



Università  
Ca' Foscari  
Venezia

CORSO DI LAUREA MAGISTRALE IN  
CHIMICA INDUSTRIALE

TESI DI LAUREA MAGISTRALE

—  
Ca' Foscari  
Dorsoduro 3246  
30123 Venezia

**SINTESI DI CICLOADDOTTI DERIVANTI DA  
GUAIACOLI ALOGENO-SOSTITUITI COME  
PRECURSORI DI BENZOCICLOTRIMERI  
POLIFUNZIONALIZZATI**

**Relatore**

Ch. Prof. Fabrizio Fabris

**Correlatore**

Ch. Prof. Ottorino De Lucchi

**Laureando**

Alceste Bolzan

Matricola 815460

**Anno Accademico**

**2011 / 2012**

# INDICE GENERALE

## INTRODUZIONE

*CHIMICA SUPRAMOLECOLARE*

*BENZOCICLOTRIMERI*

*O-BENZOCHINONI MASCHERATI (MOB) COME PRECURSORI DI REAZIONI DI CICLOTRIMERIZZAZIONE*

## SCOPO DELLA TESI

## RISULTATI E DISCUSSIONE

### 1 ALOGENAZIONE DEL GUAIACOLO

- 1.1 4-Bromoguaiacolo
- 1.2 4,5-Dibromoguaiacolo
- 1.3 4-Iodoguaiacolo
- 1.4 4,5-Diiodoguaiacolo

### 2 CICLOADDIZIONI DEGLI ALOGUAIACOLI

- 2.1 Cicloaddizioni con Vinilacetato
- 2.2 Cicloaddizioni con Trimetilsililacetilene
- 2.3 Cicloaddizioni con Alcol Allilico
- 2.4 Altre Cicloaddizioni

### 3 REAZIONI DI CICLOTRIMERIZZAZIONE

- 3.1 Ciclotrimerizzazione di Diioduri Mediata da Rame(I)
- 3.2 Ciclotrimerizzazione di Dibromuri Mediata da Rame(I) e Rame(II)
- 3.3 Ciclotrimerizzazione di Trimetilstannilbromuri Mediata da Rame(I)
  - 3.3.1 Stannilazione di Dibromobiccicloolefine
  - 3.3.2 Ciclotrimerizzazione Mediata da Rame(I)
- 3.4 Ciclotrimerizzazione di Ioduri Mediata da Palladio(0)

## CONCLUSIONI E PROSPETTIVE

## PARTE SPERIMENTALE

## BIBLIOGRAFIA

## SPETTRI

## INTRODUZIONE

### CHIMICA SUPRAMOLECOLARE

La chimica supramolecolare<sup>1</sup> è stata definita nel 1987 da Jean-Marie Lehn (premio Nobel per il suo lavoro sulla ‘*Supramolecular Chemistry*’) come la chimica degli assemblati molecolari e dei legami intermolecolari.<sup>2</sup> Si consideri l'accoppiamento di una molecola ospitante (*host*) e di una molecola ospite (*guest*): il risultato di questa interazione è un assemblato '*host-guest*' definito supramolecola (Figura 1). Una molecola, per essere considerata un *host*, deve avere una cavità in grado di ospitare il *guest* e delle funzionalità in grado di dare interazioni deboli con il *guest* stesso. Un *guest* è una specie di dimensioni tali da permettergli di entrare nell'*host*; in genere sono piccoli cationi, anioni o molecole organiche.

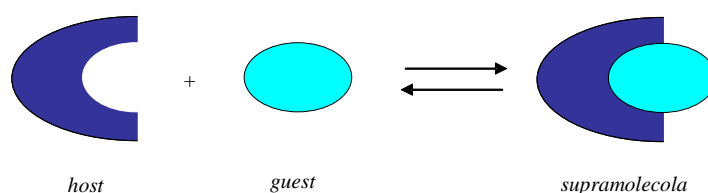


Figura 1: rappresentazione grafica di una supramolecola.

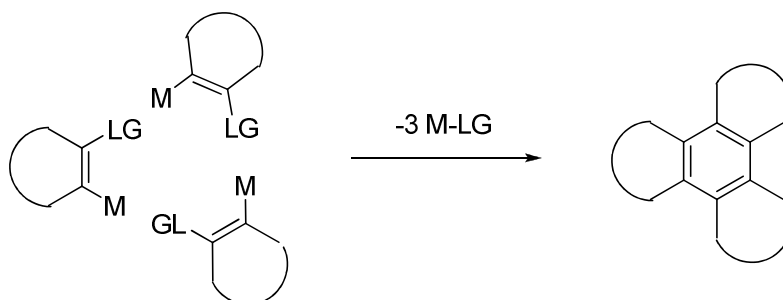
La natura dei legami intermolecolari che promuovono la formazione di un aggregato supramolecolare include un notevole numero di forze, che oltre ad agire sul sistema *host-guest* operano anche sul suo “intorno” (e.g. solvente, cristalli, gas circostanti etc.). Un riepilogo di queste interazioni è descritto nella seguente tabella:

Tipo di interazione	Energia del legame (Kcal/mol)
Interazione ione-ione	25-100
Interazione ione-dipolo	10-50
Interazione dipolo-dipolo	1-15
Legame a idrogeno	1-40
Interazione catione- $\pi$	1-20
Interazione $\pi$ - $\pi$	0-10
Forze di Van der Waals	<2
Inclusione cristallina	-
Effetto idrofobico	-

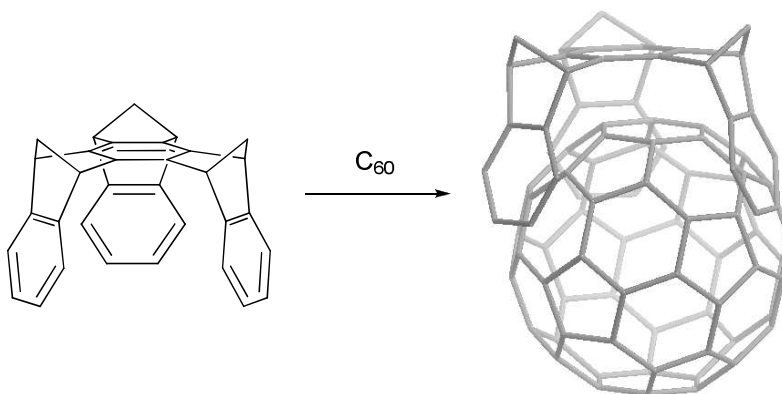
Tabella 1: tipi di interazioni in chimica supramolecolare.

## BENZOCICLOTRIMERI

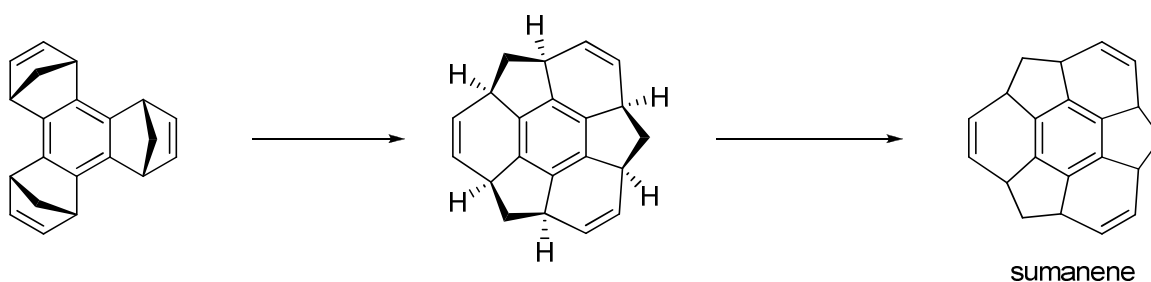
I benzociclotrimeri sono molecole policicliche trisanellate caratterizzate da una o due cavità, che ben si prestano a un impiego come *host* in campo supramolecolare. La reazione che porta alla loro formazione, la ciclotrimerizzazione, consiste nell'accoppiamento e nella ciclizzazione tra tre molecole contenenti un'olefina recante in posizione vicinale un metallo (M) e un gruppo uscente (LG).



Una delle prime applicazioni supramolecolari dei benzociclotrimeri come *host* è stata la complessazione del fullerene da parte del *sin*-benzotribenzonorbornadiene; è stato infatti osservato che questo ciclotrimero è in grado di portare il C<sub>60</sub> in soluzione di acetonitrile, solvente in cui il fullerene non è solubile. La formazione di un complesso tra i due risulta confermata dall'osservazione, tramite analisi UV-Vis, di bande attribuibili al complesso, in quanto non dovute al trimero o al fullerene singolarmente.<sup>3</sup>



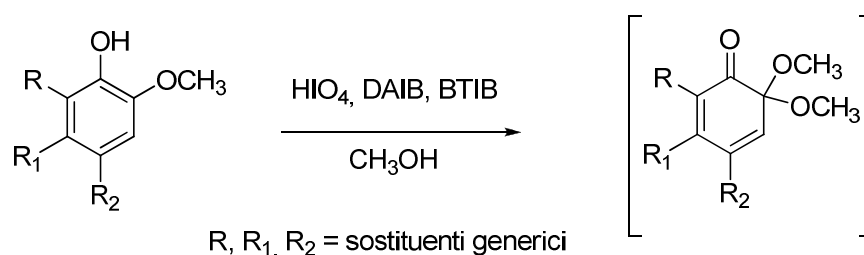
Il *sin*-benzotribenzonorbornadiene è anche un possibile precursore del sumanene, più piccola sub-unità curva del fullerene.<sup>4</sup>



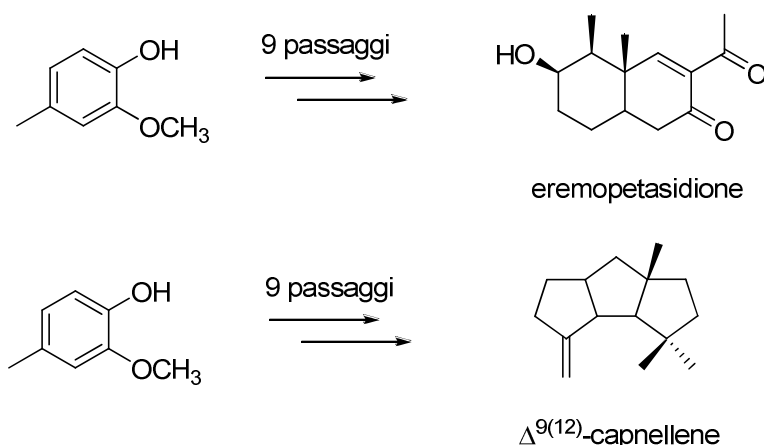
Ulteriori applicazioni dei ciclotrimeri nell'ambito della chimica supramolecolare si hanno con la formazione di cavitandi,<sup>5</sup> nanocapsule<sup>6</sup> e gabbie molecolari.<sup>7</sup>

*O-BENZOCHINONI MASCHERATI (MOB) COME PRECURSORI DI REAZIONI DI CICLOTRIMERIZZAZIONE*

L'ossidazione dei 2-alcossifenoli in solventi nucleofili, come gli alcoli, porta alla formazione di un particolare tipo di cicloesa-2,4-dienoni, noti come *o*-benzochinoni mascherati<sup>1</sup> (MOB). Il primo esempio di sintesi di MOB si ha per ossidazione di guaiacoli con acido periodico in metanolo,<sup>8</sup> sostituito successivamente da iodosobenzene diacetato (DAIB) o iodosobenzene bis(trifluoroacetato) (BTIB).



Tali composti possono reagire come dieni con alcheni elettron-ricchi o elettron-poveri mediante reazioni di Diels-Alder di tipo (4+2), portando alla formazione di cicloaddotti usati come precursori e intermedi in numerose applicazioni, come la sintesi di  $\gamma$ -lattoni,<sup>9</sup> *cis*-decaline,<sup>10</sup> trichinani,<sup>11</sup> furanosteroidi,<sup>12</sup> importanti composti di chimica fine. Due esempi sono la sintesi dell'eremopetasidione,<sup>13</sup> una *cis*-decalina sesquiterpene, usata per trattare tonsilliti, contusioni e avvelenamenti da morsi di serpente nella medicina cinese<sup>14</sup> e del  $\Delta^{9(12)}$ -capnellene,<sup>15</sup> un trichinano sesquiterpene la cui sintesi è stata particolarmente ricercata date le sue interessanti proprietà biologiche.<sup>16</sup>



<sup>1</sup> Con la definizione di "mascherato" si intende il fatto che uno dei due gruppi carbonilici che costituiscono il benzochinone è protetto da un acetale.

Ulteriori applicazioni degli MOB si hanno in campo farmaceutico con la sintesi di agenti antitumorali,<sup>17</sup> antiipertensivi,<sup>18</sup> antibiotici steroidei<sup>19</sup> e agenti neurotrofici<sup>2</sup> (Figura 2).<sup>20</sup>

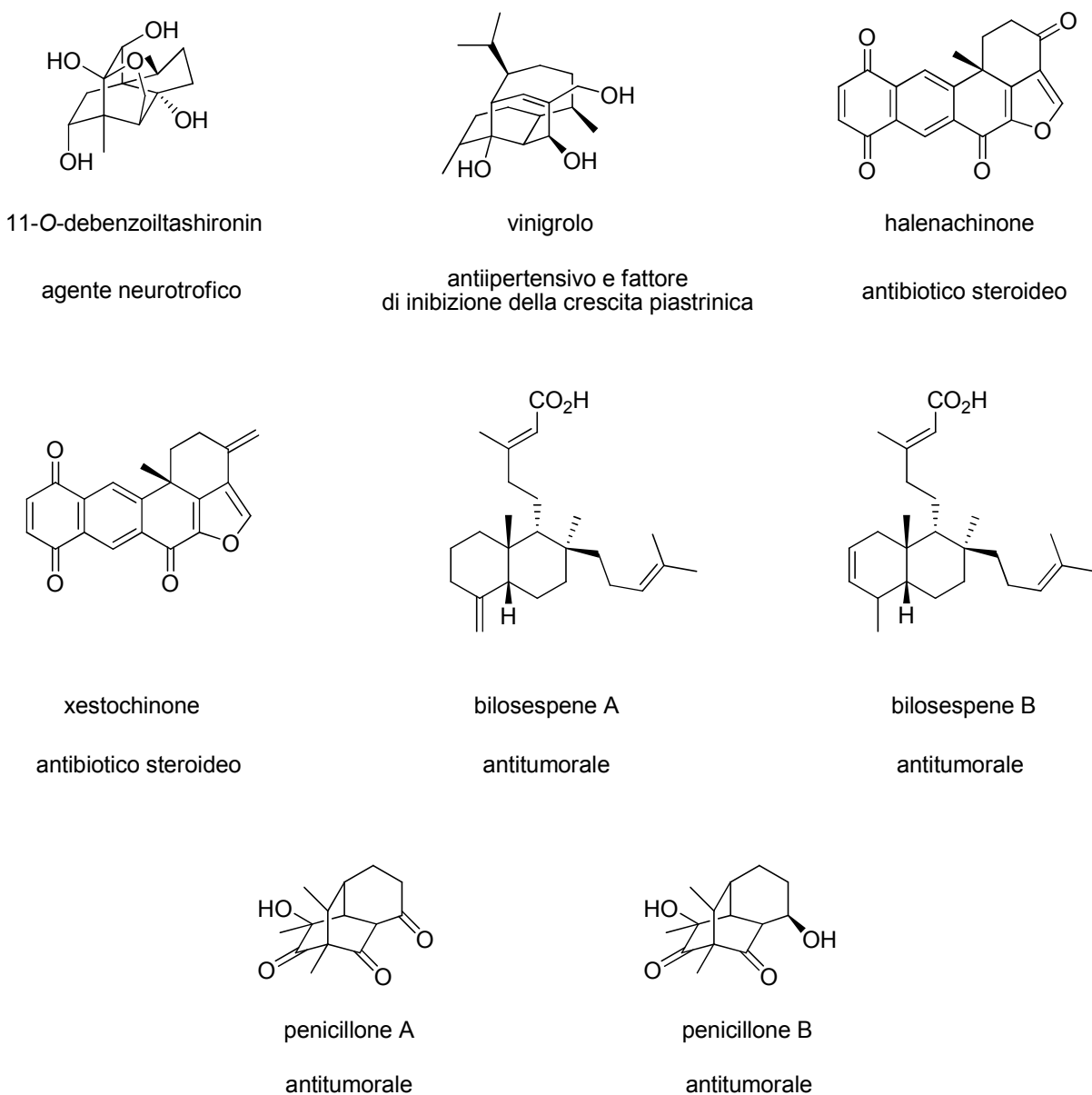


Figura 2: esempi di alcune molecole di interesse farmaceutico derivate dagli MOB.

Le reazioni di Diels-Alder di tipo intermolecolare degli MOB, riportate in letteratura, riguardano molteplici dienofili quali stirene,<sup>21</sup> vinilacetato,<sup>22</sup> furano<sup>23</sup> e acrilonitrile<sup>24</sup> (Figura 3), oltre a derivati di indolo,<sup>25</sup> tiofene<sup>26</sup> e pirrolo.<sup>27</sup>

<sup>2</sup> Un agente neurotrofico è una sostanza che quando interagisce con un neurone, ne blocca la morte cellulare programmata, rendendone così più lunga la vita.

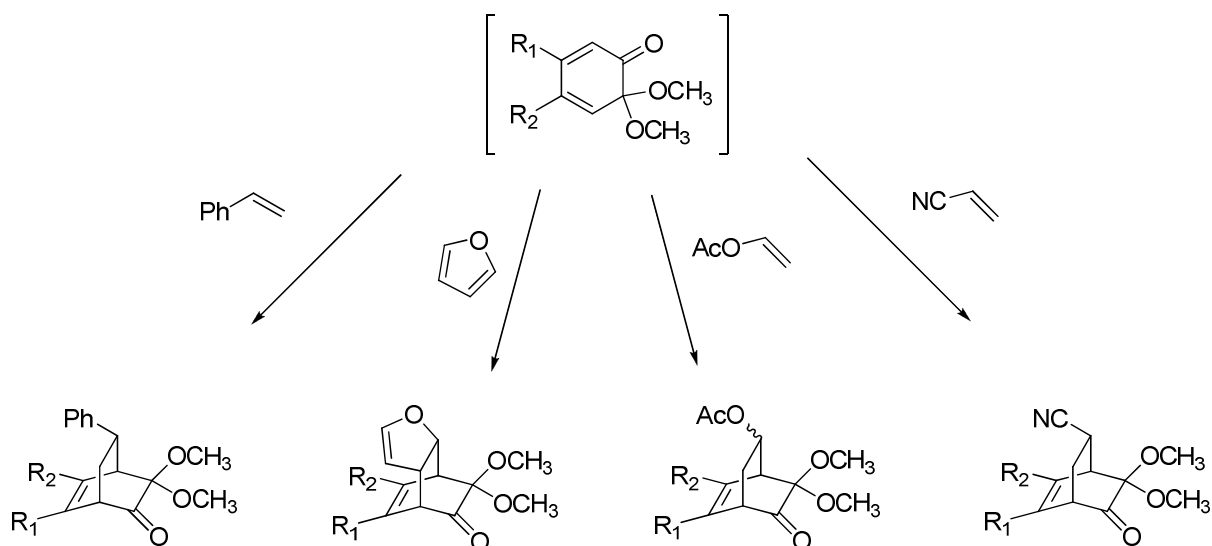


Figura 3: cicloaddizioni intermolecolari di alcuni dienofili con gli MOB.

Uno dei passaggi per la sintesi delle conduramine (Figura 4), un tipo di aminocicloesentrioli, è la cicloaddizione intermolecolare degli MOB con nitroso composti<sup>28</sup>.

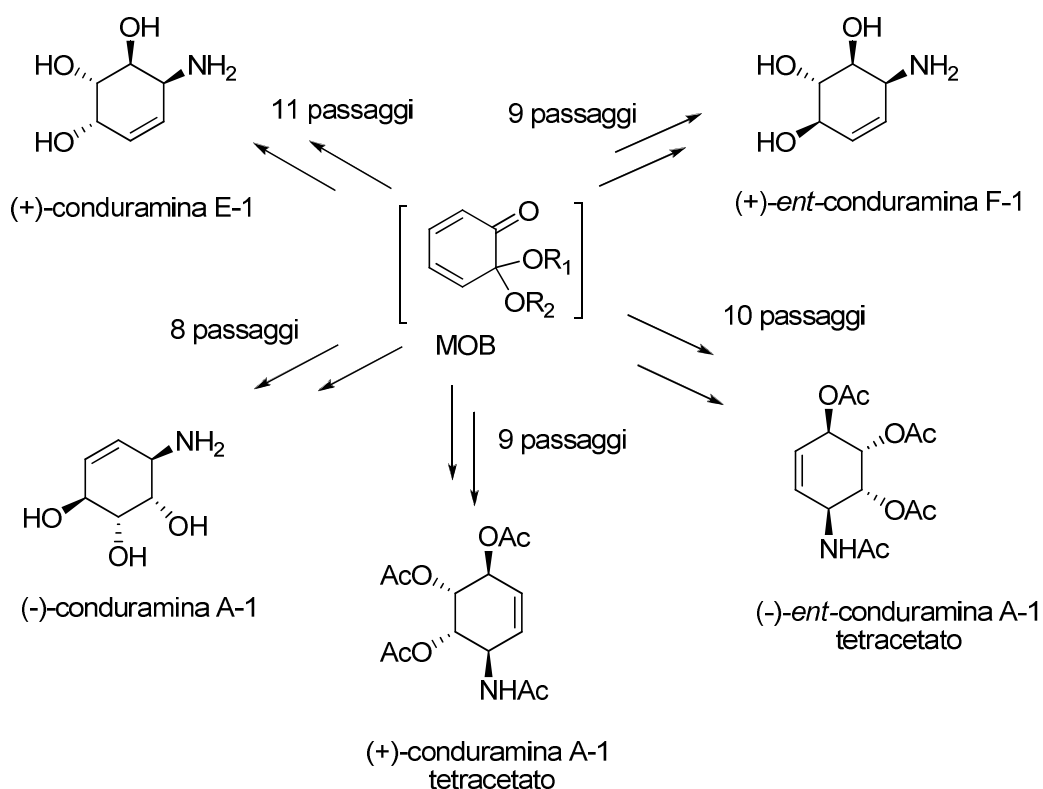


Figura 4: conduramine derivate dalla cicloaddizione degli MOB con i nitroso composti.

Tali sostanze, oltre ad avere interessanti proprietà biologiche, tra le quali si può ricordare l'effetto inibente sulla glicosidasi,<sup>329</sup> sono anche dei precursori di un'ampia varietà di prodotti naturali, quali (+)-licoricidine,<sup>30</sup> (+)-narciclasine,<sup>31</sup> (-)-licorine<sup>32</sup> e azazuccheri (Figura 5).<sup>33</sup>

<sup>3</sup> La glicosidasi è una famiglia di enzimi deputati a catalizzare l'idrolisi degli zuccheri, reazione in cui uno zucchero viene scisso in due zuccheri più semplici.

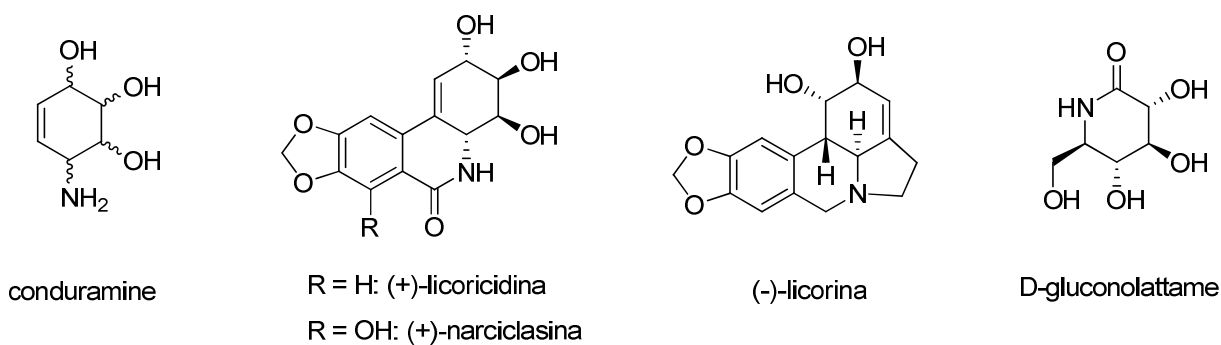
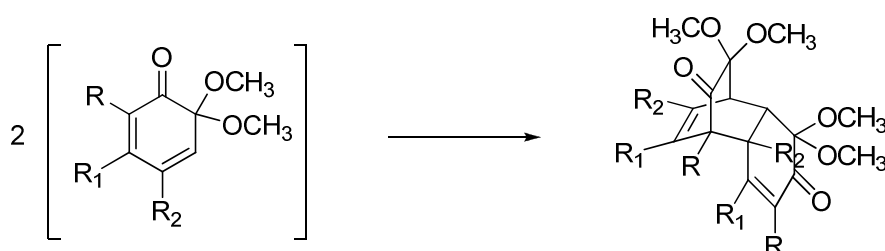
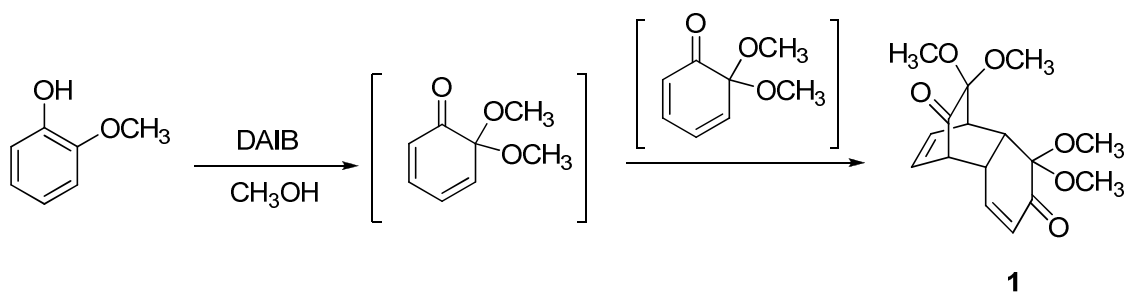


Figura 5: condurammine e vari tipi di prodotti naturali derivanti dalle condurammine.

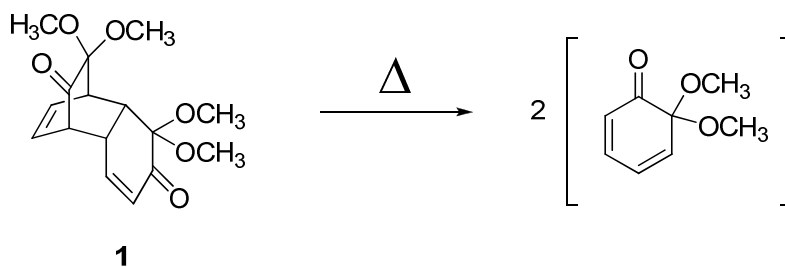
Tuttavia, essendo molecole altamente reattive, gli MOB tendono, con relativa facilità, a cicloaddizionare con se stessi portando alla formazione di dimeri.<sup>34</sup>



A seconda del grado di sostituzione del 2-alcossifenolo, la dimerizzazione è più o meno favorita rispetto alla cicloaddizione con un altro dienofilo. Nel caso del guaiacolo, che è privo di sostituenti, essa risulta la reazione predominante e il dimero è l'unico prodotto ottenibile.<sup>35</sup>

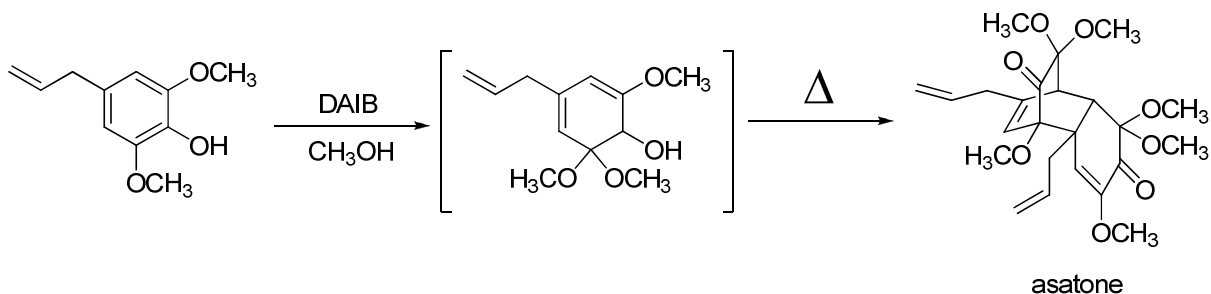


Il dimero **1**, tuttavia, può essere usato come diene in altre cicloaddizioni. Ciò è possibile dopo aver eseguito una retro-ciclizzazione ad alta temperatura, reazione inversa della dimerizzazione che porta ad ottenere il diene di partenza.<sup>36</sup>

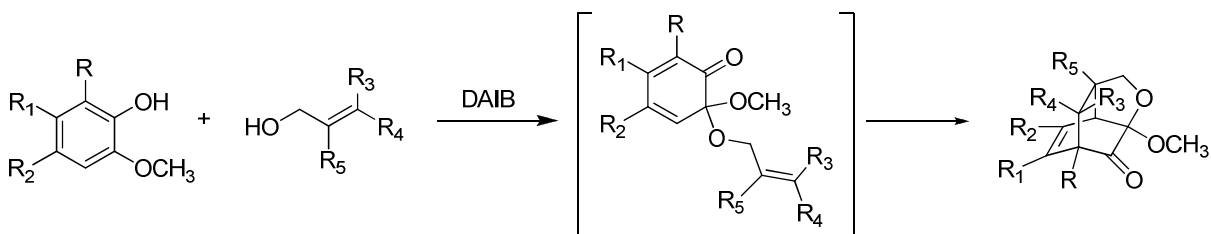




Benché nella maggior parte dei casi sia considerata una reazione parassita, la dimerizzazione degli MOB talvolta può portare anche a prodotti di notevole importanza, come nel caso dell'asatone e dei suoi derivati,<sup>37</sup> molecole caratterizzate da attività antileucemica.<sup>38</sup>

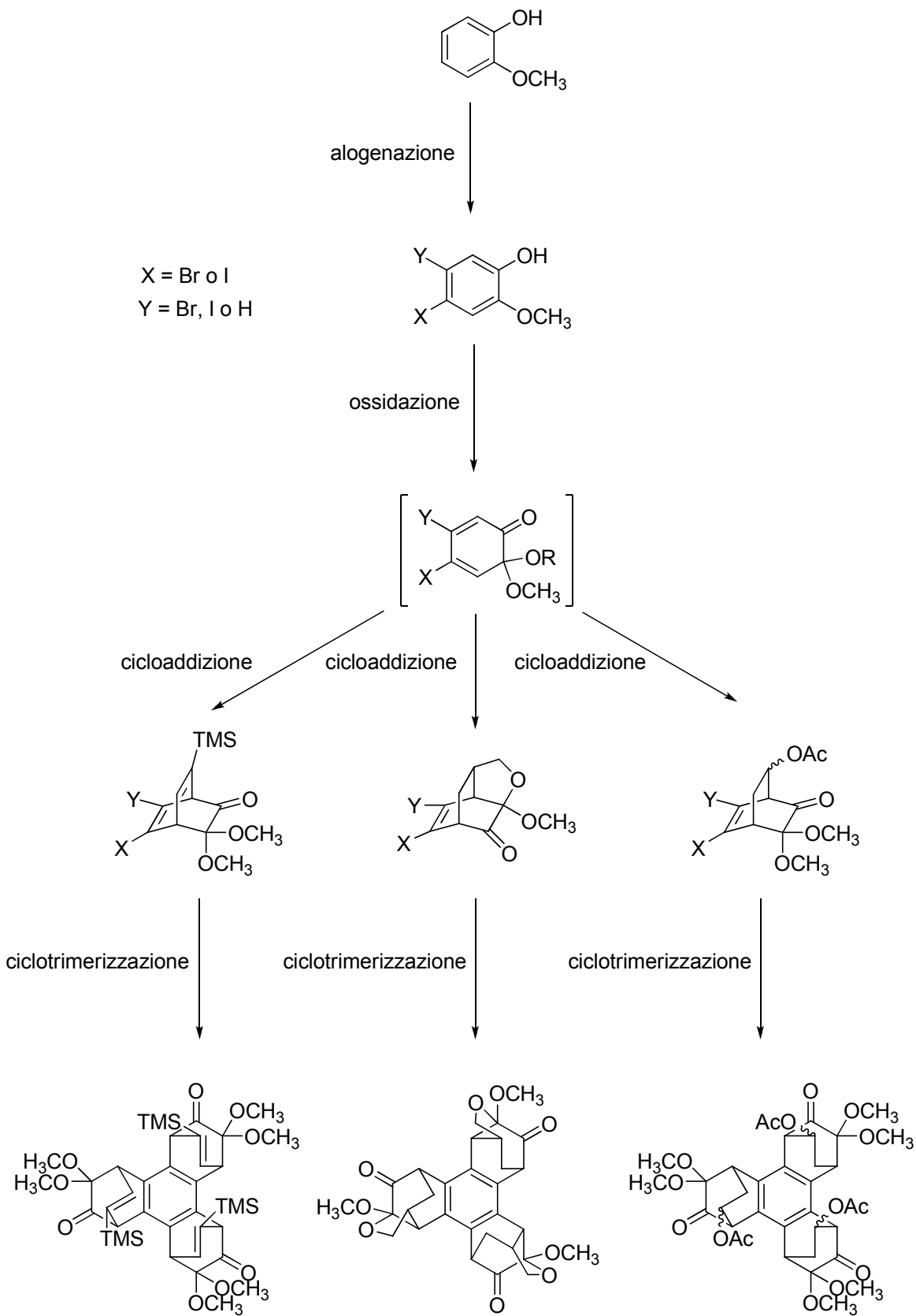


Questo tipo di reattività è però soppresso quando il dienofilo risulta legato al diene, cosa che porta ad una reazione di ciclizzazione intramolecolare.<sup>39</sup> Infatti, la velocità di quest'ultima cicloaddizione risulta molto maggiore rispetto a una reazione intermolecolare e non si riscontra formazione di dimero.

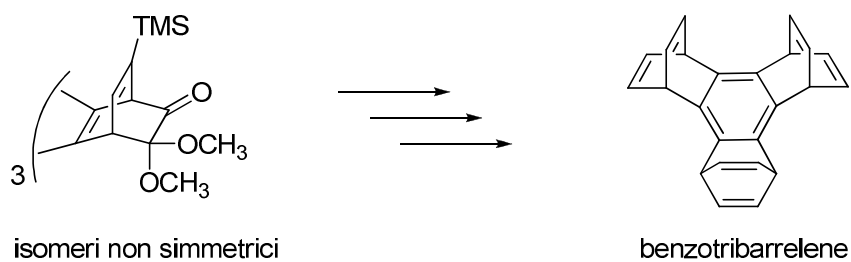


## SCOPO DELLA TESI

Lo scopo di questa tesi riguarda la sintesi di molecole bicicliche[2.2.2] derivanti da reazioni di cicloaddizione a domanda elettronica inversa tra guaiacoli alogeno-sostituiti e degli opportuni dienofili. Tali molecole saranno poi usate come substrati per reazioni di ciclotrimerizzazione.



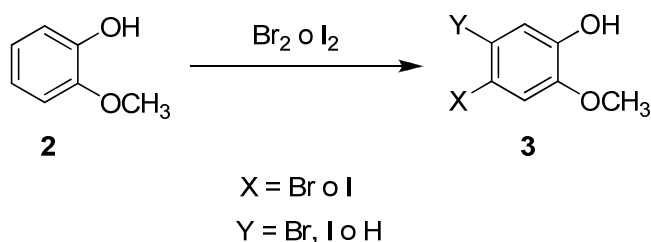
I ciclotrimeri così ottenuti potranno essere poi sottoposti a studi per verificarne le effettive proprietà supramolecolari. E' da notare che solo gli isomeri *sin* dei suddetti ciclotrimeri possono esplicare proprietà supramolecolari, mentre gli isomeri *anti*, generati solitamente in maggiore quantità nelle reazioni di ciclotrimerizzazione, non possono fungere a tale scopo. Quindi si cercherà di focalizzare gli sforzi al fine di ottenere ciclotrimerizzazioni altamente *sin*-diastereoselettive, o alternativamente di trovare metodologie atte alla conversione dei gruppi funzionali presenti sui tre bicicli che convergano a sei uniche funzionalità simmetriche (per esempio sintesi del benzotribarrelene).



## RISULTATI E DISCUSSIONE

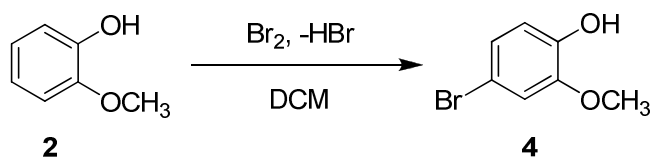
### 1. ALOGENAZIONE DEL GUAIACOLO

Il metodo migliore per ottenere una molecola [2.2.2]biciclica consiste nella reazione di Diels-Alder tra un diene esaciclico e un opportuno dienofilo.<sup>40</sup> Come precursori dei suddetti dieni sono stati scelti dei guaiacoli alogeno-sostituiti, derivanti dalla reazione del guaiacolo (*o*-metossifenolo) con bromo o iodio molecolare.



#### 1.1 4-BROMOGUAIACOLO

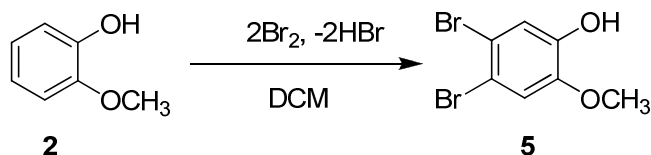
Il 4-bromoguaiacolo è stato ottenuto dalla reazione del guaiacolo con un equivalente di bromo molecolare.<sup>41</sup>



La reazione è stata condotta in atmosfera inerte e alla temperatura di  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ , a causa della alta reattività del bromo, ottenendo una resa del 98%. La quantità di bromo deve essere rigorosamente stechiometrica, poiché un suo eccesso conduce a una dibromurazione del guaiacolo dando il 4,5-dibromoguaiacolo.

#### 1.2 4,5-DIBROMOGUAIACOLO

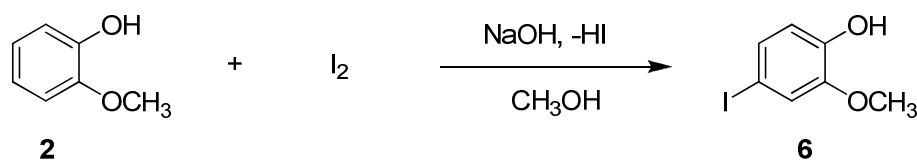
La reazione del guaiacolo con due equivalenti di bromo porta alla formazione del 4,5-Dibromoguaiacolo.<sup>42</sup>



Anch'essa, come la precedente, è stata condotta in atmosfera inerte e a  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ , con una resa del 75%. Il sottoprodotto riscontrato è il 4,5,6-tribromoguaiacolo, dovuto probabilmente a causa di un leggero eccesso di bromo posto nell'ambiente di reazione.

### 1.3 4-IODIOGUAIAICOLO

Se il guaiacolo viene fatto reagire con iodio molecolare in presenza di NaOH, il prodotto ottenuto è il 4-iodioguaiacolo.<sup>43</sup>

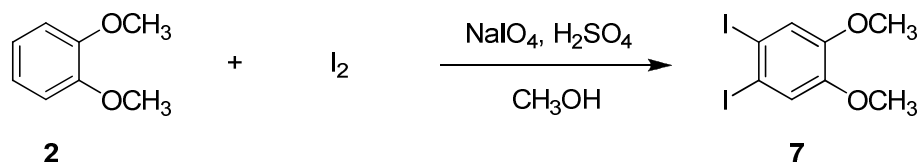


La reazione è stata condotta alla temperatura di 0 °C e la purificazione del prodotto dal reagente ancora presente è stata effettuata mediante distillazione a pressione ridotta, ottenendo così una resa del 50%.

### 1.4 4,5-DIIODIOGUAIAICOLO

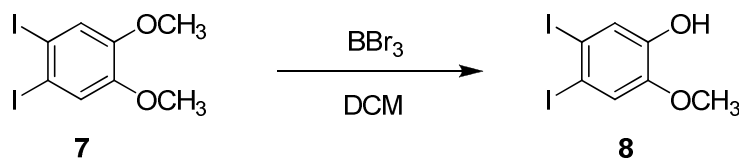
Il 4,5-diidoguaiacolo non può essere ottenuto direttamente dalla reazione del guaiacolo con iodio molecolare, pertanto è necessario ricorrere a un procedimento a due passaggi: dapprima diiodurazione del veratrolo (4,5-dimetossibenzene), seguita da demetilazione del 4,5-diidoveratrolo.

Il primo passaggio consiste nella reazione del veratrolo con iodio, in presenza di metaperiodato di sodio e acido solforico.<sup>44</sup>



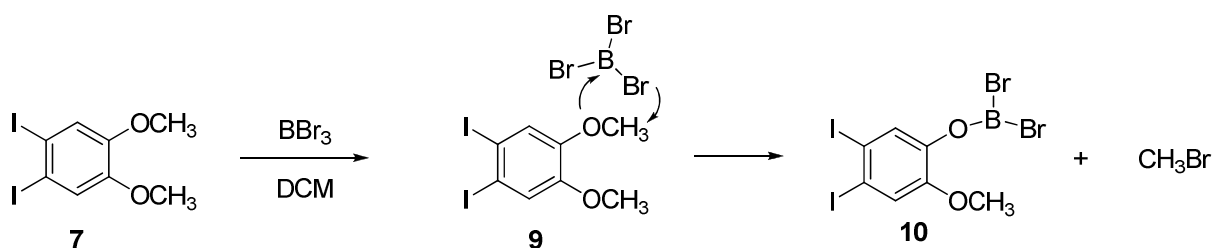
La miscela è stata portata a riflusso per alcune ore, e il prodotto è precipitato nell'ambiente di reazione, potendolo recuperare per filtrazione senza ulteriori purificazioni ottenendo una resa dell'89%.

La successiva demetilazione è stata condotta con un equivalente di borotribromuro (per avere l'effettiva demetilazione di un solo gruppo metilico), alla temperatura di -75 °C e in atmosfera inerte.<sup>45</sup>

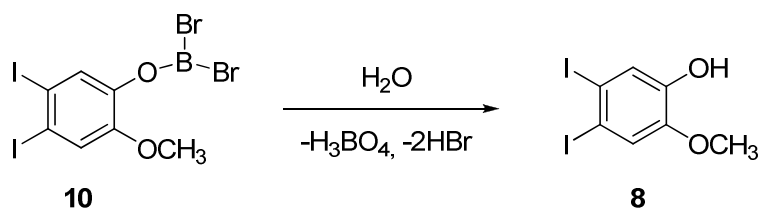


Il meccanismo della reazione prevede la contemporanea coordinazione del BBr<sub>3</sub> sull'ossigeno metossilico, concomitante ad una sostituzione nucleofila operata dal bromuro sul metile.

Questo porta alla rottura del legame C-O, con formazione di un borato e di una molecola di bromuro di metile.

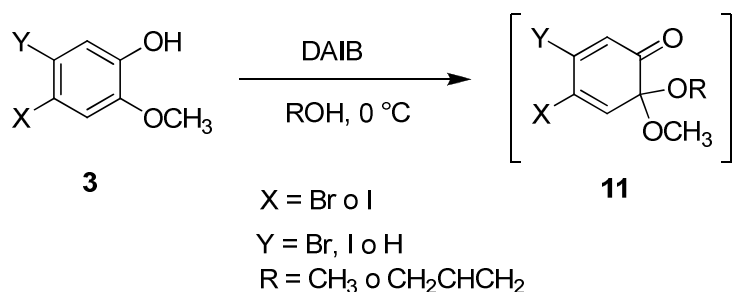


La successiva idrolisi dell'estere boronico con acqua porta alla formazione di acido borico, acido bromidrico e del prodotto de metilato, con resa del 77%.



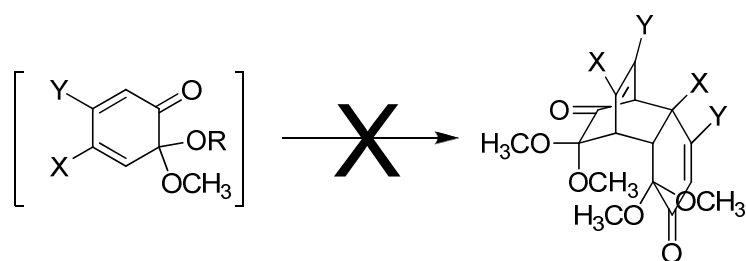
## 2. CICLOADDIZIONI DEGLI ALOGUAIACOLI

L'ossidazione *in situ* degli aloguaiacoli, per mezzo dello iodobenzene diacetato in metanolo o alcol allilico, porta alla formazione del corrispondente MOB, diene utilizzabile per la reazione di cicloaddizione.



La reazione è stata condotta a 0 °C in atmosfera inerte con resa quantitativa del diene (come evidenziato da spettroscopia <sup>1</sup>H-NMR del grezzo di reazione). Quest'ultimo non è stato isolato, ma si è provveduto a farlo reagire immediatamente.

La presenza degli atomi di alogeno sull'anello benzenico rende la reazione di dimerizzazione del diene parzialmente inibita, se confrontata con quella del diene derivante dall'ossidazione del guaiacolo, portando così ad una resa maggiore del prodotto di cicloaddizione desiderato.



**11a** X = Br, Y = H

**11b**: X = Br, Y = Br

**11c**: X = I, Y = H

**11d**: X = I, Y = I

**12a** X = Br, Y = H

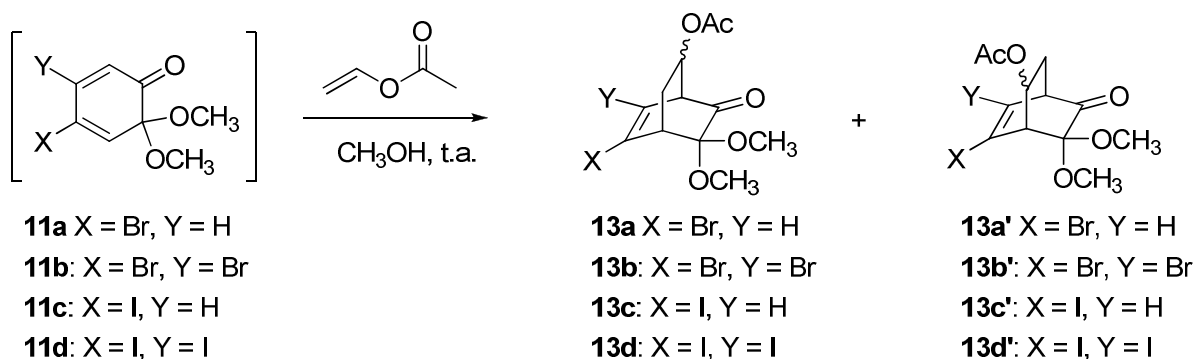
**12b**: X = Br, Y = Br

**12c**: X = I, Y = H

**12d**: X = I, Y = I

## 2.1 CICLOADDIZIONI CON VINIL ACETATO

Essendo già nota la cicloadizione dei 4-aloguaiacoli con vinilacetato, sono stati fatti reagire solo i 4,5-aloguaiacoli (Tabella 2), in condizioni blande<sup>4</sup> e con un largo eccesso di dienofilo, dato il suo basso costo.



**11a** X = Br, Y = H

**11b**: X = Br, Y = Br

**11c**: X = I, Y = H

**11d**: X = I, Y = I

**13a** X = Br, Y = H

**13b**: X = Br, Y = Br

**13c**: X = I, Y = H

**13d**: X = I, Y = I

**13a'** X = Br, Y = H

**13b'**: X = Br, Y = Br

**13c'**: X = I, Y = H

**13d'**: X = I, Y = I

Da evidenze sperimentali si è dedotto che **11b** ha reagito con il vinilacetato portando alla formazione di quattro stereoisomeri (due regioisomeri con l'acetato in posizione 7 o 8 ognuno costituito da due epimeri *endo* ed *exo*), dei quali è stato possibile isolare quello 8-OAc-*endo* (*endo-13b*) mediante precipitazione da acetato di etile del grezzo della reazione, portando ad una resa del 27%. I restanti isomeri, non isolati, sono 8-OAc-*exo* (*exo-13b*), 7-OAc-*endo* (*endo-13b'*) e 7-OAc-*exo* (*exo-13b'*).

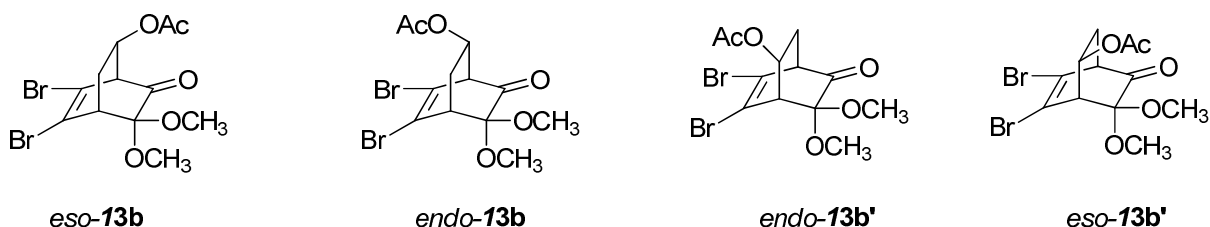


Figura 6: isomeri ottenuti dalla cicloadizione di **11b** con vinil acetato.

<sup>4</sup> Temperatura ambiente e pressione atmosferica.

Nello stesso solvente e con gli stessi equivalenti di dienofilo si è notato che **11d** ha reagito con più alta regioselettività, portando alla formazione di un solo regioisomero, quello in cui l'acetato è in posizione 8, con un rapporto epimerico *endo/eso* di 7/3. L'isomero *endo* è stato isolato mediante precipitazione del grezzo di reazione da acetato di etile con resa del 54%. La purificazione dell'epimero *eso*, dal restante epimero *endo* ancora presente, è più complessa. Tuttavia è stato possibile isolare, mediante flash cromatografia, una piccola frazione pulita di tale composto in modo da poterlo così caratterizzare.

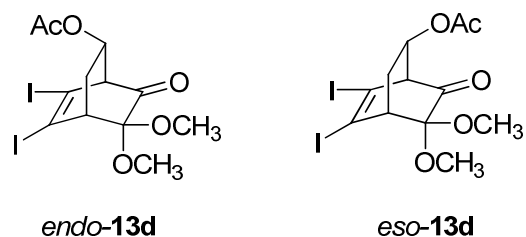


Figura 7: isomeri ottenuti dalla cicloaddizione di **11d** con vinil acetato.

Diene	Nucleofilo (solvente)	Dienofilo	Equivalenti di dienofilo	Tempo (ore)	Resa <sup>5</sup> (%)	Rapporto diastereomerico
<b>11a</b>	CH <sub>3</sub> OH	vinilacetato	Reazione nota	Reazione nota	Reazione nota	Reazione nota
<b>11b</b>	CH <sub>3</sub> OH	vinilacetato	25	24	27	2.0: 0.5: 5.5: 2.0 <i>endo-13b'</i> / <i>eso-13b'</i> / <i>endo-13b</i> / <i>eso-13b</i>
<b>11c</b>	CH <sub>3</sub> OH	vinilacetato	Reazione nota	Reazione nota	Reazione nota	Reazione nota
<b>11d</b>	CH <sub>3</sub> OH	vinilacetato	25	24	54	7:3 <i>endo-13d</i> / <i>eso-13d</i>

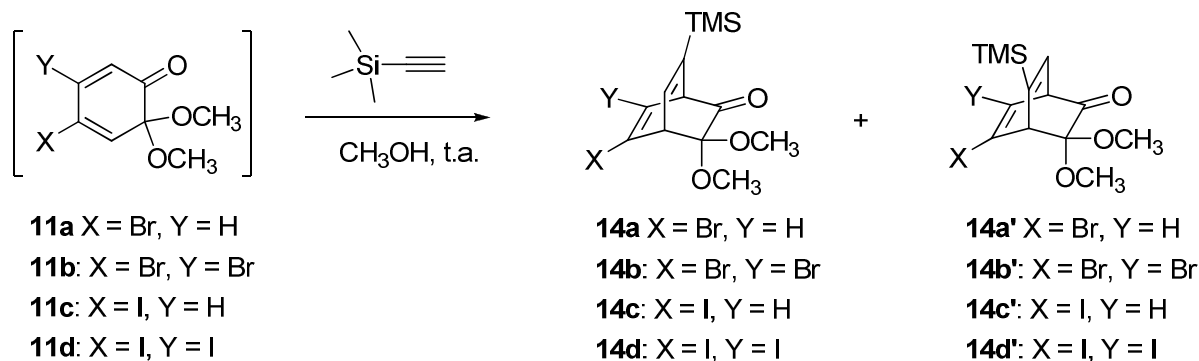
Tabella 2: condizioni di reazioni della cicloaddizione tra gli aloguaiacoli e il vinilacetato.

<sup>5</sup> Resa isolata dell'isomero maggioritario.



## 2.2 CICLOADDIZIONI CON TRIMETILSILILACETILENE

La cicloaddizione con trimetilsililacetilene è stata condotta al fine di ottenere, dopo rimozione del gruppo trimetilsilile per mezzo di tetrabutylammonio fluoruro (TBAF),<sup>46</sup> olefine bibiclo[2.2.2] funzionalizzate con alogeni.



La reazione è stata condotta in condizioni blande<sup>6</sup> e con un leggero eccesso di trimetilsililacetilene, a causa del suo alto costo e dei due possibili regioisomeri è stato ottenuto in maggiore quantità quello con il gruppo trimetilsilile in posizione 7 (Tabella 3).

Diene	Nucleofilo (solvente)	Dienofilo	Equivalenti di dienofilo	Tempo (ore)	Resa <sup>7</sup> (%)	Rapporto diastereomerico
<b>11a</b>	CH <sub>3</sub> OH	TMS-acetilene	7	120	10	96:4 <b>14a/14a'</b>
<b>11b</b>	CH <sub>3</sub> OH	TMS-acetilene	7	120	30	98:2 <b>14b/14b'</b>
<b>11c</b>	CH <sub>3</sub> OH	TMS-acetilene	7	120	24	94:6 <b>14c/14c'</b>
<b>11d</b>	CH <sub>3</sub> OH	TMS-acetilene	7	120	20	99:1 <b>14d/14d'</b>

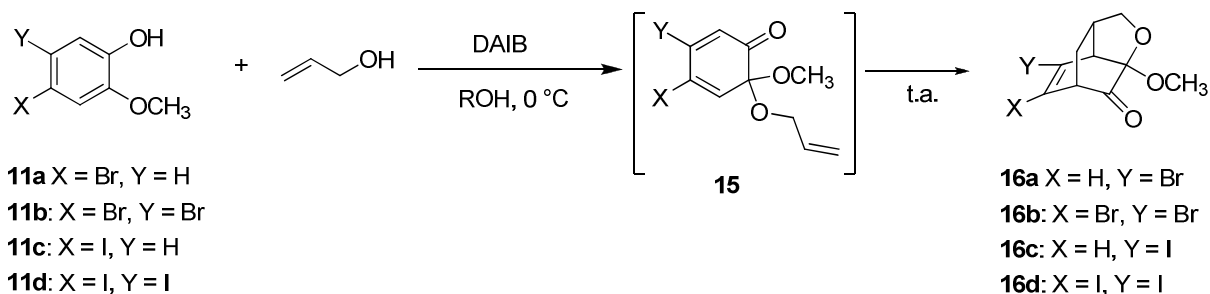
Tabella 3: condizioni di reazioni della cicloaddizione tra gli aloguaiacoli e il trimetilsililacetilene.

<sup>6</sup> Temperatura ambiente e pressione atmosferica.

<sup>7</sup> Resa isolata dell'isomero maggioritario.

### 2.3 CICLOADDIZIONI CON ALCOL ALLILICO

Per aumentare la resa delle cicloaddizioni si è sperimentato anche un approccio intramolecolare. Come dienofilo è stato scelto l'alcol allilico che, dato il suo limitato costo, è stato usato come solvente. La reazione procede in tre passaggi: ossidazione del guaiacolo con DAIB, acetalizzazione da parte dell'alcol allilico e infine cicloaddizione intramolecolare.



Come aspettato da una reazione intramolecolare è stato ottenuto un notevole aumento di resa (tabella 4) e in alcuni casi il prodotto è stato ottenuto puro, direttamente tramite rimozione dell'alcol allilico e ricristallizzazione del grezzo di reazione.

Diene	Nucleofilo (solvente)	Dienofilo	Equivalenti di dienofilo	Tempo (ore)	Resa (%)
<b>11a</b>	Alcol allilico	Alcol allilico	(solvente)	4	57
<b>11b</b>	Alcol allilico	Alcol allilico	(solvente)	4	73
<b>11c</b>	Alcol allilico	Alcol allilico	(solvente)	4	60
<b>11d</b>	Alcol allilico	Alcol allilico	(solvente)	4	89

Tabella 4: condizioni di reazioni della cicloaddizione tra gli aloguaiacoli e l'alcol allilico.

## 2.4 ALTRE CICLOADDIZIONI

Al fine di ottenere ulteriori precursori di ciclotrimeri, sono stati effettuati alcuni tentativi di cicloaddizione utilizzando come diene **11b** e cambiando il dienofilo (Figura 8). I risultati sperimentali hanno evidenziato la formazione del solo dimero **12b** o di una miscela di sostanze non identificate in quanto di difficile purificazione.

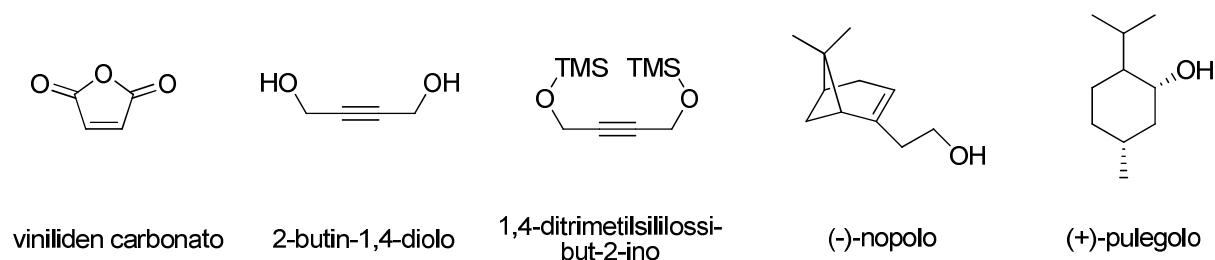


Figura 8: dienofili utilizzati per gli altri tentativi di cicloaddizione

## 3. REAZIONI DI CICLOTRIMERIZZAZIONE

L'obiettivo della reazione è l'ottenimento degli isomeri *sin* dei ciclotrimeri derivanti dai prodotti di cicloaddizione degli aloguaiacoli con alcol allilico, trimetilsililacetilene e vinil acetato. Tuttavia le reazioni di ciclotrimerizzazione possono seguire un meccanismo di tipo statistico, pertanto ne deriva che il rapporto *sin/anti* è di 1:3 (Figura 9).

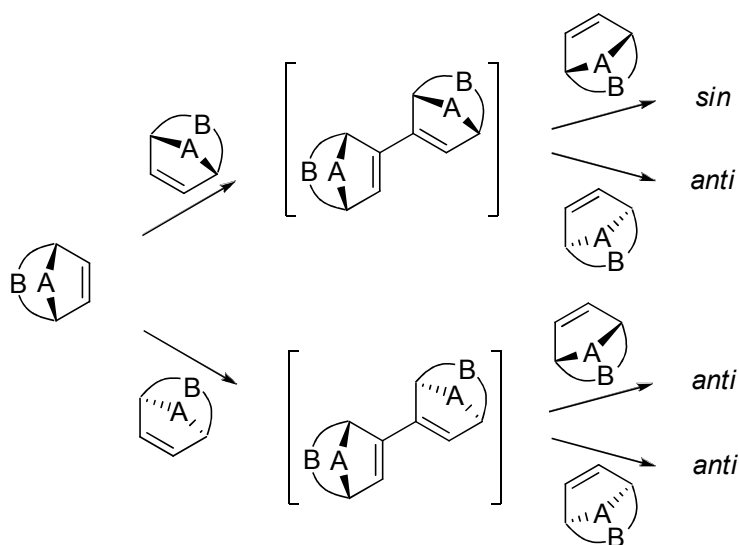


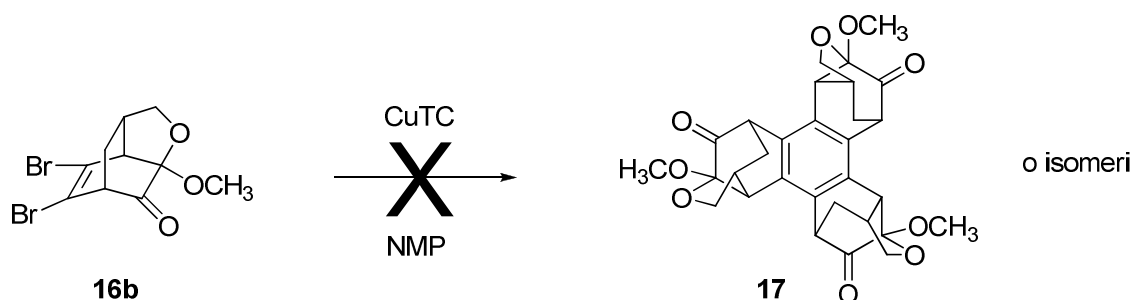
Figura 9: prodotti ottenibili statisticamente da una ciclotrimerizzazione.

Per la sintesi dei suddetti ciclotrimeri sono state tentate quattro metodologie, che verranno qui di seguito esposte. Inoltre è da notare che dato l'alto numero di funzionalità (chetoniche, carbossiliche, acetaliche e silaniche) presenti nei bicicli la reazione di ciclotrimerizzazione condurrà ad un maggior numero di isomeri rispetto ai soli *sin* e *anti*; ne deriverà quindi che l'analisi e la purificazione dei grezzi di reazione risulterà più difficoltosa.

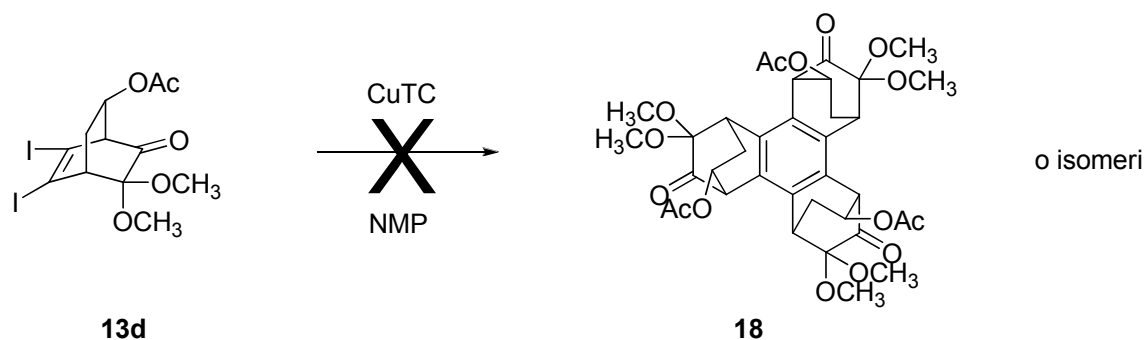
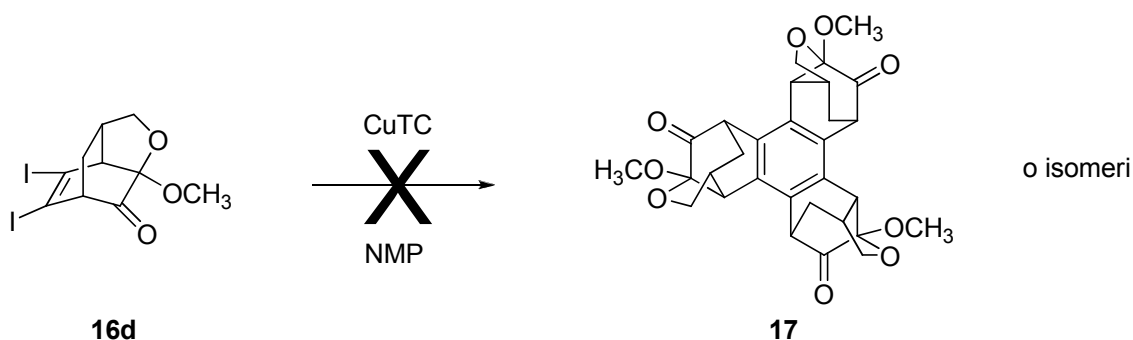
### 3.1 CICLOTRIMERIZZAZIONE DI DIODURI MEDIATA DA RAME(I)

Il primo tentativo di ciclotrimerizzazione è stato mediante ciclo-condensazione di Ulmann. Essa non richiede ulteriori funzionalizzazioni dei cicloaddotti ed è promossa da rame(I) 2-tiofencarbossilato (CuTC), noto per non essere reattivo nei confronti di altri gruppi funzionali presenti nei cicloaddotti da usare come substrati (carbonili, carbossili, acetali o olefine).<sup>47</sup>

Nonostante un dibromuro sia meno reattivo per questa reazione, il primo approccio è stato effettuato su **16b**<sup>8</sup>. Da analisi NMR si è notato che, il reagente è rimasto inalterato anche dopo prolungato riscaldamento alla temperatura di 80 °C.



Data la non reattività del dibromocicloaddotto si è provata la stessa reazione sui composti diiodurati *endo*-**13d** e **16d**<sup>9</sup>, tuttavia esse hanno dato lo stesso esito negativo della precedente.

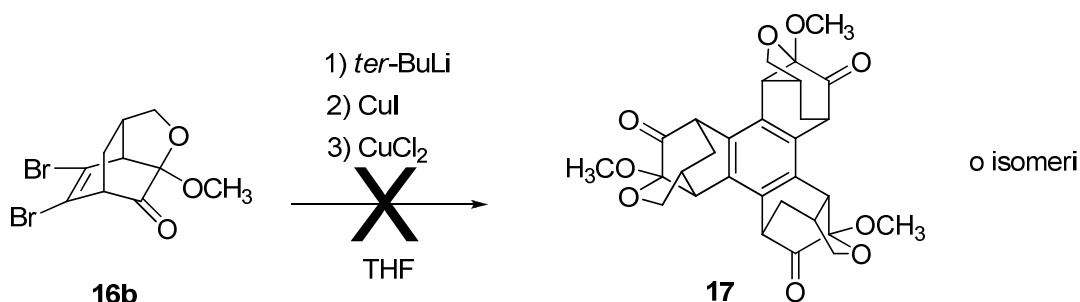


### 3.2 CICLOTRIMERIZZAZIONE DI DIBROMURI MEDIATA DA RAME(I) E RAME(II)

<sup>8</sup> La scelta è caduta su questo composto grazie alla semplicità e al basso costo della sua sintesi.

<sup>9</sup> Ciò è stato fatto, perché in questa reazione i composti diiodurati sono più reattivi dei composti dibromurati.

Un'ulteriore metodica di ciclotrimerizzazione è stata condotta sul substrato **16b**, attraverso la liatazione con *ter*-butillitio, ioduro di rame (I) e cloruro di rame (II) in THF anidro.<sup>48</sup>



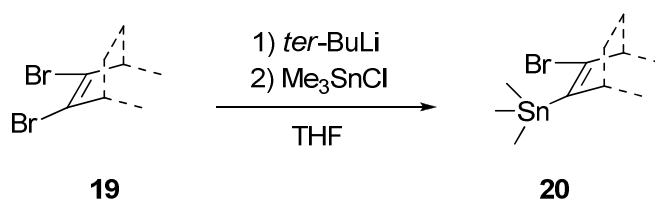
Anche qui, come nel caso precedente, tramite analisi NMR, si è evidenziato la mancata formazione del prodotto, sebbene il substrato avesse reagito completamente nei confronti del *ter*-BuLi.

### 3.3 CICLOTRIMERIZZAZIONE DI TRIMETILSTANNILBROMURI MEDIATA DA RAME(I)

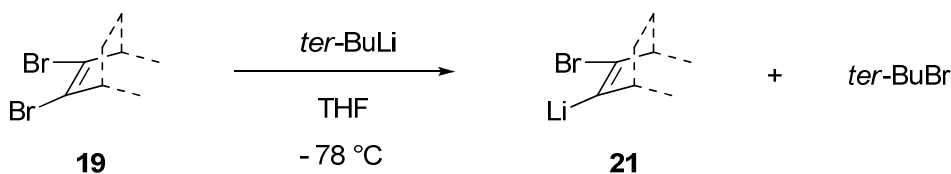
Un approccio noto per la sintesi di ciclotrimeri è la reazione di accoppiamento tra un cuprato e un bromuro o ioduro che permette la formazione dei tre legami C-C tra le tre olefine. La formazione del cuprato, tuttavia, non avviene direttamente sui cicloaddotti dialogenati (come osservato nelle precedenti metodiche sperimentate), ma richiede come substrato di partenza un trimetilstannilderivato.

#### 3.3.1 STANNILAZIONE DI DIBROMOBICICLOOLEFINE

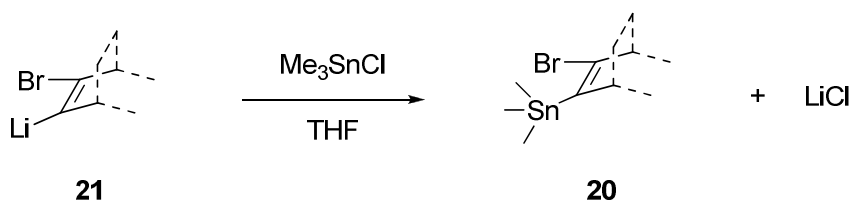
La reazione di stannilazione consiste nella sostituzione selettiva di un bromo con un trimetilstannile, un elettrofilo derivante dal trimetilstagnochloruro, previa reazione con *ter*-butillio (o *n*-butillitio).<sup>49</sup>



Il meccanismo della reazione prevede quindi due passaggi che avvengono in sequenza nell'ambiente di reazione. Il primo consiste nella reazione di scambio metallo-alogeno tra un Br del cicloaddotto e Li del *ter*-butillitio, con formazione di *ter*-butilbromuro.



Il secondo è la transmetallazione tra il litio e il trimetilstagno. Ciò porta alla formazione del prodotto stannilato.



Le reazioni di stannilazione effettuate sui dibromocicloaddotti sono riportate nella seguente tabella.

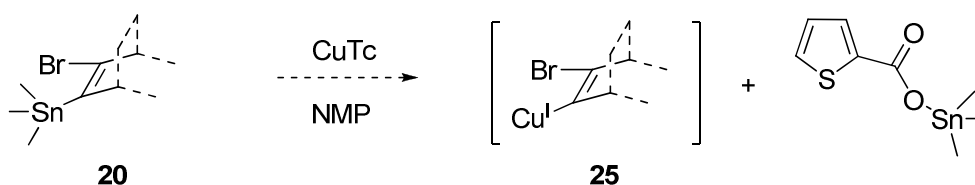
Reagente	Prodotto	Tempo (ore)	Resa (%)
 <b>16b</b>	 <b>22</b>	3	58
 <b>14b</b>	 <b>23</b>	3	92
 <i>endo-13b</i>	 <b>24</b>	3	Reazione non avvenuta

Tabella 5: condizioni di reazione nella reazione di stannilazione.

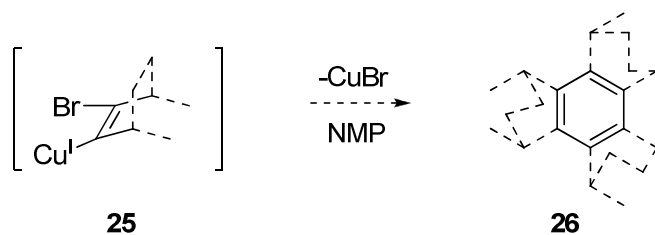
Da analisi  $^1\text{H-NMR}$  è stato evidenziato che la stannilazione di *endo-13b* non ha portato alla formazione di prodotto. Ciò è dovuto probabilmente alla reazione degli intermedi litiati con la funzionalità esterea, che ha portato ad una miscela complessa di prodotti.

### 3.3.2 CICLOTRIMERIZZAZIONE MEDIATA DA RAME(I)

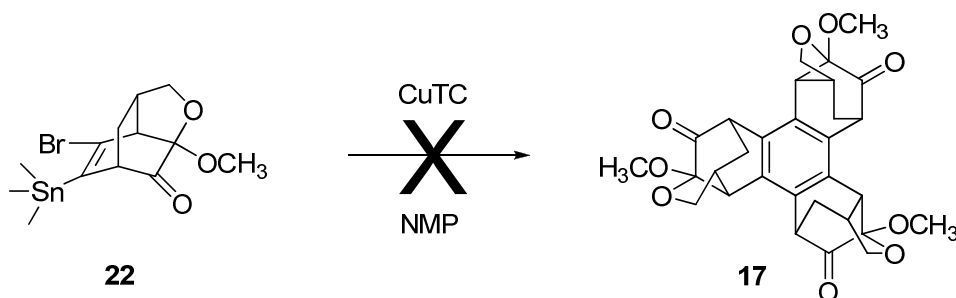
La reazione di un bromo-stannil cicloaddotto con CuTc in NMP anidro, a  $-20\text{ }^\circ\text{C}$  prevede lo scambio tra il trimetilstagno e il rame del CuTc, con concomitante formazione di trimetilstannil tiofencarbossilato.<sup>50</sup>



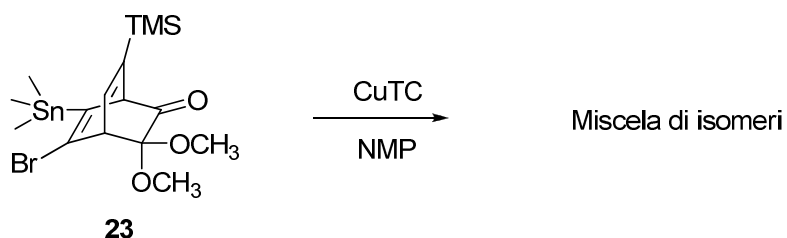
Il successivo passaggio è l'accoppiamento tra i cuprati e i bromuri che permettono la formazione dei tre legami C-C tra le tre olefine.



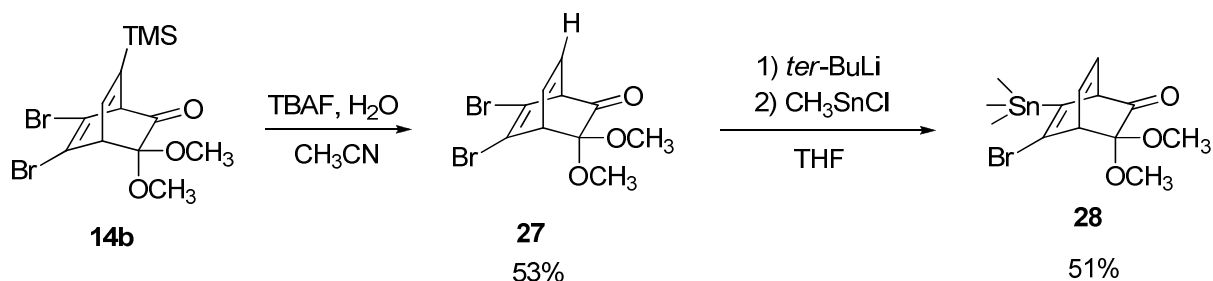
Essendo il reagente costituito da una miscela racema di enantiomeri, è prevista la formazione di un elevato numero di dia stereoisomeri. Nel caso della ciclotrimerizzazione di **22** è stato evidenziato un esito negativo nella reazione, probabilmente a causa della possibile interazione tra il gruppo carbonilico e il cuprato ottenuto.



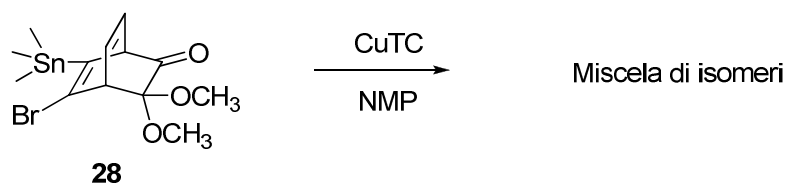
Analisi NMR hanno evidenziato che la reazione di **23** con il CuTC ha portato alla formazione di una quantità elevata di isomeri, rendendo così difficoltosa la purificazione.



Pertanto è stato tentato un diverso approccio che prevede la rimozione del gruppo trimetilsilile da **14b**, mediante reazione con tetrabutylammonio fluoruro e stannilazione con trimetilstagnochloruro secondo il seguente schema.

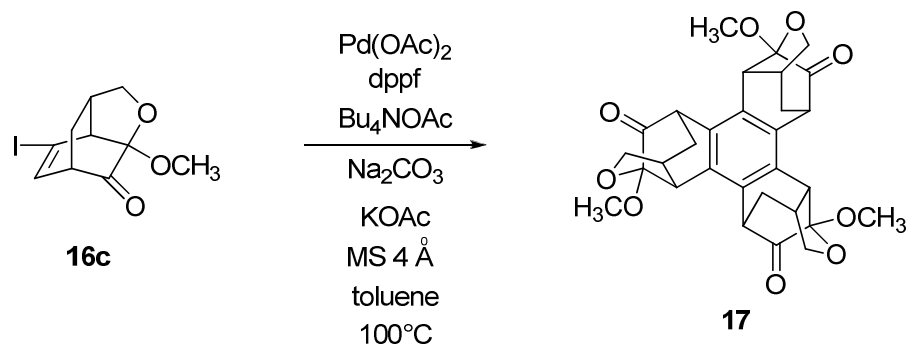


La reazione di ciclotrimerizzazione effettuata a partire dal composto stannilato **28** ha riscontrato lo stesso problema della precedente portando alla formazione di un elevato numero di isomeri.



### 3.4 CICLOTRIMERIZZAZIONE DI IODURI MEDIATA DA PALLADIO(0)

Come ultimo approccio, si è provato ad ottenere il ciclotrimero mediante la reazione di coupling di Heck del cicloaddotto **16c**<sup>51</sup>.



La reazione consiste nella generazione di *nanocluster* di palladio(0) *in situ* per riduzione di un precursore, quale Pd(OAc)<sub>2</sub>, e di un legante fosfinico in presenza di uno stabilizzante, il tetrabutylammonio acetato (Bu<sub>4</sub>N<sup>+</sup>OAc<sup>-</sup>), prima di aggiungere il vinilioduro. Il tetrabutylammonio acetato ha la funzione di prevenire la coalescenza dei *nanocluster* di palladio prolungando così la vita del catalizzatore, sia mediante il catione non coordinante, sia mediante l'acetato. A tal proposito quindi è stato aggiunto acetato di potassio (KOAc), come donatore di ioni acetato, rendendo necessaria una minore quantità di tetrabutylammonio acetato (il cui costo risulta piuttosto elevato) per far avvenire la reazione.

Nonostante il meccanismo della catalisi non sia perfettamente noto, Sakurai e collaboratori hanno proposto un ciclo catalitico (Figura 10), riassunto nei seguenti passaggi:

1. riduzione di un sale o di un complesso di Pd(II) a *nanocluster* di Pd(0) in presenza del legante e dell'acetato;
2. addizione ossidativa di una molecola di vinilioduro sul complesso di Pd(0);
3. associazione di un'altra molecola di vinilioduro tramite interazione metallo-olefina;
4. inserzione del legame carbonio-Pd sul doppio legame dell'olefina;
5. eliminazione di HI ad opera della base, con formazione di un nuovo complesso palladio-vinile;



6. inserzione di un'altra molecola di vinilioduro sul legame palladio-vinile e conseguente eliminazione di HI;
7. formazione di un legame carbonio-carbonio attraverso una reazione elettrociclica;
8. eliminazione di HI e conseguente aromatizzazione dell'anello centrale;

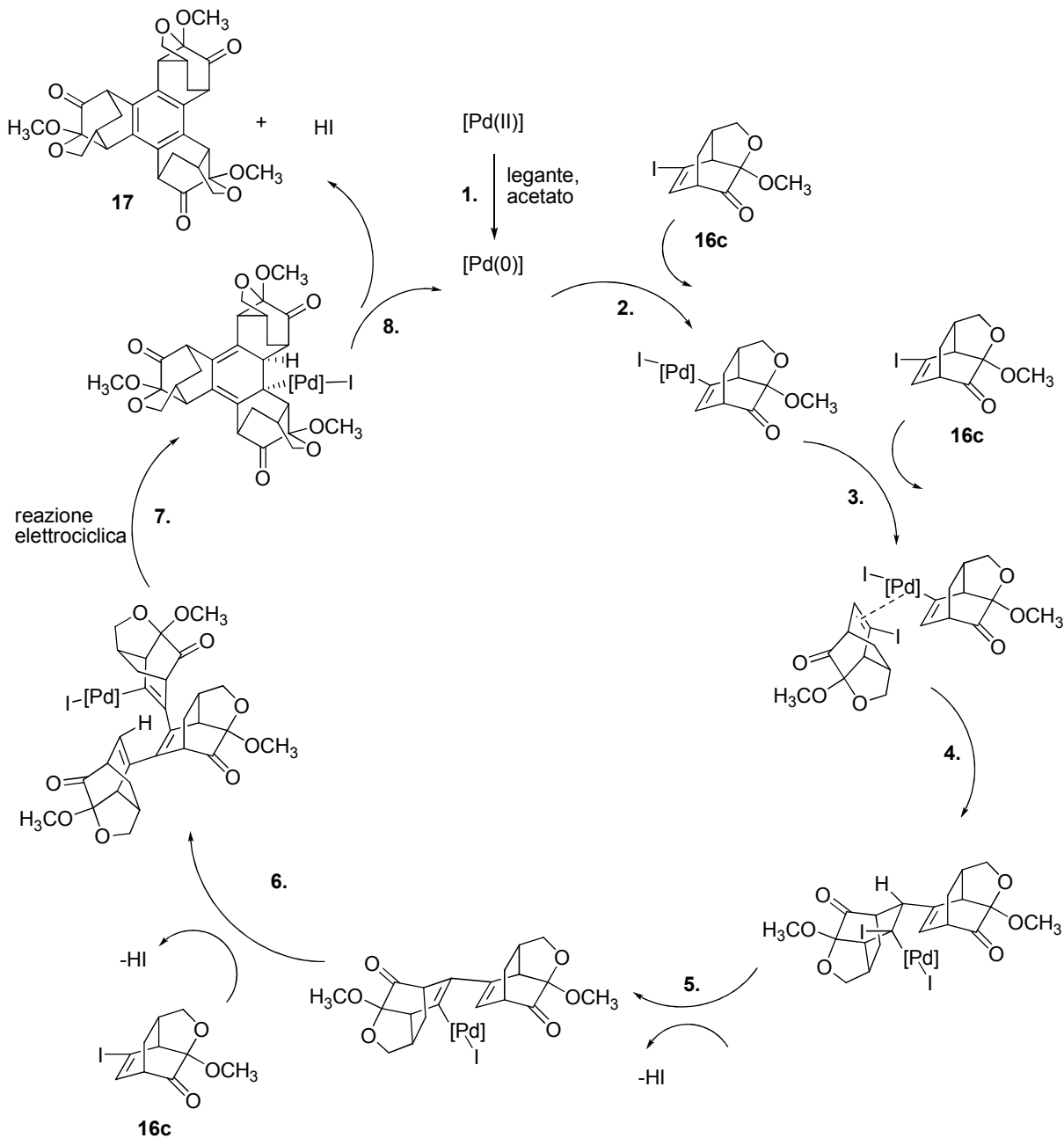


Figura 10: ciclo catalitico della ciclotrimerizzazione con meccanismo di Heck.

Questo ciclo ha una certa analogia con i primi stadi di una poliinserzione, tuttavia a differenza di questa dopo l'inserzione del terzo monomero, non avviene l'inserzione di un quarto, ma si ha la chiusura della catena, nonostante questo causi una diminuzione di entropia. Pertanto la

formazione di un ciclotrimero è da imputarsi a fattori di natura entalpica dovuti alla formazione di un anello aromatico.

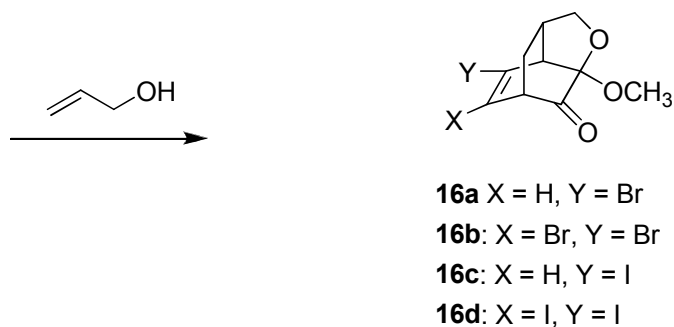
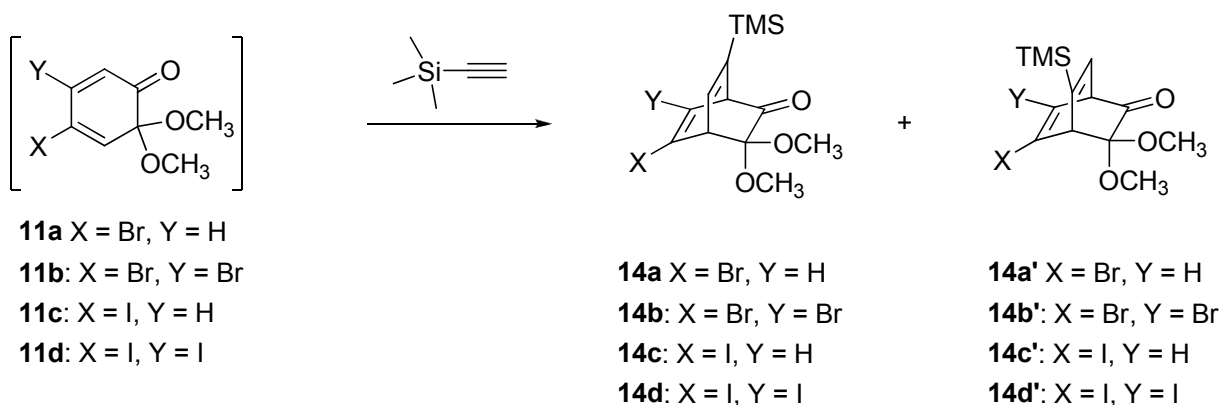
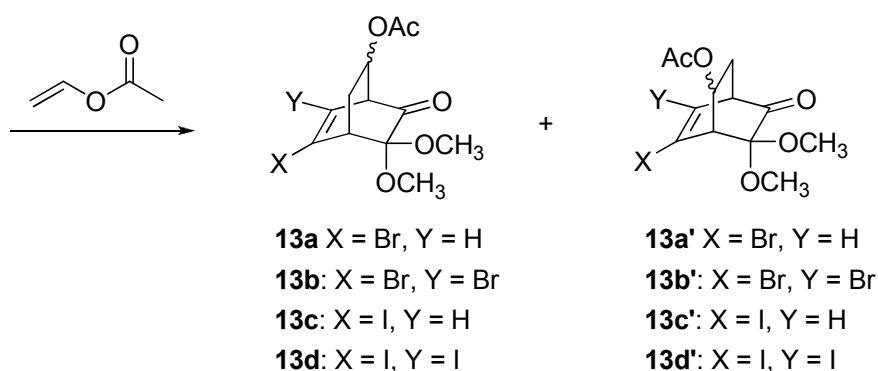
Evidenze sperimentali hanno mostrato l'ottenimento del solo isomero *sin* del ciclotrimero. Ciò può essere dovuto a fattori sterici. Infatti per la formazione dell'isomero *anti* è richiesto che nel ciclo catalitico si abbia l'accoppiamento iodio-iodio tra due molecole di **16c**, ma ciò è reso difficoltoso, poiché i due atomi di alogeno si trovano nella parte più ingombrata, della molecola, cioè quella dell'acetale.

L'isolamento di **17** dalla miscela di reazione risulta di notevole difficoltà. Ciò è dovuto principalmente a due fattori: la grande quantità di tetrabutylammonio acetato presente nel grezzo di reazione, che durante una flash cromatografia viene eluito insieme al prodotto, e alla scarsa solubilità del prodotto nei solventi comuni. A tal proposito è necessario ricorrere a un procedimento composto da tre passaggi: lavaggio del grezzo con acqua per eliminare la maggior parte del tetrabutylammonio acetato, preliminare estrazione solido-liquido con toluene per rimuovere le rimanenti tracce di tetrabutylammonio acetato e i co-prodotti organici ed estrazione solido-liquido con acetone, solvente in cui il prodotto ha una discreta solubilità.

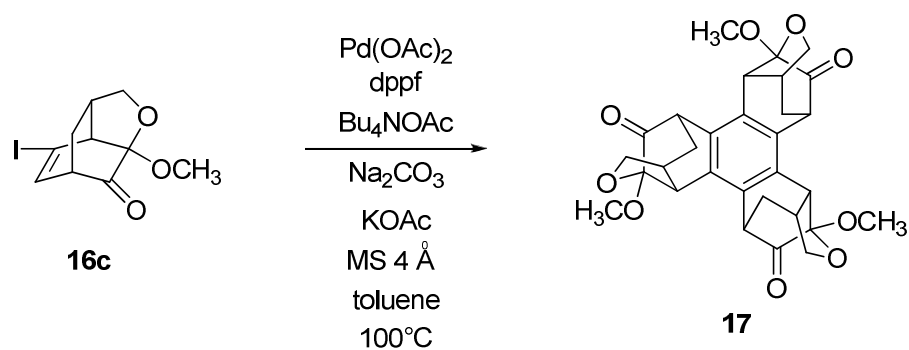
## CONCLUSIONI E PROSPETTIVE

Il lavoro di questa tesi è stato diviso in due parti: la prima consiste in una serie di reazioni di cicloaddizione degli *o*-benzochinoni mascherati (MOB) con degli opportuni dienofili; il secondo nella reazione di ciclotrimerizzazione dei suddetti cicloaddotti a dare come prodotti dei benzociclotrimeri.

Le reazioni di cicloaddizione sono state condotte utilizzando come dieni gli MOB, ottenuti dall'ossidazione di guaiacoli alogeno-sostituiti, e come dienofili il vinil acetato, il trimetilsililacetilene e l'alcol allilico. E' stato notato, inoltre, che l'aggiunta degli alogeni, come sostituenti, nei guaiacoli ha portato a una drastica inibizione della dimerizzazione, reazione parassita della cicloaddizione degli MOB.



Per quanto riguarda le reazioni di ciclotrimerizzazione si sono riscontrati dei problemi nel caso dei cicloaddotti recanti la funzionalità esterea (mancanza di formazione del prodotto) e vinil-silile (miscela troppo elevata di isomeri nel prodotto). Nel caso del cicloaddotto derivante dalla reazione di Diels-Alder con l'alcol allylico è stato possibile ottenere il ciclotrimerico tramite una modificazione della metodica di *coupling* di Heck, ottenendo il prodotto **17** con elevata diastereoselettività *sin*.

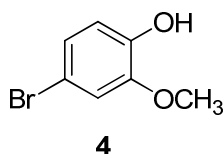


Questo composto verrà impiegato per la preparazione di recettori di molecole organiche in ambiente acquoso.

## PARTE SPERIMENTALE

Tutte le reazioni sono state seguite attraverso TLC Polygram<sup>®</sup> Sil G/UV254 di 0.25 mm di spessore. Gli spettri <sup>1</sup>H-NMR e <sup>13</sup>C-NMR sono stati registrati impiegando uno spettrometro Bruker Aspect 200 e Avance 300 operante a 200-300 e 50-75 MHz rispettivamente. Le frequenze di risonanza sono riferite al segnale del tetrametilsilano. Gli spettri IR sono stati registrati su uno spettrofotometro BIORAD FTS 40. Gli spettri di massa sono stati eseguiti con un apparato Trace 2000 ThermoQuest, utilizzando colonne capillari Rtx<sup>®</sup>-5MS (5% difenile - 95% dimetile polisilossano) di 15 m di lunghezza e 0.25 mm di diametro. I reagenti e i solventi a elevato grado di purezza acquistati direttamente dalle ditte fornitrici sono stati impiegati come pervenuti. Alternativamente sono stati purificati secondo le procedure note. Il THF anidro è stato preparato poco prima dell'uso per distillazione su sodio in presenza di benzofenone in atmosfera di argon. I setacci molecolari sono stati anch'essi anidrificati poco prima dell'uso per cicli di riscaldamento in forno a microonde e vuoto. Le cromatografie flash sono state eseguite con gel di silice Merk 60, 230-400 mesh, secondo le metodologie e strumentazioni descritte in letteratura.<sup>52</sup>

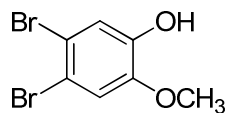
### 4-Bromoguaiacolo



Ad una soluzione di guaiacolo (15 mL; 137 mmol) in DCM (100 mL), in atmosfera inerte e alla temperatura di -78 °C, è stata aggiunta una soluzione di bromo (7 mL; 137 mmol) in DCM (30 mL) e la miscela è stata lasciata rinvenire a temperatura ambiente in 3 ore. La miscela risultante è stata diluita con DCM, è stata aggiunta una soluzione satura di NaHCO<sub>3</sub> e il tutto è stato estratto con DCM, lavato con acqua, anidrificato su MgSO<sub>4</sub> e concentrato a pressione ridotta, ottenendo 27.28 g di un olio di purezza sufficiente per gli scopi successivi (resa 98%).

<sup>1</sup>HNMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 7.01 (1 H, dd, *J* = 8,0 e 2.0 Hz), 6.98 (1 H, d, *J* = 2.0 Hz), 6.82 (1 H, d, *J* = 8.0 Hz), 3.88 (3 H, s); MS (70 eV) *m/z*: 202 (45) [M<sup>+</sup>], 187 (28) [M<sup>+</sup> -CH<sub>3</sub>], 159 (39), 131 (7), 108 (12), 94 (6), 79 (51), 63 (40), 51 (100).

#### 4,5-Dibromoguaiacolo

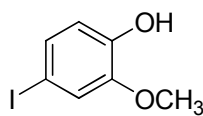


5

Ad una soluzione di guaiacolo (7 mL; 64 mmol) in DCM (65 mL), in atmosfera inerte e alla temperatura di  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ , è stato aggiunto bromo (7.15 mL; 140 mmol) e la miscela è stata lasciata rinvenire a temperatura ambiente per 2 ore. La miscela risultante è stata diluita con DCM, è stata aggiunta una soluzione satura di  $\text{NaHCO}_3$  e il tutto è stato estratto con DCM, anidrificato su  $\text{MgSO}_4$  e concentrato a pressione ridotta, ottenendo 13.55 g di un solido di purezza sufficiente per gli scopi successivi (resa 75%).

$^1\text{HNMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 200 MHz)  $\delta$  (ppm): 7,18 (1 H, s), 7,06 (1 H, s), 5,56 (3 H, s), 3,88 (3H, s); MS (70 eV)  $m/z$ : 282 (49) [ $\text{M}^+$ ], 267 (39) [ $\text{M}^+ - \text{CH}_3$ ], 239 (18), 207 (2), 176 (27), 157 (4), 126 (7), 107 (4), 79 (29), 62 (19), 50 (51), 44 (100).

#### 4-Iodioguaiacolo

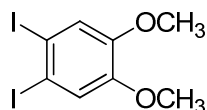


6

Ad una soluzione di  $\text{NaOH}$  (4.83 g; 120 mmol) e guaiacolo (7 mL; 64 mmol) in metanolo (170 mL), alla temperatura di  $0\text{ }^{\circ}\text{C}$  è stato aggiunto lentamente iodio (16.20 g; 64 mmol) e la miscela è stata mantenuta a  $0\text{ }^{\circ}\text{C}$  per 2 ore. Successivamente è stata lasciata rinvenire a temperatura ambiente. Dopo 5 ore di agitazione è stata aggiunta una soluzione di  $\text{HCl}$  6 M (25 mL); quindi il tutto è stato concentrato a pressione ridotta, preso con etere, estratto con etere, lavato con una soluzione satura di  $\text{Na}_2\text{O}_3\text{S}_2$ , anidrificato su  $\text{MgSO}_4$  e concentrato a pressione ridotta. La purificazione è stata effettuata mediante distillazione a pressione ridotta ( $105\text{ }^{\circ}\text{C}$  a 0.1 torr) ottenendo 8.03 g di prodotto, sottoforma di un solido (resa 50%).

$^1\text{HNMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 200 MHz)  $\delta$  (ppm): 7.17 (1 H, dd,  $J = 8.3$  e  $1.9$  Hz), 7.11 (1 H, d,  $J = 1.9$  Hz), 6.68 (1 H, d,  $J = 8.3$  Hz), 5.60 (1 H, s), 3.87 (3 H, s); MS (70 eV):  $m/z$ : 250 (45) [ $\text{M}^+$ ], 207 (27), 127 (47), 108 (25), 79 (38), 63 (35), 52 (100).

#### 4,5-Diidoveratrolo

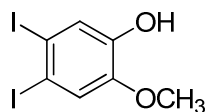


7

Ad una soluzione di NaIO<sub>4</sub> (3.65 g; 17.06 mmol) in metanolo (25 mL) è stato aggiunto H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> concentrato (1 mL; 17.06 mmol). Dopo 20 minuti di agitazione a 20 °C è stato aggiunto iodio (8.7 g; 34.11 mmol). Dopo ulteriori 10 minuti di agitazione a 20 °C è stato aggiunto veratrolo (5.2 mL; 40.93 mmol) e il tutto è stato mantenuto in agitazione a 70 °C per 4 ore. Il solido così ottenuto è stato filtrato, disciolto in acetato di etile, anidrificato su MgSO<sub>4</sub> e concentrato a pressione ridotta ottenendo 14.18 g di prodotto, sottoforma di solido (resa 89%).

<sup>1</sup>HNMR (CDCl<sub>3</sub>, 200 MHz) δ (ppm): 7.25 (2 H, s), 3.85 (6 H, s); MS (70 ev): *m/z*: 390 (59) [M<sup>+</sup>], 375 (13) [M<sup>+</sup> -CH<sub>3</sub>], 347 (7), 344 (2) [M<sup>+</sup> -CH<sub>3</sub> -OCH<sub>3</sub>], 263 (4) [M<sup>+</sup> -I], 254 (7), 233 (3), 220 (24), 205 (17), 177 (17), 136 (18), 127 (22), 121 (32), 93 (63), 78 (28), 62 (35), 50 (100).

#### 4,5-Diidoguaiacolo

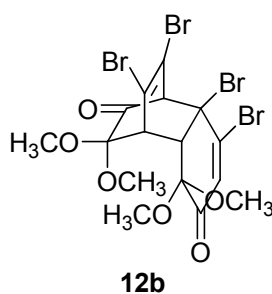


8

Ad una soluzione di 4,5-diiodoveratrolo (5.01 g; 12.82 mmol) in DCM anidro (40 mL), in atmosfera inerte e alla temperatura di -78 °C è stata aggiunta una soluzione 1 M di BBr<sub>3</sub> in DCM (12.82 mL) goccia a goccia e la miscela è stata lasciata rinvenire a temperatura ambiente. Dopo 3 ore di agitazione la miscela è stata diluita con DCM, è stata aggiunta una soluzione satura di NaHCO<sub>3</sub> e il tutto è stato estratto con DCM, lavato con una soluzione satura di Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub>, anidrificato su MgSO<sub>4</sub> e concentrato a pressione ridotta ottenendo 3.73 g di prodotto solido di purezza sufficiente per gli scopi successivi (resa 77%).

<sup>1</sup>HNMR (CDCl<sub>3</sub>, 200 MHz) δ (ppm): 7.40 (1 H, s), 7.27 (1 H, s), 5.54 (1 H, s), 3.87 (3 H, s); MS (70 ev): *m/z*: 376 (100) [M<sup>+</sup>], 361 (37) [M<sup>+</sup> -CH<sub>3</sub>], 333 (18), 254 (11), 205 (8), 177 (9), 164 (4), 127 (34), 122 (38), 107 (27), 94 (9), 79 (59), 62 (37), 51 (83).

**6,7,11,12-Tetrabromo-3,3,10,10-tetramethoxytricyclo[6.2.2.0<sup>2,7</sup>]dodeca-5,11-diene-4,9-dione**

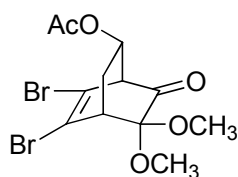


<sup>1</sup>HNMR (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz)  $\delta$  (ppm): 6.65 (1 H, s), 4.15 (1 H, s), 4.07 (1 H, d,  $J = 1.5$  Hz), 3.53 (1 H, d,  $J = 1.5$  Hz), 3.50 (3 H, s), 3.41 (3 H, s), 3.35 (3 H, s), 3.22 (3 H, s); <sup>13</sup>CNMR (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz)  $\delta$  (ppm): 193.6, 187.7, 145.3, 132.6, 123.8, 117.6, 97.2, 93.8, 70.9, 60.7, 54.6, 50.7 (doppio), 50.5, 49.4; IR (KBr)  $\nu_{\max}$  (cm<sup>-1</sup>): 2942, 1743, 1710, 1597, 1124, 1054, 1015, 873, 625.

**Cicloaddizioni con Vinilacetato**

Ad una soluzione di iodobenzene diacetato (1.5 mmol) in metanolo (5 mL), in atmosfera inerte e alla temperatura di 0 °C, è stata aggiunta una soluzione di aloguaiacolo (1.5 mmol) in metanolo (5 mL). Dopo 10 minuti di agitazione è stato aggiunto vinil acetato (38 mmol) e la miscela è stata lasciata rinvenire a temperatura ambiente. Dopo 24 ore di agitazione il tutto è stato concentrato a pressione ridotta. L'isomero principale è stato fatto precipitare da acetato di etile ottenendo un solido di purezza sufficiente per le successive applicazioni.

***endo*-5,6-Dibromo-8,8-dimetossi-7-ossobicyclo[2.2.2]ott-5-en-2-il acetato**

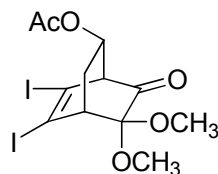


***endo*-13b**

(27% di resa); p.f.: 175-180 °C; <sup>1</sup>HNMR (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz)  $\delta$  (ppm): 5.28 (1 H, m), 3.80 (1 H, d,  $J = 3.0$  Hz), 3.47 (1 H, t,  $J = 2.9$  Hz), 3.39 (3 H, d,  $J = 0.9$  Hz), 3.33 (3 H, d,  $J = 0.8$  Hz), 2.60 (1 H, m), 2.06 (3 H, d,  $J = 0.8$  Hz), 1.66 (1 H, dt,  $J = 3.3$  e 14.4 Hz); <sup>13</sup>CNMR (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz)  $\delta$  (ppm): 195.2, 170.0, 123.5, 114.4, 93.2, 68.9, 63.6, 50.8, 49.8, 29.9, 20.8; IR (KBr)  $\nu_{\max}$  (cm<sup>-1</sup>): 3440, 2942, 1731, 1601, 1446, 1360, 1216, 1088, 1015.



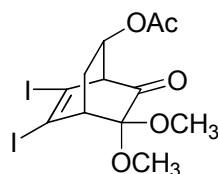
**endo-5,6-Diiodo-8,8-dimetossi-7-ossobicyclo[2.2.2]ott-5-en-2-il acetato**



**endo-13d**

(54% di resa); p.f.: 115-120°C;  $^1\text{HNMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz)  $\delta$  (ppm): 5.30 (1 H, m), 3.92 (1 H, d,  $J = 2.9$  Hz), 3.56 (1 H, t,  $J = 3.0$  Hz), 3.38 (3 H, s), 3.31 (3 H, s), 2.53 (1 H, m), 2.08 (3 H, s), 1.64 (1 H, dt,  $J = 3.2$  e 14.2 Hz);  $^{13}\text{CNMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz)  $\delta$  (ppm): 170.1, 107.8, 97.1, 93.2, 69.0, 67.2, 53.7, 51.0, 50.1, 29.5, 20.7; MS (70 eV):  $m/z$ : 464 (7) [ $\text{M}^+ - \text{CO}$ ], 404 (51), 373 (6), 357 (3), 330 (2), 277 (5), 262 (6), 231 (6), 203 (7), 151 (14), 119 (6), 101 (21), 91 (11), 77 (28), 75 (35), 59 (36), 43 (100); IR (KBr)  $\nu_{\text{max}}$  ( $\text{cm}^{-1}$ ): 3445, 2944, 1724, 1567, 1442, 1359, 1312, 1234, 1130, 1097, 1056, 944, 715, 646, 590, 472.

**eso-5,6-Diiodo-8,8-dimetossi-7-ossobicyclo[2.2.2]ott-5-en-2-il acetato**



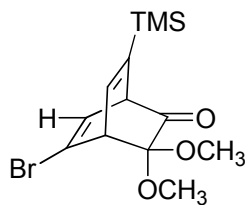
**eso-13d**

$^1\text{HNMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz)  $\delta$  (ppm): 5.12 (1 H, m), 3.74 (1 H, d,  $J = 4.0$  Hz), 3.53 (1 H, t,  $J = 1.9$  Hz), 3.36 (3 H, s), 3.33 (3 H, s), 2.25 (1 H, m), 2.00 (3 H, s), 1.82 (1 H, dt,  $J = 2.8$  e 14.2 Hz);  $^{13}\text{CNMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz)  $\delta$  (ppm): 195.8, 169.8, 110.8, 96.6, 93.7, 69.0, 66.7, 53.7, 50.6, 50.1, 28.4, 20.8.

**Cicloaddizioni con Trimetilsililacetilene**

Ad una soluzione di iodobenzene diacetato (18 mmol) in metanolo (180 mL), in atmosfera inerte e alla temperatura di 0 °C, è stata aggiunta una soluzione di aloguaiacolo (18 mmol) in metanolo (20 mL). Dopo 10 minuti di agitazione è stato aggiunto trimetilsililacetilene (126 mmol) e la miscela è stata lasciata rinvenire a temperatura ambiente. Dopo 120 ore di agitazione il tutto è stato concentrato a pressione ridotta. La purificazione è stata eseguita mediante flash cromatografia a gradiente su silice (eluente AcOEt/cicloesano da 10/90 a AcOEt/cicloesano 20/80) ottenendo come prodotto un solido.

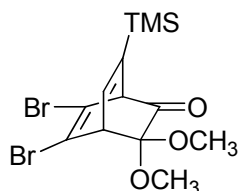
### 5-Bromo-3,3-dimetossi-7-(trimetilsilil)biciclo[2.2.2]otta-5,7-dien-2-one



**14a**

(10% di resa);  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz)  $\delta$  (ppm): 6.68 (1 H, dd,  $J = 1.6$  e 6.0 Hz), 6.49 (1 H, dd,  $J = 2.5$  e 6.5 Hz), 4.14 (1 H, dd,  $J = 2.5$  e 6.0 Hz), 4.06 (1 H, dd,  $J = 1.6$  e 6.5 Hz), 3.40 (3 H, s), 3.33 (3 H, s), 0.13 (9 H, s);  $^{13}\text{C NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz)  $\delta$  (ppm): 193.3, 141.8, 140.7, 127.6, 122.6, 90.4, 58.3, 54.7, 50.9, 50.4, -2.4; MS (70 eV):  $m/z$ : 303 (30) [ $\text{M}^+ - \text{CO}$ ], 169 (5), 149 (6), 139 (7), 102 (18), 89 (10), 59 (100); IR (NaCl)  $\nu_{\text{max}}$  ( $\text{cm}^{-1}$ ): 2952, 1737, 1247, 1138, 1076, 1048, 841, 755, 450.

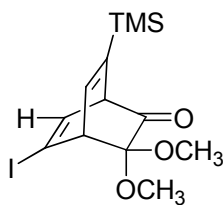
### 5,6-Dibromo-3,3-dimetossi-7-(trimetilsilil)biciclo[2.2.2]otta-5,7-dien-2-one



**14b**

(30% di resa); p.f.: 85-90°C;  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz)  $\delta$  (ppm): 6.62 (1 H, dd,  $J = 1.5$  e 6.0 Hz), 4.26 (1 H, d,  $J = 6.0$  Hz), 4.24 (1 H, d,  $J = 1.3$  Hz), 3.39 (3 H, s), 3.33 (3 H, s), 0.15 (9 H, s);  $^{13}\text{C NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz)  $\delta$  (ppm): 191.6, 142.5, 139.8, 120.9, 119.2, 90.1, 66.3, 55.5, 50.9, 50.5, 50.4, -2.5; MS (70 eV):  $m/z$ : 301 (3), 293 (4), 263 (3), 204 (1), 199 (2), 149 (2), 137 (4), 102 (4), 89 (7), 74 (62), 59 (100), 45 (10); IR (KBr)  $\nu_{\text{max}}$  ( $\text{cm}^{-1}$ ): 2944, 2836, 1737, 1609, 1249, 1146, 1077, 1053, 880, 758, 608.

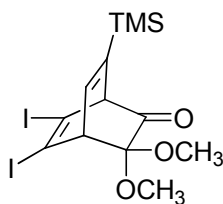
### 5-Iodo-3,3-dimetossi-7-(trimetilsilil)biciclo[2.2.2]otta-5,7-dien-2-one



**14c**

(24% di resa);  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz)  $\delta$  (ppm): 6.80 (1 H, dd,  $J = 2.4$  e 6.4 Hz), 6.66 (1 H, dd,  $J = 1.7$  e 6.0 Hz), 4.21 (1 H, dd,  $J = 2.4$  e 6.0 Hz), 4.04 (1 H, dd,  $J = 1.7$  e 6.4 Hz), 3.40 (3 H, s), 3.32 (3 H, s), 0.13 (9 H, s);  $^{13}\text{C NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz)  $\delta$  (ppm): 198.8, 140.9, 140.6, 136.2, 91.7, 90.5, 60.2, 57.6, 51.2, 50.4, -2.4; MS (70 ev):  $m/z$ : 350 (5) [ $\text{M}^+ - \text{CO}$ ], 319 (13) [ $\text{M}^+ - \text{CO} - \text{OCH}_3$ ], 291 (3), 261 (38), 231 (36), 223 (60), 201 (8), 149 (6), 119 (18), 102 (17), 74 (72), 59 (100); IR (KBr)  $\nu_{\text{max}}$  ( $\text{cm}^{-1}$ ): 1946, 1725, 1602, 1432, 1247, 1138, 1062, 839, 772, 590.

### 5,6-Diiodo-3,3-dimetossi-7-(trimetilsilil)biciclo[2.2.2]otta-5,7-dien-2-one



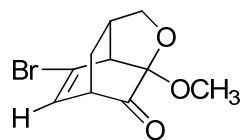
**14d**

(20 % di resa); p.f.: 92-97°C;  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz)  $\delta$  (ppm): 6.58 (1 H, dd,  $J = 1.5$  e 5.9 Hz), 4.44 (1 H, d,  $J = 1.4$  Hz), 4.41 (1 H, d,  $J = 5.9$  Hz), 3.40 (3 H, s), 3.32 (3 H, s), 0.15 (9 H, s);  $^{13}\text{C NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz)  $\delta$  (ppm): 191.2, 142.2, 139.0, 103.8, 101.7, 89.9, 70.9, 59.4, 51.2, 50.4, -2.5; MS (70 ev):  $m/z$ : 476 (1) [ $\text{M}^+ - \text{CO}$ ], 445 (4) [ $\text{M}^+ - \text{CO} - \text{OCH}_3$ ], 417 (2), 387 (23), 357 (25), 349 (51), 319 (4), 275 (5), 254 (5), 201 (25), 133 (20), 102 (23), 74 (100), 59 (90); IR (KBr)  $\nu_{\text{max}}$  ( $\text{cm}^{-1}$ ): 3439, 2951, 1737, 1590, 1251, 1141, 1069, 1046, 835, 752.

### Cicloaddizioni con Alcol Allilico

Ad una soluzione di iodosobenzene diacetato (2.5 mmol) in alcol allilico (15 mL), in atmosfera inerte e alla temperatura di 0 °C, è stata aggiunta una soluzione di aloguaiacolo (2.5 mmol) in alcol allilico (15 mL). La miscela è stata lasciata rinvenire a temperatura ambiente. Dopo 4 ore di agitazione il tutto è stato concentrato a pressione ridotta. Il prodotto è stato ottenuto mediante ricristallizzazione da acetato di etile o etere etilico o per flash cromatografia (eluente AcOEt/cicloesano 20/80) seguita da ricristallizzazione da etere etilico.

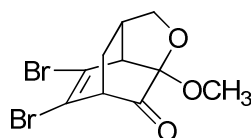
### 8-Bromo-3-metossi-4-ossatriciclo[4.3.1.0<sup>3,7</sup>]dec-8-en-2-one



**16a**

(57% di resa); p.f.: 110-115°C; <sup>1</sup>HNMR (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz) δ (ppm): 6.47 (1 H, dd, *J* = 2.5 e 7.3 Hz), 4.13 (1 H, dd, *J* = 3.5 e 8.2 Hz), 3.78 (1 H, d, *J* = 8.2 Hz), 3.53 (3 H, s), 3.20 (1 H, m), 2.74 (1 H, m), 1.90 (2 H, m); <sup>13</sup>CNMR (CDCl, 75 MHz) δ (ppm): 199.3, 129.3, 119.8, 100.1, 73.1, 52.3, 51.5, 47.3, 35.6, 30.7; MS (70 ev): *m/z*: 232 (40) [M<sup>+</sup> -CO], 191 (79), 171 (10), 151 (8), 133 (5), 119 (16), 91 (100), 77 (18), 51 (18); IR (KBr) ν<sub>max</sub> (cm<sup>-1</sup>): 3469, 2889, 1742, 1605, 1468, 1330, 1293, 1224, 1147, 1093, 960, 863, 844, 613.

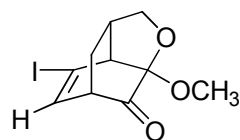
### 8,9-Dibromo-3-metossi-4-ossatriciclo[4.3.1.0<sup>3,7</sup>]dec-8-en-2-one



**16b**

(73% di resa); p.f.: 145-150°C; <sup>1</sup>HNMR (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz) δ (ppm): 4.11 (1 H, dd, *J* = 3.5 e 8.6 Hz), 3.76 (1 H, d, *J* = 8.4 Hz), 3.70 (1 H, d, *J* = 4.5 Hz), 3.47 (1 H, dd, *J* = 2.2 e 3.5 Hz), 2.80 (1 H, m), 2.12 (1 H, m), 1.90 (1 H, m); <sup>13</sup>CNMR (CDCl, 75 MHz) δ (ppm): 196.7, 119.1, 118.7, 99.8, 72.9, 56.1, 53.5, 51.5, 36.0, 31.2; MS (70 ev): *m/z*: 310 (14) [M<sup>+</sup> -CO], 269 (13), 229 (20), 199 (7), 91 (100), 77 (36), 59 (34), 51 (34), 39 (28); IR (KBr) ν<sub>max</sub> (cm<sup>-1</sup>): 3467, 2952, 2918, 2857, 1742, 1600, 1490, 1462, 1443, 1325, 1278, 1225, 1146, 1090, 1026, 1001, 962, 867, 786, 542.

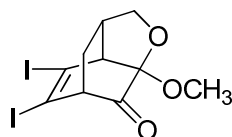
### 8-Iodo-3-metossi-4-ossatriciclo[4.3.1.0<sup>3,7</sup>]dec-8-en-2-one



**16c**

(60 % di resa); p.f.: 106-108°C; <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz) δ (ppm): 6.80 (1 H, dd, *J* = 2.3 e 7.2 Hz), 4.11 (1 H, dd, *J* = 3.5 e 8.2 Hz), 3.77 (1 H, d, *J* = 8.2 Hz), 3.62 (1 H, dd, *J* = 2.3 e 4.5 Hz), 3.54 (3 H, s), 3.13 (1 H, m), 2.73 (1 H, m), 1.91 (2 H, m); <sup>13</sup>CNMR (CDCl, 75 MHz) δ (ppm): 199.3, 138.3, 100.2, 90.2, 72.9, 55.5, 51.7, 49.0, 35.5, 30.6; MS (70 ev): *m/z*: 278 (28) [M<sup>+</sup> -CO], 237 (46), 151 (3), 133 (3), 126 (6), 118 (17), 91 (100), 65 (32), 39 (26); IR (KBr) ν<sub>max</sub> (cm<sup>-1</sup>): 3450, 2967, 2882, 1737, 1326, 1286, 1218, 1142, 1088, 997, 857, 774.

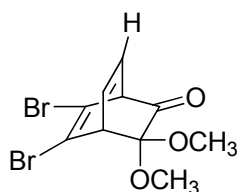
### 8,9-Diiodo-3-metossi-4-ossatriciclo[4.3.1.0<sup>3,7</sup>]dec-8-en-2-one



**16d**

(89% di resa); p.f.: 175-180°C; <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz) δ (ppm): 4.10 (1 H, dd, *J* = 3.5 e 8.3 Hz), 3.85 (1 H, d, *J* = 4.5 Hz), 3.77 (1 H, d, *J* = 8.3 Hz), 3.62 (1 H, dd, *J* = 2.2 e 3.1 Hz), 3.55 (3 H, s), 2.80 (1 H, m), 2.12 (1 H, m), 1.86 (1 H, m); <sup>13</sup>CNMR (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz) δ (ppm): 196.8, 103.2, 102.5, 99.9, 72.8, 60.5, 57.9, 51.8, 35.9, 31.1; MS (70 ev): *m/z*: 404 (3) [M<sup>+</sup> - CO], 363 (1), 277 (4), 254 (18), 245 (2), 218 (3), 178 (6), 149 (6), 127 (68), 91 (82), 77 (49), 65 (70), 51 (95), 39 (100); IR (KBr) *v*<sub>max</sub> (cm<sup>-1</sup>): 2899, 1730, 1565, 1441, 1328, 1274, 1225, 1199, 1173, 1146, 1089, 1035, 1015, 995, 972, 960, 862, 782, 745, 527.

### 5,6-Dibromo-3,3-dimetossi-biciclo[2.2.2]otta-5,7-dien-2-one



**27**

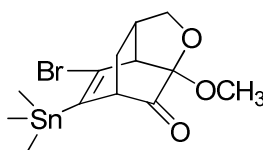
Ad una soluzione di 5,6-dibromo-3,3-dimetossi-7-(trimetilsilil)biciclo[2.2.2]otta-5,7-dien-2-one (1.17 g; 2.84 mmol) in acetonitrile anidro (33 mL), in atmosfera inerte, è stato aggiunto TBAF (1.35 g; 4.26 mmol) e la miscela è stata mantenuta in agitazione a 70 °C per 3 ore. E' stata aggiunta acqua e il tutto è stato estratto con cicloesano, anidrificato su MgSO<sub>4</sub> e concentrato a pressione ridotta ottenendo 0.51 g di prodotto sottoforma di solido (resa 53%).

p.f.: 90-95°C; <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz) δ (ppm): 6.49 (2 H, m), 4.20 (2 H, m), 3.42 (3 H, s), 3.35 (3 H, s); <sup>13</sup>CNMR (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz) δ (ppm): 191.5, 133.0, 128.6, 122.8, 119.5, 90.4, 63.9, 54.7, 51.5, 50.9; IR (KBr) *v*<sub>max</sub> (cm<sup>-1</sup>): 1742, 1617, 1588, 1436, 1318, 1292, 1235, 1203, 1131, 1081, 1065, 1044, 990, 964, 900, 783, 754, 720, 697, 667, 586, 507.

## Reazioni di stannilazione

Ad una soluzione di dibromocicloaddotto (1.2 mmol) in THF anidro (5 mL), in atmosfera inerte e alla temperatura di  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ , è stata gocciolata una soluzione 1.7 M di *ter*-butillitio (1.5 mmol). Dopo un minuto è stato aggiunto trimetilstagnocloruro (1.5 mmol) e la miscela è stata lasciata rinvenire a temperatura ambiente per 3 ore. Successivamente è stata aggiunta acqua e il tutto è stato estratto con etere etilico, anidrificato su  $\text{MgSO}_4$  e concentrato a pressione ridotta. Il prodotto è stato ottenuto di una purezza sufficiente per i successivi utilizzi.

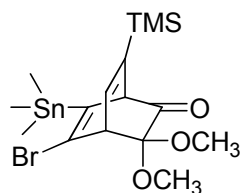
### 8-bromo-3-metossi-9-trimetilstannil-4-oxatriciclo[4.3.1.0<sup>3,7</sup>]dec-8-en-2-one



**22**

Solido; (58% di resa); p.f.:  $170\text{-}175\text{ }^{\circ}\text{C}$ ;  $^1\text{H}$ NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz)  $\delta$  (ppm): 4.13 (1 H, dd,  $J = 3.4$  e  $8.1$  Hz), 3.80 (1 H, d,  $J = 8.2$  Hz), 3.57 (1 H, d,  $J = 4.6$  Hz), 3.54 (3 H, s), 3.50 (1 H, s), 3.25 (1 H, m), 1.85 (2 H, m), 0.31 (9 H, s);  $^{13}\text{C}$ NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz)  $\delta$  (ppm): 199.8, 144.8, 130.8, 100.6, 73.2, 54.2, 52.9, 51.5, 35.8, 30.5, -8.4; MS (70 eV):  $m/z$ : 394 (3) [ $\text{M}^+ - \text{CO}$ ], 379 (2) [ $\text{M}^+ - \text{CO} - \text{CH}_3$ ], 315 (4), 229 (15), 199 (10), 165 (22), 135 (25), 119 (19), 99 (100), 91 (87), 71 (27), 65 (37), 41 (22); IR (KBr)  $\nu_{\text{max}}$  ( $\text{cm}^{-1}$ ): 3540, 2957, 2862, 1742, 1460, 1253, 1194, 1091, 1032, 772, 531.

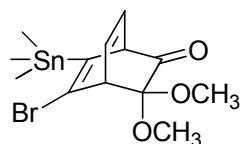
### 5-Bromo-3,3-dimetossi-7-(trimetilsilil)-6-(trimetilstannil)biciclo[2.2.2]otta-5,7-dien-2-one



**23**

Olio; (92% di resa);  $^1\text{H}$ NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz)  $\delta$  (ppm): 6.65 (1 H, dd,  $J = 1.7$  e  $6.0$  Hz), 4.18 (2 H, m), 3.41 (3 H, s), 3.30 (3 H, s), 0.31 (9 H, s), 0.13 (9 H, s);  $^{13}\text{C}$ NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz)  $\delta$  (ppm): 193.7, 141.8, 140.6, 139.8, 133.9, 90.6, 63.9, 56.9, 50.9, 50.6, -2.5, -8.6.

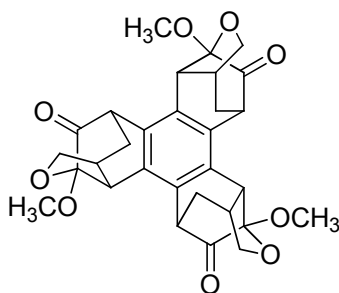
### 5-Bromo-3,3-dimetossi-6-(trimetilstannil)biciclo[2.2.2]otta-5,7-dien-2-one



28

Olio; (51% di resa);  $^1\text{H}$ NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz)  $\delta$  (ppm): 4.48 (2 H, m), 4.11 (1 H, m), 3.43 (3 H, s), 3.31 (3 H, s), 0.32 (9 H, s);  $^{13}\text{C}$ NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz)  $\delta$  (ppm): 193.0, 132.9, 131.7, 128.6, 127.5, 61.1, 55.8, 53.7, 51.0, 50.5, 29.7, -8.6.

### 7,16,25-Trimetossi-8,17,26-triossadecaciclo[21.4.1.1<sup>5,10</sup>.1<sup>14,19</sup>.0<sup>2,25</sup>.0<sup>3,22</sup>.0<sup>4,12</sup>.0<sup>7,11</sup>.0<sup>13,21</sup>.0<sup>16,20</sup>]triaconta-3(22),4(12),13(21)-trien-6,15,24-trione



17

Preparazione del tetrabutylammonio acetato ( $\text{Bu}_4\text{NOAc}$ ): ad una soluzione di  $\text{Pb}(\text{OAc})_2$  (9.10 g; 24 mmol) in  $\text{H}_2\text{O}$  (50 mL) è stata aggiunta una soluzione di  $\text{Bu}_4\text{NI}$  (17.73 g; 48 mmol) in  $\text{CH}_3\text{OH}$  (20 mL). Il tutto è stato mantenuto in agitazione a temperatura ambiente fino alla completa conversione del materiale di partenza<sup>10</sup> e successivamente il solido precipitato è stato rimosso per filtrazione e il liquido così ottenuto è stato concentrato a pressione ridotta ottenendo un solido incolore.

Reazione di Heck: Un pallone a due colli equipaggiato con un refrigerante a bolle e contenente setacci molecolari da 4 Å (4 g),  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (5.89 g; 42.59 mmol) e  $\text{KOAc}$  (7.22 g; 73.53 mmol) è stato anidrificato a  $160^\circ\text{C}$  in vuoto per 1.5 ore.  $\text{Pd}(\text{OAc})_2$  (0.184 g; 0.82 mmol) e DPPF (0.455 g; 0.82 mmol) sono stati aggiunti in flusso di Ar alla miscela raffreddata a

<sup>10</sup> La presenza del materiale di partenza non reagito può essere evidenziata tramite test in due provette contenenti rispettivamente una soluzione di  $\text{AgNO}_3$  e una soluzione di  $\text{NaCl}$ . Nel caso fosse ancora presente del materiale di partenza si deve aggiungere alla miscela di reazione  $\text{Pb}(\text{OAc})_2$  (nel caso ci fosse formazione di precipitato nel tubo contenente la soluzione di  $\text{AgNO}_3$ ) o  $\text{Bu}_4\text{NI}$  (nel caso ci fosse formazione di precipitato nel tubo contenente la soluzione di  $\text{NaCl}$ ).

temperatura ambiente. Successivamente è stata aggiunta una soluzione di Bu<sub>4</sub>NOAc<sup>11</sup> (57 mmol) in toluene anidro (75 mL) e la miscela è stata mantenuta in agitazione a 100°C per 10 minuti. È stata aggiunta una soluzione di **16c** (2.5 g; 8.17 mmol) in toluene anidro (20 mL) e il tutto è stato mantenuto in agitazione a 100°C per 20 ore. Il tutto è stato concentrato a pressione ridotta, filtrato su celite e lavato abbondantemente con H<sub>2</sub>O in modo da eliminare il tetrabuttilammonio acetato. Il solido contenuto nel filtro è stato posto in un imbuto gocciolatore ed estratto in continuo per 24 ore con toluene, per rimuovere il restante tetrabuttilammonio acetato e i rimanenti prodotti organici e successivamente è stato estratto con acetone per 7 giorni in modo tale da riuscire a recuperare il prodotto sottoforma di solido (resa 20%).<sup>12</sup>

p.f.: maggiore di 350°C; <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz) δ (ppm): 4.34 (1 H, dd, *J* = 3.0 e 7.9 Hz), 4.06 (1 H, d, *J* = 4.1 Hz), 3.96 (1 H, m), 3.93 (1 H, m), 3.48 (3 H, s), 2.65 (1 H, m), 2.18 (1 H, m), 1.94 (1 H, m); <sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz) δ (ppm): 199.6, 133.8, 129.5, 101.3, 73.8, 51.1, 45.4, 41.9, 36.3, 31.1; IR (KBr) ν<sub>max</sub> (cm<sup>-1</sup>): 3468, 2947, 1745, 1444, 1324, 1223, 1187, 1086, 1027, 980, 795.

---

<sup>11</sup> Prima di essere aggiunto alla miscela di reazione il Bu<sub>4</sub>NOAc è stato anidrificato in vuoto a 120 °C per 1.5 ore.

<sup>12</sup> L'eventuale purificazione del prodotto può essere eseguita mediante flash cromatografia a gradiente su silice (eluente da AcOEt 100% a AcOEt/*i*-propanolo 80/20).



## BIBLIOGRAFIA

- 
- [1] Steed, J. W.; Atwood, J. L., *Supramolecular Chemistry*, Wiley, Chichester, **2005**.
- [2] Lehn, J.-M. "Supramolecular Chemistry - Scope and Perspectives Molecules, Supramolecules, and Molecular Devices" (Nobel Lecture) *Angew. Chem. Int. Ed.* **1988**, 27, 89-112.
- [3] Zonta, C.; Cossu, S.; De Lucchi, O *Eur. J. Org. Chem.* **2000**, 1965-1971.
- [4] Sakurai, H.; Daiko, T.; Hirao, T. *Science* **2003**, 301, 1878.
- [5] Fabris, F.; Pellizzaro, L.; Zonta, C.; De Lucchi, O. *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, 283-291.
- [6] Maslak, V.; Yan, Z.; Xia, S.; Gallucci, J.; Hadad, C.; M.; Badjic, J.; D. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128, 5887-5894.
- [7] Tartaglia, S.; Scarso, A.; Padovan, P.; De Lucchi, O.; Fabris, F. *Org. Lett.* **2009**, 11, 3926-3929.
- [8] Andersson, G.; Berntsson, P. *Acta Chem. Scand, Ser. B* **1975**, 29, 948-952.
- [9] Rao, P. D.; Chen, C. H.; Liao, C.-C. *Chem. Commun.* **1999**, 713-714. Chou, Y.; Y.; Peddinti, R. K.; Liao, C.-C. *Org. Lett.* **2003**, 5, 1637-1640 .
- [10] Rao, N. S. K.; Chen, C. H.; Peddinti, R. K.; Rao, K.; Liao, C.-C. *J. Org. Chem.* **2004**, 69, 5365-5373. Hsu, D. S.; Hsu, P. Y.; Lee, Y. C.; Liao, C.-C.; *J. Org. Chem.* **2008**, 73, 2554-2563. Hsiu, P.; Y.; Liao, C.-C. *Chem. Commun.* **1997**, 1085-1086. Rao, P. D.; Chen, C. H.; Liao, C.-C.; *Chem. Commun.* **1998**, 155-156. Hsu, P. Y.; Peddinti, R. K.; Chittimalla, S. K.; Liao, C.-C. *J. Org. Chem.* **2005**, 70, 9156-9167.
- [11] Hwang, J. T.; Liao, C.-C. *Tetrahedron Lett.* **1991**, 32, 6583-6586.
- [12] Lang, Y.; Sousa, F. E. S.; Xu, X.; Taylor, N. J.; Assoud, A.; Rodrigo, R.; *J. Org. Chem.* **2009**, 74, 5429-5439.
- [13] Hsu, D. S.; Hsu, P. Y.; Liao, C.-C. *Org. Lett.* **2001**, 3, 263-265.
- [14] *Dictionary of Chinese Materia Medica*; Shanghai Scientific Technological Publishers and Shougakukan.; Shougakukan, Tokyo, **1985**; p 2386.
- [15] Hsu, D.-S.; Chou, Y.-Y.; Tung, Y.-S.; Liao, C.-C. *Chem. Eur. J.* **2010**, 16, 3121-3131.
- [16] B. Tursch, J. C. Braekman, D. Daloz, M. Kaisin, in *Marine Natural Products*, Vol. 2 (Ed: P. J. Scheur), Academic Press, New York, **1978**, pp. 247.
- [17] Hsu, D.-S.; Liao, C.-C. *Org. Lett.* **2007**, 9, 4563-4565. Hsu, D.-S.; Liao, C.-C. *Org. Lett.* **2003**, 5, 4741-4743.
- [18] Morton, J.; G.; M.; Draghici, C.; Kwon, L.; D.; Njardarson, J. *Org. Lett.* **2009**, 11, 4492-4495.

- 
- [19] Carlini, R.; Higgs, K.; Older, C.; Randhawa, S.; Rodrigo, R.; *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 2330-2331. Sutherland, H.; S.; Souza, F.; E.; S.; Rodrigo, R. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 3639-3641.
- [20] Mehta, G.; Maity, P. *Tetrahedron Lett.* **2011**, *52*, 1749-1752.
- [21] Gao, S.-H.; Ko, S.; Lin, Y.-L.; Peddinti, R.; K.; Liao, C.-C.; *Tetrahedron* **2001**, *57*, 297-308.
- [22] Surasani, S.; R.; Peddinti, R.; K.; *Tetrahedron Lett.* **2011**, *52*, 4615-4618.
- [23] Avalos, M.; Babiano, R.; Cabello, N.; Cintas, P.; Hursthouse, M. B.; Jimenez, J. L.; Light, M. E.; Palacios, J. C.; *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 7193-7203.
- [24] Chittimalla, S. K.; Liao, C.-C.; *Tetrahedron* **2003**, *59*, 4039-4046.
- [25] Hsieh, M. F.; Rao, P. D.; Liao, C. C. *Chem. Commun.* **1999**, 1441-1442.
- [26] Lai, C. H.; Ko, S.; Rao, P. D.; Liao, C. C. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 7851-7854.
- [27] Hsieh, M. F.; Peddinti, R. K.; Liao, C. C. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 5481-5484.
- [28] Lu, P.-H.; Yang, C.-S.; Devendar, B.; Liao, C.-C. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 2642-2645.
- [29] Paul, B. J.; Willis, J.; Martinot, T. A.; Ghiviriga, I.; Abboud, K. A.; Hudlicky, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 10416-10426.
- [30] Hudlicky, T.; Olivo, H. F. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 9694-9696.
- [31] Elango, S.; Yan, T.-H. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 6954-6959.
- [32] (a) Schultz, A. G.; Holoboski, M. A.; Smyth, M. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 6210-6219. (b) Yamada, K.-I.; Yamashita, M.; Sumiyoshi, T.; Nishimura, K.; Tomoika, K. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 1631-1633.
- [33] (a) Hudlicky, T.; Luna, H.; Rouden, J. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 985-987. (b) Hudlicky, T.; Rouden, J.; Luna, H.; Allen, S. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 5099-5107. (c) Johnson, C. R.; Golebiowski, A.; Sundaram, H.; Miller, M. W.; Dwaihy, R. L. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 653-654.
- [34] Liao, C.-C.; Chu, C.-S.; Lee, T.-H.; Rao, P.; D.; Ko, S.; Song, L.-D.; Shiao, H.-C. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 4102-4110. Kalogiros, C.; Hadjarapoglou, L. P. *Tetrahedron* **2011**, *67*, 3216-3225.
- [35] Spinato, C. "Sintesi di precursori di benzociclotrimeri" Tesi di laurea triennale A.A. 2008-2009
- [36] Snyder, S. A.; Kontes, F. J. *Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 1745-1752.
- [37] Kuerti, L.; Szilagyi, L.; Antus, S.; Nogradi, M. *Eur. J. Org. Chem.* **1999**, 2579-2582.
- [38] K. Sasaki, Y. Hirata, S. Yamamura, Y. P. Chen, M. H. Hong, H. Y. Hsu, *Tetrahedron Lett.* **1973**, *49*, 4881-4884.

- 
- [39] Cheng, H.; Xu, L.; Chen, D.-L.; Chen, Q.-H.; Wang, F.-P. *Tetrahedron* **2012**, *68*, 1171-1176. Liu, X.-Y.; Cheng, H.; Li, X.-H.; Chen, Q.-H.; Xu, L.; Wang, F.-P. *Org. Biomol. Chem.* **2012**, *10*, 1411-1417. Leung, G. Y. C.; Li, H.; Toh, Q.-Y.; Ng, A. M.-Y.; Sum, R. J.; Chen, D. Y.-K.; Bandow, J. E. *Eur. J. Org. Chem.* **2011**, 183-196.
- [40] Liao, C.-C.; Peddinti, R.; K. *Acc. Chem. Res.* **2002**, *35*, 856-866.
- [41] Mabic, S.; Lepiottevin, J-P. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 1705-1708.
- [42] Kimura, M.; Misawa, Y.; Yamaguchi, Y.; Hanabusa, K.; Shirai, H. *Chem. Commun.* **1996**, 2785-2786.
- [43] Fryatt, J.; Botting, N.; P. *J. Label. Comp. Radiopharm.* **2005**, *48*, 951-969.
- [44] Lacour, J.; Monchaud, D.; Mareda, J.; Favarger, F.; Bernardelli, G. *Helvetica Chimica Acta* **2003**, *86*, 65-81.
- [45] Peng, Z.; Pan, Y.; Xu, B.; Zhang, J; *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 6619-6623.
- [46] Fristad, W.; E.; Bailey, T.; R.; Paquette, L.; A. *J. Org. Chem.* **1980**, *45*, 3028-3037.
- [47] Zhang, S.; Zhang, D.; Liebeskind, L.; S. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 2312-2313.
- [48] Matura, A.; Komatsu, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 1768-1769.
- [49] De Lucchi, O.; Dastan, A.; Altundas, A.; Fabris, F.; Balci, M. *Helvetica Chimica Acta* **2004**, *87*, 2364-2367.
- [50] Borsato, G.; De Lucchi, O.; Fabris, F.; Groppo, L.; Lucchini, V.; Zambon, A. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 7894-7897.
- [51] Reza, A.; F.; G.; M.; Higashibayashi, S.; Sakurai, H. *Chem. Asian J.* **2009**, *4*, 1329-1337. Higashibayashi, S.; Sakurai, H. *Chem. Lett.* **2007**, *36*, 18-19. Zambrini, L.; Fabris, F.; De Lucchi, O.; Gardenal, G.; Visentin, F.; Canovese, L.; *Tetrahedron* **2001**, *57*, 8719-8724. Cossu, S.; De Lucchi, O.; Paulon, A.; Peluso, P.; Zonta, C. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 3515-3518.
- [52] Still, W. C.; Kahn, M.; Mitra, A. *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 2923-2925.