



ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ
ΣΧΟΛΗ ΘΕΤΙΚΩΝ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ
ΤΜΗΜΑ ΧΗΜΕΙΑΣ

**Diels – Alder αντιδράσεις προστατευμένων ο-βενζοκινονών (MOBs) με αλκένια:
Θερμική ισομερίωση *ortho,endo*-δίκυκλο[2.2.2]οκτ-5-εν-2-ονών σε *ortho,exo*-
δίκυκλο[2.2.2]οκτ-5-εν-2-ονες.**

ΑΝΑΓΝΩΣΤΟΠΟΥΛΟΣ ΧΡΗΣΤΟΣ
ΧΗΜΙΚΟΣ

ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ

ΙΩΑΝΝΙΝΑ 2025

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

Τομέας Οργανικής Χημείας και Βιοχημείας
Τμήμα Χημείας
Πανεπιστήμιο Ιωαννίνων
45110 Ιωάννινα

Πρακτικό 7μελούς Εξεταστικής Επιτροπής δδ κ. Χρήστου Αναγνωστόπουλου

Ιωάννινα 07 Οκτώβρη 2025

Η επταμελής εξεταστική επιτροπή που ορίστηκε (Γ.Σ.Ε.Σ. Τμήματος Χημείας **1145/30-06-2025**) για την κρίση της Διδακτορικής Διατριβής στην Οργανική Χημεία του κ. Χρήστου Αναγνωστόπουλου Χημικού, συνήλθε διαδικτυακά σε συνεδρίαση την Τρίτη 07 Οκτώβρη 2025, όπου παρακολούθησε την υποστήριξη της εργασίας με τίτλο *Diels-Alder αντιδράσεις προστατευμένων ο-βενζοκινονών με αλκένια: Θερμική ισομερείωση ortho,endo-δικυκλο[2.2.2]οκτ-5-εν-2-ονών σε ortho,exo-δικυκλο[2.2.2]οκτ-5-εν-2-όνες*. Η επιτροπή έκρινε ομόφωνα ότι η εργασία είναι πρωτότυπη, αποτελεί ουσιαστική συμβολή στην πρόοδο της Επιστήμης, και τη βαθμολογεί με άριστα δέκα (-10-).

ΤΑ ΜΕΛΗ ΤΗΣ ΕΠΤΑΜΕΛΟΥΣ ΕΞΕΤΑΣΤΙΚΗΣ ΕΠΙΤΡΟΠΗΣ

Λάζαρο Χατζηαράπογλου, επιβλέποντα



Μιχάλη Σίσκο, μέλος 3μελούς συμβουλευτικής επιτροπής



Βασίλειο Μελισσά, Καθηγητή,



Δημήτρη Αλίβερτη, Επίκουρο Καθηγητή,

DIMITRIOS ALIVERTIS
08.10.2025 07:02 UTC

Δημοσθένη Φωκά, Καθηγητή,

DIMOSTHENIS FOKAS
08.10.2025 08:15 UTC

Γεράσιμο Ρασσιά, Αναπληρωτή Καθηγητή

GERASIMOS RASSIAS
07/10/2025 17:17

Ioannis Lykakis

Ιωάννη Λυκάκη, Καθηγητή,

07.10.2025 13:40 UTC

“I have not failed. I've just found 10,000 ways that won't work.”

— Thomas A. Edison

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

ΠΡΟΛΟΓΟΣ.....	1
1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ	3
1. Η Αντίδραση Diels-Alder.	3
1.1 Η Γενική θεώρηση της αντίδρασης Diels – Alder.	3
1.2 Η τοποεκλεκτικότητα της αντίδρασης Diels-Alder	5
1.3 Η στεροειδικότητα της αντίδρασης Diels-Alder (αρχή της <i>cis</i> -προσθήκης) ⁵	6
1.4 Η στεροεκλεκτικότητα της αντίδρασης Diels-Alder (<i>endo</i> κανόνας) ⁶	7
1.5 Το διενόφιλο	9
1.6 Το διένιο	10
1.7 Επίδραση Υποκαταστατών στο διένιο.	12
2. ο-Κινονομεθίδια (ο-QMs)	13
2.1 Σύνθεση και δραστικότητα των ο-κινονομεθιδίων.....	13
2.2 Χρήση των ο-QMs στη σύνθεση φυσικών προϊόντων.....	16
3. Κινόνες	19
3.1 Χημεία των κινονών σε βιολογικά συστήματα.	20
3.1.1 Οξειδοαναγωγή	20
3.1.2 Πυρηνόφιλη προσθήκη	22
3.2 Εργαστηριακή σύνθεση κινονών	23
4. Οξείδωση φαινολών.....	26
4.1 Ηλεκτροχημική οξείδωση	26
4.2 Οξείδωση με μοριακό οξυγόνο καταλυόμενη από σύμπλοκα χαλκού	27
4.3 Οξείδωση με DDQ	28
4.4 Οξείδωση με υπερσθενή ιωδοβενζόλια	29
5. Προστατευμένες ορθο-βενζοκινόνες MOBs.....	31
5.1 Σύνθεση MOBs	32
5.2 Αντιδράσεις Diels – Ader προστατευμένων ορθο-βενζοκινονών	34
5.3 Ολική σύνθεση φυσικών προϊόντων με χρήση των MOBs	39

5.3.1 Ολική σύνθεση του μεθυλεστέρα της πενταλενολακτόνης Α με χρήση της MOB 129	39
5.3.2 Ολική σύνθεση της λιανγκσανόνης με χρήση της MOB 140	40
5.3.3 Ολική σύνθεση ταλασταμίνης με τη χρήση της MOB 146	42
6. ΣΥΖΗΤΗΣΗ – ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ	45
6.1 Σύνθεση διακετοξυιωδοβενζολίου 82 ¹²²	45
6.2 Σύνθεση του π-μεθοξυστυρολίου 153γ	45
6.3 Σύνθεση του <i>trans</i> π-μεθοξικιναμωμικού μεθυλεστέρα 155α	46
6.4 Σύνθεση του <i>cis</i> π-μεθοξικιναμωμικού μεθυλεστέρα 155β	47
6.5 Σύνθεση των (<i>E</i>) και (<i>Z</i>)-1-μεθοξυ-4-(3-μεθοξυπροπ-1-εν-1-υλ)βενζολίων 159α, 159β	47
6.6 Σύνθεση της <i>cis</i> ανεθόλης 164β ¹³⁰	48
6.7 Σύνθεση του (<i>Z</i>)-(προπ-1-εν-1-υλοξυ)βενζολίου 171	49
6.8 Σύνθεση των υποκατεστημένων μεθοξυ φαινολών και των διμερών τους	50
6.9 Διαμοριακές αντιδράσεις Diels Alder των MOBs με αλκένια	54
6.9.1 Αντιδράσεις της MOB 175δ με μονοϋποκατεστημένα αλκένια, με βρασμό σε τολουόλιο	57
6.9.2 Αντιδράσεις των MOBs 175ε, 175η-θ, με μονοϋποκατεστημένα αλκένια, με βρασμό σε τολουόλιο	61
6.9.3 Αντιδράσεις της MOB 176ι με μονοϋποκατεστημένα αλκένια, με βρασμό σε τολουόλιο	64
6.10 Διαμοριακές αντιδράσεις Diels – Alder των MOBs με μονοϋποκατεστημένα αλκένια, στους 200 – 220 °C	65
6.11 Διαμοριακές αντιδράσεις Diels – Alder των MOBs με διυποκατεστημένα αλκένια	72
6.11.1 Αντιδράσεις Diels – Alder της MOB 175δ με διυποκατεστημένα αλκένια, με βρασμό σε τολουόλιο.	74
6.11.2 Αντιδράσεις Diels – Alder της MOB 175ε. 175η-175ι με διυποκατεστημένα αλκένια, με βρασμό σε τολουόλιο	80
6.12 Αντιδράσεις Diels – Alder της MOB 175δ με διυποκατεστημένα αλκένια στους 170 – 220 °C	83
6.13 Αντιδράσεις των MOBs 175η-ι με διυποκατεστημένα αλκένια, στους 170 – 220 °C	98
6.14 Ενδομοριακές αντιδράσεις Diels Alder των MOBs με αλκενόλες	103
6.14.1 Αντιδράσεις της MOB 174α με αλκενόλες	107
6.14.2 Αντιδράσεις της MOB 175β-175δ' με αλκενόλες	109

6.14.3 Αντιδράσεις της MOB 207β με αλκενόλες.....	111
7. ΠΕΙΡΑΜΑΤΙΚΟ ΜΕΡΟΣ	114
7.1 Συσκευές-Όργανα	114
7.2 Παρασκευή πρώτων υλών - αλκενίων	115
7.2.1 Παρασκευή του διακετοξυιωδοβενζολίου 82 ¹²²	115
7.2.2 Παρασκευή του π-μεθοξυστυρολίου 153γ ¹²³	115
7.2.3 Παρασκευή του <i>trans</i> π-μεθοξυκινναμωμικού μεθυλεστέρα 155α ¹²⁴	115
7.2.4 Παρασκευή του <i>cis</i> π-μεθοξυκινναμωμικού μεθυλεστέρα 155β ¹²⁷	116
7.2.5.1 Παρασκευή του (<i>E</i>)-1-μεθοξυ-4-(3-μεθοξυπροπ-1-εν-1-υλ)βενζολίου 159α ¹²⁸	116
7.2.5.2 Παρασκευή του (<i>Z</i>)-1-μεθοξυ-4-(3-μεθοξυπροπ-1-εν-1-υλ)βενζολίου 159β ¹²⁸	116
7.2.6 Παρασκευή της <i>cis</i> ανεθόλης 164β ¹³⁰	117
7.2.7 Παρασκευή του (<i>Z</i>)-(προπ-1-εν-1-υλοξυ)βενζολίου 171 ^{131,132}	117
7.3 Παρασκευή των αρχικών ο-μεθοξυφαινολών.....	118
7.4 Παρασκευή των διμερών (176δ-ι) των προστατευμένων ο-βενζοκινονών (MOBs) 175δ-ι	122
Γενική μέθοδος.....	122
7.5 Αντιδράσεις των διμερών με μονοϋποκατεστημένα αλκένια, με βρασμό σε τολουόλιο. 126 Γενική μέθοδος.....	126
7.6 Αντιδράσεις των διμερών με αλκένια, στους 200 – 220 °C	135
Γενική μέθοδος.....	135
7.7 Αντιδράσεις των διμερών με διυποκατεστημένα αλκένια, με βρασμό σε τολουόλιο.....	142
Γενική μέθοδος.....	142
7.8 Αντιδράσεις των διμερών με διυποκατεστημένα αλκένια, στους 170 – 220 °C	149
Γενική μέθοδος.....	149
7.9 Αντιδράσεις των MOBs 175α-175δ' με αλκενόλες	151
Γενική μέθοδος.....	151
ΠΕΡΙΛΗΨΗ	159
ABSTRACT	161
ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ.....	163

ΠΡΟΛΟΓΟΣ

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

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

Αναλυτικά, εξετάστηκαν οι αντιδράσεις διαφόρων προστατευμένων ο-βενζοκινονών με μονοϋποκατεστημένα άκυκλα αλκένια – στυρολικά παράγωγα, διυποκατεστημένα αλκένια, κυκλικά αλκένια και αλκενόλες.

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

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

Οι Diels-Alder αντιδράσεις των προστατευμένων ο-βενζοκινονών με διυποκατεστημένα αλκένια έχουν ιδιαίτερο ενδιαφέρον, καθώς μας δίνουν στοιχεία για τον μηχανισμό μέσω του οποίου πραγματοποιείται η θερμική ισομερίωση των δικυκλο[2.2.2]οκτ-5-εν-ονών, δηλαδή εάν συμβαίνει διάνοξη δεσμού ή *retro Deis – Alder/ Diels – Alder* αντίδραση.

Οι Diels-Alder αντιδράσεις των προστατευμένων ο-βενζοκινονών με αλκενόλες οδήγησαν στις αντίστοιχες τετραύδρο-3,6-μεθανοβενζοφουρανόνες. Σε όλες τις περιπτώσεις των αντιδράσεων αυτών, από τα πιθανά διαστερεομερή προϊόντα, απομονώθηκε μόνο ένα στερεοϊσομερές.

Η εργασία αυτή πραγματοποιήθηκε στο Εργαστήριο Οργανικής Χημείας του Τμήματος Χημείας του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων, κατά το χρονικό διάστημα 02.2022 – 06.2025.

Θερμές ευχαριστίες οφείλω στον Καθηγητή κ. Α. Χατζηαράπογλου, για την εμπιστοσύνη με την οποία με δέχθηκε ως Υποψήφιο Διδάκτορα στην ερευνητική του ομάδα, για την υπόδειξη του θέματος της παρούσας εργασίας, καθώς και για την πολύτιμη βοήθειά του, την αδιάκοπη καθοδήγηση και τη διδασκαλία του στην Οργανική Χημεία.

Ιδιαίτερη μνεία αξίζει στον αείμνηστο Καθηγητή κ. Κ. Σκομπρίδη, πρώην μέλος της τριμελούς συμβουλευτικής επιτροπής, ο οποίος έφυγε πρόσφατα από κοντά μας, για την τιμή της συμμετοχής του και τη συμβολή του στην επιστημονική διαδικασία.

Ευγνώμων είμαι επίσης προς τα υπόλοιπα μέλη της τριμελούς συμβουλευτικής επιτροπής, Καθηγητές κ. Β. Μελισσά και κ. Μ. Σίσκο, καθώς και προς τα μέλη της επταμελούς εξεταστικής επιτροπής, Καθηγητές κ. Ι. Λυκάκη, κ. Δ. Φωκά, τον Αναπληρωτή Καθηγητή κ. Γ. Ρασσιά και τον Επίκουρο Καθηγητή κ. Δ. Αλίβερτη.

Με μεγάλη εκτίμηση αναφέρομαι και στα μέλη του Εργαστηρίου Οργανικής Χημείας Χ3-127, Μεταπτυχιακούς και Πτυχιακούς φοιτητές, καθώς και στον Υποψήφιο Διδάκτορα Βασίλειο Αθανασούλα, για την εξαιρετική συνεργασία τόσο σε επιστημονικό όσο και σε προσωπικό επίπεδο.

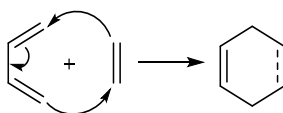
Τέλος, ευχαριστώ στους γονείς μου, Αναστασία και Βάιο, για τη στήριξη και την αμέριστη συμπαράστασή τους σε όλη αυτήν την πορεία.

1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ

1. Η Αντίδραση Diels-Alder.

1.1 Η Γενική θεώρηση της αντίδρασης Diels – Alder.

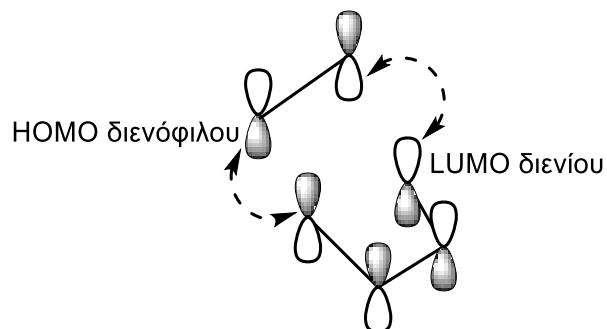
Η αντίδραση Diels-Alder (Diels-Alder reaction) είναι μια $[4+2]$ κυκλοπροσθήκη (σε ό, τι αφορά τόσο τον αριθμό ατόμων όσο και τον αριθμό π ηλεκτρονίων). Στην κλασική της εκδοχή η αντίδραση λαμβάνει χώρα μεταξύ ενός 1,3-διενίου (σύστημα 4π ηλεκτρονίων) και ενός διενόφιλου (σύστημα 2π ηλεκτρονίων), δίνοντας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



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

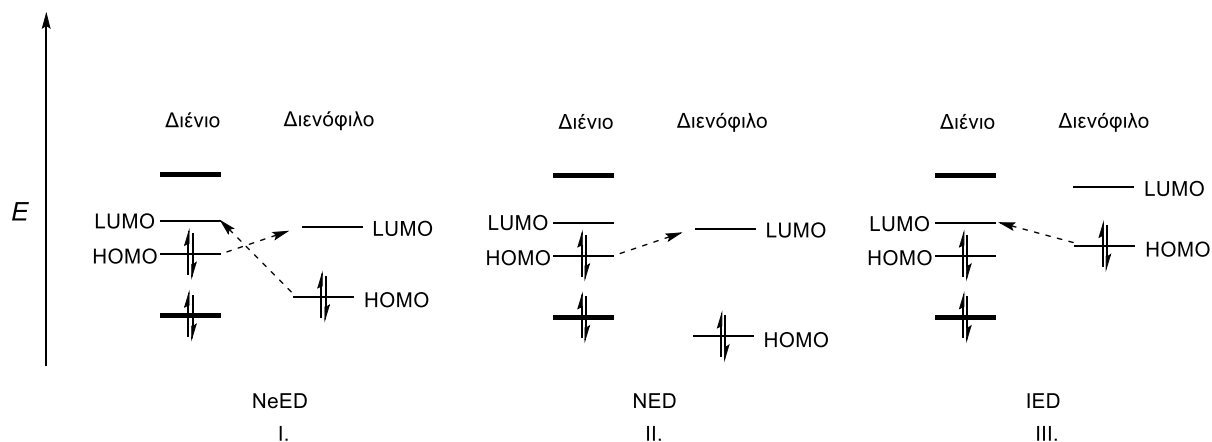
Οι αντιδράσεις Diels-Alder διακρίνονται σε αντιδράσεις κανονικής ηλεκτρονιακής απαίτησης (Normal Electron Demand - NED), σε ουδέτερες (Neutral Electron Demand – NeED) και σε ανάστροφης ηλεκτρονιακής απαίτησης (Inverse Electron Demand - IED). Η διάκριση συνδέεται άμεσα με το είδος των υποκαταστατών που βρίσκονται στο διένιο ή στο διενόφιλο. Οι αντιδράσεις κανονικής ηλεκτρονιακής απαίτησης γίνονται με ηλεκτρονικά φτωχά διενόφιλα (φέρουν δέκτες ηλεκτρονίων, EWG) και ηλεκτρονικά πλούσια διένια (φέρουν δότες ηλεκτρονίων, EDG). Μια αντίδραση Diels-Alder ανάστροφης ηλεκτρονικής απαίτησης γίνεται με διενόφιλα ηλεκτρονικά πλούσια και διένια ηλεκτρονικά φτωχά. Βέβαια υπάρχουν και ενδιάμεσες περιπτώσεις, όπως π.χ. το διενόφιλο να μην είναι ηλεκτρονικά φτωχό, αλλά το διένιο να είναι ηλεκτρονικά πλούσιο. Για τις αντιδράσεις αυτές, απαιτούνται δραστικότερες συνθήκες¹.

Η θεώρηση των μετωπικών μοριακών τροχιακών (Frontier Molecular Orbitals, FMOs) βοηθά στην κατανόηση της εξάρτησης της ταχύτητας μιας αντίδρασης Diels-Alder σε σχέση με τη φύση των αντιδρώντων. Σε μια αντίδραση² κανονικής ηλεκτρονιακής απαίτησης υφίσταται αλληλεπίδραση του υψηλότερου κατειλημμένου μοριακού τροχιακού (Highest Occupied Molecular Orbital, HOMO) του διενίου με το χαμηλότερο μη κατειλημμένο μοριακό τροχιακό (Lowest Unoccupied Molecular Orbital, LUMO) του διενόφιλου. Αντίθετα, σε μια αντίδραση αντίστροφης ηλεκτρονιακής απαίτησης υφίσταται αλληλεπίδραση του LUMO του διενίου με το HOMO του διενόφιλου (Εικόνα 1).



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

Η ενέργεια της μεταβατικής κατάστασης μιας αντίδρασης Diels-Alder σχετίζεται με την ισχύ της αλληλεπίδρασης των επικαλυπτόμενων τροχιακών και, κατά συνέπεια, με τη διαφορά στην ενέργεια των τελευταίων. Όσο μικρότερη είναι η διαφορά στην ενέργεια των επικαλυπτόμενων τροχιακών τόσο μικρότερη θα είναι και η ενέργεια της μεταβατικής κατάστασης και κατ' επέκταση τόσο μεγαλύτερη η ταχύτητα της αντίδρασης. Σε μια αντίδραση κανονικής ηλεκτρονιακής απαίτησης (NED) υποκαταστάτες δότες ηλεκτρονίων στο διένιο αυξάνουν την ενέργεια του HOMO και υποκαταστάτες δέκτες ηλεκτρονίων στο διενόφιλο μειώνουν την ενέργεια του LUMO του, ευνοώντας έτσι την αντίδραση. Η ανάλογη θεώρηση ισχύει και για τις αντιδράσεις ανάστροφης ηλεκτρονιακής απαίτησης² (Εικόνα 2).

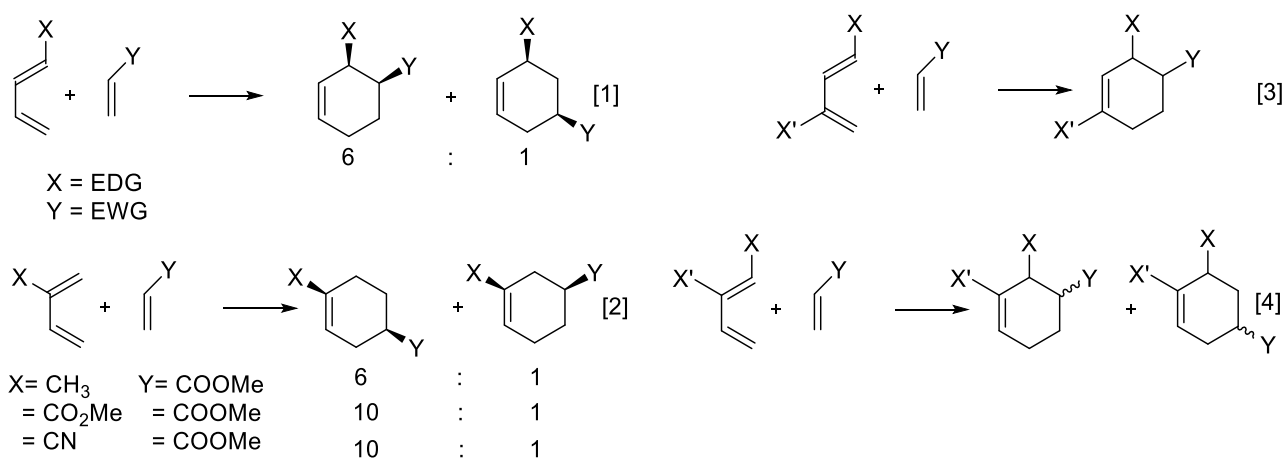


Εικόνα 2: Ενεργειακό διάγραμμα των Μ.Τ: Ουδέτερης ηλεκτρονιακής απαίτησης (I), κανονικής ηλεκτρονιακής απαίτησης (II), ανάστροφης ηλεκτρονιακής απαίτησης (III).

1.2 Η τοποεκλεκτικότητα της αντίδρασης Diels-Alder

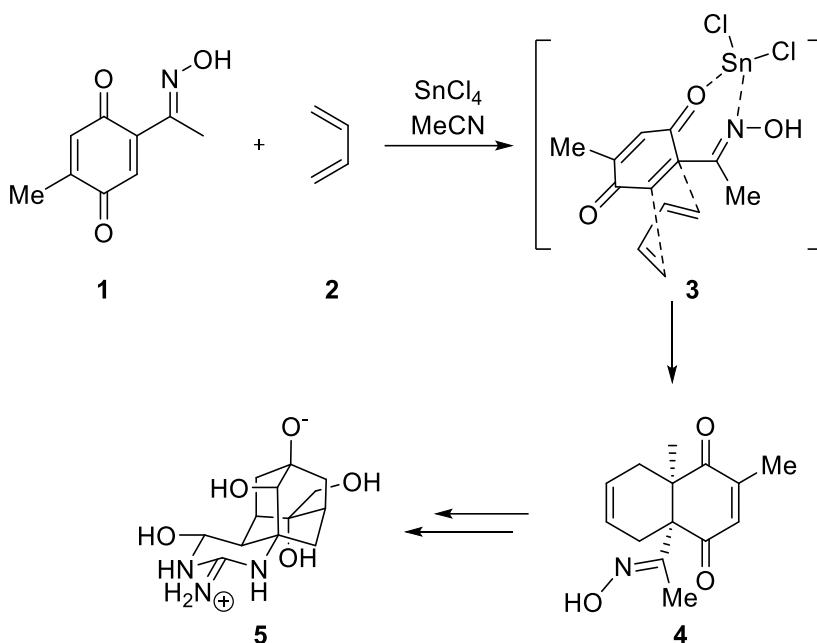
Η τοποεκλεκτικότητα της αντίδρασης Diels-Alder καθορίζεται από τη φύση των υποκαταστατών στο διένιο και στο διενόφιλο, καθώς και από τις αλληλεπιδράσεις των μετωπικών μοριακών τροχιακών (HOMO/LUMO) των αντιδρώντων. Όταν και τα δύο αντιδρώντα μόρια είναι ασύμμετρα, παρατηρείται συνήθως η εκλεκτική δημιουργία ενός εκ των δύο πιθανολογούμενων ισομερών προϊόντων. Οι υποκαταστάτες δότες ηλεκτρονίων (EDG) στο διένιο αυξάνουν την ενέργεια του HOMO, ενώ οι υποκαταστάτες δέκτες ηλεκτρονίων (EWG) στο διενόφιλο μειώνουν την ενέργεια του LUMO, καθιστώντας την αντίδραση ευνοϊκότερη και προβλέψιμη³.

Στις αντιδράσεις Diels-Alder κανονικής ηλεκτρονικής πυκνότητας, ανάλογα με τους υποκαταστάτες στο διένιο και στο διενόφιλο, διακρίνονται οι παρακάτω περιπτώσεις. Τα υποκατεστημένα στη θέση 1 διένια όταν αντιδρούν με μονο-υποκατεστημένα αλκένια δίνουν κατά προτίμηση τα «ορθο»-προϊόντα (συνήθως η αναλογία είναι 6:1), (Αντίδραση 1, Σχήμα 2). Τα 2-υποκατεστημένα διένια όταν αντιδρούν με μονο-υποκατεστημένα αλκένια δίνουν κατά προτίμηση τα «παρα»-προϊόντα (συνήθως η αναλογία είναι 6:1-10:1), (Αντίδραση 2, Σχήμα 2). Η πολλαπλή υποκατάσταση επηρεάζει συνεργατικά, (Αντίδραση 3, Σχήμα 2), ή ανταγωνιστικά, (Αντίδραση 4, Σχήμα 2), το τοποεκλεκτικό αποτέλεσμα. Για τους υποκαταστάτες του διενίου ισχύει γενικά η ακόλουθη σειρά επηρεασμού: $\text{NHCO}_2\text{R} > \text{SR} > \text{OR} > \text{R} > \text{H}$.



Σχήμα 2: Πιθανά ισομερή κυκλοπροσθήκης.

Για παράδειγμα, στην σύνθεση της τετροδοτοξίνης **5** από την ομάδα του Kishi, η χρήση SnCl_4 ως Lewis acid κατέστησε εφικτή την εκλεκτική αντίδραση του βουταδιενίου **2** με μια συγκεκριμένη διενόφιλη περιοχή της κινόνης **1**, μεταβάλλοντας τη φυσική συμπεριφορά της οξίμης – η οποία αλλιώς δεν θα συμμετείχε⁴ (Σχήμα 3).

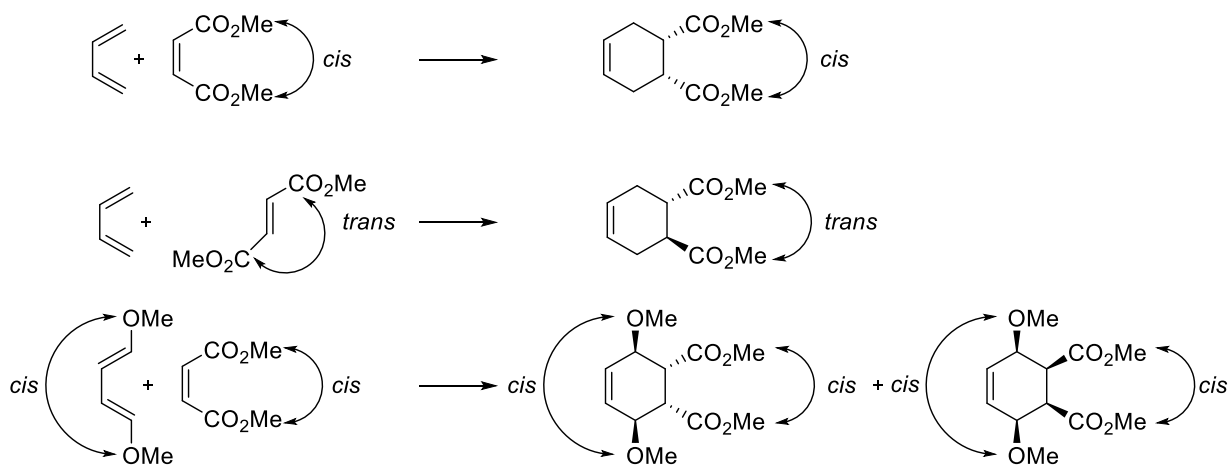


Σχήμα 3: Τοποεκλεκτική αντίδραση της κινόνης **1** με βουταδιένιο **2** προς το σχηματισμό Τετραδοτοξίνης **5**, καταλυόμενη από SnCl_4

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

1.3 Η στεροειδικότητα της αντίδρασης Diels-Alder (αρχή της *cis*-προσθήκης)⁵

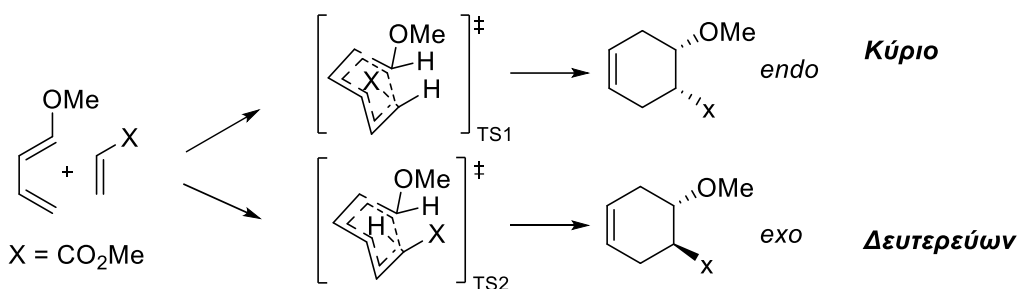
Η αντίδραση Diels-Alder χαρακτηρίζεται από στεροειδικότητα, καθώς η γεωμετρία των υποκαταστατών του διενίου και του διενόφιλου διατηρείται στο προϊόν. Συγκεκριμένα, οι *cis* υποκαταστάτες παραμένουν *cis* και οι *trans* παραμένουν *trans* στον σχηματιζόμενο δακτύλιο. Το φαινόμενο αυτό περιγράφεται ως "αρχή της *cis*-προσθήκης" (Σχήμα 4) και είναι αποτέλεσμα της σύγχρονης φύσης της αντίδρασης, η οποία λαμβάνει χώρα μέσω μιας κυκλικής, *supra*-μετωπικής (*suprafacial*) μεταβατικής κατάστασης του σχηματιζόμενου δακτυλίου.



Σχήμα 4: Ο κανόνας της *cis* προσθήκης.

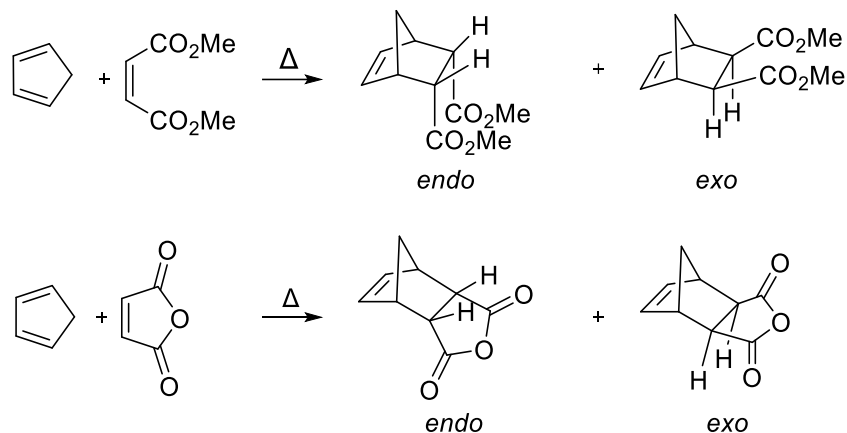
1.4 Η στεροεκλεκτικότητα της αντίδρασης Diels-Alder (*endo* κανόνας)⁶

Η αντίδραση Diels-Alder είναι στεροεκλεκτική σε ό,τι αφορά τη σχετική διευθέτηση στο χώρο των υποκαταστατών του διενίου και του διενόφιλου (*endo* κανόνας). Προτιμάται ο σχηματισμός του *endo* προϊόντος (*cis*, κινητικό προϊόν) παρά του *exo* (*trans*, θερμοδυναμικό προϊόν) (Σχήμα 5). Η μεταβατική κατάσταση που οδηγεί στο *endo* προϊόν (TS1) ευνοείται λόγω σταθεροποιητικών δευτερογενών αλληλεπιδράσεων των τροχιακών, παρά το γεγονός ότι υφίσταται μεγαλύτερη στερεοχημική παρεμπόδιση. Στις άλλες περιπτώσεις αποτελεί απλά το σημείο εκκίνησης για τη διερεύνηση της στεροεκλεκτικότητας.



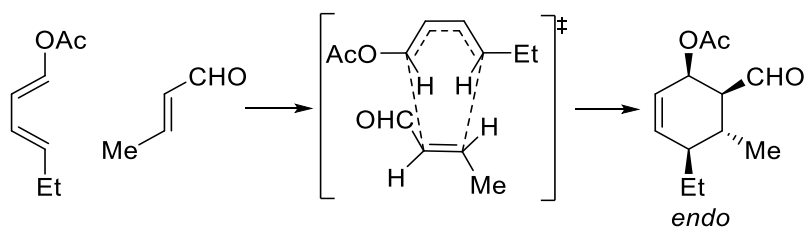
Σχήμα 5: Ο *endo* κανόνας

Ο *endo* κανόνας ισχύει πολύ ικανοποιητικά ιδιαίτερα για αντιδράσεις κυκλικών διενίων ή/και κυκλικών διενόφιλων (Σχήμα 6).



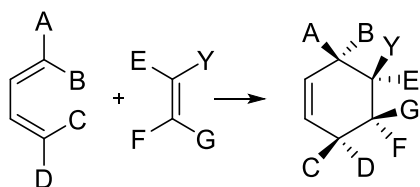
Σχήμα 6. Η *endo* προσθήκη σε κυκλικά διένια – διενόφιλα

Όμως, σε όλες τις περιπτώσεις προϋπόθεση είναι να υφίστανται οι σταθεροποιητικές δευτερογενείς αλληλεπιδράσεις των τροχιακών κι αυτό επιτυγχάνεται με υποκαταστάτες δέκτες στο διενόφιλο (Σχήμα 7).



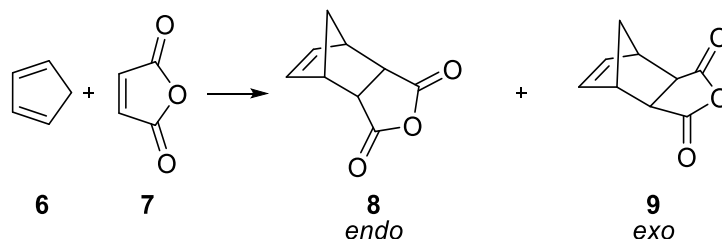
Σχήμα 7. Οι δευτερογενείς σταθεροποιητικές αλληλεπιδράσεις στη μεταβατική κατάσταση

Εφαρμόζοντας τα όσα αναφέρθηκαν παραπάνω (για την τοποεκλεκτικότητα, την αρχή της *cis*-προσθήκης και τον *endo*-κανόνα) σε ένα διενόφιλο με δέκτη ηλεκτρονίων προκύπτει το γενικευμένο Σχήμα 8. Σημειώνεται πως αποδίδεται η σχετική στεreoχημεία των υποκαταστατών και όχι η απόλυτη (το προϊόν είναι στην πράξη ρακεμικό μίγμα).



Σχήμα 8. Γενικευμένη αντίδραση [4 + 2] κυκλοπροσθήκης

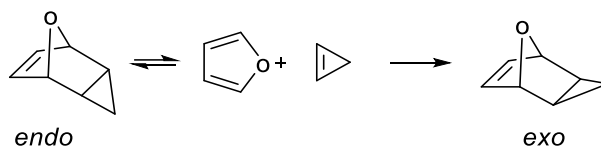
Η *endo* εκλεκτικότητα μπορεί να αυξηθεί με την κατάλυση από οξέα κατά Lewis⁷, με την αύξηση της πίεσης και με την αύξηση της θερμοκρασίας. Στον Πίνακα 1, παρουσιάζεται η επίδραση των συνθηκών της αντίδρασης κυκλοπροσθήκης, για το παράδειγμα του κυκλοπενταδιενίου **6** με τον μηλεϊνικό ανυδρίτη⁷.



Πίνακας 1: Επίδραση των συνθηκών στο τελικό προϊόν κυκλοπροσθήκης

Συνθήκες	<i>endo</i>	<i>exo</i>
Θερμοκρασία (90°C)	4	1
Κατάλυση από οξύ κατά Lewis (BF ₃ •Et ₂ O)	20	1
Πίεση (900 atm)	6	1

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



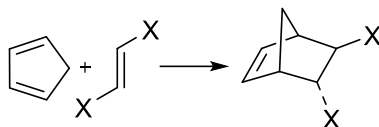
Σχήμα 9

Αρχικά σχηματίζεται το *endo* προϊόν (ευνοείται κινητικά). Σε συνθήκες που επιτρέπουν την αντίστροφη αντίδραση (retro-Diels-Alder), το σύστημα βρίσκεται σε δυναμική ισορροπία μεταξύ προϊόντων και αντιδρώντων. Το λιγότερο σταθερό *endo* ισομερές επιστρέφει στα αντιδρώντα με μεγαλύτερο ρυθμό. Με την πάροδο του χρόνου, επικρατεί το θερμοδυναμικά σταθερότερο *exo* ισομερές⁸. Η *endo* εκλεκτικότητα ισχύει ικανοποιητικά και για τις αντιδράσεις ανάστροφης ηλεκτρονικής απαίτησης.

1.5 Το διενόφιλο

Στις αντιδράσεις κανονικής ηλεκτρονιακής απαίτησης (NED), δραστικά διενόφιλα θεωρούνται εκείνα που φέρουν υποκαταστάτες – δέκτες ηλεκτρονίων. Αντίθετα, στις αντιδράσεις ανάστροφης ηλεκτρονιακής απαίτησης (IED), δραστικά διενόφιλα είναι εκείνα που φέρουν υποκαταστάτες – δότες ηλεκτρονίων.

Ενδεικτικά, το μέγεθος της επίδρασης των υποκαταστατών που είναι δέκτες ηλεκτρονίων, στην αντίδραση κανονικής ηλεκτρονιακής απαίτησης, παρουσιάζεται στο Σχήμα 10. Σημειώνεται ότι οι αλκυλομάδες, κάνουν πιο αργές αντιδράσεις, λόγω στεreoχημικής παρεμπόδισης (Πίνακας 1).

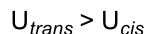
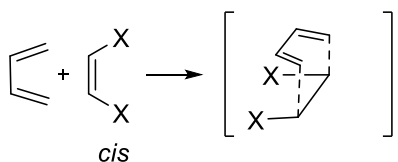
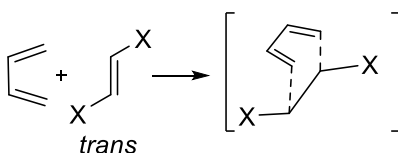


Σχήμα 10. Σειρά δραστηριότητας υποκατεστημένων διενόφιλων

Πίνακας 1: Επίδραση των υποκαταστατών στην ταχύτητα της αντίδρασης

Υποκαταστάτης X:	COCl	PhSO ₂	PhCO	COCH ₃	CN	COOCH ₃
Σχετική ταχύτητα:	6700	155	18	4	1.1	1.0

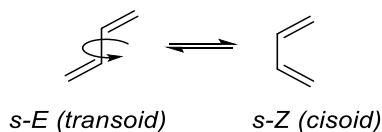
Ανάλογα, λόγω μειωμένης στερεοχημικής παρεμπόδισης κατά τη μεταβατική κατάσταση, τα *trans* διενόφιλα αντιδρούν γρηγορότερα από τα *cis* ισομερή τους (Εικόνα 3)



Εικόνα 3

1.6 Το διένιο

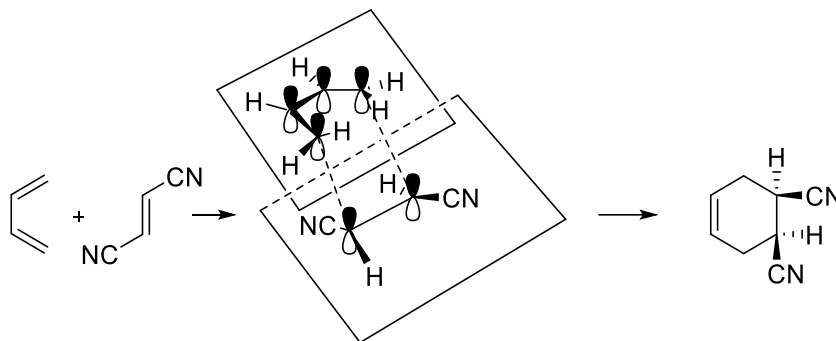
Η αντίδραση Diels-Alder απαιτεί ένα διένιο να υιοθετεί την *s-cis* ή *s-Z* διαμόρφωση (*cisoid*) προκειμένου τα ακραία άτομα άνθρακα του (θέσεις 1 και 4) να πλησιάσουν και να συνδεθούν ταυτόχρονα με το διενόφιλο. Στην *s-Z* διαμόρφωση, και οι δύο διπλοί δεσμοί του διενίου βρίσκονται στην ίδια πλευρά του απλού δεσμού, επιτρέποντας στα άκρα να επικαλύπτονται στην σύγχρονη μεταβατική κατάσταση. Εάν το διένιο παραμείνει στη *s-trans* ή *s-E* (*transoid*) διαμόρφωση, οι δύο διπλοί δεσμοί του διενίου βρίσκονται στην αντίθετη πλευρά του απλού δεσμού. Οι ακραίοι άνθρακες βρίσκονται μακριά με αποτέλεσμα τη μη σύγχρονη επικάλυψη και σχηματισμό εξαμελούς δακτυλίου σε ένα στάδιο. Έτσι, μόνο τα διένια που μπορούν να υιοθετήσουν μια *s-cis* γεωμετρία θα υποβληθούν σε αντιδράσεις Diels-Alder. Για παράδειγμα, το 1,3-βουταδιένιο πρέπει να περιστραφεί γύρω από τον απλό δεσμό του ώστε να αποκτήσει την *s-cis* διαμόρφωση πριν συμβεί η κυκλοπροσθήκη (Σχήμα 11).



Σχήμα 11. Μετατροπή από την *s-E* στην *s-Z* διαμόρφωση

Αντίθετα, ένα διένιο που είναι κλειδωμένο σε μια διαμόρφωση *s-E* είναι ουσιαστικά μη δραστικό στη αντίδραση Diels-Alder.

Αυτή η προϋπόθεση για τη διαμόρφωση του διενίου, έχει τις ρίζες της στη θεωρία των μοριακών τροχιακών: μόνο στη μορφή *s-Z* μπορούν τα π-τροχιακά στα άκρα του διενίου να ευθυγραμμιστούν και να επικαλυφθούν με τα τροχιακά του διενόφιλου για να σχηματίσουν νέους σ-δεσμούς σε μια ενιαία σύγχρονη μεταβατική κατάσταση (Σχήμα 12).



Σχήμα 12. Επικάλυψη μοριακών τροχιακών διενίου – διενόφιλου στην *s-Z* διαμόρφωση.

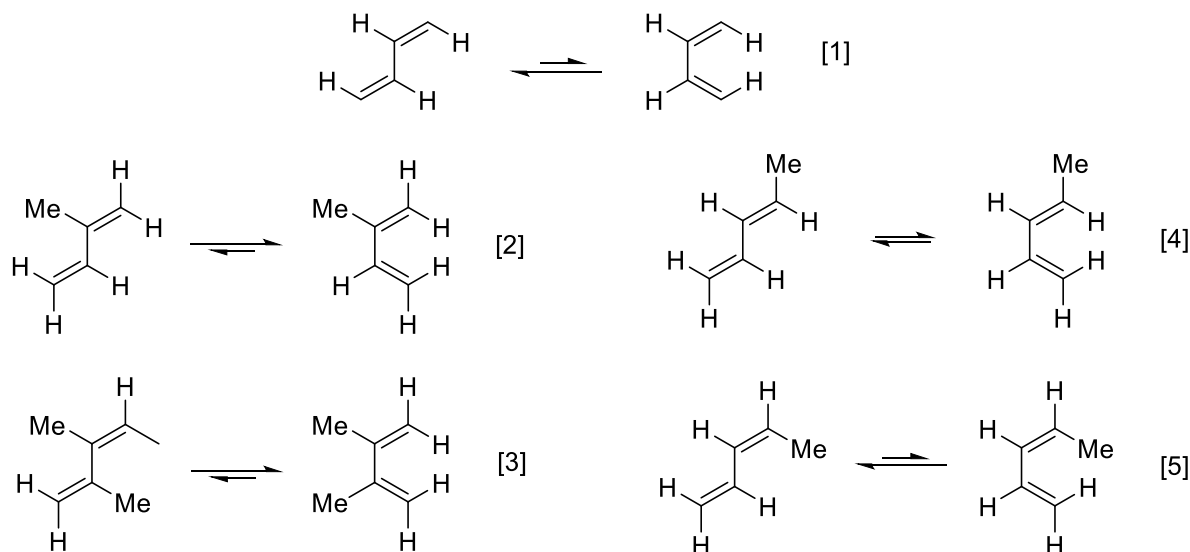
Αν και η διαμόρφωση *s-Z* απαιτείται για την αντίδραση Diels - Alder, έχει συνήθως υψηλότερη ενέργεια από τη διαμόρφωση *s-E* για τα περισσότερα άκυκλα διένια. Στο 1,3-βουταδιένιο, για παράδειγμα, η μορφή *s-Z* είναι 2,3–2,8 kcal/ml λιγότερο σταθερή από την *s-E* λόγω της στερεοχημικής παρεμπόδισης μεταξύ των δύο εσωτερικών υδρογόνων στους άνθρακες 1 και 3 αντίστοιχα. Ως αποτέλεσμα, το βουταδιένιο σε θερμοκρασία δωματίου βρίσκεται κυρίως στην *s-E* (~94–98% *s-E*). Αυτό εξηγεί γιατί τα απλά, μη υποκατεστημένα διένια όπως το 1,3-βουταδιένιο είναι σχετικά αργά στις αντιδράσεις Diels-Alder και πρέπει να καταβληθεί ενέργεια για να μετατραπεί το πιο σταθερό *s-E* ισομερές στο δραστικότερο για την αντίδραση *s-Z* ισομερές⁹.

1.7 Επίδραση Υποκαταστατών στο διένιο.

Ένας υποκαταστάτης στον τελικό άνθρακα ενός 1,3-διενίου (θέση 1 ή 4) μπορεί να υπάρχει είτε σε διαμόρφωση *E* είτε σε διαμόρφωση *Z*.

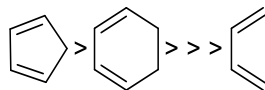
Αυτή η διαφορά στην αρχική γεωμετρία, έχει έντονη επίδραση στην γεωμετρία του τελικού προϊόντος της αντίδρασης Diels-Alder επειδή καθορίζει εάν ο υποκαταστάτης θα είναι προσανατολισμένος προς τα έξω ή προς τα μέσα στη διαμόρφωση *s-Z* του διενίου. Εάν ο υποκαταστάτης είναι *trans* (*E*) ως προς την αλυσίδα του διενίου, θα είναι προσανατολισμένος στο εξωτερικό της διαμόρφωσης *s-Z*, αποφεύγοντας γενικά πρόσθετες στερεοχημικές παρεμποδίσεις. Εάν ο υποκαταστάτης είναι *cis* (*Z*), θα προσανατολίζεται προς το εσωτερικό της *s-Z* διαμόρφωσης, αυξάνοντας τις στερεοχημικές παρεμποδίσεις.

Όπως αναφέρθηκε, τα απλά διένια δεν είναι ιδιαίτερα δραστικά γιατί η *s-E* διαμόρφωση είναι περισσότερο σταθερή, (Αντίδραση [1], Σχήμα 13). Αντίθετα, η ύπαρξη υποκαταστατών στη θέση 2 ή στις θέσεις 2 και 3 ευνοεί την *s-Z* διαμόρφωση, (Αντιδράσεις [2] και [3], Σχήμα 13). Επίσης, τα *E*-1-μονουποκατεστημένα διένια βρίσκονται σε ισορροπία και είναι δραστικά (Αντίδραση [4], Σχήμα 13), ενώ τα *Z*-1-μονουποκατεστημένα διένια έχουν κυρίως την *s-E* διαμόρφωση και δεν είναι δραστικά (Αντίδραση [5], Σχήμα 13). Η ενέργεια που απαιτείται για την ισομερείωση της *s-E* στην *s-Z* διαμόρφωση συμβάλλει σημαντικά στη συνολική ενέργεια ενεργοποίησης της αντίδρασης.



Σχήμα 13. Κατεύθυνση της αντίδρασης σε σχέση με τη *s-E* και *s-Z* διαμόρφωση του διενίου.

Τα κυκλικά διένια είναι ιδιαίτερα δραστικά, αφού θεωρείται ότι είναι «κλειδωμένα» στη *s-Z (cisoid)* διαμόρφωση¹⁰ (Εικόνα 4).

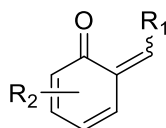


Εικόνα 4. Σειρά δραστικότητας κυκλικών διενίων.

2. ο-Κινονομεθίδια (ο-QMs)

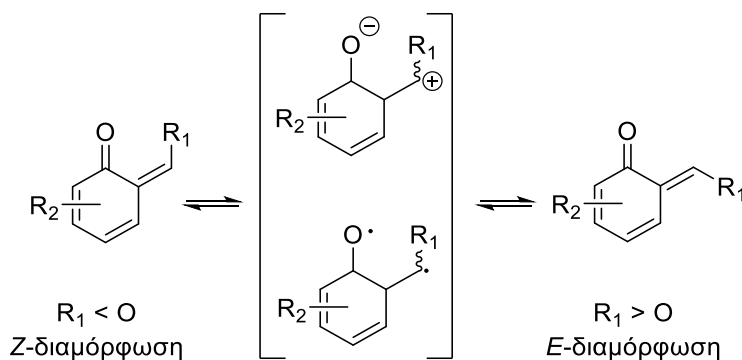
2.1 Σύνθεση και δραστικότητα των ο-κινονομεθιδίων

Τα ο-κινονομεθίδια (ο-QMs) είναι μια κατηγορία οργανικών ενώσεων, ιδιαίτερα δραστικών και ασταθών ενδιάμεσων, τα οποία χαρακτηρίζονται από την παρουσία μιας καρβονυλομάδας σε ένα κυκλοεξαδιένιο και μιας εξωκυκλικής μεθυλενικής ομάδας, με ή χωρίς υποκαταστάτες σε ορθο-θέση ως προς το καρβονύλιο¹¹ (Εικόνα 5).



Εικόνα 5. Γενική δομή ενός ο-κινονομεθιδίου

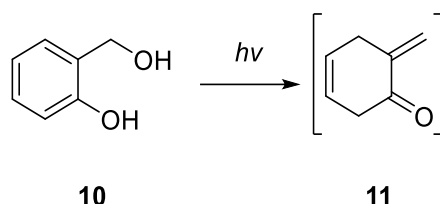
Τα ο-κινονομεθίδια, μπορούν να υπάρξουν είτε ως *Z* είτε *E* ισομερή τα οποία δεν είναι σταθερά στη φύση και συμπεριφέρονται ως συνδυασμός φορτισμένου διπόλου και διριζας. Η ισορροπία μεταξύ των *Z* και *E* γεωμετρικών ισομερών, οφείλεται στην ύπαρξη του υποκαστάτη R_1 . Από στερεοχημική άποψη, όταν ο υποκαταστάτης R_1 είναι μικρότερος από το οξυγόνο της καρβονυλομάδας, προτιμάται η *Z* διαμόρφωση, ενώ όταν ο υποκαταστάτης R_1 είναι μεγαλύτερος από το οξυγόνο, προτιμάται η *E* διαμόρφωση¹² (Σχήμα 14).



Σχήμα 14. *E* και *Z* διαμορφώσεις των ο-QMs

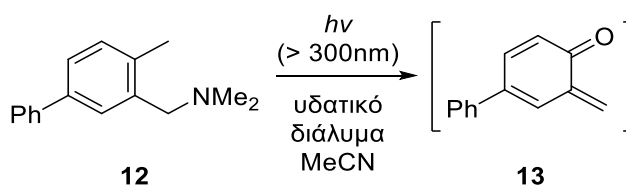
Επειδή τα *o*-QMs είναι πολύ δραστικά, είναι δύσκολο να απομονωθούν καθώς αντιδρούν ταχύτητα δίνοντας διμερή ή πολυμερή προϊόντα τα οποία είναι σταθερά. Συνήθως παράγονται *in situ* από σταθερότερες πρόδρομες ενώσεις. Έχουν περιγράψει αρκετές μέθοδοι σύνθεσης *o*-QMs.

Η αφυδάτωση *o*-υδροξυ-βενζυλικών αλκοολών, συχνά φωτοχημικά ή καταλυόμενη από οξύ, απομακρύνει ένα μόριο νερού για να παράγει το *o*-QM. Για παράδειγμα, η φωτόλυση της *o*-υδροξυ-βενζυλικής αλκοόλης **10** σχηματίζει το *o*-QMs **11** (Σχήμα 15)¹³.



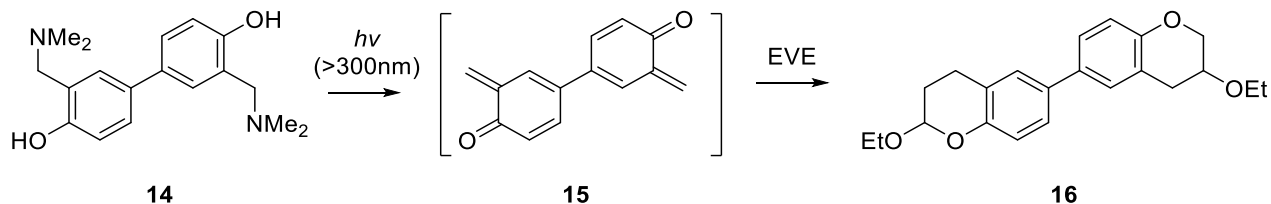
Σχήμα 15. Φωτοχημική σύνθεση του *o*-QM **11** με ακτινοβολήση

Η φωτόλυση υπό ήπιες συνθήκες UV ακτινοβολίας, διαφόρων φαινολικών και ναφθολικών παραγώγων που έχουν μια αποχωρούσα ομάδα σε ορθο- θέση, είναι μια αποτελεσματική μέθοδος για την παραγωγή *o*-QMs. Τα φαινολικά παράγωγα των βάσεων Mannich, απελευθερώνουν μια διμεθυλαμινομάδα και σχηματίζουν το επιθυμητό *o*-QM. Η ενέργεια που απαιτείται είναι χαμηλή ($\lambda > 300\text{nm}$), σε υδατικά διαλύματα και η μέθοδος αυτή έχει χρησιμοποιηθεί για τη μελέτη των περαιτέρω αντιδράσεων των *o*-QMs. Στο Σχήμα 16, παρουσιάζεται η ακτινοβολήση της φαινολικής βάσης Mannich **12** προς τη δημιουργία του *o*-QM **13**.



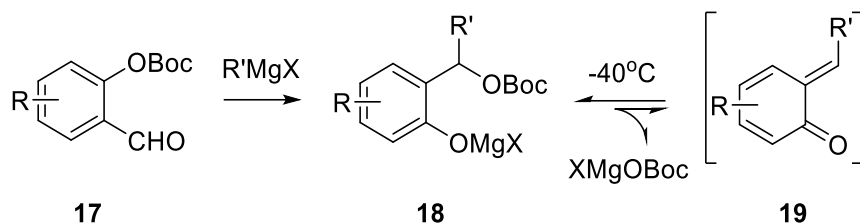
Σχήμα 16. Σύνθεση του *o*-QMs **13** με UV ακτινοβολήση της βάσης Mannich **12**

Με την παραπάνω μέθοδο, καθίσταται δυνατή η παγίδευση των δις-*o*-QMs **15**, τα οποία μπορούν να χρησιμοποιηθούν ως πιθανοί σταυροσυνδετικοί παράγοντες DNA (DNA – crosslinks). Η ακτινοβολήση της βάσης Mannich **14** παρουσία αιθυλοβινυλαιθέρα (EVE), οδηγεί στην απομόνωση του δις-*o*-κινονομεθιδικού-EVE **15** (Σχήμα 17)¹⁴.



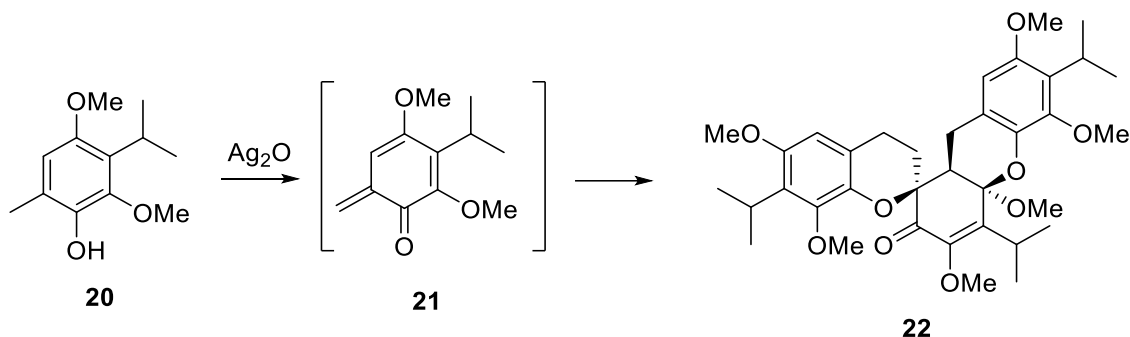
Σχήμα 17. Σύνθεση του δις-*o*-QMs(EVE) **16**

Σύγχρονες μεθοδολογίες, χρησιμοποιούν ήπιες βάσεις για τη σύνθεση ο-QMs από κατάλληλα πρόδρομα μόρια. Η ανιονική αποπροστασία των ο-Boc-σαλικυλικών αλδεϋδων **17** με πυρηνόφιλη προσθήκη (π.χ., αντιδραστήρια Grignard) παράγει ένα βενζυλοξείδιο **18**, με αποτέλεσμα την απομάκρυνση *tert*-βουτοξιδίου και την παραγωγή του ο-QMs **19** σε χαμηλή θερμοκρασία¹⁵ (Σχήμα 16).



Σχήμα 18

Η οξείδωση φαινολών, μπορεί να χρησιμοποιηθεί ως εναλλακτική μέθοδος για τη σύνθεση ο-QMs. Η βιομιμητική σύνθεση της σεφλόνης **22** μέσω οξείδωσης της εσπιντανόλης **20** από οξείδιο του αργύρου (Ag_2O), αποτελεί ένα χαρακτηριστικό παράδειγμα της μεθόδου αυτής. Το ενδιάμεσο ο-QM **21**, τριμερίζεται ταχύτατα σε θερμοκρασία δωματίου και παράγει το επιθυμητό προϊόν¹⁶ (Σχήμα 19).

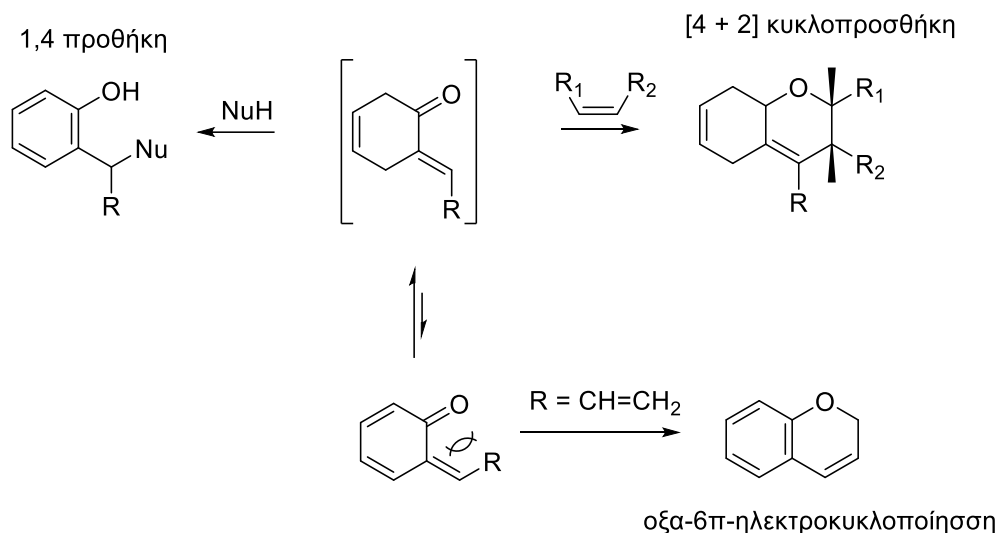


Σχήμα 19. Βιομιμητική σύνθεση σεφλόνης **22** μέσω οξείδωσης της φαινόλης **20** από Ag_2O

Τα ο-QMs που παράγονται, πρέπει να παγιδευτούν αμέσως, συνήθως με την παρουσία διενόφιλων σε περίσσεια (όπως στην περίπτωση του EVE). Εάν δεν υπάρχει κατάλληλο αντιδρών, τα ο-QMs τείνουν να διμερίζονται ή να πολυμερίζονται ή να επιστρέφουν στην αρχική ένωση. Στην περίπτωση της σεφλόνης **22**, ο πολυμερισμός (τριμερισμός) του ενδιάμεσου ο-QMs είναι επιθυμητός. Γενικά, η προσεκτική επιλογή των αντιδρώντων είναι ζωτικής σημασίας για την αξιοποίηση των ο-QMs ως εργαλεία στην οργανική σύνθεση.

Τα ο-QM μπορούν να θεωρηθούν δέκτες Michael, ακόμη και αν, σε σύγκριση με τις τυπικές ενόνες, η δραστηρότητά τους είναι πολύ πιο έντονη. Στην πραγματικότητα, ενώ η προσθήκη συζυγών πυρηνόφιλων σε απλές ενόνες οδηγεί σε μικρή μείωση της σταθερότητας του συστήματος λόγω της απώλειας σύζευξης και του ταυτόχρονου σχηματισμού ενολικών ενδιάμεσων, η προσθήκη πυρηνόφιλων σε ο-QM οδηγεί σε μεγάλη αύξηση της ενέργειας π-σταθεροποίησης λόγω του

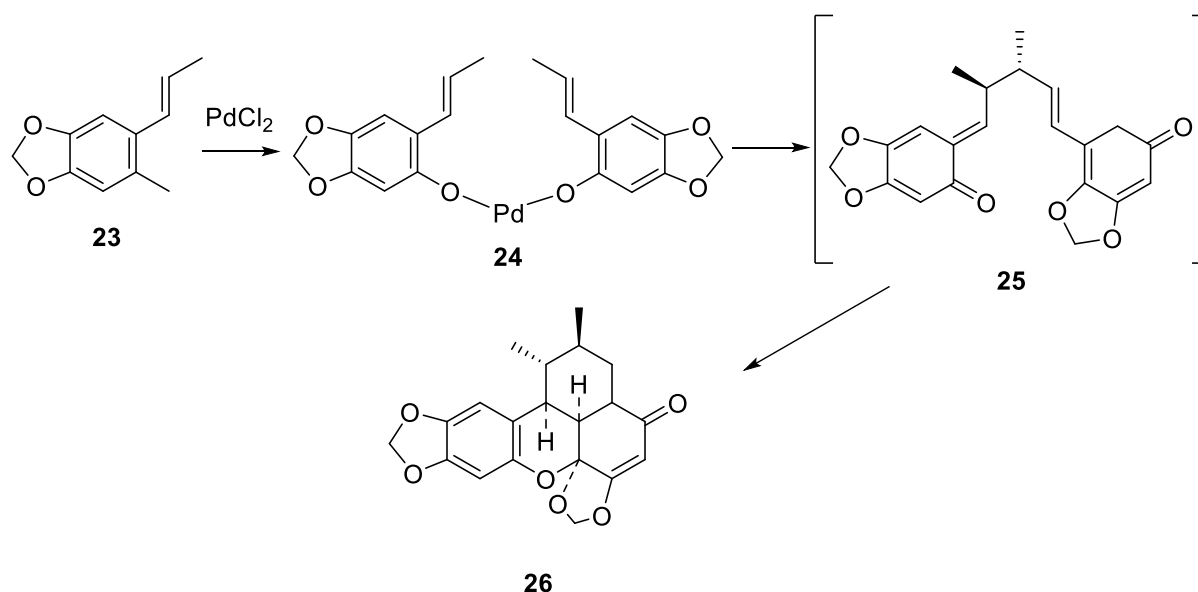
σχηματισμού ενός πλήρως αρωματικού δακτυλίου. Αυτό παρέχει μια σημαντική κινητήρια δύναμη που ενισχύει σημαντικά την αντιδραστικότητα των ο-QM. Η δραστηριότητα των ο-QM εκφράζεται με τρεις τυπικές πορείες αντίδρασης, που περιλαμβάνουν όχι μόνο την 1,4-προσθήκη διαφόρων πυρηνόφιλων, αλλά και [4 + 2] κυκλοπροσθήκες και οξα-6π-ηλεκτροκυκλοποιήσεις (Σχήμα 20). Οι δύο τελευταίες πορείες παρέχουν άμεση πρόσβαση σε δομές βενζοπυρανίου¹⁷.



Σχήμα 20

2.2 Χρήση των ο-QMs στη σύνθεση φυσικών προϊόντων

Αν και οι πρώτες αναφορές για ο-κινονομεθίδια εμφανίστηκαν ήδη από τις αρχές του 20ού αιώνα, η πραγματική αξιοποίηση της χημικής τους ιδιότητας στη σύνθεση φυσικών προϊόντων έγινε φανερή τη δεκαετία του 1960, με τον Turner να ανήκει στους πρωτοπόρους που επιχείρησαν τέτοιες συνθετικές στρατηγικές. Ωστόσο, η βιομιμητική ολική σύνθεση της καρπανόνης **26** από τους Charman και συνεργάτες το 1971 αποτέλεσε ορόσημο, ξεκινώντας από την οξειδωτική σύζευξη της καραπασίνης **23** με PdCl_2 για τη δημιουργία του ο-κινονομεθιδίου **25**, το οποίο μέσω ενδομοριακής κυκλοπροσθήκης (Intramolecular Diels – Alder) οδήγησε στην καρπανόνη σε μία ενιαία αντίδραση¹⁸ (Σχήμα 21).

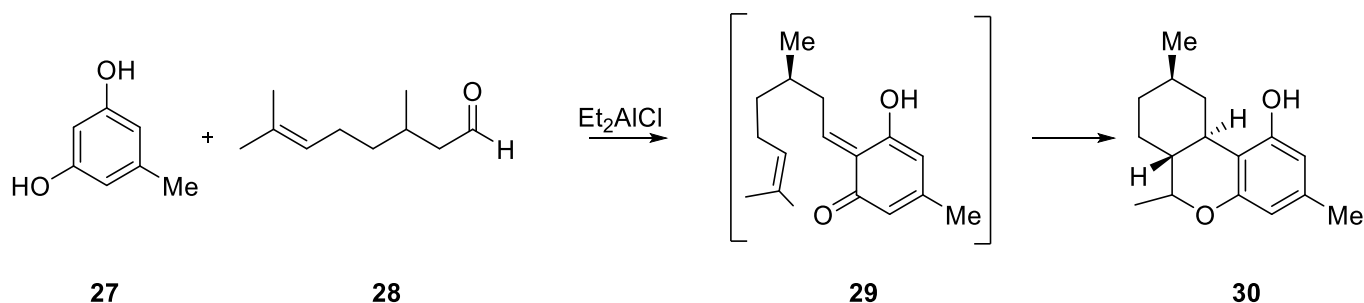


Σχήμα 21. Ολική σύνθεση καρπανόνης **26**

Τα κανναβινοειδή αποτελούν μία ευρεία τάξη φυσικών και συνθετικών ενώσεων, οι οποίες αλληλεπιδρούν με τους κανναβινοειδείς υποδοχείς του ενδοκανναβινοειδούς συστήματος των θηλαστικών, επιδρώντας σε πλήθος φυσιολογικών λειτουργιών¹⁹. Η πιο γνωστή φυσική πηγή τους είναι το φυτό *Cannabis sativa*, από το οποίο απομονώθηκαν για πρώτη φορά οι κύριες δραστικές ουσίες: η τετραϋδροκανναβινόλη (Δ^9 -THC)²⁰ και η κανναβιδιόλη (CBD)²¹.

Από χημικής άποψης, τα φυσικά κανναβινοειδή (phytocannabinoids) χαρακτηρίζονται από τρικυκλικές ή διφαινυλικές δομές, συχνά παράγωγα φαινολικών λιπιδίων²².

Η συμπύκνωση της ορκινόλης **27** με (*R*)-κιτρονελλάλη **28** έδωσε το *o*-QM **29**, το οποίο υποβλήθηκε σε ενδομοριακή κυκλοπροσθήκη για να δώσει το ανάλογο του THC **30** (Σχήμα 22)²³.

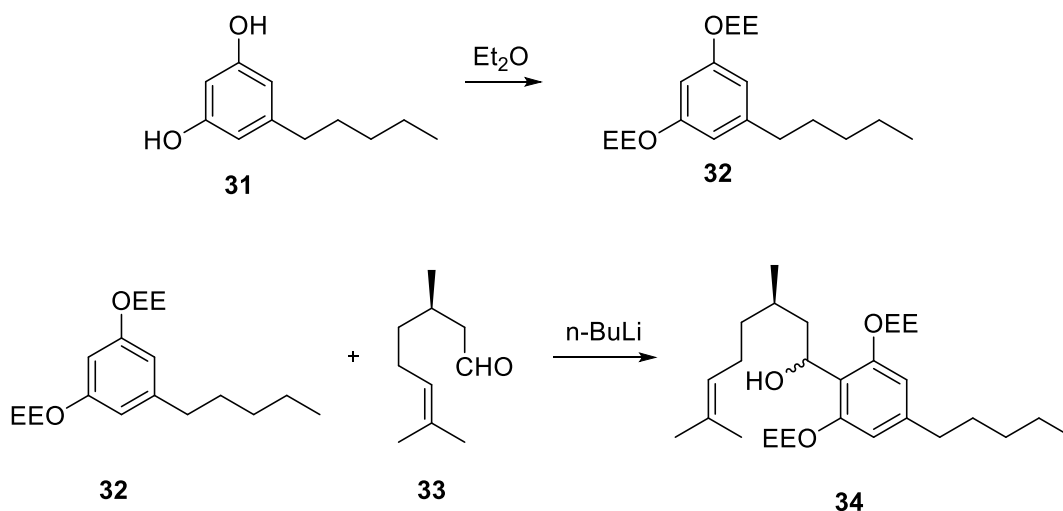


Σχήμα 22. Σύνθεση του αναλόγου THC **30**

Η *in situ* παραγωγή *o*-QMs και η επακόλουθη κυκλοπροσθήκη Diels-Alder έχουν βρει αυξημένη εφαρμογή στη σύνθεση ετεροκυκλικών ενώσεων²⁴. Αυτή η προσέγγιση έχει εφαρμοστεί στη σύνθεση κανναβινοειδών και των αναλόγων τους, όπως της εξαϋδροκανναβινόλης. Ωστόσο, όλες οι προσεγγίσεις για τη σύνθεση εξαϋδροκανναβινόλης (HHC) απαιτούσαν είτε υψηλές θερμοκρασίες,

όπως ο βρασμός σε διαφορετικούς διαλύτες, είτε τη χρήση ενός ισχυρού καταλύτη στο στάδιο σχηματισμού του τελικού προϊόντος. Στις προσπάθειες που κατευθύνονταν προς τη σύνθεση νέων κανναβινοειδών, χρησιμοποιήθηκε η παραπάνω χημική διαδικασία, αλλά τα ανάλογα της 2,6-διυδροξυβενζυλικής αλκοόλης οδήγησαν στην απομόνωση ανεπιθύμητων προϊόντων σε συνθήκες βρασμού. Μια ηπιότερη μέθοδος για τις διεργασίες αφυδάτωσης/κυκλοποίησης ήταν απαραίτητη για να επιτευχθεί η σύνθεση των φυσικών προϊόντων. Αναφέρεται μια πρότυπη σύνθεση του HHC που λαμβάνει χώρα σε θερμοκρασία περιβάλλοντος με έναν ήπιο καταλύτη που θα μπορούσε να εφαρμοστεί σε και πιο απαιτητικές δομές με λειτουργικές ομάδες οι οποίες είναι ασταθείς στις συνθήκες βρασμού.

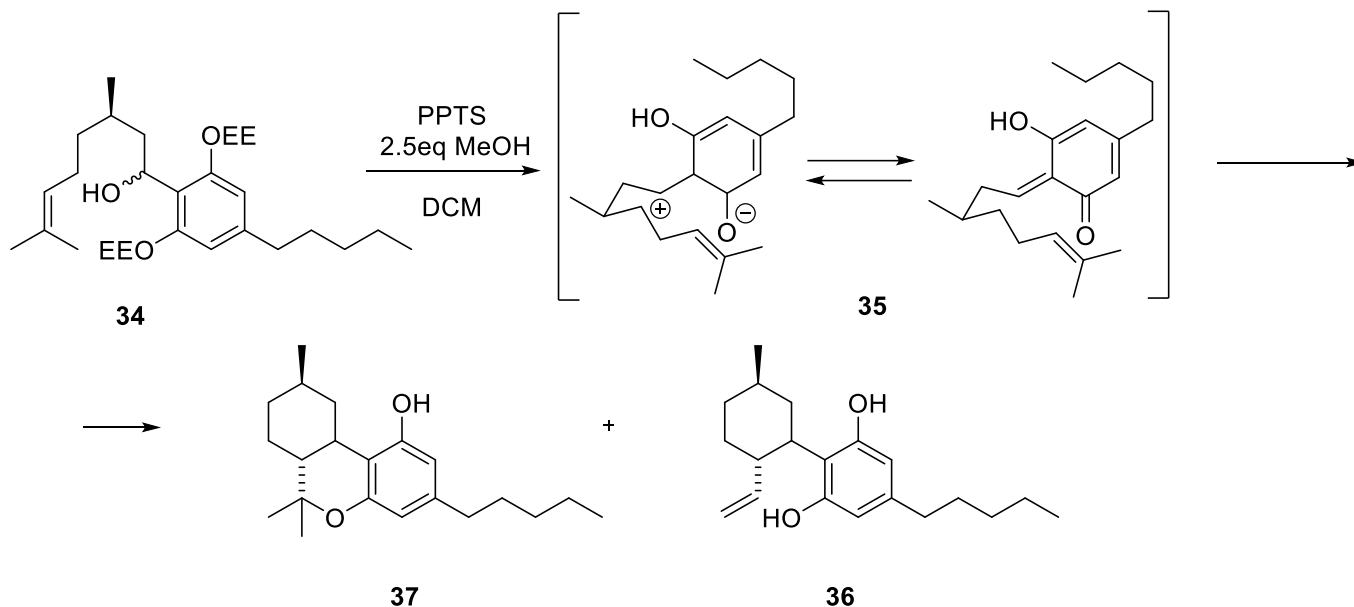
Η αφυδάτωση των παραγώγων της 2-υδροξυβενζυλικής αλκοόλης και η επακόλουθη κυκλοποίηση στα αντίστοιχα βενζοπυράνια λαμβάνει χώρα σε θερμοκρασία περιβάλλοντος. Οι συνθήκες βρασμού που χρησιμοποιούνται συνήθως απαιτούνται στο στάδιο της απόσπασης του νερού, λόγω της φύσης των αποχωρούσων ομάδων που υπάρχουν στα φαινολικά υδροξύλια. Επομένως, εξετάστηκε ο αιθοξυ-αιθυλαιθέρας ως ομάδα προστασίας της φαινόλης, καθώς διασπάται εύκολα σε ηπιότερες συνθήκες από τους μεθοξυ-μεθυλαιθέρες. Η ολιβιτόλη **31** μετατρέπεται στον δι-αιθοξυ-αιθυλαιθέρα **32** και μέσω λιθίωσης με *n*-BuLi και κατεργασίας με κιτρνελλόλη **33**, δίνει το προϊόν προσθήκης **34** σε απόδοση 72% ως μείγμα διαστερεομερών (Σχήμα 23).



Σχήμα 23

Η χρήση καταλυτικής ποσότητας PPTS σε δίχλωρομεθάνιο με 2,5 ισοδύναμα MeOH σε θερμοκρασία περιβάλλοντος για 2,4 ώρες, οδηγεί στον σχηματισμό του ενδιάμεσου ο-QMs **35**, το οποίο λόγω της μεγάλης δραστηρότητας του, υπόκειται σε μία ενδομοριακή Diels – Alder

κυκλοπροσθήκη, δίνοντας το επιθυμητό προϊόν **37** (HHC) σε απόδοση 73% και την 1,2- διϋδρο- κανναβιδιόλη **36** ως παραπροϊόν της αντίδρασης, με απόδοση 8% (Σχήμα 24)²⁵.

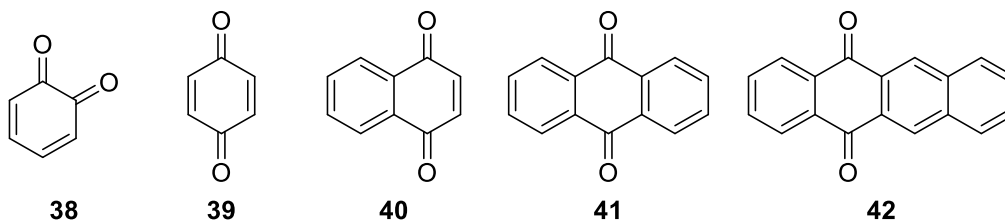


Σχήμα 24. Σύνθεση του HHC **37**

3. Κινόνες

Οι κινόνες είναι μια κατηγορία φυσικών και συνθετικών ενώσεων που έχουν ευεργετική δράση. Οι κινόνες είναι φορείς ηλεκτρονίων που παίζουν ρόλο στη φωτοσύνθεση. Ως βιταμίνες, αντιπροσωπεύουν μια κατηγορία μορίων που προλαμβάνουν και θεραπεύουν διάφορες ασθένειες, όπως η οστεοπόρωση και οι καρδιαγγειακές παθήσεις. Οι κινόνες, μέσω της αντιοξειδωτικής τους δράσης, βελτιώνουν τη γενική υγεία. Πολλά από τα φάρμακα που έχουν κλινικά εγκριθεί ή βρίσκονται ακόμη σε κλινικές δοκιμές κατά του καρκίνου είναι ενώσεις που σχετίζονται με τις κινόνες. Οι κινόνες έχουν επίσης τοξικολογική δράση καθώς αποτελούν φωτοπροϊόντα των ατμοσφαιρικών ρύπων. Οι κινόνες μπορούν να συμμετάσχουν σε αντιδράσεις οξειδοαναγωγής και έχουν τη δυνατότητα να συνδέονται με θειόλες, αμίνες και υδροξυλομάδες. Οι προαναφερθείσες ιδιότητες καθιστούν την αναλυτική ανίχνευση των κινονών προβληματική. Ωστόσο, οι πρόσφατες εξελίξεις στις διαθέσιμες αναλυτικές τεχνικές, μαζί με τεχνικές ιχνηθετησης, διευκολύνουν την ανίχνευσή τους, επιτρέποντας έτσι την καλύτερη κατανόηση της δράσης τους²⁶.

Οι κινόνες αντιπροσωπεύουν μια κατηγορία ενώσεων που είναι ευρέως διαδεδομένες στη φύση. Μέχρι στιγμής, έχουν περιγράψει περισσότερες από 1.200 κινόνες. Χαρακτηρίζονται από ένα κοινό βασικό δομικό μοτίβο: μια *ορθο*- ή *παρα*-υποκατεστημένη διόνη συζευγμένη είτε με έναν αρωματικό σύστημα, όπως οι βενζοκινόνες **38**, **39** είτε με ένα συμπυκνωμένο πολυκυκλικό αρωματικό σύστημα, όπως ναφθοκινόνες **40**, ανθρακινόνες **41**, ανθρακικυκλινόνες **42** (Εικόνα 6)²⁷.



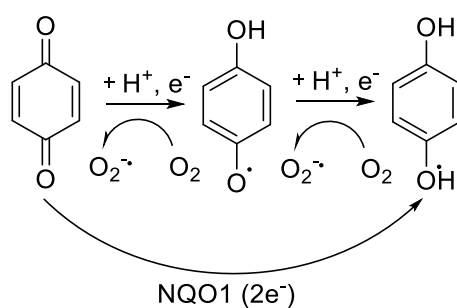
Εικόνα 6. Ενδεικτικά παραδείγματα κινονών

3.1 Χημεία των κινονών σε βιολογικά συστήματα.

Η γνώση της χημικής συμπεριφοράς των κινονών είναι σημαντική για την κατανόηση των φυσιολογικών και τοξικολογικών ιδιοτήτων τους. Οι κινόνες μπορούν να υποβληθούν σε αντιστρέψιμες οξειδοαναγωγικές αντιδράσεις ενώ πολλές από αυτές μπορούν να υποβληθούν σε πυρηνόφιλη προσβολή λόγω του ηλεκτρονιόφιλου χαρακτήρα τους²⁶.

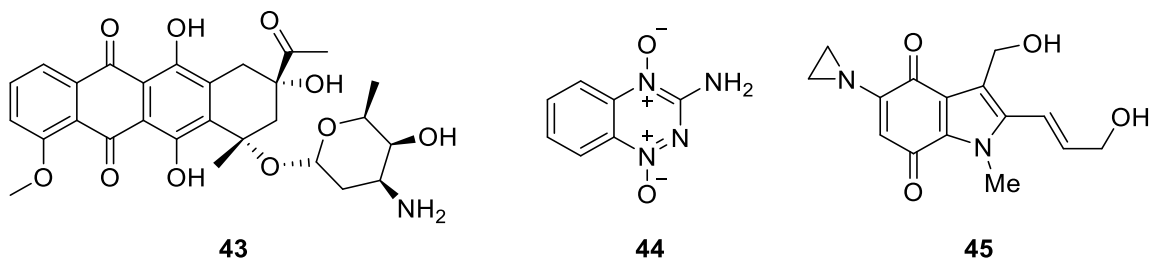
3.1.1 Οξειδοαναγωγή

Ο μηχανισμός της κυτταροτοξικότητας των κινονών αποδίδεται κυρίως στην ευκολία αναγωγής τους και επομένως στην ικανότητά τους να δρουν ως οξειδωτικοί ή αφυδρογονωτικοί παράγοντες. Στα βιολογικά συστήματα, οι κινόνες μπορούν να υποβληθούν σε αναγωγή ενός ή δύο ηλεκτρονίων από κυτταρικές οξειδοαναγωγάσες (NQO1) οδηγώντας στις αντίστοιχες ημικινόνες ή υδροκινόνες (Σχήμα 25). Αν και οι οξειδοαναγωγικές ιδιότητες των κινονών εξαρτώνται σε μεγάλο βαθμό από το χημικό τους δυναμικό, οι αλληλεπιδράσεις τους με τις πρωτεΐνες σε μια συγκεκριμένη θέση σύνδεσης μπορούν να τροποποιήσουν περαιτέρω τις ηλεκτρονικές ιδιότητες και, επομένως, το οξειδοαναγωγικό τους δυναμικό *in situ*²⁸.



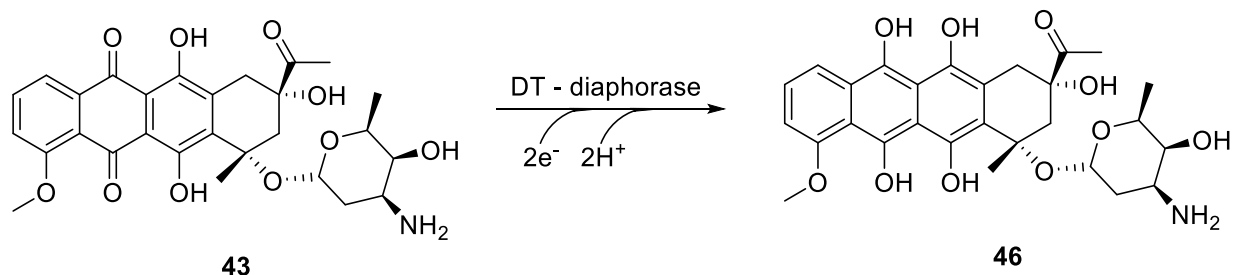
Σχήμα 25

Οι κινόνες μπορούν να υποστούν αναγωγή ενός ηλεκτρονίου μέσω ενζύμων (NADPH, κυτοχρώματα P450, αναγωγάση P450R, κ.α)^{29,30}. Η παραγόμενη ρίζα της ημικινόνης, μπορεί, παρουσία οξυγόνου, να επανέλθει στην κινόνη με ταυτόχρονη παραγωγή ανιόντων υπεροξειδίου και τελικά υδροξυλικών ριζών μέσω αντίδρασης Fenton³¹, οι οποίες ευθύνονται για την τοξικότητα των κινονών^{32,33}. Η αναγωγή ενός ηλεκτρονίου, μπορεί να ενισχύσει τη δράση αντικαρκινικών ουσιών^{34,35} όπως η δοξορουβικίνη³⁶ **43**, η τιραπαζαμίνη³⁷ **44** και η ινδολοκινόνη EO9³⁸ **45** (Εικόνα 7).



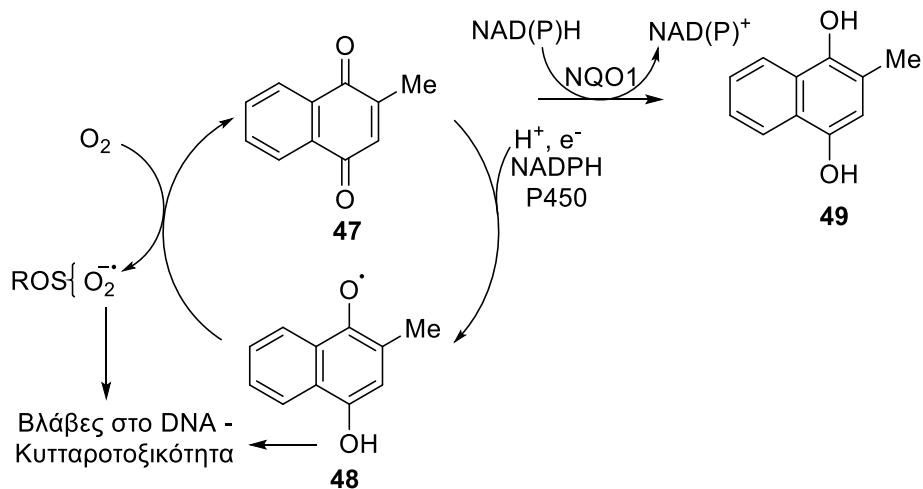
Εικόνα 7

Παράλληλα, οι κινόνες μπορούν να υποστούν αναγωγή δυο ηλεκτρονίων από τα κυτταροπλασματικά ένζυμα (DT-diaphorase(NQO1) και NQO2)²⁶. Η DT-diaphorase καταλύει αποκλειστικά την αναγωγή δυο ηλεκτρονίων (Σχήμα 26), προστατεύοντας τα κύτταρα από την παραγωγή δραστικών ειδών οξυγόνου (ROS - Reactive Oxygen Species), μέσω οξειδοαναγωγής³⁹.



Σχήμα 26

Σε *in vivo* μελέτες, η προστατευτική δράση της DT-diaphorase (NQO1) έναντι τοξικών κινονών όπως η μεναδιόνη⁴⁰ **47** (Σχήμα 27) έχει αποδειχθεί σε ποντίκια⁴¹ με τη χρήση του ενζύμου NQO1 (DT – diaphorase).

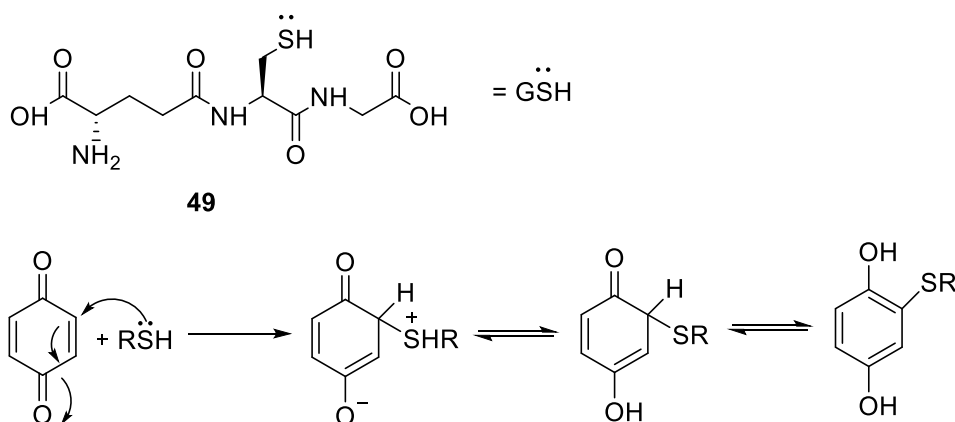


Σχήμα 27

3.1.2 Πυρηνόφιλη προσθήκη

Ο έντονος ηλεκτρονιόφιλος χαρακτήρας των κινονών τις καθιστά ιδανικά υποστρώματα για πυρηνόφιλη προσβολή, κυρίως μέσω του μηχανισμού Michael⁴². Η αντίδραση αυτή με πυρηνόφιλα κέντρα –όπως αμινομάδες, υδροξύλια και θειόλες⁴³, οδηγεί είτε σε μείωση της τοξικότητας είτε σε αύξηση της τοξικότητας. Βιολογικά, πλευρικές ομάδες των αμινοξέων λυσίνης, σερίνης και κυστεΐνης⁴⁴, δρουν ως πυρηνόφιλα, με πιο χαρακτηριστικό τη θειολική ομάδα της γλουταθειόνης (GSH) **49**, του κυριότερου μη πρωτεϊνικού αντιοξειδωτικού στα κύτταρα.

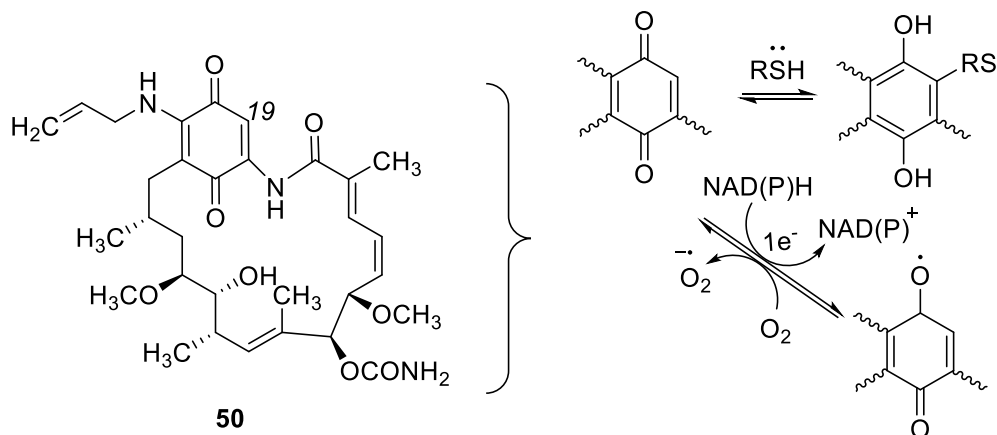
Η σύζευξη κινόνης-GSH αποτελεί βασική κυτταρική διεργασία μείωσης της τοξικότητας των κινονών. Το παραγόμενο σύμπλοκο είναι περισσότερο υδρόφιλο από την αρχική κινόνη, ευνοώντας το μεταβολισμό του και την απομάκρυνση του από τον οργανισμό⁴⁵ (Σχήμα 28).



Σχήμα 28

Η αντίδραση αυτή μπορεί να πραγματοποιηθεί είτε αυθόρμητα είτε να καταλυθεί από ένζυμα της οικογένειας των τρανσφερασών της γλουταθειόνης (GSTs), οδηγώντας σε γλουταθειονυλιωμένες υδροκινόνες⁴⁶. Αντίστοιχα, και οι ο-κινόνες πολυκυκλικών αρωματικών υδρογονανθράκων μπορούν να συμμετάσχουν σε αντιδράσεις πυρηνόφιλης προσθήκης με κυτταρικές θειόλες⁴⁷.

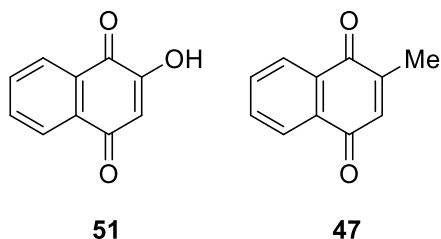
Ωστόσο, η ίδια προσθήκη GSH σε κινόνες μπορεί, υπό συνθήκες, να ενισχύσει την τοξικότητα⁴⁸. Τα γλουταθειονυλιωμένα παράγωγα, υπόκεινται υπό προϋποθέσεις σε ταχύτερες οξειδοαναγωγικές αντιδράσεις σε σχέση με τη μη συζευγμένη μορφή τους⁴⁹, όπως έχει προταθεί για τα παράγωγα των βενζοκινονικών ανσαμυκινών (Benzoquinone Ansamycins - BAs)^{50,51} όπως η 17-AAG (**50**) στη θέση 19 (Σχήμα 29).



Σχήμα 29

Επιπλέον, υψηλές συγκεντρώσεις κινονών μπορούν να καταναλώσουν μαζικά τη GSH, οδηγώντας σε εξάντληση των κυτταρικών αποθεμάτων SH και επακόλουθη αλκυλίωση πρωτεϊνών⁴⁸, με μη αναστρέψιμες βλάβες και κυτταρικό θάνατο⁴⁹.

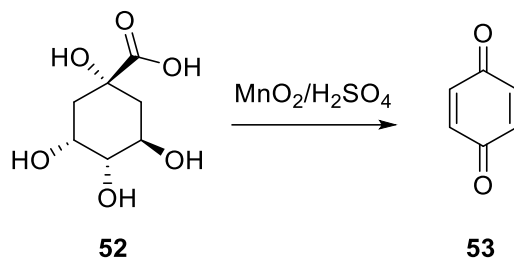
Η εγγενής ικανότητα των κινονών να προσδένονται σε πυρηνόφιλα κέντρα βιομορίων, αποτελεί τη βάση για την κατανόηση της κυτταροτοξικής δράσης τους⁵². Για παράδειγμα, έχει παρατηρηθεί πως η σύζευξη κινονών με πρωτεΐνες, αυξάνει τη συχνότητα εμφάνισης αλλεργικών αντιδράσεων^{53,54,55}. Ενδεικτικά, η 2-υδροξυ-1,4-ναφθοκινόνη **51** (Εικόνα 8) έχει αναφερθεί πως προκαλεί δερματικές αλλεργικές αντιδράσεις^{56,57}, ενώ η μεναδιόνη **47** δύναται να σχηματίζει ROS μέσω μη ενζυμικής αλληλεπίδρασης με πρωτεΐνες του πλάσματος, προκαλώντας βλάβες στα αιμοπετάλια⁵⁸.



Εικόνα 8

3.2 Εργαστηριακή σύνθεση κινονών

Οι *para*-βενζοκινόνες ή κινόνες, είναι μια σημαντική κατηγορία ενώσεων, οι οποίες χρησιμεύουν ως δομικά στοιχεία στην οργανική σύνθεση, και όπως αναφέρθηκε, αποτελούν βασικά τμήματα στη σύνθεση βιολογικά δραστικών ενώσεων. Διάφορες μεθοδολογίες αναπτύχθηκαν για τη σύνθεση κινονών και των παραγώγων τους. Το τεράστιο ενδιαφέρον για τη χημεία των κινονών έχει παρατηρηθεί από τα μέσα του 19ου αιώνα⁵⁹. Η πιο κοινή κινόνη, η βενζοκινόνη **53**, ήταν η πρώτη κινόνη που συντέθηκε εργαστηριακά, στα τέλη της δεκαετίας του 1830 στο εργαστήριο του Liebig⁶⁰ ως αποτέλεσμα της οξείδωσης του κινονικού οξέος **52** με διοξείδιο του μαγγανίου και θειικό οξύ (Σχήμα 30). Αυτή η αντίδραση περιλαμβάνει αφυδάτωση, αποκαρβοξυλίωση και οξείδωση.

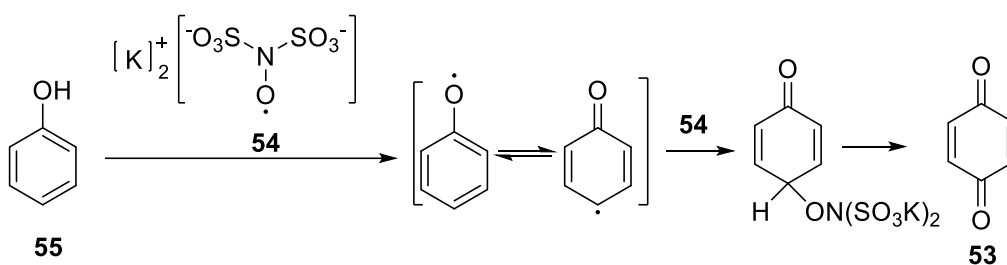


Σχήμα 30

Η παραπάνω αντίδραση, μπορεί επίσης να οδηγήσει στην παραγωγή κινονών, με πρόδρομα μόρια όπως η ανιλίνη μέσω ενός μηχανισμού συμπύκνωσης ελεύθερων ριζών²⁶.

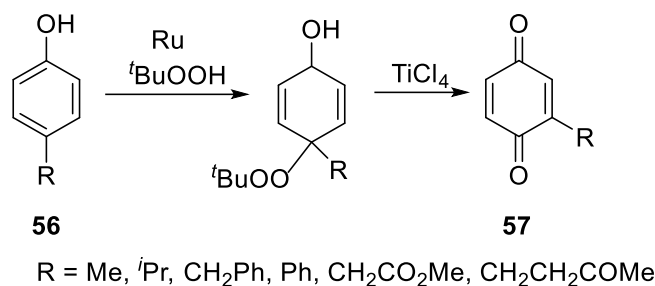
Μετά από αυτές τις αρχικές παρασκευές κινονών, μια σειρά αντιδράσεων που περιλαμβάνουν ποικίλες αρχικές ενώσεις και αποτελεσματικές συνθετικές στρατηγικές έχουν αναφερθεί στη βιβλιογραφία μέχρι σήμερα για τη σύνθεση απλών έως πολύπλοκων βενζοκινονών. Γενικά, οι κινόνες συντίθενται από φαινόλες, 1,4-διυδροξυβενζόλια ή υδροκινόνες και διμεθοξυβενζόλια⁶⁰. Εκτός από αυτά τα πρόδρομα μόρια, διάφορες ενώσεις οδηγούν επίσης στη δημιουργία βενζοκινονών. Τα πιο συνηθισμένα οξειδωτικά μέσα που χρησιμοποιούνται για τη σύνθεση κινονών είναι το οξείδιο του αργύρου⁶¹, το οξείδιο του μαγγανίου⁶², το νιτρικό οξύ⁶³, η σαλκομίνη/O₂⁶⁴, οξειδωτικά χρωμίου⁶⁵, ο ανυδρίτης του βενζοσεληνικού οξέος⁶⁶, το νιτρικό δημήτριο (CAN)⁶⁷ και το DDQ⁶⁸.

Έχουν αναφερθεί αρκετές τεχνικές για την οξείδωση προς βενζοκινόνες. Η αντίδραση Teuber, η οποία χρησιμοποιεί το άλας του Fremy⁶⁹ **54** ως οξειδωτικό για την οξείδωση φαινόλης **55**, είναι η πρώτη και πιο διαδεδομένη μέθοδος (Σχήμα 31). Δίνει καλές έως εξαιρετικές αποδόσεις και λαμβάνει χώρα σε ήπιες συνθήκες.



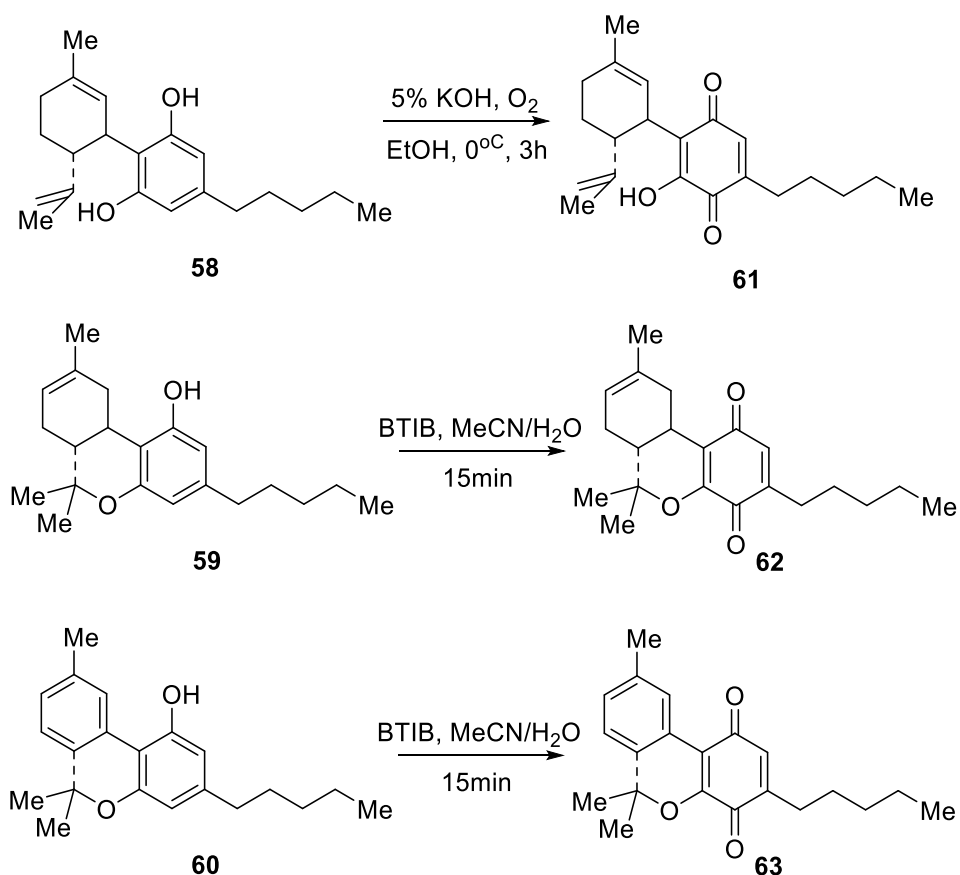
Σχήμα 31

Οι *para*-υποκατεστημένες φαινόλες μπορούν να μετατραπούν σε *ortho*-υποκατεστημένες βενζοκινόνες. Περιγράφεται η καταλυόμενη από ρουθίνιο οξείδωση *para*-υποκατεστημένων φαινολών **56** με τερτ-βουτυλοϋπεροξείδιο σε οξικό αιθυλεστέρα ή βενζόλιο, ακολουθούμενη από επεξεργασία με τετραχλωριούχο τιτάνιο για την επίτευξη υψηλών αποδόσεων (70-80%) *ortho*-υποκατεστημένων βενζοκινονών **57** με τη μετακίνηση του υποκαταστάτη από την *para*- στην *ortho*-θέση της βενζοκινόνης⁷⁰ (Σχήμα 32).



Σχήμα 32

Τρία διαφορετικά κανναβινοειδή φαινολικά παράγωγα, η κανναβιδιόλη **58**, η Δ⁸-τετραϋδροκανναβινόλη **59** και η κανναβινόλη **60** έχουν οξειδωθεί στις αντίστοιχες κινόνες τους **61**, **62** και **63** (Σχήμα 33). Η κανναβιδιόλη **58** οξειδώνεται παρουσία ατμοσφαιρικού οξυγόνου σε αλκοολικό διάλυμα 5% KOH στην υδροξυκινόνη **61** με απόδοση περίπου 20%. Οι ενώσεις **59** και **60** έχουν μετατραπεί στις αντίστοιχες κινόνες **62** και **63** μέσω οξείδωσης με δις(τριφθοροακετοξυ)ιωδο-βενζόλιο (BTIB)⁷¹.



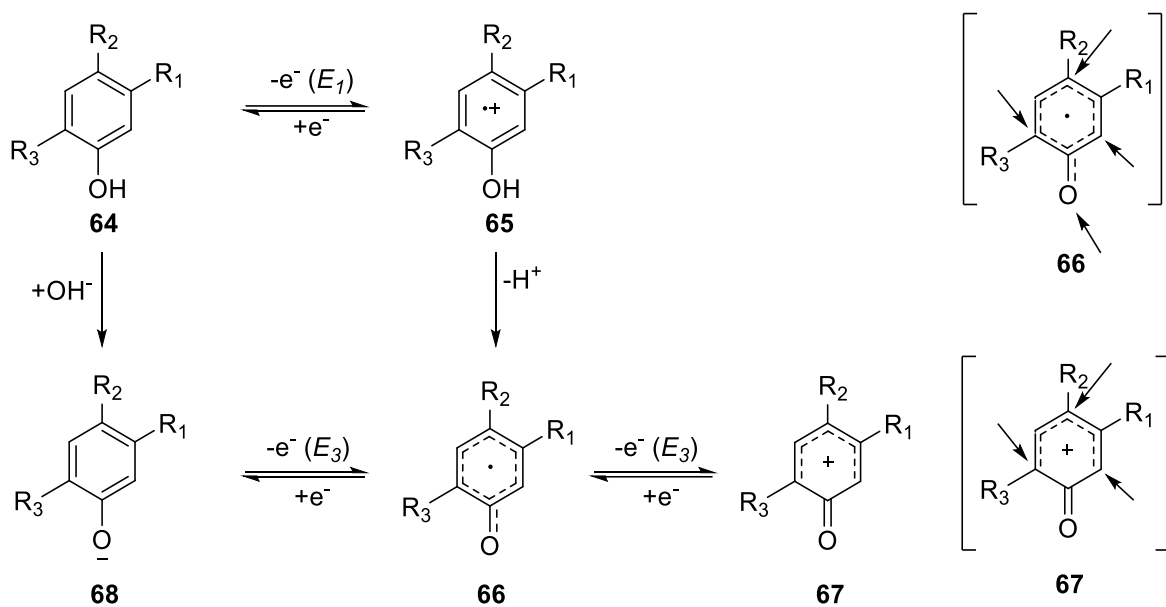
Σχήμα 33

4. Οξείδωση φαινολών

Η οξείδωση των φαινολών παράγει συχνά έναν αριθμό προϊόντων που μερικές φορές είναι πολυμερή και κινονοειδή. Ωστόσο, η αντίδραση οξείδωσης των φαινολών, μπορεί να χρησιμοποιηθεί για τη σύνθεση περίπλοκων ενώσεων επειδή τα μίγματα των προϊόντων αποτελούνται από έναν αριθμό παρόμοιων ενώσεων που μπορούν να διαχωριστούν σχεδόν ποσοτικά με χρωματογραφία. Επιπλέον, αρκετές ερευνητικές ομάδες έχουν εντείνει τις προσπάθειές τους να συνθέσουν φυσικά προϊόντα με οξείδωση φαινολικών προδρόμων ενώσεων και έχουν αναπτύξει διαδικασίες που μερικές φορές παρέχουν τα επιθυμητά προϊόντα με καλές αποδόσεις⁷². Γενικά, η οξείδωση περιλαμβάνει την αφαίρεση ενός ατόμου υδρογόνου από το μόριο της φαινόλης και οδηγεί αποκλειστικά σε *ορθο*- και *παρα*- συνδεδεμένα διμερή και πολυμερή προϊόντα, που περιέχουν κυρίως δεσμούς C-C, και πιο σπάνια δεσμούς C-O⁷³.

4.1 Ηλεκτροχημική οξείδωση

Η ηλεκτροοργανική χημεία είναι ένα από τα πιο χρήσιμα εργαλεία στην οργανική σύνθεση. Καταρχήν, οι ηλεκτροοργανικές αντιδράσεις λαμβάνουν χώρα στην επιφάνεια των ηλεκτροδίων (άνοδος και κάθοδος). Στην άνοδο πραγματοποιείται μεταφορά ενός ηλεκτρονίου από το υπόστρωμα στο ηλεκτρόδιο για τη δημιουργία μιας κατιονικής ρίζας. Στην περίπτωση ασύμμετρων τετρα-υποκατεστημένων φαινολών όπως η **64**, η προκύπτουσα κατιονική ρίζα **65** αποπρωτονώνεται περαιτέρω στην αντίστοιχη ρίζα **66**, η οποία υφίσταται αντίδραση σύζευξης για να δώσει προϊόντα διμερισμού ή οξειδώνεται περαιτέρω για να δημιουργηθεί το κατιόν **67**, όπως φαίνεται στο *Σχήμα 34*. Τα διμερή που συζεύγνυνται μέσω ριζών, μπορούν να παραχθούν επιλεκτικά, όταν το δυναμικό οξείδωσης για το πρώτο στάδιο (*E1*) είναι χαμηλότερο από αυτό για το δεύτερο βήμα (*E2*). Αντίθετα, εάν το δυναμικό οξείδωσης *E1* είναι υψηλότερο από ή συγκρίσιμο με το *E2*, θα σχηματιστούν προϊόντα οξείδωσης $2e^-$ σε ανταγωνισμό με τη ρίζα, σε αντίδραση σύζευξης. Σε αυτή την περίπτωση, εάν απαιτείται η σύνθεση διμερών, τότε αυτά θα ληφθούν επιλεκτικά ξεκινώντας από το αντίστοιχο φαινόξυ ανιόν **68** που έχει χαμηλότερο δυναμικό οξείδωσης (*E3*). Όπως αποδεικνύεται, δεν είναι εύκολο να αποκτηθεί το επιθυμητό προϊόν με τοποεκλεκτικό και στερεοεκλεκτικό τρόπο, επειδή τα αρκετά ασταθή ενδιάμεσα 58–60 υποβάλλονται σε ηλεκτροπαραγωγή και καθένα από αυτά παρουσιάζει διαφορετική αντιδραστικότητα και μπορεί να αντιδράσει με ένα πυρηνόφιλο ή διμερίζεται σε τρία ή τέσσερα αντιδραστικά κέντρα που εμφανίζονται από τα βέλη στις δύο δομές στις αγκύλες. Ως εκ τούτου, είναι πολύ σημαντικό να βρεθούν οι βέλτιστες συνθήκες αλλάζοντας το δυναμικό οξείδωσης, το ηλεκτρόδιο, ο ηλεκτρολύτης στήριξης και άλλες παράμετροι. Ειδικότερα, η επιλεκτικότητα του προϊόντος εξαρτάται από τους υποκαταστάτες που συνδέονται με το αρωματικό δακτύλιο και τους διαλύτες που χρησιμοποιούνται⁷⁴.



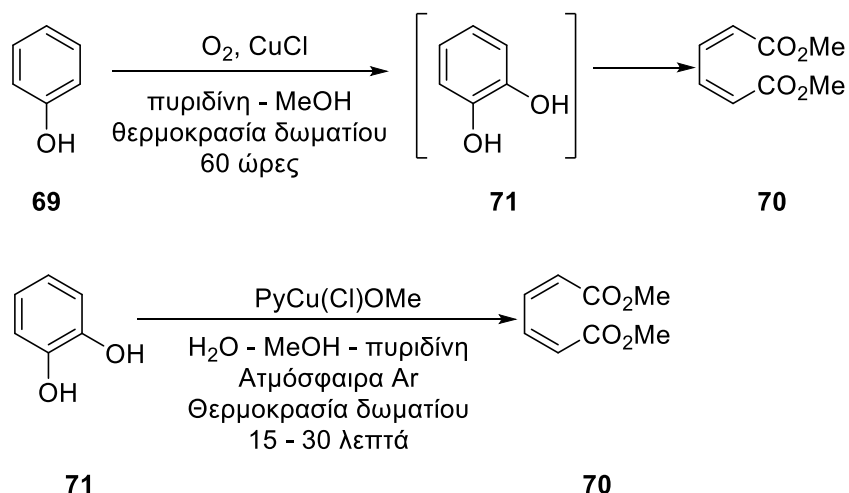
$\text{R}_1, \text{R}_2, \text{R}_3 = \text{Me}, \text{MeO}, \text{Cl}, \text{Br}$

Σχήμα 34

4.2 Οξείδωση με μοριακό οξυγόνο καταλυόμενη από σύμπλοκα χαλκού

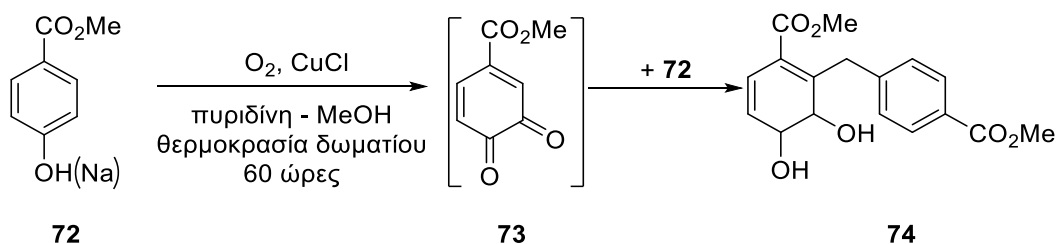
Σχετικά με ένζυμα που περιέχουν χαλκό όπως η λακκάση και η τυροσινάση, πρόσφατες μελέτες έχουν διεξαχθεί για τον δομικό χαρακτηρισμό των αντιδρώντων που δημιουργούνται από σύμπλοκα μοριακού οξυγόνου και χαλκού. Πραγματοποιείται επίσης μια συνεχής προσπάθεια για την αποτελεσματική χρήση τέτοιων συμπλόκων οξυγόνου - χαλκού ως οξειδωτικών, στις βιομηχανικές διαδικασίες, οι οποίες φέρεται πως θα αντικαταστήσουν τις ενώσεις μετάλλων όπως του χρωμίου, του μαγγανίου και άλλων⁷⁵.

Είναι γνωστό ότι η οξείδωση των φαινολών πραγματοποιείται με χλωριούχο χαλκό παρουσία ενώσεων που περιέχουν άζωτο όπως πυριδίνη, οξίμες και άλλες, κάτω από ατμόσφαιρα οξυγόνου. Η οξείδωση της φαινόλης **69** πραγματοποιήθηκε με χλωριούχο χαλκό σε MeOH που περιείχε πυριδίνη σε ατμόσφαιρα οξυγόνου, για 60 ώρες για να δώσει τον μονομεθυλεστέρα του *cis,cis*-μουκονικού οξέος **70** ως κύριο προϊόν (44%), όπως φαίνεται στο Σχήμα 35.



Σχήμα 35

Πιστεύεται ότι το **70** σχηματίζεται μέσω της μεσολάβησης της κατεχόλης **71**. Στην πραγματικότητα, κατά την οξείδωση με το σύμπλοκο του χλωριούχου χαλκού $PyCu(Cl)OMe$, το οποίο υπάρχει ως διμερές, σε MeOH και πυριδίνη, η κατεχόλη μετατράπηκε εύκολα στο **70** με απόδοση 80-85%, αντιπροσωπεύοντας έτσι ένα καλό μοντέλο μη ενζυμικής αντίδρασης. Οξυγόνωση της φαινόλης με χαλκό παρείχε επίσης την αντίστοιχη ο-κινόνη, πιθανώς μέσω κατεχόλης. Ωστόσο, στο περίπτωση της *para*-μεθοξυκαρβονυλοφαινόλης **72**, η αντίστοιχη ο-βενζοκινόνη **73** αποδείχθηκε πως σχηματίζεται απευθείας από 4-μεθοξυκαρβονυλοφαινολικό νάτριο που παράγεται επί τόπου από το **72** (Σχήμα 36)⁷⁶.



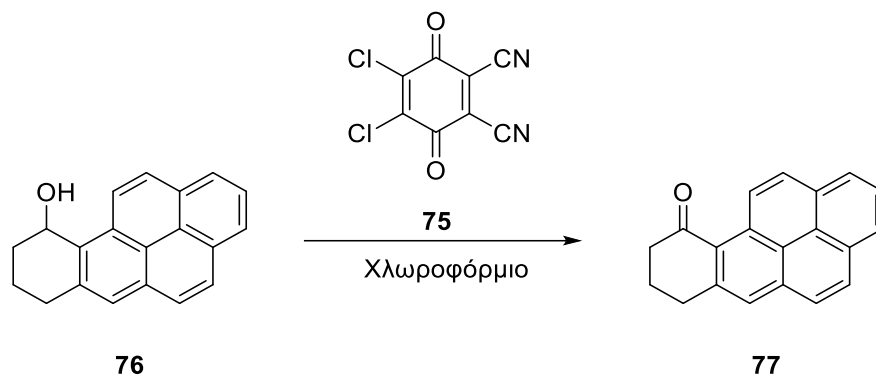
Σχήμα 36

4.3 Οξείδωση με DDQ

Το DDQ **75** είναι γενικά δραστικό έναντι πολλών ενώσεων όπως αλκοόλες⁷⁷, αιθέρες⁷⁸, κετόνες⁷⁹, α,β -ακόρεστες καρβονυλικές ενώσεις⁸⁰, αρένια και ιμίνες. Επιπλέον, χρησιμοποιείται σε αντιδράσεις οξείδωσης δεσμού C-H, και σχηματισμού δεσμού C-C (αντίδραση Scholl)⁸¹.

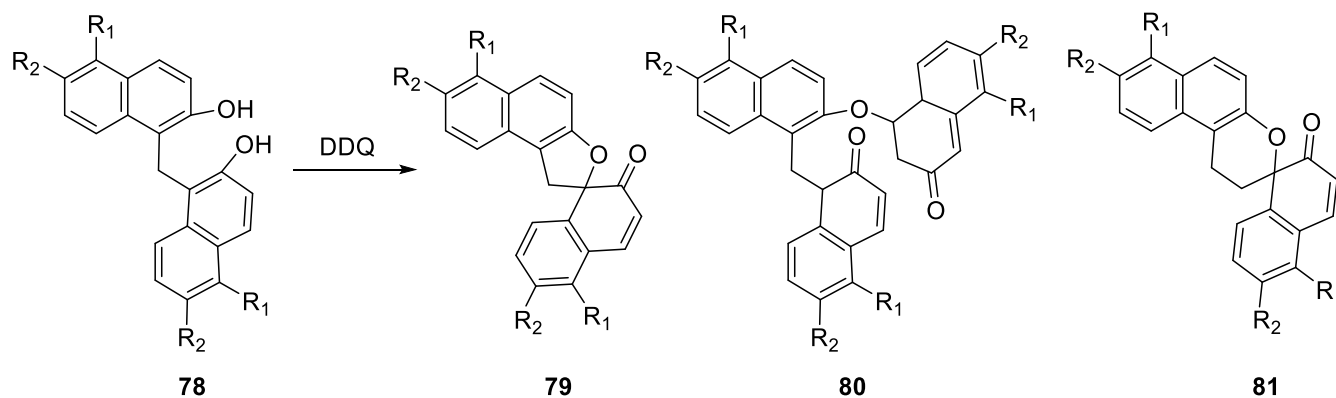
Ήδη, από το 1983, ο Harvey και οι συνεργάτες του ανέφεραν ότι η οξείδωση φαινολών, όπως η ένωση **76** μπορεί να πραγματοποιηθεί με κατεργασία με DDQ (Σχήμα 37). Αυτό το αποτέλεσμα μπορεί να οριστεί από το σχετικό δυναμικό του διαλύτη που χρησιμοποιείται για τη βελτίωση της

συμπλοκοποίησης και μεταφοράς φορτίου στο αρχικό στάδιο της αντίδρασης, μεταξύ της φαινόλης **76** και του DDQ **75**⁸².



Σχήμα 37

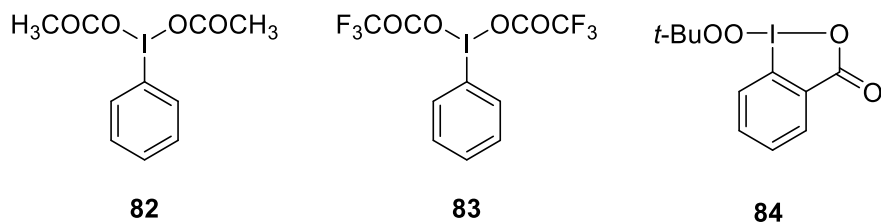
Αργότερα, ο Kasturi και οι συνεργάτες του (1993) περιέγραψαν μια διαδικασία για την οξείδωση του δις(2-υδροξυ-ναφθυλο)μεθανίου **78** χρησιμοποιώντας DDQ **75**, και τα προϊόντα που προέκυψαν ήταν η σπιροναφθαλινόνη **79**, οι δισπιροναφθαλινόνες **80** και το διμερές 1,2-ναφθοκινόνης-Ι-μεθιδίου **81** (Σχήμα 38). Οι μελέτες τους για τη σύνθεση νέων οργανικών ενώσεων εξέτασαν οξειδωτικές διεργασίες για την παραγωγή ισομερών και διμερών προϊόντων από το δις(2-υδροξυ-ναφθυλ)μεθάνιο⁸³.



Σχήμα 38

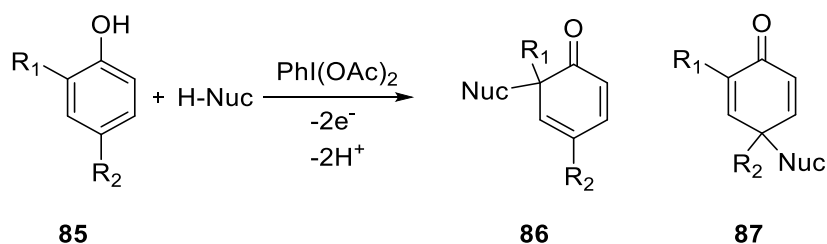
4.4 Οξείδωση με υπερσθενή ιωδοβενζόλια

Τα υπερσθενή ιωδοβενζόλια είναι ευρέως γνωστά οξειδωτικά μέσα^{84,85,86}, όπως παρουσιάζονται στην Εικόνα 9. Κάποια από αυτά όπως το διακετοξυιωδοβενζόλιο $\text{PhI}(\text{OAc})_2$ **82** και το δις(τριφθοροακετοξυ)ιωδοβενζόλιο **83** είναι τα πιο συχνά χρησιμοποιούμενα για την οξείδωση των φαινολών. Το οξειδωτικό **84** χρησιμοποιείται επίσης σε αντιδράσεις οξείδωσης φαινολών.



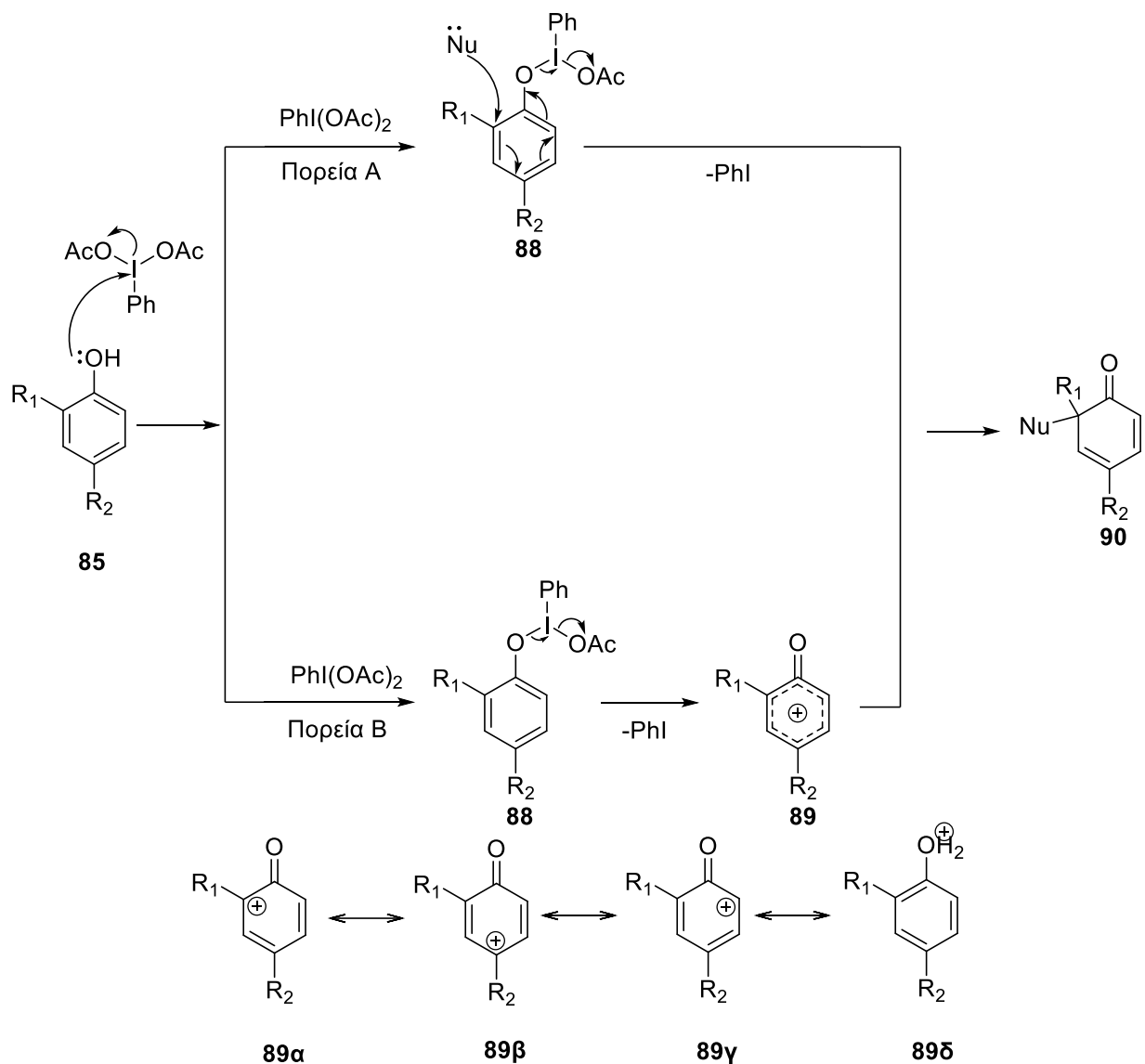
Εικόνα 9

Οι 2,4-υποκατεστημένες φαινόλες όπως η **85** υποβάλλονται σε οξείδωση με $\text{PhI}(\text{OAc})_2$ παρουσία πυρηνόφιλου, με αποτέλεσμα το σχηματισμό δύο πιθανών κυκλοεξαδιενώνων **86** και **87**. Η οξείδωση φαινολών με $\text{PhI}(\text{OAc})_2$, είναι μια διαδικασία δύο ηλεκτρονίων⁸⁷, και η γενική αντίδραση, φαίνεται παρακάτω (Σχήμα 39)^{88,89}.



Σχήμα 39

Πυρηνόφιλα που μπορούν να χρησιμοποιηθούν σε αυτές τις μετατροπές περιλαμβάνουν ηλεκτρονιακά πλούσια αρένια⁹⁰, πυρηνόφιλα με ετεροάτομα^{84,85,86}, ενολικούς αιθέρες^{91,92}, κατάλληλα ενεργοποιημένες ολεφίνες κ.ά.^{93,94,95}. Σημειώνεται, ότι μπορούν να πραγματοποιηθούν είτε ενδο- είτε διαμοριακές αντιδράσεις. Ενώ η συνολική συμπεριφορά της αντίδρασης που περιγράφεται στο σχήμα είναι κατανοητή, ο μηχανισμός της παραμένει αντικείμενο συζήτησης και διερεύνησης. Έχουν προταθεί δύο μηχανισμοί για αντιδράσεις που περιλαμβάνουν $\text{PhI}(\text{OAc})_2$ (Σχήμα 40)⁹⁶. Ο πρώτος μηχανισμός (πορεία Α) περιλαμβάνει ανταλλαγή υποκαταστατών ανάμεσα στη φαινόλη και το αντιδραστήριο του δι(ακετοξυ)ϊωδοβενζολίου, για να δώσει το αρυλο-λ³-ιωδίδιο **88**. Στη συνέχεια, γίνεται η πυρηνόφιλη προσβολή, με αποτέλεσμα την οξείδωση της ομάδας του φαινυλίου και την ταυτόχρονη αναγωγή του ιωδίου και τελικά το σχηματισμό της διενόνης **90**. Εναλλακτικά (πορεία Β), με απευθείας διάσπαση του καρβοξυλικού άλατος του ιωδίου **88** μέσω μιας μονομοριακής αντίδρασης οξειδοαναγωγής, θα σχηματιστεί το ιόν φαινοξειδίου **89**, του οποίου η προσβολή από το πυρηνόφιλο οδηγεί στη διενόνη **90**. Παρά τις λίγες πειραματικές αποδείξεις για αυτούς τους δύο μηχανισμούς, οι ερευνητές τους έχουν υιοθετήσει, για να αιτιολογήσουν την παρατηρούμενη δραστηριότητα⁹⁷.



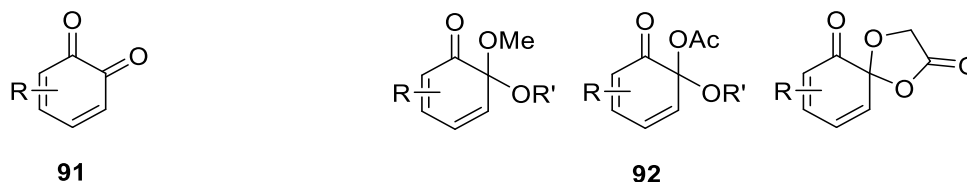
Σχήμα 40

5. Προστατευμένες ορθο-βενζοκινόνες MOBs

Οι προστατευμένες ορθο-βενζοκινόνες (Masked Ortho Benzoquinones - MOBs) **92** αποτελούν σημαντικά ενδιάμεσα μόρια στην οργανική σύνθεση και παρουσιάζουν ένα μεγάλο εύρος εφαρμογών στη χημεία. Σε αντίθεση με τις απλές ορθο-βενζοκινόνες **91** οι οποίες είναι ασταθείς και διμερίζονται ταχύτατα, οι ορθο-βενζοκινόνες που έχουν προστατευμένη τη μία από τις δύο καρβονυλόμαδες, είναι σχετικά σταθερότερες. Λόγω της σταθερότητας αυτής, αλλά και της δομής τους, μπορούν να υποβληθούν σε μια ποικιλία αντιδράσεων που έχουν βρει εφαρμογές, ειδικά στην ολική σύνθεση πολλών φυσικών προϊόντων.

Οι MOBs, επίσης γνωστές ως 6,6-διαλκοξυκυκλοεξα-2,4-διενόνες ή μονοκετάλες της ο-βενζοκινόνης, είναι εξαιρετικά δραστικές συζυγείς διενόνες. Είναι εξαιρετικά ηλεκτρονιόφιλα

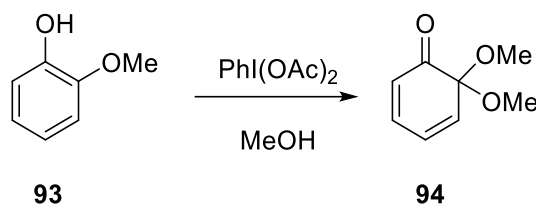
υποστρώματα με διαφορετικά λειτουργικά κέντρα όπως αλκένιο, διένιο, καρβονύλιο, ενόνη, διενόνη και κετάλη, ενσωματωμένα στον σκελετό τους (Εικόνα 10)⁹⁸.



Εικόνα 10. Απλή ο-βενζοκινόνη και ενδεικτικές δομές προστατευμένων ο-βενζοκινονών (MOBs)

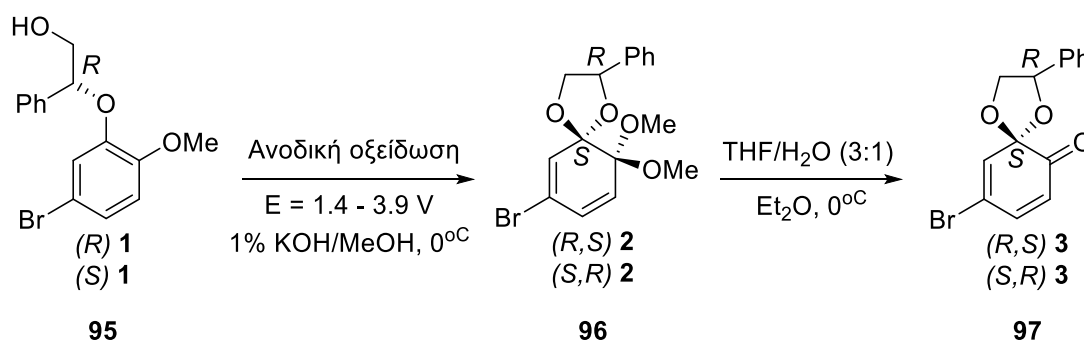
5.1 Σύνθεση MOBs

Οι MOBs λαμβάνονται εύκολα με οξείδωση των αντίστοιχων 2-μεθοξυφαινόλων με οξειδωτικά υπερθενούς ιωδίου, όπως το διακετοξυιωδοβενζόλιο ($\text{PhI}(\text{OAc})_2$) ή δις(τριφθορακετόξυ)ιωδοβενζόλιο (BTIB) παρουσία αλκοόλης. Στο Σχήμα 41, παρουσιάζεται η σύνθεση της MOB **94** από την οξείδωση με DAIB της αντίστοιχης ορθο-μεθοξυ-φαινόλης⁹⁹ **93**.



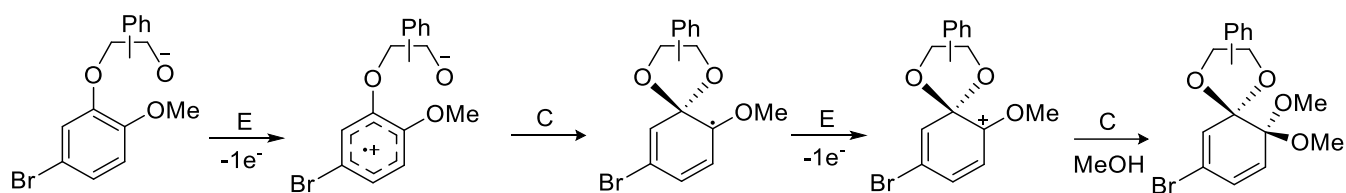
Σχήμα 41. Σύνθεση MOB από ορθο-μεθοξυ-φαινόλη

Η σύνθεση δικεταλικών ορθο-βενζοκινονών από τα *R* και *S* εναντιομερή του φαινυλο-μεθυλ-αιθέρα έχει επιτευχθεί μέσω ανοδικής οξείδωσης, με τα αντίστοιχα προϊόντα να μετατρέπονται σε σπιρο-μονοκεταλικές MOBs, σε ήπιες όξινες συνθήκες (μίγμα $\text{H}_2\text{O}/\text{TFA}$ σε Et_2O , στους 0°C) (Σχήμα 42).



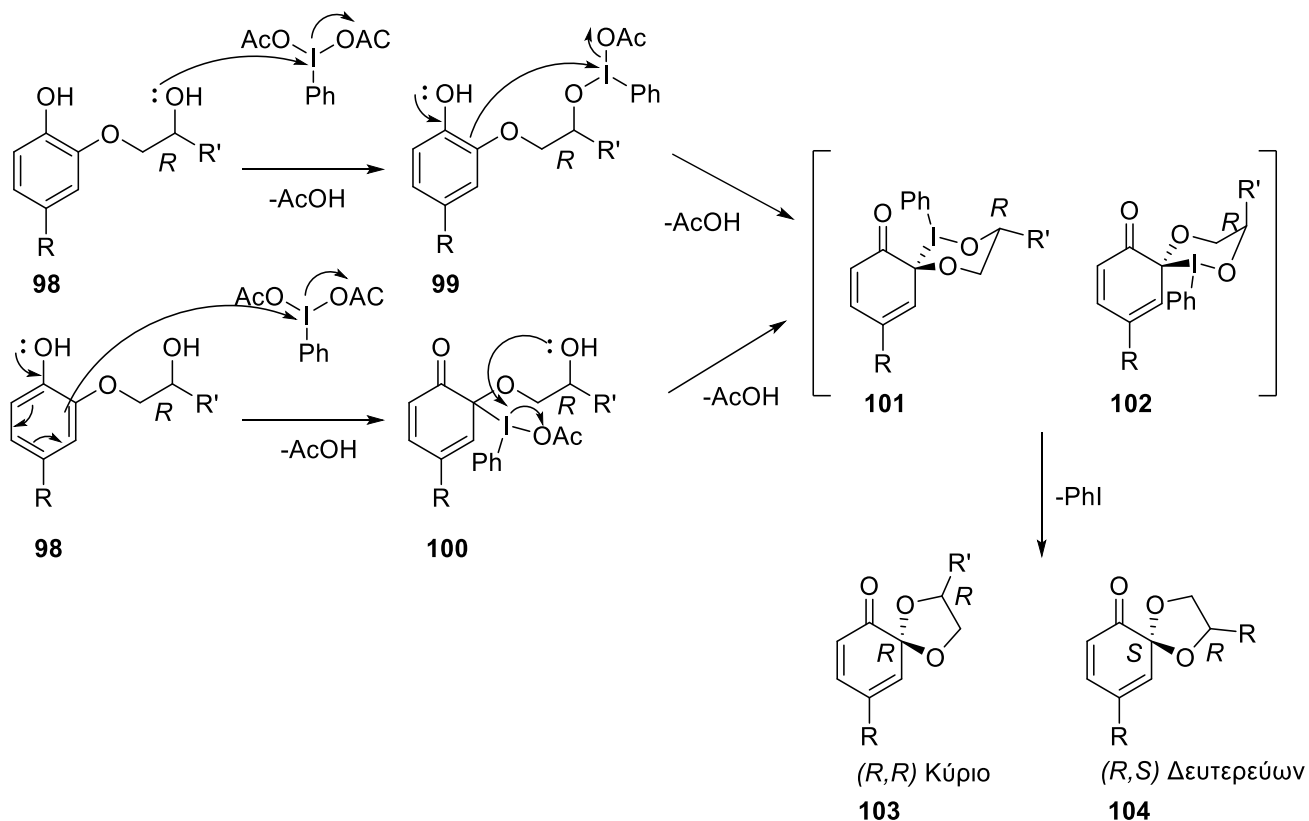
Σχήμα 42

Ο σχηματισμός αυτών των ενώσεων ακολουθεί τον κλασικό μηχανισμό ECEC (ηλεκτροχημικό-χημικό-ηλεκτροχημικό-χημικό), ο οποίος εξηγεί και την παρατηρούμενη διαστερεοεκλεκτικότητα στη σπειροκυκλοποίηση¹⁰⁰ (Σχήμα 43).



Σχήμα 43

Επιπλέον, η σύνθεση μη ρακεμικών σπиро-μονοκεταλικών MOBs καθίσταται εφικτή με χρήση υπερσθενούς ιωδίου(III), σε φαινόλη η οποία φέρει πλευρική αλυσίδα με υδροξύλιο, σε *ορθο*- θέση. Ο προτεινόμενος μηχανισμός περιλαμβάνει τη σύνδεση του $\text{PhI}(\text{OAc})_2$ είτε στο πλευρικό υδροξύλιο είτε στο φαινολικό υδροξύλιο, ακολουθούμενη απο ενδομοριακή ανταλλαγή υποκαταστατών και το σχηματισμό εξαμελούς σπироκυκλικού ενδιάμεσου. Η αναγωγική απομάκρυνση του PhI οδηγεί στο τελικό προϊόν (Σχήμα 44)¹⁰¹.



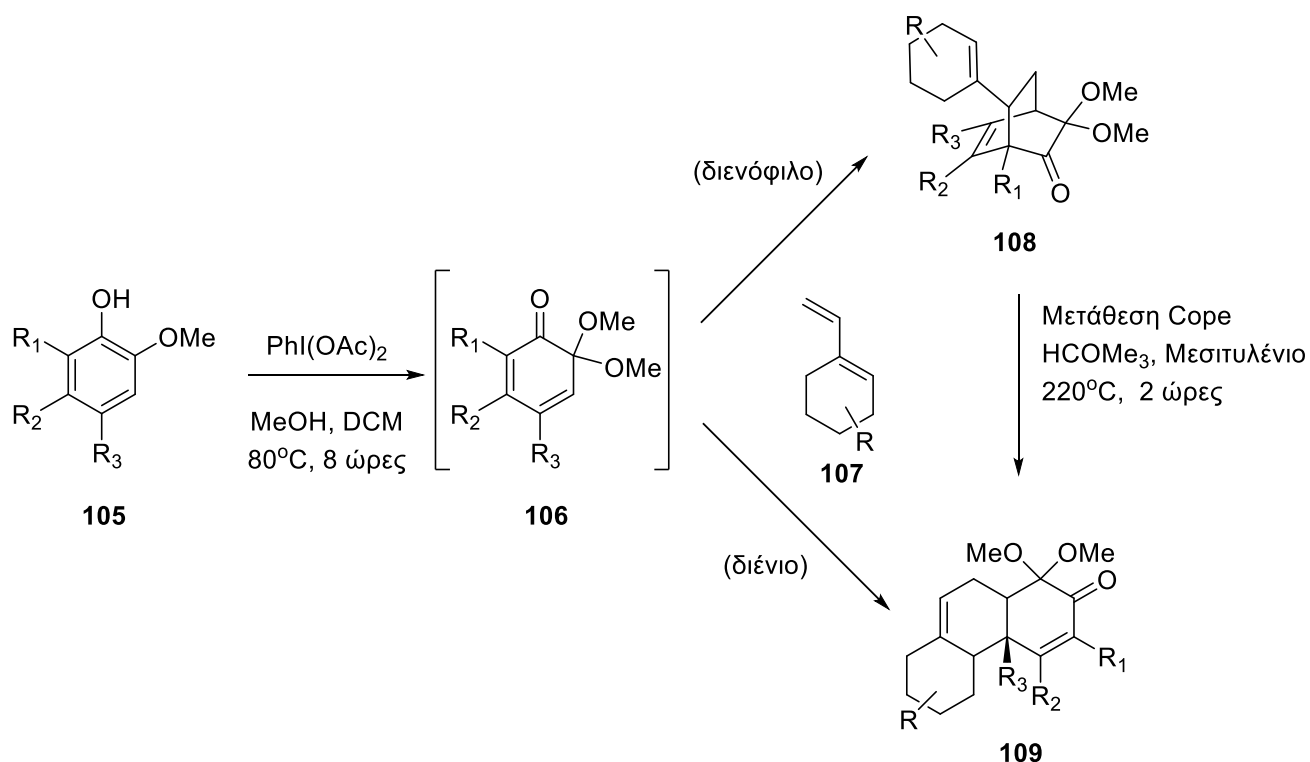
Σχήμα 44

Αυτές οι μέθοδοι, επιτρέπουν την ασύμμετρη πρόσβαση σε χειρόμορφες MOBs, παρέχοντας δομική πολυπλοκότητα και λειτουργικότητα για χρήση σε περαιτέρω ασύμμετρες ενώσεις.

5.2 Αντιδράσεις Diels – Alder προστατευμένων *ορθο*-βενζοκινονών

Οι MOBs υφίστανται διμοριακή αντίδραση Diels–Alder με διένια, οδηγώντας στο σχηματισμό δικυκλο[2.2.2]οκτενονών, μια δομή η οποία απαντάται σε μια πληθώρα φυσικών προϊόντων και οργανικών μορίων.

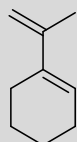
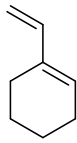
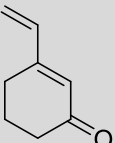
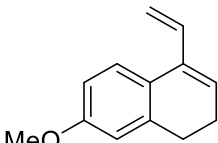
Η δομή του δεκαϋδροφαινανθρενίου απαντάται συχνά σε διτερπενοειδή και στεροειδή. Ο Liao και οι συνεργάτες του ανέφεραν τη σύνθεση δεκαϋδροφαινανθρενίων μέσω διαμοριακής αντίδρασης Diels–Alder της MOB **106** με 1-βινυλο-κυκλοεξένια **107**, όπου η MOB δρα είτε ως διένιο είτε ως διενόφιλο. Στην πρώτη περίπτωση σχηματίζονται δικυκλο[2.2.2]οκτενονές **108**, ενώ στη δεύτερη δεκαϋδροφαινανθρένια **109** (Σχήμα 45). Οι δύο δομές **108** είναι 1,5-διένια και δύνανται να μετατραπούν η μία στην άλλη μέσω μετάθεσης Cope.



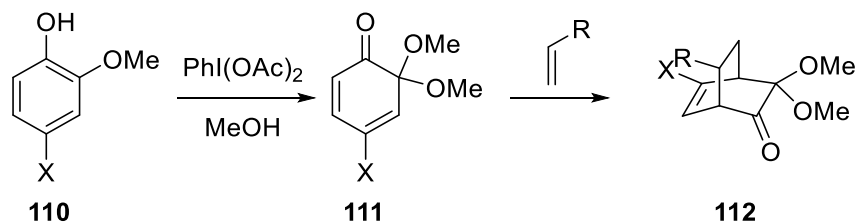
Σχήμα 45.

Οι MOBs **106** σχηματίστηκαν *in situ* με οξείδωση από $\text{PhI}(\text{OAc})_2$ των αντίστοιχων υποκατεστημένων *ο*-μεθοξυ-φαινολών **105**, σε MeOH παρουσία 1-βινυλο-κυκλοεξενίων **107**, σε περίσσεια, ώστε να αποφευχθεί ο διμερισμός. Η διαμοριακή αντίδραση Diels – Alder μεταξύ των **106** και **107**, οδήγησε στην απομόνωση των αντίστοιχων δικυκλο[2.2.2]οκτενονών **108** ή δεκαϋδροφαινανθρενίων **109** ή και των δύο, με μέτριες έως εξαιρετικές αποδόσεις, όπως φαίνεται στον Πίνακα 2¹⁰².

Πίνακας 2: Σύνθεση δικυκλο[2.2.2]οκτενονών **108** και δεκαϋδροφαινανθρένιων **109**

Διένιο 107	MOB 106	δικυκλο[2.2.2]οκτενόνη 108	Δεκαϋδροφαινανθρένιο 109
	$R_1=R_2=H, R_3=Me$	80%	8%
	$R_1=OMe, R_2=H, R_3=CO_2Me$	-	90%
	$R_1=R_2=H, R_3=CO_2Me$	63%	25%
	$R_1=OMe, R_2=H, R_3=CO_2Me$	60%	25%
	$R_1=R_2=H, R_3=CO_2Me$	86%	-
	$R_1=OMe, R_2=H, R_3=CO_2Me$	85%	-
	$R_1=R_2=H, R_3=CO_2Me$	23%	62%
	$R_1=OMe, R_2=H, R_3=CO_2Me$	-	61%

Επιπλέον, η οξείδωση των *para*-αλογονο-υποκατεστημένων παραγώγων της γουαϊακόλης **110** από $PhI(OAc)_2$ σε MeOH, οδήγησε στην *in situ* δημιουργία των MOBs **111**. Στη συνέχεια, οι MOBs συμμετείχαν σε αντίδραση Diels–Alder αντίστροφης ηλεκτρονιακής απαίτησης (IED) με ηλεκτρονιακά πλούσια διενόφιλα, οδηγώντας στις δικυκλο[2.2.2]οκτενονές **112** (Σχήμα 46), με καλές έως εξαιρετικές αποδόσεις, όπως φαίνεται στον Πίνακα 3¹⁰³.

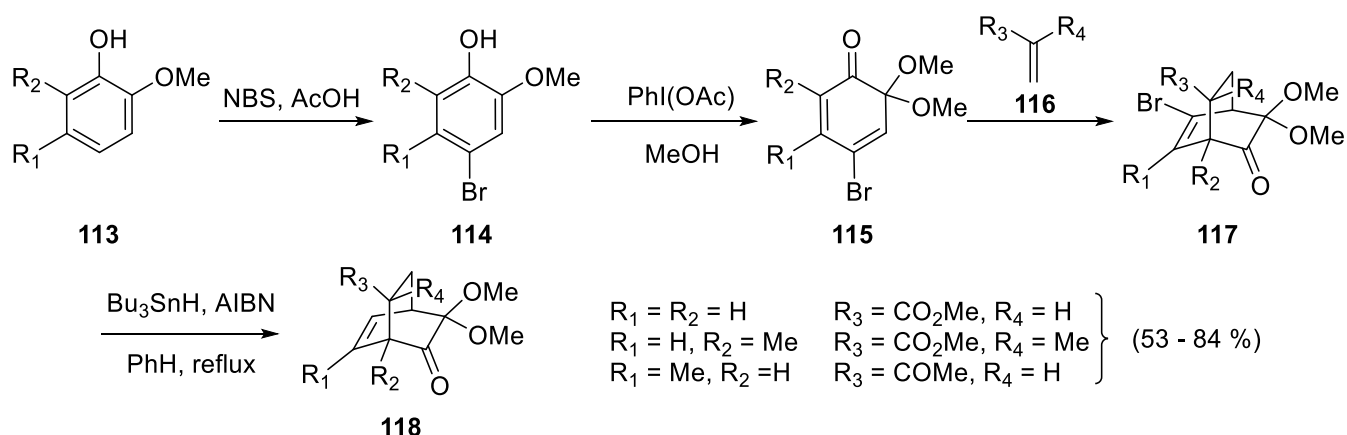


Σχήμα 46

Πίνακας 3: Σύνθεση των δίκυκλο[2.2.2]οκτενονών **112**

Αλογόνο X	Διενόφιλο R	% απόδοση της 112
Cl	Ph	89
	OEt	75
Br	OBu	85
	SPh	77
	SPh	91
I		85

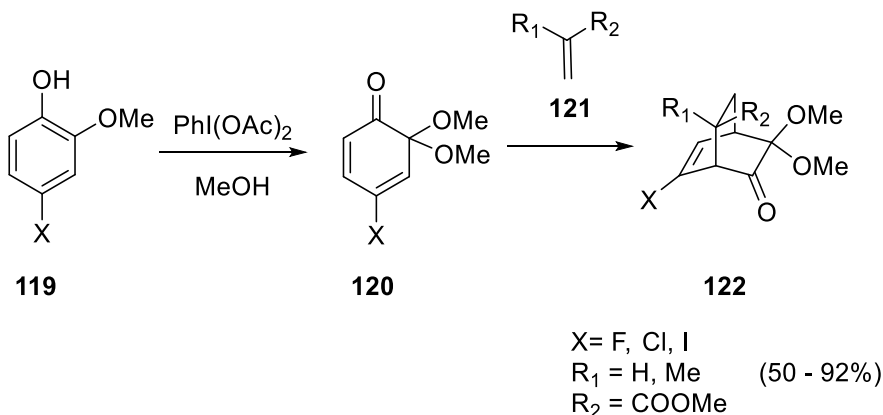
Η διαμοριακή αντίδραση Diels-Alder των MOBs που δημιουργήθηκαν από 2-μεθοξυ-φαινόλη **113**, με ηλεκτρονιακά φτωχά διενόφιλα **116** είχε ως αποτέλεσμα την απομόνωση δίκυκλο[2.2.2]οκτενονών σε χαμηλές αποδόσεις, λόγω της υψηλής τάσης τους για διμερισμό, ο οποίος στην περίπτωση αυτή ευνοείται. Η αύξηση της συγκέντρωσης του διενόφιλου και η μείωση της συγκέντρωσης της MOB δεν οδήγησε σε αναστολή του διμερισμού. Οι Liao και οι συνεργάτες, δοκίμασαν μια μέθοδο για την αποφυγή του διμερισμού, κατά την οποία οι πρόδρομες 2-μεθοξυφαινόλες **113** υπόκεινται σε βρωμίωση, ακολούθως οξείδωση και αντίδραση Diels-Alder. Τέλος, γίνεται απομάκρυνση του βρωμίου (αποβρωμίωση) και απομόνωση των κυκλοπροϊόντων **118** σε εξαιρετικές αποδόσεις¹⁰⁴ (Σχήμα 47).



Σχήμα 47

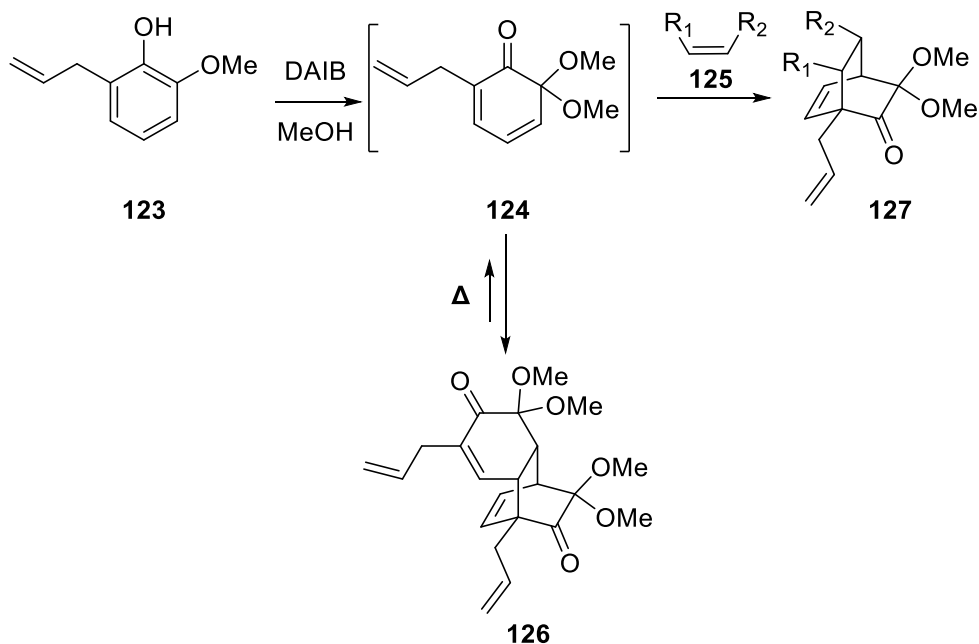
Η παρουσία η υποκαταστάτη αλογόνου (F, Cl, I) στη θέση 4 (C-4) των πρόδρομων 2-μεθοξυ-φαινολών **119** σταθεροποιεί επαρκώς τις παραγόμενες MOBs **120** για απομόνωση και

χαρακτηρισμό¹⁰⁵. Η αντίδραση Diels-Alder των MOBs **120** με διαφορετικά διενόφιλα (**121**) δίνει τις αντίστοιχες δικυκλο[2.2.2]οκτενόνες **122** σε καλές έως εξαιρετικές αποδόσεις. (Σχήμα 48).



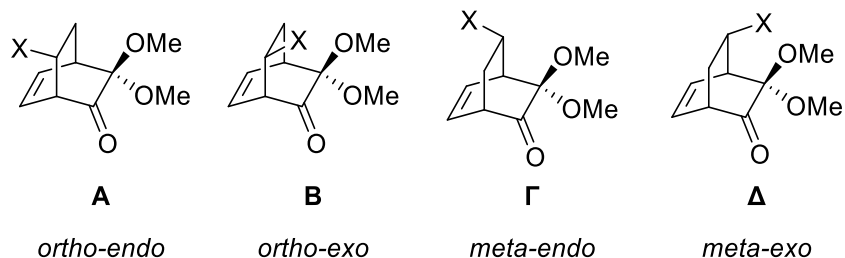
Σχήμα 48

Η αντίδραση Diels-Alder των *in situ* παραγόμενων υποκατεστημένων MOBs με μη ενεργοποιημένα ολεφινικά διενόφιλα, σε θερμοκρασία δωματίου, δεν καθίσταται εφικτή καθώς οι ενδιάμεσες MOBs, διμερίζονται και λαμβάνονται τα αντίστοιχα διμερή προϊόντα¹⁰⁶. Για παράδειγμα η οξείδωση από $\text{PhI}(\text{OAc})_2$ σε MeOH της 6-αλλυλ-2-μεθοξυφαινόλης **123**, οδηγεί στη δημιουργία της MOB **124** η οποία διμερίζεται αμέσως στην 6-αλλυλ-2,2-διμεθοξυ-κυκλοεξα-3,5-διενόνη **126** (διμερές προϊόν) (Σχήμα 49). Ακόμα και παρουσία περίσσειας διενόφιλου **125**, η MOB **124** διμερίζεται και η επιθυμητή δικυκλο[2.2.2]οκτενόνη **127** απομονώνεται σε πολύ χαμηλή απόδοση. Η αντίδραση retro Diels - Alder χρησιμοποιείται για το σχηματισμό και την απομόνωση των επιθυμητών δικυκλο[2.2.2]οκτενονικών προϊόντων, στις περιπτώσεις όπου ο διμερισμός ευνοείται έναντι της κυκλοπροσθήκης¹⁰⁷. Η θέρμανση ενός διαλύματος διμερούς **126**, σε ο-ξυλόλιο, παρουσία περίσσειας διενόφιλου **125**, οδηγεί στο σχηματισμό των δικυκλο[2.2.2]οκτενονών **127** σε καλές έως εξαιρετικές αποδόσεις, με εξαιρετική τοπο- και στεροεκλεκτικότητα, όπου η αντίδραση προχωρά μέσω μιας *ortho,endo* μεταβατικής κατάστασης.



Σχήμα 49

Από την παραπάνω Diels – Alder αντίδραση των MOBs με ολεφινικά διενόφιλα, μπορούν να προκύψουν τέσσερα πιθανά κυκλοπροϊόντα από τις αντίστοιχες μεταβατικές καταστάσεις (Εικόνα 11), αλλά μόνο ένα ισομερές σχηματίζεται ως το μοναδικό προϊόν.

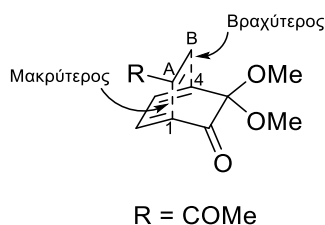


Εικόνα 11

Η διακριτή αυτή εκλεκτικότητα, μπορεί να εξηγηθεί λαμβάνοντας υπόψιν την επίδραση δευτερευόντων αλληλεπιδράσεων των τροχιακών. Οι στεροχημικές αλληλεπιδράσεις που αναπτύσσονται στις μεταβατικές καταστάσεις **B** και **Δ**, μεταξύ των υποκαταστατών του διενόφιλου και των μεθοξυ-ομάδων της κινόνης, αποσταθεροποιούν την *exo* προσέγγιση, ευνοώντας τις *endo* μεταβατικές καταστάσεις **A** και **Γ**. Η θεωρία των μετωπικών τροχιακών (FMOs)² καθώς και *ab initio* κβαντικοί υπολογισμοί¹⁰⁸, προβλέπουν πως η *ortho-endo* μεταβατική κατάσταση **A** είναι σταθερότερη έναντι της *meta-endo* **Γ**.

Επιπλέον, πραγματοποιήθηκαν υπολογισμοί για τη μεταβατική κατάσταση της αντίδρασης μεταξύ της αρχικής MOB και της μεθυλο-βινυλοκετόνης με βάση τη μέθοδο *ab initio* RHF/3-21G¹⁰⁹. Μεταξύ των πιθανών μεταβατικών καταστάσεων, στην Εικόνα 12 φαίνεται αυτή που είναι υπεύθυνη για το

τελικό προϊόν, και έχει τη χαμηλότερη ενέργεια. Οι υπολογισμοί προτείνουν επίσης, ότι η κυκλοπροσθήκη είναι μία σύγχρονη αντίδραση αν και ο σχηματισμός του δεσμού του άνθρακα B με τον άνθρακα 4, γίνεται γρηγορότερα από τον δεσμό του άνθρακα A με τον άνθρακα 1.



Εικόνα 12

5.3 Ολική σύνθεση φυσικών προϊόντων με χρήση των MOBs

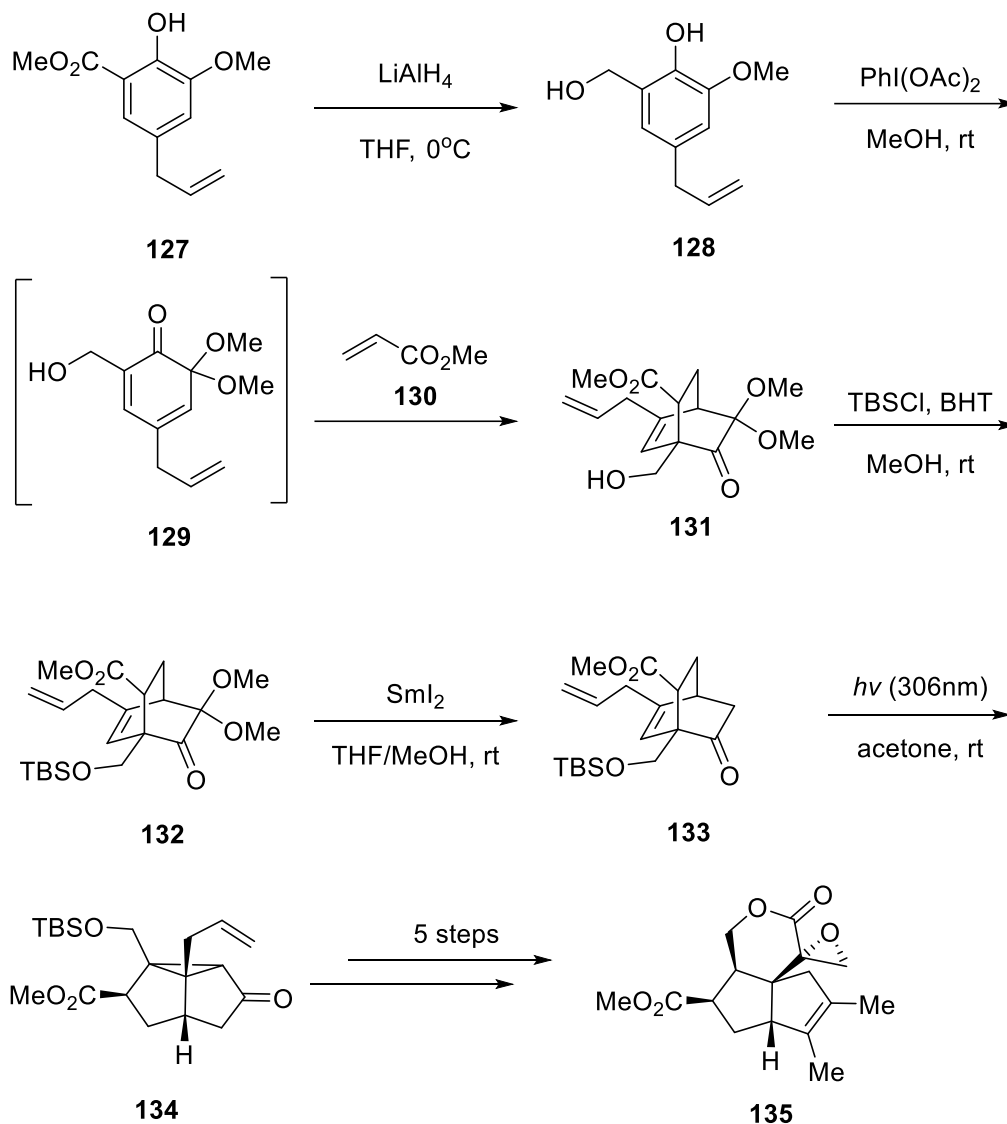
Η ολική σύνθεση φυσικών προϊόντων με χρήση MOBs έχει αναδειχθεί ως ένα ισχυρό εργαλείο στην οργανική σύνθεση, επιτρέποντας την κατασκευή πολύπλοκων μοριακών δομών με υψηλή εκλεκτικότητα. Παρακάτω παρουσιάζονται επιλεγμένα παραδείγματα και αναφορές που αναδεικνύουν τη χρησιμότητα των MOBs στην ολική σύνθεση φυσικών προϊόντων:

5.3.1 Ολική σύνθεση του μεθυλεστέρα της πενταλενολακτόνης A με χρήση της MOB 129

Η πενταλενολακτόνη A που παράγεται από προκαρυωτικούς οργανισμούς, απομονώθηκε για πρώτη φορά ως σχετικά σταθερός μεθυλεστέρας, το 1992, από τους Cane και συνεργάτες¹¹⁰. Ως μέλος της οικογένειας των πενταλενολακτόνων, η εγγενής βιολογική της δράση την καθιστά πιθανό υποψήφιο για χρήση ως αντιβιοτικό παράγοντα. Επιπλέον, τα μοναδικά δομικά της χαρακτηριστικά, όπως η δομή της *cis*-λακτόνης ενσωματωμένη γωνιακά στον πυρήνα του δικινανίου, παρουσιάζει πολλές συνθετικές προκλήσεις.

Η σύνθεση¹¹¹ του μεθυλεστέρα της πενταλενολακτόνης A **135**, ξεκινά από την αναγωγή της εμπορικά διαθέσιμης ο-μεθοξυφαινόλης **127** (Σχήμα 50) και ακολούθως την οξειδωση της διόλης **128** με διακετοξυιωδοβενζόλιο σε μεθανόλη, παρουσία 3,5-δι-τερτ-βουτυλο-4-υδρόξυτολουόλιο (BHT), για την μείωση της τάσης διμερισμού της **129**. Η *in situ* παραγόμενη MOB **129**, αντιδρά με ακρυλικό μεθυλεστέρα **130**, μέσω μιας διαμοριακής αντίδρασης Diels – Alder, οδηγώντας στην απομόνωση του δικυκλο[2.2.2]οκτενονικού προϊόντος **131** με απόδοση 88%. Μετά την προστασία της ομάδας υδροξυλίου με tert-βούτυλο(χλώρο)δι(μεθυλο)σιλάνιο, πραγματοποιήθηκε απόσπαση των μεθοξυομάδων της κετάλης με τη χρήση ιωδιούχου σαμαρίου¹¹², απομονώθηκε η δικυκλο[2.2.2]οκτενόνη **132**, με απόδοση 96%. Η ακτινοβόληση του προϊόντος **132**, σε ακετόνη με υπεριώδες φως ευρέως φάσματος, κεντραρισμένο στα 306 nm, σε θερμοκρασία δωματίου, παρήγαγε το επιθυμητό 5,5,3-τρικυκλικό προϊόν **133** με απόδοση 43%, μέσω αναδιάταξης *ορθο*-δι-π-μεθανίου (*Ortho*-Di-π-Methane rearrangement – ODPM ή μετάθεση Zimmerman)¹¹³. Η δικυκλική ένωση **133**, υφίσταται

περεταίρω κατεργασία 5 σταδίων, όπου τελικά απομονώνεται ο μεθυλεστέρας της πενταλενολακτόνης A **135**.



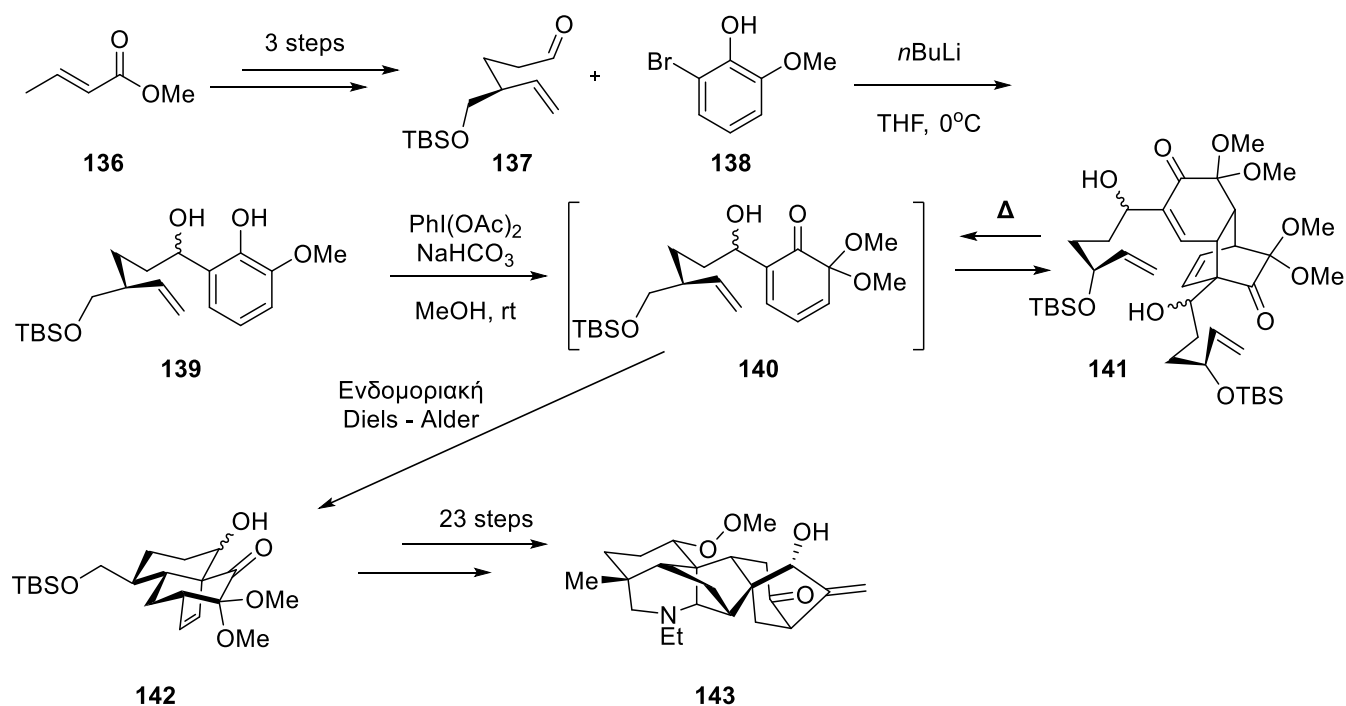
Σχήμα 50

5.3.2 Ολική σύνθεση της λιανγκσανόνης με χρήση της MOB 140

Η λιανγκσανόνη, ένα τερπενικό παράγωγο που απομονώθηκε από φυτά, κυρίως από είδη του γένους *Inula* (π.χ. *Inula helenium*). Ανήκει στην οικογένεια των ελεμανικών λακτονών (elemanolides). Ως συστατικό των σεσκιτερπενικών λακτονών του *Inula helenium*, έχει δείξει αντικαρκινική δραστηριότητα μέσω της αναστολής της φωσφορυλίωσης του STAT3 και της

επαγωγής απόπτωσης σε καρκινικά κύτταρα του μαστού, ενώ μέσω της αναστολής των μονοπατιών NF-κB και STAT3, ενεργοποιεί παράλληλα την απόπτωση και την αναστολή του κυτταρικού κύκλου, συμβάλλοντας έτσι στην αντικαρκινική δράση¹¹⁴. Οι σεσκιτερπενικές λακτόνες έχουν παρουσιάσει αντιφλεγμονώδεις και αντιοξειδωτικές ιδιότητες, καθιστώντας τις υποσχόμενες για τη θεραπεία φλεγμονών και οξειδωτικών καταστάσεων – οξειδωτικού στρες.

Η εργαστηριακή σύνθεση¹¹⁵, περιγράφεται στο Σχήμα 51. Η αλδεΐδη **137** παρασκευάζεται από τον κροτονικό μεθυλεστέρα **136**, μέσω μιας πορείας τριών σταδίων, με συνολική απόδοση 60%. Η αντίδραση της **137** με την εμπορικά διαθέσιμη βρωμιωμένη ο-μεθοξυφαινόλη **138**, παρουσία βουτυλολιθίου, έδωσε τη διόλη **139**, η οξείδωση της οποίας με $\text{PhI}(\text{OAc})_2$ σε MeOH , οδήγησε στην απομόνωση την MOB **140**. Το ενδιάμεσο **140** δεν είναι σταθερό και σε θερμοκρασία δωματίου διμερίζεται δίνοντας το διμερές **141**. Ακολουθείται η retro Diels – Alder/ Diels – Alder αλληλουχία αντιδράσεων, όπου το διμερές **141** θερμολύεται στους 180°C , σε διαλύτη μεσιτυλένιο, δίνοντας την πρόδρομη MOB **142**. Το μονομερές **142** υφίσταται ενδομοριακή αντίδραση Diels – Alder, οδηγώντας στην απομόνωση της ένωσης **142**, με αποκλειστική *endo* εκλεκτικότητα, όπου η ομάδα υδροξυλίου, βρίσκεται σε α θέση στον άνθρακα C1. Το προϊόν **142**, μέσω μιας πορείας 23 σταδίων, μετατρέπεται στην επιθυμητή δικυκλο[2.2.1]οκτάνη **143** (λιανγκσανόνη).



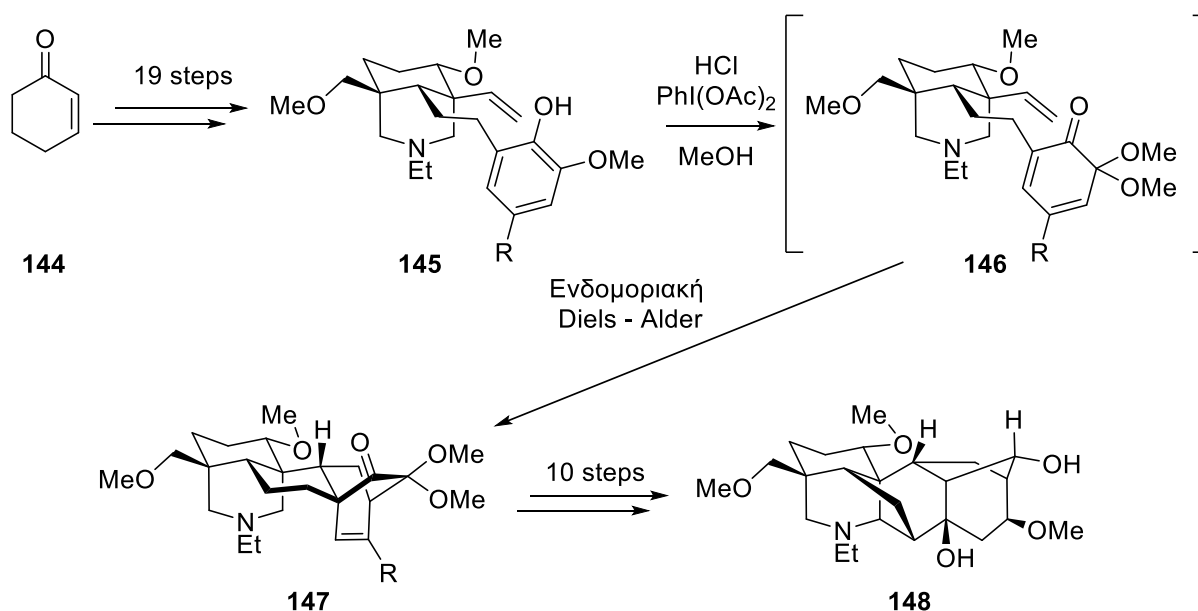
Σχήμα 51

5.3.3 Ολική σύνθεση ταλασταμίνης με τη χρήση της MOB 146

Η ταλατισαμίνη είναι ένα διτερπενικό αλκαλοειδές που απομονώθηκε από φυτά του γένους *Aconitum*, όπως το *Aconitum talassicum*. Παρουσιάζει ποικίλες βιολογικές δραστηριότητες, καθιστώντας την ενδιαφέρουσα για φαρμακολογικές μελέτες¹¹⁶.

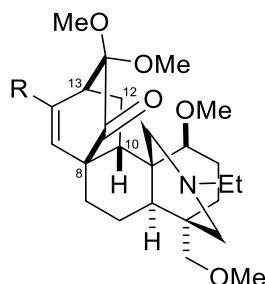
Η ταλατισαμίνη λειτουργεί ως εκλεκτικός αναστολέας των καναλιών καλίου (IK) σε νευρώνες του ιππόκαμπου αρουραίων. Η εξωτερική εφαρμογή της ταλατισαμίνης αναστέλλει τη λειτουργία των καναλιών IK χωρίς σημαντική επίδραση στα κανάλια μεταβίβασης νατρίου (Na^+) και ασβεστίου (Ca^{2+}), ακόμη και σε υψηλές συγκεντρώσεις. Αυτό υποδηλώνει ότι η ταλατισαμίνη δρα ως καθαρός αναστολέας¹¹⁷. Η ταλατισαμίνη παρουσιάζει αντιαρρυθμικές και υποτασικές ιδιότητες. Η αναστολή των καναλιών καλίου συμβάλλει στη σταθεροποίηση του καρδιακού ρυθμού, ενώ η υποτασική δράση της σχετίζεται με την αγγειοδιασταλτική της ικανότητα¹¹⁸. Παρουσιάζει νευροπροστατευτικές ιδιότητες και μπορεί να συμβάλει στην προστασία των νευρώνων από την τοξικότητα που προκαλείται από ολιγομεράση του β -αμυλοειδούς, υποδεικνύοντας την πιθανή της χρήση στη θεραπεία νευροεκφυλιστικών ασθενειών όπως η νόσος του Αλτσχάιμερ¹¹⁹. Η ταλατισαμίνη και το παράγωγό της, 14-O-βενζοϋλοταλατισαμίνη, αναστέλλουν το άνοιγμα των πόρων διαπερατότητας των διαύλων Ca^{2+} (mPTP) στα μιτοχόνδρια του ήπατος και της καρδιάς αρουραίων. Επιπλέον, μειώνουν τη λιπιδική υπεροξειδωση που προκαλείται από το σύμπλοκο Fe^{2+} /ασκορβικό οξύ, καταδεικνύοντας αντιοξειδωτική και κυτταροπροστατευτική δράση. Η ταλατισαμίνη και τα παράγωγά της, όπως η 14-O-βενζοϋλοταλατισαμίνη και η 14-O-ακετυλοταλατισαμίνη, παρουσιάζουν αγγειοδιασταλτική δράση. Σε πειράματα σε δακτυλίους αορτής αρουραίων, οι ενώσεις αυτές αναστέλλουν τη σύσπαση που προκαλείται από υψηλές συγκεντρώσεις KCl και φαινυλεφρίνης, υποδεικνύοντας ότι η αγγειοδιασταλτική τους δράση σχετίζεται με την αναστολή των διαύλων Ca^{2+} και των διαβιβαστών $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ ¹²⁰.

Η εργαστηριακή σύνθεση της ταλασταμίνης¹²¹, ξεκινά από την οξείδωση της ο-μεθοξυφαινόλης **145**, με $\text{PhI}(\text{OAc})_2$ και HCl σε MeOH, όπου σχηματίζεται η αντίστοιχη MOB **146**. Στη συνέχεια, η παραγόμενη MOB, υφίσταται ενδομοριακή αντίδραση Diels – Alder, όπου σχηματίζει την ένωση **147**, μέσω μιας πορείας 10 σταδίων οδηγεί στην επιθυμητή δικοκυκλο[3.2.1]ακτάνη **148** (ταλασταμίνη).



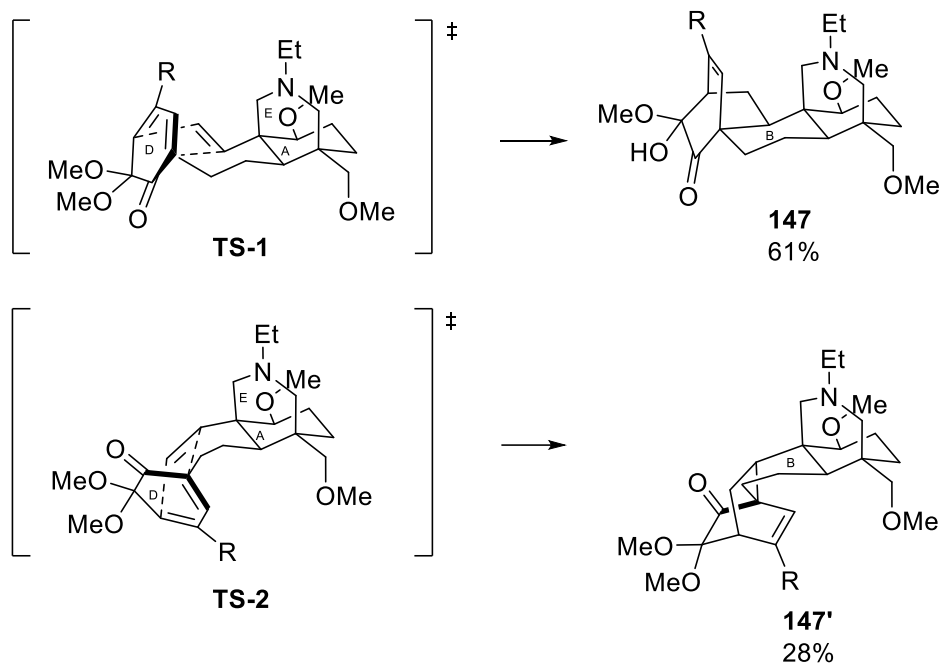
Σχήμα 52

Η ενδομοριακή αντίδραση Diels-Alder κατασκεύασε τους δύο νέους εξαμελείς δακτυλίους του **147** με την ύπαρξη τριών ασύμμετρων κέντρων (C8, C10, C13, *Εικόνα 13*).



Εικόνα 13

Από την παραπάνω ενδομοριακή κυκλοποίηση, μπορούν να προκύψουν δύο ισομερή (το κύριο **147**, με 61% απόδοση και το δευτερεύων **147'**, με απόδοση 28%). Ο επιλεκτικός σχηματισμός του κύριου ισομερούς **147** και του δευτερεύοντος ισομερούς **147'** δικαιολογούνται από της πιθανές δομές των μεταβατικών καταστάσεων **TS-1** και **TS-2**, αντίστοιχα (*Σχήμα 53*). Τόσο στην **TS-1** όσο και στην **TS-2**, η ομάδα της δι-μεθοξυκετάλης του δακτυλίου D απομακρύνεται από τον ανθρακικό σκελετό του δακτυλίου AE με αποτέλεσμα τη μείωση των στεreoχημικών παρεμποδίσεων, φέρνοντας το διένιο σε μετωπική θέση κατά την κυκλοποίηση. Επιπλέον, το διένιο και ο άνθρακας C10-διενοφίλο είναι στραμμένα το ένα της το άλλο έτσι ώστε να σχηματίσουν τον κεντρικό εξαμελή δακτύλιο B. Επιπλέον, η διαμόρφωση ανάκλιντρου στην **TS-1** είναι περισσότερο σταθερή και ευνοείται έναντι της διαμόρφωση λουτήρα στην **TS-2**.

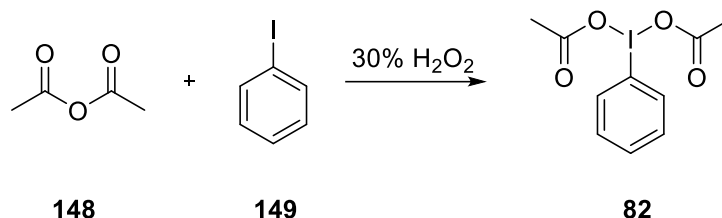


Σχήμα 53

6. ΣΥΖΗΤΗΣΗ – ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

6.1 Σύνθεση διακετοξυιωδοβενζολίου **82**¹²²

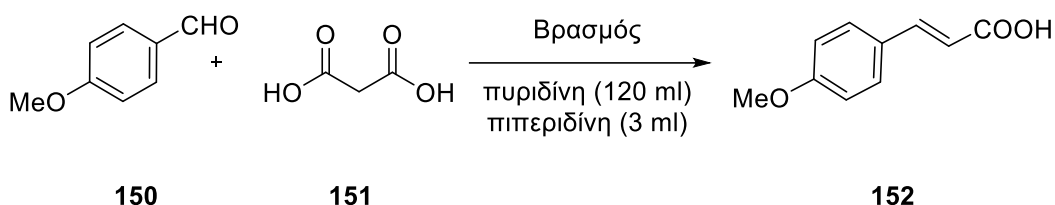
Διάλυμα οξικού ανυδρίτη και 30% υπεροξειδίου του υδρογόνου θερμαίνεται στους 43-44 °C για 4 ώρες. Προστίθεται ιωδοβενζόλιο και το προκύπτον διάλυμα αφήνεται σε ηρεμία όλη τη νύχτα. Οι λευκοί κρύσταλλοι διηθούνται. Το διήθημα αραιώνεται με νερό, και το λευκό ίζημα διηθείται. Οι κρύσταλλοι και το ίζημα ξηραίνονται παρουσία KOH και CaCl₂ σε ξηραντήρα κενού και ταυτοποιούνται ως διακετοξυιωδοβενζόλιο **82** (Σχήμα 54).



Σχήμα 54. Σύνθεση του διακετοξυιωδοβενζολίου **82**

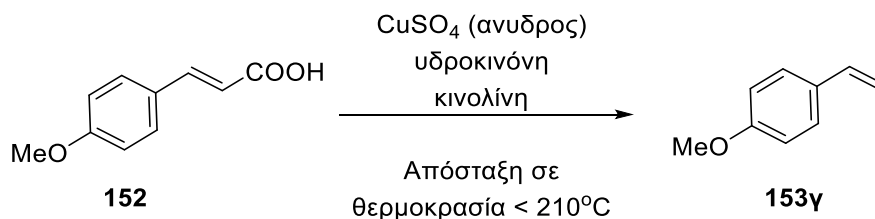
6.2 Σύνθεση του π-μεθοξυστυρολίου **153γ**

Το π-μεθοξυστυρόλιο **153γ**, είναι ένα εμπορικά διαθέσιμο αντιδραστήριο το οποίο όμως λόγω του μεγάλου κόστους συντέθηκε στο εργαστήριο με την αντίδραση Perkin-Doebner¹²³. Ένα μίγμα της ανισαδεύδης **150** και μαλονικού οξέος **151** σε πυριδίνη και πιπεριδίνη βράζεται. Μετά από οξύνιση, με πυκνό υδροχλώριο, παραλαμβάνεται με διήθηση το *trans* π-μεθοξυκινναμωμικό οξύ **152** (Σχήμα 55).



Σχήμα 55. Σύνθεση του *trans* π-μεθοξυκινναμωμικού οξέος **152**

Ένα μίγμα του *trans* π-μεθοξυκινναμωμικού οξέος **152**, άνυδρου θειϊκού χαλκού, υδροκινόνης και κινολίνης αποστάζεται σε θερμοκρασία ≤ 210 °C (Σχήμα 56).

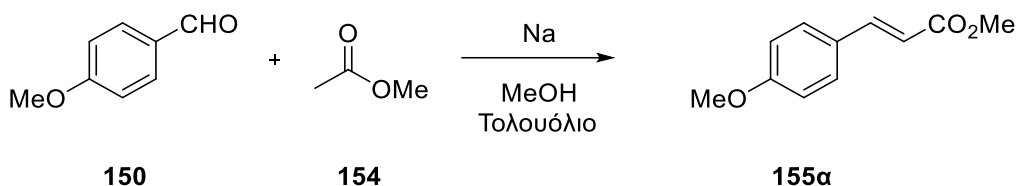


Σχήμα 56. Σύνθεση του π-μεθοξυστυρολίου **153γ**

Η δομή του *π*-μεθοξυστυρολίου **153γ** ταυτοποιείται με ¹H NMR φάσμα. Στο ¹H NMR φάσμα, εμφανίζεται η χαρακτηριστική κορυφή της μεθοξυ ομάδας σε δ 3.73 ppm. Τα τρία βινυλικά υδρογόνα, εμφανίζονται με τη μορφή δύο διπλών σημάτων σε δ 5.09 ppm (1 πρωτόνιο), 5.58 ppm (1 πρωτόνιο) και μιας πολλαπλής κορυφής σε δ 6.67-6.60 ppm (1 πρωτόνιο). Τα τέσσερα αρωματικά πρωτόνια εμφανίζονται με τη μορφή ενός συστήματος AABB' σε δ 7.32 ppm και 6.82 ppm (4 πρωτόνια) (βλ. Παράρτημα).

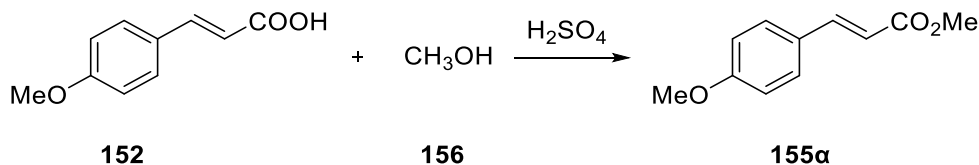
6.3 Σύνθεση του *trans* *π*-μεθοξυκινναμωμικού μεθυλεστέρα **155α**

Ο *trans* *π*-μεθοξυκινναμωμικός μεθυλεστέρας **155α**, παρασκευάζεται¹²⁴ με την προσθήκη διαλύματος της *π*-μεθοξυ βενζαλδεΰδης **150** σε τολουόλιο, σε ένα διάλυμα οξικού μεθυλεστέρα **154** και μικρών κομματιών μεταλλικού νατρίου, παρουσία καταλυτικής ποσότητας μεθανόλης (Σχήμα 57). Το προκύπτον διάλυμα, αναδεύεται σε θερμοκρασία δωματίου, προστίθεται επιπλέον μεθανόλη και θειικό οξύ και το μίγμα της αντίδρασης, βράζεται. Ακολούθως, προστίθεται νερό, οι οργανικές στοιβάδες διαχωρίζονται και ξηραίνονται με θειικό μαγνήσιο. Λαμβάνεται κίτρινο στερεό το οποίο ταυτοποιείται ως ο *trans* *π*-μεθοξυκινναμωμικός μεθυλεστέρας **155α**, με απόδοση 60%.



Σχήμα 57. Σύνθεση του *π*-μεθοξυκινναμωμικού μεθυλεστέρα **155α**

Εναλλακτική συνθετική πορεία για τη σύνθεση του *π*-μεθοξυκινναμωμικού μεθυλεστέρα **155α**, είναι η αντίδραση εστεροποίησης Fischer – Speier¹²⁵, ανάμεσα στο *trans* *π*-μεθοξυκινναμωμικό οξύ **152** και της μεθανόλης **156**, παρουσία καταλυτικής ποσότητας θειικού οξέος, με βρασμό, με απόδοση 22% (Σχήμα 58).

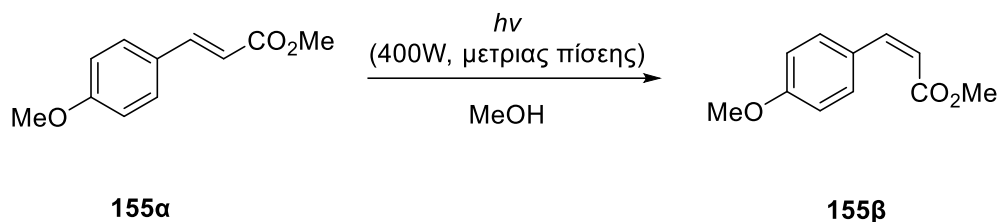


Σχήμα 58. Εστεροποίηση Fischer – Speier / Σύνθεση *π*-μεθοξυκινναμωμικού μεθυλεστέρα **155α**

Ο *trans* *π*-μεθοξυκινναμωμικός μεθυλεστέρας **155α**, ταυτοποιείται με ¹H NMR φάσμα. Στο ¹H NMR φάσμα, εμφανίζονται οι χαρακτηριστικές κορυφές των μεθοξυ ομάδων σε δ 3.73 ppm και 3.86 ppm. Τα δυο βινυλικά υδρογόνα, εμφανίζονται με τη μορφή δύο διπλών σημάτων σε δ 6.33 ppm (1 πρωτόνιο, *J* = 16 Hz), 7.67 ppm (1 πρωτόνιο, *J* = 16 Hz), επιβεβαιώνοντας την *trans* διαμόρφωση¹²⁶. Τα τέσσερα αρωματικά πρωτόνια εμφανίζονται με τη μορφή ενός συστήματος AA'BB' σε δ 7.50 ppm και 6.92 ppm (4 πρωτόνια) (βλ. Παράρτημα).

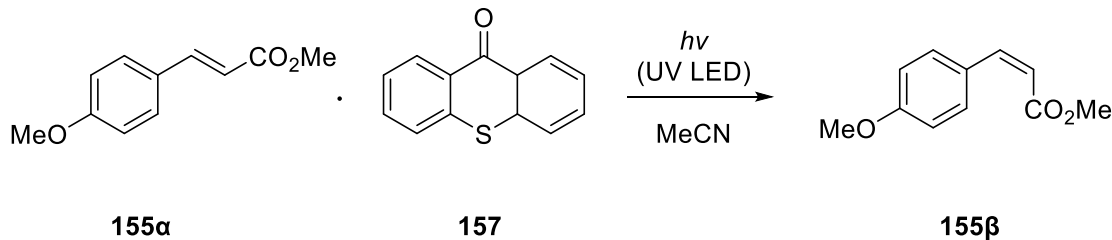
6.4 Σύνθεση του *cis* π-μεθοξυκινναμωμικού μεθυλεστέρα **155β**

Η ακτινοβόληση του *trans* π-μεθοξυκινναμωμικού μεθυλεστέρα **155α**, με λάμπα Hg, (μέτριας πίεσης, 400W), σε διαλύτη μεθανόλη, για 24 ώρες, οδήγησε στην απομόνωση του *cis* π-μεθοξυκινναμωμικού μεθυλεστέρα **155β** (Σχήμα 59), με απόδοση 20-22%.



Σχήμα 59. Σύνθεση του *cis* π-μεθοξυ μεθυλεστέρα **155β**, με ακτινοβόληση με λάμπα Hg

Η ακτινοβόληση του *trans* π-μεθοξυκινναμωμικού μεθυλεστέρα **155α**, με συστοιχία 40X LED, (UV, 410 nm)¹²⁷, σε διαλύτη ακετονιτρίλιο, παρουσία καταλυτικής ποσότητας θειοξανθόνης **157**, για 3 ώρες, οδήγησε στην απομόνωση του *cis* π-μεθοξυκινναμωμικού μεθυλεστέρα **155β** (Σχήμα 60), με απόδοση 50%.

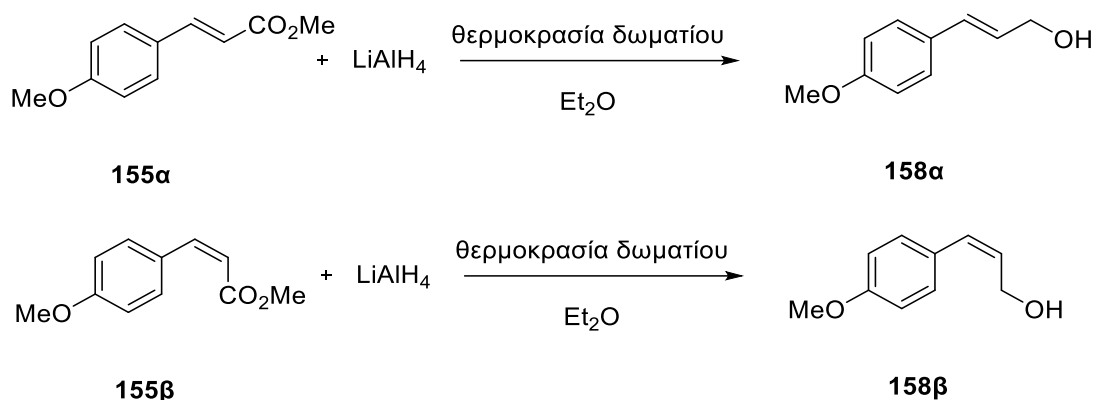


Σχήμα 60. Σύνθεση του *cis* π-μεθοξυμεθυλεστέρα **155β** καταλυόμενη από την θειοξανθόνη **157**, με ακτινοβόληση με UV LED

Ο *cis* π-μεθοξυκινναμωμικός μεθυλεστέρας **155β** ταυτοποιείται με ¹H NMR φάσμα. Στο ¹H NMR φάσμα, εμφανίζονται οι χαρακτηριστικές κορυφές των μεθοξυ ομάδων σε δ 3.75 ppm και 3.85 ppm. Τα δυο βινυλικά υδρογόνα, εμφανίζονται με τη μορφή δύο διπλών σημάτων σε δ 5.85 ppm (1 πρωτόνιο, *J* = 12 Hz) και 6.88 ppm (1 πρωτόνιο, *J* = 12 Hz), επιβεβαιώνοντας την *cis* διαμόρφωση¹²⁶. Τα τέσσερα αρωματικά πρωτόνια εμφανίζονται με τη μορφή ενός συστήματος AA'B' σε δ 6.90 ppm και 7.72 ppm (4 πρωτόνια) (βλ. Παράρτημα).

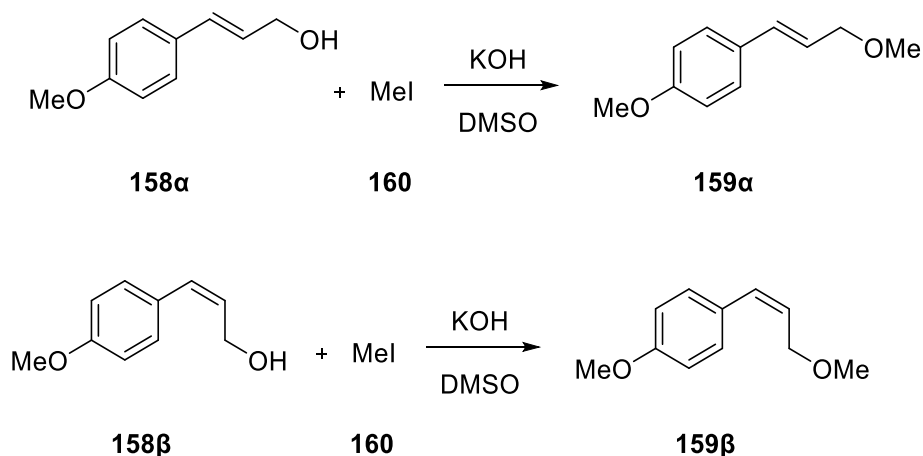
6.5 Σύνθεση των (*E*) και (*Z*)-1-μεθοξυ-4-(3-μεθοξυπροπ-1-εν-1-υλ)βενζολίων **159α**, **159β**

Ένα διάλυμα των *trans* ή *cis* π-μεθοξυκινναμωμικών μεθυλεστέρων (**155α**, **155β**), ανάγεται από LiAlH₄, σε διαιθυλαιθέρα, σε θερμοκρασία δωματίου¹²⁸. Στο μίγμα της αντίδρασης, προστίθεται οξικός αιθυλεστέρας, 15% υδατικό διάλυμα NaOH και νερό. Τα λευκά ανόργανα άλατα διηθούνται και το μητρικό υγρό εκπλένεται με νερό. Λαμβάνεται διαφανές υπόλειμμα το οποίο ταυτοποιείται ως *trans* και *cis* π-μεθοξυκινναμωμική αλκοόλη αντίστοιχα, με απόδοση 90% (Σχήμα 61).



Σχήμα 61. Σύνθεση *cis/trans* π-μεθοξυ κινναμωμικών αλκοολών **158α**, **158β**

Ένα διάλυμα *trans* ή *cis* αλκενόλης (**158α**, **158β**) προστίθεται σε ένα διάλυμα KOH σε DMSO. Ακολούθως, προστίθεται ιωδομεθάνιο **160** και το μίγμα της αντίδρασης, αναδεύεται σε θερμοκρασία δωματίου¹²⁹. Λαμβάνεται υπόλειμμα το οποίο ταυτοποιείται ως (*E*) και (*Z*)-1-μεθοξυ-4-(3-μεθοξυπροπ-1-εν-1-υλ)βενζόλιο αντίστοιχα (**159α**, **159β**), με απόδοση 98% (Σχήμα 64).

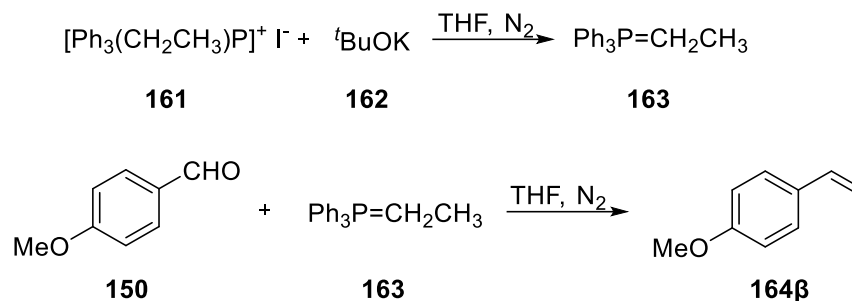


Σχήμα 62. Σύνθεση (*E*) και (*Z*)-1-μεθοξυ-4-(3-μεθοξυπροπ-1-εν-1-υλ)βενζολίων **159α**, **159β**

6.6 Σύνθεση της *cis* ανεθόλης **164β**¹³⁰

Η *cis* ανεθόλη, συντέθηκε στο εργαστήριο, μέσω της αντίδρασης Wittig (Σχήμα 63). Ένα διάλυμα αιθυλινο(τριφαινυλο)φωσφωνιακού ιωδίου **161** και τεταρτοταγούς βουτοξειδίου του καλίου **162**, σε τετραϋδροφουράνιο, αναδεύεται σε θερμοκρασία δωματίου, σε αδρανή ατμόσφαιρα αζώτου, για ~4 ώρες, προς το σχηματισμό του υλιδίου **163**. Διάλυμα ανισαλδεύδης **150** σε τετραϋδροφουράνιο, προστίθεται στάγδην στο παραπάνω μίγμα. Το μίγμα της αντίδρασης, εκχυλίζεται και οι οργανικές στοιβάδες ξηραίνονται παρουσία MgSO_4 . Με την απομάκρυνση του διαλύτη, λαμβάνεται υπόλειμμα, το οποίο ταυτοποιείται ως μίγμα *cis/trans* ανεθόλης σε αναλογία ~2:1, με απόδοση 85%. Λόγω της δυσκολίας στο διαχωρισμό των ισομερών με χρωματογραφία στήλης, πραγματοποιούνται διαδοχικές ανακρυσταλλώσεις με εξάνιο. Λαμβάνεται διαφανές λάδι,

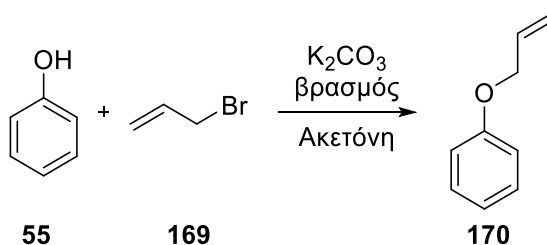
με απόδοση 50% το οποίο ταυτοποιείται ως η *cis* ανεθόλη **164β**, με μικρή περιεκτικότητα του *trans* ισομερούς.



Σχήμα 63. Σύνθεση της *cis* ανεθόλης **167**

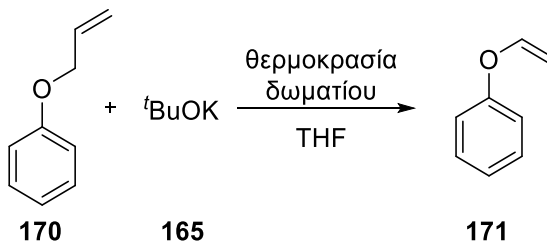
6.7 Σύνθεση του (Z)-(προπ-1-εν-1-υλοξυ)βενζολίου **171**

Το αλκένιο (αιθέρας) **171**, συντέθηκε εργαστηριακά από την αντίδραση του αλλυλοφαίνυλο αιθέρα **170**, με τεταρτοταγές βουτοξείδιο του καλίου **165**, σε διαλύτη τετραϋδροφουράνιο. Ο αιθέρας **170**, παρασκευάζεται από την αντίδραση της φαινόλης **55** με αλλυλοβρωμίδιο **169** και ανθρακικό κάλιο, σε ακετόνη. Το μίγμα της αντίδρασης εκχυλίζεται και οι οργανικές στοιβάδες ξηραίνονται με MgSO₄. Μετά την απομάκρυνση του διαλύτη, λαμβάνεται ο αιθέρας **170**, με απόδοση 70% (Σχήμα 64)¹³¹.



Σχήμα 64. Σύνθεση του αλλυλοφαίνυλο αιθέρα **170**

Ο αιθέρας **170**, αντιδρά με τεταρτοταγές βουτοξείδιο του καλίου¹³² **165**, σε διαλύτη τετραϋδροφουράνιο σε θερμοκρασία δωματίου. Μετά την απομάκρυνση των ανόργανων αλάτων με διήθηση και απομάκρυνση του διαλύτη, απομονώνεται υπόλειμμα το οποίο ταυτοποιείται ως το (Z)-(προπ-1-εν-1-υλοξυ)βενζόλιο **171**, με απόδοση 84% (Σχήμα 65).



Σχήμα 65. Σύνθεση του αλκενίου (αιθέρα) **171**

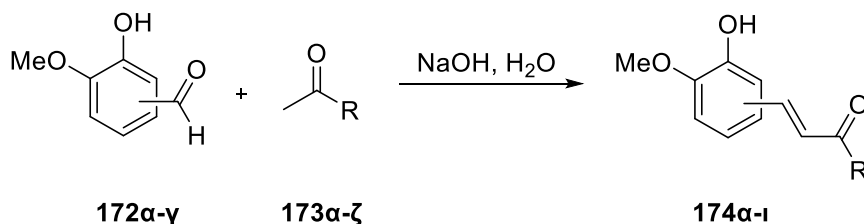
Το αλκένιο **171**, ταυτοποιείται με ^1H NMR φάσμα. Στο φάσμα ^1H NMR, εμφανίζεται η κορυφή της μέθυλο ομάδας με τη μορφή ενός διπλού σήματος σε δ 1.77 ppm (3 πρωτόνια). Τα δυο βινυλικά υδρογόνα, εμφανίζονται με την μορφή ενός πολλαπλού σήματος σε δ 4.91 ppm (1 πρωτόνιο) και ενός διπλού σήματος σε δ 6.42 ppm (1 πρωτόνιο, $J=8$ Hz). Τα πέντε αρωματικά υδρογόνα, εμφανίζονται με τη μορφή δυο πολλαπλών σημάτων σε δ 7.06 ppm (3 πρωτόνια) και 7.33 (2 πρωτόνια).

6.8 Σύνθεση των υποκατεστημένων μεθοξυ φαινολών και των διμερών τους

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

Το διμερές της (*E*)-4-(2-υδροξυ-3-μεθοξυφαινυλο)βουτ-3-εν-2-όλης **175a** έχει χρησιμοποιηθεί εκτεταμένα στην παρούσα διατριβή.

Οι υποκαταστημένες ο-μεθοξυφαινόλες (**174a-i**) συνθέτονται¹³³ από τις εμπορικά διαθέσιμες 3-υδροξυ-4-μεθοξυβενζαλδεΰδη **172a**, 2-μεθοξυ-4-υδροξυβενζαλδεΰδη **172b** και 2-υδροξυ-3-μεθοξυβενζαλδεΰδη (ο-βανιλίνη) **172γ** με διάφορες κετόνες (**173a-ζ**), μέσω μιας αντίδρασης αλδολικής συμπύκνωσης (Σχήμα 66).



Σχήμα 66. Σύνθεση των υποκατεστημένων φαινολών **174a-i**

Οι υποκαταστάτες R καθώς, οι υποκατεστημένες φαινόλες **174a-i** καθώς και οι αποδόσεις των αντιδράσεων, παρουσιάζονται στον Πίνακα 4.

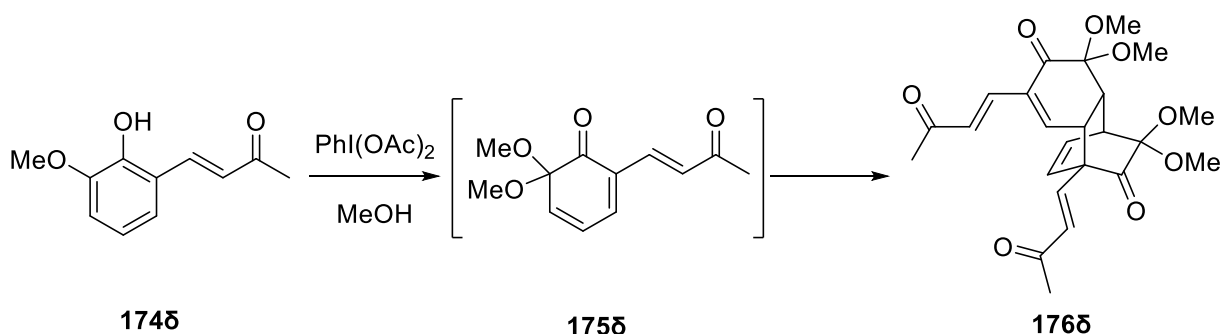
Πίνακας 4: Σύνθεση^a των υποκατεστημένων ο-μεθοξυ φαινολών **174a-i**.

α/α	Θέση Υποκαταστάτη	Υποκαταστάτης R	Χρόνος (h) ^β	Προϊόν	Απόδοση (%) ^γ
1	μετα	Me	22	174a	62
2	μετα	Ph	24	174β	56
3	παρα	Me	24	174γ	62
4	ορθο	Me	48	174δ	83
5	ορθο	Ph	24	174ε	40
6	ορθο	<i>p</i> -Me-C ₆ H ₄	10 days	174ζ	34
7	ορθο	<i>p</i> -MeO-C ₆ H ₄	24	174η	47
8	ορθο	<i>p</i> -Cl-C ₆ H ₄	30 days	174θ	63
9	ορθο	α-φούριλο	28	174ι	19

^aΌλες οι αντιδράσεις πραγματοποιήθηκαν με προσθήκη στάγδην υδατικού διαλύματος υδροξειδίου του νατρίου σε διάλυμα της βενζαλδεΐδης **175** με τις αντίστοιχες κετόνες σε διαλύτη αιθανόλη. ^β Ο χρόνος που απαιτείται για την εξαφάνιση της αρχικής ένωσης από το TLC. ^γ Οι αναφερόμενες αποδόσεις είναι μετά από ανακρυστάλλωση.

Οι δομές των ενώσεων **174a-i** είναι γνωστές από το εργαστήριο και έχουν ταυτοποιηθεί με ¹H και ¹³C NMR φάσματα. Στο ¹H NMR φάσμα της ένωσης **174δ** απουσιάζει η χαρακτηριστική κορυφή που ανήκει στην αλδεϋδομάδα (δ 10.2) της **172γ** ενώ η ύπαρξη δύο διπλών κορυφών σε δ 7.85 και σε δ 6.82 ppm με σταθερές σύζευξης *J* = 17 Hz, καταδεικνύουν την *trans* δομή της ολεφινικής πλευρικής αλυσίδας. Οι χαρακτηριστικές διπλές κορυφές εμφανίζονται σε όλα τα προϊόντα αλδολικής συμπύκνωσης **174a-i**, με παρόμοια σταθερά σύζευξης, ένα γεγονός που αποτελεί απόδειξη της *trans* δομής της πλευρικής αλυσίδας. Είναι γνωστό από τη βιβλιογραφία¹²⁶ ότι η σταθερά σύζευξης είναι *J* = 11 – 18 Hz για τα *trans* βινυλικά πρωτόνια και *J* = 6 – 15 Hz για τα *cis* βινυλικά πρωτόνια.

Η οξείδωση⁹⁹ της (E)-4-(υδροξυ-3-μεθοξυφαινυλο)βουτ-3-εν-όνης **174δ** πραγματοποιήθηκε με

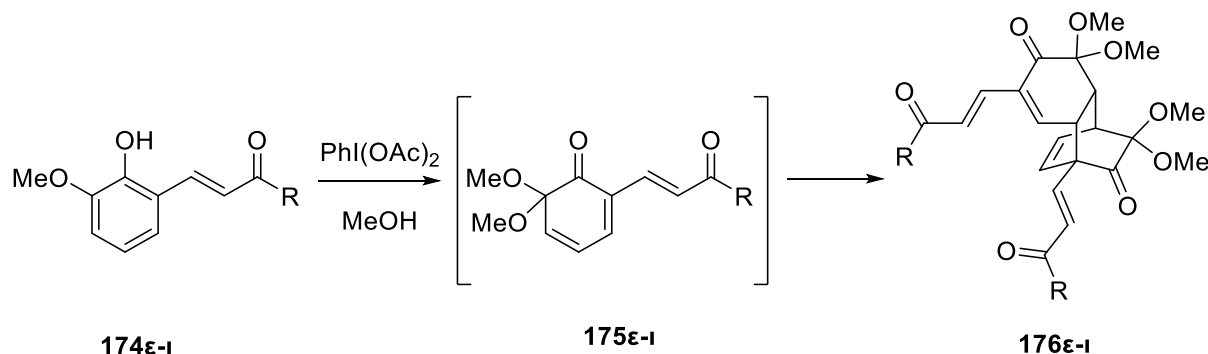


Σχήμα 67

διακετοξυιωδοβενζόλιο σε διαλύτη μεθανόλη, σε θερμοκρασία δωματίου. Η *in situ* παραγόμενη MOB **175δ** είναι πολύ δραστική και διμερίζεται ταχύτατα, οδηγώντας στο διμερές **176δ** (Σχήμα 67).

Για να παρακαμφθεί αυτό το πρόβλημα, εφαρμόστηκε η ακολουθία retro Diels–Alder/Diels–Alder για τη σύνθεση των επιθυμητών κυκλοπροϊόντων. Το διμερές της (E)-4-(2-υδροξυ-3-μεθοξυφαινυλο)βουτ-3-εν-2-όνης **176δ**, είναι μια εργαστηριακά γνωστή ένωση.

Κατ’ αναλογία με το διμερές **176δ**, παρασκευάζονται και τα διμερή **176ε** – **176ι**, όπως φαίνεται στο γενικευμένο Σχήμα 68.



Σχήμα 68. Σύνθεση των διμερών **176ε-ι**

Οι υποκαταστάτες R καθώς και οι αποδόσεις των προϊόντων οξείδωσης (διμερή **176ε-ι**) παρουσιάζονται στον Πίνακα 5.

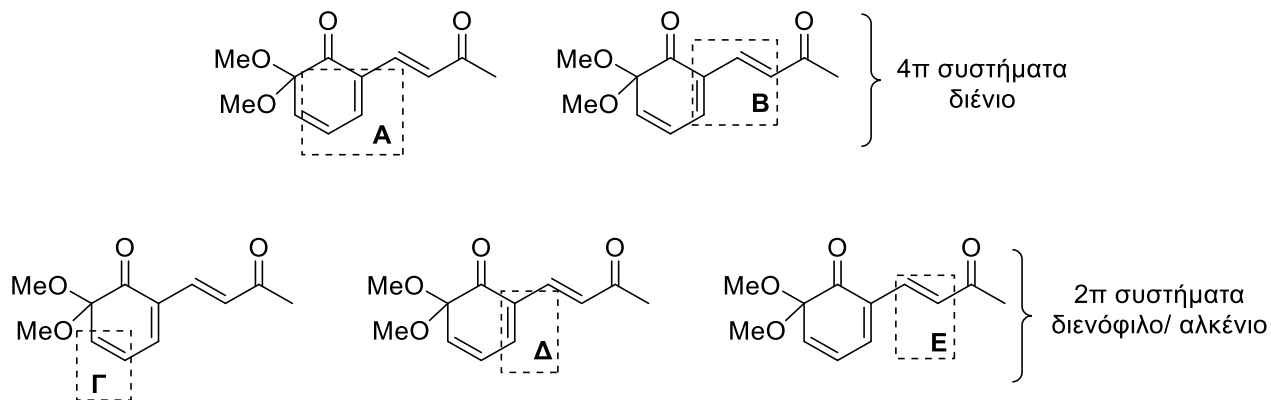
Πίνακας 5: Σύνθεση^a των διμερών **176ε-ι**.

A/A	Υποκαταστάτης R	Χρόνος (h) ^β	Προϊόν	Απόδοση (%) ^γ
1	Me	2	176δ	98
2	Ph	12	176ε	91
3	<i>p</i> -Me-C ₆ H ₄	3 days	176ζ	33
4	<i>p</i> -MeO-C ₆ H ₄	12	176η	87
5	<i>p</i> -Cl-C ₆ H ₄	1	176θ	40
6	α-φούριλο	17	176ι	40

^a Όλες οι αντιδράσεις πραγματοποιήθηκαν με την προσθήκη διαλύματος δι(ακετοξυ)ιωδοβενζολίου (10 mmol) σε μεθανόλη (30 ml), σε διάλυμα της αντίστοιχης 6-υποκατεστημένης ο-μεθοξυφαινόλης (2 mmol) σε μεθανόλη (30 ml). ^β Ο χρόνος που απαιτείται για την εξαφάνιση της αρχικής υποκατεστημένης φαινόλης (TLC). ^γ Οι αναφερόμενες αποδόσεις είναι μετά από χρωματογραφία στήλης flash silica gel.

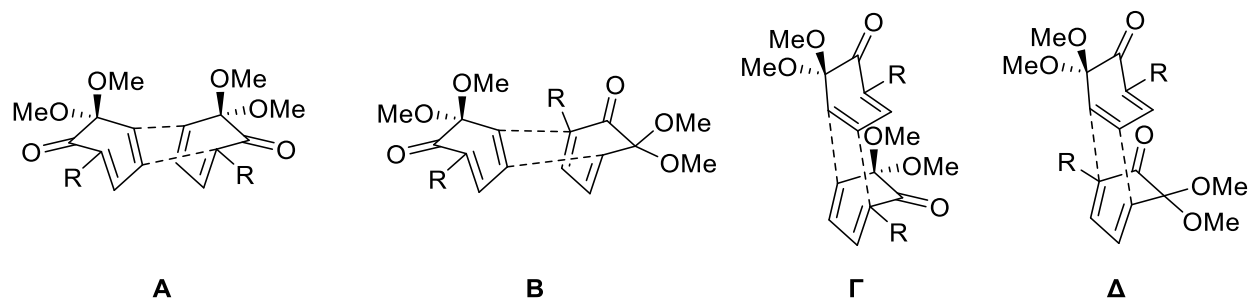
Τα διμερή **176ε-ι** είναι γνωστές στο εργαστήριο και οι δομές τους ταυτοποιήθηκαν με ¹H και ¹³C NMR φάσματα. Ως παράδειγμα αναφέρεται το διμερές **176δ**. Η ύπαρξη τεσσάρων διπλών σημάτων στο φάσμα ¹H NMR με δ 5.96 (*J* = 16.3 Hz), 6.55 (*J* = 16 Hz), 7.07 (*J* = 16 Hz) και 7.21 (*J* = 16.3 Hz) που αντιστοιχούν σε *trans* ολεφινικά πρωτόνια επιβεβαιώνει ότι η πλευρική αλυσίδα δεν συμμετέχει στην αντίδραση διμερισμού. Τα ¹³C NMR σήματα, σε δ 193,3 ppm που αντιστοιχεί σε α,β-ακόρεστη καρβονυλομάδα και δ 199,5 ppm που αντιστοιχεί σε κετονικό καρβονύλιο 6-μελούς δακτυλίου επιβεβαιώνουν ότι η MOB **175δ**, στην αντίδραση διμερισμού, αντιδρά αποκλειστικά ως διενόφιλο

με το 2π σύστημα της υπομονάδας **Γ** του διπλού δεσμού των ανθράκων 3 και 4 (προφανώς ο *cis*-διπλός διυποκατεστημένος δεσμός είναι πιο δραστικός) και ως διένιο με το 4π σύστημα της υπομονάδας **A** [προφανώς το *endo*-κυκλοπροϊόν δημιουργείται ταχύτερα έναντι του *exo* .(Εικόνα 14)].



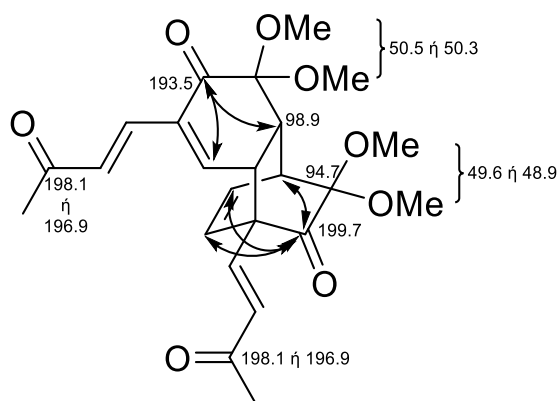
Εικόνα 14

Αυτά τα αποτελέσματα είναι ανάλογα σε όλες τις ταυτοποιημένες δομές των σχετικών διμερών. Αυτή η αντίδραση διμερισμού είναι ανεξάρτητη από τη φύση των υποκαταστατών στον πυρήνα της διμεθοξυκυκλοεξα-3,5-διενόνης, αφού αυτοί οι υποκαταστάτες δεν εμποδίζουν τον διμερισμό. Προφανώς, η διμεθοξυακετάλη παίζει κάποιο ρόλο στην αύξηση της δραστικότητας καθώς και στην τάση για διμερισμό. Υπάρχουν τέσσερις πιθανές μεταβατικές καταστάσεις για την αντίδραση διμερισμού (Εικόνα 14). Μειωμένες στερικές επιδράσεις και αυξημένες δευτερογενείς τροχιακές αλληλεπιδράσεις μεταξύ του διενίου και του μη κοινόχρηστου ζεύγους ηλεκτρονίων του ατόμου οξυγόνου της μεθοξυ ομάδας της διενόνης που ενεργεί ως διενόφιλο ευνοεί τον *endo*-τρόπο της διαδικασίας διμερισμού (δομές **A**, **B** στην Εικόνα 15). Η προτεινόμενη μεταβατική κατάσταση **A** που οδηγεί στο διμερές **176δ** εμφανίζει έναν άξονα συμμετρίας C₂, ενώ η κατάσταση μετάβασης **B** δεν είναι συμμετρική γύρω από τον άξονα του C₂. Η απώλεια της συμμετρίας C₂ έχει ως αποτέλεσμα σημαντική μεταβολές στην εναλλαγή μήκους δεσμού μεταξύ των δραστικών κέντρων των μονομερών. Η σταθεροποίηση του συμμετρικού ενδιάμεσου στον άξονα του C₂ (ενδιάμεσο **A**) πιθανόν να προέρχεται από μια καλύτερη επικάλυψη του π ηλεκτρονιακού νέφους των δύο μονομερών, με αποτέλεσμα τη μεγιστοποίηση των δευτερογενών τροχιακών επικαλύψεων¹³⁴.



Εικόνα 15

Τα 2D-NMR φάσματα των διμερών **176δ-ι** επιβεβαιώνουν τις δομές τους. Για παράδειγμα στην Εικόνα 16 φαίνονται οι χαρακτηριστικές συσχετίσεις του διμερούς **176δ** στο φάσμα HMBC¹³⁵.



Εικόνα 16 Σημαντικές HMBC συσχετίσεις για το διμερές **176δ** (βλ. Παράρτημα).

6.9 Διαμοριακές αντιδράσεις Diels Alder των MOBs με αλκένια.

Η Diels Alder κυκλοπροσθήκη¹³⁶, είναι μια *endo*-εκλεκτικότητας αντίδραση, που αποτελεί ένα ισχυρό εργαλείο για την κατασκευή πολύπλοκων οργανικών μορίων, λόγω της ευελιξίας της δυνατότητας σχηματισμού δύο δεσμών C-C σε ένα κυκλοξενικό σύστημα με υψηλή τόπο- και στρεοεκλεκτικότητα¹³⁷. Μια μεγάλη ποικιλία διενίων και διενόφιλων, που φέρουν διαφορετικές λειτουργικές ομάδες, μπορούν να χρησιμοποιηθούν, και πολλές διαφορετικές κυκλικές δομές να δημιουργηθούν. Διαπιστώνεται συχνά, ότι παρόλο που η αντίδραση θα μπορούσε θεωρητικά να δώσει μια σειρά δομικών ή στερεοϊσομερών προϊόντων, ένα είναι το ισομερές που σχηματίζεται αποκλειστικά ή τουλάχιστον ως κύριο προϊόν.

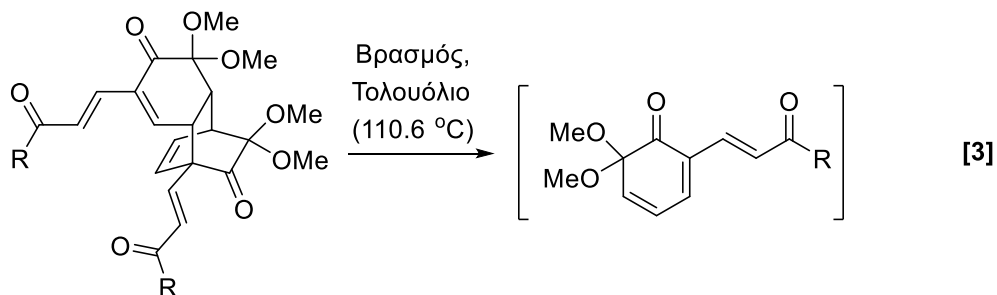
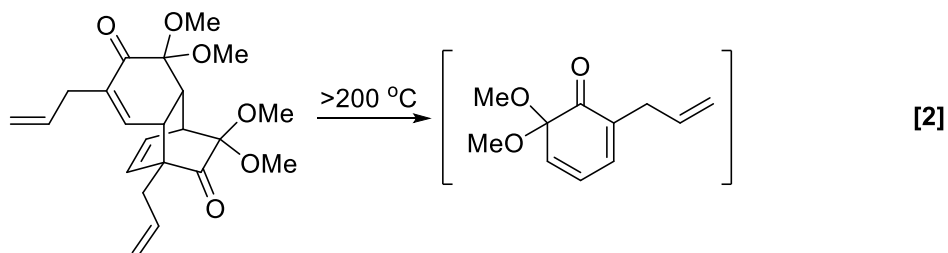
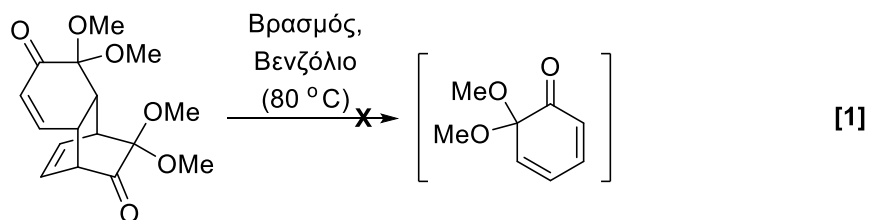
Οι 2,2-διμεθοξυκυκλοεξα-3,5-διενόνες¹³⁸ [προστατευμένες ο-βενζοκινόνες (MOBs)], **175δ-ι**, είναι μια συνθετικά χρήσιμη κατηγορία ο-βενζοκινονών, που μπορούν να δημιουργηθούν με *in situ* οξειδωση¹⁰⁷ των διαθέσιμων ο-μεθοξυφαινολών **174δ-ι**, χρησιμοποιώντας οξειδωτικά αντιδραστήρια του υπερσθενούς ιωδίου παρουσία μεθανόλης. Οι υποκατεστημένες 2,2-διμεθοξυκυκλοεξα-3,5-διενόνες **175δ-ι** είναι δύσκολο να χρησιμοποιηθούν, λόγω της μεγάλης τους

τάσης για διμερισμό. Σε πειράματα που πραγματοποιήθηκαν, με την οξείδωση των φαινολών σε θερμοκρασία δωματίου, παρουσία διενόφιλων, σε διαλύτη μεθανόλη, παρατηρήθηκε ο σχηματισμός των διμερών προϊόντων και όχι των προϊόντων κυκλοπροσθήκης, ακόμη και με την παρουσία μεγάλης περίσσειας διενόφιλων. Η θερμόλυση¹³⁹ των διμερών **176δ-ι**, αποτελεί μια εναλλακτική πορεία για την παραγωγή των **175δ-ι**.

Οι υποκατεστημένες 2,2-διμεθοξυκυκλοεξα-3,5-διενόνες συμπεριφέρονται είτε ως ένα διένιο είτε ως ένα διενόφιλο, στις αντιδράσεις Diels - Alder, που υποβάλλονται με τόπο- και στεροεκλεκτικότητα της κυκλοπροσθήκης. Αρκετά συχνά, αυτές οι κυκλοπροσθήκες Diels - Alder έχουν χρησιμοποιηθεί ως βασικό βήμα σε διάφορες προσεγγίσεις για μια ποικιλία διαφορετικών δομικών φυσικών προϊόντων¹³⁸.

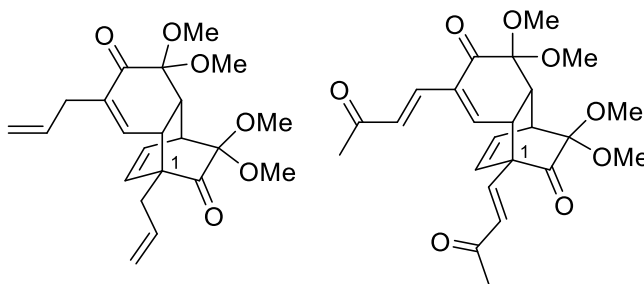
Από αδημοσίευτα πειραματικά αποτελέσματα του εργαστηρίου, η οξείδωση της ο-μεθοξυ φαινόλης σε θερμοκρασία δωματίου, με διακετοξυιωδοβενζόλιο σε διαλύτη μεθανόλη, παρουσία μεγάλης περίσσειας διενόφιλων, οδήγησε στην απομόνωση του διμερούς προϊόντος. Η retro-Diels-Alder/Diels - Alder ακολουθία, εφαρμόστηκε προκειμένου να πραγματοποιηθεί η σύνθεση του προϊόντος κυκλοπροσθήκης. Ένα διάλυμα του διμερούς της ο-μεθοξυ φαινόλης και περίσσειας αλκενίου, θερμαίνεται με βρασμό σε βενζόλιο Αυτό που παρατηρήθηκε πειραματικά, είναι πως το διμερές της ο-μεθοξυ φαινόλης, δεν θερμολύεται και δεν λαμβάνει χώρα αντίδραση κυκλοπροσθήκης (Περίπτωση 1, Σχήμα 69).

Είναι γνωστό ότι η retro-Diels-Alder/Diels-Alder αντίδραση του διμερούς της ο-ευγενόλης, προς την αντίστοιχη διενόνη, που έχει πραγματοποιηθεί στο εργαστήριο^{140,141}, λαμβάνει χώρα σε θερμοκρασία >200 °C, σε κλειστό δοκιμαστικό σωλήνα με βαριά τοιχώματα (Περίπτωση 2, Σχήμα 69). Στην περίπτωση των διμερών **176δ-ι** βρέθηκε πειραματικά ότι η retro-Diels-Alder/Diels-Alder αντίδραση προς τις αντίστοιχες διενόνες **175δ-ι** μπορεί να γίνει σε τολουόλιο που βράζει (Περίπτωση 3, Σχήμα 69).



Σχήμα 69

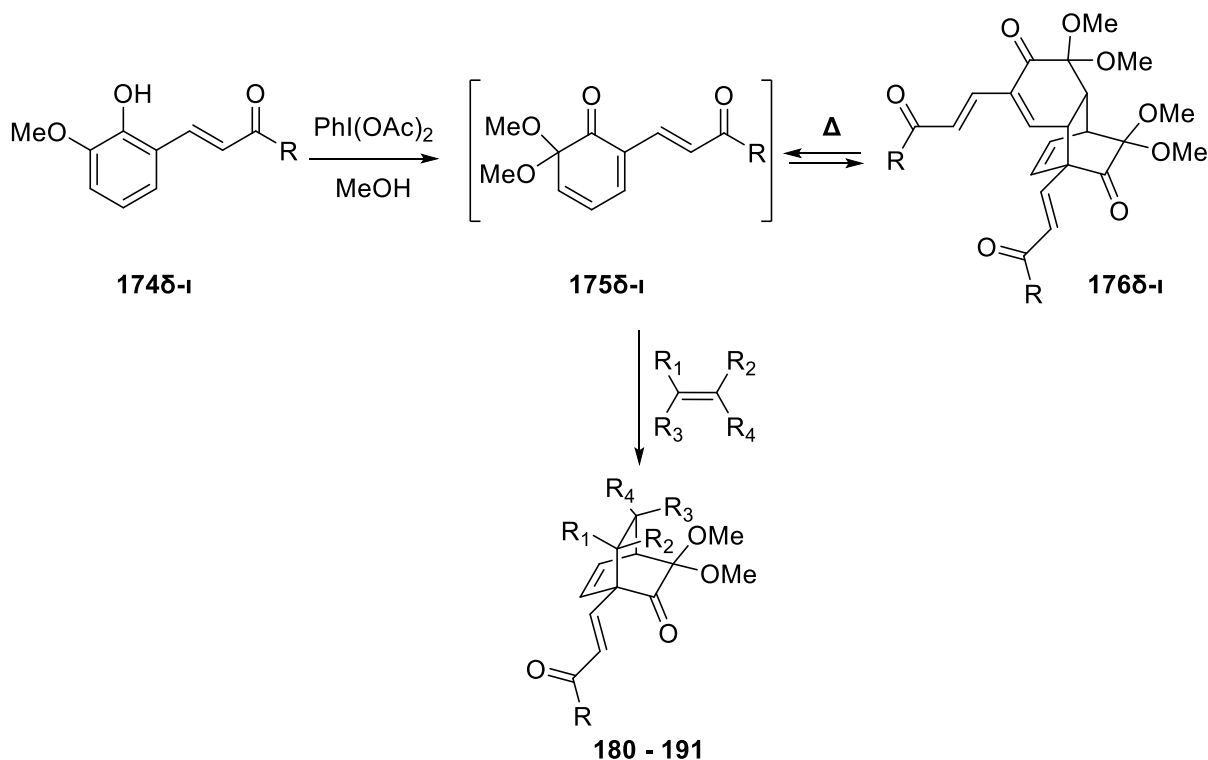
Ο αποδιμερισμός σε χαμηλότερη θερμοκρασία, οφείλεται οφείλεται στην ύπαρξη τριών π-υποκαταστατών γύρω από τον άνθρακα 1, ένα γεγονός που μειώνει την ισχύ των δεσμών του (Εικόνα 17).



Εικόνα 17.

Παρατηρείται, πως η προσθήκη υποκαταστάτη στην αρχική φαινόλη, μειώνει τη θερμοκρασία θερμόλυσης του διμερούς και διευκολύνει την αντίδραση κυκλοπροσθήκης.

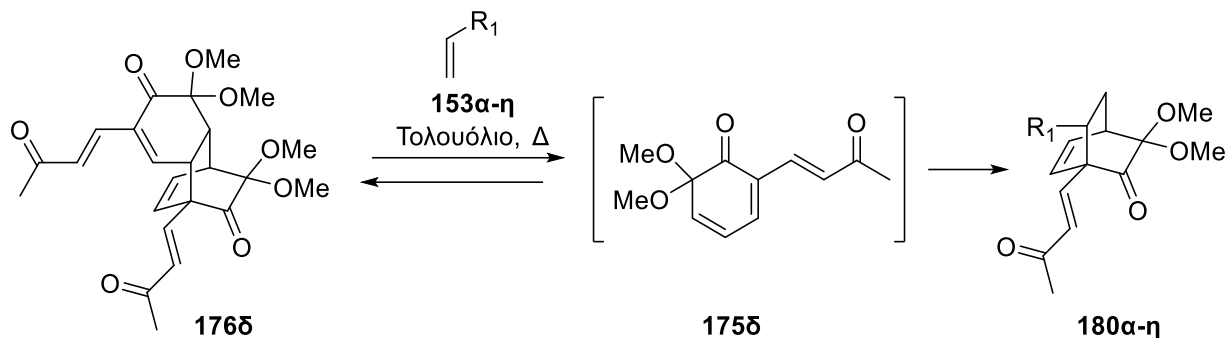
Εδώ, περιγράφονται τα αποτελέσματα σχετικά με τη χρήση υποκατεστημένων κυκλοεξα-3,5-διενόνων **175δ-ι** ως συστατικών 4π ηλεκτρονίων σε διαμοριακές Diels-Alder αντιδράσεις, για τη σύνθεση των διαφόρων δικυκλο[2.2.2]οκτενονικών παραγώγων **180 - 191** (Σχήμα 70).



Σχήμα 70. Retro-Diels – Alder/ Diels – Alder αντιδράσεις των MOBs **175δ-ι** με αλκένια

6.9.1 Αντιδράσεις της MOB **175δ** με μονοϋποκατεστημένα αλκένια, με βρασμό σε τολουόλιο

Η οξείδωση της 6-[(1*E*)-3-οξοβουτ-1-ενυλο]-2-μεθοξυφαινόλης **174δ**, πραγματοποιείται με διακετοξυιωδοβενζόλιο σε θερμοκρασία δωματίου. Η *in situ* δημιουργούμενη 6,6-διμεθοξυ-2-[(1*E*)-3-οξοβουτ-1-ενυλο]κυκλοεξα-3,5-διενόνη **175δ**, είναι εξαιρετικά δραστική και διμερίζεται πιο γρήγορα από μια ανταγωνιστική κυκλοπροσθήκη με ένα άλλο διενόφιλο που βρίσκεται σε μεγάλη περίσσεια. Η επίλυση αυτού του προβλήματος γίνεται με την εφαρμογή της retro-Diels-Alder/Diels-Alder αλληλουχίας που οδηγεί στη σύνθεση των επιθυμητών προϊόντων κυκλοπροσθήκης **180α-η**. Έτσι, ένα μίγμα του διμερούς **176δ**, περίσσεια ολεφινικών διενόφιλων **153α-η**, σε τολουόλιο, βράζεται μέχρι την πλήρη εξαφάνιση του αρχικού διμερούς (TLC παρακολούθηση), όπως φαίνεται στο Σχήμα 71.



Σχήμα 71. Σύνθεση δικυκλο[2.2.2]οκτενονικών προϊόντων **180(a-η)**

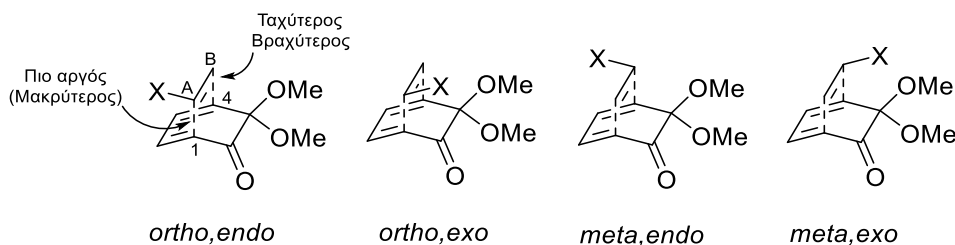
Οι δίκυκλο[2.2.2]οκτενόνες **197(a-η)** απομονώνονται με flash χρωματογραφία σε silica gel με εξαιρετικές αποδόσεις (71 – 100 %), όπως φαίνεται στον Πίνακα 6.

Πίνακας 6: *retro-Diels-Alder/Diels-Alder* αντιδράσεις^α της MOB **175δ** με στυρολικά αλκένια.

α/αΑ	Υποκαταστάτης R ₁	Χρόνος (h) ^β	Προϊόν	Απόδοση (%) ^γ
1	C ₆ H ₅	3	180α	72
2	<i>p</i> -Me-C ₆ H ₄	3	180β	91
3	<i>p</i> -MeO-C ₆ H ₄	2.5	180γ	90
4	<i>p</i> -Cl-C ₆ H ₄	3.5	180δ	97
5	<i>p</i> -CH ₃ COO-C ₆ H ₄	24	180ε	60
6	C ₆ H ₅ CH ₂	5 days	180ζ	20
7	CH ₃ CO	24	180η	61

^α Αντίδραση του διμερούς (0.1 – 0.5 mmol) με μονοϋποκατεστημένα αλκένια (2 – 10 mmol), με βρασμό σε τολουόλιο (20 ml). ^β Χρόνος που απαιτείται για την εξαφάνιση του διμερούς (TLC). ^γ Απόδοση της αντίδρασης, μετά από χρωματογραφία στήλης, όπου απομονώθηκαν δυο προϊόντα.

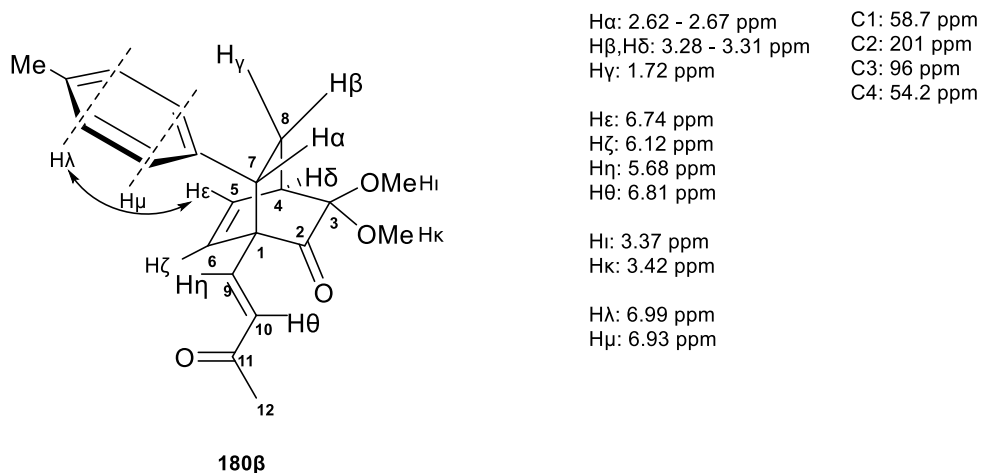
Τα δίκυκλο[2.2.2]οκτενονικά παράγωγα **180** παράγονται με βάση τον *endo* κανόνα¹⁴². Αν και υπάρχουν τέσσερα πιθανά προϊόντα της [4+2] κυκλοπροσθήκης (Εικόνα 16), το *ortho,endo*-προϊόν απομονώθηκε ως το μοναδικό ισομερές στις περισσότερες περιπτώσεις. Από την βιβλιογραφία, είναι γνωστοί οι υπολογισμοί που έγιναν στη δομή της μεταβατικής κατάστασης ανάλογων κυκλοπροϊόντων και απέδειξαν ότι το *ortho,endo*-προϊόν έχει την χαμηλότερη ενέργεια. Οι υπολογισμοί προτείνουν επίσης, ότι η κυκλοπροσθήκη είναι μία σύγχρονη αντίδραση¹⁴³ (ο σχηματισμός του δεσμού 4 - Β είναι ταχύτερος από αυτόν του δεσμού 1 - Α, Εικόνα 18).



Εικόνα 18. Πιθανά στερεοϊσομερή προϊόντα κυκλοπροσθήκης

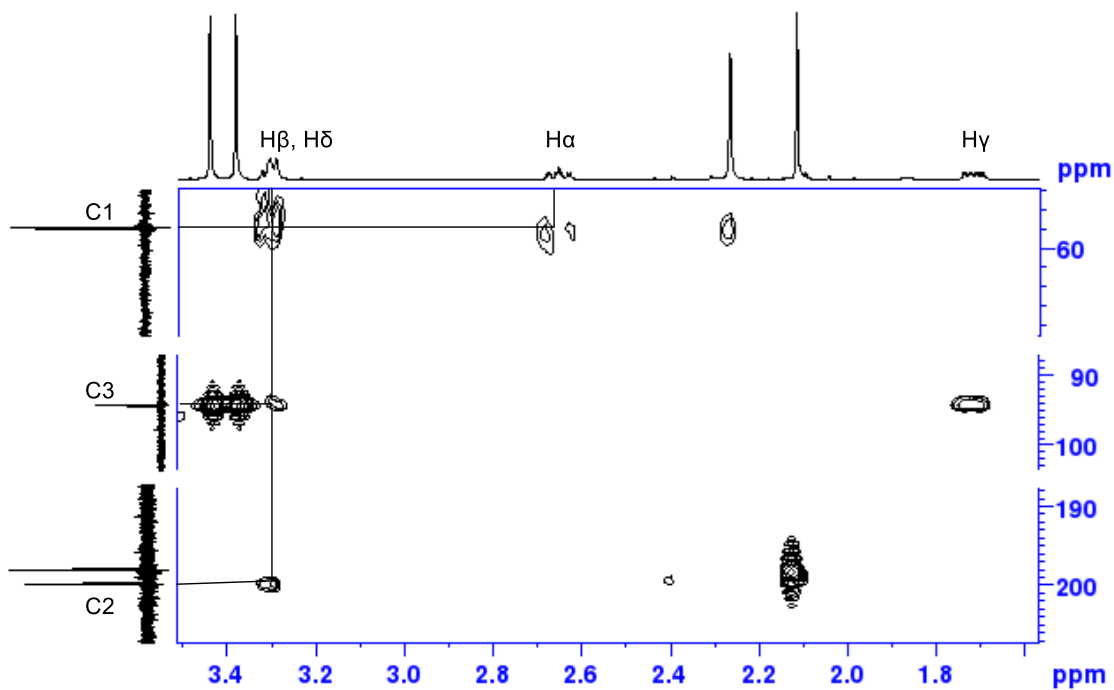
Το στυρόλιο είναι ένα από τα καλύτερα διενόφιλα γιατί έχει παρουσιάσει εξαιρετική δραστικότητα σε όλες σχεδόν τις περιπτώσεις που έχουν παρουσιαστεί στη βιβλιογραφία^{144,145,146}. Το προϊόν προσθήκης **180a** απομονώνεται ως το μοναδικό διαστερομερές, με 72% απόδοση, όταν το στυρόλιο **153a** αντιδρά με τη διενόνη **175δ**, που δημιουργείται από τη θερμόλυση του διμερούς **176δ** σε τολουόλιο (Πίνακας 6, Περίπτωση 1). Η αντίδραση με το π-μεθυλοστυρόλιο **153β** εξετάστηκε επίσης, καθώς είναι ένα ηλεκτρονιακά πλούσιο διενόφιλο και αναμένεται να είναι δραστικό στην αντίδραση κυκλοπροσθήκης.. Η διενόνη **175δ** που δημιουργείται από τη θερμόλυση του διμερούς **176δ**, αντέδρασε με το π-μεθυλοστυρόλιο και δίνει το αντίστοιχο κυκλοπροϊόν **180β** ως το μοναδικό διαστερομερές, με 91% απόδοση (Πίνακας 6, Περίπτωση 2). Το π-μεθοξυστυρόλιο **153γ**, ένα ηλεκτρονιακά πλούσιο διενόφιλο, υφίσταται τοπο-εκλεκτική κυκλοπροσθήκη σε τολουόλιο που βράζει, οδηγώντας στο κυκλοπροϊόν **180γ** με απόδοση 90%, ως το μοναδικό διαστερομερές (Πίνακας 6, Περίπτωση 3). Αν και το π-χλωροστυρόλιο **153δ** αναμένεται να είναι το λιγότερο δραστικό διενόφιλο, αφού είναι ηλεκτρονιακά φτωχό, η δίκυκλο[2.2.2]οκτενόνη **180δ** απομονώνεται σχεδόν ποσοτικά (~100 %) όταν η διενόνη **175δ**, που δημιουργείται από τη θερμόλυση του διμερούς **176δ** σε τολουόλιο που βράζει αντιδρά για 3.5 ώρες με περίσσεια π-χλωροστυρολίου **153δ** (Πίνακας 6, Περίπτωση 4). Με βάση τα πειραματικά αποτελέσματα που προέκυψαν από το π-χλωροστυρόλιο, εξετάστηκαν οι αντιδράσεις με το ηλεκτρονιακά φτωχά διενόφιλα, π-ακετοξυστυρόλιο **153ε** και μέθυλο βύνιλο κετόνη **153η**. Και στις δύο περιπτώσεις τα κυκλοπροϊόντα **180ε** και **180η** με ικανοποιητικές αποδόσεις 60 και 61% αντίστοιχα, στον ίδιο χρόνο αντίδρασης (Πίνακας 6, Περιπτώσεις 5 και 7) . Όταν η διενόνη **175δ** αντέδρασε με το με το ηλεκτρονιακά ουδέτερο αλλυλοβεζόλιο **153ζ**, ο χρόνος που απαιτήθηκε για την ολοκλήρωση της αντίδρασης, ήταν 5 μέρες. Λόγω του μεγάλου χρόνου παραμονής, απομονώθηκε το *ortho,endo* ισομερές **180ζ**, ως το κύριο προϊόν, με απόδοση 20%, ενώ απομονώθηκε και κλάσμα το οποίο περιείχε το *ortho,exo* ισομερές **180ζ'** με απόδοση 8%. Αυτή είναι η μοναδική περίπτωση όπου η αντίδραση της MOB **175δ** με αλκένιο σε συνθήκες βρασμού σε τολουόλιο, οδηγεί στην απομόνωση δυο διαστερομερών προϊόντων (Πίνακας 6, Περίπτωση 6).

Όλα τα προϊόντα **180a-η** έχουν ταυτοποιηθεί με IR, ¹H NMR, ¹³C NMR και HRMS φάσματα. Η τοπο- και στέρεοχημεία των δίκυκλο[2.2.2]οκτενονικών προϊόντων, έχει προσδιοριστεί από τη μελέτη των δισδιάστατων φασμάτων NMR. Για την αντίδραση της MOB **175δ** με μονοϋποκατεστημένα αλκένια, σαν παράδειγμα αναφέρεται η ένωση **180β** (Πίνακας 6, Περίπτωση 2, Εικόνα 18). Το σήμα του Ha εμφανίζεται με τη μορφή μιας πολλαπλής κορυφής σε δ 2.62 – 2.67 ppm. Το Hγ, εμφανίζεται με τη μορφή μιας διπλής-διπλής-διπλής κορυφής σε δ 1.72 ppm, ενώ τα Hβ και Hδ εμφανίζονται μαζί, με τη μορφή μιας πολλαπλής κορυφής σε δ 3.28 – 3.31 ppm. Οι σταθερές σύζευξης *J* (Ha-Hγ)= 7 Hz και *J* (Ha-Hβ)= 10 Hz, δείχνουν τη *trans* και *cis* σχέση αντίστοιχα η οποία επιβεβαιώνει τη δεδομένη στερεοχημεία (βλ. Παράρτημα).



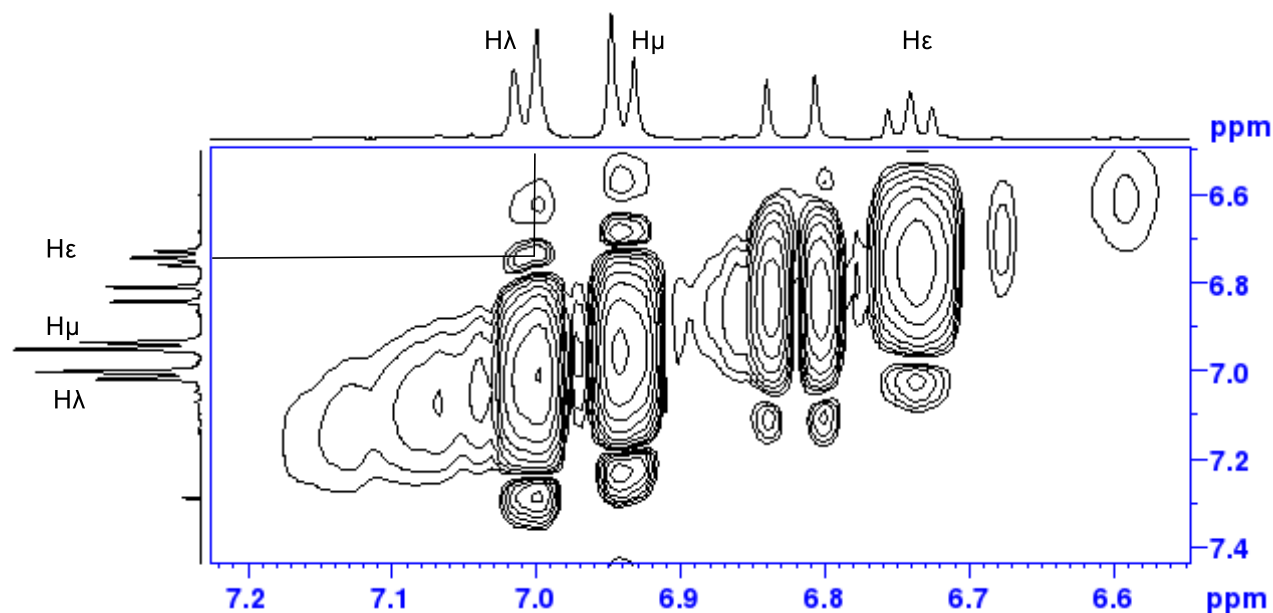
Εικόνα 19. Χαρακτηριστικές NOESY συσχετίσεις του κυκλοπροϊόντος **180β**

Τα σήματα HMBC (Εικόνα 19) μεταξύ του τετραϋποκατεστημένου άνθρακα 1 σε δ 58.9 ppm με τα $H\alpha$ και $H\beta$, του άνθρακα 2 σε δ 199.6 ppm με το $H\delta$ και του του κεταλικού άνθρακα 3 σε δ 94.0 ppm με τα $H\beta$, $H\delta$ και $H\gamma$, επιβεβαιώνουν την *ortho* τοποχημεία.



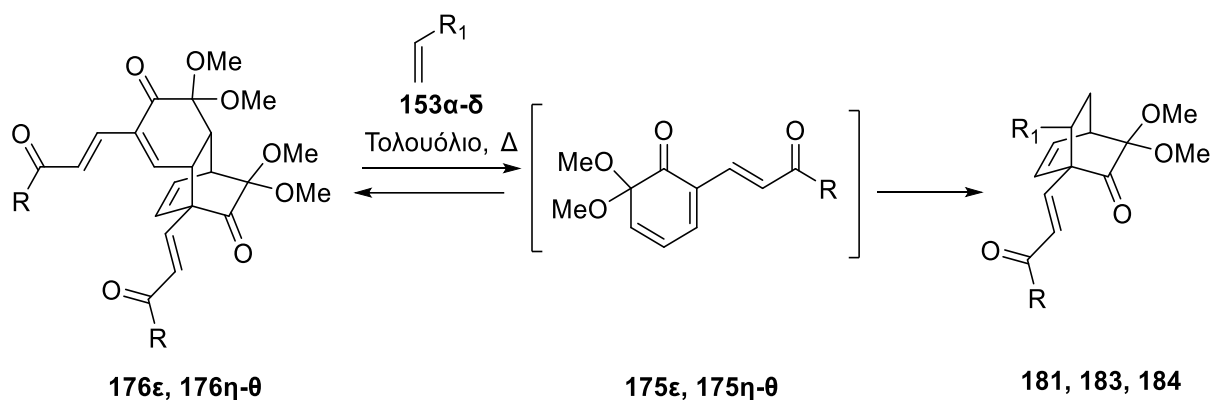
Εικόνα 20. HMBC φάσμα του *ortho,endo*-κυκλοπροϊόντος **180β**

Η ύπαρξη σημάτων NOESY (Εικόνα 21) μεταξύ πρωτονίων $H\lambda$ του φαινυλίου και του ολεφινικού πρωτονίων $H\epsilon$ επιβεβαιώνουν περαιτέρω την *endo* στεreoχημεία σε αναλογία με τη βιβλιογραφία¹⁴⁷.



Εικόνα 21. NOESY φάσμα του *ortho,endo*-κυκλοπροϊόντος **180β**

6.9.2 Αντιδράσεις των MOBs **175ε**, **175η-θ**, με μονοϋποκατεστημένα αλκένια, με βρασμό σε τολουόλιο



Σχήμα 72. Σύνθεση δίκυκλο[2.2.2]οκτενονικών προϊόντων **181**, **183**, **184**

Η θερμόλυση των διμερών **176ε**, **176η-θ**, με βρασμό σε τολουόλιο, οδηγεί στις MOBs **175ε**, **176η-θ**, οι οποίες παγιδεύονται από τα αλκένια-διενόφιλα που βρίσκονται σε περίσσεια και δίνουν τα επιθυμητά δίκυκλο[2.2.2]οκτενονικά προϊόντα **181**, **183**, **184** και τα αποτελέσματα παρουσιάζονται στον Πίνακα 7.

Πίνακας 7: *retro-Diels-Alder/Diels-Alder* αντιδράσεις^a των MOBs **175ε**, **175η-θ** με στυρολικά αλκένια.

α/α	MOB	Υποκαταστάτης R	Υποκαταστάτης R ₁	Χρόνος (h) ^β	Προϊόν	Απόδοση (%) ^γ
1	175ε	Ph	C ₆ H ₅	3.5	181α	73
2			<i>p</i> -Me-C ₆ H ₄	3	181β	96
3			<i>p</i> -MeO-C ₆ H ₄	3	181γ	78
4			<i>p</i> -Cl-C ₆ H ₄	2.5	181δ	54
5	175η	<i>p</i> -MeO-C ₆ H ₄	C ₆ H ₅	2.5	183α	90
6			<i>p</i> -Me-C ₆ H ₄	3	183β	60
7			<i>p</i> -MeO-C ₆ H ₄	24	183γ	30
8	175θ	<i>p</i> -Cl-C ₆ H ₄	C ₆ H ₅	1	184α	76
9			<i>p</i> -Me-C ₆ H ₄	2	184β	92

^a Αντίδραση του διμερούς (0.1 – 0.5 mmol) με μονοϋποκατεστημένα αλκένια (2 – 10 mmol), με βρασμό σε τολουόλιο (20 ml). ^β Χρόνος που απαιτείται για την εξαφάνιση του διμερούς (TLC). ^γ Απόδοση της αντίδρασης, μετά από χρωματογραφία στήλης, όπου απομονώθηκαν δυο προϊόντα.

Η οξείδωση των 6-υποκατεστημένων ο-μεθοξυφαινολών **174ε**, **174η-θ** πραγματοποιείται με διακετοξυιωδοβενζόλιο σε θερμοκρασία δωματίου. Η *in situ* δημιουργούμενες MOBs **175ε**, **175η-θ** διμερίζονται ταχύτατα σε θερμοκρασία δωματίου, προς τα διμερή **176ε**, **176η-θ**,. Η αντίδραση των διενονών **175ε**, **175η-θ** με διενόφιλα πραγματοποιείται εφαρμόζοντας τη *retro* Diels-Alder/ Diels-Alder ακολουθία. Έτσι ένα μίγμα των διμερών **176ε**, **176η-θ** και περίσσεια διενόφιλων **153α-δ**, σε τολουόλιο, βράζονται μέχρι την πλήρη εξαφάνιση του αρχικού διμερούς (έλεγχος με TLC), όπως φαίνεται στο Σχήμα 72. Οι δίκυκλο[2.2.2]οκτενόνες **181α-δ**, **182α-γ** και **183α-β** απομονώνονται με flash χρωματογραφία σε silica gel με μέτριες έως ικανοποιητικές αποδόσεις αποδόσεις (20 – 96 %). (Πίνακας 7).

Το προϊόν προσθήκης **181α** απομονώνεται ως το μοναδικό διαστερομερές, με 73% απόδοση, όταν το στυρόλιο **153α** αντιδρά με τη διενόνη **175ε**, που δημιουργείται από τη θερμόλυση του διμερούς **176ε** σε τολουόλιο (Πίνακας 7, Περίπτωση 1). Το π-μεθοξυστυρόλιο **153γ**, αντέδρασε με την MOB **175ε**, οδηγώντας στο κυκλοπροϊόν **181γ** με απόδοση 78%, ως το μοναδικό διαστερομερές (Πίνακας 7, Περίπτωση 3). Όταν η διενόνη **175ε**, που δημιουργείται από τη θερμόλυση του του διμερούς **176ε** σε τολουόλιο που βράζει αντέδρασε για 2.5 ώρες με περίσσεια π-χλωροστυρολίου **153δ** (Πίνακας 7, Περίπτωση 4), απομονώθηκε το προϊόν κυκλοπροσθήκης **181δ**, με απόδοση 54 %.

Μετά την αντίδραση της διενόνης **175ε** με το π-μεθυλοστυρόλιο **153β** (Πίνακας 7, Περίπτωση 2) απομονώθηκε το προϊόν **181β**, ως το μοναδικό διαστερομερές έπειτα από flash χρωματογραφία σε silica gel, με απόδοση 96%. Στο ¹H NMR φάσμα του **181β**, εμφανίζονται οι χαρακτηριστικές κορυφές των δυο μεθοξυ ομάδων σε δ 3.44 και 3.39 ppm καθώς και η χαρακτηριστική κορυφή της μεθυλο ομάδας σε δ 3.29 ppm. Τα τέσσερα αλειφατικά πρωτόνια, εμφανίζονται με τη μορφή μιας διπλής-διπλής-διπλής κορυφής, σε δ 1.76 ppm (1 πρωτόνιο), μιας πολλαπλής κορυφής σε δ 2.72 –

2.65 ppm (1 πρωτόνιο) και μιας πολλαπλής κορυφής σε δ 3.36 – 3.30 ppm (2 πρωτόνια). Τα τέσσερα ολεφεινικά πρωτόνια, εμφανίζονται με τη μορφή τεσσάρων διπλών σημάτων σε δ 7.54 ppm (1 πρωτόνιο), 6.22 ppm (1 πρωτόνιο), 6.77 ppm (1 πρωτόνιο) και 6.41 ppm (1 πρωτόνιο). Η σταθερά σύζευξης ($J = 16$ Hz), επιβεβαιώνει την *trans* δομή του διπλού δεσμού της πλευρικής αλυσίδας. Τα σήματα των εννέα αρωματικών πρωτονίων των αρωματικών δακτυλίων εμφανίζονται με τη μορφή πολλαπλών κορυφών σε δ 7.51 – 7.48 ppm (2 πρωτόνια), 7.38 – 7.34 ppm (2 πρωτόνια) και 7.09 – 7.00 ppm (5 πρωτόνια) (βλ. Παράρτημα).

Το προϊόν προσθήκης **183a** απομονώνεται ως το μοναδικό διαστερομερές (*ortho,endo*), με 73% απόδοση, όταν το στυρόλιο **153a** αντιδρά με τη διενόνη **175η**, που δημιουργείται από τη θερμόλυση του διμερούς **176η** σε τολουόλιο (Πίνακας 7, Περίπτωση 5). Η αντίδραση με το π -μεθυλοστυρόλιο **153β** εξετάστηκε επίσης. Η διενόνη **175η** που δημιουργείται από τη θερμόλυση του διμερούς **176η**, αντέδρασε με το π -μεθυλοστυρόλιο **153β** και δίνει το αντίστοιχο κυκλοπροϊόν **183β** ως το μοναδικό διαστερομερές, με 60% απόδοση (Πίνακας 7, Περίπτωση 6). Το π -μεθοξυστυρόλιο **153γ**, αντέδρασε με την MOB **175η**, οδηγώντας στο κυκλοπροϊόν **183γ** με απόδοση 30%, ως το μοναδικό διαστερομερές (*ortho,endo*), όπως φαίνεται στον Πίνακα 7, Περίπτωση 7.

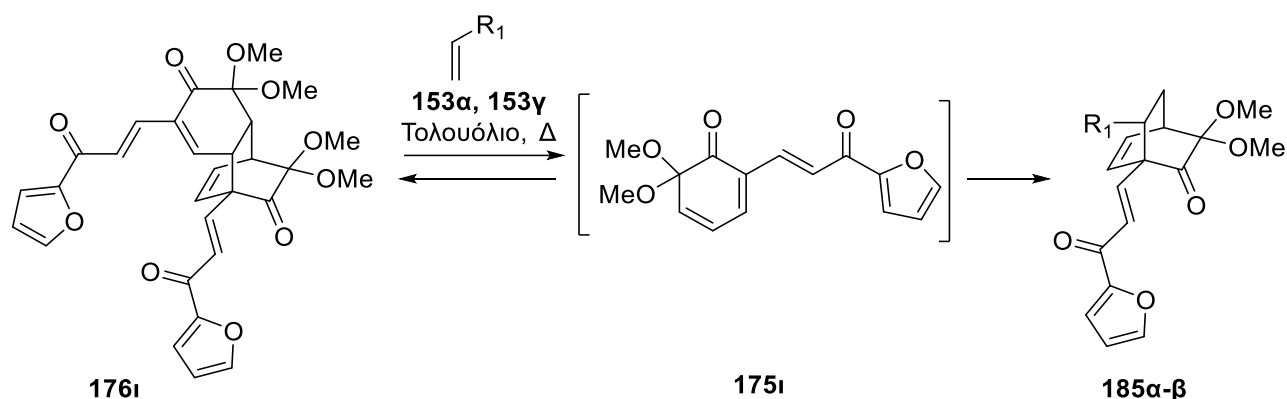
Στο ^1H NMR φάσμα του **183a**, εμφανίζονται οι χαρακτηριστικές κορυφές των δυο μεθοξυ ομάδων σε δ 3.40 και 3.45 ppm καθώς και η χαρακτηριστική κορυφή της μεθοξυ ομάδας του στυρολίου σε δ 3.86 ppm. Τα τέσσερα αλειφατικά πρωτόνια, εμφανίζονται με τη μορφή μιας διπλής-διπλής-διπλής κορυφής, σε δ 1.78 ppm (1 πρωτόνιο), μιας πολλαπλής κορυφής σε δ 2.67 – 2.74 ppm (1 πρωτόνιο) και μιας πολλαπλής κορυφής σε δ 3.30 – 3.33 ppm (2 πρωτόνια). Τα τέσσερα ολεφεινικά πρωτόνια, εμφανίζονται με τη μορφή τεσσάρων διπλών σημάτων σε δ 6.25 ppm (1 πρωτόνιο), 6.4 ppm (1 πρωτόνιο), 6.78 ppm (1 πρωτόνιο) και 6.97 ppm (1 πρωτόνιο). Η σταθερά σύζευξης ($J = 16$ Hz), επιβεβαιώνει την *trans* δομή του διπλού δεσμού της πλευρικής αλυσίδας. Τα σήματα των εννέα αρωματικών υδρογόνων των αρωματικών δακτυλίων εμφανίζονται με τη μορφή ενός συστήματος AA'BB' σε δ 6.84 ppm και 7.54 ppm (4 πρωτόνια), λόγω της π -υποκατάστασης και μιας πολλαπλής κορυφής σε δ 7.12 – 7.28 ppm (5 πρωτόνια).

Η αντίδραση της MOB **175θ** που παράγεται από τη θερμόλυση του διμερούς **176θ**, σε τολουόλιο που βράζει, με το στυρόλιο **153a**, οδήγησε στην απομόνωση του προϊόντος κυκλοπροσθήκης **184a** (Πίνακας 7, Περίπτωση 8), μετά από χρωματογραφία στήλης, ως το μοναδικό διαστερομερές, με απόδοση 76%. Όταν η *in situ* παραγόμενη διενόνη **175θ**, αντέδρασε με το π -μεθυλοστυρόλιο **153β**, η δικυκλο[2.2.2]οκτενόνη **184β**, απομονώθηκε ως το μοναδικό διαστερομερές, έπειτα από flash χρωματογραφία σε silica gel, με απόδοση 92% (Πίνακας 7, Περίπτωση 9).

Στο ^1H NMR φάσμα του προϊόντος **184β**, εμφανίζονται οι χαρακτηριστικές κορυφές των δυο μεθοξυ ομάδων σε δ 3.44 και 3.39 ppm καθώς και η χαρακτηριστική κορυφή της μεθυλο ομάδας σε δ 2.29 ppm. Τα τέσσερα αλειφατικά πρωτόνια, εμφανίζονται με τη μορφή μιας διπλής-διπλής-διπλής κορυφής, σε δ 1.75 ppm (1 πρωτόνιο), μιας πολλαπλής κορυφής σε δ 2.72 – 2.65 ppm (1 πρωτόνιο)

και μιας πολλαπλής κορυφής σε δ 3.33 – 3.30 ppm (2 πρωτόνια). Τα τέσσερα αρωματικά πρωτόνια του π -μεθοξυστυρολίου, εμφανίζονται με τη μορφή ενός συστήματος AA' BB' σε δ 7.32 ppm και 7.44 ppm (4 πρωτόνια). Τα δυο ολεφινικά υδρογόνα του εξαμελούς δακτυλίου, της οκτενόνης, εμφανίζονται με τη μορφή δυο διπλών σημάτων σε δ 7.77 ppm (1 πρωτόνιο) και 6,21 ppm (1 πρωτόνιο). Τα 4 αρωματικά υδρογόνα του π -χλωροστυρολίου και το ένα υδρογόνο της πλευρικής αλυσίδας, εμφανίζονται με τη μορφή μιας πολλαπλής κορυφής σε δ 7.06 – 6.98 ppm (5 πρωτόνια) ενώ, το δεύτερο υδρογόνο της πλευρικής αλυσίδας εμφανίζεται με τη μορφή μια διπλής κορυφής σε δ 6,35 ppm (1 πρωτόνιο). Η σταθερά σύζευξης (J = 16 Hz), επιβεβαιώνει την *trans* δομή του διπλού δεσμού της πλευρικής αλυσίδας (βλ. Παράρτημα).

6.9.3 Αντιδράσεις της MOB 176i με μονοϋποκατεστημένα αλκένια, με βρασμό σε τολουόλιο



Σχήμα 673. Σύνθεση δίκυκλο[2.2.2]οκτενονικών προϊόντων **185(a-β)**

Η οξείδωση της (*E*)-1-(φουρ-2-υλο)-3-(2-υδροξυ-3-μεθοξυφαινυλο)προπ-2-εν-1-όνης **174i**, πραγματοποιείται με διακετοξυιωδοβενζόλιο σε θερμοκρασία δωματίου. Η *in situ* δημιουργούμενη (*E*)-2-(3-(φουρ-2-υλο)-3-οξοπροπ-1-εν-1-υλο)-6,6-διμεθοξυκυκλοεξα-2,4-διεν-1-όνη **175i**, διμερίζεται ταχύτατα σε θερμοκρασία δωματίου, προς το διμερές **176i**. Η αντίδραση της διενόνης **175i** με διενόφιλα πραγματοποιείται εφαρμόζοντας τη *retro* Diels-Alder/ Diels-Alder ακολουθία. Έτσι ένα μίγμα του διμερούς **176i** και περίσσεια διενόφιλων **153a**, **153g**, σε τολουόλιο, βράζεται μέχρι την πλήρη εξαφάνιση του αρχικού διμερούς (έλεγχος με TLC), όπως φαίνεται στο Σχήμα 66. Οι δίκυκλο[2.2.2]οκτενόνες **185a-β** απομονώνονται με flash χρωματογραφία σε silica gel με εξαιρετικές αποδόσεις (95%), όπως φαίνεται στον Πίνακα 8.

Πίνακας 8: *retro*-Diels-Alder/Diels-Alder αντιδράσεις^a της MOB **175i** με μονοϋποκατεστημένα αλκένια.

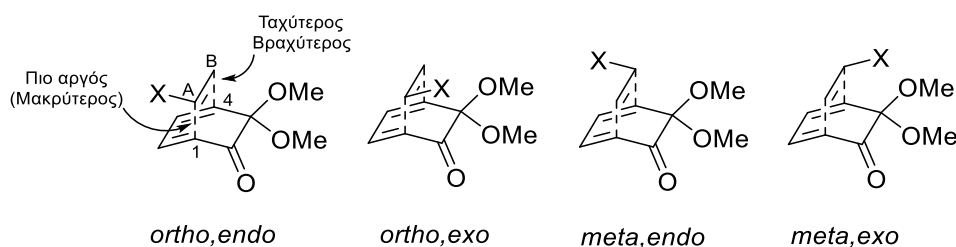
α/α	Υποκαταστάτης R_1	Χρόνος (h) ^β	Προϊόν	Απόδοση (%) ^γ
1	C ₆ H ₅	3	185a	95
2	<i>p</i> -MeO-C ₆ H ₄	4	185β	95

^a Αντίδραση του διμερούς (0.1 – 0.5 mmol) με μονοϋποκατεστημένα αλκένια (2 – 10 mmol), με βρασμό σε τολουόλιο (20 ml). ^β Χρόνος που απαιτείται για την εξαφάνιση του διμερούς (TLC). ^γ Απόδοση της αντίδρασης, μετά από χρωματογραφία στήλης, όπου απομονώθηκαν δυο προϊόντα.

Το προϊόν προσθήκης **185a** απομονώνεται ως το μοναδικό διαστεreoμερές, με 95% απόδοση, όταν το στυρόλιο **153a** αντιδρά με τη διενόνη **175i**, που δημιουργείται από τη θερμόλυση του διμερούς **176i** σε τολουόλιο (Πίνακας 8, Περίπτωση 1). Η αντίδραση με το π -μεθοξυστυρόλιο **153g** εξετάστηκε επίσης. Η διενόνη **175i** που δημιουργείται από τη θερμόλυση του διμερούς **176i**, αντέδρασε με το π -μεθοξυστυρόλιο **153g** και δίνει το αντίστοιχο κυκλοπροϊόν **185b** ως το μοναδικό διαστεreoμερές, με 95% απόδοση (Πίνακας 8, Περίπτωση 2). Στο φάσμα ^1H NMR του προϊόντος **185b**, εμφανίζονται οι χαρακτηριστικές κορυφές των δύο μεθόξυ ομάδων του δακτυλίου σε δ 3.41 και 3.35 ppm καθώς και της μεθόξυ ομάδας του αρωματικού δακτυλίου σε δ 3.67 ppm. Τα τέσσερα αλειφατικά πρωτόνια εμφανίζονται με τη μορφή μιας διπλής-διπλής-διπλής κορυφής σε δ 1.70 ppm, (1 πρωτόνιο), μιας πολλαπλής σε δ 2.67 – 2.61 (1 πρωτόνιο) και μιας πολλαπλής σε δ 3.34 – 3.26 ppm (2 πρωτόνια). Τα τέσσερα ολεφινικά πρωτόνια εμφανίζονται με τη μορφή μιας πολλαπλής κορυφής σε δ 6.46 – 6.45 ppm (1 πρωτόνιο), μια διπλής κορυφής σε δ 6.17 ppm (1 πρωτόνιο), και δύο διπλών σημάτων σε δ 7.16 ppm (1 πρωτόνιο), και 6.35 ppm (1 πρωτόνιο). Η σταθερά σύζευξης ($J = 16$ Hz) των δύο διπλών σημάτων επιβεβαιώνει την *trans* δομή της πλευρικής αλυσίδας. Τα τρία πρωτόνια το φουρανικού δακτυλίου, εμφανίζονται με τη μορφή πολλαπλών κορυφών σε δ 7.53 – 5.52 ppm (1 πρωτόνιο), σε δ 6.96 – 6.95 ppm (1 πρωτόνιο) και σε δ 6.75 – 6.73 ppm (1 πρωτόνιο). Τα τέσσερα αρωματικά πρωτόνια του αρωματικού δακτυλίου, εμφανίζονται με τη μορφή ενός συστήματος κορυφών AA'B' σε δ 6.97 και 6.69 ppm (4 πρωτόνια), λόγω της π -υποκατάστασης (βλ. Παράρτημα).

6.10 Διαμοριακές αντιδράσεις Diels – Alder των MOBs με μονοϋποκατεστημένα αλκένια, στους 200 – 220 °C

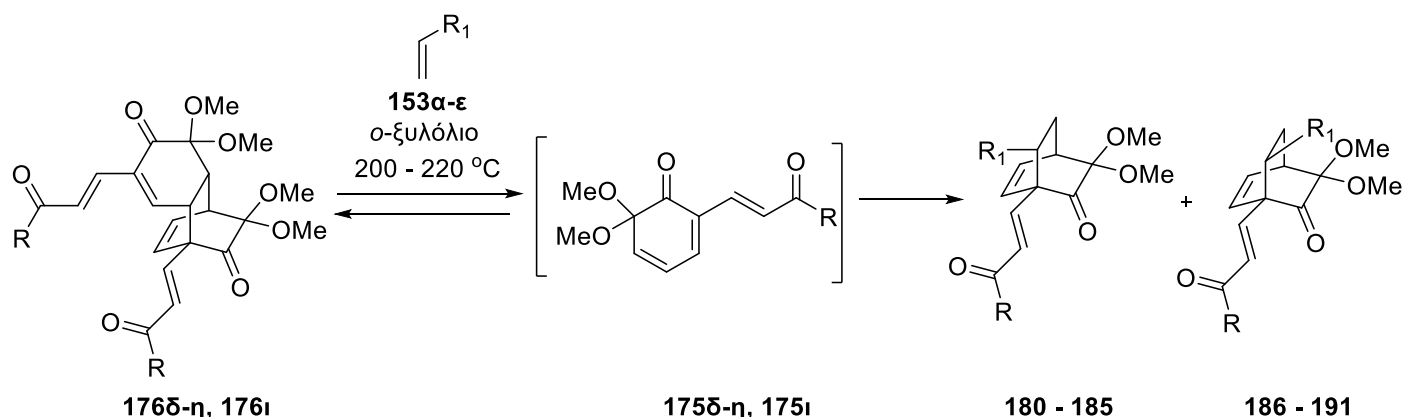
Όπως αναφέρθηκε, η κυκλοπροσθήκη Diels Alder, μπορεί να οδηγήσει σε τέσσερα πιθανά ισομερή μέσω των μεταβατικών καταστάσεων, που παρουσιάζονται στην Εικόνα 22.



Εικόνα 22. Πιθανά στερεοϊσομερή προϊόντα κυκλοπροσθήκης

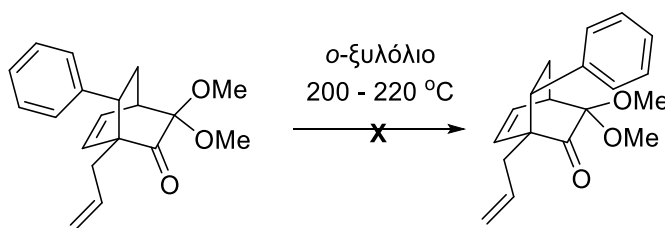
Η θερμόλυση των διμερών **176δ-η**, **176i** οδηγεί στις MOBs **175δ-η**, **175i**, οι οποίες παγιδεύονται από τα ολεφινικά διενόφιλα που βρίσκονται σε περίσσεια και δίνουν τα επιθυμητά δικυκλο[2.2.2]οκτενονικά προϊόντα. Στις αντιδράσεις Diels-Alder, με βρασμό σε τολουόλιο, που έχουν αναφερθεί έως τώρα, παράγονται αποκλειστικά τα *ortho,endo* προϊόντα που προβλέπονται

σύμφωνα με τις θεωρητικές μελέτες που υπάρχουν στη βιβλιογραφία¹⁴³. Όταν όμως οι ίδιες αντιδράσεις επαναλαμβάνονται σε θερμοκρασία 200 – 220 °C σε κλειστούς δοκιμαστικούς σωλήνες με βαριά τοιχώματα, είτε σε τολουόλιο είτε σε ο-ξυλόλιο (συνήθως), παρατηρείται ο σχηματισμός μιγμάτων του *ortho,endo* αλλά και του *ortho,exo*-κυκλοπροϊόντος καθώς και του προϊόντος αποσύνθεσης του *ortho,exo*-προϊόντος (Σχήμα 74).



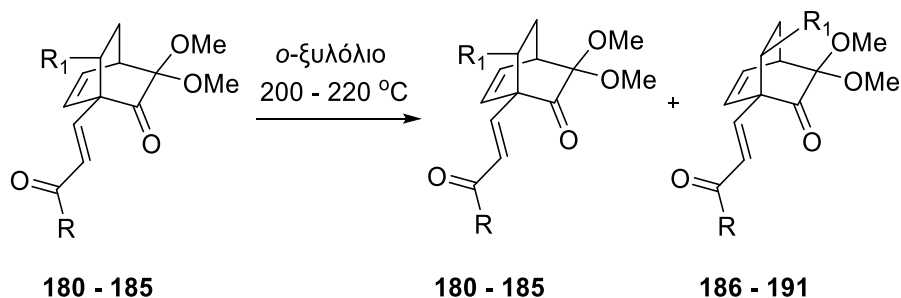
Σχήμα 684. Σύνθεση των *ortho,endo* (**180 – 185**) και *ortho,exo* (**186 – 191**) δικοκυλο[2.2.2]οκτενονικών προϊόντων

Η δημιουργία του *ortho,exo*-προϊόντος, καθίσταται εφικτή λόγω των τριών π δεσμών εκατέρωθεν του άνθρακα 1. Στα κυκλοπροϊόντα **180 – 185**, υπάρχουν τρεις π δεσμοί που οδηγούν στη μείωση της ισχύος των δεσμών γύρω από τον άνθρακα 1 με αποτέλεσμα να σπάει ευκολότερα ο δεσμός του άνθρακα 1 – άνθρακα A και το κυκλοπροϊόν να ισομερίζεται. Στο εργαστήριο, έχει παρατηρηθεί πως όταν στο προϊόν κυκλοπροσθήκης δεν υπάρχουν οι τρεις π δεσμοί εκατέρωθεν του άνθρακα 1, δεν λαμβάνει χώρα ισομερίωση¹⁴⁰, όπως φαίνεται στο Σχήμα 75.



Σχήμα 75

Η θέρμανση καθαρού *ortho,endo*-κυκλοπροϊόντος στους 200 – 220 °C οδηγεί σε μίγματα *ortho,endo* και *ortho,exo*-ισομερών (Σχήμα 76), στον ίδιο χρόνο αντίδρασης. Όταν αυξάνεται ο χρόνος αντίδρασης με σκοπό την ολοκληρωτική μετατροπή του *ortho,endo* σε *ortho,exo*-ισομερές αρχίζει να αυξάνεται η ποσότητα του προϊόντος αποσύνθεσης, ένα γεγονός που δεν επιτρέπει την ποσοτική μετατροπή.



Σχήμα 696

Οι MOBs **175δ**, **175ι**, αντέδρασαν με αρκετά στυρολικά αλκένια και οδήγησαν στα *ortho,exo* δίκυκλο[2.2.2]οκτενονικά προϊόντα **186 – 189**, **191**. Τα αποτελέσματα απεικονίζονται στον Πίνακα 9.

Πίνακας 9: *retro-Diels-Alder/Diels-Alder* αντιδράσεις^α των MOBs **175δ**, **175ι** με στυρολικά αλκένια.

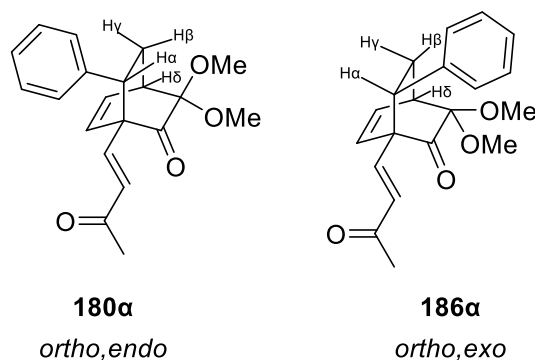
α/α	MOB	Υποκαταστάτης R1	Χρόνος (h) ^β	Προϊόν (<i>ortho,exo</i>)	Απόδοση (%) ^γ		
					<i>ortho,endo</i>	<i>ortho,exo</i>	αποσύνθεση
1	175δ	C ₆ H ₅	3	186α	18	25	-
2		<i>p</i> -Me-C ₆ H ₄	3	186β	-	5	7
3		<i>p</i> -MeO-C ₆ H ₄	3	186γ	-	9	17
4		<i>p</i> -Cl-C ₆ H ₄	3	186δ	-	17	15
5		<i>p</i> -CH ₃ COO-C ₆ H ₄	3	186ε	-	25	16
6	175ε	C ₆ H ₅	3	187α	-	7	87
7		<i>p</i> -Me-C ₆ H ₄	16	187β	-	29	38
8		<i>p</i> -Cl-C ₆ H ₄	3	187γ	-	50	46
9	175ζ	C ₆ H ₅	3	188α	14	44	-
10		<i>p</i> -MeO-C ₆ H ₄	3	188β	22	28	37
11		<i>p</i> -Cl-C ₆ H ₄	3	188γ	28	40	9
12	175η	<i>p</i> -Me-C ₆ H ₄	3	189α	25	7	12
13		<i>p</i> -MeO-C ₆ H ₄	2	189β	12	18	69
14	175ι	C ₆ H ₅	1.5	191α	19	36	26

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

Όλα τα *ortho,exo*-ισομερή έχουν ταυτοποιηθεί με IR, ¹H NMR, ¹³C NMR και HRMS φάσματα. Ένα τυπικό παράδειγμα είναι το ¹H NMR του προϊόντος **186α**. Η διενόνη **175α**, αντέδρασε με το στυρόλιο **153α** οδηγώντας στην απομόνωση του κυκλοπροϊόντος **186α**, με απόδοση 25% (Πίνακας 9, Περίπτωση 1). Στο ¹H NMR, εμφανίζονται οι χαρακτηριστικές κορυφές των δύο μεθοξυ ομάδων σε δ 3.35 και 3.48 ppm καθώς και της μέθυλο ομάδας σε δ 2.04 ppm. Τα τέσσερα αλειφατικά υδρογόνα, εμφανίζονται με τη μορφή μιας πολλαπλής κορυφής σε δ 2.14 – 2.22 ppm (2 πρωτόνια), μιας διπλής-διπλής κορυφής σε δ 2.98 ppm (1 πρωτόνιο) και μιας πολλαπλής σε δ 3.25 – 3.28 ppm (1 πρωτόνιο).

Τα τέσσερα ολεφινικά πρωτόνια, εμφανίζονται με τη μορφή τεσσάρων διπλών σημάτων σε δ 6.10 ppm (1 πρωτόνιο), 6.24 ppm (1 πρωτόνιο), 6.58 ppm (1 πρωτόνιο) και 6.63 ppm (1 πρωτόνιο). Τα πέντε αρωματικά υδρογόνα, εμφανίζονται με τη μορφή δυο πολλαπλών σημάτων σε δ 7.11 – 7.12 ppm (2 πρωτόνια) και δ 7.19 – 7.25 ppm (3 πρωτόνια) Η σταθερά σύζευξης ($J = 17$ Hz), επιβεβαιώνει την *trans* δομή του διπλού δεσμού της πλευρικής αλυσίδας (βλ. Παράρτημα).

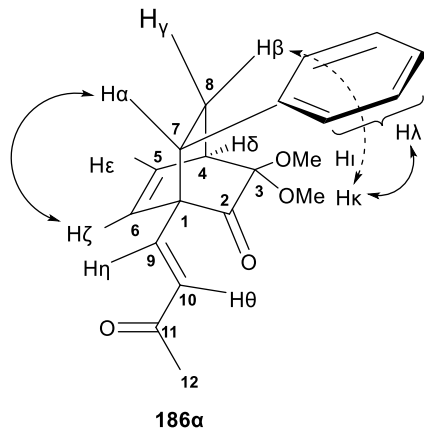
Σε αντίθεση με το *ortho,endo* προϊόν **180a** το **186a** διαφέρει ως προς των προσανατολισμό και τη θέση του φαινυλίου όπως φαίνεται στην *Εικόνα 23*.



Εικόνα 23

Η διαφοροποίηση αυτή εμφανίζεται στο φάσμα ^1H NMR των ισομερών και συγκεκριμένα στα αλειφατικά πρωτόνια. Όπως αναφέρθηκε στην προηγούμενη ενότητα, στο ισομερές **180a** το σήμα του H_a εμφανίζεται με τη μορφή μιας πολλαπλής κορυφής σε δ 2.60 – 2.71 ppm. Το H_c , εμφανίζεται με τη μορφή μιας διπλής-διπλής-διπλής κορυφής σε δ 1.98 ppm, ενώ τα H_b και H_d εμφανίζονται μαζί, με τη μορφή μιας πολλαπλής κορυφής σε δ 3.31 – 3.35 ppm.

Στην περίπτωση του **186a** ισομερούς το H_b εμφανίζεται μαζί με το H_c με τη μορφή μιας πολλαπλής κορυφής σε δ 2.14 – 2.22 ppm, το H_d εμφανίζεται με τη μορφή μιας πολλαπλής κορυφής σε δ 3.25 – 3.28 ppm, ενώ το H_a εμφανίζεται με τη μορφή μιας διπλής-διπλής κορυφής σε δ 2.98 ppm. Η σταθερές σύζευξης $J(\text{H}_b - \text{H}_d) = 7$ Hz και $J(\text{H}_c - \text{H}_d) = 10$ Hz, δείχνει τη σχέση *cis* και *trans* αντίστοιχα. Η μετατόπιση του H_a σε μεγαλύτερα ppm, οφείλεται στην αποπροστασία που προκαλείται από τον αρωματικό δακτύλιο ο οποίος βρίσκεται πάνω από το H_a , ενώ στο ισομερές **186a**, το H_a βρίσκεται πάνω από τον διπλό δεσμό του εξαμελούς δακτυλίου της οκτενόνης, γεγονός που ενισχύει την αποπροστασία και την μετατόπιση του σε μεγαλύτερη τιμή ppm. Η σταθερά σύζευξης $J(\text{H}_e - \text{H}_z) = 8$ Hz επιβεβαιώνουν την *cis* χωρική διάταξη τους. Διαφοροποίηση, υπάρχει και στη μεθοξυ ομάδα της κετάλης του κυκλοπροϊόντος, καθώς στο προϊόν **186a**, παρουσιάζει μεγαλύτερη χημική μετατόπιση σε δ 3.48 ppm σε αντίθεση με το **180a** που εμφανίζεται σε δ 3.43 ppm, η οποία οφείλεται στον προσανατολισμού αρωματικού δακτυλίου, πάνω από την κετάλη. Όμοια, το πρωτόνιο H_e του διπλού δεσμού του εξαμελούς δακτυλίου εμφανίζεται σε δ 6.74 ppm στο *ortho,endo* κυκλοπροϊόν **180a**, ενώ στο *ortho,exo* **186a** μετατοπίζεται σε δ 6.58 ppm, όπως φαίνεται στην *Εικόνα 24*.

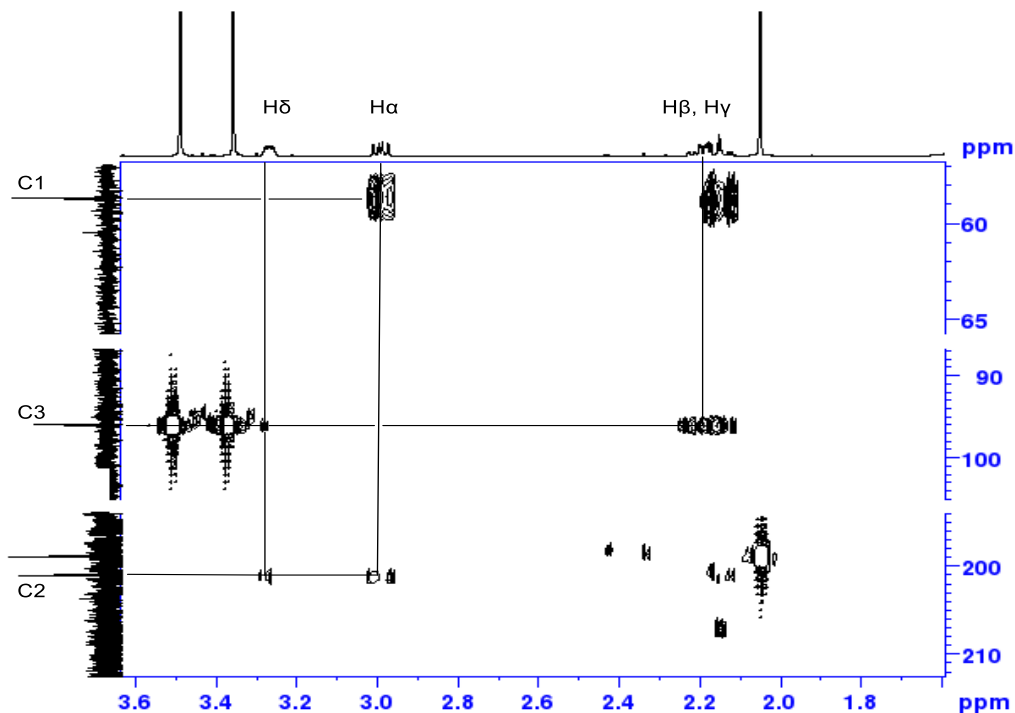


Hα: 2.98 ppm
 Hβ, Hγ: 2.14 - 2.22 ppm
 Hδ: 3.25 - 3.28 ppm
 Hε: 6.58 ppm
 Hζ: 6.24 ppm
 Hη: 6.10 ppm
 Hθ: 6.63 ppm
 Hι: 3.35 ppm
 Hκ: 3.48 ppm
 Hλ (Ph): 7.11 - 7.12 ppm
 7.19 - 7.25 ppm

C1: 58.7 ppm
 C2: 201 ppm
 C3: 96 ppm
 C4: 54.2 ppm

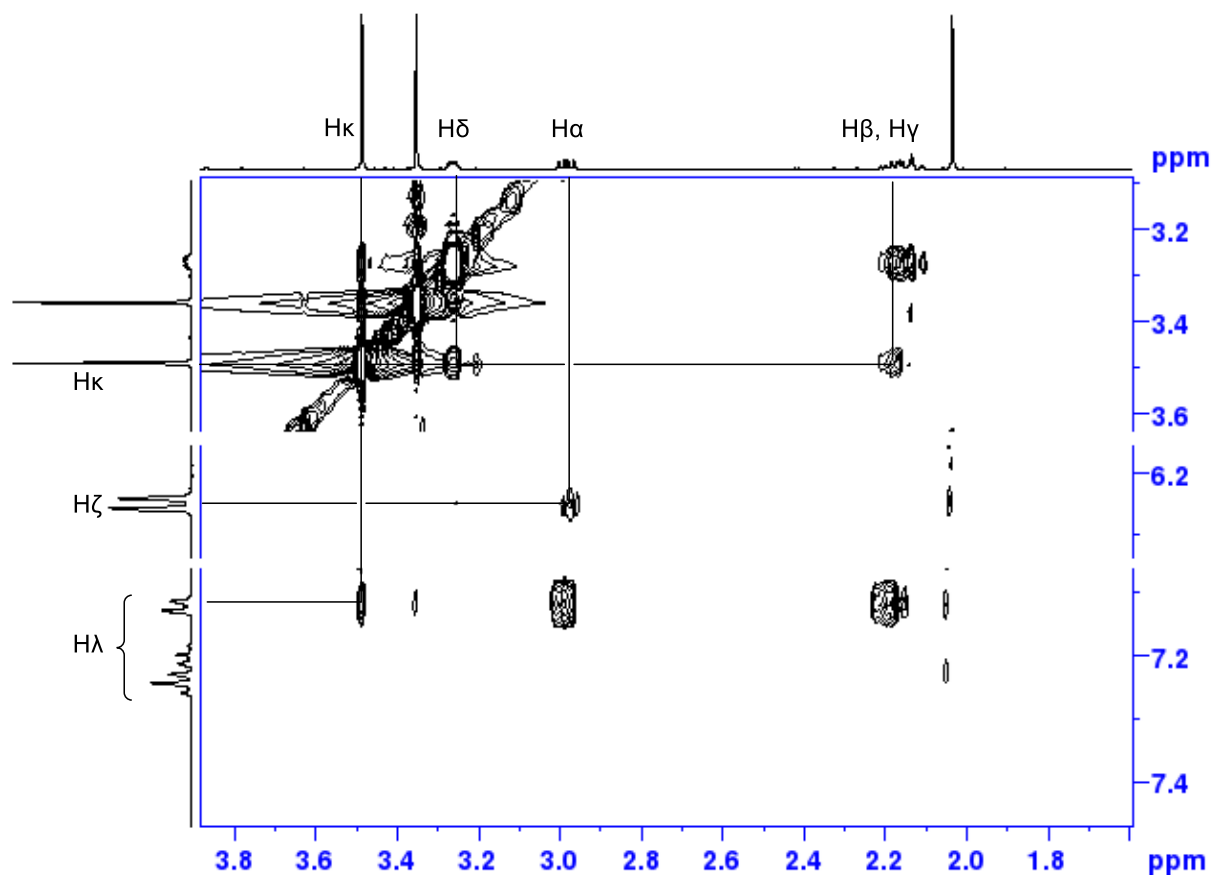
Εικόνα 24. Χαρακτηριστικές NOESY συσχετίσεις, του κυκλοπροϊόντος **186a**.

Τα σήματα HMBC (Εικόνα 25) μεταξύ του τετραϋποκατεστημένου άνθρακα 1 σε δ 58.7 ppm με το Hα, του καρβονυλικού άνθρακα 2 σε δ 201 ppm με Hα, και Hδ, του κεταλικού άνθρακα 3 σε δ 95.8 ppm με το Hδ, Hγ και Hβ, επιβεβαιώνουν την *ortho* τοποχημεία.



Εικόνα 25 HMBC φάσμα του *ortho*, *exo*-κυκλοπροϊόντος **186a**

Η ύπαρξη σημάτων NOESY (Εικόνα 26) μεταξύ των πρωτονίων του φαινυλίου και της μεθοξυ ομάδας της κετάλης, των πρωτονίων H β , H γ με την μεθοξυ ομάδα της κετάλης καθώς και μεταξύ του H α και του ολεφινικού πρωτονίου H ζ , επιβεβαιώνουν περαιτέρω την ε $\chi\sigma$ στερεοχημεία σε αναλογία με τη βιβλιογραφία¹²⁶.

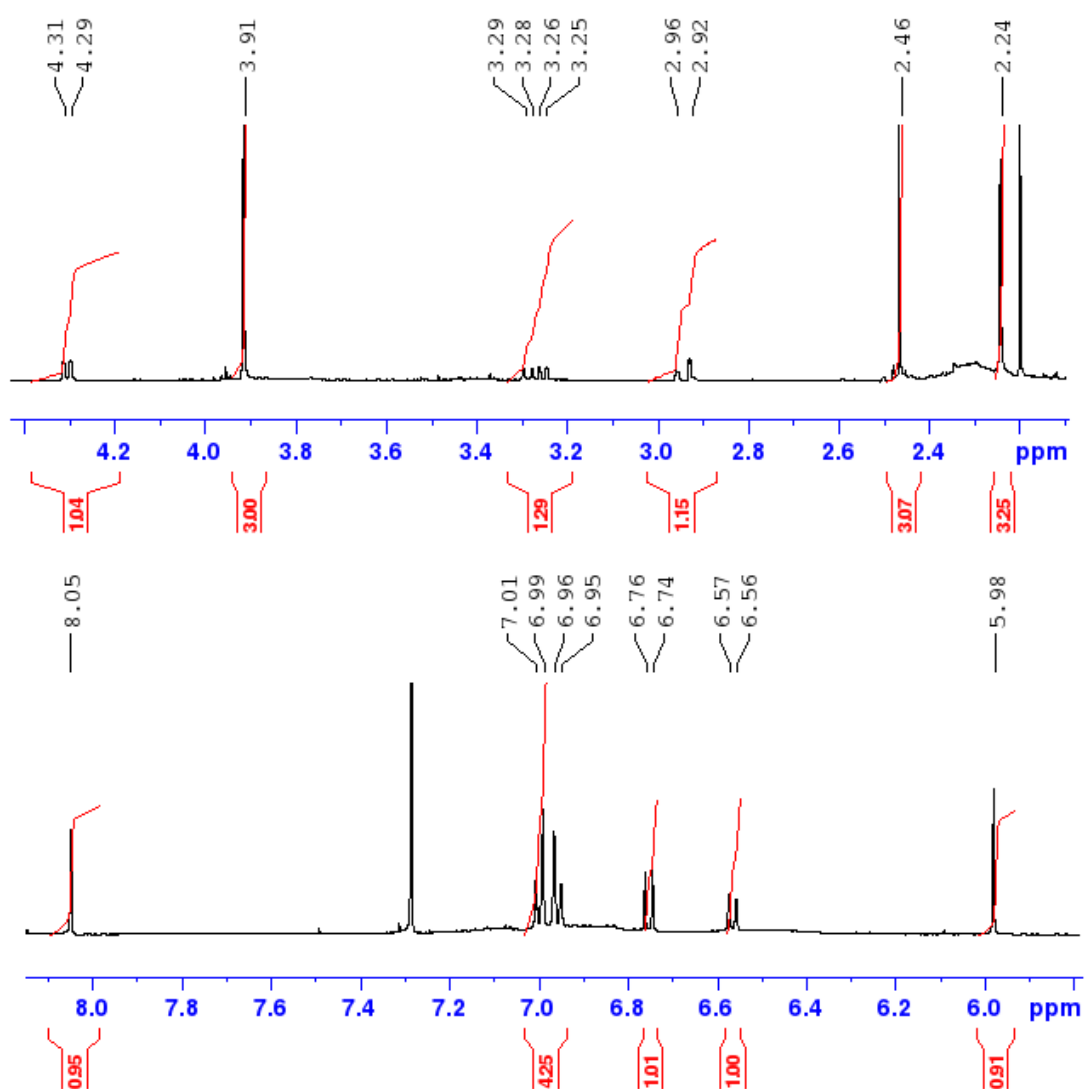


Εικόνα 26. NOESY φάσμα του *ortho,exo*-κυκλοπροϊόντος **186a**

Η δομή των προϊόντων αποσύνθεσης, δεν έχει προσδιοριστεί με ακρίβεια, υπάρχουν όμως πληροφορίες από τα φάσματα ¹H και ¹³C NMR, IR και της HRMS ανάλυσης. Σε όλα τα φάσματα ¹H NMR, απουσιάζει η μία μεθοξυ ομάδα της δίκυκλο[2.2.2]οκτενονικής ένωσης, υπάρχει όμως η μεθοξυ ομάδας των αρχικών MOBs **175δ-ι**. Τα δύο πρωτόνια του διπλού δεσμού της πλευρικής αλυσίδας δεν εμφανίζονται οδηγώντας στο συμπέρασμα πως ο διπλός δεσμός δεν υπάρχει πλέον, ενώ εμφανίζεται το σήμα πρωτονίου μιας ομάδας υδροξυλίου. Στο φάσμα ¹³C NMR φαίνεται πως υπάρχει η κορβονυλική ομάδα της πλευρικής αλυσίδας, αλλά απουσιάζει το σήμα της καρβονυλικής ομάδας της βενζοκινόνης (βλ. Παράρτημα).

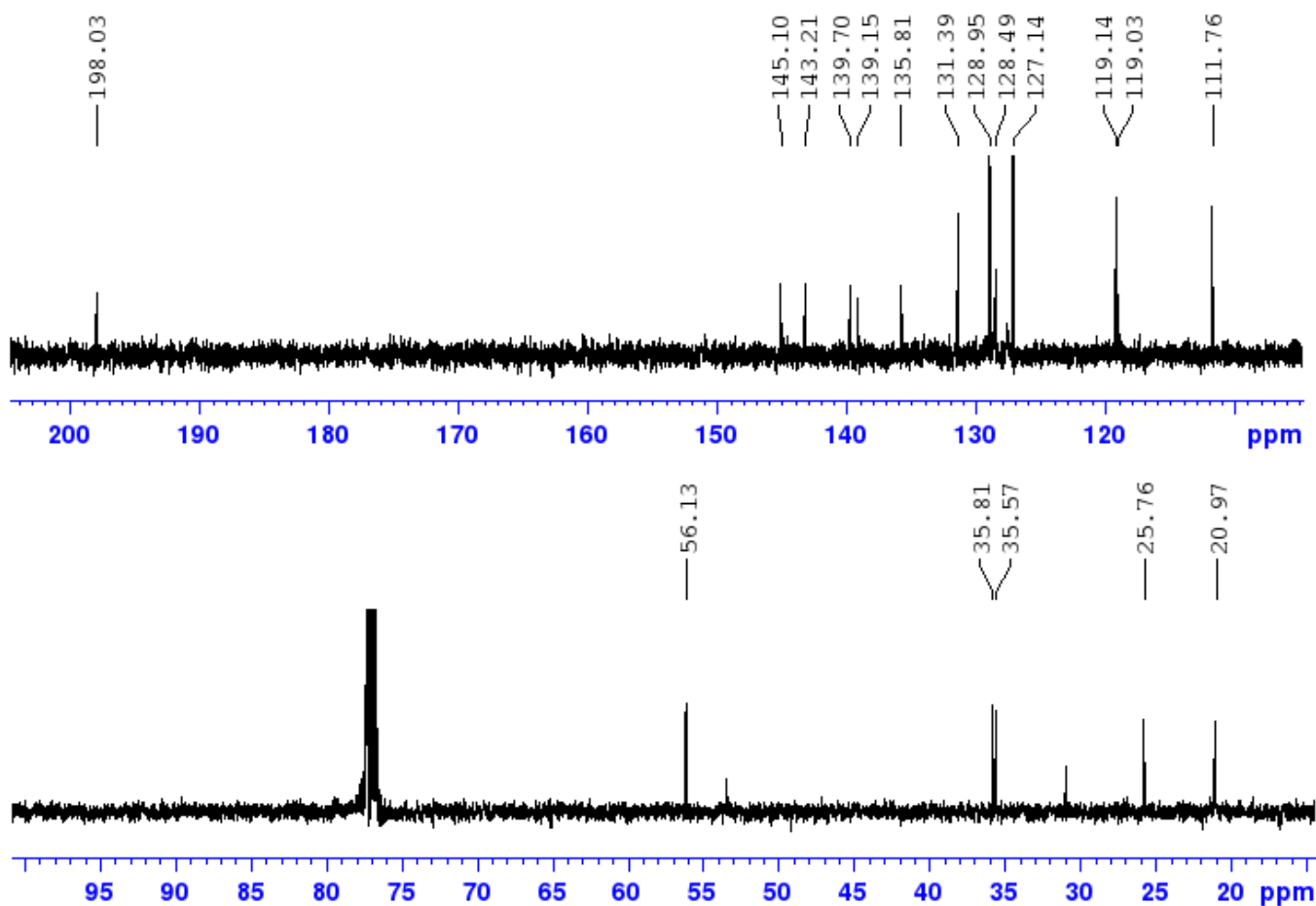
Ενδεικτικά, όταν η MOB **175δ** αντέδρασε με το *π*-μεθυλοστυρόλιο **153γ** σε ο-ξυλόλιο, στους 210 °C για 3 ώρες, απομονώθηκε το προϊόν αποσύνθεσης **186β'**, με απόδοση 7%. Στο φάσμα ¹H NMR του προϊόντος **186β'** (Εικόνα 27), στην περιοχή των αλειφατικών υδρογόνων, εμφανίζεται ένα σήμα με

τη μορφή διπλής κορυφής σε δ 2.93 (1 πρωτόνιο), ένα σήμα με τη μορφή διπλή-διπλής κορυφής σε δ 3.26 ppm (1 πρωτόνιο) και ένα σήμα με τη μορφή διπλής κορυφής σε δ 4.3 ppm (1 πρωτόνιο). Εμφανίζεται το σήμα της μεθοξυ ομάδας σε δ 3.91 ppm καθώς και η χαρακτηριστική κορυφή της μεθυλο ομάδας σε δ 2.24. Η ύπαρξη του AA'BB' συστήματος σε δ 6.95 και 6.99 ppm (4 πρωτόνια) και το σήμα μεθοξυ ομάδας σε δ 2.46 ppm ταυτοποιεί την ύπαρξη του αλκενίου, στη δομή του προϊόντος αποσύνθεσης **186β'**. Στην περιοχή των αρωματικών υδρογόνων, εμφανίζονται δυο σήματα με τη μορφή δυο διπλών κορυφών σε δ 6.56 ppm (1 πρωτόνιο) και δ 6.75 ppm (1 πρωτόνιο). Η σταθερά σύζευξης $J = 8$ Hz, επιβεβαιώνει την *cis* γεωμετρία. Η απλή κορυφή σε δ 5.97 ppm (1 πρωτόνιο) οδηγεί στο συμπέρασμα πως στη δομή του προϊόντος αποσύνθεσης, υπάρχει υδροξύλιο, ενώ παρατηρείται και ένα σήμα με τη μορφή απλής κορυφής, σε δ 8.04 ppm (1 πρωτόνιο).



Εικόνα 27. ^1H NMR φάσμα της ένωσης **186β'**

Στο φάσμα ^{13}C NMR του προϊόντος αποσύνθεσης **186β'** (Εικόνα 28) εμφανίζονται 18 σήματα, ενώ απουσιάζει το χαρακτηριστικό σήμα της κετάλης σε $\delta \sim 95.00$ ppm που παρατηρείται στις δικυκλο[2.2.2]οκτενόνες. Το σήμα του της καρβονυλικής ομάδας της πλευρικής αλυσίδας, εμφανίζεται σε $\delta 198.02$ ppm και απουσιάζει το χαρακτηριστικό σήμα της καρβονυλικής ομάδας σε $\delta \sim 200.00$ ppm που παρατηρείται στα προϊόντα κυκλοπροσθήκης.



Εικόνα 28. ^{13}C NMR φάσμα της ένωσης **186β'**

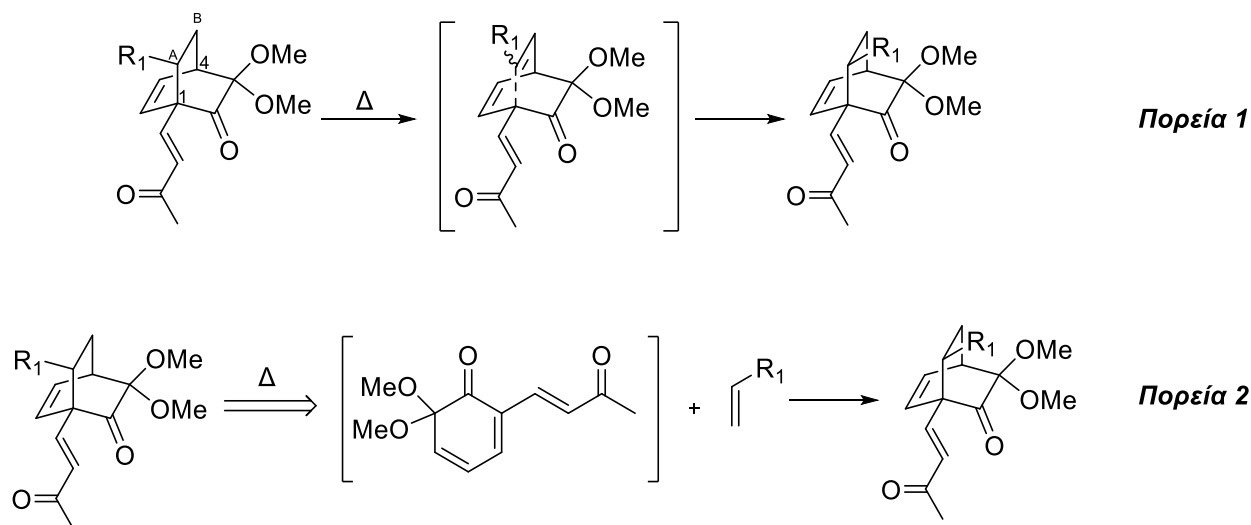
6.11 Διαμοριακές αντιδράσεις Diels – Alder των MOBs με διυποκατεστημένα αλκένια

Η αντίδραση Diels – Alder των MOBs **185**, **186**, **188** - **1909** που περιεγράφηκαν στις ενότητες 6.9 και 6.10, δοκιμάστηκε και με διυποκατεστημένα αλκένια, κυρίως κινναμωμικά παράγωγα, οδηγώντας σε παρόμοια συμπεράσματα με αυτά των μονοϋποκατεστημένων αλκενίων.

Και στην περίπτωση των διυποκατεστημένων αλκενίων, επιβεβαιώνεται η αρχή της *cis* προσθήκης, καθώς η γεωμετρία των αντιδρώντων, διατηρείται στη δομή των τελικών προϊόντων. Ο *endo*

κανόνας ισχύει και σε αυτή την περίπτωση, επιβεβαιώνοντας τη θεωρία της αντίδρασης Diels – Alder.

Η ύπαρξη των τριών π δεσμών γύρω από τον άνθρακα 1 των δικυκλο[2.2.2]οκτενονικών προϊόντων, καθιστά εφικτή την ισομερίωση του *ortho,endo*, στο *ortho,exo* διαστερομερές όπως παρατηρήθηκε στην περίπτωση των μονοϋποκατεστημένων αλκενίων που μελετήθηκαν στην προηγούμενη ενότητα. Με δεδομένο το γεγονός πως ο δεσμός άνθρακα A – με τον άνθρακα 1 δημιουργείται πιο αργά από τον δεσμό του άνθρακα B – άνθρακα 2, οδηγούμαστε στο συμπέρασμα πως η θερμική ισομερίωση των κυκλοπροϊόντων, πραγματοποιείται μέσω της διάνοιξης του δεσμού A – 1, ο οποίος σπάει πρώτος (πιο γρήγορα), εφόσον δημιουργείται τελευταίος (Πορεία 1, Σχήμα 77). Ένας άλλος προτεινόμενος μηχανισμός ισομερίωσης, θα ήταν η *retro*-Diels - Alder, κατά την οποία το ίδιο το κυκλοπροϊόν επιστρέφει στην αρχική MOB και το αλκένιο και στη συνέχεια πραγματοποιείται ξανά κυκλοπροσθήκη με αποτέλεσμα να λαμβάνονται δυο ισομερή προϊόντα που διαφέρουν ως προς τον προσανατολισμό του υποκαταστάτη του αλκενίου (Πορεία 2, Σχήμα 77).

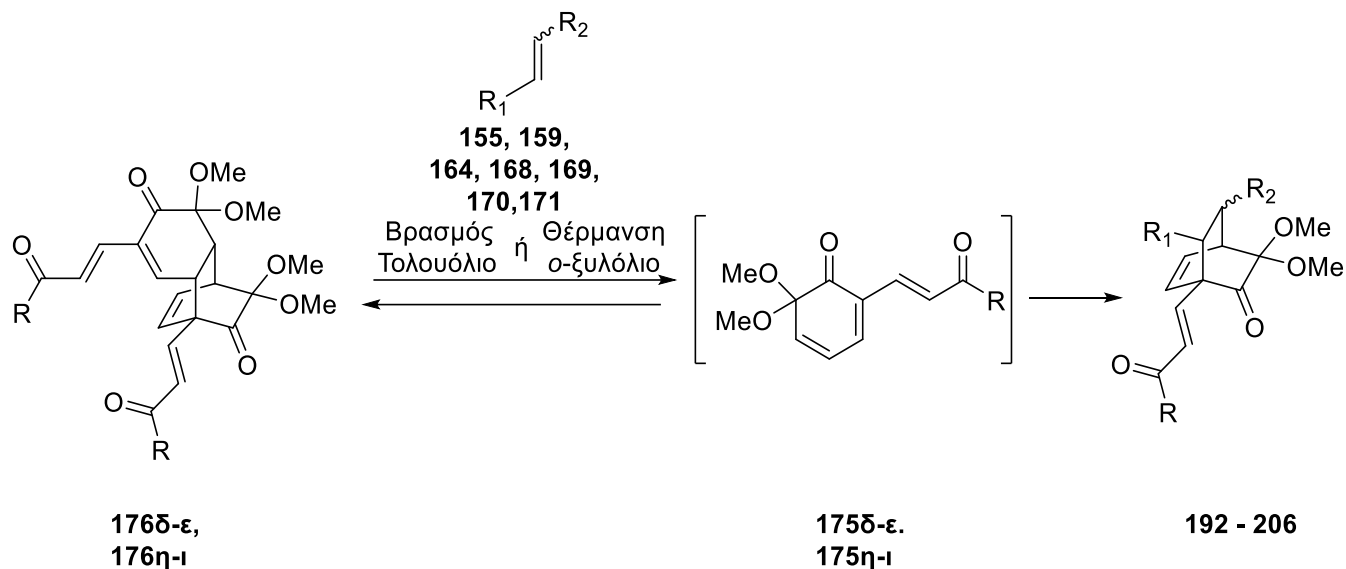


Σχήμα 707. Πιθανοί μηχανισμοί θερμικής ισομερίωσης

Για να αποσαφηνιστεί περαιτέρω ο μηχανισμός της θερμικής ισομερίωσης, πραγματοποιήθηκαν αντιδράσεις Diels – Alder των MOBs, με *trans* και *cis* διυποκατεστημένα αλκένια, αφού η ύπαρξη ενός δευτέρου υποκαταστάτη στη γέφυρα της οκτενόνης και ο προσανατολισμός του μετά την ισομερίωση, θα δώσει επιπλέον πληροφορίες για το μηχανισμό.

Οι διενόνες που παράγονται από την οξείδωση των πρόδρομων 6-υποκατεστημένων ο-μεθοξυ φαινολών **179 – 180**, **182 – 184**, από διακετοξυιωδοβενζόλιο, παρουσία μεθανόλης, οδήγησαν στο σχηματισμό των διμερών προϊόντων **191 – 192**, **194 – 196**. Με την εφαρμογή της ακολουθίας *retro* Diels – Alder/ Diels – Alder, οι προστατευμένες ο-βενζοκινόνες **185 – 186**, **188 – 190** που προκύπτουν από τη θερμόλυση των διμερών **191 – 192**, **194 – 196**, αντέδρασαν με διάφορα διυποκατεστημένα

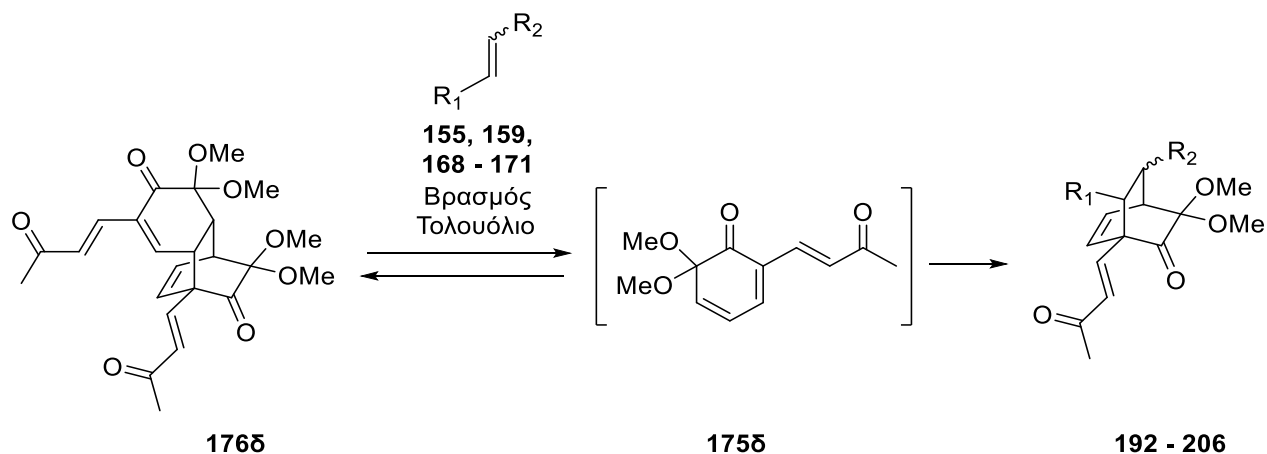
αλκένια, οδηγώντας στην απομόνωση των αντίστοιχων δικοκυκλο[2.2.2]οκτενονικών προϊόντων **228 - 229, 231 - 235, 237 - 239** όπως φαίνεται στο γενικευμένο Σχήμα 78.



Σχήμα 78. Αντιδράσεις των MOBs **175δ-ε, 175η-ι** με διυποκατεστημένα αλκένια

6.11.1 Αντιδράσεις Diels – Alder της MOB **175δ** με διυποκατεστημένα αλκένια, με βρασμό σε τολουόλιο.

Η *in situ* δημιουργούμενη διενόνη **175δ**, από τη θερμόλυση του διμερούς **176δ**, αντέδρασε με διυποκατεστημένα αλκένια (**155, 159, 168 - 171**) (Σχήμα 79), προς το σχηματισμό των δικοκυκλο[2.2.2]οκτενονικών προϊόντων **192 - 205**.



Σχήμα 79. Σύνθεση των δικοκυκλο[2.2.2]οκτενονικών προϊόντων **228(α-ι)**

Ένα μίγμα του διμερούς **176δ** και περίσσεια των διενόφιλων **155, 159, 168 - 171** βράζεται σε τολουόλιο μέχρι την πλήρη εξαφάνιση του αρχικού διμερούς (TLC παρακολούθηση). Οι

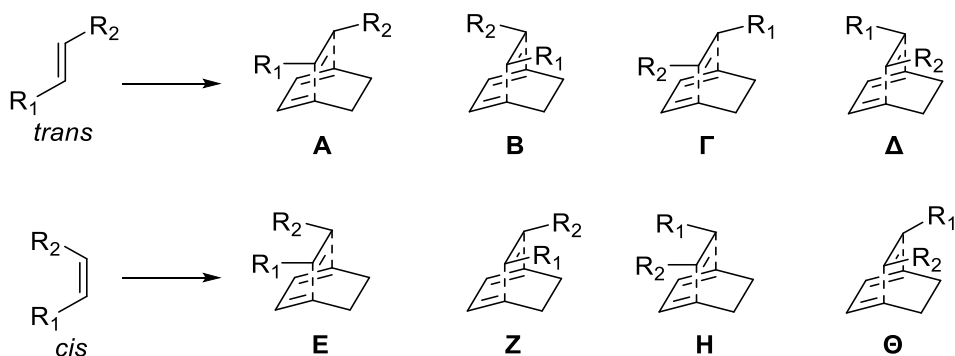
δίκυκλο[2.2.2]οκτενόνες **192** - **206**, απομονώνονται με flash χρωματογραφία σε silica gel με καλές ως εξαιρετικές αποδόσεις (7 – 91 %), όπως παρουσιάζονται στον Πίνακα 10.

Πίνακας 10: retro-Diels-Alder/Diels-Alder ανδιδράσεις^α της MOB **175δ** με διυποκατεστημένα αλκένια.

Υποκαταστάτης			Απόδοση (%) ^γ				
α/α	R1	R2	Δομή αλκενίου	Χρόνος (h) ^β	Προϊόν	ortho,endo meta,endo	ortho,exo meta,endo
1	<i>p</i> -MeOC ₆ H ₄	CO ₂ Me	<i>cis</i>	3 days	192γ	22	-
2	<i>p</i> -ClC ₆ H ₄	CO ₂ Me	<i>trans</i>	24	193β	-	91
3	<i>p</i> -ClC ₆ H ₄	CO ₂ Me	<i>cis</i>	48	193β	9	15
4	<i>p</i> -MeOC ₆ H ₄	CH ₂ OMe	<i>trans</i>	48	194β	-	9
5	<i>p</i> -MeOC ₆ H ₄	CH ₂ OMe	<i>cis</i>	24	194γ	7	5
6	C ₇ H ₆ O	CH ₃	<i>cis</i>	24	196β	-	14
7		C ₉ H ₈	κυκλικό	24	197γ	81	-
8		C ₁₂ H ₉	κυκλικό	20	198γ	73	-
9	CO ₂ Me	CO ₂ Me	<i>cis</i>	17	199γ	63	-

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

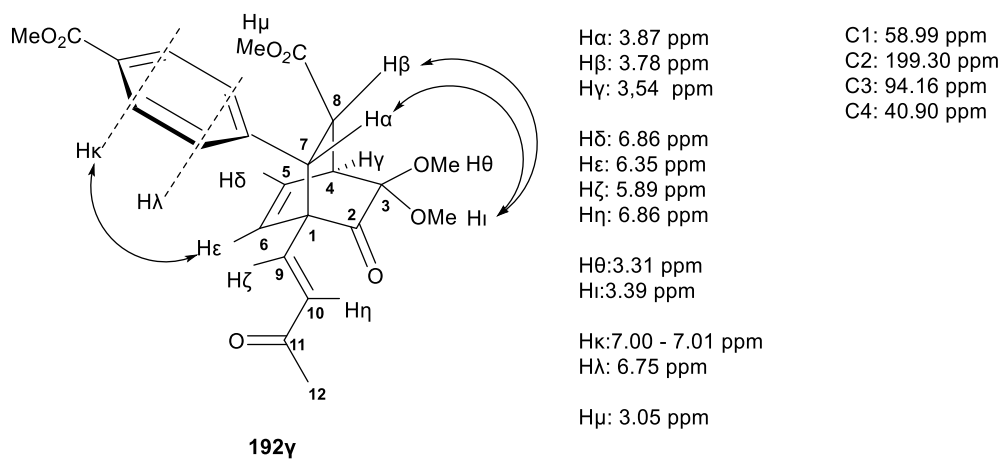
Τα δίκυκλο[2.2.2]οκτενονικά παράγωγα **192** παράγονται με βάση τον *endo* κανόνα. Αν και υπάρχουν οχτώ πιθανά προϊόντα της [4+2] κυκλοπροσθήκης, τέσσερα για την περίπτωση των *trans* και τέσσερα για την περίπτωση των *cis* αλκενίων (Εικόνα 29), τα *ortho* ισομερή **A**, **B**, **E** και **Z** (όσων αφορά τον βενζολικό δακτύλιο των κινναμωμικών παραγώγων, R₁), απομονώνονται σε όλες τις περιπτώσεις. Στην περίπτωση των *cis* κινναμωμικών εστέρων και αιθέρων, απομονώθηκαν τα *ortho,endo*, *meta,endo* **E** και *ortho,exo*, *meta,endo* **B** ισομερή, ενώ στην περίπτωση των *trans*, απομονώνονται τα *ortho,exo*, *meta,endo* **B**.



Εικόνα 29. Πιθανά στερεοϊσομερή προϊόντα κυκλοπροσθήκης

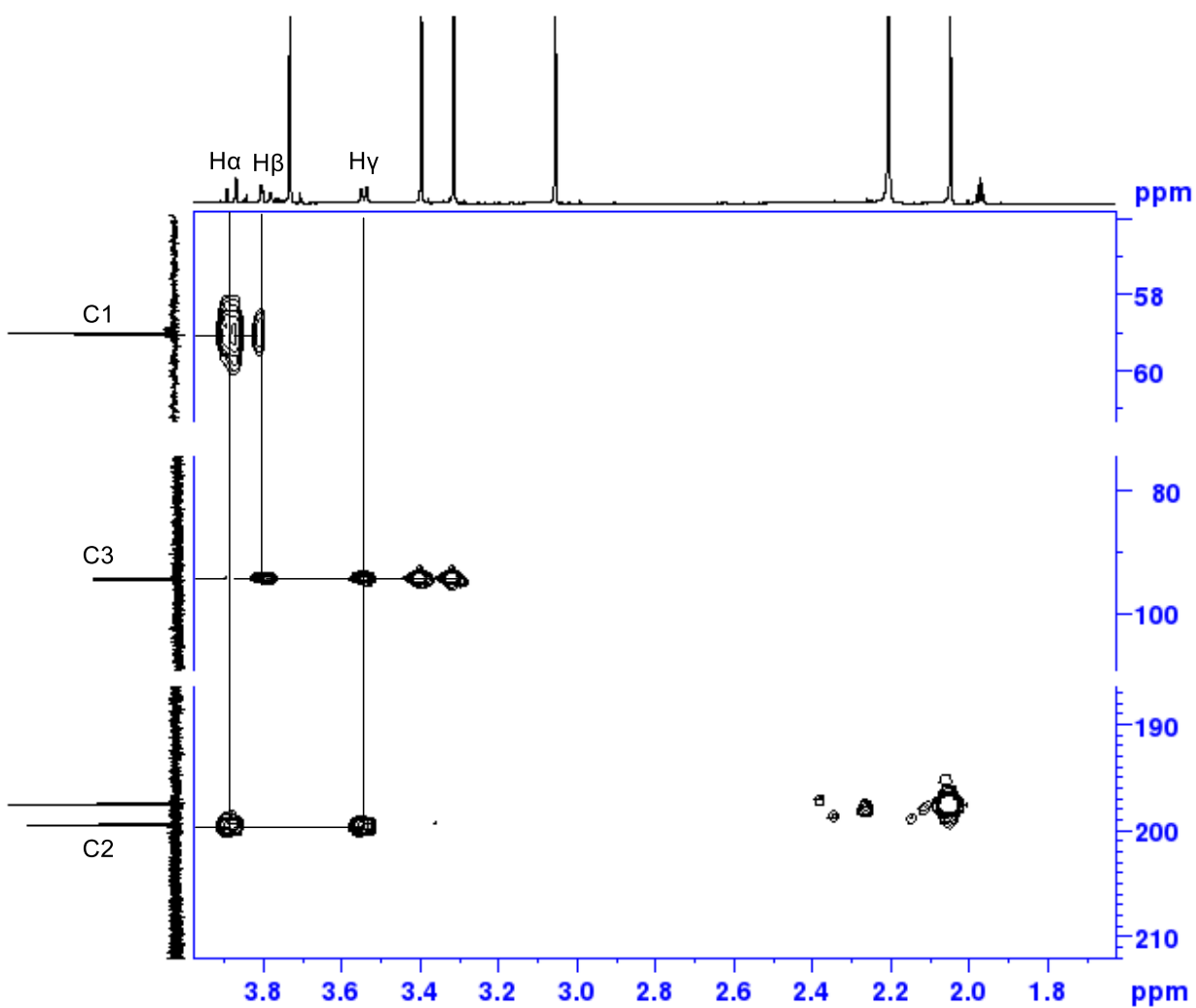
Το κυκλοπροϊόν **192γ** (*ortho,endo, meta,endo*), απομονώνεται ως το μοναδικό διαστερομερές με απόδοση 22%, όταν ο *cis* π-μεθοξυκιναμωμικός μεθυλεστέρας **155β**, αντιδρά με τη διενόνη **175δ**, που δημιουργείται από τη θερμόλυση του διμερούς **176δ** σε τολουόλιο (Πίνακας 10, Περίπτωση 1). Η αντίδραση με τον *trans* π-χλωροκιναμωμικό μεθυλεστέρα **155γ**, οδήγησε στην απομόνωση του διυποκατεστημένου κυκλοπροϊόντος **193β** (*ortho,exo, meta,endo*), ως το μοναδικό διαστερομερές με απόδοση 91% (Πίνακας 10, Περίπτωση 2). Η αντίδραση με τον *cis* π-χλωροκιναμωμικό μεθυλεστέρα **155δ** εξετάστηκε επίσης. Η διενόνη **175δ** που δημιουργείται από τη θερμόλυση του διμερούς **176δ**, αντέδρασε με τον *cis* π-χλωροκιναμωμικό μεθυλεστέρα **155δ**. Σε αυτή την περίπτωση, το κυκλοπροϊόν **193β** (*ortho,exo, meta,endo*) απομονώθηκε από το μίγμα της αντίδρασης, με 15% απόδοση (Πίνακας 10, Περίπτωση 3). Το (*E*)-1-μεθοξυ-4-(3-μεθοξυπροπ-1-εν-1-υλ)βενζόλιο **159α**, αντέδρασε με την διενόνη **175δ** μετά τη θερμόλυση του διμερούς **176δ** σε τολουόλιο, οδηγώντας στο κυκλοπροϊόν **194β** (*ortho,exo, meta,endo*) με απόδοση 9%, ως το μοναδικό διαστερομερές (Πίνακας 10, Περίπτωση 4). Στην περίπτωση της αντίδρασης του (*Z*)-1-μεθοξυ-4-(3-μεθοξυπροπ-1-εν-1-υλ)βενζόλιο **159β** με την MOB **175δ**, το κυκλοπροϊόν **194γ** (*ortho,endo, meta,endo*) απομονώνεται από το μίγμα της αντίδρασης με απόδοση 7% (Πίνακας 10, Περίπτωση 5). Η αντίδραση κυκλοπροσθήκης της MOB **175δ** με τον *cis* αιθέρα **168**, οδήγησε αποκλειστικά στην απομόνωση του κυκλοπροϊόντος **196β** (*ortho,exo, meta,endo*), με απόδοση 14% (Πίνακας 10, Περίπτωση 6). Οι αντιδράσεις της διενόνης **175δ** με τον ινδένιο **169**, το ακεναφθυλένιο **170** και τον μηλεϊνικό διμεθυλεστέρα **171**, δοκιμάστηκαν επίσης, όπου τα κυκλοπροϊόντα **197γ** – **199γ** (*ortho,endo, meta,endo*), απομονώθηκαν ως τα μοναδικά διαστερομερή προϊόντα κυκλοπροσθήκης, με αποδόσεις 81, 75 και 63% αντίστοιχα. (Περιπτώσεις 7, 8, 9, στο Πίνακα 10).

Για την αντίδραση της MOB **175δ**, με διυποκατεστημένα αλκένια, ως παράδειγμα αναφέρεται η ένωση **192γ** (Πίνακας 10, Περίπτωση 1). Η χημική μετατόπιση στο φάσμα ¹H NMR του πρωτονίου Ha παρατηρήθηκε στα 3.87 ppm, ενώ λόγω της μαγνητικής ανισοτροπίας της καρβονυλικής ομάδας, η μετατόπιση του αλειφατικού πρωτονίου Hβ βρέθηκε στα 3.78 ppm. Η χημική μετατόπιση του αλειφατικού πρωτονίου Hγ, βρέθηκε στα 3.54 ppm. Οι σταθερές σύζευξης *J* (Ha-Hβ)= 12 Hz και *J* (Hβ-Hγ)= 7 Hz, δείχνουν τη *cis* και *trans* σχέση αντίστοιχα η οποία επιβεβαιώνει τη δεδομένη στερεοχημεία, όπως φαίνεται στην Εικόνα 30 (βλ. Παράρτημα).



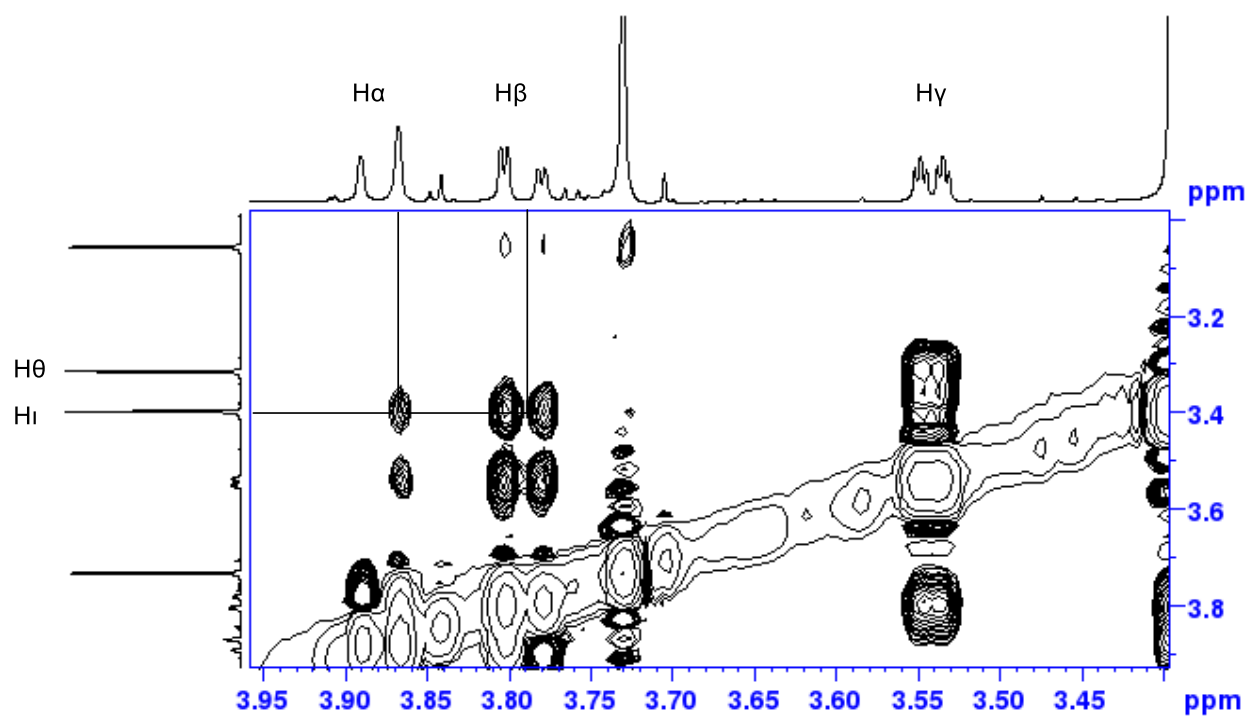
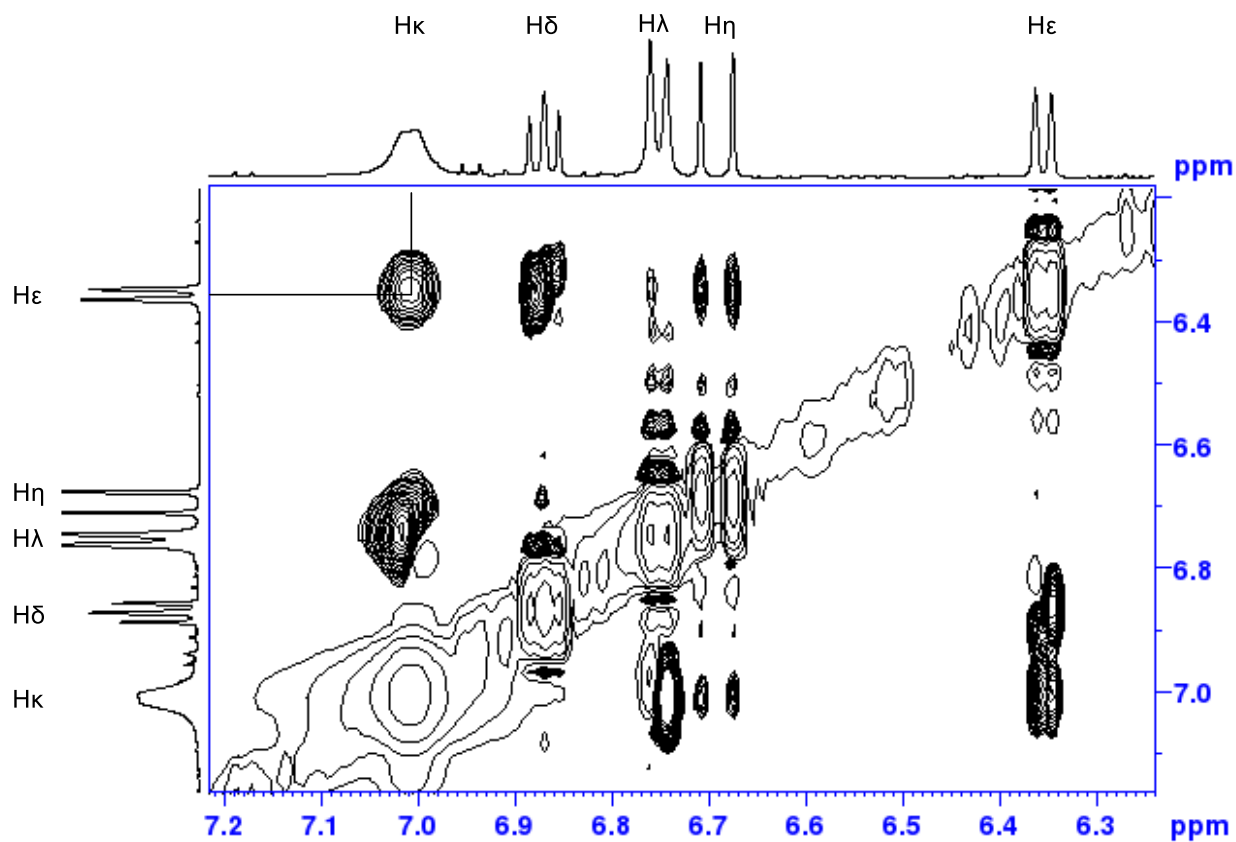
Εικόνα 30. Χαρακτηριστικές NOESY συσχετίσεις του κυκλοπροϊόντος **192γ**.

Τα σήματα HMBC (Εικόνα 31) μεταξύ του τετραϋποκατεστημένου άνθρακα 1 σε δ 59.99 με το Hα και Hβ, καρβονυλικού άνθρακα 2 σε δ 199.3 ppm με Hα και Hγ και του κεταλικού άνθρακα 3 σε δ 95,6 ppm με Hβ και Hγ, επιβεβαιώνουν την *ortho* θέση του αρωματικού δακτυλίου.



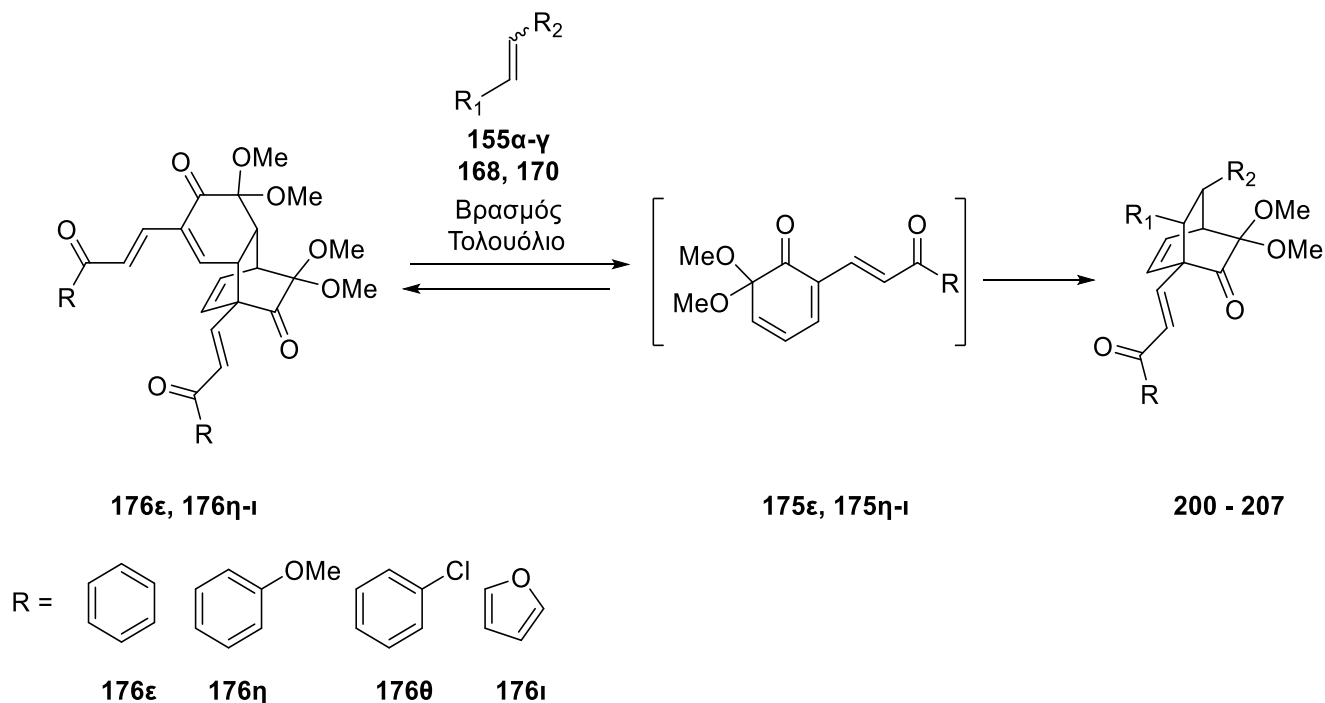
Εικόνα 31. HMBC φάσμα του *ortho,endo,meta,endo*-κυκλοπροϊόντος **192γ**

Η ύπαρξη σημάτων NOESY (Εικόνα 32) μεταξύ της ομάδας φαινυλίου (Hκ) με το ολεφινικό πρωτόνιο Hε καθώς και τα σήματα NOESY μεταξύ των πρωτονίων Hα και Hβ με το πρωτόνιο Hι της μεθοξυ ομάδα της κετάλης στα 3.39 ppm επιβεβαιώνουν περαιτέρω την *endo* στερεοχημεία.



Εικόνα 32. NOESY φάσμα του ortho,endo,meta,endo-κυκλοπροϊόντος **192γ**

6.11.2 Αντιδράσεις Diels – Alder της MOB 175ε. 175η-175ι με διυποκατεστημένα αλκένια, με βρασμό σε τολουόλιο



Σχήμα 80

Ένα μίγμα των διμερών **176ε**, **176η-ι** και περίσσεια των διενόφιλων **155α-γ**, **168**, **170** βράζεται σε τολουόλιο μέχρι την πλήρη εξαφάνιση του αρχικού διμερούς (TLC παρακολούθηση). Οι δίκυκλο[2.2.2]οκτενόνες **200** - **206**, απομονώνονται με flash χρωματογραφία σε silica gel με καλές έως εξαιρετικές αποδόσεις (7 – 95 %), όπως παρουσιάζονται στον *Πίνακα 11*.

Πίνακας 11: retro-Diels-Alder/Diels-Alder αντιδράσεις^a της MOB **175ε**, **175η-ι** με διυποκατεστημένα αλκένια

Υποκαταστάτης						Απόδοση (%) ^y		
α/α	MOB	R ₁	R ₂	Δομή αλκενίου	Χρόνος (h) ^β	Προϊόν	<i>ortho,endo</i> <i>meta,endo</i>	<i>ortho,exo</i> <i>meta,endo</i>
1	175ε	<i>p</i> -MeOC ₆ H ₄	CO ₂ Me	<i>trans</i>	48	200β	-	3
2		<i>p</i> -MeOC ₆ H ₄	CO ₂ Me	<i>cis</i>	3 days	201γ	57	-
3	175η	<i>p</i> -MeOC ₆ H ₄	CO ₂ Me	<i>trans</i>	3 days	201β	-	47
4		C ₉ H ₈		<i>κυκλικό</i>	24	203γ	95	-
5	175θ	<i>p</i> -MeOC ₆ H ₄	CO ₂ Me	<i>cis</i>	24	204γ	55	-
6		<i>p</i> -MeOC ₆ H ₄	CO ₂ Me	<i>trans</i>	38	204β	-	47
7	175ι	<i>p</i> -ClC ₆ H ₄	CO ₂ Me	<i>trans</i>	2	206β	-	80

^a Αντίδραση του διμερούς (0,1 – 0,5 mmol) με διυποκατεστημένα αλκένια (2 – 10 mmol), με βρασμό σε τολουόλιο (20 ml).

^β Χρόνος που απαιτείται για την εξαφάνιση του διμερούς (TLC). ^γ Απόδοση της αντίδρασης μετά από χρωματογραφία στήλης, όπου απομονώθηκαν δύο προϊόντα.

Σε όλες τις περιπτώσεις, όταν η αντίδραση των MOBs, με βρασμό σε τολουόλιο, πραγματοποιήθηκε με περίσσεια *cis* κινναμωμικών παραγώγων, η στερεοχημεία των δικυκλο[2.2.2]οκτενονικών προϊόντων, προσδιορίστηκε ως *ortho,endo, meta,endo* (**E**), ή *ortho,exo, meta,endo* (**B**) ενώ, όταν πραγματοποιήθηκε με *trans* κινναμωμικά παράγωγα, προσδιορίστηκε ως *ortho,exo, meta,endo* (**B**).

Το προϊόν κυκλοπροσθήκης **200β** (*ortho,exo, meta,endo*), απομονώθηκε ως το μοναδικό διαστερεομερές με απόδοση 3%, όταν η MOB **175ε**, αντέδρασε με τον *trans* π-μεθοξυκινναμωμικό μεθυλεστέρα **155α**, για 48 ώρες σε τολουόλιο που βράζει (Πίνακας 11, Περίπτωση 1).

Στο φάσμα ¹H NMR του **200β** εμφανίζονται οι τέσσερις χαρακτηριστικές κορυφές των μεθοξυ ομάδων σε δ 3.42, 3.56, 3.71 και 3.78 ppm. Τα τρία αλειφατικά υδρογόνα, εμφανίζονται με τη μορφή ενός πολλαπλού σήματος, σε δ 3.40 – 3.41 ppm (1 πρωτόνιο), με τη μορφή ενός διπλού σήματος σε δ 3.53 ppm (1 πρωτόνιο) και ενός πολλαπλού σήματος σε δ 3.69 – 3.68 ppm (1 πρωτόνιο). Τα δυο ολεφινικά υδρογόνα του εξαμελούς δακτυλίου, εμφανίζονται με τη μορφή δυο διπλών σημάτων σε δ 6.40 ppm (1 πρωτόνιο) και 6.53 ppm (1 πρωτόνιο). Τα πέντε αρωματικά υδρογόνα του φαινυλίου της πλευρικής αλυσίδας, εμφανίζονται και τα δυο υδρογόνα του διπλού δεσμού της πλευρικής αλυσίδας, με τη μορφή ενός πολλαπλού σήματος σε δ 6.81 – 6.85 ppm (4 πρωτόνια), ενός πολλαπλού σήματος σε δ 7.35 – 7.39 ppm (2 πρωτόνια) και ενός πολλαπλού σήματος σε δ 7.52 ppm (1 πρωτόνιο). Τα τέσσερα αρωματικά υδρογόνα του βενζολικού δακτυλίου της γέφυρας, εμφανίζονται με τη μορφή ενός AA'BB' συστήματος σε δ 7.11 και δ 7.65 ppm (4 πρωτόνια).

Τα προϊόντα κυκλοπροσθήκης **201γ** (*ortho,endo, meta,endo*) και **201β** (*ortho,exo, meta,endo*), απομονώθηκαν από το μίγμα της αντίδρασης, με αποδόσεις 47 και 57%, όταν η διενόνη **175η**, αντέδρασε με τον *cis* και *trans* π-μεθοξυκινναμωμικό μεθυλεστέρα (**155β**, **155α**), με βρασμό σε τολουόλιο, για 3 μέρες (Πίνακας 11, Περίπτώσεις 2 και 3). Το κυκλοπροϊόν **203γ** (*ortho,endo, meta,endo*) απομονώθηκε από το μίγμα της αντίδρασης, με απόδοση 95%, όταν η διενόνη **175η** αντέδρασε με το ινδένιο **169**, με βρασμό σε τολουόλιο, για 24 ώρες (Πίνακας 11, Περίπτωση 4).

Στο φάσμα ¹HNMR του **201γ** εμφανίζονται οι χαρακτηριστικές κορυφές των πέντε μεθοξυ ομάδων σε δ 3.09, 3.36, 3.42, 3.72 και 3.84 ppm. Τα τρία αλειφατικά υδρογόνα, εμφανίζονται με τη μορφή ενός πολλαπλού σήματος σε δ 3.53 – 3.56 ppm (1 πρωτόνιο), ενός απλού σήματος σε δ 3.75 ppm (1 πρωτόνιο) και 3.83 – 3.86 ppm (1 πρωτόνιο). Τα δύο ολεφινικά υδρογόνα του εξαμελούς δακτυλίου, εμφανίζονται με τη μορφή δύο διπλών σημάτων σε δ 6.35 ppm (1 πρωτόνιο) και δ 6.92 ppm (1 πρωτόνιο). Το ένα πρωτόνιο του διπλού δεσμού της πλευρικής αλυσίδας, εμφανίζεται με τη μορφή ενός διπλού σήματος σε δ 6.50 ppm (1 πρωτόνιο). Τα οκτώ υδρογόνα των αρωματικών δακτυλίων καθώς και το πρωτόνιο του διπλού δεσμού της πλευρικής αλυσίδας, εμφανίζονται με τη μορφή ενός πολλαπλού σήματος σε δ 6.72 – 6.74 (2 πρωτόνια), ενός πολλαπλού σήματος σε δ 6.82 – 6.88 ppm (3 πρωτόνια), ενός πολλαπλού σήματος σε δ 6.79 – 7.14 ppm (2 πρωτόνια) και ενός διπλού σήματος σε δ 7.54 ppm (2 πρωτόνια).

Η αντίδραση της MOB **175θ** με τον *cis* π-μεθοξυκιναμωμικό μεθυλεστέρα **155β**, με βρασμό σε τολουόλιο, για 24 ώρες οδήγησε στην απομόνωση του προϊόντος **204γ** (*ortho,endo, meta,endo*) από το μίγμα της αντίδρασης, με απόδοση 55% (Πίνακας 11, Περίπτωση 5). Η αντίδραση της MOB **175θ** με τον *trans* π-μεθοξυκιναμωμικό μεθυλεστέρα **155α**, με βρασμό σε τολουόλιο, για 38 ώρες οδήγησε στην απομόνωση του προϊόντος **204β** (*ortho,exo, meta,endo*) ως το μοναδικό διαστερεομερές, με απόδοση 47% (Πίνακας 11, Περίπτωση 6).

Στο φάσμα ^1H NMR του προϊόντος **204β** εμφανίζονται οι τέσσερις χαρακτηριστικές κορυφές των μεθοξυ ομάδων σε δ 3.42, 3.56, 3.72 και 3.79 ppm. Τα τρία αλειφατικά υδρογόνα, εμφανίζονται με τη μορφή ενός πολλαπλού σήματος σε δ 3.40 – 3.43 (1 πρωτόνιο), ενός διπλού σήματος σε δ 3.51 – 3.54 ppm (1 πρωτόνιο) και ενός πολλαπλού σήματος σε δ 3.63 – 3.69 ppm (1 πρωτόνιο). Τα δύο ολεφινικά υδρογόνα του διπλού δεσμού του εξαμελούς δακτυλίου, εμφανίζονται με τη μορφή δύο διπλών σημάτων σε δ 6.38 ppm (1 πρωτόνιο) και 6.53 ppm (1 πρωτόνιο). Τα οκτώ αρωματικά υδρογόνα καθώς και τα δυο υδρογόνα του διπλού δεσμού της πλευρικής αλυσίδας, εμφανίζονται με τη μορφή ενός πολλαπλού σήματος σε δ 6.78 – 6.85 ppm (3 πρωτόνια), ενός πολλαπλού σήματος σε δ 7.28 – 7.35 (3 πρωτόνια) και ενός συστήματος AA'BB' σε δ 7.10 – 7.57 ppm (4 πρωτόνια).

Η διενόνη **175ι**,αντέδρασε με τον *trans* π-χλωροκιναμωμικό μεθυλεστέρα **155γ** σε συνθήκες βρασμού, σε τολουόλιο, για 2 ώρες. Το κυκλοπροϊόν **206β** (*ortho,exo, meta,endo*), απομονώθηκε ως το μοναδικό διαστερεομερές, με απόδοση 80% (Πίνακας 11, Περίπτωση 7). Το προϊόν κυκλοπροσθήκης **207β** (*ortho,exo, meta,endo*), απομονώθηκε με απόδοση 78%, όταν πραγματοποιήθηκε η αντίδραση της διενόνης **175ι** με τον *cis* αιθέρα **168**, με βρασμό σε τολουόλιο, για 1 ώρα (Πίνακας 11, Περίπτωση 8).

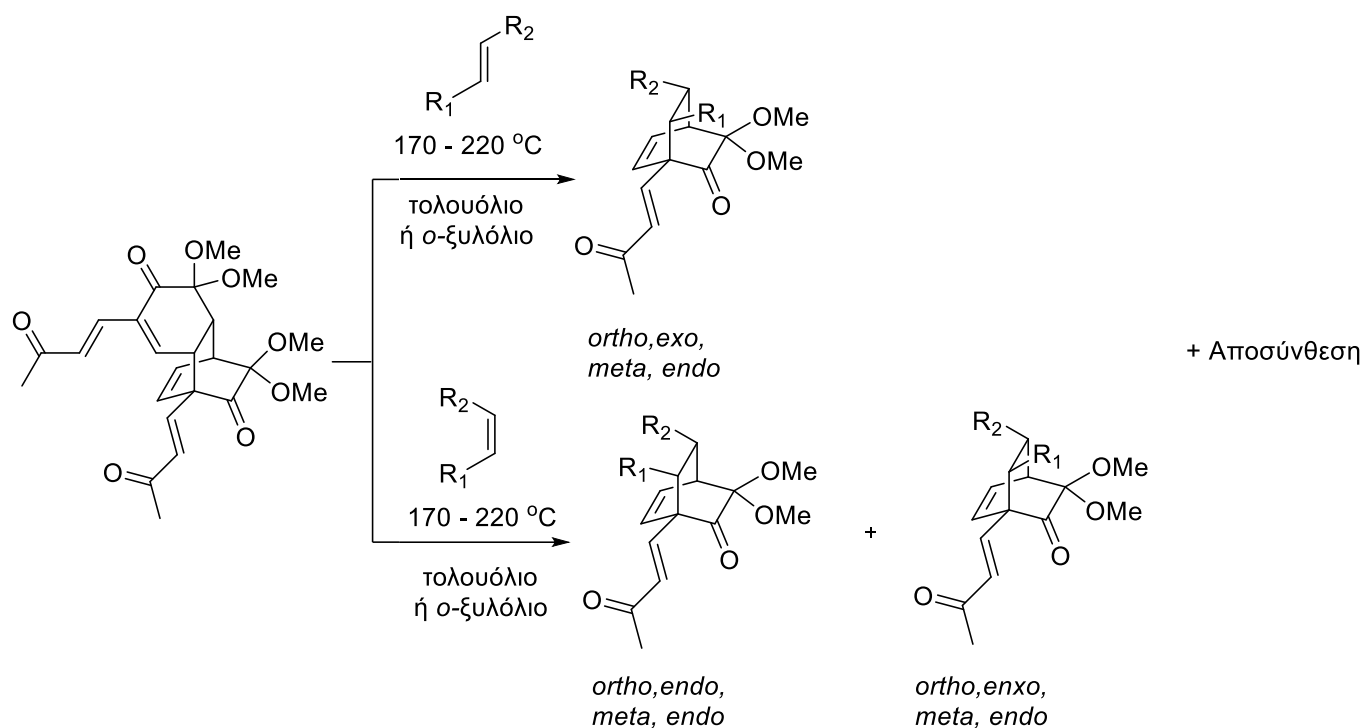
Στο ^1H NMR φάσμα της ένωσης **206β**, εμφανίζονται οι χαρακτηριστικές κορυφές των τριών μεθοξυ ομάδων σε δ 3.35, 3.49 και 3.65 ppm. Τα τρία αλειφατικά υδρογόνα εμφανίζονται με τη μορφή μιας πολλαπλής κορυφής σε δ 3.32 – 3.34 ppm (1 πρωτόνιο) και μια διπλής κορυφής σε δ 3.80 ppm (2 πρωτόνια). Τα δυο υδρογόνα του διπλού δεσμού της πλευρικής αλυσίδας, εμφανίζονται με τη μορφή δυο διπλών σημάτων σε δ 6.82 ppm (1 πρωτόνιο) και δ 6.98 ppm (1 πρωτόνιο), ενώ το ένα υδρογόνο του εξαμελούς δακτυλίου, εμφανίζεται με τη μορφή ενός διπλού σήματος σε δ 6.32 ppm (1 πρωτόνιο). Τα τέσσερα υδρογόνα του αρωματικού δακτυλίου με το ένα πρωτόνιο του εξαμελούς δακτυλίου καθώς και τα τρία φουρανικά υδρογόνα, εμφανίζονται με τη μορφή ενός πολλαπλού σήματος σε δ 6.47 – 6.51 ppm (2 πρωτόνια), ενός πολλαπλού σήματος σε δ 7.05 – 7.08 ppm (4 πρωτόνια) και ενός διπλού σήματος σε δ 6.17 ppm (2 πρωτόνια).

6.12 Αντιδράσεις Diels – Alder της MOB 175δ με διυποκατεστημένα αλκένια στους 170 – 220 °C

Προκειμένου να γίνει κατανοητός ο μηχανισμός της θερμικής ισομερίωσης, έγινε επανάληψη των αντιδράσεων που περιγράφηκαν στην προηγούμενη ενότητα, σε μεγαλύτερη θερμοκρασία, σε αναλογία με την αντίδραση των MOBs με τα μονοϋποκατεστημένα αλκένια.

Η θερμόλυση των διμερών **176δ**, οδηγεί στην MOBs **175δ**, οι οποία παγιδεύεται από τα διυποκατεστημένα αλκένια-διενόφιλα που βρίσκονται σε περίσσεια και δίνουν τα επιθυμητά δίκυκλο[2.2.2]οκτενονικά προϊόντα. Έχει παρατηρηθεί πως στις αντιδράσεις Diels-Alder, με βρασμό σε διαλύτη τολουόλιο που έχουν αναφερθεί έως τώρα, στην περίπτωση των *trans* κινναμωμικών παραγώγων, παράγονται αποκλειστικά τα *ortho,exo*, *meta endo* προϊόντα, ενώ για την περίπτωση των *cis* παράγονται τα *ortho,endo*, *meta,endo* και *ortho,exo*, *meta,endo* προϊόντα. Αξίζει να σημειωθεί, πως στην περίπτωση των διυποκατεστημένων αλκενίων, η ισομερίωση από το *ortho,endo* στο *ortho,exo*, λαμβάνει χώρα σε μικρότερη θερμοκρασία, σε συνθήκες βρασμού σε τολουόλιο (σημείο βρασμού = 110.6 °C), ενώ στην περίπτωση των μονοϋποκατεστημένων αλκενίων, η ισομερίωση απαιτεί μεγαλύτερη θερμοκρασία (> 200°C).

Η τοπο- και στερεοχημεία των προϊόντων κυκλοπροσθήκης **192 - 207** σε θερμοκρασία 170 – 220 °C ακολουθεί το ίδιο μοτίβο με την περίπτωση των διυποκατεστημένων αλκενίων (κινναμωμικά παράγωγα) που αντιδρούν με τα διμερή, σε συνθήκες τολουολίου που βράζει. Όταν οι ίδιες αντιδράσεις επαναλαμβάνονται σε θερμοκρασία 170 – 220 °C σε κλειστό δοκιμαστικό σωλήνα με βαριά τοιχώματα, σε διαλύτη τολουόλιο ή ο-ξυλόλιο (συνήθως), παρατηρείται επίσης για τα *trans* αλκένια ο σχηματισμός των *ortho,exo*, *meta,endo*-κυκλοπροϊόντων. Στην περίπτωση των *cis* αλκενίων, παρατηρείται ο σχηματισμός μίγματος *ortho,endo*, *meta,endo* και *ortho,exo*, *meta,endo*. Και στις δύο περιπτώσεις, με την αύξηση του χρόνου της αντίδρασης παρατηρείται και ο σχηματισμός του προϊόντος αποσύνθεσης (Σχήμα 81).



Σχήμα 81. Αντιδράσεις του διμερούς **191** (MOB **185**) με *trans* και *cis* κινναμωμικά παράγωγα σε θερμοκρασία 170 – 220 °C

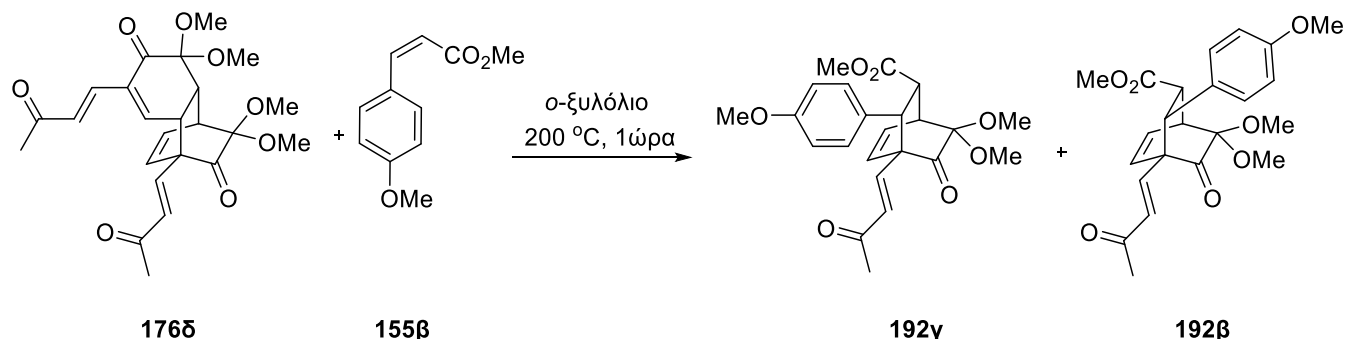
Η αντίδραση του διμερούς **176δ** (MOB **175δ**) με διυποκατεστημένα αλκένια **155**, **164** εξετάστηκε εκτεταμένα στην παρούσα διατριβή. Ένα διάλυμα του διμερούς **176δ** και περίσσειας *trans* ή *cis* αλκενίου, σε τολουόλιο ή ο-ξυλόλιο, θερμαίνεται στους 170 – 220°C σε κλειστό δοκιμαστικό σωλήνα με βαριά τοιχώματα. Τα προϊόντα κυκλοπροσθήκης **192**, **195** απομονώνονται με μέτριες έως ικανοποιητικές αποδόσεις (6 – 45%), όπως φαίνεται στον Πίνακα 12.

Πίνακας 12: *retro-Diels-Alder/Diels-Alder* αντιδράσεις^α της MOB **175δ** με διυποκατεστημένα αλκένια.

Υποκαταστάτης			Δομή αλκενίου	Χρόνος (h) ^β	Θερμοκρασία (°C)	Προϊόν	Απόδοση (%) ^γ		
α/α	R1	R2					<i>ortho,endo meta,endo</i>	<i>ortho,exo meta,endo</i>	<i>ortho,endo meta,exo</i>
1	<i>p</i> -MeOC ₆ H ₄	CO ₂ Me	<i>trans</i>	1	200	192β	-	28	-
2	<i>p</i> -MeOC ₆ H ₄	CO ₂ Me	<i>cis</i>	1	200	192γ	28	-	-
						192β	-	6	-
4	<i>p</i> -MeOC ₆ H ₄	CH ₃	<i>trans</i>	0.5	170	195α	-	-	11
						195β	-	30	-
5	<i>p</i> -MeOC ₆ H ₄	CH ₃	<i>cis</i>	2.5	190	195γ	11	-	-
						195β	-	6	-

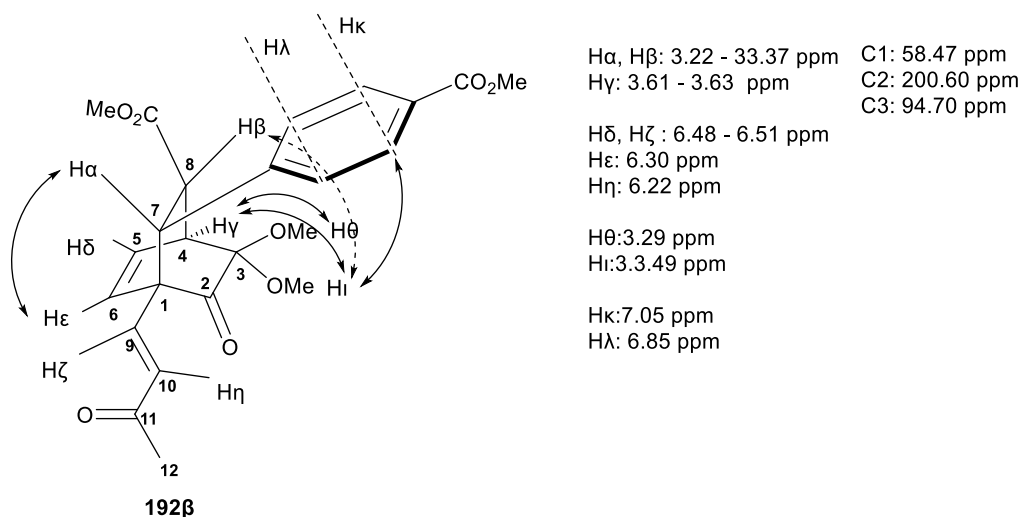
^α Αντίδραση των διμερών (0,1 – 0,5 mmol) με διυποκατεστημένα αλκένια (2 – 10 mmol), σε τολουόλιο ή ο-ξυλόλιο (2 ml) σε θερμοκρασία 170 – 220 °C, σε κλειστό δοκιμαστικό σωλήνα με βαριά τοιχώματα. ^β Χρόνος που απαιτείται για την εξαφάνιση του διμερούς (TLC), ^γ Απόδοση της αντίδρασης μετά από χρωματογραφία στήλης, όπου απομονώθηκαν δύο προϊόντα

Από την αντίδραση της MOB **175δ** με τον *cis* π-μεθοξικινναμωμικό μεθυλεστέρα **155β** στους 200 °C για 1 ώρα δε διαλύτη *o*-ξυλόλιο (Πίνακας 12, Περίπτωση 2), απομονώθηκαν δύο προϊόντα, το θεωρητικά προβλεπόμενο *ortho,endo, meta,endo* ισομερές **192γ**, με απόδοση 28% αλλά και κλάσμα του *ortho,exo, meta endo* ισομερούς **192β** με απόδοση 9%, όπως φαίνεται στο Σχήμα 82.



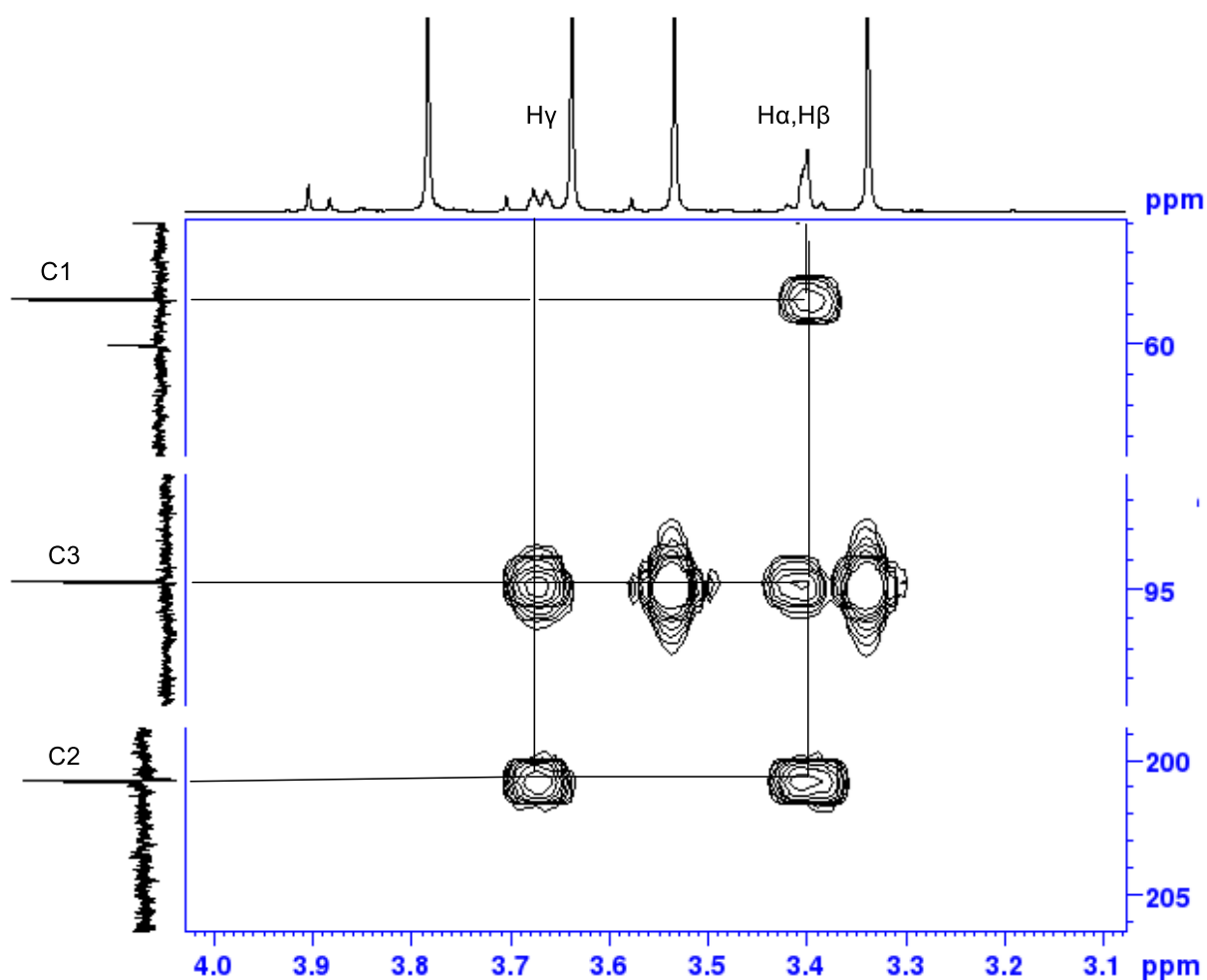
Σχήμα 82

Η ένωση **192β**, διαφέρει από το ισομερές **192γ** ως προς τον προσανατολισμό του αρωματικού δακτυλίου (Εικόνα 33) και της εστερικής ομάδας. Στο φάσμα ^1H NMR, της ένωσης **192β** η χημική μετατόπιση του πρωτονίου Ηγ παρατηρήθηκε στα 3.61 – 3.63 ppm, ενώ τα Ηα και Ηβ εμφανίζονται μαζί σε δ 3.33 – 3.37 ppm. Στο φάσμα ^{13}C NMR το σήμα του τετραϋποκατεστημένου άνθρακα 1 εμφανίζεται σε δ 58.47 ppm, ο άνθρακας 3 της κετάλης, παρατηρήθηκε σε δ 94,7 ενώ ο καρβονυλικός άνθρακας 2 σε δ 200.6 ppm.



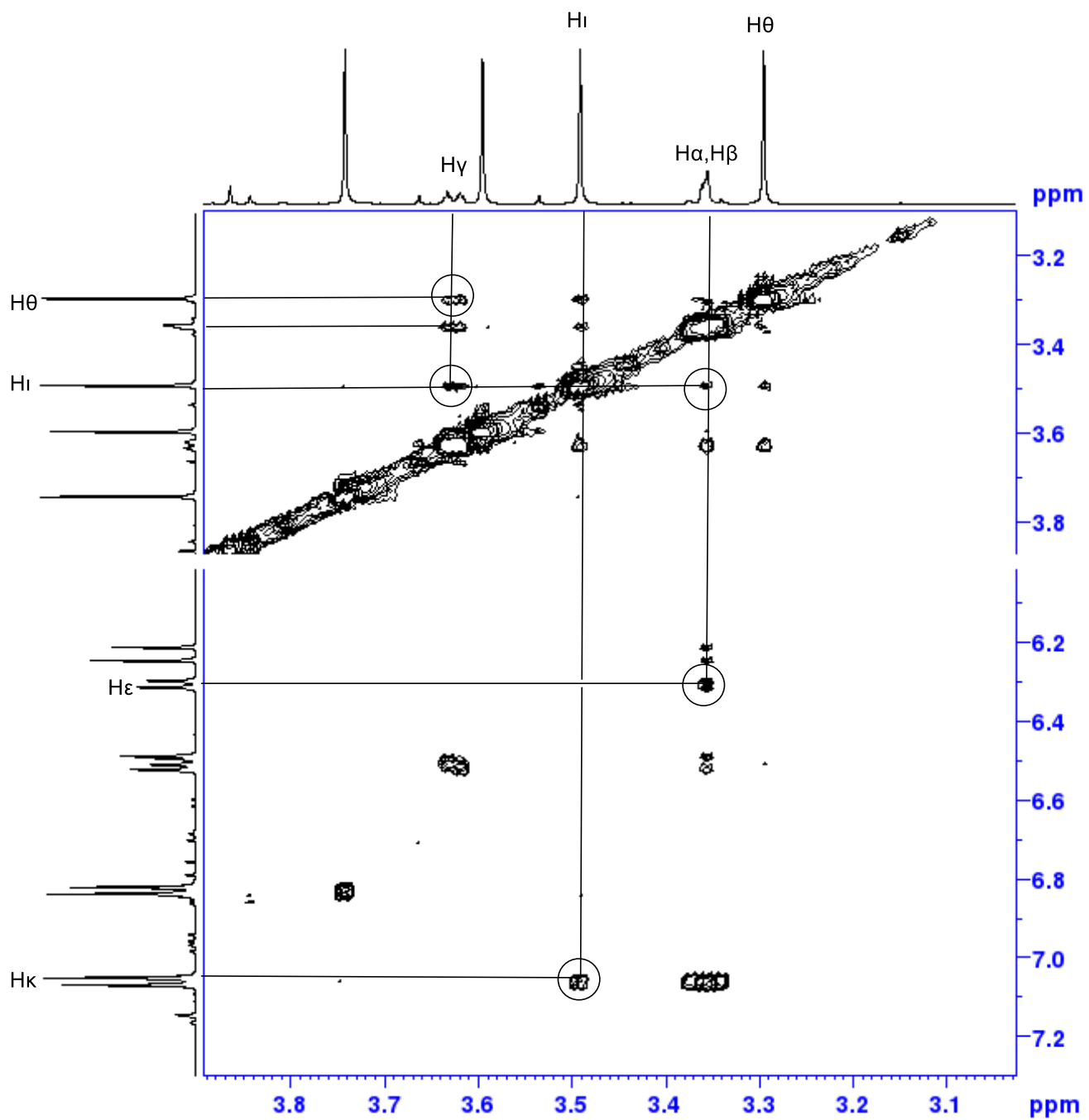
Εικόνα 33. Χαρακτηριστικές NOESY συσχετίσεις, του κυκλοπροϊόντος **192β**

Τα σήματα HMBC (Εικόνα 32) μεταξύ του τετραϋποκατεστημένου άνθρακα 1 σε δ 58.4 ppm με τα Ηα και Ηβ, του καρβονυλικού άνθρακα 2 σε δ 200.6 ppm με Ηα, και Ηγ και του κεταλικού άνθρακα 3 σε δ 95.8 ppm με το Ηγ και Ηβ, επιβεβαιώνουν την *ortho* τοποχημία.



Εικόνα 34. HMBC φάσμα του κυκλοπροϊόντος **192β**

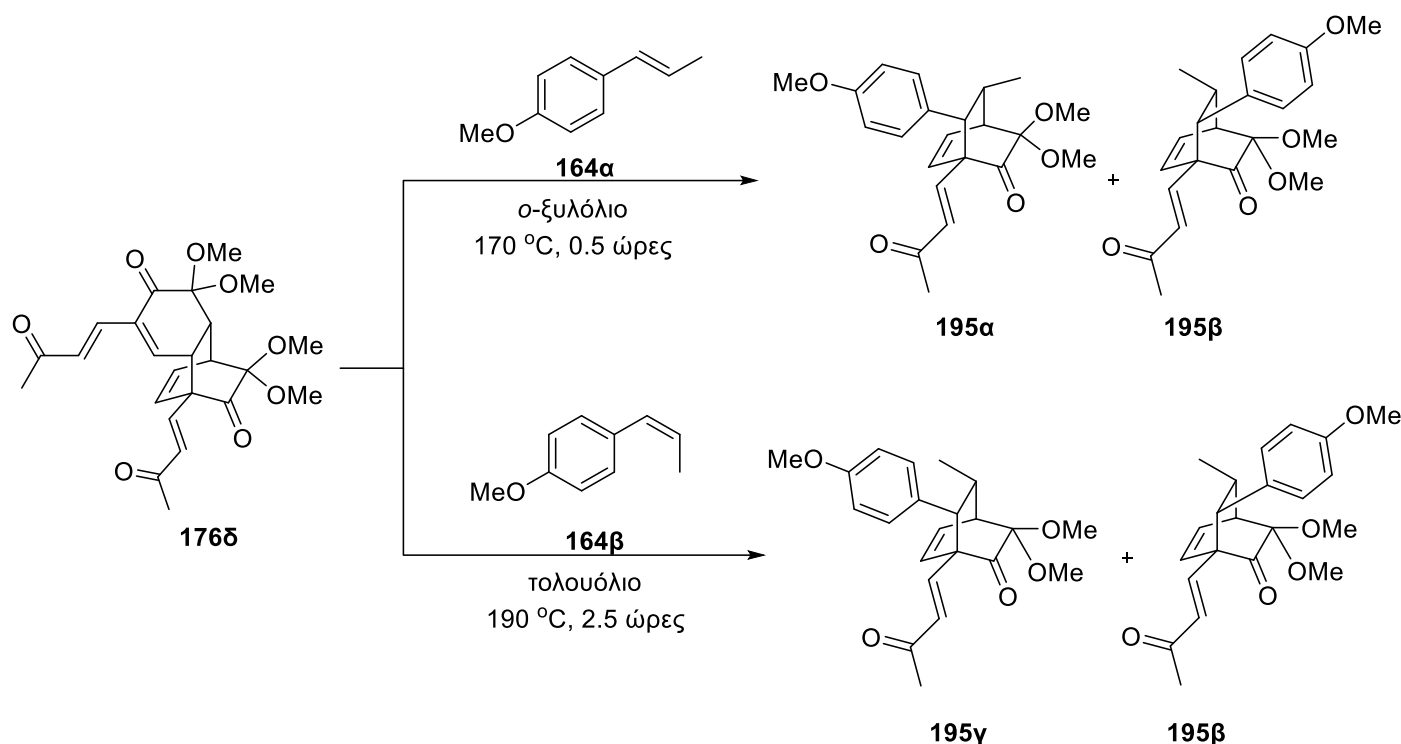
Η ύπαρξη σημάτων NOESY (Εικόνα 35) μεταξύ των πρωτονίων H_κ του φαινυλίου και της μεθοξυ ομάδας της κετάλης H_ι , του πρωτονίου H_α με το ολεφινικό πρωτίνο H_ϵ , του H_β με τη μεθόξυ ομάδα της κετάλης και H_γ με τις δυο μεθοξυ ομάδες της κετάλης, επιβεβαιώνουν περαιτέρω την *exo* και *endo* στερεοχημεία των υποκαταστατών της γέφυρας.



Εικόνα 35. NOESY φάσμα του κυκλοπροϊόντος **192β**

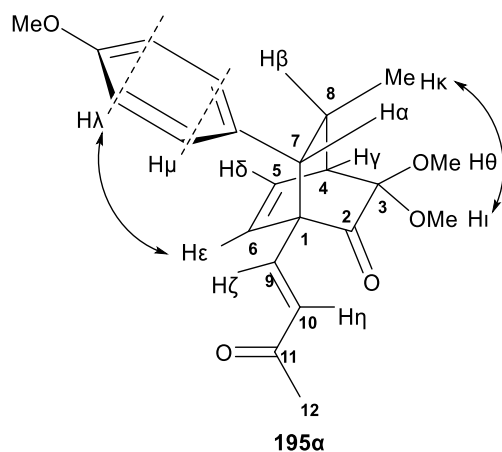
Η αντίδραση του διμερούς **176δ**, με την *trans* ανεθόλη **164α-β**, παρουσίασε εξαιρετικό ενδιαφέρον. Ιδιαίτερα, η αντίδραση με την *trans* ανεθόλη, οδήγησε στην απομόνωση και των δυο πιθανών ισομερών προϊόντων κυκλοπροσθήκης **195α** (*ortho,endo, meta,exo*) και **195β** (*ortho,exo, meta,endo*) που προβλέπονται από την αντίστοιχη δομή του αλκενίου.

Όταν το διμερές **176δ**, αντέδρασε με την *trans* ανεθόλη στους 170 °C, σε ο-ξυλόλιο για μισή ώρα, παρατηρήθηκε ο σχηματισμός του *ortho,endo, meta,exo* προϊόντος κυκλοπροσθήκης **195α** με 11% απόδοση και του *ortho,exo, meta,endo* προϊόντος κυκλοπροσθήκης **195β** με 30% απόδοση καθώς και του προϊόντος αποσύνθεσης **195β'** με 40% απόδοση. Με την επανάληψη της αντίδρασης με την *cis* ανεθόλη στους 190 °C για 2.5 ώρες σε τολουόλιο, απομονώθηκε το *ortho,endo, meta,endo* κυκλοπροϊόν **195γ**, με απόδοση 11%, το *ortho,exo, meta,endo* κυκλοπροϊόν **195β**, με απόδοση 6% καθώς και το προϊόν αποσύνθεσης **195β'**, με απόδοση 6%, όπως φαίνεται στο Σχήμα 83.



Σχήμα 83

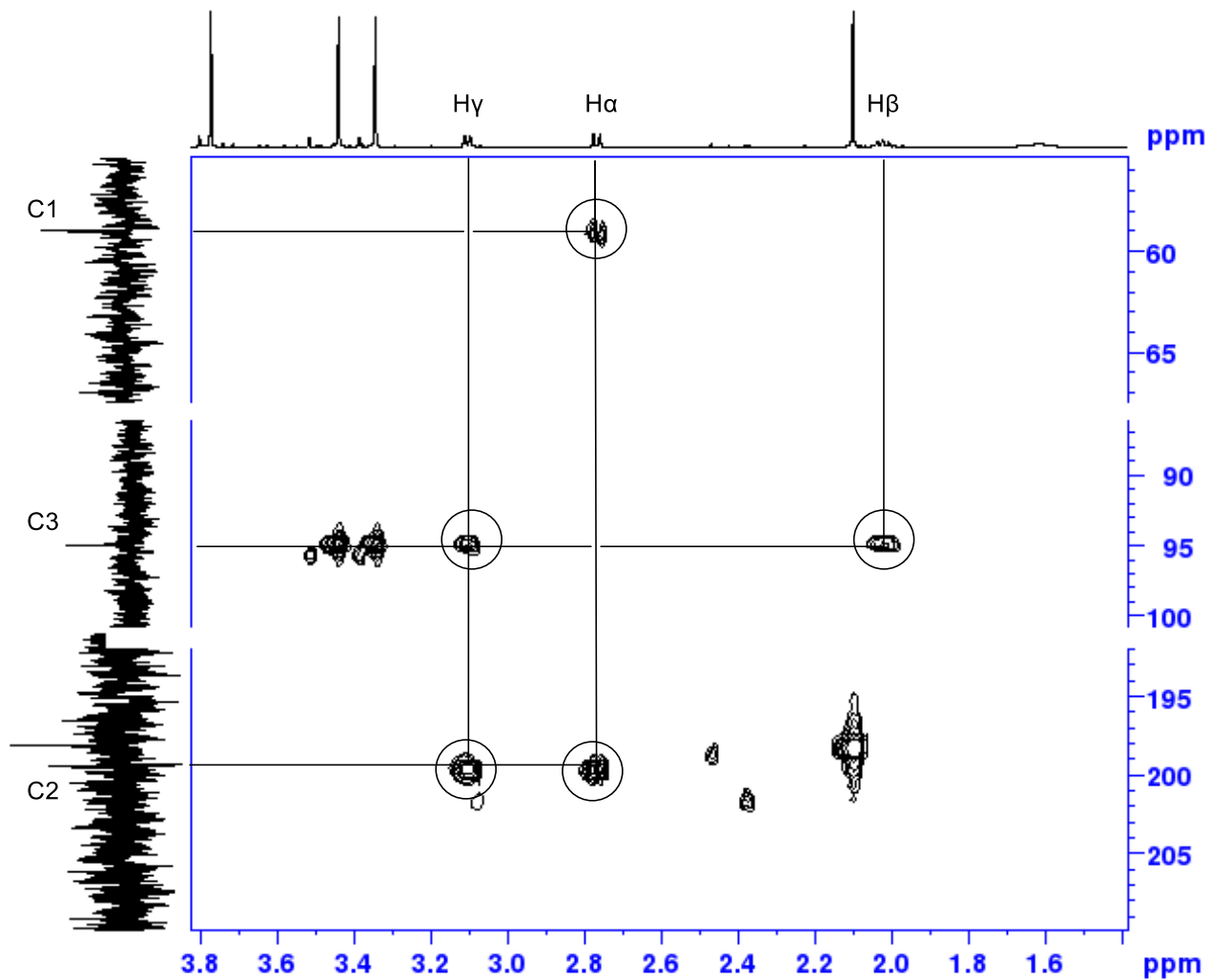
Τα προϊόντα **195α-γ** ταυτοποιήθηκαν με ^1H NMR, ^{13}C NMR και 2D-NMR φάσματα. Στο φάσμα ^1H NMR της ένωσης **195α** εμφανίζονται οι χαρακτηριστικές κορυφές των μεθοξυ ομάδων της κετάλης σε δ 3.34 και 3.43 ppm καθώς και της μέθυλο ομάδας της γέφυρας, σε δ 1.26 ppm. Η χημική μετατόπιση του πρωτονίου Ηα, παρατηρήθηκε σε δ 2.76 ppm, του Ηβ σε δ 2.00 – 2.03 ppm και του Ηγ σε δ 3.10 ppm. Η χημική μετατόπιση του ολεφινικού πρωτονίου Ηδ παρατηρήθηκε σε δ 6.80 ppm και του Ηε σε δ 6.12 ppm. Στο φάσμα ^{13}C της ένωσης **195α**, το σήμα του τετραϋποκατεστημένου άνθρακα 1 εμφανίζεται σε δ 58.9 ppm, του κεταλικού άνθρακα 3 σε δ 94.8 ppm και του καρβονυλικού άνθρακα C σε δ 199.6 ppm (Εικόνα 36).



Hα: 2.76 ppm	C1: 58.9 ppm
Hβ: 2.00 - 2.03 ppm	C2: 199.6 ppm
Hγ: 3.10 ppm	C3: 94.8 ppm
Hδ: 6.80 ppm	
Hε: 6.12 ppm	
Hζ: 5.82 ppm	
Hη: 6.71 ppm	
Hθ: 3.34 ppm	
Hι: 3.43 ppm	
Hκ: 1.26 ppm	
Hλ: 6.99 ppm	
Hμ: 6.76 ppm	

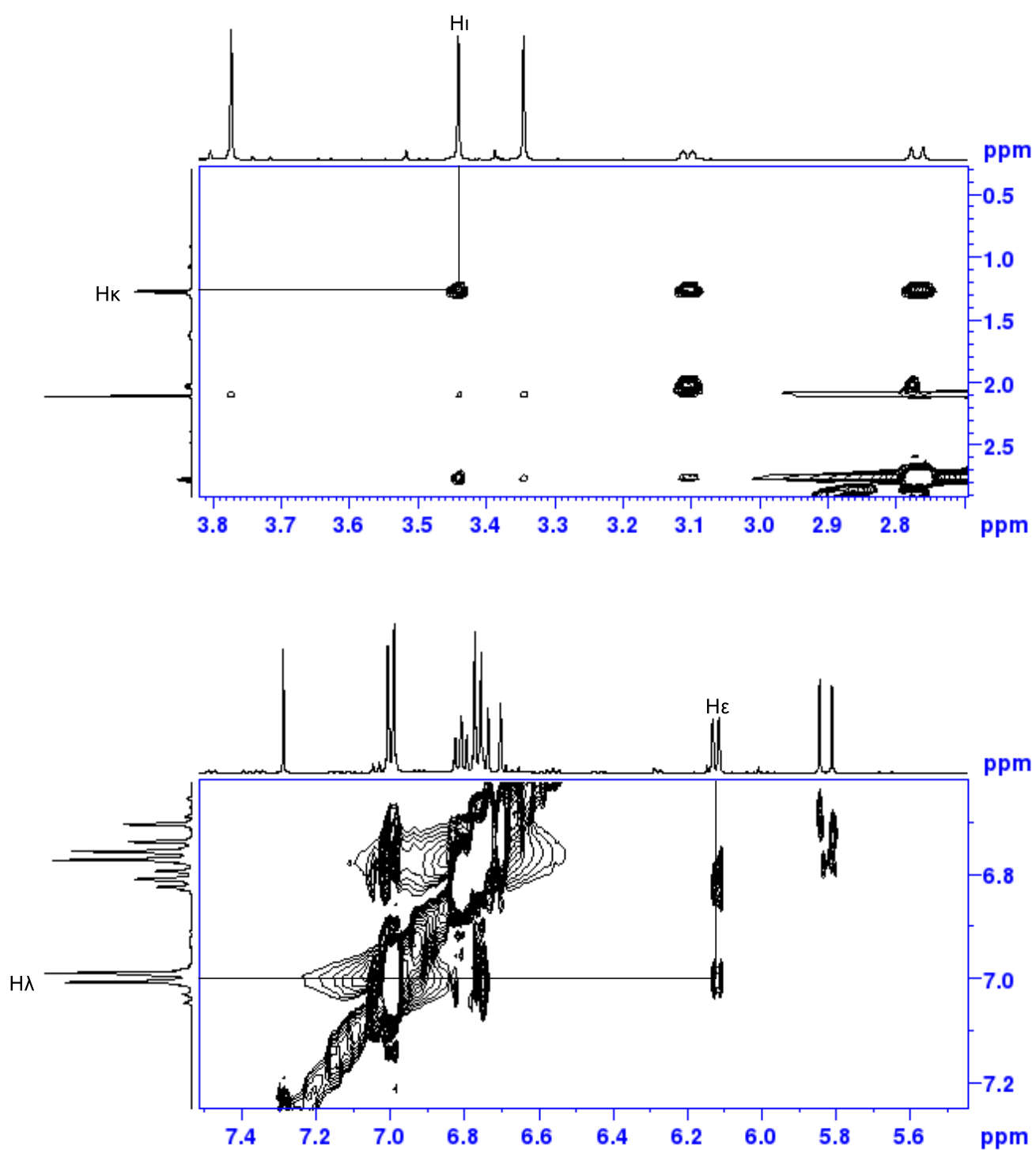
Εικόνα 36. Χαρακτηριστικές NOESY συσχετίσεις, του κυκλοπροϊόντος **195a**

Τα σήματα HMBC (Εικόνα 37) μεταξύ του τετραϋποκατεστημένου άνθρακα 1 σε δ 58.9 ppm με το Hα, του καρβονυλικού άνθρακα 2 σε δ 199.6 ppm με τα Hα, και Hγ και του κεταλικού άνθρακα 3 σε δ 94.3 ppm με το Hγ και Hβ, επιβεβαιώνουν την *ortho* τοποχημεία.



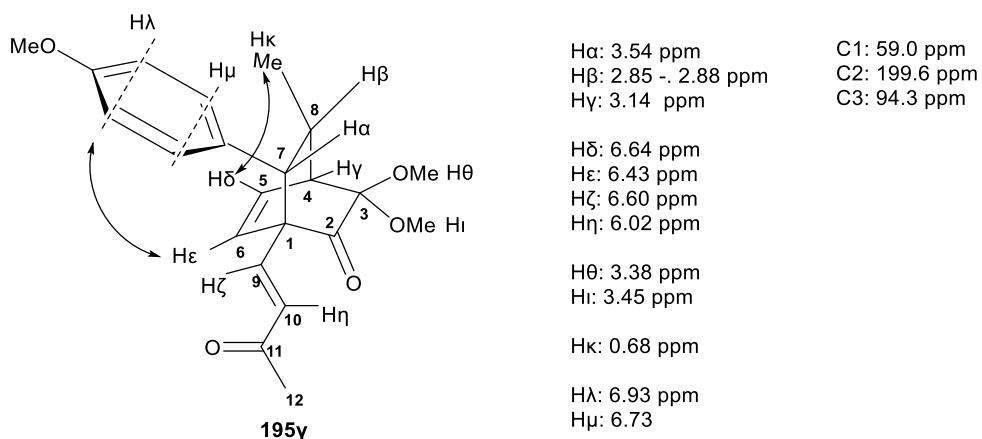
Εικόνα 37. HMBC φάσμα του κυκλοπροϊόντος **195a**

Η ύπαρξη σημάτων NOESY (Εικόνα 38) μεταξύ της των πρωτονίων του αρωματικού δακτυλίου Hλ σε δ 6.99 ppm και του πρωτονίου Hε του διπλού δεσμού του εξαμελούς δακτυλίου σε δ 6.12 ppm καθώς και της μέθυλο ομάδας της γέφυρας σε δ 1.26 ppm και της μεθοξυ ομάδας της κετάλης σε δ 3.43 ppm, επιβεβαιώνουν περαιτέρω *endo* και *exo* στερεοχημεία των υποκαταστατών της γέφυρας.



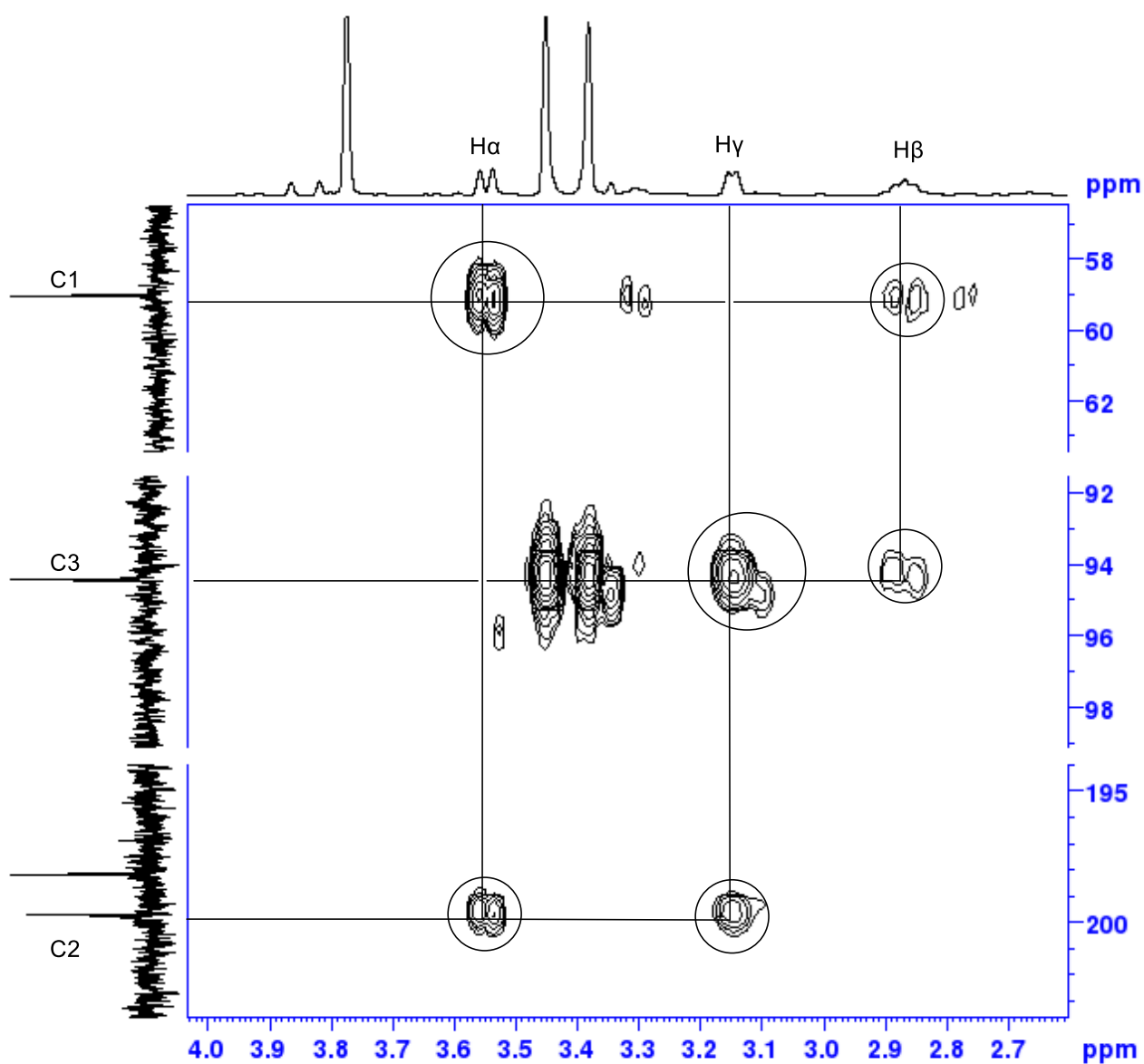
Εικόνα 38 NOESY φάσμα του κυκλοπροϊόντος **195a**

Στο φάσμα ^1H NMR της ένωσης **195γ** εμφανίζονται οι χαρακτηριστικές κορυφές των μεθοξυ ομάδων της κετάλης σε δ 3.38 και 3.45 ppm και η κορυφή της μέθυλο ομάδας της γέφυρας σε δ 1.26 ppm. Η χημική μετατόπιση του πρωτονίου H_α , παρατηρήθηκε σε δ 3.54 ppm, του H_β σε δ 2.85 – 2.88 ppm και του H_γ σε δ 3.14 ppm. Η χημική μετατόπιση του ολεφινικού πρωτονίου H_δ παρατηρήθηκε σε δ 6.64 ppm και του H_ϵ σε δ 6.43 ppm. Στο φάσμα ^{13}C της ένωσης **195γ**, το σήμα του τετραϋποκατεστημένου άνθρακα 1 εμφανίζεται σε δ 59.0 ppm, του κεταλικού άνθρακα 3 σε δ 94.3 ppm και του καρβονυλικού άνθρακα 2 σε δ 199.6 ppm (Εικόνα 39).



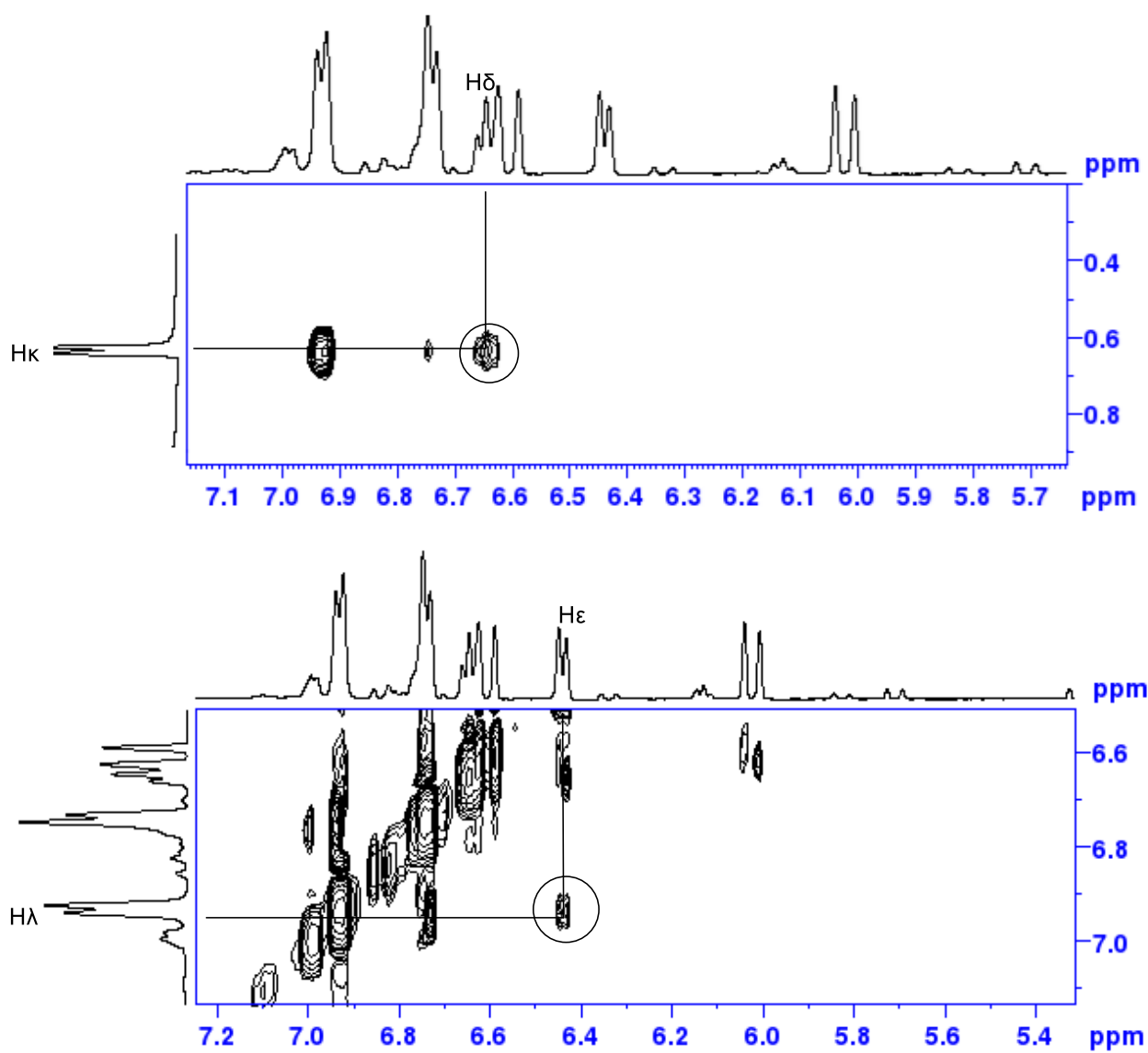
Εικόνα 39. Χαρακτηριστικές NOESY συσχετίσεις, του κυκλοπροϊόντος **195γ**

Τα σήματα HMBC (Εικόνα 40) μεταξύ του τετραϋποκατεστημένου άνθρακα 1 σε δ 59.0 ppm με τα H_α και H_β , του καρβονυλικού άνθρακα 2 σε δ 199.6 ppm με H_α , και H_γ , του κεταλικού άνθρακα 3 σε δ 94.3 ppm με το H_β και H_γ , επιβεβαιώνουν την *ortho* τοποχημία.



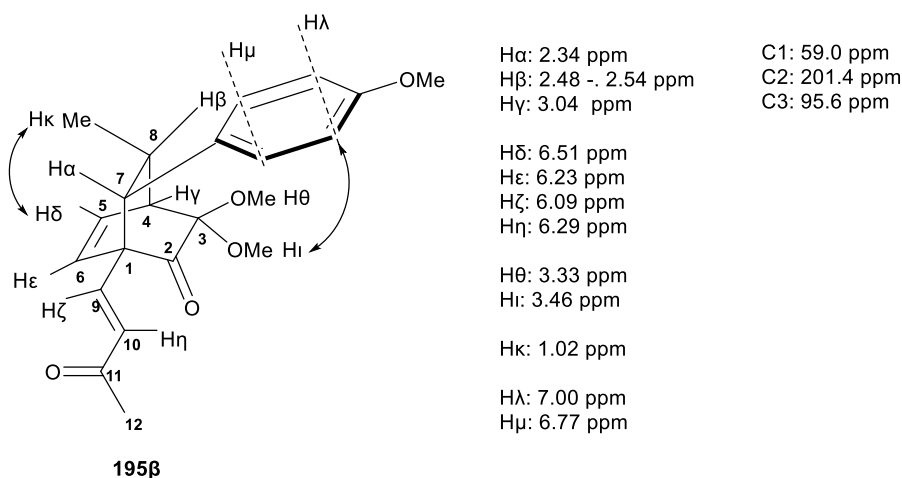
Εικόνα 40. HMBC φάσμα του κυκλοπροϊόντος **195γ**

Η ύπαρξη σημάτων NOESY (Εικόνα 41) μεταξύ των ολεφινικών πρωτονίων Hδ και Hε με τα πρωτόνια της μέθυλο ομάδας σε δ 0.63 ppm και των πρωτονίων Hλ του φαινυλίου, σε δ 6.93 ppm επιβεβαιώνουν περαιτέρω *endo* στερεοχημεία των υποκαταστατών της γέφυρας.



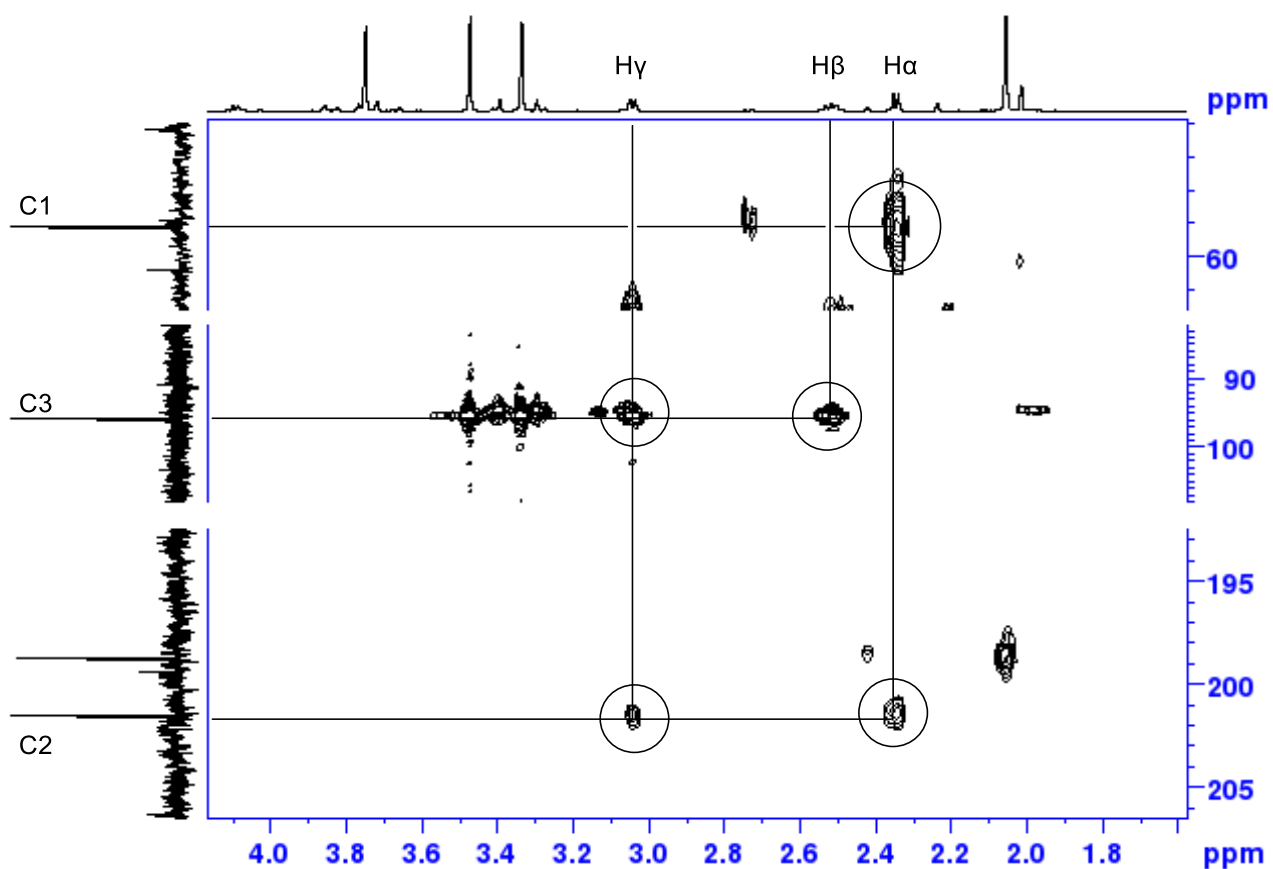
Εικόνα 41. NOESY φάσμα του κυκλοπροϊόντος **195γ**

Στο φάσμα ^1H NMR της ένωσης **195β** εμφανίζονται οι χαρακτηριστικές κορυφές των μεθοξυ ομάδων της κετάλης σε δ 3.33 και 3.46 ppm και η κορυφή της μέθυλο ομάδας της γέφυρας σε δ 1.02 ppm. Η χημική μετατόπιση του πρωτονίου H_α , παρατηρήθηκε σε δ 2.34 ppm, του H_β σε δ 2.51 ppm και του H_γ σε δ 3.04 ppm. Η χημική μετατόπιση του ολεφινικού πρωτονίου H_δ παρατηρήθηκε σε δ 6.51 ppm και του H_ϵ σε δ 6.23 ppm. Στο φάσμα ^{13}C της ένωσης **195β**, το σήμα του τετραϋποκατεστημένου άνθρακα 1 εμφανίζεται σε δ 59.0 ppm, του κεταλικού άνθρακα 3 σε δ 95.6 ppm και του καρβονυλικού άνθρακα 2 σε δ 201.4 ppm (Εικόνα 42).



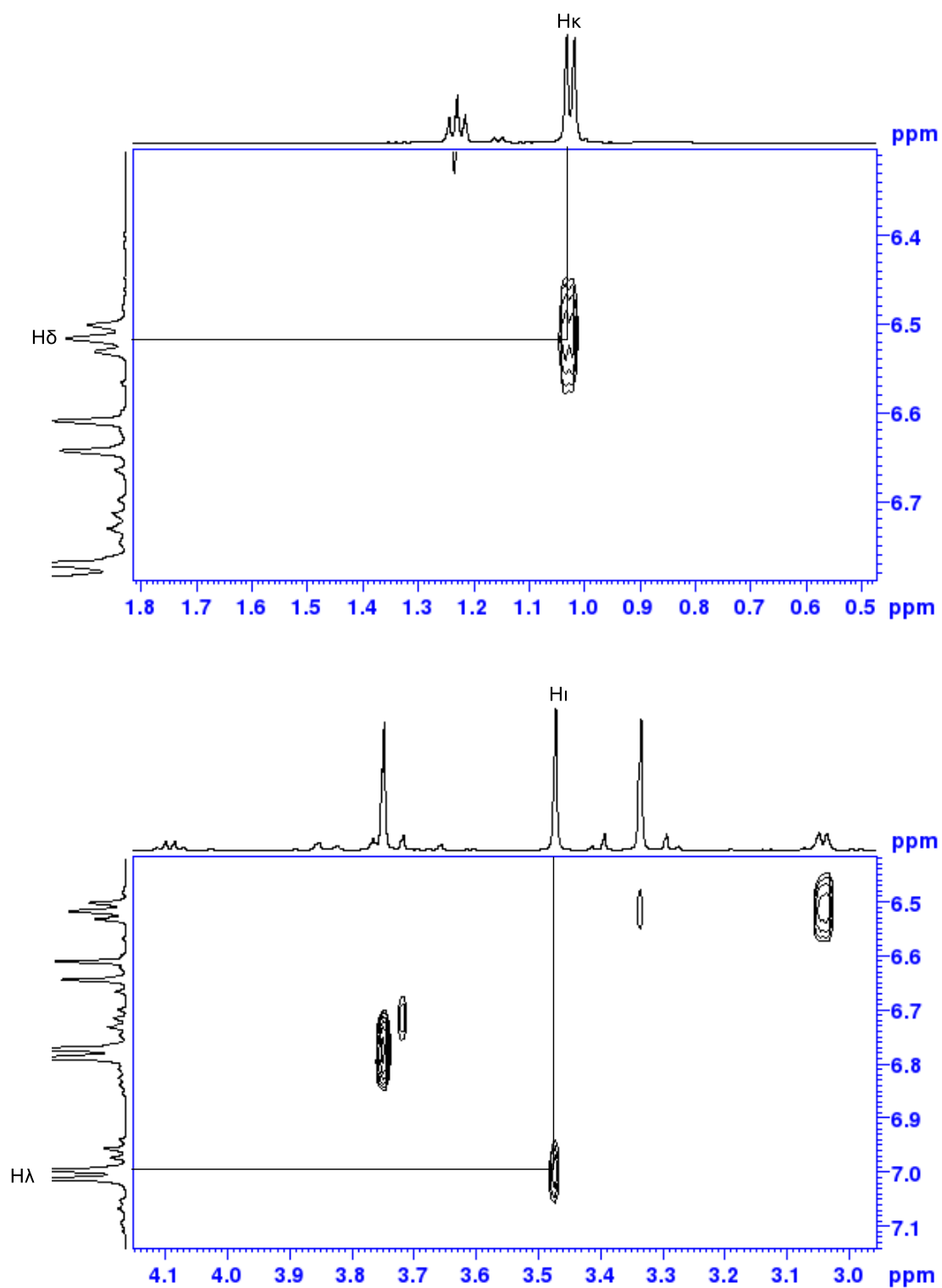
Εικόνα 42 Χαρακτηριστικές NOESY συσχετίσεις, του κυκλοπροϊόντος **195β**

Τα σήματα HMBC (Εικόνα 43) μεταξύ του τετραϋποκατεστημένου άνθρακα 1 σε δ 59.0 ppm με το H_α , του καρβονυλικού άνθρακα 2 σε δ 201.4 ppm με H_α , και H_γ και του κεταλικού άνθρακα 3 σε δ 95.6 ppm με το H_β και H_γ , επιβεβαιώνουν την *ortho* και *meta* τοποχημεία.



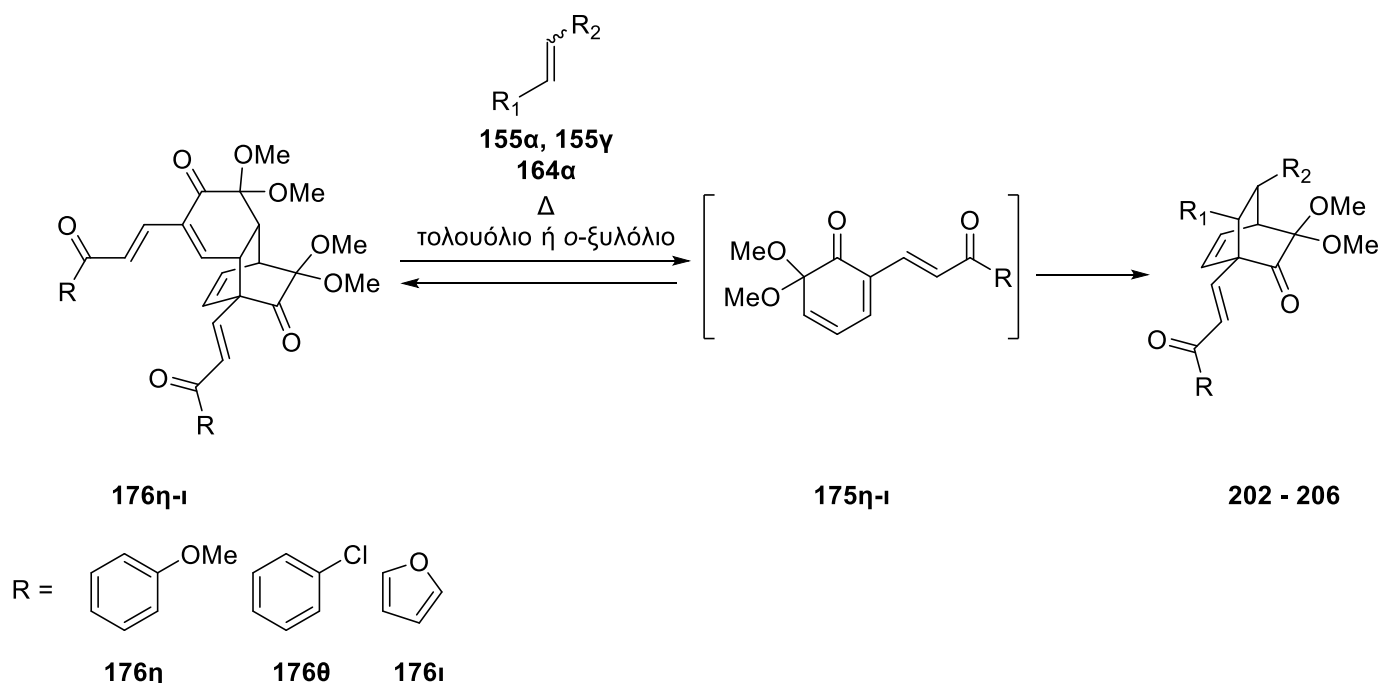
Εικόνα 43. HMBC φάσμα του κυκλοπροϊόντος **195β**

Η ύπαρξη σημάτων NOESY (Εικόνα 44) μεταξύ των πρωτονίων H₁ του αρωματικού δακτυλίου σε δ 7.00ppm με τη μεθοξυ ομάδα της κετάλης σε δ 3.46 ppm καθώς και ανάμεσα στη μεθυλο ομάδα της γέφυρας H_k σε δ 1.02 ppm με το πρωτόνιο του διπλού δεσμού του εξαμελούς δακτυλίου H_δ σε δ 6.51 ppm και H_ε με τα πρωτόνια της μέθυλο ομάδας σε δ 0.63 ppm και των πρωτονίων H₁ του φαινυλίου, σε δ 6.93 ppm επιβεβαιώνουν περαιτέρω *exo* και *endo* στερεοχημεία των υποκαταστατών της γέφυρας.



Εικόνα 44. NOESY φάσμα του κυκλοπροϊόντος **195β**

6.13 Αντιδράσεις των MOBs 175η-ι με διυποκατεστημένα αλκένια, στους 170 – 220 °C



Οι MOBs **175η-ι**, αντέδρασαν με διυποκατεστημένα αλκένια και οδήγησαν στα δίκυκλο[2.2.2]οκτενονικά προϊόντα **202 - 206**. Τα αποτελέσματα απεικονίζονται στον Πίνακα 13.

Πίνακας 13: *retro-Diels-Alder/Diels-Alder* αντιδράσεις^α των MOBs **175η-ι** με διυποκατεστημένα αλκένια.

α/α	MOB	Υποκαταστάτης R ₁	Υποκαταστάτης R ₂	Δομή αλκενίου	Χρόνος (h) ^β	Προϊόν	Απόδοση (%) ^γ
1	175η	<i>p</i> -MeOC ₆ H ₄	CH ₃	<i>trans</i>	0.5	202β	26
2	175θ	<i>p</i> -MeOC ₆ H ₄	CO ₂ Me	<i>trans</i>	1	204β	45
3		<i>p</i> -MeOC ₆ H ₄	CH ₃	<i>trans</i>	0,5	205β	35
4	175ι	<i>p</i> -ClC ₆ H ₄	CO ₂ Me	<i>trans</i>	2	206β	80

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

Τα προϊόντα κυκλοπροσθήκης **201 - 203**, έχουν ταυτοποιηθεί με ¹H NMR και ¹³C NMR φάσματα. Η αντίδραση της MOB **175η** με την *trans* ανεθόλη **164α**, οδήγησε στην απομόνωση του προϊόντος κυκλοπροσθήκης **202β** (*ortho,exo, meta,endo*) ως το μοναδικό διαστερομερές, με απόδοση 26% (Πίνακας 13, Περίπτωση 1).

Στο φάσμα ¹H NMR του προϊόντος **202β**, εμφανίζονται οι χαρακτηριστικές κορυφές των τεσσάρων μεθοξυ ομάδων σε δ 3.38, 3.49, 3.77 και 3.84 ppm καθώς και το χαρακτηριστικό διπλό σήμα της μεθυλο ομάδας του αλκενίου σε δ 1.08 ppm. Τα τρία αλειφατικά υδρογόνα, εμφανίζονται με τη

μορφή ενός διπλού σήματος σε δ 2.46 ppm (1 πρωτόνιο), ενός πολλαπλού σήματος σε δ 2.52 – 2.55 ppm (1 πρωτόνιο) και ενός πολλαπλού σήματος σε δ 3.04 – 3.07 ppm (1 πρωτόνιο). Τα δυο υδρογόνα του διπλού δεσμού του εξαμελούς δακτυλίου, εμφανίζονται με τη μορφή δυο διπλών σημάτων, σε δ 6.34 ppm (1 πρωτόνιο) και σε δ 6.54 ppm (1 πρωτόνιο). Τα δυο υδρογόνα του διπλού δεσμού της πλευρικής αλυσίδας και τα 4 πρωτόνια του αρωματικού δακτυλίου του αλκενίου, εμφανίζονται με τη μορφή ενός διπλού σήματος σε δ 6.74 ppm (2 πρωτόνια) και ενός πολλαπλού σήματος σε δ 6.80 – 6.84 ppm (4 πρωτόνια). Τα υδρογόνα του αρωματικού δακτυλίου της πλευρικής αλυσίδας, εμφανίζονται με τη μορφή ενός AA'BB συστήματος σε δ 7.06 και 7.63 ppm (4 πρωτόνια).

Όταν η MOB **175θ** αντέδρασε με τον *trans* π-μεθοξυκιναμωμικό μεθυλεστέρα **155α**, το προϊόν **204β** (*ortho,exo, meta,endo*), απομονώθηκε ως το μοναδικό διαστερεομερές, με απόδοση 45% (Πίνακας 13, Περίπτωση 2). Η αντίδραση της διενόνης **175θ**, με την *trans* ανεθόλη **164α**, οδήγησε στην απομόνωση του προϊόντος κυκλοπροσθήκης **205β** (*ortho,exo, meta,endo*) από το μίγμα της αντίδρασης, με απόδοση 35% (Πίνακας 13, Περίπτωση 3).

Στο φάσμα ^1H NMR του κυκλοπροϊόντος **205β**, εμφανίζονται οι χαρακτηριστικές κορυφές των τριών μεθοξυ ομάδων σε δ 3.39, 3.50 και 3.79 ppm, καθώς και το χαρακτηριστικό διπλό σήμα της μεθυλο ομάδας του αλκενίου σε δ 1.10 ppm. Τα τρία αλειφατικά πρωτόνια, εμφανίζονται με τη μορφή ενός πολλαπλού σήματος σε δ 2.45 – 2.48 ppm (1 πρωτόνιο), ενός πολλαπλού σήματος σε δ 2.52 – 2.57 ppm (1 πρωτόνιο) και ενός πολλαπλού σήματος σε δ 3.05 -3.09 ppm (1 πρωτόνιο). Τα δυο ολεφινικά υδρογόνα του διπλού δεσμού του αρωματικού δακτυλίου και τα δυο ολεφινικά υδρογόνα του διπλού δεσμού της πλευρικής αλυσίδας, εμφανίζονται με τη μορφή ενός διπλού σήματος σε δ 6.33 ppm (1 πρωτόνιο), ενός πολλαπλού σήματος σε δ 6.53 – 6.63 ppm (1πρωτόνιο) και ενός διπλού σήματος σε δ 6.72 ppm (2 πρωτόνια). Τα οκτώ αρωματικά υδρογόνα των βενζολικών δακτυλίων, εμφανίζονται με τη μορφή ενός AA'BB συστήματος σε δ 6.83 και 7.06 ppm (4 πρωτόνια) και ενός AA'BB' συστήματος σε δ 7.31 και 7.52 ppm (4 πρωτόνια).

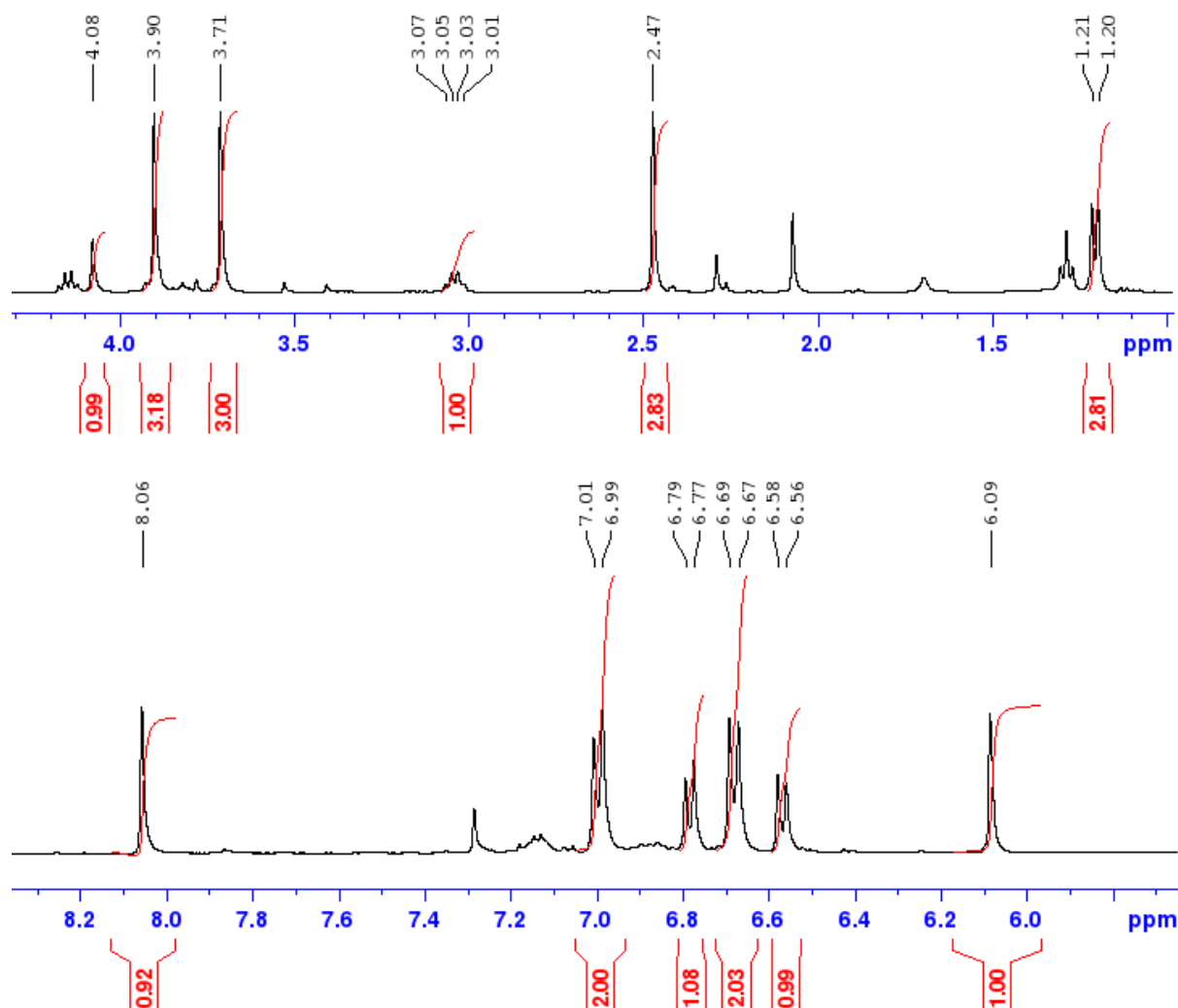
Η αντίδραση της MOB **175ι** που προκύπτει από τη θερμόλυση του διμερούς **176ι**, με τον *trans* π-χλωροκιναμωμικό μεθυλεστέρα **155γ**, το κυκλοπροϊόν **206β** (*ortho,exo, meta,endo*), απομονώθηκε ως το μοναδικό διαστερεομερές, με απόδοση 80% (Πίνακας 13, Περίπτωση 4).

Στο φάσμα ^1H NMR του προϊόντος **206β**, εμφανίζονται η χαρακτηριστικές κορυφές των τριών μεθοξυ ομάδων, σε δ 3.35, 3.49 και 3.65 ppm. Τα τρία αλειφατικά υδρογόνα, εμφανίζονται με τη μορφή ενός πολλαπλού σήματος σε δ 3.32 – 3.34 ppm (1 πρωτόνιο) και ενός διπλού σήματος σε δ 3.80 ppm (2 πρωτόνια). Τα δύο ολεφινικά υδρογόνα του διπλού δεσμού της πλευρικής αλυσίδας, εμφανίζονται με τη μορφή ενός διπλού σήματος σε δ 6.82 ppm (1 πρωτόνιο) και ενός διπλού σήματος σε δ 6.98 ppm (1 πρωτόνιο). Το ένα υδρογόνου του διπλού δεσμού του εξαμελούς δακτυλίου εμφανίζεται με τη μορφή ενός διπλού σήματος σε δ 6.32 ppm (1 πρωτόνιο). Τα τρία φουρανικά υδρογόνα της πλευρικής αλυσίδας, με τα τέσσερα βενζολικά υδρογόνα και το ένα υδρογόνο του διπλού δεσμού του εξαμελούς δακτυλίου, εμφανίζονται με τη μορφή ενός πολλαπλού

σήματος σε δ 6.47 – 6.51 ppm (2 πρωτόνια), ενός πολλαπλού σήματος σε δ 7.05 – 7.08 ppm (4 πρωτόνια) και ενός διπλού σήματος σε δ 7.17 ppm (2 πρωτόνια).

Η δομή των προϊόντων αποσύνθεσης, δεν έχει προσδιοριστεί με ακρίβεια, υπάρχουν όμως πληροφορίες από τα φάσματα ^1H και ^{13}C NMR. Σε όλα τα φάσματα ^1H NMR, απουσιάζει η μία μεθοξυ ομάδα της δίκυκλο[2.2.2]οκτενονικής ένωσης, υπάρχει όμως η μεθοξυ ομάδας των αρχικών MOBs **175δ-ι**. Τα δύο πρωτόνια του διπλού δεσμού της πλευρικής αλυσίδας δεν εμφανίζονται οδηγώντας στο συμπέρασμα πως ο διπλός δεσμός δεν υπάρχει πλέον, ενώ εμφανίζεται το σήμα πρωτονίου μιας ομάδας υδροξυλίου. Στο φάσμα ^{13}C NMR φαίνεται πως υπάρχει η καρβονυλική ομάδα της πλευρικής αλυσίδας, αλλά απουσιάζει το σήμα της καρβονυλικής ομάδας της βενζοκινόνης (βλ. Παράρτημα).

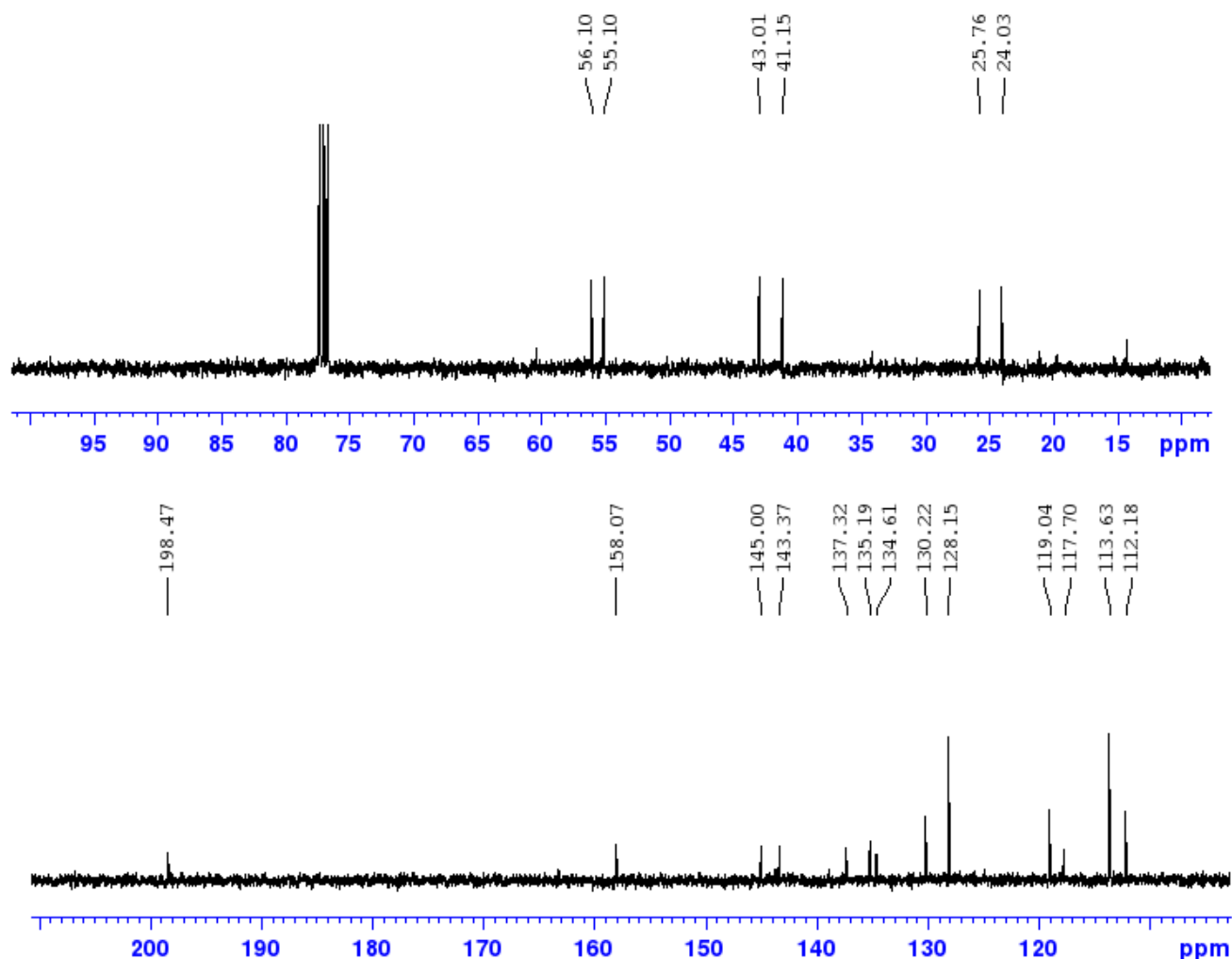
Ενδεικτικά, όταν η MOB **175δ** αντέδρασε με την *trans* ανεθόλη **164α**, σε διαλύτη ο-ξυλόλιο, στους 170 °C, για μισή ώρα, το προϊόν αποσύνθεσης **198γ'** απομονώθηκε, με απόδοση 40%. Στο φάσμα ^1H NMR του προϊόντος αποσύνθεσης **198γ'** (Εικόνα 45) στην περιοχή των αλειφατικών υδρογόνων, εμφανίζεται ένα σήμα με τη μορφή πολλαπλής κορυφής σε δ 3.01 – 3.06 ppm (1 πρωτόνιο) και ένα



Εικόνα 45. ^1H NMR φάσμα του προϊόντος αποσύνθεσης **198γ'**

σήμα με τη μορφή απλής κορυφής σε δ 4.07 ppm (1 πρωτόνιο). Εμφανίζεται το χαρακτηριστικό σήμα της μεθοξυ ομάδας της βενζοκινόνης σε δ 3.71 ppm καθώς και η χαρακτηριστική κορυφή της μεθυλο ομάδας της πλευρικής αλυσίδας σε δ 2.47 ppm. Η ύπαρξη του AA'BB' συστήματος σε δ 6.68 και 6.99 ppm (4 πρωτόνια), το σήμα μεθοξυ ομάδας σε δ 3.90 ppm και το διπλό σήμα της μεθυλο ομάδας σε δ 1.20 ppm, ταυτοποιούν την ύπαρξη του αλκενίου, στη δομή του προϊόντος αποσύνθεσης **198β'**. Στην περιοχή των αρωματικών υδρογόνων, εμφανίζονται δυο σήματα με τη μορφή δυο διπλών κορυφών σε δ 6.56 ppm (1 πρωτόνιο) και δ 6.78 ppm (1 πρωτόνιο). Η σταθερά σύζευξης $J = 8$ Hz, επιβεβαιώνει την *cis* γεωμετρία. Η απλή κορυφή σε δ 6.08 ppm (1 πρωτόνιο) οδηγεί στο συμπέρασμα πως στη δομή του προϊόντος αποσύνθεσης, υπάρχει υδροξύλιο, ενώ παρατηρείται και ένα σήμα με τη μορφή απλής κορυφής, σε δ 8.05 ppm (1 πρωτόνιο).

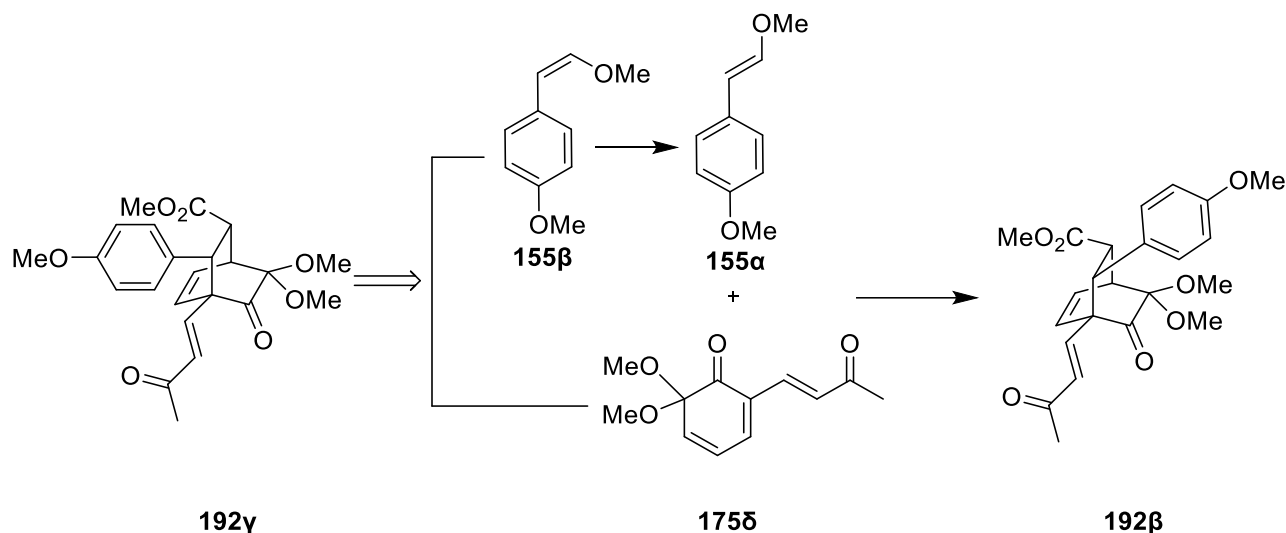
Στο φάσμα ^{13}C NMR του προϊόντος αποσύνθεσης **198γ'** (Εικόνα 46) εμφανίζονται 19 σήματα, ενώ απουσιάζει το χαρακτηριστικό σήμα της κετάλης σε $\delta \sim 95.00$ ppm που παρατηρείται στις δικοκτο[2.2.2]οκτενόνες. Το σήμα του της καρβονυλικής ομάδας της πλευρικής αλυσίδας,



Εικόνα 46. ^{13}C NMR φάσμα του προϊόντος αποσύνθεσης **198γ'**

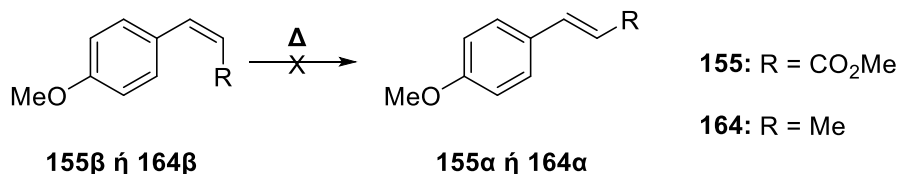
εμφανίζεται σε δ 198.47 ppm και απουσιάζει το χαρακτηριστικό σήμα της καρβονυλικής ομάδας σε δ ~200.00 ppm που παρατηρείται στα προϊόντα κυκλοπροσθήκης.

Η σειρά των ισομερών από το *ortho,endo* σε *ortho,exo* και τελικά στο προϊόν αποσύνθεσης, παρατηρήθηκε και στην περίπτωση των διυποκατεστημένων αλκενίων. Η υπόθεση πως η ισομερίωση λαμβάνει χώρα *retro*-συνθετικά, εξετάστηκε επίσης. Στην περίπτωση των διυποκατεστημένων αλκενίων, εάν υποθεθεί πως το κυκλοπροϊόν **192γ** που προκύπτει από την αντίδραση της **MOB 175δ** με το *cis* π-μεθοξυκινναμωμικό μεθυλεστέρα **155β**, διασπάται θερμικά στην **MOB 175δ**, θα πρέπει να συμβεί ταυτόχρονα και ισομερίωση του *cis* εστέρα **155β** στον *trans* π-μεθοξυκινναμωμικό μεθυλεστέρα **155α** (Σχήμα 84).



Σχήμα 84

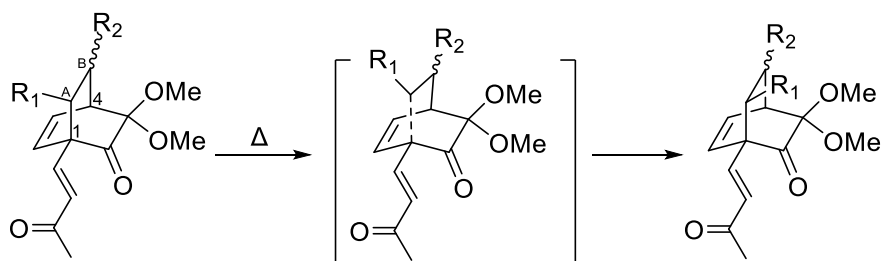
Για να επιβεβαιωθεί ο παραπάνω μηχανισμός, πραγματοποιήθηκε ξεχωριστό πείραμα ώστε να ερευνηθεί η ισομερίωση του *cis* στον *trans* π-μεθοξυκινναμωμικό μεθυλεστέρα, στις συνθήκες του πειράματος. Η ίδια αντίδραση, δοκιμάστηκε και με την *cis* ανεθόλη στις συνθήκες του πειράματος όπου παρατηρήθηκε σχηματισμός του ισομερούς κυκλοπροϊόντος. Σε καμία από τις παραπάνω περιπτώσεις δεν παρατηρήθηκε ισομερίωση του *cis* αλκενίου σε *trans* (Σχήμα 85).



Σχήμα 85

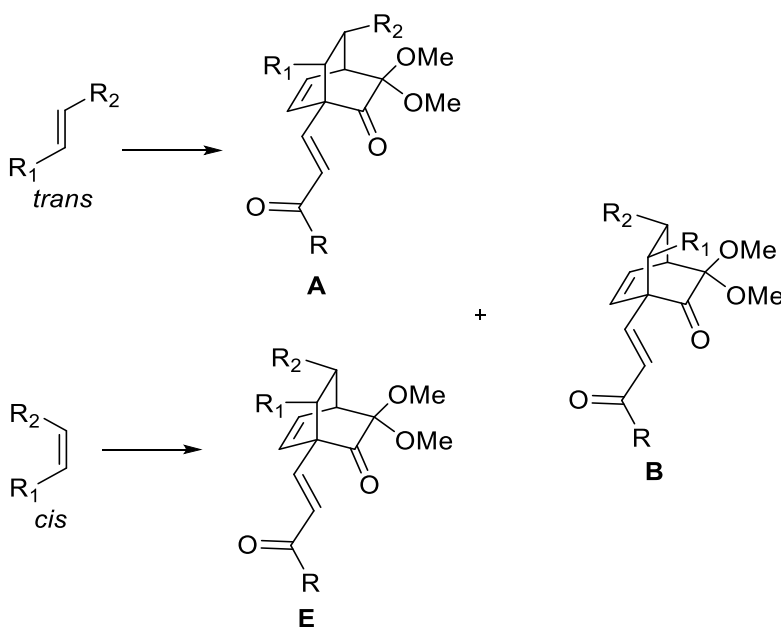
Τα αποτελέσματα αυτά, ενισχύουν περισσότερο τη θεώρηση πως η ισομερίωση λαμβάνει χώρα μέσω της διάνοιξης μόνο του δεσμού άνθρακα A – άνθρακα 1 αφού είναι ο τελευταίος που σχηματίζεται κατά την κυκλοπροσθήκη. Το σπάσιμο του δεσμού καθίσταται εφικτό λόγω των τριών

π δεσμών που βρίσκονται γύρω από τον άνθρακα 1 και εξασθενούν την ισχύ του. Έτσι, ο δεσμός του άνθρακα A – άνθρακα 1 σπάει κατά τη θέρμανση και ο άνθρακας A μπορεί να περιστρέφει πριν σχηματιστεί ξανά ο δεσμός με τον άνθρακα 1 (Σχήμα 86).



Σχήμα 86

Από τα οκτώ πιθανά ισομερή κυκλοπροϊόντα, απομονώθηκαν οι *trans* οκτενόνες **A** και **B** και η *cis* **E**. Το *ortho,endo* ισομερές, είναι το κινητικά σταθερό ενώ το *ortho,exo* ισομερές, το θερμοδυναμικά σταθερό.



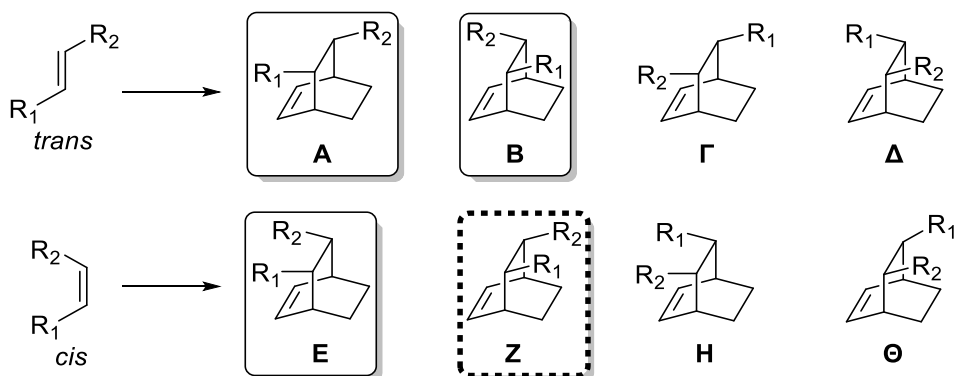
Σχήμα 87

6.14 Ενδομοριακές αντιδράσεις Diels Alder των MOBs με αλκενόλες

Η ενδομοριακή αντίδραση Diels – Alder (IMDA) έχει αποδειχθεί ότι αποτελεί μια ιδιαίτερα χρήσιμη στρατηγική για την τοπο- και στερεοεκλεκτική κατασκευή πολυκυκλικών συστημάτων¹⁴⁸. Τα πλεονεκτήματα μιας ενδομοριακής αντίδρασης σε σύγκριση με την αντίστοιχη διαμοριακή είναι καλά τεκμηριωμένα¹⁴⁹. Μία σημαντική διαφορά είναι ότι οι μειωμένες εντροπικές απαιτήσεις στις αντιδράσεις IMDA συχνά τις καθιστούν ικανές να πραγματοποιούνται υπό ηπιότερες συνθήκες με

αυξημένους ρυθμούς αντίδρασης. Επιπλέον, η μείωση των βαθμών ελευθερίας στην μονομοριακή μεταβατική κατάσταση οδηγεί συχνά σε ανώτερη εκλεκτικότητα σε σύγκριση με τις διαμοριακές αντιδράσεις¹⁵⁰.

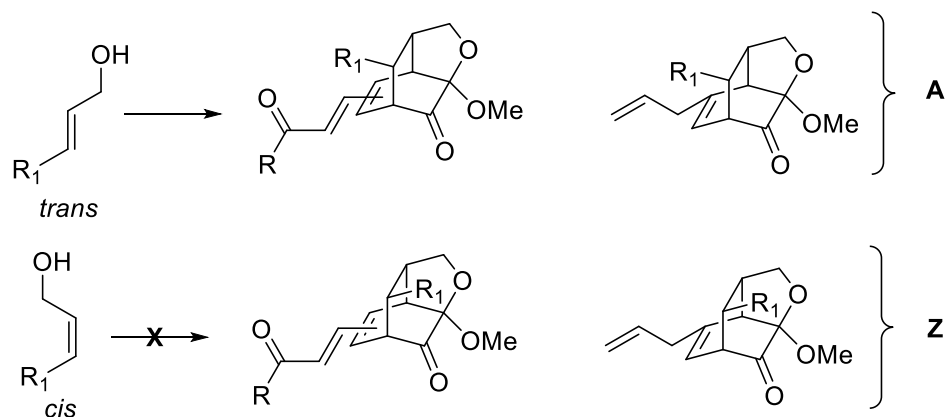
Οι αλκενόλες, κατ' αναλογία με τα διυποκατεστημένα αλκένια, φέρουν υποκαταστάτες και στα δύο άκρα του διπλού δεσμού. Όπως αναφέρθηκε στην ενότητα 6.11.1, από τα οχτώ πιθανά προϊόντα της [4+2] κυκλοπροσθήκης (Εικόνα 47) απομονώθηκαν τα, *ortho,endo, meta,exo* **A**, τα *ortho,exo, meta,endo* **B** και τα *ortho,endo, meta,endo* **E**, ενώ σε καμία περίπτωση δεν απομονώθηκε το *ortho,exo, meta,exo* ισομερές **Z**.



Εικόνα 47. Πιθανά στερεοϊσομερή προϊόντα κυκλοπροσθήκης

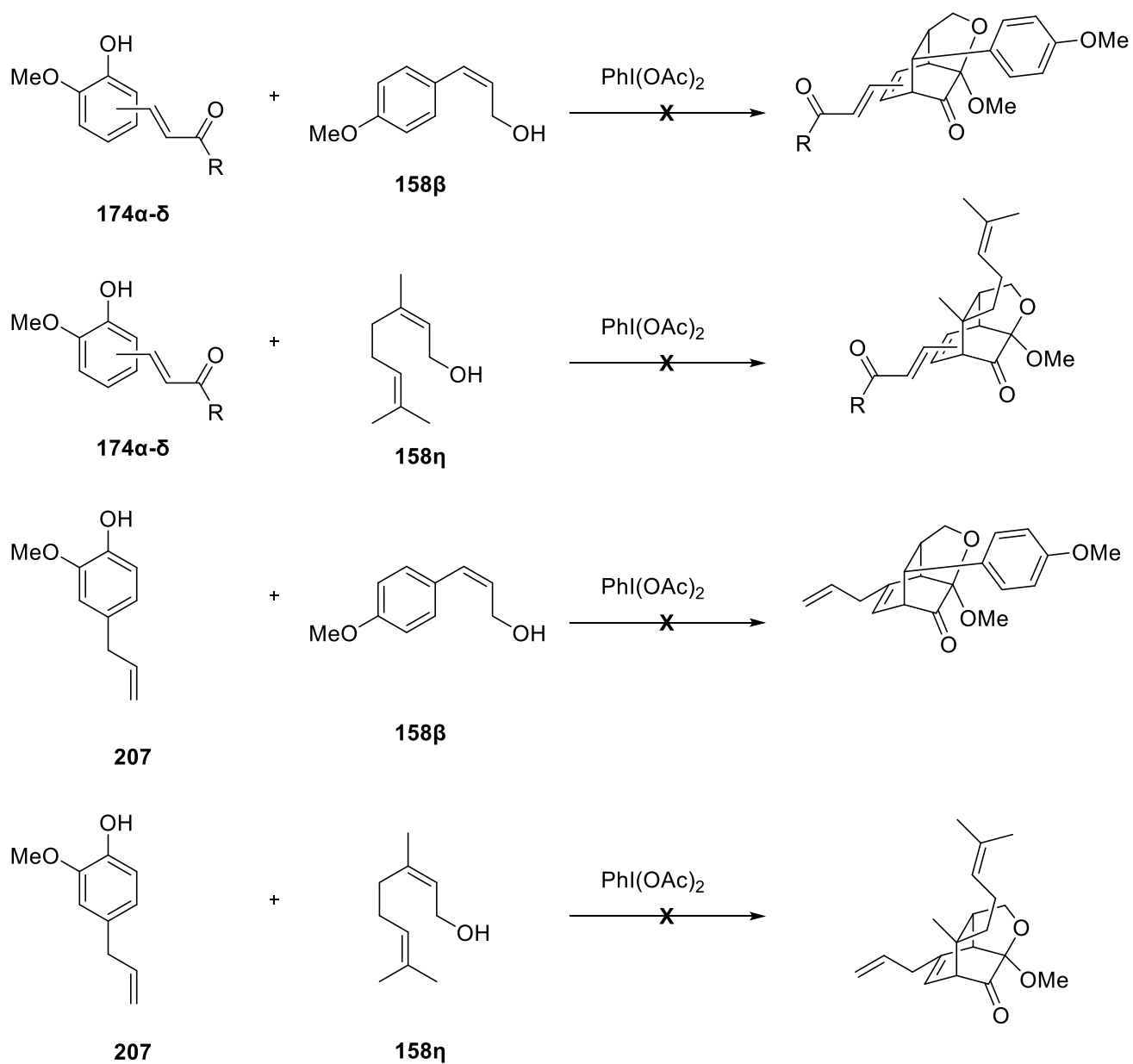
Στην ενδομοριακή παραλλαγή της αντίδρασης Diels – Alder, το κυκλοπροϊόν έχει ήδη την *meta,exo* διάταξη (ισομερή **A** και **Z**). Η δομή της αλκενόλης, φάνηκε να επηρεάζει την αντίδραση, καθώς σε όλες τις περιπτώσεις που προέκυψε πριόν κυκλοπροσθήκης, η αντίδραση πραγματοποιήθηκε με *trans* αλκενόλες. Σε όλες τις περιπτώσεις, απομονώθηκαν τα *ortho,endo, meta,exo* οξατρικυκλικά προϊόντα **A** με καλές αποδόσεις (3 – 55 %), ενώ και σε αυτή την περίπτωση, δεν παρατηρήθηκε ο σχηματισμός του *ortho,exo, meta,exo* ισομερούς **Z**, αφού δεν έλαβε χώρα θερμική ισομερίωση.

Η αδυναμία σύνθεσης του *ortho,exo, meta,exo*-κυκλοπροϊόντος **Z**, μπορεί να δικαιολογηθεί λόγω των στερεοχημικών αλληλεπιδράσεων που αναπτύσσονται στη δομή αυτή. Στις περιπτώσεις όπου η αντίδραση ενδομοριακής κυκλοπροσθήκης, πραγματοποιήθηκε με *cis* αλκενόλες, δεν προέκυψε σχηματισμός προϊόντος. Από τα τέσσερα πιθανά προϊόντα κυκλοπροσθήκης, για την περίπτωση των *cis* διυποκατεστημένων αλκενίων, παρατηρήθηκε πως τα ισομερή που απομονώνονται είναι τα *ortho,exo, meta,endo* **B** και *ortho,endo, meta,endo* **E** (Εικόνα 47). Στην περίπτωση της ενδομοριακής κυκλοπροσθήκης με αλκενόλες, η *meta,exo* θέση, είναι ήδη κατειλημμένη και λόγω των στερεοχημικών παρεμποδίσεων, ο δεύτερος υποκαταστάτης της *ortho* θέσης της οκτενόνης, λαμβάνει την *endo* διάταξη. Η παραπάνω συνθήκη, μπορεί να ικανοποιηθεί μόνο για τις ενδομοριακές αντιδράσεις των *trans* αλκενολών (Εικόνα 48).



Εικόνα 48

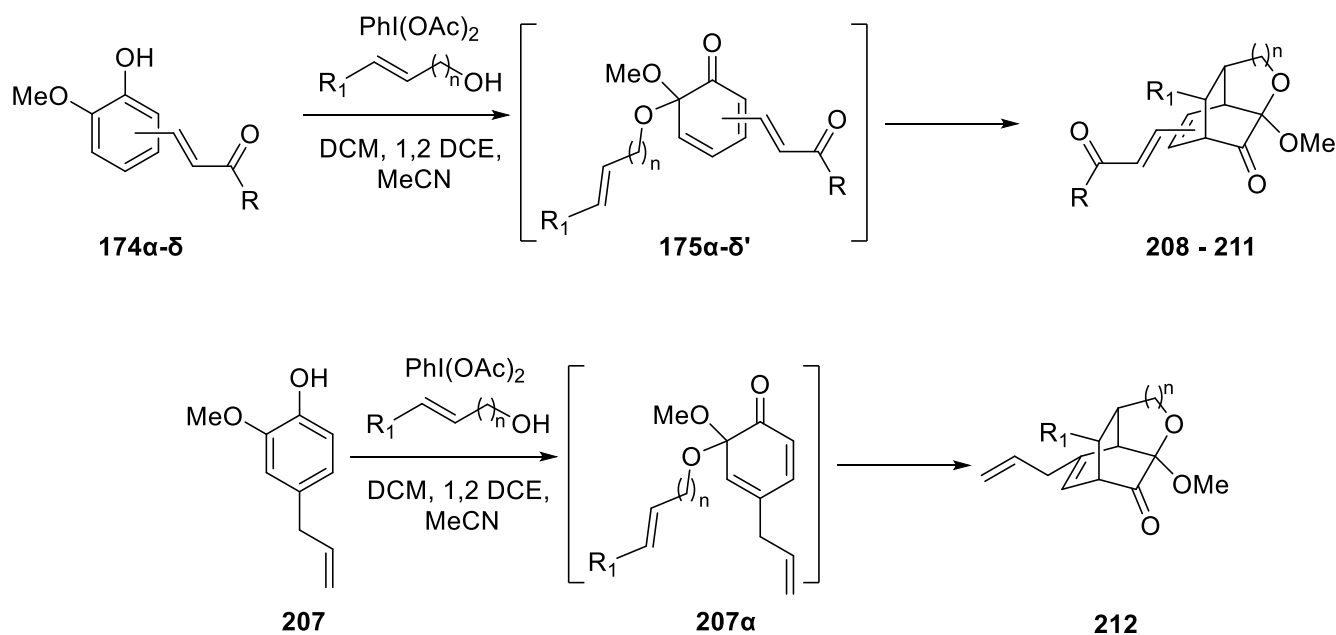
Σε πειράματα που πραγματοποιήθηκαν με την οξείδωση των φαινολών **174a-δ** και **207a**, παρουσία περίσσειας *cis* αλκενολών, όπως η *cis* π-μεθοξυκινναμωμική αλκοόλη **158a** και η νερόλη **158η**, δεν παρατηρήθηκε ο σχηματισμός των αντίστοιχων οξατρικυκλικών συστημάτων, στις ίδιες συνθήκες όπου πραγματοποιείται η αντίδραση με τις *trans* αλκενόλες και απομονώθηκαν τα αντίστοιχα τρικυκλικά προϊόντα (Σχήμα 88).



Σχήμα 88

Όταν η οξείδωση των υποκατεστημένων φαινολών (**174α-δ**, **207**) με διακετοξυιωδοβενζόλιο, λαμβάνει χώρα σε έναν μη πολικό διαλύτη (διχλωρομεθάνιο – DCM, 1,2 διχλωροαιθάνιο – 1,2 DCE, ακετονιτρίλιο – MeCN ή ξυλόλιο), παρουσία των αντίστοιχων αλκενολών ή διενολών **158**, τότε οι σχηματιζόμενες MOB (**175α-γ**, **175δ'** και **207α**) μπορούν να υποβληθούν σε μια ακόλουθη ενδομοριακή αντίδραση Diels – Alder και να οδηγήσουν στα οξατρικυκικά[m.3.1.0]προϊόντα **208 – 212**, όπως φαίνεται στο γενικευμένο Σχήμα 86. Αν και η ενδομοριακή κυκλοπροσθήκη λαμβάνει

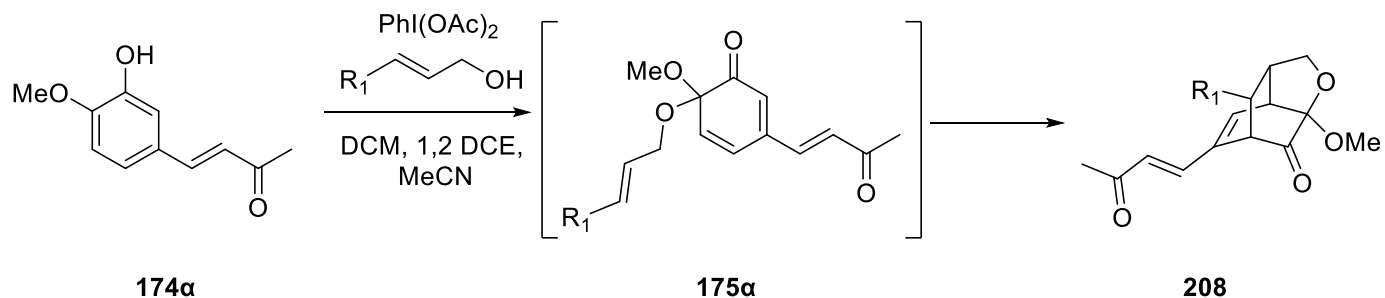
χώρα σε θερμοκρασία δωματίου, σε ορισμένες περιπτώσεις, παρατηρήθηκε πως τα MOBs διμερίζονται (Σχήμα 89). Σε αυτή την περίπτωση εφαρμόζεται η *retro*-Diels-Alder/Diels-Alder ακολουθία με θέρμανση του μίγματος της αντίδρασης στου 80 – 120 °C, ή στη θερμοκρασία βρασμού του διαλύτη, που οδηγεί στα επιθυμητά τρικυκλικά συστήματα.



Σχήμα 89

Οι προσπάθειες για τη σύνθεση των οξατρικυκλικών ενώσεων, περιορίστηκαν σε αλλυλο αλκοόλες ($n = 1$), καθώς πειραματικά δεν κατέστη δυνατή η ενδομοριακή κυκλοποίηση με αλκενόλες μεγαλύτερου μήκους.

6.14.1 Αντιδράσεις της MOB 174α με αλκενόλες



Σχήμα 90

Η (*E*)-4-(3-υδροξυ-4-μεθοξυφαινυλο)βουτ-3-εν-2-όνη **175α**, οξειδώθηκε με διακετοξυιωδοβενζόλιο παρουσία των αλκενολών **158**, σε ξηρό διχλωρομεθάνιο ή 1,2

διχλωροαιθάνιο σε θερμοκρασία δωματίου. Στη συνέχεια, ο διαλύτης αντικαταστάθηκε από τολουόλιο ή ξυλόλιο (2ml) και το μίγμα της αντίδρασης θερμαίνεται σε κλειστό δοκιμαστικό σωλήνα με βαριά τοιχώματα, οδηγώντας στα οξατρικυκλικά προϊόντα **208**, με τις αποδόσεις να χαρακτηρίζονται ως μέτριες (22 – 30 %), όπως φαίνεται στον Πίνακα 14.

Πίνακας 14. Ενδομοριακές αντιδράσεις^α της MOB **175a** με αλκενόλες

α/α	Υποκαταστάτης R ₁	Χρόνος (h) ^{β,γ}	Προϊόν	Απόδοση (%) ^δ
1	<i>p</i> -MeOC ₆ H ₄	1 ^β , 24 ^γ	208a	22
2	H	3 ^β , 20 ^γ	208δ	8
3	C ₆ H ₅	20 days ^β	208ε	55
4	C ₈ H ₁₄	1 ^β	208ζ	11

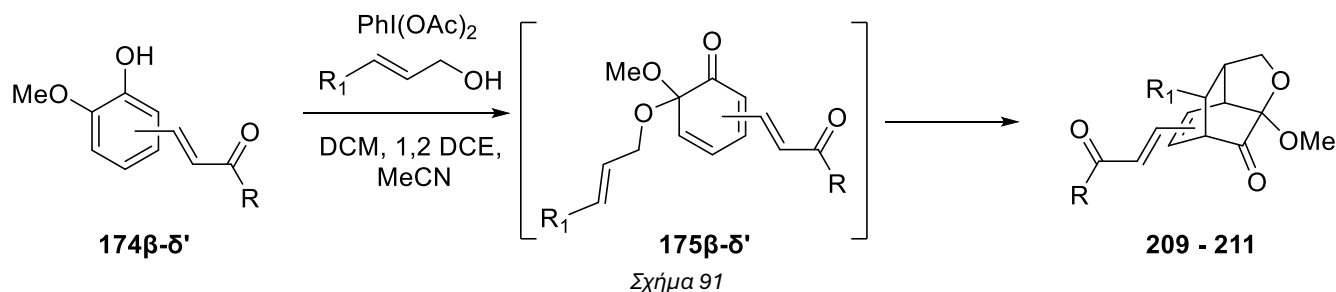
^α Αντίδραση των υποκατεστημένων 2-μεθοξυ-φαινόλων (2 – 5 mmol) με αλκενόλες (2 – 10 mmol). ^β Χρόνος όπου το μίγμα της αντίδρασης αναδεύτηκε σε θερμοκρασία δωματίου, ^γ χρόνος θέρμανσης στους 80 – 120°C, ή βρασμού του μίγματος που απαιτείται για την εξαφάνιση του αρχικού προϊόντος (TLC). ^δ Απόδοση της αντίδρασης μετά από χρωματογραφία στήλης, όπου απομονώθηκαν δύο προϊόντα.

Η οξείδωση της *meta* υποκατεστημένης φαινόλης **174a**, με διακετοξυιωδοβενζόλιο σε ακετονιτρίλιο, παρουσία περίσσειας *trans* π-μεθοξυκινναμωμικής αλκοόλης **158a**, με ανάδευση σε θερμοκρασία δωματίου, σε ακετονιτρίλιο και στη συνέχεια με θέρμανση του μίγματος σε ξυλόλιο, οδήγησε στην απομόνωση του τρικυκλικού προϊόντος **208a**, με απόδοση 22% (Πίνακας 14, Περίπτωση 1). Το προϊόν **208δ** απομονώθηκε ως το μοναδικό διαστερεομερές, με απόδοση 8% (Πίνακας 14, Περίπτωση 2), όταν η φαινόλη **174a** οξειδώθηκε με διακετοξυιωδοβενζόλιο σε ξηρό διχλωρομεθάνιο παρουσία της αλλυλικής αλκοόλης **158δ** και στη συνέχεια, θερμάνθηκε σε διαλύτη ξυλόλιο. Η οξείδωση της φαινόλης **174a** σε 1,2 διχλωροαιθάνιο, πραγματοποιήθηκε παρουσία περίσσειας της *trans* κινναμωμικής αλκοόλης **158ε**. Το τρικυκλικό προϊόν **208ε**, απομονώθηκε με 55% απόδοση (Πίνακας 14, Περίπτωση 3) μετά από ανάδευση του μίγματος της αντίδρασης, σε θερμοκρασία δωματίου. Η ενδομοριακή αντίδραση της διενόνης **175a** με την γερανιόλη **158ζ** δοκιμάστηκε επίσης. Η φαινόλη **174a**, οξειδώθηκε με διακετοξυιωδοβενζόλιο σε ξηρό διχλωρομεθάνιο παρουσία περίσσειας γερανιόλης **158ζ** με απευθείας θέρμανση. Το προϊόν **208ζ** απομονώθηκε με απόδοση 11% (Πίνακας 14, Περίπτωση 4).

Τα προϊόντα **208** ταυτοποιήθηκαν με ¹H NMR, ¹³C NMR, IR και HRMS φάσματα. Στο φάσμα ¹H NMR του τρικυκλικού προϊόντος **208a**, εμφανίζονται οι δυο χαρακτηριστικές κορυφές των μεθοξυ ομάδων σε δ 3.59 ppm και δ 3.76 ppm καθώς και της μεθυλο ομάδας της πλευρικής αλυσίδας σε δ 2.13 ppm. Τα έξι αλειφατικά υδρογόνα, εμφανίζονται με τη μορφή ενός διπλού σήματος σε δ 2.37 ppm (1 πρωτόνιο), ενός πολλαπλού σήματος σε δ 2.85 – 2.87 (1 πρωτόνιο), ενός πολλαπλού σήματος σε δ 3.46 – 3.47 ppm (1 πρωτόνιο), ενός πολλαπλού σήματος σε δ 3.54 – 3.55 ppm (1 πρωτόνιο), ενός διπλού-διπλού σήματος σε δ 3.62 ppm (1 πρωτόνιο) και ενός διπλού σήματος σε δ 4.01 ppm (1 πρωτόνιο). Τα τρία ολεφινικά υδρογόνα, εμφανίζονται με τη μορφή ενός διπλού-διπλού σήματος σε δ 4.28 ppm (1 πρωτόνιο), ενός διπλού σήματος σε δ 5.58 ppm (1 πρωτόνιο) και ενός διπλού σήματος

σε δ 6.67 ppm (1 πρωτόνιο). Τα τέσσερα αρωματικά πρωτόνια, εμφανίζονται με τη μορφή ενός ΑΑ'ΒΒ' συστήματος, σε δ 6.77 και 6.96 ppm (4 πρωτόνια).

6.14.2 Αντιδράσεις της MOB 175β-175δ' με αλκενόλες



Οι φαινόλες **174β-δ'** οξειδώθηκαν με διακετοξυιωδοβενζόλιο σε ξηρό διχλωρομεθάνιο ή 1,2 διχλωροαιθάνιο και ακετονιτρίλιο, παρουσία περίσσειας αλκενολών **158**. Τα οξατρικυκλικά προϊόντα **209 – 211** απομονώνονται ως τα μοναδικά διαστερεομερή και τα αποτελέσματα παρουσιάζονται στον Πίνακα 15.

Πίνακας 15. Ενδομοριακές αντιδράσεις^α των MOBs **175β-δ'** με αλκενόλες

α/α	MOB	Θέση πλευρικής αλυσίδας	Υποκαταστάτης R	Υποκαταστάτης R ₁	Χρόνος (h) ^{β,γ}	Προϊόν	Απόδοση (%) ^δ
1	175β	<i>meta</i>	C ₆ H ₅	H	1 ^β , 3 ^γ	209δ	35
2				C ₆ H ₅	48 ^β	209ε	11
3	175γ	<i>para</i>	CH ₃	H	3 days ^β	210δ	13
4	175δ'	<i>ortho</i>	CH ₃	H	24 ^β , 20 ^γ	211δ	30
5				C ₆ H ₅	3 ^β , 24 ^γ	211ε	22

^α Αντίδραση των υποκατεστημένων 2-μεθοξυ-φαινολών (2 – 5 mmol) με αλκενόλες (2 – 10 mmol). ^β Χρόνος όπου το μίγμα της αντίδρασης αναδεύτηκε σε θερμοκρασία δωματίου, ^γ χρόνος θέρμανσης στους 80 – 120°C, ή βρασμού του μίγματος που απαιτείται για την εξαφάνιση του αρχικού προϊόντος (TLC). ^δ Απόδοση της αντίδρασης μετά από χρωματογραφία στήλης, όπου απομονώθηκαν δύο προϊόντα.

Η οξείδωση της *meta* υποκατεστημένης ο-μεθοξυφαινόλης **174β** σε 1,2 διχλωροαιθάνιο παρουσία περίσσειας αλλυλικής αλκοόλης **158δ**. Το οξατρικυκλικό προϊόν **209δ** απομονώθηκε ως το μοναδικό διαστερεομερές με 35% απόδοση, (Πίνακας 15, Περίπτωση 1). Το προϊόν **209ε** απομονώνεται αποκλειστικά, με απόδοση 11% (Πίνακας 15, Περίπτωση 2) όταν η φαινόλη **174β** οξειδώθηκε παρουσία **155ε**.

Στο φάσμα ¹H NMR της ένωσης **209δ** εμφανίζεται η χαρακτηριστική κορυφή της μεθοξυ ομάδας, σε δ 3.54 ppm. Τα επτά αλειφατικά υδρογόνα, εμφανίζονται με τη μορφή ενός πολλαπλού σήματος, σε δ 1.82 – 2.05 ppm (2 πρωτόνια), ενός πολλαπλού σήματος σε δ 2.62 – 2.65 ppm (1 πρωτόνιο), 3.49 – 3.52 ppm (1 πρωτόνιο), ενός πολλαπλού σήματος σε δ 3.64 – 3.66 ppm (1 πρωτόνιο), ενός

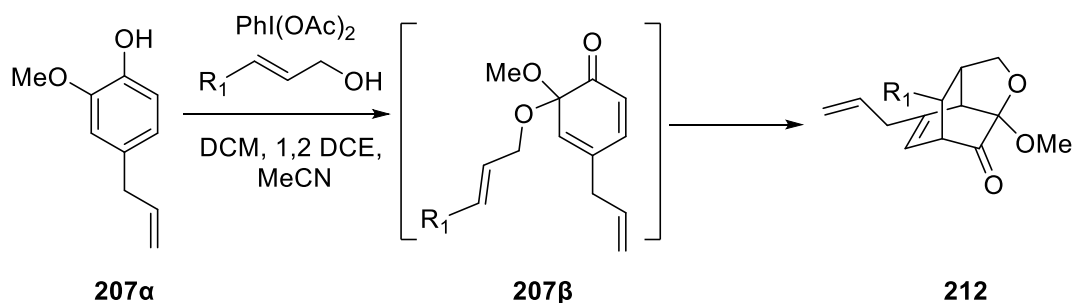
διπλού σήματος σε δ 3.87 ppm (1 πρωτόνιο) και ενός διπλού-διπλού σήματος σε δ 4.21 ppm (1 πρωτόνιο). Τα τρία ολεφινικά υδρογόνα, εμφανίζονται με τη μορφή τριών διπλών σημάτων, σε δ 6.58 ppm (1 πρωτόνιο), σε δ 7.13 ppm (1 πρωτόνιο) και σε δ 7.41 ppm (1 πρωτόνιο). Τα πέντε αρωματικά πρωτόνια, του υποκαταστάτη της πλευρικής αλυσίδας, εμφανίζονται με τη μορφή ενός πολλαπλού σήματος, σε δ 7.47 – 7.53 ppm (2 πρωτόνια), ενός πολλαπλού σήματος σε δ 7.59 – 7.66 ppm (1 πρωτόνιο) και ενός διπλού σήματος σε δ 7.97 ppm (1 πρωτόνιο),

Η *para* υποκατεστημένη ο-μεθοξυφαινόλη **174γ** οξειδώθηκε παρουσία αλλυλικής αλκοόλης **158δ**. Το κυκλοπροϊόν **210δ**, απομονώθηκε ως το μοναδικό διαστερομερές με 13% (Πίνακας 15, Περίπτωση 3).

Στο φάσμα ^1H NMR του οξατρικυκλικού προϊόντος **210δ**, εμφανίζεται το χαρακτηριστικό σήμα της μεθοξυ ομάδας σε δ 3.53 ppm και της μεθυλο ομάδας της πλευρικής αλυσίδας, σε δ 2.34 ppm. Τα επτά αλειφατικά υδρογόνα, εμφανίζονται με τη μορφή ενός πολλαπλού σήματος σε δ 1.85 – 1.91 ppm (1 πρωτόνιο), ενός πολλαπλού σήματος σε δ 1.96- 2.01 ppm (1 πρωτόνιο), ενός πολλαπλού σήματος σε δ 2.56 – 2.60 ppm (1 πρωτόνιο), ενός πολλαπλού σήματος σε δ 3.32 – 3.36 ppm (1 πρωτόνιο), ενός διπλού-διπλού σήματος σε δ 3.64 ppm (1 πρωτόνιο), ενός διπλού σήματος σε δ 3.68 ppm (1 πρωτόνιο) και ενός διπλού-διπλού σήματος σε δ 4.24 (1 πρωτόνιο). Τα τρία ολεφινικά υδρογόνα εμφανίζονται με τη μορφή τριών διπλών σημάτων σε δ 6.32 ppm (1 πρωτόνιο), σε δ 6.67 ppm (1 πρωτόνιο) και σε δ 7.19 ppm (1 πρωτόνιο).

Το τρικυκλικό προϊόν **211δ** απομονώνεται ως το μοναδικό διαστερομερές μετά από διαχωρισμό με flash χρωματογραφία σε silica gel με απόδοση 30% (Πίνακας 15, Περίπτωση 4), όταν η αλλυλική αλκοόλη **158δ** αντέδρασε με τη διενόνη **175δ'**. Η αντίδραση με την *trans* κινναμωμική αλκοόλη **158ε** εξετάστηκε επίσης. Η διενόνη **175δ'** αντέδρασε με την *trans* κινναμωμική αλκοόλη **155ε** και οδήγησε στο αντίστοιχο οξατρικυκλικό προϊόν **211ε** ως το μοναδικό διαστερομερές με απόδοση 22% (Πίνακας 15, Περίπτωση 5). Στο φάσμα ^1H NMR του προϊόντος **211δ**, εμφανίζεται η χαρακτηριστική κορυφή της μέθυλο ομάδας σε δ 2.37 ppm και μεθόξυ ομάδας σε δ 3.55 ppm. Τα έξι αλειφατικά υδρογόνα, εμφανίζονται με τη μορφή μιας πολλαπλής κορυφής σε δ 1.92 -1.95 ppm (1 πρωτόνιο), μια πολλαπλής σε δ 2.65 – 2.60 ppm (1 πρωτόνιο), μια πολλαπλής σε δ 3.41 – 3.37 ppm (1 πρωτόνιο), μιας διπλής σε δ 3.82 ppm (2 πρωτόνια) και μιας διπλής-διπλής σε δ 4.14 ppm (1 πρωτόνιο). Τα τέσσερα ολεφινικά πρωτόνια, εμφανίζονται με τη μορφή τεσσάρων διπλών σημάτων σε δ 6.35 ppm (1 πρωτόνιο), 6.18 ppm (1 πρωτόνιο), 7.28 ppm (1 πρωτόνιο) και 6.23 ppm (1 πρωτόνιο).

6.14.3 Αντιδράσεις της MOB 207β με αλκενόλες



Σχήμα 92

Η ευγενόλη **207α** οξειδώθηκε με διακετοξυιωδοβενζόλιο, παρουσία περίσσειας αλκενολών **158**. Τα οξατρικυκλικά προϊόντα **212** απομονώνονται ως τα μοναδικά διαστερεομερή και τα αποτελέσματα παρουσιάζονται στον Πίνακα 16.

Πίνακας 16. Ενδομοριακές αντιδράσεις^α της MOB **207β** με αλκενόλες

α/α	Υποκαταστάτης R ₁	Χρόνος (h) ^{β,γ}	Προϊόν	Απόδοση (%) ^δ
1	<i>p</i> -MeC ₆ H ₄	24 ^β , 24 ^γ	212γ	11
2	H	1 ^γ	212δ	21
3	C ₆ H ₅	2 ^γ	212ε	25
4	C ₈ H ₁₄	2 ^γ	212ζ	7

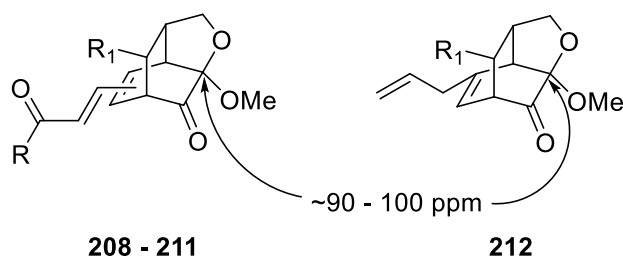
^α Αντίδραση των υποκατεστημένων 2-μεθοξυ-φαινόλων (2 – 5 mmol) με αλκενόλες (2 – 10 mmol). ^β Χρόνος όπου το μίγμα της αντίδρασης αναδεύτηκε σε θερμοκρασία δωματίου, ^γ χρόνος θέρμανσης στους 80 – 120°C, ή βρασμού του μίγματος που απαιτείται για την εξαφάνιση του αρχικού προϊόντος (TLC). ^δ Απόδοση της αντίδρασης μετά από χρωματογραφία στήλης, όπου απομονώθηκαν δύο προϊόντα.

Η οξείδωση της ευγενόλης **207α** παρουσία περίσσειας *trans* π-μεθοξυκινναμωμικής αλκοόλης **158γ** οδήγησε στην απομόνωση του οξατρικυκλικού προϊόντος **212γ**, με απόδοση 11% (Πίνακας 16, Περίπτωση 1). Η αντίδραση της διενόνης **207β** με την αλλυλική αλκοόλη **158δ** οδήγησε στην απομόνωση του προϊόντος **212δ**, ως το μοναδικό διαστερεομερές, με απόδοση 21% (Πίνακας 16, Περίπτωση 2). Η ενδομοριακή αντίδραση Diels – Alder της MOB **207β** με την *trans* κινναμωμική αλκοόλη **158ε**, οδήγησε αποκλειστικά στην απομόνωση του προϊόντος **212ε**. Το τρικυκλικό προϊόν **212ζ**, απομονώθηκε με απόδοση 7% (Πίνακας 16, Περίπτωση 4), όταν η ευγενόλη **207α** οξειδώθηκε παρουσία γερανιόλης (*trans*) **158ζ**.

Στο φάσμα ¹H NMR του προϊόντος **212ε**, εμφανίζεται το χαρακτηριστικό σήμα της μεθοξυ ομάδας σε δ 3.57 ppm. Τα οχτώ αλειφατικά υδρογόνα, εμφανίζονται με τη μορφή ενός απλού σήματος σε δ 2.78 ppm (1 πρωτόνιο), ενός διπλού σήματος σε δ 3.07 ppm (2 πρωτόνια), ενός πολλαπλού σήματος σε δ 3.23 – 3.27 ppm (1 πρωτόνιο), ενός πολλαπλού σήματος σε δ 3.38 – 3.40 ppm (α πρωτόνια), ενός διπλού σήματος σε δ 3.95 ppm (1 πρωτόνιο) και ενός διπλού – διπλού σήματος σε δ 4.22 ppm (1 πρωτόνιο). Τα τέσσερα ολεφινικά υδρογόνα, εμφανίζονται με τη μορφή ενός πολλαπλού σήματος

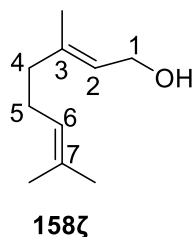
σε δ 5.18 – 5.27 ppm (2 πρωτόνια), ενός διπλού σήματος σε δ 5.68 ppm (1 πρωτόνιο) και ενός πολλαπλού σήματος σε δ 5.79 – 5.93 ppm (1 πρωτόνιο). Τα πέντε αρωματικά πρωτόνια, εμφανίζονται με τη μορφή ενός πολλαπλού σήματος σε δ 7.05 – 7.08 ppm (2 πρωτόνια) και ενός πολλαπλού σήματος 7.23 – 7.32 ppm (3 πρωτόνια).

Ένα χαρακτηριστικό όλων των οξατρικυκλικών ενώσεων **209 - 212** που περιεγράφηκαν είναι πως στα φάσματα του ^{13}C NMR εμφανίζεται το χαρακτηριστικό σήμα στο εύρος των $\sim 90 - 100$ ppm του τετραϋποκατεστημένου άνθρακα της κετάλης, ένα γεγονός που επιβεβαιώνει πως υφίσταται η κλειστή δομή του τρικυκλικού συστήματος (*Εικόνα 49*)



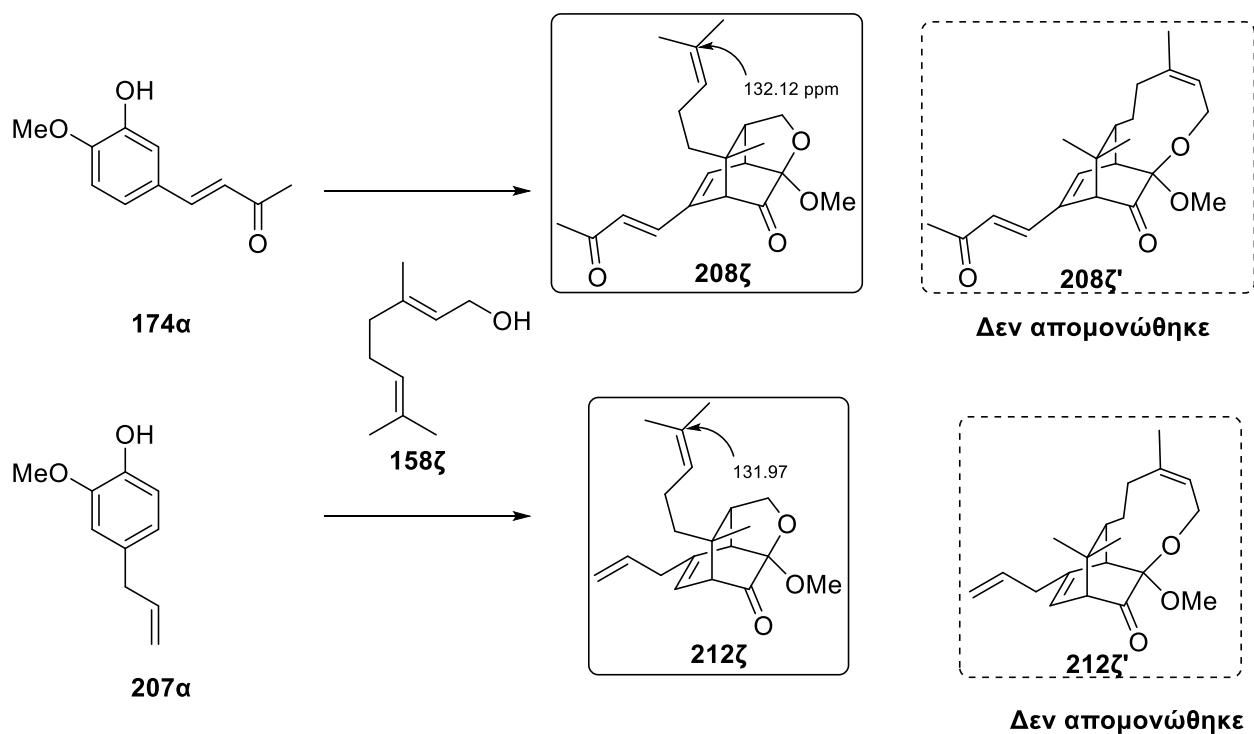
Εικόνα 49

Η περίπτωση της γερανιόλης **158ζ** εξετάστηκε, καθώς αποτελεί μια διενόλη η οποία μπορεί να αντιδράσει ως αλκένιο με τον διπλό δεσμό της θέσης 2 (5μελής δακτύλιος) ή με τον διπλό δεσμό της θέσης 6 (9μελής δακτύλιος), όπως φαίνεται στην *Εικόνα 50*.



Εικόνα 50

Πειραματικά, απομονώθηκαν τα προϊόντα ενδομοριακής κυκλοπροσθήκης, όπου η γερανιόλη συμμετέχει στην κυκλοπροσθήκη με τον διπλό δεσμό της θέσης 2 και όχι με τον διπλό δεσμό στη θέση 6 (*Σχήμα 93*).



Σχήμα 93

Στα ^{13}C NMR φάσματα των προϊόντων **208ζ** και **212ζ** η εμφάνιση του σήματος που αντιστοιχεί στον άνθρακα C-7 της γερανιόλης, σε δ 132.12 ppm και σε δ 131.97 ppm, καταδεικνύει πως η αντίδραση έχει πραγματοποιηθεί με τη συμμετοχή του διπλού δεσμού στη θέση 2 της γερανιόλης. Η πρόσβαση σε δακτυλίους μεσαίου μεγέθους (8μελής – 11μελής) είναι ιδιαίτερα δύσκολη κυρίως λόγω της διακυκλικής (*transannular*)^{151,152} τάσης, ιδίως όταν χρησιμοποιούνται ενδομοριακές στρατηγικές κυκλοποίησης. Λόγω του φαινομένου αυτού, απομονώνονται αποκλειστικά οι μεθανοβενζοφουρανόνες **208ζ**, **212ζ** και όχι οι μεθανοβενζο οξεκινόνες **208ζ'**, **212ζ'**.

Σε όλες τις περιπτώσεις, απομονώθηκαν τα *ortho,endo*, *meta,exo* **A** ισομερή προϊόντα ενδομοριακής κυκλοπροσθήκης **208** - **212**. Σε καμία περίπτωση δεν παρατηρήθηκε ο σχηματισμός του *ortho,exo*, *meta,exo* **Z** ισομερούς.

7. ΠΕΙΡΑΜΑΤΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

7.1 Συσκευές-Όργανα

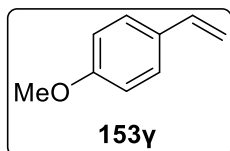
Τα σημεία τήξης προσδιορίστηκαν με συσκευή Büchi B-545 και δίνονται χωρίς διόρθωση. Τα φάσματα υπερύθρου καταγράφηκαν με φασματόμετρο τύπου Perkin Elmer Spectrum GX FT-IR System είτε σε υγρό υμένιο (neat) σε πλακίδια χλωριούχου νατρίου, είτε με τη μορφή παστίλιας βρωμιούχου καλίου. Τα φάσματα πυρηνικού μαγνητικού συντονισμού λήφθηκαν με φασματόμετρο Bruker AV 250, Bruker AV 400 και Bruker NEO 500. Στα φάσματα ^1H και ^{13}C οι τιμές της χημικής μετατόπισης δίνονται σε ppm. Η πρόοδος των αντιδράσεων ελέγχθηκε με χρωματογραφία λεπτής στοιβάδας (Merck-TLC glass plates). Οι κηλίδες εμφανίζονται είτε με UV ακτινοβολία (254 nm) είτε με διάλυμα υπερμαγγανικού καλίου ή βανιλίνης. Ο διαχωρισμός των προϊόντων έγινε με χρωματογραφία στήλης (προσροφητικό υλικό Merck Silica Gel 60). Για την επίτευξη των επιθυμητών θερμοκρασιών χρησιμοποιήθηκαν τα συστήματα: για ψύξη στους 0 °C χρησιμοποιήθηκε πάγος και για θέρμανση στους 200 °C χρησιμοποιήθηκε μπλοκ αλουμινίου. Οι διαλύτες που χρησιμοποιήθηκαν είναι εμπορικά διαθέσιμοι. Ο καθαρισμός και η ξήρανσή τους έγινε σύμφωνα με τη βιβλιογραφία¹⁵³. Τα χημικά αντιδραστήρια, όπου δεν αναφέρεται μέθοδος παρασκευής τους, είναι εμπορικά διαθέσιμα και χρησιμοποιήθηκαν ως έχουν.

7.2 Παρασκευή πρώτων υλών - αλκενίων

7.2.1 Παρασκευή του διακετοξυιωδοβενζολίου 82¹²²

Διάλυμα οξικού ανυδρίτη (305 ml) και 30% υπεροξειδίου του υδρογόνου (70 ml) θερμαίνεται στους 43-44 °C για 4 h. Προστίθεται ιωδοβενζόλιο (50 g, 0.24 mol) και το προκύπτον διάλυμα αφήνεται σε ηρεμία όλη τη νύχτα. Οι λευκοί κρύσταλλοι διηθούνται. Το διήθημα αραιώνεται με νερό (μέχρι 1 L), και το λευκό ίζημα που καταβυθίζεται, διηθείται. Οι κρύσταλλοι και το ίζημα ξηραίνονται παρουσία KOH και CaCl₂ και ταυτοποιούνται ως διακετοξυιωδοβενζόλιο.

7.2.2 Παρασκευή του π-μεθοξυστυρολίου 153γ¹²³

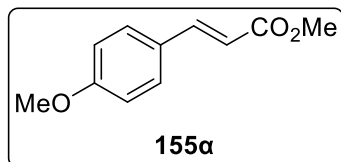


Ένα διάλυμα ανισαλδεΰδης (40.8 g, 0.3 mol) και μαλονικού οξέος (60 g, 0.58 mol), σε πυριδίνη (120 ml) και πιπεριδίνη (3 ml), θερμαίνεται σε θερμοκρασία βράζοντος υδατόλουτρου για 2 h. Στη συνέχεια το μίγμα της αντίδρασης βράζεται (reflux) σε ελαιόλουτρο για 15 min, πάγος προστίθεται (300 g) και το διαφανές κίτρινο διάλυμα οξινίζεται με πυκνό υδροχλωρικό οξύ (175 ml). Το κίτρινο στερεό διηθείται και ανακρυσταλλώνεται από EtOH (200 ml). Το λευκό κρυσταλλικό στερεό που ταυτοποιείται ως το π-μεθοξυκινναμωμικό οξύ **152**.

Ένα μίγμα του π-μεθοξυκινναμωμικού οξέος **152** (35.6 g, 0.2 mol), άνυδρου θειϊκού χαλκού (3.6 g, 0.02 mol), υδροκινόνης (2.0 g, 0.018 mol) και κινολίνης (140 g, 1.08 mol) αποστάζεται σε θερμοκρασία <210 °C. Τα κλάσματα της αντίδρασης αραιώνονται με διαιθυλαιθέρα (25 ml/ κλάσμα) και πλένονται με παγωμένο πυκνό υδροχλωρικό οξύ. Η οργανική φάση ξηραίνεται (MgSO₄) και ο διαλύτης απομακρύνεται στον περιστροφικό εξατμιστήρα. Λαμβάνεται κίτρινο λάδι (9.94 g, 24% απόδοση) που ταυτοποιείται ως το π-μεθοξυστυρόλιο **153γ**.

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

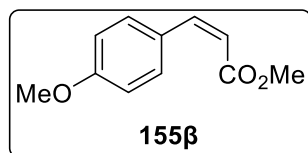
7.2.3 Παρασκευή του *trans* π-μεθοξυκινναμωμικού μεθυλεστέρα 155α¹²⁴



Σε ένα διάλυμα μεθανόλης (1.28 g, 0.04 mol) και οξικού μεθυλεστέρα (32.6 g, 0.44 mol), προστίθεται μεταλλικό νάτριο σε λεπτά κομμάτια. Διάλυμα π-μεθοξυβενζαλδεΰδης (27.2 g, 0.2 mol) σε τολουόλιο (80 ml) προστίθεται στάγδην. Το μίγμα της αντίδρασης αναδεύεται σε θερμοκρασία δωματίου για 16 h. Στο μίγμα της αντίδρασης, προστίθεται μεθανόλη (50 ml) και θειϊκό οξύ (10 ml) και το προκύπτον μίγμα βράζεται για 1 h. Η μεγαλύτερη ποσότητα του διαλύτη απομακρύνεται με εξάτμιση με βρασμό και το υπόλειμμα αραιώνεται με νερό (100 ml). Η υδατική στοιβάδα εκχυλίζεται με τολουόλιο (100 ml) και οι ενωμένες οργανικές στοιβάδες ξηραίνονται (MgSO₄) και ο διαλύτης απομακρύνεται στον περιστροφικό εξατμιστήρα. Το υπόλειμμα, ανακρυσταλλώνεται από μεθανόλη. Το κίτρινο στερεό (23 g, 60% απόδοση) ταυτοποιείται ως ο *trans* π-μεθοξυκινναμωμικός μεθυλεστέρας **155α**.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) : δ = 7.68 – 7.49 (m, 4H), 7.67 (d, J = 16 Hz, 1H), 6.33 (d, J = 16 Hz, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.81 (s, 3H).

7.2.4 Παρασκευή του *cis* π-μεθοξικινναμωμικού μεθυλεστέρα **155β**¹²⁷

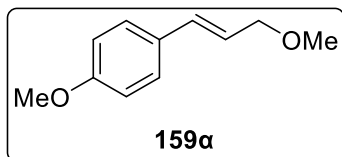


Ένα διάλυμα του *trans* π-μεθοξικινναμωμικού μεθυλεστέρα (1 g, 5.2 mmol) και θειοξανθόνης (5% mol) σε ακετονιτρίλιο (20 ml) ακτινοβολείται σε συστοιχία 40X LED, (UV, 410 nm) για τρεις ώρες. Ο διαλύτης απομακρύνεται στον περιστροφικό εξατμιστήρα και το υπόλειμμα χρωματογραφείται [flash silica gel, DCM, DCM – EtOAc (8:1)]. Λαμβάνεται διαφανές λάδι (0.5g, 50% απόδοση) που ταυτοποιείται ως ο *cis* π-μεθοξικινναμωμικός μεθυλεστέρας **155β**.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) : δ = 7.73 και 7.71 (AA'BB' σύστημα, 4H), 6.92 – 6.86 (m, 3H), 5.85 (d, J = 12 Hz, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.75 (s, 3H).

7.2.5.1 Παρασκευή του (*E*)-1-μεθοξυ-4-(3-μεθοξυπροπ-1-εν-1-υλ)βενζολίου **159α**¹²⁸

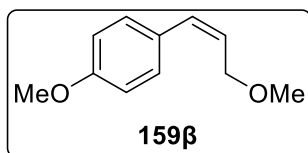
Λεπτή σκόνη KOH (2.24 g, 40mmol) διαλύεται σε DMSO (50 ml). Προστίθεται *trans* π-μεθοξικινναμωμική αλκοόλη **158α** (1.5 g, 9.1 mmol) και MeI (2.82 g, 20 mmol) και το μίγμα αναδεύεται σε θερμοκρασία δωματίου για 2.5 h. Το μίγμα της αντίδρασης εκχυλίζεται με CH₂Cl₂ (3 x 30 ml). Οι ενωμένες οργανικές στοιβάδες εκπλένονται με νερό (3 x 20 ml) και ξηραίνονται (MgSO₄). Ο διαλύτης απομακρύνεται στον περιστροφικό εξατμιστήρα. Το υποκίτρινο λάδι (1.6 g, 96% απόδοση) που λαμβάνεται, ταυτοποιείται ως το (*E*)-1-μεθοξυ-4-(3-μεθοξυπροπ-1-εν-1-υλ)βενζόλιο **159α**.



¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) : δ = 7.35 και 6.88 (AA'BB' σύστημα, 4H), 6.58 (d, J = 16 Hz, 1H), 6.23 – 6.21 (m, 1H), 4.09 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 3.82 (s, 3H), 3.40 (s, 3H).

¹³C NMR (400 MHz, CDCl₃) : δ = 159.32, 132.22 (+), 129.50, 127.68 (+), 123.67 (+), 113.99 (+), 73.28 (-), 57.87 (+), 55.26 (+).

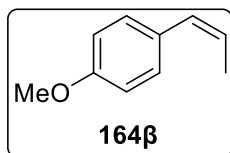
7.2.5.2 Παρασκευή του (*Z*)-1-μεθοξυ-4-(3-μεθοξυπροπ-1-εν-1-υλ)βενζολίου **159β**¹²⁸



Λεπτή σκόνη KOH (2.24 g, 40mmol) διαλύεται σε DMSO (50 ml). Προστίθεται *cis* π-μεθοξικινναμωμική αλκοόλη **158β** (1.5 g, 9.1 mmol) και MeI (2.82 g, 20 mmol) και το μίγμα αναδεύεται σε θερμοκρασία δωματίου για 2.5 h. Το μίγμα της αντίδρασης εκχυλίζεται με CH₂Cl₂ (3 x 30 ml). Οι ενωμένες οργανικές στοιβάδες εκπλένονται με νερό (3 x 20 ml) και ξηραίνονται (MgSO₄). Ο διαλύτης απομακρύνεται στον περιστροφικό εξατμιστήρα. Το υποκίτρινο λάδι που λαμβάνεται (1.6 g, 96% απόδοση), ταυτοποιείται ως το (*Z*)-1-μεθοξυ-4-(3-μεθοξυπροπ-1-εν-1-υλ)βενζόλιο **159β**.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) : δ = 7.10 και 6.84 (AA'BB' σύστημα, 4H), 6.47 (d, J = 12 Hz, 1H), 5.73 – 5.63 (m, 1H), 4.13 (d, J = 6.3 Hz, 2H), 3.75 (s, 3H), 3.30 (s, 3H).

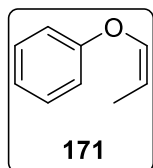
7.2.6 Παρασκευή της *cis* ανεθόλης **164β**¹³⁰



Ένα διάλυμα αιθυλαινο(τριφαινυλο)φωσφωνιακού ιωδίου (5.6 g, 13.4 mmol) και τεταρτοταγούς βουτοξειδίου του καλίου (2.8 g, 25 mmol) σε THF (20 ml), αναδεύεται σε θερμοκρασία δωματίου, σε ατμόσφαιρα αζώτου, για 4 h. Διάλυμα *π*-μεθοξυβενζαλδεΰδης (1.36 g, 10.0 mmol) σε THF (20 ml) προστίθεται. Το προκύπτον μίγμα, αναδεύεται στις παραπάνω συνθήκες, για 24 h. Το μίγμα της αντίδρασης πλένεται με κορεσμένο διάλυμα χλωριούχου αμμωνίου (50 ml). Η υδατική στοιβάδα εκχυλίζεται με διχλωρομεθάνιο (3 x 30 ml). Οι ενωμένες οργανικές στοιβάδες, πλένονται με άλμη (50 ml) και ξηραίνονται (MgSO₄). Ο διαλύτης απομακρύνεται στον περιστροφικό εξατμιστήρα και το υπόλειμμα χρωματογραφείται [flash silica gel, CH₂Cl₂ – εξάνιο (8:1)]. Λαμβάνεται κλάσμα (1.27 g, 85% απόδοση) που περιέχει μίγμα *trans/cis* ανεθόλης (1:2). Το προϊόν που απομονώθηκε, ανακρυσταλλώνεται διαδοχικά από εξάνιο. Με την απομάκρυνση του διαλύτη, από το μητρικό υγρό, λαμβάνεται διαφανές λάδι (0.6 g, 42% απόδοση, 50% απόδοση ανακρυστάλλωσης) που ταυτοποιείται ως η *cis* ανεθόλη **164β**.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) : δ = 7.34 και 6.97 (AA'BB' σύστημα, 4H), 6.49 (d, *J* = 12 Hz, 1H), 5.76 – 5.74 (m, 1H), 3.88 (s, 3H).

7.2.7 Παρασκευή του (*Z*)-(προπ-1-εν-1-υλοξυ)βενζολίου **171**^{131,132}



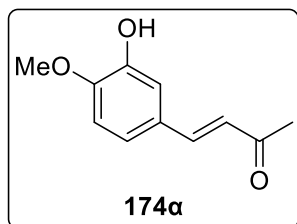
Ένα μίγμα φαινόλης (9.4 g, 0.1 mol), αλλυλοβρωμιδίου (13 g, 0.107 mol) και ανθρακικού καλίου (15 g, 0.109 mol) σε ακετόνη (50 ml) βράζεται για 8 h. Προστίθεται διαιθυλαιθέρας (50 ml) και νερό (100 ml). Η υδατική στοιβάδα εκχυλίζεται με διαιθυλαιθέρα (50 ml). Οι ενωμένες οργανικές στοιβάδες εκπλένονται με υδατικό διάλυμα 10% υδροξειδίου του νατρίου (2 x 50 ml), ξηραίνονται (MgSO₄) και ο διαλύτης απομακρύνεται στον περιστροφικό εξατμιστήρα. Λαμβάνεται διαφανές υγρό (10.66 g, 70% απόδοση) που ταυτοποιείται ως ο αλλυλοφαινόλη αιθέρας **170**. Ένα μίγμα του αιθέρα **170** (10.66 g, 0.88 mol) και τεταρτοταγούς βουτοξειδίου του καλίου (9.5 g, 0.084 mol) σε THF (60 ml), αναδεύεται σε θερμοκρασία δωματίου για 5 ημέρες. Τα λευκά άλατα απομακρύνονται με διήθηση και ο διαλύτης απομακρύνεται στον περιστροφικό εξατμιστήρα. Λαμβάνεται κίτρινο διαφανές υγρό (9.0 g, 84% απόδοση) που ταυτοποιείται ως το (*Z*)-(προπ-1-εν-1-υλοξυ)βενζόλιο **168**.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) : δ = 7.38 – 7.28 (m, 2H), 7.10 – 7.02 (m, 3H), 6.44 (d, *J* = 8 Hz, 1H), 4.98 – 4.87 (m, 1H), 1.76 (d, *J* = 8.3 Hz, 3H)

7.3 Παρασκευή των αρχικών ο-μεθοξυφαινολών

Παρασκευή της (E)-4-(3-υδροξυ-4-μεθοξυφαινυλ)βουτ-3-εν-2-όνης **174a**¹⁵⁴⁻¹⁵⁷

Ένα διάλυμα υδροξειδίου του νατρίου (2.0 g) σε νερό (50 ml) προστίθεται στάγδην σε ένα διάλυμα της 3-υδροξυ-4-μεθοξυ βενζαλδεΰδης **172a** (5.0 g, 32.89 mmol) και ακετόνης **173a** (50 ml). Το προκύπτον διάλυμα, αναδεύεται σε θερμοκρασία δωματίου για 22 h. Το μίγμα της αντίδρασης αραιώνεται με νερό (100 ml) και οξυνίζεται με πυκνό υδροχλωρικό οξύ. Το πράσινο στερεό διηθείται και ανακρυσταλλώνεται από 100ml EtOAc - Εξάνιο (2 : 3). Λαμβάνεται πράσινο κρυσταλλικό πράσινο στερεό (3.91 g, 62% απόδοση) το οποίο ταυτοποιείται ως η (E)-4-(3-υδροξυ-4-μεθοξυφαινυλ)βουτ-3-εν-2-όνη **174a**.

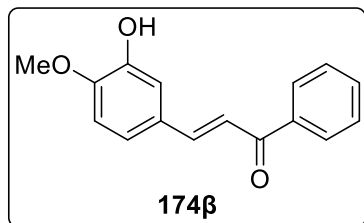


¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.44 (d, *J* = 16 Hz, 1H), 7.17 (s, 1H), 7.02 (d, *J* = 10 Hz, 1H), 6.87 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 6.60 (d, *J* = 16 Hz, 1H), 5.76 (s, 1H), 3.95 (s, 3H), 2.73 (s, 3H).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 198.46, 148.77, 145.97, 143.42, 128.03, 125.50, 122.10, 113.20, 110.64, 56.03, 27.48.

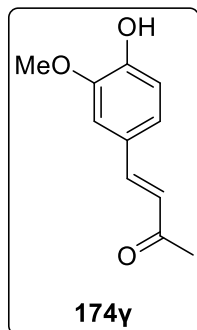
Παρασκευή της (E)-3-(3-υδροξυ-4-μεθοξυφαινυλ)-1-φαινυλπροπ-2-εν-1-όνης **174b**¹⁵⁸

Ένα διάλυμα υδροξειδίου του νατρίου (2.0 g) σε νερό (50 ml) προστίθεται στάγδην σε ένα διάλυμα της 3-υδροξυ-4-μεθοξυ βενζαλδεΰδης **172a** (1.5 g, 9.86 mmol) και ακετοφαινόνης **173b** (1.2 g, 10.0 mmol) σε αιθανόλη (50 ml). Το προκύπτον διάλυμα, αναδεύεται σε θερμοκρασία δωματίου για 24 h. Το μίγμα της αντίδρασης αραιώνεται με νερό (100 ml) και οξυνίζεται με πυκνό υδροχλωρικό οξύ. Το κίτρινο στερεό διηθείται και ανακρυσταλλώνεται από 40ml τολουόλιο - εξάνιο (1 : 3). Λαμβάνεται κίτρινο κρυσταλλικό κίτρινο στερεό (1.4 g, 56% απόδοση) το οποίο ταυτοποιείται ως η (E)-3-(3-υδροξυ-4-μεθοξυφαινυλ)-1-φαινυλοπροπ-2-εν-1-όνη **174b**.



¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.44 (d, *J* = 16 Hz, 1H), 7.17 (s, 1H), 7.02 (d, *J* = 10 Hz, 1H), 6.87 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 6.60 (d, *J* = 16 Hz, 1H), 5.76 (s, 1H), 3.95 (s, 3H), 2.73 (s, 3H).

Παρασκευή της (E)-3-(3-υδροξυ-4-μεθοξυφαινυλ)-1-φαινυλπροπ-2-εν-1-όνης **174β**¹⁵⁹



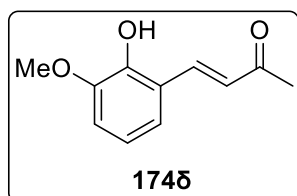
Ένα διάλυμα υδροξειδίου του νατρίου (2.0 g) σε νερό (50 ml) προστίθεται στάγδην σε ένα διάλυμα της βανιλίνης **172β** (5.0 g, 32.96 mmol) και ακετόνης **173α** (50 ml). Το προκύπτον διάλυμα, αναδεύεται σε θερμοκρασία δωματίου για 24 h. Το μίγμα της αντίδρασης αραιώνεται με νερό (100 ml) και οξυνίζεται με πυκνό υδροχλωρικό οξύ. Ο διαλύτης απομακρύνεται στον περιστροφικό εξατμιστήρα και το υπόλειμμα εκχυλίζεται με διχλωρομεθάνιο (3 x 50 ml) και πλένεται με διάλυμα άλμης (50 ml). Η οργανική στοιβάδα, ξηραίνεται (MgSO_4). Ο διαλύτης απομακρύνεται και το κίτρινο στερεό διηθείται και ανακρυσταλλώνεται από 50ml EtOAc - εξάνιο (1 : 4).

Λαμβάνεται κίτρινο κρυσταλλικό στερεό (3.97 g, 62% απόδοση) το οποίο ταυτοποιείται ως η (E)-3-(3-υδροξυ-4-μεθοξυφαινυλ)-1-φαινυλπροπ-2-εν-1-όνη **174γ**

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ = 7.17 (d, J = 16 Hz, 1H), 7.28(s, 1H), 7.05 (m, 2H), 6.95 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.81 (d, J = 16 Hz, 1H), 6.45 (s, 3H), 2.38 (s, 3H).

Παρασκευή της (E)-4-(2-υδροξυ-3-μεθοξυφαινυλ)βου-3-εν-2-όνης **174δ**¹⁶⁰

Ένα διάλυμα υδροξειδίου του νατρίου (2.22 g) σε νερό (50 ml) προστίθεται στάγδην σε ένα διάλυμα της ο-βανιλίνης **172γ** (5.0 g, 32.89 mmol) σε ακετόνη **173α** (50 ml). Το προκύπτον πορτοκαλί διάλυμα, αναδεύεται σε θερμοκρασία δωματίου για 48 h. Το μίγμα της αντίδρασης αραιώνεται με νερό (50 ml) και οξυνίζεται με πυκνό υδροχλωρικό οξύ. Το στερεό διηθείται και ανακρυσταλλώνεται από EtOAc (50 ml). Λαμβάνεται κίτρινο κρυσταλλικό στερεό (5.3 g, 83% απόδοση) το οποίο ταυτοποιείται ως η (E)-4-(2-υδροξυ-3-μεθοξυφαινυλ)βου-3-εν-2-όνη **174δ**.



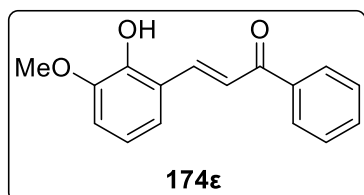
M.p.¹³⁵ = 77 – 79 °C (EtOAc – Εξάνιο)

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ = 7.85 (d, J = 16.4 Hz, 1H), 7.14 – 7.12 (m, 1H), 6.90 – 6.86 (m, 2H), 6.84 – 6.80 (m, 1H), 6.29 (s, 1H), 3.92 (s, 3H), 2.40 (s, 3H)

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ = 199.3, 146.8, 145.3, 138.3 (+), 128.0 (+), 120.7, 120.2 (+), 119.7 (+), 112.0 (+), 56.1 (+), 27.0 (+).

Παρασκευή της (E)-3-(2-υδροξυ-3-μεθοξυφαινυλ)-1-φαινυλπροπ-2-εν-1-όνης **174ε**¹⁵⁴⁻¹⁵⁷

Σε ένα διάλυμα της ο-βανιλίνης **172γ** (3.3g, 21.71 mmol) και ακετοφαινόνης **173β** (2.61g, 21.75 mmol) σε αιθανόλη (40 ml), προστίθεται σταγόνην ένα 30% υδατικό διάλυμα καυστικού νατρίου (10 ml). Το προκύπτον πορτοκαλί διάλυμα αναδεύεται σε θερμοκρασία δωματίου για 24 h. Το μίγμα της αντίδρασης οξυνίζεται με πυκνό υδροχλωρικό οξύ. Το κίτρινο στερεό διηθείται και ανακρυσταλλώνεται από EtOAc/Εξάνιο (1 : 2). Το κίτρινο κρυσταλλικό στερεό (2.96 g, 40% απόδοση) ταυτοποιείται ως η (E)-3-(2-υδροξυ-3-μεθοξυφαινυλ)-1-φαινυλπροπ-2-εν-1-όνη **174ε**.



M.p.¹⁴¹ = 109 -111 °C (EtOH)

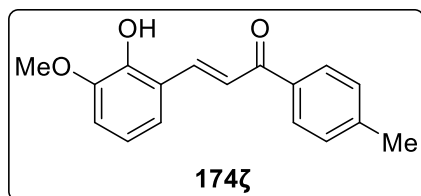
IR [KBr]¹⁴¹ : $\tilde{\nu}$ = 3288 cm⁻¹ , 1650, 1586, 1475, 1447, 1230, 1076, 1005, 928, 862, 763, 686.

¹H NMR (400 MHz, 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 = 3.7, 5.6 Hz, 1H), 6.90 – 6.88 (m, 2H), 6.32 (br.s, 1H), 3.92 (s, 3H).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) : δ = 191.7, 147.4, 146.3, 140.6 (+), 139.0, 133.1 (+), 129.0 (+), 124.0 (+), 122.2 (+), 121.8 (+), 120.2, 112.4 (+), 56.7 (+).

Παρασκευή της (E)-3-(2-υδροξυ-3-μεθοξυφαινυλ)-1-(π-τολυλ)προπ-2-εν-1-όνης **174ζ**¹⁶⁰

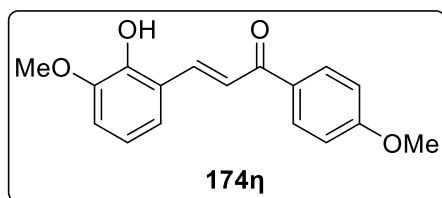
Ένα υδατικό διάλυμα 30% καυστικού νατρίου (10 ml), προστίθεται σταγόνην σε ένα διάλυμα της ο-βανιλίνης **172γ** (4.0 g, 26.3 mmol) και π-μεθυλοακετοφαινόνης **173γ** (3.6 g, 26.8 mmol). Το προκύπτον διάλυμα αναδεύεται σε θερμοκρασία δωματίου για 10 μέρες. Το μίγμα της αντίδρασης αραιώνεται με 50 ml νερό και οξυνίζεται με πυκνό υδροχλωρικό οξύ. Το κίτρινο στερεό διηθείται και ανακρυσταλλώνεται από EtOH. Λαμβάνεται κρυσταλλικό στερεό (2.27g, 34% απόδοση), το οποίο ταυτοποιείται ως η (E)- 3-(2-υδροξυ-3-μεθοξυφαινυλ)-1-(π-τολυλ)προπ-2-εν-1-όνη **174ζ**.



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

Παρασκευή της (E)-3-(2-υδροξυ-3-μεθοξυφαινυλ)-1-(4-μεθοξυφαινυλ)προπ-2-εν-1-όνης **174η¹⁶⁰**

Σε ένα διάλυμα της ο-βανιλίνης **172γ** (3.1 g, 20.39 mmol) και π-μεθοξυακετοφαινόνης **173δ** (3.1 g, 20.66 mmol) σε αιθανόλη (80 ml), προστίθεται στάγδην ένα 30% υδατικό διάλυμα καυστικού νατρίου (10 ml). Το προκύπτον πορτοκαλί διάλυμα αναδεύεται σε θερμοκρασία δωματίου για 24 h. Το μίγμα της αντίδρασης αραιώνεται με νερό (100 ml) και οξυνίζεται με πυκνό υδροχλωρικό οξύ. Το διάλυμα διηθείται και το στερεό ανακρυσταλλώνεται από EtOAc. Λαμβάνεται κρυσταλλικό στερεό (2.77 g, 47% απόδοση) το οποίο ταυτοποιείται ως η (E)-3-(2-υδροξυ-3-μεθοξυφαινυλ)-1-(4-μεθοξυφαινυλ)προπ-2-εν-1-όνη **174η**.

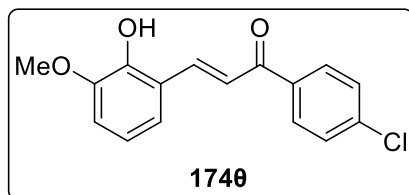


¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) : δ = 8.09 - 8.02 (m, 3H), 7.20 (dd, *J* = 5.9, 3.00 Hz, 1H), 7.18 (d, *J* = 15.8 Hz, 1H), 6.97 - 7.01 (m, 2H), 6.90 - 6.88 (m, 2H), 3.98 (s, 3H), 3.93 (s, 3H).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) : δ = 198.43, 163.26, 146.89, 145.78, 139.26, 131.42, 130.85, 123.43, 121.79, 121.51, 119.68, 113.76, 111.8, 56.24, 55.47.

Παρασκευή της (E)-1-(4-χλωροφαινυλ)-3-(2-υδροξυ-3-μεθοξυφαινυλ)προπ-2-εν-1-όνης **174θ¹⁶⁰**

Σε ένα διάλυμα της ο-βανιλίνης **172γ** (4.0 g, 26.3 mmol) και π-χλωροακετοφαινόνης **173ε** (4.1 g, 26.5 mmol) σε αιθανόλη, προστίθεται στάγδην ένα διάλυμα 30% καυστικού νατρίου (10 ml). Το προκύπτον διάλυμα αναδεύεται σε θερμοκρασία δωματίου για 30 μέρες. Το μίγμα της αντίδρασης, αραιώνεται με νερό (50 ml) και οξυνίζεται με πυκνό υδροχλωρικό οξύ. Το κίτρινο στερεό διηθείται και ανακρυσταλλώνεται από EtOH. Λαμβάνεται κίτρινο κρυσταλλικό στερεό (3.96 g, 63% απόδοση) το οποίο ταυτοποιείται ως η (E)-1-(4-χλωροφαινυλ)-3-(2-υδροξυ-3-μεθοξυφαινυλ)προπ-2-εν-1-όνη **174θ**.

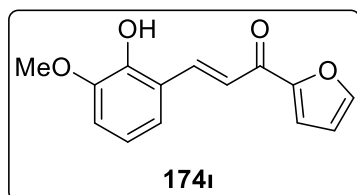


¹H NMR (400 Hz, CDCl₃) : δ = 8.06 (d, *J* = 16 Hz, 1H), 8.01 - 8.00 (m, 1H), 7.98 - 7.97 (m, 1H), 7.72 (d, *J* = 16 Hz, 1H), 7.50 - 7.49 (m, 1H), 7.48 - 7.47 (m, 1H), 7.28 (s, 1H), 7.21 - 7.19 (m, 1H), 6.94 - 6.88 (m, 2H), 6.30 (s, 1H), 3.96 (s, 3H).

Παρασκευή της (E)-1-(φουραν-2-υλ)-3-(2-υδροξυ-3-μεθοξυφαινυλ)προπ-2-εν-1-όνης **174ι¹⁶⁰**

Σε ένα διάλυμα της ο-βανιλίνης **172γ** (3.0 g, 19.7 mmol) και 2-φουριλ-μεθυλ-κετόνης **173ζ** (2.2 g, 20 mmol), σε αιθανόλη (60 ml), προστίθεται στάγδην ένα διάλυμα 30% καυστικού νατρίου (10 ml). Το προκύπτον διάλυμα αναδεύεται σε θερμοκρασία δωματίου για 28 h. Το μίγμα της αντίδρασης

οξυνίζεται με 5% υδατικό διάλυμα υδροχλωρικού οξέος και εκχυλίζεται με διχλωρομεθάνιο (2 x 100 ml). Οι ενωμένες οργανικές φάσεις πλένονται διαδοχικά με νερό (2 x 100 ml), δισουλφιδικού νατρίου (2 x 100 ml), νερό (2 x 100 ml) και ξηραίνονται (Na₂SO₄). Ο διαλύτης απομακρύνεται στον περιστροφικό εξατμιστήρα. Το καφέ στερεό υπόλειμμα κρυσταλλώνεται από EtOH. Λαμβάνεται καφέ κρυσταλλικό στερεό (0.76 g, 19% απόδοση) το οποίο ταυτοποιείται ως (*E*)-1-(φουραν-2-υλ)-3-(2-υδροξυ-3-μεθοξυφαινυλ)προπ-2-εν-1-όνη **174i**.



M.p¹⁴¹ = 120 – 122 °C (EtOH)

IR [KBr]¹⁴¹: $\tilde{\nu}$ = 3381 cm⁻¹, 1655, 1592, 1468, 1365, 1331, 1254, 1075, 997, 922, 830, 768, 709, 594.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 8.12 (d, *J* = 16 Hz, 1H), 7.68 – 7.64 (m, 2H), 7.33 (d, *J* = 3.5 Hz, 1H), 7.21 (dd, *J* = 6.8, 2.5 Hz, 1H), 6.96 – 6.87 (m, 2H), 6.59 (dd, *J* = 3.5, 1.7 Hz, 1H), 6.33 (s, 1H).

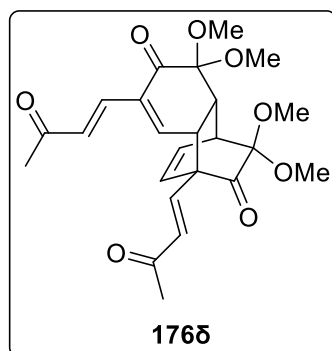
¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 178.6, 153.9, 146.8, 146.4 (+), 145.9, 139.2 (+), 122.6 (+), 121.8 (+), 121.1, 119.7 (+), 117.3 (+), 112.3 (+), 112.0 (+), 56.2 (+).

7.4 Παρασκευή των διμερών (176δ-ι) των προστατευμένων ο-βενζοκινονών (MOBs) 175δ-ι

Γενική μέθοδος

Διάλυμα της ο-μεθοξυφαινόλης **174δ-ι** (2 – 10 mmol) σε μεθανόλη (30 ml) προστίθεται στάγδην σε διάλυμα διακετοξυιωδοβενζολίου **82** (2 – 10 mmol) σε μεθανόλη (30 ml). Το προκύπτον έγχρωμο διάλυμα αναδεύεται σε θερμοκρασία δωματίου για 1 – 24 h. Ο διαλύτης απομακρύνεται στον περιστροφικό εξατμιστήρα. Το υπόλειμμα χρωματογραφείται [flash silica gel, CH₂Cl₂, CH₂Cl₂-EtOAc (4:1)] και δίνει τα διμερή των προστατευμένων ο-βενζοκινονών **176δ-ι**.

Η (**1*S*,4*S*,4*aS*,8*aR***)-5,5,9,9-τετραμεθοξυ-1,7-δισ((*E*)-3-οξοβουτ-1-εν-1-υλ)-1,4*a*,5,8*a*-τετραϋδρο-1,4-αιθανοναφθαλενε-6,10(4*H*)-διόνη **176δ** παρασκευάστηκε (2.19 g, 98% απόδοση) σύμφωνα



με την ανωτέρω γενική μέθοδο παρασκευής χρησιμοποιώντας διάλυμα της φαινόλης **174δ** (1.92 g, 10 mmol) σε μεθανόλη (30 ml) που προστέθηκε σε διάλυμα διακετοξυιωδοβενζολίου (3.49 g, 10.83 mmol) σε μεθανόλη (30 ml). Το προκύπτον πορτοκαλί διάλυμα αναδεύεται σε θερμοκρασία δωματίου για 2 h.

M.p.¹³⁵ = 159 – 160 °C (EtOAc - Εξάνιο)

IR [KBr]¹³⁵: $\tilde{\nu}$ = 2595 cm⁻¹, 1736, 1709, 1680, 1618, 1358, 1254, 1080, 1055, 987.

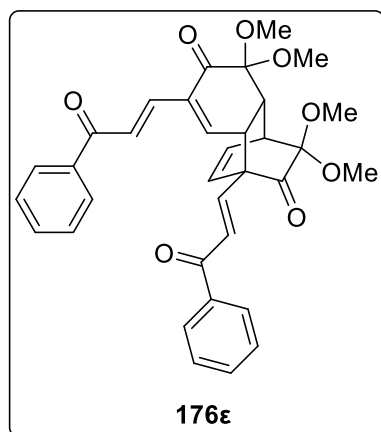
¹H NMR (250 MHz, CDCl₃): δ = 7.05 (d, *J* = 16.6 Hz, 1H), 6.94 (d, *J* = 16.2 Hz, 1H), 6.78 (d, *J* = 16.2 Hz, 1H), 6.47 (d, *J* = 3.7 Hz, 1H), 6.36 – 6.28 (m, 1H), 6.21 (d, *J* = 16.6 Hz, 1H), 5.92 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 3.48

(s, 3H), 3.42 (s, 3H), 3.40 - 3.39 (m, 2H), 3.21 (s, 3H), 3.18 - 3.19 (m, 1H), 3.05 (s, 3H), 2.38 (s, 3H), 2.29 (s, 3H).

¹³C NMR (62.5 MHz, CDCl₃) : δ = 199.8, 198.2, 196.9, 193.5, 146.5 (+), 140.2 (+), 136.4, 135.7 (+), 133.6 (+), 132.6 (+), 129.6 (+), 128.7 (+), 99.0, 94.8, 58.6, 50.5 (+), 50.4 (+), 49.8 (+), 49.0 (+), 43.6 (+), 39.8 (+), 39.4 (+), 28.3 (+), 27.6 (+).

HRMS (ESI-TOF)¹³⁵ : MNa⁺, βρέθηκε 467.1674, C₂₄H₂₈O₈Na απαιτεί 467.1676

Η **(1*S*,4*S*,4*aS*,8*aR*)-5,5,9,9-τετραμεθοξυ-1,7-δις((*E*)-3-οξο-3-φαινυλοπρο-1-εν-1-υλ)-1,4*a*,5,8*a*-τετραϋδρο-1,4-αιθανοαφθαλενε-6,10(4*H*)-διόνη 176ε** παρασκευάστηκε (0.86 g, 60% απόδοση)



σύμφωνα με την ανωτέρω γενική μέθοδο παρασκευής χρησιμοποιώντας διάλυμα της φαινόλης **174ε** (1.27 g, 5 mmol) σε μεθανόλη (30 ml) που προστέθηκε σε διάλυμα διακετοξυιωδοβενζολίου (1.65 g, 5.12 mmol) σε μεθανόλη (30 ml). Το προκύπτον πορτοκαλί διάλυμα αναδεύεται σε θερμοκρασία δωματίου για 12 h.

M.p.¹⁴¹ = 187 – 189 °C (EtOH).

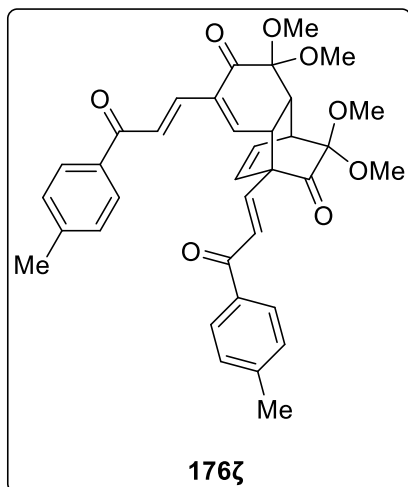
IR [KBr]¹³⁵ : $\tilde{\nu}$ = 3063 cm⁻¹, 2949, 2836, 1710, 1668, 1606, 1450, 1298, 1218, 1162, 1048, 776.

¹H NMR (250 MHz, CDCl₃) : δ = 7.98 – 7.92 (m, 4H), 7.77 (d, *J* = 15.6 Hz, 1H), 7.62 – 7.42 (m, 6H), 7.28 – 7.16 (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), 3.50 (s, 3H), 3.45 (s, 3H), 3.43 – 3.41 (m, 1H), 3.25 (s, 3H), 3.24 – 3.23 (m, 1H), 3.08 (s, 3H).

¹³C NMR (62.5 MHz, CDCl₃) : δ = 200.3, 194.6, 190.7, 190.1, 148.9 (+), 142.1 (+), 138.1, 137.9, 137.1, 133.8 (+), 133.6 (+), 133.4 (+), 129.9 (+), 129.4 (+), 129.3 (+), 129.2 (+), 129.1 (+), 129.0, 125.5 (+), 99.8, 95.5, 59.8, 51.2 (+), 51.1 (+), 50.4 (+), 49.7 (+), 44.8 (+), 40.5 (+), 40.1 (+).

HRMS (ESI-TOF)¹³⁵ : MH⁺, βρέθηκε 569.2167, C₃₄H₃₃O₈ απαιτεί 569.2170.

H (1*S*,4*S*,4*aS*,8*aR*)-5,5,9,9-τετραμεθοξυ-1,7-δις((*E*)-3-οξο-3-(*π*-τολυλο)προπ-1-εν-1-υλ) 1,4*a*,5,8*a*-τετραϋδρο-1,4-αιθανοαφθαλενε-6,10(4*H*)-διόνη 176ζ παρασκευάστηκε (1.56 g, 33%

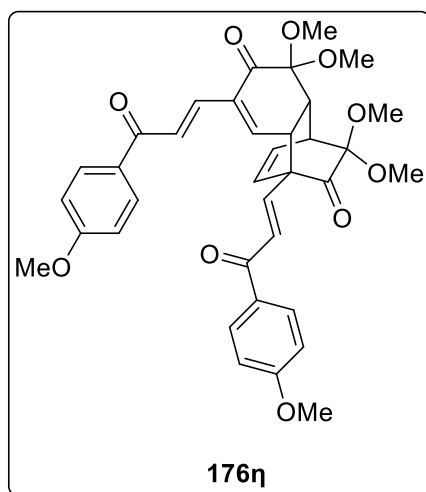


απόδοση) σύμφωνα με την ανωτέρω γενική μέθοδο παρασκευής χρησιμοποιώντας διάλυμα της φαινόλης **174ζ** (1.85 g, 7.3 mmol) σε μεθανόλη (30 ml) που προστέθηκε σε διάλυμα διακετοξυιωδοβενζολίου (2.6 g, 8 mmol) σε μεθανόλη (30 ml). Το προκύπτον πορτοκαλί διάλυμα αναδεύεται σε θερμοκρασία δωματίου για 3 μέρες.

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

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) : δ = 199.89, 194.12, 189.69, 189.04, 148.12 (+), 144.18 (+), 143.95 (+), 141.07 (+), 137.05 (+), 136.70 (+), 135.19 (+), 134.78 (+), 132.82 (+), 129.46 (+), 128.95 (+), 128.72 (+), 125.16 (+), 99.29, 94.99, 59.28, 50.67 (+), 49.94 (+), 49.18 (+), 44.27 (+), 40.06 (+), 39.68 (+), 21.71 (+), 21.68 (+).

H (1*S*,4*S*,4*aS*,8*aR*)-5,5,9,9-τετραμεθοξυ-1,7-δις((*E*)-3-(4-μεθοξυφαινυλ)-3-οξοπροπ-1-εν-1-υλ)-1,4*a*,5,8*a*-τετραϋδρο-1,4-αιθανοαφθαλενε-6,10(4*H*)-διόνη 176η παρασκευάστηκε (1.44 g, 69%



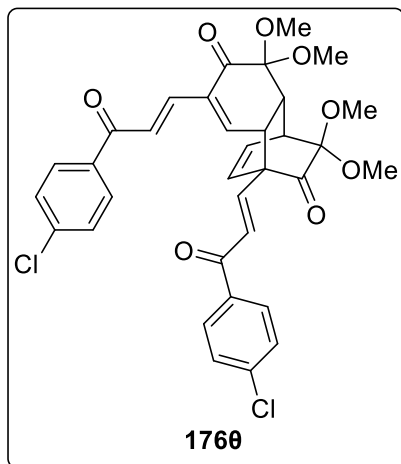
απόδοση) σύμφωνα με την ανωτέρω γενική μέθοδο παρασκευής χρησιμοποιώντας διάλυμα της φαινόλης **174η** (1.5 g, 6.04 mmol) σε μεθανόλη (30 ml) που προστέθηκε σε διάλυμα διακετοξυιωδοβενζολίου (1.75 g, 5.43 mmol) σε μεθανόλη (30 ml). Το προκύπτον κόκκινο διάλυμα αναδεύεται σε θερμοκρασία δωματίου για 1 h.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) : δ = 8.01 – 7.97 (m, 4H), 7.28 (d, *J* = 15.5 Hz, 1H), 7.28 – 7.27 (m, 1H), 7.23 – 7.18 (m, 1H), 7.02 – 6.93 (m, 4H), 6.65 (d, *J* = 4.4 Hz, 1H), 6.41 – 6.37 (m, 1H), 6.09 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.88 (s, 3H), 3.52 (s, 3H), 3.47 (s, 3H), 3.26 (s, 3H), 3.10 (s, 3H).

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

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

H (1*S*,4*S*,4*aS*,8*aR*)-1,7-δισ((*E*)-3-(4-χλωροφαινυλ)-3-οξοπροπ-1-εν-1-υλ)-5,5,9,9-τετραμεθοξυ-1,4*a*,5,8*a*-τετραϋδρο-1,4-αιθανοαθφαλενε-6,10(4*H*)-διόνη **176θ** παρασκευάστηκε (1.03 g, 40%



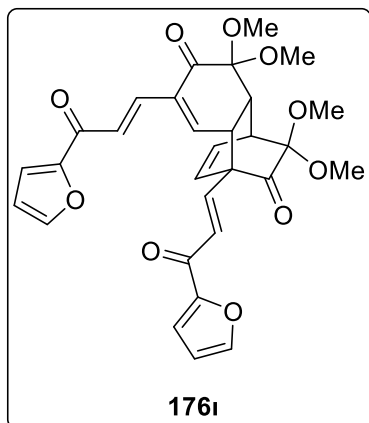
απόδοση) σύμφωνα με την ανωτέρω γενική μέθοδο παρασκευής χρησιμοποιώντας διάλυμα της φαινόλης **174θ** (1.0 g, 4.21 mmol) σε μεθανόλη (30 ml) που προστέθηκε σε διάλυμα διακετοξυιωδοβενζολίου (1.4 g, 4.34 mmol) σε μεθανόλη (30 ml). Το προκύπτον διάλυμα αναδεύεται σε θερμοκρασία δωματίου για 1 h.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) : δ = 7.95 – 7.92 (m, 4H), 7.77 (d, *J* = 15.6 Hz, 1H), 7.51 – 7.45 (m, 4H), 7.28 – 7.19 (m, 3H), 7.00 (d, *J* = 16.2 Hz, 1H), 6.65 – 6.64 (m, 1H), 6.42 – 6.38 (m, 1H), 6.08 – 6.06 (m, 1H), 3.52 (s, 3H), 3.47 (s, 3H), 3.27 (s, 3H), 3.10 (s, 3H).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) : δ = 199.78, 197.04, 188.84, 148.79, 142.13, 139.83, 137.88, 136.55, 135.98, 133.01, 130.24, 129.97, 129.30, 129.01, 124.55, 99.25, 94.98, 59.32, 50.71, 50.66, 49.94, 49.23, 45.05, 44.40, 39.69.

HRMS (ESI-TOF) : MH⁺, βρέθηκε 637.1396, C₃₄H₃₀O₈, απαιτεί 637.1390.

H (1*S*,4*S*,4*aS*,8*aR*)-1,7-δισ((*E*)-3-(φουραν-2-υλ)-3-οξοπροπ-1-εν-1-υλ)-5,5,9,9-τετραμεθοξυ-1,4*a*,5,8*a*-τετραϋδρο-1,4-αιθανοαφθαλενε-6,10(4*H*)-διόνη **176ι** παρασκευάστηκε (1.0 g, 40%



απόδοση) σύμφωνα με την ανωτέρω γενική μέθοδο παρασκευής χρησιμοποιώντας διάλυμα της φαινόλης **174ι** (0.7 g, 2.8 mmol) σε μεθανόλη (30 ml) που προστέθηκε σε διάλυμα διακετοξυιωδοβενζολίου (1.0 g, 3.1 mmol) σε μεθανόλη (30 ml). Το προκύπτον διάλυμα αναδεύεται σε θερμοκρασία δωματίου για 17 h.

M.p.¹⁴¹ = 177 – 179 °C (EtOH).

IR [KBr]¹³⁵ : $\tilde{\nu}$ = 3079 cm⁻¹, 2952, 2839, 1723, 1633, 1440, 1290, 1175, 1122, 1052, 994, 854.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) : δ = 7.66 – 7.57 (m, 3H), 7.40 – 7.38 (m, 2H), 7.28 – 7.21 (m, 2H), 6.97 (d, *J* = 16.1 Hz, 1H), 6.63 (d, *J* = 4.4 Hz, 1H), 6.06 (dd, *J* = 1.6 Hz, 1H), 3.54 – 3.51 (m, 1H), 3.49 (s, 3H), 3.45 (s, 3H), 3.42 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 3.24 (s, 3H), 3.08 (s, 3H).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) : δ = 177.88, 176.64, 153.39, 153.0, 148.7 (+), 147.06 (+), 147.02 (+), 140.89 (+), 136.78 (+), 136.40 (+), 132.84 (+), 129.22 (+), 128.23 (+), 124.51 (+), 118.54 (+), 118.25 (+), 112.8 (+), 112.52 (+), 99.27, 94.06, 59.15, 50.64 (+), 49.17 (+), 44.18 (+), 39.65 (+).

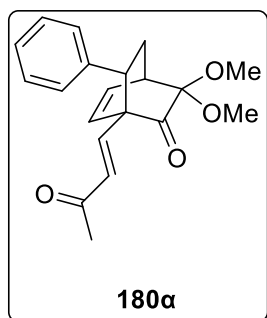
HRMS (ESI-TOF) : MH⁺, βρέθηκε 549.1753, C₃₀H₂₉O₁₀, απαιτεί 549.1755.

7.5 Αντιδράσεις των διμερών με μονοϋποκατεστημένα αλκένια, με βρασμό σε τολουόλιο.

Γενική μέθοδος

Αιώρημα των διμερών **176δ-ι** (0.5 – 1.0 mmol) και περίσσειας αλκενίου **153α-η** (2.0 – 10.0 mmol) σε τολουόλιο (20 ml), βράζεται για 1 – 24 h (TLC παρακολουούθηση). Το μίγμα της αντίδρασης χρωματογραφείται [flash silica gel, CH₂Cl₂, CH₂Cl₂ – EtOAc (8:1), CH₂Cl₂ – EtOAc (4:1)] και δίνει τις δίκυκλο[2.2.2]οκτενόνες **180 – 181**, **183 – 185**.

Η **(1S,4R,7S)-3,3-διμεθοξυ-1-((E)-3-οξοβουτ-1-εν-1-υλ)-7-φαινυλοδίκυκλο[2.2.2]οκτ-5-εν-2-όνη** **180α** παρασκευάστηκε (0.23 g, 72% απόδοση), σύμφωνα με την ανωτέρω γενική μέθοδο



παρασκευής χρησιμοποιώντας αιώρημα του διμερούς **176δ** (0.4 g, 0.92 mmol) και στυρολίου **153α** (1.0 g, 9.6 mmol) σε τολουόλιο (20 ml). Το μίγμα της αντίδρασης βράζεται για 3 h.

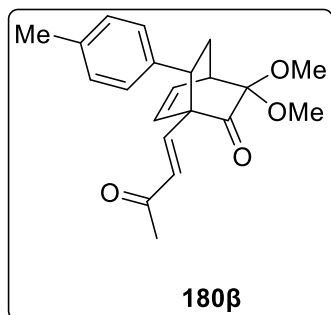
IR [Neat]¹³⁵ : $\tilde{\nu}$ = 3058 cm⁻¹, 2944, 1736, 1680, 1634, 1444, 1360, 1258, 1222, 1138, 1064, 1034, 988, 764, 738.

¹H NMR (100 MHz, CDCl₃) : δ = 7.23 – 7.18 (m, 3H), 7.07 – 7.05 (m, 2H), 6.83 (d, J = 16.7 Hz, 1H), 6.78 – 6.74 (m, 1H), 6.14 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 5.76 (d, J = 16 Hz, 1H), 3.44 (s, 3H), 3.38 (s, 3H), 3.35 – 3.31 (m, 2H), 2.71 – 2.65 (m, 1H), 2.11 (s, 3H), 1.76 (ddd, J = 2.5, 6.6, 13.3 Hz, 1H).

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

HRMS (ESI-TOF) : MH⁺, βρέθηκε 327.1587, C₂₀H₂₃O₄ απαιτεί 327.1591

Η **(1S,4R,7S)-3,3-διμεθοξυ-1-((E)-3-οξοβουτ-1-εν-1-υλ)-7-(π-τολυλ)δίκυκλο[2.2.2]οκτ-5-εν-2-όνη** **180β** παρασκευάστηκε (0.55 g, 91% απόδοση) σύμφωνα με την ανωτέρω γενική μέθοδο



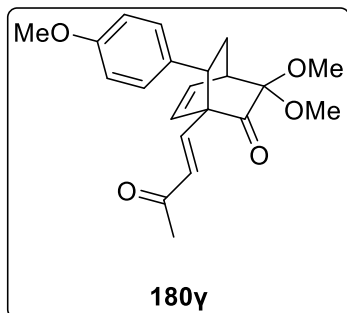
παρασκευής, χρησιμοποιώντας αιώρημα του διμερούς **176δ** (0.4 g, 0.9 mmol) και π-μεθυλοστυρολίου **153β** (1.0 g, 8.4 mmol) σε τολουόλιο (20 ml). Το μίγμα της αντίδρασης βράζεται για 3.5 h.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) : δ = 7.01 και 6.94 (AA'BB' σύστημα, 4H), 6.82 (d, J = 16.7 Hz, 1H), 6.76 – 6.72 (m, 1H), 6.13 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 5.69 (d, J = 16.7 Hz, 1H), 3.43 (s, 3H), 3.38 (s, 3H), 3.32 – 3.28 (m, 2H), 2.69 – 2.62 (m, 1H), 2.27 (s, 3H), 2.12 (s, 3H), 1.73 (ddd, J = 2.7, 6.7, 11.4 Hz, 1H).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) : δ = 199.07, 197.93, 142.68 (+), 138.9 (+), 136.94 (+), 135.55 (+), 132.72 (+), 128.99 (+), 128.36 (+), 126.3 (+), 94.1, 58.9, 50.49 (+), 49.9 (+), 45.41 (+), 38.94 (+), 32.03 (-), 26.46 (+), 20.96 (+).

HRMS (ESI-TOF) : MNa^+ , βρέθηκε 363.1562, $C_{21}H_{24}O_4Na$ απαιτεί 363.1567.

H (1*S*,4*R*,7*S*)-3,3-διμεθοξυ-7-(4-μεθοξυφαινυλ)-1-((*E*)-3-οξοβουτ-1-ρν-1-υλ)δικυκλο[2.2.2]οκτ-5-εν-2-όνη **180γ** παρασκευάστηκε (0.44 g, 90% απόδοση), σύμφωνα με την ανωτέρω γενική



μέθοδο παρασκευής, χρησιμοποιώντας αιώρημα του διμερούς **176δ** (0.31 g, 0.7 mmol) και *π*-μεθοξυστυρολίου **153γ** (1.0 g, 7.46 mmol) σε τολουόλιο (20 ml). Το μίγμα της αντίδρασης βράζεται για 2.5 h.

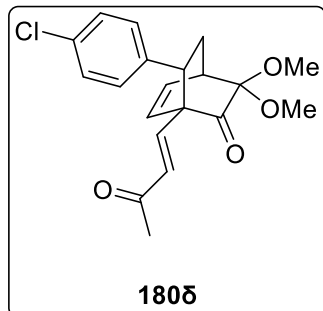
IR [Neat]¹³⁵ : $\tilde{\nu}$ = 3055 cm^{-1} , 2945, 1736, 1674, 1609, 1512, 1462, 1258, 1180, 1148, 1051, 1034, 978, 831, 737.

¹H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) : δ = 6.93 και 6.69 (AA'BB' σύστημα, 4H), 6.79 (d, J = 16.8 Hz, 1H), 6.72 – 6.67 (m, 1H), 6.07 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 5.65 (d, J = 16.8 Hz, 1H), 3.70 (s, 3H), 3.38 (s, 3H), 3.32 (s, 3H), 3.28 – 3.22 (m, 2H), 2.66 – 2.55 (m, 1H), 2.08 (s, 3H), 1.66 (ddd, J = 2.7, 6.7, 13.3 Hz, 1H).

¹³C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) : δ = 199.6, 197.7, 158.6, 142.6 (+), 135.4 (+), 133.8, 132.5 (+), 129.3 (+), 126.1 (+), 113.5 (+), 93.9, 58.9, 55.0 (+), 50.3 (+), 49.7 (+), 44.9 (+), 38.7 (+), 31.9 (-), 26.4 (+).

HRMS (ESI-TOF) : MH^+ , βρέθηκε 357.1693, $C_{21}H_{25}O_5$ απαιτεί 357.1697.

H (1*S*,4*R*,7*S*)-7-(4-χλωροφαινυλ)-3,3-διμεθοξυ-1-((*E*)-3-οξοβουτ-1-εν-1-υλ)δικυκλο[2.2.2]οκτ-5-εν-2-όνη **180δ** παρασκευάστηκε (0.6 g, 100% απόδοση), σύμφωνα με την ανωτέρω γενική μέθοδο



παρασκευής, χρησιμοποιώντας αιώρημα του διμερούς **176δ** (0.97 g, 0.83 mmol) και *π*-χλωροστυρολίου **153δ** (1.0 g, 7.22 mmol) σε τολουόλιο (20 ml). Το μίγμα της αντίδρασης βράζεται για 3.5 h.

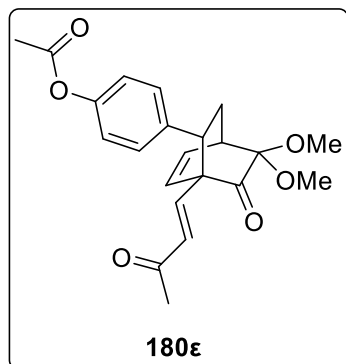
IR [KBr] : $\tilde{\nu}$ = 3056 cm^{-1} , 2943, 1733, 1676, 1490, 1363, 1555, 1145, 1054, 1014, 977, 833.

¹H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) : δ = 7.14 και 6.79 (AA'BB' σύστημα, 4H), 6.76 (d, J = 16.7 Hz, 1H), 6.75 – 6.70 (m, 1H), 6.11 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 5.69 (d, J = 16.7 Hz, 1H), 3.39 (s, 3H), 3.33 (s, 3H), 3.28 – 3.25 (m, 2H), 2.69 – 2.58 (m, 1H), 2.09 (s, 3H), 1.64 (ddd, J = 2.6, 6.6, 13.3 Hz, 1H).

¹³C NMR (400 MHz, $CDCl_3$) : δ = 199.1, 197.4, 141.9 (+), 140.4, 135.9 (+), 132.6 (+), 130.0, 129.6 (+), 128.3 (+), 125.9 (+), 93.9, 58.5 (+), 50.3 (+), 49.8 (+), 44.9 (+), 38.7 (+), 32.0 (-), 26.6 (+).

HRMS (ESI-TOF) : MNa^+ , βρέθηκε 383.1003, $C_{20}H_{21}O_4ClNa$ απαιτεί 383.1021.

Η **4-((1*S*,2*S*,4*R*)-8,8-διμεθοξυ-7-οξο-1-((*E*)-3-οξοβουτ-1-εν-1-υλ)δικυκλο[2.2.2]οκτ-5-εν-2-υλ)ακετοξυφαινυλο-όνη **180ε**** παρασκευάστηκε (0.28 g, 60% απόδοση), σύμφωνα με την ανωτέρω



γενική μέθοδο παρασκευής, χρησιμοποιώντας αιώρημα του διμερούς **176δ** (0.27 g, 0.60 mmol) και *π*-ακετοξυστυρολίου **153ε** (0.5 g, 3.0 mmol) σε τολουόλιο (20 ml). Το μίγμα της αντίδρασης βράζεται για 3.5 h.

IR [Neat] : $\tilde{\nu}$ = 3064 cm^{-1} , 2945, 1737, 1676, 1508, 1369, 1205, 1056, 1018, 914.

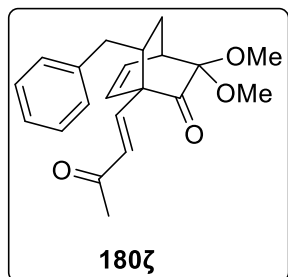
^1H NMR (250 MHz, CDCl_3): δ = 7.03 και 6.90 (AA'BB' σύστημα, 4H), 6.78 (d, J = 16 Hz, 1H), 6.71 (d, J = 8 Hz, 1H), 6.07 (d, J = 8 Hz, 1H), 5.65

(d, J = 6 Hz, 1H), 3.38 (s, 3H), 3.32 (s, 3H), 3.29 – 3.24 (m, 2H), 2.67 – 2.58 (m, 1H), 2.21 (s, 3H), 2.05 (s, 3H), 1.67 (ddd, J = 3, 7, 10 Hz).

^{13}C NMR (62.5 MHz, CDCl_3): δ = 199.3, 197.55, 169.23, 149.76, 142.01, 139.5, 135.89, 132.62, 129.40, 126.16, 94.03, 58.69, 50.40, 49.87, 45.08, 38.83, 26.79.

HRMS (ESI-TOF) : MH^+ , βρέθηκε 385.1650, $\text{C}_{22}\text{H}_{25}\text{O}_6$, απαιτεί 385.385.1646.

Η **(1*S*,4*R*,7*R*)-3,3-διμεθοξυ-1-((*E*)-3-οξοβουτ-1-εν-1-υλ)-7-φαιναιθυλδικυκλο[2.2.2]οκτ-5-εν-2-όνη **180ζ**** παρασκευάστηκε (0.15 g, 20% απόδοση), σύμφωνα με την ανωτέρω γενική μέθοδο



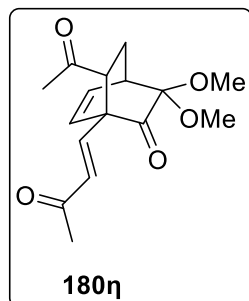
παρασκευής, χρησιμοποιώντας αιώρημα του διμερούς **176δ** (0.48 g, 1.08 mmol) και αλλυλοβενζολίου **153ζ** (1.0 g, 8.4 mmol) σε τολουόλιο (20 ml). Το μίγμα της αντίδρασης βράζεται για 5 ημέρες. Το *ortho,exo*-ισομερές (0.06 g, 8%) **180ζ'** απομονώθηκε επίσης.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ = 7.29 – 7.26 (m, 2H), 7.22 – 7.20 (m, 1H), 7.10 (d, 2H), 7.02 (d, J = 10 Hz, 1H), 6.61 (d, J = 15 Hz, 1H), 6.28 (d, J = 16 Hz, 1H), 6.19 (d, J = 8 Hz, 1H), 3.32 (s, 3H), 3.31 (s, 3H), 3.09 – 3.07 (m, 1H), 2.75 (dd, J = 4, 13 Hz, 1H), 2.58 – 2.51 (m, 1H), 2.32 (s, 3H), 2.14 – 2.11 (m, 1H), 2.04 – 1.98 (m, 1H), 1.14 (ddd, J = 3, 5, 8 Hz, 1H).

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ = 200.93, 197.97, 143.28, 138.85, 135.18, 132.85, 129.18, 128.47, 126.37, 125.27, 94.22, 58.40, 50.64, 49.59, 40.39, 39.35, 38.05, 28.86, 27.63.

HRMS (ESI-TOF) : MNa^+ , βρέθηκε 363.1569, $\text{C}_{21}\text{H}_{24}\text{O}_4\text{Na}$, απαιτεί 363.1564.

Η **(1*S*,4*R*,7*R*)-7-ακετυλ-3,3-διμεθοξυ-1-((*E*)-3-οξοβουτ-1-εν-1-υλ)δικυκλο[2.2.2]οκτ-5-εν-2-όνη 180η** παρασκευάστηκε (0.32 g, 61% απόδοση), σύμφωνα με την ανωτέρω γενική μέθοδο

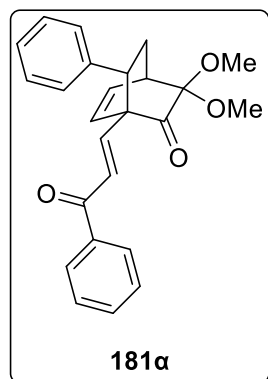


παρασκευής, χρησιμοποιώντας αιώρημα του διμερούς **176δ** (0.40 g, 0.9 mmol) και αλλυλοβενζολίου **153η** (1.0 g, 14.0 mmol) σε τολουόλιο (20 ml). Το μίγμα της αντίδρασης βράζεται για 24 h.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 6.93 (d, *J* = 16 Hz, 1H), 6.52 (d, *J* = 8 Hz, 1H), 6.23 – 6.17 (m, 2H), 3.37 (s, 3H), 3.33 (s, 3H), 3.29 – 3.23 (m, 2H), 2.49 – 2.43 (m, 1H), 2.32 (s, 3H), 2.06 (s, 2H), 1.53 (ddd, *J* = 2, 6, 9 Hz, 1H).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 205.65, 199.99, 197.97, 197.56 (+), 141.89 (+), 133.69 (+), 132.94 (+), 127.52 (+), 94.01, 55.87, 51.42, 50.39, 38.31 (+), 30.39, 27.26, 26.79 (-).

Η **(1*S*,4*R*,7*S*)-3,3-διμεθοξυ-1-((*E*)-3-οξο-3-φαινυλοπροπ-1-εν-1-υλ)-7-φαινυλοδικυκλο[2.2.2]οκτ-5-εν-2-όνη 181α** παρασκευάστηκε (0.38 g, 73% απόδοση) σύμφωνα με την ανωτέρω γενική



μέθοδο παρασκευής, χρησιμοποιώντας αιώρημα του διμερούς **176ε** (0.3 g, 0.6 mmol) και στυρολίου **153α** (1.0 g, 9.6 mmol) σε τολουόλιο (20 ml). Το μίγμα της αντίδρασης βράζεται για 3 h.

IR (Neat)¹³⁵: $\tilde{\nu}$ = 3060 cm⁻¹, 2944, 1732, 1674, 1624, 1598, 1448, 1302, 1216, 1138, 1064, 1036, 988, 766, 736.

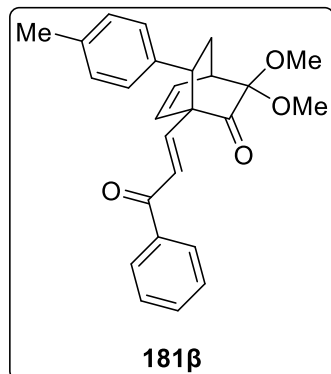
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.52 – 7.49 (m, 3H), 7.38 – 7.34 (m, 2H), 7.28 – 7.21 (m, 3H), 7.14 – 7.12 (m, 2H), 6.81 – 6.77 (m, 3H), 6.42 (d, *J* = 16.0 Hz, 1H), 6.52 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 3.45 (s, 3H), 3.40 (s, 3H), 3.34 – 3.31 (m, 1H), 2.74 –

2.68 (m, 1H), 1.78 (ddd, *J* = 2.5, 6.1, 11.4 Hz, 1H).

¹³C NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 199.23, 191.05, 143.43 (+), 142.42 (+), 137.58 (+), 135.68 (+), 132.51 (+), 128.93 (+), 128.81 (+), 128.70 (+), 128.45 (+), 128.29 (+), 127.25 (+), 127.10 (+), 94.11, 59.12, 50.51 (+), 49.93 (+), 45.73 (+), 38.96 (+), 32.3 (-).

HRMS (ESI-TOF)¹³⁵: MNa⁺, 409.1412, C₂₅H₂₂O₄Na απαιτεί 409.1410.

Η **(1*S*,4*R*,7*S*)-3,3-διμεθοξυ-1-((*E*)-3-οξο-3-φαινυλπροπ-1-εν-1-υλ)-7-(*π*-τολυλο)δικυκλο[2.2.2]οκτ-5-εν-2-όνη 181β** παρασκευάστηκε (0.64 g, 96% απόδοση) σύμφωνα με την ανωτέρω γενική



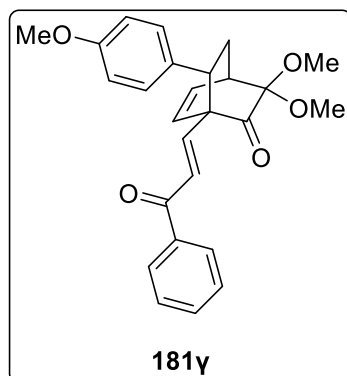
μέθοδο παρασκευής, χρησιμοποιώντας αιώρημα του διμερούς **176ε** (0.42 g, 0.84 mmol) και *π*-μεθυλοστυρολίου **153β** (1.0 g, 8.4 mmol) σε τολουόλιο (20 ml). Το μίγμα της αντίδρασης βράζεται για 3 h.

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

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) : δ = 199.66, 191.04, 143.53 (+), 139.37 (+), 137.64 (+), 136.87 (+), 135.53 (+), 129.08 (+), 128.87 (+), 128.74 (+), 128.70 (+), 128.29 (+), 127.21 (+), 123.51 (+), 94.12, 59.19 (+), 50.50 (+), 49.90 (+), 45.42 (+), 38.94 (+), 32.20 (-), 20.28 (+).

HRMS (ESI-TOF) : MH⁺, βρέθηκε 425.1714, C₂₆H₂₇O₄ απαιτεί 425.1723.

Η **(1*S*,4*R*,7*S*)-3,3-διμεθοξυ-7-(4-μεθοξυφαινυλ)-1-((*E*)-3-οξο-3-φαινυλπροπ-1-εν-1-υλ)δικυκλο[2.2.2]οκτ-5-εν-2-όνη 181γ** παρασκευάστηκε (0.5 g, 78% απόδοση) σύμφωνα με την ανωτέρω



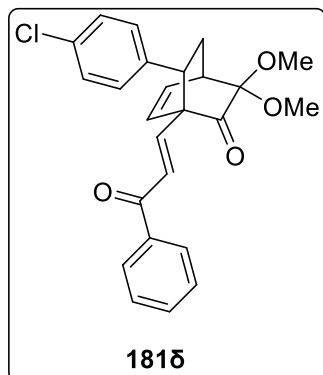
γενική μέθοδο παρασκευής, χρησιμοποιώντας αιώρημα του διμερούς **176ε** (0.4 g, 0.8 mmol) και *π*-μεθοξυστυρολίου **153γ** (1.0 g, 7.4 mmol) σε τολουόλιο (20 ml). Το μίγμα της αντίδρασης βράζεται για 3 h.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) : δ = 7.55 – 7.49 (m, 3H), 7.39 – 7.35 (m, 2H), 7.05 – 7.02 (m, 3H), 6.79 – 6.75 (m, 3H), 6.40 (d, *J* = 16.0 Hz, 1H), 6.21 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 3.44 (s, 3H), 3.35 – 3.29 (m, 2H), 2.71 – 2.65 (m, 1H), 1.74 (ddd, *J* = 2.6, 6.6, 11.3 Hz, 1H).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) : δ = 199.44, 190.43, 158.80, 143.53 (+), 137.59 (+), 135.52 (+), 134.38 (+), 132.57 (+), 129.81 (+), 128.83 (+), 128.70 (+), 128.30 (+), 127.16 (+), 113.74 (+), 94.12, 59.32, 55.18 (+), 50.51 (+), 49.89 (+), 45.10 (+), 38.91 (+), 32.16 (-).

HRMS (ESI-TOF) : MNa⁺, βρέθηκε 441.1668, C₂₆H₂₆O₅Na απαιτεί 441.1672.

H (1*S*,4*R*,7*S*)-7-(4-χλωροφαινυλ)-3,3-διμεθοξυ-1-((*E*)-3-οξο-3-φαινυλπροπ-1-εν-1-υλ)δικυκλο [2.2.2]οκτ-5-εν-2-όνη **181δ** παρασκευάστηκε (0.36 g, 54% απόδοση), σύμφωνα με την ανωτέρω



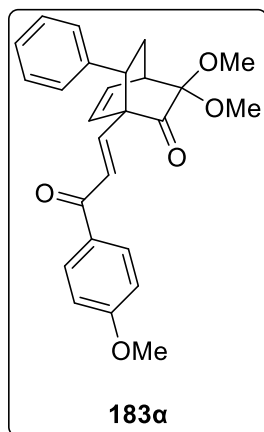
γενική μέθοδο παρασκευής, χρησιμοποιώντας αιώρημα του διμερούς **176ε** (0.4 g, 0.8 mmol) και π-χλωροστυρολίου **153δ** (1.0 g, 7.8 mmol) σε τολουόλιο (20 ml). Το μίγμα της αντίδρασης βράζεται για 25 h.

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

¹³C NMR (400 MHz, CDCl₃) : δ = 198.96, 190.61, 142.86, 140.97, 137.48, 135.91, 133.13, 132.70, 130.13, 129.02, 128.60, 128.55, 128.45, 128.45, 127.0, 94.05, 77.37, 77.05, 76.74, 58.90, 50.55, 49.92, 45.14, 38.90, 32.16.

HRMS (ESI-TOF) : MH⁺, βρέθηκε 423.1347, C₂₅H₂₄O₄Cl απαιτεί 423.1358.

H (1*S*,4*R*,7*S*)-3,3-διμεθοξυ-1-((*E*)-3-(4-μεθοξυφαινυλ)-3-οξοπροπ-1-εν-1-υλ)-7-φαινυλδικυκλο [2.2.2]οκτ-5-εν-2-όνη **183α** παρασκευάστηκε (0.43 g, 90% απόδοση), σύμφωνα με την ανωτέρω



γενική μέθοδο παρασκευής, χρησιμοποιώντας αιώρημα του διμερούς **176η** (1.3 g, 1.9 mmol) και στυρολίου **153α** (1.0 g, 9.6 mmol) σε τολουόλιο (20 ml). Το μίγμα της αντίδρασης βράζεται για 2.5 h.

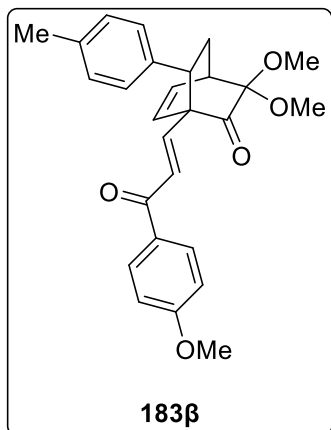
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) : δ = 7.56 – 7.53 (m, 2H), 7.27 – 7.18 (m, 3H), 7.15 – 7.12 (m, 2H), 6.98 (d, *J* = 16.2 Hz, 1H), 6.86 – 6.84 (m, 2H), 6.80 – 6.76 (m, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.45 (s, 3H), 3.40 (s, 3H), 3.37 – 3.30 (m, 2H), 2.74 – 2.67 (m, 1H), 1.78 (ddd, *J* = 2.7, 6.6, 11.3 Hz, 1H).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) : δ = 199.32, 189.26, 163.20, 142.21 (+), 135.50 (+), 131.02 (+), 130.48 (+), 128.84 (+), 128.74 (+), 128.40 (+), 127.36 (+), 127.18 (+),

124.49, 113.52 (+), 94.12, 59.04, 55.04 (+), 50.53 (+), 49.91 (+), 45.72 (+), 38.94 (+), 32.26 (-).

HRMS (ESI-TOF) : MNa⁺, βρέθηκε 441.1661, C₂₆H₂₆O₅Na απαιτεί 441.1672.

H (1*S*,4*R*,7*S*)-3,3-διμεθοξυ-1-((*E*)-3-(4-μεθοξυφαινυλ)-3-οξοπροπ-1-εν-1-υλ)-7-(π-τολυλ) δικοκυλο[2.2.2]οκτ-5-εν-2-όνης **183β** παρασκευάστηκε (0.39 g, 60% απόδοση), σύμφωνα με την



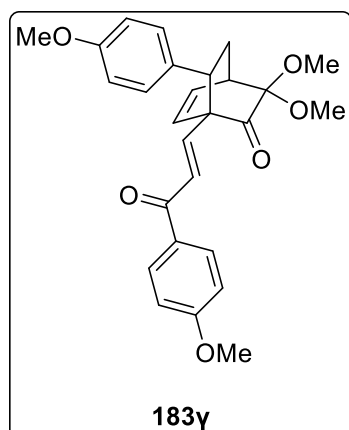
ανωτέρω γενική μέθοδο παρασκευής, χρησιμοποιώντας αιώρημα του διμερούς **176η** (1.0 g, 1.5 mmol) και π-μεθυλοστυρολίου **153β** (1.0 g, 8.5 mmol) σε τολουόλιο (20 ml). Το μίγμα της αντίδρασης βράζεται για 2.5 h.

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

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) : δ = 199.45, 189.28, 142.34, 139.45, 136.78, 135.41, 131.51, 131.02, 130.52, 129.05, 128.77, 128.71, 127.44, 94.13, 77.40, 77.04, 76.77, 59.11, 55.42, 50.51, 49.89, 45.40, 38.98, 32.16.

HRMS (ESI-TOF) : MNa⁺, βρέθηκε 455.1829, C₂₇H₂₈O₅Na απαιτεί 455.1820.

H (1*S*,4*R*,7*S*)-3,3-διμεθοξυ-7-(4-μεθοξυφαινυλ)-1-((*E*)-3-(4-μεθοξυφαινυλ)-3-οξοπροπ-1-εν-1-υλ)δικοκυλο[2.2.2]οκτ-5-εν-2-όνης **183γ** παρασκευάστηκε (0.1 g, 30% απόδοση), σύμφωνα με την



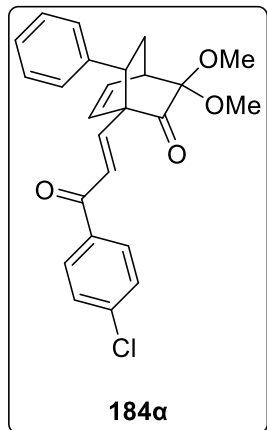
ανωτέρω γενική μέθοδο παρασκευής, χρησιμοποιώντας αιώρημα του διμερούς **176η** (0.1 g, 0.9 mmol) και π-μεθοξυστυρολίου **153γ** (1.0 g, 7.4 mmol) σε τολουόλιο (20 ml). Το μίγμα της αντίδρασης βράζεται για 24 h.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) : δ = 7.55 και 7.03 (AA'BB' σύστημα, 4H), 6.84 και 6.75 (AA'BB' σύστημα, 4H), 6.41 (d, *J* = 16 Hz, 1H), 6.20 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.71 (s, 3H), 3.43 (s, 3H), 3.38 (s, 3H), 3.40 – 3.38 (m, 2H), 2.70 – 2.63 (m, 1H), 1.73 (ddd, *J* = 2.7, 6.6, 9.7 Hz, 1H).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) : δ = 199.52, 163.23, 158.74, 142.30 (+), 135.41 (+), 134.45 (+), 131.00 (+), 130.47 (+), 129.84 (+), 128.67 (+), 127.38 (+), 113.69 (+), 113.52 (+), 94.12, 60.37, 59.23, 55.41, 55.15 (+), 50.50 (+), 49.86 (+), 45.08 (+), 38.80 (+), 32.11 (-), 21.03, 14.2.

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

H (1*S*,4*R*,7*S*)-1-((*E*)-3-(4-χλωροφαινυλ)-3-οξοπροπ-1-εν-1-υλ)-3,3-διμεθοξυ-7-φαινυλδικοκυκλο[2.2.2]οκτ-5-εν-2-όνη **184α** παρασκευάστηκε (0.16 g, 76% απόδοση), σύμφωνα με την ανωτέρω



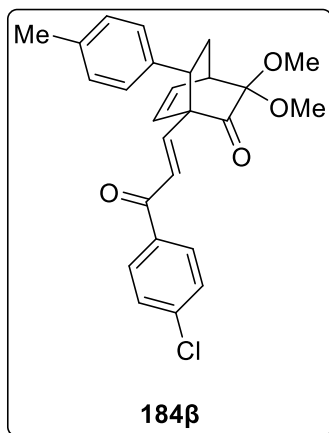
γενική μέθοδο παρασκευής, χρησιμοποιώντας αιώρημα του διμερούς **176θ** (0.3 g, 0.47 mmol) και στυρολίου **153α** (1.0 g, 9.6 mmol) σε τολουόλιο (20 ml). Το μίγμα της αντίδρασης βράζεται για 2.5 h.

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

¹³C NMR (400 MHz, CDCl₃) : δ = 199.15, 189.88, 142.90 (+), 138.94 (+), 135.83 (+), 135.75 (+), 130.14 (+), 128.81 (+), 128.61 (+), 128.48 (+), 127.28 (+), 126.96 (+), 94.10, 60.39, 59.11, 49.95 (+), 45.74 (+), 38.96 (+), 32.31 (-).

HRMS (ESI-TOF) : MH⁺, βρέθηκε 423.1358, C₂₅H₂₄O₄Cl απαιτεί 423.1158.

H (1*S*,4*R*,7*S*)-1-((*E*)-3-(4-χλωροφαινυλ)-3-οξοπροπ-1-εν-1-υλ)-3,3-διμεθοξυ-7-(π-τολυλο)δικοκυκλο[2.2.2]οκτ-5-εν-2-όνη **184β** παρασκευάστηκε (0.19 g, 92% απόδοση), σύμφωνα με την



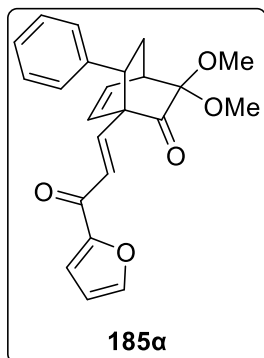
ανωτέρω γενική μέθοδο παρασκευής, χρησιμοποιώντας αιώρημα του διμερούς **176θ** (0.3 g, 0.47 mmol) και π-μεθυλοστυρολίου **153β** (1.0 g, 8.4 mmol) σε τολουόλιο (20 ml). Το μίγμα της αντίδρασης βράζεται για 2 h.

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

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) : δ = 199.27, 189.81, 144.06 (+), 139.36, 138.90, 136.91, 135.93, 135.65 (+), 130.15 (+), 129.10 (+), 128.73 (+), 128.59 (+), 128.53 (+), 127.06 (+), 94.11, 59.19, 50.50 (+), 49.92 (+), 45.42 (+), 38.95 (+), 32.24 (-), 21.00 (+).

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

H (1*S*,4*R*,7*S*)-1-((*E*)-3-(φουραν-2-υλ)-3-οξοπροπ-1-εν-1-υλ)-3,3-διμεθοξυ-7-φαινυλδικοκυκλο [2.2.2]οκτ-5-εν-2-όνη **185α** παρασκευάστηκε (0.19 g, 95% απόδοση), σύμφωνα με την ανωτέρω



γενική μέθοδο παρασκευής, χρησιμοποιώντας αιώρημα του διμερούς **176ι** (0.3 g, 0.5 mmol) και στυρολίου **153α** (1.0 g, 9.6 mmol) σε τολουόλιο (20 ml). Το μίγμα της αντίδρασης βράζεται για 3 h.

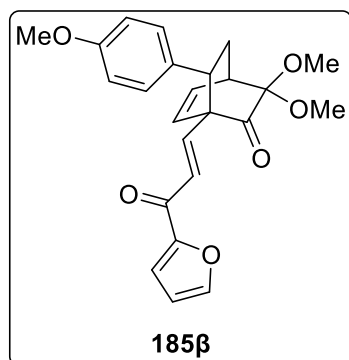
M.p.¹⁴¹ = 61 – 63 °C (EtOAc – Εξάνιο)

IR [KBr]¹⁴¹ : $\tilde{\nu}$ = 2950 cm⁻¹, 1735, 1669, 1623, 1567, 1464, 1394, 1317, 1152, 1054, 767, 706.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) : δ = 7.55 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 7.23 – 7.20 (m, 1H), 7.19 – 7.15 (m, 2H), 7.14 – 7.126 (m, 1H), 7.12 – 7.10 (m, 2H), 6.96 (d, *J* = 3.5 Hz, 1H), 6.80 – 6.76 (m, 1H), 6.23 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 3.45 (s, 3H), 3.40 (s, 3H), 3.34 – 3.30 (m, 1H), 2.79 – 2.65 (m, 1H), 1.78 (ddd, *J* = 2.8, 6.6, 9.7 Hz, 1H).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) : δ = 199.24, 177.30, 152.59, 146.57 (+), 142.71 (+), 135.49 (+), 128.74 (+), 128.30 (+), 127.96 (+), 127.33 (+), 127.30 (+), 127.21 (+), 117.96 (+), 112.18 (+), 94.11, 60.39, 59.02, 50.53 (+), 49.92 (+), 45.72 (+), 38.93 (+), 32.09 (-), 21.05 (+), 14.20 (+).

H (1*S*,4*R*,7*S*)-1-((*E*)-3-(φουραν-2-υλ)-3-οξοπροπ-1-εν-1-υλ)-3,3-διμεθοξυ-7-(4-μεθοξυφαινυλ) δικοκυκλο[2.2.2]οκτ-5-εν-2-όνη **185β** παρασκευάστηκε (0.19 g, 95% απόδοση), σύμφωνα με την



ανωτέρω γενική μέθοδο παρασκευής, χρησιμοποιώντας αιώρημα του διμερούς **176ι** (0.3 g, 0.5 mmol) και π-μεθοξυστυρολίου **153γ** (1.0 g, 7.4 mmol) σε τολουόλιο (20 ml). Το μίγμα της αντίδρασης βράζεται για 4 h.

IR (KBr)¹³⁵ : $\tilde{\nu}$ = 3130 cm⁻¹, 2952, 2935, 2835, 1739, 1683, 1654, 1608, 1560, 1465, 1296, 1245, 1176, 1029, 835, 763

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

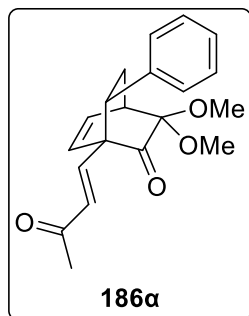
¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) : δ = 199.45, 177.25, 158.69, 152.89, 146.65 (+), 142.93 (+), 135.44 (+), 134.15 (+), 129.72 (+), 127.22 (+), 118.00 (+), 113.59 (+), 112.21 (+), 94.10, 59.24, 55.11 (+), 50.46 (+), 49.86 (+), 45.07 (+), 38.87 (+), 31.95 (-).

7.6 Αντιδράσεις των διμερών με αλκένια, στους 200 – 220 °C

Γενική μέθοδος

Αιώρημα των διμερών **191 - 196** (0.5 – 1.0 mmol) και περίσσειας αλκενίου **153, 203-209** (2.0 – 10.0 mmol) σε ο-ξυλόλιο (2 ml), σε κλειστό δοκιμαστικό σωλήνα με βαριά τοιχώματα, θερμαίνεται στους 200 – 220 °C για 1 – 24 h (TLC παρακολουούθηση). Το μίγμα της αντίδρασης χρωματογραφείται [flash silica gel, CH₂Cl₂, CH₂Cl₂– EtOAc (8:1), CH₂Cl₂– EtOAc (4:1)] και δίνει τις δίκυκλο[2.2.2]οκτενόνες **216-221**.

Η **(1S,4R,7S)-3,3-διμεθοξυ-1-((E)-3-οξοβουτ-1-εν-1-υλ)-7-φαινυλδίκυκλο[2.2.2]οκτ-5-εν-2-όνη 186α** παρασκευάστηκε [0.1 g, 18% απόδοση (*ortho,exo*-ισομερές)], σύμφωνα με την ανωτέρω



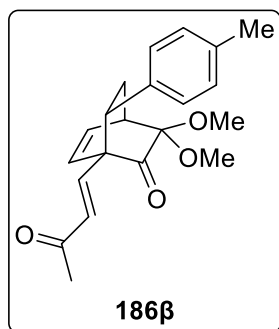
γενική μέθοδο παρασκευής, χρησιμοποιώντας αιώρημα του διμερούς **176δ** (0.8 g, 1.8 mmol) και στυρολίου **153α** (1.0 g, 9.6 mmol) σε ο-ξυλόλιο (2 ml), με θέρμανση στους 200 °C για 4.5 h. Το *ortho,endo*-ισομερές (0.07 g, 6%) **180α** απομονώθηκε επίσης.

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

¹³C NMR (400 MHz, CDCl₃) : δ = 201.00, 198.76, 144.65 (+), 139.80, 134.76 (+), 132.18 (+), 130.73 (+), 129.06 (+), 128.47 (+), 127.26 (+), 95.86, 58.63, 54.07 (+), 50.70 (+), 49.53 (+), 38.75 (+), 28.72 (-), 26.00 (+).

HRMS (ESI-TOF) : MH⁺, βρέθηκε 327.1587, C₂₀H₂₃O₄ απαιτεί 327.1591.

Η **(1S,4R,7R)-3,3-διμεθοξυ-1-((E)-3-οξοβουτ-1-εν-1-υλ)-7-(π-τολυλ)δίκυκλο[2.2.2]οκτ-5-εν-2-όνη 186β** παρασκευάστηκε [0.13 g, 7% απόδοση (*ortho,exo*-ισομερές)], σύμφωνα με την ανωτέρω

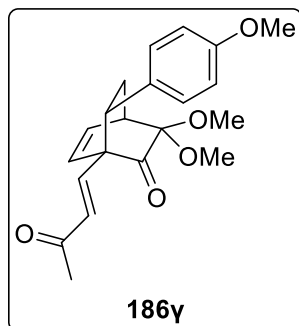


γενική μέθοδο παρασκευής, χρησιμοποιώντας αιώρημα του διμερούς **176δ** (1.27 g, 2.8 mmol) και π-μεθυλοστυρολίου **153β** (1.0 g, 8.4 mmol) σε ο-ξυλόλιο (2 ml), με θέρμανση στους 210 °C για 3 h. Το *ortho,endo*-ισομερές (0.09 g, 5%) **180β** απομονώθηκε επίσης.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) : δ = 7.08 και 7.04 (AA'BB' σύστημα, 4H), 6.71 (d, *J* = 16.7 Hz, 1H), 6.62 (d, *J* = 7.0 Hz, 1H), 6.51 (d, *J* = 17.0 Hz, 1H), 6.28 (dd, *J* = 1.4, 8.2 Hz, 1H), 3.52 (s, 3H), 3.39 (s, 3H), 3.30 – 3.28 (m, 1H), 3.00 (dd, *J* = 7.2, 11.2 Hz, 1H), 2.32 (s, 3H), 2.21 – 2.19 (m, 1H), 2.17 – 2.13 (m, 1H), 2.11 (s, 3H).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) : δ = 201.06, 198.8, 144.86 (+), 136.87, 136.07, 134.66 (+), 132.10 (+), 132.10 (+), 130.77 (+), 129.16 (+), 128.92 (+), 95.86, 58.73, 53.67 (+), 50.66 (+), 49.51 (+), 38.75 (+), 28.77 (-), 26.09 (+), 21.00 (+).

Η (1*S*,4*R*,7*S*)-3,3-διμεθοξυ-7-(4-μεθοξυφαινυλ)-1-((*E*)-3-οξοβουτ-1-ρν-1-υλ)δικυκλο[2.2.2]οκτ-5-εν-2-όνη **186γ** παρασκευάστηκε [0.07 g, 9% απόδοση (*ortho*,*exo*-ισομερές)], σύμφωνα με την

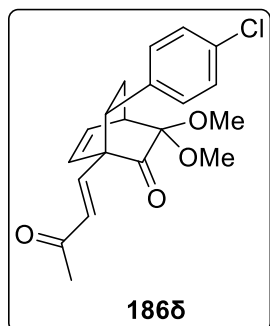


ανωτέρω γενική μέθοδο παρασκευής, χρησιμοποιώντας αιώρημα του διμερούς **176δ** (0.5 g, 1.12 mmol) και π-μεθοξυστυρολίου **153γ** (1.0 g, 7.46 mmol) σε ο-ξυλόλιο (2 ml), με θέρμανση στους 215 °C για 3 h.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) : δ 7.08 και 6.82 (AA'BB' σύστημα, 4H), 6.72 – 6.70 (m, 2H), 6.60 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 6.27 (d, *J* = 9.5 Hz, 1H), 6.15 (d, *J* = 17.0 Hz, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.52 (s, 3H), 3.39 (s, 3H), 3.32 – 3.27 (m, 1H), 3.02 – 2.97 (m, 1H), 2.12 (s, 3H).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) : δ = 201.08, 198.83, 158.70, 144.93 (+), 134.64 (+), 132.09 (+), 131.68 (+), 130.65 (+), 130.12 (+), 113.80 (+), 95.87, 58.88, 55.23 (+), 53.36 (+), 52.22 (+), 50.72 (+), 49.48 (+), 38.74 (+), 28.77 (-), 26.09 (+)

Η (1*S*,4*R*,7*S*)-3,3-διμεθοξυ-7-(4-μεθοξυφαινυλ)-1-((*E*)-3-οξοβουτ-1-ρν-1-υλ)δικυκλο[2.2.2]οκτ-5-εν-2-όνη **186δ** παρασκευάστηκε [0.14 g, 17% απόδοση (*ortho*,*exo*-ισομερές)], σύμφωνα με την



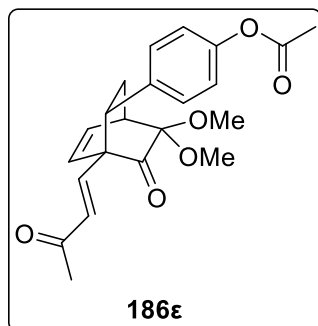
ανωτέρω γενική μέθοδο παρασκευής, χρησιμοποιώντας αιώρημα του διμερούς **176δ** (0.5 g, 1.12 mmol) και π-χλωροστυρολίου **153δ** (1.0 g, 7.22 mmol) σε ο-ξυλόλιο (2 ml), με θέρμανση στους 215 °C για 3 h.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) : δ = 7.25 και 7.10 (AA'BB' σύστημα, 4H), 6.71 (d, *J* = 17.0 Hz, 1H), 6.62 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 6.26 (d, *J* = 9.7 Hz, 1H), 6.16 (d, *J* = 17.0 Hz, 1H), 3.50 (s, 3H), 3.38 (s, 3H), 3.31 – 3.28 (m, 1H), 3.01 (dd, *J* = 7.7, 10.0 Hz, 1H), 2.19 – 2.15 (m, 2H), 2.13 (s, 3H).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) : δ = 200.77, 198.56, 144.10 (+), 138.43, 134.96 (+), 133.15 (+), 132.46 (+), 130.96 (+), 130.41 (+), 128.62 (+), 95.79, 58.40, 53.23 (+), 50.78 (+), 49.49 (+), 38.69 (+), 28.82 (-), 26.18 (+)

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

Η **4-((1*S*,2*S*,4*R*)-8,8-διμεθοξυ-7-οξο-1-((*E*)-3-οξοβουτ-1-εν-1-υλ)δικυκλο[2.2.2]οκτ-5-εν-2-υλ)ακετοξυφαινυλ-όνη** **186ε** παρασκευάστηκε [0.21 g, 25% απόδοση (*ortho,exo*-ισομερές)],



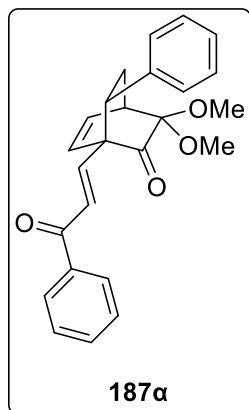
σύμφωνα με την ανωτέρω γενική μέθοδο παρασκευής, χρησιμοποιώντας αιώρημα του διμερούς **176δ** (0.5 g, 1.12 mmol) και *π*-ακετοξυστυρολίου **153ε** (1.0 g, 6.17 mmol) σε *ο*-ξυλόλιο (2 ml), με θέρμανση στους 215 °C για 3 h.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) : δ = 7.17 και 7.00 (AA'BB' σύστημα, 4H), 6.70 (d, *J* = 17.0 Hz, 1H), 6.61 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 6.27 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 6.14 (d, *J* = 17.6 Hz, 1H), 3.50 (s, 3H), 3.39 (s, 3H), 3.32 – 3.28 (m, 1H), 3.03 (dd, *J*

= 7.0, 17.3 Hz, 1H), 2.30 (s, 3H), 2.20 – 2.16 (m, 2H), 2.11 (s, 3H).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) : δ = 200.93, 198.73, 169.38, 149.76, 144.36 (+), 137.43, 134.90 (+), 132.35 (+), 130.65 (+), 130.09 (+), 121.57 (+), 95.84, 58.55, 53.44 (+), 50.78 (+), 49.48 (+), 38.71 (+), 28.79 (-), 26.08 (+), 21.12 (+)

Η **(1*S*,4*R*,7*S*)-3,3-διμεθοξυ-1-((*E*)-3-οξο-3-φαινυλοπροπ-1-εν-1-υλ)-7-φαινυλοδικυκλο[2.2.2]οκτ-5-εν-2-όνη** **187α** παρασκευάστηκε [0.02 g, 7% απόδοση (*ortho,exo*-ισομερές)], σύμφωνα με



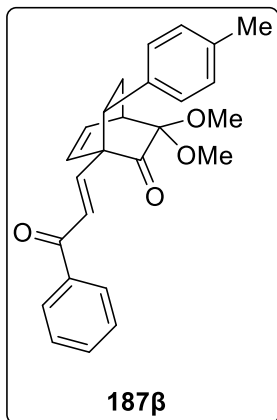
την ανωτέρω γενική μέθοδο παρασκευής, χρησιμοποιώντας αιώρημα του διμερούς **176ε** (0.5 g, 0.88 mmol) και στυρολίου **153α** (1.0 g, 9.6 mmol) σε *ο*-ξυλόλιο (2 ml), με θέρμανση στους 215 °C για 3 h. Το *ortho,endo*-ισομερές (0.04 g, 10%) **181α** απομονώθηκε επίσης.

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

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) : δ = 199.24, 191.08, 143.43 (+), 142.42, 137.58, 135.62 (+), 132.51 (+), 128.94 (+), 128.80 (+), 128.71 (+), 128.46 (+), 128.29 (+), 127.25 (+), 127.11 (+), 94.11, 59.12, 53.36 (+), 50.53 (+), 49.94 (+), 45.73 (+), 38.96 (+), 32.31 (-)

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

Η **(1S,4R,7S)-3,3-διμεθοξυ-1-((E)-3-οξο-3-φαινυλπροπ-1-εν-1-υλ)-7-(π-τολυλο)δικυκλο[2.2.2]οκτ-5-εν-2-όνη 187β** παρασκευάστηκε [0.12 g, 29% απόδοση (*ortho,exo*-ισομερές)], σύμφωνα με



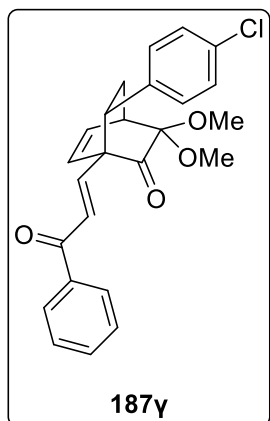
την ανωτέρω γενική μέθοδο παρασκευής, χρησιμοποιώντας αιώρημα του διμερούς **176ε** (0.5 g, 0.88 mmol) και π-μεθυλοστυρολίου **153β** (1.0 g, 8.4 mmol) σε ο-ξυλόλιο (2 ml), με θέρμανση στους 210 °C για 16 h. Το *ortho,endo*ισομερές (0.04 g, 10%) **181β** απομονώθηκε επίσης.

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

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) : δ = 201.82, 191.92, 144.99 (+), 140.07, 136.76, 134.44 (+), 132.56 (+), 132.13 (+), 129.31 (+), 129.01 (+), 128.86 (+), 128.32, 126.11 (+), 125.78 (+), 123.64 (+), 121.35 (+), 119.74 (+), 59.05, 56.26 (+), 53.04 (+), 50.68 (+), 49.53 (+), 38.66 (+), 21.10 (-), 21.08 (+).

HRMS (ESI-TOF) : MH⁺, βρέθηκε 425.1714, C₂₆H₂₇O₄ απαιτεί 425.1723.

Η **(1S,4R,7S)-7-(4-χλωροφαινυλ)-3,3-διμεθοξυ-1-((E)-3-οξο-3-φαινυλπροπ-1-εν-1-υλ)δικυκλο[2.2.2]οκτ-5-εν-2-όνη 187γ** παρασκευάστηκε [0.14 g, 50% απόδοση (*ortho,exo*-ισομερές)], σύμφωνα με την ανωτέρω γενική μέθοδο παρασκευής, χρησιμοποιώντας



αιώρημα του διμερούς **176ε** (0.2 g, 0.34 mmol) και π-χλωροστυρολίου **153δ** (1.0 g, 7.2 mmol) σε ο-ξυλόλιο (2 ml), με θέρμανση στους 210 °C για 16 h.

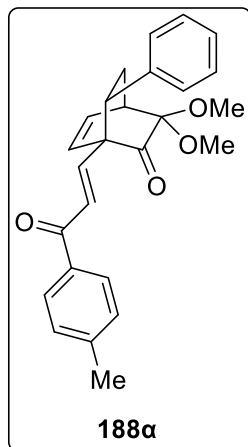
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) : δ = 7.66 – 7.63 (m, 2H), 7.56 – 7.51 (m, 1H), 7.42 – 7.38 (m, 2H), 7.26 και 7.14 (AA'BB' σύστημα, 4H), 6.81 (d, *J* = 6.7 Hz, 1H), 6.63 (d, *J* = 6.7 Hz, 1H), 6.35 (dd, *J* = 1.4, 8.2 Hz, 1H), 3.50 (s, 3H), 3.31 (s, 3H), 3.319 – 3.317 (m, 1H), 3.31 (dd, *J* = 7.2, 11.3 Hz, 1H),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

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) : δ = 200.77, 199.31, 144.15 (+), 138.97, 137.33, 134.74 (+), 133.10, 132.77 (+), 131.89 (+), 130.48 (+), 128.88 (+), 128.76 (+),

128.45 (+), 95.79, 58.71, 52.56 (+), 50.78 (+), 49.51 (+), 38.61 (+), 29.08 (-).

HRMS (ESI-TOF) : MH⁺, βρέθηκε 423.1347, C₂₅H₂₄O₄Cl απαιτεί 423.1358.

Η **(1*S*,4*R*,7*R*)-3,3-διμεθοξυ-1-((*E*)-3-οξο-3-(*π*-τολυλ)προπ-1-εν-1-υλ)-7-φαινυλδικοκυκλο[2.2.2]οκτ-5-εν-2-όνη **188α**** παρασκευάστηκε [0.29 g, 44% απόδοση (*ortho,exo*-ισομερές)], σύμφωνα με



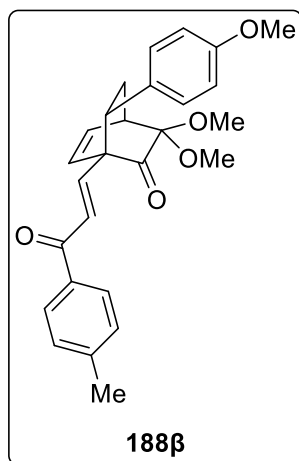
την ανωτέρω γενική μέθοδο παρασκευής, χρησιμοποιώντας αιώρημα του διμερούς **176ζ** (0.5 g, 0.8 mmol) και στυρολίου **153α** (1.0 g, 9.6 mmol) σε ο-ξυλόλιο (2 ml), με θέρμανση στους 210 °C για 3 h. Το *ortho,endo*-ισομερές (0.09 g, 14%) **182α** απομονώθηκε επίσης.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) : δ = 7.50 και 7.15 (AA'BB' σύστημα, 4H), 7.31 – 7.24 (m, 3H), 7.21 – 7.19 (m, 2H), 6.80 (d, *J* = 17.0 Hz, 1H), 6.62 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H), 6.36 (d, *J* = 9.4 Hz, 1H), 3.52 (s, 3H), 3.41 (s, 3H), 3.31 – 3.28 (m, 1H), 3.14 (m, 1H), 2.39 (s, 3H), 2.25 – 2.21 (m, 2H).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) : δ = 201.01, 191.14, 144.11 (+), 143.38, 140.46, 134.85, 134.50 (+), 132.23 (+), 129.15 (+), 129.06 (+), 128.98 (+), 128.80 (+), 128.62 (+), 127.11 (+), 95.86, 60.40, 58.90, 53.31 (+), 50.69 (+), 49.55 (+), 38.66 (+), 29.13 (-), 21.61 (+).

HRMS (ESI-TOF) : MNa⁺, βρέθηκε 425.1724, C₂₆H₂₆O₄Na απαιτεί 425.1723.

Η **(1*S*,4*R*,7*R*)-3,3-διμεθοξυ-7-(4-μεθοξυφαινυλ)-1-((*E*)-3-οξο-3-(*π*-τολυλ)προπ-1-εν-1-υλ)δικοκυκλο[2.2.2]οκτ-5-εν-2-όνη **188β**** παρασκευάστηκε [0.2 g, 28% απόδοση (*ortho,exo*-ισομερές)],

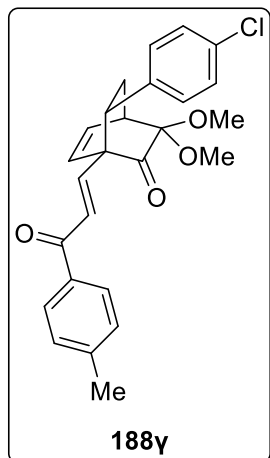


σύμφωνα με την ανωτέρω γενική μέθοδο παρασκευής, χρησιμοποιώντας αιώρημα του διμερούς **176ζ** (0.5 g, 0.8 mmol) και *π*-μεθοξυστυρολίου **153γ** (1.0 g, 7.4 mmol) σε ο-ξυλόλιο (2 ml), με θέρμανση στους 215 °C για 2 h. Το *ortho,endo*-ισομερές (0.15 g, 22%) **182β** απομονώθηκε επίσης.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) : δ = 7.59 και 7.18 (AA'BB' σύστημα, 4H), 7.12 και 6.82 (AA'BB' σύστημα, 4H), 6.70 (d, *J* = 16 Hz, 1H), 6.61 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.35 (d, *J* = 6.4 Hz, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.51 (s, 3H), 3.40 (s, 3H), 3.30 – 3.26 (m, 1H), 3.12 – 3.08 (m, 1H), 2.40 (s, 3H), 2.22 – 2.19 (m, 2H).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) : δ = 201.08, 191.01, 158.67, 144.30 (+), 143.30, 134.91, 134.37 (+), 132.29 (+), 132.12 (+), 130.19 (+), 129.25 (+), 129.08 (+), 129.00 (+), 128.61 (+), 113.96 (+), 95.87, 60.40, 59.17, 55.20 (+), 52.60 (+), 50.71 (+), 49.50 (+), 38.64 (+), 29.11 (-), 21.63 (+), 14.11.

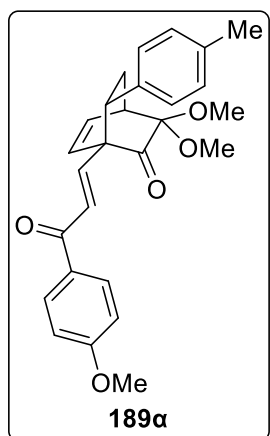
Η **(1S,4R,7R)-7-(4-χλωροφαινυλ)-3,3-διμεθοξυ-1-((E)-3-οξο-3-(π-τολυλ)προπ-1-εν-1-υλ)δικυκλο[2.2.2]οκτ-5-εν-2-όνη 188γ** παρασκευάστηκε [0.4 g, 40% απόδοση (*ortho,exo*-ισομερές)], σύμφωνα με την ανωτέρω γενική μέθοδο παρασκευής, χρησιμοποιώντας αιώρημα του διμερούς



176ζ (0.5 g, 0.8 mmol) και *π*-χλωροστυρολίου **153δ** (1.0 g, 7.2 mmol) σε *ο*-ξυλόλιο (2 ml), με θέρμανση στους 212 °C για 3 h. Το *ortho,endo*-ισομερές (0.15 g, 28%) **182γ** απομονώθηκε επίσης.

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

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) : δ = 200.83, 190.60, 143.61 (+), 139.05, 134.73 (+), 131.86 (+), 130.51 (+), 129.16 (+), 128.88 (+), 128.71 (+), 128.68 (+), 95.77, 60.35, 58.68 (+), 52.49 (+), 50.71 (+), 50.71 (+), 49.49 (+), 38.59 (+), 26.06 (-), 21.61 (+), 14.20 (+).

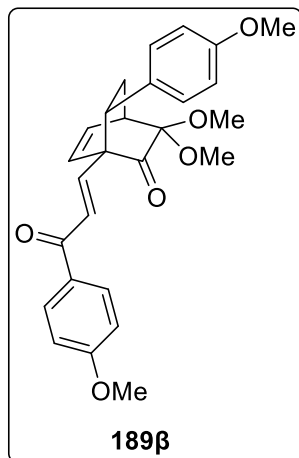


Η **(1S,4R,7S)-3,3-διμεθοξυ-1-((E)-3-(4-μεθοξυφαινυλ)-3-οξοπροπ-1-εν-1-υλ)-7-(π-τολυλ) δικυκλο[2.2.2]οκτ-5-εν-2-όνη 189α** παρασκευάστηκε [0.03 g, 7% απόδοση (*ortho,exo*-ισομερές)], σύμφωνα με την ανωτέρω γενική μέθοδο παρασκευής, χρησιμοποιώντας αιώρημα του διμερούς **176η** (0.33 g, 0.5 mmol) και *π*-μεθυλοστυρολίου **153β** (1.0 g, 8.4 mmol) σε *ο*-ξυλόλιο (2 ml), με θέρμανση στους 215 °C για 2 h. Το *ortho,endo*-ισομερές (0.10 g, 25%) **183β** απομονώθηκε επίσης.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) : δ = 7.67 (d, 2H), 6.85 και 6.78 (AA'BB' σύστημα, 4H), 6.62 (d, *J* = 8 Hz, 1H), 6.36 (d, *J* = 8 Hz, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.52 (s, 3H), 3.41 (s, 3H), 3.30 – 3.27 (m, 1H), 3.15 – 3.07 (m, 1H), 2.33 (s, 3H), 2.21 (m, 2H).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) : δ = 201.11, 189.89, 163.24, 143.57, 136.67, 134.35, 132.31, 131.19, 130.39, 129.28, 129.03, 128.52, 113.56, 95.86, 58.999, 55.40, 52.899, 50.66, 49.52, 38.64.

Η **(1S,4R,7S)-3,3-διμεθοξυ-7-(4-μεθοξυφαινυλ)-1-((E)-3-(4-μεθοξυφαινυλ)-3-οξοπροπ-1-εν-1-υλ)δικυκλο[2.2.2]οκτ-5-εν-2-όνη 189β** παρασκευάστηκε [0.12 g, 18% απόδοση (*ortho,exo*-ισομερές)], σύμφωνα με την ανωτέρω γενική μέθοδο παρασκευής,



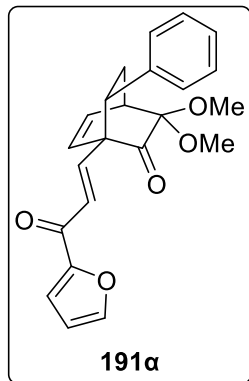
ισομερές], σύμφωνα με την ανωτέρω γενική μέθοδο παρασκευής, χρησιμοποιώντας αιώρημα του διμερούς **176η** (0.5 g, 0.76 mmol) και π-μεθοξυστυρολίου **153γ** (1.0 g, 7.4 mmol) σε ο-ξυλόλιο (2 ml), με θέρμανση στους 215 °C για 2 h. Το *ortho,endo*-ισομερές (0.08 g, 12%) **183γ** απομονώθηκε επίσης.

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

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) : δ = 201.18, 189.78, 163.30, 158.65, 143.61 (+), 134.37 (+), 132.36 (+), 132.15 (+), 131.18 (+), 130.21 (+), 128.46 (+), 113.94 (+), 113.60 (+), 95.87, 60.39, 59.14, 55.41, 55.18 (+), 52.52 (+), 50.69 (+), 49.50 (+), 38.63 (+), 29.10 (-), 14.21 (+).

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

Η **(1S,4R,7R)-1-((E)-3-(φουραν-2-υλ)-3-οξοπροπ-1-εν-1-υλ)-3,3-διμεθοξυ-7-φαινυδικυκλο[2.2.2]οκτ-5-εν-2-όνη 191α** παρασκευάστηκε [0.14 g, 36% απόδοση (*ortho,exo*-ισομερές)],



σύμφωνα με την ανωτέρω γενική μέθοδο παρασκευής, χρησιμοποιώντας αιώρημα του διμερούς **176ι** (0.3 g, 0.5 mmol) και στυρολίου **153α** (1.0 g, 9.6 mmol) σε ο-ξυλόλιο (2 ml), με θέρμανση στους 215 °C για 1.5 h. Το *ortho,endo*-ισομερές (0.08 g, 19%) **185α** απομονώθηκε επίσης.

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

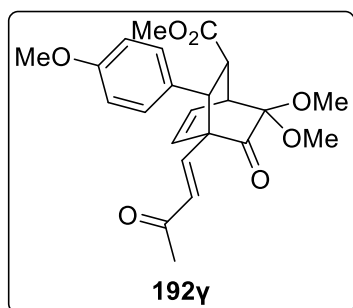
¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) : δ = 200.86, 177.95, 152.84, 146.69 (+), 143.87 (+), 140.18, 134.56 (+), 131.94 (+), 129.12 (+), 128.56 (+), 127.35 (+), 127.15 (+), 118.28 (+), 112.29 (+), 95.85, 58.86, 53.21 (+), 50.70 (+), 49.54 (+), 38.66 (+), 29.05 (-).

7.7 Αντιδράσεις των διμερών με διυποκατεστημένα αλκένια, με βρασμό σε τολουόλιο.

Γενική μέθοδος

Αιώρημα των διμερών **176δ-ε**, **176η-ι** (0.5 – 1.0 mmol) και περίσσειας αλκενίου **157**, **162**, **163**, **171**, **210 - 214** (2.0 – 10.0 mmol) σε τολουόλιο (20 ml), βράζεται για 1 – 24 h (TLC παρακολούθηση). Το μίγμα της αντίδρασης χρωματογραφείται [flash silica gel, CH₂Cl₂, CH₂Cl₂ – EtOAc (8:1), CH₂Cl₂ – EtOAc (4:1)] και δίνει τις δίκυκλο[2.2.2]οκτενόνες **228**, **229**, **231 - 233**.

Ο **2-(1S,2S,3S,4S)-7,7-δομεθοξυ-3-(4-μεθοξυφαινυλ)-8-οξο-4-((E)-3-οξοβουτ-1-εν-1-υλ)δίκυκλο[2.2.2]οκτ-5-ενε-2-καρβοξυλικός μεθυλεστέρας 192γ** παρασκευάστηκε (0.06 g, 22%



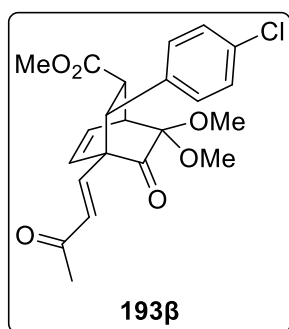
απόδοση), σύμφωνα με την ανωτέρω γενική μέθοδο παρασκευής χρησιμοποιώντας αιώρημα του διμερούς **176δ** (0.3 g, 0.6 mmol) και *cis* π-μεθοξυκιναμωμικού μεθυλεστέρα **155β** (0.27 g, 1.4 mmol) σε τολουόλιο (20 ml). Το μίγμα της αντίδρασης βράζεται για 3 ημέρες.

¹H NMR (400 MHz, MeCN-d₃): δ = 7.01 – 7.00 (m, 2H), 6.87 (d, *J* = 8 Hz, 1H), 6.75 (d, 2H), 6.68 (d, *J* = 17 Hz, 1H), 6.35 (d, *J* = 8 Hz, 1H), 5.89 (d, *J* = 17 Hz, 1H), 3.88 (d, *J* = 12 Hz, 1H), 3.80 – 3.77 (m, 1H), 3.72 (s, 3H),

3.55 – 3.53 (m, 1H), 3.39 (s, 3H), 3.31 (s, 3H), 3.05 (s, 3H), 2.04 (s, 3H).

¹³C NMR (100 MHz, MeCN-d₃): δ = 199.30, 197.34, 172.21, 158.80, 142.39, 136.31, 132.14, 130.74, 125.57, 94.16, 58.99, 54.79, 50.79, 49.62, 49.36, 47.58, 40.96, 26.40.

Ο **(1S,2S,3R,4S)-3-(4-χλωροφαινυλ)-7,7-διμεθοξυ-8-οξο-4-((E)-3-οξοβουτ-1-εν-1-υλ)δίκυκλο[2.2.2]οκτ-5-ενε-2-καρβοξυλικός μεθυλεστέρας 193β** παρασκευάστηκε (0.85 g, 91%

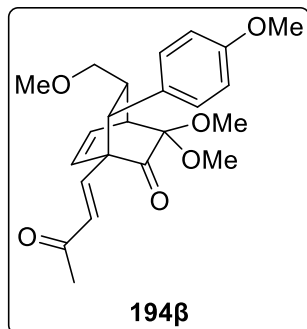


απόδοση), σύμφωνα με την ανωτέρω γενική μέθοδο παρασκευής χρησιμοποιώντας αιώρημα του διμερούς **176δ** (0.5 g, 1.12 mmol) και *trans* π-χλωροκιναμωμικού μεθυλεστέρα **155γ** (1.0 g, 5.2 mmol) σε τολουόλιο (20 ml). Το μίγμα της αντίδρασης βράζεται για 24 h.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.26 και 7.09 (AA'BB' σύστημα, 4H), 6.70 (d, *J* = 16 Hz, 1H), 6.54 (d, *J* = 8 Hz, 1H), 6.30 (d, *J* = 8 Hz, 1H), 6.20 (d, *J* = 16 Hz, 1H), 3.70 (s, 3H), 3.68 – 3.64 (d, *J* = 12 Hz, 1H), 3.55 (s, 3H), 3.44 (d, *J* = 7 Hz, 1H), 3.40 (s, 3H), 3.37 – 3.35 (m, 1H), 3.13 (s, 3H).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 199.97, 173.12, 142.84 (+), 137.08, 133.57, 132.88 (+), 131.60 (+), 130.40 (+), 128.88 (+), 94.75, 58.06, 55.23 (+), 52.65 (+), 50.87 (+), 49.73 (+), 46.35 (+), 41.86 (+), 26.41 (+).

Η **(1*S*,4*S*,7*R*,8*S*)-3,3-διμεθοξυ-8-(μεθοξυφαινυλ)-7-(4-μεθοξυφαινυλ)-1-((*E*)-3-οξοβουτ-1-εν-1-υλ)δικυκλο[2.2.2]οκτ-5-εν-2-όνη 194β** παρασκευάστηκε (0.16 g, 9% απόδοση), σύμφωνα με την

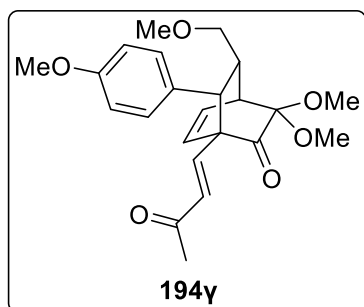


ανωτέρω γενική μέθοδο παρασκευής χρησιμοποιώντας αιώρημα του διμερούς **176δ** (1.0 g, 2.25 mmol) και (*E*)-1-μεθοξυ-4-(3-μεθοξυπροπ-1-εν-1-υλ)βενζολίου **159α** (0.5 g, 2.8 mmol) σε τολουόλιο (20 ml). Το μίγμα της αντίδρασης βράζεται για 48 h.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.04 και 6.82 (AA'BB' σύστημα, 4H), 6.66 (d, *J* = 16 Hz, 1H), 6.53 (d, *J* = 8 Hz, 1H), 6.27 (d, *J* = 8 Hz, 3H), 6.13 (d, *J* = 16 Hz, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.52 (s, 3H), 3.47 – 3.44 (m, 1H), 3.39 (s, 3H), 3.29 (s, 3H), 3.21 (d, 2H), 2.77 – 2.68 (m, 1H), 2.31 (d, *J* = 8 Hz, 1H), 2.10 (s, 3H).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 201.34, 198.71, 158.86, 144.52, 133.45, 132.15, 130.32, 113.88, 95.59, 74.46, 58.75, 56.67, 55.20, 50.71, 49.48, 41.02, 40.51, 26.08

Η **(1*S*,4*S*,7*R*,8*S*)-3,3-διμεθοξυ-8-(μεθοξυφαινυλ)-7-(4-μεθοξυφαινυλ)-1-((*E*)-3-οξοβουτ-1-εν-1-υλ)δικυκλο[2.2.2]οκτ-5-εν-2-όνη 194γ** παρασκευάστηκε (0.06 g, 7% απόδοση), σύμφωνα με την ανωτέρω γενική μέθοδο παρασκευής χρησιμοποιώντας αιώρημα του διμερούς **176δ** (0.5 g, 1.12

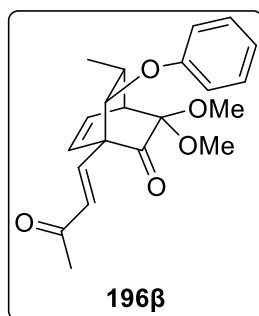


mmol) και (*Z*)-1-μεθοξυ-4-(3-μεθοξυπροπ-1-εν-1-υλ)βενζολίου **159β** (0.5 g, 2.8 mmol) σε τολουόλιο (20 ml). Το μίγμα της αντίδρασης βράζεται για 24 h.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 6.94 – 6.92 (m, 2H), 6.75 – 6.66 (m, 3H), 6.74 (d, *J* = 8 Hz, 1H), 6.58 (d, *J* = 16 Hz, 1H), 6.01 (d, *J* = 16 Hz, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.57 (dd, *J* = 9, 16 Hz, 2H), 3.44 (s, 3H), 3.38 (s, 3H), 3.15 (s, 3H), 2.96 – 2.94 (m, 2H), 2.57 (d, *J* = 5 Hz, 1H), 2.10 (s, 3H).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 199.70, 197.99, 158.55, 143.23 (+), 134.80, 132.90 (+), 132.28, 128.88, 128.56, 127.71 (+), 113.88, 94.33, 73.43 (-), 58.94, 58.73 (+), 55.12 (+), 50.55 (+), 49.88 (+), 48.92 (+), 41.02 (+), 39.08 (+), 26.47 (+).

Η **(1*S*,4*S*,7*R*,8*R*)-3,3-διμεθοξυ-8-μεθυλ-1-((*E*)-3-οξοβουτ-1-εν-1-υλ)-7-φαινυλδικυκλο[2.2.2]οκτ-5-εν-2-όνη 196β** παρασκευάστηκε (0.11 g, 14% απόδοση), σύμφωνα με την ανωτέρω

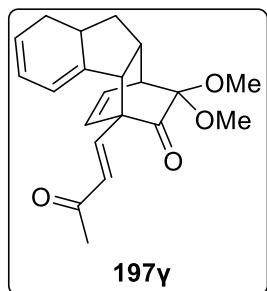


γενική μέθοδο παρασκευής χρησιμοποιώντας αιώρημα του διμερούς **176δ** (0.5 g, 1.12 mmol) και (*Z*) αιθέρα **168** (1.9 g, 7.46 mmol) σε τολουόλιο (20 ml). Το μίγμα της αντίδρασης βράζεται για 24 h.

¹H NMR (250 MHz, CDCl₃): δ = 7.28 – 7.26 (m, 2H), 7.07 – 7.00 (m, 2H), 6.79 (d, 2H), 6.61 (d, *J* = 8 Hz, 1H), 6.35 (d, *J* = 16 Hz, 1H), 6.19 (d, *J* = 8 Hz, 1H), 4.66 (d, *J* = 8 Hz, 1H), 3.43 (s, 3H), 3.38 (s, 3H), 3.11 (d, *J* = 7 Hz, 1H), 2.97 – 2.91 (m, 1H), 2.22 (s, 3H), 0.99 (d, 3H).

¹³C NMR (62.5 MHz, CDCl₃): δ = 198.73, 198.12, 159.12, 141.03 (+), 134.55 (+), 133.59 (+), 129.63 (+), 126.62 (+), 121.39 (+), 115.45 (+), 94.12, 78.17 (+), 61.07, 50.47 (+), 49.81 (+), 45.20 (+), 33.60 (+), 26.65 (+), 14.55 (+).

H **(6*bS*,7*S*,10*S*,10*aS*)-12,12-διμεθοξυ-10-((*E*)-3-οξοβουτ-1-εν-1-υλ)-6*b*,7,10,10*a*-τετραϋδρο-7,10- αιθανοφλουερεν- -11-όνη **197γ**** παρασκευάστηκε (0.35 g, 81% απόδοση), σύμφωνα με την



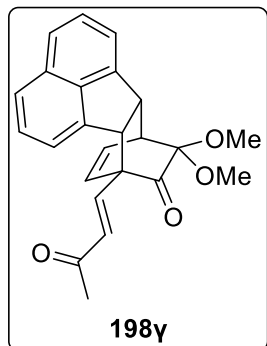
ανωτέρω γενική μέθοδο παρασκευής, χρησιμοποιώντας αιώρημα του διμερούς **176δ** (0.57 g, 1.2 mmol) και ινδενίου **169** (1.0 g, 8.5 mmol) σε τολουόλιο (20 ml). Το μίγμα της αντίδρασης βράζεται για 24 h.

IR [Neat] : $\tilde{\nu}$ = 3064 cm⁻¹, 2950, 2836, 1738, 1680, 1632, 1458, 1360, 1256, 1144, 1054, 988, 884.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) : δ = 7.25 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 7.18 (d, *J* = 7.1 Hz, 1H), 7.12 (d, *J* = 5.3 Hz, 1H), 7.04 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H), 6.43 – 6.40 (m, 1H), 6.16 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 5.99 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 3.76 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 3.74 (s, 3H), 3.36 (s, 3H), 3.21 (dd, *J* = 10.2, 16.7 Hz, 1H), 2.78 (dd, *J* = 5.1, 16.7 Hz, 1H), 2.44 (s, 3H).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) : δ = 200.93, 197.66, 144.34, 142.72 (+), 140.53 (+), 133.02 (+), 132.95 (+), 127.77 (+), 127.37 (+), 126.0 (+), 125.94 (+), 124.36 (+), 94.31, 59.12, 53.41 (+), 50.52 (+), 49.87 (+), 43.64 (+), 37.47 (-), 36.56 (+), 27.62 (+).

H **(6*bS*,7*S*,10*S*,10*aS*)-12,12-διμεθοξυ-10-((*E*)-3-οξοβουτ-1-εν-1-υλ)-6*b*,7,10,10*a*-τατραϋδρο-7,10- αιθανοφλουορανθεν-11-όνη **198γ**** παρασκευάστηκε (0.62 g, 73% απόδοση σύμφωνα με την



ανωτέρω γενική μέθοδο παρασκευής, χρησιμοποιώντας αιώρημα του διμερούς **176δ** (0.35 g, 0.78 mmol) και ακεναφθυλενίου **170** (1.0 g, 6.5 mmol) σε τολουόλιο (20 ml). Το μίγμα της αντίδρασης βράζεται για 20 h.

M.p. = 189 – 190 °C (EtOAc – Εξάνιο)

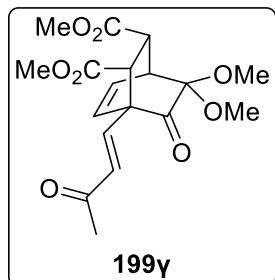
IR [KBr] : $\tilde{\nu}$ = 2943cm⁻¹, 2833, 1734, 1697, 1632, 1358, 1358, 1180, 1078, 1043, 989, 787.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) : δ = 7.66 – 7.62 (m, 2H), 7.51 – 7.48 (m, 1H), 7.40 – 7.33 (m, 3H), 7.08 (d, *J* = 7.0 Hz, 1H), 6.22 (d, *J* = 16.6 Hz, 1H), 6.06 – 6.02 (m, 1H), 5.75 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 4.38 – 4.36 (m, 1H), 4.09 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 3.77 – 3.74 (m, 1H), 3.59 (s, 3H), 3.41 (s, 3H), 2.49 (s, 3H).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) : δ = 200.66, 197.73, 144.69, 142.22, 142.15 (+), 140.90 (+), 133.53 (+), 132.80 (+), 131.13 (+), 127.94 (+), 127.65 (+), 123.94 (+), 123.91 (+), 123.12 (+), 121.10 (+), 118.49 (+), 64.33, 58.65, 50.53 (+), 50.36 (+), 50.06 (+), 44.50 (+), 43.54 (+), 27.64 (+).

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

Ο **(1S,2R,3R,4S)-8,8-διμεθοξυ-7-οξο-1-((E)-3-οξοβουτ-1-εν-1-yl)δικυκλο[2.2.2]οκτ-5-ενε-2,3-δικαρβοξυλικός μεθυλεστέρας 199γ** παρασκευάστηκε (0.83 g, 63% απόδοση), σύμφωνα με την



ανωτέρω γενική μέθοδο παρασκευής χρησιμοποιώντας αιώρημα του διμερούς **176δ** (0,8 g, 1.8 mmol) και μηλεϊνικού διμεθυλεστέρα **171** (1.0 g, 6,8 mmol) σε τολουόλιο (20 ml). Το μίγμα της αντίδρασης βράζεται για 17 h.

M.p. = 74 – 75 °C (EtOAc – Εξάνιο)

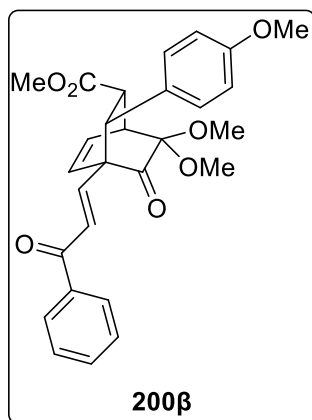
IR [Neat] : $\tilde{\nu}$ = 2953 cm^{-1} , 1740, 1676, 1437, 1263, 1211, 1051, 1034, 754.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) : δ = 6.73 – 6.69 (m, 1H), 6.69 (d, J = 16.7 Hz, 1H), 6.18 (d, J = 16.7 Hz, 1H), 6.17 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 3.68 – 3.65 (m, 1H), 3.62 (s, 3H), 3.58 – 3.49 (m, 2H), 3.54 (s, 3H), 3.37 (s, 3H), 3.32 (s, 3H), 2.32 (s, 3H).

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) : δ = 197.9, 197.5, 171.8, 170.3, 140.6 (+), 134.3 (+), 133.7 (+), 126.6 (+), 94.1, 56.2 (+), 52.5 (+), 52.3 (+), 50.6 (+), 50.5 (+), 49.8 (+), 44.3 (+), 41.0 (+), 27.3 (+).

HRMS (ESI-TOF) : MNa^+ , βρέθηκε 389.1201, $\text{C}_{18}\text{H}_{22}\text{O}_8\text{Na}$ απαιτεί 389.1207.

Η **(6bS,7S,10S,10aS)-12,12-διμεθοξυ-10-((E)-3-οξοβουτ-1-εν-1-yl)-6b,7,10,10a-τετραϋδρο-7,10-αιθανοφλαουορανθεν-11-όνη 200β** παρασκευάστηκε (0.013 g, 3% απόδοση), σύμφωνα με

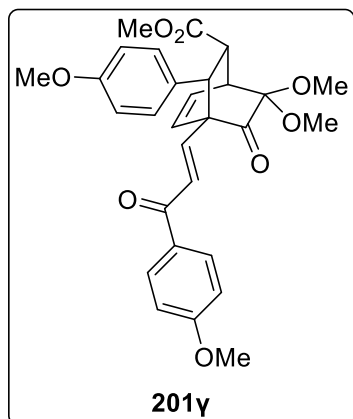


την ανωτέρω γενική μέθοδο παρασκευής, χρησιμοποιώντας αιώρημα του διμερούς **176ε** (0.3 g, 0.52 mmol) και *trans* π-μεθοξυκινναμωμικού μεθυλεστέρα **155α** (0.85 g, 4.42 mmol) σε τολουόλιο (20 ml). Το μίγμα της αντίδρασης βράζεται για 48 h.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ = 37.65 και 7.11 (AA'BB' σύστημα, 4H), 7.52 (d, J = 8 Hz, 1H), 7.39 – 7.35 (m, 2H), 6.85 – 6.81 (m, 4H), 6.53 (d, J = 8 Hz, 1H), 6.40 (d, J = 8 Hz, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.71 (s, 3H), 3.68 – 3.65 (m, 1H), 3.52 (d, J = 7 Hz, 1H), 3.42 (s, 3H), 3.41 – 3.40 (m, 1H).

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ = 200.15, 191.26, 173.63, 158.94, 143.80, 137.36, 132.83, 132.70, 132.30, 130.21, 128.97, 128.38, 114.19, 94.81, 58.84, 55.21, 54.83, 52.49, 50.78, 49.73, 46.65, 41.91.

H (6*bS*,7*S*,10*S*,10*aS*)-12,12-διμεθοξυ-10-((*E*)-3-οξοβουτ-1-εν-1-υλ)-6*b*,7,10,10*a*-τετραϋδρο-7,10-αιθανοφλαουρανθεν-11-όνη **201γ** παρασκευάστηκε (0.1 g, 47% απόδοση), σύμφωνα με την

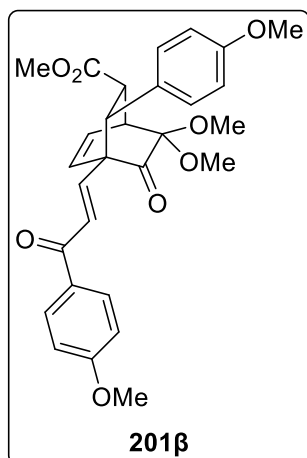


ανωτέρω γενική μέθοδο παρασκευής, χρησιμοποιώντας αιώρημα του διμερούς **176η** (0.3 g, 0.52 mmol) και *cis* π-μεθοξυκινναμωμικού μεθυλεστέρα **155β** (1.0 g, 5.2 mmol) σε τολουόλιο (20 ml). Το μίγμα της αντίδρασης βράζεται για 3 ημέρες.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.54 (d, 2H), 6.92 (d, *J* = 8 Hz, 1H), 6.86 – 6.82 (m, 3H), 6.74 – 6.72 (m, 2H), 6.50 (d, *J* = 16 Hz, 1H), 6.35 (d, *J* = 8 Hz, 1H), 3.86 – 3.83 (m, 1H), 3.75 (s, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.72 (s, 3H), 3.56 – 3.53 (m, 1H), 3.42 (s, 3H), 3.36 (s, 3H), 3.09 (s, 3H).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 199.02, 189.29, 172.65, 163.26, 158.89, 141.77 (+), 135.77 (+), 131.06 (+), 130.53, 130.38, 129.14 (+), 126.93 (+), 113.53 (+), 94.32, 59.17, 55.41 (+), 55.11 (+), 51.44 (+), 50.46 (+), 50.07 (+), 47.59 (+), 41.00 (+).

H (6*bS*,7*S*,10*S*,10*aS*)-12,12-διμεθοξυ-10-((*E*)-3-οξοβουτ-1-εν-1-υλ)-6*b*,7,10,10*a*-τετραϋδρο-7,10-αιθανοφλαουρανθεν-11-όνη **201β** παρασκευάστηκε (0.12 g, 57% απόδοση), σύμφωνα με την

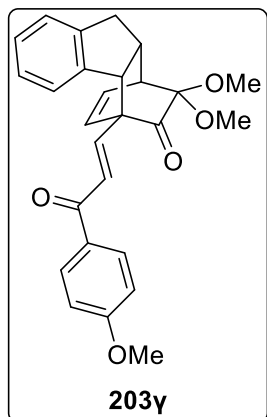


ανωτέρω γενική μέθοδο παρασκευής, χρησιμοποιώντας αιώρημα του διμερούς **176η** (0.3 g, 0.52 mmol) και *trans* π-μεθοξυκινναμωμικού μεθυλεστέρα **155α** (1.0 g, 5.2 mmol) σε τολουόλιο (20 ml). Το μίγμα της αντίδρασης βράζεται για 3 ημέρες.

¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ = 7.68 και 7.10 (AA'BB' σύστημα, 4H), 6.86 – 6.80 (m, 4H), 6.85 (d, 2H), 6.52 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.39 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 3.93 – 3.89 (m, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.77 (s, 3H), 3.70 (s, 3H), 3.68 – 3.64 (m, 1H), 3.55 (s, 3H), 3.52 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H), 3.41 (s, 3H).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 200.22, 189.48, 173.66, 163.35, 158.89, 142.53, 132.22, 131.16, 130.94, 130.22, 128.81, 114.15, 113.62, 94.81, 58.79, 55.17, 54.74, 52.47, 50.76, 49.72, 46.66, 41.89.

H (1S,4S,4aS,9aS)-11,11-διμεθοξυ-4-((E)-3-(4-μεθοξυφαινυλ)-3-οξοπροπ-1-εν-1-υλ)-4,4a,9,9a-τετραϋδρο-1H-1,4-αιθανοφλουορέν-10-όνη 203γ παρασκευάστηκε (0.17 g, 95% απόδοση),

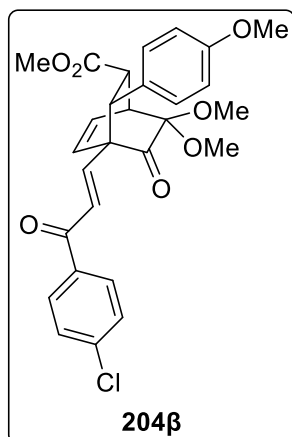


σύμφωνα με την ανωτέρω γενική μέθοδο παρασκευής, χρησιμοποιώντας αιώρημα του διμερούς **176η** (0.3 g, 0.52 mmol) και ινδενίου **169** (1.0 g, 8.6 mmol) σε τολουόλιο (20 ml). Το μίγμα της αντίδρασης βράζεται για 14 h.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 8.01 (d, 2H), 7.42 (d, *J* = 15.8 Hz, 1H), 7.17 – 7.10 (m, 3H), 7.01 – 6.96 (m, 4H), 6.43 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 6.10 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.82 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 3.49 (s, 3H), 3.37 (s, 3H), 3.41 – 3.31 (m, 2H), 3.24 – 3.18 (m, 1H), 2.79 (dd, *J* = 5.4, 17.2 Hz, 1H).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 200.95, 188.29, 163.56, 144.29, 143.05 (+), 140.80, 132.88 (+), 131.13 (+), 128.18, 128.13 (+), 127.66 (+), 126.38 (+), 126.04 (+), 124.20 (+), 113.85 (+), 94.36, 59.46, 55.48 (+), 53.78 (+), 50.53 (+), 49.87 (+), 43.71 (+), 37.55 (-), 36.50 (+).

O (1S,2S,3R,4S)-4-((E)-3-(4-χλωροφαινυλο)-3-οξοπροπ-1-εν-1-υλ)-7,7-διμεθοξυ-3-(4-μεθοξυφαινυλο)-8-οξοδικυκλο[2.2.2]οκτ-5-ενε-2-καρβοξυλικός μεθυλεστέρας 204β,

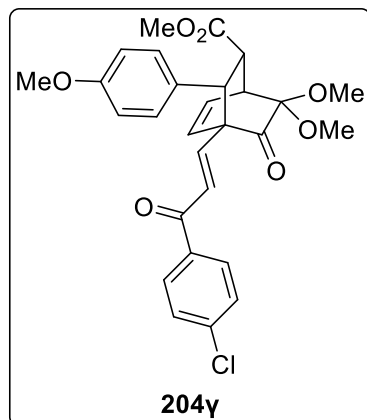


παρασκευάστηκε (0.35 g, 55% απόδοση), σύμφωνα με την ανωτέρω γενική μέθοδο παρασκευής, χρησιμοποιώντας αιώρημα του διμερούς **176θ** (0.4 g, 0.52 mmol) και *trans* π-μεθοξυκινναμωμικού μεθυλεστέρα **155α** (1.0 g, 5.10 mmol) σε τολουόλιο (20 ml). Το μίγμα της αντίδρασης βράζεται για 28 h.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.57 και 7.11 (AA'BB' σύστημα, 4H), 7.35 – 7.28 (m, 3H), 6.85 – 6.78 (m, 3H), 6.53 (d, *J* = 8 Hz, 1H), 6.38 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.72 (s, 3H), 3.69 – 3.65 (m, 1H), 3.56 (s, 3H), 3.54 – 3.51 (m, 1H), 3.43 – 3.40 (m, 1H), 3.42 (s, 3H)..

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 200.12, 190.12, 173.57, 158.96, 144.24, 139.13, 135.63, 132.69, 132.39, 130.83, 130.25, 130.21, 128.70, 114.19, 94.79, 58.81, 55.21, 54.51, 52.51, 50.76, 49.74, 46.60, 41.91, 29.69.

Ο **(1S,2S,3R,4S)-4-((E)-3-(4-χλωροφαινυλο)-3-οξοροπ-1-εν-1-υλ)-7,7-διμεθοξυ-3-(4-μεθοξυφαινυλο)-8-οξοδικυκλο[2.2.2]οκτ-5-ενε-2-καρβοξυλικός μεθυλεστέρας 204γ**,

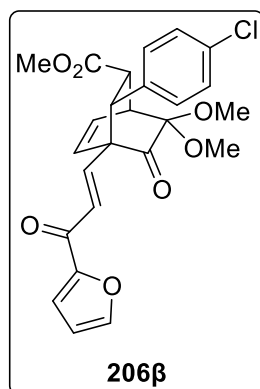


παρασκευάστηκε (0.37 g, 47% απόδοση), σύμφωνα με την ανωτέρω γενική μέθοδο παρασκευής, χρησιμοποιώντας αιώρημα του διμερούς **176θ** (0.5 g, 0.78 mmol) και *cis* π-μεθοξυκινναμωμικού μεθυλεστέρα **155β** (0.5 g, 2.6 mmol) σε τολουόλιο (20 ml). Το μίγμα της αντίδρασης βράζεται για 36 h.

¹H NMR (500 MHz, MeCN-*d*₃): δ = 7.57 και 7.44 (AA'BB' σύστημα, 4H), 7.06 – 7.04 (m, 2H), 6.92 – 6.77 (m, 3H), 6.90 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 6.66 (d, *J* = 16 Hz, 1H), 6.48 (d, *J* = 8 Hz, 1H), 3.92 (d, *J* = 11.5 Hz, 1H), 3.82 – 3.79 (m, 1H), 3.71 (s, 3H), 3.57 – 3.55 (m, 1H), 3.40 (s, 3H), 3.32 (s, 3H), 3.05 (s, 3H).

¹³C NMR (125 MHz, MeCN-*d*₃): δ = 199.18, 189.26, 172.21, 158.89, 143.81, 138.64, 136.39, 135.84, 130.91, 130.22, 128.66, 128.28, 125.84, 94.20, 59.32, 54.82, 50.80, 49.64, 49.38, 47.65, 40.98.

Ο **(1S,2S,3R,4S)-3-(4-χλωροφαινυλ)-4-((E)-3-(φουραν-2-υλ)-3-οξοπροπ-1-εν-1-υλ)-7,7-διμεθοξυ-8-οξοδικυκλο[2.2.2]οκτ-5-ενε-2-καρβοξυλικός μεθυλεστέρας 206β**,



παρασκευάστηκε (0.68 g, 80% απόδοση), σύμφωνα με την ανωτέρω γενική μέθοδο παρασκευής, χρησιμοποιώντας αιώρημα του διμερούς **176ι** (0.5 g, 0.91 mmol) και *trans* π-χλωροκινναμωμικού μεθυλεστέρα **155γ** (0.5 g, 2.6 mmol) σε τολουόλιο (20 ml). Το μίγμα της αντίδρασης βράζεται για 2 h.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.17 (d, 2H), 7.08 – 7.05 (m, 4H), 6.98 (d, *J* = 16.7 Hz, 1H), 6.82 (d, *J* = 16.7 Hz, 1H), 6.51 – 6.47 (m, 2H), 6.32 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 3.80 (d, 2H), 3.65 (s, 3H), 3.49 (s, 3H), 3.34 – 3.32 (m, 1H).

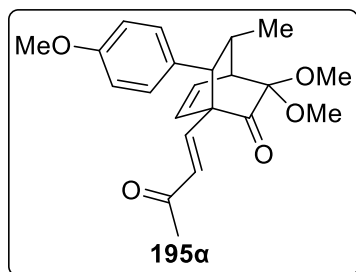
¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 199.74, 177.22, 173.23, 171.05, 152.85, 146.87 (+), 142.49 (+), 137.40, 133.36, 132.63 (+), 132.45 (+), 130.45 (+), 128.82 (+), 127.52 (+), 118.28 (+), 112.48 (+), 94.68, 60.32, 58.26, 54.65 (+), 52.54 (+), 50.73 (+), 49.67 (+), 46.53 (+), 41.82 (+).

7.8 Αντιδράσεις των διμερών με διυποκατεστημένα αλκένια, στους 170 – 220 °C

Γενική μέθοδος

Αιώρημα των διμερών **176δ-ε**, **176η-ι** (0.5 – 1.0 mmol) και περίσσειας αλκενίου **155**, **164** (2.0 – 10.0 mmol) σε ο-ξυλόλιο (2 ml), σε κλειστό δοκιμαστικό σωλήνα με βαριά τοιχώματα, θερμαίνεται στους 170 – 220 °C για 1 – 3 h (TLC παρακολουθήση). Το μίγμα της αντίδρασης χρωματογραφείται [flash silica gel, CH₂Cl₂, CH₂Cl₂ – EtOAc (16:1), CH₂Cl₂, CH₂Cl₂ – EtOAc (8:1), CH₂Cl₂ – EtOAc (4:1)] και δίνει τις δίκυκλο[2.2.2]οκτενόνες **192 – 202**, .

H (1*S*,4*S*,7*S*,8*R*)-3,3-διμεθοξυ-7-(4-μεθοξυφαινυλο)-8-μεθυλ-1-((*E*)-3-οξοβουτ-1-εν-1-υλ) δίκυκλο[2.2.2]οκτ-5-εν-2-όνη **195α** παρασκευάστηκε (0.07 g, 11% απόδοση), σύμφωνα με την

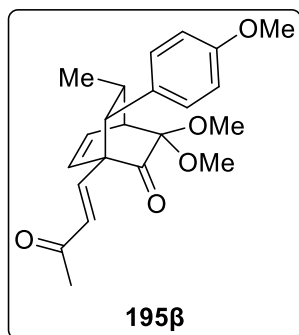


ανωτέρω γενική μέθοδο παρασκευής, χρησιμοποιώντας αιώρημα του διμερούς **176δ** (0.4 g, 0.9 mmol) και *trans* ανεθόλης **164α** (1.0 g, 6.7 mmol) σε ο-ξυλόλιο (2 ml). Το μίγμα της αντίδρασης θερμαίνεται στους 170 °C για 0.5 h.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 6.99 – 6.76 (AA'BB' σύστημα, 4H), 6.80 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H), 6.71 (d, *J* = 16.7 Hz, 1H), 6.12 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 5.82 (d, *J* = 16.7 Hz, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.43 (s, 3H), 3.34 (s, 3H), 3.10 (d, *J* = 7.1 Hz, 1H), 2.76 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 2.10 (s, 3H), 2.03 – 2.00 (m, 1H), 1.26 (d, 3H).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 201.46, 198.64, 158.76, 144.74 (+), 133.45 (+), 131.90 (+), 130.93, 130.29 (+), 130.19 (+), 113.82 (+), 95.61, 62.13 (+), 59.07, 55.16 (+), 50.60 (+), 49.53 (+), 45.52 (+), 35.67 (+), 26.08 (+), 21.21 (+).

H (1*S*,4*S*,7*R*,8*S*)-3,3-διμεθοξυ-7-(4-μεθοξυφαινυλο)-8-μεθυλ-1-((*E*)-3-οξοβουτ-1-εν-1-υλ) δίκυκλο[2.2.2]οκτ-5-εν-2-όνη **195β**, παρασκευάστηκε (0.2 g, 30% απόδοση), σύμφωνα με την

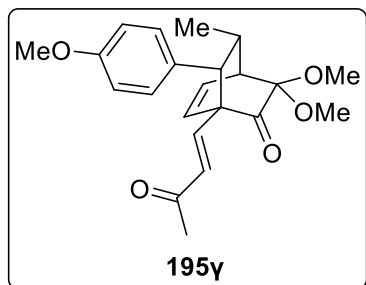


ανωτέρω γενική μέθοδο παρασκευής, χρησιμοποιώντας αιώρημα του διμερούς **176δ** (0.4 g, 0.9 mmol) και *trans* ανεθόλης **164α** (1.0 g, 6.7 mmol) σε ο-ξυλόλιο (2 ml). Το μίγμα της αντίδρασης θερμαίνεται στους 170 °C για 0.5 h.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.01 και 6.78 (AA'BB' σύστημα, 4H), 6.64 (d, *J* = 16.7 Hz, 1H), 6.53 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.24 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 6.10 (d, *J* = 16.4 Hz, 1H), 3.75 (s, 3H), 3.48 (s, 3H), 3.35 (s, 3H), 3.05 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H), 2.54 – 2.51 (m, 1H), 2.35 (d, *J* = 6.6 Hz, 1H), 2.06 (s, 3H), 1.03 (d, 3H).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 201.46, 198.64, 158.76, 144.74 (+), 133.45 (+), 131.90 (+), 130.93, 130.29 (+), 130.19 (+), 113.82 (+), 95.61, 62.13 (+), 59.07, 55.16 (+), 50.60 (+), 49.53 (+), 45.52 (+), 35.67 (+), 26.08 (+), 21.21 (+).

H **(1S,4S,7R,8S)-3,3-διμεθοξυ-7-(4-μεθοξυφαινυλο)-8-μεθυλ-1-((E)-3-οξοβουτ-1-εν-1-υλ) δικοκυλο[2.2.2]οκτ-5-εν-2-όνη 195γ**, παρασκευάστηκε (0.09 g, 11% απόδοση), σύμφωνα με την



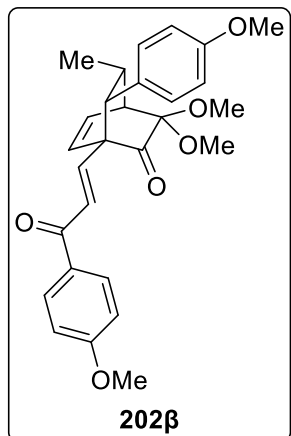
ανωτέρω γενική μέθοδο παρασκευής, χρησιμοποιώντας αιώρημα του διμερούς **176δ** (0.5 g, 1.12 mmol) και *cis* ανεθόλης **164β** (0.5 g, 3.4 mmol) σε ο-ξυλόλιο (2 ml). Το μίγμα της αντίδρασης θερμαίνεται στους 190 °C για 2.5 h.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 6.93 και 6.73 (AA'BB' σύστημα, 4H), 6.64 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 6.60 (d, *J* = 16.8 Hz, 1H), 6.43 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.02 (d, *J* = 16.6 Hz, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.54 (d, *J* = 10.2 Hz, 1H), 3.45 (s, 3H),

3.38 (s, 3H), 3.15 – 3.14 (m, 1H), 2.88 – 2.85 (m, 1H), 2.10 (s, 3H), 0.63 (d, 3H).

¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): δ = 199.66, 198.14, 158.31, 143.79, 134.91, 132.65, 131.98, 130.24, 129.74, 126.95, 113.77, 113.01, 94.38, 59.00, 55.12, 50.47, 50.12, 49.97, 46.12, 33.81, 26.45, 18.78

H **(1S,4S,7R,8S)-3,3-διμεθοξυ-7-(4-μεθοξυφαινυλ)-1-((E)-3-(4-μεθοξυφαινυλ)-3-οξοπροπ-1-εν-1-υλ)-8-μεθυλδικοκυλο[2.2.2]οκτ-5-εν-2-όνη 202β** παρασκευάστηκε (0.15 g, 26% απόδοση),

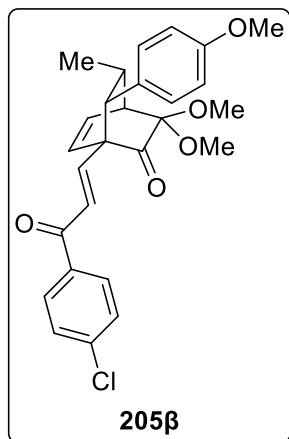


σύμφωνα με την ανωτέρω γενική μέθοδο παρασκευής, χρησιμοποιώντας αιώρημα του διμερούς **176η** (0.4 g, 0.61 mmol) και *trans* ανεθόλης **164α** (1.0 g, 6.7 mmol) σε ο-ξυλόλιο (2 ml). Το μίγμα της αντίδρασης θερμαίνεται στους 170 °C για 0.5 h.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.06 και 6.74 (AA'BB' σύστημα, 4H), 6.84 – 6.80 (m, 4H), 6.54 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H), 6.34 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.77 (s, 3H), 3.49 (s, 3H), 3.38 (s, 3H), 3.07 – 3.04 (m, 1H), 2.55 – 2.52 (m, 1H), 2.46 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H), 1.08 (d, 3H).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 201.53, 189.90, 163.25, 158.73, 143.55 (+), 133.14 (+), 131.71 (+), 131.62, 131.16 (+), 130.38 (+), 128.37 (+), 113.97 (+), 113.55 (+), 95.63, 61.51 (+), 55.37 (+), 55.15 (+), 50.62 (+), 49.54 (+), 45.43 (+), 35.97 (+).

Η **(1S,4S,7R,8S)-1-((E)-3-(4-χλωροφαινυλο)-3-οξοπροπ-1-εν-1-υλ)-3,3-διμεθοξυ-7-(4-μεθοξυφαινυλο)-8-μεθυλδικοκτο[2.2.2]οκτ-5-εν-2-όνη 205β**, παρασκευάστηκε (0.06 g, 35%



απόδοση), σύμφωνα με την ανωτέρω γενική μέθοδο παρασκευής, χρησιμοποιώντας αιώρημα του διμερούς **176θ** (0.12 g, 0.18 mmol) και *trans* ανεθόλης **164α** (0.3 g, 2.02 mmol) σε ο-ξυλόλιο (2 ml). Το μίγμα της αντίδρασης βράζεται για 0.5 h.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.52 και 7.31 (AA'BB' σύστημα, 4H), 7.06 και 6.83 (AA'BB' σύστημα, 4H), 6.75 – 6.63 (m, 2H), 6.56 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.33 (d, *J* = 8 Hz, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.50 (s, 3H), 3.39 (s, 3H), 3.09 – 3.05 (m, 1H), 2.57 – 2.52 (m, 1H), 2.48 – 2.45 (m, 1H), 1.09 (d, 3H).

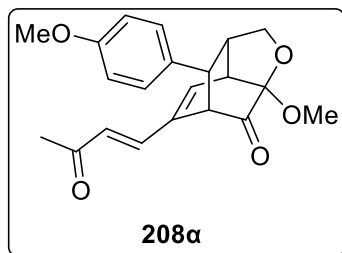
¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 201.41, 190.52, 158.82, 145.31, 138.97, 135.72, 133.33, 131.50, 131.41, 130.36, 130.27, 128.62, 128.28, 114.02, 95.62, 61.59, 59.33, 55.21, 50.64, 49.58, 45.45, 35.94.

7.9 Αντιδράσεις των MOBs 175α-175δ' με αλκενόλες

Γενική μέθοδος

Διάλυμα μεθοξυφαινόλης **174α-δ** (1 - 5 mmol) σε ξηρό διχλωρομεθάνιο, 1,2 διχλωροαιθάνιο ή ακετονιτρίλιο (10 - 40 ml) προστίθεται στάγδην σε διάλυμα διακετοξυιωδοβενζολίου (2 - 10 mmol) και αλκενόλης **158** (5 - 10 mmol) σε ξηρό διχλωρομεθάνιο, 1,2 διχλωροαιθάνιο ή ακετονιτρίλιο (15 ml). Το προκύπτον έγχρωμο διάλυμα αναδεύεται σε θερμοκρασία δωματίου για 1 - 7 μέρες ή στη συνέχεια θερμαίνεται στον ίδιο διαλύτη ή σε τολουόλιο, ξυλόλιο (2 - 20 ml). Ο διαλύτης απομακρύνεται στον περιστροφικό εξατμιστήρα. Το υπόλειμμα χρωματογραφείται [flash silica gel, CH₂Cl₂, CH₂Cl₂ – EtOAc (10:1), CH₂Cl₂ – EtOAc (4:1)] και δίνει τις οξατρικυκλικές ενώσεις **209 - 212**.

H **(E)-7a-μεθοξυ8-(4-μεθοξυφαινυλ)-5-(3-οξοβουτ-1-εν-1-υλ)-2,3,3a,7a-τετραϋδρο-3,6-μεθανοβενζοφουραν-7(6H)-όνη 208a** παρασκευάστηκε (0.08 g, 22% απόδοση) σύμφωνα με την



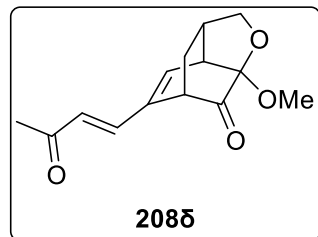
ανωτέρω γενική μέθοδο παρασκευής, χρησιμοποιώντας διάλυμα της φαινόλης **174a** (0.2 g, 1.0 mmol) σε ακετονιτρίλιο (30 ml) που προστέθηκε σε διάλυμα $\text{PhI}(\text{OAc})_2$ (0.5 g, 1.5 mmol) και *trans* π-μεθοξυκινναμωμικής αλκοόλης **158a** (0.5 g, 3.0 mmol), σε ακετονιτρίλιο (10 ml). Το κόκκινο διάλυμα αναδεύεται σε θερμοκρασία δωματίου για 1 h. Ο διαλύτης απομακρύνεται στον περιστροφικό εξατμιστήρα και το υπόλειμμα θερμαίνεται στους 130 °C σε διαλύτη ξυλόλιο (2 ml), για 24 h.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ = 6.96 και 6.78 (AA'BB' σύστημα, 4H), 6.78 (d, J = 16 Hz, 1H), 6.67 (d, J = 6.7 Hz, 1H), 4.28 (dd, J = 3.6, 8.4 Hz, 1H), 4.01 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 3.76 (s, 3H), 3.62 (dd, J = 4.1, 6.7 Hz, 1H), 3.59 (s, 3H), 3.55 – 3.54 (m, 1H), 3.47 – 3.46 (m, 1H), 2.87 – 2.86 (m, 1H), 2.37 (d, J = 12.4 Hz, 1H), 2.13 (s, 3H).

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ = 200.04, 197.75, 158.66, 138.67, 136.58, 134.45, 132.57, 128.61, 126.69, 113.99, 100.08, 74.33, 55.24, 54.37, 51.77, 45.93, 45.05, 44.59, 28.11.

HRMS (ESI-TOF) : MH^+ , βρέθηκε 397.1532, $\text{C}_{21}\text{H}_{23}\text{O}_5$ απαιτεί 355.1540.

H **(E)-7a-μεθοξυ-5-(3-οξοβουτ-1-εν-1-υλ)-2,3,3a,7a-τετραϋδρο-3,6-μεθοξυβενζοφουραν-7(6H)-όνη 208δ** παρασκευάστηκε (0.03 g, 8% απόδοση) σύμφωνα με την ανωτέρω γενική μέθοδο



παρασκευής, χρησιμοποιώντας διάλυμα της φαινόλης **174a** (0.28 g, 1.5 mmol) σε ξηρό διχλωρομεθάνιο (15 ml) που προστέθηκε σε διάλυμα $\text{PhI}(\text{OAc})_2$ (0.57 g, 1.8 mmol) και *αλλυλικής* αλκοόλης **158δ** (0.43 g, 7.5 mmol), σε ξηρό διχλωρομεθάνιο (15 ml). Το διάλυμα αναδεύεται σε θερμοκρασία δωματίου για 3 h. Ο διαλύτης απομακρύνεται στον περιστροφικό εξατμιστήρα και το υπόλειμμα θερμαίνεται στους 120 °C σε

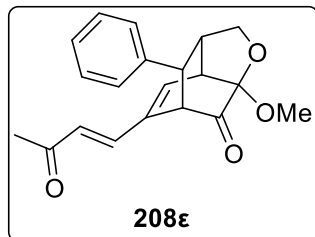
διαλύτη ξυλόλιο (5 ml), για 24 h.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ = 7.11 (d, J = 16.11 Hz, 1H), 6.53 (d, J = 6.7 Hz, 1H), 6.33 (d, J = 15.7 Hz, 1H), 4.20 (dd, J = 3.4, 8.2 Hz, 1H), 3.86 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 3.54 (s, 3H), 3.527 – 3.520 (m, 1H), 3.48 (dd, J = 4.0, 6.0 Hz, 1H), 2.64 – 2.60 (m, 1H), 2.31 (s, 3H), 2.01 – 1.97 (m, 1H), 1.86 – 1.80 (m, 1H).

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ = 200.66, 197.79, 139.71, 137.81 (+), 135.03 (+), 126.72 (+), 100.62, 73.96 (-), 51.60 (+), 45.38 (+), 44.11, 36.84 (+), 30.75 (-), 28.24 (+).

HRMS (ESI-TOF) : MH^+ , βρέθηκε 349.1121, $\text{C}_{14}\text{H}_{17}\text{O}_4$ απαιτεί 397.1532

H (E)-7a-μεθοξυ-5-(3-οξοβουτ-1-εν-1-υλ)-8-φαινυλ-2,3,3a,7a-τετραϋδρο-3,6-μεθοξυβενζοφουραν-7(6H)-όνη **200ε** παρασκευάστηκε (0.1 g, 55% απόδοση) σύμφωνα με την

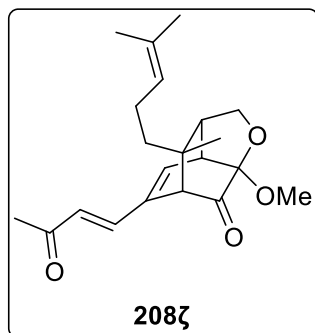


ανωτέρω γενική μέθοδο παρασκευής, χρησιμοποιώντας διάλυμα της φαινόλης **174a** (0.25 g, 1.3 mmol) σε 1,2 διχλωροαιθάνιο (3 ml) που προστέθηκε σε διάλυμα $\text{PhI}(\text{OAc})_2$ (0.57 g, 1.8 mmol) και *trans* κινναμωμικής αλκοόλης **158ε** (2.0 g, 14.9 mmol), σε 1,2 διχλωροαιθάνιο (3 ml). Το διάλυμα αναδεύεται σε θερμοκρασία δωματίου για 20 μέρες.

$^1\text{H NMR}$ (250 MHz, CDCl_3): δ = 7.28 – 7.19 (m, 3H), 7.07 – 7.03 (m, 2H), 6.98 (d, J = 15.7 Hz, 1H), 6.67 (d, J = 6.7 Hz, 1H), 5.72 (d, J = 16 Hz, 1H), 4.30 (dd, J = 3.2, 8.1 Hz, 1H), 4.01 (d, J = 8 Hz, 1H), 3.65 (dd, J = 4.4, 6.8 Hz, 1H), 3.57 – 3.51 (m, 2H), 2.94 – 2.91 (m, 1H), 2.10 (s, 3H).

$^{13}\text{C NMR}$ (62.5 MHz, CDCl_3): δ = 199.85, 197.70, 140.53, 138.63 (+), 136.44, 134.51 (+), 128.60 (+), 127.63 (+), 127.20 (+), 126.62 (+), 100.12, 74.30 (-), 54.24 (+), 51.75 (+), 46.66 (+), 44.66 (+), 44.60 (+), 28.06 (+).

H (E)-7a-μεθοξυ-8-μεθυλ-8-(4-μεθυλπεντ-3-εν-1-υλ)-5-(3-οξοβουτ-1-εν-1-υλ)-2,3,3a,7a-τετραϋδρο-3,6-μεθοξυβενζοφουραν-7(6H)-όνη **200ζ** παρασκευάστηκε (0.04 g, 11% απόδοση)



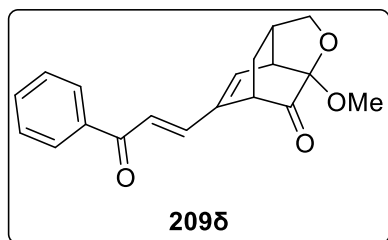
σύμφωνα με την ανωτέρω γενική μέθοδο παρασκευής, χρησιμοποιώντας διάλυμα της φαινόλης **174a** (0.2 g, 1.0 mmol) σε ξηρό διχλωρομεθάνιο (2 ml) που προστέθηκε σε διάλυμα $\text{PhI}(\text{OAc})_2$ (0.57 g, 1.8 mmol) και γερανιόλης **158ζ** (0.3 g, 1.14 mmol), σε ξηρό διχλωρομεθάνιο (2 ml). Το διάλυμα αναδεύεται σε θερμοκρασία δωματίου για 1 h.

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 7.19 (d, J = 16 Hz, 1H), 7.15 – 7.11 (m, 1H), 6.54 (d, J = 6.7 Hz, 1H), 6.32 (d, J = 16 Hz, 1H), 4.96 – 4.92 (m, 1H), 4.02 – 4.01 (m, 1H), 3.55 (s, 3H), 3.46 (dd, J = 4.2, 6.5 Hz, 1H), 3.15 (s, 1H), 2.30

(s, 3H), 2.14 – 2.08 (m, 2H), 1.88 – 1.86 (m, 2H), 1.65 (s, 3H), 1.54 (s, 3H), 1.20 (s, 3H), 1.18 – 1.07 (m, 2H).

$^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ = 200.72, 197.80, 139.07, 137.91, 134.42, 132.13, 126.79, 123.38, 100.00, 68.94, 57.95, 51.51, 45.45, 44.72, 39.18, 37.81, 28.22, 25.63, 22.57, 21.45, 17.65.

Η **(E)-7a-μεθοξυ-5-(3-οξο-3-φαινυλπροπ-1-εν-1-υλ)-2,3,3a,7a-τετραϋδρο-3,6-μεθανοβενζοφουραν-7(6H)-όνη 209δ** παρασκευάστηκε (0.09 g, 35% απόδοση) σύμφωνα με την ανωτέρω

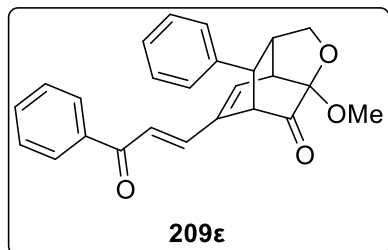


γενική μέθοδο παρασκευής, χρησιμοποιώντας διάλυμα της φαινόλης **174β** (0.25 g, 1.0 mmol) σε 1,2 διχλωρομεθάνιο (3 ml) που προστέθηκε σε διάλυμα $\text{PhI}(\text{OAc})_2$ (0.6 g, 1.8 mmol) και αλλυλικής αλκοόλης **158δ** (2.0 g, 23.9 mmol), σε 1,2 διχλωροαιθάνιο (3 ml). Το διάλυμα αναδεύεται σε θερμοκρασία δωματίου για 1 h. Με την επανάληψη της αντίδρασης, με θέρμανση στους 130 °C για 3 h, το προϊόν **209α** απομονώνεται με 11% απόδοση.

^1H NMR (250 MHz, CDCl_3): δ = 7.97 (d, 2H), 7.62 – 7.56 (m, 1H), 7.53 – 7.47 (m, 2H), 7.41 (d, J = 15.4 Hz, 1H), 7.13 (d, J = 15.7 Hz, 1H), 6.58 (d, J = 6.7 Hz, 1H), 4.21 (dd, J = 3.2, 8.1 Hz, 1H), 3.87 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 3.66 – 3.54 (m, 1H), 3.54 (s, 3H), 3.52 – 3.49 (m, 1H), 2.65 – 2.62 (m, 1H), 2.05 – 1.83 (m, 2H).

^{13}C NMR (62.5 MHz, CDCl_3): δ = 200.86, 190.06, 139.98, 139.43 (+), 137.78, 135.49 (+), 133.03 (+), 128.67 (+), 128.48 (+), 121.98 (+), 100.76, 73.98 (-), 51.51 (+), 45.53 (+), 43.99 (+), 36.83 (+), 30.83 (-).

Η **(E)-7a-μεθοξυ-5-(3-οξο-3-φαινυλπροπ-1-εν-1-υλ)-8-φαινυλ-2,3,3a,7a-τετραϋδρο-3,6-μεθανοβενζοφουραν-7(6H)-όνη 209ε** παρασκευάστηκε (0.04 g, 11% απόδοση) σύμφωνα με την ανωτέρω

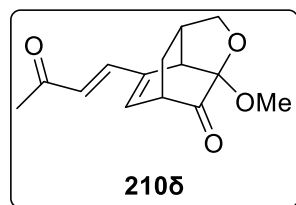


γενική μέθοδο παρασκευής, χρησιμοποιώντας διάλυμα της φαινόλης **174β** (0.25 g, 1.0 mmol) σε 1,2 διχλωρομεθάνιο (3 ml) που προστέθηκε σε διάλυμα $\text{PhI}(\text{OAc})_2$ (0.6 g, 1.8 mmol) και *trans* κινναμωμικής αλκοόλης **158ε** (0.35 g, 2.6 mmol), σε 1,2 διχλωροαιθάνιο (3 ml). Το διάλυμα αναδεύεται σε θερμοκρασία δωματίου για 48 h.

^1H NMR (250 MHz, CDCl_3): δ = 7.67 – 7.64 (m, 2H), 7.58 – 7.52 (m, 2H), 7.45 – 7.39 (m, 2H), 7.29 – 7.28 (m, 2H), 7.25 – 7.23 (m, 1H), 7.14 – 7.11 (m, 2H), 6.73 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 6.47 (d, J = 15.4 Hz, 1H), 4.32 (dd, J = 3.1, 8.3 Hz, 1H), 4.05 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 3.70 – 3.62 (m, 3H), 3.61 (s, 3H), 3.60 – 3.75 (m, 1H), 2.96 (s, 1H).

^{13}C NMR (62.5 MHz, CDCl_3): δ = 199.96, 190.03, 140.69, 140.11 (+), 137.67, 136.71, 134.61 (+), 132.87 (+), 128.64 (+), 128.49 (+), 128.34 (+), 127.68 (+), 127.26 (+), 122.38 (+), 100.22, 74.30 (-), 54.59 (+), 51.80 (+), 46.83 (+), 44.67 (+).

H **(E)-7a-μεθοξυ-4-(3-οξοβουτ-1-εν-1-υλ)-2,3,3a,7a-τετραϋδρο-3,6-μεθανοφουραν-7(6H)-όνη 210δ**, παρασκευάστηκε (0.07 g, 13% απόδοση) σύμφωνα με την ανωτέρω γενική μέθοδο



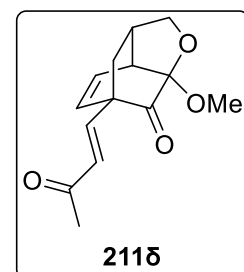
παρασκευής, χρησιμοποιώντας διάλυμα της φαινόλης **174γ** (0.2 g, 2.0 mmol) σε ξηρό διχλωρομεθάνιο (20 ml) που προστέθηκε σε διάλυμα $\text{PhI}(\text{OAc})_2$ (1.0 g, 3.7 mmol) και αλλυλικής αλκοόλης **158δ** (0.6 g, 10.34 mmol), σε ξηρό διχλωρομεθάνιο (20 ml). Το διάλυμα αναδεύεται σε θερμοκρασία δωματίου για 3 ημέρες.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ = 7.19 (d, J = 16 Hz, 1H), 6.67 (d, J = 7 Hz, 1H), 6.32 (d, J = 16.3 Hz, 1H), 4.24 (dd, J = 3.4, 8.1 Hz, 1H), 3.86 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 3.64 (dd, J = 2.2, 4.4 Hz, 1H), 3.55 (s, 3H), 3.36 – 3.32 (m, 1H), 2.60 – 2.56 (m, 1H), 2.34 (s, 3H), 2.01 – 1.96 (m, 1H), 1.92 – 1.85 (m, 1H).

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ = 199.98, 198.25, 140.39 (+), 138.21, 135.91 (+), 126.68 (+), 100.18, 73.84 (-), 53.43, 51.79 (+), 46.78, 42.44 (+), 35.11 (+), 31.10 (-), 27.45 (+).

HRMS (ESI-TOF) : MNa^+ , βρέθηκε 271.0937, $\text{C}_{14}\text{H}_{16}\text{O}_4\text{Na}$ απαιτεί 271.0941.

H **(E)-7a-μεθοξυ-6-(3-οξοβουτ-1-εν-1-υλ)-2,3,3a,7a-τετραϋδρο-3,6-μεθανοβενζοφουραν-7(6H)-όνη 211δ** παρασκευάστηκε (0.18g, 30% απόδοση) σύμφωνα με την ανωτέρω γενική μέθοδο

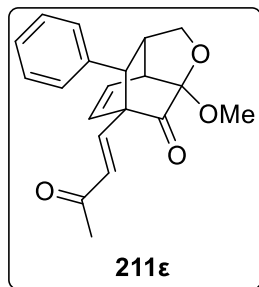


παρασκευής, χρησιμοποιώντας διάλυμα της φαινόλης **175δ** (0.5 g, 2.6 mmol) σε ξηρό διχλωρομεθάνιο (15 ml) που προστέθηκε σε διάλυμα $\text{PhI}(\text{OAc})_2$ (0.9 g, 2.7 mmol) και αλλυλικής αλκοόλης **155δ** (1.0 g, 17.2 mmol), σε ξηρό διχλωρομεθάνιο (15 ml). Το διάλυμα αναδεύεται σε θερμοκρασία δωματίου για 3 μέρες. Ο διαλύτης απομακρύνεται στον περιστροφικό εξατμιστήρα και το υπόλειμμα βράζεται σε τολουόλιο (20 ml), για 20 h.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) : δ = 7.30 – 7.25 (m, 1H), 6.35 – 6.32 (m, 1H), 6.25 – 6.24 (m, 1H), 6.21 – 6.17 (m, 1H), 4.18 (dd, J = 3.3, 8.2 Hz, 1H), 3.84 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 3.55 (s, 3H), 2.65 – 2.60 (m, 1H), 2.40 – 2.37 (m, 1H), 2.36 (s, 3H), 1.94 – 1.87 (m, 2H).

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) : δ = 198.96, 198.37, 143.79 (+), 132.72 (+), 130.22 (+), 113.83, 100.74, 74.02 (-), 53.44 (+), 51.57 (+), 42.73, 37.49 (-), 36.61 (+), 26.85 (+).

Η **(E)-7a-μεθοξυ-6-(3-οξοβουτ-1-εν-1-υλ)-8-φαινυλ-2,3,3a,7a-τετραϋδρο-3,6-μεθανοβενζοφουραν-7(6H)-όνη 211ε** παρασκευάστηκε (0.13g, 13% απόδοση) σύμφωνα με την ανωτέρω γενική

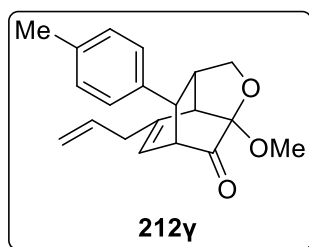


μέθοδο παρασκευής, χρησιμοποιώντας διάλυμα της φαινόλης **174δ** (0.5 g, 2.6 mmol) σε ξηρό διχλωρομεθάνιο (15 ml) που προστέθηκε σε διάλυμα $\text{PhI}(\text{OAc})_2$ (0.9 g, 2.7 mmol) και κινναμωμικής αλκοόλης **158ε** (1.0 g, 7.46 mmol), σε ξηρό διχλωρομεθάνιο (15 ml). Το διάλυμα της αντίδρασης αναδεύεται σε θερμοκρασία δωματίου για 3 h. Ο διαλύτης απομακρύνεται στον περιστροφικό εξατμιστήρα και το υπόλειμμα βράζεται σε τολουόλιο (20 ml), για 20 h.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) : δ = 7.22 – 7.21 (m, 3H), 7.00 – 6.97 (m, 2H), 6.60 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 6.06 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 5.61 (d, J = 16 Hz, 1H), 4.25 (dd, J = 3.8, 8.7 Hz, 1H), 4.01 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 3.59 (s, 3H), 3.58 – 3.55 (m, 1H), 3.19 – 3.18 (m, 1H), 2.92 – 2.90 (m, 1H), 2.23 (s, 3H).

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) : δ = 198.58, 197.55, 141.75 (+), 140.04, 134.06 (+), 130.92 (+), 129.35 (+), 128.01 (+), 128.01 (+), 127.63 (+), 110.05, 100.28, 74.11 (-), 57.91, 52.95 (+), 51.72 (+), 47.69 (+), 43.32 (+), 26.88 (+).

Η **4-αλλυλ-7a-μεθοξυ-8-(π-τολυλ)-2,3,3a,7a-τετραϋδρο-3,6-μεθανοβενζοφουραν-7(6H)-όνη 212γ** παρασκευάστηκε (0.11 g, 11% απόδοση) σύμφωνα με την ανωτέρω γενική μέθοδο



παρασκευής, χρησιμοποιώντας διάλυμα της φαινόλης **207α** (0.4 g, 2.62 mmol) σε ακετονιτρίλιο (15 ml) που προστέθηκε σε διάλυμα $\text{PhI}(\text{OAc})_2$ (0.9 g, 7.7 mmol) και *trans* π-μεθυλο κινναμωμικής αλκοόλης **158γ** (1.0 g, 7.4 mmol), σε ακετονιτρίλιο (15 ml). Το διάλυμα, αναδεύεται σε θερμοκρασία δωματίου για 24 h. Έπειτα, το μίγμα της αντίδρασης βράζεται για 24 h.

IR [KBr] : $\tilde{\nu}$ = 3062 cm^{-1} , 2947, 1741, 1514, 1234, 1213, 1035, 806.

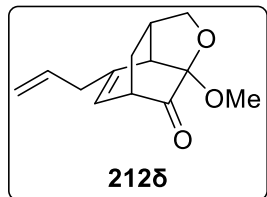
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) : δ = 7.11 και 6.96 (AA'BB' σύστημα, 4H), 5.91 – 5.81 (m, 1H), 5.71 – 5.69 (m, 1H), 5.25 – 5.18 (m, 2H), 4.21 (dd, J = 3.1, 8.1 Hz, 1H), 3.95 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 3.57 (s, 3H), 3.37 (dd, J = 2, 4.3 Hz, 1H), 3.36 – 3.34 (m, 1H), 3.24 (dd, J = 3, 6.8 Hz, 1H), 3.07 – 3.05 (m, 2H), 2.75 – 2.73 (m, 1H), 2.34 (s, 3H).

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) : δ = 200.78, 141.69, 138.99, 136.54, 134.14, 129.05, 127.94, 120.22, 117.98, 114.46, 108.40, 100.34, 74.25, 53.59, 51.15, 47.05, 46.49, 44.60, 39.9, 20.94.

HRMS (ESI-TOF) : MH^+ , βρέθηκε 311.1631, $\text{C}_{20}\text{H}_{23}\text{O}_3$ απαιτεί 311.1642.

Η **4-αλλυλ-7α-μεθοξυ-2,3,3α,7α-τετραϋδρο-3,6-μεθανοβενζοφουραν-7(6H)-όνη** **212δ**

παρασκευάστηκε (0.07 g, 21% απόδοση) σύμφωνα με την ανωτέρω γενική μέθοδο παρασκευής,

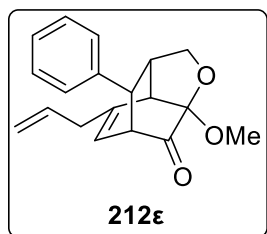


χρησιμοποιώντας διάλυμα της φαινόλης **207α** (0.24 g, 1.5 mmol) σε τολουόλιο (5 ml) που προστέθηκε σε διάλυμα $\text{PhI}(\text{OAc})_2$ (0.57 g, 1.8 mmol) και αλλυλικής αλκοόλης **158δ** (0.43 g, 7.5 mmol), σε τολουόλιο (5 ml). Το διάλυμα, θερμαίνεται στους 80 °C, για 1 h.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) : δ = 7.82 – 5.72 (m, 1H), 5.99 – 5.96 (m, 1H), 5.16 – 5.11 (m, 2H), 4.11 (dd, J = 3.5, 7.8 Hz, 1H), 3.90 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 3.50 (s, 3H), 3.19 (dd, J = 2.1, 4.4 Hz, 1H), 3.13 – 3.09 (m, 1H), 2.94 – 2.92 (m, 2H).

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) : δ = 201.58, 141.40, 134.51 (+), 123.38 (+), 117.47 (-), 100.77, 50.95 (+), 45.84 (+), 45.42 (+), 39.70 (-), 35.53 (+), 31.54 (-), 73.89 (-).

Η **4-αλλυλ-7α-μεθοξυ-8-φαινυλ-2,3,3α,7α-τετραϋδρο-3,6-μεθανοβενζοφουραν-7(6H)-όνης** **212ε**, παρασκευάστηκε (0.2 g, 25% απόδοση) σύμφωνα με την ανωτέρω γενική μέθοδο παρασκευής,

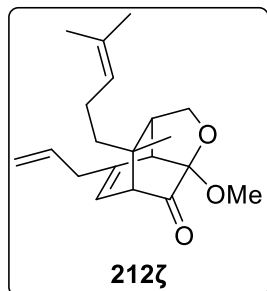


χρησιμοποιώντας διάλυμα της φαινόλης **207α** (0.45 g, 2.7 mmol) σε 1,2 διχλωροαιθάνιο (15 ml) που προστέθηκε σε διάλυμα $\text{PhI}(\text{OAc})_2$ (1.0 g, 3.1 mmol) και *trans* κινναμωμικής αλκοόλης **158ε** (1.0 g, 7.9 mmol), σε 1,2 διχλωροαιθάνιο (15 ml). Το μίγμα της αντίδρασης βράζεται, για 2 h.

^1H NMR (250 MHz, CDCl_3) : δ = 7.32 – 7.23 (m, 3H), 7.08 – 7.05 (m, 2H), 5.96 – 5.78 (m, 1H), 5.69 (d, J = 6.7 Hz, 1H), 5.27 – 5.18 (m, 2H), 4.22 (dd, J = 2.7, 8.1 Hz, 1H), 3.95 (s, J = 83 Hz, 1H), 3.40 – 3.38 (m, 2H), 3.27 – 3.23 (m, 1H), 3.07 (d, 2H), 2.78 (s, 1H).

^{13}C NMR (62.5 MHz, CDCl_3) : δ = 200.61, 142.02, 141.83, 134.12 (+), 128.38 (+), 128.08 (+), 126.88 (+), 120.13 (+), 118.02 (-), 100.38, 74.24 (-), 53.50 (+), 51.12 (+), 47.40 (+), 46.43 (+), 44.50 (+), 39.87 (-).

Η **4-αλλυλ-7a-μεθοξυ-8-μεθυλ-8-(4-μεθυλεπεντ-3-εν-1-υλ)-2,3,3a,7a-τετραϋδρο-3,6-μεθανοβενζοφουραν-7(6H)-όνη 212ζ** παρασκευάστηκε (0.07 g, 7% απόδοση) σύμφωνα με την ανωτέρω



γενική μέθοδο παρασκευής, χρησιμοποιώντας διάλυμα της φαινόλης **207a** (0.5 g, 2.7 mmol) σε 1,2 διχλωροαιθάνιο (15 ml) που προστέθηκε σε διάλυμα $\text{PhI}(\text{OAc})_2$ (1.0 g, 3.1 mmol) και γερανιόλης **158ζ** (1.0 g, 6.5 mmol), σε 1,2 διχλωροαιθάνιο (15 ml). Το μίγμα της αντίδρασης βράζεται, για 2 h.

^1H NMR (250 MHz, CDCl_3) : δ = 5.87 – 5.85 (m, 1H), 5.81 – 5.70 (m, 1H), 5.18 – 5.11 (m, 2H), 5.18 – 5.01 (m, 2H), 3.93 – 3.86 (m, 4H), 3.49 (s, 3H), 3.38 – 3.26 (m, 1H), 3.18 – 3.16 (m, 1H), 2.78 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 2.23 – 2.17 (m, 1H), 1.94

– 1.89 (m, 1H), 1.68 (s, 3H), 1.59 (s, 3H), 1.11 (s, 3H).

^{13}C NMR (62.5 MHz, CDCl_3) : δ = 201.66, 140.78, 134.39 (+), 131.95, 123.80 (+), 121.72 (+), 117.58 (-), 100.37, 68.71 (-), 57.25 (+), 50.93 (+), 46.47 (+), 45.69 (+), 39.73 (-), 39.65 (-), 38.39, 25.64 (+), 22.39 (-), 21.30 (+), 17.57 (+).

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Οι προστατευμένες ο-βενζοκινόνες (MOBs) **175(a-)**, που μπορούν να θεωρηθούν παράγωγα των ο-κινονομεθιδίων (o-QMs), είναι ο-βενζοκινόνες των οποίων το ένα καρβονύλιο είναι προστατευμένο. Μπορούν να αντιδρούν είτε ως διένια είτε ως διενόφιλα σε μια Diels-Alder αντίδραση αλλά είναι επίσης και εξαιρετικά δραστικά με αποτέλεσμα να διμερίζονται ταχύτατα.

Στο εργαστήριο, είναι γνωστό πως η θερμόλυση του διμερούς της ο-ευγενόλης οδηγεί στην παραγωγή της προστατευμένης ο-βενζοκινόνης, η οποία αντιδρά με στυρολικά παράγωγα και δίνει τις *ortho,endo* δικυκλο[2.2.2]οκτενόνες ως τα μοναδικά στερεοϊσομερή προϊόντα, σε θερμοκρασία μεγαλύτερη των 200 °C.

Η θερμόλυση των διμερών **176(δ-ι)**, η οποία λαμβάνει χώρα σε σημαντικά χαμηλότερη θερμοκρασία (μεγαλύτερη των 120 °C), οδηγεί στην παραγωγή των αντίστοιχων προστατευμένων ο-βενζοκινονών **175(δ-ι)**, οι οποίες αντιδρούν με διάφορα μονοϋποκατεστημένα άκυκλα αλκένια και στυρολικά παράγωγα **153(α-θ)**, διυποκατεστημένα αλκένια **155, 159, 164, 168, 171**, κυκλικά αλκένια **169, 170**, που βρίσκονται σε περίσσεια και δίνουν τα ανάλογα δικυκλο[2.2.2]οκτενονικά προϊόντα **180- 203**. Οι αντιδράσεις των MOBs με αλκενόλες **158α-ζ**, οδήγησαν στην απομόνωση των αντίστοιχων τετραύδρο-3,6-μεθανοβενζοφουρανονών **208-212**.

Τα διμερή **176(δ-ι)** διαφέρουν από το διμερές της ο-ευγενόλης, καθώς γύρω από τον άνθρακα 1 του διμερούς και κατ' επέκταση της οκτενόνης, υπάρχουν τρεις διπλοί δεσμοί ενώ στο διμερές της ευγενόλης υπάρχουν δύο. Ο επιπλέον διπλός δεσμός, ευνοεί την θερμόλυση του διμερούς, λόγω εξασθένησης του δεσμού άνθρακα 1 – άνθρακα 1' στο διμερές, σε θερμοκρασία 120 °C. Στην ύπαρξη των τριών διπλών δεσμών, οφείλεται και η ισομερίωση των *ortho,endo* κυκλοπροϊόντων **180 – 185** στα αντίστοιχα *ortho,exo* κυκλοπροϊόντα **186 – 191**, όταν η αντίδραση κυκλοπροσθήκης πραγματοποιείται σε θερμοκρασία 200 – 220 °C. Επιπλέον, με την αύξηση της θερμοκρασίας και του χρόνου της αντίδρασης, απομονώνονται τα προϊόντα αποσύνθεσης των *ortho,exo* κυκλοπροϊόντων, **186' – 191'**.

Για τη διερεύνηση του μηχανισμού ισομερίωσης, πραγματοποιήθηκαν αντιδράσεις των διμερών **176(δ-ι)** με διυποκατεστημένα αλκένια, που οδήγησαν στην απομόνωση των κυκλοπροϊόντων **192 – 201**. Τρία ισομερή προϊόντα κυκλοπροσθήκης απομονώθηκαν από τα τέσσερα πιθανά:

Οι αντιδράσεις με *cis* αλκένια, οδήγησαν στην απομόνωση των *ortho,endo, meta,endo* (**192 – 206**)**γ** και *ortho, exo, meta,endo* (**192 – 206**)**β** ισομερών προϊόντων κυκλοπροσθήκης, ενώ από τις αντιδράσεις με *trans* αλκένια, απομονώθηκαν τα *ortho,exo, meta endo* (**192 – 206**)**β** προϊόντα κυκλοπροσθήκης σχεδόν σε όλες τις περιπτώσεις, σε ένα εύρος θερμοκρασίας 120 - 220 °C.

Η εξέταση της θερμικής ισομερίωσης των *ortho,endo, meta,endo* κυκλοπροϊόντων, στα αντίστοιχα *ortho,exo, meta endo* ισομερή, οδηγεί στο συμπέρασμα πως η ισομερίωση λαμβάνει χώρα μέσω της διάνοιξης του δεσμού της MOB με το αλκένιο (άνθρακας 1 - άνθρακας A) και όχι μέσω μιας *retro* Diels – Alder/ Diels - Alder αντίδρασης, με ταυτόχρονη ισομερίωση του αλκενίου, όπως θα μπορούσε να είναι μια άλλη προτεινόμενη πορεία.

Στην περίπτωση των ενδομοριακών αντιδράσεων Diels – Alder των MOBs **175(a-γ)** με αλκενόλες **158(a-ζ)**, απομονώθηκαν οι *ortho,endo, meta exo* τετραύδρο-3,6-μεθανοβενζοφουρανόνες **208 - 212** ως μοναδικά στερεοϊσομερή προϊόντα κυκλοπροσθήκης, από τα τέσσερα πιθανά. Μόνο τα *trans* ισομερή των αλκενολών έδωσαν προϊόντα κυκλοπροσθήκης ενώ σε καμία περίπτωση δεν παρατηρήθηκε ο σχηματισμός των *ortho,exo, meta ,exo* κυκλοπροϊόντων ή θερμική ισομερίωση των *ortho,endo, meta,exo* σε *ortho,exo,meta, exo* σε θερμοκρασία δωματίου ή σε εύρος θερμοκρασίας 80 – 120 °C. Σε όλες τις περιπτώσεις σχηματίζεται φουρανικός (πενταμελής) δακτύλιος.

Η αντιδράσεις των διμερών **176δ, 176θ, 176ι** με κυκλικά αλκένια **169, 170** οδήγησαν στην απομόνωση των κυκλοπροϊόντων **192γ, 197, 203γ** αντίστοιχα. Αν και οι παραπάνω αντιδράσεις πραγματοποιήθηκαν με εξαιρετικές αποδόσεις, δεν παρουσιάζουν ενδιαφέρον ως προς την ισομερίωση, αφού ο υποκαταστάτης είναι *cis* αλκένιο πενταμελούς ή εξαμελούς δακτυλίου.

ABSTRACT

Masked *ortho*-benzoquinones (MOBs) **175(α-θ)**, which can be regarded as derivatives of *ortho*-quinone methides (*o*-QMs), are *ortho*-benzoquinones in which one carbonyl group is protected. They are capable of reacting either as dienes or as dienophiles in Diels–Alder reactions, but are also extremely reactive species that undergo rapid dimerization.

It is well established that thermolysis of the dimer derived from *o*-eugenol affords the corresponding MOB, which reacts with styrenic derivatives to give exclusively the *ortho,endo* bicyclo[2.2.2]octenones as the sole stereoisomeric products, at temperatures above 200 °C.

In contrast, thermolysis of dimers **176(δ-ι)** occurs at significantly lower temperatures (above 120 °C), leading to the formation of the corresponding MOBs **175(δ-ι)**. These intermediates react with various monosubstituted acyclic alkenes and styrenic derivatives **153(α-θ)**, disubstituted alkenes **155, 159, 164, 168, 171**, and cyclic alkenes **169, 170** (present in excess), to afford the corresponding bicyclo[2.2.2]octenone adducts **180–203**. Reactions of MOBs with alkenols **158α-ζ** resulted in the isolation of the corresponding tetrahydro-3,6-methanobenzofuranones **208–212**.

Dimers **176(δ-ι)** differ from the *o*-eugenol dimer in that three double bonds are located around carbon-1 of the dimer and, consequently, of the octenone, whereas the *o*-eugenol dimer possesses only two. The additional double bond facilitates thermolysis by weakening the C1–C1' bond of the dimer, enabling cleavage at 120 °C. The presence of three double bonds also accounts for the isomerization of *ortho,endo* cycloadducts **180–185** to the corresponding *ortho,exo* isomers **186–191** when the cycloaddition reactions are conducted at 200–220 °C. Furthermore, prolonged heating or elevated temperatures lead to decomposition of the *ortho,exo* products **186'–191'**.

To probe the mechanism of isomerization, reactions of dimers **176(δ-ι)** with disubstituted alkenes were carried out, affording cycloadducts **192–201**. Among the four theoretically possible stereoisomers, three were isolated. Reactions with *cis*-alkenes provided *ortho,endo,meta,endo* (**192–206γ**) and *ortho,exo,meta,endo* (**192–206β**) cycloadducts, while reactions with *trans*-alkenes afforded mainly *ortho,exo,meta,endo* (**192–206β**) products, in nearly all cases, across a temperature range of 120–220 °C. Examination of the thermal isomerization of *ortho,endo,meta,endo* products to the corresponding *ortho,exo,meta,endo* isomers supports a mechanism involving cleavage of the MOB–alkene bond (C1–CA) rather than a retro-Diels–Alder/Diels–Alder pathway coupled with alkene isomerization, which could otherwise be invoked.

In the case of intramolecular Diels–Alder reactions of MOBs **175(α-γ)** with alkenols **158(α-ζ)**, only *ortho,endo,meta,exo* tetrahydro-3,6-methanobenzofuranones **208–212** were isolated as unique stereoisomeric products out of the four possible. Exclusively the *trans* isomers of the alkenols afforded cycloadducts; no formation of *ortho,exo,meta,exo* products or thermal isomerization of

the *ortho,endo,meta,exo* adducts to *ortho,exo,meta,exo* was observed at room temperature or within 80–120 °C. In all cases, a furan (five-membered) ring was formed.

Finally, reactions of dimers **176δ**, **176θ**, and **176ι** with cyclic alkenes **169** and **170** led to the isolation of cycloadducts **192γ**, **197**, and **203γ**, respectively. Although these reactions proceeded with excellent yields, they were not informative regarding isomerization processes, since the substituents involved were *cis* alkenes embedded in five- or six-membered rings.

BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- (1) Seebach, D. *Nachrichten Aus Chem. Tech. Lab.* **1977**, 25, 33–33.
- (2) Woodward, R. B.; Hoffmann, R. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1969**, 8, 781–853.
- (3) Matthews, D. N.; Becker, E. I. *J. Org. Chem.* **1966**, 31, 1135–1140.
- (4) Kishi, Y.; Fukuyama, T.; Aratani, M.; Nakatsubo, F.; Goto, T.; Inoue, S.; Tanino, H.; Sugiura, S.; Kakoi, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, 94, 9219–9221.
- (5) Townsend, S. D.; Ross, A. G.; Liu, K.; Danishefsky, S. J. *Proc. Natl. Acad. Sci.* **2014**, 111, 7931–7935.
- (6) García, J. I.; Mayoral, J. A.; Salvatella, L. *Eur. J. Org. Chem.* **2005**, 85–90.
- (7) Domingo, L. R.; Ríos-Gutiérrez, M.; Pérez, P. *Molecules* **2020**, 25, 2535.
- (8) Cooley, J. H.; Williams, R. V. *J. Chem. Educ.* **1997**, 74, 582–585.
- (9) Martin, J. G.; Hill, R. K. *Chem. Rev.* **1961**, 61, 537–562.
- (10) Stewart, C. A. *J. Org. Chem.* **1963**, 28, 3320–3323.
- (11) Singh, M. S.; Nagaraju, A.; Anand, N.; Chowdhury, S. *RSC Adv.* **2014**, 4, 55924–55959.
- (12) Caruana, L.; Fochi, M.; Bernardi, L. *Molecules* **2015**, 20, 11733–11764.
- (13) Chiang, Y.; Kresge, A. J.; Zhu, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, 123, 8089–8094.
- (14) Di Antonio, M.; Doria, F.; Richter, S. N.; Bertipaglia, C.; Mella, M.; Sissi, C.; Palumbo, M.; Freccero, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, 131, 13132–13141.
- (15) Bai, W.-J.; David, J. G.; Feng, Z.-G.; Weaver, M. G.; Wu, K.-L.; Pettus, T. R. *Acc. Chem. Res.* **2014**, 47, 3655–3664.
- (16) Osyanin, V.; Osipov, D.; Klimochkin, Y. *Synlett* **2012**, 23, 917–919.
- (17) Osipov, D. V.; Osyanin, V. A.; Klimochkin, Y. N. *Russ. Chem. Rev.* **2017**, 86, 625–687.
- (18) Chapman, O. L.; Engel, M. R.; Springer, J. P.; Clardy, J. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1971**, 93, 6696–6698.
- (19) Howlett, A.; Blume, L.; Dalton, G. *Curr. Med. Chem.* **2010**, 17, 1382–1393.
- (20) Gaoni, Y.; Mechoulam, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1964**, 86, 1646–1647.
- (21) Adams, R.; Hunt, M.; Clark, J. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1940**, 62, 196–200.
- (22) Hanuš, L. O.; Meyer, S. M.; Muñoz, E.; Tagliatela-Scafati, O.; Appendino, G. *Nat. Prod. Rep.* **2016**, 33, 1357–1392.
- (23) Lee, Y. R.; Xia, L. *Tetrahedron Lett.* **2008**, 49, 3283–3287.
- (24) Boger, D. L.; Weinreb, S. M. *Hetero Diels-Alder Methodology in Organic Synthesis*; Academic Press: San Diego, **1987**.
- (25) Wang, T.; Burges, J. P.; Reggio, P. H.; Seltzman, H. H. *Synth. Commun.* **2000**, 30, 1431–1435.

- (26) El-Najjar, N.; Gali-Muhtasib, H.; Ketola, R. A.; Vuorela, P.; Urtti, A.; Vuorela, H. *Phytochem. Rev.* **2011**, *10*, 353–370.
- (27) Dulo, B.; Phan, K.; Githaiga, J.; Raes, K.; De Meester, S. *Waste Biomass Valorization* **2021**, *12*, 6339–6374.
- (28) Breton, J.; Navedryk, E. *Biochim. Biophys. Acta BBA - Bioenerg.* **1996**, *1275*, 84–90.
- (29) Ahmed, S.; Kishikawa, N.; Nakashima, K.; Kuroda, N. *Anal. Chim. Acta* **2007**, *591*, 148–154.
- (30) Monks, T.; Jones, D. *Curr. Drug Metab.* **2002**, *3*, 425–438.
- (31) Winterbourn, C. C. *Toxicol. Lett.* **1995**, *82–83*, 969–974.
- (32) Asche, C. *Mini-Rev. Med. Chem.* **2005**, *5*, 449–467.
- (33) Kappus, H. *Biochem. Pharmacol.* **1986**, *35*, 1–6.
- (34) Celik, H.; Arinç, E. *J. Pharm. Pharm. Sci.* **2008**, *11*, 68–82.
- (35) Pan, S. S.; Andrews, P. A.; Glover, C. J.; Bachur, N. R. *J. Biol. Chem.* **1984**, *259*, 959–966.
- (36) Bartoszek, A.; Wolf, C. R. *Biochem. Pharmacol.* **1992**, *43*, 1449–1457.
- (37) Brown, J. M. *Br. J. Cancer* **1993**, *67*, 1163–1170.
- (38) Bando, T.; Kasahara, K.; Shibata, K.; Numata, Y.; Heki, U.; Shirasaki, H.; Iwasa, K.; Fujimura, M.; Matsuda, T. *Int. J. Oncol.* **1995**, *7*, 789–793.
- (39) Dinkova-Kostova, A. T.; Talalay, P. *Free Radic. Biol. Med.* **2000**, *29*, 231–240.
- (40) Thor, H.; Smith, M. T.; Hartzell, P.; Bellomo, G.; Jewell, S. A.; Orrenius, S. *J. Biol. Chem.* **1982**, *257*, 12419–12425.
- (41) Radjendirane, V.; Joseph, P.; Lee, Y. H.; Kimura, S.; Klein-Szanto, A. J.; Gonzalez, F. J.; Jaiswal, A. K. *J. Biol. Chem.* **1998**, *273*, 7382–7389.
- (42) Land, E. J.; Ramsden, C. A.; Riley, P. A. *Quinone Chemistry and Melanogenesis, In Methods in Enzymology*; Elsevier: **2004**, pp. 88–109.
- (43) Li, W.-W.; Heinze, J.; Haehnel, W. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 6140–6141.
- (44) Magee, P. S. *Quant. Struct.-Act. Relatsh.* **2000**, *19*, 22–28.
- (45) Bolton, J. L.; Dunlap, T. *Chem. Res. Toxicol.* **2017**, *30*, 13–37.
- (46) Sheehan, D.; Meade, G.; Foley, V. M.; Dowd, C. A. *Biochem. J.* **2001**, *360*, 1–16.
- (47) Murty, V. S.; Penning, T. M. *Chem. Biol. Interact.* **1992**, *84*, 169–188.
- (48) Buffinton, G. D.; Ollinger, K.; Brunmark, A.; Cadenas, E. *Biochem. J.* **1989**, *257*, 561–571.
- (49) Jakoby, W. B.; Ziegler, D. M. *J. Biol. Chem.* **1990**, *265*, 20715–20718.
- (50) Cysyk, R. L.; Parker, R. J.; Barchi, J. J.; Steeg, P. S.; Hartman, N. R.; Strong, J. M. *Chem. Res. Toxicol.* **2006**, *19*, 376–381.
- (51) Guo, W.; Reigan, P.; Siegel, D.; Ross, D. *Drug Metab. Dispos.* **2008**, *36*, 2050–2057.
- (52) Ito, S.; Wakamatsu, K. *Photochem. Photobiol.* **2008**, *84*, 582–592.
- (53) Lepoittevin, J. P.; Benezra, C. *Pharm. Weekbl. Sci.* **1991**, *13*, 119–122.
- (54) Parrish, D. *Fundam. Appl. Toxicol.* **1997**, *35*, 197–204.

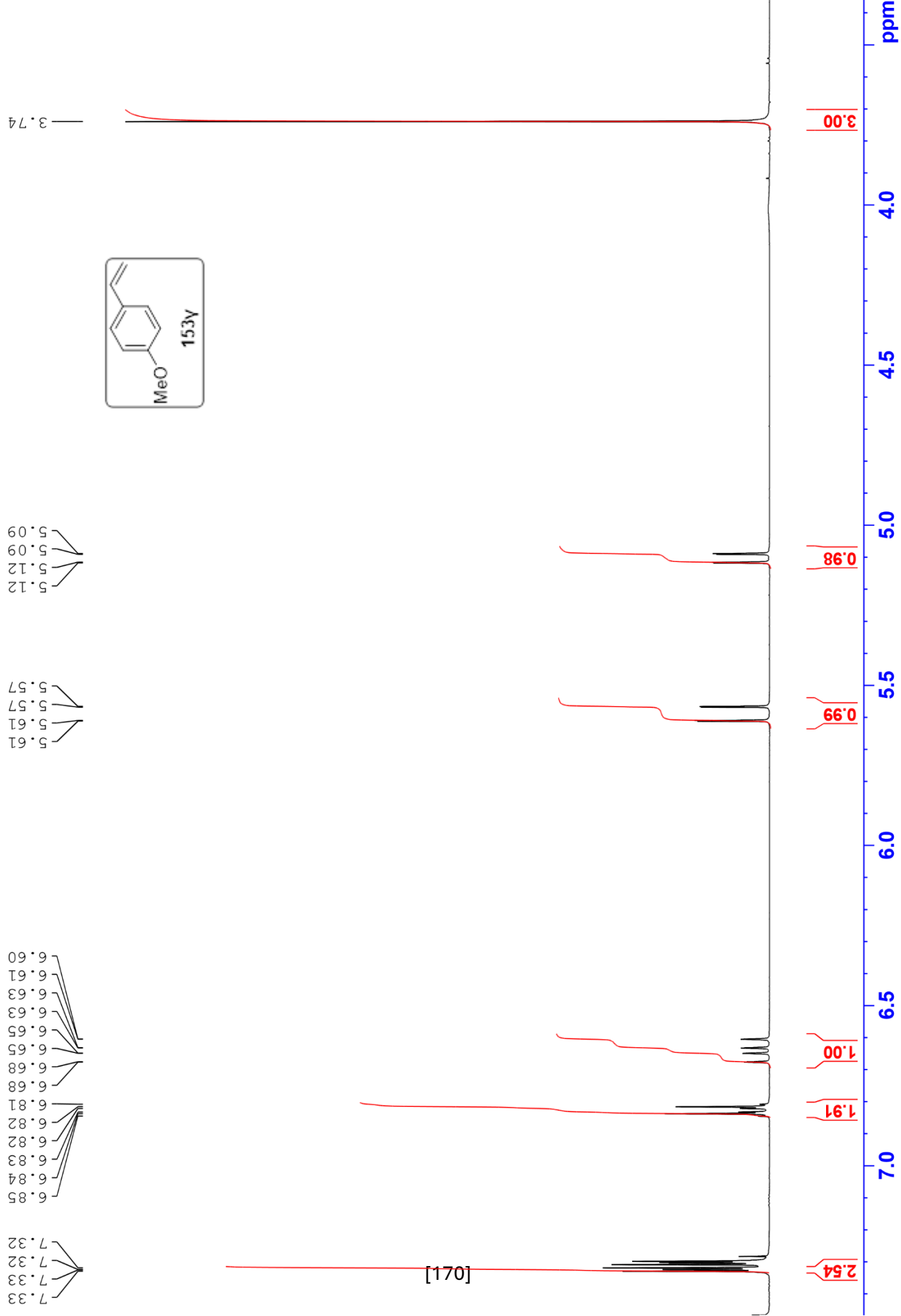
- (55) Petersen, K.-U. *Arzneimittelforschung* **2002**, 52, 423–429.
- (56) Bolhaar, S. T. H. P.; Mulder, M.; Van Ginkel, C. J. W. *Allergy* **2001**, 56, 248–248.
- (57) Calogiuri, G.; Foti, C.; Bonamonte, D.; Nettis, E.; Muratore, L.; Angelini, G. *Immunopharmacol. Immunotoxicol.* **2010**, 32, 700–704.
- (58) Chung, S.-H.; Chung, S.-M.; Lee, J.-Y.; Kim, S.-R.; Park, K.-S.; Chung, J.-H. *FEBS Lett.* **1999**, 449, 235–240.
- (59) Kaçmaz, A. *Turk. J. Chem.* **2021**, 45, 475–484.
- (60) Abraham, I.; Joshi, R.; Pardasani, P.; Pardasani, R. T. *J. Braz. Chem. Soc.* **2011**, 22, 385–421.
- (61) De Koning, C. B.; Giles, R. G. F.; Knight, L. S.; Niven, M. L.; Yorke, S. C. *J. Chem. Soc. Perkin 1* **1988**, 2477–2483.
- (62) Chirkst, D. E.; Cheremisina, O. V.; Sulimova, M. A.; Kuzhaeva, A. A.; Zgonnik, P. V. *Russ. J. Gen. Chem.* **2011**, 81, 704–709.
- (63) Tashiro, M.; Koya, K.; Yamato, T. *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, 104, 3707–3710.
- (64) Dockal, E. R.; Cass, Q. B.; Brocksom, T. J.; Brocksom, U.; Corrêa, A. G. *Synth. Commun.* **1985**, 15, 1033–1036.
- (65) Trost, B. M.; Pearson, W. H. *Tetrahedron Lett.* **1983**, 24, 269–272.
- (66) Preston, P. N.; Will, S. G.; Winwick, T.; Morley, J. O. *J. Chem. Soc. Perkin 1* **1983**, 1001–1007.
- (67) Wulff, W. D.; McCallum, J. S.; Kunng, F. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, 110, 7419–7434.
- (68) Sato, M.; Katsumata, N.; Ebine, S. *Synthesis* **1984**, 685.
- (69) Teuber, H.; Glosauer, O. *Chem. Ber.* **1965**, 98, 2643–2647.
- (70) Murahashi, S.; Miyaguchi, N.; Noda, S.; Naota, T.; Fujii, A.; Inubushi, Y.; Komiya, N. *Eur. J. Org. Chem.* **2011**, 5355–5365.
- (71) Caprioglio, D.; Mattoteia, D.; Pollastro, F.; Negri, R.; Lopatriello, A.; Chianese, G.; Minassi, A.; Collado, J. A.; Munoz, E.; Tagliatalata-Scafati, O.; Appendino, G. *J. Nat. Prod.* **2020**, 83, 1711–1715.
- (72) Carson, M. C.; Kozlowski, M. C. *Nat. Prod. Rep.* **2024**, 41, 208–227.
- (73) Choi, H.; Suh, S.; Kang, H. *Adv. Synth. Catal.* **2024**, 366, 4347–4384.
- (74) Baizer, M. M. *Tetrahedron* **1984**, 40, 935–969.
- (75) De Tovar, J.; Leblay, R.; Wang, Y.; Wojcik, L.; Thibon-Pourret, A.; Réglier, M.; Simaan, A. J.; Le Poul, N.; Belle, C. *Chem. Sci.* **2024**, 15, 10308–10349.
- (76) Tsuji, J.; Takayanagi, H. *Tetrahedron* **1978**, 34, 641–644.
- (77) Katsina, T.; Clavier, L.; Giffard, J.-F.; Macedo Portela Da Silva, N.; Fournier, J.; Tamion, R.; Copin, C.; Arseniyadis, S.; Jean, A. *Org. Process Res. Dev.* **2020**, 24, 856–860.
- (78) Lee-Ruff, E.; Ablenas, F. J. *Can. J. Chem.* **1989**, 67, 699–702.
- (79) Kasturi, T. R.; Reddy, G. M.; Raju, G. J.; Sivaramakrishnan, R. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1984**, 677.

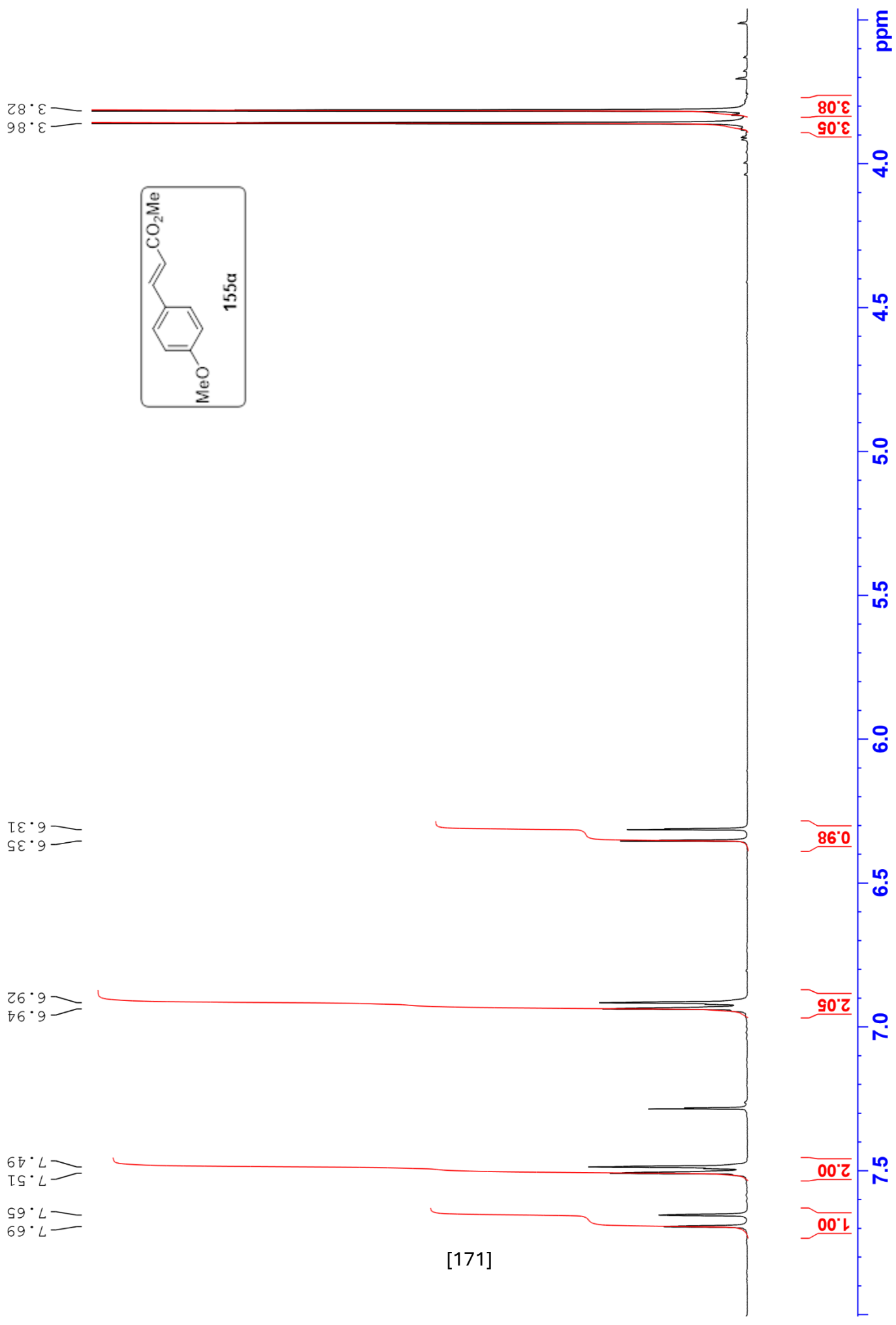
- (80) Alsharif, M. A.; Raja, Q. A.; Majeed, N. A.; Jassas, R. S.; Alsimaree, A. A.; Sadiq, A.; Naeem, N.; Mughal, E. U.; Alsantali, R. I.; Moussa, Z.; Ahmed, S. A. *RSC Adv.* **2021**, *11*, 29826–29858.
- (81) Izquierdo-García, P.; Fernández-García, J. M.; Perles, J.; Fernández, I.; Martín, N. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2023**, *62*, 2022–1565.
- (82) Lee, H.; Harvey, R. G. *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 749–751.
- (83) Kasturi, T. R.; Jayaram, S. K.; Sattigeri, J. A.; Pragnacharyulu, P. V. P.; Guru Row, T. N.; K, R.; Venkatesan, K.; Begum, N. S.; Munirathinam, N. *Tetrahedron* **1993**, *49*, 7145–7158.
- (84) Quideau, S.; Looney, M. A.; Pouységu, L. *Org. Lett.* **1999**, *1*, 1651–1654.
- (85) Quideau, S.; Pouységu, L.; Oxoby, M.; Looney, M. A. *Tetrahedron* **2001**, *57*, 319–329.
- (86) Zheng, C.; Wang, L.; Li, J.; Wang, L.; Wang, D. Z. *Org. Lett.* **2013**, *15*, 4046–4049.
- (87) Kürti, L.; Herczegh, P.; Visy, J.; Simonyi, M.; Antus, S.; Pelter, A. *J. Chem. Soc. Perkin 1* **1999**, 379–380.
- (88) Rama Krishna, K. V.; Sujatha, K.; Kapil, R. S. *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 1351–1352.
- (89) Jacquemot, G.; Canesi, S. *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 7588–7594.
- (90) Dohi, T.; Uchiyama, T.; Yamashita, D.; Washimi, N.; Kita, Y. *Tetrahedron Lett.* **2011**, *52*, 2212–2215.
- (91) Wang, X.; Porco, J. A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 3067–3071.
- (92) Harned, A. M. *Tetrahedron Lett.* **2014**, *55*, 4681–4689.
- (93) Kita, Y.; Tohma, H.; Inagaki, M.; Hatanaka, K.; Yakura, T. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 2175–2180.
- (94) Honda, T.; Shigehisa, H. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 657–659.
- (95) Shigehisa, H.; Takayama, J.; Honda, T. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 7301–7306.
- (96) Hanway, P. J.; Winter, A. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 5086–5093.
- (97) Chu, C.-S.; Lee, T.-H.; Liao, C.-C. *Synlett* **1994**, 635–636.
- (98) Harry, N. A.; Saranya, S.; Krishnan, K. K.; Anilkumar, G. *Asian J. Org. Chem.* **2017**, *6*, 945–966.
- (99) Liao, C.-C.; Peddinti, R. K. *Acc. Chem. Res.* **2002**, *35*, 856–866.
- (100) Quideau, S.; Fabre, I.; Deffieux, D. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 4571–4573.
- (101) Pouységu, L.; Chassaing, S.; Dejugnac, D.; Lamidey, A.; Miqueu, K.; Sotiropoulos, J.; Quideau, S. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 3552–3555.
- (102) Niu, G.; Hou, C.; Chuang, G. J.; Wu, C.; Liao, C. *Eur. J. Org. Chem.* **2014**, 3794–3801.
- (103) Surasani, S. R.; Peddinti, R. K. *Tetrahedron Lett.* **2011**, *52*, 4615–4618.
- (104) Lai, C.-H.; Shen, Y.-L.; Wang, M.-N.; Kameswara Rao, N. S.; Liao, C.-C. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 6493–6502.
- (105) Surasani, S. R.; Rajora, V. S.; Bodipati, N.; Peddinti, R. K. *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 773–775.
- (106) Kalogiros, C.; Hadjiarapoglou, L. P. *Tetrahedron* **2011**, *67*, 3216–3225.

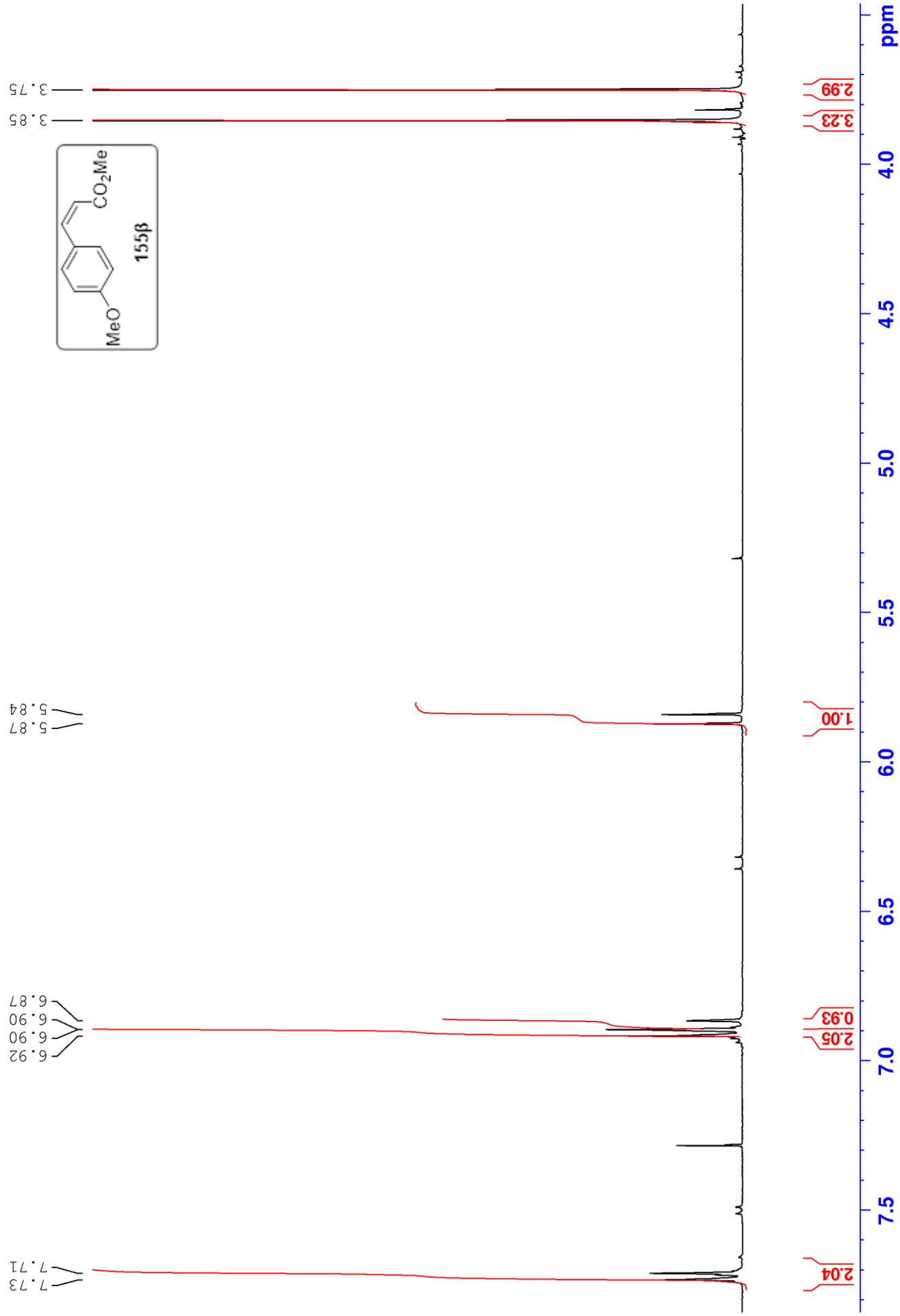
- (107) Gabrilidis, D.; Kalogiros, C.; Hadjirapoglou, L. *Synlett* **2004**, 2566–2569.
- (108) Wang, C.-M.; Liu, Z.-H.; Chen, Y.-K.; Han, J.-M.; Chen, Y.-L.; Miao, M.-M.; Cao, H. *Comput. Theor. Chem.* **2013**, 1017, 174–181.
- (109) Arjona, O.; Medel, R.; Plumet, J.; Herrera, R.; Jiménez-Vázquez, H. A.; Tamariz, J. *J. Org. Chem.* **2004**, 69, 2348–2354.
- (110) Cane, D. E.; Sohng, J. K.; Williard, P. G. *J. Org. Chem.* **1992**, 57, 844–851.
- (111) Niu, G.-H.; Liu, P.-H.; Hung, W.-C.; Tseng, P.-Y.; Chuang, G. J. *J. Org. Chem.* **2019**, 84, 10172–10182.
- (112) Szostak, M.; Spain, M.; Procter, D. J. *J. Org. Chem.* **2012**, 77, 3049–3059.
- (113) Zimmerman, H. E.; Grunewald, G. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1966**, 88, 183–184.
- (114) Boudreau, A.; Richard, A. J.; Harvey, I.; Stephens, J. M. *Front. Endocrinol.* **2022**, 12, 727061.
- (115) Huang, H.; Mi, F.; Li, C.; He, H.; Wang, F.; Liu, X.; Qin, Y. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2020**, 59, 23609–23614.
- (116) Wang, F.-P.; Chen, Q.-H.; Liu, X.-Y. *Nat. Prod. Rep.* **2010**, 27, 529–570.
- (117) Song, M.-K.; Liu, H.; Jiang, H.-L.; Yue, J.-M.; Hu, G.-Y.; Chen, H.-Z. *Neuroscience* **2008**, 155, 469–475.
- (118) Wong, A. R.; Fastuca, N. J.; Mak, V. W.; Kerkovius, J. K.; Stevenson, S. M.; Reisman, S. E. *ACS Cent. Sci.* **2021**, 7, 1311–1316.
- (119) Wang, Y.; Song, M.; Hou, L.; Yu, Z.; Chen, H. *Neurosci. Lett.* **2012**, 518, 122–127.
- (120) Huang, S.; Lv, Y.; Wang, J.-Z.; Ye, M.-Z.; Lu, R.-J.; Chen, L.; Xie, J.; Gao, F.; Zhou, X.-L. *Planta Med.* **2023**, 89, 674–682.
- (121) Kamakura, D.; Todoroki, H.; Urabe, D.; Hagiwara, K.; Inoue, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2020**, 59, 479–486.
- (122) Varvoglis, A. In *Hypervalent Iodine in Organic Synthesis*; Elsevier: **1997**; pp 9–18.
- (123) Johnson, J. R. In *Organic Reactions*; Denmark, S. E., Ed.; Wiley: **2011**; pp 210–265.
- (124) Hatsuda, M.; Kuroda, T.; Seki, M. *Synth. Commun.* **2003**, 33, 427–434.
- (125) Fischer, E.; Speier, A. *Ber.* **1895**, 28, 3252–3258.
- (126) Karplus, M. *J. Chem. Phys.* **1959**, 30, 11–15.
- (127) Suga, M.; Fukushima, S.; Makino, K.; Nakamura, K.; Tabata, H.; Oshitari, T.; Natsugari, H.; Kuroda, N.; Kanemaru, K.; Oda, Y.; Takahashi, H. *J. Org. Chem.* **2024**, 89, 8836–8844.
- (128) Nystrom, R. F.; Brown, W. G. *J. Am. Chem. Soc.* **1947**, 69, 1197–1199.
- (129) Johnstone, R. A. W.; Rose, M. E. *Tetrahedron* **1979**, 35, 2169–2173.
- (130) Byrne, P. A.; Gilheany, D. G. *Chem. Soc. Rev.* **2013**, 42, 6670.
- (131) Sanford, E. M.; Lis, C. C.; McPherson, N. R. *J. Chem. Educ.* **2009**, 86, 1422.
- (132) Feit, I. N.; Saunders, W. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1970**, 92, 1630–1634.
- (133) Nandi, G. C.; Samai, S.; Kumar, R.; Singh, M. S. *Tetrahedron* **2009**, 65, 7129–7134.

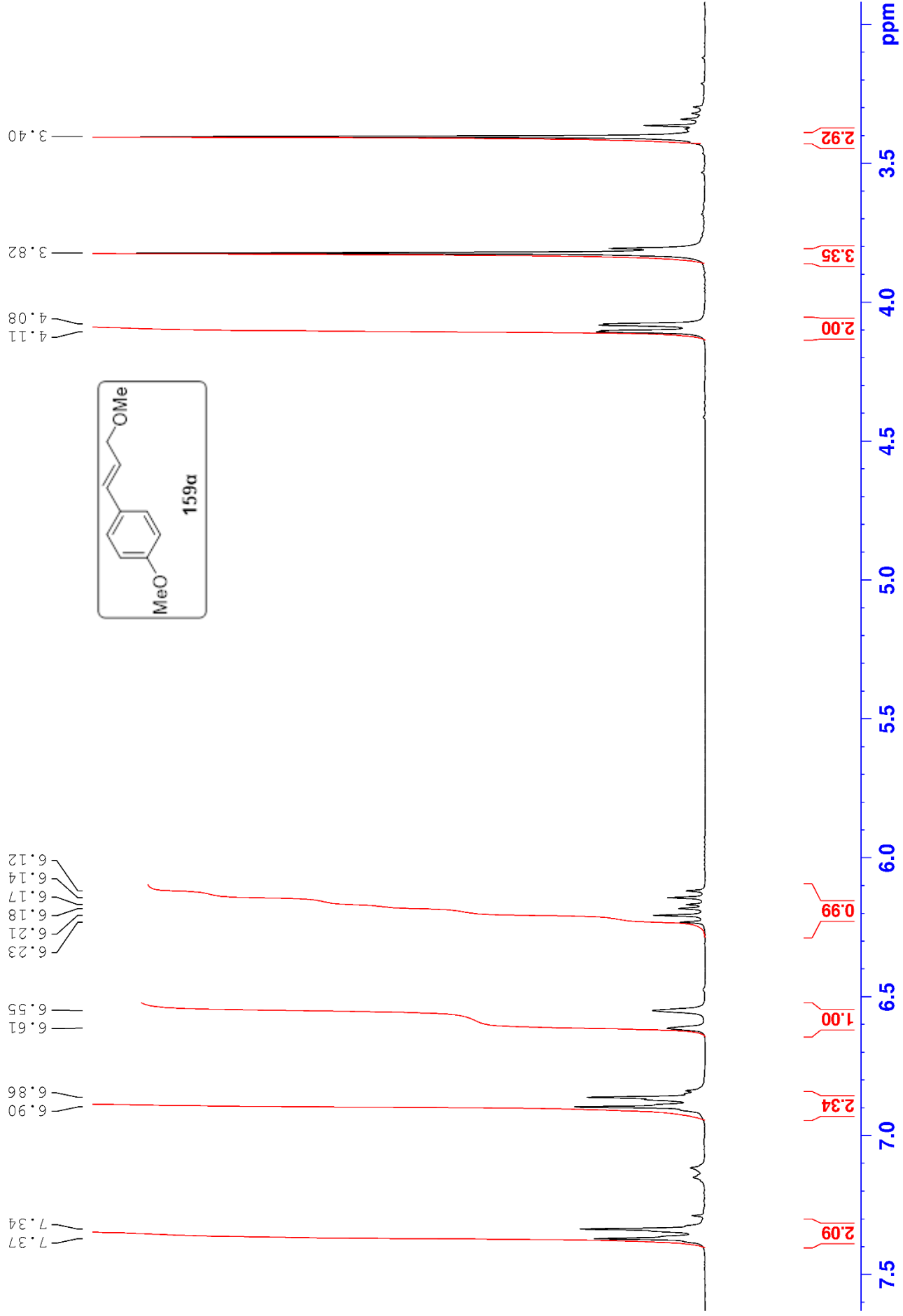
- (134) Georgopanou, E.; Martini, K.-I.; Pantazis, P.; Pelagias, P.; Voulgari, P.; Hadjiarapoglou, L. *P. J. Org. Chem.* **2015**, 80, 9682–9690.
- (135) Martini, K.-I. *Master Thesis. University of Ioannina*, **2016**.
- (136) Carruthers, W.; Coldham, I. *Modern Methods of Organic Synthesis*, 4th ed.; Cambridge University Press: **2004**.
- (137) Batey, R. A.; Thadani, A. N.; Lough, A. J. *Chem. Commun.* **1999**, No. 5, 475–476.
- (138) Singh, V. *Acc. Chem. Res.* **1999**, 32, 324–333.
- (139) Gao, S.-Y.; Chittimalla, S. K.; Chuang, G. J.; Liao, C.-C. *J. Org. Chem.* **2009**, 74, 1632–1639.
- (140) Tileli, I. *Master Thesis. University of Ioannina*, **2023**.
- (141) Kalogiros, C. *PhD Thesis. University of Ioannina* **2007**.
- (142) García, J. I.; Mayoral, J. A.; Salvatella, L. *Eur. J. Org. Chem.* **2005**, 2005, 85–90.
- (143) Wang, H.; Wang, Y.; Han, K.-L.; Peng, X.-J. *J. Org. Chem.* **2005**, 70, 4910–4917.
- (144) Gao, S.-Y.; Lin, Y.-L.; Rao, P.-D.; Liao, C.-C. *Synlett* **2000**, 421–423.
- (145) Gao, S.-Y.; Ko, S.; Lin, Y.-L.; Peddinti, R. K.; Liao, C.-C. *Tetrahedron* **2001**, 57, 297–308.
- (146) Arjona, O.; Medel, R.; Plumet, J. *Tetrahedron Lett.* **1999**, 40, 8431–8433.
- (147) Chen, Y.; Snyder, J. K. *J. Org. Chem.* **2001**, 66, 6943–6957.
- (148) Bear, B. R.; Sparks, S. M.; Shea, K. J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, 40, 820–849.
- (149) Ciganek, E. In *Organic Reactions*; Denmark, S. E., Ed.; Wiley, **1984**; pp 1–374.
- (150) Lin, K.-C.; Shen, Y.-L.; Rao, N. S. K.; Liao, C.-C. *J. Org. Chem.* **2002**, 67, 8157–8165.
- (151) Illuminati, G.; Mandolini, L. *Acc. Chem. Res.* **1981**, 14, 95–102.
- (152) Galli, C.; Mandolini, L. *Eur. J. Org. Chem.* **2000**, 3117–3125.
- (153) Perrin, D. D.; Armarego, W. L. F. *Purification of Laboratory Chemicals*, 3rd ed.; Pergamon Press: Oxford New York Seoul etc., **1992**.
- (154) Beaven, H. *J. Chem. Soc.* **1936**, 256–258.
- (155) Robinson, A. *J. Chem. Soc.* **1924**, 125, 209.
- (156) Hafez, T. S.; Henary, M. M.; Mahran, M. R. H. *Phosphorus Sulfur Silicon Relat. Elem.* **1998**, 143, 33–45.
- (157) Pfeiffer, S. *J. Prakt. Chem.* **1924**, 108, 344.
- (158) Wang, S.-F.; Zhou, L.-J.; Yang, X. *Acta Crystallogr., Sect. E: Struct. Rep. Online* **2006**, 62, 871–872.
- (159) Elkanzi, N. A. A.; Hrichi, H.; Alolayan, R. A.; Derafa, W.; Zahou, F. M.; Bakr, R. B. *ACS Omega* **2022**, 7, 27769–27786.
- (160) Tatsuzaki, J.; Bastow, K. F.; Nakagawa-Goto, K.; Nakamura, S.; Itokawa, H.; Lee, K.-H. *J. Nat. Prod.* **2006**, 69, 1445–1449.

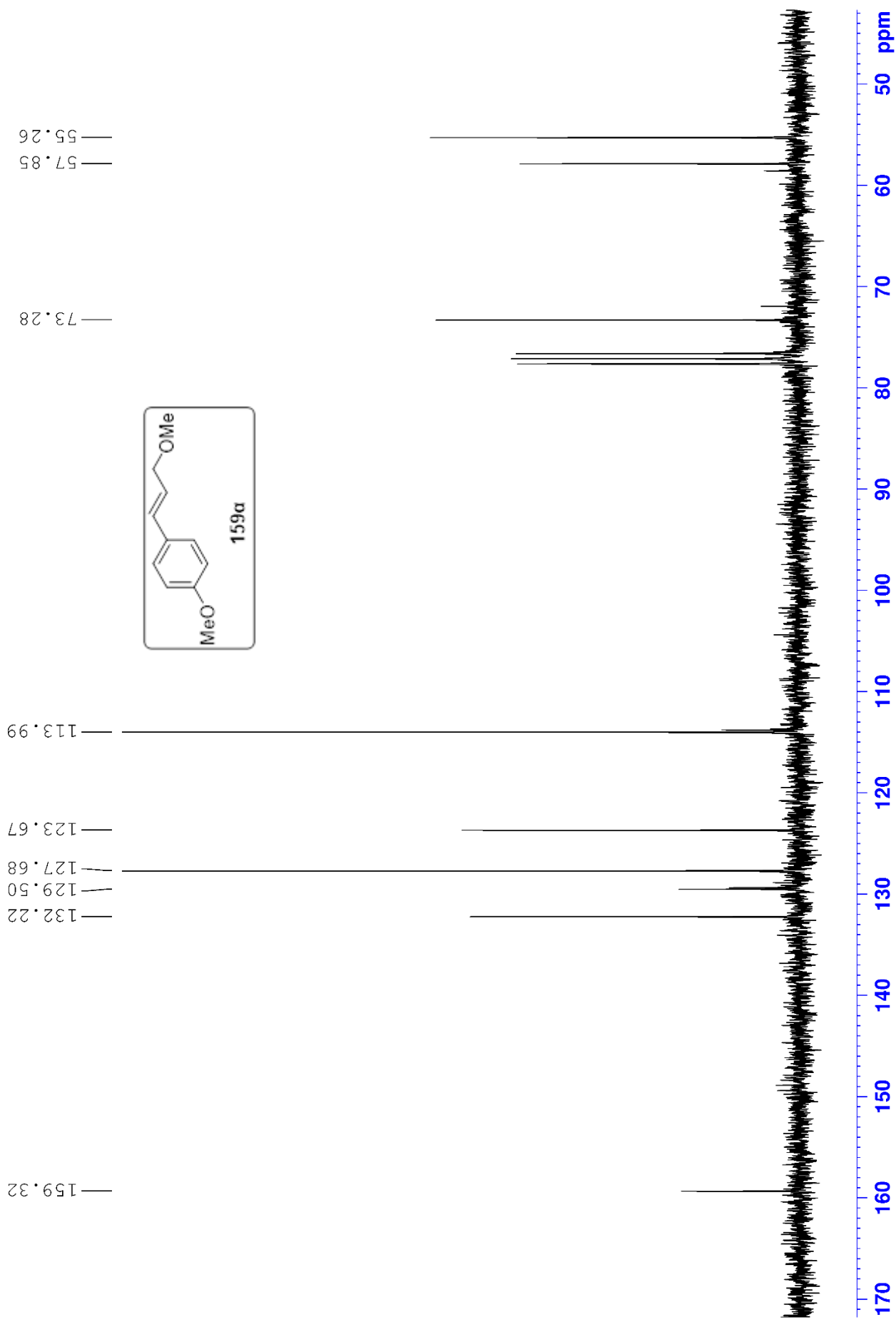
ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ

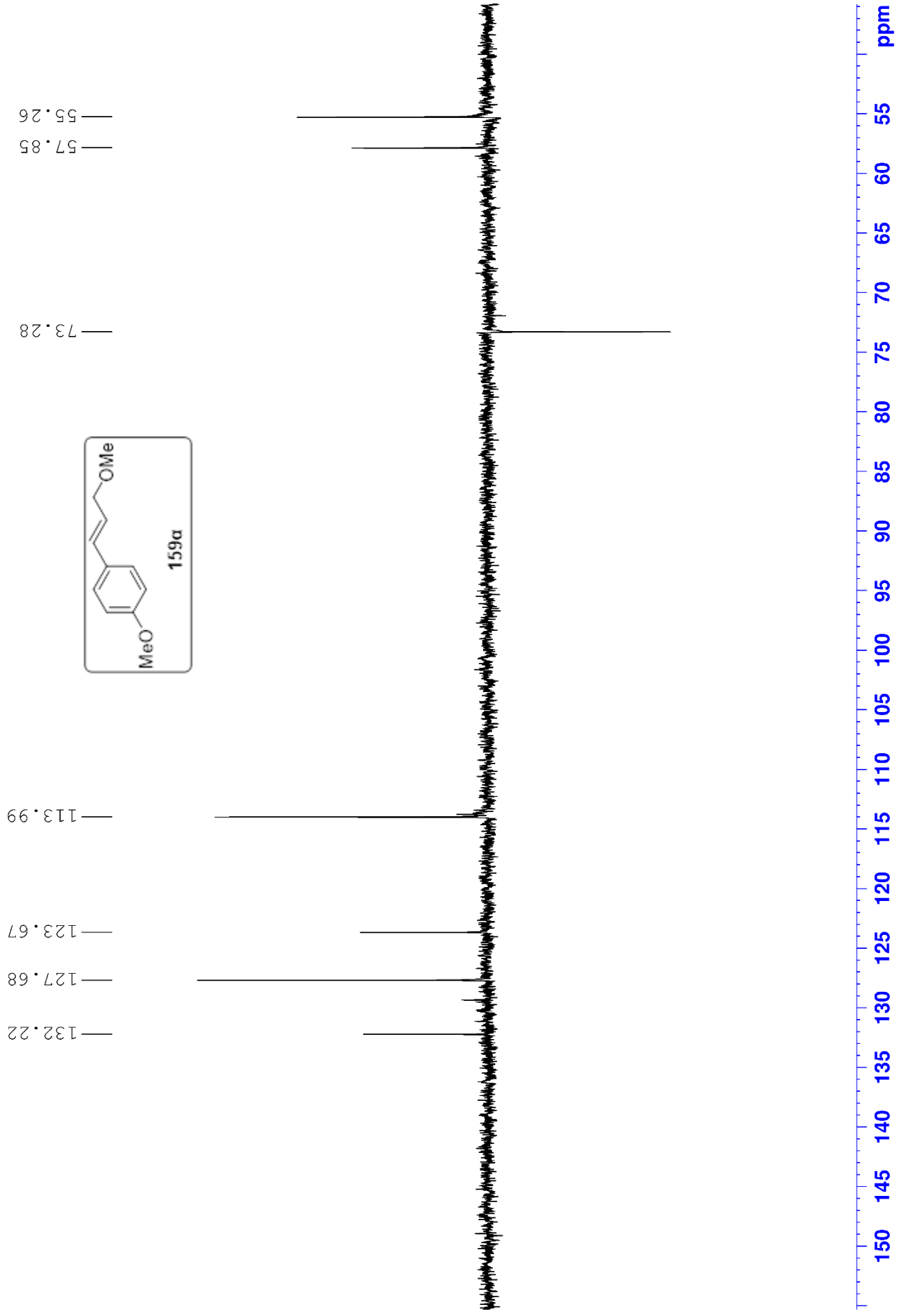


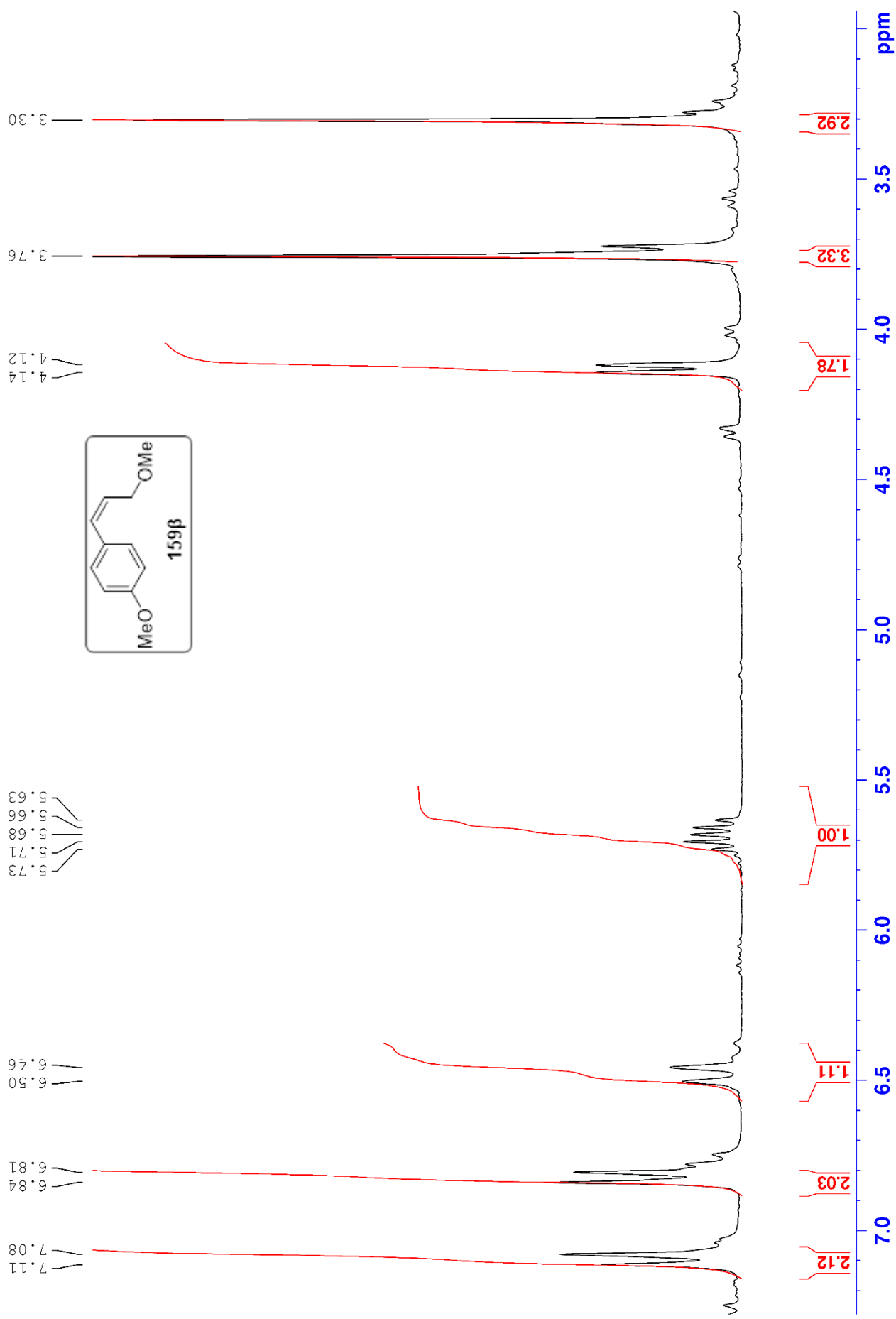


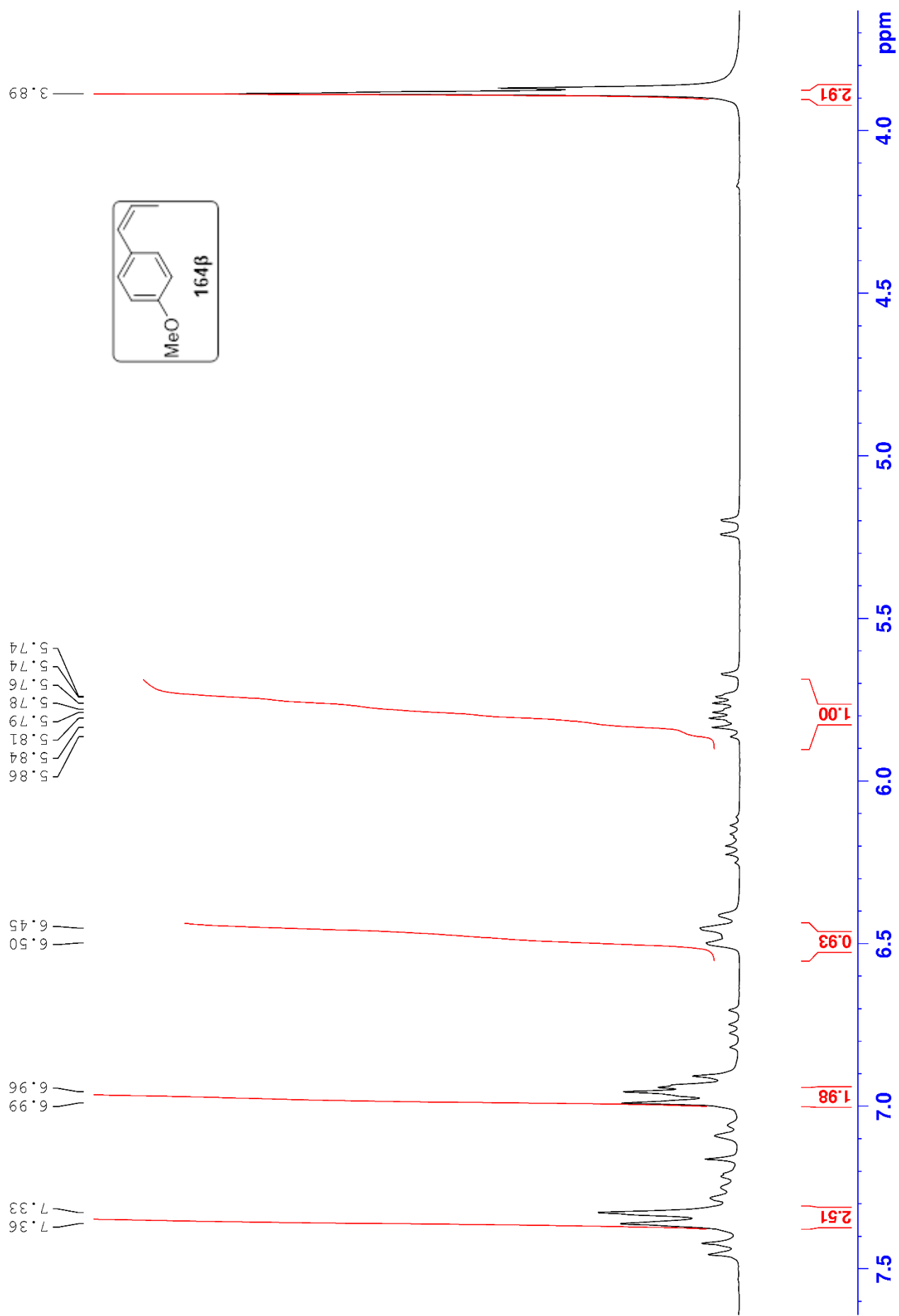


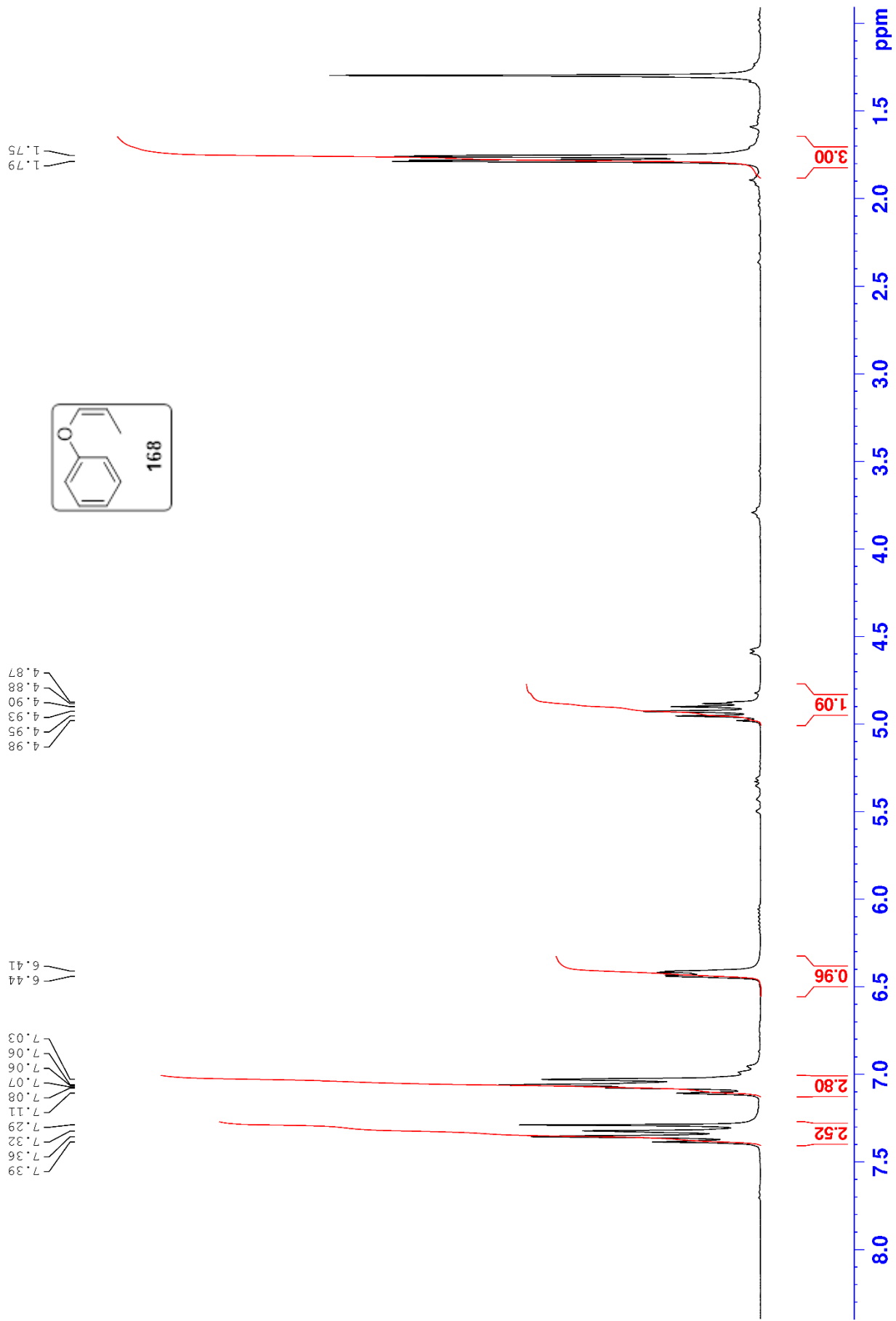


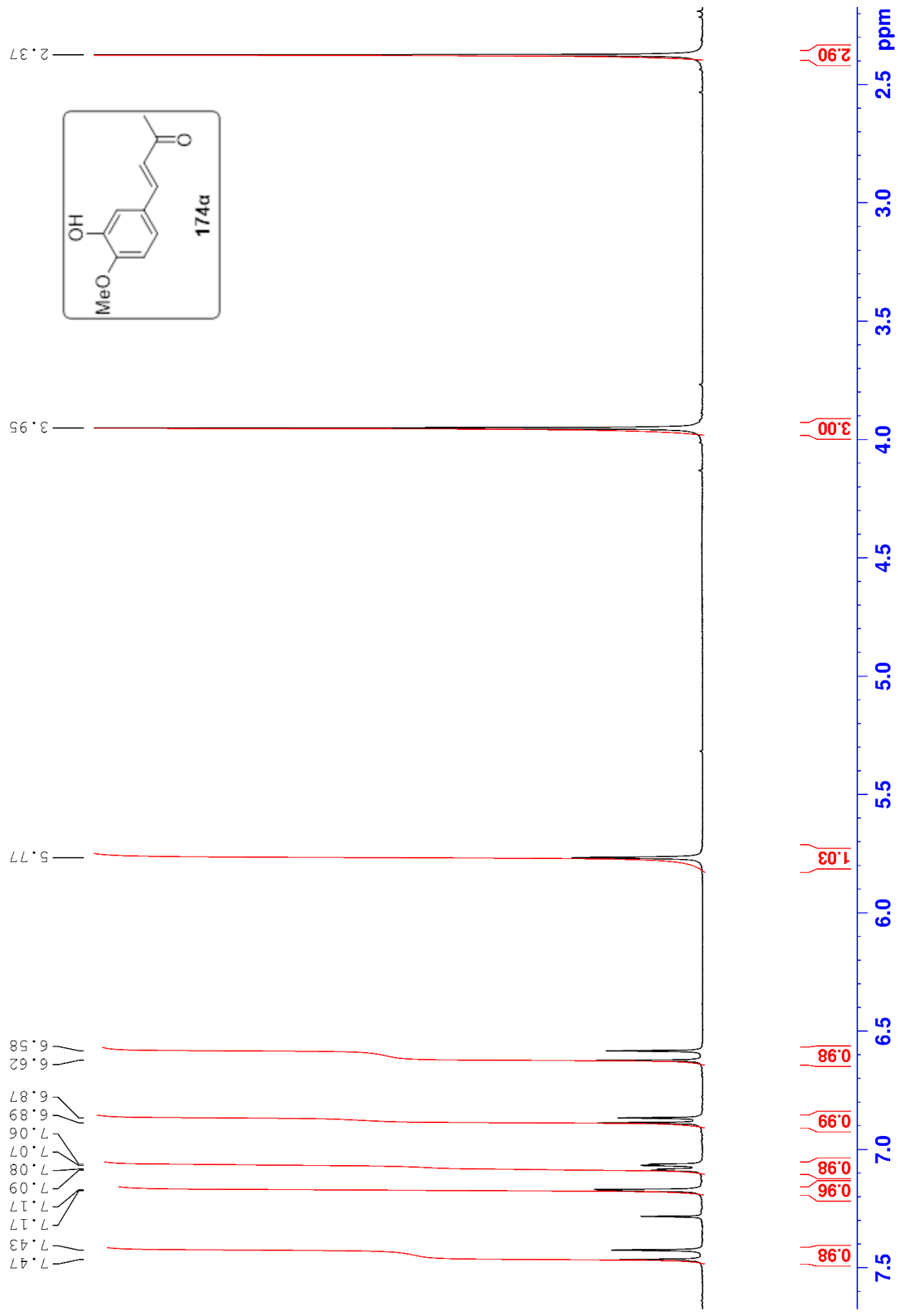


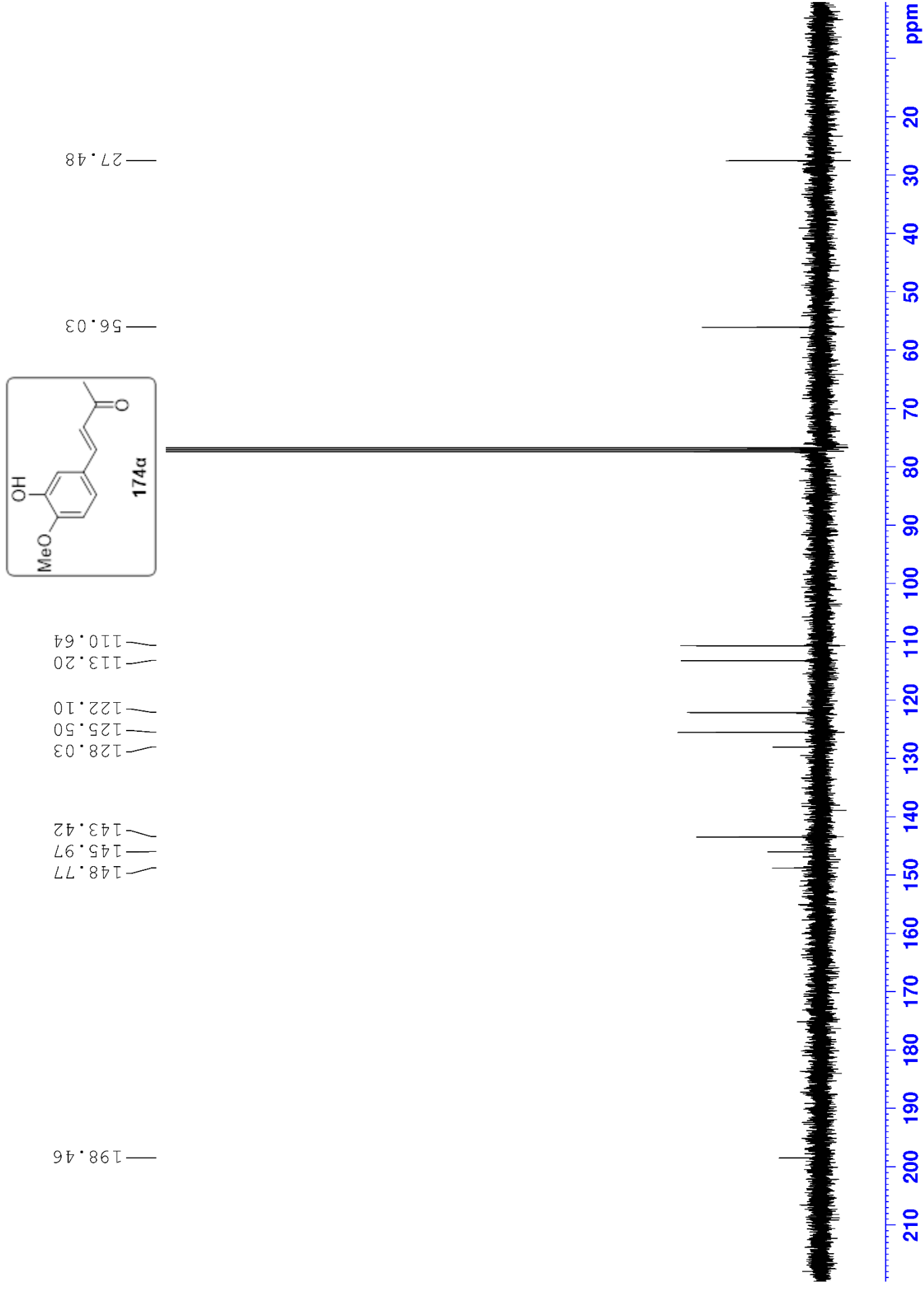


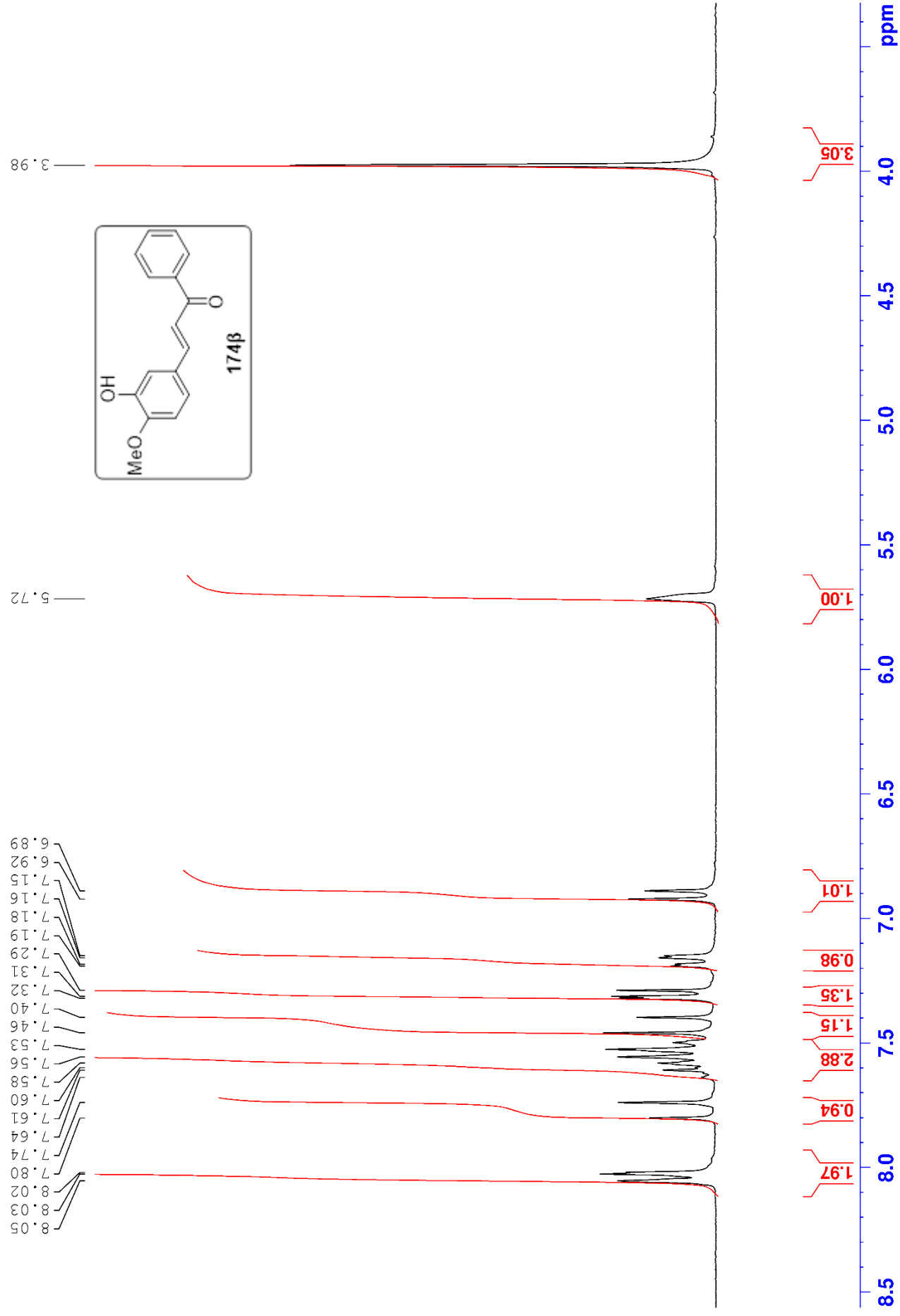


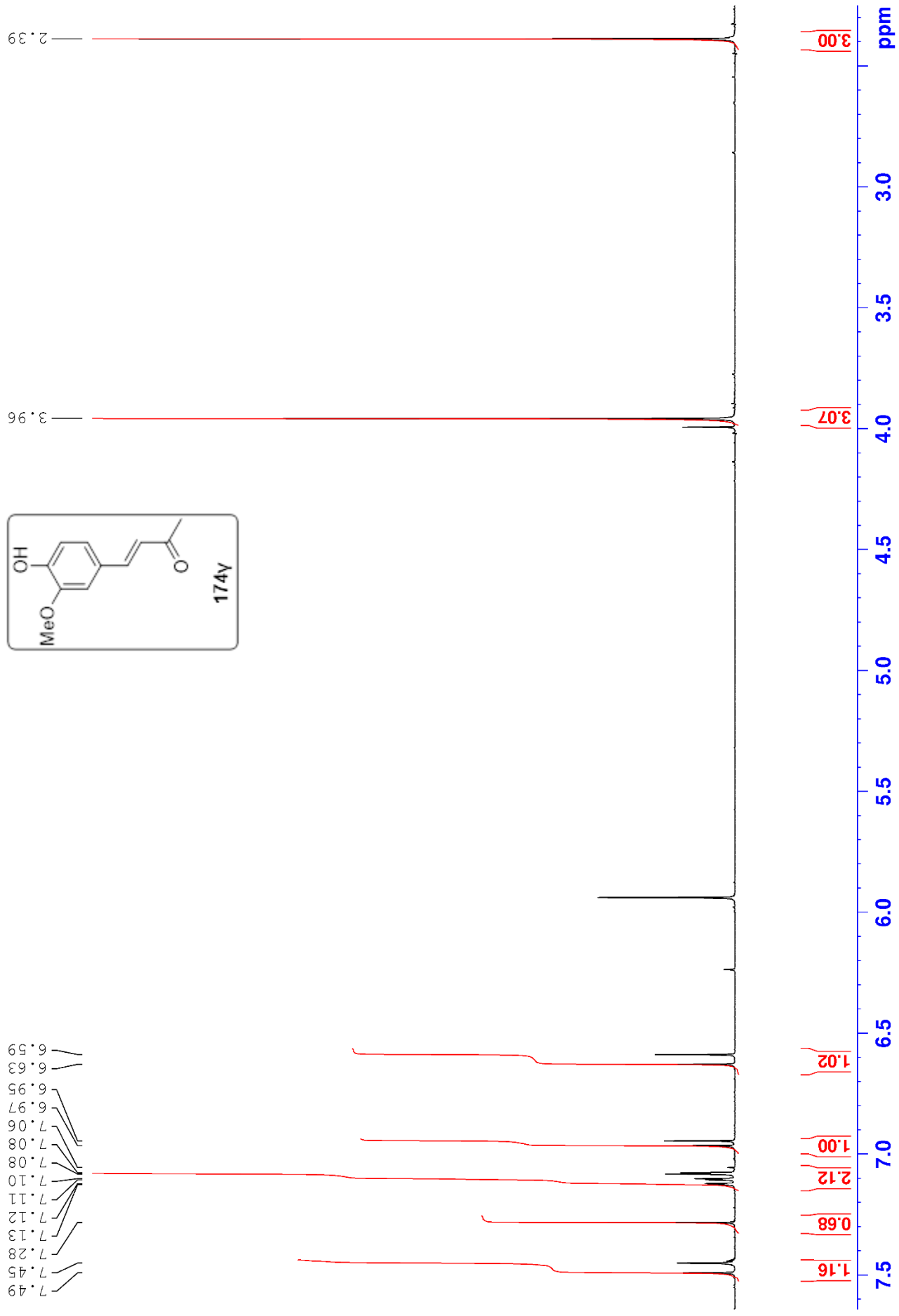


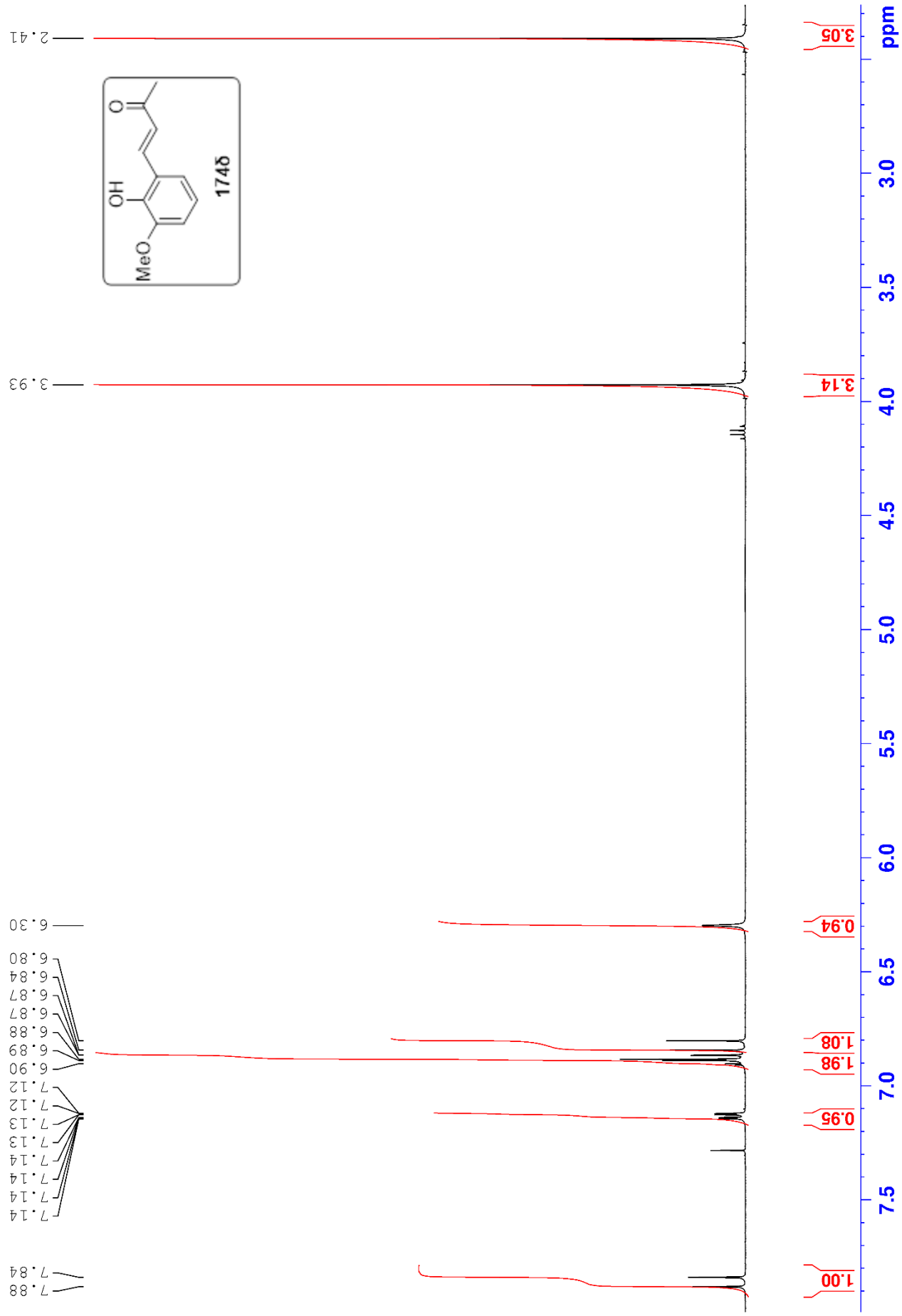


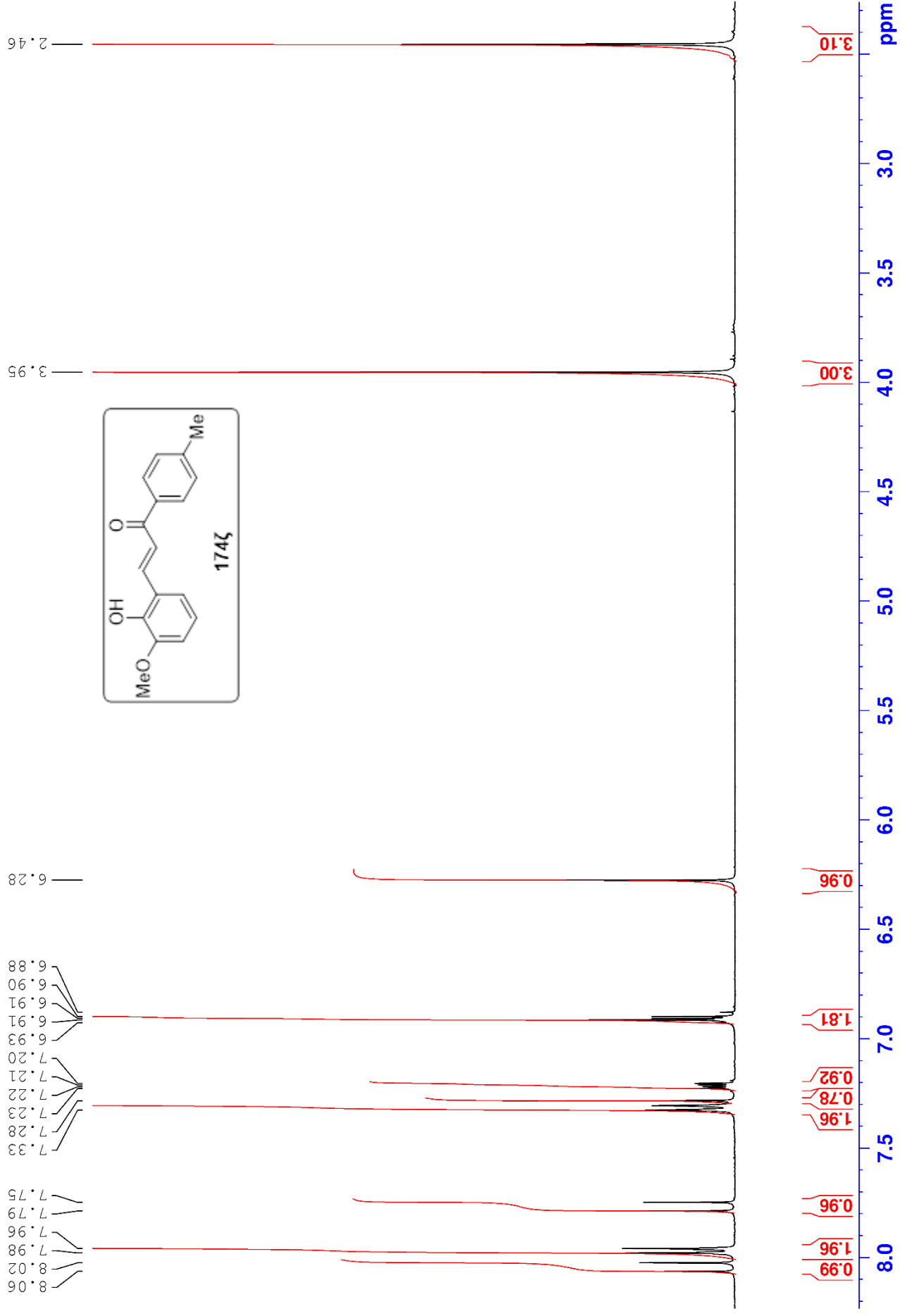


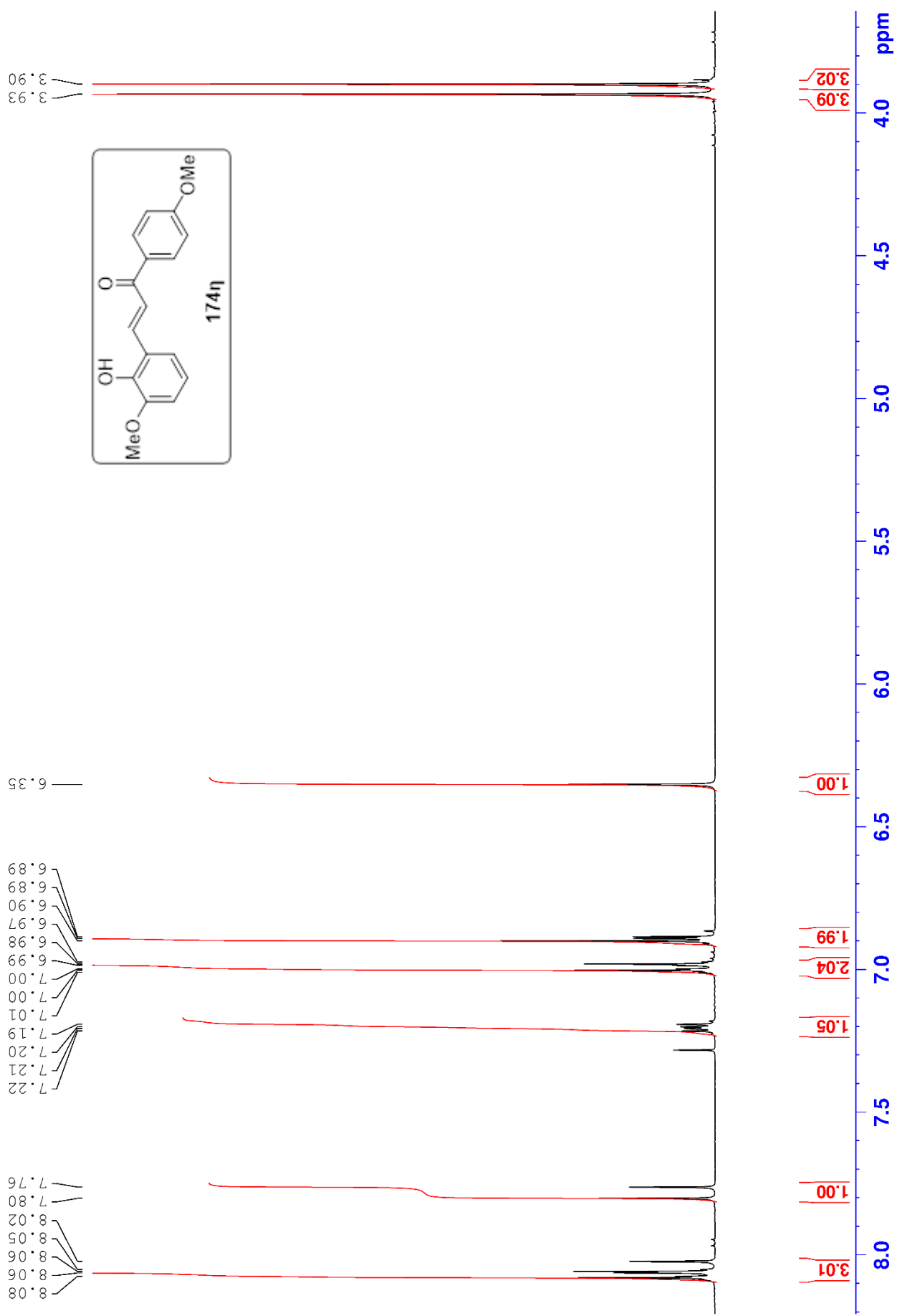


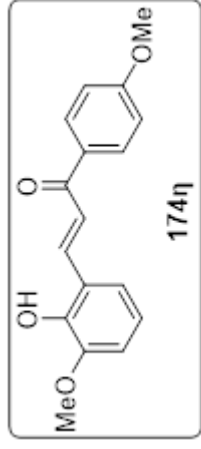
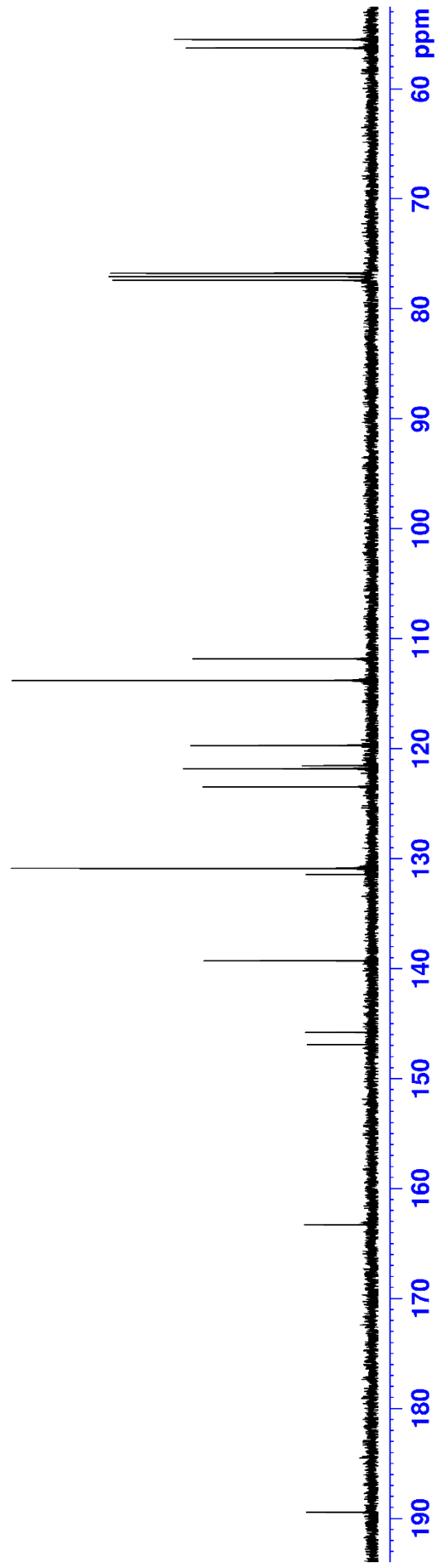


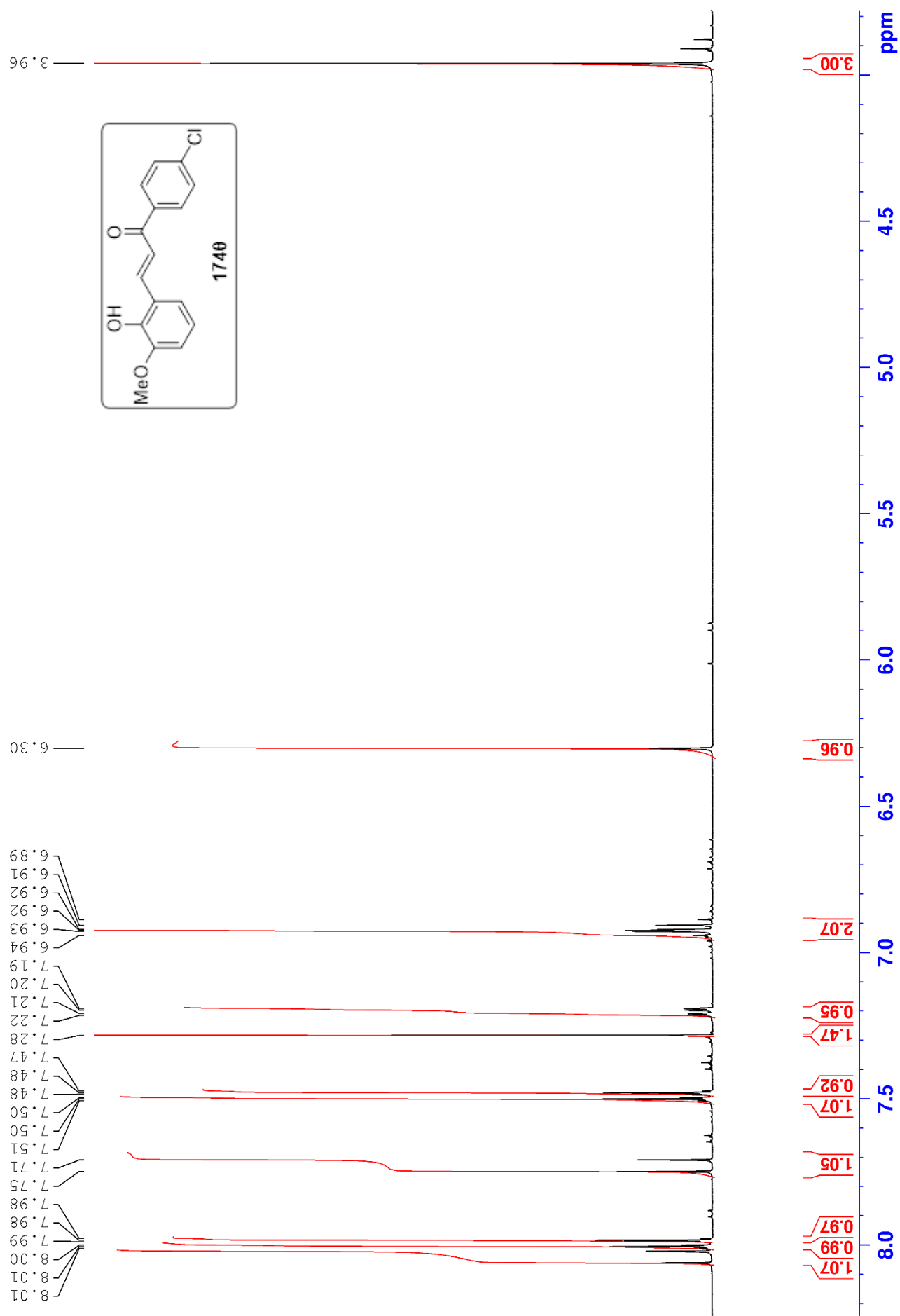


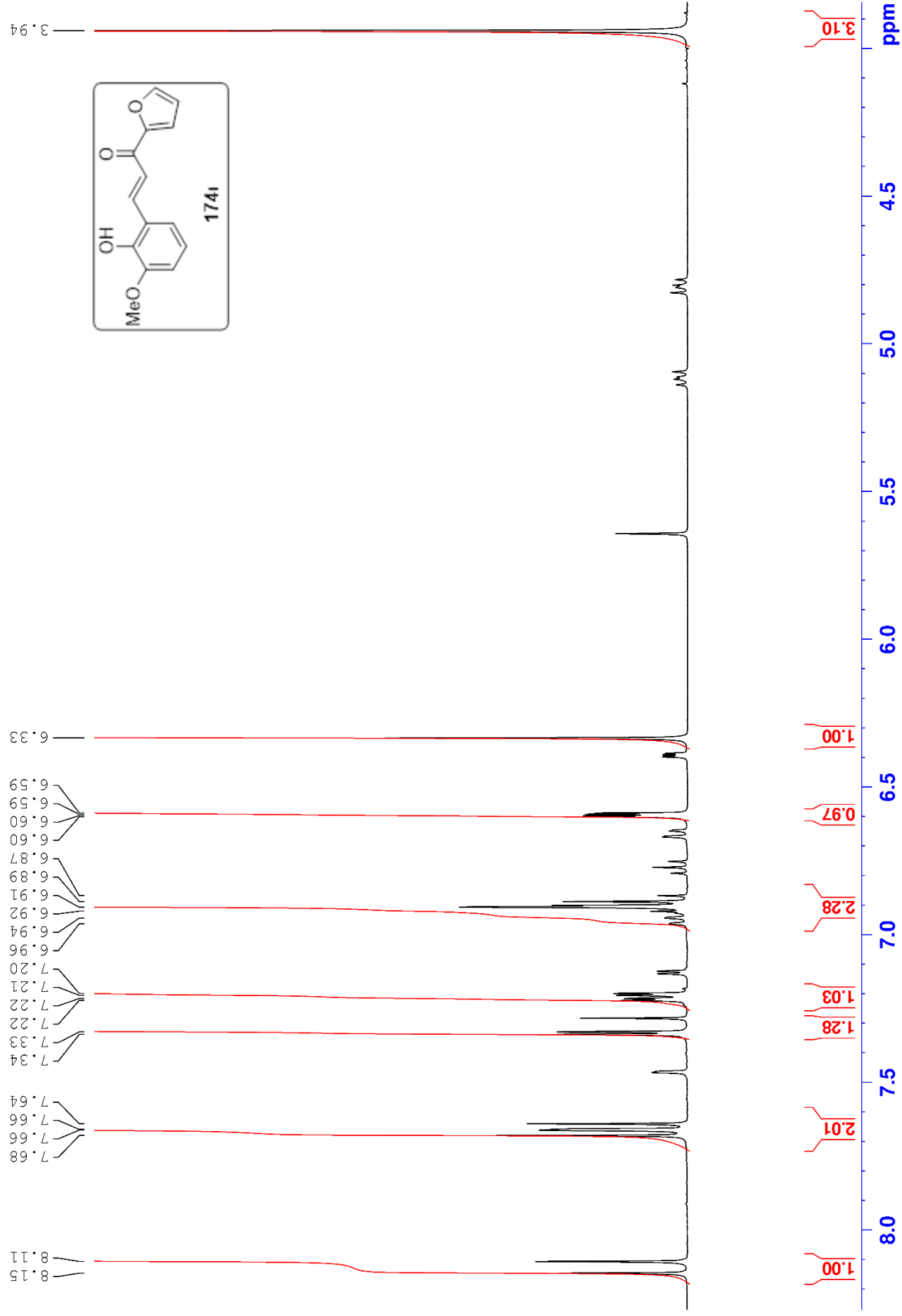


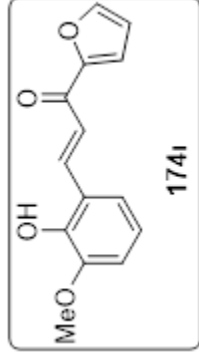
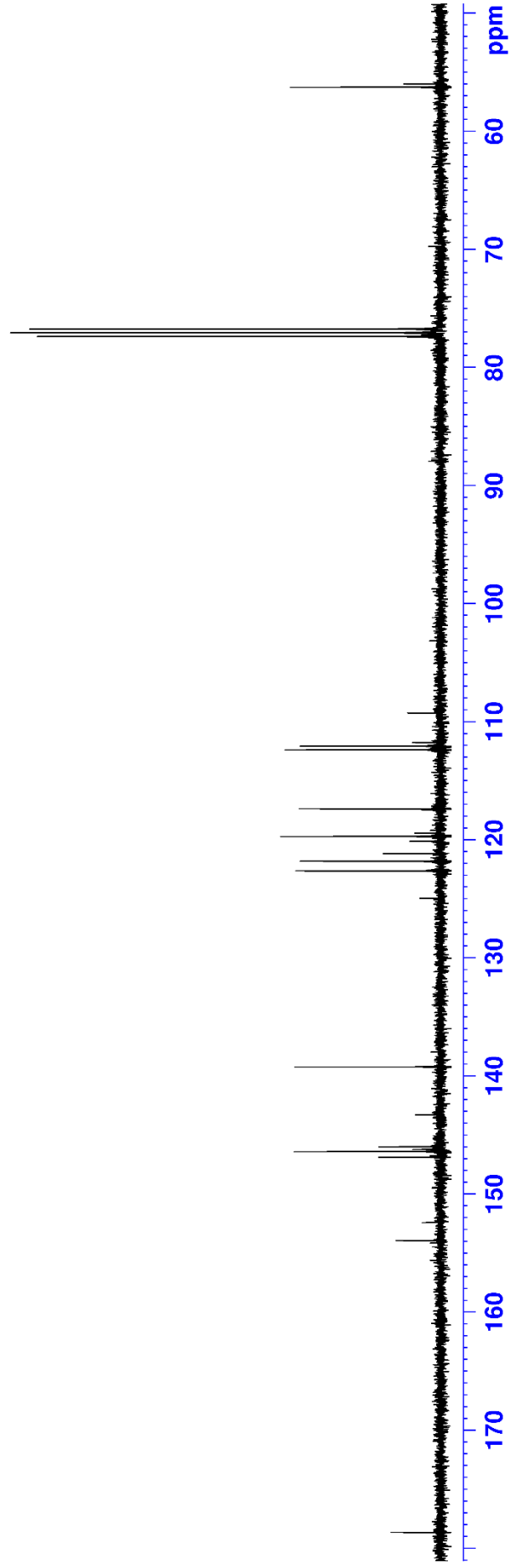










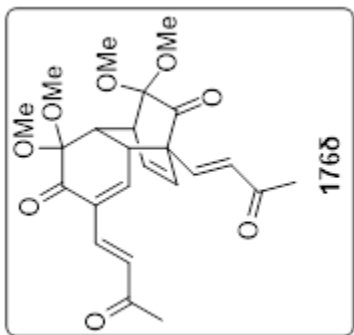
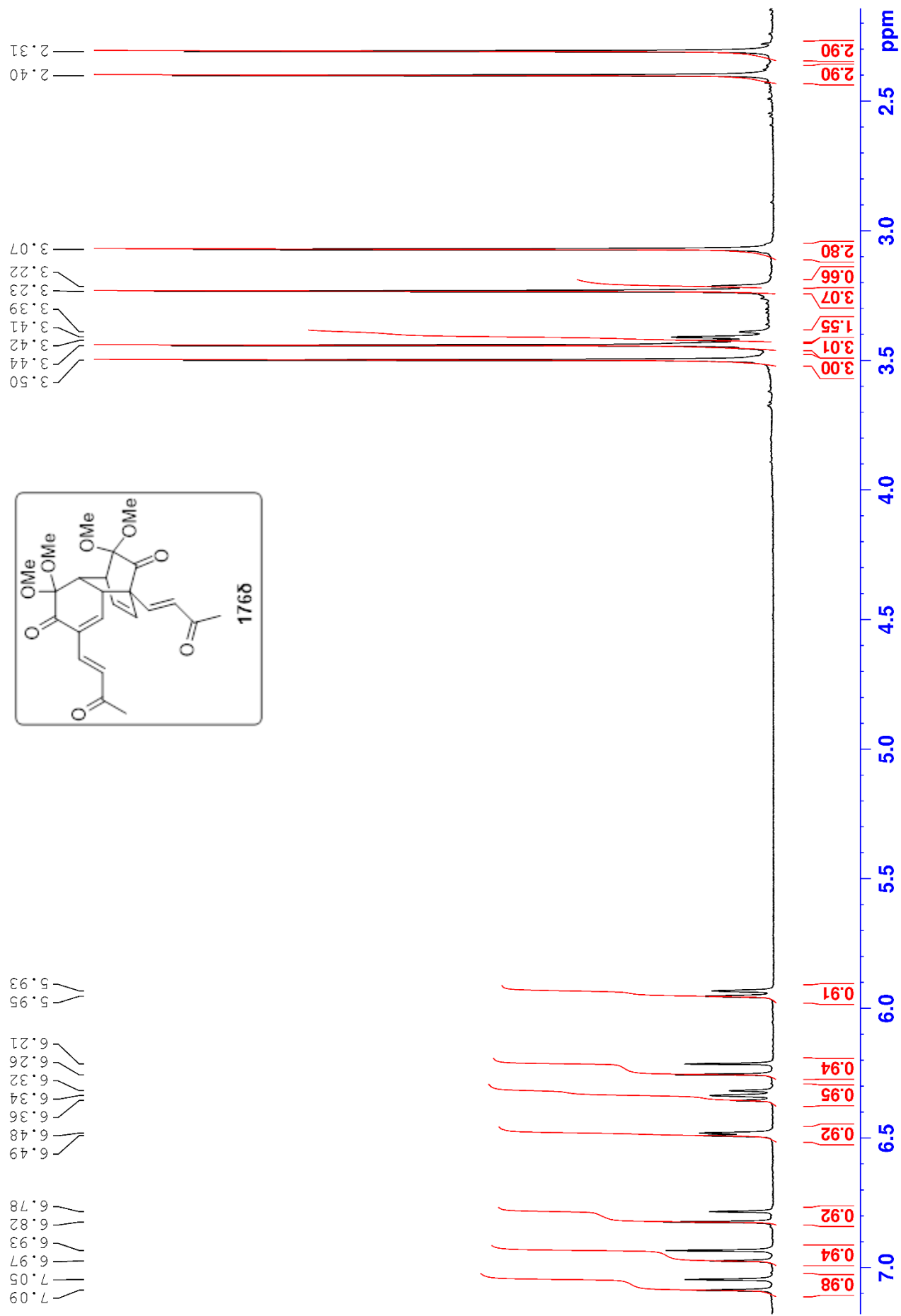


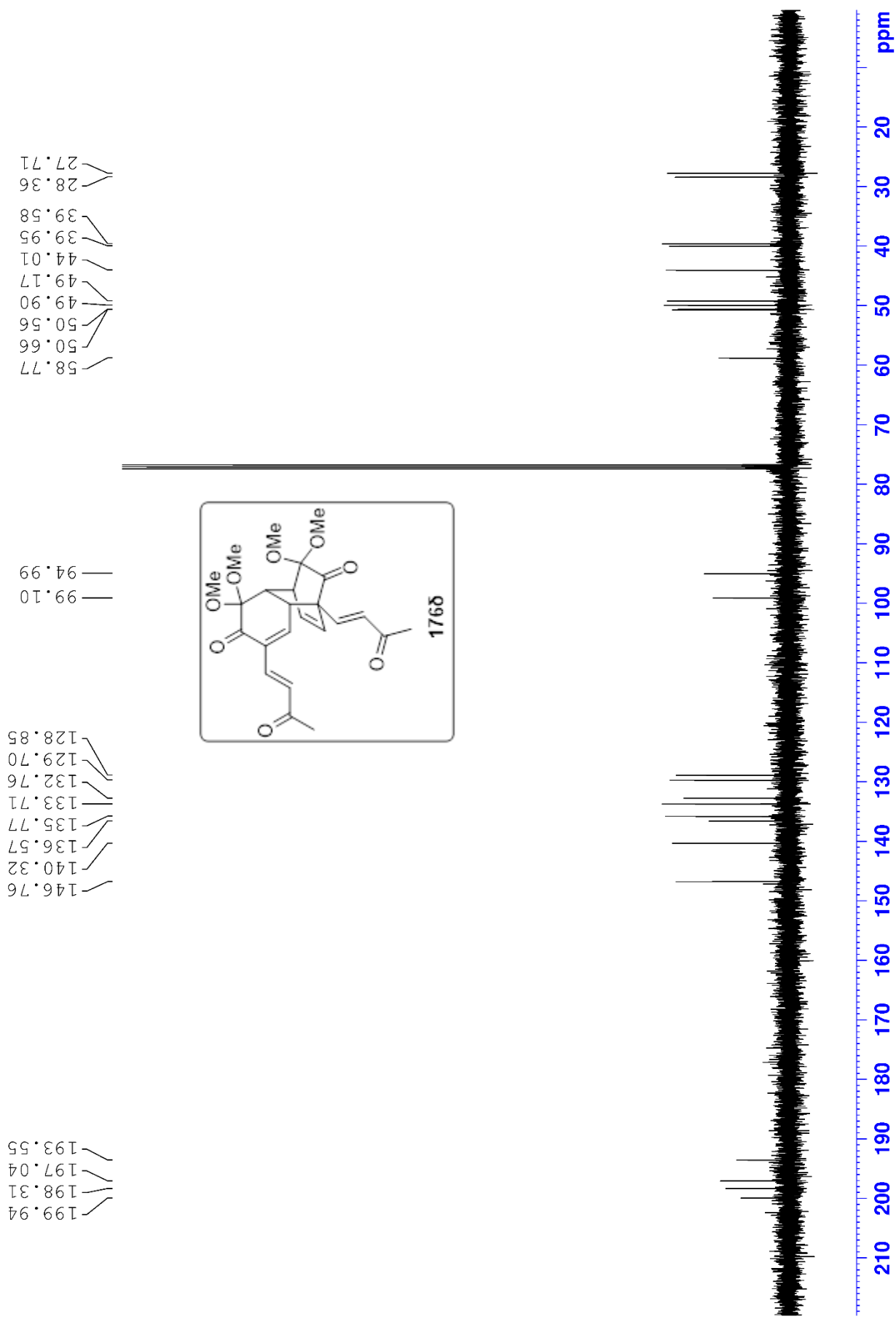
122.62
121.80
121.16
119.71
117.36
112.37
112.06

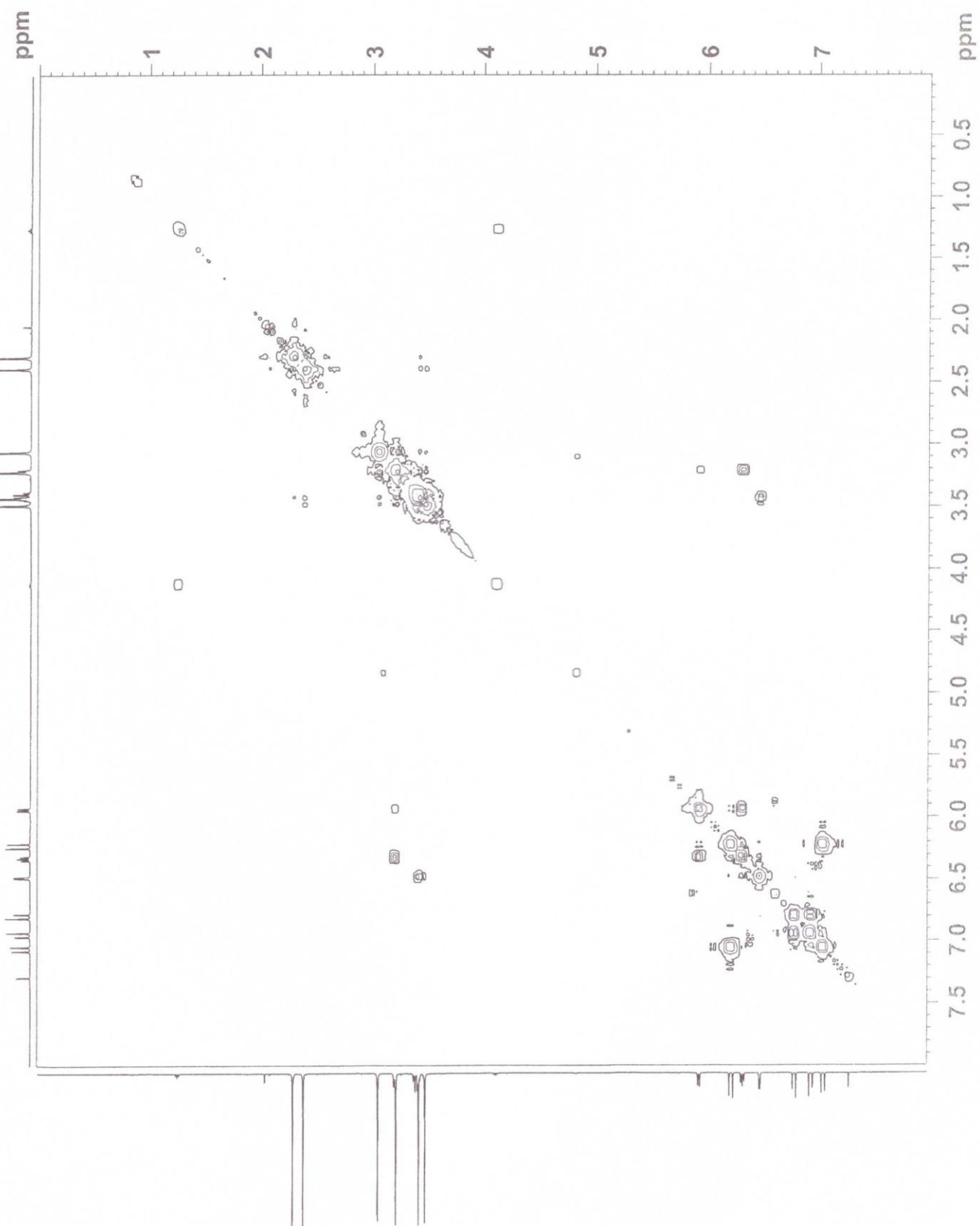
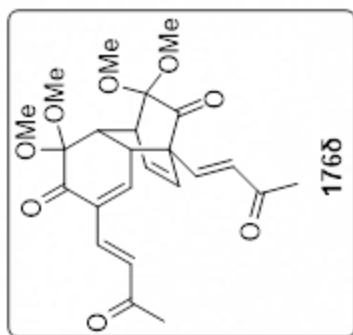
153.92
146.88
146.40
145.98
139.22

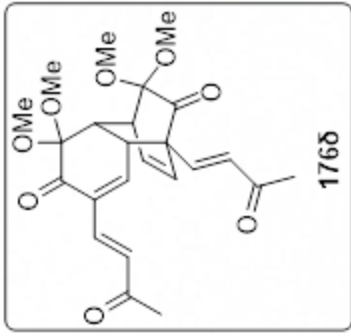
178.63

56.25

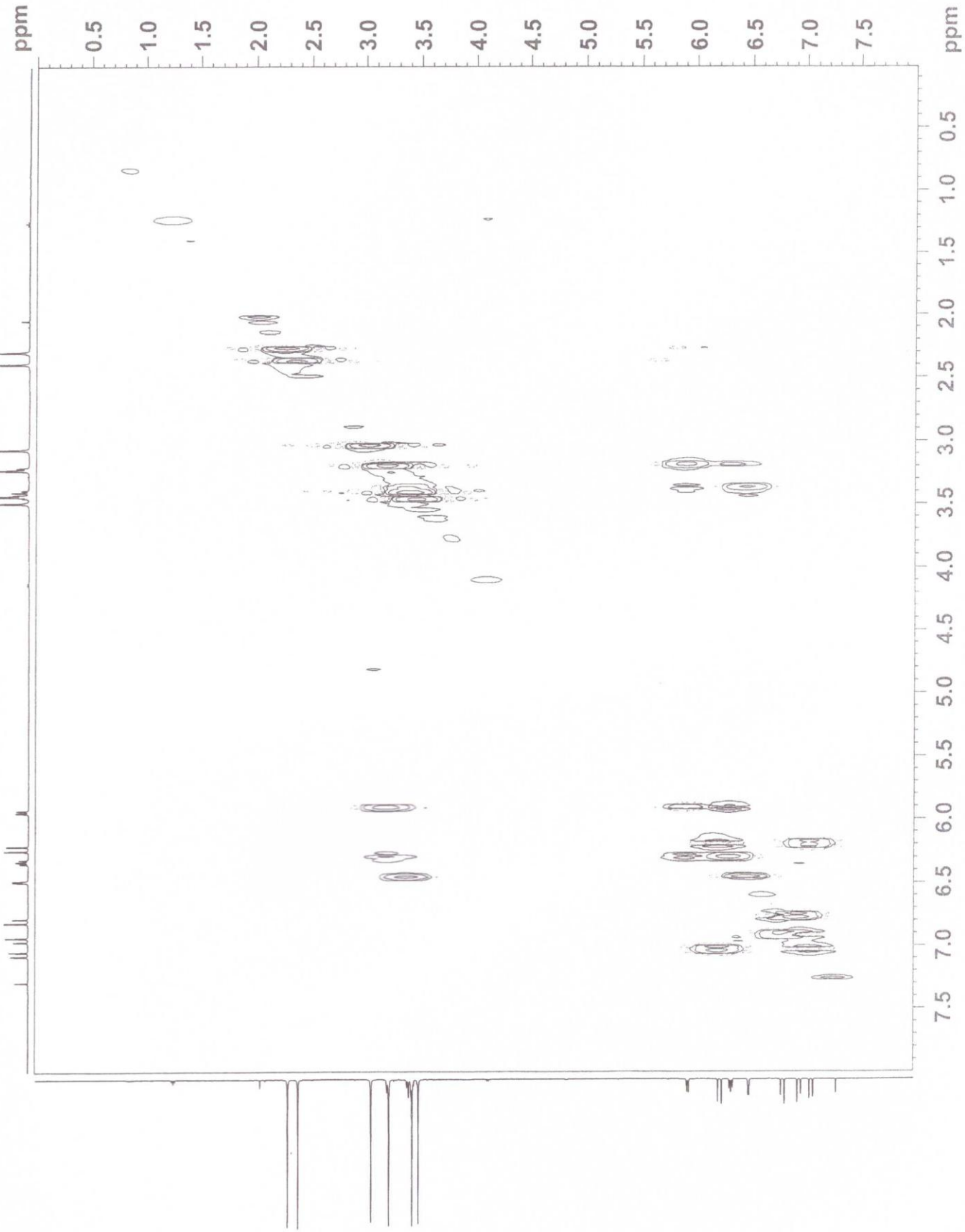


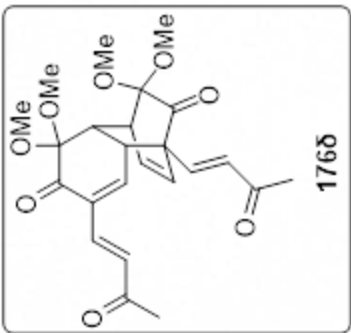




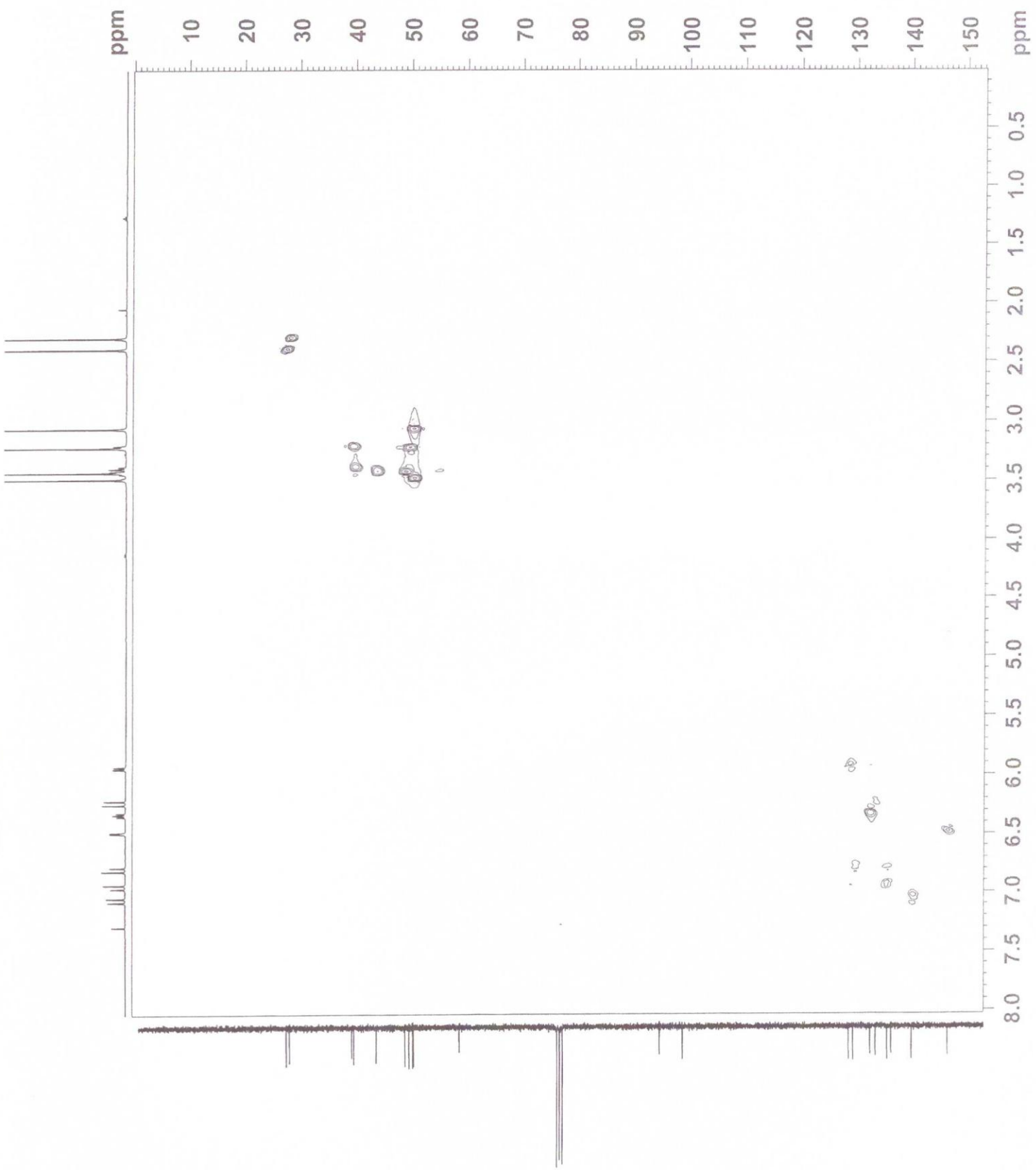


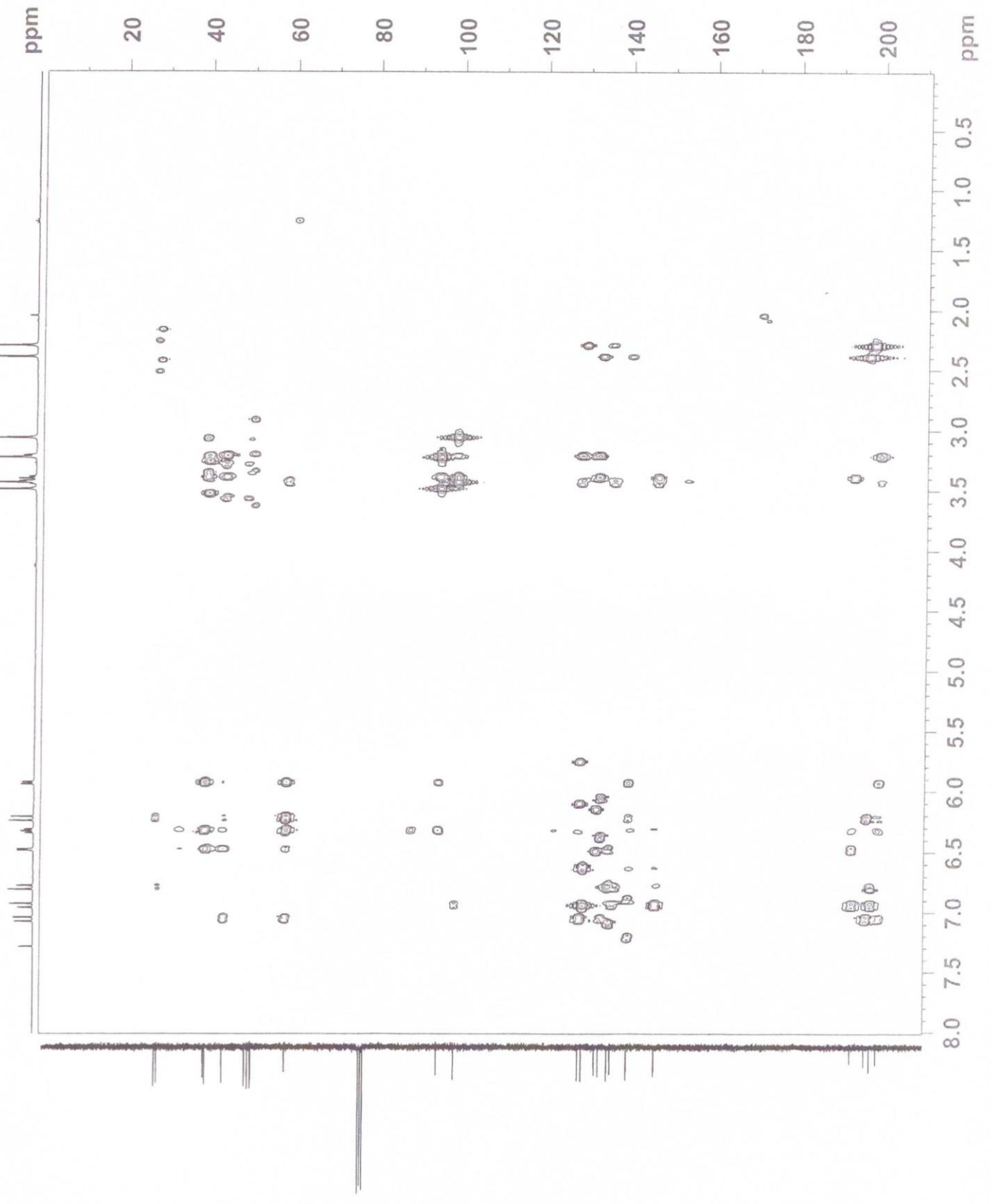
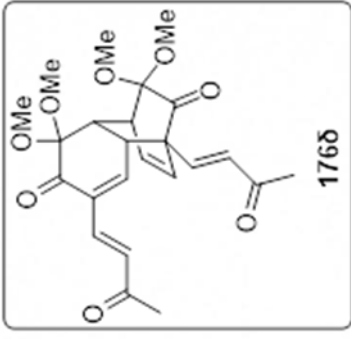
176δ

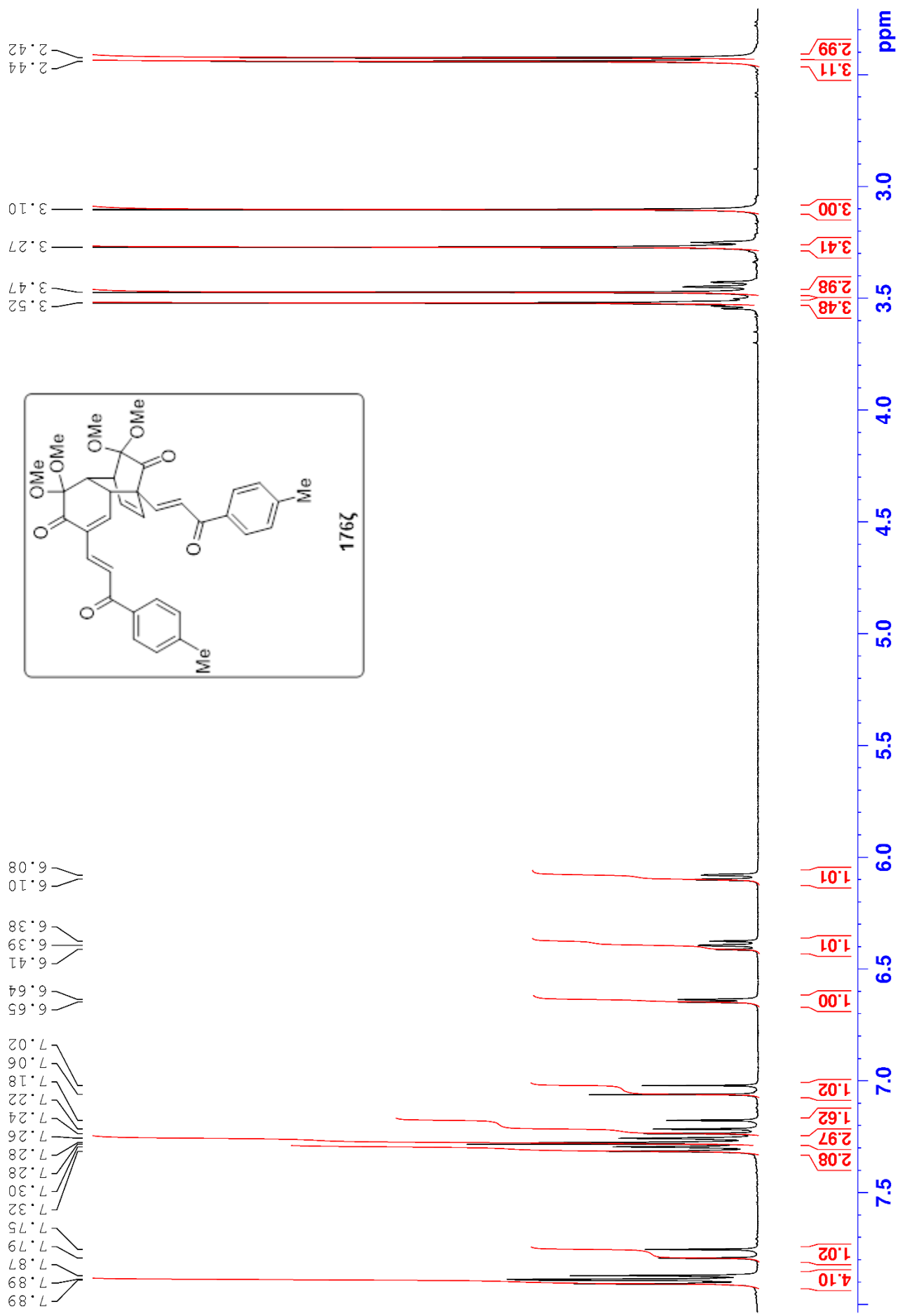


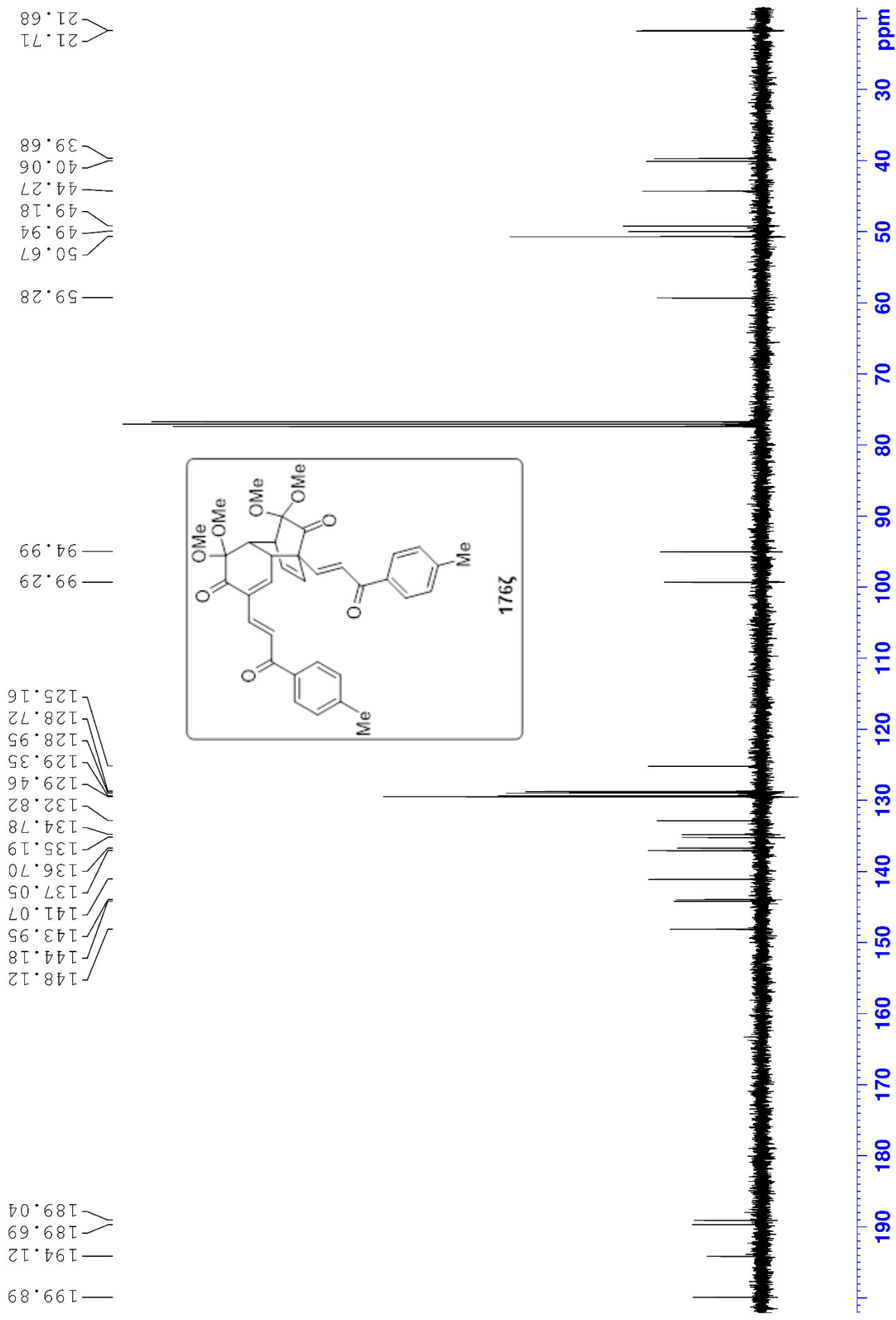


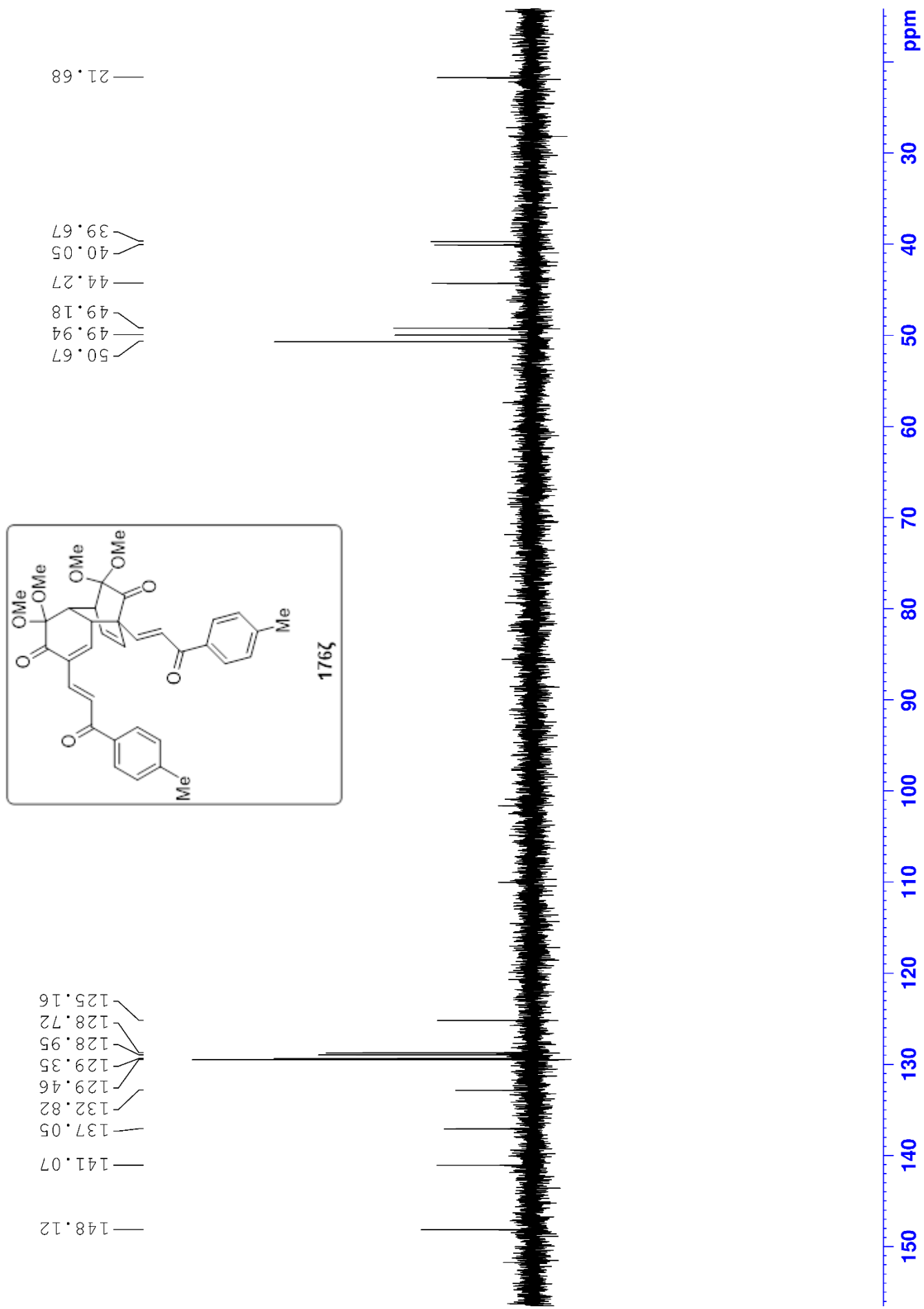
176d

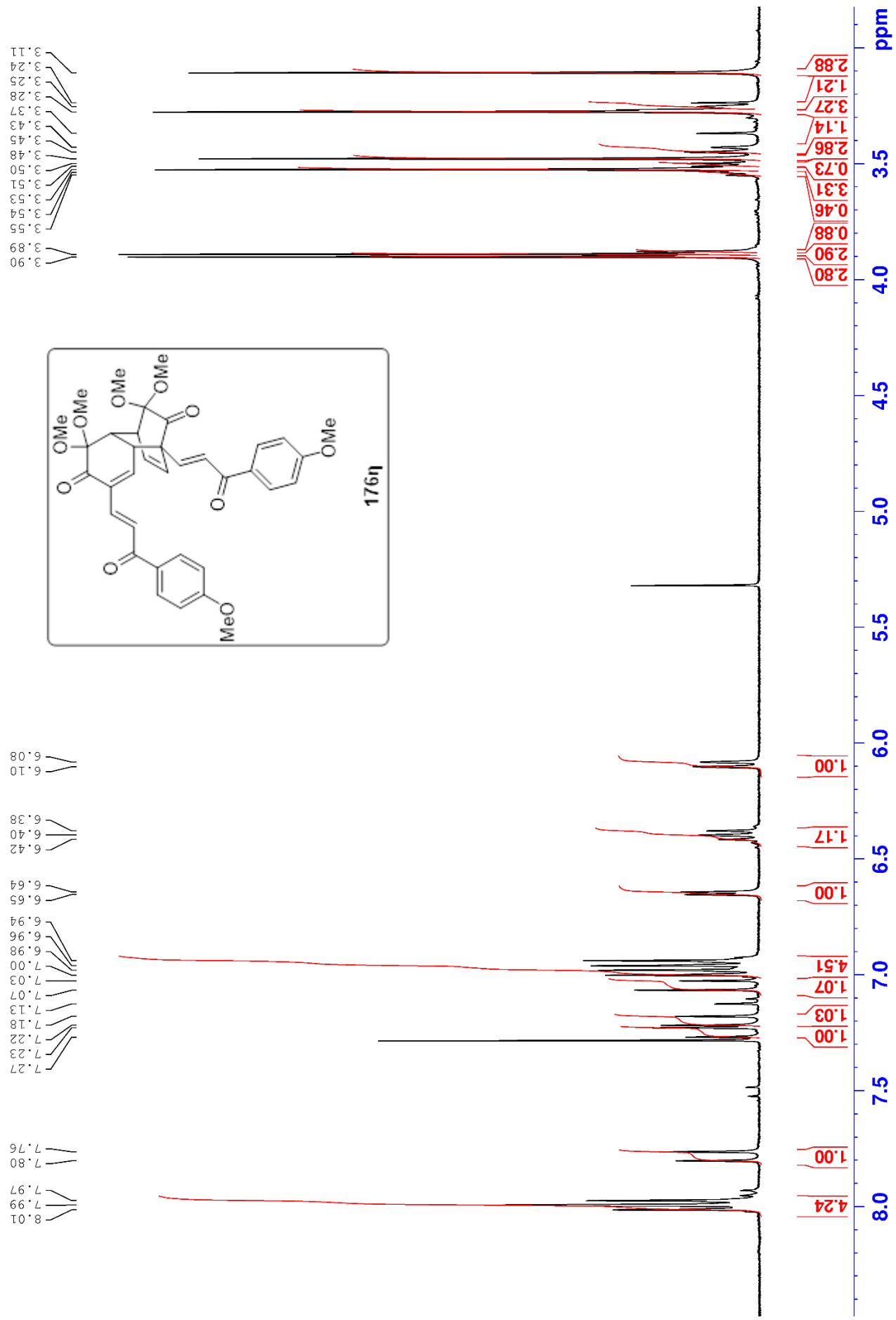










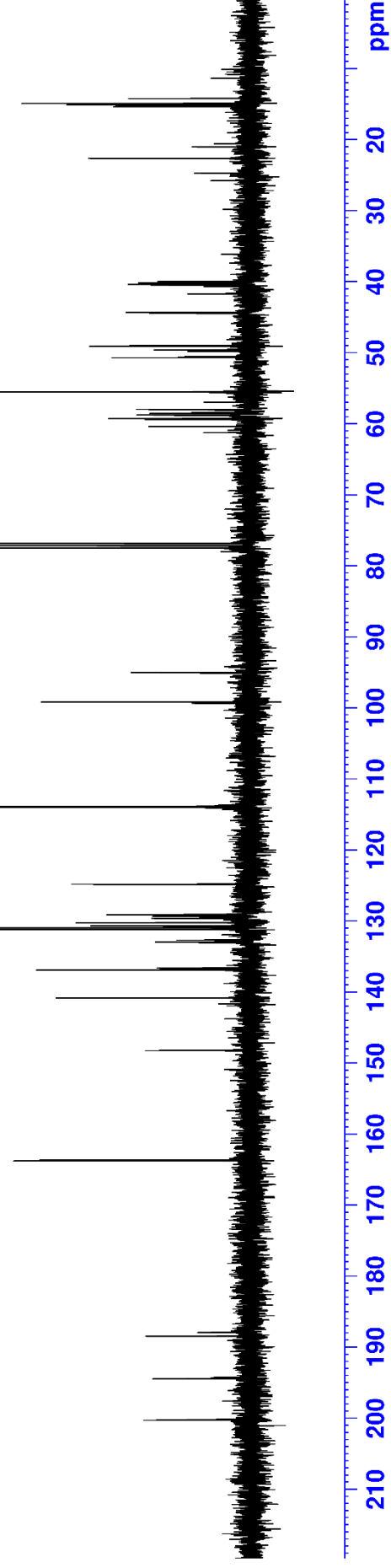
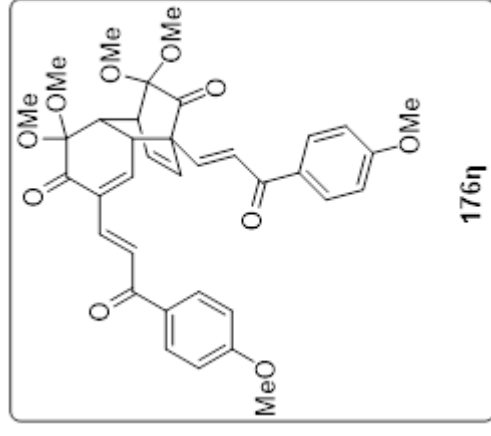


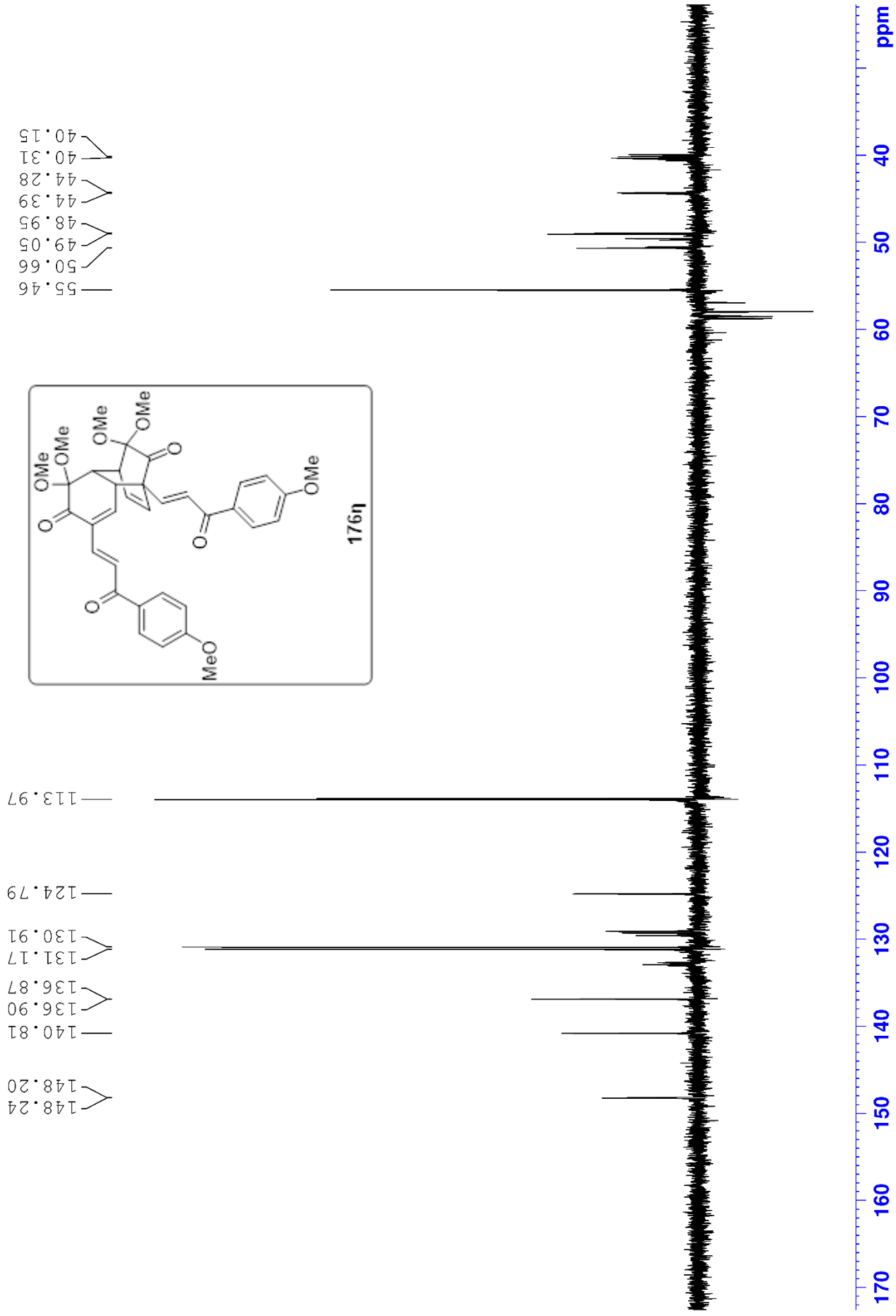
59.24
55.48
55.46
50.65
49.05
48.94
44.29

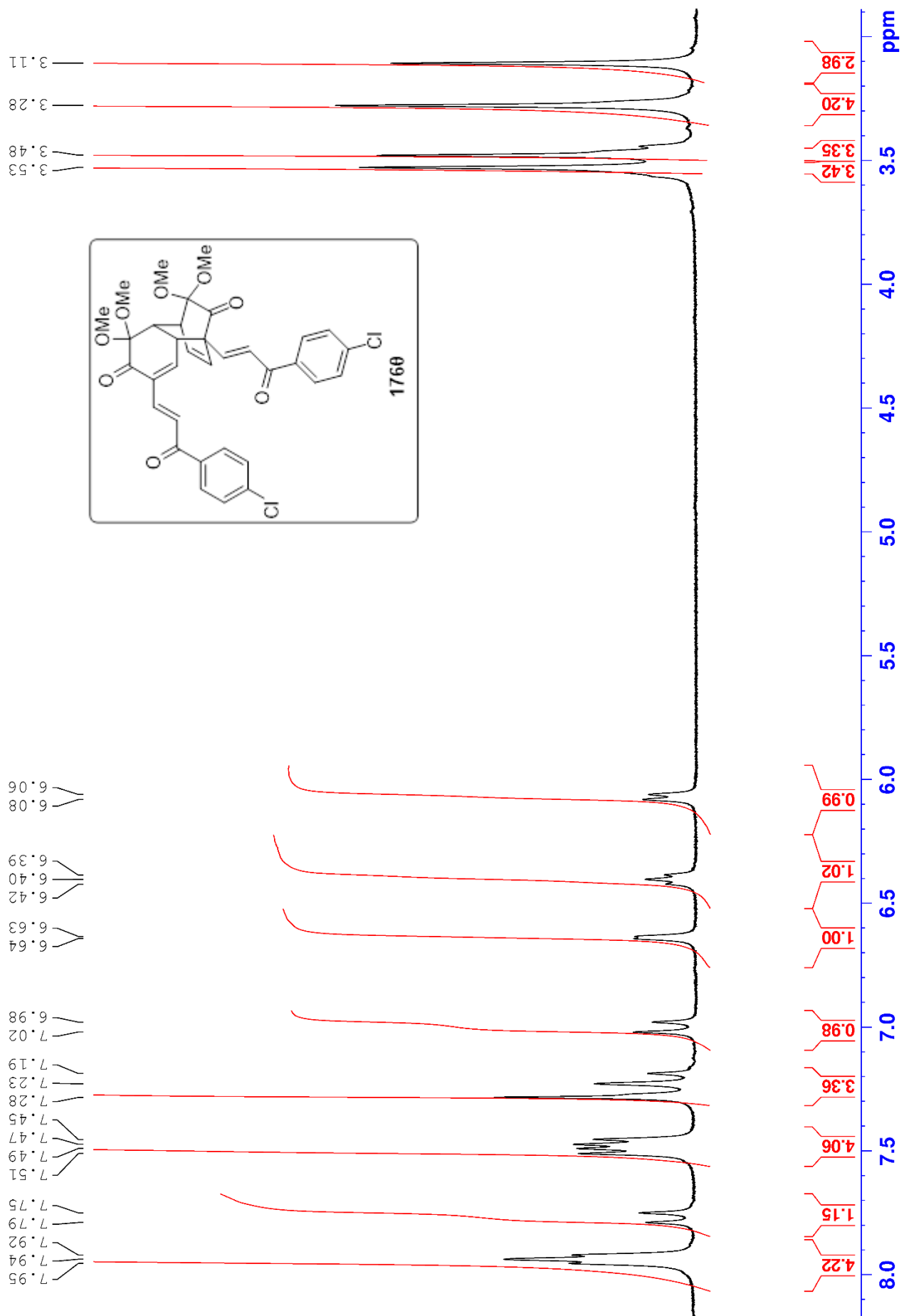
99.12
95.02
94.97

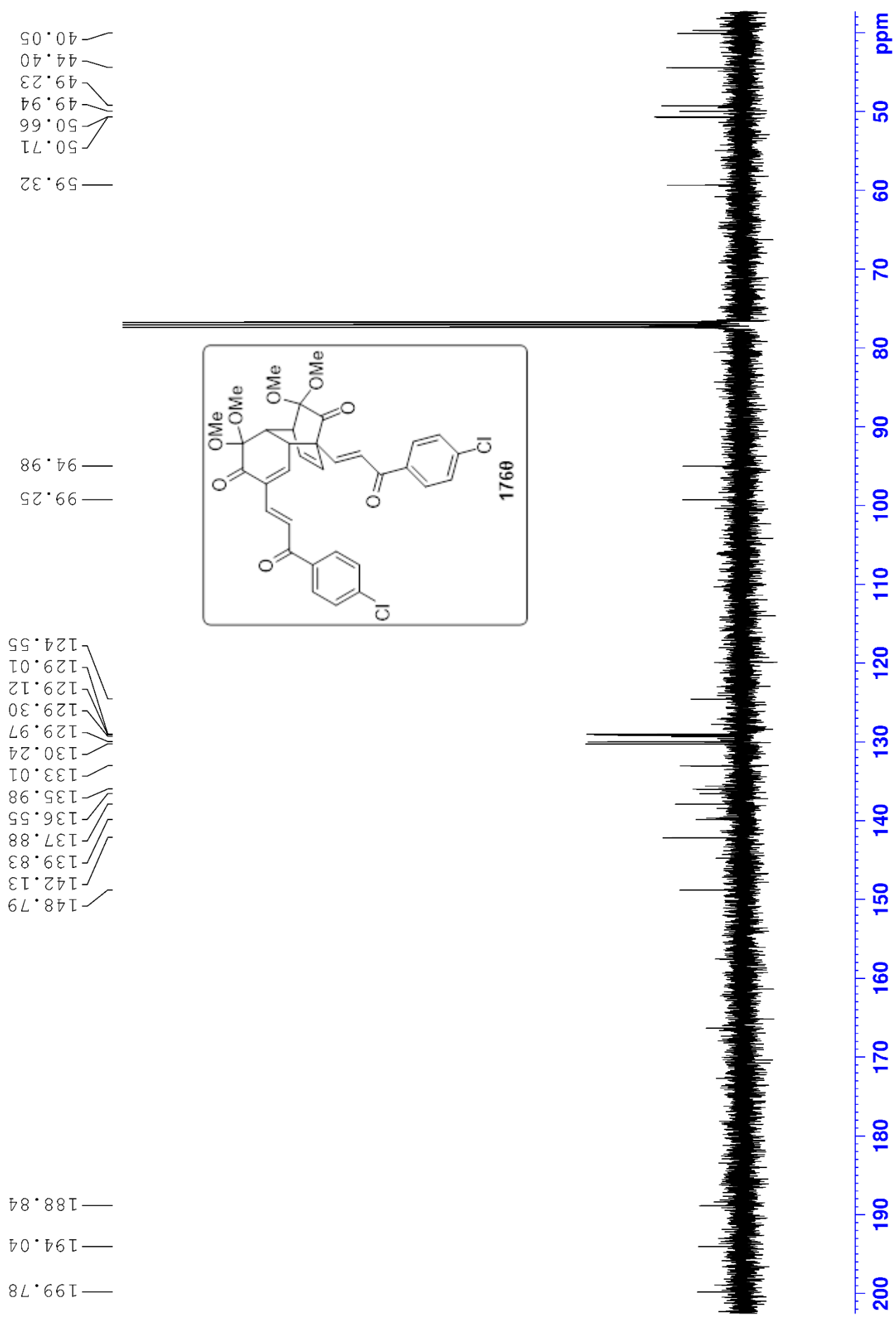
163.74
163.60
148.22
148.19
140.81
140.78
136.90
136.86
136.66
136.59
131.17
130.90
130.67
130.20
129.09
124.80
113.97

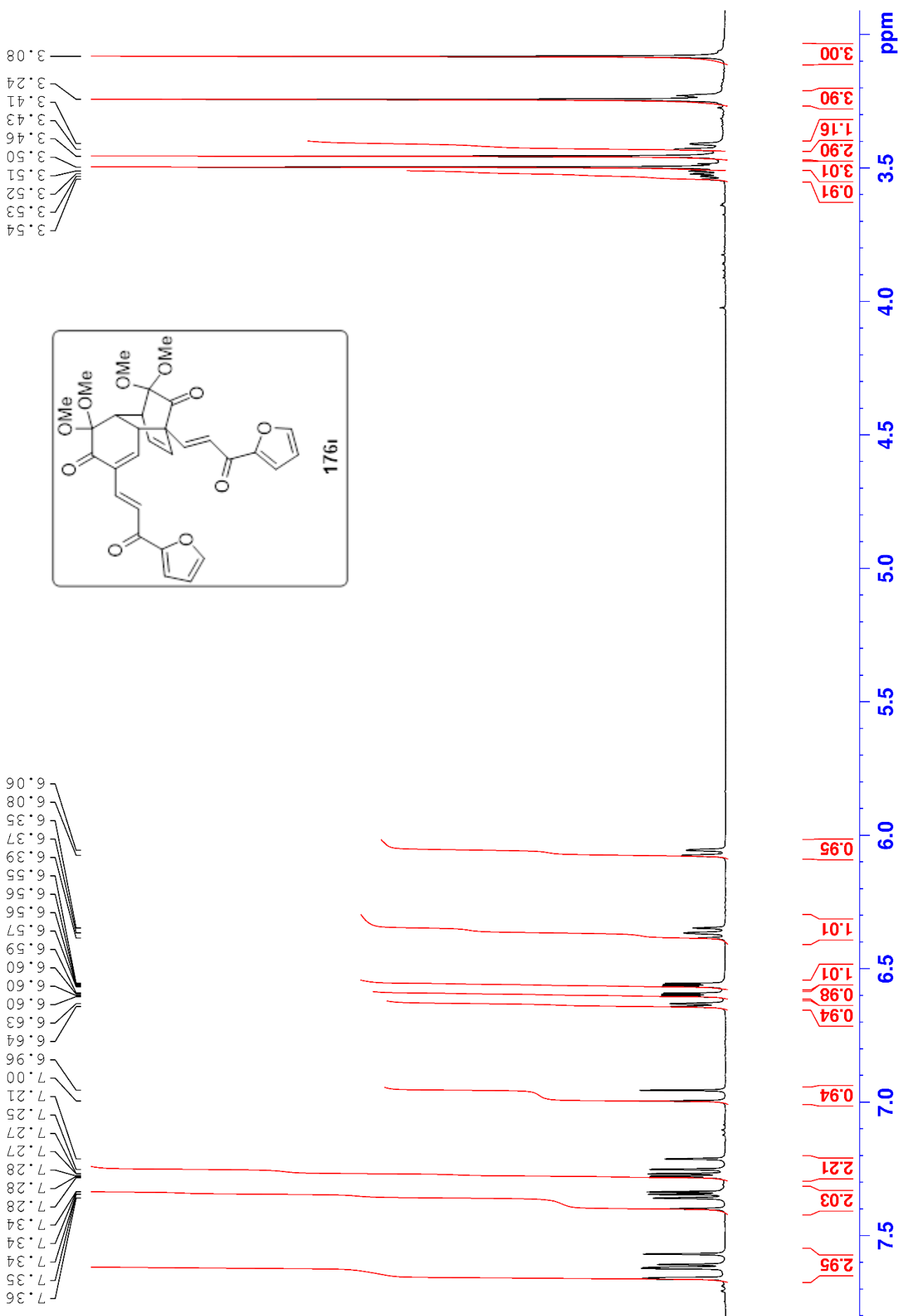
200.26
200.16
194.43
188.45
187.93

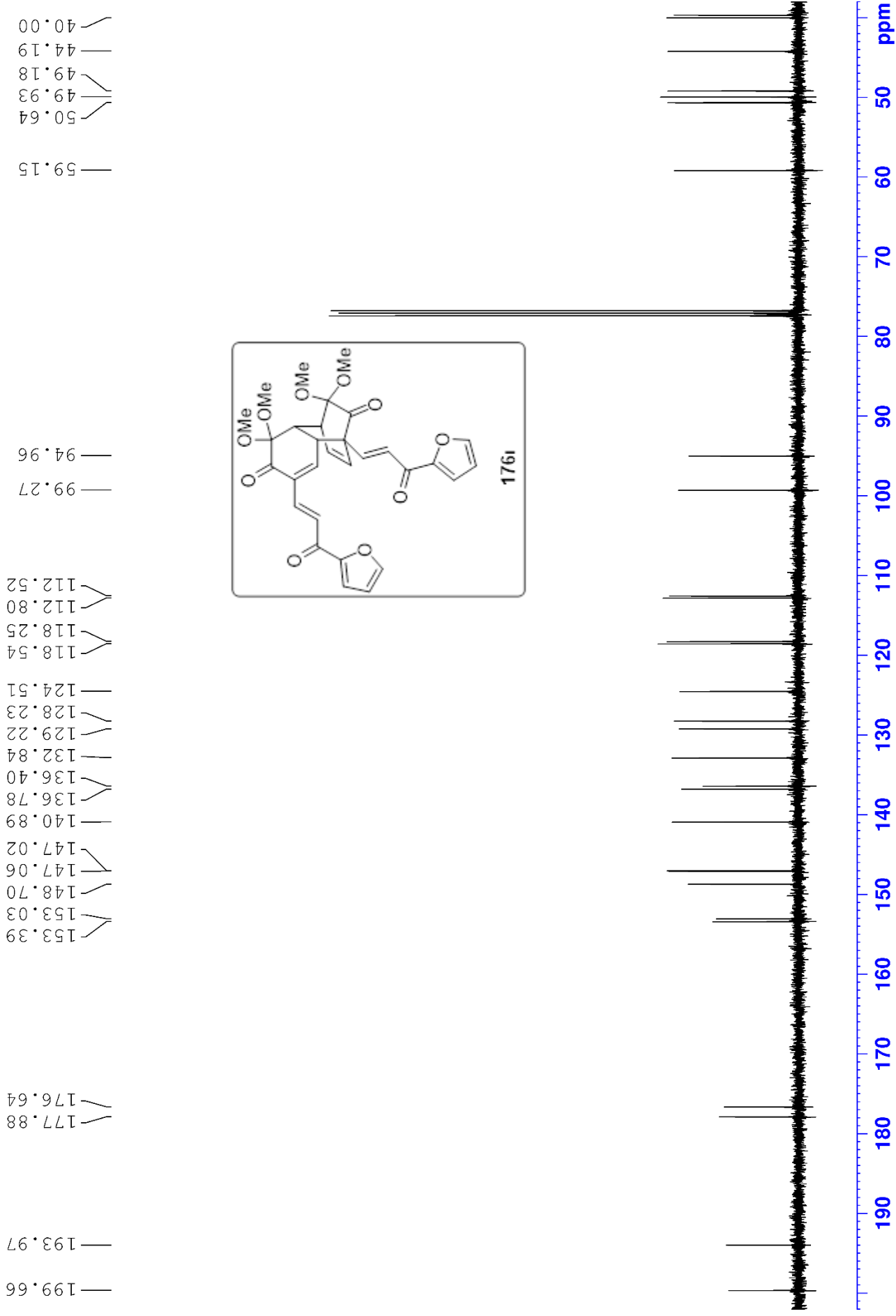


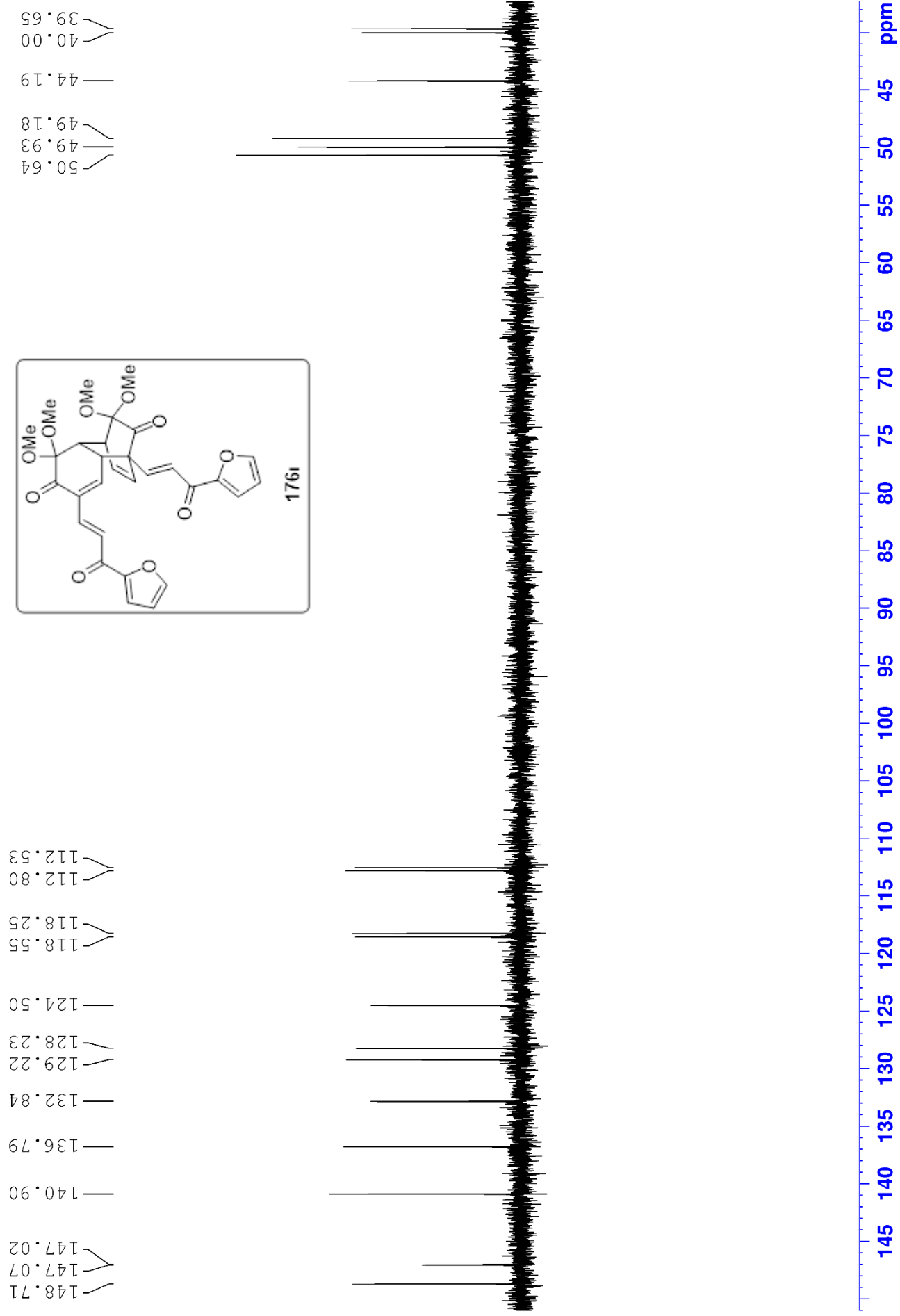


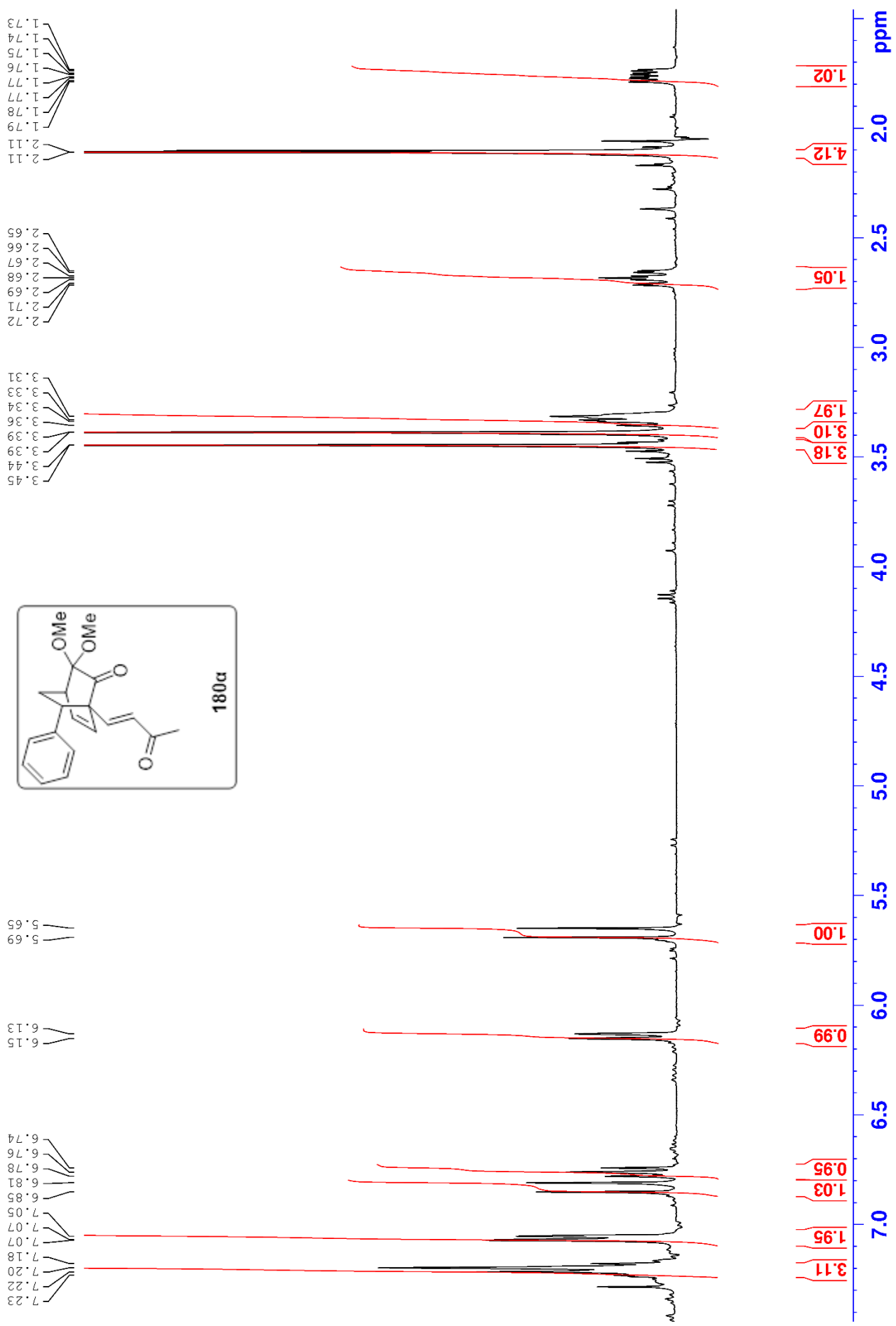




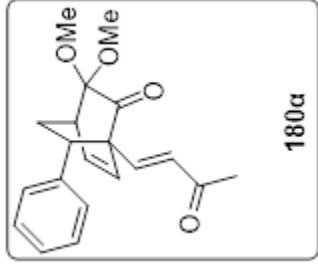
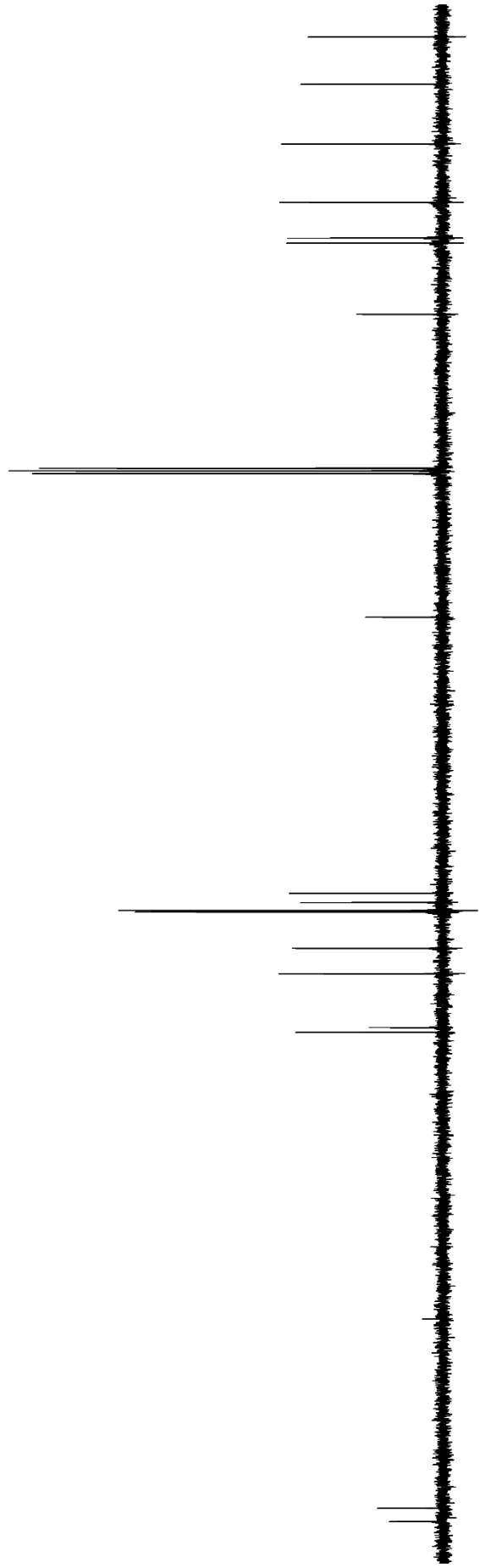








200 190 180 170 160 150 140 130 120 110 100 90 80 70 60 50 40 ppm



142.45
141.88
135.61
132.66
128.43
128.26
127.32
126.23

199.47
197.93

94.06

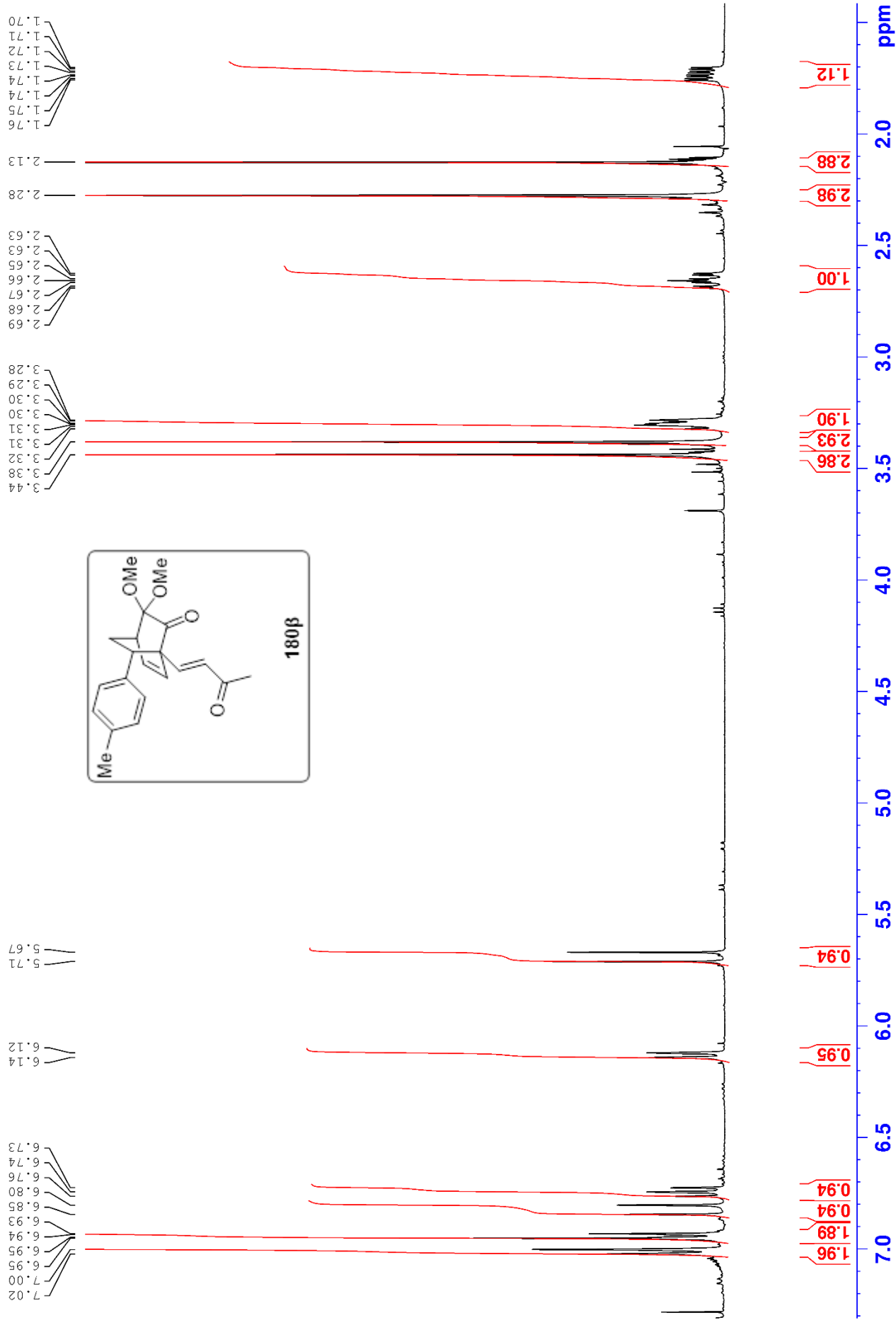
58.74

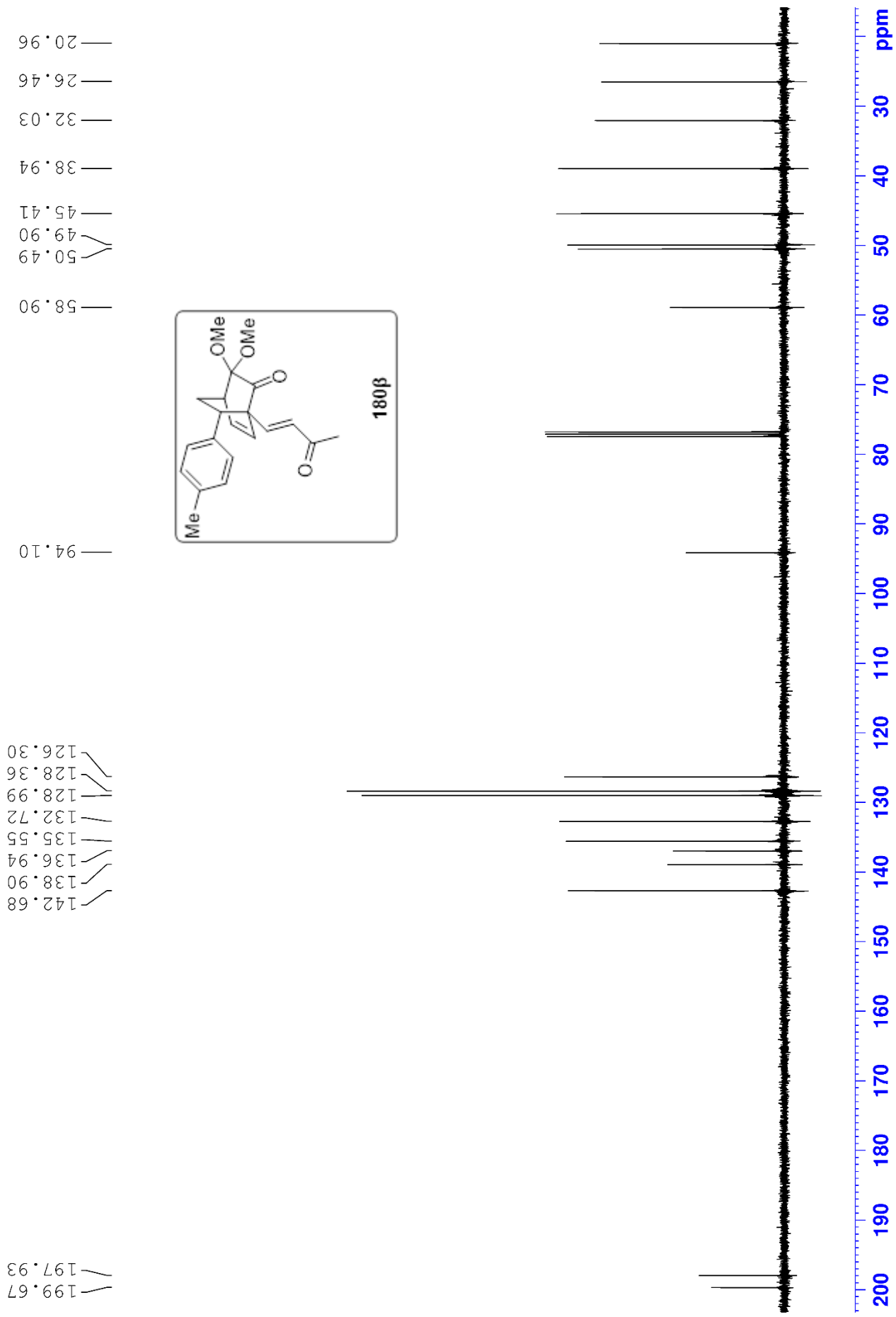
50.44
49.87
45.68

38.88

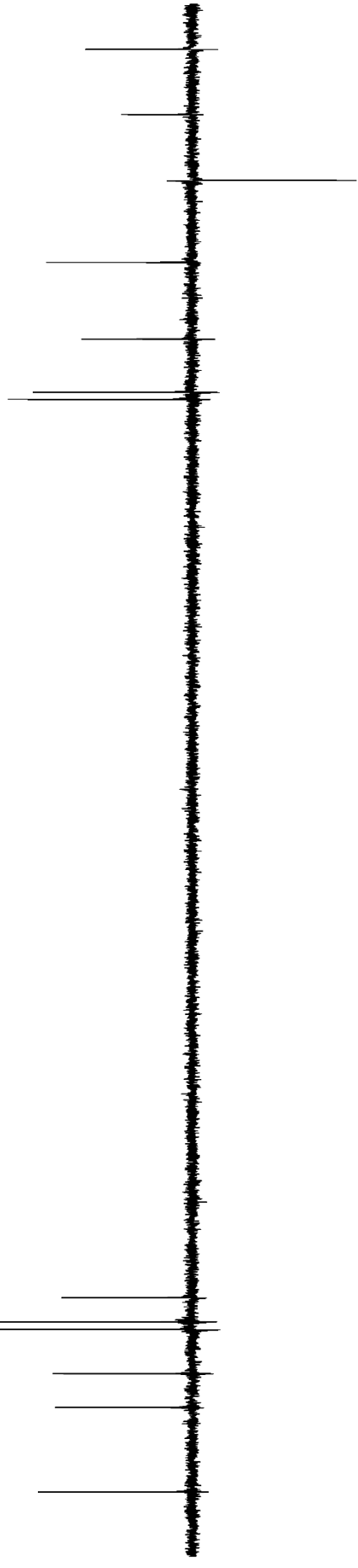
31.91

26.39

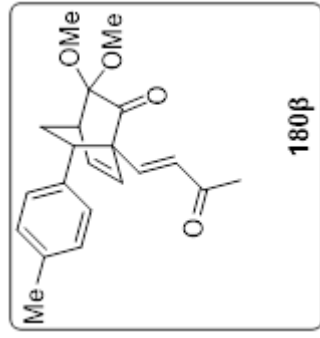




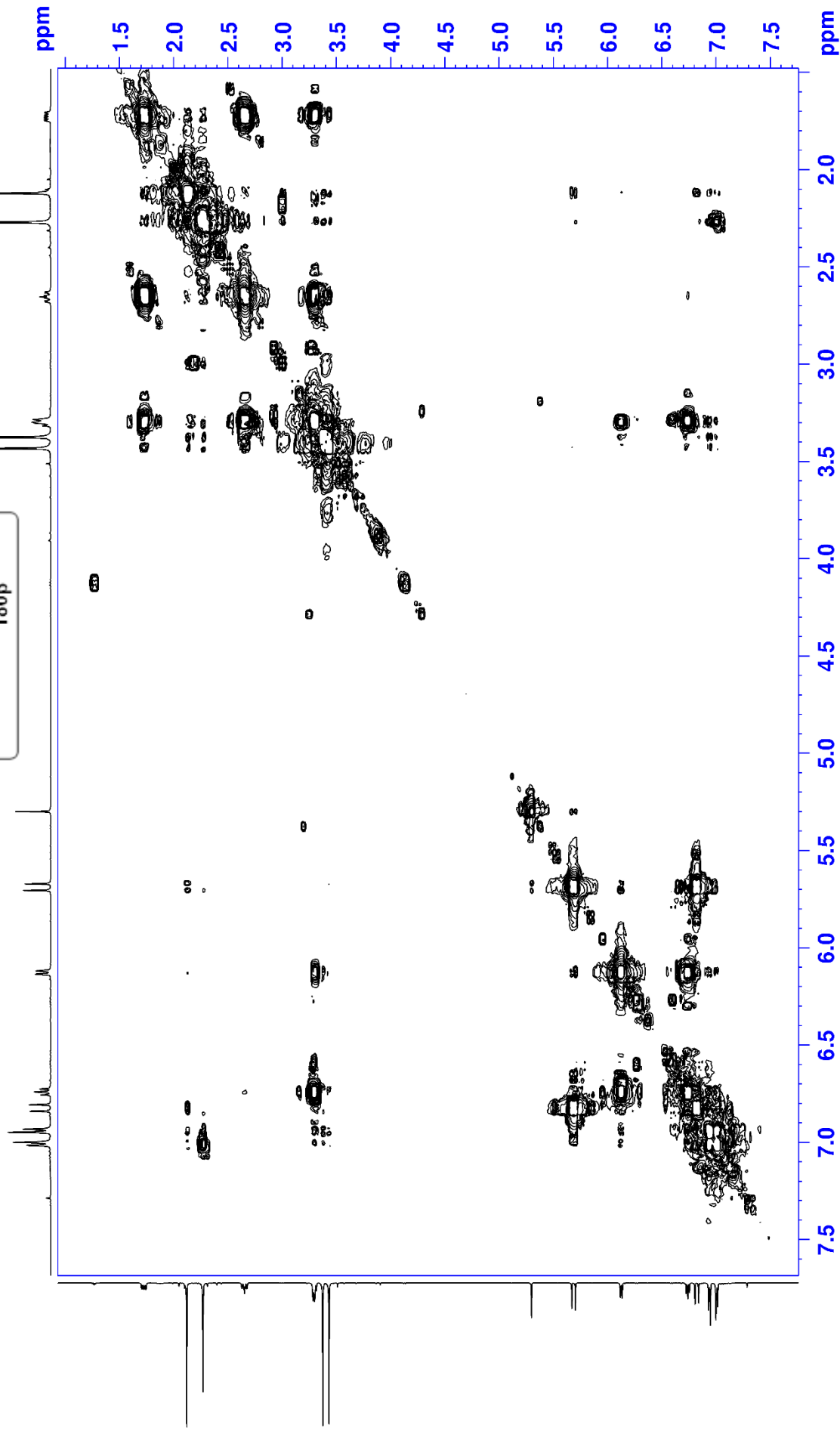
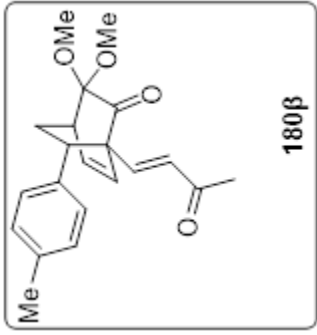
ppm 30 40 50 60 70 80 90 100 110 120 130 140

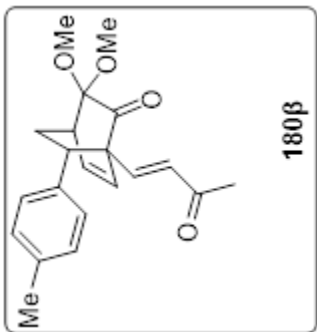


20.95
26.46
32.03
38.94
45.41
49.90
50.49

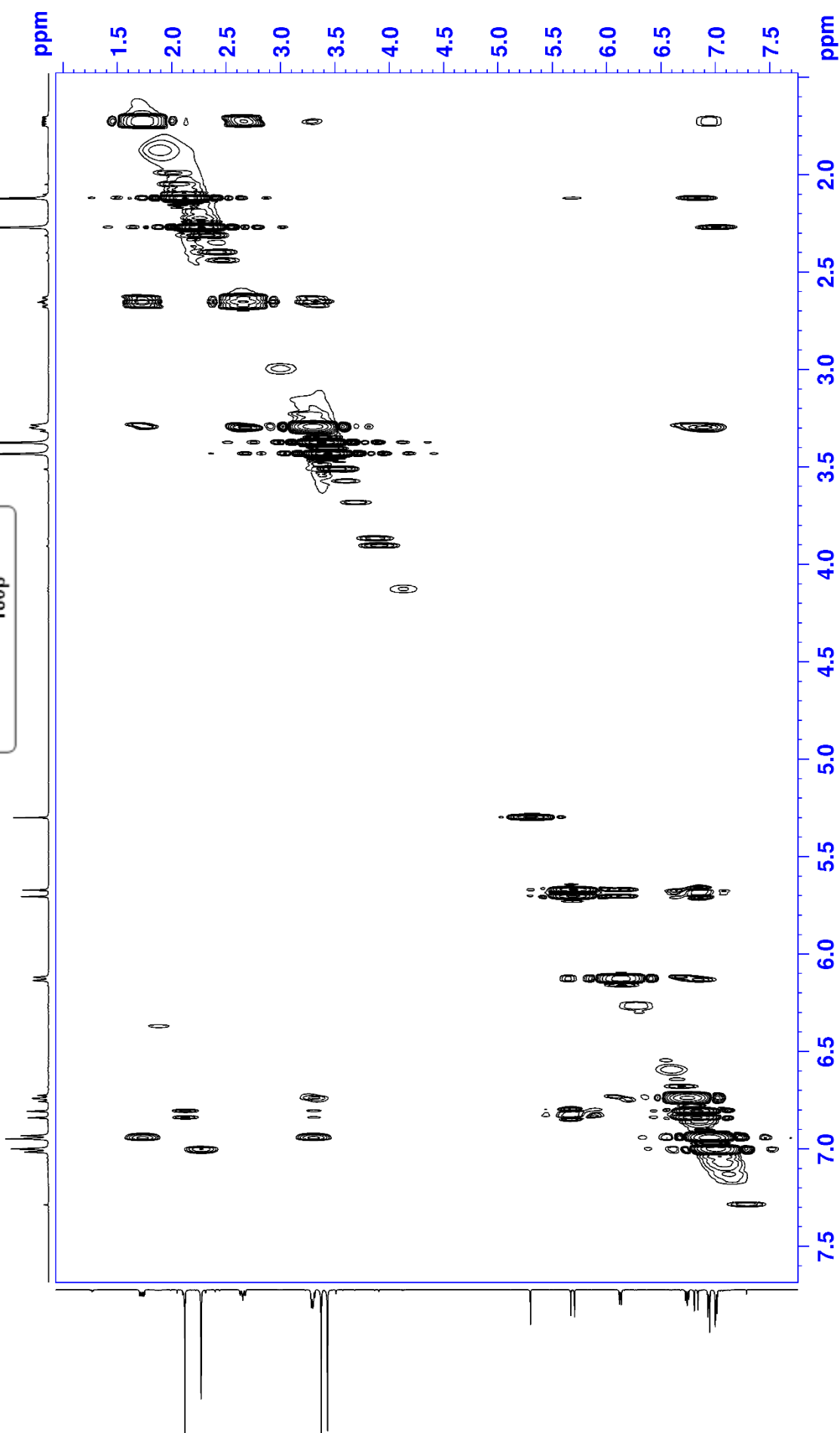


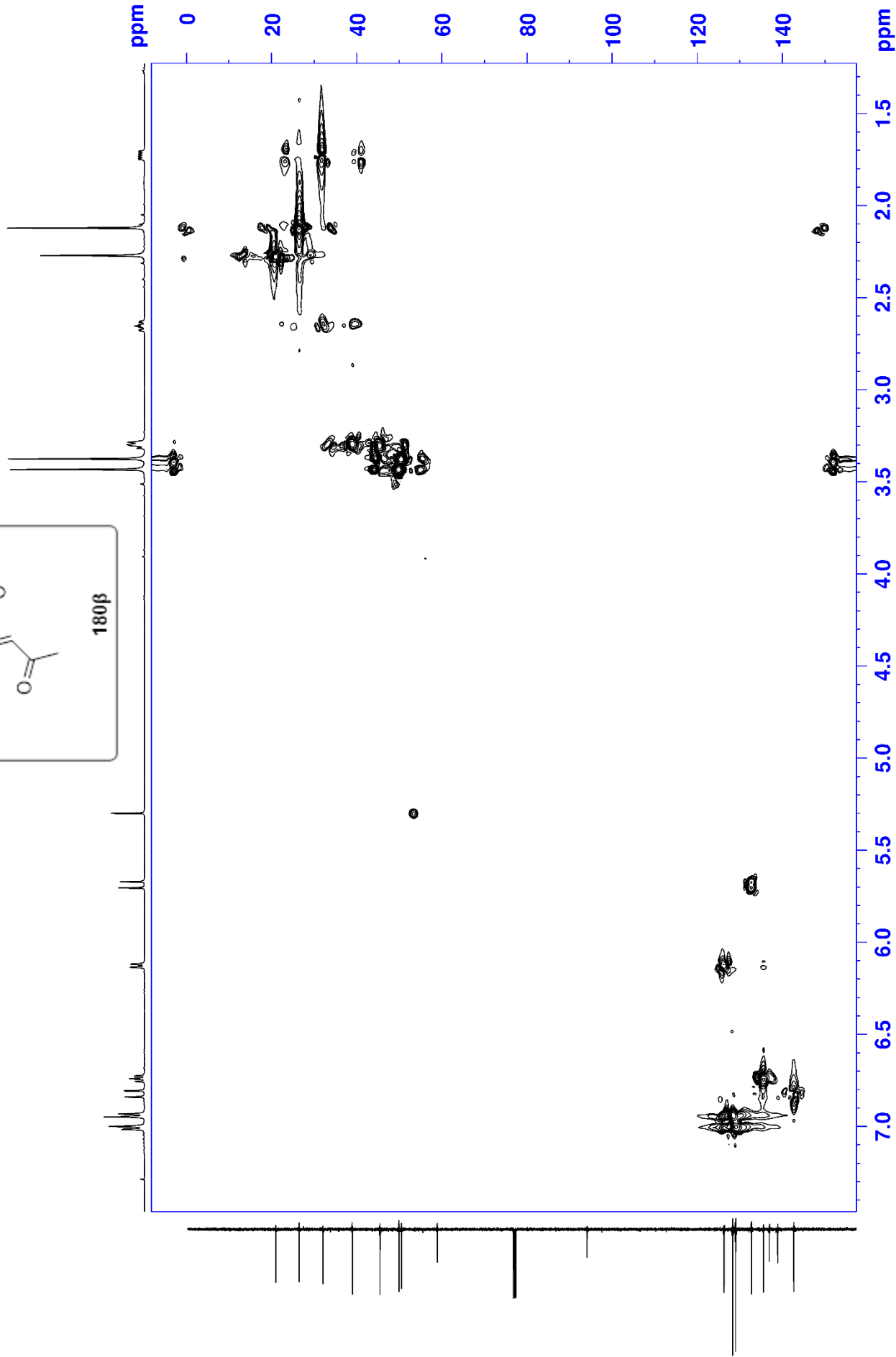
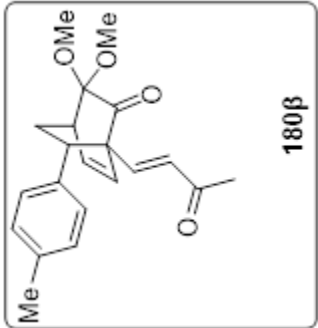
126.30
128.36
128.99
132.72
135.55
142.68

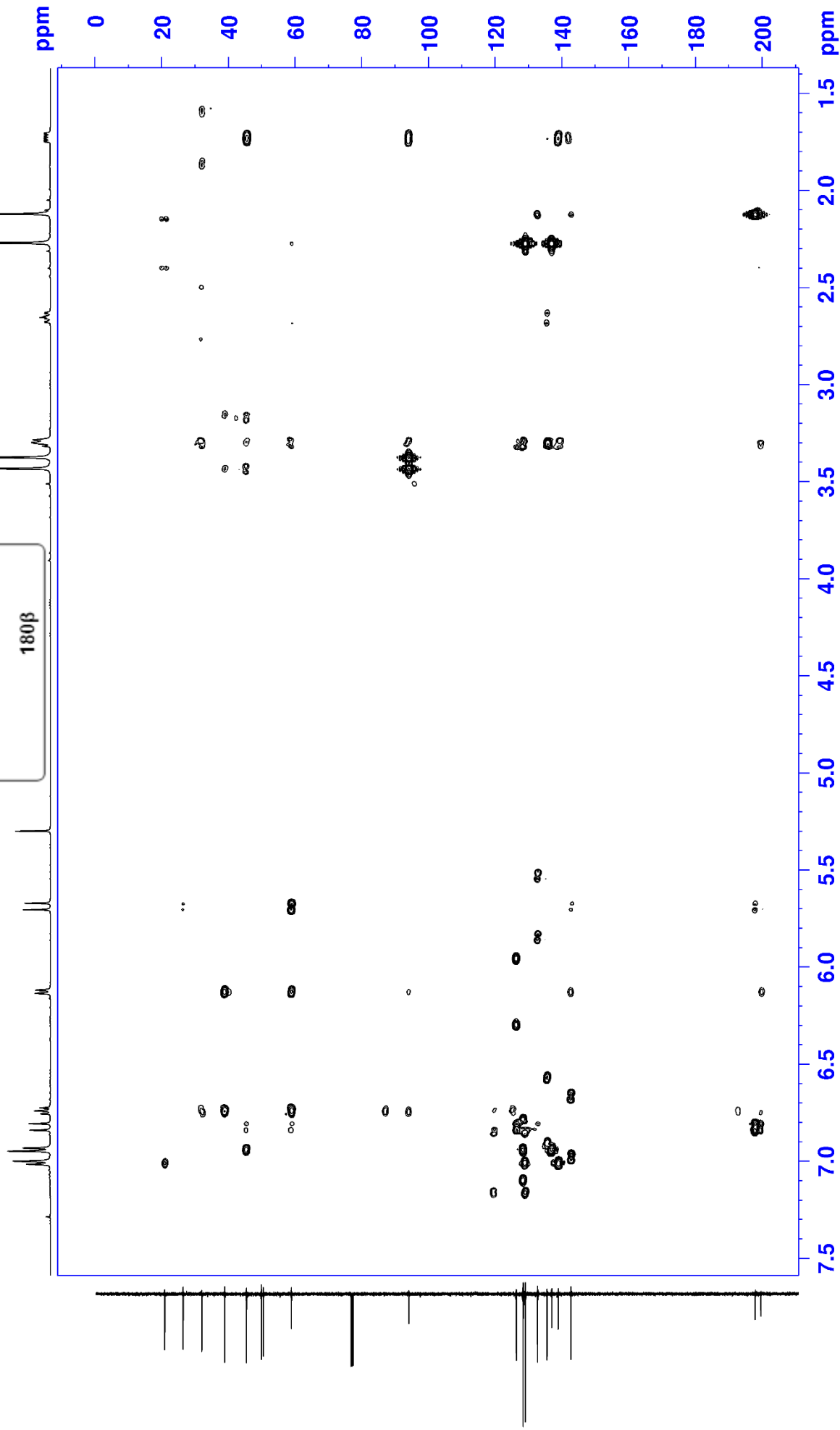
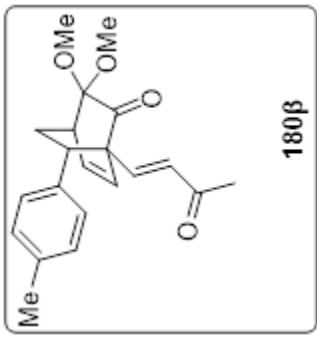


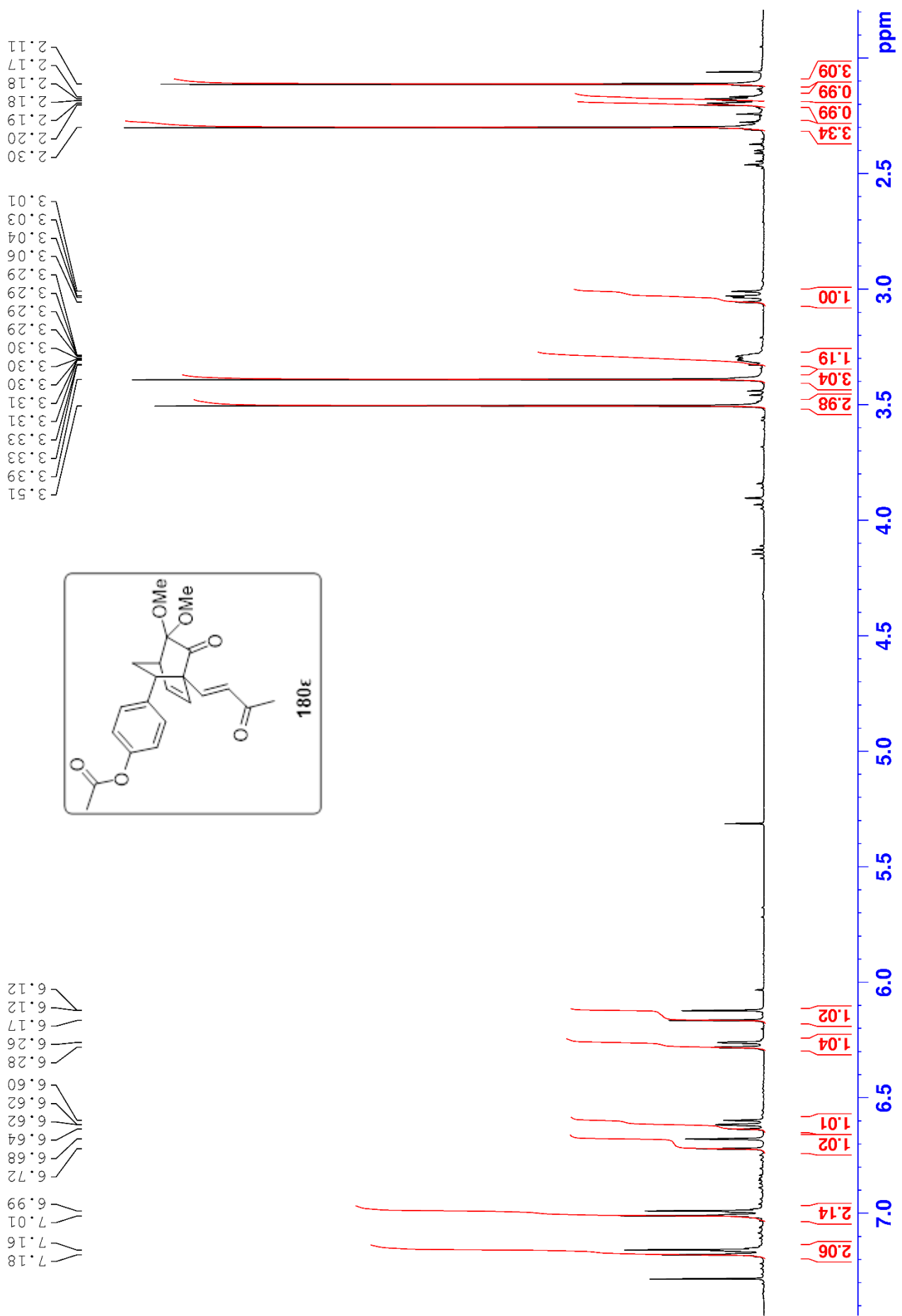


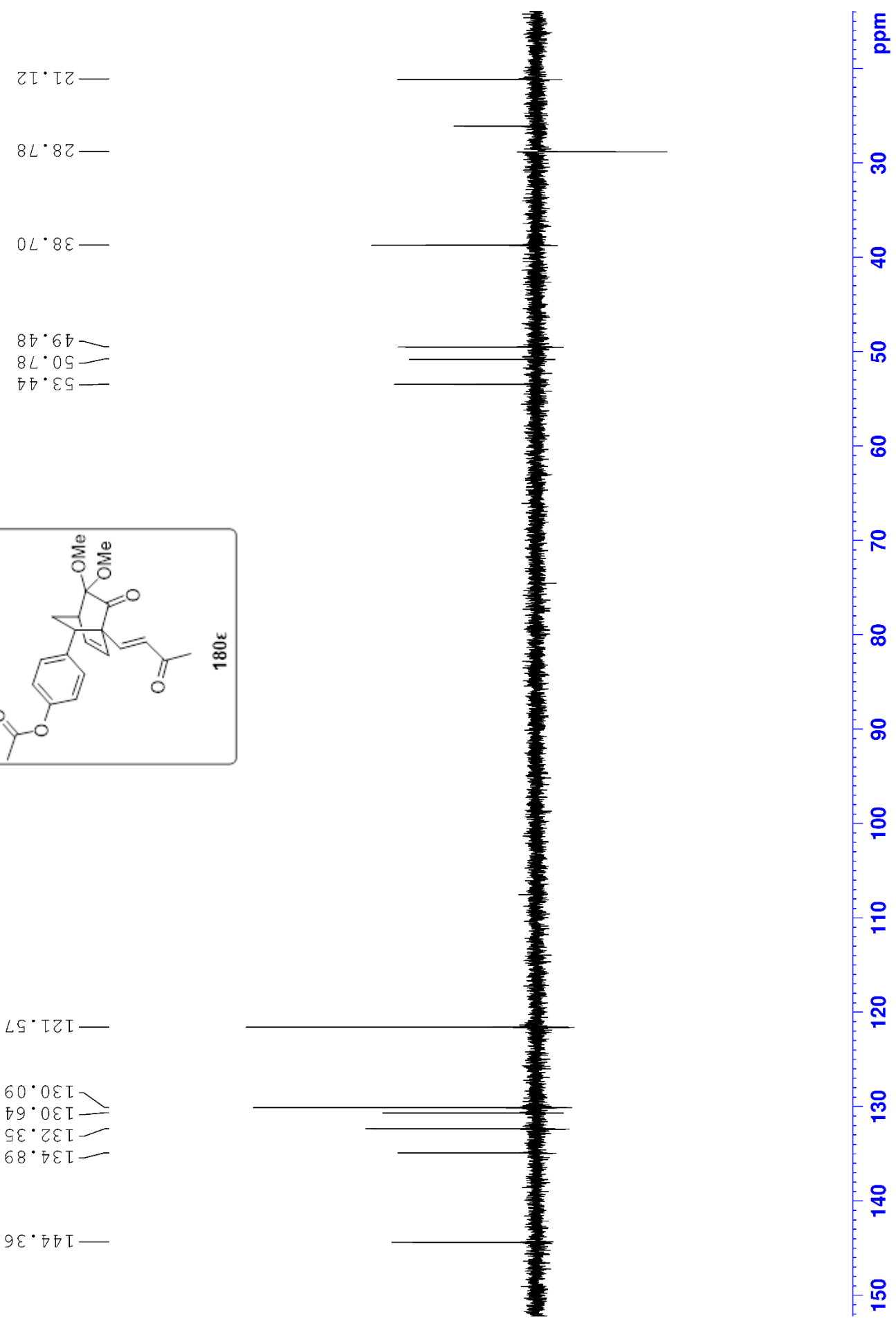
180β

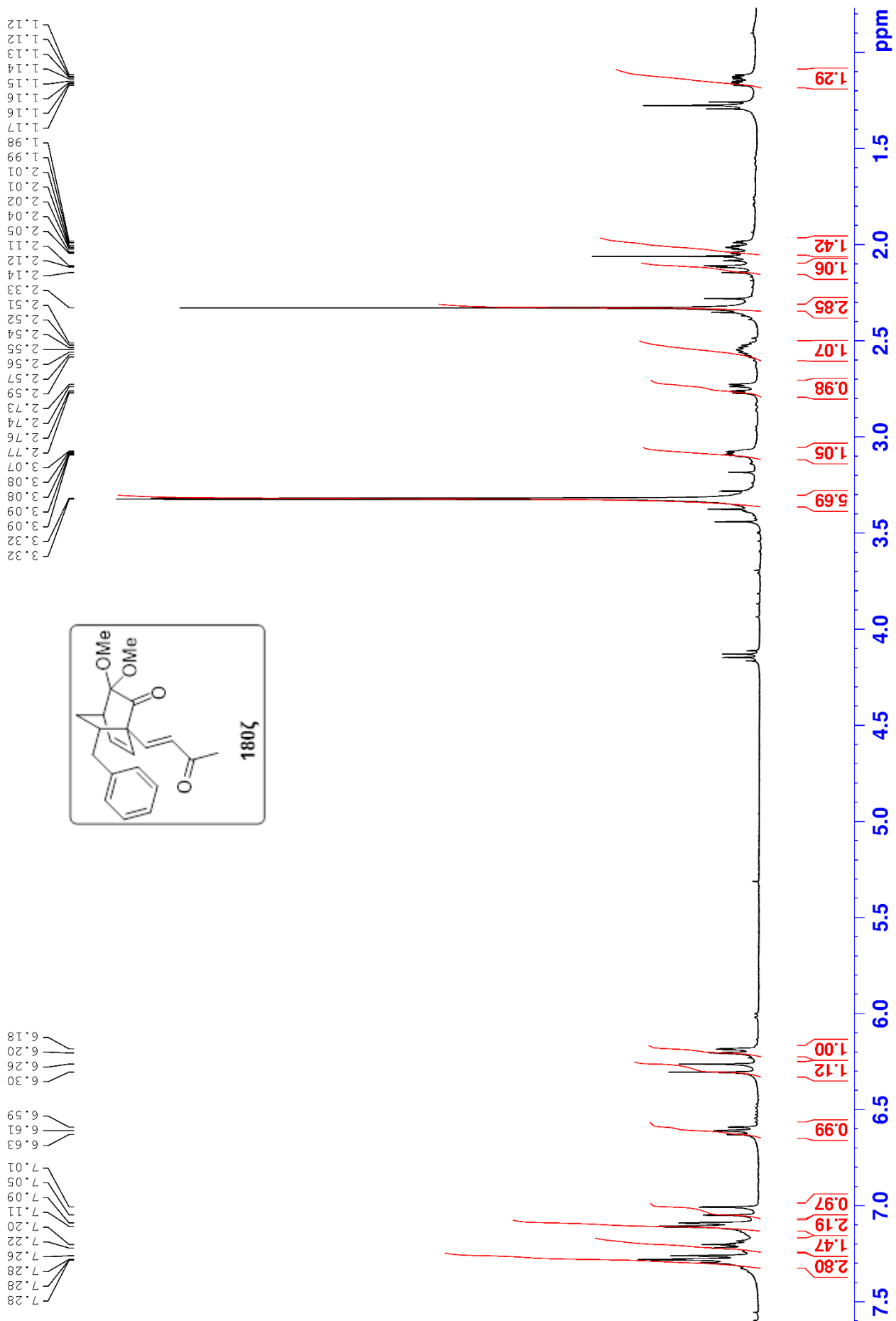


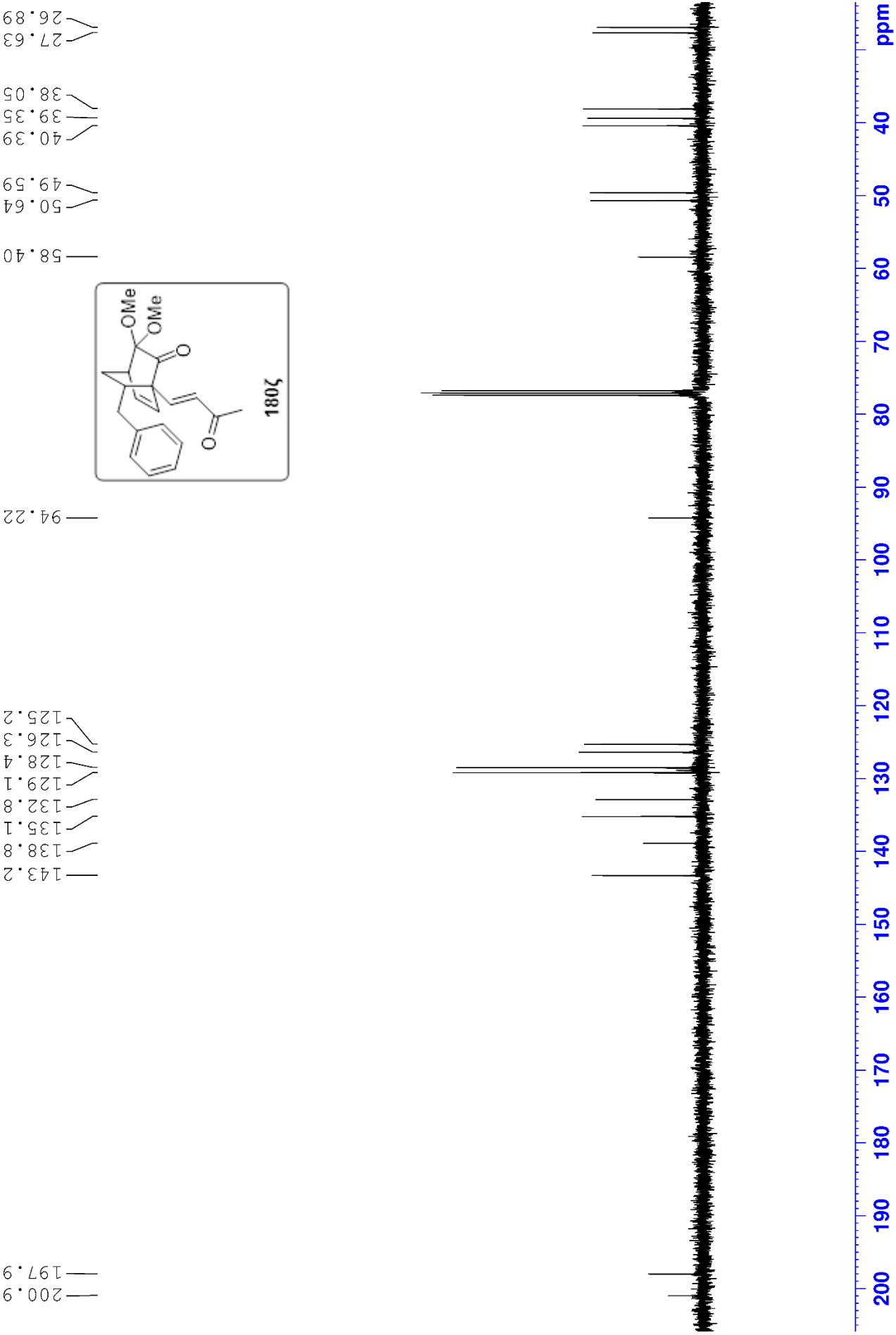


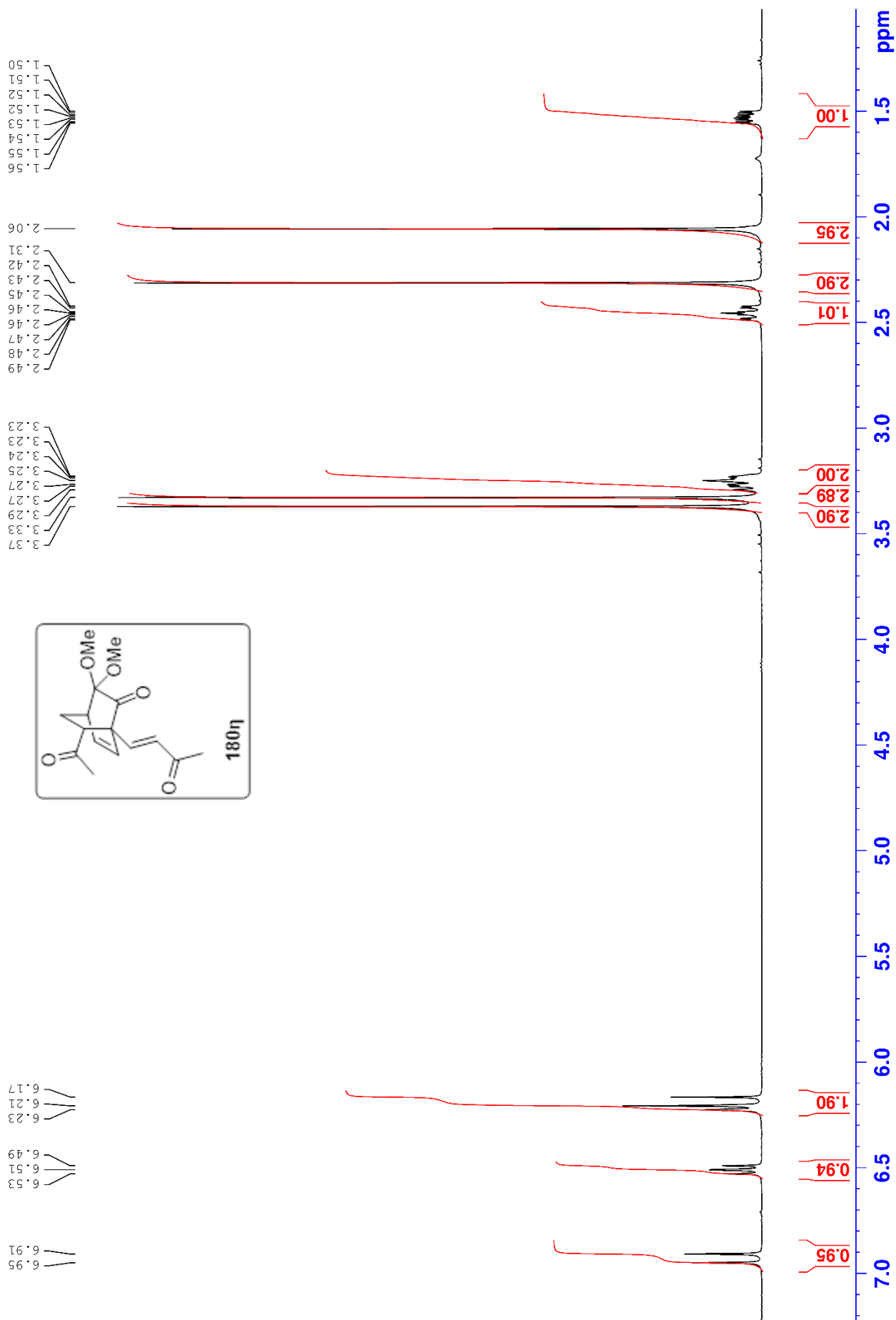


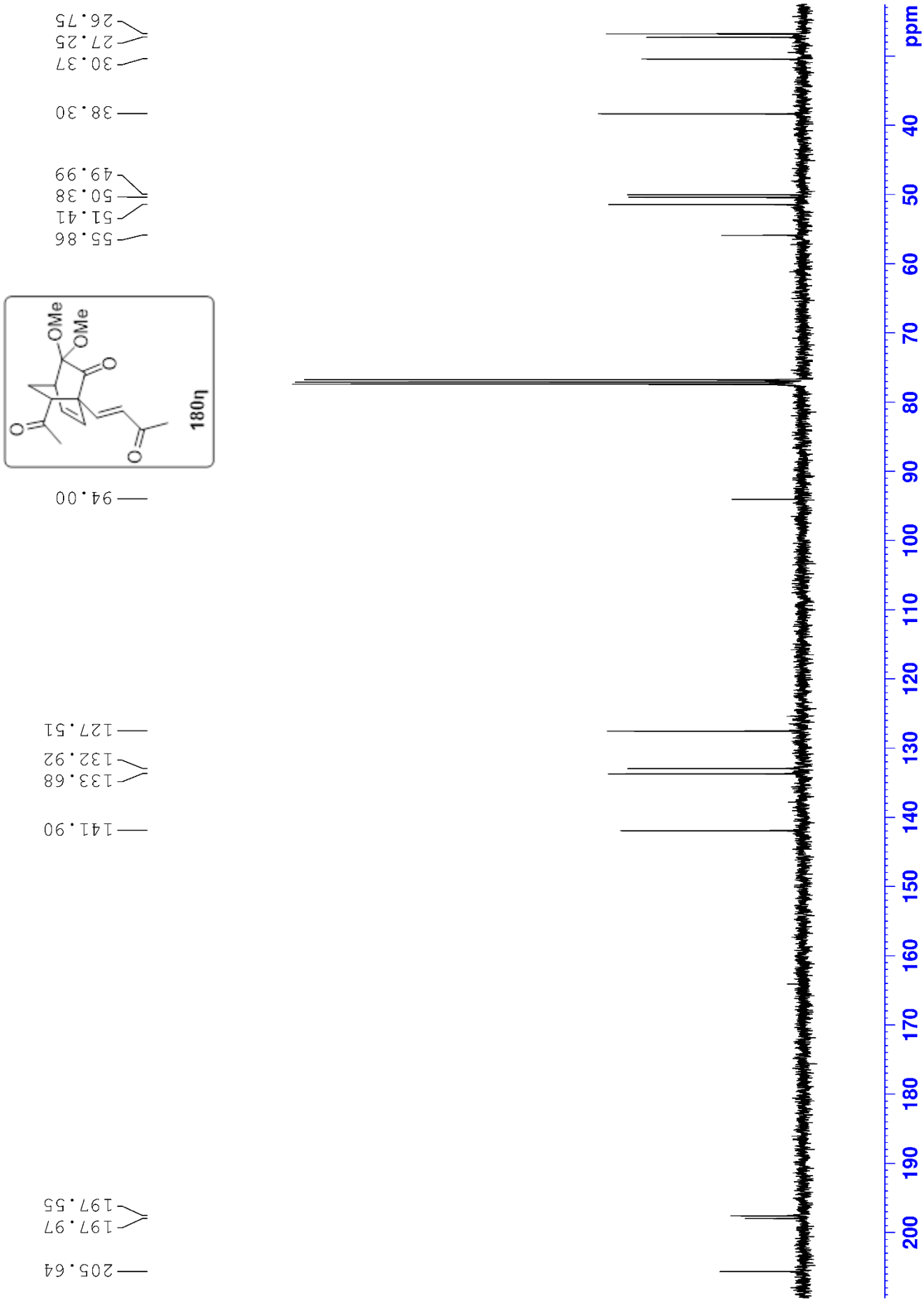


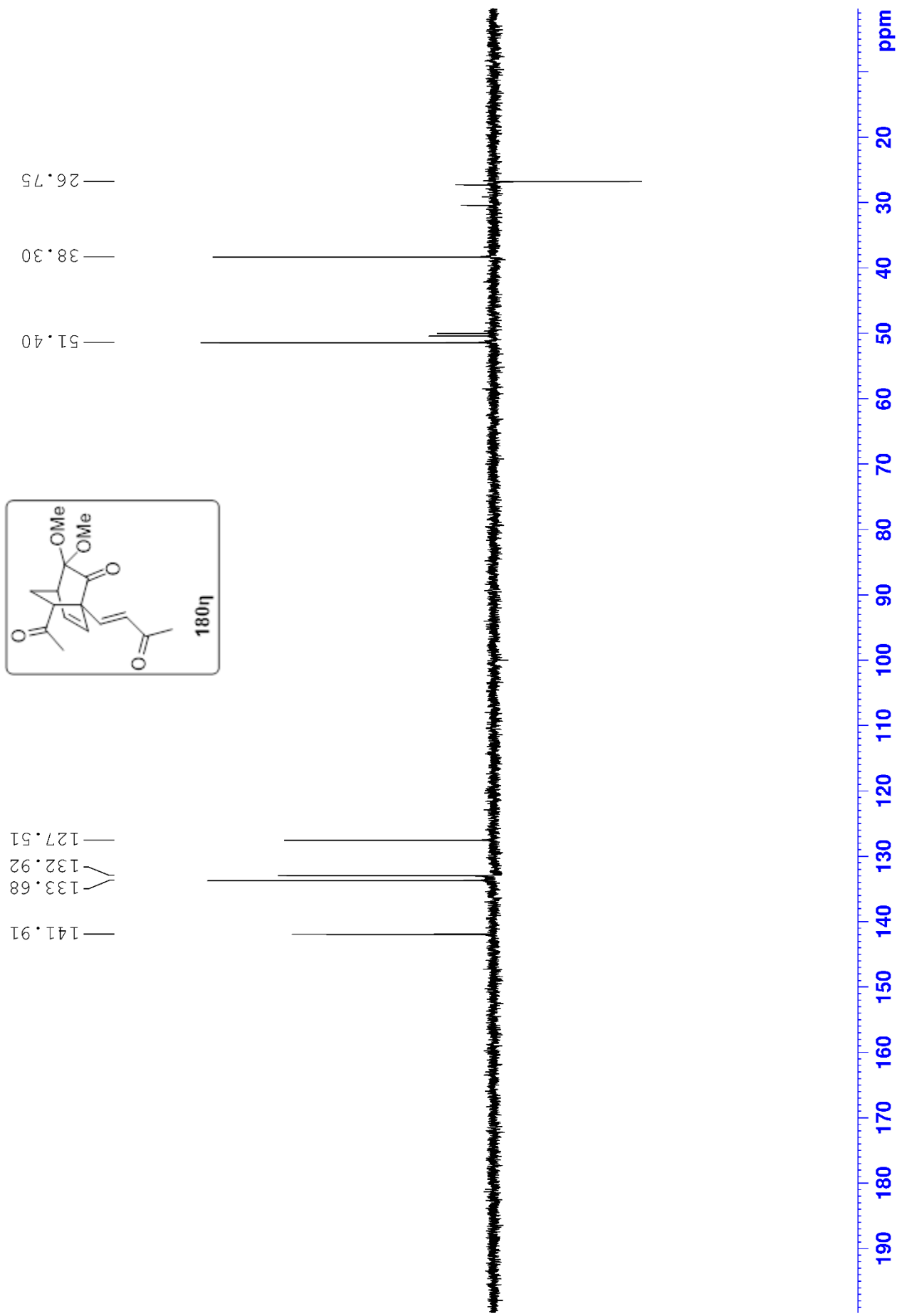


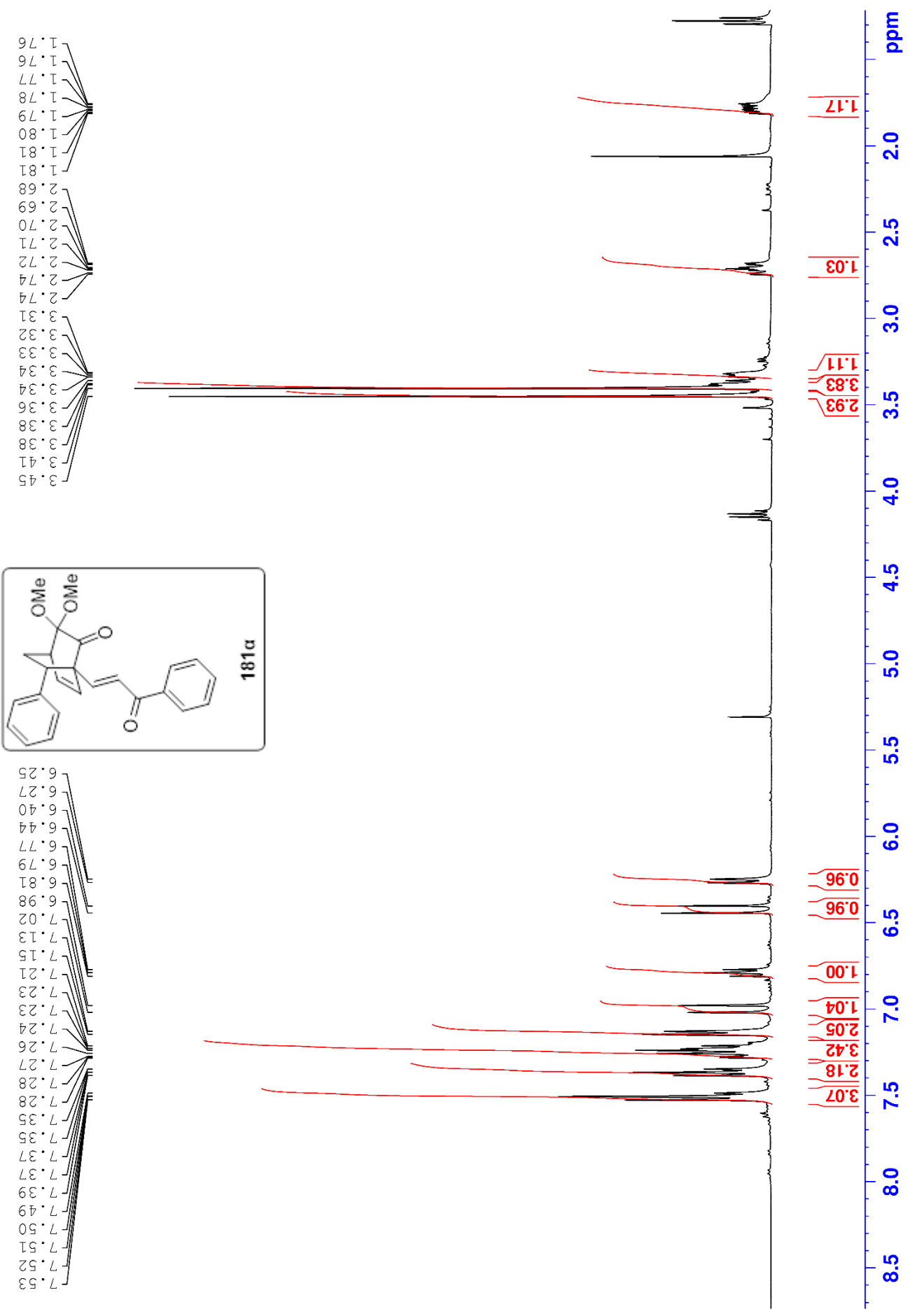




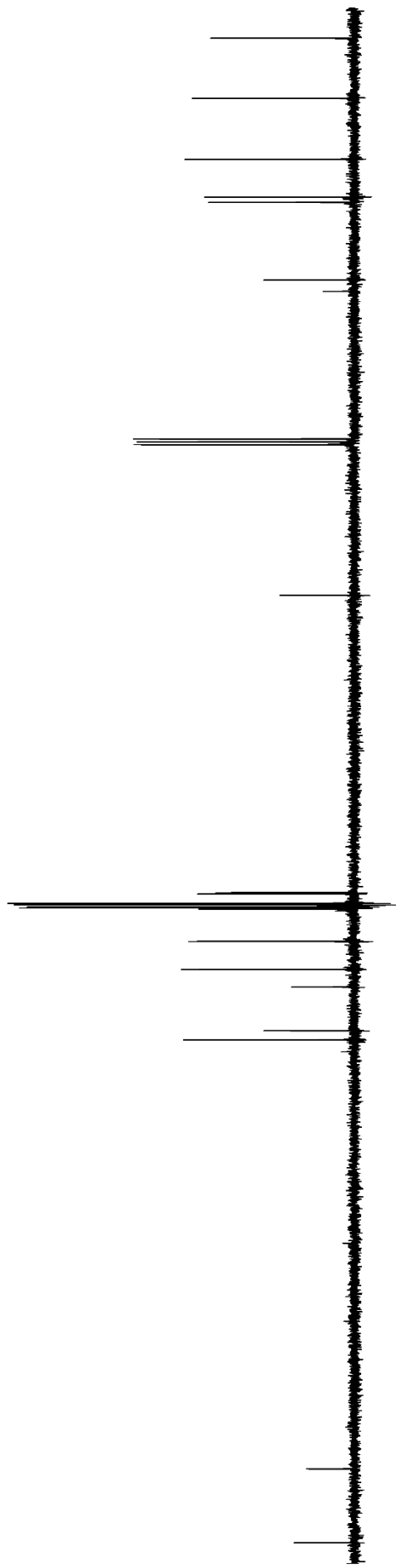




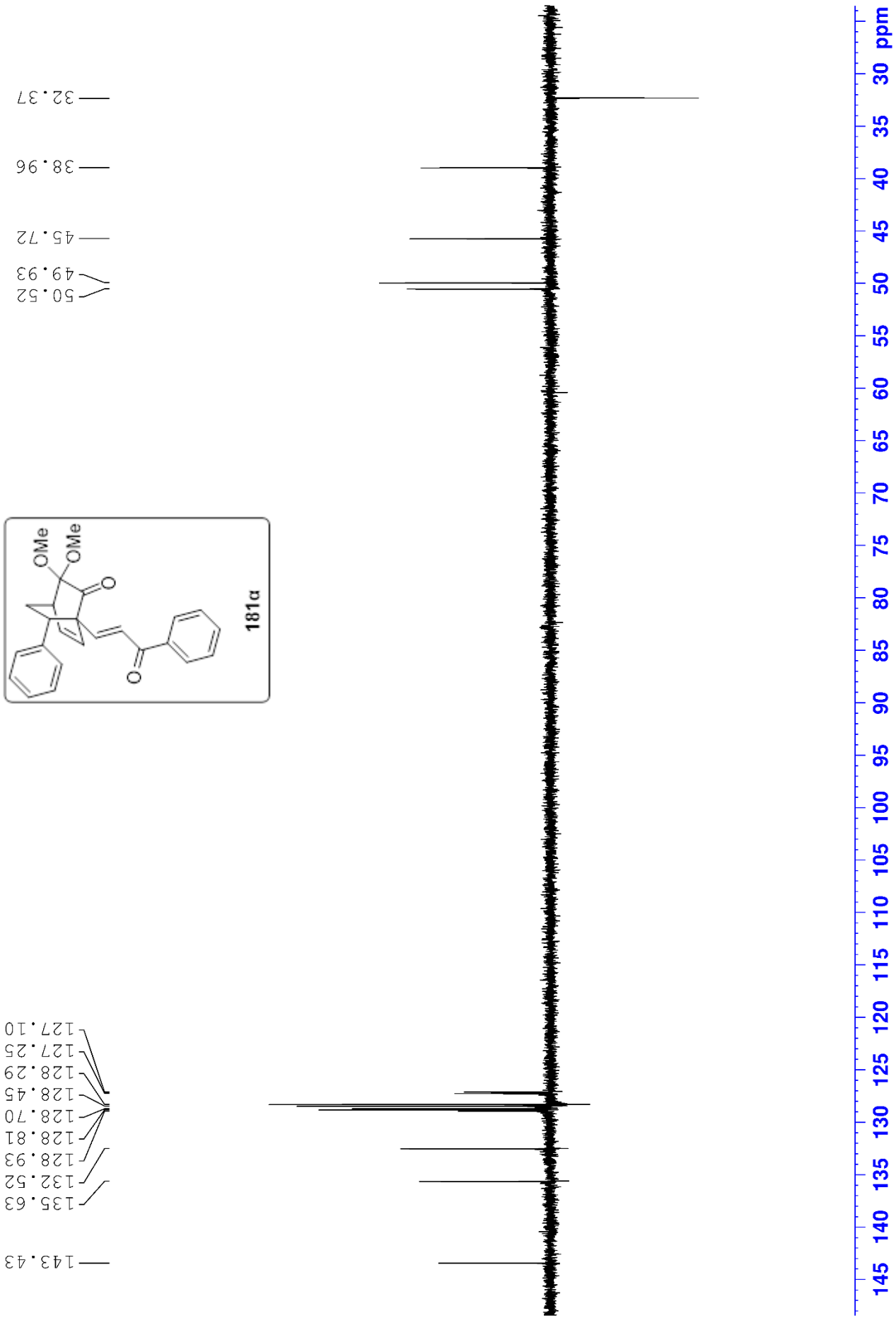


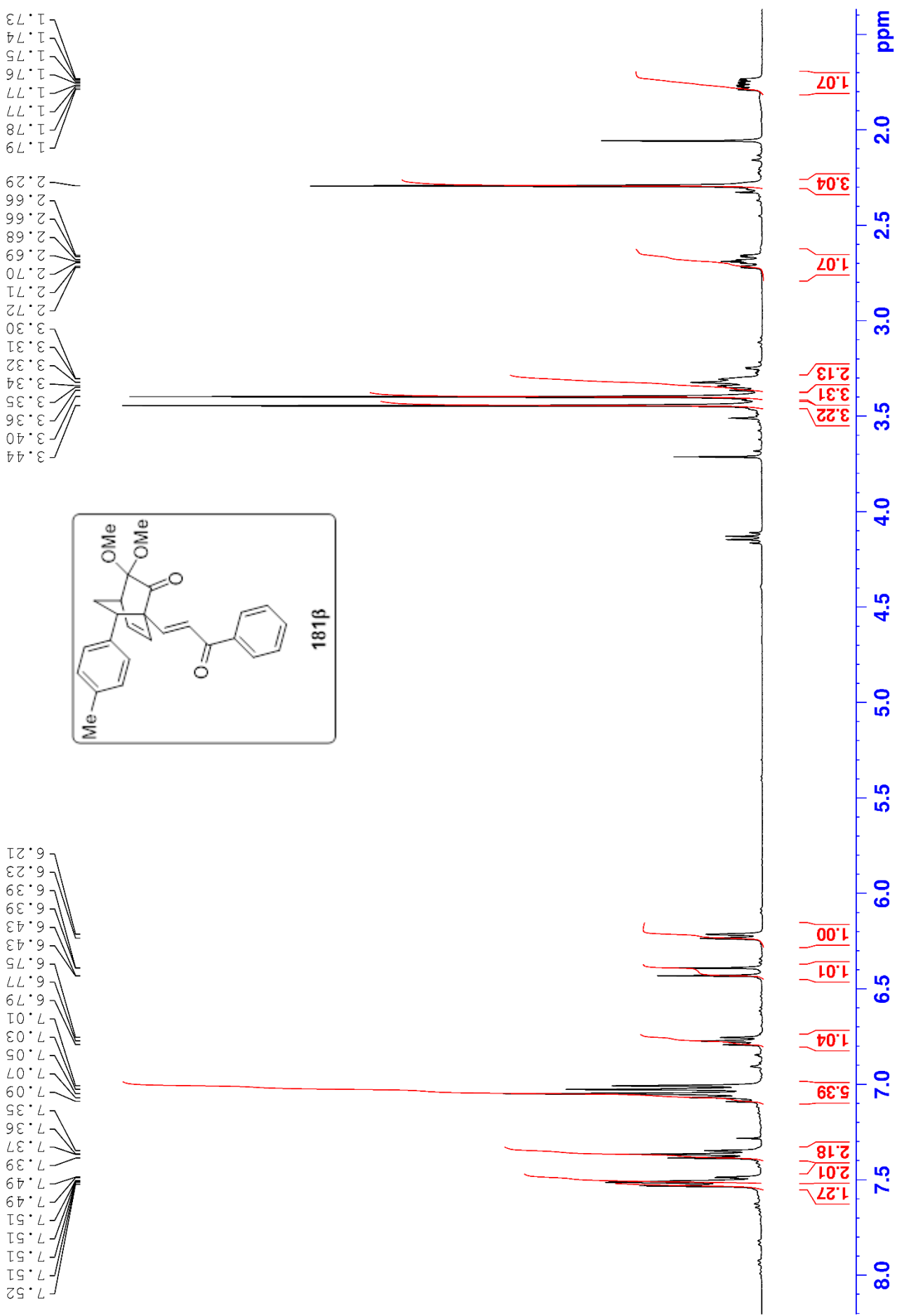


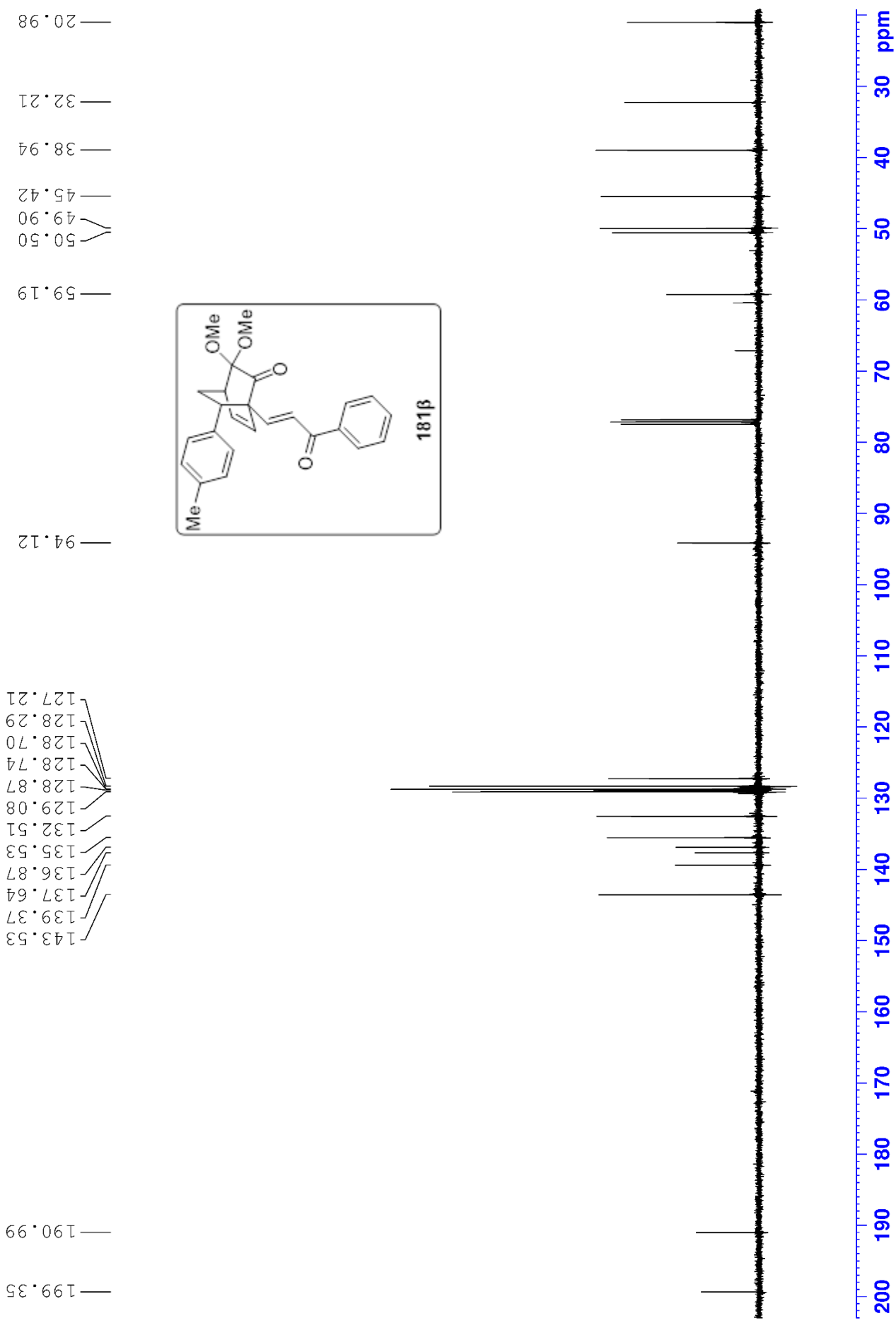
190 180 170 160 150 140 130 120 110 100 90 80 70 60 50 40 ppm

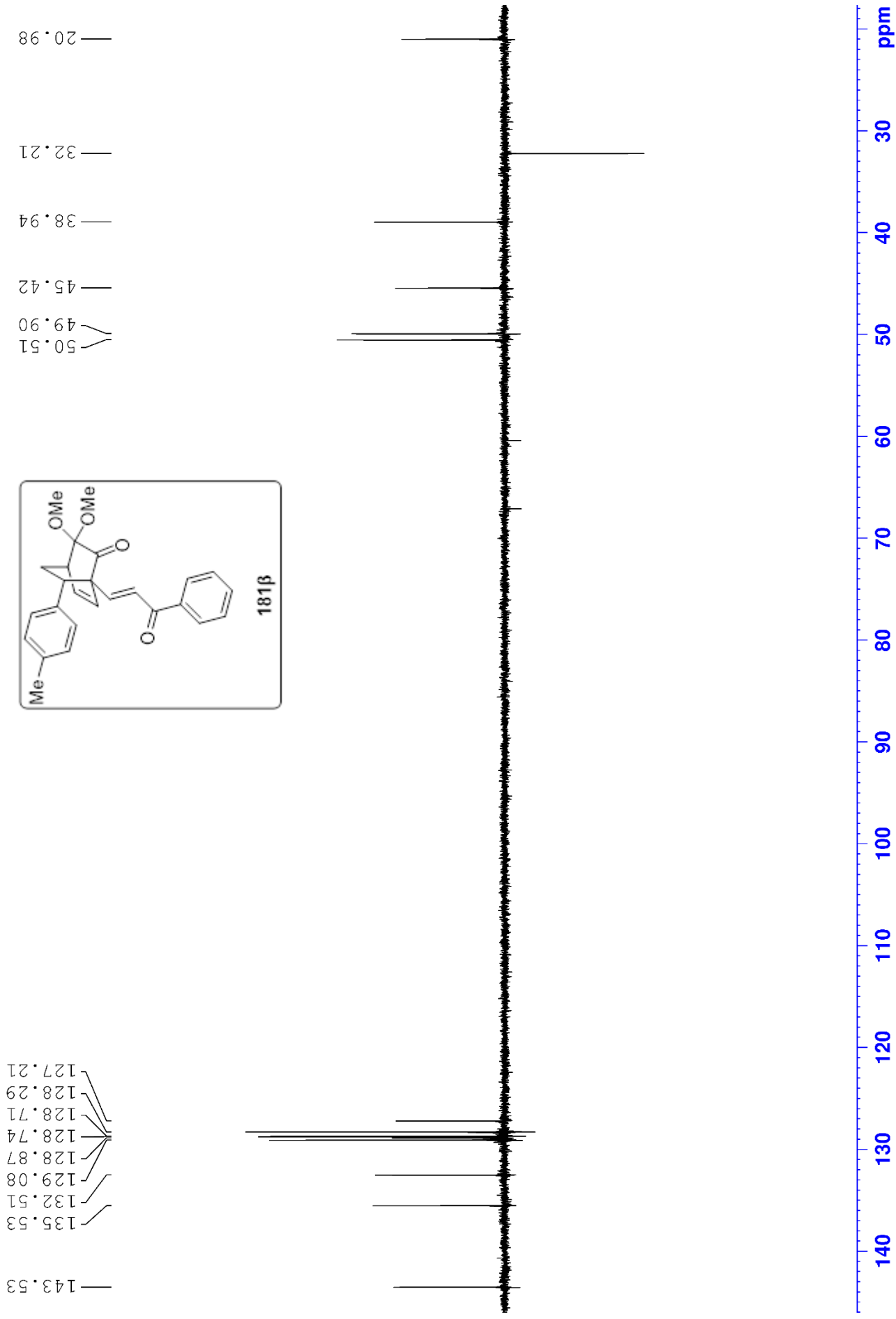


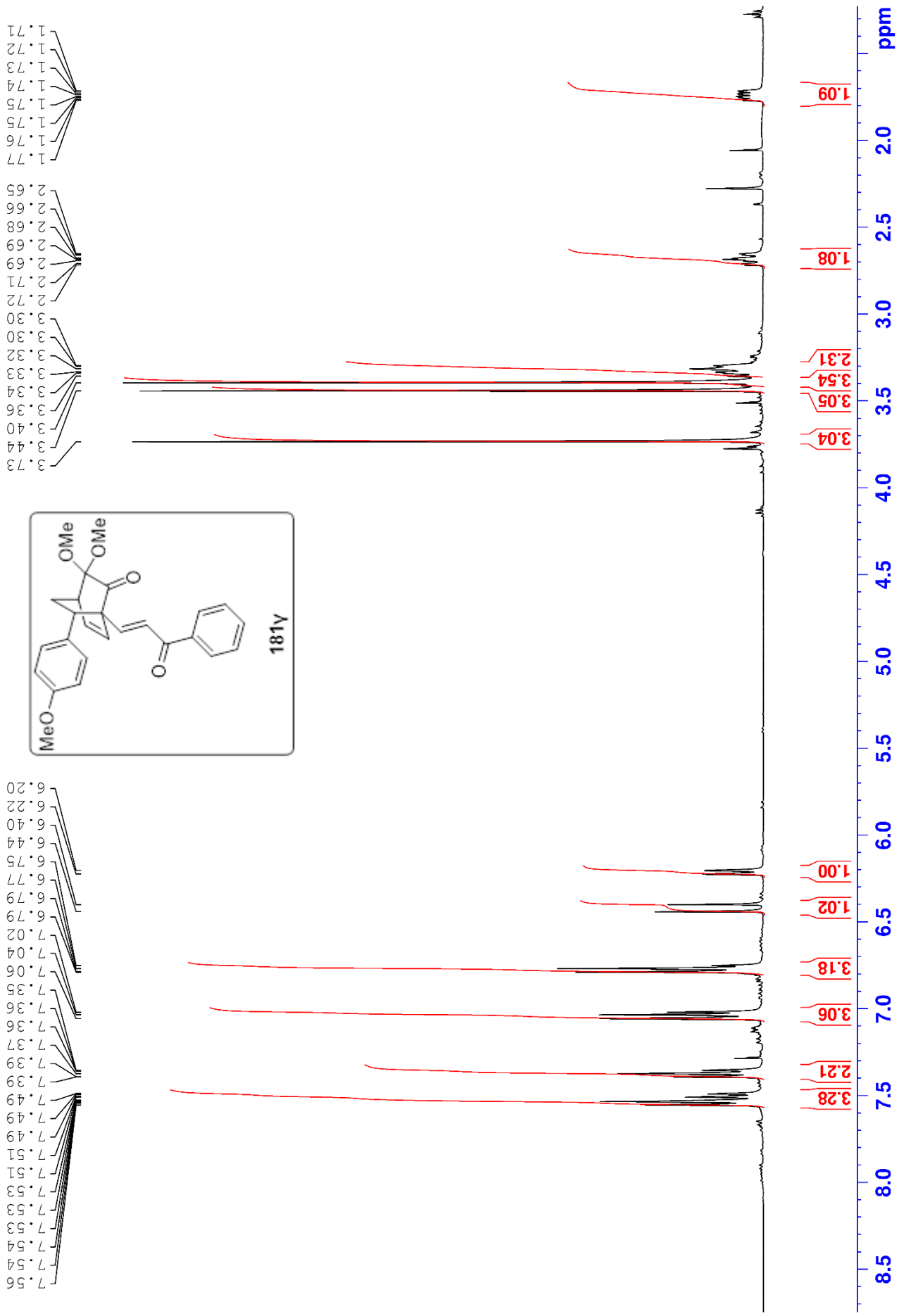
- 199.23 —
191.05 —
143.43 —
142.42 —
137.58 —
135.63 —
132.51 —
128.93 —
128.81 —
128.70 —
128.45 —
128.29 —
127.25 —
127.10 —
94.11 —
59.12 —
50.51 —
49.93 —
45.73 —
38.96 —
32.30 —

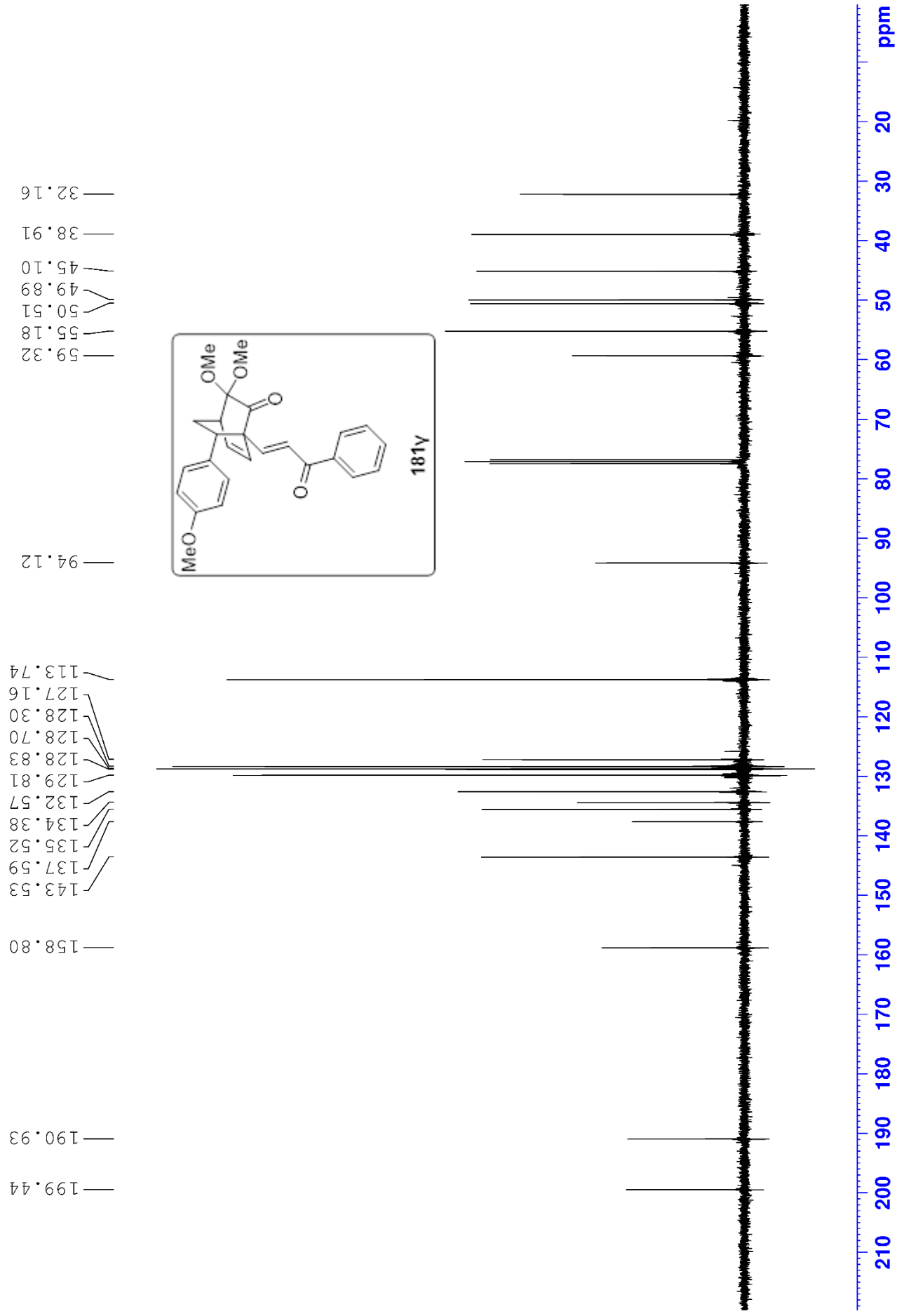


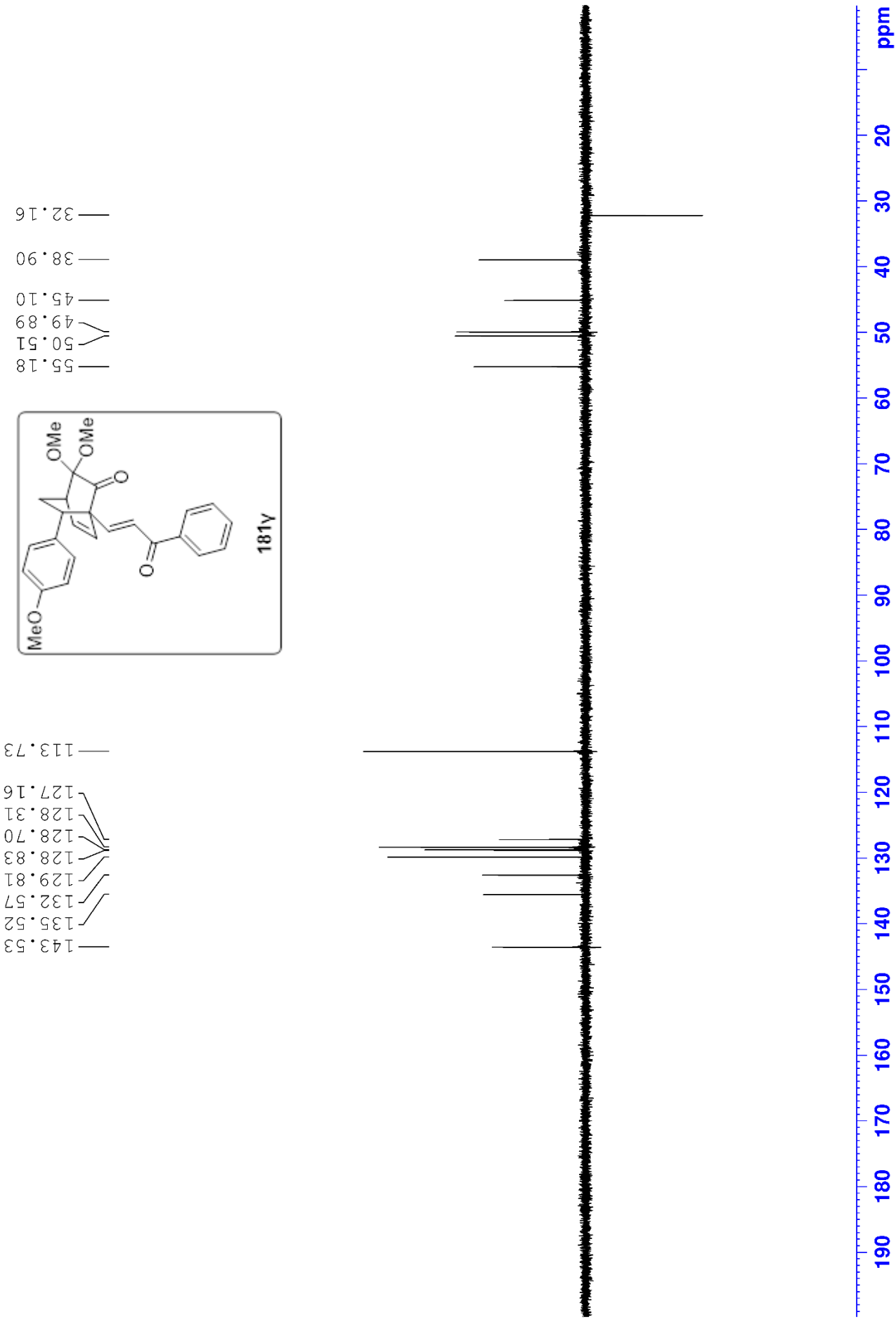


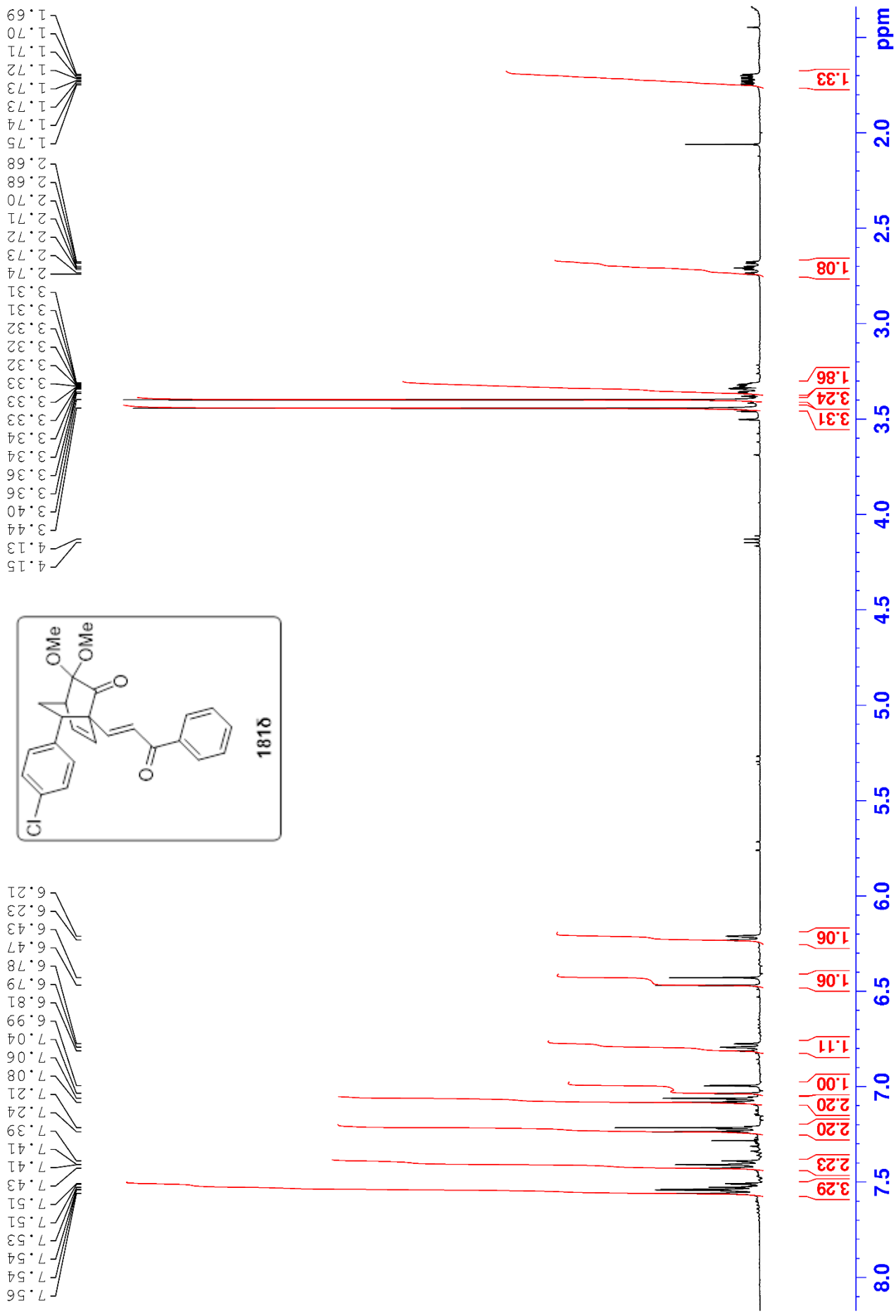


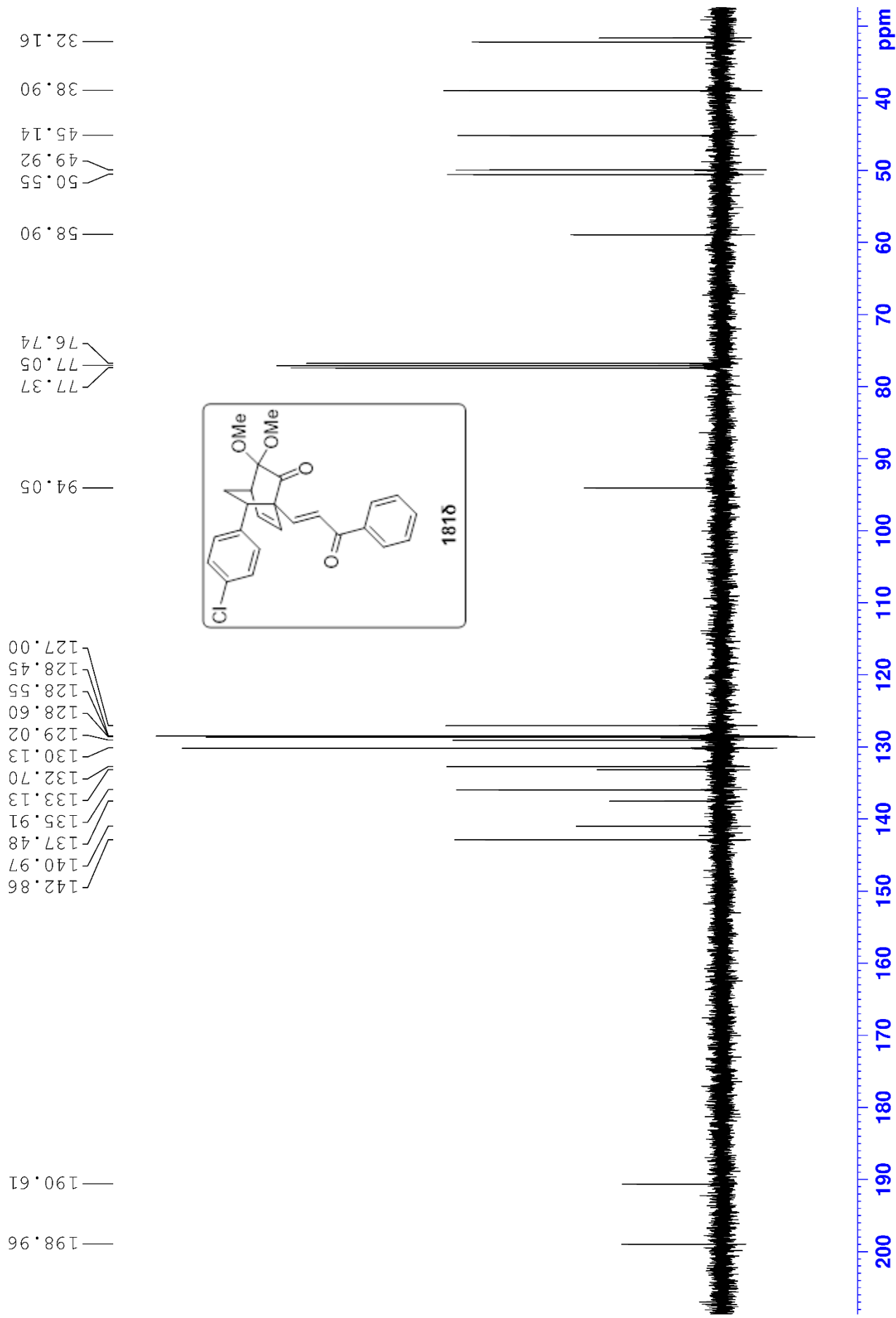


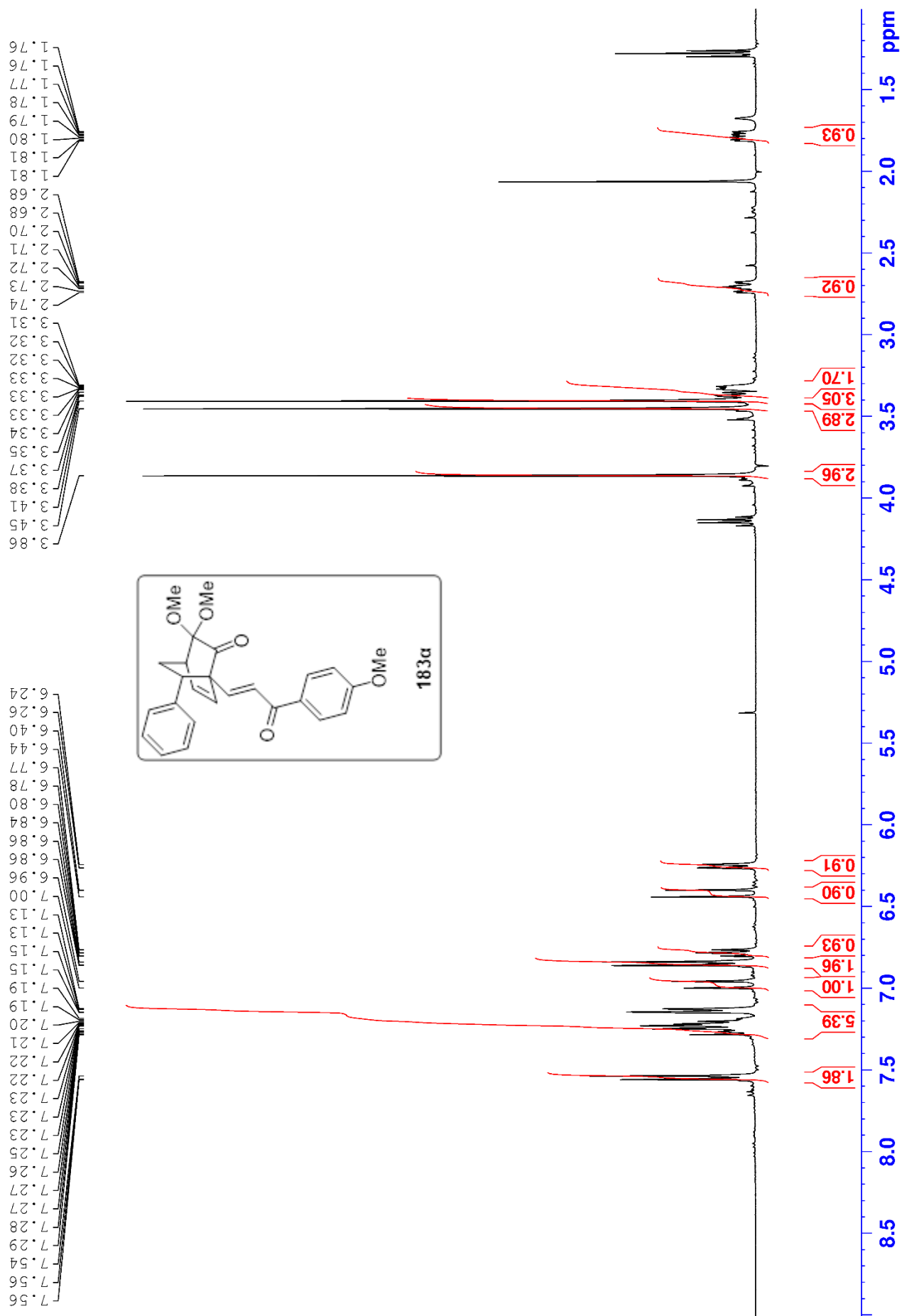


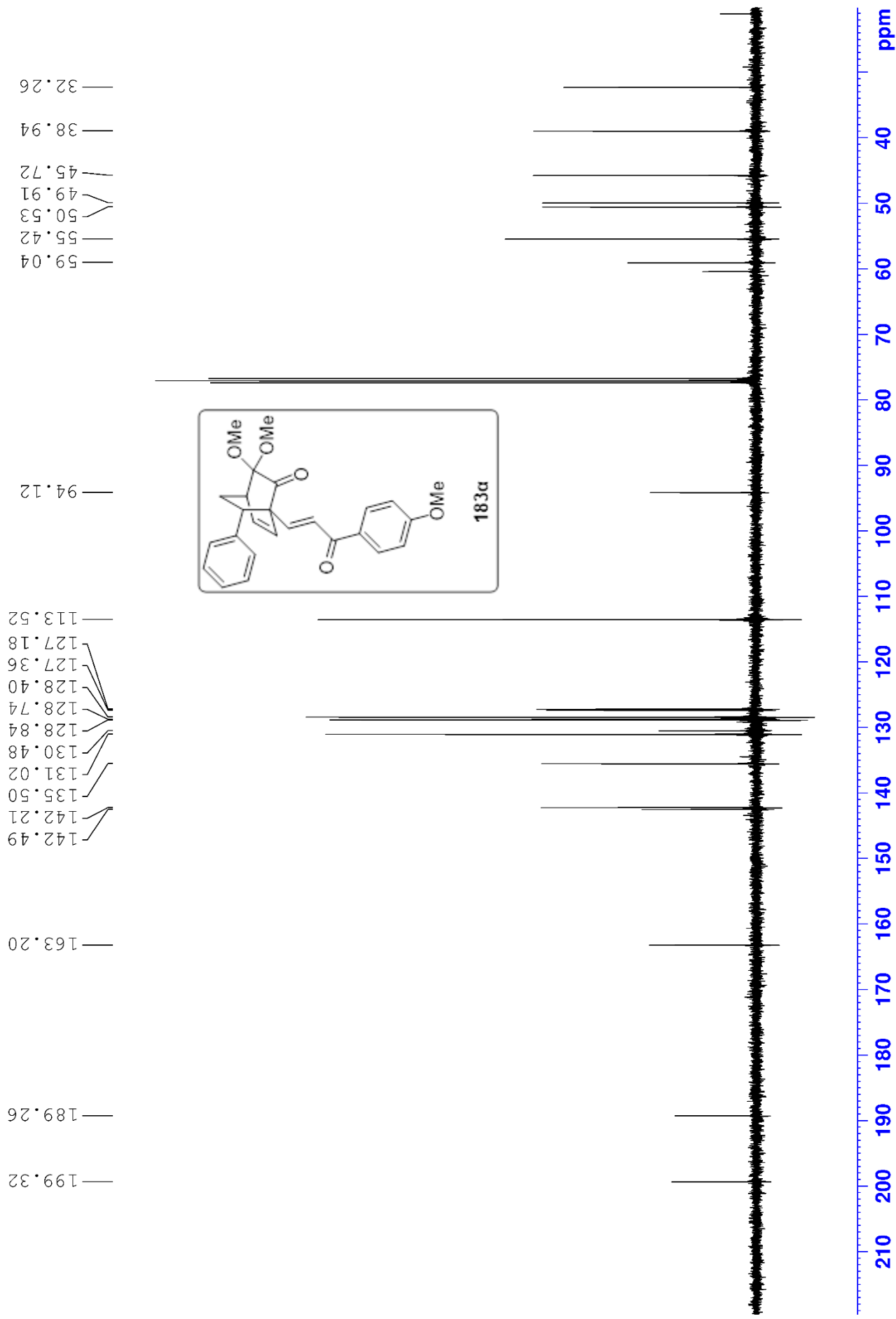


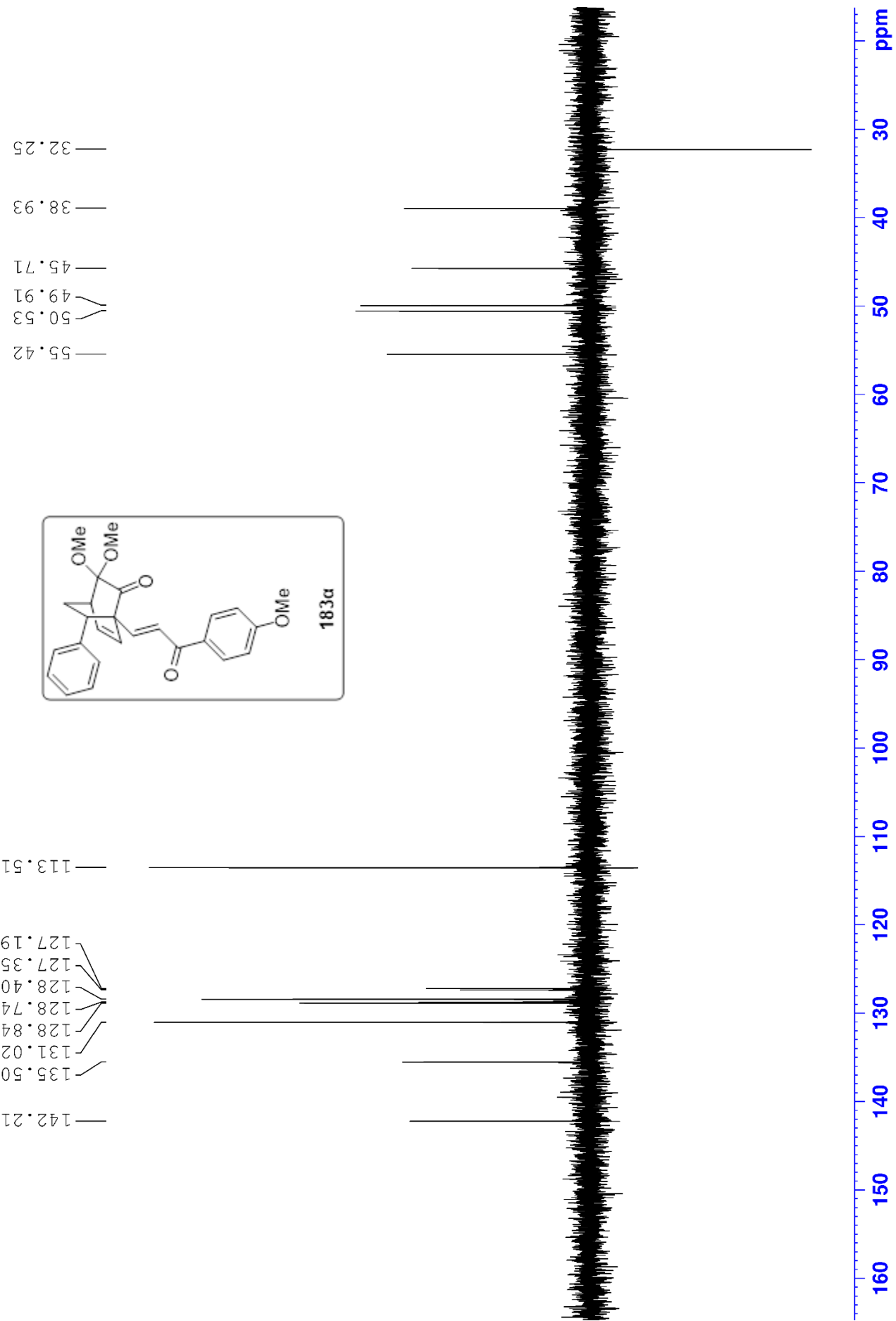


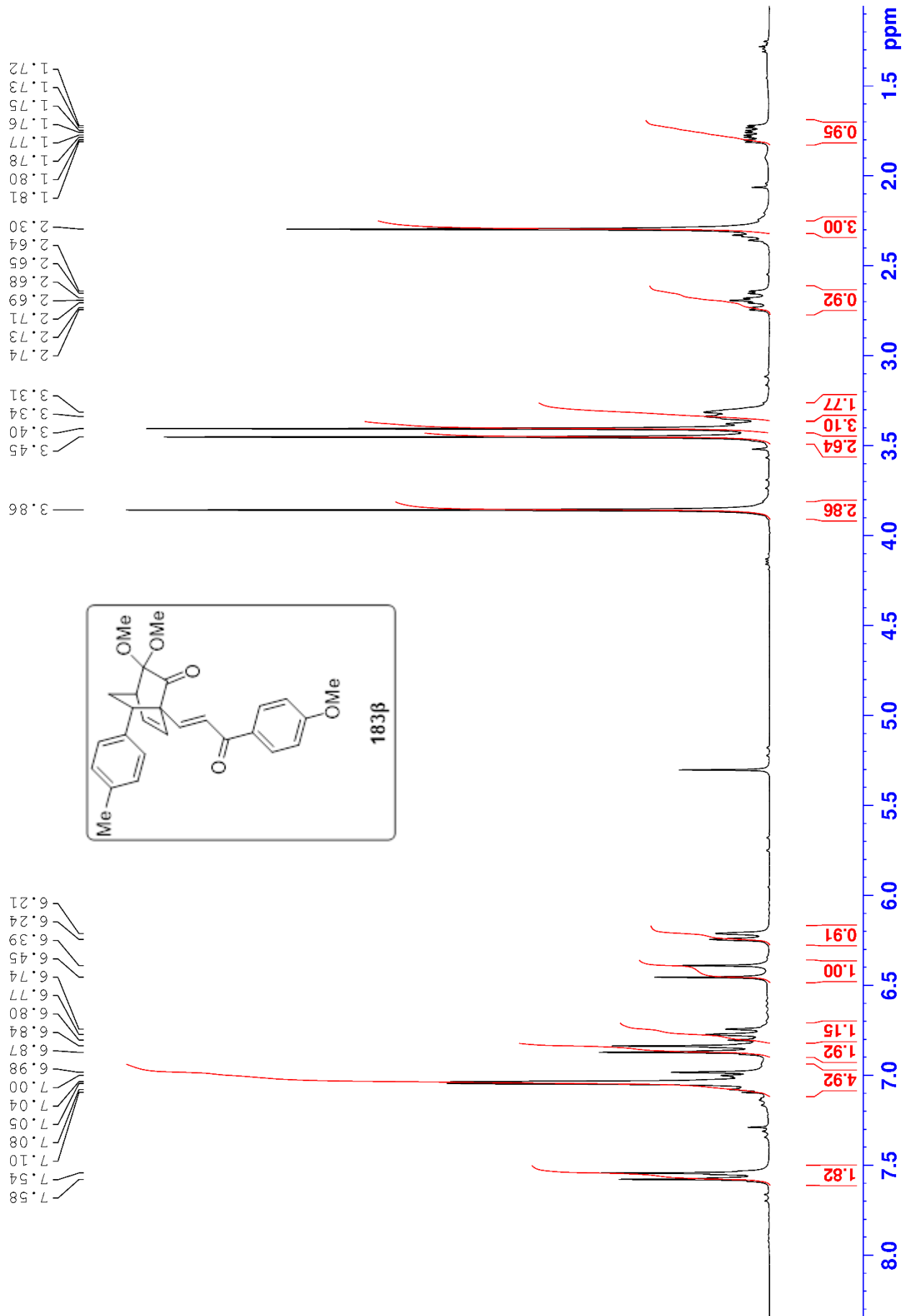


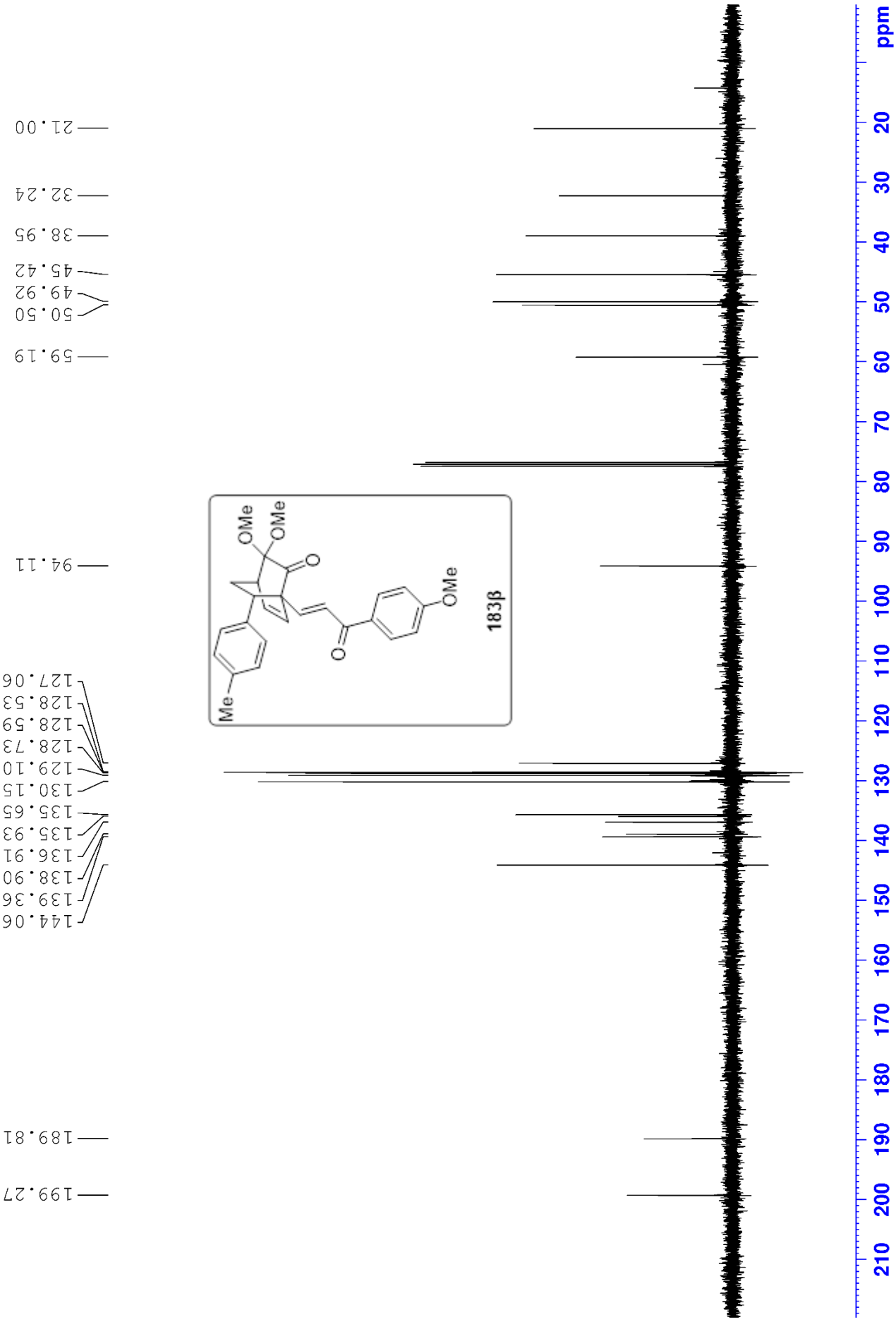




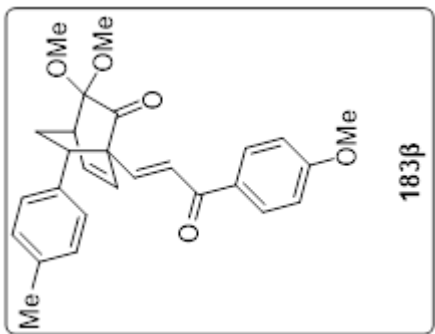
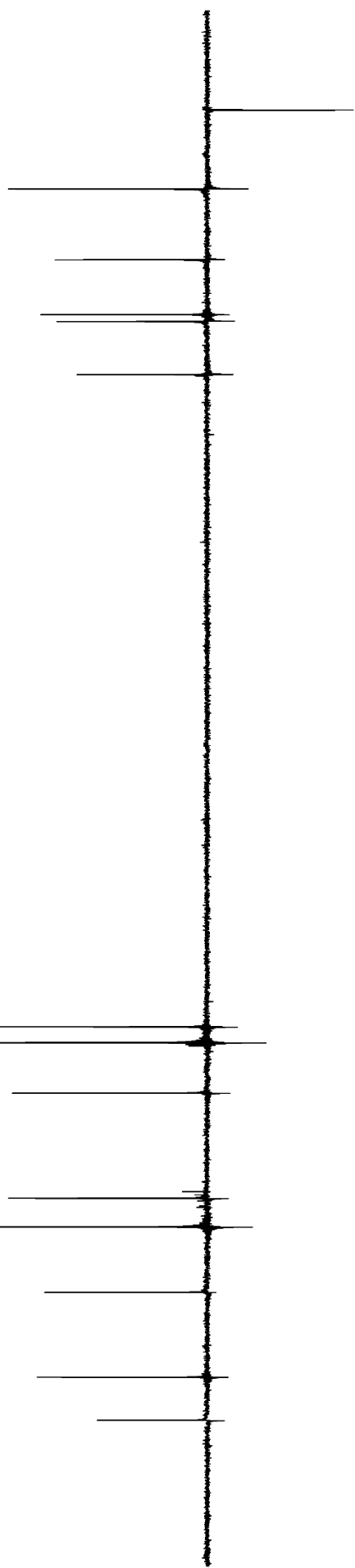








ppm



— 31.95

— 38.87

— 45.07

— 49.86

— 50.46

— 55.12

— 112.21

— 113.59

— 118.00

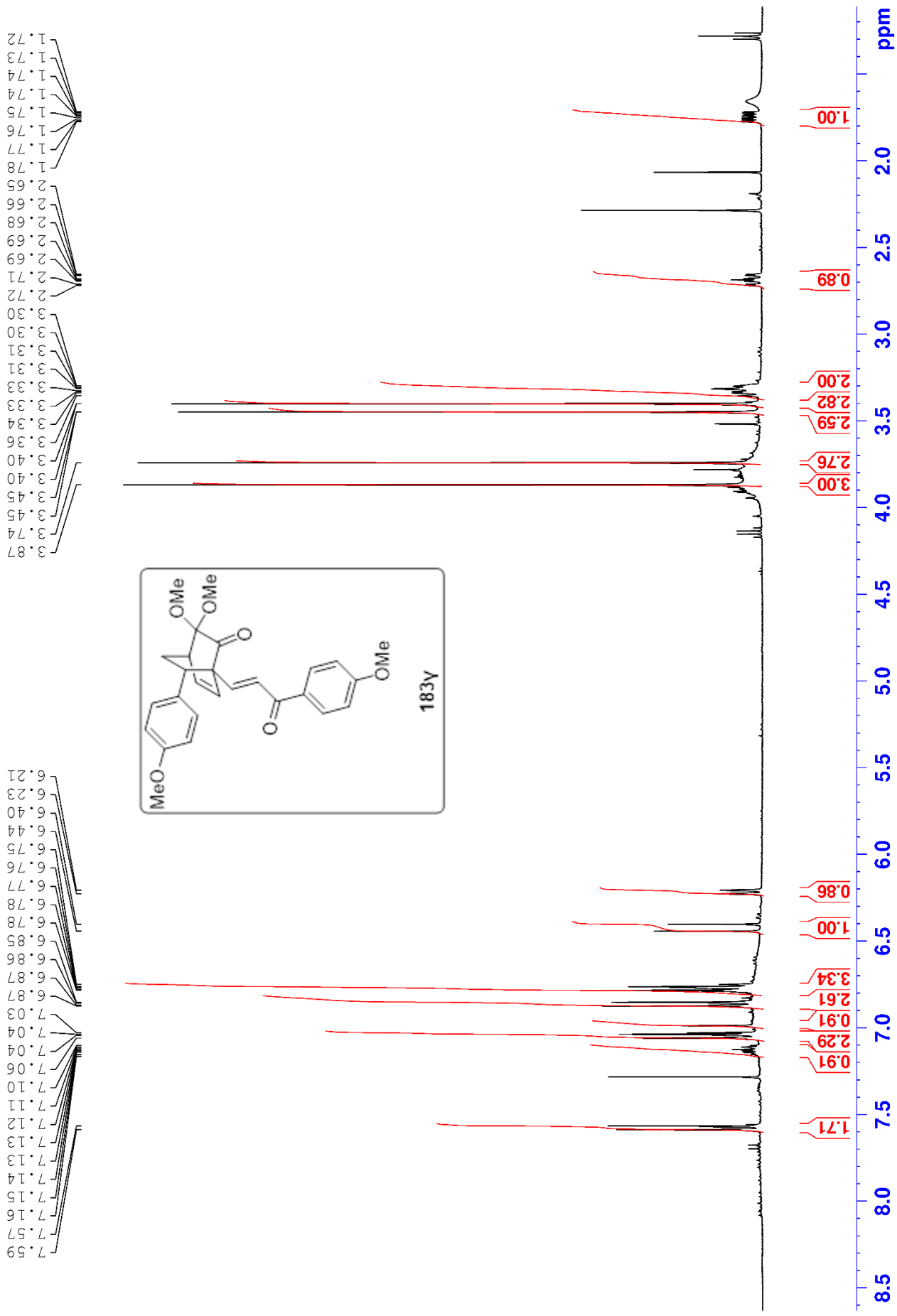
— 127.22

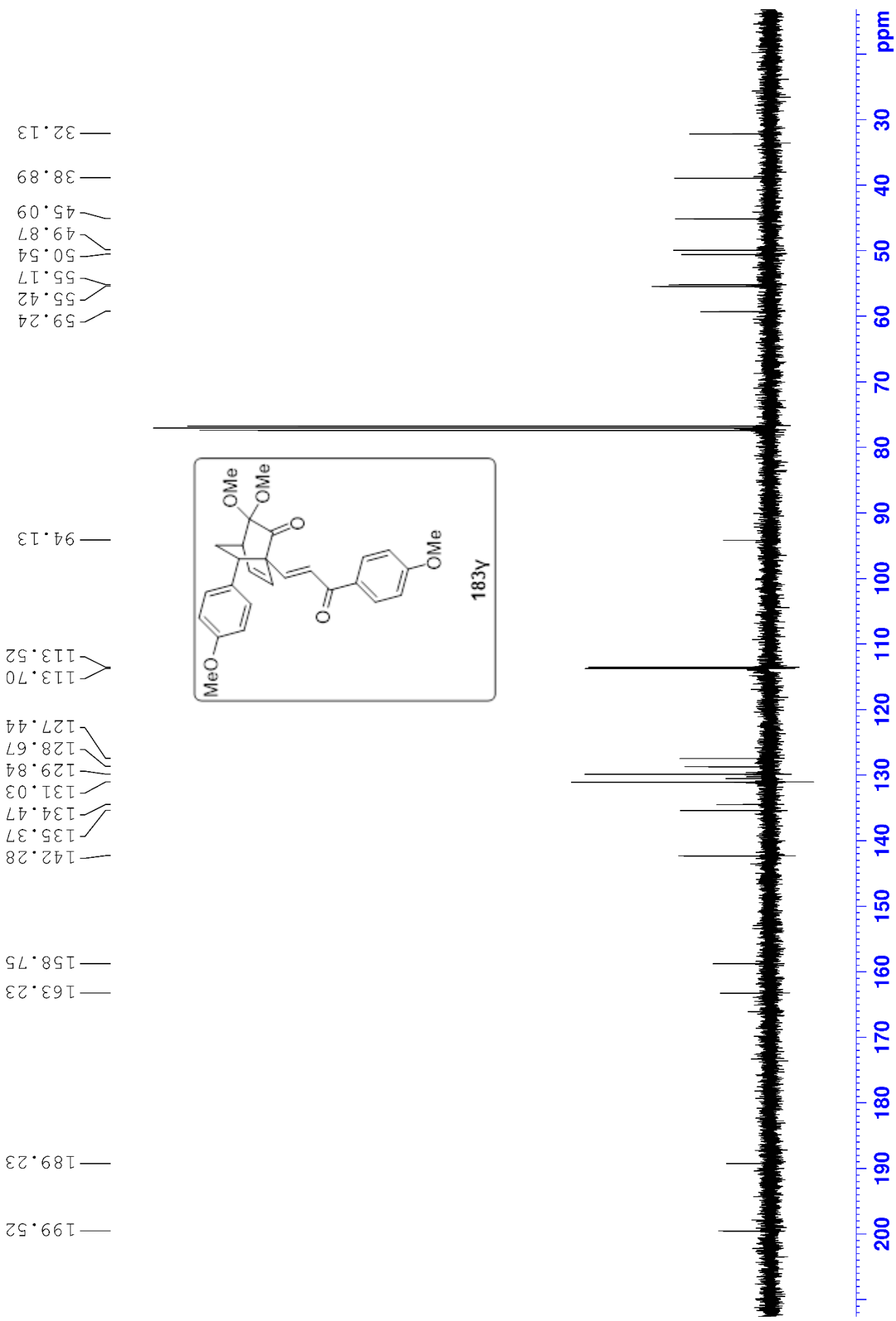
— 129.72

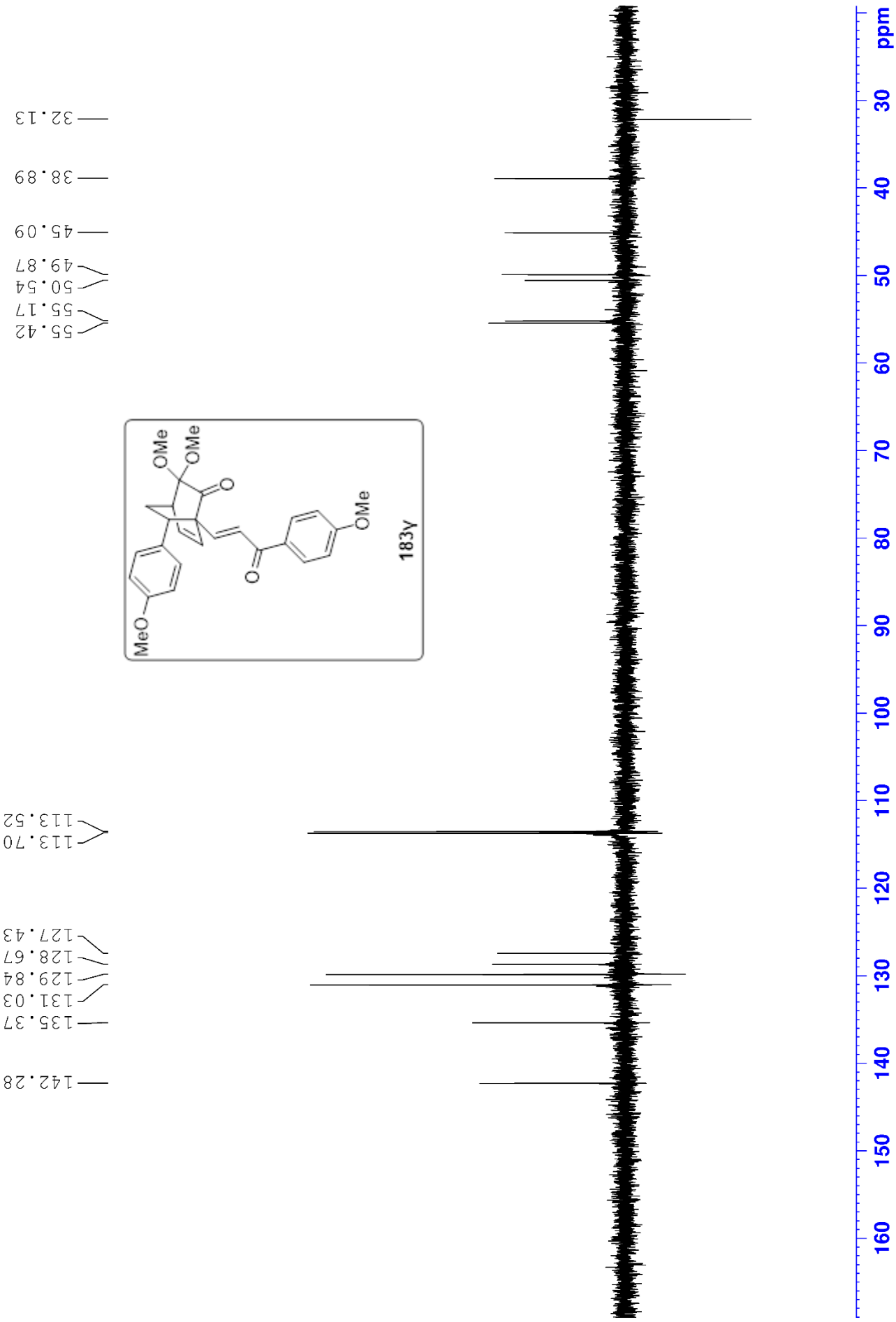
— 135.44

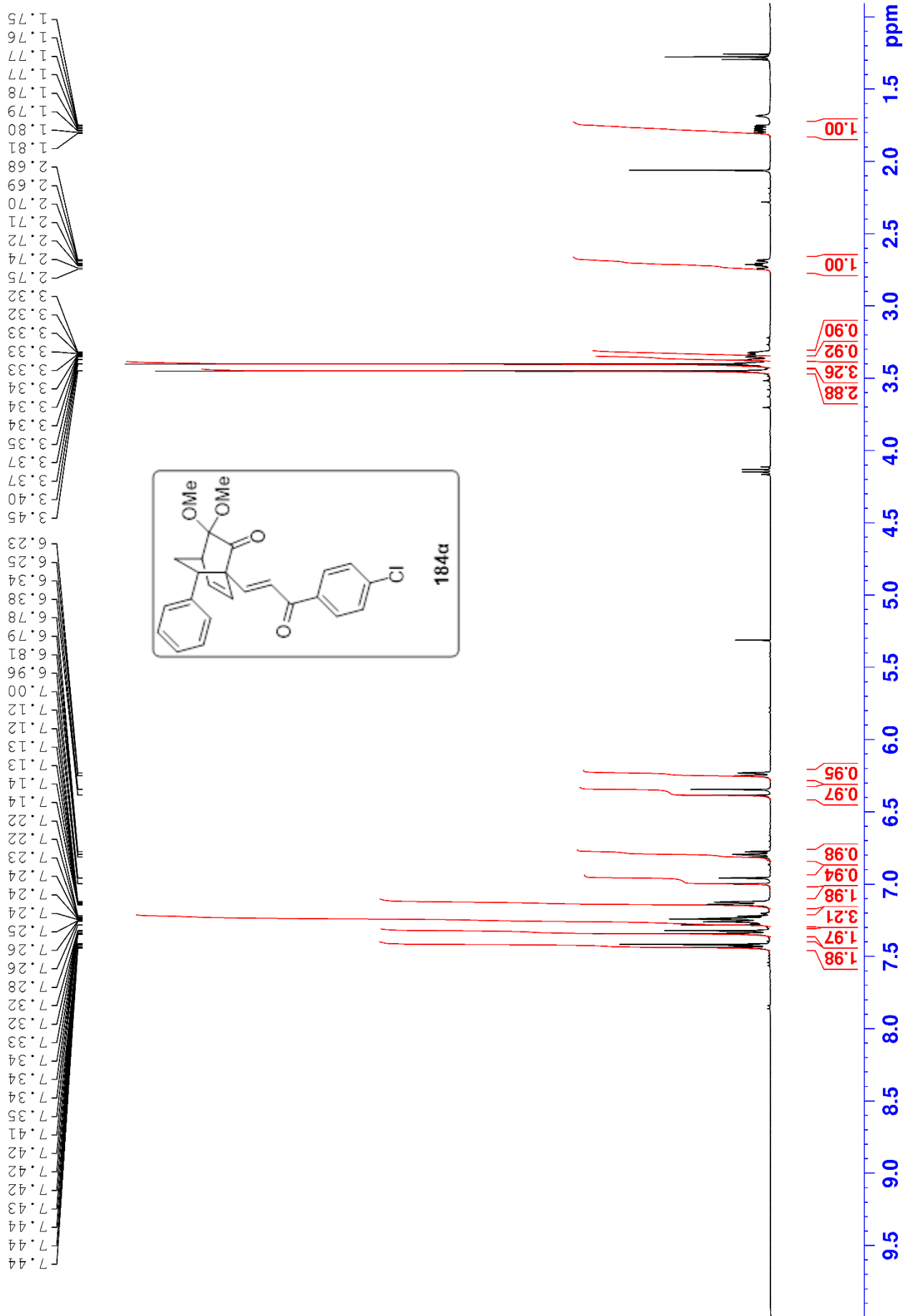
— 142.88

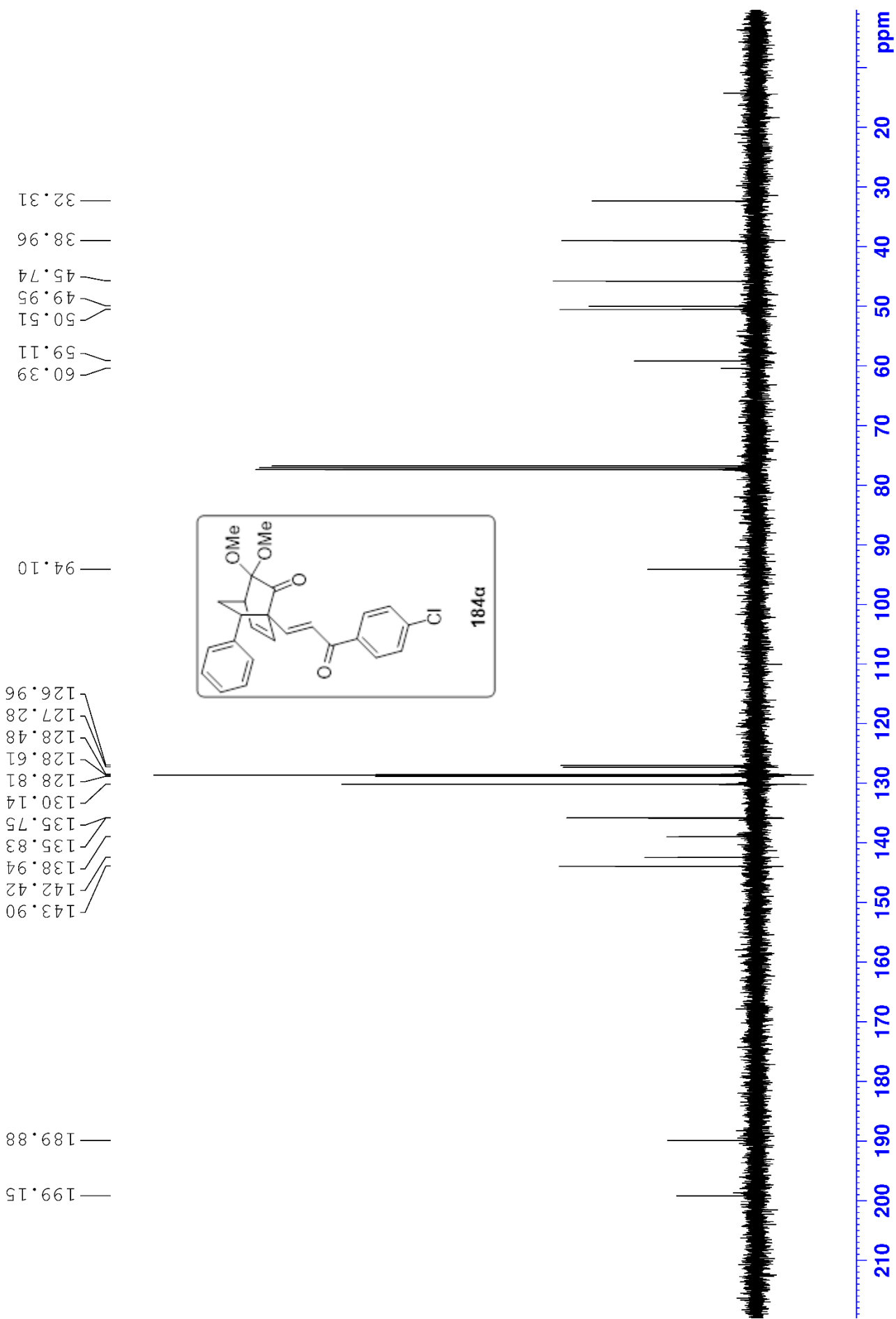
— 146.65

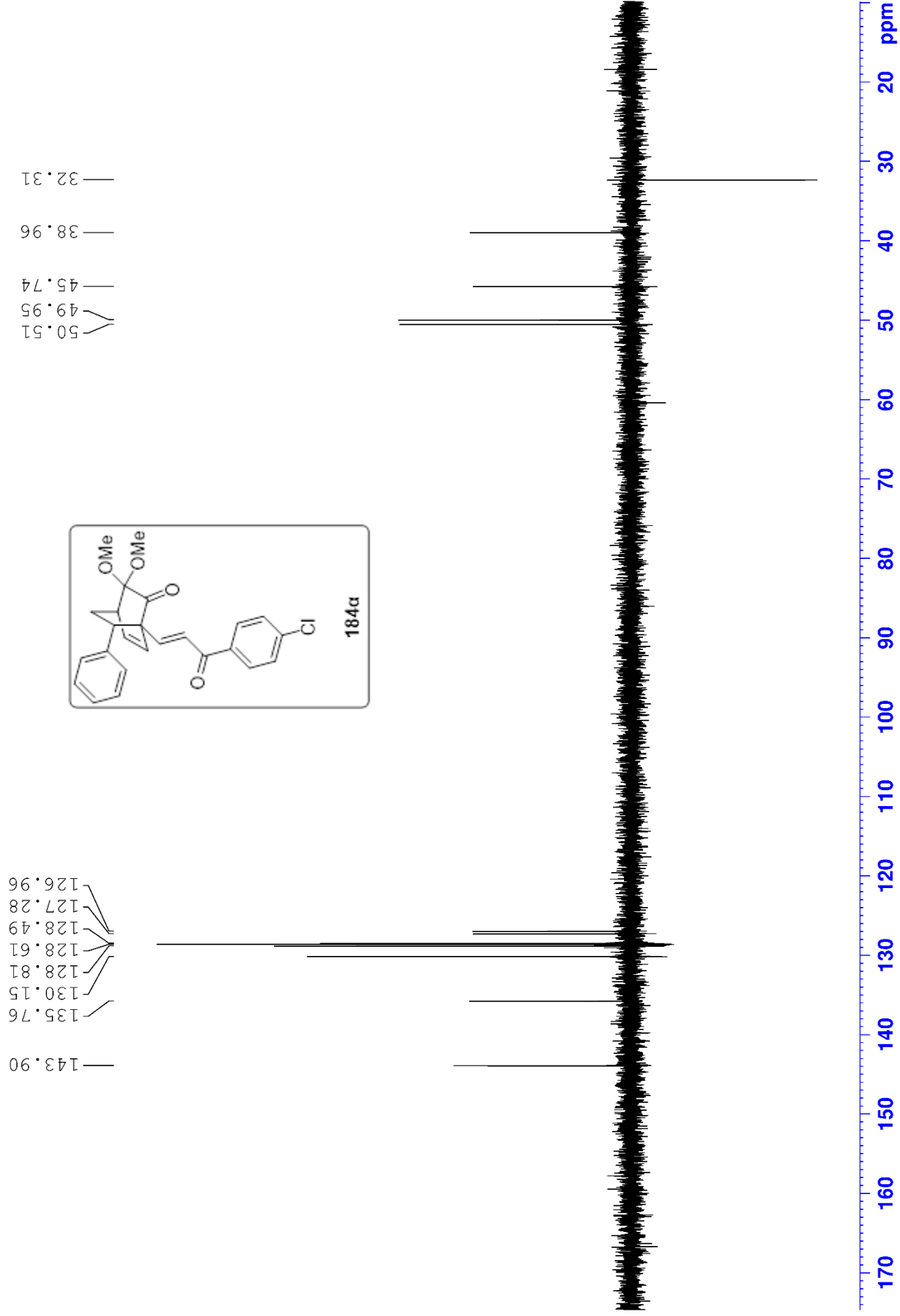


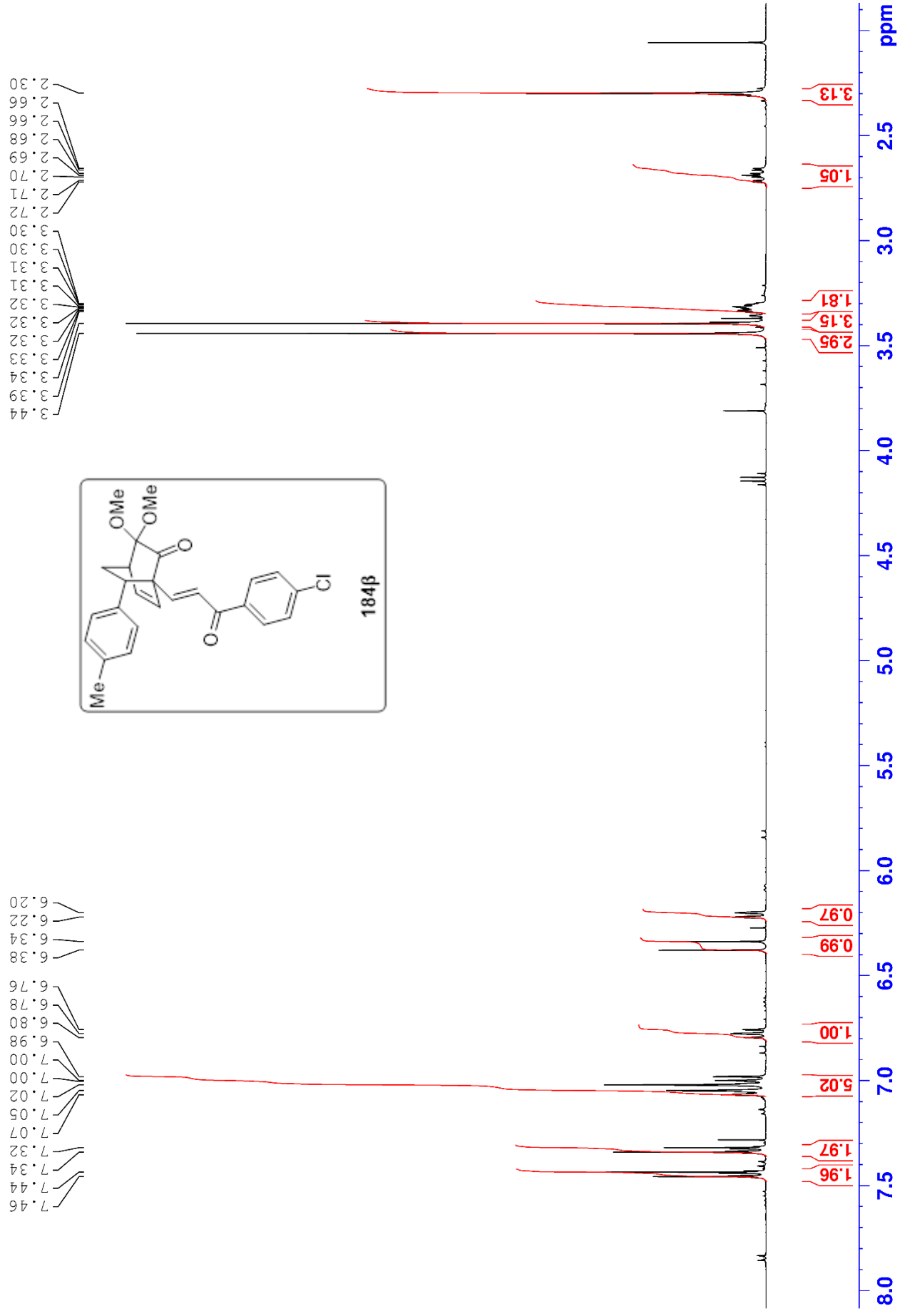


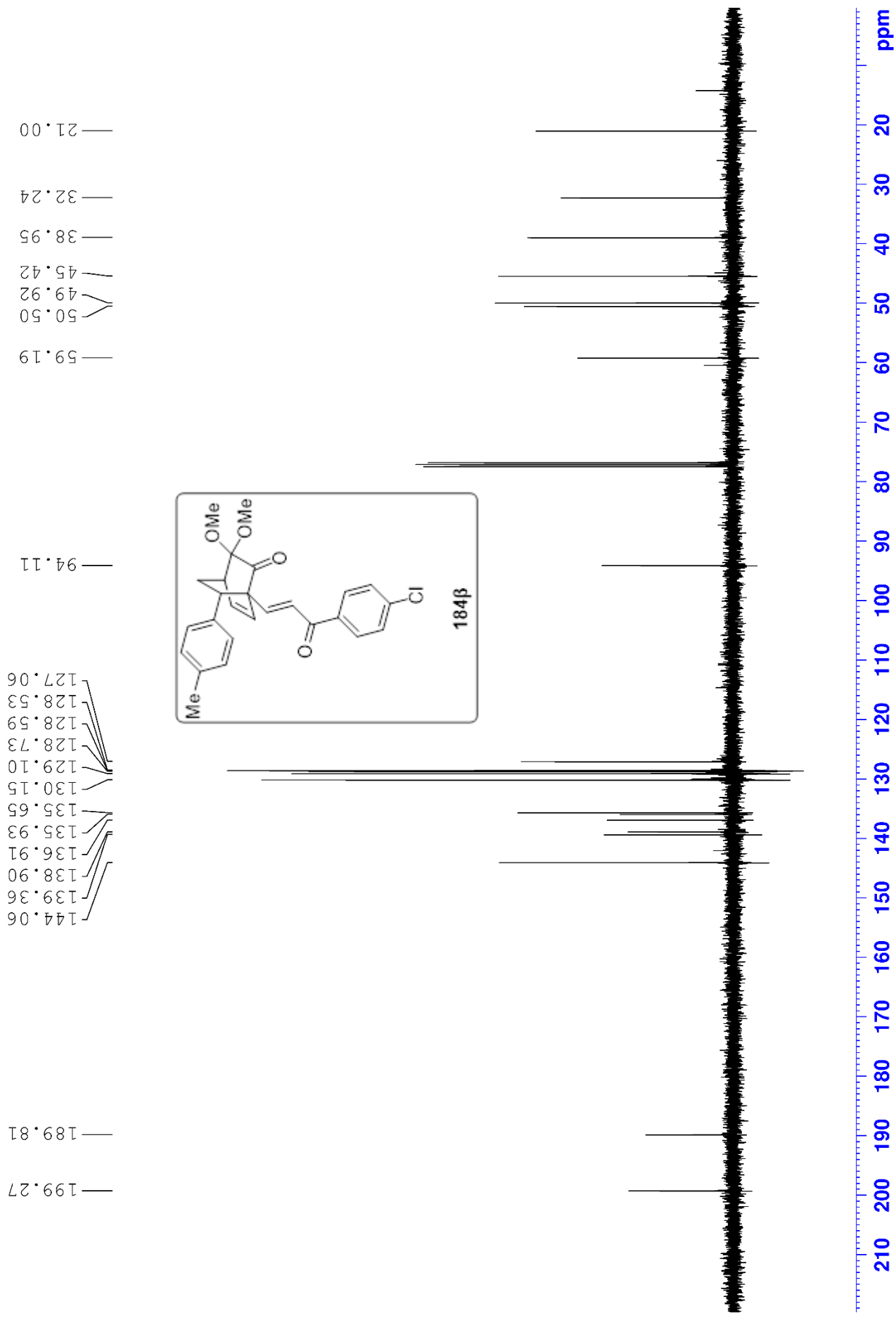


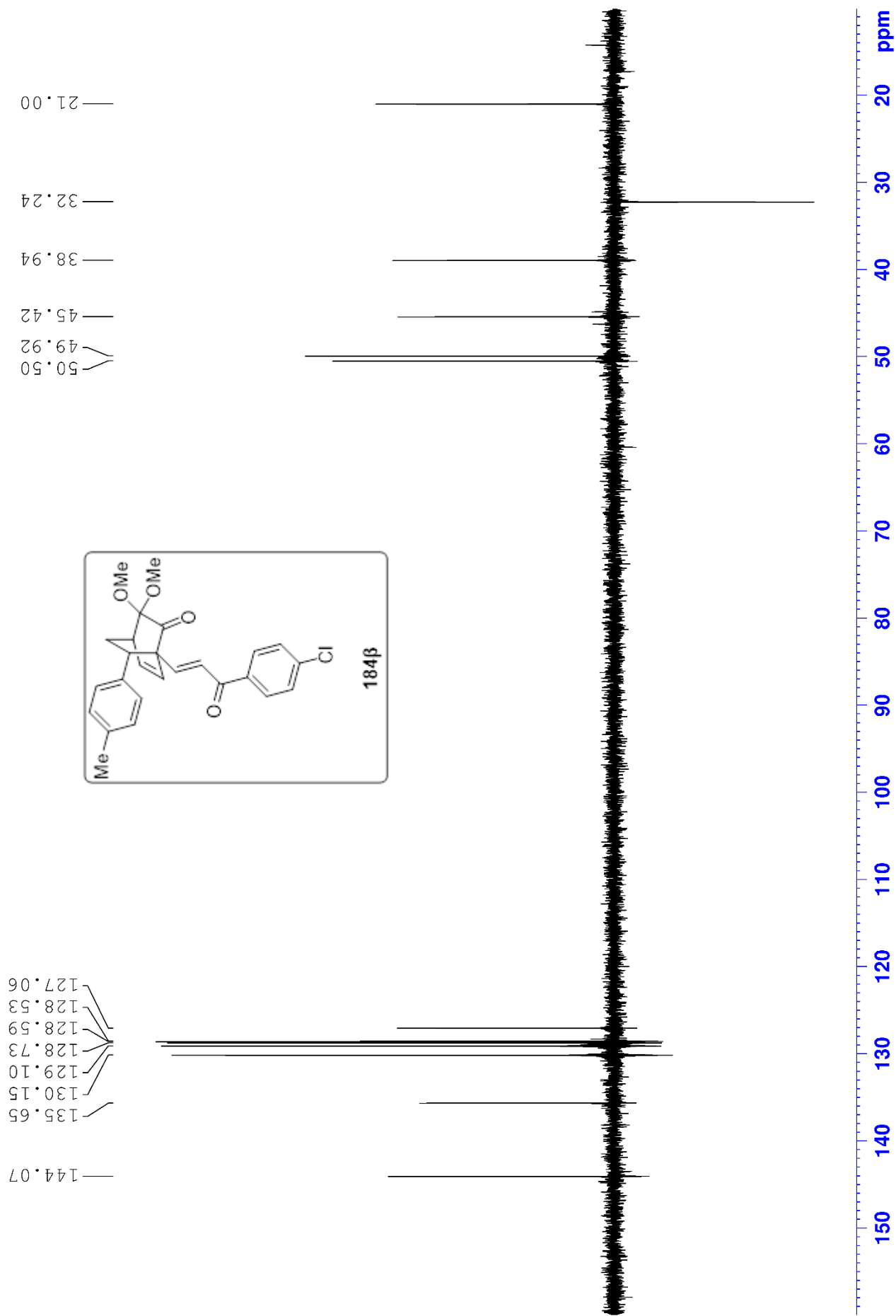


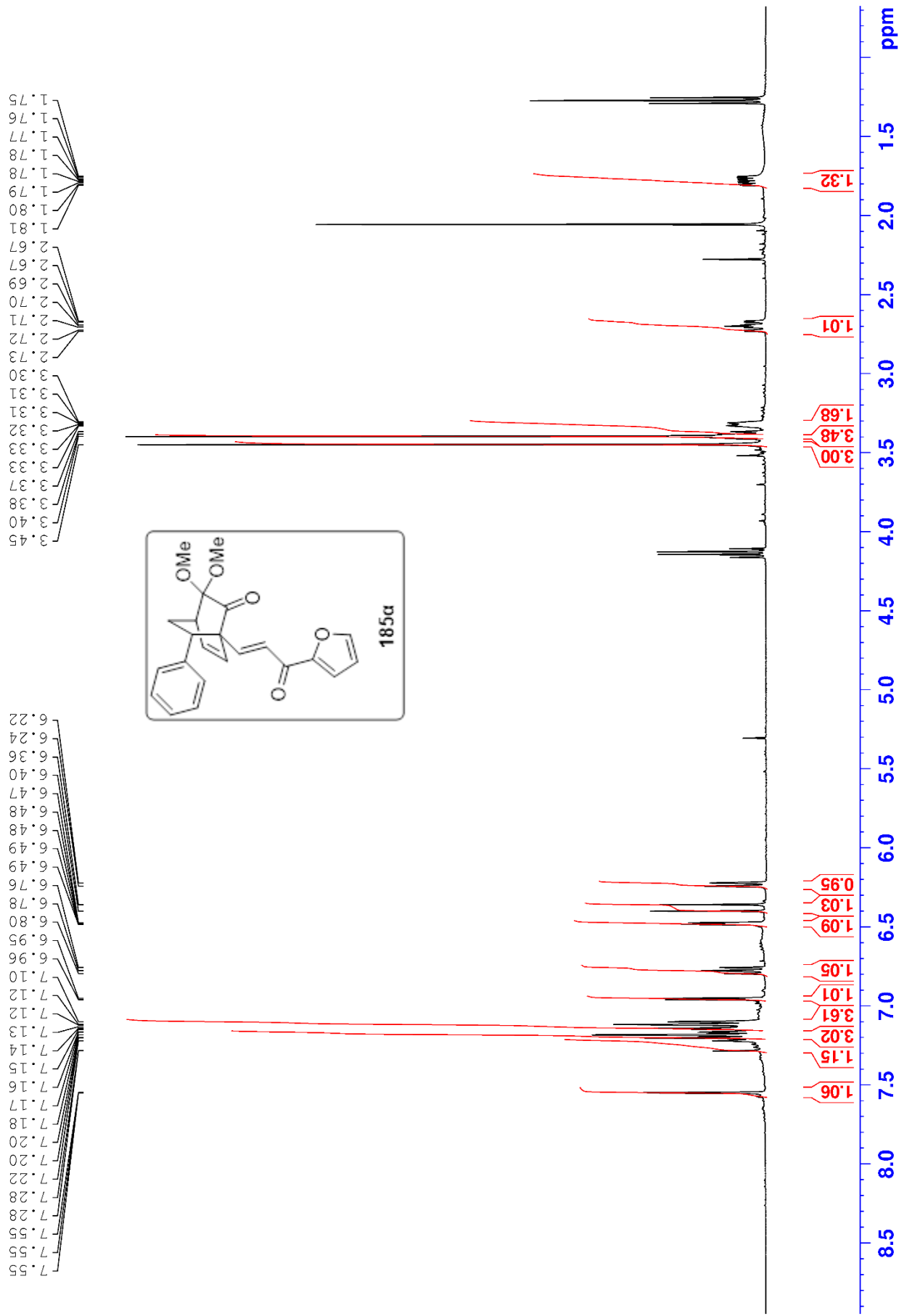


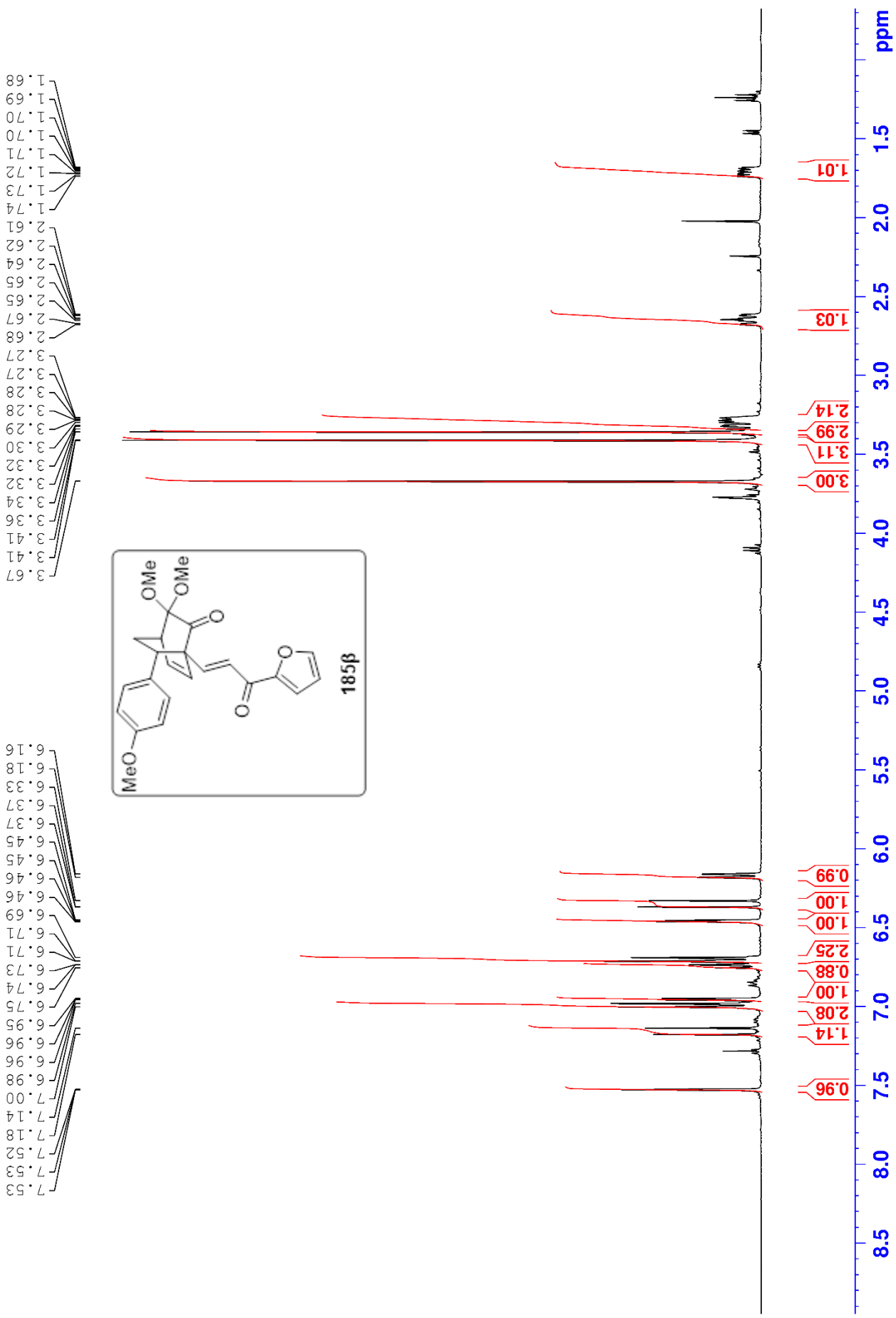


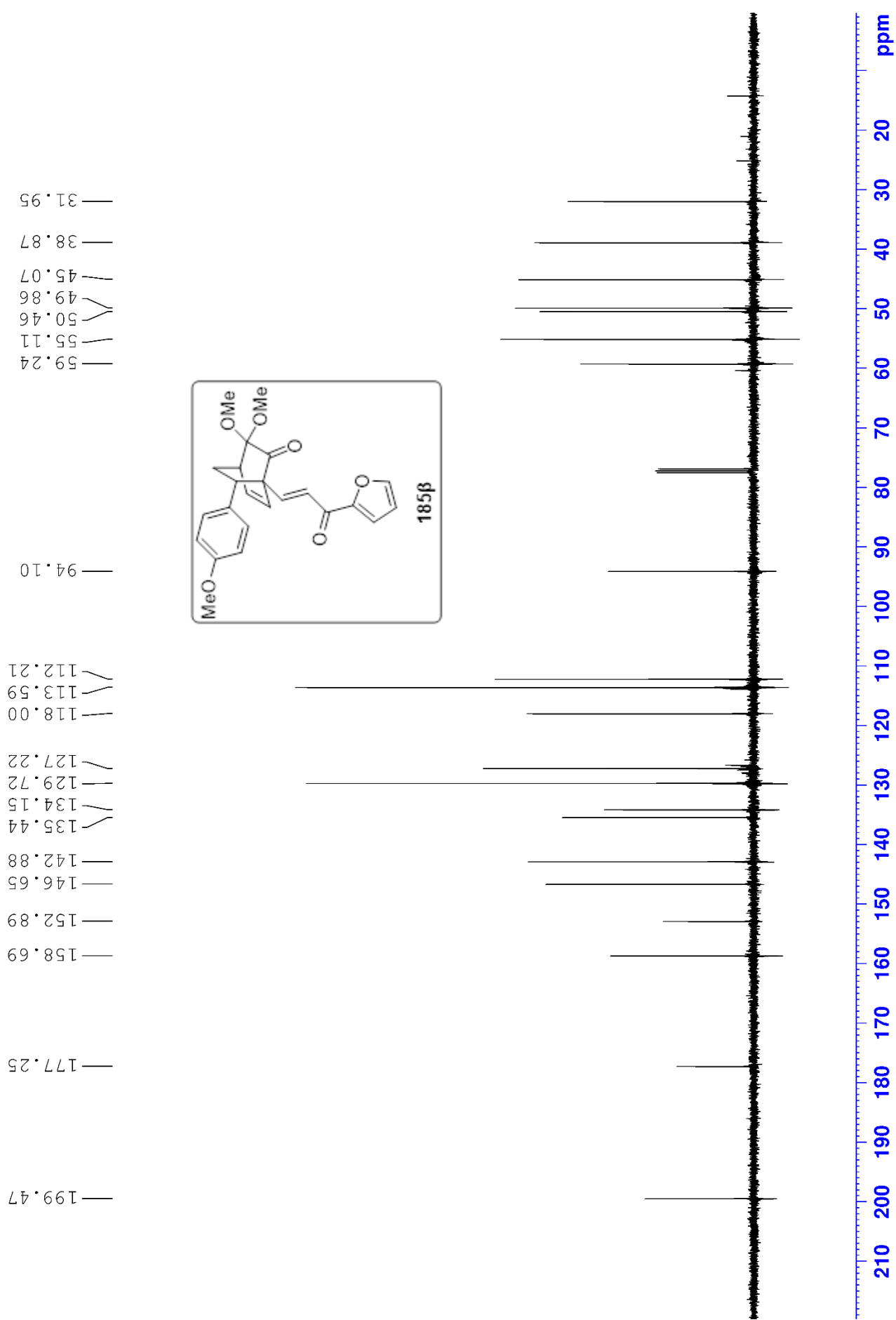


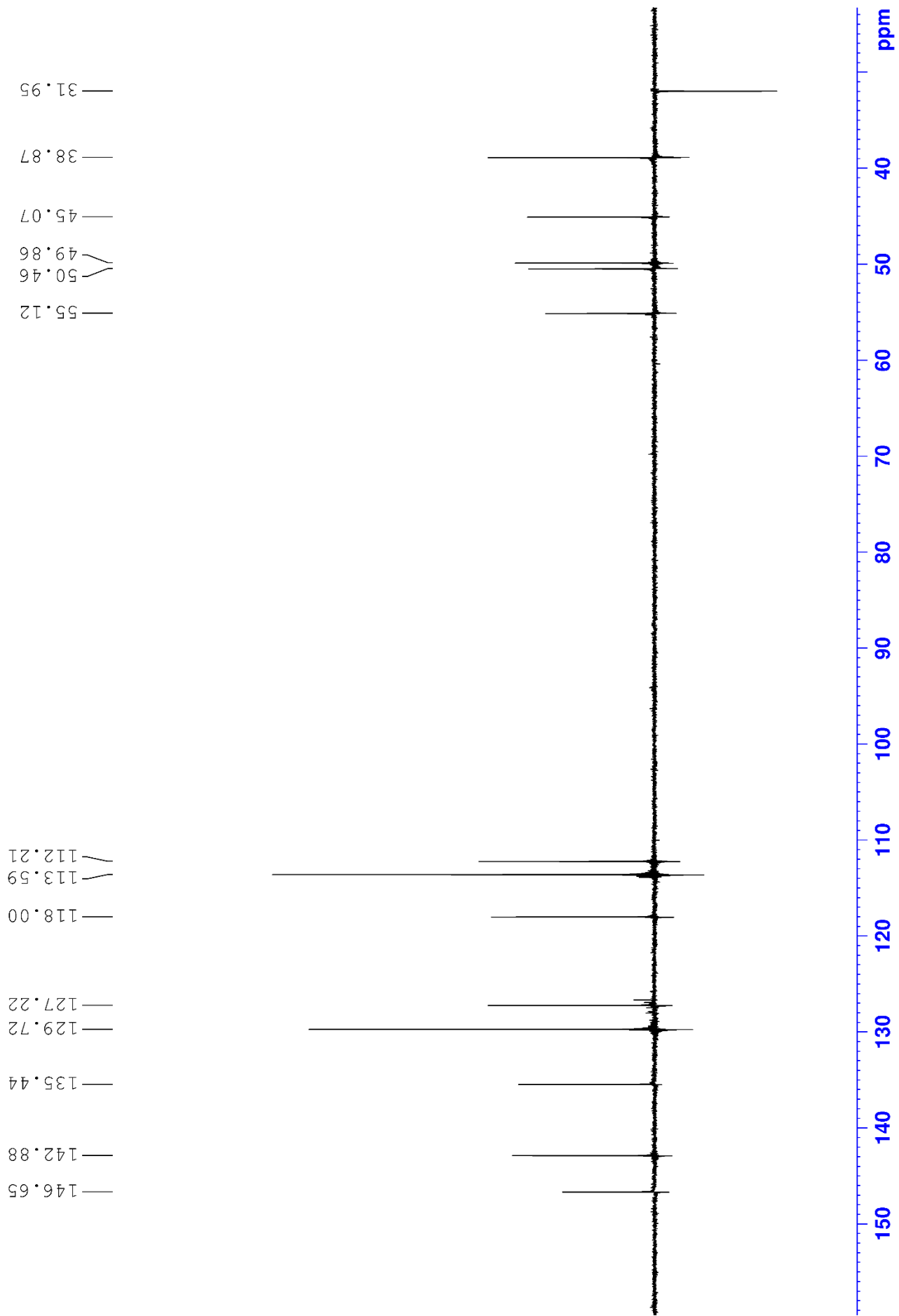


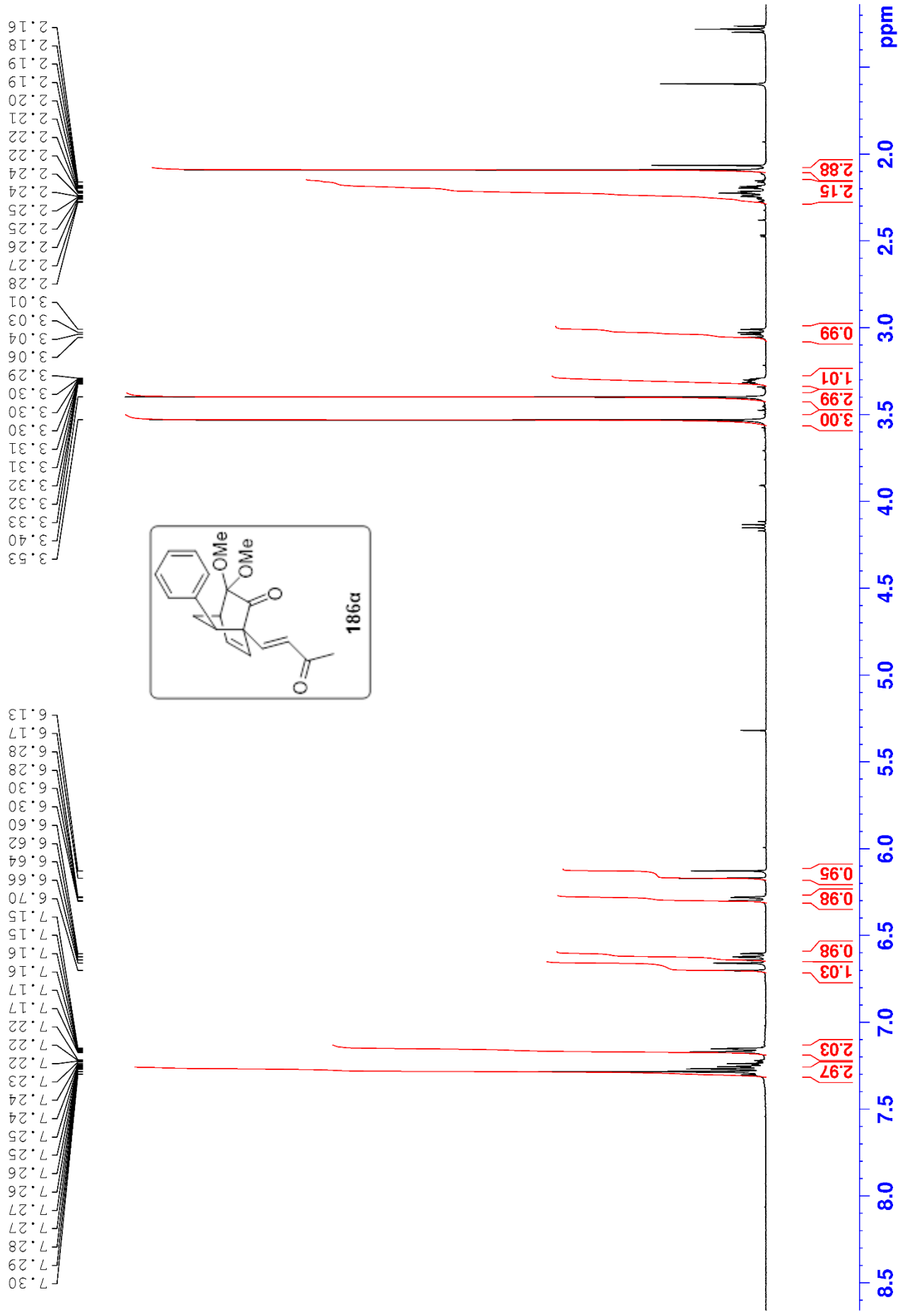


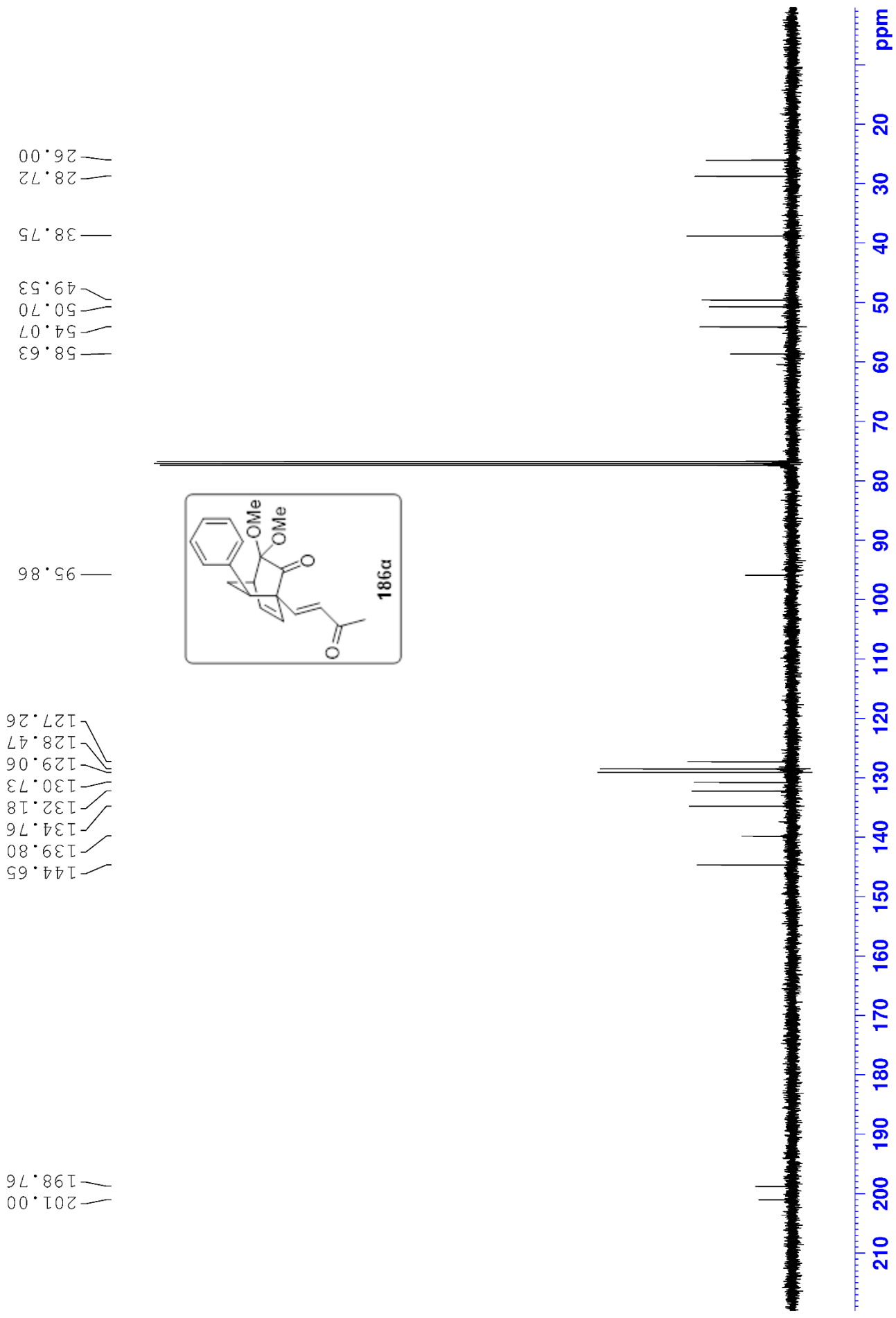


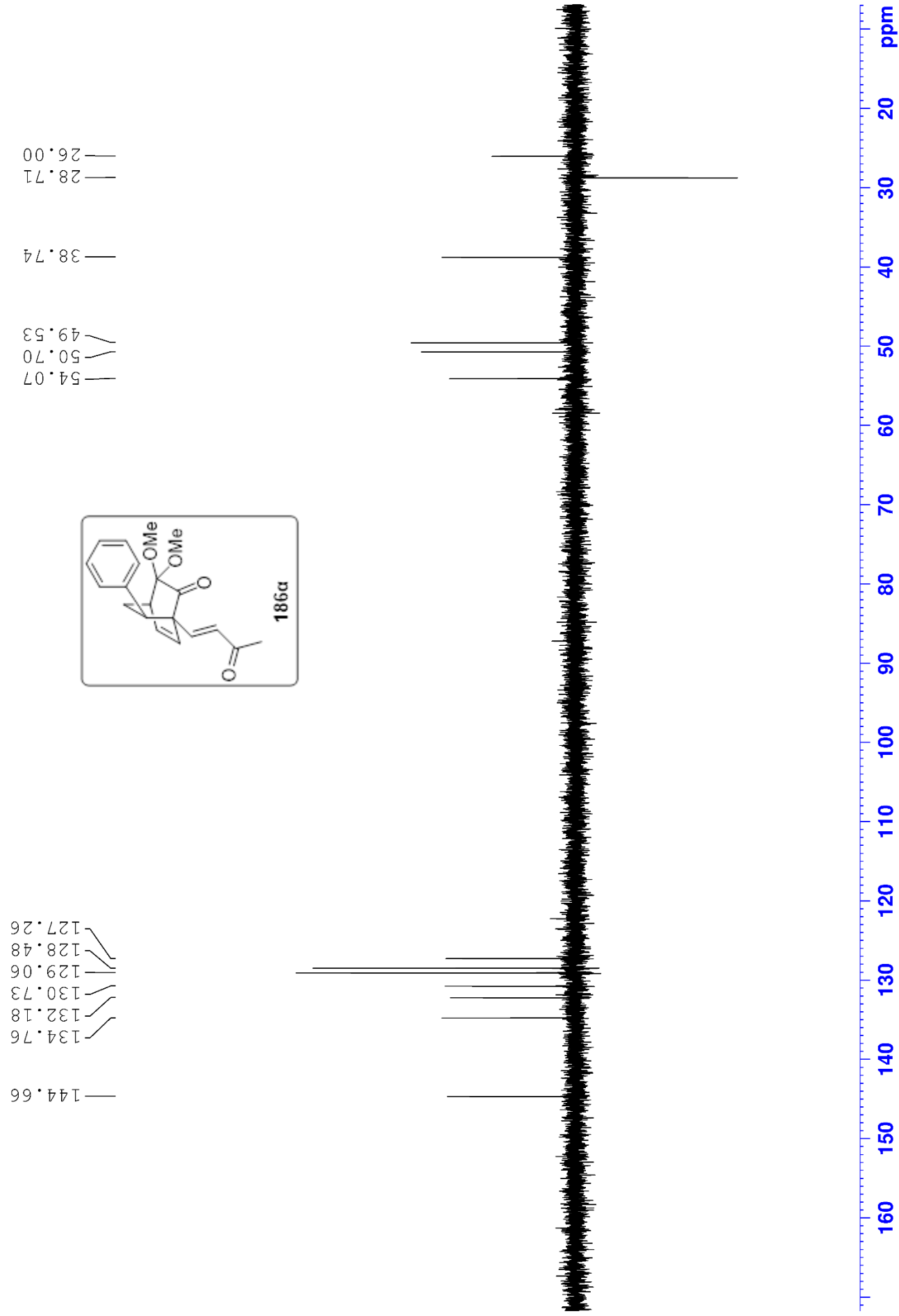


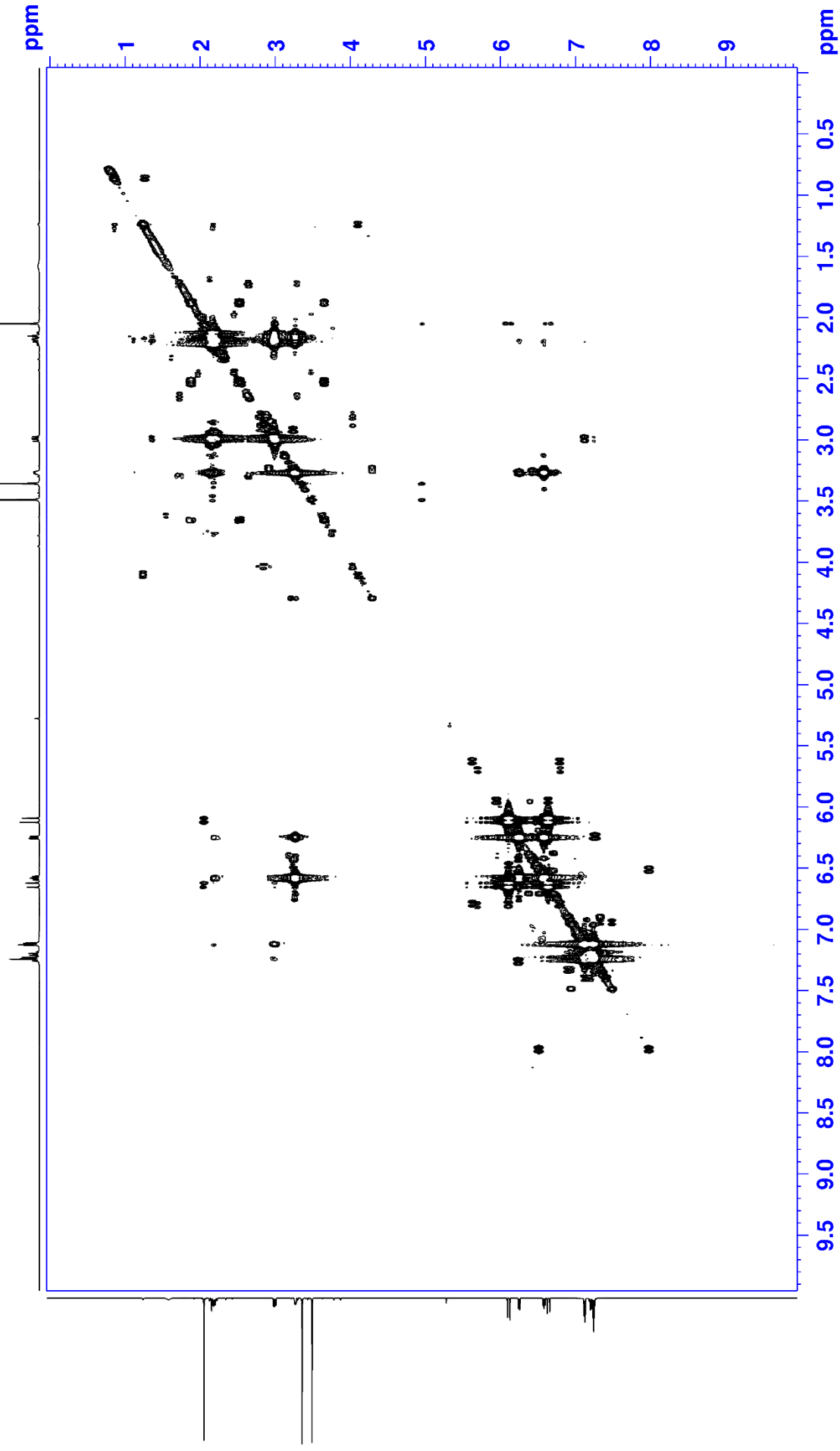
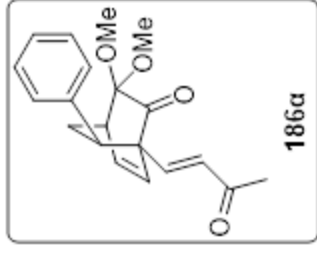


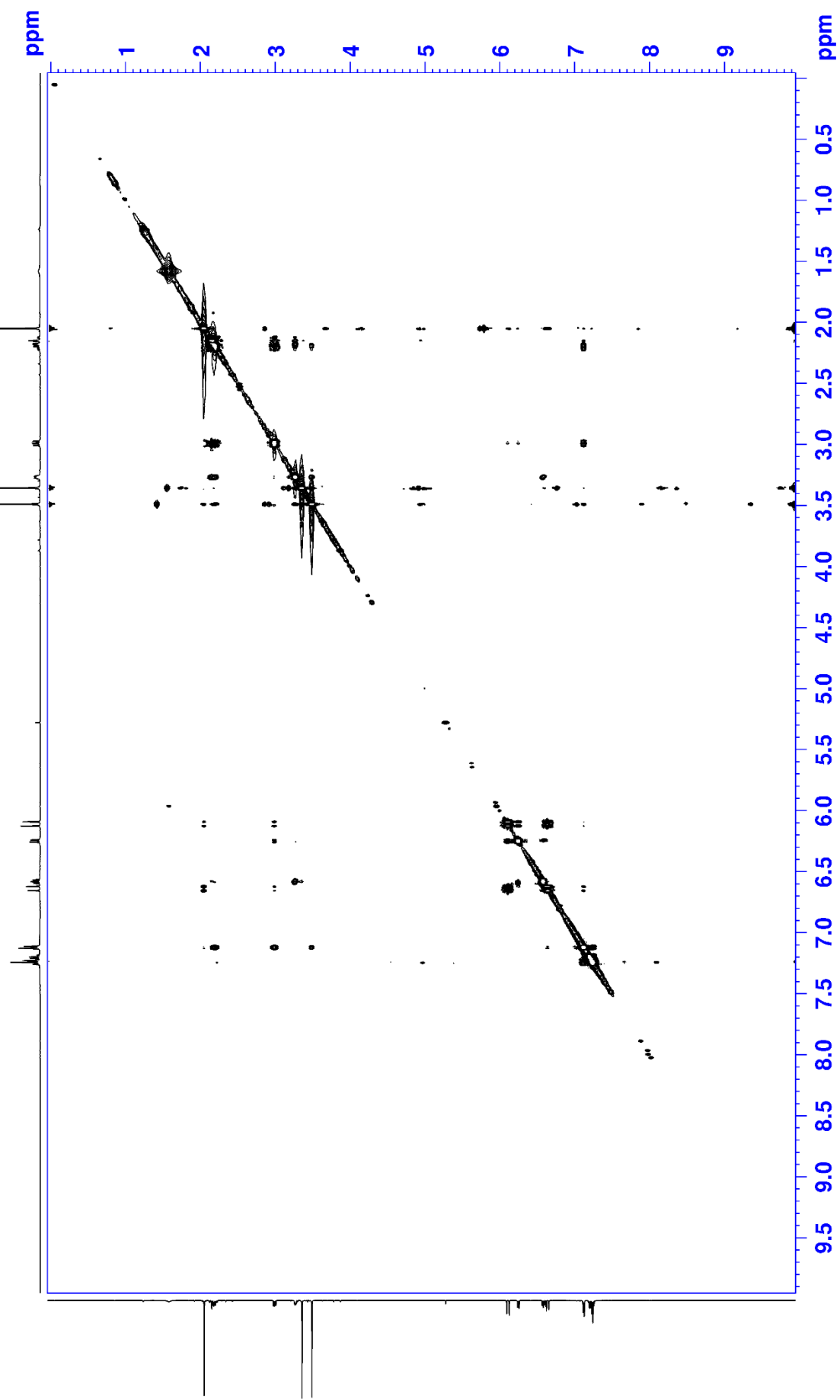
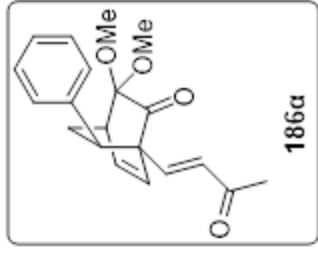












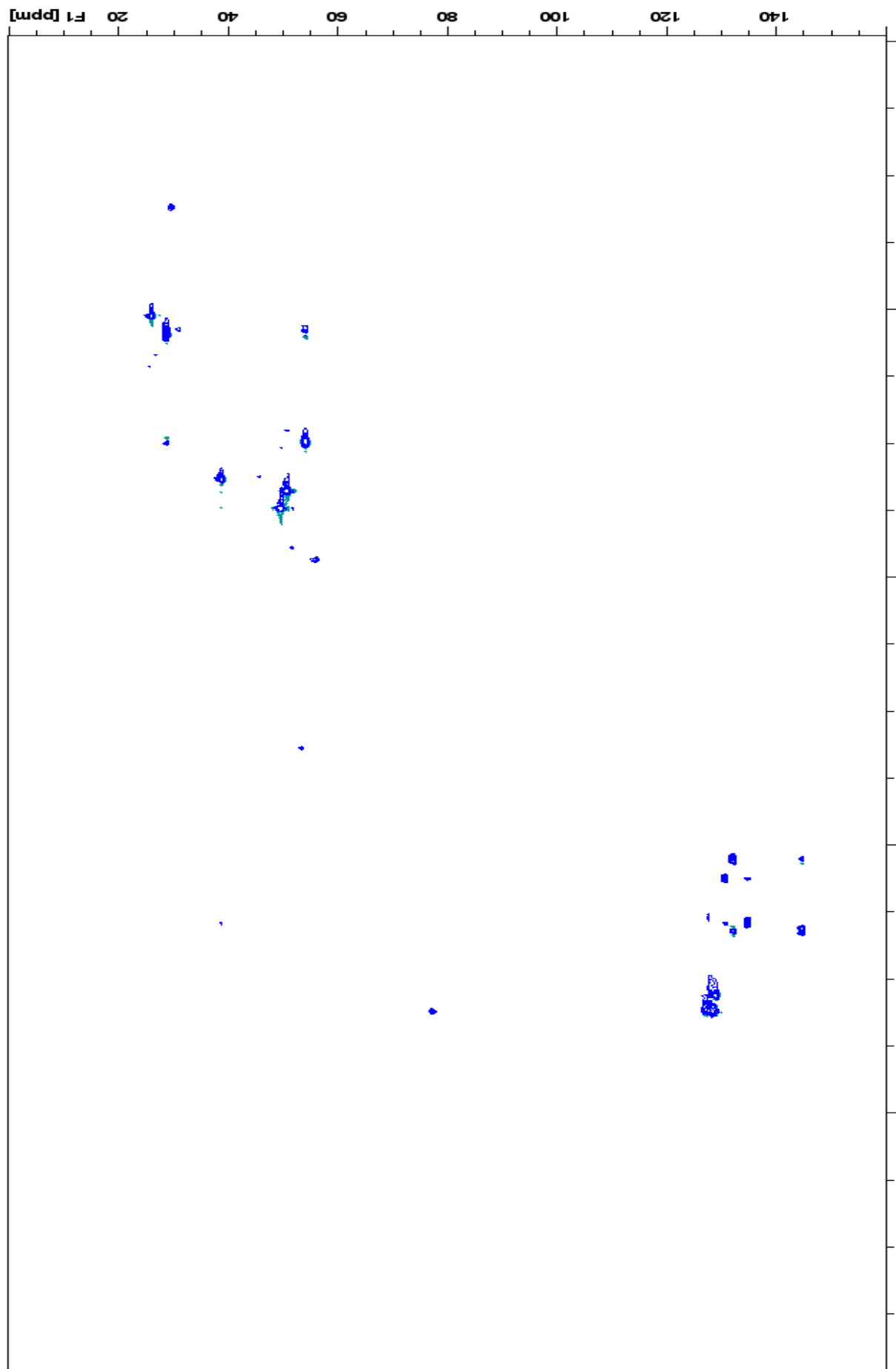
F2 [ppm]

2

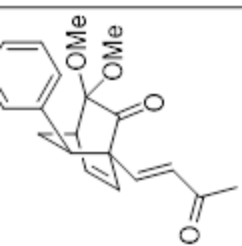
4

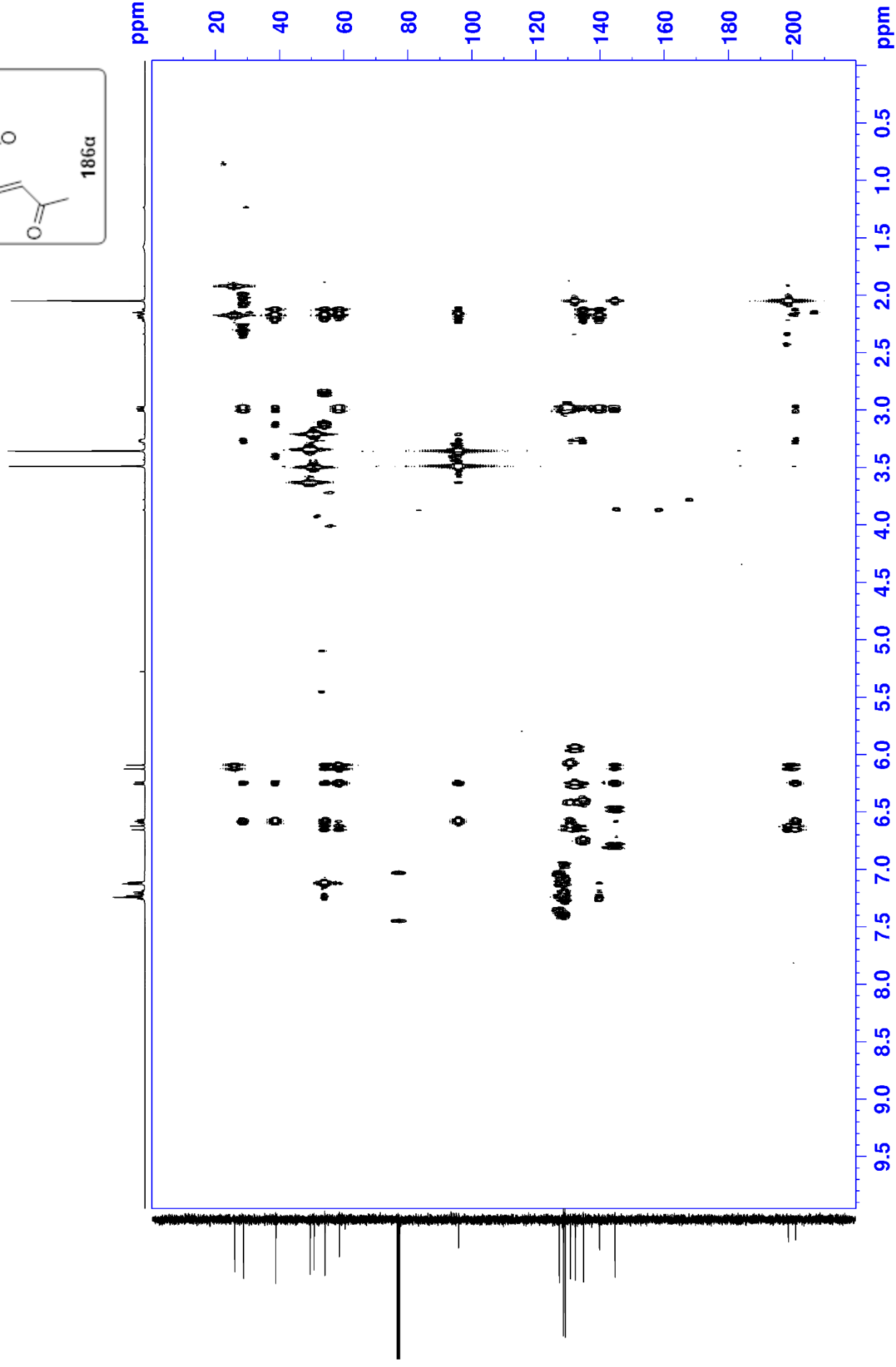
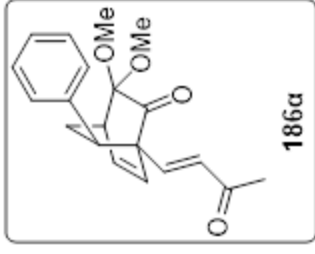
6

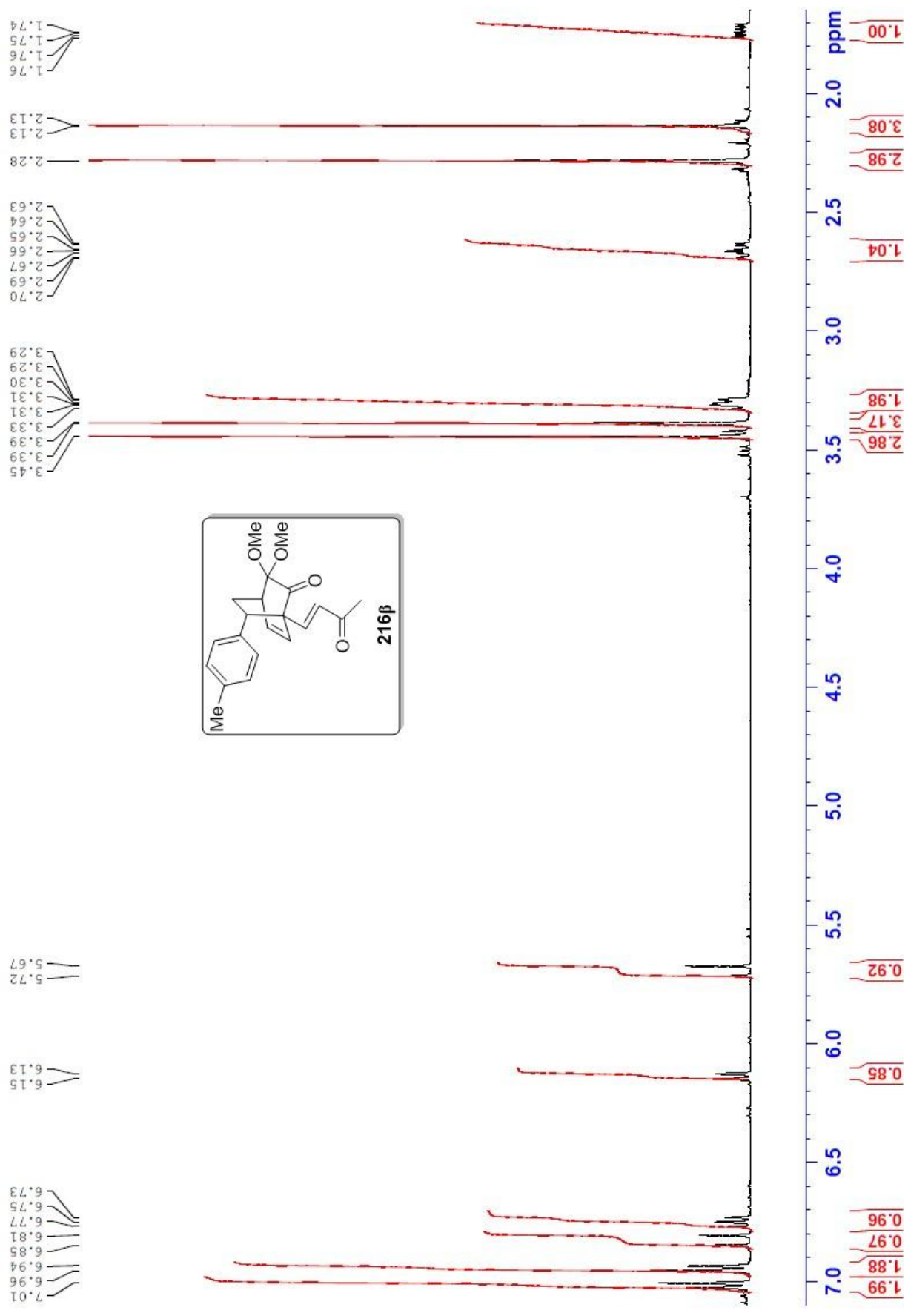
8

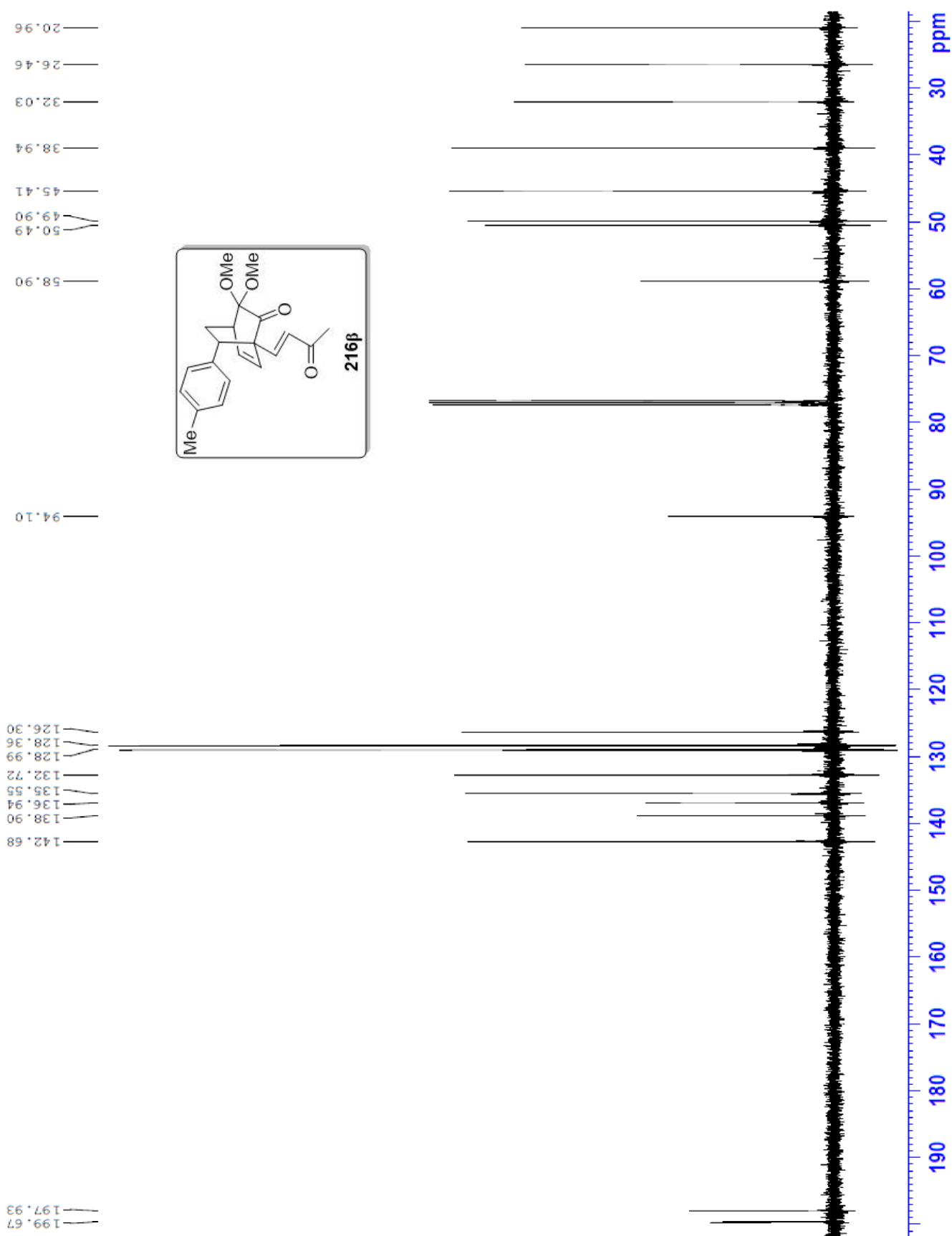


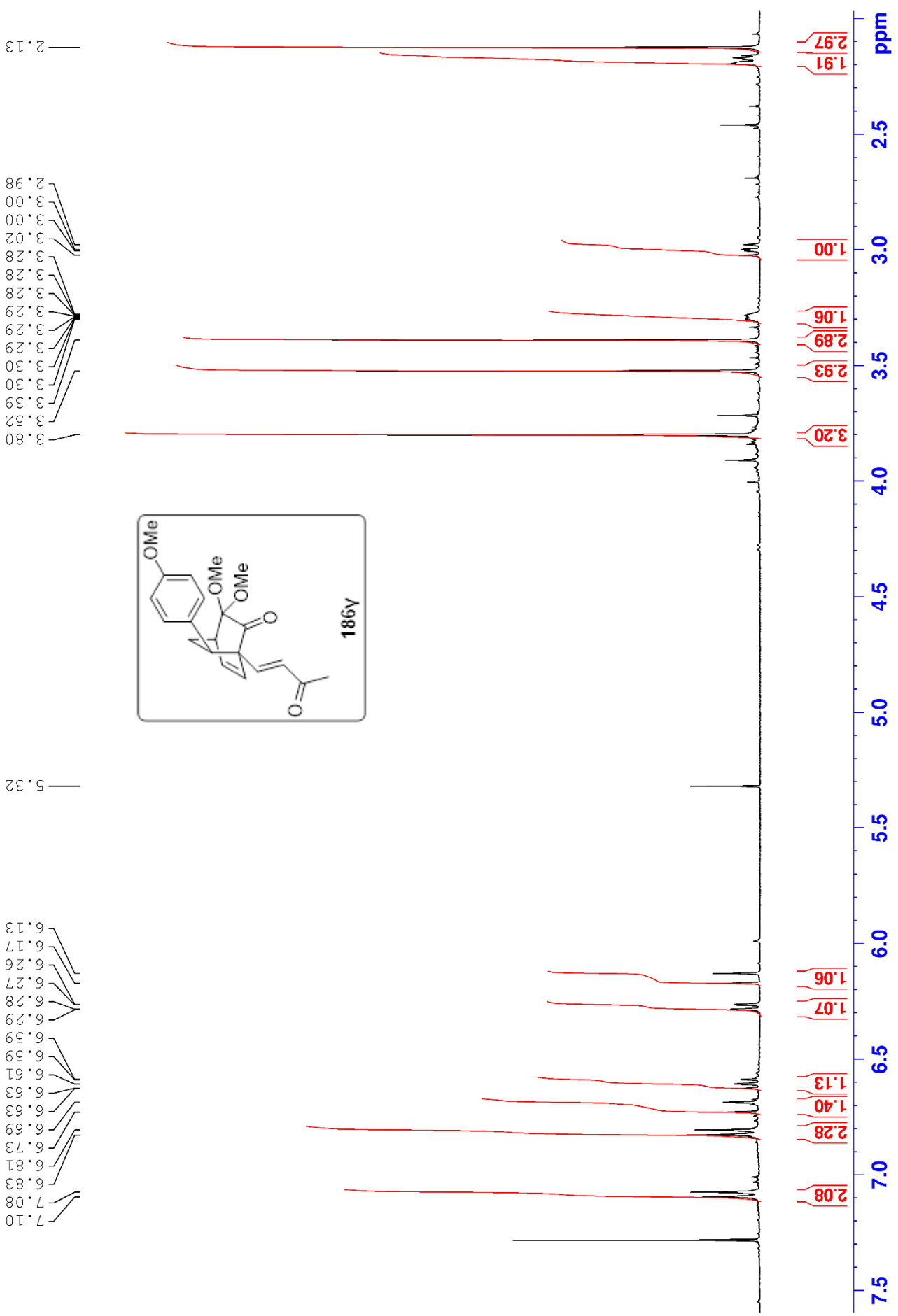
186a



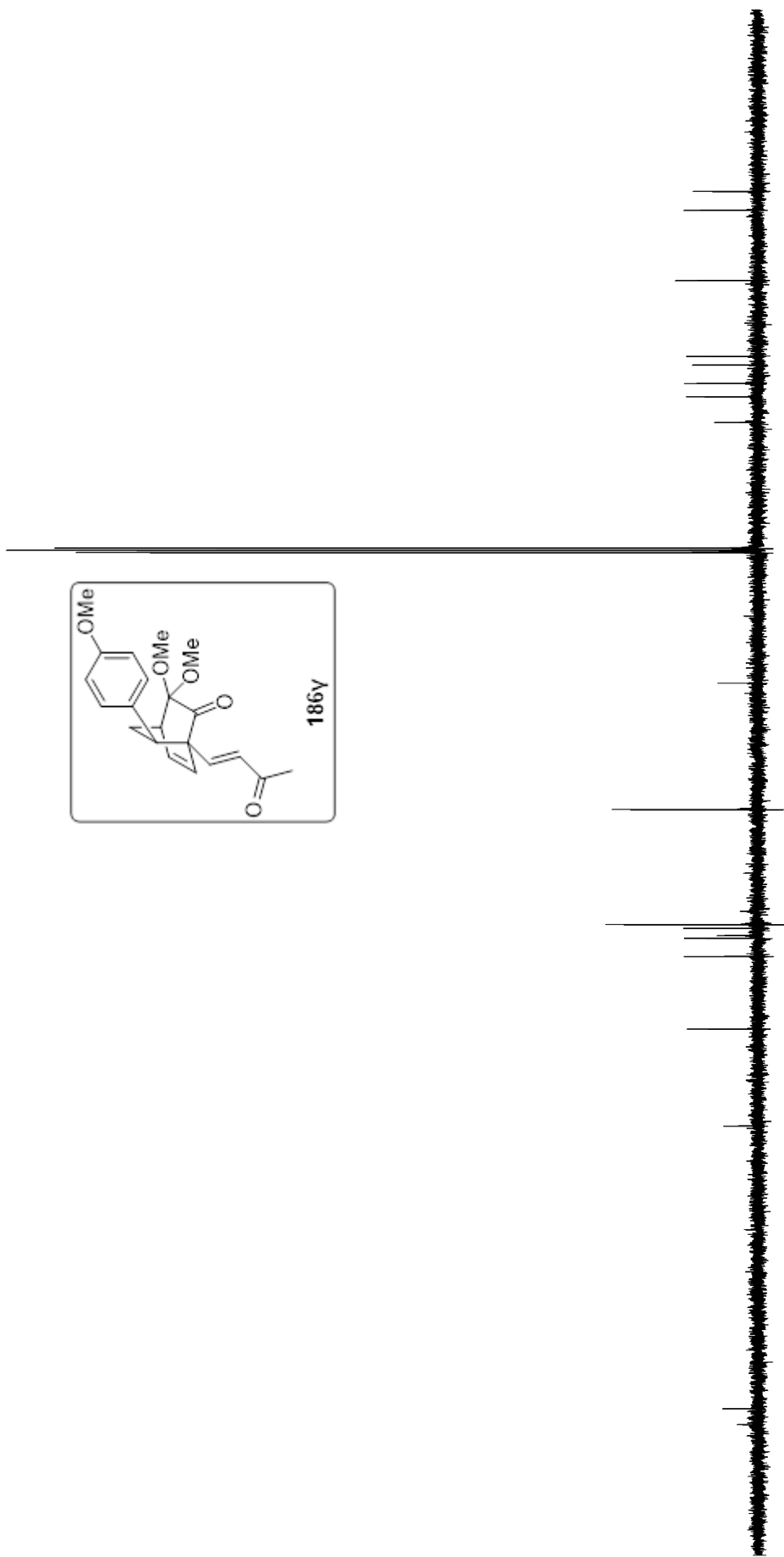


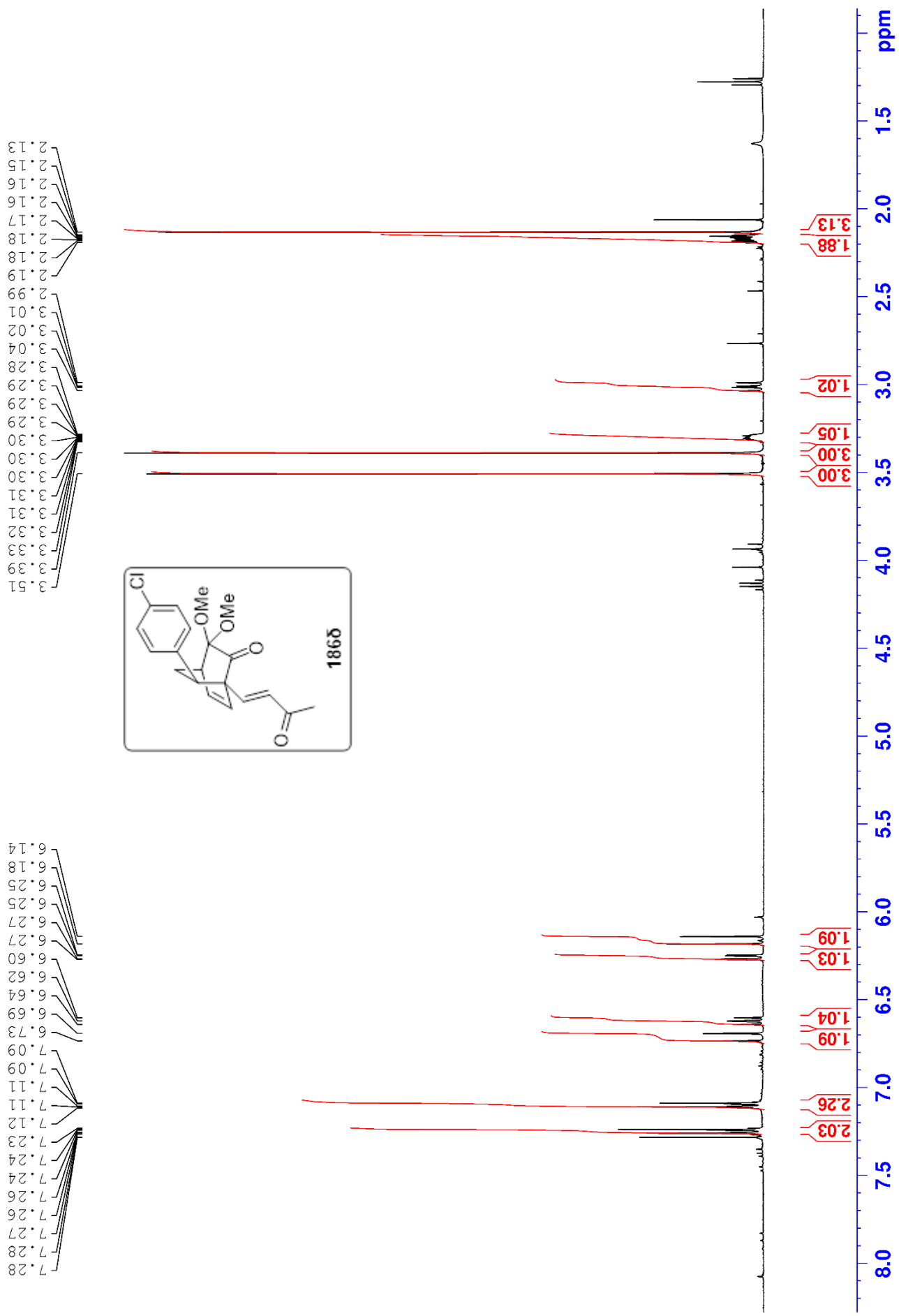


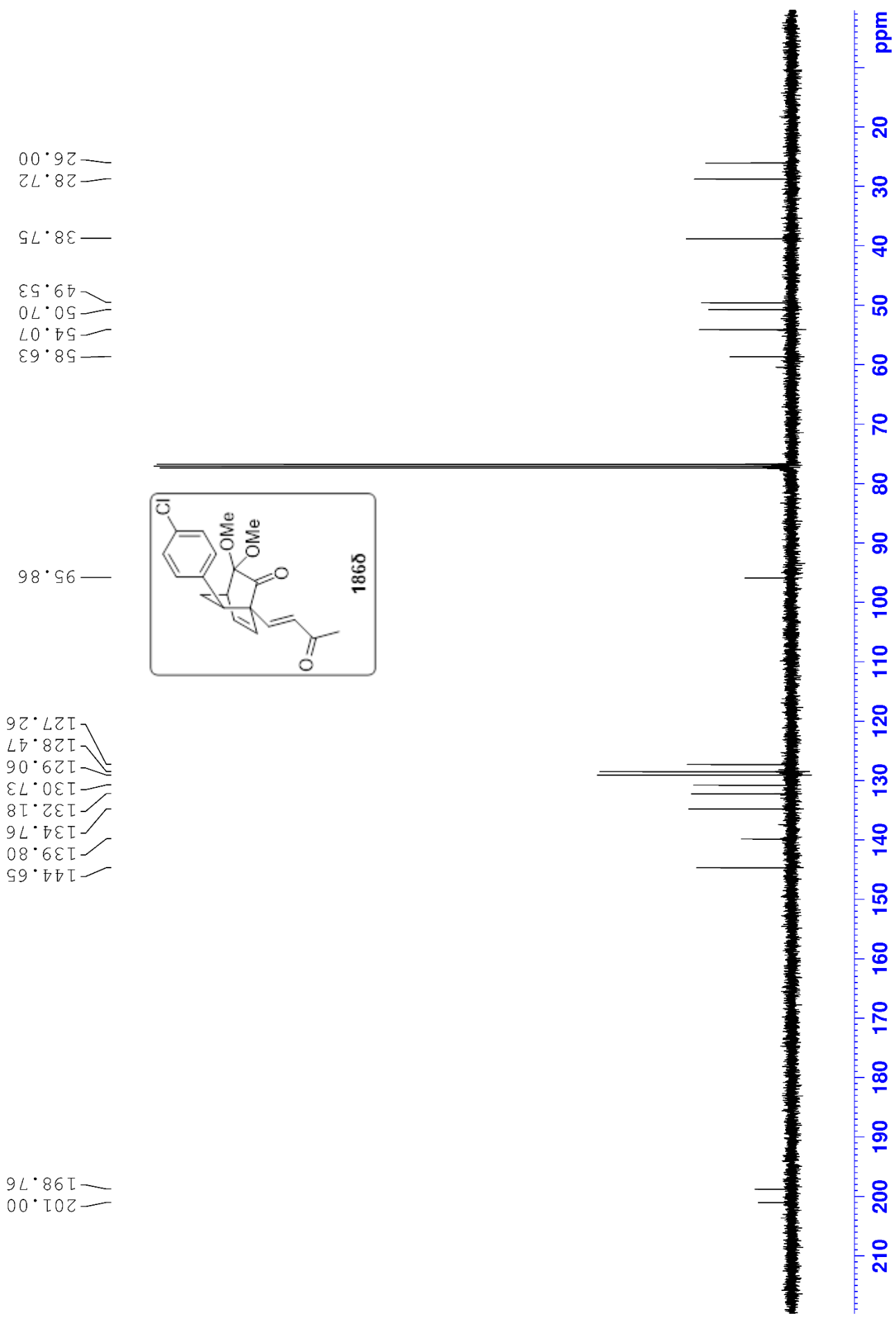


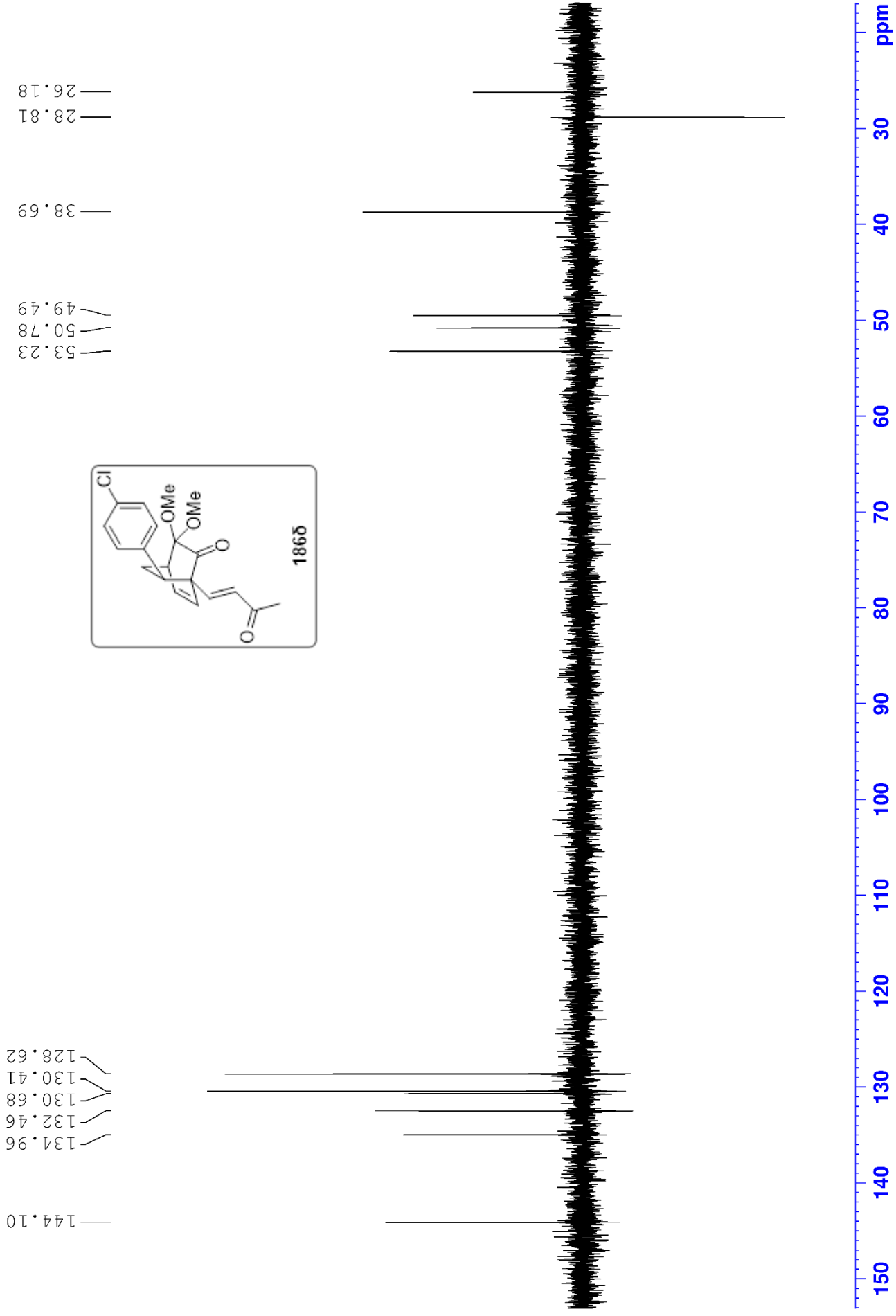


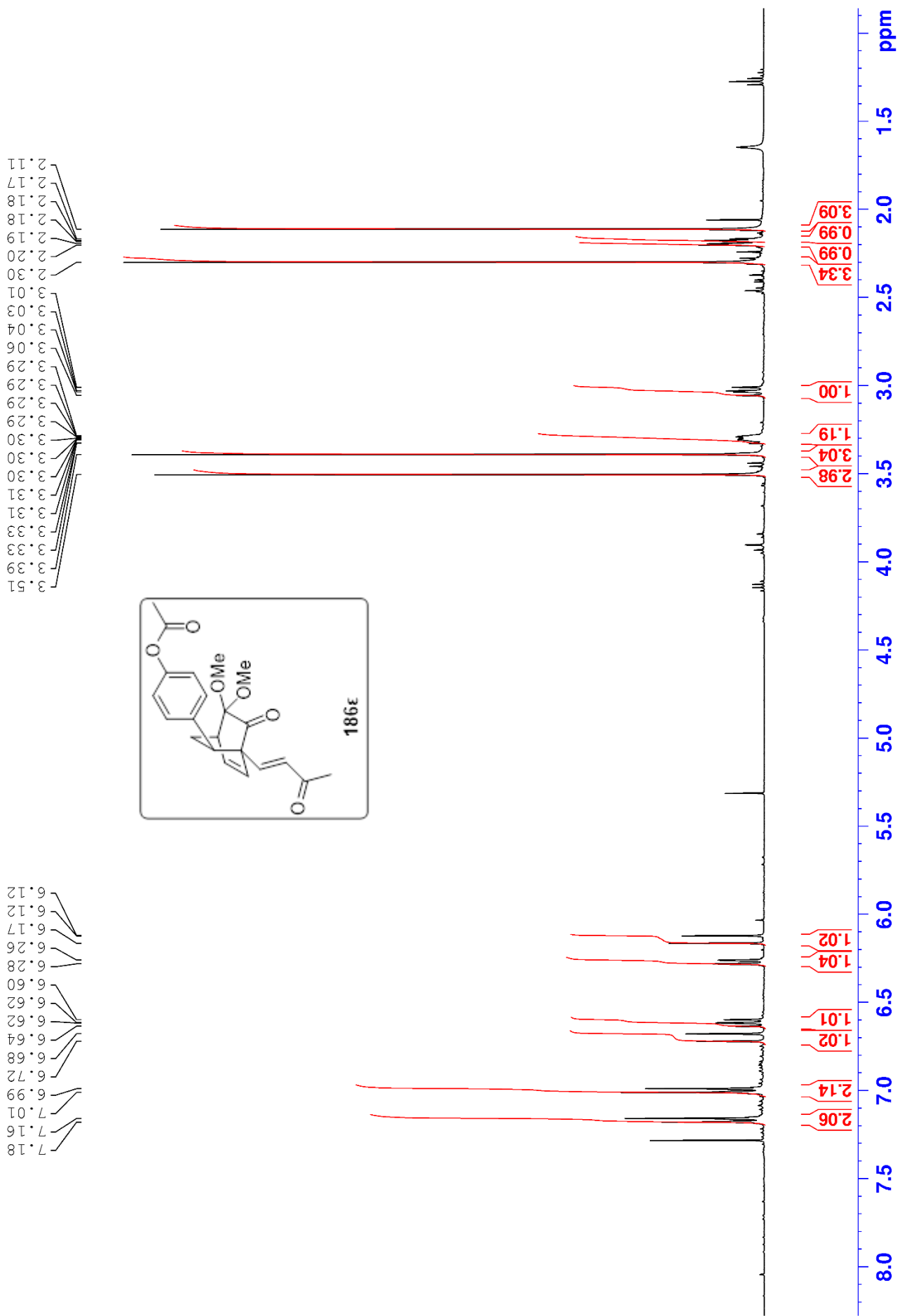
210 200 190 180 170 160 150 140 130 120 110 100 90 80 70 60 50 40 30 20 ppm

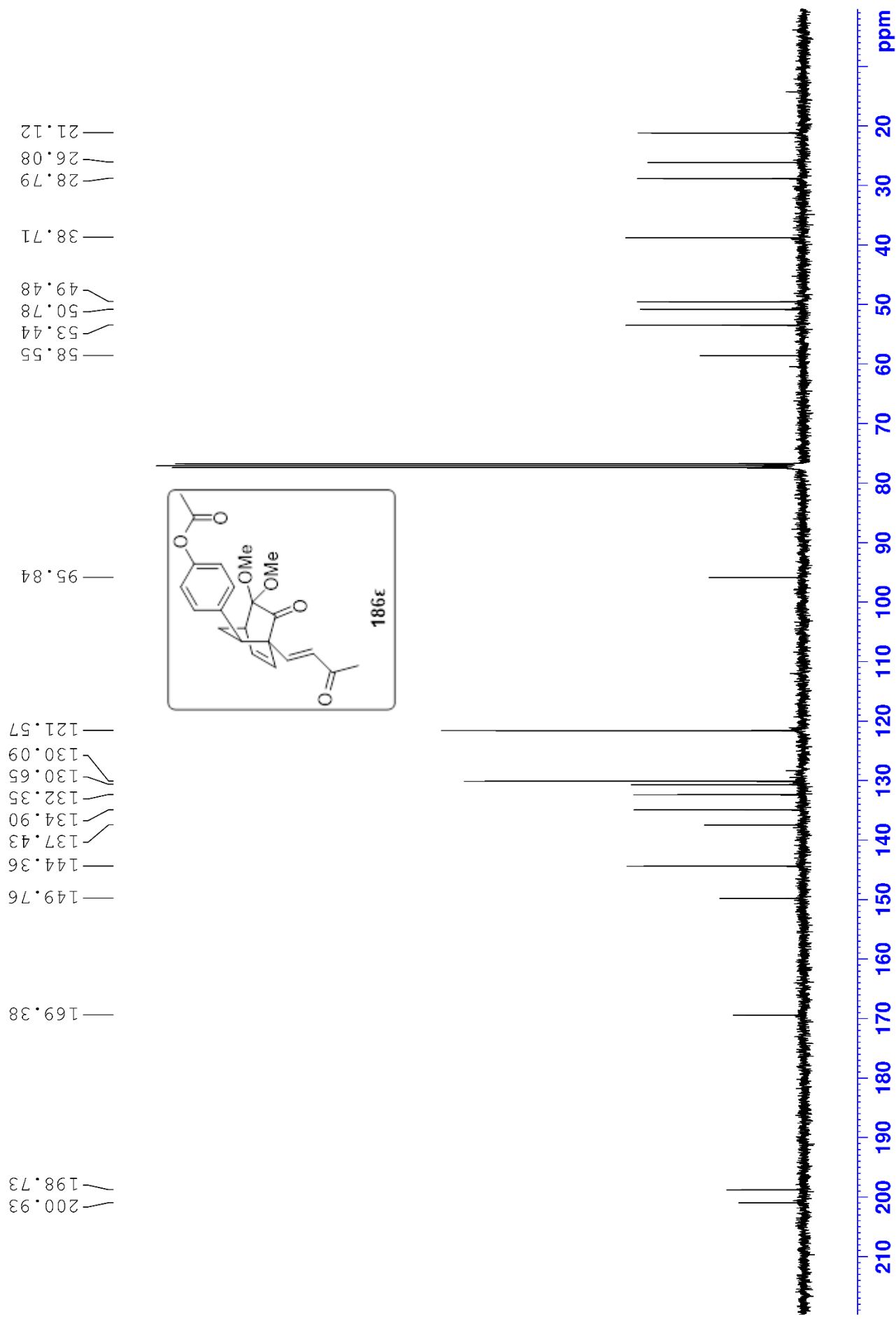


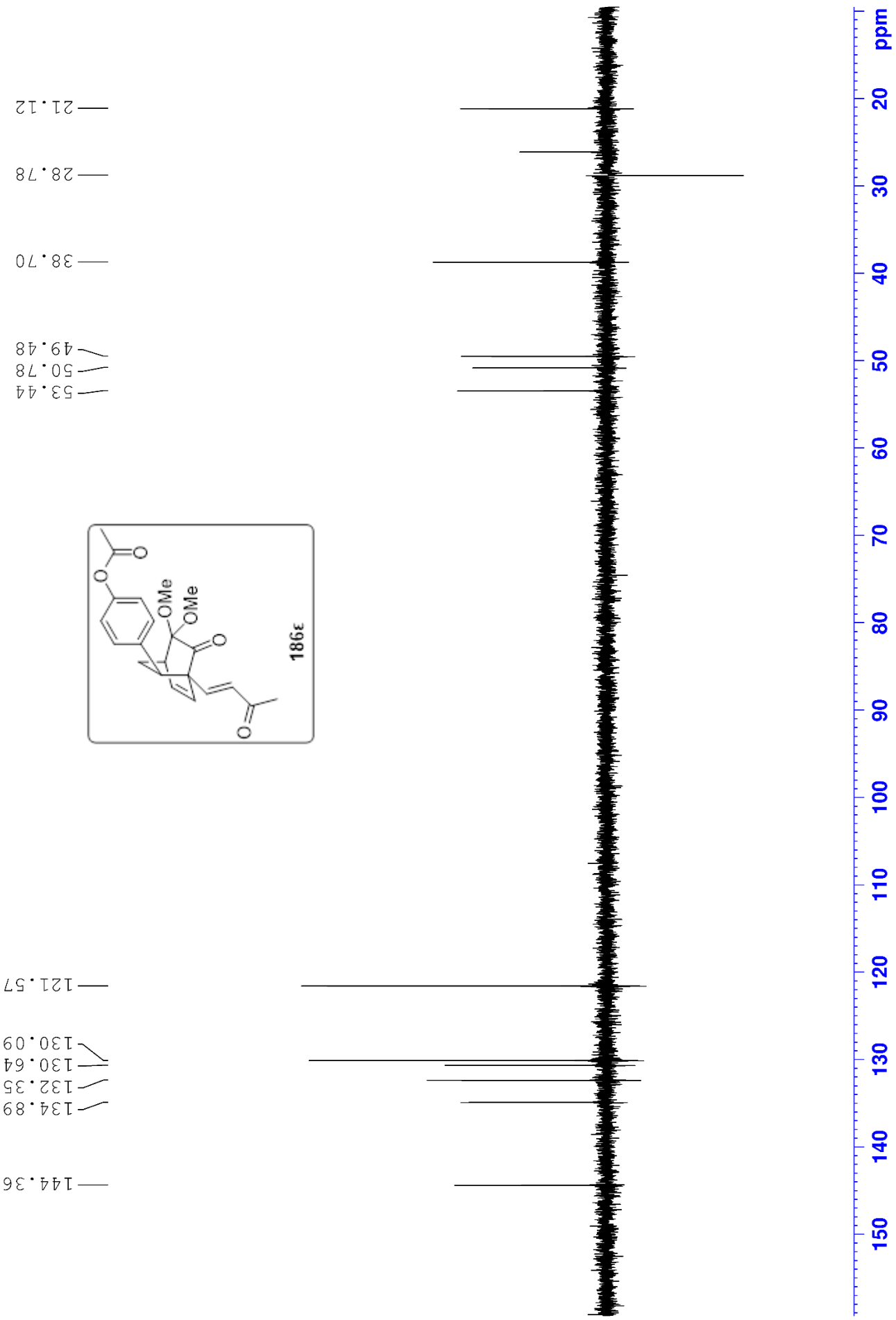


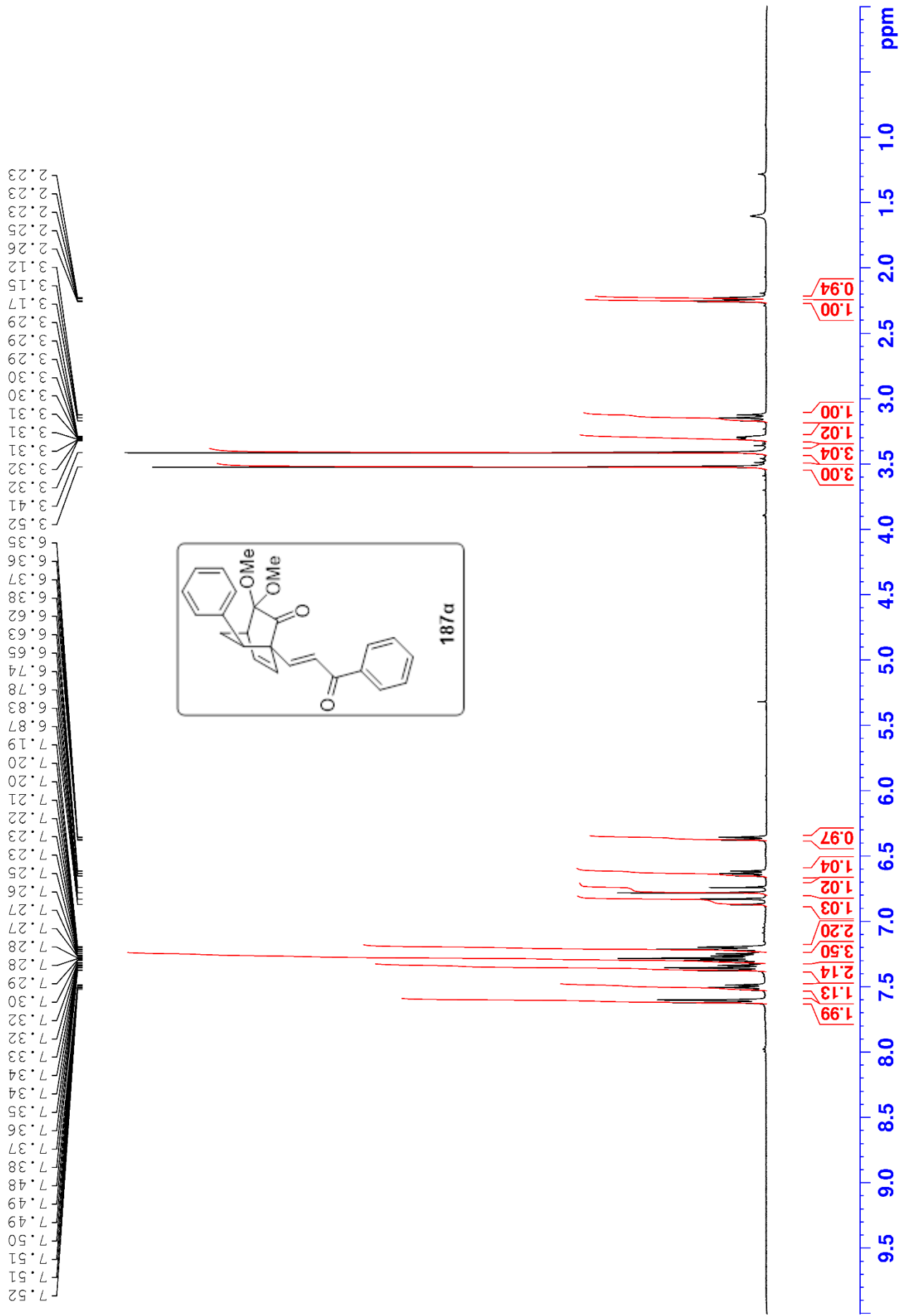


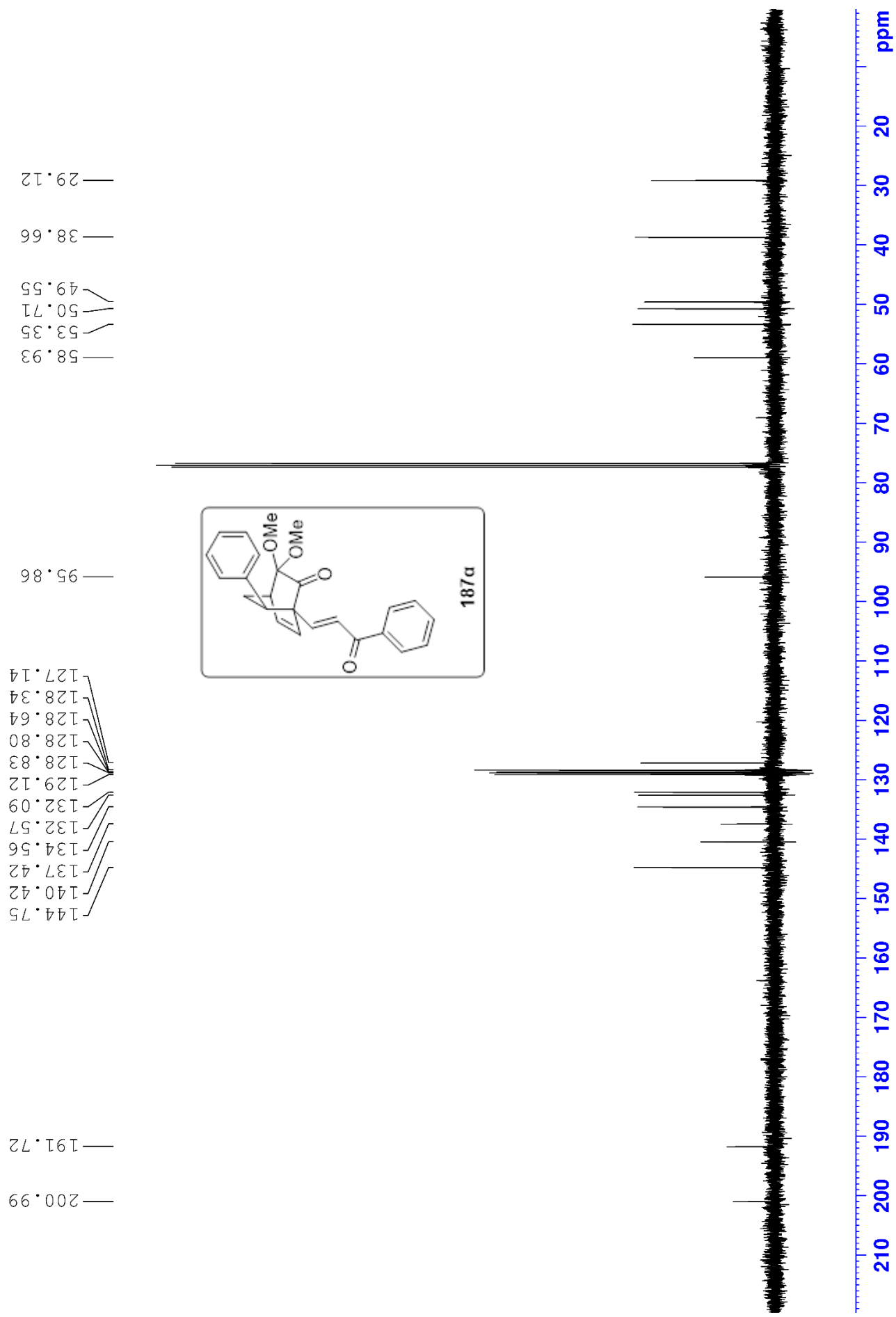


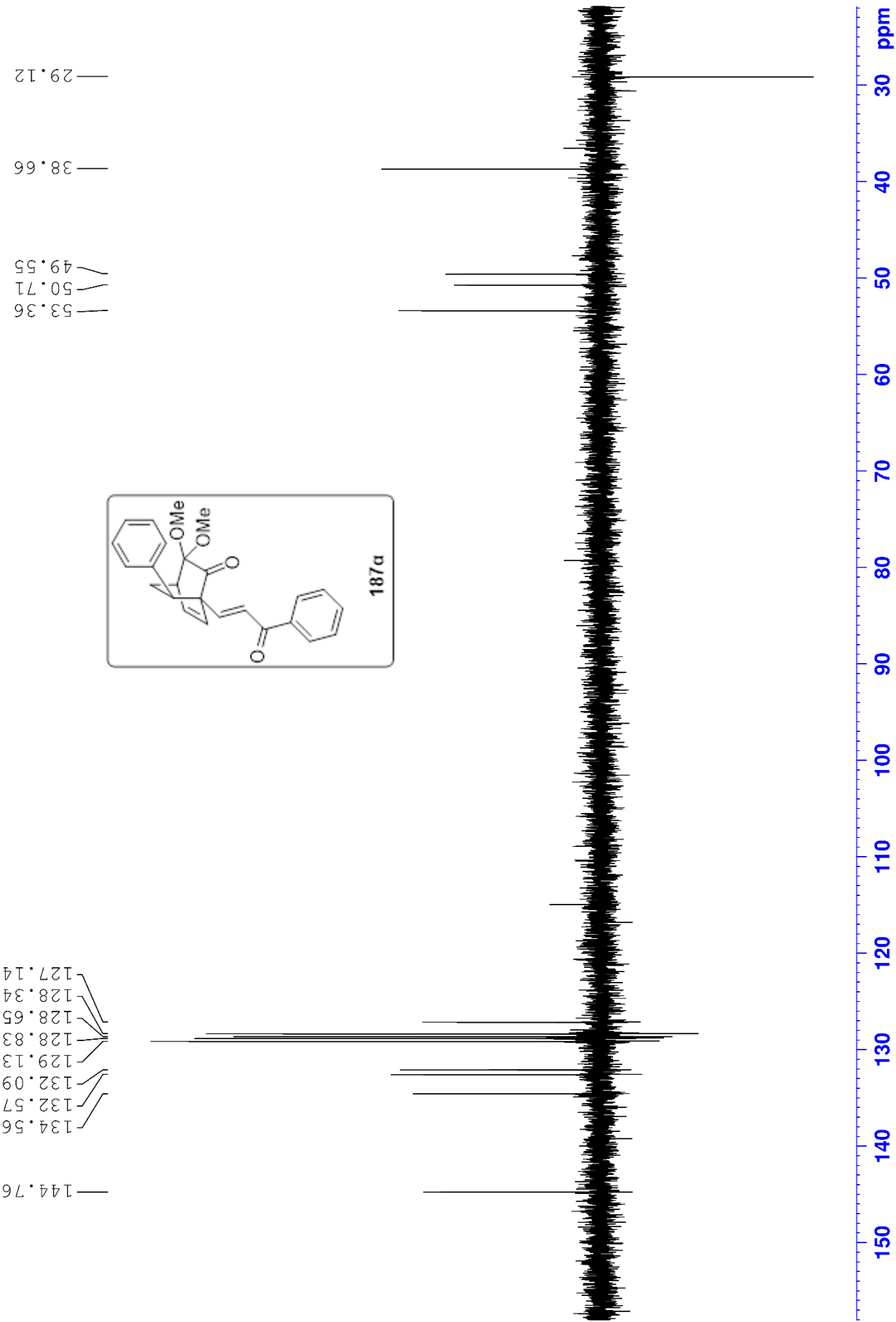


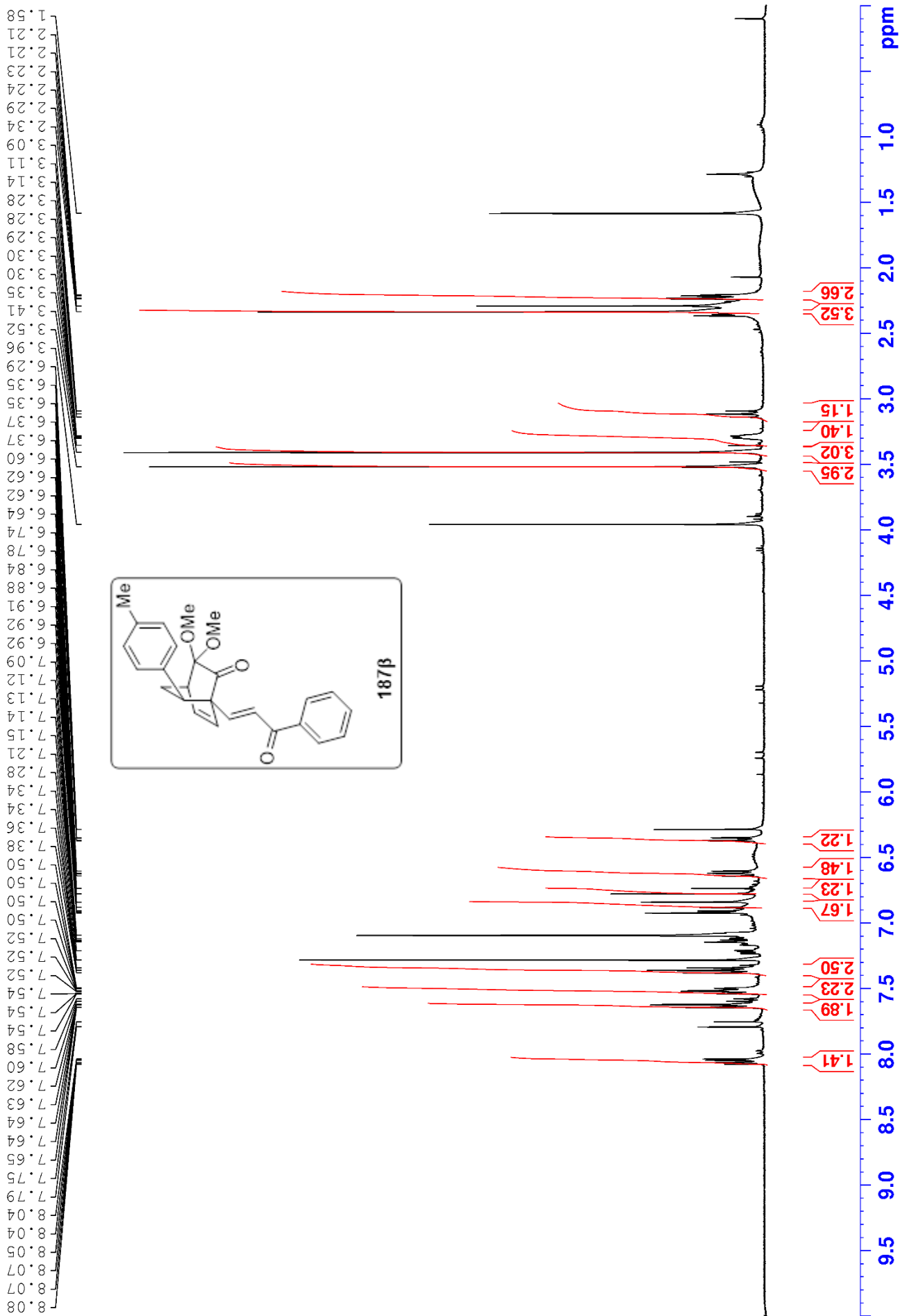


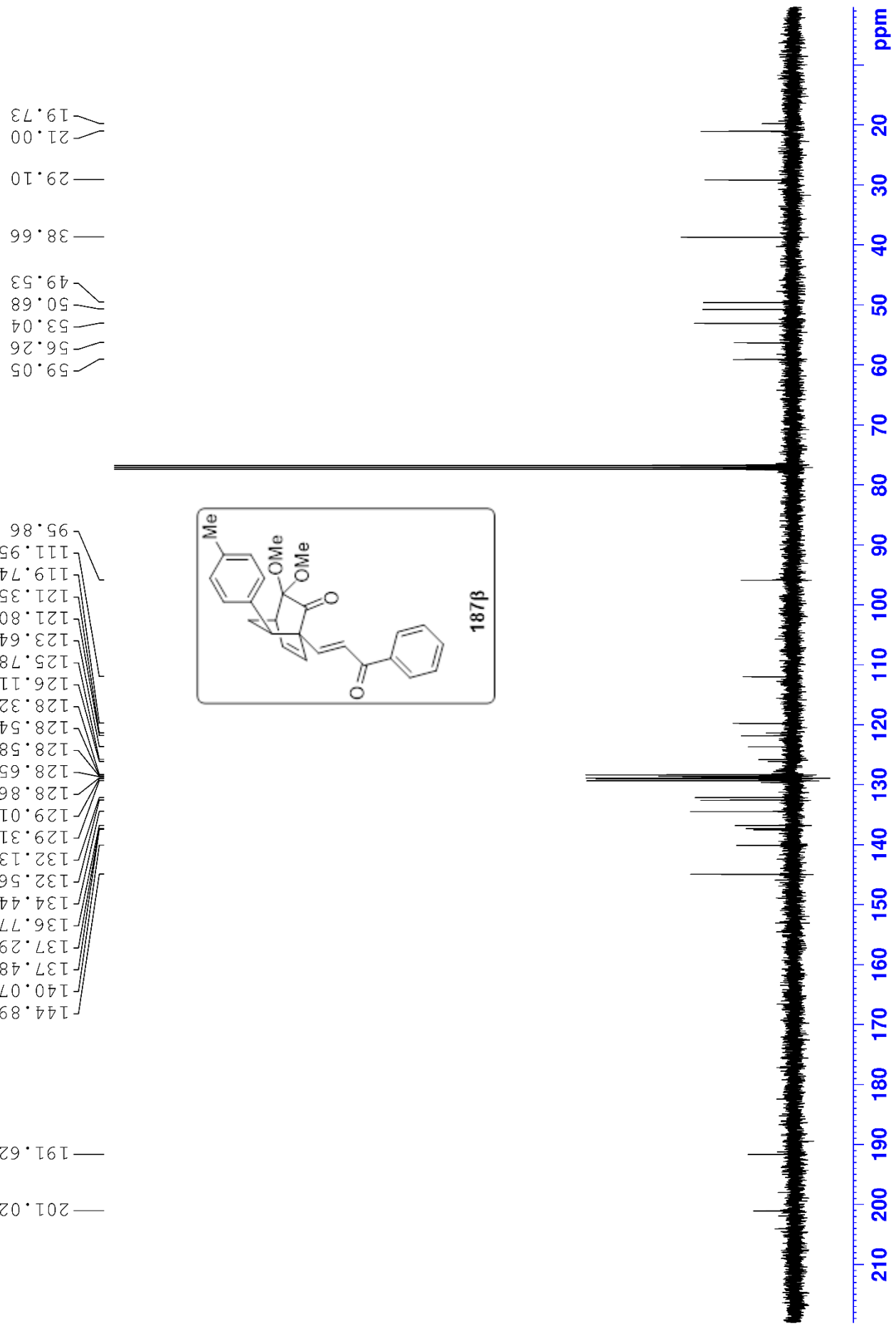


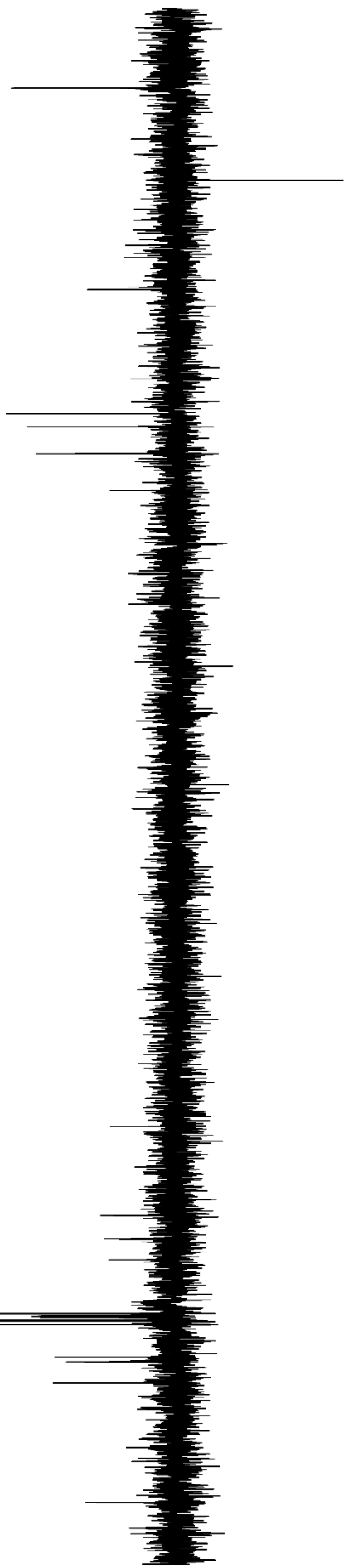
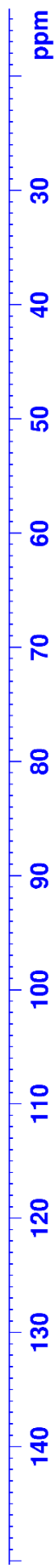




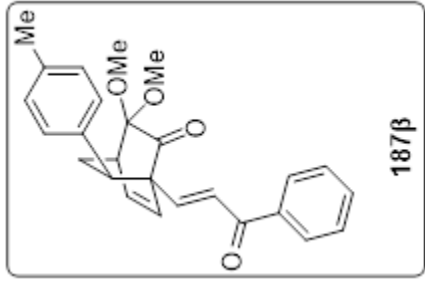




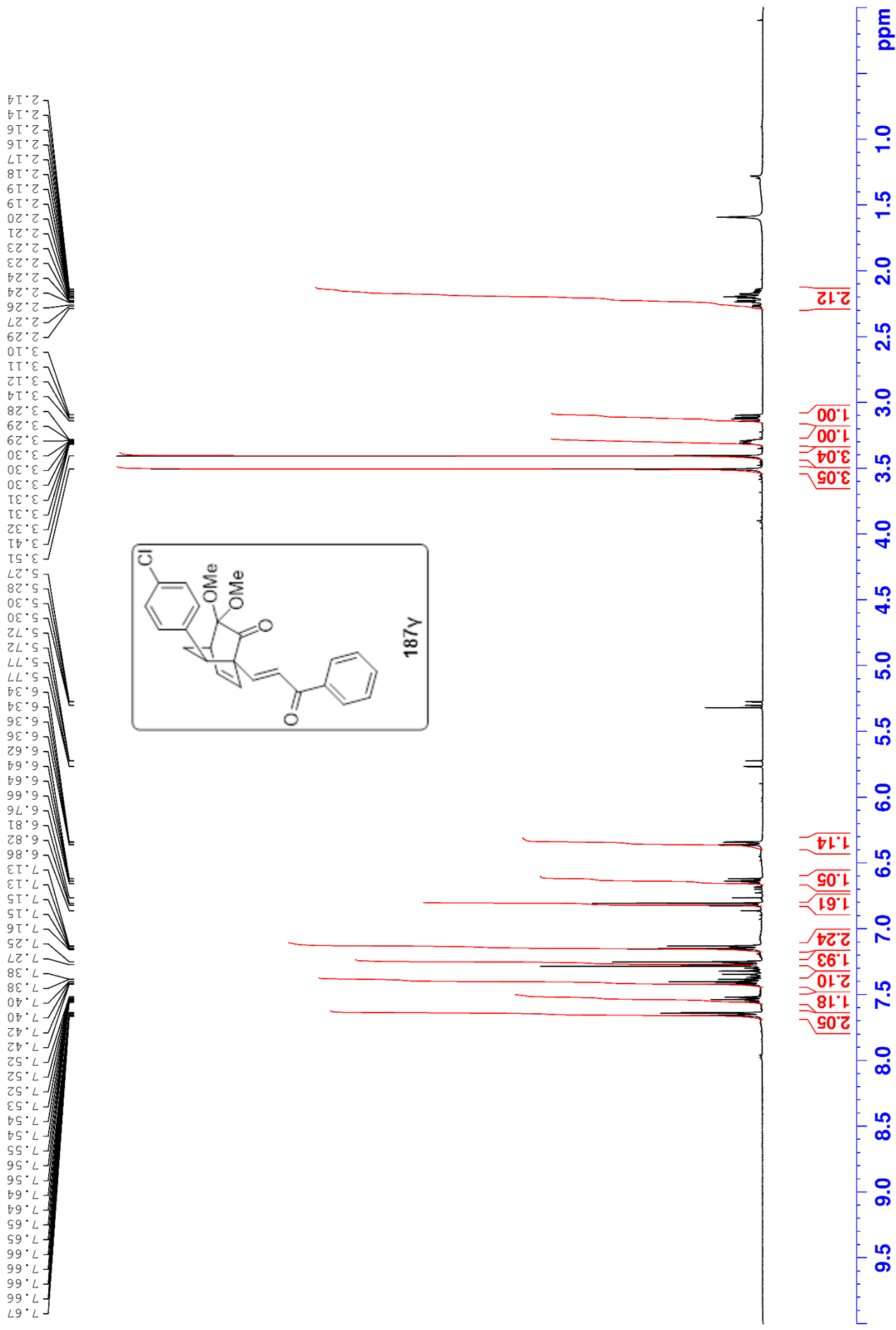


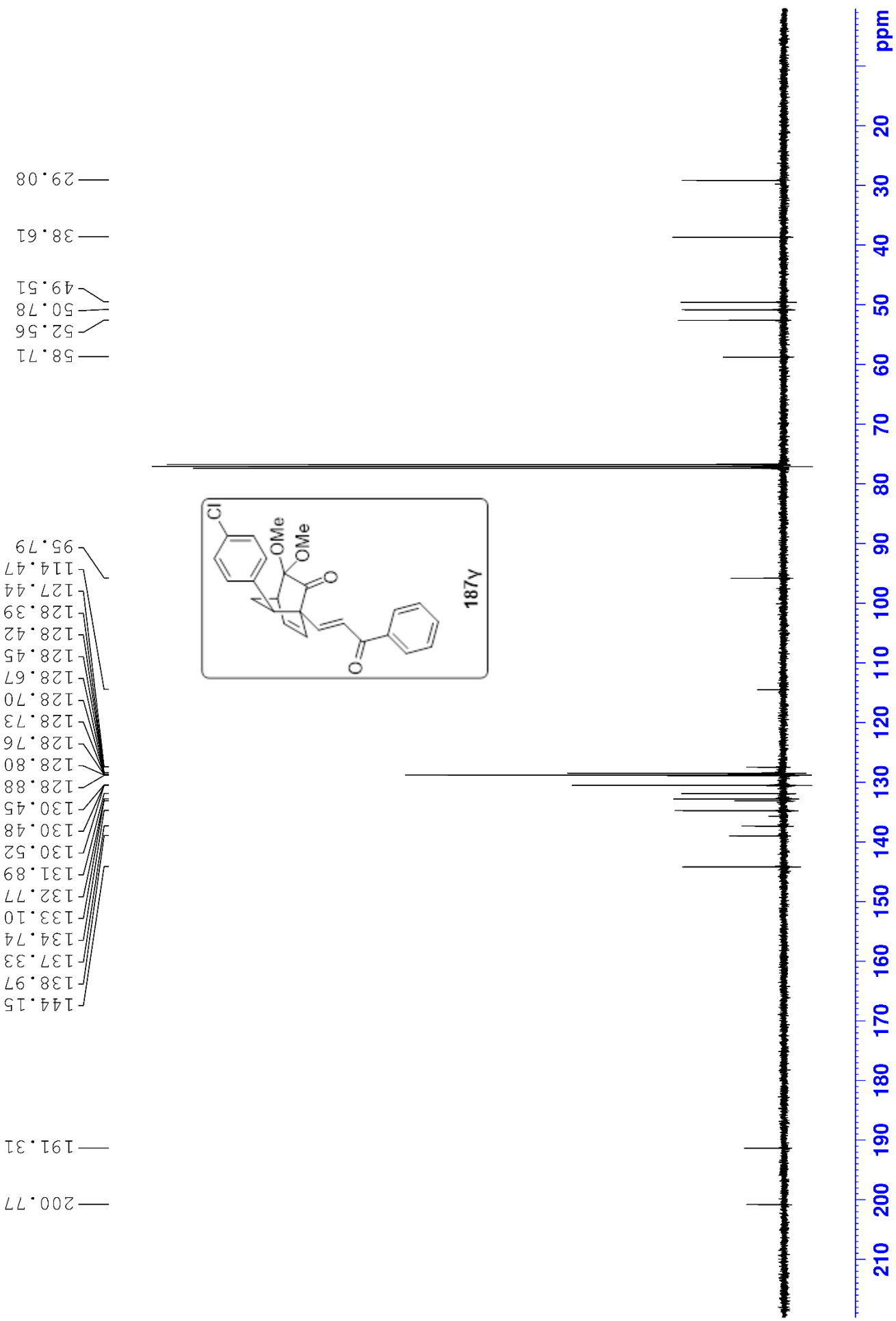


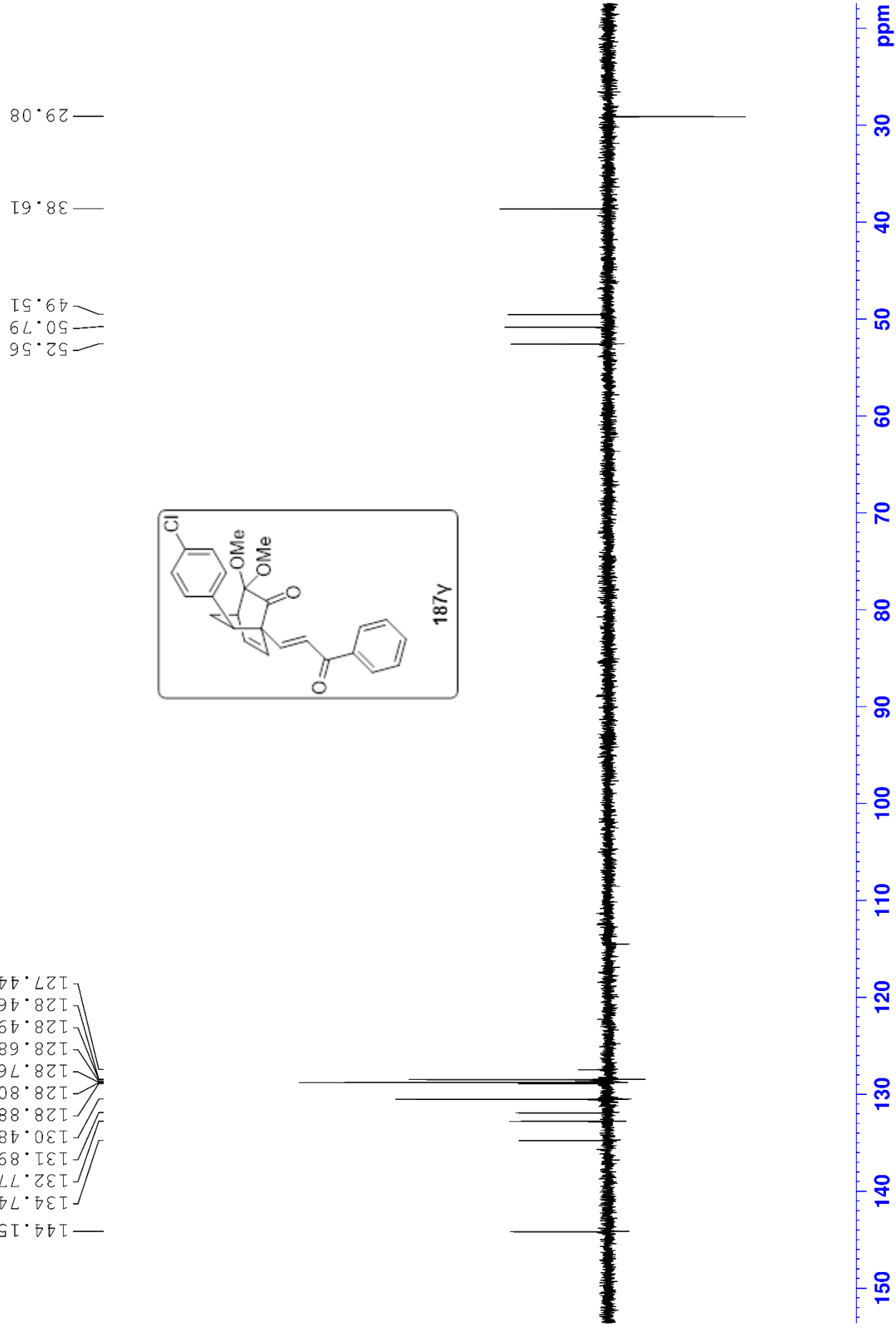
21.00
29.10
38.66
49.53
50.68
53.04

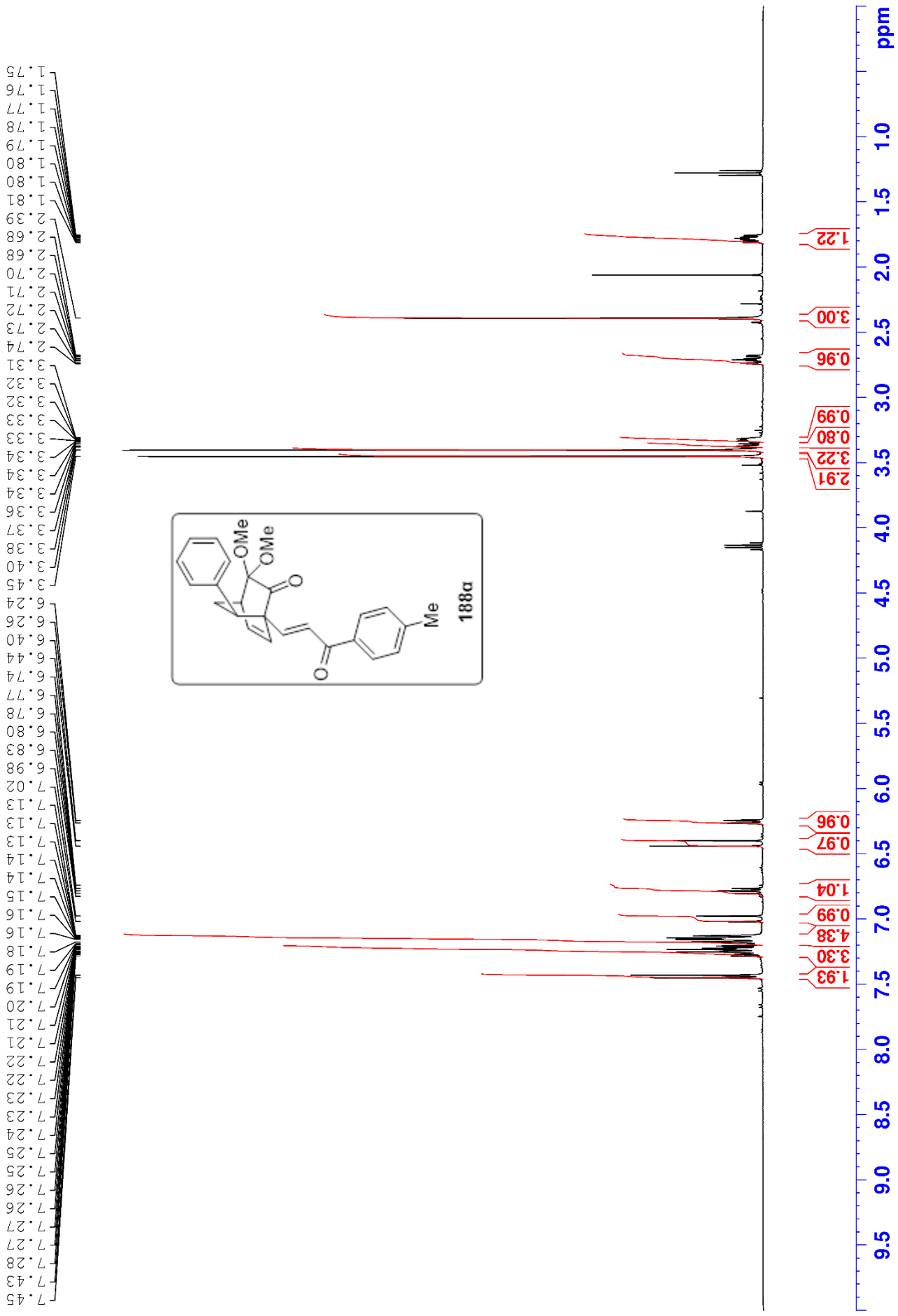


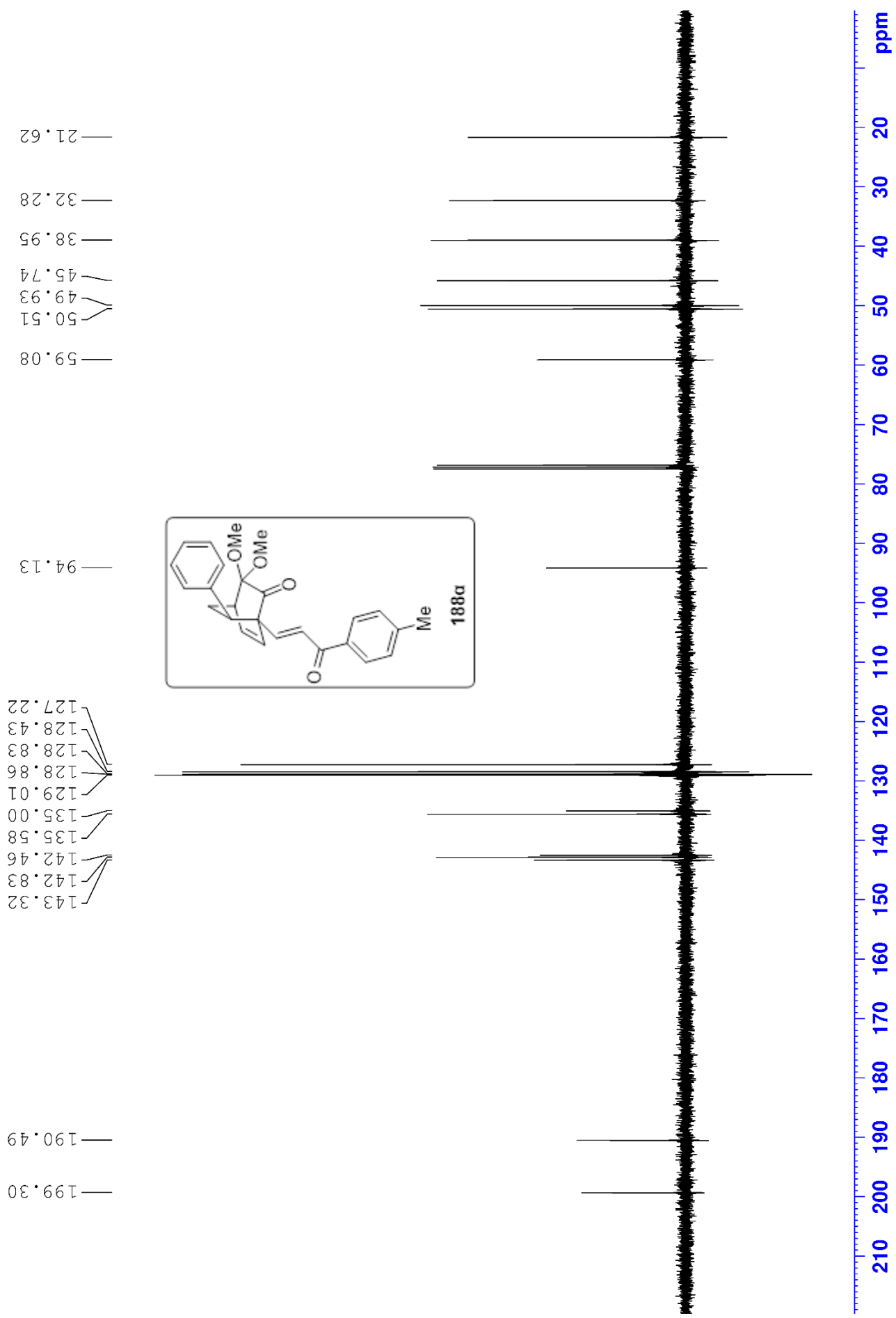
144.90
134.44
132.56
132.13
129.31
129.01
128.86
128.65
128.58
128.54
128.32
123.63
121.80
119.74
111.95

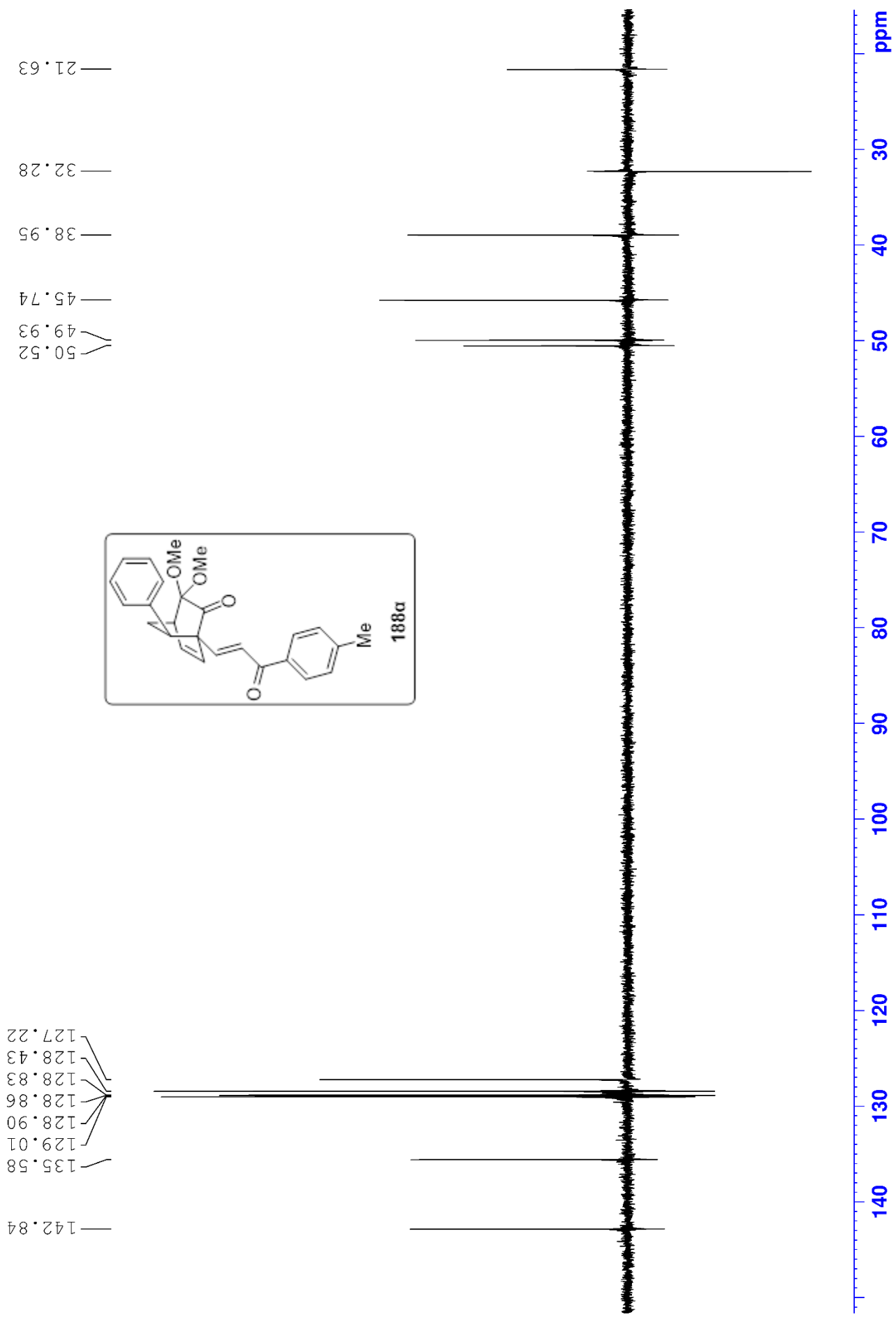


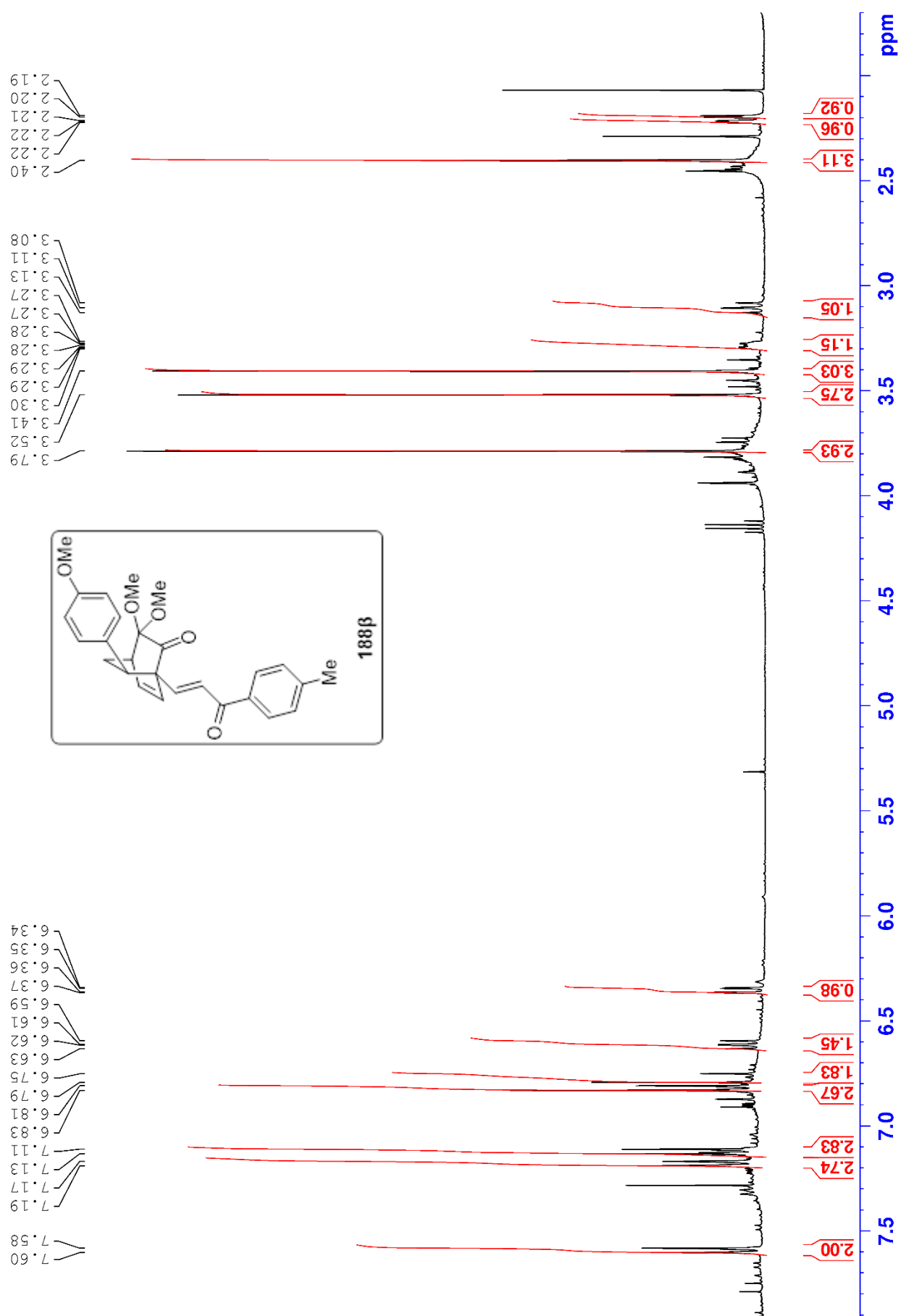


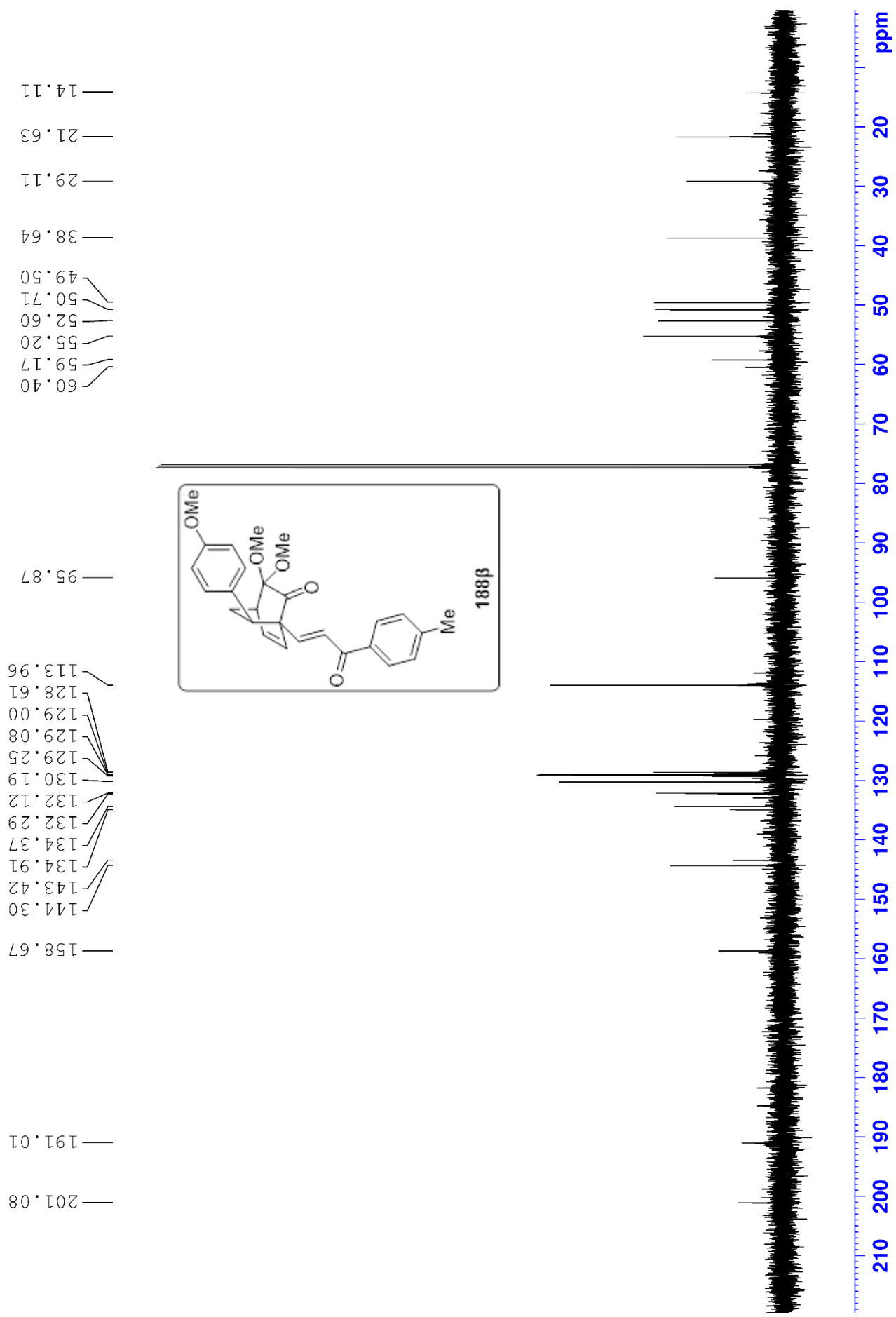




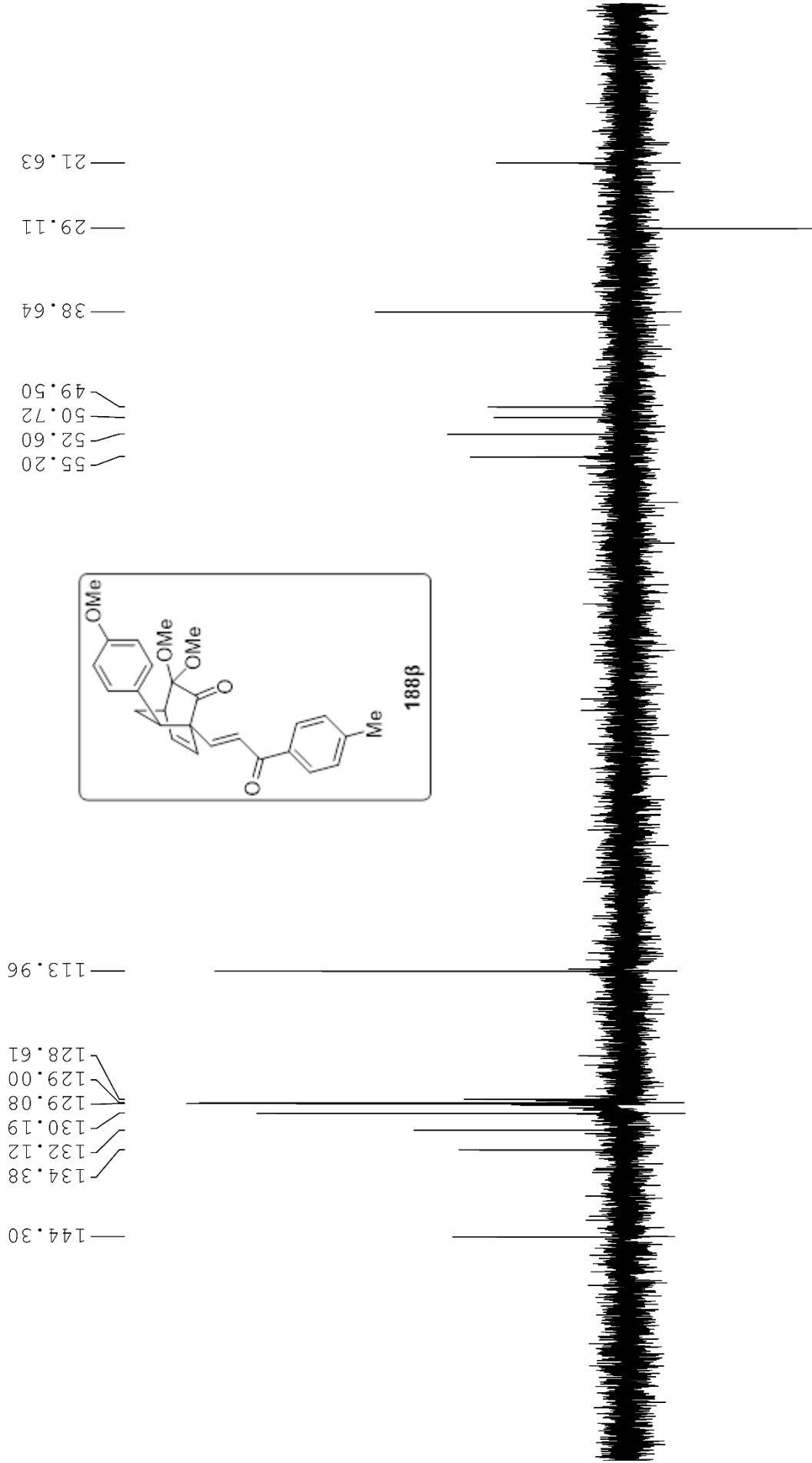


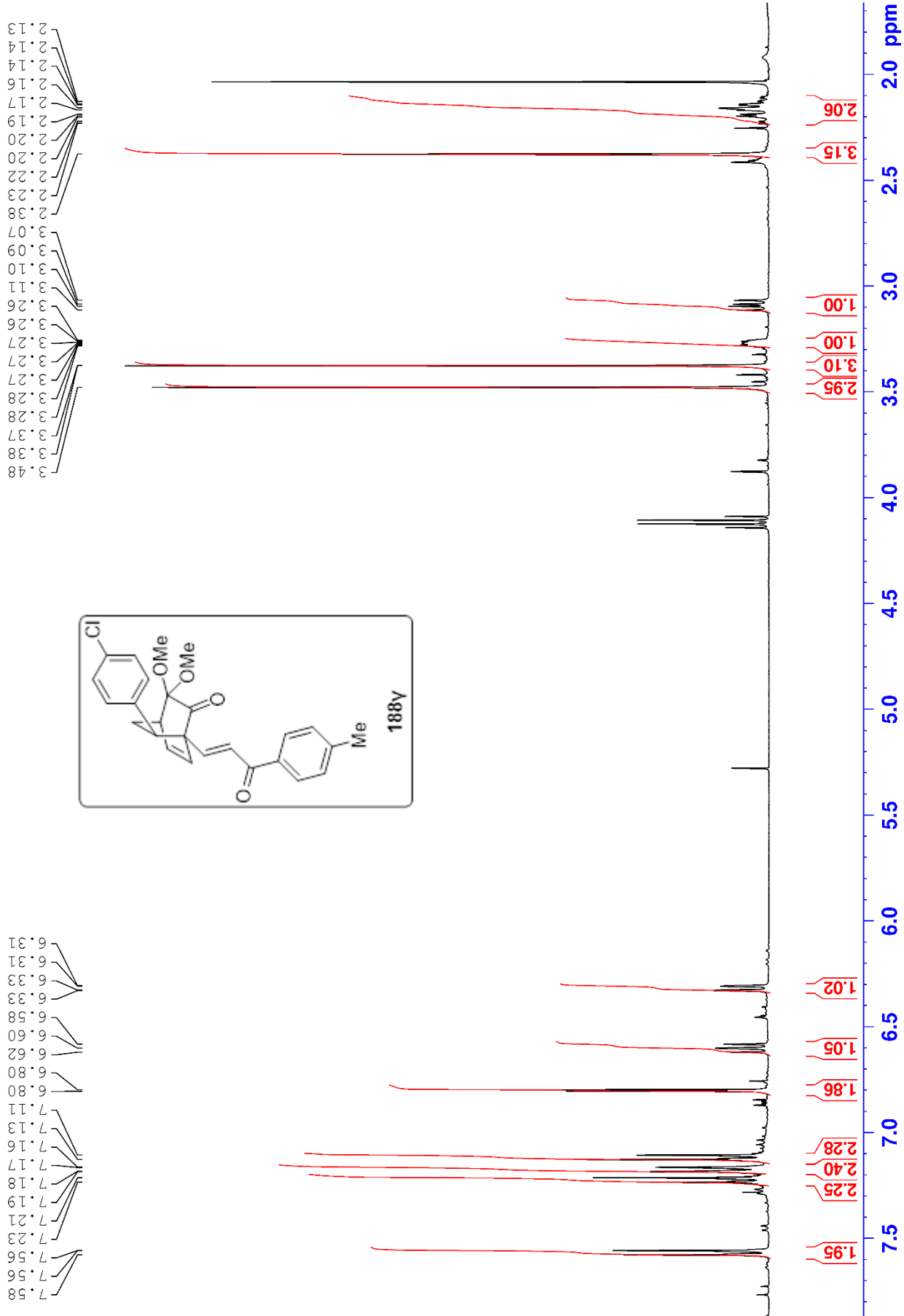


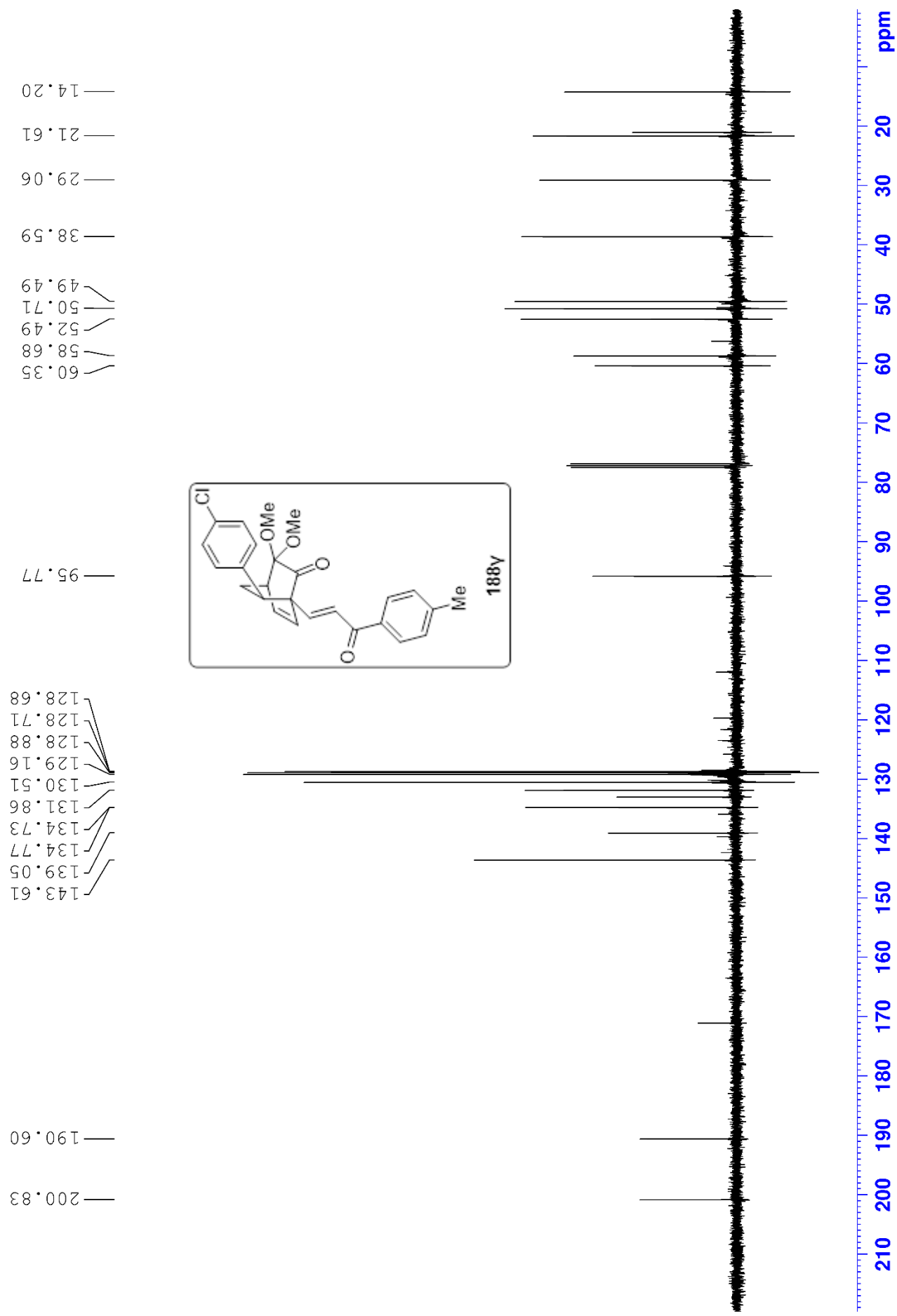


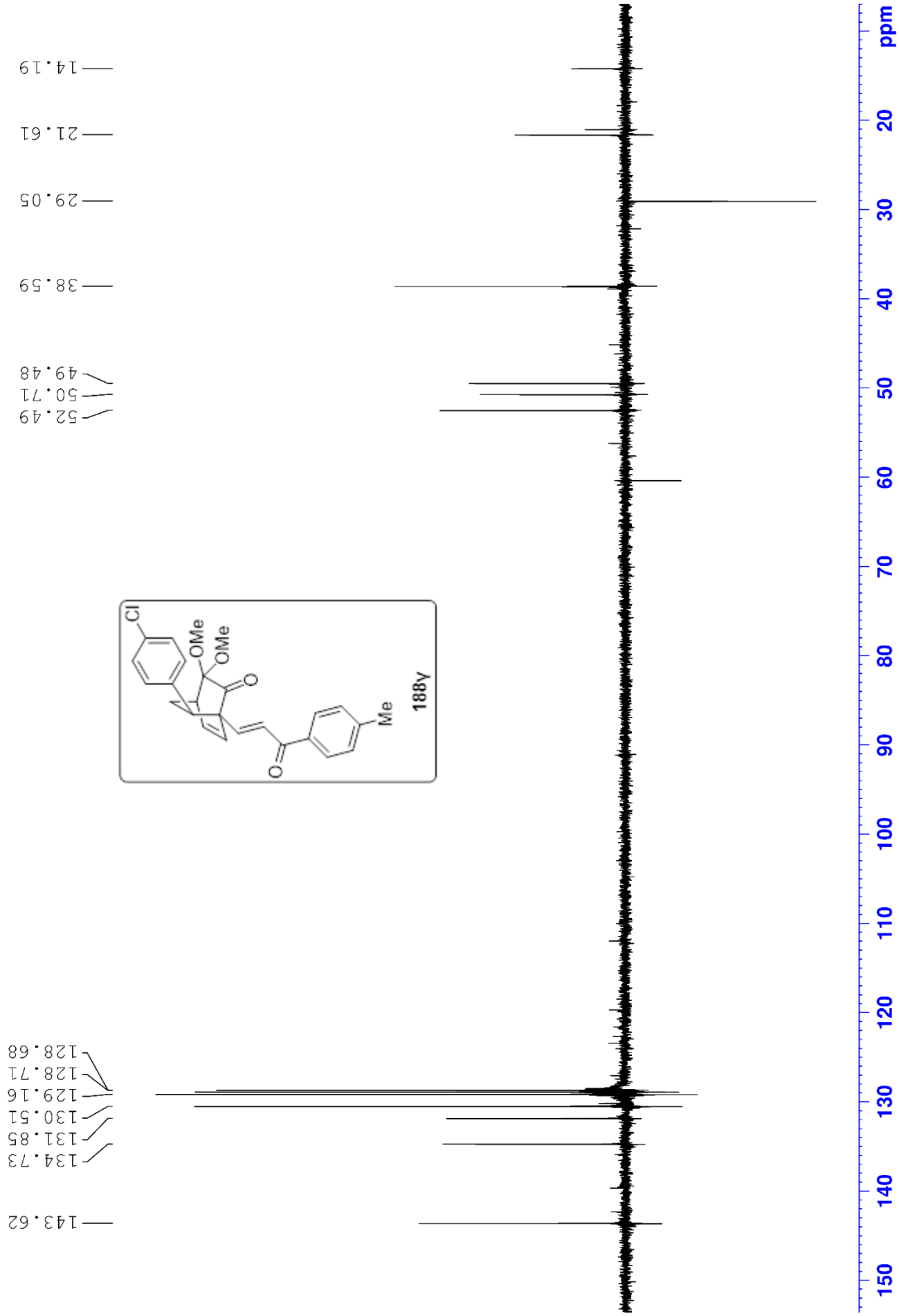


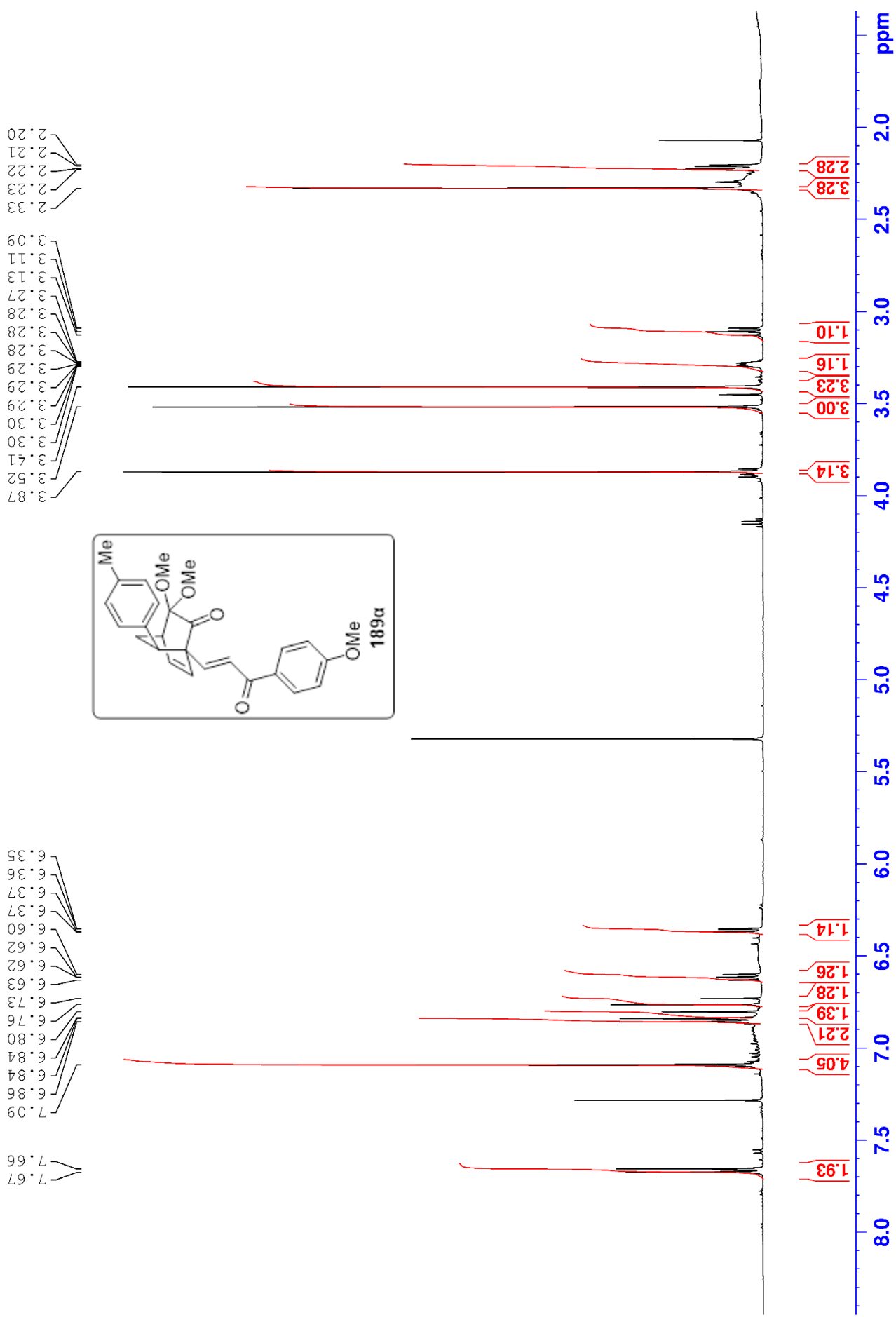
ppm

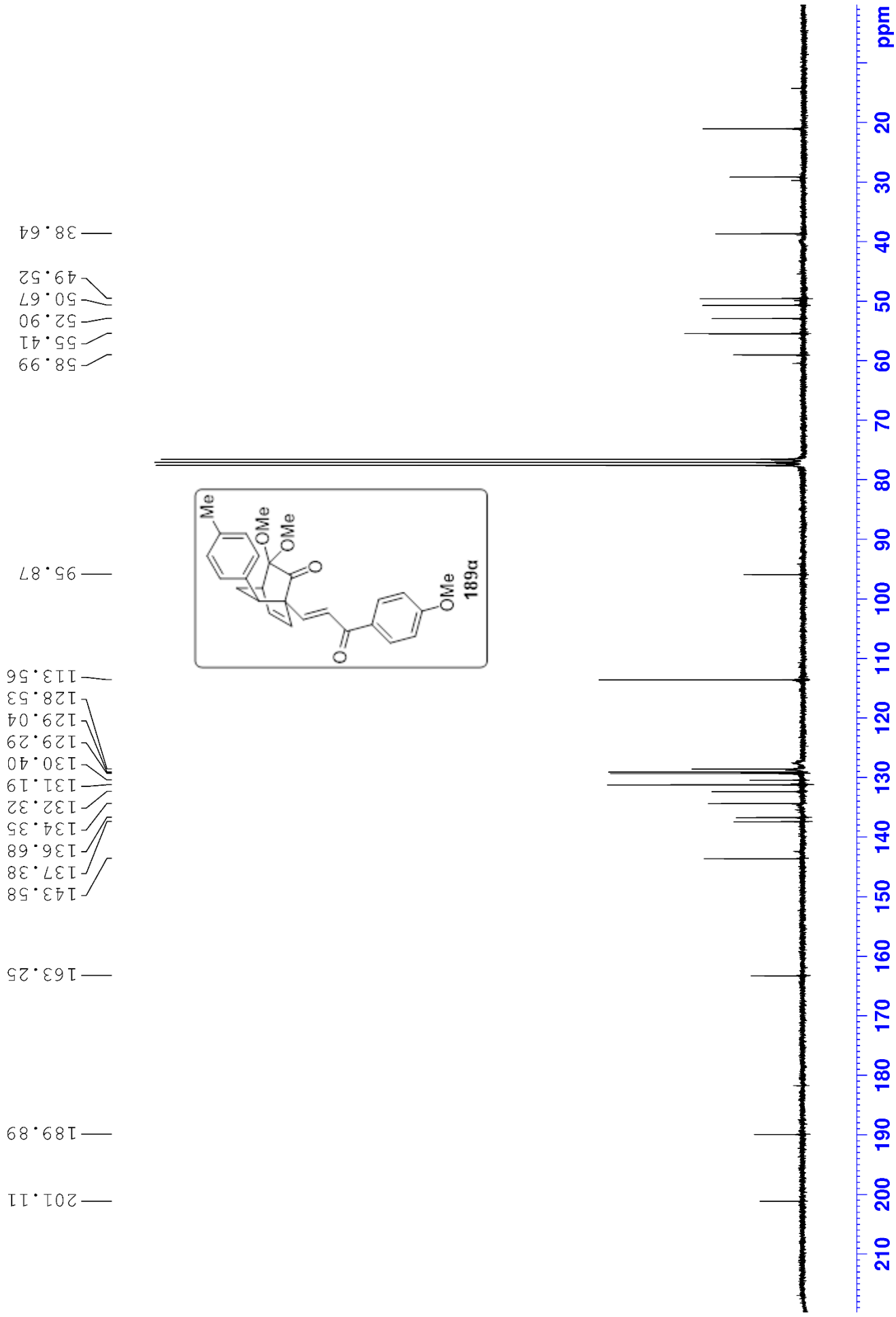


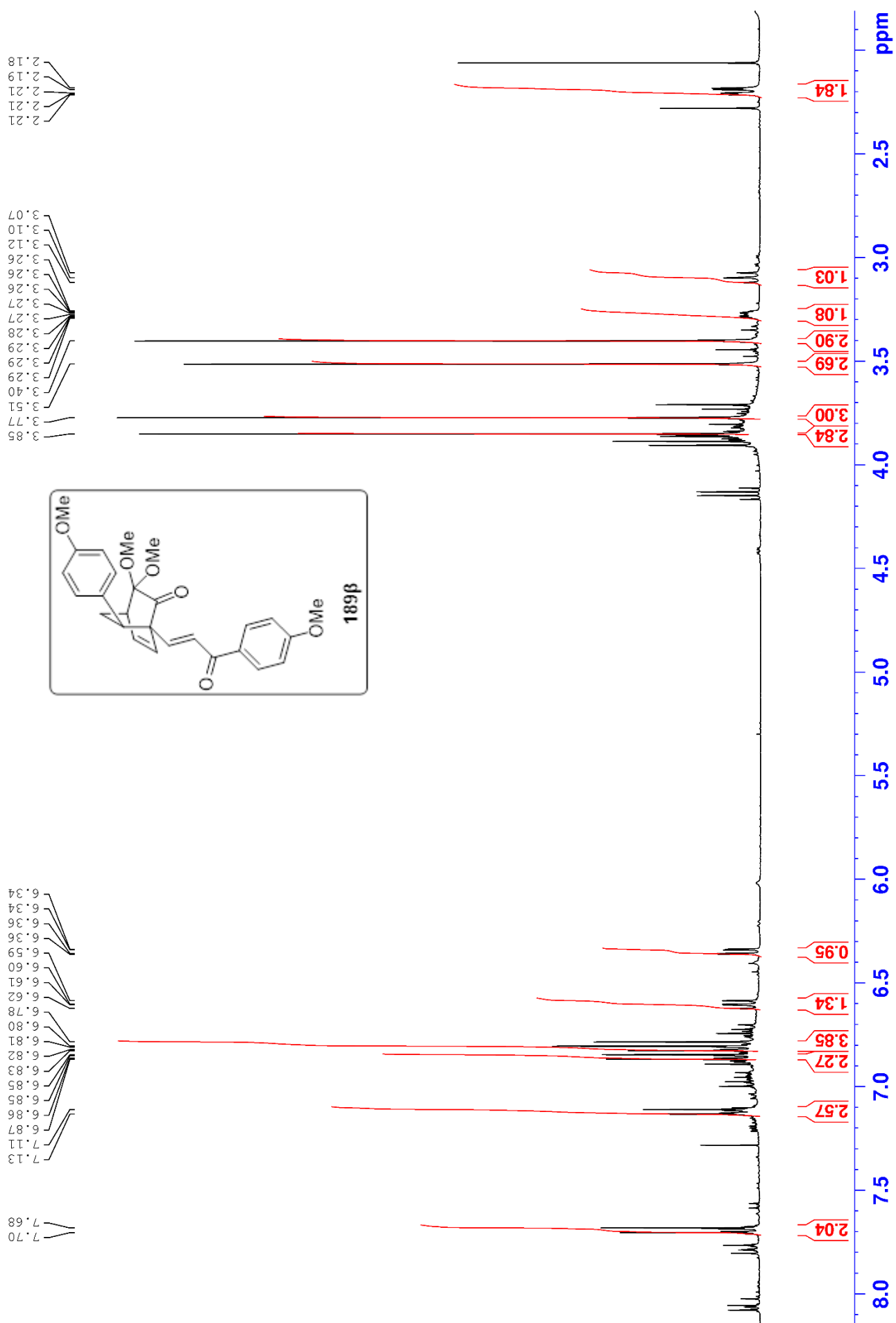


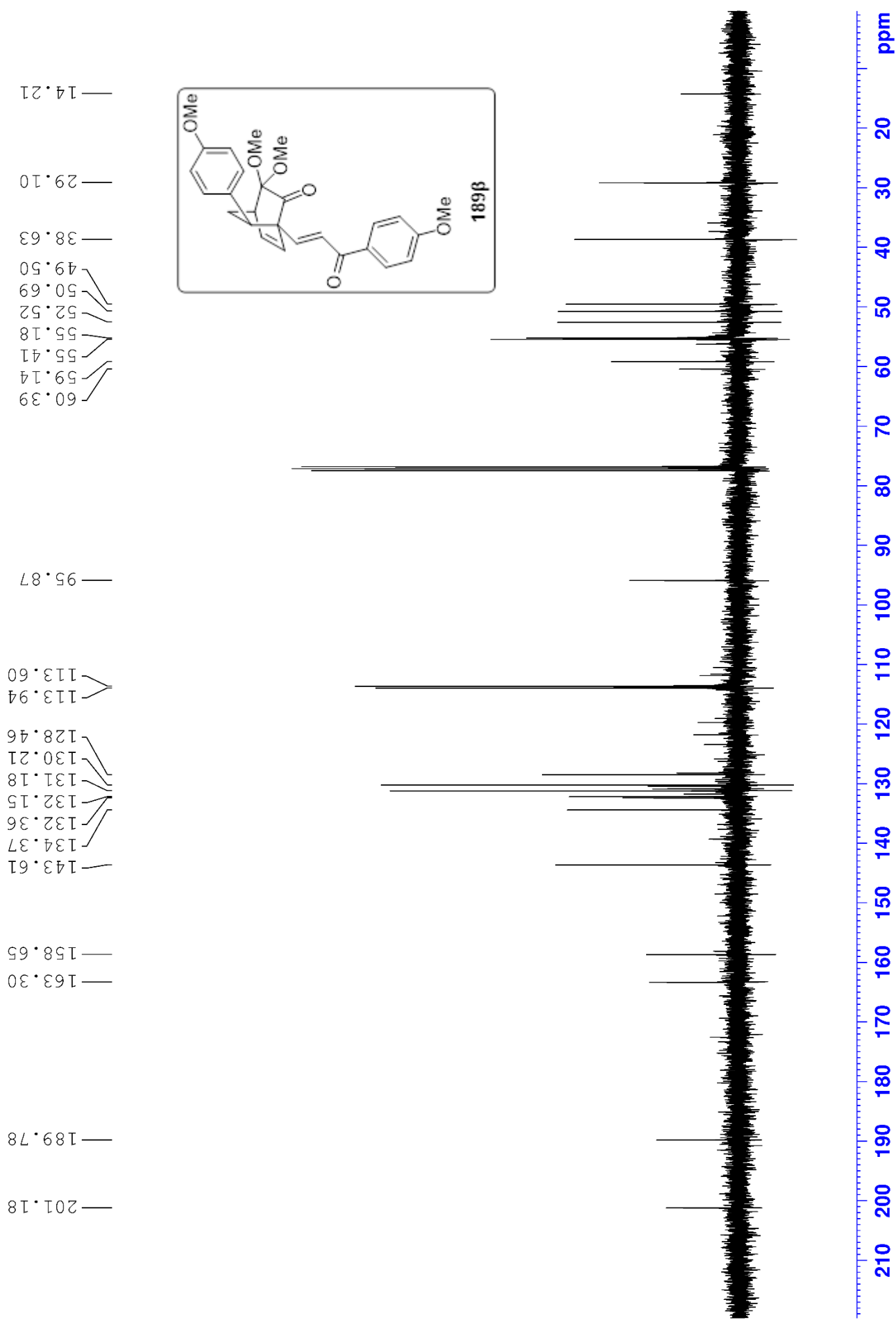


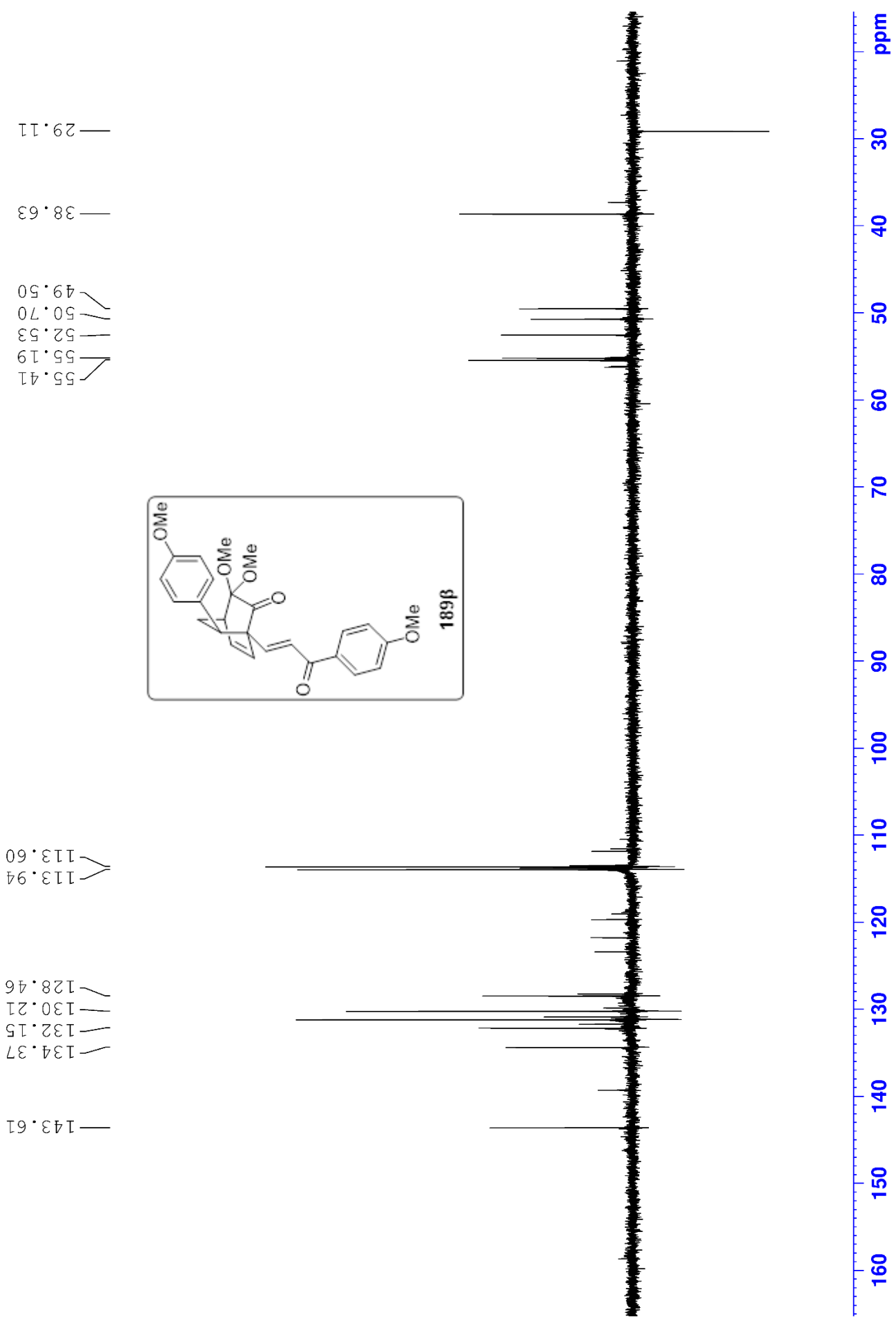


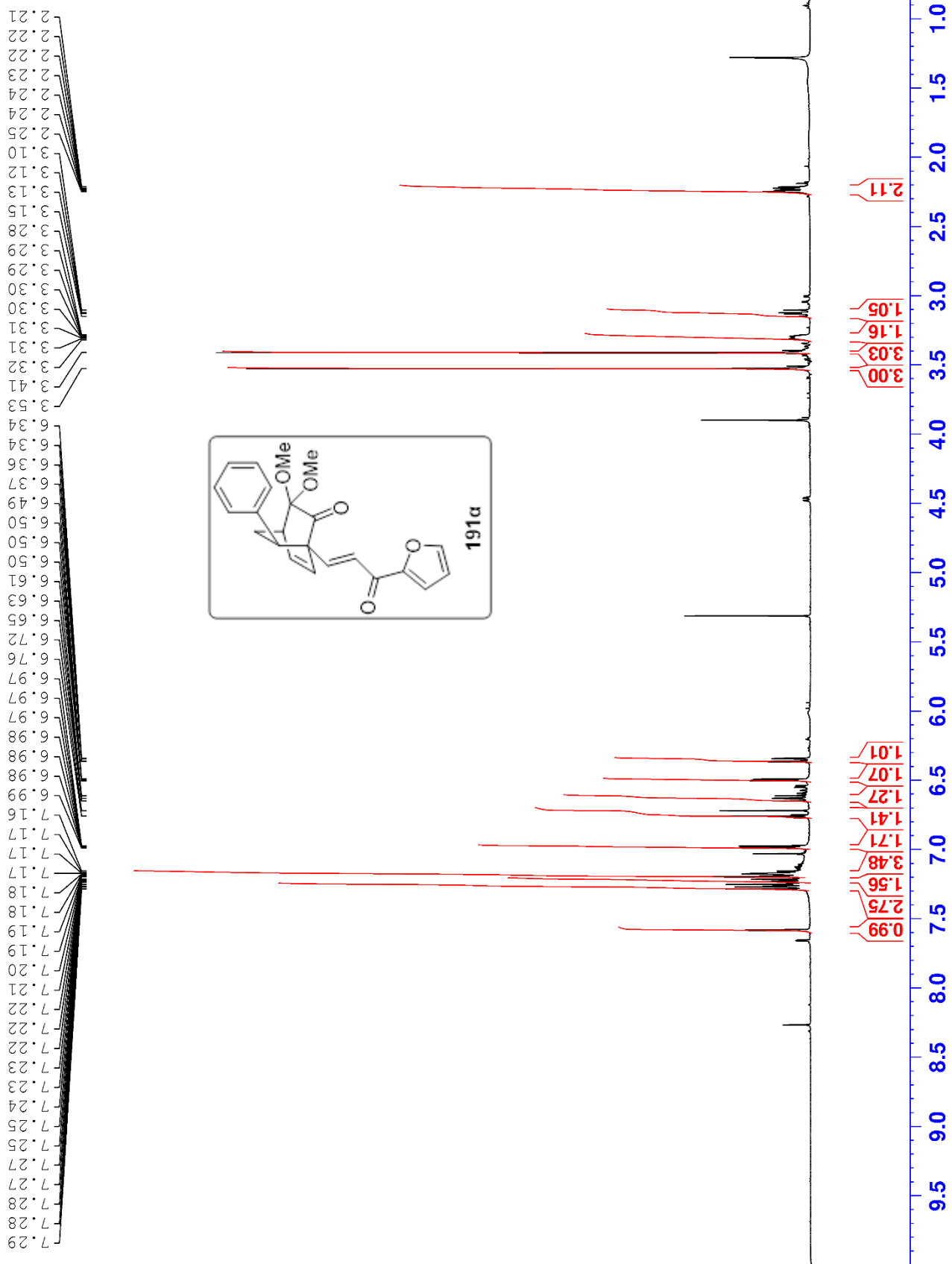


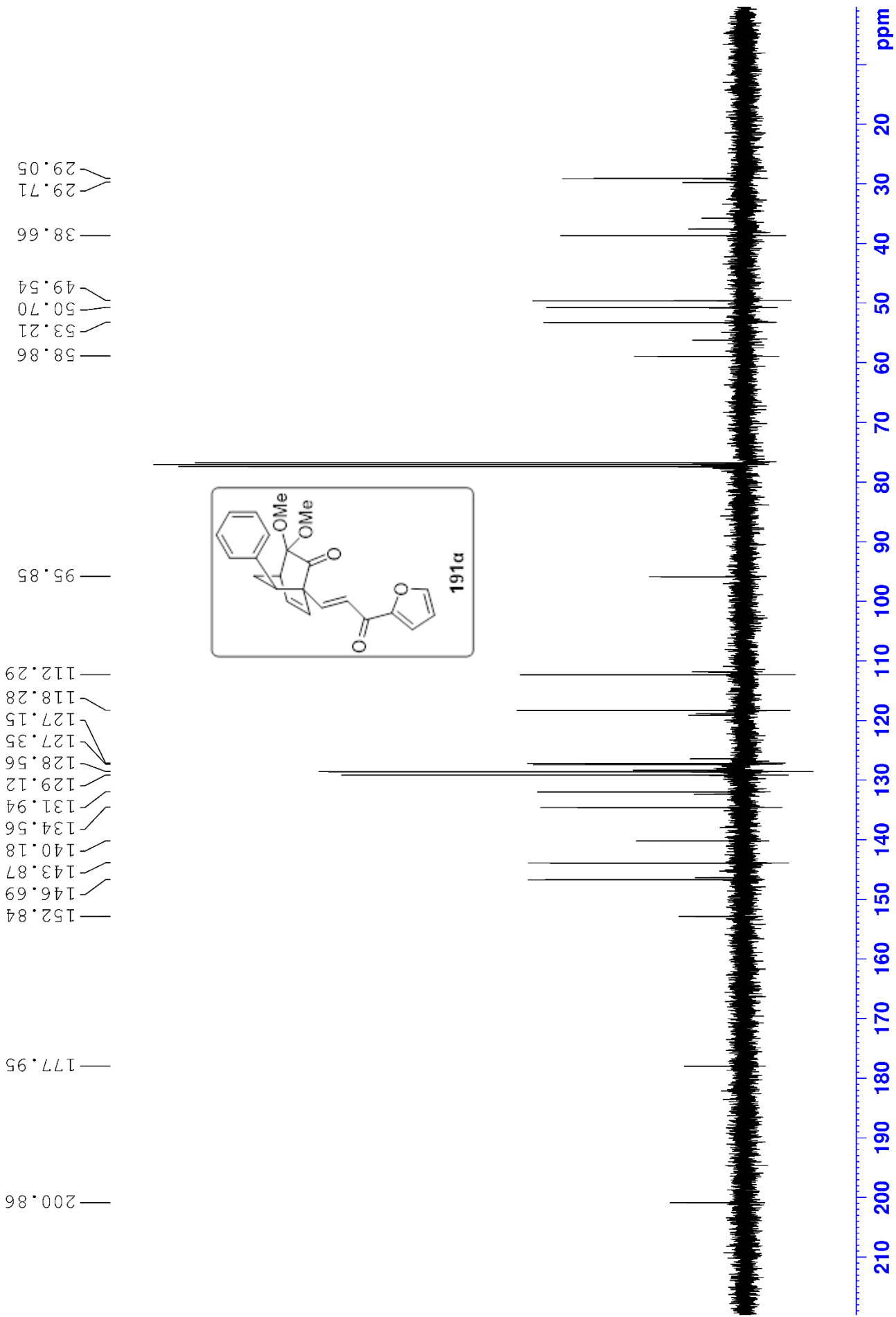


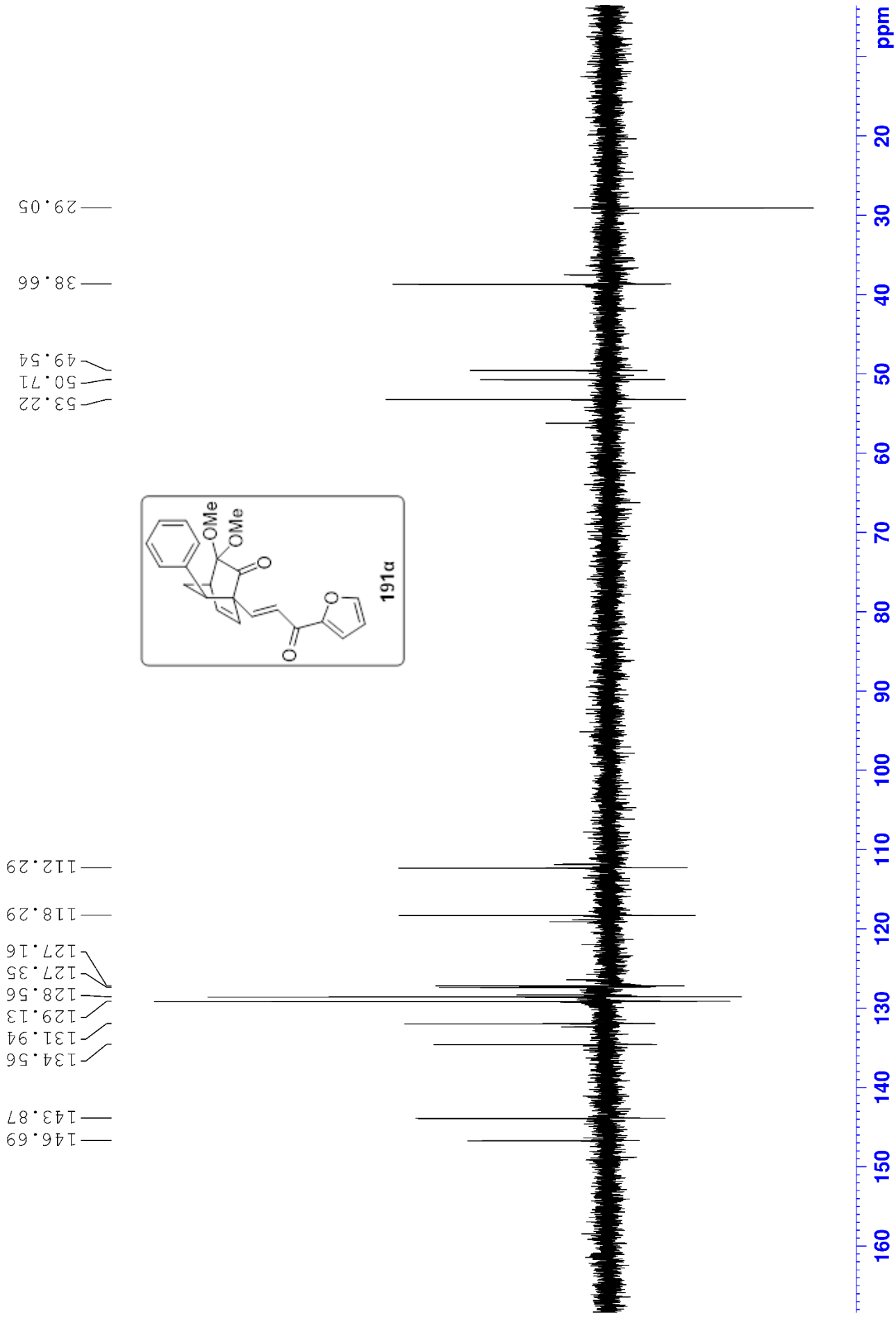


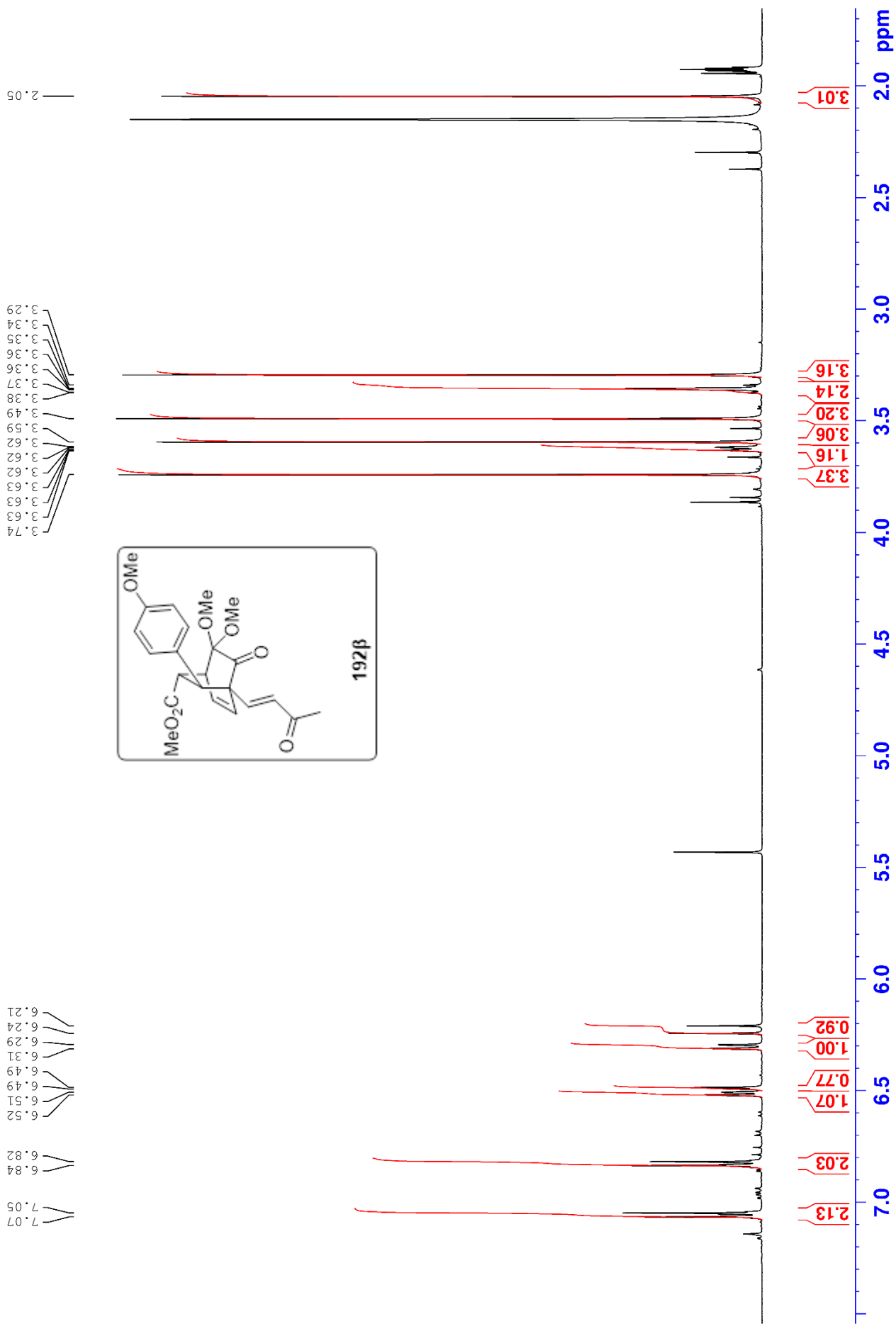


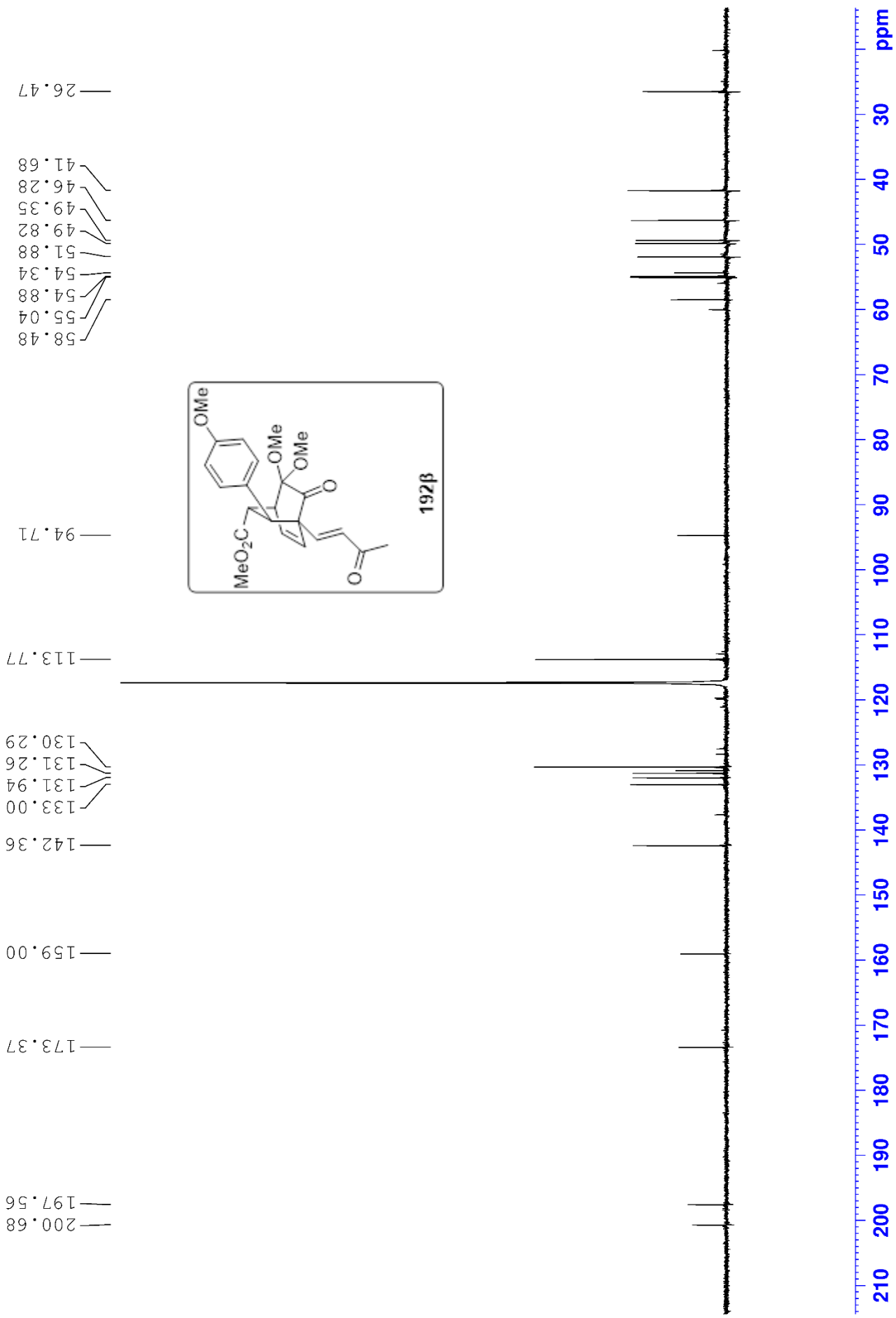


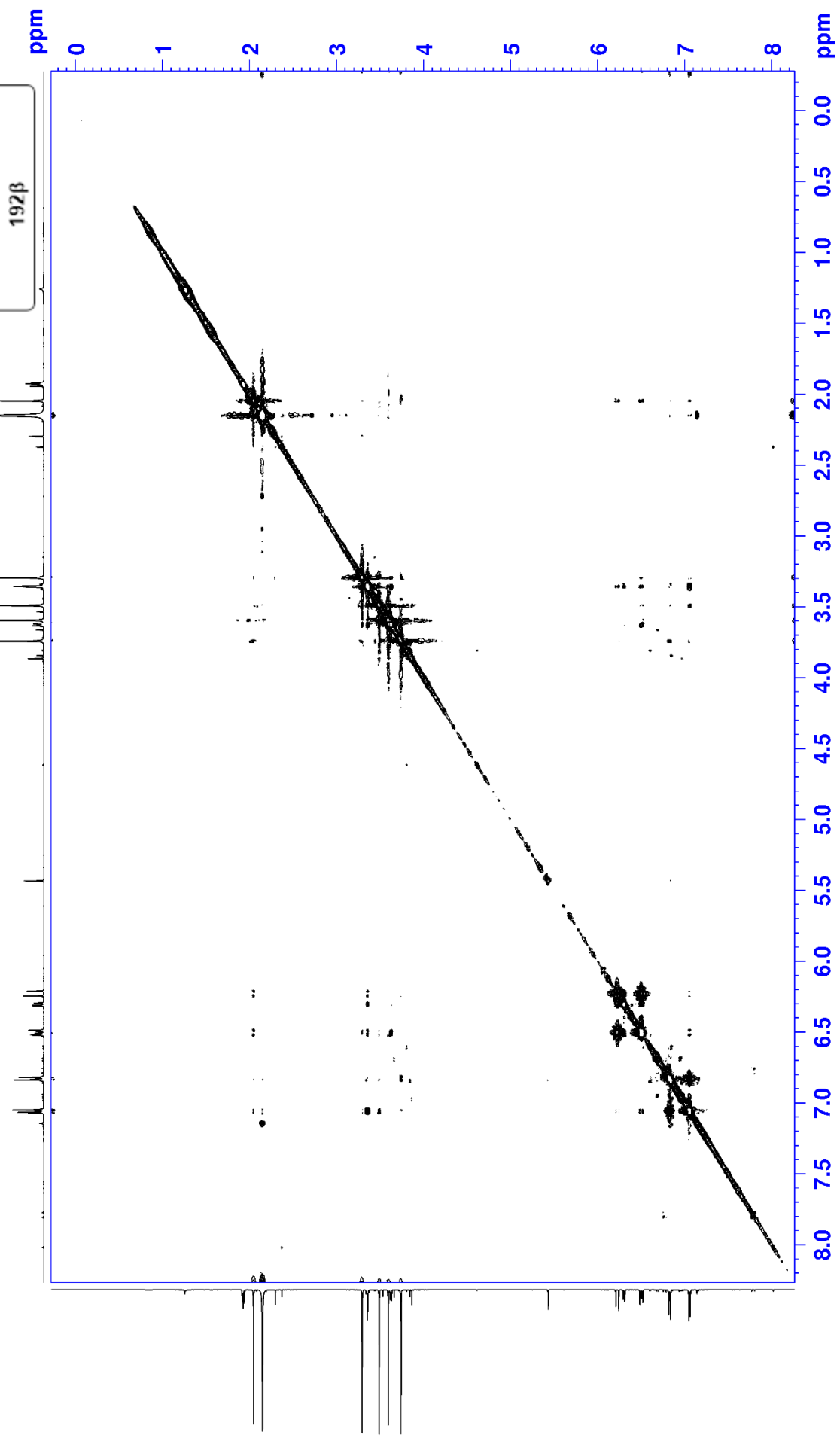
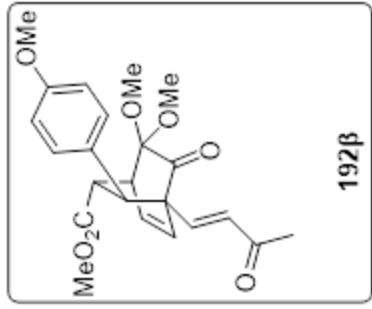


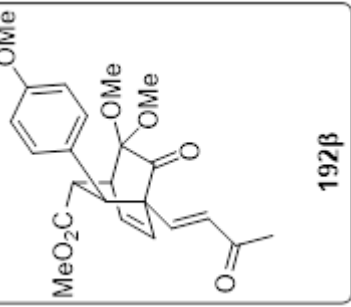




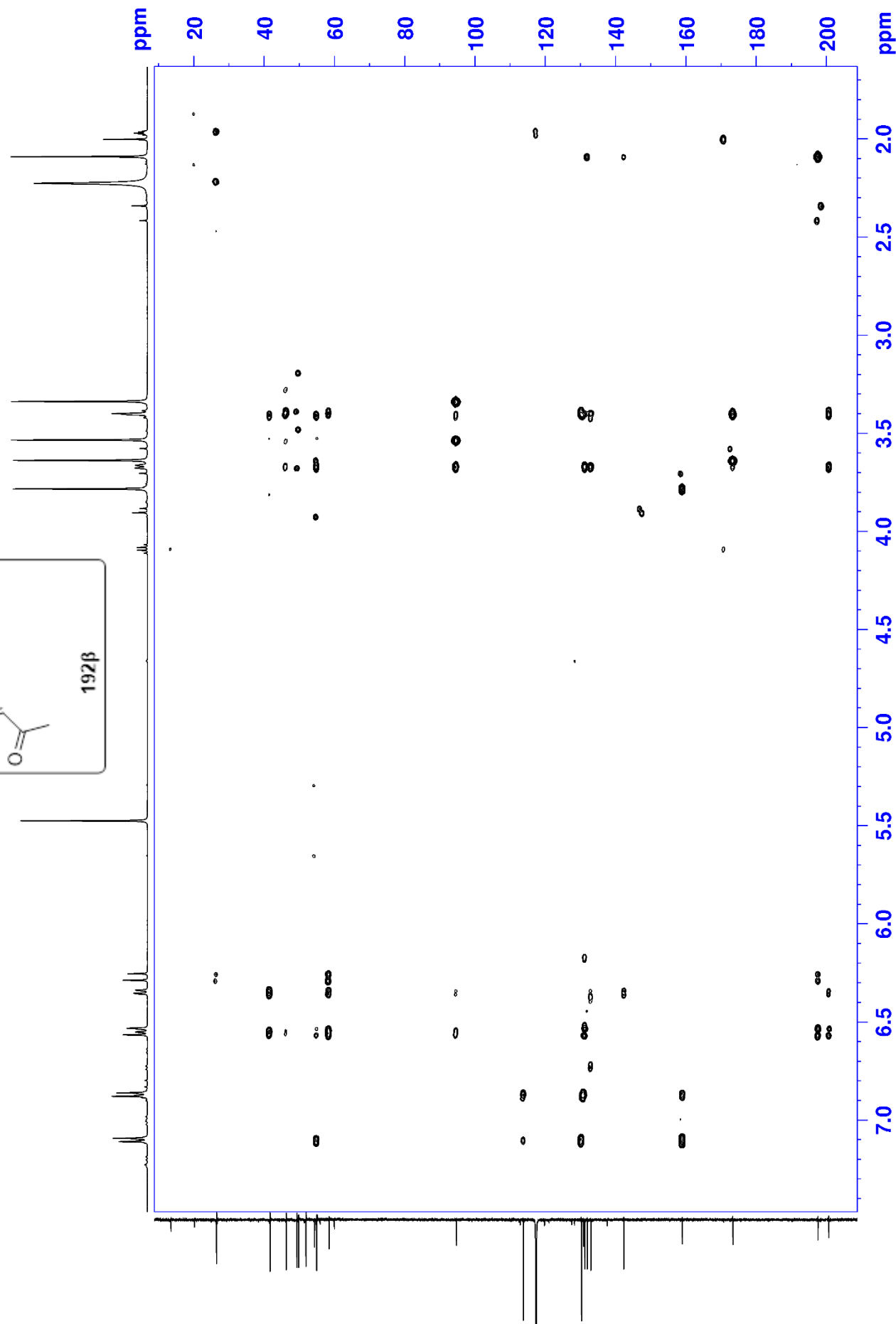


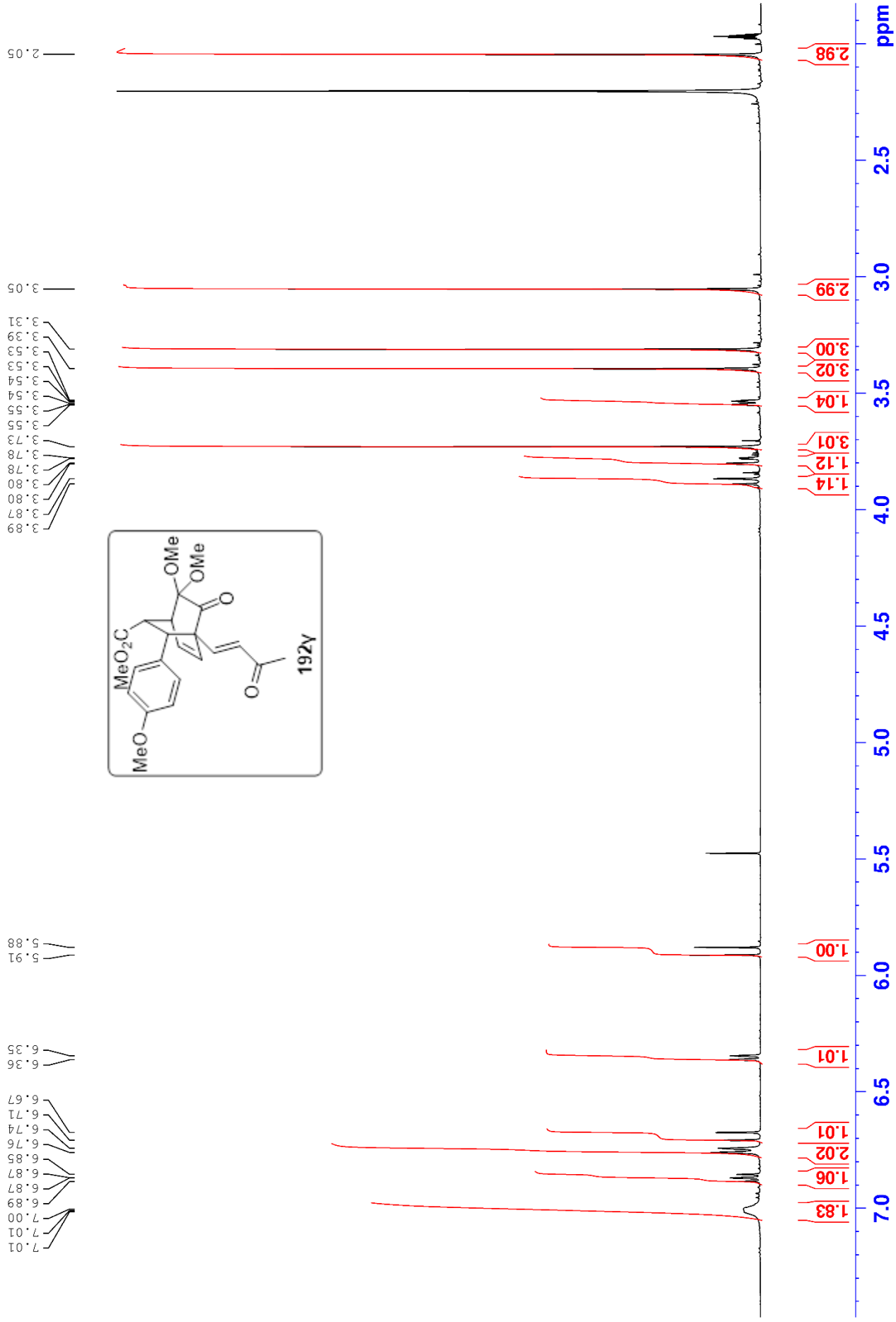


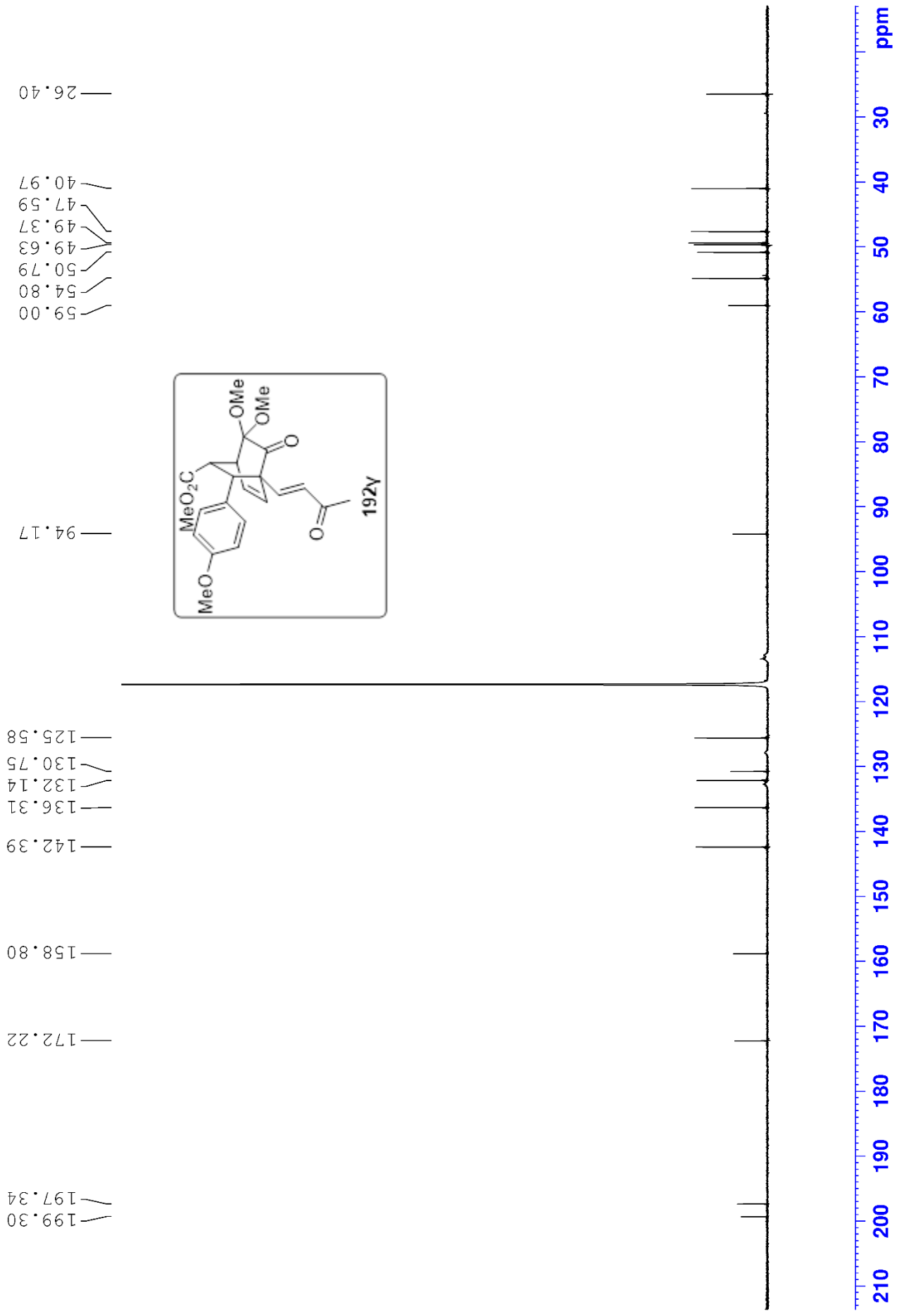


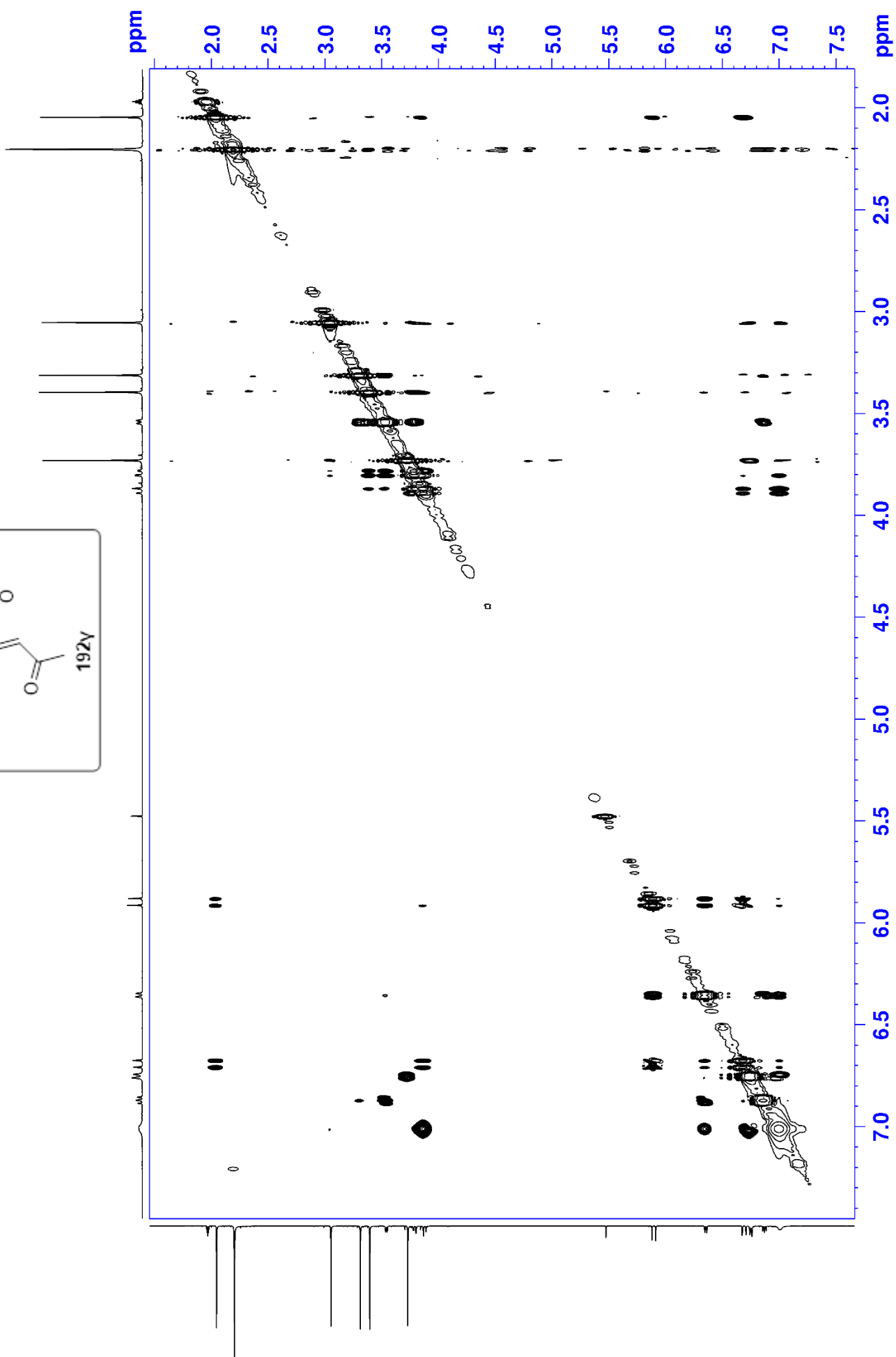
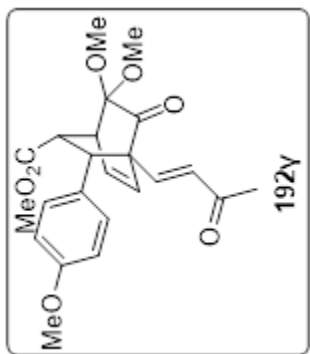


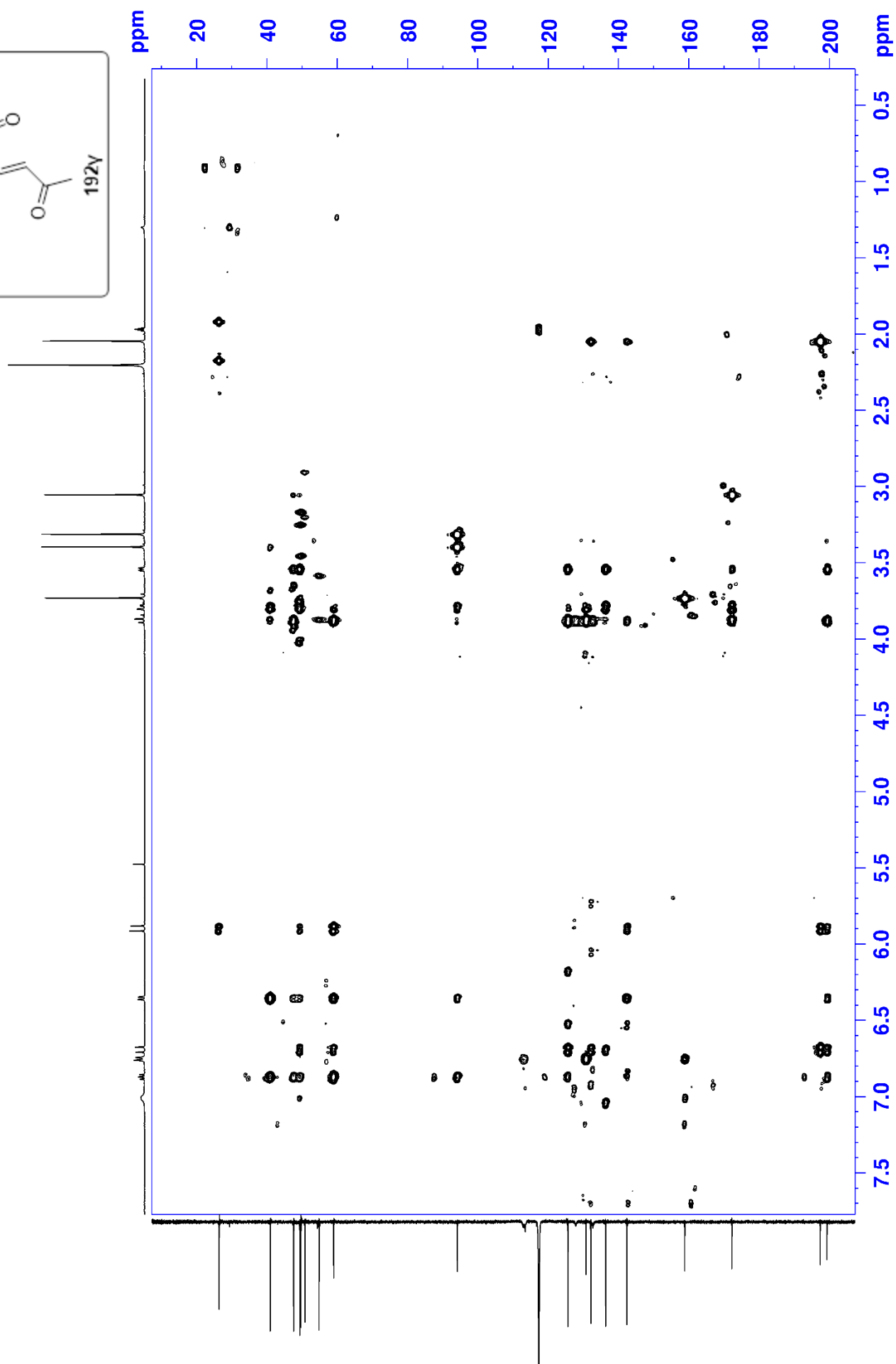
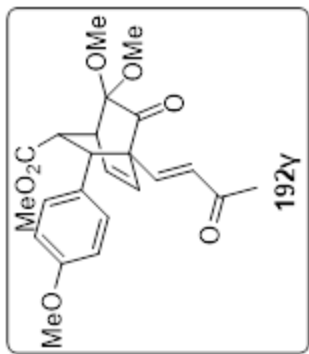
192β

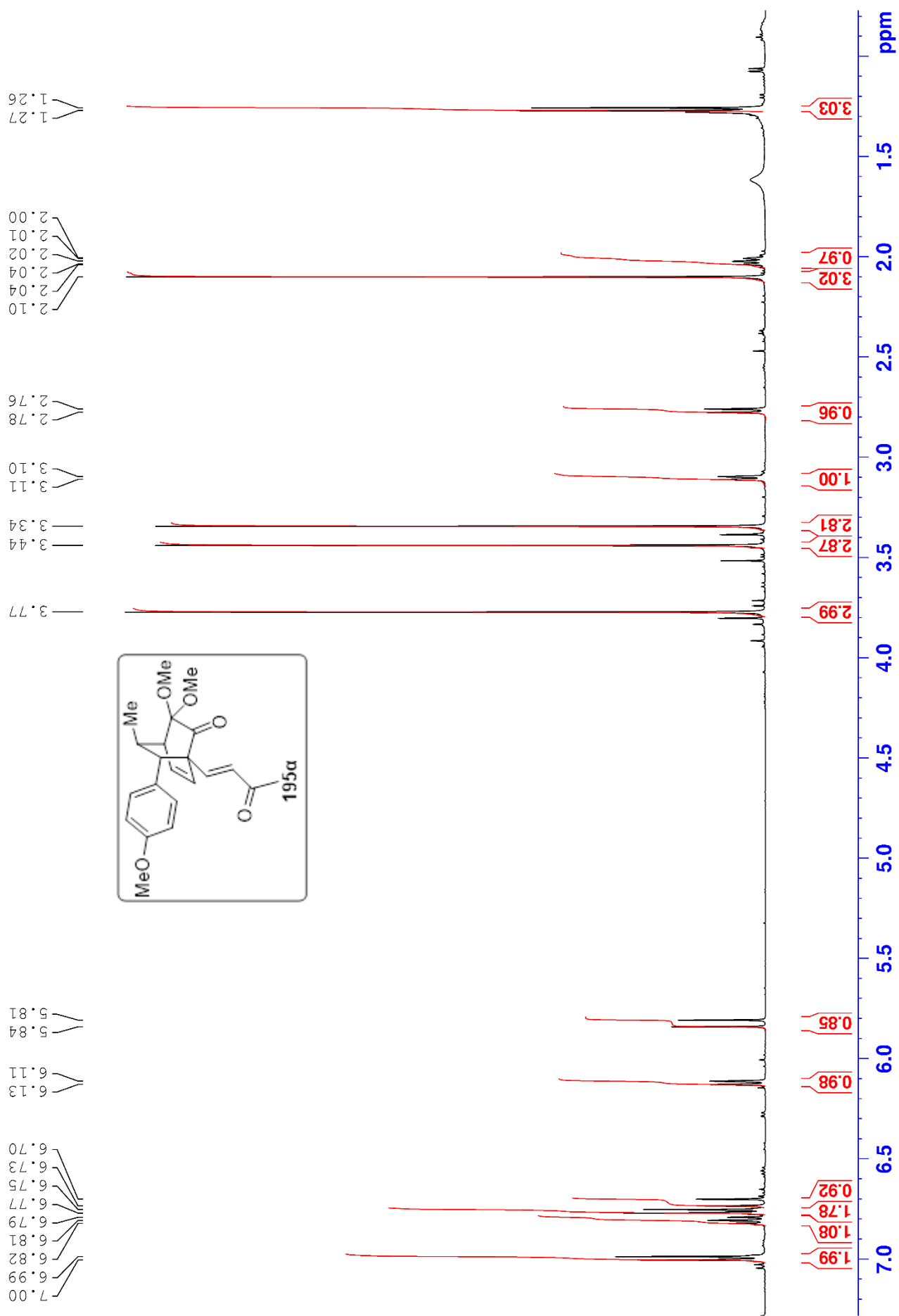


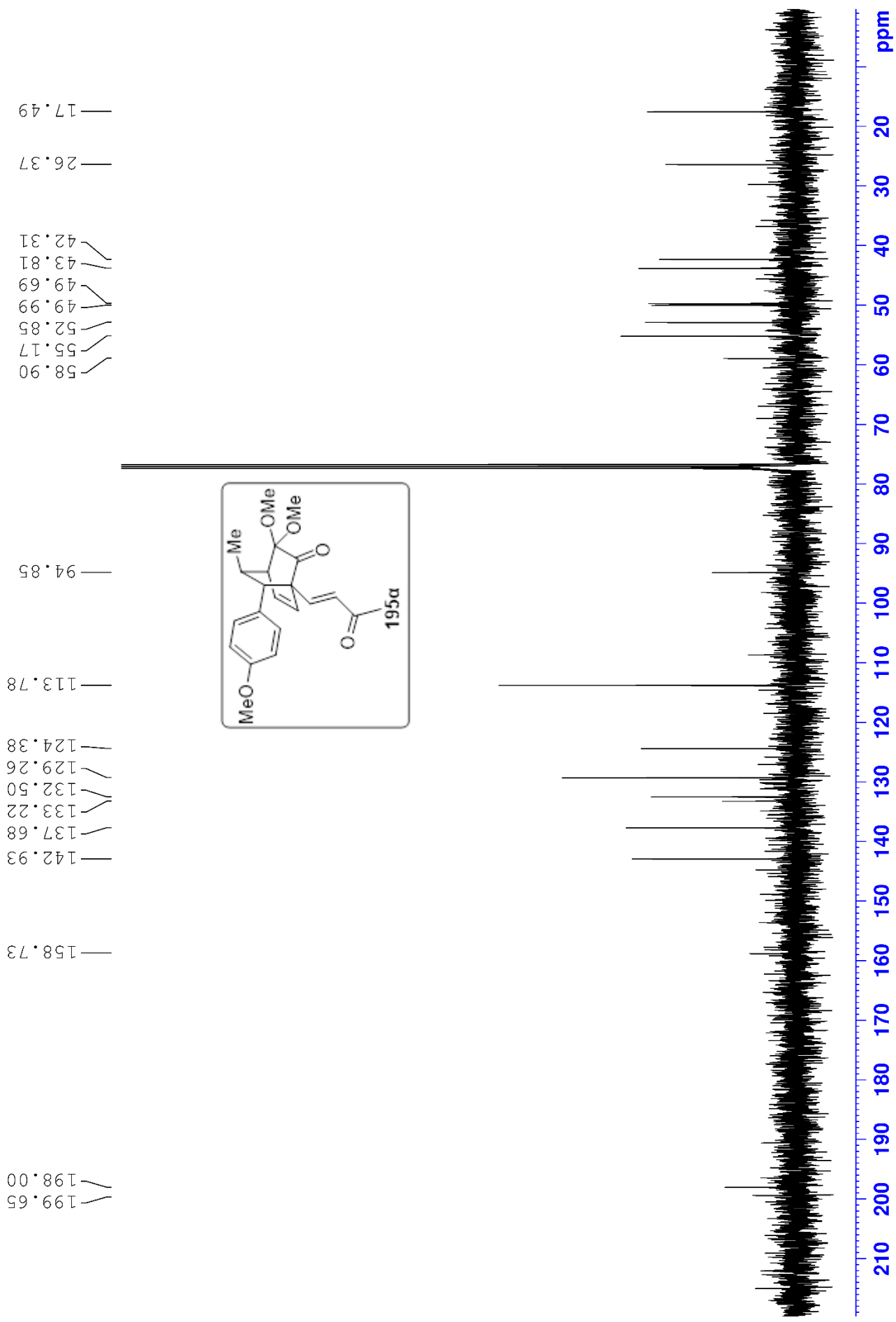


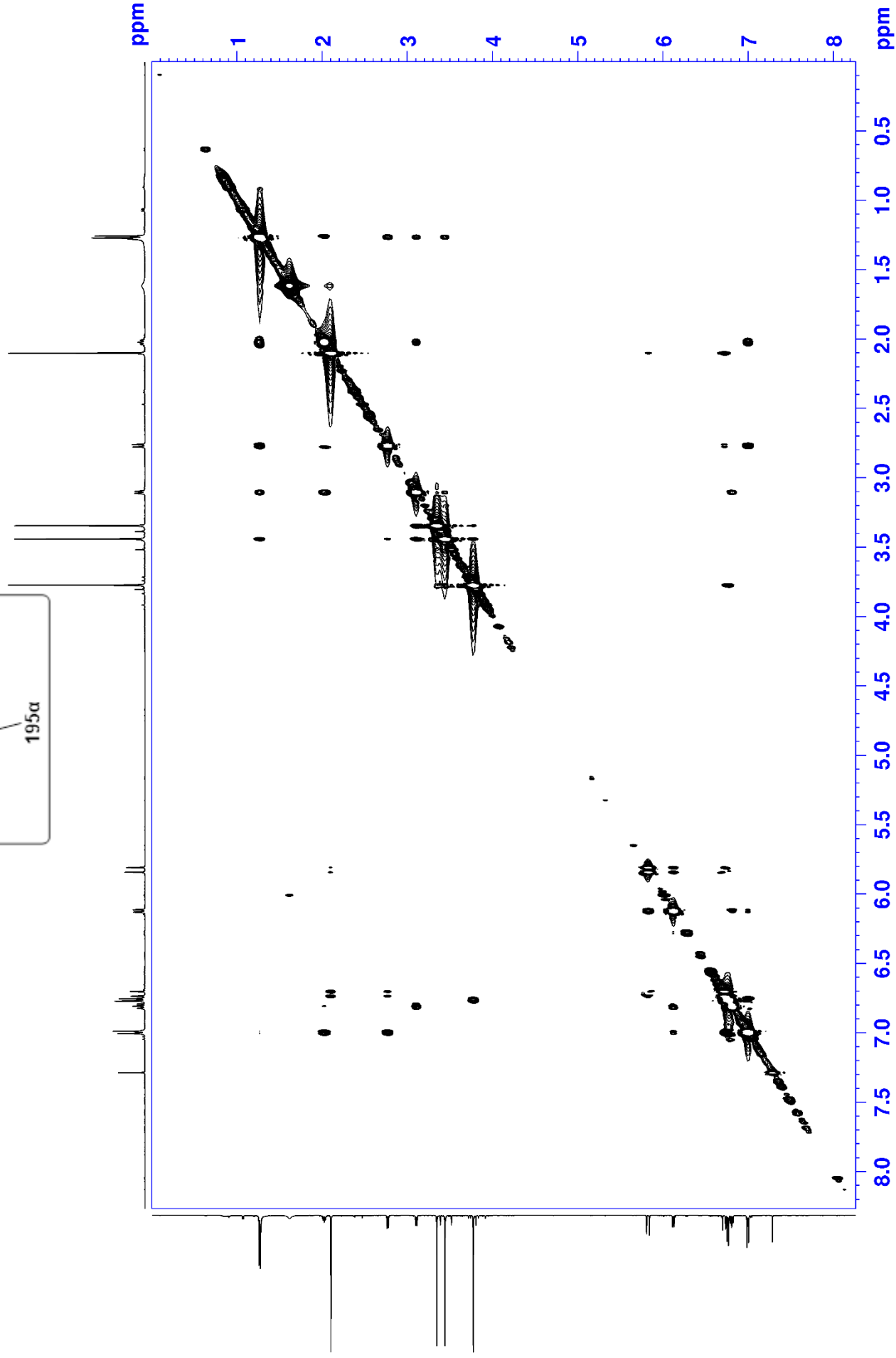
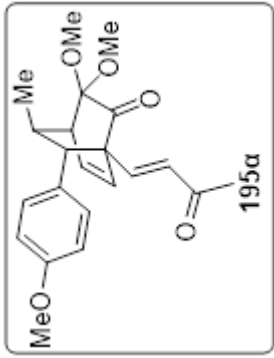


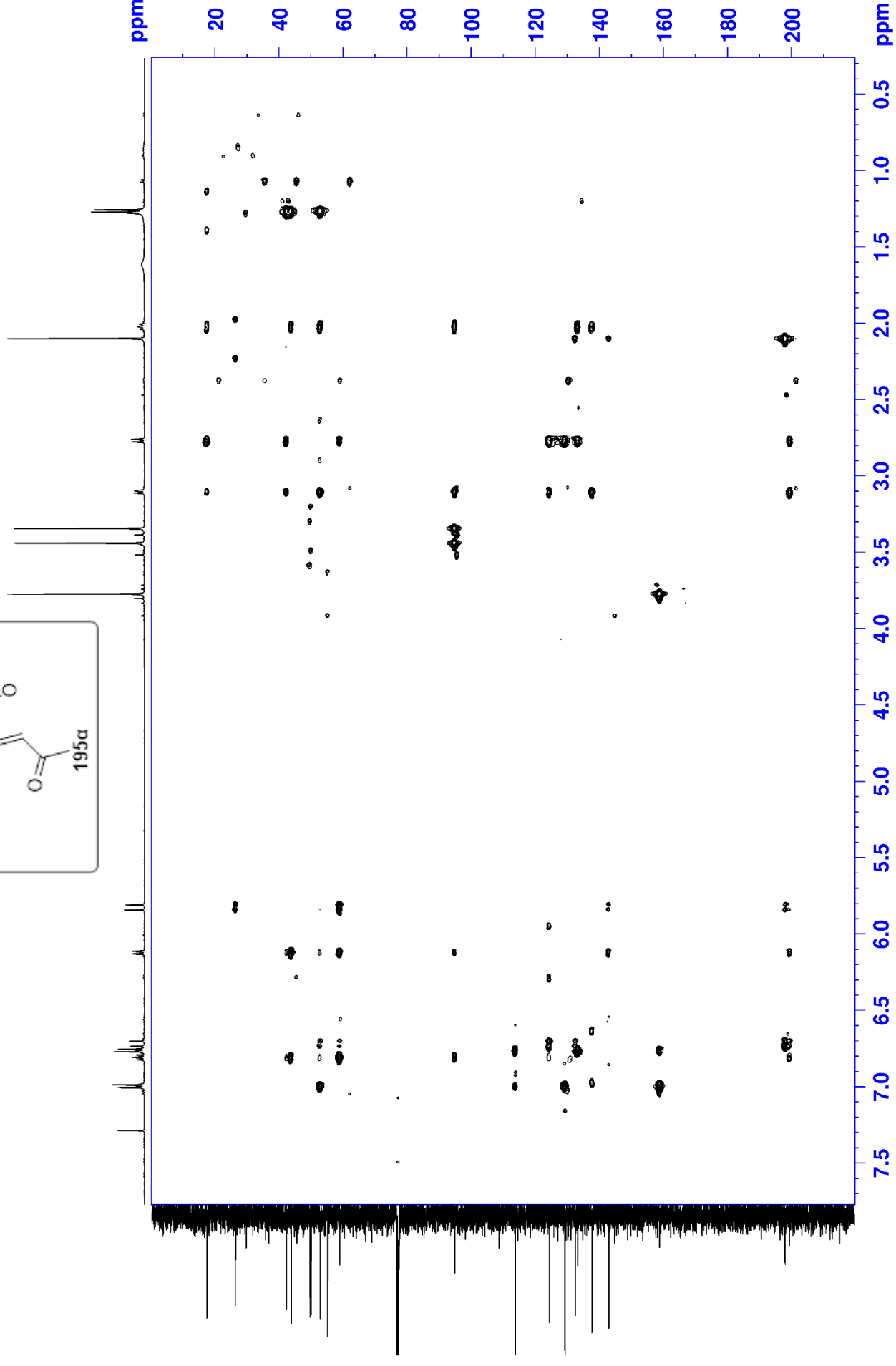
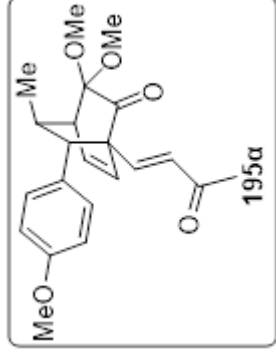


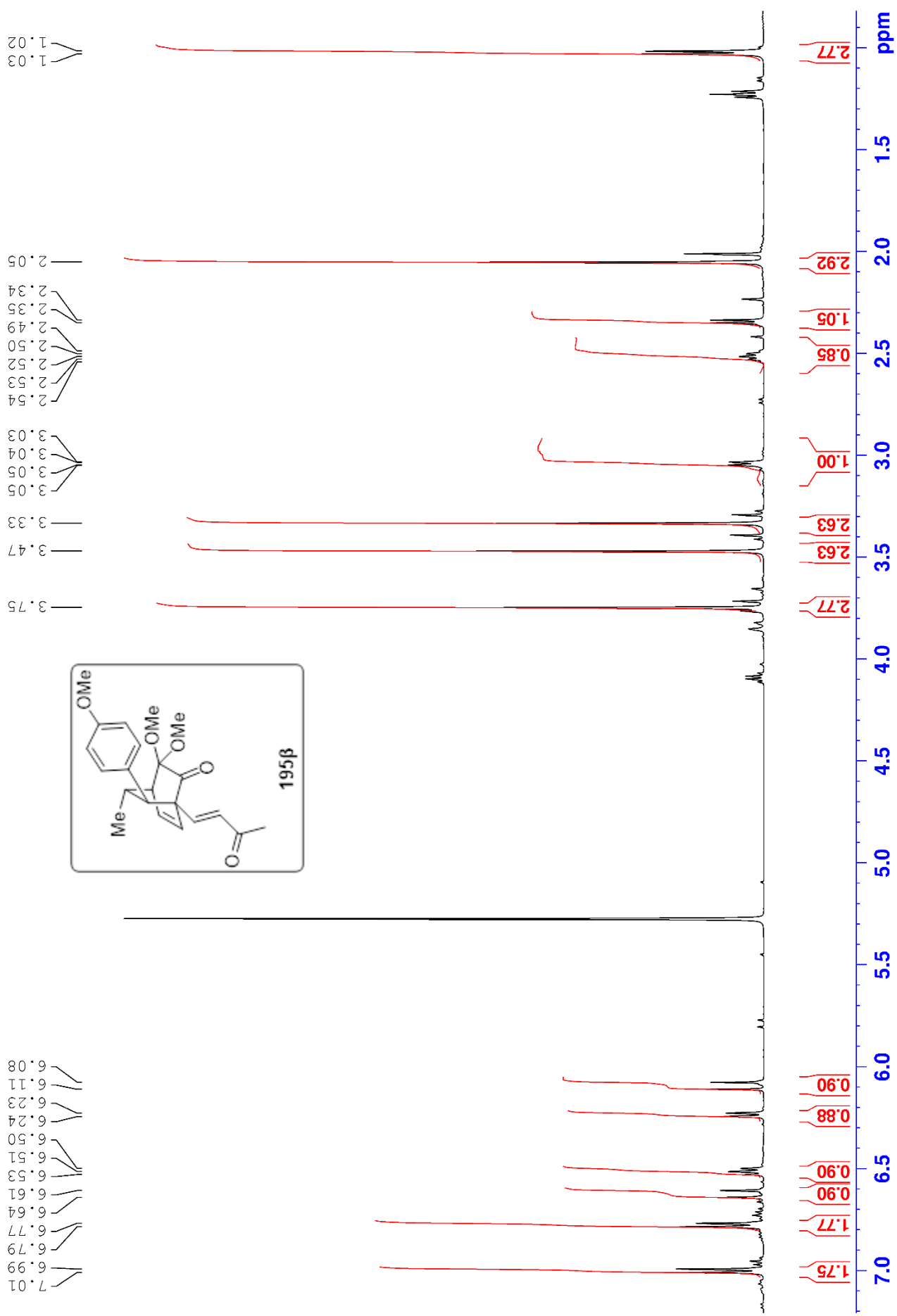


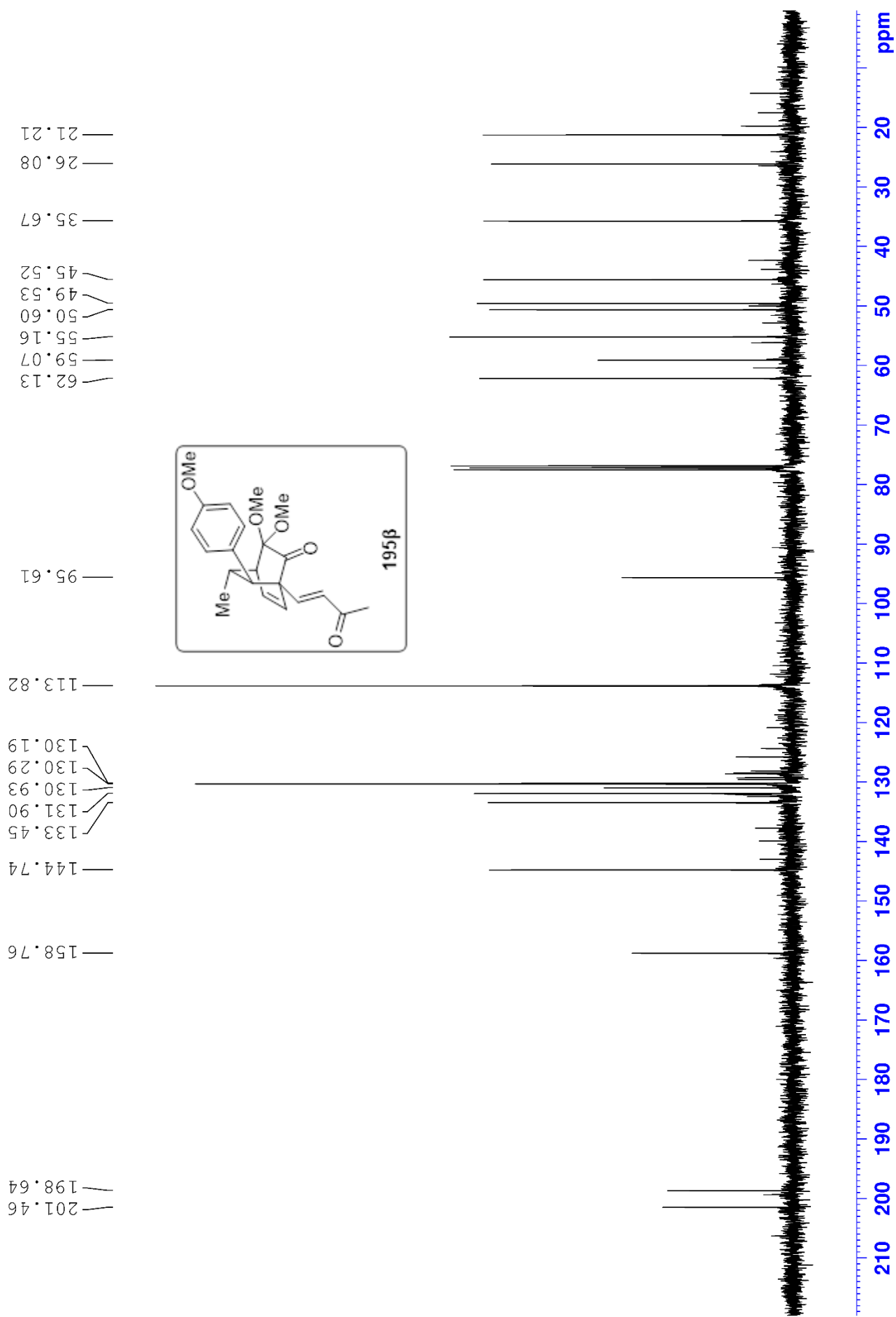


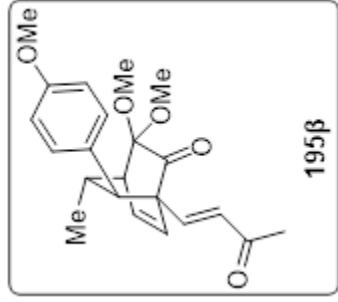




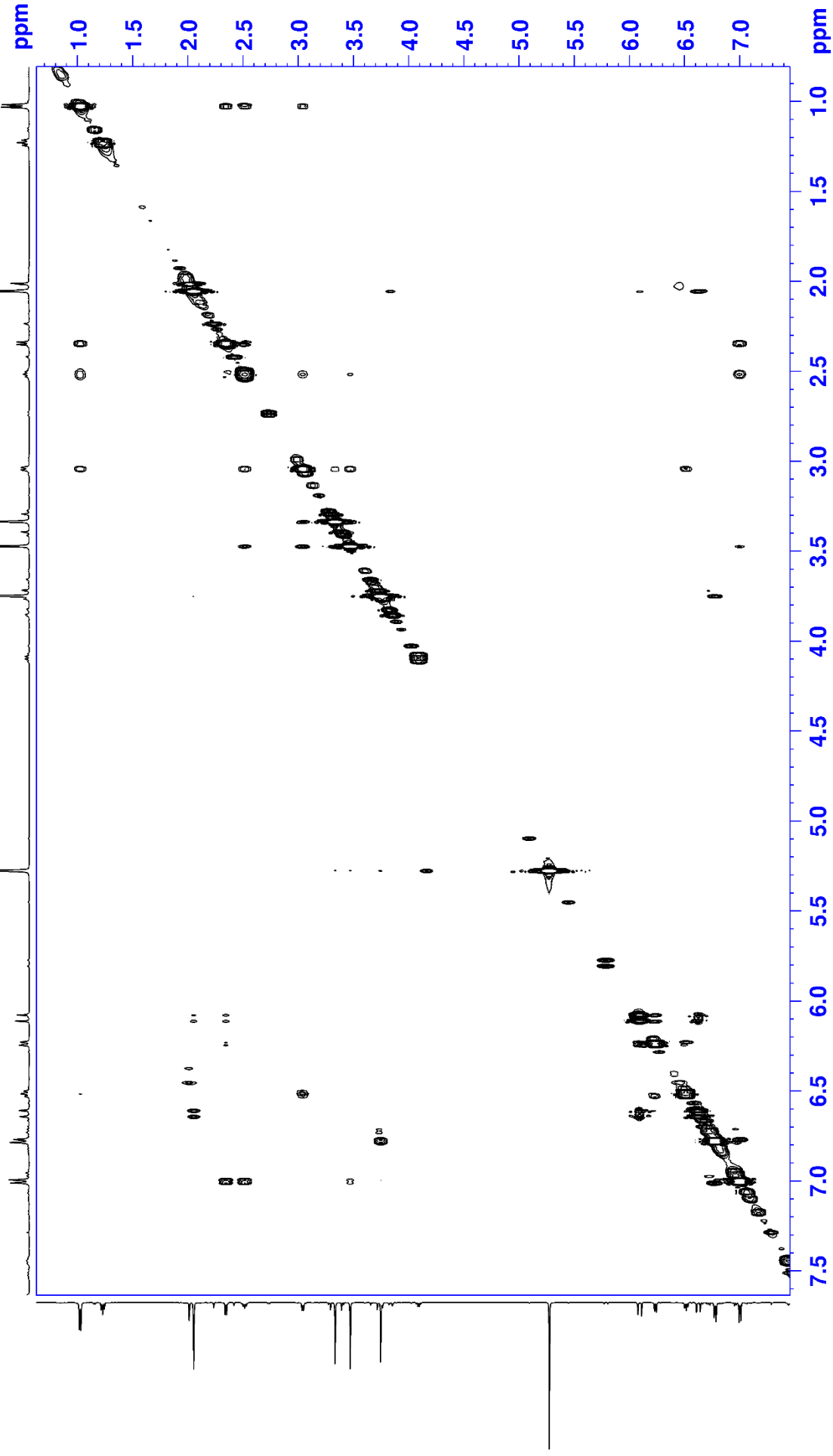


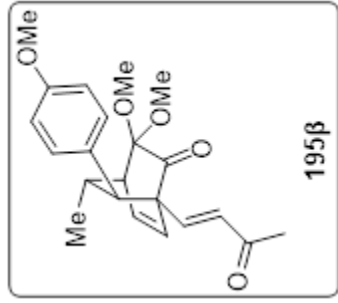




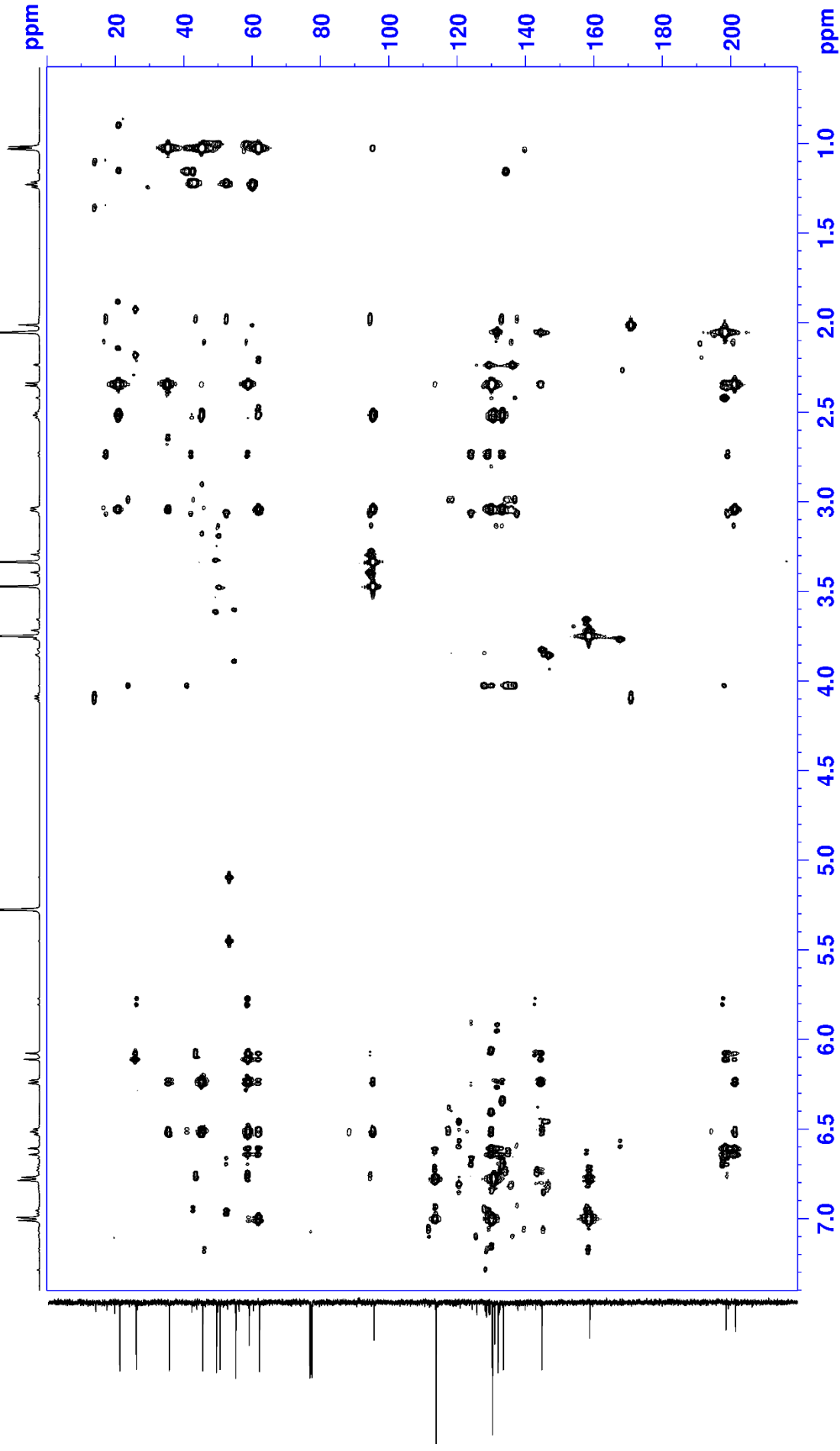


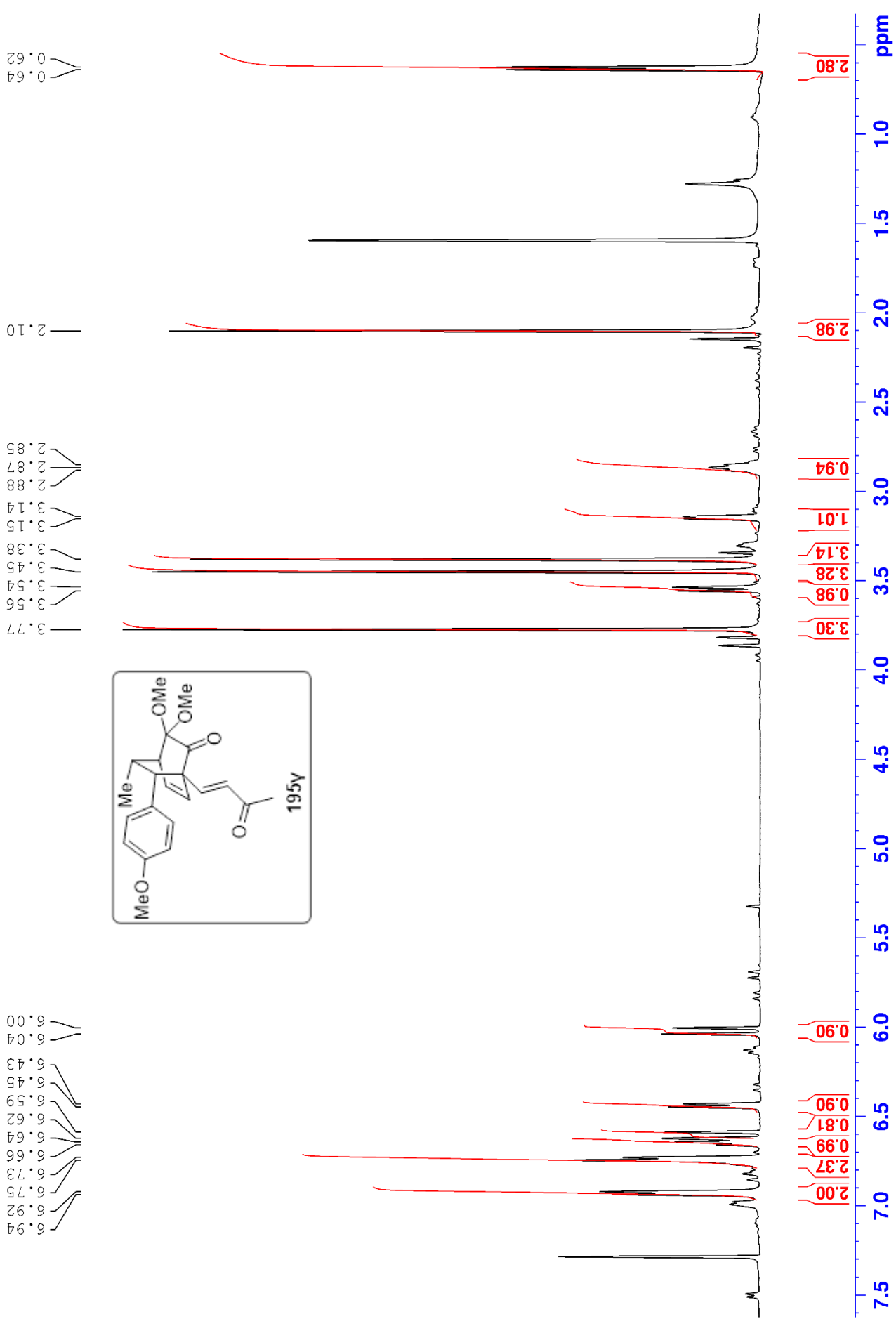
195β

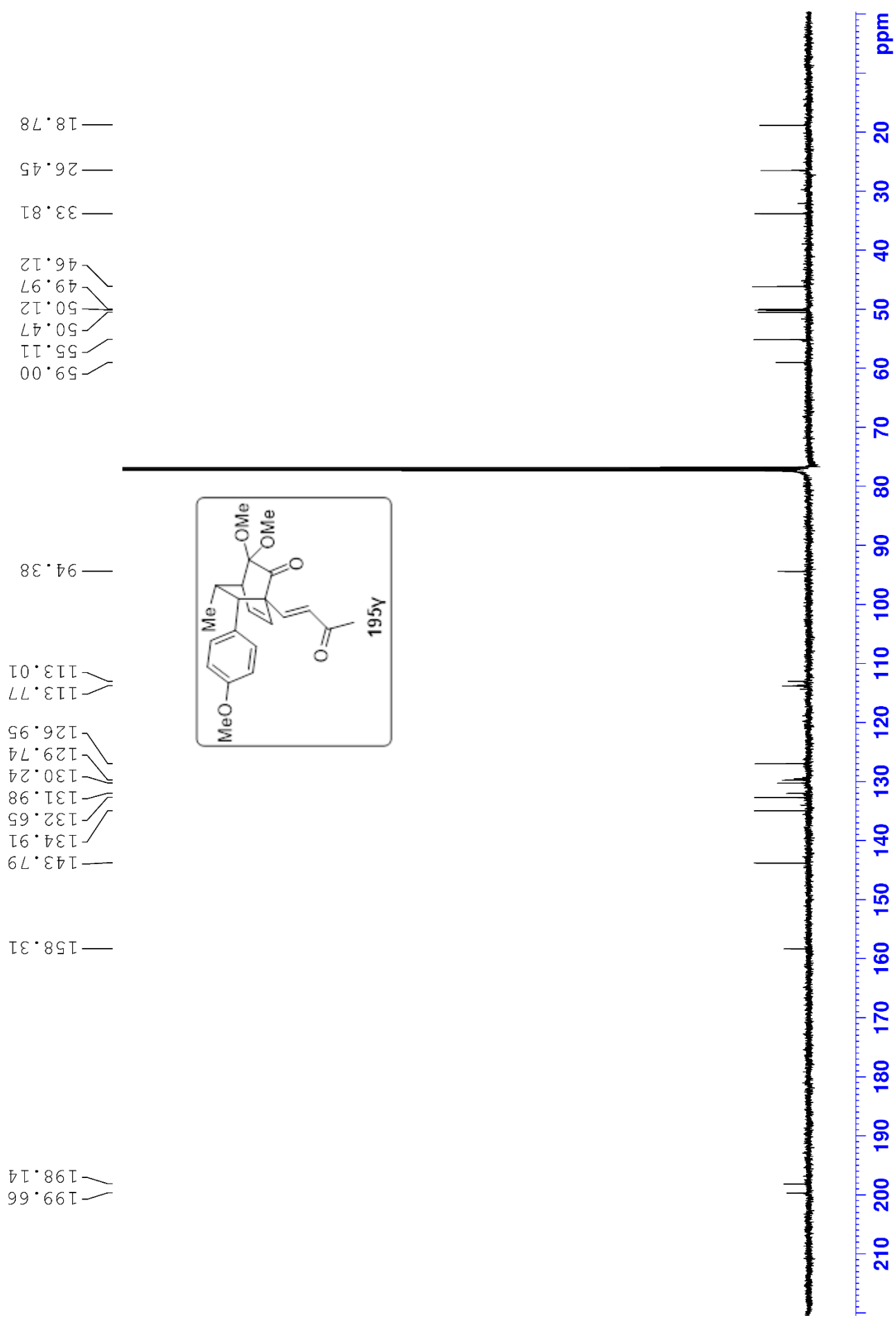


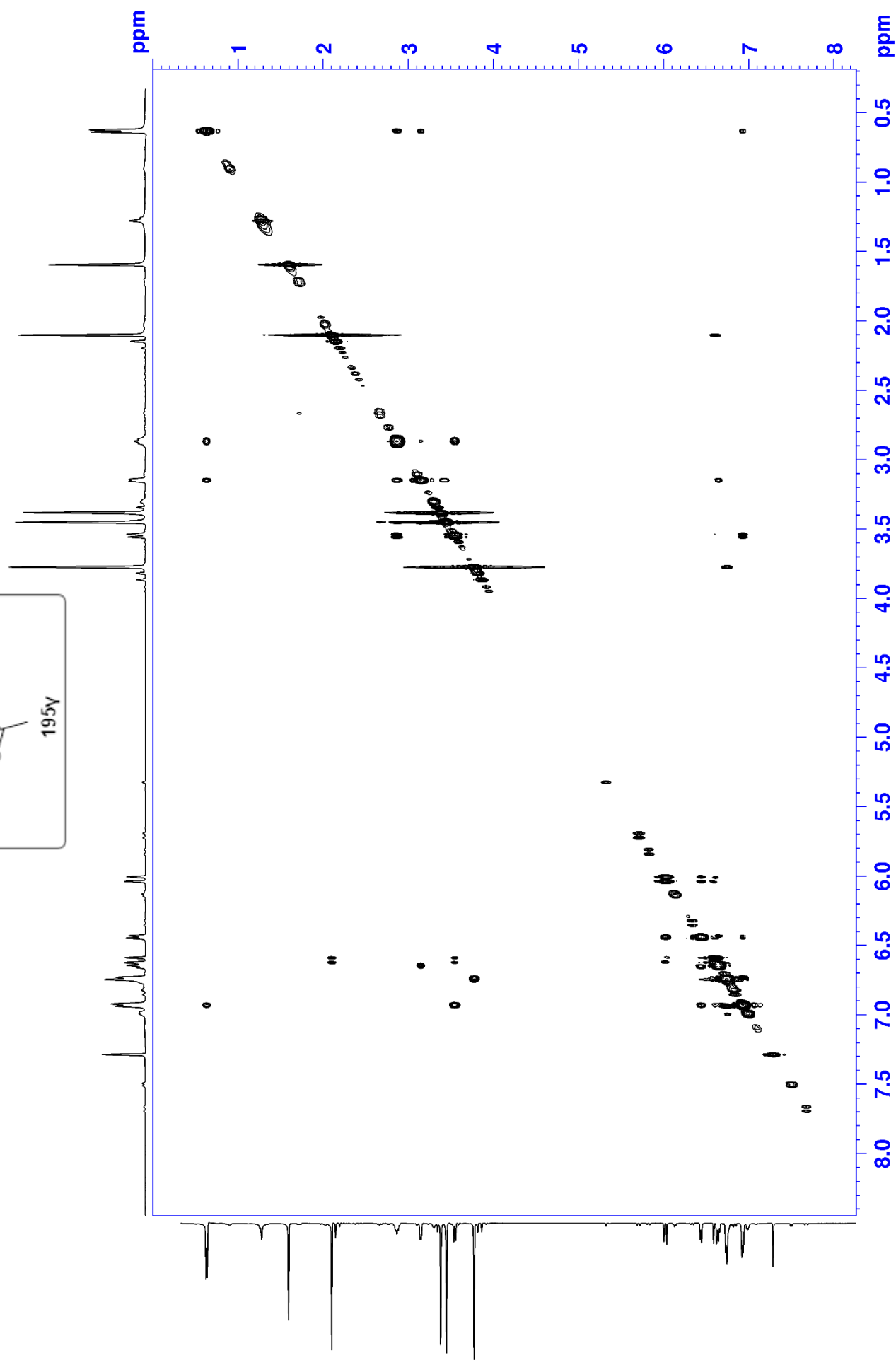
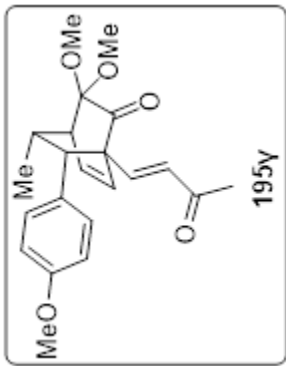


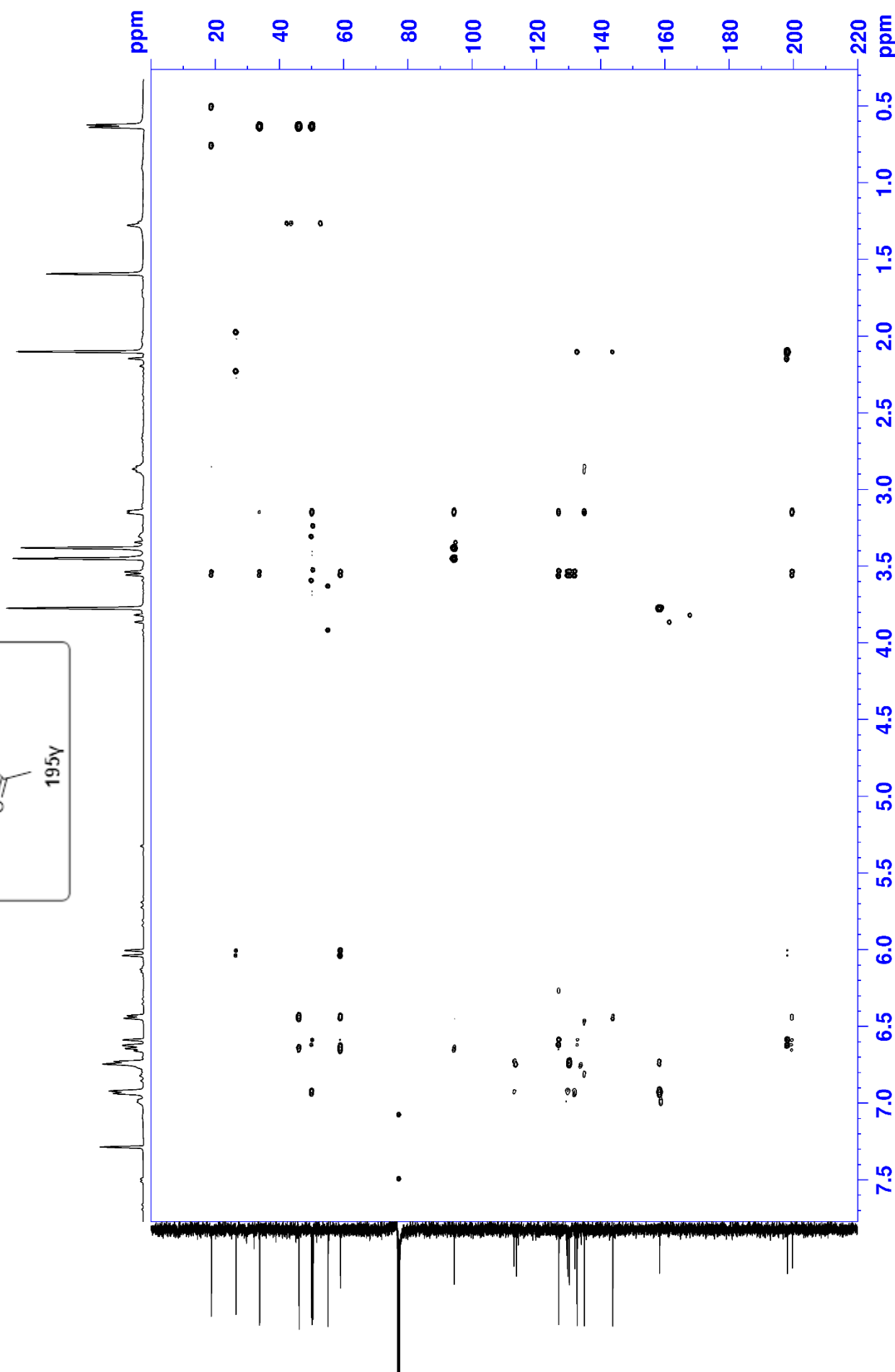
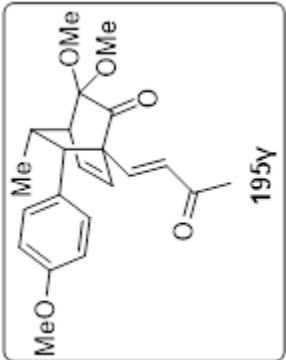
195 β











β

