

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ
ΣΧΟΛΗ ΘΕΤΙΚΩΝ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ
ΤΜΗΜΑ ΧΗΜΕΙΑΣ

Αντιδράσεις Diels-Alder Προστατευμένων ο-Βενζοκινόνων (MOBs) με Αλκένια



ΤΗΛΕΛΗ ΕΙΡΗΝΗ
ΧΗΜΙΚΟΣ

ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ

ΙΩΑΝΝΙΝΑ 2023

Δρ. Λάζαρος Χατζηαράπογλου
Τηλ.: 26510-08380
ΦΑΧ: 26510-07899
E-mail: lxatziar@uoi.gr

Τομέας Οργανικής Χημείας και Βιοχημείας
Τμήμα Χημείας
Πανεπιστήμιο Ιωαννίνων
45110 Ιωάννινα

Ιωάννινα 20 Μάρτη 2024

ΠΡΑΚΤΙΚΟ ΕΞΕΤΑΣΗΣ

Η τριμελής εξεταστική επιτροπή που ορίστηκε (Γ.Σ.Ε.Σ. Τμήματος Χημείας 1097/05-10-2023) για την κρίση της Διατριβής Μεταπτυχιακής Ειδίκευσης στη **Συνθετική Χημεία, Βιοχημεία, Βιοδραστικές Ενώσεις** της Ειρήνης Τηλελή, Χημικού, συνήλθε σε συνεδρίαση στο Τμήμα Χημείας του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων την Τετάρτη 20 Μάρτη 2024, όπου παρακολούθησε δημόσια [με χρήση του MS teams (κωδικός: ln44ewe)] την υποστήριξη της εργασίας με τίτλο **Αντιδράσεις Diels-Alder προστατευμένων ο-βενζοκινονών (MOBs) με αλκένια**. Η επιτροπή έκρινε ομόφωνα ότι η εργασία είναι πρωτότυπη, αποτελεί ουσιαστική συμβολή στην πρόοδο της Επιστήμης, και τη βαθμολογεί με **άριστα δέκα (-10)**.

ΤΑ ΜΕΛΗ ΤΗΣ ΤΡΙΜΕΛΟΥΣ ΕΞΕΤΑΣΤΙΚΗΣ ΕΠΙΤΡΟΠΗΣ



Λάζαρος Χατζηαράπογλου

Καθηγητής



Κωνσταντίνος Σκομπρίδης

Καθηγητής



Μιχάλης Σίσκος

Καθηγητής

Αφιερώνεται στην οικογένειά μου

ΠΙΝΑΚΑΣ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΩΝ

1) Η Diels-Alder αντίδραση	1
1.1) Ο γενικός μηχανισμός της Diels-Alder κυκλοπροσθήκης.....	1
1.2) Η περιγραφή των Μοριακών Τροχιακών	3
1.3) Στερεοχημεία	4
1.3.1) Στερεοειδικότητα	4
1.3.2) Τοποεκλεκτικότητα	5
1.3.3) Στερεοεκλεκτικότητα	7
1.4) Διένιο	10
1.5) Διενόφιλο	12
1.6) Βιβλιογραφία.....	14
2) Τα ο-Κινονομεθίδια	16
2.1) Εισαγωγή.....	16
2.2) Ανακάλυψη και δραστικότητά τους	17
2.3) Σύνθεση των ο-QMs	19
2.4) Τα ο-Κινονομεθίδια στη σύνθεση φυσικών προϊόντων	25
2.5) Βιβλιογραφία	28
3) Προστατευμένες ο-Βενζοκινόνες (MOBs)	35
3.1) Εισαγωγή.....	35
3.2) Σύνθεση των MOBs	37
3.3) Diels-Alder αντιδράσεις των MOBs	40
3.3.1) Διαμοριακές αντιδράσεις Diels-Alder	40
3.3.2) Ενδομοριακές αντιδράσεις Diels-Alder	50
3.4. Τα MOBs στη σύνθεση φυσικών προϊόντων	53
3.5. Βιβλιογραφία	57
Συζήτηση-Αποτελέσματα	63
4) Παρασκευή πρώτων υλών	63
4.1) Σύνθεση των αρχικών αντιδραστηρίων	63
4.1.1) Σύνθεση του διακετόξυϊωδοβενζολίου 177	63
4.1.2) Σύνθεση του Καρβομεθοξυμεθυλενοτριφαινυλοφωσφορανίου 181	64
4.1.3) Σύνθεση του (3E)-(4-μεθοξυφαινυλο)ακρυλικού μεθυλεστέρα 185	65
4.2) Σύνθεση των αρχικών μεθοξυφαινόλων	67
4.2.1) Σύνθεση της 2-αλλυλο-6-μεθοξυφαινόλης 115	67

4.2.2) Παρασκευή της (2 <i>E</i>)-μεθοξυ-6-(προπ-1-ενυλο)φαινόλης 189	67
4.2.3) Σύνθεση των υποκατεστημένων μεθοξυφαινολών 191-195	69
4.2.4) Σύνθεση της (4 <i>E</i>)-(4-μεθοξυ-3-υδροξυφαινυλο)3-βουτεν-2-όνης 120β	71
4.3) Παρασκευή διμερών	72
5) Diels -Alder αντιδράσεις διμερών με διάφορα αλκένια	77
5.1) Diels-Alder αντιδράσεις της προστατευμένης ο-βενζοκινόνης 94γ με διάφορα αλκένια	78
5.2) Diels-Alder αντιδράσεις της προστατευμένης ο-βενζοκινόνης 94β με διάφορα αλκένια	83
5.3) Diels-Alder αντιδράσεις της προστατευμένης ο-βενζοκινόνης 94α με διάφορα αλκένια	86
6) Diels -Alder αντιδράσεις μονομερών με διάφορα αλκένια	88
6.1) Diels-Alder αντιδράσεις της προστατευμένης ο-βενζοκινόνης 122 με διάφορα αλκένια	89
6.2) Diels-Alder αντιδράσεις της προστατευμένης ο-βενζοκινόνης 206 με διάφορα αλκένια	93
6.3) Diels-Alder αντιδράσεις της προστατευμένης ο-βενζοκινόνης 207 με διάφορα αλκένια	97
7) Ενδομοριακές Diels-Alder αντιδράσεις των μονομερών με αλκενόλες	99
8) Συμπεράσματα	102
9) Πειραματικό μέρος	106
9.1) Συσκεύες- Όργανα	106
9.2) Παρασκευή πρώτων υλών	107
Παρασκευή του διακετόξυϊωδοβενζολίου ³ 177	107
Παρασκευή του Καρβομεθοξυμεθυλενοτριφαινυλοφωσφορανίου ⁷ 181	107
Παρασκευή του (3 <i>E</i>)-(4-μεθοξυφαινυλο)ακρυλικού μεθυλεστέρα ^{8,9} 185	108
9.3) Παρασκευή των αρχικών μεθοξυφαινολών	109
Παρασκευή της 2-αλλυλο-6-μεθοξυφαινόλης ¹⁰ 115	109
Παρασκευή της (2 <i>E</i>)-μεθοξυ-6-(προπ-1-ενυλο)φαινόλης ⁴⁰ 189	109
Παρασκευή του μεθυλεστέρα του (2 <i>E</i>)-3-(2-υδροξυ-3- μεθοξυφαινυλο)ακρυλικού οξέος ^{15,25} 191	110
Παρασκευή του μεθυλεστέρα του (2 <i>E</i>)-3-(3-υδροξυ-4- μεθοξυφαινυλο)ακρυλικού οξέος 193	110
Παρασκευή του μεθυλεστέρα του (2 <i>E</i>)-3-(4-υδροξυ-3- μεθοξυφαινυλο)ακρυλικού οξέος ¹⁵ 195	111
Παρασκευή της (4 <i>E</i>)-(3-υδροξυ-4-μεθοξυφαινυλο)βουτ-3-εν-2-όνης ^{18,20} 120β ..	112

9.4) Παρασκευή των διμερών	112
Γενική μέθοδος	112
9.5) Αντιδράσεις των διμερών με αλκένια	115
9.5.1) Αντίδραση του διμερούς 198 με αλκένια	115
Γενική μέθοδος	115
9.5.2) Αντίδραση του διμερούς 197 με αλκένια	121
Γενική μέθοδος	121
9.5.3) Αντίδραση του διμερούς 119 με αλκένια	124
Γενική μέθοδος	124
9.6) Αντιδράσεις των των MOBs με αλκένια	125
9.6.1) Αντίδραση του MOB 122 με αλκένια	125
Γενική μέθοδος	125
9.6.2) Αντίδραση του MOB 206 με αλκένια	129
Γενική μέθοδος	129
9.6.3) Αντίδραση του MOB 207 με αλκένια	134
Γενική μέθοδος	134
9.7) Ενδομοριακές αντιδράσεις των MOBs	137
Γενική μέθοδος	137
Περίληψη	141
Summary	142
Βιβλιογραφία	143
Παράρτημα	148

ΛΙΣΤΑ ΣΧΗΜΑΤΩΝ

1. Η ανακάλυψη της Diels-Alder αντίδρασης.....	1
2. Η αντίδραση Diels-Alder.....	2
3. Ο μηχανισμός της αντίδρασης Diels-Alder	2
4. Αντίδραση των ισομερών του β-κυανοακρυλικού μεθυλεστέρα 6,7 (<i>trans</i> , <i>cis</i>) με 9,10-ανθρακένιο 5 ((<i>E,E</i>)-διένιο, <i>cis</i> -διαμόρφωση των μεθυλομάδων).....	5
5. Αλληλεπίδραση μονοϋποκατεστημένων και διϋποκατεστημένων διενίων με ασύμμετρα διενόφιλα (Y=EDG, Z=OR/OOR/CN).....	6
6. Αντίδραση 2-μεθυλο-διενίου 10 με ακρυλικού μεθυλεστέρα 11	7
7. Αντίδραση του κυκλοπενταδιενίου 1 με τη μηλεϊνική αλδεΐδη 14	8
8. Αλληλεπίδραση του <i>trans</i> -βουταδιενίου-1-καρβοξυλικού οξέος 17 με ακρυλικό οξύ 18	9
9. Αλληλεπίδραση του φουρανίου 21 με το μαλεϊμίδιο 22	9
10. Δραστικότητα των <i>cis</i> -1-υποκατεστημένων βουταδιενίων	11
11. Το διένιο Danishefsky 29 και η χρήση του στην οργανική σύνθεση	12
12. Κατανομή των γεωμετρικών ισομερών των <i>o</i> -QMs	18
13. Τα μονοπάτια αντίδρασης των <i>o</i> -QMs	19
14. Αντίδραση της 4-υδροξυκουμαρίνης 46 με 6,6-διφαινυλοφουλβένιο 48	19
15. Θερμική μέθοδος παραγωγής διάφορων <i>o</i> -QMs	21
16. Θερμόλυση της βενζοδιοξίνης 61 σε δεκαλίνη	22
17. Η θέρμανση της βενζοσουλτόνης 64 με N-φαινυλομαλεϊμίδιο 66	22
18. Σχηματισμός <i>o</i> -κινονομεθιδικού παραγώγου 69 από ακτινοβόληση της πυριδοξίνης 68	23
19. Φωτοχημικοί μέθοδοι παραγωγής <i>o</i> -QMs	24
20. Επαγόμενη από οξύ παραγωγή <i>o</i> -QMs	24
21. Παραγωγή <i>o</i> -QMs με ταυτομερισμό	25
22. Επαγόμενη από βάση	25
23. Παραγωγή <i>o</i> -QMs με ενζυματική κατάλυση	25
24. Η σύνθεση της καρπανόνης 80	26
25. Η σύνθεση της Ρουβιονκολίνης B 85	27
26. Σύνθεση της ηλιόλης 89 μέσω ενδομοριακής [4+2] κυκλοποίησης, επαγόμενη από οξύ.....	28
27. Οξειδωση των φαινολών 90-92 προς MOBs 93-95	37
28. Παραγωγή των MOBs 98 και εναντιομερών τους μέσω ανοδικής οξειδωσης	38

29. Παραγωγή σπироκεταλικών MOBs 102 & 103 από αρχικές φαινόλες 99 με DAIB	39
30. Ο μηχανισμός δημιουργίας των σπироκεταλικών προϊόντων 102 & 103 . ²⁴	40
31. Ο διμερισμός του MOB της γουαϊκόλης 104	41
32. Diels-Alder αντίδραση των <i>in situ</i> παραγόμενων MOBs 107 με διάφορα διενόφιλα προς κυκλοπροϊόντα 108	42
33. Η στρατηγική Domino <i>retro</i> -Diels–Alder/Diels–Alder προς παραγωγή των 113 και 114	43
34. Η Diels–Alder αντίδρασης της διενόνης 116	44
35. Κυκλοπροσθήκη υποκατεστημένων MOBs 121-124 με διαφορά διενόφιλα	46
36. Κυκλοπροσθήκη υποκατεστημένων MOBs 121-124 με διαφορά διενόφιλα	47
37. Κυκλοπροσθήκη υποκατεστημένων MOBs 93 με κυκλοπενταδιένιο 1	48
38. Κυκλοπροσθήκη υποκατεστημένων MOBs 93 με φουράνια 132	48
39. Η ενδομοριακή αντίδραση Diels-Alder των MOBs 90 με αλκενόλες προς οξατρικυκλικές ενώσεις 140	51
40. Η IMDA αντίδραση της <i>cis</i> -πεντα-2,4-διενόλης προς προϊόντα 142 , 143 και 144	52
41. Η ασύμμετρη σύνθεση της δικυκλο[2.2.2]οκτ-5-εν-2-όνης 150	53
42. Η σύνθεση της (±)-Ερεμοπετασιδιόνης 156	54
43. Η ολική σύνθεση του μεθυλεστέρα της Πενταλενολακτόνης A 162	55
44. Η σύνθεση της Πενικιλλόνης B 167 και A 168	56
45. Κατασκευή ενός αλκαλοειδούς C ₁₉ -διτερπενίου 173	57
46. Παρασκευή του διακετόξυϊωδοβενζολίου 177	64
47. Παρασκευή του φωσφορανίου 181	65
48. Σύνθεση του ακρυλικού μεθυλεστέρα 185	66
49. Παρασκευή της ο-ευγενόλης 115	67
50. Σύνθεση της ο-ισοευγενόλης 189	68
51. Σύνθεση της μεθοξυφαινόλης 191	69
52. Σύνθεση της μεθοξυφαινόλης 193	70
53. Σύνθεση της μεθοξυφαινόλης 195	70
54. Σύνθεση της μεθοξυφαινόλης 120β	71
55. Δημιουργία των διμερών 119 , 197 και 198	72
56. Η οξειδωση της μεθοξυφαινόλης 91 προς MOB 94 μέσω διαδικασίας δύο ηλεκτρονίων	73
57. Βάση της βιβλιογραφίας, ²² σε θερμοκρασία δωματίου, πρέκυπταν κυρίως τα διμερή 197,198 & 119 , ενώ η σύνθεση των επιθυμητών προϊόντων 201 προέκυπταν σε πολύ μικρές αποδόσεις	78

58. Το διμερές 198 προς απόσπαση σε μονομερή του 94γ , τα οποία <i>in situ</i> αντιδρούν με τα διενόφιλα 202 , είτε με βρασμό σε τολουόλιο, είτε με βρασμό σε ξυλόλιο σε κλειστό δοκιμαστικό σωλήνα	79
59. Το διμερές 197 προς απόσπαση σε μονομερή του 94β , τα οποία <i>in situ</i> αντιδρούν με τα διενόφιλα 202 , με βρασμό σε ξυλόλιο σε κλειστό δοκιμαστικό σωλήνα	84
60. Το διμερές 119 προς απόσπαση σε μονομερή του 94α , τα οποία <i>in situ</i> αντιδρούν με τα διενόφιλα 202 , με βρασμό σε ξυλόλιο σε κλειστό δοκιμαστικό σωλήνα	87
61. Η μετατροπή των 2-μεθοξυφαινολών 120β , 193 και 195 προς τα αντιστοιχα MOBs τους, τα οποία αντιδρούν <i>in situ</i> με διάφορα αλκένια προς επιθυμητές δικυκλο[2.2.2]οκτενόνες 208	89
62. Η μεθοξυφαινόλη 120β προς οξείδωσή της σε 122 , η οποία <i>in situ</i> αντιδρά με τα διενόφιλα 209	90
63. Η μεθοξυφαινόλη 193 προς οξείδωσή της σε 206 , η οποία <i>in situ</i> αντιδρά με τα διενόφιλα 209	94
64. Η μεθοξυφαινόλη 195 προς οξείδωσή της σε 207 , η οποία <i>in situ</i> αντιδρά με τα διενόφιλα 209	97
65. Η ενδομοριακή Diels-Alder αντίδραση των υποκατεστημένων μεθοξυφαινολών 120β , 193 και 195 παρουσία αλλυλικής αλκοόλης 215	100
66. Αντίδραση των διμερών 119 , 197 και 198 με αλκένια 202 προς κυκλοπροϊόντα 203 , 204 και 205	104
67. Η αντίδραση των <i>in situ</i> σχηματιζόμενων MOBs 122 , 206 και 207 με διάφορα αλκένια 209 προς δικυκλο[2.2.2]οκτενόνες 210 , 211 και 213	105

ΛΙΣΤΑ ΕΙΚΟΝΩΝ

1. A) Κανονικής ηλεκτρονιακής απαίτησης, B) Ανάστροφης ηλεκτρονιακής απαίτησης	4
2. Οι διαμορφώσεις <i>s-cis</i> και η <i>s-trans</i> του 1,3-βουταδιενίου	10
3. Παραδείγματα ανενεργών διενίων	11
4. Δραστικότητα διάφορων διενίων με μηλεϊνικό ανυδρίτη	12
5. Οι σχετικές ταχύτητες από την αντίδραση των ενώσεων 33-36 με κυκλοπενταδιένιο σε διοξάνη στους 20°C	13
6. Το πιο ισχυρό διενόφιλο	13
7. Δομή ο-κινονομεθιδίου	16
8. Τρόποι παραγωγής ο-QMs.	20
9. Οι δομές των ο-βενζοκινονών και των MOBs	35
10. Οι σχετικές δομές των MOBs και των MPBs	36
11. Ο κλασσικός μηχανισμός ECEC προς σχηματισμό των εναντιομερών 97 . ²³	39
12. A) Τα τέσσερα πιθανά κυκλοπροϊόντα προσθήκης, B) Η υπερισχύουσα μεταβατική κατάσταση κατά την αλληλεπίδραση του MOB με το διενόφιλο	42
13. Η κυρίαρχη μεταβατική κατάσταση	49
14. Τα MOBs 107 ως ευέλικτα διένια σε Diels-Alder αντιδράσεις	49
15. Ενδομοριακή Diels-Alder A) Τύπου I και B) Τύπου II	50
16. Οι δομές των δικυκλο[2.2.2]οκτενονών	53
17. Το φάσμα ¹ H-NMR του μεθυλεστέρα 185	66
18. Το φάσμα ¹ H-NMR της ο-ισοευγενόλης 189	68
19. Το φάσμα ¹ H-NMR της μεθοξυφαινόλης 193	70
20. Το φάσμα ¹ H-NMR της μεθοξυφαινόλης 120β	71
21. Οι διενικές μονάδες A και B	74
22. Τα φάσματα ¹ H-NMR και ¹³ C-NMR του διμερούς 198	75
23. Οι τέσσερις πιθανές μεταβατικές καταστάσεις στον αυτοδιμερισμό του 94 . ²²	76
24. Το διμερές 198	80
25. Τα χαρακτηριστικά σήματα ¹ H-NMR των 203β και 203δ	82
26. Οι τέσσερις πιθανές μεταβατικές καταστάσεις της κυκλοπροσθήκης της διενόνης 94 με διάφορα διενόφιλα	83
27. Οι πιθανές δευτερογενείς αλληλεπιδράσεις που αναπτύσσονται στην μεταβατική κατάσταση	92
28. Τα χαρακτηριστικά σήματα στο ¹³ C-NMR του τρικυκλικού συστήματος	102

Πρόλογος

Ο σκοπός της διατριβής αυτής είναι μελέτη των Diels-Alder αντιδράσεων των προστατευμένων ο-βενζοκινονών με διάφορα αλκένια. Εξετάστηκαν οι διαμοριακές και οι ενδομοριακές αντιδράσεις αυτών με τα κατάλληλα διενόφιλα. Οι διαμοριακές Diels-Alder αντιδράσεις οδήγησαν σε επιθυμητά δικυκλο[2.2.2]οκτενονικά παράγωγα. Αντίστοιχα, οι ενδομοριακές αντιδράσεις με τη συμμετοχή αλκενολών οδήγησα σε τετραϋδρο-3,6-μεθανοβενζοφουρανόνες. Οι προστατευμένες ο-βενζοκινόνες αποτελούν μια τάξη οργανικών ενώσεων με ποικίλες εφαρμογές στην οργανική σύνθεση και γι' αυτό μελετήθηκαν εκτεταμένως.

Η εργασία αυτή εκπονήθηκε στο Εργαστήριο Οργανικής Χημείας του Τμήματος Χημείας του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων, κατά το χρονικό διάστημα 11.2021-12.2023.

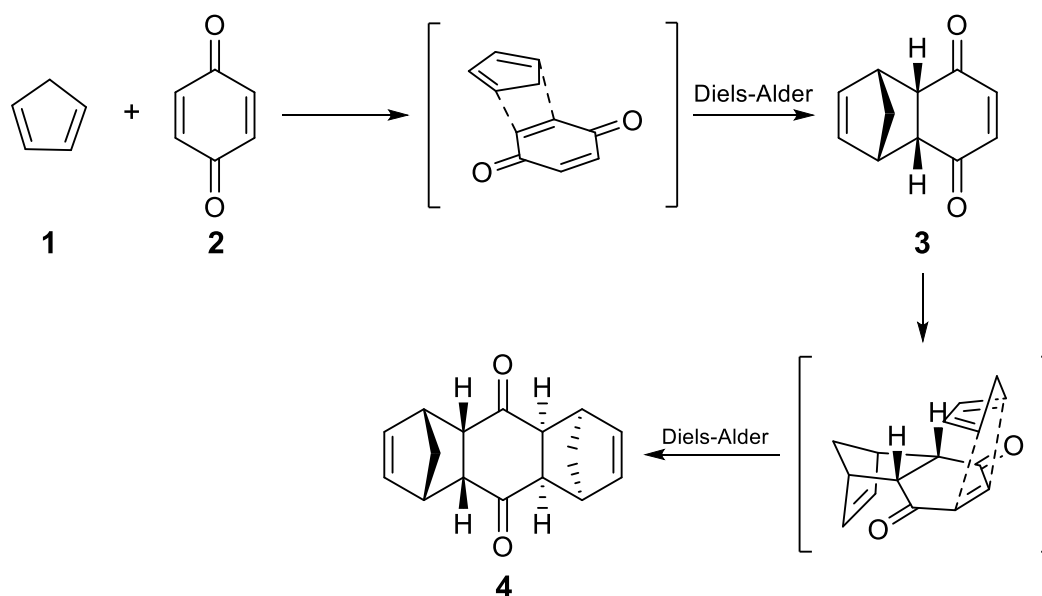
Ευχαριστώ πρωτίστως θερμά τον επιβλέποντα καθηγητή μου κ. Λάζαρο Χατζηαράπογλου για τις υποδείξεις, τις συμβουλές, και τη βοήθεια κατά την εκπόνηση και εκτέλεση της εργασίας, και γενικά κατά την ακαδημαϊκή μου πορεία.

Ευχαριστώ επίσης τους φοιτητές εντός και εκτός του εργαστηρίου για τη φιλική ατμόσφαιρα και τη βοήθεια που μου προσέφεραν κατά την ολοκλήρωση της εργασίας αυτής.

Τέλος, ευχαριστώ τα μέλη της τριμελούς συμβουλευτικής επιτροπής, τους καθηγητές κ. Κωνσταντίνο Σκομπρίδη και κ. Μιχάλη Σίσκο.

1) Η Diels-Alder Αντίδραση

Η αντίδραση Diels-Alder ανακαλύφθηκε από τον Otto Diels και Kurt Alder στις αρχές του 20^{ου} αιώνα, οι οποίοι και βραβεύτηκαν για αυτήν το 1950 με το Νόμπελ Χημείας. Η ανακάλυψη αυτή πραγματοποιήθηκε μέσω της μελέτης της αντίδρασης του κυκλοπενταδιενίου **1** με την βενζοκινόνη **2**, από την οποία προέκυψαν το κυκλοπροϊόν **3** (μονοπροϊόν) και το κυκλοπροϊόν **4** (διπροϊόν) ως προϊόντα. (Σχήμα 1)^{1,2}

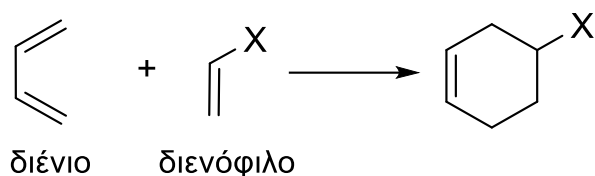


Σχήμα 1: Η ανακάλυψη της Diels-Alder αντίδρασης.

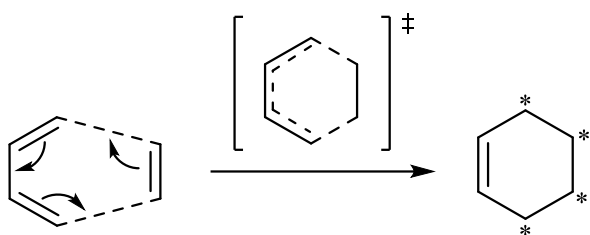
1.1) Ο γενικός μηχανισμός της Diels-Alder κυκλοπροσθήκης

Η Diels-Alder κυκλοπροσθήκη είναι ένα είδος οργανικής αντίδρασης η οποία περιλαμβάνει τον σχηματισμό μιας κυκλικής ένωσης. Υπάγεται στην γενική κατηγορία των περικυκλικών αντιδράσεων στις οποίες δεν περιλαμβάνονται ούτε ιοντικά, ούτε ριζικά ενδιάμεσα. Συγκεκριμένα, η αντίδραση αυτή καλείται και $[4\pi+2\pi]$ κυκλοπροσθήκη, διότι πραγματοποιείται ο σχηματισμός ενός

κυκλοεξενικού δακτυλίου από την σύγχρονη αλληλεπίδραση δύο διαφορετικών π συστημάτων, το διένιο και το διενόφιλο (συνήθως υποκατεστημένα), οπότε καθιστά την αντίδραση αυτή δευτέρας τάξεως. Το προκύπτον κυκλοεξενικό παράγωγο έχει τουλάχιστον τέσσερα ασύμμετρα κέντρα, και είναι υψηλής τοποχημικής και στερεοχημικής εκλεκτικότητας. (βλέπε Σχήμα 2 και Σχήμα 3)^{1, 2}



Σχήμα 2: Η αντίδραση Diels-Alder (X= υποκαταστάτης).



Σχήμα 3: Ο μηχανισμός της αντίδρασης Diels-Alder.

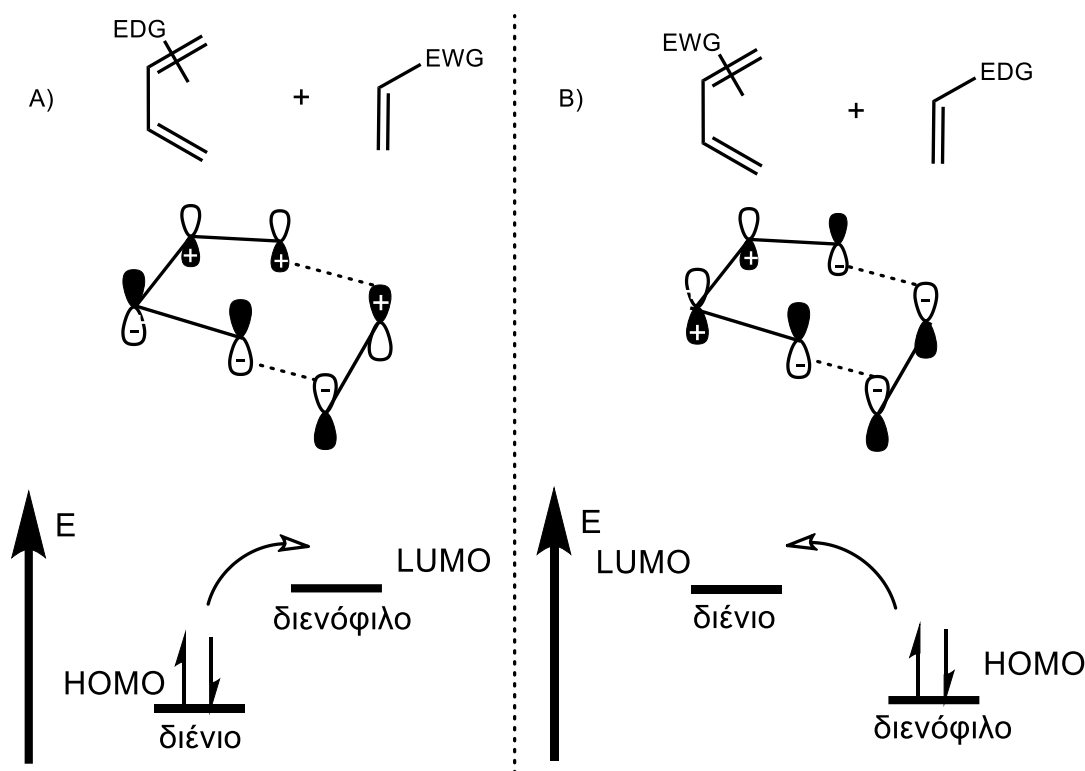
Κύριο χαρακτηριστικό των $[4\pi+2\pi]$ κυκλοπροσθήκων είναι η κυκλική μεταβατική κατάσταση, στην οποία γίνονται οι σχάσεις των 2π και 1σ δεσμών, ενώ ταυτόχρονα σχηματίζονται οι 2σ και 1π δεσμοί, γεγονός που καθιστά την αντίδραση εξώθερμη, και επηρεάζεται γενικά σε μικρό βαθμό από την πολικότητα του διαλύτη που χρησιμοποιείται. Δηλαδή στην μεταβατική κατάσταση συμμετέχουν 6π ηλεκτρόνια, οπότε είναι και αρωματική κατά Hückel.^{1,3,4}

Κατά συνέπεια, αποδείχτηκε πως ο σχηματισμός κυκλικών συστημάτων με αυτόν τον τρόπο ευνοείται θερμοδυναμικά, προσδίδοντας αρνητική ενθαλπία κοντά στα 20 kcal/mol σε αρκετές περιπτώσεις.³ Ωστόσο, παρά του ότι η θερμοδυναμική ευνόηση βοηθά στην αυθόρμητη τάση της αντίδρασης, έχει σημαντική ενέργεια ενεργοποίησης με αποτέλεσμα να απαιτείται θέρμανση προκειμένου να λάβει χώρα.⁴

1.2) Η περιγραφή των Μοριακών Τροχιακών

Τα προϊόντα και γενικά το αποτέλεσμα της Diels-Alder αντίδρασης, ανάλογα και με τη φύση των αντιδρώντων και της ηλεκτρονιακής απαίτησης, μπορεί να προβλεφθεί μέσω της Θεωρίας των Μετωπικών Τροχιακών (Frontal Molecular Orbital Theory, FMO) σε συνδυασμό με τους κανόνες Woodward-Hoffmann για τα μοριακά τροχιακά. Συγκεκριμένα, όταν το διένιο έχει υποκαταστάτη δότη ηλεκτρονίων και το διενοφίλο δέκτη ηλεκτρονίων, τότε το HOMO (Highest Occupied Molecular Orbital) τροχιακό του διενίου αυξάνεται σε ενέργεια και πλησιάζει την ηλεκτρονιακή πυκνότητα του LUMO (Lowest Unoccupied Molecular Orbital) τροχιακού του διενοφίλου. Η αλληλεπίδραση αυτή χαρακτηρίζεται ως κανονικής ηλεκτρονιακής απαίτησης Diels-Alder αντίδραση. (Εικόνα 1,A)

Όταν όμως αντιστρέφονται τα πράγματα, δηλαδή ο υποκαταστάτης του διενίου είναι δέκτης ηλεκτρονίων και του διενοφίλου δότης ηλεκτρονίων, το HOMO τροχιακό του διενοφίλου αυξάνεται σε ενέργεια και πλησιάζει την ηλεκτρονιακή πυκνότητα του LUMO του διενίου. Η συγκεκριμένη αλληλεπίδραση χαρακτηρίζεται ως ανάστροφης ηλεκτρονιακής απαίτησης Diels-Alder αντίδραση, η οποία και μας ενδιαφέρει περισσότερο στην παρούσα εργασία. (Εικόνα 1,B)



Εικόνα 1: A) Κανονικής ηλεκτρονιακής απαίτησης, B) Ανάστροφης ηλεκτρονιακής απαίτησης.

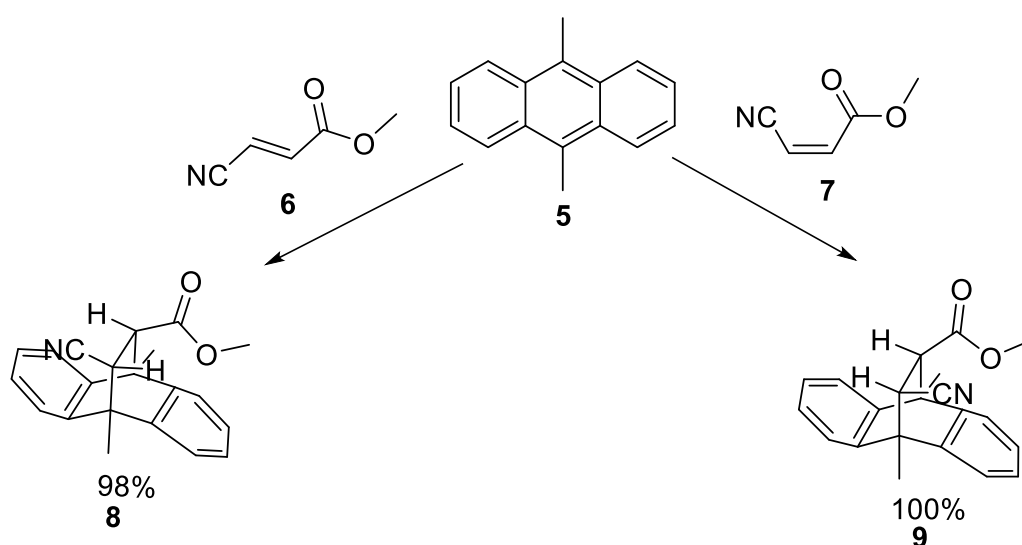
Κατά Woodward και Hoffmann, οι αλληλεπιδράσεις των μετωπικών τροχιακών θα πρέπει να είναι συμμετρικές. Στην κυκλοπροσθήκη αυτή, τα μετωπικά τροχιακά στην μεταβατική κατάσταση βρίσκονται σε *syn* διαμόρφωση μεταξύ τους, άρα θα αντιδράσουν και κατά *supra*. Οπότε, εφόσον πράγματι διατηρείται η συμμετρία των τροχιακών, τότε η αντίδραση Diels-Alder χαρακτηρίζεται ως μια διαδικασία επιτρεπτή λόγω συμμετρίας. Επιπλέον, σύμφωνα με τους κανόνες τους, η αλληλεπίδραση αυτή είναι θερμικά επιτρεπτή, αλλά φωτοχημικά απαγορευμένη.^{2,5,6}

1.3) Στερεοχημεία

1.3.1) Στερεοειδικότητα

Ένα από τα κύρια χαρακτηριστικά της Diels-Alder αντίδρασης που επιδρά στην καλύτερη πρόβλεψη του αποτελέσματος είναι η στερεοειδικότητα της, δηλαδή το

διένιο και το διενόφιλο να διατηρούν της αρχική τους στερεοχημεία κατά τον σχηματισμό του κυκλοεξενικού παραγώγου. Συγκεκριμένα, αυτό το φαινόμενο χαρακτηρίζεται ως Αρχή της *cis*-προσθήκης, η οποία διαμορφώθηκε βάση των παρατηρήσεών τους από τους Alder και Stein. Η διατήρηση της γεωμετρίας των αντιδρώντων απεικονίζεται καλύτερα μέσω του παρακάτω παραδείγματος (Βλέπε Σχήμα 4)⁷. Οι αποκλίσεις από το φαινόμενο αυτό είναι πολύ λίγες.⁹



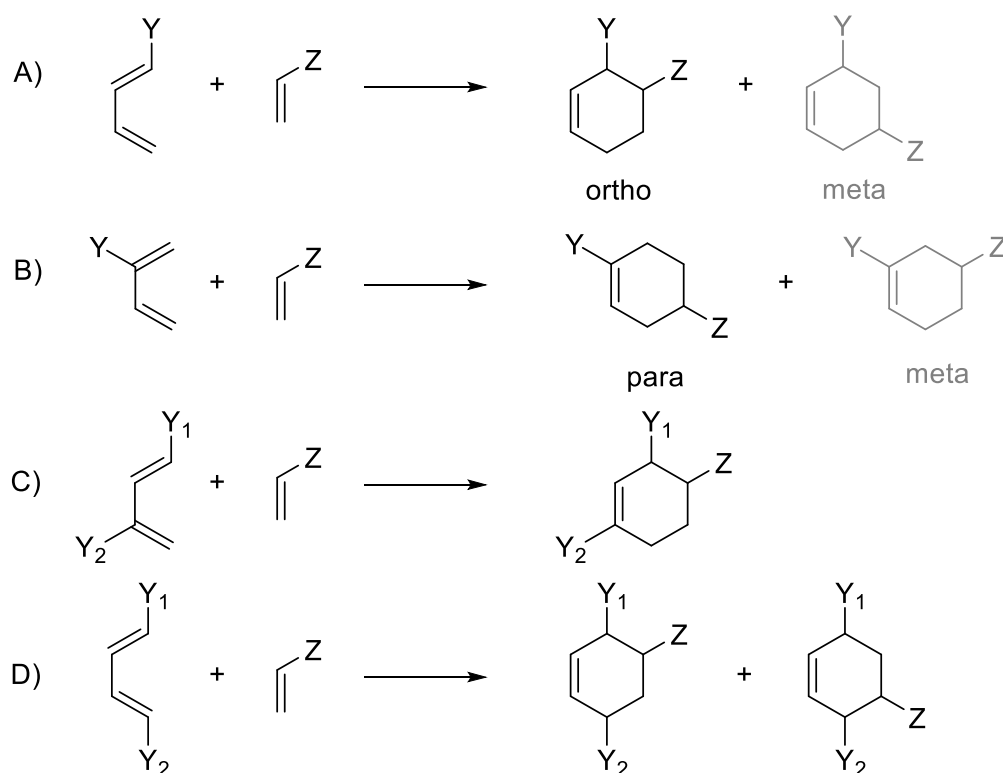
Σχήμα 4⁸: Αντίδραση των ισομερών του β-κυανοακρυλικού μεθυλεστέρα **6,7** (*trans*, *cis*) με 9,10-ανθρακένιο **5** (*(E,E)*-διένιο, *cis* διαμόρφωση των μεθυλομάδων), δίνοντας τα προϊόντα **8,9**. Εδώ το διένιο έχει ίδιους υποκαταστάτες, οπότε ισχύει η αρχή *cis*-προσθήκης.

Η αιτία που ισχύει η συγκεκριμένη αρχή είναι λόγω του σύγχρονου χαρακτήρα της μεταβατικής κατάστασης, καθώς και λόγω της *suprafacial* αλληλεπίδρασης των μετωπικών τροχιακών,¹⁰ όπως εξηγήθηκε παραπάνω.

1.3.2) Τοποεκλεκτικότητα

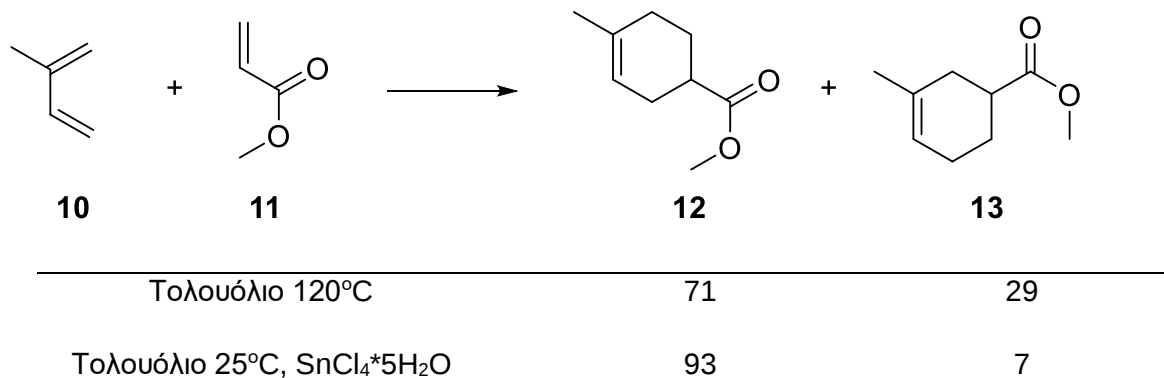
Όπως ειπώθηκε πριν, μέσω της Diels-Alder αντίδρασης προκύπτουν προϊόντα με υψηλή τοποεκλεκτικότητα, η οποία επηρεάζεται από διάφορους παράγοντες

όπως από στερεοχημικές και από ηλεκτρονικές αλληλεπιδράσεις των υποκαταστατών. Η αλληλεπίδραση ενός διενίου με ένα διενόφιλο μπορεί θεωρητικά να δώσει μίγμα συντακτικών ισομερών, στην πραγματικότητα όμως προκύπτει ένα κύριο ισομερές. Γενικά, επικρατεί ο κανόνας *ortho/para*, λόγω του ότι οι υποκαταστάτες στα προϊόντα που προκύπτουν είναι σε θέσεις ανάλογες με τις *ortho* και *para* σε βενζολικούς δακτυλίους (Σχήμα 5). Η κύρια εξήγηση για αυτό το φαινόμενο είναι ότι κατά Fukui: τα μετωπικά τροχιακά που βρίσκονται ενεργειακά πιο κοντά μεταξύ τους θα αλληλεπιδράσουν και καλύτερα. Ο κανόνας του Houk εξηγεί επίσης την κατεύθυνση των υποκαταστατών στο κυκλοεξενικό παράγωγο, όπου σύμφωνα με αυτόν, η προτεραιότητα των δεσμών που σχηματίζονται εξαρτάται από το «μέγεθος» των ρυθμιζόμενων συντελεστών των αρχικών ανθράκων («μεγάλος-μεγάλος», «μικρός-μικρός»)(terminal coefficients).¹¹ Επιπλέον, τα οξέα κατά Lewis συνεισφέρουν στην μεγαλύτερη απόδοση των *ortho/para* προϊόντων.¹² (Σχήμα 6)



Σχήμα 5: Αλληλεπίδραση μονοϋποκατεστημένων και διϋποκατεστημένων διενίων με ασύμμετρα διενόφιλα (Y=EDG, Z=OR/OOR/CN). Ο υποκαταστάτης στη θέση-1 του διενίου γενικά τείνει να έχει μεγαλύτερη επιρροή στην τοποεκλεκτικότητα από ότι εάν

βρισκόταν στη θέση-2. Η παρουσία και 2^{ου} υποκαταστάτη στο διένιο απλά έχει δευτερεύον ρόλο στην τελική κατεύθυνση των υποκαταστατών σε σχέση με τον υποκαταστάτη της θέσης-1 (δρα κυρίως συνεργατικά ή και ανταγωνιστικά).¹³



Σχήμα 6: Αντίδραση του 2-μεθυλο-διενίου **10** με τον ακρυλικό μεθυλεστέρα **11** και οι σχετικές αποδόσεις των τοποεκλεκτικών αποτελεσμάτων **12** και **13** με ή χωρίς την παρουσία οξέως κατά Lewis.¹³

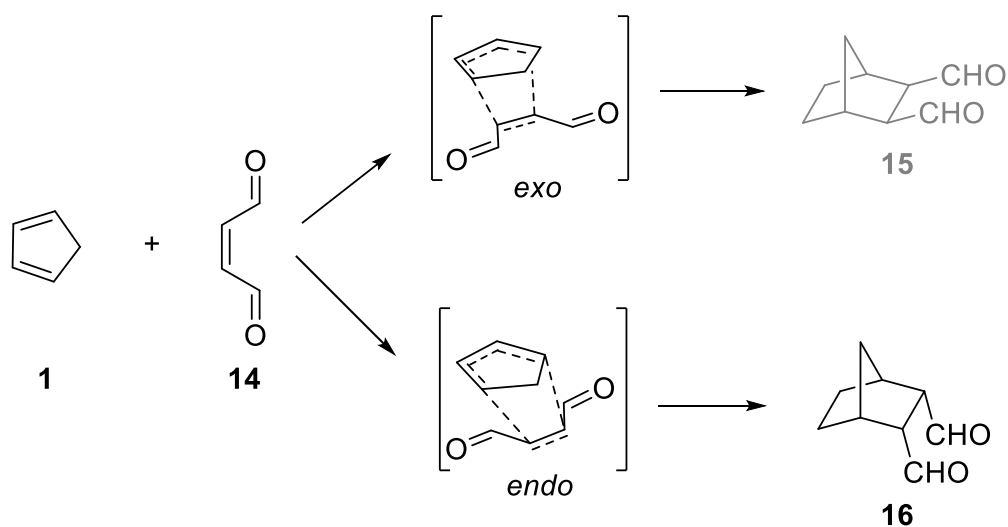
Η μόνη περίπτωση που δεν ισχύει η *ortho/para* προτίμηση είναι όταν και το διένιο και το διενόφιλο έχουν υποκαταστάτες δότες ηλεκτρονίων, οπότε σε αυτήν την περίπτωση παράγεται περισσότερο το *meta* προϊόν.¹¹

Η *ortho/para* προτίμηση ισχύει και για της ανάστροφης ηλεκτρονιακής απαίτησης Diels-Alder αντίδρασης.¹¹

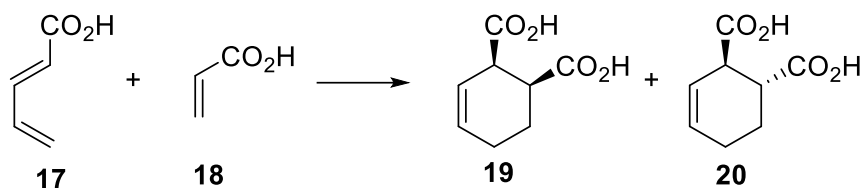
1.3.3) Στερεοεκλεκτικότητα

Ένα ακόμη χαρακτηριστικό που καθορίζει την στερεοχημεία της Diels-Alder αντίδρασης, σε κανονικής και αντιστροφής ηλεκτρονιακής απαίτησης, είναι η στερεοεκλεκτικότητα. Ιδιαίτερα σε δικυκλικές γεφυρωμένες ενώσεις που προκύπτουν από την ένωση κυκλικού διενίου με κυκλικό/άκυκλο διενόφιλο. Παρατηρείται η *endo* προτίμηση των υποκαταστατών του διενόφιλου ως προς την μεγαλύτερη γέφυρα, βασει των συμπερασμάτων από Alder και Stein. (Σχήμα 7) Η *endo* προτίμηση ισχύει ακόμη και όταν το αρχικό διένιο είναι άκυκλη ένωση,

εφόσον η κυκλοπροσθήκη πραγματοποιείται σε χαμηλή θερμοκρασία¹⁴(Σχήμα 8). Το *endo* προϊόν είναι αυτό που παράγεται πιο γρήγορα (κινητικό προϊόν), ενώ το *exo* προϊόν είναι το ενεργειακά σταθερότερο (θερμοδυναμικό προϊόν), και η διαφορά μεταξύ τους ως προς την ενέργεια ενεργοποίησής τους κυμαίνεται 1,8-2,8 kcal/mol¹⁵. Το κινητικό προϊόν προτιμάται μιας και ενέργεια ενεργοποίησης του είναι μικρότερη, αφού αναπτύσσονται επιπλέον δευτερογενείς ηλεκτρονιακές αλληλεπιδράσεις μεταξύ του π-συζυγιακού συστήματος του διενίου με τους υποκαταστάτες του διενοφίλου. Η αλληλεπίδραση αυτή ενισχύεται όταν οι υποκαταστάτες του διενοφίλου είναι επίσης συζυγιακά συστήματα. Ή αλλιώς, σύμφωνα με τους Alder και Stein, στη μεταβατική κατάσταση όπου τα αντιδρώντα, και ειδικά τα συζυγιακά π-συστήματα, θα σχηματίζουν ένα «σάντουιτς» μεταξύ τους με τη μεγαλύτερη δυνατή συγκέντρωση σε διπλούς δεσμούς, με αποτέλεσμα η αλληλεπίδραση αυτή να συνεισφέρει στην *endo* προτίμηση του αποτελέσματος. (Σχήμα 7)



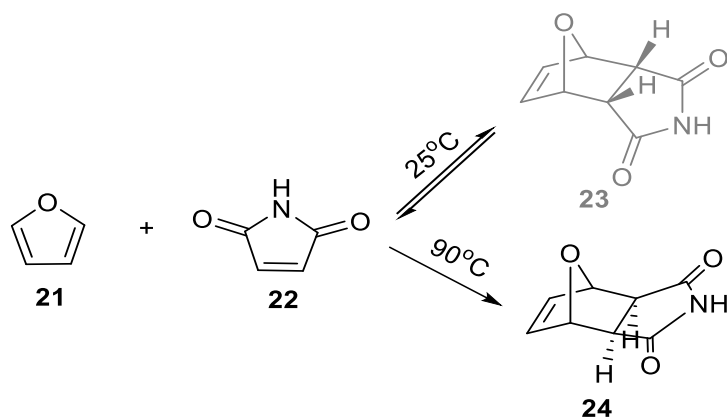
Σχήμα 7: Η αντίδραση του κυκλοπενταδιενίου **1** με τη μηλεϊνική αλδεϋδη **14**, προκύπτει το κύριο διαστεreoμερές **16**.



Σχήμα 8: Η αλληλεπίδραση του *trans*-βουταδιενίου-1-καρβοξυλικού οξέος **17** με ακρυλικό οξύ **18**. Σε χαμηλές θερμοκρασίες (75°C) προκύπτει ως κυριο ισομερές το **19** (οι καρβοξυλομάδες είναι *cis* μεταξύ τους, *endo* προϊόν). Όσο αυξάνεται η θερμοκρασία της αντίδρασης (100-130°C), η απόδοση του ισομερούς **20** αυξάνεται (οι καρβοξυλομάδες βρίσκονται *trans* μεταξύ τους, *exo* προϊόν).¹⁴

Όσον αφορά την αναλογία *endo:exo*, εκτός από την θεωρία των μετωπικών τροχιακών, επηρεάζεται επίσης από: στερεοχημικές παρεμποδίσεις των υποκαταστατών, δυνάμεις διπόλου-διπόλου, Van der Waals αλληλεπιδράσεις, δυνάμεις διασποράς London κλπ.^{16,17}

Η παραβίαση της *endo* προτίμησης παρατηρείται στην κυκλοπροσθήκη του φουρανίου **21** με το μαλεϊμίδιο **22**, όπου η αντίδραση αυτή είναι αντίστροφη σε θερμοκρασία δωματίου. Στην περίπτωση αυτή, ευνοείται το προϊόν με την χαμηλότερη ενέργεια, δηλαδή το *exo* προϊόν. (Σχήμα 9)¹⁴



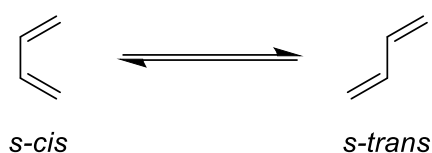
Σχήμα 9: Η αλληλεπίδραση του φουρανίου **21** με το μαλεϊμίδιο **22**.¹⁴

Η *endo* προτίμηση μεταβάλλεται ανάλογα και με τις συνθήκες που λαμβάνει χώρα η αντίδραση. Συνήθως παρουσία οξέος κατά Lewis, είτε σε υψηλότερες

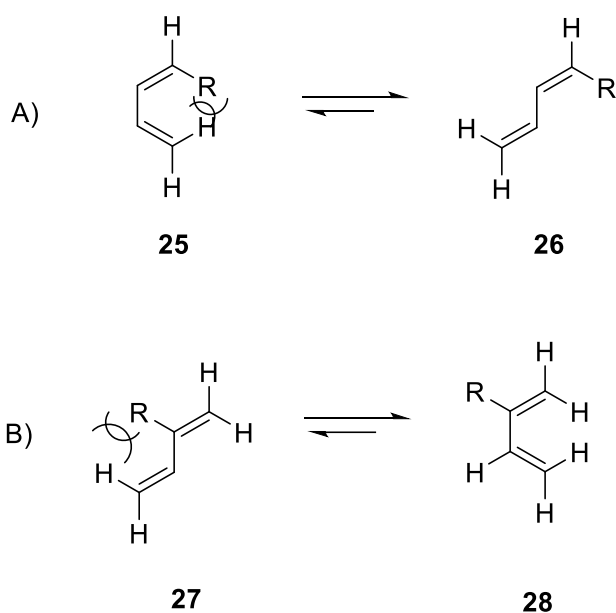
συνθήκες πίεσης, είτε με ήπια θέρμανση, η απόδοση του *endo* προϊόντος αυξανόταν.¹⁸

1.4) Διένιο

Η αντίδραση Diels-Alder, όπως ειπώθηκε πριν, είναι μια σύγχρονη διαδικασία, οπότε και το διένιο θα πρέπει να είναι *s-cis* (cisoid), προκειμένου να συμμετέχει στην αντίδραση. Δηλαδή, θα πρέπει οι άνθρακες C₁ και C₄ να είναι *cis* μεταξύ τους, τουλάχιστον στην μεταβατική κατάσταση. Η διαμόρφωση *s-trans* (transoid) δεν μπορεί να αντιδράσει, διότι τα άκρα του διενίου βρίσκονται πολύ μακριά μεταξύ τους για να αντιδράσουν με το διενόφιλο. Η *s-cis* και η *s-trans* διαμόρφωση βρίσκονται σε ισορροπία (Εικόνα 2, Α), ωστόσο, όσο πιο μεγάλος είναι ο υποκαταστάτης R στα άκρα του διενίου, η ισορροπία γέρνει προς το *s-trans*, μιας και αυτή η διαμόρφωση έχει λιγότερες στερεοχημικές παρεμποδίσεις, οπότε θα είναι και πιο σταθερή. Αντιστρόφως, για τα 2-υποκατεστημένα βουταδιένια ευνοείται η cisoid διαμόρφωση¹³ (Σχήμα 10).

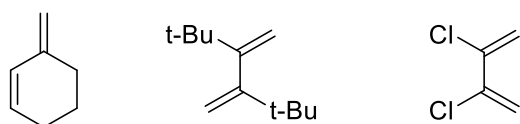


Εικόνα 2: Οι διαμορφώσεις *s-cis* και η *s-trans* του 1,3-βουταδιενίου, οι οποίες διαφέρουν κατά 2,8kcal/mol.

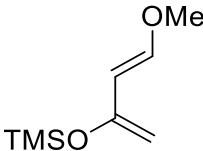
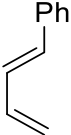


Σχήμα 10: Α) Σε προπαρασκευαστικές μελέτες τα *cis*-1-υποκατεστημένα βουταδιένια **25** βρέθηκαν να είναι πολύ λιγότερο δραστικά σε σχέση με τα *trans* ισομερή τους **26**. Όσο πιο ογκώδες το R τόσο πιο πολύ μετατοπίζεται η ισορροπία υπέρ του *transoid* ισομερούς. Β) Λόγω των στερικών παρεμποδίσεων του υποκαταστάτη R στη θέση 2, ευνοείται η *s-cis* διαμόρφωση του διενίου.

Υπάρχουν ορισμένα διένια που δεν μπορούν να συμμετέχουν σε αντίδραση Diels-Alder, διότι οι ακριανοί υποκαταστάτες του είναι τόσο ογκώδεις που η *s-cis* διαμόρφωση προκαλεί μεγάλη στερεοχημική απώθηση, οπότε είναι μονίμως *s-trans* (Εικόνα 3). Όταν όμως τα διένια είναι κυκλικά, τότε είναι πιο δραστικά λόγω της μονίμως κλειδωμένης *s-cis* διαμόρφωσης (Εικόνα 4). Παρόλα αυτά, το ελάττωμα τους είναι η μεγαλύτερη τάση τους για πολυμερισμό, με αποτέλεσμα να ανταγωνίζονται τις αντιδράσεις τους με άλλα διενόφιλα. Προκειμένου τα διένια αυτά να είναι χρήσιμα, πραγματοποιείται η *retro* Diels-Alder αντίδραση.

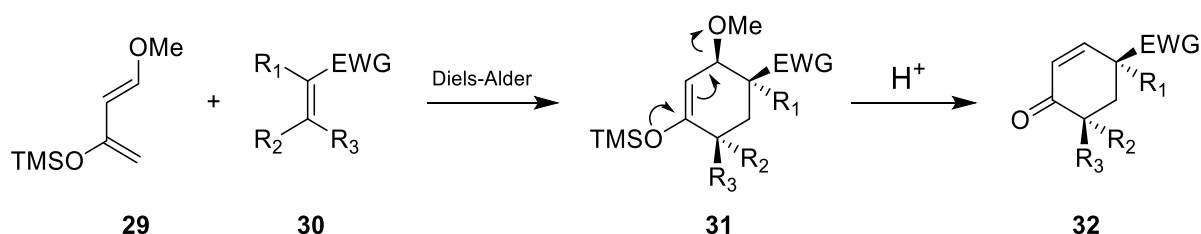


Εικόνα 3: Παραδείγματα ανενεργών διενίων.

						
Σχετική ταχύτητα αντίδρασης:	1400<	1348	3	2	1	1

Εικόνα 4: Δραστικότητα διάφορων διενίων με μηλεϊνικό ανυδρίτη.

Ένα παράδειγμα ιδιαίτερα δραστικού διενίου είναι το διένιο Danishefsky, το οποίο αρχικά αναπτύχθηκε ως μέρος μιας μεθόδου για την επιλεκτική παραγωγή πυρανικών δαχτυλίων κατά την αντίδραση του με αλδεϋδικά διενόφιλα. Η δράση του στηρίζεται στις συνεργιστικές επιδράσεις των δύο ενσωματωμένων ομάδων οξυγόνου, οι οποίες παρέχουν αμοιβαία ενίσχυση των ηλεκτρονιακών συνεισφορών στο διενικό σύστημα. Αποτέλεσμα είναι ο στερεοεκλεκτικός σχηματισμός ενός μοναδικού *endo* προϊόντος μετά από αλληλεπίδραση με τα περισσότερα διενόφιλα¹⁹ (Σχήμα 11).



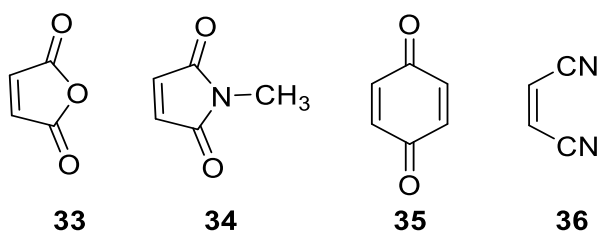
Σχήμα 11: Το διένιο Danishefsky **29** και η χρήση του στην οργανική σύνθεση¹⁹.

1.5) Διενόφιλο

Συνήθως το διενόφιλο είναι ένα αλκένιο που αντιδρά εύκολα με ένα διένιο σε μια αντίδραση Diels-Alder. Σε προπαρασκευαστικά πειράματα ο Alder διαπίστωσε ότι ο ρυθμός αντίδρασης συχνά αυξάνεται από υποκαταστάτες που δότες ηλεκτρονίων [π.χ. $N(CH_3)_2$, OCH_3 , CH_3] στο διένο και από υποκαταστάτες

δέκτες ηλεκτρονίων (π.χ. CN, CO₂CH₃, CHO, NO) στο διενόφιλο. Αυτό το αποτέλεσμα επεκτάθηκε χωρίς αμφισβήτηση σε όλα τους διένια και τα διενόφιλα, και εμφανίστηκε στη βιβλιογραφία ως ο «κανόνας του Alder». Η γενίκευση αυτή δεν περιλαμβάνει την κάθε περίπτωση, αφού εμφανίζεται και το φαινόμενο της ανάστροφης ηλεκτρονιακής απαίτησης Diels-Alder αντίδρασης, όπου το διένιο έχει δέκτες ηλεκτρονιακής πυκνότητας, και το διένιο δότες²⁰.

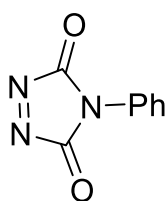
Σημαντική για την προπαρασκευαστική εργασία είναι η υψηλότερη δραστηριότητα των διενοφίλων που περιέχουν υποκαταστάτες σε *trans* θέση μεταξύ τους από ότι σε *cis* θέσεις λόγω των μειωμένων στερικών παρεμποδίσεων. Επίσης, συγκρίνοντας τις σχετικές ταχύτητες αντίδρασης κυκλικών διενοφίλων (ως προς το κυκλοπενταδιένιο στους 20 °C σε διοξάνη)²⁰ στην **Εικόνα 5**, δείχνει ότι ο διπλός τους δεσμός ενεργοποιείται πιο έντονα λόγω των ηλεκτρονιελκτικών ομάδων, με αποτέλεσμα να είναι πολύ καλά διενόφιλα. Το πιο ισχυρό διενόφιλο μέχρι στιγμής είναι η κυκλική αζω-ένωση **37** (**Εικόνα 6**), η οποία μελετήθηκε από τους Cookson και συνεργάτες²¹. Διενόφιλα που περιέχουν N=N διπλούς δεσμούς, είναι γενικά περισσότερο δραστικά από τα ανάλογα τους με δεσμό C=C²².



Σχετική ταχύτητα:

61 43 10 1

Εικόνα 5²⁰: Οι σχετικές ταχύτητες από την αντίδραση των ενώσεων **33-36** με κυκλοπενταδιένιο σε διοξάνη στους 20 °C.



37

Εικόνα 6: Το πιο ισχυρό διενόφιλο.

1.6) Βιβλιογραφία

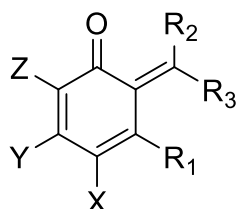
1. Nicolaou, K. C.; Snyder, S. A.; Montagnon, T.; Vassilikogiannakis, G. The Diels-Alder Reaction in Total Synthesis. *Angew. Chem. Int. Ed Engl.* 2002, **41**, 1669-1971.
2. Klein, D. *Οργανική Χημεία*; Utopia: Αθήνα, 2015; 2, σελ. 909-917.
3. Silber, E. Solvent Effects In The Diels Alder Reaction. Ph.D. Thesis, Texas Tech University, U.S.A.,1971.
4. Sauer, J. Diels-Alder Reactions II: The Reaction Mechanism. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 1967, **6**, 16.
5. Hoffmann, R.; Woodward, R. B. Orbital Symmetries and Endo-Exo Relationships in Concerted Cycloaddition Reactions. *J. Am. Chem. Soc.* 1965, **87**, 4388–4389.
6. Hoffmann, R.; Woodward, R. B. Conservation of Orbital Symmetry. *Acc. Chem. Res.* 1968, **1**, 17–22.
7. Sauer, J. Diels-Alder Reactions II: The Reaction Mechanism. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 1967, **6**, 17-18.
8. Sauer, J.; Wiest, H.; Mielert, A. Eine Studie Der DIELS - ALDER - Reaktion, I. Die Reaktivität von Dienophilen Gegenüber Cyclopentadien Und 9.10 - Dimethyl - anthracen. *Chem. Ber.* **1964**, **97**, 3183–3207.
9. Meier, H.; Eckes, H.-L.; Niedermann, H.-P.; Kolshorn, H. A Non-Stereospecific Diels–Alder Reaction. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 1987, **26**, 1046–1048.
10. Fukui, K. Recognition of Stereochemical Paths by Orbital Interaction. *Acc. Chem. Res.* 1971, **4**, 59–62.
11. Houk, K. N. Frontier Molecular Orbital Theory of Cycloaddition Reactions. *Acc. Chem. Res.* **1975**, **8**, 361–369.

12. Houk, K. N. Generalized Frontier Orbitals of Alkenes and Dienes. Regioselectivity in Diels-Alder Reactions. *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *95*, 4092–4094.
13. Sauer, J. Diels-Alder Reactions II: The Reaction Mechanism. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 1967, *6*, 20-23.
14. Sauer, J. Diels-Alder Reactions II: The Reaction Mechanism. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 1967, *6*, 18-19.
15. Martin, J. G.; Hill, R. K. Stereochemistry of the Diels-Alder Reaction. *Chem. Rev.* **1961**, *61*, 545–549.
16. 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.
17. 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.
18. Sauer, J. Diels-Alder Reactions II: The Reaction Mechanism. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1967**, *6*, 20.
19. Nicolaou, K. C.; Snyder, S. A.; Montagnon, T.; Vassilikogiannakis, G. The Diels-Alder Reaction in Total Synthesis. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **2002**, *41*, 1972-1973.
20. Sauer, J. Diels-Alder Reactions II: The Reaction Mechanism. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1967**, *6*, 24-25.
21. Cookson, R. C.; Gilani, S. S. H.; & Stevens, I. D. R.; (1962). DIONEx A POWERFUL DIENOPHILE. *Tetrahedron Letters* **1962**, *14*, 615.
22. Stewart, C. A., Jr. Diene Structure and Diels-Alder Reactivity. *J. Org. Chem.* **1963**, *28*, 3320–3323.

2) Τα ο-Κινονομεθίδια

2.1) Εισαγωγή

Τα ο-κινονομεθίδια (o-quinone methides, o-QMs) είναι εξαιρετικά δραστικά ενδιάμεσα που παίζουν κεντρικό ρόλο σε διάφορους οργανικούς μετασχηματισμούς. Έχουν μια αρωματική δομή που μοιάζει με βενζοκινόνη, σε συνδυασμό με μια ομάδα μεθιδίου συνδεδεμένη στην *ortho* θέση. (Εικόνα 7) Εξαιτίας του συνδυασμού αρωματικής σταθερότητας και αντιδραστικότητας (από την ομάδα μεθιδίου), τα ο-κινονομεθίδια παίζουν σημαντικό ρόλο στην οργανική σύνθεση. Δηλαδή λόγω της ιδιότητας αυτής, μπορούν να συμμετέχουν σε βασικά ενδιάμεσα βιολογικών διεργασιών, όπως στη ξυλοποίηση (lignification) των φυτών, στον σχηματισμό επιδερμίδας και μελανίνης στα ζώα, στην αλκυλίωση του DNA και των πρωτεϊνών και ούτω καθεξής^{1,2}. Επιπλέον, πολλές αντικαρκινικές ή αντιβακτηριδιακές ιδιότητες των φυσικών προϊόντων και κλινικών φαρμάκων οφείλονται στην βιο-αναγωγική ή βιο-οξειδωτική ενεργοποίηση των ο-κινονομεθιδίων *in vivo*.³



Εικόνα 7: Δομή ο-κινονομεθιδίου. Τα R₁, X, Y, Z = οτιδήποτε, τα R₂ & R₃ δεν θα πρέπει να περιέχουν ετεροάτομο σε συζυγία με το ο-QM σύστημα.

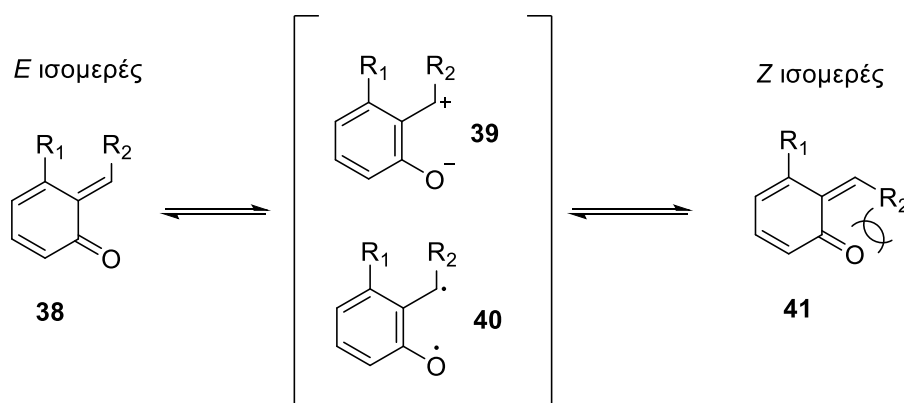
Ενώ η μελέτη τους θεωρήθηκε «υποανάπτυκτη και όχι πλήρως αξιοποιημένη» από τους Pettus και Van De Water το 2002, έκτοτε έχουν λαβει σημαντική προσοχή στη βιβλιογραφία, καθώς και αυξήθηκε η χρήση τους σε συνθετικές εφαρμογές.^{4,5}

2.2) Ανακάλυψη και δραστικότητά τους

Η ανακάλυψη και η κατανόηση των ο-κινονομεθιδίων έχει εξελιχθεί με την πάροδο του χρόνου μέσω ενός συνδυασμού πειραματικών παρατηρήσεων, μηχανιστικών και αναλυτικών τεχνικών. Η εξερεύνηση αυτών των δραστικών ενδιάμεσων είναι αποτέλεσμα της συνεχούς ανάπτυξης της οργανικής χημείας και της επιδίωξης κατανόησης πολύπλοκων χημικών αντιδράσεων. Το ο-κινονομεθίδιο (o-QM) προτάθηκε για πρώτη φορά από τους Fries και Kann το 1907, το οποίο μπορεί να οδηγήσει σε διμερισμό ή τριμερισμό⁶, και γενικά είναι ένα ενδιάμεσο που δρα είτε ως διένιο είτε ως διενόφιλο.⁷

Η πρώτη άμεση απόδειξη της δομής του ενδιαμέσου δόθηκε από τον Gardner το 1963 παγιδεύοντάς το στους -100 °C προκειμένου να αναλυθεί φασματοσκοπικά με NMR.⁸ Αργότερα, με φασματοσκοπία IR σε χαμηλή θερμοκρασία από τους Charman & McIntosh το 1971⁹, και σχεδόν μια δεκαετία μετά, μέσω κρυσταλλογραφίας ακτίνων X από τον Arduini¹⁰ και συνεργάτες του αποδείχτηκε η δομή. Λόγω των δομικών ιδιοτήτων του ενδιαμέσου αυτού συνεχίστηκε η έρευνα, η οποία έφτασε το αποκορύφωμά της όταν από διάφορες εργασίες του ο Amouri περιέγραφε πολλά οργανομεταλλικά π-σύμπλοκα, όπου περιέχουν κυκλικά διένια από διαφορετικά ο-QMs, σαν η⁴- δότες με μεταλλικά άτομα οσμίου, ροδίου και ιριδίου.¹¹

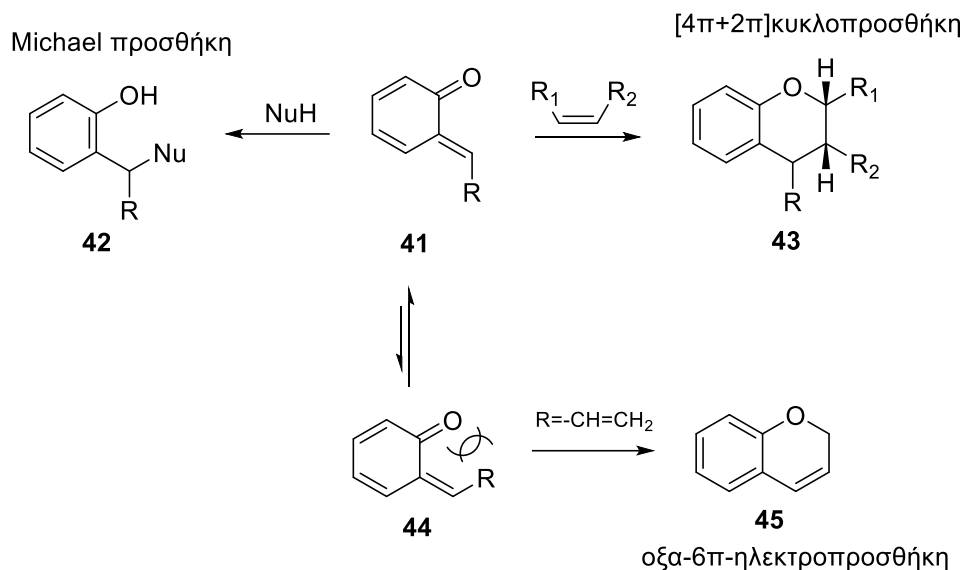
Ένα ο-QM είναι σε μορφή γεωμετρικών ισομερών *E/Z* που είναι μεταβαλλόμενα μεταξύ τους και συμπεριφέρεται ως συνδυασμός ενός διπόλου και μιας διρίζας. Η κατανομή μεταξύ αυτών των γεωμετρικών ισομερών πιστεύεται ότι προκύπτει από την αλληλομετατροπή τους όπως στο [Σχήμα 12](#). Εάν από στερική άποψη, ο υποκαταστάτης R_1 είναι μικρότερος από το οξυγόνο, τότε προτιμάται η διαμόρφωση *E*. Ωστόσο, με την αύξηση του μεγέθους του υποκαταστάτη R_1 μπορεί να προκαλέσει την κυριαρχία της διαμόρφωσης *Z*. Η αναλογία *E/Z* αποδεικνύεται σημαντική για τη ρύθμιση του διαστερεοεκλεκτικού αποτελέσματος στις κυκλοπροσθήκες Diels-Alder.⁵



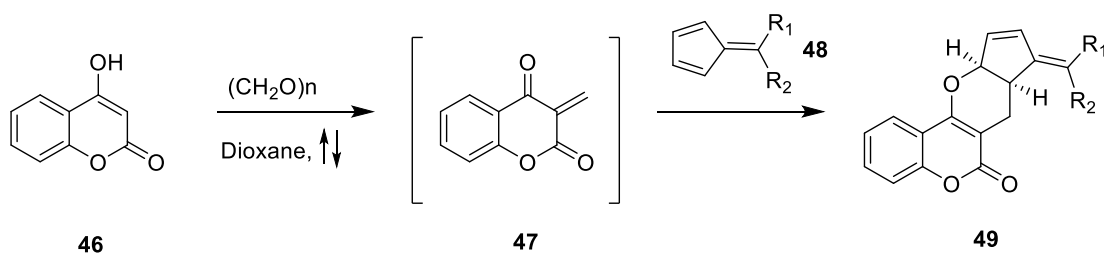
Σχήμα 12: Η κατανομή των γεωμετρικών ισομερών των *o*-QMs. Εάν το R₁ μικρότερης προτεραιότητας από την καρβόνυλομάδα, τότε επικρατεί η *E* ισομέρεια **38**. Εάν όμως το R₁ έχει μεγαλύτερη προτεραιότητα, τότε επικρατεί η *Z* ισομέρεια **41**.

Τα *o*-QMs είναι ευέλικτα ενδιάμεσα που περιλαμβάνουν τουλάχιστον επτά άτομα άνθρακα, και εμπλέκονται κυρίως σε προσθήκες τύπου Michael καθώς και σε αντιδράσεις aza-Michael με διάφορα πυρηνόφιλα. Μπορούν να θεωρηθούν ως δέκτες Michael (α,β -ακόρεστη αλδεΐδη), ακόμη και αν η δραστηρότητά τους είναι πολύ πιο έντονη σε σύγκριση με τις τυπικές ενόνες. Είναι γνωστό το γεγονός ότι η συζευγμένη προσθήκη πυρηνόφιλων σε απλές ενόνες έχει ως αποτέλεσμα μια μικρή μείωση της σταθερότητας του συστήματος λόγω της παροδικής απώλειας συζυγίας και του ταυτόχρονου σχηματισμού ενδιάμεσων ενόλης. Στην πραγματικότητα όμως, η προσθήκη πυρηνόφιλων στα *o*-QMs οδηγεί σε μεγάλη αύξηση της π - ενέργειας σταθεροποίησης λόγω του σχηματισμού ενός πλήρως αρωματικού δακτυλίου. Αυτό παρέχει μια σημαντική κινητήρια δύναμη που ενισχύει εξαιρετικά την αντιδραστικότητα των *o*-QM.¹² Η αντιδραστικότητα των *o*-QMs εκφράζεται με τρία τυπικά μονοπάτια αντίδρασης, που περιλαμβάνουν: την 1,4-προσθήκη, την [4 π +2 π] κυκλοπροσθήκη, και την οξα-6 π -ηλεκτροκυκλοποίηση (Σχήμα 13). Τα δύο τελευταία μονοπάτια παρέχουν άμεση πρόσβαση σε δομές βενζοδιϋδροπυρανίου και βενζοπυρανίου αντίστοιχα, που αποτελούν βασικά δομικά στοιχεία σε φυσικά προϊόντα.¹³ Ιδιαίτερα, τα *o*-QMs είναι εξαιρετικά αντίδραστια σε ανάστροφης ηλεκτρονιακής πυκνότητας Diels-Alder αντίδραση λόγω της ελλιματικής σε ηλεκτρόνια φύσης τους ως διένια. Για παράδειγμα, τα *o*-QM που προέρχονται ειδικά από την 4-υδροξυκουμαρίνη

υφίσταται $[4\pi+2\pi]$ κυκλοπροσθήκη με πενταφουλβένια για να δώσει πυρανοκουμαρίνη και πυρανοπυρόνη.¹⁴ (Σχήμα 14)



Σχήμα 13: Τα μονοπάτια αντίδρασης των *o*-QMs.

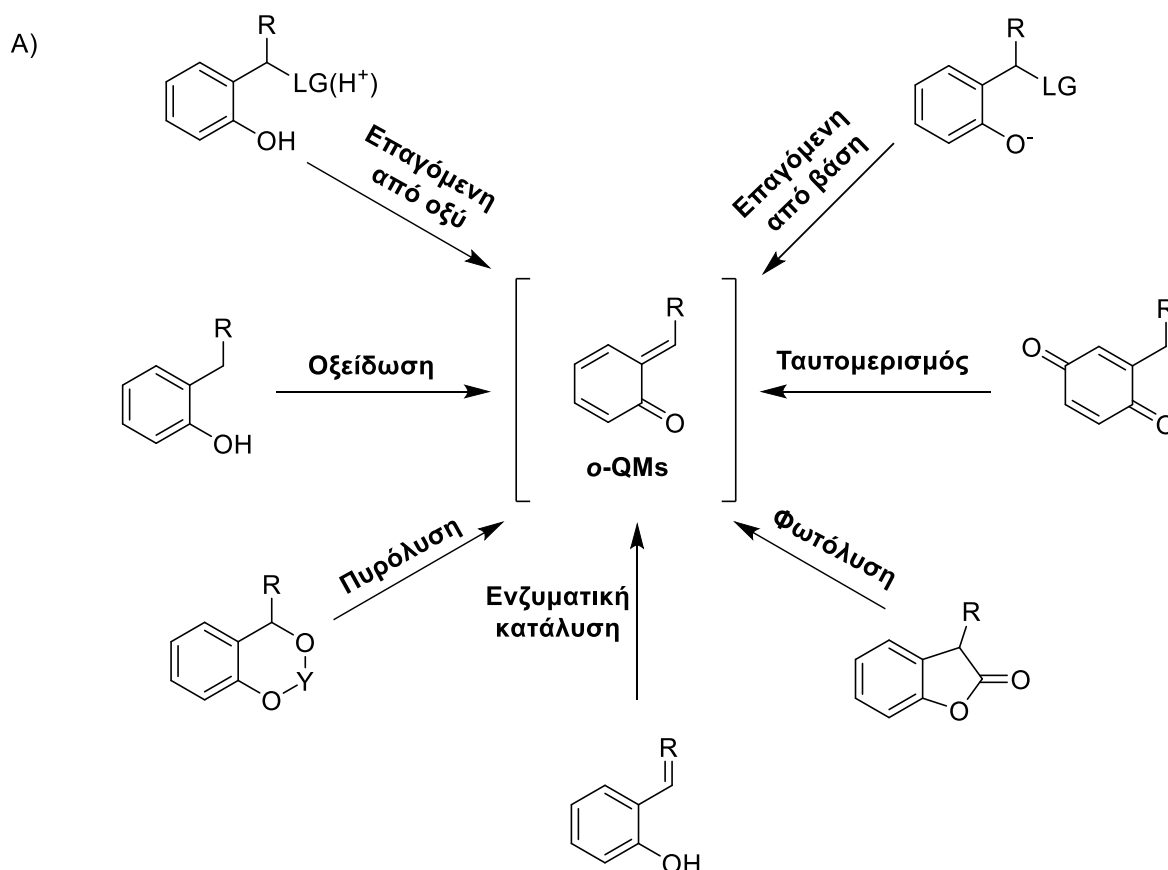


Σχήμα 14¹⁴: Αντίδραση της 4-υδροξικουμαρίνης **46** με 6,6-διφαινυλοφουλβένιο **48** σε reflux με 1,4-διοξάνη, δίνοντας το προϊόν πυρανοκουμαρίνη **49** με 85% απόδοση, $R_1=R_2=Ph$.

2.3) Σύνθεση των *o*-QMs

Έχουν αναπτυχθεί διάφοροι μέθοδοι για την παραγωγή *o*-QMs μέχρι σήμερα, επιτρέποντας έτσι την παρασκευή μεγάλης ποικιλίας αρωματικών μορίων με

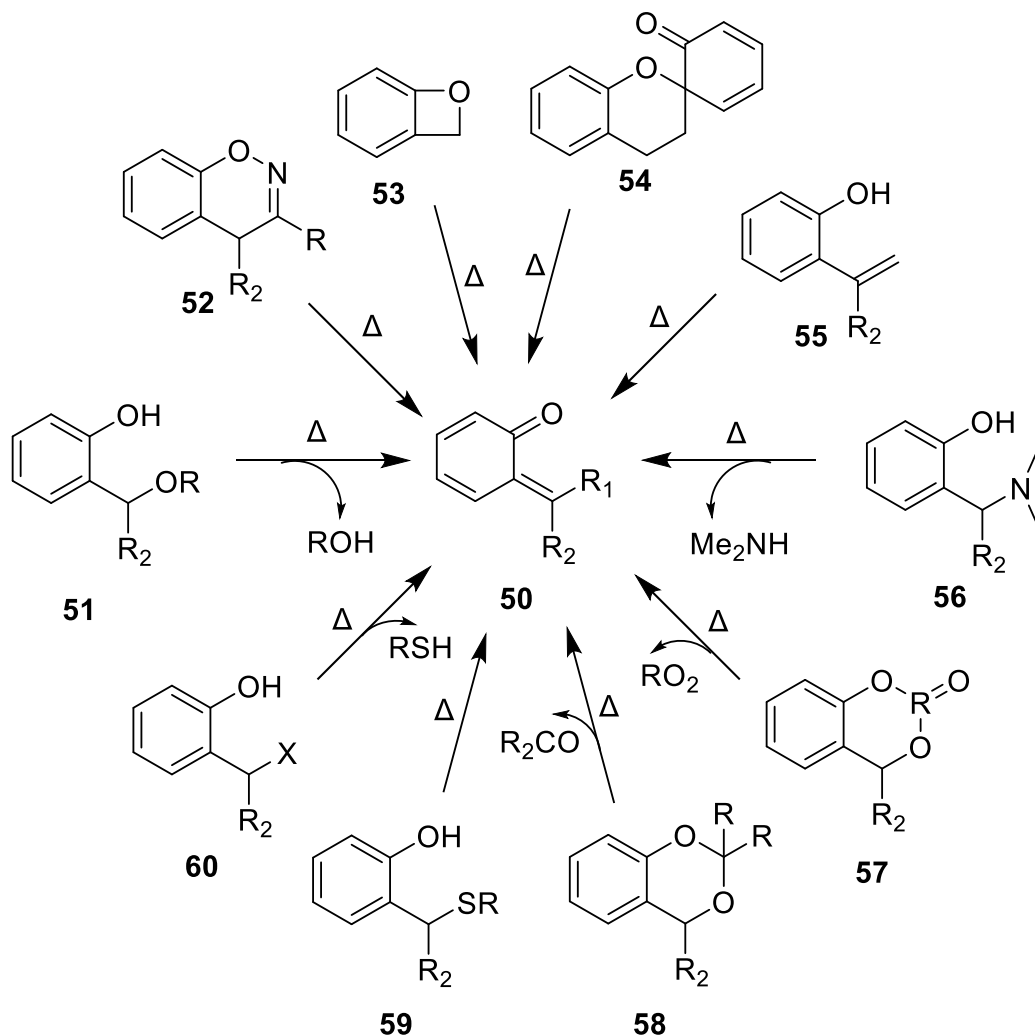
επιτυχημένες εφαρμογές σε συνθέσεις σύνθετων φυσικών προϊόντων. Την περασμένη εικοσαετία, οι πιο δημοφιλείς μέθοδοι ήταν η θερμόλυση διαφόρων υποκαταστατών στον βενζολικό δακτύλιο των ο-μεθυλενοακετοξυ φαινολών και η φωτοχημική εκκίνηση με ο-υποκατεστημένες φαινόλες. Επιπλέον μέθοδοι παραγωγής ο-QMs είναι με οξύ Lewis¹⁵, βάση¹⁶, ένζυμο¹⁷, ταυτομερίωση¹⁸, όπως και χημικά οξειδωτικά¹⁹ χρησιμοποιήθηκαν επίσης για τη δημιουργία ο-QMs. (Εικόνα 8)



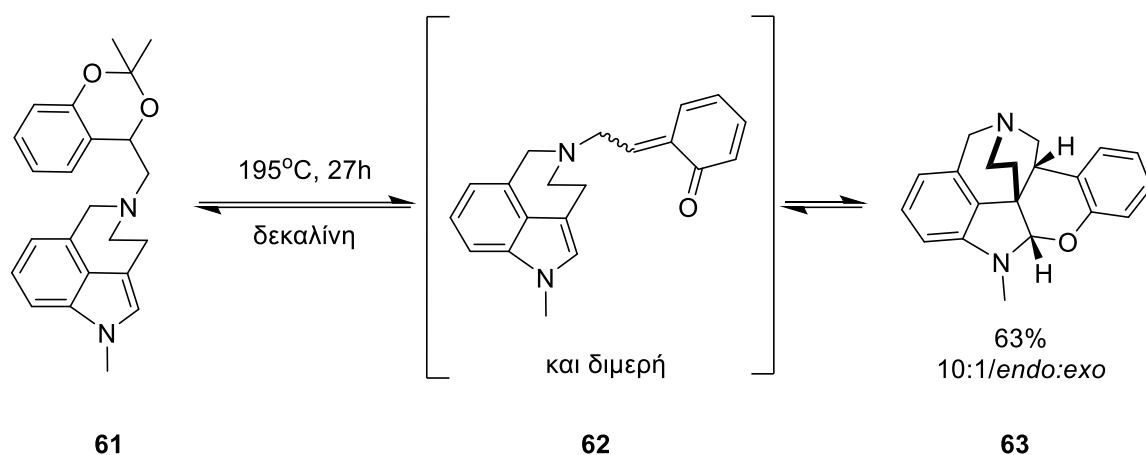
Εικόνα 8: Τρόποι παραγωγής ο-QMs.

Κατά κύριο λόγο, η θερμόλυση είναι η προτιμότερη μέθοδος παραγωγής ο-QMs για τους οργανικούς χημικούς, και πραγματοποιείται *in situ*, ώστε να χρησιμοποιηθεί αμέσως μετά σε άλλες αντιδράσεις προς σύνθεση φυσικών προϊόντων. (Σχήμα 15) Από τις διάφορες αναφορές που έχουν δημοσιευθεί, κάποια μειονεκτήματα των θερμικών μεθόδων, είναι ανεπιθύμητη υψηλή θερμοκρασία αντίδρασης, μεγάλος χρόνος αντίδρασης, ανάγκη για επιπλέον καταλύτες, όξινες ή βασικές συνθήκες, τα οποία έχουν παράπλευρες αντιδράσεις.^{20,21,22} Επίσης, δεν μπορούν να χρησιμοποιηθούν πυρηνόφιλα που

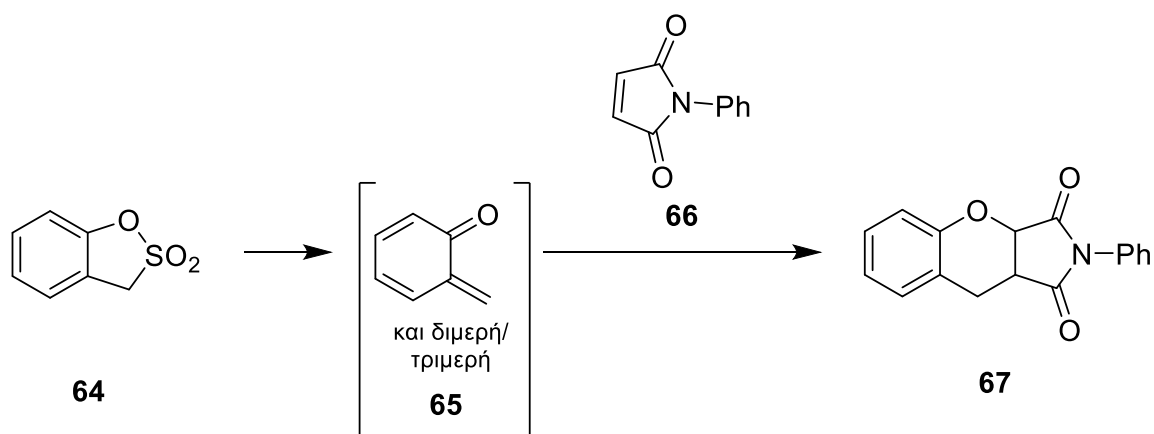
είναι θερμικά ασταθή. Παρόλα αυτά, οι θερμικές μέθοδοι γενικά έχουν μεγάλη επιτυχία όταν το προκύπτον *o*-QM θα χρησιμοποιηθεί σε ενδομοριακές αντιδράσεις Diels-Alder, π.χ. όπως έκανε ο Funk για να παράγει το επιθυμητό ακεταλικό κυκλοπροϊόν²³ (Σχήμα 16), καθώς και σε διαμοριακές αλλά με μικρότερη απόδοση λόγω της τάσης του για διμερισμό.^{24,25} (Σχήμα 17)



Σχήμα 15: Θερμική μέθοδος παραγωγής διάφορων *o*-QMs.



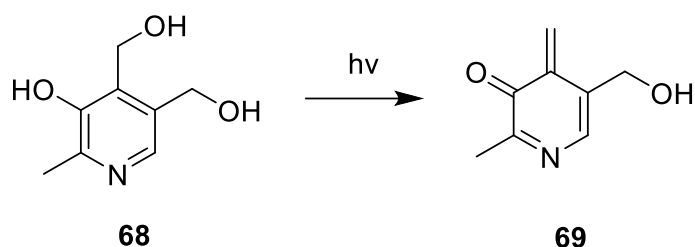
Σχήμα 16²³: Θερμόλυση της βενζοδιοξίνης **61** σε δεκαλίνη προκύπτει το επιθυμητό N,O-ακεταλικό προϊόν κυκλοπροσθήκης **63**.



Σχήμα 17²⁵: Η θέρμανση της βενζοσουλτόνης **64** με N-φαινυλομαλεϊμίδιο **66** (NPMI) οδήγησε στον σχηματισμό ενός μίγματος προϊόντων, συμπεριλαμβανομένου των διμερών και τριμερών των *o*-QMs. Χρησιμοποιώντας διπλάσια ή τριπλάσια περίσσεια του NPMI **66**, η ποσότητα αυτών των παραπροϊόντων μειώθηκε και το κυκλοπροϊόν **67** προέκυψε με απόδοση 37%.

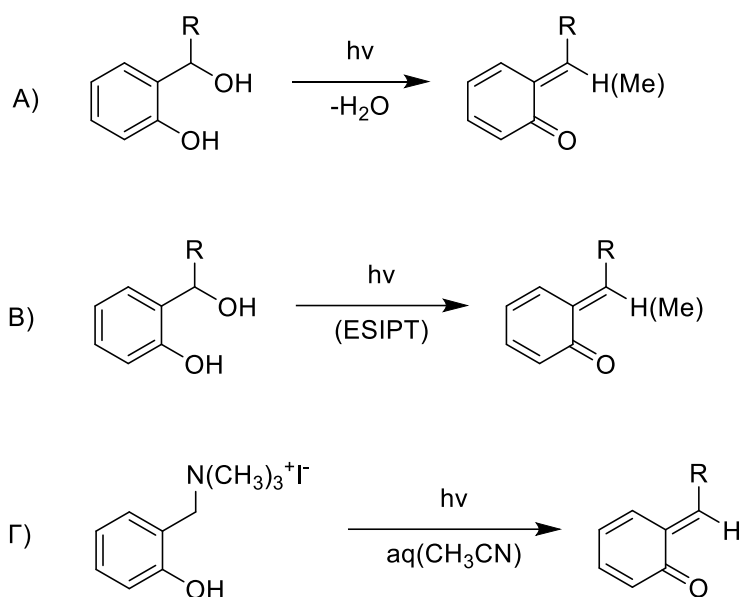
Η φωτοχημική μέθοδος είναι μια σχετικά εξίσου καλή προσέγγιση για την παραγωγή *o*-QMs, ιδιαίτερα σε βιολογικές διαδικασίες. Το γεγονός ότι στη βιολογία το κύριο αντιδρών με αυτή τη μέθοδο είναι το φωτόνιο, το οποίο από πολλούς ερευνητές χαρακτηρίζεται ως το αντιδραστήριο που δεν αφήνει κατάλοιπα (traceless reagents), είναι ζωτικής ζημίας, αφού διευκολύνει τον

σχηματισμό *o*-QMs σε κύτταρα, τα οποία έχουν θυσιαστικό ρόλο. Για παράδειγμα, η βιταμίνη B6 (πυριδοξίνη) και τα παράγωγά της, εκτός από την συμμετοχή της στην παραγωγή της αιμογλοβίνης στο αίμα, προς έκπληξη, κατέχει και αντιοξειδωτικές ιδιότητες. Συγκεκριμένα, έχει βρεθεί ότι δρα σαν αναστολέας του οξειδωτικού στρες στα ανθρώπινα ερυθρά κύτταρα²⁶ και στους ευκαριώτες²⁷. Με την επίδραση πολύωρης UV ακτινοβολίας, μετατρέπεται σε *o*-QM με κυτταροτοξικές ιδιότητες για μικρό χρονικό διάστημα²⁸, και στη συνέχεια διασπάται, δηλαδή επιδρά ως αντιοξειδωτικό θυσιάζοντας τον εαυτό του.²⁹ (Σχήμα 18)



Σχήμα 18²⁹: Σχηματισμός *o*-κινονομεθιδικού παραγώγου **69** από ακτινοβολία της πυριδοξίνης **68**.

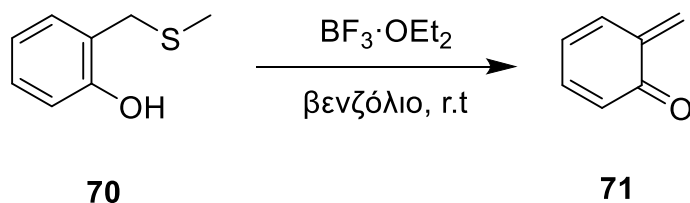
Γενικά με την έκθεση σε ορισμένα μήκη κύματος, ένα παραγόμενο *o*-QM προκύπτει από: είτε φωτοχημική συμπύκνωση *o*-υδρόξυβενζυλικών αλκοολών³⁰, είτε από ενδομοριακή μεταφορά διεγερμένου πρωτονίου (Excited State Intramolecular Proton Transfer, ESIPT)³¹, είτε από φωτοχημική απαμίνωση.³² (Σχήμα 19)



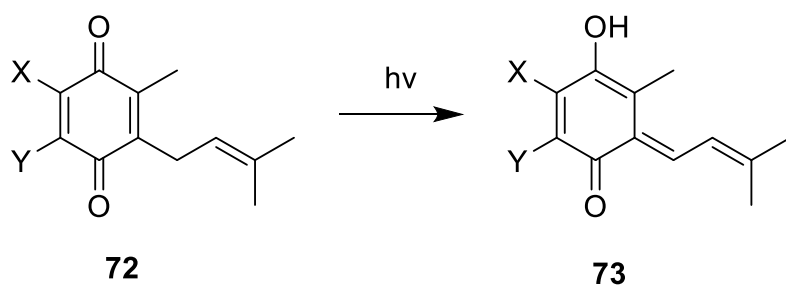
Σχήμα 19: Φωτοχημικοί μέθοδοι παραγωγής *o*-QMs.

Παρόλα αυτά, η φωτοχημική μέθοδος χρησιμοποιείται σχετικά λιγότερο συχνά από την θερμική στην συνθετική χημεία. Ο κύριος λόγος είναι ότι οι πρόδρομες ενώσεις είναι ασταθείς και δύσκολα καθαρίζονται. Επιπλέον, πολλές πρόδρομες ενώσεις απαιτούν υψηλή ενέργεια (μικρό λ) για να ενεργοποιηθούν, με αποτέλεσμα να πραγματοποιούνται και δευτερεύουσες ανεπιθύμητες αντιδράσεις.¹

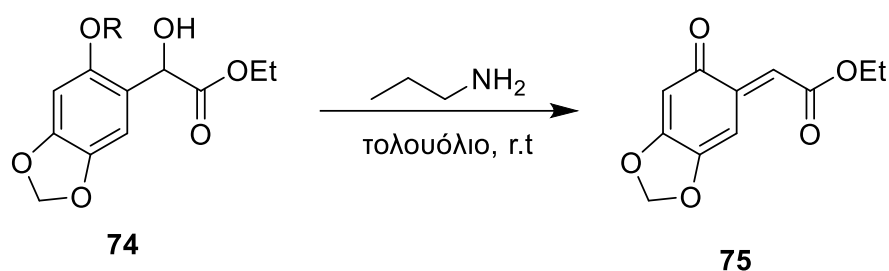
Οι υπολοιπες μέθοδοι παρασκευής *o*-QM παρουσιάζονται στα παρακάτω σχήματα. (Σχήμα 20-23)



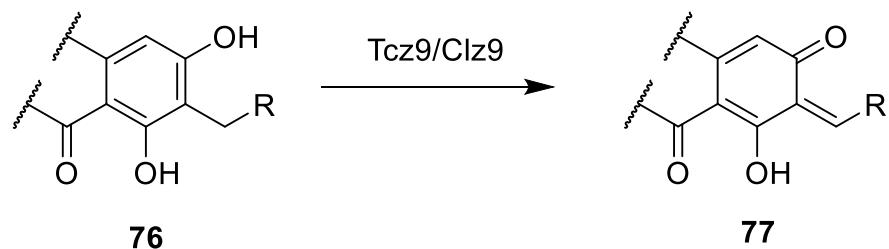
Σχήμα 20¹⁵: Παραγωγή *o*-QM **71** επαγόμενη από οξύ.



Σχήμα 21¹: Παραγωγή *o*-QM **73** με ταυτομερισμό.



Σχήμα 22³³: Παραγωγή *o*-QM **75** επαγόμενη από βάση.

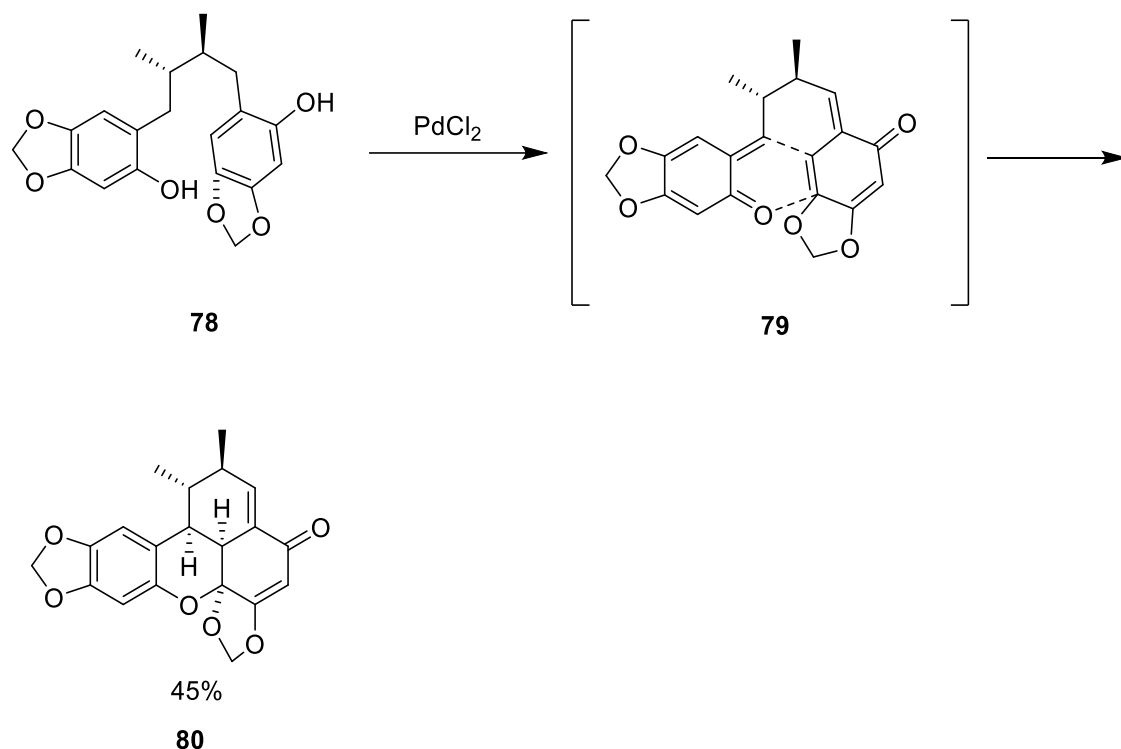


Σχήμα 23³⁴: Παραγωγή *o*-QM **77** με την χρήση ενζύμων.

2.4) Τα *o*-Κινονομεθίδια στη σύνθεση φυσικών προϊόντων

Παρά το γεγονός ότι τα *o*-QMs ανακαλύφθηκαν στις αρχές του 20^{ου} αιώνα, η συνθετική τους χρησιμότητα παρατηρήθηκε το 1964^{35α}, και μόλις το 1971 αναφέρθηκε για πρώτη φορά η σύνθεση φυσικού προϊόντος που περιελάμβανε ένα *o*-QM: η βιομιμητική σύνθεση της καρπανόνης από τους Charman και τους

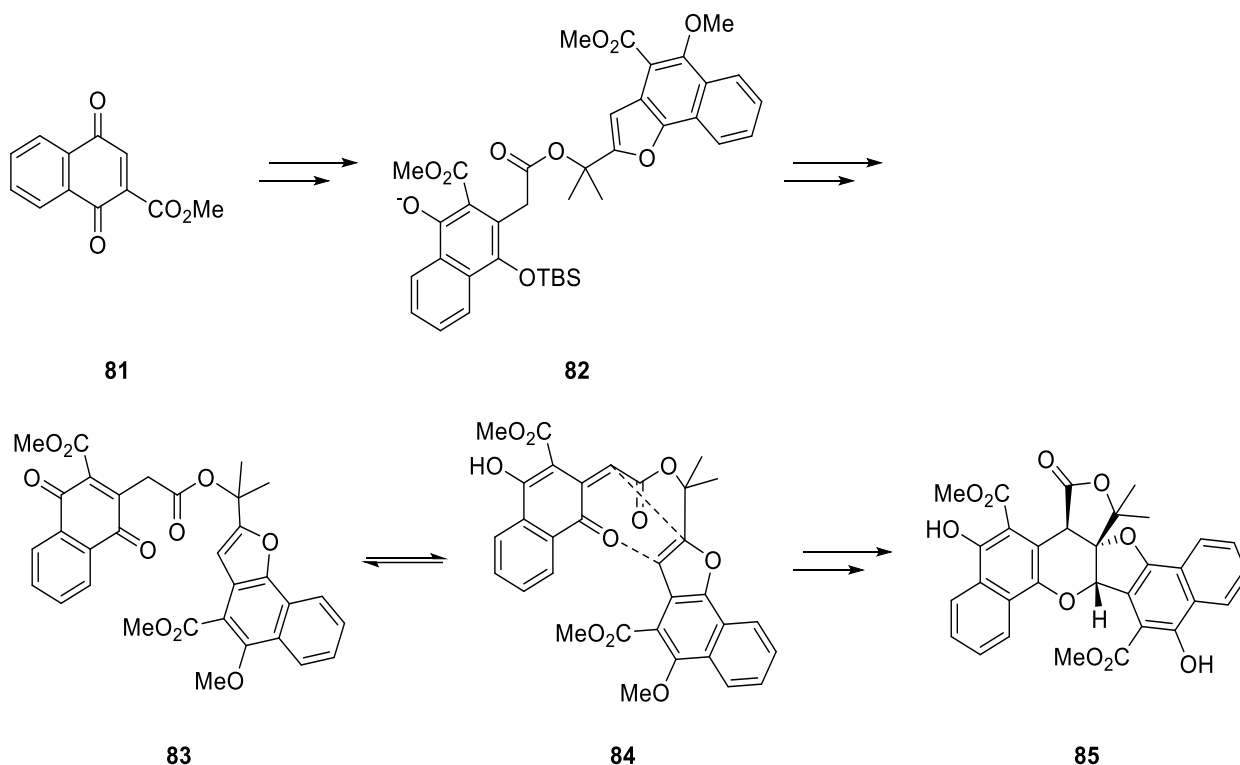
συνεργάτες του⁹(Σχήμα 24). Στη συνέχεια ακολούθησε ιδιαίτερα αργή πρόοδος στη χρήση των *o*-QMs στη σύνθεση, μέχρι τα μέσα της δεκαετίας του 1990, που από τότε, διάφορες ερευνητικές ομάδες άρχισαν να τα μελετούν. Ωστόσο, σε αντίθεση με άλλα δραστικά ενδιάμεσα, από τα τέλη της δεκαετίας του 1990 εκτιμήθηκε η συνθετική τους αξία στην παραγωγή φυσικών προϊόντων, και ιδιαίτερα την τελευταία εικοσαετία έχει γίνει δυναμική επάνοδος της συνθετικής της χρήση.^{35β,5,42}



Σχήμα 24^{9,43}: Η σύνθεση της καρπανόνης **80** από αρχική οξείδωση *o*-αλκυλοφαινόλης με Pd(II), και το προκύπτον *o*-QM υποκύπτει σε αυθόρμητη ενδομοριακή Diels-Alder αντίδραση. Η αντίδραση αυτή έπαιξε σημαντικό ρόλο στην περαιτέρω χρήση των *o*-QMs στη σύνθεση φυσικών προϊόντων τις επόμενες δεκαετίες.

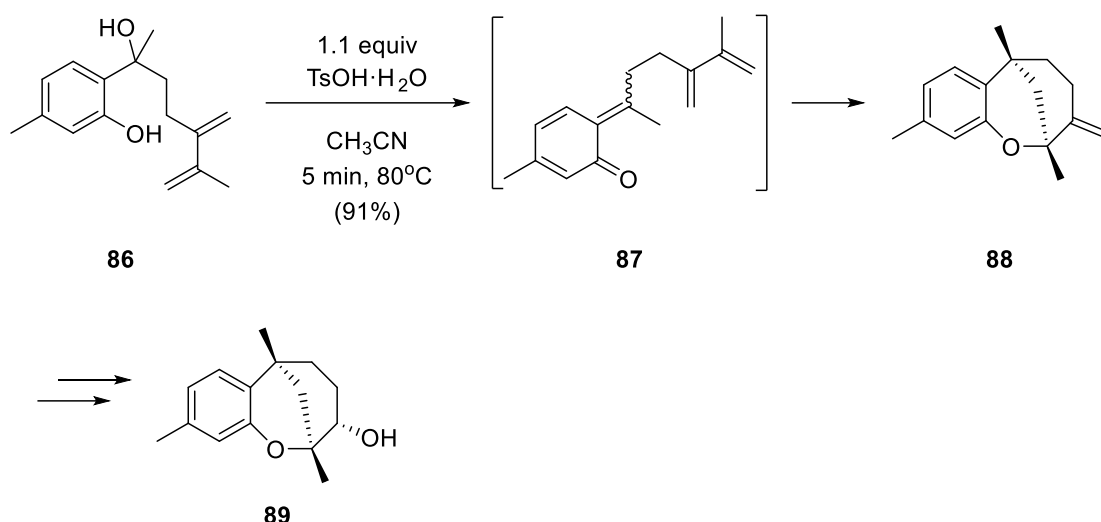
Συχνά στη φύση τα *o*-QMs προκύπτουν από ταυτομερισμό αλκυλο-υποκατεστημένων *p*-QMs, ο οποίος είναι εκπληκτικά εύκολος και μπορεί να αποτελέσει ισχυρό εργαλείο σε ολικές συνθέσεις περίπλοκων φυσικών προϊόντων³⁶. Η βιομιμητική σύνθεση της Ρουβιονκολίνης Β (Rubioncolin B) αποτελεί απόδειξη αυτού. Η Ρουβιονκολίνη Β είναι μια ασυνήθιστη ναφθοϋδροκινόνη που απομονώθηκε από εκχύλισμα της ρίζας του *R. cordifolia* (κοινώς γνωστή ως Ριζάρι), η οποία σύμφωνα με περαιτέρω έρευνες, έχει

κυτταροτοξικές και αντικαρκινικές ιδιότητες³⁷, και χρησιμοποιούνταν στην αρχαία κινέζικη και ινδική ιατρική.³⁸ Η μιμούμενη τη φύση σύνθεσή της φαίνεται στο **Σχήμα 25**, όπου πραγματοποιείται μέσω ενδομοριακής αλληλεπίδρασης Diels-Alder μεταξύ του ο-κινονομεθιδικού ενδιαμέσου ως διένιο και του ναυθοφουρανίου ως διενόφιλου.



Σχήμα 25³⁶: Η σύνθεση της Ρουβιονκολίνης B **85**. Σύμφωνα με επιπλέον υπολογισμούς η Ρουβιονκολίνη **85** ευνοείται ενεργειακά έναντι της κινόνης **83** κατά 18 kcal/mol. Προκύπτει ρακεμικό μίγμα.⁴⁴

Ο Pettus και η ομάδα του την τελευταία εικοσαετία έπαιξαν σημαντικό ρόλο στην σύνθεση φυσικών προϊόντων με τη χρήση o-QMs, με αναφορά σε τουλάχιστον δέκα ολοκληρωμένες εργασίες τους³⁹. Για παράδειγμα, το 2012, κατάφεραν να συνθέσουν μια φυσική ουσία, την ηλιόλη (heliol)⁴⁰ (Σχήμα 26), σαν συνέχεια της περσινή τους εργασίας που αφορούσε την ολική σύνθεση ηλιανανιτών μεταβολιτών (heliananes)⁴¹, που προέρχονται αρχικά από ηλιάνθους, ακολουθώντας παρόμοια συνθετική πορεία, δηλαδή μέσω Diels-Alder αντίδρασης μεταξύ ενός ο-κινονομεθιδικού ενδιαμέσου και ενός ενολοαιθέρα.



Σχήμα 26⁴⁰: Σύνθεση της ηλιόλης **89** μέσω ενδομοριακής [4+2] κυκλοποίησης, επαγόμενη από οξύ

Από κει και πέρα, περισσότερες εργαστηριακές ομάδες έχουν αναφέρει ολικές συνθέσεις φυσικών προϊόντων με βάση τα *o*-QMs, και χρόνο με το χρόνο γίνεται ολένα και περισσότερο αντιληπτή η συνθετική τους αξία. Πλέον, τα δραστικά αυτά ενδιάμεσα αναγνωρίζεται η χρησιμότητά τους στον ίδιο βαθμό όπως με τα καρβένια, τα ριζικά παράγωγα και τις αρωματικές ενώσεις. Συνεπώς, αναμένονται στο μέλλον περισσότερες ερευνητικές δημοσιοποιήσεις όσον αφορά την δημιουργία τους και τις αντιδράσεις τους.⁴²

2.5) Βιβλιογραφία

1. Van de Water, R. W.; Pettus, T. R. R. O-Quinone Methides: Intermediates Underdeveloped and Underutilized in Organic Synthesis. *Tetrahedron* **2002**, *58*, 5367–5405.
2. Peter, M. G. Chemical modifications of biopolymers by quinones and quinone methides. *Angew. Chem. Int. Ed.* **28**, 555–570 (1989).

3. Moore, H. W. Bioactivation as a Model for Drug Design Bioreductive Alkylation. *Science* (80-.). **1977**, *197*, 527–532.
4. Pathak, T. P.; Sigman, M. S. Applications of Ortho-Quinone Methide Intermediates in Catalysis and Asymmetric Synthesis. *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 9210–9215.
5. 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.
6. 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* (3), 335–356.
7. Chauhan, B. M. S.; Dean, M.; Robinson, M. S.; Robert, T. Spirans. Part IX. Dimers and Trimers of o-Quinone Methides. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1973**, 359-363.
8. α) Gardner, P. D.; Sarrafizadbh, H.; Brandon, R. L. O-Quinonone Methide. *J. Am. Chem. Soc.* **1959**, *81*, 5515., β) Cavitt, S. B.; Sarrafizadeh, H. R.; Gardner, P. D. The Structure of O-Quinone Methide Trimer. *J. Org. Chem.* **1962**, *27*, 1211–1216., γ) Merijan, A.; Shoulders, B. A.; Gardner, P. D. The Structures of Substituted O-Quinone Methide Trimers. *J. Org. Chem.* **1963**, *28* (8), 2148–2149., δ) Merijan, A.; Gardner, P. D. Quinone Methides. Base-Catalyzed Condensation Reactions of Hydroxybenzyl Alcohols and Ethers. *J. Org. Chem.* **1965**, *30*, 3965–3967.
9. Chapman, O. L.; McIntosh, C. L. Photochemical Decarbonylation of Unsaturated Lactones and Carbonates. *J. Chem. Soc. D Chem. Commun.* **1971**, *2*, 383–384.
10. Arduini, A.; Pochini, A.; Ungaro, R.; Domiano, P. O-Quinone Methides. Part 3. X-Ray Crystal Structure and Reactivity of a Stable o-Quinone Methide in the E-Configuration. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1986**, *3*, 1391–1395.

11. α) Amouri, H.; Besace, Y.; Le Bras, J.; Vaisserman, 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. <https://doi.org/10.1021/ja9802145>., β) 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., γ) Amouri, H.; Vaissermann, J.; Rager, M. N.; Grotjahn, D. B. Stable O-Quinone Methide Complexes of Iridium: Synthesis, Structure, and Reversed Reactivity Imparted by Metal Complexation. *Organometallics* **2000**, *19*, 1740–1748., δ) Amouri, H.; Vaissermann, J.; Rager, M. N.; Grotjahn, D. B. Rhodium-Stabilized o-Quinone Methides: Synthesis, Structure, and Comparative Study with Their Iridium Congeners. *Organometallics* **2000**, *19*, 5143–5148.
12. Toteva, M. M.; Richard, J. P. The Generation and Reactions of Quinone Methides. In *Advances in Physical Organic Chemistry*; Academic Press Inc., 2011; Vol. 45, pp 39–41.
13. Caruana, L.; Fochi, M.; Bernardi, L. The Emergence of Quinone Methides in Asymmetric Organocatalysis. *Molecules* **2015**, *20*, 11733–11735.
14. Nair, V.; Jayan, C. N.; Radhakrishnan, K. V; Anilkumar, G.; Rath, N. P. [4+2] Cycloaddition Reactions of Coumarin Quinone Methide with Pentafulvenes: Facile Synthesis of Novel Polycyclic Pyran Derivatives. *Tetrahedron* **2001**, *57*, 5807.
15. Inoue, T.; Inoue, S.; Sato, K. Novel Generation of o -Quinone Methides on the Basis of Lewis Acid Catalyzed 1,4-Dethiolation of o -(1-(Alkylthio)Alkyl)Phenols . *Chemistry Letters*. **1990**, *19*, 55–58.
16. Shaikh, A. K.; Cobb, A. J. A.; Varvounis, G. Mild and Rapid Method for the Generation of Ortho -(Naphtho)Quinone Methide Intermediates. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 584-585.
17. Doyon, T. J.; Perkins, J. C.; Baker Dockrey, S. A.; Romero, E. O.; Skinner, K. C.; Zimmerman, P. M.; Narayan, A. R. H. Chemoenzymatic O-Quinone Methide Formation. *J. Am. Chem. Soc.* **2019**, *141*, 20269–20277.

18. Lumb, J.-P.; Trauner, D. Pericyclic Reactions of Prenylated Naphthoquinones: Biomimetic Syntheses of Mollugin and Micro-phyllaquinone. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 5865–5868.
19. Uyanik, M.; Nishioka, K.; Kondo, R.; Ishihara, K. Chemoselective Oxidative Generation of Ortho-Quinone Methides and Tandem Transformations. *Nat. Chem.* **2020**, *12*, 353–362.
20. Pettigrew, J. D.; Bexrud, J. A.; Freeman, R. P.; Wilson, P. D. Total Synthesis of (±)-Xyloketal D and Model Studies towards the Total Synthesis of (-)-Xyloketal A. *Heterocycles* 2004, *62*, 445-452.
21. Chiba, K.; Hirano, T.; Kitano, Y.; Tada, M. Montmorillonite-Mediated Hetero-Diels – Alder Reaction of Alkenes and o -Quinomethanes Generated in Situ by Dehydration of o -Hydroxybenzyl Alcohols in a LiClO₄ – MeNO₂ Solution to Give Good Yields of Varied. *Chem. Commun.* **1999**, *8*, 691–692.
22. Sugimoto, H.; Nakamura, S.; Ohwada, T. Retro-Diels-Alder Reaction of 4H-1,2-Benzoxazines to Generate o-Quinone Methides: Involvement of Highly Polarized Transition States. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 10088–10095.
23. Crawley, S. L.; Funk, R. L. A Synthetic Approach to Nomofungin/Communesin B. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 3169–3171.
24. Bai, W. J.; David, J. G.; Feng, Z. G.; Weaver, M. G.; Wu, K. L.; Pettus, T. R. R. The Domestication of Ortho-Quinone Methides. *Acc. Chem. Res.* **2014**, *47*, 3655–3664.
25. Wojciechowski, K.; Dolatowska, K. Generation of Ortho-Quinone Methides upon Thermal Extrusion of Sulfur Dioxide from Benzosultones. *Tetrahedron* **2005**, *61*, 8419–8422.
26. Stocker, P.; Lesgards, J. F.; Vidal, N.; Chalier, F.; Prost, M. ESR Study of a Biological Assay on Whole Blood: Antioxidant Efficiency of Various Vitamins. *Biochim. Biophys. Acta - Gen. Subj.* **2003**, *1621*, 1–8.
27. Bilski, P.; Li, M. Y.; Ehrenshaft, M.; Daub, M. E.; Chignell, C. F. Symposium-in-Print Vitamin B6 (Pyridoxine) and Its Derivatives Are Efficient Singlet Oxygen

- Quenchers and Potential Fungal Antioxidants. *Photochem. Photobiol.* **2000**, *71*, 129.
28. Sato, K.; Taguchi, H.; Maeda, T.; Yoshikawa, K. Pyridoxine Toxicity to Cultured Fibroblasts Caused by Near-Ultraviolet Light. *J. Invest. Dermatol.* **1993**, *100*, 266–270.
 29. Wu, M.; Xu, Q.; Strid, A.; Martell, J. M.; Eriksson, L. A. Theoretical Study of Pyridoxine (Vitamin B6) Photolysis. *J. Phys. Chem. A* **2011**, *115*, 13556–13563.
 30. Chiang, Y.; Kresge, A. J.; Zhu, Y. Flash Photolytic Generation of Ortho-Quinone Methide in Aqueous Solution and Study of Its Chemistry in That Medium. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 8089–8094.
 31. Leo, E. A.; Delgado, J.; Domingo, L. R.; Espinós, A.; Miranda, M. A.; Tormos, R. Photogeneration of O-Quinone Methides from o-Cycloalkenylphenols. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 9643–9647.
 32. Basaric, N.; Mlinaric-Majerski, K.; Kralj, M. Quinone Methides: Photochemical Generation and Its Application in Biomedicine. *Curr. Org. Chem.* **2014**, *18*, 3–18.
 33. Wang, W.; Zheng, Z.; Wang, X.; Chen, J. Generation and Conjugate Additions of O-Quinone Methides under Mild Base Conditions: Rapid Synthesis of n-Substituted Aryl Glycine Derivatives. *European J. Org. Chem.* **2013**, No. 36, 8299–8306.
 34. Purdy, T. N.; Kim, M. C.; Cullum, R.; Fenical, W.; Moore, B. S. Discovery and Biosynthesis of Tetrachlorizine Reveals Enzymatic Benzylic Dehydrogenation via an Ortho-Quinone Methide. *J. Am. Chem. Soc.* **2021**, *143* (10), 3682–3686.
 35. α) Turner, A. B. Quinone Methides. *Q. Rev. Chem. Soc.* **1964**, *18*, 347–360.,
β) Willis, N. J.; Bray, C. D. Ortho-Quinone Methides in Natural Product Synthesis. *Chem. - A Eur. J.* **2012**, *18*, 9160–9173.
 36. Lumb, J. P.; Choong, K. C.; Trauner, D. Ortho-Quinone Methides from Para-Quinones: Total Synthesis of Rubioncolin B. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 9230–9231.

37. Itokawa, H.; Qiao, Y. F.; Takeya, K.; Ibraheim, Z. Z. Anthraquinones, Naphthohydroquinones and Naphthohydroquinone Dimers from *Rubia Cordifolia* and Their Cytotoxic Activity. *Chem. Pharm. Bull.* **1993**, *41*, 1869–1872.
38. Singh, R.; Geetanjali; Chauhan, S. M. S. 9,10-Anthraquinones and Other Biologically Active Compounds from the Genus *Rubia*. *Chem. Biodivers.* **2004**, *1*, 1241–1264.
39. α) Feng, Z. G.; Bai, W. J.; Pettus, T. R. R. Unified Total Syntheses of (-)-Medicarpin, (-)-Sophoracarpin a, and (±)-Kushecarpin a with Some Structural Revisions. *Angew. Chemie - Int. Ed.* **2015**, *54*, 1864–1867., β) Selenski, C.; Pettus, T. R. R. Enantioselective [4 + 2] Cycloadditions of *o*-Quinone Methides: Total Synthesis of (+)-Mimosifoliol and Formal Synthesis of (+)-Tolterodine. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 9196–9203., γ) Mejorado, L. H.; Pettus, T. R. R. Total Synthesis of (+)-Rishirilide B: Development and Application of General Processes for Enantioselective Oxidative Dearomatization of Resorcinol Derivatives. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 15625–15631., δ) Selenski, C.; Pettus, T. R. R. (±)-Diinsininone: Made Nature's Way. *Tetrahedron* **2006**, *62*, 5298–5307., ε) Wenderski, T. A.; Huang, S.; Pettus, T. R. R. Enantioselective Total Synthesis of All of the Known Chiral Cleroindicins (C-F): Clarification among Optical Rotations and Assignments. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 4104–4109., σ) Green, J. C.; Pettus, T. R. R. An Oxidative Dearomatization-Induced [5 + 2] Cascade Enabling the Syntheses of α-Cedrene, α-Pipitzol, and Sec - Cedrenol. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 1603–1608., ζ) Wenderski, T. A.; Marsini, M. A.; Pettus, T. R. R. A Diastereoselective Formal Synthesis of Berkelic Acid. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 118–121., η) Bai, W. J.; Green, J. C.; Pettus, T. R. R. Total Syntheses of Ent-Heliespiroes A and C. *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 379–387.
40. Green, J. C.; Brown, E. R.; Pettus, T. R. R. Intramolecular Condensation via an *O*-Quinone Methide: Total Synthesis of (±)-Heliol. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 2929–2931.
41. Green, J. C.; Jiménez-Alonso, S.; Brown, E. R.; Pettus, T. R. R. Total Synthesis and Repudiation of the Helianane Family. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 5500–5503.

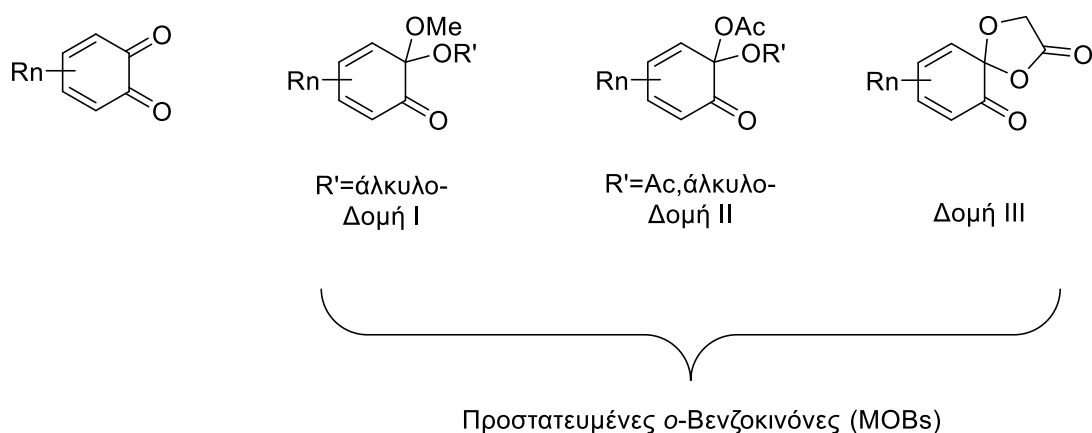
42. Nielsen, C. D. T.; Abas, H.; Spivey, A. C. Stereoselective Reactions of Ortho-Quinone Methide and Ortho-Quinone Methide Imines and Their Utility in Natural Product Synthesis. *Synth.* **2018**, 50, 4008–4018.
43. Boger, D. L.; Weinreb, S. M. Oxabutadienes. *Hetero Diels—Alder Methodology in Organic Synthesis*, 1st ed.; Organic Chemistry, 47; Academic Press Inc., 1987; pp 167-213.
44. Zask, A.; Ellestad, G. Biomimetic Syntheses of Racemic Natural Products. *Chirality* **2018**, 30, 157–164.

3) Προστατευμένες ο-Βενζοκινόνες (MOBs)

Στη συνέχεια προχωράμε στις προστατευμένες ο-βενζοκινόνες, οι οποίες μπορούν να θεωρηθούν και ως παράγωγα των ο-κινονομεθιδίων, που όμως εκφράζουν διαφορετική χημεία.¹

3.1) Εισαγωγή

Οι 6,6-διαλκόξυ-κυκλοεξα-2,4-διενόνες, γνωστές και ως προστατευμένες ο-βενζοκινόνες (masked o-benzoquinones, MOBs), ανήκουν στην κατηγορία των κυκλοεξα-2,4-διενονών, οι οποίες συνήθως είναι ιδιαίτερα ασταθείς, αφού υποκύπτουν σε ανεπιθύμητες αντιδράσεις και διμερισμούς², με αποτέλεσμα να μην χρησιμοποιούνται συχνά στην οργανική σύνθεση. Παρόλα αυτά, τα MOBs επειδή φέρουν κεταλικές ομάδες σε *ortho*-θέση ως προς την καρβονυλομάδα, της παρέχουν πρωτίστως προστασία (εξού και η ονομασία) των ιδιοτήτων της, καθώς και έχουν κατευθυντήριο ρόλο στον σχηματισμό νέων δεσμών C-C και C-R αντίστοχα (R=ετεροάτομο) με υψηλή τοποεκλεκτικότητα και στερεοεκλεκτικότητα. (Εικόνα 9)

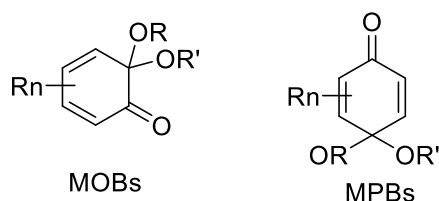


Εικόνα 9: Οι δομές των ο-βενζοκινονών και των MOBs.

Επίσης, τα MOBs σχετίζονται με τις ο-βενζοκινόνες, καθώς και τα δύο είναι διένια με ανεπάρκεια ηλεκτρονίων, των οποίων τα LUMO τους σταθεροποιούνται, αφού τα ηλεκτρόνιά τους απεντοπίζονται με τον ίδιο τρόπο.³ Αν και οι απλές ο-βενζοκινόνες έχουν υψηλό συνθετικό δυναμικό, υφίστανται απρόβλεπτες δευτερεύουσες αντιδράσεις που περιορίζουν τη χρησιμότητά τους σε οργανικές συνθέσεις, αφού έχουν την τάση να πολυμερίζονται και να αντιδρούν με O₂,⁴ σε αντίθεση με τα συγγενικά τους παράγωγα, τα MOBs. Έτσι, λόγω της καλύτερης τους σταθερότητας, τα MOBs αποτελούν χρήσιμη κατηγορία οργανικών ενώσεων στην σύνθεση φυσικών, αλλά και τεχνητών προϊόντων.⁵

Οι προστατευμένες ο-βενζοκινόνες είναι ουσιαστικά συζυγείς γραμμικές κυκλοεξαδιενόνες με ηλεκτρονιόφιλο χαρακτήρα, οι οποίες μπορούν να λειτουργήσουν ως διένια, αλκένια, ενόνες και διενόνες. Συνεπώς, είναι δυνατόν να συμμετέχουν σε: Diels-Alder αντιδράσεις⁶⁻¹³, 1,2- και 1,4- προσθήκες¹⁴⁻¹⁶ με νουκλεόφιλα, και φωτοχημικές αντιδράσεις.¹⁷ Τα MOBs συγκεκριμένα παρέχουν εγγενώς εξαιρετικά στερεο- και τοπο- εκλεκτικά προϊόντα προσθήκης Diels-Alder και χρησιμοποιούνται εδώ και καιρό στην κατασκευή διάφορων μοριακών δομών, όπως τις δικυκλο[2.2.2]οκτενόνες, όπως θα δούμε και παρακάτω, για την περαιτέρω συνολική σύνθεση φυσικών προϊόντων.

Παρόλα αυτά, σε αντίθεση με τις αντίστοιχες προστατευμένες π-βενζοκινόνες (MPBs) που προέρχονται αρχικά από τις π-βενζοκινόνες (Εικόνα 10), τα MOBs θεωρούνταν μια σχετικά μη χρησιμοποιούμενη κατηγορία ενώσεων κυρίως λόγω της τάσης τους για αυτοδιμερισμό¹⁸ και έλλειψης αποτελεσματικών μεθόδων για την παρασκευή MOBs, σύμφωνα με τον Liao.¹⁹ Από τότε όμως, έχουν δημοσιευτεί και άλλες μέθοδοι παραγωγής MOBs, που θα αναλύσουμε αμέσως παρακάτω.

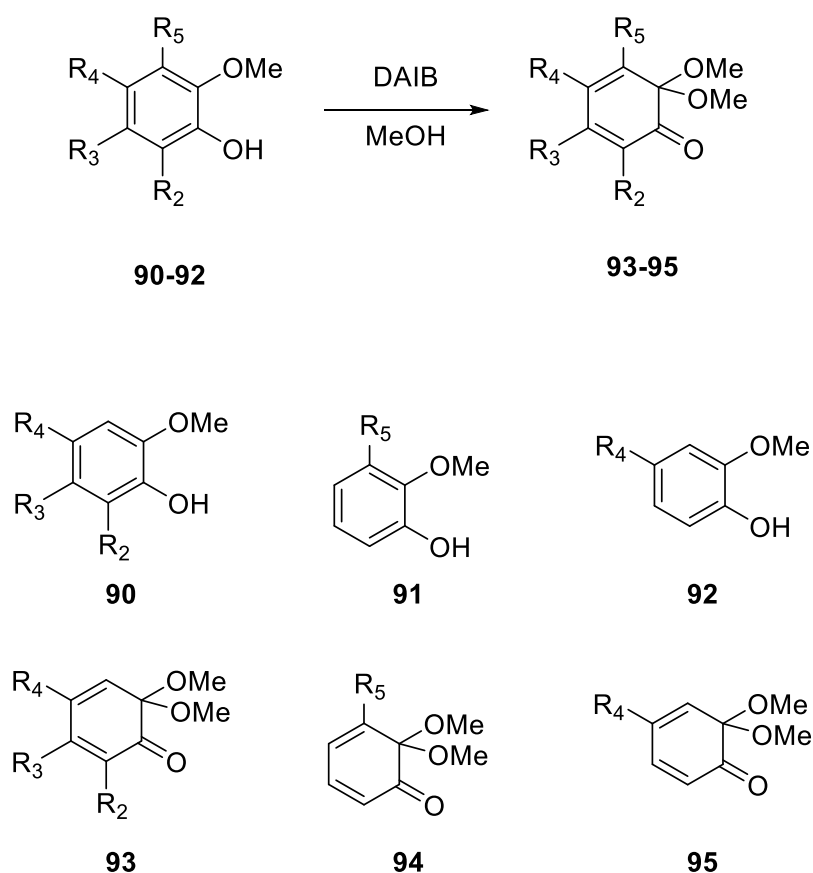


Εικόνα 10: Οι σχετικές δομές των MOBs και των MPBs.

3.2) Σύνθεση των MOBs

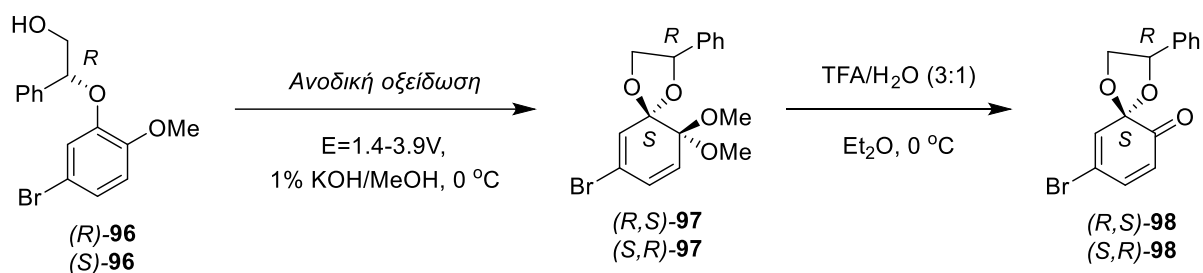
Συνήθως τα MOBs δημιουργούνται εύκολα με οξείδωση των αντίστοιχων 2-αλκοξυφαινολών με αντιδραστήρια υπερσθενούς ιωδίου, παρουσία μιας αλκοόλης. Στις αρχικές μελέτες, η οξείδωση πραγματοποιούνταν με $\text{I}(\text{NO}_3)_3$.¹⁹ Ωστόσο, αφού δεν έδινε ικανοποιητικά αποτελέσματα, καθώς επίσης λόγω της υψηλής του τοξικότητας²⁰, η προσοχή των χημικών στράφηκε στη χρήση οξειδωτικών τρισθενούς ιωδίου, όπως για παράδειγμα το διακετοξυιωδοβενζόλιο (DAIB) και το δις(τριφθοροξικό) ιωδοβενζόλιο (PIFA), τα οποία χρησιμοποιούνται πιο συχνά.²¹

Στη συγκεκριμένη περίπτωση, η οξείδωση των 2-μεθοξυφαινολών με DAIB σε MeOH οδηγεί σε ένα απλό MOB (Σχήμα 27), και είναι μια διαδικασία δυο ηλεκτρονίων^{18,22}. Με αυτόν τον τρόπο παράγονται τα MOBs στην συγκεκριμένη εργασία.

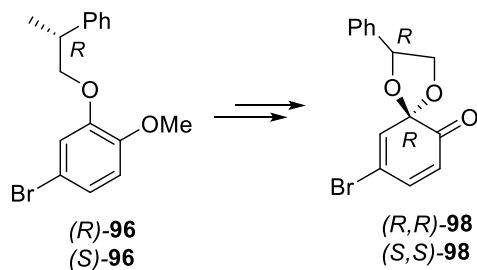


Σχήμα 27: Οξείδωση των φαινολών **90-92** προς MOBs **93-95**.

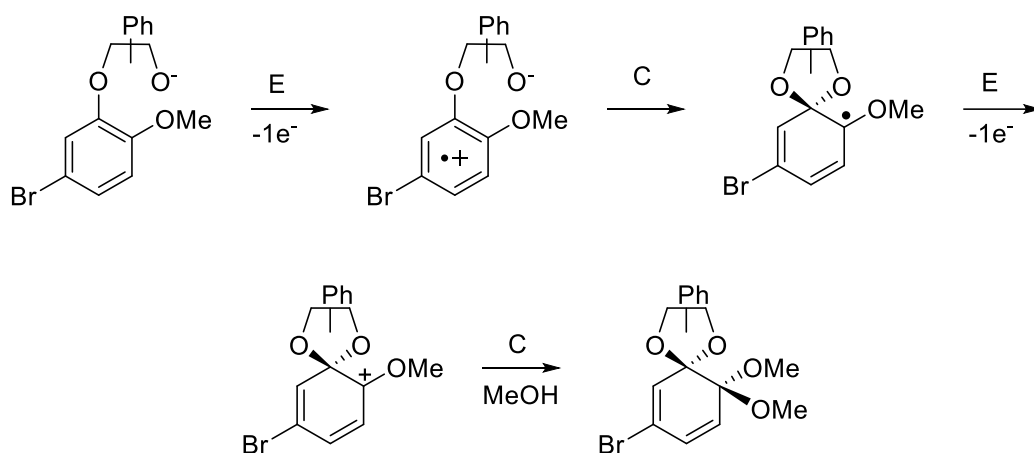
Άλλη μια μέθοδος παραγωγής των MOBs (Δομής III, [Εικόνα 9](#)) είναι με ανοδική οξείδωση φαινυλομεθυλαιθέρων προς σχηματισμό σπιροκεταλικών ο-βενζοκινονών και των εναντιομερών τους, τα οποία στη συνέχεια υδρολύονται με 1:3 μίγμα H₂O/τριφθοροξικού οξέος (TFA) σε Et₂O στους 0 °C (Σχήμα 28). Χρησιμοποιήθηκε 1 % KOH/MeOH στην άνοδο, η οποία βοήθησε στον σχηματισμό των εναντιομερών **97** μέσω μιας ηλεκτροχημικής αντίδρασης ECEC (electrochemical–chemical–electrochemical–chemical)(Εικόνα 11), και τελικά προκύπτουν τα MOBs **98** και τα εναντιομερή τους. Ο βρωμο-υποκαταστάτης τοποθετήθηκε στη *para*-θέση για να αποτρέψει, ή τουλάχιστον να καθυστερήσει τον αυτοδιμερισμό των προϊόντων **98** μέσω της [4+2] κυκλοπροσθήκης. Αυτή η μέθοδος εξυπηρετεί σε αποτελεσματικές *in situ* διαστερεοεκλεκτικές συνθέσεις.²³



Ομοίως:

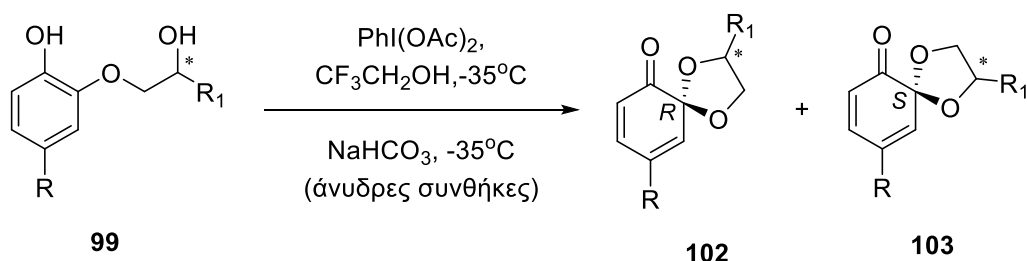


Σχήμα 28: Παραγωγή των MOBs **98** και εναντιομερών τους μέσω ανοδικής οξείδωσης.

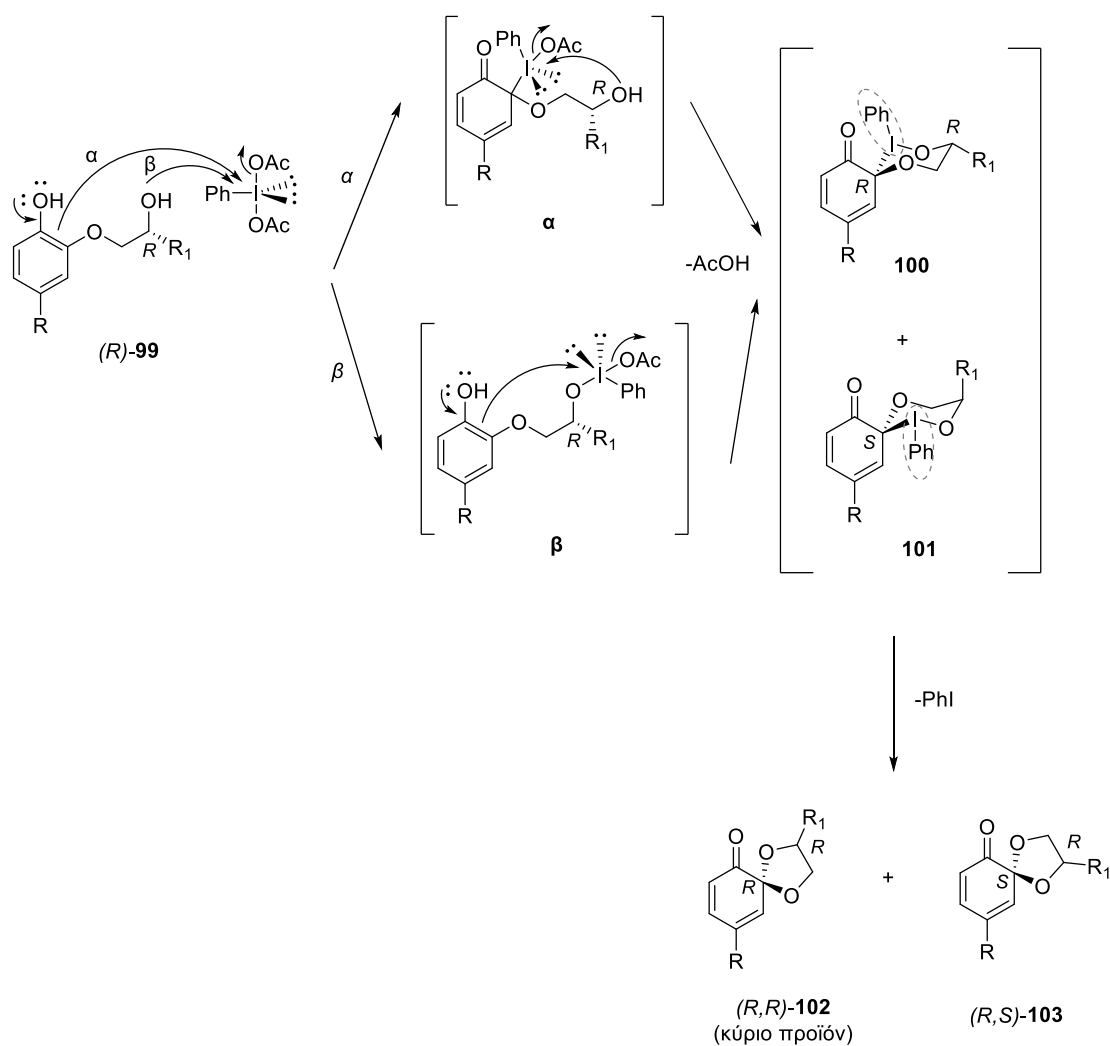


Εικόνα 11: Ο κλαστικός μηχανισμός ECEC προς σχηματισμό των εναντιομερών **97**.²³

Η σύνθεση χειρόμορφων μη ρακεμικών MOBs έχει επίσης αναφερθεί μέσω μιας αποαρωματοποίησης μιας φαινόλης με τη χειρόμορφη ομάδα αιθανόλης σε *ortho*-θέση, η οποία πραγματοποιείται από τρισθενές ιώδιο (Σχήμα 29). Ο μηχανισμός της αντίδρασης πιστεύεται ότι περιλαμβάνει πυρηνόφιλη προσβολή είτε της δευτεροταγούς αλκοόλης της πλευρικής αλυσίδας (Σχήμα 30, διαδρομή α), είτε του ιόντος φαινοξειδίου (Σχήμα 30, διαδρομή β) στο ιώδιο (III), με απομάκρυνση του οξικού υποκαταστάτη. Ακολουθείται αμέσως δεύτερη αντίδραση υποκατάστασης ενδομοριακής φύσεως, με απομάκρυνση του ιωδοβενζολίου (PhI), οδηγώντας σε δύο εξαμελή σπειροκυκλικά προϊόντα **102** και **103**.²⁴



Σχήμα 29: Παραγωγή σπειροκεταλικών MOBs **102** & **103** από αρχικές φαινόλες **99** με DAIB.



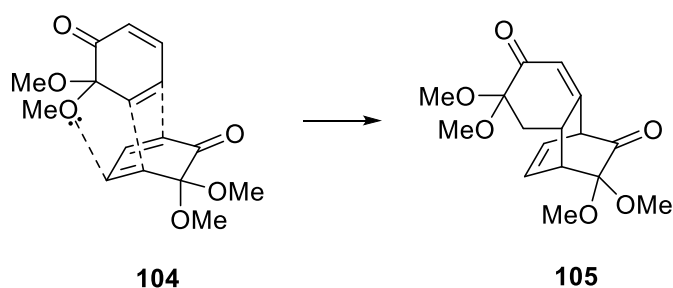
Σχήμα 30: Ο μηχανισμός δημιουργίας των σπироκεταλικών προϊόντων **102** & **103**.²⁴

3.3) Diels-Alder αντιδράσεις των MOBs

3.3.1) Διαμοριακές αντιδράσεις Diels-Alder

Το δραστικό διένιο των MOBs υφίστανται διαμοριακή αντίδραση Diels-Alder με διάφορα διενόφιλα οδηγώντας σε δικυκλο[2.2.2]οκτενόνες, μια δομή που βρίσκεται σε μια μεγάλη ποικιλία φυσικών προϊόντων και οργανικών μορίων.

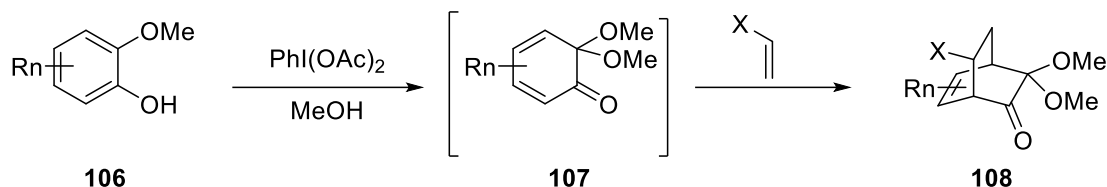
Λόγω της δομής τους, τα MOBs μπορούν να αντιδράσουν και ως διένιο και ως διενόφιλο σε [4+2] κυκλοπροσθήκες, όπως ειπώθηκε και πριν. Αυτό σημαίνει ότι έχουν την τάση να διμερίζονται εύκολα σε θερμοκρασία δωματίου και με μεγάλες αποδόσεις. Ο διμερισμός τους πραγματοποιείται με υψηλή τοπο- και στερεο-εκλεκτικότητα, με αποτέλεσμα να ανταγωνίζονται την αλληλεπίδρασή τους με διάφορα διενόφιλα. Οι πιθανοί λόγοι του ταχύτατου αυτοδιμερισμού τους είναι λόγω της μονίμως κλειδωμένης διαμόρφωσης *s-cis* του διενίου τους στον εξαμελή δακτύλιο. Επιπλέον, η δομή του διενίου βρίσκεται σε συζυγία με την καρβοξυλική ομάδα του C₁ και σε συνδυασμό με την παρουσία του ακεταλικού τμήματος, βοηθούν στα ήδη δραστικά μόρια να αντιδρούν και ως διένια και ως διενόφιλα.¹³ Επίσης, τα μειωμένα στερεοχημικά φαινόμενα σε συνδυασμό με τις αυξημένες δευτερογενείς ηλεκτρονιακές αλληλεπιδράσεις μεταξύ του διενίου του ενός MOB και του μοναχικού ζεύγους ηλεκτρονίων από τους κεταλικούς υποκαταστάτες του δευτέρου MOB, το οποίο έχει το ρόλο διενόφιλου, παίζουν σημαντικό ρόλο στην τάση του αυτοδιμερισμού. (Σχήμα 31)²⁵ Τα διμερή των MOBs έχουν *ortho*-τοποεκλεκτικότητα και *endo*-στερεοεκλεκτικότητα (ο C₂-C₃ δεσμός βρίσκεται σε γειτονική και *anti*-θέση σε σχέση με τον C₁ της καρβονυλομάδας του άλλου MOB).



Σχήμα 31: Ο διμερισμός του MOB της γουαϊκόλης **104**. Πιθανότερα και δευτερεύουσες ηλεκτρονιακές αλληλεπιδράσεις να παίζουν ρόλο στον διμερισμό των MOBs.

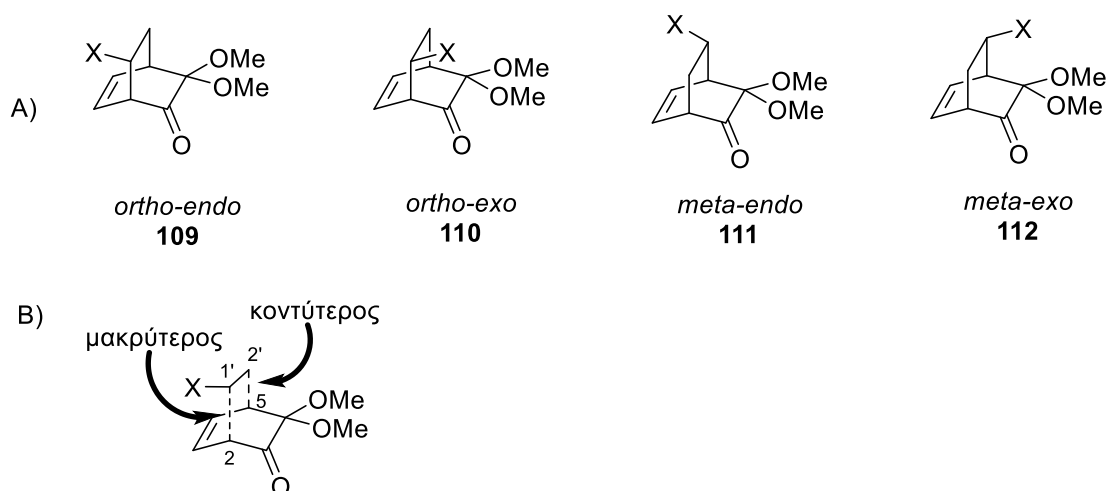
Μια μέθοδος για εμποδιστεί ο διμερισμός των MOBs σε διαμοριακές αλληλεπιδράσεις, είναι να παράγονται *in situ* σε πολύ χαμηλές συγκεντρώσεις μέσω αργής και ρυθμιζόμενης προσθήκης 2-μεθοξυφαινόλης **106** σε μείγμα από DAIB, περίσσειας διενόφιλου και μεθανόλη, σε κατάλληλη θερμοκρασία. Κάτω

από τέτοιες συνθήκες, το παραγόμενο MOB **107** παγιδεύεται από το διενόφιλο και αντιδρά κατά Diels-Alder. (Σχήμα 32)



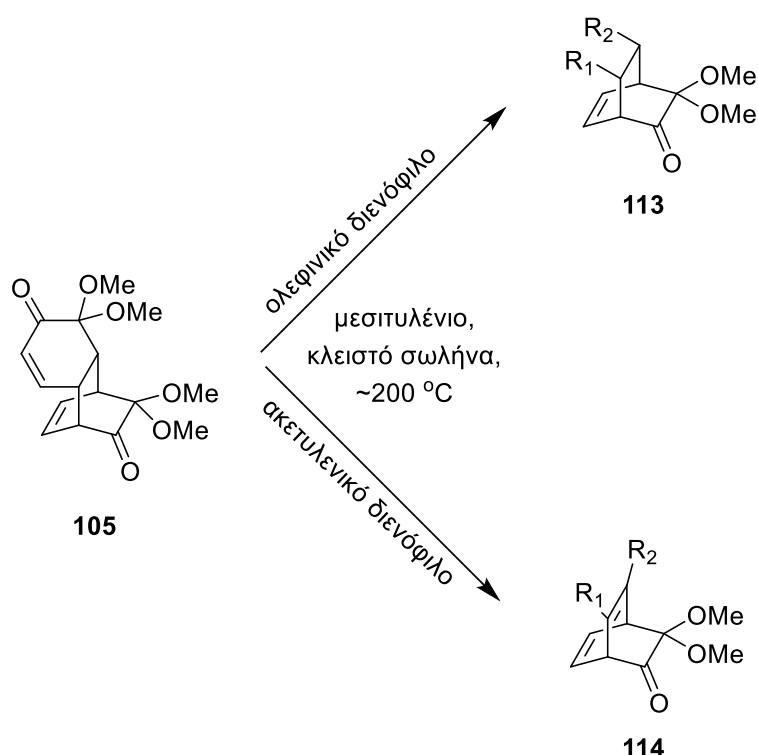
Σχήμα 32: Diels-Alder αντίδραση των *in situ* παραγόμενων MOBs **107** με διάφορα διενόφιλα προς κυκλοπροϊόντα **108**.

Από την αντίδραση αυτή, αναμένονται τέσσερα στεreoχημικά προϊόντα κυκλοπροσθήκης. Ωστόσο, μόνο το *ortho-endo* προϊόν ελήφθη (κινητικό) ως το μοναδικό προϊόν σε κάθε περίπτωση, υποδεικνύοντας ότι η αντίδραση Diels-Alder είναι εξαιρετικά τοποχημική και στερεοεκλεκτική. (Εικόνα 12, A). Η παρατηρούμενη επιλεκτικότητα μπορεί να εξηγηθεί με βάση τη θεωρία των μοριακών τροχιακών (FMO), και με παρακεινούμενες δευτερεύουσες ηλεκτρονιακές αλληλεπιδράσεις των τροχιακών. Όμως, στη συγκεκριμένη περίπτωση οι DFT υπολογισμοί δείχνουν ότι αυτή η κυκλοπροσθήκη είναι μη σύγχρονη, αφού ο σχηματισμός του δεσμού C₅-C_{2'} είναι ταχύτερος από αυτόν του δεσμού C₂-C_{1'}.^{13,26} (Εικόνα 12,B).



Εικόνα 12: A) Τα τέσσερα πιθανά κυκλοπροϊόντα προσθήκης., B) Η υπερισχύουσα μεταβατική κατάσταση κατά την αλληλεπίδραση του MOB με το διενόφιλο.

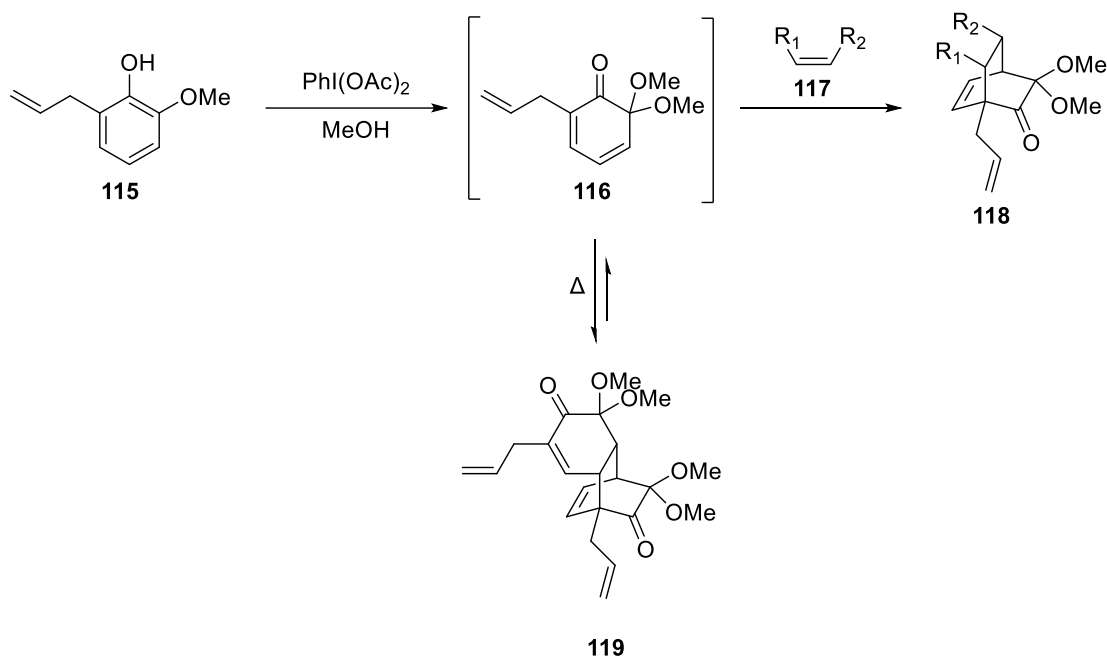
Η στρατηγική Domino *retro* Diels–Alder/Diels–Alder έχει χρησιμοποιηθεί στη χημεία των MOBs για την παραγωγή δικυκλο[2.2.2]οκτενονών από το μητρικό διμερές. Το μη επιθυμητό διμερές **105**, που λήφθηκε σε ποσοτική απόδοση από το MOB της γουαϊκόλης **104** με οξείδωση από DAIB σε θερμοκρασία δωματίου, υποβλήθηκε σε αντίδραση *retro*-Diels–Alder στους 220°C σε μεσιτυλένιο σε κλειστό δοκιμαστικό σωλήνα για να δημιουργήσει το μητρικό MOB, το οποίο αντέδρασε αμέσως με διάφορα ολεφινικά και ακετυλενικά διενόφιλα για την παραγωγή των απαιτούμενων κυκλοπροϊόντων, όπως φαίνεται στο Σχήμα 33. Τα προϊόντα έχουν αποκλειστικά *ortho-endo* στερεοχημεία.³³



Σχήμα 33: Η στρατηγική Domino *retro* Diels–Alder/Diels–Alder προς παραγωγή των **113** και **114**.

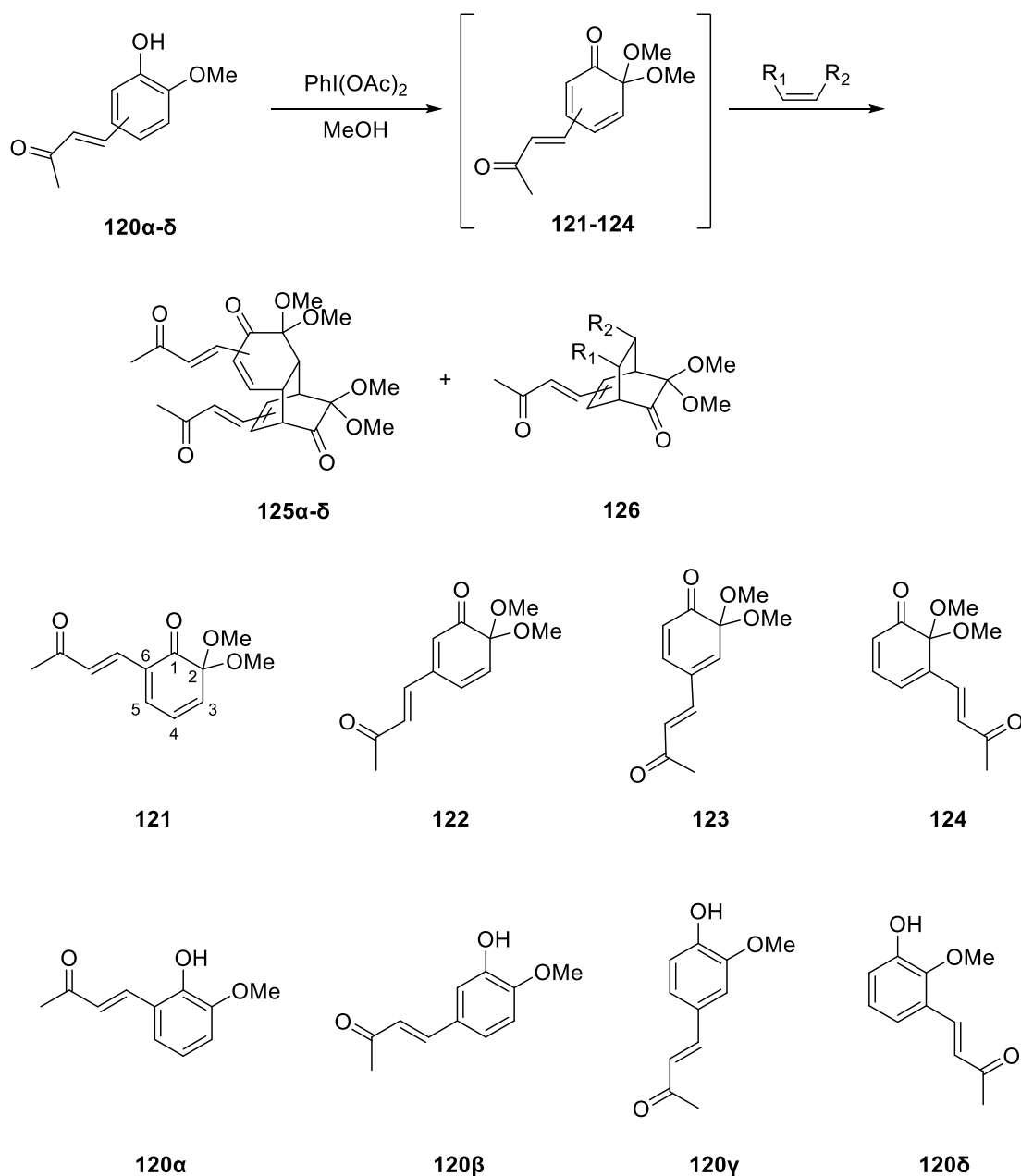
Ο κ. Χατζηαράπογλου και οι συνεργάτες του μελέτησαν την αντίδραση Diels–Alder των *in situ* δημιουργημένων υποκατεστημένων MOBs με ολεφινικά διενόφιλα.¹² Για παράδειγμα, η 6-αλλυλο-2-μεθοξυφαινόλη **115** υποβλήθηκε σε οξείδωση με DAIB για να δώσει 6-αλλυλο-2,2-διμεθοξυ-κυκλοεξα-3,5-διενόνη **116** (Σχήμα 34). Ακόμη και παρουσία περίσσειας διενόφιλου, τα MOBs διμεριζόταν και η επιθυμητή δικυκλο[2.2.2]οκτενόνη **118** προέκυπτε σε χαμηλή απόδοση. Γι’

αυτό δοκιμάστηκε η αντίδραση *retro*-Diels–Alder σε μίγμα διμερούς και ο-ξυολίου παρουσία περίσσειας διενόφιλων, στους 230°C, με αποτέλεσμα να σχηματιστούν οι επιθυμητές δικυκλο[2.2.2]οκτενόνες **118** σε πολύ καλές αποδόσεις, με εξαιρετική τοπο- και στερεο-εκλεκτικότητα, όπου η αντίδραση προχώρησε μέσω μιας *ortho-endo* μεταβατικής κατάστασης. (Σχήμα 34) Σε διαφορετική περίπτωση, εάν η αντίδραση του **116** διεξήχθη αντίστοιχα με ευγενόλη (4-αλλυλ-2-μεθοξυφαινόλη) και DAIB σε MeOH παρουσία διενόφιλων όπως το στυρόλιο ή το φαινυλο-βινυλοσουλφίδιο σε θερμοκρασία δωματίου, η αντίδραση ήταν αργή και το προϊόν που σχηματιζόταν δεν μπορούσε να απομονωθεί, αλλά ήταν αντ' αυτού μετατρεπτόταν σε σταθερό διμερές. Έτσι, από τις αντιδράσεις Diels-Alder μεταξύ διαφορετικών υποκατεστημένων MOBs με διενόφιλα πλούσια σε ηλεκτρόνια και φτωχά σε ηλεκτρόνια, παρατηρήθηκε ότι οι υποκαταστάτες δότες ηλεκτρονίων στη θέση C₆ των MOBs αύξαναν την τάση διμερισμού, ενώ οι ίδιοι υποκαταστάτες στη θέση C₄ ασκούσαν το αντίθετο αποτέλεσμα. Χρησιμοποιήθηκε το διμερές που σχηματίστηκε κατά την οξείδωση της ευγενόλης με DAIB.¹¹ Αυτό υποβλήθηκε σε *retro* Diels–Alder αντίδραση στους 230°C παρουσία διενόφιλου για να δώσει τη δικυκλο[2.2.2]οκτενόνη και τη δικυκλο[2.2.2]οκταδιενόνη σε υψηλές αποδόσεις.



Σχήμα 34: Η Diels–Alder αντίδρασης της διενόνης **116**. R_1 , R_2 = H, Me, COMe, CO₂Me, κλπ.

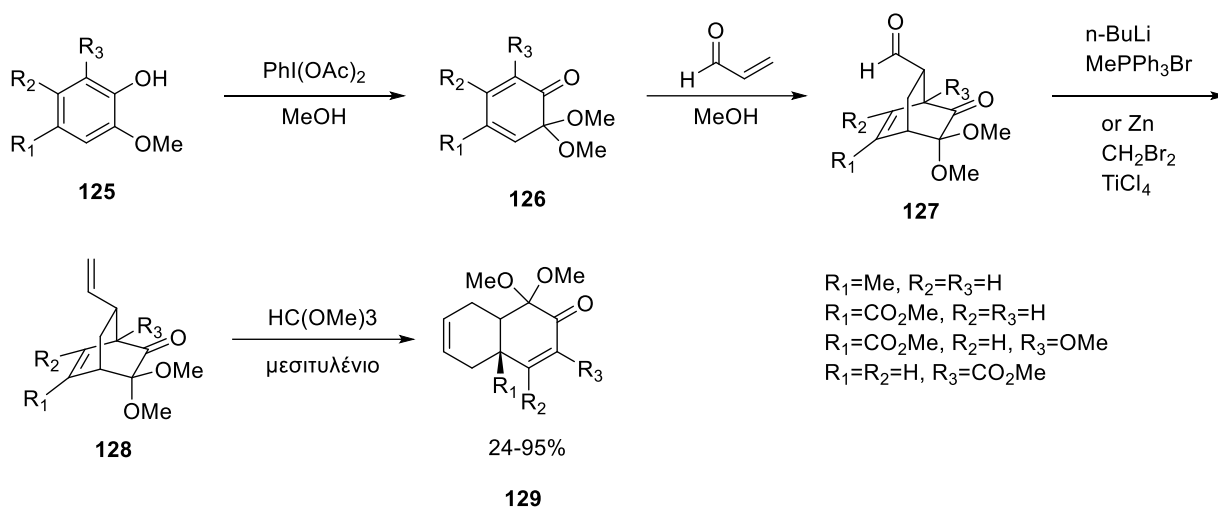
Ομοίως, η [4+2] κυκλοπροσθήκη ενός 3-οξο-βουτ-1-ενυλο-υποκατεστημένου MOB με διάφορα ολεφινικά διενόφιλα είχε ως αποτέλεσμα τον σχηματισμό *ortho-endo* προϊόντων με υψηλή τοπο- και στερεο-εκλεκτικότητα, μαζί με διμερές σε ποικίλες αναλογίες.¹³ Η αναλογία εξαρτάται από τη σταθερότητα και την αντιδραστικότητα του υποκατεστημένου MOB με διενόφιλο, το οποίο με τη σειρά του εξαρτάται από τη θέση του υποκαταστάτη. Το 6-υποκατεστημένο MOB **121**, είναι ιδιαίτερα δραστικό και γι' αυτό υφίσταται αυτοδιμερισμό σε θερμοκρασία δωματίου για να σχηματίσει το προϊόν **125**, ακόμη και παρουσία ενός εξωτερικού διενόφιλου (Σχήμα 35). Αντίθετα, τα 5- και 4-υποκατεστημένα MOBs **122** και **123** είναι αρκετά σταθερά ώστε να ανιχνεύονται με χρωματογραφία λεπτής στιβάδας (TLC), και έτσι παράγεται ένα μείγμα διμερούς **125** και δικυκλο[2.2.2]οκτενόνης **126**. Από την άλλη πλευρά, το 3-υποκατεστημένο MOB **124**, ήταν σταθερό σε θερμοκρασία δωματίου και σχημάτισε δικυκλικό προϊόν **126** αλληλεπιδρώντας αποκλειστικά με διενόφιλα. (Σχήμα 35)⁵



Σχήμα 35: Κυκλοπροσθήκη υποκατεστημένων MOBs **121-124** με διαφορά διενόφιλα. $R_1, R_2 = H, Ph, CO_2Me$ κλπ.

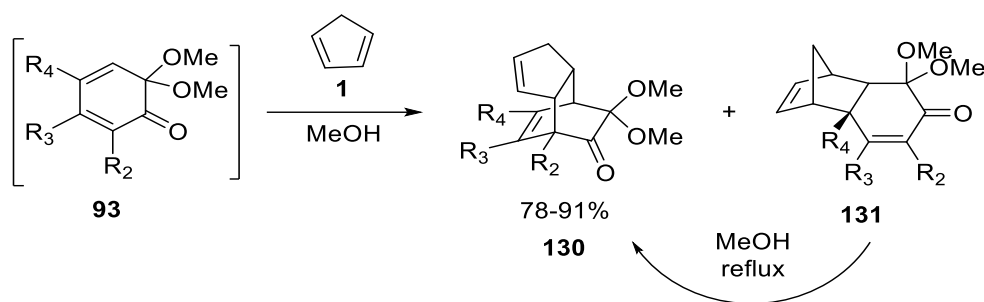
Ο Liao και οι συνεργάτες του δημοσίευσαν μια ελεγχόμενη σύνθεση *cis*-δεκαλινών από MOB τεσσάρων σταδίων (Σχήμα 36).¹⁹ Τα MOBs που δημιουργήθηκαν *in situ* με την οξείδωση των 2-μεθοξυφαινολών από το DAIB παρουσία ακρολεΐνης ή μεθακρολεΐνης, υποβλήθηκαν σε διαμοριακή αντίδραση Diels-Alder που έδωσε επιθυμητά κυκλοπροϊόντα σε καλές αποδόσεις. Στη συνέχεια έγινε αναδιάταξη Core για να σχηματιστούν οι *cis*-δεκαλίνες. Αρχικά,

σχηματίστηκαν οι βινυλοδικυκλο[2.2.2]οκτενόνες σε μέτριες αποδόσεις είτε με αντίδραση Wittig στους $-78-0^{\circ}\text{C}$, είτε υπό συνθήκες Lambardo. Μετά τα προκύπτοντα 1,5-διένια υποβλήθηκαν σε μετάθεση Core στους $180-250^{\circ}\text{C}$ σε μεσιτυλένιο, παρέχοντας τις *cis*-δεκαλίνες **129** με υψηλές αποδόσεις.²⁷ Αυτή η μεθοδολογία χρησιμοποιήθηκε για την ολική σύνθεση της ($\pm$)-ερεμοπετασιδiónης²⁸, ($\pm$)-3β-αγγελοϋλοξυφουρανοερεμοφιλάνης²⁹ και ($\pm$)-3β-μεθακρυλοϋλοξυφουρανοερεμοφιλάνης.³⁰ (Σχήμα 36)



Σχήμα 36: Κυκλοπροσθήκη υποκατεστημένων MOBs **126** με ακρολεΐνη. Ακολούθησε αναδιάταξη Core προς τελικό προϊόν **129**.

Επίσης, χρησιμοποιήθηκαν και κυκλικά διενόφιλα, όπως κυκλοπενταδιένια³¹ και φουράνια³². Για παράδειγμα, το κυκλοπενταδιένιο **1**, όπως είπαμε είναι ένα πολύ γνωστό διένιο σε Diels-Alder αντιδράσεις. Στη συγκεκριμένη περίπτωση, δρα και ως διένιο και ως διενόφιλο όταν αλληλεπιδρά με MOBs, ανάλογα με τις συνθήκες. Σε συνθήκες reflux σε MeOH δίνει δικυκλο[2.2.2]οκτενόνες με υψηλή απόδοση. Αλλά σε χαμηλότερες θερμοκρασίες (-0°C), τα MOBs δρουν ως διενόφιλα αντίστοιχα, δίνοντας κυρίως κυκλοπροϊόντα **131**. Παρόλα αυτά, το προϊόν **130** είναι πιο σταθερό από το **131** λόγω της μικρότερης ενεργειακής τάσης.¹⁸ (Σχήμα 37)



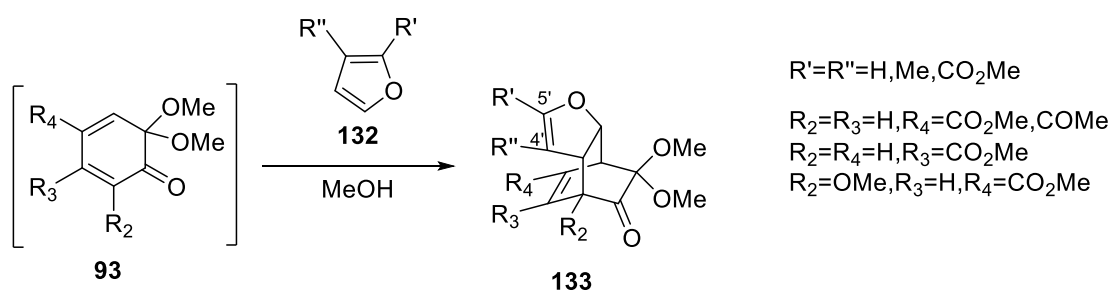
$R_2=R_3=H, R_4=H, CO_2Me, Me$

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

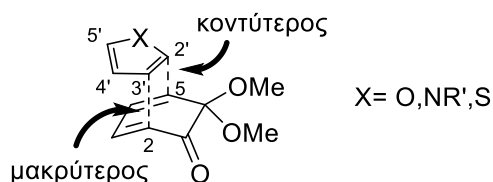
$R_2=OMe, R_3=H, R_4=CO_2Me$

Σχήμα 37: Κυκλοπροσθήκη υποκατεστημένων MOBs **93** με κυκλοπενταδιένιο **1**.

Ένα άλλο παράδειγμα είναι τα φουράνια, τα οποία παρά την υψηλή αρωματικότητά τους, αντιδρούν με τα MOBs σε [4+2]κυκλοπροσθήκες κυρίως ως διενόφιλα, και μάλιστα συμπεριφέρονται ως δέκτες ηλεκτρονίων. Όπως και με τις προηγούμενες περιπτώσεις, τα προϊόντα που προκύπτουν έχουν *ortho-endo* στερεοχημεία. (Σχήμα 38) Σύμφωνα με *ab initio* υπολογισμούς, από τις τέσσερις μεταβατικές καταστάσεις που αναμένονται, η τελική κυκλοπροσθήκη πραγματοποιείται με τον ίδιο τρόπο όπως στην [Εικόνα 12.B](#), και φαίνεται καλύτερα στην [Εικόνα 13](#). Δηλαδή ο δεσμός C₅-C_{2'} σχηματίζεται πιο γρήγορα από τον δεσμό C₂-C_{3'}, που σημαίνει ότι η συγκεκριμένη αλληλεπίδραση είναι πιθανότερα μη σύγχρονη.¹⁸

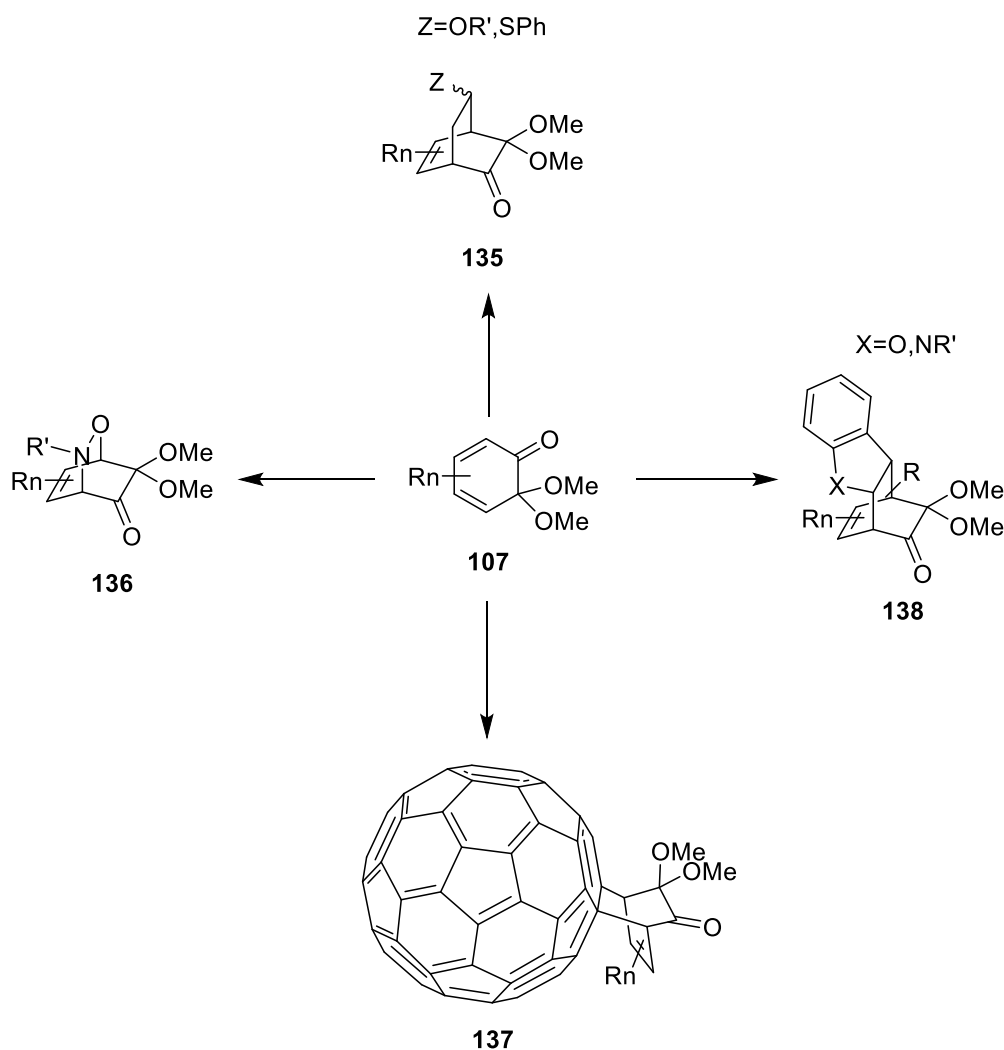


Σχήμα 38: Κυκλοπροσθήκη υποκατεστημένων MOBs **93** με φουράνια **132**.



Εικόνα 13: Η κυρίαρχη μεταβατική κατάσταση.

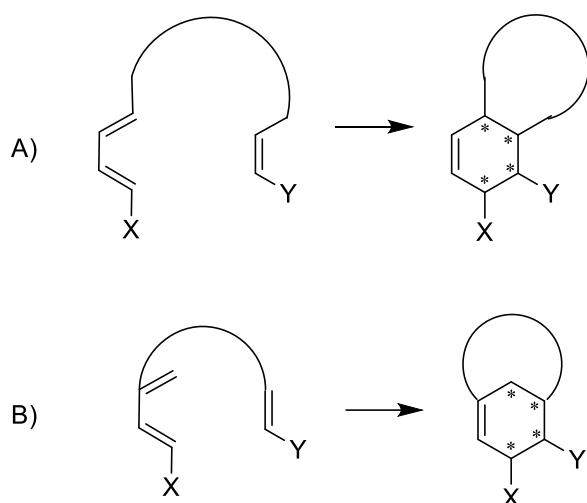
Λόγω της υψηλής τους δραστηριότητας, τα MOBs αντιδρούν με επιπλέον ποικιλία ενώσεων όπως φαίνεται στην Εικόνα 14. Όλα αυτά μας υποδικνύουν ότι τα MOBs μπορούν να συμμετέχουν και σε κανονικής, και σε ανάστροφης ηλεκτρονιακής απαίτησης Diels-Alder αντιδράσεις. Γι' αυτό καθίστανται ιδιαίτερα προσαρμοστικά και πολυχρηστικά στην σύνθεση φυσικών προϊόντων.



Εικόνα 14: Τα MOBs **107** ως ευέλικτα διένια σε Diels-Alder αντιδράσεις.

3.3.2) Ενδομοριακές αντιδράσεις Diels-Alder

Η ενδομοριακή αντίδραση Diels–Alder (IMDA) είναι μια εξίσου σημαντική στρατηγική για την τοπο- και στερεο-εκλεκτική σύνθεση τρικυκλικών και πολυκυκλικών δακτυλίων. Η αντίδραση IMDA υποδιαιρείται σε Τύπου I και Τύπου II, όπου ο Τύπος I αναφέρεται στην ανθρακική αλυσίδα που συνδέει το τμήμα διενίου στη θέση-1 με το διενόφιλο, ενώ για την IMDA Τύπου II διαφέρει μόνο στο ότι το πρόσδεμα συνδέεται στη θέση-2 του διενίου. (Εικόνα 15)³³

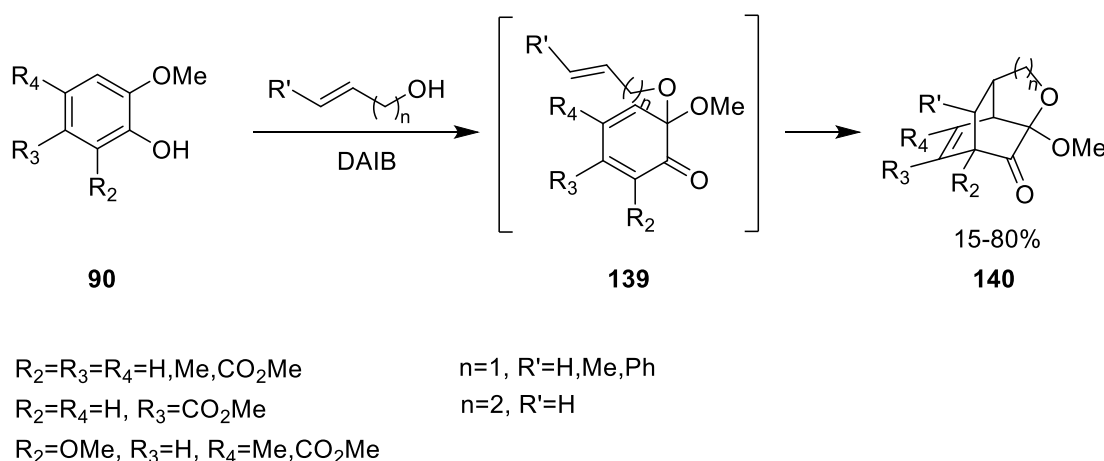


Εικόνα 15: Ενδομοριακή Diels-Alder A) Τύπου I και B) Τύπου II.

Η ενδομοριακή αντίδραση έχει πιο πολλά πλεονεκτήματα σε σχέση με την διαμοριακή Diels-Alder. Ο λόγος είναι ότι οι μειωμένοι βαθμοί ελευθερίας, άρα και οι μειωμένες εντροπικές απαιτήσεις στη μονομοριακή μεταβατική κατάσταση, επιτρέπουν την αντίδραση αυτή σε πιο ήπιες συνθήκες να προχωρήσει αποτελεσματικότερα προς επιθυμητές ενώσεις από ότι με την διαμοριακή Diels-Alder, παράγοντας έτσι προϊόντα με καλύτερες αποδόσεις και ανώτερη εκλεκτικότητα. Τα MOBs που φέρουν ένα τμήμα αλκενίου υφίστανται ενδομοριακές αντιδράσεις Diels-Alder, δίνοντας τελικά προϊόντα που περιέχουν το σύστημα δικυκλο[2.2.2]οκτενόνης.¹⁸

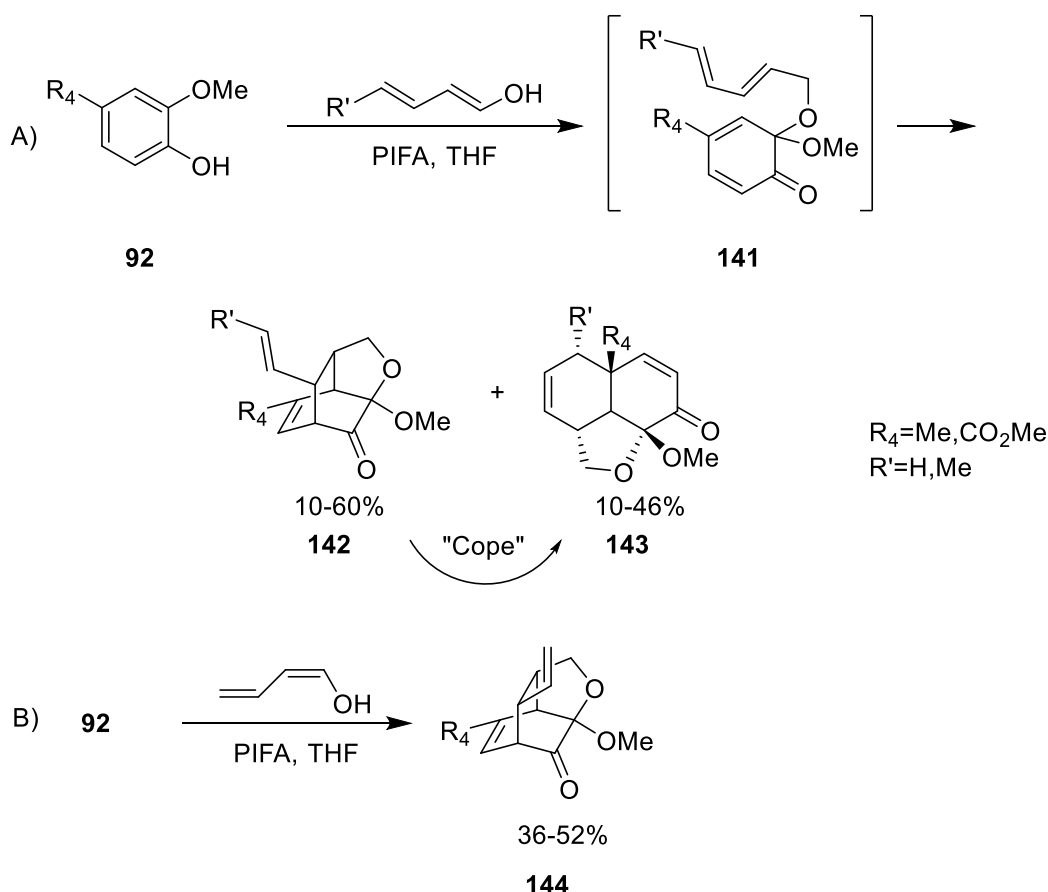
Στη συγκεκριμένη περίπτωση, βρέθηκε ότι καθώς οξειδώνεται η 2-μεθοξυφαινόλη, εάν η μεθανόλη αντικατασταθεί από άλλη ακόρεστη αλκοόλη, το

MOB που προκύπτει (το οποίο πλέον φέρει τμήμα αλκενίου), μπορεί να υποστεί ενδομοριακή αντίδραση Diels-Alder Τύπου I, παράγοντας οξατρικυκλικά συστήματα. Επίσης, η οξείδωση με DAIB συμβάλει στην πρόσδεση του ακεταλικού τμήματος στο διενικό σύστημα, η οποία συμβάλει στην αντίδραση IMDA. Η δραστηριότητα του συγκεκριμένου MOB που προκύπτει εξαρτάται από το είδος και τη θέση του αλκενικού τμήματος. Οπότε και σε ενδομοριακές αντιδράσεις ανάλογα, τα MOBs παρουσιάζουν συμπεριφορά και διενίου και διενοφίλου. (Σχήμα 39)¹⁸



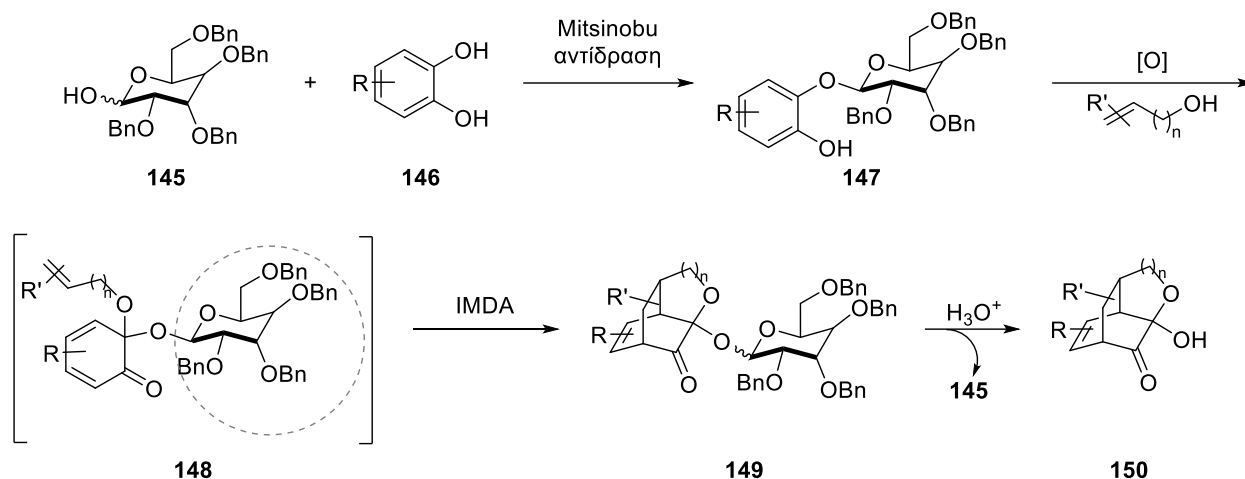
Σχήμα 39: Η ενδομοριακή αντίδραση Diels-Alder των MOBs **90** με αλκενόλες προς οξατρικυκλικές ενώσεις **140**.

Για παράδειγμα, όταν χρησιμοποιήθηκαν υποκατεστημένες 2-μεθοξυφαινόλες στην θέση-4 και 2,4-διενόλες, προέκυπταν μίγματα δικυκλο[2.2.2]οκτενονών **142** και *cis*-δεκαλινών **143**, ακολουθώντας τον *endo* κανόνα.³⁴ Ενώ η ομάδα μεθυλίου ή ακετάλης στην θέση-4 των MOBs **141** ενισχύει τη συμπεριφορά διενίου, το CO_2Me αυξάνει τη διενοφιλικότητα.¹⁸ Τα προϊόντα προσθήκης **142** μπορούν εύκολα να μετατραπούν σε *cis*-δεκαλίνες **143** με εξαιρετικές αποδόσεις μέσω μετάθεσης Core (μεσιτυλένιο, 200 °C). Εναλλακτικά, τα ακατέργαστα προϊόντα προσθήκης Diels-Alder τα οποία συμπηκνώθηκαν στον περιστροφικό εξατμιστή, υποβλήθηκαν σε μετάθεση Core για να παρέχουν *cis*-δεκαλίνες **143** σε αποδόσεις 50–73% και με υψηλή στερεοεκλεκτικότητα. Η *cis*-πεντα-2,4-διενόλη παρείχε τρικυκλικές ενώσεις **144** ως μοναδικά προϊόντα. Και όπως προβλεπόταν, δεν υποβλήθηκαν σε μετάθεση Core. (Σχήμα 40)³⁴



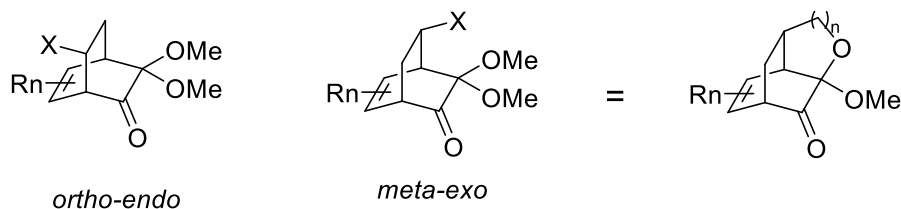
Σχήμα 40: Η IMDA αντίδραση της *cis*-πεντα-2,4-διενόλης προς προϊόντα **142**, **143** και **144**.

Για την αντιμετώπιση των συχνών προβλημάτων που προκύπτουν κατά την ενδομοριακή κυκλοποίηση των MOBs με διενόφιλα, τα οποία είναι ο ρακεμοποίηση και ο αυτοδιμερισμός, ο Liao και οι συνεργάτες του χρησιμοποίησαν υδατάνθρακες ως χειρόμορφες βοηθητικές ομάδες.⁹ Ειδικότερα, πραγματοποιήθηκε σύζευξη του σακχάρου **145** με κατεχόλη **146** μέσω γλυκοζυλίωσης Mitsunobu τύπου, όπου έδωσε φαινολικό παράγωγο **147**, το οποίο οξειδώνεται με αλκενόλες δίνοντας το MOB **148**, το οποίο εν συνέχεια θα υποστεί αντίδραση IMDA για να δώσει δικυκλικά διαστεροεκλεκτικά προϊόντα **150** (Σχήμα 41). Και αυτό επιτεύχθηκε διότι παρουσία της γλυκοσιδικής ομάδας στα MOBs, παρεμπόδιζε στερικά τον ενδομοριακό αυτοδιμερισμό, καθώς και επέδρασε στον σχηματισμό των υπολοίπων ασύμμετρων κέντρων στην ένωση. Η επιθυμητή δικυκλο[2.2.2]οκτ-5-εν-2-όνη **150** προκύπτει από υδρόλυση του **149**, από την οποία ανακτάται επίσης το αρχικό σάκχαρο **145**. (Σχήμα 41)⁹



Σχήμα 41: Η ασύμμετρη σύνθεση της δικυκλο[2.2.2]οκτ-5-εν-2-όνης **150**.

Με βάση τα προηγούμενα παραδείγματα, παρατηρείται ότι τα προϊόντα που προκύπτουν από τις Domino αντιδράσεις: οξείδωση-σχηματισμό ακετάλης-ενδομοριακή Diels-Alder, είναι ισοδύναμα των *meta-exo* προϊόντων (ως προς την καρβονυλο-ομάδα), κάτι που έρχεται σε αντίθεση με αναμενόμενη στεreoχημεία της διαμοριακής αντίδρασης Diels-Alder (*ortho-endo*).¹⁸ (Εικόνα 16)



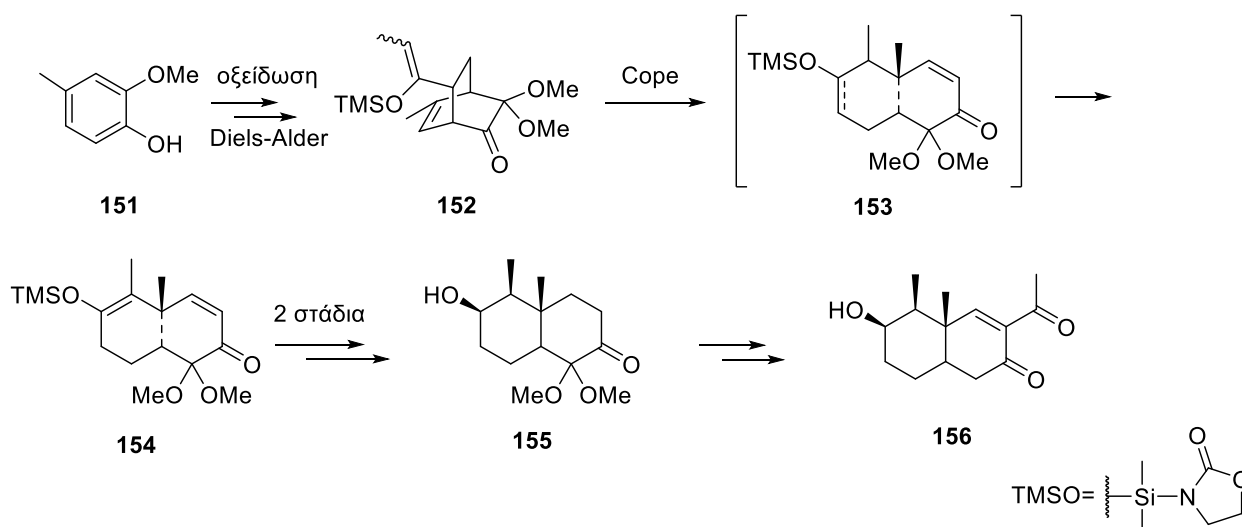
Εικόνα 16: Οι δομές των δικυκλο[2.2.2]οκτενονών.

3.4) Τα MOBs στη σύνθεση φυσικών προϊόντων.

Η χημεία των MOBs σε Diels–Alder αντιδράσεις είναι μια αποτελεσματική μέθοδο για τη σύνθεση μιας μεγάλης ποικιλίας διαφορετικών πολύπλοκων φυσικών ενώσεων. Όπως είδαμε και πριν, τα MOBs αντέδρασαν με διάφορα κυκλικά παράγωγα, λόγω χάρη με φουράνιο,³² πυρρόλιο,³⁵ και θειοφαίνιο³⁶, προκύπτοντας έτσι παράγωγα δικυκλο[2.2.2]οκτενονής, τα οποία

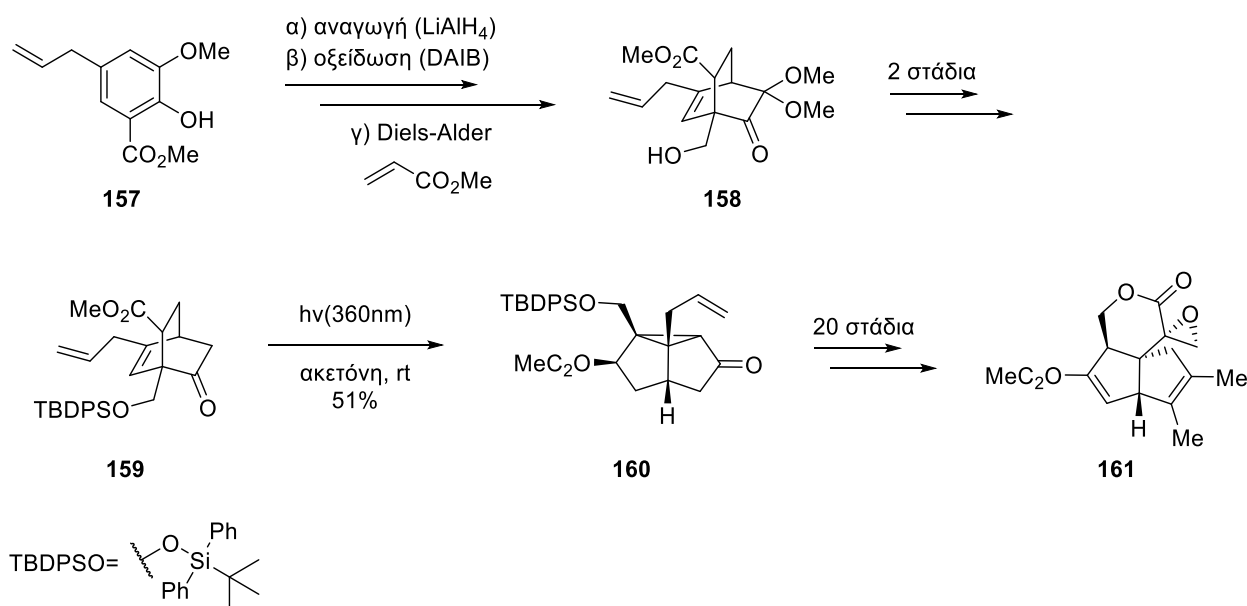
χρησιμοποιούνται μετά ως πρώτες ύλες για τη σύνθεση συγκεκριμένων δομικών μονάδων, συμπεριλαμβανομένου των πολυυποκατεστημένων κυκλοεξενίων¹⁸, *cis*-δεκαλινών,³⁷ τρικινανών,³⁸ και πολλών άλλων, ως βασικά βήματα σε πολλές ολικές συνθέσεις φυσικών προϊόντων. Μέχρι στιγμής, στη βιβλιογραφία δημοσιεύτηκαν πολλά τέτοια παραδείγματα, τα οποία μερικά από αυτά θα αναφέρουμε εδώ.

Η (±)-Ερεμοπετασιδίωνη, ένα φυσικό προϊόν με δομή *cis*-δεκαλίνης, που απομονώθηκε από τις ρίζες του Πετασίτη (*Petasites japonicus* MAXIM),²⁸ η οποία έχει χρησιμοποιηθεί στη στην κινεζική ιατρική για τη θεραπεία της αμυγδαλίτιδας, των μωλωπών και διαφόρων τσιμπημάτων από δηλητηριώδη φίδια. Για πρώτη φορά επιχειρήθηκε η ολική της σύνθεση και επιτεύχθηκε μέσω διαμοριακής κυκλοποίησης Diels–Alder με υψηλή τοπο- και στεreo- εκλεκτικότητα, δίνοντας έτσι τελικό προϊόν με τέσσερα χειρόμορφα κέντρα στον σκελετό της³⁹. Συγκεκριμένα, το *in situ* παραγώμενο MOB, από οξείδωση με DAIB σε MeOH, αλληλεπιδρά με αιθυλο-βινυλοκετόνη (EVK) μέσω [4+2]κυκλοποίησης, και με επιπλέον μετατροπή της αλκοόλης σε τριμέθυλοπυριτική ομάδα, προκύπτει η δικυκλο[2.2.2]οκτενόνη **152**. Ακολούθησε μετάθεση Cope, καθώς και πραγματοποιήθηκε μετακίνηση του διπλού δεσμού, δίνοντας το κυκλοπροϊόν **154**, το οποίο από επεξεργασία με οξύ δίνει την κετόνη **155**. Με περαιτέρω επεξεργασία μετατρέπεται στην τελική (±)-Ερεμοπετασιδίωνη **156**. (Σχήμα 42).



Σχήμα 42: Η σύνθεση της (±)-Ερεμοπετασιδίωνης **156**.

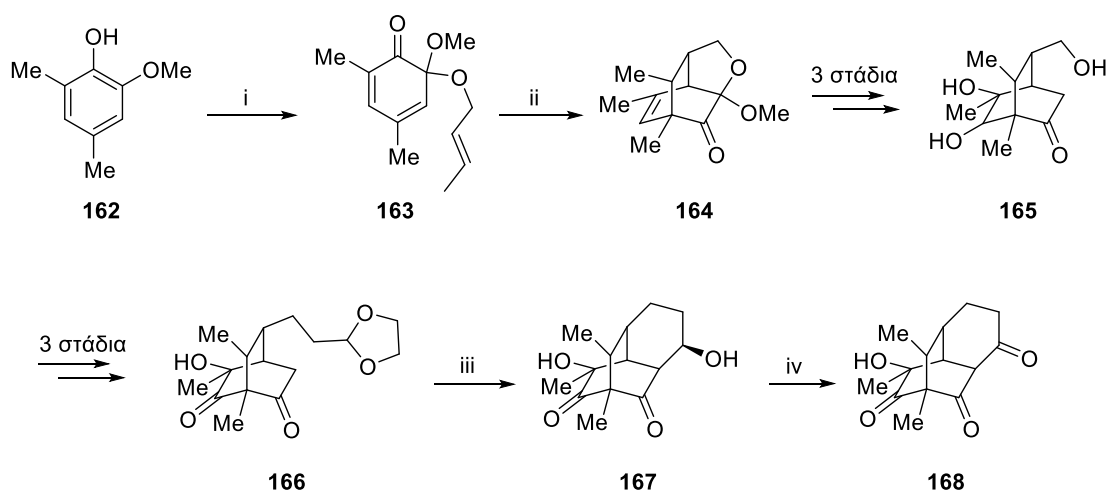
Η Πενταλενολακτόνη A, που παράγεται από προκαρυωτικούς οργανισμούς, απομονώθηκε για πρώτη φορά ως σχετικά σταθερό μεθυλεστέρα πριν από 20 χρόνια από τους Cane και συνεργάτες του⁴⁰. Ως μέλος της οικογένειας των πενταλενολακτονών, η εγγενής βιολογική του δράση είναι να δρα ως αντιβιοτικό, καθώς και είναι ιδιαίτερα δραστικό ενάντια σε ιούς και σε όγκους⁴¹. Ο Chuang και οι συνεργάτες του ανέφεραν την ολική σύνθεση του μεθυλεστέρα της Πενταλενολακτόνης A μέσω διαμοριακής αντίδρασης Diels-Alder με τη χρήση MOB. Συνέθεσαν το ενδιάμεσο MOB από την εμπορικά διαθέσιμη 2-μεθοξυφαινόλη **157** μέσω αναγωγής και μετά με οξειδωτική αποαρωματοποίηση (DAIB σε MeOH), ακολουθούμενη από αντίδραση Diels-Alder με ακρυλικό μεθυλεστέρα για να δώσει τη δικυκλο[2.2.2]οκτενόνη **158**. Μετά την απομεθοξυλίωση και την προστασία της πρωτοταγούς αλκοόλης λήφθηκε το **159**, το οποίο υποβλήθηκε σε επιπλέον μεταθέσεις με ακτινοβόληση, δίνοντας το ενδιάμεσο **160**. Τέλος, το πενταλένιο **160** χρησιμοποιήθηκε επίσημα για την ολική σύνθεση του μεθυλεστέρα της Πενταλενολακτόνης A **161**.⁴² (Σχήμα 43)



Σχήμα 43: Η ολική σύνθεση του μεθυλεστέρα της Πενταλενολακτόνης A **162**.

Οι Πενικιλλόνες A και B, είναι φυσικά προϊόντα τα οποία απομονώθηκαν από τον υποθαλάσσιο μήκυτα *Penicillium terrestre*, και έχει κυτταροτοξική δράση έναντι ορισμένων καρκινικών κυττάρων.⁴³ Η σύνθεση αυτών πραγματοποιήθηκε με επιτυχία για πρώτη φορά από τους Hsu & Liao, εκμεταλλευόμενοι την χημεία

των MOBs, οι οποίες συμμετείχαν σε αντίδραση IMDA. Πιο αναλυτικά, η σύνθεση των Πενικιλλονών A&B ξεκίνησε από αρχική 4,6-διμέθυλο-2-μεθοξυφαινόλη **162**, η οποία οξειδώνεται σε MOB **163** παρουσία κροτυλικής αλκοόλης. Έστερα το MOB **163** υποβλήθηκε σε ενδομοριακή Diels-Alder, δίνοντας την τρικυκλική ένωση **164**, που με περαιτέρω επεξεργασία προκύπτει η αλκοόλη **165**, η οποία στη συνέχεια συμμετείχε σε αντίδραση Wittig και αλδολικής συμπήκωσης. Έτσι, προκύπτει η Πενικιλλόνη B **167**, η οποία οξειδώνεται και δίνει την Πενικιλλόνη A **168**.⁴⁴ (Σχήμα 44)

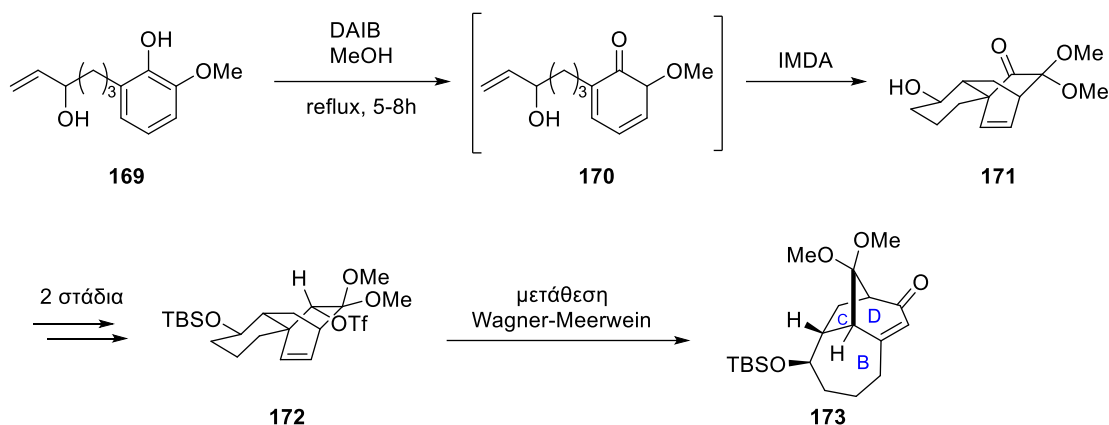


- i) *trans*-κροτυλική αλκοόλη, DAIB, CH₂Cl₂, rt
- ii) CH₂Cl₂, rt, 2 ημέρες
- iii) 2M H₂SO₄, THF, 100 °C, 5 ημέρες
- iv) IBX, DMSO, rt, 18h

Σχήμα 44: Η σύνθεση της Πενικιλλόνης B **167** και A **168**.

Τέλος, τα αλκαλοειδή C₁₉-διτερπένια είναι μια μεγάλη ομάδα πολύπλοκων φυσικών ενώσεων που απομονώνονται κυρίως από τα φυτά Ακόνιτο και Δελφίνιο (*Aconitium* και *Delphinium*), που έχουν ένα ευρύ φάσμα από ενδιαφέρουσες χημικές και βιολογικές ιδιότητες.⁴⁵ Η ολική σύνθεση αυτής της οικογένειας αλκαλοειδών είναι μια ουσιαστική πρόκληση για τους συνθετικούς χημικούς λόγω των περίπλοκων δομών τους που χαρακτηρίζονται από ένα κοινό σύστημα πολυυποκατεστημένου εξακυκλικού δακτυλίου, τα οποία έχουν πολλά στερεογονικά κέντρα.⁴⁶ Η αποτελεσματικότερη μέθοδος παρασκευής αυτών είναι μέσω ενδομοριακής Diels-Alder αντίδρασης με την χρήση MOBs. Η γενική στρατηγική παρουσιάζεται στο Σχήμα 44, όπου μέσω αντίδρασης IMDA του MOB

170, το οποίο σχηματίστηκε από την οξείδωση μιας 2-μεθοξυφαινόλης που φέρει πρόσδεση αλλυλικής αλκοόλης (**169**) όπως και στα προηγούμενα παραδείγματα, οδήγησε σε τρικυκλικό προϊόν **171**, το οποίο χρησιμοποιήθηκε για την κατασκευή του συστήματος δακτυλίου B/C/D ενός C₁₉-διτερπενίου από μετάθεση Wagner–Meerwein.⁴⁷ (Σχήμα 45)



Σχήμα 45: Κατασκευή ενός αλκαλοειδούς C₁₉-διτερπενίου **173**.

3.5) Βιβλιογραφία

1. Καλόγηρος Χ. Αντιδράσεις Diels-Alder Προστατευμένων ο-Βενζοκινονών (MOBs). Διδακτορική Διατριβή, Πανεπιστήμιο Ιωαννίνων, Ελλάδα, 2007.
2. Singh, V. Spiroepoxycyclohexa-2,4-Dienones in Organic Synthesis. *Acc. Chem. Res.* **1999**, 32, 324.
3. 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.
4. Rouet-Mayer, M. A.; Ralambosoa, J.; Philippon, J. Roles of O-Quinones and Their Polymers in the Enzymic Browning of Apples. *Phytochemistry* **1990**, 29, 435.

5. Harry, N. A.; Saranya, S.; Krishnan, K. K.; Anilkumar, G. Recent Advances in the Chemistry of Masked Ortho-Benzoquinones and Their Applications in Organic Synthesis. *Asian J. Org. Chem.* **2017**, 6, 945–966.
6. Lai, C. H.; Shen, Y. L.; Wang, M. N.; Rao, N. S. K.; 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.
7. Niu, G. H.; Hou, C. S.; Chuang, G. J.; Wu, C. P.; Liao, C. C. Diels-Alder Reactions of Masked o-Benzoquinones with 1-Vinylcyclohexenes: A Short and Efficient Entry to Highly Functionalized Decahydrophenanthrene Skeleton. *European J. Org. Chem.* **2014**, 2014, 3794–3801.
8. Surasani, S. R.; Parumala, S. K. R.; Peddinti, R. K. Diels-Alder Reactions of 4-Halo Masked o-Benzoquinones. Experimental and Theoretical Investigations. *Org. Biomol. Chem.* **2014**, 12, 5656–5668.
9. Luo, S. Y.; Jang, Y. J.; Liu, J. Y.; Chu, C. S.; Liao, C. C.; Hung, S. C. Carbohydrate-Templated Asymmetric Diels-Alder Reactions of Masked Ortho-Benzoquinones for the Synthesis of Chiral Bicyclo-[2.2.2]Oct-5-En-2-Ones. *Angew. Chemie - Int. Ed.* **2008**, 47, 8082–8085.
10. Lin, K. C.; Shen, Y. L.; Rao, N. S. K.; Liao, C. C. Intramolecular Diels-Alder Reactions of Brominated Masked o-Benzoquinones. A Detour Method to Synthesize Highly Functionalized Oxatricyclic [m.3.1.0] Ring Systems from 2-Methoxyphenols. *J. Org. Chem.* **2002**, 67, 8157–8165.
11. Gabrilidis, D.; Kalogiros, C.; Hadjirapoglou, L. P. Diels-Alder Reactions of Substituted Cyclohexa-2,4-Dienones with Alkenes and Alkynes. *Synlett* **2004**, No. 14, 2566–2569.
12. 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.

13. Georgopanou, E.; Martini, K. I.; Pantazis, P.; Pelagias, P.; Voulgari, P.; Hadjiarapoglou, L. P. Diels-Alder Cycloadditions of Masked o-Benzoquinones with Alkenes. *J. Org. Chem.* **2015**, *80*, 9682–9690.
14. Chittimalla, S. K.; Bandi, C.; Putturu, S.; Kuppusamy, R.; Boellaard, K. C.; Tan, D. C. A.; Lum, D. M. J. Access to 3-Arylindoles through a Tandem One-Pot Protocol Involving Dearomatization, a Regioselective Michael Addition Reaction, and Rearomatization. *European J. Org. Chem.* **2014**, *2014*, 2565–2575.
15. Reddy Parumala, S. K.; Peddinti, R. K. Reversal of Polarity in Masked o - Benzoquinones: Rapid Access to Unsymmetrical Oxygenated Biaryls. *Org. Lett.* **2013**, *15*, 3546–3549.
16. Parumala, S. K. R.; Surasani, S. R.; Peddinti, R. K. S-Arylation of Thiols with Masked o-Benzoquinones: Synthesis of Alkyl Aryl/Diaryl Sulfides. *New J. Chem.* **2014**, *38*, 5268–5271.
17. Liao, C. C.; Wei, C. P. Photochemistry of Masked O-Benzoquinones. A Novel Entry to Cyclopentenone Derivatives. *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 4553–4556.
18. Liao, C. C.; Peddinti, R. K. Masked O-Benzoquinones in Organic Synthesis. *Acc. Chem. Res.* **2002**, *35*, 856–866.
19. Liao, C. C. Masked o-Benzoquinone Strategy in Organic Synthesis: Short and Efficient Construction of *cis*-Decalins and Linear Triquinanes from 2-Methoxyphenols. *Pure Appl. Chem.* **2005**, *77*, 1221–1234.
20. Stang, P. J.; Zhdankin, V. V. Organic Polyvalent Iodine Compounds. *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 1126–1178.
21. Tohma, H.; Morioka, H.; Takizawa, S.; Arisawa, M.; Kita, Y. Efficient Oxidative Biaryl Coupling Reaction of Phenol Ether Derivatives Using Hypervalent Iodine(III) Reagents. *Tetrahedron* **2001**, *57*, 345–352.
22. Kiirti, L.; Herczegh, P.; Visy, J.; Simonyi, M.; Antus, S.; Pelter, A. New Insights into the Mechanism of Phenolic Oxidation with Phenyliodonium(in) Reagents. *J. Chem. Soc. - Perkin Trans. 1* **1999**, No. 4, 379–380.

23. Quideau, S.; Fabre, I.; Deffieux, D. First Asymmetric Synthesis of Orthoquinone Monoketal Enantiomers via Anodic Oxidation. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 4571–4573.
24. Pouységu, L.; Chassaing, S.; Dejugnac, D.; Lamidey, A. M.; Miqueu, K.; Sotiropoulos, J. M.; Quideau, S. Highly Diastereoselective Synthesis of Orthoquinone Monoketals through Λ^3 -Iodane-Mediated Oxidative Dearomatization of Phenols. *Angew. Chemie - Int. Ed.* **2008**, *47*, 3552–3555.
25. 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.
26. Domingo, L. R. Why Diels-Alder Reactions Are Non-Concerted Processes. *J. Chil. Chem. Soc.* **2014**, *59*, 2615–2618.
27. Hsu, D. S.; Hsu, P. Y.; Lee, Y. C.; Liao, C. C. Stereocontrolled Synthesis of Polyfunctionalized Cis-Decalins from 2-Methoxyphenols: Total Syntheses of ($\pm$)-Eremopetasidione, ($\pm$)-3 β -Angeloyloxyfuranoeremophilane, and ($\pm$)-3 β -Methacryloyloxyfuranoeremophilane. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 2554–2563.
28. Yaoita, Y.; Kikuchi, M. Eremopetasidione, a nor-Sesquiterpenoid from the Rhizomes of Petasites Japonicus. *Phytochemistry* **1994**, *37*, 1765–1766.
29. Nagano, H.; Tanahashi, Y.; Moriyama, Y.; Takahashi, T. New Furanoeremophilane Derivatives from Farfugium Japonicum Kitamura. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1973**, *46*, 2840–2845.
30. Bohlmann, F.; Suwita, A. Natürlich Vorkommende Terpen-Derivate, LVII. Weitere Furanoeremophilane Aus Othonna-Arten. *Chem. Ber.* **1976**, *109*, 1230–1238.
31. Hsu, D. S.; Rao, P. D.; Liao, C. C. Short and Efficient Route to Substituted Linear Triquinanes from 2-Methoxyphenols. *Chem. Commun.* **1998**, No. 17, 1795–1796.

32. Chen, C. H.; Rao, P. D.; Liao, C. C. Furans Act as Dienophiles in Facile Diels-Alder Reactions with Masked *o*- Benzoquinones [4]. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 13254–13255.
33. Juhl, M.; Tanner, D. Recent Applications of Intramolecular Diels–Alder Reactions to Natural Product Synthesis. *Chem. Soc. Rev.* **2009**, *38*, 2983–2992.
34. Hsiu, P. Y.; Liao, C. C. Novel Methodology for Stereocontrolled Synthesis of Cis-Decalins. *Chem. Commun.* **1997**, No. 12, 1085–1086.
35. Hsieh, M. F.; Peddinti, R. K.; Liao, C. C. Highly Selective and Facile Diels-Alder Reactions of Masked *o*-Benzoquinones with Pyrroles. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 5481–5484.
36. 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.
37. Lee, T. H.; Liao, C. C.; Liu, W. C. Stereocontrolled Syntheses of Cis-Decalin and Bicyclo[4.2.2]Dec-7-En-4-One Derivatives from 2-Methoxyphenols. First Examples of Two-Carbon Ring Expansion of 2-Vinylbicyclo[2.2.2]Octenols. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 5897–5900.
38. α) Hwang, J. T.; Liao, C. C. Synthesis of Angularly and Linearly Fused Triquinanes via the Common Intramolecular Diels-Alder Adduct of a Masked *o*-Benzoquinone. *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 6583–6586., β) Singh, V.; Thomas, B. *O*-Vanillyl Alcohol as a Synthetic Equivalent of 2-Methoxycyclohexa-2,4- Dienones: A Novel Synthesis of Linearly Fused Cis: Anti: Cis Tricyclopentanoids. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1992**, No. 17, 1211–1213.
39. Hsu, D. S.; Hsu, P. Y.; Liao, C. C. The First Total Synthesis of (±)-Eremopetasidione. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 263–265.
40. Cane, D. E.; Sohng, J.-K.; Williard, P. G. Isolation and Structure Determination of Pentalenolactones A, B, D, and F. *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 844.

41. Nakagawa, A.; Tomoda, H.; Hao, M. Van; Okano, K.; Iwai, Y.; Omura, S. Antiviral Activities of Pentalenolactones. *J. Antibiot. (Tokyo)*. **1985**, *38*, 1114–1115.
42. 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.
43. Liu, W.; Gu, Q.; Zhu, W.; Cui, C.; Fan, G.; Zhu, T.; Liu, H.; Fang, Y. Penicillones a and B, Two Novel Polyketides with Tricyclo [5.3.1.0^{3,8}] Undecane Skeleton, from a Marine-Derived Fungus *Penicillium Terrestre*. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 4993–4996.
44. Weng, C. H.; Hsu, D. S.; Liao, C. C. Application of Carbohydrate-Templated Asymmetric Diels-Alder Reaction to the Syntheses of Ent-Penicillones A and B. *J. Org. Chem.* **2016**, *81*, 11421–11426.
45. Wang, F. P.; Chen, Q. H. The C₁₉-Diterpenoid Alkaloids. *Alkaloids Chem. Biol.* **2010**, *69*, 1–577.
46. Yang, X.; Cheng, B.; Cheng, H.; Xu, L.; Wang, J. L. Rapid Construction of the Unique BCD Ring System of Tricyclo[6.2.1.0]Undecane in the C₁₉-Diterpenoid Alkaloid Aconitine. *Chinese Chem. Lett.* **2017**, *28*, 1788–1792.
47. Cheng, H.; Xu, L.; Chen, D. L.; Chen, Q. H.; Wang, F. P. Construction of Functionalized B/C/D Ring System of C₁₉- Diterpenoid Alkaloids via Intramolecular Diels-Alder Reaction Followed by Wagner-Meerwein Rearrangement. *Tetrahedron* **2012**, *68*, 1171–1176.

Συζήτηση-Αποτελέσματα

Στην παρούσα διατριβή, οι υποκατεστημένες ο-μεθοξυφαινόλες που χρησιμοποιήθηκαν ως αρχικά αντιδραστήρια προς σύνθεση των επιθυμητών κυκλοπροϊόντων παρασκευάστηκαν εργαστηριακά από εμπορικά διαθέσιμες ο-μεθοξυφαινόλες. Στη συνέχεια οι αρχικές ο-μεθοξυφαινόλες, μέσω οξειδωτικής αποαρωματοποίησης με DAIB, μετατρέπονταν *in situ* στα αντίστοιχα MOBs τους, τα οποία αμέσως αντιδρούσαν με διάφορα κυκλικά και αλειφατικά αλκένια προς τις επιθυμητές δικυκλο[2.2.2]οκτενόνες, μέσω της στρατηγικής *retro* Diels-Alder/ Diels-Alder, ή και της απλής Diels-Alder αντίδρασης, ανάλογα με τη δραστικότητα των προκύπτοντων MOBs από τις παρασκευαζόμενες μεθοξυφαινόλες.

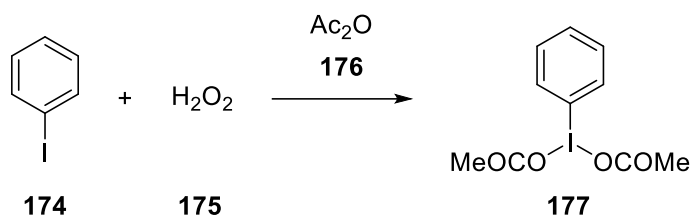
4) Παρασκευή πρώτων υλών

4.1) Σύνθεση των αρχικών αντιδραστηρίων

4.1.1) Σύνθεση του διακετόξυϊωδοβενζολίου 177

Τα αντιδραστήρια τρισθενούς ιωδίου(III) έχουν λάβει μεγάλη προσοχή λόγω της χρήσης τους ως οξειδωτικά και ηλεκτρονιόφιλα αντιδραστήρια τις τρεις τελευταίες δεκαετίες.¹ Χαρακτηριστικό οξειδωτικό αντιδραστήριο της κατηγορίας αυτής είναι το DAIB, το οποίο συντέθηκε για πρώτη φορά από τον Willgerodt το 1886, μέσω της αντίδρασης του ιωδοβενζολίου με μίγμα οξικού και υπεροξικού οξέος.² Το DAIB έχει πολλές εφαρμογές στην οργανική σύνθεση και χρησιμοποιείται πολύ συχνά στη βιομηχανία τροφίμων και φαρμάκων. Στην συγκεκριμένη περίπτωση, το διακετοξυϊωδιβενζόλιο **177** που χρησιμοποιήθηκε εδώ, παρασκευάστηκε εργαστηριακά με βάση τη μέθοδο που προτάθηκε από τον Pausaker το 1953,³ σύμφωνα με την οποία οξικός ανυδρίτης **176** και υπεροξειδίου του υδρογόνου

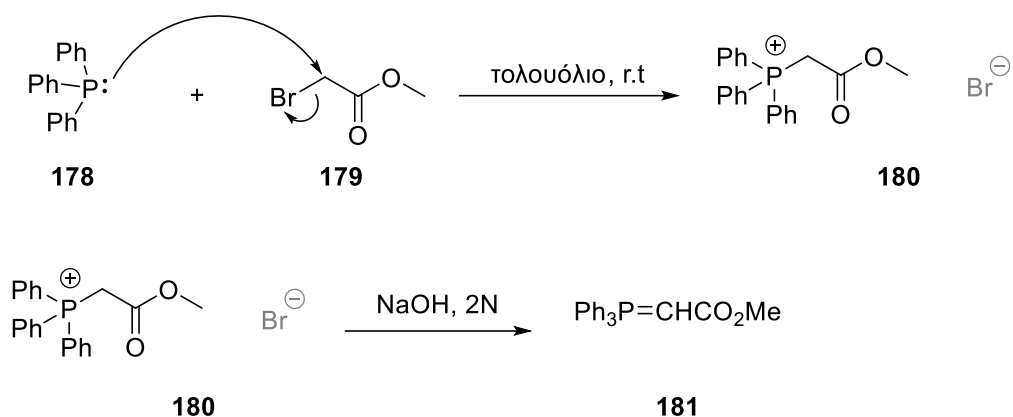
175 αντιδρούν εξώθερμα προς υπεροξείδιο διακετυλίου,⁴ το οποίο τελικά θα οξειδώσει το ιωδοβενζόλιο(I) **174** προς DAIB(III). Έτσι σχηματίζονται λευκοί κρύσταλλοι και λευκή κρυσταλλική σκόνη με απόδοση 95%. (Σχήμα 46)



Σχήμα 46: Παρασκευή του διακετόξυϊωδοβενζολίου **177**.

4.1.2) Σύνθεση του Καρβομεθοξυμεθυλενοτριφαινυλοφωσφορανίου **181**

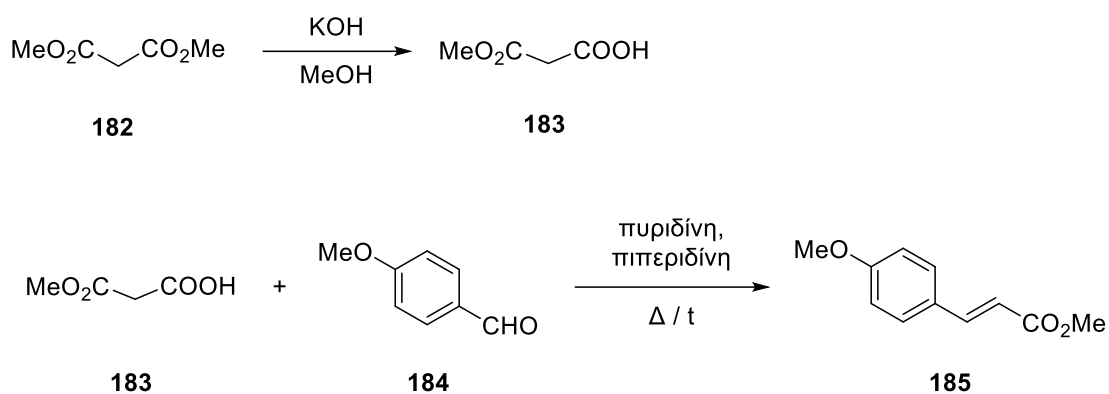
Τα υλίδια του φωσφόρου, τα οποία αποτελούνται από ένα κατιόν φωσφόρου και από ένα αρνητικά φορτισμένο άτομο απευθείας συνδεδεμένο με το κέντρο του, είναι εσωτερικά άλατα που χρησιμοποιούνται συνήθως ως βασικά ενδιάμεσα σε Wittig αντιδράσεις.⁵ Η δραστηριότητα του υλιδίου εξαρτάται από το κατά πόσο μεγάλο είναι το θετικό φορτίο του φωσφόρου. Στη συγκεκριμένη περίπτωση, χρησιμοποιήθηκε το φωσφοράνιο **181**, στο οποίο το θετικό φορτίο είναι ιδιαίτερα μεγάλο. Επίσης, λόγω της ύπαρξης του κενού *d* τροχιακού του φωσφόρου, όλα αυτά παίζουν ρόλο στη δραστηριότητα του υλιδίου αυτού ως αντιδραστήριο Wittig.⁶ Το φωσφοράνιο που χρησιμοποιήθηκε εδώ, παρασκευάστηκε με την ίδια μέθοδο που πραγματοποίησαν ο Isler και οι συνεργάτες του⁷, και είναι μια διαδικασία δύο σταδίων. Στο πρώτο στάδιο, μέσω σύγχρονης πυρηνόφιλης προσβολής του φωσφόρου της τριφαινυλοφωσφίνης **178** στον βρωμοξικό μεθυλεστέρα **179** προκύπτει το φωσφονιακό άλας **180**. Στο δεύτερο στάδιο μετά, πραγματοποιείται αποπρωτονίωση του άλατος με υδατικό διάλυμα καυστικού νατρίου. (Σχήμα 47) Η διαδικασία αυτή δίνει το φωσφοράνιο **181** που είναι λευκό στερεό με απόδοση 89%.



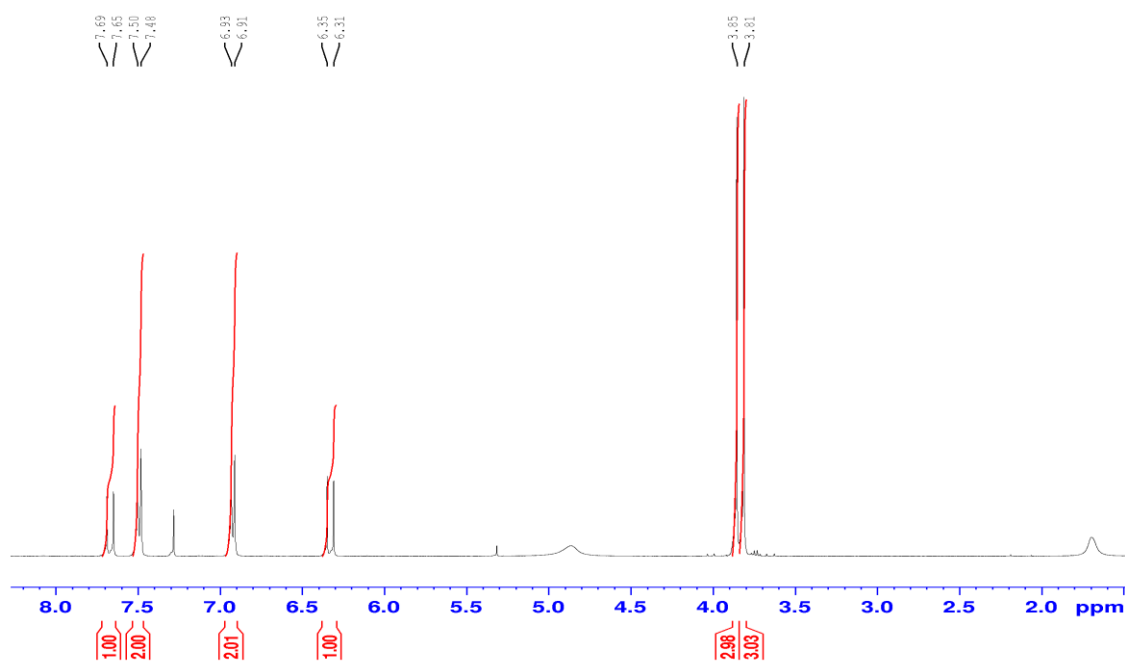
Σχήμα 47: Παρασκευή του φωσφορανίου **181**.

4.1.3) Σύνθεση του (3*E*)-(4-μεθοξυφαινύλο)ακρυλικού μεθυλεστέρα **185**

Ο ακρυλικός μεθυλεστέρας **185** συντέθηκε στο εργαστήριο. Η διαδικασία πραγματοποιείται σε δυο στάδια. (Σχήμα 48) Στο πρώτο στάδιο γίνεται υδρόλυση του μαλονικού διμεθυλεστέρα **182** από διάλυμα καυστικού καλίου σε μεθανόλη, σε θερμοκρασία δωματίου,⁸ προς σχηματισμό του 3-μεθοξυ-3-οξοπροπανοϊκού οξέος **183**, το οποίο χρησιμοποιείται στο δεύτερο στάδιο. Στη συνέχεια, το παραγόμενο προπανοϊκό οξύ **183** αντιδρά με τη 4-μεθοξυβενζαλδεΐδη **184** μέσω συμπήκνωσης Knoevenagel-Doebner,⁹ με βρασμό σε reflux με πιπεριδίνη και πυριδίνη, δίνοντας έτσι λευκό κρυσταλλικό στερεο με απόδοση 22%, το οποίο ταυτοποιείται με NMR. Ο παραγόμενος ακρυλικός μεθυλεστέρας **185** παρουσιάζει χαρακτηριστικές κορυφές στα 3.86 ppm και 3.81 ppm λόγω των μεθόξυ-ομάδων, στα 7.67 ppm και 6.33 ppm οι οποίες είναι διπλές κορυφές με κοινή σύζευξη $J = 16.0 \text{ Hz}$, αποδεικνύοντας την *trans* ισομέρεια των πρωτονίων αυτών μεταξύ τους. Τα βενζολικά πρωτόνια δίνουν χαρακτηριστικά σήματα στα 7.50 ppm και 6.92 ppm, αποδεικνύοντας το σύστημα AA'BB' των τεσσάρων πρωτονίων που έχουν. Οι υπόλοιπες ευρείες κορυφές είναι λόγω της πιθανής ύπαρξης υγρασίας στο δείγμα. (Εικόνα 17)



Σχήμα 48: Σύνθεση του ακρυλικού μεθυλεστέρα **185**.



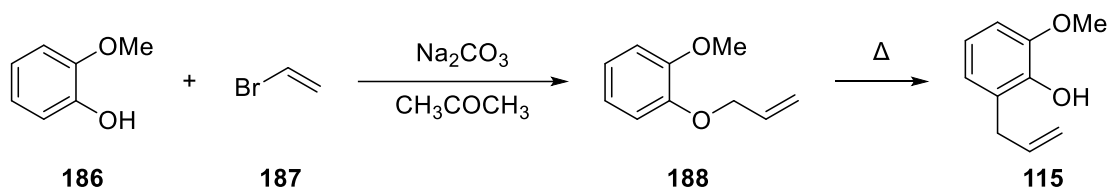
Εικόνα 17: Το φάσμα $^1\text{H-NMR}$ του μεθυλεστέρα **185**.

4.2) Σύνθεση των αρχικών μεθοξυφαινολών

4.2.1) Σύνθεση της 2-αλλυλο-6-μεθοξυφαινόλης 115

Γενικά η ο-μεθοξυφαινόλη αποτελεί πρόδρομη ένωση για την σύνθεση πολλών οργανικών μορίων, όπως π.χ. της ο-ευγενόλης.¹⁰ Η ο-ευγενόλη συνήθως απομονώνεται από το λάδι του αγριόκεδρου (*Juniperus oxycedrus*),¹¹ κατέχοντας αντιφλεγμονώδεις, αναλγησθητικές,¹² και αντιβακτηριδιακές ιδιότητες, ιδιαίτερα όταν δρα συνεργιστικά με άλλες δραστικές ουσίες.¹³ Όμως στη περίπτωση αυτή παρασκευάζεται εργαστηριακά μέσω μιας διαδικασίας δύο σταδίων.

Η ο-ευγενόλη **115** συντίθεται από την αντίδραση της γουαϊκόλης **186** με αλλυλοβρωμίδιο **187** μέσω πυρηνόφιλης υποκατάστασης,¹⁴ σε διαλύτη ακετόνη, παρουσία ανθρακικού καλίου. Ο αλλυλαιθέρας **188** που προκύπτει μετατρέπεται σε ο-ευγενόλη μέσω της μετάθεσης Claisen η οποία πραγματοποιείται κατά τον βρασμό του αλλυλαιθέρα στους 150 °C σε reflux για 25 ώρες (Σχήμα 49). Έτσι, προκύπτει η ο-ευγενόλη **115**, η οποία είναι ένα ελαιώδες κίτρινο υγρό, με απόδοση 48%.

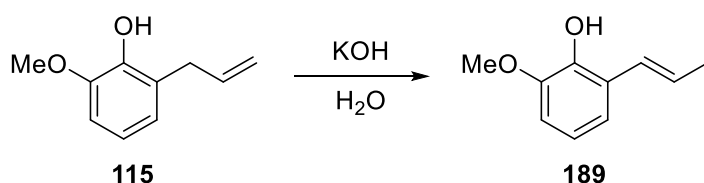


Σχήμα 49: Παρασκευή της ο-ευγενόλης 115.

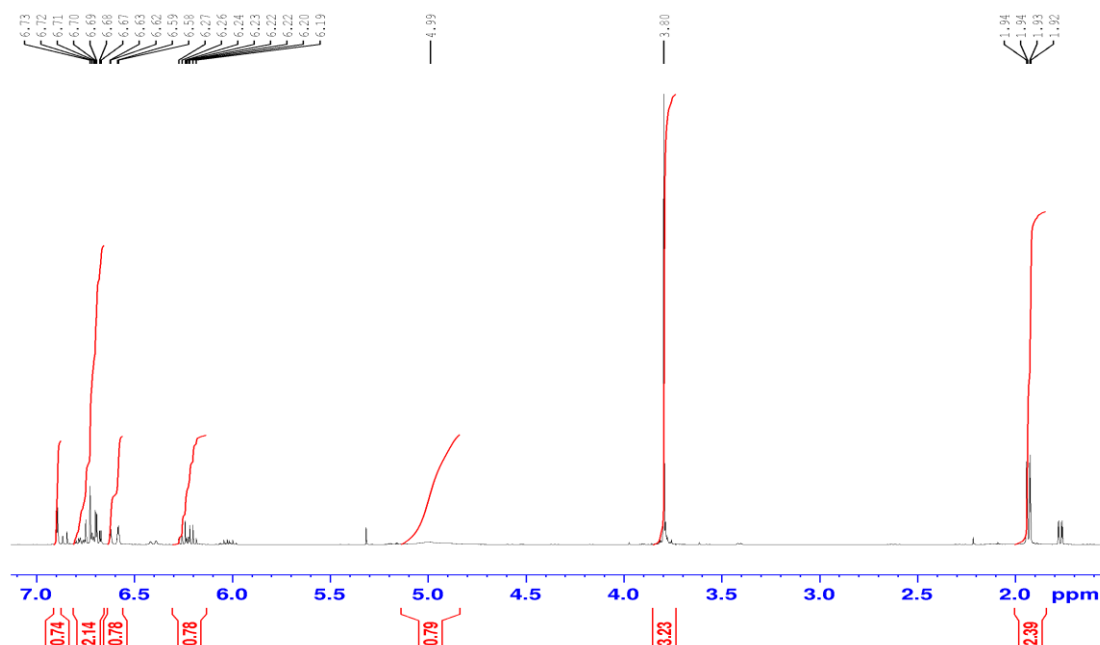
4.2.2) Παρασκευή της (2E)-μεθοξυ-6-(προπ-1-ενυλο)φαινόλης 189

Στη συνέχεια, η ο-ευγενόλη **115** ισομεριώνεται με θέρμανση (με υδρόλυση-αφυδάτωση) σε υδατικό διάλυμα καυστικού νατρίου προς ο-ισοευγενόλη **189**, και συγκεκριμένα στην *trans* μορφή της, δίνοντας έτσι κίτρινο κρυσταλλικό στερεό με απόδοση 66%. Η ένωση αυτή ταυτοποιείται με φασματοσκοπία NMR, όπου εμφανίζει χαρακτηριστικές κορυφές της μεθόξυ- και της μεθυλο-ομάδας στα 3.80

και στα 1.93 ppm αντίστοιχα, και μάλιστα η δεύτερη είναι διπλή αφού είναι γειτονικό με το ένα *trans*- πρωτόνιο, το οποίο δίνει πολλαπλή κορυφή στα 6.27-6.19 ppm. Το άλλο *trans* πρωτόνιο εμφανίζει σύζευξη $J = 15.8$ Hz, αποδεικνύοντας την ισομέρεια της φαινόλης. Το πρωτόνιο της υδροξυλομάδας εμφανίζει ευρεία χαμηλή κορυφή στα 4.99 ppm. Και τέλος, τα υπόλοιπα πρωτόνια του βενζολικού δακτυλίου εμφανίζουν κορυφές στα 6.90 ppm (διπλή, ένα πρωτόνιο) και στα 6.81 - 6.67 ppm ως πολλαπλή δυο πρωτονίων. Τέλος, ορισμένες μικρές κορυφές που εμφανίζονται από ~6-7ppm πιθανόν να οφείλονται στην παρουσία της αρχικής *ο*-ευγενόλης **115**, ενώ η διπλή κορυφή κοντά στα ~1.80 ppm πιθανόν να οφείλεται στην παρουσία του *cis*-ισομερούς της *ο*-ισοευγενόλης. (Εικόνα 18)



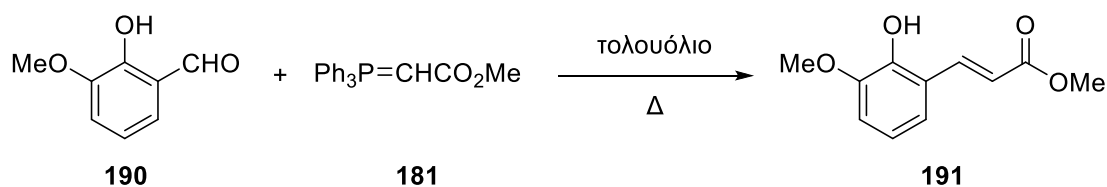
Σχήμα 50: Σύνθεση της *ο*-ισοευγενόλης **189**.



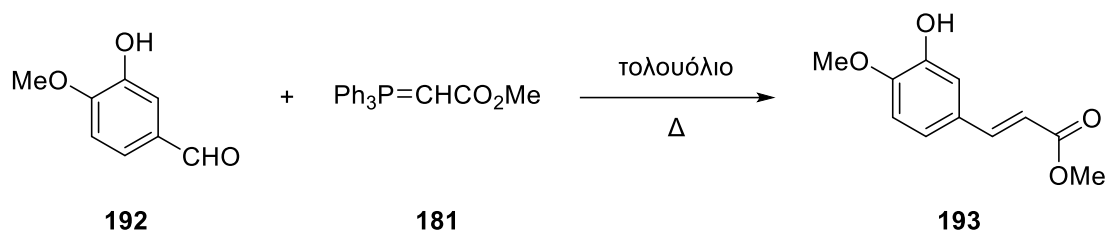
Εικόνα 18: Το φάσμα ^1H -NMR της *ο*-ισοευγενόλης **189**.

4.2.3) Σύνθεση των υποκατεστημένων μεθοξυφαινόλων 191-195

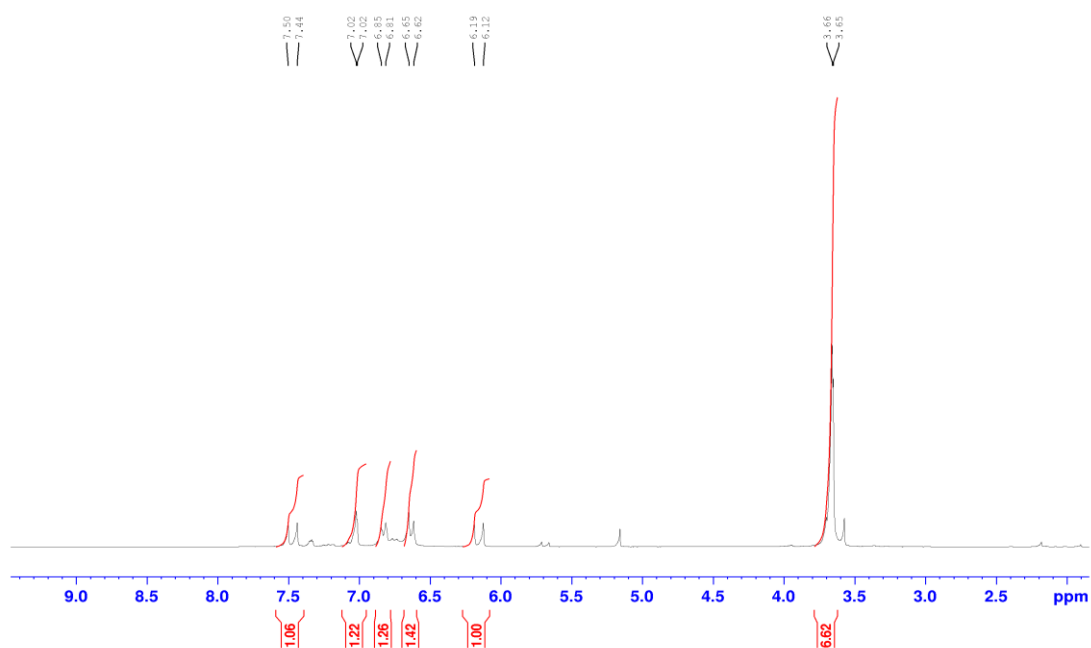
Η σύνθεση της αρχικής μεθοξυφαινόλης **191** έγινε εργαστηριακά μέσω αντίδρασης Wittig μεταξύ της ο-βανιλλίνης **190** με το φωσφοράνιο **181** σε reflux με τολουόλιο.¹⁵ Το προκύπτον τελικό προϊόν είναι υπόλευκη σκόνη με απόδοση 82% (Σχήμα 51). Με όμοιο τρόπο παρασκευάστηκαν και οι παρακάτω υποκατεστημένες μεθοξυφαινόλες **193** (32%) και **195** (15%) από τις αντίστοιχες αρχικές φαινόλες **192** και **194** αντίστοιχα (Σχήμα 52-53). Οι προκύπτουσες μεθοξυφαινόλες ταυτοποιούνται με φασματοσκοπία NMR. Για παράδειγμα, από το φάσμα της φαινόλης **193** (Εικόνα 19) παρατηρείται διπλή χαρακτηριστική κορυφή στα 3.66 ppm (6 πρωτόνια), που αντιστοιχεί στα αντίστοιχα πρωτόνια των μεθοξυ-ομάδων (διπλή λόγω γειννίας με *trans* πρωτόνιο). Οι διπλές κορυφές στα 6.17 και 7.48 ppm με σύζευξη $J \sim 16\text{Hz}$ αποδιδνούν την *trans* ισομέρεια των τελικών φαινόλων από την Wittig αντίδραση,¹⁵ η οποία ήταν και αναμενόμενη. Δεν παρατηρήθηκε σήμα στα ~10 ppm, οπότε η αρχική αλδεΐδη **192** αντέδρασε ποσοτικά. Αναλόγως αυτά ισχύουν και για τις υπόλοιπες παρασκευαζόμενες φαινόλες **191** και **195**. Ο λόγος για τον αποκλειστικό σχηματισμό του (*E*)-ισομερούς σε πολλές περιπτώσεις, όπως και εδώ, μπορεί να αποδοθεί στις δυσμενείς στερικές αλληλεπιδράσεις των ογκώδων υποκαταστατών και την υψηλή πολικότητά τους. Εάν ήταν σε *cis*-θέση μεταξύ τους στη μεταβατική κατάσταση, θα είχε ως αποτέλεσμα να αυξηθεί το ενεργειακό φράγμα της αντίδρασης, οπότε και να διασπάται στα αρχικά συστατικά της, το οποίο είναι ανεπιθύμητο.⁶



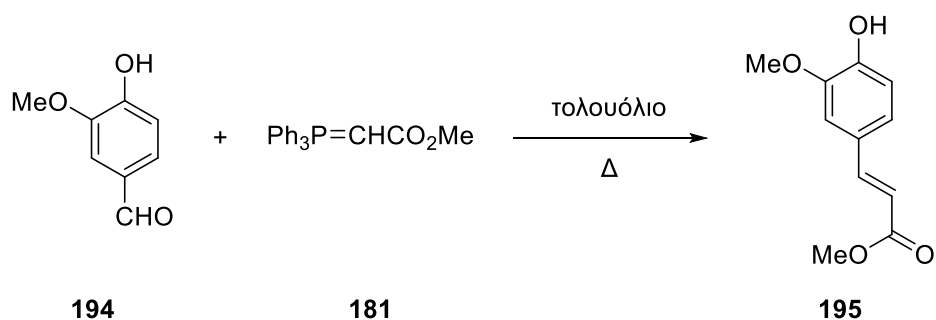
Σχήμα 51: Σύνθεση της μεθοξυφαινόλης **191**.



Σχήμα 52: Σύνθεση της μεθοξυφαινόλης **193**.



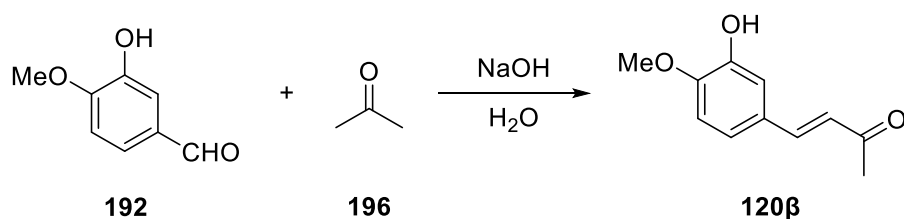
Εικόνα 19: Το φάσμα ¹H-NMR της μεθοξυφαινόλης **193**.



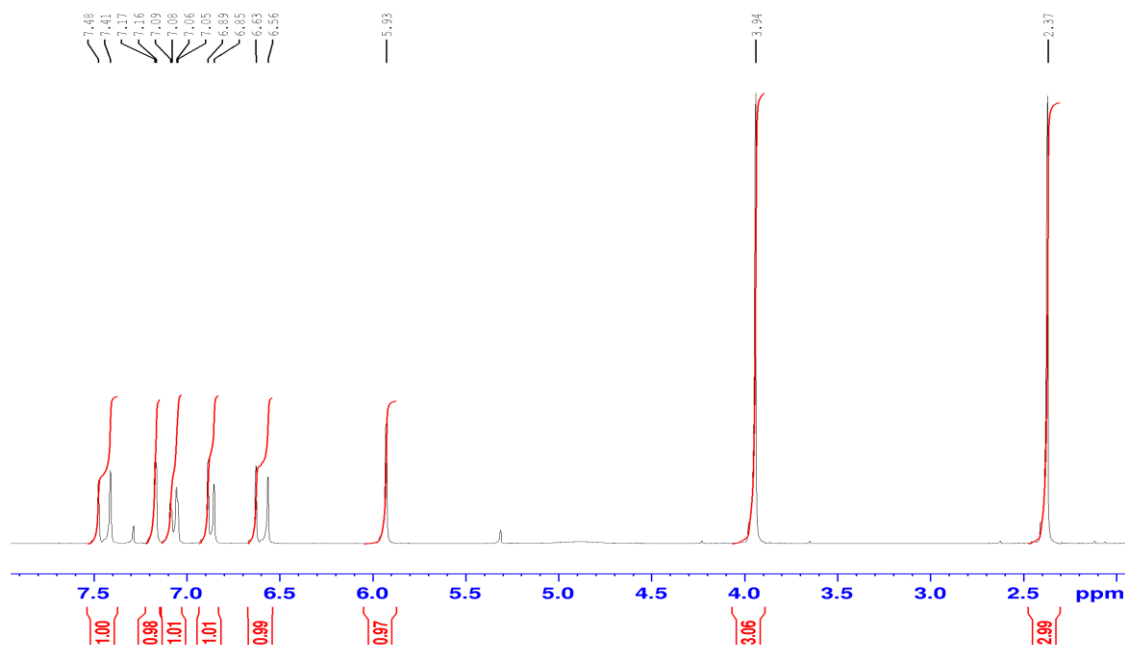
Σχήμα 53: Σύνθεση της μεθοξυφαινόλης **195**.

4.2.4) Σύνθεση της (4E)-(4-μεθοξυ-3-υδροξυφαινυλο)3-βουτεν-2-όνης 120β

Η συγκεκριμένη μεθοξυφαινόλη **120β**, είναι γνωστή στη βιβλιογραφία, και έχει αντιφλεγμονώδη δράση.¹⁶ Προκύπτει από συμπύκνωση Claisen-Schmidt¹⁷ (αλδολική συμπήκνωση) μεταξύ της βανιλίνης **192** με ακετόνη **196** σε υδατικό διάλυμα καυστικού νατρίου.¹⁸ Το τελικό προϊόν ταυτοποιείται με φασματοσκοπία NMR, το οποίο παρουσιάζει χαρακτηριστικές κορυφές στα 3.94 και 2.37ppm που αντιστοιχούν στα πρωτόνια της μεθοξυ- και της μεθυλο-ομάδας αντίστοιχα. Στα 7.47ppm και στα 6.60ppm υπάρχουν διπλές κορυφές με κοινή σύζευξη $J = 16.2\text{Hz}$, δείχνοντας έτσι την *trans* ισομέρεια της πλευρικής ομάδας. Δεν παρατηρείται η χαρακτηριστική κορυφή της αλδεϋδομάδας κοντά στα ~10 ppm, το οποίο επιβεβαιώνει την πλήρη κατανάλωση της βανιλίνης **192** προς τη τελική μεθοξυφαινόλη **120β**. (Εικόνα 20)



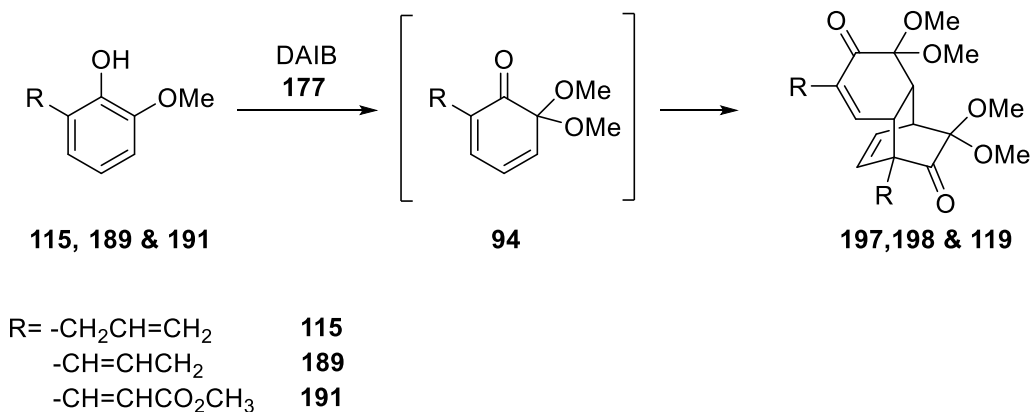
Σχήμα 54: Σύνθεση της μεθοξυφαινόλης **120β**.



Εικόνα 20: Το φάσμα ¹H-NMR της μεθοξυφαινόλης **120β**.

4.3) Παρασκευή διμερών

Η οξειδωση των *ο*-μεθοξυφαινολών **115**, **189**, **191** με το διακετοξυϊωδοβενζόλιο **177** σε μεθανόλη σε θερμοκρασία δωματίου (Σχήμα 55), οδηγεί στην απομόνωση των αντίστοιχων διμερών **197,198** και **119** με μέτριες ως καλές αποδόσεις. (Πίνακας 1)



Σχήμα 55: Δημιουργία των διμερών **119**, **197** και **198**.

Πίνακας 1: Αντίδραση^a των μεθοξυφαινολών **115**, **189** και **191** προς τα αντίστοιχα διμερή τους.

α/α	MOB	<u>Υποκαταστάτης</u>	Χρόνος (h)	Προϊόν	Απόδοση (%)
R					
1	94α	CH ₂ CH=CH ₂	1	119	54
2	94β	CH=CHCH ₂	20	197	70
3	94γ	CH=CHCO ₂ CH ₃	1	198	49

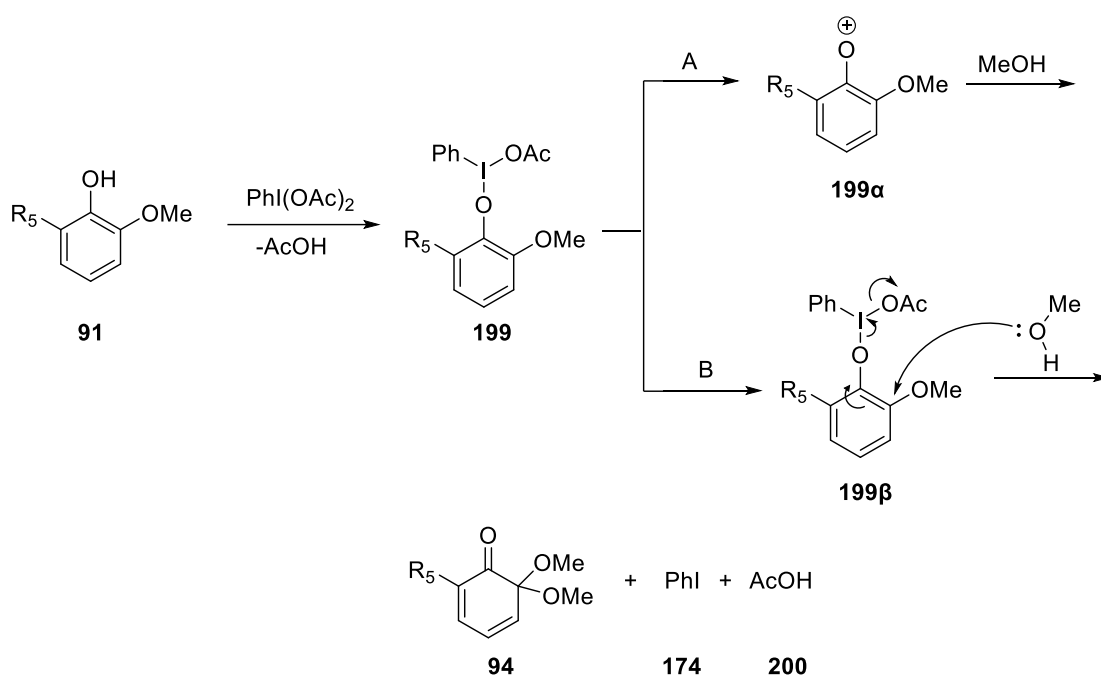
^a Όλες οι αντιδράσεις πραγματοποιήθηκαν με ανάδευση σε θερμοκρασία δωματίου των *ο*-μεθοξυφαινολών **115**, **189**, **191** (2.2 – 10.0 mmol) και διακετοξυϊωδοβενζολίου (2.4 – 10.7 mmol) σε διαλύτη μεθανόλη (20 - 70 mL), για τον απαιτούμενο χρόνο.

^b Χρόνος που απαιτείται για την πλήρη αντίδραση της *ο*-μεθοξυφαινόλης.

^c Απόδοση του προϊόντος έπεται είτε από χρωματογραφία στήλης, είτε από ανακρυστάλλωση.

Συνεπώς, για την δημιουργία αυτών, η οξείδωση των μεθοξυφαινολών προς MOBs που θα ακολουθήσει, πρωτίστως είναι μια διαδικασία δύο ηλεκτρονίων,

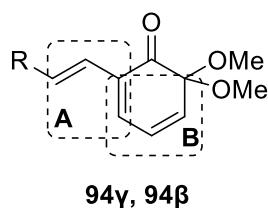
όπως ειπώθηκε και πιο πριν. Μπορεί να πραγματοποιηθεί είτε μέσω δημιουργίας επιδιαλυωμένου αρυλοοξωνιακού ενδιάμεσου **199α**, το οποίο παγιδεύεται από τον διαλύτη MeOH (Σχήμα 56, διαδρομή Α), είτε μέσω πυρηνόφιλης προσθήκης της μεθανόλης στο ενδιάμεσο **199β** όπως φαίνεται στη διαδρομή Β (Σχήμα 56).¹⁹ Και οι δύο διαδικασίες δίνουν τελικό MOB **94**, το οποίο στη συνέχεια θα αυτοδιμεριστεί όπως στο Σχήμα 55.



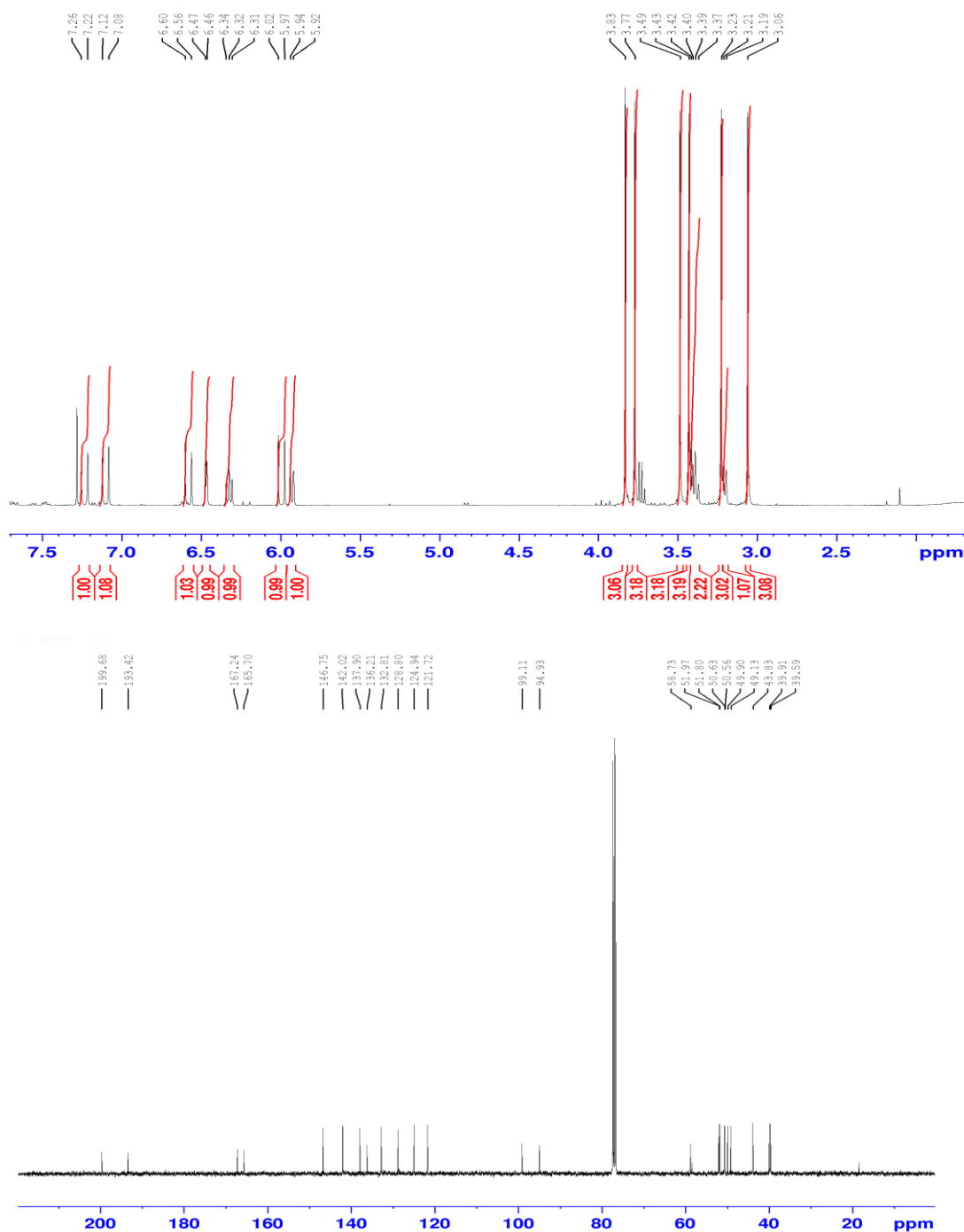
Σχήμα 56: Η οξείδωση της μεθοξυφαινόλης **91** προς MOB **94** μέσω διαδικασίας δύο ηλεκτρονίων.

Παρατηρώντας τις δομές των MOBs **94γ** και **94β**, βλέπουμε τα δύο διαφορετικά διενικά τμήματα **A** και **B** τα οποία έχουν τη δυνατότητα να συμπεριφερθούν ως διένια σε Diels–Alder αντιδράσεις (Εικόνα 21). Ωστόσο, σύμφωνα με την βιβλιογραφία,²⁰ μόνο η διενική υπομονάδα **B** θα συμμετέχει στην κυκλοποίηση λόγω του *s-cis* διενίου στο εσωτερικό του δακτυλίου, οπότε είναι και πιο αντιδραστική από την υπομονάδα **A** που βρίσκεται εσωτερικά-εξωτερικά του δακτυλίου, με αποτέλεσμα να οδηγεί σε πιο σταθερό ενδοκυκλικό κυκλοπροϊόν. Στην περίπτωση που τα MOBs αντιδρούν ως διενόφιλα, μόνο μέσω του διπλού δεσμού $\text{C}_3\text{--C}_4$ (Σχήμα 35) θα αντιδράσουν αποκλειστικά, παρά την ύπαρξη της ογκώδους είτε της προπένυλο- είτε της εστερικής ομάδας. Ο πιθανός λόγος για

αυτό είναι ότι ο διπλός δεσμός που συμμετέχει στην Diels-Alder αντίδραση είναι ένας διϋποκατεστημένος *cis* ενδοκυκλικός διπλός δεσμός, σε αντίθεση με τον υπάρχοντα ενδοκυκλικό τριυποκατεστημένο C₅-C₆ και τον εξωτερικό *trans*, διπλούς δεσμούς. Συμπερασματικά, αυτό σημαίνει ότι η πλευρική ομάδα των μεθοξυφαινολών δεν συμμετέχει καθόλου στις Diels-Alder κυκλοπροσθήκες, εφόσον δεν εμποδίζουν τον αυτοδιμερισμό μέσω στεreoχημικών φαινομένων.²¹ Ομοίως με αυτό τον τρόπο θα αντιδράσει και το MOB **94α**. Όλα αυτά επιβεβαιώθηκαν και φασματοσκοπικά. Για παράδειγμα από το φάσμα του ¹H-NMR του **198** (Εικόνα 22) φαίνονται τέσσερις χαρακτηριστικές διπλές κορυφές από 7.24- 6.00 ppm με κοινή σύζευξη *J* ~16 Hz (όπως και στο φάσμα του μονομερούς της **191**) που αντιστοιχούν σε *trans* ολεφινικά πρωτόνια, επιβεβαιώνει ότι η πλευρική αλυσίδα δεν συμμετέχει στην αντίδραση διμερισμού. Στο φάσμα ¹³C-NMR επίσης παρατηρούνται οι κορυφές των εστερικών καρβονυλίων στα 165.7 και 167.2 ppm, η κορυφή του καρβονυλίου που βρίσκεται σε συζυγία με το διπλό δεσμό στα 193.4 ppm και του δεύτερου καρβονυλίου στα 199.7 ppm, καθώς και οι χαρακτηριστικές κορυφές των κεταλικών ανθράκων που φέρουν τις μεθοξυ ομάδες στα 94.9 και 99.1 ppm, αντίστοιχα. Παρομοίως έτσι επιβεβαιώθηκε και το διμερές **197**, και αυτά τα αποτελέσματα συμφωνούν με την βιβλιογραφία.²¹



Εικόνα 21: Οι διενικές μονάδες **A** και **B**.

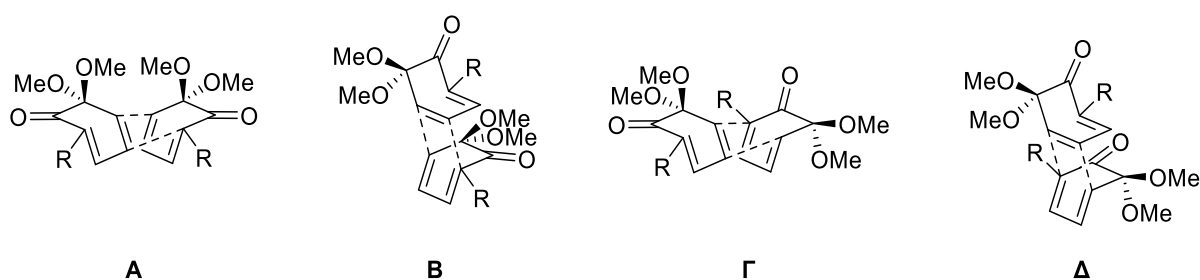


Εικόνα 22: Τα φάσματα ^1H -NMR και ^{13}C -NMR του διμερούς **198**.

Αναλόγως, φασματοσκοπικά ταυτοποιείται και το διμερές **119** του οποίου στη πλευρική ομάδα ο διπλός δεσμός βρίσκεται πιο μακριά από το εσωτερικό ενδοκυκλικό *s-cis* σύστημα. Είναι προφανές ότι η πλευρική ομάδα δεν συμμετέχει στην αντίδραση διμερισμού, το οποίο φαίνεται στο ^1H -NMR, όπου τα πρωτόνια

αυτής παρατηρούνται με τη μορφή πολλαπλών κορυφών στα 5.88 ppm (2 πρωτόνια), μιας πολλαπλής κορυφής στα 5.16 ppm (4 πρωτόνια), και των χαρακτηριστικών μεθυλενικών πρωτονίων στα 2.39 και 2.69 ppm. Επίσης παρατηρούνται οι τεσσέρις χαρακτηριστικές απλές κορυφές των μεθοξυ-ομάδων από τα 3.0-3.5 ppm, και όλα αυτά συμφωνούν επίσης με την βιβλιογραφία.²²

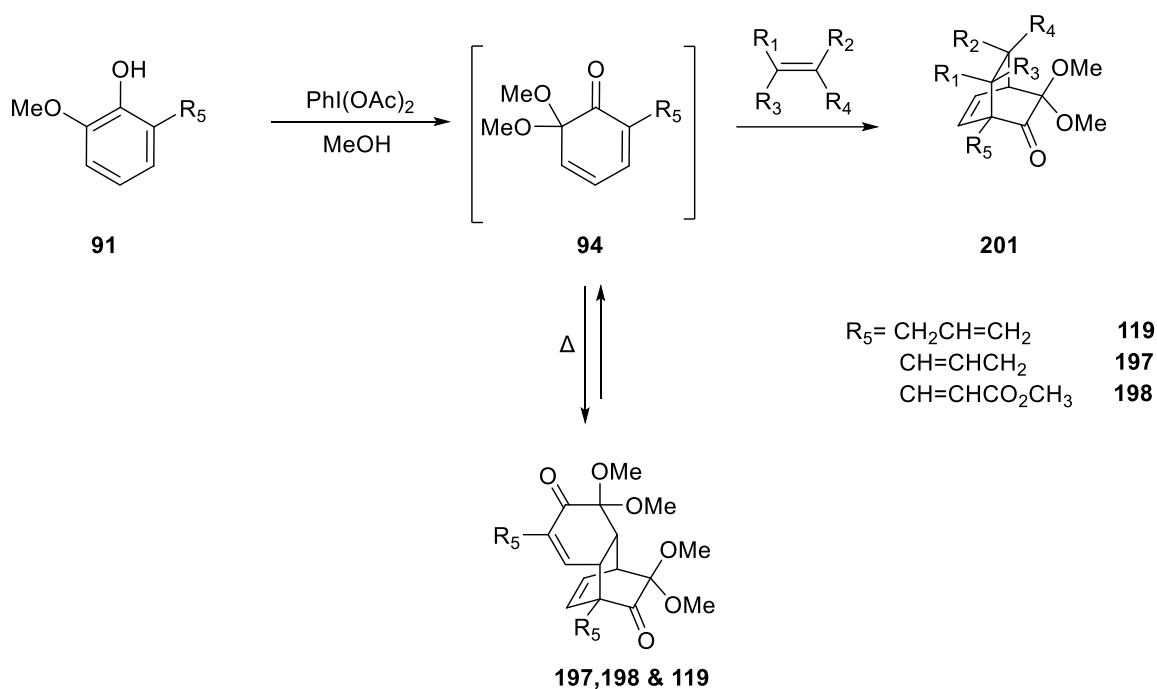
Τα διμερή που προέκυψαν είναι με απόλυτη τοπο- και στερεο-εκλεκτικότητα, παρά του ότι υπάρχουν τέσσερις πιθανές μεταβατικές καταστάσεις (Εικόνα 23). Όπως ειπώθηκε και πριν (Σχήμα 31), λόγω των μειωμένων στερεοχημικών αλληλεπιδράσεων και των αυξημένων δευτερογενών επικαλύψεων μεταξύ του διενίου και των μονήρων ζεύγων ηλεκτρονίων των μεθοξυ-ομάδων της διενόνης που δρα ως διενόφιλο ευνόησε τον *endo*-τρόπο διαδικασίας διμερισμού²³ (δομές **A** και **Γ**, Εικόνα 23). Η προτεινόμενη μεταβατική κατάσταση **A** που οδηγεί στα διμερή **197** και **119** έχει άξονα συμμετρίας C_2 , ενώ η μεταβατική κατάσταση **Γ** δεν είναι C_2 -συμμετρική. Η απώλεια αυτής της συμμετρίας σε αυτήν την μετάβαση έχει ως αποτέλεσμα να παρατηρούνται σημαντικές διαφορές στα μήκη δεσμών μεταξύ των δραστικών κέντρων των μονομερών **94**. Η σταθεροποίηση της C_2 -συμμετρικής μετάβασης κατάστασης **A** πιθανότατα προέρχεται από μια καλύτερη επικάλυψη των π ηλεκτρονίων μεταξύ των μονομερών **94**, μεγιστοποιώντας έτσι τις δευτερεύουσες αλληλεπιδράσεις.²²



Εικόνα 23: Οι τέσσερις πιθανές μεταβατικές καταστάσεις στον αυτοδιμερισμό του **94**.²²

5) Diels -Alder αντιδράσεις διμερών με διάφορα αλκένια

Οι δικυκλο[2.2.2]οκτενόνες αποτελούν βασικά δομικά συστατικά σε ποικιλία φυσικών προϊόντων.²⁴ Πρώτο βήμα σύνθεσης αυτών είναι η οξείδωση αρχικών 2-μεθοξυφαινολών, η οποία πραγματοποιείται παρουσία αλκοολών, όπως η μεθανόλη σε αυτήν την περίπτωση, με αποτέλεσμα να δημιουργούνται τα ηλεκτρονιοφιλικά ενδιάμεσα, δηλαδή οι 6-αλλυλο-2,2-διμεθοξυκυκλοεξα-3,5-διενόνες (MOBs) με υψηλή δραστηριότητα, οι οποίες μπορούν να παγιδευτούν μετά με περίσσεια διενοφίλων σε Diels-Alder αντιδράσεις με εξαιρετική στερεο- και τοπο-επιλεκτικότητα. Ωστόσο, όταν η αντίδραση αυτή γίνεται σε θερμοκρασία δωματίου, επειδή τα MOBs συμπεριφέρονται και ως διένια και ως διενόφιλα, οδηγεί στον σχηματισμό του διμερούς ως κύριο προϊόν, ενώ οι επιθυμητές δικυκλο[2.2.2]οκτενόνες συνθέτονται με πολύ μικρές αποδόσεις ή και καθόλου. Προκειμένου να αντιμετωπιστεί το πρόβλημα αυτό, εφαρμόζεται η στρατηγική συνθετική σειρά *retro* Diels-Alder/Diels-Alder για να προκύψουν τα επιθυμητά κυκλοπροϊόντα. (Σχήμα 57) Δηλαδή, πραγματοποιείται θέρμανση του μίγματος διμερούς και αλκενίου σε υψηλή θερμοκρασία (~110-230 °C) σε ανάλογο διαλύτη, προς αποσύνθεση σε μονομερή τα οποία *in situ* αντιδρούν με το αλκένιο.

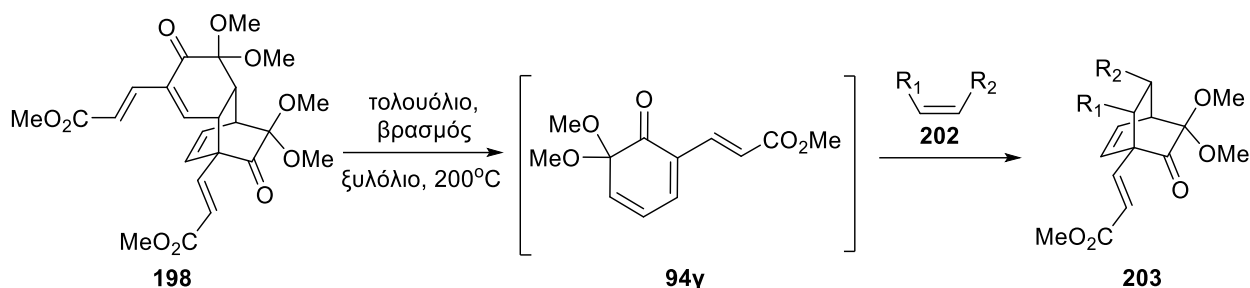


Σχήμα 57: Βάση της βιβλιογραφίας,²² σε θερμοκρασία δωματίου, πρέκνυταν κυρίως τα διμερή **197**, **198** & **119**, ενώ η σύνθεση των επιθυμητών προϊόντων **201** προέκυπταν σε πολύ μικρές αποδόσεις. Συγκεκριμένα, το διμερές **198** σε θερμοκρασία δωματίου προέκυπτε αποκλειστικά.

5.1) Diels-Alder αντιδράσεις της προστατευμένης ο-βενζοκινόνης **94γ** με διάφορα αλκένια

Στην συγκεκριμένη περίπτωση, για την σύνθεση των επιθυμητών κυκλοπροϊόντων, ακολουθήθηκε η σειρά αντιδράσεων tandem *retro* Diels-Alder/Diels-Alder σε μίγμα του διμερούς με περίσσεια διενοφίλων. Το μίγμα αυτό διαλυμένο σε τολουόλιο θερμάνθηκε σε συνθήκες reflux, είτε σε διαλύτη ξυλόλιο με θέρμανση στους ~200 °C σε κλειστό δοκιμαστικό σωλήνα με βαριά τοιχώματα, έως την πλήρη διάσπαση του διμερούς στα μονομερή του, τα οποία αντιδρούν αμέσως με την περίσσεια αλκενίων. Ως μοντέλο χρησιμοποιήθηκε το διμερές **198**, το οποίο πυρολύεται στο αρχικό του MOB **94γ**, και ως διένιο αντιδρά διαμοριακά με τα αλκένια **202**. (Σχήμα 58) Η αντίδραση αυτή ελεγχόταν μέσω TLC. Οι δικυκλο[2.2.2]οκτενόνες **203** απομονώθηκαν μέσω χρωματογραφίας στήλης με

μέτριες ως εξαιρετικές αποδόσεις (30-98%). Τα αποτελέσματα φαίνονται στον Πίνακα 2.



Σχήμα 58: Το διμερές **198** προς απόσπαση σε μονομερή του **94γ**, τα οποία *in situ* αντιδρούν με τα διενόφιλα **202**, είτε με βρασμό σε τολουόλιο, είτε με βρασμό σε ξυλόλιο σε κλειστό δοκιμαστικό σωλήνα.

Πίνακας 2: *Retro* Diels-Alder/Diels-Alder αντιδράσεις^α του διμερούς **198** με διϋποκατεστημένα αλκένια **202**.

α/α	Αλκένιο	Υποκαταστάτες		Συνθήκες αντίδρασης	Προϊόν	Απόδοση ^γ (%)
		R ₁	R ₂	Χρόνος ^β (h)		
1	202α	C ₆ H ₅	H	24	203α	98
2	202β	<i>p</i> -CH ₃ C ₆ H ₄	H	2	203β	61
3	202γ	<i>p</i> -ClC ₆ H ₄	H	23	203γ	72
4	202δ	COCH ₃	H	24	203δ	73
5	202ε^δ	CO ₂ CH ₃	H	4	203ε	69
6	202στ	<i>p</i> -NO ₂ C ₆ H ₄	H	3	203στ	85
7	202η	<i>m</i> -NO ₂ C ₆ H ₄	H	21.5	203η	63
8	202θ	C ₆ H ₄ CH ₂		21	203θ	96
9	202ι	1,8-C ₁₀ H ₆		22	203ι	67
10	202κ	C ₅ H ₆		23.5	203κ	30

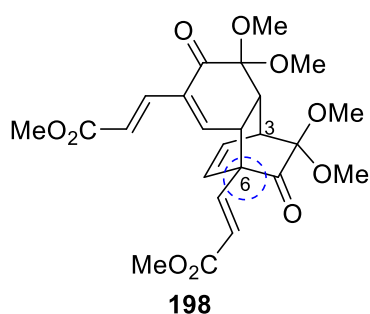
^αΑντίδραση του διμερούς (1.0 mmol) με διϋποκατεστημένα αλκένια (6.7 – 14.3 mmol), με βρασμό σε σφαιρική φιάλη σε διαλύτη τολουόλιο (10 ml), ή σε *ο*-ξυλόλιο (2ml) όμως όταν χρησιμοποιήθηκαν τα αλκένια **202ε^δ**.

^βΧρόνος που απαιτείται για την πλήρη αντίδραση του διμερούς, ελεγχόταν με TLC.

^γΑπόδοση της αντίδρασης μετά από χρωματογραφία στήλης.

^δΕδώ αντίστοιχα έγινε η αντίδραση του διμερούς (1.0 mmol) με διϋποκατεστημένο αλκένιο **202ε** (11.6 mmol), σε διαλύτη *ο*-ξυλόλιο (2 ml) στους 200°C για τον απαιτούμενο χρόνο.

Είναι γνωστό από την βιβλιογραφία²⁵ ότι οι περισσότερες *retro* Diels-Alder αντιδράσεις γίνονται σε κλειστό δοκιμαστικό σωλήνα στους ~200 °C. Στην εργασία αυτή (βλέπε Σχήμα 58), η *retro* αντίδραση του διμερούς **198** προς την προστατευμένη διενόνη **94γ** πραγματοποιείται επίσης αποτελεσματικά και σε διαλύτη τολουόλιο σε συνθήκες reflux, ενώ σε μόνο σε μια περίπτωση γίνονται σε ξυλόλιο υπό πίεση (σε κλειστό δοκιμαστικό σωλήνα, Πίνακας 2, Σειρά 5). Ο πιθανός λόγος που πραγματοποιείται επίσης σε τολουόλιο είναι ότι ο C₆ του διμερούς **198** περιτριγυρίζεται από τρεις π δεσμούς (συζυγιακό σύστημα), με αποτέλεσμα η ισχύς των δεσμών του C₆ να είναι μικρότερη. (Εικόνα 24) Επίσης, η ύπαρξη της εστερικής ομάδας στον συζυγιακό (ως προς *s-cis* εσωτερικό διένιο) υποκαταστάτη πιθανόν να παίζει και αυτή ρόλο στην μείωση της ισχύς των δεσμών του C₆. Σε διαφορετική περίπτωση όμως, δηλαδή στην αντίδραση με τον ακρυλικό μεθυλεστέρα **202ε** (Πίνακας 2, Σειρά 5), ο οποίος αποτελεί αρκετά δραστικό διενόφιλο,^{20,27} έγινε σε ξυλόλιο υπό πίεση, ώστε να χρησιμοποιηθεί σαν μέτρο σύγκρισης με τα υπόλοιπα αλκένια του Πίνακα 2, τα οποία αντέδρασαν με reflux σε τολουόλιο.



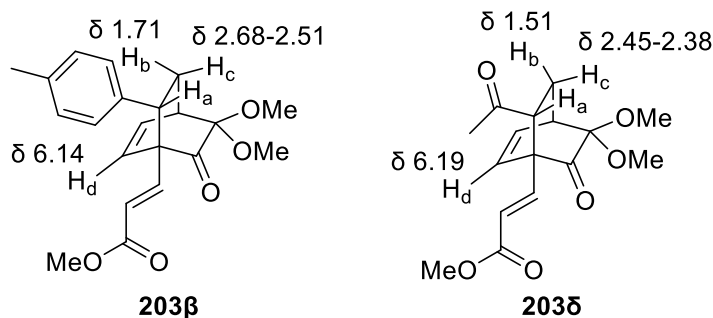
Εικόνα 24: Το διμερές **198**.

Παλαιότερα,³⁰ σε τέτοιου είδους *retro* Diels-Alder αντιδράσεις σε κλειστό δοκιμαστικό σωλήνα, χρησιμοποιούταν ως διαλύτης το μεσιτυλένιο (TBX). Ωστόσο, αυτό αντικαταστήθηκε από το *o*-ξυλόλιο λόγω του μικρότερου του σ. ζέσεως (*o*-ξυλόλιο b.p. 144-145°C, μεσιτυλένιο b.p. 164-165°C), που αυτό έχει ως αποτέλεσμα ότι στον κλειστό σωλήνα με το ξυλόλιο θα αναπτύσσονται μεγαλύτερες πιέσεις, οι οποίες ευνοούν τις Diels-Alder αντιδράσεις.²⁶

Όπως αναμενόταν, όλες οι κυκλοπροσθήκες Diels-Alder της διενόνης **94γ** με τα

διενόφιλα **202** σε reflux σε τολουόλιο έγιναν με εξαιρετική τοπο- και στερεο-εκλεκτικότητα, με εξίσου συγκρίσιμες, ή και καλύτερες αποδόσεις από το προϊόν **203ε** (Πίνακας 2, Σειρά 5) σε ξυλόλιο, ακόμη και με σχετικά φτωχά σε ηλεκτρόνια διενόφιλα,²⁷ όπως η μεθυλο-βινυλοκετόνη **202δ** (Πίνακας 2, Σειρά 4) (73% απόδοση). Επίσης, η διενόνη **94γ** αντέδρασε αποτελεσματικά με τη μη αρωματική κυκλοεπτατριενόνη **202κ** (Πίνακας 2, Σειρά 10), η οποία αποτελεί ένα καλό αντιδρών ως 2π ή ως 6π σύστημα σε διάφορες κυκλοπροσθήκες.²⁸ Οπότε μπορεί να χρησιμοποιηθεί ως καλό διενόφιλο σε [4+2] κυκλοπροσθήκες με MOBs, όπως και εδώ, αντιδρώντας με την διενόνη **94γ**, δίνοντας έτσι προϊόν **203κ** με 30% απόδοση, και μάλιστα με *endo* ισομέρεια.²⁹

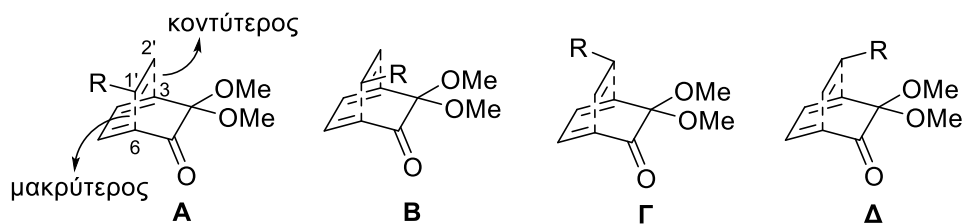
Οι δομές όλων των προϊόντων προσθήκης ταυτοποιήθηκαν φασματοσκοπικά με ¹H-NMR, ¹³C-NMR και IR. Για παράδειγμα, από το φάσμα ¹H-NMR του προϊόντος **203β** φαίνονται οι χαρακτηριστικές απλές κορυφές των μεθοξυομάδων από 3.66 - 3.38 ppm του πλευρικού υποκαταστάτη, και της μέθυλοομάδας στα 2.29 ppm. Επίσης, λόγω της αποπροστασίας του μεθυλενικού πρωτονίου H_c της γέφυρας από τις μεθοξυ-ομάδες, εμφανίζει σήμα από 2.62-2.68ppm, ενώ το μεθυλενικό πρωτόνιο H_b εμφανίστηκε στα 1.71 ppm. Ωστόσο, το σήμα του H_a εμφανίστηκε στα ~3.30ppm λόγω του ανισοτροπικού φαινομένου από την καρβονυλομάδα του δακτυλίου, με αποτέλεσμα την μεγαλύτερη αποπροστασία του σε σχέση με τα υπόλοιπα πρωτόνια της γέφυρας. Τα μεθυλενικά αυτά πρωτόνια εκφράζουν συζεύξεις $J_{(H_a-H_b)} = 6.6\text{Hz}$ και $J_{(H_a-H_c)} = 13.4\text{Hz}$, εκφράζοντας την *trans* και *cis* σχέση μεταξύ τους αντίστοιχα, αποδεικνύοντας έτσι και την στερεοχημεία του προϊόντος αυτού. Στο ¹³C-NMR φάσμα διακρίνονται οι χαρακτηριστικές κορυφές των ανθράκων των καρβονυλομάδων στα 166.1 και 197.9 ppm της γέφυρας και της πλευρικής ομάδας αντίστοιχα, των μεθόξυ ομάδων στα 49.9 και 50.5 ppm, η κορυφή του κεταλικού άνθρακα που φέρει τις δύο μεθοξυ ομάδες στα 94.0 ppm, του καρβονυλικού άνθρακα στα 202.4 ppm του δακτυλίου, καθώς και οι κορυφές των αρωματικών και ολεφινικών ανθράκων στην περιοχή 123.2-143.8 ppm. (Εικόνα 25, **203β**, βλέπε Παράρτημα) Αναλόγως αυτά ισχύουν και για το προϊόν **203δ** (Εικόνα 25, **203δ**), όπως για τα υπόλοιπα προϊόντα **203**.



Εικόνα 25: Τα χαρακτηριστικά σήματα ¹H-NMR των **203β** και **203δ**.

Σύμφωνα με την βιβλιογραφία²², η ύπαρξη των σημάτων *ROESY* μεταξύ των πρωτονίων της ακετυλο-ομάδας στη γέφυρας με το ολεφινικό H_d, (Εικόνα 27, **203δ**) αποδεικνύουν την *endo* ισομέρεια του προϊόντος **203δ**, και αναλόγως αυτό ισχύει και για τα υπόλοιπα προϊόντα **203**.

Γενικά, όπως ειπώθηκε και πριν, τα προκύπτοντα προϊόντα από τις Diels-Alder αντιδράσεις, εκφράζουν υψηλή τοπο- και στερεο-εκλεκτικότητα, όπως για παράδειγμα τα προαναφερόμενα προϊόντα **203**, τα οποία αποδείχθη και μέσω NMR φασματοσκοπίας. Εξ αρχής υπάρχουν τέσσερα πιθανές μεταβατικές καταστάσεις, (Εικόνα 26) αλλά μόνο ένα ισομερές σχηματίζεται ως τελικό προϊόν. Η συγκεκριμένη αυτή ισομέρεια μπορεί να εξηγηθεί μέσω των δευτερογενών ηλεκτρονιακών αλληλεπιδράσεων του πλευρικού υποκαταστάτη με τον υποκαταστάτη του διενοφίλου.^{31,20} Επίσης, οι ανταγωνιστικές στεरिकές αλληλεπιδράσεις που αναπτύχθηκαν στις μεταβατικές καταστάσεις **B** και **Δ** μεταξύ του υποκαταστάτη του διενοφίλου και των μεθοξυ-ομάδων του κλειστού δακτυλίου του MOB, αποσταθεροποιούν την *exo* προσέγγιση, ευνοώντας έτσι τις *endo* μεταβατικές καταστάσεις **A** και **Γ**. Από την θεωρία FMO και από *ab initio* υπολογισμούς³¹ προβλέπεται ότι η *ortho-endo* μεταβατική κατάσταση **A** είναι πιο σταθερή από τη *meta-endo* **Γ**, λόγω της μικρότερης ενέργειας του.²³ Οι υπολογισμοί προτείνουν επίσης ότι η συγκεκριμένη κυκλοπροσθήκη είναι μία μη σύγχρονη διαδικασία, αφού ο σχηματισμός του δεσμού C₃-C_{2'} είναι ταχύτερος από αυτόν του δεσμού C₆-C_{1'} (Εικόνα 26)



Εικόνα 26: Οι τέσσερις πιθανές μεταβατικές καταστάσεις της κυκλοπροσθήκης της διενόνης **94** με διάφορα διενόφιλα.

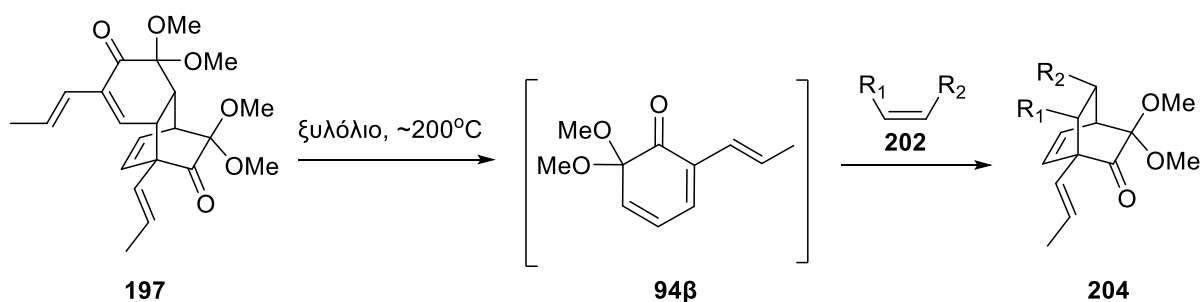
Τέλος, επιχειρήθηκε η κυκλοπροσθήκη του κινναμωνικού μεθυλεστέρα **185** στις ίδιες συνθήκες όπως με τα υπόλοιπα αλκένια **202**. Παρά του ότι εξίσου αναμενόταν επιθυμητά κυκλοπροϊόντα, δεν προέκυψαν τελικά μετά από έλεγχο με φασματοσκοπία $^1\text{H-NMR}$, κάτι που πιθανόν να οφείλεται στην *trans* δομή του διενόφιλου και των στερικών φαινομένων που ασκεί στη διενόνη **94γ** στη μεταβατική κατάσταση.

5.2) Diels-Alder αντιδράσεις της προστατευμένης ο-βενζοκινόνης **94β** με διάφορα αλκένια

Ομοίως και εδώ, δοκιμάστηκε η αντίδραση του διμερούς **197** με το στυρόλιο **202α**, διαλυμένα σε τολουόλιο να αντιδράσουν σε reflux, προκύπτοντας το επιθυμητό κυκλοπροϊόν προϊόν **204α** με 32% απόδοση. Σε αυτή την περίπτωση χρησιμοποιήθηκε ως μέτρο σύγκρισης το στυρόλιο **202α**, διότι είναι πολύ καλός δότης ηλεκτρονίων (απαραίτητο στις ανάστροφης ηλεκτρονιακής απαίτησης Diels-Alder αντιδράσεις, όπως εδώ) σε σχέση με άλλα αλκένια, όπως για παράδειγμα οι βινυλοαιθέρες,³² οπότε έχει και μεγάλη δραστηριότητα και γι'αυτό χρησιμοποιούταν συχνά στη βιβλιογραφία.³³ Μετά η ίδια αντίδραση επιχειρήθηκε σε ο-ξυλόλιο σε κλειστό δοκιμαστικό σωλήνα στους $\leq 200\text{ }^\circ\text{C}$, δίνοντας το επιθυμητό κυκλοπροϊόν **204α** με αρκετά μεγαλύτερη απόδοση 64%. Ο πιθανότερος λόγος της είναι ότι η επιπλέον πίεση από τους ατμούς του διαλύτη στην αντίδραση στο κλειστό σύστημα, παίζει θετικό ρόλο στην ταχύτητα της

αντίδρασης Diels-Alder,²⁶ όπως ειπώθηκε και πιο πριν. Οπότε εξαιτίας της μεγαλύτερης απόδοσης, χρησιμοποιήθηκε αυτή η τεχνική και στις αντιδράσεις του διμερούς **197** με τα παρακάτω αλκένια **202**. (Σχήμα 59) Να σημειωθεί ότι τα προϊόντα και από τις δύο τεχνικές ταυτοποιήθηκαν με ¹H-NMR, ¹³C-NMR, τα οποία συμπίπτουν σχεδόν και με την βιβλιογραφία.³⁴

Έτσι, μέσω της σειράς tandem *retro* Diels-Alder αντιδράσεων, η προστατευμένη ο-βενζοκινόνη **94β**, που παράγεται από την θερμόλυση του διμερούς **197** σε ο-ξυλόλιο σε κλειστό σωλήνα στους ~200 °C, αντιδρά με διάφορα αλκένια και οδηγεί στα αντίστοιχα Diels-Alder κυκλοπροϊόντα **204** με πολύ καλές αποδόσεις, όπως φαίνεται στον Πίνακα 3. Η εξουδετέρωση του διμερούς έως πλήρους παραγωγής σε προϊόν ελεγχόταν μέσω TLC. Οι δικυκλο[2.2.2]οκτενόνες **204** απομονώθηκαν μέσω χρωματογραφίας στήλης σε μικρές έως πολύ καλές αποδόσεις (13-90%), όπως φαίνονται στον Πίνακα 3.



Σχήμα 59: Το διμερές **197** προς απόσπαση σε μονομερή του **94β**, τα οποία *in situ* αντιδρούν με τα διενόφιλα **202**, με βρασμό σε ο-ξυλόλιο σε κλειστό δοκιμαστικό σωλήνα.

Πίνακας 3: *Retro* Diels-Alder/Diels-Alder αντιδράσεις^α του διμερούς **197** με διϋποκατεστημένα αλκένια **202**.

α/α	Αλκένιο	Υποκαταστάτες		Συνθήκες αντίδρασης	Προϊόν	Απόδοση ^γ (%)
		R ₁	R ₂	Χρόνος ^β (h)		
1	202α	C ₆ H ₅	H	20	204α	64
2	202β	<i>p</i> -CH ₃ C ₆ H ₄	H	2	204β	90
3	202ε	CO ₂ CH ₃	H	5	204ε	38
4	202ι	1,8-C ₁₀ H ₆		1	204ι ^δ	61
5	202λ	CO ₂ CH ₃	CO ₂ CH ₃	2.5	204λ ^δ	13

^αΑντίδραση του διμερούς (0.98 – 1.0 mmol) με διϋποκατεστημένα αλκένια (6.6 – 11.7 mmol), με βρασμό σε κλειστό δοκιμαστικό σωλήνα σε *ο*-ξυλόλιο (2ml) στους 190-210°C.

^βΧρόνος που απαιτείται για την πλήρη αντίδραση του διμερούς, ελεγχόταν με TLC.

^γΑπόδοση της αντίδρασης μετά από χρωματογραφία στήλης.

^δΕδώ είναι η απόδοση μετά από χρωματογραφία στήλης και μετά από ανακρυστάλλωση (οξικό αιθυλεστέρα-εξάνιο).

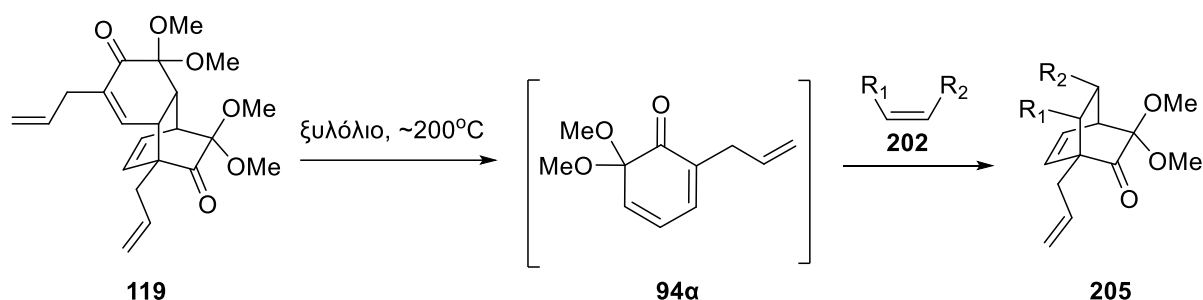
Το στυρόλιο **202α** (Πίνακας 3, *Σειρά 1*) αντέδρασε με το MOB **94β** και έδωσε το κυκλοπροϊόν **204α** ως το μοναδικό ισομερές με απόδοση 64%. Ομοίως, τα ηλεκτρονιοδοτικά αλκένια **202β** και **202ι** (Πίνακας 3, *Σειρές 2 & 4*) οδήγησαν στην αποκλειστική παραγωγή των **204β** και **204ι** με απόδοση 90% και 61% αντίστοιχα. Τα ηλεκτρονιακά φτωχά διενόφιλα, όπως ο ακρυλικός μεθυλεστέρας **202ε** και ο μηλεϊνικός διμεθυλεστέρας **202λ** (Πίνακας 3, *Σειρές 3 & 5*) δοκιμάσθηκαν επίσης και έδωσαν τα αναμενόμενα προϊόντα **204ε** και **204λ** με μικρότερες σχετικά αποδόσεις 38% και 13% αντίστοιχα, μάλλον λόγω της μη καλής καθαρότητας του αρχικού διμερούς **197** (πιθανή ύπαρξη ισομερών), ή και λόγω της μη καλής απομόνωσης των προϊόντων. Σε όλα τα προϊόντα, όπως αναμενόταν, και σύμφωνα με την βιβλιογραφία,³⁴ τα προϊόντα έχουν υψηλή τοπο- και στερεο-εκλεκτικότητα με *ortho-endo* ισομέρεια.

Όλα τα προϊόντα **204** ταυτοποιήθηκαν με ¹H-NMR, ¹³C-NMR, IR και HRMS φάσματα. Για παράδειγμα, από το φάσμα ¹H-NMR του **204ε** προϊόντος, διακρίνονται οι χαρακτηριστικές κορυφές των τριών μεθοξυ-ομάδων στα 3.59, 3.34 και 3.43 ppm, καθώς και ξεχωριστή απορρόφηση της μέθυλο-ομάδας στα 1.79 ppm από την πλευρική ομάδα αντίστοιχα. Τα τέσσερα αλειφατικά

πρωτόνια, εμφανίζονται με τη μορφή μιας διπλής-διπλής-διπλής κορυφής στα 1.67 ppm (1 πρωτόνιο), μιας επίσης πολλαπλής κορυφής σε δ 2.40 – 2.29 ppm (1 πρωτόνιο), μιας διπλής-διπλής-διπλής κορυφής στα 2.96 ppm (1 πρωτόνιο) και μιας πολλαπλής στα 3.20 - 3.17 ppm (1 πρωτόνιο), με χαρακτηριστικές συζεύξεις $J = 6.7$ και 12.7 Hz εκφράζοντας την *trans* και *cis* σχέση μεταξύ τους. Τα ολεφινικά υδρογόνα με τη μορφή μιας τριπλής κορυφής στα 6.55 ppm με $J = 7.6$ Hz (1 πρωτόνιο), δυο πολλαπλών κορυφών στα ~6.13 ppm (1 πρωτόνιο) και στα ~5.66 ppm (από 1 πρωτόνιο) και μιας διπλής κορυφής στα 5.75 ppm με $J = 16.3$ Hz (1 πρωτόνιο) αντίστοιχα, επιβεβαιώνοντας έτσι την *trans* ισομέρεια της πλευρικής αλυσίδας. Στο ^{13}C -NMR φάσμα διακρίνεται τα σήματα των καρβονυλομάδων στα 199.4 και 173.6 ppm, των μεθόξυ-ομάδων στα 51.6 - 49.9 ppm, η κορυφή του κεταλικού άνθρακα που φέρει τις δύο μεθοξυ ομάδες στα 94.0 ppm, καθώς και οι κορυφές των αρωματικών και ολεφινικών ανθράκων στην περιοχή 134.1 - 125.5 ppm. (Παράρτημα) Οι υπόλοιπες μικρότερες κορυφές που εμφανίζονται και στα δύο φασματα οφείλονται πιθανών στο αρχικό διμερές. Αναλόγως αυτά ισχύουν και για τα υπόλοιπα προϊόντα **204**.

5.3) Diels-Alder αντιδράσεις της προστατευμένης ο-βενζοκινόνης **94α** με διάφορα αλκένια

Με ανάλογο τρόπο, το MOB **94α** που παράγεται από την πυρόλυση του διμερούς της ο-ευγενόλης **119** σε ο-ξυλόλιο σε κλειστό δοκιμαστικό σωλήνα στους ~200 °C, αντιδρά με κυκλικά και άκυκλα αλκένια και οδηγεί στα αντίστοιχα Diels-Alder κυκλοπροϊόντα **205** όπως φαίνεται στον Πίνακα 4.



Σχήμα 60: Το διμερές **119** προς απόσπαση σε μονομερή του **94a**, τα οποία *in situ* αντιδρούν με τα διενόφιλα **202**, με βρασμό σε ξυλόλιο σε κλειστό δοκιμαστικό σωλήνα.

Πίνακας 4: *Retro* Diels-Alder/Diels-Alder αντιδράσεις^α του διμερούς **119** με διϋποκατεστημένα αλκένια **202**.

α/α	Αλκένιο	Υποκαταστάτες		Συνθήκες αντίδρασης	Προϊόν	Απόδοση ^γ (%)
		R ₁	R ₂	Χρόνος ^β (h)		
1	202κ	C ₅ H ₆		23	205κ	23
2	202λ	CO ₂ CH ₃	CO ₂ CH ₃	24	205λ	72

^αΑντίδραση του διμερούς (0.98 – 1.0 mmol) με διϋποκατεστημένα αλκένια (7.2 – 11.1 mmol), με βρασμό σε κλειστό δοκιμαστικό σωλήνα σε *ο*-ξυλόλιο (2ml) στους 200-210°C.

^βΧρόνος που απαιτείται για την πλήρη αντίδραση του διμερούς, ελεγχόταν με TLC.

^γΑπόδοση της αντίδρασης μετά από χρωματογραφία στήλης.

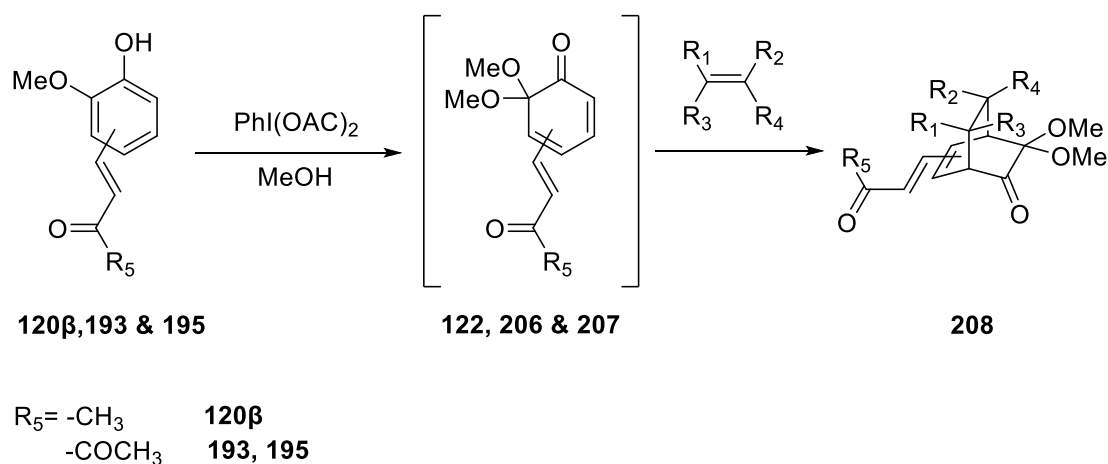
Η κυκλοεπτατριενόνη **202κ** έδωσε προϊόν **205κ** (Πίνακας 4, *Σειρά 1*) με 23% απόδοση, ενώ ο ηλεκτρονικά φτωχότερος διμεθυλεστέρας **202λ** έδωσε το **205λ** (Πίνακας 4, *Σειρά 2*) με 72% απόδοση. Οι διαφορές στις αποδόσεις, αλλά και στους χρόνους που φαίνονται στον Πίνακα 4, (αναλόγως και στους **Πίνακες 2** και **3**), αποδεικνύουν την διαφορετική δραστικότητα των συμμετεχόντων διενόφιλων.²⁵

Όπως πάντα τα προϊόντα **205** έχουν ταυτοποιηθεί με ¹H-NMR, ¹³C-NMR και HRMS φάσματα. Το φάσμα ¹H-NMR του **205λ** προϊόντος, διακρίνονται οι χαρακτηριστικές απλές κορυφές των τεσσάρων μεθοξυ-ομάδων στα 3.57, 3.55, 3.29 και 3.25 ppm. Τα πέντε αλειφατικά υδρογόνα, εμφανίζονται με τη μορφή μιας πολλαπλής κορυφής στα 3.54 ppm (1 πρωτόνιο), μιας πολλαπλής κορυφής στα 3.44-3.39 ppm (1 πρωτόνιο), μια διπλής κορυφής στα 3.20 ppm (1 πρωτόνιο) με

χαρακτηριστική σύζευξη $J = 11.2$ Hz λόγω της *cis* ισομέρειας των πρωτονίων της γέφυρας. Τα μεθυλениκά πρωτόνια της πλευρικής ομάδας δίνουν σήμα στα 2.43 και 2.28 ppm. Τα πέντε ολεφινικά υδρογόνα φαίνονται με τη μορφή μιας πολλαπλής κορυφής στα 6.48-6.42 ppm (1 πρωτόνιο), μιας διπλής κορυφής στα 5.86 ppm με $J = 8.1$ Hz (1 πρωτόνιο) και δυο πολλαπλών σημάτων από τα 5.78-4.95 ppm για τα υπόλοιπα τρία πρωτόνια. Στο ^{13}C -NMR φάσμα διακρίνονται τα σήματα των τριών καρβονυλομάδων στα 199.4, 171.7 και 170.9 ppm, των μεθοξυ-ομάδων στα 51.9-49.9 ppm, η κορυφή του κεταλικού άνθρακα που φέρει τις δύο μεθοξυ ομάδες στα 93.4 ppm, και τέλος οι κορυφές των ολεφινικών ανθράκων στην περιοχή 133.1-118.5 ppm. (Παράρτημα) Έτσι αναλόγως ταυτοποιείται και το προϊόν **205λ**.

6) Diels-Alder αντιδράσεις μονομερών με διάφορα αλκένια

Στην προκειμένη περίπτωση, ακολουθείται μια διαφορετική στρατηγική για την σύνθεση των επιθυμητών δικυκλο[2.2.2]οκτενονών, αντί της *retro* Diels-Alder/ Diels-Alder της προηγούμενης ενότητας, μιας και τα αρχικά MOBs που χρησιμοποιούνται εδώ είναι σχετικά πιο σταθερά από αυτά που αναφέραμε, τα οποία και χρησιμοποιήθηκαν στην διμερική τους μορφή που είναι και η πιο σταθερή. Σε αυτή την περίπτωση, όπως και στην προηγούμενη, πρώτο βήμα σύνθεσης αυτών είναι η οξείδωση αρχικών 2-μεθοξυφαινολών, η οποία πραγματοποιείται σε διαλύτη μεθανόλη, με αποτέλεσμα να δημιουργούνται τα ηλεκτρονιοφιλικά ενδιάμεσα, δηλαδή οι 6-αλλυλο-2,2-διμεθοξυκυκλοεξα-3,5-διενόνες (MOBs). Ταυτόχρονα γίνεται η προσθήκη αλκενίων προς σύνθεση των επιθυμητών προϊόντων ώστε τα σχηματιζόμενα MOBs να αντιδράσουν *in situ* με αυτές. Ωστόσο, επειδή οι συγκεκριμένες προστατευμένες βενζοκινόνες που χρησιμοποιούνται βρέθηκαν με TLC να είναι σχετικά σταθερές σε θερμοκρασία δωματίου, το μίγμα της αντίδρασης μπαίνει σε κλειστό δοκιμαστικό σωλήνα με βαριά τοιχώματα προς θέρμανσή τους σε υψηλή θερμοκρασία (110-150 °C), με αποτέλεσμα να προκύπτουν τα επιθυμητές δικυκλο[2.2.2]οκτενονές.²⁰ (Σχήμα 61)

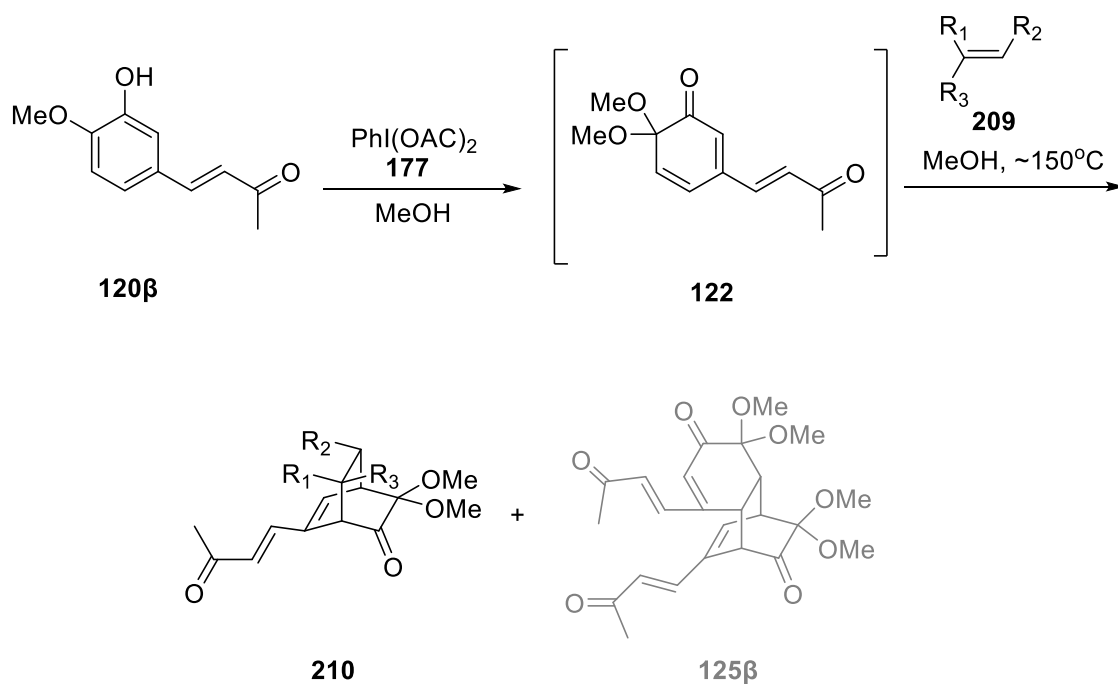


Σχήμα 61: Η μετατροπή των 2-μεθοξυφαινόλων **120β**, **193** και **195** προς τα αντιστοιχα MOBs τους, τα οποία αντιδρούν *in situ* με διάφορα αλκένια προς επιθυμητές δικυκλο[2.2.2]οκτενόνες **208**.

Ένας ακόμη λόγος που δεν χρησιμοποιείται η προηγούμενη στρατηγική σειρά αντιδράσεων είναι ότι έχει βρεθεί τα διμερή των 4-υποκατεστημένων και 5-υποκατεστημένων MOBs, όπως για παράδειγμα της διενόνης **122**, που χρησιμοποιείται εδώ ως μοντέλο, είναι πολύ σταθερά στους ~200 °C, ακόμη και για εκτεταμένες περιόδους θέρμανσης.^{20,22}

6.1) Diels-Alder αντιδράσεις της προστατευμένης ο-βενζοκινόνης **122** με διάφορα αλκένια

Αρχικά, σε διάλυμα μεθοξυφαινόλης **120β** σε μεθανόλη, προστέθηκε στάγδην μίγμα αλκενίου **209** και DAIB **177**, ώστε η σχηματιζόμενη διενόνη **122** να αλληλεπιδράσει *in situ* με τα αλκένια **209**. Επειδή όμως η διενόνη **122** είναι πιο σταθερή, οπότε και εντοπίζεται και με TLC σε θερμοκρασία δωματίου, το προκύπτον μίγμα θερμάνθηκε στους ~143-153 °C σε κλειστό δοκιμαστικό σωλήνα με βαριά τοιχώματα, έως την πλήρη αντίδραση του μονομερούς **122**, η οποία και ελεγχόταν μέσω TLC. (Σχήμα 62) Οι δικυκλο[2.2.2]οκτενόνες **210** απομονώθηκαν μέσω χρωματογραφίας στήλης από μικρές έως σχετικά καλές αποδόσεις (11-56%). Τα αποτελέσματα φαίνονται στον Πίνακα 5.



Σχήμα 62: Η μεθοξυφαινόλη **120β** προς οξείδωσή της σε **122**, η οποία *in situ* αντιδρά με τα διενόφιλα **209**. Το προκύπτον μίγμα στη συνέχεια μεταφέρεται και βράζει σε κλειστο δοκιμαστικό σωλήνα.

Πίνακας 5: Diels-Alder αντιδράσεις^α της διενόνης **122** με τα αλκένια **209**.

α/α	Αλκένιο	Υποκαταστάτες			Συνθήκες αντίδρασης		Απόδοση ^γ (%)
		R ₁	R ₂	R ₃	Χρόνος ^β (min)	Προϊόν	
1	209α	C ₆ H ₅	H	H	30	210α	39
2	209β	<i>p</i> -CH ₃ C ₆ H ₄	H	H	30	210β	37
3	209γ	COCH ₃	H	H	30	210γ	56
4	209δ	C ₆ H ₄ CH ₂		H	20	210δ	56
5	209ε	1,8-C ₁₀ H ₆		H	45	210ε	39
6	209στ	CO ₂ CH ₃	H	CH ₃	30	210στ	11

^αΌλες οι αντιδράσεις διεξήχθησαν με την προσθήκη ενός διαλύματος φαινόλης **120β** (0.89-0.94 mmol) σε μεθανόλη (10 mL) σε διάλυμα διακετοξυϊδοβενζολιουλίου (1.2-1.6 mmol) και αλκενίου **209** (7.2-14.9 mmol) σε μεθανόλη (10 mL).

^βΧρόνος που απαιτείται για την πλήρη κατανάλωση της διενόνης **122**, ελεγχόταν με TLC.

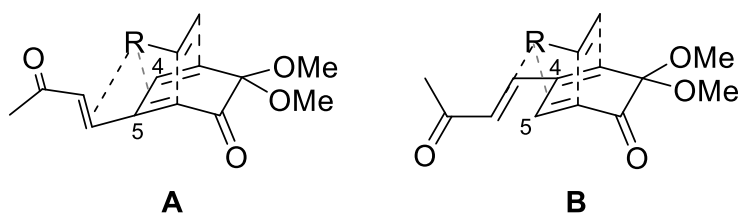
^γΑπόδοση της αντίδρασης μετά από χρωματογραφία στήλης.

Η αντίδραση της διενόνης **122** με διάφορα αλκένια, έχει πραγματοποιηθεί και σε θερμοκρασία δωματίου, όμως προέκυπταν τα επιθυμητά κυκλοπροϊόντα με μικρές αποδόσεις, που λόγω της ανταγωνιστικότητας του αυτοδιμερισμού, το διμερές **125β** προέκυπτε πάντα σε αρκετά μεγαλύτερες αποδόσεις. Επίσης, οι αντιδράσεις αυτές δοκιμάστηκαν και με θέρμανση σε κλειστό δοκιμαστικό σωλήνα στους 110 °C αμέσως μετά την προσθήκη των αλκενίων και του DAIB. Αυτό είχε ως αποτέλεσμα την βελτίωση της απόδοσης των επιθυμητών δικυκλο[2.2.2]οκτενονών, καθώς και πάλι προέκυπτε το διμερές **125β** σε εξίσου σημαντική απόδοση.²⁰ Γι' αυτό εδώ πραγματοποιήθηκαν οι αντιδράσεις στους ~150 °C με την ελπίδα να προκύψουν ακόμη μεγαλύτερες αποδόσεις των διδικυκλο[2.2.2]οκτενονών **210**. Για παράδειγμα, δοκιμάστηκε η αντίδραση του MOB **122** με το στυρόλιο **209α** (Πίνακας 5, Σειρά 1), αφού όπως αναφέραμε είναι πολύ καλός δότης ηλεκτρονίων,³² όπου αμέσως μετά την προσθήκη του μίγματος της περίσσειας αλκενίου **209α** και DAIB **177** σε μεθανόλη στο διαλυμα της μεθοξυφαινόλης **120β** με μεθανόλη, το προκύπτον μίγμα μπήκε σε κλειστό δοκιμαστικό σωλήνα και θερμάνθηκε στους ~145-150 °C, και όντως προέκυψε το διαστερομερές **210α** με μεγαλύτερη απόδοση στα 39% (με την προηγούμενη μέθοδο έβγαινε στα 25%²⁰). Η αντίδραση με το αλκένιο **209β** (Πίνακας 5, Σειρά 2) που είναι επίσης καλός δότης ηλεκτρονίων έδωσε επίσης παρόμοια απόδοση στα 37%. Επιπλέον, ακόμη και με ηλεκτρονιακά φτωχα διενόφιλα όπως το **209γ** (Πίνακας 5, Σειρά 3) προέκυψε εξίσου μέτρια απόδοση στα 56%. Η αντίδραση της διενόνης με λιγότερο δραστικά διενόφιλα, όπως το **209δ** και το **209ε** (Πίνακας 5, Σειρές 4 & 5), έγιναν αποτελεσματικά, δίνοντας επίσης αποδόσεις στα 56% και 37% αντίστοιχα. Στην περίπτωση όμως του διϋποκατεστημένου α-μεθυλοακρυλικού μεθυλεστέρα **209στ** (Πίνακας 5, Σειρά 6), προέκυψε σημαντικά μικρότερη απόδοση σε σχέση με τα προηγούμενα στα 11%, πιθανώς λόγω επιπροσθέτων στερικών παρεμποδίσεων στη μεταβατική κατάσταση παρουσία του μέθυλο υποκαταστάτη του αλκενίου στον C₁, καθώς και πιθανότερα να μη έγινε καλύτερη απομόνωση του προϊόντος με τη χρωματογραφία στήλης.

Εξαιτίας της σχετικής δραστηριότητας του MOB **122**, και σύμφωνα με την βιβλιογραφία,²⁰ αναμενόταν να προκύψει και το σχετικό διμερές της (Σχήμα 62). Στις περισσότερες όμως περιπτώσεις του Πίνακα 5, δεν προέκυπτε πάντα το σχετικό διμερές **125β**. Η συγκεκριμένη διενόνη, αφού είναι σχετικά σταθερή σε

θερμοκρασία δωματίου, από ότι φαίνεται συμμετέχει καλύτερα σε Diels-Alder αντιδράσεις με υψηλότερη θερμοκρασία και πίεση με τα επιθυμητά διενόφιλα σε περίσσεια,²³ με αποτέλεσμα να μην προλαβαίνει πάντα να σχηματιστεί το διμερές του σε μεγάλο βαθμό.

Όπως είναι δεδομένο από την βιβλιογραφία, τα προϊόντα των Diels-Alder αντιδράσεων χαρακτηρίζονται για την υψηλή τόπο- και στερεο-εκλεκτικότητά τους, κάτι που επιβεβαιώνεται και σε αυτή την περίπτωση. Σε συνδυασμό με την [Εικόνα 26](#), υποθέτουμε ότι οι δευτερογενείς αλληλεπιδράσεις μεταξύ του πλευρικού υποκαταστάτη με το διενόφιλο συνεισφέρουν επίσης στην *ortho-endo* προσθήκη. Πιο αναλυτικά, ο καρβονυλικός C₁ της 2,4-κυκλοεξαδιενόνης κατευθύνει την *ortho* προσθήκη εξαιτίας της σταθεροποίησης των δευτερευόντων τροχιακών αλληλεπιδράσεων που αναπτύσσονται στη μεταβατική κατάσταση. Υποθέτουμε ότι αναπτύχθηκαν δευτερογενείς αλληλεπιδράσεις μεταξύ του υποκαταστάτη R του διενόφιλου και του υποκαταστάτη που βρίσκεται στον C₅ της 2,4-κυκλοεξαδιενόνης **122**, καθώς και μεταξύ του υποκαταστάτη R (κυρίως εάν έχει διπλούς δεσμούς) και του αναπτυσσόμενου διπλού δεσμού C₅-C₄ της διενόνης ([Εικόνα 27, A](#)). Ομοίως, υποθέτουμε ότι αυτά ισχύουν και όταν ο πλευρικός υποκαταστάτης βρίσκεται στον C₄ της διενόνης ([Εικόνα 27, B](#)). Σε συνδυασμό με την *syn* κατεύθυνση λόγω των μεθοξυ-ομάδων, το τελικό *ortho-endo* διαστερομερές είναι αναμενόμενο.²⁰



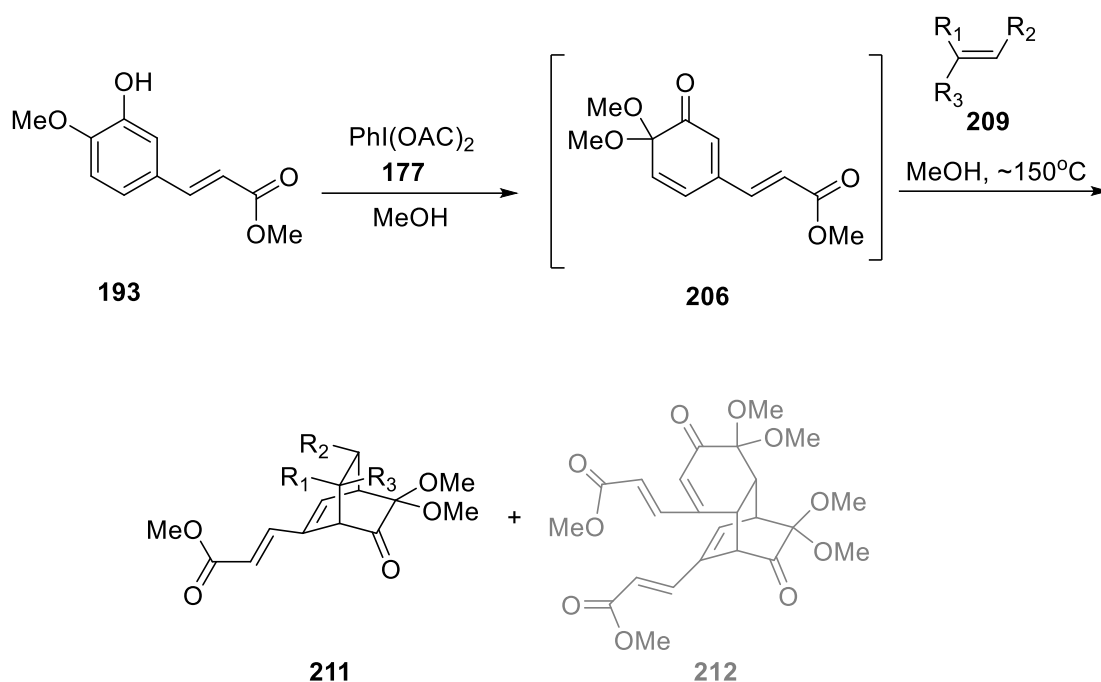
Εικόνα 27: Οι πιθανές δευτερογενείς αλληλεπιδράσεις που αναπτύσσονται στην μεταβατική κατάσταση.

Τα προϊόντα **210** ταυτοποιήθηκαν φασματοσκοπικά με ταυτοποιήθηκαν με ¹H-NMR, ¹³C-NMR και HRMS. Ως παράδειγμα, από ανάλυση του φάσματος ¹H-NMR του **210β** προϊόντος, φαίνονται οι χαρακτηριστικές απλές κορυφές των μεθοξυ-ομάδων από 3.41 και 3.34ppm της διενόνης, και των μέθυλο-ομάδων στα 2.26

και 2.17 ppm. Τα ακετυλενικά πρωτόνια της γέφυρας εμφανίζουν μετατοπίσεις στα 3.49-3.44ppm (1 πρωτόνιο), 2.59 - 2.49ppm (1 πρωτόνιο) 2.34 - 2.30 (1 πρωτόνιο) και 1.66ppm (1 πρωτόνιο), τα οποία εκφράζουν συζεύξεις $J = 6.4$ και 13.5Hz , τονίζοντας την *trans* και *cis* σχέση μεταξύ τους αντίστοιχα, αποδεικνύοντας έτσι και την στερεοχημεία του προϊόντος αυτού. Στο ^{13}C -NMR φάσμα διακρίνονται οι χαρακτηριστικές κορυφές των ανθράκων των καρβονυλομάδων στα 220.8 και 198.6 ppm της διενόνης και της πλευρικής ομάδας αντίστοιχα, των μεθοξυ ομάδων στα 50.4 και 49.9 ppm, η κορυφή του κεταλικού άνθρακα που φέρει τις δύο μεθοξυ ομάδες στα 93.8 ppm, όπως και οι κορυφές των αρωματικών και ολεφινικών ανθράκων στην περιοχή 140.7-126.3 ppm. (Παράρτημα) Αναλόγως αυτά ισχύουν και για τα υπόλοιπα προϊόντα **210**.

6.2) Diels-Alder αντιδράσεις της προστατευμένης ο-βενζοκινόνης 206 με διάφορα αλκένια

Ομοίως με το προηγούμενο, πραγματοποιήθηκαν και οι Diels-Alder κυκλοπροσθήκες της διενόνης **206** με διάφορα αλκένια. Δηλαδή, μετά την στάγδην προσθήκη διαλύματος αλκενίου **209** και DAIB **177** σε μεθανόλη, σε διαλυμα της μεθοξυ-φαινόλης **193**, το μίγμα θερμάνθηκε σε κλειστό δοκιμαστικό σωλήνα με βαριά τειχώματα στους $\sim 150^\circ\text{C}$. (Σχήμα 63) Τα προϊόντα και οι αποδόσεις τους φαίνονται στον Πίνακα 6.



Σχήμα 63: Η μεθοξυφαινόλη **193** προς οξείδωσή της σε **206**, η οποία *in situ* αντιδρά με τα διενόφιλα **209**. Το προκύπτον μίγμα στη συνέχεια μεταφέρεται και βράζει σε κλειστό δοκιμαστικό σωλήνα.

Πίνακας 6: Diels-Alder αντιδράσεις^α της διενόνης **206** με τα αλκένια **209** στους 150°C .

α/α	Αλκένιο	Υποκαταστάτες			Συνθήκες αντίδρασης		
		R ₁	R ₂	R ₃	Χρόνος ^β (min)	Προϊόν	Απόδοση ^γ (%)
1	209α	C ₆ H ₅	H	H	30	211α	35
2	209ε	1,8-C ₁₀ H ₆		H	90	211ε	3
3	209στ	CO ₂ CH ₃	H	CH ₃	240	211στ	14
4	209ζ	CO ₂ CH ₃	H	H	80	211ζ	27

^αΌλες οι αντιδράσεις διεξήχθησαν με την προσθήκη ενός διαλύματος φαινόλης **193** (0.82-1.0 mmol) σε μεθανόλη (10 mL) σε διάλυμα διακετοξυϊωδοβενζολιουλίου (1.3-1.4 mmol) και αλκενίου **209** (6.9-12.5 mmol) σε μεθανόλη (10 mL).

^βΧρόνος που απαιτείται για την πλήρη κατανάλωση της διενόνης **206**, ελεγχόταν με TLC.

^γΑπόδοση της αντίδρασης μετά από χρωματογραφία στήλης.

Γενικά παρατηρείται να προκύπτουν από πολύ μικρές αποδόσεις, έως σχετικά μικρές. Το στυρόλιο **209α** όπως αναμενόταν έδωσε την καλύτερη σχετικά απόδοση του προϊόντος **211α** στα 35% (Πίνακας 6, Σειρά 1), μιας και είναι καλό διενόφιλο για της ανάστροφης ηλεκτρονιακής πυκνότητας Diels-Alder

αντιδράσεις.³² Με ηλεκτρονιακά φτωχά διενόφιλα όπως με τον ακρυλικό μεθυλεστέρα **209ζ** (Πίνακας 6, Σειρά 5), έδωσε εξίσου συγκρίσιμη απόδοση στα 27%. Ο μεθυλεστέρας **209στ** (Πίνακας 6, Σειρά 4) χρειάστηκε περισσότερη ώρα για να αντιδράσει με την διενόνη **206**, πιθανώς λόγω των επιπλέον περισσότερων στερικών παρεμποδίσεων στην μεταβατική κατάσταση, μιας και είναι διϋποκατεστημένο στον C₁ του αλκενίου. Με λιγότερο δραστικά διενόφιλα, όπως το ακεναφθυλένιο **209ε** (Πίνακας 6, Σειρά 2), έδωσε πολύ μικρή απόδοση των 3%. Πιθανώς σε αυτό έπαιξε ρόλο και η μη καλή απομόνωση του προϊόντος **211ε**.

Παρομοίως με τα προηγούμενα, έτσι και εδώ, στις περισσότερες περιπτώσεις του Πίνακα 6, δεν προέκυπτε πάντα το σχετικό διμερές **212**. Αφού η συγκεκριμένη διενόνη είναι σχετικά σταθερή σε θερμοκρασία δωματίου, οπότε προκειμένου να συμμετέχει καλύτερα σε Diels-Alder αντιδράσεις με τα επιθυμητά διενόφιλα, χρειάζεται υψηλότερη θερμοκρασία και πίεση,²³ με αποτέλεσμα κι εδώ να μην προλαβαίνει πάντα να σχηματιστεί το διμερές του σε μεγάλο βαθμό.

Να σημειωθεί επίσης πως πριν την εφαρμογή των ~150 °C στο μίγμα στον κλειστό σωλήνα, δοκιμάστηκε η αντίδραση του στυρολίου **209α** με τη μεθοξυφαινόλη **193** στους ~110 °C, η οποία και έδωσε 33% απόδοση (Πίνακας 7, Σειρά 1), και γι' αυτό χρησιμοποιήθηκε λιγότερο αυτή η συνθήκη. Ωστόσο, πριν προχωρήσουμε σε εφαρμογή υψηλότερης θερμοκρασίας, οι αντιδράσεις σε αυτήν την συνθήκη που δοκιμάστηκαν είναι με τα αλκένια του Πίνακα 7. Παρατηρείται ότι προέκυψαν συγκρίσιμες αποδόσεις με τον προηγούμενο Πίνακα 6, μιας και εγώ τα διενόφιλα που χρησιμοποιήθηκαν είναι πλούσια σε ηλεκτρόνια. Καταλαβαίνουμε εδώ ότι δεν χρειάστηκε η επιπλέον εφαρμογή υψηλότερης θερμοκρασίας προκειμένου να αντιδράσουν αποτελεσματικά, όπως χρειάστηκε στα αλκένια του Πίνακα 6 τα οποία όπως εξηγήσαμε είναι λιγότερο δραστικά, ή πιο φτωχά σε ηλεκτρόνια.

Πίνακας 7: Diels-Alder αντιδράσεις^α της διενόνης **206** με τα αλκένια **209** στους 110°C.

α/α	Αλκένιο	Υποκαταστάτες			Συνθήκες αντίδρασης		Απόδοση ^γ (%)
		R ₁	R ₂	R ₃	Χρόνος ^β (min)	Προϊόν	
1	209α	C ₆ H ₅	H	H	30	211α	33
2	209β	<i>p</i> -CH ₃ C ₆ H ₄	H	H	50	211β	37
3	209η	<i>p</i> -CH ₃ OC ₆ H ₄	H	H	60	211η	33
4	209θ	<i>p</i> -ClC ₆ H ₄	H	H	45	211θ	18

^αΌλες οι αντιδράσεις διεξήχθησαν με την προσθήκη ενός διαλύματος φαινόλης **193** (0.83-0.92 mmol) σε μεθανόλη (10 mL) σε διάλυμα διακετοξυϊωδοβενζολιουλίου (1.1 mmol) και αλκενίου **209** (10.1–10.3 mmol) σε μεθανόλη (10 mL).

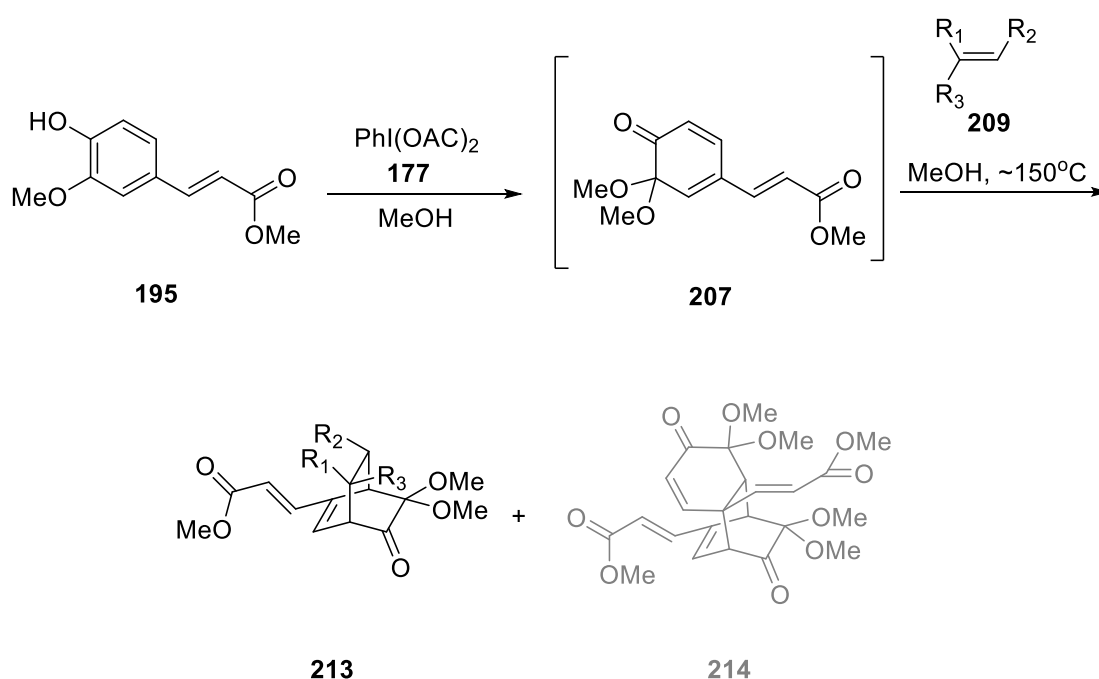
^βΧρόνος που απαιτείται για την πλήρη κατανάλωση της διενόνης **206**, ελεγχόταν με TLC.

^γΑπόδοση της αντίδρασης μετά από χρωματογραφία στήλης.

Όπως πάντα, προϊόντα **211** ταυτοποιήθηκαν φασματοσκοπικά με ¹H-NMR και ¹³C-NMR. Για παράδειγμα, από το φάσμα ¹H-NMR του προϊόντος **211α** φαίνονται οι χαρακτηριστικές απλές κορυφές των μεθοξυ-ομάδων στα 3.70, 3.43 και 3.37ppm. Τα ακετυλενικά πρωτόνια της γέφυρας εμφανίζουν μετατοπίσεις στα 3.51-3.46ppm (2 πρωτόνια), 3.40 - 3.38ppm (1 πρωτόνιο) 2.60 - 2.56 (1 πρωτόνιο), οι οποίες είναι πολλαπλές, και στα 1.71ppm (1 πρωτόνιο) ως διπλής-διπλής-διπλής. Εμφανίζονται σε αυτά οι συζεύξεις *J* = 6.5 και 13.2Hz, εκφράζοντας την *trans* και *cis* σχέση μεταξύ τους αντίστοιχα, αποδεικνύοντας έτσι και την στερεοχημεία του προϊόντος αυτού. Στο ¹³C-NMR φάσμα διακρίνονται οι χαρακτηριστικές κορυφές των ανθράκων των καρβονυλομάδων στα 200.7 και 167.2 ppm της διενόνης και της πλευρικής ομάδας αντίστοιχα, των μεθόξυ ομάδων στα 51.6, 50.5 και 50.0 ppm, η κορυφή του κεταλικού άνθρακα που φέρει τις δύο μεθοξυ ομάδες στα 93.8 ppm, όπως και οι κορυφές των αρωματικών και ολεφινικών ανθράκων στην περιοχή 142.9-117.8 ppm. (Παράρτημα) Αναλόγως αυτά ισχύουν και για τα υπόλοιπα προϊόντα **211** των Πινάκων 6 & 7.

6.3) Diels-Alder αντιδράσεις της προστατευμένης ο-βενζοκινόνης **207** με διάφορα αλκένια

Παρομοίως, πραγματοποιήθηκαν οι Diels-Alder κυκλοπροσθήκες της διενόνης **207** με διάφορα αλκένια. Ακολουθήθηκε η ίδια διαδικασία, δηλαδή μετά την στάγδην προσθήκη διαλύματος αλκενίου **209** και DAIB **177** σε μεθανόλη, σε διαλύμα της μεθοξυ-φαινόλης **195**, το μίγμα θερμάνθηκε σε κλειστό δοκιμαστικό σωλήνα με βαριά τειχώματα στους ~150 °C. (Σχήμα 64) Τα προϊόντα και οι αποδόσεις τους φαίνονται στον Πίνακα 8.



Σχήμα 64: Η μεθοξυφαινόλη **195** προς οξειδωσή της σε **207**, η οποία *in situ* αντιδρά με τα διενόφιλα **209**. Το προκύπτον μίγμα στη συνέχεια μεταφέρεται και βράζει σε κλειστό δοκιμαστικό σωλήνα.

Πίνακας 8: Diels-Alder αντιδράσεις^α της διενόνης **207** με τα αλκένια **209**.

α/α	Αλκένιο	Υποκαταστάτες			Συνθήκες αντίδρασης		Απόδοση ^γ (%)
		R ₁	R ₂	R ₃	Χρόνος ^β (min)	Προϊόν	
1	209α	C ₆ H ₅	H	H	420	213α	52
2	209β	<i>p</i> -CH ₃ C ₆ H ₄	H	H	30	213β	7
3	209γ	COCH ₃	H	H	30	213γ	21
4	209δ	C ₆ H ₄ CH ₂		H	360	213δ	55
5	209ε	1,8-C ₁₀ H ₆		H	210	213ε	39
6	209στ	CO ₂ CH ₃	H	CH ₃	30	213στ	10

^αΌλες οι αντιδράσεις διεξήχθησαν με την προσθήκη ενός διαλύματος φαινόλης **195** (0.83-0.97 mmol) σε μεθανόλη (10 mL) σε διάλυμα διακετοξυϊωδοβενζολιουλίου (1.2-1.6 mmol) και αλκενίου **209** (6.9–15.3 mmol) σε μεθανόλη (10 mL).

^βΧρόνος που απαιτείται για την πλήρη κατανάλωση της διενόνης **207**, ελεγχόταν με TLC.

^γΑπόδοση της αντίδρασης μετά από χρωματογραφία στήλης.

Από τον Πίνακα 8 παρατηρείται να προκύπτουν από πολύ μικρές αποδόσεις, έως σχετικά μέτριες. Το στυρόλιο **209α** έδωσε από τις καλύτερες σχετικά αποδόσεις του προϊόντος **213α** στα 52% (Πίνακας 8, Σειρά 1), όπως αναμενόταν.³² Με λιγότερο δραστικά διενόφιλα όπως με το ινδένιο **209δ** και το ακεναφθυλένιο **209ε** (Πίνακας 8, Σειρές 4 & 5), χρειάστηκαν περισσότερη ώρα θέρμανσης για να αντιδράσουν, σε σχέση με τα υπόλοιπα αλκένια του Πίνακα 8, και έδωσαν εξίσου μέτριες αποδόσεις στα 55% και 39% αντίστοιχα. Η αντίδραση της διενόνης **195** με το φτωχό σε ηλεκτρόνια διενόφιλο **209γ** πρόκυψε προϊόν **213γ** (Πίνακας 8, Σειρά 3) με 21% απόδοση. Ο α-μεθυλοακρυλικός μεθυλεστέρας **209στ** (Πίνακας 8, Σειρά 6) έδωσε **213στ** με μικρή απόδοση στα 10%, πιθανώς λόγω των επιπλέον περισσότερων στερικών παρεμποδίσεων στην μεταβατική κατάσταση. Ωστόσο, το *π*-μεθυλοστυρόλιο **209β** (Πίνακας 8, Σειρά 2), έδωσε πολύ μικρή απόδοση των 7%, από ότι αναμενόταν. Πιθανότερα αυτό να οφείλεται στη μη καλή απομόνωση του προϊόντος **213β**.

Αναλόγως, στις περισσότερες περιπτώσεις του Πίνακα 8, δεν προέκυπτε πάντα το σχετικό διμερές **214**. Η συγκεκριμένη διενόνη, επειδή είναι σχετικά σταθερή σε

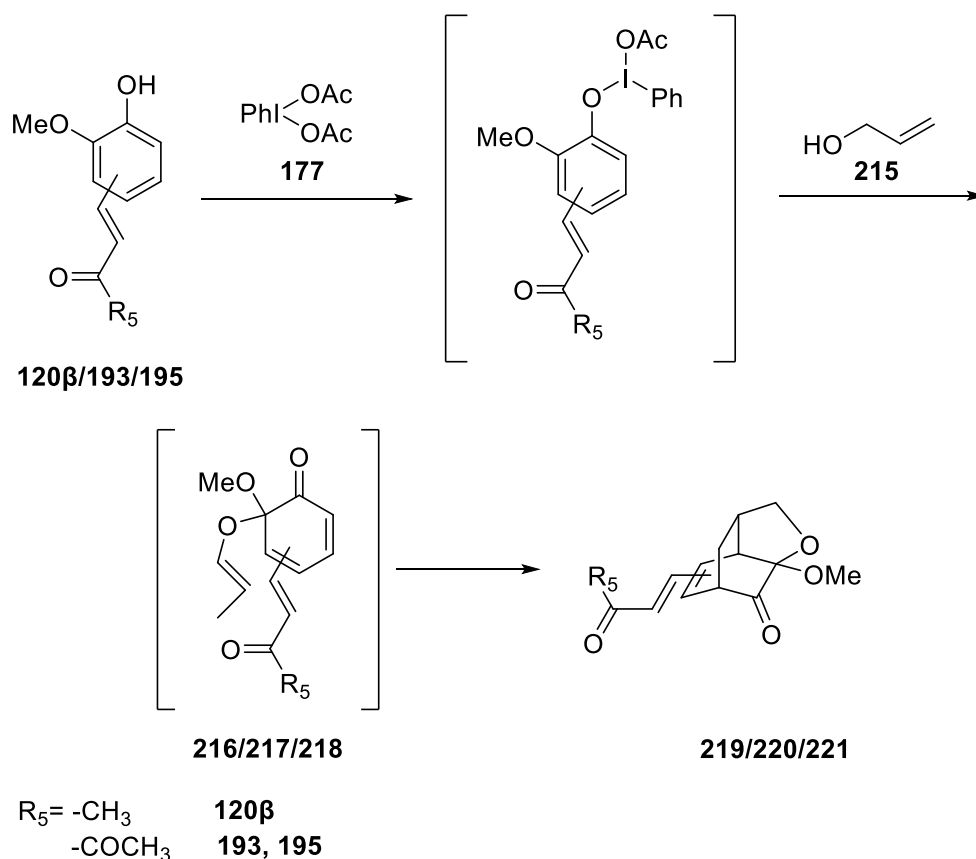
θερμοκρασία δωματίου, συμμετέχει καλύτερα σε Diels-Alder αντιδράσεις με τα επιθυμητά διενόφιλα σε υψηλότερη θερμοκρασία και πίεση,²³ οπότε κι εδώ να μην προλαβαίνει πάντα να σχηματιστεί το διμερές του αποτελεσματικά.

Τα προϊόντα **213** ταυτοποιήθηκαν φασματοσκοπικά με $^1\text{H-NMR}$ και $^{13}\text{C-NMR}$. Για παράδειγμα το φάσμα $^1\text{H-NMR}$ του προϊόντος **213ε** φαίνονται οι τρεις απλές χαρακτηριστικές κορυφές των μεθοξυ-ομάδων από τα 3.67 - 3.38ppm. Τα ακετυλενικά πρωτόνια της γέφυρας εμφανίζουν μετατοπίσεις στα 4.32 ppm (1 πρωτόνιο) και στα 3.77 ppm (1 πρωτόνιο) ως διπλές-διπλές, με κοινή σύζευξη $J \sim 7$ Hz, εκφράζοντας την *cis* σχέση μεταξύ τους. Επίσης, τα υπόλοιπα ακετυλενικά πρωτόνια εμφανίζουν πολλαπλές κορυφές στα 4.20 - 4.15 ppm και στα 4.01 - 3.99 ppm. Στο $^{13}\text{C-NMR}$ φάσμα φαίνονται οι χαρακτηριστικές κορυφές των ανθράκων των καρβονυλομάδων στα 200.9 και 167.0 ppm της διενόνης και της πλευρικής ομάδας αντίστοιχα, των μεθόξυ ομάδων στα 51.6, 50.8 και 50.2 ppm, η κορυφή του κεταλικού άνθρακα με τις δύο μεθοξυ-ομάδες στα 94.3 ppm, και οι κορυφές των αρωματικών και ολεφινικών ανθράκων παρατηρούνται στην περιοχή 144.2 - 117.6 ppm. (Παράρτημα) Σε ορισμένα φάσματα έχουν παρατηρηθεί μικρότερες κορυφές, οι οποίες πιθανότερα αντιστοιχούν στα αρχικά αλκένια. Παρομοίως αυτά ισχύουν και για τα υπόλοιπα προϊόντα **213** του Πίνακα 8.

7) Ενδομοριακές Diels-Alder αντιδράσεις των μονομερών με αλκενόλες

Προκειμένου να πραγματοποιηθεί η ενδομοριακή αντίδραση Diels-Alder, πρώτα απαιτείται η συρραφή των δύο αντιδρώντων τμημάτων πριν από την αντίδραση. Πιο συγκεκριμένα, κατά την οξείδωση των 2-μεθοξυφαινολών, ταυτόχρονα το υδροξύλιο της αλκοόλης παίζει το ρόλο του πυρηνόφιλου που προσβάλλει τον δακτύλιο και πραγματοποιείται η ακετυλίωση (συρραφή), και ο διπλός δεσμός της το ρόλο του διενόφιλου. Στη συγκεκριμένη περίπτωση πραγματοποιήθηκε η οξείδωση των υποκατεστημένων 2-μεθοξυ-φαινολών **120β**, **193** και **195** από (διακετόξυ)ιωδοβενζόλιο **177** παρουσία αλλυλικής αλκοόλης **215**, σε διαλύτη

διχλωρομεθάνιο (ξηρό), σε θερμοκρασία δωματίου, για να δώσουν τα MOBs **216**, **217** και **218**, τα οποία υποβλήθηκαν σε ενδομοριακές αντιδράσεις Diels-Alder για να παρέχουν τις οξατρικυκλικά προϊόντα **219**, **220** και **221** (Σχήμα 65).³⁵ Ωστόσο, σε αντίθεση με τις διαμοριακές αντιδράσεις Diels-Alder, οι οποίες δίνουν αποκλειστικά *ortho,endo*-προϊόντα προσθήκης, τα προϊόντα προσθήκης που λαμβάνονται διαμέσου των ενδομοριακών αλληλεπιδράσεων είναι *meta,endo*-στερεοϊσομερή.



Σχήμα 65: Η ενδομοριακή Diels-Alder αντίδραση των υποκατεστημένων μεθοξυφαινολών **120β**, **193** και **195** παρουσία αλλυλικής αλκοόλης **215**.

Για αυτήν την εργασία, να σημειωθεί ότι δοκιμάστηκε μόνο η αλλυλική αλκοόλη **215**, αφού στο παρελθόν έχει δοκιμαστεί η κυκλοποίηση με αλκενόλες μεγαλύτερου μήκους, η οποία δεν κατέστη πειραματικά δυνατή.³⁴

Σε διάλυμα 2-μεθοξυ-φαινολής (**120β**, **193** ή **195**) σε διχλωρομεθάνιο, προστέθηκε στάγδην διάλυμα αλλυλικής αλκοόλης **215** και DAIB **177** σε διχλωρομεθάνιο. Και το προκύπτον μίγμα αναδεύτηκε σε θερμοκρασία δωματίου

για 20-45 ώρες. Τα προϊόντα και οι αποδόσεις τους παρουσιάζονται στον Πίνακα 9.

Πίνακας 9: Ενδομοριακές αντιδράσεις^α των MOBs **216**, **217** και **218**.

α/α	Αρχικό	Συνθήκες αντίδρασης		
		Χρόνος ^β (h)	Προϊόν	Απόδοση ^γ (%)
1	120β	22	219	17
2	193	20	220	17
3	195	45	221	11

^αΑντίδραση των υποκατεστημένων 2-μεθοξυ-φαινολών (1.1–1.9 mmol) με το (διεκετόξυ)ιωδοβενζόλιο (1.6–2.6 mmol) και με την αλ. αλκοόλη (6–10 mmol) σε CH₂Cl₂ (20 ml).

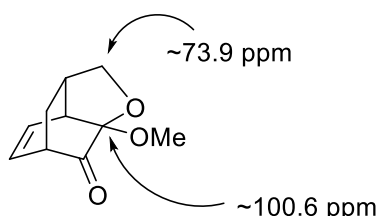
^βΧρόνος οπου το μίγμα της αντίδρασης αναδεύτηκε σε θερμοκρασία δωματίου

^γΑπόδοση της αντίδρασης μετά από χρωματογραφία στήλης.

Τα προκύπτοντα δικυκλο[2.2.2]οκτενονικά παράγωγα **219**, **220** και **221** ήταν σε σχετικά χαμηλές αποδόσεις, πιθανώς λόγω της χαμηλότερης δραστηριότητας των διενονών σε θερμοκρασία δωματίου.²³ Επίσης, δεν σχηματίστηκαν τα διμερή των διενονών τους όπως σχετικά αναμενόταν. Τα προϊόντα ταυτοποιήθηκαν με ¹H-NMR, ¹³C-NMR, IR και HRMS φάσματα. Από το φάσμα ¹H-NMR του προϊόντος **219** (Πίνακας 9, Σειρά 1) φαίνονται οι απλές χαρακτηριστικές κορυφές της μεθοξυ-ομάδας στα 3.48 ppm και της μεθυλο-ομάδας της πλευρικής αλυσίδας στα 2.26 ppm. Τα μεθυλενικά πρωτόνια του τετραϋδροφουρανίου εμφανίζουν μετατοπίσεις στα 4.16 ppm ως διπλής - διπλής (1 πρωτόνιο) και στα 3.81 ppm ως διπλή (1 πρωτόνιο). Τα υπόλοιπα ακετυλενικά πρωτόνια εμφανίζουν πολλαπλές κορυφές στα 3.50 - 3.49 ppm, στα 3.47 - 3.44 ppm, 2.62-2.55 ppm, στα 1.99 - 1.91 ppm και στα 1.84 - 1.71 ppm από ένα πρωτόνιο το κάθε σήμα. Στο ¹³C-NMR φάσμα φαίνονται οι χαρακτηριστικές κορυφές των ανθράκων των καρβονυλομάδων στα 200.7 και 198.0 ppm της διενόνης και της πλευρικής ομάδας αντίστοιχα, της μεθόξυ-ομάδας στα 51.4 ppm, η κορυφή του κεταλικού άνθρακα στα 100.7 ppm, και οι κορυφές των αρωματικών και ολεφινικών ανθράκων παρατηρούνται στην περιοχή 139.6 - 126.7 ppm. (Παράρτημα) Παρομοίως αυτά ισχύουν και για τα υπόλοιπα προϊόντα **220** και **221** του Πίνακα 9.

Επιπροσθέτως, τα κοινά χαρακτηριστικά σήματα των οξατρικυκλικών προϊόντων του Πίνακα 9 που φαίνονται στα φάσματα ¹³C-NMR και βοηθούν στην περαιτέρω

ταυτοποίησή τους είναι στα ~73.9 ppm και στα ~100.6 ppm που αντιστοιχούν στον τετραϋδροφουρανικό άνθρακα (που φέρει τα μεθυλενικά πρωτόνια) και στον κεταλικό άνθρακα με τη μεθοξυ-ομάδα αντίστοιχα. (Εικόνα 28) Έτσι επιβεβαιώνεται η κλειστή δομή του τρικυκλικού συστήματος.



Εικόνα 28: Τα χαρακτηριστικά σήματα στο ^{13}C -NMR του τρικυκλικού συστήματος.

Επίσης, να σημειωθεί πως η αντίδραση της 2-μεθοξυφαινόλης **120β** με την αλλυλική αλκοόλη **215** επειξηρήθηκε και σε υψηλή θέρμανση σε σύστημα reflux (τολουόλιο), αναμένοντας μεγαλύτερη απόδοση των 17%. Παρόλα αυτά, προέκυψε πολύ μικρότερη απόδοση του προϊόντος **219** (~4%), οπότε δεν χρησιμοποιήθηκε αυτή η τεχνική.

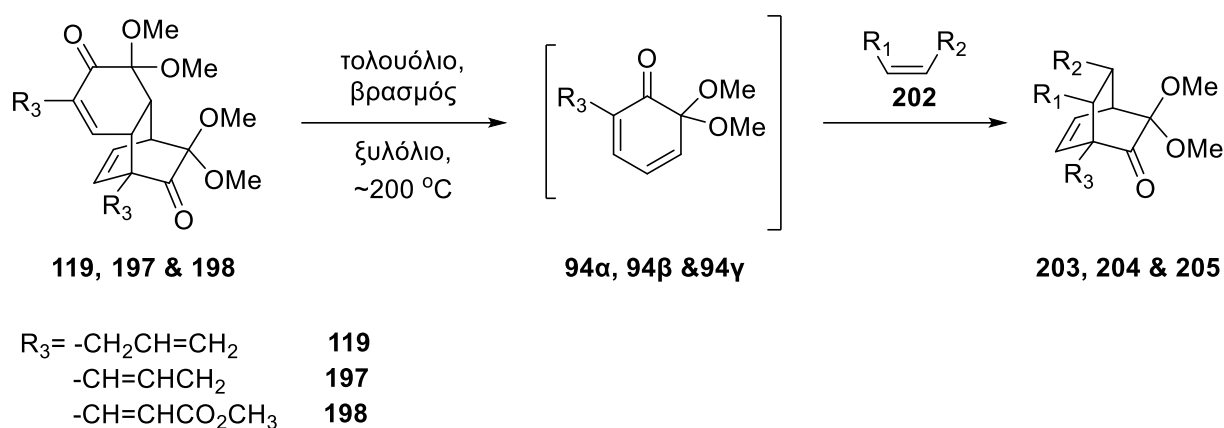
8) Συμπεράσματα

Η Diels-Alder αντίδραση χρησιμοποιείται ευρύτατα στην οργανική σύνθεση, δίνοντας προϊόντα με τοπο- και στερεοεκλεκτικότητα, και αποτελεί ένα σημαντικό εργαλείο της πράσινης χημείας.³⁶ Επίσης, η *retro* Diels-Alder αντίδραση αποτελεί εξίσου χρήσιμο εργαλείο των συνθετικών χημικών, ιδιαίτερα σε συνδυασμό με μια επακόλουθη κυκλοπροσθήκη Diels-Alder, αποτελώντας έτσι ένα παράδειγμα των domino αλληλουχιών. Η domino *retro* Diels-Alder/Diels-Alder σειρά αντιδράσεων διαθέτει πολλά πλεονεκτήματα, ορισμένα από αυτά είναι ο σύνθεση πολύπλοκων μορίων και η συνολική κατανάλωση τυχόν σχηματιζόμενων ενδιάμεσων ενώσεων, και όλα αυτά πραγματοποιούνται στον ίδιο αντιδραστήρα χωρίς περαιτέρω αλλαγές στις συνθήκες αντίδρασης.³⁷ Σε συνδυασμό με τη χρήση λιγότερων διαλυτών και αντιδρώντων, χαρακτηρίζεται η στρατηγική αυτή

οικονομική και οικολογική, και για αυτό χρησιμοποιείται συχνά τα τελευταία χρόνια στην σύνθεση φυσικών προϊόντων.³⁸

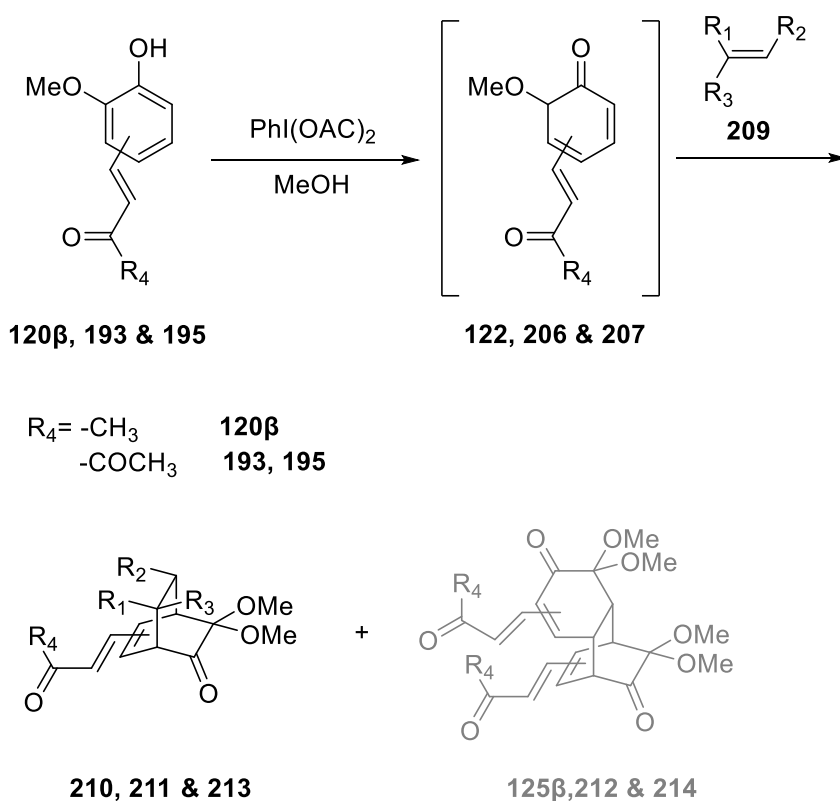
Όπως αναφέρθηκε, τα MOBs ανήκουν στην κατηγορία των κυκλοεξα-2,4-διενονών,²⁴ οι οποίες είναι ιδιαίτερα δραστικές σε Diels-Alder αντιδράσεις. Τα MOBs συνήθως χαρακτηρίζονται για τη δραστικότητά τους και για τάση διμερισμού τους σε θερμοκρασία δωματίου. Προκύπτουν από την οξείδωση των αντίστοιχων μεθοξυφαινολών τους, και με διάφορα διενόφιλα, αντιδρούν *in situ*, παράγοντας τα δικυκλο[2.2.2]οκτενονικά παράγωγα, τα οποία αποτελούν βασικά δομικά συστατικά στη ολική σύνθεση πολύπλοκων φυσικών προϊόντων.^{24,30,38}

Στην εργασία αυτήν χρησιμοποιήθηκαν και οι δυο στρατηγικές, η *retro* Diels-Alder/Diels-Alder αλληλουχία, και η απλή Diels-Alder κυκλοπροσθήκη, ανάλογα με την δραστικότητα των αρχικών MOBs που συμμετείχαν. Για παράδειγμα, τα *ortho*-υποκατεστημένα MOBs **94α**, **94β** και **94γ** (ο υποκαταστάσης στον C₆ της διενόνης) είναι ιδιαίτερα δραστικά και διμερίζονται πολύ εύκολα μέσω Diels-Alder αντίδρασης σε θερμοκρασία δωματίου, ακόμη και παρουσία περίσσειας διενοφίλων. Για αυτό, τα *ortho*-υποκατεστημένα MOBs **94α**, **94β** και **94γ** χρησιμοποιήθηκαν στη διμερική τους μορφή (**119**, **197** και **198**), η οποία είναι και πιο σταθερή. Στη συνέχεια, εφαρμόστηκε η στρατηγική της *retro* Diels-Alder/Diels-Alder σειράς αντιδράσεων των διμερών αυτών με περίσσεια διενοφίλων **202** στους ~110 - 230 °C σε ανάλογο διαλύτη, δίνοντας τις αναμενόμενες επιθυμητές δικυκλο[2.2.2]οκτενόνες με σχετικά ικανοποιητικά αποτελέσματα. (Σχήμα 66)



Σχήμα 66: Αντίδραση των διμερών **119**, **197** και **198** με αλκένια **202** προς κυκλοπροϊόντα **203**, **204** και **205**.

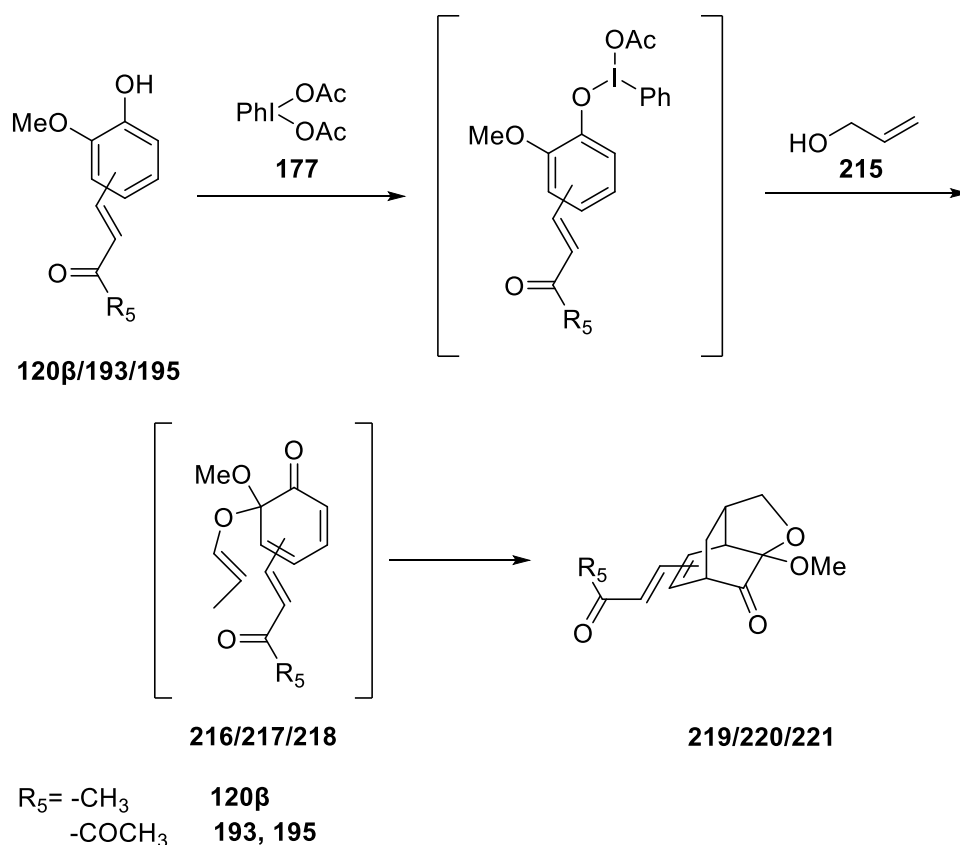
Εάν όμως οι υποκαταστάτες των MOBs βρισκόταν σε *meta*- ή *para*- θέση στην διενόνη (στους C_5 και C_4 αντίστοιχα), η δραστηρότητά 4- και 5-υποκατεστημένων MOBs των, καθώς και η τάση διμερισμού τους είναι αρκετά μικρότερη, με αποτέλεσμα να είναι και σχετικά σταθερά σε θερμοκρασία δωματίου.²⁰ Έτσι εξαιτίας της σταθερότητάς τους, προκειμένου να αυξηθεί η ταχύτητα της κυκλοπροσθήκης τους με διάφορα διενόφιλα και η απόδοση των επιθυμητών προϊόντων, καθώς και για να μειωθεί η πιθανότητα σχηματισμού των αντίστοιχων διμερών τους, πραγματοποιήθηκε Diels-Alder αντίδραση στους ~ 150 °C, δίνοντας τα αναμενόμενα κυκλοπροϊόντα, ενώ το αντίστοιχο διμερές δεν προέκυπτε πάντα. (Σχήμα 67) Η προηγούμενη τεχνική της *retro* Diels-Alder/Diels-Alder σειράς αντιδράσεων στα διμερή των συγκεκριμένων διενονών δεν δουλεύει αποτελεσματικά διότι είναι πολύ σταθερά στους ~200 °C, ακόμη και μετά από πολύωρη θέρμανση.^{20,22}



Σχήμα 67: Η αντίδραση των *in situ* σχηματιζόμενων MOBς **122**, **206** και **207** με διάφορα αλκένια **209** προς δικυκλο[2.2.2]οκτενόνες **210**, **211** και **213**.

Όλα τα προϊόντα των διαμοριακών κυκλοπροσθηκών που σχηματίστηκαν έχουν τη χαρακτηριστική *ortho- endo-* ισομέρεια, η οποία ήταν αναμενόμενη. Σε όλες τις περιπτώσεις, η οξείδωση την *o*-μεθοξυφαινολών προς τα αντίστοιχα MOBs έγινε από διακετόξυιωδοβενζόλιο **177** σε διαλύτη μεθανόλη.

Τα 4- και 5-υποκατεστημένα MOBs συμμετείχαν επίσης και σε ενδομοριακές Diels-Alder αντιδράσεις με αλλυλική αλκοόλη **215** σε διαλύτη ξηρό διχλωρομεθάνιο. Το DAIB **177** συντέλεσε στην οξείδωση και στην ακετυλίωση των αρχικών μεθοξυφαινολών προς τα αντίστοιχα MOBs **216**, **217** και **218**. Οι διενόνες αυτές επειδή πιθανόν είναι σχετικά σταθερές σε θερμοκρασία δωματίου, έδωσαν μικρές αποδόσεις των οξατρικυκλικών προϊόντων **219**, **220** και **221**, ενώ δεν σχηματίστηκαν τα αντίστοιχα διμερή τους. Σε αντίθεση με τις διαμοριακές αντιδράσεις, η στερεοϊσομέρεια των προϊόντων είναι *ortho- meta*. (βλέπε Σχήμα 65)



Σχήμα 65: Η ενδομοριακή Diels-Alder αντίδραση των υποκατεστημένων μεθοξυφαινολών **120β**, **193** και **195** παρουσία αλλυλικής αλκοόλης **215**.

9) Πειραματικό μέρος

9.1) Συσκευές- Όργανα

Τα σημεία τήξης προσδιορίστηκαν με συσκευή Büchi B-545 και δίνονται χωρίς διόρθωση. Τα φάσματα υπερύθρου καταγράφηκαν με φασματόμετρο τύπου Shimadzu, είτε με την μορφή παστίλιας βρωμιούχου καλίου, ή σε υγρό υμένιο (neat) σε πλακίδια χλωριούχου νατρίου. Τα φάσματα πυρηνικού μαγνητικού συντονισμού 1H -NMR και ^{13}C -NMR λήφθηκαν στα φασματόμετρο Bruker AC-250 και Bruker AMX 400. Οι χημικές μετατοπίσεις (δ) εκφράστηκαν σε ppm (parts per million). Η ένωση αναφοράς που χρησιμοποιήθηκε ήταν το δευτεριωμένο χλωροφόρμιο ($CDCl_3$).

Ο τακτικός έλεγχος των αντιδράσεων και η παρατήρηση των προϊόντων πραγματοποιήθηκαν με Χρωματογραφία Λεπτής Στοιβάδος (TLC) σε γυάλινες πλάκες επικαλυμμένες με silica gel. Οι κηλίδες στη συνέχεια εμφανίστηκαν υπό το φως υπεριώδους ακτινοβολίας (UV, 254 nm) και μετά χρωματίστηκαν με διάλυμα υπερμαγγανικού καλίου (KMnO₄) ή με διάλυμα βανιλίνης. Για την χρωματογραφία flash (flash chromatography) χρησιμοποιήθηκε Merck Silica Gel 60 (0.040-0.063 μm).

Για την επίτευξη των επιθυμητών θερμοκρασιών χρησιμοποιήθηκαν για ψύξη στους 0 °C πάγος, και για θέρμανση ελαιόλουτρο ή μπλοκ αλουμινίου.

Τα εμπορικώς διαθέσιμα αντιδραστήρια χρησιμοποιήθηκαν χωρίς περαιτέρω ενέργειες καθαρίσματος. Οι διαλύτες ξηράνθηκαν σύμφωνα με θεσμοθετημένες διεργασίες και καθαρίστηκαν με απόσταξη πριν τη χρήση τους.³⁹

9.2) Παρασκευή των πρώτων υλών

Παρασκευή του διακετόξυϊωδοβενζολίου³ **177**

Διάλυμα οξικού ανυδρίτη **176** (300 ml) και 30% υπεροξειδίου του υδρογόνου **175** (70 ml) θερμαίνεται στους 41 - 42 °C για 4 ώρες. Προστίθεται ιωδοβενζόλιο **174** (50 g, 0.24 mol) και το προκύπτον μίγμα αφήνεται σε ηρεμία όλη τη νύχτα. Το λευκό στερεό διηθείται και το μητρικό υγρό αραιώνεται με νερό (μέχρι 1L), και το ίζημα διηθείται. Οι κρύσταλλοι και το ίζημα ξηραίνονται παρουσία KOH και CaCl₂ σε ξηραντήρα κενού και ταυτοποιούνται ως διακετόξυϊωδοβενζόλιο **177**.

Παρασκευή του Καρβομεθοξυμεθυλενοτριφαινυλοφωσφορανίου⁷ **181**

Σε ένα διάλυμα τριφαινυλοφωσφίνης **178** (52.6 g; 0.2 mol) σε τολουόλιο (250 ml) προστίθεται στάγδην βρωμοξικός μεθυλεστέρας **179** (28.9 g; 0.19 mol) σε 5 min. Η ανάδευση συνεχίζεται για 22 h. Το φωσφονιακό άλας **180** που

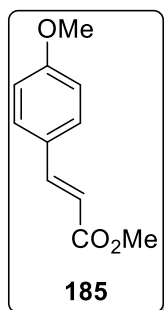
καταβυθίζεται, διηθείται και πλένεται με εξάνιο (100 ml). Χρησιμοποιείται στο επόμενο στάδιο.

Το προϊόν διαλύεται σε νερό (800 ml), και προστίθεται υδατικό διάλυμα NaOH 2N (pH~7 → pH~11). Το στερεό **181** που πέφτει διηθείται, ξηραίνεται στον ηθμό και χρησιμοποιείται ως έχει.

Παρασκευή του (3E)-(4-μεθοξυφαινυλο)ακρυλικού μεθυλεστέρα^{8,9} **185**

Διάλυμα μαλονικού διμεθυλεστέρα **182** (10.0g ; 75.8mmol) και υδροξείδιο του καλίου (2.00g, 35.7mmol) σε μεθανόλη (50ml), αναδεύεται σε θερμοκρασία δωματίου για 24 h. Ο διαλύτης απομακρύνεται στον περιστροφικό εξατμιστήρα και το υπόλειμμα οξυνίζεται με αραιό HCl. Το μίγμα της αντίδρασης εκχυλίζεται με EtOAc (3 x 25ml). Οι οργανικές φάσεις συνενώνονται και ξηραίνονται με MgSO₄, και ο διαλύτης απομακρύνεται στον περιστροφικό εξατμιστήρα. Λαμβάνεται το 3-μεθοξυ-3-οξοπροπανοϊκό οξύ **183** ως υποκίτρινο λάδι (8.40g), το οποίο χρησιμοποιείται στο δεύτερο στάδιο.

Ένα διάλυμα π-μεθοξυ-βενζαλδεΐδης **184** (9.66g ; 71.0mmol) και 3-μεθοξυ-3-οξοπροπανοϊκού οξέος **183** (8.40 g; 71.2 mmol) σε πυριδίνη (80ml) και πιπεριδίνη (3ml), βράζεται για 2 h. Το μίγμα της αντίδρασης αποχύνεται στη συνέχεια σε παγόνερο (300ml), και οξυνίζεται με π. HCl (100ml). Το κίτρινο στερεό διηθείται και ανακρυσταλλώνεται με EtOH (10ml). Λαμβάνεται πυκνό λευκό στερεό (2.96 g; 22% απόδοση), το οποίο ταυτοποιείται ως (3E)-(4-μεθοξυφαινυλο)ακρυλικού μεθυλεστέρας (**185**).

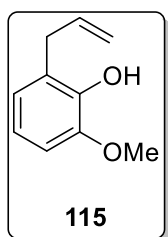


¹H-NMR (400MHz, CDCl₃): δ = 7.50 (d, J = 16.0 Hz, 1H), 7.50 και 6.92 (AA'BB' σύστημα, 4H), 6.33 (d, J = 16.0 Hz, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.81 (s, 3H).

9.3) Παρασκευή των αρχικών μεθοξυφαινολών

Παρασκευή της 2-αλλυλο-6-μεθοξυφαινόλης¹⁰ **115**

Ένα μίγμα 2-μεθοξυφαινόλης **186** (31.5 g, 0.25 mol), 3-βρώμο-1-προπενίου **187** (33.0 g, 0.28 mol) και ανθρακικού καλίου (26.5 g) σε ακετόνη (100 ml) βράζεται για 25 h και αφήνεται να κρυώσει. Το μίγμα αραιώνεται με νερό (200 ml) και εκχυλίζεται με CH₂Cl₂ (2 x 50 ml). Η οργανική φάση κατεργάζεται με 10% διάλυμα NaOH (2 x 50 ml) και ξηραίνεται (MgSO₄). Ο διαλύτης απομακρύνεται στον περιστροφικό εξατμιστήρα, και το υπόλειμμα θερμαίνεται για 10 min σε reflux. Προστίθεται CH₂Cl₂ (100 ml) και το μίγμα της αντίδρασης εκχυλίζεται με 10% διάλυμα NaOH (3 x 100 ml). Οι ενωμένες αλκαλικές φάσεις οξινίζονται με π. HCl και το προκύπτον διάλυμα εκχυλίζεται με CH₂Cl₂ (4 x 50 ml). Η οργανική φάση ξηραίνεται (Na₂SO₄) και ο διαλύτης απομακρύνεται στον περιστροφικό εξατμιστήρα. Το υπόλειμμα αποστάζεται με κενό υδραντλίας και δίνει κίτρινο λάδι (13.1 g; 32% απόδοση) που ταυτοποιείται ως ο-ευγενόλη (**115**).



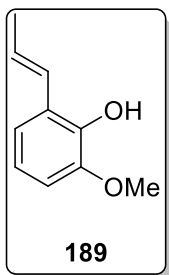
IR [Neat] : $\tilde{\nu}$ = 3522 cm⁻¹ , 2941, 2842, 1617, 1480, 1357, 1271, 1220, 1075, 913, 739.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) : δ = 6.74 - 6.94 (m, 3H), 6.03 - 6.13 (m, 1H), 5.71 (s, 1H), 5.10 - 5.17 (m 1H), 3.9 (s, 3H), 3.5 (d, J = 4.1 Hz, 2H).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) : δ = 146.5, 143.5, 136.8, 126.0, 122.3, 119.5, 115.5, 108.8, 56.0, 33.9.

Παρασκευή της (2E)-μεθοξυ-6-(προπ-1-ενυλο)φαινόλης⁴⁰ **189**

Ένα διάλυμα της ο-ευγενόλης **115** (2.0 g, 1.21 mmol), υδροξειδίου του καλίου (1.5 g) σε νερό (3 ml) θερμαίνεται στους 171 °C για 1 h. Το μίγμα της αντίδρασης οξινίζεται με π. HCl και εκχυλίζεται με CH₂Cl₂ (3 x 25 ml). Η οργανική φάση ξηραίνεται (MgSO₄). Ο διαλύτης απομακρύνεται στον περιστροφικό εξατμιστήρα και λαμβάνεται υπόλειμμα βάρους 2.67g (66% απόδοση), το οποίο ταυτοποιείται ως ο-ισοευγενόλη (**189**) (μίγμα cis/trans).

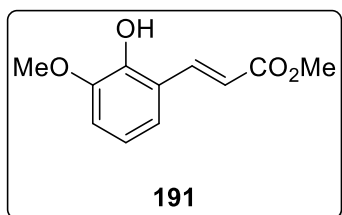


¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) : δ = 6.90 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 6.81 - 6.67 (m, 2H), 6.61 (dd, J = 15.8, 1.5 Hz, 1H), 6.27 - 6.19 (m 1H), 4.99 (br.s, 1H), 3.80 (s, 3H), 1.93 (dd, J = 6.6, 1.7 Hz, 3H).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) : δ = 153.7, 146.6, 128.3 (+), 125.9, 125.4 (+), 116.5 (+), 113.6 (+), 112.1 (+), 55.8 (+), 18.9 (+).

Παρασκευή του μεθυλεστέρα του (2*E*)-3-(2-υδροξυ-3-μεθοξυφαινυλο)ακρυλικού οξέος^{15,25} **191**

Ένα διάλυμα *o*-βανιλίνης **190** (3.03 g, 19.9 mmol) και φωσφορανίου **181** (6.89 g, 20.6 mmol) σε τολουόλιο (50 ml) βράζεται για 48 h. Ο διαλύτης απομακρύνεται στον περιστροφικό εξατμιστήρα και το υπόλειμμα ανακρυσταλλώνεται (EtOAc - Εξάνιο). Το υποκίτρινο στερεό βάρους 2.98 g (89% απόδοση) που απομονώνεται ταυτοποιείται ως ο μεθυλεστέρας του (2*E*)-3-(2-υδροξυ-3-μεθοξυφαινυλο)ακρυλικού οξέος (**191**).



M.p. = 85-90 °C (EtOAc – Εξάνιο) (βιβλ.¹⁵ 99-102 °C)

IR [KBr] : $\tilde{\nu}$ = 3312 cm⁻¹, 1707, 1624, 1475, 1317, 1266, 1222, 1179, 1083, 964, 908, 783.

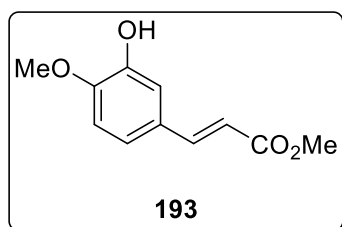
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) : δ = 7.98 (d, J = 16.2 Hz, 1H), 7.09 (dd, J = 7.1, 2.1 Hz, 1H), 6.88 - 6.83 (m, 2H), 6.62 (d, J = 16.2 Hz, 1H), 6.31 (br.s, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.81 (s, 3H).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) : δ = 167.9, 146.9, 145.4, 139.8, 120.9, 119.6, 118.8, 111.8, 56.2, 51.6.

Παρασκευή του μεθυλεστέρα του (2*E*)-3-(3-υδροξυ-4-μεθοξυφαινυλο)ακρυλικού οξέος **193**

Ένα διάλυμα 4-μεθοξυ-3-υδροξυ-βενζαλδεΐδης **192** (1.53 g, 10.1 mmol) και φωσφορανίου **181** (4.00 g, 11.9 mmol) σε τολουόλιο (25 ml) βράζεται για 28 h. Ο διαλύτης απομακρύνεται στον περιστροφικό εξατμιστήρα. Το υπόλειμμα διαλύεται σε CH₂Cl₂ (50 ml) και πλένεται με υδ. διάλυμα K₂S₂O₅ 40% (2 x 50 ml).

Η οργανική φάση συλλέγεται και ξηραίνεται (MgSO_4). Ο διαλύτης απομακρύνεται στον περιστροφικό εξατμιστήρα και λαμβάνεται κίτρινο πηχτό έλαιο βάρους 0.67g (32% απόδοση), που λαμβάνεται ταυτοποιείται ως μεθυλεστέρας του (2*E*)-3-(3-υδροξυ-4- μεθοξυφαινυλο)ακρυλικού οξέος (**193**).

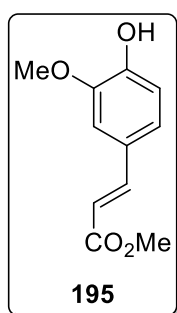


$^1\text{H-NMR}$ (250 MHz, CDCl_3) : δ = 7.47 (d, J = 15.9 Hz, 1H), 7.02 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 6.83 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 6.64 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.16 (d, J = 15.9 Hz, 1H), 6.21 (d, J = 15.9 Hz, 1H), 3.66 (d, J = 1.9 Hz, 6H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) : δ = 168.0, 149.1, 146.0, 145.0, 127.5, 121.8, 115.2, 113.4, 110.8, 55.7, 51.5.

Παρασκευή του μεθυλεστέρα του (2*E*)-3-(4-υδροξυ-3-μεθοξυφαινυλο)ακρυλικού οξέος¹⁵ **195**

Ένα διάλυμα βανιλίνης **194** (3.03 g, 19.9 mmol) και φωσφορανίου **181** (6.93 g, 20.7 mmol) σε τολουόλιο (50 ml) βράζεται για 52 h. Ο διαλύτης απομακρύνεται στον περιστροφικό εξατμιστήρα. Το υπόλειμμα ανακρυσταλλώνεται (EtOAc - Εξάνιο) και το κίτρινο στερεό βάρους 0.41 g (10% απόδοση) που απομονώνεται ταυτοποιείται ως ο μεθυλεστέρας του (2*E*)-3-(2-υδροξυ-3-μεθοξυφαινυλο)ακρυλικού οξέος (**195**).



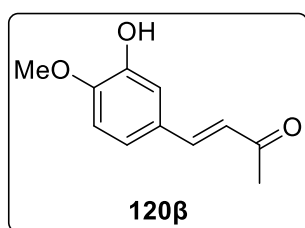
M.p. = 72-74 °C (EtOAc – Εξάνιο)¹⁵

$^1\text{H-NMR}$ (250 MHz, CDCl_3) : δ = 7.57 (d, J = 15.9 Hz, 1H), 7.35 - 7.21 (m, 1H), 7.00 - 6.94 (m, 1H), 6.86 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.24 (d, J = 15.9 Hz, 1H), 5.94 (br.s, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.84 (s, 3H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) : δ = 168.0, 148.3, 147.1, 145.2, 126.7, 122.9, 115.0, 114.7, 109.9, 55.8, 51.6.

Παρασκευή της (4E)-(3-υδροξυ-4-μεθοξυφαινυλο)βουτ-3-εν-2-όνης^{18,20} **120β**

Διάλυμα NaOH (2.13 g; 53.3 mmol) σε νερό (50 ml) προστίθεται σε διάλυμα 4-μεθοξυ-3-υδροξυ-βενζαλδεΐδης **192** (5.00 g; 32.9 mmol) σε ακετόνη **196** (50 ml). Το προκύπτον κόκκινο διάλυμα αναδεύεται σε θερμοκρασία δωματίου για 22.5 h. Στη συνέχεια το μίγμα οξυνίζεται με π. HCl, και η φυάλη τοποθετείται στην κατάψυξη έως τη καταβύθιση στερεού. Το ίζημα ανακρυσταλλώνεται (EtOAc - Εξάνιο) και το πράσινο στερεό βάρους 2.98 g (47% απόδοση) που απομονώνεται ταυτοποιείται ως η (4E)-(3-υδροξυ-4- μεθοξυφαινυλο)βουτ-3-εν-2-όνη (**120β**).



M.p. = 72-74 °C (EtOAc – Εξάνιο), (βιβλ.¹⁸ 73-74 °C)

¹H-NMR (250 MHz, CDCl₃) : δ = 7.45 (d, J = 16.2 Hz, 1H), 7.17 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.07 (dd, J = 8.3, 1.9 Hz, 1H), 6.82 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 6.60 (d, J = 16.2 Hz, 1H),

3.94 (s, 3H), 2.37 (s, 3H).

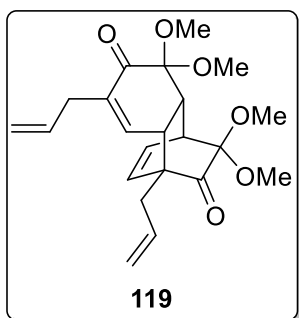
¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) : δ = 198.6, 148.9, 146.0, 143.6, 128.0, 125.4, 122.1, 113.3, 110.7, 56.0, 27.4.

9.4) Παρασκευή των διμερών

Γενική μέθοδος

Διάλυμα της μεθοξυφαινόλης **115**, **189** και **191** (2.2 - 10.0 mmol) σε μεθανόλη (10 - 35 ml) προστίθεται στάγδην σε διάλυμα διακετοξυϊωδοβενζολίου **177** (2.48 - 10.7 mmol) σε μεθανόλη (10 - 35 ml). Το προκύπτον διάλυμα αναδεύεται σε θερμοκρασία δωματίου για 1 - 20 h. Ο διαλύτης απομακρύνεται στον περιστροφικό εξατμιστήρα και το υπόλειμμα είτε ανακρυσταλλώνεται (EtOH), είτε χρωματογραφείται (flash silica gel, CH₂Cl₂, CH₂Cl₂-EtOAc). Προκύπτουν τα διμερή των προστατευμένων ο- βενζοκινονών **119**, **197** και **198**.

Η **(1R,4S,4aS,8aR)-1,7-διαλλυλο-5,5,9,9-τετραμεθοξυ-1,4a,5,8a-τετραϋδρο-1,4-αιθανοναφθαλενε-6,10(4H)-διόνη**^{21,25} **119** παρασκευάστηκε (1.05 g, 54% απόδοση) σύμφωνα με την ανωτέρω γενική μέθοδο παρασκευής, χρησιμοποιώντας διάλυμα της ο-ευγενόλης **115** (1.64 g, 10.0 mmol) σε μεθανόλη (30 ml) που προστέθηκε σε διάλυμα DAIB **177** (3.44 g, 10.7 mmol) σε μεθανόλη (30 ml). Το κόκκινο διάλυμα αναδεύεται σε θερμοκρασία δωματίου για 1 h.



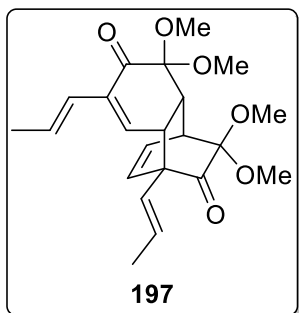
M.p. = 122-124 °C (EtOH)²⁵

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

¹H-NMR (250 MHz, CDCl₃) : δ = 6.25 - 6.15 (m, 2H), 5.98 - 5.66 (m, 2H), 5.54 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 5.17 - 5.05 (m, 4H), 3.43 (s, 3H), 3.36 (s, 3H), 3.19 (s, 3H), 3.26 - 3.14 (m, 1H), 3.12 - 3.04 (m, 3H), 3.00 (s, 3H), 2.97 - 2.86 (m, 1H), 2.64 (dd, *J* = 5.8, 14.3 Hz, 1H), 2.35 (dd, *J* = 8.3, 14.3 Hz, 1H).

¹³C-NMR (62.5 MHz, CDCl₃) : δ = 203.4, 194.2, 139.5, 139.0 (+), 134.5 (+), 133.8 (+), 132.6 (+), 131.5 (+), 118.4 (-), 117.5 (-), 98.7, 94.8, 57.2, 50.4 (+), 50.2 (+), 49.6 (+), 48.9 (+), 40.5 (+), 39.7 (+), 39.3 (+), 34.1 (-), 33.8 (-).

Η **(1R,4S,4aS,8aR)-5,5,9,9-τετραμεθοξυ-1,7-δι((*E*)-προπ-1-εν-1-υλ)-1,4a,5,8a-τετραϋδρο-1,4-αιθανοναφθαλενε-6,10(4H)-διόνη**³⁴ **197** παρασκευάστηκε (0.31 g, 70% απόδοση) σύμφωνα με την ανωτέρω γενική μέθοδο παρασκευής, χρησιμοποιώντας διάλυμα της ο-ισοευγενόλης **189** (0.37 g, 2.26 mmol) σε μεθανόλη (10 ml) που προστέθηκε σε διάλυμα DAIB **177** (0.80 g, 2.48 mmol) σε μεθανόλη (10 ml). Το κόκκινο διάλυμα αναδεύεται σε θερμοκρασία δωματίου για 20 h.

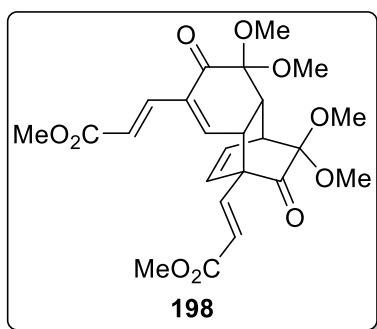


¹H-NMR (250 MHz, CDCl₃) : δ = 6.22 - 6.08 (m, 3H), 5.93 - 5.86 (m, 2H), 5.72 (d, *J* = 16.2 Hz, 1H), 5.65 - 5.54 (m, 1H), 3.41 (s, 3H), 3.36 (s, 3H), 3.22 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 3.16 (s, 3H), 3.12 - 3.06 (m, 2H), 3.02 (s, 3H), 1.82 (d, *J* = 6.0 Hz, 3H), 1.73 (d, *J* = 5.6 Hz, 3H).

¹³C-NMR (62.5 MHz, CDCl₃) : δ = 202.2, 194.8, 138.7 (+), 137.6, 131.3 (+), 130.2 (+), 129.24 (+), 129.2 (+), 125.5 (+), 125.1 (+), 99.2, 94.9, 58.8, 50.33 (+), 50.3 (+), 49.7 (+), 48.8 (+), 43.1 (+), 39.7 (+), 39.3 (+), 18.6 (+), 18.4 (+).

HRMS (ESI-TOF) : MH⁺, βρέθηκε 389.1948, C₂₂H₂₉O₆ απαιτεί 389.1959.⁴¹

Ο **διμεθυλ(2*E*,2*E*')-3,3'-(5,5,9,9-τετραμεθοξυ-6,10-διοξο-4*a*,5,6,8*a*-τετραϋδρο-1,4-αιθανοναφθαλενε-1,7-διυλ)διακρυλικού μεθυλεστέρας**²⁵ **198** παρασκευάστηκε (1.02 g, 49% απόδοση) σύμφωνα με την ανωτέρω γενική μέθοδο παρασκευής, χρησιμοποιώντας διάλυμα της φαινόλης **191** (1.80 g, 8.65 mmol) σε μεθανόλη (35 ml) που προστέθηκε σε διάλυμα DAIB **177** (3.21 g, 9.97 mmol) σε μεθανόλη (35 ml). Το κόκκινο διάλυμα αναδεύεται σε θερμοκρασία δωματίου για 1 h.



M.p. = 177-179 °C (EtOH)⁴¹

IR [KBr] : $\tilde{\nu}$ = 3079 cm⁻¹, 2952, 2839, 1723, 1633, 1440, 1290, 1175, 1122, 1052, 994, 854.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) : δ = 7.24 (d, *J* = 16.3 Hz, 1H), 7.11 (d, *J* = 16.0 Hz, 1H), 6.58 (d, *J* = 16.0 Hz, 1H), 6.47 (d, *J* = 4.1 Hz, 1H), 6.35 – 6.31 (m,

1H), 6.00 (d, *J* = 16.3 Hz, 1H), 5.93 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.77 (s, 3H), 3.49 (s, 3H), 3.43 (s, 3H), 3.42 - 3.37 (m, 2H), 3.23 (s, 3H), 3.20 (d, *J* = 6.9 Hz, 1H), 3.06 (s, 3H).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) : δ = 199.7, 193.4, 167.2, 165.7, 146.7, 142.0, 137.9, 136.2, 132.8, 128.8, 124.9, 121.7, 99.1, 94.9, 58.7, 52.0, 51.8, 50.62, 50.56, 49.9, 49.1, 43.8, 39.9, 39.6.

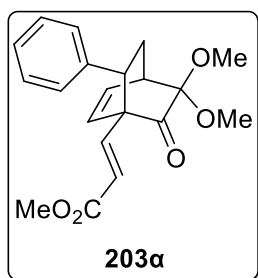
9.5) Αντιδράσεις των διμερών με αλκένια

9.5.1) Αντίδραση του διμερούς **198** με αλκένια

Γενική μέθοδος

Αιώρημα του διμερούς του εστερικού παραγώγου **198** (1.0 mmol) και αλκενίων **202** (6.7 – 14.3 mmol) σε τολουόλιο (10 ml), βράζεται για 1 - 20 h. Ο διαλύτης απομακρύνεται στον περιστροφικό εξατμιστήρα. Το υπόλειμμα διαχωρίζεται με χρωματογραφία στήλης (flash silica gel, CH₂Cl₂, CH₂Cl₂-EtOAc; 4:1 – 1:1), δίνοντας τις δικοκυκλο[2.2.2]οκτενόνες **203**.

Ο **(E)-3-((1S,4R,7S)-5,5-διμεθοξυ-6-οξο-7-φαινυλδικοκυκλο[2.2.2]οκτ-2-εν-1-υλ)ακρυλικός μεθυλεστέρας**²⁵ **203α** παρασκευάστηκε (0.68 g, 98% απόδοση) σύμφωνα με την ανωτέρω γενική μέθοδο παρασκευής, χρησιμοποιώντας αιώρημα του διμερούς **198** (0.42 g, 1.0 mmol) και στυρολίου **202α** (1.0 g, 6.9 mmol) σε τολουόλιο (10 ml). Το μίγμα της αντίδρασης βράζεται για 24 h.

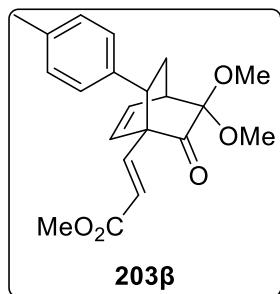


¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) : δ = 7.21 - 7.18 (m, 3H), 7.08 - 7.06 (m, 2H), 7.01 (d, J = 16.3 Hz, 1H), 6.76 - 6.72 (m, 1H), 6.14 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 5.50 (d, J = 16.3 Hz, 1H), 3.63 (s, 3H), 3.43 (s, 3H), 3.37 (s, 3H), 3.34 - 3.28 (m, 2H), 2.69 - 2.63 (m, 1H), 1.73 (ddd, J = 13.4, 6.7, 2.8 Hz, 1H).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) : δ = 193.3, 166.0, 143.6 (+), 142.1, 135.5 (+), 128.6 (+), 128.3 (+), 127.1 (+), 126.7 (+), 123.2 (+), 94.0, 58.7 (-), 51.5 (+), 50.5 (+), 49.9 (+), 45.5 (+), 38.9 (+), 32.1 (-), 21.0 (+).

Ο **(E)-3-((1S,4R,7S)-5,5-διμεθοξυ-6-οξο-7-(p-τολυλ)δικοκυκλο[2.2.2]οκτ-2-εν-1-υλ)ακρυλικός μεθυλεστέρας** **203β** παρασκευάστηκε (0.39 g, 61% απόδοση) σύμφωνα με την ανωτέρω γενική μέθοδο παρασκευής, χρησιμοποιώντας

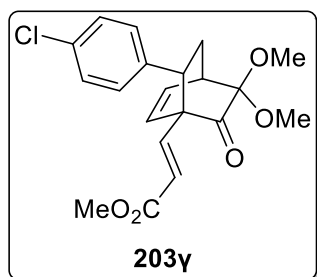
αιώρημα του διμερούς **198** (0.42 g, 1.0 mmol) και *p*-μεθυλο-στυρολίου **202β** (1.27 g, 10.8 mmol) σε τολουόλιο (10 ml). Το μίγμα της αντίδρασης βράζεται για 2 h.



¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) : δ = 7.03-6.95 (m, 5H), 6.75 - 6.72 (m, 1H), 6.14 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 5.55 (d, J = 16.3 Hz, 1H), 3.66 (s, 3H), 3.43 (s, 3H), 3.38 (s, 3H), 3.32 - 3.27 (m, 2H), 2.68 - 2.62 (m, 1H), 2.29 (s, 3H), 1.71 (ddd, J = 13.4, 6.6, 2.8 Hz, 1H).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) : δ = 197.6, 166.1, 143.8, 139.0, 136.8, 135.4, 129.0, 128.5, 126.8, 123.2, 94.0, 58.8, 51.5, 50.5, 49.9, 45.1, 38.9, 32.2, 21.0.

Ο **(*E*)-3-((1*S*,4*R*,7*S*)-7-(4-χλωροφαινυλο)-5,5-διμεθοξυ-6-οξοδικυκλο[2.2.2]οκτ-2-εν-1-υλ)ακρυλικός μεθυλεστέρας **203γ**** παρασκευάστηκε (0.50 g, 72% απόδοση) σύμφωνα με την ανωτέρω γενική μέθοδο παρασκευής, χρησιμοποιώντας αιώρημα του διμερούς **198** (0.42 g, 1.0 mmol) και *p*-χλωρο-στυρολίου **202γ** (1.0 g, 7.2 mmol) σε τολουόλιο (10 ml). Το μίγμα της αντίδρασης βράζεται για 23 h.

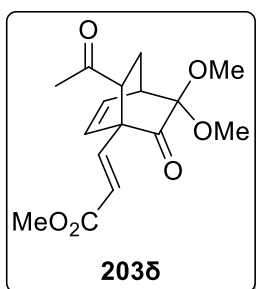


IR [KBr] : $\tilde{\nu}$ = 3036 cm⁻¹, 2945, 1734, 1707, 1655, 1495, 1315, 1304, 1173, 1051, 989, 827, 719.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) : δ = 7.36 - 7.29 (m, 1H), 7.19 και 7.02 (AA'BB' σύστημα, 4H), 6.77 - 6.73 (m, 1H), 6.14 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 5.56 (d, J = 16.3 Hz, 1H), 3.66 (s, 3H), 3.42 (s, 3H), 3.37 (s, 3H), 3.34 - 3.28 (m, 2H), 2.70 - 2.63 (m, 1H), 1.66 (ddd, J = 13.4, 6.6, 2.8 Hz, 1H).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) : δ = 199.0, 165.9, 143.3 (+), 140.6, 135.9 (+), 133.0, 129.8 (+), 128.5 (+), 126.4 (+), 123.4 (+), 94.0, 58.6, 51.6 (+), 50.5 (+), 49.9 (+), 44.9, 38.9 (+), 32.2 (-).

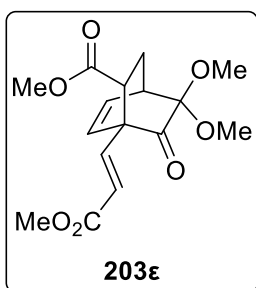
Ο **(E)-3-((1S,4R,7R)-7-ακετυλ-5,5-διμεθοξυ-6-οξοδικυκλο[2.2.2]οκτ-2-εν-1-υλ)ακρυλικός μεθυλεστέρας 203δ** παρασκευάστηκε (0.41 g, 73% απόδοση) σύμφωνα με την ανωτέρω γενική μέθοδο παρασκευής, χρησιμοποιώντας αιώρημα του διμερούς **198** (0.42 g, 1.0 mmol) και μεθυλο-βινυλοκετόνης **202δ** (1.0 g, 14.3 mmol) σε τολουόλιο (10 ml). Το μίγμα της αντίδρασης βράζεται για 24 h.



¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) : δ = 7.09 (d, *J* = 16.3 Hz, 1H), 6.50 - 6.46 (m, 1H), 6.19 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 5.96 (d, *J* = 16.3 Hz, 1H), 3.74 (s, 3H), 3.35 (s, 3H), 3.31 (s, 3H), 3.27 - 3.25 (m, 1H), 3.23 - 3.20 (m, 1H), 2.45 - 2.38 (m, 1H), 2.05 (s, 3H), 1.51 (ddd, *J* = 12.7, 6.8, 2.8 Hz, 1H).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) : δ = 205.7, 197.9, 166.1, 143.1 (+), 133.6 (+), 127.4 (+), 123.9 (+), 94.0, 55.8, 51.7 (+), 51.1 (+), 50.4 (+), 49.9 (+), 38.3 (+), 30.6 (+), 26.8 (-).

Ο μεθυλεστέρας του **(1S,2R,4R)-8,8-διμεθοξυ-1-((E)-3-μεθοξυ-3-οξοπροπ-1-εν-1-υλ)-7-οξοδικυκλο[2.2.2]οκτ-5 -εν-2- καρβοξυλικού οξέος 203ε** παρασκευάστηκε (0.41 g., 69% απόδοση) από αιώρημα διμερούς του εστερικού παραγώγου **198** (0.42 g., 1.0 mmol) και ακρυλικού μεθυλεστέρα **202ε** (1.0 g., 11.6 mmol), το οποίο έβρασε σε ο-ξυλόλιο (2 ml) στους ~200 °C για 4 h σε κλειστό δοκιμαστικό σωλήνα. Ο διαλύτης απομακρύνθηκε στον περιστροφικό εξατμιστήρα. Το υπόλειμμα διαχωρίστηκε με χρωματογραφία στήλης (flash silica gel, Εξάνιο-EtOAc, 2:1), δίνοντας τη δικυκλο[2.2.2]οκτενόνη **203ε**.

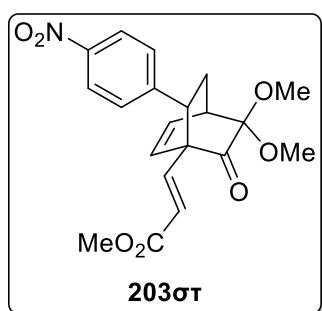


IR [KBr] : $\tilde{\nu}$ = 3069 cm⁻¹, 2949, 1736, 1724, 1655, 1437, 1308, 1173, 1067, 1041, 956, 723.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) : δ = 7.15 (d, *J* = 16.3 Hz, 1H), 6.55 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.11 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 5.95 (dd, *J* = 16.3, 1.4 Hz, 1H), 3.87 - 3.83 (m, 1H), 3.73 (s, 3H), 3.68 - 3.60 (m, 1H), 3.55 (s, 3H), 3.31 (s, 3H), 3.29 (s, 3H), 3.21 - 3.19 (m, 1H), 3.07 (dd, *J* = 9.5, 6.5 Hz, 1H), 2.40 - 2.35 (m, 1H), 1.68 - 1.63 (m, 1H).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) : δ = 197.6, 172.6, 166.0, 142.9 (-), 134.8, 126.4 (-), 123.5 (-), 93.9, 55.8, 51.9, 51.7 (-), 50.3 (-), 49.9 (-), 44.1 (-), 38.3 (-), 27.2 (+).

Ο **(E)-3-((1S,4R,7S)-5,5-διμεθοξυ-7-(4-νιτροφαινυλο)-6-οξοδικυκλο[2.2.2]οκτ-2-εν-1-υλ)ακρυλικός μεθυλεστέρας 203στ** παρασκευάστηκε (0.61 g, 85% απόδοση) σύμφωνα με την ανωτέρω γενική μέθοδο παρασκευής, χρησιμοποιώντας αιώρημα του διμερούς **198** (0.42 g, 1.0 mmol) και 4-νιτρο-στυρολίου **202στ** (1.0 g, 6.9 mmol) σε τολουόλιο (10 ml). Το μίγμα της αντίδρασης βράζεται για 3 h.



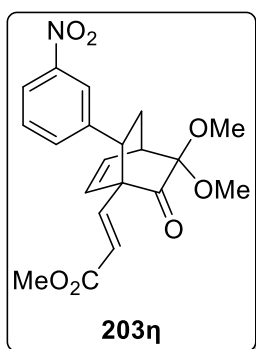
IR [KBr] : $\tilde{\nu}$ = 3078 cm⁻¹, 2947, 1724, 1717, 1520, 1348, 1312, 1292, 1175, 1055, 995, 858.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) : δ = 8.09 και 7.27 (AA'BB' σύστημα, 4H), 6.96 (d, J = 16.3 Hz, 1H), 6.84 - 6.80 (m, 1H), 6.19 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 5.57 (d, J = 16.3 Hz, 1H), 3.65 (s, 3H), 3.50 - 3.47 (m, 1H), 3.44 (s, 3H), 3.38 (s,

3H), 3.36 - 3.34 (m, 1H), 2.69 - 2.57 (m, 1H), 1.70 (ddd, J = 13.4, 6.6, 2.8 Hz, 1H).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) : δ = 198.3, 165.6, 149.7, 147.1, 142.7 (+), 136.5 (+), 129.4 (+), 126.1 (+), 123.6 (+), 93.2, 58.3, 51.7 (+), 50.5 (+), 50.0 (+), 45.2, 38.8 (+), 32.2 (-).

Ο **(E)-3-((1S,4R,7S)-5,5-διμεθοξυ-7-(3-νιτροφαινυλο)-6-οξοδικυκλο[2.2.2]οκτ-2-εν-1-υλ)ακρυλικός μεθυλεστέρας 203η** παρασκευάστηκε (0.45 g, 63% απόδοση) σύμφωνα με την ανωτέρω γενική μέθοδο παρασκευής, χρησιμοποιώντας αιώρημα του διμερούς **198** (0.42 g, 1.0 mmol) και 3-νιτρο-στυρολίου **202η** (1.0 g, 6.9 mmol) σε τολουόλιο (10 ml). Το μίγμα της αντίδρασης βράζεται για 21.5 h.

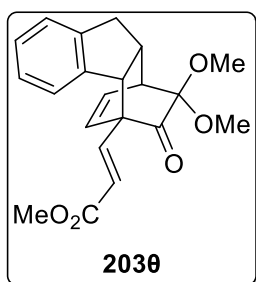


IR [KBr] : $\tilde{\nu}$ = 3084 cm⁻¹, 2939, 1736, 1709, 1655, 1533, 1435, 1319, 1202, 1148, 1067, 974, 714.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) : δ = 8.06 - 8.03 (m, 1H), 7.97 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 7.41 - 7.39 (m, 2H), 6.97 (d, J = 16.3 Hz, 1H), 6.85 - 6.81 (m, 1H), 6.18 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 5.53 (d, J = 16.3 Hz, 1H), 3.63 (s, 3H), 3.47 (dd, J = 9.6, 6.5 Hz, 1H), 3.42 (s, 3H), 3.37 (s, 3H), 3.35 - 3.33 (m, 1H), 2.77 - 2.70 (m, 1H), 1.71 (ddd, J = 13.5, 6.5, 2.8 Hz, 1H).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) : δ = 198.5, 165.6, 148.2, 142.8 (+), 136.6 (+), 135.1 (+), 129.2 (+), 126.0 (+), 123.8 (+), 122.9 (+), 122.4 (+), 93.9, 58.3, 51.6 (+), 50.5 (+), 50.0 (+), 45.1 (+), 38.3 (+), 32.2 (-).

Ο **(*E*)-3-((1*S*,4*S*,4*aS*,9*aS*)-11,11-διμεθοξυ-10-οξο-1,4*a*,9,9*a*-τετραϋδρο-4*H*-1,4-αιθανοφθορεν-4-υλ)ακρυλικός μεθυλεστέρας 203θ** παρασκευάστηκε (0.63 g, 96% απόδοση) σύμφωνα με την ανωτέρω γενική μέθοδο παρασκευής, χρησιμοποιώντας αιώρημα του διμερούς **198** (0.42 g, 1.0 mmol) και ινδενίου **202θ** (1.0 g, 8.6 mmol) σε τολουόλιο (10 ml). Το μίγμα της αντίδρασης βράζεται για 21 h.



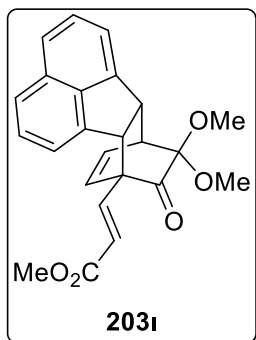
IR [KBr] : $\tilde{\nu}$ = 3022 cm⁻¹, 2949, 1736, 1717, 1653, 1433, 1313, 1196, 1173, 1084, 1049, 839, 768.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) : δ = 7.39 (d, J = 16.3 Hz, 1H), 7.13 - 7.02 (m, 4H), 6.39 - 6.35 (m, 1H), 5.95 - 5.89 (m, 2H), 3.81 (s, 3H), 3.72 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 3.44 (s, 3H), 3.35 (dd, J = 5.4, 1.1 Hz, 1H), 3.32 (s, 3H), 3.16 (dd, J = 16.6, 10.3 Hz, 1H), 2.74 (dd, J = 16.9, 4.8 Hz, 1H).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) : δ = 200.7, 166.3, 144.4 (+), 140.6, 133.0 (+), 127.7 (+), 127.4 (+), 126.02 (+), 125.99 (+), 124.3 (+), 94.3, 59.1, 53.3 (+), 51.8 (+), 50.4 (+), 49.8 (+), 43.6 (+), 36.5 (+).

Ο **(*E*)-3-((6*bS*,7*S*,10*S*,10*aS*)-11,11-διμεθοξυ-12-οξο-10,10*a*-διϋδρο-7,10-αιθανοφθορανθεν-7(6*bH*)-υλ)ακρυλικός μεθυλεστέρας 203ι** παρασκευάστηκε (0.49 g, 67% απόδοση) σύμφωνα με την ανωτέρω γενική μέθοδο παρασκευής, χρησιμοποιώντας αιώρημα του διμερούς **198** (0.42 g, 1.0

mmol) και ακεναφθυλενίου **202i** (1.0 g, 6.7 mmol) σε τολουόλιο (10 ml). Το μίγμα της αντίδρασης βράζεται για 22 h.

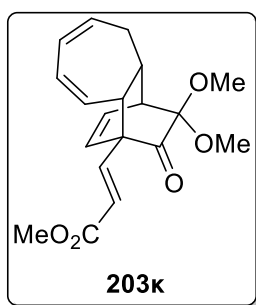


IR [KBr] : $\tilde{\nu}$ = 3026 cm^{-1} , 2955, 1738, 1714, 1441, 1292, 1144, 1080, 1057, 1042, 881, 791.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) : δ = 7.65 (t, J = 7.8 Hz, 2H), 7.55 - 7.48 (m, 2H), 7.41 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.34 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 7.17 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 6.06 - 5.99 (m, 2H), 5.76 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 4.37 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 4.11 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.76 - 3.74 (m, 1H), 3.60 (s, 3H), 3.42 (s, 3H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) : δ = 200.4, 166.3, 144.8, 143.7 (+), 142.3, 140.9, 132.7 (+), 131.1, 127.9 (+), 127.7 (+), 126.1 (+), 124.3 (+), 123.9 (+), 123.1 (+), 121.2 (+), 118.5 (+), 94.3, 58.7, 51.9 (+), 50.6 (+), 50.4 (+), 50.1 (+), 44.5 (+), 43.5 (+).

Ο **(E)-3-((1S,4S,4aS,9aR)-10,10-διμεθοξυ-11-οξο-4,4a,5,9a-τετραϋδρο-1H-1,4-αιθανοβενζο[7]αννουλεν-1-υλ)ακρυλικός μεθυλεστέρας 203κ** παρασκευάστηκε (0.18 g, 30% απόδοση) σύμφωνα με την ανωτέρω γενική μέθοδο παρασκευής, χρησιμοποιώντας αιώρημα του διμερούς **198** (0.42 g, 1.0 mmol) και 1,3,5-κυλοεπτατριενίου **202κ** (1.0 g, 10.9 mmol) σε τολουόλιο (10 ml). Το μίγμα της αντίδρασης βράζεται για 23.5 h.



$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) : δ = 7.18 (d, J = 16.0 Hz, 1H), 6.66 (d, J = 3.4 Hz, 1H), 6.59 (d, J = 16.0 Hz, 1H), 6.01 - 5.97 (m, 1H), 5.90 - 5.84 (m, 2H), 5.50 - 5.45 (m, 1H), 3.75 (s, 3H), 3.55 (p, J = 3.3 Hz, 1H), 3.32 (s, 3H), 3.09 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 3.07 (s, 3H), 2.82 - 2.78 (m, 1H), 2.44 (p, J = 3.5 Hz, 1H), 2.28 - 2.25 (m, 1H).

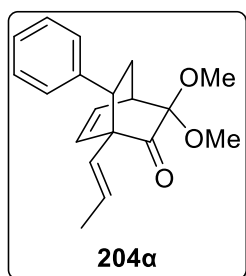
$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) : δ = 193.6, 167.7, 155.0 (+), 138.9 (+), 134.7 (+), 133.0 (+), 129.9 (+), 129.2 (+), 127.7, 126.1 (+), 120.2 (+), 100.7, 51.6 (+), 50.5 (+), 48.6 (+), 45.6 (+), 44.1 (+), 38.0, 35.3 (-), 29.6 (+).

9.5.2) Αντίδραση του διμερούς **197** με αλκένια

Γενική μέθοδος

Αιώρημα του διμερούς της ο-ισοευγενόλης **197** (1.0 mmol) και αλκενίων **202** (6.6 - 11.7 mmol) σε ο-ξυλόλιο (2 ml) θερμαίνεται σε κλειστό δοκιμαστικό σωλήνα με βαριά τοιχώματα στους ~200 °C για 1 - 20 h. Ο διαλύτης απομακρύνεται στον περιστροφικό εξατμιστήρα. Το υπόλειμμα διαχωρίζεται με χρωματογραφία στήλης (flash silica gel, CH₂Cl₂, CH₂Cl₂-EtOAc; 4:1 – 1:1), δίνοντας τις δικοκλο[2.2.2]οκτενόνες **204**.

Η **(1R,4R,7S)-3,3-διμεθοξυ-7-φαινυλο-1-((E)-προπ-1-εν-1-υλ)δικοκλο[2.2.2]οκτ-5-εν-2-όνη**³⁴ **204α** (μίγμα *cis* και *trans* ισομερών) παρασκευάστηκε (0.38 g, 64% απόδοση) σύμφωνα με την ανωτέρω γενική μέθοδο παρασκευής, χρησιμοποιώντας αιώρημα του διμερούς **197** (0.39 g, 1.0 mmol) και στυρολίου **202α** (1.0 g, 9.7 mmol) σε ξυλόλιο (2 ml), με θέρμανση για 20 h.



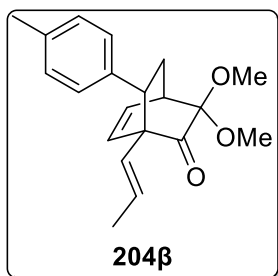
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) : δ = 7.22 - 7.16 (m, 3H), 7.09 - 7.07 (m, 2H), 6.70 - 6.62 (m, 1H), 6.16 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 5.53 (d, *J* = 16.0 Hz, 1H), 5.19 - 5.12 (m, 1H), 3.43 (s, 3H), 3.39 (s, 3H), 3.25 - 3.23 (m, 1H), 3.19 (dd, *J* = 9.6, 6.6 Hz, 1H), 2.67 - 2.60 (m, 1H), 1.73 (ddd, *J* = 13.3, 6.7, 2.8 Hz, 1H), 1.66 (ddd, *J* = 13.5, 7.0, 2.7 Hz, 1H), 1.52 (dd, *J* = 6.4,

1.7Hz, 3H).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) : δ = 201.3, 143.4, 134.6 (+), 128.9 (+), 127.8 (+), 126.6 (+), 117.8 (-), 94.2, 60.3 (-), 50.4 (+), 49.7 (+), 45.6 (+), 38.8 (+), 32.2 (-), 21.0 (+), 18.4 (+), 14.2 (+).

HRMS (ESI-TOF) : MNa⁺, βρέθηκε 321.1481, C₁₉H₂₂O₈Na απαιτεί 299.1663.³⁴

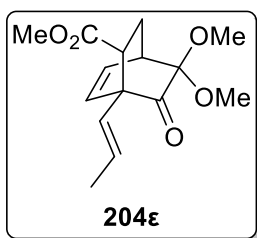
Η **(1*R*,4*R*,7*S*)-3,3-διμεθοξυ-1-((*E*)-προπ-1-εν-1-υλ)-7-(*p*-τολυλ)δικυκλο[2.2.2]οκτ-5-εν -2-όνη 204β** παρασκευάστηκε (0.35 g, 90% απόδοση) σύμφωνα με την ανωτέρω γενική μέθοδο παρασκευής, χρησιμοποιώντας αιώρημα του διμερούς **197** (0.39 g, 1.0 mmol) και *p*-μεθυλο-στυρολίου **202β** (1.0 g, 8.6 mmol) σε ξυλόλιο (2 ml), με θέρμανση για 2 h.



¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) : δ = 7.06 και 6.97 (AA'BB' σύστημα, 4H), 6.70 - 6.62 (m, 1H), 6.16 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 5.51 (d, *J* = 15.8 Hz, 1H), 5.21 - 5.16 (m, 1H), 3.44 (s, 3H), 3.39 (s, 3H), 3.26 - 3.21 (m, 1H), 3.16 (dd, *J* = 9.6, 6.7 Hz, 1H), 2.65 - 2.58 (m, 1H), 2.32 (s, 3H), 1.74-1.62 (m, 1H), 1.55 (dd, *J* = 6.4, 1.7 Hz, 3H).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) : δ = 201.6, 140.4, 136.1, 134.4 (+), 130.4, 128.8 (+), 128.6 (+), 128.0 (+), 126.4 (+), 117.7 (-), 94.2, 58.5, 50.5 (+), 49.8 (+), 45.2 (+), 38.8 (+), 32.3(-), 21.0 (+), 18.4 (+).

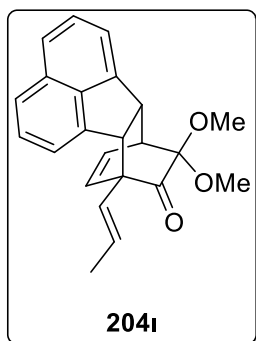
Ο μεθυλεστέρας του **(1*R*, 2*R*, 4*R*)-8,8-διμεθοξυ-7-οξο-1-((*E*)-προπ-1-εν-1-υλ)δικυκλο[2.2.2]οκτ-5-ενο-2- καρβοξυλικού οξέος 204ε** παρασκευάστηκε (0.21 g, 38% απόδοση) σύμφωνα με την ανωτέρω γενική μέθοδο παρασκευής, χρησιμοποιώντας αιώρημα του διμερούς **197** (0.39 g, 1.0 mmol) και ακρυλικού μεθυλεστέρα **202ε** (1.0 g, 11.8 mmol) σε ξυλόλιο (2 ml), με θέρμανση για 5 h.



¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) : δ = 6.55 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.15 - 6.11 (m, 1H), 5.75 (d, *J* = 16.3 Hz, 1H), 5.70 - 5.63 (m, 1H), 3.59 (s, 3H), 3.34 (s, 3H), 3.33 (s, 3H), 3.20 - 3.17 (m, 1H), 2.96 (ddd, *J* = 9.5, 6.7, 0.9 Hz, 1H), 2.40 - 2.29 (m, 1H), 1.79 (dd, *J* = 5.9, 1.1 Hz, 3H), 1.67 (ddd, *J* = 12.7, 6.7, 2.7 Hz, 1H).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) : δ = 199.4, 173.6, 128.4, 127.4, 125.5, 94.0, 55.6, 51.6, 50.3, 49.4, 44.5, 38.3, 27.4, 18.5.

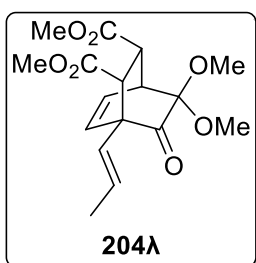
Η **(6b*S*,7*S*,10*R*,10a*S*)-12,12-διμεθοξυ-10-((*E*)-προπ-1-εν-1-υλ)-6b,7,10,10a-τετραϋδρο-7,10-αιθανοφθορανθεν- 11-όνη **204i**** παρασκευάστηκε (0.53 g, 61% απόδοση) σύμφωνα με την ανωτέρω γενική μέθοδο παρασκευής, χρησιμοποιώντας αιώρημα του διμερούς **197** (0.39 g, 1.0 mmol) και ακεναφθυλενίου **202i** (1.0 g, 6.6 mmol) σε ξυλόλιο (2 ml), θέρμανση για 1 h.



¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) : δ = 7.67 - 7.63 (m, 2H), 7.52 - 7.41 (m, 3H), 7.34 (d, J = 6.7 Hz, 1H), 7.29 - 7.26 (m, 1H), 6.18 - 6.06 (m, 1H), 5.96 (q, J = 7.3 Hz, 1H), 5.79 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 5.67 - 5.61 (m, 1H), 5.33 - 5.22 (m, 1H), 4.32 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 4.17 (q, J = 7.1 Hz, 1H), 3.95 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 3.72 - 3.70 (m, 1H), 3.61 (s, 3H), 3.44 (s, 3H), 2.02 (dd, J = 6.4, 0.8 Hz, 3H).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) : δ = 202.6, 145.4, 143.5, 141.1, 134.7 (+), 131.7 (+), 129.1 (+), 127.7 (+), 126.4 (+), 122.9 (+), 121.6 (+), 118.3 (-), 94.4, 60.4 (+), 58.3, 56.1, 50.5 (+), 44.5 (+), 43.5 (+), 33.7 (-), 18.6 (+), 14.2 (+).

Ο **(1*R*,2*R*,3*R*,4*S*)-8,8-διμεθοξυ-7-οξο-1-((*E*)-προπ-1-εν-1-υλ)δικυκλο[2.2.2]οκτ-5-εν-2,3-δικαρβοξυλικός διμεθυλεστέρας **204λ**** παρασκευάστηκε (0.09 g, 13% απόδοση) σύμφωνα με την ανωτέρω γενική μέθοδο παρασκευής, χρησιμοποιώντας αιώρημα του διμερούς **197** (0.39 g, 1.0 mmol) και μηλεϊνικού διμεθυλεστέρα **202λ** (1.0 g, 7.0 mmol) σε ξυλόλιο (2 ml), με θέρμανση για 2.5 h. Το προκύπτον λευκό στερεό ανακρυσταλλώνεται (Εξάνιο, EtOAc).



M.p. = 145-148 °C (Εξάνιο-EtOAc)

IR [KBr] : $\tilde{\nu}$ = 3030 cm⁻¹, 2947, 1734, 1335, 1298, 1250, 1217, 1161, 1146, 1059, 1036, 968, 951, 889.⁴²

¹H-NMR (250 MHz, CDCl₃) : δ = 6.72 - 6.66 (m, 1H), 6.20 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 5.76 - 5.67 (m, 2H), 3.62 (s, 3H), 3.57 (s, 3H), 3.55 - 3.52 (m, 1H), 3.46-3.41 (m, 2H), 3.36 (s, 3H), 3.33 (s, 3H), 1.79 (d, J = 3.9 Hz, 3H).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) : δ = 198.8, 172.0, 170.8, 133.2 (+), 129.5 (+), 127.5 (+), 124.6 (+), 93.8, 55.7, 52.0 (+), 51.6 (+), 50.2 (+), 50.0 (+), 44.3 (+), 40.4 (+), 18.5 (+).

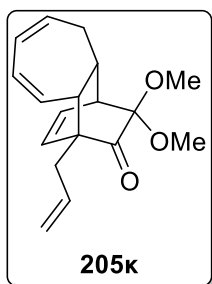
HRMS (ESI-TOF) : MNa⁺, βρέθηκε 361.1255, C₁₉H₂₂O₈Na απαιτεί 361.1258. ⁴²

9.5.3) Αντίδραση του διμερούς **119** με αλκένια

Γενική μέθοδος

Αιώρημα του διμερούς της *ο*-ευγενόλης **119** (0.98 - 1.0 mmol) και αλκενίων **202** (7.2 - 11.1 mmol) σε *ο*-ξυλόλιο (2 ml) θερμαίνεται σε κλειστό δοκιμαστικό σωλήνα με βαριά τοιχώματα στους ~200 °C για 20 - 23 h. Ο διαλύτης απομακρύνεται στον περιστροφικό εξατμιστήρα. Το υπόλειμμα διαχωρίζεται με χρωματογραφία στήλης (flash silica gel, CH₂Cl₂, CH₂Cl₂-EtOAc; 4:1 – 1:1), δίνοντας τις δικυκλο[2.2.2]οκτενόνες **205**.

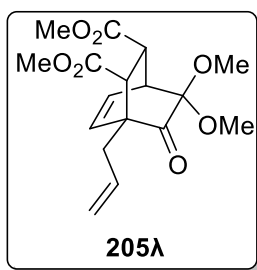
Η **(1*S*,4*R*,4*aR*,9*aS*)-4-αλλυλο-11,11-διμεθοξυ-4,4*a*,9,9*a*-τετραϋδρο-1*H*-1,4-αιθανοβενζο[7]αννουλεν-10-όνη **205κ**** παρασκευάστηκε (0.13 g, 23% απόδοση) σύμφωνα με την ανωτέρω γενική μέθοδο παρασκευής, χρησιμοποιώντας αιώρημα του διμερούς **119** (0.39 g, 1.0 mmol) και 1,3,5-κυκλοεπτατριενίου **202κ** (1.02 g, 11.1 mmol) σε ξυλόλιο (2 ml), με θέρμανση για 23 h.



¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) : δ = 6.14 - 6.13 (m, 1H), 5.97 - 5.93 (m, 1H), 5.86 - 5.70 (m, 4H), 5.45-5.40 (m, 1H), 5.07 - 4.99 (m, 2H), 3.40 - 3.38 (m, 1H), 3.27 (s, 3H), 3.02 (s, 3H), 2.93 - 2.90 (m, 2H), 2.72 - 2.68 (m, 1H), 2.38 (t, *J* = 3.4 Hz, 1H), 2.23 - 2.21 (m, 2H).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) : δ = 194.1, 147.5 (+), 135.3 (+), 134.6 (+), 129.7 (+), 128.8 (+), 127.9 (+), 116.7 (-), 101.0, 50.3 (+), 48.4 (+), 44.6 (+), 44.2 (+), 38.4 (+), 35.5 (-), 33.4 (-), 29.5 (+).

Ο **(1R,2R,3R,4S)-1-αλλυλο-8,8-διμεθοξυ-7-οξοδικυκλο[2.2.2]οκτ-5-εν-2,3-δικαρβοξυλικός διμεθυλεστέρας 205λ** παρασκευάστηκε (0.38 g, 64% απόδοση) σύμφωνα με την ανωτέρω γενική μέθοδο παρασκευής, χρησιμοποιώντας αιώρημα του διμερούς **119** (0.38 g, 0.98 mmol) και μηλεϊνικού διμεθυλεστέρα **202λ** (1.02 g, 11.1 mmol) σε ξυλόλιο (2 ml) στους ~200 °C, με θέρμανση για 20 h.



¹H-NMR (250 MHz, CDCl₃) : δ = 6.48 - 6.42 (m, 1H), 5.86 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 5.78 - 5.64 (m, 1H), 5.01 - 4.95 (m, 2H), 3.53 (s, 3H), 3.51 (s, 3H), 3.50 - 3.48 (m, 1H), 3.39 - 3.36 (m, 1H), 3.25 (s, 3H), 3.20 (s, 3H), 3.16 (d, J = 11.2 Hz, 1H), 2.43 (dd, J = 14.2, 6.8 Hz, 1H), 2.28 (dd, J = 14.0, 7.0 Hz, 1H).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) : δ = 199.9, 171.7, 170.9, 133.1, 132.5, 129.7, 129.3, 118.5, 93.4, 53.9, 52.0, 51.9, 51.6, 50.5, 49.9, 47.5, 44.5, 40.5, 34.0.

HRMS (ESI-TOF) : MNa⁺, βρέθηκε 361.1255, C₁₉H₂₂O₈Na απαιτεί 361.1258.⁴²

9.6) Αντιδράσεις των MOBs με αλκένια

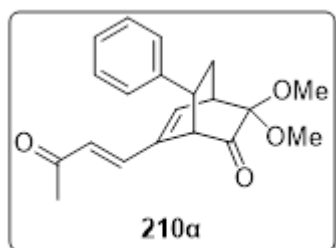
9.6.1) Αντίδραση του MOB 122 με αλκένια

Γενική μέθοδος

Αιώρημα από (4E)-(3-μεθοξυ-4-υδροξυφαινυλο)-3-βουτεν-2-όνης **120β** (0.89 - 0.94 mmol) σε μεθανόλη (10 ml), προστίθεται στάγδην σε διάλυμα από DAIB **177**

(1.2 - 1.6 mmol) και αλκενίων **209** (7.2 - 14.9 mmol) σε μεθανόλη (10 ml), και αναδεύεται για ~40 min. Το μίγμα στη συνέχεια θερμαίνεται σε κλειστό δοκιμαστικό σωλήνα με βαριά τοιχώματα στους 145-150 °C για 20 - 45 min. Ο διαλύτης απομακρύνεται στον περιστροφικό εξάτμιστήρα. Το υπόλειμμα διαχωρίζεται με χρωματογραφία στήλης (flash silica gel, CH₂Cl₂, CH₂Cl₂-EtOAc; 4:1-1:1), δίνοντας τις δικυκλο[2.2.2]οκτενόνες **210**.

Η **(1S,4R,7R)-3,3-διμεθοξυ-6-((E)-3-οξοβουτ-1-εν-1-υλ)-7-φαινυλδικυκλο[2.2.2]οκτ-5-εν-2-όνη**²⁰ **210α** παρασκευάστηκε (0.12 g, 39% απόδοση) σύμφωνα με την ανωτέρω γενική μέθοδο παρασκευής, χρησιμοποιώντας το αιώρημα της φαινόλης **120β** (0.18 g, 0.94 mmol) σε μεθανόλη (10 ml), το οποίο προστέθηκε στο διάλυμα από DAIB **177** (0.40 g, 1.2 mmol) και στυρόλιο **209α** (1.1 g, 10.5 mmol) σε μεθανόλη (10 ml). Το μίγμα της αντίδρασης θερμαίνεται σε κλειστό δοκιμαστικό σωλήνα για 30 min.



IR [Neat] : $\tilde{\nu}$ = 3060 cm⁻¹, 2946, 1738, 1670, 1612, 1360, 1260, 1130, 1094, 1060, 974, 736.²⁰

¹H-NMR (250 MHz, CDCl₃) : δ = 7.25 - 7.16 (m, 3H), 7.14 - 7.05 (m, 3H), 6.90 (d, *J* = 7.0 Hz, 1H), 5.80 (d, *J* = 16.0 Hz, 1H), 3.57 - 3.44 (m, 2H), 3.41 (s, 3H), 3.38-

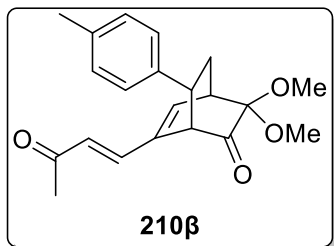
3.36 (m, 1H), 3.35 (s, 3H), 2.60 - 2.49 (m, 1H), 2.14 (s, 3H), 1.69 (ddd, *J* = 13.3, 6.3, 2.8 Hz, 1H).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) : δ = 200.6, 197.9, 142.8, 140.1, 134.7, 128.6, 127.2, 127.0, 126.3, 93.8, 60.3, 55.3, 50.5, 49.9, 40.1, 39.3, 29.1, 27.9, 21.0, 14.2.

HRMS (ESI-TOF) : MK⁺, βρέθηκε 365.1144, C₂₀H₂₂O₄K απαιτεί 365.1150.²⁰

Η **(1S,4R,7R)-3,3-διμεθοξυ-6-((E)-3-οξοβουτ-1-εν-1-υλ)-7-(p-τολυλ)δικυκλο[2.2.2]οκτ-5-εν-2-όνη** **210β** παρασκευάστηκε (0.11 g, 37% απόδοση) σύμφωνα με την ανωτέρω γενική μέθοδο παρασκευής, χρησιμοποιώντας το αιώρημα της φαινόλης **120β** (0.18 g, 0.94 mmol) σε μεθανόλη (10 ml), το οποίο προστέθηκε στο διάλυμα από DAIB **177** (0.52 g, 1.6

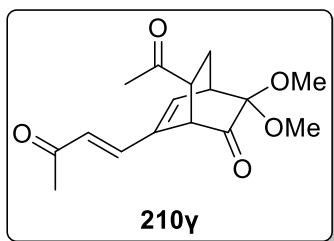
mmol) και 4-μεθυλο-στυρόλιο **209β** (1.1 g, 10.5 mmol) σε μεθανόλη (10 ml). Το μίγμα της αντίδρασης θερμαίνεται σε κλειστό δοκιμαστικό σωλήνα για 30 min.



¹H-NMR (250 MHz, CDCl₃) : δ = 7.17 (d, *J* = 16.0 Hz, 1H), 7.02 και 6.96 (AA'BB' σύστημα, 4H), 6.90 (d, *J* = 6.9 Hz, 1H), 5.84 (d, *J* = 16.0 Hz, 1H), 3.49 - 3.44 (m, 1H), 3.41 (s, 3H), 3.38 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 3.34 (s, 3H), 2.59 - 2.49 (m, 1H), 2.34 - 2.30 (m, 1H), 2.26 (s, 3H), 2.17 (s, 3H), 1.66 (ddd, *J* = 13.5, 6.4, 2.7 Hz, 1H).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) : δ = 200.8, 198.4, 140.7, 140.5, 139.8, 136.5, 134.7, 129.3, 127.1, 126.3, 93.8, 60.4, 55.4, 50.4, 49.9, 40.1, 38.9, 29.2, 27.8, 20.94, 20.85, 14.1.

Η **(1*S*,4*R*,7*R*)-7-ακετυλ-3,3-διμεθοξυ-6-((*E*)-3-οξοβουτ-1-εν-1-υλ)δικοκυκλο[2.2.2]οκτ-5-εν-2-όνη 210γ** παρασκευάστηκε (0.15 g, 56% απόδοση) σύμφωνα με την ανωτέρω γενική μέθοδο παρασκευής, χρησιμοποιώντας το αιώρημα της φαινόλης **120β** (0.18 g, 0.94 mmol) σε μεθανόλη (10 ml), το οποίο προστέθηκε στο διάλυμα από DAIB **177** (0.41 g, 1.3 mmol) και μεθυλοβινυλοκετόνη **209γ** (1.04 g, 14.9 mmol) σε μεθανόλη (10 ml). Το μίγμα της αντίδρασης θερμαίνεται σε κλειστό δοκιμαστικό σωλήνα για 30 min.

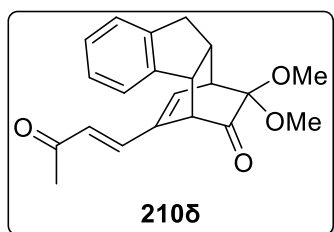


¹H-NMR (250 MHz, CDCl₃) : δ = 7.04 (d, *J* = 16.1 Hz, 1H), 6.65 (d, *J* = 7.0 Hz, 1H), 6.23 (d, *J* = 16.1 Hz, 1H), 3.29 (s, 3H), 3.24 (s, 3H), 3.16 - 3.04 (m, 2H), 2.46 - 2.32 (m, 1H), 2.22 (s, 3H), 2.19 - 2.13 (m, 1H), 2.09 (s, 3H), 1.69 (ddd, *J* = 12.9, 6.2, 2.7 Hz, 1H).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) : δ = 205.1, 200.1, 198.1, 140.1, 139.6, 134.4, 126.8, 93.9, 50.4, 49.0, 46.2, 39.3, 28.1, 27.6, 23.2.

Η **(1*R*,4*S*,4*aR*,9*aS*)-11,11-διμεθοξυ-3- ((*E*)-3-οξοβουτ-1-εν-1-υλ)- 4,4*a*,9,9*a*-τετραϋδρο- 1*H*- 1, 4-αιθανοφθορέν-10-όνη²⁰ 210δ** παρασκευάστηκε (0.18 g, 56% απόδοση) σύμφωνα με την ανωτέρω γενική μέθοδο παρασκευής,

χρησιμοποιώντας το αιώρημα της φαινόλης **120β** (0.18 g, 0.94 mmol) σε μεθανόλη (10 ml), το οποίο προστέθηκε στο διάλυμα από DAIB **177** (0.43 g, 1.3 mmol) και ινδένιο **209δ** (1.07 g, 9.2 mmol) σε μεθανόλη (10 ml). Το μίγμα της αντίδρασης θερμαίνεται σε κλειστό δοκιμαστικό σωλήνα για 20 min.



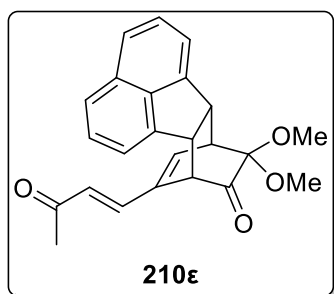
¹H-NMR (250 MHz, CDCl₃) : δ = 7.14 – 7.00 (m, 4H), 6.83 (d, *J* = 16.1 Hz, 1H), 6.54 (d, *J* = 6.7 Hz, 1H), 6.00 (d, *J* = 16.1 Hz, 1H), 3.88 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H), 3.79 – 3.77 (m, 1H), 3.44 (d, *J* = 6.3 Hz, 1H), 3.41 (s, 3H), 3.30 (s, 3H), 3.27 – 3.12 (m, 2H), 2.72 – 2.60 (m, 1H), 2.10

(s, 3H).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) : δ = 201.8, 198.0, 143.4, 141.4, 140.1, 138.3, 127.5, 126.7, 126.3, 124.3, 124.0, 94.4, 53.2, 50.5, 49.9, 48.1, 45.2, 37.5, 35.2, 27.4.

HRMS (ESI-TOF) : MK⁺, βρέθηκε 377.1148, C₂₁H₂₂O₄K απαιτεί 377.1150. ⁴²

Η (6b*S*,7*S*,10*S*,10a*R*)-12,12-διμεθοξυ-9-((*E*)-3-οξοβουτ-1-εν-1-υλ)-6b,7,10,10a-τετραϋδρο-7,10- αιθανοφθορανθεν-11-όνη **210ε** παρασκευάστηκε (0.13 g, 39% απόδοση) σύμφωνα με την ανωτέρω γενική μέθοδο παρασκευής, χρησιμοποιώντας το αιώρημα της φαινόλης **120β** (0.17 g, 0.89 mmol) σε μεθανόλη (10 ml), το οποίο προστέθηκε στο διάλυμα από DAIB **177** (0.44 g, 1.4 mmol) και ακεναφθυλένιο **209ε** (1.1 g, 7.2 mmol) σε μεθανόλη (10 ml). Το μίγμα της αντίδρασης θερμαίνεται σε κλειστό δοκιμαστικό σωλήνα για 45 min.



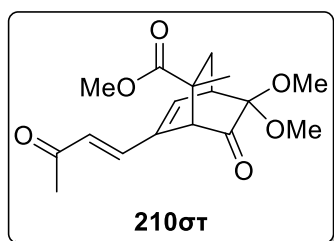
¹H-NMR (250 MHz, CDCl₃) : δ = 7.60 – 7.55 (m, 2H), 7.48 – 7.33 (m, 2H), 7.30 – 7.24 (m, 2H), 6.65 (d, *J* = 16.1 Hz, 1H), 6.17 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H), 6.06 (d, *J* = 16.1 Hz, 1H), 4.28 – 4.20 (m, 2H), 4.02 – 4.00 (m, 1H), 3.82 (dd, *J* = 6.8, 2.9 Hz, 1H), 3.57 (s, 3H), 3.39 (s, 3H), 2.10 (s, 3H).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) : δ = 201.5, 198.6, 144.8, 143.2, 140.4, 138.3, 134.8, 131.1, 128.1, 128.0, 126.7, 123.5, 123.2, 119.5, 118.8, 94.6, 52.5, 50.6, 50.1, 45.3, 45.0, 43.4, 27.1.

HRMS (ESI-TOF) : MH^+ , βρέθηκε 397.1403, $\text{C}_{24}\text{H}_{22}\text{O}_4$ απαιτεί 397.1410. ⁴²

Ο μεθυλεστέρας του (1*R*,2*R*,4*R*)-8,8-διμεθοξυ-2-μεθυλο-7-οξο-6-((*E*)-3-οξοβουτ-1-εν-1-υλο)δικυκλο[2.2.2]οκτ-5-εν-2-καρβοξυλικού οξέος **210στ**

παρασκευάστηκε (0.03 g, 11% απόδοση) σύμφωνα με την ανωτέρω γενική μέθοδο παρασκευής, χρησιμοποιώντας το αιώρημα της φαινόλης **120β** (0.18 g, 0.94 mmol) σε μεθανόλη (10 ml), το οποίο προστέθηκε στο διάλυμα από DAIB **177** (0.41 g, 1.3 mmol) και α-μεθυλο-ακρυλικό μεθυλεστέρα **209στ** (1.03 g, 10.3 mmol) σε μεθανόλη (10 ml). Το μίγμα της αντίδρασης θερμαίνεται σε κλειστό δοκιμαστικό σωλήνα για 4 h.



¹H-NMR (250 MHz, CDCl_3) : δ = 7.09 (d, J = 16.1 Hz, 1H), 6.72 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 6.29 (d, J = 16.1 Hz, 1H), 3.71 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 3.59 (s, 3H), 3.37 (s, 3H), 3.32 (s, 3H), 2.29 (s, 3H), 1.88 (dd, J = 13.8, 2.2 Hz, 1H), 1.39 (s, 3H).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl_3) : δ = 200.9, 198.1, 175.3, 140.6, 139.1, 136.2, 126.8, 94.0, 56.2, 52.4, 50.5, 49.6, 46.1, 39.6, 39.4, 27.8, 25.4.

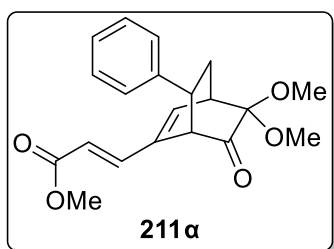
9.6.2) Αντίδραση του MOB 206 με αλκένια

Γενική μέθοδος

Αιώρημα από μεθυλεστέρα του 4-μεθοξυ-3-υδροξυ-κινναμωνικού οξέος **193** (0.82 - 1.0 mmol) σε μεθανόλη (10 ml), προστίθεται στάγδην σε διάλυμα από DAIB **177** (1.1 - 1.4 mmol) και αλκενίων **209** (6.9 – 12.5 mmol) σε μεθανόλη (10 ml), και αναδεύεται για ~40 min. Το μίγμα στη συνέχεια βράζεται σε κλειστό δοκιμαστικό σωλήνα με βαριά τοιχώματα είτε στους ~110 °C, είτε στους 145-150 °C, ανάλογα με το αλκένιο, για 30 - 240 min. Ο διαλύτης απομακρύνεται στον περιστροφικό εξατμιστήρα. Το υπόλειμμα διαχωρίζεται με χρωματογραφία

στήλης (flash silica gel, CH₂Cl₂, CH₂Cl₂-EtOAc; 4:1-1:1), δίνοντας τις δικυκλο[2.2.2]οκτενόνες **211**.

Ο **(E)-3-((1S,4R,7R)-5,5-διμεθοξυ-6-οξο-7-φαινυλοδικυκλο[2.2.2]οκτ-2-εν-2-υλ)ακρυλικός μεθυλεστέρας 211^α** παρασκευάστηκε (0.10 g, 35% απόδοση) σύμφωνα με την ανωτέρω γενική μέθοδο παρασκευής, χρησιμοποιώντας το αιώρημα της φαινόλης **120β** (0.21 g, 1.0 mmol) σε μεθανόλη (10 ml), το οποίο προστέθηκε στο διάλυμα από DAIB **177** (0.42 g, 1.3 mmol) και στυρόλιο **209α** (1.3 g, 12.5 mmol) σε μεθανόλη (10 ml). Το μίγμα της αντίδρασης θερμαίνεται σε κλειστό δοκιμαστικό σωλήνα για 45 min στους 145-150 °C.

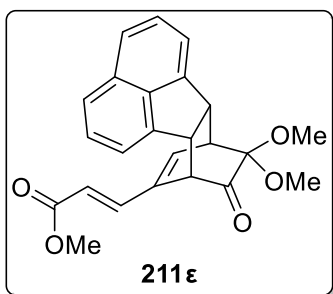


¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) : δ = 7.36 (d, *J* = 15.8 Hz, 1H), 7.29 - 7.20 (m, 3H), 7.10 (d, *J* = 6.8 Hz, 2H), 6.87 (d, *J* = 6.9 Hz, 1H), 5.58 (d, *J* = 15.8 Hz, 1H), 3.70 (s, 3H), 3.51 - 3.46 (m, 2H), 3.43 (s, 3H), 3.40 - 3.38 (m, 1H), 3.37 (s, 3H), 2.60 - 2.54 (m, 1H), 1.71 (ddd, *J* =

13.2, 6.5, 2.8 Hz, 1H).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) : δ = 200.7, 167.2, 142.9, 141.9 (+), 139.7 (+), 134.4, 128.7 (+), 127.3 (+), 127.0 (+), 117.8 (+), 93.8, 55.3 (+), 51.6 (+), 50.5 (+), 50.0 (+), 40.0 (+), 39.4, 29.3 (-).

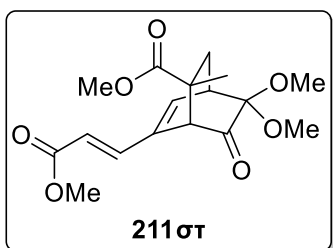
Ο **(E)-3-((6bR,7S,10S,10aS)-11,11-διμεθοξυ-12-οξο-6b,7,10,10a-τετραϋδρο-7,10-αιθανοφθορανθεν-8-υλ)ακρυλικός μεθυλεστέρας 211ε** παρασκευάστηκε (0.01 g, 3% απόδοση) σύμφωνα με την ανωτέρω γενική μέθοδο παρασκευής, χρησιμοποιώντας το αιώρημα της φαινόλης **193** (0.18 g, 0.87 mmol) σε μεθανόλη (10 ml), το οποίο προστέθηκε στο διάλυμα από DAIB **177** (0.44 g, 1.4 mmol) και ακεναφθυλένιο **209ε** (1.05 g, 6.9 mmol) σε μεθανόλη (10 ml). Το μίγμα της αντίδρασης θερμαίνεται σε κλειστό δοκιμαστικό σωλήνα στους 145-150 °C για 90 min.



¹H-NMR (250 MHz, CDCl₃) : δ = 7.66 – 7.63 (m, 2H), 7.50 – 7.41 (m, 2H), 7.34 – 7.26 (m, 2H), 6.86 (d, *J* = 15.9 Hz, 1H), 6.13 (d, *J* = 7.0 Hz, 1H), 5.80 (d, *J* = 15.9 Hz, 1H), 4.40 – 4.18 (m, 2H), 3.99 – 3.95 (m, 1H), 3.82 – 3.79 (m, 1H), 3.68 (s, 3H), 3.58 (s, 3H), 3.41 (s, 3H).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) : δ = 201.5, 167.0, 144.9, 143.2, 141.6, 137.3, 131.2, 128.0, 123.6, 123.2, 119.4, 118.7, 117.5, 94.6, 52.7, 51.6, 50.6, 45.3, 44.2, 43.4.

Ο μεθυλεστέρας του (1*R*,2*R*,4*R*)-8,8-διμεθοξυ-6-((*E*)-3-μεθοξυ-3-οξοπροπ-1-εν-1-υλ)-2-μεθυλ-7-οξοδικυκλο[2.2.2]οκτ-5-ενο-2-καρβοξυλικού οξέος **211στ** παρασκευάστηκε (0.04 g, 14% απόδοση) σύμφωνα με την ανωτέρω γενική μέθοδο παρασκευής, χρησιμοποιώντας το αιώρημα της φαινόλης **193** (0.17 g, 0.82 mmol) σε μεθανόλη (10 ml), το οποίο προστέθηκε στο διάλυμα από DAIB **177** (0.42 g, 1.3 mmol) και α-μεθυλο-ακρυλικό μεθυλεστέρα **209στ** (1.03 g, 10.3 mmol) σε μεθανόλη (10 ml). Το μίγμα της αντίδρασης θερμαίνεται σε κλειστό δοκιμαστικό σωλήνα στους 145-150 °C για 4 h.



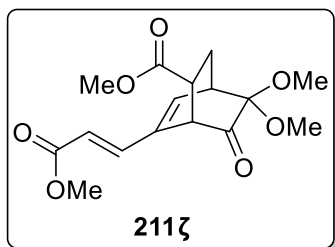
¹H-NMR (250 MHz, CDCl₃) : δ = 7.27 (d, *J* = 15.8 Hz, 1H), 6.67 (d, *J* = 6.2 Hz, 1H), 6.04 (d, *J* = 15.8 Hz, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.70 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 3.61 (s, 3H), 3.38 (s, 3H), 3.32 (s, 3H), 3.28 – 3.22 (m, 1H), 2.46 (dd, *J* = 13.8, 3.4 Hz, 1H), 1.87 (dd, *J* = 13.8, 2.2 Hz, 1H), 1.39

(s, 3H).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) : δ = 200.9, 175.3, 167.3, 140.7 (+), 139.8 (+), 135.9, 118.0 (+), 94.0, 56.3 (+), 52.4 (+), 51.7 (+), 50.5 (+), 49.6 (+), 46.1, 39.5 (+), 31.4 (-), 25.4 (+).

Ο μεθυλεστέρας του (1*S*,2*R*,4*R*)-8,8-διμεθοξυ-6-((*E*)-3-μεθοξυ-3-οξοπροπ-1-εν-1-υλ)-7-οξοδικυκλο[2.2.2]οκτ-5-εν-2-καρβοξυλικού οξέος **211ζ** παρασκευάστηκε (0.06 g, 27% απόδοση) σύμφωνα με την ανωτέρω γενική μέθοδο παρασκευής, χρησιμοποιώντας το αιώρημα της φαινόλης **193** (0.17 g, 0.82 mmol) σε μεθανόλη (10 ml), το οποίο προστέθηκε στο διάλυμα από DAIB

177 (0.45 g, 1.4 mmol) και ακρυλικό μεθυλεστέρα **209ζ** (1.03 g, 12.0 mmol) σε μεθανόλη (10 ml). Το μίγμα της αντίδρασης θερμαίνεται σε κλειστό δοκιμαστικό σωλήνα στους 145-150 °C για 80 min .

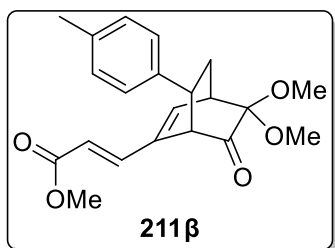


¹H-NMR (250 MHz, CDCl₃) : δ = 7.29 (d, *J* = 15.8 Hz, 1H), 6.69 (d, *J* = 7.0 Hz, 1H), 6.00 (d, *J* = 15.8 Hz, 1H), 3.89 – 3.81 (m, 1H), 3.74 (s, 3H), 3.73 – 3.68 (m, 1H), 3.63 (s, 3H), 3.34 (s, 3H), 3.30 (s, 3H), 3.13 (ddd, *J* = 9.9, 5.5, 2.2 Hz, 1H), 2.34 - 2.21 (m, 1H), 1.92 - 1.84

(m, 1H).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) : δ = 200.1, 172.5, 167.2, 141.0 (+), 139.7 (+), 134.3, 118.1 (+), 93.8, 52.3 (+), 51.7 (+), 50.6 (+), 49.8, 39.3 (+), 38.7 (+), 23.9 (-).

Ο **(*E*)-3-((1*S*,4*R*,7*R*)-5,5-διμεθοξυ-6-οξο-7-(*p*-τολυλ)δικυκλο[2.2.2]οκτ-2-εν-2-υλ)ακρυλικός μεθυλεστέρας 211β** παρασκευάστηκε (0.11 g, 37% απόδοση) σύμφωνα με την ανωτέρω γενική μέθοδο παρασκευής, χρησιμοποιώντας το αιώρημα της φαινόλης **193** (0.18 g, 0.87 mmol) σε μεθανόλη (10 ml), το οποίο προστέθηκε στο διάλυμα από DAIB **177** (0.35 g, 1.1 mmol) και 4-μεθυλο-στυρόλιο **209β** (1.2 g, 10.3 mmol) σε μεθανόλη (10 ml). Το μίγμα της αντίδρασης θερμαίνεται σε κλειστό δοκιμαστικό σωλήνα στους 110 °C για 50 min.



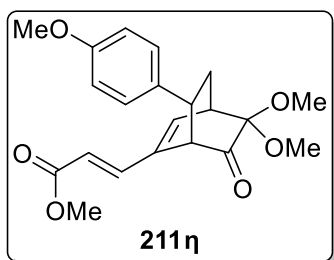
¹H-NMR (250 MHz, CDCl₃) : δ = 7.36 (d, *J* = 15.8 Hz, 1H), 7.04 και 6.97 (AA'BB' σύστημα, 4H), 6.85 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H), 5.61 (d, *J* = 15.8 Hz, 1H), 3.69 (s, 3H), 3.50 - 3.48 (m, 1H), 3.47 - 3.44 (m, 1H), 3.42 (s, 3H), 3.36 (s, 3H), 3.35 – 3.32 (m, 1H), 2.60 – 2.49 (m, 1H),

2.29 (s, 3H), 1.66 (ddd, *J* = 13.6, 6.5, 2.7 Hz, 1H).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) : δ = 200.7, 167.2, 142.0, 139.9, 139.8, 136.5, 134.4, 129.3, 127.1, 117.7, 93.8, 55.3, 51.6, 50.5, 49.9, 40.0, 39.0, 29.5, 20.9.

Ο **(*E*)-3-((1*S*,4*R*,7*R*)-5,5-διμεθοξυ-7-(4-μεθοξυφαινυλ)-6-οξοδικυκλο[2.2.2]οκτ-2-εν-2-υλ)ακρυλικός μεθυλεστέρας 211η** παρασκευάστηκε (0.09 g, 33%

απόδοση) σύμφωνα με την ανωτέρω γενική μέθοδο παρασκευής, χρησιμοποιώντας το αιώρημα της φαινόλης **193** (0.18 g, 0.87 mmol) σε μεθανόλη (10 ml), το οποίο προστέθηκε στο διάλυμα από DAIB **177** (0.35 g, 1.1 mmol) και του 4-μεθοξυ-στυρόλιο **209η** (1.35 g, 10.1 mmol) σε μεθανόλη (10 ml). Το μίγμα της αντίδρασης θερμαίνεται σε κλειστό δοκιμαστικό σωλήνα στους 110 °C για 60 min.

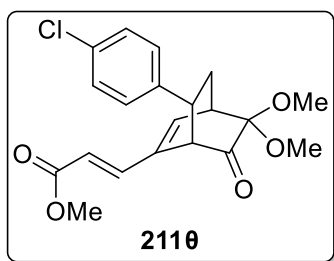


¹H-NMR (250 MHz, CDCl₃) : δ = 7.35 (d, *J* = 15.8 Hz, 1H), 7.00 και 6.76 (AA'BB' σύστημα, 4H), 6.85 (d, *J* = 7.0 Hz, 1H), 5.59 (d, *J* = 15.8 Hz, 1H), 3.83 - 3.78 (m, 2H), 3.75 (s, 3H), 3.69 (s, 3H), 3.50 - 3.46 (m, 1H), 3.41 (s, 3H), 3.35 (s, 3H), 2.59 – 2.49 (m, 1H), 1.64 (ddd, *J* =

15.7, 6.4, 2.6 Hz, 1H).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) : δ = 200.8, 167.2, 158.2, 142.0, 139.8, 135.0, 134.4, 128.2, 117.7, 114.0, 93.8, 55.5, 55.2, 51.6, 50.5, 49.9, 39.9, 38.6, 29.5.

Ο (*E*)-3-((1*S*,4*R*,7*R*)-7-(4-χλωροφαινυλ)-5,5-διμεθοξυ-6-οξοδικυκλο[2.2.2]οκτ-2-εν-2-υλ)ακρυλικός μεθυλεστέρας **211θ** παρασκευάστηκε (0.06 g, 18% απόδοση) σύμφωνα με την ανωτέρω γενική μέθοδο παρασκευής, χρησιμοποιώντας το αιώρημα της φαινόλης **193** (0.19 g, 0.92 mmol) σε μεθανόλη (10 ml), το οποίο προστέθηκε στο διάλυμα από DAIB **177** (0.37 g, 1.1 mmol) και του 4-χλωρο-στυρόλιο **209θ** (1.4 g, 10.1 mmol) σε μεθανόλη (10 ml). Το μίγμα της αντίδρασης θερμαίνεται σε κλειστό δοκιμαστικό σωλήνα στους 110 °C για 45 min.



¹H-NMR (250 MHz, CDCl₃) : δ = 7.35 (d, *J* = 16.0 Hz, 1H), 7.22 και 7.03 (AA'BB' σύστημα, 4H), 6.87 (d, *J* = 6.9 Hz, 1H), 5.60 (d, *J* = 16.0 Hz, 1H), 3.72 (s, 3H), 3.51 - 3.47 (m, 2H), 3.42 (s, 3H), 3.39 - 3.38 (m, 1H), 3.36 (s, 3H), 2.62 – 2.52 (m, 1H), 1.63 (ddd, *J* = 13.4,

6.2, 2.8 Hz, 1H).

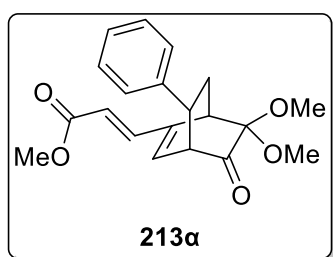
¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) : δ = 200.3, 167.1, 141.7, 141.4, 139.9, 134.4, 132.8, 128.8, 128.6, 117.9, 93.7, 55.0, 51.7, 50.5, 49.9, 39.9, 38.8, 29.4.

9.6.3) Αντίδραση του MOB 207 με αλκένια

Γενική μέθοδος

Αιώρημα από τον μεθυλεστέρα του 3-μεθοξυ-4-υδροξυ-κινναμωνικού οξέος **195** (0.83 – 0.97 mmol) σε μεθανόλη (10 ml), προστίθεται στάγδην σε διάλυμα από DAIB **177** (1.2 - 1.6 mmol) και αλκενίων **209** (6.9 – 15.3 mmol) σε μεθανόλη (10 ml), και αναδεύεται για ~40 min. Το μίγμα στη συνέχεια βράζεται σε κλειστό δοκιμαστικό σωλήνα με βαριά τοιχώματα στους 145-150 °C για 30 - 420 min. Ο διαλύτης απομακρύνεται στον περιστροφικό εξατμιστήρα. Το υπόλειμμα διαχωρίζεται με χρωματογραφία στήλης (flash silica gel, CH₂Cl₂, CH₂Cl₂-EtOAc; 4:1-1:1), δίνοντας τις δικυκλο[2.2.2]οκτενόνες **213**.

Ο **(E)-3-((1R,4R,8R)-6,6-διμεθοξυ-5-οξο-8-φαινυλδικοκυκλο[2.2.2]οκτ-2-εν-2-υλ)ακρυλικός μεθυλεστέρας 213α** παρασκευάστηκε (0.13 g, 52% απόδοση) σύμφωνα με την ανωτέρω γενική μέθοδο παρασκευής, χρησιμοποιώντας το μίγμα της φαινόλης **195** (0.18 g, 0.87 mmol) σε μεθανόλη (10 ml), το οποίο προστέθηκε στο διάλυμα από DAIB **177** (0.38 g, 1.2 mmol) και στυρόλιο **209α** (1.0 g, 9.9 mmol) σε μεθανόλη (10 ml). Το μίγμα της αντίδρασης θερμαίνεται σε κλειστό δοκιμαστικό σωλήνα για 7 h.

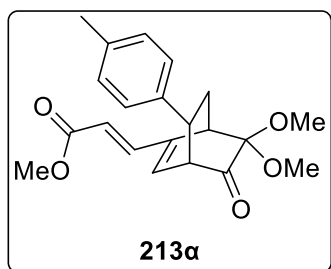


¹H-NMR (250 MHz, CDCl₃) : δ = 7.46 (d, J = 15.8 Hz, 1H), 7.31 - 7.19 (m, 3H), 7.11 - 7.07 (m, 2H), 6.42 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 6.18 (d, J = 15.8 Hz, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.56 - 3.49 (m, 2H), 3.44 (s, 3H), 3.38 (dd, J = 6.6, 1.5 Hz, 1H), 3.34 (s, 3H), 2.66 – 2.56 (m, 1H), 1.58 (ddd, J = 13.4, 6.6, 2.6 Hz, 1H).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) : δ = 200.1, 167.3, 143.54, 143.47, 141.4, 131.3, 128.7, 127.4, 127.0, 117.8, 93.6, 56.3, 51.8, 50.7, 50.0, 40.8, 39.2, 29.8.

Ο **(E)-3-((1R,4R,8R)-6,6-διμεθοξυ-5-οξο-8-(*p*-τολυλ)δικοκυκλο[2.2.2]οκτ-2-εν-2-υλ)ακρυλικός μεθυλεστέρας 213β** παρασκευάστηκε (0.02 g, 7% απόδοση)

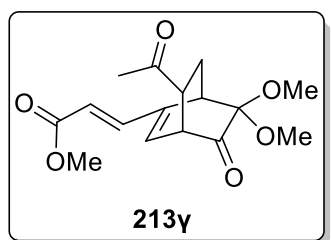
σύμφωνα με την ανωτέρω γενική μέθοδο παρασκευής, χρησιμοποιώντας το μίγμα της φαινόλης **195** (0.17 g, 0.83 mmol) σε μεθανόλη (10 ml), το οποίο προστέθηκε στο διάλυμα από DAIB **177** (0.46 g, 1.4 mmol) και 4-μεθυλο-στουρόλιο **209β** (1.0 g, 8.6 mmol) σε μεθανόλη (10 ml). Το μίγμα της αντίδρασης θερμαίνεται σε κλειστό δοκιμαστικό σωλήνα για 30 min.



¹H-NMR (250 MHz, CDCl₃) : δ = 7.47 (d, *J* = 15.8 Hz, 1H), 7.10 και 7.00 (AA'BB' σύστημα, 4H), 6.44 (d, *J* = 6.4 Hz, 1H), 6.19 (d, *J* = 15.8 Hz, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.58 - 3.51 (m, 1H), 3.46 (s, 3H), 3.40 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H), 3.36 (s, 3H), 3.34 - 3.32 (m, 1H), 2.67 - 2.57 (m, 1H), 2.33 (s, 3H), 1.59 (ddd, *J* = 13.4, 6.6, 2.6 Hz, 1H).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) : δ = 200.3, 167.4, 143.5, 141.5, 140.5, 136.7, 131.4, 129.3, 127.3, 117.7, 93.6, 56.6, 51.8, 50.8, 50.0, 40.5, 39.2, 29.8, 20.9.

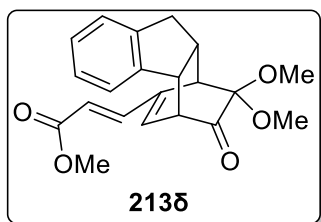
Ο **(E)-3-((1*R*,4*R*,8*R*)-8-ακετυλ-6,6-διμεθοξυ-5-οξοδικυκλο[2.2.2]οκτ-2-εν-2-υλ)ακρυλικός μεθυλεστέρας 213γ** παρασκευάστηκε (0.06 g, 21% απόδοση) σύμφωνα με την ανωτέρω γενική μέθοδο παρασκευής, χρησιμοποιώντας το μίγμα της φαινόλης **195** (0.19 g, 0.92 mmol) σε μεθανόλη (10 ml), το οποίο προστέθηκε στο διάλυμα από DAIB **177** (0.53 g, 1.6 mmol) και μεθυλο-βινυλοκετόνη **209γ** (1.02 g, 15.3 mmol) σε μεθανόλη (10 ml). Το μίγμα της αντίδρασης θερμαίνεται σε κλειστό δοκιμαστικό σωλήνα για 30 min.



¹H-NMR (250 MHz, CDCl₃) : δ = 7.27 (d, *J* = 15.8 Hz, 1H), 6.38 (d, *J* = 6.4 Hz, 1H), 6.04 (d, *J* = 15.8 Hz, 1H), 3.75 (s, 3H), 3.55 (dd, *J* = 6.5, 1.7 Hz, 1H), 3.47 - 3.43 (m, 1H), 3.36 (s, 3H), 3.27 (s, 3H), 3.24 - 3.14 (m, 1H), 2.38 - 2.28 (m, 1H), 2.13 (s, 3H), 1.59 (ddd, *J* = 13.0, 6.6, 2.8 Hz, 1H).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) : δ = 205.2, 199.8, 167.1, 140.2, 141.1, 131.0, 117.8, 93.7, 51.7, 50.7, 50.4, 49.9, 47.7, 38.3, 28.2, 23.6.

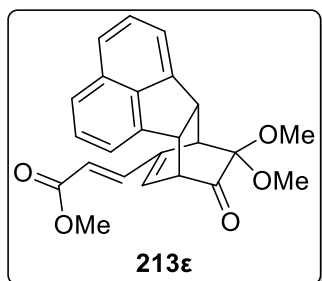
Ο **(E)-3-((1R,4R,4aR,9aS)-11,11-διμεθοξυ-10-οξο-4,4a,9,9a-τετραϋδρο-1H-1,4-αιθανοφθορεν-2-υλ)ακρυλικός μεθυλεστέρας 213δ** παρασκευάστηκε (0.16 g, 55% απόδοση) σύμφωνα με την ανωτέρω γενική μέθοδο παρασκευής, χρησιμοποιώντας το μίγμα της φαινόλης **195** (0.17 g, 0.83 mmol) σε μεθανόλη (10 ml), το οποίο προστέθηκε στο διάλυμα από DAIB **177** (0.41 g, 1.3 mmol) και ινδένιο **209δ** (1.02 g, 8.8 mmol) σε μεθανόλη (10 ml). Το μίγμα της αντίδρασης θερμαίνεται σε κλειστό δοκιμαστικό σωλήνα για 6 h.



¹H-NMR (250 MHz, CDCl₃) : δ = 7.32 (d, *J* = 15.8 Hz, 1H), 7.20 – 7.14 (m, 3H), 7.09 – 7.05 (m, 1H), 6.15 – 6.07 (m, 2H), 3.88 (dd, *J* = 8.6, 2.5 Hz, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.64 – 3.58 (m, 2H), 3.47 (s, 3H), 3.33 (s, 3H), 3.31 – 3.08 (m, 2H), 2.53 (dd, *J* = 16.1, 3.6 Hz, 1H).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) : δ = 201.4, 167.3, 143.5 (+), 142.0, 140.5, 132.8 (+), 127.5 (+), 126.9 (+), 124.6 (+), 124.1 (+), 117.6 (+), 94.1, 55.1 (+), 51.7 (+), 50.8 (+), 50.0 (+), 48.1 (+), 43.8 (+), 36.7 (-), 34.7 (+).

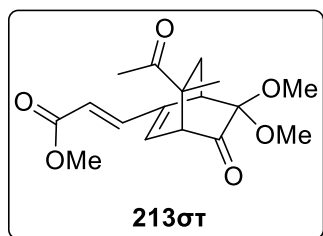
Ο **(E)-3-((6bS,7R,10R,10aR)-12,12-διμεθοξυ-11-οξο-6b,7,10,10a-τετραϋδρο-7,10-αιθανοφθορανθεν-8-υλ)ακρυλικός μεθυλεστέρας 213ε** παρασκευάστηκε (0.15 g, 39% απόδοση) σύμφωνα με την ανωτέρω γενική μέθοδο παρασκευής, χρησιμοποιώντας το μίγμα της φαινόλης **195** (0.20 g, 0.97 mmol) σε μεθανόλη (10 ml), το οποίο προστέθηκε στο διάλυμα από DAIB **177** (0.50 g, 1.6 mmol) και ακεναφθυλένιο **209ε** (1.05 g, 6.9 mmol) σε μεθανόλη (10 ml). Το μίγμα της αντίδρασης θερμαίνεται σε κλειστό δοκιμαστικό σωλήνα για 3.5 h.



¹H-NMR (250 MHz, CDCl₃) : δ = 7.62 – 7.54 (m, 2H), 7.47 – 7.38 (m, 2H), 7.30 – 7.24 (m, 2H), 6.87 (d, *J* = 15.8 Hz, 1H), 5.97 (d, *J* = 15.8 Hz, 1H), 5.88 (d, *J* = 5.8 Hz, 1H), 4.32 (dd, *J* = 7.3, 2.9 Hz, 1H), 4.20 – 4.15 (m, 1H), 4.01 – 3.99 (m, 1H), 3.77 (dd, *J* = 6.5, 2.7 Hz, 1H), 3.67 (s, 3H), 3.57 (s, 3H), 3.38 (s, 3H).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) : δ = 200.9, 167.0, 144.2, 143.8, 142.4, 140.5, 140.4, 131.1, 128.05, 128.01, 123.6, 123.1, 119.2, 118.9, 117.6, 94.3, 54.7, 51.6, 50.8, 50.2, 45.9, 43.4, 43.0.

Ο **(E)-3-((1R,4R,5R)-5-ακετυλ-7,7-διμεθοξυ-5-μεθυλ-8-οξοδικυκλο[2.2.2]οκτ-2-εν-2-υλ)ακρυλικός μεθυλεστέρας 213στ** παρασκευάστηκε (0.03 g, 10% απόδοση) σύμφωνα με την ανωτέρω γενική μέθοδο παρασκευής, χρησιμοποιώντας το μίγμα της φαινόλης **195** (0.18 g, 0.87 mmol) σε μεθανόλη (10 ml), το οποίο προστέθηκε στο διάλυμα από DAIB **177** (0.50 g, 1.6 mmol) και α-μεθυλο-ακρυλικό μεθυλεστέρα **209στ** (1.04 g, 10.4 mmol) σε μεθανόλη (10 ml). Το μίγμα της αντίδρασης θερμαίνεται σε κλειστό δοκιμαστικό σωλήνα για 30 min.



¹H-NMR (250 MHz, CDCl₃) : δ = 7.32 (d, J = 15.8 Hz, 1H), 6.44 (d, J = 6.3 Hz, 1H), 6.07 (d, J = 15.8 Hz, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.76 – 3.71 (m, 1H), 3.67 (s, 3H), 3.50 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 3.39 (s, 3H), 3.29 (s, 3H), 2.26 (dd, J = 13.9, 3.5 Hz, 1H), 1.96 (dd, J = 13.9, 2.3 Hz, 1H), 1.35 (s, 3H).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) : δ = 200.8, 175.8, 167.2, 142.7, 141.4, 132.7, 118.0, 93.8, 57.4, 52.4, 51.7, 50.7, 49.6, 47.2, 38.5, 31.7, 25.5.

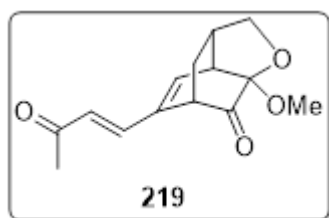
9.7) Ενδομοριακές αντιδράσεις των MOBs

Γενική μέθοδος

Αιώρημα από μεθοξυφαινόλες **120β**, **193** και **195** (1.1 - 1.9 mmol) σε CH₂Cl₂ (10 ml) προστίθεται στάγδην σε διάλυμα από DAIB **177** (1.6 - 2.6 mmol) και αλλυλική αλκοόλη **115** (6 - 10 mmol) σε ξηρό CH₂Cl₂ (10 ml). Το μίγμα αναδεύεται σε θερμοκρασία δωματίου για 20 - 45 h. Ο διαλύτης απομακρύνεται στον

περιστροφικό εξαμιστήρα, και το υπόλειμμα διαχωρίζεται με χρωματογραφία στήλης (flash silica gel, CH₂Cl₂, CH₂Cl₂ – EtOAc, 4:1- 1:1).

Η **(E)-7α-μεθοξυ-5-(3-οξοβουτ-1-εν-1-υλ)-2,3,3α,7α-τετραϋδρο-3,6-μεθανοβενζοφουραν-7(6H)-όνη 219** παρασκευάστηκε (0.08 g, 17% απόδοση) σύμφωνα με την ανωτέρω γενική μέθοδο παρασκευής, χρησιμοποιώντας το αιώρημα της φαινόλης **120β** (0.37 g, 1.9 mmol) σε ξηρό CH₂Cl₂ (10 ml), το οποίο προστέθηκε σε διάλυμα DAIB **177** (0.82 g, 2.6 mmol) και αλλυλικής αλκοόλης **115** (0.58 g, 10 mmol) σε ξηρό CH₂Cl₂ (10 ml). Το προκύπτον κόκκινο διάλυμα αναδεύτηκε σε θερμοκρασία δωματίου για 22 h.



IR [KBr] : $\tilde{\nu}$ = 3442 cm⁻¹, 2930, 1609, 1508, 1364, 1261, 1206, 1178, 1016, 1057, 976. ⁴²

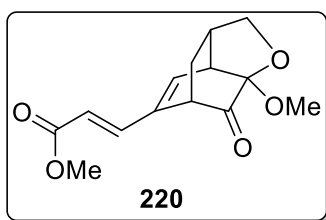
¹H-NMR (250 MHz, CDCl₃) : δ = 7.08 (d, *J* = 16.0 Hz, 1H), 6.50 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H), 6.28 (d, *J* = 16.0 Hz, 1H), 4.16 (dd, *J* = 8.1, 3.3 Hz, 1H), 3.81 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 3.50 - 3.49 (m, 1H), 3.48 (s, 3H), 3.47 - 3.44 (m, 1H), 2.62 - 2.55 (m, 1H), 2.26 (s, 3H), 1.99 – 1.91 (m, 1H), 1.84 – 1.71 (m, 1H).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) : δ = 200.7, 198.0, 139.6, 138.0, 135.2, 126.7, 100.7, 73.9, 51.4, 45.2, 43.8, 36.8, 30.7, 28.1.

HRMS (ESI-TOF) : MH⁺ βρέθηκε 271.0945, C₁₄H₁₆O₄ απαιτεί 271.0941. ⁴²

Ο **(E)-3-(7α-μεθοξυ-7-οξο-2,3,3α,6,7,7α-εξαϋδρο-3,6-μεθανοβενζοφουραν-5-υλ)ακρυλικός μεθυλεστέρας 220** παρασκευάστηκε (0.09 g, 17% απόδοση) σύμφωνα με την ανωτέρω γενική μέθοδο παρασκευής, χρησιμοποιώντας το αιώρημα της φαινόλης **193** (0.36 g, 1.7 mmol) σε ξηρό CH₂Cl₂ (10 ml), το οποίο προστέθηκε σε διάλυμα DAIB **177** (0.82 g, 2.6 mmol) και αλλυλικής αλκοόλης **115** (0.58 g, 10 mmol) σε ξηρό CH₂Cl₂ (10 ml). Το προκύπτον κόκκινο διάλυμα αναδεύτηκε σε θερμοκρασία δωματίου για 20 h.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) : δ = 7.25 (d, *J* = 15.8 Hz, 1H), 6.46 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H), 6.03 (d, *J* = 15.8 Hz, 1H), 4.16 (dd, *J* = 8.1, 3.3 Hz, 1H), 3.83 - 3.80 (m, 1H),

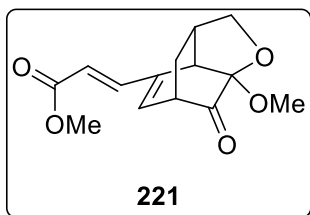


$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) : δ = 3.74 (s, 3H), 3.50 (s, 3H), 3.48 - 3.44 (m, 2H), 2.59 (ddd, J = 13.7, 8.8, 3.9 Hz, 1H), 1.95 (dd, J = 13.2, 3.1 Hz, 1H), 1.82 - 1.77 (m, 1H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) : δ = 200.7, 167.1, 139.7

(+), 139.3, 134.3 (+), 118.2 (+), 100.7, 73.9 (-), 51.8 (+), 51.4 (+), 45.3 (+), 43.7 (+), 36.8 (+), 30.7 (-).

Ο **(E)-3-(7α-μεθοξυ-7-οξο-2,3,3α,6,7,7α-εξαϋδρο-3,6-μεθανοβενζοφουραν-4-υλ)ακρυλικός μεθυλεστέρας 221** παρασκευάστηκε (0.03 g, 11% απόδοση) σύμφωνα με την ανωτέρω γενική μέθοδο παρασκευής, χρησιμοποιώντας το αιώρημα της φαινόλης **195** (0.22 g, 1.1 mmol) σε ξηρό CH_2Cl_2 (10 ml), το οποίο προστέθηκε σε διάλυμα DAIB **177** (0.51 g, 1.6 mmol) και αλλυλικής αλκοόλης **115** (0.37 g, 6.4 mmol) σε ξηρό CH_2Cl_2 (10 ml). Το προκύπτον κόκκινο διάλυμα αναδεύτηκε σε θερμοκρασία δωματίου για 45 h.



$^1\text{H-NMR}$ (250 MHz, CDCl_3) : δ = 7.38 (d, J = 15.9 Hz, 1H), 6.63 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 6.09 (d, J = 15.8 Hz, 1H), 4.24 (dd, J = 8.1, 3.4 Hz, 1H), 3.90 - 3.84 (m, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.64 - 3.61 (m, 1H), 3.54 (s, 3H), 3.36 - 3.31 (m, 1H), 2.60 - 2.55 (m, 1H), 2.01 - 1.84 (m, 2H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) : δ = 200.1, 167.1, 141.9, 137.9, 135.2, 130.1, 117.6, 100.2, 73.8, 51.8, 51.7, 45.6, 42.3, 35.1, 31.1.

Περίληψη

Στην εργασία αυτή, πραγματοποιήθηκαν οι Diels-Alder αντιδράσεις των προστατευμένων ο-βενζοκινονών με διάφορα αλκένια. Οι προστατευμένες ο-βενζοκινόνες (MOBs) μπορούν να θεωρηθούν ως παράγωγα των ο-κινονομεθιδίων (ο-QMs), εκφράζοντας όμως διαφορετική χημεία. Στα MOBs, το ένα καρβονύλιό τους είναι προστατευμένο, και είναι δραστικές σε Diels-Alder αντιδράσεις σε θερμοκρασία δωματίου, εκφράζοντας διπλή φύση, δηλαδή δρουν ως διένια, ή/και ως διενόφιλα, με αποτέλεσμα την μεγάλη τάση διμερισμού τους.

Για τη σύνθεση των επιθυμητών δίκυκλο[2.2.2]οκτενονών **203**, **204** και **205**, πραγματοποιήθηκε η θερμόλυση των διμερών: του εστερικού παραγώγου **198**, της ο-ισοευγενόλης **197** και της ο-ευγενόλης **119**, προς τα αντίστοιχα MOBs τους **94γ**, **94β** και **94α**, τα οποία αντέδρασαν με τα κυκλικά και άκυκλα αλκένια **202**. Ακολούθησε η *retro* Diels-Alder/ Diels-Alder στρατηγική σειρά αντιδράσεων.

Για τη σύνθεση των επιθυμητών δίκυκλο[2.2.2]οκτενονών **210**, **211** και **213**, πραγματοποιήθηκε η Diels-Alder αντίδραση των 4- και 5- υποκατεστημένων MOBs **122**, **206** και **207** με τα κυκλικά και άκυκλα αλκένια **209** σε υψηλή θερμοκρασία, λόγω της σχετικής σταθερότητάς τους σε θερμοκρασία δωματίου. Η *retro* Diels-Alder/ Diels-Alder σειρά αντιδράσεων χρησιμοποιώντας τα αντίστοιχα διμερή τους δεν δούλεψε αποτελεσματικά.

Επίσης, οι μεθοξυφαινόλες **120β**, **193** και **195** οξειδώθηκαν από DAIB **177** παρουσία αλλυλικής αλκοόλης **215** σε θερμοκρασία δωματίου, οδηγώντας προς τα αντίστοιχα MOBs **216**, **217** και **218**, τα οποία μέσω ενδομοριακής Diels-Alder αντίδρασης οδήγησαν στον σχηματισμό των τετραϋδρο-3,6-μεθανοβενζοφουρανονών **219**, **220** και **221**.

Οι διαμοριακές αντιδράσεις Diels-Alder έδωσαν τα επιθυμητά κυκλοπροϊόντα με χαρακτηριστική *ortho*, *endo*- ισομέρεια. Όμως, τα τρικυκλικά προϊόντα από τις ενδομοριακές Diels-Alder αντιδράσεις προέκυψαν με χαρακτηριστική *meta*, *exo*- ισομέρεια.

Summary

In this work, Diels-Alder reactions of masked *o*-benzoquinones with various alkenes were carried out. Masked *o*-benzoquinones (MOBs) can be considered as *o*-quinone methides (*o*-QMs) derivatives, although with different chemistry. In MOBs, one of their carbonyl functionalities is protected, and they are reactive in Diels-Alder reactions at room temperature, expressing a dual nature, i.e. they can act as dienes and/or as dienophiles, resulting in their high propensity to dimerize.

For the synthesis of the desired bicyclo[2.2.2]octenones **203**, **204** and **205**, thermolysis of dimers was carried out. The ester derivative dimer **198**, the *o*-isoeugenol dimer **197** and the *o*-eugenol dimer **119** generated *in situ* their respective MOBs **94 γ** , **94 β** and **94 α** which reacted with cyclic and acyclic alkenes **202**. The *retro* Diels-Alder/Diels-Alder reaction sequence was applied.

To synthesize the desired bicyclo[2.2.2]octenones **210**, **211** and **213**, the Diels-Alder reaction of 4- and 5-substituted MOBs **122**, **206** and **207** with cyclic and acyclic alkenes **209**, was carried out at high temperature due to MOBs' relative stability at room temperature. Attempts to use the *retro* Diels-Alder/Diels-Alder sequence of reactions using their respective dimers did not work properly.

Also, methoxyphenols **120 β** , **193** and **195** were oxidized by DAIB **177** in the presence of allyl alcohol **215** at room temperature, leading to the corresponding MOBs **216**, **217** and **218**, which via intramolecular Diels-Alder reaction led to the formation of tetrahydro-3,6-methanobenzo-furans **219**, **220** and **221**.

The intermolecular Diels-Alder reactions gave desired cycloproducts with characteristic *ortho*, *endo*-isomerism. However, tricyclic products from the intramolecular Diels-Alder reactions were obtained with characteristic *meta*, *exo*-isomerism.

Βιβλιογραφία

1. Vittal, S.; Mujahid Alam, M.; Hussien, M.; Amanullah, M.; Pisal, P. M.; Ravi, V. Applications of Phenyliodine(III)Diacetate in C–H Functionalization and Hetero-Hetero Bond Formations: A Septennial Update. *ChemistrySelect* **2023**, *8*.
2. Willgerodt, C. Ueber Einige Aromatische Jodidchloride. *J. für Prakt. Chemie* **1885**, *33*, 154–160.
3. Pausacker, K. H. The Oxidation of Glycols by Aryl Iodosoacetates. A Kinetic Study. *J. Chem. Soc.* **1953**, 107–109.
4. Barret, J. H.; Wright, J. C.; Cowser, B. B. PRODUCTION OF A SOLUTION OF DIACETYL PEROXIDE IN ACETIC ANHYDRIDE. U.S. Patent 3,079,443, February 26, 1963.
5. Maryanoff, B. E.; Reitz, A. B. The Wittig Olefination Reaction and Modifications Involving Phosphoryl-Stabilized Carbanions. Stereochemistry, Mechanism, and Selected Synthetic Aspects. *Chem. Rev.* **1989**, *89*, 863–927.
6. Yanovskaya, L. A. The Wittig Reaction. *Russ. Chem. Rev.* **1961**, *30*, 347–362.
7. Isler, O.; Gutmann, H.; Montavon, M.; Rüegg, R.; Ryser, G.; Zeller, P. Synthesen in Der Carotinoid-Reihe. 10. Mitteilung. Anwendung Der Wittig-Reaktion Zur Synthese von Estern Des Bixins Und Crocetins. *Helv. Chim. Acta* **1957**, *40*, 1242–1249.
8. Khurana, J. M.; Chauhan, S.; Bansal, G. Facile Hydrolysis of Esters with KOH-Methanol at Ambient Temperature. *Monatshefte für Chemie* **2004**, *135*, 83–87.
9. Augustine, J. K.; Naik, Y. A.; Mandal, A. B.; Chowdappa, N.; Praveen, V. B. Gem-Dibromomethylarenes: A Convenient Substitute for Noncommercial

- Aldehydes in the Knoevenagel-Doebner Reaction for the Synthesis of α,β -Unsaturated Carboxylic Acids. *J. Org. Chem.* **2007**, 72, 9854–9856.
10. O-EUGENOL. *Org. Synth.* **1945**, 25, 49.
 11. Keum, Y. S.; McQuate, G. T.; Li, Q. X. Synergists Isolated from Cade Oil for the Parapheromone α -Ionol for Male *Bactrocera Latifrons* (Diptera: Tephritidae). *Biochem. Syst. Ecol.* **2007**, 35, 188–195.
 12. Fonsêca, D. V.; Salgado, P. R. R.; Aragão Neto, H. de C.; Golzio, A. M. F. O.; Caldas Filho, M. R. D.; Melo, C. G. F.; Leite, F. C.; Piuvezam, M. R.; Pordeus, L. C. de M.; Barbosa Filho, J. M.; Almeida, R. N. Ortho-Eugenol Exhibits Anti-Nociceptive and Anti-Inflammatory Activities. *Int. Immunopharmacol.* **2016**, 38, 402–408.
 13. Macêdo, N. S.; De Sousa Silveira, Z.; Cordeiro, P. P. M.; Coutinho, H. D. M.; Júnior, J. P. S.; Júnior, L. J. Q.; Siyadatpanah, A.; Kim, B.; Da Cunha, F. A. B.; Da Silva, M. V. Inhibition of *Staphylococcus Aureus* Efflux Pump by O-Eugenol and Its Toxicity in *Drosophila Melanogaster* Animal Model. *Biomed Res. Int.* **2022**, 2022.
 14. Klein, D. *Οργανική Χημεία*; Utopia: Αθήνα, 2015; 1, σελ. 328-335.
 15. Hafez, T. S.; Henary, M. M.; Mahran, M. R. H. Organophosphorus Chemistry 32. 1 The Reaction of Vanillin, Ortho-Vanillin and Piperonal with Stabilized Methylenetriphenylphosphoranes (Wittig Reagents). *Phosphorus, Sulfur Silicon Relat. Elem.* **1998**, 143, 33–44.
 16. Tatsuzaki, J.; Bastow, K. F.; Nakagawa-Goto, K.; Nakamura, S.; Itokawa, H.; Lee, K. H. Dehydrozingerone, Chalcone, and Isoeugenol Analogues as in Vitro Anticancer Agents. *J. Nat. Prod.* **2006**, 69, 1445–1449.
 17. Burmudzija, A.; Muskinja, J.; Ratkovic, Z. Dehydrozingerone Analogues: Reaction of O-Alkyl Derivatives of Vanillin and Methyl Cyclopropyl Ketone. *Kragujev. J. Sci.* **2017**, 39, 123–130.
 18. Elias, G.; Rao, M. N. A. Synthesis and Anti-Inflammatory Activity of Substituted (E)-4-Phenyl-3-Buten-2-Ones. *Eur. J. Med. Chem.* **1988**, 23, 379–380.

19. Kiirti, L.; Herczegh, P.; Visy, J.; Simonyi, M.; Antus, S.; Pelter, A. New Insights into the Mechanism of Phenolic Oxidation with Phenyliodonium(in) Reagents. *J. Chem. Soc. - Perkin Trans. 1* **1999**, No. 4, 379–380.
20. Georgopanou, E.; Martini, K. I.; Pantazis, P.; Pelagias, P.; Voulgari, P.; Hadjiarapoglou, L. P. Diels-Alder Cycloadditions of Masked o-Benzoquinones with Alkenes. *J. Org. Chem.* **2015**, 80, 9682–9690.
21. Gabrilidis, D.; Kalogiros, C.; Hadjiarapoglou, L. P. Diels-Alder Reactions of Substituted Cyclohexa-2,4-Dienones with Alkenes and Alkynes. *Synlett* **2004**, No. 14, 2566–2569.
22. Kalogiros, C.; Hadjiarapoglou, 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.
23. 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.
24. Liao, C. C. Masked O-Benzoquinone Strategy in Organic Synthesis: Short and Efficient Construction of Cis-Decalins and Linear Triquinanes from 2-Methoxyphenols. *Pure Appl. Chem.* **2005**, 77, 1221–1234.
25. Καλόγηρος Χ. Αντιδράσεις Diels-Alder Προστατευμένων ο-Βενζοκινονών (MOBs). Διδακτορική Διατριβή, Πανεπιστήμιο Ιωαννίνων, Ελλάδα, 2007.
26. Fringuelli, F.; Taticchi, A. High Pressure Diels–Alder Reaction. *Diels–Alder React.* **2001**, 205–249.
27. Tehrani, K. A. *Science of Synthesis*, 1st ed.; Thieme, **2014**; 27, p. 1026.
28. Houk, K. N.; Woodward, R. B. Cycloaddition Reactions of Cycloheptatriene and 2,5-Dimethyl-3,4-Diphenylcyclopentadienone. *J. Am. Chem. Soc.* **1970**, 92, 4143–4145.
29. Hsu, Y. H.; Kuo, L. C.; Liao, C. C. Chemistry of O-Benzoquinones and Masked O-Benzoquinones. VI. Cycloaddition of 6, 9 Dipropyl-1,

- 4-Dioxaspiro[4.5] Deca-6, 8-Dien-2, 10-Dione with Cycloheptatriene. *J. Chinese Chem. Soc.* **1984**, *31*, 199–203.
30. Liao, C. C.; Peddinti, R. K. Masked O-Benzoquinones in Organic Synthesis. *Acc. Chem. Res.* **2002**, *35*, 856–866.
 31. Wang, H.; Wang, Y.; Han, K. L.; Peng, X. J. A DFT Study of Diels-Alder Reactions of o-Quinone Methides and Various Substituted Ethenes: Selectivity and Reaction Mechanism. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 4910–4917.
 32. 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.
 33. α)Knall, A. C.; Hollauf, M.; Slugovc, C. Kinetic Studies of Inverse Electron Demand Diels-Alder Reactions (IEDDA) of Norbornenes and 3,6-Dipyridin-2-Yl-1,2,4,5-Tetrazine. *Tetrahedron Lett.* **2014**, *55*, 4763–4766., β)Oliveira, B. L.; Guo, Z.; Bernardes, G. J. L. Inverse Electron Demand Diels-Alder Reactions in Chemical Biology. *Chem. Soc. Rev.* **2017**, *46*, 4895–4950.
 34. Αναγνωστόπουλος X. Αντιδράσεις Diels-Alder προστατευμένων ο-βενζοκινονών (MOBs). Μεταπτυχιακή Διατριβή, Πανεπιστήμιο Ιωαννίνων, Ελλάδα, 2021.
 35. Lin, K.; Shen, Y.; Rao, K.; Liao, C. Intramolecular Diels–Alder Reactions of Brominated Masked O-Benzoquinones. A Detour Method to Synthesize Highly Functionalized Oxatricyclic [M.3.1.0] Ring Systems from 2-Methoxyphenols. *Journal of Organic Chemistry* **2002**, *67*, 8157–8165.
 36. Morinval, A.; Avérous, L. Responsive Sustainable and Biodegradable Systems Based on Diels-Alder Reaction from Amylomaize Starch. *Eur. Polym. J.* **2023**, *198*.
 37. Tietze, L. F. Domino Reactions in Organic Synthesis. *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 115–136.
 38. 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. <https://doi.org/10.1039/b602928k>.
39. Perrin, D. D.; Armarego, W. L. F. In *Purification of Laboratory Chemicals*, 3rd Edition, Butterworth – Heinemann Ltd 1988, Great Britain.
40. Tarbell, D. S.; McCall, M. A. The Basic Isomerization of Allyl Aryl Sulfides to Propenyl Aryl Sulfides. *J. Am. Chem. Soc.* **1952**, 74, 48–56.
41. Μαρτίνη Ε. Α. Θερμική ισομερίωση των δικυκλο[2.2.2]οκτενονών προς τις τρικυκλο[3.3.0.0^{4,6}]οκτενόνες. Μεταπτυχιακή Διατριβή, Πανεπιστήμιο Ιωαννίνων, Ελλάδα, 2016.
42. Γεωργοπάνου, Ε.; Χατζηαράπογλου, Λ. Πανεπιστήμιο Ιωαννίνων, Αδημοσίευτα αποτελέσματα.

Παράρτημα

