

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ

ΣΧΟΛΗ ΘΕΤΙΚΩΝ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ

TMHMA XHMEIA Σ

Αντιδράσεις Diels-Alder προστατευμένων *ο*-βενζοκινονών με αλκίνια. Θερμική Ισομερείωση Δικυκλο[2.2.2]οκτ-5,7-διεν-2-ονών προς Τετραϋδροκυκλοπροπα[cd]πενταλεν-1(2H)-όνες.

ΣΟΦΙΑ ΑΝΑΣΤΑΣΙΑΔΟΥ ΧΗΜΙΚΟΣ

ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ

I Ω ANNINA 2025

Δρ. Λάζαρος Χατζηαράπογλου Τηλ.: 26510-08380 ΦΑΧ: 26510-07899 E-mail: lxatziar@uoi.gr Τομέας Οργανικής Χημείας και Βιοχημείας Τμήμα Χημείας Πανεπιστήμιο Ιωαννίνων 45110 Ιωάννινα

Ιωάννινα 10 Ιούλη 2025

ΠΡΑΚΤΙΚΟ ΕΞΕΤΑΣΗΣ

Η τριμελής εξεταστική επιτροπή που ορίστηκε (Γ.Σ.Ε.Σ. Τμήματος Χημείας **1141/30-05-2025**) για την κρίση της Διατριβής Μεταπτυχιακής Ειδίκευσης στη Συνθετική Χημεία, Βιοχημεία-Βιοδραστικές Ενώσεις της Σοφίας Αναστασιάδου, Χημικού, συνήλθε σε συνεδρίαση στο Τμήμα Χημείας του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων την Πέμπτη 10 Ιούλη 2025, όπου παρακολούθησε την υποστήριξη της εργασίας με τίτλο Αντιδράσεις Diels-Alder προστατευμένων ο-βενζοκινονών με αλκίνια. Θερμική Ισομερείωση Δικυκλο[2.2.2]οκτ-5, 7-διεν-2-ονών προς τετραυδροκυκλοπροπα[cd]πενταλεν-1(2H)-όνες. Η επιτροπή έκρινε ομόφωνα ότι η εργασία είναι πρωτότυπη, αποτελεί ουσιαστική συμβολή στην πρόοδο της Επιστήμης, και τη βαθμολογεί με αρισια $\Delta \in$ kA (-10-).

ΤΑ ΜΕΛΗ ΤΗΣ ΤΡΙΜΕΛΟΥΣ ΕΞΕΤΑΣΤΙΚΗΣ ΕΠΙΤΡΟΠΗΣ

Λάζαρος Χατζηαράπογλου Καθηγητής

Μιχάλης Σίσκος Καθηγητής

Δημήτρης Αλιβέρτης Επίκουρος Καθηγητής

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

| HEPIEXOMENA | 2 |
|---|----------|
| ΠΡΟΛΟΓΟΣ | 5 |
| 1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ | 7 |
| 1.1 Η αντίδραση Diels-Alder | 7 |
| 1.1.1 Γενική περιγραφή | 7 |
| 1.1.2 Θεωρητική βάση και μηχανισμός της αντίδρασης Diels-Alder | 8 |
| 1.1.2.1 Θεωρία Μετωπικών Μοριακών Τροχιακών (FMO Theory) | 8 |
| 1.1.3. Δομή και Χαρακτηριστικά των Διενίων και Διενόφιλων | 14 |
| 1.1.3.1 Το Διένιο | 14 |
| 1.1.3.2. Το Διενόφιλο | 16 |
| 1.1.4 Η Τοποχημεία | |
| 1.1.5 Στερεοχημεία | |
| 1.1.5.1 Στερεοειδικότητα | 21 |
| 1.1.5.2 Στερεοεκλεκτικότητα | 22 |
| 1.1.6 Η Αντίδραση retro Diels-Alder | 25 |
| 1.2 Προστατευμένες <i>ο</i> -βενζοκινόνες | 27 |
| 1.2.1 Γενικά για τις <i>ο</i> -βενζοκινόνες | |
| 1.2.2 Οι MOBs στις αντιδράσεις Diels-Alder | |
| 1.2.2.1 Οι MOBs στις διμοριακές αντιδράσεις Diels-Alder | |
| 1.2.2.2 Οι MOBs στις ενδομοριακές αντιδράσεις Diels-Alder | 41 |
| 1.2.2.3 Οι MOBs και οι σύγχρονες εφαρμογές τους στη Συνθετική Οργανικ | ή Χημεία |
| 2 ΣΥΖΗΤΗΣΗ-ΔΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ | |
| 2.1 Παρασκευή των πρώτων υλών | 53 |
| 2.1.1 Σύνθεση του διακετόξυϊωδοβενζολίου 178 | |
| 2.1.2 Σύνθεση του καρβομεθοζυμεθυλενοτριφαινυλοφωσφορανίου 182 | |
| 2.1.3 Σύνθεση του μηλονικού μονομεθυλεστέρα 184 | |
| 2.1.4 Σύνθεση της <i>ο</i> -μεθοξυβενζαλδεΰδης 188ν | 54 |
| 2.1.5 Σύνθεση Αλκινίων 208 | 55 |
| 2.1.5.1 Σύνθεση των φαινυλοπροπιολικών μεθυλεστέρων | 55 |
| 2.1.5.1.1 Παρασκευή των φαινυλοπροπιολικών μεθυλεστέρων 208λ-ξ | 55 |
| 2.1.5.1.2 Παρασκευή του φαινυλοπροπιολικού μεθυλεστέρα 2080 | 57 |
| 2.1.5.2 Σύνθεση των φαινυλακετυλενίων | 58 |
| 2.1.5.2.1 Παρασκευή του π-μεθοξυ-φαινυλακετυλενίου 208 γ | 58 |
| 2.1.5.2.2 Παρασκευή των φαινυλακετυλενίων 208δ-στ | 58 |

| 2.1.6. Παρασκευή των ο-μεθοξυ φαινολών | 59 |
|--|----------------------|
| 2.1.6.1. Παρασκευή της (Ε)-4-(2-υδροξυ-3-μεθοξυφαινυλο)βουτ-3-εν-2-όνης 198α | 59 |
| 2.1.6.2 Παρασκευή της (Ε)-3-(2-υδροξυ-3-μεθοξυφαινυλο)-1-φαινυλοπροπ-2-εν- όνης 198β | -1 - 60 |
| 2.1.6.3 Παρασκευή του (Ε)-3-(2-υδροξυ-3-μεθοξυφαινυλο)ακρυλικού μεθυλεστέ 198γ | ρα 60 |
| 2.1.7.1 Παρασκευή του διμερούς 204 της <i>ο</i> -ευγενόλης | 62 |
| 2.1.7.2 Παρασκευή των διμερών 206α- γ | 62 |
| 2.2 Διμοριακές retro Diels-Alder/Diels-Alder αντιδράσεις των διμερών 204, 206α-γ μονο- και διϋποκατεστημένα ακετυλενικά διενόφιλα | με 64 |
| 2.2.1.1 Οι αντιδράσεις Diels-Alder της MOB 205α με ακετυλένια 208 σε βρασμό τολουόλιο | σε 64 |
| 2.2.1.2 Οι αντιδράσεις Diels-Alder της MOB 205α με ακετυλένια 208 με θέρμανο στους 200 °C | 5 η 73 |
| 2.2.2.1 Οι αντιδράσεις Diels-Alder της ΜΟΒ 205 γ με ακετυλένια 208 σε βρασμό τολουόλιο | σε 83 |
| 2.2.2.2 Οι αντιδράσεις Diels-Alder της MOB 205 γ με ακετυλένια 208 με θέρμανο στους 200 °C | 5η 88 |
| 2.2.3.1 Οι αντιδράσεις Diels-Alder της MOB 205β με ακετυλένια 208 σε βρασμό τολουόλιο | σε 95 |
| 2.2.3.2 Οι αντιδράσεις Diels-Alder της ΜΟΒ 205β με ακετυλένια 208 με θέρμανο στους 200 °C | 5η 97 |
| 2.2.4.1 Οι αντιδράσεις Diels-Alder της MOB 203 με ακετυλένια 208 με θέρμανο στους 200 °C | 5η 98 |
| 3. ΠΕΙΡΑΜΑΤΙΚΟ ΜΕΡΟΣ | 02 |
| 3.1 Συσκευές-Όργανα | 02 |
| 3.2 Παρασκευή των πρώτων υλών | 02 |
| 3.2.1 Παρασκευή του διακετοξυϊωδοβενζολίου 178 | 02 |
| 3.2.2 Παρασκευή του καρβομεθοζυμεθυλενοτριφαινυλοφωσφορανίου 18210 | 02 |
| 3.2.3 Παρασκευή του μηλονικού μονομεθυλεστέρα 1841 | 03 |
| 3.2.4 Παρασκευή της ο-μεθοξυβενζαλδεΰδης 188ν 1 | 03 |
| 3.2.5.1 Παρασκευή του π-χλωροφαινυλοπροπιολικού μεθυλεστέρα 208λ 10 | 04 |
| 3.2.5.2 Παρασκευή του ο-μεθυλοφαινυλοπροπιολικού μεθυλεστέρα 208μ1 | 05 |
| 3.2.5.3 Παρασκευή του ο-μεθοξυφαινυλοπροπιολικού μεθυλεστέρα 208v1 | 06 |
| 3.2.5.4 Παρασκευή του ο-χλωροφαινυλοπροπιολικού μεθυλεστέρα 208ξ 10 | 07 |
| 3.2.5.5 Παρασκευή του π-μεθοξυφαινυλοπροπιολικού μεθυλεστέρα 208κ1 | 08 |
| 3.2.5.6 Παρασκευή του φαινυλοπροπιολικού μεθυλεστέρα 2080 1 | 09 |
| 3.2.6 Παρασκευή των φαινυλακετυλενίων 208γ-στ | 09 |
| 3.2.6.1 Παρασκευή του π-μεθοξυφαινυλακετυλενίου 208γ1 | 09 |
| 3.2.6.2 Παρασκευή των φαινυλακετυλενίων 208δ-στ | 10 |

| | 3.2.6.2.1 Παρασκευή του π-χλωροφαινυλακετυλενίου 2088110 |
|----|---|
| | 3.2.6.2.2 Παρασκευή του <i>ο</i> -μεθυλοφαινυλακετυλενίου 208 ε |
| | 3.2.6.2.3 Παρασκευή του ο-χλωροφαινυλακετυλενίου 208στ |
| | 3.2.7 Παρασκευή των ο-μεθοξυφαινολών 198α-γ |
| | 3.2.7.3 Παρασκευή της (Ε)-4-(4-υδροξυ-3-μεθοξυφαινυλο)βουτ-3-εν-2-όνης 198α 112 |
| | 3.2.7.2 Παρασκευή της (Ε)-3-(2-υδροξυ-3-μεθοξυφαινυλο)-1-φαινυλοπροπ-2-εν-1- όνης 198β |
| | 3.2.7.3 Παρασκευή του (Ε)-3-(2-υδροξυ-3-μεθοξυφαινυλο)ακρυλικού μεθυλεστέρα 198γ |
| | 3.2.8 Παρασκευή των διμερών 204 , 206α- γαπό τις αντίστοιχες <i>ο</i> -μεθοξυφαινόλες 202, 198α-γ |
| 3 | .3 Αντιδράσεις των διμερών 206α-γ και 204 με μονο- και διϋποκατεστημένα ακετυλένια. |
| | 3.3.1 Αντίδρασεις του διμερούς 206α με ακετυλενικά διενόφιλα 208 με βρασμό σε τολουόλιο |
| | 3.3.2 Αντιδράσεις του διμερούς 206α με ακετυλενικά διενόφιλα 208 με θέρμανση στους 200 °C |
| | 3.3.3 Αντίδρασεις του διμερούς 206γ με ακετυλενικά διενόφιλα 208 με βρασμό σε τολουόλιο |
| | 3.3.4 Αντιδράσεις του διμερούς 206 γ με ακετυλενικά διενόφιλα 208 με θέρμανση στους 200 °C |
| | 3.3.5 Αντίδρασεις του διμερούς 206β με ακετυλενικά διενόφιλα 208 με βρασμό σε τολουόλιο |
| | 3.3.6 Αντιδράσεις του διμερούς 206β με ακετυλενικά διενόφιλα 208 με θέρμανση στους 200 °C |
| | 3.3.7 Αντιδράσεις του διμερούς 204 με ακετυλενικά διενόφιλα 208 με θέρμανση στους 200 °C |
| 4. | ПЕРІЛНҰН 156 |
| 5. | ABSTRACT |
| 6. | ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ158 |
| 7. | ПАРАРТНМА |

ΠΡΟΛΟΓΟΣ

Η παρούσα μεταπτυχιακή διατριβή επικεντρώθηκε στη μελέτη των αντιδράσεων Diels–Alder των προστατευμένων *ο*-βενζοκινονών (masked *o*-benzoquinones) με μονο- και διϋποκατεστημένα αλκίνια, με στόχο τη σύνθεση των δικυκλο[2.2.2]οκταδιενονών. Οι ενώσεις αυτές μελετήθηκαν περαιτέρω, καθώς σε υψηλές θερμοκρασίες μετατρέπονται μέσω θερμικής ισομερείωσης στις τρικυκλο[3.3.0.0]οκτενόνες, ενώ διερευνήθηκε και η αποσύνθεσή τους προς τις αντίστοιχες αρωματικές ενώσεις.

Η εργασία αυτή εκπονήθηκε στο Εργαστήριο Οργανικής Χημείας Χ3-127 του Τμήματος Χημείας του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων, κατά το χρονικό διάστημα Οκτωβρίου 2023 – Ιουλίου 2025.

Αρχικά, θα ήθελα να ευχαριστήσω τον επιβλέποντα καθηγητή μου, κ. Λάζαρο Χατζηαράπογλου, για την ανάθεση του θέματος, την επιστημονική καθοδήγηση, καθώς και την υποστήριξή του καθ' όλη τη διάρκεια της μεταπτυχιακής αυτής διατριβής.

Ευχαριστώ, επίσης, τα μέλη της Τριμελούς Εξεταστικής Επιτροπής, τον Καθηγητή κ. Μιχαήλ Σίσκο και τον Επίκουρο Καθηγητή του Τμήματος Βιολογικών Εφαρμογών κ. Δημήτρη Αλίβερτη, για την αποδοχή της συμμετοχής τους στην επιτροπή και τις εύστοχες επιστημονικές παρατηρήσεις τους.

Ιδιαίτερες ευχαριστίες οφείλω σε όλους τους προπτυχιακούς και μεταπτυχιακούς φοιτητές του εργαστηρίου με τους οποίους είχα τη χαρά να συνεργαστώ τα τελευταία χρόνια. Ξεχωριστά, θα ήθελα να ευχαριστήσω τους υποψήφιους διδάκτορες Χρήστο Αναγνωστόπουλο και Βασίλειο Αθανασούλα για την πολύτιμη βοήθεια και τις συμβουλές τους καθ' όλη τη διάρκεια της μεταπτυχιακής αυτής διατριβής.

Επιπλέον, θα ήθελα να ευχαριστήσω τους φίλους μου, για τη παρουσία τους και τη στήριξη που μου προσέφεραν με τον δικό τους μοναδικό τρόπο ακόμα και στις πιο απαιτητικές στιγμές.

Τέλος, οφείλω ένα ειλικρινές ευχαριστώ στους γονείς μου, Λάζαρο και Αθανασία, καθώς και στον αδερφό μου, Γιάννη, για την αδιάκοπη στήριξη, την κατανόηση και την εμπιστοσύνη τους όλα αυτά τα χρόνια.

Αφιερώνεται στους γονείς μου, που μου δίδαζαν το ήθος, την αζιοπρέπεια και την αζία της προσπάθειας.

1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ

1.1 Η αντίδραση Diels-Alder

1.1.1 Γενική περιγραφή

Η αντίδραση Diels-Alder, που ανακαλύφθηκε για πρώτη φορά το 1928 από τον Otto Diels και τον Kurt Alder, είναι μία από τις πιο θεμελιώδεις και ευρέως μελετημένες αντιδράσεις στην οργανική χημεία¹. Η αντίδραση αυτή χαρακτηρίζεται ως [4+2] κυκλοπροσθήκη, όπου ένα συζυγές διένιο **1** αντιδρά με ένα διενόφιλο **2**, ένα είδος που περιέχει τουλάχιστον έναν π-δεσμό, για να σχηματίσει έναν εξαμελή δακτύλιο **3** (Σχήμα 1).



Σχήμα 1: Γενική μορφή της αντίδρασης Diels-Alder²

Η αντίδραση Diels-Alder κατατάσσεται ως κυκλοπροσθήκη [4+2], όπου οι αριθμοί 4 και 2 προσδιορίζουν τόσο τον αριθμό των π ηλεκτρονίων που συμμετέχουν στην ηλεκτρονιακή αναδιάταξη όσο και τον αριθμό των ατόμων που δημιουργούν τον ακόρεστο εξαμελή δακτύλιο. Υπάρχουν και άλλες αντιδράσεις τύπου [4+2], ωστόσο ο όρος "αντίδραση Diels-Alder" χρησιμοποιείται ειδικά για να χαρακτηρίσει αυτή τη συγκεκριμένη κατηγορία κυκλοπροσθήκης².

Η αντίδραση αυτή αποτελεί χαρακτηριστικό παράδειγμα μιας συνθετικής μεθόδου μέσω της οποίας επιτυγχάνεται σημαντική αύξηση της δομικής πολυπλοκότητας σε ένα μόνο βήμα, καθώς οδηγεί στον ταυτόχρονο σχηματισμό δύο νέων σ-δεσμών, ενός εξαμελούς δακτυλίου και έως και τεσσάρων ασύμμετρων κέντρων. Πρόκειται για μια περικυκλική αντίδραση, κατά την οποία όλες οι διαδικασίες δημιουργίας και διάσπασης δεσμών λαμβάνουν χώρα ταυτόχρονα μέσω μίας και μόνο μεταβατικής κατάστασης, χωρίς το σχηματισμό ενδιάμεσων ή φορτισμένων μορίων (Σχήμα 2). Αυτό καθιστά την αντίδραση εξαιρετικά προβλέψιμη, με υψηλή τοπο- και στερεοεκλεκτικότητα³. Ωστόσο, ανάλογα με την ηλεκτρονιακή δομή των αντιδρώντων, η μετάβαση μπορεί να συμβεί είτε σύγχρονα είτε ασύγχρονα αν οι σχηματιζόμενοι δεσμοί είναι ίσου ή άνισου μήκους, αντίστοιχα⁴.



Σχήμα 2 : Μηχανισμός Αντίδρασης Diels-Alder ⁵

Η ικανότητα της αντίδρασης να σχηματίζει ταυτόχρονα πολλαπλούς δεσμούς και νέα ασύμμετρα κέντρα την καθιστά ιδανική για την ταχεία σύνθεση πολυκυκλικών μορίων. Η αντίδραση Diels-Alder πέρα από διαμοριακή μπορεί να είναι και ενδομοριακή, ενώ και οι ασύμμετρες αντιδράσεις Diels-Alder έχουν αξιοποιηθεί ευρέως σε ολικές συνθέσεις φυσικών προϊόντων⁶. Η εξαιρετική συμβατότητά της με πλήθος λειτουργικών ομάδων, καθώς και η δυνατότητα πραγματοποίησής της σε ήπιες, μη καταλυόμενες συνθήκες ενισχύουν περαιτέρω τη χρηστικότητά της. Ως εκ τούτου, έχει βρει εκτεταμένη χρήση στη σύνθεση φυσικών και φαρμακευτικών προϊόντων, καθώς και στην επιστήμη των υλικών, παραμένοντας ακρογωνιαίος λίθος της σύγχρονης οργανικής χημείας.

1.1.2 Θεωρητική βάση και μηχανισμός της αντίδρασης Diels-Alder

1.1.2.1 Θεωρία Μετωπικών Μοριακών Τροχιακών (FMO Theory)

Η δραστικότητα και η εκλεκτικότητα της αντίδρασης Diels-Alder ερμηνεύονται αποτελεσματικά μέσω της θεωρίας των μετωπικών μοριακών τροχιακών (Frontier Molecular Orbital – FMO), η οποία προτάθηκε αρχικά από τον Kenichi Fukui και αναπτύχθηκε περαιτέρω στο πλαίσιο των περικυκλικών αντιδράσεων. Σύμφωνα με αυτό το πλαίσιο, η κυρίαρχη αλληλεπίδραση κατά τη διάρκεια της αντίδρασης συμβαίνει μεταξύ του υψηλότερα κατειλημμένου μοριακού τροχιακού (HOMO) του ενός είδους και του χαμηλότερα μη κατειλημμένου μοριακού τροχιακού (LUMO) του άλλου είδους³.

Η ενεργειακή σχέση μεταξύ αυτών των τροχιακών, και κατ' επέκταση η αποτελεσματικότητα της αλληλεπίδρασης, εξαρτάται άμεσα από τη φύση, την ηλεκτρονιακή δομή και τη γεωμετρία των αντιδρώντων, δηλαδή του διενίου και του διενόφιλου. Κατά συνέπεια, η κατάλληλη επιλογή διενίου και διενόφιλου, κρίνεται αναγκαία καθώς αυτά υπαγορεύουν σε σημαντικό βαθμό την έκβαση της αντίδρασης Diels–Alder.

Οι αντιδράσεις Diels–Alder μπορούν να ταξινομηθούν σε τρεις κύριες κατηγορίες με βάση τη φύση της κυρίαρχης FMO αλληλεπίδρασης:

1) Αντίδραση Diels-Alder Κανονικής Ηλεκτρονιακής Απαίτησης

Στην κλασική εκδοχή της αντίδρασης Diels-Alder, η οποία περιγράφεται ως κανονικής ηλεκτρονιακής απαίτησης, η καθοριστική αλληλεπίδραση των τροχιακών λαμβάνει χώρα μεταξύ του ΗΟΜΟ του διενίου και του LUMO του διενόφιλου (Εικόνα 1). Η διαμόρφωση αυτή ευνοείται όταν το διένιο φέρει υποκαταστάτες δότες ηλεκτρονίων, ενώ το διενόφιλο φέρει υποκαταστάτες δέκτες ηλεκτρονίων. Η συνδυαστική αυτή ηλεκτρονιακή διάταξη συμβάλλει καθοριστικά στη μείωση του ενεργειακού χάσματος ΗΟΜΟ–LUMO,

διευκολύνοντας την αλληλεπικάλυψη των τροχιακών και, κατ' επέκταση, ενισχύοντας τη δραστικότητα, την ταχύτητα και την αποτελεσματικότητα της κυκλοπροσθήκης⁷.

Η αλληλοεξάρτηση της ταχύτητας της αντίδρασης με τη διαφορά ενέργειας HOMO_{διενίου}-LUMO_{διενόφιλου} αποτυπώνεται χαρακτηριστικά σε διαγράμματα όπου η ενέργεια ενεργοποίησης (ΔΕ) συσχετίζεται αντιστρόφως ανάλογα με την ενεργειακή απόσταση μεταξύ των τροχιακών. Η αντίδραση κανονικής ηλεκτρονιακής απαίτησης αποτελεί το πλέον κλασικό παράδειγμα προσθήκης Diels-Alder ³.



Εικόνα 1 : Διάγραμμα Μοριακών Τροχιακών της Αντίδρασης Diels-Alder Κανονικής Ηλεκτρονιακής Απαίτησης⁸

Μια χαρακτηριστική εφαρμογή αυτής της αντίδρασης εντοπίζεται στην ολική σύνθεση της τετροδοτοξίνης, ενός φυσικού προϊόντος που απομονώθηκε από τα ψάρια με ισχυρές βιολογικές ιδιότητες. Σε αυτή τη σύνθεση, ο Murakami και οι συνεργάτες του χρησιμοποίησαν την κυκλοπροσθήκη Diels-Alder μεταξύ ενός πλούσιου ηλεκτρονιακά σιλοξυδιενίου **5** και ενός διενόφιλου φτωχού σε ηλεκτρόνια **4**, οδηγώντας τελικά στο σχηματισμό του ενδιάμεσου τρικυκλικού προϊόντος **6** με εξαιρετική απόδοση (Σχήμα 3).

Μέσω της αντίδρασης αυτής αναδεικνύεται ένας στρατηγικός τρόπος εκμετάλλευσης της αλληλεπίδρασης HOMO_{διενίου}-LUMO_{διενόφιλου}, η οποία είναι χαρακτηριστική στη κυκλοπροσθήκη Diels-Alder κανονικής ηλεκτρονιακής απαίτησης, επιτρέποντας την κατασκευή ενός σύνθετου τρικυκλικού συστήματος. Μετά την κυκλοπροσθήκη, το τμήμα αλκινίου μετασχηματίστηκε σε αμίνη **6b** μέσω μιας αντίδρασης μετάθεσης Curtius σε τέσσερα στάδια. Ο Murakami και οι συνεργάτες του μετέτρεψαν το τμήμα του αλκινίου σε νιτρίλιο **6c** με τη χρήση CuI, TMSN₃ και στη συνέχεια μέσω της μετάθεσης Hofmann, οδήγησαν στην αμίνη **6b** μέσω δύο επιπλέον σταδίων. Στη συνέχεια κατασκευάστηκε το κυκλικό τμήμα γουανιδινέμης ακολουθούμενο από τη κυκλική ημιακεταλική ομάδα. Η προκύπτουσα ένωση μετατράπηκε, μέσω περαιτέρω σταδίων, στο μόριο-στόχο τετροδοτοξίνη **7** (Σχήμα 3). Αυτό το παράδειγμα αναδεικνύει την ευρεία συνθετική εφαρμογή της αντίδρασης Diels-Alder κανονικής ηλεκτρονιακής απαίτησης στην κατασκευή μορίων, τα οποία είναι ζωτικής σημασίας στη σύνθεση φυσικών προϊόντων^{9,10}.



Σχήμα 3: Συνοπτική Περιγραφή της Ολικής Σύνθεσης της Τετραδοτοξίνης ⁹

2) Αντίδραση Diels-Alder Ανάστροφης Ηλεκτρονιακής Απαίτησης

Σε αντίθεση με την αντίδραση Diels–Alder κανονικής ηλεκτρονιακής απαίτησης, στην αντίδραση Diels-Alder ανάστροφης ηλεκτρονιακής απαίτησης, ένα πλούσιο σε ηλεκτρόνια διενόφιλο αντιδρά με ένα φτωχό σε ηλεκτρόνια διένιο. Σύμφωνα με τη θεωρία των μετωπικών μοριακών τροχιακών (Frontier Molecular Orbital – FMO), η κινητική της αντίδρασης Diels-Alder ανάστροφης ηλεκτρονιακής απαίτησης, καθορίζεται από το ενεργειακό χάσμα μεταξύ του HOMO του διενόφιλου και του LUMO του διενίου. Συγκεκριμένα, όσο μικρότερη είναι η διαφορά ενέργειας μεταξύ του HOMO του διενόφιλου και του LUMO του διενίου, τόσο ταχύτερη είναι η αντίδραση.

Οι ομάδες δότες ηλεκτρονίων αυξάνουν τόσο την ενέργεια του HOMO όσο και την ενέργεια LUMO, ενώ οι ομάδες δέκτες ηλεκτρονίων δρουν αντίστροφα, ελαττώνοντας αμφότερα τα ενεργειακά επίπεδα. Συνεπώς, η κατάλληλη ηλεκτρονιακή τροποποίηση των αντιδρώντων, επιτρέπει τον ελεγχόμενο σχεδιασμό της αντίδρασης, καθώς μειώνεται το ενεργειακό χάσμα

LUMO_{διενίου}-HOMO_{διενόφιλου} και ενισχύεται η αλληλεπίδραση των τροχιακών. Με αυτό το τρόπο επιταχύνεται η αντίδραση Diels-Alder ανάστροφης ηλεκτρονιακής απαίτησης (Εικόνα 2)¹¹.



Εικόνα 2 : Διάγραμμα Μοριακών Τροχιακών της Αντίδρασης Diels-Alder Ανάστροφης Ηλεκτρονιακής Απαίτησης ⁸

Ένα χαρακτηριστικό παράδειγμα της αντίδρασης Diels–Alder ανάστροφης ηλεκτρονιακής απαίτησης αποτελεί η ολική σύνθεση της (±)-παεοβεϊτόλης **16**, η οποία περιγράφεται από τον Xie και τους συνεργάτες του. Στην περίπτωση αυτή, αρχικά συντέθηκε το διενόφιλο **14** μέσω κυκλοπροσθήκης της π-τολουκινόνης **8** με ένα εναμινικό παράγωγο **9**, οδηγώντας στο μίγμα προϊόντων **10** και **11**. Κάτω από όξινες συνθήκες, τα προϊόντα αυτά μετατράπηκαν στα αντίστοιχα βενζοφουρανικά ενδιάμεσα **12** και **13**. Ακολούθησε ακετυλίωση και εκλεκτική οξείδωση της βενζυλικής θέσης του **13**, με αποτέλεσμα την παρασκευή του διενόφιλου **14**. Παράλληλα, η παραγωγή του πρόδρομου *ο*-κινονομεθιδίου (*o*-QM) **15** επιτεύχθηκε με επεξεργασία της μεθυλυδροκινόνης με κατάλληλες διεργασίες. Η αντίδραση Diels-Alder ανάστροφης ηλεκτρονιακής απαίτησης, πραγματοποιήθηκε μεταξύ του διενόφιλου **14** και του διενίου **15** οδηγώντας στο σχηματισμό της τετρακυκλικής δομής της (±)-παεοβεϊτόλης **16** (Σχήμα 4)¹².



Σχήμα 4 : Ολική Σύνθεση (±)-Παεοβεϊτόλης⁸

Έτσι, λοιπόν, η σύνθεση αυτή αποτελεί ένα χαρακτηριστικό παράδειγμα της αποτελεσματικότητας της Diels-Alder ανάστροφης ηλεκτρονιακής απαίτησης στο σχεδιασμό φυσικών προϊόντων με υψηλή δομική πολυπλοκότητα⁸.

3) Αντίδραση Diels-Alder Ουδέτερης Ηλεκτρονιακής Απαίτησης

Η τρίτη κατηγορία αντιδράσεων Diels–Alder, σύμφωνα με τη θεωρία των μετωπικών μοριακών τροχιακών (Frontier Molecular Orbital – FMO), είναι αυτή της ουδέτερης ηλεκτρονιακής απαίτησης. Σε αυτή την περίπτωση, η ενεργειακή απόσταση μεταξύ του HOMO του διενίου και του LUMO του διενόφιλου είναι παρόμοια με την ενεργειακή απόσταση μεταξύ του HOMO του διενόφιλου και του LUMO του διενίου. Κατά συνέπεια, και οι δύο αλληλεπιδράσεις συμμετέχουν ουσιαστικά στον μηχανισμό της κυκλοπροσθήκης.

Σε αντίθεση με της αντιδράσεις κανονικής ή ανάστροφης ηλεκτρονιακής απαίτησης, όπου μία μόνο αλληλεπίδραση κυριαρχεί, στις αντιδράσεις ουδέτερης απαίτησης, τόσο οι ομάδες δότες ηλεκτρονίων όσο και οι ομάδες δέκτες ηλεκτρονίων μπορούν να επιταχύνουν την αντίδραση. Αυτό συμβαίνει διότι είτε η αύξηση της ενέργειας του HOMO είτε η μείωση της ενέργειας του LUMO οδηγεί σε συνολική μείωση του ενεργειακού χάσματος, ευνοώντας την αλληλεπικάλυψη των τροχιακών (Εικόνα 3)³.



Εικόνα 3 : Διάγραμμα Μοριακών Τροχιακών της Αντίδρασης Diels-Alder Ουδέτερης Ηλεκτρονιακής Απαίτησης ¹³

Ένα ενδεικτικό παράδειγμα της αντίδρασης Diels–Alder ουδέτερης ηλεκτρονιακής απαίτησης αποτελεί η κυκλοπροσθήκη της φαινυκυκλόνης (phencyclone) **17** με υποκατεστημένα στυρένια, όπως περιγράφεται από τον Kanematsu και τους συνεργάτες του (Σχήμα 5). Στη συγκεκριμένη περίπτωση, πραγματοποιήθηκαν κινητικές μελέτες που απέδειξαν ότι τόσο οι υποκαταστάτες δότες ηλεκτρονίων όσο και οι υποκαταστάτες δέκτες ηλεκτρονίων στα υποκατεστημένα στυρένια επιταχύνουν την αντίδραση αυτή σε σύγκριση με τα μη υποκατεστημένη στυρένια.



Σχήμα 5 : Αντίδραση Diels-Alder Ουδέτερης Ηλεκτρονιακής Απαίτησης της Φαινυκυκλόνης με διάφορα *π*-υποκατεστημένα Στυρένια ¹⁴

Αυτά τα πειραματικά δεδομένα αποτυπώνονται σε μία καμπύλη Hammett τύπου U, γεγονός που υποδηλώνει ότι δεν κυριαρχεί ούτε η αλληλεπίδραση HOMO_{διενίου}–LUMO_{διενόφιλου} ούτε η LUMO_{διενίου}–HOMO_{διενόφιλου}. Αντίθετα, και οι δύο αλληλεπιδράσεις συνεισφέρουν ισοδύναμα στον μηχανισμό της κυκλοπροσθήκης, επιβεβαιώνοντας την ουδέτερη ηλεκτρονιακή φύση της της αντίδρασης Diels-Alder. Επιπλέον, υπολογιστικές μελέτες τροχιακών (CNDO/2 και HMO) στήριξαν περαιτέρω αυτό το συμπέρασμα, αναδεικνύοντας τη σημασία των μετωπικών μοριακών τροχιακών στον προσδιορισμό της κινητικής συμπεριφοράς τέτοιων συστημάτων¹⁴.

1.1.3. Δομή και Χαρακτηριστικά των Διενίων και Διενόφιλων

1.1.3.1 Το Διένιο

Η αποτελεσματικότητα της αντίδρασης Diels–Alder εξαρτάται σε μεγάλο βαθμό από τα δομικά και ηλεκτρονιακά χαρακτηριστικά των αντιδρώντων – δηλαδή του διενίου και του διενόφιλου. Η δραστικότητα αυτών καθορίζεται τόσο από τη γεωμετρία τους όσο και από την παρουσία σ'αυτά υποκαταστατών που τροποποιούν την ενέργεια των μετωπικών τροχιακών (HOMO/LUMO).

Στην αντίδραση Diels-Alder, για να είναι ένα διένιο δραστικό, είναι απαραίτητο οι δύο πδεσμοί του να βρίσκονται σε διαμόρφωση s-cis (cisoid), καθώς μόνο σε αυτή τη γεωμετρία είναι δυνατή η αναδίπλωση του μορίου και η σωστή αλληλεπικάλυψη των τροχιακών. Η διαμόρφωση s-trans (transoid) καθιστά την κυκλοπροσθήκη ενεργειακά μη ευνοϊκή και ουσιαστικά μη πραγματοποιήσιμη. Σε κάποια μη κυκλικά διένια η διαμόρφωση s-trans είναι σταθερότερη από τη διαμόρφωση s-cis, λόγω στερεοχημικής παρεμπόδισης που προκαλούν οι υποκαταστάτες που φέρει στα άκρα του το διένιο. Ωστόσο, τα περισσότερα από αυτά βρίσκονται σε δυναμική ισορροπία μεταξύ των δύο διαμορφώσεων (Σχήμα 6α).

Η δραστικότητα των διενίων επηρεάζεται από το πόσο εύκολα μπορεί να υιοθετηθεί η διαμόρφωση s-cis. Για παράδειγμα, στο 1,3-βουταδιένιο η s-trans μορφή είναι περίπου 2–3 kcal/mol σταθερότερη από την s-cis. Παρ' όλα αυτά, σε θερμοκρασία δωματίου, η ταχεία στροφή γύρω από τον ενδιάμεσο απλό δεσμό επιτρέπει τη συνεχή ανταλλαγή μεταξύ των δύο διαμορφώσεων. Έτσι, ακόμη και το σχετικά μικρό ποσοστό του μορίου που υιοθετεί στιγμιαία τη διαμόρφωση s-cis είναι αρκετό για να συμμετάσχει στην αντίδραση Diels–Alder. Διένια "κλειδωμένα" σε s-cis διαμόρφωση, όπως το κυκλοπενταδιένιο και το φουράνιο, είναι εξαιρετικά δραστικά, ακόμη και υπό ήπιες συνθήκες (Σχήμα 6β). Αντιθέτως, διένια με υποκαταστάτες που ευνοούν την s-trans διαμόρφωση ή παρεμποδίζουν τη στροφή προς την s-cis παρουσιάζουν σημαντικά μειωμένη δραστικότητα ή είναι εντελώς αδρανή σε αντιδράσεις (Σχήμα 6γ)².

α) Ισορροπία μεταξύ s-trans και s-cis
Διαμόρφωσης

β) Διένια "κλειδωμένα" σε s-cis Διαμόρφωση



γ) Μη Δραστικά Διένια

Σχήμα 6²

Η ποικιλομορφία των διενίων επιτρέπει την ευρεία χρήση της αντίδρασης σε διάφορες στρατηγικές σύνθεσης (Πίνακας 1)².

| Άκυκλα | Εξωκλικά | Ενδο-Εξωκυκλικά | α Διακυκλικά | Ενδοκυκλικά |
|---------------------------|-------------|------------------|-------------------------------|-------------|
| | | \bigcup^{\sim} | | |
| OSiMe ₃ OMe | | | | |
| <i></i> 0 | o U O | 0 | $\langle 0 \langle 0 \rangle$ | |

Πίνακας 1 : Διάφορα Διένια 2

Το κυκλοπενταδιένιο παρουσιάζει εξαιρετικά υψηλή δραστικότητα ως διένιο στην αντίδραση Diels–Alder, παρόλο που δε φέρει υποκαταστάτες δέκτες και δότες ηλεκτρονίων. Οι συγκριτικές μελέτες των ταχυτήτων κυκλοπροσθήκης του κυκλοπενταδιενίου με τετρακυανοαιθυλένιο (TCNE) σε θερμοκρασία δωματίου έδειξαν ότι το κυκλοπενταδιένιο αντιδρά 2.600 φορές ταχύτερα από το 1,3-κυκλοεξαδιένιο, 820.000 φορές ταχύτερα από το 1,3κυκλοεπταδιένιο και περίπου 2.100.000 φορές ταχύτερα από το 1,3-βουταδιένιο^{15,16,17,18,19}. Παραδόξως, οι μετρήσεις των ενεργειών ιοντισμού των διενίων και οι αντίστοιχες τιμές HOMO δεν συσχετίζονται γραμμικά με την πειραματική δραστικότητά τους, γεγονός που υποδηλώνει ότι άλλοι παράγοντες, όπως η δομή τους, παίζουν καθοριστικό ρόλο σ'αυτό.

| $k(M^{-1}s^{-1})$ | 3.6 x 10 ⁻³ | 1.4 | 4.3 x 10 ⁻³ | 1.7 x 10 ⁻³ |
|-------------------|------------------------|--------|------------------------|------------------------|
| k _{rel} | 1 | 1/2600 | 1/820,000 | 1/2,100,000 |
| HOMO(eV) | -8.52 | -8.25 | -8.09 | -9.03 |
| C1-C4(Å) | 2.36 | 2.82 | 3.15 | - |

Πίνακας 2: Σταθερές ταχύτητας και σχετικές παράμετροι για τις αντιδράσεις Diels-Alder του κυκλοπενταδιενίου, του 1,3-κυκλοεξαδιενίου, του 1,3-κυκλοεπταδιενίου και του βουταδιενίου με το τετρακυανοαιθυλένιο (TCNE) στους 20 °C σε CH₂Cl₂²⁰

Ο Sauer, ο Sustmann και άλλοι ερευνητές συσχέτισαν τη δραστικότητα των *s-cis* διενίων με την απόσταση μεταξύ των ατόμων C1 και C4 του διενίου. Μάλιστα, όσο μικρότερη η απόσταση αυτή, τόσο ταχύτερη η αντίδραση^{15,21,22}. Ο Levandowski και ο Houk προχώρησαν σε μία πιο λεπτομερή ανάλυση, αποδεικνύοντας ότι η μείωση της απόστασης C1–C4 ελαχιστοποιεί την απαιτούμενη εκτός-επιπέδου παραμόρφωση των διπλών δεσμών του διενίου, για να επιτευχθεί η γεωμετρία της μεταβατικής κατάστασης και, ως αποτέλεσμα, επιταχύνεται σημαντικά η αντίδραση Diels–Alder^{20,23}.

Εκτός από τη γεωμετρία, σημαντικό ρόλο διαδραματίζουν και οι ηλεκτρονιακές επιδράσεις των υποκαταστατών. Όπως έχει ήδη αναφερθεί, διένια που φέρουν υποκαταστάτες δότες ηλεκτρονίων, εμφανίζουν ενεργειακά ανυψωμένο HOMO και είναι ιδανικά για αντιδράσεις κανονικής ηλεκτρονιακής απαίτησης. Αντίθετα, διένια με υποκαταστάτες δέκτες ηλεκτρονίων παρουσιάζουν χαμηλωμένο HOMO και συμμετέχουν σε αντιδράσεις ανάστροφης ηλεκτρονιακής απαίτησης. Οι αντιδράσεις Diels-Alder που δεν επηρεάζονται από τις επιδράσεις του υποκαταστάτη στο διένιο και/ή στο διενόφιλο ταξινομούνται ως ουδέτερες².

1.1.3.2. Το Διενόφιλο

Τα διενόφιλα, είναι μόρια που φέρουν έναν διπλό ή τριπλό δεσμό και χαρακτηρίζονται από υψηλότερη δομική και ηλεκτρονιακή ποικιλομορφία σε σχέση με τα διένια. Η δραστικότητά τους εξαρτάται έντονα από την παρουσία υποκαταστατών. Το απλούστερο διενόφιλο, το αιθένιο, είναι ελάχιστα δραστικό. Αντιθέτως, διενόφιλα που φέρουν ομάδες δέκτες ηλεκτρονίων παρουσιάζουν χαμηλό LUMO και συμμετέχουν αποτελεσματικά σε αντιδράσεις κανονικής ηλεκτρονιακής απαίτησης. Αντίστοιχα, η εισαγωγή ομάδων δοτών ηλεκτρονίων στο διενόφιλο το καθιστά κατάλληλο για αντιδράσεις ανάστροφης ηλεκτρονιακής απαίτησης. Τυπικά διενόφιλα απεικονίζονται στον Πίνακα 3².

| | Άκυκλα | | | Κυκλικά | |
|---|-------------------|----------------------|--------|-------------------|----------------|
| CHO (NC) ₂ =(CN) ₂ | CO ₂ M | e ∕∕CN HC=CHCO₂Me | | 0000 | O N-Ph O |
| H ₂ C=C=C | CHMe H | IC≡CO₂Me | ° I | O N II N-Ph | \bigcup |
| Me ₂ C=S | Ph-N=O | ArN=NCN | | 0 | ~ \ |
| 0=0 | S=S | OEt | | | C C C |



Γενικά, η φύση του διενόφιλου έχει καθοριστική επίδραση στην κινητική της αντίδρασης Diels-Alder. Μάλιστα, στις αντιδράσεις Diels-Alder ανάστροφης ηλεκτρονιακής απαίτησης, η παρουσία υποκαταστατών πλούσιων σε ηλεκτρόνια στο διενόφιλο, συμβάλλει καθοριστικά στην αύξηση της ταχύτητας της αντίδρασης. Σημαντικό πλήθος πειραματικών μελετών κυρίως από τον Sauer και τους συνεργάτες του – έχει επικεντρωθεί στη συστηματική δραστικότητας διαφόρων υποκατεστημένων, διερεύνηση της μŋ στερεογημικά παρεμποδισμένων διενόφιλων. Πιο συγκεκριμένα, τα ολεφινικά διενόφιλα 24-26 εμφανίζουν υψηλότερη δραστικότητα σε σχέση με τα αντίστοιχα ακετυλενικά 20–23 ($\Sigma_{\chi\eta\mu\alpha}$ 7), γεγονός που αποδίδεται στον πιο ισχυρό ηλεκτρονιόφιλο χαρακτήρα του τριπλού δεσμού, ο οποίος ελαττώνει την ενέργεια του ΗΟΜΟ του διενόφιλου και καθιστά την αλληλεπίδραση με το LUMO του διενίου λιγότερο αποδοτική. Παράλληλα, η εισαγωγή υποκαταστατών δοτών ηλεκτρονίων, όπως η διαλκυλαμινοομάδα (-ΝΜe2), ενισχύει σημαντικά την δραστικότητα. Έτσι, οι εναμίνες 27 και οι υναμίνες 28 συγκαταλέγονται στα πλέον δραστικά διενόφιλα για αντιδράσεις Diels-Alder ανάστροφης ηλεκτρονιακής απαίτησης. Ανάλογη εξάρτηση της κινητικής από την ηλεκτρονιακή φύση των υποκαταστατών παρατηρείται και στο φαινυλακετυλένιο 23, καθώς και στο στυρένιο 26, όταν εισάγονται υποκαταστάτες δέκτες ηλεκτρονίων είτε στον φαινυλικό δακτύλιο είτε στο ολεφινικό/ακετυλενικό τμήμα του μορίου (Σχήμα 7) ^{11, 24–30}.

| CO ₂ Me | ÓEt | ŚMe | Ρh | AcO | EtO | Ph | NMe | ₂ Me ₂ N |
|--------------------|-----|-----|----|-----|-----|----|-----|--------------------------------|
| 20 | 21 | 22 | 23 | 24 | 25 | 26 | 27 | 28 |

Αύξηση Δραστικότητας Διενόφιλων

Σχήμα 7: Σειρά Δραστικότητας Ολεφινικών και Ακετυλενικών Διενόφιλων στην Diels-Alder Ανάστροφης Ηλεκτρονιακής Πυκνότητας ¹¹

Οι αντιδράσεις Diels-Alder κανονικής ηλεκτρονιακής απαίτησης περιλαμβάνουν διενόφιλα που φέρουν υποκαταστάτες δέκτες ηλεκτρονίων. Ο Sauer και οι συνεργάτες του, μελέτησαν στις αντιδράσεις αυτές τη δραστικότητα του κυκλοπενταδιενίου έναντι μιας σειράς κυκλικών (Πίνακας 4) και άκυκλων διενόφιλων (Πίνακας 5) που φέρουν υποκαταστάτες δέκτες ηλεκτρονίων (Πίνακας 5) που φέρουν υποκαταστάτες δέκτες ηλεκτρονίων συς προέκυψε από τις πειραματικές τους μελέτες, τα κυκλικά διενόφιλα με υποκαταστάτες δέκτες ηλεκτρονίων όπως το N-φαινυλομαλεϊμίδιο, ο μηλεϊνικός ανυδρίτης και η π-βενζοκινόνη, αντιδρούν ταχύτερα με το κυκλοπενταδιένιο σε σύγκριση με τα αντίστοιχα άκυκλα. Λόγω της υψηλής τους δραστικότητας ενώσεις όπως τα μαλεϊμίδια, ο μηλεϊνικός ανυδρίτης και οι π-βενζοκινόνες έχουν καθιερωθεί ως πρότυπα διενόφιλα σε εφαρμογές "click chemistry" με το κυκλοπενταδιένιο^{20,31}.



Πίνακας 4 : Σταθερές Ταχύτητας για την αντίδραση Diels- Alder διάφορων κυκλικών διενόφιλων με το κυκλοπενταδιένιο σε διοξάνιο στους 20° C 20

| | MeO ₂ C CO ₂ Me | MeO ₂ CCO ₂ Me | MeO ₂ C CO ₂ Me | CO ₂ Me |
|-------------------------------------|--|--------------------------------------|---------------------------------------|----------------------|
| k(M ⁻¹ s ⁻¹) | 7.4x10 ⁻⁴ | 3.1x10 ⁻⁴ | 6.3x10 ⁻⁶ | 1.2x10 ⁻⁵ |

Πίνακας 5 : Σταθερές Ταχύτητας για την αντίδραση Diels- Alder διάφορων άκυκλων διενόφιλων με το κυκλοπενταδιένιο σε διοξάνιο στους 20° C 20

1.1.4 Η Τοποχημεία

Η θεωρία των μετωπικών μοριακών τροχιακών (FMO), αποτελεί το πιο ισχυρό εργαλείο για την ερμηνεία της τοποεκλεκτικότητας που παρατηρείται στις αντιδράσεις Diels–Alder, όταν και το διένιο και το διενόφιλο φέρουν υποκαταστάτες². Πιο συγκεκριμένα, όταν ένα υποκατεστημένο διένιο αντιδρά με ένα υποκατεστημένο διενόφιλο, τότε είναι δυνατό να σχηματιστούν διαφορετικά τοποϊσομερή προϊόντα, με υποκατάσταση τύπου 1,2-, 1,3- ή 1,4-. Για παράδειγμα, οι αντιδράσεις μεταξύ 1-υποκατεστημένων διενίων και 1-υποκατεστημένων διενόφιλων θα οδηγήσουν σε 1,2- και 1,3-διυποκατεστημένα κυκλοεξένια (Σχήμα 8α), ενώ αντιδράσεις μεταξύ 2-υποκατεστημένων διενίων και 1-υποκατεστημένων διενόφιλων θα δώσουν κυρίως προϊόντα με 1,3- και 1,4-υποκατάσταση (Σχήμα 8β). Παρότι συχνά παρατηρείται σχηματισμός μιγμάτων, συνήθως ένα ισομερές υπερισχύει σημαντικά, ανάλογα με την ηλεκτρονιακή δομή και τη στερεοχημεία των υποκαταστατών³². Κατά κανόνα, όταν το διένιο φέρει υποκαταστάτη δότη ηλεκτρονίων στη θέση C1, η αντίδραση οδηγεί κυρίως σε σχηματισμό του *ορθο* προϊόντος, ενώ όταν ο υποκαταστάτης δότης ηλεκτρονίων του διενίου βρίσκεται στη θέση C2, ευνοείται η παραγωγή του παρα ισομερούς ².



Σχήμα 8 : Κανόνας $o\rho\theta o$ -παρα²

Η προτίμηση για σχηματισμό ορθο ή παρα προϊόντων στην αντίδραση Diels–Alder ερμηνεύεται αποτελεσματικά μέσω της θεωρίας των μετωπικών μοριακών τροχιακών, εφόσον ληφθούν υπόψη οι συντελεστές c των τροχιακών στα άτομα που εμπλέκονται στη δημιουργία των νέων σ-δεσμών. Ο δεσμός τείνει να σχηματίζεται μεταξύ των ατόμων των οποίων τα τροχιακά φέρουν τους υψηλότερους συντελεστές, και είναι αυτός που στην μεταβατική κατάσταση, ιδιαίτερα στις συντονισμένες αλλά ασύγχρονες αντιδράσεις Diels-Alder, σχηματίζεται σε μεγαλύτερο βαθμό ³³.

Στη περίπτωση όμως που το διένιο φέρει δύο διαφορετικούς υποκαταστάτες, ένας από αυτούς δρα ως κυρίαρχος τοποκατευθυντής και καθορίζει τη τοποεκλεκτικότητα του σχηματιζόμενου προϊόντος ². Ένα χαρακτηριστικό παράδειγμα αποτελεί η αντίδραση κυκλοπροσθήκης του 2μεθοξυ-3-θειοφαινυλο-βουταδιένιου **29** με τη μεθυλοβινυλοκετόνη **30**. Η παρουσία της θειοφαινυλομάδας καθοδηγεί την προσθήκη οδηγώντας στον σχηματισμό του 1-θειοφαινυλο-2-μεθοξυ-4-ακετυλο-κυκλοεξενίου **31** ως το κύριο προϊόν με απόδοση που φθάνει το 80% (Σχήμα 9) ³⁴.



Σχήμα 9 : Αντίδραση κυκλοπροσθήκης της 2-μεθοξυ-3-θειοφαινυλο-βουταδιένιου 29 με τη μεθυλοβινυλοκετόνη 30³⁴

Ιδιαίτερα υψηλή εκλεκτικότητα για τα προϊόντα κυκλοπροσθήκης έχει παρατηρηθεί σε χαμηλές θερμοκρασίες, όταν το διενόφιλο φέρει υποκαταστάτες όπως η νιτροομάδα (-NO₂). Λόγω του έντονα ηλεκτραρνητικού χαρακτήρα της, η νιτροομάδα (-NO₂) όχι μόνο αυξάνει τη δραστικότητα του διενόφιλου, αλλά ταυτόχρονα χρησιμοποιείται και ως εξαιρετικός τοποκατευθυντής της κυκλοπροσθήκης. Σε αντίθεση με άλλες ομάδες δέκτες ηλεκτρονίων (π.χ. -CN, -CO₂R, -SO₂R), η νιτροομάδα προσφέρει το καλύτερο τοποεκλεκτικό έλεγχο και μπορεί να απομακρυνθεί με ευκολία μετά την αντίδραση, χρησιμοποιώντας ήπιες αναγωγικές συνθήκες (π.χ. Bu₃SnH). Η στρατηγική αυτή επιτρέπει την εκλεκτική σύνθεση οποιουδήποτε από τα τοποϊσμερή **34** και **36**, μέσω της κατάλληλης επιλογής του νιτροαλκενίου. Ο συνδυασμός της κυκλοπροσθήκης Diels-Alder νιτροαλκενίων με επακόλουθη απομάκρυνση της νιτροομάδας (-NO₂) προσφέρει μια συνθετικά ευέλικτη και αποτελεσματική μέθοδο για την κατασκευή εξαμελών κυκλικών ενώσεων (*Σχήμα 10*) ³⁵.



Σχήμα 10 : Αντίδραση Diels-Alder νιτροαλκενίων με επακόλουθη απομάκρυνση της νιτροομάδας 35

Παρότι υφίστανται εξαιρέσεις στον κανόνα *ορθο-παρα*, η τοποεκλεκτικότητα παραμένει ένα από τα πιο χρήσιμα εργαλεία στον σχεδιασμό Diels–Alder αντιδράσεων².

1.1.5 Στερεοχημεία

1.1.5.1 Στερεοειδικότητα

Η αντίδραση Diels–Alder είναι στερεοειδική και εξελίσσεται μέσω της syn προσθήκης. Πιο συγκεκριμένα, η στερεοχημεία του διενόφιλου διατηρείται πλήρως στο προϊόν. Έτσι, όταν το διενόφιλο φέρει υποκαταστάτες με cis διάταξη, αυτοί παραμένουν cis και στο προϊόν. Αντίστοιχα στην περίπτωση trans διενόφιλου, οι υποκαταστάτες διατηρούν τη trans διάταξή τους και μετά την κυκλοπροσθήκη. Ενδεικτικά, η κυκλοπροσθήκη του 1,3-βουταδιενίου με τον μηλεϊνικό διμεθυλεστέρα οδηγεί σε προϊόν στο οποίο διατηρείται η cis διαμόρφωση των εστερικών ομάδων (Σχήμα 11a), ενώ η αντίδραση με τον φουμαρικό διμεθυλεστέρα δίνει προϊόν με trans διαμόρφωση (Σχήμα 11b)^{32,36}.



α) Αντίδραση του 1,3-βουταδιενίου με τον μηλεϊνικό διμεθυλεστέρα



β) Αντίδραση του 1,3-βουταδιενίου με τον φουμαρικό διμεθυλεστέρα

Σχήμα 11 36

Εκτός όμως από το διενόφιλο, εξίσου σημαντικό ρόλο στη στερεοειδικότητα της αντίδρασης Diels-Alder διαδραματίζει και το διένιο. Ανάλογα με τη γεωμετρία του διενίου *cis-cis, trans-trans* ή *cis-trans*, στα προϊόντα που σχηματίζονται η διάταξη των υποκαταστατών στον εξαμελή δακτύλιο είναι διαφορετική.

Τα διένια που φέρουν υποκαταστάτες με *cis* διάταξη είναι τις περισσότερες φορές κυκλικά και κατά την κυκλοπροσθήκη διατηρούν αυτή τη γεωμετρία. Πιο συγκεκριμένα, οι υποκαταστάτες αυτοί εντοπίζονται στην ίδια πλευρά του νέου δακτυλίου, επιβεβαιώνοντας την προβλεπόμενη *syn* διάταξη (Σχήμα 12).



Σχήμα 12 : Αντιδράσεις Diels-Alder *cis-cis* διενίων ³⁶

Αντιστρέφοντας τη θέση των υποκαταστατών, όπως στην περίπτωση ενός trans-trans διενίου, οι υποκαταστάτες στο τελικό προϊόν θα βρίσκονται σε διάταξη cis. Αυτό εξηγείται επειδή η αντίδραση είναι συμμετρική. Και στις δύο περιπτώσεις υπάρχει επίπεδο συμμετρίας που διατηρείται καθ' όλη τη διάρκεια της αντίδρασης, και το προϊόν οφείλει να φέρει την ίδια συμμετρία, καθώς δεν πραγματοποιείται αναδιάταξη των υποκαταστατών (Σχήμα 13).



Σχήμα 13 : Αντιδράσεις Diels-Alder trans-trans διενίων ³⁶

Στη περίπτωση των *cis-trans* διενίων, η αντίδραση οδηγεί σε προϊόντα όπου οι δύο υποκαταστάτες καταλήγουν στις αντίθετες πλευρές του εξαμελούς δακτυλίου (Σχήμα 14). Η στερεοχημεία αυτή συναντάται σπάνια στη βιβλιογραφία, καθώς είναι γνωστά ελάχιστα παραδείγματα, λόγω της δυσκολίας σύνθεσης Ε,Ζ διενίων.³⁶



Σχήμα 14 : Αντιδράσεις Diels-Alder cis-trans διενίων ³⁶

1.1.5.2 Στερεοεκλεκτικότητα

Μία αντίδραση Diels-Alder, εξελίσσεται μέσω δύο διαφορετικών μεταβατικών καταστάσεων. Αυτές οι μεταβατικές καταστάσεις είναι η *endo* και η *exo*, οι οποίες οδηγούν σε προϊόντα με την αντίστοιχη στερεοχημεία. Χαρακτηριστικό παράδειγμα αποτελεί η αντίδραση του κυκλοπενταδιενίου με τον μηλεϊνικό ανυδρίτη (Σχήμα 15) ^{36, 37, 38}.



Σχήμα 15: Η αντίδραση του κυκλοπενταδιενίου με τον μηλεϊνικό ανυδρίτη ³⁶

Γενικά, το endo προϊόν (κινητικός έλεγχος) της κυκλοπροσθήκης υπερισχύει σημαντικά έναντι του exo προϊόντος (θερμοδυναμικός έλεγχος), ενώ σε αρκετές περιπτώσεις αποτελεί και το μοναδικό προϊόν της αντίδρασης. Για το σχηματισμό των endo προϊόντων, εκτός από τις αλληλεπιδράσεις που οδηγούν στο σχηματισμό των νέων σ-δεσμών αναπτύσσονται και δευτερεύουσες αλληλεπιδράσεις (secondary orbital interactions) μεταξύ του π-συστήματος του διενίου και των υποκαταστατών του διενόφιλου (Σχήμα 16)^{32, 36, 37}.



Σχήμα 16 : Ο σχηματισμός του endo προϊόντος 37

Αντίθετα, στη μεταβατική κατάσταση που οδηγεί στο *exo* προϊόν, τέτοιου είδους αλληλεπίδρασεις απουσιάζουν (Σχήμα 17). Ως αποτέλεσμα, η μεταβατική κατάσταση που οδηγεί στο endo προϊόν είναι ενεργειακά χαμηλότερη, γεγονός που επιταχύνει τον σχηματισμό του και οδηγεί στη σχετική ή απόλυτη *endo*-εκλεκτικότητα της αντίδρασης. Αυτή η *endo*-προτίμηση είχε διαπιστωθεί από τους Alder και Stein και πλέον είναι γνωστή ως «κανόνας *endo*» ή «κανόνας του Alder»^{1,37}.



Σχήμα 17 : Ο σχηματισμός του exo προϊόντος 37

Σε θερμοκρασία δωματίου σχηματίζεται το *endo*-προϊόν (κινητικός έλεγχος) το οποίο με θέρμανση μετατρέπεται στο θερμοδυναμικά σταθερότερο *exo*-προϊόν (θερμοδυναμικός έλεγχος) μέσω της αλληλουχίας retro-Diels-Alder/Diels-Alder (Σχήμα 18)^{2,36}.



Σχήμα 18 : Ακολουθία Diels-Alder/retro Diels-Alder στην αντίδραση του κυκλοπενταδιενίου με το μηλεϊνικό ανυδρίτη για το σχηματισμό του *endo* και *exo* προϊόντος ³⁶

Σε αντίθεση με τη γενική αντίληψη ότι τα endo προϊόντα επικρατούν πάντοτε, πειραματικά δεδομένα έχουν αποδείξει ότι πολλές από τις πιο απλές αντιδράσεις Diels–Alder του 1,4διδευτερο-1,3-βουταδιενίου με διάφορα διενόφιλα δεν εμφανίζουν εγγενή endoεκλεκτικότητα. Για παράδειγμα, αντιδράσεις με μονοϋποκατεστημένα διενόφιλα όπως η ακρυλαλδεϋδη, η μεθυλοβινυλοκετόνη, το ακρυλικό οξύ, ο ακρυλικός μεθυλεστέρας, το ακρυλαμίδιο και το ακρυλονιτρίλιο δίνουν μίγματα των ισομερών endo και exo σε αναλογία περίπου 1:1 (Πίνακας 6). Αυτά τα ευρήματα αποδεικνύουν ότι η endo-εκλεκτικότητα δεν είναι καθολική, αλλά εξαρτάται σημαντικά από ηλεκτρονιακούς και στερεοχημικούς παράγοντες.

| D + Z | → | Ϋ́Z Ξ̈́Ξ exo |
|-----------------------------|---|-------------------|
| Διενόφιλο | Υποκαταστάτης (Z) | Αναλογία endo:exo |
| Ακρυλαλδεϋδη | –CHO | 64:36 |
| Ακρυλικό οξύ | -COOH | 60:40 |
| Μεθυλοβινυλοκετόνη | -COCH3 | 50:50 |
| Ακρυλαμίδιο | -CONH ₂ | 46:54 |
| Ακρυλικός Μεθυλεστέρας | -COOCH ₃ | 65:35 |
| Ακρυλονιτρίλιο | -CN | 37:63 |
| α-μεθυλενο-γ-βουτυρολακτόνη | -O-(CH ₂) ₃ -C=O | 39:61 |

Πίνακας 6 : Αναλογία *endo-exo* εκλεκτικότητας διάφορων διενόφιλων με το 1,4-διδεύτερο-1,3βουταδιένιο³⁹

Πειραματικές και υπολογιστικές μελέτες (ab initio CBS-QB3 method, B3LYP-D3 geometry optimizations και CCSD(T) level single-point energy refinements for validation) έδειξαν ότι η αύξηση της *endo*-εκλεκτικότητας συνδέεται με τη μείωση του ενεργειακού χάσματος HOMO_{διενίου}–LUMO_{διενόφιλου} και την αποτελεσματικότητα των αλληλεπιδράσεων των δευτερευουσών τροχιακών (secondary orbital interactions). Εντούτοις, ακόμη και ενώσεις με μικρό ενεργειακό χάσμα, όπως το ακρυλονιτρίλιο, παρουσιάζουν χαμηλό ποσοστό *endo*-εκλεκτικότητας, γεγονός που αποδίδεται στην απουσία αποτελεσματικών αλληλεπιδράσεων των δευτερευουσών τροχιακών. Επιπλέον, σε ενώσεις όπως η α-μεθυλενο-γ-βουτυρολακτόνη, οι στερεοχημικές παρεμποδίσεις στην *endo* μεταβατική κατάσταση, οδηγούν σε εξαιρετικά αυξημένη εκλεκτικότητα υπέρ του προϊόντος *exo*³⁹.

1.1.6 Η Αντίδραση retro Diels-Alder

Η αντίδραση Diels–Alder είναι αναστρέψιμη. Η αντίδραση retro Diels-Alder λαμβάνει χώρα όταν το διένιο ή/και το διενόφιλο είναι ιδιαίτερα σταθερά μόρια. Αυτό παρατηρείται για παράδειγμα, όταν η αντίδραση οδηγεί στον σχηματισμό ενός αρωματικού δακτυλίου, ή στην απομάκρυνση σταθερών μορίων όπως το άζωτο, το διοξείδιο του άνθρακα, το ακετυλένιο, το αιθυλένιο ή νιτρίλια, ή όταν κάποιο από τα προϊόντα συμμετέχει άμεσα σε επόμενη αντίδραση και καταναλώνεται. Η αντίδραση retro Diels–Alder, λόγω του υψηλού ενεργειακού φράγματός της, απαιτεί συνήθως υψηλότερες θερμοκρασίες σε σύγκριση με την απλή Diels–Alder αντίδραση. Ως εκ τούτου, το κανουικό προϊόν της κυκλοπροσθήκης απομονώνεται κατά κανόνα χωρίς ανταγωνισμό από την αντίστροφη διαδικασία. Παρά τις υψηλές θερμοδυναμικές απαιτήσεις της, η αντίδραση retro Diels–Alder χρησιμοποιείται ευρέως στη σύνθεση οργανικών ενώσεων².

Ένα κλασσικό παράδειγμα μίας αλληλουχίας Diels-Alder/retro Diels-Alder, αποτελεί ο διμερισμός του κυκλοπενταδιενίου **37**. Η αντίδραση αυτή λαμβάνει χώρα ταχύτατα σε θερμοκρασίες άνω των 25 °C, ενώ είναι ιδιαίτερα αργή σε χαμηλές θερμοκρασίες, όπως στους -78 °C. Όταν το διμερές **38** θερμανθεί στους 160–240 °C, υφίσταται μία αντίδραση retro-Diels–Alder και δίνει δύο ισομοριακές ποσότητες του μονομερούς κυκλοπενταδιενίου (Σχήμα 19)⁴⁰.



Σχήμα 19 : Η ακολουθία Diels-Alder/retro Diels-Alder στο κυκλοπενταδιένιο 40

Οι περισσότερες από τις συνθετικές εφαρμογές των αντιδράσεων retro Diels-Alder περιλαμβάνουν διένια όπως το κυκλοπενταδιένιο ή το φουράνιο, αλλά και διενόφιλα όπως τα αλκίνια. Χαρακτηριστικό παράδειγμα αποτελεί η σύνθεση της καβικουλαρίνης από τους Beaudry και Zhao, στην οποία η πυρόνη **39** δίνει το κυκλοπροϊόν **40**. Το ενδιάμεσο αυτό αποβάλλει την ομάδα PhOSOH, οδηγώντας στο αλκένιο **41**. Τελικά, με θέρμανση πραγματοποιείται απώλεια του CO₂ μέσω μιας αντίδρασης retro Diels-Alder (Σχήμα 20)^{40,41}.



Σχήμα 20 : Η retro Diels-Alder στην ολική σύνθεση της καβικουλαρίνης 40

1.2 Προστατευμένες ο-βενζοκινόνες

1.2.1 Γενικά για τις ο-βενζοκινόνες

Οι απλές *ο*-βενζοκινόνες είναι εξαιρετικά δραστικές ενώσεις, ένα γεγονός που τις καθιστά ιδιαίτερα ασταθείς. Αντιθέτως, οι προστατευμένες *ο*-βενζοκινόνες (masked *o*-benzoquinones, MOBs) (Σχήμα 21), παρουσιάζουν σημαντική σταθερότητα σε σχέση με τις μη υποκατεστημένες. Οι προστατευμένες *o*-βενζοκινόνες (MOBs) ή 6,6-διαλκοξυκυκλοεξα-2,4-διενόνες ή μονοκετάλες *o*-βενζοκινόνης, είναι πολύ δραστικές ευθύγραμμες συζευγμένες κυκλοεξαδιενόνες, που έχουν συμβάλει στην δημιουργία νέων συνθετικών πορειών για την ανάπτυξη φυσικών και συνθετικών προϊόντων.

Οι MOBs είναι εξαιρετικά ηλεκτρονιόφιλες ενώσεις, που διαθέτουν ποικίλες λειτουργικές ομάδες, π.χ. αλκενίου, διενίου, καρβονυλίου, ενόνης, διενόνης και αλλυλακετάλης, ενσωματωμένες στη δομή τους. Οι ενώσεις αυτές συμμετέχουν σε διάφορες αντιδράσεις, όπως Diels-Alder αντιδράσεις, προσθήκες Michael και 1, 2-πυρηνόφιλες προσθήκες ⁴². Η παρουσία ενός διενικού συστήματος στη δομή των MOBs και πιο συγκεκριμένα οι διπλοί δεσμοί αυτού, που βρίσκονται ανάμεσα σε ένα καρβονύλιο και ένα κεταλικό σύστημα και είναι ηλεκτρονιακά διαφοροποιημένοι, τους επιτρέπει να αντιδρούν στερεοεκλεκτικά σε διάφορες αντιδράσεις. Επιπρόσθετα, το κεταλικό τμήμα λειτουργεί ως προστατευτικό στο γειτονικό καρβονύλιο.



Προστατευμένες ο-βενζοκινόνες

Σχήμα 21 43

Οι MOBs λαμβάνονται εύκολα με την οξείδωση των αντίστοιχων 2-μεθοξυφαινολών **43** με αντιδραστήρια υπερσθενούς ιωδίου όπως (διακετοξυ)ιωδοβενζόλιο [PhI(OAc)₂, DAIB] (Σχήμα 22) ή δις(τριφθοροξικό)ιωδοβενζόλιο [PhI(O₂CCF₃)₂, PIFA] σε αλκοολούχο διαλύτη. Αυτή η οξείδωση είναι μια διαδικασία δύο ηλεκτρονίων ⁴³.



Σχήμα 22 : Οξείδωση μίας 2-μεθοξυφαινόλης με DAIB σε MeOH

Στο μηχανισμό αυτό, η 2-μεθοξυφαινόλη **43** υφίσταται οξείδωση από τα αντιδραστήρια του υπερσθενούς ιωδίου παρουσία κάποιου πυρηνόφιλου, συχνά κάποιας αλκοόλης (π.χ. MeOH), που μπορεί να χρησιμοποιείται και ως διαλύτης. Κατά την οξείδωση, δύο ηλεκτρόνια από την αρχική φαινόλη μεταφέρονται στο ιώδιο(III), το οποίο ανάγεται προς ιώδιο(I) με την απελευθέρωση ιωδοβενζολίου και οξικού ή τριφθοροξικού ανιόντος.

Ο τρόπος δράσης των συγκεκριμένων αντιδραστηρίων δεν έχει ακόμα διασαφηνιστεί πλήρως. Παρακάτω προτείνονται τρία πιθανά μηχανιστικά μονοπάτια, τα οποία ξεκινούν με τη δράση του ιωδίου(III) ως ηλεκτρονιόφιλου και τη φαινόλη 45, που δρα ως πυρηνόφιλο, να υποκαθιστά μια από τις καρβοξυλικές ομάδες δίνοντας το φαινοξυ-λ3-ιωδάνιο 46 (Σχήμα 23). Ο πρώτος πιθανός μηχανισμός (Ι) περιλαμβάνει τον σχηματισμό ενός κατιόντος φαινοξειδίου το οποίο σταθεροποιείται μέσω συντονισμού 47. Στη συνέχεια το ενδιάμεσο αυτό μπορεί να προσβληθεί από το πυρηνόφιλο στις θέσεις ορθο και παρα ως προς την υδροξυλομάδα της αρχικής φαινόλης 45. Η εκλεκτικότητα στην προσβολή αυτών των θέσεων καθορίζεται σημαντικά από τη φύση των υποκαταστατών. Συγκεκριμένα, παρουσία ενός υποκαταστάτη που δρα ως δότης ηλεκτρονίων (πχ. -OMe) στην $o\rho\theta o$ -θέση (R1) ή/και ενός υποκαταστάτη που δρα ως δέκτης ηλεκτρονίων στην παρα-θέση (R2), ευνοείται ο σχηματισμός της προστατευμένης ο-βενζοκινόνης (MOB) 49 έναντι της αντίστοιχης προστατευμένης πβενζοκινόνης (MPB) 50. Η μηχανιστική πορεία (I) αυτή ευνοείται ιδιαίτερα σε πολικούς διαλύτες, λόγω της πρόσθετης σταθεροποίησης του ιόντος 47 μέσω φαινομένων επιδιαλύτωσης. Αντιθέτως, σε περιβάλλοντα μη πολικά, η αντίδραση πιθανώς ακολουθεί διαφορετικό μηγανιστικό μονοπάτι.



Σχήμα 23 : Προτεινόμενα μηχανιστικά μονοπάτια δράσης των οξειδωτικών DAIB και PIFA 44

Η δεύτερη πιθανή μηχανιστική οδός (**II**) περιλαμβάνει την ταυτόχρονη πυρηνόφιλη προσβολή στο ενδιάμεσο ιωδάνιο **46** και την απομάκρυνση του ιωδοβενζολίου μαζί με το αντίστοιχο ανιόν (είτε οξικό είτε τριφθοροξικό). Στην τρίτη προτεινόμενη πορεία (**III**), το ενδιάμεσο φαινοξυ-λ3-ιωδάνιο **46** ή τα αντίστοιχα ταυτομερή του κυκλοεξαδιενονυλο-λ3-ιωδανίου **48**, υφίστανται επιπλέον ανταλλαγή υποκαταστατών. Αυτή η διαδικασία ακολουθείται από αναγωγική απόσπαση του ιωδοβενζολίου, οδηγώντας έτσι στον σχηματισμό της τελικής προστατευμένης *ο*-βενζοκινόνης (MOB) **47** ή της προστατευμένης *π*-βενζοκινόνης (MPB) **50**⁴⁴.

Παρά τη συνθετική τους ικανότητα, οι προστατευμένες *ο*-βενζοκινόνες σε σχέση με τις προστατευμένες π-βενζοκινόνες (MPBs) (Σχήμα 24), είναι μια σχετικά υποχρησιμοποιημένη κατηγορία ενώσεων, κυρίως λόγω του αυτο-διμερισμού τον οποίο υφίστανται, καθώς και της έλλειψης αποτελεσματικών μεθόδων για την παρασκευή τους ⁴⁵.



Σχήμα 24

Πιο συγκεκριμένα, οι απλές MOBs είναι εξαιρετικά δραστικές ενώσεις, γεγονός που τις καθιστά ιδιαίτερα επιρρεπείς σε αντιδράσεις διμερισμού, από τις οποίες παράγονται διμερή προϊόντα σε υψηλές αποδόσεις. Τέτοιες αντιδράσεις διμερισμού λαμβάνουν χώρα με τοπο- και στερεοεκλεκτικό τρόπο, μέσω μίας αντίδρασης Diels-Alder. Συγκεκριμένα, το διμερές προκύπτει από την κυκλοπροσθήκη ενός μορίου MOB που δρα ως διένιο και το διπλό δεσμό ενός άλλου μορίου MOB, που δρα ως διενόφιλο (Σχήμα 25)⁴⁵.



Σχήμα 25 : Η αντίδραση Diels-Alder στον αυτοδιμερισμό των MOBs 45

Στις προστατευμένες *ο*-βενζοκινόνες, η εισαγωγή κατάλληλων υποκαταστατών στον αρωματικό δακτύλιο επηρεάζει σημαντικά τόσο την δραστικότητα όσο και την τάση αυτοδιμερισμού τους. Συγκεκριμένα, η παρουσία ομάδων που είναι δέκτες ηλεκτρονίων, όπως η εστερική ομάδα στη θέση 4, αυξάνει τη δραστικότητα των MOBs. Αντίστοιχα, υποκαταστάτες στη θέση 5 (π.χ. με αλκυλο-, αλκοξυ- ή εστερικές ομάδες) οδηγούν σε μειωμένη τάση διμερισμού.



Σχετικά Σταθερές MOBs

Σχήμα 26 46

Για την αντιμετώπιση του προβλήματος αυτο-διμερισμού, που περιορίζει τη χρησιμότητα των MOBs, απαιτούνται εξειδικευμένες στρατηγικές, στις οποίες περιλαμβάνονται η ελεγχόμενη και σταδιακή προσθήκη των αντιδραστηρίων (είτε της 2-μεθοξυφαινόλης είτε του οξειδωτικού παράγοντα) παρουσία περίσσειας διενοφίλου, η εισαγωγή στερεοχημικά παρεμποδισμένων ή/και υποκαταστατών δοτών ηλεκτρονίων στη θέση 4, καθώς και η αντικατάσταση μιας από τις μεθοξυ ομάδες στη θέση 6 με ακετοξυ-ομάδα. Επιπρόσθετα, η εισαγωγή αλογόνων, όπως βρωμίου στη θέση 4, αυξάνει τη σταθερότητα των MOBs και περιορίζει περαιτέρω την ανεπιθύμητη αντίδραση αυτο-διμερισμού τους, προσφέροντας έτσι ένα πολύτιμο λειτουργικό κέντρο για επακόλουθες συνθετικές μετατροπές (Σχήμα 26)⁴⁶.

Χάρη στις ιδιαίτερες δομικές τους ιδιότητες, οι προστατευμένες *ο*-βενζοκινόνες συμμετέχουν σε ένα ευρύ φάσμα οργανικών αντιδράσεων, μεταξύ των οποίων οι αντιδράσεις Diels–Alder, οι εποξειδώσεις και οι διάφορες πυρηνόφιλες προσθήκες. Η συνθετική ευελιξία που προσφέρουν έχει οδηγήσει στην ευρεία αξιοποίησή τους ως πολύτιμα ενδιάμεσα προϊόντα στη σύνθεση φυσικών προϊόντων (Σχήμα 27)⁴⁷.



Σχήμα 27 : Ενδεικτικές συνθετικές εφαρμογές των προστατευμένων ο-βενζοκινόνων 47

1.2.2 Οι MOBs στις αντιδράσεις Diels-Alder

Οι προστατευμένες *ο*-βενζοκινόνες μπορούν να λειτουργήσουν είτε ως διένια είτε ως διενόφιλα σε μια αντίδραση Diels-Alder, λόγω της δομής τους. Αναλυτικότερα, οι MOBs, που παράγονται *in situ* από την οξείδωση των αντίστοιχων 2-μεθοξυφαινολών **51** σε MeOH, υφίστανται μία εύκολη διμοριακή αντίδραση Diels-Alder, όταν αντιδρούν με ένα εξωτερικό διενόφιλο, οδηγώντας στις δικυκλο[2.2.2]οκτενόνες (Σχήμα 28). Μάλιστα, όταν οι υποκατεστημένες MOBs διμερίζονται πιο εύκολα απ' ότι παγιδεύονται, η πυρολύση του διμερούς **53** είναι μία εύκολή πηγή της MOB **52**⁴⁵.



Σχήμα 28 : Η συμμετοχή των in situ σχηματιζόμενων MOBs στις αντιδράσεις Diels-Alder

1.2.2.1 Οι MOBs στις διμοριακές αντιδράσεις Diels-Alder

Παρά την ύπαρξη τεσσάρων συνήθως προϊόντων κυκλοπροσθήκης στις διμοριακές αντιδράσεις Diels-Alder, στις περισσότρες περιπτώσεις σχηματίζεται ένα μόνο ισομερές ως το μοναδικό προϊόν (Σχήμα 29). Η εκλεκτικότητα αυτή μπορεί να εξηγηθεί μέσω των δευτεροταγών αλληλεπιδράσεων των τροχιακών. Συγκεκριμένα, ευνοείται ο σχηματισμός των *endo-*προϊόντων έναντι των *exo-*, εξαιτίας της αποσταθεροποίησης που προκαλούν οι ανταγωνιστικές στερεοχημικές αλληλεπιδράσεις που αναπτύσσονται μεταξύ του υποκαταστάτη του διενόφιλου και της διμεθοξυ-ακεταλικής ομάδας στην *exo-*προσέγγιση. Ακόμα, οι υπολογισμοί FMO και ab initio που πραγματοποιήθηκαν, αποδεικνύουν ότι το *ορθo-endo-*προϊόν παρουσιάζει μεγαλύτερη σταθερότητα σε σχέση με το μετα-endo-προϊόν.



Σχήμα 29 48

Αν και η αντίδραση Diels–Alder ταξινομείται ως σύγχρονη, υπάρχουν ενδείξεις ότι ο σχηματισμός των δύο νέων δεσμών C–C δεν πραγματοποιείται απολύτως ταυτόχρονα. Ειδικότερα, έχει διατυπωθεί η άποψη ότι ο δεσμός C5–C2' τείνει να σχηματίζεται πιο γρήγορα από το δεσμό C2–C1' (Σχήμα 30)⁴⁸.



Σχήμα 30

Οι δικυκλο[2.2.2]οκτενόνες απαντώνται σε μια μεγάλη ποικιλία φυσικών προϊόντων και οργανικών ενώσεων. Στις διμοριακές αντιδράσεις Diels–Alder με προστατευμένες *ο*βενζοκινόνες, έχει χρησιμοποιηθεί μια ευρεία ποικιλία διενόφιλων, οι οποίες οδηγούν στον σχηματισμό των αντίστοιχων δικυκλο[2.2.2]οκτενονών με υψηλή τοπο- και στερεοεκλεκτικότητα.

Ειδικότερα, σε αντιδράσεις με *in situ* παραγόμενες MOBs, συμμετέχουν επιτυχώς παρέχοντας τα αντίστοιχα προϊόντα κυκλοπροσθήκης **56α-**γ και **57** με υψηλές αποδόσεις, διενόφιλα που είναι δέκτες ηλεκτρονίων, όπως ο ακρυλικός μεθυλεστέρας, η μεθυλοβινυλοκετόνη, ο μεθακρυλικός μεθυλεστέρας, ακόμη και το C60 φουλερένιο (Σχήμα 31)^{49,43}.



Σχήμα 31 : Οι MOBs στις αντιδράσεις Diels-Alder κανονικής ηλεκτρονιακής απαίτησης 49,43

Στο ίδιο πλαίσιο, το ακρυλονιτρίλιο αποτελεί ένα ακόμα χαρακτηριστικό διενόφιλο που είναι δέκτης ηλεκτρονίων και συμμετέχει σε διμοριακές αντιδράσεις Diels–Alder με προστατευμένες *ο*-βενζοκινόνες. Οι Liao και συνεργάτες του μελέτησαν τη δραστικότητα των MOBs με το ακρυλονιτρίλιο. Η εκλεκτικότητα της αντίδρασης αυτής εξαρτάται σημαντικά από τη φύση και τη θέση των υποκαταστατών στη MOB, οδηγώντας σε διαχωρίσιμα ή μη μίγματα προϊόντων, τα οποία φέρουν *ορθο-endo* **60α-**ζ και *ορθο-exo* **61α-**ζ στερεοχημεία (Σχήμα 32) ⁵⁰.



Σχήμα 32 : Οι Diels-Alder αντιδράσεις των MOBs 59α-ζ με το ακρυλονιτρίλιο 42,50

Μάλιστα, στη περίπτωση της 5-μεθοξυ-υποκατεστημένης MOB **62**, προέκυψαν δύο τοποϊσομερή, το *opθo-endo* **63** και το μετα-endo **64**, με το πρώτο να είναι το κυρίαρχο προϊόν (Σχήμα 33). Τα αποτελέσματα αυτά αναδεικνύουν τον καθοριστικό ρόλο των υποκαταστατών στη ρύθμιση της εκλεκτικότητας των αντιδράσεων αυτών με διενόφιλα, όπως το ακρυλονιτρίλιο ^{42,50}.



Σχήμα 33: Η αντίδραση Diels-Alder της MOBs 62 με το ακρυλονιτρίλιο 42,50

Ωστόσο, πολλές φορές η διμοριακή αντίδραση Diels-Alder των MOBs, με διενόφιλα φτωχά σε ηλεκτρόνια, οδηγεί στον σχηματισμό δικυκλο[2.2.2]οκτενονών με χαμηλές αποδόσεις, εξαιτίας της έντονης τάσης των MOBs να υφίστανται αυτοδιμερισμό. Η προσπάθεια βελτίωσης της απόδοσης μέσω αύξησης της συγκέντρωσης του διενόφιλου και ταυτόχρονης μείωσης της συγκέντρωσης του διενόφιλου και ταυτόχρονης μείωσης της συγκέντρωσης του διενόφιλου και ταυτόχρονης μείωσης της συγκέντρωσης του ΜΟΒ δεν κατάφερε να περιορίσει τον σχηματισμό του ανεπιθύμητου διμερούς προϊόντος. Για την αντιμετώπιση του προβλήματος αυτού, ο Liao και συνεργάτες του πρότειναν μια στρατηγική σύνθεσης, η οποία περιλαμβάνει βρωμίωση των 2-μεθοξυφαινολών, ακολουθούμενη από οξείδωση, αντίδραση Diels-Alder και τελικά απομάκρυνση του βρωμίου. Η συνθετική αυτή προσέγγιση οδηγεί στον σχηματισμό των κυκλοπροϊόντων **66** με μέτριες έως και εξαιρετικές αποδόσεις (Σχήμα 34) ⁵¹.



Σχήμα 34 : Εναλλακτική μέθοδος για τη σύνθεση δικυκλο[2.2.2]οκτενονών μέσω της αντίδρασης Diels– Alder ⁵²

Μία εναλλακτική πορεία, στη χημεία των MOBs, είναι η χρήση μιας αντίδρασης retro Diels-Alder προς παραγωγή των δικυκλο[2.2.2]οκτενονών, από τα διμερή. Συγκεκριμένα, σε θερμοκρασία 220°C, σε διαλύτη μεσιτυλένιο και κλειστό σωλήνα, μέσω της αντίδρασης retro Diels-Alder, το διμερές μετασχηματίζεται στην αρχική προστατευμένη *ο*-βενζοκινόνη, η οποία στη συνέχεια μπορεί να αντιδράσει με διάφορα ολεφινικά και ακετυλενικά διενόφιλα για να δημιουργήσει τα επιθυμητά προϊόντα (Σχήμα 35)⁵³.



Σχήμα 35: Η retro Diels-Alder στη χημεία των MOBs ⁵³

Περαιτέρω αξιοποίηση αυτής της στρατηγικής επιτεύχθηκε και πάλι από την ομάδα του Liao, μέσω μιας νέας μεθόδου που χαρακτηρίζεται από λιγότερα στάδια και βελτιωμένες αποδόσεις των προϊόντων κυκλοπροσθήκης. Η μέθοδος αυτή βασίζεται σε μία ακολουθία αντιδράσεων retro Diels-Alder/Diels-Alder για τη σύνθεση δικυκλο[2.2.2]οκτενονών και δικυκλο[2.2.2]οκταδιενόνων, με τη χρήση των διμερών **69α-ε** που σχηματίζονται από δύο MOBs **68α-ε**. Η πυρόλυση των διμερών αυτών οδηγεί στην *in situ* δημιουργία των MOBs **68α**ε, οι οποίες, παρουσία κατάλληλων διενόφιλων, δίνουν τα προϊόντα της αντίδρασης Diels-Alder με εξαιρετικές αποδόσεις. Η αντίδραση Diels-Alder μεταξύ MOB και διενόφιλου ανταγωνίζεται τον σχηματισμό του διμερούς, καθώς ο διμερισμός είναι ευνοϊκός σε
χαμηλότερες θερμοκρασίες, ενώ η κυκλοπροσθήκη σε υψηλότερες. Το εύρος εφαρμογής της αντίδρασης αυτής εξετάστηκε με χρήση διαφορετικών ολεφινικών και ακετυλενικών διενόφιλων. Μάλιστα, στην περίπτωση των ολεφινικών διενόφιλων παρατηρήθηκε *endo*εκλεκτική κυκλοπροσθήκη. Αντιθέτως, στην περίπτωση των ακετυλενικών διενόφιλων, η αναλογία των τοποϊσομερών 72*α*-ε και 73*α*-ε που προκύπτουν εξαρτάται από τους υποκαταστάτες του ακετυλενικού διενόφιλου (Σχήμα 36) ^{51,54}.



Σχήμα 36: Σύνθεση δικυκλο[2.2.2]οκτενονών και δικυκλο[2.2.2]οκταδιενονών μέσω της αλληλουχίας retro-Diels-Alder/Diels-Alder ^{51,54}

Η ακολουθία retro Diels-Alder/Diels-Alder έχει άμεση εφαρμογή και στο παρακάτω παράδειγμα. Ενδεικτικά, η 6-υποκατεστημένη MOB **78** αποτελεί ένα ιδιαίτερα δραστικό σύστημα το οποίο σε θερμοκρασία δωματίου υφίσταται κυρίως αυτοδιμερισμό, οδηγώντας σχεδόν αποκλειστικά στο διμερές **76**, ακόμη και με τη παρουσία εξωτερικού διενόφιλου (Σχήμα 37). Ωστόσο, μέσω της αντίδρασης retro Diels-Alder του διμερούς σε MOB **78**, ακολουθούμενη από την αντίδραση με ένα διενόφιλο, ήταν δυνατός ο σχηματισμός του επιθυμητού δικυκλο[2.2.2]οκτενονικού προϊόντος, με μέτριες έως εξαιρετικές αποδόσεις.



Σχήμα 37 : Προστατευμένες *ο*-βενζοκινόνες με υποκαταστάτες σε διαφορετικές θέσεις και τα προϊόντα κυκλοπροσθήκης τους με διενόφιλα⁴²

Αντίθετα, οι 5- και 4-υποκατεστημένες MOBs **79** και **80** εμφανίζουν μεγαλύτερη σταθερότητα. Μάλιστα, κατά την αντίδρασή τους μ'ένα διενόφιλο δίνουν μίγμα του διμερούς και της δικυκλο[2.2.2]οκτενόνης. Η αναλογία του δικυκλικού προϊόντος είναι αυξημένη στην περίπτωση της 4-υποκατεστημένης MOB **80**. Από την άλλη πλευρά, η MOB **81**, με υποκατάσταση στον C3, είναι σταθερή σε θερμοκρασία δωματίου, σχηματίζοντας αποκλειστικά το επιθυμητό δικυκλικό προϊόν στην αντίδραση Diels-Alder με ένα διενόφιλο ^{42,55}.

Αξιοσημείωτο είναι ότι, εκτός από διενόφιλα που είναι δέκτες ηλεκτρονίων, συμμετέχουν επιτυχώς σε αντιδράσεις Diels-Alder με *in situ* παραγόμενες MOBs και διενόφιλα που είναι δότες ηλεκτρονίων. Παρότι οι MOBs είναι ηλεκτρονιόφιλα διένια, λαμβάνουν μέρος με ευκολία τόσο σε αντιδράσεις Diels–Alder κανονικής ηλεκτρονιακής απαίτησης όσο και σε ανάστροφης ηλεκτρονιακής απαίτησης, γεγονός που καταδεικνύει την υψηλή τους δραστικότητα. Η δραστικότητα αυτή είναι τόσο έντονη, που ακόμη και τα ετεροκυκλικά συστήματα, όπως τα φουράνια, τα πυρρόλια και τα θειοφένια, μπορούν να λειτουργήσουν ως διενόφιλα ⁴⁵.

Στο πλαίσιο αυτό, για να διαπιστωθεί ο βαθμός της διενόφιλης φύσης των προστατευμένων *ο*βενζοκινονών μελετήθηκε η αντίδραση της MOB **84** με το φουράνιο. Το προϊόν **83** απομονώθηκε με απόδοση 80% ως το μοναδικό στερεοϊσομερές . Στην πραγματικότητα, υπάρχουν δύο πιθανές πορείες για τον σχηματισμό της **83**: (1) μία άμεση κυκλοπροσθήκη, στην οποία η MOB δρα ως διένιο, και (2) μια διαδοχική διεργασία (tandem), που περιλαμβάνει αρχικά μία αντίδραση Diels–Alder, όπου το φουράνιο λειτουργεί ως διένιο και σχηματίζεται η



Σχήμα 38: Αντίδραση Diels-Alder της MOB 84 με το φουράνιο 45,56

ένωση **85**, η οποία στη συνέχεια μετατρέπεται στην ένωση **83** μέσω της μετάθεσης Cope. Για να εξακριβωθεί εάν η δεύτερη πορεία είναι πιθανή, η αντίδραση παρακολουθήθηκε με φασματοσκοπία ¹H-NMR σε δευτεριωμένη μεθανόλη, σε θερμοκρασίες 0–5 °C. Κατά τη διάρκεια της αντίδρασης ανιχνεύθηκε αποκλειστικά η ένωση **83**, ενώ δεν παρατηρήθηκαν ίχνη της ενδιάμεσης ένωσης **85**. Η αντίδραση εξελίχθηκε πολύ αργά και δεν προχώρησε καθόλου σε θερμοκρασίες κάτω των 0 °C. Τα αποτελέσματα αποδεικνύουν ότι μία διαδοχική διεργασία (tandem) είναι μάλλον απίθανη, αν και δεν μπορεί να αποκλειστεί πλήρως (Σχήμα 38).

Παράλληλα, μελετήθηκε η δραστικότητα και άλλων παραγώγων του φουρανίου, όπως του βενζοφουρανίου 90. Το βενζοφουράνιο 90, αν και διαθέτει έναν έντονα αρωματικό χαρακτήρα που συνήθως το καθιστά αδρανές σε αντιδράσεις Diels–Alder, παρουσίασε συμπεριφορά ανάλογη με εκείνη του φουρανίου. Οι αντιδράσεις διαφόρων παραγώγων του φουρανίου 88-92 με *in situ* παραγόμενες MOBs 87, οι οποίες προέκυψαν μέσω οξείδωσης των 2μεθοξυφαινολών 86 με DAIB, οδήγησαν κατά κανόνα στον σχηματισμό του *endo*-προϊόντος κυκλοπροσθήκης, με υψηλή τοπο- και στερεοεκλεκτικότητα (Σχήμα 39).

Η παρουσία υποκαταστατών που είναι δότες και δέκτες ηλεκτρονίων στον φουρανικό δακτύλιο δεν επηρέασε την εξέλιξη της αντίδρασης, η οποία προχώρησε χωρίς να απαιτείται ενεργοποίηση του φουρανίου. Αντιθέτως, η φύση και η θέση των υποκαταστατών στις MOBs επηρέασαν έντονα τη δραστικότητα, με την εστερική ομάδα (-CO₂Me) στη θέση C3 και τη μεθόξυ ομάδα (-OMe) στη θέση C2 να μειώνουν σημαντικά την απόδοση. Τα αποτελέσματα αυτά, αναδεικνύουν την ικανότητα των MOBs να λειτουργούν ως διένια, επιβάλλοντας ακόμη και στο φουράνιο τον ρόλο του διενόφιλου ⁵⁶.



Σχήμα 39 : Αντιδράσεις Diels-Alder προστατευμένων ο-βενζοκινονών με φουρανικά παράγωγα 56

Ενδιαφέρον παρουσιάζει και η χρήση άλλων ετεροκυκλικών συστημάτων, όπως τα ακυλιωμένα πυρρόλια και τα υποκατεστημένα θειοφαίνια. Παρά τον έντονα αρωματικό τους χαρακτήρα, τα συστήματα αυτά λειτούργησαν ως διενόφιλα σε αντιδράσεις Diels–Alder ανάστροφης ηλεκτρονιακής απαίτησης με MOBs. Οι αντιδράσεις αυτές πραγματοποιούνται σε ήπιες συνθήκες και οδηγούν στα αντίστοιχα *endo-*προϊόντα με αποδόσεις από μέτριες έως και εξαιρετικές ^{57,58}.

Ιδιαίτερη έμφαση δόθηκε και στις αντιδράσεις των MOBs με ενώσεις που έχουν ετεροαρωματικό χαρακτήρα και συνδυάζουν ιδιότητες διενόφιλων και ετεροκυκλικών συστημάτων. Σημαντική υπήρξε η συμβολή της ομάδας του Liao, η οποία διεύρυνε περαιτέρω δραστικότητα των προστατευμένων ο-βενζοκινόνων, με ενώσεις τŋ όπως το φαινυλοθειοαιθυλένιο και το φαινυλοσελινιοαιθυλένιο, μέσω της αντίδρασης Diels-Alder ανάστροφης ηλεκτρονιακής απαίτησης. Η αντίδραση αυτή αυτή οδήγησε στο σχηματισμό των αντίστοιχων δικυκλο[2.2.2]οκτενονών 100 με εξαιρετική τοπο- και στερεοεκλεκτικότητα. Σε ορισμένες περιπτώσεις, τα προϊόντα κυκλοπροσθήκης προήλθαν έμμεσα, μέσω της αντίδρασης διμερών σχηματίστηκαν retro Diels-Alder των που αρχικά. Επιπλέον, οι δικυκλο[2.2.2]οκτενόνες 100, μετά από οξείδωση με mCPBA σε διαλύτη μεσιτυλένιο, μετατράπηκαν επιτυχώς στις αντίστοιχες δικυκλο[2.2.2]οκταδιενόνες **101**, επίσης σε πολύ καλές αποδόσεις ^{42,59}.



Σχήμα 40: Σχηματισμός δικυκλο[2.2.2]οκταδιενονών από δικυκλο[2.2.2]οκτενόνες 42,59

Επιπλέον, η χρήση των 4-αλογονο-υποκατεστημένων MOBs 57, οι οποίες προκύπτουν *in situ* από τις αντίστοιχες 2-μεθοξυφαινόλες 56, προσφέρει σταθερότερα ενδιάμεσα, τα οποία αντιδρούν αποτελεσματικά με πλούσια σε ηλεκτρόνια διενόφιλα, μέσω της αντίδρασης Diels-Alder ανάστροφης ηλεκτρονιακής απαίτησης. Η προσέγγιση αυτή καθιστά δυνατή τη σύνθεση μίας ποικιλίας δικυκλικών παραγώγων με υψηλές αποδόσεις και εξαιρετική τοποεκλεκτικότητα (Σχήμα 29)⁴⁶.



Σχήμα 41 : Αντίδραση Diels–Alder των 4-αλογονο-υποκατεστημένων MOBs 103 με διενόφιλα πλούσια σε ηλεκτρόνια ⁴⁶

1.2.2.2 Οι MOBs στις ενδομοριακές αντιδράσεις Diels-Alder

Η ενδομοριακή αντίδραση Diels–Alder αποτελεί ισχυρό εργαλείο στη συνθετική οργανική χημεία για το σχηματισμό δικυκλικών και πολυκυκλικών συστημάτων με υψηλή τοπο- και στερεοεκλεκτικότητα.. Σε σύγκριση με την αντίστοιχη διμοριακή εκδοχή της, η ενδομοριακή αντίδραση παρουσιάζει σημαντικά πλεονεκτήματα, καθώς μπορεί να πραγματοποιηθεί σε πιο ήπιες συνθήκες, με αυξημένες ταχύτητες αντίδρασης και βελτιωμένη εκλεκτικότητα ⁵².

Ένα ενδεικτικό παράδειγμα της εφαρμογής αυτής συναντάται στην περίπτωση όπου η οξείδωση των 2-μεθοξυφαινολών **105** πραγματοποιείται παρουσία κάποιας αλκενόλης. Οι προκύπτουσες MOBs **106** υποβάλλονται σε ενδομοριακή Diels–Alder αντίδραση, οδηγώντας στα αντίστοιχα δικυκλικά προϊόντα **107**. Τα προϊόντα αυτά είναι συνθετικά ισοδύναμα των μετα, exo-προϊόντων (Σχήμα 42)⁴⁵.



Σχήμα 42: Η ενδομοριακή αντίδραση Diels-Alder στις MOBs

Η ομάδα του Liao αξιοποίησε την ενδομοριακή αντίδραση Diels–Alder για την κατασκευή οξατρικυκλικών συστημάτων[m.3.1.0], κατασκευάζοντας αρχικά MOBs **111α-δ - 113α-δ** που είναι υποκατεστημένες στη θέση C4 με βρώμιο. Η εισαγωγή βρωμίου στη θέση C4 των MOBs έχει αποδειχθεί ότι εμποδίζει αποτελεσματικά το σχηματισμό ανεπιθύμητων παραπροϊόντων, καθώς και τον αυτοδιμερισμό τους προσφέροντας σε τέτοιους είδους αντιδράσεις μεγαλύτερες αποδόσεις. Στην περίπτωση αυτή, οι MOBs σχηματίστηκαν με την *in situ* οξείδωση των αντίστοιχων 2-μεθοξυφαινολών **108-110** με διακετοξυ(ιωδοβενζόλιο) σε CH₂Cl₂ στους 0 °C παρουσία αλλυλικής αλκοόλης. Οι παραγόμενες MOBs **111α-δ - 113α-δ** συμμετείχουν σε μία ενδομοριακή αντίδραση Diels–Alder, οδηγώντας τελικά στον σχηματισμό των οζατρικυκλικών προϊόντων **114α-δ - 116α-δ**. Η κατεργασία των βρωμιωμένων κυκλοπροϊόντων με Pd(PPh₃)₂Cl₂ και Bu₃N οδήγησε στο σχηματισμό των επιθυμητών προϊόντων με σαφώς υψηλότερες αποδόσεις σε σύγκριση με τα αντίστοιχα προϊόντα που θα προέκυπταν χωρίς βρωμίωση στη θέση C4 της αρχικής 2-μεθοξυφαινόλης.

Προκειμένου να διερευνηθούν και οι ευρύτερες εφαρμογές της συνθετικής αυτής στρατηγικής, η αντίδραση πραγματοποιήθηκε και με επιπλέον αλλυλικές αλκοόλες, οδηγώντας στον σχηματισμό των αντίστοιχων κυκλοπροϊόντων (Σχήμα 43)⁴².



Σχήμα 43 : Ενδομοριακή αντίδραση Diels–Alder για τον σχηματισμό οξατρακυκλικών ενώσεων $^{\rm 52}$

Η ανάλυση των ακάθαρτων μιγμάτων αντίδρασης, που προέκυψαν από τις αντίστοιχες ενδομοριακές αντιδράσεις Diels–Alder με φασματοσκοπία ¹H-NMR, δεν έδειξε σήματα που να αντιστοιχούν σε διαφορετικά ισομερή κυκλοπροσθήκης. Αυτό αποδεικνύει ότι η αντίδραση εξελίσσεται με υψηλή τοπο- και στερεοεκλεκτικότητα και οδηγεί, σε κάθε περίπτωση, αποκλειστικά στον σχηματισμό του μετα-exo προϊόντος κυκλοπροσθήκης ⁵².



ЭМе ορθο-ехо (Δεν σχηματίζεται)

Σχήμα 44 52

1.2.2.3 Οι MOBs και οι σύγχρονες εφαρμογές τους στη Συνθετική Οργανική Χημεία

Οι προστατευμένες *ο*-βενζοκινόνες (MOBs) έχουν αναδειχθεί πολύτιμα εργαλεία της σύγχρονης συνθετικής οργανικής χημείας μ'ένα ευρύ φάσμα εφαρμογών. Από τη σύνθεση πολυκυκλικών φυσικών προϊόντων έως την κατασκευή πολύπλοκων μοριακών αρχιτεκτονικών, οι MOBs διαδραματίζουν κεντρικό ρόλο σε καινοτόμες στρατηγικές σύνθεσης.

1. Σύνθεση Τρικινανίων

Ενδεικτική της συνθετικής χρησιμότητας των MOBs είναι η αξιοποίησή τους στη σύνθεση τρικινανίων, τα οποία αποτελούν δομικές υπομονάδες πολλών φυσικών προϊόντων. Εκτεταμένες μελέτες έχουν οδηγήσει στην ανάπτυξη επιλεγμένων στρατηγικών για την αποδοτική σύνθεση πολυκινανίων. Στο πλαίσιο αυτό, μελέτες που διεξήχθησαν από την ερευνητική ομάδα του Liao επικεντρώθηκαν στην αξιοποίηση των προστατευμένων οβενζοκινόνων για την κατασκευή τρικινανίων,. Πιο συγκεκριμένα, τα ενδιάμεσα κυκλοπροϊόντα 123a και 123β, τα οποία προέκυψαν από αντιδράσεις Diels-Alder μεταξύ των αντίστοιχων MOBs και του κυκλοπενταδιένιου, υποβλήθηκαν σε μία φωτοχημική διαδικασία μέσω ακτινοβόλησης, οδηγώντας στα επιθυμητά τρικινανικά προϊόντα 126 και 127, αντίστοιχα, με καλές αποδόσεις (Σχήμα 45). Στις περιπτώσεις αυτές, η παρουσία του μεθοζυκαρβονυλίου στη θέση R4 συνέβαλε στη σταθεροποίηση των διριζικών ενδιαμέσων διευκολύνοντας κατ'αυτόν τον τρόπο τις μεταθέσεις τύπου οξα-δι-π-μεθανίου (ODPM). Αντιθέτως, οι ενώσεις 123γ-στ υπό τις ίδιες συνθήκες ακτινοβόλησης οδήγησαν σε μίγματα, αποδεικνύοντας την καθοριστική συμβολή της φύσης των υποκαταστατών στη συμπεριφορά των ενδιάμεσων. Η στρατηγική αυτή εφαρμόστηκε για τη ολική σύνθεση του (±)-Dκαπνελλενίου (capnellene). Το (±)-D-καπνελλένιο, το οποίο απομονώθηκε για πρώτη φορά το 1974 από το μαλακό κοράλλι Capnella imbricata, παρουσιάζει αντιβακτηριακή και αντικαρκινική δράση.

Αξίζει να σημειωθεί πως για την αποφυγή ανεπιθύμητων πλευρικών αντιδράσεων που σχετίζονται με τη σταθεροποίηση ελευθέρων ριζών από την κεταλική ομάδα, χρησιμοποιήθηκε απομάκρυνση της τελευταίας με SmI₂, οδηγώντας στις απομεθυλιωμένες ενώσεις **129δ-ζ** (Σχήμα 46). Οι ενώσεις αυτές, μετά από ακτινοβόληση σε ακετόνη και διάσπαση του κυκλοπροπανικού δακτυλίου, οδήγησαν στα τελικά τρικινάνια **130δ-ζ** σε ικανοποιητικές αποδόσεις ⁴⁵.



Σχήμα 45: Σύνθεση γραμμικών τρικινανίων ⁴⁵



Σχήμα 46: Μετατροπή τρικυκλικών ενώσεων σε γραμμικά τρικινάνια 45

2. Σύνθεση του μεθυλεστέρα της (±)-Πενταλενολακτόνης Α

Η σύνθεση του μεθυλεστέρα της (±)-Πενταλενολακτόνης Α ξεκινά από μία απλή 2μεθοξυφαινόλη. Η (±)-Πενταλενολακτόνη Α, η οποία παράγεται από προκαρυωτικούς μικροοργανισμούς, απομονώθηκε για πρώτη φορά πριν από περίπου 20 χρόνια από τον Cane και τους συνεργάτες του. Ως μέλος της οικογένειας των πενταλενολακτονών, η ένωση αυτή παρουσιάζει εγγενή βιολογική δραστικότητα, γεγονός που την καθιστά πολλά υποσχόμενη για χρήση ως αντιβιοτικό.

Η σύνθεση ξεκινά από μία 2-μεθοξυφαινόλη **131**, η οποία ανάγεται με LiAlH₄ προς τη διόλη **132**. Η διόλη αυτή υφίσταται οξείδωση με DAIB σε MeOH για τον *in situ* σχηματισμό μιας προστατευμένης *o*-βενζοκινόνης **133**, η οποία αντιδρά με τον ακρυλικό μεθυλεστέρα μέσω μίας αντίδρασης Diels–Alder παρουσία BHT (3,5-δι-tert-4-υδροξυτολουόλιο) για την αποφυγή πολυμερισμού, δίνοντας το κυκλοπροϊόν **134**.

Η υδροξυλομάδα προστατεύεται με TBS (tert-βουτυλο διμεθυλοσιλίλιο), ενώ στη συνέχεια η απομεθοξυλίωση του ενδιάμεσου **135** πραγματοποιείται με ιωδιούχο σαμάριο (SmI₂), αποδίδοντας την ένωση **136**. Η επακόλουθη φωτοχημική μετάθεση τύπου οξα-δι-π-μεθανίου (ODPM) του **136**, με ακτινοβόληση σε υπεριώδες φως (306 nm), οδηγεί στο επιθυμητό τρικυκλικό προϊόν **137**. Η αντικατάσταση της προστατευτικής ομάδας TBS στο κυκλοπροϊόν **135** με την πιο ογκώδη TBDPS και η εφαρμογή συνθηκών συνεχούς ροής, βελτιώνουν την απόδοση της αντίδρασης.



Σχήμα 47: Σύνθεση των 5,5,3-τρικυκλικών ενώσεων 137 και 140

Για την εισαγωγή δύο μεθυλομάδων, το ενδιάμεσο 137 (ή 140) αποπρωτονιώνεται με LHMDS και ακολουθεί μεθυλίωσή του με περίσσεια μεθυλοϊωδιδίου, δίνοντας την ένωση 141 ως το μοναδικό διαστερεοϊσομερές. Μετά από την αποσιλιλίωση και τη λακτονοποίηση του 141 με TFA σε CH₂Cl₂, λαμβάνεται ποσοτικά η γ-λακτόνη 143. Η αναγωγική διάσπαση του κυκλοπροπανικού δακτυλίου με Bu₃SnH/AIBN οδηγεί στην ένωση 145 (49%) και σε μικρή ποσότητα του παραπροϊόντος 144 (8%). Με τη χρήση μικροκυμάτων η απόδοση της ένωσης 145 βελτιώνεται. Ακολουθεί τριφλίωση της 145 και σύζευξη Negishi με Me₂Zn (κατάλυση με Pd(PPh₃)₄), που δίνει την ένωση 146, εισάγοντας έτσι μία δεύτερη μεθυλομάδα στη θέση C2.



Σχήμα 48 : Σύνθεση της διμεθυλιωμένης ένωσης 146

Για το σχηματισμό διπλού δεσμού μεταξύ C6 και C7, η μέθοδος σεληνίωσης/οξείδωσης/απόσπασης απέτυχε, αποδίδοντας το ανεπιθύμητο προϊόν 148. Η βρωμίωση της ενόλης και στην συνέχεια η απόσπαση του βρωμίου με DBU έδωσε την επιθυμητή ένωση 150 (31%) και μικρή ποσότητα της ένωσης 146.



Σχήμα 49 : Σύνθεση της α,β-ακόρεστης λακτόνης 150

Η αναγωγή του 150 με DIBAL και η επακόλουθη οξείδωση με MnO₂ δίνει την ενάλη 152. Η οξειδωτική διάσπαση της αλλυλικής αλυσίδας δίνει τη λακτόλη 153 (26%), η οποία οξειδώνεται σε λακτόνη 154 (μέσω PCC), και στη συνέχεια μέσω οξείδωσης/εστεροποίησης Pinnick δίνει τον εστέρα 156 (δύο στάδια). Η ενολοποίηση της 156 με παραφορμαλδεΰδη δίνει τις αλκοόλες 157, οι οποίες μεσυλιώνονται και επεξεργάζονται με DBU για να παραχθεί η ένωση 158 (τρία στάδια). Η ένωση 158 δίνει τελικά τον μεθυλεστέρα της (±)-πενταλενολακτόνης A 159.⁶⁰



Σχήμα 50: Ολική Σύνθεση του μεθυλεστέρα της (±)-Πενταλενολακτόνης A 60

Έτσι, λοιπόν, η σύνθεση αυτή αποτελεί ένα χαρακτηριστικό παράδειγμα της αποτελεσματικότητας των MOBs στο σχεδιασμό φυσικών προϊόντων με υψηλή δομική πολυπλοκότητα.

3. Η οξειδωτική διάσπαση των δικυκλο[2.2.2]οκτενονών

Μία πρόσφατη μελέτη στην αξιοποίηση των προϊόντων Diels–Alder των προστατευμένων οβενζοκινόνων προέρχεται από την ερευνητική ομάδα του Yao, η οποία ανέπτυξε μία εξαιρετικά ήπια και εκλεκτική μέθοδο οξειδωτικής διάσπασης των δικυκλο[2.2.2]οκτενονών. Ένα κοινό χαρακτηριστικό με προηγούμενες μελέτες που εξετάζουν τις συνθετικές εφαρμογές των δικυκλο[2.2.2]οκτενονών είναι ότι η α-διμεθοξυκαρβονυλική ομάδα αποτελεί την καίρια λειτουργική ομάδα σε διάφορες μεταθέσεις, ιδιαίτερα σε εκείνες που επάγονται φωτοχημικά.

Οι προσπάθειες της ίδιας ομάδας να αναπτύξει φωτοεπαγόμενες μεταθέσεις στα συστήματα των δικυκλο[2.2.2]οκτενονών οδήγησε στην ανακάλυψη μίας εκλεκτικής οξειδωτικής διάσπασης του σκελετού των δικυκλο[2.2.2]οκτενονών. Η προσέγγιση αυτή επεκτείνει σημαντικά τη συνθετική αξιοποίηση των διάφορων παραγώγων των MOBs, καθιστώντας δυνατή την περαιτέρω μετατροπή τους σε πιο πολύπλοκες δομές.

Ο Υαο και η ομάδα του ανέπτυξαν τρεις καινοτόμες στρατηγικές για την εκλεκτική διάσπαση του δεσμού C1-C2 στις δικυκλο[2.2.2]οκτενόνες που φέρουν την α-διμεθοξυκαρβονυλική ομάδα και προέρχονται από αντιδράσεις Diels–Alder με MOBs. Το αξιοσημείωτο είναι ότι αυτές οι μετατροπές διατηρούν ακέραιο τον διπλό δεσμό του μορίου, προσφέροντας νέες οδούς δημιουργίας εξαιρετικά λειτουργικών δομών τύπου κυκλοεξενίου. Οι καινοτομίες αυτές ανοίγουν νέες προοπτικές στη συνθετική οργανική χημεία, με πιθανές εφαρμογές τόσο στη σύνθεση φυσικών προϊόντων όσο και στην ανάπτυξη φαρμάκων.



Οξειδωτική διάσπαση

Σχήμα 51: Οξειδωτική διάσπαση των δικυκλο[2.2.2]οκτενονών 61

Η πρώτη στρατηγική που παρουσιάστηκε από την ομάδα του Υαο βασίζεται στη χρήση της μετάθεσης Beckmann. Συγκεκριμένα, οι MOBs που προέκυψαν από την οξείδωση 2μεθοξυφαινολών παρουσία αλκενόλης υποβλήθηκαν σε μία ενδομοριακή αντίδραση Diels-Alder, οδηγώντας σε ενδιάμεσα προϊόντα τύπου 161, τα οποία όταν αντέδρασαν με υδροξυλαμίνη έδωσαν τις αντίστοιχες α-κεταλοκετοξίμες των δικυκλο[2.2.2]οκτενονών 162. Υπό όξινες συνθήκες, αντί για την αναμενόμενη μετάθεση Beckmann, απομονώθηκε σε καλή απόδοση ένα προϊόν λακτόνης που φέρει κυανομάδα 163, το οποίο φαίνεται να προκύπτει από αντίδραση διάσπασης Beckmann (Beckmann fragmentation) (Σχήμα 52). Η γενικότητα αυτής της διαδικασίας επιβεβαιώθηκε και σε διάφορα άλλα υποστρώματα (Σχήμα 53)⁶¹.



Σχήμα 52: Διάσπαση της κετοξίμης 162 προς σχηματισμό της λακτόνης 163 61



Σχήμα 53: Διάσπαση των κετοξιμών για τον σχηματισμό λακτονών σε μία ποικιλία υποστρωμάτων 61

Σε αντίθεση με την προηγούμενη στρατηγική που βασίστηκε σε προϊόντα από ενδομοριακές αντιδράσεις Diels–Alder, η ομάδα του Yao μελέτησε και τη συμπεριφορά των δικυκλο[2.2.2]οκτενονών που προέρχονται από διμοριακές αντιδράσεις Diels–Alder με MOBs. Αρχικά, η κετοξίμη 167 προέκυψε από την αντίδραση της 2-μεθοξυφαινόλης 160 με το Νφαινυλμαλεϊνιμίδιο, με το ενδιάμεσο προϊόν 166 να αντιδρά με υδροξυλαμίνη, κατ' ανάλογο τρόπο όπως και στην περίπτωση της 162. Η έκθεση της 167 σε όξινες συνθήκες δεν οδήγησε σε μετάθεση τύπου Beckmann, αλλά αποκλειστικά στην υδρόλυση της κεταλικής ομάδας. Ωστόσο, με την εφαρμογή της μεθόδου του Ciufolini, η οξο-κετοξίμη **168** υπέστη εκλεκτική διάσπαση, οδηγώντας στο διεστέρα **169** με απόδοση 54% (Σχήμα 54)⁶¹.



Σχήμα 54: Οξειδωτική διάσπαση της οξο-κετοξίμης 168 61

Αυτή η στρατηγική (υδρόλυση → οξειδωτική διάσπαση) εφαρμόστηκε σε μία ευρύτερη σειρά κετοξιμών **171α-γ** οι οποίοι φέρουν διάφορους υποκαταστάτες (αλκυλο-, TMS-, αλλυλο-), επιτρέποντας την απομόνωση προϊόντων **172α-γ** με αποδόσεις 31–80%. Όταν στο μόριο, όμως, υπάρχουν ισχυρά ηλεκτραρνητικές ομάδες ή υποκαταστάτες στις γεφυρικές θέσεις **171δ-ε**, η απόδοση της οξειδωτικής διάσπασης μειώνεται αισθητά (Σχήμα 55).



Σχήμα 55: Υδρόλυση/οξειδωτική διάσπαση της κετοξίμης 170 σε μία ποικιλία υποστρωμάτων 61

Η τρίτη μέθοδος οξειδωτικής διάσπασης, που ανέπτυξε η ομάδα του Yao, αφορά μία πρωτότυπη οξειδωτική διάσπαση τύπου Schmidt σε ενώσεις δικυκλο[2.2.2]οκτενονών που φέρουν την α-διμεθοξυκετόνη. Πιο συγκεκριμένα χρησιμοποίησαν την αντίδραση Schmidt, που είναι γνωστή για την εισαγωγή αζώτου σε καρβονυλικές ομάδες μέσω αζιδίων. Το προϊόν 173 υποβλήθηκε σε μία αντίδραση με αζιδοπροπανόλη υπό όξινες συνθήκες. Αντί για το αναμενόμενο προϊόν, προέκυψαν δύο ισομερή προϊόντα 174α και 174α' με διευρυμένο δακτύλιο, τα οποία παρουσίασαν ιδιαίτερο ενδιαφέρον, καθώς περιέχουν ταυτόχρονα λακτόνη και λακτάμη στο ίδιο δακτύλιο (Σχήμα 56).



Σχήμα 56: Σχηματισμός προϊόντων λακτόνης-λακτάμης 61

Η τρίτη στρατηγική εφαρμόστηκε σ' ένα ευρύ φάσμα των δικυκλο[2.2.2]οκτενονών. Αναλυτικότερα, οι δικυκλο[2.2.2]οκτενόνες που φέρουν ηλεκτραρνητικούς υποκαταστάτες (-Br, -CO₂Me), εμφάνισαν σημαντικά μειωμένη απόδοση **175α,γ,δ** (17–33%), ενώ η παρουσία μίας κεταλικής ομάδας είναι εντελώς ασύμβατη με τις όξινες συνθήκες, οδηγώντας σε αποτυχία της αντίδρασης.

Η μελέτη δομής-δραστικότητας απέδειξε ότι υποκαταστάσεις δίπλα στην καρβονυλική ομάδα στη γεφυρική θέση **175ε,στ** επηρεάζουν αρνητικά την αντίδραση, ενώ οι ίδιες ομάδες στην απέναντι πλευρά **175ζ,η** δεν δημιουργούν προβλήματα. Τέλος, η χρήση της 2-αζιδοαιθανόλης οδήγησε σε προϊόν με μικρότερο δακτύλιο **1750** με 47% απόδοση, ενώ η 4-αζιδοβουτανόλη δεν έδωσε προϊόν (Σχήμα 57).



Σχήμα 57: Δεσμευμένη οξειδωτική διάσπαση της 170 μέσω εισαγωγής της αζιδοπροπανόλης 61

Η στρατηγική αυτή σε συνδυασμό με τις δύο προηγούμενες, αναδεικνύει την α-διμεθοξυκετόνη ως ένα ευέλικτο εργαλείο για πολύπλοκους, ελεγχόμενους ανασχηματισμούς του σκελετού των δικυκλο[2.2.2]οκτενονών, με διατήρηση του διπλού δεσμού και παραγωγή υψηλά λειτουργικών ενδιάμεσων στη σύνθεση φυσικών και φαρμακευτικών προϊόντων ⁶¹.

Συνολικά, οι προστατευμένες *ο*-βενζοκινόνες αποτελούν πολύτιμα συνθετικά εργαλεία, με ευρεία εφαρμογή στην κατασκευή λειτουργικών και δομικά πολύπλοκων μορίων, επιβεβαιώνοντας τη σημασία τους στη σύγχρονη οργανική χημεία.

2. ΣΥΖΗΤΗΣΗ-ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

2.1 Παρασκευή των πρώτων υλών

2.1.1 Σύνθεση του διακετοξυϊωδοβενζολίου 178

Το διακετοξυϊωδοβενζόλιο **178** παρασκευάζεται σύμφωνα με τη μέθοδο του Pausacker ⁶³, η οποία αποτελεί τροποποίηση της αρχικής μεθόδου των Böeseken και Schneider ⁶². Σύμφωνα με αυτή τη μέθοδο, αρχικά παρασκευάζεται *in situ* το υπεροξικό οξύ από την αντίδραση του οξικού ανυδρίτη **177** και του 30% υπεροξειδίου του υδρογόνου **176** στους 43-44°C για 4h. Στη συνέχεια προστίθεται ιωδοβενζόλιο και το διάλυμα αφήνεται σε ηρεμία για όλο το βράδυ. Οι λευκοί κρύσταλλοι που σχηματίζονται, διηθούνται (Σχήμα 58). Το διήθημα αραιώνεται με νερό, και το λευκό ίζημα που καταβυθίζεται διηθείται επίσης. Τα στερεά ξηραίνονται παρουσία υδροξειδίου του καλίου και χλωριούχου ασβεστίου, οδηγώντας στο διακετοξυϊωδοβενζόλιο **178**.



Σχήμα 58: Παρασκευή διακετοξυϊωδοβενζολίου

2.1.2 Σύνθεση του καρβομεθοξυμεθυλενοτριφαινυλοφωσφορανίου 182

Τα υλίδια του φωσφόρου είναι περισσότερο γνωστά για τη χρήση τους στην αντίδραση Wittig, η οποία είναι μία από τις πιο σημαντικές μεθόδους σχηματισμού διπλών δεσμών C=C, αποτελώντας ένα ισχυρό εργαλείο της σύγχρονης οργανικής σύνθεσης, με ευρεία εφαρμογή και σημαντικό ρόλο σε πολλές κλασικές αλλά και σύγχρονες αντιδράσεις ^{64, 65, 66}. Η γενική δομή ενός υλιδίου του φωσφόρου είναι Ph₃P=CR₂.

Το φωσφοράνιο που χρησιμοποιήθηκε στη παρούσα μεταπτυχιακή διατριβή, παρασκευάστηκε με τη μέθοδο που χρησιμοποίησαν ο Isler και οι συνεργάτες του ⁶⁷, η οποία είναι μια διαδικασία δύο σταδίων. Στο πρώτο στάδιο, μέσω πυρηνόφιλης προσβολής του φωσφόρου της τριφαινυλοφωσφίνης **179** στον βρωμοξικό μεθυλεστέρα **180** προκύπτει το φωσφονιακό άλας **181**. Στο δεύτερο στάδιο, πραγματοποιείται αποπρωτονίωση του άλατος με υδατικό διάλυμα καυστικού νατρίου (Σχήμα 59). Η διαδικασία αυτή δίνει το φωσφοράνιο **182** ως ένα λευκό κρυσταλλικό στερεό με απόδοση 70%.



Σχήμα 59: Παρασκευή του καρβομεθοξυμεθυλενοτριφαινυλοφωσφορανίου 182

2.1.3 Σύνθεση του μηλονικού μονομεθυλεστέρα 184

Ο μηλονικός μονομεθυλεστέρας και ο μηλονικός μονοαιθυλεστέρας, έχουν χρησιμοποιηθεί ευρέως στη σύνθεση ποικίλων φαρμακευτικών ουσιών και φυσικών προϊόντων υψηλής αξίας. Παρ' όλα αυτά, η εμπορική τους διαθεσιμότητα παραμένει περιορισμένη και το κόστος τους σχετικά υψηλό, ενώ συχνότερα διατίθενται με τη μορφή των αντίστοιχων αλάτων καλίου.

Ο μηλονικός μονομεθυλεστέρας **184** που χρησιμοποιήθηκε στη παρούσα μεταπτυχιακή διατριβή, παρασκευάστηκε με τη μέθοδο που χρησιμοποίησαν ο Cho και οι συνεργάτες του⁶⁸. Πιο συγκεκριμένα, ο μηλονικός μονομεθυλεστέρας **184** απομονώθηκε μέσω μίας ελεγχόμενης σαπωνοποίησης του μηλονικού διμεθυλεστέρα **183** με υδατικό διάλυμα υδροξειδίου του καλίου σε θερμοκρασία 0–4 °C (Σχήμα 60). Το προϊόν απομονώθηκε ως ένα άχρωμο υγρό με απόδοση 71%.



Σχήμα 60 : Παρασκευή του μηλονικού μονομεθυλεστέρα 68

2.1.4 Σύνθεση της ο-μεθοξυβενζαλδεΰδης 188ν

Η *ο*-μεθοξυβενζαλδεΰδη παρασκευάστηκε με μεθυλίωση της σαλικυλικής αλδεΰδης **185** με θεϊικό διμεθύλιο **186** και υδατικό διάλυμα υδροξειδίου του νατρίου με βρασμό. Το προϊόν **188**ν απομονώθηκε ως άχρωμο υγρό με απόδοση 40% (Σχήμα 61)⁶⁹.



Σχήμα 61 : Παρασκευή της ο-μεθοξυ βενζαλδεϋδης

2.1.5 Σύνθεση Αλκινίων 208

Στο πλαίσιο της μελέτης της αλληλουχίας των αντιδράσεων retro Diels–Alder/Diels–Alder των διμερών των υποκατεστημένων *ο*-μεθοζυφαινολών με ακετυλενικά διενόφιλα, χρησιμοποιήθηκαν τόσο εμπορικά διαθέσιμα όσο και εργαστηριακά συντεθειμένα ακετυλενικά διενόφιλα. Παρακάτω παρουσιάζονται οι συνθέσεις μιας σειράς φαινυλακετυλενίων και φαινυλοπροπιολικών εστέρων που χρησιμοποιήθηκαν ως διενόφιλα στις μελέτες αυτές.

2.1.5.1 Σύνθεση των φαινυλοπροπιολικών μεθυλεστέρων

2.1.5.1.1 Παρασκευή των φαινυλοπροπιολικών μεθυλεστέρων 208λ-κ

Τα αλκίνια **208λ-ξ** παρασκευάστηκαν μέσω μιας αντίδρασης Knoevenagel των βενζαλδεϋδών **188** με τον μηλονικό μονομεθυλεστέρα **184** με αποτέλεσμα τον σχηματισμό των αντίστοιχων υποκατεστημένων κινναμωμικών εστέρων **189**⁷⁰. Στη συνέχεια, πραγματοποιήθηκε προσθήκη βρωμίου⁷¹, και τα προκύπτοντα διβρωμιωμένα παράγωγα **190** υποβλήθηκαν σε μία αντίδραση αφυδραλογόνωσης με διάλυμα υδροξειδίου του καλίου σε αιθανόλη⁷². Τέλος, η εστεροποίηση των **191** με θεϊικό διμεθύλιο οδήγησε στη σύνθεση των επιθυμητών ακετυλενίων **208λ-ξ** παρατίθενται στον Πίνακα 7.



Σχήμα 62: Παρασκευή των φαινυλοπροπιολικών μεθυλεστέρων 208λ-ξ

| Υποκαταστάτες | | | | | |
|-----------------|--------------|----|-----|--------|----------------|
| α/α | Βενζαλδεΰδη | R | R' | Προϊόν | Απόδοση (%) |
| 1 | 188λ | Cl | Н | 208λ | 82% |
| 2 | 188 µ | Н | Me | 208µ | 46% |
| 3 | 188v | Н | OMe | 208v | 46% |
| 4 | 1885 | Н | Cl | 2085 | 48% |

Πίνακας 7: Παρασκευή των φαινυλοπροπιολικών μεθυλεστέρων **208λ-ξ** μέσω της συνθετικής πορείας του Σχήματος 62

Για τη παρασκευή του π-μεθοξυ-φαινυλοπροπιολικού μεθυλεστέρα 208κ, ακολουθήθηκε η ίδια πειραματική διαδικασία μ'αυτή των φαινυλοπροπιολικών μεθυλεστέρων 208λ-ξ, με τη διαφορά ότι ο π-κινναμωμικός μεθυλεστέρας 189κ, παρασκευάστηκε από την αλδολική συμπύκνωση της π-μεθοξυβενζαλδεΰδης 188κ, με οξικό μεθυλεστέρα παρουσία νατρίου σε μεθανόλη⁷⁴. Στη συνέχεια, ακολουθήθηκαν τα ίδια στάδια βρωμίωσης ⁷¹, αφυδραλογόνωσης⁷² και εστεροποίησης⁷³, οδηγώντας τελικά στην ένωση 208κ με απόδοση 61% (Σχήμα 63).



Σχήμα 63: Παρασκευή του π-μεθοξυφαινυλοπροπιολικού μεθυλεστέρα 208κ

2.1.5.1.2 Παρασκευή του φαινυλοπροπιολικού μεθυλεστέρα 2080

Για τη σύνθεση του φαινυλοπροπιολικού μεθυλεστέρα **2080** δεν απαιτήθηκαν προηγούμενα στάδια μετατροπών, καθώς το φαινυλοπροπιολικό οξύ **1910** είναι εμπορικά διαθέσιμο. Έτσι, η σύνθεσή του περιορίστηκε αποκλειστικά στην εστεροποίηση του οξέος **1910** με θειικό διμεθύλιο παρουσία υδροξειδίου του καλίου σε μεθανόλη (Σχήμα 64)⁷³. Ο φαινυλοπροπιολικός μεθυλεστέρας **2080** απομονώθηκε με απόδοση 53%.



Σχήμα 64: Παρασκευή του φαινυλοπροπιολικού μεθυλεστέρα 2080

Η δομή των ακετυλενίων επιβεβαιώθηκε με φασματοσκοπικά δεδομένα NMR. Ενδεικτικά, η ένωση **208μ** ταυτοποιήθηκε ως *ο*-μεθυλο-φαινυλοπροπιολικός μεθυλεστέρας, καθώς στο φάσμα ¹H-NMR της ένωσης παρατηρούνται χαρακτηριστικά σήματα που αντιστοιχούν στην εστερική μεθοξυ ομάδα σε δ 3.73 ppm, στη μεθυλομάδα σε δ 2.38 ppm, καθώς και στα αρωματικά πρωτόνια, τα οποία εμφανίζονται στις περιοχές δ 7.44–7.41 ppm και δ 7.27–7.21 ppm. Στο φάσμα ¹³C-NMR της ένωσης παρατηρείται η κορυφή του άνθρακα της εστερικής ομάδας σε δ 154.3 ppm, οι κορυφές των αρωματικών ανθράκων στα δ 142.0-119.3 ppm και οι άνθρακες του τριπλού δεσμού στα δ 85.2 και 84.2 ppm. Τέλος, ο άνθρακας της μεθοξυ ομάδας ανιχνεύεται σε δ 52.9 ppm, ενώ εκείνος της μεθυλομάδας σε δ 20.3 ppm. Τα φασματοσκοπικά αυτά δεδομένα συμβαδίζουν πλήρως με τα αντίστοιχα βιβλιογραφικά ⁷⁵.



Σχήμα 65: Η δομή του ο-μεθυλο-φαινυλοπροπιολικού μεθυλεστέρα 208μ

2.1.5.2 Σύνθεση των φαινυλακετυλενίων

2.1.5.2.1 Παρασκευή του π-μεθοξυφαινυλακετυλενίου 208γ

Το π-μεθοξυφαινυλακετυλένιο παρασκευάστηκε μέσω μιας αντίδρασης Knoevenagel της πμεθοξυβενζαλδεΰδης **188**κ με μαλονικό οξύ που οδηγεί στον σχηματισμό του π-μεθοξυ κινναμωμικού οξέος **193** a^{70} . Στη συνέχεια, πραγματοποιήθηκε προσθήκη βρωμίου ⁷¹ και το προκύπτον διβρωμιωμένο παράγωγο **194**a υπέστη κατεργασία με Na₂CO₃ (Σχήμα 66) ⁷⁶. Το πμεθοξυ-φαινυλακετυλένιο **208** γ απομονώθηκε με απόδοση 21%.



Σχήμα 66: Παρασκευή του π-μεθοξυ-φαινυλακετυλενίου 208γ

2.1.5.2.2 Παρασκευή των φαινυλακετυλενίων 208δ-στ

Τα φαινυλακετυλένια **208δ-στ** παρασκευάστηκαν μέσω μιας αντίδρασης Corey-Fuchs. Πιο συγκεκριμένα, οι βενζαλδεΰδες **188λ,ν,ξ** αντέδρασαν με το τετραβρωμομεθάνιο και τη τριφαινυλοφωσφίνη σε διχλωρομεθάνιο, οδηγώντας στο σχηματισμό των 1,1διβρωμοαλκενίων **196δ-στ**. Η κατεργασία των διβρωμοαλκενίων με n-BuLi σε THF, οδήγησε στον σχηματισμό των επιθυμητών φαινυλακετυλενίων **208δ-στ** (Σχήμα 67) ⁷⁷. Οι αποδόσεις των ενώσεων **208δ-στ** παρατίθενται στον Πίνακα 8.



Σχήμα 67: Η σύνθεση των ακετυλενίων 208δ-στ

| | Υποκαταστάτες | | | | |
|-----------------|---------------|----|-----|--------|-------------|
| α/α | Βενζαλδεΰδη | R | R' | Προϊόν | Απόδοση (%) |
| 1 | 188λ | Cl | Н | 2088 | 66% |
| 2 | 188v | Н | OMe | 208ε | 72% |
| 3 | 1885 | Н | Cl | 208στ | 75% |

Πίνακας 8 : Παρασκευή των φαινυλακετυλενίων 208δ-στ μέσω της αλληλουχίας του Σχήματος 66

Η δομή των φαινυλακετυλενίων **208**γ–στ επιβεβαιώθηκε με τη βοήθεια φασματοσκοπικών δεδομένων NMR. Ενδεικτικά, για την ένωση **208δ** (Σχήμα 68), η οποία ταυτοποιήθηκε ως το π-χλωροφαινυλακετυλένιο, στο φάσμα ¹Η-NMR τα τέσσερα αρωματικά πρωτόνια εμφανίζονται με τη μορφή ενός AA'BB'συστήματος, ενώ το πρωτόνιο του τριπλού δεσμού καταγράφεται ως μία απλή κορυφή σε δ 3.15 ppm. Στο φάσμα ¹³C NMR, οι αρωματικοί άνθρακες εντοπίζονται στα δ 134.9–120.6 ppm, ενώ οι άνθρακες του τριπλού δεσμού στα δ 82.5 και 78.2 ppm. Τα φασματοσκοπικά αυτά δεδομένα βρίσκονται σε πλήρη συμφωνία μ' αυτά της βιβλιογραφίας ⁷⁸.



Σχήμα 68: Η δομή του π-χλωρο-φαινυλακετυλενίου 208δ

2.1.6. Παρασκευή των ο-μεθοξυ φαινολών

2.1.6.1. Παρασκευή της (Ε)-4-(2-υδροξυ-3-μεθοξυφαινυλο)βουτ-3-εν-2-όνης 198α

Η (E)-4-(2-υδροξυ-3-μεθοξυφαινυλο)βουτ-3-εν-2-όνη **198**α παρασκευάζεται από την αλδολική συμπύκνωση της *ο*-βανιλλίνης **196** με την ακετόνη **197**, παρουσία καυστικού νατρίου ως βάσης και απομονώνεται ως κίτρινο στερεό με 90% απόδοση (Σχήμα 69).



Σχήμα 69 : Η παρασκευή της (Ε)-4-(2-υδροξυ-3-μεθοξυφαινυλο)βουτ-3-εν-2-όνης 198α

2.1.6.2 Παρασκευή της (Ε)-3-(2-υδροξυ-3-μεθοξυφαινυλο)-1-φαινυλοπροπ-2-εν-1όνης 198β

Η (E)-3-(2-υδροξυ-3-μεθοξυφαινυλ)-1-φαινυλοπροπ-2-εν-1-όνη **198**β παρασκευάζεται από την αλδολική συμπύκνωση της *ο*-βανιλλίνης **196** με την ακετοφαινόνη **199**, παρουσία καυστικού νατρίου ως βάσης και απομονώνεται ως κίτρινο στερεό με 56% απόδοση (Σχήμα 70).



Σχήμα 70 : Η παρασκευή της (E)-3-(2-υδροξυ-3-μεθοξυφαινυλ)-1-φαινυλοπροπ-2-εν-1-όνης 180

2.1.6.3 Παρασκευή του (Ε)-3-(2-υδροξυ-3-μεθοξυφαινυλο)ακρυλικού μεθυλεστέρα 198γ

Ο (E)-3-(2-υδροξυ-3-μεθοξυφαινυλ)ακρυλικός μεθυλεστέρας **198**γ, παρασκευάζεται μέσω μίας αντίδρασης Wittig μεταξύ της *ο*-βανιλλίνης **196** με το φωσφοράνιο **200** με βρασμό σε τολουόλιο. Η ένωση αυτή απομονώνεται ως άσπρο κρυσταλλικό στερεό με απόδοση 97% (Σχήμα 71).



Σχήμα 71 : Η παρασκευή του (Ε)-3-(2-υδροξυ-3-μεθοξυφαινυλ)ακρυλικού μεθυλεστέρα 198γ

Η επιβεβαίωση των δομών των υποκατεστημένων φαινολών πραγματοποιείται με φασματοσκοπικά δεδομένα. Για παράδειγμα ο (E)-3-(2-υδροξυ-3-μεθοξυφαινυλο)ακρυλικός μεθυλεστέρας **198**γ παρουσιάζει στο φάσμα ¹H-NMR δύο διπλές κορυφές σε δ 8.00 ppm και σε δ 6.64 ppm με σταθερά σύζευξης J = 16.2 Hz. Σύμφωνα με τη βιβλιογραφία ⁵⁵, η σταθερά σύζευξης για τα trans-βινυλικά πρωτόνια κυμαίνεται από 11 έως 18 Hz, ενώ για τα cis-βινυλικά πρωτόνια από 6 έως 15 Hz. Συνεπώς, η παρατηρούμενη σταθερά σύζευξης J = 16.2 Hz επιβεβαιώνει τη trans διάταξη των ολεφινικών πρωτονίων της πλευρικής αλυσίδας της ένωσης. Στο φάσμα ¹³C-NMR της ίδιας ένωσης, εμφανίζεται μία χαρακτηριστική κορυφή σε δ 168.0 ppm που δηλώνει την ύπαρξη του εστερικού καρβονυλίου, ενώ τα σήματα στα δ 56.2 και 51.6

2.1.7 Παρασκευή των διμερών 204, 206α-γ των ο-μεθοξυ φαινολών 202, 198α-γ

Οι ο-μεθοξυφαινόλες 51 υφίστανται μία αρωματική οξείδωση με PhI(OAc)2, οδηγώντας στον σχηματισμό των ασταθών προστατευμένων ο-βενζοκινονών 52, οι οποίες έχουν αξιοποιηθεί σε αντιδράσεις Diels-Alder. Όταν η οξείδωση πραγματοποιείται παρουσία ενός διενόφιλου σε θερμοκρασία δωματίου, τα κύρια προϊόντα είναι τα διμερή 53, ενώ το επιθυμητό κυκλοπροϊόν 201 σχηματίζεται σε πολύ χαμηλή απόδοση. Το γεγονός αυτό υποδηλώνει ότι η MOB 52 είναι εξαιρετικά δραστική και τείνει να αυτοδιμερίζεται ταχύτερα από ό,τι να αντιδρά με το διενόφιλο. Για την επίλυση αυτού του προβλήματος χρησιμοποιήθηκε η αντίδραση retro Diels-Alder για την *in situ* παραγωγή των MOB **52** από τα διμερή **53** (Σ_{χ} ήμα 72), επιτρέποντας την άμεση παγίδευσή τους από διενόφιλα και την ακόλουθη κυκλοπροσθήκη προς σχηματισμό των ενώσεων **201**. Στη παρούσα επιθυμητών δικυκλικών μεταπτυγιακή διατριβή, παρασκευάστηκαν διάφορα διμερή με στόχο την μελέτη των αντιδράσεων retro Diels-Alder/Diels-Alder με μία ποικιλία μονο- και διϋποκατεστημένων ακετυλενίων.



Σχήμα 72: Ο σχηματισμός των κυκλοπροϊόντων 201 μέσω της αλληλουχίας retro Diels-Alder/Diels-Alder

2.1.7.1 Παρασκευή του διμερούς 204 της ο-ευγενόλης

Η αντίδραση της *ο*-ευγενόλης **202** με (διακετοξυ)ιωδοβενζόλιο σε μεθανόλη σε θερμοκρασία δωματίου, οδηγεί στον σχηματισμό της ασταθούς προστατευμένης *ο*-βενζοκινόνης **203**, η οποία υφίσταται άμεσα διμερισμό μέσω μίας αντίδρασης Diels-Alder. Το διμερές της *ο*-ευγενόλης **204** απομονώθηκε με απόδοση 60% (Σχήμα 73).



Σχήμα 73 : Η παρασκευή του διμερούς 204 της ο-ευγενόλης

2.1.7.2 Παρασκευή των διμερών 206α-γ

Οι αντιδράσεις των *ο*-μεθοξυφαινολών **198α-**γ με (διακετοξυ)ιωδοβενζόλιο σε μεθανόλη και σε θερμοκρασία δωματίου οδηγούν στον σχηματισμό των αντίστοιχων ασταθών προστατευμένων *ο*-βενζοκινονών **205α-**γ, οι οποίες υφίστανται άμεσα διμερισμό μέσω μίας αντίδρασης Diels-Alder (Σχήμα 74). Οι αποδόσεις των διμερών **206α-**γ παρατίθενται στο Πίνακα 9.



Σχήμα 74: Η παρασκευή των διμερών 206α-γ

| Πίνακας 9 : | Αντιδράσειςα | σύνθεσης των | [,] διμερών | 206α-γ |
|-------------|--------------|--------------|----------------------|--------|
| 2 | | | | |

| | | Υποκαταστάτες | | | |
|-----------------|--------------------------|---------------|------------------------|--------|--------------------------|
| α/α | <i>ο</i> -μεθοξυ φαινόλη | R | Χρόνος(h) ^β | Προϊόν | Απόδοση (%) ^γ |
| 1 | 198 a | Me | 2 | 206a | 74% |
| 2 | 198β | Ph | 24 | 206β | 71% |
| 3 | 198γ | OMe | 4 | 206γ | 82% |

^αΌλες οι αντιδράσεις πραγματοποιήθηκαν με ανάδευση σε θερμοκρασία δωματίου των *ο*-μεθοξυφαινολών **198α-γ** (3.94 –12.2 equiv) και διακετοξυϊωδοβενζολίου (4.66 – 12.7 equiv) σε διαλύτη μεθανόλη (10 - 60 mL), για τον απαιτούμενο χρόνο. ^βΧρόνος που απαιτείται για την πλήρη αντίδραση των *ο*-μεθοξυφαινολών. ^γΑπόδοση του προϊόντος έπειτα από χροματογραφία στήλης. Οι προστατευμένες ο-βενζοκινόνες **198α-**γ και **202** διαθέτουν δύο διακριτές διενικές υπομονάδες (A και B), οι οποίες φέρουν τη διαμόρφωση *s-cis* και είναι θεωρητικά ικανές να συμμετέχουν ως διένια σε αντιδράσεις Diels–Alder (Σχήμα 75). Έχει διαπιστωθεί εργαστηριακά, σε συμφωνία με τη βιβλιογραφία⁷⁹, ότι μόνο η διενική υπομονάδα B συμμετέχει τελικά στην αντίδραση Diels-Alder. Το γεγονός αυτό αποδίδεται στη δημιουργία του σταθερότερου ενδοκυκλικού διπλού δεσμού στο κυκλοπροϊόν. Αν συμμετείχε η υπομονάδα A, το κυκλοπροϊόν θα είχε τον ασταθέστερο εξωκυκλικό δεσμό.



Σχήμα 75 : Οι διενικές υπομονάδες Α και Β των MOBs 79

Η επιβεβαίωση της δομής των διμερών **206***a*–γ βασίστηκε σε φασματοσκοπικά δεδομένα NMR. Ενδεικτικά, στο φάσμα ¹H-NMR του διμερούς **206***a* παρατηρούνται τέσσερις χαρακτηριστικές διπλές κορυφές, που αντιστοιχούν σε τέσσερα *trans* ολεφινικά πρωτόνια: δύο στα δ 7.05 και 6.21 ppm με σταθερά σύζευξης J = 16.6 Hz και άλλες δύο στα δ 6.92 και 6.78 ppm με J = 16.2 Hz. Τα δεδομένα αυτά αποδεικνύουν ότι η αντίδραση αυτοδιμερισμού πραγματοποιείται μέσω της υπομονάδας B. Επιπλέον, παρατηρούνται τα σήματα από τις τέσσερις μεθοξυ ομάδες στα δ 3.47, 3.41, 3.20 και 3.04 ppm και τις δύο μεθυλομάδες στα 2.37 και 2.28 ppm.

Στο φάσμα ¹³C-NMR καταγράφεται σήμα σε δ 193.6 ppm που αντιστοιχεί στη α,β-ακόρεστη καρβονυλομάδα, καθώς και σήμα σε δ 199.9 ppm που υποδηλώνει την παρουσία καρβονυλίου του εξαμελούς δακτυλίου. Τα δεδομένα αυτά ενισχύουν την άποψη ότι στη διαδικασία αυτοδιμερισμού, ο διπλός δεσμός C4-C5 του δακτυλίου λειτουργεί ως διενόφιλο.



206a

Σχήμα 76: Η δομή του διμερούς 206α

Η αντίδραση αυτοδιμερισμού παρουσιάζει απόλυτη τοπο- και στερεοεκλεκτικότητα, οδηγώντας σε όλες τις περιπτώσεις αποκλειστικά στον σχηματισμό ενός μόνο διαστερομερούς. Ωστόσο, με βάση την μεταβατική κατάσταση της αντίδρασης, υπάρχουν τέσσερις πιθανές μεταβατικές καταστάσεις (Σχήμα 77). Από αυτές, πιο ευνοϊκή θεωρείται η **207α**, καθώς σ' αυτή παρατηρούνται μειωμένες στερεοχημικές παρεμποδίσεις, καθώς και δευτερογενείς αλληλεπιδράσεις τροχιακών⁷⁹.



Σχήμα 77: Οι τέσσερις πιθανές μεταβατικές καταστάσεις του αυτοδιμερισμού των MOBs 79

2.2 Διμοριακές retro Diels-Alder/Diels-Alder αντιδράσεις των διμερών 204, 206α-γ με μονο- και διϋποκατεστημένα ακετυλενικά διενόφιλα

2.2.1.1 Οι αντιδράσεις Diels-Alder της MOB 205α με ακετυλένια 208 σε βρασμό σε τολουόλιο

Η απομόνωση των δικυκλο[2.2.2]οκταδιενονών **209** πραγματοποιήθηκε μέσω της αλληλουχίας retro Diels-Alder/Diels-Alder, προκειμένου να παραχθεί *in situ* η MOB **205***a* από το διμερές **206***a*. Η διαδικασία λαμβάνει χώρα με βρασμό σε τολουόλιο, παρουσία περίσσειας του ακετυλενικού διενόφιλου **208**, για χρονικό διάστημα 8.5 – 40 ωρών (Σχήμα 78). Τα αποτελέσματα της αντίδρασης συνοψίζονται στον Πίνακα 10.



Σχήμα 78 : Η παρασκευή των δικυκλο[2.2.2]οκταδιενονών 209

| | Υποκαταστάτες | | | | |
|--------------|---|--|--|--|---|
| Αλκίνιο | Х | Y | - Χρόνος(h) ^β | Προϊόν | Απόδοση (%) ^γ |
| 208α | Ph | Н | 21 | 209a | 47% |
| 208β | π -CH ₃ Ph | Н | 16 | 209β | 62% |
| 208γ | π-CH ₃ OPh | Н | 18 | 209γ | 53% |
| 2088 | π -ClPh | Н | 20 | 2098 | 49% |
| 208ε | o-OCH ₃ Ph | Н | 19 | 209ε | 47% |
| 208στ | o-ClPh | Н | 24 | 209στ | 50% |
| 208ζ | CO ₂ Et | Н | 19 | 209ζ | 25% |
| 208 η | CO ₂ Me | CO ₂ Me | 21 | 209 η | 56% |
| 2080 | Ph | CO ₂ Me | 8.5 | 2090 | 27% |
| 208 ι | π -CH ₃ Ph | CO ₂ Me | 24 | 209 ι | 43% |
| 208к | π-OCH ₃ Ph | CO ₂ Me | 24 | 209к | 44% |
| 208λ | π -ClPh | CO ₂ Me | 20 | 209λ | 58% |
| 208µ | o-CH ₃ Ph | CO ₂ Me | 17 | 209µ/µ´ | 56%(56:44) |
| 208v | o-OCH ₃ Ph | CO ₂ Me | 18 | 209v/v ⁻ | 86%(46:54) |
| 2085 | o-ClPh | CO ₂ Me | 19 | 209 ξ/ ξ´ | 48%(57:43) |
| 2080 | Ph | CO ₂ Et | 40 | 2090 | 63% |
| | Αλκίνιο 208α 208β 208γ 208γ 208δ 208τ 208στ 208στ 208στ 208στ 208σ 208σ 208π 208π 208κ 208κ 208λ 208μ 208ν 2085 | Αλκίνιο X 208α Ph 208β π-CH₃Ph 208γ π-CIPh 208ε ο-OCH₃Ph 208στ ο-CIPh 208φ Ph 208στ ο-CIPh 208φ Ph 208στ ο-CIPh 208φ Ph 208φ Ph 208φ Ph 208φ Fh 208φ π-CIPh 208φ π-CH₃Ph 208φ π-CH₃Ph 208μ ο-CH₃Ph 208μ ο-CH₃Ph 208μ ο-CH₃Ph 208φ Ph | ΑλκίνιοXY208αPhH208β π -CH ₃ PhH208β π -CH ₃ OPhH208δ π -CIPhH208δ σ -CIPhH208στ o -OCH ₃ PhH208στ o -CIPhH208στ O -CIPhH208στ O -CIPhH208στ O -CIPhH208στ O -CIPhCO ₂ Me208στ O -CIPhCO ₂ Me208στ π -CH ₃ PhCO ₂ Me208σ π -OCH ₃ PhCO ₂ Me208σ σ -CH ₃ PhCO ₂ Me208σ σ -OCH ₃ PhCO ₂ Me208σ o -OCH ₃ PhCO ₂ Me | ΥποκατάστάτεςΑλκίνιοXYΧρόνος(h) ^β 208αPhH21208β π -CH ₃ PhH16208γ π -CH ₃ OPhH18208δ π -CIPhH20208ε o -OCH ₃ PhH19208στ o -CIPhH24208ηCO ₂ EtH19208ηCO ₂ MeCO ₂ Me21208η π -CH ₃ PhCO ₂ Me21208η π -CH ₃ PhCO ₂ Me24208η π -CH ₃ PhCO ₂ Me24208μ π -CH ₃ PhCO ₂ Me24208μ σ -CH ₃ PhCO ₂ Me17208μ o -CH ₃ PhCO ₂ Me18208μ o -CH ₃ PhCO ₂ Me19208μ o -CH ₃ PhCO ₂ Me19208μ o -CIPhCO ₂ Me19208μ ρ -CIPh ρ -CIPh40 | AλκίνιοXYΧρόνος(h)βΠροϊόν208αPhH21209α208β π -CH ₃ PhH16209β208γ π -CH ₃ OPhH18209γ208δ π -CIPhH20209δ208δ σ -CIPhH202096208στ o -OCH ₃ PhH19209ε208στ o -CIPhH24209στ208στ O -CIPhH19209ξ208στCO ₂ MeCO ₂ Me21209η208στCO ₂ MeCO ₂ Me21209η208σCO ₂ MeCO ₂ Me24209τ208μ π -CH ₃ PhCO ₂ Me24209κ208λ π -CIPhCO ₂ Me20209λ208λ σ -CH ₃ PhCO ₂ Me17209μ/μ'208λ o -CH ₃ PhCO ₂ Me18209ν/ν'208ξ o -CIPhCO ₂ Me19209ξζ'208ξ o -CIPh $CO2Me19209ξζ'208ξo-CIPhCO2Me140209208ξo-CIPhCO2Me1920$ |

Πίνακας 10 : Αντίδρασεις^α του διμερούς 206α με ακετυλένια 208 στους 110 °C

^α Όλες οι αντιδράσεις πραγματοποιήθηκαν με βρασμό αιωρήματος του διμερούς **206α** (0.29 mmol-1.01mmol) και περίσσειας ακετυλενίου **208** (1.46- 10.39 mmol), σε τολουόλιο (10 mL). ^β Χρόνος που απαιτείται για την πλήρη αντίδραση του διμερούς. ^γΑπόδοση του προϊόντος έπειτα από χρωματογραφία στήλης.

Τα προϊόντα **209** απομονώθηκαν με χαμηλές έως και εξαιρετικές αποδόσεις, γεγονός που αναδεικνύει το καθοριστικό ρόλο τη δομής και της φύσης των υποκαταστατών των ακετυλενίων σε τέτοιου είδους αντιδράσεις.

Οι αντιδράσεις του διμερούς 206α τόσο με το ίδιο το φαινυλακετυλένιο 208α όσο και με τα υποκατεστημένα παρα 208β-δ αλλά και ορθο 208ε-στ φαινυλακετυλένια, οδήγησαν στην

απομόνωση των αντίστοιχων προϊόντων **209β-δ** και **209ε-στ** με μέτριες αποδόσεις. Από αυτές τις αντιδράσεις απομονώθηκε ένα προϊόν, ως το μοναδικό, το οποίο σε κάθε περίπτωση ήταν το *ορθο*-ισομερές. Στην περίπτωση του προπιολικού αιθυλεστέρα **208**ζ, ενός αλκινίου μ' ένα υποκαταστάτη δέκτη ηλεκτρονίων, η απόδοση ήταν χαμηλότερη (25%), ένα γεγονός που πιθανώς σχετίζεται με τη μειωμένη δραστικότητα του συγκεκριμένου αλκινίου στις συνθήκες της αντίδρασης. Παρόλα αυτά, και σε αυτή την περίπτωση, απομονώθηκε αποκλειστικά το *ορθο*-ισομερές.

Η επιβεβαίωση των δομών των κυκλοπροϊόντων **209α-**ζ έγινε με την βοήθεια της φασματοσκοπίας NMR, όπου αυτά παρουσιάζουν κοινά χαρακτηριστικά τόσο στο φάσμα ¹H-NMR όσο και στο φάσμα ¹³C-NMR. Ενδεικτικά, στο ¹H-NMR της ένωσης **209β** (Σχήμα 79)(βλ. Παράρτημα) τα σήματα στα δ 3.42 και 3.37 ppm αποδίδονται στα έξι πρωτόνια των δύο μεθοξυ ομάδων της ένωσης. Επιπλέον, οι κορυφές στα δ 2.34 και 2.21 ppm αντιστοιχούν στα έξι πρωτόνια των δύο μεθυλομάδων. Τα τέσσερα αρωματικά πρωτόνια εμφανίζονται με τη μορφή ενός συστήματος ΑΑ΄ BB΄ σε δ 7.10 και 6.93 ppm. Στα δ 7.18 και 6.23 ppm, εντοπίζονται οι δύο διακριτές διπλές κορυφές των δύο ολεφινικών πρωτονίων της πλευρικής αλυσίδας με σταθερά σύζευξης J = 16.9 Hz, ενδεικτική της *trans* γεωμετρίας. Όσον αφορά, τα σήματα από τα δύο ολεφινικά πρωτόνια H5 και H6 που βρίσκονται στον εξαμελή δακτύλιο, αυτά εμφανίζονται ως μια διπλή διπλής κορυφή σε δ 6.67-6.64 ppm. Το πρωτόνιο H4 που βρίσκεται στην βάση της γέφυρας παρατηρείται σαν μια πολλαπλή κορυφή σε δ 4.10-4.07 ppm, ενώ το πρωτόνιο H8 της ίδιας της γέφυρας εμφανίζεται ως μία διπλή κορυφή σε δ 6.37 ppm με σταθεράς σύζευξης J = 6.6 Hz.



Σχήμα 79 : Η δικυκλική ένωση 209β

Στο φάσμα του ¹³C της ένωσης **209β**, ο άνθρακας του καρβονυλίου C2 του εξαμελούς δακτυλίου εντοπίζεται σε δ 193.4 ppm, ενώ ο καρβονυλικός άνθρακας C11 της πλευρικής αλυσίδας σε δ 198.3 ppm. Οι άνθρακες των δύο μεθοξυ ομάδων C13 και C14, παρατηρούνται στα δ 50.4 και 50.1 ppm, ενώ ο άνθρακας C3 που φέρει αυτές τις δύο μεθοξυ ομάδες δίνει κορυφή σε δ 91.3 ppm. Τέλος, οι αρωματικοί και ολεφινικοί άνθρακες παρατηρούνται ως κορυφές στη περιοχή δ 145.0-128.4 ppm.

Η δομή του κυκλοπροϊόντος **209β** (Σχήμα 79) (βλ. Παράρτημα) επιβεβαιώνεται μέσω της δισδιάστατης φασματοσκοπίας NMR και συγκεκριμένα μέσω των πειραμάτων COSY, HSQC και HMBC. Στο φάσμα HSQC, το αλειφατικό πρωτόνιο H4 το οποίο βρίσκεται στη βάση της γέφυρας και δίνει μία πολλαπλή κορυφή σε δ 4.10-4.07 ppm, σχετίζεται με τη κορυφή του άνθρακα σε δ 43.3 ppm. Στο φάσμα COSY, το ίδιο πρωτόνιο H4 παρουσιάζει σύζευξη τόσο μ' ένα από τα ολεφινικά πρωτόνια του εξαμελούς δακτυλίου το οποίο εμφανίζεται ως μία πολλαπλή κορυφή σε δ 6.37 ppm. Παράλληλα, στο φάσμα HMBC ο τεταρτοταγής άνθρακας C3 που φέρει τις δύο μεθοξυ ομάδες σε δ 91.3 ppm, ο άνθρακας C8 σε δ 130.0 ppm που στο φάσμα HSQC είναι ο άνθρακας που σχετίζεται με το πρωτόνιο της γέφυρας σε δ 6.37 ppm, ο αρωματικός άνθρακας σε δ 145.0 ppm, καθώς και ο καρβονυλικός άνθρακας C2 του εξαμελούς δακτυλίου σε δ 193.4 ppm, παρουσιάζουν σύζευξη με το πρωτόνιο H4. Τα δεδομένα αυτά ενισχύουν την προτεινόμενη δομή **209β**.

Πέρα από τα μονοϋποκατεστημένα ακετυλένια, στις αντιδράσεις retro Diels-Alder/Diels-Alder του διμερούς 206α χρησιμοποιήθηκαν και διϋποκατεστημένα ακετυλένια. Ειδικότερα, αξιοποιήθηκε ο ακετυλενοδικαρβοξυλικός διμεθυλεστέρας 208η, που φέρει δύο υποκαταστάτες οι οποίοι είναι δέκτες ηλεκτρονίων οδηγώντας στο σχηματισμό του προϊόντος 209η με ικανοποιητική απόδοση 56%. Παράλληλα, ιδιαίτερη έμφαση δόθηκε στη παρούσα μεταπτυχιακή διατριβή στις αντιδράσεις του διμερούς 206α με τα παράγωγα του φαινυλοπροπιολικού εστέρα, τα οποία περιλαμβάνουν τον μη υποκατεστημένο φαινυλοπροπιολικό μεθυλεστέρα 2080, τον φαινυλοπροπιολικό αιθυλεστέρα 2080, καθώς και μια σειρά υποκατεστημένων φαινυλοπροπιολικών μεθυλεστέρων σε ορθο- και παρα- θέσεις. Είναι ήδη γνωστό, ότι η εισαγωγή ενός υποκαταστάτη δέκτη ηλεκτρονίων, οδηγεί σε απώλεια της τοποχημείας⁸⁰. Συνεπώς, το ενδιαφέρον επικεντρώνεται στην ταυτόχρονη εισαγωγή ενός υποκαταστάτη δότη ηλεκτρονίων (αρυλομάδα) και ενός υποκαταστάτη δέκτη ηλεκτρονίων (εστερική ομάδα) και πως αυτή θα επηρεάσει τη τοποχημεία. Στην περίπτωση των 2080 και 2080, τα προϊόντα 2090 και 2090 που προέκυψαν είγαν αποδόσεις 27% και 63% αντίστοιγα, ενώ η αντίδραση οδήγησε αποκλειστικά στο ορθο-ισομερές. Αντίστοιχη συμπεριφορά παρατηρήθηκε και για τα παρα-υποκατεστημένα παράγωγα 2081-λ, με αποδόσεις που κυμάνθηκαν από 43% έως 58%, και με απόλυτη εκλεκτικότητα ως προς το σχηματισμό του ορθο προϊόντος, χωρίς την εμφάνιση άλλων ισομερών.

Αντίθετα, όταν χρησιμοποιήθηκαν οι *ορθο*-υποκατεστημένοι φαινυλοπροπιολικοί μεθυλεστέρες **208μ**, **208ν** και **208ξ**, παρατηρήθηκε απώλεια της εκλεκτικότητας, καθώς σε όλες τις περιπτώσεις προέκυψαν μίγματα δύο ισομερών: του *ορθο* και του μετα ισομερούς (Σχήμα 80). Η αναλογία των ισομερών αυτών ήταν περίπου στο 50:50, με μικρές αποκλίσεις (π.χ. 56:44 έως 46:54). Οι συνολικές αποδόσεις των αντιδράσεων αυτών κυμάνθηκαν από 48% έως 86%, με τη μεγαλύτερη απόδοση να καταγράφεται στην περίπτωση του προϊόντος **209ν/ν**'. Αξίζει να σημειωθεί ότι τα ισομερή που προέκυψαν ήταν διαχωρίσιμα με χρωματογραφία στήλης μόνο στην περίπτωση των προϊόντων **209ξ/ξ**'.



Σχήμα 80

Από τη βιβλιογραφία είναι γνωστό ότι η αντίδραση Diels–Alder κατατάσσεται ως σύγχρονη. Ωστόσο, υπάρχουν ενδείξεις ότι ο σχηματισμός των δύο νέων δεσμών C–C δεν είναι απολύτως ταυτόχρονος, με τον δεσμό C4–B να σχηματίζεται ταχύτερα από τον δεσμό C1–A. Στην περίπτωση των Diels-Alder αντιδράσεων της MOB **205a** με *ορθο*-υποκατεστημένους φαινυλοπροπιολικούς μεθυλεστέρες, η ταυτόχρονη παρουσία ενός υποκαταστάτη σε *ορθο*θέση στον φαινολικό δακτύλιο, σε συνδυασμό με την ύπαρξη της εστερικής ομάδας, επιφέρουν στερεοχημική παρεμπόδιση στη μεταβατική κατάσταση, περιορίζοντας τον τοποχημικό έλεγχο της κυκλοπροσθήκης και οδηγώντας στον σχηματισμό και των δύο ισομερών. Συγκεκριμένα, το *ορθο*-ισομερές προκύπτει όταν η *ορθο*-υποκατεστημένη αρυλομάδα του διενόφιλου κατευθύνεται προς το άτομο C1 της MOB **205a** και η εστερική ομάδα προς τον άνθρακα C4. Ωστόσο, λόγω στερεοχημικών παρεμποδίσεων, καθίσταται δυνατή και η πραγματοποίηση της ανταγωνιστικής αντίδρασης, κατά την οποία η αρυλομάδα κατευθύνεται προς τον άνθρακα C4 και η εστερική ομάδα προς τον άνθρακα C1. Ως αποτέλεσμα, η κυκλοπροσθήκη μπορεί να πραγματοποιηθεί και από τις δύο πλευρές του συστήματος, οδηγώντας στον ταυτόχρονο σχηματισμό τόσο του *ορθο*- όσο και του μετα-ισομερούς (Σχήμα 81).



Σχήμα 81 : Ο σχηματισμός των ορθο- και μετα-ισομερών

Η επιβεβαίωση της δομής των κυκλοπροϊόντων 209η-ο γίνεται με την βοήθεια της φασματοσκοπίας NMR. Ενδεικτικά, στο ¹H-NMR της ένωσης 209ξ (Σχήμα 82) (βλ. Παράρτημα), η οποία αποτελεί το ένα από τα δύο σχηματιζόμενα ισομερή της αντίδρασης του διμερούς 206α με τον ο-χλωροφαινυλοπροπιολικού μεθυλεστέρα 208ξ, παρατηρούνται οι τρεις απλές κορυφές των μεθοξυ ομάδων σε δ 3.56, 3.46 και 3.40 ppm που αντιστοιχούν η καθεμία σε τρία πρωτόνια. Επιπλέον, η κορυφή σε δ 2.02 ppm αντιστοιχεί στα τρία πρωτόνια της μεθυλομάδας. Τα τέσσερα αρωματικά πρωτόνια εμφανίζονται ως τρεις διαφορετικές πολλαπλές κορυφές στα δ 7.35-7.33, 7.28-7.26 και 6.95-6.93 ppm με τη πολλαπλή κορυφή σε δ 7.28-7.26 ppm να αντιστοιχεί σε δύο αρωματικά πρωτόνια. Σε δ 6.74 και 6.29 ppm, εντοπίζονται δύο διακριτές διπλές κορυφές των δύο ολεφινικών πρωτονίων Η9 και Η10 της πλευρικής αλυσίδας με σταθερά σύζευξης J = 16.8 Hz, ενδεικτική της *trans* γεωμετρίας. Τα σήματα από τα δύο ολεφινικά πρωτόνια H5 και H6 που βρίσκονται στον εξαμελή δακτύλιο, εμφανίζονται ως μία διπλή διπλής κορυφή σε δ 6.53 ppm με σταθερές σύζευξης J = 7.3 και 1.8 Ηz και σαν μία πολλαπλή σε δ 6.73-6.70 ppm. Το πρωτόνιο Η4 που βρίσκεται στην βάση της γέφυρας παρατηρείται σαν μία διπλή διπλής κορυφή σε δ 4.75 ppm με σταθερές σύζευξης J =6.7 και 1.9 Hz.



Σχήμα 82 : Το ορθο-ισομερές 209ξ

Στο φάσμα του ¹³C της ένωσης **209ξ**, ο άνθρακας του καρβονυλίου του εξαμελούς δακτυλίου C2 εντοπίζεται σε δ 192.4 ppm, ενώ ο καρβονυλικός άνθρακας της πλευρικής αλυσίδας C11 σε δ 197.8 ppm. Οι άνθρακες των τριών μεθοξυ ομάδων παρατηρούνται σε δ 52.1, 50.7 και 50.6 ppm, με τον άνθρακα C3 που φέρει τις δύο μεθοξυ ομάδες του εξαμελούς δακτυλίου να δίνει κορυφή σε δ 90.9 ppm. Τέλος, οι αρωματικοί και ολεφινικοί άνθρακες παρατηρούνται ως κορυφές στη περιοχή δ 151.3-126.6 ppm.

Η δομή του κυκλοπροϊόντος **209ξ** (Σχήμα 82) (βλ. Παράρτημα) επιβεβαιώνεται και μέσω της δισδιάστατης φασματοσκοπίας NMR και συγκεκριμένα μέσω των πειραμάτων COSY, HSQC και HMBC. Συγκεκριμένα, στο HSQC το πρωτόνιο H4 που εμφανίζεται σε δ 4.75 ppm σχετίζεται με τον άνθρακα σε δ 44.1 ppm. Τα ολεφινικά πρωτόνια του εξαμελούς δακτυλίου που εντοπίζονται στα δ 6.73-6.70 και 6.53 ppm σχετίζονται στο HSQC με τις κορυφές των ανθράκων στα δ 132.9 και 129.7 ppm, αντίστοιχα. Στο φάσμα HMBC ο άνθρακας C3 που φέρει

τις δύο μεθοξυ ομάδες σε δ 90.9 ppm, ο άνθρακας C2 που φέρει το καρβονύλιο του εξαμελούς δακτυλίου σε δ 192.4 ppm, ο γεφυρικός άνθρακας C8 που φέρει την εστερική ομάδα σε δ 132.7 ppm, ο γεφυρικός άνθρακας C7 που είναι ενωμένος με τον αρωματικό δακτύλιο σε δ 151.3 ppm, ο εστερικός καρβονυλικός άνθρακας C21 σε δ 164.0 ppm, καθώς και ο ένας από τους δύο ολεφινικούς άνθρακες του εξαμελούς δακτυλίου σε δ 129.7 ppm, παρουσιάζουν σύζευξη με το πρωτόνιο H4.

Αντίστοιχα, για το δεύτερο σχηματιζόμενο ισομερές 209ξ (Σχήμα 83) (βλ. Παράρτημα) της αντίδρασης του διμερούς 206α με τον ο-γλωροφαινυλοπροπιολικού μεθυλεστέρα 208ξ, καταγράφηκαν φάσματα ¹Η και ¹³C NMR, καθώς και τα δισδιάστατα COSY, HSQC και HMBC, προκειμένου να επιβεβαιωθεί η ταυτοποίησή του ως το μετα-κυκλοπροϊόν. Στο ¹Η-NMR της ένωσης **209**ξ', παρατηρούνται οι τρεις απλές κορυφές των μεθοξυ ομάδων σε δ 3.56, 3.43 και 3.42 ppm που αντιστοιγούν η καθεμία σε τρία πρωτόνια. Επιπλέον, η κορυφή σε δ 2.06 ppm αντιστοιχεί στα τρία πρωτόνια της μεθυλομάδας. Τα σήματα από τα δύο ολεφινικά πρωτόνια H5 και H6 που βρίσκονται στον εξαμελή δακτύλιο εμφανίζονται ως μία διπλή διπλής κορυφή σε δ 6.43 ppm με σταθερές σύζευξης J = 7.2 και 1.9 Hz και σαν μία πολλαπλή κορυφή σε δ 6.81-6.78 ppm. Η πολλαπλή κορυφή σε δ 6.81-6.78 ppm αντιστοιχεί σε δύο πρωτόνια, ένα ολεφινικό του εξαμελούς δακτυλίου και ένα αρωματικό με βάση τα φάσματα COSY και HSQC. Τα υπόλοιπα τρία αρωματικά πρωτόνια εμφανίζονται ως μία διπλή διπλής κορυφή σε δ 7.39 με σταθερές σύζευξης J = 7.2 και 1.9 Ηz και ως δύο διαφορετικές πολλαπλές κορυφές στα δ 7.27-7.23 και 7.21-7.18 ppm. Στα δ 6.99 και 6.07 ppm, εντοπίζονται δύο διακριτές διπλές κορυφές των δύο ολεφινικών πρωτονίων Η9 και Η10 της πλευρικής αλυσίδας με σταθερά σύζευξης J = 17.0 Hz, ενδεικτική της trans γεωμετρίας. Το πρωτόνιο H4 που βρίσκεται στην βάση της γέφυρας παρατηρείται ως μία διπλή διπλής κορυφή στα δ 4.80 ppm με σταθερές σύζευξης J = 6.5 και 2.0 Hz.



Σχήμα 83: Το μετα-ισομερές 209ξ΄

Στο φάσμα NMR του ¹³C της ένωσης **209ξ**, ο άνθρακας C2 του καρβονυλίου του εξαμελούς δακτυλίου εντοπίζεται σε δ 191.7 ppm ενώ ο καρβονυλικός άνθρακας C11 της πλευρικής αλυσίδας σε δ 198.0 ppm. Οι άνθρακες των τριών μεθοξυ ομάδων παρατηρούνται σε δ 52.1,
50.8 και 50.0 ppm, ενώ ο άνθρακας C3 που φέρει τις δύο μεθοξυ ομάδες του εξαμελούς δακτυλίου δίνει κορυφή σε δ 90.4 ppm. Τέλος, οι αρωματικοί και ολεφινικοί άνθρακες παρατηρούνται ως κορυφές στη περιοχή δ 150.9-126.5 ppm.

Η δομή του κυκλοπροϊόντος **209**ξ' (Σχήμα 83) (βλ. Παράρτημα) επιβεβαιώνεται και μέσω της δισδιάστατης φασματοσκοπίας NMR και συγκεκριμένα μέσω των πειραμάτων COSY, HSQC και HMBC. Συγκεκριμένα, στο HSQC το πρωτόνιο H4 που εμφανίζεται σε δ 4.80 ppm σχετίζεται με τον άνθρακα σε δ 44.8 ppm. Τα ολεφινικά πρωτόνια του εξαμελούς δακτυλίου που εντοπίζονται στα δ 6.81-6.78 και 6.43 ppm δίνουν σύζευξη στο HSQC με τους άνθρακες σε δ 135.23 και 130.8 ppm, αντίστοιχα. Στο φάσμα HMBC ο άνθρακας C3 που φέρει τις δύο μεθοξυ ομάδες στα 90.4 ppm, ο άνθρακας C2 που φέρει το καρβονύλιο του εξαμελούς δακτυλίου σάκτυλίου σε δ 191.7 ppm, ο ολεφινικός άνθρακας C7 που φέρει την εστερική ομάδα σε δ 133.5 ppm, ο ολεφινικός άνθρακας C8 που είναι ενωμένος με τον αρωματικό δακτύλιο σε δ 130.8 ppm και ο αρωματικός τετραϋποκατεστημένος άνθρακας C17 που ενώνεται με τη γέφυρα, παρουσιάζουν σύζευξη με το πρωτόνιο H4.

Η τελική επιβεβαίωση της δομής των ισομερών 209ξ (Σχήμα 82) και 209ξ (Σχήμα 83) πραγματοποιήθηκε μέσω των φασμάτων HMBC. Συγκεκριμένα, στο ισομερές 209ξ', ο αρωματικός άνθρακας C17 σε δ 135.16 ppm παρουσιάζει σαφή συσχέτιση με το πρωτόνιο H4 που βρίσκεται στη βάση της γέφυρας και εμφανίζεται ως διπλή διπλής κορυφή σε δ 4.80 ppm. Η συσχέτιση αυτή είναι ενδεικτική της γεωμετρικής εγγύτητας του πρωτονίου H4 σε δ 4.80 ppm και του αρωματικού δακτυλίου, και συνάδει με τη δομή του μετα-κυκλοπροϊόντος. Αντιθέτως, στο ισομερές 209ξ, παρουσιάζεται συσχέτιση του εστερικού καρβονυλικού άνθρακα C21 με το πρωτόνιο H4. Η συγκεκριμένη συσχέτιση δεν παρατηρείται στο άλλο ισομερές. Άρα, το προϊόν 209ξ αντιστοιχεί στο ορθο-ισομερές, ενώ το 209ξ' αντιστοιχεί στο μετα-ισομερές.

2.2.1.2 Οι αντιδράσεις Diels-Alder της MOB 205α με ακετυλένια 208 με θέρμανση στους 200 °C

Στην περίπτωση που η ακολουθία retro Diels–Alder/Diels–Alder πραγματοποιείται με στόχο την *in situ* παραγωγή της MOB **205a** από το διμερές **206a**, παρουσία περίσσειας διαφόρων μονο- ή διϋποκατεστημένων ακετυλενίων **208**, για 2–17 ώρες, στους 200 °C και σε κλειστό δοκιμαστικό σωλήνα με διαλύτη *ο*-ξυλόλιο, τα τελικά προϊόντα δεν είναι οι αναμενόμενες δικυκλο[2.2.2]οκταδιενόνες **209**, αλλά κυρίως οι αντίστοιχες τρικυκλο[3.3.0.0]οκτενόνες **210** (Σχήμα 84).



Σχήμα 84 : Ο σχηματισμός των τρικυκλο[3.3.0.0]οκτενονών 210 από το διμερές 206α

Η αντίδραση ξεκινά με το σχηματισμό της δικυκλο[2.2.2]οκταδιενόνης 209, η οποία με την πάροδο του χρόνου μετατρέπεται στην αντίστοιχη τρικυκλική ένωση. Η διαδικασία αυτή εξηγείται πιθανότατα μέσω ενός μηχανισμού θερμικής ισομερείωσης. Η μετατροπή αυτή θεωρείται πλήρης όταν η αρχικά σχηματιζόμενη δικυκλική ένωση εξαφανίζεται σχεδόν πλήρως από το πλακίδιο TLC. Ωστόσο, τις περισσότερες φορές αυτό δεν επιτυγχάνεται απόλυτα, με αποτέλεσμα να απομονώνεται σγεδόν πάντα ένα μικρό ποσοστό της δικυκλο[2.2.2]οκταδιενόνης 209 παράλληλα με την τρικυκλο[3.3.0.0]οκτενόνη 210. Τα αποτελέσματα των αντιδράσεων αυτών, ως προς το σχηματισμό του τρικυκλικού προϊόντος, συνοψίζονται στον Πίνακα 11.

| | | Υποκαταστάτες | | | | |
|-----|--------------|---------------------------|--------------------|-----------------------------|-------------|--------------------------|
| α/α | Αλκίνιο | Х | Y | _ Χρόνος(h) ^β | Προϊόν | Απόδοση (%) ^γ |
| 1 | 208α | Ph | Н | 17 | 210a | 44% |
| 2 | 208β | π -CH ₃ Ph | Н | 2 | 210β | 33% |
| 3 | 208γ | π-CH ₃ OPh | Н | 3 | 210γ | 21% |
| 4 | 2088 | π -ClPh | Н | 5 | 2108 | 41% |
| 5 | 208ε | o-CH ₃ OPh | Н | 7 | 210ε | 27% |
| 6 | 208στ | o-ClPh | Н | 5 | 210στ | 32% |
| 7 | 208ζ | CO ₂ Et | Н | 6 | 210ζ | 24% |
| 8 | 208 η | CO ₂ Me | CO ₂ Me | 5 | 210η | 41% |
| 9 | 2080 | Ph | CO ₂ Me | 4 | 2100 | 33% |
| 10 | 208 ι | π -CH ₃ Ph | CO ₂ Me | 4 | 210ı | 30% |
| 11 | 208к | π-CH ₃ OPh | CO ₂ Me | 3 | 210к | 39% |
| 12 | 208λ | π -ClPh | CO ₂ Me | 2 | 210λ | 56% |
| 13 | 208µ | o-CH ₃ Ph | CO ₂ Me | 3 | 210µ | 11% |
| 14 | 208v | o-CH ₃ OPh | CO ₂ Me | 3 | 210v | 12% |
| 15 | 208ξ | o-ClPh | CO ₂ Me | 3 | 210ξ | 13% |
| 16 | 2080 | Ph | CO ₂ Et | 6 | 2100 | 20% |

| Πίνακας 11: Αντίδ | ρασεις ^α του δ | διμερούς 206α | με ακετυλένια 208 | στους 200°C |
|-------------------|---------------------------|---------------|-------------------|-------------|
| 2 | | | • | 2 |

^αΌλες οι αντιδράσεις πραγματοποιήθηκαν με βρασμό αιωρήματος του διμερούς **206**α (0.34 mmol- 0.97 mmol) και περίσσειας ακετυλενίου (2.01 - 10.2 mmol), σε διαλύτη ζυλόλιο (3 mL) και κλειστό δοκιμαστικό σωλήνα. ^βΧρόνος που απαιτείται για την πλήρη αντίδραση του διμερούς και την εξαφάνιση της εκάστοτε δικυκλικής ένωσης. ^γΑπόδοση του προϊόντος έπειτα από χρωματογραφία στήλης.

Από την ακολουθία retro Diels-Alder/Diels–Alder του διμερούς 206α στους 200°C με μονοϋποκατεστημένα ακετυλένια, απομονώθηκαν τα προϊόντα 210α-ζ με χαμηλές έως μέτριες αποδόσεις. Οι αντιδράσεις του διμερούς 206α τόσο με το απλό φαινυλακετυλένιο 208α όσο και με τα παρα-υποκατεστημένα 208β–δ και τα ορθο-υποκατεστημένα 208ε–στ φαινυλακετυλένια, οδήγησαν στον σχηματισμό των αντίστοιχων τρικυκλικών προϊόντων 210α–στ, με αποδόσεις που κυμάνθηκαν μεταξύ 21% και 44%. Η υψηλότερη απόδοση

καταγράφηκε για το μη υποκατεστημένο φαινυλακετυλένιο **208**α (44%), ενώ η χαμηλότερη για το π-μεθοξυ-φαινυλακετυλένιο **208**γ (21%). Στην περίπτωση του προπιολικού αιθυλεστέρα **208**ζ, που φέρει υποκαταστάτη δέκτη ηλεκτρονίων, η απόδοση του τελικού προϊόντος **210**ζ ήταν χαμηλή (24%), γεγονός που ενδεχομένως αποδίδεται σε μειωμένη δραστικότητα του διενόφιλου, σ' αυτού του είδους τις αντιδράσεις.

Η επιβεβαίωση της δομής των κυκλοπροϊόντων **210α-**ζ πραγματοποιείται με την βοήθεια της φασματοσκοπίας NMR. Ενδεικτικά, στο ¹H-NMR της ένωσης **210**γ (Σχήμα 85) (βλ. Παράρτημα) οι κορυφές των τριών μεθοξυ ομάδων που αντιστοιχούν συνολικά σε εννιά πρωτόνια εμφανίζονται στα δ 3.87, 3.54 και 3.15 ppm και η μεθυλομάδα της πλευρικής αλυσίδας σε δ 2.25 ppm. Τα δύο ολεφινικά πρωτόνια H11 και H12 της πλευρικής αλυσίδας εντοπίζονται σαν δύο διπλές κορυφές στα δ 7.32 και 6.38 ppm με σταθερά σύζευξης J = 15.9 Hz. Τα τέσσερα αλειφατικά πρωτόνια εμφανίζονται σαν μία διπλή κορυφή σε δ 3.90 ppm με σταθερά σύζευξης J = 5.8 Hz, και τρεις πολλαπλές κορυφές στα δ 2.97-2.93, 2.75-2.73, 2.37-2.34 ppm. Τέλος τα τέσσερα αρωματικά πρωτόνια εμφανίζονται με τη μορφή ενός συστήματος AA' BB' στα δ 7.38 και 6.97 ppm.



Σχήμα 85: Η δομή του τρικυκλικού προϊόντος 210γ

Στο φάσμα ¹³C-NMR της ένωσης **210**γ οι άνθρακες των τριών μεθοξυ ομάδων παρατηρούνται σε δ 55.4, 51.5 και 50.6 ppm, ενώ ο άνθρακας C3 που φέρει αυτές τις δύο μεθοξυ ομάδες δίνει κορυφή σε δ 100.9 ppm. Η κορυφή του άνθρακα της μεθυλομάδας εντοπίζεται σε δ 28.5 ppm, οι άνθρακες των δυο καρβονυλίων παρατηρούνται στα δ 201.6 και 198.1 ppm, ενώ οι αρωματικοί και ολεφινικοί άνθρακες στη περιοχή δ 153.0-114.2 ppm. Τέλος, οι τέσσερις κορυφές των αλειφατικών ανθράκων δίνουν κορυφές στα δ 57.3, 38.0, 31.1 και 30.4 ppm.

Η δομή των τρικυκλο[3.3.0.0]οκτενονών **210α-ζ** επιβεβαιώνεται και μέσω της δισδιάστατης φασματοσκοπίας NMR. Συγκεκριμένα, για το προϊόν **210**γ (Σχήμα 85) (βλ. Παράρτημα) στο φάσμα COSY το πρωτόνιο που εμφανίζεται σε δ 2.37-2.34 ppm δίνει σύζευξη τόσο με το πρωτόνιο σε δ 2.75-2.73 ppm όσο και με το πρωτόνιο H5 σε δ 2.97-2.93 ppm. Αντίστοιχα, το πρωτόνιο που εμφανίζεται σε δ 2.75-2.73 ppm δίνει COSY σύξευξη με τα πρωτόνια σε δ 2.37-2.34 και 2.97-2.93 ppm. Ωστόσο, το πρωτόνιο H5 εκτός από συζεύξεις με τα πρωτόνια σε δ

2.37-2.34 και 2.75-2.73 ppm, εμφανίζει COSY σύζευξη και με το πρωτόνιο H1 που εμφανίζεται ως διπλή κορυφή σε δ 3.90 ppm. Επιπλέον, το πρωτόνιο H1 με βάση το φάσμα του HSQC αντιστοιχεί στον άνθρακα C1 που δίνει κορυφή σε δ 57.3 ppm. Στο φάσμα του HMBC ο άνθρακας C1 δ 57.3 ppm σε παρουσιάζει σύζευξη με το πρωτόνιο H11 του ολεφινικού δεσμού σε δ 7.38 ppm και τα τρία αλειφατικά πρωτόνια H5, H8 και H4 στα δ 2.97-2.93, 2.75-2.73 και 2.37-2.34 ppm αντίστοιχα.

Οι αντιδράσεις του διμερούς 206α με διϋποκατεστημένα αλκίνια 208η-ο, οδήγησαν στον σχηματισμό των αντίστοιχων τρικυκλικών προϊόντων 210η-ο με αποδόσεις που κυμάνθηκαν από 11% έως 56% (Πίνακας 11). Η αντίδραση με τον ακετυλενοδικαρβοζυλικό διμεθυλεστέρα 208η, που φέρει δύο υποκαταστάτες δέκτες ηλεκτρονίων, παρείχε το προϊόν 210η με ικανοποιητική απόδοση 41%. Ιδιαίτερη έμφαση δόθηκε στην παρούσα μεταπτυχιακή διατριβή και στη μελέτη του σχηματισμού των αντίστοιχων τρικυκλικών προϊόντων 210η-ο με τη χρήση διαφόρων υποκατεστημένων ή μη φαινυλοπροπιολικών εστέρων. Οι αντιδράσεις του διμερούς 206α με τον μη υποκατεστημένο φαινυλοπροπιολικό μεθυλεστέρα 2080 και τον φαινυλοπροπιολικό αιθυλεστέρα 2080, οδήγησαν στα προϊόντα 2100 και 2100 με αποδόσεις 33% και 20%, αντίστοιχα. Οι αντιδράσεις αυτές πραγματοποιήθηκαν και με μια σειρά παραυποκατεστημένων φαινυλοπροπιολικών μεθυλεστέρων 208ι-λ, οι οποίοι φέρουν έναν υποκαταστάτη δότη και έναν δέκτη ηλεκτρονίων. Τα αντίστοιχα προϊόντα 210ι-λ απομονώθηκαν με αποδόσεις που κυμάνθηκαν από 30% έως 56%, με το υψηλότερο ποσοστό να παρατηρείται στην αντίδραση του διμερούς 206α με τον π-χλωροφαινυλοπροπιολικό μεθυλεστέρα 208λ (56%). Ιδιαίτερο ενδιαφέρον παρουσιάζουν τα αποτελέσματα για τους ορθο-υποκατεστημένους φαινυλοπροπιολικούς μεθυλεστέρες 208μ, 208ν και 208ξ. Σε όλες τις περιπτώσεις, η απόδοση των προϊόντων 210μ-ξ ήταν εξαιρετικά χαμηλή (11-13%), γεγονός που πιθανότατα αποδίδεται σε στερεοχημικές παρεμποδίσεις που επηρεάζουν αρνητικά την απόδοση της θερμικής ισομερείωσης. Ωστόσο, σε αντίθεση με τις αντίστοιχες δικυκλικές ενώσεις, όπου παρατηρήθηκε σχηματισμός μίγματος ισομερών, οι αντιδράσεις αυτές οδήγησαν στην απομόνωση ενός και μόνο τρικυκλικού προϊόντος σε κάθε περίπτωση.

Η παρατήρηση ότι οι αντιδράσεις των ορθο-υποκατεστημένων φαινυλοπροπιολικών μεθυλεστέρων 208μ, 208ν και 208ξ οδηγούν στην απομόνωση ενός μόνο τρικυκλικού προϊόντος επιβεβαιώθηκε πειραματικά μέσω δύο ξεχωριστών θερμικών ισομεριώσεων. Συγκεκριμένα, τα δικυκλικά ισομερή 209ξ (ορθο) και 209ξ' (μετα) θερμάνθηκαν ξεχωριστά σε τολουόλιο στους 200 °C για 30 λεπτά, σε κλειστό δοκιμαστικό σωλήνα με βαριά τοιχώματα. Και στις δύο περιπτώσεις, παρατηρήθηκε ο σχηματισμός του ίδιου τρικυκλικού προϊόντος, γεγονός που υποδηλώνει ότι η θερμική ισομερείωση οδηγεί σ'ένα μόνο προϊόν, ανεξαρτήτως της αρχικής γεωμετρίας της δικυκλικής ένωσης. Επιπλέον, στο τελικό μίγμα κάθε αντίδρασης

εντοπίστηκε και το άλλο δικυκλικό ισομερές, γεγονός που υποδηλώνει ότι, υπό τις συγκεκριμένες συνθήκες, λαμβάνει χώρα ισορροπία μεταξύ των δύο δικυκλικών ισομερών πριν την ολοκλήρωση της ισομερείωσης. Το τρικυκλικό προϊόν 210ξ που σχηματίστηκε σε αμφότερα τα πειράματα ταυτοποιήθηκε, βάσει της δομής του, ως το προϊόν θερμικής ισομερείωσης της δικυκλικής ένωσης 209ξ (Σχήμα 86).



Σχήμα 86 : Η θερμική ισομερείωση των δικυκλικών προϊόντων 209ξ/ξ΄ στο τρικυκλικό προϊόν 210ξ

Η επιβεβαίωση της δομής των κυκλοπροϊόντων **210η-ο** πραγματοποιείται με την βοήθεια της φασματοσκοπίας NMR. Ενδεικτικά, στο ¹H-NMR της ένωσης **210ξ** (Σχήμα 87) (βλ. Παράρτημα) οι κορυφές των τριών μεθοξυ ομάδων που αντιστοιχούν συνολικά σε εννιά πρωτόνια εμφανίζονται στα δ 3.56, 3.53 και 3.19 ppm και η μεθυλομάδα της πλευρικής αλυσίδας σε δ 2.23 ppm. Τα δύο ολεφινικά πρωτόνια της πλευρικής αλυσίδας εντοπίζονται σαν δύο διπλές κορυφές στα δ 6.85 και 6.38 ppm με σταθερά σύζευξης J = 16.1 Hz. Τα τρία αλειφατικά πρωτόνια εμφανίζονται σαν μία διπλή κορυφή σε δ 3.99 ppm με σταθερά σύζευξης J = 5.6 Hz και δύο πολλαπλές κορυφές στα δ 3.44-3.42 και 3.27-3.26 ppm. Τα τέσσερα αρωματικά πρωτόνια εμφανίζονται ως τρεις πολλπλές κορυφές στα δ 7.51-7.49, 7.40-7.39 και 7.34-7.29 ppm, με τη πολλαπλή κορυφή σε δ 7.34-7.29 ppm να αντιστοιχεί σε δύο πρωτόνια. Στο φάσμα ¹³C-NMR της ένωσης **210ξ** οι άνθρακες των τριών μεθοξυ ομάδων παρατηρούνται στα δ 52.4, 51.5 και 50.6 ppm, ενώ ο άνθρακας C3 που φέρει αυτές τις δύο μεθοξυ ομάδες δίνει

κορυφή σε δ 100.3 ppm. Ο εστερικός καρβονυλικός άνθρακας C11 εμφανίζεται σε δ 169.1 ppm. Η κορυφή του άνθρακα της μεθυλομάδας εντοπίζεται σε δ 28.4 ppm, οι άνθρακες των δυο καρβονυλίων παρατηρούνται στα δ 199.7 και 197.9 ppm, ενώ οι αρωματικοί και ολεφινικοί άνθρακες στη περιοχή δ 134.2-126.6 ppm. Τέλος, οι τέσσερις κορυφές των αλειφατικών ανθράκων δίνουν κορυφές στα δ 55.9, 49.2, 40.4 και 38.1 ppm.



Σχήμα 87 : Η δομή του τρικυκλικού προϊόντος 210ξ

Η δομή των τρικυκλο[3.3.0.0]οκτενονών 210η-ο επιβεβαιώνεται και μέσω της δισδιάστατης φασματοσκοπίας NMR. Συγκεκριμένα, για το προϊόν 210ξ (Σγήμα 87) (βλ. Παράρτημα), στο φάσμα του COSY, το πρωτόνιο H5 που εμφανίζεται σε δ 3.44-3.42 ppm δίνει σύζευξη τόσο με το πρωτόνιο H4 σε δ 3.27-3.26 ppm όσο και με το πρωτόνιο H1 σε δ 3.99 ppm. Ωστόσο, το πρωτόνιο H4 που εμφανίζεται σε δ 3.27-3.26 ppm δίνει COSY σύξευξη μόνο με το πρωτόνιο Η5 σε δ 3.44-3.42 ppm. Επιπλέον, το πρωτόνιο Η1 με βάση το φάσμα του HSQC σχετίζεται με τον άνθρακα C1 σε δ 55.9 ppm, ενώ τα ολεφινικά πρωτόνια της πλευρικής αλυσίδας που εμφανίζονται στα δ 6.85 και 6.38 ppm αντιστοιχούν στους άνθρακες C19 και C20 στα δ 133.32 και 129.3 ppm. Τα αρωματικά πρωτόνια δίνουν HSQC συζεύξεις με τους άνθρακες στα δ 129.8, 129.5 και 126.6 ppm. Στο φάσμα του ΗΜΒC, ο εστερικός καρβονυλικός άνθρακας C11 σε δ 169.1 ppm, ο άνθρακας C1 σε δ 55.9 ppm, ο άνθρακας C7 σε δ 147.0 ppm, καθώς και ο άνθρακας C6 σε δ 49.2 ppm, παρουσιάζουν σύξευξη με τα πρωτόνια H4 και H5. O καρβονυλικός άνθρακας C11 της εστερικής ομάδας σε δ 169.1 ppm, καθώς και ο άνθρακας C6 σε δ 49.2 ppm, δίνουν σύξευξη HMBC με τη μεθοξυ ομάδα σε δ 3.53 ppm. Ο άνθρακας C7 σε δ 147.0 ppm, στο φάσμα του HMBC δίνει σύζευξη με τα πρωτόνια H4 και H5 σε δ 3.27-3.26 και 3.44-3.42 ppm, το ολεφινικό πρωτόνιο σε δ 6.38 ppm, καθώς και τα αρωματικά πρωτόνια σε δ 7.40-7.39 ppm. Στο φάσμα του HMBC ο άνθρακας C5 σε δ 40.4 ppm, ο άνθρακας C4 σε δ 38.3 ppm, ο τετραϋποκατεστημένος C3 σε δ 100.3 ppm, ο καρβονυλικός άνθρακας C2 σε δ 199.7 ppm, ο άνθρακας C7 σε δ 147.0 ppm, καθώς και ο άνθρακας C19 του διπλού δεσμού της πλευρικής αλυσίδας σε δ 133.32 ppm, παρουσιάζουν σύξευξη με το πρωτόνιο H1 σε δ 3.99 ppm.

Αξιοσημείωτο είναι ότι, εφόσον η αντίδραση σύνθεσης των τρικυκλικών προϊόντων 210 συνεχιστεί για παρατεταμένο χρονικό διάστημα πέραν του σημείου ισομερείωσης του δικυκλικού προϊόντος προς το τρικυκλικό προϊόν, είναι δυνατή η εμφάνιση ενός επιπλέον προϊόντος αποσύνθεσης, το οποίο αντιστοιχεί στο τελικό στάδιο του μηχανισμού ισομερείωσης. Τα προϊόντα αυτά, που απομονώνονται συνήθως σε μικρές ποσότητες από αντιδράσεις σύνθεσης τρικυκλικών προϊόντων, υποδηλώνουν ότι οι τρικυκλικές ενώσεις υπόκεινται σε περαιτέρω διάσπαση σε συνθήκες παρατεταμένης θέρμανσης (Σχήμα 88). Η απόδοση αυτών των προϊόντων αποσύνθεσης μπορεί να αυξηθεί, σε περίπτωση που η αντίδραση παραμείνει υπό θέρμανση για μεγάλα χρονικά διαστήματα. Τα προϊόντα αποσύνθεσης σύνθεσης τρικυκλικών στο πλαίσιο της παρούσας μεταπτυχιακής διατριβής ως παραπροϊόντα των αντιδράσεων σύνθεσης των τρικυκλικών ενώσεων 210γ,ι-ξ, παρουσιάζονται στον Πίνακα 12.



Σχήμα 88 : Η αποσύνθεση των τρικυκλικών προϊόντων στα αντίστοιχα προϊόντα αποσύνθεσης 211γ, ι-ξ

| Υποκαταστάτες | | | | | |
|-----------------|---------------------------|--------------------|----------------------------|--------------|--------------------------|
| α/α | Х | Y | Χρόνος(h) ^β | Προϊόν | Απόδοση (%) ^γ |
| 1 | π-CH ₃ OPh | Н | 3 | 211γ | 18% |
| 2 | π -CH ₃ Ph | CO ₂ Me | 4 | 211 ι | 7% |
| 3 | π-CH ₃ OPh | CO ₂ Me | 3 | 2 11ĸ | 2% |
| 4 | π -ClPh | CO ₂ Me | 2 | 211λ | 2% |
| 5 | o-CH ₃ Ph | CO ₂ Me | 3 | 211µ | 25% |
| 6 | o-CH ₃ OPh | CO ₂ Me | 3 | 211v | 16% |
| 7 | o-ClPh | CO ₂ Me | 3 | 2115 | 26% |

Πίνακας 12 : Προϊόντα αποσύνθεσης **211**γ, ι-ξ που απομονώθηκαν κατά τη διάρκεια σύνθεσης^α των αντίστοιχων τρικυκλικών ενώσεων **210**γ,ι-ξ

^αΌλες οι αντιδράσεις πραγματοποιήθηκαν με βρασμό αιωρήματος του διμερούς **206α** (0.34 mmol- 0.97 mmol) και περίσσειας ακετυλενίου (2.01 - 10.2 mmol), σε διαλύτη ζυλόλιο (3 mL) και κλειστό δοκιμαστικό σωλήνα. ^β Χρόνος που απαιτείται για την πλήρη αντίδραση του διμερούς και την εξαφάνιση της εκάστοτε δικυκλικής ένωσης. ^γΑπόδοση του προϊόντος έπειτα από χρωματογραφία στήλης

Όπως φαίνεται στον Πίνακα 12, τα προϊόντα αποσύνθεσης 211γ,ι-ξ απομονώθηκαν ως παραπροϊόντα από τις αντιδράσεις σύνθεσης των αντίστοιχων τρικυκλικών ενώσεων 3210γ,ιξ, όταν η αντίδραση παρέμεινε υπό θέρμανση για μεγαλύτερο χρονικό διάστημα από το βέλτιστο. Οι αποδόσεις τους κυμάνθηκαν από 2% έως 26%, με τις υψηλότερες τιμές να καταγράφονται στις περιπτώσεις των προϊόντων 211μ (25%) και 211ξ (26%), τα οποία προέκυψαν από τις αντιδράσεις του διμερούς 206α με ορθο-υποκατεστημένους φαινυλοπροπιολικούς μεθυλεστέρες.

Η παρουσία αυτών των προϊόντων επιβεβαιώνει ότι αυτά τα τρικυκλικά συστήματα, υφίστανται θερμική αποσύνθεση, ιδιαίτερα όταν φέρουν υποκαταστάτες σε *ορθο*-θέση, πιθανώς λόγω μειωμένης σταθερότητας της τρικυκλικής δομής. Αντίθετα, οι παραυποκατεστημένες ενώσεις, όπως οι **210κ** και **210λ**, οδήγησαν σε προϊόντα αποσύνθεσης με σαφώς χαμηλότερες αποδόσεις (2%), αποδεικνύοντας ότι είναι περισσότερο ανθεκτικές στις συνθήκες παρατεταμένης θέρμανσης. Η αποσύνθεση των τρικυκλικών παραγώγων πραγματοποιείται μέσω μίας πιθανής απομάκρυνσης της διμεθοξυκετένης. Πιο συγκεκριμένα, στα τρικυκλο[3.3.0.0]οκτενονικά παράγωγα **210**, πραγματοποιείται εκλεκτικά σχάση του β-κυκλοπροπανικού δεσμού. Η σχάση αυτή οδηγεί στο σχηματισμό ενός ενδιάμεσου 1,3-διπόλου **210iβ**, το οποίο υπόκειται σε αρωματοποίηση με ταυτόχρονη αποβολή της διμεθοξυκετένης. Το ενδιάμεσο 1,3-δίπολο **210iβ** δυνητικά μπορεί να παγιδευτεί με ποικιλία διενόφιλων.

Ωστόσο, εκτός από τον β-δεσμό, θεωρητικά η σχάση στο αρχικό τρικυκλικό παράγωγο 210 θα μπορούσε να πραγματοποιηθεί και στους άλλους δύο κυκλοπροπανικούς δεσμούς (α και γ). Η σχάση του δεσμού α οδηγεί στο σχηματισμό ενός δικινανικού παραγώγου 210ia, όπως έχει παρατηρηθεί και στη βιβλιογραφία⁴⁵, το οποίο όμως δεν έχει τη δυνατότητα να οδηγήσει στο προϊόν της αποσύνθεσης. Αντίστοιχα, η σχάση του δεσμού γ δίνει ένα δίπολο 210iγ το οποίο επίσης δεν οδηγεί στο επιθυμητό προϊόν 211 (Σχήμα 89).



210iy

Σχήμα 89

Η επιβεβαίωση της δομής των προϊόντων 211γ, ι-ξ πραγματοποιείται με την βοήθεια της φασματοσκοπίας NMR. Ενδεικτικά, στο φάσμα ¹Η NMR της ένωσης **211**ξ (Σχήμα 90) (βλ. Παράρτημα), τα πρωτόνια της μεθοξυ ομάδας εμφανίζονται ως μία απλή κορυφή σε δ 3.65 ppm, ενώ τα πρωτόνια της μεθυλομάδας αντιστοιχούν επίσης σε μία απλή κορυφή σε δ 2.14 ppm. Τα δύο ολεφινικά πρωτόνια της πλευρικής αλυσίδας αποτυπώνονται ως δύο διπλές κορυφές στα δ 7.11 και 6.58 ppm, με σταθερά σύζευξης J = 16.4 Hz. Τα επτά αρωματικά πρωτόνια της ένωσης 211ξ καταγράφονται ως διαφορετικές κορυφές στο φάσμα ¹Η NMR. Οι κορυφές τριών από αυτά εμφανίζονται ως διπλές διπλής, με τη καθεμία να αντιστοιχεί σε ένα πρωτόνιο: η πρώτη κορυφή εντοπίζεται σε δ 8.05 ppm με σταθερές σύζευξης J = 3.9 και 0.6 Ηz, η δεύτερη σε δ 7.88 ppm με τις ίδιες σταθερές σύζευξης και η τρίτη σε δ 7.16 ppm με σταθερές σύζευξης J = 3.6 και 1.0 Hz. Δύο ακόμη αρωματικά πρωτόνια παρατηρούνται ως πολλαπλή κορυφή στην περιοχή δ 7.40-7.33 ppm, ενώ άλλο ένα πρωτόνιο καταγράφεται επίσης ως πολλαπλή κορυφή σε δ 7.52–7.50 ppm. Τέλος, ένα αρωματικό πρωτόνιο εμφανίζεται ως διπλή κορυφή σε δ 7.54 ppm με σταθερά σύζευξης J = 4.0 Hz. Στο φάσμα NMR του ¹³C της ένωσης 211ξ ο άνθρακας της μεθοξυ ομάδας παρατηρείται σε δ 52.2 ppm, ενώ ο άνθρακας της μεθυλομάδας δίνει κορυφή σε δ 26.9 ppm. Ο εστερικός καρβονυλικός άνθρακας C7 εμφανίζεται σε δ 166.8 ppm. Ο άνθρακας του καρβονυλίου της πλευρικής παρατηρείται σε δ 198.2 ppm, ενώ οι αρωματικοί και ολεφινικοί άνθρακες στη περιοχή δ 140.6-126.6 ppm.



Σχήμα 90 : Το προϊόν αποσύνθεσης 211ξ

Η δομή των προϊόντων αποσύνθεσης **211**γ,ι-ξ επιβεβαιώνεται και μέσω της δισδιάστατης φασματοσκοπίας NMR. Συγκεκριμένα, για το προϊόν **211**ξ (Σχήμα 90) (βλ. Παράρτημα), στο φάσμα COSY παρατηρούνται χαρακτηριστικές συσχετίσεις μεταξύ των τριών αρωματικών πρωτονίων στα δ 8.05, 7.88 και 7.54 ppm, γεγονός που αποδεικνύει ότι τα συγκεκριμένα πρωτόνια ανήκουν στον ίδιο αρωματικό δακτύλιο Α. Παράλληλα, εντοπίζονται συσχετίσεις και μεταξύ των τεσσάρων πρωτονίων στα δ 7.52–7.50, 7.40–7.33 και 7.16 ppm, τα οποία αποδίδονται στα τέσσερα αρωματικά πρωτόνια του δακτυλίου Β. Με βάση τις συσχετίσεις αυτές, καθώς και τα δεδομένα του φάσματος HSQC, οι κορυφές των ανθράκων που εμφανίζονται στα δ 131.7, 129.8 και 128.4 ppm αποδίδονται σε άνθρακες του δακτυλίου Α, ενώ οι κορυφές στα δ 129.2, 126.6, 129.4 και 130.7 ppm αντιστοιχούν στον δακτύλιο Β.

Επιπλέον, σύμφωνα με το φάσμα HSQC, τα ολεφινικά πρωτόνια H15 και H16 της πλευρικής αλυσίδας που καταγράφονται στα δ 7.11 και 6.58 ppm, αντιστοιχούν στους άνθρακες C15 και C16 στα δ 140.6 και 129.5 ppm αντίστοιχα. Στο φάσμα HMBC, ο αρωματικός άνθρακας C1 του δακτυλίου A (δ 131.5 ppm) και ο εστερικός καρβονυλικός άνθρακας C7 (C7, δ 166.8 ppm) παρουσιάζουν σύζευξη με τα πρωτόνια της εστερικής μεθοξυ ομάδας σε δ 3.65 ppm. Ο άνθρακας C9 (δ 137.3 ppm) εμφανίζει συσχετίσεις HMBC με τα αρωματικά πρωτόνια στα δ 7.52–7.50 και 7.40–7.33 ppm του δακτυλίου B, καθώς και με το ολεφινικό πρωτόνιο H15 στα δ 7.11 ppm. Αντίστοιχα, ο άνθρακας C2 (δ 140.4 ppm) παρουσιάζει σύζευξη τόσο με το ολεφινικό πρωτόνιο H15, όσο και με τα δύο αρωματικά πρωτόνια του δακτυλίου A (δ 8.05 και 7.54 ppm). Τέλος, ο άνθρακας C3 σε δ 134.7 ppm παρουσιάζει σαφείς συσχετίσεις με τα δύο ολεφινικά πρωτόνια H15 και H16 (δ 7.11 και 6.58 ppm) καθώς και με τα αρωματικά πρωτόνια του δακτυλίου A στα δ 8.05, 7.88 και 7.54 ppm.

2.2.2.1 Οι αντιδράσεις Diels-Alder της MOB 205γ με ακετυλένια 208 σε βρασμό σε τολουόλιο

Η απομόνωση των δικυκλο[2.2.2]οκταδιενονών **212** πραγματοποιήθηκε μέσω της αλληλουχίας retro Diels-Alder/Diels-Alder, προκειμένου να παραχθεί *in situ* η MOB **205**γ από το διμερές **206**γ. Η διαδικασία λαμβάνει χώρα με βρασμό σε τολουόλιο, παρουσία περίσσειας ακετυλενικού διενόφιλου **208**, για χρονικό διάστημα 12.5–40 ωρών (Σχήμα 91). Τα αποτελέσματα της αντίδρασης συνοψίζονται στον Πίνακα 13.



Σχήμα 91 : Η παρασκευή των δικυκλο[2.2.2]οκταδιενονών 212

| | | Υποκαταστάτες | | | | |
|-----|--------------|----------------------------|--------------------|----------------------------|--------------|--------------------------|
| α/α | Αλκίνιο | Х | Y | Χρόνος(h) ^β | Προϊόν | Απόδοση (%) ^γ |
| 1 | 208 a | Ph | Н | 24 | 212a | 70% |
| 2 | 208β | π -CH ₃ Ph | Н | 24 | 212β | 60% |
| 3 | 208γ | π -OCH ₃ Ph | Н | 22 | 212γ | 65% |
| 4 | 2088 | π -ClPh | Н | 24 | 2128 | 56% |
| 5 | 208ε | o-OCH ₃ Ph | Н | 38 | 212ε | 45% |
| 6 | 208στ | o-ClPh | Н | 35 | 212στ | 46% |
| 7 | 208ζ | CO ₂ Et | Н | 23 | 212ζ | 43% |
| 8 | 208η | CO ₂ Me | CO ₂ Me | 24 | 212 η | 37% |
| 9 | 2080 | Ph | CO ₂ Me | 12.5 | 2120 | 32% |
| 10 | 208 ι | π -CH ₃ Ph | CO ₂ Me | 30 | 212ı | 60% |
| 11 | 208к | π -OCH ₃ Ph | CO ₂ Me | 24 | 212к | 61% |
| 12 | 208λ | π -ClPh | CO ₂ Me | 24 | 212λ | 78% |
| 13 | 208µ | o-CH ₃ Ph | CO ₂ Me | 17 | 212µ/µ´ | 76%(55:45) |
| 14 | 208v | o-OCH ₃ Ph | CO ₂ Me | 40 | 212v/v′ | 44%(46:54) |
| 15 | 2085 | o-ClPh | CO ₂ Me | 24 | 212ξ/ξ΄ | 72%(58:42) |
| 16 | 2080 | Ph | CO ₂ Et | 30 | 2120 | 68% |

Πίνακας 13 : Αντίδρασεις^α του διμερούς 206γ με ακετυλένια 208 στους 110 °C

^α Όλες οι αντιδράσεις πραγματοποιήθηκαν με βρασμό αιωρήματος του διμερούς **206**γ (0.42 mmol-0.82 mmol) και περίσσειας ακετυλενίου **208** (2.42-9.80 mmol), σε τολουόλιο (10 mL). ^β Χρόνος που απαιτείται για την πλήρη αντίδραση του διμερούς. ^γΑπόδοση του προϊόντος έπειτα από χρωματογραφία στήλης.

Οι αντιδράσεις του διμερούς **206**γ με μονο- και διϋποκατεστημένα ακετυλένια **208** οδήγησαν στον σχηματισμό των προϊόντων **212** με αποδόσεις που κυμάνθηκαν από 32% έως 78%, γεγονός που επιβεβαιώνει τη σημαντική επίδραση τόσο της φύσης όσο και της θέσης των υποκαταστατών στην απόδοση της αντίδρασης.

Αρχικά, οι αντιδράσεις του διμερούς **206**γ με τα υποκατεστημένα ή μη φαινυλακετυλένια **208α–στ** οδήγησαν στα προϊόντα **212α–στ** με αποδόσεις από 43% έως 70%. Σε κάθε περίπτωση, απομονώθηκε αποκλειστικά το *ορθο*-ισομερές. Η υψηλότερη απόδοση

καταγράφηκε στην αντίδραση με το ίδιο το φαινυλακετυλένιο 208α (70%), ενώ τα παραυποκατεστημένα παράγωγα 208β-δ έδωσαν τα κυκλοπροϊόντα 212β-δ σε μέτριες αποδόσεις (60–56%). Η παρουσία υποκαταστατών σε παρα-θέση στα φαινυλακετυλένια δεν επηρεάζει σημαντικά την απόδοση της αντίδρασης Diels-Alder με το διμερές 206γ. Αντιθέτως, για τα ορθο-υποκατεστημένα αλκίνια 208ε και 208στ, καταγράφηκαν αισθητά χαμηλότερες αποδόσεις (45% και 46%, αντίστοιχα), γεγονός που υποδηλώνει ότι η παρουσία υποκαταστάτη σε ορθο-θέση, πιθανότατα λόγω στερεοχημικής παρεμπόδισης, περιορίζει την αποδοτικότητα της αντίδρασης. Στη περίπτωση, του προπιολικού αιθυλεστέρα 208ζ, που φέρει έναν υποκαταστάτη δέκτη ηλεκτρονίων, απομονώθηκε το προϊόν 212ζ με απόδοση 43%, ένα γεγονός που πιθανώς σχετίζεται με τη μειωμένη δραστικότητα του συγκεκριμένου αλκινίου στις συνθήκες της αντίδρασης. Αξίζει να σημειωθεί ότι και σε αυτή την περίπτωση, απομονώθηκε αποκλειστικά το ορθο-ισομερές.

Η επιβεβαίωση των δομών των κυκλοπροϊόντων **212α-ζ** έγινε με την βοήθεια της φασματοσκοπίας NMR, όπου αυτά παρουσιάζουν κοινά χαρακτηριστικά τόσο στο φάσμα ¹H-NMR όσο και στο φάσμα ¹³C-NMR. Ενδεικτικά, στο ¹H-NMR της ένωσης **212δ** (Σχήμα 92) τα σήματα στα δ 3.72, 3.39 και 3.35 ppm αποδίδονται στα εννιά πρωτόνια των τριών μεθοξυ ομάδων της ένωσης. Τα τέσσερα αρωματικά πρωτόνια εμφανίζονται με τη μορφή ενός συστήματος AA' BB' σε δ 7.26 και 6.95 ppm. Στα δ 7.37 και 6.05 ppm, εντοπίζονται οι δύο διακριτές διπλές κορυφές των δύο ολεφινικών πρωτονίων της πλευρικής αλυσίδας με σταθερά σύζευξης J = 16.4 Hz, ενδεικτική της trans γεωμετρίας. Όσον αφορά, τα σήματα από τα δύο ολεφινικά πρωτόνια H5 και H6 που βρίσκονται στον εξαμελή δακτύλιο, αυτά εμφανίζονται ως μια διπλή διπλής κορυφή σε δ 6.44 ppm με σταθερές σύζευξης J = 7.2 και 1.2 Hz και σαν μία πολλαπλή κορυφή σε δ 6.66-6.61 ppm. Το πρωτόνιο H4 που βρίσκεται στην βάση της γέφυρας παρατηρείται σαν μια πολλαπλή κορυφή σε δ 6.39 ppm με σταθερά σύζευξης J = 6.6 Hz.



Σχήμα 92 : Η δομή της ένωσης 212δ

Στο φάσμα του ¹³C της ένωσης **212δ** (Σχήμα 92), ο άνθρακας του καρβονυλίου C2 του εξαμελούς δακτυλίου εντοπίζεται σε δ 192.8 ppm, ενώ ο εστερικός καρβονυλικός άνθρακας C11 της πλευρικής αλυσίδας σε δ 166.0 ppm. Οι άνθρακες των τριών μεθοξυ ομάδων παρατηρούνται στα δ 50.4, 50.1 και 43.4 ppm, ενώ ο άνθρακας C3 που φέρει αυτές τις δύο μεθοξυ ομάδες δίνει κορυφή σε δ 91.1 ppm. Τέλος, οι αρωματικοί και ολεφινικοί άνθρακες παρατηρούνται ως κορυφές στη περιοχή δ 144.0-124.6 ppm.

Πέρα από τα μονοϋποκατεστημένα ακετυλένια, στις αντιδράσεις retro Diels-Alder / Diels-Alder του διμερούς 206γ αξιοποιήθηκαν και διϋποκατεστημένα ακετυλένια 208η-ο. Ειδικότερα, χρησιμοποιήθηκε ο ακετυλενοδικαρβοξυλικός διμεθυλεστέρας 208η, ο οποίος φέρει δύο υποκαταστάτες δέκτες ηλεκτρονίων, οδηγώντας στο προϊόν 212η με απόδοση 37%. Παράλληλα, ιδιαίτερη έμφαση δόθηκε στις αντιδράσεις του διμερούς 206γ με τα παράγωγα του φαινυλοπροπιολικού εστέρα. Σε προηγούμενες μελέτες έχει παρατηρηθεί ότι η ύπαρξη υποκαταστάτων που είναι δέκτες ηλεκτρονίων συντείνει στην απώλεια της τοποχημείας σε τέτοιου είδους αντιδράσεις⁸⁰. Γι' αυτό το λόγο και με το διμερές **206**γ μελέτηθηκαν οι αντιδράσεις Diels-Alder με τα ακετυλένια 208η-ο, τα οποία φέρουν ταυτόχρονα έναν υποκαταστάτη δότη ηλεκτρονίων (αρυλομάδα) και έναν υποκαταστάτη δέκτη ηλεκτρονίων (εστερική ομάδα). Στην περίπτωση του μη υποκατεστημένου φαινυλοπροπιολικού μεθυλεστέρα 2080 και φαινυλοπροπιολικού αιθυλεστέρα 2080, τα προϊόντα 2120 και 2120, τα οποία ταυτοποιήθηκαν ως τα ορθο-ισομερή, απομονώθηκαν με αποδόσεις 32% και 68% αντίστοιχα. Αντίστοιχη συμπεριφορά παρατηρήθηκε και στα παρα-υποκατεστημένα παράγωγα 208ι, 208κ και 208λ, τα οποία οδήγησαν στα προϊόντα 212ι, 212κ και 212 λ με αποδόσεις 60%, 61% και 78 % αντίστοιγα. Σε κάθε περίπτωση, η αντίδραση παρουσίασε απόλυτη εκλεκτικότητα στο σχηματισμό του ορθο-ισομερούς.

Αντιθέτως, η χρήση των ορθο-υποκατεστημένων φαινυλοπροπιολικών μεθυλεστέρων 208μ, 208ν και 208ξ οδήγησε στην απώλεια της τοποχημείας, με αποτέλεσμα τον σχηματισμό μιγμάτων ισομερών (ορθο/μετα) (Σχήμα 93). Συγκεκριμένα, απομονώθηκαν τα προϊόντα 212μ/μ΄, 212ν/ν΄ και 212ξ/ξ΄ με αναλογίες ισομερών 55:45, 46:54 και 58:42, αντίστοιχα, και με συνολικές αποδόσεις 76%, 44% και 72%. Αξιοσημείωτο είναι ότι το μίγμα των ισομερών ήταν διαχωρίσιμο μόνο στην περίπτωση των προϊόντων 212ξ/ξ΄.

Τα ευρήματα αυτά ενισχύουν την υπόθεση ότι η παρουσία στο φαινολικό δακτύλιο ενός υποκαταστάτη σε *ορθο*-θέση, σε συνδυασμό με την ύπαρξη εστερικής ομάδας, επιφέρει στερεοχημική παρεμπόδιση κατά την αντίδραση με τη MOB **205**γ, περιορίζοντας τον τοποχημικό έλεγχο της κυκλοπροσθήκης και ευνοώντας τον ταυτόχρονο σχηματισμό και των δύο ισομερών.



Σχήμα 93

Η επιβεβαίωση της δομής των κυκλοπροϊόντων **212η-ο** γίνεται με την βοήθεια της φασματοσκοπίας NMR. Ενδεικτικά, στο ¹H-NMR της ένωσης **212λ** (Σχήμα 94), η οποία αποτελεί το προϊόν της αντίδρασης του διμερούς **206**γ με τον π-χλωροφαινυλοπροπιολικού μεθυλεστέρα **208λ**, παρατηρούνται οι τέσσερις απλές κορυφές των μεθοζυ ομάδων σε δ 3.70, 3.55, 3.44 και 3.38 ppm που αντιστοιχούν η καθεμία σε τρία πρωτόνια. Τα τέσσερα αρωματικά πρωτόνια εμφανίζονται με τη μορφή ενός συστήματος AA'BB' σε δ 7.30 και 6.83 ppm. Σε δ 6.99 και 6.02 ppm, εντοπίζονται δύο διακριτές διπλές κορυφές των δύο ολεφινικών πρωτονίων H9 και H10 της πλευρικής αλυσίδας με σταθερά σύζευξης J = 16.4 Hz, ενδεικτική της *trans* γεωμετρίας. Τα σήματα από τα δύο ολεφινικά πρωτόνια H5 και H6 που βρίσκονται στον εξαμελή δακτύλιο, εμφανίζονται ως μία διπλή διπλής κορυφή σε δ 6.44 ppm με σταθερές σύζευξης J = 7.1 και 1.6 Hz και σαν μία πολλαπλή σε δ 6.77-6.72 ppm. Το πρωτόνιο H4 που βρίσκεται στην βάση της γέφυρας παρατηρείται σαν μία διπλή διπλής κορυφή σε δ 4.71 ppm με σταθερές σύζευξης J = 6.6 και 1.7 Hz.



Σχήμα 94: Η δομή της ένωσης 212λ

Στο φάσμα του ¹³C της ένωσης **212λ** (Σχήμα 94), ο άνθρακας του καρβονυλίου του εξαμελούς δακτυλίου C2 εντοπίζεται σε δ 192.0 ppm, ενώ οι δύο εστερικοί καρβονυλικοί άνθρακες C11 και C21 σε δ 165.6 και 164.5 ppm. Οι άνθρακες των τεσσάρων μεθοξυ ομάδων παρατηρούνται σε δ 52.1, 51.8, 50.7 και 50.5 ppm, με τον άνθρακα C3 που φέρει τις δύο μεθοξυ ομάδες να δίνει κορυφή σε δ 90.5 ppm. Τέλος, οι αρωματικοί και ολεφινικοί άνθρακες παρατηρούνται ως κορυφές στη περιοχή δ 151.7-125.0 ppm.

2.2.2.2 Οι αντιδράσεις Diels-Alder της MOB 205γ με ακετυλένια 208 με θέρμανση στους 200 °C

Στην περίπτωση που η αλληλουχία retro Diels–Alder/Diels–Alder πραγματοποιείται με στόχο την *in situ* παραγωγή της MOB **205**γ από το διμερές **206**γ, παρουσία περίσσειας διαφόρων μονο- ή διϋποκατεστημένων ακετυλενίων **208**, για 1.5–8 ώρες, στους 200 °C και σε κλειστό δοκιμαστικό σωλήνα με διαλύτη *ο*-ξυλόλιο, τα τελικά προϊόντα δεν είναι οι αναμενόμενες δικυκλο[2.2.2]οκταδιενόνες **212**, αλλά κυρίως οι αντίστοιχες τρικυκλο[3.3.0.0]οκτενόνες **213** (Σχήμα 95).



Σχήμα 95: Ο σχηματισμός των τρικυκλο[3.3.0.0]οκτενονών 213 από το διμερές 206γ

Η αντίδραση ξεκινά με το σχηματισμό της δικυκλο[2.2.2]οκταδιενόνης 212, η οποία με την πάροδο του χρόνου μετατρέπεται στην αντίστοιχη τρικυκλική ένωση 213. Η μετατροπή αυτή θεωρείται πλήρης όταν η αρχικά σχηματιζόμενη δικυκλική ένωση εξαφανίζεται σχεδόν πλήρως από το πλακίδιο TLC. Ωστόσο, τις περισσότερες φορές αυτό δεν επιτυγγάνεται απόλυτα, με αποτέλεσμα απομονώνεται σγεδόν πάντα να ένα μικρό ποσοστό της δικυκλο[2.2.2]οκταδιενόνης 212 παράλληλα με την τρικυκλο[3.3.0.0]οκτενόνη 213. Τα αποτελέσματα των αντιδράσεων αυτών, ως προς το σχηματισμό του τρικυκλικού προϊόντος 213, συνοψίζονται στον Πίνακα 14.

| | | Υποκαταστάτες | | | | |
|-----|--------------|----------------------------|--------------------|----------------------------|--------|--------------------------|
| α/α | Αλκίνιο | Х | Y | Χρόνος(h) ^β | Προϊόν | Απόδοση (%) ^γ |
| 1 | 208α | Ph | Н | 4 | 213a | 56% |
| 2 | 208β | π-CH ₃ Ph | Н | 4.5 | 213β | 52% |
| 3 | 208γ | π -CH ₃ OPh | Н | 3 | 213γ | 58% |
| 4 | 2088 | π -ClPh | Н | 5 | 2138 | 50% |
| 5 | 208στ | o-ClPh | Н | 5 | 213στ | 14% |
| 6 | 208ζ | CO ₂ Et | Н | 2 | 213ζ | 17% |
| 7 | 208 η | CO ₂ Me | CO ₂ Me | 2.5 | 213η | 52% |
| 8 | 2080 | Ph | CO ₂ Me | 3 | 2130 | 50% |
| 9 | 208 ι | π -CH ₃ Ph | CO ₂ Me | 4 | 213ı | 64% |
| 10 | 208к | π-CH ₃ OPh | CO ₂ Me | 5 | 213к | 56% |
| 11 | 208λ | π-ClPh | CO ₂ Me | 1.5 | 213λ | 72% |
| 12 | 208µ | o-CH ₃ Ph | CO ₂ Me | 5 | 213µ | 38% |
| 13 | 208v | o-CH ₃ OPh | CO ₂ Me | 3.5 | 213v | 37% |
| 14 | 208ξ | o-ClPh | CO ₂ Me | 3 | 213ξ | 11% |
| 15 | 2080 | Ph | CO ₂ Et | 8 | 2130 | 41% |

| Πίνακας 14: | Αντίδρασεις ^α | του διμερού | ς 206 γ με | ακετυλένια 208 | στους 200°C |
|-------------|--------------------------|-------------|-------------------|----------------|-------------|
|-------------|--------------------------|-------------|-------------------|----------------|-------------|

^αΌλες οι αντιδράσεις πραγματοποιήθηκαν με βρασμό αιωρήματος του διμερούς **206**γ (0.42 mmol- 0.76 mmol) και περίσσειας ακετυλενίου **208** (2.01 - 10.2 mmol), σε διαλύτη ζυλόλιο (3 mL) και κλειστό δοκιμαστικό σωλήνα. ^β Χρόνος που απαιτείται για την πλήρη αντίδραση του διμερούς και την εξαφάνιση της εκάστοτε δικυκλικής ένωσης. ^γΑπόδοση του προϊόντος έπειτα από χρωματογραφία στήλης.

Από την αλληλουχία retro Diels-Alder/Diels–Alder του διμερούς 206γ στους 200°C με μονοϋποκατεστημένα ακετυλένια, απομονώθηκαν τα προϊόντα 213α-ζ με αποδόσεις που κυμάνθηκαν από 14% έως 58%. Συγκεκριμένα, τα μη ή παρα-υποκατεστημένα φαινυλακετυλένια 208α-δ παρείχαν τις ενώσεις 213α-δ με ικανοποιητικές αποδόσεις μεταξύ 50% και 58%. Αντίθετα, στην περίπτωση του ο-χλωροφαινυλακετυλενίου 208στ, η απόδοση του προϊόντος 213στ μειώθηκε δραστικά στο 14%, κάτι που αποδίδεται πιθανότατα σε στερεοχημικές παρεμποδίσεις κατά την αντίδραση Diels-Alder του ακετυλενίου 208στ με τη MOB 205γ. Ανάλογη συμπεριφορά παρατηρείται και στην αντίδραση με το προπολικό

αιθυλεστέρα **208**ζ, όπου η παρουσία ενός υποκαταστάτη δέκτη ηλεκτρονίων οδηγεί σε χαμηλή απόδοση (17%), πιθανώς λόγω της μειωμένης δραστικότητας του αλκινίου στις συνθήκες της αντίδρασης.

Η επιβεβαίωση της δομής των κυκλοπροϊόντων **213α-ζ** πραγματοποιείται με την βοήθεια της φασματοσκοπίας NMR. Ενδεικτικά, στο ¹H-NMR της ένωσης **213δ** (Σχήμα 96) οι κορυφές των τριών μεθοξυ ομάδων που αντιστοιχούν συνολικά σε εννιά πρωτόνια εμφανίζονται στα δ 3.74, 3.53 και 3.154 ppm. Τα δύο ολεφινικά πρωτόνια H11 και H12 της πλευρικής αλυσίδας εντοπίζονται σαν δύο διπλές κορυφές στα δ 7.32 και 6.11 ppm με σταθερά σύζευξης J = 15.8 Hz. Τα τέσσερα αλειφατικά πρωτόνια εμφανίζονται σαν μία διπλή κορυφή σε δ 3.90 ppm με σταθερά σύζευξης J = 5.7 Hz, και τρεις πολλαπλές κορυφές στα δ 3.00-2.93, 2.73-2.67, 2.41-2.35 ppm. Τα τέσσερα αρωματικά πρωτόνια εμφανίζονται με τη μορφή ενός συστήματος AA' BB' στα δ 7.42 και 7.36 ppm. Στο φάσμα ¹³C-NMR της ένωσης **213δ** οι άνθρακες των τριών μεθοξυ ομάδων παρατηρούνται σε δ 51.6, 51.4 και 50.6 ppm, ενώ ο άνθρακας C3 που φέρει αυτές τις δύο μεθοξυ ομάδες δίνει κορυφή σε δ 201.2 ppm, ενώ ο εστερικός καρβονυλικός άνθρακας C13 σε δ 167.5 ppm. Οι αρωματικοί και ολεφινικοί άνθρακες ευτοπίζονται στη περιοχή δ 150.6-119.9 ppm. Τέλος, οι τέσσερις κορυφές των αλειφατικών ανθράκων δίνουν κορυφές στα δ 57.4, 37.9, 31.2 και 30.3 ppm.



Σχήμα 96 : Η δομή της ένωσης 213δ

Οι αντιδράσεις του διμερούς 206γ με διϋποκατεστημένα αλκίνια 208η-ο, οδήγησαν στον σχηματισμό των αντίστοιχων τρικυκλικών προϊόντων 213η-ο με αποδόσεις που κυμάνθηκαν από 11% έως 72% (Πίνακας 14). Η αντίδραση με τον ακετυλενοδικαρβοξυλικό διμεθυλεστέρα 208η, ο οποίος φέρει δύο υποκαταστάτες δέκτες ηλεκτρονίων, οδήγησε στο προϊόν 213η με ικανοποιητική απόδοση 52%. Ιδιαίτερη έμφαση δόθηκε και στη μελέτη του σχηματισμού των αντίστοιχων τρικυκλικών προϊόντων 213η-ο με τη χρήση διαφόρων υποκατεστημένων ή μη φαινυλοπροπιολικών εστέρων. Οι αντιδράσεις του διμερούς 206γ με τον μη υποκατεστημένο φαινυλοπροπιολικό μεθυλεστέρα 2080 και τον φαινυλοπροπιολικό αιθυλεστέρα 2080, οδήγησαν στα προϊόντα 2130 και 213ο με αποδόσεις 50% και 41%, αντίστοιχα. Οι αντιδράσεις αυτές πραγματοποιήθηκαν και με μια σειρά παρα-υποκατεστημένων φαινυλοπροπιολικών

μεθυλεστέρων **208ι–**λ, οι οποίοι φέρουν έναν υποκαταστάτη δότη και έναν δέκτη ηλεκτρονίων. Τα αντίστοιχα προϊόντα **213ι-**λ απομονώθηκαν με αποδόσεις που κυμάνθηκαν από 56% έως 72%, με το υψηλότερο ποσοστό να παρατηρείται στην αντίδραση του διμερούς **206**γ με τον πχλωροφαινυλοπροπιολικό μεθυλεστέρα **208**λ (72%).

Ενδιαφέρον παρουσιάζουν τα αποτελέσματα για τους ορθο-υποκατεστημένους φαινυλοπροπιολικούς μεθυλεστέρες 208μ, 208ν και 208ξ. Σε όλες τις περιπτώσεις, η απόδοση των προϊόντων 213μ–ξ ήταν αισθητά μειωμένη (38%, 37% και 11%, αντίστοιχα), γεγονός που πιθανότατα αποδίδεται σε στερεοχημικές παρεμποδίσεις που επηρεάζουν αρνητικά την απόδοση της θερμικής ισομερείωσης δικυκλικών προϊόντων στα αντίστοιχα τρικυκλικά. Όπως παρατηρήθηκε και στις αντίστοιχες αντιδράσεις retro Diels-Alder/ Diels- Alder του διμερούς 206α με διάφορα ακετυλένια, έτσι και στην περίπτωση του διμερούς 206γ, από τη θερμική ισομερείωση των δύο δικυκλικών ισομερών 212μ-ξ και 212μ'-ξ', απομονώθηκε σε κάθε περίπτωση ένα και μόνο τρικυκλικό προϊόν 213μ-ξ (Σχήμα 97).



Σχήμα 97 : Η θερμική ισομερείωση των δικυκλικών προϊόντων 212μ-ξ/μ΄-ξ΄ στο τρικυκλικό προϊόν 213μ-ξ

Η επιβεβαίωση της δομής των κυκλοπροϊόντων **213η-ο** πραγματοποιείται με την βοήθεια της φασματοσκοπίας NMR. Ενδεικτικά, στο ¹H-NMR της ένωσης **213λ** (Σχήμα 98) οι κορυφές των τεσσάρων μεθοξυ ομάδων που αντιστοιχούν συνολικά σε δώδεκα πρωτόνια εμφανίζονται στα δ 3.73, 3.55, 3.51 και 3.08 ppm. Τα δύο ολεφινικά πρωτόνια της πλευρικής αλυσίδας εντοπίζονται σαν δύο διπλές κορυφές στα δ 7.28 και 6.11 ppm με σταθερά σύζευξης J = 15.9 Hz. Τα τρία αλειφατικά πρωτόνια εμφανίζονται σαν μία διπλή κορυφή σε δ 3.97 ppm με

σταθερά σύζευξης J = 5.3 Hz και μία πολλαπλή κορυφή σε δ 3.37-3.26 ppm, που αντιστοιχεί σε δύο πρωτόνια. Τα τέσσερα αρωματικά πρωτόνια εμφανίζονται με τη μορφή ενός συστήματος AA' BB' στα δ 7.39 και 7.30 ppm. Στο φάσμα ¹³C-NMR της ένωσης **213λ** οι άνθρακες των τεσσάρων μεθοξυ ομάδων παρατηρούνται στα δ 52.4, 51.7, 51.5 και 50.5 ppm, ενώ ο άνθρακας C3 που φέρει αυτές τις δύο μεθοξυ ομάδες δίνει κορυφή σε δ 100.1 ppm. Οι δύο εστερικοί καρβονυλικοί άνθρακες C11 και C21 εμφανίζονται σε δ 169.2 και 167.1 ppm. Η κορυφή του καρβονυλικοί άνθρακες στη περιοχή δ 134.8-121.7 ppm. Οι τέσσερις αλειφατικοί άνθρακες δίνουν κορυφές στα δ 56.2, 48.8, 39.8 και 37.2 ppm. Αξίζει να σημειωθεί πως στο φάσμα DEPT-135, ο αλειφατικός άνθρακας σε δ 48.8 ppm δεν εμφανίζει κάποιο σήμα, αποδεικνύοντας ότι η μετατόπιση σε δ 48.8 ppm αντιστοιχεί στον άνθρακα C6.



Σχήμα 98: Η δομή της ένωσης 213λ

Όπως και στη περίπτωση των αντιδράσεων με το διμερές 206α, έτσι και στις αντιδράσεις retro Diels-Alder/ Diels Alder του διμερούς 206γ με μονο και διϋποκατεστημένα ακετυλένια, διαπιστώθηκε ότι, εφόσον η αντίδραση σύνθεσης των τρικυκλικών προϊόντων 213 συνεχιστεί για παρατεταμένο χρονικό διάστημα πέραν του σημείου ισομερείωσης του αρχικού δικυκλικού προϊόντος προς το τρικυκλικό, είναι δυνατή η εμφάνιση ενός επιπλέον προϊόντος αποσύνθεσης. Το προϊόν αυτό αντιστοιχεί στο τελικό στάδιο του μηχανισμού θερμικής ισομερείωσης και αποδεικνύει ότι οι τρικυκλικές ενώσεις 213 είναι θερμικά ευαίσθητες και αποσυντίθενται όταν παραμένουν υπό συνθήκες θέρμανσης για μεγάλο χρονικό διάστημα (Σχήμα 99). Τα προϊόντα αυξηθεί, εφόσον η θέρμανση συνεχιστεί για μεγάλα χρονικό διαστήματα. Στο πλαίσιο της παρούσας μεταπτυχιακής διατριβής, απομονώθηκαν τα προϊόντα αποσύνθεσης 214η, 214κ, 214λ και 214ξ, τα οποία προέκυψαν ως παραπροϊόντα από τις αντιδράσεις σύνθεσης των τρικυκλικών ενώσεων 213η, 213κ, 213λ και 213ξ, αντίστοιχα, και παρουσιάζονται συγκεντρωτικά στον Πίνακα 15.



Σχήμα 99 : Η αποσύνθεση των τρικυκλικών προϊόντων στα αντίστοιχα προϊόντα αποσύνθεσης 214

| Υποκαταστάτες | | | | | |
|-----------------|-----------------------|--------------------|------------------------|--------|--------------------------|
| α/α | Х | Y | Χρόνος(h) ^β | Προϊόν | Απόδοση (%) ^γ |
| 1 | CO ₂ Me | CO ₂ Me | 2.5 | 214η | 10% |
| 2 | π-CH ₃ OPh | CO ₂ Me | 7 | 214к | 11% |
| 3 | π -ClPh | CO ₂ Me | 1.5 | 214λ | 3% |
| 4 | o-ClPh | CO ₂ Me | 3 | 214ξ | 22% |

Πίνακας 15 : Προϊόντα αποσύνθεσης 214η, 214κ, 214λ και 214ξ που απομονώθηκαν κατά τη διάρκεια σύνθεσης^α των αντίστοιχων τρικυκλικών ενώσεων 213η, 213κ, 213λ και 213ξ

^αΌλες οι αντιδράσεις πραγματοποιήθηκαν με βρασμό αιωρήματος του διμερούς **206**γ (0.42 mmol- 0.65 mmol) και περίσσειας ακετυλενίου **208** (2.58 – 5.0 mmol),σε διαλύτη ξυλόλιο (3 mL) και κλειστό δοκιμαστικό σωλήνα. ^βΧρόνος που απαιτείται για την πλήρη αντίδραση του διμερούς και την εξαφάνιση της εκάστοτε δικυκλικής ένωσης. ^γΑπόδοση του προϊόντος έπειτα από χρωματογραφία στήλης

Όπως φαίνεται στον Πίνακα 15, οι αποδόσεις των προϊόντων αποσύνθεσης κυμάνθηκαν από 3% έως 39%, ανάλογα με τη φύση των υποκαταστατών στο ακετυλένιο και τη χρονική διάρκεια της θέρμανσης. Η περίπτωση του προϊόντος **214**κ, το οποίο προέρχεται από το π-μεθοξυφαινυλοπροπιολικό μεθυλεστέρα **208**κ, παρουσιάζει ιδιαίτερο ενδιαφέρον, καθώς παρά την παρατεταμένη διάρκεια θέρμανσης (7 ώρες), αυτό απομονώθηκε σε χαμηλή απόδοση (11%). Το γεγονός αυτό πιθανόν υποδηλώνει αυξημένη θερμική σταθερότητα της τρικυκλικής ένωσης **213**κ. Αντιθέτως, το προϊόν **214ξ**, που προέκυψε από τον *σ*-χλωροφαινυλοπροπιολικό μεθυλεστέρα 208 με απόδοση 22%. Η σχετικά αυξημένη τάση αποσύνθεσης του προϊόντος **214ξ**, μπορεί να ερμηνευθεί με βάση τη στερεοχημική παρεμπόδιση που προκαλεί ο υποκαταστάτης σε *ορθο*-θέση, η οποία πιθανώς οδηγεί σε θερμική αποσταθεροποίηση της αντίστοιχης τρικυκλικής ένωσης **213ξ**.

Τα αποτελέσματα αυτά δείχνουν ότι η θερμική σταθερότητα των τρικυκλικών προϊόντων 213 εξαρτάται σε μεγάλο βαθμό από τη θέση και τη φύση των υποκαταστατών που αυτά φέρουν, καθώς και από τη διάρκεια της θέρμανσης.

Η επιβεβαίωση της δομής των προϊόντων **214η**, **214κ**, **214λ** και **214ξ** πραγματοποιείται με την βοήθεια της φασματοσκοπίας NMR. Ενδεικτικά, στο φάσμα ¹Η NMR της ένωσης **214κ** (Σχήμα 100), τα πρωτόνια των δύο εστερικών μεθοξυ ομάδων και τη μεθοξυ ομάδας του αρωματικού δακτυλίου εμφανίζονται ως τρεις απλές κορυφές στα δ 3.87, 3.73 και 3.60 ppm. Τα δύο ολεφινικά πρωτόνια της πλευρικής αλυσίδας αποτυπώνονται ως δύο διπλές κορυφές στα δ 7.56 και 6.36 ppm, με σταθερά σύζευξης J = 16.0 Hz. Τα τέσσερα αρωματικά πρωτόνια του δακτυλίου Β εμφανίζονται με τη μορφή ενός συστήματος ΑΑ΄ BB΄ στα δ 7.12 και 6.97 ppm. Τα αλλά τρία αρωματικά πρωτόνια του δακτυλίου Α καταγράφονται ως μία διπλή κορυφή σε δ 7.81 ppm με σταθερά σύζευξης J = 7.8 Hz, η οποία αντιστοιχεί σε δύο πρωτόνια και ως μία πολλαπλή κορυφή σε δ 7.46-7.40 ppm.



Σχήμα 100 : Η δομή της ένωσης 214κ

Στο φάσμα NMR του ¹³C της ένωσης **214κ** (Σχήμα 100), οι άνθρακες των τριών μεθοξυ ομάδων παρατηρούνται σε δ 55.2, 52.1 και 51.7 ppm. Οι εστερικοί καρβονυλικοί άνθρακες C7 και C18 εμφανίζονται σε δ 168.7 και 167.0 ppm. Τέλος, οι αρωματικοί και ολεφινικοί άνθρακες δίνουν κορυφές στη περιοχή δ 159.2-113.3 ppm.

2.2.3.1 Οι αντιδράσεις Diels-Alder της MOB 205β με ακετυλένια 208 σε βρασμό σε τολουόλιο

Η απομόνωση των δικυκλο[2.2.2]οκταδιενονών **215** πραγματοποιήθηκε μέσω της αλληλουχίας retro Diels-Alder/Diels-Alder, προκειμένου να παραχθεί *in situ* η MOB **205β** από το διμερές **206β**. Η διαδικασία λαμβάνει χώρα με βρασμό σε τολουόλιο, παρουσία περίσσειας ακετυλενικού διενόφιλου **208**, για χρονικό διάστημα 18–24 ωρών (Σχήμα 101). Τα αποτελέσματα της αντίδρασης συνοψίζονται στον Πίνακα 16.



Σχήμα 101: Η παρασκευή των δικυκλο[2.2.2]οκταδιενονών 215

| | | Υποκατα | στάτες | | | |
|-----------------|---------|-----------------------|--------------------|----------------------------|--------|--------------------------|
| α/α | Αλκίνιο | Х | Y | Χρόνος(h) ^β | Προϊόν | Απόδοση (%) ^γ |
| 1 | 208a | Ph | Н | 18 | 215a | 74% |
| 2 | 208к | π-OCH ₃ Ph | CO ₂ Me | 24 | 215к | 84% |

Πίνακας 16 : Αντίδρασεις^α του διμερούς 206β με ακετυλένια 208 στους 110 °C

^α Όλες οι αντιδράσεις πραγματοποιήθηκαν με βρασμό αιωρήματος του διμερούς **206**β (0.40 mmol-0.70 mmol) και περίσσειας ακετυλενίου **208** (2.63-4.00 mmol), σε τολουόλιο (10 mL). ^β Χρόνος που απαιτείται για την πλήρη αντίδραση του διμερούς. ^γΑπόδοση του προϊόντος έπειτα από χρωματογραφία στήλης.

Οι αντιδράσεις retro Diels-Alder/ Diels-Alder του διμερούς 206β με μονοκαι διϋποκατεστημένα ακετυλένια 208 οδήγησαν στον σγηματισμό των δικυκλο[2.2.2]οκταδιενονών 215 με ιδιαίτερα υψηλές αποδόσεις. Συγκεκριμένα, το προϊόν 215α, που προήλθε από την αντίδραση του διμερούς 206β με το φαινυλακετυλένιο 208α, απομονώθηκε σε απόδοση 74%. Παράλληλα, η αντίδραση του διμερούς 206β με το π-μεθοξυφαινυλοπροπιολικό μεθυλεστέρα 208κ, ο οποίος φέρει έναν υποκατάστατη δότη και έναν υποκαταστάτη δέκτη ηλεκτρονίων, οδήγησε στον σχηματισμό του προϊόντος 215κ με απόδοση 84%. Σε κάθε περίπτωση απομονώθηκε, ένα και μοναδικό προϊόν, το ορθο-ισομερές.

Η επιβεβαίωση της δομής των κυκλοπροϊόντων **215α** και **215κ** γίνεται με την βοήθεια της φασματοσκοπίας NMR. Ενδεικτικά, στο ¹H-NMR της ένωσης **215κ** (Σχήμα 102), η οποία αποτελεί το προϊόν της αντίδρασης του διμερούς **206β** με τον *ο*-μεθοξυ-φαινυλοπροπιολικού μεθυλεστέρα **208κ**, παρατηρούνται οι τέσσερις απλές κορυφές των μεθοξυ ομάδων σε δ 3.79, 3.56, 3.46 και 3.39 ppm που αντιστοιχούν η καθεμία σε τρία πρωτόνια. Τα εννιά αρωματικά πρωτόνια, καθώς και τα δύο ολεφινικά πρωτόνια της πλευρικής αλυσίδας εμφανίζευται ως τέσσερις διαφορετικές πολλαπλές κορυφές. Η πρώτη πολλαπλή κορυφή εμφανίζεται σε δ 7.58-7.48 ppm (4 πρωτόνια), η δεύτερη σε δ 6.79-6.73 ppm (2 πρωτόνιο). Τα σήματα από τα δύο ολεφινικά πρωτόνιαι στον εξαμελή δακτύλιο, εμφανίζονται ως μία διπλή διπλής κορυφή σε δ 6.55 ppm με σταθερές σύζευξης *J* = 7.1 και 1.4 Hz και σαν μία πολλαπλή σε δ 6.79-6.73 ppm. Το πρωτόνιο H4 που βρίσκεται στην βάση της γέφυρας παρατηρείται σαν μία διπλή διπλής κορυφή σε δ 4.73 ppm με σταθερές σύζευξης *J* = 6.7 και 1.6 Hz.



Σχήμα 102 : Η δομή της ένωσης 215κ

Στο φάσμα του ¹³C της ένωσης **215κ** (Σχήμα 102), οι άνθρακες των δύο καρβονυλίων C2 και C11 εντοπίζονται στα δ 192.5 και 191.5 ppm, ενώ ο εστερικός καρβονυλικός άνθρακας C27 σε δ 164.9 ppm. Οι άνθρακες των τεσσάρων μεθοξυ ομάδων παρατηρούνται σε δ 55.2, 51.9, 50.64 και 50.56 ppm, με τον άνθρακα C3 που φέρει τις δύο μεθοξυ ομάδες του εξαμελούς δακτυλίου να δίνει κορυφή σε δ 90.7 ppm. Τέλος, οι αρωματικοί και ολεφινικοί άνθρακες παρατηρούνται ως κορυφές στη περιοχή δ 159.4-113.6 ppm.

2.2.3.2 Οι αντιδράσεις Diels-Alder της MOB 205β με ακετυλένια 208 με θέρμανση στους 200 °C

Στην περίπτωση που η ακολουθία retro Diels–Alder/Diels–Alder πραγματοποιείται με στόχο την *in situ* παραγωγή της MOB **205β** από το διμερές **206β**, παρουσία περίσσειας ακετυλενίου **208**, στους 200 °C και σε κλειστό δοκιμαστικό σωλήνα με διαλύτη *ο*-ξυλόλιο, το τελικό προϊόν δεν είναι η αναμενόμενη δικυκλο[2.2.2]οκταδιενόνη **215**, αλλά κυρίως η αντίστοιχη τρικυκλο[3.3.0.0]οκτενόνη **216** (Σχήμα 103).



Σχήμα 103: Ο σχηματισμός των τρικυκλο[3.3.0.0]οκτενονών 216 από το διμερές 206β

Η αντίδραση retro Diels-Alder/ Diels-Alder του διμερούς **206**γ με το φαινυλακετυλένιο **208** στους 200 °C για 18 ώρες οδήγησε στον σχηματισμό της τρικυκλο[3.3.0.0]οκτενόνης **216α**. Η απόδοση του τελικού προϊόντος **216α** ήταν 74%.

Η επιβεβαίωση της δομής του κυκλοπροϊόντος **216α** πραγματοποιείται με την βοήθεια της φασματοσκοπίας NMR. Ενδεικτικά, στο ¹H-NMR της ένωσης **216α** (Σχήμα 104) τα δύο ολεφινικά πρωτόνια της πλευρικής αλυσίδας εντοπίζονται σαν δύο διπλές κορυφές στα δ 7.65 και 7.24 ppm με σταθερά σύζευξης J = 15.5 Hz. Τα τέσσερα αλειφατικά πρωτόνια εμφανίζονται σαν μία διπλή κορυφή σε δ 4.04 ppm με σταθερά σύζευξης J = 5.7 Hz και τρεις πολλαπλές κορυφές σε δ 3.04-2.96, 2.82-2.76 και 2.44-2.38 ppm. Τα δέκα αρωματικά πρωτόνια εμφανίζονται με τη μορφή δύο πολλαπλών κορυφών σε δ 8.07-8.04 ppm (2 πρωτόνια) και δ 7.57-7.42 ppm (8 πρωτόνια). Οι δύο μεθοξυ ομάδες εμφανίζονται σε δ 3.57 και 3.17 ppm.



Σχήμα 104 : Η δομή της τρικυκλικής ένωσης 216α

Στο φάσμα ¹³C-NMR της ένωσης **216α** (Σχήμα 104) οι άνθρακες των δύο μεθοξυ ομάδων παρατηρούνται στα δ 51.5 και 50.6 ppm, ενώ ο άνθρακας C3 που φέρει αυτές τις δύο μεθοξυ ομάδες δίνει κορυφή σε δ 100.1 ppm. Οι άνθρακες των δύο καρβονυλίων C2 και C13 εμφανίζονται σε δ 200.0 και 190.1 ppm. Οι αρωματικοί και ολεφινικοί άνθρακες εντοπίζονται στη περιοχή δ 153.7-123.5 ppm. Οι τέσσερις κορυφές των αλειφατικών ανθράκων δίνουν κορυφές στα δ 57.7, 38.3, 31.3 και 30.5 ppm.

2.2.4.1 Οι αντιδράσεις Diels-Alder της MOB 203 με ακετυλένια 208 με θέρμανση στους 200 °C

Η απομόνωση των δικυκλο[2.2.2]οκταδιενονών **217** πραγματοποιήθηκε μέσω της αλληλουχίας retro Diels-Alder/Diels-Alder, προκειμένου να παραχθεί *in situ* η MOB **203** από το διμερές **204**. Η διαδικασία λαμβάνει χώρα με θέρμανση στους 200 °C σε διαλύτη *ο*-ξυλόλιο, παρουσία περίσσειας ακετυλενικού διενόφιλου **208**, για χρονικό διάστημα 17–18 ωρών (Σχήμα 105). Τα αποτελέσματα της αντίδρασης συνοψίζονται στον Πίνακα 18.



Σχήμα 105 : Η παρασκευή των δικυκλο[2.2.2]οκταδιενονών 217

| | | Υποκατο | αστάτες | | | |
|-----|--------------|---------|--------------------|------------------------|------------------|--------------------------|
| α/α | Αλκίνιο | Х | Y | Χρόνος(h) ^β | Προϊόν | Απόδοση (%) ^γ |
| 1 | 208 a | Ph | Н | 17 | 217 a | 66% |
| 2 | 2085 | o-ClPh | CO ₂ Me | 18 | 217 ξ/ ξ΄ | 45% (59 : 41) |

Πίνακας 18: Αντίδρασεις^α του διμερούς 204 με ακετυλένια 208 στους 200°C

^α Όλες οι αντιδράσεις πραγματοποιήθηκαν με βρασμό αιωρήματος του διμερούς **204** (0.57-0.72 mmol) και περίσσειας ακετυλενίου **208** (2.68-6.37 mmol), σε διαλύτη ξυλόλιο (3 mL) και κλειστό δοκιμαστικό σωλήνα. ^β Χρόνος που απαιτείται για την πλήρη αντίδραση του διμερούς. ^γΑπόδοση του προϊόντος έπειτα από χρωματογραφία στήλης.

Η αντίδραση του διμερούς **204** με μονο- και διϋποκατεστημένα αλκίνια **208** στους 200 °C, μέσω της αλληλουχίας retro Diels–Alder/Diels–Alder, οδήγησε στον σχηματισμό των δικυκλο[2.2.2]οκταδιενονών **217**. Όπως παρουσιάζεται στον Πίνακα 18, η αντίδραση του διμερούς **204** με το φαινυλακετυλένιο **208α** οδήγησε στην απομόνωση του προϊόντος **217α**, το οποίο ταυτοποιήθηκε ως το *ορθο*-ισομερές, με απόδοση 66%.

Ιδιαίτερο ενδιαφέρον παρουσιάζει η αντίδραση του διμερούς **204** με τον *ο*-χλωροφαινυλοπροπιολικό μεθυλεστέρα **208ξ**, η οποία έδωσε μίγμα του *ορθο* και μετα-ισομερούς **217ξ/ξ**΄ με απόδοση 45%, σε αναλογία 59:41. Η ταυτόχρονη εμφάνιση του *ορθο*- και του μεταισομερούς υποδηλώνει μείωση του τοποχημικού ελέγχου της αντίδρασης μ' αυτού του είδους τα ακετυλένια. Το φαινόμενο αυτό εναρμονίζεται με την τάση που έχει ήδη παρατηρηθεί στις παρόμοιες περιπτώσεις των διμερών **206α** και **206β**, στις οποίες η τοποθέτηση ενός υποκαταστάτη σε *ορθο*-θέση στο φαινυλικό δακτύλιο ενός φαινυλοπροπιολικού μεθυλεστέρα, οδηγεί σε απώλεια της εκλεκτικότητας της αντίδρασης Diels-Alder και την εμφάνιση μίγματος ισομερών.

Αξιοσημείωτο είναι ότι το διμερές **204** αποδιμερίζεται μόνο σε θερμοκρασίες \geq 200 °C. Η συμπεριφορά αυτή αποδίδεται στην απουσία ενός π-υποκαταστάτη στη θέση C1, η οποία δεν επιτρέπει το «σπάσιμο» των δεσμών γύρω από το συγκεκριμένο άτομο άνθρακα σε χαμηλότερες θερμοκρασίες. Θεωρητικοί υπολογισμοί δείχνουν ότι η κυκλοπροσθήκη είναι σύγχρονη, με ταχύτερο σχηματισμό του δεσμού C4–B σε σχέση με τον C1–A⁴⁸. Συνεπώς, η παρουσία π-υποκαταστάτη στο Δίμερή **206α-**γ, κάτι που δεν ισχύει στη περίπτωση του διμερούς **204** (Σχήμα 106).



Σχήμα 106

Η επιβεβαίωση της δομής των κυκλοπροϊόντων **217***a* και **217***ξ*/ζ΄ γίνεται με την βοήθεια της φασματοσκοπίας NMR. Στο ¹H-NMR της ένωσης **217***a* (Σχήμα 107), τα έξι πρωτόνια που αντιστοιχούν στις δύο μεθοξυ ομάδες της ένωσης εμφανίζονται σε δ 3.42 και 3.38 ppm. Τα σήματα από τα τρία ολεφινικά πρωτόνια της πλευρικής αλυσίδας εντοπίζονται σαν μια πολλαπλή κορυφή σε δ 5.04-4.97 ppm (2 πρωτόνια) και μια πολλαπλή κορυφή σε δ 5.71-5.54 ppm (1 πρωτόνιο). Παράλληλα, τα δύο ολεφινικά πρωτόνια Η5 και H6 του εξαμελούς δακτυλίου εμφανίζονται ως μια διπλή κορυφή σε δ 6.31 ppm με σταθερά σύξευξης J = 6.5 Hz και σαν μια πολλαπλή διπλής κορυφή σε δ 6.40 ppm με σταθερά σύξευξης J = 7.3 και 1.8 Hz. Τα δύο αλειφατικά πρωτόνια της αλλυλικής πλευρικής αλυσίδας εμφανίζονται ως δίο διπλές κορυφή σε δ 6.40 ppm με σταθερές σύζευξης J = 7.3 και 1.8 Hz. Τα δύο αλειφατικά πρωτόνια της αλλυλικής πλευρικής αλυσίδας εμφανίζονται ως δίο διπλές κορυφή σε δ 6.40 ppm με σταθερές σύζευξης J = 7.3 και 1.8 Hz. Τα δύο αλειφατικά πρωτόνια της αλλυλικής πλευρικής αλυσίδας εμφανίζονται ως δίο διπλές κορυφή σε δ 4.40 ppm με σταθερές σύζευξης J = 14.8 και 6.5 Hz και J = 14.8 και 7.5 Hz αντίστοιχα, ενώ το πρωτόνιο H4 που βρίσκεται στη βάση της γέφυρα εμφανίζονται με τη μορφή δύο πολλαπλών κορυφών σε δ 7.32-7.27 ppm (3 πρωτόνια) και δ 7.10-7.06 ppm (2 πρωτόνια).



Σχήμα 107: Η δομή της ένωσης 217α

Στο φάσμα ¹³C-NMR της ένωσης **217α** (Σχήμα 107) οι άνθρακες των δύο μεθοξυ ομάδων παρατηρούνται στα δ 50.3 και 50.1 ppm, ενώ ο άνθρακας C3 που φέρει αυτές τις δύο μεθοξυ ομάδες δίνει κορυφή σε δ 91.6 ppm. Ο καρβονυλικός άνθρακας C2 του εξαμελούς δακτυλίου εμφανίζεται σε δ 196.1 ppm. Οι τέσσερις κορυφές των αλειφατικών ανθράκων δίνουν κορυφές στα δ 60.9, 43.3 και 32.3 ppm. Οι αρωματικοί και ολεφινικοί άνθρακες εντοπίζονται στη περιοχή δ 145.8-118.2 ppm. Τέλος, από το φάσμα DEPT-135 προκύπτει ότι οι κορυφές στα δ 32.9 και 118.2 ppm αντιστοιχούν στους άνθρακες C9 και C11 αντίστοιχα, καθώς και οι δύο εμφανίζονται ως αρνητικές, επιβεβαιώνοντας τη μεθυλενική φύση τους.

3. ΠΕΙΡΑΜΑΤΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

3.1 Συσκευές-Όργανα

Τα φάσματα πυρηνικού μαγνητικού συντονισμού λήφθηκαν με φασματόμετρο Bruker AMX 250 και Bruker AMX 500. Στα φάσματα ¹Η και ¹³C, οι τιμές της χημικής μετατόπισης δίνονται σε ppm. Τα ¹Η NMR φάσματα παρουσιάζονται ως εξής: χημική μετατόπιση σε μέρη ανά εκατομμύριο σε σχέση με το τετραμεθυλοσιλάνιο (πολλαπλότητα, σταθερά σύζευξης, ολοκλήρωση). Οι συντομεύσεις χρησιμοποιούνται ως εξής: s απλή κορυφή, d διπλή κορυφή, d διπλή διπλής διπλή και m πολλαπλή κορυφή.

Τα φάσματα μαζών HRMS πάρθηκαν με φασματογράφο Thermo LTQ Orbitrap XL.

Η πρόοδος των αντιδράσεων ελέγχθηκε μέσω χρωματογραφίας λεπτής στοιβάδας (TLC glass plates). Οι κηλίδες εμφανίστηκαν με τη χρήση λάμπας UV ακτινοβολίας (365 nm) και διαλύματος υπερμαγγανικού καλίου. Ο διαχωρισμός των προϊόντων πραγματοποιήθηκε μέσω χρωματογραφία στήλης [προσροφητικό υλικό Merck Silica Gel 60].

Οι διαλύτες είναι εμπορικά διαθέσιμοι, ενώ ο καθαρισμός και η ξήρανσή τους πραγματοποιήθηκε με βάση τη βιβλιογραφία⁸¹. Τα χημικά αντιδραστήρια όταν είναι εμπορικά διαθέσιμα χρησιμοποιήθηκαν ως έχουν.

3.2 Παρασκευή των πρώτων υλών

3.2.1 Παρασκευή του διακετοξυϊωδοβενζολίου 178⁶³



Διάλυμα υπεροξειδίου του υδρογόνου (30%) (70 mL) και οξικού ανυδρίτη (300 mL) αναδεύεται ήπια για 4 ώρες σε θερμοκρασία 43-44 °C. Ιωδοβενζόλιο προστίθεται (50 g, 0.24 mol) και το προκύπτον διάλυμα αφήνεται σε ηρεμία όλο το βράδυ. Οι λευκοί κρύσταλλοι που καταβυθίζονται, διηθούνται. Το διήθημα αραιώνεται με νερό (έως 1 L) και το λευκό ίζημα που καταβυθίζεται,

διηθείται. Τα στερεά ξηραίνονται παρουσία KOH και CaCl₂ σε ξηραντήρα κενού και ταυτοποιούνται ως διακετοξυιωδοβενζόλιο **178**⁶³.

3.2.2 Παρασκευή του καρβομεθοξυμεθυλενοτριφαινυλοφωσφορανίου 182 67



Ένα διάλυμα τριφαινυλοφωσφίνης (26.35 g, 100.57 mmol) και χλωροξικού μεθυλεστέρα (31.22 g, 287.74 mmol) σε τολουόλιο (100 mL) βράζεται για 18 h. Το φωσφονιακό άλας **181** που σχηματίζεται διηθείται.

Το φωσφονιακό άλας (34.35 g, 0.093 mol) διαλύεται σε νερό (500 mL) και προστίθεται σ' αυτό υδατικό διάλυμα NaOH 2N (100mL). Το στερεό που καταβυθίζεται, διηθείται και ξηραίνεται στον ηθμό. Ανακρυστάλλωση από μίγμα (1:1) οξικού αιθυλεστέρα και εξανίου. Το άσπρο

κρυσταλλικό στερεό ταυτοποιείται ως το καρβομεθοξυμεθυλενοτριφαινυλοφωσφοράνιο 182 (21.78 g, 70% απόδοση)⁶⁷.

3.2.3 Παρασκευή του μηλονικού μονομεθυλεστέρα 184⁶⁸

Ένα διάλυμα μηλονικού διμεθυλεστέρα **183** (158.30 g, 1.2 mol) σε ακετονιτρίλιο (10mL) αναδεύεται για 1 min, προτού ψυχθεί στους 0 °C. Προστίθεται H₂O (100 mL) και το διάλυμα αφήνεται υπό ανάδευση για 30 min. Ακολουθεί στάγδην προσθήκη ενός υδατικού διαλύματος KOH 5M. Μετά την ολοκλήρωση της προσθήκης, το ψυχόμενο διάλυμα αφήνεται υπό ανάδευση για 1h και οξινίζεται προσεκτικά με 100 mL υδατικού διαλύματος HCl 12 M. Στη συνέχεια, πραγματοποιείται ο κορεσμός του με NaCl και η εκχύλισή του με EtOAc (5 x 150 mL). Η οργανική φάση συλλέγεται, πλένεται με 500 mL κορεσμένου διαλύματος NaCl και ξηραίνεται με MgSO₄. Ο διαλύτης απομακρύνεται στον περιστροφικό εξατμιστή ⁶⁸. Το άχρωμο λάδι ταυτοποιείται ως ο μηλονικός μονομεθυλεστέρας **184** (100.1 g, 71% απόδοση).



3.2.4 Παρασκευή της ο-μεθοξυβενζαλδεΰδης 188v⁶⁹

Σαλικυλική αλδεΰδη **185** (23.32g, 0.22mol) προστίθεται σ' ένα υδατικό διάλυμα 30% NaOH (20mL) με ανάδευση. Στη συνέχεια προστίθεται H₂O (150 mL) και το διάλυμα θερμαίνεται μέχρι βρασμού. Ακολουθεί στάγδην προσθήκη θειϊκού διμεθυλίου **186** (25.2g, , 0.20 mol) και βρασμός του διαλύματος για 8h. Μετά την ολοκλήρωση της αντίδρασης, η οργανική φάση πλένεται διαδοχικά με 5% NaOH (2 x 150 mL) και H₂O και στη συνέχεια ξηραίνεται με MgSO₄ ⁶⁹. Το άχρωμο λάδι ταυτοποιείται ως η *ο*-μεθοξυβενζαλδεΰδη **188v** (12.0 g, 40% απόδοση).



¹**H-NMR (250MHz, CDCl₃) :** δ = 7.72 - 7.68 (m, 1H), 7.46 - 7.39 (m, 1H), 6.92 - 6.85 (m, 2H), 3.78 (s, 3H).

¹³**C-NMR(62.5MHz, CDCl₃):** δ = 189.5 (+), 161.7 (+), 135.9 (+), 128.1 (+), 124.7 (+), 120.5 (+), 111.7 (+), 55.5 (+).

3.2.5.1 Παρασκευή του π-χλωροφαινυλοπροπιολικού μεθυλεστέρα 208λ 70-73

Ο π-γλωροφαινυλοπροπιολικός μεθυλεστέρας 208λ (12,1 g, 82% απόδοση) παρασκευάστηκε, χρησιμοποιώντας ένα μίγμα π-χλωροβενζαλδεΰδης 188λ (17.2 g, 0.12 mol), μηλονικού μονομεθυλεστέρα 184 (20.8 - 28.4 g, 0.18 - 0.24 mol), πυριδίνης (40 mL) και πιπεριδίνης (1 mL). Το μίγμα της αντίδρασης βράζεται για 3h και στη συνέχεια αποχύνεται σ' ένα μίγμα πάγου (150 mL) και π.HCl (50 mL). Το στερεό που καταβυθίζεται διηθείται και ανακρυσταλλώνεται από EtOH ⁷⁰. Ο προκύπτον π-χλωροκινναμωμικός μεθυλεστέρας 189λ (21.2 g, 0.11 mol) διαλύεται σε CH_2Cl_2 (50 mL) και το διάλυμα ψύχεται σε παγόλουτρο. Σ' αυτό το διάλυμα προστίθεται στάγδην διάλυμα βρωμίου (19.2 g, 0.12 mol) σε CH_2Cl_2 (20 mL)⁷¹. Η διβρωμιωμένη ένωση 190λ που σχηματίστηκε (38.9 g, 0.11 mol) προστίθεται σ' ένα διάλυμα KOH (32.6 g, 0.58 mol) σε EtOH (160 mL). Το διάλυμα βράζεται για 6.5 h και αφήνεται να ψυχθεί σε θερμοκρασία δωματίου. Τα άλατα που δημιουργήθηκαν διηθούνται. Στο διήθημα προστίθεται HCl μέχρι pH = 7 και τα άλατα που καταβυθίστηκαν διηθούνται. Ο διαλύτης του διηθήματος απομακρύνεται στο περιστροφικό εξατμιστή και στο υπόλειμμα μαζί με τα άλατα προστίθεται H₂O (140 mL) και πάγος (110 mL). Το μίγμα ψύχεται στους 0 °C και αφήνεται υπό ανάδευση για 30 min. Στη συνέχεια οξινίζεται με 20% H_2SO_4 μέχρι pH = 1. Οι κρύσταλλοι που σγηματίζονται διηθούνται και πλένονται με 2% H₂SO₄⁷². Το π-γλωροφαινυλοπροπιολικό οξύ **191λ** (14.8 g, 0.082 mol) που προκύπτει προστίθεται σ' ένα διάλυμα KOH (5.4 g, 0.097 mol) σε MeOH (120 mL) και στη συνέχεια κατεργάζεται με θεϊικό διμεθύλιο (18.0 g, 0.14 mol). Το διάλυμα αναδεύεται για 62 h. Ο διαλύτης απομακρύνεται στο περιστροφικό εξατμιστή και το υπόλειμμα διαλύεται σε CH_2Cl_2 (100 mL) και H_2O (100 mL). Η οργανική στοιβάδα αναδεύεται με πυριδίνη (4 mL) για 1h. Ακολουθεί πλύση με H₂O (150 mL), 5% NaHCO₃ (2 x 100 mL) και H2O (100 mL). Η οργανική φάση συλλέγεται, ξηραίνεται με MgSO4 και ο διαλύτης απομακρύνεται στο περιστροφικό εξατμιστή. Το υπόλλειμα ανακρυσταλλώνεται από n-Hexanes (30mL)⁷³. Ο π-γλωροφαινυλοπροπιολικός μεθυλεστέρας 208λ απομονώνεται ως ένα κίτρινο κρυσταλλικό στερεό (12,1g, 82% απόδοση).



¹H-NMR (250MHz, CDCl₃) : δ = 7.52 και 7.37 (AA'BB' system, 4H), 3.85 (s, 3H).

¹³**C-NMR(62.5MHz, CDCl₃):** *δ* = 154.2, 137.1, 134.2 (+), 129.1 (+), 118.0, 85.1, 81.2, 52.8 (+).

3.2.5.2 Παρασκευή του *ο*-μεθυλοφαινυλοπροπιολικού μεθυλεστέρα 208μ⁷⁰⁻⁷³

Ο ο-μεθυλοφαινυλοπροπιολικός μεθυλεστέρας 208μ (5.8g, 46% απόδοση) παρασκευάστηκε χρησιμοποιώντας ένα μίγμα ο-μεθυλοβενζαλδεΰδης 188μ (10.0 g, 0.083 mol), μηλονικού μονομεθυλεστέρα 184 (20.8 g, 0.18 mol), πυριδίνης (30 mL) και πιπεριδίνης (1 mL). Το μίγμα της αντίδρασης βράζεται για 5h και στη συνέχεια αποχύνεται σ' ένα μίγμα πάγου (150 mL) και π.HCl (50 mL). Ακολουθεί εκχύλιση με CH₂Cl₂ (2 x 100 mL). Η οργανική φάση συλλέγεται και ξηραίνεται με MgSO₄. Ο διαλύτης απομακρύνεται στο περιστροφικό εξατμιστή⁷⁰. Ο προκύπτον ο-μεθυλοκινναμωμικός μεθυλεστέρας 189μ (12.3 g, 0.070 mol) διαλύεται σε CH₂Cl₂ (50 mL) και το διάλυμα ψύχεται σε παγόλουτρο. Σ' αυτό το διάλυμα προστίθεται στάγδην διάλυμα βρωμίου (14.4 g, 0.090 mol) σε CH_2Cl_2 (20 mL)⁷¹. Η διβρωμιωμένη ένωση 190μ που σχηματίστηκε (23.5 g, 0.070 mol) προστίθεται σ' ένα διάλυμα KOH (19.0 g, 0.34 mol) σε EtOH (120 mL). Το διάλυμα βράζεται για 6 h και αφήνεται να ψυχθεί σε θερμοκρασία δωματίου. Τα άλατα που δημιουργήθηκαν διηθούνται. Στο διήθημα προστίθεται HCl μέχρι pH = 7 και τα άλατα που καταβυθίστηκαν διηθούνται. Ο διαλύτης του διηθήματος απομακρύνεται στο περιστροφικό εξατμιστή και στο υπόλειμμα μαζί με τα άλατα προστίθεται H₂O (150 mL) και πάγος (130 mL). Το μίγμα ψύγεται στους 0 °C και αφήνεται υπό ανάδευση για 30 min. Στη συνέχεια οξινίζεται με 20% H_2SO_4 μέχρι pH = 1. Οι κρύσταλλοι που σχηματίζονται διηθούνται και πλένονται με 2% $H_2SO_4^{72}$. Το *o*-μεθυλοφαινυλοπροπιολικό οξύ **191**μ (11.5 g, 0.072 mol) που προκύπτει προστίθεται σ' ένα διάλυμα KOH (3.6 g, 0.064 mol) σε MeOH (130 mL) και στη συνέχεια κατεργάζεται με θεϊικό διμεθύλιο (11.57 g, 0.092 mol). Το διάλυμα αναδεύεται για 48 h. Ο διαλύτης απομακρύνεται στο περιστροφικό εξατμιστή και το υπόλειμμα διαλύεται σε CH₂Cl₂ (70 mL) και H₂O (70 mL). Η οργανική στοιβάδα αναδεύεται με πυριδίνη (2 mL) για 1h. Ακολουθεί πλύση με H₂O (150 mL), 5% NaHCO₃ (2 x 100 mL) και H₂O (100 mL). Η οργανική φάση συλλέγεται, ξηραίνεται με MgSO4 και ο διαλύτης απομακρύνεται στο περιστροφικό εξατμιστή⁷³. Ο *ο*-μεθυλοφαινυλοπροπιολικός μεθυλεστέρας **208μ** απομονώνεται ως ένα κίτρινο λάδι (5.8g, 46% απόδοση).



¹H-NMR (250MHz, CDCl₃) : $\delta = 7.44 - 7.41$ (m, 1H), 7.27 - 7.21 (m, 1H), 7.14 - 7.05 (m, 2H), 3.73 (s, 3H), 2.38 (s, 3H).

¹³C-NMR (62.5MHz, CDCl₃): $\delta = 154.3$, 142.0, 133.3 (+), 130.6 (+), 129.7(+), 125.8 (+), 119.3, 85.2, 84.2, 52.4 (+), 20.3 (+).

3.2.5.3 Παρασκευή του *ο*-μεθοξυφαινυλοπροπιολικού μεθυλεστέρα 208 70-73

Ο ο-μεθοξυφαινυλοπροπιολικός μεθυλεστέρας 208ν (4.5 g, 46% απόδοση) παρασκευάστηκε χρησιμοποιώντας ένα μίγμα ο-μεθοξυβενζαλδεΰδης 188v (16.8 g, 0.12 mol), μηλονικού μονομεθυλεστέρα 184 (28.4 g, 0.21 mol), πυριδίνης (40 mL) και πιπεριδίνης (1 mL). Το μίγμα της αντίδρασης βράζεται για 3h και στη συνέχεια αποχύνεται σ' ένα μίγμα πάγου (150 mL) και π.HCl (50 mL). Ακολουθεί εκχύλιση με CH_2Cl_2 (2 x 100 mL). Η οργανική φάση συλλέγεται και ξηραίνεται με MgSO₄. Ο διαλύτης απομακρύνεται στο περιστροφικό εξατμιστή⁷⁰. Ο προκύπτον ο-μεθοξυκινναμωμικός μεθυλεστέρας 189μ (16.0 g, 0.083 mol) διαλύεται σε CH₂Cl₂ (75 mL) και το διάλυμα ψύχεται σε παγόλουτρο. Σ' αυτό το διάλυμα προστίθεται στάγδην διάλυμα βρωμίου (18.2 g, 0.11 mol) σε CH_2Cl_2 (25 mL)⁷¹. Η διβρωμιωμένη ένωση 190ν που σχηματίστηκε (29.1 g, 0.083 mol) προστίθεται σ' ένα διάλυμα KOH (24.4 g, 0.44 mol) σε EtOH (120 mL). Το διάλυμα βράζεται για 15 h και αφήνεται να ψυχθεί σε θερμοκρασία δωματίου. Τα άλατα που δημιουργήθηκαν διηθούνται. Στο διήθημα προστίθεται HCl μέχρι pH = 7 και τα άλατα που καταβυθίστηκαν διηθούνται. Ο διαλύτης του διηθήματος απομακρύνεται στο περιστροφικό εξατμιστή και στο υπόλειμμα μαζί με τα άλατα προστίθεται H₂O (150 mL) και πάγος (130 mL). Το μίγμα ψύγεται στους 0 °C και αφήνεται υπό ανάδευση για 30 min. Στη συνέχεια οξινίζεται με 20% H_2SO_4 μέχρι pH = 1. Οι κρύσταλλοι που σχηματίζονται διηθούνται και πλένονται με 2% $H_2SO_4^{72}$. Το *o*-μεθοξυφαινυλοπροπιολικό οξύ **191v** (9.0 g, 0.051 mol) που προκύπτει προστίθεται σ' ένα διάλυμα KOH (2.5 g, 0.045 mol) σε MeOH (130 mL) και στη συνέχεια κατεργάζεται με θεϊικό διμεθύλιο (8.5 g, 0.067 mol). Το διάλυμα αναδεύεται για 30 h. Ο διαλύτης απομακρύνεται στο περιστροφικό εξατμιστή και το υπόλειμμα διαλύεται σε CH₂Cl₂ (70 mL) και H₂O (70 mL). Η οργανική στοιβάδα αναδεύεται με πυριδίνη (2 mL) για 1h. Ακολουθεί πλύση με H₂O (100 mL), 5% NaHCO₃ (2 x 100 mL) και H₂O (100 mL). Η οργανική φάση συλλέγεται, ξηραίνεται με MgSO4 και ο διαλύτης απομακρύνεται στο περιστροφικό εξατμιστή⁷³. Ο *ο*-μεθοξυφαινυλοπροπιολικός μεθυλεστέρας **208ν** απομονώνεται ως ένα κίτρινο λάδι (4.5 g, 46% απόδοση).



¹**H-NMR (250MHz, CDCl₃) :** $\delta = 7.49 - 7.41$ (m, 1H), 7.40 - 7.33 (m, 1H), 6.93 - 6.86 (m, 2H), 3.84 (s, 3H), 3.80 (s, 3H).

¹³C-NMR (62.5MHz, CDCl₃): δ = 161.6, 154.5, 134.8 (+), 132.4 (+), 120.5 (+), 110.9 (+), 108.6, 84.2, 83.6, 55.8 (+), 52.6 (+).

3.2.5.4 Παρασκευή του *ο*-χλωροφαινυλοπροπιολικού μεθυλεστέρα 208ξ ⁷⁰⁻⁷³

Ο ο-χλωροφαινυλοπροπιολικός μεθυλεστέρας 208ξ (7.5 g, 48% απόδοση) παρασκευάστηκε χρησιμοποιώντας ένα μίγμα ο-χλωροβενζαλδεΰδης 188ξ (16.8 g, 0.12 mol), μηλονικού μονομεθυλεστέρα 184 (28.4 g, 0.24 mol), πυριδίνης (40 mL) και πιπεριδίνης (1 mL). Το μίγμα της αντίδρασης βράζεται για 3h και στη συνέχεια αποχύνεται σ' ένα μίγμα πάγου (150 mL) και π.HCl (50 mL). Ακολουθεί εκχύλιση με CH_2Cl_2 (2 x 100 mL). Η οργανική φάση συλλέγεται και ξηραίνεται με MgSO4⁷⁰. Ο διαλύτης απομακρύνεται στο περιστροφικό εξατμιστή. Ο προκύπτον ο-γλωροκινναμωμικός μεθυλεστέρας 189ξ (16.0 g, 0.083 mol) διαλύεται σε CH₂Cl₂ (30 mL) και το διάλυμα ψύχεται σε παγόλουτρο. Σ' αυτό το διάλυμα προστίθεται στάγδην διάλυμα βρωμίου (13.9 g, 0.086 mol) σε CH_2Cl_2 (20 mL)⁷¹. Η διβρωμιωμένη ένωση **190ξ** που σχηματίστηκε (29.4 g, 0.083 mol) προστίθεται σ' ένα διάλυμα KOH (22.1 g, 0.39 mol) σε EtOH (100 mL). Το διάλυμα βράζεται για 6 h και αφήνεται να ψυχθεί σε θερμοκρασία δωματίου. Τα άλατα που δημιουργήθηκαν διηθούνται. Στο διήθημα προστίθεται HCl μέχρι pH = 7 και τα άλατα που καταβυθίστηκαν διηθούνται. Ο διαλύτης του διηθήματος απομακρύνεται στο περιστροφικό εξατμιστή και στο υπόλειμμα μαζί με τα άλατα προστίθεται H₂O (130 mL) και πάγος (120 mL). Το μίγμα ψύγεται στους 0 °C και αφήνεται υπό ανάδευση για 30 min. Στη συνέχεια οξινίζεται με 20% H_2SO_4 μέχρι pH = 1. Οι κρύσταλλοι που σχηματίζονται διηθούνται και πλένονται με 2% $H_2SO_4^{72}$. Το *ο*-χλωρο φαινυλοπροπιολικό οξύ **191**ξ (14.6 g, 0.081 mol) που προκύπτει προστίθεται σ' ένα διάλυμα KOH (5.0 g, 0.089 mol) σε MeOH (180 mL) και στη συνέχεια κατεργάζεται με θεϊικό διμεθύλιο (16.4 g, 0.13 mol). Το διάλυμα αναδεύεται για 65 h. Ο διαλύτης απομακρύνεται στο περιστροφικό εξατμιστή και το υπόλειμμα διαλύεται σε CH₂Cl₂ (100 mL) και H₂O (100 mL). Η οργανική στοιβάδα αναδεύεται με πυριδίνη (4 mL) για 1h. Ακολουθεί πλύση με H₂O (100 mL), 5% NaHCO₃ (2 x 100 mL) και H₂O (100 mL). Η οργανική φάση συλλέγεται, ξηραίνεται με MgSO4 και ο διαλύτης απομακρύνεται στο περιστροφικό εξατμιστή⁷³. Ο *ο*-χλωροφαινυλοπροπιολικός μεθυλεστέρας **208**ξ απομονώνεται ως ένα κίτρινο λάδι (7.5 g, 48% απόδοση).



¹**H-NMR (250MHz, CDCl₃) :** $\delta = 7.58 - 7.55$ (m, 1H), 7.43 - 7.33 (m, 2H), 7.32 - 7.22 (m, 1H), 3.84 (s, 3H).

¹³C-NMR (62.5MHz, CDCl₃): $\delta = 154.1, 137.2, 134.7$ (+), 131.7 (+), 129.6 (+), 126.7 (+), 119.8, 84.6, 82.6, 52.9 (+).
3.2.5.5 Παρασκευή του π-μεθοξυφαινυλοπροπιολικού μεθυλεστέρα 208
κ $^{71-74}$

Σ' ένα διάλυμα MeOH (1.28 g, 0,04 mol) και οξικού μεθυλεστέρα (32.6 g, 0.44 mol), προστίθεται μεταλλικό νάτριο (5.8 g) σε μικρά κομμάτια. Διάλυμα π-ανισαλδεΰδης 188κ (27.2 g, 0.2 mol) σε τολουόλιο (80 mL) προστίθεται στάγδην. Το προκύπτον μίγμα αναδεύεται σε υδατόλουτρο και θερμοκρασία δωματίου για 22 h. Το μίγμα κατεργάζεται με μεθανόλη (50 mL) και πυκνό θεϊικό οξύ (10 mL) και βράζεται για 1h. Η μεγαλύτερη ποσότητα του διαλύτη απομακρύνεται με θέρμανση και το μίγμα της αντίδρασης αραιώνεται με H2O (250 mL). Η υδατική φάση εκγυλίζεται με τολουόλιο (100 mL) και οι ενωμένες οργανικές στοιβάδες ξηραίνονται με MgSO4. Ο διαλύτης απομακρύνεται στο περιστροφικό εξατμιστή και το υπόλειμμα ανακρυσταλλώνεται από MeOH (80 mL)⁷⁴. Ποσότητα του προκύπτον πμεθοξυκινναμωμικού μεθυλεστέρα 189κ (18.6 g, 0.097 mol) διαλύεται σε CH2Cl2 (30 mL) και το διάλυμα ψύχεται σε παγόλουτρο. Σ' αυτό το διάλυμα προστίθεται στάγδην διάλυμα βρωμίου (15.5 g, 0.097 mol) σε CH₂Cl₂ (20 mL)⁷¹. Η διβρωμιωμένη ένωση **190κ** που σχηματίστηκε (34.1 g, 0.097 mol) προστίθεται σ' ένα διάλυμα KOH (24.41 g, 0.44 mol) σε EtOH (200 mL). Το διάλυμα βράζεται για 6 h και αφήνεται να ψυχθεί σε θερμοκρασία δωματίου. Τα άλατα που δημιουργήθηκαν διηθούνται. Στο διήθημα προστίθεται HCl μέχρι pH = 7 και τα άλατα που καταβυθίστηκαν διηθούνται. Ο διαλύτης του διηθήματος απομακρύνεται στο περιστροφικό εξατμιστή και στο υπόλειμμα μαζί με τα άλατα προστίθεται H₂O (150 mL) και πάγος (130 mL). Το μίγμα ψύχεται στους 0 °C και αφήνεται υπό ανάδευση για 30 min. Στη συνέχεια οξινίζεται με 20% H₂SO₄ μέχρι pH = 1. Οι κρύσταλλοι που σχηματίζονται διηθούνται και πλένονται με 2% H₂SO₄⁷². Το π-μεθοξυφαινυλοπροπιολικό οξύ **191κ** (13.4 g, 0.076 mol) που προκύπτει προστίθεται σ' ένα διάλυμα KOH (3.76 g, 0.067 mol) σε MeOH (135 mL) και στη συνέχεια κατεργάζεται με θεϊικό διμεθύλιο (12.2 g, 0.097 mol). Το διάλυμα αναδεύεται για 60 h. O διαλύτης απομακρύνεται στο περιστροφικό εξατμιστή και το υπόλειμμα διαλύεται σε CH₂Cl₂ (70 mL) και H₂O (70 mL). Η οργανική στοιβάδα αναδεύεται με πυριδίνη (3 mL) για 1h. Ακολουθεί πλύση με H₂O (100 mL), 5% NaHCO₃ (2 x 100 mL) και H₂O (100 mL). Η οργανική φάση συλλέγεται, ξηραίνεται με MgSO4 και ο διαλύτης απομακρύνεται στο περιστροφικό εξατμιστή⁷³. Ο π-μεθοξυφαινυλοπροπιολικός μεθυλεστέρας 208κ απομονώνεται ως ένα κίτρινο λάδι (8.75 g, 61% απόδοση).



¹H-NMR (250MHz, CDCl₃) : $\delta = 7.47 \text{ kat } 6.83 \text{ (AA'BB' system, 4H), } 3.77 \text{ (s, 3H), } 3.76 \text{ (s, 3H).}$

¹³C-NMR (62.5MHz, CDCl₃): δ = 161.6, 140.1, 134.8, 130.1, 114.3, 87.2, 79.8, 55.3, 52.5.

3.2.5.6 Παρασκευή του φαινυλοπροπιολικού μεθυλεστέρα 2080⁷³

To εμπορικά διαθέσιμο φαινυλοπροπιολικό οξύ **1910** (4.92 g, 0.033 mol) προστίθεται σ' ένα διάλυμα KOH (1.35 g, 0.024 mol) σε MeOH (50 mL) και στη συνέχεια κατεργάζεται με θεϊικό διμεθύλιο (4.60 g, 0.037 mol). Το διάλυμα αναδεύεται για 16 h. Ο διαλύτης απομακρύνεται στο περιστροφικό εξατμιστή και το υπόλειμμα διαλύεται σε CH₂Cl₂ (50 mL) και H₂O (50 mL). Η οργανική στοιβάδα αναδεύεται με πυριδίνη (2 mL) για 1h. Ακολουθεί πλύση με H₂O , 5% NaHCO₃ και H₂O . Η οργανική φάση συλλέγεται, ξηραίνεται με MgSO4 και ο διαλύτης απομακρύνεται στο περιστροφικό εξατμιστή⁷³. Ο φαινυλοπροπιολικός μεθυλεστέρας **2080** απομονώνεται ως ένα κίτρινο λάδι (2.8 g, 53% απόδοση).



¹H-NMR (250MHz, CDCl₃) : δ = 7.56 - 7.52 (m, 2H), 7.45 - 7.30 (m, 3H), 3.80 (s, 3H).

¹³C-NMR (62.5MHz, CDCl₃): $\delta = 154.3$, 132.9 (+), 130.7(+), 128.6 (+), 119.5, 86.4, 80.4, 52.7 (+).

3.2.6 Παρασκευή των φαινυλακετυλενίων 208γ-στ

3.2.6.1 Παρασκευή του π-μεθοξυφαινυλακετυλενίου 208
γ $^{70, 71, 76}$

Ένα μίγμα π-μεθοξυβενζλαδεΰδης 188κ (16.32g, 0.12 mol) και μαλονικού οξέος (25.0 g, 0.24 mol), πυριδίνης (40 mL) και πιπεριδίνης (1mL), βράζεται για 4h. Πάγος (150 mL) προστίθεται στο μίγμα της αντίδρασης και το μίγμα οξινίζεται με π.HCl (50 mL). Το στερεό που καταβυθίζεται διηθείται και ανακρυσταλλώνεται από EtOH⁷⁰. Το προκύπτον πμεθυλοκινναμωμικό οξύ 193α (16.4 g, 0.092 mol) διαλύεται σε CH₂Cl₂ (200 mL) και το διάλυμα ψύχεται σε παγόλουτρο. Σ' αυτό το διάλυμα προστίθεται στάγδην διάλυμα βρωμίου (16.5 g, 0.10 mol) σε CH₂Cl₂ (20 mL)⁷¹. Η διβρωμιωμένη ένωση **194α** που σχηματίστηκε (25.4 g, 0.076 mol) διαλύεται σε 10% υδατικό διάλυμα Na₂CO₃ (300 mL). Το μίγμα βράζεται 4h. Ακολουθεί εκχύλιση με διαιθυλαιθέρα (3 x 100 mL) και ξήρανση με MgSO4. Ο διαλύτης απομακρύνεται στο περιστροφικό εξατμιστή και το υπόλειμμα διαλύεται σε THF (120 mL). Στη συνέχεια προστίθεται τερτ-βουτοξείδιο του καλίου (12.0 g, 0.11 mol) και το προκύπτον μίγμα βράζεται για 48h. Το μίγμα της αντίδρασης προστίθεται σε νερό (300 mL), η υδατική στοιβάδα εκχυλίζεται με CH_2Cl_2 (3 x 100 mL)⁷⁶. Οι ενωμένες οργανικές στοιβάδες ξηραίνονται με MgSO4 και ο διαλύτης απομακρύνεται στο περιστροφικό εξατμιστή. Το υπόλειμμα απόσταζεται σε κενό υδραντλίας (bulb to bulb, θερμοκρασία λαδιού = 130-135 °C]. Το π μεθοξυφαινυλακετυλένιο 208γ απομονώνεται ως ένα κίτρινο λάδι (2.1 g, 21% απόδοση).



¹H-NMR (250MHz, CDCl₃) : δ = 7.48 και 6.88 (AA'BB' system, 4H), 3.82 (s, 3H), 3.06 (s, 1H).

¹³C-NMR (62.5MHz, CDCl₃): δ = 160.0, 133.6 (+), 114.2, 114.0, 83.7, 75.9(+), 55.3 (+).

3.2.6.2 Παρασκευή των φαινυλακετυλενίων 208δ-στ

3.2.6.2.1 Παρασκευή του π-χλωροφαινυλακετυλενίου 208δ 77

Το π-χλωροφαινυλακετυλένιο **208δ** παρασκευάζεται, με τη προσθήκη π-χλωροβενζαλδεϋδης **188λ** (0.94 g, 6.75 mmol) σε CH₂Cl₂ (20 mL) σ' ένα ψυχόμενο διάλυμα τετραβρωμομεθανίου (4.12 g, 12.43 mmol) και τριφαινυλοφωσφίνης (6.41 g, 27.47 mmol) σε CH₂Cl₂ (30 mL). Το διάλυμα αναδεύεται για 10 h. Ο διαλύτης απομακρύνεται στο περιστροφικό εξατμιστή και το υπόλειμμα χρωματογραφείται υπό κενό [silica gel, n-Hexanes – CH₂Cl₂ (1:1)]. Σε φιάλη συνδεδεμένη με ατμόσφαιρα αζώτου, προστίθεται ένα διάλυμα της διβρωμιωμένης ένωσης **196δ** (1.90 g, 6.42 mmol) σε THF (22 mL). Το μίγμα της αντίδρασης ψύχεται σε λουτρό οξικού αιθυλεστέρα και υγρού αζώτου στους -80 °C. Ένα διάλυμα BuLi (13 mL) προστίθεται στο μίγμα της αντίδρασης σε διάστημα 30 min. Το διάλυμα αναδεύεται στους -80 °C για 1 h και έπειτα αφήνεται υπό ανάδευση για άλλες 2.5 h. Στη συνέχεια προστίθεται στο μίγμα της αντίδρασης υδατικό διάλυμα NH₄Cl (15 mL) και η υδατική στοιβάδα εκχυλίζεται με διαιθυλαιθέρα (3 x 25 mL). Οι ενωμένες οργανικές στοιβάδες πλένονται με άλμη (100 mL) και η οργανική φάση ξηραίνεται με MgSO₄. Ο διαλύτης απομακρύνεται στο περιστροφικό εξατμιστή και το υπόλειμμα χρωματογραφείται [flash silica gel, n-Hexanes]⁷⁷. Το πχλωροφαινυλακετυλένιο **208δ** (0.58g, 66% απόδοση) απομονώνεται ως λάδι.



¹H-NMR (250MHz, CDCl₃) : $\delta = 7.46 \text{ kat } 7.31 \text{ (AA'BB' system, 4H)},$ 3.15 (s, 1H).

¹³C-NMR (62.5MHz, CDCl₃): $\delta = 134.9$ (+), 133.4(+), 128.7(+), 120.6, 82.5, 78.2(+).

3.2.6.2.2 Παρασκευή του *ο*-μεθυλοφαινυλακετυλενίου 208ε⁷⁷

To *o*-μεθυλοφαινυλακετυλένιο **208**ε παρασκευάζεται με τη προσθήκη *o*-μεθοξυβενζαλδεϋδης **188v** (0.90 g, 6.62 mmol) σε CH₂Cl₂ (20 mL) σ' ένα ψυχόμενο διάλυμα τετραβρωμομεθανίου (4.12 g, 12.43 mmol) και τριφαινυλοφωσφίνης (6.41 g, 27.47 mmol) σε CH₂Cl₂ (30 mL). Το διάλυμα αναδεύεται για 22 h. Ο διαλύτης απομακρύνεται στο περιστροφικό εξατμιστή και το υπόλειμμα χρωματογραφείται υπό κενό [silica gel, n-Hexanes – CH₂Cl₂ (1:1)]. Σε φιάλη συνδεδεμένη με ατμόσφαιρα αζώτου, προστίθεται ένα διάλυμα της διβρωμιωμένης ένωσης **196ε** (1.60 g, 5.48 mmol) σε THF (17 mL). Το μίγμα της αντίδρασης ψύχεται σε λουτρό οξικού αιθυλεστέρα και υγρού αζώτου στους -80 °C. Ένα διάλυμα BuLi (11 mL) προστίθεται στο μίγμα της αντίδρασης σε διάστημα 30 min. Το διάλυμα αναδεύεται στους -80 °C για 0.5 h και έπειτα αφήνεται υπό ανάδευση για άλλες 2.5 h. Στη συνέχεια, προστίθεται στο μίγμα της αντίδρασης υδατικό διάλυμα NH₄Cl (12 mL) και η υδατική στοιβάδα εκχυλίζεται με διαιθυλαιθέρα (3 x 25 mL). Οι ενωμένες οργανικές στοιβάδες πλένονται με άλμη (75 mL) και η οργανική φάση ξηραίνεται με MgSO₄. Ο διαλύτης απομακρύνεται στο περιστροφικό εξατμιστή και το υπόλειμμα χρωματογραφείται [flash silica gel, n-Hexanes : CH₂Cl₂ (1:1)] ⁷⁷. Το *ο*-μεθοξυφαινυλακετυλένιο **208ε** (0.52g, 72% απόδοση) απομονώνεται ως λάδι.



¹H-NMR (250MHz, CDCl₃) : δ = 7.52 - 7.48 (m, 1H), 7.38 - 7.31 (m, 1H), 6.97 - 6.90 (m, 2H), 3.92 (s, 3H), 3.35 (s, 1H).

¹³C-NMR (62.5MHz, CDCl₃): δ = 160.6, 134.2 (+), 130.3(+), 120.5(+), 111.2, 110.6(+), 81.2(+), 80.1, 55.8(+).

3.2.6.2.3 Παρασκευή του *ο*-χλωροφαινυλακετυλενίου 208στ⁷⁷

To *α*-χλωροφαινυλακετυλένιο **208στ** παρασκευάζεται με τη προσθήκη *α*-χλωροβενζαλδεϋδης **188ξ** (0.94 g, 6.75 mmol) σε CH₂Cl₂ (20 mL) σ' ένα ψυχόμενο διάλυμα τετραβρωμομεθανίου (4.12 g, 12.43 mmol) και τριφαινυλοφωσφίνης (6.41 g, 27.47 mmol) σε CH₂Cl₂ (30 mL). Το διάλυμα αναδεύεται για 5 h. Ο διαλύτης απομακρύνεται στο περιστροφικό εξατμιστή και το υπόλειμμα χρωματογραφείται υπό κενό [silica gel, n-Hexanes – CH₂Cl₂ (1:1)]. Σε φιάλη συνδεδεμένη με ατμόσφαιρα αζώτου, προστίθεται ένα διάλυμα της διβρωμιωμένης ένωσης **196στ** (1.80 g, 6.08 mmol) σε THF (20 mL). Το μίγμα της αντίδρασης ψύχεται σε λουτρό οξικού αιθυλεστέρα και υγρού αζώτου στους -80 °C. Ένα διάλυμα BuLi (12 mL) προστίθεται στο μίγμα της αντίδρασης σε διάστημα 30 min. Το διάλυμα αναδεύεται στους -80 °C για 0.5 h και έπειτα αφήνεται υπό ανάδευση για άλλες 2.5 h. Στη συνέχεια, προστίθεται στο μίγμα της αντίδρασης υδατικό διάλυμα NH₄Cl (15 mL) και η υδατική στοιβάδα εκχυλίζεται με διαιθυλαιθέρα (3 x 25 mL). Οι ενωμένες οργανικές στοιβάδες πλένονται με άλμη (50 mL) και η οργανική φάση ξηραίνεται με MgSO₄. Ο διαλύτης απομακρύνεται στο περιστροφικό εξατμιστή και το υπόλειμμα χρωματογραφείται [flash silica gel, n-Hexanes : CH₂Cl₂ (1:1)] ⁷⁷. Το *α*-χλωροφαινυλακετυλένιο **208στ** (0.60g, 75% απόδοση) απομονώνεται ως λάδι.



¹H-NMR (250MHz, CDCl₃) : δ = 7.58 - 7.54 (m, 1H), 7.45 - 7.41 (m, 1H), 7.33 - 7.20 (m, 2H), 3.42 (s, 1H).

¹³C-NMR (62.5MHz, CDCl₃): δ = 136.3 (+), 134.0 (+), 129.9 (+), 129.3 (+), 126.5 (+), 122.1, 82.5 (+), 80.3.

3.2.7 Παρασκευή των ο-μεθοξυφαινολών 198α-γ

3.2.7.3 Παρασκευή της (Ε)-4-(4-υδροξυ-3-μεθοξυφαινυλο)βουτ-3-εν-2-όνης 198α

Διάλυμα υδροξειδίου του νατρίου (2.23 g, 57.75 mmol) σε νερό (50 mL), προστίθεται σε διάλυμα *ο*-βανιλίνης **196** (5.22 g, 34.34 mmol) σε ακετόνη **197** (50 mL). Το προκύπτον διάλυμα αναδεύεται σε θερμοκρασία δωματίου για 24h και οξινίζεται με π.HCl. Το στερεό που καταβυθίζεται, διηθείται και στη συνέχεια ανακρυσταλλώνεται από (1:2) μίγμα EtOAc- εξάνιο (150mL). Η *(E)*-4-(2-υδροξυ-3-μεθοξυφαινυλ)βουτ-3-εν-2-όνη απομονώνεται ως κίτρινο κρυσταλλικό στερεό (6,21 g, 94% απόδοση).



 $M.p^{82} = 77 - 79$ °C (EtOAc – Εξάνιο)

IR $(KBr)^{82}$: $\tilde{v} = 3449 \text{ cm}^{-1}$, 3059, 2843, 1016, 1481, 1443, 1362, 1258, 1069, 980, 779, 729.

198 α **1H-NMR (250MHz, CDCl₃) :** δ = 7.85 (d, J = 16.5 Hz, 1H), 7.12 (dd, J = 6.5, 2.9 Hz, 1H), 6.89 – 6.81 (m, 2H), 6.81 (d, J = 16.5 Hz, 1H), 6.35 (br.s, 1H), 3.92 (s, 3H), 2.36 (s, 3H).

¹³**C-NMR(62.5MHz, CDCl₃):** *δ*= 199.4, 146.7, 145.3, 138.4 (+), 128.0 (+), 120.7, 120.1 (+), 119.7 (+), 112.3 (+), 56.1 (+), 26.9 (+).

3.2.7.2 Παρασκευή της (Ε)-3-(2-υδροξυ-3-μεθοξυφαινυλο)-1-φαινυλοπροπ-2-εν-1όνης 198β

Διάλυμα 30% υδροξειδίου του νατρίου σε νερό (10 mL) προστίθεται στάγδην σε διάλυμα *ο*βανιλίνης **196** (3.3 g, 21.71 mmol) και ακετοφαινόνης (2.61 g, 21.75 mmol) σε EtOH (80 mL). Το μίγμα της αντίδρασης οξινίζεται προσεκτικά. Η (E)-3-(2-υδροξυ-3-μεθοξυφαινυλο)-1φαινυλοπροπ-2-εν-1-όνης **198β** απομονώνεται ως ένα κίτρινο στερεό (3.10 g, 56% απόδοση).



M.p = 111 - 113 °C (EtOH)

IR (KBr)⁸²: \tilde{v} = 3288 cm-1, 1650, 1586, 1475, 1447, 1230, 1076, 1005, 928, 862, 763.

¹H-NMR (250MHz, CDCl₃) : δ = 8.08 - 8.02 (m, 3H), 7.75 (d, J = 15.9 Hz, 1H), 7.58 -7.47 (m, 3H), 7.20 (dd, J = 5.6, 3.7 Hz, 1H), 6.90 - 6.88 (m, 2H), 6.32 (br.s, 1H), 3.92 (s, 3H).

¹³C-NMR (62.5MHz, CDCl₃): δ = 191.8, 147.4, 146.3, 140.5 (+), 139.1, 133.1 (+), 129.3 (+), 124.4 (+), 122.3 (+), 121.9 (+), 120.2, 112.4 (+), 56.7 (+).

3.2.7.3 Παρασκευή του (Ε)-3-(2-υδροξυ-3-μεθοξυφαινυλο)ακρυλικού μεθυλεστέρα 198γ

Διάλυμα *o*-βανιλίνης **196** (2.79 g, 18.35 mmol) και φωσφορανίου **182** (6.33g, 18.95 mmol) σε τολουόλιο (50 mL) βράζεται για 19 h. Ο διαλύτης απομακρύνεται στο περιστροφικό εξατμιστή και στο υπόλειμμα προστίθεται διχλωρομεθάνιο (50 mL). Η οργανική στοιβάδα εκχυλίζεται με 40% μεταδιθειώδους καλίου (2 x 50 mL) και ξηραίνεται (MgSO₄). Ο διαλύτης απομακρύνεται στο περιστροφικό εξατμιστή και το υπόλειμμα χρωματογραφείται υπό κενό [flash silica gel, CH₂Cl₂]. Ο (*E*)-3-(2-υδροξυ-3-μεθοξυφαινυλ)ακρυλικός μεθυλεστέρας **198**γ απομονώνεται ως άσπρο κρυσταλλικό στερεό (3.7 g, 97% απόδοση).



 $\mathbf{M.p} = 108 - 110 \text{ °C}$ $\mathbf{IR} (\text{KBr})^{82} : \tilde{v} = 3312 \text{ cm}^{-1}, 1707, 1624, 1475, 1317, 1266, 1222, 1179, 1083, 964, 908, 783.$

¹**H-NMR (250MHz, CDCl₃) :** δ = 8.00 (d, J =16.2Hz, 1H), 7.12 - 7.08 (m, 1H), 6.88 - 6.85 (m, 2H), 6.64 (d, J =16.2 Hz, 1H), 6.32 (br.s, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.83 (s, 3H).

¹³C-NMR(62.5MHz, CDCl₃): δ = 168.0, 146.9, 145.4, 139.9, 120.9(+), 120.8, 119.6(+), 118.8(+), 111.8(+), 56.2(+), 51.6(+).

3.2.8 Παρασκευή των διμερών 204, 206α-γ από τις αντίστοιχες *ο*-μεθοξυφαινόλες 202, 198α-γ.

Γενική Μέθοδος : Σε διάλυμα διακετοξυϊωδοβενζολίου **178** (4.66-12.70 mmol) σε μεθανόλη (30 - 60 mL) προστίθεται στάγδην διάλυμα φαινόλης **198α-**γ και **202** (3.94 – 12.2 mmol) σε μεθανόλη (20 - 50 mL). Το προκύπτον έγχρωμο διάλυμα αναδεύεται σε θερμοκρασία δωματίου για 2h - 24h. Ο διαλύτης απομακρύνεται στο περιστροφικό εξατμιστή. Το υπόλειμμα χρωματογραφείται [flash silica gel, CH₂Cl₂, CH₂Cl₂ - EtOAc (4:1)] και δίνει το διμερές της προστατευμένης *ο*-βενζοκινόνης.

Η (1S,4S,4aS,8aR)-5,5,9,9-τετραμεθοζυ-1,7-δις((E)-3-οζοβουτ-1-εν-1-υλ)-1,4a,5,8a τετραϋδρο-1,4-αιθανοναφθαλενε-6,10(4H)-διόνη 206α παρασκευάστηκε (1.18 g, 74% απόδοση) από την στάγδην προσθήκη διαλύματος της *ο*-μεθοζυφαινόλης 198α (1.38 g, 7.19 mmol) σε μεθανόλη (30 mL) σε διάλυμα διακετοζυϊωδοβενζολίου (2.32 g, 7.22 mmol) σε μεθανόλη (30 mL). Το προκύπτον πορτοκαλί διάλυμα αναδεύεται σε θερμοκρασία δωματίου για 2h.



M.p.⁵⁵ = 159-160 °C (EtOAc – εξάνιο).

IR (KBr)⁸²: $\tilde{v} = 2959$ cm⁻¹, 1736, 1709, 1680, 1618, 1358, 1254, 1080, 1055, 987.

¹H-NMR (250MHz, CDCl₃) : δ = 7.05 (d, J = 16.6 Hz, 1H), 6.92 (d, J = 16.2 Hz, 1H), 6.78 (d, J = 16.2 Hz, 1H), 6.48 (d, J = 3.8 Hz, 1H), 6.34 - 6.28 (m, 1H), 6.21 (d, J = 16.6 Hz, 1H), 5.92 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 3.47 (s, 3H), 3.41 (s, 3H), 3.39-3.35(m, 2H), 3.20

(s, 3H), 3.20 - 3.18 (m, 1H), 3.04 (s, 3H), 2.37 (s, 3H), 2.27 (s, 3H).

¹³C-NMR(62.5MHz, CDCl₃): δ = 199.9, 198.3, 197.1, 193.5, 146.8 (+), 140.3 (+), 136.5, 135.8 (+), 133.7 (+), 132.7 (+), 129.7 (+), 128.8 (+), 128.8 (+), 99.1, 94.9, 58.7, 50.6 (+), 50.5 (+), 49.9 (+), 49.1, 43.9 (+), 39.9 (+), 39.6 (+), 28.3 (+), 27.7 (+).

HRMS (ESI-TOF) ⁸²: MNa+, βρέθηκε 467.1674, C₂₄H₂₈O₈Na απαιτεί 467.1676.

Η (1S,4S,4aS,8aR)-5,5,9,9-τετραμεθοζυ-1,7-δις((E)-3-οζο-3-φαινυλοπροπ-1-εν-1-υλ)-1,4a,5,8a-τετραϋδρο-1,4-αιθανοναφθαλινο-6,10(4H)-διόνη 206β παρασκευάστηκε (0.80 g, 71% απόδοση) από την στάγδην προσθήκη διαλύματος της *ο*-μεθοζυφαινόλης 198β (1.00 g, 3.94 mmol) σε μεθανόλη (20 mL) σε διάλυμα διακετοζυϊωδοβενζολίου (1.50 g, 4.66 mmol) σε μεθανόλη (30 mL). Το προκύπτον πορτοκαλί διάλυμα αναδεύεται σε θερμοκρασία δωματίου για 24h.



M.p⁸⁰ = 187 - 189 °C (EtOH)

IR (KBr)⁸²: \tilde{v} = 3063 cm⁻¹, 2949, 2836, 1710, 1668, 1606, 1450, 1298, 1218, 1162, 1048, 776.

¹H-NMR (250MHz, CDCl₃) : δ = 7.99 - 7.93 (m, 4H), 7.78 (d, J = 15.6 Hz, 1H), 7.62 - 7.43 (m, 6H), 7.28 - 7.15 (m,2H), 7.03 (d, J = 16.1 Hz, 1H), 6.63 (d, J = 4.3 Hz, 1H), 6.41 - 6.35 (m, 1H), 6.07 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 3.55 - 3.52 (m, 1H), 3.51 (s, 3H),

3.45 (s, 3H), 3.43 - 3.42 (m, 1H), 3.25 (s, 3H), 3.24 - 3.23 (m, 1H), 3.09 (s, 3H).

¹³C-NMR(62.5MHz, CDCl₃): δ = 199.9, 194.1, 190.2, 189.3, 148.4 (+), 141.6 (+), 137.7, 137.5(+), 137.3, 136.6, 133.8 (+), 133.3 (+), 133.1 (+), 132.9 (+), 129.4 (+), 128.81 (+), 128.75 (+), 128.7 (+), 128.5 (+), 125.1 (+), 99.3, 95.0, 59.3, 50.7 (+), 50.6 (+), 49.9 (+), 49.2 (+), 44.3 (+), 40.0 (+), 39.7 (+).

HRMS (ESI-TOF)⁸²: MH+, βρέθηκε 569.2167, C₃₄H₃₃O₈ απαιτεί 569.2170.

Ο διμεθυλ(2E,2E')- 3,3' - (5,5,9,9 – τετραμεθοξυ - 6,10 – διοξο - 4α, 5, 6, 8α – τετραϋδρο -1,4-αιθανοναφθαλενε-1,7-διυλ)δις ακρυλικός μεθυλεστέρας 206γ παρασκευάστηκε (1.90 g, 82% απόδοση) από την στάγδην προσθήκη διαλύματος της *ο*-μεθοξυφαινόλης 198γ (2.02 g, 9.71 mmol) σε μεθανόλη (50 mL) σε διάλυμα διακετοξυϊωδοβενζολίου (3.50 g, 10.87 mmol) σε μεθανόλη (60 mL). Το προκύπτον πορτοκαλί διάλυμα αναδεύεται σε θερμοκρασία δωματίου για 4h.



M.p = 169 - 171 °C (EtOH)

IR $(KBr)^{82}$: $\tilde{v} = 2952 \text{ cm}^{-1}$, 2839, 1723, 1633, 1440, 1290, 1175, 1122, 1052, 994, 854.

¹H-NMR (250MHz, CDCl₃) : $\delta = 7.29 - 7.21$ (m, 1H), 7.11 (d, J = 15.8 Hz, 1H), 6.59 (d, J = 15.8 Hz, 1H), 6.58 (d, J = 16.0 Hz, 1H), 6.48 - 6.47 (m, 1H), 6.36 - 6.30 (m, 1H), 5.99 (d, J = 16.0 Hz, 1H), 5.94 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 3.84 (s, 3H),

3.78 (s, 3H), 3.49 (s, 3H), 3.44 (s, 3H), 3.23 (s, 3H), 3.06 (s, 3H).

¹³C-NMR (62.5MHz, CDCl₃): δ = 199.9, 193.4, 167.2, 165.7, 146.7 (+), 149.0 (+), 137.9 (+), 136.2, 132.8 (+), 128.8 (+), 124.9 (+), 121.7 (+), 99.1, 94.9, 58.7, 52.0 (+), 51.8 (+), 50.6 (+), 50.5 (+), 49.9 (+), 49.1 (+), 43.8 (+), 39.9 (+), 39.6 (+).

Η (1R,4S,4aS,8aR)-1,7-διαλλυλ-5,5,9,9-τετραμεθοξυ-1,4a,5,8a-τετραϋδρο-1,4-αιθανο ναφθαλινο-6,10(4H)-διόνη 204 παρασκευάστηκε (1.42 g, 60% απόδοση) από την στάγδην προσθήκη διαλύματος της *o*-μεθοξυφαινόλης 202 (2.00 g, 12.2 mmol) σε μεθανόλη (20 mL) σε διάλυμα διακετοξυϊωδοβενζολίου (4.10 g, 12.70 mmol) σε μεθανόλη (40 mL). Το προκύπτον διάλυμα αναδεύεται σε θερμοκρασία δωματίου για 3h.



M.p.⁸⁰ = 122-124 °C (EtOH).

IR (KBr) : $\tilde{v} = 3076 \text{ cm}^{-1}$, 2946, 2918, 2837, 1731, 1697, 1643, 1446, 1369, 1228, 1158, 1045, 995, 930, 887, 689⁸⁰.

¹H-NMR (250 MHz, CDCl₃) : $\delta = 6.15 - 6.25$ (m, 2H), 5.66 - 5.98 (m, 2H), 5.54 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 5.05 - 5.17 (m, 4H), 3.43 (s, 3H), 3.36 (s, 3H), 3.19 (s, 3H), 3.14 - 3.26 (m, 1H), 3.04 - 3.12 (m, 3H),

3.00 (s, 3H), 2.86 - 2.97 (m, 1H), 2.64 (dd, *J* = 5.8, 14.3 Hz, 1H), 2.35 (dd, *J* = 8.3, 14.3 Hz, 1H).

¹³C-NMR (62.5MHz, CDCl₃): $\delta = 203.4$, 194.3, 139.5, 139.1 (+), 134.6(+), 133.8(+), 132.7(+), 131.6 (+), 118.5(+), 117.5 (+), 98.8, 94.8, 57.2, 50.9(+), 50.3(+), 49.6 (+), 48.9 (+), 40.5 (+), 39.7 (+), 39.4 (+), 34.2 (+), 33.8 (+).

3.3 Αντιδράσεις των διμερών 206α-γ και 204 με μονο- και διϋποκατεστημένα ακετυλένια.

3.3.1 Αντίδρασεις του διμερούς 206α με ακετυλενικά διενόφιλα 208 με βρασμό σε τολουόλιο.

Γενική Μέθοδος : Αιώρημα του διμερούς **206***a* (0.29 - 1.01 mmol) και περίσσειας ακετυλενίου **208** (1.46 – 10.39 mmol) σε τολουόλιο (10 mL) βράζεται για 8.5 – 40 h (TLC παρακολούθηση). Ο διαλύτης απομακρύνεται στον περιστροφικό εξατμιστή. Το υπόλειμμα χρωματογραφείται [flash silica gel, CH₂Cl₂/EtOAc] / [flash silica gel, n-Hexanes/EtOAc] και δίνει την δικυκλο[2.2.2]οκταδιενόνη **209**.

Η (1S,4S)-3,3-διμεθοξυ-1-((E)-3-οξοβουτ-1-εν-1-υλ)-6-φαινυλοδικυκλο[2.2.2]οκτα-5,7διεν-2-όνη 209α παρασκευάστηκε (0.16 g, 42% απόδοση), σύμφωνα με την ανωτέρω γενική μέθοδο παρασκευής, χρησιμοποιώντας αιώρημα διμερούς 206α (0.23 g, 0.52 mmol) και φαινυλοακετυλένιο 208α (0.5 g, 4.90 mmol) σε τολουόλιο (10 mL) με βρασμό για 18 h.



IR (Neat)⁸²: $\tilde{v} = 3058 \text{ cm}^{-1}$, 2944, 1736, 1680, 1634, 1444, 1360, 1258, 1222, 1138, 1064, 1032, 988, 764, 738.

¹H-NMR (250 MHz, CDCl₃) : $\delta = 7.29 - 7.26$ (m, 3H), 7.16 (d, J = 16.9 Hz, 1H), 7.04 - 7.01 (m, 2H), 6.68 - 6.63 (m, 1H), 6.48 (dd, J = 7.3, 1.6 Hz, 1H), 6.41 (d, J = 6.6 Hz, 1H), 6.23 (d, J = 16.9 Hz, 1H), 4.12 - 4.06 (m, 1H), 3.41 (s,

3H), 3.37 (s, 3H), 2.17 (s, 3H).

¹³C-NMR (62.5MHz, CDCl₃): $\delta = 198.2, 193.3, 145.0, 142.2 (+), 136.1, 133.8 (+), 133.7 (+), 130.8 (+), 130.5 (+), 128.5 (+), 128.1 (+), 127.9 (+), 91.3, 63.3, 50.4 (+), 50.1 (+), 43.4(+), 26.4(+).$

HRMS (ESI-TOF) ⁸²: MNa+, βρέθηκε 347.1249, C20H20O4Na απαιτεί 347.1254.

Η (1S,4S)-3,3-διμεθοζυ-1-((E)-3-οζοβουτ-1-εν-1-υλ)-6-(p-τολυλ)δικυκλο[2.2.2]οκτα-5,7διεν-2-όνη 209β παρασκευάστηκε (0.42 g, 62% απόδοση), σύμφωνα με την ανωτέρω γενική μέθοδο παρασκευής, χρησιμοποιώντας αιώρημα διμερούς 206α (0.45 g, 1.01 mmol) και πμεθυλοφαινυλοακετυλένιο 208β (1.03 g, 8.87 mmol) σε τολουόλιο (10 mL) με βρασμό για 16 h.



¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃) : δ = 7.18 (d, J = 16.9 Hz, 1H), 7.10 και 6.93 (AA'BB' system, 4H), 6.67 - 6.64 (m, 1H), 6.49 (dd, J = 7.4, 1.8 Hz, 1H), 6.37 (d, J = 6.6 Hz, 1H), 6.23(d, J = 16.9 Hz, 1H), 4.10 - 4.07 (m, 1H), 3.42 (s, 3H), 3.37 (s, 3H), 2.34 (s, 3H), 2.21 (s, 3H).

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): $\delta = 198.3, 193.4, 145.0, 142.4, 137.8, 133.7, 133.6, 133.0, 130.7, 130.0, 128.8, 26.5, 21.2$

128.4, 91.3, 63.4, 50.4, 50.1, 43.3, 26.5, 21.2.

Η (1S,4S)-3,3-διμεθοζυ-6-(4-μεθοζυφαινυλ)-1-((E)-3-οζοβουτ-1-εν-1-υλ)δικυκλο[2.2.2] οκτα-5,7-διεν-2-όνη 209γ παρασκευάστηκε (0.17 g, 53% απόδοση), σύμφωνα με την ανωτέρω γενική μέθοδο παρασκευής, χρησιμοποιώντας αιώρημα διμερούς 206α (0.20 g, 0.45 mmol) και π-μεθοζυφαινυλοακετυλένιο 208γ (0.54 g, 4.10 mmol) σε τολουόλιο (10 mL) με βρασμό για 18 h.



IR (KBr)⁸² : $\tilde{v} = 2952 \text{ cm}^{-1}$, 2837, 1739, 1608, 1514, 1245, 1176, 1031, 835, 763.

¹H-NMR (250 MHz, CDCl₃) : $\delta = 7.14$ (d, J = 16.9 Hz, 1H), 6.95 kai 6.79 (AA'BB' system, 4H), 6.64 - 6.58 (m, 1H), 6.46 (dd, J = 7.3, 1.7 Hz, 1H), 6.34 (d, J = 6.6 Hz, 1H), 6.23 (d, J = 16.9 Hz, 1H), 4.07 - 4.00 (m, 1H), 3.75 (s, 3H),

3.38 (s, 3H), 3.33 (s, 3H), 2.18 (s, 3H).

¹³C-NMR (62.5 MHz, CDCl₃): δ = 198.1, 193.3, 159.3, 144.6, 142.4 (+), 133.7 (+), 133.5 (+), 130.5 (+), 129.8 (+), 129.7 (+), 128.3, 113.5 (+), 91.3, 63.5, 55.2 (+), 50.3 (+), 50.0 (+), 43.3 (+), 26.5 (+).

HRMS (ESI-TOF)⁸²: MH+, βρέθηκε 355.1534, $C_{21}H_{23}O_5$ απαιτεί 355.1540.

Η (15,45)-6-(4-χλωροφαινυλ)-3,3-διμεθοζυ-1-((E)-3-οζοβουτ-1-εν-1-υλ)δικυκλο[2.2.2] οκτα-5,7-διεν-2-όνη 209δ παρασκευάστηκε (0.18 g, 49% απόδοση), σύμφωνα με την ανωτέρω γενική μέθοδο παρασκευής, χρησιμοποιώντας αιώρημα διμερούς 206α (0.23 g, 0.52 mmol) και π-χλωροφαινυλοακετυλένιο 208δ (0.51 g, 3.74 mmol) σε τολουόλιο (10 mL) με βρασμό για 20 h.



¹H-NMR (250 MHz, CDCl₃) : δ = 7.24 και 6.95 (AA'BB' system, 4H), 7.13 (d, *J* = 16.9 Hz, 1H), 6.66 - 6.60 (m, 1H), 6.45 (dd, *J* = 7.3, 1.3 Hz, 1H), 6.39 (d, *J* = 6.6 Hz, 1H), 6.23 (d, *J* = 16.9 Hz, 1H), 4.11 - 4.05 (m, 1H), 3.38 (s, 3H), 3.34 (s, 3H), 2.19 (s, 3H).

2098 ¹³C-NMR (62.5 MHz, CDCl₃): δ = 197.8, 193.1, 143.9, 141.6 (+), 134.5, 133.9 (+), 133.8 (+), 131.2 (+), 130.8 (+), 129.8 (+), 128.3 (+), 91.2, 63.1, 50.4 (+), 50.1 (+), 43.4 (+), 26.7 (+).

Η (1S,4S)-3,3-διμεθοζυ-6-(2-μεθοζυφαινυλ)-1-((E)-3-οζοβουτ-1-εν-1-υλ)δικυκλο[2.2.2] οκτα-5,7-διεν-2-όνη 209ε παρασκευάστηκε (0.15 g, 47% απόδοση), σύμφωνα με την ανωτέρω γενική μέθοδο παρασκευής, χρησιμοποιώντας αιώρημα διμερούς 206α (0.20 g, 0.45 mmol) και o-μεθοζυφαινυλοακετυλένιο 208ε (0.32 g, 2.42 mmol) σε τολουόλιο (10 mL) με βρασμό για 19 h.



¹H-NMR (250 MHz, CDCl₃) : δ = 7.30 - 7.20 (m, 2H), 7.00 - 6.97 (m, 1H), 6.92 - 6.86 (m, 1H), 6.77 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 6.66 - 6.61 (m, 1H), 6.33 (d, *J* = 6.8 Hz, 2H), 5.99 (d, *J* = 16.9 Hz, 1H), 4.10 - 4.04 (m, 1H), 3.71 (s, 3H), 3.40 (s, 3H), 3.38 (s, 3H), 2.03 (s, 3H).

209 ϵ ¹³C-NMR (62.5 MHz, CDCl₃): δ = 198.3, 192.7, 156.1, 144.2, 142.3 (+), 133.9 (+), 132.9 (+), 132.6 (+), 130.0 (+), 129.8 (+), 129.7 (+), 125.9, 120.7 (+), 110.0 (+), 91.4, 63.5 (+), 54.9 (+), 50.4 (+), 50.0 (+), 43.4 (+), 26.4 (+).

Η (1S,4S)-6-(2-χλωροφαινυλ)-3,3-διμεθοξυ-1-((Ε)-3-οξοβουτ-1-εν-1-υλ)δικυκλο[2.2.2] οκτα-5,7-διεν-2-όνη 209στ παρασκευάστηκε (0.16 g, 50% απόδοση), σύμφωνα με την ανωτέρω γενική μέθοδο παρασκευής, χρησιμοποιώντας αιώρημα διμερούς 206α (0.20 g, 0.45 mmol) και ο-χλωροφαινυλοακετυλένιο 208στ (0.20 g, 1.46 mmol) σε τολουόλιο (10 mL) με βρασμό για 24 h.



¹H-NMR (250 MHz, CDCl₃) : δ = 7.34 - 7.18 (m, 4H), 7.02 - 7.00 (m, 1H), 6.68 - 6.63 (m, 1H), 6.45 - 6.38 (m, 2H), 6.11 - 6.07 (m, 1H), 4.16 - 4.10 (m, 1H), 3.42 (s, 3H), 3.39 (s, 3H), 2.10 (s, 3H). ¹³C-NMR (62.5 MHz, CDCl₃): $\delta = 198.2, 192.5, 143.8, 140.7, 135.7, 134.2 (+), 131.3, 131.1 (+), 129.5 (+), 129.1 (+), 126.8, 91.1, 63.6, 50.4 (+), 50.0 (+), 43.6 (+), 26.2 (+).$

Ο (1S,4S)-8,8-διμεθοξυ-7-οξο-1-((Ε)-3-οξοβουτ-1-εν-1-υλ)δικυκλο[2.2.2]οκτα-2,5-διενο-2καρβοξυλικός αιθυλεστέρας 209ζ παρασκευάστηκε (0.13 g, 25% απόδοση), σύμφωνα με την ανωτέρω γενική μέθοδο παρασκευής, χρησιμοποιώντας αιώρημα διμερούς 206α (0.35 g, 0.79 mmol) και προπιολικό αιθυλεστέρα 208ζ (0.67 g, 6.84 mmol) σε τολουόλιο (10 mL) με βρασμό για 19 h.



IR (KBr)⁸²: $\tilde{v} = 2981 \text{ cm}^{-1}$, 2937, 2840, 1714, 1367, 1271, 1203, 1078, 1016, 860, 756.

¹H-NMR (250 MHz, CDCl₃) : δ = 7.78 (d, J = 16.9 Hz, 1H), 7.36 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 6.58 - 6.53 (m, 1H), 6.45 (dd, J = 7.3, 1.8 Hz, 1H), 6.24 (d, J = 16.9 Hz, 1H), 4.21 - 4.11 (m, 3H), 3.35 (s, 3H), 3.34 (s, 3H), 2.43 (s, 3H), 1.27 (t, J = 7.1 Hz, 3H).

¹³C-NMR (62.5 MHz, CDCl₃): δ = 198.8, 192.0, 163.2, 143.0 (+), 142.4 (+), 136.7, 132.8 (+), 131.9 (+), 131.0 (+), 90.3, 61.2 (-), 60.6, 50.5 (+), 50.1 (+), 43.7 (+), 26.4 (+), 14.1 (+).

Ο (1S,4S)-8,8-διμεθοζυ-7-οζο-1-((E)-3-οζοβουτ-1-εν-1-υλ)δικυκλο[2.2.2]οκτα-2,5-διενο-2,3-δικαρβοζυλικός διμεθυλεστέρας 209η παρασκευάστηκε (0.39 g, 56% απόδοση), σύμφωνα με την ανωτέρω γενική μέθοδο παρασκευής, χρησιμοποιώντας αιώρημα διμερούς 206α (0.43 g, 0.97 mmol) και ακετυλενοδικαρβοζυλικό διμεθυλεστέρα 208η (1.08 g, 7.61 mmol) σε τολουόλιο (10 mL) με βρασμό για 21 h.



IR (KBr)⁸²: $\tilde{v} = 2992 \text{ cm}^{-1}$, 2956, 1746, 1720, 1678, 1444, 1288, 1258, 1140, 1064, 1032, 984, 970.

¹H-NMR (250 MHz, CDCl₃) : δ = 7.27 (d, J = 16.8 Hz, 1H), 6.67 - 6.61 (m, 1H), 6.36 - 6.28 (m, 2H), 4.59 (dd, J = 6.4, 1.5 Hz, 1H), 3.76 (s, 3H), 3.70 (s, 3H), 3.303 (s, 3H), 3.298 (s, 3H), 2.31 (s, 3H).

¹³C-NMR (62.5 MHz, CDCl₃): δ = 197.5, 190.2, 165.1, 162.8, 144.5, 137.8 (+), 135.1 (+), 134.3 (+), 134.0, 130.7 (+), 89.9, 61.5, 52.8 (+), 52.5 (+), 50.9 (+), 50.2 (+), 43.9 (+), 26.9(+).

HRMS (ESI-TOF)⁸² : MH+, βρέθηκε 365.1215, C₁₈H₂₁O₈ απαιτεί 365.1231.

Ο (1S,4S)-7,7-διμεθοζυ-8-οζο-4-((E)-3-οζοβουτ-1-εν-1-υλ)-3-φαινυλοδικυκλο[2.2.2]οκτα-2,5-διενο-2-καρβοζυλικός μεθυλεστέρας 2090 παρασκευάστηκε (0.13 g, 27% απόδοση), σύμφωνα με την ανωτέρω γενική μέθοδο παρασκευής, χρησιμοποιώντας αιώρημα διμερούς 206α (0.28 g, 0.63 mmol) και φαινυλοπροπιολικό μεθυλεστέρα 2080 (1.00 g, 6.25 mmol) σε τολουόλιο (10 mL) με βρασμό για 8.5 h.



¹H-NMR (250 MHz, CDCl₃) : δ = 7.35 - 7.31 (m, 3H), 6.90 - 6.87 (m, 2H), 6.80 - 6.73 (m, 2H), 6.49 - 6.46 (m, 1H), 6.16 (d, *J* = 17.0 Hz, 1H), 4.75 - 4.72 (m, 1H), 3.53 (s, 3H), 3.47 (s, 3H), 3.39 (s, 3H), 2.03 (s, 3H).

¹³C-NMR (62.5 MHz, CDCl₃): δ = 198.0, 192.6, 164.7, 153.0, 140.8 (+), 135.4, 134.5 (+), 133.9 (+), 132.3,

129.4(+), 128.1 (+), 128.0 (+), 127.8 (+), 90.8, 65.6, 51.9 (+), 50.7 (+), 50.6 (+), 44.4 (+), 26.1 (+).

Ο (15,45)-7,7-διμεθοξυ-8-οζο-4-((Ε)-3-οζοβουτ-1-εν-1-υλ)-3-(p-τολυλ)δικυκλο[2.2.2] οκτα-2,5-διενο-2-καρβοζυλικός μεθυλεστέρας 209ι παρασκευάστηκε (0.10 g, 43% απόδοση), σύμφωνα με την ανωτέρω γενική μέθοδο παρασκευής, χρησιμοποιώντας αιώρημα διμερούς 206α (0.13 g, 0.29 mmol) και π-μεθυλοφαινυλοπροπιολικό μεθυλεστέρα 208ι (0.50 g, 2.87 mmol) σε τολουόλιο (10 mL) με βρασμό για 24 h.



¹**H-NMR (250 MHz, CDCl₃)** : δ = 7.13 - 7.10 (m, 2H), 6.81 - 6.71 (m, 4H), 6.46 (dd, J = 7.3, 1.8 Hz, 1H), 6.17 (d, J = 16.9 Hz, 1H), 4.70 (dd, J = 6.7, 1.4 Hz, 1H), 3.54 (s, 3H), 3.45 (s, 3H), 3.38 (s, 3H), 2.34 (s, 3H), 2.05 (s, 3H).

¹³C-NMR (62.5 MHz, CDCl₃): δ = 198.0, 192.6, 164.8, 153.2, 141.0 (+), 137.9, 134.3 (+), 133.8 (+), 132.2, 132.1,

129.3 (+), 128.7 (+), 127.7 (+), 90.8, 65.7, 51.9 (+), 50.7 (+), 50.5 (+), 44.4 (+), 26.2 (+), 21.3(+).

Ο (1S,4S)-7,7-διμεθοξυ-3-(4-μεθοξυφαινυλ)-8-οξο-4-((Ε)-3-οξοβουτ-1-εν-1-υλ)δικυκλο [2.2.2]οκτα-2,5-διενο-2-καρβοξυλικός μεθυλεστέρας 209κ παρασκευάστηκε (0.18 g, 44% απόδοση), σύμφωνα με την ανωτέρω γενική μέθοδο παρασκευής, χρησιμοποιώντας αιώρημα διμερούς 206α (0.23 g, 0.52 mmol) και π-μεθοξυφαινυλοπροπιολικό μεθυλεστέρα 208κ (0.42 g, 2.21 mmol) σε τολουόλιο (10 mL) με βρασμό για 24 h.



¹H-NMR (250 MHz, CDCl₃) : $\delta = 6.84 - 6.80$ (m, 4H), 6.74 - 6.68 (m, 2H), 6.45 (dd, J = 7.1, 0.8 Hz, 1H), 6.17 (d, J = 16.9 Hz, 1H), 4.67 (dd, J = 6.5, 1.2 Hz, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.52 (s, 3H), 3.48 (s, 3H), 3.34 (s, 3H), 2.06 (s, 3H).

¹³C-NMR (62.5 MHz, CDCl₃): $\delta = 197.9$, 192.6, 164.8, 159.4, 152.8, 141.1 (+), 134.2 (+), 133.7 (+), 132.1, 129.3(+), 129.2 (+), 127.1, 113.4 (+), 90.8, 65.8, 55.2 (+),

51.9 (+), 50.6 (+), 50.5 (+), 44.4(+), 26.3 (+).

Ο (15,45)-3-(4-χλωροφαινυλ)-7,7-διμεθοξυ-8-οξο-4-((Ε)-3-οξοβουτ-1-εν-1-υλ)δικυκλο [2.2.2]οκτα-2,5-διενο-2-καρβοξυλικός μεθυλεστέρας 209λ παρασκευάστηκε (0.25 g, 58% απόδοση), σύμφωνα με την ανωτέρω γενική μέθοδο παρασκευής, χρησιμοποιώντας αιώρημα διμερούς 206α (0.23 g, 0.52 mmol) και π-χλωροφαινυλοπροπιολικό μεθυλεστέρα 208λ (0.50 g, 2.58 mmol) σε τολουόλιο (10 mL) με βρασμό για 20 h.



¹H-NMR (250 MHz, CDCl₃) : δ = 7.26 και 6.83 (AA'BB' system, 4H), 6.76 - 6.70 (m, 2H), 6.44 (dd, J = 7.2, 0.9 Hz, 1H), 6.16 (d, J = 16.9 Hz, 1H), 4.70 (dd, J = 6.5, 1.0 Hz, 1H), 3.53 (s, 3H), 3.42 (s, 3H), 3.35 (s, 3H), 2.06 (s, 3H).

¹³C-NMR (62.5 MHz, CDCl₃): $\delta = 197.6$, 192.3, 164.4, 151.7, 140.2 (+), 134.4 (+), 134.2 (+), 133.8 (+), 133.0,

129.4 (+), 129.2 (+), 128.3 (+), 90.7, 65.4, 52.0 (+), 50.7 (+), 50.5 (+), 44.5 (+), 26.4 (+).

0 (1S,4S)-7,7-διμεθοζυ-8-οζο-4-((E)-3-οζοβουτ-1-εν-1-υλ)-3-(ο-τολυλ)δικυκλο[2.2.2] οκτα-2,5-διενο-2- καρβοζυλικός μεθυλεστέρας 209μ και ο (15,45)-8,8-διμεθοζυ-7-οζο-1-((E)-3-οξοβουτ-1-εν-1-υλ)-3-(ο-τολυλ)δικυκλο[2.2.2]οκτα-2,5διενο-2-καρβοζυλικός μεθυλεστέρας 209μ΄, οι οποίοι λήφθηκαν ως μίγμα ισομερών, παρασκευάστηκαν (0.18 g, 56% απόδοση (56:44), σύμφωνα με την ανωτέρω γενική μέθοδο παρασκευής, γρησιμοποιώντας αιώρημα διμερούς **206a** (0.18)0.41 mmol) g, και 0μεθυλοφαινυλοπροπιολικό μεθυλεστέρα 208μ (0.55 g, 3.16 mmol) σε τολουόλιο (10 mL) με βρασμό για 17 h.



¹H-NMR (250 MHz, CDCl₃) : δ = 7.18 - 7.02 (m, 6H), 6.78 - 6.73 (m, 2H), 6.72 - 6.57 (m, 4H), 6.50 - 6.43 (m, 2H), 6.15 (d, *J* = 16.9 Hz, 1H), 6.12 (d, *J* = 16.9 Hz, 1H), 4.76 -4.69 (m, 2H), 3.49 (s, 6H), 3.44 (s, 3H), 3.40 (s, 3H), 3.37 (s, 3H), 3.35 (s, 3H), 2.04 (s, 3H), 1.94 (s, 3H), 1.91 (s, 3H), 1.84 (s, 3H).

¹³C-NMR (62.5 MHz, CDCl₃): $\delta = 197.9, 197.7, 193.1, 192.5, 164.4, 153.9, 153.1, 140.2 (+), 140.0 (+), 135.5, 135.3, 135.1, 134.8 (+), 134.7, 134.2 (+), 133.9 (+), 133.0 (+), 132.3, 131.7, 129.9 (+), 129.7 (+), 129.6 (+), 128.7 (+), 128.2 (+), 128.0 (+), 127.6 (+), 126.4 (+), 125.6 (+), 125.4 (+), 90.8, 90.7, 65.7, 65.6, 51.9 (+), 50.7 (+), 50.5 (+), 50.4 (+), 44.6 (+), 44.1 (+), 26.1 (+), 25.9 (+), 19.9 (+), 19.6 (+).$

Ο (1S,4S)-7,7-διμεθοξυ-3-(2-μεθοξυφαινυλ)-8-οξο-4-((Ε)-3-οξοβουτ-1-εν-1-υλ)δικυκλο [2.2.2]οκτα-2,5-διενο-2- καρβοξυλικός μεθυλεστέρας 209ν και ο (1S,4S)-8,8-διμεθοξυ-3-(2-μεθοξυφαινυλ)-7-οξο-1-((Ε)-3-οξοβουτ-1-εν-1-υλ)δικυκλο[2.2.2]οκτα-2,5-διενο-2καρβοξυλικός μεθυλεστέρας 209ν΄ οι οποίοι λήφθηκαν ως μίγμα ισομερών, παρασκευάστηκαν (0.32 g, 86% απόδοση (46:54)), σύμφωνα με την ανωτέρω γενική μέθοδο παρασκευής, χρησιμοποιώντας αιώρημα διμερούς 206α (0.20 g, 0.45 mmol) και *ο*μεθοξυφαινυλοπροπιολικό μεθυλεστέρα 208ν (0.50 g, 2.63 mmol) σε τολουόλιο (10 mL) με βρασμό για 18 h.



¹**H-NMR (250 MHz, CDCl₃) :** δ = 7.33 - 7.21 (m, 2H), 7.08 (d, J = 16.9 Hz, 1H), 6.95 - 6.65 (m, 9H), 6.49 (dd, J = 7.9, 1.6 Hz, 1H), 6.28 (dd, J = 7.2, 1.6 Hz, 1H), 6.16 (d, J = 16.9 Hz, 1H), 5.94 (d, J = 16.9 Hz, 1H), 4.73 - 4.67 (m, 2H), 3.74 (s, 3H), 3.69 (s, 3H), 3.53 (s, 3H), 3.52 (s, 3H), 3.46 (s, 3H), 3.39 (s, 3H), 3.38 (s, 3H), 3.37 (s, 3H), 2.02 (s, 3H), 1.98 (s, 3H).

¹³C-NMR (62.5 MHz, CDCl₃): $\delta = 198.2$, 197.9, 192.9, 192.0, 164.8, 164.7, 156.0, 155.1, 152.1, 151.5, 141.0 (+), 140.5 (+), 134.8 (+), 134.0 (+), 133.3 (+), 133.1 (+), 132.0, 131.8 (+), 130.1 (+), 129.7 (+), 129.6 (+), 129.4 (+), 128.9 (+), 125.0, 124.4, 120.4 (+), 120.3 (+), 116.2 (+), 110.1 (+), 91.0, 90.7, 65.7, 64.7, 55.4 (+), 55.3 (+), 51.8 (+), 51.0 (+), 50.7 (+), 50.5 (+), 49.8 (+), 44.8 (+), 44.2 (+), 26.2 (+), 26.1 (+).

Ο (1S,4S)-3-(2-χλωροφαινυλ)-7,7-διμεθοξυ-8-οξο-4-((Ε)-3-οξοβουτ-1-εν-1-υλ)δικυκλο [2.2.2]οκτα-2,5-διενο-2- καρβοξυλικός μεθυλεστέρας 209ξ και ο (1S,4S)-3-(2χλωροφαινυλ)-8,8-διμεθοξυ-7-οξο-1-((Ε)-3-οξοβουτ-1-εν-1-υλ)δικυκλο[2.2.2]οκτα-2,5διενο-2-καρβοξυλικός μεθυλεστέρας 209ξ΄ οι οποίοι λήφθηκαν ως διαχωρίσιμο μίγμα ισομερών, παρασκευάστηκαν (0.16 g, 48% απόδοση (57:43), σύμφωνα με την ανωτέρω γενική μέθοδο παρασκευής, χρησιμοποιώντας αιώρημα διμερούς 206α (0.18 g, 0.41 mmol) και οχλωροφαινυλοπροπιολικό μεθυλεστέρα 208ξ (0.65 g, 3.39 mmol) σε τολουόλιο (10 mL) με βρασμό για 17 h.

(1S,4S)-3-(2-χλωροφαινυλ)-7,7-διμεθοξυ-8-οξο-4-((Ε)-3-οξοβουτ-1-εν-1-υλ)δικυκλο
[2.2.2]οκτα-2,5-διενο-2- καρβοξυλικός μεθυλεστέρας 209ξ



¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃) : δ = 7.35 - 7.33 (m, 1H), 7.28 - 7.26 (m, 2H), 6.95 - 6.93 (m, 1H), 6.74 (d, J = 16.8 Hz, 1H), 6.73 - 6.70 (m, 1H), 6.53 (dd, J = 7.8, 1.8 Hz, 1H), 6.29 (d, J = 16.8 Hz, 1H), 4.75 (dd, J = 6.7, 1.9 Hz, 1H), 3.56 (s, 3H), 3.46 (s, 3H), 3.40 (s, 3H), 2.02 (s, 3H).

209 ξ **13C-NMR (125 MHz, CDCl₃):** δ = 197.8, 192.4, 164.0, 151.3, 138.9, 135.1, 133.9, 132.9, 132.7, 132.5, 129.7, 129.6, 129.1, 128.6, 126.6, 90.9, 65.2, 62.1, 50.7, 50.6, 44.1, 26.4.

(1S,4S)-3-(2-χλωροφαινυλ)-8,8-διμεθοζυ-7-οζο-1-((Ε)-3-οζοβουτ-1-εν-1-υλ)δικυκλο
[2.2.2]οκτα-2,5-διενο-2-καρβοζυλικός μεθυλεστέρας 209ξ΄



¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃) : δ = 7.39 (dd, J = 4.0, 1.1 Hz, 1H), 7.27 - 7.23 (m, 1H), 7.21 - 7.18 (m, 1H), 6.99 (d, J = 17.0 Hz, 1H), 6.81 - 6.78 (m, 2H), 6.43 (dd, J = 7.2, 1.9 Hz, 1H), 6.07 (d, J = 17.0 Hz, 1H), 4.80 (dd, J = 6.5, 2.0 Hz, 1H), 3.56 (s, 3H), 3.43 (s, 3H), 3.42 (s, 3H), 2.06 (s, 3H)

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): δ = 198.0, 191.7, 164.1,

150.9, 140.0, 135.23, 135.16, 134.9, 133.5, 130.8, 129.7, 129.4, 128.9, 126.5, 90.4, 65.0, 52.1, 50.8, 50.0, 44.8, 26.0.

Ο (1S,4S)-7,7-διμεθοζυ-8-οζο-4-((E)-3-οζοβουτ-1-εν-1-υλ)-3-φαινυλοδικυκλο[2.2.2]οκτα-2,5-διενο-2-καρβοζυλικός αιθυλεστέρας 2090, παρασκευάστηκε (0.28 g, 63% απόδοση), σύμφωνα με την ανωτέρω γενική μέθοδο παρασκευής, χρησιμοποιώντας αιώρημα διμερούς 206α (0.25 g, 0.56 mmol) και φαινυλοπροπιολικό αιθυλεστέρα 2080 (0.40 g, 2.30 mmol) σε τολουόλιο (10 mL) με βρασμό για 40 h.



IR (Neat)⁸²: $\tilde{v} = 3056$ cm⁻¹, 2981, 2837, 1720, 1605, 1442, 1369, 1286, 1255, 1135, 1120, 1026, 914, 732.

¹H-NMR (250 MHz, CDCl₃) : δ = 7.31 - 7.29 (m, 3H), 6.89 - 6.86 (m, 2H), 6.81 - 6.74 (m, 2H), 6.47 (dd, J = 7.1, 1.0 Hz, 1H), 6.16 (d, J = 17.0 Hz, 1H), 4.73 (d, J = 6.5, 1.2 Hz, 1H), 3.96 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.47 (s, 3H), 3.39 (s, 3H),

2.02 (s, 3H), 0.85 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H).

¹³C-NMR (62.5 MHz, CDCl₃): δ = 198.0, 192.7, 164.4, 152.6, 140.9 (+), 135.6, 134.6 (+), 133.9 (+), 132.7, 129.2 (+), 127.9 (+), 127.7 (+), 90.9, 65.5, 60.8 (-), 50.8 (+), 50.5 (+), 44.3 (+), 26.1 (+), 13.4 (+).

HRMS (ESI-TOF)⁸²: MNa+, βρέθηκε 419.1463, C₂₃H₂₄O₆Na απαιτεί 419.1465.

3.3.2 Αντιδράσεις του διμερούς 206α με ακετυλενικά διενόφιλα 208 με θέρμανση στους 200 °C

Γενική Μέθοδος : Αιώρημα του διμερούς **206***a* (0.34 – 0.97 mmol) και περίσσειας ακετυλενίου **208** (2.01 - 10.2 mmol) σε ξυλόλιο (3 mL) θερμαίνεται στους 200 °C για 2 – 17 h (TLC παρακολούθηση). Η αντίδραση χρωματογραφείται ως έχει [flash silica gel, CH₂Cl₂/EtOAc] / [flash silica gel, n-Hexanes/EtOAc] και δίνει την τρικυκλο[3.3.0.0]οκτενόνη **210**. Από τις αντιδράσεις σύνθεσης των τρικυκλικών προϊόντων **210**, σε ορισμένες περιπτώσεις παρατηρήθηκε και ο σχηματισμός ενός επιπλέον προϊόντος αποσύνθεσης **211**.

Η (E)-2,2-διμεθοξυ-4-(3-οξοβουτ-1-εν-1-υλ)-3-φαινυλ-2a,2a1,2b,4a-τετραϋδροκυκλο προπα[cd]πενταλεν-1(2H)-όνη 210α, παρασκευάστηκε (0.19 g, 44% απόδοση), χρησιμοποιώντας αιώρημα διμερούς 206α (0.43 g, 0.97 mmol) και φαινυλοακετυλένιο 208α (1.04 g, 10.20 mmol) σε ξυλόλιο (3 mL) με θέρμανση στους 200 °C για 17 h.



IR (Neat)⁸²: $\tilde{v} = 3052 \text{ cm}^{-1}$, 2940, 2834, 1752, 1664, 1578, 1260, 1066, 984, 764.

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃) : δ = 7.47 - 7.40 (m, 5H), 7.30 (d, J = 15.9 Hz, 1H), 6.40 (d, J = 15.9 Hz, 1H), 3.92 (dd, J = 5.8, 0.5 Hz, 1H), 3.55 (s, 3H), 3.17 (s, 3H), 3.00 - 2.96 (m, 1H), 2.78 - 2.75 (m, 1H),

2.39-2.36 (m, 1H), 2.25(s, 3H).

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): *δ* = 201.6, 198.1, 153.3, 135.3, 134.1, 129.7, 128.9, 128.7, 128.6, 127.9, 101.0, 57.4, 51.5, 50.6, 38.2, 31.4, 30.5, 28.5.

HRMS (ESI-TOF)⁸² : MNa+, βρέθηκε 347.1258, C₂₀H₂₀O₄Na απαιτεί 347.1254.

Η (E)-2,2-διμεθοζυ-4-(3-οζοβουτ-1-εν-1-υλ)-3-(π-τολυλ)-2a,2a1,2b,4a-τετραϋδροκυκλο **προπα[cd]** πενταλεν-1(2H)-όνη 210β, παρασκευάστηκε (0.18 g, 33% απόδοση), χρησιμοποιώντας αιώρημα διμερούς 206a (0.36)g, 0.81 mmol) και πμεθυλοφαινυλοακετυλένιο 208β (0.71 g, 6.12 mmol) σε ξυλόλιο (3 mL) με θέρμανση στους 200 °C gia 2 h.



¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃) : δ = 7.34 - 7.25 (m, 5H), 6.39 (d, J = 15.9 Hz, 1H), 3.91 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 3.55 (s, 3H), 3.16 (s, 3H), 2.98 - 2.95 (m, 1H), 2.76 - 2.74 (m, 1H), 2.49 (s, 3H), 2.38 - 2.34 (m, 1H), 2.25 (s, 3H).

 $(210\beta) \qquad 1^{3}\text{C-NMR} (125 \text{ MHz, CDCl}_{3}): \delta = 201.6, 198.2, 153.4, 139.1, 134.4, 132.4, 129.4, 129.1, 128.6, 127.6, 101.1, 57.3, 51.5, 50.6, 38.1, 31.3, 30.4, 28.4, 21.4.$

Η (E)-2,2-διμεθοζυ-3-(4-μεθοζυφαινυλ)-4-(3-οζοβουτ-1-εν-1-υλ)-2a,2a1,2b,4a-τετραΰδρο κυκλοπροπα[cd]πενταλεν-1(2H)-όνη 210γ, παρασκευάστηκε (0.21 g, 44% απόδοση), χρησιμοποιώντας αιώρημα διμερούς 206α (0.30 g, 0.67 mmol) και πμεθοζυφαινυλοακετυλένιο 208γ (0.42 g, 3.18 mmol) σε ξυλόλιο (3 mL) με θέρμανση στους 200 °C για 3 h.



IR (KBr)⁸² : $\tilde{v} = 2939 \text{ cm}^{-1}$, 2835, 1749, 1604, 1577, 1508, 1253, 1176, 1066, 1031, 840, 736.

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃) : δ = 7.38 and 6.97 (AA'BB' system, 4H), 7.32 (d, *J* = 15.9 Hz, 1H), 6.38 (d, *J* = 15.9 Hz, 1H), 3.90 (d, *J* = 5.8 Hz, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.54 (s, 3H), 3.15 (s, 3H), 2.97 - 2.93 (m, 1H), 2.25 (s, 3H)

1H), 2.75 - 2.73 (m, 1H), 2.37 - 2.34 (m, 1H), 2.25 (s, 3H).

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): $\delta = 201.6$, 198.1, 160.2, 153.0, 134.4, 130.1, 128.4, 127.8, 127.3, 119.2, 100.9, 57.3, 55.4, 51.5, 50.6, 38.0, 31.1, 30.4, 28.5.

Από την ανωτέρω αντίδραση απομονώθηκε και η (Ε)-4-(4'-μεθοζυ-[1,1'-διφαινυλο]-2υλ)βουτ-3-εν-2-όνη 211γ, (0.09 g, 18% απόδοση).



¹H-NMR (250 MHz, CDCl₃) : $\delta = 7.73 - 7.70$ (m, 1H), 7.60 (d, J = 16.3 Hz, 1H), 7.47 - 7.39 (m, 3H), 7.30 каt 7.04 (AA'BB' system, 4H), 6.69 (d, J = 16.3 Hz, 1H), 3.90 (s, 3H), 2.22 (s, 3H)

¹³C-NMR (62.5 MHz, CDCl₃): δ = 198.7, 159.3, 143.2 (+), 142.8, 132.6, 132.2, 131.0 (+), 130.5 (+), 130.1 (+), 128.3

(+), 127.4 (+), 126.9 (+), 113.8(+), 55.4 (+), 27.1 (+)

Η (E)-3-(4-χλωροφαινυλ)-2,2-διμεθοζυ-4-(3-οζοβουτ-1-εν-1-υλ)-2a,2a1,2b,4a-τετραΰδρο κυκλοπροπα[cd]πενταλεν-1(2H)-όνη 210δ, παρασκευάστηκε (0.15 g, 41% απόδοση), χρησιμοποιώντας αιώρημα διμερούς 206α (0.23 g, 0.52 mmol) και π-χλωροφαινυλοακετυλένιο 208δ (0.35 g, 2.55 mmol) σε ξυλόλιο (3 mL) με θέρμανση στους 200 °C για 5 h.



¹H-NMR (250 MHz, CDCl₃) : δ = 7.41 και 7.34 (AA'BB' system, 4H), 7.20 (d, *J* = 15.9 Hz, 1H), 6.40 (d, *J* = 15.9 Hz, 1H), 3.89 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 3.52 (s, 3H), 3.13 (s, 3H), 3.01 - 2.93 (m, 1H), 2.74 - 2.68 (m, 1H), 2.41 - 2.35 (m, 1H), 2.24 (s, 3H).

¹³C-NMR (62.5 MHz, CDCl₃): $\delta = 201.4, 197.2,$

151.8, 134.9, 133.7, 133.4 (+), 130.3, 129.2 (+), 129.0 (+), 128.2 (+), 100.9, 57.4 (+), 51.4 (+), 50.6 (+), 38.0 (+), 31.4 (+), 30.5 (+), 28.6 (+).

Η (E)-2,2-διμεθοξυ-3-(2-μεθοξυφαινυλ)-4-(3-οξοβουτ-1-εν-1-υλ)-2a,2a1,2b,4a-τετραΰδρο κυκλοπροπα[cd]πενταλεν-1(2H)-όνη 210ε, παρασκευάστηκε (0.10 g, 27% απόδοση), χρησιμοποιώντας αιώρημα διμερούς 206α (0.23 g, 0.52 mmol) και *ο*-μεθοξυφαινυλοακετυλένιο 208ε (0.40 g, 3.03 mmol) σε ξυλόλιο (3 mL) με θέρμανση στους 200 °C για 7 h.



¹H-NMR (250 MHz, CDCl₃) : δ = 7.43 - 7.36 (m, 1H), 7.15 - 7.07 (m, 2H), 7.04 - 6.98 (m, 2H), 6.39 (d, *J* = 16.0 Hz, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.88 - 3.86 (m, 1H), 3.56 (s, 3H), 3.20 (s, 3H), 3.10 - 3.00 (m, 2H), 2.27 - 2.24 (m, 1H), 2.22 (s, 3H).

¹³C-NMR (62.5 MHz, CDCl₃): $\delta = 202.3$, 198.2, 157.3, 151.4, 134.6 (+), 132.0, 131.4 (+), 130.4 (+), 126.9 (+), 123.8, 120.7 (+), 111.0 (+), 101.0, 57.0 (+), 55.5 (+), 51.4 (+), 50.7 (+), 37.2 (+), 31.8 (+), 30.3 (+), 28.2 (+).

Η (E)-3-(2-χλωροφαινυλ)-2,2-διμεθοξυ-4-(3-οξοβουτ-1-εν-1-υλ)-2a,2a1,2b,4a-τετραΰδρο κυκλοπροπα[cd]πενταλεν-1(2H)-όνη 210στ, παρασκευάστηκε (0.12 g, 32% απόδοση), χρησιμοποιώντας αιώρημα διμερούς 206α (0.23 g, 0.52 mmol) και *ο*-χλωροφαινυλοακετυλένιο 208στ (0.35 g, 2.55 mmol) σε ξυλόλιο (3 mL) με θέρμανση στους 200 °C για 5 h.



¹H-NMR (250 MHz, CDCl₃) : δ = 7.51 - 7.47 (m, 1H), 7.38 - 7.28 (m, 2H), 7.19 - 7.15 (m, 1H), 6.91 (d, *J* = 16.0 Hz, 1H), 6.39 (d, *J* = 16.0 Hz, 1H), 3.92 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 3.56 (s, 3H), 3.24 (s, 3H), 3.12 -3.04 (m, 1H), 3.02 - 2.97 (m, 1H), 2.33 - 2.27 (m, 1H), 2.22 (s, 3H).

¹³C-NMR (62.5 MHz, CDCl₃): δ = 201.8, 197.8, 150.7, 133.9, 133.4 (+), 133.3 (+), 132.9, 131.4, 130.1 (+), 130.0 (+), 127.7 (+), 126.9 (+), 101.0, 57.0 (+), 51.4 (+), 50.7 (+), 37.4 (+), 32.1 (+), 30.7 (+), 28.6 (+).

Ο (Ε)-2,2-διμεθοξυ-1-οξο-4-(3-οξοβουτ-1-εν-1-υλ)-1,2,2a,2a1,2b,4a-εξαϋδροκυκλοπροπα [cd]πενταλενο-3-καρβοξυλικός αιθυλεστέρας 210ζ, παρασκευάστηκε (0.10 g, 24% απόδοση), χρησιμοποιώντας αιώρημα διμερούς 206α (0.28 g, 0.63 mmol) και προπιολικό αιθυλεστέρα 208ζ (0.60 g, 6.12 mmol) σε ξυλόλιο (3 mL) με θέρμανση στους 200 °C για 6 h.



IR (KBr)⁸²: $\tilde{v} = 2981 \text{ cm}^{-1}$, 2943, 2837, 1757, 1714, 1600, 1465, 1369, 1259, 1236, 1174, 1064, 1039, 983, 858, 767, 725.

¹H-NMR (250 MHz, CDCl₃) : δ = 8.02 (d, J = 16.5 Hz, 1H), 6.41 (d, J = 16.5 Hz, 1H), 4.33 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.90 (d, J = 4.7 Hz, 1H), 3.54 (s, 3H), 3.26 (s, 3H), 2.91 - 2.86 (m, 2H), 2.32 (s, 3H), 2.28 - 2.22

(m, 1H), 1.38 (t, J = 7.1 Hz, 3H).

¹³C-NMR (62.5 MHz, CDCl₃): δ = 201.6, 198.5, 163.5, 143.7, 137.8, 133.4 (+), 132.7 (+), 100.9, 61.2 (-), 58.1 (+), 50.98 (+), 50.95 (+), 34.6 (+), 31.0 (+), 30.2 (+), 27.3 (+), 14.3 (+).

Ο (E)-2,2-διμεθοξυ-1-οξο-4-(3-οξοβουτ-1-εν-1-υλ)-2,2a,2a1,4a-τετραϋδροκυκλοπροπα [cd]πενταλενο-2b,3(1H)-δικαρβοξυλικός διμεθυλεστέρας 210η, παρασκευάστηκε (0.19 g, 41% απόδοση), χρησιμοποιώντας αιώρημα διμερούς 206α (0.28 g, 0.63 mmol) και ακετυλενοδικαρβοξυλικό διμεθυλεστέρα 208η (0.70 g, 4.92 mmol) σε ξυλόλιο (3 mL) με θέρμανση στους 200 °C για 5 h.



IR (KBr)⁸² : $\tilde{v} = 2952 \text{ cm}^{-1}$, 1755, 1724, 1579, 1434, 1269, 1056, 914, 734.

¹H-NMR (250 MHz, CDCl₃) : δ = 7.75 (d, J = 16.5 Hz, 1H), 6.41 (d, J = 16.5 Hz, 1H), 3.95 - 3.93 (m, 2H), 3.85 (s, 3H), 3.74 (s, 3H), 3.53 (s, 3H), 3.30 (s, 3H), 3.20 - 3.19 (m, 1H), 2.31 (s, 3H)

¹³C-NMR (62.5 MHz, CDCl₃): $\delta = 200.2$, 198.0, 168.7, 163.7, 143.9, 136.4, 133.5 (+), 132.1 (+), 100.1 (+), 57.2 (+), 52.7 (+), 52.2 (+), 51.8 (+), 51.0 (+), 46.6, 39.3 (+), 37.1 (+), 27.5(+).

Η (E)-2,2-διμεθοξυ-1-οξο-4-(3-οξοβουτ-1-εν-1-υλ)-3-φαινυλ-2,2a,2a1,4a-τετραΰδρο κυκλοπροπα[cd]πενταλενο-2b(1H)-καρβοξυλικός μεθυλεστέρας 2100, παρασκευάστηκε (0.14 g, 33% απόδοση), χρησιμοποιώντας αιώρημα διμερούς 206α (0.25 g, 0.56 mmol) και φαινυλοπροπιολικό μεθυλεστέρα 2080 (0.70 g, 4.38 mmol) σε ξυλόλιο (3 mL) με θέρμανση στους 200 °C για 4 h.



¹H-NMR (250 MHz, CDCl₃) : δ = 7.41 - 7.33 (m, 5H), 7.20 (d, J = 16.0 Hz, 1H), 6.38 (d, J = 16.0 Hz, 1H), 3.97 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 3.54 (s, 3H), 3.47 (s, 3H), 3.37 - 3.34 (m, 1H), 3.31 - 3.25 (m, 1H), 3.11 (s, 3H), 2.29 (s, 3H)

 $(2100) \qquad 1^{3}\text{C-NMR} (62.5 \text{ MHz, CDCl}_{3}): \delta = 199.7, 197.9, \\169.2, 151.5, 135.3, 133.5 (+), 131.4, 129.5 (+), 128.4 (+), 128.3 (+), 100.2, 56.2 (+), 52.3 (+), \\51.6 (+), 50.5 (+), 49.1, 39.9 (+), 37.2 (+), 28.4 (+).$

Ο (E)-2,2-διμεθοζυ-1-οζο-4-(3-οζοβουτ-1-εν-1-υλ)-3-(π-τολυλ)-2,2α,2α1,4α-τετραϋδρο κυκλοπροπα[cd]πενταλενο-2b(1H)- καρβοζυλικός μεθυλεστέρας 210ι, παρασκευάστηκε (0.08 g, 30% απόδοση), χρησιμοποιώντας αιώρημα διμερούς 206α (0.15 g, 0.34 mmol) και πμεθυλοφαινυλοπροπιολικό μεθυλεστέρα 208ι (0.35 g, 2.01 mmol) σε ξυλόλιο (3 mL) με θέρμανση στους 200 °C για 4 h.



¹H-NMR (250 MHz, CDCl₃) : δ = 7.28 - 7.20 (m, 5H), 6.38 (d, J = 16.0 Hz, 1H), 3.96 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 3.56 (s, 3H), 3.51 (s, 3H), 3.38 - 3.34 (m, 1H), 3.30 - 3.25 (m, 1H), 3.12 (s, 3H), 2.41 (s, 3H), 2.24 (s, 3H).

¹³C-NMR (62.5 MHz, CDCl₃): δ = 199.7, 197.9,

169.3, 151.7, 138.4, 133.7 (+), 132.4, 130.9, 129.3 (+), 129.1 (+), 128.3 (+), 100.2, 56.2 (+), 52.3 (+), 51.6 (+), 50.6 (+), 49.0, 39.8 (+), 37.1 (+), 28.4 (+), 21.4 (+).

Από την ανωτέρω αντίδραση απομονώθηκε και ο (Ε)-4'-μεθυλο-6-(3-οζοβουτ-1-εν-1-υλο)-[1,1'-διφαινυλο]-2-καρβοζυλικός μεθυλεστέρας 211ι, (0.02 g, 7% απόδοση).



¹H-NMR (250 MHz, CDCl₃) : δ = 7.87 - 7.81 (m, 2H), 7.50 - 7.43 (m, 1H), 7.36 - 7.23 (m, 3H), 7.10 - 7.02 (m, 2H), 6.58 (d, J = 16.4 Hz, 1H), 3.61 (s, 3H), 2.44 (s, 3H), 2.17 (s, 3H)

Ο (E)-2,2-διμεθοξυ-3-(4-μεθοξυφαινυλ)-1-οξο-4-(3-οξοβουτ-1-εν-1-υλ)-2,2α,2α1,4ατετραϋδροκυκλοπροπα[cd]πενταλενο-2b(1H)-καρβοξυλικός μεθυλεστέρας 210κ, παρασκευάστηκε (0.13 g, 39% απόδοση), χρησιμοποιώντας αιώρημα διμερούς 206α (0.18 g, 0.41 mmol) και π-μεθοξυφαινυλοπροπιολικό μεθυλεστέρα 208κ (0.50 g, 2.63 mmol) σε ξυλόλιο (3 mL) με θέρμανση στους 200 °C για 3 h.



¹H-NMR (250 MHz, CDCl₃) : δ = 7.32 kat 6.96 (AA'BB' system, 4H), 7.23 (d, J = 16.1 Hz, 1H), 6.37 (d, J = 16.1 Hz, 1H), 3.95 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.55 (s, 3H), 3.52 (s, 3H), 3.36 - 3.33 (m, 1H), 3.29 - 3.24 (m, 1H), 3.11 (s, 3H), 2.24 (s, 3H).

¹³C-NMR (62.5 MHz, CDCl₃): δ = 199.6, 197.9,

169.3, 159.8, 151.4, 133.7 (+), 130.3, 129.8 (+), 129.1 (+), 127.7, 113.8 (+), 100.2, 56.1 (+), 55.3 (+), 52.3 (+), 51.6 (+), 50.5 (+), 49.0, 39.7 (+), 37.0 (+), 28.5 (+).

Από την ανωτέρω αντίδραση απομονώθηκε και ο (Ε)-4'-μεθοζυ-6-(3-οζοβουτ-1-εν-1-υλ)-[1,1'-διφαινυλο]-2-καρβοζυλικός μεθυλεστέρας 211κ (0.01 g, 2% απόδοση).



¹H-NMR (250 MHz, CDCl₃) : $\delta = 7.84 - 7.81$ (m, 2H), 7.49 - 7.43 (m, 1H), 7.31 - 7.28 (m, 1H), 7.14 - 7.00 (AA'BB' system, 4H), 6.60 (d, J = 16.4 Hz, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.62 (s, 3H), 2.18 (s, 3H).

¹³C-NMR (62.5 MHz, CDCl₃): δ = 198.4, 168.6, 159.2, 142.0 (+), 134.7, 133.1, 131.3, 130.8 (+), 130.6 (+), 130.1,

129.2 (+), 129.0 (+), 127.5 (+), 113.6, 113.5 (+), 55.2 (+), 52.1 (+), 26.9 (+).

Ο (E)-3-(4-χλωροφαινυλ)-2,2-διμεθοξυ-1-οξο-4-(3-οξοβουτ-1-εν-1-υλ)-2,2a,2a1,4aτετραϋδροκυκλοπροπα[cd]πενταλενο-2b(1H)-καρβοξυλικός μεθυλεστέρας 210λ, παρασκευάστηκε (0.24 g, 56% απόδοση), χρησιμοποιώντας αιώρημα διμερούς 206α (0.23 g, 0.52 mmol) και π-χλωροφαινυλοπροπιολικό μεθυλεστέρα 208λ (0.50 g, 2.58 mmol) σε ξυλόλιο (3 mL) με θέρμανση στους 200 °C για 2 h.



¹H-NMR (250 MHz, CDCl₃) : δ = 7.41 και 7.31 (AA'BB' system, 4H), 7.14 (d, J = 16.0 Hz, 1H), 6.39 (d, J = 16.0 Hz, 1H), 3.97 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 3.55 (s, 3H), 3.52 (s, 3H), 3.38 - 3.27 (m, 2H), 3.09 (s, 3H), 2.24 (s, 3H)

 $(210\lambda) \qquad \qquad 1^{3}\text{C-NMR} (62.5 \text{ MHz, CDCl}_{3}): \delta = 199.5, 197.7, \\169.1, 150.0, 134.3, 133.8, 132.7 (+), 132.0, 129.7 (+), 128.6 (+), 100.1, 56.2 (+), 52.4 (+), 51.6 (+), 50.6 (+), 48.9, 39.9 (+), 37.4 (+), 28.7 (+).$

Από την ανωτέρω αντίδραση απομονώθηκε και ο (Ε)-4'-χλωρο-6-(3-οξοβουτ-1-εν-1-υλ)-[1,1'-διφαινυλο]-2-καρβοζυλικός μεθυλεστέρας 211λ, (0.01 g, 2% απόδοση).



¹H-NMR (250 MHz, CDCl₃) : δ = 7.92 - 7.83 (m, 2H), 7.54 - 7.48 (m, 1H), 7.45 - 7.42 (m, 1H), 7.24 (d, J = 16.4 Hz, 1H), 7.17 - 7.13 (m, 2H), 6.61 (d, J = 16.4 Hz, 1H), 3.64 (s, 3H), 2.19 (s, 3H).

¹³C-NMR (62.5 MHz, CDCl₃): δ = 198.1, 167.8, 141.3, 141.1 (+), 136.6, 134.6, 134.0, 132.5, 131.2 (+), 130.7 (+),

129.5 (+), 128.3 (+), 128.1 (+), 52.2 (+), 27.1 (+).

Ο (E)-2,2-διμεθοξυ-1-οξο-4-(3-οξοβουτ-1-εν-1-υλ)-3-(ο-τολυλ)-2,2a,2a1,4a-τετραΰδρο κυκλοπροπα[cd]πενταλενο-2b(1H)-καρβοξυλικός μεθυλεστέρας 210μ, παρασκευάστηκε (0.04 g, 11% απόδοση), χρησιμοποιώντας αιώρημα διμερούς 206α (0.20 g, 0.45 mmol) και *ο*μεθυλοφαινυλοπροπιολικό μεθυλεστέρα 208μ (0.55 g, 3.16 mmol) σε ξυλόλιο (3 mL) με θέρμανση στους 200 °C για 3 h.



¹H-NMR (250 MHz, CDCl₃) : δ = 7.29 - 7.20 (m, 4H), 6.75 (d, J = 16.1 Hz, 1H), 6.37 (d, J = 16.1 Hz, 1H), 3.96 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 3.57 (s, 3H), 3.50 (s, 3H), 3.37 - 3.33 (m, 2H), 3.21 (s, 3H), 2.29 (s, 3H), 2.21 (s, 3H).

 $(210\mu) \qquad ^{13}\text{C-NMR} (62.5 \text{ MHz, CDCl}_3): \delta = 199.7, 197.8, 169.2, 136.2, 134.7, 133.4 (+), 132.0, 130.3 (+), 129.0 (+), 128.1 (+), 127.6 (+), 125.5 (+), 100.2, 55.8 (+), 52.2 (+), 51.5 (+), 50.5 (+), 49.6, 40.4 (+), 37.8 (+), 28.4 (+), 20.2 (+).$

Από την ανωτέρω αντίδραση απομονώθηκε και ο (Ε)-2'-μεθυλο-6-(3-οζοβουτ-1-εν-1-υλο)-[1,1'-διφαινυλο]-2-καρβοζυλικός μεθυλεστέρας 211μ (0.09 g, 25% απόδοση).



¹H-NMR (250 MHz, CDCl₃) : δ = 7.95 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.87 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.52 - 7.46 (m, 1H), 7.33 - 7.21 (m, 3H), 7.13 (d, J = 16.4 Hz, 1H), 7.03 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 6.56 (d, J = 16.4 Hz, 1H), 3.59 (s, 3H), 2.10 (s, 3H), 2.00 (s, 3H).

 $(2.5 \text{ MHz, CDCl}_3): \delta = 198.4, 167.5, 142.6, 141.1 (+), 137.8, 136.1, 134.4, 132.0, 131.3 (+), 129.6 (+), 129.3 (+), 129.2 (+), 128.7 (+), 128.1 (+), 127.8 (+), 125.6 (+), 52.0 (+), 26.6 (+), 19.9 (+).$

Ο (E)-2,2-διμεθοξυ-3-(2-μεθοξυφαινυλ)-1-οξο-4-(3-οξοβουτ-1-εν-1-υλ)-2,2α,2α1,4ατετραϋδροκυκλοπροπα[cd]πενταλενο-2b(1H)-καρβοξυλικός μεθυλεστέρας 210ν, παρασκευάστηκε (0.05 g, 12% απόδοση), χρησιμοποιώντας αιώρημα διμερούς 206α (0.23 g, 0.52 mmol) και ο-μεθοξυφαινυλοπροπιολικό μεθυλεστέρα 208ν (0.40 g, 2.11 mmol) σε ξυλόλιο (3 mL) με θέρμανση στους 200 °C για 3 h.



¹H-NMR (250 MHz, CDCl₃) : δ = 7.39 - 7.33 (m, 1H), 7.29 - 7.27 (m, 1H), 7.09 (d, *J* = 16.2 Hz, 1H), 7.03 - 6.97 (m, 2H), 6.36 (d, *J* = 16.2 Hz, 1H), 3.96 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.56 (s, 3H), 3.50 (s, 3H), 3.37 - 3.31 (m, 1H), 3.25 - 3.22 (m, 1H), 3.20 (s, 3H), 2.23 (s, 3H).

¹³C-NMR (62.5 MHz, CDCl₃): δ = 199.9, 198.0, 169.2, 156.6, 147.5, 134.5 (+), 132.1, 130.1 (+), 130.0 (+), 128.6 (+), 124.2, 120.6 (+), 111.2 (+), 100.4, 56.1 (+), 55.5 (+), 52.2 (+), 51.5 (+), 50.6 (+), 49.4, 39.9 (+), 37.2 (+), 28.3 (+).

Από την ανωτέρω αντίδραση απομονώθηκε και ο (Ε)-2'-μεθοξυ-6-(3-οξοβουτ-1-εν-1-υλ)-[1,1'-διφαινυλο]-2-καρβοξυλικός μεθυλεστέρας 211ν (0.07g, 16% απόδοση).



¹H-NMR (250 MHz, CDCl₃) : δ = 7.95 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.87 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.51 - 7.39 (m, 2H), 7.28 (d, J = 16.4 Hz, 1H), 7.06 - 6.99 (m, 3H), 6.60 (d, J = 16.4 Hz, 1H), 3.74 (s, 3H), 3.62 (s, 3H), 2.15 (s, 3H).

¹³C-NMR (62.5 MHz, CDCl₃): δ =198.5, 167.9, 156.5, 142.3 (+), 139.5, 134.8, 132.7, 131.2 (+), 130.9 (+), 129.7

(+), 129.4 (+), 128.8 (+), 127.6 (+), 126.9 (+), 120.5 (+), 110.6 (+), 55.5 (+), 51.9 (+), 26.8(+).

Ο (E)-3-(2-χλωροφαινυλο)-2,2-διμεθοζυ-1-οζο-4-(3-οζοβουτ-1-εν-1-υλ)-2,2a,2a1,4aτετραϋδροκυκλοπροπα[cd]πενταλενο-2b(1H)-καρβοζυλικός μεθυλεστέρας 210ξ, παρασκευάστηκε (0.05 g, 13% απόδοση), χρησιμοποιώντας αιώρημα διμερούς 206α (0.20 g, 0.45 mmol) και *ο*-χλωροφαινυλοπροπιολικό μεθυλεστέρα 208ξ (0.50 g, 2.58 mmol) σε ξυλόλιο (3 mL) με θέρμανση στους 200 °C για 3 h.



¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃) : δ = 7.51 - 7.49 (m, 1H), 7.40 - 7.39 (m, 1H), 7.34 - 7.28 (m, 2H), 6.85 (d, *J* = 16.1 Hz, 1H), 6.38 (d, *J* = 16.1 Hz, 1H), 3.99 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 3.56 (s, 3H), 3.53 (s, 3H), 3.44 -3.42 (m, 1H), 3.27 - 3.26 (m, 1H), 3.19 (s, 3H), 2.23 (s, 3H).

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): *δ* = 199.7, 197.9, 169.1, 147.0, 134.2, 133.6, 133.32, 133.26, 129.8, 129.5, 129.3, 126.6, 100.3, 55.9, 51.5, 50.6, 49.2, 40.4, 38.1, 28.4.

Από την ανωτέρω αντίδραση απομονώθηκε και ο (Ε)-2'-χλωρο-6-(3-οξοβουτ-1-εν-1-υλ)-[1,1'-διφαινυλο]-2-καρβοζυλικός μεθυλεστέρας 211ξ, (0.10 g, 26% απόδοση).



¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃) : δ = 8.05 (dd, J = 3.9, 0.6 Hz, 1H), 7.88 (dd, J = 3.9, 0.6 Hz, 1H), 7.54 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 7.52–7.50 (m, 1H), 7.40–7.33 (m, 2H), 7.16 (dd, J = 3.6, 1.0 Hz, 1H), 7.11 (d, J = 16.4 Hz, 1H), 6.58 (d, J = 16.4 Hz, 1H), 3.65 (s, 3H), 2.14 (s, 3H)

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): δ = 198.2, 166.8, 140.6,

140.4, 137.3, 134.7, 133.3, 131.7, 131.3, 130.7, 129.8, 129.5, 129.4, 129.2, 128.4, 126.6, 52.9, 26.9.

Ο **2,2-διμεθοξυ-1-οξο-4-(3-οξοβουτυλ)-3-φαινυλ-2,2a,2a1,4a-τετραϋδροκυκλο** προπα [cd]πενταλενο-2b(1H)-καρβοξυλικός αιθυλεστέρας 2100, παρασκευάστηκε (0.10 g, 20% απόδοση), χρησιμοποιώντας αιώρημα διμερούς **206α** (0.28 g, 0.63 mmol) και φαινυλοπροπιολικό αιθυλεστέρα **2080** (0.40 g, 2.30 mmol) σε ξυλόλιο (3 mL) με θέρμανση στους 200 °C για 6 h.



IR $(KBr)^{82}$: $\tilde{v} = 3056 \text{ cm}^{-1}$, 2979, 2939, 2835, 1758, 1724, 1670, 1573, 1301, 1236, 1064, 1047, 763, 700.

¹H-NMR (250 MHz, CDCl₃) : δ = 7.41 - 7.35 (m, 5H), 7.23 (d, J = 16.0 Hz, 1H), 6.39 (d, J = 16.0 Hz, 1H), 4.03 - 3.94 (m, 2H), 3.91 - 3.76 (m, 1H), 3.56 (s, 3H), 3.38 - 3.35 (m, 1H), 3.31 - 3.25 (m, 1H), 3.13

(s, 3H), 2.24 (s, 3H), 0.83 (t, *J* = 7.3 Hz, 3H).

¹³C-NMR (62.5 MHz, CDCl₃): δ = 199.7, 197.9, 168.8, 151.8, 135.6, 133.5 (+), 131.3, 129.4 (+), 128.5 (+), 128.3 (+), 128.2 (+), 100.2, 61.2 (-), 56.2 (+), 51.6 (+), 50.5 (+), 49.3, 40.0 (+), 37.1 (+), 28.4 (+), 13.4 (+).

HRMS (ESI-TOF)⁸²: MNa+, βρέθηκε 419.1471, $C_{23}H_{24}O_6$ Na απαιτεί 419.1465.

3.3.3 Αντίδρασεις του διμερούς 206γ με ακετυλενικά διενόφιλα 208 με βρασμό σε τολουόλιο.

Γενική Μέθοδος : Αιώρημα του διμερούς **206**γ (0.42 - 0.82 mmol) και περίσσειας ακετυλενίου **208** (2.42 – 9.80 mmol) σε τολουόλιο (10 mL) βράζεται για 12.5 - 40 h (TLC παρακολούθηση). Ο διαλύτης απομακρύνεται στον περιστροφικό εξατμιστή. Το υπόλειμμα χρωματογραφείται [flash silica gel, CH₂Cl₂/EtOAc] / [flash silica gel, n-Hexanes/EtOAc] και δίνει την δικυκλο[2.2.2]οκταδιενόνη **212**.

Ο (E)-3-((1S,4S)-8,8-διμεθοξυ-7-οξο-2-φαινυλδικυκλο[2.2.2]οκτα-2,5-διεν-1-υλ) ακρυλικός μεθυλεστέρας 212α, παρασκευάστηκε (0.28 g, 70% απόδοση), σύμφωνα με την ανωτέρω γενική μέθοδο παρασκευής, χρησιμοποιώντας αιώρημα διμερούς 206γ (0.28 g, 0.59 mmol) και φαινυλοακετυλένιο 208α (1.0 g, 9.80 mmol) σε τολουόλιο (10 mL) με βρασμό για 24 h.



IR (Neat)⁸²: $\tilde{v} = 3060 \text{ cm}^{-1}$, 2950, 2836, 1728, 1660, 1438, 1318, 1282, 1268, 1198, 1176, 1138, 1064, 1036, 990, 764, 738.

¹H-NMR (250 MHz, CDCl₃) : δ = 7.40 (d, J = 16.4 Hz, 1H), 7.30–7.27 (m, 3H), 7.06–7.02 (m, 2H), 6.68–6.62 (m, 1H), 6.46 (dd, J = 7.3, 1.7 Hz, 1H), 6.39 (d, J = 6.6 Hz, 1H), 6.06 (d, J = 16.4 Hz, 1H), 4.11–4.05 (m, 1H), 3.70 (s, 3H),

3.40 (s, 3H), 3.37 (s, 3H).

¹³C-NMR (62.5 MHz, CDCl₃): δ = 193.0, 166.1, 145.1, 143.0 (+), 136.0, 133.7 (+), 131.4 (+), 130.5 (+), 128.4 (+), 128.1 (+), 127.8 (+), 124.3 (+), 91.2, 63.2, 51.6 (+), 50.4 (+), 50.1(+), 43.3 (+).

HRMS (ESI-TOF)⁸²: MNa+, βρέθηκε 363.1200, C₂₀H₂₀O₅Na απαιτεί 363.1203.

Ο (E)-3-((1S,4S)-8,8-διμεθοζυ-7-οζο-2-(π-τολυλ)δικυκλο[2.2.2]οκτα-2,5-διεν-1-υλ) ακρυλικός μεθυλεστέρας 212β, παρασκευάστηκε (0.25 g, 60% απόδοση), σύμφωνα με την ανωτέρω γενική μέθοδο παρασκευής, χρησιμοποιώντας αιώρημα διμερούς 206γ (0.28 g, 0.59 mmol) και π-μεθυλοφαινυλοακετυλένιο 208β (1.0 g, 8.62 mmol) σε τολουόλιο (10 mL) με βρασμό για 24 h.



¹H-NMR (250 MHz, CDCl₃) : δ = 7.41 (d, J = 16.4 Hz, 1H), 7.11 και 6.94 (AA'BB' system, 4H), 6.67–6.61 (m, 1H), 6.46 (dd, J = 7.3, 1.7 Hz, 1H), 6.36 (d, J = 6.6 Hz, 1H), 6.09 (d, J = 16.4 Hz, 1H), 4.09–4.03 (m, 1H), 3.72 (s, 3H), 3.41 (s, 3H), 3.37 (s, 3H), 2.33 (s, 3H)

¹³C-NMR (62.5 MHz, CDCl₃): δ = 193.0, 166.2, 145.0, 143.2 (+), 137.6, 133.7 (+), 133.0, 131.3, 130.0 (+), 128.9

(+), 128.3 (+), 124.1 (+), 91.2, 63.3, 51.6 (+), 50.4 (+), 50.1 (+), 43.3 (+), 21.2

Ο (E)-3-((1S,4S)-8,8-διμεθοξυ-2-(4-μεθοξυφαινυλο)-7-οξοδικυκλο[2.2.2]οκτα-2,5-διεν-1υλ)ακρυλικός μεθυλεστέρας 212γ, παρασκευάστηκε (0.22 g, 65% απόδοση), σύμφωνα με την ανωτέρω γενική μέθοδο παρασκευής, χρησιμοποιώντας αιώρημα διμερούς 206γ (0.22 g, 0.46 mmol) και π-μεθοξυφαινυλοακετυλένιο 208γ (0.51 g, 3.86 mmol) σε τολουόλιο (10 mL) με βρασμό για 22 h.



IR $(Neat)^{82}$: $\tilde{v} = 2950 \text{ cm}^{-1}, 2837, 1734, 1608, 1508, 1436, 1247, 1176, 1033, 989, 835.$

¹H-NMR (250 MHz, CDCl₃) : δ = 7.38 (d, J = 16.4 Hz, 1H), 6.98–6.82 (AA'BB' system, 4H), 6.66–6.61 (m, 1H), 6.47 (dd, J = 7.3, 1.8 Hz, 1H), 6.33 (d, J = 6.6 Hz, 1H), 6.08 (d, J = 16.4 Hz, 1H), 4.08–4.03 (m, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.73 (s, 3H), 3.40 (s, 3H), 3.36 (s, 3H).

¹³C-NMR (62.5 MHz, CDCl₃): δ = 190.1, 166.2, 159.3, 144.7, 143.2 (+), 133.6 (+), 131.2 (+), 129.8 (+), 129.6 (+), 128.3, 124.1 (+), 113.6 (+), 91.2, 63.4, 55.2 (+), 51.7 (+), 50.4 (+), 50.1 (+), 43.2 (+).

HRMS (ESI-TOF)⁸²: MH+, βρέθηκε 371.1475, C₂₁H₂₃O₆ απαιτεί 371.1489.

Ο (E)-3-((1S,4S)-2-(4-χλωροφαινυλ)-8,8-διμεθοζυ-7-οζοδικυκλο[2.2.2]οκτα-2,5-διεν-1υλ)ακρυλικός μεθυλεστέρας 212δ, παρασκευάστηκε (0.22 g, 56% απόδοση), σύμφωνα με την ανωτέρω γενική μέθοδο παρασκευής, χρησιμοποιώντας αιώρημα διμερούς 206γ (0.25 g, 0.52 mmol) και π-χλωροφαινυλοακετυλένιο 208δ (0.48 g, 3.50 mmol) σε τολουόλιο (10 mL) με βρασμό για 24 h.



¹H-NMR (250 MHz, CDCl₃) : δ = 7.37 (d, J = 16.4 Hz, 1H), 7.26 Kai 6.95 (AA'BB' system, 4H), 6.66–6.61 (m, 1H), 6.44 (dd, J = 7.2, 1.2 Hz, 1H), 6.39 (d, J = 6.6 Hz, 1H), 6.05 (d, J = 16.4 Hz, 1H), 4.11–4.05 (m, 1H), 3.72 (s, 3H), 3.39 (s, 3H), 3.35 (s, 3H).

Ο (E)-3-((1S,4S)-8,8-διμεθοξυ-2-(2-μεθοξυφαινυλο)-7-οξοδικυκλο[2.2.2]οκτα-2,5-διεν-1υλ)ακρυλικός μεθυλεστέρας 212ε, παρασκευάστηκε (0.14 g, 45% απόδοση), σύμφωνα με την ανωτέρω γενική μέθοδο παρασκευής, χρησιμοποιώντας αιώρημα διμερούς 206γ (0.20 g, 0.42 mmol) και *ο*-μεθοξυφαινυλοακετυλένιο 208ε (0.32 g, 2.42 mmol) σε τολουόλιο (10 mL) με βρασμό για 38 h.



¹H-NMR (250 MHz, CDCl₃) : δ = 7.44 (d, J = 16.4 Hz, 1H), 7.31–7.24 (m, 1H), 7.01 (dd, J = 7.4, 1.8 Hz, 1H), 6.93–6.87 (m, 1H), 6.80 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.66–6.61 (m, 1H), 6.36–6.32 (m, 2H), 5.77 (d, J = 16.4 Hz, 1H), 4.10– 4.04 (m, 1H), 3.73 (s, 3H), 3.67 (s, 3H), 3.40 (s, 3H), 3.39 (s, 3H)

 $(212\epsilon) \quad ^{13}\text{C-NMR} (62.5 \text{ MHz, CDCl}_3): \delta = 192.3, 166.5, 156.2, 144.3, 143.5 (+), 139.8 (+), 133.2 (+), 129.9 (+), 129.8 (+), 129.7 (+), 125.8, 123.0 (+), 120.6 (+), 110.3 (+), 91.2, 63.4, 55.0 (+), 51.4 (+), 50.4 (+), 50.0 (+), 43.9 (+).$

Ο (E)-3-((1S,4S)-2-(2-χλωροφαινυλ)-8,8-διμεθοξυ-7-οξοδικυκλο[2.2.2]οκτα-2,5-διεν-1υλ)ακρυλικός μεθυλεστέρας 212στ, παρασκευάστηκε (0.16 g, 46% απόδοση), σύμφωνα με την ανωτέρω γενική μέθοδο παρασκευής, χρησιμοποιώντας αιώρημα διμερούς 206γ (0.22 g, 0.46 mmol) και *ο*-χλωροφαινυλοακετυλένιο 208στ (0.35 g, 2.55 mmol) σε τολουόλιο (10 mL) με βρασμό για 35 h.



¹H-NMR (250 MHz, CDCl₃) : δ = 7.36–7.18 (m, 4H), 7.02 (dd, J = 6.6, 1.6 Hz, 1H), 6.68–6.62 (m, 1H), 6.48–6.46 (m, 1H), 6.38 (d, J = 6.6 Hz, 1H), 5.97 (d, J = 16.3 Hz, 1H), 4.15–4.09 (m, 1H), 3.67 (s, 3H), 3.43 (s, 3H), 3.40 (s, 3H)

¹³C-NMR (62.5 MHz, CDCl₃): δ = 166.1, 143.6, 141.6, 135.6, 133.3, 131.3 (+), 131.0 (+), 129.5 (+), 129.3 (+), 126.7 (+), 124.7 (+), 91.0, 63.6, 51.6 (+), 50.3 (+), 50.1 (+),

43.5 (+).

Ο (1S,4S)-8,8-διμεθοξυ-1-((Ε)-3-μεθοξυ-3-οξοπροπ-1-εν-1-υλ)-7-οξοδικυκλο[2.2.2]οκτα-2,5-διενο-2-καρβοξυλικός αιθυλεστέρας 212ζ, παρασκευάστηκε (0.22 g, 43% απόδοση), σύμφωνα με την ανωτέρω γενική μέθοδο παρασκευής, χρησιμοποιώντας αιώρημα διμερούς 206γ (0.36 g, 0.76 mmol) και προπιολικό αιθυλεστέρα 208ζ (1.00 g, 10.20 mmol) σε τολουόλιο (10 mL) με βρασμό για 23 h.



IR (KBr)⁸²: $\tilde{v} = 3074$ cm⁻¹, 2981, 2950, 2837, 1751, 1704, 1660, 1434, 1317, 1240, 1137, 1064, 987, 829, 732.

¹H-NMR (250 MHz, CDCl₃) : δ = 7.87 (d, J = 16.4 Hz, 1H), 7.32 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 6.56–6.50 (m, 1H), 6.41 (dd, J = 7.3, 1.2 Hz, 1H), 6.07 (d, J = 16.4 Hz, 1H), 4.19–4.08 (m, 2H), 3.77 (s, 3H), 3.31 (s, 3H), 1.24 (t, J = 7.1 Hz, 3H).

¹³**C-NMR (62.5 MHz, CDCl₃):** δ = 191.8, 166.3, 163.4, 143.0 (+), 142.9 (+), 136.7, 132.8 (+), 131.2 (+), 129.0 (+), 90.2, 61.2 (-), 60.4, 51.7 (+), 50.4 (+), 50.1 (+), 43.7 (+), 13.9 (+).

HRMS (ESI-TOF)⁸²: MH+, βρέθηκε 337.1282, C₁₇H₂₁O₇ απαιτεί 337.1276.

Ο (15,45)-8,8-διμεθοζυ-1-((Ε)-3-μεθοζυ-3-οζοπροπ-1-εν-1-υλ)-7-οζοδικυκλο[2.2.2]οκτα-2,5-διενο-2,3-δικαρβοζυλικός διμεθυλεστέρας 212η, παρασκευάστηκε (0.23 g, 37% απόδοση), σύμφωνα με την ανωτέρω γενική μέθοδο παρασκευής, χρησιμοποιώντας αιώρημα διμερούς 206γ (0.39 g, 0.82 mmol) και ακετυλενοδικαρβοζυλικό διμεθυλεστέρα 208η (1.05 g, 7.39 mmol) σε τολουόλιο (10 mL) με βρασμό για 24 h.



IR (KBr)⁸²: $\tilde{v} = 2956 \text{ cm}^{-1}$, 2846, 1736, 1438, 1276, 1204, 1126, 1086, 978, 768.

¹H-NMR (250 MHz, CDCl₃) : δ = 7.36 (d, J = 16.4 Hz, 1H), 6.63 – 6.58 (m, 1H), 6.27 (dd, J = 7.2, 1.8 Hz, 1H), 6.12 (d, J = 16.4 Hz, 1H), 4.55 (dd, J = 6.5, 1.7 Hz, 1H), 3.72 (s, 3H), 3.70 (s, 3H), 3.68 (s, 3H), 3.259 (s, 3H), 3.255 (s, 3H).

¹³C-NMR (62.5 MHz, CDCl₃): δ = 190.0, 165.5, 165.0, 162.7, 144.5, 138.9 (+), 134.2 (+), 133.8, 130.7 (+), 126.3 (+), 89.8, 61.5, 52.7 (+), 52.5 (+), 51.8 (+), 50.8 (+), 50.1 (+), 43.8(+).

HRMS (ESI-TOF)⁸² : MH+, βρέθηκε 381.1164, C₁₈H₂₀O₉ απαιτεί 381.1180.

Ο (15,45)-7,7-διμεθοξυ-4-((Ε)-3-μεθοξυ-3-οξοπροπ-1-εν-1-υλ)-8-οξο-3-φαινυλδικυκλο [2.2.2]οκτα-2,5-διενο-2-καρβοξυλικός μεθυλεστέρας 212θ, παρασκευάστηκε (0.16 g, 32% απόδοση), σύμφωνα με την ανωτέρω γενική μέθοδο παρασκευής, χρησιμοποιώντας αιώρημα διμερούς 206γ (0.30 g, 0.63 mmol) και ποσότητα του φαινυλοπροπιολικού μεθυλεστέρα 208θ (1.0 g, 6.25 mmol) σε τολουόλιο (10 mL) με βρασμό για 12.5 h.



¹H-NMR (250 MHz, CDCl₃) : δ = 7.29 (m, 3H), 6.99 (d, J = 16.4 Hz, 1H), 6.88–6.86 (m, 2H), 6.76–6.71 (m, 1H), 6.46–6.43 (m, 1H), 6.00 (d, J = 16.4 Hz, 1H), 4.71–4.69 (m, 1H), 3.64 (s, 3H), 3.50 (s, 3H), 3.44 (s, 3H), 3.37 (s, 3H).

¹³C-NMR (62.5 MHz, CDCl₃): $\delta = 192.2$, 165.7, 164.8, 153.0, 141.6 (+), 135.2, 134.3 (+), 132.3, 130.1 (+), 128.1

(+), 128.0 (+), 127.7 (+), 124.6 (+), 90.6, 65.4, 51.8 (+), 51.6 (+), 50.6 (+), 50.5 (+), 44.4 (+).

Ο (15,45)-7,7-διμεθοξυ-4-((Ε)-3-μεθοξυ-3-οξοπροπ-1-εν-1-υλ)-8-οξο-3-(π-τολυλ) δικυκλο[2.2.2]οκτα-2,5-διενο-2-καρβοζυλικός μεθυλεστέρας 212ι, παρασκευάστηκε (0.38 g, 60% απόδοση), σύμφωνα με την ανωτέρω γενική μέθοδο παρασκευής, χρησιμοποιώντας αιώρημα διμερούς 206γ (0.36 g, 0.76 mmol) και ποσότητα του π-μεθυλοφαινυλοπροπιολικού μεθυλεστέρα 208ι (0.40 g, 2.30 mmol) σε τολουόλιο (10 mL) με βρασμό για 30 h.



¹H-NMR (250 MHz, CDCl₃) : δ = 7.09 και 6.76 (AA'BB' system, 4H), 7.00 (d, J = 16.4 Hz, 1H), 6.70 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 6.43 (dd, J = 7.2, 1.4 Hz, 1H), 6.01 (d, J = 16.4 Hz, 1H), 4.67 (dd, J = 6.6, 1.6 Hz, 1H), 3.65 (s, 3H), 3.51 (s, 3H), 3.43 (s, 3H), 3.36 (s, 3H), 2.22 (s, 3H)

¹³C-NMR (62.5 MHz, CDCl₃): δ = 192.3, 165.8, 164.9, 153.1, 141.8 (+), 137.9, 134.2 (+), 132.1, 132.0, 130.0 (+),

128.7 (+), 127.7 (+), 124.4 (+), 90.6, 65.6, 51.8 (+), 51.6 (+), 50.6 (+), 50.5 (+), 44.4 (+), 21.3 (+).

Ο (1S,4S)-7,7-διμεθοξυ-4-((Ε)-3-μεθοξυ-3-οξοπροπ-1-εν-1-υλ)-3-(4-μεθοξυφαινυλ)-8οξοδικυκλο[2.2.2]οκτα-2,5-διενο-2-καρβοξυλικός μεθυλεστέρας 212κ, παρασκευάστηκε (0.25 g, 61% απόδοση), σύμφωνα με την ανωτέρω γενική μέθοδο παρασκευής, χρησιμοποιώντας αιώρημα διμερούς 206γ (0.23 g, 0.46 mmol) και ποσότητα του πμεθοξυφαινυλοπροπιολικού μεθυλεστέρα 208κ (0.55 g, 2.89 mmol) σε τολουόλιο (10 mL) με βρασμό για 24 h.



¹H-NMR (250 MHz, CDCl₃) : δ = 7.00 (dd, J = 16.4 Hz, 1H), 6.81 (m, 4H), 6.71–6.65 (m, 1H), 6.43–6.41 (m, 1H), 6.00 (d, J = 16.4 Hz, 1H), 4.65 (dd, J = 7.0, 1.4 Hz, 1H), 3.76 (s, 3H), 3.64 (s, 3H), 3.50 (s, 3H), 3.42 (s, 3H), 3.33 (s, 3H).

¹³C-NMR (62.5 MHz, CDCl₃): δ = 192.3, 165.8, 165.0, 159.4, 152.7, 141.8 (+), 136.1 (+), 132.1, 129.9 (+), 129.4

(+), 127.0, 194.4 (+), 113.4 (+), 90.6, 65.7, 55.1 (+), 51.8 (+), 51.6 (+), 50.6 (+), 50.4 (+), 44.4, 44.3.

Ο (1S,4S)-3-(4-χλωροφαινυλ)-7,7-διμεθοξυ-4-((Ε)-3-μεθοξυ-3-οξοπροπ-1-εν-1-υλ)-8οξοδικυκλο[2.2.2]οκτα-2,5-διενο-2-καρβοξυλικός μεθυλεστέρας 212λ, παρασκευάστηκε (0.28 g, 78% απόδοση), σύμφωνα με την ανωτέρω γενική μέθοδο παρασκευής, χρησιμοποιώντας αιώρημα διμερούς 206γ (0.20 g, 0.42 mmol) και π-χλωροφαινυλοπροπιολικό μεθυλεστέρα 208λ (0.50 g, 2.58 mmol) σε τολουόλιο (10 mL) με βρασμό για 24 h.



¹H-NMR (250 MHz, CDCl₃) : δ = 7.30 Kat 6.83 (AA'BB' system, 4H), 6.99 (d, J = 16.4 Hz, 1H), 6.77–6.79 (m, 1H), 6.44 (dd, J = 7.1, 1.6 Hz, 1H), 6.02 (d, J = 16.4 Hz, 1H), 4.71 (dd, J = 6.6, 1.7 Hz, 1H), 3.70 (s, 3H), 3.55 (s, 3H), 3.44 (s, 3H), 3.38 (s, 3H).

¹³C-NMR (62.5 MHz, CDCl₃): δ = 192.0, 165.6, 164.5, 151.7, 141.2 (+), 134.4 (+), 134.2, 133.6, 133.0, 130.0 (+),

129.2 (+), 128.3 (+), 125.0 (+), 90.5, 65.3, 52.0 (+), 51.8 (+), 50.7 (+), 50.5 (+), 40.5 (+)

Ο (1S,4S)-7,7-διμεθοξυ-4-((E)-3-μεθοξυ-3-οξοπροπ-1-εν-1-υλ)-8-οξο-3-(ο-τολυλ)δικυκλο [2.2.2]οκτα-2,5-διενο-2-καρβοξυλικός μεθυλεστέρας 212μ και ο (1S,4S)-8,8-διμεθοξυ-1-((E)-3-μεθοξυ-3-οξοπροπ-1-εν-1-υλ)-7-οξο-3-(ο-τολυλ)δικυκλο[2.2.2]οκτα-2,5 -διενο-2καρβοξυλικός μεθυλεστέρας 212μ΄, οι οποίοι λήφθηκαν ως μίγμα ισομερών, παρασκευάστηκαν (0.29 g, 76% απόδοση (55:45), σύμφωνα με την ανωτέρω γενική μέθοδο παρασκευής, χρησιμοποιώντας αιώρημα διμερούς 206γ (0.22 g, 0.46 mmol) και *ο*-μεθυλοφαινυλοπροπιολικό μεθυλεστέρα 208μ (0.56 g, 3.22 mmol) σε τολουόλιο (10 mL) με βρασμό για 17 h.



¹**H-NMR (250 MHz, CDCl₃)** : δ = 7.29–7.07 (m, 6H), 6.88 (d, J = 16.3 Hz, 1H), 6.88 (d, J = 16.3 Hz, 1H), 6.80–6.70 (m, 3H), 6.75 (d, J = 7.3 Hz, 2H), 6.51–6.43 (m, 2H), 6.01 (d, J = 16.3 Hz, 1H), 5.98 (d, J = 16.3 Hz, 1H), 4.77–4.70 (m, 2H), 3.63 (s, 6H), 3.512 (s, 3H), 3.506 (s, 3H), 3.46 (s, 3H), 3.42 (s, 3H), 3.40 (s, 3H), 3.38 (s, 3H), 2.05 (s, 3H), 1.89 (s, 3H).

¹³C-NMR (62.5 MHz, CDCl₃): $\delta = 192.7, 192.1, 165.73, 165.68, 164.6, 153.3, 140.9 (+), 140.8 (+), 135.3, 135.2, 135.0, 134.8, 134.7 (+), 133.8 (+), 132.3, 131.8, 130.7 (+), 129.8 (+), 129.7 (+), 129.6 (+), 128.3 (+), 128.1 (+), 127.3 (+), 126.7 (+), 125.6 (+), 125.4 (+), 125.0 (+), 124.0 (+), 90.7, 90.5, 65.70, 65.6 (+), 51.9 (+), 51.6 (+), 50.7 (+), 50.5 (+), 50.43 (+), 50.40 (+), 44.6 (+), 44.0 (+), 19.9 (+), 19.7 (+).$

Ο (1S,4S)-7,7-διμεθοξυ-4-((Ε)-3-μεθοξυ-3-οξοπροπ-1-εν-1-υλ)-3-(2-μεθοξυφαινυλ)-8οξοδικυκλο[2.2.2]οκτα-2,5-διενο-2-καρβοξυλικός μεθυλεστέρας 212ν και ο (1S,4S)-8,8διμεθοξυ-1-((Ε)-3-μεθοξυ-3-οξοπροπ-1-εν-1-υλ)-3-(2-μεθοξυφαινυλ)-7-οξοδικυκλο[2.2.2] οκτα-2,5-διενο-2-καρβοξυλικό μεθυλεστέρα 212ν' οι οποίοι λήφθηκαν ως μίγμα ισομερών, παρασκευάστηκαν (0.17 g, 44% απόδοση (46:54), σύμφωνα με την ανωτέρω γενική μέθοδο παρασκευής, χρησιμοποιώντας αιώρημα διμερούς 206γ (0.22 g, 0.46 mmol) και *ο*μεθοξυφαινυλοπροπιολικό μεθυλεστέρα 208ν (0.50 g, 2.63 mmol) σε τολουόλιο (10 mL) με βρασμό για 40 h.



¹H-NMR (250 MHz, CDCl₃) : δ = 7.34 - 7.23 (m, 3H), 6.95 - 6.79 (m, 7H), 6.76 - 6.65 (m, 2H), 6.47 (dd, J = 7.3, 1.8 Hz, 1H), 6.26 (dd, J = 1.1, 1.9 Hz, 1H), 5.97 (d, J= 16.3 Hz, 1H), 5.74 (d, J = 16.3 Hz, 1H), 4.73 - 4.66 (m, 2H), 3.74 (s, 3H), 3.67 (s, 3H), 3.65 (s, 3H), 3.63 (s, 3H), 3.54 (s, 3H), 3.51 (s, 3H), 3.46 (s, 3H), 3.39 (s, 6H), 3.38 (s, 3H).

¹³C-NMR (62.5 MHz, CDCl₃): δ = 192.4, 191.7, 166.1, 165.0, 164.9, 156.1, 155.3, 152.1, 151.6, 149.2, 141.4 (+), 134.7 (+), 133.1 (+), 132.4 (+), 132.0, 131.9, 130.4 (+), 130.2 (+), 129.7 (+), 129.5 (+), 129.2 (+), 124.7, 124.4 (+), 124.2, 123.9 (+), 120.5 (+), 120.2 (+), 110.4 (+), 110.3 (+), 90.9, 90.6, 65.7, 64.6, 55.4 (+), 55.3 (+), 51.8, 51.6 (+), 51.5 (+), 51.0 (+), 50.7 (+), 50.5 (+), 49.8 (+), 44.8 (+), 44.2 (+).

Ο (1S,4S)-3-(2-χλωροφαινυλ)-7,7-διμεθοξυ-4-((Ε)-3-μεθοξυ-3-οξοπροπ-1-εν-1-υλ)-8-οξο δικυκλο[2.2.2]οκτα-2,5-διενο-2-καρβοξυλικός μεθυλεστέρας 212ξ και ο (1S,4S)-3-(2χλωροφαινυλ)-8,8-διμεθοξυ-1-((Ε)-3-μεθοξυ-3-οξοπροπ-1-εν-1-υλ)-7-οξοδικυκλο[2.2.2] οκτα-2,5-διενο-2-καρβοξυλικός μεθυλεστέρας 212ξ΄, οι οποίοι λήφθηκαν ως διαχωρίσιμο μίγμα ισομερών, παρασκευάστηκαν (0.26 g, 72% απόδοση (58:42), σύμφωνα με την ανωτέρω γενική μέθοδο παρασκευής, χρησιμοποιώντας αιώρημα διμερούς 206γ (0.20 g, 0.42 mmol) και *ο*-χλωροφαινυλοπροπιολικό μεθυλεστέρα 208ξ (0.50 g, 2.57 mmol) σε τολουόλιο (10 mL) με βρασμό για 24 h.

 (1S,4S)-3-(2-χλωροφαινυλ)-7,7-διμεθοξυ-4-((Ε)-3-μεθοξυ-3-οξοπροπ-1-εν-1-υλ)-8-οξο δικυκλο[2.2.2]οκτα-2,5-διενο-2-καρβοξυλικός μεθυλεστέρας 212ξ



¹H-NMR (250 MHz, CDCl₃) : δ = 7.34 - 7.22 (m, 3H), 6.97 - 6.88 (m, 2H), 6.71 - 6.65 (m, 1H), 6.49 (dd, J = 7.9, 1.7 Hz, 1H), 6.09 (d, J = 16.3 Hz, 1H), 4.73 (dd, J = 6.6, 1.8 Hz, 1H), 3.63 (s, 3H), 3.52 (s, 3H), 3.43 (s, 3H), 3.37 (s, 3H).

¹³C-NMR (62.5 MHz, CDCl₃): δ = 192.0, 165.7, 164.1, 151.3, 139.7 (+), 134.9, 132.8 (+), 132.7, 132.3, 130.3 (+),

129.6 (+), 129.0 (+), 128.7 (+), 126.6 (+), 124.8 (+), 90.7, 65.2, 52.0 (+), 51.6 (+), 50.7 (+), 50.5 (+), 44.1 (+).

 (1S,4S)-3-(2-χλωροφαινυλ)-8,8-διμεθοζυ-1-((Ε)-3-μεθοζυ-3-οζοπροπ-1-εν-1-υλ)-7οζοδικυκλο[2.2.2] οκτα-2,5-διενο-2-καρβοζυλικό μεθυλεστέρα 212ξ΄



 $(+), 129.1 \ (+), 126.4 \ (+), 125.4 \ (+), 90.2, 65.0, 52.1 \ (+), 51.7 \ (+), 50.8 \ (+), 50.0 \ (+), 44.7 \ (+).$

Ο (15,45)-7,7-διμεθοξυ-4-((Ε)-3-μεθοξυ-3-οξοπροπ-1-εν-1-υλ)-8-οξο-3-φαινυλδικυκλο [2.2.2]οκτα-2,5-διενο-2-καρβοξυλικός αιθυλεστέρας 212ο, παρασκευάστηκε (0.30 g, 68% απόδοση), σύμφωνα με την ανωτέρω γενική μέθοδο παρασκευής, χρησιμοποιώντας αιώρημα διμερούς 206γ (0.25 g, 0.53 mmol) και φαινυλοπροπιολικό αιθυλεστέρα 208ο (0.46 g, 2.64 mmol) σε τολουόλιο (10 mL) με βρασμό για 30 h.



IR (KBr)⁸²: $\tilde{v} = 3058 \text{ cm}^{-1}$, 2981, 2950, 2904, 1737, 1712, 1633, 1587, 1442, 1369, 1267, 1174, 1072, 1018, 864.

¹H-NMR (250 MHz, CDCl₃) : δ = 7.29 - 7.26 (m, 3H), 6.99 (d, J = 16.4 Hz, 1H), 6.88 - 6.84 (m, 2H), 6.76 - 6.71 (m, 1H), 6.44 (dd, J = 7.2, 1.8 Hz, 1H), 6.00 (d, J = 16.4 Hz, 1H), 4.70 (dd, J = 6.6, 1.8 Hz, 1H), 3.92 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.63 (s, 3H), 3.44 (s, 3H), 3.36 (s, 3H), 0.83 (t, J = 7.1

Hz, 3H).

¹³C-NMR (62.5 MHz, CDCl₃): δ = 192.3, 165.7, 164.5, 152.6, 141.6 (+), 135.5, 134.5 (+), 132.8, 130.0 (+), 128.0 (+), 127.9 (+), 127.8 (+), 124.5 (+), 90.7, 65.4, 60.7 (-), 51.6 (+), 50.7 (+), 50.5 (+), 44.3 (+), 13.7 (+).
3.3.4 Αντιδράσεις του διμερούς 206γ με ακετυλενικά διενόφιλα 208 με θέρμανση στους 200 °C

Γενική Μέθοδος : Αιώρημα του διμερούς **206**γ (0.42 – 0.76 mmol) και περίσσειας ακετυλενίου **208** (2.01 - 10.2 mmol) σε ξυλόλιο (3 mL) θερμαίνεται στους 200 °C για 1.5 - 8 h (TLC παρακολούθηση). Η αντίδραση χρωματογραφείται ως έχει [flash silica gel, CH₂Cl₂/EtOAc] / [flash silica gel, n-Hexanes/EtOAc] και δίνει την τρικυκλο[3.3.0.0]οκτενόνη **213**. Από τις αντιδράσεις σύνθεσης των τρικυκλικών προϊόντων **213**, σε ορισμένες περιπτώσεις παρατηρήθηκε και ο σχηματισμός ενός επιπλέον προϊόντος αποσύνθεσης **214**.

Ο (E)-3-(2,2-διμεθοξυ-1-οξο-3-φαινυλ-1,2,2a,2a1,2b,4a-εξαϋδροκυκλοπροπα[cd] πενταλεν-4-υλ)ακρυλικός μεθυλεστέρας 213α, παρασκευάστηκε (0.23 g, 56% απόδοση), χρησιμοποιώντας αιώρημα διμερούς 206γ (0.29 g, 0.61 mmol) και φαινυλοακετυλένιο 208α (1.04 g, 10.20 mmol) σε ξυλόλιο (3 mL) με θέρμανση στους 200 °C για 4 h.



IR (KBr)⁸²: $\tilde{v} = 3034$ cm⁻¹, 2943, 2835, 1751, 1714, 1620, 1440, 1319, 1260, 1172, 1116, 1065, 985, 761, 735, 698.

¹H-NMR (250 MHz, CDCl₃) : δ = 7.48 - 7.42 (m, 6H), 6.10 (d, J = 15.8 Hz, 1H), 3.90 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 3.73 (s, 3H), 3.54 (s, 3H), 3.16 (s, 3H), 3.00 -

2.92 (m, 1H), 2.77 - 2.71 (m, 1H), 2.40 - 2.34 (m, 1H)

¹³**C-NMR (62.5 MHz, CDCl₃):** δ = 201.5, 167.6, 152.2, 136.0 (+), 135.3, 129.3, 128.8 (+), 128.6 (+), 119.3 (+), 100.9, 57.4 (+), 51.5 (+), 51.4 (+), 50.6 (+), 38.0 (+), 31.2 (+), 30.3 (+)

HRMS (ESI-TOF)⁸²: MNa+, βρέθηκε 363.1213, C₂₀H₂₀O₅Na απαιτεί 363.1203.

Ο (E)-3-(2,2-διμεθοζυ-1-οζο-3-(π-τολυλ)-1,2,2a,2a1,2b,4a-εξαϋδροκυκλοπροπα[cd] πενταλεν-4-υλ)ακρυλικός μεθυλεστέρας 213β, παρασκευάστηκε (0.24 g, 52% απόδοση), χρησιμοποιώντας αιώρημα διμερούς 206γ (0.28 g, 0.51 mmol) και πμεθυλοφαινυλοακετυλένιο 208β (1.00 g, 8.62 mmol) σε ξυλόλιο (3 mL) με θέρμανση στους στους 200 °C για 4.5 h.



¹H-NMR (250 MHz, CDCl₃) : δ = 7.47 (d, J = 15.8 Hz, 1H), 7.32 και 7.24 (AA'BB' system, 4H), 6.08 (d, J = 15.8 Hz, 1H), 3.88 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 3.72 (s, 3H), 3.53 (s, 3H), 3.14 (s, 3H), 2.97 - 2.89 (m, 1H), 2.75 - 2.69 (m, 1H), 2.40 (s, 3H), 2.35 - 2.32 (m, 1H).

213β ¹³C-NMR (62.5 MHz, CDCl₃): δ = 201.5, 167.6, 152.2, 138.9, 136.2 (+), 134.0, 129.3 (+), 128.6 (+), 118.9 (+), 100.9, 57.4 (+), 51.5 (+), 51.4 (+), 50.6 (+), 38.0 (+), 31.1 (+), 30.2 (+), 21.3 (+).

Ο (E)-3-(2,2-διμεθοζυ-3-(4-μεθοζυφαινυλ)-1-οζο-1,2,2a,2a1,2b,4a-εξαϋδροκυκλοπροπα [cd]πενταλεν-4-υλ)ακρυλικός μεθυλεστέρας 213γ, παρασκευάστηκε (0.18 g, 58% απόδοση), χρησιμοποιώντας αιώρημα διμερούς 206γ (0.20 g, 0.42 mmol) και πμεθοζυφαινυλοακετυλένιο 208γ (0.41 g, 3.11 mmol) σε ξυλόλιο (3 mL) με θέρμανση στους 200 °C για 3 h.



IR (KBr)⁸² : \tilde{v} = 3055 cm-1, 2948, 2837, 1747, 1714, 1614, 1514, 1434, 1315, 1267, 1172, 1066, 1035, 838, 734.

¹H-NMR (250 MHz, CDCl₃) : δ = 7.47 (d, J = 15.8 Hz, 1H), 7.37 και 6.96 (AA'BB' system, 4H), 6.07 (d, J = 15.8 Hz, 1H), 3.88 - 3.87 (m, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.72 (s, 3H), 3.53 (s, 3H), 3.14 (s, 3H), 2.97 - 2.89

(m, 1H), 2.74 - 2.69 (m, 1H), 2.37 - 2.31 (m, 1H).

¹³C-NMR (62.5 MHz, CDCl₃): δ = 201.5, 167.8, 160.1, 151.9, 136.3 (+), 130.1 (+), 127.9, 127.8, 118.7 (+), 114.1 (+), 100.9, 57.3 (+), 55.4 (+), 51.5 (+), 50.6 (+), 37.9 (+), 30.9 (+), 30.2 (+).

Ο (E)-3-(3-(4-χλωροφαινυλ)-2,2-διμεθοξυ-1-οξο-1,2,2a,2a1,2b,4a-εξαϋδροκυκλοπροπα [cd]πενταλεν-4-υλ)ακρυλικός μεθυλεστέρας 213δ, παρασκευάστηκε (0.17 g, 50% απόδοση), χρησιμοποιώντας αιώρημα διμερούς 206γ (0.23 g, 0.48 mmol) και π-χλωροφαινυλοακετυλένιο 208δ (0.35 g, 2.55 mmol) σε ξυλόλιο (3 mL) με θέρμανση στους 200 °C για 5 h.



¹H-NMR (250 MHz, CDCl₃) : $\delta = 7.42 - 7.36$ (AA'BB' system, 4H), 7.32 (d, J = 15.8 Hz, 1H), 6.11 (d, J = 15.8 Hz, 1H), 3.90 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 3.74 (s, 3H), 3.53 (s, 3H), 3.14 (s, 3H), 3.00 - 2.93 (m, 1H), 2.73 - 2.67 (m, 1H), 2.41 - 2.35 (m, 1H).

 $\begin{array}{c} 2136 \\ \hline 1^{3}\text{C-NMR} \ (62.5 \ \text{MHz, CDCl}_{3}): \ \delta = 201.2, \ 167.5, \\ 150.6, \ 135.4 \ (+), \ 134.8, \ 133.7, \ 129.9 \ (+), \ 128.9 \ (+), \ 119.9 \ (+), \ 100.9, \ 57.4 \ (+), \ 51.6 \ (+), \ 51.4 \\ (+), \ 50.6 \ (+), \ 37.9 \ (+), \ 31.2 \ (+), \ 30.3 \ (+). \end{array}$

Ο (E)-3-(3-(2-χλωροφαινυλ)-2,2-διμεθοξυ-1-οξο-1,2,2a,2a1,2b,4a-εξαϋδροκυκλοπροπα [cd]πενταλεν-4-υλ)ακρυλικός μεθυλεστέρας 213στ, παρασκευάστηκε (0.05 g, 14% απόδοση), σύμφωνα με την ανωτέρω γενική μέθοδο παρασκευής, χρησιμοποιώντας αιώρημα διμερούς 206γ (0.22 g, 0.46 mmol) και *ο*-χλωροφαινυλοακετυλένιο 208στ (0.35 g, 2.55 mmol) σε ξυλόλιο (3 mL) με θέρμανση στους 200 °C για 5 h.



¹H-NMR (250 MHz, CDCl₃) : δ = 7.50 - 7.46 (m, 1H), 7.37 - 7.29 (m, 2H), 7.19 - 7.15 (m, 1H), 7.07 (d, *J* = 15.9 Hz, 1H), 6.11 (d, *J* = 15.9 Hz, 1H), 3.91 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 3.71 (s, 3H), 3.55 (s, 3H), 3.24 (s, 3H), 3.07 - 2.95 (m, 2H), 2.33 - 2.27 (m, 1H)

21367 ¹³C-NMR (62.5 MHz, CDCl₃): $\delta = 201.7, 167.4,$ 149.6, 135.4 (+), 133.9, 133.0, 132.9, 131.5 (+), 130.0 (+), 129.9 (+), 126.9 (+), 119.4 (+), 101.0, 57.0 (+), 51.6 (+), 51.3 (+), 50.7 (+), 37.2 (+), 31.9 (+), 30.5 (+)

Ο (E)-2,2-διμεθοζυ-4-(3-μεθοζυ-3-οζοπροπ-1-εν-1-υλ)-1-οζο-1,2,2a,2a1,2b,4a-εζαϋδρο κυκλοπροπα[cd]πενταλενο-3-καρβοζυλικός αιθυλεστέρας 213ζ, παρασκευάστηκε (0.08 g, 17% απόδοση), σύμφωνα με την ανωτέρω γενική μέθοδο παρασκευής, χρησιμοποιώντας αιώρημα διμερούς 206γ (0.34 g, 0.71 mmol) και προπιολικό αιθυλεστέρα 208ζ (0.87 g, 8.87 mmol) σε ξυλόλιο (3 mL) με θέρμανση στους 200 °C για 2 h.



IR (KBr)⁸² : $\tilde{v} = 2981 \text{ cm}^{-1}$, 2952, 2837, 1757, 1718, 1436, 1319, 1236, 1174, 1064, 1041, 985, 769.

¹H-NMR (250 MHz, CDCl₃) : δ = 8.11 (d, J = 16.2 Hz, 1H), 6.19 (d, J = 16.2 Hz, 1H), 4.31 (dd, J = 14.3, 7.1 Hz, 2H), 3.88–3.86 (m, 1H), 3.75 (s, 3H), 3.51 (s, 3H), 3.23 (s, 3H), 2.88–2.84 (m, 2H), 2.23 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 1.36 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H)

¹³C-NMR (62.5 MHz, CDCl₃): δ = 201.5, 166.7, 163.4, 142.7, 137.4, 134.8 (+), 124.2 (+), 100.9, 61.6 (-), 58.2 (+), 51.8 (+), 51.0 (+), 50.9 (+), 34.5 (+), 30.8 (+), 30.0 (+), 14.2 (+).

O (E)-2,2-διμεθοξυ-4-(3-μεθοξυ-3-οξοπροπ-1-εν-1-υλ)-1-οξο-2,2a,2a1,4a-τετραϋδρο κυκλοπροπα[cd]πενταλενο-2b,3(1H)-δικαρβοξυλικός διμεθυλεστέρας 213η, παρασκευάστηκε (0.25 g, 52% απόδοση), χρησιμοποιώντας αιώρημα διμερούς 206γ (0.30 g, 0.63 mmol) και ακετυλενοδικαρβοξυλικό διμεθυλεστέρα 208η (0.50 g, 3.52 mmol) σε ξυλόλιο (3 mL) με θέρμανση στους 200 °C για 2.5 h.



IR (KBr)⁸² : $\tilde{v} = 3085$ cm-1, 2997, 2950, 2842, 1732, 1629, 1586, 1439, 1331, 1303, 1209, 1114, 1051, 983, 925, 879, 775, 750.

¹H-NMR (250 MHz, CDCl₃) : δ = 7.84 (d, J = 16.2 Hz, 1H), 6.20 (d, J = 16.2 Hz, 1H), 3.92–3.90 (m, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.73 (s, 3H), 3.71 (s, 3H), 3.50 (s,

3H), 3.25 (s, 3H), 3.17–3.16 (m, 2H).

¹³C-NMR (62.5 MHz, CDCl₃): δ = 200.2, 168.7, 166.3, 163.6, 142.9, 136.1, 133.7 (+), 125.4 (+), 100.0, 57.3 (+), 52.7 (+), 52.2 (+), 51.9 (+), 51.7 (+), 51.0 (+), 46.5, 39.2 (+), 37.0 (+).

HRMS (ESI-TOF)⁸²: MNa+, βρέθηκε 409.0996, C₁₈H₂₀O₉Na απαιτεί 403.1000.

Από την ανωτέρω αντίδραση απομονώθηκε και ο (Ε)-3-(3-μεθοζυ-3-οζοπροπ-1-εν-1υλ)φθαλικό διμεθυλεστέρας 214η (0.05 g, 10% απόδοση).



¹H-NMR (250 MHz, CDCl₃) : $\delta = 8.01$ (dd, J = 7.8, 0.9 Hz, 1H), 7.82 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.69 (d, J = 15.9 Hz, 1H), 7.54 - 7.48 (m, 1H), 6.44 (m, 1H), 4.00 (s, 3H), 3.91 (s, 3H), 2.80 (s, 3H).

¹³C-NMR (62.5 MHz, CDCl₃): δ = 168.6, 166.4, 165.6, 140.0 (+), 135.6, 132.6, 131.3 (+), 130.3 (+), 129.6 (+),

128.7, 121.9 (+), 53.0 (+), 52.7 (+), 51.9 (+).

Ο (E)-2,2-διμεθοξυ-4-(3-μεθοξυ-3-οξοπροπ-1-εν-1-υλ)-1-οξο-3-φαινυλ-2,2a,2a1,4aτετραϋδροκυκλοπροπα[cd]πενταλενο-2b(1H)-καρβοξυλικός μεθυλεστέρας 213θ, παρασκευάστηκε (0.25 g, 52% απόδοση), χρησιμοποιώντας αιώρημα διμερούς 206γ (0.30 g, 0.63 mmol) και φαινυλοπροπιολικό μεθυλεστέρα 208θ (0.71 g, 4.43 mmol) σε ξυλόλιο (3 mL) με θέρμανση στους 200 °C για 4 h.



¹H-NMR (250 MHz, CDCl₃) : δ = 7.40–7.34 (m, 6H), 6.11 (d, J = 15.9 Hz, 1H), 3.96 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 3.73 (s, 3H), 3.56 (s, 3H), 3.49 (s, 3H), 3.38–3.35 (m, 1H), 3.30–3.25 (m, 1H), 3.12 (s, 3H).

¹³C-NMR (62.5 MHz, CDCl₃): δ = 199.6, 169.3, 167.2, 150.5, 135.5 (+), 135.2, 131.0, 128.4 (+),

128.31 (+), 128.26 (+), 121.2 (+), 100.2, 56.2 (+), 52.3 (+), 51.63 (+), 51.59 (+), 50.5 (+), 49.0, 39.8 (+), 37.0 (+).

Ο (E)-2,2-διμεθοζυ-4-(3-μεθοζυ-3-οζοπροπ-1-εν-1-υλ)-1-οζο-3-(π-τολυλ)-2,2a,2a1,4aτετραϋδροκυκλοπροπα[cd]πενταλενο-2b(1H)-καρβοζυλικός μεθυλεστέρας 213ι, παρασκευάστηκε (0.25 g, 64% απόδοση), χρησιμοποιώντας αιώρημα διμερούς 206γ (0.23 g, 0.48 mmol) και π-μεθυλοφαινυλοπροπιολικό μεθυλεστέρα 208ι (0.35 g, 2.01 mmol) σε ξυλόλιο (3 mL) με θέρμανση στους 200 °C για 4 h.



¹H-NMR (250 MHz, CDCl₃) : δ = 7.39 (d, J = 15.9 Hz, 1H), 7.28 – 7.20 (m, 4H), 6.09 (d, J = 15.9 Hz, 1H), 3.95 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 3.73 (s, 3H), 3.56 (s, 3H), 3.51 (s, 3H), 3.37 - 3.34 (m, 1H), 3.29 - 3.23 (m, 1H), 3.10 (s, 3H), 2.40 (s, 3H).

 $(213i) \qquad 1^{3}\text{C-NMR} (62.5 \text{ MHz, CDCl}_{3}): \delta = 199.7, 169.4, 167.3, 150.7, 138.3, 135.7 (+), 132.3, 130.5, 129.0 (+), 128.3 (+), 120.7 (+), 100.2, 56.2 (+), 52.3 (+), 51.6 (+), 50.5 (+), 48.9, 39.7 (+), 36.9 (+), 21.4 (+).$

Ο (E)-2,2-διμεθοξυ-4-(3-μεθοξυ-3-οξοπροπ-1-εν-1-υλ)-3-(4-μεθοξυφαινυλ)-1-οξο-2,2a,2a1,4a-τετραϋδροκυκλοπροπα[cd]πενταλενο-2b(1H)-καρβοξυλικός μεθυλεστέρας 213κ, παρασκευάστηκε (0.20 g, 56% απόδοση), χρησιμοποιώντας αιώρημα διμερούς 206γ (0.20 g, 0.42 mmol) και π-μεθοξυφαινυλοπροπιολικό μεθυλεστέρα 208κ (0.40 g, 2.11 mmol) σε ξυλόλιο (3 mL) με θέρμανση στους 200 °C για 5 h.



¹H-NMR (250 MHz, CDCl₃) : δ = 7.37 (d, J = 16.0 Hz, 1H), 7.29 και 6.93 (AA'BB' system, 4H), 6.08 (d, J = 16.0 Hz, 1H), 3.95 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.79 (s, 3H), 3.54 (s, 3H), 3.50 (s, 3H), 3.37 - 3.32 (m, 1H), 3.24 (dd, J = 8.0, 5.5 Hz, 1H), 3.09 (s, 3H)

¹³C-NMR (62.5 MHz, CDCl₃): δ = 199.6, 169.4, 167.3, 159.7, 150.4, 135.7 (+), 129.9, 129.8 (+), 127.7, 120.7 (+), 113.8 (+), 100.2, 56.1 (+), 55.2 (+), 51.6 (+), 50.5 (+), 48.9, 39.6 (+), 36.8 (+).

Από την ανωτέρω αντίδραση απομονώθηκε και ο (Ε)-4'-μεθοζυ-6-(3-μεθοζυ-3-οζοπροπ-1εν-1-υλ)-[1,1'-διφαινυλ]-2-καρβοζυλικός μεθυλεστέρας 214κ (0.04 g, 11% απόδοση).



¹H-NMR (250 MHz, CDCl₃) : δ = 7.81 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 7.56 (d, J = 16.0 Hz, 1H), 7.46 - 7.40 (m, 1H), 7.12 και 6.97 (AA'BB' system, 4H), 6.36 (d, J = 16.0 Hz, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.73 (s, 3H), 3.60 (s, 3H).

¹³C-NMR (62.5 MHz, CDCl₃): $\delta = 168.7$, 167.0, 159.2, 143.1 (+), 141.2, 134.6, 133.3, 130.6 (+), 130.5 (+), 130.1,

129.2 (+), 127.4 (+), 119.6 (+), 113.5 (+), 55.2 (+), 52.1 (+), 51.7 (+).

Ο (E)-3-(4-χλωροφαινυλ)-2,2-διμεθοζυ-4-(3-μεθοζυ-3-οζοπροπ-1-εν-1-υλ)-1-οζο-2,2a,2a1,4a-τετραϋδροκυκλοπροπα[cd]πενταλενο-2b(1H)-καρβοζυλικός μεθυλεστέρας 213λ, παρασκευάστηκε (0.26 g, 72% απόδοση), χρησιμοποιώντας αιώρημα διμερούς 206γ (0.20 g, 0.42 mmol) και π-χλωροφαινυλοπροπιολικό μεθυλεστέρα 208λ (0.50 g, 2.58 mmol) σε ξυλόλιο (3 mL) με θέρμανση στους 200 °C για 1.5 h.



¹H-NMR (250 MHz, CDCl₃) : $\delta = 7.39 \text{ kat} 7.30$ (AA'BB' system, 4H), 7.28 (d, J = 15.9 Hz, 1H), 6.11 (d, J = 15.9 Hz, 1H), 3.97 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 3.73 (s, 3H), 3.55 (s, 3H), 3.51 (s, 3H), 3.37 - 3.26 (m, 2H), 3.08 (s, 3H).

 $(213\lambda) \qquad \qquad 1^{3}\text{C-NMR} (62.5 \text{ MHz, CDCl}_{3}): \delta = 199.4, 169.2, 167.1, 149.0, 134.8 (+), 134.2, 133.8, 131.7, 129.8 (+), 128.6 (+), 121.7 (+), 100.1, 56.2 (+), 52.4 (+), 51.7 (+), 51.5 (+), 50.5 (+), 48.8, 39.8 (+), 37.2 (+).$

Από την ανωτέρω αντίδραση απομονώθηκε και ο (Ε)-4'-χλωρο-6-(3-μεθοξυ-3-οξοπροπ-1-εν-1-υλ)-[1,1'-διφαινυλ]-2-καρβοξυλικός μεθυλεστέρας 214λ (0.01 g, 3% απόδοση).



¹H-NMR (250 MHz, CDCl₃) : δ = 7.90 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.80 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.53 - 7.47 (m, 2H), 7.42 και 7.14 (AA'BB' system, 4H), 6.35 (d, J = 16.0 Hz, 1H), 3.76 (s, 3H), 3.63 (s, 3H).

¹³C-NMR (62.5 MHz, CDCl₃): δ = 168.0, 166.8, 149.4 (+), 141.1, 136.5, 134.5, 133.9, 132.6, 130.2 (+), 130.7 (+),

129.5 (+), 128.3 (+), 128.0 (+), 120.2 (+), 52.1 (+), 51.8 (+).

Ο (E)-2,2-διμεθοξυ-4-(3-μεθοξυ-3-οξοπροπ-1-εν-1-υλ)-1-οξο-3-(ο-τολυλ)-2,2a,2a1,4aτετραϋδροκυκλοπροπα[cd]πενταλενο-2b(1H)-καρβοξυλικός μεθυλεστέρας 213μ, παρασκευάστηκε (0.15 g, 38% απόδοση), χρησιμοποιώντας αιώρημα διμερούς 206γ (0.23 g, 0.48 mmol) και *ο*-μεθυλοφαινυλοπροπιολικό μεθυλεστέρα 208μ (0.43 g, 2.47 mmol) σε ξυλόλιο (3 mL) με θέρμανση στους 200 °C για 5 h.



¹H-NMR (250 MHz, CDCl₃) : δ = 7.29 - 7.17 (m, 4H), 6.92 (d, J = 15.9 Hz, 1H), 6.09 (d, J = 15.9 Hz, 1H), 3.95 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 3.69 (s, 3H), 3.55 (s, 3H), 3.48 (s, 3H), 3.34 - 3.28 (m, 2H), 3.19 (s, 3H), 2.29 (s, 3H).

¹³C-NMR (62.5 MHz, CDCl₃): δ = 199.7, 169.2,

167.1, 150.1, 136.3, 135.5 (+), 134.7, 131.7, 130.3 (+), 128.0 (+), 127.6 (+), 125.5 (+), 120.6 (+), 100.2, 55.8 (+), 52.2 (+), 51.6 (+), 51.4 (+), 50.4 (+), 49.5, 40.2 (+), 37.6 (+), 20.2 (+).

Ο (E)-2,2-διμεθοξυ-4-(3-μεθοξυ-3-οξοπροπ-1-εν-1-υλ)-3-(2-μεθοξυφαινυλ)-1-οξο-2,2a,2a1,4a-τετραϋδροκυκλοπροπα[cd]πενταλενο-2b(1H)-καρβοξυλικός μεθυλεστέρας 213ν, παρασκευάστηκε (0.15 g, 37% απόδοση), χρησιμοποιώντας αιώρημα διμερούς 206γ (0.23 g, 0.48 mmol) και *ο*-μεθοξυφαινυλοπροπιολικό μεθυλεστέρα 208ν (0.50 g, 2.58 mmol) σε ξυλόλιο (3 mL) με θέρμανση στους 200 °C για 3.5 h.



¹H-NMR (250 MHz, CDCl₃) : δ = 7.38 - 7.26 (m, 2H), 7.23 (d, J = 16.1 Hz, 1H), 7.02 - 6.97 (m, 2H), 6.07 (d, J = 16.1 Hz, 1H), 3.94 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.79 (s, 3H), 3.55 (s, 3H), 3.49 (s, 3H), 3.35 - 3.29 (m, 1H), 3.24 - 3.21 (m, 1H), 3.18 (s, 3H). ¹³**C-NMR (62.5 MHz, CDCl₃):** δ = 199.9, 169.3, 167.3, 156.6, 146.5, 136.4 (+), 131.7, 130.1 (+), 129.9 (+), 124.2, 120.0 (+), 111.2 (+), 100.4, 56.1 (+), 55.5 (+), 52.1 (+), 51.5 (+), 50.5 (+), 49.3, 39.8 (+), 37.0 (+).

Ο (E)-3-(2-χλωροφαινυλ)-2,2-διμεθοξυ-4-(3-μεθοξυ-3-οξοπροπ-1-εν-1-υλ)-1-οξο-2,2a,2a1,4a-τετραϋδροκυκλοπροπα[cd]πενταλενο-2b(1H)-καρβοξυλικός μεθυλεστέρας 213ξ, παρασκευάστηκε (0.04 g, 11% απόδοση), χρησιμοποιώντας αιώρημα διμερούς 206γ (0.20 g, 0.42 mmol) και *ο*-χλωροφαινυλοπροπιολικό μεθυλεστέρα 208ξ (0.50 g, 2.63 mmol) σε ξυλόλιο (3 mL) με θέρμανση στους 200 °C για 3 h.



¹H-NMR (250 MHz, CDCl₃) : δ = 7.51 - 7.48 (m, 1H), 7.41 - 7.34 (m, 1H), 7.33 - 7.29 (m, 2H), 7.02 (d, *J* = 15.6 Hz, 1H), 6.13 (d, *J* = 15.6 Hz, 1H), 3.97 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 3.73 (s, 3H), 3.56 (s, 3H), 3.53 (s, 3H), 3.45 - 3.40 (m, 1H), 3.27 - 3.24 (m, 1H), 3.20 (s, 3H).

¹³**C-NMR (62.5 MHz, CDCl₃):** *δ* = 199.6, 169.1, 167.0, 135.3 (+), 134.2, 133.4, 133.2, 129.8 (+), 129.4 (+), 126.5 (+), 121.2 (+), 100.3, 55.9 (+), 52.3 (+), 51.7 (+), 51.5 (+), 50.5 (+), 49.1, 40.3 (+), 38.0 (+).

Από την ανωτέρω αντίδραση απομονώθηκε και ο (Ε)-2'-χλωρο-6-(3-μεθοζυ-3-οζοπροπ-1-εν-1-υλ)-[1,1'-διφαινυλ]-2-καρβοζυλικός μεθυλεστέρας 214 ξ (0.08 g, 22% απόδοση).



¹H-NMR (250 MHz, CDCl₃) : $\delta = 8.06$ (dd, J = 7.8, 1.0 Hz, 1H), 7.91 - 7.88 (m, 1H), 7.56 - 7.49 (m, 2H), 7.39 - 7.30 (m, 3H), 7.17 - 7.13 (m, 1H), 6.36 (d, J = 16.0 Hz, 1H), 3.73 (s, 3H), 3.65 (s, 3H).

¹³**C-NMR (62.5 MHz, CDCl₃):** δ = 167.0, 166.8, 142.0 (+), 140.2, 137.2, 134.7, 133.3, 131.6 (+), 130.7 (+), 129.8 (+), 126.6 (+), 120.3 (+), 100.2, 52.1 (+), 51.7 (+)

129.34 (+), 129.28 (+), 128.3 (+), 126.6 (+), 120.3 (+), 100.2, 52.1 (+), 51.7 (+).

Ο (E)-2,2-διμεθοξυ-4-(3-μεθοξυ-3-οξοπροπ-1-εν-1-υλ)-1-οξο-3-φαινυλ-2,2a,2a1,4aτετραϋδροκυκλοπροπα[cd]πενταλενο-2b(1H)-καρβοξυλικός αιθυλεστέρας 2130, παρασκευάστηκε (0.20 g, 41% απόδοση), χρησιμοποιώντας αιώρημα διμερούς 206γ (0.28 g, 0.59 mmol) και φαινυλοπροπιολικό αιθυλεστέρα 2080 (0.40 g, 2.30 mmol) σε ξυλόλιο (3 mL) με θέρμανση στους 200 °C για 8 h.



IR (KBr)⁸²: $\tilde{v} = 3056 \text{ cm}^{-1}$, 2979, 2948, 2837, 1758, 1718, 1618, 1436, 1319, 1170, 1064, 1047, 862, 765, 700.

¹H-NMR (250 MHz, CDCl₃) : δ = 7.42 - 7.35 (m, 6H), 6.12 (d, J = 15.9 Hz, 1H), 4.04 - 3.94 (m, 2H), 3.88 - 3.81 (m, 1H), 3.72 (s, 3H), 3.56 (s, 3H), 3.39 (s, 3H), 2.93 (t, J = 7.1 Hz, 3H)

- 3.35 (m, 1H), 3.29 - 3.24 (m, 1H), 3.12 (s, 3H), 2.93 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H).

¹³C-NMR (62.5 MHz, CDCl₃): δ = 199.7, 168.9, 167.3, 150.8, 135.5 (+), 130.9, 128.5 (+), 128.2 (+), 121.1 (+), 100.2, 61.2 (-), 56.3 (+), 51.63 (+), 51.59 (+), 50.5 (+), 49.2, 39.9 (+), 36.9 (+), 13.4 (+).

3.3.5 Αντίδρασεις του διμερούς 206β με ακετυλενικά διενόφιλα 208 με βρασμό σε τολουόλιο.

Γενική Μέθοδος : Αιώρημα του διμερούς **206β** (0.40 - 0.70 mmol) και περίσσειας ακετυλενίου **208** (2.63 - 4.00 mmol) σε τολουόλιο (10 mL) βράζεται για 18 - 24 h (TLC παρακολούθηση). Ο διαλύτης απομακρύνεται στον περιστροφικό εξατμιστή. Το υπόλειμμα χρωματογραφείται [flash silica gel, CH₂Cl₂/EtOAc] και δίνει την δικυκλο[2.2.2]οκταδιενόνη **215**.

Η (1S,4S)-3,3-διμεθοζυ-1-((E)-3-οζο-3-φαινυλοπροπ-1-εν-1-υλ)-6-φαινυλοδικυκλο[2.2.2] οκτα-5,7-διεν-2-όνη 215α, παρασκευάστηκε (0.40 g, 74% απόδοση), σύμφωνα με την ανωτέρω γενική μέθοδο παρασκευής, χρησιμοποιώντας αιώρημα διμερούς 206γ (0.40 g, 0.70 mmol) και φαινυλοακετυλένιο 208α (0.50 g, 4.00 mmol) σε τολουόλιο (10 mL) με βρασμό για 18 h.



IR (Neat)⁸² : $\tilde{v} = 3060 \text{ cm}^{-1}$, 2944, 1732, 1674, 1624, 1598, 1448, 1302, 1216, 1138, 1064, 1036, 988, 766, 736.

¹**H-NMR (250 MHz, CDCl₃) :** δ = 7.69 - 7.66 (m, 2H), 7.53 - 7.47 (m, 1H), 7.40 - 7.34 (m, 4H), 7.30 - 7.28 (m, 2H), 7.10 - 7.07 (m, 2H), 6.94 (d, *J* = 16.4 Hz, 1H), 6.70 - 6.65 (m, 1H), 6.53 (dd, *J* = 7.2, 1.4 Hz, 1H), 6.43 (d, *J* = 6.6 Hz, 1H), 4.14 - 4.08 (m, 1H), 3.42 (s, 3H), 3.39 (s, 3H). ¹³C-NMR (62.5 MHz, CDCl₃): δ = 193.2, 191.1, 145.3, 142.4 (+), 137.4, 136.4, 133.8 (+), 132.8 (+), 132.1 (+), 130.7 (+), 130.2 (+), 128.7 (+), 128.6 (+), 128.5 (+), 128.2 (+), 127.8 (+), 91.3, 63.7, 50.3 (+), 50.2 (+), 43.4 (+).

HRMS (ESI-TOF)⁸² : MNa+, βρέθηκε 409.1412, C₂₅H₂₂O₄Na απαιτεί 409.1410.

Ο (1S,4S)-7,7-διμεθοξυ-3-(4-μεθοξυφαινυλ)-8-οξο-4-((Ε)-3-οξο-3-φαινυλπροπ-1-εν-1-υλ) δικυκλο[2.2.2]οκτα-2,5-διενο-2-καρβοξυλικός μεθυλεστέρας 215κ, παρασκευάστηκε (0.32 g, 84% απόδοση), σύμφωνα με την ανωτέρω γενική μέθοδο παρασκευής, χρησιμοποιώντας αιώρημα διμερούς 206γ (0.23 g, 0.40 mmol) και ποσότητα του π-μεθοξυφαινυλοπροπιολικού μεθυλεστέρα 208κ (0.50 g, 2.63 mmol) σε τολουόλιο (10 mL) με βρασμό για 24 h.



¹H-NMR (250 MHz, CDCl₃) : δ = 7.58 - 7.48 (m, 4H), 7.39 - 7.33 (m, 2H), 6.92 - 6.87 (m, 5H), 6.80 - 6.73 (m, 1H), 6.55 (dd, *J* = 7.1, 1.4 Hz, 1H), 4.73 (dd, *J* = 6.7, 1.6 Hz, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.56 (s, 3H), 3.46 (s, 3H), 3.39 (s, 3H).

¹³C-NMR (62.5 MHz, CDCl₃): δ = 192.5, 191.5, 164.9, 159.4, 153.1, 141.5 (+), 134.1 (+), 132.7 (+), 132.4, 130.63 (+), 130.45 (+), 129.3 (+), 128.9 (+), 128.4 (+), 127.5, 113.6

(+), 90.7, 66.2, 55.2 (+), 51.9 (+), 50.64 (+), 50.56 (+), 44.5 (+).

3.3.6 Αντιδράσεις του διμερούς 206β με ακετυλενικά διενόφιλα 208 με θέρμανση στους 200 °C

Η (E)-2,2-διμεθοξυ-4-(3-οξο-3-φαινυλοπροπ-1-εν-1-υλ)-3-φαινυλ-2a,2a1,2b,4a-τετραϋδρο κυκλοπροπα[cd]πενταλεν-1(2H)-όνη 216α, παρασκευάστηκε (0.30 g, 74% απόδοση), χρησιμοποιώντας αιώρημα διμερούς 206β (0.33 g, 0.58 mmol) και ποσότητα του φαινυλακετυλενίου 208α (0.52 g, 5.10 mmol) σε ξυλόλιο (3 mL) με θέρμανση στους 200 °C για 4 h.



IR (KBr)⁸² : \tilde{v} = 3060 cm⁻¹, 2939, 2831, 1751, 1654, 1570, 1446, 1265, 1066, 1037, 763.

¹H-NMR (250 MHz, CDCl₃) : $\delta = 8.07 - 8.04$ (m, 2H), 7.65 (d, J = 15.5 Hz, 1H), 7.57 - 7.49 (m, 7H), 7.24 (d, J = 15.5 Hz, 1H), 4.04 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 3.57 (s, 3H), 3.17 (s, 3H), 3.04 - 2.96 (m, 1H), 2.82 - 2.76 (m, 1H), 2.44 -

2.38 (m, 1H).

¹³C-NMR (62.5 MHz, CDCl₃): δ = 200.1, 190.1, 153.8, 138.3, 135.6 (+), 135.3, 132.7 (+), 130.2, 129.5, 129.3, 128.3, 128.9 (+), 128.7 (+), 128.67 (+), 128.6 (+), 128.5 (+), 123.5 (+), 101.1, 57.7 (+), 51.5 (+), 50.6 (+), 38.3 (+), 31.3 (+), 30.5 (+).

HRMS (ESI-TOF)⁸² : MNa+, βρέθηκε 409.1410, C₂₅H₂₂O₄Na απαιτεί 409.1396.

3.3.7 Αντιδράσεις του διμερούς 204 με ακετυλενικά διενόφιλα 208 με θέρμανση στους 200 °C

Γενική Μέθοδος : Αιώρημα του διμερούς **204** (0.57 - 0.72 mmol) και περίσσειας ακετυλενίου **208** (2.68 - 6.37 mmol) σε ξυλόλιο (3 mL) θερμαίνεται στους 200 °C για 17 - 18 h (TLC παρακολούθηση). Η αντίδραση χρωματογραφείται ως έχει [flash silica gel, n-Hexanes/CH₂Cl₂] / [flash silica gel, n-Hexanes/EtOAc] και δίνει την δικυκλο[2.2.2]οκτενόνη **217**.

Η (1R,4S)-1-αλλυλ-3,3-διμεθοζυ-6-φαινυλοδικυκλο[2.2.2]οκτα-5,7-διεν-2-όνη 217α, παρασκευάστηκε (0.30 g, 66% απόδοση), σύμφωνα με την ανωτέρω γενική μέθοδο παρασκευής, χρησιμοποιώντας αιώρημα διμερούς 204 (0.38 g, 0.58 mmol) και ποσότητα του φαινυλακετυλενίου 208α (0.65 g, 6.37 mmol) σε ξυλόλιο (3 mL) με θέρμανση στους 200 °C για 17 h.



IR [Neat]⁸³: $\tilde{v} = 3067 \text{ cm}^{-1}$, 2979, 2942, 2833, 1730, 1440, 1207, 1139, 1062, 1041, 990, 914, 733, 763, 703.

¹H-NMR (250 MHz, CDCl₃) : $\delta = 7.82 - 7.27$ (m, 3H), 7.10 - 7.06 (m, 2H), 6.60 - 6.55 (m, 1H), 6.40 (dd, J = 7.3, 1.8 Hz, 1H), 6.31 (d, J = 6.5 Hz, 1H), 5.71 - 5.54 (m, 1H), 5.04 - 4.97 (m, 2H), 4.04 - 3.98 (m, 1H), 3.42 (s, 3H), 3.38 (s, 3H), 2.73 (dd, J = 14.8, 8.5 Hz, 1H), 2.56 (dd, J = 14.8,

7.5 Hz, 1H).

¹³C-NMR (62.5 MHz, CDCl₃): δ = 196.1, 145.8, 137.5, 134.2 (+), 132.8 (+), 132.6 (+), 131.8 (+), 128.2 (+), 128.0 (+), 127.4 (+), 118.9 (-), 91.6, 60.9, 50.3 (+), 50.1 (+), 43.3, 32.3 (-).

Ο (1S,4R)-4-αλλυλ-3-(2-χλωροφαινυλ)-7,7-διμεθοζυ-8-οζοδικυκλο[2.2.2]οκτα-2,5-διενο-2-καρβοζυλικός μεθυλεστέρας 217ξ και ο (1R,4S)-1-αλλυλ-3-(2-χλωροφαινυλ)-8,8διμεθοζυ-7-οζοδικυκλο[2.2.2]οκτα-2,5-διενο-2-καρβοζυλικός μεθυλεστέρας 217ξ΄, απομονώθηκαν ως μίγμα ισομερών (0.20 g, 45% απόδοση (59:41)) σύμφωνα με την ανωτέρω γενική μέθοδο παρασκευής, χρησιμοποιώντας αιώρημα διμερούς **204** (0.22 g, 0.57 mmol) και ποσότητα του ο-χλωροφαινυλοπροπιολικού μεθυλεστέρα **2085** (0.52 g, 2.68 mmol) σε ξυλόλιο (3 mL) με θέρμανση στους 200 °C για 18 h.



¹**H-NMR (250 MHz, CDCl₃) :** $\delta = 7.39 - 7.34$ (m, 2H), 7.28 - 7.16 (m, 4H), 6.90 - 6.81 (m, 2H), 6.67 - 6.56 (m, 2H), 6.40 - 6.34 (m, 2H), 5.81 - 5.61 (m, 2H), 5.02 - 4.89 (m, 4H), 4.71 - 4.66 (m, 2H), 3.50 (s, 3H), 3.48 (s, 3H), 3.41 (s, 3H), 3.38 (s, 3H), 3.36 (s, 3H), 3.34 (s, 3H), 2.63 (dd, J = 14.7, 8.9 Hz, 1H), 2.48 (dd, J = 14.7, 5.9 Hz, 1H), 2.21 - 2.12 (m, 2H)

¹³C-NMR (62.5 MHz, CDCl₃): δ = 195.1, 194.4, 164.2, 164.1, 152.0, 151.9, 135.6, 135.4, 134.4, 134.0, 133.83 (+), 133.80 (+), 133.6 (+), 132.5, 132.1 (+), 132.0 (+), 131.9, 131.3 (+), 129.7 (+), 129.5, 129.1 (+), 129.0 (+), 129.0 (+), 128.6 (+), 126.4 (+), 126.1 (+), 118.7 (+), 118.6 (-), 90.7,

90.1, 62.9, 62.6, 51.9 (+), 50.6 (+), 50.5 (+), 50.4 (+), 49.7 (+), 44.6 (+), 44.1, 32.0 (-), 31.9 (-).

4. ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Οι προστατευμένες *ο*-βενζοκινόνες (MOBs), αποτελούν πολύτιμα συνθετικά ενδιάμεσα σε αντιδράσεις Diels-Alder, λόγω της έντονης δραστικότητάς τους. Στην παρούσα μεταπτυχιακή διατριβή μελετήθηκαν οι αντιδράσεις retro Diels-Alder/Diels-Alder (rDA/DA) των διμερών **206α-γ** των MOBs, με ακετυλένια **208**.

Οι rDA/DA αντιδράσεις των MOBs (205α-γ) με διάφορα μονο- και διϋποκατεστημένα ακετυλένια 208 με βρασμό σε τολουόλιο, οδήγησαν στη σύνθεση των δικυκλο[2.2.2]οκταδιενονών (209, 212, 215). Παρατηρήθηκε ότι η φύση και η θέση των υποκαταστατών στα ακετυλένια 208 επηρεάζει σημαντικά τη δομή των προϊόντων, καθορίζοντας εάν η αντίδραση θα οδηγήσει αποκλειστικά στο ορθο-ισομερές ή σε μίγμα του ορθο- και του μετα-ισομερούς. Είναι γνωστό από προηγούμενες μελέτες ότι η χρήση ακετυλενίων που φέρουν υποκατάστατες δέκτες ηλεκτρονίων μειώνει τη τοποχημική εκλεκτικότητα τέτοιου είδους αντιδράσεων⁸⁰. Γι' αυτό το ενδιαφέρον επικεντρώθηκε στην ταυτόχρονη εισαγωγή στα ακετυλένια ενός υποκαταστάτη δότη ηλεκτρονίων (αρυλομάδα) και ενός υποκαταστάτη δέκτη ηλεκτρονίων (εστερική ομάδα). Παρατηρήθηκε ότι στην περίπτωση των αντιδράσεων με τους μη υποκατεστημένους (2080, 2080) και παρα-υποκατεστημένους φαινυλοπροπιολικούς μεθυλεστέρες (208ι-λ), σχηματίστηκε αποκλειστικά το ορθο-ισομερές. χρησιμοποιήθηκαν οι ορθο-υποκατεστημένοι Αντίθετα, όταν φαινυλοπροπιολικοί μεθυλεστέρες (208μ, 208ν και 208ξ), παρατηρήθηκε απώλεια της τοποχημείας, με ταυτόχρονο σχηματισμό του ρρθρ-(209μ-ξ, 212μ-ξ) και του μετα-ισομερούς (209μ'-ξ', 212μ'-ξ') σε περίπου ίσες αναλογίες.

Όταν οι ίδιες αντιδράσεις rDA/DA πραγματοποιήθηκαν με θέρμανση στους 200 °C σε ξυλόλιο, τα προϊόντα που απομονώθηκαν ήταν οι τρικυκλο[3.3.0.0]οκτενόνες (210, 213, 216) οι οποίες αποτελούν προϊόντα θερμικής ισομερείωσης των αντίστοιχων δικυκλο[2.2.2]οκταδιενονών (209, 212, 215). Η υπόθεση ότι οι δικυκλο[2.2.2]οκταδιενόνες αποτελούν ενδιάμεσες ενώσεις για το σχηματισμό των τρικυκλο[3.3.0.0]οκτενονών επιβεβαιώθηκε με τη θέρμανση της αντίστοιχης δικυκλικής ένωσης στους 200 °C, η οποία οδήγησε στον σχηματισμό της τρικυκλικής ένωσης. Κάτω από συνθήκες παρατεταμένης θέρμανσης οι τρικυκλο[3.3.0.0]οκτενόνες (210, 213, 216) οδηγούν σε προϊόντα αποσύνθεσης (211, 214) με απώλεια της διμεθοξυκετένης.

5. ABSTRACT

Masked o-benzoquinones (MOBs) are valuable synthetic intermediates in Diels–Alder reactions due to their reactivity. In the present master's thesis, the retro Diels–Alder/Diels–Alder (rDA/DA) reactions of MOB dimers $206\alpha - \gamma$ with alkynes 208 were studied.

The rDA/DA reactions of MOBs ($205\alpha - \gamma$) with various mono- and disubstituted alkynes 208 under reflux in toluene led to the synthesis of bicyclo[2.2.2]octadienones (209, 212, 215). It was observed that the nature and position of the substituents on the alkynes 208 significantly affect the structure of the products, determining whether the reaction leads exclusively to the *ortho*-isomer or to a mixture of *ortho*- and *meta*-isomers. It is known from previous studies that the use of alkynes bearing electron-withdrawing substituents reduces the regiochemical selectivity of such reactions⁸⁰. For this reason, interest was focused on the simultaneous incorporation into the alkynes of an electron-donating substituent (aryl group) and an electronwithdrawing substituent (ester group). It was observed that in reactions with unsubstituted (2080, 2080) and *p*-substituted phenylpropiolic methyl esters (2081– λ), the *ortho*-isomer was formed exclusively. In contrast, when *ortho*-substituted phenylpropiolic methyl esters (208 μ , 208 ν , and 208 ξ) were used, a loss of regiochemical control was observed, with the simultaneous formation of both *ortho*- (209 μ – ξ , 212 μ – ξ) and *meta*-isomers (209 μ – ξ ⁻, 212 μ – ξ ⁻) in approximately equal ratios.

When the same rDA/DA reactions were carried out by heating at 200 °C in xylene, the isolated products were tricyclo[3.3.0.0]octenones (**210**, **213**, **216**), which are thermal isomerization products of the corresponding bicyclo[2.2.2]octadienones (**209**, **212**, **215**). The hypothesis that the bicyclo[2.2.2]octadienones serve as intermediates in the formation of the tricyclo[3.3.0.0]octenones was confirmed by heating the corresponding bicyclic compound at 200 °C, which led to the formation of the tricyclic product. Under conditions of prolonged heating, the tricyclo[3.3.0.0]octenones (**210**, **213**, **216**) underwent decomposition to give products (**211**, **214**) resulting from the loss of the dimethoxyketene moiety.

6. ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- (1) Diels, O.; Alder, K. Synthesen in Der Hydroaromatischen Reihe. *Liebigs Ann.* **1928**, *460*, 98 122.
- (2) Fringuelli, F. *The Diels-Alder Reaction: Selected Practical Methods*, 1st ed.; John Wiley & Sons, Incorporated: Newark, 2002.
- (3) Sauer, J.; Sustmann, R. Mechanistic Aspects of Diels-Alder Reactions: A Critical Survey. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1980**, *19*, 779 807.
- (4) Houk, K. N.; Gonzalez, J.; Li, Y. Pericyclic Reaction Transition States: Passions and Punctilios, 1935-1995. Acc. Chem. Res. 1995, 28, 81 90.
- (5) Klas, K.; Tsukamoto, S.; Sherman, D. H.; Williams, R. M. Natural Diels Alderases: Elusive and Irresistable. *J. Org. Chem.* **2015**, *80*, 11672 11685.
- (6) 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.
- (7) Rohling, R. Y.; Tranca, I. C.; Hensen, E. J. M.; Pidko, E. A. Electronic Structure Analysis of the Diels Alder Cycloaddition Catalyzed by Alkali-Exchanged Faujasites. *J. Phys. Chem. C* **2018**, *122*, 14733 14743.
- (8) Rashid, S.; Lone, W. I.; Rashid, A.; Bhat, B. A. Inverse Electron Demand Diels-Alder Reaction in Total Synthesis of Bioactive Natural Products. *Tetrahedron* **2024**, *9*, 100066.
- (9) Recent Advancements in the Chemistry of Diels Alder Reaction for Total Synthesis of Natural Products: A Comprehensive Review (2020 - 2023). *RSC Advances* 2025, *15*, 4496 - 4525.
- (10) Murakami, K.; Toma, T.; Fukuyama, T.; Yokoshima, S. Total Synthesis of Tetrodotoxin. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2020**, *59*, 6253 - 6257.
- (11) Oliveira, B. L.; Guo, Z.; Bernardes, G. J. L. Inverse Electron Demand Diels Alder Reactions in Chemical Biology. *Chem. Soc. Rev.* 2017, 46, 4895 - 4950.
- (12) Zhang, Y.; Guo, Y.; Li, Z.; Xie, Z. Biomimetic Total Synthesis of Paeoveitol. Org. Lett. 2016, 18, 4578 4581.
- (13) Knall, A.-C.; Slugovc, C. Inverse Electron Demand Diels Alder (iEDDA)-Initiated Conjugation: A (High) Potential Click Chemistry Scheme. *Chem. Soc. Rev.* 2013, 42, 5131 - 5142.
- (14) Yasuda, M.; Harano, K.; Kanematsu, K. High Peri- and Regiospecificity of Phencyclone: Kinetic Evidence of the Frontier-Controlled Cycloaddition Reaction and Molecular Structure of the Cycloadduct. J. Org. Chem. **1980**, 45, 659 - 664.
- (15) 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.
- (16) Bischof, P.; Heilbronner, E. Photoelektron-Spektren von Cycloalkenen Und Cycloalkadienen. Vorläufige Mitteilung. *Helv. Chim. Acta* **1970**, *53*, 1677 1682.

- (17) Sustmann, R.; Schubert, R. Photoelektronenspektroskopische Bestimmung von Substituenten-Effekten I. Substituierte Butadiene. *Tetrahedron Lett.* **1972**, *13*, 2739 2742.
- (18) Beez, M.; Bieri, G.; Bock, H.; Heilbronner, E. The Ionization Potentials of Butadiene, Hexatriene, and Their Methyl Derivatives: Evidence for through Space Interaction between Double Bond π -Orbitals and Non-Bonded Pseudo- π Orbitals of Methyl Groups? *Helv. Chim. Acta* **1973**, *56*, 1028 - 1046.
- (19) Asmus, P.; Klessinger, M. Photoelectron Spectra of Organic Compounds—VI: Exocyclic Methylene Compounds. *Tetrahedron* **1974**, *30*, 2477 2483.
- (20) Levandowski, B. J.; Raines, R. T. Click Chemistry with Cyclopentadiene. *Chem Rev* 2021, 121, 6777 6801.
- (21) Scharf, H.-D.; Plum, H.; Fleischhauer, J.; Schleker, W. Zur Diels-Alder-Reaktivität s-cisfixierter 1,3-Diene. *Chem. Ber.* **1979**, *112*, 862 - 882.
- (22) 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.
- (23) Levandowski, B. J.; Houk, K. N. Theoretical Analysis of Reactivity Patterns in Diels -Alder Reactions of Cyclopentadiene, Cyclohexadiene, and Cycloheptadiene with Symmetrical and Unsymmetrical Dienophiles. J. Org. Chem. 2015, 80, 3530 - 3537.
- (24) Sauer, J.; Lang, D.; Wiest, H. Eine Studie der DIELS-ALDER-Reaktion, II. Das Additionsvermögen cis-trans-isomerer Dienophile bei Dienadditionen (mit und ohne Aluminiumchlorid-Katalyse). *Chem. Ber.* **1964**, *97*, 3208 3218.
- (25) Sauer, J.; Heldmann, D. K.; Hetzenegger, J.; Krauthan, J.; Sichert, H.; Schuster, J. 1,2,4,5-Tetrazine: Synthesis and Reactivity in [4+2] Cycloadditions. *Eur. J. Org. Chem.* 1998, 1998, 2885 - 2896.
- (26) Sauer, J.; Heinrichs, G. Kinetik Und Umsetzungen von 1.2.4.5-Tetrazinen Mit Winkelgespannten Und Elektronenreichen Doppelbindungen. *Tetrahedron Lett.* 1966, 7, 4979 - 4984.
- (27) Heldmann, D. K.; Sauer, J. Synthesis of Metallated (Metal = Si, Ge, Sn) Pyridazines by Cycloaddition of Metal Substituted Alkynes to 1,2,4,5-Tetrazine. *Tetrahedron Lett.* 1997, 38, 5791 - 5794.
- (28) Meier, A.; Sauer, J. Donor-Akzeptor Substituierte Dienophile Bei Diels-Alder-Reaktionen Mit Inversem Elektronenbedarf. *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 6855 - 6858.
- Müller, K.; Sauer, J. Ketenacetale Als Dienophile: Reaktivität Und Regiospezifität Bei (4+2)-Cycloadditionen Mit Inversem Elektronenbedarf. *Tetrahedron Lett.* 1984, 25, 2541 - 2544.
- (30) Soenen, D. R.; Zimpleman, J. M.; Boger, D. L. Synthesis and Inverse Electron Demand Diels-Alder Reactions of 3,6-Bis(3,4-Dimethoxybenzoyl)-1,2,4,5-Tetrazine. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 3593 3598.
- (31) Sauer, J.; Wiest, H.; Mielert, A. Eine Studie der DIELS-ALDER-Reaktion, I. Die Reaktivität von Dienophilen gegenüber Cyclopentadien und 9.10-Dimethyl-anthracen. *Chem. Ber.* **1964**, *97*, 3183 3207.

- (32) Smith, M. B.; March, J. March's Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure, 1st ed.; Wiley, 2006.
- (33) Fleming, I. *Molecular Orbitals and Organic Chemical Reactions*, Reference ed., repr. with corrections.; Wiley: Chichester, 2011.
- (34) Trost, B. M.; Vladuchick, W. C.; Bridges, A. J. Sulfur as a Regiochemical Control Element. Cycloadditions of 2-Alkoxy(Acyloxy)-3-Alkyl(Aryl)Thiobuta-1,3-Dienes. J. Am. Chem. Soc. 1980, 102, 3554 - 3572.
- (35) Ono, N.; Miyake, H.; Kamimura, A.; Kaji, A. Regioselective Diels Alder Reactions. The Nitro Group as a Regiochemical Control Element. J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1 1987, 1929 - 1935.
- (36) Clayden, J.; Greeves, N.; Warren, S. Organic Chemistry, 2nd ed.; Oxford university press: Oxford, 2012.
- (37) Klein, D. R. Organic Chemistry, 4th edition.; Wiley: Hoboken, NJ, 2021.
- (38) Carey, F. A.; Sundberg, R. J. Advanced Organic Chemistry. B: Reactions and Synthesis; Springer: New York, 2008.
- (39) Lording, W. J.; Fallon, T.; Sherburn, M. S.; Paddon-Row, M. N. The Simplest Diels -Alder Reactions Are Not Endo-Selective. *Chem Sci*, 11915 - 11926.
- (40) Smith, M. Organic Synthesis, 5th edition.; Academic Press: Amsterdam, 2024.
- (41) Zhao, P.; Beaudry, C. M. Total Synthesis of (±)-Cavicularin: Control of Pyrone Diels -Alder Regiochemistry Using Isomeric Vinyl Sulfones. Org. Lett. 2013, 15, 402 - 405.
- (42) Recent Advances in the Chemistry of Masked Ortho-Benzoquinones and Their Applications in Organic Synthesis. *Asian J. Org. Chem.* **2017**, *6*, 945 966.
- (43) Liao, C.-C.; Peddinti, R. K. Masked O-Benzoquinones in Organic Synthesis. Acc. Chem. Res. 2002, 35, 856 866.
- (44) Pouységu, L.; Deffieux, D.; Quideau, S. Hypervalent Iodine-Mediated Phenol Dearomatization in Natural Product Synthesis. *Tetrahedron* **2010**, *66*, 2235 2261.
- (45) Liao, C.-C. Masked O-Benzoquinone Strategy in Organic Synthesis: Short and Efficient Construction of Cis-Decalins and Linear Triquinanes from 2-Methoxyphenols. *Pure and Applied Chem.* 2005, 77, 1221 - 1234.
- (46) Surasani, S. R.; Peddinti, R. K. Diels Alder Reaction of 4-Halogenated Masked *o*-Benzoquinones with Electron-Rich Dienophiles. *Tetrahedron Lett.* **2011**, *52*, 4615 4618.
- (47) Saito, E.; Matsumoto, Y.; Nakamura, A.; Namera, Y.; Nakada, M. Synthesis and Reaction of Ortho-Benzoquinone Monohemiaminals. *Org. Lett.* **2018**, *20*, 692 695.
- (48) Arjona, O.; Medel, R.; Plumet, J.; Herrera, R.; Jiménez-Vázquez, H. A.; Tamariz, J. Diels–Alder Reactions of Masked O-Benzoquinones: New Experimental Findings and a Theoretical Study of the Inverse Electron Demand Case. J. Org. Chem. 2004, 69, 2348 2354.
- (49) 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.

- (50) Chittimalla, S. K.; Liao, C.-C. Diels Alder Reactions of Masked *o*-Benzoquinones with Acrylonitrile. *Tetrahedron* **2003**, *59*, 4039 4046.
- (51) Lai, C.-H.; Shen, Y.-L.; Wang, M.-N.; Kameswara Rao, N. S.; Liao, C.-C. Intermolecular Diels–Alder Reactions of Brominated Masked O-Benzoquinones with Electron-Deficient Dienophiles. A Detour Method to Synthesize Bicyclo[2.2.2]Octenones from 2-Methoxyphenols. J. Org. Chem. 2002, 67, 6493 - 6502.
- (52) Lin, K.-C.; Shen, Y.-L.; Rao, N. S. K.; Liao, C.-C. Intramolecular Diels–Alder Reactions of Brominated Masked O-Benzoquinones. A Detour Method To Synthesize Highly Functionalized Oxatricyclic [m.3.1.0] Ring Systems from 2-Methoxyphenols. J. Org. Chem. 2002, 67, 8157 - 8165.
- (53) Chittimalla, S. K.; Liao, C.-C. The Diels-Alder Reactions of 6,6-Dimethoxycyclohexa-2,4-Dienone Generated by Pyrolysis of Its Dimer. *Synlett* **2002**, *2002*, 0565 - 0568.
- (54) 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.
- (55) 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.
- (56) 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.
- (57) 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.
- (58) Lai, C.-H.; Ko, S.; Dharma Rao, P.; Liao, C.-C. Thiophenes Act as Dienophiles in Novel Cycloadditions with Masked *o*-Benzoquinones. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 7851 7854.
- (59) 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.
- (60) Niu, G.-H.; Liu, P.-H.; Hung, W.-C.; Tseng, P.-Y.; Chuang, G. J. Formal Synthesis of (±)-Pentalenolactone A Methyl Ester. J. Org. Chem. 2019, 84, 10172 10182.
- (61) Yao, T.-Z.; Tseng, Y.-C.; Li, J.-L.; Hou, D.-L.; Chuang, G. J. Oxidative Scission of Bicyclo[2.2.2]Octenones: Untying the α-Dimethoxycarbonyl. J. Org. Chem. 2025, 90, 2126 - 2131.
- (62) Böeseken, J.; Schneider, G. C. C. C. Über Den Verlauf Der Oxydation Der Doppelbindung Mittels Peressigsäure Und Perbenzoesäure. J. Prakt. Chem. 1931, 131, 285 288.
- (63) Pausacker, K. H. 18. The Oxidation of Glycols by Aryl Iodosoacetates. A Kinetic Study. *J. Chem. Soc.* **1953**, 107.

- (64) Maryanoff, B. E.; Reitz, A. B. The Wittig Olefination Reaction and Modifications Involving Phosphoryl-Stabilized Carbanions. Stereochemistry, Mechanism, and Selected Synthetic Aspects. *Chem. Rev.* 1989, *89*, 863 - 927.
- (65) Yanovskaya, L. A. The Wittig Reaction. Russ. Chem. Rev. 1961, 30, 347 362.
- (66) Kolodiazhnyi, O. I. *Phosphorus Ylides: Chemistry and Application in Organic Synthesis*; Wiley-VCH: Weinheim; New York, 1999.
- (67) Isler, O.; Gutmann, H.; Montavon, M.; Rüegg, R.; Ryser, G.; Zeller, P. Synthesen in Der Carotinoid-Reihe. 10. Mitteilung. Anwendung Der *Wittig* -Reaktion Zur Synthese von Estern Des Bixins Und Crocetins. *Helv. Chim. Acta* 1957, 40, 1242 - 1249.
- (68) Niwayama, S.; Cho, H. Practical Large Scale Synthesis of Half-Esters of Malonic Acid. *Chem. Pharm. Bull.* **2009**, *57*, 508 510.
- (69) Zhang, J. Y.; Hong, C. L.; Chen, H. S.; Zhou, X. J.; Zhang, Y. J.; Efferth, T.; Yang, Y. X.; Li, C. Y. Target Identification of Active Constituents of Shen Qi Wan to Treat Kidney Yang Deficiency Using Computational Target Fishing and Network Pharmacology. *Front. Pharmacol.* 2019, 10, 650.
- (70) Sulzbacher, M. Synthesis of 3- and 4-Methoxystyrenes. J. Appl. Chem. 1951, 1, 95 97.
- (71) Abbott, T. W.; Althousen, D. Ethyl α,β-Dibromo-β-phenylpropionate. Org. Synth. 1932, 12, 36..
- (72) Abbott, T. W. Phenylpropiolic Acid. Org. Synth. 1932, 12, 60.
- (73) Kanakam, C. C.; Mani, N. S.; Rao, G. S. R. S. Synthesis Based on Cyclohexadienes: Part 4. Novel Synthesis of the 6-Aryl-2,4-Dimethoxybenzoates. Alternariol and Methyl Trimethylaltenusin. J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1 1990, No. 8, 2233.
- (74) Hatsuda, M.; Kuroda, T.; Seki, M. An Improved Synthesis of (*E*)-Cinnamic Acid Derivatives via the Claisen Schmidt Condensation. *Synthetic Communications* **2003**, *33*, 427 434.
- (75) Janková, Š.; Dračínský, M.; Císařová, I.; Kotora, M. Synthesis and Rearrangement of Dewar Benzenes Into Biaryls: Experimental Evidence for Conrotatory Ring Opening. *Eur. J. Org. Chem.* 2008, 47 - 51.
- (76) Allen, A. D.; Cook, C. D. Sybstituted Phenylacetylenes. Infrared Spectra. Can. J. Chem. 1963, 41, 1084 - 1087.
- (77) Mori, M.; Tonogaki, K.; Kinoshita, A. Synthesis of 1,3-Dienes from Alkynes and Ethylene: Acetic Acid 2-Methylene-3-Phenethylbut-3-Enyl Ester. *Org. Synth.* **2005**, *81*, 1.
- (78) Bumagin, N. A.; Ponomaryov, A. B.; Beletskaya, I. P. A Convenient Synthesis of Substituted Propargyl Alcohols and Terminal Acetylenes. *Synthesis* 1984, 1984, 728 -729.
- (79) 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.

- (80) Καλόγηρος, Χρήστος. Αντιδράσεις Diels-Alder Προστατευμένων ο-Βενζοκινονών (MOBs), Διδακτορική διατριβή, Πανεπιστήμιο Ιωαννίνων, Ελλάδα 2007.
- (81) Perrin, D. D.; Armarego, W. L. F. In Purification of Laboratory Chemicals, 3rd Edition, Butterworth - Heinemann Ltd 1988, Great Britain.
- (82) Μαρτίνη, Ειρήνη Αικατερίνη. Θερμική ισομερείωση των δικυκλο[2.2.2]οκταδιενονών προς τις τρικυκλο[3.3.0.0]οκτενόνες, Μεταπτυχιακή διατριβή, Πανεπιστήμιο Ιωαννίνων, Ελλάδα, 2016.
- (83) Δουβλέκας, Πέτρος. Θερμική ισομερείωση των δικυκλο[2.2.2]οκταδιενονών προς τις τρικυκλο[3.3.0.0]οκτενόνες, Μεταπτυχιακή διατριβή, Πανεπιστήμιο Ιωαννίνων, Ελλάδα, 2023.

•

7. ПАРАРТНМА



¹H-NMR











¹H-NMR



¹³C-NMR











¹H-NMR










































¹³C-NMR





