, M. M.; Refat, M.; Mahran, H. Organophosphorus chemistry 32. The reaction of vanillin, *o*-vanillin and piperonal with stabilized methylenetriphenylphosphoranes (Wittig Reagents). *Phosphorus Sulfur Silicon Relat. Elem.* **1998**, *143*, 33–44.
- (116) Kutti D. *Proc. Nat. Inst. Sci. India*; 1940; Vol. 6.
- (117) Beaven, G. H.; Hill, D. W. 54. Reactions of *o*-Hydroxybenzylidenediacetophenones. Part VI. Diacetophenones Derived from 3-Methoxysalicylaldehyde. *Journal of the Chemical Society (Resumed)* **1936**, 256.
- (118) Allan, J.; Robinson, R. CCXC.—An Accessible Derivative of Chromonol. *J. Chem. Soc., Trans.* **1924**, *125*, 2192–2195.
- (119) Gagnepain, J.; Méreau, R.; Dejugnac, D.; Léger, J.-M.; Castet, F.; Deffieux, D.; Pouységu, L.; Quideau, S. Regio- and Stereoselectivities in Diels–Alder Cyclodimerizations of Orthoquinonoid Cyclohexa-2,4-Dienones. *Tetrahedron* **2007**, *63*, 6493–6505.
- (120) Deffieux, D.; Fabre, I.; Titz, A.; Léger, J.-M.; Quideau, S. Electrochemical Synthesis of Dimerizing and Nondimerizing Orthoquinone Monoketals. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 8731–8738.
- (121) Quideau, S.; Pouységu, L. Synthetic uses of orthoquinone monoketals and their orthoquinol variants. a review. *Org. Prep. Proced. Int.* **1999**, *31*, 617–680.

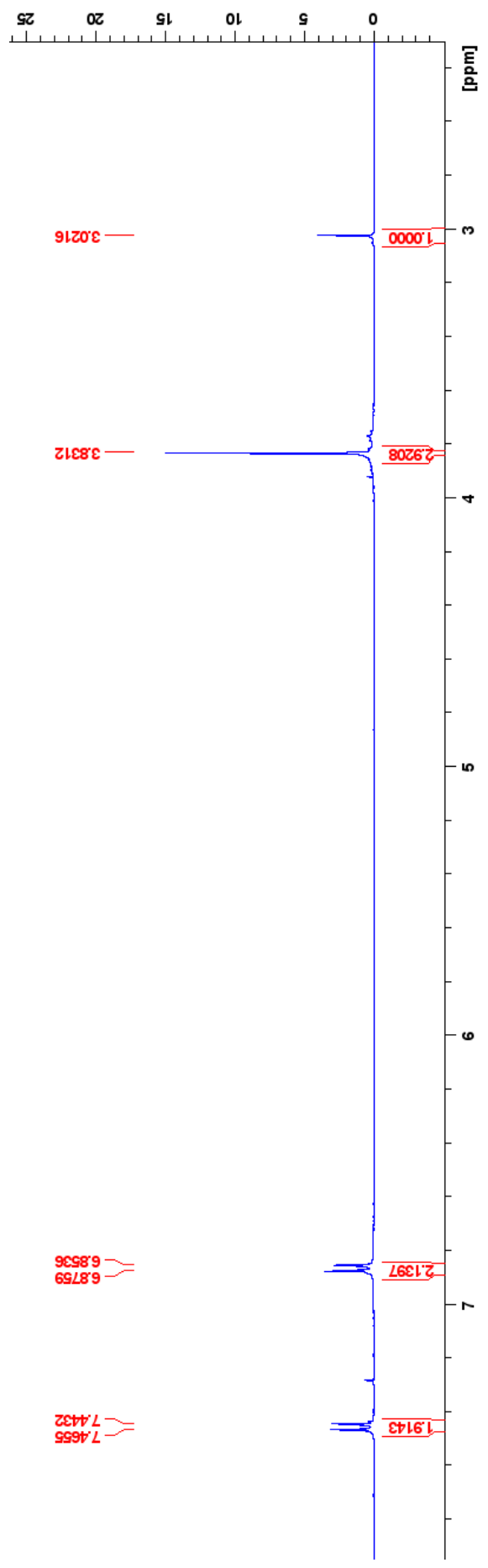
- (122) Gao, S.-Y.; Ko, S.; Lin, Y.-L.; Peddinti, R. K.; Liao, C.-C. Inverse-Electron-Demand Diels–Alder Reactions of Masked *o*-Benzoquinones with Enol Ethers and Styrene. *Tetrahedron* **2001**, *57*, 297–308.
- (123) Arjona, O.; Medel, R.; Plumet, J.; Herrera, R.; Jiménez-Vázquez, H. A.; Tamariz, J. Diels–Alder Reactions of Masked *o*-Benzoquinones: New Experimental Findings and a Theoretical Study of the Inverse Electron Demand Case. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 2348–2354.
- (124) Rickborn, B. The Retro-Diels-Alder Reaction Part I. C-C Dienophiles. In *Organic Reactions*; John Wiley & Sons, Inc.: Hoboken, NJ, USA, 1998; pp 1–393.
- (125) Funk, R. L.; Vollhardt, K. P. C. Thermal, Photochemical, and Transition-Metal Mediated Routes to Steroids by Intramolecular Diels–Alder Reactions of *o*-Xylylenes (*o*-Quinodimethanes). *Chem. Soc. Rev.* **1980**, *9*, 41–61.
- (126) Magnus, P.; Gallagher, T.; Brown, P.; Pappalardo, P. The Indole 2-3-Quinodimethane Strategy for the Synthesis of Indole Alkaloids. *Acc. Chem. Res.* **1984**, *17*, 35–41.
- (127) Charlton, J. L.; Alauddin, M. M.; Penner, G. H. *E*, *E*- and *E*,*Z*- $\alpha$ -Phenyl-*A'*-Acetoxyorthoquinodimethane: Steric and Electronic Control of Cycloaddition Reactions. *Can. J. Chem.* **1986**, *64*, 793–798.
- (128) Winkler, J. D.; Kim, H. S.; Kim, S. A Highly Efficient Synthesis of Taxanes via the Tandem Diels-Alder Reaction. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 687–690.
- (129) Singh, V.; Samanta, B. Synthesis of Tricyclo[7.2.2.0<sub>2,8</sub>]Tridecanes and Photoreaction in the Excited Singlet State: A Novel Entry to the DCB Carbon Framework of Phorbol. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 1807–1810.
- (130) Carroll, W. A.; Grieco, P. A. Biomimetic Total Synthesis of Pseudotabersonine: A Novel Oxindole-Based Approach to Construction of Aspidosperma Alkaloids. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 1164–1165.
- (131) Singh, V. Spiroepoxycyclohexa-2,4-Dienones in Organic Synthesis. *Acc. Chem. Res.* **1999**, *32*, 324–333.
- (132) Magdziak, D.; Meek, S. J.; Pettus, T. R. R. Cyclohexadienone Ketals and Quinols: Four Building Blocks Potentially Useful for Enantioselective Synthesis. *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 1383–1430.
- (133) Lai, C.-H.; Shen, Y.-L.; Liao, C.-C. Synthesis of Stable Bromo-Substituted Masked *o*-Benzoquinones and Their Application to the Synthesis of Bicyclo[2.2.2]Octenones. *Synlett* **2000**, *12*, 1351–1352.
- (134) Lai, C.-H.; Shen, Y.-L.; Wang, M.-N.; Kameswara Rao, N. S.; Liao, C.-C. Intermolecular Diels–Alder Reactions of Brominated Masked *o*-Benzoquinones with Electron-Deficient Dienophiles. A Detour Method to Synthesize Bicyclo[2.2.2]Octenones from 2-Methoxyphenols. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 6493–6502.
- (135) Givens, R. S.; Oettle, W. F. Mechanistic Studies in Organic Photochemistry. IV. Mechanism of the Photorearrangement of Bicyclo[2.2.2]Octadienones to Tricyclo[3.3.0.0<sub>2,8</sub>]Octen-3-Ones. *J. Am. Chem. Soc.* **1971**, *93*, 3963–3968.

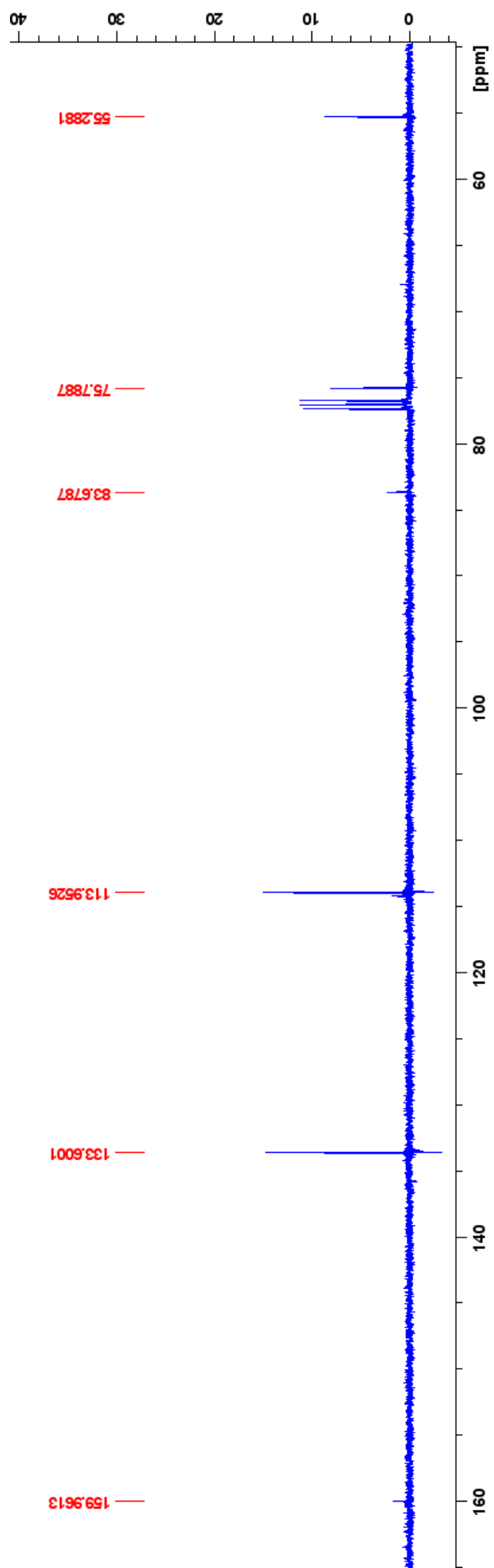


- (136) Luibrand, R. T.; Broline, B. M.; Charles, K. A.; Drues, R. W. Intramolecular Competition of Di- $\pi$ -Methane and Oxadi- $\pi$ -Methane Rearrangements. Photochemistry of 3,3-Dimethylbicyclo[2.2.2]Octa-5,7-Dien-2-One (Dimethylbarrelenone). *J. Org. Chem.* **1981**, *46*, 1874–1877.
- (137) Becker, H. D.; Ruge, B. Photochemical Reactions of Bicyclo[2.2.2]Octadienones. *J. Org. Chem.* **1980**, *45*, 2189–2195.
- (138) Givens, R. S.; Oettle, W. F.; Coffin, R. L.; Carlson, R. G. Mechanistic Studies in Organic Photochemistry. III. Photochemistry of Bicyclo[2.2.2]Octenone and Benzobicyclo[2.2.2]Octadiene. *J. Am. Chem. Soc.* **1971**, *93*, 3957–3962.
- (139) Williams, J. R.; Ziffer, H. A Photochemical Rearrangement of  $\beta,\gamma$ -Unsaturated Cyclic Ketones. *Tetrahedron* **1968**, *24*, 6725–6734.
- (140) Williams, J. R.; Sarkisian, G. M. [1,3]-vs.[1,2]-Sigmatropic Photorearrangements in Cyclic  $\beta\gamma$ -Unsaturated Ketones. Conversion of Bicyclo[5,4,0]Undec-1(7)-En-3-One into 6-Methylene-Spiro[4,5]Decan-1-One. *J. Chem. Soc. D* **1971**, *0*, 1564–1565.
- (141) Engel, P. S.; Schexnayder, M. A.; Ziffer, H.; Seeman, J. I. Effect of  $\alpha$ -Methyl Groups on the Photochemistry of 3,4,5,6,7,8-Hexahydronaphthalen-2(1H)-One. *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, *96*, 924–925.
- (142) Coffin, R. L.; Cox, W. W.; Carlson, R. G.; Givens, R. S. Photochemical Studies on the Mechanism of the Oxadi- $\pi$ -Methane Rearrangement. An Example of a Stereospecific Rearrangement. *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, *101*, 3261–3272.
- (143) Perrin, D. D.; Armarego, W. L. F. In Purification of Laboratory Chemicals, 3rd Edition, Butterworth – Heinemann Ltd 1988, Great Britain.
- (144) Pausacker, K. H. 18. The Oxidation of Glycols by Aryl Iodosoacetates. A Kinetic Study. *Journal of the Chemical Society (Resumed)* **1953**, 107.
- (145) Μαρτίνη Α. Μεταπτυχιακή Διατριβή, Πανεπιστήμιο Ιωαννίνων 2016
- (146) Καλόγηρος, Χ. Διδακτορική Διατριβή, Πανεπιστήμιο Ιωαννίνων 2007

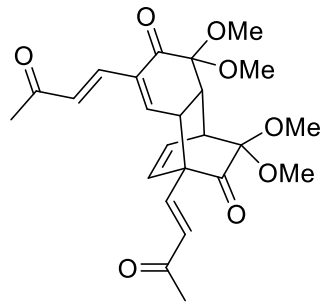
## ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Α



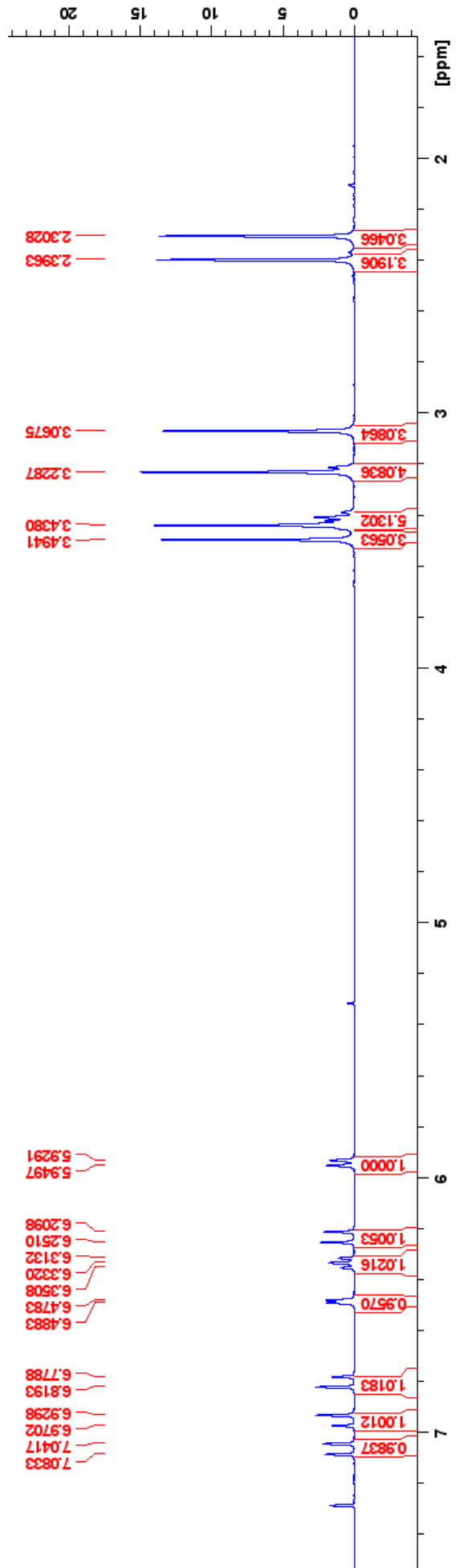


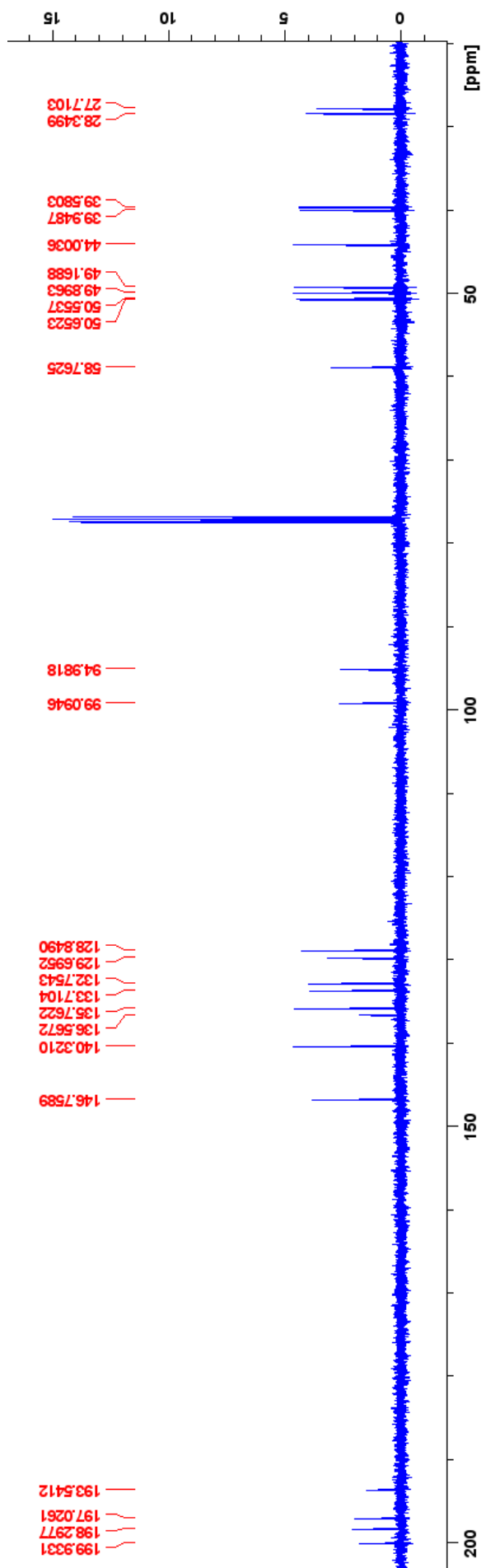


ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Β

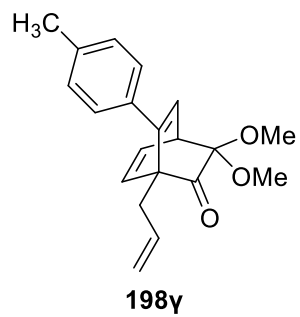


196α

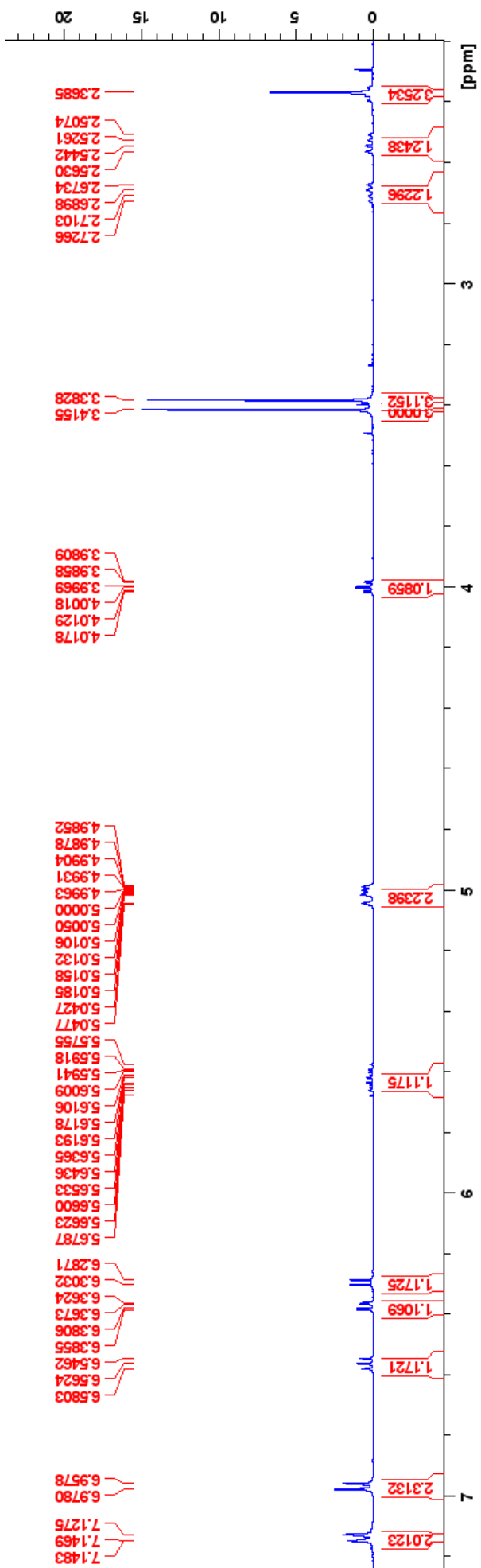


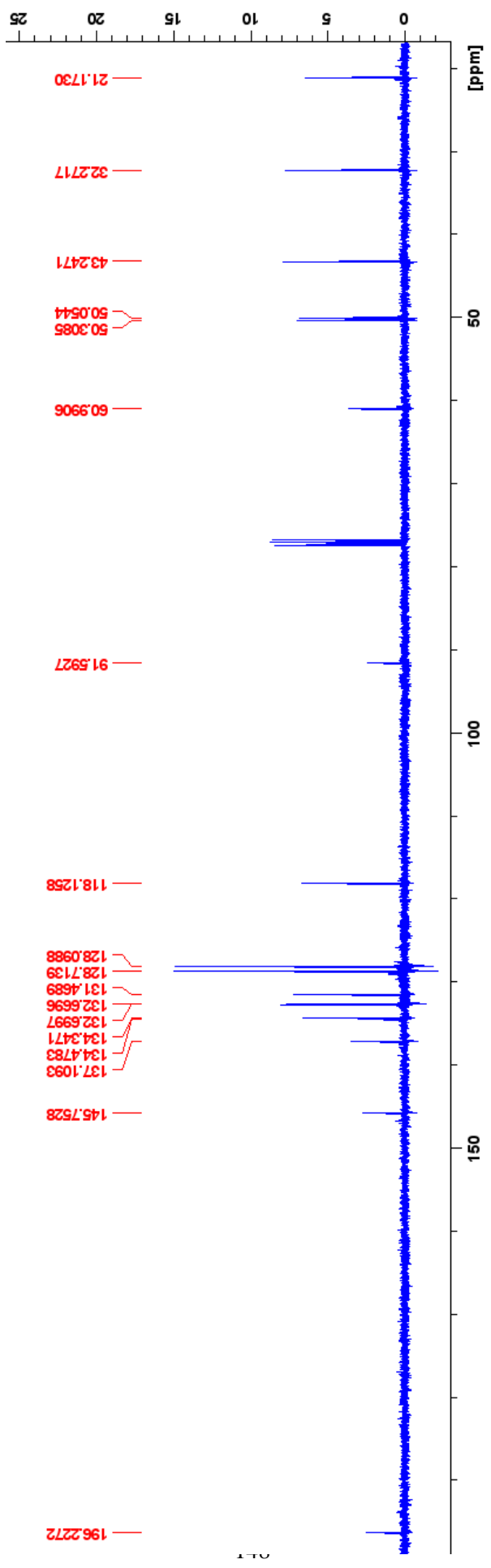


ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Γ



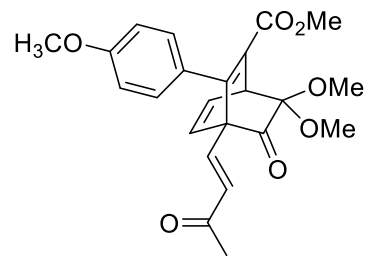




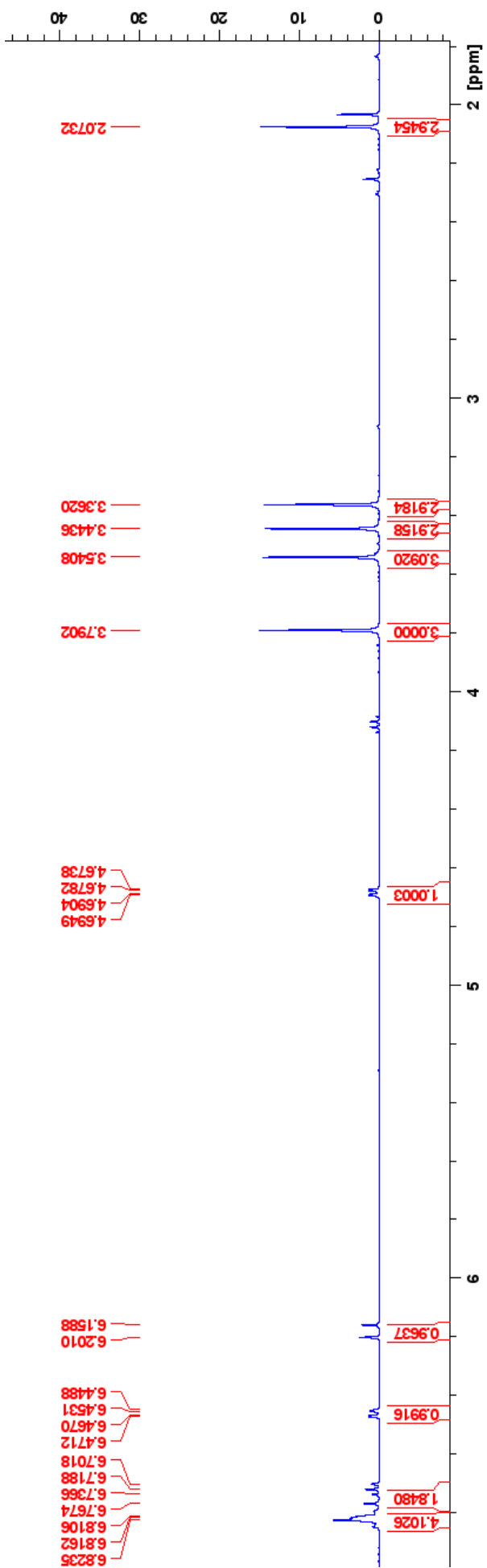


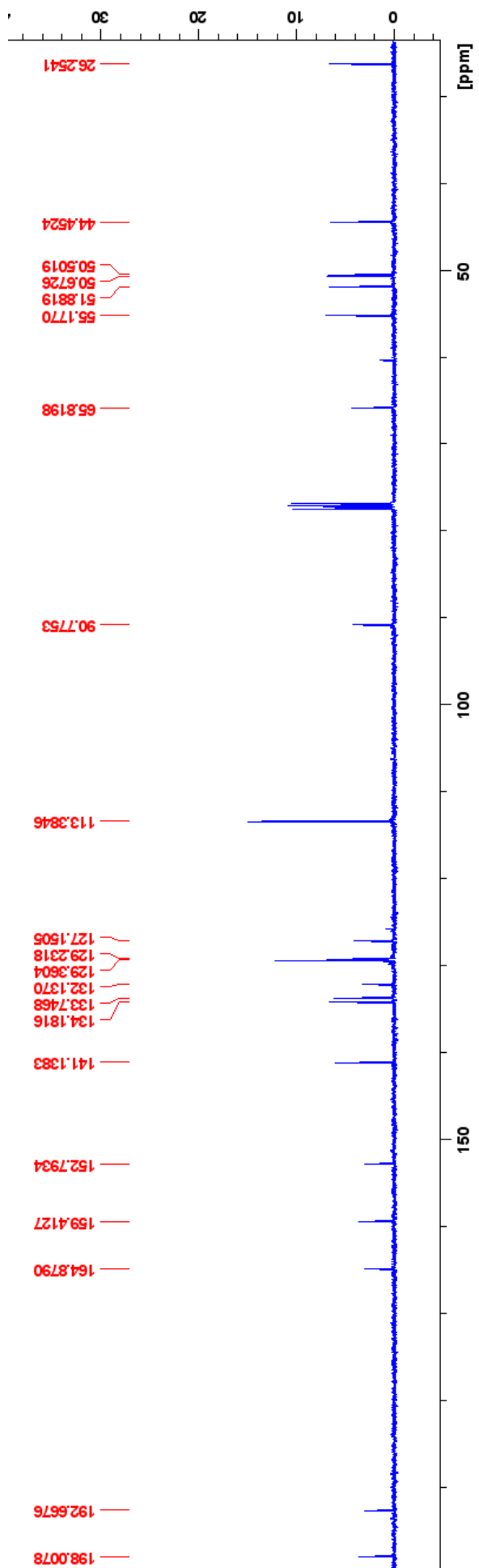
0.17

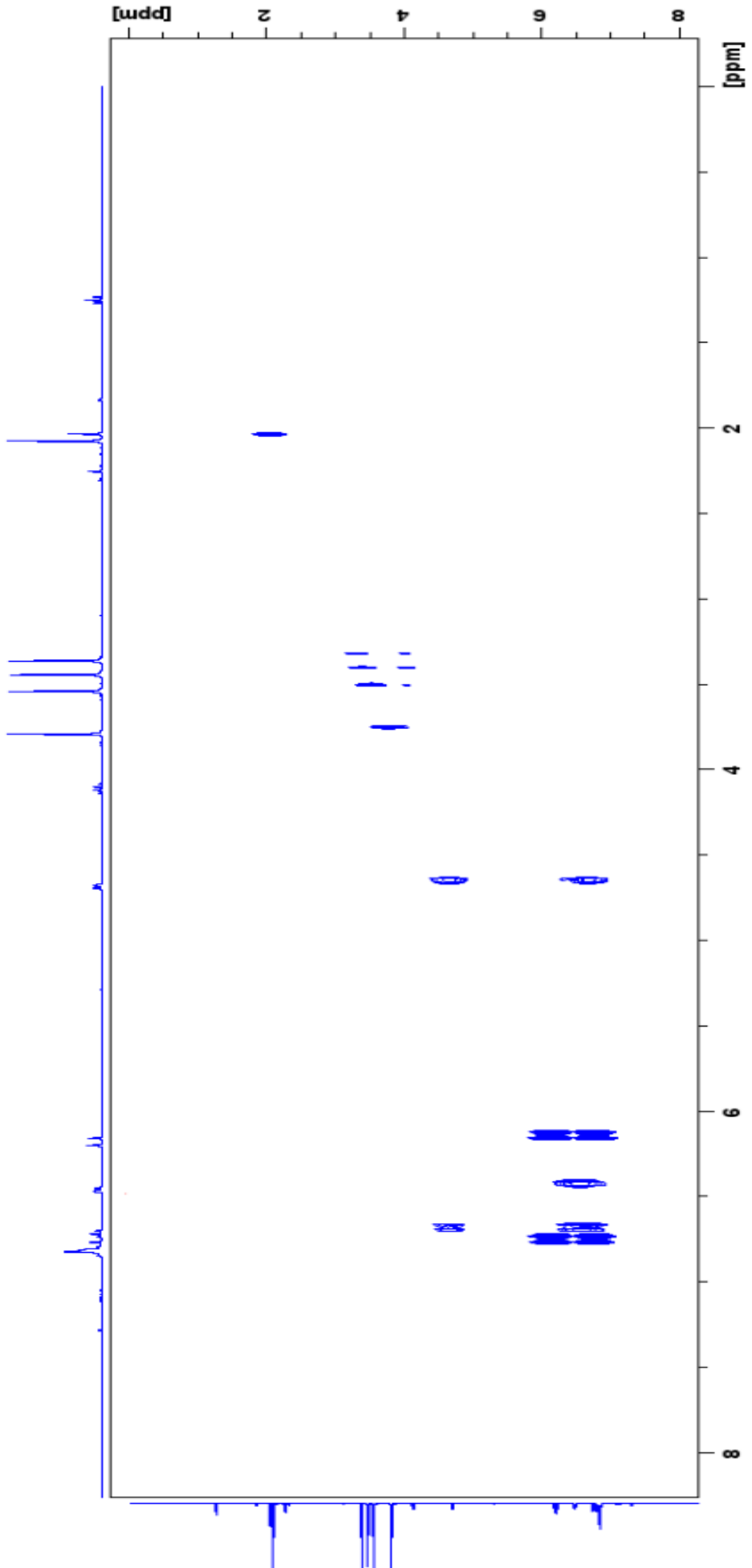
ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Δ

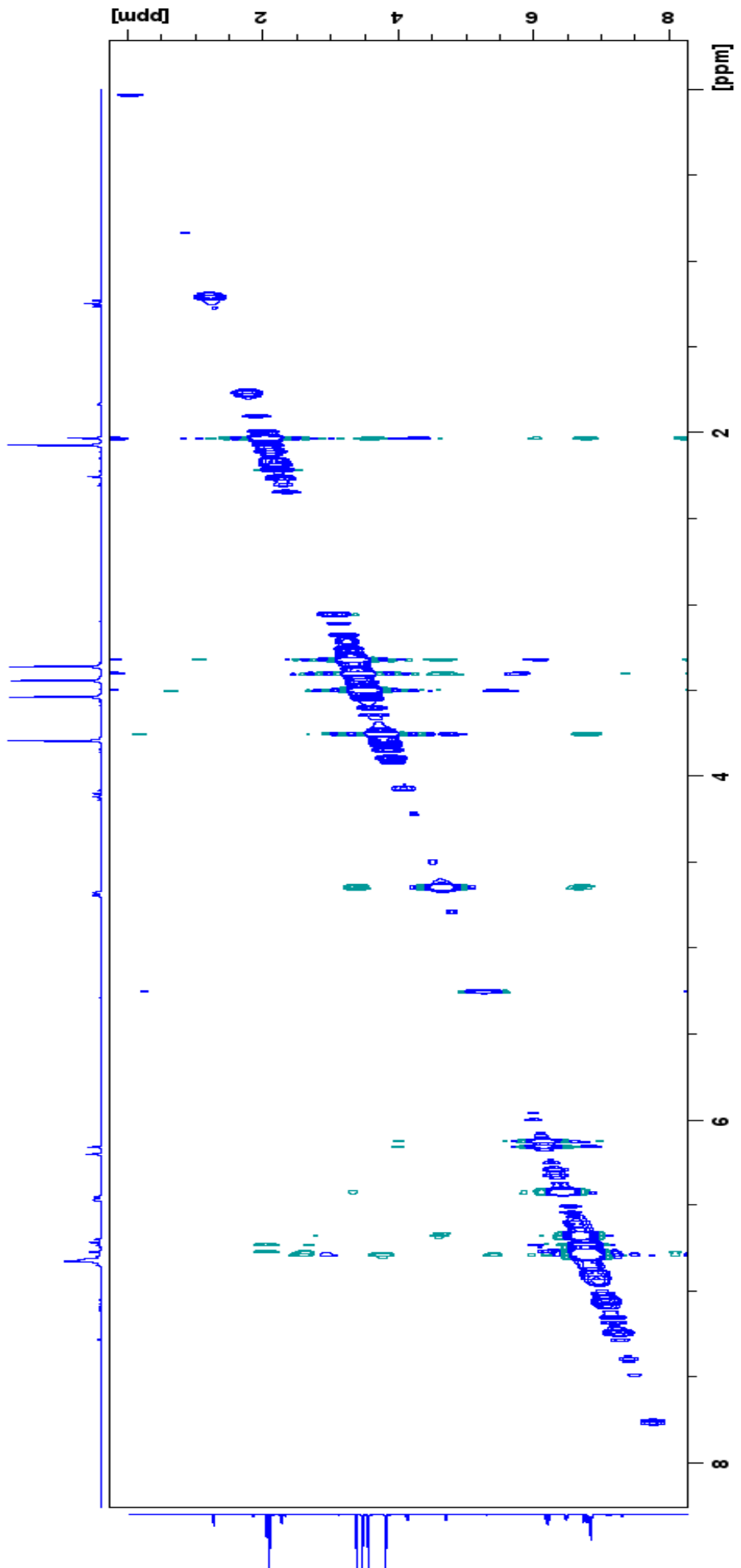


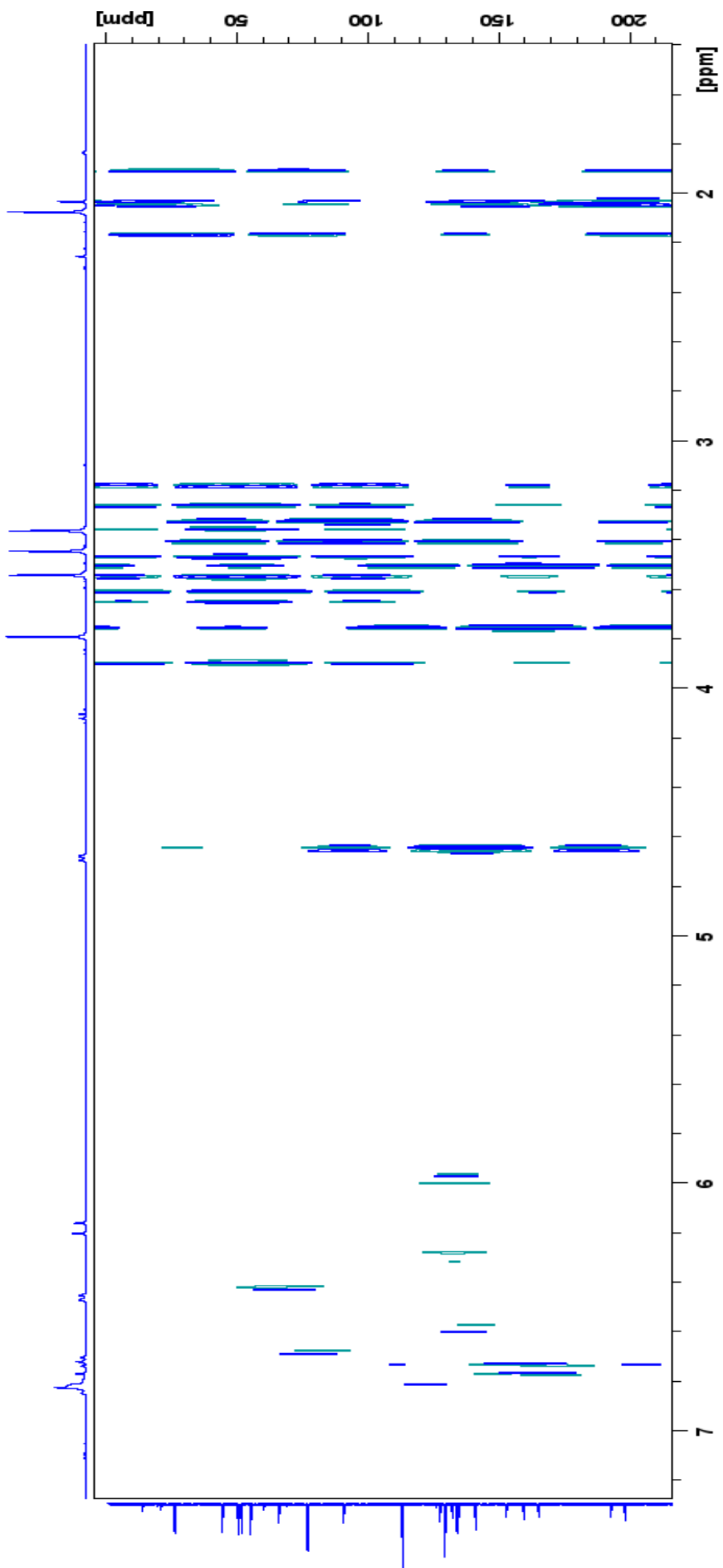
199I



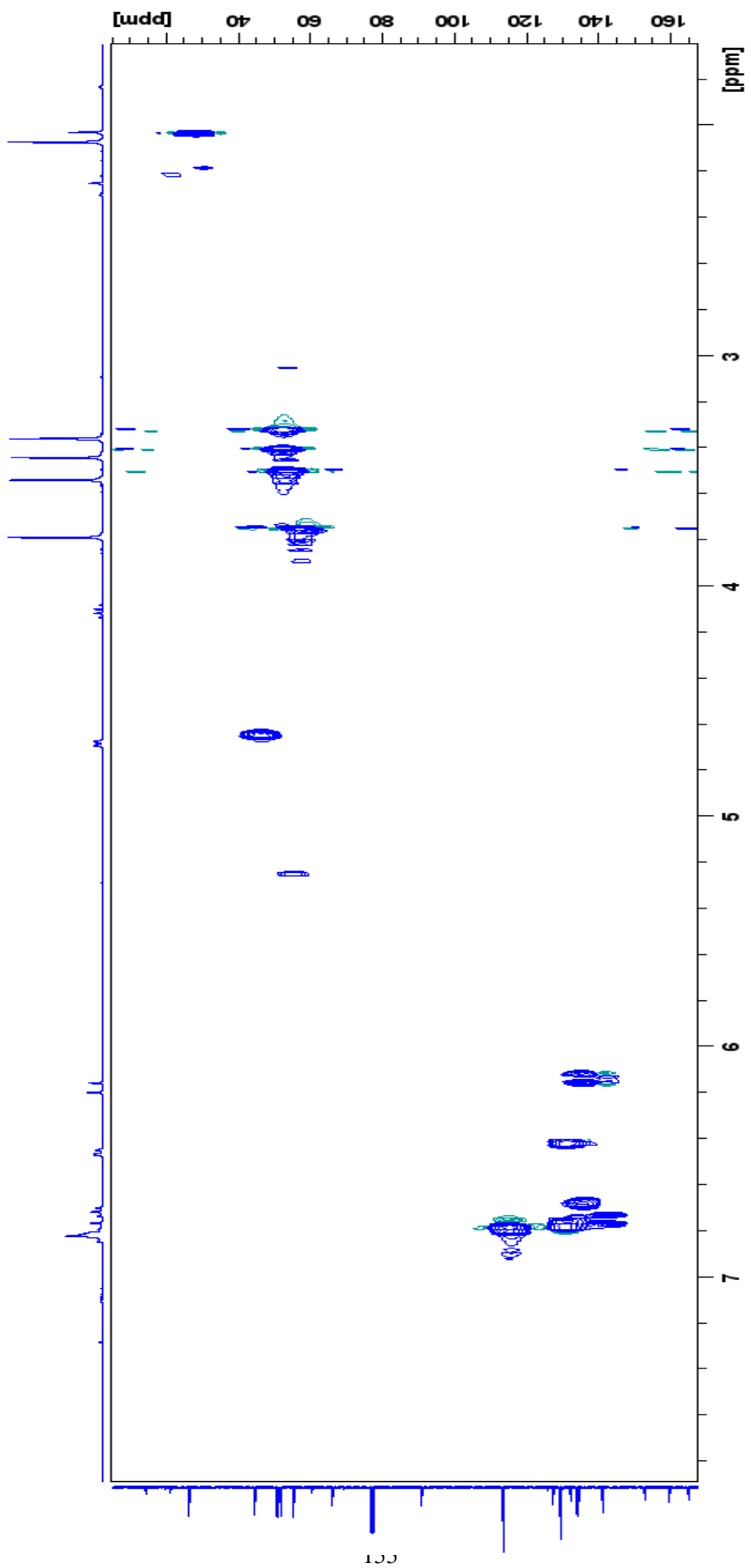




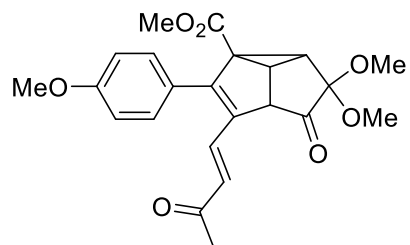




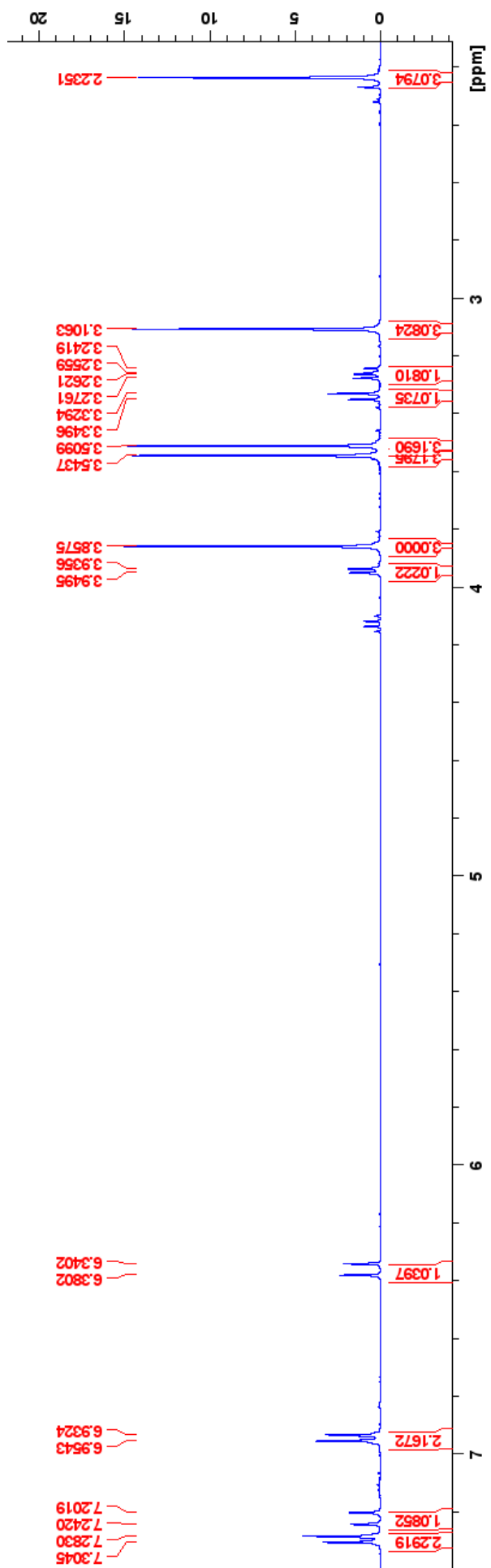


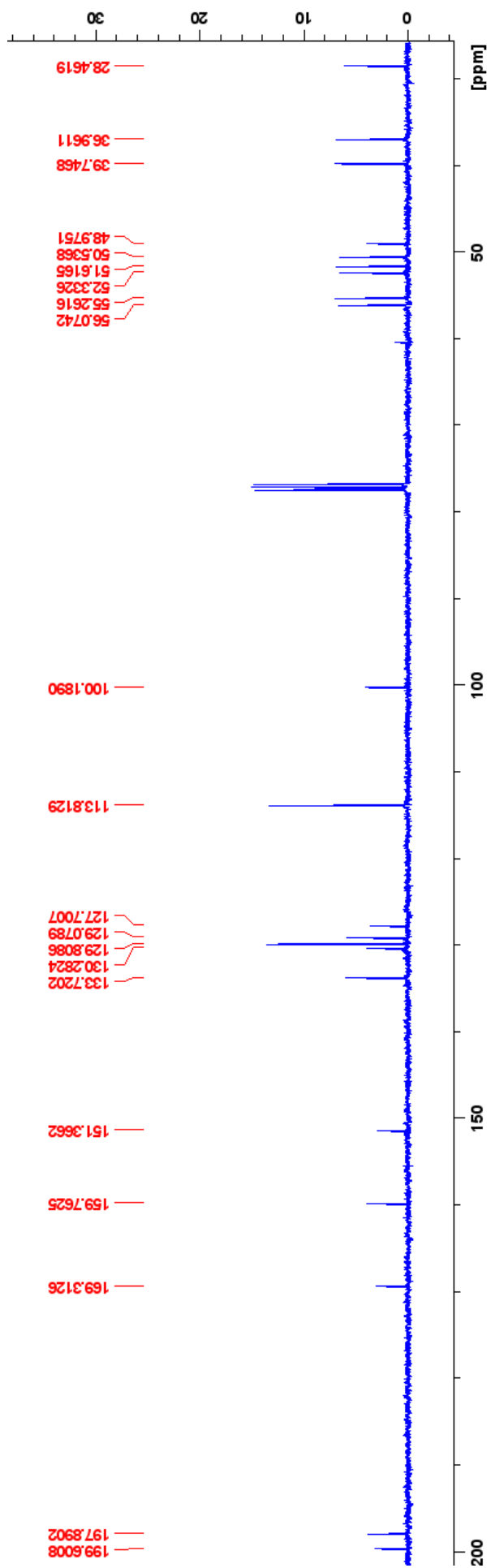


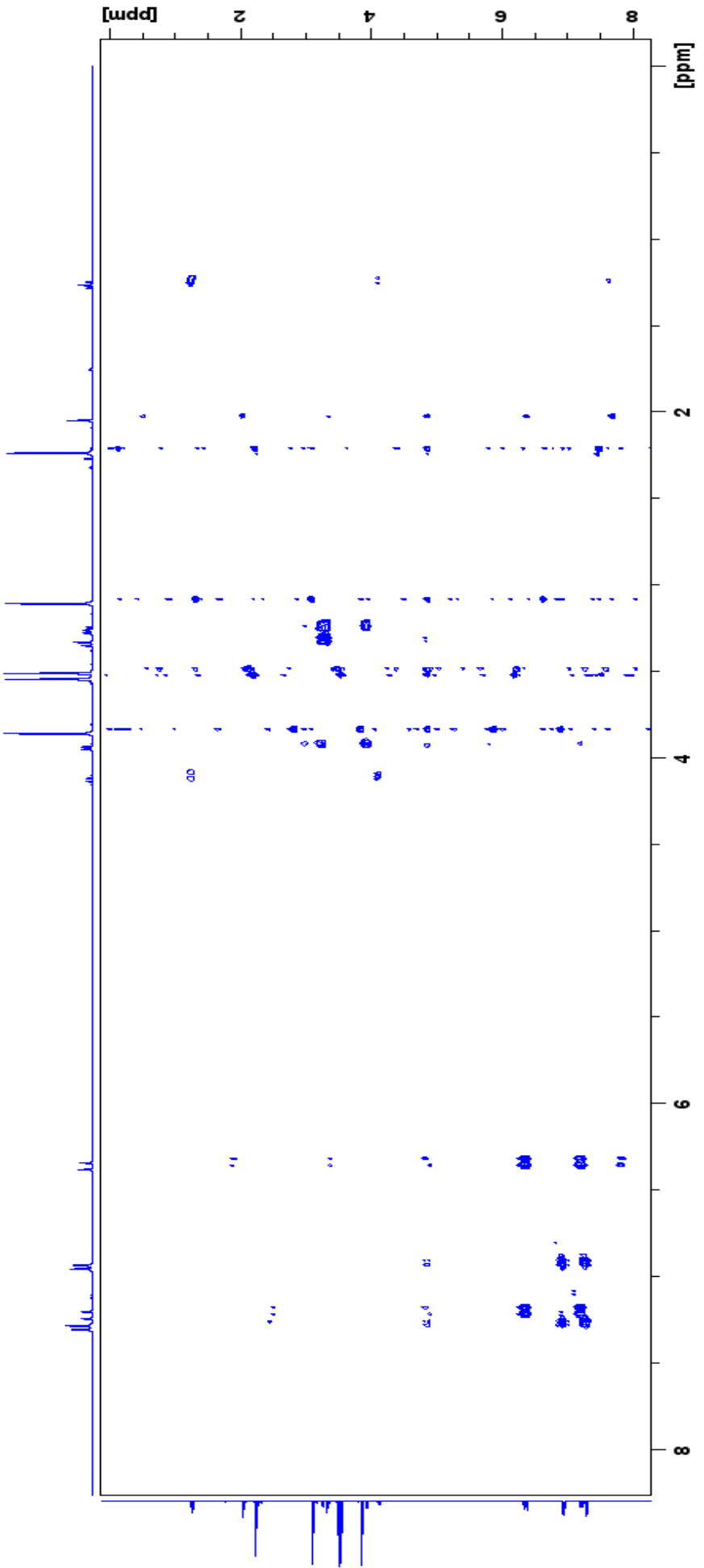
## ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ε

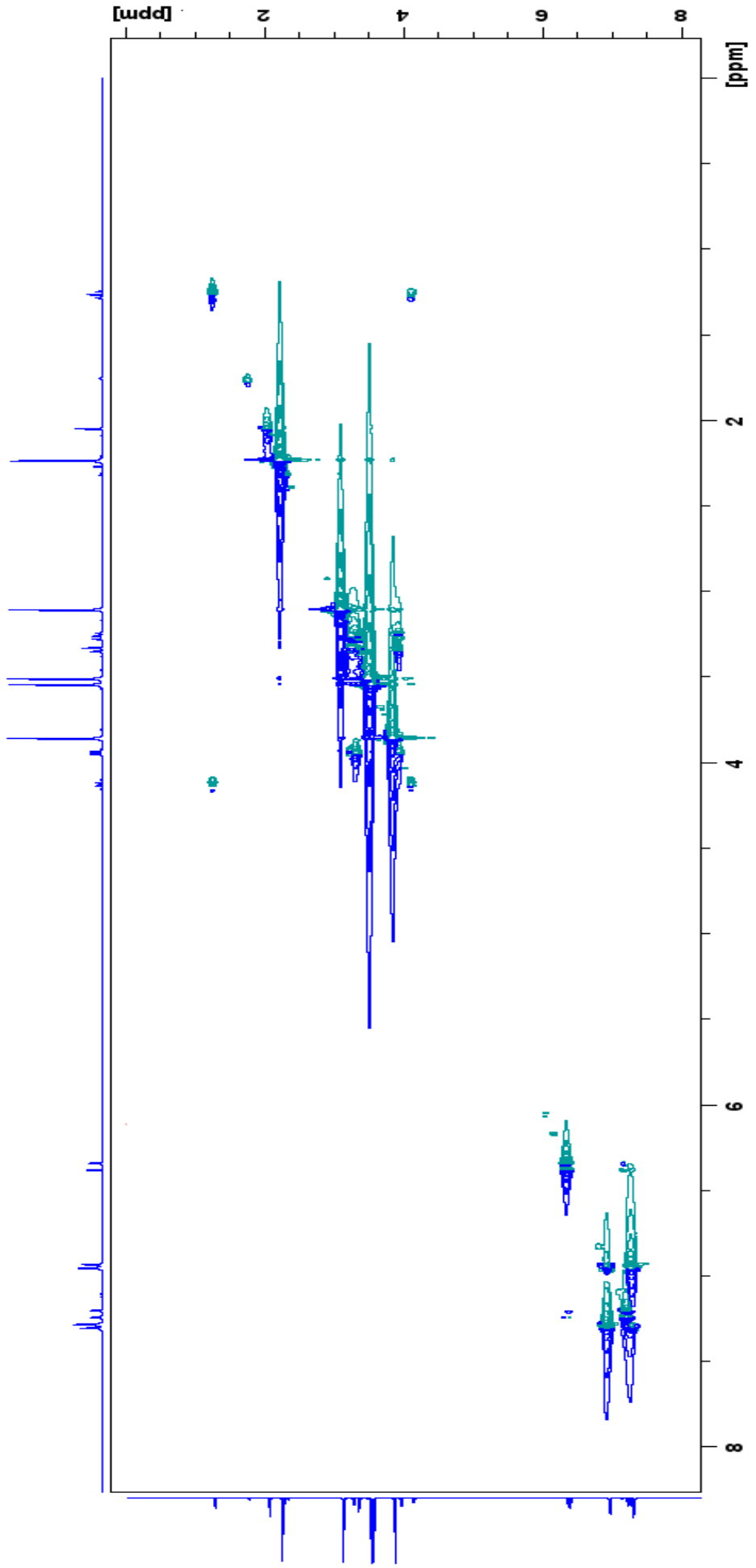


**203σ**

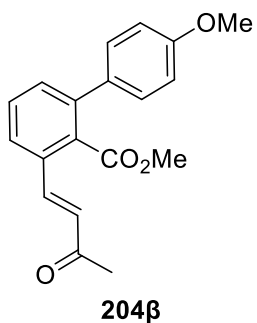


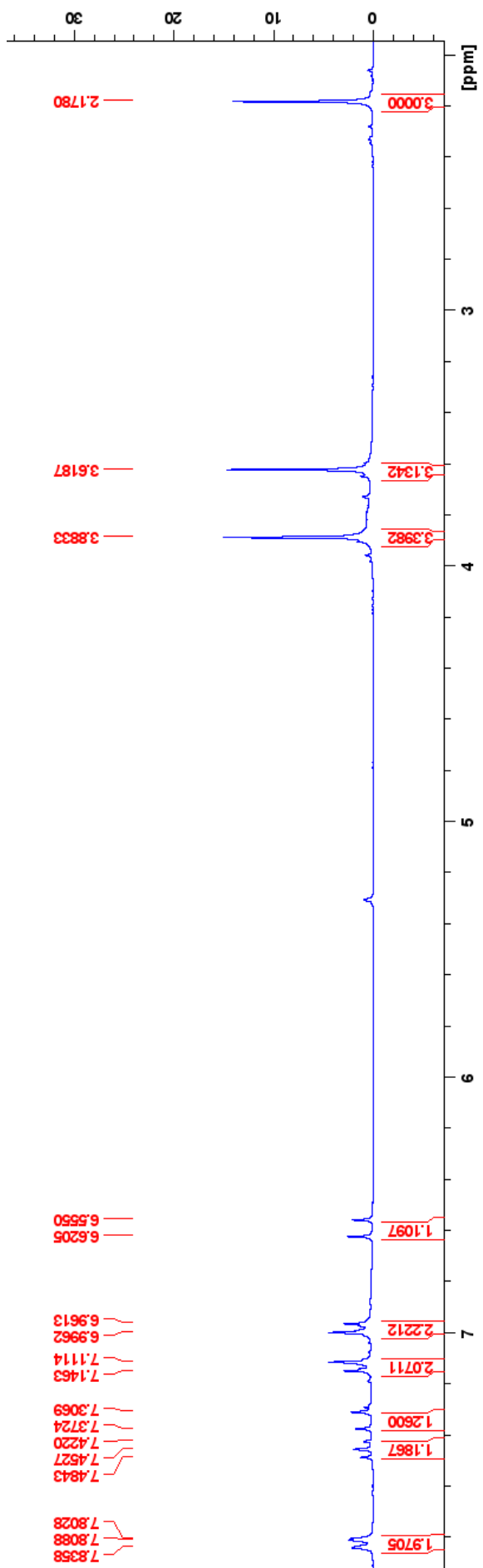




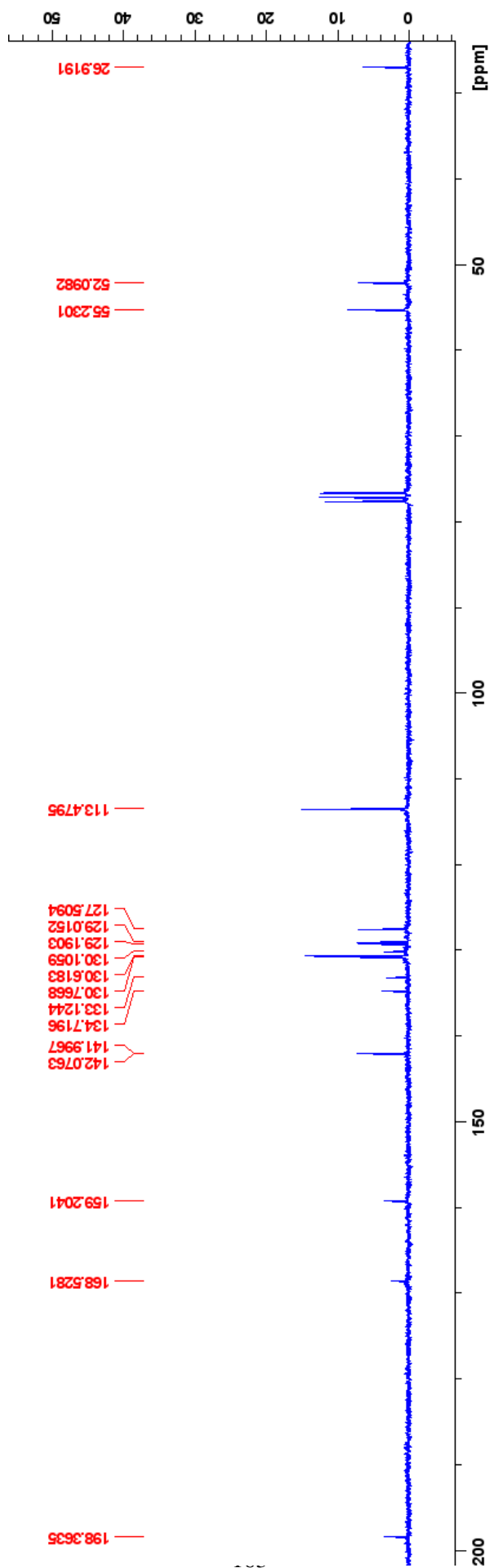


ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΣΤ

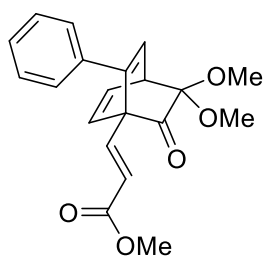




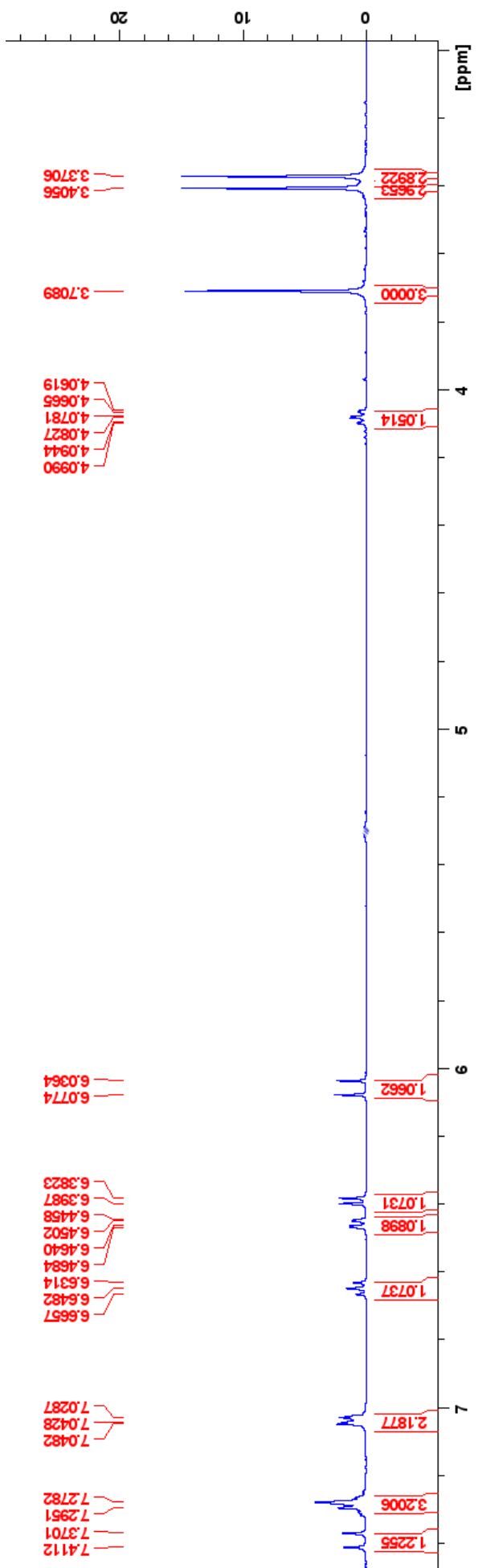


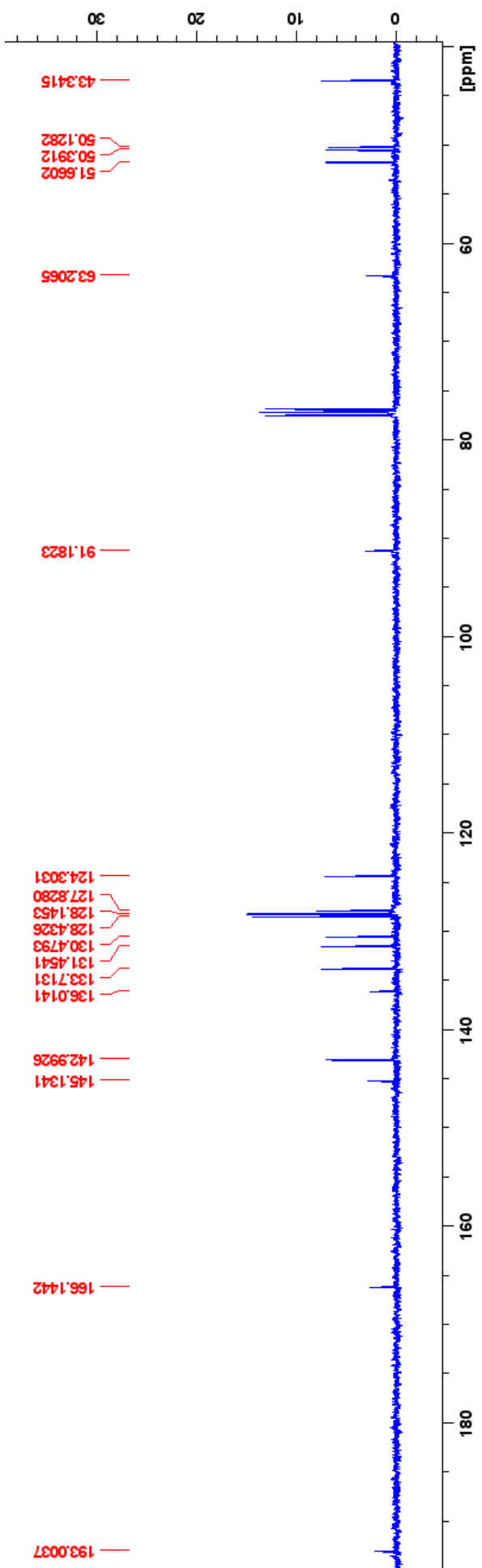


## ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ζ

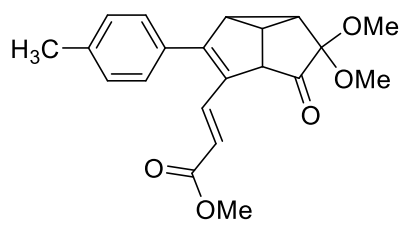


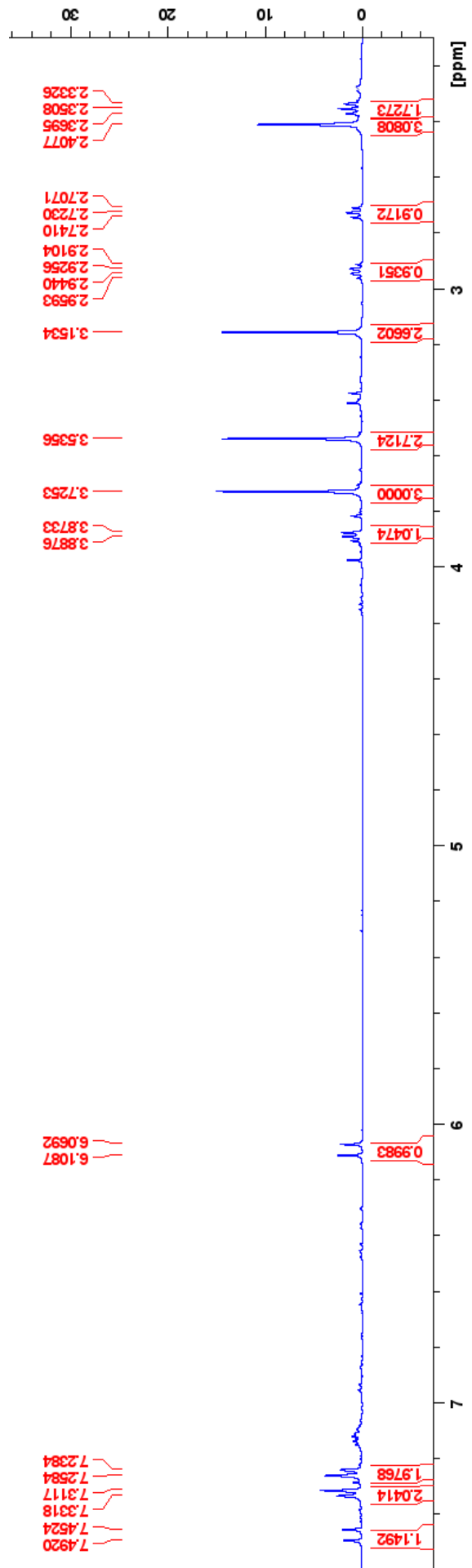
**205α**

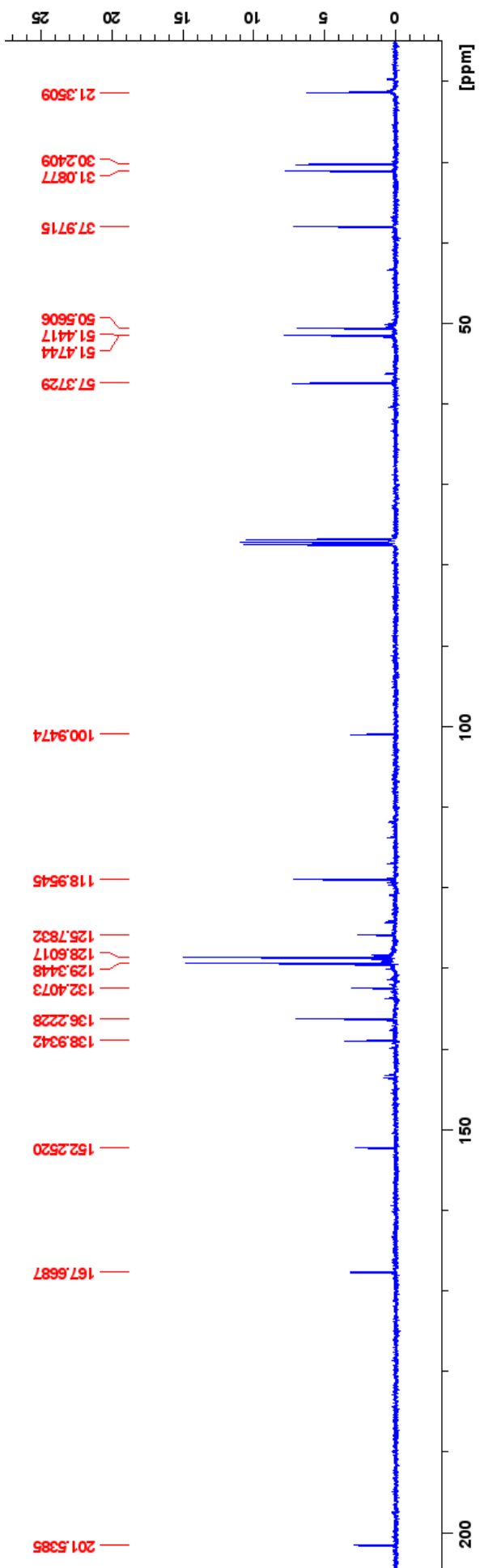




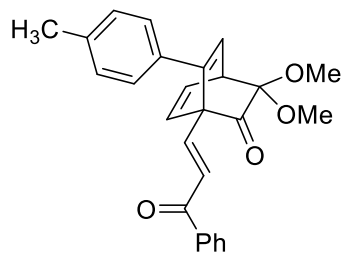
**ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Η**





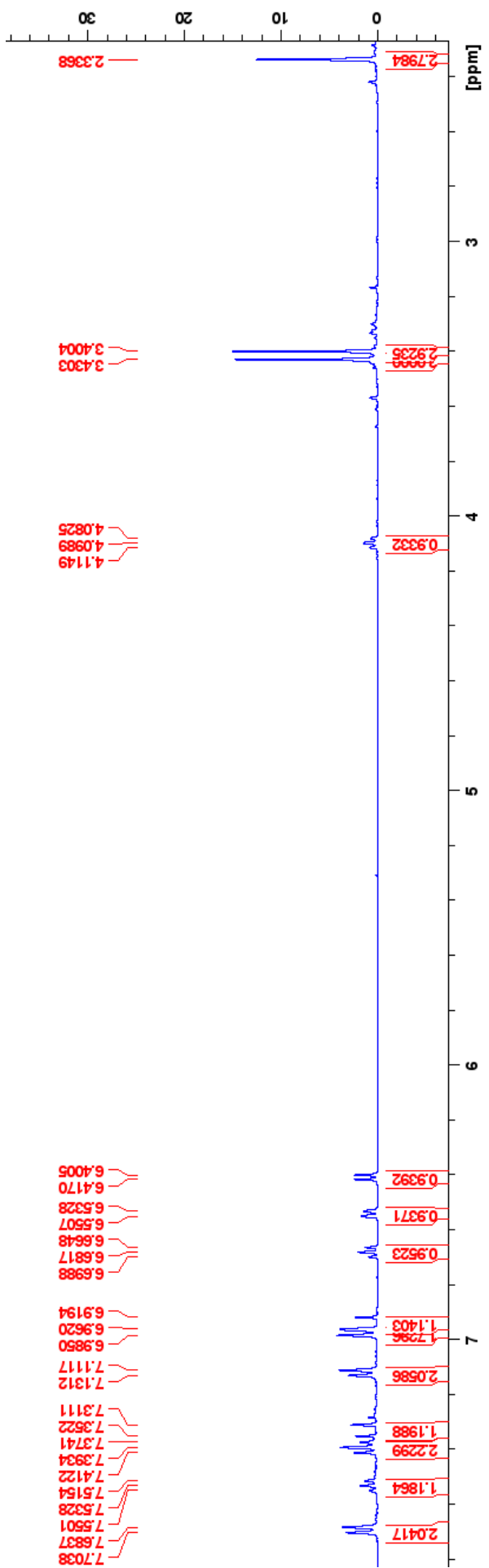


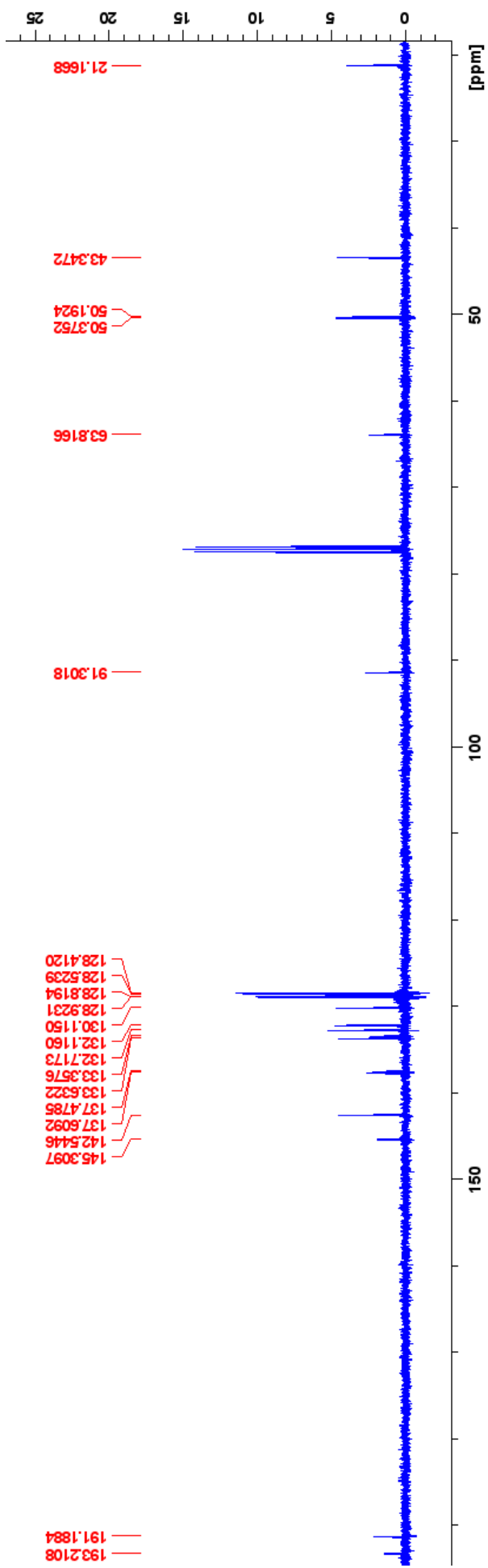
ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Θ



207γ







## ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ι

