

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ ΣΧΟΛΗ ΘΕΤΙΚΩΝ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΤΜΗΜΑ ΧΗΜΕΙΑΣ

Αντιδράσεις Diels-Alder προστατευμένων ο-βενζοκινονών. Οξείδωση αλλυλο υποκατεστημένων ο-μεθοξυφαινολών

ΛΕΑΝΔΡΟΣ ΠΟΛΥΧΡΟΝΗΣ ΧΗΜΙΚΟΣ

ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ

I Ω ANNINA 2024

Δρ. Λάζαρος Χατζηαράπογλου Τηλ.: 26510-08380 ΦΑΧ: 26510-07899 E-mail: <u>]xatziar@uoi.gr</u> Τομέας Οργανικής Χημείας και Βιοχημείας Τμήμα Χημείας Πανεπιστήμιο Ιωαννίνων 45110 Ιωάννινα

Ιωάννινα 31 Οκτώβρη 2024

ΠΡΑΚΤΙΚΟ ΕΞΕΤΑΣΗΣ

Η τριμελής εξεταστική επιτροπή που ορίστηκε (Γ.Σ.Ε.Σ. Τμήματος Χημείας **1126/06**-**09-2024**) για την κρίση της Διατριβής Μεταπτυχιακής Ειδίκευσης στη Συνθετική Χημεία, Βιοχημεία-Βιοδραστικές Ενώσεις του Λέανδρου Πολυχρόνη, Χημικού, συνήλθε σε συνεδρίαση στο Τμήμα Χημείας του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων την Τετάρτη 31 Οκτώβρη 2024, όπου παρακολούθησε την υποστήριξη της εργασίας με τίτλο Αντιδράσεις Diels-Alder προστατευμένων ο-βενζοκινονών. Οξείδωση αλλυλο υποκατεστημένων ο-μεθοξυφαινολών. Η επιτροπή έκρινε ομόφωνα ότι η εργασία είναι πρωτότυπη, αποτελεί ουσιαστική συμβολή στην πρόοδο της Επιστήμης, και τη βαθμολογεί με **Φριστα ΔΕΚΑ (-10-)**.

ΤΑ ΜΕΛΗ ΤΗΣ ΤΡΙΜΕΛΟΥΣ ΕΞΕΤΑΣΤΙΚΗΣ ΕΠΙΤΡΟΠΗΣ

Λάζαρος Χατζηαράπογλου Καθηγητής

Μιχάλης Σίσκος

Καθηγητής

Δημήτρης Αλιβέρτης Επίκουρος Καθηγητής

Η παρούσα μεταπτυχιακή διατριβή αφιερώνεται

στην οικογένειά μου

Περιεχόμενα

ΠΡΟΛΟΓΟΣiv
1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ1
1.1 Η αντίδραση Diels-Alder1
1.1.1 Γενική περιγραφή1
1.1.2 Θεωρητικό υπόβαθρο και μηχανισμός2
1.1.3 Υποκαταστάτες και ηλεκτρονιακή απαίτηση5
1.1.4 Διένιο8
1.1.5 Διενόφιλο
1.1.6 Τοποχημεία17
1.1.7 Στερεοχημεία22
1.1.7.1 Στερεοειδικότητα22
1.1.7.2 Στερεοεκλεκτικότητα
1.1.8 Κατάλυση
1.2 Προστατευμένες ορθο-βενζοκινόνες (MOBs)
1.2.1 Γενική περιγραφή29
1.2.2 Σύνθεση και δραστικότητα
1.2.3 Αντιδράσεις Diels-Alder
1.2.4 Συνθετικές εφαρμογές47
2. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ – ΣΥΖΗΤΗΣΗ
2.1 Παρασκευή των πρώτων υλών59
2.1.1 Παρασκευή των αρχικών <i>ορθο</i> -μεθοξυ φαινολών
2.1.1.1 Παρασκευή της 2,4-διαλλυλο-6-μεθοξυφαινόλης (294)59
2.1.1.2 Παρασκευή της (Ε)-4-(3-αλλυλο-4-υδροξυ-5-μεθοξυφαινυλο)βουτ-3- εν-2-όνης (297)60
2.1.1.3 Παρασκευή του (Ε)-3-(3-αλλυλο-4-υδροξυ-5-μεθοξυφαινυλο) ακρυλικού μεθυλεστέρα (300)61
2.1.2 Παρασκευή του διακετοξυιωδοβενζολίου (301)62
2.1.3 Παρασκευή του φαινυλοθειοαιθυλενίου (305)63
2.1.4 Παρασκευή των διμερών από τις αντίστοιχες <i>ορθο</i> -μεθοξυφαινόλες64
2.1.4.1 Παρασκευή του διμερούς 307 από ευγενόλη64
2.1.4.2 Παρασκευή του διμερούς 309 από 2,4-διαλλυλο-6-μεθοξυφαινόλη65
2.1.4.3 Παρασκευή των διμερών 312 και 313 από τις φαινόλες 297 και 300 , αντίστοιχα66

2.2 Αντιδράσεις Diels-Alder των MOBs με αλκένια	66
2.2.1 Αντιδράσεις Diels-Alder της MOB 306 με τα αλκένια 314	68
2.2.2 Αντιδράσεις Diels-Alder της MOB 308 με τα αλκένια 314	70
2.2.3 Αντιδράσεις Diels-Alder της MOB 310 με τα αλκένια 314	75
2.2.4 Αντιδράσεις Diels-Alder της MOB 311 με τα αλκένια 314	78
2.3 Αντιδράσεις Diels-Alder των MOBs με αλκύνια	80
2.4 Ενδομοριακές αντιδράσεις Diels-Alder των MOBs	83
3. ΠΕΙΡΑΜΑΤΙΚΟ ΜΕΡΟΣ	87
3.1 Συσκευές – Όργανα	87
3.2 Παρασκευή των πρώτων υλών	88
3.2.1 Παρασκευή των αρχικών <i>ορθο</i> -μεθοξυφαινολών	88
3.2.2 Παρασκευή του διακετοξυιωδοβενζολίου (301)	91
3.2.3 Παρασκευή του φαινυλοθειοαιθυλενίου (305)	91
3.2.4 Παρασκευή των διμερών από τις αντίστοιχες ορθο-μεθοξυφαινόλες	91
3.3 Διμοριακές αντιδράσεις Diels-Alder των MOBs	93
3.3.1 Αντιδράσεις Diels-Alder των MOBs με αλκένια	94
3.3.1.1 Αντιδράσεις Diels-Alder της MOB 306 με τα αλκένια 314	94
3.3.1.2 Αντιδράσεις Diels-Alder της MOB 308 με τα αλκένια 314	97
3.3.1.3 Αντιδράσεις Diels-Alder της MOB 310 με τα αλκένια 314	104
3.3.1.4 Αντιδράσεις Diels-Alder της MOB 311 με τα αλκένια 314	111
3.3.2 Αντιδράσεις Diels-Alder των MOBs με αλκύνια	117
3.3.2.1 Αντιδράσεις Diels-Alder της MOB 308 με τα αλκύνια 319	117
3.3.2.1 Αντιδράσεις Diels-Alder της MOB 308 με τα αλκύνια 319	118
3.3 Ενδομοριακές αντιδράσεις Diels-Alder των MOBs	118
4. ПЕРІЛНҰН	121
4. ABSTRACT	123
5. ΑΝΑΦΟΡΕΣ	124
6. ПАРАРТНМА	133

ΠΡΟΛΟΓΟΣ

Σκοπός της παρούσας μεταπτυχιακής διατριβής είναι η μελέτη των αντιδράσεων Diels-Alder προστατευμένων ορθο-βενζοκινονών που σχηματίζονται in situ μέσω της οξείδωσης αλλυλο υποκατεστημένων ορθο-μεθοξυφαινολών ή της πυρόλυσης των αντίστοιχων διμερών. Μελετήθηκαν κυρίως οι αντιδράσεις με ολεφινικά διενόφιλα, τόσο ηλεκτρονιακά πλούσια όσο και ηλεκτρονιακά φτωχά, οι οποίες οδήγησαν στον σχηματισμό δικυκλο[2.2.2]οκτ-5-εν-2-ονών με υψηλή τοπο- και στερεοεκλεκτικότητα. Μελετήθηκαν επίσης ορισμένες αντιδράσεις με ακετυλενικά διενόφιλα οι οποίες οδήγησαν στον σχηματισμό δικυκλο[2.2.2]οκτα-5,7-διεν-2-ονών. Τέλος, μελετήθηκαν οι ενδομοριακές αντιδράσεις Diels-Alder προστατευμένων ορθοβενζοκινονών που οδήγησαν στον σχηματισμό 4-οξατρικυκλο[4.3.1.0^{3,7}]δεκ-8-εν-2ονών.

Η εργασία εκπονήθηκε στο Εργαστήριο Οργανικής Χημείας Χ3-127 του Τμήματος Χημείας του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων κατά το χρονικό διάστημα Οκτώβριος 2022 – Οκτώβριος 2024.

Πρώτα απ' όλα, θα ήθελα να ευχαριστήσω θερμά τον επιβλέποντα καθηγητή μου, κ. Λάζαρο Χατζηαράπογλου, για την αποδοχή μου στην ερευνητική του ομάδα, την υπόδειξη του θέματος της εργασίας και την καθοδήγηση καθ΄ όλη τη διάρκεια εκπόνησής της, καθώς και το ιδιαίτερα ευχάριστο κλίμα της συνεργασίας μας. Η αφοσίωσή του στο αντικείμενο της οργανικής χημείας και η προθυμία του να επιλύσει οποιαδήποτε απορία μου είναι αξιοσημείωτες.

Στη συνέχεια, θα ήθελα να ευχαριστήσω τον κ. Μιχάλη Σίσκο, καθηγητή του Τμήματος Χημείας και τον κ. Δημήτρη Αλίβερτη, επίκουρο καθηγητή του Τμήματος Βιολογικών Εφαρμογών και Τεχνολογιών, που αποδέχθηκαν να είναι μέλη της τριμελούς εξεταστικής επιτροπής και για τη βοήθεια που μου πρόσφεραν κατά τη διάρκεια εκπόνησης της εργασίας.

Ακόμη, ευχαριστώ όλα τα μέλη (προπτυχιακούς, μεταπτυχιακούς και διδακτορικούς φοιτητές) της ερευνητικής ομάδας του κ. Χατζηαράπογλου για το ευχάριστο και υγιές κλίμα συνεργασίας. Ιδιαίτερα οφείλω να ευχαριστήσω τους υποψήφιους διδάκτορες Χρήστο Αναγνωστόπουλο και Βασίλη Αθανασούλα για την πολύτιμη βοήθειά τους.

Τέλος, θα ήθελα να ευχαριστήσω εγκάρδια τους γονείς μου Βασίλη και Στέφανη και τον αδερφό μου Γιώργο, οι οποίοι πρόσφεραν την αδιάκοπη στήριξη και συμπαράστασή τους.

1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ

1.1 Η αντίδραση Diels-Alder

1.1.1 Γενική περιγραφή

Η αντίδραση Diels-Alder αποτελεί ένα ιδιαίτερα πολύτιμο εργαλείο στην συνθετική οργανική χημεία. Οδηγεί στον σχηματισμό ενός εξαμελούς δακτυλίου με έως και τέσσερα διαδοχικά ασύμμετρα κέντρα, συχνά με υψηλή αλλά και προβλέψιμη τοποκαι στερεοεκλεκτικότητα. Μπορεί να πραγματοποιηθεί διαμοριακά και ενδομοριακά με μεγάλο εύρος υποστρωμάτων τα οποία μάλιστα μπορεί να φέρουν και ετεροάτομα (αντίδραση ετερο-Diels-Alder).¹ Είναι μια [4+2] κυκλοπροσθήκη που λαμβάνει χώρα μεταξύ ενός συζυγιακού διενίου (1) και μιας ένωσης που φέρει τουλάχιστον ένα διπλό ή τριπλό δεσμό η οποία καλείται διενόφιλο (2) (Σχήμα 1). Οι αριθμοί στην αγκύλη, στη συγκεκριμένη περίπτωση, υποδηλώνουν τόσο τον αριθμό των ατόμων όσο και τον αριθμό των ηλεκτρονίων κάθε αντιδρώντος που συμμετέχουν στην αντίδραση. Ανάλογα με το αν το διενόφιλο φέρει διπλό ή τριπλό δεσμό το προϊόν της κυκλοπροσθήκης (cycloadduct) θα είναι ένα κυκλοεξένιο ή ένα κυκλοεξα-1,4-διένιο (3) αντίστοιχα.²



Σχήμα 1: Γενική μορφή της διμοριακής αντίδρασης Diels-Alder.

Αντιδράσεις τέτοιου τύπου είχαν εμφανιστεί σποραδικά στη βιβλιογραφία,³ όμως ο καθηγητής Otto Paul Hermann Diels και ο διδακτορικός του Kurt Alder ήταν οι πρώτοι που ταυτοποίησαν με ορθότητα τα προϊόντα (6 και 7) της αντίδρασης μεταξύ παρακινόνης (4) και κυκλοπενταδιενίου (5) (Σχήμα 2), επαλήθευσαν ότι η αντίδραση πραγματοποιείται και με άλλα υποστρώματα και δημοσίευσαν τα σπουδαία αποτελέσματα της ερευνάς τους το 1928.⁴ Η αντίδραση που ως τότε ήταν γνωστή ως «σύνθεση διενίου» έκτοτε φέρει τα ονόματά τους και για την ανακάλυψή της τιμήθηκαν το 1950 με βραβείο Nobel. Η χρησιμότητα της αντίδρασης Diels-Alder μπορεί εν μέρει να γίνει αντιληπτή από το πλήθος των δημοσιεύσεων που έχουν κυκλοφορήσει μέχρι και σήμερα στο αντικείμενο της ολικής σύνθεσης φυσικών προϊόντων.⁵



Σχήμα 2: Αντίδραση Diels-Alder μεταξύ π-κινόνης και κυκλοπενταδιενίου.

1.1.2 Θεωρητικό υπόβαθρο και μηχανισμός

Κοινό χαρακτηριστικό των περικυκλικών αντιδράσεων είναι ότι βαίνουν μέσω μιας κυκλικής μεταβατικής κατάστασης κατά την οποία η διάσπαση και η δημιουργία όλων των δεσμών πραγματοποιείται συντονισμένα, χωρίς τον σχηματισμό ενδιαμέσων. Στην απεικόνιση του μηχανισμού (Σχήμα 3), τα βέλη υποδεικνύουν ποιοι δεσμοί διασπώνται και ποιοι σχηματίζονται, όμως η φορά με την οποία σχεδιάζονται δεν έχει ιδιαίτερη σημασία σε αντίθεση με τις ιοντικές αντιδράσεις. Η αντίδραση Diels-Alder είναι εξώθερμη και αντιστρεπτή και συνήθως ευνοείται θερμοδυναμικά έναντι της ρετρο-Diels-Alder επειδή δύο π-δεσμοί αντικαθίστανται από δύο σ-δεσμούς.⁶ Για να επιτευχθεί η ρετρο-Diels-Alder συνήθως απαιτούνται υψηλές θερμοκρασίες και ευνοείται όταν το διένιο ή/και το διενόφιλο είναι ιδιαίτερα σταθερή ένωση (π.χ. Ν₂, CO₂, αρωματικός δακτύλιος, αιθυλένιο, ακετυλένιο κ.α.) ή μια από αυτές μπορεί εύκολα να απομακρυνθεί ή να καταναλωθεί σε επόμενη αντίδραση.²



Σχήμα 3: Κυρτά βέλη στις αντιδράσεις Diels-Alder και ρετρο-Diels-Alder.

Ο όρος «περικυκλικές αντιδράσεις» χρησιμοποιήθηκε για πρώτη φορά το 1969 από τους Woodward και Hoffmann, οι οποίοι ως προέκταση των κανόνων που είχαν δημοσιεύσει το 1965 που αφορούσαν ξεχωριστά τις ηλεκτροκυκλικές αντιδράσεις,⁷ τις κυκλοπροσθήκες⁸ και τις σιγματροπικές μεταθέσεις,⁹ δημοσίευσαν μια γενικευμένη μορφή αυτών που αναφέρεται σε όλες τις κατηγορίες των περικυκλικών αντιδράσεων.¹⁰ Συγκεκριμένα, υποστήριξαν ότι για να είναι συμμετρικά-επιτρεπτή μια θερμική περικυκλική αντίδραση θα πρέπει ο αριθμός των συστατικών (4q+2)_s και (4r)_a να είναι περιττός. Οι αριθμοί q και r είναι ακέραιοι ενώ οι συμβολισμοί s και a σημαίνουν supra-μετωπικά (suprafacial) και antara-μετωπικά (antarafacial) αντίστοιχα. Η αντίδραση Diels-Alder μπορεί να περιγραφεί ως [π4_s+π2_s] που υποδηλώνει ότι είναι η supra, supra κυκλοπροσθήκη μεταξύ ενός π συστήματος με τέσσερα ηλεκτρόνια και ενός π συστήματος με δύο ηλεκτρόνια (*Εικόνα 1*). Το διένιο

αποτελεί ένα (4r)_s συστατικό με r = 1 και δεν λαμβάνεται υπόψιν, ενώ το διενόφιλο αποτελεί ένα (4q+2)_s σύστημα με a = 0. Έτσι, συνολικός αριθμός των (4q+2)_s και (4r)_a είναι ίσος με 1 (περιττός) και άρα η αντίδραση Diels-Alder είναι θερμικά επιτρεπτή.



Εικόνα 1: Η αντίδραση Diels-Alder με βάση τους κανόνες Woodward-Hofmann.¹¹

Οι κανόνες Woodward-Hoffmann είναι συνυφασμένοι με άλλες τρεις προσεγγίσεις. Πρώτον, με τα διαγράμματα συσγέτισης (correlation diagrams) τα οποία γρησιμοποιήθηκαν μεταξύ άλλων από τους Longuet-Higgins και Abrahamson¹² και από τους ίδιους τους Woodward και Hoffmann.¹⁰ Δεύτερον, με τη θεωρία της αρωματικής μεταβατικής κατάστασης (θεωρία Möbius-Hückel)¹³ με βάση την οποία η αντίδραση Diels-Alder είναι επιτρεπτή καθώς η μεταβατική της κατάσταση μπορεί να θεωρηθεί ένα σύστημα Hückel με 4n+2 ηλεκτρόνια όπου n = 1. Τρίτον, με τη θεωρία των μετωπικών μοριακών τρογιακών (Frontier Molecular Orbital – FMO theory) η οποία αναπτύχθηκε από τον Fukui.¹⁴ Με βάση αυτήν, η αντίδραση Diels-Alder είναι επιτρεπτή λόγω ευνοϊκής αλληλεπίδρασης μεταξύ του υψηλότερου κατειλημμένου μοριακού τροχιακού (Highest Occupied Molecular Orbital - HOMO) του ενός αντιδρώντος με το χαμηλότερο μη-κατειλημμένο μοριακό τροχιακό (Lowest Unoccupied Molecular Orbital - LUMO) του άλλου. Αξίζει να σημειωθεί ότι οι Hoffmann και Fukui τιμήθηκαν με το βραβείο Nobel το 1981 για την ανάπτυξη των παραπάνω θεωριών. Ο Woodward, ήδη κάτογος του βραβείου Nobel του 1965, απεβίωσε το 1979 και έτσι δεν ήταν εφικτό να βραβευτεί για δεύτερη φορά.¹⁵

Πέρα από την υπακοή στους κανόνες Woodward-Hoffmann υπάρχουν αρκετά δεδομένα που υποστηρίζουν ότι η αντίδραση Diels-Alder είναι περικυκλική. Η στερεοειδικότητα, η μικρή επίδραση της πολικότητας του διαλύτη στην ταχύτητα της αντίδρασης, η ασυνήθιστα υψηλή τιμή αρνητικής εντροπίας ενεργοποίησης, ο αρνητικός όγκος ενεργοποίησης, τα αποτελέσματα πειραμάτων ισοτοπικής επισήμανσης και θεωρητικών υπολογισμών είναι μερικά από αυτά.¹⁶

Αυτό που είναι πλέον αποδεκτό είναι πως οι αντιδράσεις Diels-Alder με συμμετρικά διένια και διενόφιλα είναι συνήθως συντονισμένες (concerted) και σύγχρονες (synchronous), ενώ αυτές με μη-συμμετρικά διένια ή/και διενόφιλα είναι συντονισμένες και ασύγχρονες (asynchronous). Παραμένουν περικυκλικές, όμως στη μεταβατική κατάσταση ο σχηματισμός του ενός δεσμού έχει προχωρήσει σε μεγαλύτερη έκταση σε σχέση με το σχηματισμό του άλλου. Για αυτές τις περιπτώσεις έχει προταθεί το μοντέλο του διριζοειδούς (diradicaloid model) όπου η δομή στη μεταβατική κατάσταση μπορεί να αναπαρασταθεί μεταξύ δύο ακραίων δομών, αυτή της 1,4-διρίζας και αυτή του αντίστοιχου διπολικού ιόντος.¹⁷ Για παράδειγμα, η αντίδραση μεταξύ ισοπρενίου (8) και φουμαρονιτριλίου 9 (Σχήμα 4α), δηλαδή ενός σχεδόν συμμετρικού διενίου με ένα συμμετρικό διενόφιλο, έχει υποστηριχθεί μέσα από πειράματα ισοτοπικής επισήμανσης πως είναι συντονισμένη και σύγχρονη. Έτσι σχηματίζεται στερεοειδικά, μέσω της μεταβατικής κατάστασης 10, αποκλειστικά ένα προϊόν 11. Από την άλλη, για την αντίδραση μεταξύ ισοπρενίου (8) και 1,1-δικυανοαιθυλενίου (12) (Σχήμα 4β), δηλαδή ενός σχεδόν συμμετρικού διενόφιλο, τα δευτερογενή κινητικά ισοτοπικά φαινόμενα υποδηλώνουν πως είναι συντονισμένη και ασύγχρονη. Η αντίδραση αυτή παρουσιάζει τοποεκλεκτικότητα δίνοντας τα προϊόντα 15 και 16 σε αναλογία 7:1. Αυτό μπορεί να εξηγηθεί από το γεγονός ότι στη μεταβατική δομή 13 ο ριζικός ή κατιοντικός χαρακτήρας αναπτύσσεται σε τριτοταγές άτομο άνθρακα ενώ στη μεταβατική δομή 12 σε δευτεροταγές με αποτέλεσμα να σταθεροποιείται λιγότερο.^{17,18}



Σχήμα 4: Περικυκλικές αντιδράσεις Diels-Alder. (α) Συντονισμένη και σύγχρονη, (β) συντονισμένη και ασύγχρονη.^{17,18}

Εκτός των περικυκλικών αντιδράσεων Diels-Alder υπάρχουν περιπτώσεις στις οποίες οι δύο σ δεσμοί δημιουργούνται σε δύο ξεχωριστά στάδια. Αυτές οι μη-περικυκλικές κυκλοπροσθήκες Diels-Alder μπορεί να περιλαμβάνουν συζυγιακά κατιόντα, ανιόντα και ρίζες.² Για παράδειγμα η ένωση **17** (Σχήμα 5) ύστερα από κατεργασία με 40% τριφθορομεθανοσουλφονικό οξύ σε διχλωρομεθάνιο στους -23 °C για μια ώρα δίνει ως κύρια προϊόντα τα **22** και **23** σε αναλογία 1:1. Πρωτονίωση του τετραενίου **17** δίνει το αλλυλικό κατιόν **18** το οποίο υφίσταται σταδιακή ενδομοριακή αντίδραση Diels-Alder δίνοντας της ενώσεις **19** και **20**. Αποπρωτονίωση αυτών δίνει τις ενώσεις **21** και **22** αντίστοιχα.^{2,19}



Σχήμα 5: Το αλλυλικό κατιόν ως διενόφιλο σε σταδιακή ενδομοριακή αντίδραση Diels-Alder.^{2,19}

1.1.3 Υποκαταστάτες και ηλεκτρονιακή απαίτηση

Οι υποκαταστάτες που φέρουν το διένιο και το διενόφιλο επηρεάζουν σημαντικά την δραστικότητά τους. Με βάση τον Houk²⁰ μπορούν να ταξινομηθούν σε τρεις κατηγορίες:

Υποκαταστάτες που επεκτείνουν τη συζυγία (C). Είναι απλά συζυγιακά συστήματα αποτελούμενα από άτομα άνθρακα (π.χ. βινυλο και φαινυλο ομάδα) που μπορούν να δράσουν είτε ως π-δότες (+M) είτε ως π-δέκτες (-M) ανάλογα τις ομάδες με τις οποίες είναι σε συζυγία, ενώ δεν εκδηλώνουν σημαντικό επαγωγικό φαινόμενο. Αυξάνουν την ενέργεια του HOMO και μειώνουν την ενέργεια του LUMO.

- Υποκαταστάτες δέκτες ηλεκτρονίων (Ζ). Συνήθως είναι σε συζυγία με κάποιο ηλεκτραρνητικό άτομο (π.χ. φορμυλο, ακετυλο, κυανο, νιτρο, σουλφονυλο ομάδα) και έτσι είναι δέκτες ηλεκτρονίων συζυγιακά (-Μ) και επαγωγικά (-Ι). Σε αυτή την κατηγορία υποκαταστατών ανήκουν επίσης τα μέταλλα και τα μεταλλοειδή (π.χ. σιλυλο ομάδα) τα οποία συζυγιακά έλκουν (-Μ) όμως επαγωγικά δίνουν ηλεκτρόνια (+Ι) λόγω της ηλεκτροθετικότητας του μετάλλου. Μειώνουν σε μικρό βαθμό την ενέργεια του ΗΟΜΟ και σε μεγαλύτερο αυτή του LUMO.
- Υποκαταστάτες δότες ηλεκτρονίων (Χ). Συνήθως φέρουν ηλεκτραρνητικά άτομα με διαθέσιμο ζεύγος ηλεκτρονίων (π.χ. οξυγόνο, άζωτο, θείο) και έτσι συζυγιακά είναι δότες ηλεκτρονίων (+M), ενώ επαγωγικά δέκτες (-I). Οι απλές αλκυλο ομάδες υπάγονται σε αυτήν την κατηγορία διότι μπορούν να δώσουν ηλεκτρόνια μέσω υπερσυζυγιακού φαινομένου. Αυξάνουν σε μεγαλύτερο βαθμό την ενέργεια του ΗΟΜΟ και σε μικρότερο αυτή του LUMO.¹¹

_c	ή κ.λ.π.	+Μ ή -Μ ουδέτερο Ι	
Z	R OMe 0 ή 0 ή 1 0 1 -CΞN 1 -NO2 κ.λ.π.	-M -I	
	ή -μέταλλο π.χSiMe _{3,} -BR ₂	-M +I	
x	-OMe ή -NMe ₂ κ.λ.π.	+M -I	LUMO 🛉
	ή -Me κ.λ.π.	υπερσυζυγιακό	номо 🕇

Τα παραπάνω συνοψίζονται στον Πίνακα 1:

Πίνακας 1: Είδη υποκαταστατών και επιδράσεις τους.¹¹

Στο Σχήμα 6 φαίνονται οι συνθήκες που απαιτούνται για να επιτευχθεί η κάθε αντίδραση με απόδοση περίπου 80%. Το 1,3-βουταδιένιο αντιδρά με το αιθυλένιο αλλά απαιτεί ιδιαίτερα δραστικές συνθήκες (Σχήμα 6α), ενώ με τον εαυτό του (Cυποκατεστημένο διενόφιλο) αντιδρά σχετικά ευκολότερα (Σχήμα 6β). Η ύπαρξη ενός Ζ-υποκαταστάτη στο διενόφιλο επιταχύνει την αντίδραση (Σχήμα 6γ) και η ύπαρξη δύο την επιταχύνει ακόμη περισσότερο (Σχήμα 6δ). Η ύπαρξη της μεθυλο ομάδας στους άνθρακες 1 ή 2 του διενίου επιταχύνει κι άλλο την αντίδραση με Ζ-υποκατεστημένα διενόφιλα (Σχήμα 6ε-στ). Η μεθοξυ ομάδα, ως πιο ισχυρός Χ-υποκαταστάτης, αυξάνει σε μεγαλύτερο βαθμό την ταχύτητα της αντίδρασης και ασκεί μεγαλύτερη επίδραση όταν βρίσκεται στον C₁ (Σχήμα 6ζ) σε σχέση με όταν βρίσκεται στον C₂ (Σχήμα 6η).¹¹



Σχήμα 6: Συνθήκες που απαιτούνται για να πραγματοποιηθούν διάφορες αντιδράσεις Diels-Alder με απόδοση περίπου 80%.¹¹

Οι αντιδράσεις Diels-Alder μεταξύ Χ-υποκατεστημένων διενίων και Ζυποκατεστημένων διενόφιλων καλούνται κανονικής ηλεκτρονιακής απαίτησης (normal electron demand) και συνήθως πραγματοποιούνται με σχετική ευκολία όπως φάνηκε και στο Σχήμα 6. Βαίνουν μέσω της αλληλεπίδρασης του HOMO του διενίου με το LUMO του διενόφιλου και οι υποκαταστάτες συμβάλουν στη μείωση της ενεργειακής διαφοράς των δύο αυτών μετωπικών τροχιακών (*Εικόνα 2*).¹¹



Εικόνα 2: Αλληλεπιδράσεις μεταξύ των μετωπικών τροχιακών: (α) μη-υποκατεστημένου διενίου και μη-υποκατεστημένου διενόφιλου, (β) μη-υποκατεστημένου διενίου και Ζ- υποκατεστημένου διενόφιλου, (γ) Χ-υποκατεστημένου διενίου και Ζ-υποκατεστημένου διενόφιλου.¹¹

Εκτός των αντιδράσεων κανονικής ηλεκτρονιακής απαίτησης υπάρχουν και οι αντιδράσεις μεταξύ Ζ-υποκατεστημένων διενίων και Χ-υποκατεστημένων διενόφιλων οι οποίες καλούνται ανάστροφης ηλεκτρονιακής απαίτησης (inverse electron demand). Σε αυτές η αλληλεπίδραση των μετωπικών τροχιακών λαμβάνει χώρα μεταξύ του HOMO του διενόφιλου και του LUMO του διενίου (*Εικόνα 3*).¹¹ Οι αντιδράσεις Diels-Alder μεταξύ διενίων και διενόφιλων που φέρουν υποκαταστάτες με πολύ μικρή επίδραση στην ταχύτητα της αντίδρασης καλούνται ουδέτερες (neutral).²



Εικόνα 3: Αλληλεπιδράσεις μεταξύ των μετωπικών τροχιακών: (α) μη-υποκατεστημένου διενίου και μη-υποκατεστημένου διενόφιλου, (β) μη-υποκατεστημένου διενίου και Χ-υποκατεστημένου διενόφιλου, (γ) Ζ-υποκατεστημένου διενίου και Χ-υποκατεστημένου διενόφιλου.¹¹

1.1.4 Διένιο

Για να μπορέσει ένα συζυγιακό διένιο να πάρει μέρος σε μια αντίδραση Diels-Alder θα πρέπει να μπορεί να λάβει την s-cis (cisoid) διαμόρφωση. Το s υποδηλώνει ότι αναφέρεται στη διαμόρφωση του απλού (single) δεσμού μεταξύ των δύο διπλών. Αν αντιδρούσε μέσω της s-trans (transoid) διαμόρφωσης θα έπρεπε να σχηματιστεί ένας εξαμελής δακτύλιος με trans διπλό δεσμό, κάτι που δεν ευνοείται θερμοδυναμικά λόγω της πολύ υψηλής τάσης δακτυλίου.⁶ Επίσης, τα άκρα του συζυγιακού συστήματος στην s-cis διαμόρφωση είναι πιο κοντά και μπορούν να αλληλεπιδράσουν καλύτερα με το διενόφιλο.²¹ Όπως είναι λογικό, διένια που δεν μπορούν να λάβουν την s-cis διαμόρφωση (*Εικόνα 4α*) δεν συμμετέχουν σε αντιδράσεις Diels-Alder ενώ διένια που είναι μόνιμα στην s-cis διαμόρφωση αναμένονται να αντιδρούν ταχύτερα (*Εικόνα 4γ*). Στα άκυκλα διένια υπάρχει δυναμική ισορροπία μεταξύ των δύο διαμορφώσεων με την s-trans διαμόρφωση να ευνοείται συνήθως (*Εικόνα 4β*).⁶



Εικόνα 4: Το διένιο συμμετέχει σε μια αντίδραση Diels-Alder μόνο μέσω της *s-cis* διαμόρφωσης.

Πολλές φορές, στερεοχημικοί παράγοντες επηρεάζουν αυτήν την ισορροπία και κατ' επέκταση τη δραστικότητα του διενίου. Για παράδειγμα, η ταχύτητα της αντίδρασης μεταξύ του trans-1,3-πενταδιενίου και του τετρακυανοαιθυλενίου (TCNE) είναι 1000 φορές μεγαλύτερη από την αντίστοιχη του 4-μεθυλο-1,3-πενταδιενίου λόγω στερεοχημικών παρεμποδίσεων μεταξύ της μεθυλο ομάδας του C4 και του πρωτονίου του C₁ (Εικόνα 5α). Η ύπαρξη ογκώδους υποκαταστάτη στον C₂ του διενίου μπορεί να ευνοήσει την s-cis διαμόρφωση διότι αποφεύγεται η στερεοχημική παρεμπόδιση μεταξύ του υποκαταστάτη αυτού και του υποκαταστάτη στον C_4 που υπάρχει στην αντίστοιχη trans-διαμόρφωση (Εικόνα 5β). Έτσι, το 2-tert-βουτυλο-1,3-βουταδιένιο αντιδρά 27 φορές ταγύτερα από το βουταδιένιο με μηλεϊνικό ανυδρίτη. Μικροί υποκαταστάτες στους C2 και C3 του διενίου δεν ασκούν σημαντική στερεοχημική επιρροή στην ταχύτητα της αντίδρασης με το 2,3-διμεθυλο-1,3-βουταδιένιο να αντιδρά δέκα φορές ταγύτερα με τον μηλεϊνικό ανυδρίτη σε σγέση με το βουταδιένιο. Αντίθετα, το 2,3-δι-tert-βουτυλο-1,3-πενταδιένιο είναι υπερβολικά παρεμποδισμένο και δεν συμμετέχει σε αντιδράσεις Diels-Alder. Τέλος, ογκώδεις υποκαταστάτες στα άκρα του διενίου ή στο διενόφιλο μπορεί να δυσκολέψουν την προσέγγιση των δύο μορίων μειώνοντας την ταγύτητα της αντίδρασης. Στην αντίδραση τους με μηλεϊνικό ανυδρίτη, η μικρή σε μέγεθος μεθυλο ομάδα στον C1 επιταχύνει ελαφρά την αντίδραση λόγω προσφοράς ηλεκτρονίων όμως η ογκώδης tert-βουτυλο ομάδα μειώνει σημαντικά την ταχύτητα της αντίδρασης λόγω στερεοχημικών παρεμποδίσεων (Εικόνα 5γ).22



Εικόνα 5: Επίδραση στερεοχημικών παραγόντων στην δραστικότητα του διενίου.²²

Πειραματικά δεδομένα υποστηρίζουν πως σε διένια με μόνιμη s-cis διαμόρφωση όσο μικρότερη είναι η απόσταση μεταξύ του C₁ και του C₄ του διενίου τόσο ταχύτερη είναι η αντίδραση. Ο Sustmann μελέτησε την ταχύτητα των αντιδράσεων του κυκλοπενταδιενίου (5) και των εξωκυκλικών διενίων 23-27 (Πίνακας 2) με TCNE και μηλεϊνικό ανυδρίτη. Τα HOMO των ενώσεων αυτών έχουν παραπλήσιες τιμές ενέργειας και επομένως αν η ενεργειακή διαφορά των μετωπικών τροχιακών καθορίζει τη δραστικότητα θα πρέπει να αντιδρούν με παρόμοιες ταχύτητες. Παρόλα αυτά φαίνεται η απόσταση των δύο άκρων του συζυγιακού συστήματος να συνεισφέρει σημαντικά στη δραστικότητα. Στα άκυκλα διένια δεν παρατηρείται κάτι τέτοιο.^{17,23}

	5	23	>24	> \(\) > 25	26	> 27
r _{1,4} (Å)	2,36	3,03	3,08	3,14	3,17	3,34
HOMO (eV)	8,60	8,37	8,37	8,54	8,41	8,66
K _{rel}	1,0	1/99	1/309	1/400	1/5900	1/23700

Πίνακας 2: Δραστικότητα του κυκλοπενταδιενίου και εξωκυκλικών διενίων ως προς την αντίδραση με TCNE.^{17,23}

Με ανάλογο τρόπο μπορεί να δικαιολογηθεί πως το κυκλοπενταδιένιο (5) αντιδρά ταχύτερα με TCNE από το κυκλοεξα-1,3-διένιο (28) και αυτό με τη σειρά του από το κυκλοεπτα-1,3-διένιο (29). Με το κυκλοοκτα-1,3-διένιο η αντίδραση ήταν τόσο αργή που δεν ήταν εφικτή η μέτρηση της ταχύτητάς της. Με βάση τη διαφορά ενέργειας των μετωπικών τροχιακών και τις ενέργειες ιονισμού (IE) θα αναμενόταν το κυκλοπενταδιένιο να είναι το λιγότερο δραστικό (Πίνακας 3). Εκτός από την απόσταση μεταξύ των C_1 και C_4 έχουν αποδοθεί και στερεοχημικοί λόγοι οι οποίοι γίνονται σημαντικότεροι όσο αυξάνεται το μέγεθος του δακτυλίου.^{17,24}

		> >	
	5	28	29
r _{1,4} (Å)	2,36	2,82	3,15
1/(E _{HO} -E _{LU}) (eV ⁻¹)	0,1754	0,1862	0,1842
IE (eV)	8,58	8,25	8,31
K _{rel}	1,0	1/2600	1/830000

Πίνακας 3: Δραστικότητα ενδοκυκλικών διενίων ως προς την αντίδραση με TCNE.²⁴

Διάφορα 1- και 2-υποκατεστημένα 1,3-βουταδιένια μελετήθηκαν ως προς την αντίδρασή τους με TCNE και μηλεϊνικό ανυδρίτη. Όπως είναι φανερό από τον Πίνακα 4 η επίδραση των υποκαταστατών στην ταχύτητα της αντίδρασης όταν βρίσκονται στον C_1 είναι εμφανώς μεγαλύτερη σε σχέση με όταν βρίσκονται στον C_2 .^{22,24}

	Διενόφιλο			
Διενιο	ΤCNE Μηλεϊνικός ανυδρίτη			
1,3-βουταδιένιο	1	1		
trans-1-μεθυλοβουταδιένιο	103	3,3		
2-μεθυλοβουταδιένιο	45	2,3		
trans,trans-1,4-βουταδιένιο	1660			
trans-1-φαινυλοβουταδιένιο	385	1,65		
2-φαινυλοβουταδιένιο	191	8,8		
trans-1-μεθοξυβουταδιένιο	50900	12,4		
2-μεθοξυβουταδιένιο	1750			
trans,trans-1,4-διμεθοξυβουταδιένιο	49800			
κυκλοπενταδιένιο	2100000	1350		

Πίνακας 4: Αντιδράσεις του κυκλοπενταδιενίου και διάφορων 1,3-βουταδιενίων με TCNE και μηλεϊνικό ανυδρίτη.^{22,24}

Μεγάλο εύρος διενίων έχουν χρησιμοποιηθεί σε αντιδράσεις Diels-Alder και ορισμένα από αυτά απεικονίζονται κατηγοριοποιημένα στον Πίνακα 5.



Πίνακας 5: Κατηγοριοποιημένα παραδείγματα διενίων που συμμετέχουν σε αντιδράσεις Diels-Alder.²

1.1.5 Διενόφιλο

Πολλά είδη διενόφιλων μπορούν να λάβουν μέρος σε αντιδράσεις Diels-Alder. Από παράγωγα του αιθυλενίου και του ακετυλενίου μέχρι ενώσεις των οποίων το ένα ή και τα δύο άτομα του π συστήματος είναι ετεροάτομα. Όπως αναφέρθηκε και παραπάνω, τα Ζ-υποκατεστημένα διενόφιλα (μειωμένης ενέργειας LUMO) συμμετέχουν σε αντιδράσεις κανονικής ηλεκτρονιακής απαίτησης με Χ-υποκατεστημένα διένια (αυξημένης ενέργειας HOMO) λόγω της μειωμένης ενεργειακής διαφοράς μεταξύ των δύο μετωπικών τροχιακών τους. Συνήθως, όσο μεγαλύτερος είναι ο αριθμός των Ζυποκαταστατών τόσο αυξάνεται και η δραστικότητά του διενόφιλου.²⁵ Ο Sauer μελέτησε τις αντιδράσεις των κυανο-υποκατεστημένων αιθυλενίων 30-35 με 9,10διμεθυλο-ανθρακένιο (36) και κυκλοπενταδιένιο (5) (Πίνακας 6). Κάθε επιπλέον κυανο ομάδα αυξάνει σημαντικά την ταχύτητα της αντίδρασης, ενώ πέρα από τον αριθμό των κυανο ομάδων, καθοριστική είναι και η σχετική τους θέση. Το μη-συμμετρικά υποκατεστημένο 1,1-δικυανοαιθυλένιο (33) αντιδρά αρκετά ταχύτερα από τα υποκατεστημένα *cis*-1,2-δικυανοαιθυλένιο συμμετοικά (31) кал *trans*-1.2δικυανοαιθυλένιο (32).26

Πίνακας 6: Αντιδράσεις κυανοαιθυλενίων σε διοξάνιο στους 20 °C με (1) 9,10-διμεθυλοανθρακένιο $[10^6 \cdot k_2 (1 \text{ Mol}^{-1} \text{ sec}^{-1})]$ και (2) κυκλοπενταδιένιο $[10^5 \cdot k_2 (1 \text{ Mol}^{-1} \text{ sec}^{-1})]$.²⁶

	CN	> (CN CN >	CN NC	> NC CN >		> NC CN
	30	31	32	33	34	35
(1)	0,89	131	139	127000	5900000	13000000000
(2) 5	1,04	91	81	45500	480000	43000000

Σε ορισμένες περιπτώσεις τα trans-διενόφιλα παρουσιάζουν αρκετά μεγαλύτερη δραστικότητα από τα αντίστοιχα cis. Αυτό μπορεί να φανεί στον Πίνακα 7 όπου αναγράφεται ο λόγος k_{trans}/k_{cis} για αντιδράσεις διάφορων διενόφιλων με κυκλοπενταδιένιο, 2,3-διμεθυλο-1,3-βουταδιένιο και 9,10-διμεθυλο-ανθρακένιο. Από την άλλη, μπορεί να συμβαίνει και το αντίθετο, όπως στην περίπτωση του cisαζωδικαρβοξυλικού διαιθυλεστέρα, ο οποίος είναι αρκετά πιο δραστικός από το αντίστοιχο trans ισομερές.²⁷

		k _{trans} /k	cis
διενόφιλο cis- και trans-			
PhCOCH=CHSO ₂ Ph	282	187	-
PhCOCH=CHCOPh	149	740	-
MeO ₂ CCH=CHCO ₂ Me	82	-	105
PhSO ₂ CH=CHSO ₂ Ph	44	83	-
NCCH=CHCO ₂ Me	-	-	2,00
NCCH=CHCN	1,03	1,15	-

Πίνακας 7: Αντιδράσεις διενόφιλων (*cis*- και *trans*-) σε διοξάνιο με κυκλοπενταδιένιο (40 °C), 2,3-διμεθυλοβουταδιένιο (100 °C) και 9,10-διμεθυλο-ανθρακένιο (130 °C).²⁷

Μελετήθηκαν επίσης οι αντιδράσεις διάφορων trans-υποκατεστημένων διενόφιλων με κυκλοπενταδιένιο (Πίνακας 8). Δεν υπάρχει άμεση συσχέτιση μεταξύ της ικανότητας του υποκαταστάτη να ενεργοποιεί το διενόφιλο και των σταθερών σ Hammett.²⁶ Ανάλογα το διένιο, τα ηλεκτρονιακά φαινόμενα των υποκαταστατών ενδέχεται να περιορίζονται ή ακόμη και να αντιστρέφονται λόγω στερικών παραγόντων.²⁷

Πίνακας 8: Αντιδράσεις μεταξύ κυκλοπενταδιενίου και διάφορων *trans*-υποκατεστημέων διενόφιλων σε διοξάνιο στους 20 °C.²⁶

+ R R	→ [R
R =	k _{rel}	
-COCI	~6700	
-SO ₂ Ph	155	
-COPh	18,3	
-COMe	4,0	
-CN	1,09	
-CO ₂ Me	1,00	

Κυκλικά διενόφιλα χρησιμοποιούνται ευρύτατα και ορισμένα παρουσιάζουν ιδιαίτερα υψηλή δραστικότητα (Εικόνα 6α).²⁷ Το βενζύνιο, αν και δεν φέρει Ζ-υποκαταστάτες, είναι πολύ δραστικό ως προς αντιδράσεις Diels-Alder λόγω της αρωματικότητας των προϊόντων του, ενώ η ύπαρξη οξυγόνου ή αζώτου στον διπλό δεσμό οδηγεί επίσης σε σημαντική μείωση της ενέργειας του LUMO (και του HOMO) του διενόφιλου.¹¹ Για παράδειγμα, το αζαδιενόφιλο **37**²⁸ (Εικόνα 6β) είναι από τα ισχυρότερα διενόφιλα που μπορούν να διατηρηθούν σε μπουκάλι.⁶



Εικόνα 6: (a) Δραστικότητα διενίων ως προς την αντίδραση με κυκλοπενταδιένιο σε διοξάνιο στους 20 °C.²⁷ (β) 4-φαινυλο-1,2-4-τριαζολινο-3,5-διόνη.²⁸

Για πλήθος κυκλοπροσθηκών έχει βρεθεί πως υπάρχει γραμμική σχέση μεταξύ της ενέργειας ενεργοποίησης και της ενέργειας που απαιτούν τα αντιδρώντα ώστε να αποκτήσουν τις γεωμετρίες της μεταβατικής κατάστασης (distortion energy, ΔE_{def}). Για παράδειγμα, στην περίπτωση των συζυγιακών κυκλοαλκενονών, η κυκλοβουτενόνη (**38**) είναι πιο δραστική από την κυκλοπεντ-2-ενόνη (**39**) και αυτή με τη σειρά της από την κυκλοπεντ-2-ενόνη (**39**) και αυτή με τη σειρά της από την κυκλοεξ-3-ενόνη (**40**) σε αντίδραση με το κυκλοπενταδιένιο (**5**) ($\Sigma_{\chi\eta\mu\alpha}$ 7). Παρόλο που τα διενόφιλα αυτά έχουν παρόμοιας ενέργειας LUMO παρουσιάζουν σημαντική διαφορά δραστικότητας. Αυτή αποδίδεται στη διαφορά των ΔE_{def} η οποία στη συγκεκριμένη περίπτωση σχετίζεται με τη γωνιακή τάση. Στη μεταβατική κατάσταση πρέπει να γίνει κάμψη των δεσμών C-H εκτός του επιπέδου του συστήματος C=C-C=O ώστε να σχηματιστούν οι νέοι σ δεσμοί. Όσο αυξάνεται το μέγεθος του δακτυλίου αυτό γίνεται δυσκολότερα. Ο μεγαλύτερος χαρακτήρας s των ολεφινικών δεσμών C-H και η μικρότερη εσωτερική γωνία που συναντάται στους μικρούς δακτυλίους διευκολύνει την απόκτηση της πυραμιδικής γεωμετρίας στη μεταβατική κατάσταση.^{17,29}



Σχήμα 7: Η ΔΕ_{def} επηρεάζει σημαντικά τη δραστικότητα των κυκλοαλκενονών.^{17,29}

Οι βινυλαιθέρες και οι εναμίνες αποτελούν κοινά Χ-υποκατεστημένα διενόφιλα που συμμετέχουν σε αντιδράσεις Diels-Alder ανάστροφης ηλεκτρονιακής απαίτησης με Ζυποκατεστημένα διένια.²⁵ Για παράδειγμα, σε ένα «στάδιο-κλειδί» της σύνθεσης του φυσικού προϊόντος secologanin, η *α,β*-ακόρεστη αλδεΰδη **41** αντιδρά με τον ενολοαιθέρα **42** δίνοντας το διυδροπυρανικό παράγωγο **43** (Σχήμα 8).³⁰ Οι κυκλοπροσθήκες των εναμινών ενδέχεται να μην είναι περικυκλικές αλλά σταδιακές που περιλαμβάνουν τον σχηματισμό ιόντων.²⁵



Σχήμα 8: Αντίδραση Diels-Alder ανάστροφης ηλεκτρονιακής απαίτησης ως «στάδιο-κλειδί» της σύνθεσης του φυσικού προϊόντος *secolaganin*.³⁰

Διενόφιλα των οποίων ο διπλός δεσμός δεν ενεργοποιείται από κάποιον υποκαταστάτη (Z- ή X-), όπως το αιθυλένιο και το ακετυλένιο, δεν είναι δραστικά. Τα αλλένια παρουσιάζουν επίσης χαμηλή δραστικότητα, ενώ οι κετένες δίνουν περισσότερο αντιδράσεις [2+2] κυκλοπροσθήκης παρά αντιδράσεις Diels-Alder. Αυτό το εμπόδιο μπορεί να υπερνικηθεί ως ένα βαθμό με τη χρήση «συνθετικών ισοδύναμων». Αυτά φέρουν υποκαταστάτες που ενεργοποιούν τον διπλό ή τριπλό δεσμό του διενόφιλου και μετά την κυκλοπροσθήκη μπορούν να απομακρυνθούν ή να μετατραπούν σε διαφορετική λειτουργική ομάδα. Συνήθως, οι υποκαταστάτες αυτοί καθορίζουν και την τοποχημεία της αντίδρασης (τοποκατευθυντές, regiodirectors). Χαρακτηριστικά παραδείγματα συνθετικών ισοδύναμων του αιθυλενίου και των τερματικών αλκενίων αποτελούν η φαινυλοβινυλοσουλφόνη (44) και οι αλκενυλοφαινυλοσουλφόνες 45 (Εικόνα 7). Συνθετικά ισοδύναμα του ακετυλενίου είναι, μεταξύ άλλων, το φαινυλοβινυλοσουλφοξείδιο (46) και το νορβορναδιένιο 47, ενώ τα πιο πρακτικά συνθετικά ισοδύναμα κετενών είναι το προπ-2-ενόυλο χλωρίδιο (48) και το 2γλωροακρυλονιτρίλιο (49). Τα νιτροαιθυλένια 50 αποτελούν επίσης γρήσιμα συνθετικά ισοδύναμα του αιθυλενίου, του ακετυλενίου και των κετενών. Παραδείγματα συνθετικών ισοδύναμων των αλλενίων αποτελούν 1-βρωμο-1το (μεθυλοσουλφονυλο) αιθυλένιο (51) και τα βινυλοφωσφονιακά άλατα 52.25,31



Εικόνα 7: Παραδείγματα συνθετικών ισοδύναμων μη-ενεργοποιημένων διενόφιλων.

Στον Πίνακα 9 απεικονίζονται ορισμένα ενδεικτικά διενόφιλα που χρησιμοποιούνται ευρέως σε αντιδράσεις Diels-Alder κανονικής και ανάστροφης ηλεκτρονιακής απαίτησης.

Πίνακας 9: Παραδείγματα διενόφιλων που συμμετέχουν σε αντιδράσεις Diels-Alder.²

	άκυκλα		κυκλικά	
СНО	COMe CN	o [O N-
(CN) ₂ =(CN) ₂	MeO ₂ CCH=CHCO ₂ Me		X	X
H2C=C=CHMe	e HC≡CHCO₂Me	O I I I I I I I I I I I I I		
Me ₂ C=S	Ph-N=O ArN=NCN	\checkmark	Ö	
O=0	S=S //OEt		$\langle \rangle$	

1.1.6 Τοποχημεία

Η αντίδραση Diels-Alder είναι τοποεκλετική. Συνήθως, στις αντιδράσεις μεταξύ 1υποκατεστημένων διενίων και 1-υποκατεστημένων διενόφιλων, τα «ψευδο-ορθο» (1,2-) προϊόντα είναι τα κύρια (Σχήμα 9α), ενώ στις αντιδράσεις μεταξύ 2υποκατεστημένων διενίων και 1-υποκατεστημένων διενόφιλων τα «ψευδο-παρα» (1,4-) προϊόντα είναι τα κύρια (Σχήμα 9β).¹⁷ Για λόγους απλότητας, από εδώ και στο εξής το πρόθημα «ψευδο» θα παραλείπεται. Η εκλεκτικότητα αυτή ως προς τα ορθο και παρα προϊόντα έναντι των αντίστοιχων μετα καλείται «κανόνας ορθο,παρα». Ένας εναλλακτικός τρόπος ονομασίας των προϊόντων έχει επίσης προταθεί.³² Αποκλίσεις από τον κανόνα συνήθως αποδίδονται σε στερεοχημικούς παράγοντες ή στην ύπαρξη ισορροπίας μεταξύ των πιθανών τοποϊσομερών (θερμοδυναμικός έλεγχος).¹⁷



Σχήμα 9: Κανόνας $o \rho \theta o, \pi \alpha \rho \alpha$.^{11,17}

Ο κανόνας ορθο,παρα μπορεί να εξηγηθεί μέσω της θεωρίας των μετωπικών τροχιακών αν ληφθούν υπόψιν οι συντελεστές των ατόμων που συμμετέχουν στη δημιουργία των νέων σ δεσμών. Προτιμάται να σχηματίζεται δεσμός μεταξύ των ατόμων των οποίων τα τροχιακά έχουν τους μεγαλύτερους συντελεστές. Μάλιστα, αυτός είναι και ο δεσμός που στη μεταβατική κατάσταση των συντονισμένων αλλά ασύγχρονων αντιδράσεων Diels-Alder σχηματίζεται σε μεγαλύτερη έκταση. Οι επίδραση των διάφορων υποκαταστατών στις ενέργειες και τους συντελεστές των μετωπικών τροχιακών μπορούν να φανούν στις Εικόνες 8-10. Οι πιθανοί συνδυασμοί X-, Z-, C υποκατεστημένων διενίων και X-, Z-, C-υποκατεστημένων διενόφιλων είναι 18. Στους 8 από τους 9 πιθανούς συνδυασμούς για τα 1-υποκατεστημένα διένια, το κύριο προϊόν προβλέπεται να είναι (και έχει βρεθεί πως είναι) το ορθο. Αντίστοιχα, στους 8 από τους 9 πιθανός συνδυασμούς για τα 2-υποκατεστημένα διένια, το κύριο προϊόν προβλέπεται να είναι (και έχει βρεθεί πως είναι) το παρα.¹¹



Εικόνα 8: Ενδεικτικές ενέργειες (σε eV) και συντελεστές μετωπικών τροχιακών αιθυλενικών διενόφιλων.¹¹



Εικόνα 9: Ενδεικτικές ενέργειες (σε eV) και συντελεστές μετωπικών τροχιακών 1υποκατεστημένων διενίων.¹¹



Εικόνα 10: Ενδεικτικές ενέργειες (σε eV) και συντελεστές μετωπικών τροχιακών 2υποκατεστημένων διενίων.¹¹

Οι μόνοι δύο συνδυασμοί που προβλέπουν τα μετα προϊόντα ως κύρια είναι με Χυποκατεστημένα διένια και Χ-υποκατεστημένα διενόφιλα. Αντιδράσεις αυτού του τύπου είναι αρκετά σπάνιες και συνήθως γίνονται πολύ αργά. Ένα παράδειγμα μιας τέτοιας αντίδρασης φαίνεται στο Σχήμα 10. Το ορθο-κινοδιμεθάνιο 53 αντιδρά με τον αιθυλοβινυλαιθέρα (54) για να δώσει τα προϊόντα 55 (μετα) και 56 (παρα) σε αναλογία 61:39.¹¹ Τα ορθο-κινοδιμεθάνια (ορθο-ξυλελένια) αποτελούν ιδιαίτερη κατηγορία διενίων με μεγάλη δραστικότητα λόγω της αρωματικότητας των προϊόντων που δίνουν.³¹



Σχήμα 10: Παράδειγμα αντίδρασης που δεν υπακούει στον κανόνα ορθο, παρα.¹¹

Μια εναλλακτική ερμηνεία του κανόνα *ορθο,παρα*, που συνήθως όμως οδηγεί στα ίδια συμπεράσματα, δίνεται μέσω του μοντέλου του διριζοειδούς που αναφέρθηκε και παραπάνω (Σχήμα 4β). Με βάση αυτό, η προτιμώμενη μεταβατική κατάσταση είναι αυτή που ο ισχυρότερος δυνατός σ δεσμός έχει σχηματιστεί πλήρως, ενώ ο ασθενέστερος έχει σχηματιστεί ατελώς και περιλαμβάνει τη σταθερότερη διρίζα ή το σταθερότερο διπολικό ιόν.¹⁷ Ένας τρίτος, πιο απλοϊκός τρόπος, είναι μέσω της πόλωσης των δεσμών. Μερικές φορές οδηγεί σε σωστές προβλέψεις (Σχήμα 11α) όμως κάποιες άλλες όχι (Σχήμα 11β).¹¹



Σχήμα 11: Η πόλωση των δεσμών μπορεί ενίστε να οδηγήσει σε (α) σωστή ή (β) λανθασμένη πρόβλεψη της τοποχημείας μιας αντίδρασης Diels-Alder.¹¹

Αν υπάρχουν περισσότεροι υποκαταστάτες στο διένιο ή το διενόφιλο, ανάλογα με τη φύση ή/και τη θέση τους μπορούν να δράσουν συνεργιστικά ή ανταγωνιστικά.³¹ Συνήθως ο υποκαταστάτης με τα ισχυρότερα ηλεκτρονιακά φαινόμενα δρα ως τοποκατευθυντής.² Για τους Ζ- υποκαταστάτες ισχύει η σειρά: $CH_3 < SO_2Ar < NO_2 > 1000$ C=O > CH₃ ενώ για τους X- υποκαταστάτες: SAr > OR > SiR₃. Για παράδειγμα, στο 1-μεθοξυ-3-τριμεθυλοσιλυλοξυ-1,3-βουταδιένιο (57) (διένιο Danishefsky) οι υποκαταστάτες δρουν συνεργιστικά συμβάλλοντας στην αυξημένη δραστικότητά του και τον έλεγχο της τοποχημείας των αντιδράσεών του. Όξινη υδρόλυση των αρχικών προϊόντων κυκλοπροσθήκης οδηγεί στον σχηματισμό κυκλοεξενονών, φαινολών ή κυκλοεξαδιενονών. Στην αντίδρασή του με το σχετικά αδρανές διενόφιλο 58 (Σχήμα 12α), το αρχικό προϊόν 59 υδρολύεται προς την υποκατεστημένη κυκλοεξενόνη 60 που αποτελεί ενδιάμεσο για τη σύνθεση της βερνολεπίνης.³¹ Από την άλλη, στο διένιο 61 οι υποκαταστάτες δρουν ανταγωνιστικά, με τη φαινυλοθειο ομάδα να είναι αποτελεσματικότερος τοποκατευθυντής από τη μεθοξυ ομάδα. Έτσι, στην αντίδρασή του με τη μεθυλοβινυλοκετόνη 62 ($\Sigma_{\gamma \eta \mu \alpha}$ 12β) δίνει τα προϊόντα 63 και 64 με αναλογία 13:1.17



Σχήμα 12: Παραδείγματα (α) συνεργιστικής³¹ και (β) ανταγωνιστικής¹⁷ δράσης των υποκαταστατών.

Υποκαταστάτες όπως η νιτρο και η φαινυλοθειο ομάδα αξιοποιούνται συχνά στην οργανική σύνθεση γιατί μπορούν να καθορίσουν την τοποχημεία μιας αντίδρασης και στη συνέχεια να απομακρυνθούν. Για παράδειγμα, η αντίδραση μεταξύ της 3-νιτροκυκλοεξενόνης **65** και του 1,3-πενταδιενίου (**66**) (Σχήμα 13α) δίνει το κυκλοεξενικό παράγωγο **67**, το οποίο ύστερα από αναγωγική απομάκρυνση της νιτρο ομάδας δίνει το κυκλοεξένιο **68**. Η τοποχημεία του προϊόντος αυτού διαφέρει από αυτή του προϊόντος **70** που προκύπτει από την αντίδραση μεταξύ της απλής κυκλοεξενόνης **69** και του 1,3-πενταδιενίου (Σχήμα 13β).²⁵



Σχήμα 13: Η νιτρο ομάδα υπερισχύει της κετο ομάδας και δρα ως τοποκατευθυντής.²⁵

1.1.7 Στερεοχημεία

1.1.7.1 Στερεοειδικότητα

Επειδή οι περικυκλικές αντιδράσεις Diels-Alder είναι syn (supra-μετωπικές) προσθήκες και ως προς τα δύο αντιδρώντα, η σχετική στερεοχημεία μεταξύ των υποκαταστατών στους C₁ και C₄ του διενίου και μεταξύ των υποκαταστατών στους C₁ και C₂ του διενόφιλου διατηρούνται και στα προϊόντα.²² Η στερεοειδικότητα αυτή, γνωστή και ως «αρχή cis» (cis principle), διατυπώθηκε από τους Alder και Stein.³³ Για παράδειγμα, η αντίδραση μεταξύ του (2E,4E)-εξα-2,4-διενίου (71) και του φουμαρικού διμεθυλεστέρα 72 (Σχήμα 14) δίνει το προϊόν 73 που έχει cis διάταξη μεταξύ των δυο μεθυλο ομάδων που προέρχονται από το 71, ενώ έχει trans διάταξη μεταξύ των ως υποκάταξη.² Στην αντίδραση του (2Z,4E)-εξα-2,4-διενίου (77) με το μηλεϊνικό ανυδρίτη (78) προκύπτει το προϊόν 79 με trans διάταξη μεταξύ των μεθυλο ομάδων. Προφανώς, και η σχετική στερεοχημεία του κυκλικού διενόφιλου 78 διατηρείται στο προϊόν 79.²¹



Σχήμα 14: Η στερεοειδικότητα των περικυκλικών αντιδράσεων Diels-Alder (αρχή cis).

Απώλεια της στερεοειδικότητας αναμένεται μόνο σε περιπτώσεις μη-περικυκλικών αντιδράσεων Diels-Alder που στο ενδιάμεσο ο ένας δεσμός έχει σχηματιστεί ενώ ο άλλος όχι, επιτρέποντας την ελεύθερη περιστροφή (Σχήμα 15).²²



Σχήμα 15: Στις μη-περικυκλικές αντιδράσεις Diels-Alder χάνεται η στερεοειδικότητα.²²

1.1.7.2 Στερεοεκλεκτικότητα

Η σχετική στερεοχημεία μεταξύ των υποκαταστατών του διενίου και του διενόφιλου στο προϊόν της κυκλοπροσθήκης εξαρτάται από το είδος της supra, supra προσέγγισης των δύο αντιδρώντων η οποία μπορεί να είναι ενδο ή εξω. Αν και η ενδο-μεταβατική κατάσταση παρουσιάζει σημαντικότερες στερεοχημικές παρεμποδίσεις από την αντίστοιχη εξω-, οι αντιδράσεις Diels-Alder συχνά είναι ενδο-διαστερεοεκλεκτικές.² Αυτή η ενδο-προτίμηση είχε διαπιστωθεί από τους Alder και Stein και πλέον είναι γνωστή ως «κανόνας ενδο – endo rule» ή «κανόνας του Alder».³³ Με βάση τη θεωρία των μετωπικών τροχιακών, κατά την ενδο-μεταβατική κατάσταση, εκτός των αλληλεπιδράσεων που οδηγούν στο σχηματισμό των νέων σ δεσμών (συνεχείς γραμμές στο Σχήμα 16) αναπτύσσονται και δευτερεύουσες αλληλεπιδράσεις (secondary orbital interactions) μεταξύ του π-συστήματος του διενίου και των υποκαταστατών του διενόφιλου (διακεκομμένες γραμμές στο Σχήμα 16). Αυτές δεν οδηγούν στο σχηματισμό κάποιου δεσμού αλλά θεωρείται πως συμβάλλουν στη μείωση της ενέργειας της ενδο-μεταβατικής κατάστασης.¹¹ Ένα χαρακτηριστικό παράδειγμα του ενδο-κανόνα αποτελεί η αντίδραση μεταξύ του κυκλοπενταδιενίου και του μηλεϊνικού ανυδρίτη (Σχήμα 16). Σε θερμοκρασία δωματίου σχηματίζεται το ενδο-προϊόν 80 (κινητικός έλεγχος) το οποίο με θέρμανση μετατρέπεται στο θερμοδυναμικά σταθερότερο εξω-προϊόν 81 (θερμοδυναμικός έλεγχος) μέσω της ακολουθίας ρετρο-Diels-Alder/Diels-Alder.²



Σχήμα 16: Αντίδραση μεταξύ κυκλοπενταδιενίου και μηλεϊνικού ανυδρίτη.²

Ο κανόνας ενδο ακολουθείται πιο πιστά στις αντιδράσεις μεταξύ κυκλικών διενίων και κυκλικών διενόφιλων.^{25,31} Παρόλα αυτά δεν περιορίζεται σε αυτές, καθώς παρατηρείται και σε αντιδράσεις άκυκλων διενίων και διενόφιλων σε αντιδράσεις τόσο κανονικής όσο και ανάστροφης ηλεκτρονιακής απαίτησης. Για παράδειγμα, σε θερμοκρασία δωματίου το (1E,3E)-1,4-διφαινυλοβουτα-1,3-διένιο (82) αντιδρά με το ακρυλικό οξύ (83) (Σχήμα 17) δίνοντας κυρίως το ενδο-προϊόν 84 (90:10), το οποίο ύστερα από θέρμανση έρχεται σε ισορροπία με το εξω-προϊόν 85.¹¹ Στις περιπτώσεις που υπάρχει ενολοποιήσιμο α-υδρογόνο ο έλεγχος της στερεοχημείας ενδέχεται να επιτυγχάνεται και μέσω επιμερισμού.^{21,34}



Σχήμα 17: Ο κανόνας ενδο βρίσκει εφαρμογή και σε αντιδράσεις μεταξύ άκυκλων διενίων και διενόφιλων.¹¹

Η ενδο-διαστερεοεκλεκτικότητα μπορεί να εξηγηθεί και μέσω του μοντέλου του διριζοειδούς (Σχήμα 18). Στην ενδο-μεταβατική **86** κατάσταση η απόσταση μεταξύ των φορτίων της ακραίας δομής του διπολικού ιόντος είναι μικρότερη οδηγώντας σε καλύτερη ηλεκτροστατική σταθεροποίηση συγκριτικά με την αντίστοιχη εζω-μεταβατική κατάσταση **87**.¹⁷



Σχήμα 18: Επεξήγηση του κανόνα ενδο μέσω του μοντέλου του διριζοειδούς.¹⁷

Πολλές φορές η ενδο-διαστερεοεκλεκτικότητα είναι χαμηλή, ενώ υπάρχουν και αρκετές περιπτώσεις που το εζω-ισομερές είναι το κύριο.³⁵ Υπάρχουν πολλοί παράγοντες που επηρεάζουν την αναλογία ενδο:εζω όπως η θερμοκρασία, η φύση των διενίων και των διενόφιλων, η παρουσία οξέων κατά Lewis και η πολικότητα του διαλύτη.¹⁷ Για παράδειγμα, η αντίδραση μεταξύ του κυκλοπενταδιενίου και του ακρυλικού μεθυλεστέρα **88** δίνει κυρίως το ένδο-προϊόν (Σχήμα 19). Αύξηση της πολικότητας του διαλύτη από δεκαλίνη σε μεθανόλη οδηγεί και σε αύξηση του κυκλοπενταδιενίου και του μεθακρυλικού μεθυλεστέρα **89** δίνει κυρίως το εζω-προϊόν ανεξάρτητα του διαλύτη.^{22,36}



Σχήμα 19: Οι αντιδράσεις του κυκλοπενταδιενίου με ακρυλικό μεθυλεστέρα και μεθακρυλικό μεθυλεστέρα έχουν διαφορετική διατερεοεκλεκτικότητα.^{22,36}

1.1.8 Κατάλυση

Πολλοί διαφορετικοί τρόποι έχουν χρησιμοποιηθεί για την αύξηση της ταχύτητας μιας αντίδρασης Diels-Alder. Οι τρεις κυριότεροι είναι η κατάλυση από οξέα κατά Lewis, η χρήση νερού ως διαλύτη ή συν-διαλύτη και η εφαρμογή υψηλής πίεσης. Σε πολλές περιπτώσεις, τα οξέα κατά Lewis μειώνουν τους χρόνους των αντιδράσεων, επιτρέπουν τη χρήση χαμηλότερων θερμοκρασιών ενώ παράλληλα αυξάνουν τις αποδόσεις και τις εκλεκτικότητές τους (Σχήμα 20). Η καταλυτική τους δράση σχετίζεται συνήθως με την ενεργοποίηση του διενόφιλου και σπανιότερα του διενίου.²¹



Σχήμα 20: Τα οξέα κατά Lewis μπορούν να αυξήσουν την (α) τοποεκλεκτικότητα και την (β) στερεοεκλεκτικότητα μιας αντίδρασης Diels-Alder.^{11,17}

Τα οξέα κατά Lewis σχηματίζουν ένα άλας με το διενόφιλο καθιστώντας το δραστικότερο και πιο εκλεκτικό. Αυτό μπορεί να εξηγηθεί μέσω της επίδρασης που έχουν στο LUMO του διενόφιλου (Εικόνα 11). Πρώτον, μειώνουν την ενέργειά του με αποτέλεσμα να μειώνεται η ενεργειακή διαφορά των μετωπικών τροχιακών και η αντίδραση να γίνεται ταχύτερα. Δεύτερον, λόγω της επιπλέον πόλωσης, αυξάνεται ακόμα περισσότερο η διαφορά μεγέθους των συντελεστών των τροχιακών των ατόμων του διπλού δεσμού αυξάνοντας την τοποεκλεκτικότητα. Τρίτον, ο αυξημένος συντελεστής του καρβονυλικού άνθρακα στο LUMO συνεισφέρει στη σταθεροποίηση της ενδο-μεταβατικής κατάστασης και την αποσταθεροποίηση της εζω.¹¹ Σε ορισμένες περιπτώσεις, η χρήση των κατάλληλων οξέων κατά Lewis μπορεί να κατευθύνει επιλεκτικά την αντίδραση προς τον σχηματισμό είτε του ενδο είτε του εζω προϊόντος με υψηλή διαστερεοεκλεκτικότητα.³⁷ Επίσης, με τη χρήση ασύμμετρων οξέων κατά Lewis μπορούν να πραγματοποιηθούν εναντιοεκλεκτικές αντιδράσεις Diels-Alder.³⁸



Εικόνα 11: Τα οξέα κατά Lewis επηρεάζουν το LUMO του διενόφιλου οδηγώντας σε αύξηση της δραστικότητας, της τοποεκλεκτικότητας και της στερεοεκλεκτικότητας.¹¹

Όπως αναφέρθηκε και παραπάνω, η επίδραση της πολικότητας του διαλύτη στην ταχύτητα μιας περικυκλικής αντίδρασης Diels-Alder είναι πολύ μικρή. Παρόλα αυτά, σε ορισμένες περιπτώσεις παρατηρείται σημαντική αύξηση της ταχύτητας, αλλά και της στερεοεκλεκτικότητας, με τη χρήση νερού ως διαλύτη. Αυτό αποδίδεται στη χαμηλή υδατοδιαλυτότητα των αντιδρώντων τα οποία έρχονται πολύ κοντά μεταξύ τους μειώνοντας τις αλληλεπιδράσεις υδρόφοβων τμημάτων με το νερό (υδρόφοβο φαινόμενο – hydrophobic effect). Η αύξηση της ενδο-διαστερεοεκλεκτικότητας αποδίδεται στην καλύτερη μεταφορά φορτίο στο νερού και στο ότι η ενδο-μεταβατική κατάσταση έχει μικρότερο μέρος των μορίων εκτεθειμένο στον διαλύτη. Ο Breslow και συνεργάτες παρατήρησαν πως η αντίδραση μεταξύ κυκλοπενταδιενίου και μεθυλοβινυλοκετόνης στους 20 °C πραγματοποιείται πολύ ταχύτερα στο νερό σε σχέση με οργανικούς διαλύτες, ακόμη και πολικούς όπως το φορμαμίδιο και η αιθυλενογλυκόλη (Σχήμα 21). Όπως είναι αναμενόμενο, αντιχαοτροπικοί παράγοντες όπως του υδροφοβικού φαινομένου), ενώ χαοτροπικοί παράγοντες όπως

υδροχλωρική γουανιδίνη (GnCl) επιβραδύνουν την αντίδραση (λόγω μείωσης του υδροφοβικού φαινομένου). Εκτός της αύξησης της ταχύτητας παρατηρήθηκε και αύξηση της ενδο-διαστερεοεκλεκτικότητας.³⁹



Σχήμα 21: Το νερό μπορεί επιταχύνει μια αντίδραση Diels-Alder.³⁹

Οι διαμοριακές αντιδράσεις Diels-Alder έχουν ισχυρά αρνητικούς όγκους ενεργοποίησης και έτσι η μπορούν να επιταχυνθούν με την εφαρμογή υψηλής πίεσης. Η μέθοδος αυτή είναι ιδιαίτερα χρήσιμη όταν λόγω στερεοχημικών παρεμποδίσεων ή της αστάθειας κάποιου αντιδρώντος ή του προϊόντος έναντι υψηλών θερμοκρασιών δεν μπορούν να χρησιμοποιηθούν οι προαναφερθείσες μέθοδοι.²⁵ Για παράδειγμα, ένα σημαντικό στάδιο της σύνθεσης των διτερπενίων jatropholone A και B αποτελεί η αντίδραση μεταξύ του φουρανίου **90** και της ενόνης **91** που με πίεση 5 kbar σε θερμοκρασία δωματίου δίνει το προϊόν **92** με 80% απόδοση (Σχήμα 22). Η χρήση οξέων κατά Lewis ή υψηλών θερμοκρασιών στην περίπτωση αυτή δεν ήταν αποτελεσματικές λόγω της αστάθειας του διενίου **90**.



Σχήμα 22: Αντίδραση Diels-Alder υπό υψηλή πίεση.

1.2 Προστατευμένες ορθο-βενζοκινόνες (MOBs)

1.2.1 Γενική περιγραφή

Η χημεία των κυκλοεξα-2,4-διενονών 94 (Εικόνα 12) δεν έχει μελετηθεί σε τόσο μεγάλο βαθμό όσο αυτή των κυκλοεξα-2,5-διενονών 95. Τα ευθύγραμμα-συζυγιακά (linearly-conjugated) διενονικά συστήματα των 94 είναι συνήθως δραστικότερα και δυσκολότερα στη χρήση από τα αντίστοιχα διασταυρωμένα-συζυγιακά (cross-conjugated) διενονικά συστήματα των 95.⁴¹ Παρόλο που οι 94 είναι σταθερότερες από τις αντίστοιχες ορθο-βενζοκινόνες 93 δεν παύουν να είναι ιδιαίτερα δραστικές. Η τάση τους να διμερίζονται μέσω αντιδράσεων Diels-Alder σε συνδυασμό με τον περιορισμένο αριθμό αποτελεσματικών μεθόδων σύνθεσής τους αποτελούν εμπόδια στην αξιοποίησή τους.⁴²



Εικόνα 12: ορθο- και παρα-βενζοκινόνες με τις αντίστοιχες κυκλοεξαδιενόνες.

Οι κυκλοεξα-2,4-διενόνες 94 διακρίνονται στις 6,6-διοξοκυκλοεξα-2,4-διεν-1-όνες 96, γνωστές και ως μονοκετάλες των ορθο-βενζοκινονών ή προστατευμένες ορθοβενζοκινόνες (masked o-benzoquinones, MOBs) και τις 6-καρβο-6-οξοκυκλοεξα-2,4διεν-1-όνες 97 που περιλαμβάνουν τις ορθο-κινόλες και τους αντίστοιχους αιθέρες, εστέρες και σπιρο-εποξείδια (*Εικόνα 13*).^{41,43} Η συνέχεια αυτής της υποενότητας αφορά κυρίως τις MOBs 96. Παρά τις δυσκολίες που τις συνοδεύουν, οι MOBs αποτελούν συνθόνια με ιδιαίτερο ενδιαφέρον στην οργανική σύνθεση. Οι διπλοί δεσμοί που φέρουν, όντας τοποθετημένοι μεταξύ μιας καρβονυλικής και μιας κεταλικής ομάδας, είναι ηλεκτρονιακά διαφοροποιημένοι επιτρέποντας την τοπο- και στερεοεκλεκτική αξιοποίησή τους σε διάφορες αντιδράσεις.⁴¹ Επίσης, η κεταλική ομάδα που λειτουργεί ως μονοπροστασία του 1,2-δικαρβονυλικού συστήματος της αντίστοιχης *ο*-βενζοκινόνης μπορεί να απομακρυνθεί ή να μετασχηματιστεί σε άλλη λειτουργική ομάδα σε μεταγενέστερο στάδιο της σύνθεσης.⁴⁴



Εικόνα 13: 6,6-διοξοκυκλοεξα-2,4-διεν-1-όνες (MOBs) και 6-καρβο-6-οξοκυκλοεξα-2,4διεν-1-όνες (*ορθο*-κινόλες).

1.2.2 Σύνθεση και δραστικότητα

Η σύνθεση των MOBs γίνεται συνήθως με κάποια από τις τέσσερις γενικευμένες μεθόδους που απεικονίζονται στο Σχήμα 23. Η πρώτη περιλαμβάνει την αντίδραση μεταξύ μιας μονοπροστατευμένης κατεχόλης 98 και ενός ισοδύναμου του οξειδωτικού παρουσία αλκοόλης. Η δεύτερη αφορά την αντίδραση μιας φαινόλης που δεν είναι ορθο-υποκατεστημένη 99 με δύο ισοδύναμα του οξειδωτικού σε περίσσεια αλκοόλης. Η τρίτη περιλαμβάνει τον σχηματισμό της MOB 96 από την αντίστοιχη ορθοβενζοκινόνη 93, ενώ η τέταρτη αναφέρεται στη μετατροπή μιας MOB 96' που συντέθηκε με μια από τις προηγούμενες μεθόδους σε μια άλλη 96 (transketalization). Η οξείδωση μπορεί να πραγματοποιηθεί είτε χημικά είτε ηλεκτροχημικά, με τις χημικές αξιοποιηθεί μεθόδους να έχουν περισσότερο λόγω της υψηλότερης τοποεκλεκτικότητάς τους έναντι των ηλεκτροχημικών.43 Τα οξειδωτικά που χρησιμοποιούνται περιέχουν συχνά κάποιο τοξικό μέταλλο όπως Pb(IV), Tl(III), Bi(IV), Mn(IV), Ag(I) καθώς και Fe(III), Cu(I ή II) και Ce(IV). Έχουν χρησιμοποιηθεί επίσης ουδέτερα οργανικά οξειδωτικά όπως η 2,3-διχλωρο-5,6-δικυανο-1,4βενζοκινόνη (DDQ) και η τετραχλωρο-1,4-βενζοκινόνη (o-chloranil) καθώς και αντιδραστήρια αλογόνωσης όπως το N-βρωμοσουκινιμίδιο (NBS), η 2,4,4,6τετραβρωμοκυκλοεξα-2,5-διενόνη και τα μοριακά Br2 και I2 παρουσία οξειδίου του Hg(II).⁴¹


Σχήμα 23: Γενικευμένη απεικόνιση των συνηθέστερων μεθόδων σύνθεσης MOBs.43

Μια από τις σημαντικότερες μεθόδους σύνθεσης MOBs περιλαμβάνει τη χρήση αντιδραστηρίων υπερσθενούς ιωδίου.⁴⁵ Η ευκολία χειρισμού και η χαμηλή τοξικότητά τους σε σγέση με τα συμβατικά οξειδωτικά τα καθιστά συγνά προτιμητέα. Τα δύο πιο κοινά από αυτά είναι το διακετοξυιωδοβενζόλιο [PhI(OAc)2, diacetoxyiodobenzene, phenyliodine(III) DAIB, DIB, BAIB ń diacetoxy, PIDA] και το δις(τριφθοροακετοξυ)ιωδοβενζόλιο [PhI(O2CCF3)2, bis(trifluoroacetoxy)iodobenzene, BFIB, BTIB, BTI ή phenyliodine(III) bis(trifluoroacetoxy, PIFA].⁴¹ Η φαινόλη υφίσταται οξείδωση από τα αντιδραστήρια του υπερσθενούς ιωδίου παρουσία κάποιου πυρηνόφιλου, συχνά κάποιας αλκοόλης, που μπορεί να χρησιμοποιείται και ως διαλύτης. Κατά την οξείδωση, δύο ηλεκτρόνια από την αρχική φαινόλη μεταφέρονται στο ιώδιο(III) το οποίο τελικά ανάγεται προς ιώδιο(I) με την απελευθέρωση ιωδοβενζολίου και οξικού ή τριφθοροξικού ανιόντος. Ο ακριβής τρόπος δράσης τους δεν είναι πλήρως εξακριβωμένος και τρεις πιθανοί μηγανισμοί απεικονίζονται στο Σχήμα 24. Όλοι εκκινούν με το άτομο του ιωδίου(III) να δρα ως ηλεκτρονιόφιλο και τη φαινόλη 100, που δρα ως πυρηνόφιλο, να υποκαθιστά μια από τις καρβοξυλικές ομάδες δίνοντας το φαινοξυ-λ³-ιωδάνιο 101. Ο πρώτος πιθανός μηγανισμός (A) περιλαμβάνει τον σχηματισμό ενός συζυγιακά σταθεροποιημένου κατιόντος φαινοξειδίου 102 το οποίο μπορεί να προσβληθεί από το πυρηνόφιλο στις θέσεις ορθο και παρα ως προς την υδροξυλομάδα της αρχικής φαινόλης 100. Η θέση της προσβολής εξαρτάται από τη φύση των υποκαταστατών. Ένας υποκαταστάτης δότης ηλεκτρονίων με σχετικά μικρό μέγεθος (π.χ. μεθοξυ ομάδα) στην ορθο-θέση (R1) ή/και ένας υποκαταστάτης δέκτης ηλεκτρονίων στην παρα-θέση (R2) ευνοεί τον σχηματισμό της MOB 104 έναντι της προστατευμένης παρα-βενζοκινόνης (masked p-benzoquinone, MPB) 105. Ένας τέτοιος μηγανισμός είναι πιο πιθανό να λαμβάνει χώρα σε πολικούς διαλύτες (π.χ. αλκοόλες) λόγω περεταίρω σταθεροποίησης του ιόντος 102 μέσω επιδιαλύτωσης, ενώ σε μη πολικούς διαλύτες πιθανόν να προτιμάται διαφορετική πορεία.



Σχήμα 24: Προτεινόμενοι μηχανισμοί δράσης των οξειδωτικών DAIB και PIFA.46

Μια δεύτερη πιθανή πορεία (B) είναι η προσβολή από το πυρηνόφιλο στο ιωδάνιο 101 και η αποβολή του ιωδοβενζολίου και του οξικού ή τριθφοροξικού ανιόντος να συμβαίνουν ταυτόχρονα. Ένας τρίτος πιθανός μηχανισμός (Γ) είναι το φαινοξυ-λ³-ιωδάνιο 101 ή/και τα ταυτομερή κυκλοεξαδιενονυλο-λ³-ιωδάνια 103 να υποστούν ακόμη μια ανταλλαγή υποκαταστάτη (ligand exchange) και μέσω αναγωγικής απόσπασης του ιωδοβενζολίου να οδηγήσουν στον σχηματισμό της τελικής MOB 104 ή MPB 105. Αξίζει να σημειωθεί πως τα παραπροϊόντα της αντίδρασης (ιωδοβενζόλιο και οξικό ή τριφθοροξικό οξύ) μπορούν να απομακρυνθούν εύκολα.⁴⁶ Εκτός των προαναφερθέντων λ³-ιωδανίων, λ⁵-ιωδάνια έχουν επίσης χρησιμοποιηθεί ως οξειδωτικά. Για παράδειγμα, σε μια πιο πρόσφατη μέθοδο, ιωδοβενζόλιου (PhIO₂).⁴⁷

Μια άλλη μέθοδος σύνθεσης MOBs που αξίζει να σημειωθεί είναι η οξείδωση Wessely. Πάλι πρόκειται για μια διαδικασία δύο ηλεκτρονίων και το οξειδωτικό που χρησιμοποιείται είναι ο τετραοξικός μόλυβδος [Pb(OAc)₄, lead tetraacetate, LTA]. Για παράδειγμα, η 2-μεθοξυφαινόλη **106** μετατρέπεται στην MOB **108** πιθανότατα μέσω του ενδιαμέσου **107** (*Σχήμα 25*). Η αντίδραση λαμβάνει χώρα στην *ορθο*-θέση που είναι πλουσιότερη σε ηλεκτρόνια.⁴³



Σχήμα 25: Παράδειγμα οξείδωσης Wessely.43

Η δραστικότητα των MOBs επηρεάζεται από τους υποκαταστάτες που φέρουν. Οι 6,6διαλκοξυκυκλοεξα-2,4-διενόνες παρουσιάζουν μεγάλη τάση προς διμερισμό και συνήθως δεν μπορούν να απομονωθούν με αποτέλεσμα να πρέπει να σχηματιστούν και να χρησιμοποιηθούν *in situ*. Από την άλλη, οι 6,6-διακετοξυκυκλοεξα-2,4-διενόνες και οι 6-ακετοξυ-6-αλκοξυκυκλοεξα-2,4-διενόνες συχνά είναι σταθερότερες και μπορούν να απομονωθούν ως μονομερή. Ένα παράδειγμα αποτελεί η οξείδωση της 2μεθοξυφαινόλης **109** (Σχήμα 26). Όταν χρησιμοποιήθηκε PhI(O₂CCF₃)₂ σε μεθανόληακετονιτρίλιο το μοναδικό προϊόν που απομονώθηκε ήταν το διμερές **111** που προέκυψε από την κυκλοπροσθήκη Diels-Alder μεταξύ δύο μορίων της MOB **110**. Όταν χρησιμοποιήθηκε PhI(OAc)₂ σε διχλωρομεθάνιο-οξικό οξύ η MOB **112** σχηματίστηκε σχεδόν ποσοτικά.⁴¹



Σχήμα 26: Το είδος της μονοπροστασίας μιας MOB επηρεάζει την σταθερότητά της.⁴¹

Εκτός από τους υποκαταστάτες στη θέση 6 της MOB, η φύση και η θέση των υποκαταστατών στις υπόλοιπες θέσεις επηρεάζουν επίσης τη σταθερότητά της. Με βάση τις παρατηρήσεις του Andersson και της ομάδας του⁴⁸ και στη συνέχεια του Liao και της ομάδας του⁴⁴ έχουν προκύψει τα εξής συμπεράσματα: (α) υποκαταστάτες που είναι δέκτες ηλεκτρονίων ή/και έχουν μικρό μέγεθος στη θέση 4 της MOB αυξάνουν την τάση της προς διμερισμό, ενώ (β) υποκαταστάτες που είναι δότες ηλεκτρονίων ή/και έχουν μικρό μέγεθος στη θέση 5 της MOB μειώνουν την τάση της για διμερισμό (*Εικόνα 14*).⁴¹



Εικόνα 14: Η φύση και η θέση των υποκαταστατών επηρεάζει τη σταθερότητα των MOB.⁴¹

Κατάλληλα υποκατεστημένες MOBs μπορούν να συμμετέχουν σε πληθώρα αντιδράσεων όπως ενδο- και διμοριακές αντιδράσεις Diels-Alder κανονικής και ανάστροφης ηλεκτρονιακής απαίτησης, [3+2] κυκλοπροσθήκες, 1,2-, 1,4- και 1,6προσθήκες, αντιδράσεις Baylis-Hillman, αντιδράσεις Michael-Dieckmann, ηλεκτροκυκλικές και σιγματροπικές μεταθέσεις, καθώς και φωτοχημικές διανοίξεις του δακτυλίου. Οι 6-ακετοξυ-MOBs μπορούν να συμμετέχουν επίσης σε αντιδράσεις S_N2, S_N2' και διάφορες αλλυλικές μεταθέσεις.^{41,43,47}

1.2.3 Αντιδράσεις Diels-Alder

Όπως αναφέρθηκε και παραπάνω οι MOBs έχουν μεγάλη τάση να διμερίζονται μέσω αντιδράσεων Diels-Alder, με το ένα μόριο να δρα ως διένιο και το άλλο ως διενόφιλο ($\Sigma \chi \eta \mu a 27$). Ο διμερισμός πραγματοποιείται με υψηλή τοπο- και στερεοεκλεκτικότητα δίνοντας τα *ορθο,ενδο*-διμερή, δηλαδή αυτά που έχουν τον διπλό δεσμό C₂·=C₃· σε γειτονική θέση και με *αντι*-διαμόρφωση ως προς τον C₁ του καρβονυλίου. Αυτό πιθανώς αποδίδεται στις σταθεροποιητικές δευτερεύουσες αλληλεπιδράσεις τροχιακών που αναπτύσσονται μεταξύ της μεθοξυ ομάδας του διενόφιλου και του π-συστήματος του διενίου (διακεκκομένες γραμμές στο $\Sigma \chi \eta \mu a 27$).^{42,44}



Σχήμα 27: Ο διμερισμός των MOBs πραγματοποιείται με υψηλή ορθο, ενδο-εκλεκτικότητα.

Ο Liao και η ομάδα του διαπίστωσαν πως ένας αποτελεσματικός τρόπος αξιοποίησης των MOBs σε αντιδράσεις Diels-Alder είναι ο in situ σχηματισμός τους σε χαμηλή συγκέντρωση και η παγίδευσή τους με κάποιο εξωτερικό διενόφιλο το οποίο βρίσκεται σε μεγάλη περίσσεια ώστε να αποφευχθεί ή έστω περιοριστεί ο διμερισμός τους. Οξειδώνοντας τις αντίστοιχες 2-μεθοξυφαινόλες 113 με PhI(OAc)2 σε MeOH και παγιδεύοντας τις σχηματιζόμενες MOBs 114 με διάφορα διενόφιλα συνέθεσαν πλήθος υποκατεστημένων δικυκλο[2.2.2]οκτα-5-εν-2-ονών με καλές αποδόσεις (Σχήμα 28). Παρά το γεγονός ότι οι MOBs είναι ηλεκτρονιακά φτωγά διένια παίρνουν μέρος τόσο σε αντιδράσεις κανονικής όσο και σε ανάστροφης ηλεκτρονιακής απαίτησης.⁴⁹ Για παράδειγμα, ηλεκτρονιακά φτωχά διενόφιλα όπως η μεθυλο- 115α και η αιθυλοβινυλοκετόνη^{44,50} 115β, ο ακρυλικός 115γ και ο μεθακρυλικός μεθυλεστέρας⁴⁴ 115δ, η προπ-2-ενάλη 115ε, η 2-μεθυλοπροπ-2-ενάλη⁵⁰ 115στ και το [60]φουλερένιο⁵¹ 116 έδωσαν τα προϊόντα 117α-στ και 118 αντίστοιγα. Ηλεκτρονιακά πλούσια διενόφιλα όπως ο βενζυλοβινυλαιθέρας 119α, το διυδροφουράνιο 119β και το φαινυλοθειοαιθυλένιο 119γ, καθώς και το στυρόλιο 119δ, ένα συζυγιακό διενόφιλο, έδωσαν τις δικυκλο[2.2.2]οκτενόνες 120α-δ. MOBs με υποκαταστάτες δέκτες ηλεκτρονίων έδειξαν καλύτερη δραστικότητα στις αντιδράσεις ανάστροφης ηλεκτρονιακής απαίτησης σε σχέση με αυτές που είχαν δότες.52



Σχήμα 28: Οι *in situ* σχηματιζόμενες MOBs μπορούν να συμμετέχουν σε αντιδράσεις Diels-Alder κανονικής και ανάστροφης ηλεκτρονιακής απαίτησης.

Παρόλο που τα πιθανά ισομερή που μπορούν να ληφθούν είναι τέσσερα (Εικόνα 15), οι παραπάνω κυκλοπροσθήκες πραγματοποιούνται με υψηλή τοπο- και στερεοεκλεκτικότητα οδηγώντας στον σχηματισμό μόνο των ορθο,ενδοδικυκλο[2.2.2]οκτενονών, δηλαδή αυτών με τον υποκαταστάτη R σε ορθο-θέση και με αντι-διαμόρφωση ως προς την κετο ομάδα (-C1=O).42 Ξανά, σταθεροποιητικές δευτερεύουσες αλληλεπιδράσεις τροχιακών έχουν χρησιμοποιηθεί για να αιτιολογήσουν την υψηλή εκλεκτικότητα αυτή, ενώ στερεοχημικές παρεμποδίσεις θα μπορούσαν να συνεισφέρουν στην αποσταθεροποίηση των δύο εξω-μεταβατικών καταστάσεων.⁵³ Θεωρητικοί υπολογισμοί για τις αντιδράσεις μεταξύ της μητρικής ΜΟΒ και της μεθυλοβινυλοκετόνης και του βινυλομεθυλαιθέρα υποδεικνύουν πως η ορθο,ενδο-μεταβατική κατάσταση είναι η σταθερότερη. Επίσης, υποστηρίζουν πως πρόκειται για συντονισμένες αλλά ασύγχρονες αντιδράσεις με τον δεσμό C_5 - C_2 , να έχει σγηματιστεί σε μεγαλύτερη έκταση από τον δεσμό C2-C1, στη μεταβατική κατάσταση.^{42,53} Αντίθετα με τα παραπάνω αποτελέσματα, οι αντιδράσεις των MOBs με 1-ακετοξυαιθυλένιο δεν ήταν αποτελεσματικές το και είχαν γαμηλή στερεοεκλεκτικότητα.⁴² Χαμηλή στερεοεκλεκτικότητα παρατηρήθηκε επίσης σε αντιδράσεις με το ακρυλονιτρίλιο, παρόλο που οι αποδόσεις και η τοποεκλεκτικότητα ήταν υψηλές.54



Εικόνα 15: Πιθανές μεταβατικές καταστάσεις για τη μητρική MOB με τη μεθυλοβινυλοκετόνη και βινυλομεθυλαιθέρα.

Η ίδια μέθοδος εφαρμόστηκε και σε αντιδράσεις των MOBs με πενταμελείς ετεροαρωματικές ενώσεις όπως φουράνια,⁵⁵ πυρρόλια⁵⁶ και θειοφαίνια.⁵⁷ Σε όλες τις περιπτώσεις οι MOBs έδρασαν ως διένια. Οι *in situ* σχηματιζόμενες MOBs **121** ($\Sigma \chi \eta \mu a$ 29a) παγιδεύτηκαν με τα φουράνια **122a-στ** οδηγώντας στον σχηματισμό των προϊόντων **123-125**.⁵⁵ Τα προϊόντα αυτά έχουν μετα, ενδο-διαμόρφωση μεταξύ του οξυγόνου του φουρανίου και της κετο ομάδας (C₁=O), δηλαδή την αντίθετη τοποχημεία από τα προϊόντα που προέκυψαν από την αντίδραση με διυδροφουράνιο ($\Sigma \chi \eta \mu a$ 28).^{42,58} Τα προϊόντα **124** προέκυψαν από τους αρχικά σχηματιζόμενους ενολοαιθέρες **126** που με αύξηση του χρόνου αντίδρασης υπέστησαν όξινα καταλυόμενη προσθήκη μεθανόλης. Η απομόνωση των αρχικών ενολοαιθέρων **125** ήταν δύσκολη λόγω της υδρόλυσής τους προς τις αντίστοιχες ημιακετάλες **127** ($\Sigma \chi \eta \mu a$ 29β).^{55α} Τα φουράνια έδρασαν ως διενόφιλα ανεξάρτητα από της φύση των

υποκαταστατών τους, ενώ αποτελεσματικές αντιδράσεις έδωσαν μόνο οι MOBs με υποκαταστάτες δέκτες ηλεκτρονίων. Εξαίρεση αποτελεί το 2-μεθοξυφουράνιο **122στ** το οποίο αντέδρασε και με MOBs που φέρουν δέκτες αλλά και με MOBs που φέρουν δότες ηλεκτρονίων. Όξινα καταλυόμενη προσθήκη μεθανόλης στις αρχικά σχηματιζόμενες κετενο-ακετάλες **128** δίνει τους ορθο εστέρες **129** οι οποίοι κατά την απομόνωση υδρολύονται προς τις τρικυκλικές γ-λακτόνες **125**.^{55β} Θεωρητικοί υπολογισμοί υποστηρίζουν πως η μετα, ενδο-μεταβατική κατάσταση είναι χαμηλότερης ενέργειας και πως πρόκειται για συντονισμένες αλλά ασύγχρονες αντιδράσεις με τον δεσμό C₅-C₂, να σχηματίζεται ταχύτερα από τον δεσμό C₂-C₃.⁴² Ένας σταδιακός μηχανισμός που περιλαμβάνει τον σχηματισμό ιόντων έχει επίσης προταθεί.⁵⁸



Σχήμα 29: (α) Αντιδράσεις MOBs με φουράνια, (β) οι ενολοαιθέρες 126 υδρολύονται κατά την απομόνωσή τους προς τις ημιακετάλες 127, (γ) ο σχημαστιμός των γ-λακτονών 125 περιλαμβάνει τις ενώσεις 128 και 129 ως ενδιάμεσα.

Το πυρρόλιο και τα παράγωγά του, λόγω της υψηλότερης ενέργειας συντονισμού τους από το φουράνιο, δεν συμμετέχουν με την ίδια ευκολία σε αντιδράσεις Diels-Alder. Παρ' όλα αυτά, οι MOBs 130 που φέρουν υποκαταστάτες δέκτες ηλεκτρονίων στη θέση 4 ανάγκασαν τα N-ακυλο-πυρρόλια 131, σε πολύ ήπιες συνθήκες (0 °C έως θερμοκρασία δωματίου), να δράσουν ως διενόφιλα. Ο σχηματισμός των δικυκλο[2.2.2]οκτενονών 132 πραγματοποιήθηκε με αρκετά καλές αποδόσεις.⁵⁶ Τα θειοφαίνια 133 έχουν ακόμα υψηλότερη ενέργεια συντονισμού όμως έδρασαν ως διενόφιλα στις αντιδράσεις με τις MOB 130 δίνοντας τα προϊόντα 134 σε μέτριες αποδόσεις. Το μητρικό θειοφαίνιο 133α έδωσε τα προϊόντα διπλής κυκλοπροσθήκης 135α. Προϊόν διπλής κυκλοπροσθήκης 135β λήφθηκε και από την αντίδραση της MOB 130 (R = CO₂Me) με το 2-μεθυλοθειοφαίνιο 133 β μαζί με το προϊόν μονής κυκλοπροσθήκης 134β. Ανάλογα τους υποκαταστάτες της MOB 130, στην αντίδραση με το 2,4-διμεθυλοθειοφαίνιο 133δ εκτός του προϊόντος κυκλοπροσθήκης λήφθηκαν και τα προϊόντα 136δ και 137δ. Αντίδραση με το 2-μεθοξυθειοφαίνιο 133ε έδωσε τη θειολακτόνη 138ε ύστερα από υδρόλυση.⁵⁷ Τα προϊόντα από τις αντιδράσεις με τα πυρρόλια 131 και τα θειοφαίνια 133 (Σχήμα 30) έχουν την ίδια διαμόρφωση με αυτά του φουρανίου. Ξανά, θεωρητικοί υπολογισμοί υποστηρίζουν αρκετά ασύγχρονες αντιδράσεις με τον δεσμό C_5 - C_2 , να σχηματίζεται ταχύτερα από τον δεσμό C_2 - C_3 , ^{56,57}



Σχήμα 30: Αντιδράσεις των MOBs με πυρρόλια και θειοφαίνια.

Αντιδράσεις των ίδιων MOBs 130 με τα ινδόλια 139α-ε οδήγησαν στον σχηματισμό των υδροκαρβαζολίων 140 μέσω κυκλοπροσθήκης και των 3-αρυλο-ινδολίων 141 μέσω 1,6-προσθήκης και αρωματοποίησης (Σχήμα 31). Το μητρικό ινδόλιο 139α και το 5-βρωμο-ινδόλιο 139β σε θερμοκρασία δωματίου έδωσαν αντιδράσεις Diels-Alder, ενώ σε βρασμό έδωσαν συζυγιακές προσθήκες (προσθήκες Michael). Τα ινδόλια 139γ,δ, που έχουν κατειλημμένη τη θέση 3, αντέδρασαν αποκλειστικά μέσω αντιδράσεων Diels-Alder ακόμη και σε βρασμό, ενώ το 2-μεθυλο-ινδόλιο 139ε έδωσε μόνο το προϊόν συζυγιακής προσθήκης 141ε. Υποκαταστάτες δέκτες ηλεκτρονίων είναι απαραίτητοι στη MOB, όμως στις θέσεις 2 και 3 του ινδολίου εμποδίζουν και τις δύο αντιδράσεις. Η τοπο- και στερεοχημεία των προϊόντων κυκλοπροσθήκης 140α-δ είναι ίδια με αυτή των φουρανίων, πυρρολίων και θειοφαινίων. Η συζυγιακή προσθήκη είχε επίσης υψηλή τοποεκλεκτικότητα μιας και πάντοτε πραγματοποιούνταν η 1,6προσθήκη.⁵⁹ Η μέθοδος αυτή έχει αξιοποιηθεί για τη σύνθεση διάφορων 3-αρυλοινδολίων.⁶⁰



Σχήμα 31: Αντιδράσεις των MOBs με ινδόλια.

Αντιδράσεις ετερο-Diels-Alder μεταξύ των MOBs **142** και των επίσης *in situ* σχηματιζόμενων νιτρωζο ενώσεων **144** οδήγησε στον τοπο- και στερεοεκλεκτικό σχηματισμό των δικυκλο[2.2.2]οκτενονών **145** που φέρουν ετεροάτομα (Σχήμα 32). Οι MOBs με υποκαταστάτες δότες ηλεκτρονίων στη θέση 4 χρειάστηκαν θέρμανση στους 50 °C για να αντιδράσουν αποτελεσματικά, ενώ οι υπόλοιπες αντέδρασαν στους 0 °C. Οι νιτρωζο ενώσεις **144** προέκυψαν από την οξείδωση των αντίστοιχων *N*-υδροξυκαρβαμικών εστέρων **143** με υπεριωδικό τετραβουτυλαμμώνιο (Bu₄NIO₄).⁶¹



Σχήμα 32: Αντιδράσεις ετερο-Diels-Alder μεταξύ MOBs και νιτρωζο ενώσεων.

Όπως γίνεται αντιληπτό από τα παραπάνω παραδείγματα, η μέθοδος του *in situ* σχηματισμού των MOBs από τις αντίστοιχες 2-μεθοξυφαινόλες είναι αποτελεσματική σε αρκετές περιπτώσεις. Παρόλα αυτά, με ορισμένες MOBs τα ποσοστά των σχηματιζόμενων διμερών είναι ακόμη σημαντικά. Έτσι, ο Liao και η ομάδα του πρότειναν δύο εναλλακτικές μεθόδους που μπορούν να αξιοποιηθούν στις περιπτώσεις που ο διμερισμός αποτελεί ακόμη εμπόδιο.^{62,63} Η πρώτη από αυτές περιλαμβάνει την εισαγωγή ενός ατόμου βρωμίου στη θέση 4 της MOB και απομάκρυνσή του μετά την κυκλοπροσθήκη (Σχήμα 33).



Σχήμα 33: Το άτομο του βρωμίου στη θέση 4 σταθεροποιεί τη MOB με αποτέλεσμα να μην διμερίζεται τόσο εύκολα, ενώ στη συνέχεια μπορεί να απομακρυνθεί.

Όπως αναφέρθηκε και παραπάνω, ογκώδεις υποκαταστάτες στη θέση 4 της MOB μειώνουν την τάση της προς διμερισμό. Για παράδειγμα, βρωμίωση των 2μεθοξυφαινολών 146 και οξείδωση των 4-βρωμο-προϊόντων 147 με PhI(OAc)₂ σε MeOH έδωσε τις MOBs 148 οι οποίες ήταν αρκετά σταθερές ώστε να απομονωθούν. Αντιδράσεις αυτών με τα ηλεκτρονιακά φτωχά διενόφιλα 115 έδωσαν τις δικυκλο[2.2.2]οκτενόνες 149, οι οποίες ύστερα από απομάκρυνση του ατόμου βρωμίου έδωσαν τα τελικά προϊόντα 150. Παρά τα δύο επιπλέον στάδια που χρειάστηκαν, οι συνολικές αποδόσεις ήταν κατά 20-40% υψηλότερες από όταν οι αντιδράσεις πραγματοποιήθηκαν σε ένα στάδιο.⁶²

Η δεύτερη εναλλακτική μέθοδος είναι μια ακολουθία ρετρο-Diels-Alder/Diels-Alder (rDA/DA). Τα διμερή που προκύπτουν από την οξείδωση των 2-μεθοξυφαινολών με PhI(OAc)₂ σε μεθανόλη, που μέγρι προηγουμένως αποτελούσαν ανεπιθύμητα παραπροϊόντα, μπορούν αξιοποιηθούν ως πρώτες ύλες καθώς σε υψηλή θερμοκρασία υφίστανται πυρόλυση απελευθερώνοντας MOBs που μπορούν να παγιδευτούν παρουσία περίσσειας κάποιου εξωτερικού διενόφιλου.63 Ο Χατζηαράπογλου και η ομάδα του έχουν εφαρμόσει τη μέθοδο domino rDA/DA για τον σχηματισμό πλήθους δικυκλο[2.2.2]οκτα-5-εν-2-ονών και δικυκλο[2.2.2]οκτα-5,7-διεν-2-ονών από την αντίδραση διάφορων διμερών με ολεφινικά και ακετυλενικά διενόφιλα αντίστοιχα $(\Sigma_{\chi}\eta\mu\alpha 34)$.⁶⁴ Για παράδειγμα, οξείδωση των *ορθο*-μεθοξυφαινολών **151** με PhI(OAc)₂ σε μεθανόλη δίνει τις MOBs 152 που απουσία κάποιου εξωτερικού διενόφιλου δίνουν τα διμερή 153. Πυρόλυση των διμερών αυτών παρουσία των ολεφινικών διενόφιλων 154 οδηγεί στο σχηματισμό των δικυκλο[2.2.2]οκτενονών 155 σε μέτριες έως και εξαιρετικές αποδόσεις. Τόσο τα ηλεκτρονιακά φτωχά διενόφιλα 154α,β όσο και τα ηλεκτρονιακά πλούσια 154γ-στ έδειξαν καλή δραστικότητα. Όλες οι αντιδράσεις είχαν υψηλή τοπο- και στερεοεκλεκτικότητα καθώς όλα τα προϊόντα 155 έγουν ορθο,ενδοδιαμόρφωση. Ενδιαφέρον έχει η σύγκριση της δραστικότητας μεταξύ της ορθοευγενόλης 151 (R = CH₂CH=CH₂) και της ευγενόλης 156, η οποία αποδίδεται στη διαφορετική θέση της αλλυλο ομάδας. Το διμερές της ορθο-ευγενόλης αντιδρά με ευκολία με τη μέθοδο domino rDA/DA, ενώ το διμερές της ευγενόλης είναι υπερβολικά σταθερό στις συνθήκες της αντίδρασης. Αντίθετα, οξείδωση της ευγενόλης σε θερμοκρασία δωματίου επιτρέπει την παγίδευση της σχηματιζόμενης MOB με ορισμένα διενόφιλα, λόγω της μειωμένης τάσης της προς διμερισμό συγκριτικά με αυτή της ορθο-ευγενόλης η οποία δίνει μεγαλύτερα ποσοστά διμερούς. 64β Η MOB της ορθο-ευγενόλης παγιδεύτηκε και με τα ακετυλενικά διενόφιλα 157, παρά την μικρότερη δραστικότητα αυτών. Ο προπιολικός μεθυλεστέρας 157α οδήγησε στον σχηματισμό των τοπο-ισομερών 158α (ορθο) και 159α (μετα) σε αναλογία 3:1, ενώ ο ακετυλενοδικαρβοξυλικός διμεθυλεστέρας **157β** έδωσε την δικυκλο[2.2.2]οκταδιενόνη 158β ως μοναδικό προϊόν.^{64α} Με ανάλογο τρόπο, ο Liao και η ομάδα του έλαβαν μίγμα τοπο-ισομερών σε αντιδράσεις με προπιολικό αιθυλεστέρα, ενώ σε ορισμένες περιπτώσεις αντιδράσεων με ολεφινικά διενόφιλα, οι υψηλές θερμοκρασίες που απαιτούνται για τη μέθοδο αυτή, οδηγούν σε χαμηλότερη στερεοεκλεκτικότητα (μίγματα ενδο/εζω).63



Σχήμα 34: Σύνθεση δικυκλο[2.2.2]οκτενονών και δικυκλο[2.2.2]οκταδιενονών με τη μέθοδο domino rDA/DA.

ομάδα του αξιοποίησε το φαινυλοθειοαιθυλένιο 119γ Η Liao και το φαινυλοσεληνοαιθυλένιο ως συνθετικά ισοδύναμα του αιθυλενίου και του ακετυλενίου. Για παράδειγμα, οι αντιδράσεις Diels-Alder ανάστροφης ηλεκτρονιακής απαίτησης μεταξύ των MOB 160 και του φαινυλοθειοαιθυλενίου 119γ οδήγησαν στον σχηματισμό των δικυκλο[2.2.2]οκτενονών 161 με υψηλές αποδόσεις και με υψηλή τοπο- και στερεοεκλεκτικότητα (Σχήμα 35). Αναγωγή της κετο ομάδας, αποθείωση με νικέλιο Raney και ανάκτηση της κετο ομάδας μέσω οξείδωσης δίνει το προϊόν 162 που είναι ανάλογο της αντίδρασης των MOBs 160 με το μητρικό αιθυλένιο. Από την άλλη, οξείδωση της σουλφιδο ομάδας των 161 προς τα αντίστοιχα σουλφοξείδια 163 με m-CPBA και θέρμανση αυτών έδωσε τις δικυκλο[2.2.2]οκταδιενόνες 164 που μπορούν να θεωρηθούν προϊόντα των MOBs 160 με το μητρικό ακετυλένιο. Αξίζει να σημειωθεί, πως δοκιμάζοντας τις συνθήκες για τις αντιδράσεις αυτές παρατήρησαν πως λαμβάνουν χώρα και ορισμένες μεταθέσεις με συνθετικό ενδιαφέρον.⁶⁵



Σχήμα 35: Το φαινυλοθειοαθυλένιο ως συνθετικό ισοδύναμο του αιθυλενίου και του ακετυλενίου.

Σε όλες τις προαναφερθείσες περιπτώσεις αντιδράσεων Diels-Alder, οι MOBs έπαιζαν αποκλειστικά το ρόλο του διενίου. Όταν αντιδράσεις των *in situ* σχηματιζόμενων MOBs **165** με κυκλοπενταδιένιο πραγματοποιήθηκαν στους 0 °C παρατηρήθηκε πως λαμβάνουν χώρα δύο ανταγωνιστικές αντιδράσεις Diels-Alder, με τις MOBs να δρουν στη μια ως διένιο και στην άλλη ως διενόφιλο (Σχήμα 36). Τα προϊόντα **166** σχηματίζονται όταν οι MOBs δρουν ως διένια, ενώ τα **167** όταν δρουν ως διενόφιλα. Τα προϊόντα **167**, πιθανότατα λόγω υψηλότερης τάσης, είναι πιο ασταθή και μετατρέπονται ταχύτατα στα προϊόντα **166** μέσω μετάθεσης Cope.



Σχήμα 36: Αντιδράσεις MOBs με κυκλοπενταδιένιο.

Μόνο το **167***a* ήταν αρκετά σταθερό για να απομονωθεί, ενώ θέρμανση αυτού, επίσης έδωσε το προϊόν **166***a*. Έτσι, πραγματοποίηση των αντιδράσεων σε υψηλότερη θερμοκρασία οδηγεί αποκλειστικά στον σχηματισμό των προϊόντων **166** με καλές αποδόσεις.⁶⁶

Η ικανότητα των MOBs να δράσουν ως διενόφιλα γίνεται ακόμη καλύτερα αντιληπτή στις αντιδράσεις τους με τα 1,3-βουταδιένια 169 (Σχήμα 37). Οι δικυκλο[2.2.2]οκτενόνες 170 προκύπτουν από τη δράση των MOBs 168 ως διένια, ενώ οι cis-δεκαλίνες 171 από τη δράση τους ως διενόφιλα. Η αναλογία των προϊόντων εξαρτάται από τη φύση και τη θέση των υποκαταστατών τόσο του διενίου όσο και της MOB. Σχεδόν σε όλες τις περιπτώσεις οι κυκλοπροσθήκες έλαβαν χώρα με υψηλή τοπο- και στερεοεκλεκτικότητα. Σε αυτήν την περίπτωση και τα δύο προϊόντα είναι απομονώσιμα, με τις cis-δεκαλίνες, μάλιστα, να είναι σταθερότερες. Θέρμανση των ενδο-προϊόντων 170 στους 180-220 °C σε μεσιτυλένιο δίνει τις 171 μέσω μετάθεσης Cope με καλές αποδόσεις. Έτσι, έγινε εφικτή η στερεοεκλεκτική σύνθεση υποκατεστημένων cis-δεκαλινών με συνολικές αποδόσεις έως και 91%.⁶⁷



Σχήμα 37: Αντιδράσεις MOBs με 1,3-βουταδιένια.

Αν κατά την οξείδωση των 2-μεθοξυφαινολών χρησιμοποιηθεί κάποια αλκενόλη, αλκενοϊκό οξύ ή διενόλη αντί της μεθανόλης, μπορεί να λάβει χώρα ενδομοριακή αντίδραση Diels-Alder (intramolecular Diels-Alder, IMDA). Για παράδειγμα, ο Liao διαπίστωσε ότι η οξείδωση των 2-μεθοξυφαινολών 172 με PhI(OAc)₂ παρουσία των αλλυλικών αλκοολών 173α-γ δίνει τις MOBs 174α-γ οι οποίες υφίστανται IMDA οδηγώντας στον σχηματισμό των 4-οξατρικυκλο[4.3.1.0^{3,7}]δεκ-8-εν-2-ονών 175α-γ (Σχήμα 38α). Αντίστοιχα, αντίδραση με την ομοαλλυλική αλκοόλη 173δ οδηγεί στο σχηματισμό των 4-οξατρικυκλο[4.4.1.0^{3,8}]ενδεκ-9-εν-2-ονών 175δ. Τα προϊόντα αυτά μπορεί να θεωρηθεί πως έχουν μετα,συν-διαμόρφωση ως προς την κετο ομάδα, σε αντίθεση με την ορθο,αντι-διαμόρφωση των προϊόντων που προκύπτουν από τις διαμοριακές αντιδράσεις Diels-Alder των MOBs. Οξείδωση της φαινόλης 176 παρουσία των ακρυλικών οξέων 177 οδήγησε στον σχηματισμό των τρικυκλικών λακτονών 179 σε μέτριες αποδόσεις μέσω των MOBs 178 (Σχήμα 38β).⁶⁸



Σχήμα 38: Tandem οξειδωτικός σχηματισμός ακετάλης/IMDA των MOBs με αλκενόλες.

Η οξείδωση των φαινολών **180** με PhI(O₂CCF₃)₂ παρουσία των 2,4-διενολών **181** δίνει τις MOBs **182** (Σχήμα 39α). Δράση των MOBs ως διένια οδηγεί στον σχηματισμό των προϊόντων **183**, ενώ δράση τους ως διενόφιλα οδηγεί στα προϊόντα **184**. Και τα δύο προϊόντα προκύπτουν μέσω των ενδο-μεταβατικών καταστάσεων.⁶⁹ Ξανά, η αναλογία των δύο προϊόντων εξαρτάται από τη φύση και η θέση των υποκαταστατών τόσο στη MOB όσο και στη διενόλη. Τόσο η ομάδα του Liao⁶⁹ όσο και η ομάδα του Rodrigo⁷⁰ υποστηρίζουν πως δέκτες ηλεκτρονίων στη θέση 4 της MOB αυξάνουν το διενόφιλο χαρακτήρα της, ενώ ομάδες δότες την καθιστούν καλύτερο διένιο. Επίσης, η ύπαρξη μιας αλκυλο ομάδας στη θέση 5 της διενόλης βοηθά τη MOB να δράσει ως διενόφιλο. Ξανά, τα οξατρικυκλικά προϊόντα **183** μέσω θέρμανσης υπόκεινται σε μετάθεση Cope δίνοντας τις υποκατεστημένες *cis*-δεκαλίνες **184** με συνολικές αποδόσεις έως και 76%. Οξείδωση των φαινολών **180** παρουσία της *cis*-πεντα-2,4-διενόλης **185** οδήγησε αποκλειστικά στον σχηματισμό οξατρικυκλικών προϊόντων **186** τα οποία δεν μπορούσαν να υποστούν μετάθεση Cope καθώς οι διπλοί δεσμοί δεν είναι σε κατάλληλη θέση μεταξύ τους (Σχήμα 39β).



Σχήμα 39: Αντιδράσεις MOBs με 2,4-διενόλες.

Οξείδωση των φαινολών **187** με PhI(OAc)₂ σε μεθανόλη οδηγεί στις MOBs **188** (Σχήμα 40α). Η ύπαρξη ασύμμετρου κέντρου στην αλυσίδα που συνδέει τον C₂ της MOB με το τερματικό αλκένιο επιτρέπει την διαστερεοεκλετική IMDA. Για n = 1 και 2 οι αποδόσεις των προϊόντων **189** είναι μέτριες έως και πολύ καλές (46-95%), ενώ για n = 3 είναι χαμηλές (0-15%).



Σχήμα 40: Διαστερεοεκλεκτικές IMDA των MOBs.

Τα προϊόντα **190** είναι δευτερεύοντα και σχηματίζονται σε πολύ χαμηλά ποσοστά (0-6%). Οι MOBs **191** έχουν συνδεδεμένη στον C₅ την αλυσίδα που φέρει το τερματικό αλκένιο και δίνουν ως κύρια προϊόντα τα **192**, ενώ τα **193** και **194** ως δευτερεύοντα (Σχήμα 40β).⁷¹

1.2.4 Συνθετικές εφαρμογές

Παραπάνω αναφέρθηκε πως οι αντιδράσεις των MOBs με άκυκλα 1,3-διένια και με 2,4-διενόλες επιτρέπουν τη σύνθεση *cis*-δεκαλινών. Μια ακόμη μέθοδος αξιοποιεί την υψηλή τοπο- και στερεοεκλεκτικότητα των αντιδράσεων των MOBs με *a*,β-ακόρεστες κετόνες όπως η μεθυλο- και η αιθυλοβινυλοκετόνη. Οι προκύπτουσες δικυκλο[2.2.2]οκτενόνες μπορούν να μετατραπούν στα αντίστοιχα 2-σιλυλοξυ-1,5-διένια ύστερα από κατεργασία με τριφθορομεθανοσουλφονικό τριμεθυλοσιλάνιο (TMSOTf) σε πολύ καλές αποδόσεις. Αυτές μπορούν να υποστούν μετάθεση Cope δίνοντας *cis*-δεκαλίνες επίσης με καλές αποδόσεις. Η μέθοδος αυτή έχει χρησιμοποιηθεί για την ολική σύνθεση της (±)-ερεμοπετασιδιόνης **201** και των φουρανοερεμοφιλανίων **202** και **203** (Σχήμα 41).^{72γ}



Σχήμα 41: Σύνθεση φυσικών προϊόντων που περιέχουν τη δομική μονάδα των *cis*-δεκαλινών μέσω MOBs.

Οξείδωση φαινόλης 195 με $PhI(OAc)_2$ μεθανόλη της σε παρουσία αιθυλοβινυλοκετόνης οδηγεί στον σχηματισμό της διόνης 197 μέσω της MOB 196. Η 197 μετατρέπεται στο 2-σιλυλοξυ-1,5-διένιο 198 το οποίο με θέρμανση υφίσταται μετάθεση Cope δίνοντας αρχικά την ένωση 199 η οποία ισομερίζεται προς τη θερμοδυναμικά σταθερότερη (λόγω τετραϋποκατεστημένου διπλού δεσμού) cisδεκαλίνη 200. Μετασχηματισμοί αυτής έδωσαν τα τρία φυσικά προϊόντα 201, 202 και 203. Μια ακόμη στενά συνδεδεμένη μέθοδος σύνθεσης cis-δεκαλινών ξεκινά από τις ίδιες δικυκλο[2.2.2]οκτενόνες οι οποίες αντί να μετατραπούν στα 2-σιλυλοξυ-1,5διένια μετατρέπονται στα αντίστοιγα 1,5-διένια μέσω αντίδρασεων Wittig ή Lombardo. Η μέθοδος αυτή χρησιμοποιείται και για τα προϊόντα των αντιδράσεων των MOBs με α,β -ακόρεστες αλδεΰδες όπως η προπ-2-ενάλη, η 2-μεθυλοπροπ-2-ενάλη.⁷²

Ως επέκταση της σύνθεσης *cis*-δεκαλιών μπορεί να θεωρηθεί η σύνθεση δεκαϋδροφαινανθρενίων. Οι αντιδράσεις των *in situ* σχηματιζόμενων MOBs **204** με τα 1-βινυλοκυκλοεξένια **205** οδηγούν στο σχηματισμό των δικυκλο[2.2.2]οκτενονών **206** και των δεκαϋδροφαινανθρενίων **207** (Σχήμα 42a). Ορισμένες από τις **206**, που προκύπτουν από τη δράση των MOBs ως διένια, μπορούν να υποστούν μετάθεση Cope δίνοντας σχεδόν ποσοστικά τα δεκαϋδροφαινανθρένια **207** (Σχήμα 42β). Άλλες δικυκλο[2.2.2]οκτενόνες ήταν πιο αδρανής και δεν ισομερειώθηκαν, ενώ υπήρχαν και περιπτώσεις που λήφθηκαν μίγματα των προϊόντων **207** και **208**.⁷³



Σχήμα 42: Αντιδράσεις των MOBs με 1-βινυλοκυκλοεξένια οδηγεί στον σχηματισμό δεκαϋδροφαινανθρενίων.

Οι δικυκλο[2.2.2]οκτενόνες που προκύπτουν από τις αντιδράσεις Diels-Alder των MOBs, όντας β, γ-ακόρεστες κετόνες, έχουν πλούσια φωτοχημεία. Μεταξύ άλλων μπορούν να υποστούν οξα-δι-π-μεθανο (ODPM) μετάθεση (1,2-ακυλο μετάθεση), 1,3ακυλο μετάθεση, αποκαρβονυλίωση και απόσπαση κετένης. Ίσως η κυριότερη από αυτές τις αντιδράσεις είναι η ODPM μετάθεση, η οποία μπορεί να αξιοποιηθεί για τη σύνθεση διάφορων δομικών σκελετών. Συνήθως πραγματοποιείται μέσω ευαισθητοποιημένης ακτινοβόλησης (διέγερση στην τριπλή κατάσταση) γρησιμοποιώντας ακετόνη τόσο ως διαλύτη όσο και ως ευαισθητοποιητή.⁷⁴ Ένα παράδειγμα αποτελεί η ολική σύνθεση του διμεθυλεστέρα της αγλυκόνης του (±)φορσυθιδίου 214 (Σχήμα 43). Η in situ σχηματιζόμενη MOB 209 παγιδεύεται με ακρυλικό μεθυλεστέρα 115γ για να δώσει την δικυκλο[2.2.2]οκτενόνη 210. Αυτή μετατρέπεται στην ένωση 211 η οποία με ακτινοβόληση στα 300 nm σε ακετόνη υπόκειται σε ODPM μετάθεση δίνοντας την τρικυκλο[3.3.0.0^{2,8}]οκταν-3-όνη 212. Κατεργασία με υδρίδιο του νατρίου και θειοφαινόλη σε τετραϋδροφουράνιο οδηγεί στο δικινάνιο 213. Μετασχηματισμοί αυτού ολοκληρώνουν την ολική σύνθεση του ιοιδοειδούς **214**.⁷⁵



Σχήμα 43: Σύνθεση του διμεθυλεστέρα της αγλυκόνης του (±)-φορσυθιδίου μέσω MOBs.

Ευθύγραμμα και γωνιακά τρικινάνια μπορούν επίσης να συντεθούν μέσω των MOBs.^{74,76} Ένα παράδειγμα αποτελεί η σύνθεση του (\pm) - $\Delta^{9(12)}$ -καπνελλενίου **220** (Σχήμα 44). Όπως αναφέρθηκε και παραπάνω, η τρικυκλο[5.2.2.0^{2,6}]ενδεκα-4,10-διεν-8-όνη **215** προκύπτει από την οξείδωση της αντίστοιχης 2-μεθοξυφαινόλης με PhI(OAc)₂ σε μεθανόλη και παγίδευση της προκύπτουσας MOB με κυκλοπενταδιένιο. Αναγωγή με ιωδιούχο σαμάριο (SmI₂) σε τετραϋδροφουράνιο παρουσία μεθανόλης ως πηγή πρωτονίων οδηγεί στο σχηματισμό της ένωσης **216**. Σχηματισμός του ενολοϊόντος της **216** με *tert*-βουτοξείδιο του καλίου και διπλή μεθυλίωση αυτού με ιωδομεθάνιο οδηγεί στην ένωση **217**. Ακτινοβόληση αυτής σε ακετόνη στα 300 nm δίνει την ένωση **212** μέσω ODPM μετάθεσης, ενώ αναγωγική διάνοιξη του κυκλοπροπανικού δακτυλίου δίνει την ένωση **213**. Μετασχηματισμοί αυτής οδηγούν στην ολοκλήρωση της σύνθεσης του καπνελλενίου **220** με συνολική απόδοση 20%.⁷⁴



Σχήμα 44: Σύνθεση του (±)- $\Delta^{9(12)}$ -καπνελλενίου μέσω MOBs.

Η ίδια ακολουθία αντιδράσεων, δηλαδή οξείδωση/αντίδραση Diels-Alder/ODPM μετάθεση/αναγωγική διάνοιξη του κυκλοπροπανικού δακτυλίου μπορεί να οδηγήσει στον σχηματισμό των δικυκλο[3.2.1]οκτενονών 226 (Σχήμα 45). Ενώ η διάσπαση του δεσμού α των τρικυκλο[3.3.0.0^{2,8}]οκταν-3-ονών 224 οδηγεί στον σχηματισμό των δικινανίων 225, η διάσπαση του δεσμού β οδηγεί στον σχηματισμό των δικυκλο[3.2.1]οκτενονών 226. Η ύπαρξη υποκαταστατών που είναι δέκτες ηλεκτρονίων στη θέση 4 των MOBs 221 αφενός αποτρέπει την αποκαρβονυλίωση ή άλλες ανεπιθύμητες μεταθέσεις και αφετέρου καθιστά το δεσμό β των 224 ιδιαίτερα ελλειμματικό σε ηλεκτρόνια.



Σχήμα 45: Σύνθεση δικυκλο[3.2.1]οκτενονών από MOBs.

Έτσι, η αναγωγική διάνοιξη των κυκλοπροπανικών δακτυλίων των **224**, κατευθυνόμενη από την κετο ομάδα και τους ηλεκτρονιοελκτικούς υποκαταστάτες **R**₁, πραγματοποιήθηκε με απόλυτη χημειοεκλεκτικότητα μέσω διάσπασης του β δεσμού. Η μέθοδος αυτή έχει αξιοποιηθεί για τη σύνθεση της ένωσης **227** που έχει την κεντρική δομή της ντρεξλερίνης **D**.⁷⁷ Αξίζει να σημειωθεί πως η κεταλική ομάδα των δικυκλο[2.2.2]οκετνονών, λόγω της ικανότητάς της να σταθεροποιεί ελεύθερες ρίζες, οδηγεί πολλές φορές σε πολύπλοκα μίγματα κατά την ευαισθητοποιημένη ακτινοβόληση λόγω της πραγματοποίησης ανεπιθύμητων αντιδράσεων (π.χ. αποκαρβονυλίωσης). Έτσι, για να πραγματοποιηθεί ομαλά η ODPM μετάθεση συνήθως απομακρύνεται ή μετατρέπεται σε άλλη λειτουργική ομάδα σε προηγούμενο στάδιο.^{76β} Εκτός της αναγωγικής απομάκρυνσης με ιωδιούχο σαμάριο, η κεταλική ομάδα μπορεί σε ορισμένες περιπτώσεις να μετατραπεί στην αντίστοιχη θειοκετάλη η οποία απομακρύνεται με μερικώς απενεργοποιημένο νικέλιο Raney.⁷⁴

Η άμεση ακτινοβόληση (διέγερση στην απλή κατάσταση) των τρικυκλο[5.2.2.0^{2,6}]ενδεκα-4,10-διεν-8-ονών **228**α στα 300 nm σε βενζόλιο οδηγεί αρχικά στα κυκλοβουτενονικά παράγωγα 229α μέσω 1,3-ακυλο μετάθεσης, τα οποία ακτινοβόληση υφίστανται αποκαρβονυλίωση με περεταίρω δίνοντας τα κυκλοπροπανικά παράγωγα 230 (Σχήμα 46α). Στην περίπτωση των τρικυκλικών ενώσεων 228β, που στερούνται της κεταλικής ομάδας, λαμβάνει χώρα μόνο η 1,3ακυλο μετάθεση δίνοντας τις κυκλοβουτανόνες 229β.74



Σχήμα 46: Άμεση ακτινοβόληση των δικυκλο[2.2.2]οκτ-5-εν-2-ονών.

Με ανάλογο τρόπο η δικυκλο[2.2.2]οκτενόνη **231** υφίσταται 1,3-ακυλο μετάθεση δίνοντας το κυκλοβουτανονικό παράγωγο **232** που ύστερα από περαιτέρω ακτινοβόληση δίνει την ένωση **233** (Σχήμα 46β).⁷⁸ Η σύνθεση δικυκλο[4.1.0]επτα-2ενίων όπως τα **230** και το **233**, τα οποία ονομάζονται επίσης τρινορκαρένια, μελετήθηκαν και από τον Yamauchi και την ομάδα του.⁷⁹

Ακόμη ένα παράδειγμα που αποδεικνύει τη σημασία της φύσης και της θέσης των υποκαταστατών φαίνεται στο Σχήμα 47. Οι δικυκλο[2.2.2]οκτ-5-εν-2-όνες 234 προκύπτουν από τις διαμοριακές αντιδράσεις Diels-Alder των αντίστοιχων MOBs με ολεφινικά διενόφιλα, ενώ οι 4-οξατρικυκλο[4.3.1.0^{3,7}]δεκ-8-εν-2-όνες 237 από τις ενδομοριακές κυκλοπροσθήκες των MOBs με αλλυλικές αλκοόλες. Άμεση ακτινοβόληση των 234 στα 300 nm σε βενζόλιο δίνει ως κύρια προϊόντα τα κυκλοεξένια 235 μαζί με μικρά ποσοστά των προϊόντων της ODPM μετάθεσης 236 (Σγήμα 47α). Αντίστοιγα, ακτινοβόληση των 237 δίνει ως κύρια προϊόντα τα κυκλοεξένια 238 και σε μικρότερο ποσοστό της αντίστοιχες λακτόνες 239. Στην περίπτωση που $R_3 = Ph$ σχηματίζεται και το προϊόν της ODPM μετάθεσης 240 (Σχήμα 47β). Κατεργασία των κυκλοεξενίων 238 με silica gel σε οξικό αιθυλεστέρα έδωσε της λακτόνες 239 με καλές αποδόσεις. Το γεγονός ότι δεν σχηματίζονται τα κυκλοβουτανονικά και κυκλοπρονανικά παράγωγα μέσω 1,3-ακυλο μετάθεσης και αποκαρβονυλίωσης αποδίδεται στην εστερική ομάδα που υπάρχει στη θέση 5 των 234 και στη θέση 8 των 237. Ο Liao και η ομάδα του έχουν προτείνει έναν πιθανό μηχανισμό για τη μετατροπή αυτή.⁷⁸

(α)



Σχήμα 47: Σύνθεση υποκατεστημένων κυκλοεξενίων μέσω MOBs.

Η σύνθεση υποκατεστημένων κυκλοεξενίων μέσω MOBs μπορεί να επιτευχθεί και με άλλους τρόπους. Για παράδειγμα, ο Arjona και συνεργάτες αξιοποίησαν την αντίδραση Haller-Bauer (Σχήμα 48). Οι MOBs 241 παγιδεύτηκαν με τα ολεφινικά διενόφιλα 242 σχηματίζοντας τις δικυκλο[2.2.2]οκτενόνες 243. Κατεργασία αυτών με μεθοξείδιο του νατρίου σε μεθανόλη οδήγησε στον σχηματισμό των κυκλοεξενίων 244 σε σχετικά καλές αποδόσεις. Για ακόμη μια φορά, η ύπαρξη της εστερικής ομάδας στον C₅ των 243 είναι απαραίτητη για να λάβει χώρα η αντίδραση Haller-Bauer.⁸⁰



Σχήμα 48: Η αντίδραση Haller-Bauer των δικυκλο[2.2.2]οκτενονών προς σχηματισμό κυκλοεξενίων.

Ο Liao και η ομάδα του αξιοποίησαν την αντίδραση ετερο-Diels-Alder των MOBs με νιτρωζο ενώσεις για τη σύνθεση ορισμένων οπτικά καθαρών κονδουραμινών. Στο Σχήμα 49 φαίνεται μέρος της συνθετικής πορείας για τη σύνθεση της (+)-entκονδουραμίνης F-1 251. Η 2-μεθοξυφαινόλη 245 και η υδροξυλαμίνη 246 μετατρέπονται in situ στην αντίστοιχη MOB και νιτρωζο ένωση.



Σχήμα 49: Σύνθεση κονδουραμινών μέσω MOBs.

Η αντίδραση Diels-Alder αυτών δίνει την ένωση 247 σε 89% διαστερεομερική περίσσεια, η οποία μετά από ανακρυστάλλωση ξεπερνά το 99%. Κατεργασία με διισοβουτυλο-αργιλοϋδρίδιο (DIBAL) δίνει την αλκοόλη 248 η οποία μετατρέπεται στην οξαζίνη 249 ύστερα από αντίδραση με λιθιο-αργιλοϋδρίδιο (LAH). Η αμινοαλκοόλη 250 προκύπτει από την αντίδραση της 249 με εξακαρβονυλο-μολυβδένιο [Mo(CO)₆]. Μετασχηματισμοί αυτής ολοκληρώνουν τη σύνθεση της κονδουραμίνης 251.⁸¹

Η σύνθεση υποκατεστημένων κυκλοεξανίων είναι επίσης εφικτή μέσω των MOBs. Για παράδειγμα, το κυκλοεξάνιο 257, που αποτελεί ενδιάμεσο για τη σύνθεση της (±)-ρεσερπίνης 258, συντέθηκε από την οξατρικυκλική ένωση 252 (Σχήμα 50). Μετασχηματισμοί αυτής έδωσαν την ένωση 253 η οποία κατεργάζεται με ιωδιούχο σαμάριο παρουσία μεθανόλης σε τετραϋδροφουράνιο για να δώσει την ένωση 254. Τοζυλίωση ακολουθούμενη από τοποεκλεκτική οξείδωση Bayer-Villiger οδηγεί στις ισομερείς λακτόνες 255 και 256 σε αναλογία 1:4. Αναγωγή της 256 με DIBAL οδηγεί στο κυκλοεξάνιο 257, το οποίο έχει πέντε διαδοχικά ασύμμετρα κέντρα. Αυτό μπορεί να μετατραπεί σε δύο στάδια στην (±)-ρεσερπίνη 258.⁸²



Σχήμα 50: Σύνθεση υποκατεστημένων κυκλοεξανίων μέσω MOBs.

Η 1,2-προσθήκη βινυλο αντιδραστηρίων Grignard στις οξατρικυκλικές ενώσεις 259 οδηγεί στον σχηματισμό των διαστερεομερών αλκοολών 260 και 261 (Σχήμα 51).⁸³ Με τη χρήση των κατάλληλων οξέων κατά Lewis μπορεί να γίνει στερεοεκλεκτική σύνθεση του επιθυμητού ισομερούς.⁸⁴ Τα συν-ισομερή **260** ύστερα από κατεργασία με υδρίδιο του καλίου παρουσία 18-crown-6 υφίστανται ανιονική οξυ-Cope μετάθεση δίνοντας τις cis-δεκαλίνες 262. Από την άλλη, τα αντι-ισομερή 261 υφίστανται ανιονική [1,3] σιγματροπική μετάθεση δίνοντας τις δικυκλο[4.2.2]δεκ-7-εν-4-όνες 263. Έτσι, δίνεται η δυνατότητα σύνθεσης δικυκλο[4.2.2]δεκενονών από 2μεθοξυφαινόλες σε 4 στάδια.83 Η μεθοδολογία της 1,2-προσθήκης ακολουθούμενης από ανιονική οξυ-Cope μετάθεση έχει εφαρμοστεί στην ολική σύνθεση των (±)-cisκλεροδανικών διτερπενικών οξέων 264^{85} και 265^{86} και τον (±)-μπιλοσερπενίων 266 και **267**.⁸⁷ μεθοδολογία Η της ανιονικής [1,3] μετάθεσης των 2βινυλοδικυκλο[2.2.2]οκτενολών αξιοποιήθηκε για την ολική σύνθεση της (±)παλλεσκενσίνης Β 268.88



Σχήμα 51: Ανιονική οξυ-Cope και [1,3] μετάθεση 2-βινυλοδικυκλο[2.2.2]οκτενολών.

Οι δικυκλο[2.2.2]οκτενόνες **269** προκύπτουν από την κυκλοπροσθήκη των αντίστοιχων MOBs με το στυρόλιο. Κατεργασία αυτών με ιωδιούχο σαμάριο για την απομάκρυνση της κεταλικής ομάδας και στη συνέχεια με αλλυλομαγνήσιο βρωμίδιο και χλωριούχο δημήτριο (CeCl₃) δίνει τις ισομερείς 2-αλλυλοδικυκλο[2.2.2]οκτενόλες **270** και **271** (*Σχήμα 52*). Η αντίδραση είναι στερεοεκλεκτική ως προς τα ενδο-ισομερή **270**. Κατεργασία αυτών με τον κατάλληλο καταλύτη ρουθηνίου **272** σε διχλωρομεθάνιο και διοχέτευση αέριου αιθυλενίου οδηγεί στον σχηματισμό των *cis*υδρινδενολών **273** με καλές αποδόσεις μέσω μετάθεσης αναδιάταξης δακτυλίου (ring-rearrangement metathesis, RRM). Με τον ίδιο τρόπο συντέθηκαν οι *cis*-υδρινδενόλες **274** από τις αντίστοιχες δικυκλο[2.2.2]οκτενόνες που προέκυψαν από αντιδράσεις IMDA.⁸⁹



Σχήμα 52: Σύνθεση cis-υδρινδενολών μέσω MOBs.

Ο Kobayashi και η ομάδα του αξιοποίησαν μια αντίδραση IMDA ανάστροφης ηλεκτρονιακής απαίτησης για να συνθέσουν το τετρακυκλο[5.3.3.0^{4,9}.0^{4,12}]τριδεκάνιο **278** το οποίο ονόμασαν «διβαρελάνιο» (Σχήμα 53). Μπορεί να θεωρηθεί πως φέρει δύο δικυκλο[2.2.2]οκτάνια συνδεδεμένα μέσω δύο απλών δεσμών C-C. Η ορθο-μεθοξυφαινόλη **275** συντέθηκε από την ορθο-ευγενόλη **151**. Οξείδωση της **275** με PhI(OAc)₂ σε μεθανόλη οδηγεί στον σχηματισμό της MOB **276** η οποία με θέρμανση σε τολουόλιο υφίσταται αντίδραση IMDA. Η προκύπτουσα αντι-Bredt τετρακυκλική ένωση **277** μετατρέπεται στο διβαρελάνιο **278** με απομάκρυνση των λειτουργικών της ομάδων.⁹⁰



Σχήμα 53: Σύνθεση του διβαρελανίου μέσω MOBs.

Ο Dai και η ομάδα του συνέθεσαν τις φλεγκενρίνες A 285 και C 286 αξιοποιώντας μια διαμοριακή αντίδραση Diels-Alder ανάστροφης ηλεκτρονιακής απαίτησης (Σχήμα 54). Η 4-βρωμο-MOB 279 (απομονώσιμη) αναμιγνύεται απουσία διαλύτη με την *Ν*-προστατευμέμη εναμίνη 280 στους 140 °C δίνοντας μίγμα εξω- και ενδο-δικυκλο[2.2.2]οκτενονών 281 και 282, αντίστοιχα, σε αναλογία 1:4.4. Κατεργασία του ενδο-ισομερούς 282 με ιωδιούχο σαμάριο οδηγεί στην απομάκρυνση του βρωμίου και της κεταλικής ομάδας δίνοντας την ένωση 283. Μετατροπή αυτής στην δικυκλο[3.2.2]εννεανόνη 284 επιτυγχάνεται μέσω αντίδρασης Büchner-Curtius-Schlotterbeck η οποία οδηγεί στην επέκταση της ανθρακικής αλυσίδας κατά ένα άτομο άνθρακα. Μετασχηματισμοί αυτής οδηγούν στην φλεγκενρίνη A 285 η οποία μπορεί να μετατραπεί στην φλεγκενρίνη C 286.⁹¹



Σχήμα 54: Σύνθεση δικυκλο[3.2.2]εννεανονών μέσω MOBs.

Αντιδράσεις των MOBs 287 με οξυγόνο απλής κατάστασης έδωσαν τα ενδοϋπεροξείδια 288α-στ και σε ορισμένες περιπτώσεις τις 4-υδροξυκυκλοπεντ-2-εν-1-όνες 289α-γ (Σχήμα 55α). Η αναλογία τον προϊόντων εξαρτάται σε μεγάλο βαθμό από τον διαλύτη και τη φύση των υποκαταστατών R₃. Σε χλωροφόρμιο, ως ευαισθητοποιητής χρησιμοποιήθηκε η τετραφαινυλοπορφυρίνη (TPP), ενώ σε μεθανόλη το Rose Bengal (RB). Μετά το πέρας των αντιδράσεων σε μεθανόλη, ακολούθησε κατεργασία με θειουρία. Όταν ο υποκαταστάτης R₃ ήταν δότης ηλεκτρονίων δεν σχηματίστηκαν καθόλου κυκλοπεντενόνες. Σε χλωροφόρμιο τα προϊόντα της αντίδρασης Diels-Alder ήταν τα κύρια (288α-γ) ή ακόμη και τα μόνα που σχηματίστηκαν (288δ-στ). Σε μεθανόλη οι MOBs 287α-γ έδωσαν αποκλειστικά τις κυκλοπεντενόνες 289α-γ, οι MOBs 289δ-ε δεν έδωσαν κανένα προϊόν, ενώ η MOB 287στ έδωσε ξανά το ενδοϋπεροξείδιο 288στ. Όταν μετά το πέρας των φωτο-οξυγονώσεων των MOBs 287α-γ έγινε κατεργασία με όξινο ανθρακικό νάτριο αντί της θειουρίας λήφθηκαν οι εποξυκυκλοπεντενόνες 290α,γ και 291 (Σχήμα 55β).⁹²



Σχήμα 55: Φωτο-οξυγόνωση των MOBs.

Πέρα των προαναφερθέντων παραδειγμάτων υπάρχουν πολλές ακόμη συνθετικές εφαρμογές των MOBs και η κάλυψη όλων ξεφεύγει από το σκοπό της παρούσας εργασίας. Περαιτέρω παραδείγματα εφαρμογής των MOBs στην ολική σύνθεση φυσικών προϊόντων μπορούν να βρεθούν στα άρθρα ανασκόπησης που παρατίθενται.^{41-43,49,93}

2. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ – ΣΥΖΗΤΗΣΗ

2.1 Παρασκευή των πρώτων υλών

2.1.1 Παρασκευή των αρχικών ορθο-μεθοξυ φαινολών

2.1.1.1 Παρασκευή της 2,4-διαλλυλο-6-μεθοξυφαινόλης (294)

Για την παρασκευή της 2,4-διαλλυλο-6-μεθοξυφαινόλης (294) ένα μίγμα ευγενόλης 156, άνυδρου ανθρακικού καλίου και αλλυλοβρωμιδίου (292) σε ακετόνη βράζεται. Ο σχηματιζόμενος αλλυλαιθέρας 293 υπόκειται σε μετάθεση Claisen μετά από θέρμανση δίνοντας την επιθυμητή φαινόλη 294 (Σχήμα 56).⁹⁴



Σχήμα 56: Παρασκευή της 2,4-διαλλυλο-6-μεθοξυφαινόλης.

Τα αρωματικά πρωτόνια δίνουν δύο απλές κορυφές στα 6.79 και 6.76 ppm, ενώ η φαινολική υδροξυλομάδα δίνει μια ευρεία κορυφή στα 5.96 ppm. Χαρακτηριστικές είναι οι κορυφές των αλλυλο ομάδων με τα βινυλικά πρωτόνια να δίνουν πολλαπλές κορυφές στα 6.30 - 6.08 (-CH=CH₂) και στα 5.33 - 5.24 ppm (-CH=CH₂). Οι αλλυλικές μεθυλενο ομάδες δίνουν δύο διπλές κορυφές στα 3.61 και 3.49 ppm με σταθερές σύζευξης J = 6.3 και 6.6 Hz, αντίστοιγα. Οι γημικές μετατοπίσεις αυτών αποτελούν την πιο ξεκάθαρη ένδειξη πως έλαβε χώρα η μετάθεση Claisen, καθώς στον αλλυλαιθέρα 293 τα πρωτόνια της μεθυλενο ομάδας που είναι συνδεδεμένη με το ηλεκτραρνητικό άτομο οξυγόνου είναι αποπροστατευμένα και δίνουν μια πολλαπλή κορυφή στα 4.63 – 4.60 ppm. Επίσης χαρακτηριστική είναι η απλή κορυφή στα 3.97 ppm που αντιστοιχεί στα πρωτόνια της μεθοξυ ομάδας. Από τα φάσματα ¹³C NMR και DEPT-135 προκύπτει πως οι τελικοί sp²- και οι μεθυλενικοί sp³-υβριδισμένοι άνθρακες των αλλυλο ομάδων δίνουν κορυφές στα 115.6 (-), 115.5 (-) και στα 40.2 (-), 34.1 (-) ppm, αντίστοιχα. Οι εσωτερικοί sp^2 -υβριδισμένοι άνθρακες των αλλυλο ομάδων δίνουν σήματα στα 138.2 (+) και 137.0 (+) ppm, ενώ οι C_3 και C_5 δίνουν κορυφές στα 122.3 (+) και 109.2 (+) ppm. Ο άνθρακας της μεθοξυ ομάδας δίνει κορυφή στα 56.0 (+) ppm.

Τα σήματα στα 146.5, 141.9, 131.2 και 125.9 ppm αντιστοιχούν στους τετραϋποκατεστημένους C_1 , C_2 , C_4 και C_6 (όχι αντίστοιχα).

2.1.1.2 Παρασκευή της (E)-4-(3-αλλυλο-4-υδροξυ-5-μεθοξυφαινυλο)βουτ-3-εν-2όνης (297)

Η παρασκευή της (E)-4-(3-αλλυλο-4-υδροξυ-5-μεθοξυφαινυλο)βουτ-3-εν-2-όνης (297) ξεκινά μέσω της αλδολικής (μπορεί να θεωρηθεί και Claisen-Schmidt)⁹⁵ συμπύκνωσης της βανιλίνης 295 με ακετόνη παρουσία υδατικού διαλύματος καυστικού νατρίου (5%).⁹⁶ Η προκύπτουσα φαινόλη 296 κατεργάζεται με άνυδρο ανθρακικό κάλιο και αλλυλοβρωμίδιο 292 σε θερμή ακετόνη. Η θέρμανση του προκύπτοντος αλλυλαιθέρα δίνει την επιθυμητή φαινόλη 297 μέσω της μετάθεσης Claisen (Σχήμα 57).⁹⁴



Σχήμα 57: Παρασκευή της (E)-4-(3-αλλυλο-4-υδροξυ-5-μεθοξυφαινυλο)βουτ-3-εν-2-όνης.

Τα αρωματικά πρωτόνια δίνουν δύο απλές κορυφές στα 6.95 και 6.92 ppm. Τα βινυλικά πρωτόνια της αλλυλο ομάδας δίνουν δύο πολλαπλές κορυφές στα 6.05 - 6.89 (-CH=CH₂) και στα 5.12 - 5.04 ppm (-CH=CH₂), ενώ τα μεθυλενικά πρωτόνια δίνουν μια διπλή κορυφή στα 3.39 ppm με σταθερά σύζευξης J = 6.6 Hz. Ξανά, πριν λάβει γώρα η μετάθεση Claisen τα πρωτόνια αυτά είναι πιο αποπροστατευμένα δίνοντας μια διπλή κορυφή στα 4.67 (J = 5.3 Hz) ppm. Η Ε-διαμόρφωση του διπλού δεσμού υποδεικνύεται από τη σταθερά σύζευξης J = 16.2 Hz της διπλής κορυφής στα 7.42 ppm που αντιστοιχεί στο ένα από τα δύο βινυλικά πρωτόνια. Η διπλή κορυφή του δεύτερου βινυλικού πρωτονίου αλληλεπικαλύπτεται με την ευρεία κορυφή της φαινολικής υδροξυλομάδας δίνοντας μια πολλαπλή κορυφή στα 6.60 - 6.53 ppm με ολοκλήρωση δύο. Οι απλές κορυφές στα 3.86 και στα 2.34 ppm αντιστοιγούν στα πρωτόνια της μεθοξυ και της ακετυλο ομάδας, αντίστοιχα. Ο καρβονυλικός άνθρακας της α,βακόρεστης κετο ομάδας δίνει σήμα στα 198.6 ppm, ο άνθρακας της μεθοξυ ομάδας στα 56.0 (+) ppm και ο sp³-υβριδισμένος άνθρακας της ακετυλο ομάδας στα 27.1 (+) ppm. Στα 116.0 (-) και στα 33.6 (-) ppm εμφανίζονται οι κορυφές του τελικού sp²- και του μεθυλενικού sp³-υβριδισμένου άνθρακα της αλλυλο ομάδας, αντίστοιγα. Όσον αφορά τους τετραϋποκατεστημένους άνθρακες του αρωματικού δακτυλίου, οι C4 και C5 που είναι ενωμένοι με άτομα οξυγόνου δίνουν σήματα στα 146.8 και 146.2 ppm, ενώ οι C_1 και C₃ στα 126.4 και 126.0 ppm. Ο εσωτερικός sp²-υβριδισμένος άνθρακας της αλλυλο

ομάδας, οι άνθρακες του διπλού δεσμού του α , β -ακόρεστου συστήματος και οι άνθρακες C₂ και C₆ του αρωματικού δακτυλίου δίνουν τα εναπομείναντα σήματα στα 144.3 (+), 136.0 (+), 124.7 (+), 124.2 (+) και 107.6 (+) ppm (όχι αντίστοιχα).

2.1.1.3 Παρασκευή του (E)-3-(3-αλλυλο-4-υδροξυ-5-μεθοξυφαινυλο)
ακρυλικού μεθυλεστέρα (300)

Η αντίδραση Wittig μεταξύ της βανιλίνης **295** και του υλιδίου **298** σε θερμό τολουόλιο οδηγεί στον σχηματισμό του μεθυλεστέρα **299**.⁹⁷ Η ίδια ακολουθία σχηματισμού αλλυλαιθέρα/μετάθεσης Claisen οδηγεί στην παρασκευή του (*E*)-3-(3-αλλυλο-4-υδροξυ-5-μεθοξυφαινυλο)ακρυλικού μεθυλεστέρα (**300**) (Σχήμα 58).⁹⁴



Σχήμα 58: Παρασκευή του (Ε)-3-(3-αλλυλο-4-υδροξυ-5-μεθοξυφαινυλο)ακρυλικού μεθυλεστέρα.

Η αντίδραση Wittig πραγματοποιείται με απόλυτη στερεοεκλεκτικότητα δίνοντας ως μοναδικό προϊόν το **300** με *E*-διαμόρφωση. Η φύση του υλιδίου παίζει καθοριστικό ρόλο στο στερεοχημικό αποτέλεσμα των αντιδράσεων αυτών. Συγκεκριμένα, σταθεροποιημένα υλίδια δίνουν συνήθως ως κύρια προϊόντα τα *E*-αλκένια, ενώ μησταθεροποιημένο και μπορεί να αναπαρασταθεί μέσω τριών δομών συντονισμού: αυτή του υλιδίου **298a**, αυτή του φωσφορανίου **298β** και αυτή του τύπου ενολοϊόντος **298**γ (Σχήμα 59). Κατά την κάθετη προσέγγιση των δύο μορίων οι δύο ογκώδεις ομάδες προτιμούν να διατηρούνται σε απόσταση λόγω στερεοχημικών παρεμποδίσεων, ενώ οι δύο ηλεκτραρνητικές ομάδες επίσης προτιμούν να διατηρούνται σε απόσταση λόγω των μεταξύ τους απώσεων. Αυτό έχει ως συνέπεια τον στερεοεκλεκτικό σχηματισμό οξαφωσφετανίου με *αντι*-διαμόρφωση, το οποίο υφίσταται στερεοειδική *συν*απόσπαση δίνοντας τριφαινυλοφωσφινοξείδιο και αλκένιο με *E*-διαμόρφωση (Σχήμα 60).⁹⁸







Σχήμα 60: Αντίδραση Wittig μεταξύ της βανιλίνης 295 και του υλιδίου 298.

Η Ε-διαμόρφωση υποδεικνύεται από τις σταθερές σύζευξης J = 15.9 Hz των δύο διπλών κορυφών στα 7.63 και 6.31 ppm που αντιστοιχούν στα δύο βινυλικά πρωτόνια του α,β-ακόρεστου συστήματος. Τα δύο αρωματικά πρωτόνια δίνουν δύο απλές κορυφές στα 6.99 και 6.95 ppm, ενώ η κορυφή που αντιστοιχεί στο φαινολικό υδροξύλιο αλληλεπικαλύπτεται με το βινυλικό πρωτόνιο της αλλυλο ομάδας (-CH=CH₂) δίνοντας μια πολλαπλή κορυφή στα 6.09 - 5.93 ppm με ολοκλήρωση δύο. Τα δύο άλλα βινυλικά πρωτόνια της αλλυλο ομάδας (-CH=CH2) δίνουν μια πολλαπλή κορυφή στα 5.16 - 5.09 ppm, ενώ τα μεθυλενικά πρωτόνια δίνουν μια διπλή κορυφή στα 3.43 ppm με σταθερά σύζευξης J = 6.5 Hz. Όπως και στις δύο προαναφερθείσες περιπτώσεις, πριν λάβει χώρα η μετάθεση Claisen τα μεθυλενικά πρωτόνια της αλλυλο ομάδας είναι αποπροστατευμένα λόγω γειτνίασης με το οξυγόνο δίνοντας μια διπλή κορυφή στα 4.64 (J = 5.2 Hz) ppm. Οι δύο απλές κορυφές στα 3.94 και 3.82 ppm αντιστοιχούν στα πρωτόνια της μεθοξυκαρβονυλο και της μεθοξυ ομάδας. Ο καρβονυλικός άνθρακας δίνει κορυφή στα 167.7 ppm, ενώ οι άνθρακες της μεθοξυκαρβονυλο και της μεθοξυ ομάδας στα 56.1 (+) και 51.6 (+) ppm. Οι δύο αρνητικές κορυφές στα 116.0 και 33.6 ppm αντιστοιχούν στον τελικό sp^2 - και το μεθυλενικό sp³-υβριδισμένο άνθρακα της αλλυλο ομάδας, αντίστοιγα. Οι C₄ και C₅ δίνουν κορυφές στα 146.6 και 145.8 ppm, ενώ μια ακόμη κορυφή που αντιστοιχεί σε τετραϋποκατεστημένο άνθρακα εντοπίζεται στα 126.2 ppm. Πιθανότατα, η κορυφή του εναπομείναντα τετραϋποκατεστημένου άνθρακα συμπίπτει με κάποια άλλη. Οι κορυφές στα 145.2 (+), 136.0 (+), 123.8 (+), 115.0 (+) και 107.5 (+) αντιστοιχούν στους υπόλοιπους sp²-υβριδισμένους άνθρακες που φέρουν από ένα πρωτόνιο.

2.1.2 Παρασκευή του διακετοξυιωδοβενζολίου (301)

Το διακετοξυιωδοβενζόλιο (301) παρασκευάστηκε σύμφωνα με τη μέθοδο του Pausacker (Σχήμα 61). Ένα διάλυμα υπεροξειδίου του υδρογόνου (30%) και οξικού ανυδρίτη αναδεύεται για 4 ώρες στους 43 - 44 °C. Στη συνέχεια προστίθεται

ιωδοβενζόλιο και το προκύπτον διάλυμα αφήνεται σε ηρεμία όλο το βράδυ. Οι λευκοί κρύσταλλοι διηθούνται, ενώ το διήθημα αραιώνεται με νερό. Το λευκό ίζημα που καταβυθίζεται, διηθείται και ξηραίνεται μαζί με τους κρυστάλλους με υδροξείδιο του καλίου και χλωριούχο ασβέστιο.⁹⁹ Η μέθοδος αποτελεί τροποποίηση της μεθόδου των Böeseken και Schneider,¹⁰⁰ ενώ εναλλακτικοί τρόποι σύνθεσης του διακετοξυιωδοβενζολίου **301** είναι επίσης γνωστοί.¹⁰¹

H₂O₂ + Ac₂O
$$\xrightarrow{1)43-44 \ ^{\circ}C, 4 h}$$
 AcO OAc
2) PhI, r.t., ολονυχτίς AcO 301

Σχήμα 61: Παρασκευή του διακετοξυιωδοβενζολίου.

2.1.3 Παρασκευή του φαινυλοθειοαιθυλενίου (305)

Αποπρωτονίωση της σουλφυδριλο ομάδας της θειοφαινόλης (**302**) με αιθοξείδιο του νατρίου ακολουθούμενη από πυρηνόφιλη υποκατάσταση (S_N2) με 1,2-διβρωμοαιθάνιο (**303**) οδηγεί στον σχηματισμό του βρωμιδίου **304** (Σχήμα 62). Η κατεργασία αυτού με αιθοξείδιο του νατρίου δίνει το φαινυλοθειοαιθυλένιο (**305**) μέσω μιας απόσπασης E₂.¹⁰²



Σχήμα 62: Παρασκευή του φαινυλοθειοαιθυλενίου.

Τα πέντε αρωματικά πρωτόνια δίνουν μια πολλαπλή κορυφή στα 7.48 - 7.29 ppm. Στα 6.62 ppm υπάρχει μια διπλή-διπλής κουρφή με σταθερές σύζευξης J = 16.7 και 9.6 Hz η οποία αντιστοιχεί στο βινυλικό πρωτόνιο -CH=CH₂. Οι κορυφές των δύο άλλων βινυλικών πρωτονίων (-CH=CH₂) αλληλοεπικαλύπτονται δίνοντας μια πολλαπλή κορυφή στα 5.45 - 5.39 ppm με ολοκλήρωση δύο. Ο τετραϋποκατεστημένος C₁ δίνει κορυφή στα 134.3 ppm, ενώ ο C₄ δίνει κορυφή στα 127.2 (+) ppm. Οι άνθρακες του τερματικού διπλού δεσμού δίνουν κορυφές στα 115.5 (-) (-CH=CH₂) και 132.0 (+) ppm (-CH=CH₂). Λόγω της ελεύθερης περιστροφής του δεσμού C₁-S, οι C₂ και C₆ δίνουν μια κορυφή στα 130.6 (+) ppm και οι C₃ και C₅ δίνουν μια κορυφή στα 129.2 (+) ppm.

2.1.4 Παρασκευή των διμερών από τις αντίστοιχες ορθο-μεθοξυφαινόλες

2.1.4.1 Παρασκευή του διμερούς 307 από ευγενόλη

Η ευγενόλη **156** οξειδώνεται με PhI(OAc)₂ σε μεθανόλη σε θερμοκρασία δωματίου προς την MOB **306** (Σχήμα 63). Ο διμερισμός αυτής, μέσω αντίδρασης Diels-Alder, οδηγεί στον σχηματισμό της ένωσης **307** (δεμεθοξυασατόνη)¹⁰³ με απόδοση 92%.



Σχήμα 63: Παρασκευή του διμερούς 307 από ευγενόλη.

Οι τέσσερις μεθοξυ ομάδες δίνουν απλές κορυφές στα 3.40, 3.39, 3.30 και 3.06 ppm. Τα βινυλικά πρωτόνια -CH=CH2 των δύο αλλυλο ομάδων δίνουν δύο πολλαπλές κορυφές στα 6.00 - 5.83 και στα 5.75 - 5.58 ppm, ενώ τα υπόλοιπα τέσσερα -CH=CH2 δίνουν μια πολλαπλή κορυφή στα 5.19 - 5.03 ppm. Τα βινυλικά πρωτόνια του α,βακόρεστου κυκλοεξενονικού συστήματος δίνουν δύο διπλές κορυφές στα 6.29 και 5.96 ppm με σταθερές σύζευξης J = 10.3 Hz, ενώ το βινυλικό πρωτόνιο του β, γ-ακόρεστου κυκλοεξενονικού συστήματος δίνει μια πολλαπλή κορυφή στα 5.46 - 5.42 ppm. Το πρωτόνιο H_{α} δίνει μια διπλή κορυφή στα 3.02 ppm με J = 6.7 Hz, ενώ τα δύο μεθυλενικά πρωτόνια της μιας αλλυλο ομάδας εμφανίζονται ως διπλές-διπλών στα 2.56 (J = 14.0, 7.6 Hz) και 2.53 (J = 14.0, 7.2 Hz) ppm. Τα εναπομείναντα αλειφατικά πρωτόνια εμφανίζονται ως δύο πολλαπλές κορυφές στα 2.90 – 2.85 (2H) και 2.80 – 2.78 ppm (2H). Ο σχηματισμός του συγκεκριμένου τοπο-ισομερούς υποδεικνύεται καλύτερα από τις γημικές μετατοπίσεις των δύο καρβονυλικών ανθράκων στο φάσμα ¹³C NMR. Η β, γ-ακόρεστη κετο ομάδα δίνει κορυφή στα 201.7 ppm, ενώ η α,βακόρεστη, λόγω συζυγίας, δίνει κορυφή στα 193.4 ppm. Χαρακτηριστικές είναι επίσης οι δύο κορυφές στα 98.4 και 94.7 ppm που αντιστοιγούν στα δύο τετραϋποκατεστημένα άτομα άνθρακα των κεταλικών ομάδων. Οι δύο τελικοί sp²- υβριδισμένοι άνθρακες των αλλυλο ομάδων δίνουν κορυφές στα 119.5 (-) και 117.8 (-) ppm, ενώ οι δύο sp³υβριδισμένοι στα 43.8 (-) και 39.0 (-) ppm. Ο άνθρακας γεφύρωσης (bridgehead) που είναι δίπλα στην κετο ομάδα δίνει κορυφή στα 56.8 (+) ppm και τα σήματα των ανθράκων των μεθοξυ ομάδων εντοπίζονται στα 50.4 (+), 50.2 (+), 49.9 (+) και 48.8 (+) ppm. Εύκολα ταυτοποιούνται και οι δύο τετραϋποκατεστημένοι άνθρακες που φέρουν τις αλλυλο ομάδες στα 146.3 και 47.7 ppm. Οι εναπομείναντες sp³υβριδισμένοι άνθρακες δίνουν κορυφές στα 45.5 (+) και 44.9 (+) ppm, ενώ οι sp²-

υβριδισμένοι στα 149.8 (+), 133.6 (+), 132.6 (+), 127.0 (+) και 121.3 (+) ppm. Τα φασματοσκοπικά δεδομένα αυτά είναι σε συμφωνία με τη βιβλιογραφία.¹⁰³

2.1.4.2 Παρασκευή του διμερούς 309 από 2,4-διαλλυλο-6-μεθοξυφαινόλη

Με ανάλογο τρόπο συντίθεται και το διμερές **309**. Η οξείδωση της 2,4-διαλλυλο-6μεθοξυφαινόλης **294** με PhI(OAc)₂ σε μεθανόλη σε θερμοκρασία δωματίου οδηγεί στον σχηματισμό της MOB **308**, η οποία μέσω κυκλοπροσθήκης δίνει το διμερές **309** (Σχήμα 64).



Σχήμα 64: Παρασκευή του διμερούς 309 από 2,4-διαλλυλο-6-μεθοξυφαινόλη.

Τα βινυλικά πρωτόνια των τεσσάρων αλλυλο ομάδων δίνουν δύο πολλαπλές κορυφές: μια στα 5.93-5.57 ppm με ολοκλήρωση τέσσερα (-CH=CH₂) και μια στα 5.12-5.02 ppm με ολοκλήρωση οκτώ (-CH=CH2). Οι τέσσερις μεθοξυ ομάδας δίνουν απλές κορυφές στα 3.41, 3.38, 3.28 και 2.99 ppm, ενώ τα βινυλικά πρωτόνια των α,β - και β,γ ακόρεστων καρβονυλικών συστημάτων δίνουν μια απλή κορυφή στα 6.10 ppm και μια πολλαπλή στα 5.22-5.21 ppm, αντίστοιχα. Τα υπόλοιπα αλειφατικά πρωτόνια εμφανίζονται ως μια πολλαπλή κορυφή στα 3.03 – 2.97 ppm (1H), μια πολλαπλή στα 2.93 – 2.86 ppm (4H), μια πολλαπλή στα 2.81 – 2.79 ppm (2H), μια διπλή-διπλής στα 2.55 (J = 14.1, 7.1 Hz, 1H) και μια πολλαπλή στα 2.23 – 2.04 ppm (2H). Οι κετο ομάδες δίνουν σήματα στα 202.7 και 193.1 ppm, ενώ οι άνθρακες των κεταλικών ομάδων στα 98.5 και 93.8 ppm. Οι άνθρακες των μεθοξυ ομάδων δίνουν κορυφές στα 50.3 (+), 50.1 (+), 50.0 (+) και 48.9 (+). Οι sp²- και sp³-υβριδισμένοι άνθρακες των αλλυλο ομάδων που φέρουν από δύο πρωτόνια εντοπίζονται εύκολα μέσω του φάσματος DEPT-135 και δίνουν κορυφές στα 118.0 (-), 117.7 (-), 117.4 (-), 117.1 (-), 41.1 (-), 39.1 (-), 33.9 (-) και 31.4 (-) ppm. Ο γειτονικός ως προς την κετο ομάδα άνθρακας γεφύρωσης δίνει κορυφή στα 61.6 ppm, ενώ ο τελευταίος τετραϋποκατεστημένος sp³-υβριδισμένος άνθρακας δίνει κορυφή στα 49.7 ppm. Οι δύο εναπομείναντες τριυποκατεστημένοι sp³υβριδισμένοι άνθρακες εντοπίζονται στα 44.1 (+) και 44.0 (+) ppm. Οι δύο τετραϋποκατεστημένοι sp²-υβριδισμένοι άνθρακες δίνουν σήματα στα 145.4 και 137.5 ppm. Οι υπόλοιποι άνθρακες είναι sp²-υβριδισμένοι και φέρουν από ένα πρωτόνιο. Τα σήματα που δίνουν εντοπίζονται στα 145.2 (+), 135.0 (+), 134.9 (+), 134.6 (+), 133.7 (+) και 123.9 (+) ppm.

2.1.4.3 Παρασκευή των διμερών 312 και 313 από τις φαινόλες 297 και 300, αντίστοιχα

Με ανάλογο τρόπο, η οξείδωση των φαινολών 297 και 300 δίνει τις MOBs 310 και 311 οι οποίες μέσω κυκλοπροσθήκης δίνουν τα διμερή 312 και 313, αντίστοιχα (Σχήμα 65). Παρόλο που τα διμερή αυτά συντέθηκαν και απομονώθηκαν, τα φάσματά τους ήταν ιδιαίτερα περίπλοκα δυσκολεύοντας την ταυτοποίησή τους. Η επιβεβαίωση πως τα διμερή έχουν σχηματιστεί έγινε δοκιμάζοντας τη μεθοδολογία domino rDA/DA, η οποία όπως θα αναφερθεί παρακάτω, οδήγησε στον σχηματισμό των επιθυμητών προϊόντων. Έτσι, για την αξιοποίησή τους, τόσο τα διμερή όσο και οι MOBs, σχηματίζονταν και χρησιμοποιούνταν *in situ*.



Σχήμα 65: Παρασκευή των διμερών 312 και 313 από τις φαινόλες 297 και 300.

Αξίζει να σημειωθεί πως ο σχηματισμός των διμερών οδήγησε σε κάθε περίπτωση σε ένα και μοναδικό προϊόν. Αυτό επαληθεύει την υψηλή τοπο- και στερεοεκλεκτικότητα των αντιδράσεων Diels-Alder μεταξύ των MOBs όπως αναφέρθηκε και παραπάνω.

2.2 Αντιδράσεις Diels-Alder των MOBs με αλκένια

Όπως αναφέρθηκε και παραπάνω, η ευγενόλη 156 και η ορθο-ευγενόλη 151 παρουσιάζουν μια ενδιαφέρουσα διαφορά δραστικότητας που σχετίζεται με τη θέση της αλλυλο ομάδας. Η in situ οξείδωση της ορθο-ευγενόλης δίνει μια ιδιαίτερα δραστική MOB η οποία διμερίζεται ταχύτατα και δεν μπορεί να παγιδευτεί αποτελεσματικά με κάποιο εξωτερικό διενόφιλο. Αντίθετα, η in situ οξείδωση της ευγενόλης οδηγεί στον σχηματισμό μιας σχετικά σταθερότερης MOB που μπορεί να παγιδευτεί με ορισμένα διενόφιλα δίνοντας τις επιθυμητές δικυκλο[2.2.2]οκτ-5-εν-2-όνες με καλές αποδόσεις, παράλληλα με το διμερές. Όσον αφορά τα διμερή τους, το διμερές 307 που σχηματίζεται μέσω της οξείδωσης της ευγενόλης δεν μπορεί να αξιοποιηθεί με τη μέθοδο domino rDA/DA λόγω της υψηλής σταθερότητάς του στις συνθήκες τις αντίδρασης. Αντίθετα, το διμερές 153 που σχηματίζεται από την in situ
οξείδωση της ορθο-ευγενόλης αποδιμερίζεται με σχετική ευκολία δίνοντας τα επιθυμητά προϊόντα με πολύ καλές αποδόσεις μέσω της μεθόδου domino rDA/DA. Ο δεσμός C₂-C₄· σχηματίζεται πιο αργά από το δεσμό C₅-C₅· στη μεταβατική κατάσταση της αντίδρασης Diels-Alder. Όπως είναι λογικό, αυτός είναι και ο δεσμός που κατά την αντίδραση ρετρο-Diels-Alder διασπάται πρώτος. Η ύπαρξη υποκαταστάτη στον C₂ τον καθιστά τετραϋποκατεστημένο, ένα γεγονός που εξασθενεί το δεσμό C₂-C₄· με αποτέλεσμα αυτός να διασπάται ευκολότερα.



Εικόνα 16: Τα διμερή που προκύπτουν από την οξείδωση της ορθο-ευγενόλης και της ευγενόλης.

Η μελέτη των MOBs **308**, **310** και **311** πραγματοποιήθηκε διότι συνδυάζουν τόσο την υποκατάσταση στον C₂ που πιθανώς τις καθιστά λιγότερο δραστικές επιτρέποντας την παγίδευσή τους μέσω της οξείδωσης των αντίστοιχων φαινολών, όσο και την υποκατάσταση στον C₄ που πιθανώς διευκολύνει την αντίδραση ρετρο-Diels-Alder του διμερούς δίνοντας πρόσβαση στη μέθοδο domino rDA/DA. Έτσι, οι *ορθο*-μεθοξυφαινόλες **294**, **297** και **300** και τα διμερή **309**, **312** και **313** δοκιμάστηκαν ως πηγές για τον *in situ* σχηματισμό των MOBs **308**, **310** και **311**, αντίστοιχα. Διερευνήθηκε η ικανότητα παγίδευσης αυτών με διάφορα ολεφινικά διενόφιλα **314** προς το σχηματισμό των δικυκλο[2.2.2]οκτ-5-εν-2-ονών **316**, **317** και **318**, αντίστοιχα (Σχήμα 66). Η MOB **306**, που έχει ήδη μελετηθεί εκτενώς στο εργαστήριο,^{64β,104} χρησιμοποιήθηκε ως μέτρο σύγκρισης.

Σε ορισμένες περιπτώσεις μέσω οξείδωσης των αρχικών 2-μεθοξυφαινολών λήφθηκαν τα δικυκλικά προϊόντα με ικανοποιητικές αποδόσεις, όμως ο διμερισμός ήταν αναπόφευκτος. Πράγματι, η μέθοδος domino rDA/DA μπόρεσε να αξιοποιηθεί και σε αρκετές περιπτώσεις οδήγησε σε σημαντική αύξηση των αποδόσεων.



Σχήμα 66: In situ σχηματισμός MOBs από τις αντίστοιχες ορθο-μεθοξυφαινόλες ή διμερή και παγίδευση αυτών με εξωτερικά ολεφινικά διενόφιλα.

2.2.1 Αντιδράσεις Diels-Alder της MOB 306 με τα αλκένια 314

Για τη MOB 306 δοκιμάστηκε μόνο ο *in situ* σχηματισμός της από την οξείδωση της ευγενόλης 156 με PhI(OAc)₂ σε μεθανόλη και η παγίδευσή της με διάφορα αλκένια σε θερμοκρασία δωματίου (Μέθοδος Α) ή σε βρασμό (Μέθοδος Β). Δοκιμάστηκαν τόσο ηλεκτρονιακά πλούσια διενόφιλα όπως το στυρόλιο 314α, το π-μεθυλοστυρόλιο 314β, το ινδένιο 314γ και το ακεναφθυλένιο 314δ, όσο και ηλεκτρονιακά φτωχά διενόφιλα όπως η μεθυλοβινυλοκετόνη 314ε, ο ακρυλικός μεθυλεστέρας 314στ και ο μεθακρυλικός μεθυλεστέρας 314ζ (Πίνακας 10). Από τα ηλεκτρονιακά πλούσια άλειξε την καλύτερη δραστικότητα δίνοντας το προϊόν 315β με απόδοση 62%. Το στυρόλιο, ως λιγότερο ηλεκτρονιακά πλούσιο, έδειξε χαμηλότερη δραστικότητα. Το ινδένιο και το ακεναφθυλένιο έδειξαν επίσης σχετικά χαμηλή δραστικότητα, πιθανότατα λόγω στερεοχημικών παρεμποδίσεων. Από τα ηλεκτρονιακά φτωχά διενόφιλα η μεθυλοβινυλοκετόνη ήταν η δραστικότερη δίνοντας το προϊόν 315ε με απόδοση 77%. Ο ακρυλικός και ο μεθακρυλικός μεθυλεστέρας έδειξαν επίσης σχετικά καλή δραστικότητα.

α/α	R ₃	R4	R 5	Μέθοδος ^α	Χρόνος ^{β} (h)	Προϊόν	Απόδοση (%) ^γ
1	C_6H_5	Η	Η	В	24	315a	21
2	π -CH ₃ C ₆ H ₄	Η	Н	В	20	315β	62
3	C_6H_4Cl	H_2	Η	А	72	315γ	21
4	$1,8-C_{10}H_6$		Η	А	22	315δ	31
5	CH ₃ OC	Η	Η	А	20	315ε	77
6	CH_3O_2C	Η	Η	А	22	315στ	50
7	CH ₃ O ₂ C	Η	CH ₃	В	17	315ζ	66

Πίνακας 10: Αντιδράσεις Diels-Alder της MOB 306 με τα αλκένια 314.

⁶Όλες οι αντιδράσεις πραγματοποιήθηκαν μέσω της στάγδην προσθήκης ενός διαλύματος ευγενόλης **156** (1.52 - 2.50 mmol) σε μεθανόλη (10 mL) σε υπό ανάδευση διάλυμα PhI(OAc)₂ (1.80 - 2.83 mmol) και αλκενίου **314** (6.03 - 15.57 mmol) σε μεθανόλη (10 mL) σε θερμοκρασία δωματίου (*M*έθοδος *A*) ή μέσω της στάγδην προσθήκης ενός διαλύματος ευγενόλης **156** (2.01 – 2.07 mmol) σε μεθανόλη (10 mL) σε υπό ανάδευση διάλυμα PhI(OAc)₂ (2.64 - 2.67 mmol) και αλκενίου **314** (11.99 - 15.27 mmol) σε μεθανόλη (10 mL) σε θερμοκρασία δωματίου και βρασμός του προκύπτοντος διαλύματος (*M*έθοδος *B*). ^βΧρόνος που απαιτείται για την πλήρη κατανάλωση (TLC) της ευγενόλης (*M*έθοδος *A*) ή της MOB **306** (*M*έθοδος *B*). ^γΑπόδοση του απομονωμένου προϊόντος ύστερα από flash χρωματογραφία στήλης.

Τα προϊόντα **315α, β, ε-**ζ έχουν όλα *ορθο, ενδο*-διαμόρφωση και αποτελούν τα μοναδικά ισομερή που σχηματίστηκαν. Τα προϊόντα 315γ,δ έχουν επίσης ενδο-στερεοχημεία. Για παράδειγμα, στο φάσμα ¹Η NMR της δικυκλο[2.2.2]οκτενόνης **315β** τα τέσσερα αρωματικά πρωτόνια εμφανίζονται με τη μορφή ΑΑ'ΒΒ' συστήματος στα 7.12 και 7.07 ppm, ενώ τα βινυλικά πρωτόνια της αλλυλο ομάδας δίνουν δύο πολλαπλές κορυφές στα 6.01 - 5.85 ppm (-CH=CH₂) και στα 5.28 - 5.17 ppm (-CH=CH₂). Το βινυλικό πρωτόνιο Η_{στ} του β, γ-κυκλοεξενονικού συστήματος δίνει μια διπλή κορυφή στα 5.78 (J = 6.4 Hz) ppm, ενώ η βενζυλική μεθυλο ομάδα δίνει μια απλή κορυφή στα 2.35 ppm. Ιδιαίτερα γαρακτηριστικές είναι οι κορυφές των διαστερεοτοπικών μεθυλενικών πρωτονίων H_{α} και H_{β} . Το H_{α} γειτνιάζει με τα H_{β} , H_{γ} και H_{δ} δίνοντας μια διπλή-διπλής-διπλής κορυφή στα 1.54 ppm με σταθερές σύζευξης $J(H_{\alpha}-H_{\beta}) = 13.2$ Hz, $J(H_{\alpha}-H_{\gamma}) = 6.7$ Hz και $J(H_{\alpha}-H_{\delta}) = 2.6$ Hz. Το H_β δίνει μια πολλαπλή κορυφή στα 2.57 - 2.47 ppm που θα μπορούσε να χαρακτηριστεί και ως ψευδο-διπλή-διπλής-διπλής. Η αλληλεπικάλυψη των επιμέρους κορυφών οφείλεται στη μεγαλύτερη σταθερά σύζευξης $J(H_{\beta}-H_{\gamma}) = 9.6$ Hz και εμποδίζει το σαφή διαχωρισμό τους. Η διαφορά στη χημική μετατόπιση οφείλεται στην αποπροστασία του Ηβαπό τις μεθοξυ ομάδες.



Εικόνα 17: Η δικυκλο[2.2.2]οκτ-5-εν-2-όνη **315β**.

Η διπλή-διπλής στα 3.19 ppm, βάσει των σταθερών σύζευξης J = 6.4 και 1.6 Hz, πιθανότατα αντιστοιχεί στο Η_ε. Τα σήματα των δύο μεθοξυ ομάδων αλληλεπικαλύπτονται με αυτά ενός άλλου αλειφατικού πρωτονίου (πιθανότατα του H_{δ}) δίνοντας μια πολλαπλή στα 3.42 – 3.35 ppm (7H). Η αλληλεπικάλυψη των κορυφών των εναπομείναντων αλειφατικών πρωτονίων εμποδίζει τον γαρακτηρισμό τους. Συγκεκριμένα, δίνουν μια πολλαπλή κορυφή στα 3.12 - 3.07 ppm η οποία αντιστοιχεί στα δύο μεθυλενικά πρωτόνια της αλλυλο ομάδας και πιθανότατα το Η_γ. Από το φάσμα ¹³C NMR οι πιο χαρακτηριστικότερες κορυφές είναι αυτές του άνθρακα της κετο ομάδας στα 201.9 ppm και του τετραϋποκατεστημένου άνθρακα της κεταλικής ομάδας στα 94.2 ppm. Μέσω του φάσματος DEPT-135 γίνεται ξεκάθαρο πως η αρνητική κορυφή στα 117.5 ppm αντιστοιχεί στον τελικό sp²-υβριδισμένο άνθρακα της αλλυλο ομάδας, η αρνητική κορυφή στα 39.9 ppm στον άνθρακα της αλλυλικής μεθυλενο ομάδας, ενώ η αρνητική κορυφή στα 30.2 ppm στον άνθρακα της μεθυλενο ομάδας της γέφυρας που φέρει τα διαστερεοτοπικά πρωτόνια Ηα και Ηβ. Οι άνθρακες των δύο μεθοξυ ομάδων δίνουν κορυφές στα 50.5 (+) και 49.9 (+) ppm. Η βενζυλική μεθυλο ομάδα δίνει κορυφή στα 21.0 (+) ppm, ενώ ο γειτονικός ως προς την κετο ομάδα άνθρακας γεφύρωσης στα 55.0 (+) ppm. Οι υπόλοιποι δύο sp³-υβριδισμένοι άνθρακες δίνουν σήματα στα 43.0 (+) και 39.5 (+) ppm. Οι τρεις τετραϋποκατεστημένοι sp²υβριδισμένοι άνθρακες δίνουν κορυφές στα 147.4, 141.4 και 136.2 ppm. Οι άνθρακες του παρα-υποκατεστημένου δακτυλίου δίνουν δύο κορυφές στα 129.2 (+) και 127.4 (+) ppm, ενώ οι δύο εναπομείναντες sp²-υβριδισμένοι άνθρακες στα 134.4 (+) και 117.9 (+) ppm. Τα ληφθέντα φασματισκοπικά δεδομένα των ενώσεων 315γ-στ είναι σε συμφωνία με τη βιβλιογραφία.¹⁰⁴

2.2.2 Αντιδράσεις Diels-Alder της MOB 308 με τα αλκένια 314

Η MOB 308 σχηματίστηκε in situ τόσο μέσω της οξείδωσης της 2,4-διαλλυλο-6μεθοξυφαινόλης (294) (Μέθοδος Α) όσο και μέσω της πυρόλυσης του διμερούς 309. Οι αντιδράσεις domino rDA/DA πραγματοποιήθηκαν είτε σε ξυλόλιο (Μέθοδος Γ) είτε σε μεθανόλη (*Μέθοδος* Δ). Την καλύτερη δραστικότητα έδειξαν το π -μεθυλοστυρόλιο 314β, το ακεναφθυλένιο 314δ, ο ακρυλικός μεθυλεστέρας 314στ και το στυρόλιο 314α δίνοντας τα προϊόντα 316β (91% απόδοση), 316δ (86% απόδοση), 316στ (79% απόδοση) και 316α (63% απόδοση), αντίστοιχα (Πίνακας 11). Στις αντιδράσεις με ορισμένα διενόφιλια, η μέθοδος domino rDA/DA οδήγησε σε σημαντική βελτίωση των αποδόσεων. Για παράδειγμα, στην περίπτωση του ακεναφθυλενίου παρατηρήθηκε αύξηση κατά 33%. Ξανά, η τοπο- και στερεοειδικότητα των κυκλοπροσθηκών ήταν πολύ υψηλή οδηγώντας στον αποκλειστικό σγηματισμό των ορθο, ενδο-προϊόντων. Ο αιθυλοβινυλαιθέρας 314λ και το νορβορνυλένιο 314μ δεν έδωσαν τις αντίστοιχες δικυκλο[2.2.2]οκτενόνες μέσω της οξείδωσης της φαινόλης 294, ενώ και μέσω της πυρόλυσης του διμερούς 309 οι αποδόσεις ήταν αρκετά χαμηλές. Απρόσμενα χαμηλές ήταν και οι αποδόσεις των αντιδράσεων με το φαινυλοθειοαιθυλένιο 314κ το οποίο στη βιβλιογραφία έχει αποδειγθεί ως ένα αρκετά δραστικό διενόφιλο σε αντιδράσεις Diels-Alder µɛ MOBs.^{64,65,104}

α/α	R ₃	R4	R 5	Μέθοδος ^α	Χρόνος ^β (h)	Προϊόν	Απόδοση (%) ^γ
1	C_6H_5	Η	Η	А	18	316a	44
2	C_6H_5	Η	Η	Γ	20	316a	63
3	C_6H_5	Η	CH_3	А	22	316ŋ	26
4	C_6H_5	Η	CH_3	Γ	17	316ŋ	6
5	π -CH ₃ C ₆ H ₄	Η	Η	А	18	316β	61
6	π -CH ₃ C ₆ H ₄	Η	Η	Γ	18	316β	91
7	π -CH ₃ OC ₆ H ₄	Η	Н	Δ	2	3160	28
8	π -ClC ₆ H ₅	Η	Η	А	16	316ı	39
9	C_6H_5S	Η	Н	А	22	316к	2
10	C_6H_5S	Η	Н	Δ	1	316к	12
11	C ₆ H ₄ CH	[2	Н	А	18	316γ	9
12	$C_6H_4CH_2$		Η	Δ	18	316y	36
13	$1,8-C_{10}H_6$		Η	А	20	316ð	53
14	$1,8-C_{10}H_6$		Н	Δ	18	316ð	86
15	C_2H_5O	Η	Н	А	48	-	-
16	C_2H_5O	Η	Η	Γ	17	316λ	10
17	C_5H_8		Η	А	18	-	-
18	C_5H_8		Η	Γ	18	316µ	19
19	CH ₃ OC	Η	Н	А	18	316 ε	41
20	CH ₃ OC	Η	Н	Γ	17	316 ε	18
21	CH ₃ O ₂ C	Η	Н	А	18	316στ	79
22	CH ₃ O ₂ C	Η	Η	Γ	18	316στ	10
23	CH ₃ O ₂ C	Η	CH ₃	А	17	316ζ	20
24	CH ₃ O ₂ C	Η	CH ₃	Γ	17	316ζ	20
25	C_3H_4		Η	A^{δ}	3	316v	31
26	C_3H_4		Η	Γ	0.25	316v	33
27	C_3H_4		Н	Δ	0.25	316v	46

Πίνακας 11: Αντιδράσεις Diels-Alder της MOB 308 με τα αλκένια 314.

^αΌλες οι αντιδράσεις πραγματοποιήθηκαν μέσω της στάγδην προσθήκης ενός διαλύματος φαινόλης 294 (0.49 – 1.62 mmol) σε μεθανόλη (5 - 10 mL) σε υπό ανάδευση διάλυμα PhI(OAc)₂ (0.67 - 2.05 mmol) και αλκενίου **314** (1.52 - 15.89 mmol) σε μεθανόλη (5 - 10 mL) σε θερμοκρασία δωματίου (Μέθοδος Α) ή μέσω της στάγδην προσθήκης ενός διαλύματος φαινόλης 294 (1.24 - 2.69 mmol) σε μεθανόλη (10 mL) σε υπό ανάδευση διάλυμα PhI(OAc)2 (1.61 - 3.10 mmol) σε μεθανόλη (10 mL) σε θερμοκρασία μέχρι την πλήρη εξαφάνιση (TLC) της φαινόλης 294, απομάκρυνσης του διαλύτη στον περιστροφικό εξατμιστήρα, προσθήκης ενός διαλύματος του αλκενίου 314 (6.58 - 20.12 mmol) σε ξυλόλιο (2 mL) και θέρμανσης του προκύπτοντος εναιωρήματος στους 200 °C σε κλειστό δοκιμαστικό σωλήνα με βαριά τοιχώματα (Μέθοδος Γ) ή μέσω της στάγδην προσθήκης ενός διαλύματος της φαινόλης **294** (0.49 - 1.22 mmol) σε μεθανόλη (3 - 5 mL) σε υπό ανάδευση διάλυμα PhI(OAc)₂ (0.62 - 1.65 mmol) και αλκενίου **314** (3.65 - 15.13 mmol) σε μεθανόλη (3 - 5 mL) σε θερμοκρασία δωματίου μέχρι την πλήρη εξαφάνιση (TLC) της φαινόλης 294 και στη συνέχεια θέρμανσης του μίγματος στους 200 °C σε κλειστό δοκιμαστικό σωλήνα με βαριά τοιχώματα ($M \hat{\epsilon} \theta o \delta o \zeta \Delta$). ^βΧρόνος που απαιτήθηκε για την πλήρη κατανάλωση (TLC) της φαινόλης **294** (Μέθοδος Α) ή του διμερούς **309** (Μέθοδοι Γ και Δ). ^γΑπόδοση του απομονωμένου προϊόντος ύστερα από flash χρωματογραφία στήλης. ^δΠραγματοποιήθηκε στους 0 °C.

Η τοπο- και στερεοχημεία του προϊόντος 316δ (Εικόνα 18) επιβεβαιώθηκε με συνδυασμό φασματοσκοπικών μεθόδων (¹Η και ¹³C NMR, DEPT-135, COSY, NOESY, HSQC και HMBC). Τα σήματα των πρωτονίων των δύο αλλυλο ομάδων είναι διαφοροποιημένα. Μέσω του φάσματος COSY διαπιστώθηκε πως το βινυλικό πρωτόνιο της μιας αλλυλο ομάδας, που δίνει πολλαπλή κορυφή στα 6.16 – 6.07 ppm (-CH=CH₂), γειτνιάζει με τα δύο πρωτόνια στα 5.33 – 5.29 (trans) και 5.24 – 5.22 (cis) ppm (-CH=CH₂), καθώς και με τα μεθυλενικά πρωτόνια στα 2.92 - 2.88 και 2.87 -2.84 ppm. Αντίστοιγα, το βινυλικό πρωτόνιο της δεύτερης αλλυλο ομάδας δίνει πολλαπλή κορυφή στα 5.15 – 5.07 ppm (-CH=CH2) και γειτνιάζει με τα δύο βινυλικά πρωτόνια στα 4.86 – 4.84 (cis) και 4.82 – 4.77 (trans) ppm (-CH=CH₂), καθώς και με τα μεθυλενικά πρωτόνια που εμφανίζονται ως δύο διπλές-διπλών-διπλών στα 2.59 (J= 16.2, 7.0, 1.2 Hz) και 2.46 (J = 16.2, 7.0, 1.3 Hz) ppm. Από το φάσμα COSY (και τις σταθερές σύζευξης) προκύπτει επίσης πως το πρωτόνιο που δίνει διπλή-διπλής κορυφή στα 4.28 (J = 7.3, 3.1 Hz) γειτνιάζει με τα πρωτόνια που δίνουν τη διπλή κορυφή στα 3.94 (J = 7.3 Hz) και τη διπλή-διπλής στα 3.53 (J = 3.1, 2.0 Hz) ppm. Συνεπώς, η διπλήδιπλής κορυφή στα 4.28 ppm αντιστοιχεί στο Η_β. Το βινυλικό πρωτόνιο του κυκλοεξενονικού δακτυλίου (H_δ) δίνει μια διπλή κορυφή στα 5.02 ppm (J = 0.8 Hz) και τα πρωτόνια των δύο μεθοξυ ομάδων στα 3.56 και 3.45 ppm. Τα αρωματικά πρωτόνια δίνουν μια διπλή κορυφή στα 7.67 (J = 8.1 Hz, 1H), μια διπλή στα 7.63 (J =8.2 Hz, 1H), μια πολλαπλή στα 7.51 – 7.47 (2H), μια διπλή στα 7.43 (J = 7.0 Hz, 1H) και μια διπλή στα 7.31 (J = 6.9 Hz, 1H) ppm. Ο άνθρακας της κετο ομάδας εντοπίζεται στα 203.6 ppm και ο τετραϋποκατεστημένος άνθρακας που φέρει τις δύο μεθοξυ ομάδες στα 94.2 ppm. Από το φάσμα DEPT-135 γίνεται ξεκάθαρο πως οι κορυφές στα 118.2 (-) και 116.9 (-) ppm αντιστοιγούν στους τελικούς sp²-υβριδισμένους άνθρακες των αλλυλο ομάδων, ενώ αυτές στα 33.6 (-) και 40.7 (-) ppm στους sp^3 -υβριδισμένους μεθυλενικούς. Μέσω του φάσματος HSQC έγινε εφικτή η αντιστοίχιση των πρωτονίων με τους άνθρακες που τα φέρουν. Το βινυλικό πρωτόνιο της μιας αλλυλο ομάδας, που δίνει πολλαπλή κορυφή στα 6.16 - 6.07 ppm (-CH=CH₂), συνδέεται με τον άνθρακα στα 135.0 (+) ppm, τα δύο άλλα βινυλικά πρωτόνια με αυτόν στα 118.2 (-) ppm, ενώ τα μεθυλενικά σε αυτόν στα 33.6 (-) ppm. Αντίστοιχα, τη δεύτερη αλλυλο ομάδα απαρτίζουν οι άνθρακες στα 134.5 (+), 116.9 (-) και 40.7 (-) ppm. Τα πρωτόνια της μεθοξυ ομάδας που δίνουν κορυφή στα 3.56 ppm συνδέονται με τον άνθρακα στα 49.9 (+) ppm, ενώ αυτά που δίνουν κορυφή στα 3.44 με αυτόν στα 50.7 (+) ppm. Το H_{δ} συνδέεται στον άνθρακα στα 121.7 (+) ppm, ενώ το H_β σε αυτόν στα 44.8 (+) ppm. To πρωτόνιο που δίνει τη διπλή-διπλής στα 3.53 συνδέεται με τον άνθρακα στα 46.7 (+) ppm και αυτό που δίνει τη διπλή στα 3.94 με αυτόν στα 48.7 (+) ppm. Τα αρωματικά πρωτόνια είναι δευτερεύουσας σημασίας και παραλείπονται. Το φάσμα ΗΜΒC υποδεικνύει συσγέτιση μεταξύ των μεθυλενικών πρωτονίων στα 2.59 και 2.46 ppm με τον τετραϋποκατεστημένο άνθρακα γεφύρωσης στα 56.0 ppm, επιβεβαιώνοντας πως η αλλυλο ομάδα αυτή είναι γειτονική ως προς την κετο ομάδα. Επίσης, η συσχέτιση των ίδιων πρωτονίων με τον άνθρακα στα 48.7 (+) ppm υποδεικνύει πως ο άνθρακας αυτός, που φέρει το Η_γ, είναι πάνω στη γέφυρα. Συσχέτιση μεταξύ των μεθυλενικών πρωτονίων της δεύτερης αλλυλο ομάδας με τον τετραϋποκατεστημένο άνθρακα στα 143.8 ppm και τον άνθρακα στα 46.7 (+) ppm επιβεβαιώνει τη θέση της αλλυλο ομάδας αυτής, και ταυτόχρονα υποδεικνύει τον δεύτερο άνθρακα γεφύρωσης με το αντίστοιχο πρωτόνιο (Η_α). Η ενδο-στερεογημεία επιβεβαιώνεται μέσω του φάσματος NOESY, το

οποίο υποδεικνύει συσχέτιση μεταξύ του H_β και των πρωτονίων της μεθοξυ ομάδας στα 3.56 ppm. Ως επιπλέον ένδειξη της ενδο-στερεοχημείας μπορεί να θεωρηθεί η συσχέτιση των H_δ-H_γ στο φάσμα COSY. Τέτοιες μακράς εμβέλειας συζεύξεις παρατηρούνται κάποιες φορές σε συστήματα με επίπεδη διαμόρφωση τύπου W (ή zigzag)¹⁰⁵ όπως υποδεικνύεται με *bold* στην Εικόνα 18, ενώ η παρατηρούμενη σταθερά σύζευξης J = 0.8 Hz είναι σε συμφωνία με τη βιβλιογραφία.⁵⁴



Εικόνα 18: Η δομή της δικυκλο[2.2.2]οκτ-5-εν-2-όνης 316δ επιβεβαιώθηκε με δισδιάστατη φασματοσκοπία NMR.

Με ανάλογο τρόπο επιβεβαιώθηκε και η διαμόρφωση του προϊόντος **316μ** (Εικόνα 19). Τα σήματα των βινυλικών πρωτονίων των αλλυλο ομάδων σε αυτή την περίπτωση επικαλύπτονται δίνοντας μια πολλαπλή κορυφή στα 5.97 - 5.82 ppm (2H), που αντιστοιχεί στα πρωτόνια -CH=CH₂, και μια πολλαπλή κορυφή στα 5.16 - 5.06 ppm (4H) που αντιστοιχεί στα πρωτόνια -CH=CH2. Τα μεθυλενικά πρωτόνια των αλλυλο ομάδων διαφοροποιούνται δίνοντας τέσσερις διπλές-διπλών κορυφές στα 3.00 (J = 16.1, 6.5 Hz), 2.87 (J = 16.1, 7.7 Hz), 2.54 (J = 14.1, 7.1 Hz) kai 2.45 (J = 14.1, 7.1 Hz)Hz) ppm. Το βινυλικό πρωτόνιο H $_{\delta}$ του κυκλοεξενονικού δακτυλίου δίνει μια ευρεία κορυφή στα 5.35 ppm και αυτά των μεθοξυ ομάδων δύο απλές στα 3.34 και 3.29 ppm. Οι κορυφές των υπόλοιπων αλειφατικών πρωτονίων εμφανίζονται ως μια πολλαπλή στα 2.97 – 2.96 (1H), μια ευρεία απλή στα 2.33 (1H), μια διπλή-διπλής στα 2.15 (J =8.5, 2.4 Hz, 1H), μια ευρεία απλή στα 2.10 (1H), μια διπλή στα 1.96 (J = 10.0 Hz, 1H), μια διπλή στα 1.73 (J = 8.5 Hz, 1H), μια πολλαπλή 1.50 - 1.41 (2H), δύο πολλαπλές στα 1.19 - 1.17 (1H) και 1.10 - 1.08 (1H) και μια διπλή στα 0.77 (J = 10.0 Hz, 1H) ppm. Ο άνθρακας της κετο ομάδας εντοπίζεται στα 202.7 ppm και ο κεταλικός στα 95.3 ppm. Ο τετραϋποκατεστημένος άνθρακας γεφύρωσης δίνει κορυφή στα 54.6, ενώ ο μοναδικός τετραϋποκατεστημένος sp²-υβριδισμένος άνθρακας στα 143.7 ppm. Οι δύο κορυφές στα 117.4 (-) και 117.3 (-) ppm αντιστοιχούν στους τελικούς άνθρακες των αλλυλο ομάδων, ενώ οι πέντε sp³-υβριδισμένοι μεθυλενικοί άνθρακες εντοπίζονται στα 40.9 (-), 35.4 (-), 34.8 (-), 31.7 (-) και 30.4 (-) ppm. Οι sp³-υβριδισμένοι άνθρακες των μεθινο ομάδων δίνουν κορυφές στα 48.0 (+), 46.3 (+), 42.5 (+), 40.8 (+) και 39.1 (+) ppm, ενώ οι αντίστοιγοι sp²-υβριδισμένοι στα 135.1 (+), 134.2 (+) και 121.6 (+) ppm. Οι άνθρακες των μεθοξυ ομάδων δίνουν κορυφές στα 50.7 (+) και 49.5 (+) ppm. Από το φάσμα HSQC προκύπτει πως το πρωτόνιο που δίνει τη διπλή-διπλής στα 2.15 ppm συνδέεται με τον άνθρακα στα 42.5 (+) ppm, αυτό που δίνει την πολλαπλή στα 2.97 -

2.96 ppm με αυτόν στα 46.3 (+), ενώ αυτό που δίνει τη διπλή στα 1.73 με αυτόν στα 48.0 (+) ppm. Ο άνθρακας στα 121.6 (+) ppm φέρει το βινυλικό πρωτόνιο H_{δ} , ενώ οι άνθρακες στα 50.7 (+) και 49.5 (+) φέρουν τα πρωτόνια των μεθοξυ ομάδων που δίνουν κορυφές στα 3.29 και 3.34 ppm, αντίστοιχα. Επίσης, τα μεθυλενικά πρωτόνια της μιας αλλυλο ομάδας στα 3.00 και 2.87 ppm συνδέονται με τον άνθρακα στα 40.9 (-), ενώ αυτά της δεύτερης με τον άνθρακα στα 34.8 (-) ppm. Οι εσωτερικοί sp²-υβριδισμένοι άνθρακες των αλλυλο ομάδων εντοπίζονται στα 135.1 (+) και 134.2 (+) ppm. Οι άνθρακες στα 40.8 (+) και 39.1 (+) ppm φέρουν τα πρωτόνια που δίνουν τις δύο ευρείες κορυφές στα 2.10 και 2.33 ppm, αντίστοιχα. Ο άνθρακας στα 35.4 (-) ppm φέρει τα πρωτόνια που δίνουν τις διπλές κορυφές στα 1.96 και 0.77 ppm. Το ένα από τα δύο πρωτόνια της πολλαπλής κορυφής στα 1.50 – 1.41 και το πρωτόνιο της πολλαπλής στα 1.10 - 1.08 ppm συνδέονται στον άνθρακα στα 30.4 (-), ενώ το δεύτερο πρωτόνιο αυτής και το πρωτόνιο της πολλαπλής στα 1.19 – 1.17 είναι συνδεδεμένα με τον άνθρακα στα 31.7 (-) ppm. Από το φάσμα COSY γίνεται φανερό πως το πρωτόνιο που δίνει τη διπλήδιπλής στα 2.15 γειτνιάζει με το πρωτόνιο που δίνει την πολλαπλή στα 2.97 – 2.96 και με αυτό που δίνει τη διπλή στα 1.73 ppm. Μέσω του φάσματος HMBC αποδεικνύεται πως το πρωτόνιο που δίνει διπλή κορυφή στα 1.73 ppm είναι το Η_γ καθώς υπάρχει συσχέτιση μεταξύ αυτού και του τετραϋποκατεστημένου άνθρακα γεφύρωσης στα 54.6 ppm. Ο ίδιος άνθρακας συσγετίζεται και με τα μεθυλενικά πρωτόνια της αλλυλο ομάδας στα 2.54 και 2.45 ppm. Αντίστοιγα, η πολλαπλή κορυφή στα 2.97 – 2.96 αντιστοιχεί στο H_a το οποίο συσχετίζεται με τον κεταλικό άνθρακα στα 95.3 ppm. Τα μεθυλενικά πρωτόνια της δεύτερης αλλυλο ομάδας εμφανίζουν συσχέτιση με τον τεταρϋποκατεστημένο άνθρακα στα 143.7 ppm. Ξανά, η ενδο-στερεοχημεία επιβεβαιώνεται μέσω του φάσματος NOESY στο οποίο υποδεικνύεται η συσγέτιση μεταξύ των πρωτονίων της μεθοξυ ομάδας στα 3.34 ppm και του H_B. Σε αυτή την περίπτωση, αν και στο φάσμα COSY υπάρχει συσχέτιση των Ηδ-Ηγλόγω της τύπου W διαμόρφωσης (bold), δεν παρατηρείται σχάση αλλά διεύρυνση της κορυφής του Ηδ. Ανάλογες παρατηρήσεις έχουν αναφερθεί και στη βιβλιογραφία.^{62β}



Εικόνα 19: Η δομή της δικυκλο[2.2.2]οκτ-5-εν-2-όνης 316μ επιβεβαιώθηκε με δισδιάστατη φασματοσκοπία NMR.

Στην αντίδραση με κυκλοπενταδιένιο **314v**, το μοναδικό προϊόν που απομονώθηκε ήταν η τρικυκλο[5.2.2.0^{2,6}]ενδεκα-4,10-διεν-8-όνη **316v** που προκύπτει από τη δράση της MOB **308** ως διενόφιλο (*Εικόνα 20*). Το γεγονός ότι δεν απομονώθηκε καθόλου προϊόν **316v**' από τη δράση της MOB **308** ως διενόφιλο μπορεί να σημαίνει πως η MOB **308** έδρασε αποκλειστικά ως διένιο ή πως το προϊόν αυτό είναι ασταθές και υφίσταται μετάθεση Cope στις συνθήκες της αντίδρασης οδηγώντας ξανά στο **316v**.



Εικόνα 20: Τα δύο πιθανά προϊόντα της αντίδρασης μεταξύ της MOB 308 και του κυκλοπενταδιενίου.

Τα βινυλικά πρωτόνια των δύο αλλυλο ομάδων δίνουν δύο πολλαπλές κορυφές στα 6.01 - 5.75 ppm (-CH=CH₂) каι ота 5.15 - 5.03 ppm (-CH=CH₂). То вичилико́ πρωτόνιο του κυκλοεξενονικού δακτυλίου δίνει μια πολλαπλή κορυφή στα 5.32 - 5.31 ppm, ενώ τα δύο βινυλικά πρωτόνια του κυκλοπεντενικού δακτυλίου δίνουν δύο πολλαπλές κορυφές στα 5.73 – 5.69 και 5.51 – 5.48 ppm. Τα πρωτόνια των μεθοξυ ομάδων δίνουν κορυφές στα 3.34 και 3.32 ppm, ενώ το H_a εμφανίζεται ως πολλαπλή κορυφή στα 2.04 – 1.92 ppm. Ένα από τα μεθυλενικά πρωτόνια μιας αλλυλο ομάδας δίνει μια διπλή-διπλής κορυφή στα 2.38 (J = 14.1, 7.4 Hz) και τα υπόλοιπα αλειφατικά πρωτόνια αλληλεπικαλύπτονται δίνοντας μια πολλαπλή κορυφή στα 2.99 – 2.86 με ολοκλήρωση πέντε και μια πολλαπλή στα 2.58 – 2.46 με ολοκλήρωση δύο. Ο άνθρακας της κετο ομάδας δίνει κορυφή στα 203.9 ppm και ο κεταλικός άνθρακας στα 94.8 ppm. Η χημική μετατόπιση του καρβονυλικού άνθρακα είναι και η πιο προφανής ένδειξη πως πρόκειται για β,γ- και όγι α,β-ακόρεστο σύστημα. Οι τετραϋποκατεστημένοι άνθρακες που φέρουν τις αλλυλο ομάδες εντοπίζονται στα 143.5 και 55.2 ppm. Οι δύο τελικοί άνθρακες των αλλυλο ομάδων δίνουν κορυφές στα 117.4 (-) και 117.1 (-) ppm, ενώ οι τρεις άνθρακες των μεθυλενο ομάδων στα 41.5 (-), 38.0 (-) και 34.5 (-). Οι εναπομείναντες sp³-υβριδισμένοι άνθρακες εντοπίζονται στα 51.8 (+), 50.6 (+), 49.6 (+), 47.0 (+) και 34.9 (+) ppm, ενώ οι sp²-υβριδισμένοι στα 134.9 (+), 134.7 (+), 133.8 (+), 128.3 (+) kai 122.6 (+).

2.2.3 Αντιδράσεις Diels-Alder της MOB 310 με τα αλκένια 314

Τόσο η οξείδωση της φαινόλης **297** (*Μέθοδος A*) όσο και η πυρόλυση του διμερούς **312** σε ξυλόλιο (Μέθοδος Γ) ή μεθανόλη (Μέθοδος Δ) αξιοποιήθηκαν για τον in situ σχηματισμό της MOB 310 και τη σύνθεση των δικυκλο[2.2.2]οκτενονών 317 (Πίνακας 12). Η Μέθοδος Γ κατά τις πρώτες δοκιμές με στυρόλιο και π-μεθυλοστυρόλιο δεν έδωσε καλά αποτελέσματα ειδικά με αύξηση του χρόνου αντίδρασης. Για τον λόγο αυτό δοκιμάστηκε κυρίως η Μέθοδος Δ και οι αντιδράσεις δεν αφέθηκαν για πολλή ώρα. Είναι πιθανό πως η αύξηση των χρόνων αντίδρασης μπορεί να οδηγήσει σε αποδόσεις. βελτιωμένες Την καλύτερη δραστικότητα παρουσίασαν το κυκλοπενταδιένιο 314ν, το π-μεθυλοστυρόλιο 314β και το ακεναφθυλένιο 314δ που οδήγησαν στον σχηματισμό των προϊόντων 317ν (64% απόδοση), 317β (61%

απόδοση) και **317δ** (40% απόδοση), αντίστοιχα. Η μεθυλοβινυλοκετόνη **314ε** και ο ακρυλικός μεθυλεστέρας **314στ** που αντέδρασαν αρκετά καλά με τις MOB **306** και **308**, με τη MOB **310** έδωσαν μέτριες προς χαμηλές αποδόσεις.

α/α	R ₃	R ₄	R ₅	Μέθοδος ^α	Χρόνος ^β (h)	Προϊόν	Απόδοση (%) ^γ
1	C_6H_5	Н	Н	А	18	317a	30
2	C_6H_5	Η	Н	Г	0.25	317α	10
3	C_6H_5	Η	Н	Δ	0.5	317a	33
4	C ₆ H ₅	Η	CH ₃	А	18	317η	12
5	C_6H_5	Η	CH ₃	Δ	0.5	317 η	17
6	π -CH ₃ C ₆ H ₄	Η	Н	А	18	317β	50
7	π -CH ₃ C ₆ H ₄	Η	Н	Γ	1	317β	18
8	π -CH ₃ C ₆ H ₄	Η	Н	Δ	0.5	317β	61
9	π -CH ₃ OC ₆ H ₄	Η	Н	Δ	2	317 0	32
10	C_6H_5S	Η	Н	А	16	317к	24
11	$C_6H_4CH_2$		Н	А	24	317γ	22
12	$C_6H_4CH_2$		Н	Δ	0.33	317γ	34
13	$1,8-C_{10}H_6$		Н	А	24	317δ	18
14	$1,8-C_{10}H_6$		Н	Δ	0.33	317δ	40
15	C_5H_8		Н	Δ	2	317µ	8
16	CH ₃ OC	Η	Н	А	18	-	-
17	CH ₃ OC	Η	Н	Δ	0.33	317ε	14
18	CH ₃ O ₂ C	Η	Н	А	19	317στ	7
19	CH ₃ O ₂ C	Η	Н	Δ	0.5	317στ	29
20	CH ₃ O ₂ C	Η	CH ₃	А	20	-	-
21	CH ₃ O ₂ C	Η	CH_3	Δ	0.5	317ζ	26
22	C_3H_4		Н	A^{δ}	7	317v	34
23	C_3H_4		Н	Δ	0.25	317v	64
24	C ₄ H ₇		Н	Δ	0.25	317ξ	14

Πίνακας 12: Αντιδράσεις Diels-Alder της MOB 310 με τα αλκένια 314.

«Όλες οι αντιδράσεις πραγματοποιήθηκαν μέσω της στάγδην προσθήκης ενός διαλύματος φαινόλης 297 (0.90 - 1.55 mmol) σε μεθανόλη (10 mL) σε υπό ανάδευση διάλυμα PhI(OAc)2 (1.30 - 2.08 mmol) και αλκενίου 314 (6.57 - 15.43 mmol) σε μεθανόλη (10 mL) σε θερμοκρασία δωματίου (Μέθοδος Α) ή μέσω της στάγδην προσθήκης ενός διαλύματος φαινόλης 297 (1.85 - 2.02 mmol) σε μεθανόλη (10 mL) σε υπό ανάδευση διάλυμα PhI(OAc)2 (2.39 - 2.70 mmol) σε μεθανόλη (10 mL) σε θερμοκρασία μέχρι την πλήρη εξαφάνιση (TLC) της φαινόλης 297, απομάκρυνσης του διαλύτη στον περιστροφικό εξατμιστήρα, προσθήκης ενός διαλύματος του αλκενίου 314 (10.41 - 11.91 mmol) σε ξυλόλιο (2 mL) και θέρμανσης του προκύπτοντος εναιωρήματος στους 200 °C σε κλειστό δοκιμαστικό σωλήνα με βαριά τοιχώματα (Μέθοδος Γ) ή μέσω της στάγδην προσθήκης της φαινόλης **297** (0.56 - 1.08 mmol) σε μεθανόλη (4 - 5 mL) σε υπό ανάδευση διάλυμα PhI(OAc)₂ (0.81 - 1.55 mmol) και αλκενίου **314** (4.55 - 15.13 mmol) σε μεθανόλη (3 - 5 mL) σε θερμοκρασία δωματίου μέχρι την π λήρη εξαφάνιση (TLC) της φαινόλης 297 και στη συνέχεια θέρμανσης του μίγματος στους 200 °C σε κλειστό δοκιμαστικό σωλήνα με βαριά τοιχώματα (Μέθοδος Δ). ^βΧρόνος που απαιτήθηκε για την πλήρη κατανάλωση (TLC) της φαινόλης 297 (Μέθοδος Α) ή του διμερούς 312 (Μέθοδοι Γ και Δ). ^γΑπόδοση του απομονωμένου προϊόντος ύστερα από flash γρωματογραφία στήλης. ^δΠραγματοποιήθηκε στους 0 °C.

Ένα αντιπροσωπευτικό φάσμα ¹Η NMR των δικυκλο[2.2.2]οκτενονών **317** είναι αυτό της 317ε. Τα βινυλικά πρωτόνια του α,β-ακόρεστου συστήματος δίνουν δύο διπλές κορυφές στα 7.15 και 6.24 ppm με σταθερά σύζευξης J = 16.2 Hz υποδεικνύοντας την Ε-διαμόρφωση. Το βινυλικό πρωτόνιο του β, γ-ακόρεστου κυκλοεξενονικού συστήματος (H_ε) δίνει μια ευρεία απλή κορυφή στα 6.36 ppm, ενώ τα βινυλικά πρωτόνια της αλλυλο ομάδας δίνουν δύο διπλές κορυφές στα 5.91 - 5.74 ppm (-CH=CH₂) και στα 5.09 – 5.01 ppm (-CH=CH₂). Οι δύο μεθοξυ ομάδες δίνουν απλές κορυφές στα 3.38 και 3.29 ppm, η ακετυλο ομάδα του $\alpha_{,\beta}$ -ακόρεστου συστήματος δίνει μια απλή κορυφή στα 2.32 ppm, ενώ η ακετυλο ομάδα που προέργεται από τη μεθυλοβινυλοκετόνη δίνει μια απλή κορυφή στα 2.09 ppm. Ξανά, ίσως η πιο χαρακτηριστική κορυφή είναι η διπλή-διπλής-διπλής στα 1.30 ppm με σταθερές σύζευξης J = 12.7, 7.1 και 2.6 Hz η οποία αντιστοιχεί στο H_a (*Εικόνα 21*). Τα υπόλοιπα αλειφατικά πρωτόνια εμφανίζονται ως μια πολλαπλή κορυφή στα 3.47 - 3.46 ppm (H_δ), μια διπλή-διπλής στα 3.09 ppm με σταθερές σύζευξης J = 10.1 και 7.1 Hz (H_γ), μια διπλή-διπλής στα 2.67 ppm με J = 13.7 και 6.1 Hz που αντιστοιχεί στο ένα από τα δύο πρωτόνια της αλλυλικής μεθυλενο ομάδας και μια πολλαπλή κορυφή στα 2.60 - 2.46 ppm που προκύπτει από την αλληλεπικάλυψη των σημάτων του δεύτερου αλλυλικού πρωτονίου και του πρωτονίου H_{β} . Οι άνθρακες των τριών κετο ομάδων δίνουν σήματα στα 206.3, 199.5 (β,γ-ακόρεστου συστήματος) και 198.7 (α,β-ακόρεστου συστήματος) ppm. Ο τετραϋποκατεστημένος άνθρακας που φέρει τις δύο μεθοξυ ομάδες δίνει σήμα στα 93.8 ppm και οι δύο εναπομείναντες τετραϋποκατεστημένοι άνθρακες στα 140.5 και 55.7 ppm. Στο φάσμα DEPT-135 υπάρχουν τρεις αρνητικές κορυφές στα 118.7, 33.2 και 27.4 ppm. Αυτά αντιστοιγούν στον τελικό sp²- και τον sp³-υβριδισμένο άνθρακα της άλλυλο ομάδας και τον άνθρακα που φέρει τα διαστερεοτοπικά πρωτόνια Η_α και Η_β, αντίστοιγα. Οι άνθρακες των μεθοξυ ομάδων και αυτός που φέρει το Η_γ δίνουν κορυφές στα 50.8 (+), 50.0 (+) και 49.5 (+) ppm, ενώ αυτοί των δύο ακετυλο ομάδων και αυτός που φέρει το H_{δ} εντοπίζονται στα 37.7 (+), 30.6 (+) και 26.8 (+) ppm. Οι υπόλοιπο sp²-υβριδισμένοι άνθρακες δίνουν κορυφές στα 140.3 (+), 137.6 (+), 134.0 (+) και 126.6 (+) ppm.



317ε

Εικόνα 21: Η δικυκλο[2.2.2]οκτ-5-εν-2-όνη **317ε**.

2.2.4 Αντιδράσεις Diels-Alder της MOB 311 με τα αλκένια 314

Η MOB 311, αν και δεν πρόλαβε να μελετηθεί στον ίδιο βαθμό, παρουσίασε παρόμοια δραστικότητα με τη MOB 310. Για ακόμη μια φορά, το π-μεθυλοστυρόλιο 314β, το στυρόλιο 314α και το κυκλοπενταδιένιο 314ν έδωσαν τις καλύτερες αποδόσεις οδηγώντας στα προϊόντα 318β (53% απόδοση), 318α (45% απόδοση) και 318ν (37% απόδοση), αντίστοιχα (Πίνακας 13). Το α-μεθυλοστυρόλιο 314η, το ινδένιο 314γ και το ακεναφθυλένιο 314δ έδωσαν τα αντίστοιχα προϊόντα με 31% απόδοση μέσω της οξείδωσης της φαινόλης 300. Με βάση τα αποτελέσματα των προηγούμενων MOBs αναμένεται οι αποδόσεις αυτές να αυξηθούν αν γίνει χρήση της μεθόδου domino rDA/DA. Αξίζει να σημειωθεί πως το π-μεθοξυστυρόλιο 314θ, ως ακόμη πιο πλούσιο ηλεκτρονιακά από το π-μεθυλοστυρόλιο 314β, αναμενόταν να δώσει καλύτερες αποδόσεις με όλες τις MOBs. Παρόλα αυτά, έδειξε χαμηλότερη δραστικότητα η οποία μπορεί να αποδοθεί, εν μέρει, στο γεγονός ότι ήταν χαμηλότερης καθαρότητας έχοντας σημαντικές ποσότητες προσμίζεων.

α/α	R ₃	R4	R 5	Μέθοδος ^α	Χρόνος ^β (h)	Προϊόν	Απόδοση (%) ^γ
1	C_6H_5	Н	Η	А	18	318a	45
2	C_6H_5	Η	CH_3	А	20	318 ŋ	31
3	π -CH ₃ C ₆ H ₄	Η	Η	А	17	318β	53
4	π -CH ₃ OC ₆ H ₄	Η	Η	Δ	2	3180	29
5	$C_6H_4CH_2$		Η	А	18	318γ	31
6	$1,8-C_{10}H_6$		Η	А	16	318δ	31
7	CH ₃ OC	Η	Η	А	65	318 ε	10
8	CH_3O_2C	Η	Η	Δ	1	318στ	16
9	CH_3O_2C	Η	CH_3	Δ	0.67	318ζ	21
10	C_3H_4		Η	Δ	0.25	318v	37

Πίνακας 13: Αντιδράσεις Diels-Alder της MOB 311 με τα αλκένια 314.

^αΌλες οι αντιδράσεις πραγματοποιήθηκαν μέσω της στάγδην προσθήκης ενός διαλύματος φαινόλης **300** (1.13 - 2.42 mmol) σε μεθανόλη (10 mL) σε υπό ανάδευση διάλυμα PhI(OAc)₂ (1.43 - 3.10 mmol) και αλκενίου **314** (7.16 - 22.40 mmol) σε μεθανόλη (10 mL) σε θερμοκρασία δωματίου (*Μέθοδος A*) ή μέσω της στάγδην προσθήκης ενός διαλύματος φαινόλης **300** (0.52 - 0.97 mmol) σε μεθανόλη (5 mL) σε υπό ανάδευση διάλυμα PhI(OAc)₂ (0.71 - 1.33 mmol) και αλκενίου **314** (4.17 - 16.04 mmol) σε μεθανόλη (5 mL) σε θερμοκρασία δωματίου μέχρι την πλήρη κατανάλωση (TLC) της φαινόλης **300** και στη συνέχεια θέρμανση του μίγματος στους 200 °C σε κλειστό δοκιμαστικό σωλήνα με βαριά τοιχώματα (*Μέθοδος Δ*). ^βΧρόνος που απαιτήθηκε για την πλήρη κατανάλωση της φαινόλης **300** (*Μέθοδος Δ*) ή του διμερούς **313** (*Μέθοδος Δ*). ^γΑπόδοση του απομονωμένου προϊόντος ύστερα από flash χρωματογραφία στήλης.

Στο φάσμα ¹Η NMR της δικυκλο[2.2.2]οκτενόνης **3180** διακρίνονται η χαρακτηριστική διπλή-διπλής-διπλής κορυφή στα 1.58 με σταθερές σύζευξης J = 13.5, 6.6 και 2.5 Ηz που αντιστοιχεί στα H_a και η πολλαπλή (ή ψευδο-διπλή-διπλής-διπλής) στα 2.72 – 2.62 που αντιστοιχεί στο H_β (Εικόνα 22). Το πρωτόνιο H_γ δίνει μια διπλή-

διπλής κορυφή στα 3.08 ppm με J = 9.5 και 6.6 Hz. Τα δύο πρωτόνια της αλλυλικής μεθυλενο ομάδας δίνουν δύο διπλές-διπλών κορυφές στα 2.40 (J = 14.2, 5.7 Hz) και 1.77 (J = 14.2, 8.3 Hz) ppm, ενώ το πρωτόνιο H_δδίνει μια πολλαπλή κορυφή στα 3.52 – 3.51 ppm. Οι απλές κορυφές με ολοκλήρωση τρία στα 3.83, 3.80, 3.46 και 3.33 ppm αντιστοιγούν στα πρωτόνια των τριών μεθοξυ και της μιας μεθοξυκαρβονυλο ομάδας. Τα τέσσερα αρωματικά πρωτόνια εμφανίζονται ως ΑΑ'ΒΒ' σύστημα στα 6.94 και 6.80 ppm και τα βινυλικά πρωτόνια του α,β-ακόρεστου συστήματος δίνουν δύο διπλές κορυφές στα 7.50 και 6.17 ppm με J = 15.8 Hz που υποδηλώνει την *E*-διαμόρωση. Τα βινυλικά πρωτόνια της αλλυλο ομάδας δίνουν μια πολλαπλή κορυφή στα 5.76 – 5.59 ppm (-CH=CH₂) και δύο διπλές κορυφές στα 4.98 (J = 10.0 Hz) και 4.87 (J = 17.2 Hz) ppm (-CH=CH2) που αντιστοιχούν στο cis- και το trans-πρωτόνιο, αντίστοιχα. Το εναπομείναν βινυλικό πρωτόνιο του κυκλοεξενονικού συστήματος (Ηε) δίνει μια ευρεία απλή κορυφή στα 6.28 ppm. Ο άνθρακας της κετο ομάδας δίνει σήμα στα 201.0 ppm, ενώ ο καρβονυλικός άνθρακας της α,β-ακόρεστης εστερικής ομάδας δίνει σήμα στα 167.3 ppm. Η χαρακτηριστική κορυφή του κεταλικού άνθρακα εντοπίζεται στα 93.7 ppm. Ο τελικός sp²-υβριδισμένος άνθρακας της αλλυλο ομάδας εντοπίζεται στα 118.3 (-) ppm, ενώ ο sp³-υβριδισμένος μεθυλενικός άνθρακας της αλλυλο ομάδας και ο άνθρακας που φέρει τα διαστερεοτοπικά πρωτόνια Η_α και Η_β εντοπίζονται στα 34.2 (-) και 32.8 (-) ppm. Ο άνθρακας του αρωματικού δακτυλίου που φέρει τη μεθοξυ ομάδα δίνει κορυφή στα 158.7 ppm και οι άλλοι δύο τετραϋποκατεστημένοι sp²εντοπίζονται υβριδισμένοι άνθρακες στα 142.5 και 134.2 ppm. 0 τετραϋποκατεστημένος άνθρακας γεφύρωσης δίνει κορυφή στα 57.9 ppm. Οι άνθρακες της μεθοξυκαρβονυλο και των μεθοξυ ομάδων δίνουν κορυφές στα 55.2 (+), 51.8 (+), 50.8 (+) και 49.8 (+) ppm, πιθανότατα αντίστοιγα. Οι δύο εναπομείναντες sp^3 υβριδισμένοι άνθρακες δίνουν κορυφές στα 45.7 (+) και 38.6 (+) ppm, ενώ οι εναπομείναντες sp²-υβριδισμένοι στα 141.6 (+), 134.8 (+), 134.3 (+), 129.6 (+), 117.4 (+) και 113.8 (+) ppm.



3180

Εικόνα 22: Η δικυκλο[2.2.2]οκτ-5εν-2-όνη **318θ**.

2.3 Αντιδράσεις Diels-Alder των MOBs με αλκύνια

Οι MOBs **308** και **310** που σχηματίστηκαν *in situ* μέσω της οξείδωσης των φαινολών **294** και **297** (Μέθοδος Α) ή της πυρόλυσης των διμερών **309** και **312** (Μέθοδοι Γ και Δ) παγιδεύτηκαν με τα αλκύνια **319** οδηγώντας στον σχηματισμό των δικυκλο[2.2.2]οκτα-5,7-διεν-2-ονών **320** και **321**, αντίστοιχα (Σχήμα 67). Παρόλο που τα ακετυλενικά διενόφιλα συνήθως έχουν χαμηλότερη δραστικότητα από τα αντίστοιχα ολεφνικιά σε αντιδράσεις Diels-Alder με MOBs, στη βιβλιογραφία έχουν αναφερθεί περιπτώσεις αντιδράσεων με πολύ καλές αποδόσεις.^{63,64α}



Σχήμα 67: In situ σχηματισμός MOBs από τις αντίστοιχες ορθο-μεθοξυφαινόλες ή διμερή και παγίδευση αυτών με εξωτερικά ακετυλενικά διενόφιλα.

α/α	MOB	R ₃	R4	Μέθοδος ^α	Χρόνος ^β (h)	Προϊόν	Απόδοση (%) ^γ
1	308	CH ₃ O ₂ C	CH_3O_2C	А	20	320a	24
2	308	CH ₃ O ₂ C	CH_3O_2C	Γ	22	320a	39
3	308	C_6H_5	Н	Γ	3	320β	45
4	310	CH ₃ O ₂ C	CH_3O_2C	А	42	-	-
5	310	CH ₃ O ₂ C	CH ₃ O ₂ C	Δ	17	321a	14

Πίνακας 14: Αντιδράσεις Diels-Alder των MOBs 308 και 310 με τα αλκύνια 319.

«Όλες οι αντιδράσεις πραγματοποιήθηκαν μέσω της στάγδην προσθήκης ενός διαλύματος φαινόλης 294 ή 297 (1.22 - 1.29 mmol) σε μεθανόλη (10 mL) σε υπό ανάδευση διάλυμα PhI(OAc)₂ (1.74 mmol) και αλκυνίου **319** (9.08 - 9.36 mmol) σε μεθανόλη (10 mL) σε θερμοκρασία δωματίου (Μέθοδος Α) ή μέσω της στάγδην προσθήκης ενός διαλύματος φαινόλης **294** (1.66 mmol) σε μεθανόλη (10 mL) σε υπό ανάδευση διάλυμα PhI(OAc)₂ (2.16 mmol) σε μεθανόλη (10 mL) σε θερμοκρασία δωματίου μέχρι την πλήρη κατανάλωση (TLC) της φαινόλης 294, απομάκρυνσης του διαλύτη στον περιστροφικό εξατμιστήρα, προσθήκης ενός διαλύματος αλκυνίου 319 (7.03 - 9.79 mmol) σε ξυλόλιο (2 mL) και θέρμανσης του προκύπτοντος εναιωρήματος στους 200 °C σε κλειστό δοκιμαστικό σωλήνα με βαριά τοιχώματα (Μέθοδος Γ) ή μέσω της στάγδην προσθήκης ενός διαλύματος φαινόλης 297 (1.08 mmol) σε μεθανόλη (5 mL) σε υπό ανάδευση διάλυμα PhI(OAc)₂ (1.55 mmol) και αλκυνίου 319 (7.04 mmol) σε μεθανόλη (5 mL) σε θερμοκρασία δωματίου μέχρι την πλήρη κατανάλωση (TLC) της φαινόλης 294 και στη συνέχεια θέρμανση του μίγματος στους 200 °C σε κλειστό δοκιμαστικό σωλήνα με βαριά τοιχώματα (Μέθοδος Δ). ^βΧρόνος που απαιτήθηκε για την πλήρη κατανάλωση (TLC) της φαινόλης 294 ή 297 (Μέθοδος Α) ή του διμερούς 309 ή 312 (Μέθοδος ΓήΔ). ^γΑπόδοση του απομονωμένου προϊόντος ύστερα από flash γρωματογραφία στήλης.

Στο φάσμα ¹Η NMR της ένωσης **320β** τα αρωματικά πρωτόνια δίνουν δύο πολλαπλές κορυφές στα 7.33 – 7.29 (3H) και 7.09 – 7.05 (2H) ppm. Το βινυλικό πρωτόνιο H_α (Εικόνα 23) δίνει μια ευρεία απλή κορυφή στα 5.91 ppm, ενώ το βινυλικό πρωτόνιο H_β δίνει μια διπλή κορυφή στα 6.29 ppm με σταθερά σύζευξης J = 6.4 Hz. Τα σήματα των πρωτονίων των δύο αλλυλο ομάδων διαφοροποιούνται. Τα εσωτερικά βινυλικά πρωτόνια δίνουν δύο πολλαπλές κορυφές στα 5.96 – 5.80 (αλληλεπικαλύπτεται με την κορυφή στα 5.91 ppm) και στα 5.68 – 5.51 ppm, ενώ εξωτερικά δύο πολλαπλές κορυφές στα 5.18 – 5.12 και 5.01 – 4.95 ppm. Τα πρωτόνια των αλλυλικών μεθυλενο ομάδων εμφανίζονται ως διπλές-διπλών κορυφές στα 3.19 (J = 16.4, 5.6 Hz), 3.04 (J= 16.4, 6.7 Hz), 2.67 (J = 14.8, 6.4 Hz) και 2.52 (J = 14.8, 7.4 Hz) ppm. Οι μεθοξυ ομάδες δίνουν δύο απλές κορυφές στα 3.41 και 3.37 ppm, ενώ το εναπομείναν Η_γ δίνει μια διπλή-διπλής κορυφή στα 3.79 με σταθερές σύζευξης J = 6.4 και 2.2 Hz. Στο φάσμα ¹³C NMR το σήμα στα 196.9 ppm αντιστοιχεί στον άνθρακα της κετο ομάδας και το σήμα στα 92.1 ppm αντιστοιχεί στον τετραϋποκατεστημένο άνθρακα που φέρει τις δύο μεθοξυ ομάδες. Οι άνθρακες των μεθοξυ ομάδων δίνουν κορυφές στα 50.9 και 49.8 ppm. Οι δύο αρνητικές κορυφές στο φάσμα DEPT-135 στα 118.0 και 117.2 ppm αντιστοιχούν στους τελικούς sp²-υβριδισμένους άνθρακες των αλλυλο ομάδων, ενώ οι δύο αρνητικές κορυφές στα 38.8 και 32.4 ppm αντιστοιχούν στους άνθρακες των αλλυλικών μεθυλενο ομάδων. Ο τετραϋποκατεστημένος άνθρακας γεφύρωσης δίνει κορυφή στα 60.0 και ο τριυποκατεστημένος στα 46.8 (+) ppm. Οι τρεις τετραϋποκατεστημένοι sp²-υβριδισμένοι άνθρακες εντοπίζονται στα 146.7, 146.2 και 137.7 ppm. Οι εναπομείναντες sp²-υβριδισμένοι άνθρακες φέρουν από ένα πρωτόνιο

και δίνουν κορυφές στα 134.6 (+), 134.3 (+), 131.7 (+), 128.1 (+), 128.0 (+), 127.3 (+) και 125.1 (+) ppm. Η *ορθο*-τοποχημεία υποδεικνύεται από τη σχάση των H_β-H_γ.



Εικόνα 23: Η δικυκλο[2.2.2]οκτα-5,7-διεν-2-όνη 320β.

Στο φάσμα ¹Η NMR της ένωσης **321**α τα βινυλικά πρωτόνια του α,β-ακόρεστου συστήματος δίνουν δύο διπλές κορυφές στα 7.27 και 6.49 ppm με σταθερά σύζευξης J= 16.1 Hz. Τα βινυλικά πρωτόνια της αλλυλο ομάδας δίνουν δύο πολλαπλές κορυφές στα 5.94 – 5.78 (-CH=CH₂) και στα 5.29 – 5.21 (-CH=CH₂) ppm, ενώ τα μεθυλενικά πρωτόνια εμφανίζονται ως δύο διπλές-διπλών κορυφές στα 2.88 (J = 14.8, 6.1 Hz) και 2.65 (J = 14.8, 7.8 Hz) ppm. Το βινυλικό πρωτόνιο H_a (*Εικόνα 24*) δίνει μια πολλαπλή κορυφή στα 6.55 - 6.54 ppm και το πρωτόνιο H_β δίνει μια διπλή στα 4.84 ppm με J =2.2 Hz. Τα πρωτόνια των δύο μεθοξυκαρβονυλο ομάδων, των δύο μεθοξυ ομάδων και της ακετυλο ομάδας δίνουν απλές κορυφές στα 3.84, 3.83, 3.38, 3.33 και 2.37 ppm, αντίστοιχα. Οι άνθρακες των κετο ομάδων του κυκλοεξενονικού δακτυλίου και του α,β-ακόρεστου συστήματος δίνουν κορυφές στα 198.2 και 192.1 ppm, ενώ οι δύο καρβονυλικοί άνθρακες των εστερικών ομάδων δίνουν κορυφές στα 165.5 και 162.7 ppm. Ο κεταλικός άνθρακας δίνει σήμα στα 89.9 ppm. Οι άνθρακες των μεθοξυκαρβονυλο ομάδων δίνουν κορυφές στα 52.8 και 52.5 ppm, των μεθοξυ ομάδων στα 51.1 και 50.8 ppm, ενώ τις ακετυλο ομάδας στα 27.4 ppm. Ο τετραϋποκατεστημένος C1 δίνει κορυφή στα 60.9 ppm και ο τριυποκατεστημένος C4 στα 43.6 ppm. Ο τελικός sp²- και ο sp³-υβριδισμένος άνθρακας της αλλυλο ομάδας δίνουν κορυφές στα 119.9 (-) και 30.7 (-) ppm, αντίστοιχα. Οι τετραϋποκατεστημένοι sp^2 -υβριδισμένοι άνθρακες δίνουν κορυφές στα 145.2, 142.8 και 134.7 ppm, ενώ αυτοί που φέρουν από ένα πρωτόνιο στα 138.1 (+), 135.4 (+), 132.4 (+) και 128.2 (+) ppm



Εικόνα 24: Η δικυκλο[2.2.2]οκτα-5,7-διεν-2-όνη 321α.

2.4 Ενδομοριακές αντιδράσεις Diels-Alder των MOBs

Οι φαινόλες **156**, **294**, **297** και **300** υποβλήθηκαν στην ακολουθία domino οξειδωτική αποαρωματοποίηση/IMDA. Οι αντιδράσεις αυτές πραγματοποιήθηκαν σε διαλύτη 1,2διχλωροαιθάνιο (1,2-DCE) χρησιμοποιώντας PhI(OAc)₂ ως οξειδωτικό και αλλυλική αλκοόλη **322** ως αλκενόλη. Οι ενδιάμεσες MOBs **323α-δ** υφίστανται αντίδραση IMDA δίνοντας τις 4-οξατρικυκλο[4.3.1.0^{3,7}]δεκ-8-εν-2-όνες **324α-δ**.



Σχήμα 68: Domino οξειδωτική αποαρωματοποίηση/IMDA των φαινολών 156, 294, 297 και 300 με αλλυλική αλκοόλη 322.

Σε όλες τις περιπτώσεις σχηματίστηκε ένα και μοναδικό ισομερές αποδεικνύοντας για ακόμη μια φορά την υψηλή τοπο- και στερεοεκλεκτικότητα των αντιδράσεων Diels-Alder των MOBs. Όπως αναφέρθηκε και παραπάνω, η διαμόρφωση που έχουν οξατρικυκλικά προϊόντα **324** μπορεί να θεωρηθεί ως μετα, εξω (μετα, συν ως προς την κετο ομάδα). Όπως φαίνεται στον Πίνακα 15 οι αποδόσεις είναι μέτριες προς χαμηλές με τη φαινόλη **300** να δείχνει την καλύτερη δραστικότητα. Σε όλες τις περιπτώσεις φάνηκε να παραμένει αρχική φαινόλη που δεν καταναλώθηκε. Έτσι, αύξηση των χρόνων αντίδρασης ή χρήση διαλύτη με υψηλότερο σημείο ζέσεως πιθανότατα να οδηγήσουν σε βελτίωση των αποδόσεων. Τα φασματοσκοπικά δεδομένα της οξατρικυκλικής ένωσης **324**α είναι σε συμφωνία με τη βιβλιογραφία.¹⁰⁴

α/α	Φαινόλη	Χρόνος ^{β} (h)	Προϊόν	Απόδοση (%) ^γ
1	156	24	324α	38
2	294	17	324β	19
3	297	48	324γ	27
4	300	15	324δ	39

Πίνακας 15: Domino οξειδωτική αποαρωματοποίηση/IMDA^α των φαινολών 156, 294, 297 και 300 με αλλυλική αλκοόλη 322.

^αΌλες οι αντιδράσεις πραγματοποιήθηκαν μέσω της στάγδην προσθήκης ενός διαλύματος φαινόλης **156**, **294**, **297** ή **300** (1.01 - 2.13 mmol) σε 1,2-διχλωροαιθάνιο (10 mL) σε υπό ανάδευση διάλυμα PhI(OAc)₂ (1.30 - 2.33 mmol) και αλλυλικής αλκοόλης **322** (9.64-17.91 mmol) σε 1,2-διχλωροαιθάνιο (10 mL) και βρασμού του προκύπτοντος διαλύματος. ^βΧρόνος που αφέθηκε η αντίδραση να αναδεύεται σε βρασμό. ^γΑπόδοση του απομονωμένου προϊόντος ύστερα από flash χρωματογραφία στήλης.

Στο φάσμα ¹H NMR της οξατρικυκλικής ένωσης **324δ** τα δύο βινυλικά πρωτόνια της α,β-ακόρεστης πλευρικής αλυσίδας εμφανίζονται ως δύο διπλές κορυφές στα 7.35 και 6.07 ppm με σταθερά σύζευξης J = 15.9 Hz, η οποία υποδεικνύει την *E*-διαμόρφωση. Το βινυλικό πρωτόνιο του κυκλοεξενονικού δακτυλίου δίνει μια ευρεία απλή κορυφή στα 6.39 ppm, ενώ οι κορυφές των βινυλικών πρωτονίων της αλλυλο ομάδας δίνουν δύο πολλαπλές κορυφές στα 5.96 - 5.79 (-CH=CH₂) και 5.21 - 5.15 (-CH=CH₂) ppm. Οι κορυφές της μεθοξυκαρβονυλο και της μεθοξυ ομάδας εντοπίζονται στα 3.79 και 3.53 ppm, αντίστοιχα. Χαρακτηριστικές είναι οι κορυφές των δύο διαστερεοτοπικών μεθυλενικών πρωτονίων που είναι γειτονικά με το οξυγόνο. Εμφανίζονται ως μια διπλή-διπλής στα 4.23 (J = 8.1, 3.3 Hz) και μια διπλή στα 3.85 (J = 8.1 Hz) ppm. Τα άλλα διαστερεοτοπικά μεθυλενικά πρωτόνια Η_α και Η_β δίνουν δύο πολλαπλές κορυφές στα 1.90 - 1.81 και 1.74 - 1.69 ppm, ενώ το πρωτόνιο στον C₇ (γεφύρωσης) δίνει μια διπλή-διπλής στα 3.60 (J = 4.1, 1.9 Hz) ppm. Το ένα από τα δύο μεθυλενικά πρωτόνια της αλλυλο ομάδας εμφανίζεται ως διπλή-διπλής στα 2.45 ppm με J = 14.3 και 7.4 Hz, ενώ η κορυφή του δεύτερου αλληλεπικαλύπτεται με αυτή του H_{γ} . Στο φάσμα ¹³C NMR, τέσσερις είναι οι πλέον χαρακτηριστικές κορυφές: του άνθρακα της κετο ομάδας στα 200.5, του άνθρακα της εστερικής καρβονυλικής ομάδας στα 167.0, του κεταλικού άνθρακα στα 100.6 και του μεθυλενικού άνθρακα που είναι συνδεδεμένος με το οξυγόνο στα 74.4 ppm. Μέσω του φάσματος DEPT-135 εντοπίζονται ο τελικός sp²και ο μεθυλενικός sp³-υβριδισμένος άνθρακας της αλλυλο ομάδας, καθώς και ο μεθυλενικός C₁₀ που φέρει τα H_α και H_β. Οι κορυφές αυτών εμφανίζονται στα 118.9 (-), 36.45 (-) και 35.0 (-) ppm. Οι δύο εναπομείναντες τετραϋποκατεστημένοι άνθρακες μπορούν επίσης να ταυτοποιηθούν εύκολα και εντοπίζονται στα 137.7 και 51.1 ppm. Οι άνθρακες των μεθοξυκαρβονυλο και μεθοξυ ομάδων δίνουν κορυφές στα 51.80 (+) και 51.77 (+) ppm, ενώ οι δύο sp³-υβριδισμένοι άνθρακες που απομένουν στα 42.1 (+) και 36.48 (+) ppm. Οι υπόλοιποι sp²-υβριδισμένοι άνθρακες εμφανίζονται στα 141.8 (+), 138.2 (+), 133.4 (+) και 117.6 (+) ppm.



Εικόνα 25: Η 4-οξατρικυκλο[4.3.1.0^{3,7}]δεκ-8-εν-2-όνη **324δ**.

Αξίζει να σημειωθεί πως παρόλο που οι MOBs **310** και **311** έχουν δύο διενικά συστήματα (Εικόνα 26), σε όλες τις προαναφερθείσες περιπτώσεις αντέδρασαν μόνο μέσω του συστήματος Α. Η μόνιμη *s-cis* διαμόρφωση σε συνδυασμό με τη σταθερότητα των ενδοκυκλικών ολεφινικών προϊόντων που προκύπτουν εξηγεί τη μεγαλύτερη δραστικότητα του ενδοκυκλικού 4π συστήματος Α από το ενδοεξωκυκλικό σύστημα B.^{64γ}



Εικόνα 26: Τα 4π συστήματα των MOBs 310 και 311.

Η ευγενόλη 156 είναι ένα φυσικό προϊόν που εμπεριέχεται σε πλήθος φυτών και έχει βρεθεί πως παρουσιάζει, μεταξύ άλλων, αντιμικροβιακή, αντιοξειδωτική, αντικαρκινική και αντιφλεγμονώδη δράση.¹⁰⁶ Η βανιλίνη 295 είναι επίσης ένα φυσικό προϊόν με ευεργετικές δράσεις και λόγω της ευχάριστης οσμής της βρίσκει εφαρμογή στη γημεία τροφίμων, αρωμάτων και καλλυντικών.¹⁰⁷ Οι αυξημένες απαιτήσεις παραγωγής βανιλίνης σε συνδυασμό με τη μείωση των πηγών πετρελαίου έχουν στρέψει το ενδιαφέρον προς την εύρεση εναλλακτικών τρόπων σύνθεσής της.^{108α} Στη βιβλιογραφία έχουν αναφερθεί διάφοροι τρόποι μετατροπής της ευγενόλης σε βανιλίνη, οι οποίοι περιλαμβάνουν δύο κύρια στάδια: την ισομερείωση της ευγενόλης 156 προς ισοευγενόλη 325 και την οξειδωτική διάσπαση του διπλού δεσμού αυτής προς βανιλίνη 295.¹⁰⁸ Για παράδειγμα, ο Duus και συνεργάτες πραγματοποίησαν τη μετατροπή αυτή με τη βοήθεια μικροκυμάτων και απουσία διαλύτη (Σχήμα 69). Τα δύο επιπλέον στάδια αντιστοιγούν στην προστασία και αποπροστασία της φαινολικής υδροξυλομάδας.^{108β} Η μετατροπή της αλλυλο σε α,β-ακόρεστη καρβονυλική ομάδα (αλλυλική οξείδωση) μπορεί να πραγματοποιηθεί με πλήθος μεθόδων. Το διοξείδιο του σεληνίου (SeO₂) είναι το πιο κοινό αντιδραστήριο που χρησιμοποιείται για την τέτοιο

είδους μετατροπές, ενώ αντιδραστήρια του Cr(VI) ή μετάλλων μετάπτωσης είναι επίσης διαδεδομένα.¹⁰⁹



Σχήμα 69: Σύνθεση βανιλίνης από ευγενόλη με τη χρήση μικροκυμάτων.

Η σχηματιζόμενη α,β-ακόρεστη κετόνη μπορεί να μετατραπεί στον αντίστοιχο εστέρα μέσω οξείδωσης Baeyer-Villiger.¹¹⁰ Οι φαινόλες 294, 297 και 300, εκτός του ενδιαφέροντος που παρουσιάζουν λόγω της θέσης των υποκαταστατών τους και της επίδρασης αυτών στη χημική συμπεριφορά των MOBs 308, 310 και 311, αντίστοιχα, είναι στενά συνδεδεμένες με την ευγενόλη 156 και τη βανιλίνη 295. Στο Σχήμα 70 φαίνονται πιθανοί τρόποι σύνθεσής τους από ευγενόλη 156. Για τους παραπάνω λόγους, επιλέχθηκαν να μελετηθούν οι συγκεκριμένες φαινόλες στην παρούσα διατριβή.



Σχήμα 70: Πιθανές συνθετικές πορείες των φαινολών 294, 297 και 300 από ευγενόλη 156.

3. ΠΕΙΡΑΜΑΤΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

3.1 Συσκευές - Όργανα

Οι διαλύτες που χρησιμοποιήθηκαν είναι εμπορικά διαθέσιμοι. Ο καθαρισμός και η ξήρανσή τους έγινε σύμφωνα τη βιβλιογραφία.¹¹¹ Το υλίδιο **298** και το πμεθοξυστυρόλιο **3140** υπήρχαν διαθέσιμα στο εργαστήριο. Τα υπόλοιπα χημικά αντιδραστήρια για τα οποία δεν περιγράφεται μέθοδος παρασκευής ήταν εμπορικά διαθέσιμα και χρησιμοποιήθηκαν ως είχαν.

Για την επίτευξη των επιθυμητών θερμοκρασιών χρησιμοποιήθηκαν: (α) παγόλουτρο για την ψύξη στους 0 °C, (β) ελαιόλουτρο για τη θέρμανση σε συνθήκες βρασμού και (γ) μπλοκ αλουμινίου για τη θέρμανση στους 200 °C.

Ο έλεγχος της προόδου των αντιδράσεων έγινε με χρωματογραφία λεπτής στιβάδας (thin-layer chromatography, TLC) χρησιμοποιώντας πλακίδια αλουμινίου ή υάλου επιστρωμένα με silica gel 60 F₂₅₄ (0.25 mm) της εταιρίας Merck. Η εμφάνιση των κηλίδων πραγματοποιήθηκε με ακτινοβολία UV (254 nm) ή τη χρήση των κατάλληλων αντιδραστηρίων εμφάνισης (διάλυμα KMnO₄ ή βανιλίνης ή FeCl₃). Ο διαχωρισμός των προϊόντων έγινε με flash χρωματογραφία στήλης χρησιμοποιώντας silica gel 60 (40-63 μm, 230-400 mesh) της εταιρίας Merck ως προσροφητικό υλικό.

Τα φάσματα υπερύθρου (infrared, IR) λήφθηκαν με φασματόμετρο Shimadzu FTIR-8400S με τη μορφή δισκίου (παστίλιας) KBr ή καθαρά (neat) με πλακίδια NaCl. Επιλεγμένα μέγιστα απορρόφησης (\tilde{v}_{max}) εκφράζονται σε κυματάριθμους (cm⁻¹). Τα φάσματα πυρηνικού μαγνητικού συντονισμού (nuclear magnetic resonance, NMR) λήφθηκαν με φασματόμετρο Brucker AMX-250 ή/και Brucker AMX-500. Όλα τα φάσματα NMR μετρήθηκαν στους 25 °C. Οι γημικές μετατοπίσεις (δ) εκφράζονται σε μέρη στο εκατομμύριο (parts per million, ppm) γρησιμοποιώντας το $CDCl_3$ (¹H: 7.26) ppm, ¹³C: 77.16 ppm) ως εσωτερικό πρότυπο. Οι σταθερές σύζευξης (J) εκφράζονται σε Hertz. Οι ακόλουθες συντομεύσεις χρησιμοποιούνται για την περιγραφή της πολλαπλότητας των κορυφών: $s = a \pi \lambda \dot{\eta}$ (singlet), br.s = ευρεία a πλή (broad singlet), d = διπλή (doublet), t = τριπλή (triplet), dd = διπλή-διπλής (doublet of doublets), ddd = διπλή-διπλής-διπλής (doublet of doublets of doublets) και $m = \pi o \lambda \lambda \alpha \pi \lambda \eta$ (multiplet). Τα φάσματα ¹Η NMR παρουσιάζονται ως εξής: δ σε ppm (πολλαπλότητα, J σε Hz, αριθμός πρωτονίων). Στα φάσματα ¹³C οι συμβολισμοί (+) και (-) αναφέρονται στους άνθρακες που δίνουν θετικές και αρνητικές κορυφές στο φάσμα DEPT-135, αντίστοιγα. Οι τετραϋποκατεστημένοι άνθρακες δεν δίνουν κορυφές στο φάσμα DEPT-135 και επομένως δεν φέρουν συμβολισμό.

3.2 Παρασκευή των πρώτων υλών

3.2.1 Παρασκευή των αρχικών ορθο-μεθοξυφαινολών

Παρασκευή της 2,4-διαλλυλο-6-μεθοξυφαινόλης (294) 94

Ένα μίγμα ευγενόλης **156** (5.03 g, 30.63 mmol), αλλυλοβρωμιδίου **292** (7.53 g, 62.24 mmol) και άνυδρου K_2CO_3 (8.55 g, 61.87 mmol) σε ακετόνη (50 mL) βράζεται για 18 ώρες. Το μίγμα της αντίδρασης αραιώνεται με H_2O (50 mL) και εκχυλίζεται με Et_2O (2 x 50 mL). Οι ενωμένες οργανικές στιβάδες πλένονται με υδατικό διάλυμα NaOH (10%, 2 x 50 mL) και ξηραίνονται (MgSO₄). Ο διαλύτης απομακρύνεται στον περιστροφικό εξατμιστήρα και λαμβάνεται κίτρινο λάδι (5.42 g, 87% απόδοση) που ταυτοποιείται ως ο αλλυλαιθέρας της ευγενόλης.

¹**H NMR** (250 MHz, CDCl₃): $\delta = 6.85$ (d, J = 7.9 Hz, 1H), 6.75 – 6.70 (m, 2H), 6.19 – 5.91 (m, 2H), 5.47 – 5.38 (m, 1H), 5.32 – 5.27 (m, 1H), 5.16 – 5.07 (m, 2H), 4.63 – 4.60 (m, 2H), 3.89 (s, 3H), 3.36 (d, J = 6.7 Hz, 2H).

¹³**C NMR** (62.5 MHz, CDCl₃): δ = 149.4, 146.4, 137.7, 133.6, 133.1, 120.4, 117.8, 115.6, 113.7, 112.3, 70.1, 55.9, 39.8.

Βρασμός αυτού για 15 λεπτά δίνει σχεδόν ποσοτικά τη 2,4-διαλλυλο-6-μεθοξυφαινόλη (**294**), η οποία χρησιμοποείται ως έχει.



¹**H NMR** (250 MHz, CDCl₃): $\delta = 6.79$ (s, 1H), 6.76 (s, 1H), 6.30 - 6.08 (m, 2H), 5.96 (br.s, 1H), 5.33 - 5.24 (m, 4H), 3.97 (s, 3H), 3.61 (d, J = 6.3 Hz, 2H), 3.49 (d, J = 6.6 Hz, 2H).

¹³**C NMR** (62.5 MHz, CDCl₃): δ = 146.5, 141.9, 138.2 (+), 137.0 (+), 131.2, 125.9, 122.3 (+), 115.6 (-), 115.5 (-), 109.2 (+), 56.0 (+), 40.2 (-), 34.1 (-).

Παρασκευή της (E)-4-(4-υδροξυ-3-μεθοξυφαινυλο)βουτ-3-εν-2-όνης (296)⁹⁶

Ένα υδατικό διάλυμα NaOH (5%, 50 mL) προστίθεται σε διάλυμα βανιλίνης **295** (5.00 g, 32.86 mmol) σε ακετόνη (50 mL). Το προκύπτον διάλυμα αναδεύεται σε θερμοκρασία δωματίου για 45 ώρες. Η ακετόνη απομακρύνεται στον περιστροφικό εξατμιστήρα. Το υπόλειμμα αραιώνεται με H₂O (50 mL), οξινίζεται με πυκνό HCl και εκχυλίζεται με CH₂Cl₂ (3 x 50 mL). Οι ενωμένες οργανικές στιβάδες πλένονται με άλμη (50 mL), ξηραίνονται (MgSO₄) και ο διαλύτης απομακρύνεται στον περιστροφικό ΕtOAc/εξάνιο (1:2, 150 mL) και δίνει κίτρινο κρυσταλλικό στερεό (5.15 g, 81% απόδοση).



¹**H** NMR (250 MHz, CDCl₃): δ = 7.46 (d, *J* = 16.2 Hz, 1H), 7.10 – 7.06 (m, 2H), 6.94 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.59 (d, *J* = 16.2 Hz, 1H), 6.37 (br.s, 1H), 3.92 (s, 3H), 2.37 (s, 3H).

¹³C NMR (62.5 MHz, CDCl₃): δ = 198.7, 148.4, 147.0, 144.0 (+), 126.8, 124.9 (+), 123.5 (+), 115.0 (+), 109.5 (+), 55.9 (+), 27.2 (+).

Παρασκευή της (E)-4-(3-αλλυλο-4-υδροξυ-5-μεθοξυφαινυλο)βουτ-3-εν-2-όνης (297)⁹⁴

Ένα μίγμα φαινόλης **296** (4.91 g, 25.54 mmol), αλλυλοβρωμιδίου **292** (6.21 g, 51.33 mmol) και άνυδρου K₂CO₃ (7.06 g, 51.09 mmol) σε ακετόνη (50 mL) βράζεται για 16 ώρες. Το μίγμα της αντίδρασης αραιώνεται με H₂O (50 mL) και εκχυλίζεται με Et₂O (3 x 50 mL). Οι ενωμένες οργανικές στιβάδες πλένονται με υδατικό διάλυμα NaOH (10%, 2 x 50 mL) και ξηραίνονται (MgSO₄). Ο διαλύτης απομακρύνεται στον περιστροφικό εξατμιστήρα και λαμβάνεται υποκίτρινο στερεό (5.67 g, 96% απόδοση) που ταυτοποιείται ως ο αλλυλαιθέρας της φαινόλης **296**.

¹**H NMR** (250 MHz, CDCl₃): δ = 7.47 (d, J = 16.2 Hz, 1H), 7.13 – 7.10 (m, 2H), 6.90 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 6.62 (d, J = 16.2 Hz, 1H), 6.18 – 6.02 (m, 1H), 5.48 – 5.41 (m, 1H), 5.36 – 5.32 (m, 1H), 4.67 (d, J = 5.3 Hz, 2H), 3.93 (s, 3H), 2.39 (s, 3H).

¹³**C** NMR (62.5 MHz, CDCl₃): δ = 198.3, 150.4, 149.6, 143.5, 132.7, 127.5, 125.3, 122.8, 118.4, 112.9, 110.1, 69.8, 56.0, 27.3.

Βρασμός αυτού για 10 λεπτά οδηγεί στον σχεδόν ποσοτικό σχηματισμό της (*E*)-4-(3αλλυλο-4-υδροξυ-5-μεθοξυφαινυλο)βουτ-3-εν-2-όνης (**297**), η οποία χρησιμοποιείται ως έχει.



¹**H** NMR (250 MHz, CDCl₃): δ = 7.42 (d, *J* = 16.2 Hz, 1H), 6.95 (s, 1H), 6.92 (s, 1H), 6.60 – 6.53 (m, 2H), 6.05 – 5.89 (m, 2H), 5.12 – 5.04 (m, 2H), 3.86 (s, 3H), 3.39 (d, *J* = 6.6 Hz, 2H), 2.34 (s, 3H).

¹³**C NMR** (62.5 MHz, CDCl₃): δ = 198.6, 146.8, 146.2, 144.3 (+), 136.0 (+), 126.4, 126.0, 124.7 (+), 124.2 (+), 116.0 (-), 107.6 (+), 56.0 (+), 33.6 (-), 27.1 (+).

Παρασκευή του (E)-3-(4-υδροξυ-3-μεθοξυφαινυλο)
ακρυλικού μεθυλεστέρα (299) 97

Ένα διάλυμα βανιλίνης **295** (3.00 g, 19.72 mmol) και του υλιδίου **298** (8.00 g, 23.93 mmol) σε τολουόλιο (50 mL) βράζεται για 18 ώρες. Ο διαλύτης απομακρύνεται στον περιστροφικό εξατμιστήρα, το υπόλειμμα χωρίζεται σε τρία ίσα μέρη και χρωματογραφείται υπό κενό [flash silica gel, εξάνιο/ΕtOAc (6:1)]. Το επιθυμητό προϊόν απομονώνεται ως κίτρινο λάδι (4.09 g, ~100% απόδοση).



¹**H NMR** (250 MHz, CDCl₃): δ = 7.65 (d, *J* = 15.9 Hz, 1H), 7.11 – 7.04 (m, 2H), 6.94 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 6.31 (d, *J* = 15.9 Hz, 1H), 5.98 (br.s, 1H), 3.94 (s, 3H), 3.82 (s, 3H).

¹³C NMR (62.5 MHz, CDCl₃): $\delta = 167.9$, 148.2, 147.0, 145.1 (+), 126.8, 123.0 (+), 114.94 (+), 114.92 (+), 109.6 (+), 55.9 (+), 51.6 (+).

Παρασκευή του (E)-3-(3-αλλυλο-4-υδροξυ-5-μεθοξυφαινυλο) ακρυλικού μεθυλεστέρα (300)⁹⁴

Ένα μίγμα φαινόλης **299** (4.02 g, 19.31 mmol), αλλυλοβρωμιδίου **292** (4.71 g, 38.93 mmol) και K₂CO₃ (5.37 g, 38.86 mmol) σε ακετόνη (50 mL) βράζεται για 16 ώρες. Το μίγμα της αντίδρασης αραιώνεται με H₂O (50 mL) και εκχυλίζεται με Et₂O (3 x 50 mL). Οι ενωμένες οργανικές στιβάδες πλένονται με υδατικό διάλυμα NaOH (10%, 2 x 50 mL) και ξηραίνονται (MgSO₄). Ο διαλύτης απομακρύνεται στον περιστροφικό εξατμιστήρα και λαμβάνεται υποκίτρινο στερεό (4.71 g, 98% απόδοση) το οποίο ταυτοποιείται ως ο αλλυλαιθέρας της φαινόλης **299**.

¹**H NMR** (250 MHz, CDCl₃): δ = 7.64 (d, *J* = 15.9 Hz, 1H), 7.10 – 7.07 (m, 2H), 6.88 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 6.32 (d, *J* = 15.9 Hz, 1H), 6.17 – 6.01 (m, 1H), 5.47 – 5.39 (m, 1H), 5.35 – 5.30 (m, 1H), 4.66 (d, *J* = 5.3 Hz, 2H), 3.92 (s, 3H), 3.81 (s, 3H).

¹³**C NMR** (62.5 MHz, CDCl₃): δ = 167.6, 150.1, 149.5, 144.8 (+), 132.8 (+), 127.5 (+), 122.4 (+), 118.3 (-), 115.5 (+), 112.9 (+), 110.1 (+), 69.7 (-), 55.9 (+), 51.6 (+).

Βρασμός αυτού για 25 λεπτά οδηγεί στον σχεδόν ποσοτικό σχηματισμό του (E)-3-(3αλλυλο-4-υδροξυ-5-μεθοξυφαινυλο)ακρυλικού μεθυλεστέρα (**300**), ο οποίος χρησιμοποιείται ως έχει.



¹**H** NMR (250 MHz, CDCl₃): δ = 7.63 (d, J = 15.9 Hz, 1H), 6.99 (s, 1H), 6.95 (s, 1H), 6.31 (d, J = 15.9 Hz, 1H), 6.09 – 5.93 (m, 2H), 5.16 – 5.09 (m, 2H), 3.94 (s, 3H), 3.82 (s, 3H), 3.43 (d, J = 6.5 Hz, 2H).

¹³**C NMR** (62.5 MHz, CDCl₃): δ = 167.7, 146.6, 145.8, 145.2 (+), 136.0 (+), 126.2, 123.8 (+), 116.0 (-), 115.0 (+), 107.5 (+), 56.1 (+), 51.6 (+), 33.6 (-).

3.2.2 Παρασκευή του διακετοξυιωδοβενζολίου (301)⁹⁹

Ένα διάλυμα υπεροξειδίου του υδρογόνου (30%) (70 mL) και οξικού ανυδρίτη (300 mL) αναδεύεται για 4 ώρες στους 43 - 44 °C. Στη συνέχεια προστίθεται ιωδοβενζόλιο (50 g, 0.24 mol) και το προκύπτον διάλυμα αφήνεται σε ηρεμία όλο το βράδυ. Οι λευκοί κρύσταλλοι διηθούνται. Το διήθημα αραιώνεται με νερό (έως 1 L) και το λευκό ίζημα που καταβυθίζεται, διηθείται. Οι κρύσταλλοι και το ίζημα ξηραίνονται παρουσία KOH και CaCl₂ σε ξηραντήρα κενού και ταυτοποιούνται ως διακετοξυιωδοβενζόλιο (**301**).



3.2.3 Παρασκευή του φαινυλοθειοαιθυλενίου $(305)^{102}$

Ένα διάλυμα θειοφαινόλης **302** (22.00 g, 0.20 mol) σε EtONa [διάλυση Na (4.60 g, 0.20 g-atom) σε EtOH (80 mL)] προστίθεται αργά σε διάλυμα 1,2-διβρωμοαιθανίου **303** (54.20 g, 0.29 mol) σε EtOH (10 mL) στους 25 °C. Η θερμοκρασία διατηρείται στους 25 - 30 °C καθ' όλη τη διάρκεια της προσθήκης ψύχοντας με παγωμένο νερό. Το μίγμα της αντίδρασης αναδεύεται για 1 ώρα και ένα διάλυμα EtONa [διάλυση Na (8.00 g, 0.35 g-atom) σε EtOH (160 mL)] προστίθεται στάγδην. Το προκύπτον μίγμα βράζεται για 18 ώρες και ο διαλύτης απομακρύνεται στον περιστροφικό εξατμιστήρα. Το υπόλειμμα κατεργάζεται με H₂O (100 mL) και εκχυλίζεται με Et₂O (200 mL). Η οργανική στιβάδα πλένεται με άλμη (2 x 100 mL) και ζηραίνεται (MgSO₄). Ο διαλύτης απομακρύνεται στο υπόλειμμα αποστάζεται υπό κενό (bulb-to-bulb, θερμοκρασία λαδιού 150-160 °C). Το φαινυλοθειοαιθυλένιο (**305**) απομονώνεται ως άχρωμο λάδι (11.81 g, 43% απόδοση).



¹**H NMR** (250 MHz, CDCl₃): δ = 7.48 - 7.29 (m, 5H), 6.62 (dd, *J* = 16.7, 9.6 Hz, 1H), 5.45 - 5.39 (m, 2H).

¹³C NMR (62.5 MHz, CDCl₃): δ = 134.3, 132.0 (+), 130.6 (+), 129.2 (+), 127.2 (+), 115.5 (-).

3.2.4 Παρασκευή των διμερών από τις αντίστοιχες ορθο-μεθοξυφαινόλες

Γενική Μέθοδος

Ένα διάλυμα της *ορθο*-μεθοξυφαινόλης **156**, **294**, **297** ή **300** (1.08 - 2.01 mmol) σε MeOH (10 mL) προστίθεται στάγδην σε υπό ανάδευση διάλυμα PhI(OAc)₂ (1.40 - 2.61 mmol) σε MeOH (10 mL). Το προκύπτον διάλυμα αναδεύεται σε θερμοκρασία

δωματίου για 1 - 18 ώρες. Ο διαλύτης απομακρύνεται στον περιστροφικό εξατμιστήρα και το υπόλειμμα χρωματογραφείται (flash silica gel, CH₂Cl₂/EtOAc).

Η (1*R*,4*R*,4*aR*,8*aS*)-3,8*a*-διαλλυλο-5,5,9,9-τετραμεθοζυ-1,4*a*,5,8*a*-τετραϋδρο-1,4αιθανοφθαλενο-6,10(4H)-διόνη (307) παρασκευάζεται (0.36 g, 92% απόδοση) σύμφωνα με την ανωτέρω γενική μέθοδο χρησιμοποιώντας ευγενόλη 156 (0.33 g, 2.01 mmol) και PhI(OAc)₂ (0.84 g, 2.61 mmol). Το προκύπτον διάλυμα αναδεύεται σε θερμοκρασία δωματίου για 18 ώρες.



¹**H** NMR (250 MHz, CDCl₃): $\delta = 6.29$ (d, J = 10.3 Hz, 1H), 6.00 – 5.83 (m, 1H), 5.96 (d, J = 10.3 Hz, 1H), 5.75 - 5.58 (m, 1H), 5.46 – 5.42 (m, 1H), 5.19 – 5.03 (m, 4H), 3.40 (s, 3H), 3.39 (s, 3H), 3.30 (s, 3H), 3.06 (s, 3H), 3.02 (d, J = 6.7 Hz, 1H), 2.90 - 2.85 (m, 2H), 2.80 – 2.78 (m, 2H), 2.56 (dd, J =14.0, 7.6 Hz, 1H), 2.33 (dd, J = 14.0, 7.2 Hz, 1H).

¹³**C NMR** (62.5 MHz, CDCl₃): δ = 201.7, 193.4, 149.8 (+), 146.3, 133.6 (+), 132.6 (+), 127.0 (+), 121.3 (+), 119.5 (-), 117.8 (-), 98.4, 94.7, 56.8 (+), 50.4 (+), 50.2 (+), 49.9 (+), 48.8 (+), 47.7, 45.5 (+), 44.9 (+), 43.8 (-), 39.0 (-).

Η (1*R*,4*R*,4*aR*,8*aR*)-1,3,7,8*a*-τετρααλλυλο-5,5,9,9-τετραμεθοζυ-1,4*a*,5,8*a*τετραϋδρο-1,4-αιθανοναφθαλενο-6,10(4H)-διόνη (309) παρασκευάζεται (0.18 g, 38% απόδοση) σύμφωνα με την ανωτέρω γενική μέθοδο χρησιμοποιώντας τη φαινόλη 294 (0.41 g, 2.00 mmol) και PhI(OAc)₂ (0.84 g, 2.61 mmol). Το προκύπτον διάλυμα αναδεύεται σε θερμοκρασία δωματίου για 2 ώρες. Το προϊόν ανακρυσταλλώνεται από EtOAc/εξάνιο.



¹**H** NMR (250 MHz, CDCl₃): $\delta = 6.10$ (s, 1H), 5.93 – 5.57 (m, 4H), 5.22 – 5.21 (m, 1H), 5.12 – 5.02 (m, 8H), 3.41 (s, 3H), 3.38 (s, 3H), 3.28 (s, 3H), 3.03 – 2.97 (m, 1H), 2.99 (s, 3H), 2.93 – 2.86 (m, 4H), 2.81 – 2.79 (m, 2H), 2.55 (dd, J = 14.1, 7.1 Hz, 1H), 2.23 – 2.04 (m, 2H).

¹³**C NMR** (62.5 MHz, CDCl₃): δ = 202.7, 193.1, 145.4, 145.2 (+), 137.5, 135.0 (+), 134.9 (+), 134.6 (+), 133.7 (+), 123.9 (+), 118.0 (-), 117.7 (-), 117.4 (-), 117.1 (-), 98.5, 93.8,

61.6, 50.3 (+), 50.1 (+), 50.0 (+), 49.7, 48.9 (+), 44.1 (+), 44.0 (+), 41.1 (-), 39.1 (-), 33.9 (-), 31.4 (-).

Η (1R,4R,4aR,8aR)-1,7-διαλλυλο-5,5,9,9-τετραμεθοζυ-3,8α-δις((E)-3-οζοβουτ-1εν-1-υλο)-1,4α,5,8α-τεράυδρο-1,4-αιθανοφθανελενο-6,10(4H)-διόνη (312) παρασκευάζεται (0.17 g, 61% απόδοση) σύμφωνα με την ανωτέρω γενική μέθοδο χρησιμοποιώντας τη φαινόλη 297 (0.25 g, 1.08 mmol) και PhI(OAc)₂ (0.84 g, 2.61 mmol). Το προκύπτον διάλυμα αναδεύεται σε θερμοκρασία δωματίου για 1 ώρα.



Η $(1R,4R,4\alpha R,8\alpha R)$ -1,7-διαλλυλο-5,5,9,9-τετραμεθοξυ-3,8α-δις((E)-3-οξοβουτ-1εν-1-υλο)-1,4α,5,8α-τετραΰδρο-1,4-αιθανοφθανελενο-6,10(4H)-διόνη (312) παρασκευάζεται (0.17 g, 61% απόδοση) σύμφωνα με την ανωτέρω γενική μέθοδο χρησιμοποιώντας τη φαινόλη 300 (0.25 g, 1.08 mmol) και PhI(OAc)₂ (0.84 g, 2.61 mmol). Το προκύπτον αναδεύεται σε θερμοκρασία δωματίου για 1 ώρα.



3.3 Διμοριακές αντιδράσεις Diels-Alder των MOBs

Γενική Μέθοδος A: Ένα διάλυμα φαινόλης **156**, **294**, **297** ή **300** (0.49 - 2.50 mmol) σε μεθανόλη (5 - 10 mL) προστίθεται στάγδην σε υπό ανάδευση διάλυμα PhI(OAc)₂ (0.67 - 2.83 mmol) και αλκενίου **314** (1.52 - 22.40 mmol) ή αλκυνίου **319** (9.08 – 9.36 mmol) σε μεθανόλη (5-10 mL). Το προκύπτον διάλυμα αναδεύεται σε θερμοκρασία δωματίου για 3 – 72 ώρες. Ο διαλύτης απομακρύνεται στον περιστροφικό εξατμιστήρα και το υπόλειμμα χρωματογραφείται (flash silica gel, CH₂Cl₂/EtOAc).

Γενική Μέθοδος Β: Ένα διάλυμα φαινόλης **156** (2.01 – 2.07 mmol) σε μεθανόλη (10 mL) προστίθεται στάγδην σε υπό ανάδευση διάλυμα PhI(OAc)₂ (2.64 - 2.67 mmol) και αλκενίου **314** (11.99 - 15.57 mmol) σε μεθανόλη (5-10 mL) σε θερμοκρασία δωματίου. Το προκύπτον διάλυμα βράζεται για 17 – 24 ώρες. Ο διαλύτης απομακρύνεται στον περιστροφικό εξατμιστήρα και το υπόλειμμα χρωματογραφείται (flash silica gel, CH₂Cl₂/EtOAc).

Γενική Μέθοδος Γ: Ένα διάλυμα φαινόλης 294, 297 ή 300 (1.24 - 2.69 mmol) σε μεθανόλη (10 mL) προστίθεται στάγδην σε υπό ανάδευση διάλυμα PhI(OAc)₂ (0.67 - 2.83 mmol) σε μεθανόλη (10 mL). Το προκύπτον διάλυμα αναδεύεται σε θερμοκρασία δωματίου για 1 – 20 ώρες. Ο διαλύτης απομακρύνεται στον περιστροφικό εξατμιστήρα και στο υπόλειμμα προστίθεται ένα διάλυμα αλκενίου 314 (1.52 - 22.40 mmol) ή αλκυνίου 319 (7.03 – 9.79 mmol) σε ξυλόλιο (2 mL). Το προκύπτον εναιώρημα θερμαίνεται στους 200 °C για 15 λεπτά – 22 ώρες σε κλειστό δοκιμαστικό σωλήνα με βαριά τοιχώματα. Το μίγμα της αντίδρασης χρωματογραφείται (flash silica gel, CH₂Cl₂/EtOAc).

Γενική Μέθοδος Δ: Ένα διάλυμα φαινόλης 294, 297 ή 300 (0.49 - 1.22 mmol) σε μεθανόλη (3 - 5 mL) προστίθεται στάγδην σε υπό ανάδευση διάλυμα PhI(OAc)₂ (0.62 - 1.65 mmol) και αλκενίου 314 (3.65 - 16.04 mmol) ή αλκυνίου 319 (7.04 mmol) σε μεθανόλη (3 - 5 mL). Το προκύπτον διάλυμα αναδεύεται σε θερμοκρασία δωματίου για 1 – 24 ώρες και στη συνέχεια στους 200 °C για 15 λεπτά – 18 ώρες σε κλειστό δοκιμαστικό σωλήνα με βαριά τοιχώματα. Ο διαλύτης απομακρύνεται στον περιστροφικό εξατμιστήρα και το υπόλειμμα χρωματογραφείται (flash silica gel, CH₂Cl₂/EtOAc).

3.3.1 Αντιδράσεις Diels-Alder των MOBs με αλκένια

3.3.1.1 Αντιδράσεις Diels-Alder της MOB 306 με τα αλκένια 314

Η (1*R*,4*R*,7*R*)-5-αλλυλο-3,3-διμεθοξυ-7-φαινυλοδικυκλο[2.2.2]οκτ-5-εν-2-όνη (315α) παρασκευάζεται (0.13 g, 21% απόδοση) μέσω της ανωτέρω γενικής μεθόδου Β. Ένα διάλυμα ευγενόλης 156 (0.34 g, 2.07 mmol) σε MeOH (10 mL) προστίθεται στάγδην σε διάλυμα PhI(OAc)₂ (0.86 g, 2.67 mmol) και στυρολίου 314α (1.59 g, 15.27 mmol) σε MeOH (10 mL). Το προκύπτον διάλυμα αναδεύεται σε θερμοκρασία δωματίου για 18 ώρες και στη συνέχεια βράζεται για 24 ώρες.



¹**H** NMR (250 MHz, CDCl₃): $\delta = 7.33 - 7.23$ (m, 3H), 7.20 – 7.17 (m, 2H), 6.01 – 5.85 (m, 1H), 5.79 (d, J = 6.2 Hz, 1H), 5.27 – 5.17 (m, 2H), 3.42 – 3.38 (m, 7H), 3.20 (dd, J = 6.2, 1.2 Hz, 1H), 3.12 – 3.00 (m, 3H), 2.58 – 2.48 (m, 1H), 1.55 (ddd, J = 13.2, 6.7, 2.5 Hz, 1H).

¹³**C NMR** (62.5 MHz, CDCl₃): δ = 201.8, 147.5, 144.4, 134.3 (+), 128.5 (+), 127.5 (+), 126.6 (+), 117.9 (+), 117.5 (-), 94.1, 54.8 (+), 50.5 (+), 49.9 (+), 43.0 (+), 39.86 (+), 39.85 (-), 30.2 (-).

Η (1*R*,4*R*,7*R*)-5-αλλυλο-3,3-διμεθοξυ-7-(π-τολουολο)δικυκλο[2.2.2]οκτ-5-εν-2-όνη (315β) παρασκευάζεται (0.39 g, 62% απόδοση) μέσω της ανωτέρω γενικής μεθόδου Β. Ένα διάλυμα ευγενόλης 156 (0.33 g, 2.01 mmol) σε MeOH (10 mL) προστίθεται στάγδην σε διάλυμα PhI(OAc)₂ (0.86 g, 2.67 mmol) και π-μεθυλοστυρολίου 314β (1.68 g, 14.22 mmol) σε MeOH (10 mL). Το προκύπτον διάλυμα αναδεύεται σε θερμοκρασία δωματίου για 48 ώρες και στη συνέχεια βράζεται για 20 ώρες. Το προϊόν ανακρυσταλλώνεται από EtOH.



¹**H NMR** (250 MHz, CDCl₃): δ = 7.12 και 7.07 (AA'BB' σύστημα, 4H), 6.01 – 5.85 (m, 1H), 5.79 (d, *J* = 6.4 Hz, 1H), 5.28 – 5.17 (m, 2H), 3.42 – 3.35 (m, 7H), 3.19 (dd, *J* = 6.4, 1.6 Hz, 1H), 3.12 – 3.07 (m, 3H), 2.57 -2.47 (m, 1H), 2.35 (s, 3H), 1.54 (ddd, *J* = 13.2, 6.7, 2.6 Hz, 1H).

¹³**C NMR** (62.5 MHz, CDCl₃): δ = 201.9, 147.4, 141.4, 136.2, 134.4 (+), 129.2 (+), 127.4 (+), 117.9 (+), 117.5 (-), 94.2, 55.0 (+), 50.5 (+), 49.9 (+), 43.0 (+), 39.9 (-), 39.5 (+), 30.2 (-), 21.0 (+).

Η (1*R*,4*R*,4*aR*,9*aS*)-2-αλλυλο-11,11-διμεθοξυ-4,4*a*,9,9*a*-τετραϋδρο-1H-1,4αιθανοφλουορεν-10-όνη (315γ) παρασκευάζεται (0.10 g, 21% απόδοση) μέσω της ανωτέρω γενικής μεθόδου Α. Ένα διάλυμα ευγενόλης 156 (0.25 g, 1.52 mmol) σε MeOH (10 mL) προστίθεται στάγδην σε διάλυμα PhI(OAc)₂ (0.58 g, 1.80 mmol) και ινδενίου 314γ (0.70 g, 6.03 mmol) σε MeOH (10 mL). Το προκύπτον διάλυμα αναδεύεται σε θερμοκρασία δωματίου για 72 ώρες.



¹**H** NMR (250 MHz, CDCl₃): $\delta = 7.17 - 7.14$ (m, 4H), 5.77 - 5.61 (m, 1H), 5.46 (d, J = 5.9 Hz, 1H), 5.10 - 5.05 (m, 2H), 3.90 - 3.78 (m, 2H), 3.42 (s, 3H), 3.39 (s, 3H), 3.22 - 3.14 (m, 3H), 3.01 - 2.82 (m, 2H), 2.72 - 2.60 (m, 1H).

¹³**C NMR** (62.5 MHz, CDCl₃): δ = 203.2, 144.5, 144.1, 142.8, 134.6 (+), 127.1 (+), 126.6 (+), 124.2 (+), 124.1 (+), 119.2 (+), 117.3 (-), 94.7, 53.6 (+), 50.6 (+), 49.8 (+), 47.7 (+), 47.6 (+), 41.5 (-), 37.0 (-), 34.9 (+).

Η (6βS,7R,10R,10aR)-8-αλλυλο-12,12-διμεθοξυ-6β,7,10,10α-τετραϋδρο-7,10αιθανοφλουαρανθεν-11-όνη (315δ) παρασκευάζεται (0.27 g, 31% απόδοση) μέσω της ανωτέρω γενικής μεθόδου Α. Ένα διάλυμα ευγενόλης 156 (0.41 g, 2.50 mmol) σε MeOH (10 mL) προστίθεται στάγδην σε διάλυμα PhI(OAc)₂ (0.91 g, 2.83 mmol) και ακεναφθυλενίου 314δ (1.54 g, 10.12 mmol) σε MeOH (10 mL). Το προκύπτον διάλυμα αναδεύεται σε θερμοκρασία δωματίου για 22 ώρες.



¹**H** NMR (250 MHz, CDCl₃): δ = 7.65 – 7.61 (m, 2H), 7.52 – 7.45 (m, 2H), 7.32 – 7.26 (m, 2H), 5.27 – 5.24 (m, 1H), 5.17 – 5.01 (m, 1H), 4.86 – 4.74 (m, 2H), 4.26 (dd, *J* = 7.3, 3.0 Hz, 1H), 4.14 (dd, *J* = 7.3, 2.2 Hz, 1H), 3.59 (dd, *J* = 6.5, 2.9 Hz, 1H), 3.46 (s, 3H), 3.53 (dd, *J* = 3.0, 2.1 Hz, 1H), 3.46 (s, 3H), 2.57 (dd, *J* = 16.1, 6.9 Hz, 1H), 2.42 (dd, *J* = 16.1, 6.6 Hz, 1H).

¹³**C NMR** (62.5 MHz, CDCl₃): δ = 202.7, 145.2, 144.8, 144.6, 140.9, 134.5 (+), 131.1, 128.0 (+), 127.7 (+), 123.2 (+), 122.9 (+), 119.1 (+), 119.0 (+), 117.8 (+), 116.9 (-), 94.8, 53.5 (+), 50.6 (+), 50.1 (+), 47.2 (+), 45.4 (+), 43.3 (+), 40.5 (-).

Η (1*R*,4*R*,7*R*)-7-ακετυλο-5-αλλυλο-3,3-διμεθοξυδικυκλο[2.2.2]οκτ-5-εν-2-όνη (315ε) παρασκευάζεται (0.41 g, 77% απόδοση) μέσω της ανωτέρω γενικής μεθόδου Α. Ένα διάλυμα ευγενόλης 156 (0.33 g, 2.01 mmol) σε MeOH (10 mL) προστίθεται στάγδην σε διάλυμα PhI(OAc)₂ (0.71 g, 2.20 mmol) και μεθυλοβινυλοκετόνης 314ε (0.65 g, 9.27 mmol) σε MeOH (10 mL). Το προκύπτον διάλυμα αναδεύεται σε θερμοκρασία δωματίου για 20 ώρες.



¹**H NMR** (250 MHz, CDCl₃): $\delta = 5.78 - 5.61$ (m, 2H), 5.10 - 5.03 (m, 2H), 3.35 - 3.26 (m, 7H), 3.01 - 2.85 (m, 4H), 2.16 - 2.02 (m, 4H), 1.62 (ddd, J = 12.8, 6.2, 2.6, 1H).

¹³**C** NMR (62.5 MHz, CDCl₃): δ = 205.8, 201.2, 147.4, 134.2 (+), 117.43 (+), 117.41 (-), 94.2, 50.4 (+), 49.7 (+), 49.4 (+), 47.1 (+), 42.1 (+), 39.5 (-), 28.2 (+), 23.1 (-).

Ο (1*R*,2*R*,4*R*)-5-αλλυλο-8,8-διμεθοξυ-7-οξοδικυκλο[2.2.2]οκτ-5-εν-2-καρβοξυλικός μεθυλεστέρας (315στ) παρασκευάζεται (0.29 g, 50% απόδοση) μέσω της ανωτέρω γενικής μεθόδου Α. Ένα διάλυμα ευγενόλης 156 (0.34 g, 2.07 mmol) σε MeOH (10 mL) προστίθεται στάγδην σε διάλυμα PhI(OAc)₂ (0.86 g, 2.67 mmol) και ακρυλικού μεθυλεστέρα 314στ (1.34 g, 15.57 mmol) σε MeOH (10 mL). Το προκύπτον διάλυμα αναδεύεται σε θερμοκρασία δωματίου για 22 ώρες.



¹**H** NMR (250 MHz, CDCl₃): $\delta = 5.83 - 5.68$ (m, 2H), 5.14 - 5.06 (m, 2H), 3.64 (s, 3H), 3.41 (dd, J = 6.4, 1.6 Hz, 1H), 3.30 (s, 3H), 3.27 (s, 3H), 3.04 - 2.83 (m, 4H), 2.23 - 2.13 (m, 1H), 1.68 (ddd, J = 13.2, 5.9, 2.9 Hz, 1H).

¹³**C NMR** (62.5 MHz, CDCl₃): δ = 200.9, 173.4, 147.8, 134.3 (+), 117.7 (+), 117.4 (-), 94.0, 52.1 (+), 50.5 (+), 49.9 (+), 49.7 (+), 42.0 (+), 39.6 (-), 39.1 (+), 24.3 (-).

Ο (1*R*,2*R*,4*R*)-5-αλλυλο-8,8-διμεθοξυ-2-μεθυλο-7-οξοδικυκλο[2.2.2]οκτ-5-εν-2καρβοξυλικός μεθυλεστέρας (315ζ) παρασκευάζεται (0.39 g, 66% απόδοση) μέσω της ανωτέρω γενικής μεθόδου Α. Ένα διάλυμα ευγενόλης 156 (0.33 g, 2.01 mmol) σε MeOH (10 mL) προστίθεται στάγδην σε διάλυμα PhI(OAc)₂ (0.85 g, 2.64 mmol) και μεθακρυλικού μεθυλεστέρα 314ζ (1.20 g, 11.99 mmol) σε MeOH (10 mL). Το προκύπτον διάλυμα αναδεύεται σε θερμοκρασία δωματίου για 17 ώρες.



¹**H** NMR (250 MHz, CDCl₃): $\delta = 5.79 - 5.63$ (m, 2H), 5.11 - 5.04 (m, 2H), 3.63 (s, 3H), 3.30 (s, 3H), 3.29 (s, 3H), 3.27 - 3.25 (m, 1H), 2.92 - 2.86 (m, 3H), 2.24 (dd, J = 13.8, 3.6 Hz, 1H), 1.75 (dd, J = 13.8, 2.4 Hz, 1H), 1.26 (s, 3H).

¹³**C NMR** (62.5 MHz, CDCl₃): δ = 202.4, 176.2, 147.2, 134.3 (+), 119.7 (+), 117.3 (-), 94.3, 56.3 (+), 52.3 (+), 50.5 (+), 49.4 (+), 46.8, 42.2 (+), 39.5 (-), 31.5 (-), 25.3 (+).

3.3.1.2 Αντιδράσεις Diels-Alder της MOB 308 με τα αλκένια 314

Η (1*R*,4*R*,7*S*)-1,5-διαλλυλο-3,3-διμεθοξυ-7-φαινυλοδικυκλο[2.2.2]οκτ-5-εν-2-όνη (316a) παρασκευάζεται μέσω των ανωτέρω γενικών μεθόδων A (0.18 g, 44% απόδοση) και Γ (0.13 g, 63% απόδοση). Μέθοδος A: Ένα διάλυμα φαινόλης 294 (0.25 g, 1.22 mmol) σε MeOH (10 mL) προστίθεται στάγδην σε διάλυμα PhI(OAc)₂ (0.53 g, 1.65 mmol) και στυρολίου 314α (1.01 g, 9.70 mmol) σε MeOH (10 mL). Το προκύπτον διάλυμα αναδεύεται σε θερμοκρασία δωματίου για 18 ώρες. Μέθοδος Γ: Ένα διάλυμα φαινόλης 294 (0.41 g, 2.00 mmol) σε MeOH (10 mL) προστίθεται στάγδην σε διάλυμα PhI(OAc)₂ (0.84 g, 2.61 mmol) σε MeOH (10 mL). Μετά την εξάτμιση του διαλύτη, στο υπόλειμμα προστίθεται ένα διάλυμα στυρολίου 314α (1.00 g, 9.62 mmol) σε ξυλόλιο (2 mL) και το προκύπτον εναιώρημα θερμαίνεται στους 200 °C για 20 ώρες. Το προϊόν ανακρυσταλλώνεται από EtOAc/εξάνιο.



IR (KBr): $\tilde{v} = 2943$ cm⁻¹, 1728, 1136, 1082, 1057, 1030, 997, 924, 914, 758.

¹**H** NMR (250 MHz, CDCl₃): $\delta = 7.28 - 7.25$ (m, 3H), 7.15 - 7.12 (m, 2H), 6.04 - 5.88 (m, 1H), 5.80 - 5.66 (m, 1H), 5.62 (br.s, 1H), 5.29 - 5.18 (m, 2H), 4.94 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 4.81 (d, J = 17.1 Hz, 1H), 3.42 (s, 3H), 3.40 (s, 3H), 3.22 - 3.01 (m, 4H), 2.65 - 2.55 (m, 1H), 2.31 (dd, J = 14.2, 6.0 Hz, 1H),

1.83 (dd, *J* = 14.2, 7.9 Hz, 1H), 1.57 (ddd, *J* = 13.2, 6.7, 2.5 Hz, 1H).

¹³**C NMR** (62.5 MHz, CDCl₃): δ = 202.6, 146.3, 143.3, 134.7 (+), 134.3 (+), 128.8 (+), 128.3 (+), 126.8 (+), 121.1 (+), 117.7 (-), 117.5 (-), 94.3, 55.7, 50.6 (+), 49.7 (+), 45.0 (+), 42.4 (+), 40.1 (-), 34.6 (-), 33.5 (-).

Η (1*R*,4*R*,7*S*)-1,5-διαλλυλο-3,3-διμεθοξυ-7-(π-τολουολο)δικυκλο[2.2.2]οκτ-5-εν-2όνη (316β) παρασκευάζεται μέσω των ανωτέρω γενικών μεθόδων A (0.26 g, 61% απόδοση) και Γ (0.53 g, 91% απόδοση). *Μέθοδος A:* Ένα διάλυμα φαινόλης 294 (0.25 g, 1.22 mmol) σε MeOH (10 mL) προστίθεται στάγδην σε διάλυμα PhI(OAc)₂ (0.55 g, 1.65 mmol) και π-μεθυλοστυρολίου 314β (1.00 g, 8.46 mmol) σε MeOH (10 mL). Το προκύπτον διάλυμα αναδεύεται σε θερμοκρασία δωματίου για 18 ώρες. *Μέθοδος Γ*: Ένα διάλυμα φαινόλης 294 (0.34 g, 1.66 mmol) σε MeOH (10 mL) προστίθεται στάγδην σε διάλυμα PhI(OAc)₂ (0.70 g, 2.17 mmol) σε MeOH (10 mL). Μετά την εξάτμιση του διαλύτη, στο υπόλειμμα προστίθεται ένα διάλυμα π-μεθυλοστυρολίου 314β (1.00 g, 8.46 mmol) σε ξυλόλιο (2 mL) και το προκύπτον εναιώρημα θερμαίνεται στους 200 °C για 18 ώρες. Το προϊόν ανακρυσταλλώνεται από EtOAc/εξάνιο.



IR (KBr): $\tilde{v} = 2976 \text{ cm}^{-1}$, 2943, 2895, 1728, 1516, 1456, 1429, 1057, 914, 816.

¹**H** NMR (250 MHz, CDCl₃): δ = 7.09 και 7.02 (AA'BB' σύστημα, 4H), 6.04 - 5.88 (m, 1H), 5.82 - 5.66 (m, 1H), 5.62 (br.s, 1H), 5.30 - 5.18 (m, 2H), 4.95 (d, *J* = 9.4 Hz, 1H), 4.84 (d, *J* = 17.1 Hz, 1H), 3.42 (s, 3H), 3.40 (s, 3H), 3.22 - 2.98 (m, 4H), 2.64 - 2.53 (m, 1H), 2.35 (s, 3H), 2.35

-2.28 (m, 1H), 1.83 (dd, J = 14.3, 8.0 Hz, 1H), 1.55 (ddd, J = 13.3, 6.7, 2.7 Hz, 1H).

¹³**C** NMR (62.5 MHz, CDCl₃): $\delta = 202.7$, 146.1, 140.2, 136.4, 134.8 (+), 134.3 (+), 129.0 (+), 128.7 (+), 121.1 (+), 117.6 (-), 117.5 (-), 94.3, 55.7, 50.6 (+), 49.7 (+), 44.7 (+), 42.4 (+), 40.1 (-), 34.6 (-), 33.5 (-), 21.0 (+).

Η (1*R*,4*R*,4*aS*,9*aS*)-2,4-διαλλυλο-11,11-διμεθοξυ-4,4*a*,9,9*a*-τεραΰδρο-1H-1,4αιθανοφλουορεν-10-όνη (316γ) παρασκευάζεται μέσω των ανωτέρω γενικών μεθόδων Α (0.04 g, 9% απόδοση) και Γ (0.21 g, 36% απόδοση). *Μέθοδος Α*: Ένα διάλυμα φαινόλης 294 (0.25 g, 1.22 mmol) σε MeOH (10 mL) προστίθεται στάγδην σε διάλυμα PhI(OAc)₂ (0.54 g, 1.67 mmol) και ινδενίου 314γ (1.03 g, 8.87 mmol) σε MeOH (10 mL). Το προκύπτον διάλυμα αναδεύεται σε θερμοκρασία δωματίου για 18 ώρες. *Μέθοδος Γ*: Ένα διάλυμα φαινόλης 294 (0.34 g, 1.66 mmol) σε MeOH (10 mL) προστίθεται στάγδην σε διάλυμα PhI(OAc)₂ (0.70 g, 2.17 mmol) σε MeOH (10 mL). Μετά την εξάτμιση του διαλύτη, στο υπόλειμμα προστίθεται ένα διάλυμα ινδενίου 314γ (1.00 g, 8.62 mmol) σε ξυλόλιο (2 mL) και το προκύπτον εναιώρημα θερμαίνεται στους 200 °C για 18 ώρες.



¹**H** NMR (250 MHz, CDCl₃): $\delta = 7.34 - 7.31$ (m, 1H), 7.24 - 7.13 (m, 3H), 6.10 - 5.93 (m, 1H), 5.83 - 5.66 (m, 1H), 5.30 (br.s, 1H), 5.22 - 5.07 (m, 4H), 3.53 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 3.43 (s, 3H), 3.38 (s, 3H), 3.33 - 3.22 (m, 1H), 3.16 - 3.09 (m, 2H), 2.97 - 2.91 (m, 2H), 2.80 - 2.61 (m, 3H).

¹³**C** NMR (62.5 MHz, CDCl₃): $\delta = 203.8$, 144.9, 143.9, 141.5, 135.1 (+), 134.5 (+), 127.3 (+), 126.7 (+), 125.9 (+), 124.4 (+), 122.5 (+), 117.9 (-), 117.3 (-), 94.4, 55.8, 50.8 (+), 50.7 (+), 49.7 (+), 46.7 (+), 41.6 (-), 37.0 (-), 36.9 (+), 34.1 (-).

Η (1*R*,4*R*,4*aS*,9*aS*)-2,4-διαλλυλο-11,11-διμεθοξυ-4,4*a*,9,9*a*-τεραϋδρο-1H-1,4αιθανοφλουορανθεν-10-όνη (316δ) παρασκευάζεται μέσω των ανωτέρω γενικών μεθόδων A (0.04 g, 53% απόδοση) και Γ (0.21 g, 86% απόδοση). Μέθοδος A: Ένα διάλυμα φαινόλης 294 (0.25 g, 1.22 mmol) σε MeOH (10 mL) προστίθεται στάγδην σε διάλυμα PhI(OAc)₂ (0.55 g, 1.71 mmol) και ακεναφθυλενίου 314δ (1.00 g, 6.57 mmol) σε MeOH (10 mL). Το προκύπτον διάλυμα αναδεύεται σε θερμοκρασία δωματίου για 20 ώρες. Μέθοδος Γ: Ένα διάλυμα φαινόλης 294 (0.34 g, 1.66 mmol) σε MeOH (10 mL) προστίθεται στάγδην σε διάλυμα PhI(OAc)₂ (0.70 g, 2.17 mmol) σε MeOH (10 mL). Μετά την εξάτμιση του διαλύτη, στο υπόλειμμα προστίθεται ένα διάλυμα ακεναφθυλενίου 314δ (1.00 g, 6.57 mmol) σε ξυλόλιο (2 mL) και το προκύπτον εναιώρημα θερμαίνεται στους 200 °C για 18 ώρες.



IR (neat): $\tilde{v} = 2976 \text{ cm}^{-1}$, 2943, 2908, 1732, 1429, 916, 783, 737.

¹**H** NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 7.67 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.63 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.51 – 7.47 (m, 2H), 7.43 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 7.31 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 6.16 – 6.07 (m, 1H), 5.33 – 5.29 (m, 1H), 5.24 – 5.22 (m, 1H), 5.15 – 5.07 (m, 1H), 5.02 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 4.86 – 4.84 (m, 1H), 4.82 – 4.77 (m, 1H), 4.28 (dd, J = 7.3, 3.1 Hz, 1H), 3.94 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 3.56 (s,

3H), 3.53 (dd, *J* = 3.1, 2.0 Hz, 1H), 3.44 (s, 3H), 2.92 – 2.88 (m, 1H), 2.87 – 2.84 (m, 1H), 2.59 (ddd, *J* = 16.2, 7.0, 1.2 Hz, 1H), 2.46 (ddd, *J* = 16.2, 7.0, 1.3 Hz, 1H).

¹³**C** NMR (125 MHz, CDCl₃): δ = 203.6, 145.2, 143.8, 143.4, 141.2, 135.0 (+), 134.5 (+), 131.2, 127.6 (+), 127.5 (+), 123.5 (+), 122.9 (+), 121.7 (+), 121.5 (+), 118.8 (+), 118.2 (-), 116.9 (-), 94.2, 56.0, 50.7 (+), 49.9 (+), 48.7 (+), 46.7 (+), 44.8 (+), 40.7 (-), 33.6 (-).

Η (1*R*,4*R*,7*R*)-7-ακετυλο-1,5-διαλλυλο-3,3-διμεθοξυδικυκλο[2.2.2]οκτ-5-εν-2-όνη (316ε) παρασκευάζεται μέσω των ανωτέρω γενικών μεθόδων A (0.15 g, 41% απόδοση) και Γ (0.13 g, 18% απόδοση). Μέθοδος A: Ένα διάλυμα φαινόλης 294 (0.25 g, 1.22 mmol) σε MeOH (10 mL) προστίθεται στάγδην σε διάλυμα PhI(OAc)₂ (0.53 g, 1.65 mmol) και μεθυλοβινυλοκετόνης 314ε (1.00 g, 14.27 mmol) σε MeOH (10 mL). Το προκύπτον διάλυμα αναδεύεται σε θερμοκρασία δωματίου για 18 ώρες. Μέθοδος Γ: Ένα διάλυμα φαινόλης 294 (0.25 g, 1.22 mmol) σε MeOH (10 mL) προστίθεται στάγδην σε διάλυμα PhI(OAc)₂ (0.51 g, 1.58 mmol) σε MeOH (10 mL). Μετά την εξάτμιση του διαλύτη, στο υπόλειμμα προστίθεται ένα διάλυμα μεθυλοβινυλοκετόνης 314ε (0.55 g, 7.85 mmol) σε ξυλόλιο (2 mL) και το προκύπτον εναιώρημα θερμαίνεται στους 200 °C για 17 ώρες.



IR (neat): $\tilde{v} = 2976 \text{ cm}^{-1}$, 1738, 1732, 1435, 1194, 1171, 1150, 1061, 1049, 997, 920.

¹**H** NMR (250 MHz, CDCl₃): $\delta = 5.90 - 5.67$ (m, 2H), 5.57 (s, 1H), 5.15 - 4.97 (m, 4H), 3.33 (s, 3H), 3.32 (s, 3H), 3.02 - 2.83 (m, 4H), 2.60 (dd, J = 13.8, 6.1 Hz, 1H), 2.49 (dd, J = 13.8, 8.5 Hz, 1H), 2.42 - 2.32 (m, 1H), 2.06 (s, 3H), 1.25 (ddd, J = 12.5, 7.1, 2.6 Hz, 1H).

¹³**C NMR** (62.5 MHz, CDCl₃): δ = 207.1, 200.7, 144.3, 134.6 (+), 134.4 (+), 123.3 (+), 118.1 (-), 117.4 (-), 94.2, 53.7, 50.4 (+), 49.9 (+), 48.4 (+), 41.6 (+), 39.5 (-), 33.6 (-), 30.6 (+), 27.8 (-).

Ο (1*R*,2*R*,4*R*)-1,5-διαλλυλο-8,8-διμεθοξυ-7-οξοδικυκλο[2.2.2]οκτ-5-εν-2-καρβοξυλικός μεθυλεστέρας (316στ) παρασκευάζεται μέσω των ανωτέρω γενικών μεθόδων A (0.31 g, 79% απόδοση) και Γ (0.06 g, 10% απόδοση). Μέθοδος A: Ένα διάλυμα φαινόλης 294 (0.25 g, 1.22 mmol) σε MeOH (10 mL) προστίθεται στάγδην σε διάλυμα PhI(OAc)₂ (0.55 g, 1.71 mmol) και ακρυλικού μεθυλεστέρα 314στ (1.01 g, 11.73 mmol) σε MeOH (10 mL). Το προκύπτον διάλυμα αναδεύεται σε θερμοκρασία δωματίου για 18 ώρες. Μέθοδος Γ: Ένα διάλυμα φαινόλης 294 (0.39 g, 1.91 mmol) σε MeOH (10 mL) προστίθεται στάγδην σε διάλυμα PhI(OAc)₂ (0.80 g, 2.48 mmol) σε MeOH (10 mL). Μετά την εξάτμιση του διαλύτη, στο υπόλειμμα προστίθεται ένα διάλυμα ακρυλικού μεθυλεστέρα 314στ (1.00 g, 11.62 mmol) σε ξυλόλιο (2 mL) και το προκύπτον εναιώρημα θερμαίνεται στους 200 °C για 18 ώρες.



¹**H** NMR (250 MHz, CDCl₃): $\delta = 5.93 - 5.74$ (m, 2H), 5.55 (br.s, 1H), 5.21 - 5.03 (m, 4H), 3.65 (s, 3H), 3.34 (s, 3H), 3.31 (s, 3H), 3.07 - 2.89 (m, 3H), 2.82 (dd, J = 9.7, 6.7 Hz, 1H), 2.60 - 2.51 (m, 1H), 2.56 (dd, J = 14.2, 7.4 Hz, 1H), 2. (dd, J = 14.2, 7.2 Hz, 1H), 1.51 (ddd, J = 12.7, 6.6, 2.6 Hz, 1H).

316 σ T **1**³C NMR (62.5 MHz, CDCl₃): δ = 200.6, 173.8, 145.7, 134.4 (+), 134.0 (+), 121.8 (+), 118.1 (-), 117.4 (-), 94.1, 53.4, 51.6 (+), 50.4 (+), 49.9 (+), 42.4 (+), 41.7 (+), 39.7 (-), 34.1 (-), 28.4 (-).

Ο (1*R*,2*R*,4*R*)-1,5-διαλλυλο-8,8-διμεθοξυ-7-οξοδικυκλο[2.2.2]οκτ-5-εν-2-καρβοξυλικός μεθυλεστέρας (316ζ) παρασκευάζεται μέσω των ανωτέρω γενικών μεθόδων A (0.08 g, 20% απόδοση) και Γ (0.09 g, 20% απόδοση). Μέθοδος A: Ένα διάλυμα φαινόλης 294 (0.25 g, 1.22 mmol) σε MeOH (10 mL) προστίθεται στάγδην σε διάλυμα PhI(OAc)₂ (0.52 g, 1.61 mmol) και μεθακρυλικού μεθυλεστέρα 314ζ (1.00 g, 9.99 mmol) σε MeOH (10 mL). Το προκύπτον διάλυμα αναδεύεται σε θερμοκρασία δωματίου για 17 ώρες. Μέθοδος Γ: Ένα διάλυμα φαινόλης 294 (0.28 g, 1.37 mmol) σε MeOH (10 mL). Μετά την εξάτμιση του διαλύτη, στο υπόλειμμα προστίθεται ένα διάλυμα μεθακρυλικού μεθυλεστέρα 314ζ (0.55 g, 7.85 mmol) σε ξυλόλιο (2 mL) και το προκύπτον εναιώρημα θερμαίνεται στους 200 °C για 17 ώρες.



¹**H NMR** (250 MHz, CDCl₃): δ = 5.89 – 5.67 (m, 2H), 5.64 – 5.63 (m, 1H), 5.19 – 5.04 (m, 4H), 3.65 (s, 3H), 3.34 (s, 3H), 3.32 (s, 3H), 3.08 – 2.99 (m, 1H), 2.95 – 2.86 (m, 2H), 2.83 – 2.75 (m, 1H), 2.16 – 2.07 (m, 2H), 1.83 (dd, *J* = 13.3, 2.5 Hz, 1H), 1.22 (s, 3H).

¹³**C NMR** (62.5 MHz, CDCl₃): δ = 201.9, 175.6, 144.2, 135.0 (+), 134.6 (+), 122.2 (+), 117.8 (-), 117.1 (-), 94.2, 57.9, 51.9

(+), 50.5 (+), 49.4 (+), 49.1, 41.7 (+), 39.8 (-), 36.2 (-), 31.8 (-), 21.5 (+).

Η (1*R*,4*R*,7*S*)-1,5-διαλλυλο-3,3-διμεθοξυ-7-φαινυλοδικυκλο[2.2.2]οκτ-5-εν-2-όνη (316η) παρασκευάζεται μέσω των ανωτέρω γενικών μεθόδων A (0.11 g, 26% απόδοση) και Γ (0.03 g, 6% απόδοση). *Μέθοδος A:* Ένα διάλυμα φαινόλης 294 (0.25 g, 1.22 mmol) σε MeOH (10 mL) προστίθεται στάγδην σε μίγμα PhI(OAc)₂ (0.54 g, 1.68 mmol) και α-μεθυλοστυρολίου 314η (1.00 g, 8.46 mmol) σε MeOH (10 mL). Το προκύπτον μίγμα αναδεύεται σε θερμοκρασία δωματίου για 22 ώρες. *Μέθοδος Γ:* Ένα διάλυμα φαινόλης 294 (0.31 g, 1.52 mmol) σε MeOH (10 mL) προστίθεται στάγδην σε διάλυμα PhI(OAc)₂ (0.64 g, 1.99 mmol) σε MeOH (10 mL). Μετά την εξάτμιση του διαλύτη, στο υπόλειμμα προστίθεται ένα διάλυμα α-μεθυλοστυρολίου 314η (0.85 g, 7.19 mmol) σε ξυλόλιο (2 mL) και το προκύπτον εναιώρημα θερμαίνεται στους 200 °C για 17 ώρες.



¹**H** NMR (250 MHz, CDCl₃): $\delta = 7.31 - 7.23$ (m, 5H), 6.07 - 5.91 (m, 1H), 5.65 - 5.50 (m, 1H), 5.47 (br.s, 1H), 5.31 - 5.20 (m, 2H), .90 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 4.80 (d, J = 17.1 Hz, 1H), 3.44 (s, 3H), 3.39 (s, 3H), 3.23 - 3.04 (m, 3H), 2.69 - 2.62 (m, 1H), 2.23 (dd, J = 14.0, 3.0 Hz, 1H), 2.15 (dd, J = 14.0, 2.6 Hz, 1H), 1.52 - 1.43 (m, 1H), 1.48 (s, 3H).

¹³**C NMR** (62.5 MHz, CDCl₃): δ = 203.4, 147.0, 144.9, 135.6 (+), 134.0 (+), 128.0 (+), 127.5 (+), 126.3 (+), 122.6 (+), 117.6 (-), 117.4 (-), 94.4, 59.8, 50.5 (+), 49.5 (+), 45.0, 42.6 (+), 40.1 (-), 31.6 (-), 24.4 (+).

Η (1*R*,4*R*,7*S*)-1,5-διαλλυλο-3,3-διμεθοζυ-7-(4-μεθοζυφαινυλο)δικυκλο[2.2.2]οκτ-5-εν-2-όνη (316θ) παρασκευάζεται (0.05 g, 28% απόδοση) μέσω της ανωτέρω γενικής μεθόδου Δ. Ένα διάλυμα φαινόλης 294 (0.10 g, 0.49 mmol) σε MeOH (3 mL) προστίθεται στάγδην σε διάλυμα PhI(OAc)₂ (0.20 g, 0.62 mmol) και πμεθοζυστυρολίου 314θ (0.53 g, 3.95 mmol) σε MeOH (3 mL). Το προκύπτον διάλυμα αναδεύεται σε θερμοκρασία δωματίου για 16 ώρες και στους 200 °C για 2 ώρες Το προϊόν κρυσταλλώνεται από EtOAc/εξάνιο.



¹**H NMR** (250 MHz, CDCl3): δ = 7.04 και 6.81 (AA'BB' σύστημα, 4H), 6.03 – 5.87 (m, 1H), 5.79 – 5.63 (m, 1H), 5.58 (br.s, 1H), 5.28 – 5.17 (m, 2H), 4.94 (d, *J* = 10.1 Hz, 1H), 4.82 (d, *J* = 17.4 Hz, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.40 (s, 3H), 3.38 (s, 3H), 3.20 – 2.96 (m, 4H), 2.62 – 2.51 (m, 1H), 2.29 (dd, *J* = 14.2, 6.1 Hz, 1H), 1.81 (dd, *J* = 14.2, 8.0 Hz, 1H), 1.52 (ddd, *J* = 13.3, 6.7, 2.5 Hz, 1H).

¹³**C NMR** (62.5 MHz, CDCl3): δ = 202.8, 158.5, 146.2, 135.3, 134.8 (+), 134.3 (+), 129.7 (+), 121.1 (+), 117.6 (-), 117.4 (-), 113.6 (+), 94.3, 55.8, 55.2 (+), 50.6 (+), 49.7 (+), 44.3 (+), 42.4 (+), 40.1 (-), 34.6 (-), 33.4 (-).

Η (1*R*,4*R*,7*S*)-1,5-διαλλυλο-7-(4-χλωροφαινυλο)-3,3-διμεθοξυδικυκλο[2.2.2]οκτ-5εν-2-όνη (316ι) παρασκευάζεται (0.07 g, 39% απόδοση) μέσω της ανωτέρω γενικής μεθόδου Α. Ένα διάλυμα φαινόλης 294 (0.10 g, 0.49 mmol) σε MeOH (5 mL) προστίθεται στάγδην σε διάλυμα PhI(OAc)₂ (0.22 g, 0.68 mmol) και πχλωροστυρολίου 314ι (0.21 g, 1.52 mmol) σε MeOH (5 mL). Το προκύπτον διάλυμα αναδεύεται σε θερμοκρασία δωματίου για 16 ώρες.



¹**H NMR** (250 MHz, CDCl₃): δ = 7.24 και 7.06 (AA'BB' σύστημα, 4H), 6.01 – 5.85 (m, 1H), 5.80 – 5.64 (m, 1H), 5.58 (br.s, 1H), 5.28 – 5.17 (m, 2H), 4.95 (d, *J* = 10.1 Hz, 1H), 4.80 (d, *J* = 17.1 Hz, 1H), 3.40 (s, 3H), 3.38 (s, 3H), 3.20 – 2.99 (m, 4H), 2.63 – 2.53 (m, 1H), 2.26 (dd, *J* = 14.3, 6.2 Hz, 1H), 1.85 (dd, *J* = 14.3, 7.7 Hz, 1H), 1.48 (ddd, *J* = 13.3, 6.6, 2.6 Hz, 1H).

¹³**C** NMR (62.5 MHz, CDCl₃): $\delta = 202.2$, 146.7, 141.8, 134.4 (+), 134.1 (+), 132.6, 130.1 (+), 128.4 (+), 121.0 (+), 117.9 (-), 117.6 (-), 94.2, 55.4, 50.6 (+), 49.7 (+), 44.3 (+), 42.4 (+), 40.0 (-), 34.5 (-), 33.5 (-).

Η (1*R*,4*R*,7*S*)-1,5-διαλλυλο-3,3-διμεθοξυ-7-φαινυλοδικυκλο[2.2.2]οκτ-5-εν-2-όνη (316κ) παρασκευάζεται μέσω των ανωτέρω γενικών μεθόδων A (0.01 g, 2% απόδοση) και Γ (0.09 g, 12% απόδοση). Μέθοδος A: Ένα διάλυμα φαινόλης 294 (0.25 g, 1.22 mmol) σε MeOH (10 mL) προστίθεται στάγδην σε μίγμα PhI(OAc)₂ (0.54 g, 1.68 mmol) και φαινυλοθειοαιθυλενίου 314κ (1.00 g, 7.34 mmol) σε MeOH (10 mL). Το προκύπτον μίγμα αναδεύεται σε θερμοκρασία δωματίου για 22 ώρες. Μέθοδος Γ: Ένα διάλυμα φαινόλης 294 (0.43 g, 2.11 mmol) σε MeOH (10 mL) προστίθεται στάγδην σε διάλυμα PhI(OAc)₂ (0.87 g, 2.70 mmol) σε MeOH (10 mL). Μετά την εξάτμιση του διαλύτη, στο υπόλειμμα προστίθεται ένα διάλυμα φαινυλοθειοαιθυλενίου 314κ (1.34 g, 9.84 mmol) σε ξυλόλιο (2 mL) και το προκύπτον εναιώρημα θερμαίνεται στους 200 °C για 1 ώρα.


¹**H NMR** (250 MHz, CDCl₃): $\delta = 7.40 - 7.37$ (m, 2H), 7.32 - 7.23 (m, 3H), 5.98 - 5.73 (m, 2H), 5.59 (br.s, 1H), 5.25 - 5.08 (m, 4H), 3.51 (dd, J = 9.0, 4.7 Hz, 1H), 3.34 (s, 3H), 3.32 (s, 3H), 3.08 - 2.91 (m, 3H), 2.77 (dd, J = 14.1, 7.5 Hz, 1H), 2.66 - 2.55 (m, 2H), 1.71 - 1.62 (m, 1H).

¹³**C NMR** (62.5 MHz, CDCl₃): δ = 202.0, 146.0, 135.4, 134.4 (+), 134.1 (+), 131.5 (+), 128.9 (+), 126.8 (+), 121.8 (+), 118.5 (-), 117.5 (-), 94.4, 56.4, 50.8 (+), 49.6 (+), 48.2 (+), 41.4 (+), 39.8 (-), 34.5 (-), 32.6 (-).

Η (1*R*,4*R*,7*R*)-1,5-διαλλυλο-7-αιθοξυ-3,3-διμεθοξυδικυκλο[2.2.2]οκτ-5-εν-2-όνη (316λ) παρασκευάζεται (0.06 g, 10% απόδοση) μέσω της ανωτέρω γενικής μεθόδου Γ. Ένα διάλυμα φαινόλης 294 (0.40 g, 1.96 mmol) σε MeOH (10 mL) προστίθεται στάγδην σε διάλυμα PhI(OAc)₂ (0.82 g, 2.55 mmol) σε MeOH (10 mL). Μετά την εξάτμιση του διαλύτη, στο υπόλειμμα προστίθεται ένα διάλυμα αιθυλοβινυλαιθέρα 314λ (0.75 g, 10.40 mmol) σε ξυλόλιο (2 mL). Το προκύπτον εναιώρημα θερμαίνεται στους 200 °C για 17 ώρες.



¹**H** NMR (250 MHz, CDCl₃): $\delta = 6.05 - 5.76$ (m, 2H), 5.47 (br.s, 1H), 5.20 - 5.07 (m, 4H), 3.64 (dd, J = 7.9, 3.2 Hz, 1H), 3.60 - 3.48 (m, 1H), 3.34 - 3.29 (m, 7H), 3.07 - 2.96 (m, 2H), 2.90 - 2.89 (m, 1H), 2.67 - 2.51 (m, 2H), 2.41 (ddd, J = 13.2, 8.1, 2.9 Hz, 1H), 1.38 - 1.30 (m, 1H), 1.17 (t, J = 7.0 Hz, 3H).

¹³**C NMR** (62.5 MHz, CDCl₃): δ = 201.8, 145.4, 134.9 (+), 134.6 (+), 121.3 (+), 117.7 (-), 117.2 (-), 94.2, 76.0 (+), 64.7 (-), 58.0, 50.6 (+), 49.6 (+), 40.6 (+), 39.8 (-), 32.8 (-), 31.3 (-), 15.4 (+).

Η (1*R*,4*S*,4*aR*,5*R*,8*S*,8*aS*)-2,4-διαλλυλο-11,11-διμεθοξυ-1,4,4*a*,5,6,7,8,8*a*οκταϋδρο-1,4-αιθανο-5,8-μεθανοφθαλεν-10-όνη (316μ) παρασκευάζεται (0.13 g, 19% απόδοση) μέσω της ανωτέρω γενικής μεθόδου Γ. Ένα διάλυμα φαινόλης 294 (0.42 g, 2.06 mmol) σε MeOH (10 mL) προστίθεται στάγδην σε διάλυμα PhI(OAc)₂ (0.82 g, 2.55 mmol) σε MeOH (10 mL). Μετά την εξάτμιση του διαλύτη, στο υπόλειμμα προστίθεται ένα διάλυμα νορβορνυλενίου 314μ (1.00 g, 10.62 mmol) σε ξυλόλιο (2 mL). Το προκύπτον εναιώρημα θερμαίνεται στους 200 °C για 18 ώρες.



¹**H** NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 5.97 – 5.82 (m, 2H), 5.35 (br.s, 1H), 5.16 – 5.06 (m, 4H), 3.34 (s, 3H), 3.29 (s, 3H), 3.00 (dd, *J* = 16.1, 6.5 Hz, 1H), 2.97 – 2.96 (m, 1H), 2.87 (dd, *J* = 16.1, 7.7 Hz, 1H), 2.54 (dd, *J* = 14.1, 7.1 Hz, 1H), 2.45 (dd, *J* = 14.1, 7.1 Hz, 1H), 2.10 (br.s, 1H), 1.96 (d, *J* = 10.0 Hz, 1H), 1.73 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 1.50 – 1.41 (m, 2H), 1.19 – 1.17 (m, 1H), 1.10 – 1.08 (m, 1H), 0.77 (d, *J* = 10.0 Hz, 1H).

¹³**C NMR** (125 MHz, CDCl₃): δ = 202.7, 143.7, 135.1 (+), 134.2 (+), 121.6 (+), 117.4 (-), 117.3 (-), 95.3, 54.6, 50.7 (+), 49.5 (+), 48.0 (+), 46.3 (+), 42.5 (+), 40.9 (-), 40.8 (+), 39.1 (+), 35.4 (-), 34.8 (-), 31.7 (-), 30.4 (-).

Η (3aR,4S,7R,7aS)-4,6-διαλλυλο-8,8-διμεθοξυ-3a,4,7,7α-τετραϋδρο-1H-4,7αιθανοϊνδεν-9-όνη (316ν) παρασκευάζεται μέσω των ανωτέρω γενικών μεθόδων A (0.15 g, 31% απόδοση) και Δ (0.17 g, 46% απόδοση). Μέθοδος A: Ένα διάλυμα φαινόλης 294 (0.33 g, 1.62 mmol) σε MeOH (10 mL) προστίθεται στάγδην σε διάλυμα PhI(OAc)₂ (0.66 g, 2.05 mmol) και πρόσφατα απεσταγμένου κυκλοπενταδιενίου 314ν (1.05 g, 15.89 mmol) σε MeOH (10 mL), το οποίο ψύχεται στους 0 °C. Το προκύπτον διάλυμα αναδεύεται στους 0 °C για 3 ώρες. Μέθοδος Δ: Ένα διάλυμα φαινόλης 294 (0.25 g, 1.22 mmol) σε MeOH (5 mL) προστίθεται στάγδην σε διάλυμα PhI(OAc) (0.53 g, 1.65 mmol) και πρόσφατα απεσταγμένου κυκλοπενταδιενίου 314ν (1.00 g, 15.13 mmol) σε MeOH (5 mL). Το προκύπτον διάλυμα αναδεύεται σε θερμοκρασία δωματίου για 24 ώρες και στη συνέχεια στους 200 °C για 20 λεπτά.



¹**H** NMR (250 MHz, CDCl₃): $\delta = 6.01 - 5.75$ (m, 2H), 5.73 - 5.69 (m, 1H), 5.51 - 5.48 (m, 1H), 5.32 - 5.31 (m, 1H), 5.15 - 5.03 (m, 4H), 3.34 (s, 3H), 3.32 (s, 3H), 2.99 - 2.86 (m, 5H), 2.58 - 2.46 (m, 2H), 2.38 (dd, J = 14.1, 7.4 Hz, 1H), 2.04 - 1.92 (m, 1H).

¹³**C NMR** (62.5 MHz, CDCl₃): δ = 203.9, 143.5, 134.9 (+), 134.7 (+), 133.8 (+), 128.3 (+), 122.6 (+), 117.4 (-), 117.1 (-), 94.8, 55.2, 51.8 (+), 50.6 (+), 49.6 (+), 47.0 (+), 41.5 (-), 38.0 (-), 34.9 (+), 34.5 (-).

3.3.1.3 Αντιδράσεις Diels-Alder της MOB 310 με τα αλκένια 314

Η (1R,4R,7S)-1-αλλυλο-3,3-διμεθοξυ-5-((E)-3-οζοβουτ-1-εν-1-υλο)-7-φαινυλοδικυκλο[2.2.2]οκτ-5-εν-2-όνη (317α) παρασκευάζεται μέσω των ανωτέρω γενικών μεθόδων A (0.12 g, 30% απόδοση), Γ (0.07 g, 10% απόδοση) και Δ (0.13 g, 33% απόδοση). Μέθοδος A: Ένα διάλυμα φαινόλης 297 (0.25 g, 1.08 mmol) σε MeOH (10 mL) προστίθεται στάγδην σε διάλυμα PhI(OAc)₂ (0.44 g, 1.37 mmol) και στυρολίου **314α** (1.01 g, 9.70 mmol) σε MeOH (10 mL). Το προκύπτον διάλυμα αναδεύεται σε θερμοκρασία δωματίου για 18 ώρες. *Μέθοδος Γ*: Ένα διάλυμα φαινόλης **297** (0.43 g, 1.85 mmol) σε MeOH (10 mL) προστίθεται στάγδην σε διάλυμα PhI(OAc)₂ (0.77 g, 2.39 mmol) σε MeOH (10 mL). Μετά την εξάτμιση του διαλύτη, στο υπόλειμμα προστίθεται ένα διάλυμα στυρολίου **314α** (1.24 g, 11.91 mmol) σε ξυλόλιο (2 mL) και το προκύπτον εναιώρημα θερμαίνεται στους 200 °C για 15 λεπτά. *Μέθοδος Δ:* Ένα διάλυμα φαινόλης **297** (0.25 g, 1.08 mmol) σε MeOH (5 mL) προστίθεται στάγδην σε διάλυμα PhI(OAc)₂ (0.47 g, 1.46 mmol) και στυρολίου **314α** (1.02 g, 9.79 mmol) σε MeOH (5 mL). Το προκύπτον διάλυμα αναδεύεται σε θερμοκρασία δωματίου για 3 ώρες και στη συνέχεια στους 200 °C για 30 λεπτά. Το προϊόν ανακρυσταλλώνεται από EtOAc/εξάνιο.



¹**H** NMR (250 MHz, CDCl₃): δ = 7.33 (d, J = 16.3 Hz, 1H), 7.28 - 7.26 (m, 3H), 7.05 - 7.02 (m, 2H), 6.43 (d, J = 16.3 Hz, 1H), 6.36 (br.s, 1H), 5.76 - 5.59 (m, 1H), 4.98 (d, J = 9.9 Hz, 1H), 4.86 (d, J = 17.1 Hz, 1H), 3.57 - 3.56 (m, 1H), 3.47 (s, 3H), 3.34 (s, 3H), 3.14 (dd, J = 9.4, 6.9 Hz, 1H), 2.75 -2.65 (m, 1H), 2.47 - 2.40 (m, 1H), 2.40 (s, 3H), 1.77 (dd, J= 14.3, 8.4 Hz, 1H), 1.63 (ddd, J = 13.5, 6.6, 2.5 Hz, 1H).

¹³**C** NMR (62.5 MHz, CDCl₃): δ = 201.0, 198.5, 142.9, 142.2, 140.1 (+), 135.4 (+), 134.2 (+), 128.6 (+), 128.5 (+), 127.2 (+), 126.7 (+), 118.3 (-), 93.8, 57.8, 50.8 (+), 49.8 (+), 46.4 (+), 38.6 (+), 34.2 (-), 32.8 (-), 27.4 (+).

Η (1R, 4R, 7S)-1-αλλυλο-3,3-διμεθοξυ-5-((E)-3-οξοβουτ-1-εν-1-υλο)-7- $(\pi$ -τολουολο) δικυκλο[2.2.2]οκτ-5-εν-2-όνη (317β) παρασκευάζεται μέσω των ανωτέρω γενικών μεθόδων A (0.17 g, 50% απόδοση), Γ (0.14 g, 18% απόδοση) και Δ (0.25 g, 61% απόδοση). Μέθοδος Α: Ένα διάλυμα φαινόλης 297 (0.21 g, 0.90 mmol) σε MeOH (10 mL) προστίθεται στάγδην σε διάλυμα PhI(OAc)₂ (0.42 g, 1.30 mmol) και πμεθυλοστυρολίου 314β (1.06 g, 9.97 mmol) σε MeOH (10 mL). Το προκύπτον διάλυμα αναδεύεται σε θερμοκρασία δωματίου για 18 ώρες. Μέθοδος Γ: Ένα διάλυμα φαινόλης 297 (0.47 g, 2.02 mmol) σε MeOH (10 mL) προστίθεται στάγδην σε διάλυμα PhI(OAc)₂ (0.87 g, 2.70 mmol) σε MeOH (10 mL). Μετά την εξάτμιση του διαλύτη, στο υπόλειμμα προστίθεται ένα διάλυμα π-μεθυλοστυρολίου 314β (1.23 g, 9.84 mmol) σε ξυλόλιο (2 mL) και το προκύπτον εναιώρημα θερμαίνεται στους 200 °C για 15 λεπτά. Μέθοδος Δ: Ένα διάλυμα φαινόλης 297 (0.25 g, 1.08 mmol) σε MeOH (5 mL) προστίθεται στάγδην σε διάλυμα PhI(OAc)₂ (0.45 g, 1.40 mmol) και πμεθυλοστυρολίου 314β (1.11 g, 9.39 mmol) σε MeOH (5 mL). Το προκύπτον διάλυμα αναδεύεται σε θερμοκρασία δωματίου για 18 ώρες και στη συνέγεια στους 200 °C για 30 λεπτά.



¹**H** NMR (250 MHz, CDCl₃): δ = 7.32 (d, *J* = 16.6 Hz, 1H), 7.08 και 6.92 (AA'BB' σύστημα, 4H), 6.42 (d, *J* = 16.6 Hz, 1H), 6.39 – 6.35 (m, 1H), 5.77 – 5.61 (m, 1H), 4.98 (d, *J* = 9.9 Hz, 1H), 4.88 (d, *J* = 17.2 Hz, 1H), 3.55 – 3.54 (m, 1H), 3.46 (s, 3H), 3.33 (s, 3H), 3.10 (dd, *J* = 9.4, 6.8 Hz, 1H), 2.73 – 2.62 (m, 1H), 2.46 – 2.40 (m, 1H), 2.40 (s, 3H), 2.34 (s, 3H), 1.77 (dd, *J* = 14.3, 8.4 Hz, 1H), 1.61 (ddd, *J* = 13.4, 6.6, 2.4 Hz, 1H).

¹³**C NMR** (62.5 MHz, CDCl₃): δ = 201.2, 198.6, 142.8, 140.2 (+), 139.1, 136.9, 135.6 (+), 134.3 (+), 129.2 (+), 128.5 (+), 126.6 (+), 118.3 (-), 93.8, 57.9, 50.9 (+), 49.8 (+), 46.2 (+), 38.6 (+), 34.1 (-), 32.8 (-), 27.4 (+), 21.0 (+).

Η (1*R*,4*R*,4*aS*,9*aS*)-4-*a*λλυλο-11,11-διμεθοξυ-2-((*E*)-3-οξοβουτ-1-εν-1-υλο)-4,4*a*, 9,9*a*-τεραϋδρο-1Η-1,4-αιθανοφλουορεν-10-όνη (317γ) παρασκευάζεται μέσω των ανωτέρω γενικών μεθόδων A (0.09 g, 22% απόδοση) και Δ (0.14 g, 34% απόδοση). *Μέθοδος A:* Ένα διάλυμα φαινόλης 297 (0.25 g, 1.08 mmol) σε MeOH (10 mL) προστίθεται στάγδην σε διάλυμα PhI(OAc)₂ (0.46 g, 1.43 mmol) και ινδενίου 314γ (0.71 g, 8.61 mmol) σε MeOH (10 mL). Το προκύπτον διάλυμα αναδεύεται σε θερμοκρασία δωματίου για 24 ώρες. *Μέθοδος Δ:* Ένα διάλυμα φαινόλης 297 (0.25 g, 1.08 mmol) σε MeOH (5 mL) προστίθεται στάγδην σε διάλυμα PhI(OAc)₂ (0.49 g, 1.52 mmol) και ινδενίου 314γ (1.02 g, 8.78 mmol) σε MeOH (5 mL). Το προκύπτον διάλυμα αναδεύεται σε θερμοκρασία δωματίου για 1 ώρα και στη συνέχεια στους 200 °C για 20 λεπτά.



¹**H** NMR (250 MHz, CDCl₃): $\delta = 7.33 - 7.30$ (m, 1H), 7.20 - 7.09 (m, 4H), 6.34 (d, J = 16.1 Hz, 1H), 6.10 (s, 1H), 6.05 - 5.89 (m, 1H), 5.23 - 5.15 (m, 2H), 3,66 - 3,64 (m, 1H), 3.60 - 3.57 (m, 1H), 3.49 (s, 3H), 3.39 (br.s, 1H), 3.31 (s, 3H), 3.11 (dd, J = 16.8, 10.3 Hz, 1H), 2.88 (dd, J = 14.1, 5.4 Hz, 1H), 2.69 (dd, J = 14.1, 8.1 Hz, 1H), 2.57 (dd, J = 16.8, 5.9 Hz, 1H), 2.33 (s, 3H).

¹³**C NMR** (62.5 MHz, CDCl₃): δ = 202.1, 198.8, 144.4, 142.4 (+), 140.7, 140.3, 137.0 (+), 134.4 (+), 127.7 (+), 127.0 (+), 126.6 (+), 126.2 (+), 124.7 (+), 118.6 (-), 93.9, 58.0, 52.1 (+), 50.9 (+), 49.8 (+), 42.9 (+), 36.7 (-), 36.6 (+), 33.9 (-), 27.0 (+).

Η (6β*S*,7*R*,10*R*,10*aS*)-10-αλλυλο-12,12-διμεθοξυ-8-((*E*)-3-οξοβουτ-1-εν-1-υλο)-6β,7,10,10α-τατραϋδρο-7,10-αιθανοφλουορανθεν-11-όνη (317δ) παρασκευάζεται μέσω των ανωτέρω γενικών μεθόδων A (0.08 g, 18% απόδοση) και Δ (0.18 g, 40% απόδοση). *Μέθοδος A:* Ένα διάλυμα φαινόλης 297 (0.25 g, 1.08 mmol) σε MeOH (10 mL) προστίθεται στάγδην σε διάλυμα PhI(OAc)₂ (0.47 g, 1.46 mmol) και ακεναφθυλενίου 314δ (1.00 g, 6.57 mmol) σε MeOH (10 mL). Το προκύπτον διάλυμα αναδεύεται σε θερμοκρασία δωματίου για 24 ώρες. *Μέθοδος* Δ: Ένα διάλυμα φαινόλης 297 (0.25 g, 1.08 mmol) σε MeOH (5 mL) προστίθεται στάγδην σε διάλυμα PhI(OAc)₂ (0.47 g, 1.46 mmol) και ακεναφθυλενίου 314δ (1.06 g, 6.96 mmol) σε MeOH (5 mL). Το προκύπτον διάλυμα αναδεύεται σε θερμοκρασία δωματίου για 2 ώρες και στη συνέχεια στους 200 °C για 20 λεπτά.



¹**H** NMR (250 MHz, CDCl₃): δ = 7.64 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.57 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.48 (d, *J* = 7.1 Hz, 1H), 7.43 – 7.38 (m, 2H), 7.28 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H), 6.71 (d, *J* = 16.2 Hz, 1H), 6.21 (d, *J* = 16.2 Hz, 1H), 6.14 – 5.98 (m, 1H), 5.80 (br.s, 1H), 5.32 – 5.20 (m, 2H), 4.34 (dd, *J* = 7.1, 2.4 Hz, 1H), 4.04 (br.s, 1H), 3.95 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H), 3.59 (s, 3H), 3.36 (s, 3H), 3.02 – 2.85 (m, 2H), 2.13 (s, 3H).

¹³**C NMR** (62.5 MHz, CDCl₃): δ = 201.9, 198.7, 144.1, 142.5, 141.4 (+), 140.7, 140.1, 135.6 (+), 134.3 (+), 131.2, 127.9 (+), 127.7 (+), 127.2 (+), 123.9 (+), 123.0 (+), 121.6 (+), 118.9 (-), 118.7 (+), 93.7, 57.8, 50.9 (+), 50.1 (+), 49.8 (+), 44.5 (+), 42.7 (+), 33.4 (-), 26.6 (+).

Η (1*R*,4*R*,7*R*)-7-ακετυλο-1-αλλυλο-3,3-διμεθοξυ-5-((*E*)-3-οξοβουτ-1-εν-1-υλο) δικυκλο[2.2.2]οκτ-5-εν-2-όνη (317ε) παρασκευάζεται (0.05 g, 14% απόδοση) μέσω της ανωτέρω γενικής μεθόδου Δ. Ένα διάλυμα φαινόλης 297 (0.25 g, 1.08 mmol) σε MeOH (5 mL) προστίθεται στάγδην σε διάλυμα PhI(OAc)₂ (0.44 g, 1.37 mmol) και μεθυλοβινυλοκετόνης **314ε** (0.88 g, 12.56 mmol) σε MeOH (5 mL). Το προκύπτον διάλυμα αναδεύεται σε θερμοκρασία δωματίου για 18 ώρες και στη συνέχεια στους 200 °C για 30 λεπτά.



¹**H** NMR (250 MHz, CDCl₃): δ = 7.15 (d, J = 16.2 Hz, 1H), 6.36 (br.s, 1H), 6.24 (d, J = 16.2 Hz, 1H), 5.91 – 5.74 (m, 1H), 5.09 – 5.01 (m, 2H), 3.47 – 3.46 (m, 1H), 3.38 (s, 3H), 3.29 (s, 3H), 3.09 (dd, J = 10.1, 7.1 Hz, 1H), 2.67 (dd, J = 13.7, 6.1 Hz, 1H), 2.60 – 2.46 (m, 2H), 2.32 (s, 3H), 2.09 (s, 3H), 1.30 (ddd, J = 12.7, 7.1, 2.6 Hz, 1H).

¹³C NMR (62.5 MHz, CDCl₃): δ = 206.3, 199.5, 198.7, 140.5, 140.3 (+), 137.6 (+), 134.0 (+), 126.6 (+), 118.7 (-), 93.8, 55.7, 50.8 (+), 50.0 (+), 49.5 (+), 37.7 (+), 33.2 (-), 30.6 (+), 27.4 (-), 26.8 (+).

Η (1*R*,2*R*,4*R*)-1-αλλυλο-8,8-διμεθοζυ-7-οζο-5-((*E*)-3-οζοβουτ-1-εν-1-υλο)δικυκλο [2.2.2]οκτ-5-εν-2-καρβοζυλικός μεθυλεστέρας (317στ) παρασκευάζεται μέσω των ανωτέρω γενικών μεθόδων A (0.04 g, 7% απόδοση) και Δ (0.11 g, 29% απόδοση). *Μέθοδος A:* Ένα διάλυμα φαινόλης 297 (0.36 g, 1.55 mmol) σε MeOH (10 mL) προστίθεται στάγδην σε διάλυμα PhI(OAc)₂ (0.67 g, 2.08 mmol) και ακρυλικού μεθυλεστέρα 314στ (1.03 g, 11.96 mmol) σε MeOH (10 mL). Το προκύπτον διάλυμα αναδεύεται σε θερμοκρασία δωματίου για 19 ώρες. *Μέθοδος* Δ: Ένα διάλυμα φαινόλης 297 (0.25 g, 1.08 mmol) σε MeOH (5 mL) προστίθεται στάγδην σε διάλυμα PhI(OAc)₂ (0.44 g, 1.37 mmol) και ακρυλικού μεθυλεστέρα 314στ (1.06 g, 12.31 mmol) σε MeOH (5 mL). Το προκύπτον διάλυμα αναδεύεται σε θερμοκρασία δωματίου για 1 ώρα και στη συνέχεια στους 200 °C για 30 λεπτά.



¹**H** NMR (250 MHz, CDCl₃): δ = 7.19 (d, J = 16.2 Hz, 1H), 6.33 – 6.26 (m, 2H), 5.92 – 5.76 (m, 1H), 5.14 – 5.08 (m, 2H), 3.66 (s, 3H), 3.48 – 3.47 (m, 1H), 3.38 (s, 3H), 3.30 (s, 3H), 2.92 (dd, J = 10.0, 6.5 Hz, 1H), 2.64 (dd, J = 14.1, 7.1 Hz, 1H), 2.53 – 2.44 (m, 2H), 2.34 (s, 3H), 1.55 (ddd, J = 13.0, 6.5, 2.7 Hz, 1H).

¹³C NMR (62.5 MHz, CDCl₃): δ = 199.3, 198.7, 173.3, 142.0, 140.2 (+), 135.7 (+), 133.4 (+), 126.9 (+), 118.8 (-), 93.7, 55.2, 52.0 (+), 50.8 (+), 50.0 (+), 43.5 (+), 37.9 (+), 33.7 (-), 28.0 (-), 26.9 (+).

Ο (1*R*,2*R*,4*R*)-1-αλλυλο-8,8-διμεθοξυ-2-μεθυλο-7-οξο-5-((*E*)-3-οξοβουτ-1-εν-1υλο)δικυκλο[2.2.2]οκτ-5-εν-2-καρβοξυλικός μεθυλεστέρας (317ζ) παρασκευάζεται μέσω της ανωτέρω γενικής μεθόδου Δ (0.10 g, 26% απόδοση). Ένα διάλυμα φαινόλης 297 (0.25 g, 1.08 mmol) σε MeOH (5 mL) προστίθεται στάγδην σε διάλυμα PhI(OAc)₂ (0.44 g, 1.37 mmol) και μεθακρυλικού μεθυλεστέρα 314ζ (1.05 g, 10.49 mmol) σε MeOH (5 mL). Το προκύπτον διάλυμα αναδεύεται σε θερμοκρασία δωματίου για 2 ώρες και στη συνέχεια στους 200 °C για 45 λεπτά.



¹**H** NMR (250 MHz, CDCl₃): δ = 7.20 (d, J = 16.2 Hz, 1H), 6.44 (br.s, 1H), 6.26 (d, J = 16.2 Hz, 1H), 5.81 – 5.65 (m, 1H), 5.17 – 5.10 (m, 2H), 3.65 (s, 3H), 3.42 – 3.41 (m, 1H), 3.39 (s, 3H), 3.26 (s, 3H), 2.84 (dd, J = 14.0, 4.7 Hz, 1H), 2.33 (s, 3H), 2.19 – 2.04 (m, 2H), 1.99 (dd, J = 13.6, 2.5 Hz, 1H), 1.26 (s, 3H).

¹³**C NMR** (62.5 MHz, CDCl₃): δ = 200.3, 198.7, 175.1, 140.6 (+), 137.0 (+), 134.4 (+), 126.5 (+), 118.7 (-), 93.6, 59.6, 52.2 (+), 50.7 (+), 50.0, 49.6 (+), 37.9 (+), 36.2 (-), 31.4 (-), 26.9 (+), 21.5 (+).

Η (1*R*,4*R*,7*S*)-1-αλλυλο-3,3-διμεθοξυ-7-μεθυλο-5-((*E*)-3-οξοβουτ-1-εν-1-υλο)-7φαινυλοδικυκλο[2.2.2]οκτ-5-εν-2-όνη (317η) παρασκευάζεται μέσω των ανωτέρω γενικών μεθόδων A (0.05 g, 12% απόδοση) και Δ (0.07 g, 17% απόδοση). *Μέθοδος A:* Ένα διάλυμα φαινόλης 297 (0.25 g, 1.08 mmol) σε MeOH (10 mL) προστίθεται στάγδην σε μίγμα PhI(OAc)₂ (0.49 g, 1.52 mmol) και α-μεθυλοστυρολίου 314η (1.01 g, 8.55 mmol) σε MeOH (10 mL). Το προκύπτον μίγμα αναδεύεται σε θερμοκρασία δωματίου για 18 ώρες. *Μέθοδος* Δ: Ένα διάλυμα φαινόλης 297 (0.25 g, 1.08 mmol) σε MeOH (5 mL) προστίθεται στάγδην σε μίγμα PhI(OAc)₂ (0.46 g, 1.43 mmol) και αμεθυλοστυρολίου 314η (1.03 g, 8.72 mmol) σε MeOH (5 mL). Το προκύπτον μίγμα αναδεύεται σε θερμοκρασία δωματίου για 1 ώρα και στη συνέχεια στους 200 °C για 30 λεπτά.



¹**H** NMR (250 MHz, CDCl₃): δ = 7.36 – 7.17 (m, 6H), 6.44 (d, J = 16.1 Hz, 1H), 6.23 – 6.22 (m, 1H), 5.64 – 5.49 (m, 1H), 4.96 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 4.83 (d, J = 17.0 Hz, 1H), 3.59 – 3.58 (m, 1H), 3.49 (s, 3H), 3.32 (s, 3H), 2.73 (dd, J = 14.0, 5.1 Hz, 1H), 2.41 (s, 3H), 2.28 (d, J = 2.8 Hz, 2H), 1.57 – 1.47 (m, 1H), 1.51 (s, 3H).

¹³**C** NMR (62.5 MHz, CDCl₃): δ = 201.6, 198.7, 146.2, 142.2, 140.2 (+), 137.4 (+), 134.9 (+), 127.9 (+), 127.7 (+), 126.8 (+), 126.7 (+), 118.3 (-), 93.8, 61.9, 50.7 (+), 49.6 (+), 46.3, 39.5 (-), 38.8 (+), 31.1 (-), 27.4 (+), 24.6 (+).

Η (1*R*,4*R*,7*S*)-1-αλλυλο-3,3-διμεθοξυ-7-(4-μεθοξυφαινυλο)-5-((*E*)-3-οξοβουτ-1-εν-1-υλο)δικυκλο[2.2.2]οκτ-5-εν-2-όνη (317θ) παρασκευάζεται μέσω της ανωτέρω γενικής μεθόδου Δ (0.07 g, 32% απόδοση). Ένα διάλυμα φαινόλης 297 (0.13 g, 0.56 mmol) σε MeOH (5 mL) προστίθεται στάγδην σε διάλυμα PhI(OAc)₂ (0.26 g, 0.81 mmol) και π-μεθοξυλοστυρολίου 314θ (0.61 g, 4.55 mmol) σε MeOH (3 mL). Το προκύπτον διάλυμα αναδεύεται σε θερμοκρασία δωματίου για 2 ώρες και στη συνέχεια στους 200 °C για 2 ώρες.



¹**H** NMR (250 MHz, CDCl₃): δ = 7.31 (d, *J* = 16.1 Hz, 1H), 6.94 και 6.80 (AA'BB' σύστημα, 4H), 6.41 (d, *J* = 16.1 Hz, 1H), 6.33 (br.s, 1H), 5.76 – 5.59 (m, 1H), 4.98 (d, *J* = 9.6 Hz, 1H), 4.87 (d, *J* = 17.2 Hz, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.54 – 3.53 (m, 1H), 3.45 (s, 3H), 3.32 (s, 3H), 3.08 (dd, *J* = 9.5, 6.9 Hz, 1H), 2.72 – 2.62 (m, 1H), 2.45 – 2.39 (m, 4H), 1.77 (dd, *J* = 14.3, 6.4 Hz, 1H), 1.58 (ddd, *J* = 13.5, 6.5, 2.4 Hz, 1H).

¹³**C** NMR (62.5 MHz, CDCl₃): δ = 201.2, 198.6, 158.8, 142.8, 140.1 (+), 135.6 (+), 134.3 (+), 134.1, 129.6 (+), 126.6 (+), 118.3 (-), 113.8 (+), 93.8, 58.1, 55.2 (+), 50.9 (+), 49.8 (+), 45.8 (+), 38.5 (+), 34.2 (-), 32.7 (-), 27.4 (+).

Η (1*S*,4*R*,7*R*)-1-αλλυλο-3,3-διμεθοξυ-5-((*E*)-3-οξοβουτ-1-εν-1-υλο)-7-(φαινυλοθειο)δικυκλο[2.2.2]οκτ-5-εν-2-όνη (317κ) παρασκευάζεται μέσω της ανωτέρω γενικής μεθόδου A (0.12 g, 24% απόδοση). Ένα διάλυμα φαινόλης 297 (0.30 g, 1.29 mmol) σε MeOH (10 mL) προστίθεται στάγδην σε μίγμα PhI(OAc)₂ (0.58 g, 1.80 mmol) και φαινυλοθειοαιθυλενίου 314κ (1.00 g, 7.34 mmol) σε MeOH (10 mL). Το προκύπτον μίγμα αναδεύεται σε θερμοκρασία δωματίου για 16 ώρες.



¹**H** NMR (250 MHz, CDCl₃): δ = 7.38 – 7.22 (m, 5H), 7.18 (d, J = 16.2 Hz, 1H), 6.30 (br.s, 1H), 6.29 (d, J = 16.2 Hz, 1H), 5.95 – 5.78 (m, 1H), 5.23 (d, J = 17.0 Hz, 1H), 5.14 (d, J = 10.2 Hz, 1H), 3.56 (dd, J = 8.9, 4.7 Hz, 1H), 3.43 – 3.39 (m, 1H), 3.35 (s, 3H), 3.26 (s, 3H), 2.79 (dd, J = 14.1, 8.0 Hz, 1H), 2.73 – 2.59 (m, 2H), 2.34 (s, 3H), 1.69 (ddd, J = 14.1, 4.5, 3.5 Hz, 1H).

¹³**C** NMR (62.5 MHz, CDCl₃): $\delta = 200.4$, 198.5, 142.2, 140.2 (+), 135.4 (+), 134.7, 133.7 (+), 131.7 (+), 129.1 (+), 127.3 (+), 127.2 (+), 119.1 (-), 93.8, 58.3, 51.0 (+), 49.7 (+), 49.0 (+), 37.6 (+), 34.2 (-), 32.2 (-), 27.1 (+).

Η (1*R*,4*S*,4*aR*,5*R*,8*S*,8*aS*)-4-*a*λλυλο-11,11-διμεθοξυ-2-((*E*)-3-οξοβουτ-1-εν-1-υλο)-1,4,4*a*,5,6,7,8,8*a*-οκταϋδρο-1,4-αιθανο-5,8-μεθανοναφθαλεν-10-όνη (317μ) παρασκευάζεται (0.03 g, 8% απόδοση) μέσω της ανωτέρω γενικής μεθόδου Δ. Ένα διάλυμα φαινόλης 297 (0.25 g, 1.08 mmol) σε MeOH (5 mL) προστίθεται στάγδην σε διάλυμα PhI(OAc)₂ (0.50 g, 1.55 mmol) και νορβορνυλενίου 314μ (1.00 g, 10.62 mmol) σε MeOH (5 mL). Το προκύπτον διάλυμα αναδεύεται σε θερμοκρασία δωματίου για 2 ώρες και στη συνέχεια στους 200 °C για 2 ώρες.



¹**H NMR** (250 MHz, CDCl₃): δ = 7.21 (d, J = 16.1 Hz, 1H), 6.32 (d, J = 16.1 Hz, 1H), 6.19 (br.s, 1H), 5.98 – 5.82 (m, 1H), 5.21 – 5.10 (m, 2H), 3.47 (br.s, 1H), 3.40 (s, 3H), 3.22 (s, 3H), 2.57 – 2.54 (m, 2H), 2.35 (s, 3H), 2.35 – 2.28 (m, 1H), 2.09 (br.s, 1H), 1.82 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 1.74 – 1.68 (m, 2H), 1.55 – 1.38 (m, 2H), 1.24 – 1.17 (m, 1H), 1.12 – 1.08 (m, 1H), 0.76 (d, J = 10.4 Hz, 1H).

¹³**C NMR** (62.5 MHz, CDCl₃): δ = 201.0, 198.7, 141.5 (+), 140.7, 136.3 (+), 134.4 (+), 126.5 (+), 118.1 (-), 94.7, 57.0, 50.9 (+), 49.7 (+), 49.6 (+), 42.5 (+), 42.2 (+), 40.7 (+), 39.2 (+), 35.4 (-), 34.4 (-), 31.5 (-), 30.3 (-), 27.2 (+).

Η (3aR,4S,7R,7aS)-4-αλλυλο-8,8-διμεθοξυ-6-((E)-3-οξοβουτ-1-εν-1-υλο)-3α,4,7,7α -τετραϋδρο-1Η-4,7-αιθανοϊνδεν-9-όνη (317ν) παρασκευάζεται μέσω των ανωτέρω γενικών μεθόδων Α (0.12 g, 34% απόδοση) και Δ (0.22 g, 64% απόδοση). Μέθοδος Α: Ένα διάλυμα φαινόλης 297 (0.25 g, 1.08 mmol) σε MeOH (10 mL) προστίθεται στάγδην σε διάλυμα PhI(OAc)₂ (0.44 g, 1.37 mmol) και πρόσφατα απεσταγμένου κυκλοπενταδιενίου 314ν (1.02 g, 15.43 mmol) σε MeOH (10 mL), το οποίο ψύχεται στους 0 °C. Το προκύπτον διάλυμα αναδεύεται σε στους 0°C για 7 ώρες. Μέθοδος Δ: Ένα διάλυμα φαινόλης 297 (0.25 g, 1.08 mmol) σε MeOH (5 mL) προστίθεται στάγδην σε διάλυμα PhI(OAc)₂ (0.49 g, 1.52 mmol) και πρόσφατα απεσταγμένου κυκλοπενταδιενίου 314ν (1.00 g, 15.13 mmol) σε MeOH (5 mL). Το προκύπτον διάλυμα αναδεύεται σε θερμοκρασία δωματίου για 18 ώρες και στη συνέχεια στους 200 °C για 15 λεπτά.



¹**H** NMR (250 MHz, CDCl₃): $\delta = 7.18$ (d, J = 16.1 Hz, 1H), 6.23 (d, J = 16.1 Hz, 1H), 6.08 (br.s, 1H), 5.94 – 5.78 (m, 1H), 5.65 – 5.63 (m, 1H), 5.47 – 5.45 (m, 1H), 5.14 – 5.04 (m, 2H), 3.44 (br.s, 1H), 3.36 (s, 3H), 3.21 (s, 3H), 3.03 – 3.01 (m, 2H), 2.55 – 2.38 (m, 3H), 2.27 (s, 3H), 1.88 – 1.76 (m, 1H).

¹³**C NMR** (62.5 MHz, CDCl₃): δ = 202.1, 198.5, 142.3 (+), 139.7, 137.5 (+), 134.4 (+), 134.2 (+), 127.8 (+), 126.6 (+), 118.1 (-), 94.2, 57.3, 53.1 (+), 50.8 (+), 49.7 (+), 43.0 (+), 37.8 (-), 34.7 (+), 34.1 (-), 27.1 (+).

Η (3aS,4S (ή 4R),7R,7aS)-4-αλλυλο-8,8-διμεθοξυ-2 (ή 3)-μεθυλο-6-((E)-3-οξοβουτ-1-εν-1-υλο)-3α,4,7,7α-τετραϋδρο-1Η-4,7-αιθανοϊνδεν-9-όνη (317ξ) παρασκευάζεται μέσω της ανωτέρω γενικής μεθόδου Δ (0.05 g, 14% απόδοση). Ένα διάλυμα φαινόλης 297 (0.25 g, 1.08 mmol) σε MeOH (5 mL) προστίθεται στάγδην σε διάλυμα PhI(OAc)₂ (0.44 g, 1.37 mmol) και διμερούς του μεθυλοκυκλοπενταδιενίου 314ξ (1.03 g, 6.43 mmol) σε MeOH (5 mL). Το προκύπτον διάλυμα αναδεύεται σε θερμοκρασία δωματίου για 4 ώρες και στη συνέχεια στους 200 °C για 15 λεπτά.



¹**H** NMR (250 MHz, CDCl₃): δ = 7.24 (d, *J* = 16.1 Hz, 1H), 6.28 (d, *J* = 16.1 Hz, 1H), 6.16 (br.s, 1H), 5.99 – 5.83 (m, 1H), 5.19 – 5.10 (m, 3H), 3.46 (br.s, 1H), 3.42 (s, 3H), 3.27 (s, 3H), 3.14 – 3.04 (m, 2H), 2.55 (dd, *J* = 14.0, 6.7 Hz, 1H), 2.49 – 2.40 (m, 1H), 2.34 (s, 3H), 1.79 – 1.75 (m, 2H), 1.63 (s, 3H).

¹³**C** NMR (62.5 MHz, CDCl₃): δ = 202.3, 198.7, 144.6, 142.5 (+), 139.6, 138.0 (+), 134.4 (+), 126.6 (+), 121.9 (+), 118.1 (-), 94.3, 57.8, 53.5 (+), 50.8 (+), 49.7 (+), 43.0 (+), 41.8 (-), 35.6 (+), 34.2 (-), 27.1 (+), 16.5 (+).

3.3.1.4 Αντιδράσεις Diels-Alder της MOB 311 με τα αλκένια 314

Ο (E)-3-((1R,4R,8S)-4-αλλυλο-6,6-διμεθοξυ-5-οξο-8-φαινυλοδικυκλο[2.2.2]οκτ-2εν-2-υλο)ακρυλικός μεθυλεστέρας (318α) παρασκευάζεται μέσω της ανωτέρω γενικής μεθόδου A (0.42 g, 45% απόδοση). Ένα διάλυμα φαινόλης 300 (0.60 g, 2.42 mmol) σε MeOH (10 mL) προστίθεται στάγδην σε διάλυμα PhI(OAc)₂ (1.00 g, 3.10 mmol) και στυρολίου 314α (1.50 g, 14.40 mmol) σε MeOH (10 mL). Το προκύπτον διάλυμα αναδεύεται σε θερμοκρασία δωματίου για 18 ώρες.



¹**H** NMR (250 MHz, CDCl₃): δ = 7.49 (d, J = 15.8 Hz, 1H), 7.24 -7.22 (m, 3H), 7.03 – 7.00 (m, 2H), 6.28 (br.s, 1H), 6.17 (d, J = 15.8 Hz, 1H), 5.73 – 5.57 (m, 1H), 4.94 (d, J = 9.9 Hz, 1H), 4.82 (d, J = 17.1 Hz, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.52 (br.s, 1H), 3.44 (s, 3H), 3.31 (s, 3H), 3.10 (dd, J = 9.4, 6.8 Hz, 1H), 2.72 – 2.62 (m, 1H), 2.39 (dd, J = 14.2, 5.5 Hz, 1H), 1.76 (dd, J = 14.2, 8.3 Hz, 1H), 1.60 (ddd, J = 13.4, 6.5, 1.9 Hz, 1H).

¹³**C** NMR (62.5 MHz, CDCl₃): δ = 201.0, 167.3, 142.6, 142.3, 141.5 (+), 134.7 (+), 134.2 (+), 128.6 (+), 128.5 (+), 127.2 (+), 118.3 (-), 117.5 (+), 93.7, 57.6, 51.7 (+), 50.8 (+), 49.8 (+), 46.3 (+), 38.6 (+), 34.2 (-), 32.8 (-).

Ο (E)-3-((1R,4R,8S)-4-αλλυλο-6,6-διμεθοζυ-5-οζο-8-(π-τολουολο)δικυκλο[2.2.2] οκτ-2-εν-2-υλο)ακρυλικός μεθυλεστέρας (318β) παρασκευάζεται μέσω της ανωτέρω γενικής μεθόδου A (0.44 g, 53% απόδοση). Ένα διάλυμα φαινόλης 300 (0.52 g, 2.09 mmol) σε MeOH (10 mL) προστίθεται στάγδην σε διάλυμα PhI(OAc)₂ (0.83 g, 2.58 mmol) και π-μεθυλοστυρολίου 314β (1.40 g, 11.85 mmol) σε MeOH (10 mL). Το προκύπτον διάλυμα αναδεύεται σε θερμοκρασία δωματίου για 17 ώρες. Το προϊόν κρυσταλλώνεται από EtOAc/εξάνιο.



¹**H NMR** (250 MHz, CDCl₃): δ = 7.50 (d, *J* = 15.8 Hz, 1H), 7.07 και 6.91 (AA'BB' σύστημα, 4H), 6.29 (br.s, 1H), 6.18 (d, *J* = 15.8 Hz, 1H), 5.76 – 5.60 (m, 1H), 4.97 (d, *J* = 10.2 Hz, 1H), 4.87 (d, *J* = 17.1 Hz, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.53 – 3.52 (m, 1H), 3.46 (s, 3H), 3.33 (s, 3H), 3.09 (dd, *J* = 9.5, 6.6 Hz, 1H), 2.72 – 2.62 (m, 1H), 2.41 (dd, *J* = 14.2, 5.7 Hz, 1H), 2.33 (s, 3H), 1.77 (dd, *J* = 14.2, 8.4 Hz, 1H), 1.60 (ddd, *J* = 13.5, 6.6 Hz, 1H).

¹³**C NMR** (62.5 MHz, CDCl₃): δ = 201.3, 167.4, 142.5, 141.6 (+), 139.2, 136.8, 134.8 (+), 134.3 (+), 129.2 (+), 128.5 (+), 118.2 (-), 117.4 (+), 93.8, 57.7, 51.8 (+), 50.8 (+), 49.8 (+), 46.1 (+), 38.6 (+), 34.1 (-), 32.8 (-), 21.0 (+).

Ο (E)-3-((1R,4R,4aS,9aS)-4-αλλυλο-11,11-διμεθοξυ-10-οξο-4,4a,9,9α-τεραϋδρο-1H-1,4-αιθανοφλουορεν-2-υλο)ακρυλικός μεθυλεστέρας (318γ) παρασκευάζεται μέσω της ανωτέρω γενικής μεθόδου A (0.19 g, 31% απόδοση). Ένα διάλυμα φαινόλης 300 (0.39 g, 1.57 mmol) σε MeOH (10 mL) προστίθεται στάγδην σε διάλυμα PhI(OAc)₂ (0.67 g, 2.08 mmol) και ινδενίου 314γ (1.39 g, 11.97 mmol) σε MeOH (10 mL). Το προκύπτον διάλυμα αναδεύεται σε θερμοκρασία δωματίου για 18 ώρες.



¹**H** NMR (250 MHz, CDCl₃): δ = 7.34 (d, J = 15.8 Hz, 1H), 7.32 – 7.29 (m, 1H), 7.19 – 7.08 (m, 3H), 6.11 (d, J= 15.8 Hz, 1H), 6.05 – 5.89 (m, 1H), 6.02 (br.s, 1H), 5.22 – 5.14 (m, 2H), 3,78 (s, 3H), 3.62 – 3.55 (m, 2H), 3.49 (s, 3H), 3.40 – 3.37 (m, 1H), 3.32 (s, 3H), 3.10 (dd, J = 16.9, 10.3 Hz, 1H), 2.86 (dd, J = 14.2, 5.5 Hz, 1H), 2.68 (dd, J= 14.2, 8.0 Hz, 1H), 2.58 (dd, J = 16.9, 5.9 Hz, 1H).

¹³**C NMR** (62.5 MHz, CDCl₃): δ = 202.2, 167.3, 144.4, 143.6 (+), 140.7, 139.9, 136.2 (+), 134.4 (+), 127.7 (+), 126.6 (+), 126.2 (+), 124.7 (+), 118.5 (-), 117.5 (+), 93.8, 57.8, 52.0 (+), 51.7 (+), 50.9 (+), 49.8 (+), 42.9 (+), 36.71 (-), 36.67 (+), 33.9 (-).

Ο (E)-3-((6βS,7R,10R,10αS)-10-αλλυλο-12,12-διμεθοξυ-11-οξο-6β,7,10,10ατεραϋδρο-7,10-αιθανοφλουορανθεν-8-υλό)ακρυλικός μεθυλεστέρας (318δ) παρασκευάζεται μέσω της ανωτέρω γενικής μεθόδου Α (0.15 g, 31% απόδοση). Ένα διάλυμα φαινόλης 300 (0.28 g, 1.13 mmol) σε MeOH (10 mL) προστίθεται στάγδην σε διάλυμα PhI(OAc)₂ (0.46 g, 1.43 mmol) και ακεναφθυλενίου 314δ (1.09 g, 7.16 mmol) σε MeOH (10 mL). Το προκύπτον διάλυμα αναδεύεται σε θερμοκρασία δωματίου για 16 ώρες.



¹**H NMR** (250 MHz, CDCl₃): δ = 7.66 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.59 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.50 – 7.41 (m, 3H), 7.31 – 7.28 (m, 1H), 6.92 (d, *J* = 15.8 Hz, 1H), 6.14 – 5.95 (m, 1H), 5.98 (d, *J* = 15.8 Hz, 1H), 5.75 (br.s, 1H), 5.32 – 5.21 (m, 2H), 4.38 (dd, *J* = 7.2, 2.8 Hz, 1H), 4.02 – 3.98 (m, 2H), 3.70 (s, 3H), 3.61 (s, 3H), 3.38 (s, 3H), 3.03 – 2.86 (m, 2H).

¹³**C NMR** (62.5 MHz, CDCl₃): δ = 202.1, 167.1, 144.1, 142.5 (+), 140.7, 139.6, 134.9 (+), 134.3 (+), 131.2, 127.9 (+), 127.6 (+), 123.9 (+), 123.1 (+), 121.6 (+), 118.8 (-), 118.6 (+), 117.4 (+), 93.7, 57.6, 51.6 (+), 50.9 (+), 50.1 (+), 49.8 (+), 44.5 (+), 42.9 (+), 33.4 (-).

Ο (E)-3-((1R,4R,8R)-8-ακετυλο-4-αλλυλο-6,6-διμεθοξυ-5-οξοδικυκλο[2.2.2]οκτ-2εν-2-υλο)ακρυλικός μεθυλεστέρας (318ε) παρασκευάζεται (0.08 g, 10% απόδοση) μέσω της ανωτέρω γενικής μεθόδου Α. Ένα διάλυμα φαινόλης 300 (0.57 g, 2.30 mmol) σε MeOH (10 mL) προστίθεται στάγδην σε διάλυμα PhI(OAc)₂ (0.95 g, 2.95 mmol) και μεθυλοβινυλοκετόνης 314ε (1.57 g, 22.40 mmol) σε MeOH (10 mL). Το προκύπτον διάλυμα αναδεύεται σε θερμοκρασία δωματίου για 65 ώρες.



¹**H** NMR (250 MHz, CDCl₃): δ = 7.33 (d, J = 15.8 Hz, 1H), 6.30 (br.s, 1H), 6.02 (d, J = 15.8 Hz, 1H), 5.91 – 5.74 (m, 1H), 5.08 – 5.01 (m, 2H), 3.77 (s, 3H), 3.45 – 3.44 (m, 1H), 3.38 (s, 3H), 3.30 (s, 3H), 3.07 (dd, J = 10.2, 7.1 Hz, 1H), 2.67 (dd, J = 13.8, 6.1 Hz, 1H), 2.59 – 2.45 (m, 2H), 2.08 (s, 3H), 1.31 (ddd, J = 12.7, 7.1, 2.6 Hz, 1H).

¹³**C** NMR (62.5 MHz, CDCl3): δ = 206.2, 199.6, 167.2, 141.5 (+), 140.3, 136.8 (+), 134.1 (+), 118.7 (-), 117.1 (+), 93.8, 55.4, 51.7 (+), 50.7 (+), 50.0 (+), 49.5 (+), 37.9 (+), 33.2 (-), 30.5 (+), 27.4 (-).

Ο (1R,2R,4R)-1-αλλυλο-8,8-διμεθοζυ-5-((E)-3-μεθοζυ-3-οζοπροπ-1-εν-1-υλο)-7οζοδικυκλο[2.2.2]οκτ-5-εν-2-καρβοζυλικός μεθυλεστέρας (318στ) παρασκευάζεται μέσω της ανωτέρω γενικής μεθόδου Δ (0.06 g, 16% απόδοση). Ένα διάλυμα φαινόλης 300 (0.24 g, 0.97 mmol) σε MeOH (5 mL) προστίθεται στάγδην σε διάλυμα PhI(OAc)₂ (0.43 g, 1.33 mmol) και ακρυλικού μεθυλεστέρα **314στ** (1.02 g, 11.85 mmol) σε MeOH (10 mL). Το προκύπτον διάλυμα αναδεύεται σε θερμοκρασία δωματίου για 14 ώρες και στους 200 °C για 1 ώρα.



¹**H** NMR (250 MHz, CDCl₃): δ = 7.38 (d, *J* = 15.8 Hz, 1H), 6.26 (br.s, 1H), 6.07 (d, *J* = 15.8 Hz, 1H), 5.92 – 5.75 (m, 1H), 5.13 – 5.08 (m, 2H), 3.78 (s, 3H), 3.65 (s, 3H), 3.46 – 3.45 (m, 1H), 3.38 (s, 3H), 3.31 (s, 3H), 2.92 (dd, *J* = 9.9, 6.5 Hz, 1H), 2.63 (dd, *J* = 14.1, 7.1 Hz, 1H), 2.53 – 2.43 (m, 2H), 1.55 (ddd, *J* = 12.9, 6.5, 2.6 Hz, 1H).

¹³**C** NMR (62.5 MHz, CDCl₃): δ = 199.3, 173.1, 167.2, 141.6, 141.4 (+), 134.9 (+), 133.4 (+), 118.8 (-), 117.4 (+), 93.7, 55.0, 51.9 (+), 51.7 (+), 50.7 (+), 50.0 (+), 43.4 (+), 38.0 (+), 33.7 (-), 28.0 (-).

Ο (1*R*,2*R*,4*R*)-1-αλλυλο-8,8-διμεθοξυ-5-((*E*)-3-μεθοξυ-3-οξοπροπ-1-εν-1-υλο)-2μεθυλο-7-οξοδικυκλο[2.2.2]οκτ-5-εν-2-καρβοξυλικός μεθυλεστέρας (318ζ) παρασκευάζεται μέσω της ανωτέρω γενικής μεθόδου Δ (0.06 g, 21% απόδοση). Ένα διάλυμα φαινόλης 300 (0.18 g, 0.74 mmol) σε MeOH (5 mL) προστίθεται στάγδην σε διάλυμα PhI(OAc)₂ (0.33 g, 1.02 mmol) και μεθακρυλικού μεθυλεστέρα 314ζ (1.11 g, 11.09 mmol) σε MeOH (5 mL). Το προκύπτον διάλυμα αναδεύεται σε θερμοκρασία δωματίου 5 ώρες και στους 200 °C για 40 λεπτά. Ως εκλουστικό χρησιμοποιείται το σύστημα διαλυτών CH₂Cl₂/EtOAc (8:1).



¹**H** NMR (250 MHz, CDCl₃): δ = 7.38 (d, J = 15.8 Hz, 1H), 6.37 (br.s, 1H), 6.03 (d, J = 15.8 Hz, 1H), 5.80 – 5.64 (m, 1H), 5.15 – 5.08 (m, 2H), 3.77 (s, 3H), 3.64 (s, 3H), 3.39 (br.s, 4H), 3.27 (s, 3H), 2.83 (dd, J = 14.0, 4.7 Hz, 1H), 2.18 – 1.95 (m, 3H), 1.25 (s, 3H).

¹³**C** NMR (62.5 MHz, CDCl₃): δ = 200.4, 175.0, 167.3, 141.8 (+), 140.3, 136.1 (+), 134.4 (+), 118.7 (-), 116.9 (+), 93.6, 59.4, 52.2 (+), 51.7 (+), 50.7 (+), 49.9 (+), 49.6, 38.0 (+), 36.2 (-), 31.4 (-), 21.5 (+).

Ο (E)-3-((1R,4R,5S)-4-αλλυλο-7,7-διμεθοξυ-5-μεθυλο-8-οξο-5-φαινυλοδικυκλο [2.2.2]οκτ-2-εν-2-υλο)ακρυλικός μεθυλεστέρας (318η) παρασκευάζεται μέσω της ανωτέρω γενικής μεθόδου A (0.26 g, 31% απόδοση). Ένα διάλυμα φαινόλης 300 (0.53 g, 2.13 mmol) σε MeOH (10 mL) προστίθεται στάγδην σε μίγμα PhI(OAc)₂ (0.83 g, 2.58 mmol) και α-μεθυλοστυρολίου 314η (1.38 g, 11.68 mmol) σε MeOH (10 mL). Το προκύπτον μίγμα αναδεύεται σε θερμοκρασία δωματίου για 20 ώρες. Το προϊόν ανακρυσταλλώνεται από EtOAc/εξάνιο.



¹**H** NMR (250 MHz, CDCl₃): δ = 7.50 (d, J = 15.7 Hz, 1H), 7.27 – 7.22 (m, 3H), 7.19 – 7.16 (m, 2H), 6.23 – 6.16 (m, 2H), 5.62 – 5.45 (m, 1H), 4.93 (d, J = 9.9 Hz, 1H), 4.81 (d, J = 17.1 Hz, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.56 – 3.55 (m, 1H), 3.47 (s, 3H), 3.31 (s, 3H), 2.71 (dd, J = 14.0, 4.8 Hz, 1H), 2.27 – 2.26 (m, 2H), 1.55 – 1.46 (m, 1H), 1.50 (s, 3H).

¹³**C** NMR (62.5 MHz, CDCl₃): $\delta = 201.7$, 167.4, 146.3, 141.8, 141.6 (+), 136.6 (+), 134.9 (+), 127.8 (+), 127.7 (+), 126.7 (+), 118.2 (-), 117.5 (+), 93.8, 61.7, 51.8 (+), 50.7 (+), 49.6 (+), 46.2, 39.6 (-), 38.9 (+), 31.1 (-), 24.5 (+).

Ο (E)-3-((1R,4R,8S)-4-αλλυλο-6,6-διμεθοξυ-8-(4-μεθοξυφαινυλο)-5-οξοδικυκλο [2.2.2]οκτ-2-εν-2-υλ)ακρυλικός μεθυλεστέρας (3180) παρασκευάζεται μέσω της ανωτέρω γενικής μεθόδου Δ (0.06 g, 29% απόδοση). Ένα διάλυμα φαινόλης 300 (0.13 g, 0.52 mmol) σε MeOH (5 mL) προστίθεται στάγδην σε διάλυμα PhI(OAc)₂ (0.23 g, 0.71 mmol) και π-μεθοξυλοστυρολίου 3140 (0.56 g, 4.17 mmol) σε MeOH (5 mL). Το προκύπτον διάλυμα αναδεύεται σε θερμοκρασία δωματίου για 3 ώρες και στους 200 °C για 2 ώρες. Το προϊόν κρυσταλλώνεται από EtOAc/εξάνιο.



¹**H NMR** (250 MHz, CDCl₃): δ = 7.50 (d, *J* = 15.8 Hz, 1H), 6.94 και 6.80 (AA'BB' σύστημα, 4H), 6.28 (br.s, 1H), 6.17 (d, *J* = 15.8 Hz, 1H), 5.76 – 5.59 (m, 1H), 4.98 (d, *J* = 10.0 Hz, 1H), 4.87 (d, *J* = 17.2 Hz, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.80 (s, 3H), 3.52 – 3.51 (m, 1H), 3.46 (s, 3H), 3.33 (s, 3H), 3.08 (dd, *J* = 9.5, 6.6 Hz, 1H), 2.72 – 2.62 (m, 1H), 2.40 (dd, *J* = 14.2, 5.7 Hz, 1H), 1.77 (dd, *J* = 14.2, 8.3 Hz, 1H), 1.58 (ddd, *J* = 13.5, 6.6, 2.5 Hz, 1H).

¹³**C** NMR (62.5 MHz, CDCl₃): δ = 201.3, 167.4, 158.7, 142.5, 141.6 (+), 134.8 (+), 134.3 (+), 134.2, 129.6 (+), 118.2 (-), 117.4 (+), 113.8 (+), 93.8, 57.9, 55.2 (+), 51.8 (+), 50.8 (+), 49.8 (+), 45.7 (+), 38.6 (+), 34.2 (-), 32.8 (-).

Ο (E)-3-((3aR,4S,7R,7aS)-4-αλλυλο-8,8-διμεθοζυ-9-οζο-3a,4,7,7α-τετραϋδρο-1H-4,7-αιθανοϊνδεν-6-υλο)ακρυλικός μεθυλεστέρας (318ν) παρασκευάζεται μέσω της ανωτέρω γενικής μεθόδου Δ (0.10 g, 37% απόδοση). Ένα διάλυμα φαινόλης 300 (0.19 g, 0.77 mmol) σε MeOH (5 mL) προστίθεται στάγδην σε διάλυμα PhI(OAc)₂ (0.33 g, 1.02 mmol) και πρόσφατα απεσταγμένου κυκλοπενταδιενίου 314ν (1.06 g, 16.04 mmol) σε MeOH (5 mL). Το προκύπτον διάλυμα αναδεύεται σε θερμοκρασία δωματίου για 3 ώρες και στους 200 °C για 15 λεπτά.



¹**H** NMR (250 MHz, CDCl₃): δ = 7.38 (d, *J* = 15.8 Hz, 1H), 6.05 – 5.81 (m, 3H), 5.68 – 5.66 (m, 1H), 5.50 – 5.48 (m, 1H), 5.17 – 5.07 (m, 2H), 3.76 (s, 3H), 3.45 (br.s, 1H), 3.40 (s, 3H), 3.26 (s, 3H), 3.06 – 2.98 (m, 2H), 2.58 – 2.42 (m, 3H), 1.90 – 1.83 (m, 1H).

¹³**C NMR** (62.5 MHz, CDCl₃): δ = 202.2, 167.3, 143.7 (+), 139.3, 136.7 (+), 134.4 (+), 134.2 (+), 127.8 (+), 118.1 (-), 117.2 (+), 94.3, 57.1, 53.0 (+), 51.6 (+), 50.8 (+), 49.7 (+), 43.1 (+), 37.8 (-), 34.7 (+), 34.1 (-).

3.3.2 Αντιδράσεις Diels-Alder των MOBs με αλκύνια

3.3.2.1 Αντιδράσεις Diels-Alder της MOB 308 με τα αλκύνια 319

Ο (1*R*,4*S*)-1,5-διαλλυλο-8,8-διμεθοξυ-7-οζοδικυκλο[2.2.2]οκτα-2,5-διενο-2,3δικαρβοζυλικός διμεθυλεστέρας (320α) παρασκευάζεται μέσω των ανωτέρω γενικών μεθόδων A (0.11 g, 24% απόδοση) και Γ (0.24 g, 39% απόδοση). *Μέθοδος A:* Ένα διάλυμα φαινόλης 294 0.25 g, 1.22 mmol) σε MeOH (10 mL) προστίθεται στάγδην σε διάλυμα PhI(OAc)₂ (0.56 g, 1.74 mmol) και ακετυλενοδικαρβοζυλικού διμεθυλεστέρα 319α (1.29 g, 9.08 mmol) σε MeOH (10 mL). Το προκύπτον διάλυμα αναδεύεται σε θερμοκρασία δωματίου για 20 ώρες. *Μέθοδος Γ:* Ένα διάλυμα φαινόλης 294 (0.34 g, 1.66 mmol) σε MeOH (10 mL). Μετά την εξάτμιση του διαλύτη, στο υπόλειμμα προστίθεται ένα διάλυμα ακετυλενοδικαρβοζυλικού διμεθυλεστέρα 319α (1.00 g, 7.03 mmol) σε ξυλόλιο (2 mL) και το προκύπτον εναιώρημα θερμαίνεται στους 200 °C για 20 ώρες.



¹**H NMR** (250 MHz, CDCl₃): $\delta = 5.94 - 5.72$ (m, 3H), 5.23 - 5.05 (m, 4H), 4.36 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 3.81 - 3.80 (m, 6H), 3.38 (s, 3H), 3.32 (s, 3H), 3.18 - 3.09 (m, 1H), 3.05 - 3.01 (m, 1H), 2.83 - 2.76 (m, 1H), 2.64 (dd, J = 15.0, 7.7 Hz, 1H).

¹³**C NMR** (62.5 MHz, CDCl₃): δ = 193.5, 166.2, 163.2, 147.2, 145.7, 135.0, 133.6 (+), 132.9 (+), 123.5 (+), 119.1 (-), 117.9 (-), 90.4, 59.3, 52.6 (+), 52.3 (+), 50.8 (+), 50.7 (+), 47.5 (+), 38.6 (-), 31.0 (-).

Η (1*R*,4*R*)-1,5-διαλλυλο-3,3-διμεθοζυ-7-φαινυλοδικυκλο[2.2.2]οκτα-5,7-διεν-2όνη (320β) παρασκευάζεται μέσω της ανωτέρω γενικής μεθόδου Γ (0.25 g, 45% απόδοση). Ένα διάλυμα φαινόλης 294 (0.34 g, 1.66 mmol) σε MeOH (10 mL) προστίθεται στάγδην σε διάλυμα PhI(OAc)₂ (0.70 g, 2.17 mmol) σε MeOH (10 mL). Μετά την εξάτμιση του διαλύτη, στο υπόλειμμα προστίθεται ένα διάλυμα φαινυλακετυλενίου 319β (1.00 g, 9.79 mmol) σε ξυλόλιο (2 mL) και το προκύπτον εναιώρημα θερμαίνεται στους 200 °C για 3 ώρες.



¹**H NMR** (250 MHz, CDCl₃): $\delta = 7.33 - 7.29$ (m, 3H), 7.09 – 7.05 (m, 2H), 6.29 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 5.96 – 5.80 (m, 1H), 5.91 (br.s, 1H), 5.68 – 5.51 (m, 1H), 5.18 – 5.12 (m, 2H), 5.01 – 4.95 (m, 2H), 3.79 (dd, J = 6.4, 2.2 Hz, 1H), 3.41 (s, 3H), 3.37 (s, 3H), 3.19 (dd, J = 16.4, 5.6 Hz, 1H), 3.04 (dd, J = 16.4, 6.7 Hz, 1H), 2.67 (dd, J = 14.8, 6.4 Hz, 1H), 2.52 (dd, J = 14.8, 7.4 Hz, 1H).

¹³**C** NMR (62.5 MHz, CDCl₃): δ = 196.8, 146.7, 146.2, 137.7, 134.6 (+), 134.3 (+), 131.7 (+), 128.1 (+), 128.0 (+), 127.3 (+), 125.1 (+), 118.0 (-), 117.2 (-), 92.1, 60.0, 50.9 (+), 49.8 (+), 46.8 (+), 38.8 (-), 32.4 (-).

3.3.2.1 Αντιδράσεις Diels-Alder της MOB 308 με τα αλκύνια 319

Ο (1*R*,4*S*)-1-αλλυλο-8,8-διμεθοζυ-7-οζο-5-((*E*)-3-οζοβουτ-1-εν-1-υλο)δικυκλο [2.2.2]οκτα-2,5-διενο-2,3-δικαρβοζυλικός διμεθυλεστέρας (321α) παρασκευάζεται μέσω της ανωτέρω γενικής μεθόδου Δ (0.06 g, 14% απόδοση). Ένα διάλυμα φαινόλης 297 (0.25 g, 1.08 mmol) σε MeOH (5 mL) προστίθεται στάγδην σε διάλυμα PhI(OAc)₂ (0.50 g, 1.55 mmol) και ακετυλενοδικαρβοζυλικού διμεθυλεστέρα **319α** (1.00 g, 7.04 mmol) σε MeOH (5 mL). Το προκύπτον διάλυμα αναδεύεται σε θερμοκρασία δωματίου για 2 ώρες και στη συνέχεια στους 200 °C για 30 λεπτά.



¹**H** NMR (250 MHz, CDCl₃): δ = 7.27 (d, J = 16.1 Hz, 1H), 6.55 - 6.54 (m, 1H), 6.49 (d, J = 16.1 Hz, 1H), 5.94 - 5.78 (m, 1H), 5.29 - 5.21 (m, 2H), 4.84 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.83 (s, 3H), 3.38 (s, 3H), 3.33 (s, 3H), 2.88 (dd, J = 14.8, 6.1 Hz, 1H), 2.65 (dd, J = 14.8, 7.8 Hz, 1H), 2.37 (s, 3H).

¹³**C NMR** (62.5 MHz, CDCl₃): δ = 198.2, 192.1, 165.5, 162.7, 145.2, 142.8, 138.1 (+), 135.4 (+), 134.7, 132.4 (+), 128.2 (+), 119.9 (-), 89.9, 60.9, 52.8 (+), 52.5 (+), 51.1 (+), 50.8 (+), 43.6 (+), 30.7 (-), 27.4 (+).

3.3 Ενδομοριακές αντιδράσεις Diels-Alder των MOBs

Γενική Μέθοδος: Ένα διάλυμα φαινόλης **156**, **294**, **297** ή **300** (1.01 - 2.13 mmol) σε 1,2-διχλωροαιθάνιο (10 mL) προστίθεται στάγδην σε υπό ανάδευση διάλυμα PhI(OAc)₂ (1.30 - 2.33 mmol) και αλλυλικής αλκοόλης **322** (9.64-17.91 mmol) σε 1,2-διχλωροαιθάνιο (10 mL). Το προκύπτον διάλυμα βράζεται για 15 – 48 ώρες. Ο διαλύτης απομακρύνεται στον περιστροφικό εξατμιστήρα και το υπόλειμμα χρωματογραφείται (flash silica gel, CH₂Cl₂/EtOAc).

Η 4-αλλυλο-7α-μεθοξυ-2,3,3α,7α-τετραϋδρο-3,6-μεθανοβενζοφουραν-7(6H)-όνη (324α) παρασκευάζεται (0.18 g, 38% απόδοση) σύμφωνα με την ανωτέρω γενική μέθοδο. Συγκεκριμένα, ένα διάλυμα ευγενόλης 156 (0.35 g, 2.13 mmol) σε 1,2-διχλωροαιθάνιο (10 mL) προστίθεται στάγδην σε υπό ανάδευση διάλυμα PhI(OAc)₂

(0.75 g, 2.33 mmol) και αλλυλικής αλκοόλης **322** (1.00 g, 17.22 mmol) σε 1,2διχλωροαιθάνιο (10 mL). Το προκύπτον διάλυμα βράζεται για 24 ώρες.



¹H NMR (250 MHz, CDCl₃): δ = 5.98 (d, J = 6.7 Hz, 1H), 5.86 – 5.70 (m, 1H), 5.17 – 5.11 (m, 2H), 4.12 (dd, J = 7.9, 3.1 Hz, 1H), 3.79 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 3.50 (s, 3H), 3.20 – 3.19 (m, 1H), 3.13 – 3.11 (m, 1H), 2.94 (d, J = 6.7 Hz, 2H), 2.49 – 2.46 (m, 1H), 1.90 – 1.75 (m, 2H).

¹³**C NMR** (62.5 MHz, CDCl₃): δ = 201.6, 141.4, 134.5 (+), 123.4 (+), 117.5 (-), 100.8, 73.9 (-), 50.9 (+), 45.8 (+), 45.4 (+), 39.7 (-), 35.5 (+), 31.5 (-).

Η **4,6-διαλλυλο-7α-μεθοξυ-2,3,3α,7α-τεραϋδρο-3,6-μεθανοβενζοφουραν-7(6H)όνη (324β)** παρασκευάζεται (0.06 g, 19% απόδοση) σύμφωνα με την ανωτέρω γενική μέθοδο. Συγκεκριμένα, ένα διάλυμα φαινόλης **294** (0.25 g, 1.22 mmol) σε 1,2διχλωροαιθάνιο (10 mL) προστίθεται στάγδην σε υπό ανάδευση διάλυμα PhI(OAc)₂ (0.54 g, 1.68 mmol) και αλλυλικής αλκοόλης **322** (0.56 g, 9.64 mmol) σε 1,2διχλωροαιθάνιο (10 mL). Το προκύπτον διάλυμα βράζεται για 17 ώρες.



¹**H** NMR (250 MHz, CDCl₃): $\delta = 5.96$ -5.69 (m, 3H), 5.17 – 5.10 (m, 4H), 4.11 (dd, J = 7.9, 3.3 Hz, 1H), 3.79 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 3.51 (s, 3H), 3.17 (dd, J = 4.3, 2.0 Hz, 1H), 2.94 – 2.91 (m, 2H), 2.58 – 2.50 (m, 2H), 2.41 (dd, J = 14.3, 7.3 Hz, 1H), 1.82 – 1.73 (m, 1H), 1.65 - 1.60 (m, 1H).

¹³**C NMR** (62.5 MHz, CDCl₃): δ = 201.9, 141.2, 134.5 (+), 134.1 (+), 126.4 (+), 118.1 (-), 117.5 (-), 101.2, 74.2 (-), 51.1 (+), 49.6, 45.5 (+), 39.7 (-), 37.0 (+), 36.7 (-), 35.3 (-).

Η (Ε)-6-αλλυλο-7α-μεθοξυ-4-(3-οζοβουτ-1-εν-1-υλο)-2,3,3α,7α-τετραϋδρο-3,6μεθανοβενζοφουραν-7(6H)-όνη (324γ) παρασκευάζεται (0.09 g, 24% απόδοση) σύμφωνα με την ανωτέρω γενική μέθοδο. Συγκεκριμένα, ένα διάλυμα φαινόλης 297 (0.30 g, 1.29 mmol) σε 1,2-διχλωροαιθάνιο (10 mL) προστίθεται στάγδην σε υπό ανάδευση διάλυμα PhI(OAc)₂ (0.53 g, 1.65 mmol) και αλλυλικής αλκοόλης 322 (1.01 g, 17.39 mmol) σε 1,2-διχλωροαιθάνιο (10 mL). Το προκύπτον διάλυμα βράζεται για 48 ώρες.



¹**H** NMR (250 MHz, CDCl₃): δ = 7.15 (d, J = 16.2 Hz, 1H), 6.42 (br.s, 1H), 6.29 (d, J = 16.2 Hz, 1H), 5.93 – 5.76 (m, 1H), 5.19 – 5.12 (m, 2H), 4.21 (dd, J = 8.1, 3.3 Hz, 1H), 3.82 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 3.61 (dd, J = 3.9, 1.9 Hz, 1H), 3.49 (s, 3H), 2.63 – 2.55 (m, 2H), 2.41 (dd, J = 14.4, 7.4 Hz, 1H), 2.30 (s, 3H), 1.88 – 1.79 (m, 1H), 1.72 – 1.67 (m, 1H).

¹³**C NMR** (62.5 MHz, CDCl₃): δ = 200.5, 198.2, 140.4 (+), 139.0 (+), 138.0, 133.4 (+), 126.6 (+), 118.9 (-), 100.6, 74.1 (-), 51.7 (+), 51.3, 42.0 (+), 36.44 (+), 36.42 (-), 34.9 (-), 27.4 (+).

Η (Ε)-6-αλλυλο-7α-μεθοξυ-4-(3-οξοβουτ-1-εν-1-υλο)-2,3,3α,7α-τετραϋδρο-3,6μεθανοβενζοφουραν-7(6H)-όνη (324δ) παρασκευάζεται (0.12 g, 39% απόδοση) σύμφωνα με την ανωτέρω γενική μέθοδο. Συγκεκριμένα, ένα διάλυμα φαινόλης 300 (0.25 g, 1.29 mmol) σε 1,2-διχλωροαιθάνιο (10 mL) προστίθεται στάγδην σε υπό ανάδευση διάλυμα PhI(OAc)₂ (0.42 g, 1.30 mmol) και αλλυλικής αλκοόλης 322 (1.04 g, 17.91 mmol) σε 1,2-διχλωροαιθάνιο (10 mL). Το προκύπτον διάλυμα βράζεται για 15 ώρες.



¹**H** NMR (250 MHz, CDCl₃): δ = 7.35 (d, J = 15.9 Hz, 1H), 6.39 (br.s, 1H), 6.07 (d, J = 15.9 Hz, 1H), 5.96 – 5.79 (m, 1H), 5.21 – 5.15 (m, 2H), 4.23 (dd, J = 8.1, 3.3 Hz, 1H), 3.85 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.60 (dd, J = 4.1, 1.9 Hz, 1H), 3.53 (s, 3H), 2.66 – 2.58 (m, 2H), 2.45 (dd, J = 14.3, 7.4 Hz, 1H), 1.90 – 1.81 (m, 1H), 1.74 – 1.69 (m, 1H).

¹³**C NMR** (62.5 MHz, CDCl₃): δ = 200.5, 167.0, 141.8 (+), 138.2 (+), 137.7, 133.4 (+), 118.9 (-), 117.6 (+), 100.6, 74.1 (-), 51.80 (+), 51.77 (+), 51.1, 42.1 (+), 36.48 (+), 36.45 (-), 35.0 (-).

4. ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Οι 6,6-διοξοκυκλοεξα-2,4-διεν-1-όνες **96**, γνωστές και ως προστατευμένες *ορθο*-βενζοκινόνες (MOBs), αποτελούν συνθόνια με ιδιαίτερο ενδιαφέρον στην οργανική σύνθεση μιας και μπορούν να συμμετέχουν σε μεγάλο εύρος αντιδράσεων. Η υψηλή δραστικότητα και η ικανότητά τους να δρουν τόσο ως διένια όσο και ως διενόφιλα σε αντιδράσεις Diels-Alder έχουν ως αποτέλεσμα να παρουσιάζουν αυξημένη τάση προς διμερισμό. Αυτό αποτελεί και το κυριότερο εμπόδιο στην αξιοποίηση των συνθετικών τους δυνατοτήτων. Η φύση και η θέση των υποκαταστατών που φέρουν επηρεάζει σημαντικά τη δραστικότητά τους, ενώ έχουν αναπτυχθεί και ορισμένες μέθοδοι που ξεπερνούν ή έστω περιορίζουν τον ανεπιθύμητο διμερισμό τους.

Η MOB 306, που σχηματίζεται από την in situ οξείδωση της ευγενόλης 156, έχει μελετηθεί και παλαιότερα στο εργαστήριο και χρησιμοποιήθηκε ως μέτρο σύγκρισης με τις υπόλοιπες MOBs. Η παγίδευση αυτής με διάφορα αλκένια 314 οδήγησε στον σχηματισμό των δικυκλο[2.2.2]οκτ-5-εν-2-ονών 315 και του διμερούς 307. Η σταθερότητα αυτού δεν επιτρέπει την αξιοποίηση της μεθόδου domino rDA/DA. Παρόλα αυτά, σε ορισμένες περιπτώσεις τα προϊόντα 315 σχηματίστηκαν με αρκετά καλές αποδόσεις. Οι MOBs 308, 310 και 311 σχηματίστηκαν in situ τόσο μέσω της οξείδωσης των φαινολών 294, 297 και 300, όσο και μέσω της πυρόλυσης των διμερών 309, 312 και 313, αντίστοιχα. Παγίδευση αυτών με τα αλκένια 314 οδήγησε στον σχηματισμό των προϊόντων 316, 317 και 318, αντίστοιχα. Δοκιμάστηκαν τόσο ηλεκτρονιακά πλούσια όσο και ηλεκτρονιακά φτωχά διενόφιλα, επιβεβαιώνοντας πως οι MOBs, παρότι ηλεκτρονιακά φτωγά διένια, συμμετέγουν σε αντιδράσεις ανάστροφης αλλά και κανονικής ηλεκτρονιακής απαίτησης. Η μέθοδος rDA/DA, εκτός μερικών εξαιρέσεων, οδήγησε σε βελτιωμένες αποδόσεις που σε κάποιες περιπτώσεις. μάλιστα, ήταν ιδιαίτερα υψηλές. Όλες οι δικυκλο[2.2.2]οκτενόνες που απομονώθηκαν ορθο,ενδο διαμόρφωση αποδεικνύοντας την έγουν υψηλή τοποκαι στερεοεκλεκτικότητα των αντιδράσεων Diels-Alder των MOBs.

Οι MOBs **308** και **310** παγιδεύτηκαν και με τα αλκύνια **315** οδηγώντας στον σχηματισμό των δικυκλο[2.2.2]οκτα-5,7-διεν-2-ονών **320** και **321**, αντίστοιχα. Προφανώς, για αυτές δεν τίθεται ζήτημα στερεοχημείας (ενδο και εξω), όμως ο σχηματισμός του προϊόντος **320β** πραγματοποιήθηκε με απόλυτη τοπο-εκλεκτικότητα δίνοντας αποκλειστικά το ορθο-ισομερές. Πιθανότατα λόγω της μειωμένης δραστικότητας των ακετυλενικών διενόφιλων σε σχέση με τα ολεφινικά, οι αποδόσεις ήταν χαμηλές έως μέτριες.

Τέλος, οι φαινόλες **156**, **294**, **297** και **300** οξειδώθηκαν με PhI(OAc)₂ παρουσία αλλυλικής αλκοόλης **322** δίνοντας τις MOBs **323α-δ**, οι οποίες υπέστησαν ενδομοριακή αντίδραση Diels-Alder οδηγώντας στον σχηματισμό των 4οξατρικυκλο[4.3.1.0^{3,7}]δεκ-8-εν-2-ονών **324α-δ**, σε χαμηλές έως μέτριες αποδόσεις. Η διαμόρφωση των προϊόντων αυτών μπορεί να θεωρηθεί ως μετα,εξω.

Συμπερασματικά, το κύριο πλεονέκτημα που προκύπτει από την εισαγωγή της αλλυλο ομάδας είναι πως επιτρέπει τη χρήση της μεθόδου domino rDA/DA, η οποία

στην πλειονότητα των περιπτώσεων έδωσε καλύτερα αποτελέσματα. Επίσης, με ορισμένα διενόφιλα ήταν εφικτή η αποτελεσματική παγίδευση των MOBs που σχηματίστηκαν μέσω της οξείδωσης των αντίστοιχων ορθο-μεθοξυφαινολών. Τέλος, η αλλυλο ομάδα δίνει τη δυνατότητα μετατροπής της σε άλλες λειτουργικές ομάδες. Ως συνέχεια της παρατηρήσεων αυτών, στο μέλλον αναμένεται να πραγματοποιηθεί βελτιστοποίηση των πειραματικών συνθηκών που θα οδηγήσουν σε ακόμη μεγαλύτερη βελτίωση των αποδόσεων.

4. ABSTRACT

6,6-dioxocyclohexa-2,4-dien-1-ones **96**, also known as masked *o*benzoquinones (MOBs), are synthons of great interest in organic synthesis because they can take part in a wide variety of reactions. Their high reactivity and their ability to act both as a diene and a dienophile in Diels-Alder reactions result in them having high propensity to dimerize. This is also the main obstacle in exploiting their synthetic potential. The nature and position of the substituents they bear significantly affects their reactivity, while certain methods to overcome or at least suppress their undesired dimerization have been developed.

MOB **306**, which forms upon the *in situ* oxidation of eugenol **156**, has been studied before in the lab and is used for the purposes of comparison with the other MOBs. Its trapping with various alkenes **314** leads to the formation of bicyclo[2.2.2]oct-5-en-2-ones **315** along with dimer **307**, the stability of which does not allow the utilization of the domino rDA/DA strategy. Nevertheless, in certain cases the adducts **315** were obtained in high yields. MOBs **308**, **310** and **311** were generated *in situ* both by the oxidation of phenols **294**, **297** και **300**, and by the pyrolysis of dimers **309**, **312** and **313**, respectively. Trapping of those with alkenes **314** furnished the adducts **316**, **317** and **318**, respectively. Both electron rich and electron poor dienophiles were tested, confirming that MOBs, despite being electron deficient dienes, take part in reverse as well as normal electron demand Diels-Alder reactions. The domino rDA/DA strategy, apart from a few exceptions, led to improved yields, which in certain cases were very high. All bicyclo[2.2.2]octenones obtained had *ortho,endo* conformation proving the high regio- and stereoselectivity of Diels-Alder reactions of MOBs.

MOBs **308** and **310** were also trapped with alkynes **315** furnishing bicyclo[2.2.2]octa-5,7-dien-2-ones **320** and **321**, respectively. Apparently, there is no question of stereochemistry (*endo* and *exo*) for those, but the formation of adduct **320** β took place with absolute regioselectivity furnishing exclusively the *ortho*-isomer. The rather low yields obtained are probably due to the lower reactivity of acetylenic dienophiles compared to olefinic ones.

Finally, phenols 156, 294, 297 and 300 were subjected to oxidation with PhI(OAc)₂ in the presence of allyl alcohol 322 to generate MOBs 323α - δ , which underwent intramolecular Diels-Alder reactions furnishing 4-oxatricyclo[4.3.1.0^{3,7}]dec-8-en-2-ones 324α - δ , in low to moderate yields. The conformation of these adducts can be considered as *meta,exo*.

In conclusion, the main advantage that arises from the introduction of the allyl group is that it allows the use of the domino rDA/DA strategy, which in most cases provided better results. Additionally, with certain dienophiles it was possible to efficiently trap MOBs which were generated via the oxidation of the corresponding *o*-methoxyphenols. Finally, the allyl group offers the possibility of conversion into other functional groups. As a continuation of these observations, optimization of the reaction conditions is expected to be done in the future, which will lead to an even greater improvement of the yields.

5. ΑΝΑΦΟΡΕΣ

- Shea, K. M. Diels-Alder Reaction. In *Comprehensive Name Reactions* Li, J. J., Ed.; Wiley, New Jersey 2010, Vol. 5, pp. 275-308.
- 2. Fringuelli, F.; Taticchi, A. *The Diels-Alder Reaction: Selected Practical Methods* Wiley, New York, **2002**.
- 3. Berson, J. A. Discoveries Missed, Discoveries Made Creativity, Influence, and Fame in Chemistry *Tetrahedron* **1992**, *48*, 3–17.
- 4. Diels, O.; Alder, K. Synthesen in der Hydroaromatischen Reihe, II. Mitteilung: Über Cantharidin *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1928**, *460*, 98-122.
- (α) Nicolaou, K. C.; Snyder, S. A.; Montagnon, T.; Vassilikogiannakis, G. The Diels-Alder Reaction in Total Synthesis *Angew. Chem. Int. Ed.* 2002, *41*, 1668-1698. (β) Juhl, M.; Tanner, D. Recent Applications of Intramolecular Diels– Alder Reactions to Natural Product Synthesis *Chem. Soc. Rev.* 2009, *38*, 2983– 2992. (γ) Cao, M.-H.; Green, N.J.; Xu, S.-Z. Application of the Aza-Diels–Alder Reaction in the Synthesis of Natural Products *Org. Biomol. Chem.* 2017, *15*, 3105-3129.
- Fleming, I. *Pericyclic Reactions* Oxford University Press, Oxford 1998, pp. 1-56.
- 7. Woodward, R. B.; Hoffmann, R. Stereochemistry of Electrocyclic Reactions J. *Am. Chem. Soc.* **1965**, *87*, 395-397.
- 8. Hoffmann, R.; Woodward, R. B. Selection Rules for Concerted Cycloaddition Reactions J. Am. Chem. Soc. **1965**, 87, 2046-2048.
- 9. Woodward, R. B.; Hoffmann, R. Selection Rules for Sigmatropic Reactions J. Am. Chem. Soc. 1965, 87, 2511-2513.
- 10. Woodward, R. B.; Hoffmann, R. The Conservation of Orbital Symmetry *Angew*. *Chem. Int. Ed.* **1969**, *8*, 781-853.
- 11. Fleming, I. Molecular Orbitals and Organic Chemical Reactions: Reference Edition Wiley, **2010** pp. 253-368.
- 12. Longuet-Higgins, H. C.; Abrahamson, E. W. The Electronic Mechanism of Electrocyclic Reactions. J. Am. Chem. Soc. 1965, 87, 2045–2046.
- 13. (α) Dewar, M. J. S. Aromaticity and Pericyclic Reactions *Angew. Chem. Int. Ed.* 1971, *83*, 761-776. (β) Zimmerman, H. E. The Möbius-Hückel Concept in Organic Chemistry. Application to Organic Molecules and Reactions *Acc. Chem. Res.* 1971, *4*, 272-280.
- (α) Fukui, K. A MO-Theoretical Illumination for Principle of Stereoselection Bull. Chem. Soc. Jpn. 1966, 39, 498–503. (β) Fukui, K. The Role of Frontier Orbitals in Chemical Reactions (Nobel Lecture) Angew. Chem. Inte. Ed. Engl. 1982, 21, 801–809.
- 15. Clayden, J.; Greeves, N.; Warren, S. *Organic Chemistry*, 2nd ed.; Oxford University Press, New York 2012, p. 892.
- 16. Sauer, J.; Sustmann, R. Mechanistic Aspects of Diels-Alder Reactions: A Critical Survey Angew. Chem. Int. Ed. Engl. 1980, 19, 779-807.
- 17. Vogel, P.; Houk, K. N. Organic Chemistry: Theory, Reactivity and Mechanisms in Modern Synthesis Wiley-VCH Weinheim, Germany, **2019**, pp. 387-420.

- Gajewski, J.J.; Peterson, K.B.; Kagel, J.R.; Huang, Y. C. J. Transition State Structure Variation in the Diels–Alder Reaction from Secondary Deuterium Kinetic Isotope Effects: The Reaction of Nearly Symmetrical Dienes and Dienophiles is Nearly Synchronous J. Am. Chem. Soc. 1989, 111, 9078–9081.
- 19. (α) Gassman, P. G.; Gorman, D. B. Use of Alkyl Substitution to Control Ring Size in the Intramolecular Ionic Diels-Alder Reaction *J. Am. Chem. Soc.* **1980** *112*, 8623–8624. (β) Gassman, P. G.; Gorman, D. B. A Stepwise Mechanism for the Formation of $2\pi + 4\pi$ Cycloadducts in the Ionic Diels-Alder Reaction *J. Am. Chem. Soc.* **1980** *112*, 8624–8626.
- Houk, K. N. Generalized Frontier Orbitals of Alkenes and Dienes. Regioselectivity in Diels-Alder Reactions. J. Am. Chem. Soc. 1973, 95, 4092– 4094.
- 21. Smith, M. B. Organic Synthesis, 4th ed.; Academic Press, 2017, pp. 743-800.
- 22. Carey, F. A.; Sunberg, R. J. Advanced Organic Chemistry. Part A: Structure and Mechanisms 5th ed.; Springer, New York, USA 2007, pp. 833-873.
- 23. Sustmann, R.; Böhm, M.; Sauer, J. Der Einfluß des Dien-1,4-Abstandes auf die Reaktivität bei Diels-Alder-Reaktionen *Chem. Ber.* **1979**, *112*, 883–889.
- 24. Rücker, C.; Lang, D.; Sauer, J.; Friege, H.; Sustmann R. Reaktivität Substituierter 1,3-Butadiene in Diels-Alder-Reaktionen *Chem. Ber.* **1980**, *113*, 1663–1690.
- 25. Carruthers, W. Cycloaddition Reactions in Organic Synthesis, Pergamon, Oxford, **1990**, pp. 1-90.
- 26. Sauer, J.; Wiest, H.; Mielert, A. Die Reaktivitat von Dienophilen gegenuber Cyclopentadien und 9.10-Dimethyl-anthracen *Chem. Ber.* **1964**, *97*, 3183–3207.
- 27. Sauer, J. Diels-Alder Reactions II: The Reaction Mechanisms Angew. Chem. Int. Ed. Engl. 1967, 6, 16-33.
- 28. Cookson, R. C.; Gilani, S. S. H.; Stevens, I. D. R. 4-Phenyl-1,2,4-triazolin-3,5dione: A Powerful Dienophile *Tetrahedron Lett.* **1962**, *14*, 615-618.
- Paton, R. S.; Kim, S.; Ross, A. G.; Danishefsky, S. J.; Houk, K. N. Experimental Diels–Alder Reactivities of Cycloalkenones and Cyclic Dienes Explained through Transition-State Distortion Energies *Angew. Chem. Int. Ed.* 2011, 50, 10366-10368.
- 30. Tietze, L.-F.; Glüsenkamp, K.-H.; Holla, W. A Simple and Stereoselective Entry to the Secoiridoids by [4+2]-Cycloaddition of Alkylidene-1,3-dicarbonyl Compound *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1982**, *21*, 793.
- 31. Oppolzer, W. in *Comprehensive Organic Synthesis*, Vol. 5; Trost, B. M.; Flemming, I.; Paquette, L. A. Eds.; Pergamon, Oxford, **1991**, pp. 315-396.
- Angell, E. C.; Fringuelli, F.; Minuti, L.; Pizzo, F.; Taticchi, A.; Wenkert, E. Diels Alder Reactions of Cycloalkenones 11. Regioselectivity of 2-Cyclohexenones J. Org. Chem. 1986, 51, 5177–5182.
- 33. Alder, K.; Stein, G. Untersuchungen über den Verlauf der Diensynthese *Angew. Chem.* **1937**, *50*, 510–519.
- Meek, J. S.; Poon, B. T.; Merrow, R. T.; Cristol, S. J. The Condensation of *trans*-1-Phenyl-1,3-butadiene with Acrylonitrile, Acrylyl Chloride, Acrylamide and Propiolic Acid *J. Am. Chem. Soc.* 1952, 74, 2669–2672.

- 35. Carey, F. A.; Sunberg, R. J. Advanced Organic Chemistry. Part B: Reactions and Synthesis, 5th ed.; Springer, New York, USA 2007, pp. 475-481.
- 36. Berson, J. A.; Hamlet, Z.; Mueller, W. A. The Correlation of Solvent Effects on the Stereoselectivities of Diels-Alder Reactions by Means of Linear Free Energy Relationships. A New Empirical Measure of Solvent Polarity J. Am. Chem. Soc. 1962, 84, 297–304.
- Nogue, D.; Paugam, R.; Wartski, L. High Degree of *Exo* Selectivity in Imino Diels-Alder Reactions Catalyzed by *tert*-Butyldimethylsilyltriflate *Tetrahedron Lett.* 1992, 33, 1265-1268.
- 38. Corey, E. J. Catalytic Enantioselective Diels-Alder Reactions: Methods, Mechanistic Fundamentals, Pathways, and Applications *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 1650-1667.
- 39. (α) Rideout, D. C.; Breslow, R. Hydrophobic Acceleration of Diels-Alder Reactions J. Am. Chem. Soc. 1980, 102, 7817-7818. (β) Breslow, R.; Maitra, U. On the Origin of Product Selectivity in Aqueous Diels-Alder Reactions *Tetrahedron Lett.* 1984, 25, 1239-1240. (γ) Breslow, R.; Guo, T. Diels-Alder Reactions in Nonaqueous Polar Solvents. Kinetic Effects of Chaotropic and Antichaotropic Agents and of β-Cyclodextrin J. Am. Chem. Soc. 1988, 110, 5613-5617.
- Smith, A. B.; Liverton, N. J.; Hrib, N. J.; Sivaramakrishnan, H.; Winzenberg, K. Total Synthesis of (+)-Jatropholones A and B: Exploitation of the High-pressure Technique *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 3040-3048.
- 41. Quideau, S.; Pouységu, L. Synthetic Uses of Orthoquinone Monoketals and their Orthoquinol Variants. A Review *Org. Prep. Proced. Int.* **1999**, *31*, 617-680.
- 42. Liao, C.-C.; Peddinti, R. K. Masked *o*-Benzoquinones in Organic Synthesis *Acc. Chem. Res.* **2002**, *35*, 856-866.
- 43. Magdziak, D.; Meek, S. J.; Pettus, T. R. R. Cyclohexadienone Ketals and Quinols: Four Building Blocks Potentially Useful for Enantioselective Synthesis *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 1383–1429.
- 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.
- 45. Varvoglis, A. *Hypervalent Iodine in Organic Synthesis* Academic Press: San Diego, **1997**.
- 46. Pouységu, L.; Deffieux, D.; Quideau, S. Hypervalent Iodine-Mediated Phenol Dearomatization in Natural Product Synthesis *Tetrahedron* **2010**, *66*, 2235–2261.
- 47. Taneja, N.; Peddinti, R. K. Iodobenzene and *m*-Chloroperbenzoic Acid Mediated Oxidative Dearomatization of Phenols *Tetrahedron Lett.* **2016**, *57*, 3958-3963.
- 48. (α) Andersson, G.; Berntsson, P. Periodate Oxidation of Phenols. XVIII. Oxidation of 2-Methoxy-phenols with Periodic Acid in Methanol *Acta Chem. Scand. B* 1975, *29*, 948-952. (β) Andersson, G. Periodate Oxidation of Phenols. XIX. Nondimerizing *o*-Quinols, *o*-Quinol Ethers, and *o*-Quinone Ketals *Acta Chem. Scand. B* 1976, *30*, 64. (γ) Andersson, G. Periodate Oxidation of Phenols.

XX. Reactions of 5-Substituted 2,4-Cyclohexadienones with Dienophiles *Acta Chem. Scand. B* **1976**, *30*, 403-406.

- 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.
- 50. Hsu, P.-Y.; Lee, Y.-C.; Liao, C.-C. Stereoselective Synthesis of Highly Substituted and Oxygenated *cis*-Decalins *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 659-662.
- Yen, C.-F.; Peddinti, R. K.; Liao, C.-C. Highly Functionalized Bicyclo[2.2.2]octenone-Fused [60]Fullerenes from Masked o-Benzoquinones and C₆₀ Org. Lett. 2000, 2, 2909-2912.
- 52. (α) Gao, S.-Y.; Lin, Y.-Y.; Rao, P. D.; Liao, C.-C. Diels-Alder Reactions of Masked *o*-Benzoquinones with Electron-rich Dienophiles. Highly Regio- and Stereoselective Synthesis of Bicyclo[2.2.2]octenone Derivatives *Synlett* 2000, 421-423. (β) 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.
- 53. Arjona, O.; Medel, R.; Plumet, J.; Herrera, R.; Jimenez-Vazquez, H. A.; Tamariz, J. Diels-Alder Reactions of Masked *o*-Benzoquinones: New Experimental Findings and a Theoretical Study of the Inverse Electron Demand Case J. Org. Chem. 2004, 69, 2348-2354.
- 54. Chittimalla, S. K.; Liao, C.-C. Diels–Alder Reactions of Masked *o*-Benzoquinones with Acrylonitrile *Tetrahedron* **2003**, *59*, 4039–4046.
- 55. (α) Chen, C.-H.; Rao, P. D.; Liao, C.-C. Furans Act as Dienophiles in Facile Diels-Alder Reactions with Masked *o*-Benzoquinones *J. Am. Chem. Soc.* 1998, 120, 13254-13255. (β) Rao, P. D.; Chen, C.-H.; Liao, C.-C. One-Pot Stereoselective Synthesis of Tricyclic *γ*-lactones from 2-Methoxyfuran and 2-Methoxyphenols *Chem. Commun.* 1999, 713-714.
- 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.
- 57. Lai, C.-H.; Ko, S.; Rao, P. D.; Liao, C. C. Thiophenes Act as Dienophiles in Novel Cycloadditions with Masked *o*-Benzoquinones *Tetrahedron Lett.* 2001, 42, 7851–7854.
- 58. Domingo, L. R.; Aurell, M. J. Density Functional Theory Study of the Cycloaddition Reaction of Furan Derivatives with Masked *o*-Benzoquinones. Does the Furan Act as a Dienophile in the Cycloaddition Reaction? J. Org. Chem. 2002, 67, 959-965.
- 59. Hsieh, M.-F.; Rao, P. D.; Liao, C.-C. Diels–Alder and Michael Addition Reactions of Indoles with Masked *o*-Benzoquinones: Synthesis of Highly Functionalized Hydrocarbazoles and 3-Arylindoles *Chem. Commun.* **1999**, 1441-1442.
- 60. Chittimalla, S. K.; Bandi, C.; Putturu, S.; Kuppusamy, R.; Boellard, 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 *Eur. J. Org. Chem.* 2014, *12*, 2565-2575.

- 61. Lin, K.-C.; Liao, C.-C. The Hetero Diels-Alder Reactions of Masked *o*-Benzoquinones with Nitroso Compounds *Chem. Commun.* **2001**, 1624–1625.
- 62. (α) Lai, C.-H.; Shen, Y.-L.; Liao, C.-C. Synthesis of Stable Bromo-substituted Masked *o*-Benzoquinones and their Application to the Synthesis of Bicyclo[2.2.2]octenones *Synlett* 1997, 1351–1352. (β) 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.
- 63. (α) Chittimalla, S. K.; Liao, C.-C. The Diels–Alder Reactions of 6,6-Dimethoxycyclohexa-2,4-dienone Generated by Pyrolysis of its Dimer *Synlett* 2002, 565–568. (β) 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.
- 64. (α) Gabrilidis, D.; Kalogiros, C.; Hadjiarapoglou, L. P. Diels–Alder Reactions of Substituted Cyclohexa-2,4-dienones with Alkenes and Alkynes Synlett 2004, 14, 2566-2569. (β) 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. (γ) 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.
- 65. Gao, S.-Y.; Chittimalla, S. K.; Chuang, G. J.; Liao, C.-C. Efficient Synthesis and Subsequent Transformations of Phenylsulfanylbicyclo[2.2.2]octenones and Phenylselenylbicyclo[2.2.2]octenones *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 1632–1639.
- 66. Hsu, D.-S.; Rao, P. D.; Liao, C.-C. Short and Efficient Route to Substituted Linear Triquinanes from 2-Methoxyphenols *Chem. Commun.* **1998**, 1795-1796.
- 67. (α) Rao, P. D.; Chen, C.-H.; Liao, C.-C. Stereoselective Synthesis of Highly Functionalized *cis*-Decalins from Masked *o*-Benzoquinones *Chem. Comm.* 1998, 155-156. (β) Chen, C.-H.; Peddinti, R. K.; Rao, N. S. K.; Liao, C.-C. Dual Behavior of Masked *o*-Benzoquinones in Intermolecular Diels-Alder Reactions with Acyclic Dienes: A Rapid Entry to Polyfunctionalized Bicyclo[2.2.2]oct-5-en-2-ones and *cis*-Decalins *J. Org. Chem.* 2004, *69*, 5365-5373.
- Chu, C.-S.; Lee, T.-H.; Rao, P. D.; Song, L.-D.; Liao, C.-C. Tandem Oxidative Acetalization-Intramolecular Diels-Alder Reactions of 2-Methoxyphenols. Simple Synthesis of Bicyclo[2.2.2]octenone Derivatives J. Org. Chem. 1999, 64, 4111-4118.
- 69. (α) Hsiu, P.-Y.; Liao, C.-C. Novel Methodology for Stereocontrolled Synthesis of *cis*-Decalins *Chem. Commun.* 1997, 1085-1086. (β) Hsu, P.-Y.; Peddinti, R. K.; Chittimalla, S. K.; Liao, C.-C. Dual Behavior of Masked *o*-Benzoquinones in Intramolecular Diels-Alder Reactions. Expedient Synthesis of Highly Functionalized cis-Decalins from 2-Methoxyphenols *J. Org. Chem.* 2005, *70*, 9156-9167.
- 70. Carlini, R.; Higgs, K.; Older, C.; Randhawa, S.; Rodrigo, R. Intramolecular Diels-Alder and Cope Reactions of *o*-Quinonoid Monoketals and Their

Adducts: Efficient Syntheses of (±)-Xestoquinone and Heterocycles Related to Viridin J. Org. Chem. **1997**, 62, 2330-2331.

- 71. Chen, Y.-K.; Peddinti, R. K.; Liao, C.-C. Diastereoselective Intramolecular Diels–Alder Reactions of Masked *o*-Benzoquinones: a Short Entry to Highly Functionalized Tricyclic [m.2.2.0] Ring Systems *Chem. Commun.* 2001, 1340– 1341.
- 72. (α) Hsu, P.-Y.; Lee, Y.-C.; Liao, C.-C. Stereoselective Synthesis of Highly Substituted and Oxygenated *cis*-Decalins *Tetrahedron Lett.* 1998, *39*, 659-662.
 (β) Hsu, D.-S.; Hsu, P.-Y.; Liao, C.-C. The First Total Synthesis of (±)-Eremopetasidione *Org. Lett.* 2001, *3*, 263-265. (γ) Hsu, D.-S.; Hsu, P.-Y.; Lee, Y.-C.; Liao, C.-C. Stereocontrolled Synthesis of Polyfunctionalized *cis*-Decalins from 2-Methoxyphenols: Total Syntheses of (±)-Eremopetasidione, (±)-3β-Angeloyloxyfuranoeremophilane, and (±)-3β-Methacryloyloxyfuranoeremophilane *J. Org. Chem.* 2008, *73*, 2554-2563.
- 73. 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 *Eur. J. Org. Chem.* 2014, 3794-3801.
- 74. Hsu, D.-S. Chou, Y.-Y.; Tung, Y.-S.; Liao, C.-C. Photochemistry of Tricyclo[$5.2.2.0^{2,6}$]undeca-4,10-dien-8-ones: An Efficient General Route to Substituted Linear Triquinanes from 2-Methoxyphenols. Total Synthesis of (±)- $\Delta^{9(12)}$ -Capnellene *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 3121 3131.
- 75. Liao, C.-C.; Wei, C.-P. Synthetic Applications of Masked *o*-Benzoquinones. A Novel Total Synthesis of (±)-Forsythide Aglucone Dimethyl Ester *Tetrahedron Lett.* 1989, 30, 2255-2256.
- 76. (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) Hsu, D.-S.; Rao, P. D.; Liao, C.-C. Short and Efficient Route to Substituted Linear Triquinanes from 2-Methoxyphenols *Chem. Commun.* 1998, 1795-1796. (γ) Yen, C.-F.; Liao, C.-C. Concise and Efficient Total Synthesis of Lycopodium Alkaloid Magellanine *Angew. Chem., Int. Ed.* 2002, *41*, 4090-4093.
- 77. Chang, C.-P.; Chen, C. H.; Chuang, G. J.; Liao, C.-C. Cyclopropane Ring-Opening of Tricyclo[3.3.0.0^{2,8}]octan-3-ones: a Quick Access to Bicyclo[3.2.1]octanones from 2-Methoxyphenols *Tetrahedron Lett.* 2009, 50, 3414–3417.
- 78. Lee, T.-S.; Rao, P. D.; Liao, C.-C. Photochemistry of Bicyclo[2.2.2]octenones: an Uncommon Oxidative Decarbonylation *Chem. Commun.* **1999**, 801-802.
- 79. Katayama, S.; Hiramatsu, S.; Aoe, K.; Yamauchi, M. Synthesis of Bicyclo[4.1.0]hept-2-enes (Trinorcarenes) by Photochemical Reaction of Bicyclo[2.2.2]oct-5-en-2-ones J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1 1997, 561-576.
- 80. Arjona, O.; Medel, R.; Plumet, J. Remote Controlled Haller-Bauer Ring Opening of Bicyclo[2.2.2]octenones *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 1287-1288.
- 81. Lu, P.-H.; Yang, C.-S.; Devendar, B.; Liao, C.-C. Syntheses of Optically Pure Conduramines via the Strategy of Hetero Diels-Alder Reaction of Masked *o*-

Benzoquinones with Homochiral Nitroso Dienophiles Org. Lett. 2010, 12, 2642–2645.

- 82. Chu, C.-S.; Liao, C.-C.; Rao, P. D. A Formal Synthesis of (±)-Reserpine from Methyl Vanillate *Chem. Commun.* **1996**, 1537-1538.
- 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.
- Juo, W.-J.; Lee, T.-H.; Liu, W.-C.; Ko, S.; Chittimalla, S. K.; Rao, C. P.; Liao, C.-C. Facial Selectivity in the Nucleophilic Additions of Vinylmagnesium Bromide to Bicyclo[2.2.2]oct-5-en-2-one Derivatives *J. Org. Chem.* 2007, *72*, 7992-8004.
- 85. Lee, T.-H.; Liao, C.-C. Stereoselective Synthesis of (±)-(13E)-2.Oxo-5α-cis-17α,20α-cleroda-3,13-dien-15-oic Acid, an Alleged *cis*-Clerodane Diterpenic Acid *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 6869-6872.
- 86. Liu, W.-C.; Liao, C.-C. A New and Highly Stereoselective Approach to *cis*-Clerodanes *Synlett* **1998**, 912–914.
- 87. Hsu, D.-S.; Liao, C.-C. Total Syntheses of Sesterpenic Acids: Refuted (±)-Bilosespenes A and B *Org. Lett.* **2003**, *5*, 4741–4743.
- 88. Liu, W.-C.; Liao, C.-C. The First Total Synthesis of (±)-Pallescensin B Chem. Commun. 1999, 117–118.
- Tsao, K.-W.; Devendar, B.; Liao, C.-C. Ring Rearrangement Metathesis of 2-Allylbicyclo[2.2.2]octenes: A Short Entry to *cis*-Hydrindenols from 2-Methoxyphenols *Tetrahedron Lett.* 2013, *54*, 3055–3059.
- Suzuki, T.; Okujama, H.; Takano, A.; Suzuki, S.; Shimizu, I.; Kobayashi, S. Synthesis of Dibarrelane, a Dibicyclo[2.2.2]octane Hydrocarbon *J. Org. Chem.* 2014, 79, 2803-2808.
- 91. Cai, X.; Li, L.; Wang, Y-C.; Zhou, J.; Dai, M. Total Syntheses of Phleghenrines A and C *Org. Lett.* **2023**, *25*, 5258–5261.
- 92. Kao, T.-C.; Chuang, G. J.; Liao, C.-C. Photooxygenation of Masked o-Benzoquinones: An Efficient Entry into Highly Functionalized Cyclopentenones from 2-Methoxyphenols Angew. Chem. Int. Ed. 2008, 47, 7325–7327.
- 93. (α) Harry, N. A.; Saranya, S.; Krishnan, K.; Gopinathan, A. Recent Advances in the Chemistry of Masked ortho-Benzoquinones and Their Applications in Organic Synthesis Asian J. Org. Chem. 2017, 6, 945-966. (β) Liu, X.-Y.; Qin, Y. Enabling Syntheses of Diterpenoid Alkaloids and Related Diterpenes by an Oxidative Dearomatization/Diels–Alder Cycloaddition Strategy Nat. Prod. Rep. 2017, 34, 1044-1050. (γ) Chen, C.-M.; Hsieh, H. P. Recent Advances in Total Synthesis of Natural Products by Masked ortho-Benzoquinones J. Chin. Chem. Soc. 2022, 69, 1210-1222.
- 94. Allen, C. F. H.; Gates Jr., J. W. o-Eugenol Org. Synth. 1945, 25, 49; 1955, Coll. Vol. 3, 418.
- 95. Wang, Z. in *Comprehensive Organic Name Reactions and Reagents* Wiley, **2010**, pp. 660-664.

- 96. Kuo, P.-C.; Damu, A. G.; Cherng, C.-Y.; Jeng, J.-F.; Teng, C.-M.; Lee, E.-J.; Wu, T.-S. Isolation of a Natural Antioxidant, Dehydrozingerone from Zingiber officinale and Synthesis of Its Analogues for Recognition of Effective Antioxidant and Antityrosinase Agents *Arch. Pharm. Res.* 2005, *28*, 518-528.
- 97. Hafez, T. S.; Henary, M. M.; Mohamed, R.; Mahran, H. Organophosphorus Chemistry 32. The Reaction of Vanillin, *ortho*-Vanillin and Piperonal with Stabilized Methylenetriphenylphosphoranes (Wittig Reagents) *Phosphorus, Sulfur Silicon Relat. Elem.* **1998**, *143*, 33-44.
- 98. Avaφopá 15 pp. 689-693.
- 99. Pausacker, K. H. The Oxidation of Glycols by Aryl Iodosoacetates. A Kinetic Study. J. Chem. Soc. 1953, 107-109.
- 100. Böeseken, J.; Schneider, G. C. C. C. Über den Verlauf der Oxydation der Doppelbindung mittels Peressigsäure und Perbenzoesäure *J. Prak. Chem.* **1931**, *131*, 285-288.
- 101. Sharefkin, J. G.; Saltzman, H. Iodosobenzene Diacetate Org. Synth. 1963, 43, 62; 1973, Coll. Vol. 5, 660.
- 102. Paquette, L. A.; Carr, R. V. C. Phenyl Vinyl Sulfone and Sulfoxide *Org. Synth.* **1986**, *64*, 157; **1990**, *Coll. Vol.* 7, 453.
- 103. Kürti, L.; Szilagyi, L.; Antus, S.; Nogradi, M. Oxidation of *o*-Methoxyphenols with a Hypervalent Iodine Reagent: Improved Synthesis of Asatone and Demethoxyasatone *Eur. J. Org. Chem.* **1999**, 2579-2581.
- 104. Καλόγηρος, Χ. Αντιδράσεις Diels-Alder Προστατευμένων ο-Βενζοκινονών (MOBs), Διδακτορική διατριβή, Πανεπιστήμιο Ιωαννίνων, Ελλάδα 2007.
- 105. Schröder, H.; Haslinger, E. Long-Range Proton Spin-Spin Coupling in Rigid Cyclic Structures by 2D NMR/'Through-Space Coupling' *Magn. Reson. Chem.* 1994, 32, 12-15.
- 106.Khalil, A. A.; Rahman, U.; Sahar, A.; Mehmood, T.; Khan, M. Essential Oil Eugenol: Sources, Extraction Techniques and Nutraceutical Perspectives *RSC Adv.* 2017, 7, 32669-32681.
- 107.Olatunde, A.; Mohammed, A.; Ibrahim, M. A.; Tajuddeen, N.; Shuaibu, M. N. Vanillin: A Food Additive with Multiple Biological Activities *Eur. J. Med. Chem. Rep.* **2022**, *5*, 100055.
- 108.(α) Mao, H.; Wang, L.; Zhao, F.; Wu, J.; Huo, H.; Yu, J. Cobalt-catalyzed Aerobic Oxidation of Eugenol to Vanillin and Vanillic Acid *J. Chin. Chem. Soc.* 2016, *63*, 261-266. (β) Luu, T. X. T.; Lam, T. T.; Le, T. N.; Duus, F. Fast and Green Microwave-Assisted Conversion of Essential Oil Allylbenzenes into the Corresponding Aldehydes via Alkene Isomerization and Subsequent Potassium Permanganate Promoted Oxidative Alkene Group Cleavage *Molecules* 2009, *14*, 3411-3424.
- 109.Zhang, X.; Ye, J.; Yu, L.; Shi, X.; Zhang, M.; Xu, Q.; Lautens, M. Organoselenium-Catalyzed Baeyer–Villiger Oxidation of α,β-Unsaturated Ketones by Hydrogen Peroxide to Access Vinyl Esters Adv. Synth. Catal. 2015, 357, 955-960.
- 110.Nakamura, A.; Nakada, M. Allylic Oxidations in Natural Product Synthesis *Synthesis* **2013**, *45*, 1421-1451.

111. Armarego, W. L. F.; Chai, C. L. L. *Purification of Laboratory Chemicals* 6th ed.; Butterworth-Heinemann, **2009**.

6. ПАРАРТНМА


















































29. r 27.1-53.1-43.1-92.1-87.1-18.1-- 5°33 ·5.44 -5'49 -2.62 5.64 - 2.66 - 2.66 3.09 3.09 3.09 3.09 3.13 3.33 -3.55 -3.55 -3.55 4**.**92 96.4 9.00 19.8 5.63 2.64 **9**'9 · 29.6 6.73 £7.8 77.8 ₇ 87.8 ₇ 9:32 06.9-£6'9-90.7-60'2~ 62.7-98.7~




































