



ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ
ΣΧΟΛΗ ΘΕΤΙΚΩΝ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ
ΤΜΗΜΑ ΧΗΜΕΙΑΣ

ΜΕΛΕΤΕΣ ΟΛΙΚΗΣ ΣΥΝΘΕΣΗΣ ΚΟΥΜΕΣΤΑΝΙΚΩΝ
ΠΑΡΑΓΩΓΩΝ

ΠΑΠΑΓΕΩΡΓΑΚΗΣ ΧΡΗΣΤΟΣ
ΧΗΜΙΚΟΣ

ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ

ΙΩΑΝΝΙΝΑ 2021

Π Ρ Α Κ Τ Ι Κ Ο
Τριμελούς Εξεταστικής Επιτροπής

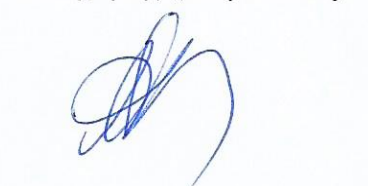
Η τριμελής εξεταστική επιτροπή (αρ. πρωτ. 1047/26.11.2021 της Γενικής Συνέλευσης του Τμήματος Χημείας του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων) που ορίστηκε για την κρίση του Μεταπτυχιακού Διπλώματος Ειδίκευσης του κ. Χρήστου Παπαγεωργάκη, Χημικού, συνήλθε σε συνεδρίαση στο Πανεπιστήμιο Ιωαννίνων τη Δευτέρα 29 Νοέμβρη 2021, όπου παρακολούθησε την υποστήριξη της διατριβής με τίτλο *Μελέτες Ολικής Σύνθεσης Κουμεστανικών Παραγώγων*.

Η επιτροπή έκρινε ομόφωνα ότι το μεταπτυχιακό δίπλωμα ειδίκευσης είναι πρωτότυπο και αποτελεί ουσιαστική συμβολή στην πρόοδο της Επιστήμης. Η επιτροπή βαθμολογεί ομόφωνα το μεταπτυχιακό δίπλωμα ειδίκευσης με βαθμό **ΑΡΙΣΤΑ - ΔΕΚΑ (-10-)**

Τα μέλη της τριμελούς εξεταστικής Επιτροπής



Λάζαρος Χατζηαράπογλου
Καθηγητής (επιβλέπων)



Μιχάλης Σίσκος
Αναπληρωτής Καθηγητής



Κωνσταντίνος Σκομπρίδης
Καθηγητής

Περιεχόμενα

1.Εισαγωγή	1
1.1 Κουμεστάνιο	1
1.2 Κατασκευή φουρανικού δακτυλίου κουμεστανίων.....	1
1.3 Σύνθεση πυρανικού δακτυλίου κουμεστανίων	8
2.1 Θεωρία της οξειδοαναγωγής.....	10
2.2 Οξείδωση και αναγωγή	11
2.3 Οξειδωτικές κυκλοποιήσεις μέσω ελεύθερων ριζών.....	12
2.4 Οξικό μαγγάνιο(III)	14
2.5 Μηχανιστικές θεωρίες.....	15
2.6 Υποστρώματα.....	25
2.7 Οξείδωση με Mn^{III}	26
2.8 Ενδομοριακές κυκλοποιήσεις ακόρεστων συστημάτων	27
2.8.1 Αντιδράσεις β-κετοεστέρων.....	27
2.8.2 Αντιδράσεις δικετονών	31
2.8.3 Αντιδράσεις μαλονικών εστέρων	31
2.8.4 Αντιδράσεις Αρωματικών Δακτυλίων.....	32
2.8.5 Αντιδράσεις κυκλοπροσθήκης αλκενίων	34
3.Συζήτηση-Αποτελέσματα	37
3.1 Σύνθεση κουμεστανικών παραγώγων.....	37
3.2 Σύνθεση χρωμενόνης	39
3.3 Οξειδωτικές κυκλοποιήσεις β-δικαρβονυλικών ενώσεων με τη χρήση του $Mn(OAc)_3 \cdot 2H_2O$	41
3.3.1 Σύνθεση κινναμωμικών εστέρων	42
3.3.2 Αντιδράσεις 1,3- κυκλοεξανοδιονών με υποκατεστημένους κινναμωμικούς μεθυλεστέρες.....	44
3.3.3 Αντιδράσεις 1,3-κυκλοεξανοδιονών με προπιονικούς εστέρες.....	48
3.3.4 Αντιδράσεις 1,3-κυκλοεξανοδιονών με κυκλοποιημένα ή μη αλκένια για το σχηματισμό διυδροφουρανικών παραγώγων.....	49
3.3.5 Αντίδραση διυδροφουρανίου 198 με μ-χλωρουπερβενζοϊκό οξύ.....	50
3.3.6 Αντιδράσεις υποκατεστημένων 1,3 κυκλοεξανοδιονών με κινναμωμικούς εστέρες	51
3.3.7 Αντιδράσεις άκυκλων β- δικετονών	52
3.3.8 Αντιδράσεις χρωμοδιονών και ναφθαλενοτριονών ως υπόστρωμα για οξειδωτικές κυκλοποιήσεις παρουσία $Mn(OAc)_3 \cdot 2H_2O$	55
3.3.9 Αντιδράσεις διυδροφουρανικών παραγώγων	57
3.4. Αντιδράσεις διυδροβενζοφουρανίων	64

3.4.1 Μετατροπή διυδροβενζοφουρανίων προς βενζο[b]φουράνια με DDQ	64
3.4.2 Αναγωγή διυδροβενζοφουρανίων με LiAlH_4	66
4. Πειραματικό μέρος	67
4.1 Συσκευές – Όργανα	67
4.2 Παρασκευή πρώτων υλών	68
4.3 Αντιδράσεις 1,3-κυκλοεξανονιδίων με υποκατεστημένους κινναμωμικούς μεθυλεστέρες.....	71
4.4 Αντιδράσεις 1,3-κυκλοεξανονιδίων με προπιονικούς εστέρες	76
4.5 Αντιδράσεις 1,3-κυκλοεξανονιδίων με κυκλοποιημένα ή μη αλκένια για το σχηματισμό διυδροφουρανικών παραγώγων.....	77
4.6 Αντίδραση του διυδροφουρανίου 197 με μ -χλωρουπερβενζοϊκό οξύ	79
4.7 Αντιδράσεις υποκατεστημένων 1,3 κυκλοεξανονιδίων με κινναμωμικούς εστέρες... 80	
4.8 Αντιδράσεις άκυκλων β -δικετονών	81
4.9 Αντιδράσεις χρωμονιδίων και ναφθαλενοτριονών	84
4.10 Αντιδράσεις διυδροφουρανικών παραγώγων.....	88
4.10.1 Αρωματοποιήσεις με τη χρήση CuBr_2	88
4.10.2 Αρωματοποιήσεις με τη χρήση I_2	94
4.10.3 Αρωματοποίηση με τη χρήση CuCl_2	96
4.10.4 Αρωματοποίηση φουρανικού δακτυλίου των διυδροφουρανικών παραγώγων 97	
4.11 Αντιδράσεις διυδροβενζοφουρανίων	97
4.11.1 Μετατροπή διυδροβενζοφουρανίων προς βενζο[b]φουράνια με DDQ	97
4.11.2 Αναγωγή διυδροβενζοφουρανίων με LiAlH_4	99
5. Περίληψη.....	101
6. Βιβλιογραφία.....	106
7. Παράρτημα	111

ΠΡΟΛΟΓΟΣ

Κύριος σκοπός της παρούσας μελέτης είναι η μελέτη ολικής σύνθεσης κουμεστανικών παραγώγων, καθώς και διυδροφουρανικών παραγώγων μέσω οξειδωτικών κυκλοπροσθηκών β-δικαρβονυλικών ενώσεων, επαγόμενων από $\text{Mn}(\text{OAc})_3$.

Η εργασία αυτή εκπονήθηκε στο εργαστήριο Οργανικής Χημείας, της Σχολής Θετικών Επιστημών, του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων, κατά το χρονικό διάστημα Νοέμβριος 2019 - Νοέμβριος 2021.

Πρώτα από όλα θα ήθελα να ευχαριστήσω θερμά τον επιβλέποντα καθηγητή μου κύριο Λάζαρο Χατζηαράπογλου για την κατευθυντήρια βοήθεια σε οτιδήποτε του ζητήθηκε, την άψογη συνεργασία και την στήριξή του σε όλους τους τομείς.

Ευχαριστώ θερμά τα υπόλοιπα μέλη της τριμελούς συμβουλευτικής επιτροπής κύριους Κωνσταντίνο Σκομπρίδη και Μιχαήλ Σίσκο για τον χρόνο τους, τις συμβουλές και τις υποδείξεις τους.

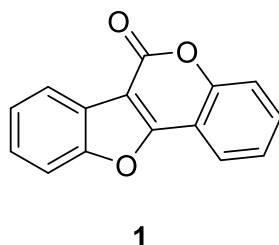
Η παρούσα εργασία είναι αφιερωμένη στην οικογένειά μου, για όλα αυτά που μου έχει προσφέρει και συνεχίζει να μου προσφέρει, έχοντας κάνει τα αδύνατα δυνατά ώστε να με βοηθήσει να πετύχω τους στόχους μου στη μέχρι τώρα πορεία της ζωής μου.

1.Εισαγωγή

1.1 Κουμεστάνιο

Το κουμεστάνιο **1** (Εικόνα 1) είναι μια ετεροκυκλική οργανική ένωση που αποτελεί τον κεντρικό πυρήνα μιας ποικιλίας φυσικών ενώσεων γνωστών συλλογικά ως κουμεστάνια. Τα κουμεστάνια είναι προϊόντα οξείδωσης του περοκαρπανίου που είναι παρόμοια με την κουμαρίνη. Τα κουμεστάνια, συμπεριλαμβανομένου της κουμεστρόλης, ενός φυτοοιστρογόνου, βρίσκονται σε μεγάλες ποσότητες σε ποικιλίες φυτών. Οι πηγές τροφίμων με υψηλή περιεκτικότητα σε κουμεστάνια περιλαμβάνουν σπασμένα μπιζέλια, φασόλια πίντο, φασόλια Λίμα, και ιδίως βλαστάρια μηδικής και τριφύλλι.¹

Εικόνα 1



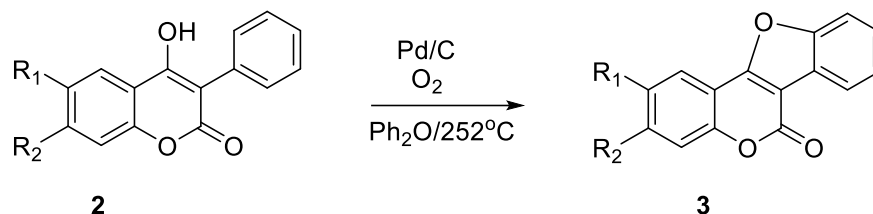
Η κουμεστρόλη έχει περίπου την ίδια συγγένεια δέσμευσης για τον υποδοχέα οιστρογόνου ER-β όπως η 17β-οιστραδιόλη, αλλά πολύ μικρότερη συγγένεια με την 17α-οιστραδιόλη, αν και η οιστρογονική ισχύς της κουμεστρόλης και στους δύο υποδοχείς είναι πολύ μικρότερη από εκείνη της 17β-οιστραδιόλης.

Λόγω της οιστρογονικής δραστηριότητας ορισμένων κουμεστανίων, έχει αναπτυχθεί μια ποικιλία συνθέσεων που επιτρέπουν την παρασκευή κουμεστανίων έτσι ώστε να μπορούν να διερευνηθούν οι φαρμακολογικές τους επιδράσεις.

1.2 Κατασκευή φουρανικού δακτυλίου κουμεστανίων

Η πρώτη συνθετική προσέγγιση των κουμεστανίων στην οποία συμμετέχει μέταλλο περιγράφηκε από τους Karpe και Schmidt,² όταν μπόρεσαν να παρασκευάσουν τα υποκατεστημένα κουμεστάνια μέσω οξειδωτικής κυκλοποίησης με συμμετοχή παλλαδίου των 4-υδροξυ-2-φαινυλο-κουμαρινών (Σχήμα 1).

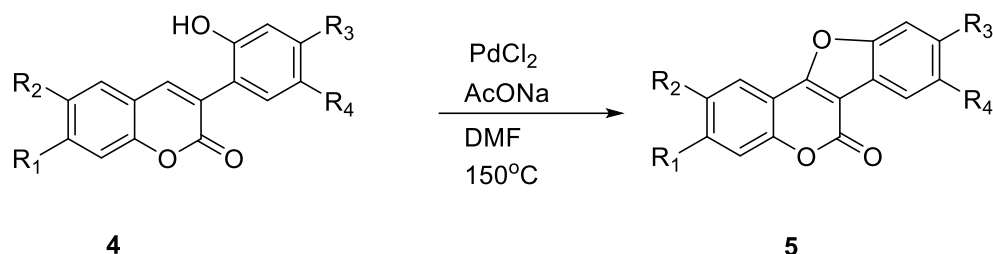
Σχήμα 1: σύνθεση κουμεστανίων μέσω οξειδωτικής κυκλοποίησης με συμμετοχή παλλαδίου των 4-υδροξυ-2-φαινυλο-κουμαρινών.



Η διαδικασία περιλαμβάνει την αρχική οξειδωτική προσθήκη της υδροξυλικής ομάδας OH της **3** σε Pd, ακολουθούμενη από *όρθο*-προσθήκη μετάλλου του γειτονικού φαινυλικού δακτυλίου και τελικά αναγωγική αποβολή. Η αξία αυτής της αντίδρασης για τη σύνθεση του συστήματος κουμεστανίων αναγνωρίστηκε εύκολα και η χρήση της επεκτάθηκε με επιτυχία στην παρασκευή του φυσικού φυτοοιστρογόνου, της κουμεστρόλης και άλλων σύνθετων κουμεστανίων και αζοκουμεστανίων. Εκτός από το σύστημα Pd/C, άλλες πηγές παλλαδίου όπως το PdCl₂ ή Pd(OAc)₂ (και τα δύο σε μεγάλη περίσσεια) αποδείχθηκαν επίσης χρήσιμες για την προώθηση της κυκλοϋδρογόνωσης της **2**, ωστόσο, σε όλες τις περιπτώσεις απαιτούνται θερμοκρασίες άνω των 140 °C. Πιο πρόσφατα, η χρήση τριχλωριούχου σιδήρου το οποίο απορροφήθηκε από silica gel επέτρεψε να πραγματοποιηθούν αυτές τις ενδομοριακές διαδικασίες κυκλοποίησης σε ήπιες συνθήκες αντίδρασης.

Εναλλακτικά, ο δακτύλιος βενζοφουρανίου των κουμεστανίων μπορεί να δημιουργηθεί με ενδομοριακή κυκλοποίηση 3-(2-υδροξυφαινύλο)κουμαρινών. Ο τετραοξικός μόλυβδος χρησιμοποιήθηκε αρχικά για την προώθηση της αντίδρασης, αλλά οι αποδόσεις ήταν γενικά πολύ χαμηλές με αυτό το αντιδραστήριο. Περαιτέρω διερεύνηση έχει δείξει ότι αυτός ο τύπος κυκλοποίησης μπορεί να επιτευχθεί σε υψηλότερες αποδόσεις χρησιμοποιώντας μια στοιχειομετρική ποσότητα διχλωριούχου παλλαδίου. Κατά αυτόν τον τρόπο η **5** συντίθεται από την αντίστοιχη 3-(2-υδροξυφαινύλο)κουμαρίνη **4** (Σχήμα 2).

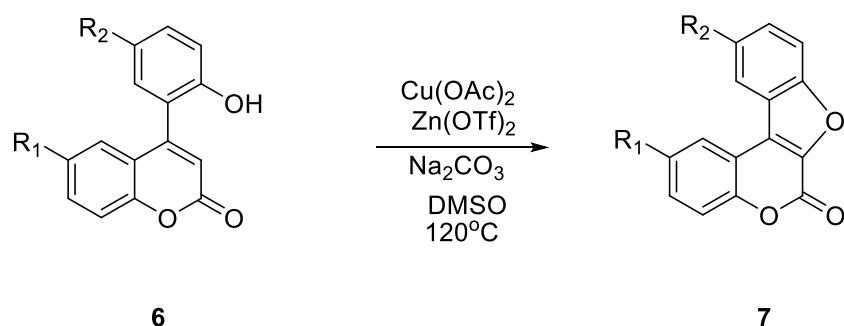
Σχήμα 2: ενδομοριακή κυκλοποίηση 3-(2-υδροξυφαινύλο)κουμαρινών με στοιχειομετρική ποσότητα PdCl_2 .



Επιπρόσθετα, προτάθηκε ένας μηχανισμός αντίδρασης που περιλαμβάνει την ενδομοριακή πυρηνόφιλη προσβολή της ομάδας OH στον διπλό δεσμό $\text{C}=\text{C}$ του **4**, που ενεργοποιείται από την καταλυτική δράση του παλλαδίου.

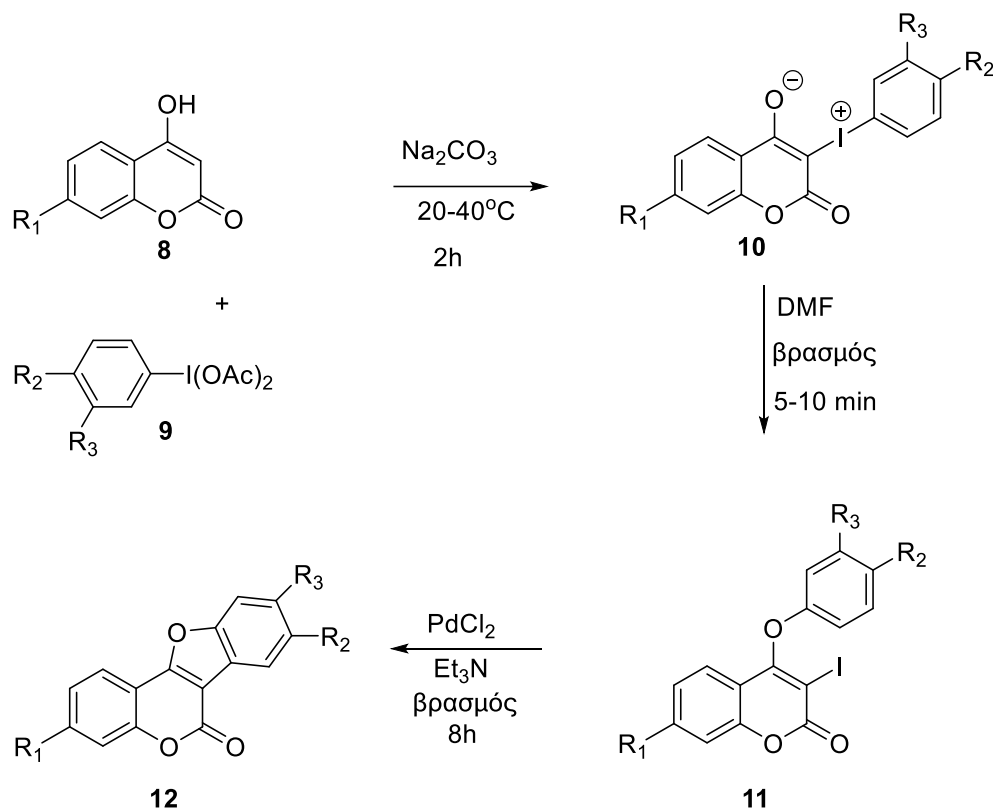
Πρόσφατα, μια σειρά κουμεστανίων όπως το **7** δημιουργήθηκαν από ενδομοριακή κυκλοποίηση 4-(2-υδροξυφαινύλο)κουμαρινών **6** (Σχήμα 3).³ Η αντίδραση κυκλοποίησης του C-O προωθήθηκε σε αυτή την περίπτωση από $\text{Cu}(\text{OAc})_2$ παρουσία καταλυτικών ποσοτήτων $\text{Zn}(\text{OTf})_2$, το οποίο διευκολύνει την αρχική ηλεκτρονιόφιλη μεταλλοποίηση στη θέση C-3 της κουμαρίνης από το ιόν Cu^{II} με συνεπακόλουθο αλκοολικό συντονισμό. Τέλος, η αναγωγική αποβολή C-O δίνει τα συζευγμένα τετρακυκλικά προϊόντα **7**.

Σχήμα 3: ενδομοριακή κυκλοποίηση των 4-(2-υδροξυφαινύλο)κουμαρινών.



Ο Karpe και οι συνεργάτες του απέδειξαν ότι ο σκελετός του κουμεστανίου μπορεί να κατασκευαστεί μέσω της ενδομοριακής σύζευξης τύπου Heck των 3-ιωδο-4-φαινοξικουμαρινών **11** χρησιμοποιώντας για καταλύτη Pd (Σχήμα 4).⁴

Σχήμα 4: ενδομοριακή σύζευξη τύπου Heck των 3-ιωδο-4-φαινοξικουμαρινών **11** χρησιμοποιώντας καταλύτη Pd.

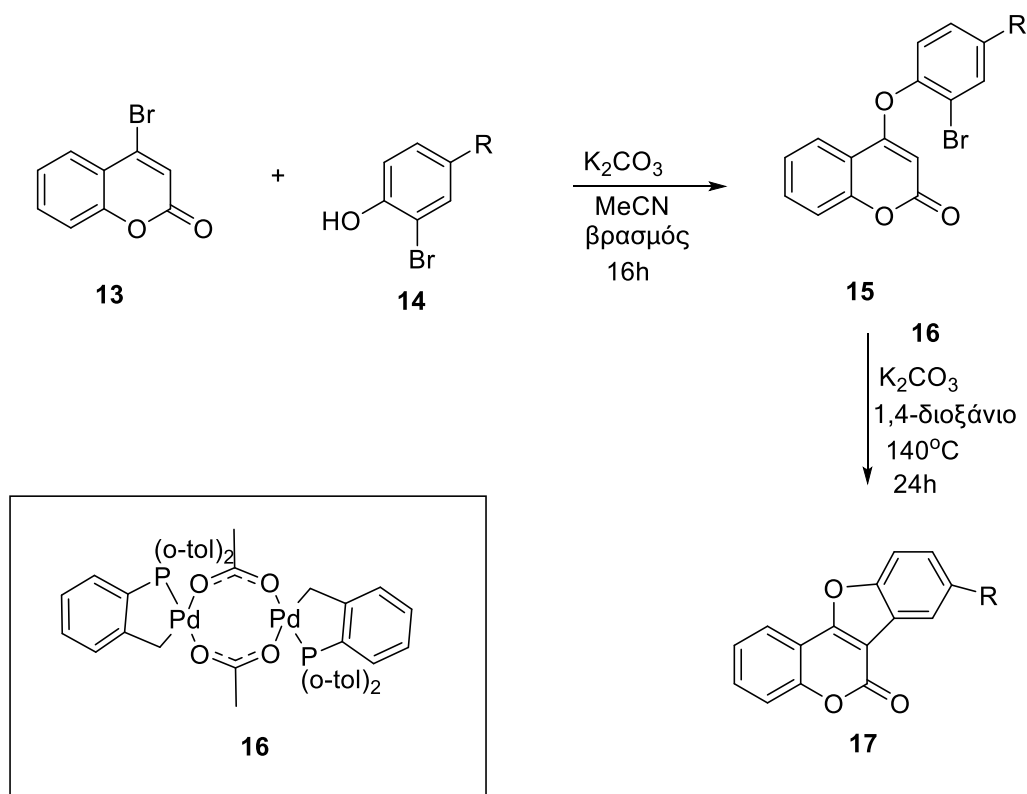


Αυτά τα υλικά έναρξης παρασκευάστηκαν με επεξεργασία 4-υδροξικουμαρινών με διακετοξυιωδοβενζόλια, ακολουθούμενη από θερμική ισομερείωση των υλιδίων ιωδίου που προκύπτουν. Με ενώσεις όπως η **11**, πραγματοποιήθηκαν οι αντιδράσεις κυκλοποίησης χρησιμοποιώντας χλωριούχο Pd^{II} με τριαιθυλαμίνη. Ακολουθώντας αυτή την μηχανιστική πορεία, το μη υποκατεστημένο κουμεστάνιο, καθώς και η κουμεστρόλη, συντέθηκαν σε καλές αποδόσεις.

Σχετικές διαδικασίες σύζευξης C-C καταλυόμενες με Pd^{II} έχουν επίσης περιγραφεί χρησιμοποιώντας 4-(2-βρωμοφαινοξυ)κουμαρίνες **15**, που μπορούν να προκύψουν από

εμπορικά διαθέσιμες 4-βρωμοκουμαρίνες και 2-βρωμοφαινόλες, όταν χρησιμοποιούνται ως υποστρώματα (Σχήμα 5).⁵

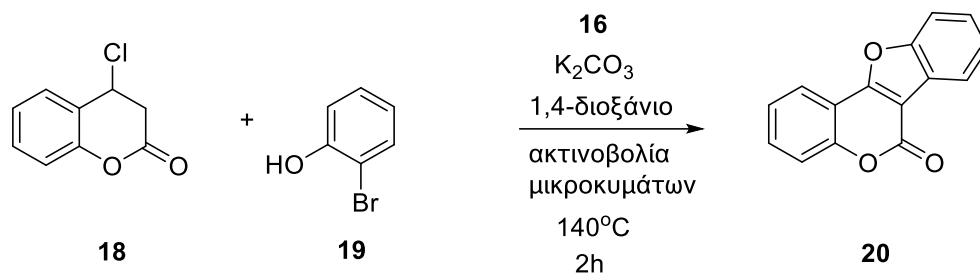
Σχήμα 5: αντίδραση σύζευξης C-C των 4-(2-βρωμοφαινοξυ)κουμαρινών καταλυόμενη με Pd^{II} με υποστρώματα τις 4-βρωμοκουμαρίνες και 2-βρωμοφαινόλες.



Οι αντιδράσεις, που πραγματοποιήθηκαν με καταλυτικές ποσότητες του συμπλόκου **16** και τρία ισοδύναμα του K_2CO_3 , έδωσαν τα αντίστοιχα κουμεστανικά παράγωγα σε εξαιρετικές αποδόσεις μετά από 24 ώρες θέρμανσης στους 140 °C σε 1,4-διοξάνιο.

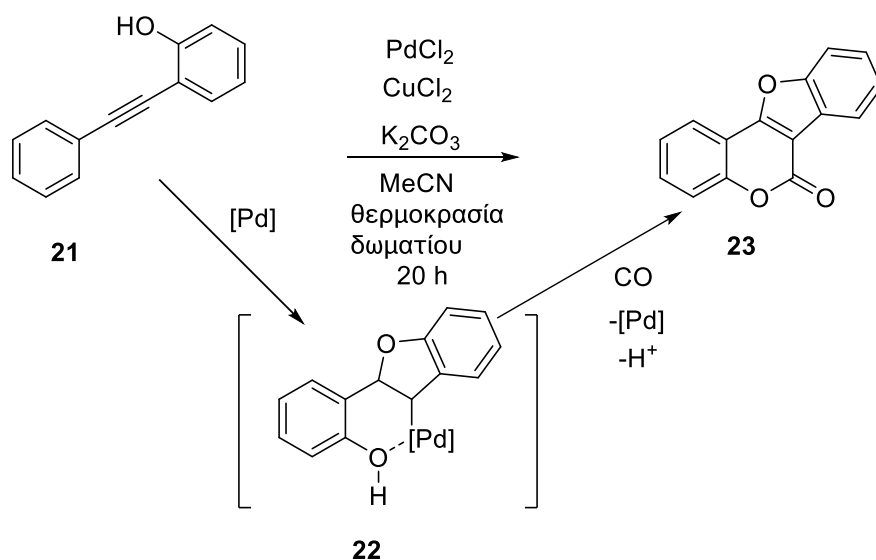
Είναι ενδιαφέρον ότι χρησιμοποιώντας τον καταλύτη **16** που έχει ως μέταλλο παλλάδιο σε συνδυασμό με ανθρακικό κάλιο, προκύπτει ως προϊόν το μη υποκατεστημένο κουμεστάνιο από την 4-χλωροκουμαρίνη και την 2-βρωμοφαινόλη. Η αντίδραση αυτή πραγματοποιήθηκε στους 140 °C υπό ακτινοβολία μικροκυμάτων και έδωσε το τετρακυκλικό προϊόν σε απόδοση 60 % (Σχήμα 6).⁶

Σχήμα 6: σύνθεση κουμαρίνης **20** από την 4-χλωροκουμαρίνη και την 2-βρωμοφαινόλη παρουσία K_2CO_3 .



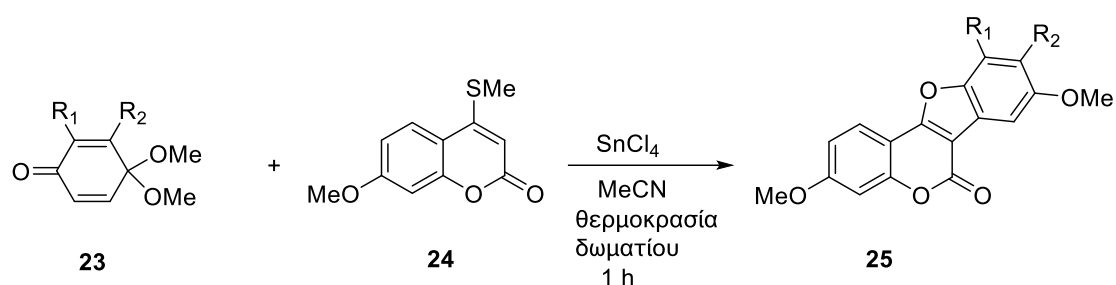
Η καταλυόμενη με Pd κυκλοποίηση παραγώγων 2-αιθυλοφαινόλης είναι μια πολύ γνωστή μέθοδος παραγωγής βενζοφουρανίων υπό ήπιες συνθήκες αντίδρασης. Σε αυτό το πλαίσιο, μελετήθηκε μια σύνθεση κουμεστανίων ενός σταδίου από 2,2-διυδροξυδιφαινυλοακετυλένιο που καταλύθηκε από $PdCl_2$ υπό ατμόσφαιρα CO, μέσω ενδομοριακής καρβονυλικής κυκλοποίησης του αρχικά σχηματισμένου παλαδιωμένου βενζοφουρανίου (Σχήμα 7).⁷ Επιπρόσθετα περιγράφηκε μια σύνθεση κουμεστρόλης στην οποία ο δακτύλιος βενζοφουρανίου παράγεται μέσω μίας καταλυόμενης από Pd καταστροφής ενός λειτουργικού διαρυλακετυλενίου.⁸

Σχήμα 7: σύνθεση του κουμεστανικού παραγώγου **23** μέσω ενδομοριακής κυκλοποίησης του αρχικά σχηματισμένου παλαδιωμένου βενζοφουρανίου **22**.



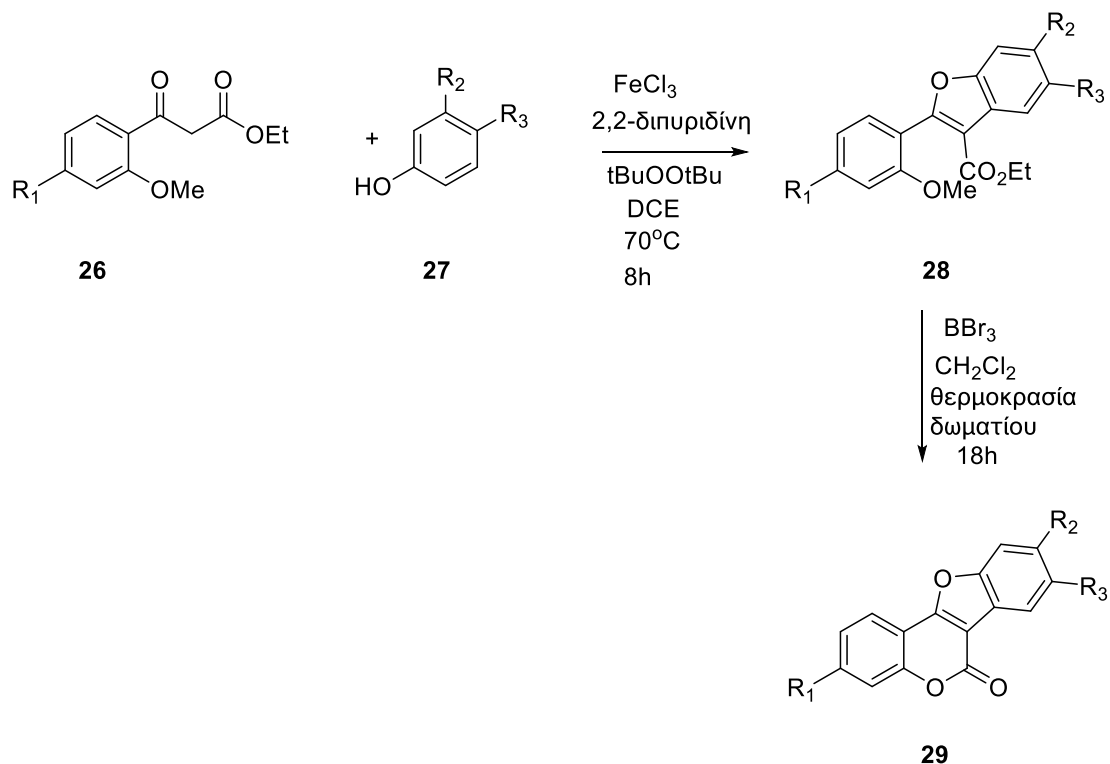
Μια εναλλακτική μέθοδος σύνθεσης υποκατεστημένων κουμεστανίων **25** είναι μέσω της κυκλοπροσθήκης μονοακεταλικών κινονών **23** στην υποκατεστημένη με θειομεθύλιο κουμαρίνη **24** (Σχήμα 8).⁹ Η αντίδραση, που καταλύεται με SnCl₄, περιλαμβάνει αλλυλική υποκατάσταση/ενδομοριακή κυκλοποίηση/αποβολή θειόλης.

Σχήμα 8: σύνθεση των κουμεστανικών παραγώγων **25** μέσω κυκλοπροσθήκης των μονοακεταλικών κινονών **23** στην υποκατεστημένη κουμαρίνη **24**.



Τέλος, μια αποτελεσματική σύνθεση δύο σταδίων διαφορετικών κουμεστανίων **29**, συμπεριλαμβανομένου της κουμεστρόλης, αναπτύχθηκε πρόσφατα από τον Pappo και τους συνεργάτες του που χρησιμοποιούσαν αίθυλο-2-βενζοϋλοξικά παράγωγα **26** και φαινόλες **27** ως αρχικά υλικά (Σχήμα 9).¹⁰ Η διαδικασία περιλαμβάνει την αρχική οξειδωτική διασταυρούμενη σύζευξη αυτών των αντιδραστηρίων και καταλύεται από τριγλωριούχο σίδηρο, ακολουθούμενη από διαδοχική αποπροστασία και λακτονοποίηση του προκύπτοντος προϊόντος σύζευξης βενζοφουρανίου **28**. Τόσο το μοριακό οξυγόνο όσο και το *di-tert*-βουτυλ-υπεροξειδίο μπορούν να χρησιμοποιηθούν με βάση τον οξειδωτικό τους χαρακτήρα στο σχηματισμό του **28**, με το τελευταίο να οδηγεί γενικά σε αρκετά υψηλές αποδόσεις.

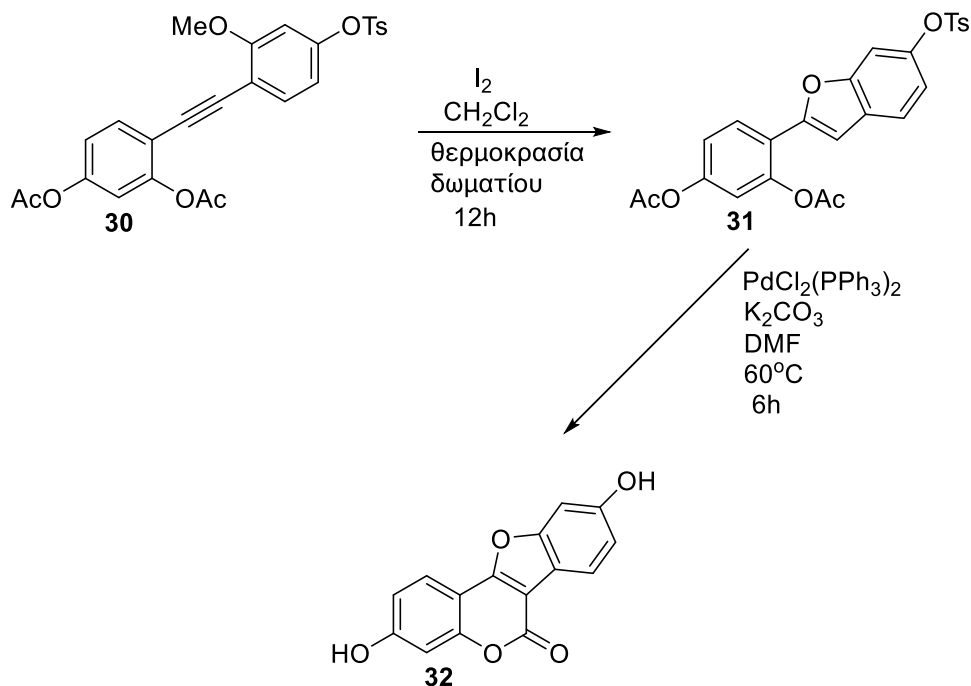
Σχήμα 9: σύνθεση των κουμεστανικών παραγώγων **29** από αίθυλο-2-βενζοϋλοξικά παράγωγα **26** και φαινόλες **27**.



1.3 Σύνθεση πυρανικού δακτυλίου κουμεστανίων

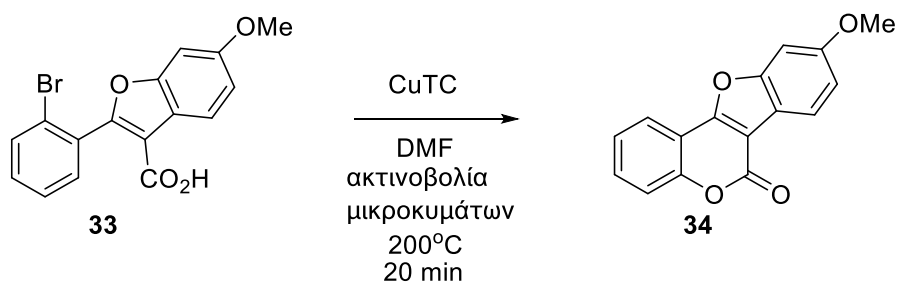
Μόνο ένας περιορισμένος αριθμός καταλυόμενων από μέταλλο αντιδράσεων για την κατασκευή του πυρανικού δακτυλίου των κουμεστανίων έχουν αναφερθεί μέχρι σήμερα στη βιβλιογραφία. Σε αυτό το πλαίσιο, αναπτύχθηκε μια αποτελεσματική σύνθεση κουμεστρόλης στο οποίο ο πυρανικός δακτύλιος σχηματίζεται μέσω μιας καταλυόμενης από παλλάδιο καρβονυλίωσης/ λακτονικοποίησης του 2-αρυλο-3-ιωδοβενζοφουρανικού παραγώγου **31**, που προκύπτει από την ιωδοκυκλοποίηση του λειτουργικού διφαινυλακετυλενίου **30** (Σχήμα 10).¹¹ Το μη υποκατεστημένο κουμεστανίο και η πλικαδίνη, συντέθηκαν επίσης από το κατάλληλο παράγωγο διφαινυλακετυλενίου ακολουθώντας την μέθοδο ιωδοκυκλοποίησης/ καρβονυλοποίησης/ λακτονοποίησης.

Σχήμα 10: καταλυόμενη από παλλάδιο καρβονυλίωση/ λακτονικοποίηση του 2-αρυλο-3-ιωδοβενζοφουρανικού παραγώγου **31**, που προκύπτει από την ιωδοκυκλοποίηση του λειτουργικού διφαινυλακετυλενίου **30**.



Τέλος, ενδιαφέρον παρουσιάζει η μελέτη του μηχανισμού παρασκευής του παραγώγου κουμεστανίων **34** μέσω της ενδομοριακής λακτονοποίησης, από το 2-(2-βρωμοφαινυλο)-6-μεθοξυ-βενζοφουρανο-3-καρβοξυλικό οξύ **33** με τη μεσολάβηση θειοφαινυλο-2-καρβοξυλικού χαλκού υπό ακτινοβολία μικροκυμάτων (Σχήμα 11).^{12,13}

Σχήμα 11: σύνθεση του κουμεστανικού παραγώγου **34** μέσω της ενδομοριακής λακτονοποίησης, από το 2-(2-βρωμοφαινυλο)-6-μεθοξυ-βενζοφουρανο-3-καρβοξυλικό οξύ **33** με τη μεσολάβηση θειοφαινυλο-2-καρβοξυλικού χαλκού.



2.1 Θεωρία της οξειδοαναγωγής

Οι χημικές αντιδράσεις συμβαίνουν μόνιμα σε όλα σχεδόν τα γνωστά συστήματα και ενεργοποιούνται με διαφορετικούς τρόπους.¹⁴

Οι τρόποι θερμικής και φωτοχημικής ενεργοποίησης είναι οι περισσότεροι κοινοί και έχουν μεγάλη σημασία για συνθετικούς σκοπούς. Ο τρίτος τρόπος περιλαμβάνει την ηλεκτρονιακή ανταλλαγή μεταξύ μορίων και έχει επίσης ενδιαφέρον, τόσο ως συνθετικό εργαλείο όσο και για περιγραφή πολλών χημικών και βιοχημικών διεργασιών. Αυτός ο τύπος μοριακής ενεργοποίησης δίνει ώθηση στην οξειδοαναγωγική χημεία η οποία βασίζεται σε ένα οξειδωτικό και ένα αναγωγικό είδος. Στη γενική περίπτωση μιας οξειδοαναγωγικής αντίδρασης, ένα ηλεκτρόνιο μεταφέρεται από το υψηλότερο ενεργειακά κατειλημμένο μοριακό τροχιακό (HOMO) των αναγωγικών ειδών προς το χαμηλότερο μη κατειλημμένο μοριακό (LUMO) των οξειδωτικών ειδών, δημιουργώντας, σε πολλές περιπτώσεις, παραμαγνητικά ενδιάμεσα, όπως ριζικά κατιόντα, ριζικά ανιόντα και ελεύθερες ρίζες, οι οποίες έχουν υψηλότερο επίπεδο ενέργειας από τα πρόδρομα μόρια, παρουσιάζοντας έτσι υψηλότερη δραστηριότητα. Οι ενέργειες των τροχιακών HOMO και LUMO σχετίζονται άμεσα με το δυναμικό ιοντισμού και τις παραμέτρους συγγένειας ηλεκτρονίων των αναγωγικών και οξειδωτικών ειδών και έχουν συγκεκριμένες τιμές που εξαρτώνται από τη μοριακή δομή. Η οξειδοαναγωγική χημεία μπορεί επομένως να θεωρηθεί ως αλληλεπίδραση μεταξύ του υποστρώματος και μοριακού ηλεκτροδίου με σταθερό δυναμικό.

Λόγω αυτού, μηχανιστικές πτυχές των αντιδράσεων οξειδοαναγωγής έχουν αναλυθεί καλύτερα στο πλαίσιο των ηλεκτροχημικών τεχνικών, οι οποίες επιτρέπουν τον συντονισμό της αντίδρασης μεταφοράς ηλεκτρονίων (Electron Transfer) ελέγχοντας το δυναμικό ηλεκτροδίου. Παρά αυτό το πλεονέκτημα της ηλεκτροχημείας, η οξειδοαναγωγική χημεία αποδεικνύεται ως το πιο ευέλικτο όργανο για συνθετικούς σκοπούς επειδή δεν απαιτεί τη χρήση ηλεκτρολυτών και επειδή οι υψηλές συγκεντρώσεις υποστρώματος μπορούν να μετασχηματιστούν σε μικρότερους χρόνους με μια σχετικά σύντομη αντίδραση. Υπό αυτήν την προοπτική, η οξειδοαναγωγική

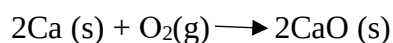
χημεία μπορεί να προσεγγιστεί από την άποψη της μηχανιστικής ανάλυσης με ηλεκτροχημικά εργαλεία ή από ένα πιο σύνθετο πλαίσιο με ποιοτικές κλίμακες της οξειδωτικής/αναγωγικής ισχύος διαφορετικών ενώσεων.

Η περιβαλλοντολογική οξειδοαναγωγική χημεία έχει ως πηγή της την οξείδωση των ανηγμένων ενώσεων άνθρακα - βιομορίου, οργανικές ενώσεις και οργανική ύλη ως δωρητές ηλεκτρονίων από μια ποικιλία οξειδωτικών παραγόντων - δέκτες ηλεκτρονίων - μέσω της αναπνοής των ζωντανών οργανισμών. Αυτό σημαίνει ότι ο τύπος των περισσότερων περιβαλλοντικών οξειδοαναγωγικών αντιδράσεων είναι η ζώνη της βιολογικής δραστηριότητας, δηλαδή η ζώνη του συσσωρευμένου άνθρακα.¹⁵

2.2 Οξείδωση και αναγωγή

Σχεδόν όλα τα γενικά κείμενα χημείας που χρησιμοποιούνται σήμερα παρουσιάζουν μια συζήτηση για τον αριθμό οξείδωσης στις οξειδοαναγωγικές αντιδράσεις, αποδίδονται αριθμοί οξείδωσης σε αυτά τα άτομα που υφίστανται κάποια αλλαγή στον αριθμό οξείδωσης. Ο ορισμός της οξείδωσης ως αύξηση στον αριθμό οξείδωσης και της αναγωγής ως μείωση του αριθμού οξείδωσης ήταν ο αρχικός ορισμός, χημικά σωστός και εύκολα κατανοητός.¹⁶

Στην εισαγωγή της οξείδωσης και της αναγωγής, το απλούστερο παράδειγμα που μπορεί να δοθεί είναι το εξής:



Με βάση τον παραπάνω ορισμό, οδηγούμαστε στο συμπέρασμα ότι σε αυτή την αντίδραση το ασβέστιο προφανώς δίνει δύο ηλεκτρόνια για να σχηματιστεί το Ca^{2+} και το οξυγόνο κερδίζει δύο ηλεκτρόνια για να σχηματιστεί το O^{2-} . Η οξείδωση ορίζεται τότε ως η απώλεια ηλεκτρονίων ενώ η αναγωγή αντιπροσωπεύει την αντίθετη διαδικασία, το κέρδος των ηλεκτρονίων. Δίνοντας ένα άλλο παράδειγμα αντίδρασης οξείδωσης που δεν περιλαμβάνει οξυγόνο, καθορίζεται η γενικότητα του ορισμού σε οποιαδήποτε αντίδραση που περιλαμβάνει ανταλλαγή ηλεκτρονίων.

Στο παράδειγμα ασβεστίου που δόθηκε προηγουμένως, η συζήτηση εστιάζει απλά στο γεγονός ότι ο αριθμός οξείδωσης στο μέταλλο ασβεστίου είναι μηδέν και αυτός του ασβεστίου που συνδυάζεται με οξυγόνο είναι συν δύο. Πηγαίνοντας από το μηδέν στο συν δύο, ο αριθμός οξείδωσης του ασβεστίου έχει αυξηθεί και, εξ ορισμού, λέμε ότι το

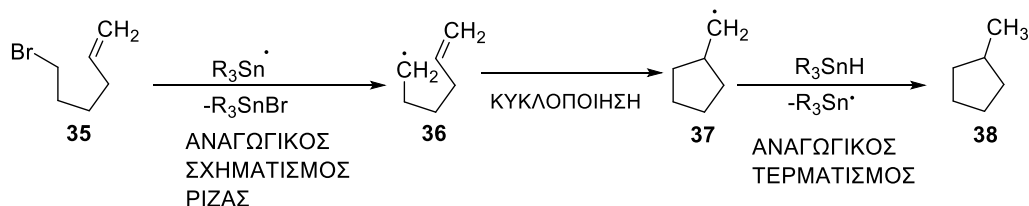
ασβεστόιο έχει οξειδωθεί. Η μεταβολή του αριθμού οξείδωσης οφείλεται στην απώλεια δύο ηλεκτρονίων από κάθε άτομο ασβεστίου για να παράγει ένα ιόν ασβεστίου με αριθμό οξείδωσης συν δύο. Ωστόσο, πρέπει να δοθεί έμφαση στην αλλαγή του αριθμού οξείδωσης ως ένδειξη οξείδωσης και αναγωγής και όχι σαν μεταφορά των ηλεκτρονίων.

2.3 Οξειδωτικές κυκλοποιήσεις μέσω ελεύθερων ριζών

Η κυκλοποίηση των ελεύθερων ριζών των αλκενίων είναι μια πολύτιμη μέθοδος για τη σύνθεση των κυκλικών ενώσεων τα τελευταία χρόνια. Η πιο ευρέως χρησιμοποιούμενη διαδικασία κυκλοποίησης είναι η αναγωγή ενός αλογονιδίου ή άλλης λειτουργικής ομάδας σε μια ρίζα με R_3SnH , ακολουθούμενη από κυκλοποίηση και αναγωγή της προκύπτουσας ρίζας σε υδρογονάνθρακα στα βήματα διάδοσης της αλυσίδας. Αυτή η μέθοδος όμως περιορίζεται από τρεις σημαντικούς παράγοντες.

- Πρώτον, ένα άτομο αλογόνου πρέπει να εισαχθεί στο πρόδρομο υλικό.
- Δεύτερον, ένα σχετικά μη λειτουργικό προϊόν που προκύπτει από την αναγωγή δύο ηλεκτρονίων παράγεται στην αντίδραση κυκλοποίησης.
- Τρίτον, το R_3SnH χρησιμοποιείται ως στοιχειομετρικό αντιδραστήριο που παράγει μεγάλες ποσότητες πολύ τοξικών οργανικών αποβλήτων.

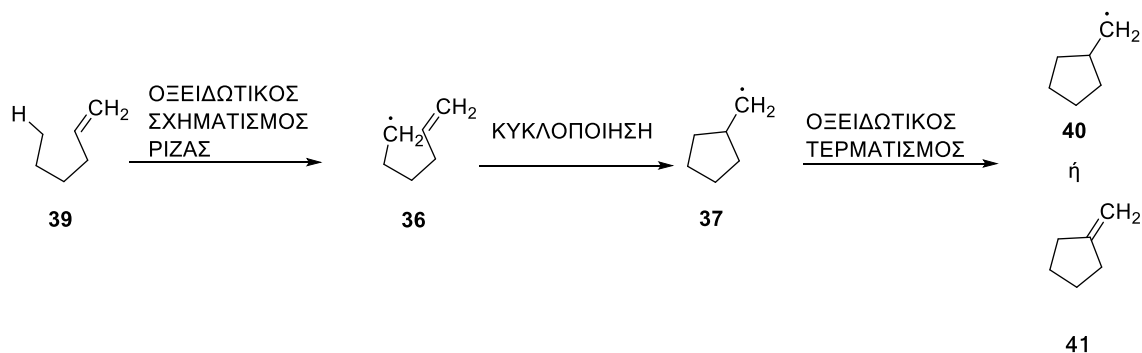
Σχήμα 12: αντίδραση οξειδωτικής κυκλοποίησης μέσω ελεύθερων ριζών του βρωμο-υποκατεστημένου παραγώγου **35** προς το μεθυλοκυκλοπεντάνιο **38**.



Ο οξειδωτικός σχηματισμός μιας άκυκλης ρίζας¹⁷ περιλαμβάνει μια τυπική απώλεια ατόμου υδρογόνου. Στην πράξη αυτό συχνά επιτυγχάνεται με απώλεια πρωτονίου και οξείδωση του ανιόντος που προκύπτει με οξειδωτικό ενός ηλεκτρονίου για να δημιουργηθεί μια ρίζα. Ένα σημαντικό πλεονέκτημα αυτής της μεθόδου σχηματισμού

ριζών είναι ότι τα πρόδρομα μόρια είναι απλά δομημένα μόρια και συνήθως άμεσα διαθέσιμα. Ένα πιθανό μειονέκτημα είναι ότι το προϊόν κυκλοποίησης μπορεί επίσης να είναι ευάλωτο σε περαιτέρω αποπρωτονίωση και οξείδωση.

Σχήμα 13: αντίδραση οξειδωτικής κυκλοποίησης μέσω ελεύθερων ριζών του παραγώγου **39** προς τα παράγωγα **40** ή **41**.



Ο οξειδωτικός τερματισμός κυκλοποιήσεων μέσω ριζών εμφανίζει σημαντικά πλεονεκτήματα έναντι του αναγωγικού δεδομένου ότι παράγονται περισσότερο λειτουργικά και ευπροσάρμοστα προϊόντα. Η οξείδωση της ρίζας σε κατιόν από οξειδωτικό ενός ηλεκτρονίου, η οξείδωση της ρίζας σε αλκένιο από καρβοξυλικούς εστέρες του Cu^{II} και η αντίδραση με ετεροάτομα ως δότες για να δώσουν αλογονίδια ή σουλφίδια είναι όλες οξειδωτικοί τερματισμοί.

Η οξειδωτική κυκλοποίηση ελεύθερων ριζών,¹⁸ στην οποία η αρχική ρίζα δημιουργείται οξειδωτικά, και/ή η κυκλική ρίζα οξειδώνεται σε κατιόν ή αλκένιο για να τερματιστεί η αντίδραση, έχει σημαντικές συνθετικές και οικονομικές δυνατότητες, δεδομένου ότι δίνει μεγαλύτερες αποδόσεις και τα προϊόντα μπορούν να παρασκευαστούν από απλά πρόδρομα μόρια. Η οξειδωτική προσθήκη οξικού οξέος σε αλκένια που ανακάλυψαν οι Heiba και Dessau και Bush και Finkbeiner το 1968 παρέχει τη βάση για μια γενική διαδικασία εκτέλεσης οξειδωτικών κυκλοποιήσεων ελεύθερων ριζών.^{19,20} Το $\text{Mn}(\text{OAc})_3$ σε οξικό οξύ όταν φέρεται σε βρασμό δημιουργεί μια καρβοξυμεθυλική ρίζα, η οποία προστίθεται σε αλκένια για να δώσει μια ρίζα που οξειδώνεται από ένα δεύτερο ισοδύναμο $\text{Mn}(\text{OAc})_3$ και δίνει μια γ -λακτόνη. Αυτή η αντίδραση ελεύθερων ριζών σχηματίζει αποτελεσματικά έναν δεσμό άνθρακα-

άνθρακα και παράγει ένα εξαιρετικά λειτουργικό προϊόν αφού η αντίδραση διεξάγεται υπό οξειδωτικές συνθήκες.

2.4 Οξικό μαγγάνιο(III)

Οι αντιδράσεις μέσω ελεύθερων ριζών που προωθούνται από μέταλλα έχουν βρει ευρεία χρήση στην οργανική σύνθεση και ένα από τα γνωστά παραδείγματα αυτού είναι οι αντιδράσεις που συμμετέχει το οξικό μαγγάνιο (III)(Δίυδρο οξικό Mn^{III} , συντομευμένο εδώ ως $\text{Mn}(\text{OAc})_3 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$).²¹

Οι αντιδράσεις ελεύθερων ριζών που πραγματοποιούνται με αντιδραστήριο το $\text{Mn}(\text{OAc})_3$ έχουν εμφανιστεί ως σημαντικές συνθετικές μέθοδοι για ένα νέο σχηματισμό δεσμών και για τη διάσπαση δεσμών. Λαμβάνοντας υπόψη τη σημασία του στην οργανική σύνθεση, η ανασκόπηση υπογραμμίζει την εφαρμογή του $\text{Mn}(\text{OAc})_3$ που προωθεί τις αντιδράσεις μέσω ελεύθερων ριζών άνθρακα-άνθρακα και άνθρακα-ετεροατόμου.

Οι αντιδράσεις στις οποίες το οξικό Mn^{III} χρησιμοποιείται ως οξειδωτικός παράγοντας έχουν μελετηθεί εκτεταμένα. Οι οξειδώσεις με οξικό Mn^{III} μπορούν να χωριστούν σε δύο κατηγορίες:

- Απευθείας εσωτερική ή
- εξωτερική σφαιρική οξείδωση ενός ηλεκτρονίου του υποστρώματος μετά το σχηματισμό ενός συμπλέγματος υποστρώματος εσωτερικής ή εξωτερικής σφαίρας με το Mn^{III}

Υπάρχουν δύο γενικές κατηγορίες οξείδωσης οξικού μαγγανίου (III) όπως περιγράφεται από τον De Klein²²:

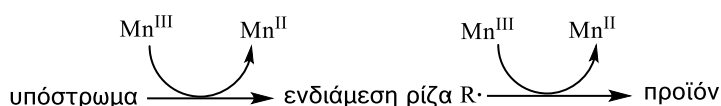
- άμεσες οξειδώσεις ενός ηλεκτρονίου και
- έμμεσες οξειδώσεις

Στις άμεσες οξειδώσεις²³, ο προκύπτων σχηματισμός μιας ενδιάμεσης ρίζας μπορεί να υποστεί πολλούς διαφορετικούς μετασχηματισμούς όπως π.χ. διμερισμός και απώλεια υδρογόνου ή οξείδωση ανάλογα με τις συνθήκες της αντίδρασης. Τέλος, μπορεί να

προκύψει προϊόν το οποίο είτε οξειδώνεται είτε ανάγεται ανάλογα με τις συνθήκες της αντίδρασης, δίνοντας δύο διαφορετικά προϊόντα.

Σχήμα 14: αντίδραση άμεσης οξείδωσης ενός ηλεκτρονίου.

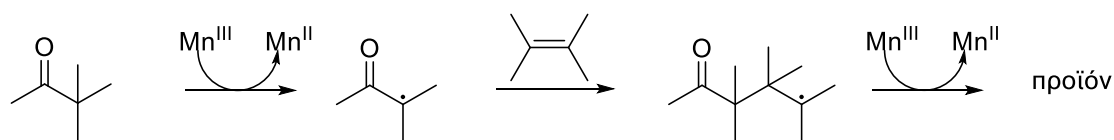
Άμεση οξείδωση ενός ηλεκτρονίου



Η δεύτερη κατηγορία οξείδωσης που ονομάζεται έμμεση οξείδωση περιλαμβάνει τον σχηματισμό μίας σταθεροποιημένης ρίζας σε μια ελεγχόμενη θέση η οποία μπορεί να υποστεί αντιδράσεις προσθήκης και υποκατάστασης σε αρωματικά συστήματα ή ολεφίνες. Η επακόλουθη ρίζα που σχηματίστηκε μετά την προσθήκη στο αλκένιο μπορεί στη συνέχεια να υποστεί μια επιπλέον οξείδωση από ένα άλλο ισοδύναμο οξικού μαγγανίου^{III} για να σχηματίσει ένα σταθεροποιημένο κατιόν που οδηγεί στο προϊόν.

Σχήμα 15: αντίδραση έμμεσης οξείδωσης με προσθήκη αλκενίου.

Έμμεση οξείδωση

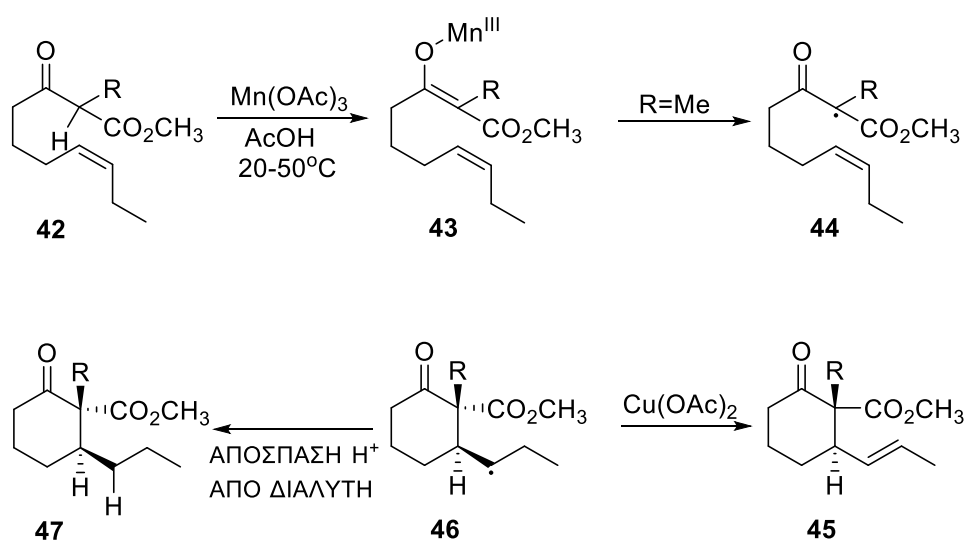


2.5 Μηχανιστικές θεωρίες

Η οξειδωτική κυκλοποίηση¹⁷ διαμέσου ελεύθερων ριζών με βάση το Mn^{III} μπορεί να γίνει περαιτέρω κατανοητή όταν μελετηθούν εκτεταμένα οι παράγοντες που επιδρούν σε αυτή. Η οξειδωτική κυκλοποίηση του β -κετοεστέρα **42a** με $\text{Mn}(\text{OAc})_3$ παρέχει ένα

πολύπλοκο μείγμα προϊόντων (Σχήμα 16). Πρωτοταγείς και δευτεροταγείς ρίζες, όπως η **46**, δεν οξειδώνονται από Mn^{III} . Ο Heiba και ο Dessau²⁴ διαπίστωσαν ότι το $Cu(OAc)_2$ οξειδώνει τις δευτερογενείς ρίζες 350 φορές πιο γρήγορα από ό,τι το $Mn(OAc)_3$ και ότι μπορούν να χρησιμοποιηθούν τα δύο αντιδραστήρια συνδυαστικά. Η οξειδωτική κυκλοποίηση του **42a** με 2 ισοδύναμα $Mn(OAc)_3$ και 0.1-1 ισοδύναμο $Cu(OAc)_2$ σε οξικό οξύ οδηγεί σε απόδοση 71% του **47a**. Το $Cu(OAc)_2$ αντιδρά με τη ρίζα **46** για να δώσει ένα ενδιάμεσο προϊόν του Cu^{III} που υποβάλλεται οξειδωτική αποβολή για να δώσει το **47a**.

Σχήμα 16: μηχανισμός οξειδωτικής κυκλοποίησης παρουσία $Mn(OAc)_3$ του εστέρα **42**.



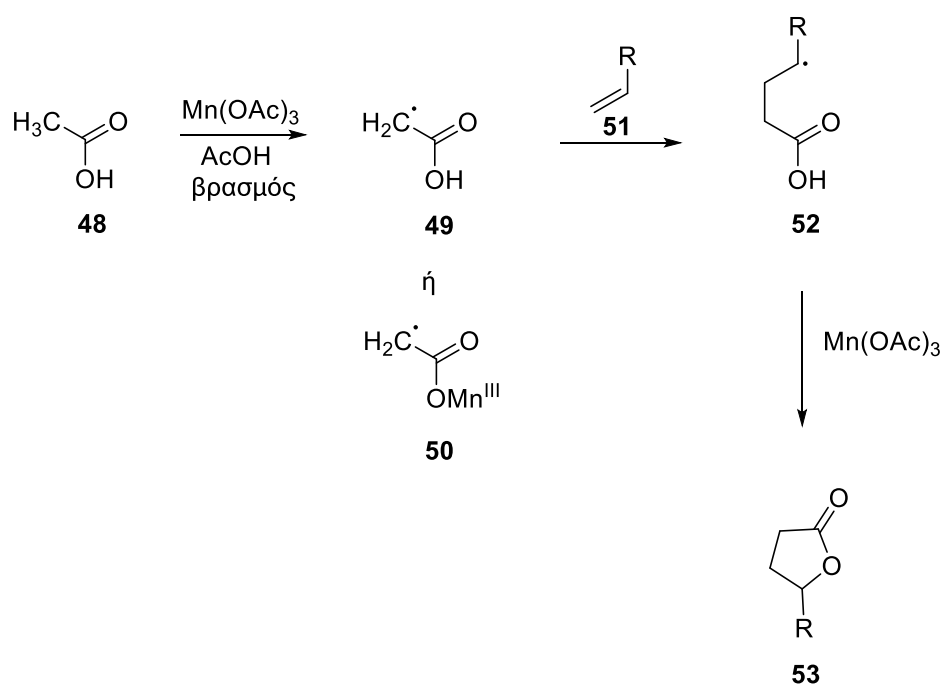
42a, 47a: R=H
42β, 47β: R=Me

Οι Fristad και Peterson μελέτησαν εκτενώς τον μηχανισμό της οξειδωτικής προσθήκης οξικού οξέος σε αλκένια για να σχηματίσουν λακτόνες. Το πρώτο βήμα στην αντίδραση είναι η απώλεια ενός πρωτονίου για να δώσει το ενολιόν με το Mn^{III} **43**. Το επόμενο βήμα της αντίδρασης περιλαμβάνει κυκλοποίηση του ακόρεστου ενολιόντος με το Mn^{III} **43** για να δώσει την κυκλική ρίζα **46** (Σχήμα 16). Αυτή είναι η λειτουργική οδός όταν R=H. Εναλλακτικά, απώλεια του Mn^{II} θα μπορούσε να δώσει

την ελεύθερη ρίζα **44** χωρίς Mn. Το παραπάνω ισχύει όταν η λειτουργική ομάδα R είναι μεθυλομάδα.

Η οξειδωτική προσθήκη οξικού οξέος σε αλκένια παρέχει τη βάση για μία στρατηγική προσέγγιση στην οξειδωτική κυκλοποίηση των ελεύθερων ριζών. Θερμαίνοντας το οξειδωτικό ενός ηλεκτρονίου $\text{Mn}(\text{OAc})_3$ σε οξικό οξύ σε βρασμό (115°C) παράγεται η καρβοξυμεθυλική ρίζα **49** ή **50** (Σχήμα 17). Αυτή προστίθεται στο αλκένιο **51** και δίνει τη ρίζα **52**, η οποία οξειδώνεται από ένα δεύτερο ισοδύναμο $\text{Mn}(\text{OAc})_3$ για να δώσει μια γ -λακτόνη **53**. Αυτή η ακολουθία βημάτων οδηγεί στον σχηματισμό μίας ρίζας που οξειδώνεται από το οξικό οξύ και οδηγεί στο σχηματισμό του δεσμού ανθράκα-άνθρακα και παράγει μία συνθετικά χρήσιμη γ -λακτόνη.

Σχήμα 17: σχηματισμός της λακτόνης **53** μέσω προσθήκης του αλκενίου **51** στη ρίζα **49** ή **50**.



Η ενυδατωμένη μορφή του $\text{Mn}(\text{OAc})_3$, που χρησιμοποιείται συνήθως, είναι ένα οξο-κεντρικό σύμπλοκο του Mn^{III} με γεφυρωτικά οξικά παράγωγα. Σύμφωνα με τον Fristad, το καθοριστικό βήμα είναι η απώλεια ενός πρωτονίου από ένα οξικό σύμπλεγμα όπως το **54** για να δώσει ένα δις ενολικό σύμπλεγμα του Mn^{III} όπως το **55**

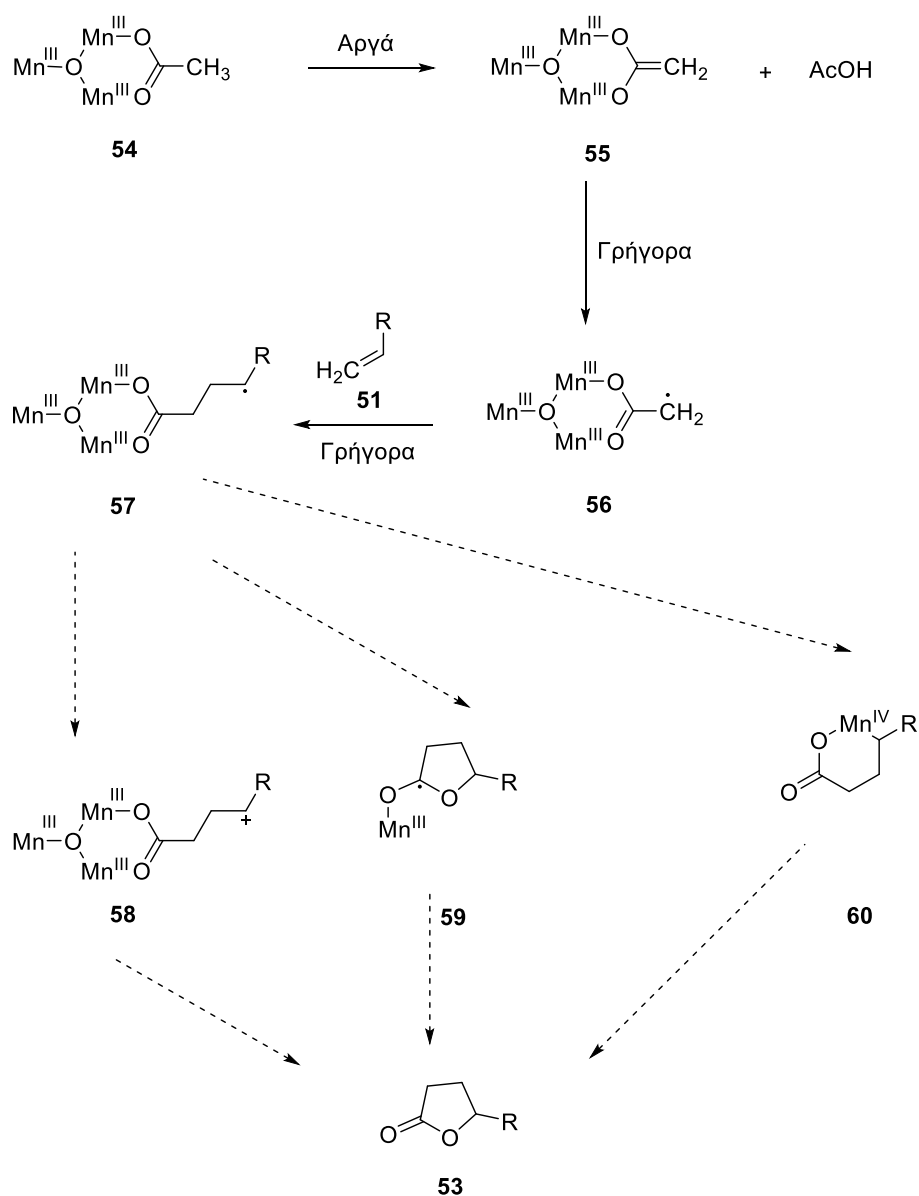
(Σχήμα 18). Το παραπάνω στάδιο ακολουθείται από μια ταχεία μεταφορά ηλεκτρονίων με απώλεια Mn^{II} για να σχηματιστεί το σύμπλεγμα με την ελεύθερη ρίζα όπως το **56**. Το βήμα σχηματισμού δεσμού άνθρακα-άνθρακα περιλαμβάνει την προσθήκη της ρίζας **56** σε ένα αλκένιο για να δώσει τη ρίζα **57**. Το αλκένιο δεν εμπλέκεται στο στάδιο καθορισμού της ταχύτητας, το οποίο προϋποθέτει την ύπαρξη ήδη ενός αργού βήματος πριν από τον σχηματισμό του δεσμού άνθρακα-άνθρακα. Η ενολοποίηση είναι πιθανό να είναι το καθοριστικό βήμα επειδή ο λογάριθμος του ρυθμού οξείδωσης που σχετίζεται με το οξικό οξύ ισούται με 0,344 (ΔpK_a), για πέντε ισοδύναμα μονοϋποκατεστημένου οξικού οξέος που καλύπτουν ένα μεγάλο εύρος οξύτητας. Η ενολοποίηση φαίνεται να είναι μη αναστρέψιμη αφού το δευτέριο δεν ενσωματώνεται στο **20** όταν στην αντίδραση λαμβάνει μέρος το δευτεριωμένο οξικό οξύ.

Η μετατροπή της ρίζας **57** στο τελικό προϊόν²⁵ λακτόνη **53** επίσης περιλαμβάνει οξειδωτική μεταφορά ηλεκτρονίων. Ο λεπτομερής μηχανισμός για αυτή την οξείδωση δεν είναι γνωστός, αλλά είναι γνωστό ότι το Mn^{III} δεν συντελεί στην οξείδωση απομονωμένων δευτερογενών ριζών σε κατιόντα. Επομένως, η καρβοξυλική ομάδα πρέπει να συμμετέχει άμεσα στο στάδιο οξείδωσης.

- Ένα πιθανό μηχανιστικό μονοπάτι είναι η οξείδωση της ρίζας από το Mn^{III} που συνδέεται με την καρβοξυλική ομάδα να δώσει το κατιόν **58**, το οποίο κυκλοποιείται και δίνει το **53** (Σχήμα 18).
- Ένα άλλο πιθανό μηχανιστικό μονοπάτι περιλαμβάνει την προσθήκη της ρίζας στο οξυγόνο της καρβοξυλικής ομάδας για να δώσει τη ρίζα **59**, η οποία θα πρέπει να υποστεί μεταφορά ηλεκτρονίων με απώλεια του Mn^{II} για να δώσει την λακτόνη **53** (Σχήμα 18).
- Το τρίτο μηχανιστικό μονοπάτι περιλαμβάνει τη σύνδεση του Mn^{III} στη ρίζα για να δώσει μεταλλοκύκλο προϊόν **60** το οποίο υφίσταται αναγωγική αποβολή με απώλεια Mn^{II} για να δώσει λακτόνη **53** (Σχήμα 18).

Επιπρόσθετα, πολυάριθμες παραλλαγές αυτών των μηχανισμών μπορούν επίσης να ληφθούν υπόψιν.

Σχήμα 18: πιθανές μηχανιστικές πορείες σχηματισμού της λακτόνης 53.

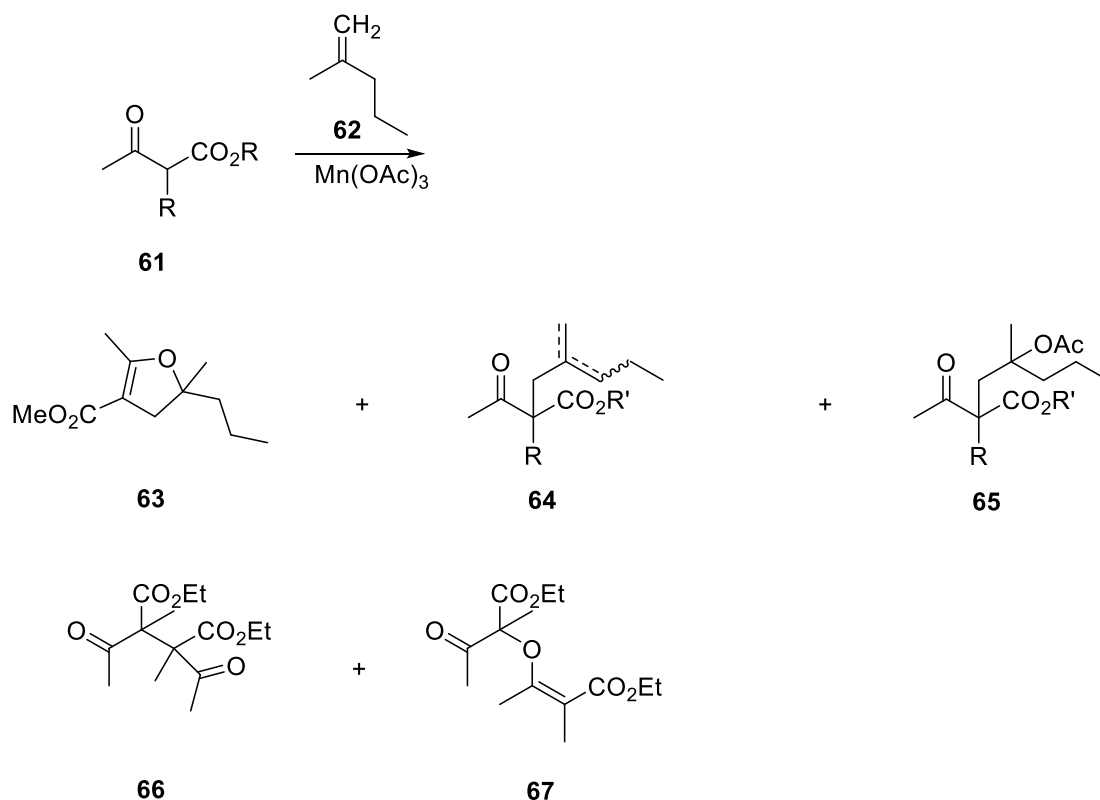


- Μηχανισμός οξείδωσης β - κετοεστέρων.

Για να προσδιοριστεί η εγκυρότητα²⁶ αυτού του μηχανισμού για την οξείδωση των β-κετοεστέρων, προσδιορίστηκαν τα ποσοστά οξείδωσης του Mn^{III} αρκετών β-κετοεστέρων με παρουσία ή απουσία ενός αλκενίου. Τα ποιοτικά δεδομένα λήφθηκαν με την προσθήκη 1 ισοδυνάμου Mn(OAc)₃·2H₂O σε 5 ισοδύναμα β-κετοεστέρα και 0-5 ισοδύναμα αλκενίου σε οξικό οξύ στους 40 °C. Οι μελέτες διεξήχθησαν με τη χρήση 2-μεθυλο-1-πεντενίου, δεδομένου ότι οι τριτοταγείς ρίζες που προκύπτουν οξειδώνονται ταχύτατα σε κατιόντα ενώ οι δευτεροταγείς ρίζες υφίστανται αντιδράσεις μεταφοράς μοριακού ατόμου υδρογόνου εκτός εάν υπάρχει Cu(OAc)₂. Τα προϊόντα οξείδωσης των **61a** και **61b** από Mn(OAc)₃·2H₂O με και χωρίς προσθήκη της **45**

προσδιορίστηκαν. Η οξείδωση του **44α** παρουσία **62** έδωσε τη φουρανόνη **29** σε απόδοση 30 %, μίγμα ακόρεστων εστέρων **64α** σε 16 % απόδοση, και οξικού εστέρα **65α** σε απόδοση 13 % όπως αναφέρεται από τον Heiba και Dessau²⁴ σε στενά συνδεδεμένα συστήματα. Οξείδωση του **61β** παρουσία **62** έδωσε ένα μείγμα ακόρεστου εστέρα **64β** σε απόδοση 35 %, οξικού εστέρα **65β** σε απόδοση 5 %, και τα διμερή **66** και **67** σε ~5 % απόδοση το καθένα (Σχήμα 19). Οξείδωση του **44β** απουσία αλκενίου έδωσε το διμερές **32** σε απόδοση 34 % ως μίγμα διαστερομερών, το διμερές **67** σε απόδοση 36 %, και ένα πολυμερές σε απόδοση 25 %. Το διμερές **66** και το προϊόν δικαρβοαιθοξυλίωσης από **33** έχουν ληφθεί από οξείδωση με διοξειδίο του μολύβδου. Η οξείδωση του **44α** απουσία αλκενίου οδήγησε μόνο σε πτητικά προϊόντα, τα οποία δεν μπορούν να απομονωθούν.

Σχήμα 19: αντίδραση οξειδωτικής κυκλοποίησης από $Mn(OAc)_3$ του εστέρα **61** παρουσία αλκενίου **62**.



α. R=H, R'=Me
β. R=Me, R'=Et

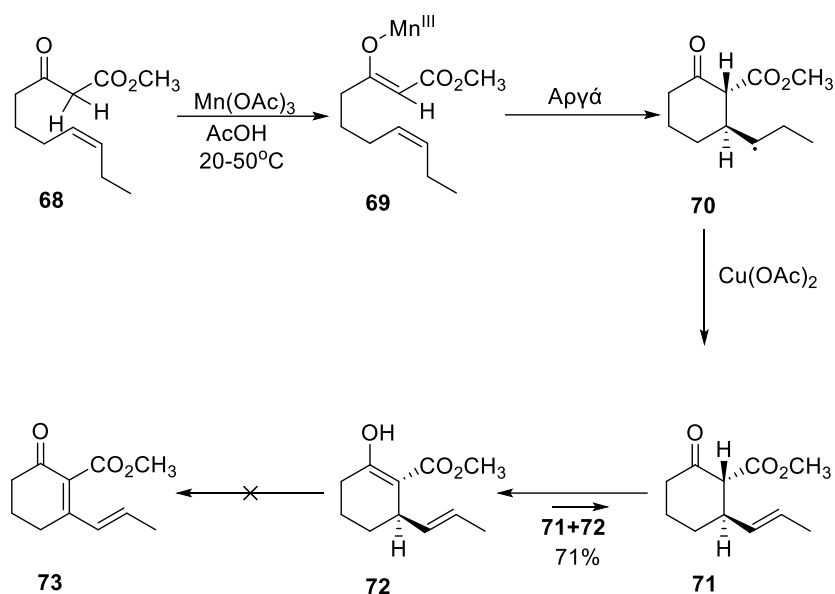
Αυτά τα αποτελέσματα υποδηλώνουν ότι το καθοριστικό βήμα του ποσοστού οξείδωσης του **61a** είναι διαφορετικό από αυτό της οξείδωσης β -κετοεστέρων που περιέχουν μόνο ένα υδρογόνο που μπορεί να ενολοποιηθεί. Οι ρυθμοί οξείδωσης των **61b** και άλλων β -κετοεστέρων που περιέχουν μόνο ένα ενολοποιήσιμο υδρογόνο είναι ανεξάρτητοι της συγκέντρωσης αλκενίου όπως είναι στην οξείδωση του οξικού οξέος. Από την άλλη πλευρά, ο ρυθμός οξείδωσης του **61a** είναι πολύ αργός εκτός αν υπάρχει τουλάχιστον μισό ισοδύναμο αλκενίου. Η οξείδωση του **61a** για να δώσει το **63a**, το **64a** και το **65a** καταναλώνει 2 ισοδύναμα του $\text{Mn}(\text{OAc})_3 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$, ενώ μισό ισοδύναμο αλκενίου αντιστοιχεί στη ποσότητα **61a** που καταναλώνεται.

Όσον αφορά τα ηλεκτροχημικά δεδομένα για την οξείδωση των ενολικών ενώσεων του β -δικαρβονυλίου, η παρουσία μιας ομάδας α -μεθυλίου διευκολύνει την οξείδωση κατά 0.25 – 0.4 V. Η φύση της αντίδρασης εξαρτάται από δύο μεταβλητές: τον ρυθμό σχηματισμού του ενολικού Mn^{III} , το οποίο αντιστοιχεί στο pK_a , και στην ευκολία οξείδωσης του ενολοϊόντος να δώσει μια ελεύθερη ρίζα. Για τις περισσότερες ενώσεις η ενολοποίηση είναι το βήμα που καθορίζει τον ρυθμό. Για πολύ όξινες ενώσεις όπως οι α -μη υποκατεστημένοι β -κετοεστέρες και οι β -δικετόνες, η ενολοποίηση είναι το γρήγορο στάδιο και η οξείδωση είναι το αργό στάδιο.

- Περαιτέρω οξείδωση β -δικαρβονυλικών ενώσεων

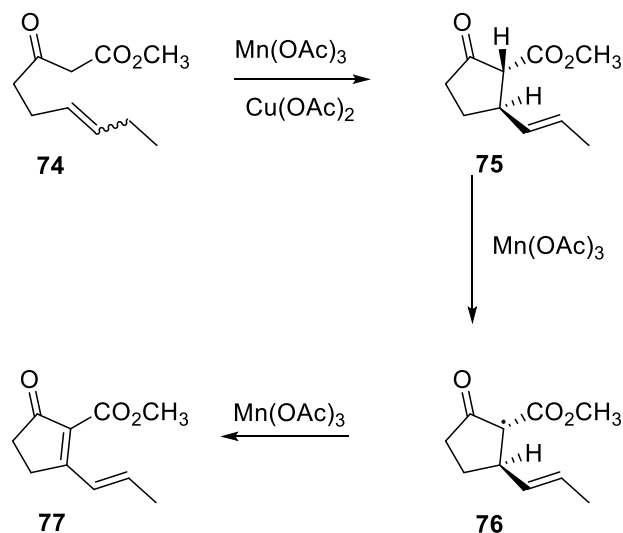
Η οξειδωτική κυκλοποίηση ακόρεστων β -δικαρβονυλικών ενώσεων που έχουν δύο άτομα α -υδρογόνου θα δώσει προϊόντα που έχουν ακόμη ένα άτομο α -υδρογόνου και μπορούν να οξειδωθούν περαιτέρω. Εάν το προϊόν οξειδώνεται πιο αργά από την πρώτη ύλη, το προϊόν της κυκλοποίησης μπορεί να απομονωθεί με καλή απόδοση. Η αντίδραση του **68** με $\text{Mn}(\text{OAc})_3$ αποδίδει το ενολικό προϊόν **69**, το οποίο κυκλοποιείται και δίνει το **70**, ένα βήμα που αποτελεί το αργό άρα και το καθοριστικό για την ταχύτητα βήμα (Σχήμα 20). Η οξείδωση με $\text{Cu}(\text{OAc})_2$ δίνει την κετόνη **71**, η οποία ταυτομερίζεται για να δώσει ένα μίγμα ισορροπίας 1,3: 1 της ενόλης **72** και της κετόνης **71** με απόδοση 71 %. Περαιτέρω οξείδωση της ένωσης **71** ή της **72** για να δώσει την **73** δεν συμβαίνει.

Σχήμα 20: μηχανισμός οξειδωτικής κυκλοποίησης του εστέρα **68** παρουσία $Mn(OAc)_3$.



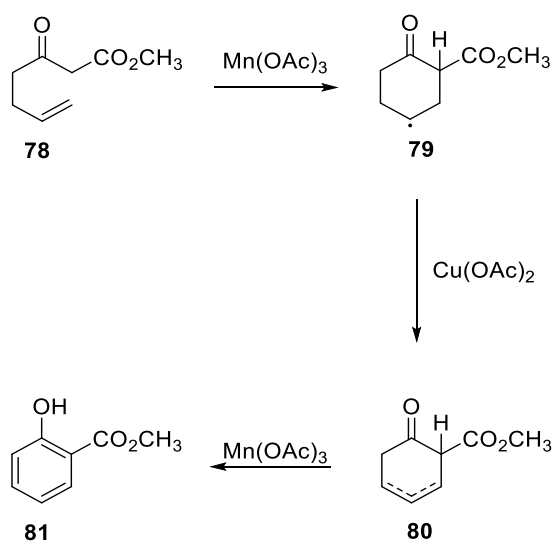
Σε άλλες περιπτώσεις, το προϊόν οξειδώνεται με ρυθμό ανταγωνιστικό με αυτό της πρώτης ύλης έτσι ώστε να λαμβάνονται διάφορα μείγματα προϊόντων. Για παράδειγμα, η οξειδωτική κυκλοποίηση του **74** δίνει το 36 % του **75** και το 10 % της διενόνης **77** που έχει σχηματιστεί από περαιτέρω οξείδωση του **75** δίνοντας τη ρίζα **76**, η οποία οξειδώνεται περαιτέρω δίνοντας την **77** (Σχήμα 21). Η ανταγωνιστική οξείδωση του προϊόντος συνήθως δεν αποτελεί πρόβλημα για τις διαμοριακές αντιδράσεις προσθήκης επειδή χρησιμοποιείται μια τεράστια περίσσεια του υποστρώματος που μπορεί να οξειδωθεί, ενώ χρησιμοποιούνται ακετόνη ή οξικό οξύ, ως διαλύτες. Η χρήση περίσσειας υποστρώματος δεν είναι δυνατή στις οξειδωτικές κυκλοποιήσεις.

Σχήμα 21: οξειδωτική κυκλοποίηση του **74** παρουσία $Mn(OAc)_3$ και $Cu(OAc)_2$.



Στην τρίτη κατηγορία, το προϊόν οξειδώνεται πολύ πιο εύκολα από το αρχικό υλικό, έτσι ώστε κανένα από τα αρχικά προϊόντα να μην μπορεί να απομονωθεί. Αυτές οι αντιδράσεις μπορεί να είναι ακόμα συνθετικά χρήσιμες εάν τα προϊόντα της περαιτέρω οξείδωσης είναι μονομερή. Για παράδειγμα, η οξειδωτική κυκλοποίηση του **78** παρέχει το 78 % του σαλικυλικού μεθυλεστέρα **81** (Σχήμα 22).²⁷ Η οξειδωτική κυκλοποίηση δίνει τη ρίζα **79**. Η οξείδωση του **79** από το Cu^{II} δίνει την ένωση **80**, πιθανότατα ως μίγμα ισομερών με βάση τη θέση του διπλού δεσμού. Ο ακόρεστος κυκλικός β-κετοεστέρας **80** είναι πιο όξινος από την **78** και οξειδώνεται ταχέως με περαιτέρω από 2 ισοδύναμα Mn^{III} για να δώσει μια κυκλοεξανοδιόνη που ταυτομερίζεται στη φαινόλη **81**.

Σχήμα 22: οξειδωτική κυκλοποίηση του **78** παρουσία Mn(OAc)₃ και Cu(OAc)₂.

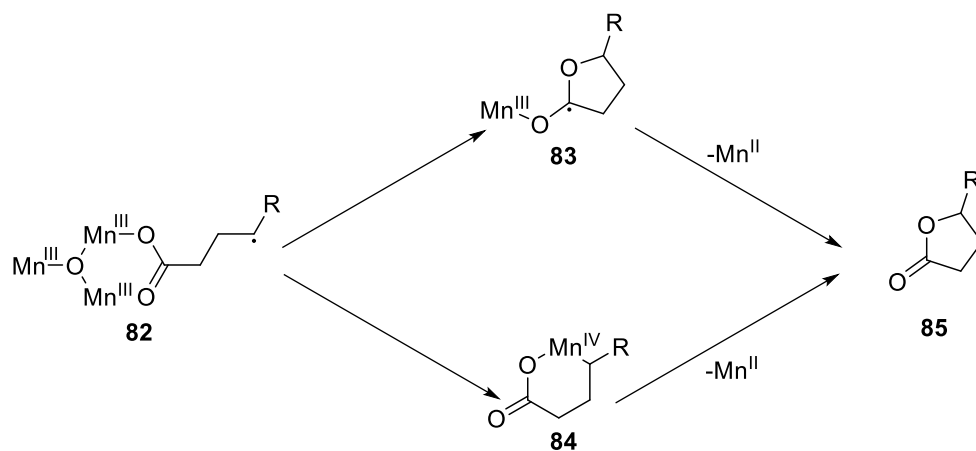


Η συνολική αντίδραση καταναλώνει 4 ισοδύναμα Mn(OAc)₃. Η οξείδωση των μη υποκατεστημένων κετονών δίνει συχνά προϊόντα που μπορούν να οξειδωθούν περαιτέρω. Η οξειδωτική κυκλοποίηση των αλκυλουποκατεστημένων κυκλικών κετονών είναι ένας λειτουργικός μηχανισμός επειδή η ενολοποίηση και η περαιτέρω οξείδωση του δικυκλικού κετονικού προϊόντος εμποδίζονται από τον κανόνα του Bredt.^{28,29}

- Τερματισμός

Ένας από τους βασικούς τρόπους τερματισμού του μηχανισμού είναι μέσω της οξείδωσης από Mn^{III} . Το Mn^{III} θα οξειδώσει τις γ -καρβοξύλο ρίζες,³⁰⁻³² όπως π.χ. η **82**, προς γ -λακτόνες όπως η **85** ανεξάρτητα από το αν η ρίζα είναι δευτεροταγής ή τριτοταγής. Εμβαθύνοντας στον μηχανισμό, η προσθήκη οξικού οξέος και υποκατεστημένων οξικών οξέων σε αλκένια για να δώσουν γ -λακτόνες είναι μια γενική αντίδραση για όλες τις κατηγορίες αλκενίων. Το Mn^{III} δεν οξειδώνει τις απομονωμένες πρωτοταγείς ή δευτεροταγείς ρίζες, οπότε η οξείδωση του **82** μπορεί να περιλαμβάνει προσθήκη της ρίζας στο καρβοξυλική ομάδα δίνοντας την ένωση **83**, η οποία οξειδώνεται εύκολα και δίνει την **85**, ή ο σχηματισμός **84** ακολουθούμενος από αναγωγική αποβολή του Mn^{II} να δώσει την **85** (Σχήμα 23). Το Mn^{III} θα οξειδώσει τις τριτοταγείς ρίζες σε κατιόντα που μπορούν να χάσουν ένα πρωτόνιο για να δώσουν ένα αλκένιο ή αντιδρούν με διαλύτη για να δώσουν ένα τριτοταγές οξικό παράγωγο. Το Mn^{III} θα οξειδώσει επίσης αλλυλικές ρίζες σε αλλυλικά οξικά παράγωγα και κυκλοεξαδιένυλο ρίζες, που προκύπτουν από την προσθήκη του σε κατιονικούς αρωματικούς δακτυλίους, που χάνουν ένα πρωτόνιο για να αναγεννηθεί το αρωματικό σύστημα. Το Mn^{III} δεν οξειδώνει πρωτοταγείς ή δευτεροταγείς ρίζες. Εάν δεν υπάρχει οξειδωτικό, η κύρια μέθοδος που χρησιμοποιείται είναι η απομάκρυνση υδρογόνου.

Σχήμα 23: τερματισμός του μηχανισμού οξειδωτικής κυκλοποίησης προς την γ -λακτόνη **85** μέσω της οξείδωσης από Mn^{III} .



2.6 Υποστρώματα

Οι ακόρεστοι β -κετοεστέρες, οι 1,3-δικετόνες και οι μαλονικοί εστέρες είναι κατάλληλα υποστρώματα σύμφωνα με τους Heiba, Dessau, Vinogradov και Nikishin, γιατί έχουν δείξει ότι οξειδώνονται πολύ πιο εύκολα από το AcOH .^{36,37,38}

Τα ακετυλένια μπορούν να χρησιμοποιηθούν ως υπόστρωμα αφού οι ρίζες βινυλίου ανάγονται σε αλκένια όταν διαλύτης είναι η αιθανόλη. Η ρίζα 1-υδροξυαιθυλίου που λαμβάνεται από αιθανόλη οξειδώνεται σε ακεταλδεύδη με Mn^{III} .⁴⁰

Η οξείδωση των 1,3-δικαρβονυλικών ενώσεων με Mn^{III} πραγματοποιείται εύκολα στους 25-70 °C. Η περαιτέρω οξείδωση του προϊόντος παραμένει ένα πρόβλημα αφού μια περίσσεια υποστρώματος που οξειδώνεται δεν μπορεί να χρησιμοποιηθεί σε αντιδράσεις κυκλοποίησης. Εάν το προϊόν εξακολουθεί να περιέχει ενολοποιήσιμο υδρογόνο, μπορεί να προκύψει περαιτέρω οξείδωση, όπως έχει αποδειχθεί από αντιδράσεις μαλονικών οξέων και εστέρων.³³⁻³⁵

Σύμφωνα με έρευνες των Kerr και Magolan, ετεροκυκλικές ενώσεις που περιέχουν άζωτο όπως πυρρόλες και ινδόλες μπορούν να χρησιμοποιηθούν ως υποστρώματα για τις οξειδωτικές κυκλοποιήσεις παρουσία Mn^{III} . Η *N*-αλκυλίωση και της πυρρόλης και της ινδόλης, με το κατάλληλο αλκυλοχλωρίδιο έδωσε γρήγορα πρόδρομες ουσίες κυκλοποίησης. Σύμφωνα με τις μελέτες αυτές, αυτά τα υποστρώματα υποβλήθηκαν σε κυκλοποιήσεις παρουσία Mn^{III} , αντιδράσεις οι οποίες είχαν καλές έως εξαιρετικές αποδόσεις.²³

Σε μία ηλεκτροχημική οξειδωτική κυκλοποίηση, η οξείδωση σύνθετων υποστρωμάτων, τα οποία δεν μπορούν να χρησιμοποιηθούν υπερβολικά λόγω της ακρίβειας τους, θέτει ένα πρόβλημα. Οι αποδόσεις της αντίδρασης βασίζονται στο ρεύμα που διέρχεται από το διάλυμα και όχι στην ποσότητα των πρώτων υλών που χρησιμοποιήθηκαν. Στις αντιδράσεις κυκλοποίησης σύνθετων και ακριβών υποστρωμάτων, οι αποδόσεις πρέπει να βασίζονται στις ποσότητες των πρώτων υλών που χρησιμοποιούνται και όχι στο ρεύμα που διέρχεται.³⁹

2.7 Οξείδωση με Mn^{III}

Το $Mn(OAc)_3 \cdot 2H_2O$ διατίθεται στο εμπόριο και χρησιμοποιείται για την πλειοψηφία των οξειδωτικών κυκλοποιήσεων. Αυτό το αντιδραστήριο μπορεί επίσης να παρασκευαστεί εύκολα από υπερμαγγανικό κάλιο και οξικό μαγγάνιο σε διαλύτη οξικό οξύ.²⁷ Το άνυδρο $Mn(OAc)_3$ αντιδρά περισσότερο από το ένυδρο. Επομένως, οι χρόνοι αντίδρασης του άνυδρου είναι συνήθως κάπως μικρότεροι αλλά η απόδοση των αντιδράσεων του άνυδρου και του ένυδρου είναι συνήθως συγκρίσιμες. Τόσο το τριφθοροξικό οξύ, όσο και το οξικό κάλιο ή νάτριο έχουν χρησιμοποιηθεί με $Mn(OAc)_3$. Η χρήση τριφθοροξικού οξέος ως διαλύτη συνήθως αυξάνει την ταχύτητα της αντίδρασης, αλλά συχνά μειώνει την απόδοση των προϊόντων. Τέλος, το οξικό ανιόν μπορεί να επιταχύνει την ενολοποίηση.

Το $Mn(OAc)_3 \cdot 2H_2O$ δεν είναι ιδιαίτερα ακριβό σαν αντιδραστήριο για το εργαστήριο, αλλά η χρήση του σε βιομηχανικό επίπεδο μπορεί να είναι προβληματική. Το Mn^{III} μπορεί να χρησιμοποιηθεί σε καταλυτικές ποσότητες, ενώ το $Mn(OAc)_3 \cdot 2H_2O$, το $Mn(OAc)_3 \cdot 4H_2O$ και το $KMnO_4$ παρασκευάζονται *in situ*. Σε ορισμένες περιπτώσεις, λαμβάνονται καλές αποδόσεις των προϊόντων μόνο με 0,2 ισοδύναμα (10 %) του Mn^{III} ή Mn^{II} . Οι D'Annibale και το Trogoło ανέφεραν πρόσφατα ότι βελτιώθηκαν οι αποδόσεις ενώσεων με βάση το Mn^{III} και το Ce^{IV} που λαμβάνονται από οξειδωτικές κυκλοποιήσεις και προσθήκες εάν πραγματοποιούνται με ακτινοβολία υπερήχων.^{28,29,30}

Το $AcOH$ είναι ο κύριος διαλύτης για οξειδωτικές κυκλοποιήσεις στις οποίες χρησιμοποιείται $Mn(OAc)_3$. Πρόσφατη μελέτη έδειξε ότι η χρήση $EtOH$ ως διαλύτης έχει πολλά πλεονεκτήματα για υποστρώματα ευαίσθητα σε οξέα, για αυτό και είναι ένας καλός δότης υδρογόνου για την αναγωγή των κυκλικών πρωτοταγών και βίνυλο ριζών προς αλκένια που λαμβάνονται από την οξειδωτική κυκλοποίηση. Μελέτη που πραγματοποιήθηκε από τους Snider και McCarthy²⁶ έδειξε ότι σε ένα παράδειγμα οξειδωτικής κυκλοποίησης β -κετοεστέρα με μεθυλενοδικυκλοοκτάνιο, η αντίδραση είναι η ταχύτερη και έχει την υψηλότερη απόδοση όταν σαν διαλύτης χρησιμοποιείται το $AcOH$ (86 %, 14 ώρες, θερμοκρασία δωματίου). Καλή απόδοση έχει επίσης όταν ο διαλύτης που χρησιμοποιείται είναι η $MeOH$ (68 %, 14 ώρες, 60 °C), η $EtOH$ (71 %, 7 ώρες, 25 °C), το $DMSO$ (62 %, 16 ώρες, 60 °C), το διοξάνιο (56 %, 14 ώρες, 60 °C) και το CH_3CN (56 %, 14 ώρες, 60 °C).

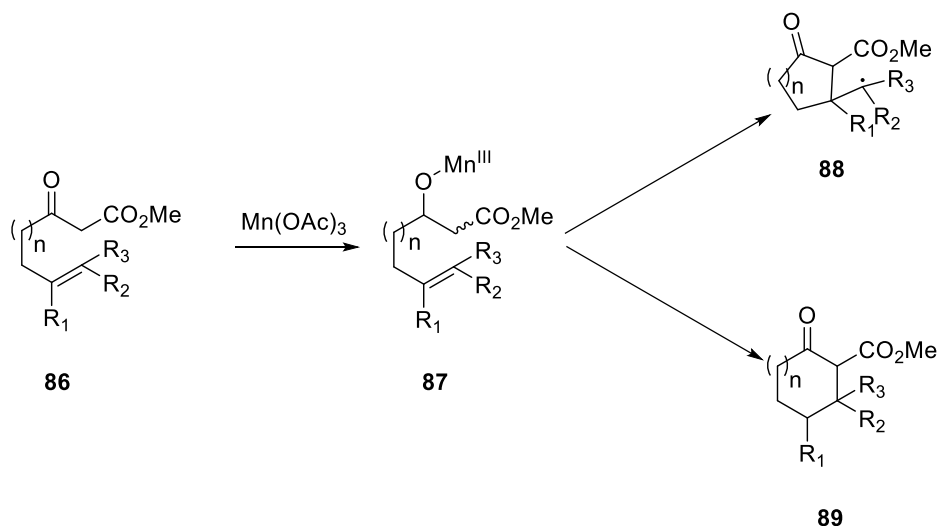
2.8 Ενδομοριακές κυκλοποιήσεις ακόρεστων συστημάτων

2.8.1 Αντιδράσεις β -κετοεστέρων

- α -ακόρεστοι β -κετοεστέρες

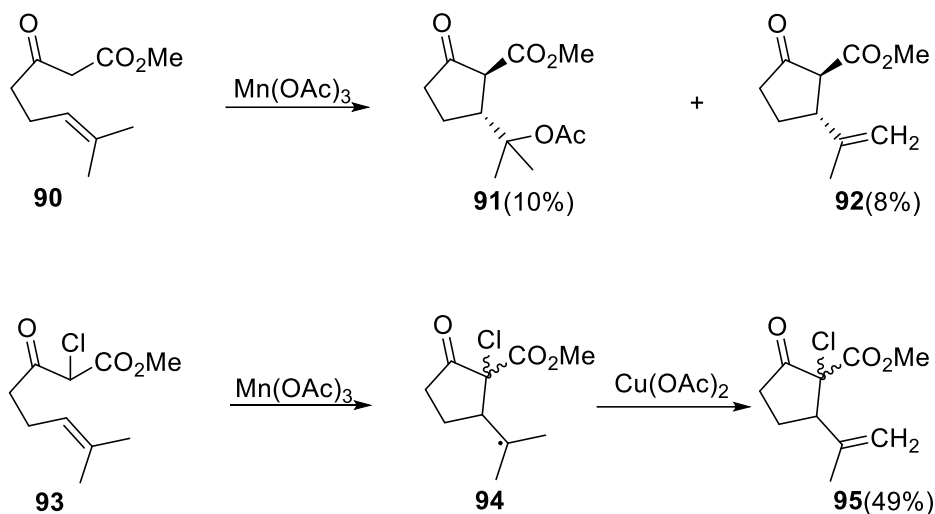
Η οξειδωτική κυκλοποίηση του α -μη υποκατεστημένου β -κετοεστέρα όπως ο **86** προχωρά μέσω της κυκλοποίησης του αλκενίου διαμέσου του ενολικού ιόντος με το μαγγάνιο του **87** για να δώσει είτε το **88** είτε το **89** (Σχήμα 24). Η 6-ενδο-κυκλοποίηση είναι η αποκλειστική αντίδραση αν ο γειτονικός άνθρακας είναι περισσότερος υποκατεστημένος από τον περισσότερο απομακρυσμένο άνθρακα. Τα μονουποκατεστημένα αλκένια δίνουν την κυκλοέξυλο ρίζα **89**, η οποία οξειδώνεται περαιτέρω παρέχοντας μια γενική σύνθεση του σαλικυλικού εστέρα.⁴⁴⁻⁴⁶

Σχήμα 24: οξειδωτική κυκλοποίηση παρουσία $Mn(OAc)_3$ του β -κετοεστέρα **86**.



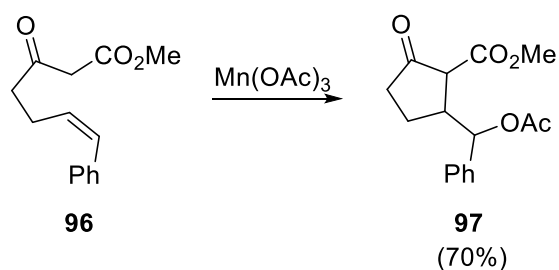
Η 5-εξω-κυκλοποίηση είναι η αποκλειστική αντίδραση με 1,2-διυποκατεστημένα αλκένια εκτός εάν ο απομακρυσμένος άνθρακας είναι πολύ υποκατεστημένος. Η οξειδωτική κυκλοποίηση του **90** με $Mn(OAc)_3 \cdot 2H_2O$ παρέχει το 10 % του οξικού εστέρα **91** και 8 % του αλκενίου **92** (Σχήμα 25). Η χαμηλή απόδοση είναι λόγω της περαιτέρω οξείδωσης των προϊόντων. Η κυκλοποιημένη ρίζα οξειδώνεται σε ένα κατιόν, το οποίο χάνει ένα πρωτόνιο για να δώσει το αλκένιο **92** ή αντιδρά με το διαλύτη για να δώσει τον οξικό εστέρα **91**. Παρόμοια μείγματα λαμβάνονται όταν το $Cu(OAc)_2$ χρησιμοποιείται ως οξειδωτικό, καθώς και ο Cu^{II} επίσης οξειδώνει τις τριτογενείς ρίζες σε αλκένια.²⁶

Σχήμα 25: αντίδραση οξειδωτικής κυκλοποίησης παρουσία $Mn(OAc)_3$ και $Cu(OAc)_2$ του β -κετοεστέρα **90**.



Η οξειδωτική κυκλοποίηση του στυρολίου **96** με $Mn(OAc)_3$ αποδίδει το 70 % του οξικού παραγώγου **97** (Σχήμα 26). Η δευτεροταγής βενζυλική ρίζα που σχηματίζεται στην κυκλοποίηση οξειδώνεται με Mn^{III} στο βενζυλικό κατιόν, το οποίο αντιδρά με τον διαλύτη για να δώσει τη **97**. Η βελτιωμένη απόδοση του **97** πιθανώς οφείλεται στη σύνδεση του διπλού δεσμού με τον αρωματικό δακτύλιο.

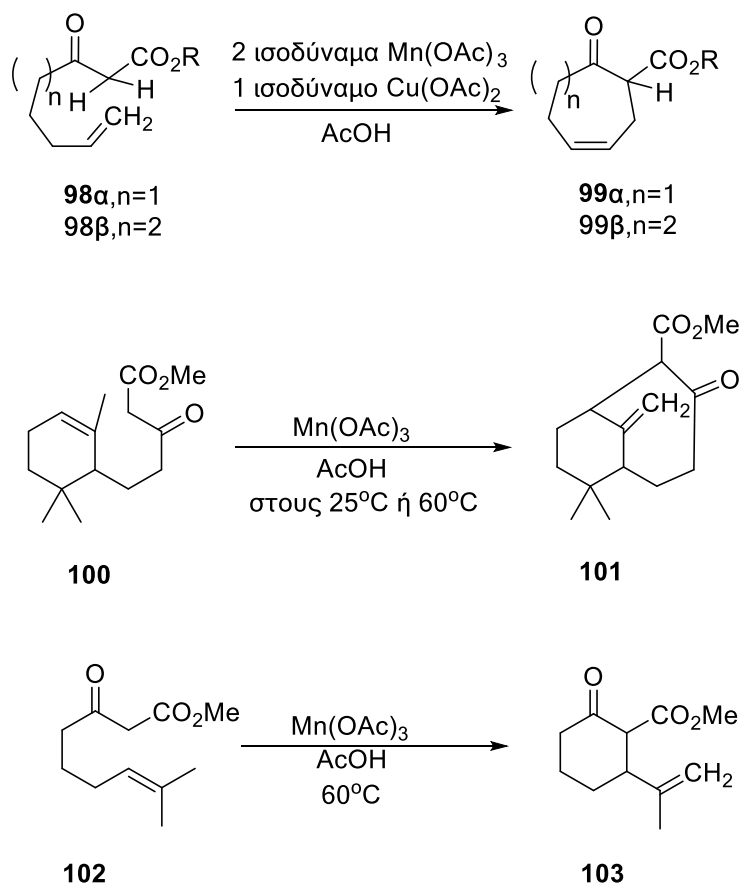
Σχήμα 26: οξειδωτική κυκλοποίηση παρουσία $Mn(OAc)_3$ του στυρολίου **96**.



Οι β -κετοεστέρες **98a** και **98b** παρέχουν χαμηλές αποδόσεις **99a** και **99b**, δεδομένου ότι η περαιτέρω οξείδωση του προϊόντος είναι ανταγωνιστική και συνεπώς ανεπιθύμητη αντίδραση (Σχήμα 27). Οι White και Ruveda αναφέρθηκαν εκτεταμένα στην οξειδωτική κυκλοποίηση του **100** για να δώσει το **101** με απόδοση 60 %. Η 6-

εξω-κυκλοποίηση συμβαίνει αποκλειστικά με 1,2-διυποκατεστημένα αλκένια και με αλκένια στα οποία ο απομακρυσμένος άνθρακας είναι ο περισσότερο υποκατεστημένος. Για παράδειγμα, από το **102** προέρχεται το 41 % του παραγώγου **103**.^{47,48}

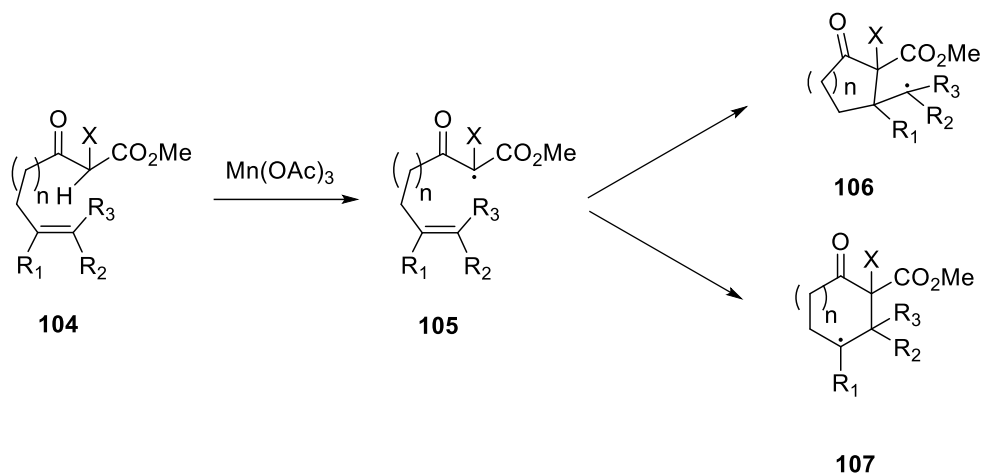
Σχήμα 27: αντιδράσεις περαιτέρω οξείδωσης των **98**, **100**, **102**.



- α-υποκατεστημένοι β-κετοεστέρες

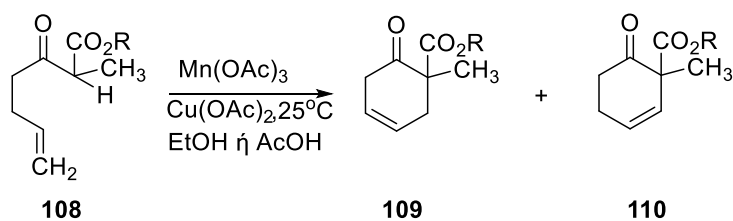
Η οξειδωτική κυκλοποίηση των α-υποκατεστημένων εστέρων όπως ο **104** προχωρά μέσω του σχηματισμού της ελεύθερης ρίζας **105**, το οποίο κυκλοποιείται για να δώσει είτε το **106**, είτε το **107** (Σχήμα 28).

Σχήμα 28: οξειδωτική κυκλοποίηση παρουσία $\text{Mn}(\text{OAc})_3$ του α-υποκατεστημένου εστέρα **104**.

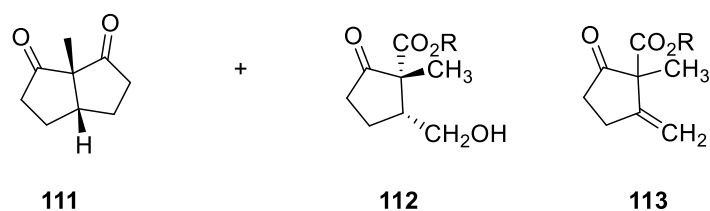


Η οξειδωτική κυκλοποίηση του μονοϋποκατεστημένου αλκενίου **108** με 2 ισοδύναμα $\text{Mn}(\text{OAc})_3$ και 1 ισοδύναμο $\text{Cu}(\text{OAc})_2$ παρέχει ένα μίγμα **109-113**, το οποίο ποικίλλει ως συνάρτηση του διαλύτη (οξικό οξύ ή αιθανόλη) και την εστερική ομάδα (OMe ή OEt) (Σχήμα 29).³⁶ Ένα $\sim 1:1$ μίγμα από 6-ενδο/5-εξω-προϊόντων λαμβάνονται σε οξικό οξύ, ενώ ένα μίγμα $\sim 1:2$ σχηματίζεται σε αιθανόλη. Αυτό έρχεται σε αντίθεση με την αντίδραση του α -υποκατεστημένου κετοεστέρα **112**, που δίνει μόνο προϊόντα τα οποία προκύπτουν από την 6-ενδο-κυκλοποίηση του ενολοϊόντος με μαγγάνιο.²⁷ Η παρουσία της ομάδας καρβονυλίου στον σχηματιζόμενο δακτύλιο ευνοεί το σχηματισμό των κυκλοεξυλικών ριζών σε σύγκριση με τις 5-εξυλικές ρίζες, οι οποίες δίνουν σχεδόν αποκλειστικά ρίζες κυκλοπεντυλομεθυλίου.

Σχήμα 29: οξειδωτική κυκλοποίηση του αλκενίου **108** με 2 ισοδύναμα $\text{Mn}(\text{OAc})_3$ και 1 ισοδύναμο $\text{Cu}(\text{OAc})_2$.



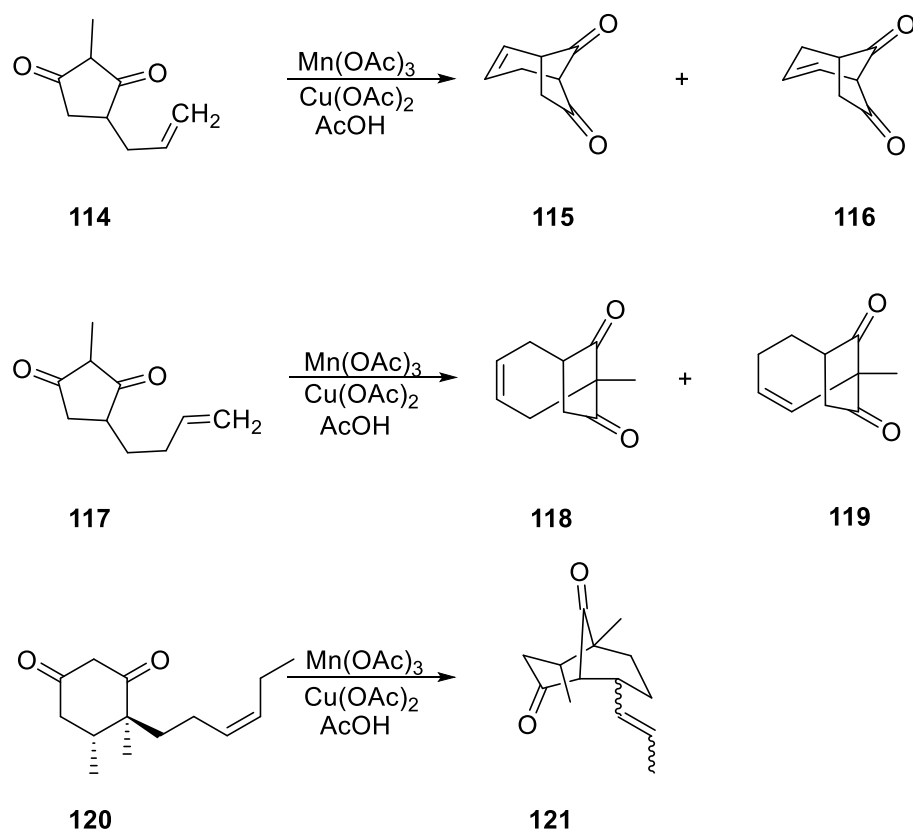
$\text{R}=\text{Me}$ ή Et



2.8.2 Αντιδράσεις δικετονών

Η οξειδωτική κυκλοποίηση μιας σειράς 4-αλκυλο-1,3-μεθυλοκυκλοπενταδιονών είναι μια αντίδραση με μέτρια σχετικά απόδοση και δίνει προϊόντα 6- και 7-ενδο-κυκλοποίησης (Σχήμα 30). Για παράδειγμα, το **114** παρέχει το 38 % του **115** και το 7 % του **116**, ενώ το **117** δίνει το 34 % ενός μίγματος 1:1 του **118** και του **119**. Η οξειδωτική κυκλοποίηση της 1,3-κυκλοεξανοδιόνης **120** παρέχει το 88 % του μίγματος και των τεσσάρων στερεοϊσομερών του **121**, τα οποία έχουν χρησιμοποιηθεί για τη συνολική σύνθεση της ουπιάλης.⁵⁰

Σχήμα 30: οξειδωτική κυκλοποίηση παρουσία $Mn(OAc)_3$ και $Cu(OAc)_2$ της 4-αλκυλο-1,3-μεθυλοκυκλοπενταδιόνης **114**.

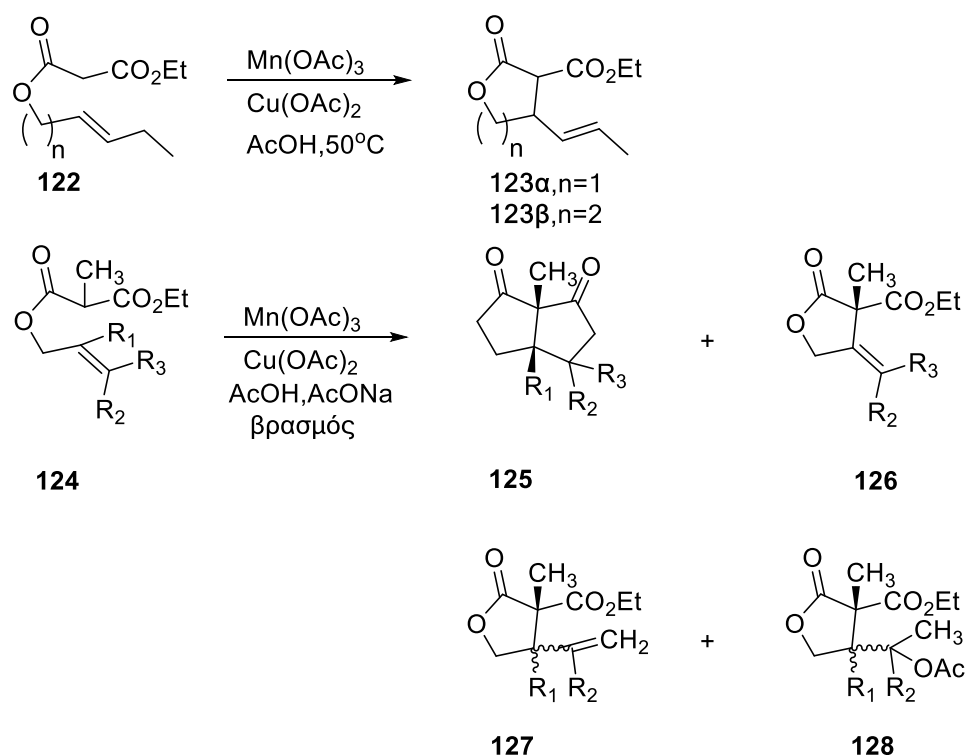


2.8.3 Αντιδράσεις μαλονικών εστέρων

Η οξειδωτική κυκλοποίηση αλλυλικών μαλονικών και οξικών εστέρων έχει αναπτυχθεί ως γενικός τρόπος σύνθεσης γ -λακτόνων μέσω 5-εξω-κυκλοποίησης. Δεν

υπάρχουν αναφορές για 6-ενδο-κυκλοποίηση ακόμη και σε 1,1-διυποκατεστημένους διπλούς δεσμούς. Η γ -λακτόνη **123a** και δ -λακτόνη **123b** σχηματίζονται με μέτριες αποδόσεις. Ο αλλυλικός μεθυλεστέρας **124** υφίσταται 5-εξω-κυκλοποίηση για να δώσει τη ρίζα που υποβάλλεται σε οξειδωτικό τερματισμό για να δώσει μείγματα αλκενίων, λακτονών και οξικών ανάλογα με το πως υποκαθίσταται το υπόστρωμα (Σχήμα 31).⁵¹⁻⁵³

Σχήμα 31: οξειδωτική κυκλοποίηση παρουσία $Mn(OAc)_3$ και $Cu(OAc)_2$ των εστέρων **122** και **124**.

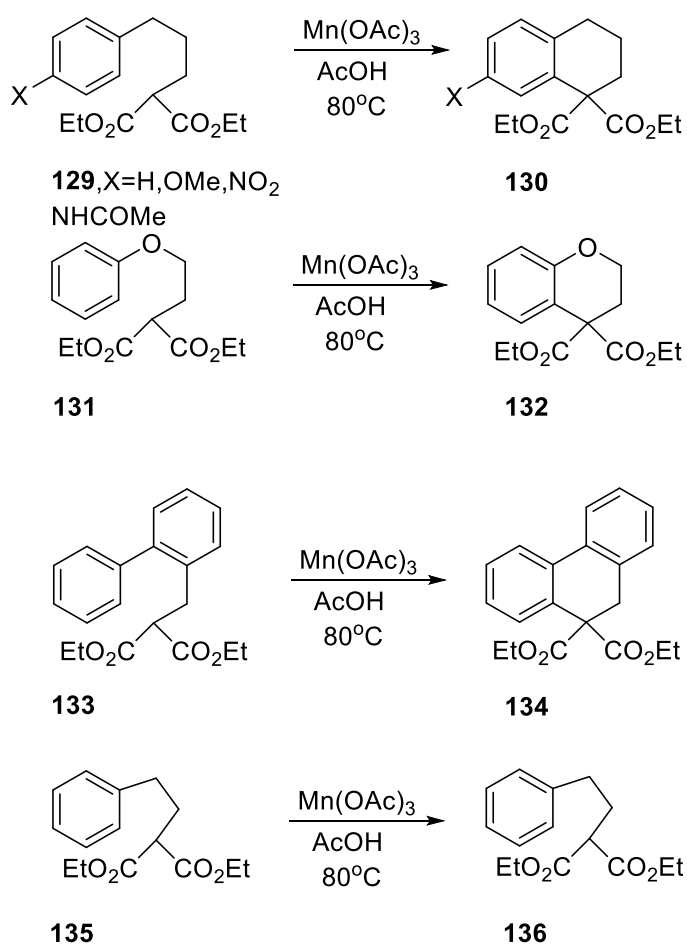


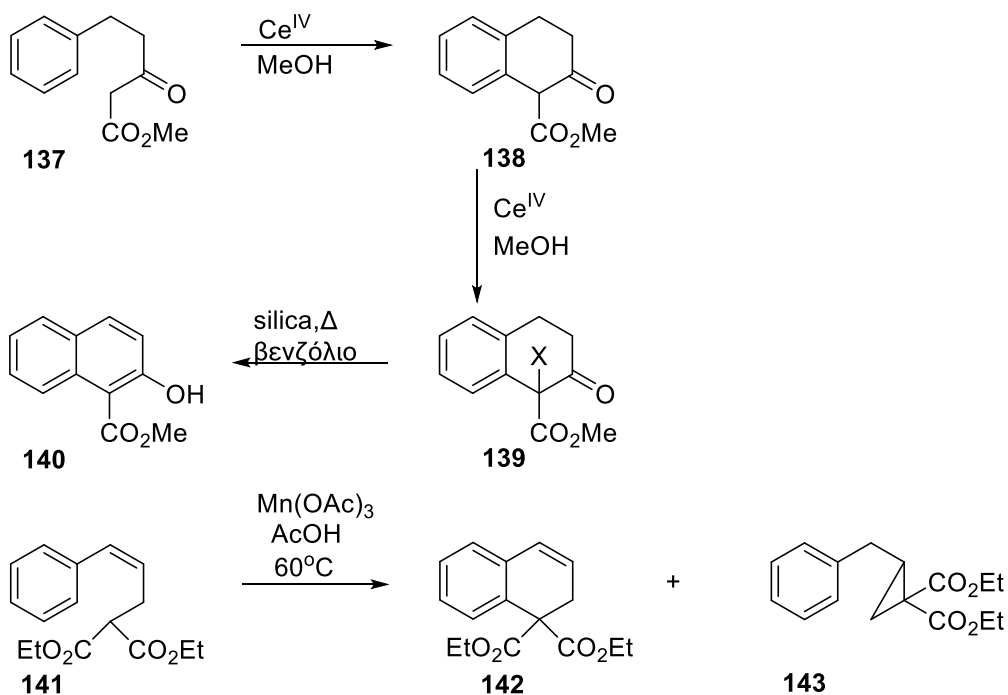
2.8.4 Αντιδράσεις Αρωματικών Δακτυλίων

Η επαγόμενη οξειδωτική κυκλοποίηση του α -αλκυλομαλονικού εστέρα μελετήθηκε διεξοδικά.⁵⁴ Η οξειδωτική κυκλοποίηση του **129** σε οξικό οξύ στους 80 °C δίνει τη δικυκλική ένωση **130** με 80 - 88 % απόδοση (Σχήμα 32). Η αντίδραση μπορεί να γίνει όταν υπάρχουν μέθοξυ, ακετάμιδο και νίτρο υποκαταστάτες στον αρωματικό δακτύλιο.

Η αντίδραση μπορεί να χρησιμοποιηθεί για τον σχηματισμό του χρωμανίου **132** και του φαιναθρενίου **134**. Η αντίδραση σχηματισμού του ινδενικού παραγώγου **136** έχει μέτρια απόδοση. Αυτές οι κυκλοποιήσεις μπορούν επίσης να πραγματοποιηθούν με νιτρικό κερικό αμμωνικό άλας και υπερχλωρικό σίδηρο.⁵⁵ Το $\text{Mn}(\text{OAc})_3$ σε οξικό οξύ είναι συνήθως λιγότερο αποτελεσματικό για αυτές τις κυκλοποιήσεις. Το διυδροτετραλίνιο **142** και το κυκλοπροπάνιο **143** σχηματίζονται με οξειδωτική κυκλοποίηση του μαλονικού εστέρα **141** με $\text{Mn}(\text{OAc})_3$ σε οξικό οξύ στους 60 °C.⁵⁶ Ο διπλός δεσμός φαίνεται να ισομερίζεται με αντιστρεπτή κυκλοποίηση της πρόδρομης ρίζας του κυκλοπροπανίου **143**.

Σχήμα 32: οξειδωτικές κυκλοποιήσεις παρουσία $\text{Mn}(\text{OAc})_3$ των **129**, **131**, **133**, **135**, **137**, **141**.



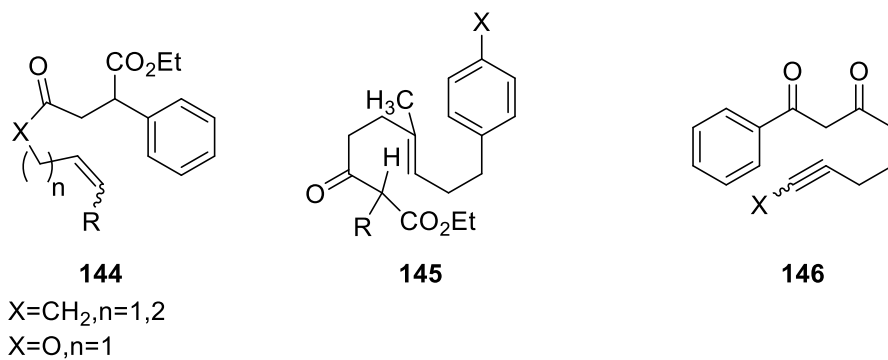


2.8.5 Αντιδράσεις κυκλοπροσθήκης αλκενίων

Άξιες μελέτης είναι τέλος και οι τρεις κατηγορίες κυκλοποιήσεων αλκενίων. Το αλκένιο μπορεί να προσδεθεί σε τρεις θέσεις:

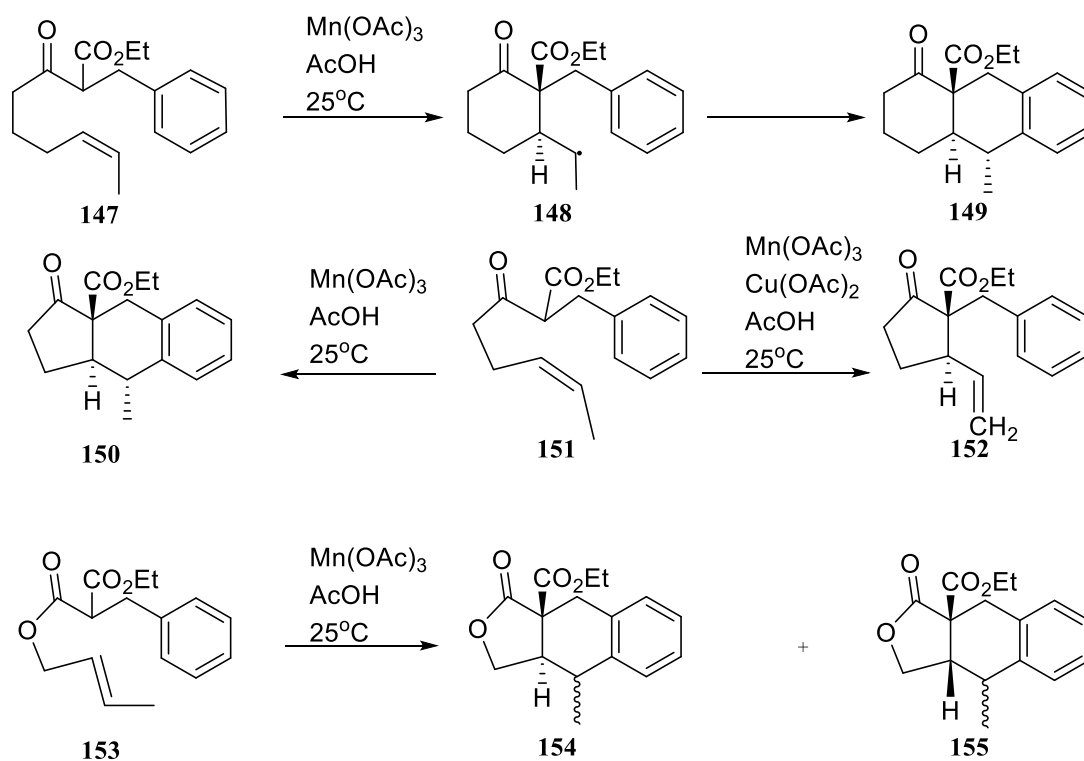
- με τον α -άνθρακα ως προς τη βενζυλική ομάδα, όπως στο **144**,
- ή στην ίδια αλυσίδα με το αλκένιο, όπως στο **145**,
- ή στην ομάδα καρβονυλίου, όπως στο **146** (Εικόνα 2).

Εικόνα 2



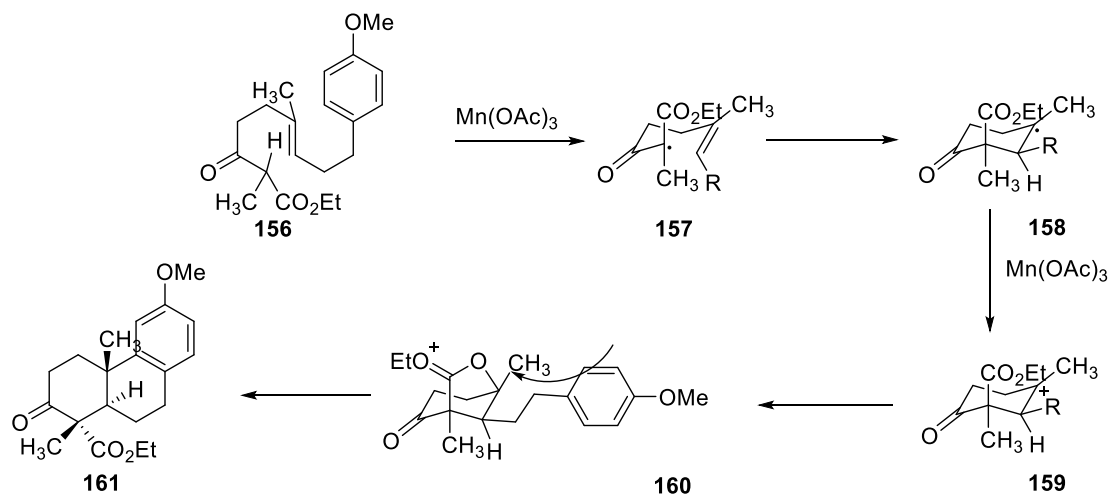
Η οξειδωτική κυκλοποίηση του **147** με $\text{Mn}(\text{OAc})_3$ σε οξικό οξύ στους 25 °C δίνει το 83 % του **149** ως το μόνο στερεοϊσομερές (Σχήμα 33). Η αρχική κυκλοποίηση δίνει την κυκλοεξανομέθυλο ρίζα **148** και στη συνέχεια η ρίζα αυτή προστίθεται στον αρωματικό δακτύλιο για να δώσει το **149** με μία ομάδα μεθυλίου σε ισημερινή θέση. Η οξειδωτική κυκλοποίηση με την παρουσία $\text{Cu}(\text{OAc})_2$ δίνει μόνο το παράγωγο **149**, υποδεικνύοντας ότι η δεύτερη κυκλοποίηση είναι πολύ πιο γρήγορη από την αντίδραση του **148** με το Cu^{II} . Η κυκλοποίηση του **151** είναι λιγότερο στερεοεκλεκτική, παρέχοντας το 74 % ενός μίγματος 12:2:1 του **150** και δύο στερεοϊσομερών. Ωστόσο, η οξειδωτική κυκλοποίηση παρουσία $\text{Cu}(\text{OAc})_2$ παρέχει μόνο το **152**, υποδεικνύοντας ότι η αντίδραση της μονοκυκλικής ρίζας με Cu^{II} είναι πολύ ταχύτερη από τη δεύτερη κυκλοποίηση, επειδή σχηματίζεται ένα *trans*-παράγωγο υδραινδανίου. Ομοίως, η οξειδωτική κυκλοποίηση του **153** με $\text{Mn}(\text{OAc})_3$ δίνει το 57 % της λακτόνης **154** και το 20 % της λακτόνης **155**.⁵¹ Εάν το $\text{Cu}(\text{OAc})_2$ χρησιμοποιείται ως οξειδωτικό, σχηματίζεται το 20 % του **154** και το 56 % του **152**.

Σχήμα 33: οξειδωτικές κυκλοποιήσεις παρουσία ενός ή δύο οξειδωτικών των **147**, **151**, **153**.



Από μελέτες των Snider, Kates και Mohan^{44,47} γίνεται φανερό ότι η οξειδωτική κυκλοποίηση του **156** με 2 ισοδύναμα $\text{Mn}(\text{OAc})_3$ σε οξικό οξύ στους 15 °C ή σε MeOH στους 0 °C δίνει το κυκλοεξανικό παράγωγο **161**, ως το μοναδικό στερεοϊσομερές, με 50-60 % απόδοση (Σχήμα 34). Η οξείδωση δίνει την α -κετο ρίζα **157** η οποία έχει την εστερική ομάδα σε *anti* θέση σε σχέση με την καρβονυλική ομάδα. Η κυκλοποίηση πραγματοποιείται μέσω μιας μεταβατικής κατάστασης με δομή ανακλίντρου για να δώσει την τριτοταγή ρίζα **158**.⁵⁷ Τα στοιχεία υποδηλώνουν ότι η ρίζα **158** οξειδώνεται δίνοντας το κατιόν **159**, το οποίο αντιδρά με την αζονική εστερική ομάδα για να δώσει το **160**, ενώ μία αντίστροφη αλκυλίωση Friedel Crafts δίνει το **161**. Μία παρόμοια κυκλοποίηση του **156** παρέχει το 90 % του **161**, υποδηλώνοντας ότι η οξείδωση των δακτυλίων που έχουν μεγάλη ηλεκτρονιακή πυκνότητα είναι υπεύθυνη για τη χαμηλότερη απόδοση του **161**.

Σχήμα 34: μηχανισμός οξειδωτικής κυκλοποίησης παρουσία $\text{Mn}(\text{OAc})_3$ του παραγώγου **156**.



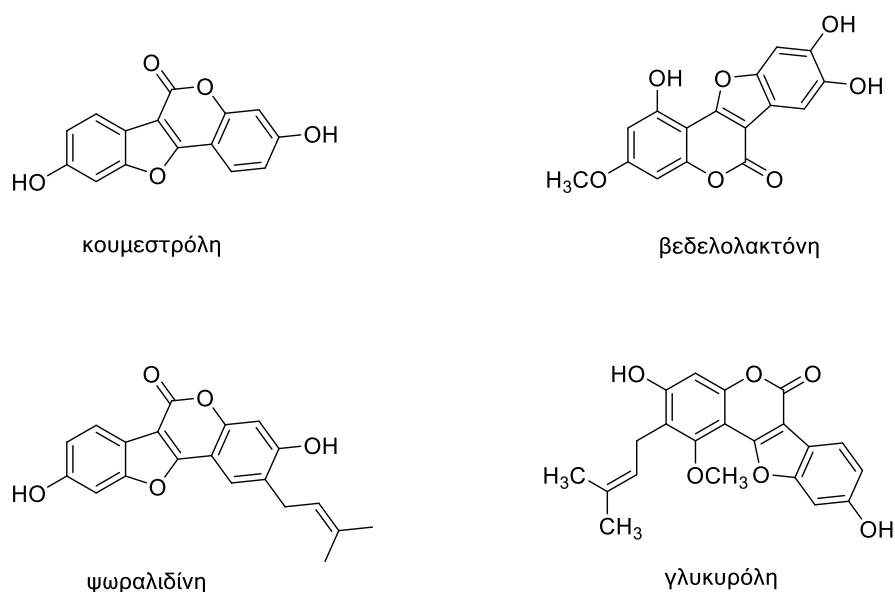
3.Συζήτηση-Αποτελέσματα

3.1 Σύνθεση κουμεστανικών παραγώγων

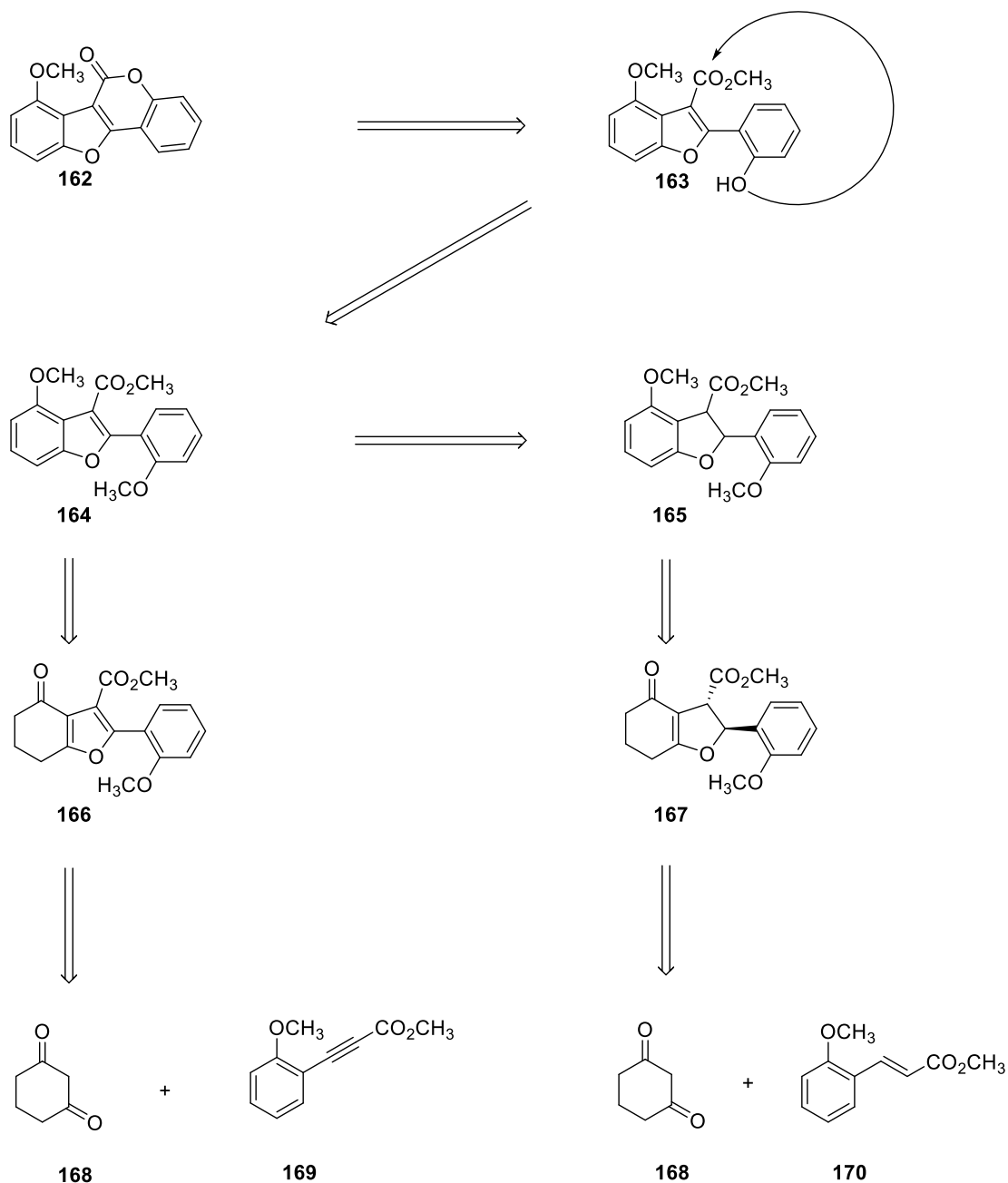
Τα κουμεστάνια είναι φαινολικές ενώσεις με μία ή περισσότερες υδροξυλομάδες που παράγονται από φυτά, κυρίως για προστασία από το στρες. Τα κουμεστάνια δεν είναι όπως οι φαινολικές αλεξίνες, οι οποίες είναι παρόμοιες ενώσεις που εκκρίνονται από διαφορετικά φυτά και έχουν αντιμικροβιακές ιδιότητες. Τα φυτά που παράγουν κουμεστανικές ενώσεις δεν έχουν προσελκύσει τόσο μεγάλη προσοχή όσο εκείνα της ισοφλαβόνης που παρουσιάζουν εξαιρετική γονιμότητα, η οποία έχει μειωθεί σημαντικά από τη γενετική βελτίωση και από την αποεμπορευματοποίηση ποικιλιών ειδών *Trifolium* με μεγάλη περιεκτικότητα σε οιστρογόνα.⁶²

Άλλες ιδιότητες των κουμεστανίων είναι ότι παρουσιάζουν ηπατοπροστατευτικό, αντιμυοτοξικό, αντινωτικό, αντιφλεγμονώδη, αντιπρωτεολυτικό, αντιαιμορραγικό, νευροπροστατευτικό, αντιμυκητιασικό, αντιελμινικό, αντιοξειδωτικό και ανοσορρυθμιστικό χαρακτήρα.⁶⁹ Η οικογένεια των κουμεστανικών ενώσεων περιλαμβάνει την βεδελολακτόνη, την διμεθυλοβεδελολακτόνη, την ψωραλιδίνη, τα φλεμικουμεστάνια A1, την γλυκυρόλη, την ερυθριβυσσίνη N, την αυρόλη και πολλά άλλα. Επιπρόσθετα, άλλα κουμεστανικά παράγωγα που συντέθηκαν ανέδειξαν τις αντικές και αντιμυοτοξικές τους ιδιότητες. Εκείνα που έχουν μελετηθεί εκτενέστερα είναι η κουμεστρόλη, η βεδελολακτόνη, η ψωραλιδίνη και η γλυκυρόλη, που είναι τα κουμεστανικά παράγωγα με τα καλύτερα αντικαρκινικά αποτελέσματα.⁶³

Εικόνα 3: Δομές φυσικών προϊόντων



Σχήμα 35: ρετροσυνθετική πορεία σύνθεσης του κουμεστανικού παραγώγου **162**.



Σκοπός της μεταπτυχιακής διατριβής είναι η ολική σύνθεση κουμεστανικών παραγώγων. Μία πιθανή ρετρο-συνθετική πορεία των κουμεστανικών παραγώγων που απεικονίζεται παραπάνω (Σχήμα 35) υποδεικνύει ότι ένα κουμεστάνιο μπορεί να προκύψει από την αυθόρμητη κυκλοποίηση του *ο*-υδροξυφαινυλο καρβοξυλικού μεθυλεστέρα **163**. Η υδροξυλική ομάδα προσβάλλει τον καρβονυλικό άνθρακα του μεθυλεστέρα με αποτέλεσμα να προκύψει το κουμεστανικό παράγωγο **162**. Η ένωση **163** μπορεί να προκύψει από το μεθοξυφαινυλο-βενζοφουρανικό παράγωγο **164** με απομάκρυνση της μεθοξυ ομάδας. Το παράγωγο **164** μπορεί να προκύψει από δύο

μηχανιστικά μονοπάτια ξεκινώντας από την αρωματοποίηση των διυδροφουρανικών παραγώγων **166** και **165**. Το παράγωγο **165** έχει *trans* στερεοχημεία και επομένως η κυκλοποίηση που οδηγεί στο κουμεστανικό παράγωγο **162** μπορεί να συμβεί μόνο αν ο διυδροφουρανικός δακτύλιος γίνει φουρανικός. Το φουρανικό παράγωγο **166** έχει *cis* και ομοεπίπεδους τους μεθοξυφαινύλο και τους εστερικούς υποκαταστάτες και επομένως μπορεί να οδηγήσει στην κυκλοποίηση και στη δημιουργία κουμεστανίων. Στο εργαστήριο υπάρχουν δυσκολίες στη σύνθεση του διυδροφουρανικού παραγώγου **164** από την αντίδραση αρωματοποίησης της **166**, οπότε για τη σύνθεση των διυδρο και βενζοφουρανικών παραγώγων επιλέγεται η αντίδραση οξειδωτικής κυκλοποίησης της 1,3-κυκλοεξανοδιόνης **168** και του *o*-μεθοξυκινναμωμικού μεθυλεστέρα **170**.

3.2 Σύνθεση χρωμενόνης

Το BBr₃ χρησιμοποιείται ευρέως ως αντιδραστήριο για την αποπροστασία της μεθοξυ ομάδας λόγω της ιδιότητας του να προσβάλλει πολλές λειτουργικές ομάδες ως μόρια-στόχους. Η αντίδραση εκτελείται συνήθως σε χαμηλές θερμοκρασίες (-78 έως 0 °C) σε διχλωρομεθάνιο και δίνει μια αλκοόλη και μια ένωση που φέρει βρώμιο. Σε αναλογία με τη συμπεριφορά του BCl₃ με τις αλκοόλες, η αντίδραση προχωρά μέσω αρχικής πυρηνόφιλης επίθεσης στο άτομο βορίου από το άτομο οξυγόνου της μεθοξυ ομάδας. Στη συνέχεια συμβαίνει προσβολή του βρωμίου σε ένα από τα άτομα άνθρακα του εστέρα, δίνοντας ένα βρωμίδιο και ένα αλκοξυδιβρωμοβοράνιο, το οποίο μετατρέπεται σε μια υδροξυ ομάδα κατά την επεξεργασία.^{65,66}

Το BBr₃ μπορεί να χρησιμοποιηθεί επίσης για την πραγματοποίηση αντιδράσεων κατιονικής αναδιάταξης, για παράδειγμα, την αντίδραση διάνοιξης δακτυλίου με τη μεσολάβηση του οξέος Lewis και την αναδιάταξη των κυκλοβουτυλικών κετονών.

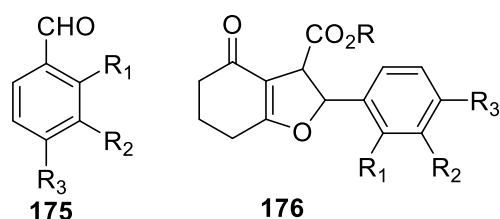
Η αντίδραση σύνθεσης της χρωμενόνης **172** από την αντίδραση του *o*-μεθοξυκινναμωμικού μεθυλεστέρα **171** με BBr₃ σε άνυδρο CH₂Cl₂ μελετήθηκε στο εργαστήριο (Σχήμα 36). Η προσθήκη του διαλύματος BBr₃ συγκέντρωσης 1 M σε άνυδρο CH₂Cl₂ γίνεται στάγδην στο διάλυμα *o*-μεθοξυκινναμωμικού μεθυλεστέρα σε άνυδρο CH₂Cl₂. Ακολουθεί εκχύλιση με H₂O και απομονώνεται το προϊόν **172**.

αυτών δίνουν σήμα σε δ 124.5 και 116.9 ppm. Η διπλή κορυφή σε δ 6.44 ppm με σταθερά σύζευξης $J = 9.5$ Hz οφείλεται στη σχάση του πρωτονίου της θέσης 3, ενώ στον αντίστοιχο άνθρακα οφείλεται η κορυφή στα 116.7 ppm. Τέλος στο φάσμα ^{13}C NMR, οι κορυφές σε δ 160.8, 154.5 και 118.9 οφείλονται στους άνθρακες των θέσεων 2, 1 και 5 αντίστοιχα.

3.3 Οξειδωτικές κυκλοποιήσεις β -δικαρβονυλικών ενώσεων με τη χρήση του $\text{Mn}(\text{OAc})_3 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$

Οι ετεροκυκλικές ενώσεις που περιέχουν οξυγόνο είναι γνωστό ότι έχουν σημαντική βιολογική δραστηριότητα. Οι πυρήνες της φθαλάνης και των διυδροβενζοφουρανίων βρίσκονται σε φαρμακευτικά προϊόντα, οργανικά και άλλες χρήσιμες ιατρικές και τεχνολογικές εφαρμογές.⁵⁹ Τα διυδροβενζοφουράνια **176** είναι μητρικές ενώσεις πολλών φυσικών προϊόντων που προέρχονται από φυτά και θαλάσσιους οργανισμούς με πολλά υποσχόμενες βιολογικές δραστηριότητες. Επιπρόσθετα, οι βενζαλδεΐδες **175** χρησιμοποιούνται συνήθως ως πρόσθετα σε τρόφιμα για να δώσουν γεύση αμυγδάλου και σε αρωματικά προϊόντα, ενώ μερικές φορές χρησιμοποιούνται και σε καλλυντικά προϊόντα.⁵⁸

Εικόνα 4



Σε βιομηχανικές εγκαταστάσεις, οι βενζαλδεΐδες χρησιμοποιούνται κυρίως ως πρόδρομες ενώσεις για άλλες οργανικές ενώσεις, που χρησιμοποιούνται από φαρμακευτικά έως πλαστικά πρόσθετα. Ο μαλιχίτης ανιλίνης, πράσινου χρώματος, παρασκευάζεται από βενζαλδεΐδη και διμεθυλανιλίνη. Η βενζαλδεΐδη είναι επίσης η βασική ένωση για ορισμένες βαφές ακριδίνης. Σύμφωνα με τα παραπάνω, θεωρήθηκε ζωτικής σημασίας από τους οργανικούς χημικούς η σύνθεση τους. Διάφορες μελέτες

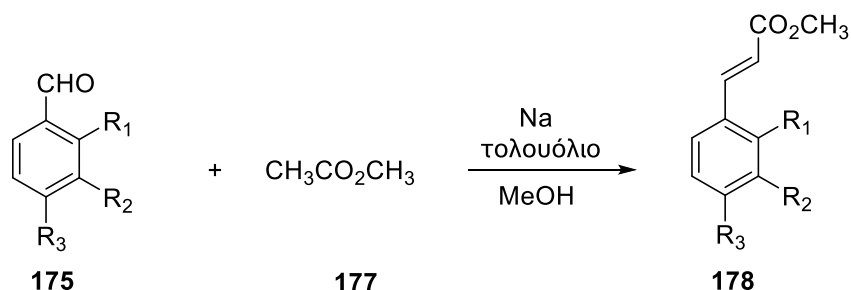
όπως εκείνες των Heiba, Dessau και Snider έχουν αναφερθεί στις οξειδωτικές κυκλοπροσθήκες β -δικαρβονυλικών ενώσεων παρουσία αλκενίων, οι οποίες πλεονεκτούν λόγω των ήπιων συνθηκών που απαιτούνται για τη διεξαγωγή των αντιδράσεων και των εμπορικά διαθέσιμων πρώτων υλών.^{24,25}

Η οξειδωτική κυκλοποίηση με $\text{Mn}(\text{OAc})_3 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$, ως οξειδωτικό ενός ηλεκτρονίου, έχει αποδειχθεί πως αποτελεί μία εξαιρετική μέθοδο σχηματισμού C-C δεσμών με στερεο- και τοπο-εκλεκτικότητα ενώ είναι ένα εμπορικά διαθέσιμο αντιδραστήριο. Η οξειδωτική κυκλοποίηση διάφορων β -δικαρβονυλικών ενώσεων με τη χρήση του $\text{Mn}(\text{OAc})_3 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ δίνει τα αντίστοιχα διυδροφουράνια με σχετικά καλές αποδόσεις.

3.3.1 Σύνθεση κινναμωμικών εστέρων

Οι κινναμωμικοί εστέρες που χρησιμοποιήθηκαν στην παρούσα διατριβή είναι διαθέσιμοι στο εργαστήριο. Παρασκευάζονται συνήθως από τη συμπύκνωση μίας υποκατεστημένης βενζαλδεΐδης **175** με οξικό μεθυλεστέρα **177**.

Σχήμα 38: αντίδραση σύνθεσης των κινναμωμικών εστέρων **178**.



Οι εμπορικά διαθέσιμες υποκατεστημένες βενζαλδεΐδες **175** θεωρούνται πολύ σημαντικά υποστρώματα στην συνθετική οργανική χημεία και χρησιμοποιούνται ως πρόδρομες ενώσεις για την σύνθεση των κινναμωμικών μεθυλεστέρων **178**. Η αντίδραση τους με οξικό μεθυλεστέρα **177**, παρουσία μεταλλικού νατρίου οδηγεί στην απομόνωση των κινναμωμικών εστέρων **178** (Σχήμα 38). Το διάλυμα της εκάστοτε υποκατεστημένης βενζαλδεΐδης σε τολουόλιο προστίθεται στάγδην σε μείγμα οξικού μεθυλεστέρα και μεταλλικού νατρίου παρουσία καταλυτικής ποσότητας μεθανόλης. Το προκύπτον μείγμα αρχικά αφήνεται σε θερμοκρασία δωματίου και στη συνέχεια

θερμαίνεται. Η αντίδραση δίνει εξαιρετικές αποδόσεις σε όλες τις περιπτώσεις όπως φαίνεται στον Πίνακα 1.

Πίνακας 1: Σύνθεση^α κινναμωμικών εστέρων **178**

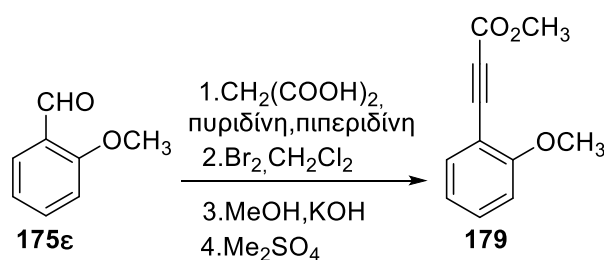
α/α	R ₁	R ₂	R ₃	Χρόνος(h) ^β	Προϊόν ^γ	Απόδοση(%)
1	H	OCH ₃	H	25	178α	98
2	H	H	OCH ₃	25	178β	81
3	H	H	OCH ₂ CH=CH ₂	25	178γ	90
4	OCH ₃	OCH ₃	H	25	178δ	100

^α. Συνθήκες αντίδρασης **175** (50 mmol), **177** (110 mmol), Na (65.2 mmol), τολουόλιο (100 ml), MeOH (70 ml), H₂SO₄ (10 ml), άλμη (50 ml) ^β. Συνολικός χρόνος αντίδρασης ^γ. απομονωμένο προϊόν μετά την κατεργασία και απομόνωση της οργανικής στιβάδας.

Οι κινναμωμικοί εστέρες **178**, γνωστές ενώσεις από τη βιβλιογραφία ταυτοποιήθηκαν με ¹H και ¹³C NMR φάσματα. Τυπικό παράδειγμα αποτελεί η ταυτοποίηση της ένωσης **178β**. Το πρωτόνιο του άνθρακα στη θέση 2 εμφανίζεται ως διπλή κορυφή σε δ 7.68 ppm με σταθερά σύζευξης $J = 16$ Hz. Αυτή η σταθερά σύζευξης υποδηλώνει την *trans* διαμόρφωση του διπλού δεσμού, ένα γεγονός που συμφωνεί με τα βιβλιογραφικά δεδομένα.⁶⁰ Στο φάσμα του άνθρακα ο C-2 εμφανίζεται σε δ 129.7 ppm. Τα αρωματικά πρωτόνια εμφανίζονται ως ένα AA'BB' σύστημα, χαρακτηριστικό της πυροκατάστασης. Η διπλή κορυφή που εμφανίζεται σε δ 6.94 ppm με σταθερά σύζευξης $J = 9.1$ Hz οφείλεται στο πρωτόνιο του C-3, ενώ ο ίδιος άνθρακας στο φάσμα ¹³C NMR εμφανίζεται σε δ 114.3 ppm. Τέλος, ο καρβονυλικός άνθρακας στη θέση 3' δίνει σήμα σε δ 167.8 ppm στο ¹³C NMR φάσμα.

Ο προπιονικός μεθυλεστέρας **179** παρασκευάζεται στο εργαστήριο με την ακολουθία των αντιδράσεων που απεικονίζονται στο Σχήμα 39.

Σχήμα 39: αντίδραση σύνθεσης του προπιονικού μεθυλεστέρα **179**.

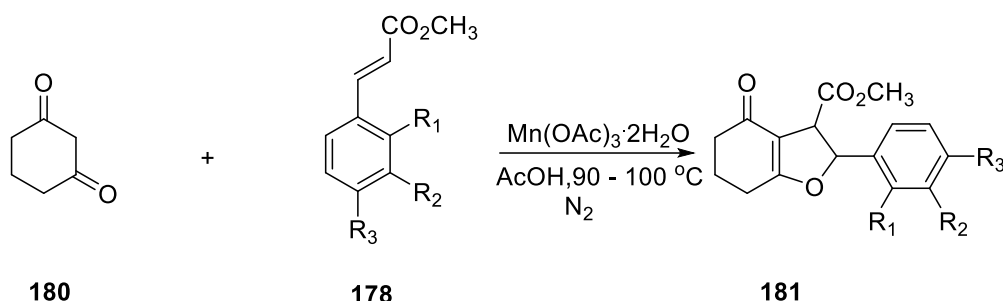


Η αντίδραση αυτή περιλαμβάνει αρκετά στάδια και αποτελεί μια ικανοποιητική πορεία σύνθεσης της παραπάνω ένωσης, ξεκινώντας από την προσθήκη μαλονικού οξέος στην *ο*-μεθοξυβενζαλδεΐδη παρουσία πυριδίνης και πιπεριδίνης. Το παραγόμενο *ο*-μεθοξυφαινύλο ακρυλικό οξύ, κατεργάζεται με διάλυμα βρωμίου σε διχλωρομεθάνιο στους 0 °C. Το διβρωμίδιο που απομονώνεται κατεργάζεται με μεθανόλη και υδροξείδιο του καλίου. Τέλος, η εστεροποίηση γίνεται με θειικό διμεθύλιο προς τον προπιονικό μεθυλεστέρα **179** με απόδοση 43 %.

3.3.2 Αντιδράσεις 1,3- κυκλοεξανονιδίων με υποκατεστημένους κινναμωμικούς μεθυλεστέρες

Εκτενώς μελετήθηκε και η αντίδραση της 1,3-κυκλοεξανονιδίου με τους υποκατεστημένους κινναμωμικούς μεθυλεστέρες (Σχήμα 40). Τα αποτελέσματα απεικονίζονται στον Πίνακα 2.

Σχήμα 40: αντίδραση οξειδωτικής κυκλοποίησης παρουσία $Mn(OAc)_3$ της 1,3-κυκλοεξανονιδίου με τους κινναμωμικούς εστέρες **178**.



Οι αντιδράσεις διεξήχθησαν με σταδιακή προσθήκη διαλύματος της 1,3-κυκλοεξανονιδίου **180** και του εκάστοτε κινναμωμικού μεθυλεστέρα **178** σε διάλυμα $Mn(OAc)_3 \cdot 2H_2O$ σε οξικό οξύ που είχε θερμανθεί σε διάφορες θερμοκρασίες για 30 λεπτά, σε αδρανή ατμόσφαιρα αζώτου. Η θέρμανση συνεχίστηκε στην ίδια θερμοκρασία και σε αδρανή ατμόσφαιρα αζώτου μέχρι την πλήρη διάλυση των ανόργανων αλάτων ή την πλήρη διαύγαση του μείγματος. Οι αντιδράσεις είχαν αρκετά καλές ως εξαιρετικές αποδόσεις. Οι αντιδράσεις έδωσαν σε όλες τις περιπτώσεις τα *trans*-παράγωγα με μεγάλες αποδόσεις (55 – 100 %), ενώ σε κάποιες περιπτώσεις

απομονώθηκαν και τα *cis*-παράγωγα σε πολύ μικρές αποδόσεις. Η θέση του υποκαταστάτη στον αρωματικό δακτύλιο φαίνεται να επηρεάζει την δραστικότητα του εστέρα μόνο στην περίπτωση του *μετα*-κινναμωμικού μεθυλεστέρα (περίπτωση 6, Πίνακας 2), όπου το επιθυμητό προϊόν λαμβάνεται σε μικρότερο ποσοστό από αυτό που λαμβάνεται στις υπόλοιπες περιπτώσεις. Αυτό υποδηλώνει ότι η ύπαρξη του υποκαταστάτη σε *μετα*-θέση δεν επηρεάζει την ηλεκτρονιακή πυκνότητα του διπλού δεσμού του α,β -ακόρεστου εστέρα, ένα γεγονός που δεν ευνοεί την οξειδωτική κυκλοποίηση. Αντίθετα δοκιμάστηκε η αντίδραση του π -χλωροκινναμωμικού μεθυλεστέρα με την 1,3-κυκλοεξανοδιόνη, η οποία έδωσε το επιθυμητό προϊόν με ικανοποιητική απόδοση (78 %) (Περίπτωση 3, Πίνακας 2). Στις περιπτώσεις εισαγωγής δύο υποκαταστατών στον αρωματικό δακτύλιο, παρατηρήθηκε μία σχετική πτώση της απόδοσης λόγω των στερεοχημικών παρεμποδίσεων. Επιπλέον τα προϊόντα **176ζ** και **176η** που παραλήφθηκαν και ταυτοποιήθηκαν πλήρως, αποδείχθηκαν λιγότερο καθαρά σε σχέση με τα μονουποκατεστημένα στον αρωματικό δακτύλιο παράγωγα.

Πίνακας 2: Οξειδωτικές κυκλοποιήσεις^α 1,3-κυκλοεξανοδιονών με υποκατεστημένους κινναμωμικούς μεθυλεστέρες

α/α	R ₁	R ₂	R ₃	Θερμοκρασία (°C)	Χρόνος (h) ^β	Προϊόν	Απόδοση (%) ^γ
1	H	H	OCH ₃	77-82	1,5	181α	100
2	H	H	CH ₂ =CHCH ₂ O	76-80	1	181β	74
3	H	H	Cl	73-76	1	181γ	78
4	OCH ₃	H	H	76-80	1	181δ	100
5	CH ₂ =CHCH ₂ O	H	H	75-80	1	181ε	94
6	H	OCH ₃	H	95-100	1	181στ	55
7	OCH ₃	OCH ₃	H	75-80	2	181ζ	97
8	OCH ₃	H	OCH ₃	97-100	2	181η	100

^α. συνθήκες αντίδρασης: **180** (2.14 mmol), **178** (4.5-5.2 mmol), AcOH (60 ml), ^β. χρόνος αντίδρασης μετά την προσθήκη των **180** και **178** ^γ. απομονωμένο προϊόν με flash χρωματογραφία στήλης.

Το Mn(OAc)₃·2H₂O είναι εμπορικά διαθέσιμο αντιδραστήριο. Εργαστηριακά παρασκευάζεται από την αντίδραση Mn(OAc)₂ με KMnO₄ σε AcOH στους 90 °C για 30 λεπτά και την καταβύθιση του ως καφέ στερεού με την προσθήκη συγκεκριμένης

ποσότητας νερού. Για τη χρήση του σε οξειδωτικές κυκλοποιήσεις απαιτείται η ενεργοποίηση του στους 90 °C για 30 λεπτά σε αδρανή ατμόσφαιρα αζώτου. Είναι γνωστό στο εργαστήριο ότι οι βέλτιστες αποδόσεις επιτυγχάνονται με την *in situ* δημιουργία άνυδρου Mn(OAc)₃, με την ανάμειξη Mn(OAc)₂ και KMnO₄ σε οξικό οξύ στους 90 - 100 °C για 30 λεπτά σε αδρανή ατμόσφαιρα αζώτου. Αυτό πιθανώς να οφείλεται στην απουσία του νερού που υπάρχει στην ένυδρη μορφή του Mn(OAc)₃ που παρασκευάζεται με καταβύθιση. Είναι επίσης γνωστό στο εργαστήριο ότι οι βέλτιστες αποδόσεις επιτυγχάνονται με αναλογία 1,3 δικετόνης/ Mn(OAc)₃ = 1:3 με το αλκένιο να βρίσκεται σε περίσσεια άνω των δύο ισοδυνάμων.

Πίνακας 3: Αντίδραση οξειδωτικής κυκλοποίησης της 1,3-κυκλοεξανοδιόνης με τον π-μεθοξυκινναμωμικό μεθυλεστέρα^α

α/α	Θερμοκρασία (°C)	Χρόνος(h) ^β	Απόδοση (%) ^γ
1	90-94	2	97
2	90-94	2	100
3	80-85	2	75
4	77-82	2	100
5	97-100	0,5	89
6	97-100	0,5	83
7	97-100	2,5	69

^α. συνθήκες αντίδρασης: **180** (2.14 mmol), **178** (5.2 mmol), AcOH (60 ml), ^β. χρόνος αντίδρασης μετά την προσθήκη των **180** και **178** ^γ. απομονωμένο προϊόν με flash χρωματογραφία στήλης.

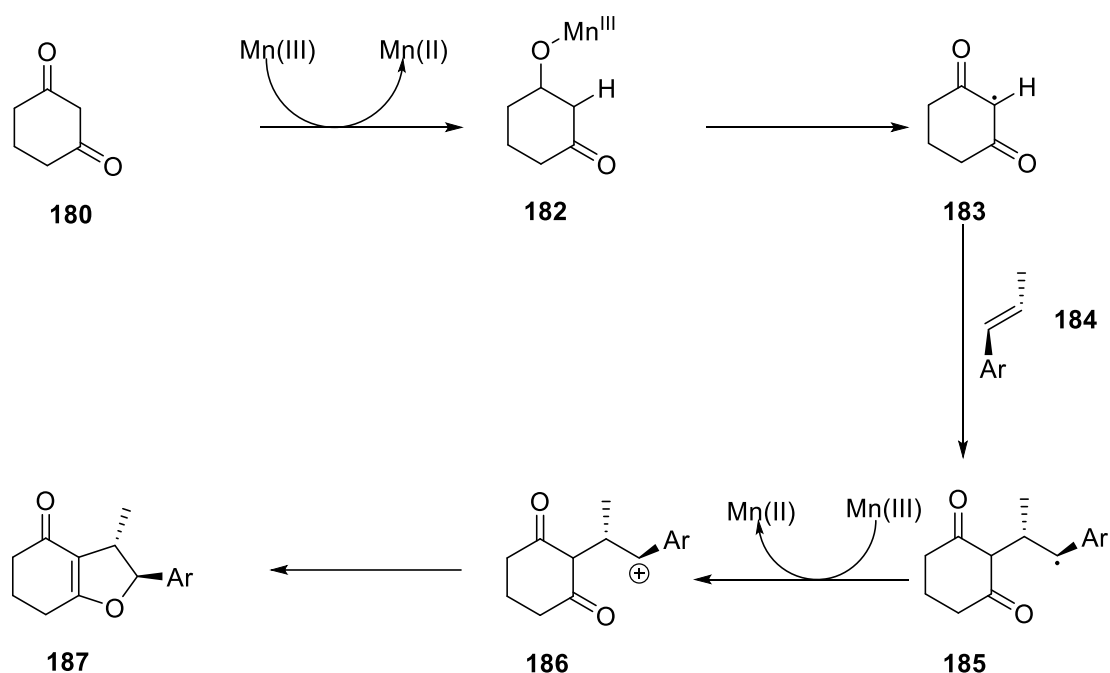
Στην προσπάθεια εύρεσης των βέλτιστων συνθηκών της αντίδρασης πραγματοποιήθηκε η αντίδραση της οξειδωτικής κυκλοποίησης της 1,3-κυκλοεξανοδιόνης με τον π-μεθοξυκινναμωμικού εστέρα. Η αντίδραση πραγματοποιήθηκε σε διάφορες θερμοκρασίες και χρόνους. Τα προϊόντα που απομονώθηκαν με μεγαλύτερες αποδόσεις παραλήφθηκαν όταν διατηρείται η θερμοκρασία στην περιοχή 90 - 94 °C για 2 ώρες θέρμανσης μετά την ενεργοποίηση που πραγματοποιείται για 30 λεπτά στους 90 °C σε αδρανή ατμόσφαιρα αζώτου.

Η αντίδραση οξειδωτικής κυκλοποίησης της 1,3-κυκλοεξανοδιόνης με διάφορους κινναμωμικούς μεθυλεστέρες παρουσία Mn(OAc)₃·2H₂O σε αδρανή ατμόσφαιρα

άζωτου δοκιμάστηκε σε διάφορα συστήματα κάθε φορά. Οι βέλτιστες συνθήκες που παρατηρήθηκαν ήταν στην περιοχή 90 - 100 °C για 2 ώρες όπως και στην περίπτωση του *π*-μεθοξυκινναμωμικού μεθυλεστέρα. Επίσης κατά την μελέτη των διαφόρων συστημάτων θερμοκρασίας-χρόνου, παρατηρήθηκε ότι η διαφορά στις αποδόσεις στις περισσότερες περιπτώσεις ήταν μικρότερη της τάξης του 15 %, αποδεικνύοντας πως ο χρόνος και η θερμοκρασία ουσιαστικά δεν διαδραματίζουν μείζονος σημασίας ρόλο στις οξειδωτικές κυκλοποιήσεις της 1,3-κυκλοεξανοδιόνης με κινναμωμικούς εστέρες.

Ο μηχανισμός της αντίδρασης περιλαμβάνει αρχικά την οξείδωση ενός ηλεκτρονίου της 1,3-κυκλοεξανοδιόνης **180** από ένα ισοδύναμο Mn^{III} με σκοπό να δώσει την ρίζα **183**. Η ρίζα προστίθεται στον κινναμωμικό εστέρα **184** αποδίδοντας την ρίζα, η οποία οξειδώνεται από ένα δεύτερο ισοδύναμο Mn^{III} και σχηματίζει το κατιόν **186** το οποίο κυκλοποιείται προς το επιθυμητό διυδροφουράνιο **187** (Σχήμα 41).

Σχήμα 41: μηχανισμός οξειδωτικής κυκλοποίησης παρουσία $Mn(OAc)_3$ των 1,3-κυκλοεξανοδιονών με αλκένια.



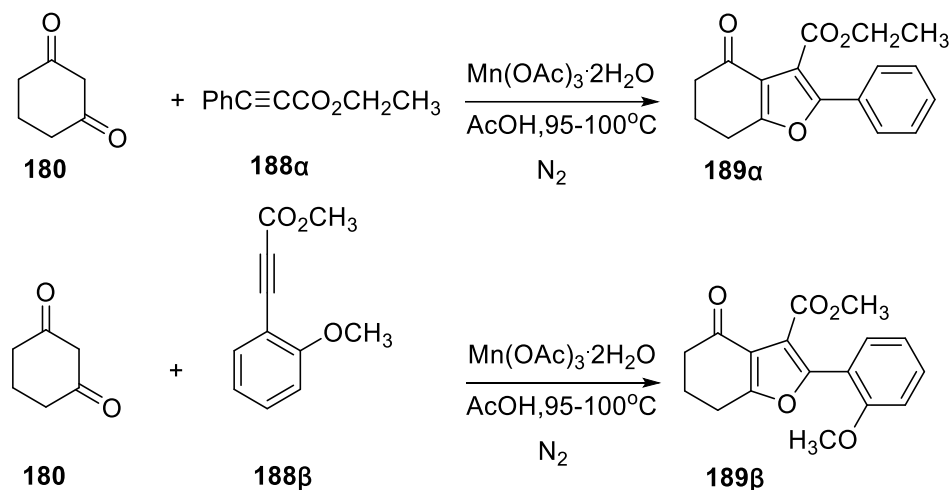
Το προϊόν **181a** ταυτοποιήθηκε μέσω της φασματοσκοπίας NMR. Κατά τη μελέτη αυτού του παραγώγου αξίζει να σημειωθεί πως απομονώθηκε τόσο το *trans*-παράγωγο σε αρκετά ικανοποιητικές αποδόσεις, όσο και το *cis*-παράγωγο σε μικρότερες

αποδόσεις. Ο διαχωρισμός των δύο ισομερών πραγματοποιήθηκε με flash χρωματογραφία στήλης. Γνωρίζοντας από τη βιβλιογραφία ότι οι σταθερές σύζευξης των δύο πρωτονίων του διυδροφουρανικού δακτυλίου είναι μεγαλύτερες για το *cis* διαστερεομερές ($J = 10 - 11$ Hz) από ότι για το *trans* ($J = 4 - 7$ Hz) και παρατηρώντας το ^1H NMR φάσμα του *trans* παραγώγου (βλ. Παράρτημα),⁶⁰ επιβεβαιώνεται από τη σταθερά σύζευξης ($J = 6.6$ Hz) ότι το απομονωμένο παράγωγο είναι το *trans*-παράγωγο. Αντίθετα στο ^1H NMR φάσμα του *cis*-παραγώγου (βλ. Παράρτημα), η σταθερά σύζευξης των πρωτονίων του διυδροφουρανίου είναι $J = 10.7$ Hz, επιβεβαιώνοντας τον παραπάνω συλλογισμό. Μελετώντας τα ^1H και ^{13}C NMR φάσματα του *trans* διυδροφουρανικού παραγώγου που απομονώθηκε σε μεγαλύτερο ποσοστό, παρατηρείται ότι το πρωτόνιο του διυδροφουρανικού δακτυλίου που συνδέεται με τον άνθρακα 2 εμφανίζεται σε δ 5.83 ppm σαν διπλή κορυφή με σταθερά σύζευξης $J = 6.6$ Hz, ενώ ο άνθρακας της θέσης 2 δίνει σήμα σε δ 89.3 ppm. Το άλλο πρωτόνιο του διυδροφουρανικού δακτυλίου στη θέση 3 σχάζεται και αυτό σαν διπλή κορυφή σε δ 4.05 ppm με σταθερά σύζευξης $J = 6.6$ Hz, ενώ ο άνθρακας 3 στο ^{13}C NMR φάσμα σε δ 52.5 ppm. Τέλος ο άνθρακας της καρβονυλικής ομάδας στη θέση 10 δίνει σήμα σε δ 172.8 ppm.

3.3.3 Αντιδράσεις 1,3-κυκλοεξανοδιονών με προπιονικούς εστέρες

Επίσης μελετήθηκαν οι αντιδράσεις της 1,3-κυκλοεξανοδιόνης **180** με τους προπιονικούς εστέρες **188** που δίνουν τα φουρανικά παράγωγα **189** (Σχήμα 42). Όλες οι αντιδράσεις πραγματοποιήθηκαν στις ίδιες συνθήκες θέρμανσης στους 95 - 100 °C για 1 ώρα μετά την προσθήκη της 1,3-κυκλοεξανοδιόνης **180** και του εκάστοτε αντιδραστήριου σε αδρανή ατμόσφαιρα αζώτου, ενώ ως οξειδωτικό χρησιμοποιείται ξανά το $\text{Mn}(\text{OAc})_3 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$. Όλες οι αντιδράσεις παρουσίασαν μέτριες ως καλές αποδόσεις των επιθυμητών προϊόντων κυκλοπροσθήκης που παρασκευάστηκαν *in situ* από την αντίδραση του $\text{Mn}(\text{OAc})_2$ με το KMnO_4 .

Σχήμα 42: αντιδράσεις οξειδωτικών κυκλοποιήσεων παρουσία $Mn(OAc)_3 \cdot 2H_2O$ της 1,3-κυκλοεξανοδιόνης με τους προπιονικούς εστέρες **188**.

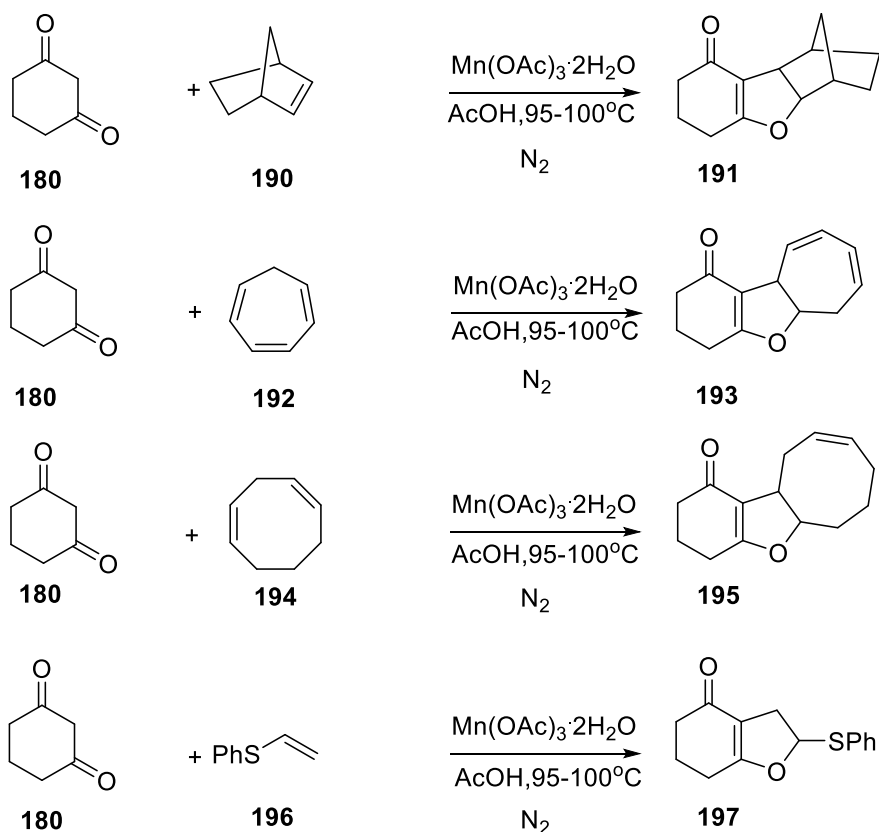


Όλα τα φουρανικά παράγωγα ταυτοποιήθηκαν με IR φάσματα, 1H και ^{13}C NMR φάσματα και HRMS φάσματα. Ως παράδειγμα αναφέρεται το παράγωγο **189α**. Παρατηρείται ότι στο 1H NMR φάσμα (βλ. Παράρτημα) σε δ 2.95 – 2.92 ppm εμφανίζεται μία τριπλή κορυφή που οφείλεται στη σχάση των 2 πρωτονίων της θέσης 6, ενώ στο φάσμα ^{13}C NMR ο άνθρακας δίνει σήμα σε δ 37.96 ppm. Τέλος, τα 2 πρωτόνια της θέσης 7 εμφανίζονται σε δ 2.24 – 2.18 ppm και ο άνθρακας 7 δίνει σήμα σε δ 22.28 ppm. Οι άνθρακες των θέσεων 9, 2, 3, 4 του διυδροφουρανικού δακτυλίου δίνουν σήμα σε δ 165.91, 152.94, 126.77 και 126.49 ppm αντίστοιχα.

3.3.4 Αντιδράσεις 1,3-κυκλοεξανοδιονών με κυκλοποιημένα ή μη αλκένια για το σχηματισμό διυδροφουρανικών παραγώγων

Στις ίδιες συνθήκες με την αντίδραση της 1,3-κυκλοεξανοδιόνης **180** με τους προπιονικούς εστέρες **188**, μελετήθηκε και η αντίδραση της οξειδωτικής κυκλοποίησης παρουσία $Mn(OAc)_3 \cdot 2H_2O$ της 1,3-κυκλοεξανοδιόνης με κυκλοποιημένα ή μη αλκένια (Σχήμα 43). Οι αντιδράσεις έδωσαν μέτριες αποδόσεις και έδειξαν πως τα κυκλοποιημένα ή μη αλκένια δεν ενδείκνυνται για τις οξειδωτικές κυκλοποιήσεις με την 1,3-κυκλοεξανοδιόνη.

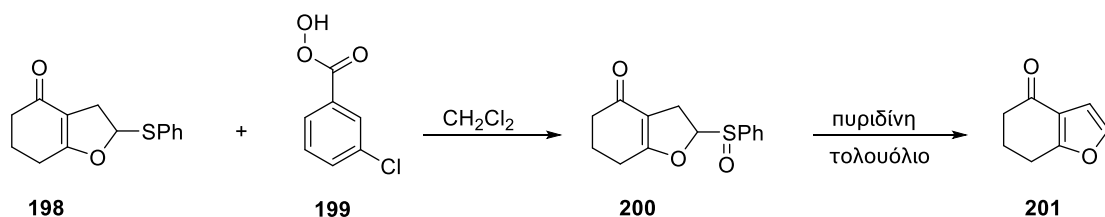
Σχήμα 43: αντιδράσεις οξειδωτικών κυκλοποιήσεων παρουσία $Mn(OAc)_3$ της 1,3-κυκλοεξανοδιόνης με τα αλκένια **190**, **192**, **194**, **196**.



3.3.5 Αντίδραση διυδροφουρανίου **198** με μ -χλωρουπερβενζοϊκό οξύ

Στην προσπάθεια σύνθεσης της διυδροβενζοφουρανόνης **201** από διυδροφουρανικά παράγωγα, μελετήθηκε η αντίδραση του θειοφαινυλο διυδροφουρανικού παραγώγου **198** με το μ -χλωρουπερβενζοϊκό οξύ **199** (Σχήμα 44).

Σχήμα 44: αντίδραση σύνθεσης της διυδροβενζοφουρανόνης **201**.

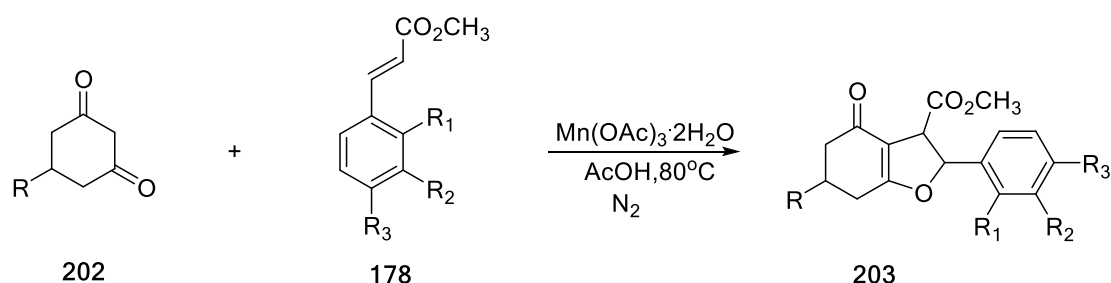


Το διάλυμα *μ*-χλωρουπερβενζοϊκού οξέος **199** σε CH₂Cl₂ προστίθεται στάγδην στο διυδροφουρανικό παράγωγο **198** ενώ το διάλυμα του σουλφυλο παραγώγου **200** που προκύπτει σε τολουόλιο και πυριδίνη, φέρεται υπό βρασμό για 1 ώρα και οδηγεί στην διυδροβενζοφουρανόνη **201**. Η αντίδραση έδωσε αποδόσεις κοντά στο 100 % και αποτέλεσε μία αξιόπιστη μέθοδο σύνθεσης διυδροβενζοφουρανονών.

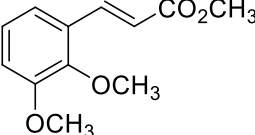
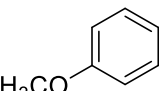
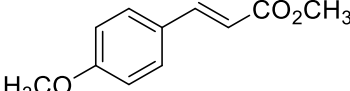
3.3.6 Αντιδράσεις υποκατεστημένων 1,3-κυκλοεξανοδίων με κινναμωμικούς εστέρες

Μολονότι όπως αναφέρθηκε και παραπάνω η 1,3-κυκλοεξανοδιόνη αποτελεί ένα πολύ καλό υπόστρωμα για οξειδωτικές κυκλοποιήσεις με Mn(OAc)₃·2H₂O σε αδρανή ατμόσφαιρα αζώτου, ενδιαφέρον παρουσίασε και η χρήση των υποκατεστημένων 1,3-κυκλοεξανοδίων σαν υποστρώματα. Έτσι μελετήθηκαν οι αντιδράσεις της 5-μεθυλο-1,3-κυκλοεξανοδιόνης και της 5-(4-μεθοξυφαινύλο)-1,3-κυκλοεξανοδιόνης με κινναμωμικούς εστέρες (Πίνακας 4). Παρατηρήθηκε πως σε θερμοκρασία 80 - 83 °C, οι αντιδράσεις των υποκατεστημένων 1,3-κυκλοεξανοδίων με κινναμωμικούς εστέρες έδωσαν εξαιρετικές αποδόσεις δίνοντας τα διυδροφουρανικά παράγωγα όπως φαίνεται και στον Πίνακα 8. Επομένως και οι υποκατεστημένες 1,3-κυκλοεξανοδιόνες μπορούν να χρησιμοποιηθούν ως υποστρώματα σε οξειδωτικές κυκλοποιήσεις παρουσία Mn(OAc)₃·2H₂O.

Σχήμα 45: αντίδραση οξειδωτικής κυκλοποίησης παρουσία Mn(OAc)₃ των υποκατεστημένων 1,3-κυκλοεξανοδίων με τους κινναμωμικούς εστέρες **178**.



Πίνακας 4: Οξειδωτικές κυκλοποιήσεις υποκατεστημένων 1,3-κυκλοεξανονιδίων με κινναμωμικούς εστέρες

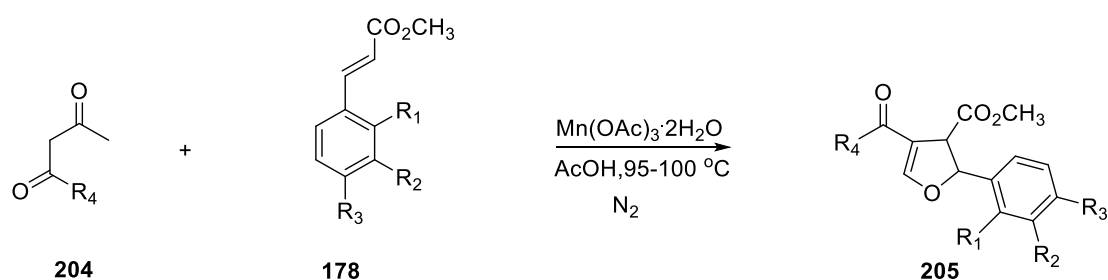
α/α	R	Εστέρας	Χρόνος ^β	Προϊόν	Απόδοση (%) ^γ
1	CH ₃		2	203α^δ	87
2			1	203β^δ	100

^α. συνθήκες αντίδρασης: υποκατεστημένη 1,3-κυκλοεξανονιδίονη (2 mmol), Κινναμωμικός Εστέρας (5,21 mmol), θερμοκρασία 80-83 °C, AcOH (60 ml), ^β. χρόνος αντίδρασης μετά την προσθήκη της υποκατεστημένης 1,3-κυκλοεξανονιδίονης και του εστέρα ^γ. απομονωμένο προϊόν με flash χρωματογραφία στήλης ^δ. μείγματα διαστερεομερών.

3.3.7 Αντιδράσεις άκυκλων β- δικετονών

Εκτός από την 1,3-κυκλοεξανονιδίονη που μελετήθηκε εκτενώς, εξίσου καλά μπορούν να αντιδράσουν και άλλες β-δικαρβονυλικές ενώσεις, όπως είναι ο ακετοξικός μεθυλεστέρας ή η ακετυλοακετόνη **204**, οδηγώντας στα αντίστοιχα διυδροφουράνια (Σχήμα 46).

Σχήμα 46: αντίδραση οξειδωτικής κυκλοποίησης παρουσία Mn(OAc)₃ των άκυκλων β-δικετονών **204** με τους κινναμωμικούς εστέρες **178**.



Η αντίδραση πραγματοποιήθηκε στους 95 - 100 °C σε αδρανή ατμόσφαιρα αζώτου, θερμοκρασία η οποία συνεχίστηκε μετά την προσθήκη για 1 ώρα. Κατά τη μελέτη αντίδρασης της δικετόνης **204** με τους υποκατεστημένους κινναμωμικούς μεθυλεστέρες, παρατηρείται ότι μόνο ο *π*-μεθοξυκινναμωμικός μεθυλεστέρας δίνει ικανοποιητική απόδοση (*α/α*, 1, 5, Πίνακας 5), επειδή ελαχιστοποιούνται οι στερεοχημικές παρεμποδίσεις σε *παρα*-θέση. Συνεπώς τόσο η ακετυλοακετόνη όσο και ο ακετοξικός μεθυλεστέρας μπορούν να χρησιμοποιηθούν ως υποστρώματα στις οξειδωτικές κυκλοποιήσεις παρουσία $Mn(OAc)_3 \cdot 2H_2O$.

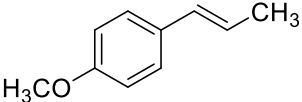
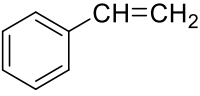
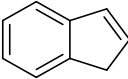
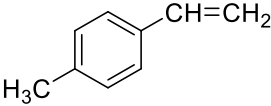
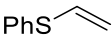
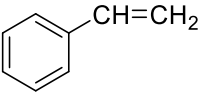
Πίνακας 5: Οξειδωτικές κυκλοποιήσεις δικετόνης με κινναμωμικούς μεθυλεστέρες^α

<i>α/α</i>	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	Προϊόν ^β	Απόδοση(%)
1	H	H	OCH ₃	CH ₃	205α	94
2	OCH ₃	H	H	CH ₃	205β	26
3	OCH ₃	OCH ₃	H	CH ₃	205γ	55
4	H	OCH ₃	H	CH ₃	205δ	17
5	H	H	OCH ₃	OCH ₃	205ε	100

^α. συνθήκες αντίδρασης: **204** (2 mmol), **178** (5.21 - 9.62 mmol), θερμοκρασία: 95 - 100 °C, AcOH (60 ml), χρόνος αντίδρασης μετά την προσθήκη της **204** και της **178**: 1h ^β. απομονωμένο προϊόν με flash χρωματογραφία στήλης.

Εκτός από τους κινναμωμικούς μεθυλεστέρες, ενδιαφέρον παρουσίασε και η χρήση κυκλικών ή άκυκλων αλκενίων στις οξειδωτικές κυκλοποιήσεις παρουσία $Mn(OAc)_3 \cdot 2H_2O$. Η αντίδραση πραγματοποιήθηκε στους 95 - 100 °C, με χρόνο θέρμανσης 1 ώρα μετά την προσθήκη της δικετόνης **204** και του αλκενίου στο διάλυμα και σε αδρανή ατμόσφαιρα αζώτου. Όπως φαίνεται από τον Πίνακα 6, τα αλκένια που δίνουν εξαιρετικές αποδόσεις με υπόστρωμα την ακετυλοακετόνη είναι το στυρόλιο, το ινδένιο και το *π*-μεθυλοστυρόλιο (*α/α*, 3, 4, 5, Πίνακας 6). Αντίθετα, η αντίδραση του ακετοξικού μεθυλεστέρα με το στυρόλιο δίνει χαμηλές αποδόσεις (Περίπτωση 7, Πίνακας 6).

Πίνακας 6: Οξειδωτικές κυκλοποιήσεις δικετόνης με αλκένια^α

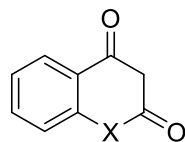
α/α	R ₄	Αλκένιο	Προϊόν ^β	Απόδοση(%)
1	CH ₃		206	59
2	CH ₃		207	55
3	CH ₃		208	100
4	CH ₃		209	100
5	CH ₃		210	100
6	CH ₃		211	68
7	OCH ₃		212	37

^α. συνθήκες αντίδρασης: **204** (2 mmol), Αλκένιο (6.7 – 9.6 mmol), θερμοκρασία: 95 - 100 °C , AcOH (60 ml), χρόνος αντίδρασης μετά την προσθήκη: 1h ^β. απομονωμένο προϊόν με flash χρωματογραφία στήλης.

Το παράγωγο **210** που προκύπτει από την αντίδραση της ακετυλοακετόνης με το π -μεθυλοστυρόλιο ταυτοποιήθηκε και μέσω της φασματοσκοπίας NMR (βλ. Παράρτημα). Το πρωτόνιο του άνθρακα της θέσης 2 δίνει μία τετραπλή κορυφή σε δ 5.61 – 5.56 ppm και ο αντίστοιχος άνθρακας στο ¹³C NMR δίνει σήμα σε δ 83.29 ppm. Επιπρόσθετα, στο φάσμα πρωτονίου οι πολλαπλές κορυφές σε δ 3.43 – 3.36 και 3.03 – 2.97 ppm οφείλονται στα πρωτόνια του C-3, ενώ ο τελευταίος στο φάσμα άνθρακα εμφανίζεται σε δ 38.67 ppm. Όσον αφορά τις μεθυλικές ομάδες 6, 7, εμφανίζονται ως απλές κορυφές στο φάσμα πρωτονίου σε δ 2.38 και 2.24 ppm αντίστοιχα, ενώ οι άνθρακες σε δ 29.47 και 15.05 ppm. Τέλος, στο φάσμα ¹³C NMR οι άνθρακες 4, 5, 8 δίνουν σήμα σε δ 111.9, 194.5 και 167.6 ppm αντίστοιχα.

3.3.8 Αντιδράσεις χρωμοδιονών και ναφθαλενοτριονών ως υπόστρωμα για οξειδωτικές κυκλοποιήσεις παρουσία $\text{Mn}(\text{OAc})_3 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$

Εικόνα 5

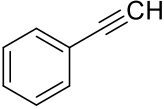
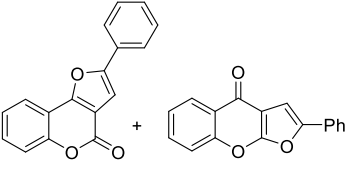
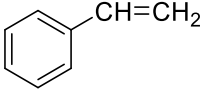
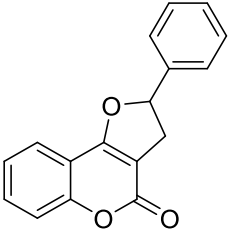
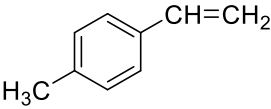
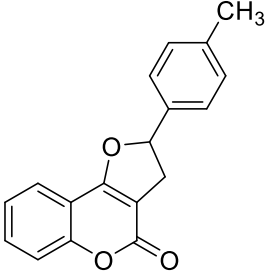
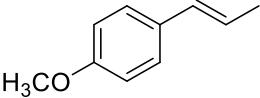
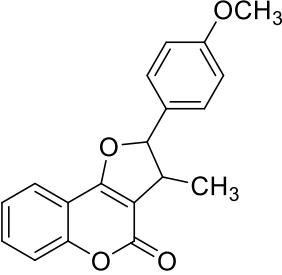
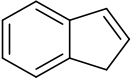
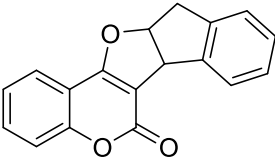


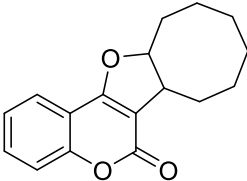
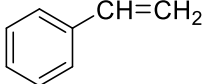
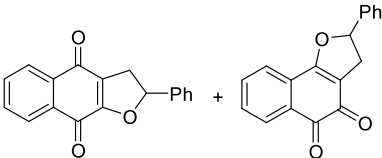
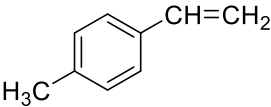
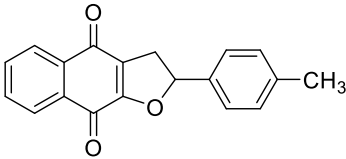
213α: X=O
213β: X=C=O

Η χρωμοδιόνη **213α** μελετήθηκε εκτενώς ως υπόστρωμα για τις οξειδωτικές κυκλοποιήσεις παρουσία $\text{Mn}(\text{OAc})_3 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ σε αδρανή ατμόσφαιρα αζώτου στους 95 – 100 °C για 1 ώρα. Μελετώντας αυτές τις αντιδράσεις της χρωμοδιόνης και με βάση τα δεδομένα του Πίνακα 7 παρατηρείται ότι η χρωμοδιόνη αποτελεί ένα ικανό υπόστρωμα για οξειδωτικές κυκλοποιήσεις με $\text{Mn}(\text{OAc})_3 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$, γιατί η αντίδραση της με αρκετά αλκένια δίνει ικανοποιητικές αποδόσεις (α/α, 2, 3, 4, 5, Πίνακας 11).

Επιπρόσθετα μελετήθηκε και η χρήση των ναφθαλενοτριονών **213β** ως υποστρώματα για αυτές τις οξειδωτικές κυκλοποιήσεις σε αδρανή ατμόσφαιρα αζώτου. Στον Πίνακα 7 φαίνεται ότι οι αντιδράσεις της ναφθαλενοτριόνης **213β** με το στυρόλιο ή το π-μεθυλοστυρόλιο δίνει μέτριες αποδόσεις σε σχέση με εκείνες της χρωμοδιόνης **213α** με αυτά τα αλκένια. Αυτή η διαφορά πιθανότατα οφείλεται στο ότι τα παράγωγα από την αντίδραση της χρωμοδιόνης **213α** με αλκένια παρουσιάζουν εκτεταμένο συζυγιακό σύστημα σε σχέση με εκείνα από την αντίδραση της ναφθαλενοτριόνης με αλκένια που παρουσιάζουν πιο περιορισμένο συζυγιακό σύστημα. Επομένως τα παράγωγα από την αντίδραση της χρωμοδιόνης με διάφορα αλκένια παρουσιάζουν μεγαλύτερη σταθερότητα και επομένως λαμβάνονται σε μεγαλύτερες αποδόσεις.

Πίνακας 7: Οξειδωτικές κυκλοποιήσεις διόνης με αλκένια^α

α/α	Διόνη	Αντιδραστήριο	Προϊόν	Απόδοση (%) ^β
1	213α		 214α,β	37
2	213α		 214γ	100
3	213α		 214δ	100
4	213α		 214ε	100
5	213α		 214στ	95

6	213α			46
			214ζ	
7	213β			35
			214η,θ	
8	213β			47
			214ι	

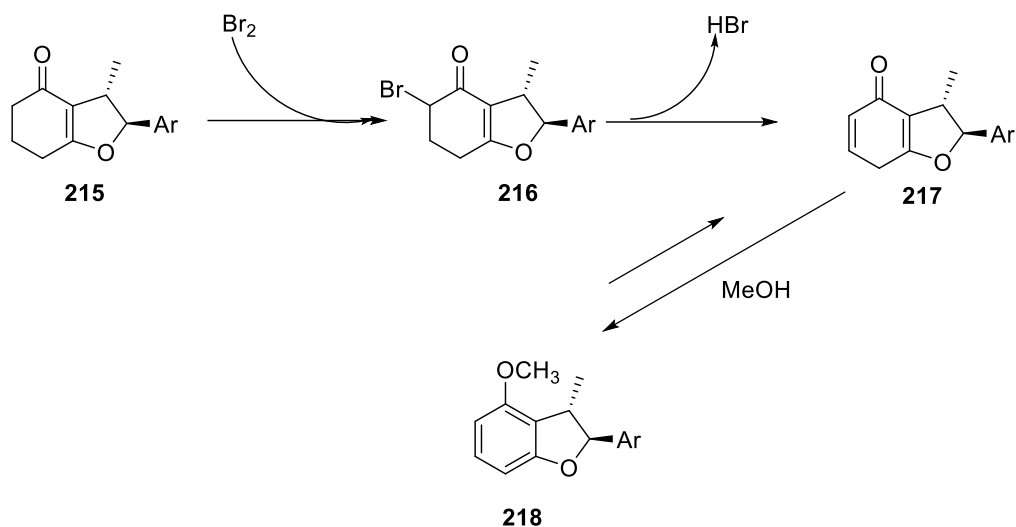
^α. συνθήκες αντίδρασης: **213** (1.83 – 2 mmol), Αλκένιο (6.47 – 9.80 mmol), θερμοκρασία: 95 - 100 °C, AcOH (60 ml), χρόνος αντίδρασης μετά την προσθήκη: 1h ^β. απομονωμένο προϊόν με flash χρωματογραφία στήλης.

3.3.9 Αντιδράσεις διυδροφουρανικών παραγώγων

3.3.9.1 Αρωματοποιήσεις με τη χρήση CuBr₂

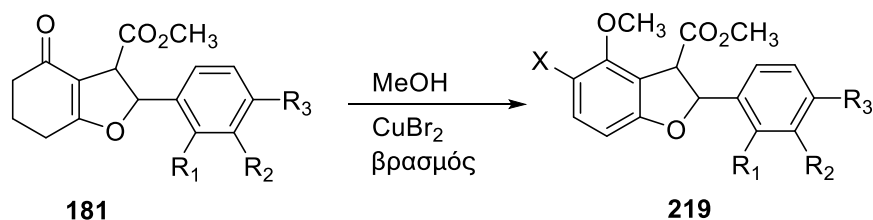
Οι αρωματοποιήσεις κυκλοεξενικών συστημάτων παρουσιάζουν ερευνητικό ενδιαφέρον εδώ και αρκετό καιρό. Στη βιβλιογραφία έχουν περιγραφεί ποικίλες μέθοδοι αρωματοποίησης. Μία σημαντική μέθοδος είναι με SeO₂ και πολυφωσφορικό τριμεθυλοσιλύλιο.⁶¹ Η χρήση στοιχειακού θείου μειονεκτεί στο ότι απαιτεί πολύ υψηλή θερμοκρασία. Η χρήση στοιχειακού ιωδίου σε μεθανόλη ήταν μία μέθοδος που εφαρμόστηκε και έδωσε μέτριες αποδόσεις στα διυδροφουρανικά συστήματα. Ένα ενδιαφέρον σύστημα είναι το CuBr₂ σε μεθανόλη για αρωματοποιήσεις των δικυκλικών [4.3.0] συστημάτων σύμφωνα με τον πιθανό μηχανισμό της βρωμώσης και αφυδροβρωμώσης που απεικονίζεται στο Σχήμα 47.⁶⁴ Αν και ο μηχανισμός της αντίδρασης δεν είναι πλήρως κατανοητός, θεωρείται ότι αρχικά εισάγεται ένα βρώμιο σε *ορθο*-θέση ως προς το οξυγόνο της καρβονυλικής ομάδας. Στη συνέχεια η ένωση υφίσταται αφυδροβρωμώση και μετατρέπεται στην ασταθή ακόρεστη διενόνη **217** που μετατρέπεται στον μεθυλεστέρα **218** διαμέσου αντίδρασης με το διαλύτη.

Σχήμα 47: μηχανισμός αρωματοποίησης παρουσία CuBr_2 των διυδροφουρανικών παραγώγων **215**.



Η αντίδραση αρωματοποίησης των διυδροφουρανικών παραγώγων **181** με CuBr_2 μελετήθηκε εκτενώς (Σχήμα 48). Η αντίδραση πραγματοποιήθηκε υπό βρασμό σε μεθανόλη για διάφορους χρόνους. Η μελέτη της αντίδρασης έγινε σε διάφορες αναλογίες των διυδροφουρανικών παραγώγων με CuBr_2 , με σκοπό να μελετηθεί η εισαγωγή ή όχι ενός βρωμίου σε θέση *όρθο* ως προς την μεθοξυ ομάδα του αρωματικού δακτυλίου.

Σχήμα 48: αντίδραση αρωματοποίησης παρουσία CuBr_2 των διυδροφουρανικών παραγώγων **181**.



Πίνακας 8: Αρωματοποιήσεις διυδροφουρανικών παραγώγων^α με CuBr₂

α/α	R ₁	R ₂	R ₃	X	Αναλογία ^β	Χρόνος (h)	Προϊόν	Απόδοση (%) ^γ
1	OCH ₃	H	H	Br	1:3	0,5	219α	81
2	OCH ₃	H	H	H	1:1	0,75	219β	60
3	OCH ₂ CH=CH ₂	H	H	H	1:1	0,5	219γ	33
4	H	H	OCH ₃	Br	1:3	1	219δ	63
5	H	H	Cl	H	1:1	1	219ε	28
6	H	OCH ₃	H	Br	1:3	0,3	219στ	45
7	OCH ₃	OCH ₃	H	Br	1:5	0,3	219ζ	92
8	OCH ₃	OCH ₃	H	H	1:1	1	219η	37
9	OCH ₃	H	OCH ₃	Br	1:4	0,3	219θ	60
10	H	H	OCH ₃	H	1:1	0,5	219ι	41

^α. Συνθήκες αντίδρασης: MeOH (10 ml), θερμοκρασία βρασμού 100 - 120 °C ^β. Αναλογία **181**:CuBr₂ ^γ. απομονωμένο προϊόν με flash χρωματογραφία στήλης.

Όπως φαίνεται στον Πίνακα 8, η εισαγωγή ενός ατόμου βρωμίου στη θέση αυτή εξαρτάται κυρίως από την αναλογία του διυδροφουρανικού παραγώγου προς το CuBr₂, ενώ ο χρόνος βρασμού δεν φαίνεται να επηρεάζει σημαντικά την εισαγωγή του ατόμου βρωμίου. Αναλογία μεγαλύτερη η ίση της 1:3 οδηγεί στην εισαγωγή ενός ατόμου βρωμίου, ενώ αναλογίες 1:1 ή 1:2 δίνουν αρωματοποιημένα παράγωγα χωρίς υποκαταστάτη βρώμιο. Τέλος, η αναλογία 1:4 στο προϊόν **219θ** οδηγεί στην εισαγωγή 2 ατόμων βρωμίου σε θέση X και σε θέση *ορθο* ως προς την R₃.

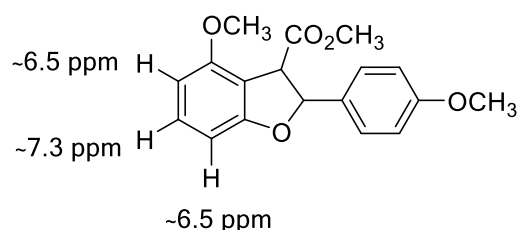
Όλα τα διυδροφουρανικά παράγωγα ταυτοποιήθηκαν με IR, ¹H και ¹³C NMR και HRMS φάσματα. Το παράγωγο **219ι** από την αντίδραση του διυδροφουρανικού παραγώγου **181** και του CuBr₂ σε διαλύτη μεθανόλη αναλύεται ως παράδειγμα (βλ. Παράρτημα). Είναι γνωστό ότι τα *ο*- και *π*- πρωτόνια ως προς μία μεθοξυ ομάδα, υποκαταστάτη αρωματικού δακτυλίου εμφανίζονται στην περιοχή δ 6.0 – 7.0 ppm συνήθως σε δ 6.5 ppm ενώ τα *μ*- πρωτόνια σε δ ~ 7.3 ppm (Εικόνα 6). Στο ¹H NMR φάσμα, το πρωτόνιο της θέσης 2 εμφανίζεται σε δ 5.85 ppm με σταθερά *J* = 6.9 Hz,

ενώ ο αντίστοιχος άνθρακας δίνει σήμα στα 87.2 ppm. Σε δ 4.26 ppm εμφανίζεται μία διπλή κορυφή με σταθερά σύζευξης $J = 6.9$ Hz που οφείλεται στο πρωτόνιο της θέσης 3, ενώ ο άνθρακας της θέσης αυτής δίνει σήμα στα 52.4 ppm. Τα πρωτόνια των θέσεων 5 και 7 εμφανίζονται σε δ 6.58 και 6.48 ppm με σταθερές σύζευξης $J = 7.9$ Hz και $J = 8.0$ Hz αντίστοιχα. Τέλος, ο καρβονυλικός άνθρακας δίνει σήμα σε δ 172.5 ppm.

Παράλληλα με τα παραπάνω φάσματα, ελήφθησαν και τα 2D φάσματα για την ένωση **219i**. Στο φάσμα HMBC παρατηρείται συσχέτιση του πρωτονίου της θέσης 3 με τους άνθρακες των θέσεων 2, 3α, 7, 7α και 8. Επιπλέον παρατηρείται συσχέτιση του πρωτονίου της θέσης 5 με τους άνθρακες των θέσεων 4 και 3α. Σύμφωνα με το φάσμα HMBC το πρωτόνιο της θέσης 7 συσχετίζεται με τους άνθρακες των θέσεων 5, 3α και 7α και το πρωτόνιο της θέσης 6 συσχετίζεται με τους άνθρακες 2 και 4.

Όπως παρατηρείται στο φάσμα COSY, το πρωτόνιο της θέσης 6 συσχετίζεται με τα πρωτόνια των θέσεων 5 και 7. Επίσης το πρωτόνιο της θέσης 5 παρουσιάζει συσχέτιση με το πρωτόνιο της θέσης 6 και 7. Το πρωτόνιο της θέσης 2 συσχετίζεται με τα πρωτόνια των θέσεων 7 και 3. Τα παραπάνω φασματοσκοπικά δεδομένα σε συνδυασμό με τη σταθερά σύζευξης των πρωτονίων των θέσεων 2 και 3 ($J = 6.9$ Hz) στο ^1H NMR φάσμα υποδεικνύουν πως το προϊόν **219i** εμφανίζει *trans* στερεοχημεία.

Εικόνα 6



Όλα τα αρωματοποιημένα με CuBr_2 παράγωγα ταυτοποιήθηκαν με IR, ^1H και ^{13}C NMR φάσματα καθώς και HRMS φάσματα. Το παράγωγο **219δ** από την αντίδραση του διυδροφουρανικού παραγώγου **181** και του CuBr_2 με διαλύτη μεθανόλη ταυτοποιήθηκε μέσω της φασματοσκοπίας NMR (βλ. Παράρτημα). Στο ^1H NMR φάσμα παρατηρείται μία διπλή κορυφή σε δ 7.35 ppm με σταθερά σύζευξης $J = 8.8$ Hz που οφείλεται στο πρωτόνιο της θέσης 7, ενώ ο αντίστοιχος άνθρακας δίνει σήμα σε δ

133.3 ppm. Επιπρόσθετα στο ^1H NMR φάσμα εμφανίζονται δυο διπλές κορυφές σε δ 5.95 ppm με σταθερά σύζευξης $J = 6.7$ Hz και σε δ 4.36 ppm με σταθερά σύζευξης $J = 6.7$ Hz που οφείλονται στα πρωτόνια των θέσεων 2 και 3, ενώ οι αντίστοιχοι άνθρακες εμφανίζονται σε δ 88 και 52.7 ppm. Ο άνθρακας της θέσης 5 που πιθανά φέρει το βρώμιο δίνει σήμα σε δ 94.1 ppm, ενώ ο καρβονυλικός άνθρακας της θέσης 8 εμφανίζεται σε δ 172.0 ppm.

Εκτός από τα παραπάνω φάσματα, χρησιμοποιήθηκε και η φασματοσκοπία 2D NMR για την ταυτοποίηση της ένωσης **219δ**. Στο φάσμα HMBC διακρίνεται η συσχέτιση του πρωτονίου της θέσης 6 με τον άνθρακα της θέσης 2 καθώς και με τους άνθρακες των θέσεων 5 και 7α. Επίσης παρατηρείται συσχέτιση του πρωτονίου της θέσης 7 με τους άνθρακες των θέσεων 5, 3α και 7α. Όσον αφορά το πρωτόνιο της θέσης 2, παρατηρείται συσχέτιση με τον άνθρακα της θέσης 4 και με εκείνον της θέσης 8. Τέλος, το πρωτόνιο της θέσης 3 παρουσιάζει συσχέτιση με τους άνθρακες των θέσεων 3α και 8. Ένα σημαντικό στοιχείο που προκύπτει από το φάσμα HMBC είναι ότι ο άνθρακας της θέσης 4 συσχετίζεται με 2 πρωτόνια, με εκείνα των θέσεων 2 και 6, και όχι με εκείνα των θέσεων 2, 6 και 5 καθώς και ότι ο άνθρακας της θέσης 7α παρουσιάζει συσχέτιση με τα πρωτόνια των θέσεων 6 και 7. Τα παραπάνω μας οδηγούν στο συμπέρασμα πως η δομή της ένωσης είναι η πρώτη όπως φαίνεται στο παράρτημα και έχει το βρώμιο σε *ortho* και όχι σε *para* θέση ως προς τη μεθοξυ ομάδα.

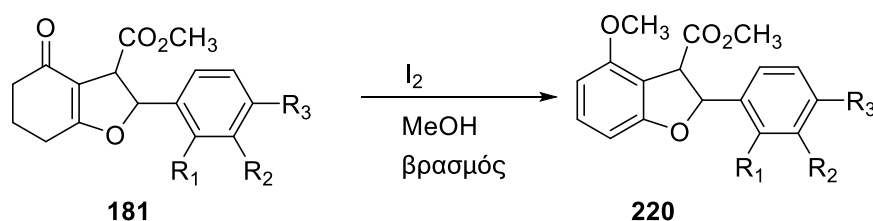
Παράλληλα στο φάσμα COSY παρατηρείται συσχέτιση του πρωτονίου της θέσης 7 με εκείνο της θέσης 6, καθώς και συσχέτιση των πρωτονίων των θέσεων 2 και 3. Τα παραπάνω φασματοσκοπικά δεδομένα σε συνδυασμό με τις σταθερές σύζευξης στο ^1H NMR φάσμα για τα πρωτόνια των θέσεων 2 και 3 ($J = 6.9$ Hz) υπέδειξαν την *trans* στεreoχημεία της ένωσης.

3.3.9.2 Αρωματοποιήσεις με τη χρήση I_2

Εκτός από τη χρήση CuBr_2 για την αρωματοποίηση των διωδροφουρανικών συστημάτων, μελετήθηκε και η χρήση του στοιχειακού ιωδίου σε μεθανόλη (Σχήμα 49).^{65,68} Η αντίδραση πραγματοποιήθηκε υπό βρασμό για 30 λεπτά. Ακολούθησε εκχύλιση με CH_2Cl_2 και πλύση με κορεσμένο διάλυμα θειοθειικού νατρίου 10 % w/v για την απομάκρυνση του ιωδίου και ξήρανση με $\text{MgSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$, με σκοπό να παραληφθούν τα αρωματοποιημένα παράγωγα **220** με μέτριες έως καλές αποδόσεις

(Πίνακας 9). Παρατηρήθηκε μια σχετική πτώση της απόδοσης όταν χρησιμοποιείται ένα διυποκατεστημένο διυδροφουρανικό παράγωγο (Περιπτώσεις 3, 4, Πίνακας 9) σε σχέση με ένα μονουποκατεστημένο διυδροφουρανικό παράγωγο (Περιπτώσεις 1, 2, Πίνακας 9).

Σχήμα 49: αντίδραση αρωματοποίησης παρουσία I_2 σε διαλύτη MeOH των διυδροφουρανικών παραγώγων **181**.



Πίνακας 9: Αρωματοποιήσεις διυδροφουρανικών παραγώγων^α με I_2

α/α	R_1	R_2	R_3	Προϊόν	Απόδοση (%) ^β
1	OCH ₃	H	H	220α	64
2	H	H	OCH ₃	220β	50
3	OCH ₃	OCH ₃	H	220γ	37

^α. Συνθήκες αντίδρασης: MeOH (10 ml) , CH₂Cl₂ (100 ml), θερμοκρασία βρασμού 100 - 120 °C, χρόνος αντίδρασης: 0,5 h ^β. απομονωμένο προϊόν με flash χρωματογραφία στήλης.

Μελετήθηκε και η αντίδραση αρωματοποίησης του *ο,μ*-διμεθοξυφαινυλο διυδροφουρανικού παραγώγου **181ζ** με στοιχειακό I_2 σε διαλύτη ακετονιτρίλιο (Σχήμα 50). Η διαδικασία που ακολουθείται είναι η ίδια με εκείνη που προαναφέρθηκε, με μοναδική διαφορά πως όταν χρησιμοποιείται ακετονιτρίλιο ως διαλύτης απομονώνεται η φαινόλη **221**. Η αντίδραση έδωσε χαμηλές αποδόσεις αλλά αποτέλεσε μία ενδιαφέρουσα μέθοδο σύνθεσης φαινυλικών παραγώγων από διυδροφουρανικά παράγωγα.

Σχήμα 50: αντίδραση αρωματοποίησης παρουσία I_2 σε διαλύτη ακετονιτρίλιο του διυδροφουρανικού παραγώγου **181ζ**.

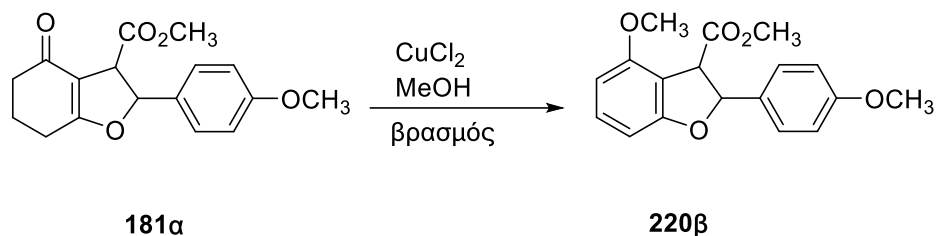


Όλα τα αρωματοποιημένα με I_2 παράγωγα ταυτοποιήθηκαν με IR, 1H και ^{13}C NMR φάσματα, καθώς και HRMS φάσματα. Έτσι μελετήθηκαν και τα 1H και ^{13}C φάσματα του παραγώγου **221** (βλ. Παράρτημα). Στο φάσμα 1H NMR, το πρωτόνιο της θέσης 2 δίνει μία διπλή κορυφή με δ 6.36 ppm με σταθερά σύζευξης $J = 6.6$ Hz, ενώ ο αντίστοιχος άνθρακας δίνει σήμα σε δ 81.1 ppm. Η διπλή κορυφή σε δ 4.51 ppm με σταθερά σύζευξης $J = 6.6$ Hz οφείλεται στο πρωτόνιο της θέσης 3, ενώ ο άνθρακας της θέσης αυτής δίνει σήμα σε δ 53.4 ppm στο ^{13}C NMR φάσμα. Τα πρωτόνια των θέσεων 6 και 8 εμφανίζονται ως πολλαπλή κορυφή σε δ 6.52 – 6.49 ppm, ενώ ο άνθρακας της θέσης 6 δίνει σήμα στα 109.5 ppm. Το πρωτόνιο της υδροξυλικής ομάδας στη θέση 11 εμφανίζεται ως απλή κορυφή σε δ 7.52 ppm. Τέλος, οι άνθρακες των θέσεων 5 και 10 δίνουν σήμα σε δ 154.2 και 172.7 ppm.

3.3.9.3 Αρωματοποιήσεις με χρήση $CuCl_2$

Μία εναλλακτική μέθοδος αρωματοποίησης του κυκλοεξενικού δακτυλίου δικυκλικών [4.3.0] συστημάτων περιλαμβάνει την κατεργασία των διυδροφουρανικών παραγώγων με $CuCl_2$ σε μεθανόλη. Έτσι, το διυδροφουρανικό παράγωγο **181α** αντιδρά με $CuCl_2$ σε μεθανόλη υπό βρασμό, οδηγώντας στην απομόνωση του αρωματικού παραγώγου **220β** με καλή απόδοση (Σχήμα 51). Παρατηρείται ότι γίνεται βρωμίωση αλλά όχι χλωρίωση του αρωματικού παραγώγου. Συνεπώς, η παραπάνω διαδικασία μπορεί να χρησιμοποιηθεί συμπληρωματικά της αρωματοποίησης με I_2 .

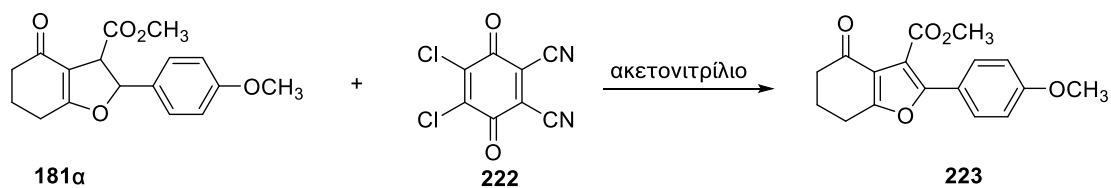
Σχήμα 51: αντίδραση αρωματοποίησης παρουσία CuCl_2 του διυδροφουρανικού παραγώγου **181α**.



3.3.9.4 Αρωματοποίηση φουρανικού δακτυλίου των διυδροφουρανικών παραγώγων

Στην προσπάθεια αρωματοποίησης του φουρανικού δακτυλίου, μελετήθηκε η αντίδραση του διυδροφουρανικού παραγώγου **181α** με την 2,3-διχλωρο-5,6-δικυανο-1,4-βενζοκινόννη σε διαλύτη ακετονιτρίλιο (Σχήμα 52). Η αντίδραση πραγματοποιήθηκε υπό απλή ανάδευση για 19 ώρες και το προϊόν απομονώθηκε με flash χρωματογραφία στήλης. Η αντίδραση έδωσε πολύ χαμηλές αποδόσεις για τη σύνθεση του επιθυμητού φουρανικού παραγώγου **223**.

Σχήμα 52: αντίδραση οξείδωσης με DDQ του διυδροφουρανικού παραγώγου **181α**.



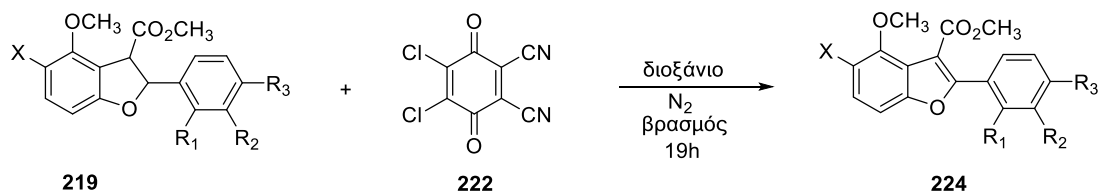
3.4. Αντιδράσεις διυδροβενζοφουρανίων

3.4.1 Μετατροπή διυδροβενζοφουρανίων προς βενζο[b]φουράνια με DDQ

Είναι γνωστή η ικανότητα του DDQ να αποσπά τα πρωτόνια των θέσεων 2,3 του διυδροφουρανικού δακτυλίου και να μετατρέπει τις αρχικές ενώσεις σε φουρανικά

παράγωγα.⁷⁰ Με αυτό το σκεπτικό μελετήθηκε η μετατροπή των διυδροβενζοφουρανικών παραγώγων **218** προς βενζο[b]φουρανικά παράγωγα **223** με DDQ σε 1,4-διοξάνιο (Σχήμα 53).

Σχήμα 53: αντίδραση οξείδωσης με DDQ των βενζοδιυδροφουρανικών παραγώγων **219**.



Η διαδικασία που ακολουθήθηκε περιλαμβάνει τον βρασμό του μείγματος του διυδροβενζοφουρανικού παραγώγου και DDQ σε διοξάνιο για 19 ώρες σε αδρανή ατμόσφαιρα αζώτου. Όπως φαίνεται και στον Πίνακα 10, η αντίδραση έδωσε ικανοποιητικές αποδόσεις. Παρατηρούνται επίσης μικρές αποκλίσεις στις αποδόσεις, επομένως η θέση και το πλήθος των υποκαταστατών δε διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο σε αυτή την αντίδραση.

Πίνακας 10: Μετατροπή διυδροβενζοφουρανικών παραγώγων^α προς βενζο[b]φουράνια με DDQ

α/α	R ₁	R ₂	R ₃	X	Προϊόν	Απόδοση (%) ^β
1	OCH ₃	H	H	Br	224α	68
2	OCH ₃	H	H	H	224β	75
3	H	H	OCH ₃	Br	224γ	82
4	OCH ₃	Br	OCH ₃	Br	224δ	61
5	H	H	OCH ₃	H	224ε	14

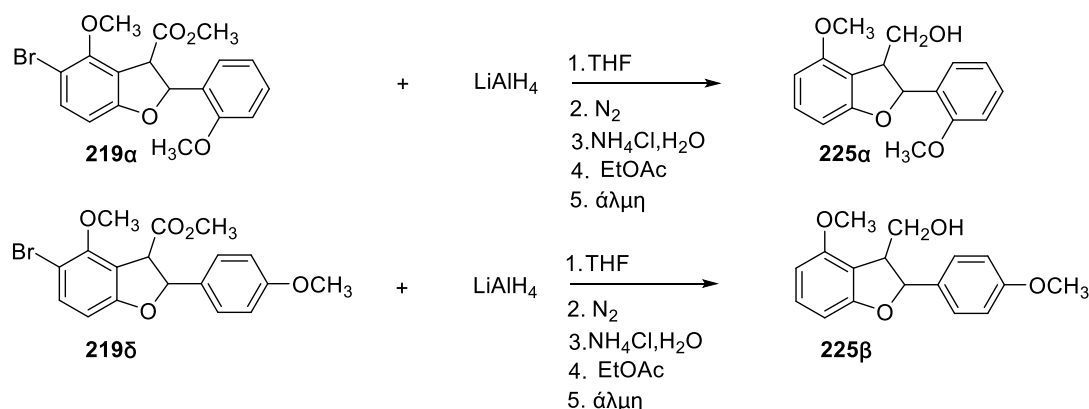
^α. Συνθήκες αντίδρασης: **219** (0.26 – 0.70 mmol), DDQ (0.44 – 1.45 mmol), θερμοκρασία βρασμού 100 – 120 °C, διοξάνιο (10 ml), χρόνος αντίδρασης: 19 h ^β. απομονωμένο προϊόν με flash χρωματογραφία στήλης.

Όλα τα βενζο[b]φουρανικά παράγωγα ταυτοποιήθηκαν με με IR, ^1H και ^{13}C NMR φάσματα, καθώς και HRMS φάσματα. Τα ^1H και ^{13}C NMR φάσματα του παραγώγου **224ε** αναλύονται ως παράδειγμα (βλ. Παράρτημα). Οι άνθρακες των θέσεων 2 και 3 εμφανίζονται στα 166.3 και 104.5 ppm αντίστοιχα. Το πρωτόνιο της θέσης 6 εμφανίζεται ως διπλή κορυφή σε 6.72 ppm με σταθερά σύζευξης $J = 8$ Hz, ενώ ο αντίστοιχος άνθρακας δίνει σήμα στα 107.8 ppm. Ο άνθρακας της θέσης 5 δίνει σήμα σε δ 153.6 ppm, ενώ εκείνος της καρβονυλικής ομάδας της θέσης 10 δίνει σήμα σε δ 160.6 ppm.

3.4.2 Αναγωγή διυδροβενζοφουρανίων με LiAlH_4

Μία ενδιαφέρουσα μέθοδος αναγωγής των διυδροβενζοφουρανικών παραγώγων πραγματοποιήθηκε μέσω της αντίδρασης με LiAlH_4 (Σχήμα 54). Η προσθήκη των διυδροφουρανικών παραγώγων **219α** και **219δ** έγινε στάγδην σε διάλυμα LiAlH_4 και τετραυδροφουρανίου υπό αδρανή ατμόσφαιρα αζώτου. Ακολούθησαν εκχυλίσες με NH_4Cl , H_2O , οξικό αιθυλεστέρα και εκπλύσεις της οργανικής φάσης με άλμη. Η αντίδραση έδωσε ικανοποιητικές αποδόσεις. Αξίζει να αναφερθεί πως εκτός από τη εστερική ομάδα που ανάγεται σε αλκοολική, παρατηρείται απομάκρυνση του ατόμου βρωμίου που έχει εισαχθεί σε *ορθο* θέση ως προς τη μεθοξυ ομάδα του αρωματικού δακτυλίου. Αυτό το γεγονός δίνει λύση στο πρόβλημα εισαγωγής βρωμίου, στο οποίο μας οδηγεί η αντίδραση των διυδροφουρανικών παραγώγων με CuBr_2 .

Σχήμα 54: αντίδραση αναγωγής με LiAlH_4 των βενζοδιυδροφουρανικών **219α** και **219δ**.



4. Πειραματικό μέρος

4.1 Συσκευές – Όργανα

Τα φάσματα υπερύθρου καταγράφηκαν με φασματόμετρο τύπου Perkin Elmer Spectrum BX 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 AC-400 και Bruker AMX-500. Στα φάσματα ^1H και ^{13}C NMR οι τιμές της χημικής μετατόπισης δίνονται σε ppm. Τα ^1H NMR φάσματα παρουσιάζονται ως εξής : χημική μετατόπιση σε μέρη ανά εκατομμύριο σε σχέση με το τετραμεθυλοσιλάνιο (πολλαπλότητα, σταθερά σύζευξης, ολοκλήρωση). Οι συντομεύσεις χρησιμοποιούνται ως εξής : s **απλή κορυφή**, d **διπλή**, t **τριπλή**, q **τετραπλή** και m **πολλαπλή κορυφή**. Στα ^{13}C NMR φάσματα, το (+) αντιστοιχεί στους άνθρακες που εμφανίζονται θετικά στο DEPT και το (-) στους άνθρακες που εμφανίζονται αρνητικοί στο DEPT. Οι άνθρακες που δεν εμφανίζονται στο DEPT δε φέρουν κάποιο συμβολισμό.

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

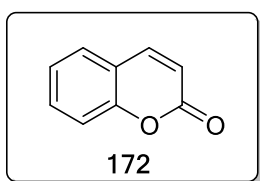
Η πρόοδος των αντιδράσεων ελέγχθηκε με χρωματογραφία λεπτής στοιβάδας [Merck- TLC glass plates]. Οι κηλίδες εμφανίζονται είτε με UV ακτινοβολία (254 nm) είτε με διάλυμα υπερμαγγανικού καλίου είτε με διάλυμα βανιλίνης. Ο διαχωρισμός των προϊόντων έγινε με flash χρωματογραφία στήλης [προσροφητικό υλικό Merck Silica Gel 60]. Για την επίτευξη των επιθυμητών θερμοκρασιών χρησιμοποιήθηκαν για ψύξη στους 0 °C πάγος και για θέρμανση ελαιόλουτρο.

Οι διαλύτες που χρησιμοποιήθηκαν είναι εμπορικά διαθέσιμοι. Ο καθαρισμός και η ξήρανση τους έγινε με βάση τη βιβλιογραφία.⁷⁷ Τα χημικά αντιδραστήρια, όπου δεν αναφέρεται μέθοδος παρασκευής τους, είναι εμπορικά διαθέσιμοι και χρησιμοποιήθηκαν ως έχουν.

4.2 Παρασκευή πρώτων υλών

Παρασκευή της χρωμενόνης 172.

Σε ένα διάλυμα *ο*-μεθοξυκιναμμομικού μεθυλεστέρα **171** (0.2 g; 1.04 mmol) σε ξηρό διχλωρομεθάνιο (10 ml) προστίθενται στάγδην 2 ml ξηρού διχλωρομεθανικού διαλύματος BBr₃ (1.07 M). Το προκύπτον διάλυμα πλένεται με 30 ml H₂O. Η οργανική στοιβάδα ξηραίνεται (MgSO₄), ο διαλύτης απομακρύνεται στον περιστροφικό εξατμιστή και δίνει τη χρωμενόνη **172** ως μαύρο ίζημα (0.10 g, 67 % απόδοση).⁷⁵



¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ= 7.74 - 7.72 (m, 1H), 7.57 - 7.49 (m, 2H), 7.35 - 7.28 (m, 2H), 6.44 (d, *J*= 9.54 Hz, 1H)

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ= 160.8, 154.1, 143.5 (+), 131.9 (+), 127.9(+), 124.5(+), 118.9, 116.9(+), 116.7 (+).

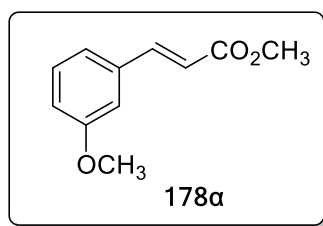
HRMS (ESI – TOF): MH⁺ βρέθηκε 147.0439; C₉H₆O₂ απαιτείται 147.0441.

Παρασκευή των κινναμμομικών εστέρων

Γενική μέθοδος

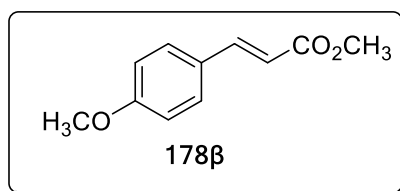
Μεταλλικό νάτριο (2.9 g ; 0.126 mmol), κομμένο σε μικρά κομμάτια, προστίθεται σε μείγμα μεθανόλης (10 - 20 mmol) και οξικού μεθυλεστέρα (110 - 220 mmol). Διάλυμα βενζαλδεΰδης **175a-d** (50 – 100 mmol) σε τολουόλιο (50 ml) προστίθεται αργά και στη συνέχεια το μείγμα αναδεύεται σε θερμοκρασία δωματίου για 20 h. Το μείγμα κατεργάζεται με μεθανόλη (70 ml) και θειικό οξύ (10 ml) και βράζεται για 2 h. Η μεγαλύτερη ποσότητα του διαλύτη απομακρύνεται στον περιστροφικό εξατμιστή και το μείγμα αραιώνεται με νερό (50 ml). Η υδατική στοιβάδα εκχυλίζεται με τολουόλιο (50 ml) και οι ενωμένες οργανικές στοιβάδες ξηραίνονται (MgSO₄). Ο διαλύτης απομακρύνεται στον περιστροφικό εξατμιστή και το υπόλειμμα κρυσταλώνεται με μείγμα βράζοντος μεθανόλης (25 ml) και νερού (10 ml). Ο μεθοξυκιναμμομικός μεθυλεστέρας (**178a-d**) απομονώνεται ως λευκό στερεό.⁷¹

Ο *μ*-μεθοξυκιναμμομικός μεθυλεστέρας **178a** παρασκευάστηκε (11.47 g, 98 % απόδοση) σύμφωνα με την ανωτέρω γενική μέθοδο παρασκευής, χρησιμοποιώντας μείγμα μεθανόλης (0.32 g ; 10 mmol) και οξικού μεθυλεστέρα (8.15 g ; 110 mmol), στο οποίο προστίθεται αργά διάλυμα *μ*-μεθοξυβενζαλδεΰδης (8.3 g ; 61 mmol) σε τολουόλιο.⁷⁸



¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) : δ= 7.68 (d, *J*= 16.0 Hz, 1H), 7.29 (d, *J*= 8.1 Hz, 1H), 6.96 - 6.94 (m, 2H), 6.45 (d, *J*= 16.0 Hz, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.82 (s, 3H).

Ο π-μεθοξυκιναμφομικός μεθυλεστέρας 178β παρασκευάστηκε (15.64 g, 81 % απόδοση) σύμφωνα με την ανωτέρω γενική μέθοδο παρασκευής, χρησιμοποιώντας μείγμα μεθανόλης (0.64 g ; 20 mmol) και οξικού μεθυλεστέρα (16.3 g ; 220 mmol), στο οποίο προστίθεται αργά διάλυμα π-μεθοξυβενζαλδεΐδης (13.6 g ; 100 mmol) σε τολουόλιο.⁷⁸

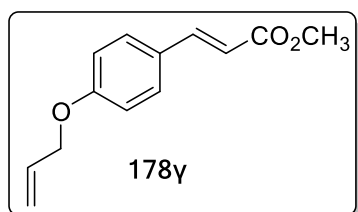


m.p = 88 – 90 °C (MeOH/ H₂O)

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ= 7.68 (d, *J*= 16.0 Hz, 1H), 7.49 και 6.92 (AA'BB' σύστημα, 4H), 6.34 (d, *J*=16.0 Hz, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.82 (s, 3H).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ= 167.8, 161.4, 144.5, 129.7, 127.2, 115.3, 114.3, 55.4, 51.6.

Ο π-αλλυλοξυκιναμφομικός μεθυλεστέρας 178γ παρασκευάστηκε (9.78 g, 90 % απόδοση) σύμφωνα με την ανωτέρω γενική μέθοδο παρασκευής, χρησιμοποιώντας μείγμα μεθανόλης (0.32 g ; 10 mmol) και οξικού μεθυλεστέρα (8.15 g ; 110 mmol), στο οποίο προστίθεται αργά διάλυμα π-αλλυλοξυβενζαλδεΐδης (8.1 g ; 50 mmol) σε τολουόλιο.⁷⁹

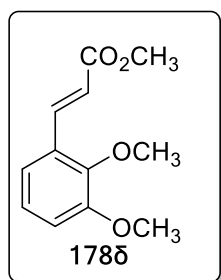


¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ= 7.67 (d, *J* = 16.0 Hz, 1H), 7.48 και 6.93 (AA'BB' σύστημα, 4H), 6.33 (d, *J* = 16.0 Hz, 1H) , 6.12-6.02 (m, 1H), 5.46 - 5.41 (m, 1H), 5.35 - 5.31 (m, 1H), 4.59 - 4.57 (m, 2H), 3.81 (s, 3H).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 167.7, 160.4, 144.5, 132.8, 129.7, 118.0, 115.4, 115.1, 68.8, 51.6.

Ο ο, π-διμεθοξυκιναμφομικός μεθυλεστέρας 178δ παρασκευάστηκε (11.1 g, 100 % απόδοση) σύμφωνα με την ανωτέρω γενική μέθοδο παρασκευής, χρησιμοποιώντας μείγμα μεθανόλης (0.32 g ; 10 mmol) και οξικού μεθυλεστέρα (8.15 g ; 110 mmol),

στο οποίο προστίθεται αργά διάλυμα *o*, π -διμεθοξυβενζαλδεΐδης (8.3 g ; 50 mmol) σε τολουόλιο.⁷⁸



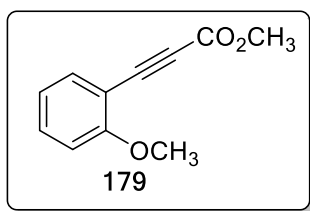
m.p = 47 – 49 °C (Πετρ. αιθέρας)

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 8.02 (d, J = 16.2 Hz, 1H), 7.18 - 7.16 (m, 2H), 7.10 - 7.06 (m, 1H), 6.97 - 6.95 (m, 1H), 6.51 (d, J = 16.2 Hz, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.88 (s, 3H), 3.83 (s, 3H).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 167.6, 153.1, 148.5, 139.6, 129.0, 128.6, 128.2, 124.2, 119.3, 119.2, 114.0, 111.7, 74.4, 61.3, 57.1, 55.9, 51.7.

Παρασκευή προπιονικού μεθυλεστέρα 179

Διάλυμα μαλονικού οξέος (20.8 g; 200 mmol) και *o*-μεθοξυβενζαλδεΐδης (13.6 g ; 100 mmol) σε πυριδίνη (40 ml) θερμαίνεται στους 80 °C για 1 h. Στη συνέχεια προστίθεται πιπεριδίνη (1.5 ml) και το διάλυμα βράζεται στους 110 - 115 °C για 3 h. Ακολούθως προστίθενται 400 ml νερού και γίνεται στάγδην προσθήκη πυκνού HCl έως ότου το pH γίνει 1. Το άσπρο στερεό διηθείται και εκπλένεται με νερό (4 x 150 ml). Στο διάλυμα του *o*-μεθοξυφαινυλο ακρυλικού οξέος (17.4 g ; 97.7 mmol) σε CH₂Cl₂ που έχει τοποθετηθεί σε παγόλουτρο, προστίθεται στάγδην διάλυμα βρωμίου (15.6 g ; 97.5 mmol) σε CH₂Cl₂ (20 ml). Το α , β -διβρωμο (*o*-μεθοξυφαινυλο) ακρυλικό οξύ (29.6 g ; 87.5 mmol) που προκύπτει προστίθεται σε ένα διάλυμα KOH (24.6 g ; 437.8 mmol) σε αιθανόλη (40-50 ml). Το διάλυμα αφήνεται υπό βρασμό για 4 h. Πραγματοποιείται διήθηση και λαμβάνεται η στερεή φάση, ενώ η υγρή κατεργάζεται με πυκνό HCl μέχρι να γίνει ουδέτερο. Ο διαλύτης απομακρύνεται στον περιστροφικό εξατμιστή και τα άλατα που προκύπτουν συνενώνονται με τη προυπάρχουσα στερεή φάση. Σε αυτή προστίθενται 60 ml H₂O σε παγόλουτρο υπό ανάδευση. Στο αιώρημα που έχει δημιουργηθεί γίνεται στάγδην προσθήκη 20 % v/v διαλύματος H₂SO₄ έως ότου pH= 1. Το διάλυμα που προκύπτει αναδεύεται για 16 h. Το υπερκείμενο απομακρύνεται και πραγματοποιούνται εκχυλίσσεις με CH₂Cl₂ (50 ml) και H₂O (50 ml). Η οργανική στοιβάδα λαμβάνεται, ξηραίνεται (MgSO₄) και ο διαλύτης απομακρύνεται στον περιστροφικό εξατμιστή. Ο προπιονικός μεθυλεστέρας **179** απομονώνεται (5.00 g ; 43 % απόδοση) ως κίτρινο λάδι.⁷²



^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ = 7.41 – 7.39 (m, 1H), 7.32 – 7.27 (m, 1H), 6.85 – 6.77 (m, 2H), 3.75 (s, 3H), 3.72 (s, 3H).

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ = 161.5, 154.4, 134.7 (+),

132.5 (+), 127.8 (+), 120.5 (+), 110.9 (+), 84.3, 83.6, 55.6 (+), 52.5 (+).

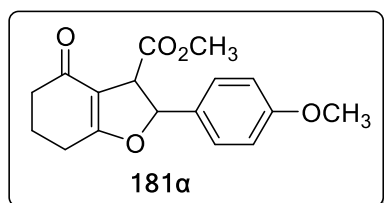
HRMS (ESI – TOF): MH^+ βρέθηκε 191.0699; $\text{C}_{11}\text{H}_{10}\text{O}_3$ απαιτείται 191.0703.

4.3 Αντιδράσεις 1,3- κυκλοεξανονιδίων με υποκατεστημένους κινναμωμικούς μεθυλεστέρες

Γενική Μέθοδος

Ένα διάλυμα 1,3-κυκλοεξανονιδίου (0.24 g ; 2.14 mmol) και προπενόϊκού μεθυλεστέρα (4.5 – 5.2 mmol) σε οξικό οξύ (30 ml) προστίθεται στάγδην σε ένα διάλυμα οξικού μαγγανίου (1.475 g ; 6.00 mmol) και KMnO_4 (0.247 g; 1.56 mmol) σε οξικό οξύ που έχει θερμανθεί στους 73 – 100 °C για 30 min σε αδρανή ατμόσφαιρα αζώτου. Η ανάδευση συνεχίζεται στην ίδια θερμοκρασία για 1 - 2 h. Ο διαλύτης απομακρύνεται στον περιστροφικό εξάτμιστή, το υπόλειμμα χρωματογραφείται [flash silica gel ; CH_2Cl_2 , CH_2Cl_2 :EtOAc (4:1)] και δίνει το διυδροφουρανικό παράγωγο **181α-η**.

Ο 4-μεθοξυφαινυλο-4-οξο-2,3,4,5,6,7-εξαυδροβενζοφουρανο-3-καρβοξυλικός μεθυλεστέρας **181α** (0.6 g, ~100 % απόδοση) παρασκευάστηκε σύμφωνα με την ανωτέρω γενική μέθοδο παρασκευής χρησιμοποιώντας μείγμα 1,3-κυκλοεξανονιδίου (0.24 g ; 2.14 mmol) και π-μεθοξυκινναμωμικού μεθυλεστέρα **178β** (1.0 g ; 5.21 mmol) σε οξικό οξύ που θερμάνθηκε στους 77-82 °C για 1,5 h μετά την ενεργοποίηση σε αδρανή ατμόσφαιρα αζώτου.



IR (Neat): $\tilde{\nu}$ = 2952 cm^{-1} , 2840, 1738, 1634, 1516, 1398, 1250, 1176, 1030, 830.

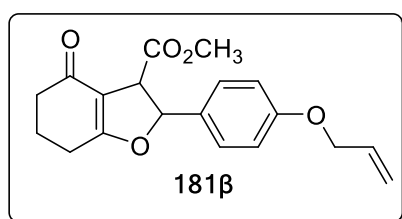
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ = 7.29-7.24 (m, 3H), 6.94-6.92 (m, 2H) , 5.84 (d, J = 6.6 Hz, 1H), 4.06 (d,

J = 6.6 Hz, 1H), 3.81 (s, 6H) 2.64 – 2.62 (m, 2H), 2.51 – 2.36 (m, 2H), 2.20-2.14 (m, 2H).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 194.8, 178.6, 177.1, 172.9, 160.2, 130.9, 127.3, 114.3, 112.6, 89.4, 55.4, 52.8, 52.5, 36.4, 24.1, 21.4, 20.8.

HRMS (ESI – TOF): MH⁺ βρέθηκε 303.1224; C₁₇H₁₉O₅ απαιτείται 303.1227.

O 4-αλλυλοξυφαινυλο-4-οξο-2,3,4,5,6,7-εξαυδροβενζοφουρανο-3-καρβοξυλικός μεθυλεστέρας 181β (0.47 g, 74 % απόδοση) παρασκευάστηκε σύμφωνα με την ανωτέρω γενική μέθοδο παρασκευής χρησιμοποιώντας μείγμα 1,3-κυκλοεξανοδιόνης (0.24 g ; 2.14 mmol) και π-αλλυλοξυκιναμωμικού μεθυλεστέρα **178γ** (1.0 g ; 4.9 mmol) σε οξικό οξύ που θερμάνθηκε στους 77-80 °C για 1 h μετά την ενεργοποίηση σε αδρανή ατμόσφαιρα αζώτου.

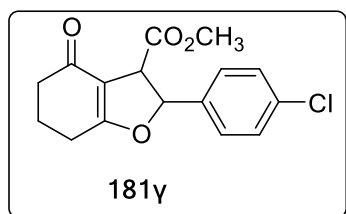


¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.26 – 7.24 (m, 2H), 6.96 – 6.93 (m, 2H), 6.10 – 6.01 (m, 1H), 5.83 (d, *J* = 6.7 Hz, 1H), 5.45 – 5.30 (m, 2H), 4.57 – 4.55 (m, 2H), 4.06 (d, *J* = 6.7 Hz, 1H), 3.79 (s, 3H), 2.65 – 2.53 (m, 2H), 2.51 – 2.34 (m, 2H), 2.20 – 2.08 (m,

2H).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 194.2, 178.0, 172.9, 159.1, 133.0, 131.2, 127.2, 117.9, 115.1, 112.6, 89.3, 68.9, 52.7, 52.6, 36.5, 24.1, 21.5.

O 4-χλωροφαινυλο-4-οξο-2,3,4,5,6,7-εξαυδροβενζοφουρανο-3-καρβοξυλικός μεθυλεστέρας 181γ (0.47 g, 78 % απόδοση) παρασκευάστηκε σύμφωνα με την ανωτέρω γενική μέθοδο παρασκευής χρησιμοποιώντας μείγμα 1,3-κυκλοεξανοδιόνης (0.24 g ; 2.14 mmol) και π-χλωροκιναμωμικού μεθυλεστέρα (1.0 g ; 5.1 mmol) σε οξικό οξύ που θερμάνθηκε στους 73 - 76 °C για 1 h μετά την ενεργοποίηση σε αδρανή ατμόσφαιρα αζώτου.



IR (Neat): $\tilde{\nu}$ = 3056 cm⁻¹, 2954, 2892, 1740, 1638, 1494, 1396, 1232, 1178, 1092, 1014, 824, 734.

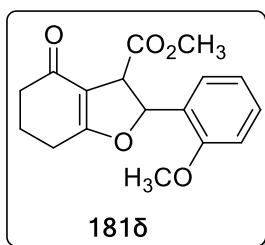
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.38 - 7.36 (m, 2H), 7.26 – 7.24 (m, 2H), 5.85(d, *J* = 6.6 Hz, 1H), 3.99 – 3.96 (m, 1H), 3.79 (s, 3H), 2.66 – 2.52 (m, 2H), 2.49 – 2.34

(m, 2H), 2.17 – 2.10 (m, 2H).

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ = 194.4, 178.2, 172.5, 137.6, 134.8, 129.2 (+), 126.9 (+), 88.3 (+), 52.9 (+), 52.8 (+), 36.4 (-), 24.0 (-), 21.4 (-).

HRMS (ESI – TOF): MNa^+ βρέθηκε 329.0551; $\text{C}_{16}\text{H}_{15}\text{O}_4\text{ClNa}$ απαιτείται 329.0551.

O 2-μεθοξυφαινυλο-4-οξο-2,3,4,5,6,7-εξαυδροβενζοφουρανο-3-καρβοξυλικός μεθυλεστέρας 181δ (0.6 g, ~100 % απόδοση) παρασκευάστηκε σύμφωνα με την ανωτέρω γενική μέθοδο παρασκευής χρησιμοποιώντας μείγμα 1,3-κυκλοεξανοδιόνης (0.24 g ; 2.14 mmol) και *o*-μεθοξυκιναμωμικού μεθυλεστέρα (1.0 g ; 5.21 mmol) σε οξικό οξύ που θερμάνθηκε στους 76 - 80 °C για 1 h μετά την ενεργοποίηση σε αδρανή ατμόσφαιρα αζώτου.



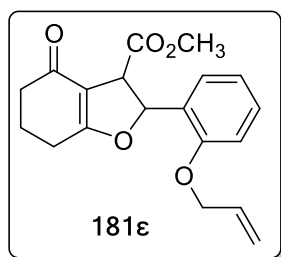
IR (Neat): $\tilde{\nu}$ = 3054 cm^{-1} , 2954, 2840, 1728, 1666, 1464, 1356, 1286, 1250, 1114, 1068, 1024, 960, 758.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ = 7.34 – 7.29 (m, 1H), 7.27 – 7.25 (m, 1H), 6.99 – 6.95 (t, 1H), 6.90 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.16 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 3.87 (d, J = 6.9 Hz), 3.81 (s, 3H), 3.80 (s, 3H), 2.64 – 2.52 (m, 2H), 2.42 – 2.36 (m, 2H), 2.16 – 2.09 (m, 2H).

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ = 194.4, 178.3, 173.7, 155.9, 129.6 (+), 127.5, 125.4 (+), 120.6 (+), 110.6 (+), 86.1 (+), 55.3 (+), 52.5 (+), 52.4 (+), 36.5 (-), 24.0 (-), 21.5 (-).

HRMS (ESI – TOF): MH^+ βρέθηκε 303.1220; $\text{C}_{17}\text{H}_{19}\text{O}_5$ απαιτείται 303.1217.

O 2-αλλυλοξυφαινυλο-4-οξο-2,3,4,5,6,7-εξαυδροβενζοφουρανο-3-καρβοξυλικός μεθυλεστέρας 181ε (0.6 g, ~100 % απόδοση) παρασκευάστηκε σύμφωνα με την ανωτέρω γενική μέθοδο παρασκευής χρησιμοποιώντας μείγμα 1,3-κυκλοεξανοδιόνης (0.24 g ; 2.14 mmol) και *o*-αλλυλοξυκιναμωμικού μεθυλεστέρα (1.0 g ; 4.59 mmol) σε οξικό οξύ που θερμάνθηκε στους 75 - 80 °C για 1 h μετά την ενεργοποίηση σε αδρανή ατμόσφαιρα αζώτου.



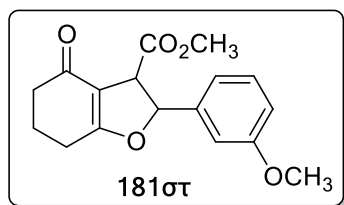
IR (Neat): $\tilde{\nu}$ = 3078 cm^{-1} , 2948, 1735, 1631, 1493, 1454, 1393, 1236, 1180, 1003, 920, 756, 731.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ = 7.39 – 7.25 (m, 2H), 7.00 – 6.96 (m, 1H), 6.90 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.19 (d, J = 6.5 Hz, 1H), 6.04 – 5.95 (m, 1H), 5.39 – 5.27 (m, 2H), 4.54 (d, J = 5.3

Hz, 2H), 3.92 (d, $J = 6.2$ Hz, 1H), 3.78 (s, 3H), 2.64 – 2.59 (m, 2H), 2.48 – 2.32 (m, 2H), 2.16 – 2.06 (m, 2H).

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 194.4, 178.5, 173.6, 155.1, 132.8 (+), 129.7 (+), 127.6, 125.9 (+), 120.7 (+), 117.9 (-), 111.7 (+), 86.3 (+), 69.0 (-), 52.5 (+), 52.3 (+), 36.5 (-), 24.0 (-), 21.5 (-)$.

Ο 3-μεθοξυφαινυλο-4-οξο-2,3,4,5,6,7-εξαυδροβενζοφουρανο-3-καρβοξυλικός μεθυλεστέρας 181στ (0.36 g, 55 % απόδοση) παρασκευάστηκε σύμφωνα με την ανωτέρω γενική μέθοδο παρασκευής χρησιμοποιώντας μείγμα 1,3-κυκλοεξανοδιόνης (0.24 g ; 2.14 mmol) και μ -μεθοξυκινναμωμικού μεθυλεστέρα (1.0 g ; 5.21 mmol) σε οξικό οξύ που θερμάνθηκε στους 100 °C για 1 h μετά την ενεργοποίηση σε αδρανή ατμόσφαιρα αζώτου.



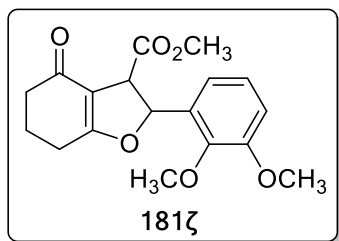
IR (Neat): $\tilde{\nu} = 3002 \text{ cm}^{-1}, 2952, 1736, 1632, 1516, 1456, 1398, 1306, 1234, 1196, 1068, 1030, 948, 830, 732$.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.29$ (m, 1H), 6.87 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 6.86 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 6.82 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 5.83 (d, $J = 6.6$ Hz, 1H), 2.60 – 2.49 (m, 1H), 2.46 – 2.25 (m, 2H), 2.15 – 2.08 (m, 2H).

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 194.0, 178.0, 172.6, 159.8, 140.5, 130.0 (+), 117.4 (+), 113.7 (+), 112.4, 111.2 (+), 88.8 (+), 55.2 (+), 52.7 (+), 52.6 (+), 36.4 (-), 23.7 (-), 21.2 (-)$.

HRMS (ESI – TOF): MH^+ βρέθηκε 303.1224; $\text{C}_{17}\text{H}_{19}\text{O}_5$ απαιτείται 303.1227.

Ο 2,3-διμεθοξυφαινυλο-4-οξο-2,3,4,5,6,7-εξαυδροβενζοφουρανο-3-καρβοξυλικός μεθυλεστέρας 181ζ (0.63 g, 97 % απόδοση) παρασκευάστηκε σύμφωνα με την ανωτέρω γενική μέθοδο παρασκευής χρησιμοποιώντας μείγμα 1,3-κυκλοεξανοδιόνης (0.24 g ; 2.14 mmol) και o,μ -διμεθοξυκινναμωμικού μεθυλεστέρα (1.0 g ; 4.50 mmol) σε οξικό οξύ που θερμάνθηκε στους 100 °C για 1,5 h μετά την ενεργοποίηση σε αδρανή ατμόσφαιρα αζώτου.



m.p = 96 – 98 °C (Οξικός αιθυλεστέρας/ Εξάνιο)

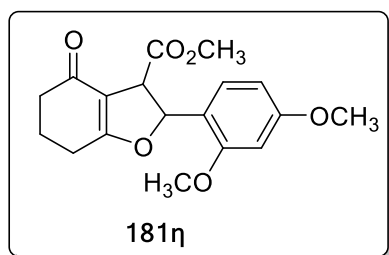
IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3049 cm^{-1} , 2991, 2945, 1735, 1635, 1487, 1332, 1280, 1168, 1068, 1006, 962, 767.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ = 7.05 – 7.00 (m, 1H), 6.90 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.81 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 6.13 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 3.90 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.80 (s, 3H), 3.75 (s, 3H), 2.59 – 2.54 (m, 2H), 2.40 – 2.34 (m, 2H), 2.11- 2.03 (m, 2H).

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ = 194.2, 178.2, 173.4, 152.6, 146.0, 132.9, 124.2 (+), 117.6 (+), 113.0 (+), 112.9, 85.6 (+), 60.7 (+), 55.9 (+), 52.6 (+), 36.6 (-), 24.0 (-), 21.5 (-).

HRMS (ESI – TOF): MNa^+ βρέθηκε 355.1159; $\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{O}_6\text{Na}$ απαιτείται 355.1152.

Ο 2,4-διμεθοξυφαινυλο-4-οξο-2,3,4,5,6,7-εξαυδροβενζοφουρανο-3-καρβοξυλικός μεθυλεστέρας 181η (0.63 g, 97 % απόδοση) παρασκευάστηκε σύμφωνα με την ανωτέρω γενική μέθοδο παρασκευής χρησιμοποιώντας μείγμα 1,3-κυκλοεξανοδιόνης (0.24 g ; 2.14 mmol) και ο, π-διμεθοξυκιναμωμικού μεθυλεστέρα (1.0 g ; 4.50 mmol) σε οξικό οξύ που θερμάνθηκε στους 100 °C για 1,5 h μετά την ενεργοποίηση σε αδρανή ατμόσφαιρα αζώτου.



IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3002 cm^{-1} , 2950, 2840, 1738, 1636, 1508, 1456, 1396, 1234, 1124, 1032, 958, 836, 736.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ = 7.13 – 7.11 (m, 1H), 6.46 – 6.43 (m, 2H), 6.04 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 3.91 – 3.88 (m, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.76 (s, 3H), 3.75 (s, 3H), 2.58 – 2.52 (m, 2H), 2.42 – 2.29 (m, 2H), 2.13 – 2.06 (m, 2H).

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ = 195.8, 179.6, 174.7, 162.3, 158.4, 127.7, 120.4, 113.8, 104.9, 99.3, 86.9, 55.74, 55.7, 52.8, 52.3, 36.6, 24.2, 21.6.

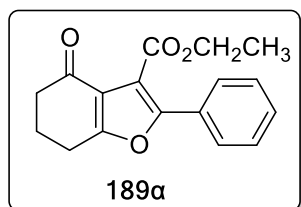
HRMS (ESI – TOF): MH^+ βρέθηκε 333.1325; $\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{O}_5$ απαιτείται 333.1333.

4.4 Αντιδράσεις 1,3-κυκλοεξανοδιονών με προπιονικούς εστέρες

Γενική Μέθοδος

Ένα διάλυμα 1,3-κυκλοεξανοδιόνης (0.24 g ; 2.14 mmol) και προπιονικού εστέρα (5.26 – 5.74 mmol) σε οξικό οξύ (30 ml) προστίθεται στάγδην σε ένα διάλυμα οξικού μαγγανίου (1.475 g ; 6.00 mmol) και KMnO₄ (0.247 g; 1.56 mmol) σε οξικό οξύ που έχει θερμανθεί στους 94 - 100 °C για 30 min σε αδρανή ατμόσφαιρα αζώτου. Η ανάδευση συνεχίζεται στην ίδια θερμοκρασία για 1 – 1.5 h. Ο διαλύτης απομακρύνεται στον περιστροφικό εξατμιστή, το υπόλειμμα χρωματογραφείται [flash silica gel ; CH₂Cl₂, CH₂Cl₂:EtOAc (4:1)] και δίνει το φουρανικό παράγωγο **189**.

Ο φαινυλο-4-οξο-4,5,6,7-τετραυδροβενζοφουρανο-3-καρβοξυλικός αιθυλεστέρας **189α** (0.6 g, 83 % απόδοση) παρασκευάστηκε σύμφωνα με την ανωτέρω γενική μέθοδο παρασκευής χρησιμοποιώντας μείγμα 1,3-κυκλοεξανοδιόνης (0.24 g ; 2.14 mmol) και φαινυλοπροπιονικού αιθυλεστέρα **188α** (1.0 g ; 5.74 mmol) σε οξικό οξύ που θερμάνθηκε στους 100 °C για 1 h μετά την ενεργοποίηση σε αδρανή ατμόσφαιρα αζώτου.



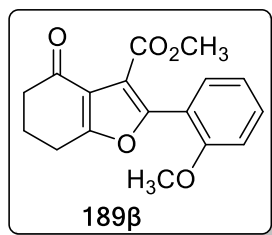
IR (Neat): $\tilde{\nu}$ = 2976 cm⁻¹, 2952, 2898, 1728, 1682, 1586, 1492, 1330, 1280, 1222, 1062, 770, 736.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.76- 7.71 (m, 2H), 7.44 – 7.37 (m, 3H), 4.44 – 4.39 (m, 2H), 2.95 – 2.92 (m, 2H), 2.56 – 2.53 (m, 2H), 2.24 – 2.18 (m, 2H), 1.38 – 1.34 (m, 3H).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 192.7, 165.9, 164.5, 129.3 (+), 128.6 (+), 128.2 (+), 128.0 (+), 126.8 (+), 126.5 (+), 61.8 (-), 38.0 (-), 23.3 (-), 22.3 (-), 14.0 (+).

HRMS (ESI – TOF): MH⁺ βρέθηκε 285.1120; C₁₇H₁₇O₄ απαιτείται 285.1121.

Ο 2-μεθοξυφαινυλο-4-οξο-4,5,6,7-τετραυδροβενζοφουρανο-3-καρβοξυλικός μεθυλεστέρας **189β** (0.26 g, 41 % απόδοση) παρασκευάστηκε σύμφωνα με την ανωτέρω γενική μέθοδο παρασκευής χρησιμοποιώντας μείγμα 1,3-κυκλοεξανοδιόνης (0.24 g ; 2.14 mmol) και ο-μεθοξυπροπιονικού μεθυλεστέρα **188β** (1.0 g ; 5.26 mmol) σε οξικό οξύ που θερμάνθηκε στους 94 - 96 °C για 1.5 h μετά την ενεργοποίηση σε αδρανή ατμόσφαιρα αζώτου.



¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.76 – 7.71 (m, 2H), 7.38 – 7.34 (m, 1H), 7.04 – 7.00 (m, 1H), 6.94 – 6.92 (m, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.78 (s, 3H), 2.93 – 2.90 (m, 2H), 2.54 – 2.51 (m, 2H), 2.21 – 2.18 (m, 2H).

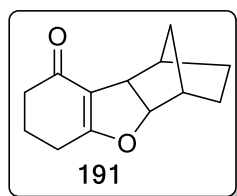
¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 192.6, 166.0, 164.6, 156.2, 150.7, 130.9 (+), 129.2 (+), 120.6 (+), 120.5, 118.1, 113.4, 111.1 (+), 55.2 (+), 52.1 (+), 38.1 (-), 23.4 (-), 22.3 (-).

4.5 Αντιδράσεις 1,3-κυκλοεξανονιδίων με κυκλοποιημένα ή μη αλκένια για το σχηματισμό διυδροφουρανικών παραγώγων

Γενική Μέθοδος

Ένα διάλυμα 1,3-κυκλοεξανονιδίου (0.24 g ; 2.14 mmol) και αλκενίου (7.36 – 10.9 mmol) σε οξικό οξύ (30 ml) προστίθεται στάγδην σε ένα διάλυμα οξικού μαγγανίου (1.475 g ; 6.00 mmol) και KMnO₄ (0.247 g ; 1.56 mmol) σε οξικό οξύ που έχει θερμανθεί στους 100 °C για 30 min σε αδρανή ατμόσφαιρα αζώτου. Η ανάδευση συνεχίζεται στην ίδια θερμοκρασία για 1 – 1.5 h. Ο διαλύτης απομακρύνεται στον περιστροφικό εξάτμιστή, το υπόλειμμα χρωματογραφείται [flash silica gel ; CH₂Cl₂, CH₂Cl₂:EtOAc (4:1)] και δίνει το διυδροφουρανικό παράγωγο **191**, **193**, **195**, **197**.⁷³

H (1R, 4S, 9S) 2, 3, 4, 6, 7, 8, 9-οκταυδρο-1, 4-μεθανοδιβενζο[b]φουρανόνη 191 (0.31 g, 17 % απόδοση) παρασκευάστηκε σύμφωνα με την ανωτέρω γενική μέθοδο παρασκευής χρησιμοποιώντας μείγμα 1,3-κυκλοεξανονιδίου (0.24 g ; 2.14 mmol) και νορβορνυλενίου **190** (1.0 g ; 10.6 mmol) σε οξικό οξύ που θερμάνθηκε στους 100 °C για 1.5 h μετά την ενεργοποίηση σε αδρανή ατμόσφαιρα αζώτου.

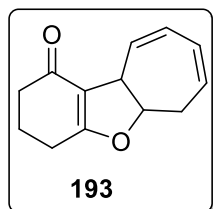


¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 4.65 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 3.02 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 2.47 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H), 2.34 – 2.31 (m, 2H), 2.02 – 1.99 (m, 2H), 1.56 – 1.48 (m, 2H), 1.43 (d, *J* = 10 Hz, 1H), 1.28 – 1.24 (q, 2H), 1.19 – 1.10 (m, 3H).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 195.7, 179.7, 115.4, 91.9 (+), 48.6 (+), 42.1 (+), 39.2, 36.6 (-), 31.8 (-), 27.4 (-), 23.8 (-), 23.3 (-), 21.8 (-).

HRMS (ESI – TOF): MH⁺ βρέθηκε 205.1235; C₁₃H₁₆O₂ απαιτείται 205.1223.

H 2, 3, 4, 5a, 6, 10a-εξαυδρο-κυκλοεπταβενζο[b]φουρανόνη 193 (0.31 g, 53 % απόδοση) παρασκευάστηκε σύμφωνα με την ανωτέρω γενική μέθοδο παρασκευής χρησιμοποιώντας μείγμα 1,3-κυκλοεξανοδιόνης (0.24 g ; 2.14 mmol) και κυκλοεπτατριενίου **192** (1.0 g ; 10.9 mmol) σε οξικό οξύ που θερμάνθηκε στους 100 °C για 1.5 h μετά την ενεργοποίηση σε αδρανή ατμόσφαιρα αζώτου.



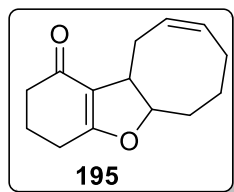
IR (Neat): $\tilde{\nu}$ = 3028 cm^{-1} , 2942, 2886, 2840, 1732, 1632, 1454, 1402, 1230, 1180, 1180, 1138, 1002, 958, 840, 706.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ = 6.18 – 6.15 (m, 2H), 6.06 – 6.01 (m, 1H), 5.99 – 5.94 (m, 1H), 5.18 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 3.46 – 3.40 (m, 1H), 2.47 – 2.44 (m, 2H), 2.36 – 2.32 (m, 3H), 2.07 – 2.02 (m, 3H).

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ = 195.5, 176.4, 134.8 (+), 130.2 (+), 127.5 (+), 127.1 (+), 87.4 (+), 72.4, 50.3 (+), 36.6 (-), 29.5 (-), 23.8(-), 21.6 (-).

HRMS (ESI – TOF): MH^+ βρέθηκε 203.1081; $\text{C}_{13}\text{H}_{14}\text{O}_2$ απαιτείται 203.1067.

H (Z) 3, 4, 5a, 6, 7, 8, 11, 11a-οκταυδρο-κυκλοοκταβενζο[b]φουρανόνη 195 (0.32 g, 50 % απόδοση) παρασκευάστηκε σύμφωνα με την ανωτέρω γενική μέθοδο παρασκευής χρησιμοποιώντας μείγμα 1,3-κυκλοεξανοδιόνης (0.24 g ; 2.14 mmol) και κυκλοοκταδιενίου **194** (1.0 g ; 10.4 mmol) σε οξικό οξύ που θερμάνθηκε στους 100 °C για 1 h μετά την ενεργοποίηση σε αδρανή ατμόσφαιρα αζώτου.

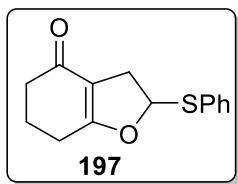


^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ = 4.71 – 4.62 (m, 1H), 3.17 – 3.07 (m, 1H), 2.61 – 2.56 (m, 1H), 2.41 – 2.30 (m, 1H), 2.19 – 2.18 (m, 1H), 1.86 – 1.27 (m, 12H).

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ = 196.2, 195.7, 176.9, 91.8 (+), 90.4, 44.5 (+), 43.0 (+), 36.8 (-), 36.75, 34.6 (-), 33.3 (-), 26.9 (-), 25.8, 24.1, 21.7 (-).

HRMS (ESI – TOF): MH^+ βρέθηκε 221.1554; $\text{C}_{14}\text{H}_{20}\text{O}_2$ απαιτείται 221.1536.

H (2-θειοφαινυλο)-3, 5, 6, 7-τετραυδροβενζο[b]φουραν-4-όνη 197 (0.35 g, 50 % απόδοση) παρασκευάστηκε σύμφωνα με την ανωτέρω γενική μέθοδο παρασκευής χρησιμοποιώντας μείγμα 1,3-κυκλοεξανοδιόνης (0.24 g ; 2.14 mmol) και κυκλοοκταδιενίου **196** (1.0 g ; 7.35 mmol) σε οξικό οξύ που θερμάνθηκε στους 100 °C για 1 h μετά την ενεργοποίηση σε αδρανή ατμόσφαιρα αζώτου.



m.p. = 78 – 79 °C (EtOAc/ Πετρ. Αιθέρας)

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 2938 cm^{-1} , 2886, 1634, 1398, 1222, 1182, 900, 872, 738.

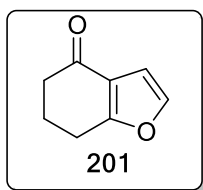
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ = 7.54 – 7.52 (m, 2H), 7.35 – 7.32 (m, 3H), 6.11 – 6.07 (m, 1H), 3.31 – 3.24 (m, 1H), 2.86 – 2.80 (m, 1H), 2.46 – 2.43 (m, 2H), 2.34 – 2.30 (m, 2H), 2.09 (s, 1H), 2.01 (d, J = 6.9 Hz, 1H).

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ = 194.9, 175.9, 132.5, 132.1 (+), 129.0, 128.1 (+), 113.2, 91.0 (+), 36.2 (-), 32.9 (-), 23.8 (-), 21.4 (-).

HRMS (ESI – TOF): MH^+ βρέθηκε 247.0786; $\text{C}_{14}\text{H}_{15}\text{O}_2\text{S}$ απαιτείται 247.0787.

4.6 Αντίδραση του διυδροφουρανίου **197** με μ -χλωρουπερβενζοϊκό οξύ

Ένα διάλυμα (2-θειοφαινυλο)-3, 5, 6, 7-τετραυδροβενζο[b]φουραν-4-όνης **197** (0.60 g ; 2.41 mmol) σε CH_2Cl_2 (20 ml) φέρεται υπό ανάδευση για 10 min. Σε αυτό το διάλυμα προστίθεται στάγδην διάλυμα μ -χλωρουπερβενζοϊκού οξέος (0.73 g ; 4.23 mmol) σε CH_2Cl_2 (20 ml). Το διάλυμα που προκύπτει φέρεται υπό ανάδευση για 30 min. Ο διαλύτης απομακρύνεται στον περιστροφικό εξατμιστή και το υπόλειμμα χρησιμοποιείται ως έχει. Το προκύπτον διάλυμα σουλφοξειδίου και πυριδίνης (2 ml) σε τολουόλιο (20 ml) βράζεται για 1 h. Ο διαλύτης απομακρύνεται, το υπόλειμμα χρωματογραφείται [flash silica gel ; CH_2Cl_2 , CH_2Cl_2 :EtOAc (4:1)] και δίνει την διυδροβενζοφουρανόνη **201** ως καφέ στερεό (0.33 g, 100 % απόδοση).



^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ = 7.33 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 6.69 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 2.91 – 2.88 (m, 2H), 2.54 – 2.51 (m, 2H), 2.22 – 2.16 (m, 2H).

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ = 195.0, 167.3, 142.6, 121.1, 106.5, 37.6, 27.3, 22.6.

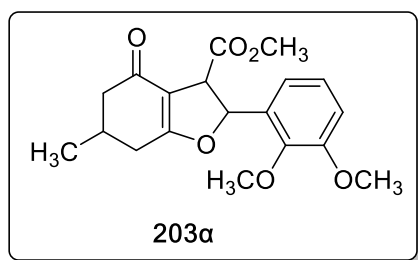
HRMS (ESI – TOF): MH^+ βρέθηκε 137.0597; $\text{C}_8\text{H}_8\text{O}_2$ απαιτείται 137.0597.

4.7 Αντιδράσεις υποκατεστημένων 1,3 κυκλοεξανοδιονών με κινναμωμικούς εστέρες

Γενική Μέθοδος

Ένα διάλυμα υποκατεστημένης 1,3-κυκλοεξανοδιόνης (1.96 – 2 mmol) και κινναμωμικού μεθυλεστέρα (5.2 – 5.21 mmol) σε οξικό οξύ (30 ml) προστίθεται σταγόδη σε ένα διάλυμα οξικού μαγγανίου (1.475 g ; 6.00 mmol) και KMnO₄ (0.247 g ; 1.56 mmol) σε οξικό οξύ που έχει θερμανθεί στους 80 - 83 °C για 30 min σε αδρανή ατμόσφαιρα αζώτου. Η ανάδευση συνεχίζεται στην ίδια θερμοκρασία για 1 - 2 h. Ο διαλύτης απομακρύνεται στον περιστροφικό εξατμιστή, το υπόλειμμα χρωματογραφείται [flash silica gel; CH₂Cl₂, CH₂Cl₂:EtOAc (4:1)] και δίνει το διυδροφουρανικό παράγωγο **203α-β**.

Ο 2,3-διμεθοξυφαινυλο-6-μεθυλο-4-οξο-2,3,4,5,6,7-εξαυδροβενζοφουρανο-3-καρβοξυλικός μεθυλεστέρας **203α** (0.59 g, 87 % απόδοση) παρασκευάστηκε σύμφωνα με την ανωτέρω γενική μέθοδο παρασκευής χρησιμοποιώντας μείγμα 5-μεθυλο-1,3-κυκλοεξανοδιόνης (0.25 g ; 1.96 mmol) και 2,3-διμεθοξυφαινυλο-προπ-2-ενοϊκού μεθυλεστέρα (1.0 g ; 5.2 mmol) σε οξικό οξύ που θερμάνθηκε στους 80 - 83 °C για 2 h μετά την ενεργοποίηση σε αδρανή ατμόσφαιρα αζώτου.



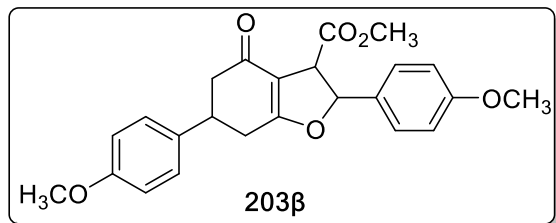
IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 2956 cm⁻¹, 1732, 1654, 1590, 1510, 1456, 1398, 1206, 1124, 948, 836, 734.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.05 – 7.00 (m, 1H), 6.91 – 6.88 (m, 1H), 6.82 – 6.76 (m, 1H), 6.16 – 6.10 (m, 1H), 3.84 (d, J = 0.7 Hz, 3H), 3.81 (d, J = 1.9 Hz, 3H), 3.75 (d, J = 2.1 Hz, 3H), 2.66 – 2.59 (m, 1H), 2.46 – 2.32 (m, 2H), 2.29 – 2.01 (m, 2H), 1.13 – 1.10 (m, 3H).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 194.0, 193.9, 178.1, 178.0, 173.3, 173.2, 152.6, 146.0, 145.9, 132.8, 132.7, 124.2 (+), 117.7 (+), 117.5 (+), 113.0 (+), 112.6 (+), 112.5, 86.0 (+), 85.8 (+), 60.7 (+), 60.65, 55.8 (+), 52.6 (+), 52.5 (+), 52.4 (+), 45.0 (-), 32.0 (-), 31.9 (-), 30.0 (-), 29.4 (+), 20.9 (+), 20.8 (+).

HRMS (ESI – TOF): MH⁺ βρέθηκε 347.1485; C₁₉H₂₃O₆ απαιτείται 347.1489.

Ο 2,6-(4-μεθοξυφαινυλο)-4-οξο-2,3,4,5,6,7-εξαυδροβενζοφουρανο-3-καρβοξυλικός μεθυλεστέρας 203β (0.77 g, 100 % απόδοση) παρασκευάστηκε σύμφωνα με την ανωτέρω γενική μέθοδο παρασκευής χρησιμοποιώντας μείγμα π-5-μεθοξυφαινυλο-1,3-κυκλοεξανοδιόνης (0.44 g ; 2 mmol) 4-μεθοξυφαινυλο-προπ-2-ενοϊκού μεθυλεστέρα (1.0 g ; 5.21 mmol) σε οξικό οξύ που θερμάνθηκε στους 80-82 °C για 1 h μετά την ενεργοποίηση σε αδρανή ατμόσφαιρα αζώτου.



IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3056 cm^{-1} , 3002, 2954, 2838, 1740, 1636, 1614, 1514, 1464, 1436, 1400, 1352, 1250, 1210, 1178, 1114, 1034, 914, 832, 736.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ = 7.28 – 7.20 (m, 6H), 6.90 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 4.13 – 4.07 (m, 1H), 3.18 (s, 3H), 3.17 (s, 3H), 2.85 – 2.59 (m, 5H).

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ = 193.5, 193.3, 178.1, 177.8, 176.4, 172.7, 158.7, 139.1, 139.0, 135.9, 135.8, 134.5, 134.4, 129.7 (+), 129.6 (+), 127.8 (+), 125.8 (+), 125.6 (+), 114.2 (+), 112.6 (+), 112.4, 90.0, 89.7, 55.3 (+), 52.82 (+), 52.77 (+), 52.65 (+), 52.4 (+), 44.1 (-), 44.07 (-), 39.8 (+), 39.2 (+), 31.9 (-), 31.8 (-), 21.2 (+), 20.8 (+).

HRMS (ESI – TOF): MNa^+ βρέθηκε 431.1471; $\text{C}_{24}\text{H}_{24}\text{O}_6\text{Na}$ απαιτείται 431.1451.

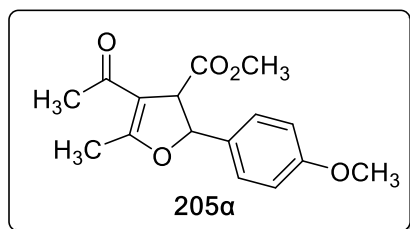
4.8 Αντιδράσεις άκυκλων β-δικετονών

Γενική Μέθοδος

Ένα διάλυμα β-δικετόνης (1.98 – 2 mmol) και κινναμωμικού μεθυλεστέρα (4.5 – 5.2 mmol) σε οξικό οξύ (30 ml) προστίθεται στάγδην σε ένα διάλυμα οξικού μαγγανίου (1.475 g ; 6.00 mmol) και KMnO_4 (0.247 g ; 1.56 mmol) σε οξικό οξύ που έχει θερμανθεί στους 100 °C για 30 min σε αδρανή ατμόσφαιρα αζώτου. Η ανάδευση συνεχίζεται στην ίδια θερμοκρασία για 1 h. Ο διαλύτης απομακρύνεται στον περιστροφικό εξάτμιστή, το υπόλειμμα χρωματογραφείται [flash silica gel ; CH_2Cl_2 , $\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{EtOAc}$ (4:1)] και δίνει το διυδροφουρανικό παράγωγο **205α-ε**.

Ο 4-ακετυλο-2-(4-μεθοξυφαινυλο)-5-μεθυλο-2,3-διυδροφουρανο-3-καρβοξυλικός μεθυλεστέρας 205α (0.55 g, 94 % απόδοση) παρασκευάστηκε σύμφωνα με την

ανωτέρω γενική μέθοδο παρασκευής χρησιμοποιώντας μείγμα ακετυλοακετόνης (0.2 g ; 2 mmol) και π-μεθοξικινναμωμικού μεθυλεστέρα **178β** (1.0 g ; 5.2 mmol).



IR (Neat): $\tilde{\nu}$ = 3004 cm^{-1} , 2956, 2840, 1738, 1620, 1516, 1390, 1250, 1176, 944, 832.

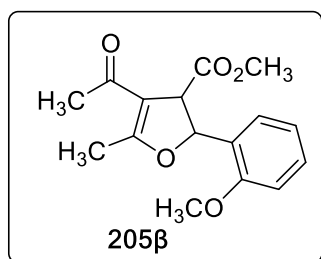
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ = 7.27 – 7.24 (m, 2H), 6.94 – 6.90 (m, 2H), 5.61 (d, J = 6.6 Hz, 1H), 4.10 – 4.07 (m, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.78 (s, 3H),

2.37 (s, 3H), 2.27 (s, 3H).

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ = 193.4, 173.5, 168.9, 160.0, 131.7, 126.9 (+), 114.3 (+), 113.2, 85.8 (+), 56.7 (+), 55.3 (+), 52.6 (+), 29.0 (+), 15.3 (+).

HRMS (ESI – TOF): MNa^+ βρέθηκε 313.1028; $\text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{O}_5\text{Na}$ απαιτείται 313.1052.

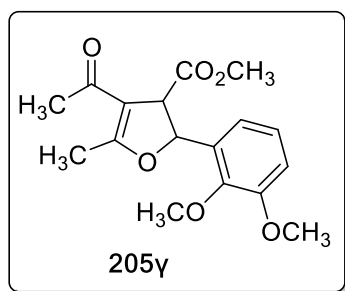
O 4-ακετυλο-2-(2-μεθοξυφαινυλο)-5-μεθυλο-2,3-διυδροφουρανο-3-καρβοξυλικός μεθυλεστέρας **205β** (0.58 g, ~100 % απόδοση) παρασκευάστηκε σύμφωνα με την ανωτέρω γενική μέθοδο παρασκευής χρησιμοποιώντας μείγμα ακετυλοακετόνης (0.2 g ; 2 mmol) και ο-μεθοξικινναμωμικού μεθυλεστέρα **178δ** (1.0 g ; 5.2 mmol).



^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ = 7.34 – 7.24 (m, 2H), 7.00 – 6.90 (m, 2H), 5.98 (d, J = 6.5 Hz, 1H), 3.92 – 3.91 (m, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.81 (s, 3H), 2.41 (s, 3H), 2.24 (s, 3H).

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ = 193.5, 174.2, 169.2, 155.9, 129.4 (+), 128.1, 125.2 (+), 120.6 (+), 113.5, 110.5 (+), 82.4 (+), 56.3 (+), 55.3 (+), 52.4 (+), 29.2 (+), 15.3 (+).

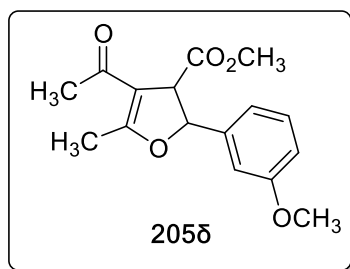
O 4-ακετυλο-2-(2,3-διμεθοξυφαινυλο)-5-μεθυλο-2,3-διυδροφουρανο-3-καρβοξυλικός μεθυλεστέρας **205γ** (0.33 g, 55 % απόδοση) παρασκευάστηκε σύμφωνα με την ανωτέρω γενική μέθοδο παρασκευής χρησιμοποιώντας μείγμα ακετυλοακετόνης (0.2 g ; 2 mmol) και ο, μ-μεθοξικινναμωμικού μεθυλεστέρα **178ζ** (1.0 g ; 4.5 mmol).



¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.09 – 7.05 (m, 1H), 6.94 – 6.91 (m, 1H), 6.85 – 6.82 (m, 1H), 5.98 (d, *J* = 6.5 Hz, 1H), 4.01 – 3.99 (m, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.85 (s, 3H), 3.78 (s, 3H), 2.39 (s, 3H), 2.25 (s, 3H).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 193.7, 173.9, 169.3, 152.6, 145.9, 133.3, 124.2 (+), 117.5 (+), 113.3, 112.8 (+), 82.2 (+), 60.7 (+), 56.5 (+), 55.8 (+), 52.5 (+), 29.1 (+), 15.3 (+).

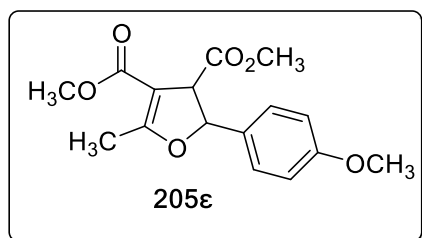
O 4-ακετυλο-2-(3-μεθοξυφαινυλο)-5-μεθυλο-2,3-διυδροφουρανο-3-καρβοξυλικός μεθυλεστέρας **205δ** (0.58 g, ~100 % απόδοση) παρασκευάστηκε σύμφωνα με την ανωτέρω γενική μέθοδο παρασκευής χρησιμοποιώντας μείγμα ακετυλοακετόνης (0.2 g ; 2 mmol) και μ-μεθοξυκινναμωμικού μεθυλεστέρα **178στ** (1.0 g ; 5.2 mmol).



¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.33 – 7.29 (m, 1H), 6.91 – 6.86 (m, 3H), 5.64 (d, *J* = 6.4 Hz, 1H), 4.08 – 4.06 (m, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.80 (s, 3H), 2.39 (s, 3H), 2.26 (s, 3H).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 193.2, 173.4, 168.8, 160.0, 141.4, 130.1 (+), 117.4 (+), 113.7 (+), 113.1 (+), 111.1 (+), 85.5 (+), 56.9 (+), 55.3 (+), 52.6 (+), 29.1 (+), 15.2 (+).

O 2-(4-μεθοξυφαινυλο)-5-μεθυλο-2,3-διυδροφουρανο-3,4-δικαρβοξυλικός διμεθυλεστέρας **205ε** (0.63 g, ~100 % απόδοση) παρασκευάστηκε σύμφωνα με την ανωτέρω γενική μέθοδο παρασκευής χρησιμοποιώντας μείγμα ακετοξικού μεθυλεστέρα (0.23 g ; 1.98 mmol) και π-μεθοξυκινναμωμικού μεθυλεστέρα **178β** (1.0 g ; 5.2 mmol).



IR (Neat): $\tilde{\nu}$ = 3004 cm⁻¹, 2954, 2842, 1694, 1650, 1516, 1438, 1326, 1032, 940, 832, 784.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.66 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.28 – 7.25 (m, 2H), 6.93 – 6.90 (m, 1H), 5.59 (d, *J* = 6.9 Hz, 1H), 4.05 – 4.02 (m, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.80 (s, 3H), 3.78 (s, 3H), 2.35 (s, 3H).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 173.5, 170.0, 159.9, 144.5 (+), 131.8, 129.7 (+), 127.0 (+), 114.2 (+), 102.0, 86.2 (+), 56.3 (+), 52.5 (+), 14.3 (+).

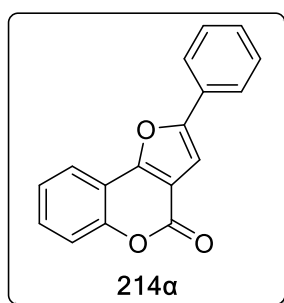
HRMS (ESI – TOF): MNa⁺ βρέθηκε 329.0979; C₁₆H₁₈O₆Na απαιτείται 329.1001.

4.9 Αντιδράσεις χρωμοδίων και ναφθαλενοτριονών

Γενική Μέθοδος

Ένα διάλυμα διόνης **213** (1.83 – 2 mmol) και αλκενίου (6.47 – 9.8 mmol) σε οξικό οξύ (30 ml) προστίθεται στάγδην σε ένα διάλυμα οξικού μαγγανίου (1.475 g ; 6.00 mmol) και KMnO₄ (0.247 g ; 1.56 mmol) σε οξικό οξύ που έχει θερμανθεί στους 100 °C για 30 min σε αδρανή ατμόσφαιρα αζώτου. Η ανάδευση συνεχίζεται στην ίδια θερμοκρασία για 1 h. Ο διαλύτης απομακρύνεται στον περιστροφικό εξατμιστή, το υπόλειμμα χρωματογραφείται [flash silica gel ; CH₂Cl₂, CH₂Cl₂:EtOAc (4:1)] και δίνει το χρωμενονικό παράγωγο **214α-η**.

Η 2-φαινυλο-3α,9β-διυδρο-4-φουρο[3,2-γ]χρωμεν-4-όνη **214α** και η 2-φαινυλο-4-φουρο[2,3-β]χρωμεν-4-όνη **214β** (0.29 g, 57 % απόδοση και 0.19 g, 37 % απόδοση) παρασκευάστηκαν σύμφωνα με την ανωτέρω γενική μέθοδο παρασκευής χρησιμοποιώντας μείγμα χρωμοδιόνης **213α** (0.32 g ; 2 mmol) και φαινυλακετυλενίου (1.0 g ; 9.8 mmol).



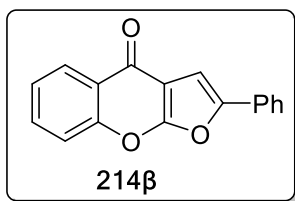
m.p. = 179 – 180 °C (EtOAc)

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3108 cm⁻¹, 3070, 3050, 1736, 1632, 1441, 1186, 1058, 962, 748.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.51 – 7.44 (m, 2H), 7.43 – 7.41 (m, 1H), 7.40 – 7.34 (m, 3H), 7.33 – 7.30 (m, 1H), 7.09 (s, 1H).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 158.1, 156.6, 156.4, 152.4, 130.4 (+), 130.0 (+), 129.0 (+), 128.9 (+), 124.4 (+), 124.3 (+), 120.6 (+), 117.2 (+), 112.5, 112.3, 102.4 (+).

HRMS (ESI – TOF): MH⁺ βρέθηκε 263.0702; C₁₇H₁₁O₃ απαιτείται 263.0703.



m.p. = 182 – 184 °C (EtOAc: Πετρ. αιθέρας)

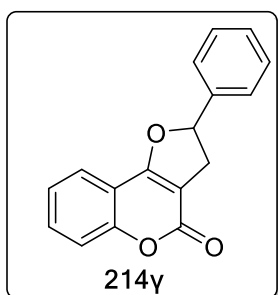
IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3086 cm⁻¹, 1666, 1614, 1556, 1500, 1458, 1296, 1156, 870, 748.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 8.00 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.86 – 7.84 (m, 2H), 7.58 – 7.48 (m, 4H), 7.45 – 7.39 (m, 2H), 7.22 (d, J = 1.1 Hz, 1H).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 158.3, 156.9, 156.6, 152.7, 130.6, 129.2, 129.1, 129.0, 124.6, 120.8, 117.4, 112.8, 112.5, 102.7.

HRMS (ESI – TOF): MH⁺ βρέθηκε 263.0705; C₁₇H₁₁O₃ απαιτείται 263.0703.

Η 2-φαινυλο-2,3-δινδρο-4-φουρο[3,2-γ]χρωμεν-4-όνη 214γ (0.52 g, ~100 % απόδοση) παρασκευάστηκε σύμφωνα με την ανωτέρω γενική μέθοδο παρασκευής χρησιμοποιώντας μείγμα χρωμοδιόνης **213α** (0.32 g ; 2 mmol) και στυρολίου (1.0 g ; 9.6 mmol).



m.p. = 121 – 123 °C (MeOH)

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3064 cm⁻¹, 3032, 2856, 1708, 1640, 1502, 1418, 1274, 1094, 1038, 902, 752.

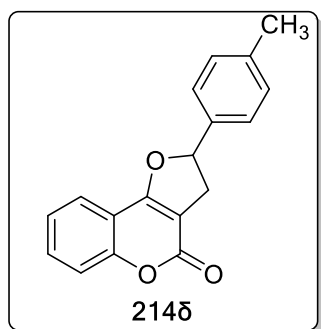
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.73 – 7.71 (m, 1H), 7.62 – 7.58 (m, 1H), 7.44 – 7.43 (m, 6H), 7.33 – 7.28 (m, 1H), 6.11 – 6.10 (m, 1H), 3.70 – 3.63 (m, 1H), 3.27 – 3.22 (m, 1H).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 166.4, 160.5, 155.1, 139.9, 132.5 (+), 129.0 (+), 126.0 (+), 124.0 (+), 122.8 (+), 117.0 (+), 112.5, 101.9, 87.9 (+), 35.0 (-).

HRMS (ESI – TOF): MH⁺ βρέθηκε 265.0859; C₁₇H₁₃O₃ απαιτείται 265.0856.

Η 2-(π-τολυλο)-2,3-δινδρο-4-φουρο[3,2-γ]χρωμεν-4-όνη 214δ (0.55 g, ~100 % απόδοση) παρασκευάστηκε σύμφωνα με την ανωτέρω γενική μέθοδο παρασκευής χρησιμοποιώντας μείγμα χρωμοδιόνης **213α** (0.32 g ; 2 mmol) και π-μεθυλοστυρολίου (1.0 g ; 8.47 mmol).

m.p. = 107 – 110 °C (EtOAc/ Εξάνιο).



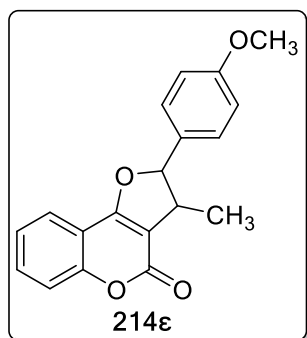
IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3059 cm^{-1} , 2918, 1717, 1641, 1605, 1501, 1406, 1275, 1030, 901, 819, 754.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ = 7.72 – 7.69 (m, 1H), 7.61 – 7.57 (m, 1H), 7.43 – 7.41 (m, 1H), 7.34 – 7.32 (m, 3H), 7.30 – 7.24 (m, 3H), 7.17 – 7.10 (m, 1H), 6.08 – 6.03 (m, 1H), 3.66 – 3.60 (m, 1H), 3.27 – 3.21 (m, 1H), 2.40 (s,

3H).

HRMS (ESI – TOF): MH^+ βρέθηκε 279.1017; $\text{C}_{18}\text{H}_{15}\text{O}_3$ απαιτείται 279.1016.

Η 2-(4-μεθοξυφαινυλο)-3-μεθυλο-2,3,3α,9β-τετραυδρο-4-φουρο[3,2-γ]χρωμεν-4-όνη 214ε (0.55 g, ~100 % απόδοση) παρασκευάστηκε σύμφωνα με την ανωτέρω γενική μέθοδο παρασκευής χρησιμοποιώντας μείγμα χρωμοδιόνης **213α** (0.32 g ; 2 mmol) και *trans* ανεθόλης (1.0 g ; 6.47 mmol).



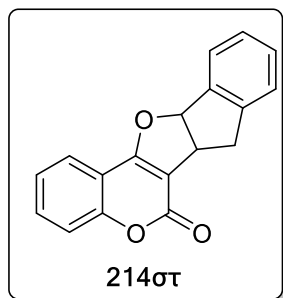
IR (Neat): $\tilde{\nu}$ = 2966 cm^{-1} , 2934, 2838, 1714, 1644, 1516, 1410, 1252, 1178, 1030, 756.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ = 7.67 (m, 1H), 7.59 – 7.52 (m, 1H), 7.37 (m, 1H), 7.29 και 6.92 (AA'BB' σύστημα, 4H), 7.26 – 7.22 (m, 1H), 5.41 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.62 – 3.51 (m, 1H), 1.51 (d, J = 6.7 Hz, 3H).

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ = 165.6, 160.3, 160.1, 155.1, 132.2 (+), 131.0 (+), 127.6 (+), 123.8 (+), 122.8 (+), 116.8 (+), 114.2 (+), 112.6, 106.1, 95.4 (+), 55.2 (+), 43.3 (+), 18.1 (+).

HRMS (ESI – TOF): MH^+ βρέθηκε 265.0856; $\text{C}_{19}\text{H}_{17}\text{O}_4$ απαιτείται 265.0859.

Η 6β, 11β-διυδρο-6H, 7H-ινδενο[2', 1': 4, 5]φουρο[3,2-γ]χρωμεν-6-όνη 214στ (0.52 g, 95 % απόδοση) παρασκευάστηκε σύμφωνα με την ανωτέρω γενική μέθοδο παρασκευής χρησιμοποιώντας μείγμα χρωμοδιόνης **213α** (0.32 g ; 2 mmol) και ινδενίου (1.0 g ; 8.62 mmol).



m.p. = 211 – 212 °C (EtOAc)

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3060 cm⁻¹, 3041, 2932, 1712, 1644, 1606, 1494, 1468, 1252, 1054, 896, 752.

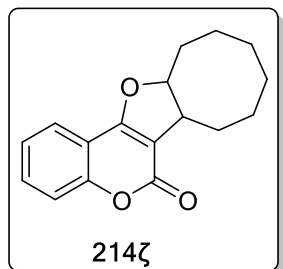
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.71 – 7.67 (m, 2H), 7.39 – 7.32 (m, 4H), 6.76 – 6.71 (m, 1H), 6.56 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 4.41 – 4.36 (m, 1H), 3.33 – 3.22 (m, 2H), 3.12 – 2.98 (m,

1H).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 165.8, 160.9, 154.7, 142.7, 138.4, 132.3 (+), 130.1 (+), 127.3 (+), 125.9 (+), 125.5 (+), 123.7 (+), 122.8 (+), 116.7 (+), 112.6, 105.5, 94.9 (+), 42.6 (+), 36.5 (-).

HRMS (ESI – TOF): MH⁺ βρέθηκε 277.0881; C₁₈H₁₂O₃ απαιτείται 277.0859.

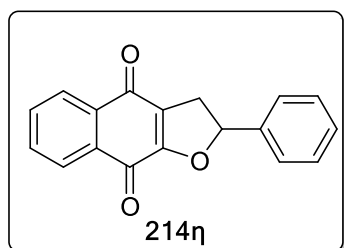
Η 6α, 6β, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 12α, 13α-δεκανδρο-6H-κυκλοοκτα[4, 5]φουρο[3,2-γ]χρωμεν-6-όνη 214ζ (0.25 g, 46 % απόδοση) παρασκευάστηκε σύμφωνα με την ανωτέρω γενική μέθοδο παρασκευής χρησιμοποιώντας μείγμα χρωμοδιόνης **213α** (0.32 g ; 2 mmol) και κυκλοοκτενίου (1.0 g ; 9.09 mmol).



¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.46 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 7.29 (s, 2H), 5.05 – 4.99 (m, 1H), 3.46 – 3.41 (m, 1H), 3.32 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 2.41 – 2.39 (m, 1H), 1.77 – 1.75 (m, 6H).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 177.0, 146.9, 134.0 (+), 127.9 (+), 127.2 (+), 126.4 (+), 122.8 (+), 91.9 (+), 78.8, 41.0, 37.0 (+), 29.3 (-), 27.5, 26.3 (-), 24.7 (-), 20.7 (+).

Η 2-φαινυλο-2, 3-διυδροναφθο[2, 3-β]φουραν-4, 9-διόνη 214η (0.19 g, 35 % απόδοση) παρασκευάστηκε σύμφωνα με την ανωτέρω γενική μέθοδο παρασκευής χρησιμοποιώντας μείγμα ναφθαλενοτριόνης **213β** (0.32 g ; 1.83 mmol) και στυρολίου (1.0 g; 9.8 mmol).



m.p. = 161 – 162 °C (MeOH)

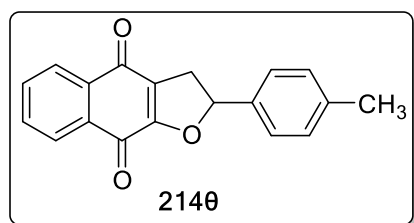
IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3049 cm⁻¹, 2918, 1674, 1639, 1593, 1375, 1242, 1197, 954, 750, 719.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 8.15 – 8.11 (m, 2H), 7.78 – 7.70 (m, 2H), 7.43 – 7.39 (m, 5H), 6.05 – 6.00 (m, 1H), 3.73 – 3.66 (m, 1H), 3.33 – 3.26 (m, 1H).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 182.2, 177.7, 159.8, 139.5, 134.2 (+), 133.1 (+), 131.6, 128.9 (+), 126.4 (+), 126.1 (+), 126.0 (+), 86.8 (+), 35.3 (-).

HRMS (ESI – TOF): MH⁺ βρέθηκε 277.0852; C₁₈H₁₃O₃ απαιτείται 277.0859.

H 2-(π-τολυλο)-2, 3-διωδρονάφθο[2, 3-β]φουραν-4, 9-διόνη 2140 (0.25 g, 47 % απόδοση) παρασκευάστηκε σύμφωνα με την ανωτέρω γενική μέθοδο παρασκευής χρησιμοποιώντας μείγμα ναφθαλενοτριόνης **213β** (0.32 g ; 1.83 mmol) και π-μεθυλοστυρολίου (1.0 g ; 8.47 mmol).



m.p. = 142 – 145 °C (MeOH)

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3065 cm⁻¹, 2920, 1676, 1643, 1626, 1595, 1373, 1242, 1198, 959, 717.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 8.13 – 8.10 (m, 2H), 7.78 – 7.69 (m, 2H), 7.32 – 7.28 (m, 2H), 7.24 – 7.21 (m, 2H), 6.01 – 5.97 (m, 1H), 3.69 – 3.62 (m, 1H), 3.31 – 3.25 (m, 1H), 2.38 (s, 3H).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 182.3, 177.8, 159.8, 138.9, 136.5, 134.2, 133.1, 133.0 (+), 131.6, 129.6 (+), 126.4, 126.1 (+), 86.9 (+), 35.1 (-), 21.2 (+).

HRMS (ESI – TOF): MH⁺ βρέθηκε 291.1011; C₁₉H₁₅O₃ απαιτείται 291.1016.

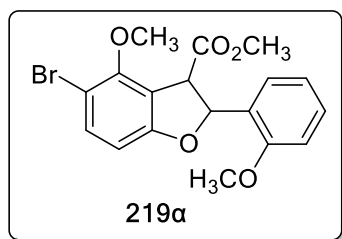
4.10 Αντιδράσεις διωδροφουρανικών παραγώγων

4.10.1 Αρωματοποιήσεις με τη χρήση CuBr₂

Γενική Μέθοδος

Ένα αιώρημα διωδροφουρανίου (0.42 – 2 mmol) και βρωμιούχου χαλκού (0.44 – 2.7 mmol) σε μεθανόλη (20 ml) βράζεται για 0.3 – 1 h. Ο διαλύτης απομακρύνεται στον περιστροφικό εξατμιστή και το υπόλειμμα χρωματογραφείται [flash silica gel; CH₂Cl₂ : EtOAc (4:1)] και δίνει το βενζοδιωδροφουρανικό παράγωγο **219α-ι**.

Ο 5-βρωμο-4-μεθοξυ-2-(2-μεθοξυφαινυλο)-2,3-δινδροβενζοφουρανο-3-καρβοξυλικός μεθυλεστέρας 219α (0.25 g, 81 % απόδοση) παρασκευάστηκε σύμφωνα με την ανωτέρω γενική μέθοδο παρασκευής χρησιμοποιώντας μείγμα του 2-μεθοξυφαινυλο-4-οξο-2,3,4,5,6,7-εξαυδροβενζοφουρανο-3-καρβοξυλικού μεθυλεστέρα **181δ** (0.24 g ; 0.8 mmol) και βρωμιούχου χαλκού (0.53 g ; 2.3 mmol) σε μεθανόλη που φέρθηκε υπό βρασμό για 0.5 h.



IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3003 cm^{-1} , 2962, 1730, 1604, 1489, 1433, 1300, 1242, 1217, 1095, 983, 775, 789.

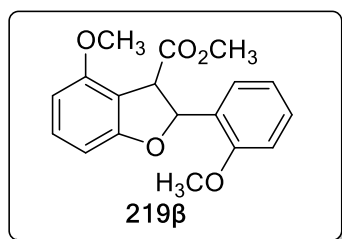
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ = 7.45 – 7.43 (m, 1H), 7.36 – 7.33 (m, 1H), 7.31 – 7.28 (m, 1H), 7.00 – 6.96 (m, 1H), 6.91 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.37 (d, J = 8.3 Hz, 1H),

6.28 (d, J = 6.3 Hz, 1H), 4.22 – 4.20 (m, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.82 (s, 3H), 3.78 (s, 3H).

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ = 172.5, 158.1, 156.1, 155.7, 133.1, 129.2, 128.4, 125.5, 120.6, 113.6, 110.3, 105.1, 94.3, 84.4, 55.8, 55.3, 54.9, 52.5.

HRMS (ESI – TOF): MH^+ βρέθηκε 393.0335; $\text{C}_{18}\text{H}_{17}\text{BrO}_5$ απαιτείται 393.0332.

Ο 4-μεθοξυ-2-(2-μεθοξυφαινυλο)-2,3-δινδροβενζοφουρανο-3-καρβοξυλικός μεθυλεστέρας 219β (0.18 g, 60 % απόδοση) παρασκευάστηκε σύμφωνα με την ανωτέρω γενική μέθοδο παρασκευής χρησιμοποιώντας μείγμα του 2-μεθοξυφαινυλο-4-οξο-2,3,4,5,6,7-εξαυδροβενζοφουρανο-3-καρβοξυλικού μεθυλεστέρα **181δ** (0.24 g ; 0.8 mmol) και βρωμιούχου χαλκού (0.15 g ; 0.7 mmol) σε μεθανόλη που φέρθηκε υπό βρασμό για 0.75 h.



IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3005 cm^{-1} , 2949, 1728, 1605, 1493, 1468, 1306, 1242, 1097, 986, 760.

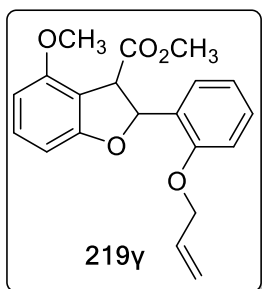
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ = 7.46 – 7.44 (m, 1H), 7.33 – 7.28 (m, 1H), 7.25 – 7.20 (m, 1H), 6.99 – 6.91 (m, 2H), 6.66 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.47 – 6.45 (m, 1H), 6.25 –

6.24 (m, 1H), 4.16 (d, J = 6.5 Hz, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.83 (s, 3H), 3.81 (s, 3H).

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ = 173.2, 161.3, 156.9, 155.8, 130.7, 129.2, 129.0, 125.5, 120.6, 112.5, 110.3, 103.4, 103.1, 83.8, 55.6, 55.2, 54.0, 52.3.

HRMS (ESI – TOF): MH^+ βρέθηκε 315.1222; $\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{O}_5$ απαιτείται 315.1227.

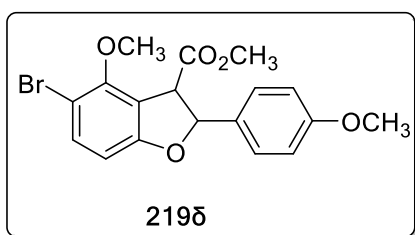
Ο 2-(2-αλλυλοξυφαινυλο)-4-μεθοξυ-2,3-δινδροβενζοφουρανο-3-καρβοξυλικός μεθυλεστέρας 219γ (0.05 g, 33 % απόδοση) παρασκευάστηκε σύμφωνα με την ανωτέρω γενική μέθοδο παρασκευής χρησιμοποιώντας μείγμα του 2-αλλυλοξυφαινυλο-4-οξο-2,3,4,5,6,7-εξαυδροβενζοφουρανο-3-καρβοξυλικού μεθυλεστέρα **181ε** (0.14 g ; 0.42 mmol) και βρωμιούχου χαλκού (0.1 g ; 0.44 mmol) σε μεθανόλη που φέρθηκε υπό βρασμό για 0.5 h.



¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.40 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.27 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.97 – 6.89 (m, 3H), 6.64 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.45 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 6.28 (d, *J* = 6.6 Hz, 1H), 6.05 – 5.97 (m, 1H), 5.40 – 5.27 (m, 2H), 4.59 – 4.57 (m, 2H), 4.17 (d, *J* = 7.1 Hz, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.79 (s, 3H).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 173.0, 161.4, 156.9, 154.9, 131.1 (+), 130.7 (+), 128.9 (+), 125.8 (+), 120.7, 117.4 (+), 111.5, 103.3 (+), 103.0 (+), 83.7 (+), 68.9 (-), 55.5 (+), 54.0 (+), 52.3 (+).

Ο 5-βρωμο-4-μεθοξυ-2-(4-μεθοξυφαινυλο)-2,3-δινδροβενζοφουρανο-3-καρβοξυλικός μεθυλεστέρας 219δ (0.24 g, 62 % απόδοση) παρασκευάστηκε σύμφωνα με την ανωτέρω γενική μέθοδο παρασκευής χρησιμοποιώντας μείγμα του 4-μεθοξυφαινυλο-4-οξο-2,3,4,5,6,7-εξαυδροβενζοφουρανο-3-καρβοξυλικού μεθυλεστέρα **181α** (0.30 g ; 0.9 mmol) και βρωμιούχου χαλκού (0.6 g ; 2.7 mmol) σε μεθανόλη που φέρθηκε υπό βρασμό για 1 h.



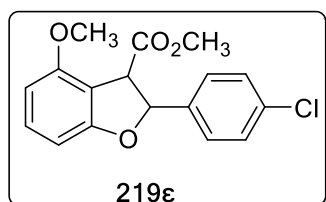
IR (Neat): $\tilde{\nu}$ = 3004 cm⁻¹, 2954, 2840, 1740, 1604, 1516, 1440, 1252, 1176, 1032, 972, 832.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.35 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.33 και 6.92 (AA'BB' σύστημα, 4H), 6.40 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 5.95 (d, *J* = 6.7 Hz, 1H), 4.36 (d, *J* = 6.7 Hz, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.80 (s, 3H), 3.79 (s, 3H).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 172.0, 159.9, 158.0, 156.1, 133.3, 131.8, 127.0, 114.2, 113.1, 105.3, 94.2, 88.0, 55.9, 55.5, 55.3, 52.7.

HRMS (ESI – TOF): MH⁺ βρέθηκε 393.0335; C₁₈H₁₇BrO₅ απαιτείται 393.0332.

Ο 2-(4-χλωροφαινυλο)-4-μεθοξυ-2,3-διυδροβενζοφουρανο-3-καρβοξυλικός μεθυλεστέρας 219ε (0.12 g, 28 % απόδοση) παρασκευάστηκε σύμφωνα με την ανωτέρω γενική μέθοδο παρασκευής χρησιμοποιώντας μείγμα του 4-χλωροφαινυλο-4-οξο-2,3,4,5,6,7-εξαυδροβενζοφουρανο-3-καρβοξυλικού μεθυλεστέρα **181γ** (0.43 g ; 1.40 mmol) και βρωμιούχου χαλκού (0.23 g ; 1 mmol) σε μεθανόλη που φέρθηκε υπό βρασμό για 1 h.

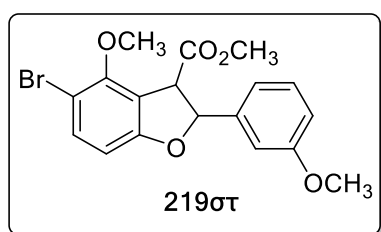


¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.35 – 7.34 (m, 4H), 7.31 – 7.22 (m, 1H), 6.60 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 6.49 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 5.88 (d, *J* = 6.6 Hz, 1H), 4.24 (d, *J* = 6.6 Hz, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.82 (s, 3H).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 172.3, 161.0, 156.9, 139.1, 134.2, 131.1 (+), 128.9 (+), 126.9 (+), 111.6, 103.8 (+), 103.0 (+), 86.8 (+), 55.6 (+), 54.7 (+), 52.7 (+).

HRMS (ESI – TOF): MH⁺ βρέθηκε 319.0732; C₁₇H₁₅O₄Cl απαιτείται 319.0728.

Ο 5-βρωμο-4-μεθοξυ-2-(3-μεθοξυφαινυλο)-2,3-διυδροβενζοφουρανο-3-καρβοξυλικός μεθυλεστέρας 219στ (0.11 g, 45 % απόδοση) παρασκευάστηκε σύμφωνα με την ανωτέρω γενική μέθοδο παρασκευής χρησιμοποιώντας μείγμα του 3-μεθοξυφαινυλο-4-οξο-2,3,4,5,6,7-εξαυδροβενζοφουρανο-3-καρβοξυλικού μεθυλεστέρα **181στ** (0.17 g ; 0.56 mmol) και βρωμιούχου χαλκού (0.41 g ; 1.83 mmol) σε μεθανόλη που φέρθηκε υπό βρασμό για 0.3 h.



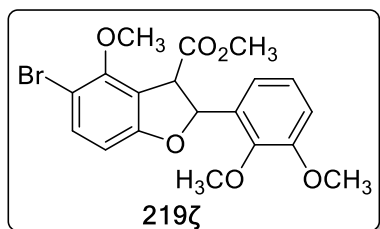
IR (Neat): $\tilde{\nu}$ = 3001 cm⁻¹, 2949, 1740, 1599, 1485, 1277, 1094, 1041, 986, 787, 737.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.33 – 7.31 (m, 1H), 7.29 – 7.28 (m, 1H), 6.99 – 6.95 (m, 2H), 6.89 – 6.87 (m, 2H), 6.41 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 5.98 (d, *J* = 6.3 Hz, 1H), 4.36 – 4.34 (m, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.81 (s, 3H), 3.80 (s, 3H).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 171.9, 159.9, 158.0, 156.2, 141.5, 133.4 (+), 130.0 (+), 117.5 (+), 113.9 (+), 111.0 (+), 105.4 (+), 94.2, 87.6 (+), 60.4, 55.8 (+), 55.5 (+), 55.3 (+), 52.7 (+).

Ο 5-βρωμο-2-(2,3-διμεθοξυφαινυλο)-4-μεθοξυ-2,3-διυδροφουρανο-3-καρβοξυλικός μεθυλεστέρας 219ζ (0.17 g, 68 % απόδοση) παρασκευάστηκε σύμφωνα με την

ανωτέρω γενική μέθοδο παρασκευής χρησιμοποιώντας μείγμα του 2,3-διμεθοξυφαινυλο-4-οξο-2,3,4,5,6,7-εξαυδροβενζοφουρανο-3-καρβοξυλικού μεθυλεστέρα **181ζ** (0.20 g ; 0.60 mmol) και βρωμιούχου χαλκού (0.55 g ; 2.46 mmol) σε μεθανόλη που φέρθηκε υπό βρασμό για 0.3 h.



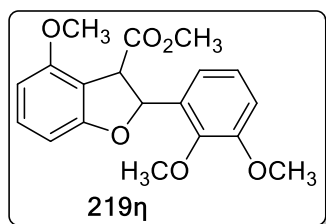
IR (Neat): $\tilde{\nu}$ = 3001 cm^{-1} , 2939, 2837, 1736, 1634, 1601, 1485, 1431, 1352, 1273, 1221, 1170, 1088, 1003, 908, 793, 739.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ = 7.34 – 7.31 (m, 1H), 7.03 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 6.99 – 6.96 (m, 1H), 6.92 – 6.90 (m, 1H), 6.37 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.23 (d, J = 6.7 Hz, 1H), 4.33 – 4.21 (m, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.84 (s, 3H), 3.80 (s, 3H), 3.78 (s, 3H).

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ = 172.4, 158.0, 156.1, 152.6, 146.0, 133.7, 133.1, 124.1, 118.2, 113.7, 112.8, 105.2, 94.1, 60.6, 55.8, 55.7, 55.0, 52.5.

HRMS (ESI – TOF): MH^+ βρέθηκε 423.0439; $\text{C}_{19}\text{H}_{20}\text{BrO}_6$ απαιτείται 423.0438.

Ο 2-(2,3-διμεθοξυφαινυλο)-4-μεθοξυ-2,3-διυδροφουρανο-3-καρβοξυλικός μεθυλεστέρας 219η (0.15 g, 38 % απόδοση) παρασκευάστηκε σύμφωνα με την ανωτέρω γενική μέθοδο παρασκευής χρησιμοποιώντας μείγμα του 2,3-διμεθοξυφαινυλο-4-οξο-2,3,4,5,6,7-εξαυδροβενζοφουρανο-3-καρβοξυλικού μεθυλεστέρα **181ζ** (0.31 g ; 0.90 mmol) και βρωμιούχου χαλκού (0.21 g ; 1.06 mmol) σε μεθανόλη που φέρθηκε υπό βρασμό για 1 h.



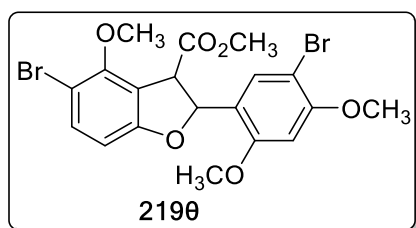
IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3003 cm^{-1} , 2941, 2839, 1728, 1609, 1483, 1460, 1440, 1350, 1304, 1281, 1254, 1219, 1163, 1090, 1001, 899, 872, 760.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ = 7.23 – 7.19 (m, 1H), 7.06 – 6.99 (m, 2H), 6.92 – 6.90 (m, 1H), 6.62 – 6.60 (m, 1H), 6.48 – 6.45 (m, 1H), 6.23 – 6.21 (m, 1H), 4.24 (d, J = 6.7 Hz, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.87 (s, 3H), 3.81 (s, 3H), 3.80 (s, 3H).

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ = 173.0, 161.3, 156.9, 152.6, 145.9, 134.5, 130.7 (+), 124.1 (+), 118.0 (+), 112.5 (+), 103.4 (+), 102.9 (+), 83.7 (+), 60.6 (+), 55.8 (+), 55.6 (+), 54.2 (+), 52.4 (+).

HRMS (ESI – TOF): MH^+ βρέθηκε 345.1333; $\text{C}_{19}\text{H}_{21}\text{O}_6$ απαιτείται 345.1330.

O 5-βρωμο-2-(5-βρωμο-2,4-διμεθοξυφαινυλο)-4-μεθοξυ-2,3-διυδροφουρανο-3-καρβοξυλικός μεθυλεστέρας 219θ (0.13 g, 67 % απόδοση) παρασκευάστηκε σύμφωνα με την ανωτέρω γενική μέθοδο παρασκευής χρησιμοποιώντας μείγμα του 2,4-διμεθοξυφαινυλο-4-οξο-2,3,4,5,6,7-εξαυδροβενζοφουρανο-3-καρβοξυλικού μεθυλεστέρα **181η** (0.16 g ; 0.48 mmol) και βρωμιούχου χαλκού (0.43 g ; 1.92 mmol) σε μεθανόλη που φέρθηκε υπό βρασμό για 0.3 h.

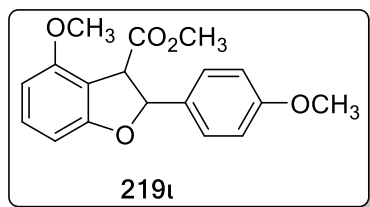


^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ = 7.54 (m, 1H), 7.36 – 7.33 (m, 2H), 6.50 (s, 1H), 6.18 – 6.16 (m, 1H), 4.20 – 4.18 (m, 1H), 3.93 (s, 3H), 3.84 (s, 3H), 3.82 (s, 3H), 3.80 (s, 3H).

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ = 172.2, 157.7, 156.5, 156.2, 155.9, 133.1 (+), 129.8 (+), 121.7, 113.4, 105.1 (+), 101.8, 96.2 (+), 94.1, 83.5 (+), 56.3 (+), 55.7 (+), 55.5 (+), 54.8 (+), 52.4 (+).

HRMS (ESI – TOF): MH^+ βρέθηκε 502.9522; $\text{C}_{19}\text{H}_{19}\text{Br}_2\text{O}_6$ απαιτείται 502.9527.

O 4-μεθοξυ-2-(4-μεθοξυφαινυλο)-2,3-διυδροβενζοφουρανο-3-καρβοξυλικός μεθυλεστέρας 219ι (0.31 g, 51 % απόδοση) παρασκευάστηκε σύμφωνα με την ανωτέρω γενική μέθοδο παρασκευής χρησιμοποιώντας μείγμα του 4-μεθοξυφαινυλο-4-οξο-2,3,4,5,6,7-εξαυδροβενζοφουρανο-3-καρβοξυλικού μεθυλεστέρα **181α** (0.6 g ; 2 mmol) και βρωμιούχου χαλκού (0.45 g ; 2 mmol) σε μεθανόλη που φέρθηκε υπό βρασμό για 0.5 h.



IR (Neat): $\tilde{\nu}$ = 3001 cm^{-1} , 2951, 1745, 1614, 1466, 1292, 1250, 1088, 1032, 982, 831, 775.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ = 7.32 και 6.90 (AA'BB' σύστημα, 4H), 7.24 – 7.17 (m, 1H), 6.57 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.46 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 5.85 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 4.28 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.80 (s, 3H), 3.79 (s, 3H).

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ = 172.5, 161.0, 159.6, 156.7, 132.3, 130.8 (+), 127.0 (+), 112.0 (+), 103.4 (+), 102.9 (+), 87.5 (+), 55.5 (+), 55.2 (+), 54.4 (+), 52.4 (+).

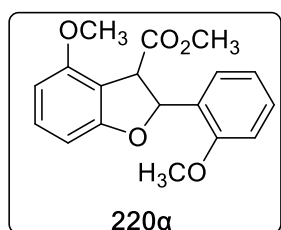
HRMS (ESI – TOF): MH^+ βρέθηκε 315.1222; $\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{O}_5$ απαιτείται 315.1227.

4.10.2 Αρωματοποιήσεις με τη χρήση I₂

Γενική Μέθοδος

Ένα αιώρημα διυδροφουρανίου (0.8 – 2 mmol) και στοιχειακού ιωδίου (2 – 3.8 mmol) σε μεθανόλη ή ακετονιτρίλιο (20 ml) βράζεται για 0.5 – 2 h. Μερική ποσότητα του διαλύτη απομακρύνεται στον περιστροφικό εξατμιστή. Στο μείγμα προστίθεται CH₂Cl₂ (50 ml) και πραγματοποιείται εκχύλιση με κορεσμένο διάλυμα θειοθειικού νατρίου (10 % w/v) για την απομάκρυνση του ιωδίου. Ακολουθούν εκχυλίσεις με CH₂Cl₂ (2 x 25 ml), οι οργανικές στοιβάδες συνενώνονται και ξηραίνονται (MgSO₄). Ο διαλύτης απομακρύνεται στον περιστροφικό εξατμιστή και το υπόλειμμα χρωματογραφείται [flash silica gel; CH₂Cl₂, CH₂Cl₂: EtOAc (4:1)] και δίνει το διυδροβενζοφουρανικό παράγωγο **220**.

Ο 4-μεθοξυ-2-(2-μεθοξυφαινυλο)-2,3-διυδροβενζοφουρανο-3-καρβοξυλικός μεθυλεστέρας **220α** (0.17 g, 64 % απόδοση) παρασκευάστηκε σύμφωνα με την ανωτέρω γενική μέθοδο παρασκευής χρησιμοποιώντας μείγμα του 2-μεθοξυφαινυλο-4-οξο-2,3,4,5,6,7-εξαυδροβενζοφουρανο-3-καρβοξυλικού μεθυλεστέρα **181δ** (0.25 g ; 0.83 mmol) και στοιχειακού ιωδίου (0.39 g ; 1.53 mmol) σε μεθανόλη που φέρθηκε υπό βρασμό για 0.5 h.



IR (Neat): $\tilde{\nu}$ = 3005 cm⁻¹, 2949, 2840, 1728, 1605, 1493, 1468, 1306, 1242, 1097, 986, 759.

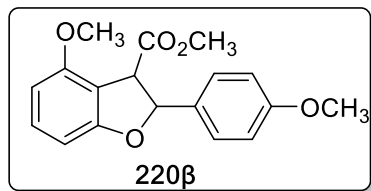
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.44 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 7.32 – 7.28 (m, 1H), 7.24 – 7.20 (m, 1H), 6.98 – 6.90 (m, 2H), 6.65 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.45 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 6.23 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 4.15 (d, J = 6.3 Hz, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.83 (s, 3H), 3.81 (s, 3H).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 173.1, 161.3, 156.9, 155.8, 130.7 (+), 129.0 (+), 125.5 (+), 120.5 (+), 112.5, 110.2 (+), 103.3 (+), 103.1 (+), 83.8 (+), 55.6 (+), 55.2 (+), 54.0 (+), 52.3 (+).

HRMS (ESI – TOF): MH⁺ βρέθηκε 315.1222; C₁₈H₁₉O₅ απαιτείται 315.1227.

Ο 4-μεθοξυ-2-(4-μεθοξυφαινυλο)-2,3-διυδροβενζοφουρανο-3-καρβοξυλικός μεθυλεστέρας **220β** (0.30 g, 50 % απόδοση) παρασκευάστηκε σύμφωνα με την ανωτέρω γενική μέθοδο παρασκευής χρησιμοποιώντας μείγμα του 4-μεθοξυφαινυλο-4-οξο-

2,3,4,5,6,7-εξαυδροβενζοφουρανο-3-καρβοξυλικού μεθυλεστέρα **181α** (0.58 g ; 2 mmol) και στοιχειακού ιωδίου (1.0 g ; 3.8 mmol) σε μεθανόλη που φέρθηκε υπό βρασμό για 0.5 h.



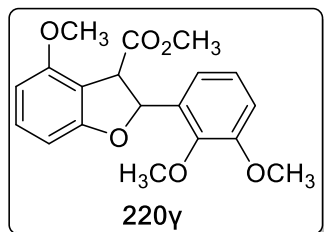
IR (Neat): $\tilde{\nu}$ = 3004 cm^{-1} , 2952, 2840, 1738, 1610, 1516, 1440, 1246, 1176, 1032, 986, 830, 776.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ = 7.31 και 6.90 (AA'BB' σύστημα, 4H), 7.24 – 7.17 (m, 1H), 6.56 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.47 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 5.85 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 4.27 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.80 (s, 3H), 3.79 (s, 3H).

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ = 172.5, 161.0, 159.6, 156.7, 132.3, 130.8 (+), 126.9 (+), 113.9 (+), 111.9, 103.4 (+), 102.9 (+), 87.5 (+), 55.5 (+), 55.2 (+), 52.4 (+).

HRMS (ESI – TOF): MH^+ βρέθηκε 315.1222; $\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{O}_5$ απαιτείται 315.1227.

O 2-(2,3-διμεθοξυφαινυλο)-4-μεθοξυ-2,3-διυδροβενζοφουρανο-3-καρβοξυλικός μεθυλεστέρας **220γ** (0.10 g, 37 % απόδοση) παρασκευάστηκε σύμφωνα με την ανωτέρω γενική μέθοδο παρασκευής χρησιμοποιώντας μείγμα του 2,3-διμεθοξυφαινυλο-4-οξο-2,3,4,5,6,7-εξαυδροβενζοφουρανο-3-καρβοξυλικού μεθυλεστέρα **181ζ** (0.27 g ; 0.8 mmol) και στοιχειακού ιωδίου (0.4 g ; 1.57 mmol) σε μεθανόλη που φέρθηκε υπό βρασμό για 0.5 h.



IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3003 cm^{-1} , 2941, 2839, 1728, 1608, 1483, 1460, 1440, 1350, 1304, 1281, 1254, 1219, 1163, 1090, 1001, 899, 872, 760.

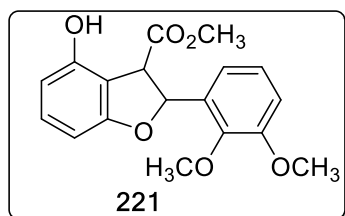
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ = 7.23 – 7.19 (m, 1H), 7.04 – 7.00 (m, 1H), 6.92 – 6.90 (m, 1H), 6.62 – 6.61 (m, 1H), 6.60 – 6.59 (m, 1H), 6.46 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 6.22 (d, J = 6.7 Hz, 1H), 4.23 (d, J = 6.6 Hz, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.87 (s, 3H), 3.81 (s, 3H), 3.80 (s, 3H).

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ = 173.0, 161.3, 156.9, 152.5, 145.9, 134.5, 130.7, 124.1, 118.0, 112.5, 103.4, 102.9, 83.7, 60.6, 55.8, 55.6, 54.2, 52.4.

HRMS (ESI – TOF): MH^+ βρέθηκε 345.1330; $\text{C}_{19}\text{H}_{21}\text{O}_6$ απαιτείται 345.1333.

O 2-(2,3-διμεθοξυφαινυλο)-4-υδροξυ-2,3-διυδροβενζοφουρανο-3-καρβοξυλικός μεθυλεστέρας **221** (0.05 g, 20 % απόδοση) παρασκευάστηκε σύμφωνα με την

ανωτέρω γενική μέθοδο παρασκευής χρησιμοποιώντας μείγμα του 2,3-διμεθοξυφαινυλο-4-οξο-2,3,4,5,6,7-εξαυδροβενζοφουρανο-3-καρβοξυλικού μεθυλεστέρα **181ζ** (0.25 g ; 0.75 mmol) και στοιχειακού ιωδίου (0.4 g ; 1.57 mmol) σε ακετονιτρίλιο που φέρθηκε υπό βρασμό για 2 h.

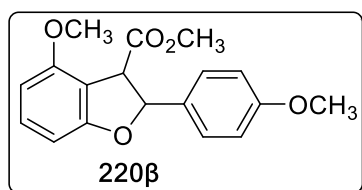


¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.52 (s, 1H), 7.17 – 7.13 (m, 1H), 7.09 – 7.05 (m, 1H), 7.00 – 6.98 (m, 1H), 6.95 – 6.92 (m, 1H), 6.53 – 6.50 (m, 2H), 6.37 (d, *J* = 6.5 Hz, 1H), 4.52 (d, *J* = 6.5 Hz, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.89 (s, 3H), 3.83 (s, 3H).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 172.7, 160.4, 154.2, 152.8, 146.2, 134.5, 131.1 (+), 124.2 (+), 118.6 (+), 112.7 (+), 109.5 (+), 108.6, 102.0 (+), 81.1 (+), 60.7 (+), 55.9 (+), 53.9 (+), 53.4 (+).

4.10.3 Αρωματοποίηση με τη χρήση CuCl₂

Ένα αιώρημα 4-μεθοξυφαινυλο-4-οξο-2,3,4,5,6,7-εξαυδροβενζοφουρανο-3-καρβοξυλικού μεθυλεστέρα **181α** (0.33 g ; 1 mmol) και χλωριούχου χαλκού (0.27 g ; 2 mmol) σε μεθανόλη (20 ml) βράζεται για 1 h. Ο διαλύτης απομακρύνεται στον περιστροφικό εξάτμιστή και το υπόλειμμα χρωματογραφείται [flash silica gel; CH₂Cl₂, CH₂Cl₂: EtOAc (4:1)] και δίνει τον 4-μεθοξυ-2-(4-μεθοξυφαινυλο)-2,3-διυδροβενζοφουρανο-3-καρβοξυλικό μεθυλεστέρα **220β** (0.14 g ; 41 % απόδοση).



IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3002 cm⁻¹, 2951, 1745, 1614, 1466, 1292, 1250, 1088, 1032, 982, 831, 775.

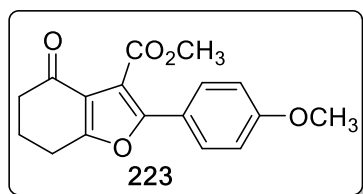
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.33 και 6.91 (AA'BB' σύστημα, 4H), 7.24 – 7.20 (m, 1H), 6.58 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.48 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 5.85 (d, *J* = 6.9 Hz, 1H), 4.28 (d, *J* = 6.9 Hz, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.82 (s, 3H), 3.81 (s, 3H).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 172.5, 161.0, 159.6, 156.7, 132.3, 130.8 (+), 126.9 (+), 113.9 (+), 111.9, 103.4 (+), 102.9 (+), 87.5 (+), 55.5 (+), 55.2 (+), 52.4 (+).

HRMS (ESI – TOF): MH⁺ βρέθηκε 315.1222; C₁₈H₁₉O₅ απαιτείται 315.1227.

4.10.4 Αρωματοποίηση φουρανικού δακτυλίου των διυδροφουρανικών παραγώγων

Ένα αιώρημα 4-μεθοξυφαινυλο-4-οξο-2,3,4,5,6,7-εξαυδροβενζοφουρανο-3-καρβοξυλικού μεθυλεστέρα **181a** (0.26 g; 0.86 mmol) με DDQ **222** (0.4 g ; 1.76 mmol) σε ακετονιτρίλιο φέρεται υπό απλή ανάδευση για 19 ώρες. Ο διαλύτης απομακρύνεται στον περιστροφικό εξατμιστή, το υπόλειμμα χρωματογραφείται [flash silica gel; CH₂Cl₂, EtOAc (4:1)] και δίνει τον 2-(4-μεθοξυφαινυλο)-4-οξο-4, 5, 6, 7-τετραυδροβενζοφουρανο-3-καρβοξυλικό μεθυλεστέρα **223** (0.01 g; 4 % απόδοση).



IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 2993 cm⁻¹, 2947, 2841, 1734, 1676, 1583, 1508, 1507, 1488, 1335, 1302, 1256, 1225, 1182, 1138, 1068, 1022, 916, 843, 797.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.71 και 6.97 (AA'BB' σύστημα, 4H), 3.93 (s, 3H), 3.87 (s, 3H), 2.98 – 2.95 (m, 2H), 2.59 – 2.55 (m, 2H), 2.26 – 2.22 (m, 2H).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 192.7, 165.5, 164.9, 160.3, 153.8, 128.2 (+), 113.9 (+), 55.2 (+), 52.3 (+), 37.8 (-), 23.2 (-), 22.1 (-).

HRMS (ESI – TOF): MH⁺ βρέθηκε 301.1068; C₁₇H₁₇O₅ απαιτείται 301.1071.

4.11 Αντιδράσεις διυδροβενζοφουρανίων

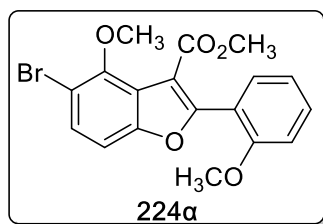
4.11.1 Μετατροπή διυδροβενζοφουρανίων προς βενζο[b]φουράνια με DDQ

Γενική μέθοδος

Ένα διάλυμα βενζοδιυδροφουρανίου (0.21 – 0.71 mmol) με DDQ **222** (0.44 – 1.45 mmol) σε διοξάνιο (10 ml) βράζεται για 19 ώρες σε αδρανή ατμόσφαιρα αζώτου. Ο διαλύτης απομακρύνεται στον περιστροφικό εξατμιστή, το υπόλειμμα χρωματογραφείται [flash silica gel; CH₂Cl₂, CH₂Cl₂: EtOAc (4:1)] και δίνει το βενζο[b]φουρανικό παράγωγο **224a-ε**.

Ο 5-βρωμο-4-μεθοξυ-2-(2-μεθοξυφαινυλο)βενζοφουρανο-3-καρβοξυλικός μεθυλεστέρας **224a** (0.19 g, 68 % απόδοση) παρασκευάστηκε σύμφωνα με την ανωτέρω γενική μέθοδο παρασκευής χρησιμοποιώντας μείγμα του 5-βρωμο-4-μεθοξυ-2-(2-

μεθοξυφαινυλο)-2,3-διυδροβενζοφουρανο-3-καρβοξυλικού μεθυλεστέρα **219α** (0.28 g ; 0.71 mmol) και DDQ (0.33 g ; 1.45 mmol).



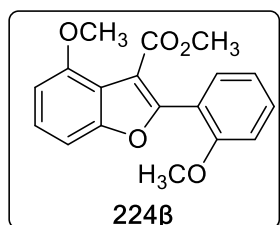
IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3003 cm^{-1} , 2949, 1730, 1603, 1437, 1300, 1236, 1219, 1093, 984, 800, 764.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ = 7.83 – 7.80 (m, 1H), 7.46 – 7.39 (m, 2H), 7.14 – 7.10 (m, 1H), 6.99 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 6.64 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 3.94 (s, 3H), 3.86 (s, 3H), 3.84 (s, 3H).

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ = 165.0, 156.6, 153.3, 152.3, 151.6, 131.3 (+), 130.0 (+), 128.2 (+), 120.9 (+), 118.6, 111.1 (+), 105.9 (+), 95.2, 56.2 (+), 55.3 (+), 52.0 (+).

HRMS (ESI – TOF): MH^+ βρέθηκε 391.0174; $\text{C}_{18}\text{H}_{16}\text{BrO}_5$ απαιτείται 391.0176.

Ο 4-μεθοξυ-2-(2-μεθοξυφαινυλο)βενζοφουρανο-3-καρβοξυλικός μεθυλεστέρας 224β (0.06 g, 75 % απόδοση) παρασκευάστηκε σύμφωνα με την ανωτέρω γενική μέθοδο παρασκευής χρησιμοποιώντας μείγμα του 4-μεθοξυ-2-(2-μεθοξυφαινυλο)-2,3-διυδροβενζοφουρανο-3-καρβοξυλικού μεθυλεστέρα **219β** (0.08 g ; 0.26 mmol) και DDQ (0.13 g ; 0.57 mmol).



IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3001 cm^{-1} , 2945, 2837, 1734, 1607, 1497, 1458, 1437, 1354, 1283, 1259, 1094, 1024, 943, 812, 756.

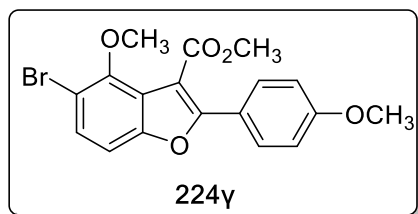
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ = 7.44 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 7.32 – 7.28 (m, 1H), 7.24 – 7.20 (m, 1H), 6.98 – 6.90 (m, 2H),

6.65 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.45 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.83 (s, 3H), 3.81 (s, 3H).

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ = 173.1, 161.3, 156.9, 155.8, 152.1, 130.7 (+), 129.0 (+), 125.5 (+), 120.5 (+), 112.5, 110.2 (+), 103.3 (+), 103.1 (+), 83.8 (+), 55.6 (+), 55.2 (+), 52.3 (+).

HRMS (ESI – TOF): MH^+ βρέθηκε 313.1079; $\text{C}_{18}\text{H}_{17}\text{O}_5$ απαιτείται 313.1071.

Ο 5-βρωμο-4-μεθοξυ-2-(4-μεθοξυφαινυλο)βενζοφουρανο-3-καρβοξυλικός μεθυλεστέρας 224γ (0.18 g, 82 % απόδοση) παρασκευάστηκε σύμφωνα με την ανωτέρω γενική μέθοδο παρασκευής χρησιμοποιώντας μείγμα του 5-βρωμο-4-μεθοξυ-2-(4-μεθοξυφαινυλο)-2,3-διυδροβενζοφουρανο-3-καρβοξυλικού μεθυλεστέρα **219δ** (0.22 g ; 0.56 mmol) και DDQ (0.30 g ; 1.32 mmol).



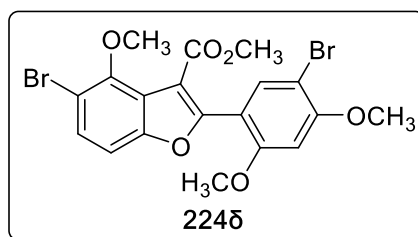
m.p. = 98 – 101 °C (EtOAc/ Πετρ. Αιθέρας)

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3022 cm⁻¹, 2940, 2840, 1728, 1612, 1508, 1498, 1348, 1260, 1092, 1078, 844, 788.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.86 – 7.84 (m, 2H), 7.38 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.02 – 6.99 (m, 2H), 6.62 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 3.96 (s, 3H), 3.87 (s, 3H).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 165.7, 160.9, 154.6, 153.0, 151.2, 129.0 (+), 128.1 (+), 121.6, 118.2, 114.2 (+), 106.0 (+), 95.1, 60.4 (+), 56.2 (+), 55.4 (+), 52.5 (+).

Ο 5-βρωμο-2-(5-βρωμο-2,4-διμεθοξυφαινυλο)4-μεθοξυβενζοφουρανο-3-καρβοξυλικός μεθυλεστέρας **224δ** (0.07 g, 61 % απόδοση) παρασκευάστηκε σύμφωνα με την ανωτέρω γενική μέθοδο παρασκευής χρησιμοποιώντας μείγμα του 5-βρωμο-2-(5-βρωμο-2,4-διμεθοξυφαινυλο)-4-μεθοξυ-2,3-διυδροφουρανο-3-καρβοξυλικού μεθυλεστέρα **2190** (0.12 g ; 0.28 mmol) και DDQ (0.1 g ; 0.44 mmol).



¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.94 (s, 1H), 7.39 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 6.64 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 6.54 (m, 1H), 3.99 (s, 3H), 3.94 (s, 3H), 3.86 (s, 3H), 3.85 (s, 3H).

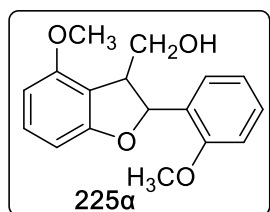
¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 172.2, 159.1, 158.3, 154.1, 152.4, 134.5 (+), 129.0 (+), 113.1, 106.6 (+), 103.3, 96.9 (+), 95.7, 60.8, 56.8 (+), 56.5 (+), 56.1 (+), 52.3 (+).

4.11.2 Αναγωγή διυδροβενζοφουρανίων με LiAlH₄

Γενική Μέθοδος

Σε ένα αιώρημα LiAlH₄ (4.2 – 5.7 mmol) και τετραυδροφουρανίου (10 ml) γίνεται στάγδην προσθήκη τετραυδροφουρανικού διαλύματος βρωμο-βενζοδιυδροφουρανίου (0.35 – 0.6 mmol) σε αδρανή ατμόσφαιρα αζώτου. Το μείγμα αναδεύεται για 10 min και πραγματοποιούνται εκπλύσεις με H₂O (20 ml) και NH₄Cl (20 ml) και εκχυλίσσεις με EtOAc (2 x 20 ml). Οι οργανικές φάσεις συνενώνονται, ξηραίνονται (MgSO₄) και εκπλένονται με άλμη. Ο διαλύτης απομακρύνεται στον περιστροφικό εξάτμιστή και προκύπτει η βενζοδιυδροφουρανομεθανόλη **225α-β**.⁷⁶

H (4-μεθοξυ-2-(2-μεθοξυφαινυλο)-2,3-διυδροβενζοφουραν-3-υλ)μεθανόλη 225α (0.15 g, 83 % απόδοση) παρασκευάστηκε σύμφωνα με την ανωτέρω γενική μέθοδο παρασκευής χρησιμοποιώντας μείγμα του 5-βρωμο-4-μεθοξυ-2-(2-μεθοξυφαινυλο)-2,3-διυδροβενζοφουρανο-3-καρβοξυλικού μεθυλεστέρα **219α** (0.25 g ; 0.6 mmol) και LiAlH₄ (0.22 g ; 5.7 mmol).

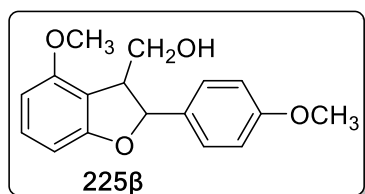


¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.37 – 7.31 (m, 1H), 7.29 – 7.27 (m, 1H), 7.23 – 7.19 (m, 1H), 6.97 – 6.93 (m, 2H), 6.66 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.49 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 5.85 (d, *J* = 5.0 Hz, 1H), 4.03 (d, *J* = 5.9 Hz, 2H), 3.91 (s, 3H), 3.84 (s, 3H), 3.66 – 3.62 (m, 1H).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 161.5, 156.8, 155.7, 130.1 (+), 130.0, 128.7 (+), 125.7 (+), 120.8 (+), 114.1, 110.5 (+), 103.3 (+), 103.2 (+), 82.4 (+), 65.2 (-), 55.5 (+), 52.5 (+), 30.4 (+).

HRMS (ESI – TOF): MH⁺ βρέθηκε 287.1272; C₁₇H₁₉O₄ απαιτείται 287.1278.

H (4-μεθοξυ-2-(4-μεθοξυφαινυλο)-2,3-διυδροβενζοφουραν-3-υλ)μεθανόλη 225β (0.07 g, 63 % απόδοση) παρασκευάστηκε σύμφωνα με την ανωτέρω γενική μέθοδο παρασκευής χρησιμοποιώντας μείγμα του 5-βρωμο-4-μεθοξυ-2-(4-μεθοξυφαινυλο)-2,3-διυδροβενζοφουρανο-3-καρβοξυλικού μεθυλεστέρα **219δ** (0.14 g ; 0.35 mmol) και LiAlH₄ (0.16 g ; 4.2 mmol).



¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.34 – 7.32 (m, 3H), 6.90 και 6.57 (AA'BB' σύστημα, 4H), 5.39 (d, *J* = 7.1 Hz, 1H), 3.95 – 3.92 (m, 2H), 3.88 (s, 3H), 3.82 (s, 3H), 3.73 – 3.68 (m, 1H), 2.07 (s, 1H).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 161.4, 159.6, 156.4, 132.6, 130.1, 127.4, 114.1, 104.9, 103.5, 103.2, 87.3, 86.9, 64.3, 63.8, 55.6, 55.3, 53.0.

5. Περίληψη

Μετά από επιστημονικές μελέτες που έγιναν τα τελευταία χρόνια, έγιναν γνωστές οι ιδιαίτερα σημαντικές αντικαρκινικές ιδιότητες των κουμεστανικών παραγώγων, καθώς και ο ηπατοπροστατευτικός, αντιμυτοξικός, αντινωτικός, αντιφλεγμονώδης, αντιπρωτεολυτικός, αντιαιμορραγικός, νευροπροστατευτικός, αντιμυκητιασικός, αντιελμινικός, αντιοξειδωτικός και ανοσορρυθμιστικός χαρακτήρας τους. Για αυτόν τον λόγο παρουσίασε ιδιαίτερο ενδιαφέρον η σύνθεση κουμεστανικών παραγώγων στο εργαστήριο.

Επίσης τα τελευταία χρόνια έχει παρατηρηθεί ιδιαίτερο ενδιαφέρον για τη σύνθεση των διυδροφουρανικών παραγώγων, διότι αποτελούν το μητρικό δακτύλιο πολλών φυσικών προϊόντων με αξιοσημείωτη βιολογική δραστικότητα. Για την προσπάθεια σύνθεσής τους, χρησιμοποιήθηκε ως οξειδωτικό το $Mn(OAc)_3$ και οδήγησε σε υψηλές αποδόσεις προϊόντων με στέreo- και τόπο- εκλεκτικότητα.

Η κυκλοποίηση του κινναμωμικού μεθυλεστέρα **171** παρουσία BBr_3 οδήγησε στη σύνθεση της χρωμενόνης **172** με ικανοποιητικές αποδόσεις.

Οι αντιδράσεις των υποκατεστημένων βενζαλδεϋδών **175** με οξικό μεθυλεστέρα παρουσία μεταλλικού νατρίου έδωσαν τους κινναμωμικούς εστέρες **178** σε εξαιρετικές αποδόσεις.

Οι οξειδωτικές κυκλοπροσθήκες της 1,3-κυκλοεξανοδιόνης **180** με τους κινναμωμικούς εστέρες **178** παρουσία $Mn(OAc)_3 \cdot 2H_2O$ οδήγησαν στη δημιουργία των διυδροφουρανικών παραγώγων **181** με ικανοποιητικές αποδόσεις. Τα περισσότερα από αυτά τα προϊόντα απομονώθηκαν με *trans* στεreoχημεία ενώ υπήρξαν και κάποια που είχαν *cis* στεreoχημεία.

Οι οξειδωτικές κυκλοποιήσεις της 1,3-κυκλοεξανοδιόνης **180** με τους προπιονικούς εστέρες **188** παρουσία $Mn(OAc)_3 \cdot 2H_2O$ έδωσαν τα φουρανικά παράγωγα **189** σε ικανοποιητικές αποδόσεις και αποτέλεσαν μία αξιόπιστη μέθοδο σύνθεσης τους. Εκτός από τους προπιονικούς εστέρες, μελετήθηκαν και οι οξειδωτικές κυκλοποιήσεις της 1,3-κυκλοεξανοδιόνης **180** με τα κυκλικά αλκένια η αλκύνια **190**, **192**, **194**, **196** και έδωσαν μέτριες αποδόσεις.

Επιπρόσθετα μελετήθηκε η αντίδραση του θειοφαινυλο παραγώγου **198** με μ -χλωρουπερβενζοϊκό οξύ **199** παρουσία πυριδίνης οδηγώντας στη σύνθεση της διυδροβενζοφουρανόνης **201**. Η αντίδραση αυτή αποτέλεσε μία αξιόπιστη μέθοδο σύνθεσης διυδροβενζοφουρανονών.

Εκτός από την 1,3-κυκλοεξανοδιόνη **180**, μελετήθηκε και η χρήση των υποκατεστημένων 1,3-κυκλοξανοδιονών **202** ως υποστρώματα για οξειδωτικές κυκλοποιήσεις με τους κινναμωμικούς εστέρες **178** παρουσία $\text{Mn}(\text{OAc})_3 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ για τον σχηματισμό των διυδροφουρανικών παραγώγων **203** με εξαιρετικές αποδόσεις.

Οι αντιδράσεις οξειδωτικής κυκλοποίησης των β -δικετονών **204** με κινναμωμικούς εστέρες **178** και με κυκλικά ή άκυκλα αλκένια έδειξαν πως οι β -δικετόνες αποτελούν ένα αξιόπιστο υπόστρωμα για οξειδωτικές κυκλοπροσθήκες παρουσία $\text{Mn}(\text{OAc})_3 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$, δίνοντας τα διυδροφουρανικά παράγωγα **205** και **206-212** αντίστοιχα.

Η χρήση χρωμοδιονών και ναφθαλενοτριονών **213** στις οξειδωτικές κυκλοποιήσεις με κυκλικά ή άκυκλα αλκένια παρουσία $\text{Mn}(\text{OAc})_3 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ οδήγησε στη σύνθεση των χρωμενονικών παραγώγων **214** με αρκετά καλές αποδόσεις.

Με δεδομένη τη βιολογική δράση των φουρανικών συστημάτων, μελετήθηκαν και οι αντιδράσεις αρωματοποίησης των διυδροφουρανικών παραγώγων **181** με τη χρήση CuBr_2 , I_2 και CuCl_2 , οδηγώντας στον σχηματισμό των βενζοδιυδροφουρανικών παραγώγων **219**, **220**, **221**. Η αντίδραση αρωματοποίησης των φουρανικών συστημάτων που παρουσίασε το μεγαλύτερο ενδιαφέρον ήταν εκείνη με το CuBr_2 , ενώ η αντίδραση αρωματοποίησης με CuCl_2 έδωσε παράγωγα χωρίς χλώριο. Επίσης η αντίδραση αρωματοποίησης του διυδροφουρανικού παραγώγου **181ζ** παρουσία I_2 σε διαλύτη ακετονιτρίλιο παρουσίασε ιδιαίτερο ενδιαφέρον, οδηγώντας στον σχηματισμό της φαινόλης **221**.

Η αντίδραση αρωματοποίησης του φουρανικού δακτυλίου του διυδροφουρανικού παραγώγου **181α** με DDQ σε ακετονιτρίλιο οδήγησε στον σχηματισμό του φουρανικού παραγώγου **223**.

Ιδιαίτερο ενδιαφέρον παρουσίασε η αντίδραση των διυδροβενζοφουρανικών παραγώγων **219** με DDQ σε αδρανή ατμόσφαιρα αζώτου για τον σχηματισμό των

βενζο[b]φουρανίων **224**, λόγω της ικανότητας του DDQ να αποσπά πρωτόνια του φουρανικού δακτυλίου στις θέσεις 2,3.

Τέλος, η μέθοδος αναγωγής διυδροβενζοφουρανικών παραγώγων **219** με LiAlH_4 οδήγησε στον σχηματισμό των αλκοολών **225** με ικανοποιητικές αποδόσεις.

5. Abstract

After scientific studies that have been done in recent years, the important anti-cancer properties of coumestan derivatives have become known, as well as their hepatoprotective, antimyotoxic, anti-fibrotic, anti-inflammatory, anti-proteolytic, anti-hemorrhagic, neuroprotective, antioxidant and antifungal character. For this reason, the synthesis of coumestan derivatives in laboratory was of great interest.

Also, in recent years, there has been great interest in synthesis of dihydrofuran derivatives, because they are the parent ring of many natural products with remarkable biological activity. In order to achieve their synthesis, $\text{Mn}(\text{OAc})_3$ was used as the oxidant and resulted in high yields of products with stereo- and regio-selectivity.

The cyclization of methyl cinnamate **171**, with the presence of BBr_3 , led to the synthesis of chromenone **172** in satisfactory yields.

Reactions of substituted benzaldehydes **175** with methyl acetate, with the presence of sodium metal, led to the formation of methyl cinnamates **178** in excellent yields.

The oxidative cyclic additions of 1,3-cyclohexanedione **180** with methyl cinnamates **178**, with the presence of $\text{Mn}(\text{OAc})_3 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$, led to the formation of the dihydrofuran derivatives **181** in satisfactory yields. Most of these products were isolated with *trans* stereochemistry, while some of them with *cis* stereochemistry.

Oxidative cyclizations of 1,3-cyclohexanedione **180** with propionate **188**, with the presence of $\text{Mn}(\text{OAc})_3 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$, led to the formulation of furan derivatives **189**, in satisfactory yields, constituted a reliable method of their synthesis. In addition to the propionates, the oxidative cyclizations of 1,3-cyclohexanedione **180** with the cyclic alkenes or alkynes **190**, **192**, **194**, **196** were also studied and gave modest yields.

Additionally, the reaction of thiophenyl derivative **198** with μ -chloroperbenzoic acid **199**, with the presence of pyridine was studied, leading to the synthesis of dihydrobenzofuranone **201**. This reaction was a reliable method of synthesizing dihydrobenzofurans.

In addition to 1,3-cyclohexanedione **180**, the use of substituted 1,3-cyclohexanedione **202** as substrates for oxidative cyclization with methyl cinnamates **178**, with the presence

of $\text{Mn}(\text{OAc})_3 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$, was also studied, in order to form dihydrofuran derivatives **203**, with excellent yields.

The oxidative cyclization reactions of β -diketones **204** with methyl cinnamates **178** and cyclic or acyclic alkenes showed that β -diketones are a reliable substrate for oxidative cyclic additions, with the presence of $\text{Mn}(\text{OAc})_3 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$, giving the dihydrofurans **205** and **206-212**.

The use of chromodiones and naphthalenotriions **213** in oxidative cyclization with cyclic or acyclic alkenes, with the presence of $\text{Mn}(\text{OAc})_3 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$, led to the synthesis of chromenone derivatives **214** with fairly good yields.

Given the biological activity of furan systems, the aromatization reactions of dihydrofuran derivatives **181** using CuBr_2 , I_2 and CuCl_2 were also studied, leading to the formation of benzodihydrofuran derivatives **219**, **220**, **221**. The aromatization reaction of furan systems that showed the biggest interest, was that with CuBr_2 , while the aromatization reaction with CuCl_2 , led to chlorine-free derivatives. Also, the aromatization reaction of dihydrofuranate derivative **181γ**, with the presence of I_2 in acetonitrile solvent was of consequential interest, leading to the formation of phenol **221**.

The aromatization reaction of the furan ring of dihydrofuran derivative **181α** with DDQ in acetonitrile led to the formation of furan derivative **223**.

Of remarkable interest was the reaction of dihydrobenzofuran derivatives **219**, with DDQ in an inert nitrogen atmosphere to form benzo[b]furans **224**, due to the ability of DDQ to extract furan ring protons at positions 2,3.

Finally, the method of reducing dihydrobenzofuran derivatives **219** with LiAlH_4 led to the formation of alcohols **225** with satisfactory yields.

6.Βιβλιογραφία

1. Tuskaev, V.A *Pharm. Chem. J.* **2013**, 47, 1.
2. Kappe, T.; Schmidt, H. *Org. Prep. Proced. Int.* **1972**, 4, 233–236.
3. Moon, Y.; Kim, Y.; Hong, H.; Hong, S. *Chem. Commun.* **2013**, 49, 8323–8325.
4. Laschober, R.; Kappe, T. *Synthesis* **1990**, 387–388.
5. Kapdi, A.R; Karbelkar, A.; Naik, M.; Pednekar, S.; Fischer, C.; Schulzke, C.; Tromp, M. *RSC Adv.* **2013**, 3, 20905–20912.
6. Sakamoto, T.; Kondo, Y.; Yamanaka, H. *Heterocycles* **1988**, 27, 2225–2249.
7. Cacchi, S.; Fabrizi, G.; Goggiamani, A. *Curr. Org. Chem.* **2006**, 10, 1423–1455.
8. Majumdar, K.C; Chattopadhyay, B.; Majhi, P.K; Chattopadhyay, S.K; Samanta, S. *Heterocycles* **2010**, 81, 517–584.
9. Hiroya, K.; N. Suzuki, N; Yasuhara, A.; Egawa, Y.; Kasano, A.; Sakamoto, T. *J. Chem. Soc. Perkin Trans.* **2000**, 1, 4339–4346.
10. Li, C.C; Xie, Z.X; Zhang, Y.D; Chen, J.H; Yang, Z. *J. Org. Chem.* **2003**, 68, 8500–8504.
11. Liu, Y.; Liu, J; Wang, M.; Q. Liu, Q. *Adv. Synth. Catal.* **2012**, 354, 2678–2682.
12. Kshirsagar, U.A; Parnes, R.; Goldshtein, H.; Ofir, R.; Zarivach, R. ;Pappo, D. *Chem. Eur. J.* **2013**,19, 13575–13583.
- 13.Cadierno, V. *Gr. Synth. Appr. for Biol. Rel. Het.* **2015**, 4, 77-100.
14. González, J.F; Frontana, C; Gómez M; González, I. *Enc. of Phys. Org. Chem.* **2017**, 1, 1-18.
- 15.Bleam, W *Soil and Env. Chem.* **2012**, 8, 321-369.
16. Herron, J. D. *J. Chem. Ed.* **1975**, 52.
- 17.Snider, B.B *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, 96, 339-393.
- 18.Snider, B.B; Mcarthy Cole, B. *J Am. Chem. Soc.* **1994**, 7, 85-97.

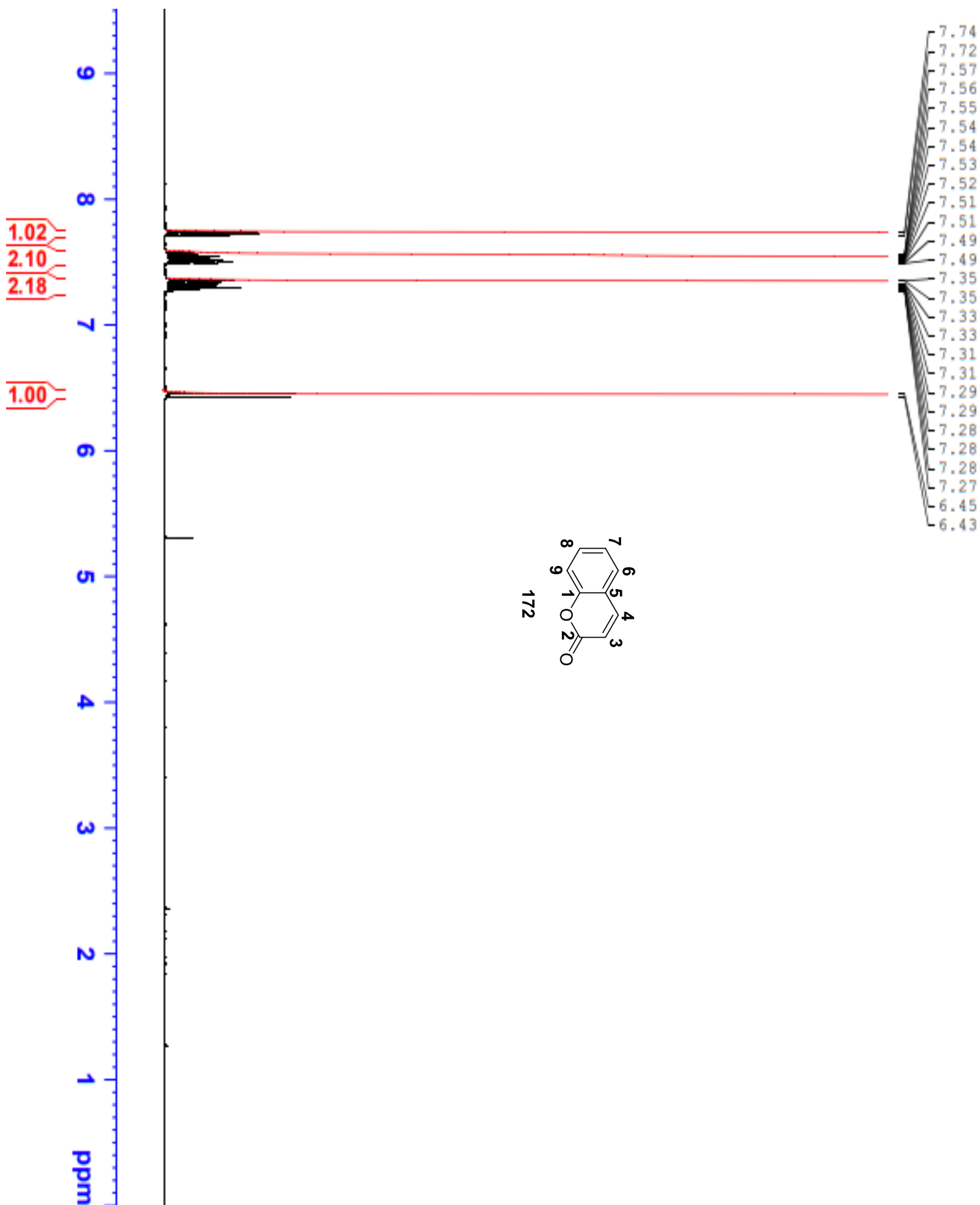
19. Heiba, E. I.; Dessau, R. M.; Williams, A. L.; Rodewald, P. G. *Org. Synth.* **1983**, 61, 22.
20. Bush, J. B.; Finkbeiner, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, 90, 5903.
21. Demir, S.A; Emrullahoglu, M. *Curr. Org. Synth.* **2007**, 4, 321-350.
22. De Klein, W. J. ; Mijsm, W.J.; De Jonge, C. R. H. *Plenum Press L New York* **1986**, 4, 261-314.
23. Landschoot, B. *Elect. Th. & Dis Rep.* **2014**, 2266.
24. Heiba, E.I.; Dessau, R.M *J.Am. Chem. Soc.* **1971**, 93, 524.
25. Snider, B.B *Tetrahedron* **2009**, 65, 10738–10744.
26. Snider, B.B; Patricia J.J; Kates, S.A *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, 53, 10.
27. Snider, B. B.; Patricia, J. J. *J. Org. Chem.* **1989**, 54, 38.
28. Snider, B. B.; McCarthy Cole, B. *J. Org. Chem.* **1995**, 60, 5376.
29. McCarthy Cole, B.; Han, L.; Snider B. B. *J. Org. Chem.* **1996**, 61, 7832.
30. Badanyan, Sh. O.; Melikyan, G. G.; Mkrtchyan, D. A. *Russ. Chem. Rev.* **1989**, 58, 286.
31. Melikyan, G.G. *Synthesis* **1993**, 833.
32. Iqbal, J.; Bhatia, B.; Nayyar, N. K. *Chem. Rev.* **1994**, 94, 519.
33. Ito, N.; Nishino, H.; Kurosawa, K. *Bull. Chem. Soc.* **1983**, 56, 3527.
34. Fristad, W. E.; Hersherger, S.S. *Ibid.* **1985**, 50, 1026.
35. Corey, E.J.; Gross, A.W. *Tetrahedron Lett.* **1985**, 26, 4291.
36. Nikishin, G. I.; Vinogradov, M.G.; Fedorova, T. M. *J. Chem. Soc.* **1973**, 693.
37. Vinogradov, M.G.; Fedorova, T.M.; Nikishin, G.I. *J. Org. Chem. USSR* **1976**, 12, 1183.
38. Vinogradov, M. G.; Petrenko, O. N.; Verenchikov, S. P.; Nikishin, G. I. *Bull. Natl. Acad. Sci. USSR*, **1979**.
39. Snider, B.B; McCarthy Cole, B. *J. Org. Chem.* **1993**, 58, 6217-6223.

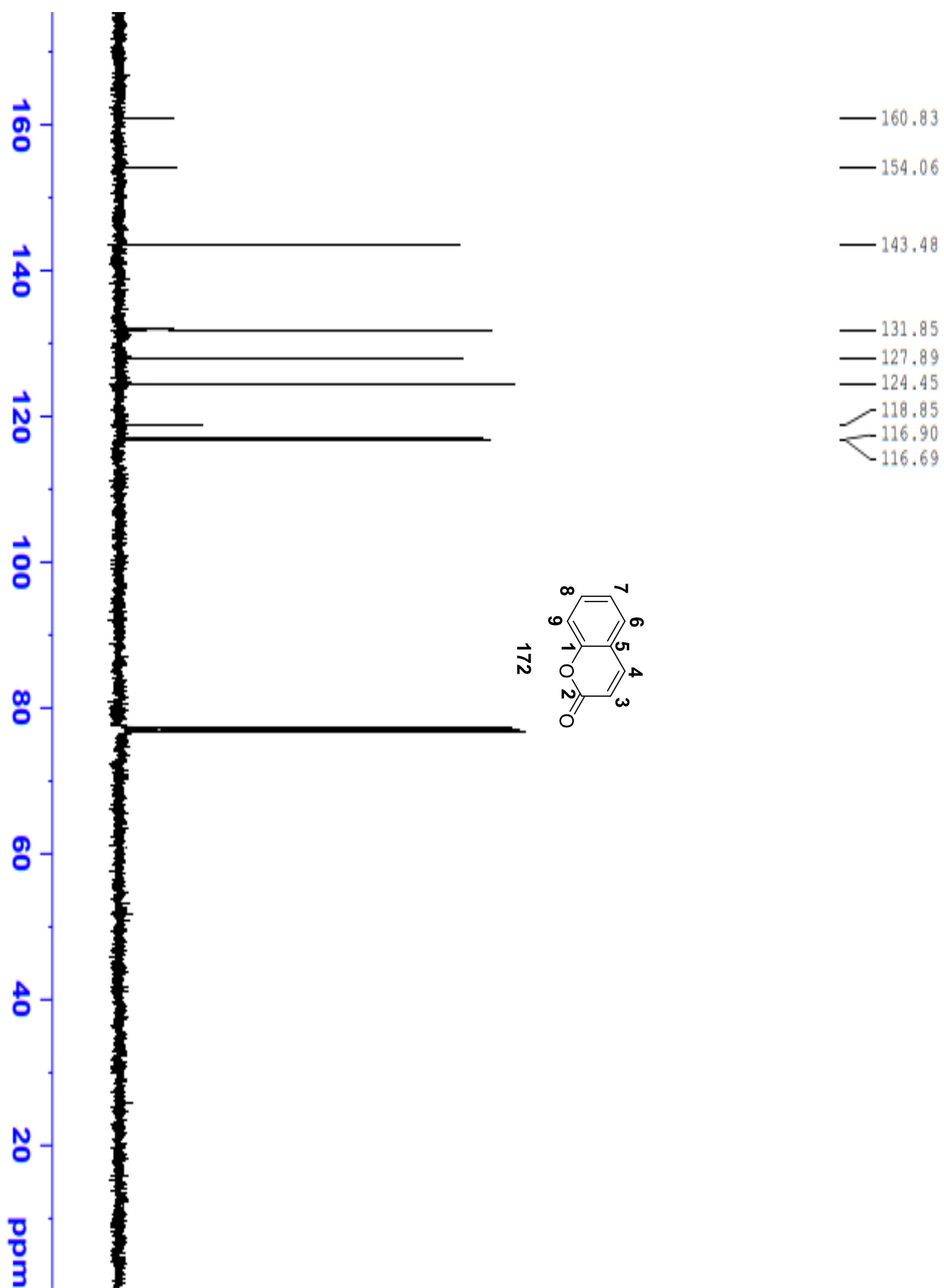
40. Snider, B.B.; Merritt, J.E.; Domboski, M.A.; Buckman, B. O. *J. Org. Chem.* **1991**, 56, 5544.
41. Allegretti, M.; D'Annibale, A.; Trogolo, C. *Tetrahedron* **1993**, 49, 10705.
42. D'Annibale, A.; Trogolo, C., *Tetrahedron Lett.* **1994**, 35, 2083.
43. Bosman, C.; D'Annibale, A.; Resta, S.; Trogolo, C. *Tetrahedron* **1994**, 50, 13847.
44. Mohan, R.; Kates, S.A.; Dombroski, M.; Snider, B.B. *Tetrahedron Lett.* **1987**, 28, 84.
45. Snider, B. B.; Patricia, J. J. *J. Org. Chem.* **1989**, 54, 38.
46. Peterson, J.R.; Egler, R.S.; Horsley, D.B.; Winter, T. *J. Tetrahedron Lett.* **1987**, 28, 6109.
47. Snider, B.B.; Mohan, R.M.; Kates, S.A. *J. Org. Chem.* **1985**, 50, 3659.
48. Kates, S.A.; Dombroski, M.A.; Snider, B.B. *J. Org. Chem.* **1990**, 55, 2427.
49. Snider, B. B.; Merritt, J. E.; Domboski, M.A.; Buckman, B.O. *J. Org. Chem.* **1991**, 56, 5544.
50. Snider, B. B.; O'Neil S. *Tetrahedron* **1995**, 51, 12983.
51. Surzur, J.M.; Bertrand, M.P. *Pure Appl. Chem.* **1988**, 60, 1659.
52. Oumar-Mahamat, H.; Moustrou, C.; Surzur, J.M.; Bertrand, M.P. *Tetrahedron Lett.* **1989**, 30, 331.
53. Oumar-Mahamat, H.; Moustrou, C.; Surzur, J.M.; Bertrand, M. P. *J. Org. Chem.* **1989**, 54, 5684.
54. Citterio, A.; Fancelli, D.; Finzi, C.; Pesce, L.; Santi, R. *J. Org. Chem.* **1989**, 54, 2713.
55. Citterio, A.; Pesce, L.; Sebastiano, R.; Santi, R. *Synthesis* **1990**, 142.
56. Citterio, A.; Sebastiano, R.; Nicolini, M. *Tetrahedron* **1993**, 49, 7743.
57. Zhang, Q.; Mohan, R.M.; Cook, L.; Kazanis, S.; Peisach, D.; Foxman, B.M.; Snider, B. B. *J. Org. Chem.* **1993**, 58, 7640.
58. Andersen, A. *Int. J. Tox.*, 2006, 1, 11–27.

59. Efimov, I; Kulikova, L; Vander Eycken, E; Voskressensky, L. *Chem. Op.* **2018**, 7, 914–929.
60. Pohmakotr, M.; Issaree, A.; Sampaongoen, L.; Tuchinda, P.; Reutrakul, V.; *Tetrahedron Lett.* **2003**, 44, 7937.
61. Lee, J.G ; Kim, K.C. *Tetrahedron Lett.* **1992**, 42, 6363-6366.
62. Reed, K.E *Agriculture* **2016**, 6, 35.
63. Nehybova, T. ; Smarda, J. ; Benes, P. *Anti-Canc. Ag. in Med. Chem.*, **2014**, 14, 6.
64. Kikushima, K.; Nishina Y. *RSC Adv.* **2013**, 3, 20150–20156.
65. Mphalele, M. *Molecules* **2009**, 14, 5308-5322.
66. Akther, T.; Islam, M.; Matsumoto, T.; Tanaka, J.; Feng, X.; Redshaw, C.; Yamato, T. *J. Mol. Struct.* **2016**, 1122, 247-255.
67. Sousa, C.; Silva, P. *Eur. J. Org. Chem.* **2013**, 5195–5199.
68. Jiang, D.; Jia, X.; Zhang, S.; Zhang, Z.; Li, L.; Qiao, Y. *Tetrahedron* **2021**, 91, 132219.
69. Liu, T; Li, N; Yan, Y; Liu, Y; Xiong, K; Liu, Y; Xia, Q; Zhang, H; Liu, Z. *Phyt. Res.* **2019**, 1-13.
70. Buckle, D.R.; Pinto, I.L. *Contemp. Org. Synth.*, **1991**, 7, 119.
71. Hatsuda, M.; Kuroda, T.; Seki, M *Commun.* **2003**, 33, 427.
72. Koo, J.; Fish, M.S; Walker, G.N; Blake, J. *Org. Syn.* **1963**, 4, 327.
73. Kalpogiannaki, D; Martini, C. I; Nikopoulou, A.; Nyxas, J. A.; Pantazi, V.; Hadjiarapoglou, L. P. *Tetrahedron* **2012**, 69, 1566.
74. Lee, Y.R; Byun, M. W.; Kim, B.S *Bull Kor. Chem. Soc.* **1998**, 19, 1080.
75. Levasseur, J. L.; Tham, D. M. *Synth. Commun.* **2012**, 42, 292-298.
76. Taylor, R. J. K.; Campbell, L.; McAllister, G. D. *Org. Synth.* **2008**, 85, 15-26.
77. Armarego, W. L. F.; Perrin, D. D *Molecules* **1997**, 2, 152.
78. Peterson, J. R.; Russell, M. E.; Surjasmita, I. B. *Am. Chem. Soc.* **1988**, 33, 534–537.

79. Otterlo, W. A. L.; Morgans, G. L.; Madeley, L. G.; Kuzvidza, S.; Moleele, S. S.; Thornton, N.; de Koning, C. B. *Tetrahedron* **2005**, *61*, 7746-7755.

7. Παράρτημα





7.69
7.65
7.51
7.49
7.49
6.95
6.94
6.93
6.92
6.92
6.35
6.31

3.86
3.82

