



ΣΧΟΛΗ ΘΕΤΙΚΩΝ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ

ΤΜΗΜΑ ΧΗΜΕΙΑΣ

Μελέτες ολικής σύνθεσης βενζοδιφουρανικών παραγώγων

ΣΚΟΥΡΗ ΚΩΝΣΤΑΝΤΙΝΑ-ΕΛΕΝΗ

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 της κ. Κωνσταντίνας Σκουρή, Χημικού, συνήλθε σε συνεδρίαση στο Πανεπιστήμιο Ιωαννίνων τη Δευτέρα 29 Νοέμβρη 2021, όπου παρακολούθησε την υποστήριξη της διατριβής με τίτλο *Μελέτες Ολικής Σύνθεσης Βενζοδιφουρανικών 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

Αφιερωμένο στη μαμά μου...

Περιεχόμενα

1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ	1
1.1 Υπερσθενές ιώδιο.....	3
1.2 Διακυλοξυιωδοαρένια	7
1.2.1 Μέθοδοι παρασκευής διακυλοξυιωδοαρενίων	8
1.2.2 Μηχανισμός αντίδρασης.....	9
1.3 Σχηματισμός δεσμού C-C	15
2. BENZOΔΙΦΟΥΡΑΝΙΑ.....	17
2.1. Σύνθεση βενζοδιφουρανίων	20
3. BENZO[B]ΦΟΥΡΑΝΙΑ	30
3.1 Συνθέσεις βενζο[b]φουρανίων	31
4. ΣΥΖΗΤΗΣΗ-ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ.....	39
4.1 Σύνθεση νέων φαινολών.....	40
4.2 Αντιδράσεις οξείδωσης φαινολών.....	52
4.2.1 Οξείδωση π-μεθοξυ-φαινόλης παρουσία αλκενίων.....	52
4.2.2 Οξείδωση της π-βενζυλοξυ φαινόλης παρουσία αλκενίων.....	57
4.2.3 Οξείδωση της π-αλλυλοξυ-φαινόλης παρουσία αλκενίων.....	60
4.2.4 Οξείδωση της π-φαινυλο-φαινόλης παρουσία αλκενίων.....	62
4.3 Λοιπές οξειδώσεις φαινολών.....	64
4.4 Αρωματοποιήσεις διυδροφουρανικών παραγώγων με DDQ.....	71
4.5 Αποπροστασία λειτουργικών ομάδων.....	76
4.6 Μετάθεση Claisen της αλλυλομάδας.....	80
4.7 Σύνθεση τετραϋδροφουρανίων	82
5. Πειραματικό μέρος.....	86

5.1 Συσκευές- Όργανα.....	86
5.2 Παρασκευή πρώτων υλών	87
5.3 Αντιδράσεις οξείδωσης φαινολών παρουσία αλκενίων.....	100
5.3.1 Οξείδωση της π-μεθοξυφαινόλης παρουσία αλκενίων.....	100
5.3.2 Οξείδωση της π-βενζυλοξυφαινόλης παρουσία αλκενίων.....	102
5.3.3 Οξείδωση της π-αλλυλοξυφαινόλης παρουσία αλκενίων.....	106
5.3.4 Οξείδωση π-φαινυλοφαινόλης παρουσία αλκενίων	108
5.4 Οξειδώσεις λοιπών φαινολών παρουσία αλκενίων	111
5.5 Αρωματοποιήσεις διυδροφουρανικών παραγώγων με DDQ ^{73,74}	119
5.6 Αποπροστασία λειτουργικών ομάδων ⁷⁵	123
5.7 Παρασκευή διυδροφουρανολών με χρήση Pd ^{78,79}	124
5.8 Παρασκευή αλλυλο-υποκατεστημένων διυδροφουρανολών με μετάθεση Claisen .	126
5.9 Σύνθεση τετραϋδροφουρανίων	128
Περίληψη.....	130
ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ	134
ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ.....	140

ΠΡΟΛΟΓΟΣ

Οι χημικές και βιολογικές ιδιότητες των φαινολικών παραγώγων είναι εξέχοντος ενδιαφέροντος. Τα φαινολικά παράγωγα είναι μια μεγάλη και ποικίλη ομάδα ενώσεων όπως οι φαινόλες, οι υδροκινόνες, οι κουμαρίνες, τα φλαβονοειδή, οι τανίνες και άλλα πολυμερή. Τα φαινολικά παράγωγα είναι πολύ διαδεδομένα στη φύση για την αντιοξειδωτική τους δράση, παρ' όλο που η φαινόλη από μόνη της είναι τοξική.

Κύριος σκοπός της μεταπτυχιακής διατριβής αυτής είναι η σύνθεση, ο χαρακτηρισμός και η μελέτη βενζοδιφουρανικών δακτυλίων που παράγονται από οξειδώσεις υποκατεστημένων φαινολών παρουσία αλκενίων και ενώσεων υπερσθενούς ιωδίου.

Εξετάστηκαν οι αντιδράσεις οξείδωσης υποκατεστημένων φαινολών παρουσία αλκενίων. Αποτέλεσμα των αντιδράσεων αυτών ήταν η παραγωγή διϋδροβενζοφουρανίων με διαφορετικούς υποκαταστάτες ανάλογα με το ηλεκτρονιόφιλο υπόστρωμα που χρησιμοποιήθηκε.

Επιπλέον πραγματοποιήθηκαν αντιδράσεις αρωματοποίησης με DDQ, οι οποίες είχαν σαν αποτέλεσμα την παραγωγή βενζο[b]φουρανίων, αντιδράσεις αναγωγής με $\text{Pd(PPh}_3)_4$, οι οποίες οδήγησαν σε διυδροφουρανόλες, αντιδράσεις απόσπασης της μεθοξυ-ομάδας με BBr_3 , οι οποίες απέτυχαν και αντιδράσεις σύνθεσης νέων φαινολών.

Οι αντιδράσεις πραγματοποιήθηκαν όλες στο Εργαστήριο Οργανικής Χημείας X3-127 του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων.

Θα ήθελα να ευχαριστήσω τον καθηγητή μου, κ. Χατζηαράπογλου Λάζαρο, που με κατανόηση και καθοδήγηση με βοήθησε να περατώσω την μεταπτυχιακή μου διατριβή.

Επίσης, θα ήθελα να ευχαριστήσω τον κ. Σκομπρίδη και τον κ. Σίσκο, καθηγητές της τριμελούς επιτροπής, για την παρουσία και την συμμετοχή τους στην παρουσίαση της εργασίας μου.

Ένα μεγάλο ευχαριστώ χρωστάω στη μητέρα μου για την αμέριστη στήριξή της, καθώς και στον αδερφό μου, Νίκο και στο θείο μου, Μιλτιάδη.

1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Οι φαινόλες είναι αρωματικές οργανικές ενώσεις, άχρωμες και κρυσταλλικές. Είναι γνωστές για την καρκινογόνο, δηλητηριώδη και μεταλλαξιογόνα δράση τους στον οργανισμό. Δομικά αποτελούνται από ένα φαινύλιο και ένα υδροξύλιο και παίρνουν μέρος σε πληθώρα αντιδράσεων σχηματίζοντας πολλαπλά και ενδιαφέροντα προϊόντα.

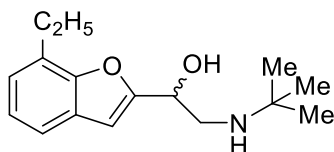
Χαρακτηριστικές αντιδράσεις είναι οι αντιδράσεις προσθήκης, νίτρωσης, οξείδωσης, αναγωγής και άλλες. Έτσι προκύπτουν παράγωγα των φαινολών που έχουν σημαντική αντισηπτική, αντιοξειδωτική, και απολυμαντική δράση.

Η οξείδωση των φαινολικών παραγώγων μπορεί να πραγματοποιηθεί με ποικίλους τρόπους. Ένας εξ' αυτών είναι με τη χρήση υπεροξειδίου του υδρογόνου ή οξυγόνου. Ένας άλλος τρόπος είναι ηλεκτροχημικά και μάλιστα έχει μελετηθεί αρκετά από επιστήμονες καθώς δίνει ικανοποιητικές αποδόσεις προϊόντων.

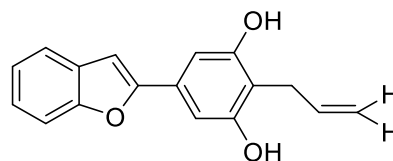
Στην παρούσα μελέτη, εξετάζεται η οξείδωση φαινολών με τη χρήση ενώσεων του υπερσθενούς ιωδίου. Κυρίως π-υποκατεστημένες φαινόλες οξειδώνονται με τη χρήση ενώσεων του υπερσθενούς ιωδίου.

Τα βενζοδιφουράνια, μία σημαντική ομάδα ετεροκυκλικών ενώσεων, είναι γνωστές υπομονάδες ενός αυξανόμενου αριθμού βιολογικών δραστικών φυσικών προϊόντων με πολλαπλές φαρμακολογικές ιδιότητες (Σχήμα 1).

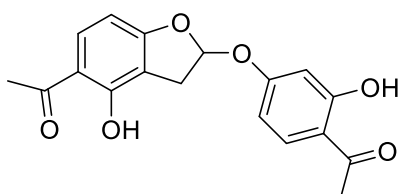
Εικόνα 1. Βενζο[b]φουρανικά φυσικά προϊόντα.



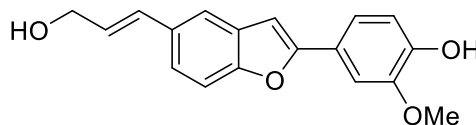
1. Μπουφουραλόλη



2. Μορακίνη Γ



3.Γανοδόνη



4. Αϊλανθοϊδόλη

(1) μπουφουραλόλη, ένας ισχυρός ανταγωνιστής β-αδρενεργικών υποδοχέων με μερική αγωνιστική δράση³.

(2) μορακίνη Γ, ένα ισχυρότατο αντιμηκυττσιακό που παράγεται από τα μούρα, *Morus alba*, σε απάντηση σε λοίμωξη από τον μήκυτα *Fusarium solani*⁴.

(3) γανοδόνη, που παράγεται από το *Ganoderma tsugae*, γνωστό και ως κωνοφόρο varnish shelf μανιτάρι και συναφή μανιτάρια και η οποία είναι καλά τεκμηριωμένη στην παραδοσιακή κινέζικη ιατρική⁵.

(4) αϊλανθοϊδόλη, ένα αντιϊικό, αντικαρκινικό, αντιοξειδωτικό, αντιμηκυττσιακό, ανοσοκατασταλτικό και αντιφλεγμονώδες⁶.

Η αξιοσημείωτη σημασία του συστήματος των βενζοφουρανικών δακτυλίων σε μία ευρεία ποικιλία φυσικών προϊόντων και βιολογικά δραστικών δομικών στοιχείων παρακίνησε τους χημικούς να αναπτύξουν ποικίλες προσεγγίσεις για την κατασκευή τους. Υπάρχουν πολλές μέθοδοι διαθέσιμες για τη σύνθεση των βενζοφουρανίων,

αλλά οι πιο πολλές έχουν περιορισμένο πεδίο εφαρμογής, απαιτούν πολλά βήματα για την πρόδρομή ένωσή τους, και/ή προχωρούν σε χαμηλή απόδοση. Μεταξύ των μεθόδων που χρησιμοποιούνται, η ενδομοριακή κυκλοποίηση του καταλλήλως υποκατεστημένου βενζινίου φάνηκε ελκυστική μέθοδος και έτσι είναι το πιο συχνά χρησιμοποιούμενο μονοπάτι για τη σύνθεση βενζοφουρανίων. Άλλες μέθοδοι περιλαμβάνουν αφυδρογόνωση με κυκλοποίηση αρυλοξυ-ακεταλδεϋδών ή των ακεταλών τους, σύζευξη των αρωματικών δακτυλίων των φαινολών μέσω οξειδωσης με μεταφορά ηλεκτρονίων και οξείδωση φλαουλιούχων αλάτων.

1.1 Υπερσθενές ιώδιο

Υπερσθενές ιώδιο ονομάζεται το άτομο ιωδίου που σχηματίζει από δύο μέχρι πέντε δεσμούς συναρμογής με ένα τουλάχιστον υποκαταστάτη. Ο όρος πολυσθενές και υπερσθενές αναφέρονται στο σθένος του κεντρικού ατόμου και στη φύση του δεσμού μεταξύ κεντρικού ατόμου-υποκαταστάτη.

Η πρώτη ένωση υπερσθενούς ιωδίου, το διχλωροϊωδοβενζόλιο, παρασκευάστηκε από τον Γερμανό χημικό C. Willgerodt το 1886 με διαβίβαση αερίου χλωρίου σε διάλυμα ιωδοβενζολίου σε διαλύτη χλωροφόρμιο οπότε και καταβυθίζονται κίτρινοι κρύσταλλοι. Ο Willgerodt παρασκεύασε επίσης το ιωδοβενζόλιο, το (διακετοξυ) ιωδοβενζόλιο, το ιωδοξυβενζόλιο, ένα μεγάλο αριθμό ιωδωνιακών αλάτων και πολλά παράγωγα του ιωδοβενζολίου όπως δις(ακυλοξυ)ιωδοβενζόλια.

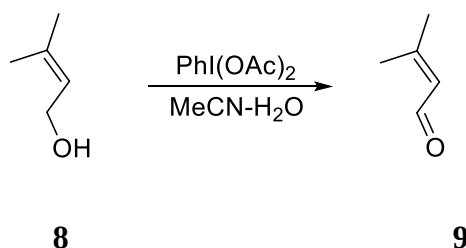
Οι οργανικές ενώσεις του υπερσθενούς ιωδίου χρησιμοποιούνται κατά κόρον στην χημεία από το 1990. Αυτό συνέβη λόγω της μεγάλης ευκολίας στη χρήση τους, της φιλικότητάς τους προς το περιβάλλον, της εύκολης παρασκευής τους και κυρίως των οξειδωτικών ιδιοτήτων τους, οι οποίες φάνηκαν πάρα πολύ χρήσιμες.

Η υπερσθενής χημεία του ιωδίου βασίζεται στην έντονα ηλεκτρονιόφιλη φύση του καθιστώντας το ευάλωτο σε πυρηνόφιλη προσβολή, σε συνδυασμό με την εύκολη αποχωρούσα ομάδα $-I\text{Ph}$. Η ευνοϊκή αναγωγή του του υπερσθενούς ιωδίου σε φυσιολογικό σθένος μέσω αναγωγικής απομάκρυνσης του ιωδοβενζολίου είναι το κλειδί για την αντιδραστικότητα του.

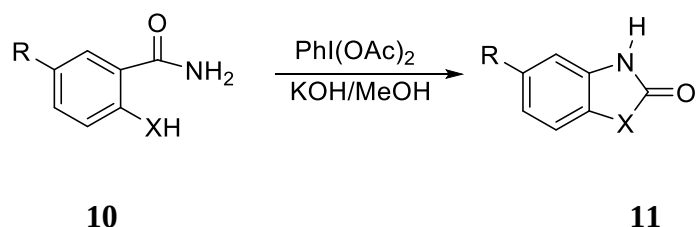
Η χημεία του υπερσθενούς ιωδίου έχει γνωρίσει τεράστια εφαρμογή όσον αφορά το σχηματισμό δεσμών C-C. Πραγματοποιούνται πλέον αντιδράσεις ηλεκτρονιόφιλου χαρακτήρα, οξειδοαναγωγικές αντιδράσεις και αντιδράσεις υπό φως με τη χρήση ενώσεων υπερσθενούς ιωδίου.

Οι αντιδράσεις που μπορούν να πραγματοποιηθούν παρουσία ενώσεων υπερσθενούς ιωδίου είναι μετατροπές οργανικών υποστρωμάτων όπως οι οξειδώσεις αλκοολών, καρβονυλικών ενώσεων, αλκενίων, αρενίων, οξειδωτικές μεταθέσεις και αποσπάσεις, οξειδωτικές αποαρωματοποιήσεις φαινολικών ενώσεων, οξειδωτική σύζευξη αρωματικών υποστρωμάτων, ριζικές μεταθέσεις, αντιδράσεις με θειοκυανιούχα και αζίδια, μεταβατικές αντιδράσεις καταλυόμενες από μέταλλα. Επιπλέον, οι ενώσεις υπερσθενούς ιωδίου μπορούν να χρησιμοποιηθούν ως καταλύτες.

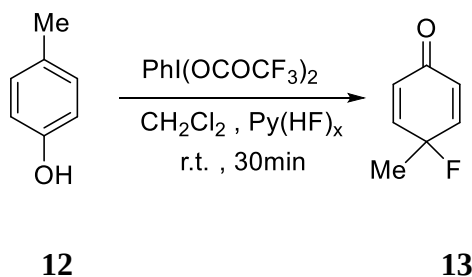
Σχήμα 4. Παραδείγματα αντιδράσεων με υπερσθενές ιώδιο.



Οξείδωση πρωτοταγούς αλκοόλης σε αλδεΐδη



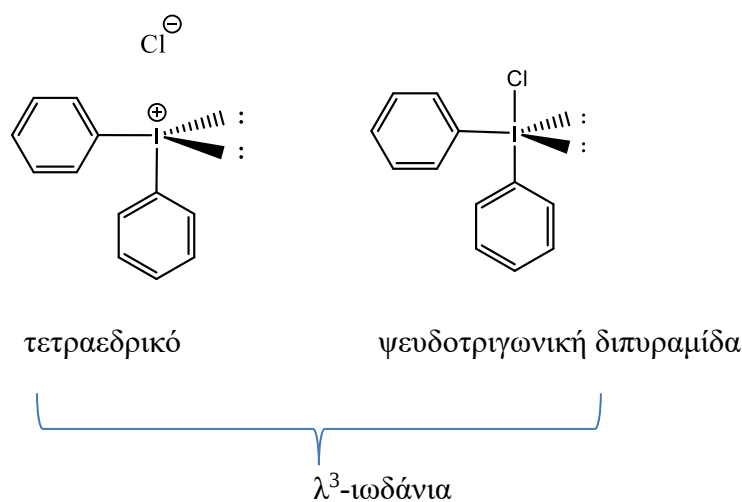
Ενδομοριακή μετάθεση Hofmann – δημιουργία αμίνης



ipso-πυργινόφιλη προσθήκη αλογόνου(φθόριο) σε π-υποκατεστημένη φαινόλη

Οι ενώσεις του υπερσθενούς ιωδίου μπορεί να ταξινομηθούν σε δύο κατηγορίες: ενώσεις με ιώδιο σθένους 3 ή λ³-ιωδάνια και ενώσεις με ιώδιο σθένους 5 ή λ⁵-ιωδάνια.

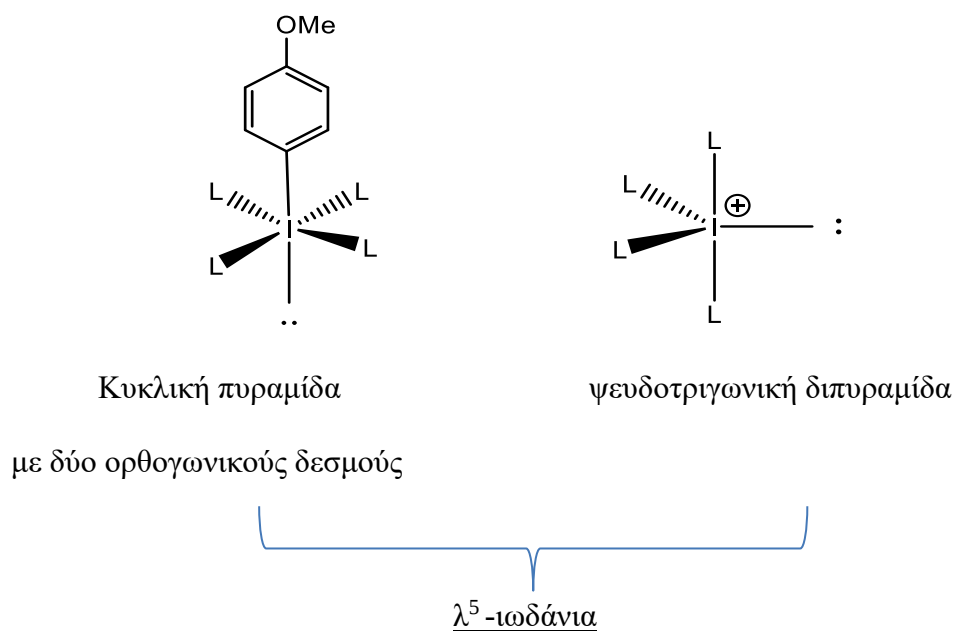
Εικόνα 2



Το άτομο ιωδίου στα λ³-ιωδάνια (RIX₂) έχει συνολικά 10 ηλεκτρόνια και την παραμορφωμένη γεωμετρία ενός τριγωνικού διπυραμιδίου με δύο ετεροάτομα X που καταλαμβάνουν τις αξονικές θέσεις, τον λιγότερο ηλεκτραρνητικό υποκαταστάτη R και τα δύο ζεύγη ηλεκτρονίων σε ισημερινές θέσεις. Στο υπερσθενές μοντέλο, η σύνδεση στο RIX₂ χρησιμοποιεί το μη-υβριδοποιημένο τροχιακό 5p του ιωδίου στο γραμμικό δεσμό X-I-X. Ένας τέτοιος δεσμός τριών κέντρων – 4 ηλεκτρονίων (3C-4e) είναι πολύ πολωμένος, μεγαλύτερος και ασθενέστερος σε σύγκριση με έναν ομοιοπολικό δεσμό. Αυτός ο δεσμός ονομάζεται υπερσθενής και ευθύνεται για την υψηλή ηλεκτροφιλική αντιδραστικότητα των λ³-ιωδανίων.

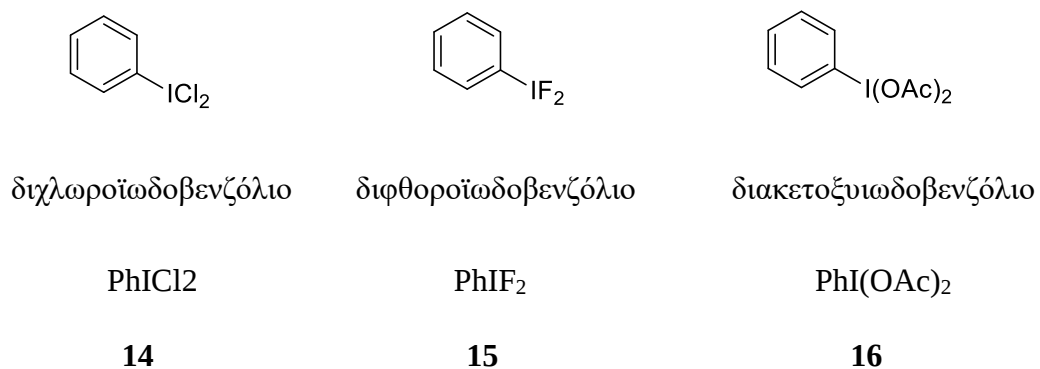
Οι δομικές πτυχές των υπερσθενών ενώσεων ιωδίου έχουν διερευνηθεί σε βάθος κυρίως από τον Katritzky το 1989-1990.

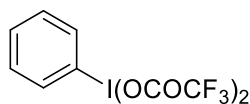
Εικόνα 3



Σχήμα 5

Τα πιο γνωστά χρησιμοποιούμενα αντιδραστήρια υπερσθενούς ιωδίου:

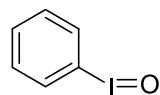




δίζ(τριφθοροακετοξυ)ιωδοβενζόλιο



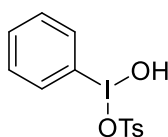
17



(ιωδοσυλο)βενζόλιο



18



[(υδροξυ)(τοσυλοξυ)]ιωδοβενζόλιο

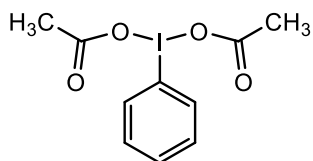


19

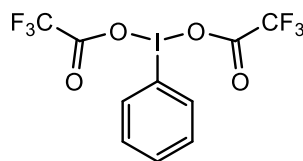
1.2 Διακυλοξυιωδοαρένια

Τα διακυλοξυιωδοαρένια $\text{ArI}(\text{OCOR})_2$ είναι τα πιο σημαντικά, καλύτερα μελετημένα και πιο χρήσιμα αντιδραστήρια του ιωδίου (III). Συγκεκριμένα, το διακετοξυιωδοβενζόλιο (PIDA) και το δίζ(τριφθοροακετοξυ)ιωδοβενζόλιο (PIFA) εμφανίζουν χαμηλή τοξικότητα, εύκολο χειρισμό, είναι εμπορικά διαθέσιμα και μπορούν να παρασκευαστούν εύκολα με οξείδωση του ιωδοβενζολίου με το αντίστοιχο υπεροξύ.

$\text{PhI}(\text{OCOCH}_3)_2$ (PIDA)



$\text{PhI}(\text{OCOCF}_3)_2$ (PIFA)

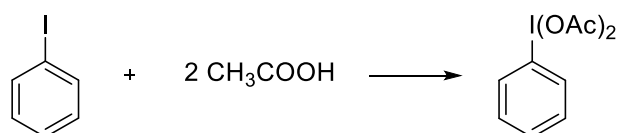


1.2.1 Μέθοδοι παρασκευής διακυλοξυιωδοαρενίων

→ Διακετοξυιωδοβενζόλιο

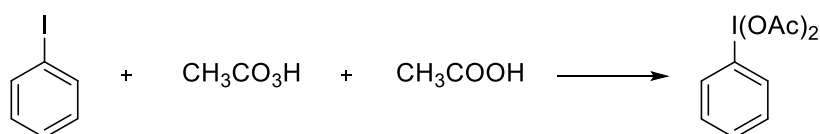
α) Το ιωδοβενζόλιο αντιδρά με το οξικό οξύ δίνοντας το διακετοξυιωδοβενζόλιο.

Σχήμα 6



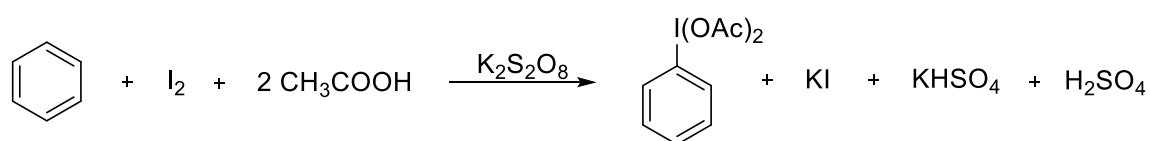
β) Σύνθεση διακετοξυιωδοβενζολίου με μίγμα ιωδοβενζολίου, οξικού οξέος και υπεροξικού οξέος.

Σχήμα 7



γ) Σύνθεση διακετοξυιωδοβενζολίου με μίγμα βενζολίου, ιωδίου και οξικού οξέος, χρησιμοποιώντας είτε υπερβωρικό νάτριο είτε υπεροξυδιθειϊκό κάλιο.

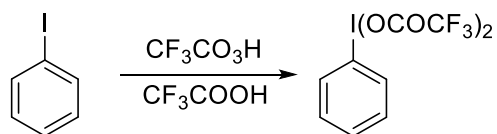
Σχήμα 8



→ Δις(τριφθοροακετοξυ)ιωδοβενζόλιο

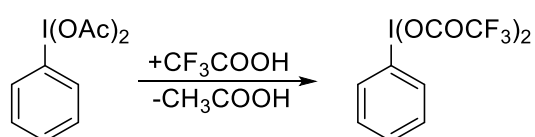
α) Το ιωδοβενζόλιο αντιδρά με μίγμα οξικού οξέος και υπερτριφθοροξικού οξέος.

Σχήμα 9



β) Σύνθεση με διακετοξυιωδοβενζολίου και τριφθοροξικού οξέος με θέρμανση, με ταυτόχρονη απομάκρυνση της ακετοξυ ομάδας.

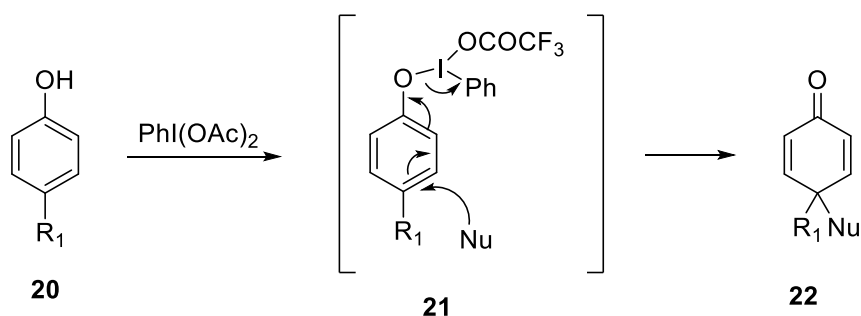
Σχήμα 10



1.2.2 Μηχανισμός αντίδρασης

Στις περισσότερες περιπτώσεις ο μηχανισμός της αντίδρασης οξείδωσης των φαινολών πραγματοποιείται μέσω του φαινολικού οξυγόνου, το οποίο αντιδρά με το ιώδιο του PIDA (ή PIFA) και στη συνέχεια το πυρηνόφιλο που υπάρχει στο διάλυμα προσβάλλει το αρχικό φαινυλικό παράγωγο σε θέση *πάρα* (ή *όρθο*). Προκύπτει μία κυκλοεξαδιενόνη **22** μέσω ενδομοριακής αντίδρασης (Σχήμα 11).

Σχήμα 11. Οξείδωση φαινολικού παραγώγου με PIDA.



Αξίζει να σημειωθεί ότι το *παρα*-προϊόν **22** δημιουργείται υπό την προϋπόθεση ότι το πυρηνόφιλο που εισέρχεται να είναι μικρό, όπως είναι οι αλκοόλες. Το *παρα*-προϊόν είναι κυκλοεξαδιενόνη και παράγεται με καλές αποδόσεις. Η κυκλοεξαδιενόνη αυτή δίνει τη δυνατότητα μιας πληθώρας συνθετικών δυνατοτήτων και αποτελεί κλειδί για τη σύνθεση φυσικών προϊόντων.

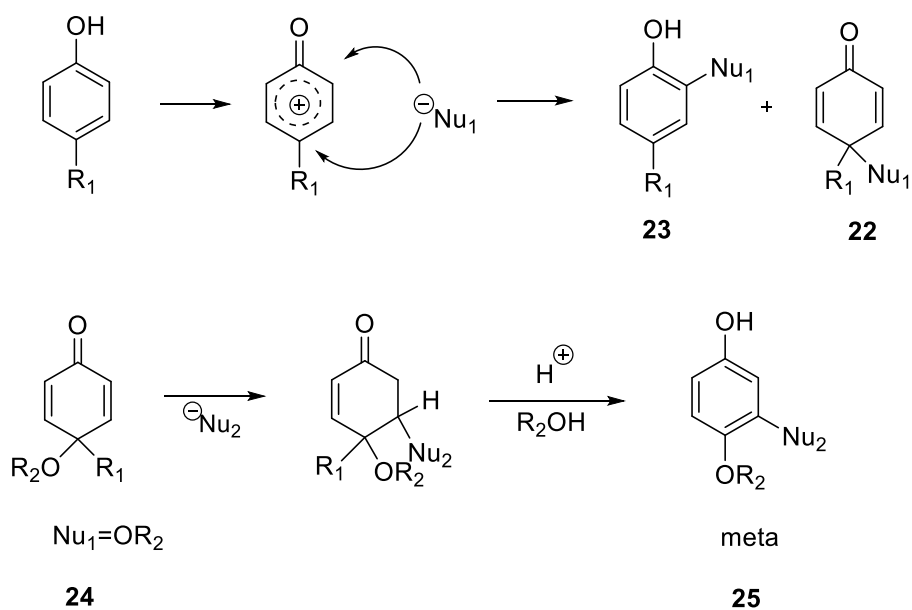
Οι κυκλοεξαδιενόνες μπορούν να συμμετέχουν σε Diels-Alder αντιδράσεις αν βρεθούν στο κατάλληλο περιβάλλον.

Επιπλέον, με την προσθήκη ενός ήπιου πυρηνόφιλου κάτω από όξινες συνθήκες, η διενόνη **22** μπορεί να μετατραπεί με μια 1,4-προσθήκη-αρωματοποίηση στο *μέτα*-υποκατεστημένο αρωματικό προϊόν **25** (Σχήμα 12).

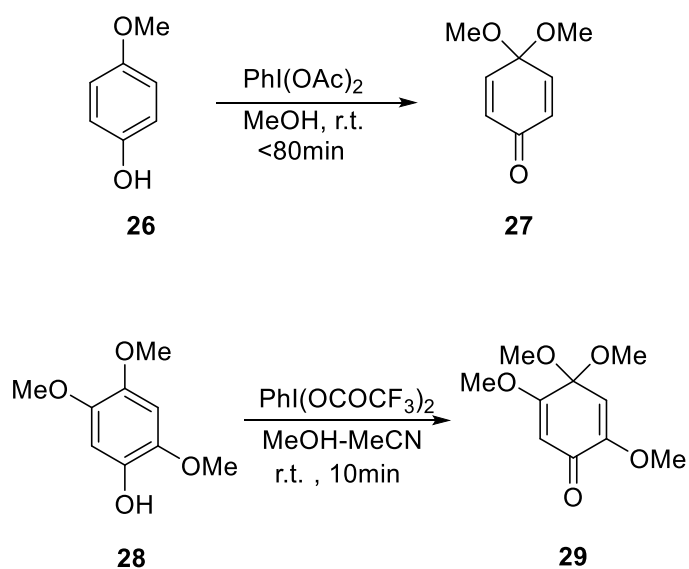
Εκτός από όμως κυκλοεξαδιενόνες, είναι πιθανό να παραχθούν μονοκεταλικές κινόνες όπως αυτές που φαίνονται στο σχήμα 13. Στο πρώτο μισό του σχήματος 13 παρατίθεται η σύνθεση *π*-κινονών και στο δεύτερο μισό παρατίθεται η σύνθεση μονοκεταλικών κινονών.

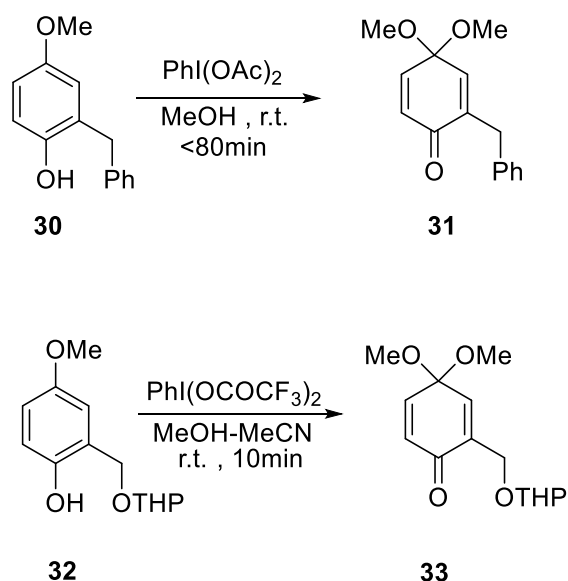
Η *π*-μεθοξυφαινόλη **26** οξειδώνεται με $\text{PhI}(\text{OAc})_2$ σε MeOH για να δώσει την 4,4-διμεθοξυκυκλοεξα-2,5-διενόνη **27** με απόδοση 99%. Η 2,4,5-τριμεθοξυ φαινόλη **28** οξειδώνεται με $\text{PhI}(\text{OCOCF}_3)_2$ σε MeOH-MeCN δίνοντας την αναμενόμενη διενόνη **29** σε απόδοση 86%. Η οξείδωση της 2-βενζυλοφαινόλης **30** με δύο ισοδύναμα $\text{PhI}(\text{Oac})_2$ σε MeOH έχει ως αποτέλεσμα την 2-βενζυλο-4,4-διμεθοξυκυκλοεξα-2,5-διενόνη **31** πάλι με καλή απόδοση. Όταν όμως οξειδωθεί με $\text{PhI}(\text{OCOCF}_3)_2$ σε $\text{MeCN-H}_2\text{O}$ και K_2CO_3 , η 4-μεθοξυ-2-(τετραϋδροπυρανυλοξυ)μεθυλο φαινόλη **32** μετατρέπεται στην αναμενόμενη *π*-κινόνη **33** με άριστη απόδοση.

Σχήμα 12. Οξείδωση π -υποκατεστημένων φαινολών και 1,4-προσθήκη-αρωματοποίηση του π -προϊόντος της οξείδωσης.



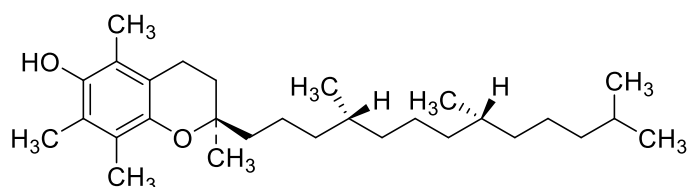
Σχήμα 13. Σύνθεση π -κινονών και μονοκεταλικών κινονών.



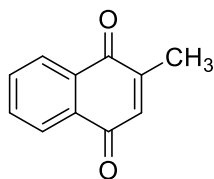


Μία από τις πιο γνωστές κινόνες στη φύση είναι η 2,3,5- τριμεθυλοβενζοκινόνη (TMBQ), που αποτελεί το ενδιάμεσο για τη σύνθεση της βιταμίνης E (α-τοκοφερόλη), η οποία είναι το πιο σημαντικό λιπώδες αντιοξειδωτικό στον οργανισμό. Η 2-μεθυλο-1,4-ναφθοκινόνη (MNQ) ή μεναδιόνη ή βιταμίνη K₃ χρησιμοποιείται ως συνθετικός μυώδης παράγοντας του αίματος και ως συμπλήρωμα των βιταμινών K₁ και K₂ και επίσης ως ενδιάμεσο για τη σύνθεση άλλων βιταμινών του συμπλέγματος K. Τέλος, οι ουβικινόνες (συνένζυμα Qn) δρουν ως βιοχημικά οξειδωτικοί παράγοντες που μεσολαβούν για την μεταφορά ηλεκτρονίων σε διαδικασίες παραγωγής ενέργειας στον οργανισμό.

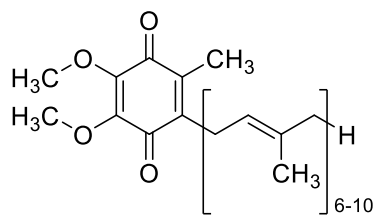
Εικόνα 4. Χαρακτηριστικές κινόνες.



34.Βιταμίνη E



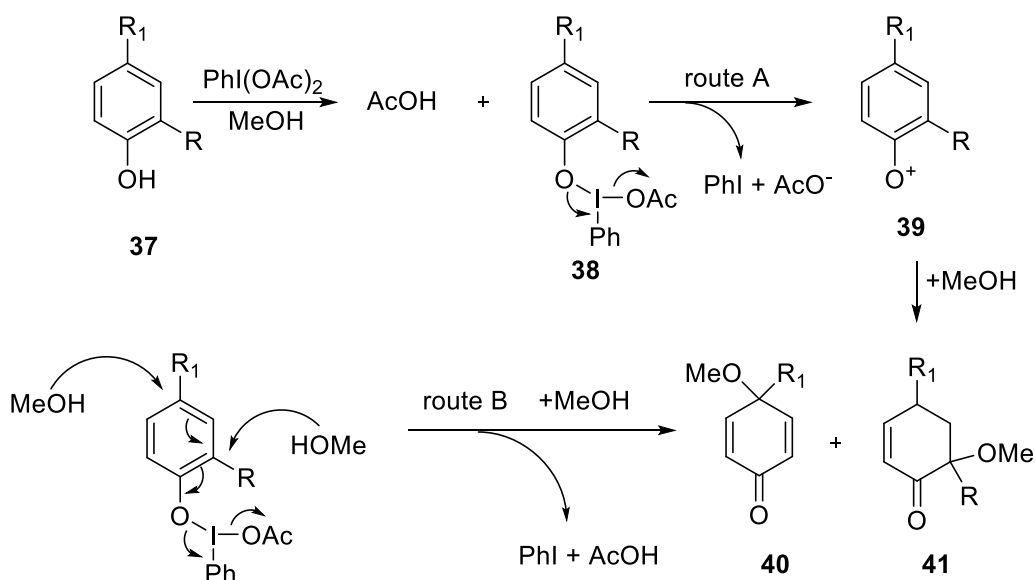
35.Βιταμίνη K₃



36.Συνένζυμο Q₆₋₁₀

Σύμφωνα με τον Patai και τους συνεργάτες του, οι 2,4-διϋποκατεστημένες φαινόλες μπορούν να υποστούν οξείδωση μέσω $\text{PhI}(\text{OAc})_2$ σε μεθανόλη, με συνέπεια το σχηματισμό δύο πιθανών κυκλοεξαδιενονών **40** και **41** (Σχήμα 14).

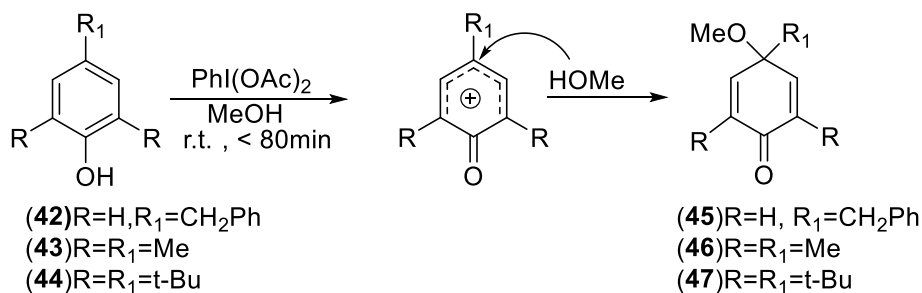
Σχήμα 14. Οξείδωση 2,4-διϋποκατεστημένων φαινολών.



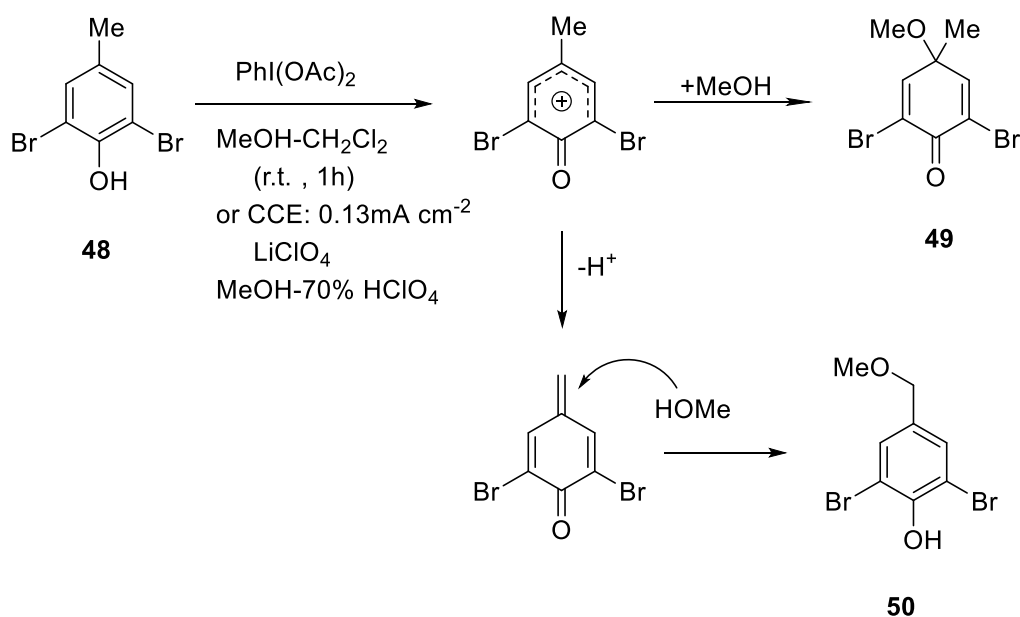
Οι π -αλκυλοφαινόλες, όπως η 4-βενζυλ- **42**, 2,4,6-τριμεθυλ- **43** και 2,4,6-τρι(τερτ-βουτυλο) φαινόλη **44**, όταν οξειδωθούν με $\text{PhI}(\text{OAc})_2$ σε μεθανόλη, μας παρέχουν π -κινολοαλκυλο αιθέρες **45**, **46**, **47** σε πολύ ικανοποιητικές αποδόσεις (94%) (Σχήμα 15). Οξείδωση της 2,6-διβρωμο-4-μεθυλο φαινόλης **48** σε μεθανόλη-διχλωρομεθάνιο ($\text{MeOH}-\text{CH}_2\text{Cl}_2$) και $\text{PhI}(\text{OAc})_2$ δίνει την 2,6-διβρωμο-4-μεθοξυ-4-μεθυλο-2,5-κυκλοεξαδιενόνη **49** με απόδοση 63%, ενώ η ανοδική οξείδωσή της σε σταθερό ρεύμα (0.13 mA cm^{-2}) δίνει την 2,6-διβρωμο-4-μεθοξυμεθυλοφαινόλη **50** σε απόδοση 52% (Σχήμα 16).

Στην περίπτωση οξείδωσης φαινολών, όπως οι **51** και **52**, με $\text{PhI}(\text{OCOCF}_3)_2$ σε MeCN παράγονται κυρίως κυκλικές ενώσεις, όπως οι **53** και **54**, στο σχήμα 17.

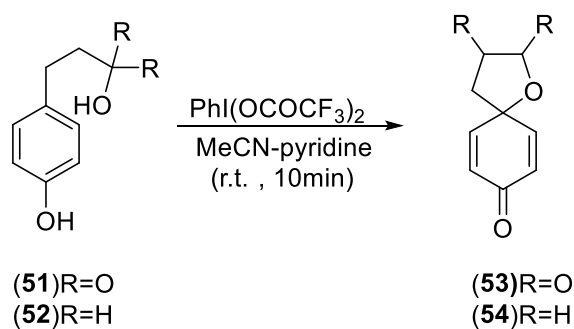
Σχήμα 15. Οι π-αλκυλοφαινόλες οξειδώνονται με PIDA προς αιθέρες.



Σχήμα 16. Οξείδωση της 2,6-διβρωμο-4-μεθυλο φαινόλης **48** με $\text{PhI}(\text{OAc})_2$ προς αιθέρες ή φαινόλες.



Σχήμα 17. Οξείδωση φαινολών με PIFA



1.3 Σχηματισμός δεσμού C-C

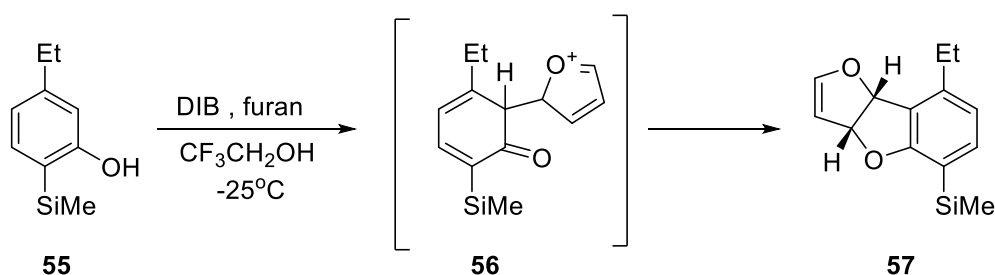
Ο σχηματισμός του C-C μέσω προσθήκης πυρηνόφιλων σε οξειδωμένες φαινόλες είχε απασχολήσει αρκετούς επιστήμονες, καθώς ήταν δύσκολη η πραγματοποίησή του.

Στα τέλη του 1980 ο πρώτος που ασχολήθηκε με αυτόν τον σχηματισμό ήταν ο Kita και οι συνεργάτες του. Έδειξε ότι οι ενώσεις του υπερσθενούς ιωδίου(III) μπορούν να χρησιμοποιηθούν για την απο-αρωματοποίηση του φαινολικού δακτυλίου και συνέχισε τις έρευνες του για την παρασκευή πολλών φυσικών προϊόντων με αντικαρκινικές ιδιότητες.

Οι φαινόλες, εξαιτίας του υδροξυλίου, έχουν πολλές δομές συντονισμού και στην πιο απλή τους μορφή μπορούν να χαρακτηριστούν ως σταθερά ενολικά ταυτομερή. Η αντιστροφή της πολικότητας της φαινόλης, σε συνδυασμό με ένωση υπερσθενούς ιωδίου(III), μπορεί να χρησιμοποιηθεί για τη διευκόλυνση της επίθεσης ενός πυρηνόφилου σε μια μη υποκατεστημένη θέση της αρχικής φαινόλης. Σε αυτή την περίπτωση η αποαρωματοποίηση του δακτυλίου είναι προσωρινή και ακολουθείται από ένα πρωτοτικό συμβάν. Η διαδικασία αυτή υπογραμμίζει τη δυνατότητα χρήσης των ενώσεων υπερσθενούς ιωδίου(III) σε αντιδράσεις φαινολικής σύζευξης και μπορεί να είναι χρήσιμη για την εγκατάσταση μονάδων C-C σε φαινολικές μονάδες.

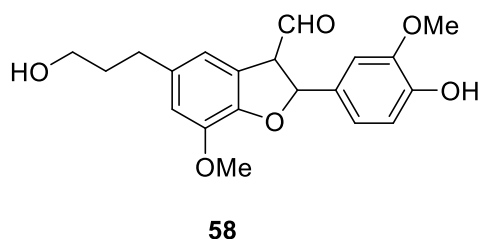
Πάνω σε αυτή τη σκέψη βασίστηκαν ο Canesi και συνεργάτες. Χρησιμοποίησαν φουράνιο ως αρωματικό πυρηνόφιλο με $\text{PhI}(\text{OAc})_2$ σε τριφθοροαιθανόλη και -25°C για την ενεργοποίηση της 2-τριμεθυλοσιλυλο-5-αιθυλο φαινόλης **55**, όπως φαίνεται στο σχήμα 18.

Σχήμα 18. Οξείδωση της φαινόλης **55** παρουσία πυρηνόφилου φουρανίου



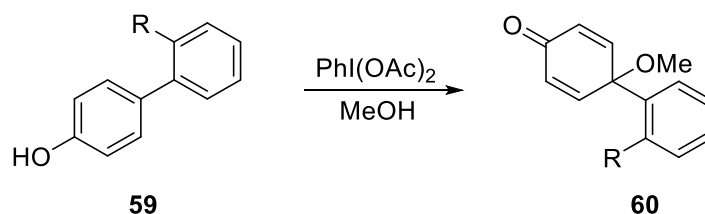
Ο Κuo και συνεργάτες, επίσης, χρησιμοποίησε παρόμοια τακτική με υπερσθενές ιώδιο(III) για την σύνθεση της σαλβινάλης, ενός νεολιγνανίου που απομονώθηκε πρώτα από ένα κινέζικο φαρμακευτικό φυτό, *Salvia mitorrhiza* Burge (Εικόνα 5).

Εικόνα 5. Σαλβινάλη



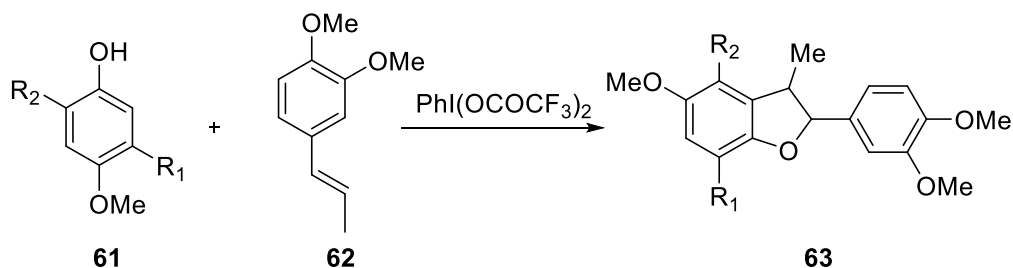
Το 1990 ο Swenton με τους συνεργάτες του πραγματοποίησαν έρευνες βασισμένες στον ενδομοριακό σχηματισμό του δεσμού C-C. Φάνηκε ότι οι *π*-υποκατεστημένες φαινόλες παρουσία του διακετοξυιωδοβενζολίου σε μεθανόλη και θερμοκρασία δωματίου έδιναν 2,5-υποκατεστημένες κυκλοεξαδιενονες. Τα αποτελέσματα ήταν παραπάνω από ικανοποιητικά (Σχήμα 19).

Σχήμα 19. Οι *π*-υποκατεστημένες φαινόλες οξειδώνονται προς κυκλοεξαδιενόνες



Αργότερα ο Swenton διατύπωσε ότι η αντίδραση των *π*-μεθοξυ υποκατεστημένων φαινολών **61** με ηλεκτρονικά πλούσια στυρενικά παράγωγα **62** έχει ως συνέπεια την στερεοεκλεκτική παραγωγή *trans*-διϋδροβενζοφουρανίων **63**. Πραγματοποιείται μια οξειδωτική κυκλοπροσθήκη [2+3] που οδηγεί σε διϋδροβενζοφουράνια με ικανοποιητικές αποδόσεις (Σχήμα 20).

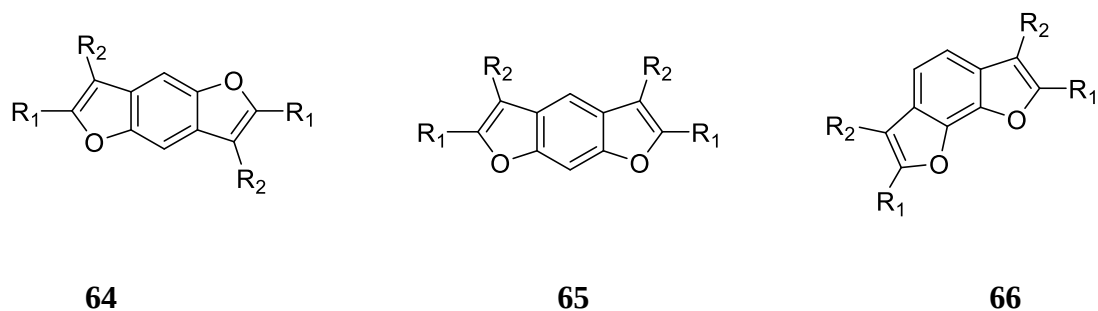
Σχήμα 20. Οξειδωτική κυκλοπροσθήκη [2 + 3] προς διυδροφουράνια



2.BENZΟΔΙΦΟΥΡΑΝΙΑ

Μια ειδική κατηγορία βενζοφουρανίων είναι τα βενζοδιφουράνια (BDFs), που αποτελούνται από δύο φουρανικούς δακτυλίους συμπτυκνωμένους με έναν αρωματικό. Τα φουρανικά οξυγόνα ενός βενζοδιφουρανίου μπορούν να βρίσκονται, πέρα από την *π*-διάταξη (**1**), σε *μ*- (**2**) ή *ο*-διάταξη (**3**) το ένα ως προς το άλλο (Εικόνα 6).

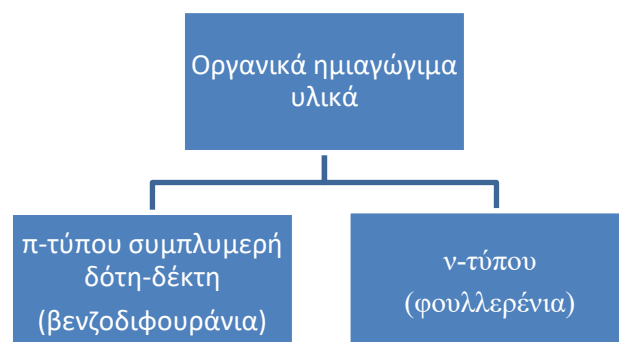
Εικόνα 6. BDFs



Τα βενζοδιφουράνια έχουν αποδειχτεί εξαιρετικά χρήσιμα λόγω των πολλαπλών εφαρμογών τους σε διάφορους τομείς. Έχουν χρησιμοποιηθεί ως μοριακοί διακόπτες φωταύγειας, ως δομικά υλικά οπτοηλεκτρονικών συσκευών, όπως οι ηλιακές κυψελίδες, και ως οργανικοί ημιαγωγοί στην κατασκευή οργανικών τρανζίστορ, στα οποία αποτελούν μέρος ενός συμπολυμερούς δότη-δέκτη^{1,2}. Τέτοια συμπολυμερή ανήκουν στα *π*-τύπου οργανικά ημιαγωγά υλικά, ενώ τα φουλλερένια, που ανήκουν

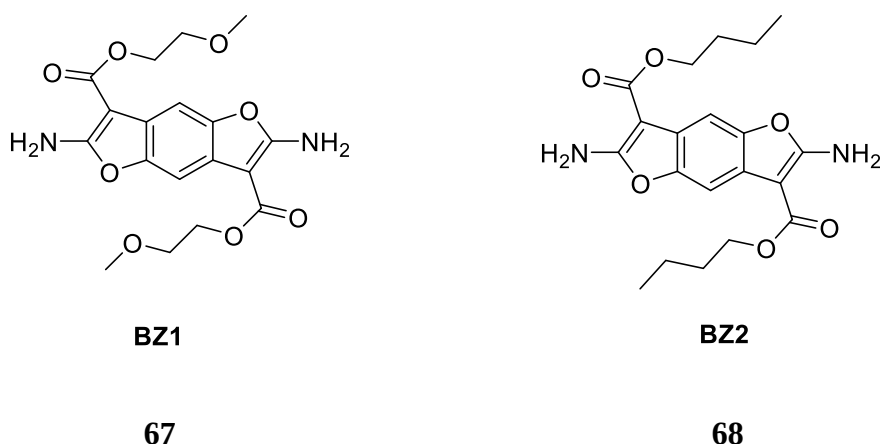
στα ν-τύπου. Η ενεργειακή διαφορά μεταξύ HOMO και LUMO τροχιακών καθορίζει τον τύπο του οργανικού ημιαγωγού (Σχήμα 21).

Σχήμα 21. Τα βενζοδιφουράνια ως οργανικοί ημιαγωγοί



Επιπλέον, μερικά βενζοδιφουρανικά παράγωγα έχουν δείξει μεγάλη βιολογική δραστηριότητα, ως αντιβακτηριακά, αντιμυκητησιακά, αγγειοδιασταλτικά, αντιφλεγμονώδη, αντι-ιικά, ακόμα και ως πιθανοί αγωνιστές πρόσληψης σεροτονίνης^{3,4,5}. Έχει αποδειχτεί ότι τα παράγωγα αυτά είναι ικανά να αλληλεπιδράσουν με τμήματα του DNA ή ακόμη να δεσμεύσουν μεταλλικά ιόντα (π.χ. ιόντα χαλκού) (Εικόνα 7).

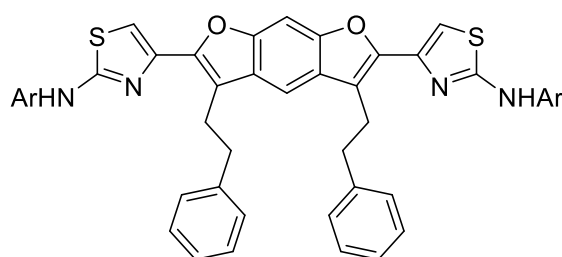
Εικόνα 7. Βενζοδιφουράνια με βιολογική δραστηριότητα.



Κάποια βενζοδιφουρανικά παράγωγα μοιάζουν με το μόριο την θυλορόνης (Εικόνα 9) όσον αφορά τη δομή αλλά και διάφορες βιολογικές δράσεις όπως η ικανότητα

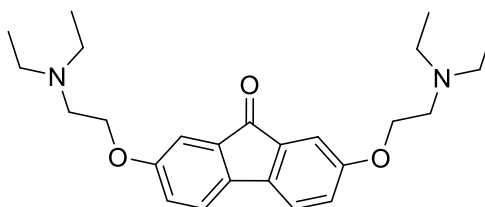
ενεργοποίησης της παραγωγής ιντερφερόνης στον οργανισμό καθώς και αντι-ική δραστηριότητα^{4,5}. Η βιολογική δραστητικότητα των βενζοδιφουρανίων έχει συσχετιστεί με την ικανότητα τους να σχηματίζουν σύμπλοκα με νουκλεϊκά οξέα (DNA, RNA), χάρη στην ικανότητά τους να παρεμβάλλουν και να τα δεσμεύουν. Αυτή η ικανότητα είναι πολύ σημαντική στο χώρο της ιατρικής και της βιολογίας, αφού δίνει τη δυνατότητα έρευνας νέων θεραπευτικών στόχων και φαρμάκων, όπως τα αντικαρκινικά φάρμακα.

Εικόνα 8. Μόριο βενζοδιφουρανίου που συνδεέται σε νουκλεϊκά οξέα



69

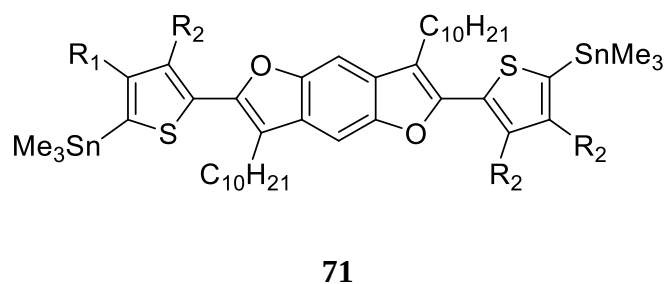
Εικόνα 9. Μόριο θυλορόνης



70

Η μεγαλύτερη χρήση των βενζοδιφουρανίων είναι ως οργανικοί ημιαγωγοί σε φωτοβολταϊκά συστήματα. Αυτό συμβαίνει λόγω της θερμικής και χημικής τους σταθερότητας, της πολυχρηστικότητάς τους και φυσικά εξαιτίας του χαμηλού κόστους. Μπορούν να χρησιμοποιηθούν και ως ‘μοριακά καλώδια’ σε συνδυασμό με ένα μέταλλο έτσι ώστε να διευκολύνεται η μεταφορά ηλεκτρονίων (Εικόνα 10).

Εικόνα 10. Συμπολυμερές που χρησιμοποιείται σε φωτοβολταϊκά συστήματα

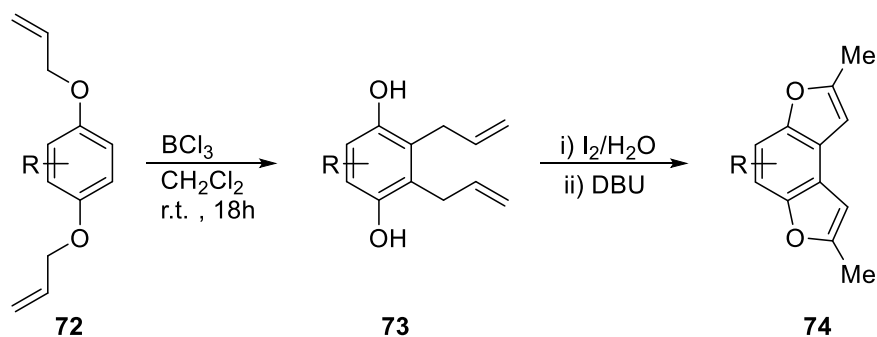


2.1. Σύνθεση βενζοδιφουρανίων

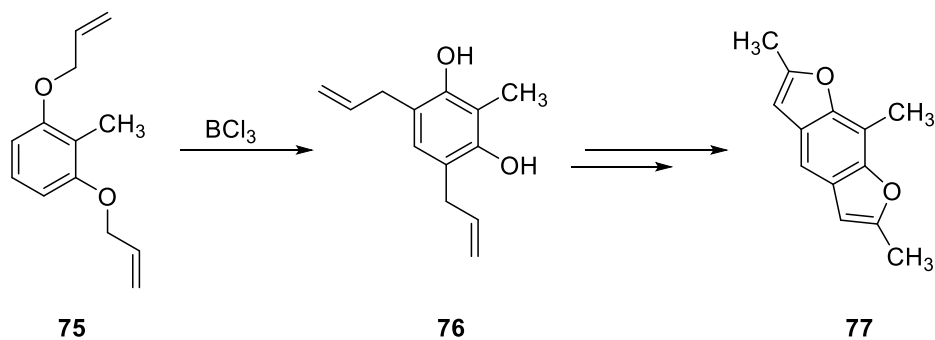
α) Αρωματική διπλή μετάθεση Claisen

Πραγματοποιείται μια μετάθεση Claisen 2,3-διυποκατεστημένης π-υδροκινόνης με αποτέλεσμα τη δημιουργία της υδροκινόνης **73**, που ακολουθείται από μία κυκλοποίηση με ιώδιο σε νερό παρουσία μίας βάσης, με αποτέλεσμα τη δημιουργία του βενζοδιφουρανίου **74**.

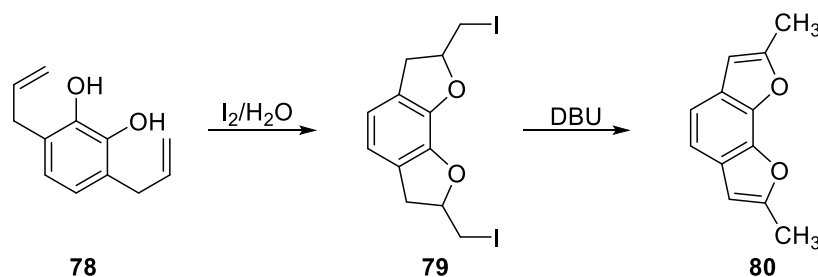
Σχήμα 22. π-υποκατεστημένο αντιδρών και προϊόν.



Σχήμα 23. μ-υποκατεστημένο αντιδρών και προϊόν.



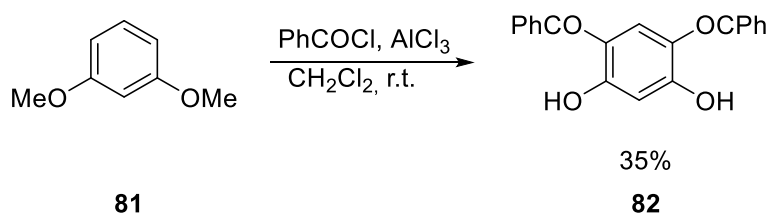
Σχήμα 24. *ο*-υποκατεστημένο αντιδρών και προϊόν.



β) *Σύνθεση στερεοϊσομερών βενζοδιφουρανίων*

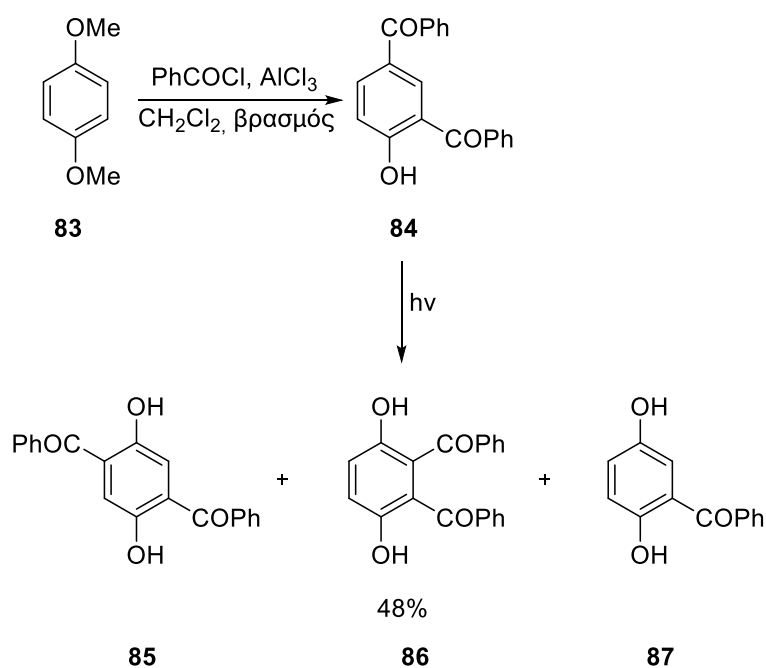
Η αντίδραση του 1,3-διμεθοξυβενζολίου με βενζοϋλοχλωρίδιο παρουσία τριγλωριούχου αργιλίου σε διχλωρομεθάνιο πραγματοποιείται σε θερμοκρασία περιβάλλοντος και έχει ως αποτέλεσμα την ένωση **82** (Σχήμα 25).

Σχήμα 25. Σύνθεση φαινολικού παραγώγου **82**



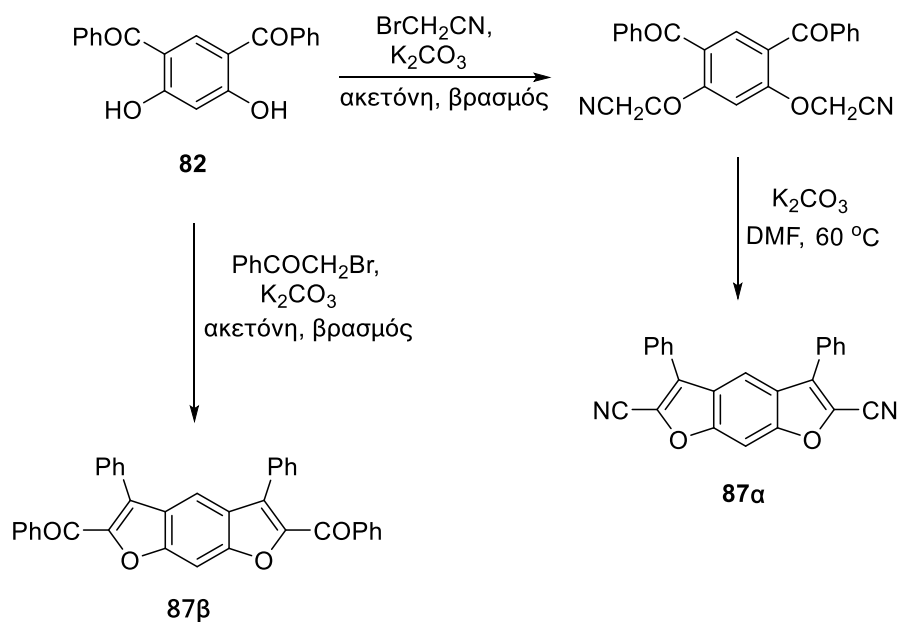
Η αντίδραση όμως του 1,4-διμεθοξυβενζολίου στις ίδιες συνθήκες έχει ως αποτέλεσμα την σύνθεση του **84**, το οποίο με φως μετατρέπεται στις ενώσεις **85**, **86**, **87**. Κύριο προϊόν εμφανίζεται το **86** με απόδοση 48% (Σχήμα 26).

Σχήμα 26. Σύνθεση φαινολικών παραγώγων **85**, **86**, **87**

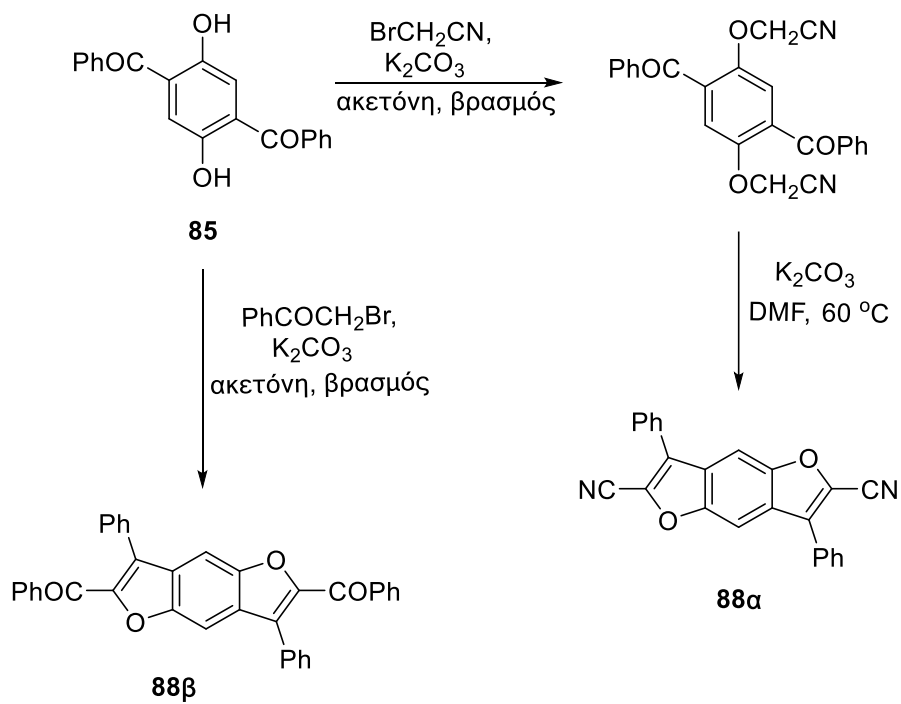


Οι ενώσεις **82**, **85** και **86** χρησιμοποιούνται ως αρχικά αντιδραστήρια για τη σύνθεση των παρακάτω βενζοδιφουρανίων (Σχήμα 27-29).

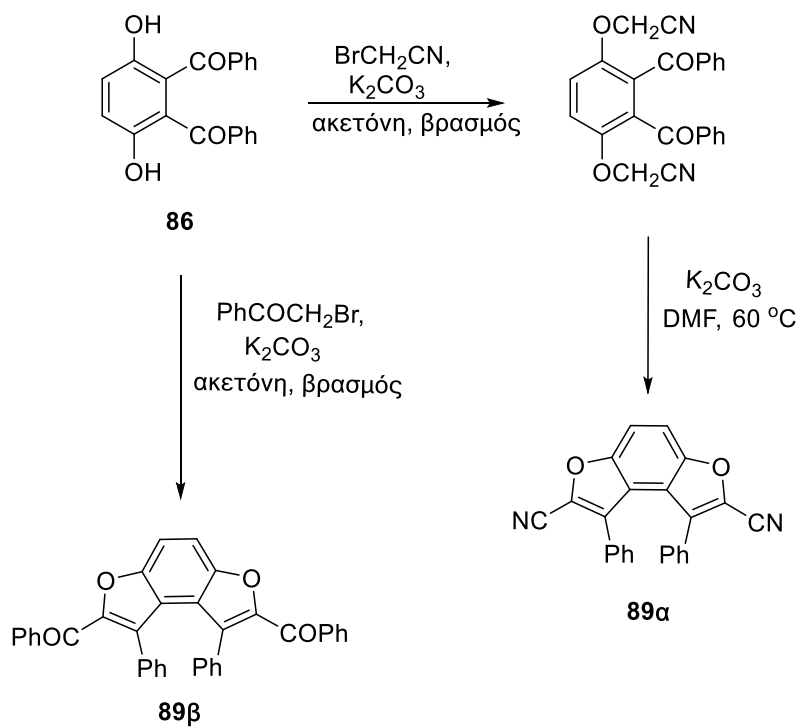
Σχήμα 27. Σύνθεση βενζοδιφουρανίων



Σχήμα 28. Σύνθεση βενζοδιφουρανίων



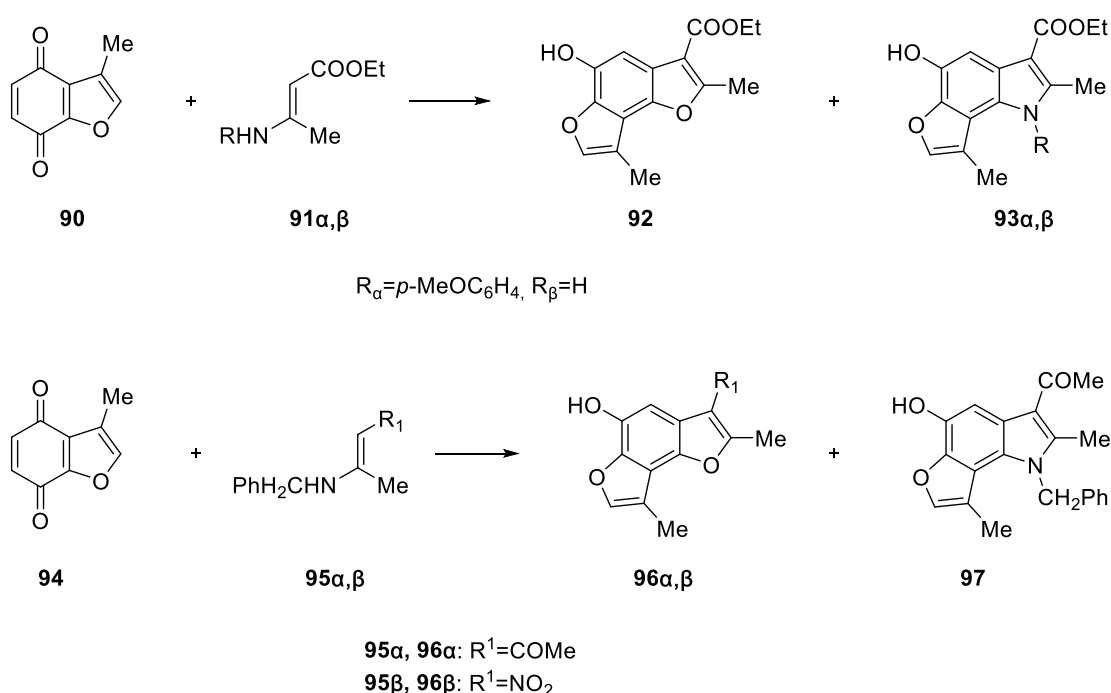
Σχήμα 29. Σύνθεση βενζοδιφουρανίων



γ) Αντίδραση Nenitzescu ετεροκυκλικών κινόνων⁹

Η ύπαρξη ασυμμετρίας σε ετεροκυκλικές κινόνες δημιουργεί την πιθανότητα συμπίκνωσης εναμινών με κινόνες. Η συνήθης τεχνική τέτοιων αντιδράσεων είναι η χρησιμοποίηση εναμινών με πλέον ασθενέστερους υποκαταστάτες από μία εστερική ομάδα, καθώς η συμπίκνωσή τους με τις κινόνες θα οδηγήσουν την αντίδραση σε διαφορετικά προϊόντα (Σχήμα 30).

Σχήμα 30. Σύνθεση βενζοδιφουρανίων με τέσσερις διαφορετικούς υποκαταστάτες στους δύο φουρανικούς δακτυλίους

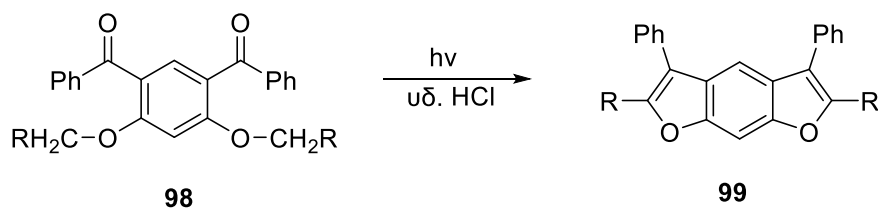


Στην περίπτωση της δημιουργίας της ένωσης **96β**, η $-\text{NO}_2$ στην εναμίνη είναι ένας ισχυρός δότης ηλεκτρονίων και γι' αυτό δημιουργείται αποκλειστικά το προϊόν **96β**.

δ) Σύνθεση μέσω ταυτόχρονης κυκλοποίησης και μετάθεσης Fries υπό φως

Αρχικά, η πρώτη προσπάθεια σύνθεσης βενζοδιφουρανίου με κυκλοποίηση και μετάθεση Fries υπό φως πραγματοποιήθηκε με την ένωση **98** για να παραχθεί η ένωση **99**.

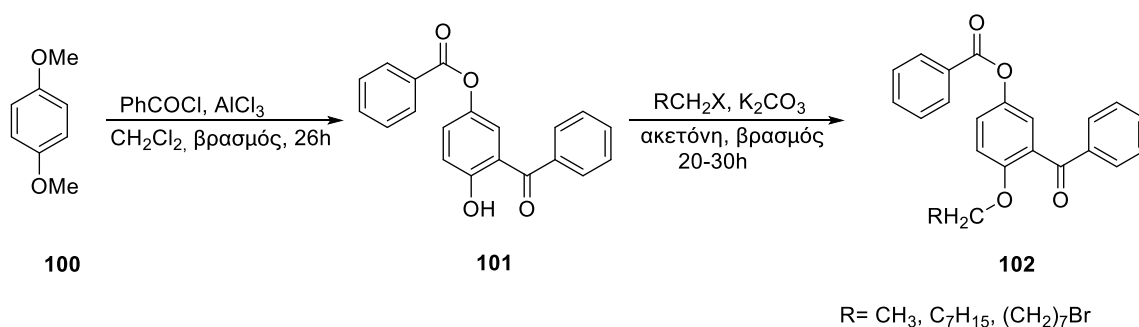
Σχήμα 31. Σύνθεση του μ -βενζοδιφουρανίου



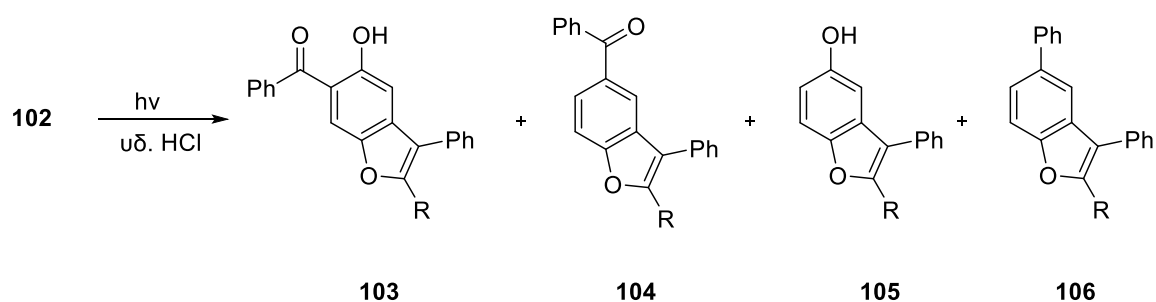
Στη συνέχεια χρησιμοποιήθηκε η ένωση **102** ως ενδιάμεσο για τη σύνθεση βενζοδιφουρανικών παραγώγων **108**, καθώς εξυπηρετεί δομικά τόσο την αντίδραση κυκλοποίησης όσο και την αντίδραση μετάθεσης Fries - το τμήμα του *ο*-αλκοξυβενζολίου για την πρώτη και το τμήμα του αρυλο-εστέρα για την δεύτερη.

Σχήμα 32

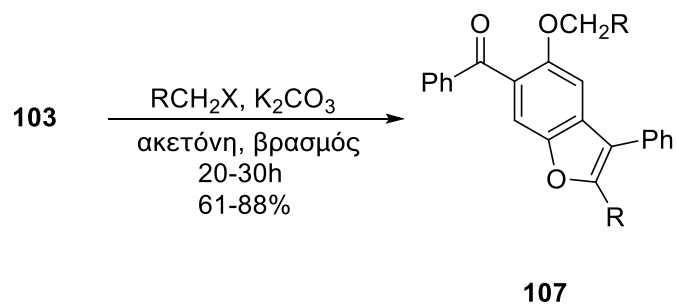
1^ο στάδιο: Σύνθεση ενδιαμέσων.



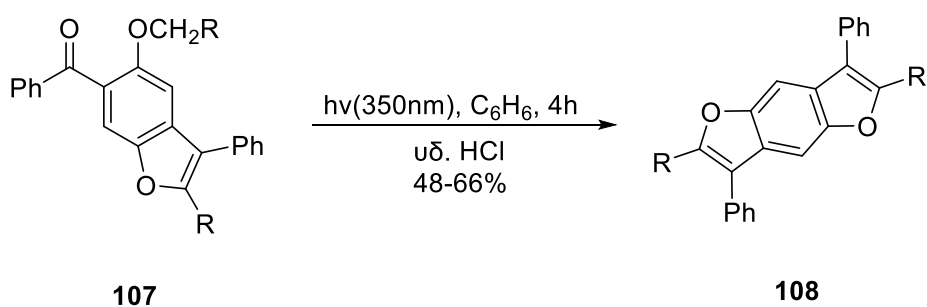
2^ο στάδιο: Φωτοαντιδράσεις με ακολουθούμενη αφυδάτωση.



3^ο στάδιο:



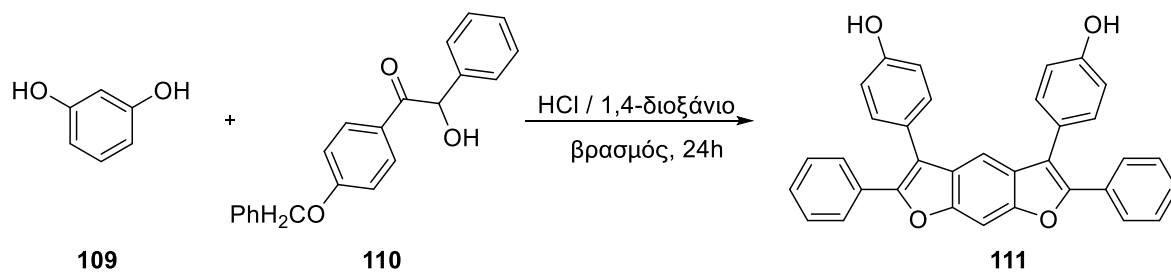
4^ο στάδιο: Σύνθεση του 2,6-διαλκυλο-3,7-διφαινυλοβενζο[1,2-*b*:4,5-*b'*]διφουρανίου.



ε) Κυκλοσυμπύκνωση της ρεσορκινόλης με π-βενζυλοξυβενζοϊνη

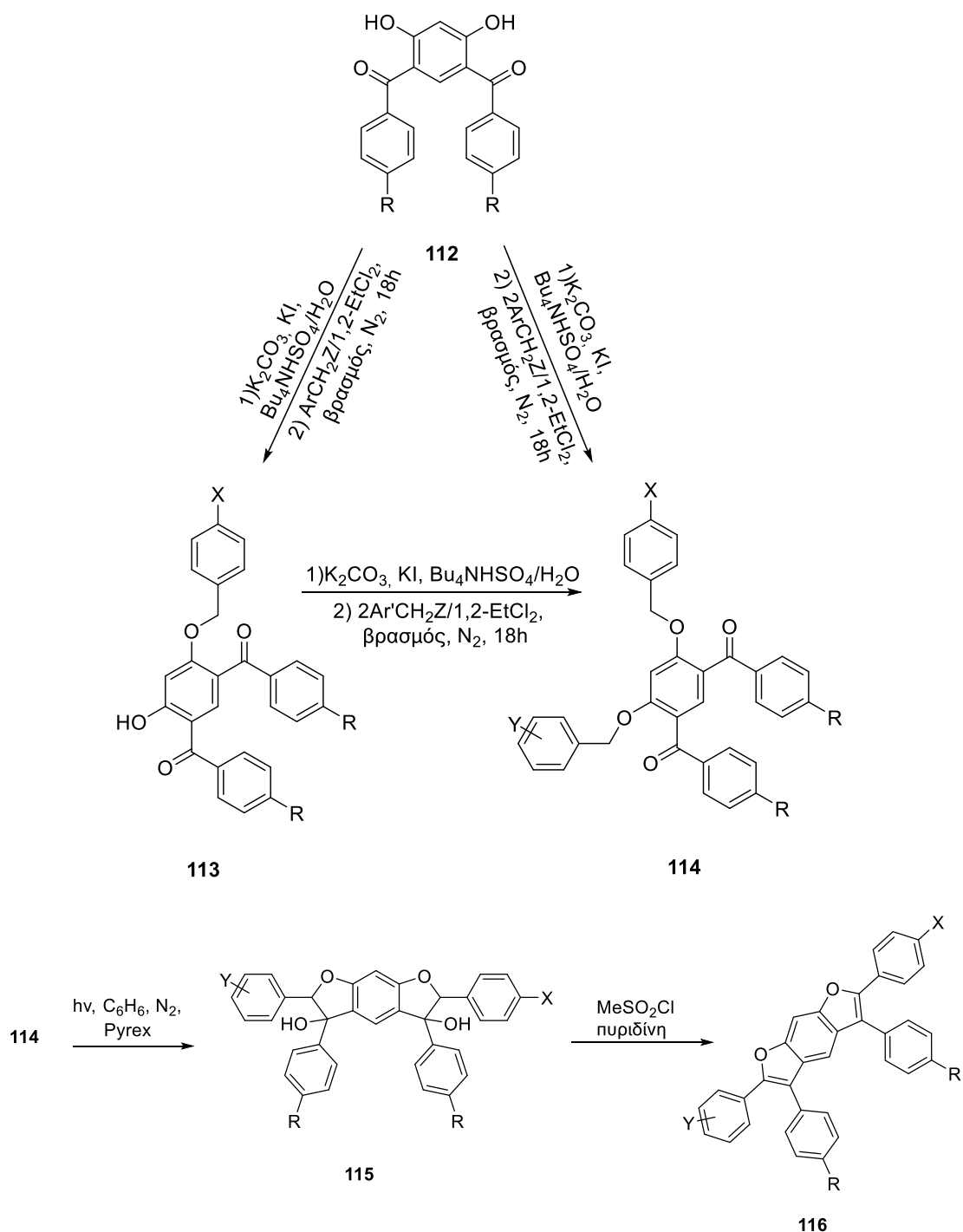
Για τη σύνθεση τετραφαινυλο βενζοδιφουρανίων χρησιμοποιείται ρεσορκινόλη με π-(βενζυλοξυ)βενζοϊνη **110** σε όξινες συνθήκες βρασμού και διαλύτη 1,4-διοξάνιο.

Σχήμα 33. Σύνθεση τετραφαινυλο βενζοδιφουρανίων



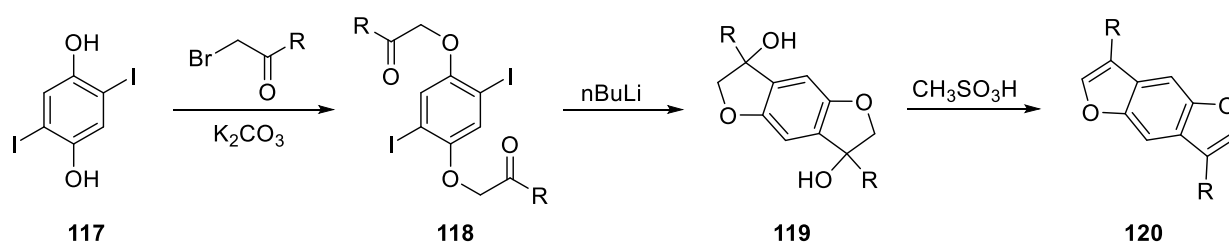
Τα 1,3-διϋδροξυ-2,5-διβενζοϋλοβενζόλια **112** αντιδρούν και δίνουν την συμμετρική ή ασύμμετρη ένωση **114** μέσω της σύνθεσης Williamson αιθέρα. Ύστερα, με φωτόλυση της **114**, υπό συνθήκες αζώτου, παράγεται το επιθυμητό βενζοδιφουράνιο **116**, ως μίγμα στερεοϊσομερών με καλές αποδόσεις (30-72%). Τα συμμετρικά υποκατεστημένα παράγωγα έχουν τις καλύτερες αποδόσεις (Σχήμα 34).

Σχήμα 34. Σύνθεση βενζοδιφουρανίων μέσω αιθέρα Williamson

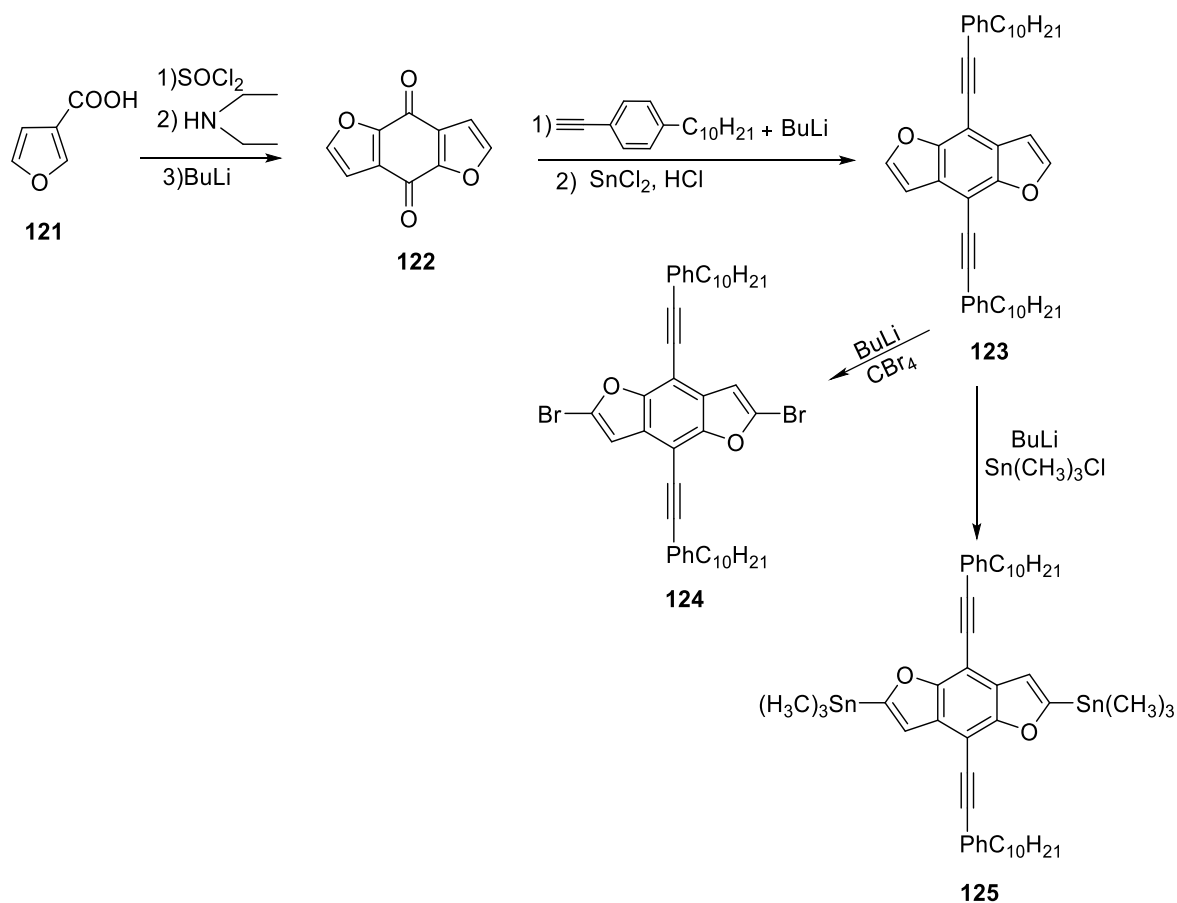


στ) *Σύνθεση βενζοδιφουρανικών παραγώγων για φωτοβολταϊκό σύστημα.*

Σχήμα 35



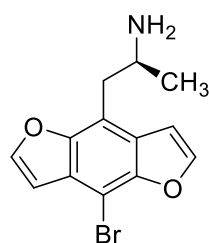
Σχήμα 36. Δύο βενζοδιφουρανικά πολυμερή που περιέχουν δεκυλ-φαινυλαιθυνυλ-υποκαταστάτες.



Τα βενζοδιφουράνια αποτελούν, επίσης, υποκατεστημένη κυκλική υπο-ομάδα των α -μεθυλιωμένων φαινυλαιθυλαμινών (μία ομάδα, η οποία περιέχει αμφεταμίνη και μεθαμφεταμίνη)¹³. Η παρουσία την βενζοδιφουρανικής ομάδας αυξάνει την αλληλεπίδραση του 5HT_{2A} υποδοχέα, καθιστώντας τα βενζοδιφουράνια πολύ ισχυρά συνθετικά παραισθησιογόνα. Τα βενζοδιφουράνια σαν μία ομάδα είναι γνωστά ως «FLY» φάρμακα, επειδή η μοριακή τους δομή μοιάζει με έντομο στο σχήμα. Μολονότι σε αυτή την κατηγορία ανήκουν πολλές ενώσεις, μόνο δύο είναι γνωστές για τις παρενέργειές τους σε ανθρώπους, το 1-(8-βρωμοβενζο[1,2-β;4,5-β']διφουρανο-4-υλο)-2-αμινοπροπάνιο ή βρωμο-βενζοδιφουρανο-ισοπροπυλαμίνη (βρωμο-dragonFLY) και το 1-(8-βρωμο-2,3,6,7-τετραϋδροβενζο[1,2-β;4,5-β']διφουρανο-4-υλο)-2-αμινοαιθάνιο (2C-B-FLY) (Εικόνα 11).

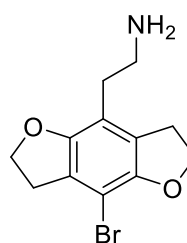
Το 1996-1997, οι Monte και συνεργάτες, δημοσίευσαν τη σύνθεση διϋδροφουρανικών παραγώγων από πληθώρα παραγώγων φαινυλαλκυλαμίνης και μεσκαλίνης. Ένα τετραϋδροδιφουρανικό παράγωγο χρησιμοποιήθηκε για τη σύνθεση του βρωμο-dragonFLY, με σκοπό την ανακάλυψη της δραστηριότητας του υποδοχέα σεροτονίνης. Το 2C-BFLY αρχικά συντέθηκε το 1996. Έχει παρόμοια δομή με το βρωμο-dragonFLY, ωστόσο περιέχει περισσότερο κορεσμένους παρά αρωματικούς διφουρανικούς δακτυλίους, ενώ λείπει μία μεθυλομάδα στον α άνθρακα.

Εικόνα 11



bromo-dragonFLY

126



2C-B-FLY

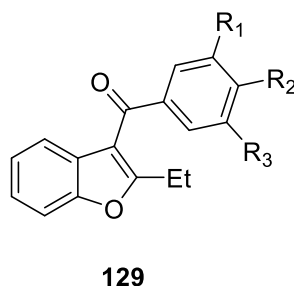
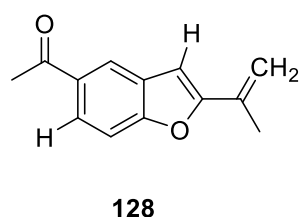
127

3.BENZO[B]ΦΟΥΡΑΝΙΑ

Τα βενζο[b]φουράνια συντέθηκαν πρώτη φορά από τον Perkin το 1870 και ανακαλύφθηκαν από τους Kraemer και Spiller το 1890 σε ανθρακωρυχείο. Από τότε έχουν απασχολήσει ποικίλες ερευνητικές ομάδες καθώς φάνηκε ότι αποτελούν σημαντικό συστατικό σε φυσικά προϊόντα αλλά και φαρμακευτικές ενώσεις.

Τα τελευταία χρόνια έχουν γίνει πολυάριθμες έρευνες για τη σύνθεση βενζο[b]φουρανίων, καθώς έχουν την ικανότητα να ρυθμίζουν την ανδρογενή βιοσύνθεση, να είναι αναστολείς της 5-λιποξυγενάσης, ανταγωνιστές του υποδοχέα την αγγειοτασίνης II, αναστολείς του παράγοντα πήξης του αίματος Χα και υποκαταστάτες του υποδοχέα της αδενοσίνης A₁¹⁴.

Εικόνα 12. Χαρακτηριστικά παραδείγματα βενζο[b]φουρανίων.



129α: R₂=OH, R₁=R₃=H
129β: R₂=OH, R₁=R₃=I
129γ: R₁=R₂=R₃=OMe

(128) τρεμετόνη: εντομοκτόνα δράση¹⁴

(129α) βενζαρόνη: αγγειοτροπική, αντιφλεγμονώδης, ινωδολυτική δράση¹⁴.

(129β) βενζοδιαρόνη: κλινικά γνωστό ως Amplivix, στεφανιαία αγγειοδιασταλτική δράση¹⁴.

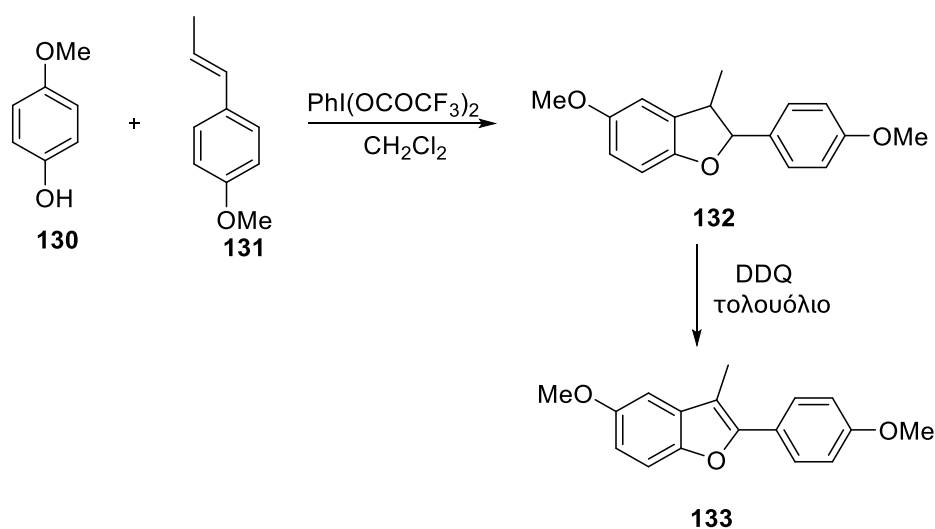
(129γ) αμιοδιαρόνη: ή κορδαρόνη, ισχυρή αγγειοτροπική δράση¹⁴.

3.1 Συνθέσεις βενζο[b]φουρανίων

α) Σύνθεση με υπερασθενές ιώδιο

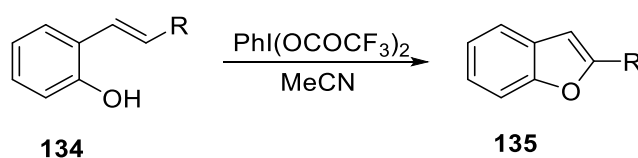
Σύμφωνα με τον Swenton, βενζοφουράνιο μπορεί να παραχθεί από την αντίδραση π-υποκατεστημένων φαινολών με πλούσια ηλεκτρονιακά στυρενικά παράγωγα, παρουσία δις(τριφθοροακετοξυ)ιωδοβενζολίου. Ύστερα, σύμφωνα με τη βιβλιογραφία, το βενζοφουράνιο **132** που παράγεται αντιδρά με το DDQ για να συντεθεί το βενζο[b]φουράνιο **133** (Σχήμα 37).

Σχήμα 37. Χρήση ενώσεων του υπερασθενούς ιωδίου



Πρόσφατα οι Singh και Wriht χρησιμοποίησαν δις(τριφθοροακετοξυ)ιωδοβενζόλιο σε διαλύτη MeCN, σε μία αντίδραση κυκλοποίησης *o*-υδροξυστιλβενίων **134** για την σύνθεση 2-αρυλοβενζοφουρανίων **135**, ως μία μέθοδο απαλλαγμένη από μέταλλα και πολύ οικονομικότερη (Σχήμα 38).

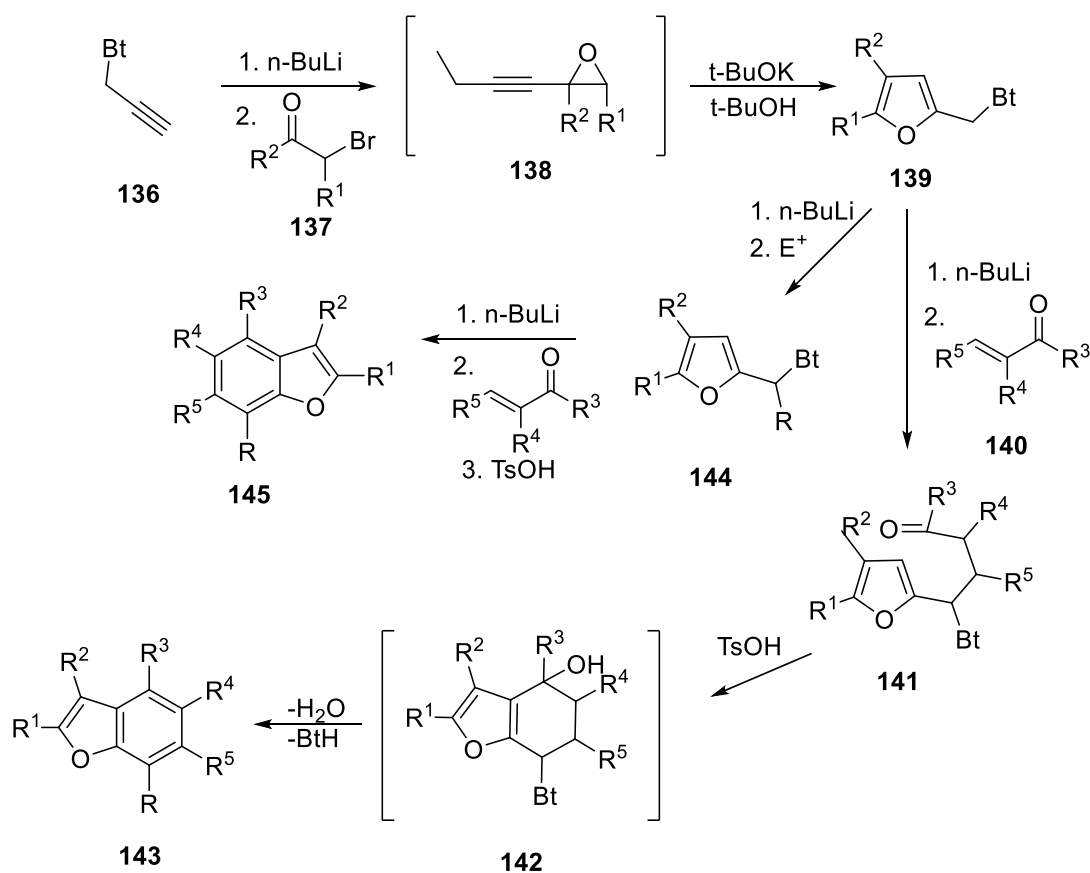
Σχήμα 38



β) Σύνθεση με τη βοήθεια α,β-ακόρεστης κετόνης ή αλδεΐδης

Όπως φαίνεται στο σχήμα 39, η αντίδραση της ένωσης **136** με α-βρωμοκετόνη **137** έχει ως αποτέλεσμα το σχηματισμό αλκυνυλοξιρανίου **138** και στη συνέχεια 2-(βενζοτριαζολ-1-υλομεθυλο)φουρανίου **139**. Η ένωση **139** με ένα ισοδύναμο *n*-BuLi στους -78 °C και ένα ισοδύναμο α,β-ακόρεστης κετόνης ή αλδεΐδης **142**, έχει ως αποτέλεσμα την ένωση **141**, στην οποία με *π*-τολουολοσουλφονικό οξύ πραγματοποιείται ενδομοριακή κυκλοποίηση στο ενδιάμεσο **142** και τελικά το βενζο[b]φουράνιο **143**. Εναλλακτικά, η ένωση **139** μπορεί να αλκυλιωθεί με ένα ισοδύναμο *n*-BuLi στους -78 °C και στη συνέχεια να αντιδράσει με *ν*-βουτυλιοδιϊδιο ή βενζυλοβρωμίδιο, που λειτουργούν ως ηλεκτρονιόφιλα και να δώσουν την ένωση **144**. Η ένωση **144** αντιδρά με α,β-ακόρεστη κετόνη και πραγματοποιείται ενδομοριακή κυκλοποίηση που έχει ως συνέπεια το βενζο[b]φουράνιο **145**.

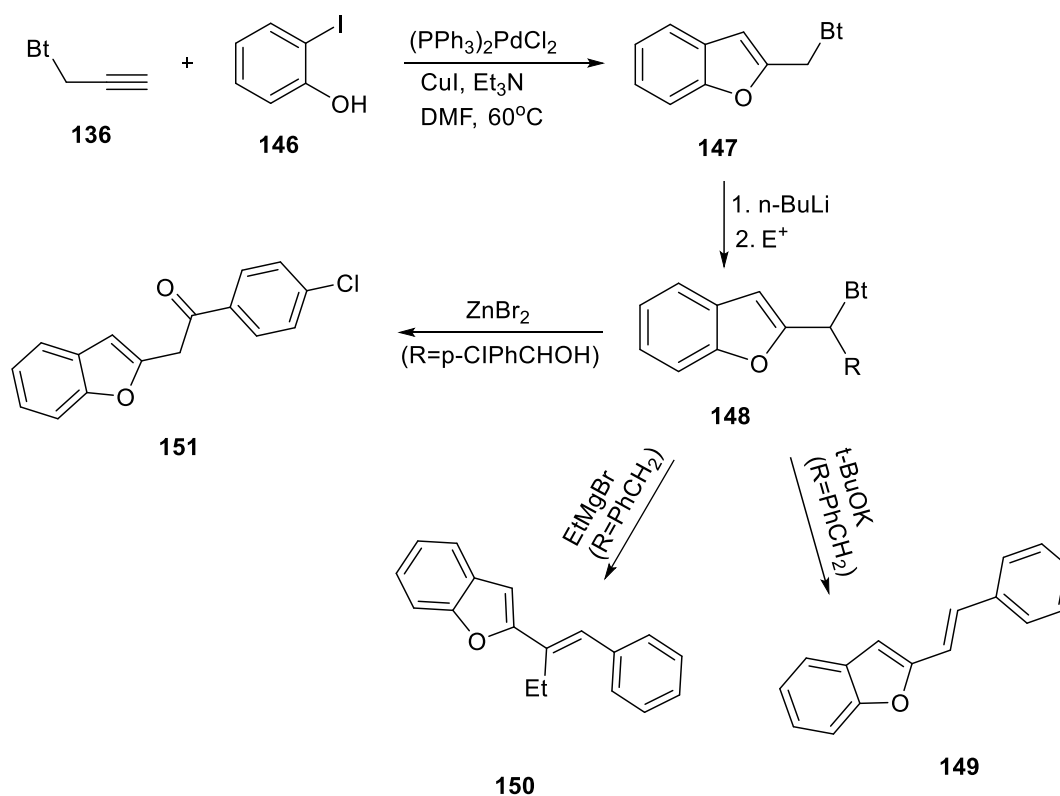
Σχήμα 39. Σύνθεση με χρήση α,β-ακόρεστης καρβονυλικής ένωσης



[Bt=benzotriazol-1-yl]

Στο σχήμα 40, αρχική ένωση είναι ξανά η **136** που αντιδρά αυτή τη φορά με την *ο*-ιωδοφαινόλη **146**, παρουσία ένωσης του παλλαδίου (Pd), για να δώσει την ένωση **147**. Η ένωση **147** αλκυλιώνεται, ακριβώς όπως συμβαίνει και στο σχήμα 39, με *n*-BuLi και δίνει την ένωση **148**, η οποία μπορεί να ακολουθήσει τρεις διαφορετικές πειραματικές διαδρομές και σε όλες να έχει ως συνέπεια το σχηματισμό βενζο[*b*]φουρανίων (**149**, **150**, **151**).

Σχήμα 40. Σύνθεση με χρήση Pd



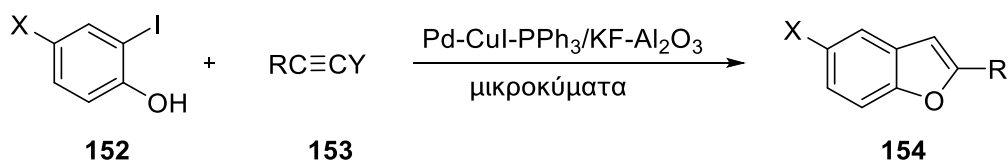
γ) Αντίδραση Sonogashira¹⁸

Μία από τις πιο γνωστές συνθέσεις βενζο[*b*]φουρανίων είναι η αντίδραση Sonogashira, καταλυόμενη από Pd. Η αντίδραση αυτή είναι μεταξύ τερματικών αλκινίων και 2-ιωδο/βρωμο-φαινολών, ακολουθούμενη από κυκλοποίηση, παρουσία Pd/CuI ως καταλύτη.

Στο σχήμα 41, η κυκλοποίηση των *ο*-ιωδοφαινολών **152** με τερματικά αλκίνια **153** συμβαίνει χρησιμοποιώντας ποσότητα φθοριούχου καλίου μαζί με τριοξείδιο του αργιλίου παρουσία ενός μίγματος παλλαδίου, ιωδιούχου χαλκού και

τριφαινυλοφωσφίνης σε ένα σύστημα άνευ διαλύτη, υπό ακτινοβολία μικροκυμάτων, για να δώσει 2-υποκατεστημένα βενζο[b]φουράνια **154** σε καλές αποδόσεις.

Σχήμα 41. Σύνθεση Sonogashira

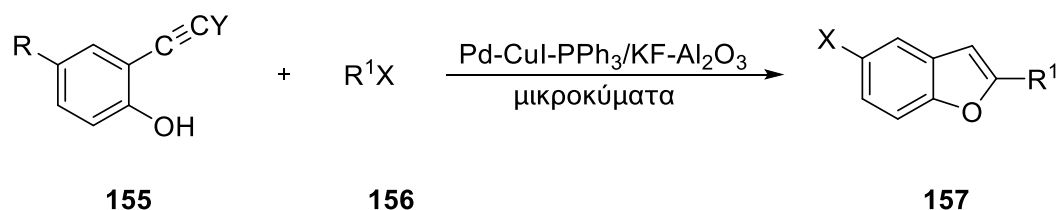


X=H, CH₃, CH₃CO
Y=H, Si(CH₃)₃

R=C₆H₅, *p*-CH₃C₆H₄, *o*-FC₆H₄, *p*-BrC₆H₄, *n*-C₈H₁₇, *n*-C₆H₁₃

Αντίστροφα, για την σύνθεση του 2-υποκατεστημένου βενζο[b]φουρανίου **157**, πραγματοποιείται κυκλοποίηση *o*-αιθυλενοφαινόλων **155** με αρωματικά ή βινυλικά ιωδίδια **156** (Σχήμα 42).

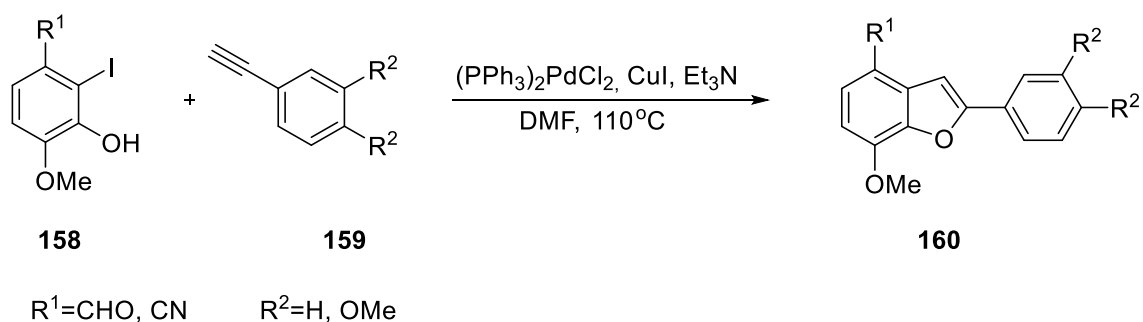
Σχήμα 42



R¹X=C₆H₅I, *m*-FC₆H₄I, *p*-CH₃OC₆H₄I, *p*-CH₃COC₆H₄I, *p*-CH₃C₆H₄I

Παρ' όλα αυτά, έχουν διατυπωθεί αναφορές όπου χρησιμοποιήθηκε διαλύτης σε αντίδραση Sonogashira, όπως THF, Et₃N, τολουόλιο υπό βρασμό κ.α. Παράδειγμα αποτελεί η αντίδραση στο σχήμα 43, όπου η 4-φορμυλο-2-υδροξυ-3-ανισόλη **158** και το φαινυλοακετυλένιο **159** αντιδρούν με αποτέλεσμα το βενζο[b]φουράνιο **160** (Σχήμα 43).

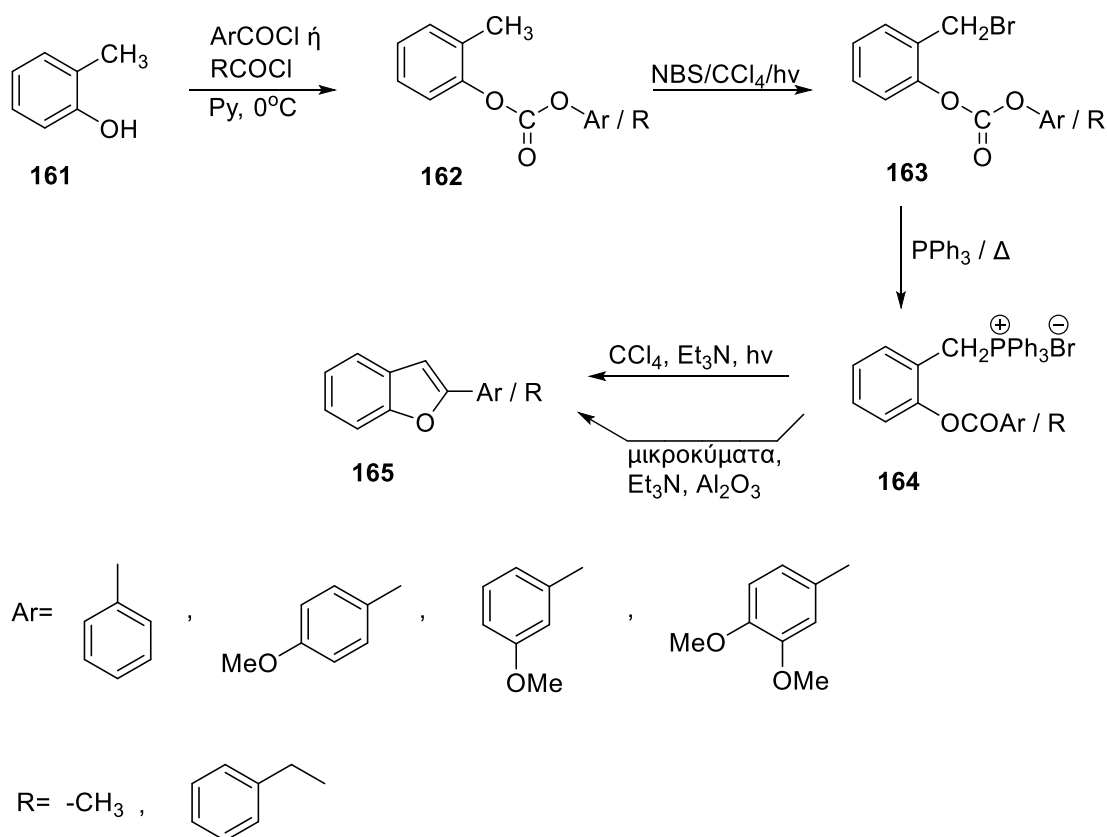
Σχήμα 43. Παράδειγμα Sonogahira



δ) Φωτοχημική αντίδραση Wittig¹⁹

Ένας επόμενος τρόπος σύνθεσης βενζο[b]φουρανίων είναι η ενδομοριακή φωτοχημική αντίδραση Wittig. Το κατάλληλα υποκατεστημένο φωσφονιακό άλας **164** με τετραχλωράνθρακα, παρουσία τριαιθυλαμίνης, δίνει το βενζο[b]φουράνιο **165** σε καλές αποδόσεις (46-87%) (Σχήμα 44).

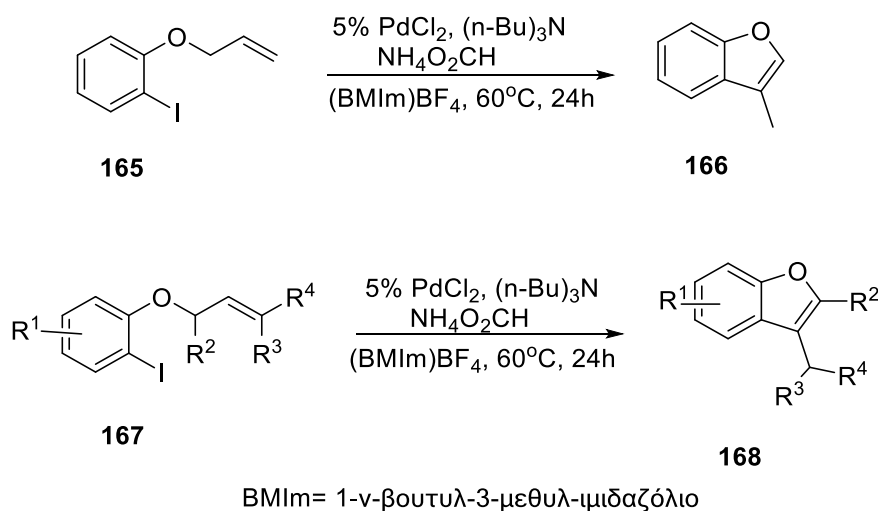
Σχήμα 44



ε) Ενδομοριακή αντίδραση Heck²⁰

Επιπλέον, ένας διαφορετικός τρόπος σύνθεσης βενζο[b]φουρανίων είναι η ενδομοριακή αντίδραση Heck των *ο*-ιωδο αρυλαλλυλοαιθέρων, καταλυόμενη από Pd. Στην συγκεκριμένη μέθοδο αντιδράσεων χρησιμοποιείται ιονικό υγρό όπου χρησιμοποιείται το 1-ν-βουτυλ-3-μεθυλ-ιμιδαζολο-τετραφθοριούχο βόριο (Σχήμα 45).

Σχήμα 45. Ενδομοριακή αντίδραση Heck

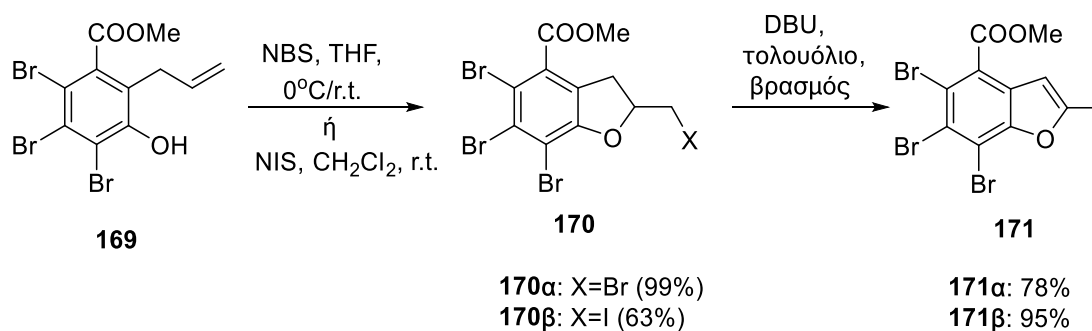


Οι αντιδράσεις του σχήματος 45 μπορούν να χαρακτηριστούν και ως ενδομοριακές ετεροκυκλικές αντιδράσεις, λόγω του σχηματισμού ετεροκυκλικού δακτυλίου. Τέτοιες αντιδράσεις είναι και των σχημάτων 46, 47.

στ) Ενδομοριακές ετεροκυκλικές αντιδράσεις

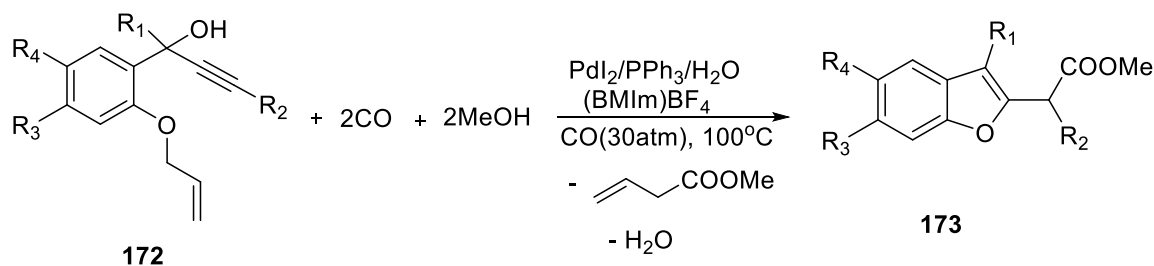
Στο σχήμα 46, φαίνεται η αντίδραση ηλεκτρονιόφιλης κυκλοποίησης της φαινόλης **169** με NBS σε THF ή NIS σε CH₂Cl₂, όπου σχηματίζεται το προϊόν **170** σε ικανοποιητικές αποδόσεις (78% ή 95%).

Σχήμα 46. Ενδομοριακή ετεροκυκλική σύνθεση



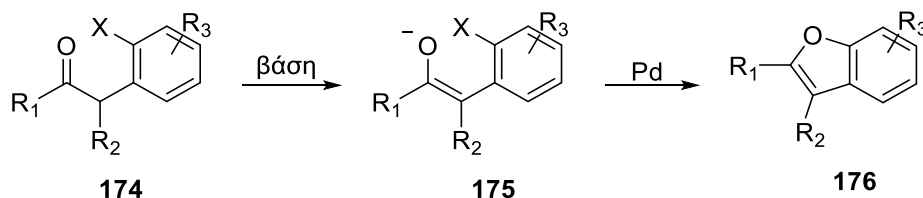
Οι βενζοφουρανο-2-ακετο εστέρες **173**, χρησιμοποιώντας Pd(0) συντίθενται βάσει του μηχανισμού της αντίδρασης του σχήματος 47. Και εδώ πραγματοποιείται ενδομοριακή ετεροκυκλοποίηση και τελική σύνθεση βενζο[b]φουρανικού δακτυλίου.

Σχήμα 47. Ενδομοριακή ετεροκυκλική σύνθεση



Ο Willis και οι συνεργάτες του, το 2004, ανέφεραν τη σύνθεση βενζο[b]φουρανικών δακτυλίων μέσω ενδομοριακών αντιδράσεων ο-αρυλίσωσης ενολών, καταλυόμενες από Pd (Σχήμα 48).

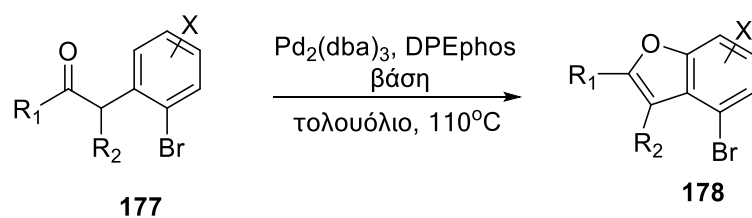
Σχήμα 48



Βάσει της παραπάνω αντίδρασης, αποδείχτηκε ότι μία κυκλοεξανόνη αντιδρά με ένα βρωμοιωδοβενζόλιο για να παραχθεί μία κατάλληλα υποκατεστημένη κετόνη

177. Η κετόνη αυτή μαζί με βάση σε τολουόλιο έχει ως αποτέλεσμα την παραγωγή ενός βενζο[b]φουρανίου **178** (Σχήμα 49).

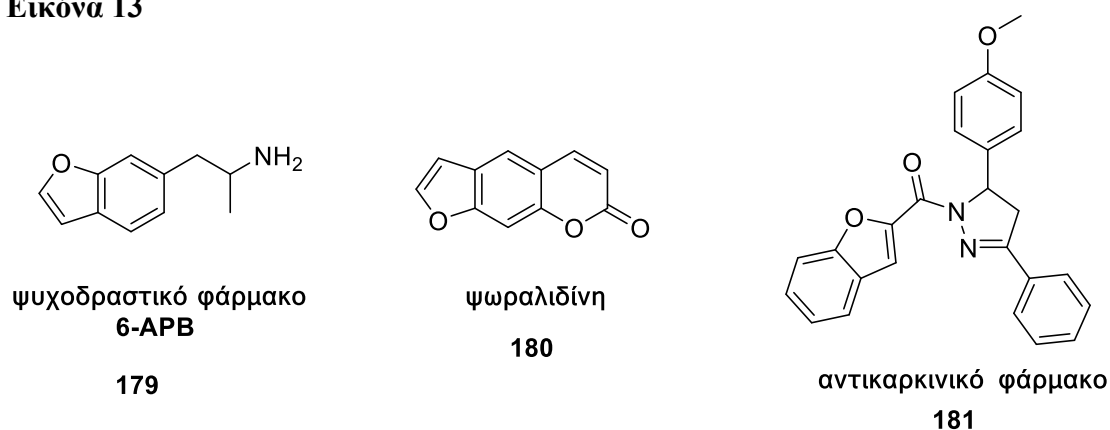
Σχήμα 49



4. ΣΥΖΗΤΗΣΗ-ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Ο βενζοφουρανικός δακτύλιος θεωρείται ως μία από τις σημαντικότερες τάξεις ετεροκυκλικών ενώσεων λόγω του πολλαπλού βιολογικού χαρακτήρα του. Περιέχεται σε πληθώρα βιολογικών φυσικών προϊόντων, όπως και φαρμακευτικών και πολυμερών. Υπάρχουν πολλά βενζοφουρανικά παράγωγα που έχουν χαρακτηριστεί ως φάρμακα και παρουσιάζουν έντονη αντιβακτηριακή, αντιφλεγμονώδη, αντικαρκινική και αντιμυκητησιακή δράση^{54,55}. Βενζοφουρανικοί δακτύλιοι μπορούν να συντεθούν με ποικίλους τρόπους, όπως με τη βοήθεια α,β -ακόρεστων κετονών, με την αντίδραση Sonogashira κυκλοποίησης *o*-ιωδοφαινόλων με τερματικά αλκίνια, με χρήση υπερσθενούς ιωδίου κ.α. (βλ. 3.1 Εισαγωγή). Παράλληλα, η χρήση ενώσεων του υπερσθενούς ιωδίου έχει αναπτυχθεί αρκετά τα τελευταία χρόνια χάρη στο χαμηλό κόστος, τον εύκολο χειρισμό, τη φιλικότητα ως προς το περιβάλλον και την χαμηλή τοξικότητά τους^{56,57}.

Εικόνα 13



Είναι ήδη γνωστό ότι, η αντίδραση ανάμεσα σε μία φαινόλη και ενώσεων υπερσθενούς ιωδίου και πιο συγκεκριμένα, διακετοξυιωδοβενζολίου ή δις(τριφθοροακετοξυ)ιωδοβενζολίου σε θερμοκρασία δωματίου παρουσία ένας ενεργοποιημένου αλκενίου ως παγίδα δραστικών ενδιάμεσων έχει σαν αποτέλεσμα τη σύνθεση 2,3-διϋδροβενζοφουρανίων, με καλές αποδόσεις. Και οι δύο ενώσεις του υπερσθενούς ιωδίου χρησιμοποιούνται ως οξειδωτικά μέσα.

4.1 Σύνθεση νέων φαινόλων

1) Τροποποίηση φαινολικών παραγώγων

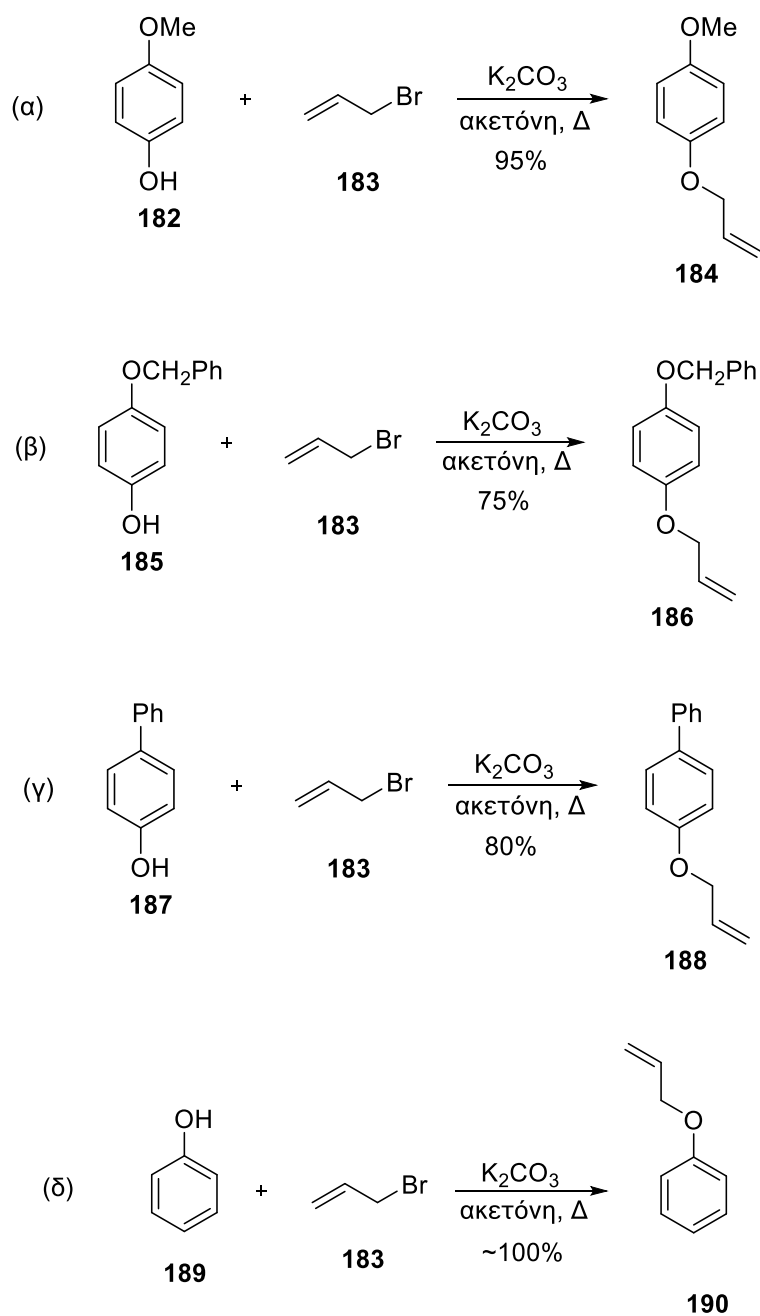
Οι φαινόλες είναι από τα πιο σημαντικά αρωματικά μόρια διότι εμπεριέχονται σε πληθώρα φυσικών προϊόντων (φλαβονοειδή, κανναβινοειδή κ.α.), φαρμακευτικών υλών (απολυμαντικά, αντισηπτικά) και καταλυτών. Προκειμένου να διεξαχθούν τροποποιήσεις ένας φαινόλες, το φαινολικό οξυγόνο προστατεύεται συνήθως για την αποφυγή ανεπιθύμητων πλευρικών αντιδράσεων.

Προϋπόθεση για τη σύνθεση βενζοδιφουρανίων με διαφορετικούς υποκαταστάτες στους δύο φουρανικούς δακτυλίους είναι η προστασία μίας εκ των δύο υδροξυλομάδων της *π*-υδροκινόνης. Από το πλήθος των ομάδων που είναι διαθέσιμες για την προστασία ένας υδροξυλομάδας επιλέχθηκε η αλλυλομάδα, είτε γιατί μπορεί να απομακρυνθεί και να απελευθερώσει το φαινολικό υδροξύλιο είτε γιατί μπορεί να μετακινηθεί στην *ο*-θέση με μία μετάθεση Claisen. Ένας ακόμη λόγος για την επιλογή αυτή είναι η ύπαρξη πολλών φυσικών προϊόντων με προπενυλο- ή αλλυλο-υποκαταστάτες συνδεδεμένους στον βενζοφουρανικό δακτύλιο^{58,59}.

Στο εργαστήριο, η επίδραση αλλυλοβρωμιδίου σε *π*-υδροκινόνη σε διαλύτη ακετονιτρίλιο οδηγεί στην επιθυμητή *π*-αλλυλοξυφαινόλη που απομονώνεται με χρωματογραφία κενού με ικανοποιητικές αποδόσεις⁶⁰.

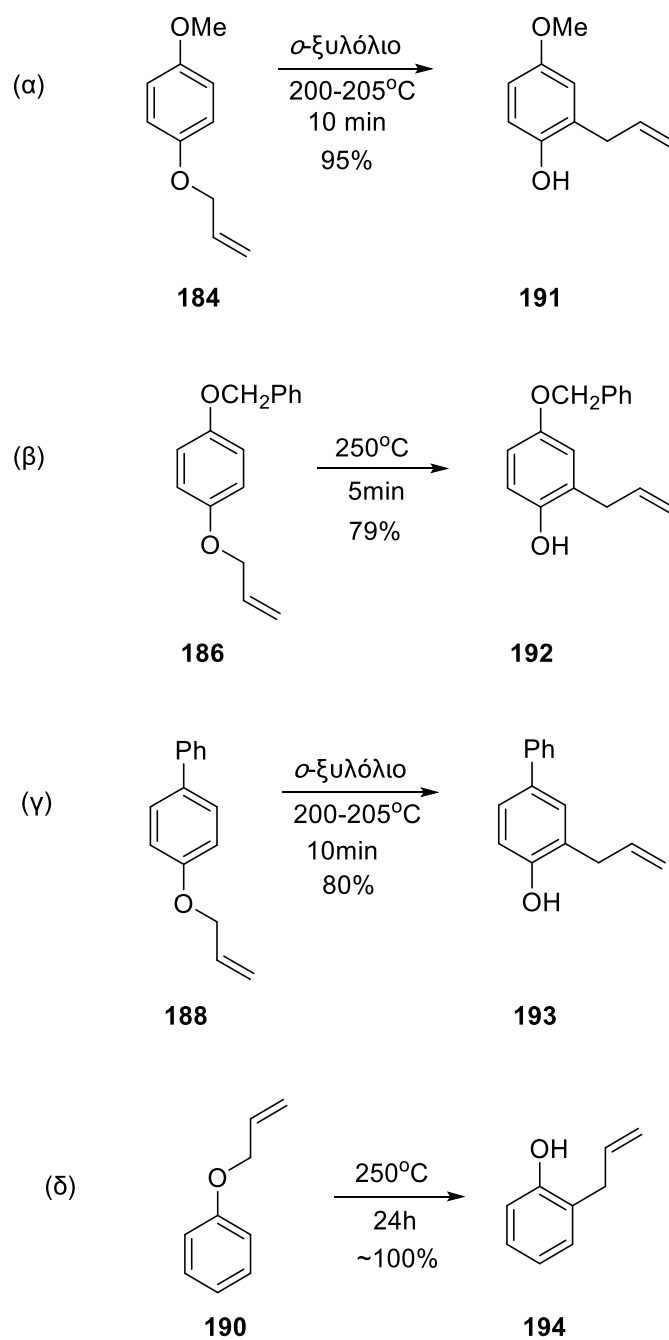
Η επίδραση του αλλυλοβρωμιδίου σε διάφορες φαινόλες λαμβάνει χώρα με βρασμό σε ακετόνη και οδηγεί στα επιθυμητά *π*-αλλυλοξυ υποκατεστημένα βενζόλια που απομονώνονται μετά από κατεργασία με H₂O, 10% NaOH και CH₂Cl₂ (Σχήμα 50).

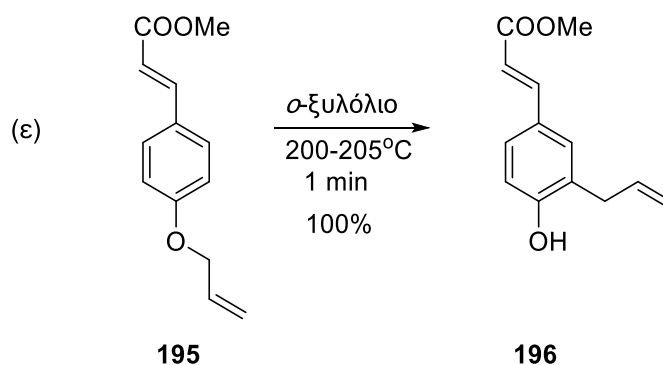
Σχήμα 50. Προστασία μονοπροστατευμένων φαινολών



Για τη σύνθεση των νέων φαινολών που δεν είναι εμπορικά διαθέσιμες, οι οποίες θα οξειδωθούν παρουσία αλκενίων, εφαρμόζεται η αντίδραση μετάθεσης Claisen της αλλυλομάδας (Σχήμα 51). Η αντίδραση αυτή πραγματοποιείται με θέρμανση στους 200-205 °C σε διαλύτη συνήθως *o*-ξυλόλιο^{74,87}.

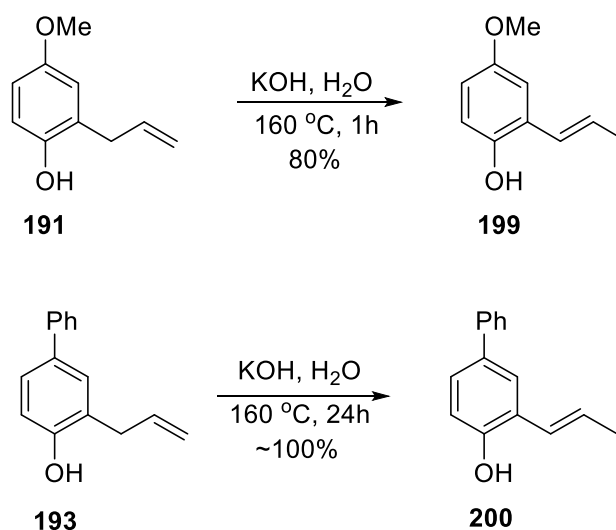
Σχήμα 51. Σύνθεση φαινολών με μετάθεση Claisen





Κάποιες φαινόλες που δημιουργούνται με μετάθεση Claisen ισομερειώνονται στην αλλυλική τους ομάδα, οδηγώντας στο σχηματισμό νέων φαινολών. Η ισομερείωση λαμβάνει χώρα παρουσία υδατικού διαλύματος υδροξειδίου του καλίου, σε υψηλές θερμοκρασίες σε κλειστούς δοκιμαστικούς σωλήνες με βαριά τοιχώματα. Οι αποδόσεις είναι μέτριες έως αρκετά ικανοποιητικές⁸⁸.

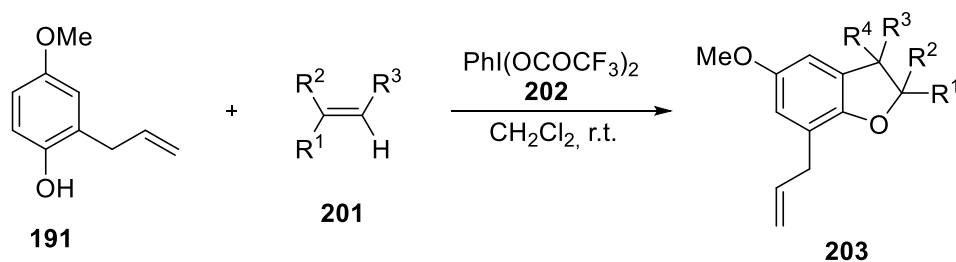
Σχήμα 52. Ισομερείωση προϊόντων Claisen



Οι ίδιες φαινόλες, δηλαδή οι **191** και **193**, αντιδρούν με ενεργοποιημένα αλκένια οδηγώντας προς διυδροφουράνια, ενώ άλλες αποτυγχάνουν, όπως οι **192** και **196**.

Η *ο*-αλλυλο-*π*-μεθοξυφαινόλη **191** που δημιουργείται από την προστατευμένη *π*-μεθοξυφαινόλη με μετάθεση Claisen αντιδρά με δις(τριφθοροακετοξυ)ιωδοβενζόλιο **202** παρουσία αλκενίων **201** και οδηγεί στην απομόνωση *ο*-αλλυλο υποκατεστημένων διυδροφουρανίων **203** (Σχήμα 53).

Σχήμα 53. Οξείδωση φαινόλης παρουσία αλκενίου με PIFA



Πίνακας 1. Οξειδωτική κυκλοπροσθήκη της *ο*-αλλυλο-*π*-μεθοξυφαινόλης με αλκένια^α.

α/α	R^1	R^2	R^3	Χρόνος (h) ^β	Προϊόν	Απόδοση (%) ^γ
1	$\pi\text{-CH}_3\text{OC}_6\text{H}_4$	H	Me	3	203a	83
2	C_6H_5	Me	H	20	203b	39

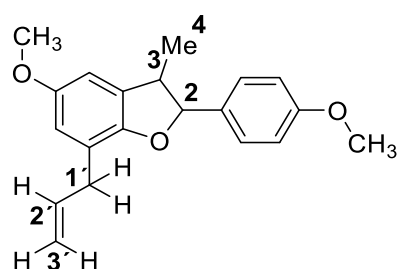
α. Όλες οι αντιδράσεις γίνονται με την προσθήκη του **202** (2.0-2.5 mmol) σε διάλυμα της **191** (2.00 mmol), και της **201** (3.0 mmol) σε ξηρό CH_2Cl_2 (10ml). β. Χρόνος αντίδρασης μετά την προσθήκη της **202**. γ. Απομονωμένο προϊόν με flash χρωματογραφία στήλης.

Οι αντιδράσεις πραγματοποιήθηκαν σε θερμοκρασία δωματίου. Η αντίδραση με την *trans* ανεθόλη **201a** οδηγεί στην απομόνωση του διυδροφουρανίου **203a** με απόδοση 83% (περίπτωση 1, Πίνακας 6). Η αντίδραση με το α -μεθυλοστυρόλιο **201b** οδηγεί στην απομόνωση του διυδροφουρανίου **203b** με απόδοση 39% (περίπτωση 2, Πίνακας 6). Πιθανότατα, ο λόγος για τη μεγάλη διαφορά στην απόδοση των δύο αντιδράσεων έγκειται στο γεγονός ότι η μεθοξυ-ομάδα που βρίσκεται σε π -θέση στον δακτύλιο της *trans* ανεθόλης είναι ένας ισχυρός συζυγιακός δότης ηλεκτρονίων. Επομένως ενεργοποιεί τον διπλό δεσμο και έτσι διευκολύνεται η αντίδραση. Τα διυδροφουρανικά παράγωγα **203** ταυτοποιούνται με ^1H NMR, ^{13}C NMR και HRMS φάσματα.

Ενδεικτικά, στο ^1H φάσμα του διυδροφουρανίου **203a** (Παράρτημα – σελ. 141) εμφανίζονται συγκεκριμένες κορυφές των υδρογόνων της αλλυλομάδας που βρίσκεται σε *ο*-θέση ως προς το φουρανικό δακτύλιο. Η πρώτη κορυφή για τα πρωτόνια του C-1' εμφανίζεται σε $\delta = 3.33$ ppm έναντι 4.67 ppm που εμφανίζεται στην αλλυλοξυ ομάδα, κάτι το οποίο δείχνει τη σύνδεση του C-1' με ένα άτομο άνθρακα. Η δεύτερη ανήκει στα πρωτόνια του C-2' σε $\delta = 5.92$ ppm και τα δύο υδρογόνα που είναι μακρύτερα από τον δακτύλιο στον C-3' εμφανίζονται σε $\delta = 5.12$

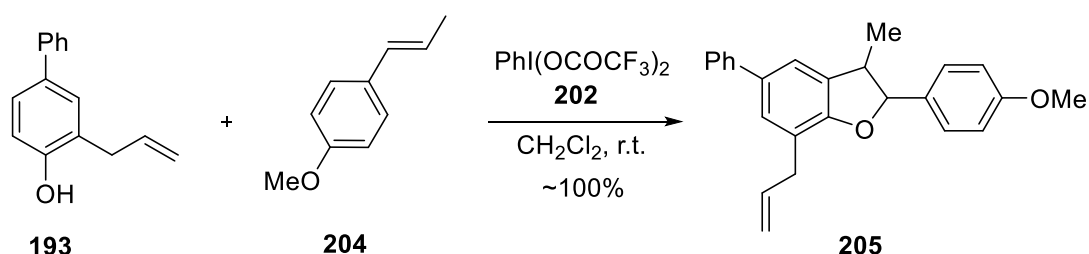
και 4,87 ppm. Επιπλέον, υπάρχουν έξι υδρογόνα σε $\delta = 3,80$ ppm που ανήκουν στις μεθόξυ-ομάδες της ένωσης. Τα πρωτόνια που βρίσκονται στους C-2 και C-3 εμφανίζονται σε $\delta = 3,76$ και $\delta = 5,26$ ppm που είναι χαρακτηριστικά ενός διυδροφουρανικού δακτυλίου. Συγκεκριμένα, εμφανίζεται μία διπλή κορυφή για το α -διυδροφουρανικό πρωτόνιο του C-2 σε $\delta = 5.26$ ppm με σταθερά σύζευξης $J = 9.6$ Hz, χαρακτηριστική της *trans* διαμόρφωσης⁷⁰. Τέλος, η μεθυλομάδα της θέσης 4 εμφανίζεται ως διπλή κορυφή σε $\delta = 1.41$ ppm με σταθερά σύζευξης $J = 6.8$ Hz, αφού ενώνεται σε sp^3 άνθρακα αντί sp^2 στο μόριο της *trans* ανεθόλης.

Εικόνα 14



Ανάλογα, η *o*-αλλυλο-π-φαινυλοφαινόλη **193** που δημιουργείται επίσης από μετάθεση Claisen αντιδρά σε θερμοκρασία δωματίου για 24 ώρες, με το δις(τριφθορο ακετοξυ)ιωδοβενζόλιο παρουσία της *trans* ανεθόλης **204** και οδηγεί στην απομόνωση του διυδροφουρανίου **205** με απόδοση ~100% (Σχήμα 54). Η αναλογία της φαινόλης προς το αλκένιο είναι 2:3 mmol. Το διυδροφουράνιο **205** ταυτοποιείται με ^1H και ^{13}C NMR φάσματα.

Σχήμα 54. Οξείδωση φαινόλης παρουσία αλκενίου με PIFA

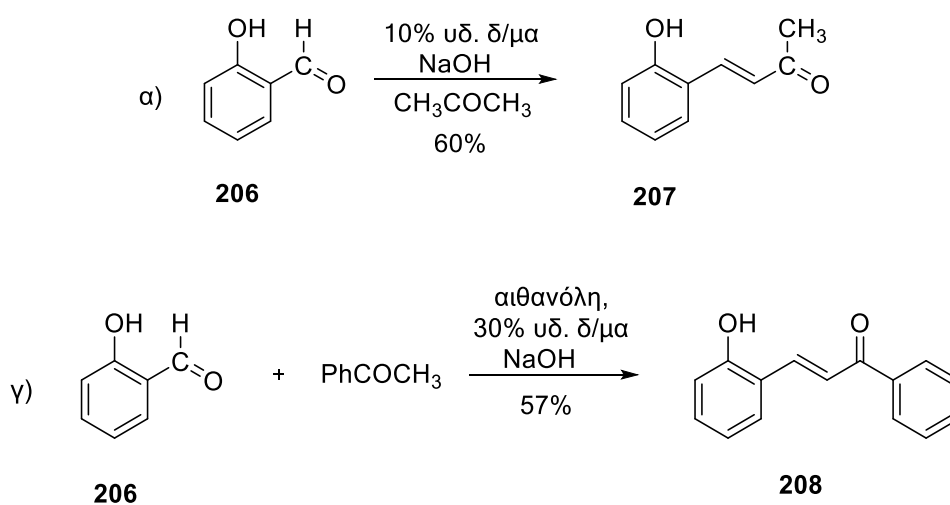


2) Αλδολική Συμπύκνωση

Οι αντιδράσεις αλδολικής συμπύκνωσης^{61,62} αποτελούν έναν εύκολο τρόπο τροποποίησης των κατάλληλων υδροξυβενζαλδεϋδών, που δε μπορούν να χρησιμοποιηθούν σε οξειδωτικές αντιδράσεις. Οι σχηματιζόμενες α,β -ακόρεστες ενόνες περιλαμβάνουν καρβονύλιο ως λειτουργική ομάδα, αλλά και υδροξύλιο το οποίο ίσως να οδηγούσε στο επιθυμητό αποτέλεσμα.

Αρχικά, αντέδρασε η *ο*-υδροξυβενζαλδεϋδη **206** με ακετόνη σε 10% υδατικό διάλυμα υδροξειδίου του νατρίου με αποτέλεσμα την απομόνωση της α,β -ενόνης **207** με απόδοση 60%. Επίσης, η αλληλεπίδραση της ακετοφαινόνης στην *ο*-υδροξυβενζαλδεϋδη έχει ως αποτέλεσμα την απομόνωση της α,β -ενόνης **208** με απόδοση 57% (Σχήμα 55).

Σχήμα 55. Αλδολική συμπύκνωση υδροξυβενζαλδεϋδών



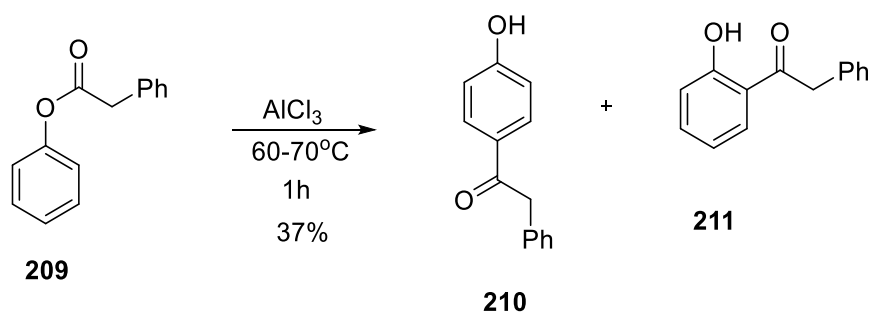
Παρόλο που οι α,β -ενόνες σχηματίζονται με ικανοποιητικές αποδόσεις, δεν πέτυχαν το σκοπό τους. Η οξείδωσή τους με PIFA παρουσία ενεργοποιημένων αλκενίων δεν οδήγησε στα επιθυμητά διυδροφουρανικά παράγωγα, ένα γεγονός που είναι εύκολα αντιληπτό από τα φάσματα ¹H και ¹³C NMR.

3) Μετάθεση Fries

Στα ίδια πλαίσια αναζήτησης των κατάλληλων φαινολών για αντιδράσεις οξείδωσης παρουσία δραστικών αλκενίων, πραγματοποιήθηκαν κάποιες αντιδράσεις μετάθεσης Fries^{63,64}. Στην μετάθεση Fries συμμετέχει συνήθως ένας φαινυλεστέρας που μετατρέπεται σε μια υδροξυ-αρυλοκετόνη με καταλύτη ένα οξύ κατά Lewis. Το οξύ χρειάζεται ως καταλύτης διότι συνδεέται αρχικά με το καρβονυλικό οξυγόνο του εστέρα και μετά με το φαινολικό οξυγόνο απελευθερώνοντας έτσι ένα καρβοκατιόν ακυλίου. Το καρβοκατιόν ακυλίου αντιδρά με τον βενζολικό δακτύλιο σε μια ηλεκτρονιόφιλη αρωματική υποκατάσταση και μάλιστα κατευθύνεται σε θέσεις *ορθο* και *παρα* ως προς τον δακτύλιο. Έτσι μπορεί να προκύψει μίγμα προϊόντων αλλά αυτό εξαρτάται από τη θερμοκρασία, καθώς σε υψηλή θερμοκρασία ευνοείται το *ο*-προϊόν, ενώ σε χαμηλή το *π*-προϊόν.

Για την συγκεκριμένη αντίδραση στο εργαστήριο χρησιμοποιήθηκε χλωριούχο αργίλιο ως οξύ κατά Lewis, σε θερμοκρασία 60-70°C για μία ώρα περίπου, με απόδοση 37% (Σχήμα 55).

Σχήμα 55



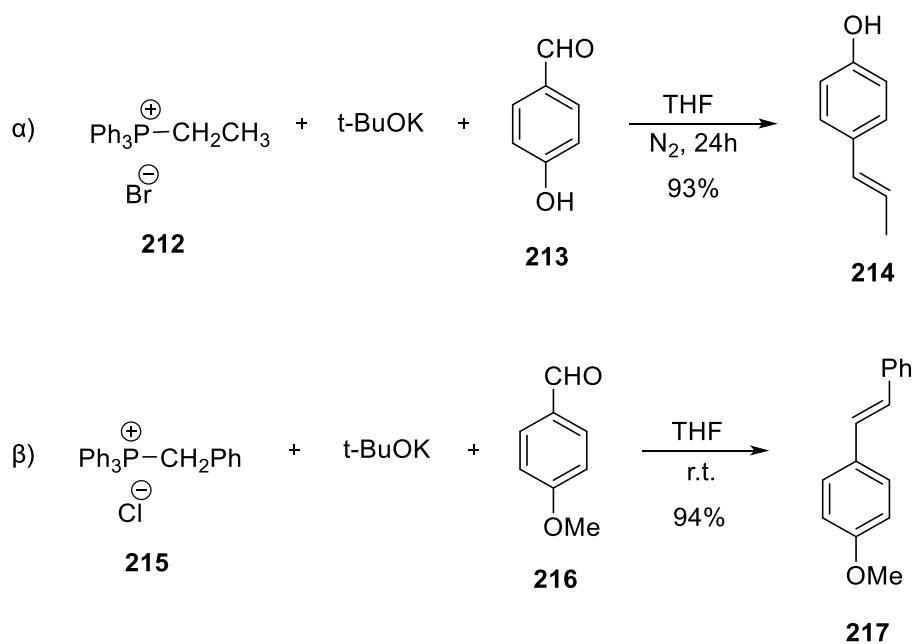
Από το φάσμα ¹H NMR επιβεβαιώνεται πως το προϊόν της αντίδρασης ήταν το *παρα* υποκατεστημένο μόνο **210**. Ωστόσο, όπως και στην περίπτωση της αλδολικής συμπύκνωσης, το προϊόν **210** δεν έδωσε το επιθυμητό αποτέλεσμα το οποίο ήταν ο σχηματισμός διπλού δεσμού στη θέση του καρβονυλίου.

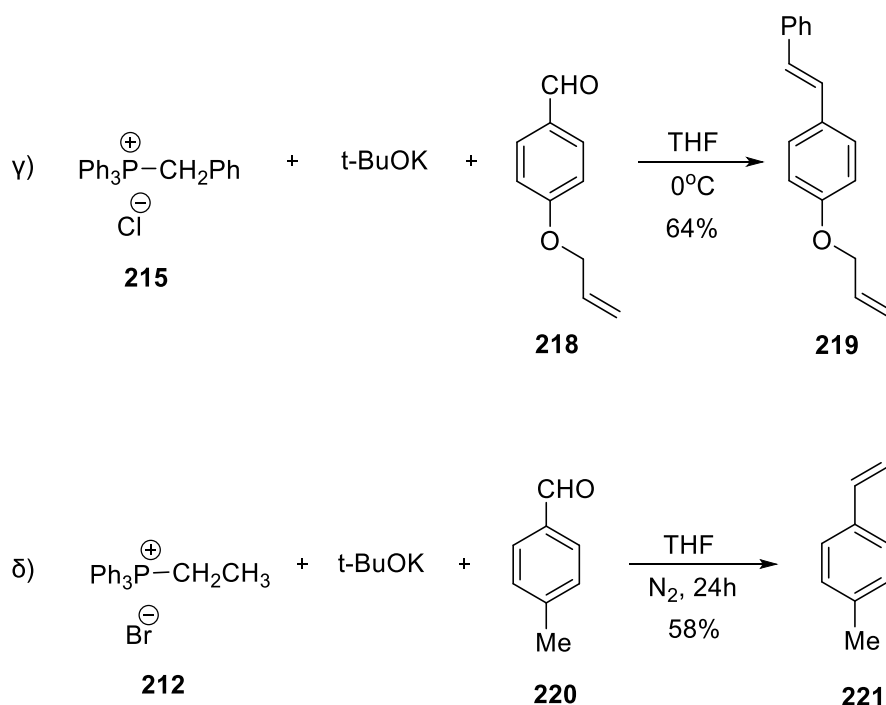
4) Αντιδράσεις Wittig

Η αντίδραση Wittig χρωστά το όνομά της στον Georg Wittig που ανακάλυψε τον συγκεκριμένο τύπο αντίδρασης. Στην αντίδραση αυτή μία αλδεΐδη ή κετόνη αντιδρά με ένα υλίδιο φωσφόρου και οδηγεί στο σχηματισμό αλκενίων. Η αντίδραση πραγματοποιείται σε βασικές συνθήκες^{62,65}.

Εργαστηριακά, συντέθηκαν αλκένια ξεκινώντας από άλατα τριφαινυλοφωσφονίου και βενζαλδεΐδη ή παράγωγα αυτής, παρουσία *tert*-βουτοξειδίου του καλίου σε διαλύτη τετραϋδροφουράνιο και θερμοκρασία δωματίου (Σχήμα 56). Να σημειωθεί ότι η προσθήκη του διαλύματος της βενζαλδεΐδης γίνεται στους 0 °C και ότι χρησιμοποιήθηκε σε κάποιες αντιδράσεις ατμόσφαιρα αζώτου. Απώτερος στόχος της μελέτης αυτών των αντιδράσεων είναι αν και κατά πόσο τα προϊόντα Wittig μπορούν να χρησιμοποιηθούν σε αντιδράσεις οξείδωσης των φαινολών και κατ' επέκταση στο σχηματισμό βενζοδιφουρανίων.

Σχήμα 56

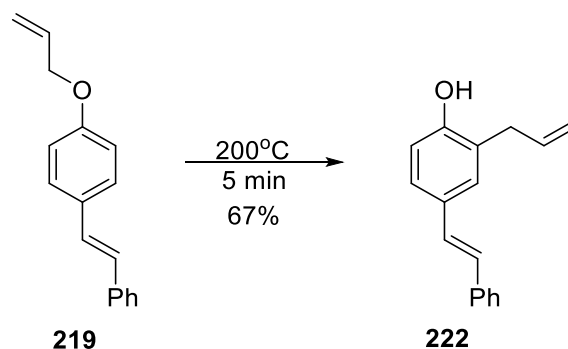




Στο σχήμα 56, παρατίθενται πέντε διαφορετικές αντιδράσεις που οδηγούν σε πέντε διαφορετικά προϊόντα. Δεν συντίθεται σε κάθε αντίδραση φαινόλη αλλά ένα αλκένιο. Ορισμένα προϊόντα από αυτά ερευνήθηκαν ως προς την αλληλεπίδρασή τους σε αντιδράσεις οξειδωσης και όχι μόνο. Η σχηματιζόμενη φαινόλη **214** αντέδρασε με δις(τριφθοροακετοξυ)ιωδοβενζόλιο σε διχλωρομεθάνιο παρουσία ενεργοποιημένων αλκενίων, ώστε να οδηγήσει στα προβλεπόμενα διυδροφουράνια. Όμως, τα επιθυμητά διυδροοφουρανικά παράγωγα δεν απομονώθηκαν παρά τις επίμονες προσπάθειες.

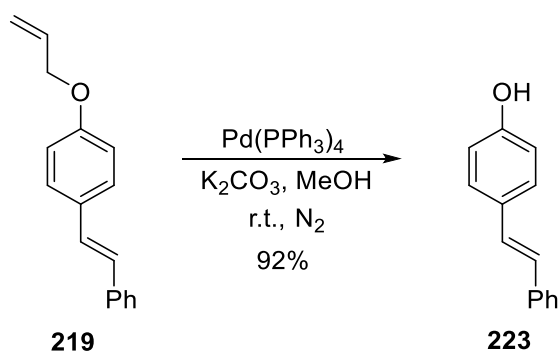
Το προϊόν **219**, αφού συντέθηκε, οδήγησε στη σύνθεση νέων φαινολών με δύο διαφορετικούς τρόπους που αφορούν την απομάκρυνση της αλλυλομάδας. Ο πρώτος τρόπος είναι η μετάθεση Claisen που αναφέραμε προηγουμένως. Από τη μετάθεση Claisen του αιθέρα **219** σχηματίστηκε η νέα φαινόλη **223** με απόδοση 67% (Σχήμα 57).

Σχήμα 57



Ο δεύτερος τρόπος αποπροστασίας της αλλυλομάδας αφορά τη χρήση τετρακίς(τριφαινυλοφωσφίνο)παλλαδίου, παρουσία ανθρακικού καλίου σε μεθανόλη, θερμοκρασία δωματίου και ατμόσφαιρα αζώτου⁷⁸. Η αντίδραση έχει ως αποτέλεσμα την απομάκρυνση της αλλυλομάδας και τη δημιουργία μιας νέας φαινόλης **223** με απόδοση 92% (Σχήμα 58).

Σχήμα 58



Η φαινόλη **223** έδειξε να αντιδρά με δις(τριφθοροακετοξυ)ιωδοβενζολίου παρουσία *trans* ανεθόλης σε διχλωρομεθάνιο, όμως η απόδοση της αντίδρασης ήταν αρκετά μικρή. Η φαινόλη **222** δεν έδειξε καμία αντίδραση με αλκένια.

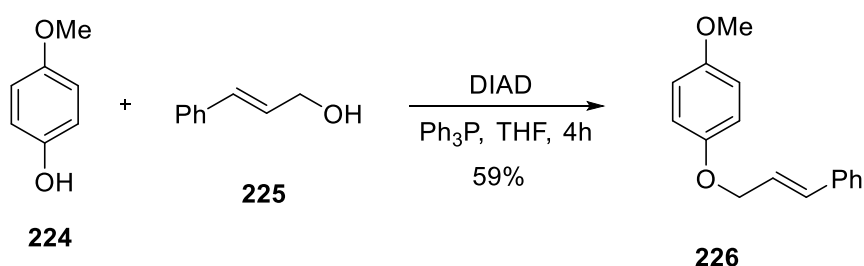
Τέλος, το αλκένιο **221** της αντίδρασης (ε) του σχήματος 56 χρησιμοποιήθηκε ως μέσο παγίδευσης σε αντιδράσεις οξείδωσης φαινολών. Τα αποτελέσματα φαίνονται παρακάτω στις αντιδράσεις οξείδωσης φαινολών.

5) Αντίδραση Mitsunobu

Στα πλαίσια της έρευνας κατάλληλων νέων φαινολών προς οξείδωση χρησιμοποιήθηκε άλλη μία αντίδραση (η αντίδραση Mitsunobu) στην οποία μια αλκοόλη μετατρέπεται σε μια ποικιλία λειτουργικών ενώσεων. Η αντίδραση έχει το όνομα του εφευρέτη της, του Oyo Mitsunobu και ακολουθεί μια συγκεκριμένη σειρά ως προς την διαδικασία. Τυπικά, πρώτα γίνεται η προσθήκη της αλκοόλης, του πυρηνόφιλου και της τριφαινυλοφωσφίνης σε τετραϋδροφουράνιο και αργότερα προστίθεται στους 0 °C το διάλυμα του αζωδικαρβοξυλικού, σε ατμόσφαιρα αζώτου^{66,67}.

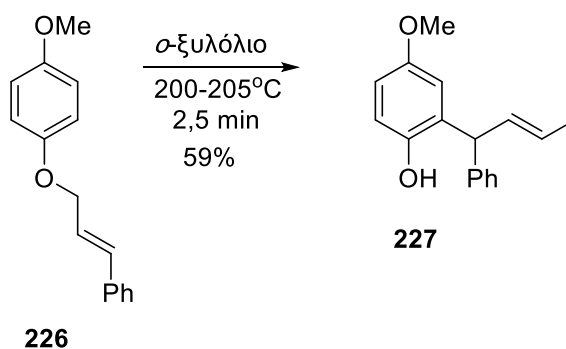
Στο εργαστήριο, πραγματοποιήθηκε μία επιτυχής αντίδραση Mitsunobu, όπου χρησιμοποιήθηκαν *π*-μεθοξυφαινόλη, κινναμωνική αλκοόλη, τριφαινυλοφωσφίνη και DIAD. Το προϊόν συντίθεται με απόδοση 59%.

Σχήμα 59



Ύστερα, αφού συντεθεί η ένωση **226**, πραγματοποιείται μετάθεση Claisen για τη δημιουργία της φαινόλης **227** με απόδοση 59% (Σχήμα 60).

Σχήμα 60. Σύνθεση φαινολικού παραγώγου με μετάθεση Claisen

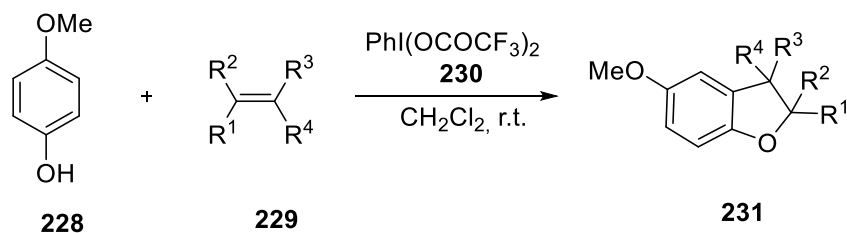


Παρά τις επίμονες προσπάθειες και αυτή η φαινόλη δεν οδήγησε στα επιθυμητά προϊόντα οξειδωτικής κυκλοποίησης.

4.2 Αντιδράσεις οξείδωσης φαινολών

4.2.1 Οξείδωση *π*-μεθοξυ-φαινόλης παρουσία αλκενίων.

Σχήμα 61. Γενική αντίδραση οξείδωσης.



Πίνακας 2. Οξειδωτικές αντιδράσεις της *π*-μεθοξυ-φαινόλης με αλκένια^α.

<i>a/a</i>	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	Χρόνος (h) ^β	Προϊόν	Απόδοση(%) ^γ
1	C ₆ H ₅	Me	H	H	24	231α	70
2	<i>π</i> -CH ₃ OC ₆ H ₄	H	Me	H	1	231β	92
3	<i>μ</i> -CH ₃ OC ₆ H ₃ - <i>π</i> -C ₃ H ₆	H	Me	H	24	231γ	52

^α Όλες οι αντιδράσεις γίνονται με την προσθήκη **230** (2.0-2.5 mmol) σε διάλυμα της **228** (2.0 mmol) και της **229** (3.0 mmol) σε ξηρό CH₂Cl₂ (10 ml). ^β Χρόνος αντίδρασης μετά την προσθήκη του **230**. ^γ Απομονωμένο προϊόν με flash χρωματογραφία στήλης.

Η *π*-μεθοξυφαινόλη **228** είναι εμπορικά διαθέσιμη. Η οξείδωσή της παρουσία ενός αλκενίου **229**, με δις(τριφθοροακετοξυ)ιωδοβενζόλιο **230** οδηγεί στη σύνθεση των διϋδροβενζοφουρανίων **231**, με καλές αποδόσεις (Σχήμα 61). Οι αντιδράσεις πραγματοποιούνται σε θερμοκρασία δωματίου και συνήθως τα προϊόντα απομονώνονται με flash χρωματογραφία στήλης σε διαλύτη διχλωρομεθάνιο. Η καλύτερη απόδοση 92% παρατηρείται όταν η *trans* ανεθόλη (περίπτωση 2, Πίνακας 1) χρησιμοποιηθεί ως μέσο παγίδευσης. Η *trans* ανεθόλη είναι επίσης εμπορικά διαθέσιμη και πολύ εύκολη στη χρήση. Αποτελεί παράγωγο του φαινυλοπροπενίου και ανήκει στις οργανικές αρωματικές ενώσεις, με το ξεχωριστό άρωμα του γλυκανίσου. Στην αντίδραση του σχήματος 61, χρησιμοποιείται ως δραστικό αλκένιο και η εξαιρετική απόδοση μας υποδεικνύει τον ηλεκτρονιόφιλο χαρακτήρα της

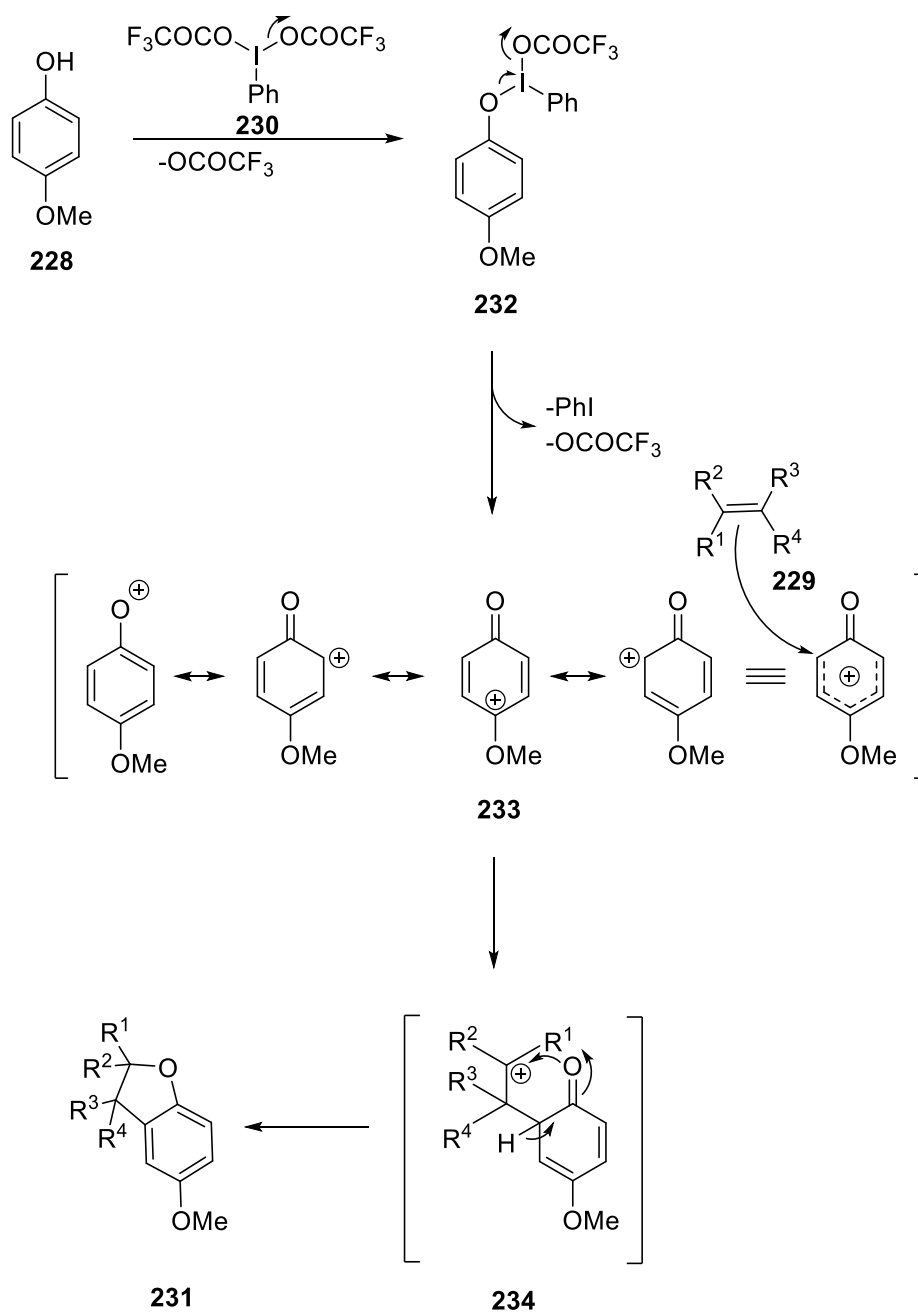
αντίδρασης. Γενικά, από τη βιβλιογραφία γνωρίζουμε ότι στις αντιδράσεις οξείδωσης φαινολών με δις(τριφθοροακετοξυ)ιωδοβενζόλιο παρουσία αλκενίων υπάρχει ο περιορισμός της χρήσης ενεργοποιημένων αλκενίων με υποκαταστάτες δότες ηλεκτρονίων, όπως π.χ. -OMe, -Me, -OCH₂Ph κλπ. Αυτό σημαίνει ότι αυξάνεται η ηλεκτρονιακή πυκνότητα του διπλού δεσμού και έτσι διευκολύνεται η αντίδραση. Αν χρησιμοποιούνταν αλκένια με υποκαταστάτες δέκτες ηλεκτρονίων, όπως -COOH ή NO₂, τότε απενεργοποιείται ο διπλός δεσμός και δεν αντιδρά. Στον Πίνακα 2, παρατηρούμε επίσης ότι όταν η φαινόλη αντιδρά με το α-μεθυλοστυρόλιο (περίπτωση 1, Πίνακας 1), η απόδοση μειώνεται στο 70%. Πιθανά, η αιτία για τη μείωση της απόδοσης οφείλεται στο ότι η μεθυλομάδα δεν είναι τόσο ισχυρός δότης ηλεκτρονίων όσο η μεθοξύ ομάδα της trans ανεθόλης. Ενώ όταν αντιδρά με την προστατευμένη ισοευγενόλη (περίπτωση 3, Πίνακας 1), η απόδοση είναι στο 52%, δηλαδή ακόμα χαμηλότερα. Αυτό ίσως οφείλεται στο γεγονός ότι υπάρχει ένας μεγάλος υποκαταστάτης που δυσκολεύει αισθητά την αντίδραση (περίπτωση 3, R¹, Πίνακας 1), λόγω στερεοχημικής παρεμπόδισης.

Ένας πιθανός θεωρητικός μηχανισμός της αντίδρασης⁶⁸ που παρουσιάζεται στο σχήμα 62 περιλαμβάνει αρχικά την προσβολή του φαινολικού οξυγόνου της π-μεθοξυ-φαινόλης **228** στο άτομο του ιωδίου του δις(τριφθοροακετοξυ)ιωδοβενζολίου **230** με ταυτόχρονη απώλεια ενός μορίου τριφθοροξικού οξέος. Με αυτό τον τρόπο σχηματίζεται το ασταθές ενδιάμεσο **232**, παράγωγο του υπερσθενούς ιωδίου, το οποίο αποσυντίθεται προς ιωδοβενζόλιο και το καρβοκατιόν **233**. Αυτό το κατιόν παγιδεύεται από ένα ενεργοποιημένο αλκένιο στην ο-θέση, καθώς η π-θέση είναι κατειλημμένη από τη μεθοξύ-ομάδα. Η ενδομοριακή κυκλοποίηση με ταυτόχρονη επαναφορά της αρωματικότητας του βενζολικού δακτυλίου οδηγεί στο τελικό βενζοδιωδροφουράνιο **231**.

Η ύπαρξη ενός κατιονικού ενδιαμέσου δικαιολογεί την επιλογή των αντιδραστηρίων και των συνθηκών της αντίδρασης. Το κατιόν **233** μπορεί να παγιδευτεί από οποιοδήποτε πυρηνόφιλο που βρίσκεται στο διάλυμα. Γι' αυτό το λόγο επιλέχθηκε ως διαλύτης το διχλωρομεθάνιο (CH₂Cl₂), το οποίο δεν μπορεί να δράσει ως πυρηνόφιλο, αντί της μεθανόλης. Παρομοίως, από τα δύο αντιδραστήρια υπερσθενούς ιωδίου που χρησιμοποιούνται επιλέχθηκε το δις(τριφθοροακετοξυ)ιωδοβενζόλιο είτε λόγω της ισχύος του είτε λόγω της αδυναμίας του *in situ*

παραγόμενου τριφθοροξικού οξέος να δράσει ως πυρηνόφιλο. Ο μηχανισμός είναι ίδιος για όλες τις φαινόλες που οξειδώνονται με ενώσεις του υπερσθενούς ιωδίου.

Σχήμα 62. Μηχανισμός οξειδωτικής κυκλοποίησης



Αφού παρατηρήθηκε η εξαιρετική απόδοση της αντίδρασης της π-μεθοξυ-φαινόλης με την *trans* ανεθόλη, η αντίδραση αυτή χρησιμοποιήθηκε ως αντίδραση-μοντέλο. Τα αποτελέσματα παρουσιάζονται στον πίνακα 3.

Πίνακας 3. Αντιδράσεις οξειδωτικής κυκλοπροσθήκης^α της π-μεθοξυφαινόλης με την *trans* ανεθόλη.

α/α	Αναλογία	Χρόνος (h) ^β	Απόδοση (%) ^γ
1	2 / 3 / 2	26	89
2	2 / 3 / 2	24	77
3	2 / 3 / 2	1	81
4	2 / 3 / 2	1	92
5	2 / 3 / 2,5	24	71
6	1 / 2 / 2	1	46

^α Όλες οι αντιδράσεις γίνονται με την προσθήκη **230** (2.0-2.5 mmol) σε διάλυμα της **228** (2.0 mmol) και της **229β** (3.0 mmol) σε ξηρό CH₂Cl₂ (10 ml). ^β Ο χρόνος αντίδρασης μετά την προσθήκη του **230**. ^γ Απομονωμένο προϊόν μετά από flash χρωματογραφία στήλης.

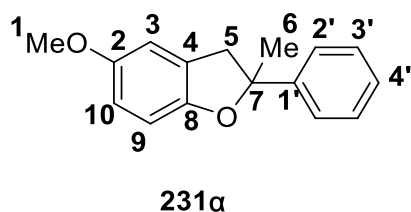
Όλες οι αντιδράσεις πραγματοποιήθηκαν σε θερμοκρασία περιβάλλοντος 25 °C και το οξειδωτικό μέσο ήταν το δις(τριφθοροακετοξυ)ιωδοβενζόλιο **230**. Το μόνο που άλλαζε ήταν ο χρόνος και όχι σε όλες τις περιπτώσεις, καθώς και η αναλογία σε μία μόνο περίπτωση. Αυτό που παρατηρείται είναι ότι τόσο η αναλογία, όσο και ο χρόνος δε συμβάλλουν ιδιαίτερα στην απόδοση της αντίδρασης. Είτε η αντίδραση πραγματοποιείται σε 1 ώρα είτε σε 24 ώρες η απόδοση μπορεί να είναι σχεδόν ίδια (Περίπτωση 1 και 4, Πίνακας 3). Επίσης, παρατηρείται ότι στην περίπτωση 6, όπου η αναλογία μειώνεται σχεδόν στο μισό, η αναλογία πέφτει αναλόγως στο μισό. Όλα τα προϊόντα ταυτοποιούνται με IR, ¹H NMR, ¹³C NMR και HRMS φάσματα.

Το φάσμα ¹H NMR του διυδροφουρανίου **231α** (Παράρτημα – σελ. 142) εμφανίζει κορυφές στην περιοχή των αρωματικών πρωτονίων, σύμφωνα με τη βιβλιογραφία. Αρχικά, η κορυφή που βρίσκεται σε δ = 7.54-7.51 ppm ανήκει στα πρωτόνια του C-2'. Η αμέσως επόμενη κορυφή σε δ = 7.41-7.37 ppm αντιστοιχεί στα πρωτόνια του C-3'. Σε δ = 7.32-7.28 ppm ανήκει το πρωτόνιο του C-4'. Σε δ = 3.85-3.79 ppm ανήκουν τα τρία πρωτόνια της μεθοξυ ομάδας του C-1. Έπειτα, εμφανίζονται δύο

διπλές κορυφές σε $\delta = 3.46$ ppm και 3.39 ppm που αντιστοιχούν στα δύο υδρογόνα του άνθρακα **5**, με σταθερά σύζευξης $J = 15.5$ Hz και οι δύο. Αυτές οι δύο κορυφές είναι χαρακτηριστικές μιας διυδροφουρανικής μεθυλενικής ομάδας που συντέθηκε από φαινόλη και α -μεθυλοστυρόλιο. Τέλος, τα υδρογόνα της μεθυλομάδας **6** εμφανίζονται σε $\delta = 1,8$ ppm, καθώς είναι συνδεδεμένα σε sp^3 άνθρακα, και όχι σε sp^2 όπως στο α -μεθυλοστυρόλιο.

Στο φάσμα ^{13}C NMR του διυδροφουρανίου **231a** (Παράρτημα – σελ. 143) εμφανίζονται τρεις κορυφές σε $\delta = 154.20$, 153.09 και 146.93 ppm που αντιστοιχούν στους άνθρακες **8**, **2** και **1'** αντίστοιχα. Οι άνθρακες **2** και **8** συνδέονται με άτομο υδρογόνου και έτσι εξηγείται η υψηλή τιμή τους. Στη συνέχεια, εμφανίζονται τέσσερις κορυφές στην περιοχή των αρωματικών ανθράκων, σύμφωνα με τη βιβλιογραφία. Σε $\delta = 127.5$ ppm αντιστοιχεί ο άνθρακας **4**. Η κορυφή που εμφανίζεται σε $\delta = 89.22$ ppm ανήκει στον άνθρακα **7**. Σε $\delta = 56.03$ ppm εμφανίζεται η χαρακτηριστική κορυφή του άνθρακα της μεθοξυ ομάδας. Ακριβώς μετά βρίσκεται ο sp^3 άνθρακας **5** σε $\delta = 45.19$ ppm. Τέλος, σε $\delta = 29.27$ ppm βρίσκεται ο άνθρακας της μεθυλομάδας **6**.

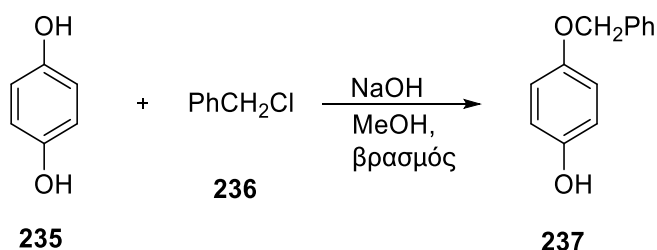
Εικόνα 15. Διυδροφουράνιο **231a**.



4.2.2 Οξείδωση της π-βενζυλοξυ φαινόλης παρουσία αλκενίων.

Σε αντίθεση με την π-μεθοξυφαινόλη, η π-βενζυλοξυφαινόλη δεν είναι εμπορικά διαθέσιμη. Γι' αυτό το λόγο πραγματοποιείται η σύνθεσή της στο εργαστήριο (Σχήμα 63).

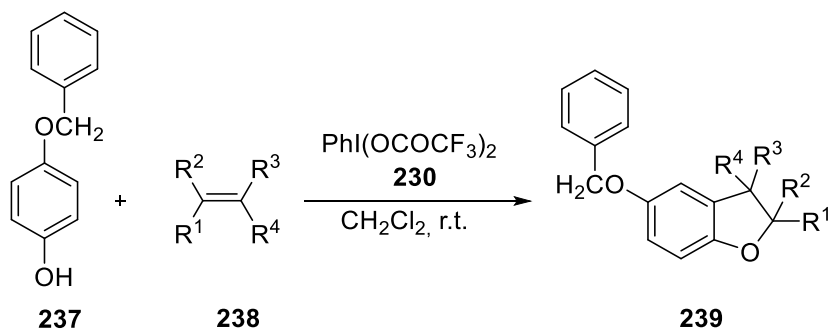
Σχήμα 63. Σύνθεση της π-βενζυλοξυφαινόλης⁷¹.



Ένα μίγμα π-υδροκινόνης **235**, βενζυλοχλωριδίου **236** και διαλύματος υδροξειδίου του νατρίου σε μεθανόλη βράζεται για 24 ώρες. Η ανακρυστάλλωση οδηγεί στην απομόνωση της π-βενζυλοξυ-φαινόλης **237**.

Η οξείδωση της π-βενζυλοξυ-φαινόλης **237** με δις(τριφθοροακετοξυ)ιωδοβενζόλιο **230** παρουσία ενός αλκενίου **238** σε CH₂Cl₂ σε θερμοκρασία δωματίου δίνει τα διϋδροφουρανικά παράγωγα **239** (Σχήμα 64) με μέτριες έως καλές αποδόσεις (Πίνακας 4).

Σχήμα 64. Γενική αντίδραση οξείδωσης π-βενζυλοξυφαινόλης.



Πίνακας 4. Οξειδωτικές αντιδράσεις^α της π-βενζυλοξυ φαινόλης παρουσία αλκενίων.

α/α	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	Χρόνος(h) ^β	Προϊόν	Απόδοση (%) ^γ
1	π-CH ₃ C ₆ H ₄	H	H	H	2	239α	55
2	π-CH ₃ OC ₆ H ₄	H	H	H	1	239β	63
3	C ₆ H ₅	Me	H	H	1	239γ	69
4	π-CH ₃ C ₆ H ₄	H	Me	H	1	239δ	57
5	π-OCH ₃ C ₆ H ₄	H	Me	H	1	239ε	69
6	C ₆ H ₄ OCH ₃	H	H	C ₆ H ₄ OCH ₃	24	239στ	38

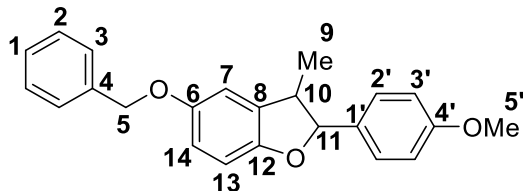
^α όλες οι αντιδράσεις γίνονται με την προσθήκη του **230** (2.00-2.50 mmol) σε διάλυμα της **237** (1.50-3.00 mmol) και της **238** (1.00-2.00 mmol) σε ξηρό CH₂Cl₂ (10 ml). ^β Χρόνος αντίδρασης μετά την προσθήκη του **230**. ^γ Απομονωμένο προϊόν με flash χρωματογραφία στήλης.

Όλες οι αντιδράσεις πραγματοποιήθηκαν σε θερμοκρασία δωματίου (25 °C). Η αντίδραση με το π-μεθυλοστυρόλιο οδηγεί στην απομόνωση του διϋδροφουρανικού παραγώγου **239α** με 55% απόδοση (περίπτωση 1, Πίνακας 4). Η αντίδραση με το π-μεθοξυστυρόλιο οδηγεί στην απομόνωση του παραγώγου **239β** με ακόμη καλύτερη απόδοση 63% (περίπτωση 2, Πίνακας 4), καθώς η μεθοξυ ομάδα είναι ισχυρότερος δότης ηλεκτρονίων και διευκολύνεται η αντίδραση. Η αντίδραση με το α-μεθυλοστυρόλιο οδηγεί στην απομόνωση του προϊόντος **239γ** με την καλύτερη απόδοση 69% (περίπτωση 3, Πίνακας 4), όπως και η *trans* ανεθόλη που οδηγεί στο προϊόν **239ε** με 69% απόδοση (περίπτωση 5, Πίνακας 4). Και στις δύο αντιδράσεις (περιπτώσεις 3 και 5, Πίνακας 4) υπάρχουν δύο υποκαταστάτες δότες ηλεκτρονίων στο κάθε αλκένιο. Στην περίπτωση του α-μεθυλοστυρολίου, η απόδοση είναι μεγαλύτερη καθώς κατά την ηλεκτρονιόφιλη προσθήκη δημιουργείται σταθερότερο καρβοκατιόν, αφού είναι περισσότερο υποκατεστημένος ο άνθρακας. Η αντίδραση με το 1-μεθυλο-4-(προπ-1-εν-1-υλο)βενζόλιο οδηγεί στην απομόνωση του διϋδροφουρανικού παραγώγου **239δ** με απόδοση 57% (περίπτωση 4, Πίνακας 4), περίπου ίδια με την απόδοση του **239α**. Τέλος, η αντίδραση με το 1,2-(π-μεθοξυ φαινυλο)αιθυλένιο οδηγεί στο προϊόν **239στ** (περίπτωση 6, Πίνακας 4) με τη χαμηλότερη απόδοση 38%. Αυτό πιθανά οφείλεται στο γεγονός ότι λόγω στερεοχημικής παρεμπόδισης δυσκολεύεται η αντίδραση.

Όλα τα προϊόντα του πίνακα 4 ταυτοποιούνται με IR, ^1H NMR, ^{13}C NMR και HRMS φάσματα.

Ενδεικτικά, το φάσμα ^1H NMR του προϊόντος **239ε** (Παράρτημα – σελ. 144) εμφανίζει σήματα που αντιστοιχούν στα 13 είδη υδρογόνων που υπάρχουν στην ένωση. Από τις πιο σημαντικές ενδείξεις ύπαρξης διυδροφουρανίου είναι η διπλή κορυφή σε $\delta = 5,14$ ppm με σταθερά σύζευξης $J = 9$ Hz και αντιστοιχεί στο α-διυδροφουρανικό υδρογόνο του άνθρακα **11**. Η σταθερά σύζευξης $J = 9$ Hz είναι χαρακτηριστική της *trans* διαμόρφωσης του προϊόντος. Στη βιβλιογραφία αναφέρεται ότι το *trans* ισομερές ενός διυδροφουρανίου έχει σταθερά σύζευξης $J = 9$ Hz, ενώ το *cis* ισομερές έχει $J = 6$ Hz⁷⁰. Η απλή κορυφή σε $\delta = 5,07$ ppm αντιστοιχεί στα δύο υδρογόνα του άνθρακα **5** της βενζυλοξυ ομάδας, η οποία είναι χαρακτηριστική της ύπαρξης βενζυλοξυ ομάδας. Τα τρία υδρογόνα της μεθοξυ-ομάδας **5'** φαίνονται στα 3,86 ppm με μία απλή κορυφή. Η πολλαπλή κορυφή σε $\delta = 3,5-3,42$ ppm αντιστοιχεί στο β-διυδροφουρανικό υδρογόνο του άνθρακα **10**. Τέλος, τα υδρογόνα της μεθυλομάδας **9**, που είναι συνδεδεμένη σε άνθρακα sp^3 , εμφανίζονται σε $\delta = 1,43$ ppm με μία διπλή κορυφή με $J = 6,8$ Hz.

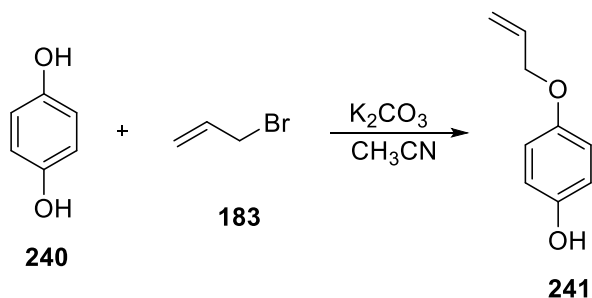
Εικόνα 16. Διυδροφουράνιο **239ε**.



4.2.3 Οξείδωση της π-αλλυλοξυ-φαινόλης παρουσία αλκενίων.

Η π-αλλυλοξυφαινόλη συντίθεται εργαστηριακά με μια αντίδραση πυρηνόφιλης υποκατάστασης όπου το κύριο μέλημα είναι να αποφύγουμε την διυποκατάσταση⁷².

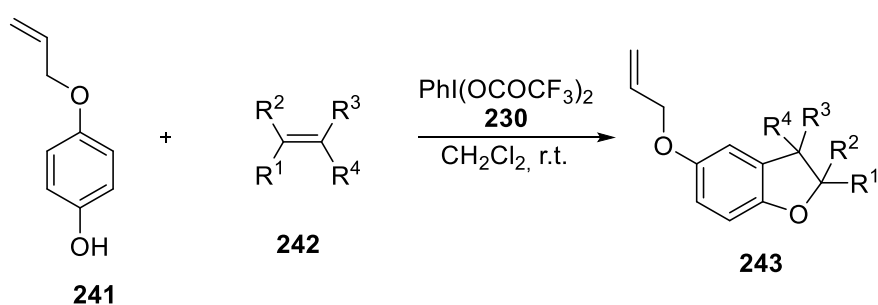
Σχήμα 65



Ένα μίγμα περίσσειας π-υδροκινόνης **240**, αλλυλοβρωμιδίου **183** και ανθρακικού καλίου σε διαλύτη ακετονιτρίλιο βράζεται για 24 ώρες. Η καθαρή φαινόλη απομονώνεται με χρωματογραφία υπό κενό με silica gel και διαλύτες διχλωρομεθάνιο (CH_2Cl_2) και μίγμα διχλωρομεθανίου-οξικού αιθυλεστέρα (CH_2Cl_2 -EtOAc).

Η οξείδωση της π-αλλυλοξυφαινόλης **241** με δις(τριφθοροακετοξυ)ιωδοβενζόλιο **230** παρουσία ενεργοποιημένων αλκενίων **242** σε θερμοκρασία δωματίου οδηγεί στα διυδροφουρανικά παράγωγα **243** με μέτριες έως καλές αποδόσεις.

Σχήμα 66. Γενική αντίδραση οξείδωσης της π-αλλυλοξυφαινόλης.



Πίνακας 5. Αντιδράσεις οξείδωσης^α της 4-αλλυλοξυ-φαινόλης παρουσία αλκενίων.

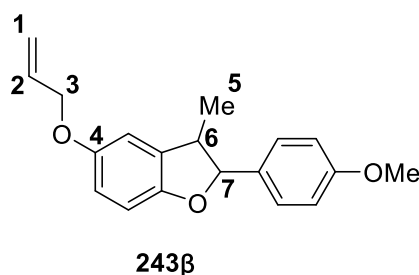
α/α	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	Χρόνος(h) ^β	Προϊόν	Απόδοση (%) ^γ
1	π -CH ₃ OC ₆ H ₄	H	H	H	1	243α	58
2	π -CH ₃ OC ₆ H ₄	H	Me	H	1	243β	100
3	π -CH ₃ OC ₆ H ₄	H	H	π -CH ₃ OC ₆ H ₄	72	243γ	86

^α Όλες οι αντιδράσεις γίνονται με την προσθήκη του **230** (2.00-2.50 mmol) σε διάλυμα της **241** (2.50-3.00 mmol) και της **242** (1.00-2.00 mmol) σε ξηρό CH₂Cl₂ (10 ml). ^β Χρόνος αντίδρασης μετά την προσθήκη του **230**. ^γ Απομονωμένο προϊόν με flash χρωματογραφία στήλης.

Οι αντιδράσεις του Πίνακα 5 πραγματοποιήθηκαν σε θερμοκρασία δωματίου. Η αντίδραση της π -αλλυλοξυφαινόλης με το π -μεθοξυστυρόλιο (περίπτωση 1, Πίνακας 5) οδηγεί στην απομόνωση του διϋδροφουρανικού παραγώγου **243α** με την απόδοση 58% (περίπτωση 1, Πίνακας 5). Απόδοση 100% εμφανίζει η αντίδραση με *trans* ανεθόλη που οδηγεί στο προϊόν **243β** (περίπτωση 2, Πίνακας 5). Στην προκειμένη περίπτωση φαίνεται ότι η μεθυλομάδα της *trans* ανεθόλης προκαλεί αισθητή διαφορά στην απόδοση της αντίδρασης, καθώς ενεργοποιεί τον διπλό δεσμό και διευκολύνει περισσότερο την αντίδραση. Η αντίδραση με το (*Z*)-4,4'-διμεθοξυστιλβένιο οδηγεί στην απομόνωση του προϊόντος **243γ** με απόδοση 86% (περίπτωση 5, Πίνακας 5). Όλα τα προϊόντα ταυτοποιούνται με IR, ¹H, ¹³C NMR και HRMS φάσματα.

Στο φάσμα ¹H του διϋδροφουρανίου **243β** (Παράρτημα – σελ. 145), τα πρωτόνια του C-1 εμφανίζονται σε δ = 5.49-5.45 ppm και 5.35-5.31 ppm. Το πρωτόνιο του C-2 εμφανίζονται σε δ = 6.16-6.06 ppm και τα πρωτόνια του C-3 σε δ = 4.55-4.53 ppm. Τα πρωτόνια των C-6 και C-7 είναι χαρακτηριστικά της ύπαρξης διϋδροφουρανίου. Το β -διϋδροφουρανικό πρωτόνιο του C-6 εμφανίζεται σε δ = 3.49-3.42 ppm. Το α -διϋδροφουρανικό πρωτόνιο του C-7 εμφανίζεται με μία διπλή κορυφή σε δ = 5.125 ppm με σταθερά σύζευξης J = 9.1 Hz, χαρακτηριστική της *trans* διαμόρφωσης⁷⁰. Τέλος, η μεθυλομάδα 5 εμφανίζεται σε δ = 1.47-1.41 ppm και είναι συνδεδεμένη σε sp³ άνθρακα.

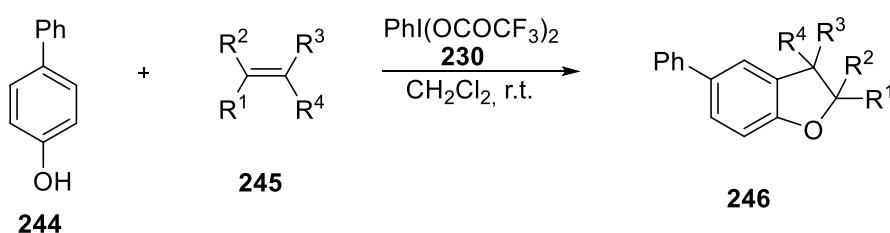
Εικόνα 17. Διυδροφουράνιο **243β**



4.2.4 Οξείδωση της π-φαινυλο-φαινόλης παρουσία αλκενίων.

Η π-φαινυλοφαινόλη **244** είναι εμπορικά διαθέσιμη. Η οξείδωσή της με δις(τριφθοροακετοξυ)ιωδοβενζόλιο **230** παρουσία ενεργοποιημένων αλκενίων **245** οδηγεί στην απομόνωση των διυδροφουρανικών παραγώγων **246** με καλές αποδόσεις (Σχήμα 67).

Σχήμα 67. Γενική αντίδραση οξείδωσης της π-φαινυλοφαινόλης.



Πίνακας 6. Αντιδράσεις οξείδωσης^α της π-φαινυλο-φαινόλης παρουσία αλκενίων.

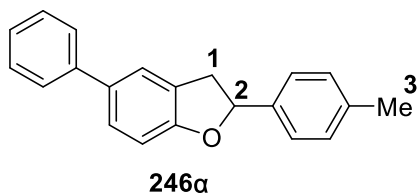
α/α	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	Χρόνος (h) ^β	Προϊόν	Απόδοση (%) ^γ
1	π-CH ₃ C ₆ H ₄	H	H	H	1	246α	70
2	C ₆ H ₆	Me	H	H	1	246β	69
3	π-CH ₃ OC ₆ H ₄	H	Me	H	24	246γ	68
4	π-CH ₃ OC ₆ H ₄	H	COOMe	H	24	246δ	32
5	π-CH ₃ OC ₆ H ₄	H	H	π-CH ₃ OC ₆ H ₄	2	246ε	51

^α Όλες οι αντιδράσεις γίνονται με την προσθήκη του **230** (2.00-2.50 mmol) σε διάλυμα της **244** (1.50-3.00 mmol) και της **245** (1.00-2.00 mmol) σε ξηρό CH₂Cl₂ (10 ml). ^β Χρόνος αντίδρασης μετά την προσθήκη του **230**. ^γ Απομονωμένο προϊόν με flash χρωματογραφία στήλης.

Οι αντιδράσεις πραγματοποιήθηκαν σε θερμοκρασία περιβάλλοντος. Η αντίδραση με το π -μεθυλοστυρόλιο οδηγεί στην απομόνωση του διϋδροφουρανικού παραγώγου **246a** με απόδοση 70% (περίπτωση 1, Πίνακας 6). Η αντίδραση με το α -μεθυλοστυρόλιο οδηγεί στην απομόνωση του προϊόντος **246b** με απόδοση 69% (περίπτωση 2, Πίνακας 6). Η αντίδραση με την *trans* ανεθόλη οδηγεί σε απόδοση 68% του **246g** (περίπτωση 3, Πίνακας 6). Ο π -μεθοξυκιναμμωνικός μεθυλεστέρας αντιδρά επίσης και οδηγεί στην απομόνωση του διϋδροφουρανικού παραγώγου **246d** με σχετικά χαμηλή απόδοση 32% (περίπτωση 4, Πίνακας 6). Αυτό συμβαίνει διότι η ομάδα -COOMe που υπάρχει σαν υποκαταστάτης είναι δέκτης ηλεκτρονίων και όχι δότης. Επομένως η αντίδραση δυσχεραίνεται σε ένα ποσοστό, αφού η ηλεκτρονιακή πυκνότητα του διπλού δεσμού μειώνεται. Τέλος, η αντίδραση με το 1,2(π -μεθοξυφαινυλο)αιθυλένιο οδηγεί στην απομόνωση του διϋδροφουρανίου **246e** με απόδοση 51% (περίπτωση 5, Πίνακας 6). Όλα τα προϊόντα ταυτοποιήθηκαν με ^1H , ^{13}C NMR και HRMS φάσματα.

Ενδεικτικά, στο φάσμα ^1H NMR του διϋδροφουρανίου **246a** (Παράρτημα – σελ. 146) εμφανίζονται δύο κορυφές σε $\delta = 3.75\text{-}3.67$ ppm και σε $\delta = 3.36\text{-}3.29$ ppm που αντιστοιχούν στα πρωτόνια του C-1. Σε $\delta = 5.89\text{-}5.81$ ppm εμφανίζεται το πρωτόνιο του C-2. Τέλος, σε $\delta = 2,42$ ppm διακρίνεται μία απλή κορυφή που αντιστοιχεί στα υδρογόνα της μεθυλομάδας 3. Η μεθυλομάδα συνδέεται με sp^2 άνθρακα και επομένως αποπροστατεύεται περισσότερο σε αντίθεση με όταν συνδέεται με sp^3 άνθρακα.

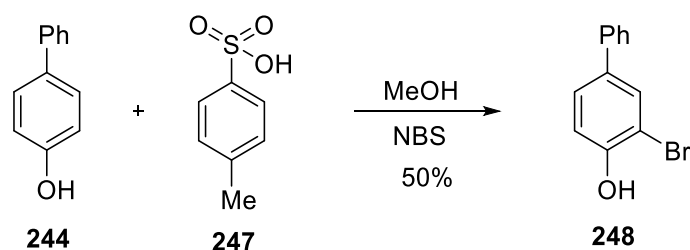
Εικόνα 18. Διϋδροφουράνιο **246a**



Η π -φαινυλοφαινόλη μετατρέπεται στην *o*-βρωμο- π -φαινυλοφαινόλη **248** εργαστηριακά με προσθήκη διαλύματος NBS σε MeOH, σε διάλυμα π -φαινυλοφαινόλης **244** και π -τολουολοσουλφονικού οξέος **247** σε MeOH σε θερμοκρασία δωματίου⁸³. Η τελική φαινόλη απομονώνεται με χρωματογραφία

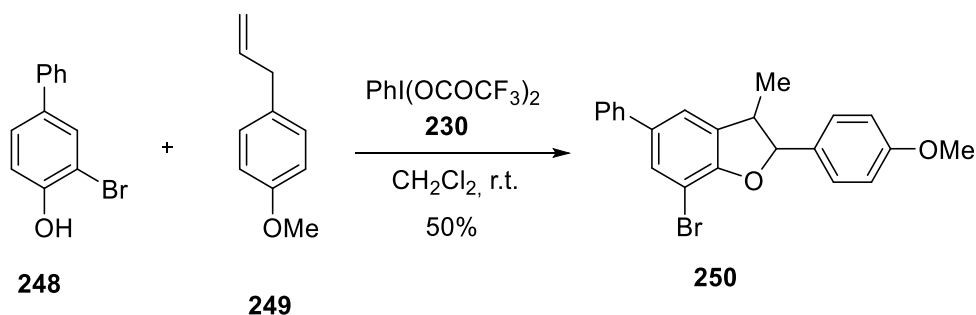
στήλης έπειτα από κατεργασία με 5% υδατικό διάλυμα NaOH, HCl και CH₂Cl₂ (Σχήμα 68).

Σχήμα 68. Σύνθεση βρωμιωμένου φαινολικού παραγώγου



Η οξείδωση της *ο*-βρωμο-*π*-φαινυλοφαινόλης **248** με δις-(τριφθοροακετοξυ)ιωδοβενζόλιο **230** παρουσία *trans* ανεθόλης **249**, σε διαλύτη διχλωρομεθάνιο σε θερμοκρασία δωματίου για 24 ώρες οδηγεί στην σύνθεση του διυδροφουρανίου **250**. Η απομόνωση του διυδροφουρανίου πραγματοποιείται μετά από χρωματογραφία στήλης και η απόδοση της αντίδρασης είναι 50% (Σχήμα 69).

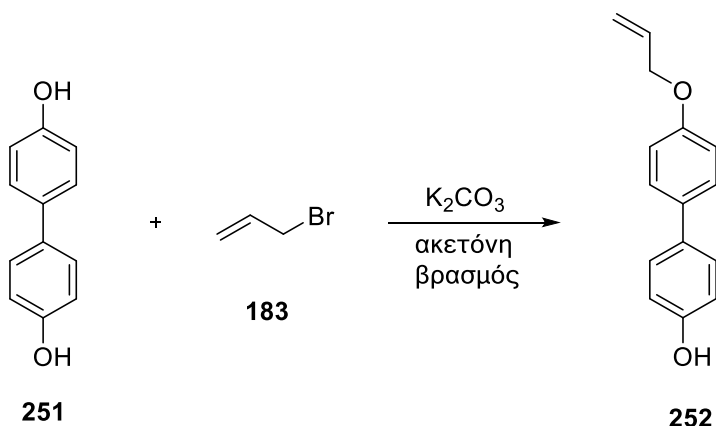
Σχήμα 69. Οξείδωση του βρωμιωμένου παραγώγου παρουσία αλκενίου



4.3 Λοιπές οξειδώσεις φαινολών

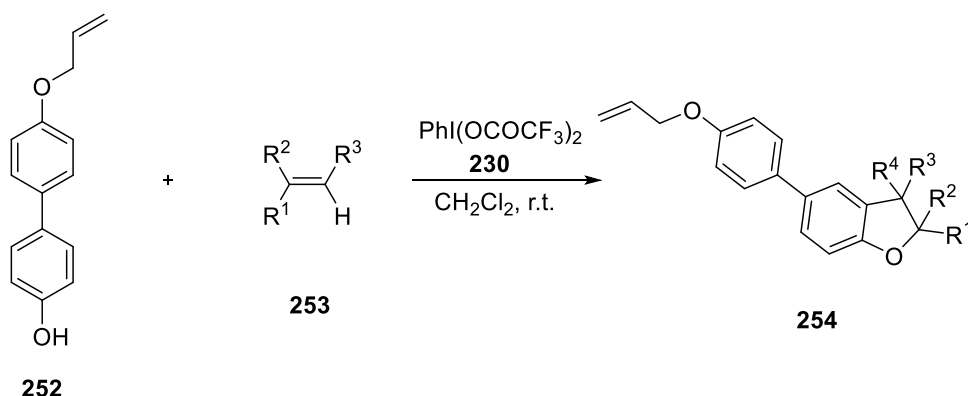
Η σύνθεση της 4-αλλυλοξυφαινυλοφαινόλης **252** πραγματοποιείται εργαστηριακά μέσω της αντίδρασης της 4,4'-διυδροξυφαινόλης **251** με το αλλυλοβρωμίδιο **183** σε διαλύτη ακετόνη, παρουσία ανθρακικού καλίου, υπό βρασμό⁶⁰ (Σχήμα 70).

Σχήμα 70. Σύνθεση του 4-υδροξυ-4'-αλλυλοξυδιφαινυλίου **252**



Η αντίδραση οξείδωσης της 4-αλλυλοξυφαινοφαινόλης **252** με δις(τριφθοροακετοξυ)ιωδοβενζολίου **230** παρουσία αλκενίων **253** οδηγεί στην απομόνωση των διυδροφουρανίων **254** με μέτριες έως καλές αποδόσεις (Σχήμα 71).

Σχήμα 71. Οξείδωση του **252** παρουσία αλκενίων με PIFA



Πίνακας 7. Αντιδράσεις οξείδωσης^a της 4-αλλυλοξυφαινοφαινόλης με αλκένια.

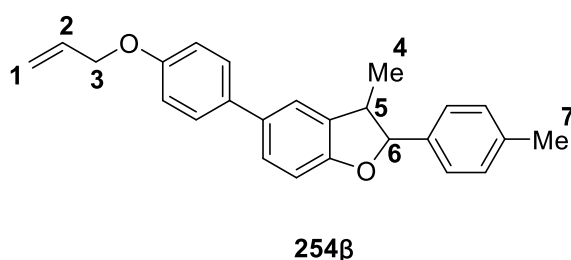
α/α	R1	R2	R3	Χρόνος (h)	Προϊόν	Απόδοση (%)
1	C ₆ H ₅	Me	H	1	254a	89
2	π -CH ₃ C ₆ H ₄	H	Me	1	254b	53
3	π -CH ₃ OC ₆ H ₄	H	Me	2	254γ	89

^a Όλες οι αντιδράσεις γίνονται με την προσθήκη του **230** (2.00-2.50 mmol) σε διάλυμα της **252** (1.50-3.00 mmol) και της **253** (1.00-2.00 mmol) σε ξηρό CH₂Cl₂ (10 ml). ^b Χρόνος αντίδρασης μετά την προσθήκη της **230**. ^γ Απομονωμένο προϊόν με flash χρωματογραφία στήλης.

Η αντίδραση με α -μεθυλοστυρόλιο οδηγεί στην απομόνωση του διυδροφουρανίου **254a** με απόδοση 89% (περίπτωση 1, Πίνακας 7). Η αντίδραση με π -μεθυλοστυρόλιο οδηγεί στην απομόνωση του διυδροφουρανίου **254b** με μικρότερη απόδοση 53% (περίπτωση 2, Πίνακας 7). Η αντίδραση με *trans* ανεθόλη οδηγεί στην απομόνωση του διυδροφουρανίου **254γ** με απόδοση 89% (περίπτωση 3, Πίνακας 7), ίση με της περίπτωσης 1. Όλα τα διυδροφουρανικά παράγωγα ταυτοποιούνται με ^1H και ^{13}C NMR φάσματα.

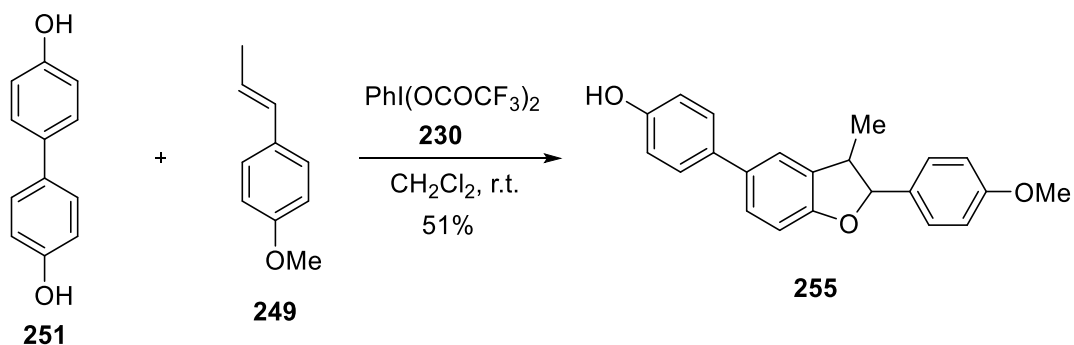
Στο ^1H NMR φάσμα του διυδροφουρανίου **254b** (Παράρτημα – σελ. 147) εμφανίζεται κορυφή σε $\delta = 6.18\text{-}6.08$ ppm που αντιστοιχεί στο πρωτόνιο του C-2. Τα πρωτόνια του C-1 εμφανίζονται σε $\delta = 5.51\text{-}5.46$ και $5.36\text{-}5.33$ ppm. Το πρωτόνιο του C-3 εμφανίζεται σε $\delta = 4.62\text{-}4.61$ ppm. Το β -διυδροφουρανικό πρωτόνιο του C-5 διακρίνεται σε $\delta = 3.53\text{-}3.49$ ppm, ενώ το α -διυδροφουρανικό πρωτόνιο του C-6 εμφανίζεται σε $\delta = 5.21$ με μία διπλή κορυφή με σταθερά σύζευξης $J = 8.8$ Hz, χαρακτηριστική της ύπαρξης *trans* στερεοχημείας στο προϊόν διυδροφουρανίου⁷⁰. Τέλος, διακρίνονται δύο κορυφές σε $\delta = 2.40$ και 1.50 ppm που ανήκουν στα πρωτόνια των δύο μεθυλομάδων 7 και 4 αντίστοιχα. Η μεθυλομάδα 4 είναι συνδεδεμένη σε sp^3 άνθρακα, ενώ η μεθυλομάδα 7 είναι σε άνθρακα sp^2 και άρα πιο αποπροστατευμένη από την 4.

Εικόνα 19. Διυδροφουράνιο **254b**



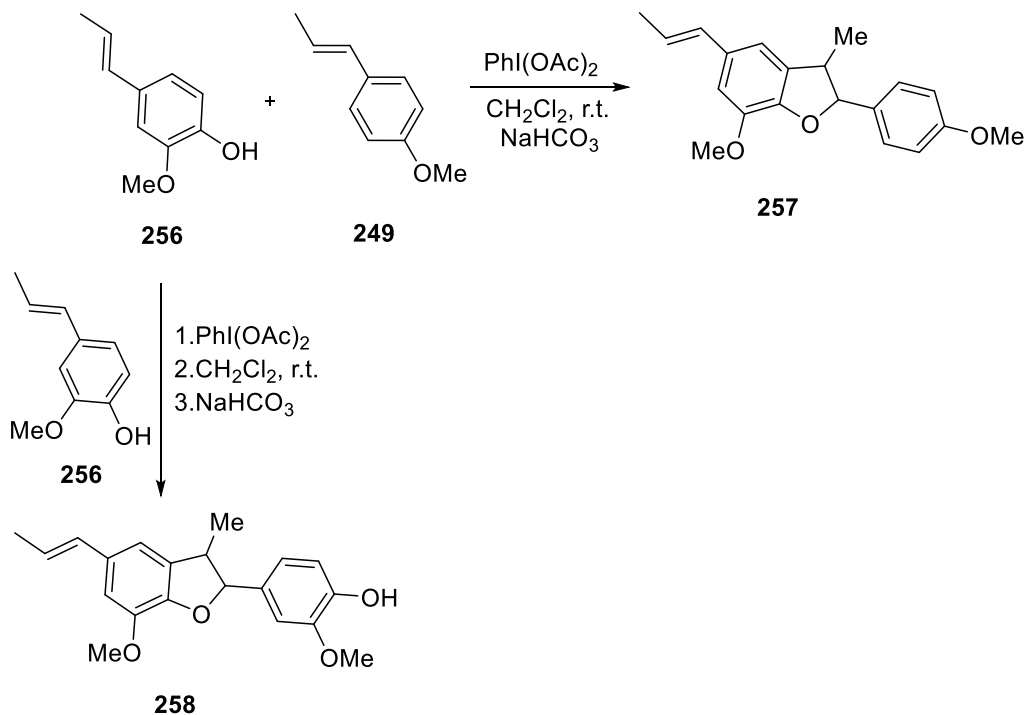
Η 4,4'-διυδροξυδιφαινόλη **251**, εκτός από τη σύνθεση της 4-αλλυλοξυφαινυλοφαινόλης, αντιδρά με δις(τριφθοροακετοξυ)ιωδοβενζολίου **230**, παρουσία της *trans* ανεθόλης **249** σε θερμοκρασία δωματίου για 72 ώρες, με αποτέλεσμα την απομόνωση της διυδροφουρανόλης **255** με απόδοση 51% (Σχήμα 72).

Σχήμα 72. Οξείδωση της 4,4'-διυδροξυδιφαινόλης **251** παρουσία αλκενίων με PIFA



Ακόμη, η ισοευγενόλη **256** αντιδρά με την *trans* ανεθόλη **249** και με τον εαυτό της με τον ίδιο τρόπο, παρουσία διακετοξυιδωβενζολίου **230** με σκοπό την δημιουργία *ο*-μεθοξυ-*π*-αλλυλο υποκατεστημένων διυδροφουρανίων **257**, **258**. Η ποσότητα του διακετοξυιδωβενζολίου προστίθεται σε δύο ποσότητες με διαφορά δύο ημερών σύμφωνα με τη βιβλιογραφία⁸⁴. Η αντίδραση σταματά μετά από 72 ώρες. Ωστόσο οι αποδόσεις και των δύο ξεχωριστών αντιδράσεων είναι αρκετά χαμηλές (25% και 30%) (Σχήμα 73).

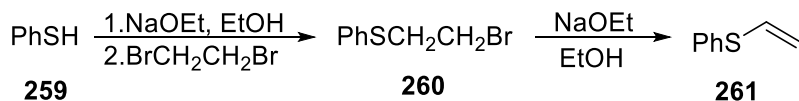
Σχήμα 73. Αντιδράσεις οξείδωσης της ισοευγενόλης με PIDA παρουσία αλκενίων



Οξειδωτικές κυκλοπροσθήκες με φαινυλοθειοαιθυλένιο

Σχήμα 74. Σύνθεση φαινυλοθειοαιθυλενίου

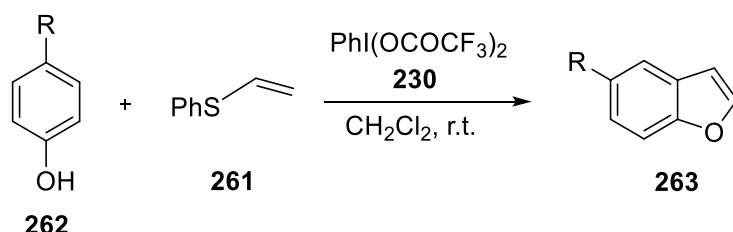
Το φαινυλοθειοαιθυλένιο παρασκευάζεται στο εργαστήριο⁸⁵ ως εξής:



Διάλυμα αιθοξειδίου του νατρίου σε αιθανόλη προστίθεται σε διάλυμα θειοφαινόλης **259**. Στο προκύπτον μίγμα προστίθεται αργά διάλυμα 1,2-διβρωμοαιθανίου σε αιθανόλη στους 25°C. Η εκ νέου κατεργασία με διάλυμα αιθοξειδίου του νατρίου οδηγεί στην απομόνωση του φαινυλοθειοαιθυλενίου **261**.

Η οξείδωση μιας φαινόλης, όπως η *π*-μεθοξυφαινόλη, η *π*-αλλυλοξυφαινόλη ή η *π*-φαινυλοφαινόλη με δις(τριφθοροακετοξυ)ιωδοβενζολίου **230** παρουσία φαινυλοθειοαιθυλενίου **261** οδηγεί στην απομόνωση των βενζοφουρανίων αντί των αναμενόμενων διυδροφουρανίων.

Σχήμα 75. Γενική αντίδραση οξείδωσης.



Πίνακας 8. Αντιδράσεις οξείδωσης^a φαινολών παρουσία φαινυλοθειοαιθυλενίου.

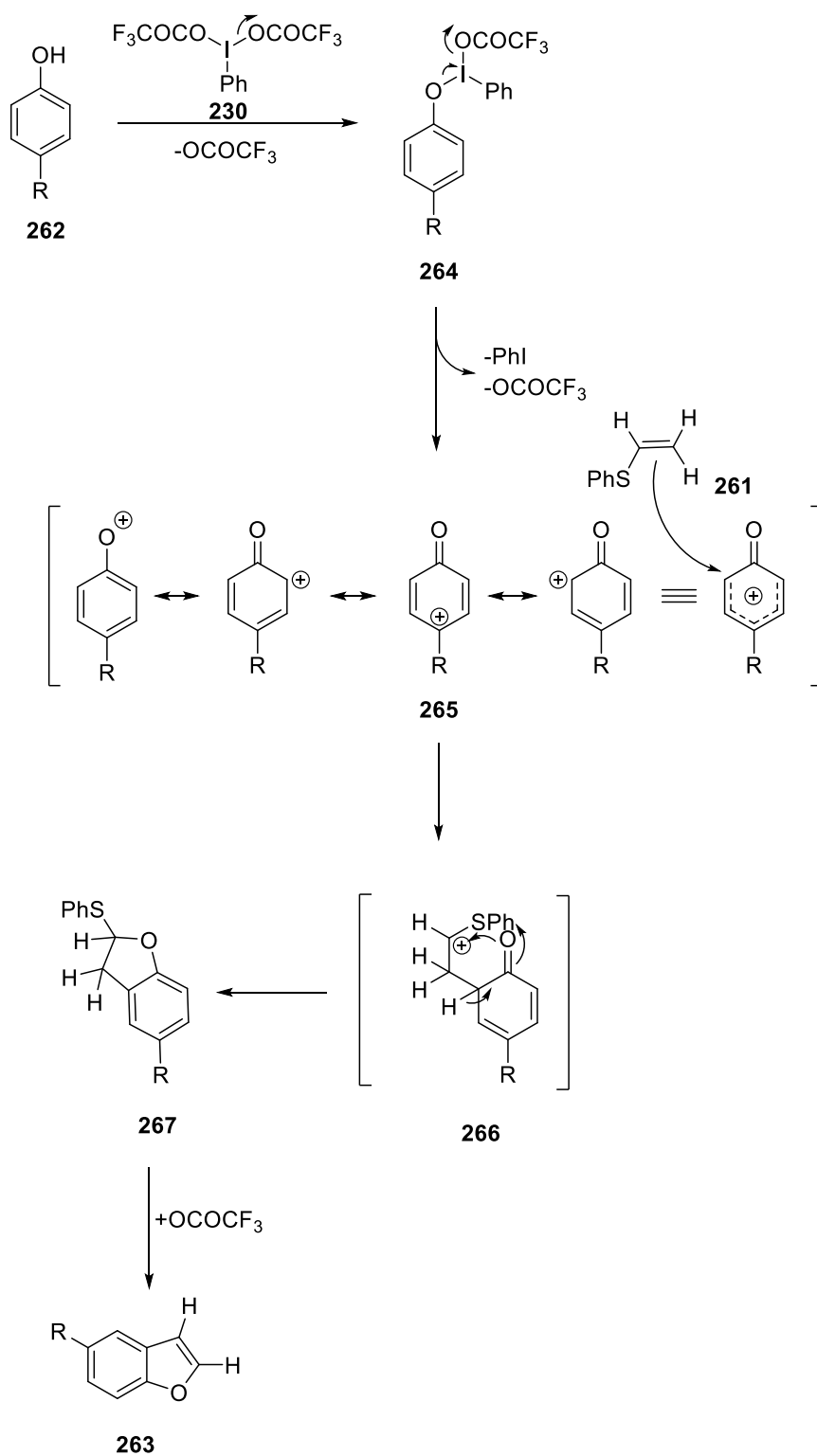
α/α	R	Χρόνος (h) ^β	Προϊόν	Απόδοση (%) ^γ
1	CH ₃ O	2	263α	61
2	CH ₂ =CHCH ₂ O	24	263β	71
3	C ₆ H ₅	1	263γ	30

^a όλες οι αντιδράσεις γίνονται με την προσθήκη του **230** (2.00-2.50 mmol) σε διάλυμα της **262** (1.50-2.00mmol) και της **261** (2.50-3.00mmol) σε ξηρό CH₂Cl₂ (10ml). ^β Χρόνος αντίδρασης μετά την προσθήκη του **230**. ^γ Απομονωμένο προϊόν με flash χρωματογραφία στήλης.

Η αντίδραση της *π*-μεθοξυφαινόλης με το φαινυλοθειοαιθυλένιο οδηγεί στην απομόνωση του βενζοφουρανίου **263a** με απόδοση 61% (περίπτωση 1, Πίνακας 8). Η αντίδραση της *π*-αλλυλοξυφαινόλης με φαινυλοθειοαιθυλένιο οδηγεί στην απομόνωση του προϊόντος **263β** με απόδοση 71%, μεγαλύτερη από αυτήν με *π*-μεθοξυφαινόλη (περίπτωση 2, Πίνακας 8). Η αντίδραση της *π*-φαινυλοφαινόλης με φαινυλοθειοαιθυλένιο οδηγεί στην απομόνωση του βενζοφουρανίου **263γ** με τη μικρότερη απόδοση 30% (περίπτωση 3, Πίνακας 8). Όλα τα βενζοφουρανικά παράγωγα **267** ταυτοποιούνται με ^1H και ^{13}C NMR φάσματα.

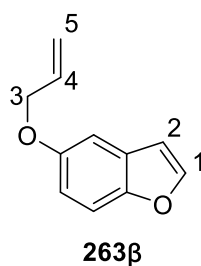
Ένας δυνητικός θεωρητικός μηχανισμός για την αντίδραση μιας φαινόλης **262** με δις(τριφθοροακετοξυ)ιωδοβενζόλιο **230** παρουσία φαινυλοθειοαιθυλενίου **261** απεικονίζεται στο σχήμα 76. Αρχικά, ο μηχανισμός περιλαμβάνει την προσβολή του φαινολικού υδροξυλίου της φαινόλης **262** στο άτομο του ιωδίου του δις(τριφθοροακετοξυ)ιωδοβενζολίου **230** με ταυτόχρονη απώλεια ενός μορίου τριφθοροξικού οξέος, όπως και στον μηχανισμό του σχήματος 62. Έτσι, σχηματίζεται το ασταθές ενδιάμεσο **264**, που αποσυντίθεται σε ιωδοβενζόλιο και το καρβοκατιόν **265**. Αυτό το κατιόν παγιδεύεται από το ενεργοποιημένο φαινυλοθειοαιθυλένιο **261** στην *ο*-θέση, καθώς η *π*-θέση είναι κατειλημμένη. Η ενδομοριακή κυκλοποίηση με ταυτόχρονη επαναφορά της αρωματικότητας του βενζολικού δακτυλίου οδηγεί στο βενζοδιυδροφουράνιο **267**. Το μόριο του τριφθοροξικού οξέος που απελευθερώθηκε σε προηγούμενο στάδιο απομακρύνει την ομάδα PhS και οδηγεί στο τελικό διυδροφουράνιο **263**.

Σχήμα 76. Μηχανισμός οξειδωτικής κυκλοποίησης παρουσία φαινυλοθειοαιθυλενίου



Ενδεικτικά, στο φάσμα ^1H NMR του βενζοφουρανίου **263β** (Παράρτημα – σελ. 148), φαίνονται οι κορυφές σε $\delta = 6.16\text{-}6.06$ ppm, στα $5.43\text{-}5.31$ ppm και μια διπλή κορυφή σε $\delta = 4.60$ ppm που αντιστοιχούν στα πρωτόνια 3,4,5 την αλλυλοξυ ομάδα. Η χαρακτηριστική κορυφή σε $\delta = 6.73$ ppm ανήκει στο πρωτόνιο του C-2, ενώ η διπλή κορυφή σε $\delta = 7.61$ ppm ανήκει στο πρωτόνιο του C-1.

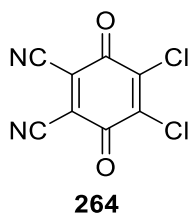
Εικόνα 20. Βενζοφουράνιο **263β**



4.4 Αρωματοποιήσεις διυδροφουρανικών παραγώγων με DDQ

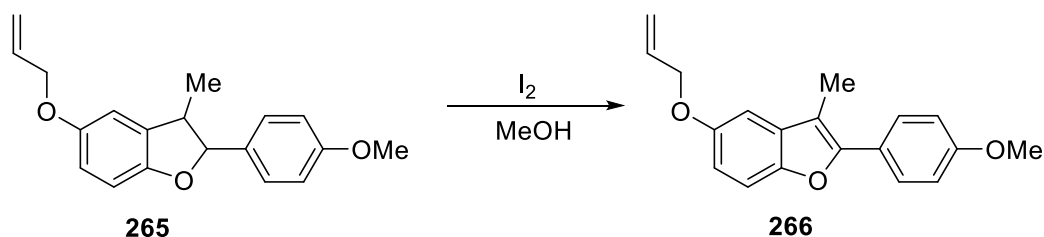
Η 2,3-διχλωρο-5,6-δικυανο-π-βενζοκινόνη ή DDQ είναι ένα από τα πιο σημαντικά, εμπορικά διαθέσιμα αντιδραστήρια στην συνθετική Οργανική Χημεία. Το DDQ συντέθηκε πρώτη φορά από τους Thiele και Gunther το 1906. Πολλές συνθετικές πορείες αναπτύχθηκαν έκτοτε για την αφυδρογόνωση υδροαρωματικών ενώσεων, όπως τα 2,3-διυδροφουράνια. Τα διυδροφουράνια μετατρέπονται σε βενζοφουράνια καθώς αρωματοποιούνται μέσω της αφυδρογόνωσης^{73,74}.

Εικόνα 21. Δομή του DDQ



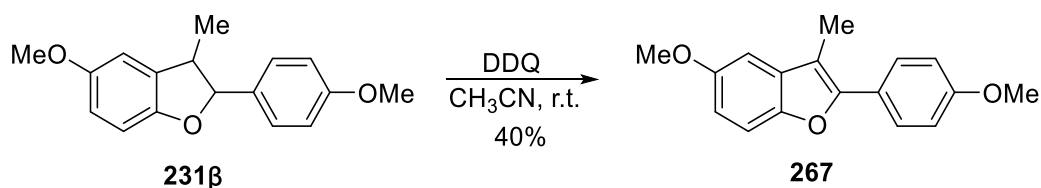
Στη βιβλιογραφία έχουν αναφερθεί ποικίλες μέθοδοι αρωματοποίησης. Χαρακτηριστικά παραδείγματα είναι η χρήση στοιχειακού θείου που απαιτεί πολύ υψηλή θερμοκρασία και η χρήση στοιχειακού ιωδίου σε μεθανόλη (Εικόνα 19). Ωστόσο η χρήση του DDQ είναι περισσότερο γνωστή και αποτελεσματική, αλλά και πολλές φορές προβληματική.

Εικόνα 22. Αρωματοποίηση με I₂



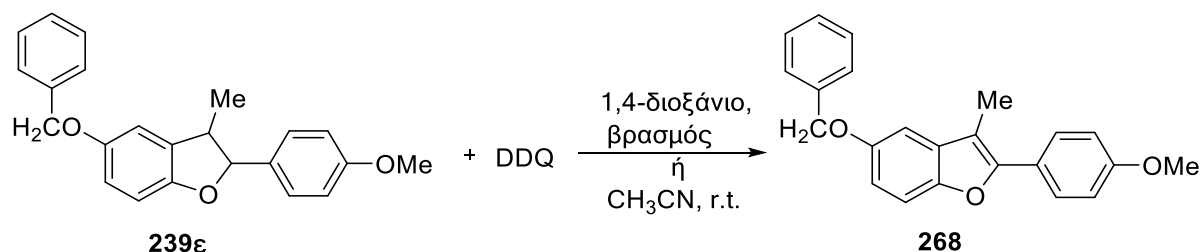
Στο εργαστήριο, πραγματοποιήθηκαν αντιδράσεις αρωματοποίησης με στοιχειακό ιώδιο σε μεθανόλη ή ακετονιτρίλιο, αλλά οι αποδόσεις ήταν αρκετά χαμηλές. Η επίδραση της 2,3-διχλωρο-5,6-δικυανο-1,4-βενζοκινόνης (DDQ) σε διάλυμα του βενζοδιυδροφουρανίου σε 1,4-διοξάνιο ή ακετονιτρίλιο οδηγεί στην αρωματοποίηση του διυδροφουρανικού δακτυλίου προς το επιθυμητό βενζοφουράνιο με ικανοποιητικές αποδόσεις.

Σχήμα 77. Οξείδωση διυδροφουρανίου **231β**



Το διυδροφουρανικό παράγωγο **231β** αντιδρά με DDQ σε ακετονιτρίλιο οδηγείται προς το φαινολικό παράγωγο **267**. Το προϊόν απομονώνεται με flash χρωματογραφία στήλης. Η απόδοση της αντίδρασης είναι 40% (Σχήμα 77).

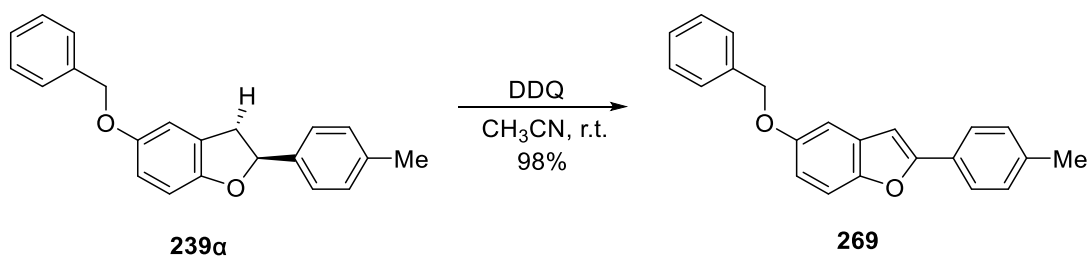
Σχήμα 78. Οξείδωση διυδροφουρανίου **239ε**



Το διυδροφουρανικό παράγωγο **239ε** οξειδώνεται με το DDQ για να δώσει το βενζο[b]φουρανικό παράγωγο **268** (Σχήμα 78). Η αντίδραση μελετήθηκε σε δύο διαφορετικούς διαλύτες και σε διαφορετικές συνθήκες. Στη μία περίπτωση χρησιμοποιήθηκε ως διαλύτης 1,4-διοξάνιο και βρασμός είτε για 2-3 ώρες είτε για 30 λεπτά. Το 1,4-διοξάνιο είναι ο κλασσικός διαλύτης για τις περισσότερες αντιδράσεις οξείδωσης με DDQ στη βιβλιογραφία. Στη δεύτερη περίπτωση χρησιμοποιήθηκε σαν διαλύτης το ακετονιτρίλιο σε θερμοκρασία δωματίου είτε για 1 ώρα είτε για 24 ώρες. Παρατηρήθηκε ότι στην πρώτη περίπτωση οι αποδόσεις των αντιδράσεων ήταν πολύ χαμηλές (της τάξεως του 10%) , ενώ στη δεύτερη οι αποδόσεις ήταν μέτριες έως καλές (45% και 98%). Έτσι επιλέγουμε τη χρήση ενός πολικού διαλύτη και θερμοκρασία δωματίου αντί της παραδοσιακής χρήσης μη πολικού διαλύτη και υψηλής θερμοκρασίας.

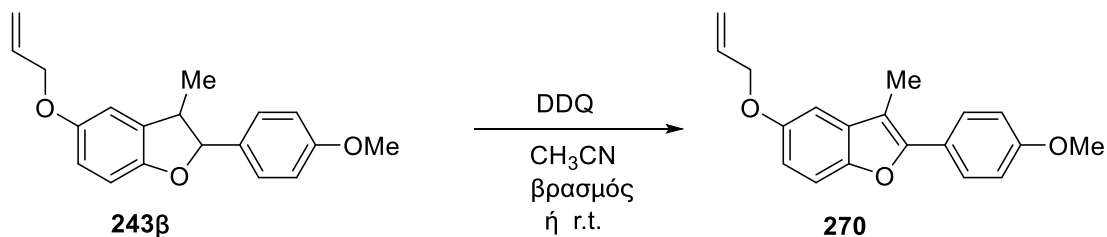
Το διυδροφουράνιο **239α** αρωματοποιείται με DDQ σε διαλύτη ακετονιτρίλιο. Η αντίδραση λαμβάνει χώρα σε θερμοκρασία δωματίου και οδηγεί στην απομόνωση του βενζο[b]φουρανίου **269** με απόδοση 98% (Σχήμα 79).

Σχήμα 79. Οξείδωση διυδροφουρανίου **239α**



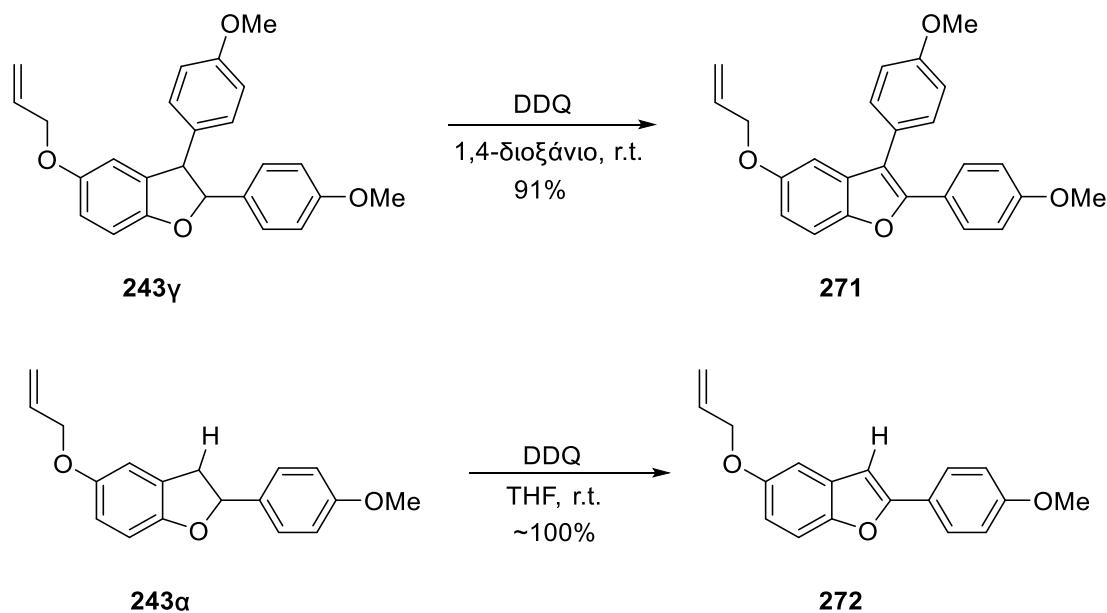
Το διυδροφουρανικό παράγωγο **243β** αρωματοποιείται με DDQ σε διαλύτη ακετονιτρίλιο και οδηγεί στο αρωματοποιημένο προϊόν **270** επίσης (Σχήμα 80). Η αντίδραση πραγματοποιείται με δύο τρόπους, είτε με βρασμό για 1 ώρα, είτε σε θερμοκρασία δωματίου για 24 ώρες. Η μεγαλύτερη απόδοση παρατηρείται στο προϊόν που απομονώνεται σε θερμοκρασία δωματίου 46% έναντι 25% υπό βρασμό. Παρατηρούμε ξανά ότι η ιδανική θερμοκρασία τέλεσης της αντίδρασης είναι οι 25°C.

Σχήμα 80. Οξείδωση διυδροφουρανίου **243β**



Το διυδροφουράνιο **243γ** αρωματοποιείται με DDQ σε διαλύτη 1,4-διοξάνιο αλλά σε θερμοκρασία περιβάλλοντος. Αυτές οι αντιδράσεις αρωματοποίησης οδηγούν στην απομόνωση των βενζο[b]φουρανίων **271** με απόδοση 91%. Ομοίως το διυδροφουράνιο **243α** αρωματοποιείται σε θερμοκρασία δωματίου αλλά σε διαλύτη τετραϋδροφουράνιο και οδηγούν στο βενζο[b]φουράνιο **272** με απόδοση ~100 % (Σχήμα 81).

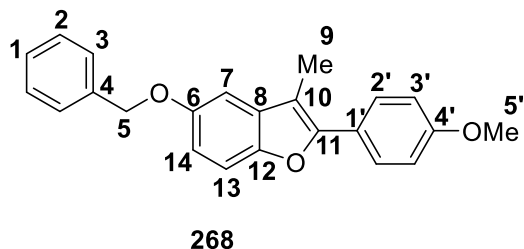
Σχήμα 81. Οξείδωση διυδροφουρανίων **243γ**, **243α**



Ενδεικτικά, στο φάσμα ^1H του βενζο[b]φουρανίου **268** (Παράρτημα – σελ. 149) φαίνεται ότι εξαφανίζεται η κορυφή σε $\delta = 5,14$ ppm και η κορυφή σε $\delta = 3,5-3,42$ ppm, που αντιστοιχούν στους άνθρακες C-10 και C-11. Επιπλέον, αντικαθίσταται η διπλή κορυφή των πρωτονίων του C-9 στα 1,43 ppm από μία απλή κορυφή στα 2,41

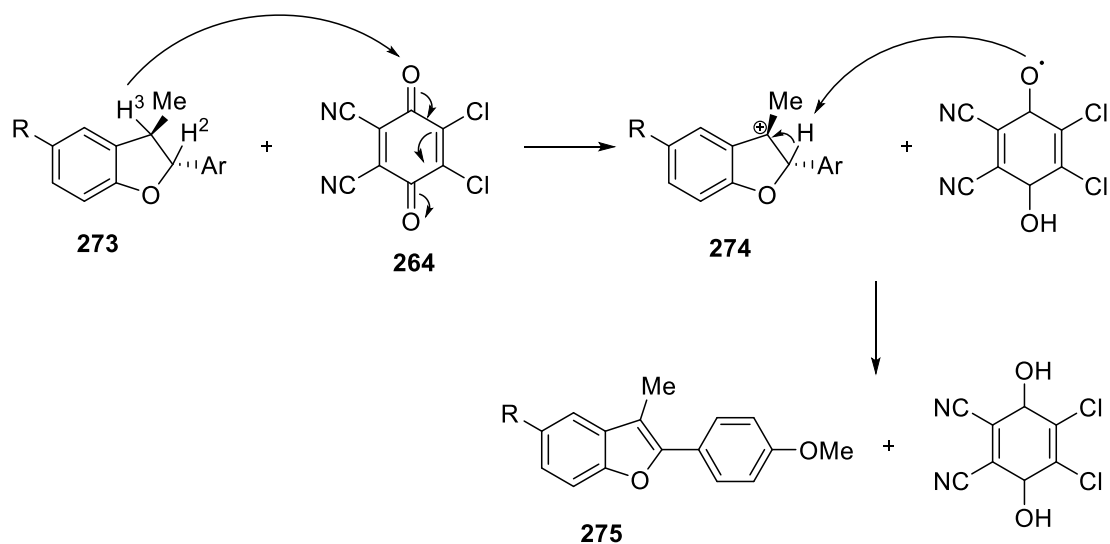
ppm, καθώς ο άνθρακας της μεθυλομάδας είναι συνδεδεμένος τώρα με άνθρακα με sp^2 υβριδισμό, αντί sp^3 .

Εικόνα 22. Βενζο[b]φουράνιο **268**.



Ένας πιθανός μηχανισμός οξείδωσης ενός διυδροφουρανίου με DDQ απεικονίζεται παρακάτω (Σχήμα 82):

Σχήμα 82. Μηχανισμός οξείδωσης με DDQ



Το διυδροφουρανικό παράγωγο **273** μετατρέπεται στο καρβοκατιόν **274** με την απόσπαση του 3-H ως ανιονικού υδριδίου από το οξυγόνο της κινόνης του DDQ. Μέσω δομών συντονισμού η ρίζα μεταφέρεται στο άλλο οξυγόνο της κινόνης, το οποίο αποσπά και το δεύτερο 2-H και οδηγεί στο σχηματισμό του τελικού αρωματοποιημένου προϊόντος **275**.

4.5 Αποπροστασία λειτουργικών ομάδων

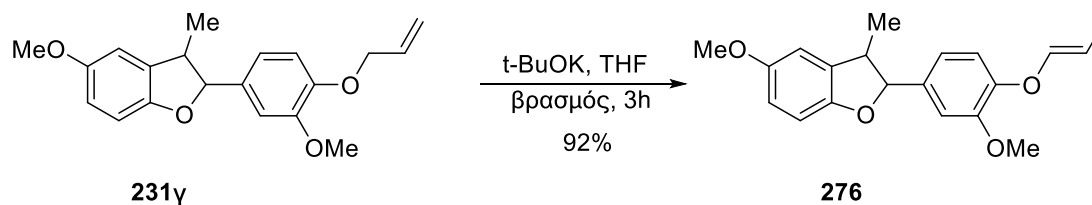
Όταν μια χημική αντίδραση πρόκειται να διεξαχθεί επιλεκτικά σε μία θέση σε μια πολυλειτουργική ένωση, άλλες θέσεις πρέπει να αποκλείονται προσωρινά. Πολλές προστατευτικές ομάδες αναπτύσσονται για το σκοπό αυτό^{75,76}. Η προστατευτική ομάδα πρέπει να πληροί ορισμένες προϋποθέσεις. Πρέπει να αντιδράσει επιλεκτικά σε καλή απόδοση για να δώσει ένα προστατευμένο υπόστρωμα που είναι σταθερό στις προβαλλόμενες αντιδράσεις. Η προστατευτική ομάδα πρέπει να απομακρυνθεί επιλεκτικά σε καλή απόδοση από άμεσα διαθέσιμο, κατά προτίμηση μη τοξικό αντιδραστήριο που δεν επιτίθεται στην λειτουργική ομάδα. Η προστατευτική ομάδα πρέπει να σχηματίζει ένα παράγωγο που μπορεί εύκολα να διαχωριστεί από τα πλευρικά προϊόντα που σχετίζονται με το σχηματισμό ή τη διάσπαση του. Τέλος, η προστατευτική ομάδα θα πρέπει να έχει ελάχιστη πρόσθετη λειτουργικότητα για την αποφυγή περαιτέρω θέσεων αντίδρασης.

Υπάρχουν ποικίλες ομάδες προστασίας που χρησιμοποιούνται στην οργανική χημεία για την επιλεκτικότητα μιας αντίδρασης. Τέτοιες είναι η αλλυλομάδα, η βενζυλομάδα, η μεθοξυ ομάδα, η *tert*-Bu ομάδα και άλλες. Στο εργαστήριο χρησιμοποιήθηκαν σαν προστατευτικές ομάδες φαινολών η αλλυλο-, η βενζυλο- και η μεθοξυ-ομάδα.

Η αλλυλομάδα χρησιμοποιείται συχνά στην οργανική χημεία ως προστατευτική ομάδα για αλκοόλες και αμίνες λόγω της σταθερότητάς της σε βασικές και όξινες συνθήκες⁷⁸. Μία πρωτογενής μέθοδος απομάκρυνσης ή διάσπασης της αλλυλομάδας είναι ο ισομερισμός της ολεφίνης σε βινυλαιθέρα. Η απομάκρυνση μιας προστατευτικής αλλυλομάδας σε κλασσικές συνθέσεις τυπικά περιλαμβάνει μια αλληλουχία δύο σταδίων, στην οποία ο ισομερισμός του διπλού δεσμού στον αντίστοιχο προπ-1-ενυλ-αιθέρα ακολουθείται από καταλυόμενη υδρόλυση είτε με H^+ είτε με Hg^{2+} ή οξειδωτική διάσπαση. Ο ισομερισμός πραγματοποιείται παρουσία ισχυρών βάσεων ή μεταβατικού μετάλλου. Υπάρχουν πολλές μέθοδοι για τον ισομερισμό της αλλυλομάδας, κυρίως με καταλύτες μεταλλικά σύμπλοκα.

Στο εργαστήριο, ισομερισμός της αλλυλομάδας επετεύχθη χρησιμοποιώντας *tert*-βουτοξείδιο του καλίου σε τετραϋδροφουράνιο και βρασμό για 3 ώρες (Σχήμα 83), οδηγώντας στο ισομερειωμένο διυδροφουράνιο **276** με 92% απόδοση.

Σχήμα 83. Ισομερείωση διυδροφουρανίου **231γ** με χρήση tBuOK



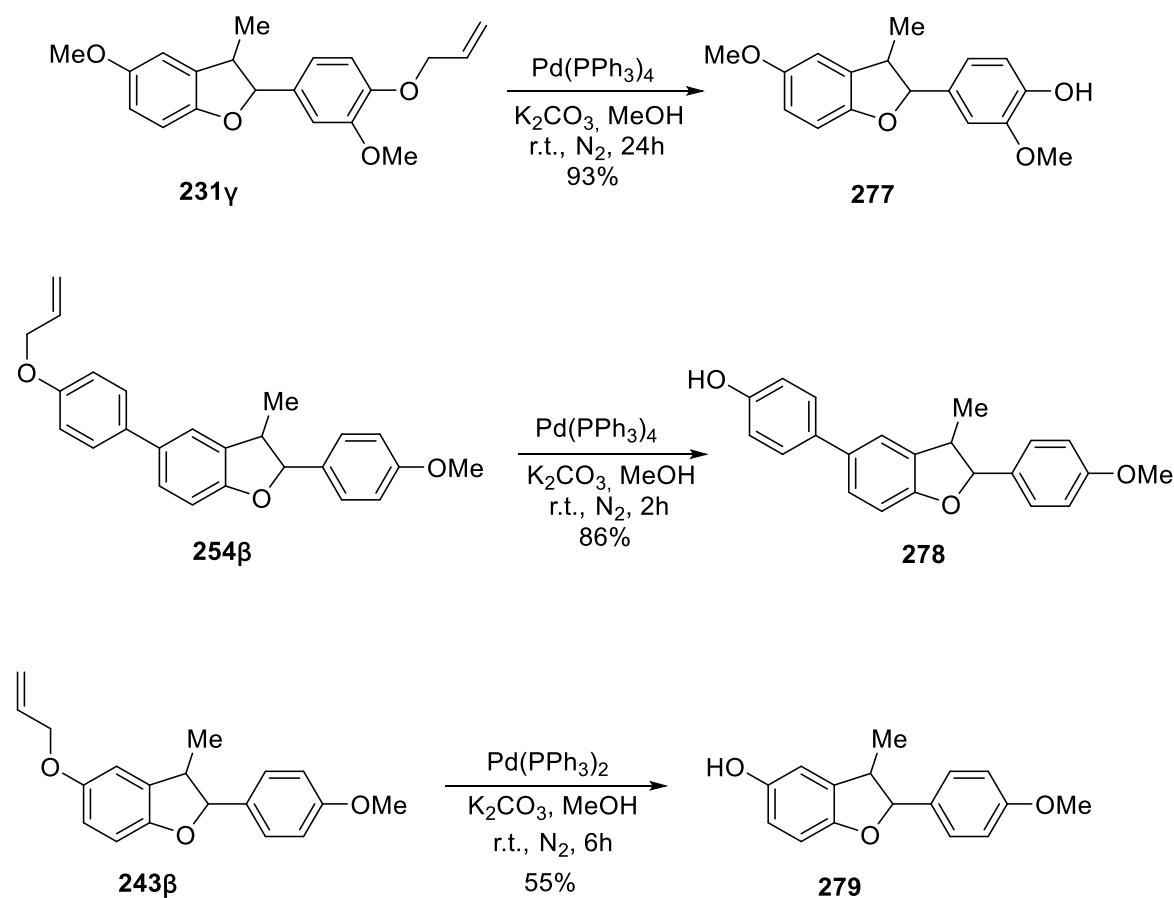
Πέρα όμως από τον ισομερισμό, έχουν ανακαλυφθεί πολλά νέα αντιδραστήρια για την απευθείας διάσπαση την αλλυλομάδας, όπως η χρήση DDQ σε διχλωρομεθάνιο-νερό και θερμοκρασία δωματίου, η χρήση χλωριούχου παλλαδίου, χλωριούχου χαλκού σε μεθανόλη και ενεργό άνθρακα κ.α.

Αρκετές μεθοδολογίες καταδεικνύουν το παλλάδιο ή το νικέλιο ως ικανούς καταλύτες για την διάσπαση της αλλυλομάδας. Σε αυτή την περίπτωση, η αλλυλομάδα παρεμποδίζεται με ένα καλό πυρηνόφιλο. Όλες αυτές οι μεθοδολογίες που περιλαμβάνουν παλλάδιο πραγματοποιούνται σε όξινες συνθήκες ή με παρουσία ενός αναγωγικού παράγοντα όπως το NaBH₄.

Η επιλογή της αλλυλομάδας ως προστατευτική ομάδα του υδροξυλίου έγκειται στην εύκολη και εκλεκτική απομάκρυνσή της. Εργαστηριακά, με απλή κατεργασία της προστατευμένης αρχικής ένωσης με τετρακίς(τριφαινυλοφωσφίνο)παλλάδιο, ενός συμπλόκου του παλλαδίου, επιτυγχάνεται η απομάκρυνση της αλλυλομάδας σε ήπιες συνθήκες (N₂ και θερμοκρασία δωματίου)^{78,79}.

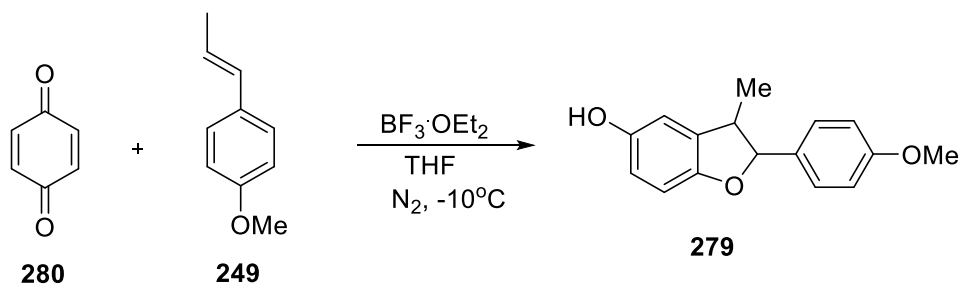
Οι βενζοδιυδροφουρανόλες **277**, **278** συντίθενται έπειτα από την αντίδραση των αλλυλο παραγώγων **231γ**, **254β** με Pd(PPh₃)₄ σε μεθανόλη παρουσία ανθρακικού καλίου ως βάση. Το προϊόν είναι διαλυτό στη μεθανόλη, ενώ το σύμπλοκο του παλλαδίου όχι, διευκολύνοντας έτσι την απομόνωση της διυδροφουρανόλης με ικανοποιητικές αποδόσεις (Σχήμα 84).

Σχήμα 84. Αποπροστασία αλλυλομάδας με Pd



Η βενζοδιυδροφουρανόλη **279** μπορεί να συντεθεί με απομάκρυνση της αλλυλομάδας από το προϊόν **243β** με χρήση τετρακίς(τριφαινυλοφωσφίνο)παλλαδίου με απόδοση 55%. Η ίδια διυδροφουρανόλη μπορεί να συντεθεί επίσης με προσθήκη $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ σε διάλυμα *trans* ανεθόλης **249** και *π*-βενζοκινόνης **280** σε τετραυδροφουράνιο (THF), ατμόσφαιρα αζώτου N_2 και $-10\text{ }^\circ\text{C}$ ⁸². Η βενζοδιυδροφουρανόλη **279** απομονώνεται έπειτα από χρωματογραφία στήλης με απόδοση 96% (Σχήμα 85).

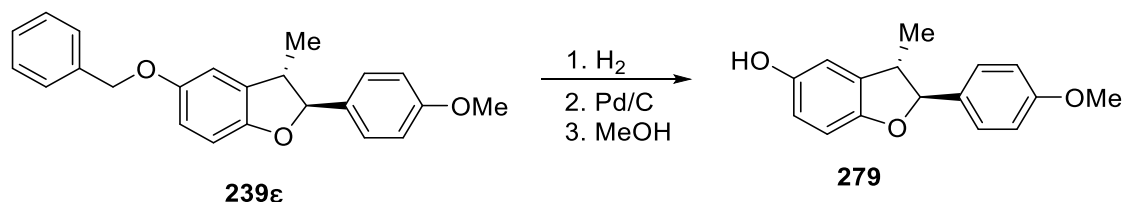
Σχήμα 85. Σύνθεση της διυδροφουρανόλης **279**



Ένας άλλος τρόπος δημιουργίας της βενζοδιυδροφουρανόλης **279** είναι η αποπροστασία της βενζυλικής ομάδας^{67,80,81}. Η βενζυλομάδα χρησιμοποιείται συχνά για την προστασία αμινικών και υδροξυλικών ομάδων. Είναι μία από τις πιο ισχυρές προστατευτικές ομάδες διότι είναι ορθογώνια σε έναν ξενιστή άλλων, καθιστώντας αυτήν και τις παραλλαγές της μία από τις πιο χρησιμοποιούμενες προστατευτικές ομάδες, αλλά μπορεί να συμμετάσχει και σε ανεπιθύμητες πλευρικές αντιδράσεις. Η αποπροστασία μπορεί να γίνει με ποικίλους τρόπους. Ο κύριος τρόπος είναι η υδρογόνωση καταλύομενη από Pd/C, μία πράσινη μέθοδος καθώς ο καταλύτης απομακρύνεται εύκολα και επαναχρησιμοποιείται.

Το διάλυμα του διυδροφουρανίου **239ε** αναδεύεται σε μεθανόλη, σε ατμόσφαιρα υδρογόνου και στους 25 °C (Σχήμα 86). Το Pd/C λειτουργεί ως καταλύτης και η βενζοδιυδροφουρανόλη **279** απομονώνεται έπειτα από διήθηση σε λεπτό στρώμα silica gel με απόδοση 84%.

Σχήμα 86. Αποπροστασία βενζυλομάδας με H₂



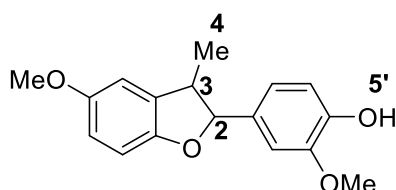
Όσον αφορά την αποπροστασία της μεθοξυ ομάδας, έχουν αναπτυχθεί επίσης πολλές μέθοδοι αποπροστασίας⁷⁵. Αυτές οι μέθοδοι χωρίζονται σε πυρηνόφιλες, μεθόδους βασισμένες σε οξέα κατά Lewis, μεθόδους βασισμένες σε οξέα κατά Bronsted και διάφορες άλλες. Σε όλες τις μεθόδους χρησιμοποιούνται κυρίως

οργανικές ενώσεις με μέταλλα όπως το φαινοξείδιο του νατρίου ή και άλατα όπως το ιωδιούχο λίθιο και το θειώδες νάτριο.

Στο εργαστήριο στρέψαμε την προσοχή μας στις μεθόδους που είναι βασισμένες σε οξέα κατά Lewis. Συγκεκριμένα, έγινε χρήση διαλύματος BBr_3 σε διχλωρομεθάνιο στους 0°C για δύο ή και περισσότερες ημέρες. Παρά τις επίμονες προσπάθειες, δεν υπήρξε επιτυχία με τη συγκεκριμένη μέθοδο. Μάλιστα, σε ένα από τα διυδροφουράνια, παρατηρήθηκε ότι αντί της μεθυλομάδας αποσπάστηκε η βενζυλομάδα, οδηγώντας σε προϊόν όμοιο με την ένωση **279**, κάτι το οποίο επιβεβαιώθηκε με φάσμα ^1H NMR και ^{13}C NMR του διυδροφουρανίου.

Ένα ενδεικτικό φάσμα ^1H NMR της διυδροφουρανόλης **277** (Παράρτημα – σελ. 150) εμφανίζει κορυφές σε $\delta = 3.48\text{--}3.38$ ppm και $\delta = 5.082$ ppm (C-3 και C-2 αντίστοιχα), με σταθερά σύζευξης $J = 9.2$ Hz, που θεωρούνται χαρακτηριστικές ενός διυδροφουρανικού δακτυλίου. Η σταθερά σύζευξης μαρτυρά την *trans* στερεοχημία της ένωσης⁷⁰. Η κορυφή με $\delta = 5.79$ ppm ανήκει στο υδροξυλικό υδρογόνο 5' της φουρανόλης που δημιουργείται μετά από την κατεργασία με το Pd. Το γεγονός αυτό έρχεται να ενισχύσει το φάσμα ^{13}C NMR DEPT της ένωσης **277** (Παράρτημα – σελ. 152) καθώς δεν εμφανίζει καμία αρνητική κορυφή. Σε αντίθετη περίπτωση, αν υπήρχε ακόμη η αλλυλομάδα, στο φάσμα αυτό θα εμφανίζονταν δύο αρνητικές κορυφές σε $\delta = 118.3$ και 69.7 ppm, οι οποίες τώρα εξαφανίζονται.

Εικόνα 23. Βενζοδιυδροφουρανόλη **277**



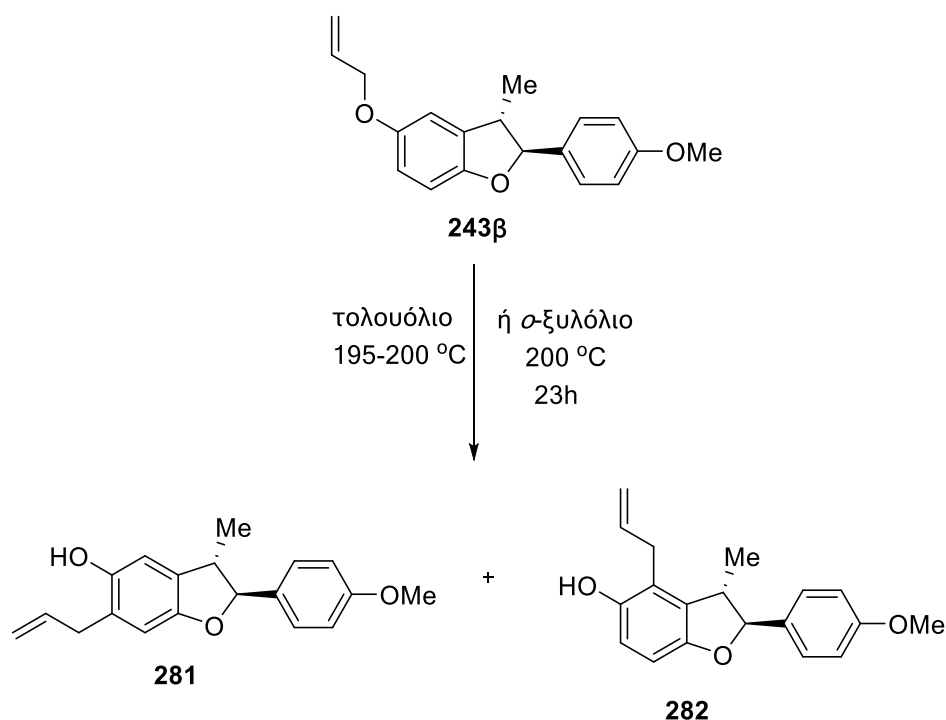
4.6 Μετάθεση Claisen της αλλυλομάδας

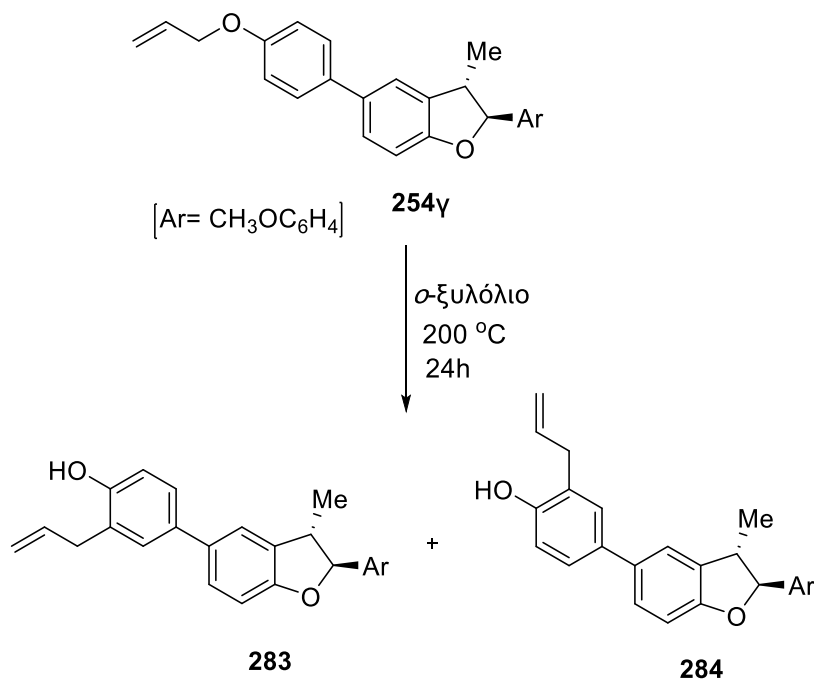
Ένας διαφορετικός τρόπος αποπροστασίας της υδροξυλομάδας είναι μέσω της μετάθεσης Claisen, όπως αναφέρθηκε προηγουμένως (Σύνθεση πρώτων υλών, σελ. 43). Η μετάθεση Claisen⁷⁵ λειτουργεί ως ένα σημαντικό συνθετικό εργαλείο τόσο για την αποπροστασία της υδροξυλομάδας, όσο και για τη μετάθεση της αλλυλομάδας στο φαινολικό δακτύλιο, που όπως έχει αναφερθεί παρατηρείται σε πολλά φυσικά

προϊόντα. Μέσω της μετάθεσης Claisen μπορούν να συντεθούν φαινόλες, που ερευνώνται περαιτέρω οι δυνατότητές τους, ή διυδροφουρανόλες, που μπορούν μετά από μερικά στάδια να μετατραπούν σε βενζοδιφουράνια. Η μετάθεση Claisen σε ένα 5-(αλλυλοξυ)διυδροφουράνιο ή σε μία προστατευμένη φαινόλη πραγματοποιείται στους 200-205 °C και σε διαλύτη συνήθως *o*-ξυλόλιο.

Το διυδροφουράνιο **243β** μετατρέπεται σε διυδροφουρανόλη με δύο τρόπους. Ο ένας είναι με διάλυση σε τολουόλιο, θέρμανση στους 195-200 °C για 5 ημέρες και απομόνωση των διυδροφουρανολών με χρωματογραφία στήλης με απόδοση 73%. Ο δεύτερος τρόπος είναι με διάλυση σε *o*-ξυλόλιο, θέρμανση στους 200 °C για 23 ώρες και απομόνωση των διυδροφουρανολών **281**, **282** με χρωματογραφία στήλης με απόδοση πολύ χαμηλή. Άρα συμπεραίνουμε ότι η λίγο μικρότερη θερμοκρασία και σε διαλύτη τολουόλιο, η αντίδραση διευκολύνεται περισσότερο. Το διυδροφουράνιο **254γ** μετατρέπεται σε διυδροφουρανόλη με θέρμανση στους 200 °C, σε διαλύτη *o*-ξυλόλιο για 24 ώρες. Η απομόνωση των προϊόντων διυδροφουρανολών **283**, **284** γίνεται με χρωματογραφία στήλης και η αντίδραση εμφανίζει απόδοση 49%. Τα προϊόντα αυτών των αντιδράσεων είναι δύο τοποϊσομερή (Σχήμα 87).

Σχήμα 87. Αποπροστασία αλλυλομάδας με μετάθεση Claisen των **243β**, **254γ**

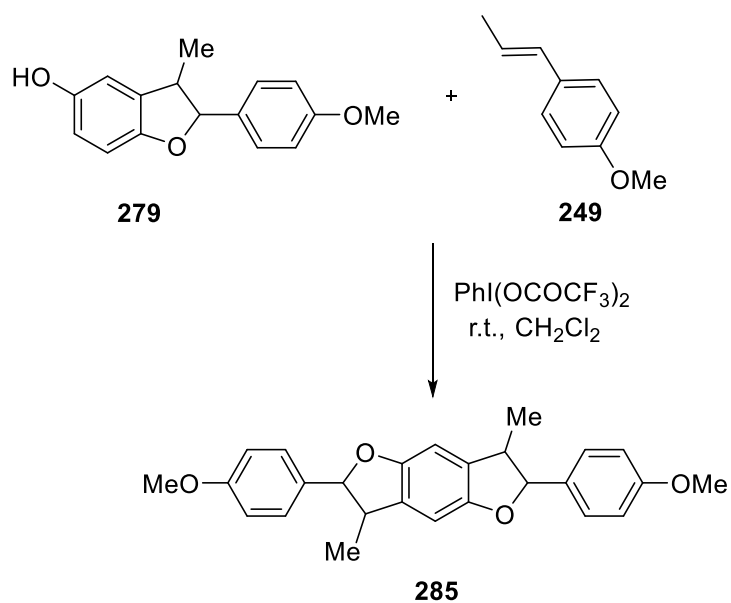




4.7 Σύνθεση τετραϋδροφουρανίων

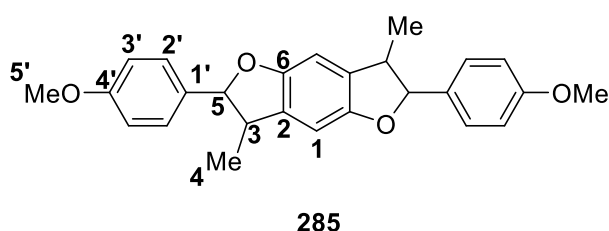
Μετά την αποπροστασία του φαινολικού υδροξυλίου, η διυδροφουρανόλη **285** είναι δυνατό να υποβληθεί σε μια δεύτερη οξειδωτική κυκλοπροσθήκη με ένα αλκένιο παρουσία του δις(τριφθοροακετοξυ)ιωδοβενζολίου ως οξειδωτικού. Το αλκένιο που χρησιμοποιήθηκε είναι η *trans* ανεθόλη. Με αυτόν τον τρόπο σχηματίζεται το τετραϋδροφουράνιο **285** με απόδοση 79% (Σχήμα 88).

Σχήμα 88. Σύνθεση βενζοδισδιυδροφουρανίου **285**



Στο φάσμα ^1H NMR του μίγματος διαστερομερών τετραϋδροφουρανίων **285** (Παράρτημα – σελ. 152) διακρίνονται τα αρωματικά πρωτόνια σε $\delta = 6,5\text{-}7,5$ ppm. Τα α -διυδροφουρανικά πρωτόνια **5** εμφανίζονται ως διπλή κορυφή σε $\delta = 5,11$ ppm, με σταθερά σύζευξης $J = 9,1$ Hz, η οποία υποδηλώνει την *trans* στερεοχημεία των προϊόντων⁷⁰. Τα πρωτόνια της μεθοξυ ομάδας **5'** εμφανίζονται σε $\delta = 3,85$ ppm. Η πολλαπλή κορυφή σε $\delta = 3,47\text{-}3,38$ ppm αντιστοιχεί στα β -πρωτόνια του διυδροφουρανικού δακτυλίου **3**. Τέλος, σε $\delta = 1,45\text{-}1,39$ ppm εμφανίζεται η κορυφή που αντιστοιχεί στα έξι μεθυλικά πρωτόνια **4** των sp^3 ανθράκων.

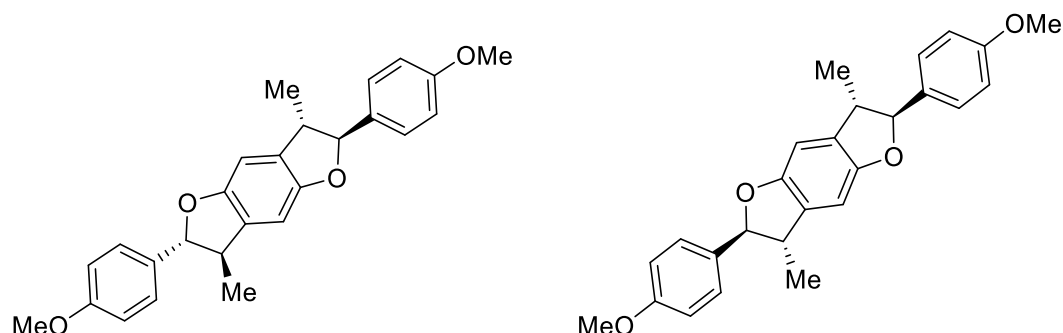
Εικόνα 24. Βενζοδισιδροφουράνιο **285**



Η ύπαρξη δύο διαστερομερών τετραϋδροφουρανίων φαίνεται στο φάσμα ^{13}C NMR⁸⁶ (Παράρτημα – σελ. 153). Συγκεκριμένα, παρατηρείται μία κορυφή σε $\delta = 105,0$ ppm περίπου, που αντιστοιχεί στους μεθινικούς αρωματικούς άνθρακες, και μία κορυφή σε $\delta = 18,0$ ppm περίπου, που αντιστοιχεί στους μεθυλικούς άνθρακες. Αυτές οι κορυφές στην πραγματικότητα είναι διπλές, γεγονός που οφείλεται στο διαφορετικό περιβάλλον αυτών των ανθράκων στο κάθε διαστερομερές.

Τα δύο διαστερομερή διαχωρίστηκαν με διαδοχικές ανακρυσταλλώσεις σε μεθανόλη⁸⁶. Παρ' ολ' αυτά παραμένει άγνωστο ποιο διαστερομερές είναι ποιο (Εικόνα 25).

Εικόνα 25. Πιθανά διαστερομερή **285**



Κατά την ταυτοποίηση των ενώσεων διαστερομερών χρησιμοποιήθηκε επίσης η φασματοσκοπία 2D NMR. Τα δισδιάστατα φάσματα έδειξαν σημαντικά αποτελέσματα για την στεreoχημεία της ένωσης.

Στο φάσμα TOSCY της ένωσης **285** (Παράρτημα – σελ. 154) φαίνονται καθαρά η συσχέτιση των πρωτονίων της μεθυλομάδας, του α -διυδροφουρανικού πρωτονίου (H-5) και του β -διυδροφουρανικού πρωτονίου (H-3). Αυτό μας επιβεβαιώνει την ύπαρξη της ένωσης, σε συνδυασμό με το 1D NMR ^{13}C φάσμα της ένωσης. Επιπλέον, εμφανίζονται σήματα μεταξύ των αρωματικών πρωτονίων και μάλιστα υποδεικνύουν την ύπαρξη π -υποκατάστασης.

Συγκρίνοντας τα δεδομένα των φασμάτων 1D και 2D NMR για την ένωση **285**, η χημική μετατόπιση του C-3' (110.0 ppm), η συσχέτισή του με το H-1 καθώς και η συσχέτιση του C-3 (45.0 ppm) με το H-3' στο HMBC φάσμα (Παράρτημα – σελ. 155) φανερώνει την στεreoχημεία της ένωσης, η οποία όπως φαίνεται είναι *trans*, σε συνδυασμό με την σταθερά σύζευξης ($J = 9.1 \text{ Hz}$) των α -διυδροφουρανικών πρωτονίων. Ένα επιπλέον στοιχείο για την επιβεβαίωση της *trans* στεreoχημείας είναι ότι υπάρχει συσχέτιση του H-1 και με τον C-4' (159.0 ppm). Τέλος, ο C-4 της μεθυλομάδας (18.0 ppm) δείχνει σχέση με το H-5.

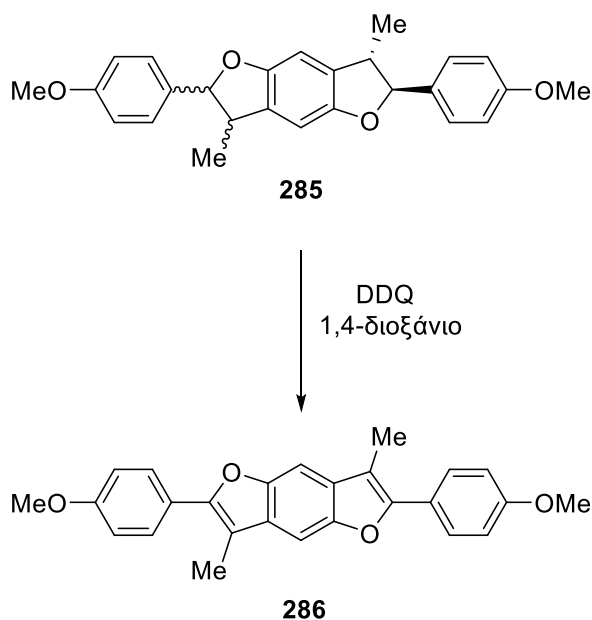
Παράλληλα, στο φάσμα COSY της ένωσης **285** (Παράρτημα – σελ. 156) εμφανίζονται σήματα μεταξύ του H-4 (~ 1.40 ppm) της μεθυλομάδας και του β -πρωτονίου (~ 3.4ppm), αλλά όχι μεταξύ του H-4 της μεθυλομάδας και α -πρωτονίου (~ 5.15 ppm), κάτι το οποίο επιβεβαιώνεται και από το φάσμα NOESY (Παράρτημα – σελ. 157). Επίσης, εμφανίζεται σήμα μεταξύ β -πρωτονίου και α -πρωτονίου. Το

γεγονός ότι δεν υπάρχει σήμα μεταξύ του α -πρωτονίου και της μεθυλομάδας επιβεβαιώνει ξανά την *trans* στεreoχημεία της ένωσης σε συνδυασμό με την σταθερά σύζευξης⁷⁰ $J = 9.1$ Hz στο φάσμα ^1H της ένωσης.

Σχηματισμός βενζοδιφουρανίων

Το μίγμα διαστερομερών τετραϋδροφουρανίων **285** στη συνέχεια αρωματοποιείται με χρήση DDQ σε διαλύτη 1,4-διοξάνιο (Σχήμα 89). Με αυτόν τον τρόπο συντίθενται τα αρωματικά βενζοδιφουράνια **286** που απομονώνονται με χρωματογραφία στήλης σε διαλύτη διχλωρομεθάνιο.

Σχήμα 89. Οξείδωση του **285** και σύνθεση του βενζοδιφουρανίου **286**



Κατά την προσπάθεια ταυτοποίησης της ένωσης **286** χρησιμοποιήθηκαν ως τεχνικές η φασματοσκοπία μάζας HRMS και υπερύθρου IR, ενώ απουσιάζουν τα φάσματα NMR. Γι' αυτό το λόγο κρίνεται αναμφίβολη σε ένα βαθμό η ταυτοποίηση της ένωσης.

5. Πειραματικό μέρος

5.1 Συσκευές- Όργανα

Τα φάσματα υπεράυθρου (IR) 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 (NMR) λήφθηκαν με φασματόμετρο Bruker AMX-400 και AMX-500. Στα φάσματα ^1H και ^{13}C 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 κορυφή, dd διπλή διπλής, ddd διπλή διπλής διπλή και m πολλαπλή κορυφή. Στα ^{13}C φάσματα, το (+) αντιστοιχεί στους άνθρακες που εμφανίζονται θετικά στο DEPT και το (-) στους άνθρακες που εμφανίζονται αρνητικά. Οι άνθρακες που δεν έχουν υδρογόνα και άρα δεν εμφανίζονται στο φάσμα DEPT δε φέρουν συμβολισμό.

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

Η πρόοδος των αντιδράσεων ελέγχθηκε με χρωματογραφία λεπτής στιβάδας (Merck- TLC glass plates). Οι κηλίδες εμφανίζονται είτε με λάμπα UV ακτινοβολίας (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).

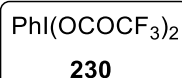
Για την επίτευξη των επιθυμητών θερμοκρασιών χρησιμοποιήθηκαν για ψύξη στους 0 °C πάγος και για θέρμανση ελαιόλουτρο ή μπλοκ αλουμινίου.

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

5.2 Παρασκευή πρώτων υλών

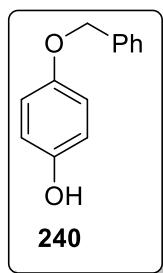
Παρασκευή του δις(τριφθοροακετοξυ)ιωδοβενζολίου **230**

Ένα αιώρημα διακετοξυϊωδοβενζολίου (20 g) σε τριφθοροξικό οξύ (35 ml) βράζεται για 15 λεπτά, τυλιγμένο σε αλουμινόχαρτο ώστε να μην έρχεται σε επαφή με φως, και αφήνεται να κρυσταλλώσει για 24 ώρες. Οι λευκοί κρύσταλλοι διηθούνται σε χωνί Buchner υπό κενό. Το λευκό στερεό ταυτοποιείται ως δις(τριφθοροακετοξυ)ιωδοβενζόλιο **230**.



Παρασκευή π-βενζυλοξυφαινόλης⁷¹ **240**

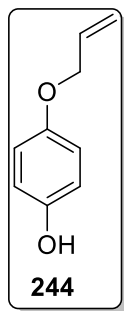
Ένα μίγμα υδροκινόνης **238** (11.0 g, 0.1 mol), βενζυλοχλωριδίου **239** (12.65 g, 0.1 mol) και υδροξειδίου του νατρίου (4.12 g, 0.097 mol) σε μεθανόλη (50 ml) βράζεται για 10 h. Το στερεό διηθείται και ο διαλύτης απομακρύνεται σε περιστροφικό εξατμιστή. Το υπόλειμμα ανακρυσταλλώνεται από μίγμα (1:2) EtOAc - εξάνιο (150ml). Το στερεό (6.49g, 35%) ταυτοποιείται ως π-βενζυλοξυφαινόλη **240**.



IR (KBr) : $\nu = 3424 \text{ cm}^{-1}$, 3036, 2904, 1510, 1238, 1226, 1020, 814, 732.

Παρασκευή π-αλλυλοξυφαινόλης⁷² **244**

Ένα μίγμα π-υδροκινόνης **244** (10.0 g, 0.089 mol), αλλυλοβρωμιδίου **183** (5.5 ml, 22.7 mol) και άνυδρου ανθρακικού καλίου (3.13 g, 22.7 mol) σε ακετονιτρίλιο (20 ml) βράζεται για 24 h. Το στερεό διηθείται και πλένεται με CH_2Cl_2 (2x10 ml). Το υπόλειμμα χρωματογραφείται υπό κενό (flash silica gel; CH_2Cl_2 ; CH_2Cl_2 -EtOAc). Απομονώνεται στερεό (3.93g, 29%) που ταυτοποιείται ως π-αλλυλοξυφαινόλη **246**.



IR (KBr): $\nu = 3352 \text{ cm}^{-1}$, 3020, 2884, 1606, 1510, 1450, 1372, 1232, 1112, 994, 924, 826, 778.

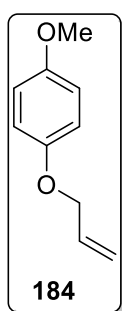
^1H NMR (400MHz, CDCl_3): $\delta = 6.80$ και 6.75 (AA'BB' σύστημα, 4H), 6.10- 5.98 (m, 1H), 5.40-5.20 (m, 2H), 4.50-4.46 (m, 2H).

^{13}C NMR (100MHz, CDCl_3): $\delta = 152.8$, 149.6, 133.5 (+), 117.6 (-), 116.0 (+), 115.9 (+), 69.6 (-).

Παρασκευή προστατευμένων π-φαινολών⁶⁰

Γενική Μέθοδος: Στερεό ανθρακικό κάλιο K_2CO_3 (14 - 24 mmol) προστίθεται σε διάλυμα της 4-υποκατεστημένης φαινόλης **182**, **185**, **187** και **189** (25 - 40 mmol) και 3-βρωμο-1-προπένιου (12,5 - 25 mmol) σε ακετόνη (25-50 ml). Το προκύπτον μίγμα βράζεται για 24 h. Στη συνέχεια, προστίθεται H_2O (100 ml) και το μίγμα της αντίδρασης εκχυλίζεται με CH_2Cl_2 (2x50 ml). Η οργανική φάση κατεργάζεται με 10% υδατικό διάλυμα NaOH (2x50 ml) και ξηραίνεται με MgSO_4 . Ο διαλύτης απομακρύνεται σε περιστροφικό εξάτμιστή.

1-αλλυλοξυ-4-μεθοξυβενζόλιο 184: παρασκευάστηκε ως άχρωμο λάδι (3.95 g, 95% απόδοση), σύμφωνα με την ανωτέρω γενική μέθοδο παρασκευής, χρησιμοποιώντας π-μεθοξυφαινόλη (4.5 g, 36 mmol), 3-βρωμο-1-προπένιο **183** (2.83 g, 24 mmol) σε ακετόνη (50 ml), παρουσία ανθρακικού καλίου (3.25 g, 24.2 mmol). Το μίγμα βράζεται για 24 h.

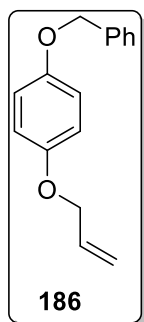


^1H NMR (400MHz, CDCl_3): $\delta = 6.92$ -6.85 (m, 4H), 6.14-6.04 (m, 1H), 5.47-5.41 (ddd, 1H, $J_1 = 17.3 \text{ Hz}$, $J_2 = 3.27 \text{ Hz}$, $J_3 = 1.7 \text{ Hz}$), 5.33-5.29(ddd, 1H, $J_1 = 10.5 \text{ Hz}$, $J_2 = 2.9 \text{ Hz}$, $J_3 = 1.4 \text{ Hz}$), 4.53-4.50 (m, 2H), 3.80 (s, 3H).

^{13}C NMR (100MHz, CDCl_3): $\delta = 153.95$, 152.79, 133.67 (+), 117.65 (-), 115.76 (+), 114.64 (+), 69.54 (-), 55.70 (+).

1-αλλυλοξυ-4-βενζυλοξυβενζόλιο 186 παρασκευάστηκε ως άχρωμο λάδι (2.71 g, 75% απόδοση, σύμφωνα με την ανωτέρω γενική μέθοδο, χρησιμοποιώντας π-βενζυλοξυφαινόλη (3.0 g, 15 mmol), 3-βρωμο-1-προπένιο **183** (1.75 g, 14.5 mmol) σε

ακετόνη (25 ml), παρουσία ανθρακικού καλίου (1.93 g, 14 mmol). Το μίγμα βράζεται για 24 h.

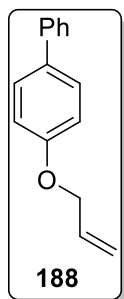


$^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3): δ = 7.49 (d, J = 7.7 Hz, 2H), 7.46-7.42 (m, 2H), 7.38 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 6.97 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 6.94-6.91 (m, 2H), 6.15-6.06 (m, 1H), 5.49-5.48 (m, 1H), 5.35-5.32 (m, 1H), 5.05 (s, 2H), 4.53 (d, J = 5.3 Hz, 2H).

$^{13}\text{C NMR}$ (100MHz, CDCl_3): δ = 137.41, 133.73 (+), 128.61 (+), 127.94, 127.56 (+), 117.44 (-), 115.88 (+), 115.75 (+), 70.66 (-), 69.47 (-).

).

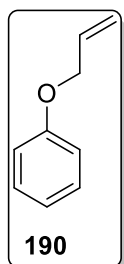
1-αλλυλοξυ-4-φαινυλοβενζόλιο 188: παρασκευάστηκε ως άχρωμο λάδι (2.18 g, 80% απόδοση), σύμφωνα με την ανωτέρω γενική μέθοδο παρασκευής, χρησιμοποιώντας π-φαινυλοφαινόλη (2.44 g, 12.9 mmol), 3-βρωμο-1-προπένιο **183** (1.51 g, 12.5 mmol) σε ακετόνη (25 ml), παρουσία ανθρακικού καλίου (1.625 g, 11.7 mmol). Το μίγμα βράζεται για 20 h.



$^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3): δ = 7.61-7.54 (m, 4H), 7.48-7.43 (m, 2H), 7.36-7.32 (m, 1H), 7.05-7.02 (m, 2H), 6.17-6.08 (m, 1H), 5.51-5.46 (m, 1H), 5.37-5.33 (m, 1H), 4.63-4.61 (m, 2H).

$^{13}\text{C NMR}$ (100MHz, CDCl_3): δ = 158.2, 140.83, 133.9, 133.3 (+), 128.8 (+), 128.1 (+), 126.7 (+), 117.74 (-), 115.06 (+), 68.92 (-).

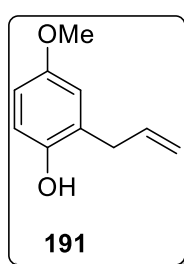
1-αλλυλοξυβενζόλιο 190: παρασκευάστηκε ως άχρωμο λάδι (3.47 g, ~100% απόδοση), σύμφωνα με την ανωτέρω γενική μέθοδο παρασκευής, χρησιμοποιώντας φαινόλη (2.91 g, 26.7 mmol), 3-βρωμο-1-προπένιο **183** (3.025 g, 25 mmol) σε ακετόνη (50 ml), παρουσία ανθρακικού καλίου (3.25 g, 24.2 mmol). Το μίγμα βράζεται για 24 h.



Παρασκευή φαινολών με μετάθεση Claisen^{75,76,77,78}.

Γενική μέθοδος: Διάλυμα του π-υποκατεστημένου βενζολίου **184**, **186**, **188**, **190**, **196** σε *ο*-ξυλόλιο (2 ml) θερμαίνεται στους 200-250 °C για 5-10 min.

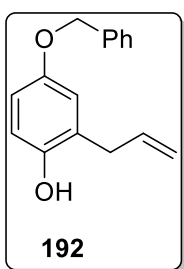
2-αλλυλο-4-μεθοξυφαινόλη⁸⁷ 191 παρασκευάζεται ως άχρωμο λάδι (3.95 g, 95% απόδοση), σύμφωνα με την ανωτέρω γενική μέθοδο παρασκευής, χρησιμοποιώντας το 1-αλλυλοξυ-4-μεθοξυβενζόλιο **184** (3.95 g, 24.6 mmol) σε *ο*-ξυλόλιο (2 ml) και θερμαίνοντας στους 250 °C για 10 min.



¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ = 6.79 -6.77 (m, 2H), 6.73- 6.70 (m, 1H), 6.10-6.01 (m, 1H), 5.21-5.16 (m, 2H), 3.80 (s, 3H), 3.45-3.43 (m, 2H).

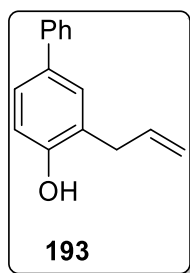
¹³C NMR (100MHz, CDCl₃): δ = 153.62, 148.02, 136.34 (+), 127.11, 116.47 (+), 116.38 (-), 116.09 (+), 112.66 (+), 55.88 (+), 35.00 (-).

2-αλλυλο-4-βενζυλοξυφαινόλη⁸⁷ 192 παρασκευάζεται ως άχρωμο λάδι (2.7162 g, 75% απόδοση), σύμφωνα με την ανωτέρω γενική μέθοδο παρασκευής, χρησιμοποιώντας το 1-αλλυλοξυ-4-βενζυλοξυβενζόλιο **186** (2.7162 g, 11.3 mmol) σε *ο*-ξυλόλιο (2 ml) και θερμαίνοντας στους 250 °C για 5 min.



¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ = 7.46-7.40 (m, 1H), 7.39-7.29 (m, 1H), 6.80-6.79 (m, 1H), 6.78-6.77 (m, 1H), 6.66-6.71 (m, 1H), 6.03-5.99 (m, 1H), 5.32 (s, 1H), 5.20-5.15 (m, 1H), 5.03 (d, J = 3.8 Hz, 1H), 3.44-3.34 (m, 1H).

2-αλλυλο-4-φαινυλοφαινόλη⁸⁷ 193 παρασκευάζεται ως άχρωμο λάδι (2.1805 g, 80% απόδοση), σύμφωνα με την ανωτέρω γενική μέθοδο παρασκευής, χρησιμοποιώντας την 1-αλλυλοξυ-4-φαινυλοφαινόλη (2.1805 g, 10.4 mmol) σε *ο*-ξυλόλιο και θερμαίνοντας στους 200 °C για 5-10 min.

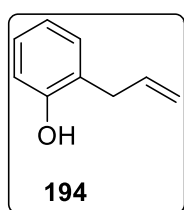


¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ = 7.61-7.54 (m, 4H), 7.48-7.43 (m, 2H), 7.36-7.32 (m, 1H), 7.05-7.02 (m, 2H), 6.17-6.08 (m, 1H), 5.51-5.46 (m, 1H), 5.37-5.33 (m, 1H), 4.63-4.61 (m, 2H).

¹³C NMR (100MHz, CDCl₃): δ = 158.20, 140.83, 133.96, 133.31 (+), 128.75 (+), 128.15 (+), 126.70 (+), 117.74 (-), 115.06 (+), 68.92 (-).

(-).

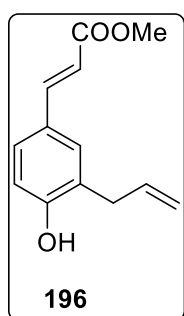
2-αλλυλοφαινόλη⁸⁷ 194 παρασκευάζεται ως άχρωμο λάδι (2.0 g, 58% απόδοση), σύμφωνα με την ανωτέρω γενική μέθοδο, χρησιμοποιώντας το αλλυλοξυβενζόλιο **190** (2.0 g, 14.9 mmol) σε *o*-ξυλόλιο (2 ml) στους 200 °C για 24 h.



¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ = 7.17-7.14 (m, 2H), 6.95-6.92 (m, 1H), 6.86-6.83 (m, 1H), 6.11-6.01 (m, 1H), 5.22-5.18 (m, 2H), 5.04 (s, 1H), 3.45 (d, *J* = 6.4 Hz, 2H).

¹³C NMR (100MHz, CDCl₃): δ = 154.10, 136.41 (+), 130.45 (+), 127.91 (+), 116.48 (-), 115.82 (+), 35.12 (-).

(E)-3-(3-αλλυλο-4-υδροξυφαινυλο)ακρυλικός μεθυλεστέρας 196 παρασκευάζεται ως άχρωμο λάδι (2.0 g, 100% απόδοση), σύμφωνα με την ανωτέρω γενική μέθοδο, χρησιμοποιώντας τον (E)-3-(4-αλλυλοξυφαινυλο)ακρυλικό μεθυλεστέρα **195** (2.0 g, 8.5 mmol) σε *o*-ξυλόλιο (2 ml) στους 250 °C για 1 min.

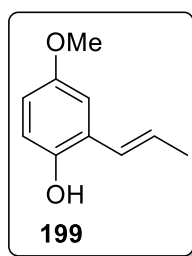


¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ = 7.67-7.63 (m, 1H), 7.36-7.33 (m, 2H), 7.29 (s, 1H), 6.84 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 6.33 (d, *J* = 15.9 Hz, 1H), 6.09-5.99 (m, 1H), 5.23-5.18 (m, 2H), 3.82 (s, 3H), 3.46-3.44 (m, 2H).

Αντιδράσεις ισομερείωσης 2-αλλυλο-4-υποκατεστημένων φαινολών⁷⁵.

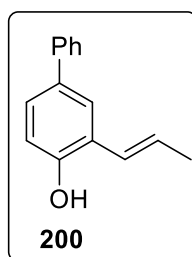
Γενική μέθοδος: Υδατικό διάλυμα KOH (0.17 g, 3 mmol/ 2 ml νερό) προστίθεται στην 2-αλλυλο-4-υποκατεστημένη φαινόλη **191**, **193** που βρίσκεται ήδη σε σωλήνα με βαριά τοιχώματα. Το μίγμα βράζει για 1 h στους 180 °C - 160 °C. Στη συνέχεια, προστίθεται H₂O (10 ml) στο μίγμα και οξινίζεται με HCl. Ακολουθεί εκχύλιση με CH₂Cl₂ (2 x 20 ml) και η οργανική φάση ξηραίνεται (MgSO₄). Ο διαλύτης απομακρύνεται στον περιστροφικό εξατμιστή.

(E)-4-μεθοξυ-2-(προπ-1-εν-1-υλο)φαινόλη⁸⁸ 199 παρασκευάζεται ως άχρωμο λάδι (0.79 g, 80%), σύμφωνα με την ανωτέρω μέθοδο, χρησιμοποιώντας την 2-αλλυλο-μεθοξυφαινόλη **191** (1.0 g, 6.25 mmol) και θέρμανση σε υδατικό διάλυμα KOH (0.15 g/ 2 ml H₂O) για 1 h στους 160 °C.



¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ = 6.78-6.76 (m, 1H), 6.72-6.71 (m, 2H), 6.08-5.98 (m, 1H), 5.20-5.15 (m, 2H), 4.81 (s, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.41-3.40 (m, 2H).

3-αλλυλο-[1,1'-διφαινυλο]-4-όλη 200 παρασκευάζεται ως άχρωμο λάδι (0.20g, 95%), σύμφωνα με την ανωτέρω μέθοδο, χρησιμοποιώντας την 2-αλλυλο-4-φαινυλοφαινόλη **193** (0.21 g, 1 mmol) και θέρμανση σε υδατικό διάλυμα KOH (0.17 g/ 2 ml H₂O) για 1 h στους 180 °C.



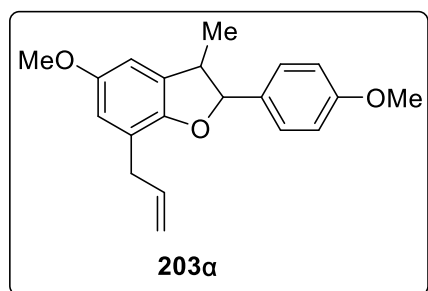
¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ = 7.59-7.56 (m, 4H), 7.39 (s, 2H), 7.36-7.31 (m, 3H), 6.94-6.91 (m, 1H), 6.15-6.05 (m, 1H), 5.27-5.25 (m, 1H), 5.24-5.23 (m, 1H), 5.22-5.20 (m, 1H), 3.52-3.50 (m, 2H).

Αντιδράσεις 2-αλλυλο-4-υποκατεστημένων φαινολών παρουσία ενεργοποιημένων αλκενίων.

Γενική μέθοδος: Στερεό δις(τριφθοροακετοξυ)ιωδοβενόλιο **203** (0.94 g, 2 mmol) προστίθεται σε διάλυμα της 2-αλλυλοξυ-4-υποκατεστημένης φαινόλης **191**, **193** (2 mmol) και ενός ενεργοποιημένου αλκενίου **201**, **204** (3 mmol) σε CH₂Cl₂ (10 ml). Το προκύπτον σκούρο μίγμα αναδεύεται σε θερμοκρασία δωματίου για 3-24 h. Ο διαλύτης απομακρύνεται σε περιστροφικό εξάτμιστή και το υπόλειμμα χρωματογραφείται σε στήλη (flash silica gel; CH₂Cl₂).

7-αλλυλο-5-μεθοξυ-2-(4-μεθοξυφαινυλο)-3-μεθυλο-2,3-διυδροβενζοφουράνιο

203a παρασκευάζεται ως έγχρωμο λάδι (0.5082 g, 83%), σύμφωνα με την ανωτέρω μέθοδο, χρησιμοποιώντας την 2-αλλυλο-4-μεθοξυφαινόλη **191** (0.32 g, 2 mmol) και *trans* ανεθόλης (0.44 g, 3mmol) σε CH₂Cl₂ (10 ml). Το προκύπτον μίγμα αναδεύεται σε θερμοκρασία δωματίου για 3 h. Ο διαλύτης απομακρύνεται σε περιστροφικό εξάτμιστή και το υπόλειμμα χρωματογραφείται (flash silica gel; CH₂Cl₂).



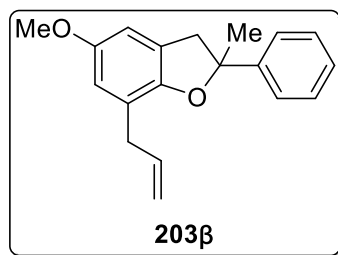
¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ = 7.38 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 6.94 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 6.61 (s, 1H), 6.15-5.99 (m, 1H), 5.16-5.09 (m, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.80 (s, 3H), 3.39 (d, *J* = 6.6 Hz, 1H), 1.41 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H).

¹³C NMR (100MHz, CDCl₃): δ = 151.32, 136.25 (+), 133.16, 132.47, 127.53 (+), 115.86 (-), 113.98 (+), 113.54 (+), 107.64 (+), 92.17 (+), 56.04 (+), 55.33 (+), 46.16 (+), 34.03 (-), 17.78 (+).

HRMS (ESI-TOF): MH⁺ βρέθηκε 311, 1642. C₂₀H₂₃O₃ απαιτεί 311,1660.

7-αλλυλο-5-μεθοξυ-2-μεθυλο-2-(π-τολυλο)-2,3-διυδροβενζοφουράνιο 203β παρασκευάζεται ως έγχρωμο λάδι (0,2159 g, 39%), σύμφωνα με την ανωτέρω μέθοδο, χρησιμοποιώντας την 2-αλλυλο-4-μεθοξυφαινόλη **191** (0.32 g, 2 mmol) και α-μεθυλοστυρολίου (0.310 g, 3mmol) σε CH₂Cl₂ (10 ml). Το προκύπτον σκούρο μίγμα αναδεύεται σε θερμοκρασία δωματίου για 20 h. Ο διαλύτης απομακρύνεται σε

περιστροφικό εξατμιστή και το υπόλειμμα χρωματογραφείται (flash silica gel; CH₂Cl₂).



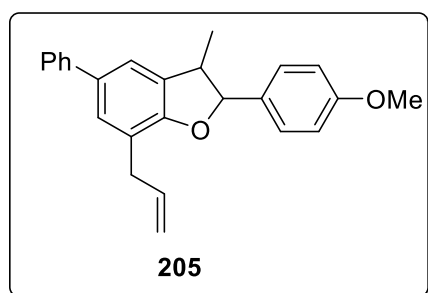
¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ = 7.49 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.38-7.35 (m, 2H), 7.28-7.25 (m, 1H), 6.59 (d, *J* = 9.6 Hz, 1H), 6.13-6.03 (m, 1H), 5.21-5.20 (m, 1H), 5.17-5.15 (m, 2H), 5.13-5.12 (m, 1H), 3.76 (s, 3H), 3.48-3.46 (m, 2H), 3.42-3.40 (m, 2H), 1.78 (s, 3H).

¹³C NMR (100MHz, CDCl₃): δ = 154.4, 151.16, 147.20, 136.34 (+), 128.29 (+), 126.92 (+), 126.79, 124.54 (+), 122.00, 115.8 (-), 113.60 (+), 108.87 (+), 88.79, 55.99 (+), 45.41 (-), 34.28 (-), 29.47 (+).

HRMS (ESI-TOF): *M* + *e* βρέθηκε 297.1485 C₁₉H₂₀O₂ απαιτεί 280.1458.

7-αλλυλο-2-(4-μεθοξυφαινυλο)-3-μεθυλο-5-φαινυλο-2,3-διυδροβενζοφουράνιο

205 παρασκευάζεται ως έγχρωμο λάδι (0.71 g, ~100%), σύμφωνα με την ανωτέρω γενική μέθοδο, χρησιμοποιώντας την 2-αλλυλο-4-φαινυλοφαινόλη **193** (0.42 g, 2 mmol) και *trans* ανεθόλης (0.44 g, 3 mmol) σε CH₂Cl₂ (10 ml). Το προκύπτον σκούρο μίγμα αναδεύεται σε θερμοκρασία δωματίου για 24 h. Ο διαλύτης απομακρύνεται σε περιστροφικό εξατμιστή και το υπόλειμμα χρωματογραφείται (flash silica gel; CH₂Cl₂).



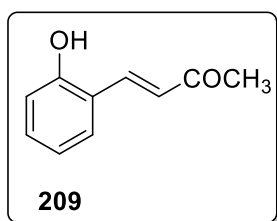
¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ = 7.80-7.78 (m, 2H), 7.35 (s, 1H), 7.20-7.19 (m, 1H), 7.17 (s, 1H), 7.05-7.02 (m, 2H), 6.935 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 6.48-6.44 (m, 1H), 6.24-6.15 (m, 1H), 5.28-5.20 (m, 2H), 3.90-3.88 (m, 3H), 3.87 (s, 1H), 3.59-3.56 (m, 1H), 1.59-1.49 (m, 3H).

¹³C NMR (100MHz, CDCl₃): δ = 159.72, 158.8, 157.08, 141.66, 137.57 (+), 130.36 (+), 128.80 (+), 127.57 (+), 127.00 (+), 123.53 (+), 116.06 (-), 114.01 (+), 92.63 (+), 55.38 (+), 45.96 (+), 34.15 (-), 18.58 (+).

Αντιδράσεις αλδολικής συμπύκνωσης^{61,62}

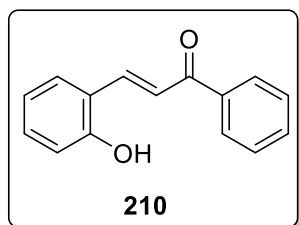
Γενική μέθοδος: Υδατικό διάλυμα 10-30 % NaOH προστίθεται σε διάλυμα της 2-υδροξυβενζαλδεΐδης **206** (5-10 mmol) και κετόνης σε διαλύτη (10 ml). Το προκύπτον μίγμα αναδεύεται σε θερμοκρασία δωματίου για 24 h. Στη συνέχεια, προστίθεται υδατικό διάλυμα 10 % HCl (100 ml) και το νέο μίγμα εκχυλίζεται με CH₂Cl₂ (2 x 50 ml) και άλμη (30 ml). Η οργανική φάση που συλλέγεται, ξηραίνεται (MgSO₄) και ο διαλύτης απομακρύνεται σε περιστροφικό εξάτμιστή. Το υπόλειμμα χρωματογραφείται (flash silica gel; CH₂Cl₂; CH₂Cl₂-EtOAc : CH₂Cl₂).

(E)-4-(2-υδροξυφαινυλο)βουτ-3-εν-2-όνη 207 παρασκευάζεται (0.9676 g, 60 % απόδοση), σύμφωνα με την ανωτέρω γενική μέθοδο, χρησιμοποιώντας υδατικό διάλυμα 10 % NaOH, που προστίθεται σε μίγμα της 2-υδροξυβενζαλδεΐδης **206** (1.22 g, 10 mmol) σε ακετόνη (10 ml). Το μίγμα αναδεύεται για 24 h σε θερμοκρασία δωματίου.



¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ = 7.75 (d, *J* = 16.6 Hz, 1H), 7.51-7.48 (m, 1H), 7.36 (s, 1H), 7.30-7.26 (m, 2H), 7.025 (d, *J* = 16.6 Hz, 1H), 6.95-6.92 (m, 2H), 2.44 (s, 3H).

(E)-3-(2-υδροξυφαινυλο)-1-φαινυλπροπ-2-εν-1-όνη 208 παρασκευάζεται (0.6366 g, 57 % απόδοση), σύμφωνα με την ανωτέρω μέθοδο, χρησιμοποιώντας υδατικό διάλυμα 30 % NaOH, που προστίθεται σε διάλυμα της 2-υδροξυβενζαλδεΐδης **206** (0.61 g, 5 mmol) και ακετοφαινόνης (0.7 g, 5.8 mmol) σε αιθανόλη (40 ml). Το προκύπτον μίγμα αναδεύεται σε θερμοκρασία δωματίου για 24 h.

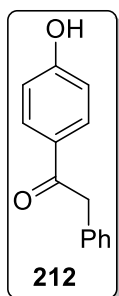


¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ = 8.11 (s, 1H), 7.70 (d, *J* = 15.8 Hz, 1H), 7.63-7.58 (m, 2H), 7.55-7.50 (m, 2H), 7.28 (s, 4H), 7.02-6.98 (m, 1H), 6.89-6.87 (m, 1H), 5.76 (s, 1H).

Μετάθεση Fries^{63,64}

Παρασκευή της 1-(4-υδροξυφαινυλο)-2-φαινυλαιθαν-1-όνης **210**

Μίγμα του 2-φαινυλοξικού φαινυλεστέρα **209** (2.12 g, 10 mmol) και AlCl_3 (4 g, 30 mmol) θερμαίνεται για 2 h στους 60-70 °C, σε αδρανή ατμόσφαιρα N_2 . Το προκύπτον μίγμα τοποθετείται σε παγωμένο HCl (50 ml) και εκχυλίζεται με EtOAc (2 x 20 ml), H_2O (20 ml) και άλμη (20 ml). Η οργανική φάση ξηραίνεται (MgSO_4) και ο διαλύτης απομακρύνεται σε περιστροφικό εξάτμιστή. Το υπόλειμμα χρωματογραφείται (flash silica gel; CH_2Cl_2 ; CH_2Cl_2 - EtOAc : CH_2Cl_2) και δίνει το προϊόν **210** (0.7863 g, 37 %).



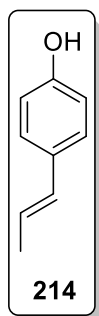
$^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3): δ = 7.97-7.95 (m, 2H), 7.29-7.26 (m, 5H), 6.87-6.84 (m, 3H), 6.29 (s, 1H), 4.26 (s, 2H).

Αντιδράσεις Wittig^{62,65}

Γενική μέθοδος: Πορτοκαλί διάλυμα του φωσφονιακού άλατος (5.83 g, 15 mmol) και *tert*-βουτοξειδίου του καλίου (2.80 g, 25 mmol) σε THF (20 ml) αναδεύεται σε θερμοκρασία δωματίου για 4 h. Έπειτα, στο αναδευόμενο διάλυμα, προστίθεται στάγδην διάλυμα μιας υποκατεστημένης βενζαλδεΐδης (10 mmol) σε THF (10 ml). Το προκύπτον κίτρινο μίγμα αναδεύεται σε θερμοκρασία δωματίου για 24-72 h. Στη συνέχεια, προστίθεται NH_4Cl (50 ml) και δημιουργούνται δύο φάσεις. Η υδατική φάση εκχυλίζεται με EtOAc ή CH_2Cl_2 (2 x 20 ml). Η οργανική με άλμη (30 ml) και ξηραίνεται (MgSO_4). Ο διαλύτης απομακρύνεται σε περιστροφικό εξάτμιστή. Το υπόλειμμα χρωματογραφείται με στήλη (flash silica gel).

(E)-4-(προπ-1-εν-1-υλο)φαινόλη/(Z)-4-(προπ-1-εν-1-υλο)φαινόλη **214** παρασκευάζεται ως στερεό μίγμα *cis-trans* (1.2244 g, 93% απόδοση), σύμφωνα με την ανωτέρω γενική μέθοδο, χρησιμοποιώντας 4-υδροξυβενζαλδεΐδη **213** (1.22 g, 10

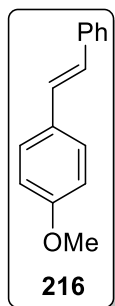
mmol) και διαλύτη THF (30 ml). Το προκύπτον κίτρινο μίγμα αναδεύεται σε ατμόσφαιρα N₂ και θερμοκρασία δωματίου. Η υδατική φάση εκχυλίζεται με CH₂Cl₂ και τέλος, το υπόλειμμα χρωματογραφείται (flash silica gel; CH₂Cl₂; CH₂Cl₂ : CH₂Cl₂-EtOAc).



¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ = 7.25-7.22 (m, 2 H), 6.89-6.82 (m, 2H), 6.43-6.36 (m, 1H), 6.08-6.18 (m, 1H), 5.79-5.70 (m, 1H), 1.94-1.92 (m, 3H).

¹³C NMR (100MHz, CDCl₃): δ = 154.15, 130.25, 129.32, 127.14, 125.13, 115.20, 14.62.

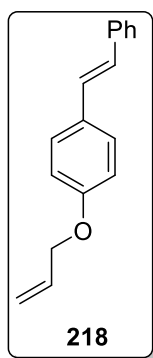
(E)-1-μεθοξυ-4-στυρολοβενζόλιο/ (Z)-1-μεθοξυ-4-στυρολοβενζόλιο 216 παρασκευάζεται ως μίγμα cis-trans (2.0061 g, 94% απόδοση), σύμφωνα με την ανωτέρω γενική μέθοδο, χρησιμοποιώντας 4-μεθοξυβενζαλδεΰδη **215** (1.40 g, 10 mmol). Το προκύπτον κίτρινο μίγμα αναδεύεται σε θερμοκρασία δωματίου για 72 h. Η υδατική εκχυλίζεται με EtOAc. Το υπόλειμμα χρωματογραφείται (flash silica gel; 2:1 εξάνιο-CH₂Cl₂).



¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ = 7.56-7.53 (m, 2H), 7.52-7.49 (m, 2H), 7.42-7.38 (m, 2H), 7.14-7.01 (m, 2H), 6.97-6.93 (m, 2H), 6.83-6.79 (m, 2H), 6.61-6.54 (m, 2H), 3.87 (s, 3H), 3.83 (s, 3H).

¹³C NMR (100MHz, CDCl₃): δ = 159.37, 158.73, 137.71, 137.67, 130.20, 129.82, 128.86, 128.69, 128.27, 127.77, 127.26, 126.94, 126.67, 126.30, 114.19, 113.64, 55.34.

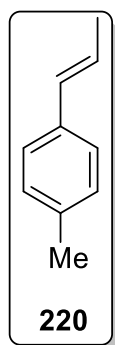
(E)-1-αλλυλοξυ-4-στυρολοβενζόλιο 218 παρασκευάζεται (2.2768 g, 64 % απόδοση), σύμφωνα με την ανωτέρω μέθοδο, χρησιμοποιώντας την 4-αλλυλοξυβενζαλδεΰδη **217** (1.62 g, 10 mmol). Το προκύπτον καφέ-κόκκινο μίγμα αναδεύεται σε θερμοκρασία δωματίου για 24 h. Η υδατική φάση εκχυλίζεται με EtOAc και το υπόλειμμα χρωματογραφείται (flash silica gel; CH₂Cl₂).



^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ = 7.56-7.49 (m, 2H), 7.42-7.38 (m, 2H), 7.23-7.22 (m, 1H), 6.99-6.95 (m, 1H), 6.85-6.81 (m, 1H), 6.16-6.06 (m, 1H), 5.51-5.43 (m, 1H), 5.37-5.32 (m, 1H), 4.62-4.55 (m, 2H).

^{13}C NMR (100MHz, CDCl_3): δ = 158.37, 157.76, 137.70, 133.29 (+), 130.35, 130.18 (+), 129.80 (+), 128.86 (+), 128.69 (+), 128.27 (+), 126.95, 126.75 (+), 126.31 (+), 117.74 (-), 115.01 (+), 114.44 (+), 68.89 (-).

(E)-1-μεθυλ-4-(προπ-1-εν-1-υλο)βενζόλιο/(Z)-1-μεθυλ-4-(προπ-1-εν-1υλο)βενζόλιο 220 παρασκευάζεται ως έγχρωμο λάδι (0.7563 g, 58 % απόδοση) και μίγμα cis-trans, σύμφωνα με την ανωτέρω μέθοδο, χρησιμοποιώντας 4-μεθυλοβενζαλδεΐδη **219** (1.20 g, 10 mmol). Το προκύπτον μίγμα αναδεύεται σε θερμοκρασία δωματίου και ατμόσφαιρα N_2 για 24 h. Το υπόλειμμα χρωματογραφείται (flash silica gel; CH_2Cl_2).



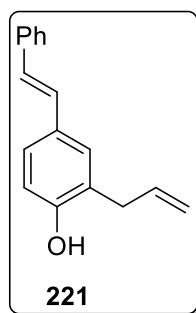
^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ = 7.38-7.34 (m, 2H), 7.29-7.27 (m, 2H), 7.24-7.22 (m, 2H), 6.57-6.54 (m, 1H), 6.49 (s, 1H), 6.35-6.25 (m, 1H), 5.93-5.84 (m, 1H), 2.49 (m, 3H), 2.46 (m, 3H), 2.05-2.03 (m, 3H), 2.02-1.99 (m, 3H).

^{13}C NMR (100MHz, CDCl_3): δ = 136.43, 136.10, 135.24, 134.83, 130.94, 129.79, 129.22, 128.86, 128.81, 126.06, 125.78, 124.63, 21.20, 21.16, 18.49.

Απομάκρυνση της αλλυλομάδας του προϊόντος 218 με δύο τρόπους:

α) Μετάθεση Claisen του (E)-1-αλλυλοξυ-4-στυρολοβενζολίου 218

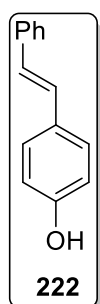
Η ένωση **218** θερμαίνεται στους 200 °C σε *o*-ξυλόλιο για 5 min, μέσα σε κλειστό σωλήνα βρασμού. Έπειτα, πραγματοποιείται κατεργασία με 5 % NaOH (100ml), οξίνιση της υδατικής φάσης με HCl και έκπλυση με CH_2Cl_2 (2 x 25 ml). Η οργανική φάση ξηραίνεται (MgSO_4) και ο διαλύτης απομακρύνεται σε περιστροφικό εξατμιστή. Αποτέλεσμα είναι η σύνθεση της (E)-2-αλλυλο-4-στυρολοφαινόλης **221** (3.65 g; 67 % απόδοση).



¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ = 7.60-7.56 (m, 7H), 7.39-7.34 (m, 4H), 7.28-7.26 (m, 5H), 7.14-7.11 (m, 2H), 6.94-6.92 (m, 1H), 6.90-6.85 (m, 1H), 6.09-6.0 (m, 1H), 5.19-5.13 (m, 2H), 4.99-4.91 (m, 1H), 4.0 (s, 1H).

β) Απομάκρυνση με Pd^{78,79} του (E)-1-αλλυλοξυ-4-στυρολοβενζολίου **218**

Σε ένα διάλυμα της ένωσης **218** (2.2768 g, 9.56 mmol) σε μεθανόλη (10 ml) σε ατμόσφαιρα N₂ προστίθεται Pd(PPh₃)₄ (0.3560 g; 0.3 mmol). Το ελαφρά κίτρινο μίγμα αναδεύεται σε θερμοκρασία δωματίου για 5 min και προστίθεται στερεό K₂CO₃ (0.2 g, 1.4 mmol). Το νέο μίγμα αναδεύεται σε θερμοκρασία δωματίου για 3 h. Στη συνέχεια, κατεργάζεται με HCl 2N, εκχυλίζεται με CH₂Cl₂ (2 x 25 ml) και άλμη (30 ml) και η οργανική φάση ξηραίνεται (MgSO₄). Ο διαλύτης απομακρύνεται σε περιστροφικό εξατμιστή και προκύπτει η (E)-4-στυρολοφαινόλη **222** (1.7735 g, 92 % απόδοση).



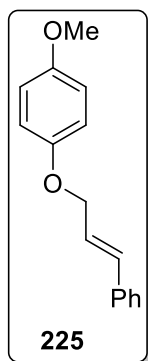
¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ = 7.73-7.68 (m, 2H), 7.62-7.58 (m, 1H), 7.52-7.49 (m, 3H), 7.42-7.35 (m, 2H), 6.82 (AA'BB', σύστημα 4H).

¹³C NMR (100MHz, CDCl₃): δ = 137.74, 132.29 (+), 132.26 (+), 132.19 (+), 132.09 (+), 130.27 (+), 128.84 (+), 128.75 (+), 128.65 (+), 128.40 (+), 128.22 (+), 127.86 (+), 127.14 (+), 126.23 (+), 115.78 (+), 115.22 (+).

Αντίδραση Mitsunobu^{66,67}

Παρασκευή του 1-κινναμυλοξυ-4-μεθοξυβενζολίου **225**

Σε ένα διάλυμα 4-μεθοξυφαινόλης **223** (1.2 g, 9.6 mmol), κινναμωνικής αλκοόλης **224** (1.072 g, 8 mmol) και τριφαινυλοφωσφίνης (3.2 g, 12 mmol) σε THF (40 ml) προστίθεται διάλυμα διυσοπροπυλο αζωδικαρβοξυλικό οξύ (2.4 g, 12 mmol) σε THF (20 ml), στάγδην σε ατμόσφαιρα N₂ και στους 0 °C. Το προκύπτον μίγμα αναδεύεται σε θερμοκρασία δωματίου για 4 h. Ο διαλύτης απομακρύνεται σε περιστροφικό εξατμιστή και το υπόλειμμα χρωματογραφείται (flash silica gel; CH₂Cl₂) και προκύπτει το προϊόν **225** (0.6884 g, 59 % απόδοση).

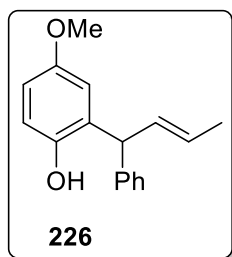


¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ = 7.49-7.46 (dd, J_1 = 8.2 Hz, J_2 = 1.0 Hz, 2H), 7.40-7.33 (m, 3H), 7.33-7.31 (m, 1H), 6.95 (AA'BB', 4H), 6.78 (d, J = 16.0 Hz, 1H), 6.51-6.44 (m, 1H), 4.71-4.69 (dd, J_1' = 5.8 Hz, J_2' = 1.5 Hz, 2H), 3.82 (s, 3H).

¹³C NMR (100MHz, CDCl₃): δ = 154.05, 152.88, 136.59, 132.82 (+), 128, 65 (+), 127.91 (+), 126.63 (+), 124.89 (+), 115.89 (+), 114.74 (+), 69.41 (-), 55.75 (+).

Παρασκευή της (E)-4-μεθοξυ-2-(1-φαινυλβουτ-2-εν-1-υλο)φαινόλης 226

Πραγματοποιείται μετάθεση Claisen του 1-κινναμυλοξυ-4-μεθοξυβενζολίου **225**, με θέρμανση στους 200 °C σε *o*-ξυλόλιο για 5 min, μέσα σε κλειστό σωλήνα βρασμού με βαριά τοιχώματα. Αποτέλεσμα είναι η σύνθεση της (E)-4-μεθοξυ-2-(1-φαινυλβουτ-2-εν-1-υλο)φαινόλης **226** (0.6884 g, 59 % απόδοση).



¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ = 7.34-7.31 (m, 4H), 6.81-6.80 (m, 5H), 6.46-6.37 (m, 1H), 4.73 (s, 2H), 3.79 (s, 4H).

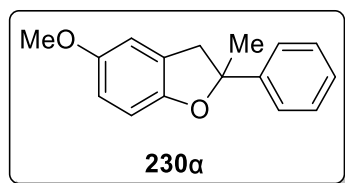
5.3 Αντιδράσεις οξείδωσης φαινολών παρουσία αλκενίων

Γενική μέθοδος: Στερεό δις(τριφθοροακετοξυ)ιωδοβενζόλιο **230** (2 mmol) προστίθεται σε διάλυμα 4-υποκατεστημένης φαινόλης (1-3 mmol) και αλκενίου (2-3 mmol) σε CH₂Cl₂ (10 ml). Το προκύπτον σκούρο μίγμα αναδεύεται σε θερμοκρασία δωματίου για 1-24 h. Ο διαλύτης απομακρύνεται σε περιστροφικό εξάτμιστή και το υπόλειμμα χρωματογραφείται υπό στήλη (flash silica gel; CH₂Cl₂).

5.3.1 Οξείδωση της π-μεθοξυφαινόλης παρουσία αλκενίων

5-μεθοξυ-2-μεθυλο-2-φαινυλο-2,3-δινδροβενζοφουράνιο **230a** παρασκευάζεται (0.1544 g, 70 % απόδοση), σύμφωνα με την ανωτέρω γενική μέθοδο, χρησιμοποιώντας π-μεθοξυφαινόλη **227** (0.124 g, 1 mmol) και α-μεθυλοστυρόλιο

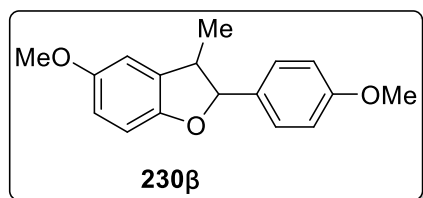
228α (0.29 g, 2.5 mmol). Το προκύπτον μίγμα αναδεύεται σε θερμοκρασία δωματίου για 24 h.



¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ = 7.53-7.51 (m, 2H), 7.41-7.37 (m, 2H), 7.30 (d, *J* = 7.3, 1H), 6.86-6.83 (m, 1H), 6.78-6.76 (m, 2H), 3.78 (s, 3H), 3.46 (d, *J* = 15.3 Hz, 1H), 3.39 (d, *J* = 15.3 Hz, 1H), 1.81 (s, 3H).

¹³C NMR (100MHz, CDCl₃): δ = 154.20, 153.10, 146.93, 128.38, 127.05, 124.57, 113.06, 111.41, 109.43, 89.22, 56.03, 45.19, 29.27.

5-μεθοξυ-2-(4-μεθοξυφαινυλο)-3-μεθυλο-2,3-διυδροβενζοφουράνιο 230β παρασκευάζεται (0.4845 g, 92 % απόδοση), σύμφωνα με την ανωτέρω μέθοδο, χρησιμοποιώντας π-μεθοξυφαινόλη **227** (0.25 g, 2 mmol) και *trans* ανεθόλη **228β** (0.45 g, 3 mmol). Το προκύπτον μίγμα αναδεύεται σε θερμοκρασία δωματίου για 1 h.



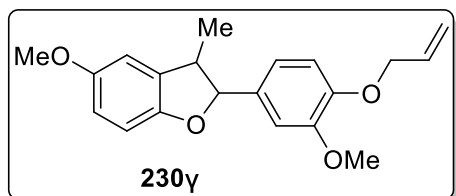
IR (neat): ν = 3034 cm⁻¹, 2960, 2834, 1614, 1514, 1484, 1466, 1250, 1202, 1176, 1034, 970.

¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ = 7.41 και 6.97 (AA'BB', 4H), 6.82 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.79-6.75 (m, 2H), 5.14 (d, *J* = 9.1 Hz, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.83 (s, 3H), 3.51-3.43 (m, 1H), 1.44 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H).

¹³C NMR (100MHz, CDCl₃): δ = 159.5, 154.3, 153.2, 133.0, 132.6, 127.5, 113.9, 112.8, 110.0, 109.2, 92.5, 55.9, 45.6, 17.5.

HRMS (ESI-TOF): MH⁺ βρέθηκε 271.1317. C₁₇H₁₉O₃ απαιτεί 271.1329

2-[4-(αλλυλοξυ)-3-μεθοξυφαινυλο]-5-μεθοξυ-3-μεθυλο-2,3-δινδροβενζοφουράνιο 230γ παρασκευάζεται (0.3419 g, 52 % απόδοση), σύμφωνα με την ανωτέρω γενική μέθοδο, χρησιμοποιώντας π-μεθοξυφαινόλη **227** (0.25 g, 2 mmol) και αλλυλοξυ-ισοευγενόλη **228γ** (0.60 g, 3 mmol). Το προκύπτον μίγμα αναδεύεται σε θερμοκρασία δωματίου για 24 h.



IR (neat): $\nu = 3054 \text{ cm}^{-1}$, 2960, 1592, 1514, 1486, 1266, 1202, 1142, 1036, 808.

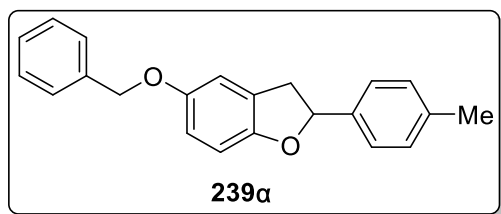
^1H NMR (400MHz, CDCl_3): $\delta = 7.02$ (d, $J = 1.9 \text{ Hz}$, 1H), 6.97-6.94 (m, 1H), 6.89 (d, $J = 8.2 \text{ Hz}$, 1H), 6.81-6.78 (m, 1H), 6.76-6.73 (m, 2H), 6.15-6.07 (m, 1H), 5.46-5.41 (ddd, $J_1 = 17.3 \text{ Hz}$, $J_2 = 3.1 \text{ Hz}$, $J_3 = 1.6 \text{ Hz}$, 1H), 5.33-5.29 (ddd, $J_1' = 10.4 \text{ Hz}$, $J_2' = 2.8 \text{ Hz}$, $J_3' = 1.4 \text{ Hz}$, 1H), 4.66-4.64 (m, 2H), 3.92-3.88 (m, 3H), 3.82-3.80 (m, 3H), 3.49-3.42 (m, 1H), 1.42 (d, $J = 6.8 \text{ Hz}$, 3H).

^{13}C NMR (100MHz, CDCl_3): $\delta = 154.48$, 153.22, 149.68, 148.06, 133.36, 133.28 (+), 133.12, 118.82 (+), 118.06 (-), 113.14 (+), 112.87 (+), 110.09 (+), 109.57 (+), 109.42 (+), 92.87 (+), 69.91 (+), 56.05 (+), 55.98 (+), 45.66 (+), 17.49 (+).

HRMS (ESI-TOF): MH^+ βρέθηκε 349.1414. $\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{O}_4\text{Na}$ απαιτεί 349.1410.

5.3.2 Οξείδωση της π-βενζυλοξυφαινόλης παρουσία αλκενίων

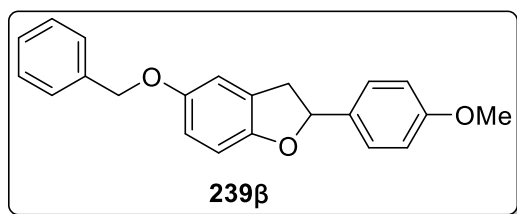
5-βενζυλοξυ-2-(π-τολυλο)-2,3-δινδροφουράνιο 239α παρασκευάζεται (0.1777 g, 56 % απόδοση), σύμφωνα με την ανωτέρω γενική μέθοδο παρασκευής, χρησιμοποιώντας π-βενζυλοξυφαινόλη **237** (0.2 g, 1 mmol) και π-μεθυλοστυρόλιο **238α** (0.236 g, 2 mmol). Το προκύπτον μίγμα αναδεύεται σε θερμοκρασία δωματίου για 1 h.



¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ = 7.50-7.43 (m, 2H), 7.40-7.35 (m, 3H), 7.24-7.16 (m, 3H), 6.91-6.80 (m, 2H), 5.78-5.73 (m, 1H), 5.07 (s, 2H), 3.69-3.58 (m, 1H), 3.29-3.21 (m, 1H), 2.41 (s, 3H).

¹³C NMR (100MHz, CDCl₃): δ = 154.10, 153.50, 138.99, 137.90, 137.53, 137.50, 129.33 (+), 128.59 (+), 127.90 (+), 127.52 (+), 125.90, 125.87 (+), 114.33 (+), 112.41 (+), 109.25 (+), 84.34 (+), 71.11 (-), 38.84 (-), 21.21 (-).

5-βενζυλοξυ-2-(4-μεθοξυφαινυλο)-2,3-διυδροφουράνιο 239β παρασκευάζεται (0.21 g, 63 % απόδοση), σύμφωνα με την ανωτέρω γενική μέθοδο, χρησιμοποιώντας π-βενζυλοξυφαινόλη **237** (0.2 g, 1 mmol) και π-μεθοξυστυρόλιο **238β** (0.268 g, 2 mmol). Το προκύπτον μίγμα αναδεύεται σε θερμοκρασία δωματίου για 1 h.



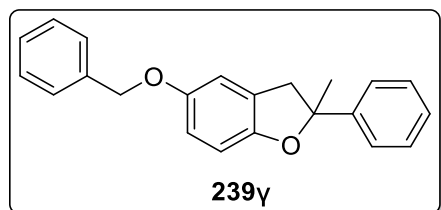
IR (KBr): ν = 3032 cm⁻¹, 2958, 1612, 1516, 1488, 1250, 1202, 1172, 1138, 1032, 1010, 828, 814.

¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ = 7.48-7.36 (m, 7H), 7.17 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 6.95-6.89 (m, 4H), 5.74-5.69 (m, 1H), 5.05 (s, 2H), 3.84 (s, 3H), 3.60-3.54 (m, 1H), 3.25-3.19 (m, 1H).

¹³C NMR (100MHz, CDCl₃): δ = 159.50, 154.00, 153.46, 137.46, 133.93, 130.70 (+), 128.57 (+), 127.88 (+), 127.75, 127.49 (+), 127.33 (+), 114.49, 114.31 (+), 114.03 (+), 112.37 (+), 109.22 (+), 84.24 (+), 71.10 (-), 55.33 (+), 38.72 (-).

HRMS (ESI-TOF): MH⁺ βρέθηκε 333.1485. C₂₂H₂₁O₃ απαιτεί 333.1483.

5-βενζυλοξυ-2-μεθυλο-2-φαινυλο-2,3-διδροφουράνιο 239γ παρασκευάζεται (0.4228 g, 69 % απόδοση), σύμφωνα με την ανωτέρω γενική μέθοδο, χρησιμοποιώντας π-βενζυλοξυφαινόλη **237** (0.4 g, 2 mmol) και α-μεθυλοστυρόλιο **238γ** (0.35 g, 3 mmol). Το προκύπτον μίγμα αναδεύεται σε θερμοκρασία δωματίου για 1 h.



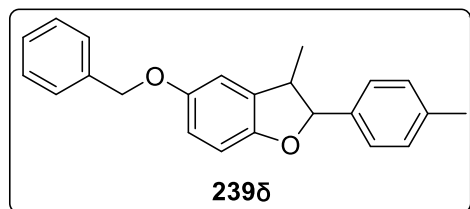
IR (KBr): $\nu = 3034\text{ cm}^{-1}$, 2910, 1508, 1492, 1382, 1246, 1226, 1148, 1018, 814, 736.

^1H NMR (400MHz, CDCl_3): $\delta = 7.77\text{-}7.74$ (m, 1H), 7.53-7.50 (m, 3H), 7.17-7.13 (m, 2H), 6.85-6.82 (m, 3H), 5.02 (s, 2H), 3.47-3.36 (m, 2H), 1.81 (s, 3H).

^{13}C NMR (100MHz, CDCl_3): $\delta = 153.41$, 153.31, 146.91, 137.52, 130.27, 128.56, 128.37, 127.86, 127.49, 127.05, 124.56, 114.31, 112.56, 109.44, 89.26, 71.08 (-), 45.17 (-), 29.29 (+).

HRMS (ESI-TOF): MH^+ βρέθηκε 317.1542. $\text{C}_{22}\text{H}_{21}\text{O}_2$ απαιτεί 317.1536.

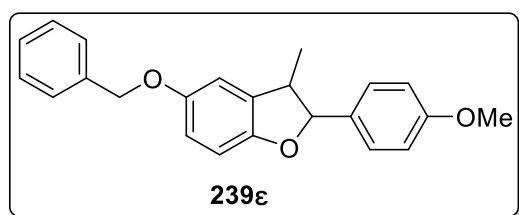
5-βενζυλοξυ-3-μεθυλο-2-(π-τολυλο)-2,3-διδροφουράνιο 239δ παρασκευάζεται (0.1875 g, 57 % απόδοση), σύμφωνα με την ανωτέρω γενική μέθοδο, χρησιμοποιώντας π-βενζυλοξυφαινόλη **237** (0.2 g, 1 mmol) και το (E)-1-μεθυλο-4-(προπ-1-εν-1-υλο)βενζόλιο **238δ** (0.2 g, 2 mmol). Το προκύπτον μίγμα αναδεύεται σε θερμοκρασία δωματίου για 1 h.



¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ = 7.77-7.74 (m, 2H), 7.49 (d, *J* = 7.4 Hz, 2H), 7.24 (d, *J* = 7.7 Hz, 3H), 7.17-7.13 (m, 3H), 6.86-6.85 (m, 1H), 6.83-6.82 (m, 1H), 5.16 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 5.07 (s, 2H), 3.49-3.42 (m, 1H), 2.41 (s, 3H), 1.44 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H).

¹³C NMR (100MHz, CDCl₃): δ = 153.65, 153.58, 137.52 (+), 130.28 (+), 129.84 (+), 129.32 (+), 128.58 (+), 128.24 (+), 127.93 (+), 127.58 (+), 127.49 (+), 126.20 (+), 114.71 (+), 111.42 (+), 109.42 (+), 92.77 (+), 71.19 (-), 45.85 (+), 21.23 (+), 17.76 (+).

5-βενζυλοξυ-2-(4-μεθοξυφαινυλο)-3-μεθυλο-2,3-διδροφουράνιο 239ε παρασκευάζεται (0.4801 g, 69 % απόδοση), σύμφωνα με την ανωτέρω γενική μέθοδο, χρησιμοποιώντας π-βενζυλοξυφαινόλη **237** (0.2 g, 1 mmol) και *trans* ανεθόλη **238ε** (0.2559 g, 1.75 mmol). Το προκύπτον μίγμα αναδεύεται σε θερμοκρασία δωματίου για 1 h και 30 min.



IR (KBr): ν = 3034 cm⁻¹, 2960, 1612, 1514, 1484, 1248, 1196, 1176, 1034, 830, 738.

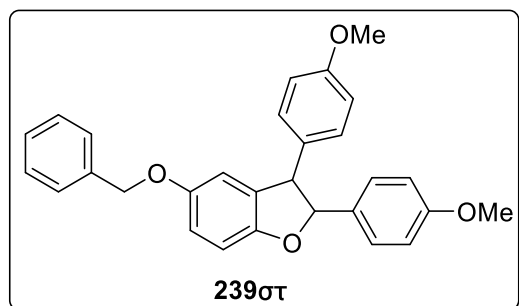
¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ = 7.48-7.39 (m, 4H), 7.42 και 7.39 (AA'BB', σύστημα 4H), 7.40-7.36 (m, 2H), 6.82-6.77 (m, 3H), 5.12 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 5.06 (s, 3H), 3.85 (s, 3H), 1.41 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H).

¹³C NMR (100MHz, CDCl₃): δ = 159.67, 153.65, 153.52, 137.40, 133.19, 132.69, 128.57 (+), 127.69 (+), 127.57 (+), 114.12 (+), 114.05 (+), 111.38 (+), 109.38 (+), 92.67 (+), 71.16 (-), 55.34 (+), 45.67 (+), 17.60 (+).

HRMS (ESI-TOF): MH⁺ βρέθηκε 347.1626. C₂₃H₂₃O₃ απαιτεί 347.1642.

5-βενζυλοξυ-2,3-δισ(4-μεθοξυφαινυλο)-3-μεθυλο-2,3-διδροφουράνιο 239στ παρασκευάζεται (0.3353 g, 38 % απόδοση), σύμφωνα με την ανωτέρω γενική μέθοδο, χρησιμοποιώντας π-βενζυλοξυφαινόλη **237** (0.4 g, 2 mmol) και 4-διμεθοξυστυλβένιο

238στ (0.68 g, 3 mmol). Το προκύπτον μίγμα αναδεύεται σε θερμοκρασία δωματίου για 24 h.



IR (KBr): $\nu = 3032\text{ cm}^{-1}$, 2934, 1612, 1514, 1484, 1250, 1176, 1034, 832.

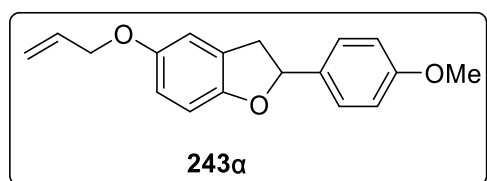
^1H NMR (400MHz, CDCl_3): $\delta = 7.43\text{--}7.42$ (m, 2H), 7.32–7.28 (m, 3H), 7.14–7.12 (m, 2H), 6.95–6.89 (m, 7H), 6.69 (s, 1H), 5.46 (d, $J = 8.9\text{ Hz}$, 1H), 4.99 (s, 2H), 4.55 (d, $J = 8.9\text{ Hz}$, 1H), 3.84 (d, $J = 2.2\text{ Hz}$, 7H).

^{13}C NMR (100MHz, CDCl_3): $\delta = 159.60$, 158.86, 158.23, 154.16, 153.79, 137.30, 133.25, 132.57, 131.57, 129.45 (+), 128.52 (+), 127.87 (+), 127.57 (+), 127.49 (+), 127.46 (+), 115.18 (+), 114.24 (+), 113.99 (+), 112.29 (+), 109.64 (+), 93.38 (+), 71.01 (-), 57.44 (+), 55.30 (+).

HRMS (ESI-TOF): MH^+ βρέθηκε 439.1904. $\text{C}_{29}\text{H}_{27}\text{O}_4$ απαιτεί 439.1902.

5.3.3 Οξείδωση της π-αλλυλοξυφαινόλης παρουσία αλκενίων.

5-αλλυλοξυ-2-(4-μεθοξυφαινυλο)-2,3-διδροφουράνιο 243α παρασκευάζεται (0.3279 g, 58 % απόδοση), σύμφωνα με την ανωτέρω γενική μέθοδο, χρησιμοποιώντας π-αλλυλοξυφαινόλη **241** (0.3 g, 2 mmol) και π-μεθοξυστυρόλιο **242α** (0.45 g, 3.3 mmol). Το προκύπτον μίγμα αναδεύεται σε θερμοκρασία δωματίου για 1 h.



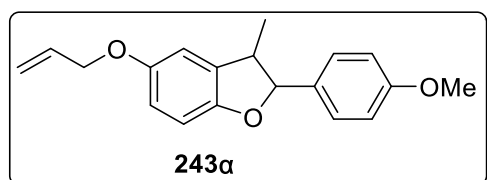
IR (KBr): $\nu = 3020\text{ cm}^{-1}$, 2910, 1612, 1516, 1492, 1250, 1206, 1030, 928, 830, 818.

^1H NMR (400MHz, CDCl_3): $\delta = 7.35$ και 6.92 (AA'BB', σύστημα 4H), 6.83-6.79 (m, 3H), 6.08 (dq, $J_1 = 17.2\text{ Hz}$, $J_2 = 5.3\text{ Hz}$, 1H), 5.72-5.66 (m, 1H), 5.42 (ddd, $J_1 = 17.2\text{ Hz}$, $J_2 = 3.2\text{ Hz}$, $J_3 = 1.6\text{ Hz}$, 1H), 5.29 (ddd, $J_1' = 10.4\text{ Hz}$, $J_2' = 2.7\text{ Hz}$, $J_3' = 1.3\text{ Hz}$, 1H), 4.51-4.48 (m, 2H), 3.82 (s, 3H), 3.55 (dd, $J_1'' = 15.7\text{ Hz}$, $J_2'' = 9.2\text{ Hz}$, 1H), 3.20 (dd, $J_1''' = 15.7\text{ Hz}$, $J_2''' = 8.5\text{ Hz}$, 1H).

^{13}C NMR (100MHz, CDCl_3): $\delta = 159.4$, 153.8, 153.1, 133.8, 133.6 (+), 127.6, 127.2 (+), 117.3 (-), 114.1 (+), 113.9 (+), 112.1 (+), 109.1 (+), 84.1 (+), 69.9 (-), 55.2 (+), 38.6 (-).

HRMS (ESI-TOF): MH^+ βρέθηκε 283.1308. $\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{O}_3$ απαιτεί 283.1329.

5-αλλυλοξυ-2-(4-μεθοξυφαινυλο)-3-μεθυλο-2,3-διυδροφουράνιο 243β παρασκευάζεται (0.60 g, 100 % απόδοση), σύμφωνα με την ανωτέρω γενική μέθοδο, χρησιμοποιώντας π-αλλυλοξυφαινόλη **241** (0.30 g, 2 mmol) και *trans* ανεθόλη **242β** (0.444 g, 3 mmol). Το προκύπτον μίγμα αναδεύεται σε θερμοκρασία δωματίου για 1 h.



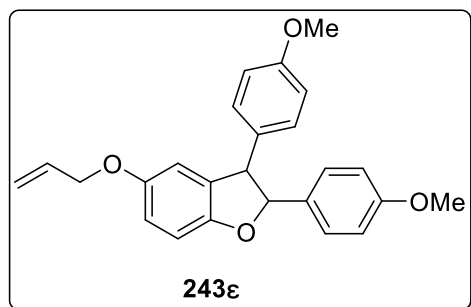
IR (neat): $\nu = 2962\text{ cm}^{-1}$, 1614, 1514, 1484, 1248, 1198, 1176, 1034, 972, 936, 828.

^1H NMR (400MHz, CDCl_3): $\delta = 7.40$ και 6.96 (AA'BB', σύστημα 4H), 6.89-6.86 (m, 1H), 6.80-6.77 (m, 2H), 6.14-6.05 (m, 1H), 5.45 (ddd, $J_1 = 17.3\text{ Hz}$, $J_2 = 3.3\text{ Hz}$, $J_3 = 1.6\text{ Hz}$, 1H), 6.32 (ddd, $J_1' = 10.5\text{ Hz}$, $J_2' = 2.9\text{ Hz}$, $J_3' = 1.4\text{ Hz}$, 1H), 5.12 (d, $J = 9.1\text{ Hz}$, 1H), 4.55-4.52 (m, 2H), 3.85 (s, 3H), 3.48-3.41 (m, 1H), 1.46-1.40 (m, 3H).

^{13}C NMR (100MHz, CDCl_3): $\delta = 159.5$, 153.3, 153.2, 133.6 (+), 132.9, 132.5, 127.5 (+), 117.2 (-), 113.8 (+), 113.7 (+), 111.0 (+), 109.1 (+), 92.4 (+), 69.6 (-), 55.0 (+), 45.5 (+), 17.3 (+).

HRMS (ESI-TOF): MH^+ , βρέθηκε 297.1491. $\text{C}_{19}\text{H}_{21}\text{O}_3$ απαιτεί 297.1485.

5-αλλυλοξυ-2,3-δισ(4-μεθοξυφαινυλο)-2,3-διυδροφουράνιο 243γ παρασκευάζεται (0.3343 g, 89 % απόδοση), σύμφωνα με την ανωτέρω γενική μέθοδο, χρησιμοποιώντας π-αλλυλοξυφαινόλη **241** (0.15 g, 1 mmol) και το 4-διμεθοξυστυλβένιο **242γ** (0.48 g, 2 mmol). Το προκύπτον μίγμα αναδεύεται σε θερμοκρασία δωματίου για 72 h.



IR (KBr): $\nu = 3034\text{ cm}^{-1}$, 2956, 2836, 1614, 1514, 1486, 1464, 1304, 1250, 1200, 1176, 1110, 1034, 992, 930, 834.

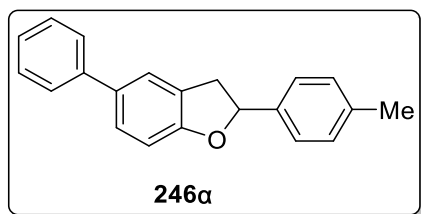
^1H NMR (400MHz, CDCl_3): $\delta = 7.31$ (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 7.14 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 6.94-6.88 (m, 5H), 6.85-6.78 (m, 2H), 6.11-6.01 (m, 1H), 5.46-5.33 (m, 1H), 5.31-5.27 (m, 1H), 4.60-4.53 (m, 1H), 4.46 (d, $J = 5.3$ Hz, 2H), 3.84 (s, 3H), 3.78-3.72 (m, 1H).

^{13}C NMR (100MHz, CDCl_3): $\delta = 159.58$, 158.85, 154.08, 153.60, 133.62 (+), 133.24, 132.54, 129.48 (+), 127.51 (+), 117.46 (-), 114.99(+), 114.22 (+), 112.10 (+), 93.40 (+), 69.77 (-), 57.47 (+), 55.30 (+).

HRMS (ESI- TOF): MH^+ βρέθηκε 389.1747. $\text{C}_{25}\text{H}_{25}\text{O}_4$ απαιτεί 389.1741.

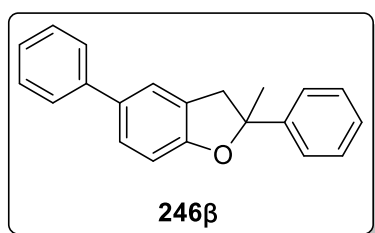
5.3.4 Οξείδωση π-φαινυλοφαινόλης παρουσία αλκενίων

5-φαινυλο-2-(π-τολυλο)-2,3-διυδροφουράνιο 246α παρασκευάζεται (0.20 g, 70 % απόδοση), σύμφωνα με την ανωτέρω γενική μέθοδο παρασκευής, χρησιμοποιώντας π-φαινυλοφαινόλη **244** (0.19 g, 1 mmol) και π-μεθυλοστυρόλιο **245α** (0.236 g, 2 mmol). Το προκύπτον μίγμα αναδεύεται σε θερμοκρασία δωματίου για 1 h.



¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ = 7.79-7.49 (m, 1H), 7.62-7.59 (m, 2H), 7.48-7.45 (m, 3H), 7.40-7.35 (m, 3H), 7.25 (d, *J* = 7.9 Hz, 2H), 7.19-7.14 (m, 2H), 6.98 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 5.89-5.81 (m, 1H), 3.75-3.67 (m, 1H), 3.36-3.29 (m, 1H), 2.42 (s, 3H).

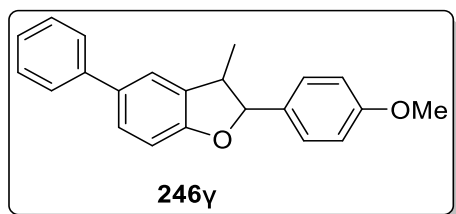
2-μεθυλο-2,5-διφαινυλο-2,3-διυδροφουράνιο 246β παρασκευάζεται (0.4033 g, 69 % απόδοση), σύμφωνα με την ανωτέρω γενική μέθοδο παρασκευής, χρησιμοποιώντας π-φαινυλοφαινόλη **244** (0.376 g, 2 mmol) και α-μεθυλοστυρόλιο **245β** (0.318 g, 3 mmol). Το προκύπτον μίγμα αναδεύεται σε θερμοκρασία δωματίου για 1 h.



¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ = 7.76 (d, *J* = 7.9 Hz, 2H), 7.59-7.55 (m, 3H), 7.47-7.42 (m, 3H), 7.32-7.27 (m, 4H), 7.18-7.14 (m, 2H), 7.01 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 3.57-3.46 (m, 1H), 1.31 (d, *J* = 16.3 Hz, 3H).

¹³C NMR (100MHz, CDCl₃): δ = 146.77, 146.74, 137.53 (+), 130.28 (+), 128.71 (+), 128.45 (+), 128.04 (+), 127.86 (+), 127.50 (+), 127.33 (+), 127.16 (+), 126.86 (+), 126.82 (+), 126.54 (+), 126.51 (+), 125.96 (+), 125.48 (+), 124.57 (+), 123.95 (+), 116.91 (-), 109.72 (+), 49.61 (-), 44.80 (-), 29.38 (+), 28.79 (+).

2-(4-μεθοξυφαινυλο)-3-μεθυλο-5-φαινυλο-2,3-διυδροφουράνιο 246γ παρασκευάζεται (0.4299 g, 68 % απόδοση), σύμφωνα με την ανωτέρω γενική μέθοδο παρασκευής, χρησιμοποιώντας π-φαινυλοφαινόλη **244** (0.34 g, 2 mmol) και *trans* ανεθόλη **245γ** (0.45 g, 3 mmol). Το προκύπτον μίγμα αναδεύεται σε θερμοκρασία δωματίου για 24 h.



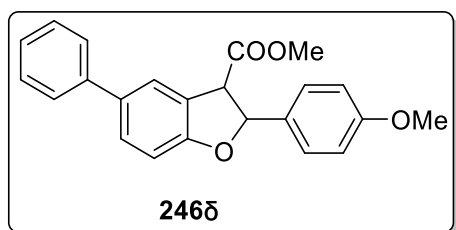
IR (neat): $\nu = 3034\text{ cm}^{-1}$, 2960, 2834, 1614, 1514, 1484, 1466, 1250, 1202, 1176, 1034, 970.

^1H NMR (400MHz, CDCl_3): $\delta = 7.62\text{-}7.59$ (m, 2H), 7.47-7.46 (m, 2H), 7.45-7.44 (m, 3H), 7.43-7.41 (m, 2H), 7.36-7.34 (m, 1H), 7.2-7.16 (m, 1H), 6.89-6.87 (m, 1H), 5.21 (d, $J = 8.9\text{ Hz}$, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.58-3.51 (m, 1H), 1.50 (d, $J = 6.9\text{ Hz}$, 3H).

^{13}C NMR (100MHz, CDCl_3): $\delta = 159.75$, 158.93, 141.44, 134.40, 132.78, 132.64, 128.74, 127.76, 127.37, 126.87, 126.59, 122.54, 114.10, 113.75, 109.64, 92.87, 55.35, 45.36, 17.90.

HRMS (ESI-TOF): MH^+ βρέθηκε 271.1317. $\text{C}_{17}\text{H}_{19}\text{O}_3$ απαιτεί 271.1329.

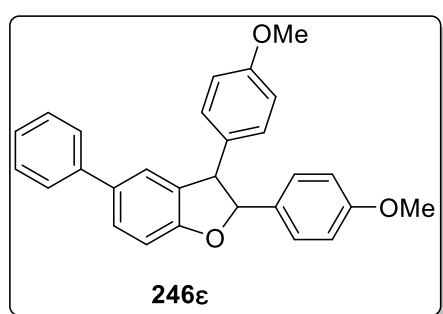
2-(4-μεθοξυφαινυλο)-3-μεθυλο-5-φαινυλο-2,3-διυδροφουρανο-3-καρβοξυλικός μεθυλεστέρας 246δ παρασκευάζεται (0.2234 g, 32 % απόδοση), σύμφωνα με την ανωτέρω γενική μέθοδο παρασκευής, χρησιμοποιώντας π-φαινυλοφαινόλη **244** (0.34 g, 2 mmol) και π-μεθοξυκινναμωνικό μεθυλεστέρα **245δ** (0.56 g, 3 mmol). Το προκύπτον μίγμα αναδεύεται σε θερμοκρασία δωματίου για 24 h.



^1H NMR (400MHz, CDCl_3): $\delta = 7.61\text{-}7.57$ (m, 4H), 7.52-7.44 (m, 5H), 6.99 (d, $J = 8.3\text{ Hz}$, 1H), 7.01-6.93 (m, 2H), 6.15 (d, $J = 7.6\text{ Hz}$, 1H), 4.37 (d, $J = 7.7\text{ Hz}$, 1H), 3.85 (d, $J = 7.9\text{ Hz}$, 6H).

¹³C NMR (100MHz, CDCl₃): δ = 171.30, 159.82, 158.92, 141.03, 134.65, 132.52, 129.75, 128.81, 128.76, 127.35, 126.91, 126.77, 124.70, 123.98, 114.21, 86.02, 55.65, 55.35, 52.77.

2,3-δισ(4-μεθοξυφαινυλο)-5-φαινυλο-2,3-διυδροφουράνιο 246ε παρασκευάζεται (0.4886 g, 51 % απόδοση), σύμφωνα με την ανωτέρω γενική μέθοδο παρασκευής, χρησιμοποιώντας π-φαινυλοφαινόλη **244** (0.4 g, 2 mmol) και 4-διμεθοξυστυλβένιο **245ε** (0.60 g, 3 mmol). Το προκύπτον μίγμα αναδεύεται σε θερμοκρασία δωματίου για 24 h.



¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ = 7.57-7.47 (m, 3H), 7.44-7.39 (m, 2H), 7.37-7.31 (m, 3H), 7.28-7.25 (m, 1H), 7.06-6.99 (m, 1H), 6.97-6.92 (m, 2H), 6.86-6.81 (m, 1H), 5.54 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 4.64-4.57 (m, 1H), 3.85 (d, *J* = 4.6 Hz, 3H).

¹³C NMR (100MHz, CDCl₃): δ = 159.68, 159.48, 158.90, 141.17, 134.67, 133.42, 132.51, 131.42, 129.49, 128.70, 127.51, 126.81, 114.31, 93.62, 57.09, 55.33, 55.30.

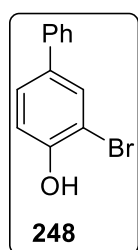
5.4 Οξειδώσεις λοιπών φαινολών παρουσία αλκενίων

Παρασκευή της 2-βρωμο-4-φαινυλοφαινόλης⁸³ 248

Ένα μίγμα π-φαινυλοφαινόλης **244** (1.7 g, 10 mmol) και 4-τολουολοσουλφονικού οξέος **247** (0.172 g, 1 mmol) σε μεθανόλη (10 ml) αναδεύεται σε θερμοκρασία δωματίου για 10 min. Έπειτα, προστίθεται στάγδην διάλυμα του NBS (1.79 g) σε μεθανόλη (70 ml), σε θερμοκρασία δωματίου, για 20 min. Το προκύπτον μίγμα αφήνεται για ανάδευση σε θερμοκρασία δωματίου για 20 h. Ο διαλύτης απομακρύνεται σε περιστροφικό εξάτμιστή και το υπόλειμμα χρωματογραφείται σε στήλη (flash silica gel; CH₂Cl₂).

Εναλλακτικά, το προϊόν μετά την απομάκρυνση του διαλύτη κατεργάζεται υδατικό διάλυμα 5 % NaOH (50 ml). Η οργανική φάση ελέγχεται για ύπαρξη της φαινόλης και η υδατική φάση εκχυλίζεται με CH₂Cl₂ (2 x 50 ml) αφού οξιניστεί (HCl). Η τελική οργανική φάση ξηραίνεται (MgSO₄) και ο διαλύτης απομακρύνεται στον περιστροφικό εξατμιστή.

Αποτέλεσμα είναι η σύνθεση της βρωμιωμένης φαινόλης **248** (1.5635 g, 63 % απόδοση).

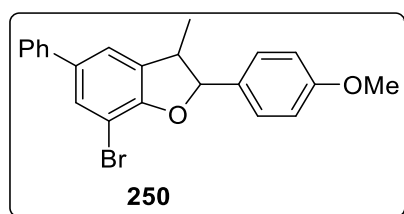


¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ = 7.78-7.75 (m, 1H), 7.56-7.38 (m, 6H), 7.17-7.13 (m, 1H), 5.62 (s, 1H).

¹³C NMR (100MHz, CDCl₃): δ = 151.71, 139.45, 135.43, 130.52, 128.91, 127.96, 127.31, 126.77, 116.37, 110.71, 77.42, 77.11, 76.79.

Παρασκευή του 7-βρωμο-2-(4-μεθοξυφαινυλο)-3-μεθυλο-5-φαινυλο-2,3-δωδροφουρανίου **250**

Στερεό δις(τριφθοροακετοξυ)ιωδοβενζόλιο **230** (0,90 g, 2 mmol) προστίθεται σε διάλυμα της 2-βρωμο-4-φαινυλοφαινόλης **248** (0.3 g, 1.2 mmol) και *trans* ανεθόλης **249** (0.3 g, 2 mmol) σε CH₂Cl₂ (10 ml). Το προκύπτον σκούρο μίγμα αναδεύεται σε θερμοκρασία δωματίου για 24 h. Ο διαλύτης απομακρύνεται σε περιστροφικό εξατμιστή και το υπόλειμμα χρωματογραφείται (flash silica gel; CH₂Cl₂). Έτσι προκύπτει το διωδροφουράνιο **250** (0.1838 g, 39 % απόδοση).

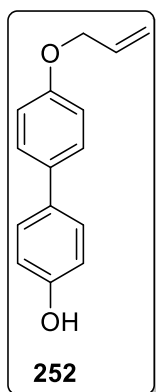


¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ = 7.75-7.72 (m, 1H), 7.61-7.60 (m, 1H), 7.48-7.45 (m, 3H), 7.44-7.42 (m, 2H), 7.17-7.10 (m, 1H), 6.99-6.95 (m, 2H), 5.29 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.63-3.57 (m, 1H), 1.48 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H).

¹³C NMR (100MHz, CDCl₃): δ = 159.88, 156.04, 140.12, 137.50, 136.08, 133.95, 131.95, 130.19, 128.84, 127.76, 127.11, 126.86, 121.54, 114.12, 93.15, 55.36, 46.41, 18.08.

Παρασκευή του 4-αλλυλοξυ-[1,1'-διφαινυλο]-4-όλη⁶⁰ 252

Ένα μίγμα 4,4'-διυδροξυδιφαινυλίου **251** (1.86 g, 10 mmol), αλλυλοβρωμιδίου **183** (0.95 g, 7.9 mmol) και ανθρακικού καλίου (1.08 g, 7.8 mmol) σε ακετονιτρίλιο (20 ml) βράζει για 24 h. Το στερεό που προκύπτει διηθείται και πετιέται. Ο διαλύτης του υπολείμματος απομακρύνεται σε περιστροφικό εξατμιστή. Το υπόλειμμα χρωματογραφείται (flash silica gel; 2 CH₂Cl₂ : 1 CH₂Cl₂-EtOAc) και δίνει την τελική φαινόλη **252** (1.1986 g, 50 % απόδοση).



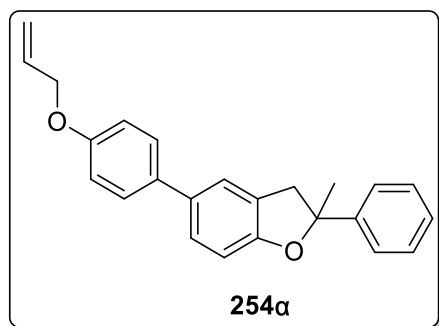
¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ = 7.50-7.44 (m, 4H), 7.01-6.98 (m, 2H), 6.92-6.90 (m, 2H), 6.16-6.06 (m, 1H), 5.49-5.44 (m, 1H), 5.35-5.32 (m, 1H), 4.61-4.59 (m, 2H).

¹³C NMR (100MHz, CDCl₃): δ = 157.74, 154.62, 133.71, 133.59, 133.33 (+), 127.97 (+), 127.70 (+), 117.73 (-), 115.60 (+), 115.03 (+), 68.94 (-).

Αντιδράσεις της 4-αλλυλοξυ-[1,1'-διφαινυλο]-4-όλης 252 παρουσία αλκενίων.
Γενική μέθοδος παρασκευής: Στερεό δις(τριφθοροακετοξυ)ιωδοβενζόλιο **230** (2 mmol) προστίθεται σε διάλυμα της 4-αλλυλοξυ-[1,1'-διφαινυλο]-4-όλης **252** (0.9-2 mmol) και αλκενίου **253** (2-3 mmol). Το προκύπτον καφέ μίγμα αναδεύεται σε θερμοκρασία δωματίου για 2 h. Ο διαλύτης απομακρύνεται σε περιστροφικό εξατμιστή και το υπόλειμμα χρωματογραφείται (flash silica gel; CH₂Cl₂). Αποτέλεσμα είναι η σύνθεση του κατάλληλα υποκατεστημένου διυδροφουρανίου **254**.

5-[4-(αλλυλοξυ)φαινυλο]-2-μεθυλο-2-φαινυλο-2,3-διυδροφουράνιο 254a παρασκευάζεται (0.2419 g, 89 % απόδοση), σύμφωνα με την ανωτέρω γενική μέθοδο

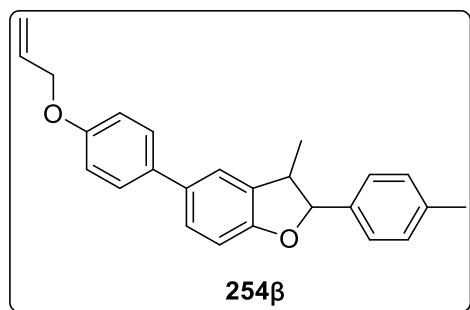
παρασκευής, χρησιμοποιώντας την 4-αλλυλοξυ-[1,1'-διφαινυλο]-4-όλη **252** (0.18 g, 0.8 mmol) και α -μεθυλοστυρόλιο **253a** (0.24 g, 2 mmol).



^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ = 8.0-7.76 (m, 1H), 7.63-7.56 (m, 3H), 7.45-7.38 (m, 5H), 7.18-7.0 (m, 4H), 6.19-6.09 (m, 1H), 5.54-5.48 (m, 1H), 5.39-5.35 (m, 1H), 4.65-4.62 (m, 2H), 3.61-3.49 (m, 3H), 1.89-1.87 (m, 3H).

^{13}C NMR (100MHz, CDCl_3): δ = 158.16, 157.64, 146.82, 137.54 (+), 134.28, 133.82, 133.46 (+), 133.42 (+), 130.42 (+), 130.30 (+), 128.79 (+), 128.49 (+), 128.46 (+), 128.40 (+), 128.35 (+), 128.16 (+), 127.83 (+), 127.80, 127.52, 127.20 (+), 127.17 (+), 126.89 (+), 124.81 (+), 124.74 (+), 124.62 (+), 124.59 (+), 123.60 (+), 117.71 (-), 115.04 (+), 109.68 (+), 89.63, 68.79 (-), 44.85 (-), 29.36 (+).

5-[4-(αλλυλοξυ)φαινυλο]-2-μεθυλο-3-(π-τολυλο)-2,3-διυδροφουράνιο **254β** παρασκευάζεται (0.159 g, 53 % απόδοση), σύμφωνα με την ανωτέρω γενική μέθοδο παρασκευής, χρησιμοποιώντας την 4-αλλυλοξυ-[1,1'-διφαινυλο]-4-όλη **252** (0.1894 g, 0.8 mmol) και το (E)-1-μεθυλο-4-(προπ-1-εν-1-υλο)βενζόλιο **253β** (0.3 g, 2 mmol).



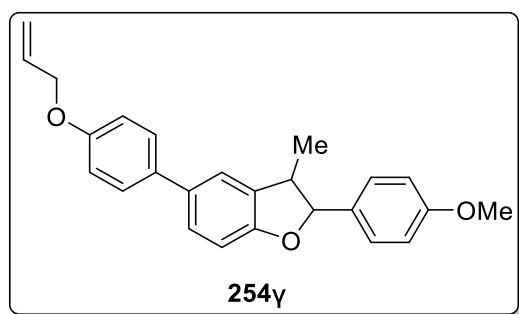
^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ = 7.53-7.50 (m, 2H), 7.41-7.23 (m, 6H), 7.03-6.93 (m, 3H), 6.18-6.08 (m, 1H), 5.51-5.46 (m, 1H), 5.36-5.33 (m, 1H), 5.21 (d, J = 8.8 Hz,

1H), 4.62-4.61 (m, 2H), 3.53-3.49 (m, 1H), 2.40 (d, $J = 7.5$ Hz, 3H), 1.50 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H).

^{13}C NMR (100MHz, CDCl_3): $\delta = 158.56, 157.69, 138.09, 137.78, 134.28, 134.06, 133.44, 133.40 (+), 132.66, 129.35 (+), 127.84 (+), 126.92 (+), 126.18 (+), 122.18 (+), 117.70 (-), 115.02 (+), 109.58 (+), 92.58 (+), 68.94 (-), 45.55 (+), 21.23 (+), 18.02 (+)$.

5-[4-(αλλυλοξυ)φαινυλο]-2-(4-μεθοξυφαινυλο)-3-μεθυλο-2,3-διυδροφουράνιο

254γ παρασκευάζεται (0.2949 g, 89 % απόδοση), σύμφωνα με την ανωτέρω γενική μέθοδο παρασκευής, χρησιμοποιώντας την 4-αλλυλοξυ-[1,1'-διφαινυλο]-4-όλη **252** (0.2 g, 0.9 mmol) και *trans* ανεθόλης **253γ** (0.3 g, 2 mmol).



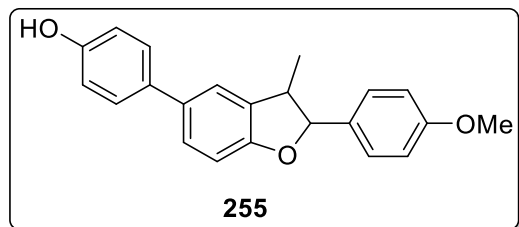
^1H NMR (400MHz, CDCl_3): $\delta = 7.54\text{-}7.52$ (m, 2H), $7.45\text{-}7.36$ (m, 4H), 5.50 (ddd, $J_1 = 17.3$ Hz, $J_2 = 3.2$ Hz, $J_3 = 1.7$ Hz, 1H), 5.35 (ddd, $J_1' = 10.5$ Hz, $J_2' = 2.8$ Hz, $J_3' = 1.4$ Hz, 1H), 4.64-4.62 (m, 2H), 3.87 (s, 3H), 3.57-3.50 (m, 1H), 1.49 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H).

^{13}C NMR (100MHz, CDCl_3): $\delta = 159.75, 158.51, 157.71, 137.73, 134.27, 134.06, 133.43 (+), 132.70, 127.85 (+), 127.72 (+), 126.93 (+), 122.17 (+), 117.70 (-), 115.05 (+), 114.10 (+), 109.60 (+), 92.81 (+), 68.95 (-), 55.35 (+), 45.40 (+), 17.88 (+)$.

Παρασκευή της 4-[2-(4-μεθοξυφαινυλο)-3-μεθυλο-2,3-διυδροφουραν-5-υλο]-φαινόλης 255

Στερεό δις(τριφθοροακετοξυ)ιωδοβενζόλιο **230** (0.90 g, 2 mmol) προστίθεται σε διάλυμα του 4,4'-διυδροξυδιφαινυλίου **251** (0.186 g, 1 mmol) και *trans* ανεθόλης **249** (0.3 g, 2 mmol) σε CH_2Cl_2 (10 ml). Το προκύπτον μίγμα αναδεύεται σε θερμοκρασία

δωματίου για 72 h. Στη συνέχεια, ο διαλύτης απομακρύνεται σε περιστροφικό εξατμιστή και το υπόλειμμα χρωματογραφείται (flash silica gel; CH₂Cl₂). Αποτέλεσμα είναι η σύνθεση της διυδροφαινόλης **255** (0.1684 g, 51 % απόδοση).



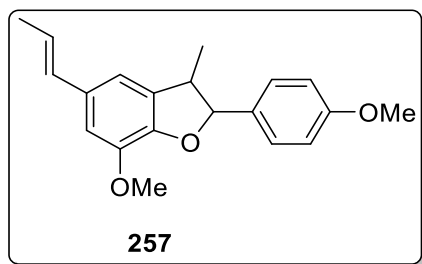
¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ = 7.43-7.35 (m, 4H), 7.17-7.15 (m, 2H), 6.97-6.92 (m, 5H), 5.19 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 3.85-3.83 (m, 6H), 3.64-3.59 (m, 1H), 3.56-3.48 (m, 1H), 1.49-1.44 (m, 6H).

¹³C NMR (100MHz, CDCl₃): δ = 159.79, 158.39, 134.69, 132.70, 132.66, 129.61, 129.40, 129.37, 127.71, 127.68, 127.00, 122.26, 114.54, 114.11, 114.07, 109.54, 92.78, 55.34, 55.31, 52.16, 45.39, 17.89, 14.68.

HRMS (ESI-TOF): MH⁺ βρέθηκε 333.1481. C₂₂H₂₀O₃ απαιτεί 333.1485.

(E)-7-μεθοξυ-2-(4-μεθοξυφαινυλο)-3-μεθυλο-5-(προπ-1-εν-1-υλο)-2,3-διυδροφουράνιο⁸⁴ 257

Σε διάλυμα ισοευγενόλης **256** (0.18 g, 1 mmol) και *trans* ανεθόλης **249** (0.6 g, 4 mmol) σε CH₂Cl₂ (10 ml) προστίθεται στάγδην, μέσα σε 4 h, διάλυμα διακετοξυιωδοβενζολίου (0.25 g, 0.75 mmol) σε CH₂Cl₂ (10 ml). Το προκύπτον μίγμα αναδεύεται σε θερμοκρασία δωματίου για 48 h. Στη συνέχεια, προστίθεται η ίδια ποσότητα διαλύματος διακετοξυιωδοβενζολίου (0.25 g) σε CH₂Cl₂ (10 ml) στάγδην, μέσα σε 4 h. Έπειτα, προστίθεται στερεό NaHCO₃ (0.3 g) στο μίγμα και αφήνεται για ανάδευση για 20 h. Το στερεό διηθείται και ο διαλύτης απομακρύνεται σε περιστροφικό εξατμιστή. Το υπόλειμμα χρωματογραφείται (flash silica gel; CH₂Cl₂; CH₂Cl₂ : CH₂Cl₂ -εξάνιο). Το αποτέλεσμα είναι η σύνθεση του διυδροφουρανίου **257** (0.0752 g, 25 % απόδοση).

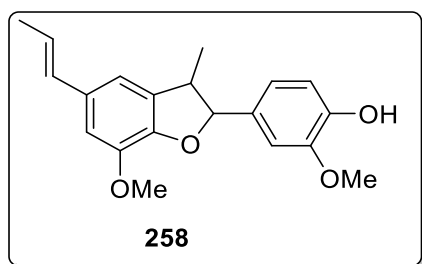


¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ = 7.28 (d, *J* = 0.8 Hz, 1H), 7.04-6.99 (m, 1H), 6.91 (d, *J* = 0.6 Hz, 2H), 6.81-6.76 (m, 2H), 6.40-6.34 (m, 1H), 6.18-6.08 (m, 1H), 5.12 (d, *J* = 9.3 Hz, 1H), 3.92-3.89 (m, 6H), 1.89-1.87 (m, 3H), 1.44-1.37 (m, 3H).

¹³C NMR (100MHz, CDCl₃): δ = 137.93, 132.10, 131.99, 130.94, 130.71, 129.63, 123.96, 123.49, 119.97, 114.32, 114.09, 113.32, 109.27, 108.94, 93.80, 55.98, 55.95, 45.63, 18.37, 17.57.

(E)-2-μεθοξυ-4-[7-μεθοξυ-3-μεθυλο-5-(προπ-1-εν-1-υλο)-2,3-διυδροφουραν-2-υλο]φαινόλη⁸⁴ 258

Σε αναδευόμενο διάλυμα ισοευγενόλης **256** (0.4 g, 2.4 mmol) σε CH₂Cl₂ (10 ml) προστίθεται στάγδην, μέσα σε 4 h, διάλυμα διακετοξυωδοβενζολίου (0.25 g, 0.75 mmol) σε CH₂Cl₂ (10 ml). Το προκύπτον μίγμα αναδεύεται σε θερμοκρασία δωματίου για 48 h. Στη συνέχεια, προστίθεται η ίδια ποσότητα διαλύματος διακετοξυωδοβενζολίου (0.25 g) σε CH₂Cl₂ (10 ml) στάγδην, μέσα σε 4 h. Έπειτα, προστίθεται στερεό NaHCO₃ (0.3 g) στο μίγμα και η ανάδευση συνεχίζεται για 20 h. Το στερεό NaHCO₃ διηθείται και ο διαλύτης απομακρύνεται σε περιστροφικό εξατμιστή. Το υπόλειμμα χρωματογραφείται (flash silica gel; CH₂Cl₂; CH₂Cl₂ : CH₂Cl₂-Hexane). Το αποτέλεσμα είναι η σύνθεση του διυδροφουρανίου **258** (0.1856 g, 30 % απόδοση).



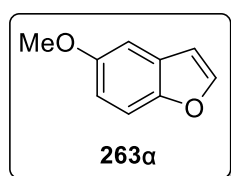
¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ = 7.0 (s, 1H), 6.93-6.92 (m, 2H), 6.80 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 6.39 (d, *J* = 15.7 Hz, 1H), 6.16-6.10 (m, 1H), 5.13 (d, *J* = 9.4 Hz, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.90 (s, 3H), 1.91-1.89 (m, 3H), 1.41 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H).

¹³C NMR (100MHz, CDCl₃): δ = 146.69, 145.81, 144.17, 133.29, 132.22, 132.10, 130.95 (+), 123.49 (+), 119.98 (+), 114.09 (+), 113.33 (+), 109.28 (+), 108.95 (+), 93.80 (+), 55.99 (+), 55.96 (+), 45.63 (+), 18.38 (+), 17.58 (+).

Οξειδωτικές κυκλοπροσθήκες παρουσία φαινυλοθειοαιθυλενίου⁸⁵

Γενική μέθοδος παρασκευής: Στερεό δις(τριφθοροακετοξυ)ιωδοβενζόλιο **230** (0.90-0.95 g, 2 mmol) προστίθεται σε διάλυμα της π-υποκατεστημένης φαινόλης **262** (2 mmol) και του φαινυλοθειοαιθυλενίου **261** (3 mmol) σε CH₂Cl₂ (10 ml). Το προκύπτον σκούρο μίγμα αναδεύεται σε θερμοκρασία δωματίου για 1-24 h. Ο διαλύτης απομακρύνεται σε περιστροφικό εξατμιστή και το υπόλειμμα χρωματογραφείται (flash silica gel; CH₂Cl₂ ή CH₂Cl₂-Hexane). Αποτέλεσμα είναι ο σχηματισμός 5-υποκατεστημένων βενζοφουρανίων **263**.

5-μεθοξυβενζοφουράνιο 263α παρασκευάζεται (0.1579 g, 61 % απόδοση), σύμφωνα με την ανωτέρω γενική μέθοδο παρασκευής, χρησιμοποιώντας π-μεθοξυφαινόλη **262α** (0.25 g, 2 mmol). Η flash χρωματογραφία πραγματοποιείται με διαλύτη CH₂Cl₂-Hexane (pack) και σκέτο CH₂Cl₂.

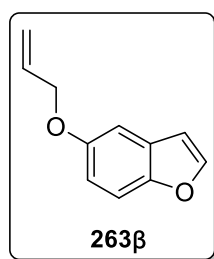


¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ = 7.75-7.73 (m, 1H), 7.63-7.62 (m, 1H), 7.44-7.41 (m, 1H), 7.09 (d, *J* = 2.6 Hz, 1H), 6.95-6.94 (m, 1H), 6.93-6.92 (m, 1H), 3.87-3.78 (m, 3H).

¹³C NMR (100MHz, CDCl₃): δ = 145.73 (+), 137.50 (+), 131.78 (+), 130.25 (+), 130.07 (+), 129.07 (+), 128.98 (+), 127.55 (+), 127.47 (+), 127.18, 113.31 (+), 113.09 (+), 111.81 (+), 110.92 (+), 110.28 (+), 106.70 (+), 103.54 (+), 89.45 (+), 55.93 (+), 37.24 (-), 33.41 (-).

5-αλλυλοξυβενζοφουράνιο 263β παρασκευάζεται (0.2682 g, 71 % απόδοση), σύμφωνα με την ανωτέρω γενική μέθοδο παρασκευής, χρησιμοποιώντας π-

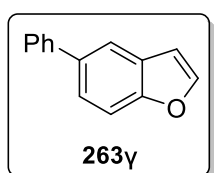
αλλυλοξυφαινόλη **262β** (0.30 g, 2 mmol). Η flash χρωματογραφία πραγματοποιείται με διαλύτη 4 CH₂Cl₂ : 1 Hexane.



¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ = 7.75-7.73 (m, 1H), 7.62 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.55-7.50 (m, 2H), 7.44-7.41 (m, 1H), 7.36-7.31 (m, 5H), 7.16-7.11 (m, 2H), 6.99-6.95 (m, 1H), 6.73 (d, *J* = 3.1 Hz, 1H), 6.18-6.08 (m, 1H), 5.50-5.45 (m, 1H), 5.35-5.31 (m, 1H), 4.61-4.59 (m, 2H).

¹³C NMR (100MHz, CDCl₃): δ = 154.92, 150.08, 145.75 (+), 137.51 (+), 133.61 (+), 132.91 (+), 130.26 (+), 130.07 (+), 129.08 (+), 128.91 (+), 127.80 (+), 127.55 (+), 127.48 (+), 127.18 (+), 126.61 (+), 117.56 (-), 113.81 (+), 111.81 (+), 106.72 (+), 104.93 (+), 69.75 (-).

5-φαινυλοβενζοφουράνιο 263γ παρασκευάζεται (0.1243 g, 30 % απόδοση), σύμφωνα με την ανωτέρω γενική μέθοδο παρασκευής, χρησιμοποιώντας π-φαινυλοφαινόλη **262γ** (0.34 g, 2 mmol). Η flash χρωματογραφία πραγματοποιείται με διαλύτη CH₂Cl₂.



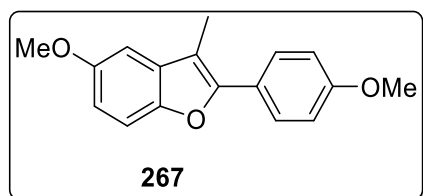
¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ = 7.61-7.58 (m, 1H), 7.56 (d, *J*₁ = 1.2 Hz, 1H), 7.51 (d, *J*₂ = 8.6 Hz, 1H), 7.45 (d, *J*₃ = 7.4 Hz, 1H), 7.34 (d, *J*₄ = 7.4 Hz, 1H), 7.29 (s, 1H), 6.91 (d, *J*₅ = 7.5 Hz, 1H).

¹³C NMR (100MHz, CDCl₃): δ = 155.08, 140.77, 140.27, 134.98, 134.06, 130.08, 128.84, 128.74, 128.70 (+), 128.40 (+), 127.04, 126.82, 126.73 (+), 117.22, 115.66 (+).

5.5 Αρωματοποιήσεις διυδροφουρανικών παραγώγων με DDQ^{73,74}

Γενική μέθοδος παρασκευής: Σε διάλυμα ενός διυδροφουρανίου προστίθεται DDQ **264** (0.8-2 mmol) σε ακετονιτρίλιο ή 1,4-διοξάνιο (10 ml). Το προκύπτον πράσινο μίγμα αναδεύεται σε θερμοκρασία δωματίου για 1-24 h. Στη συνέχεια, ο διαλύτης απομακρύνεται σε περιστροφικό εξάτμιστή και το υπόλειμμα χρωματογραφείται (flash silica gel; CH₂Cl₂). Αποτέλεσμα είναι ο σχηματισμός βενζο[b]φουρανίων.

5-μεθοξυ-2-(4-μεθοξυφαινυλο)-3-μεθυλοβενζο[b]φουράνιο 267 παρασκευάζεται (0.064 g, 40 % απόδοση), σύμφωνα με την ανωτέρω γενική μέθοδο παρασκευής, χρησιμοποιώντας το διυδροφουράνιο **231β** (0.1640 g, 0.6 mmol) και DDQ **264** (0.23 g, 1 mmol) σε ακετονιτρίλιο (10 ml).



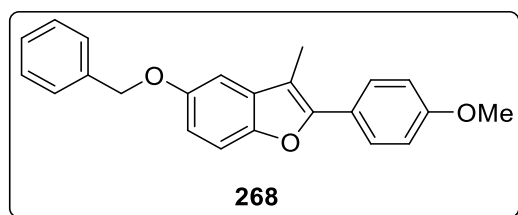
IR (KBr): ν = 2998 cm^{-1} , 2932, 1610, 1574, 1510, 1454, 1252, 1176, 1028, 886, 832.

^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ = 7.78-7.75 (m, 2H), 7.40 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.06-6.99 (m, 3H), 6.93-6.91 (m, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.89 (s, 3H), 2.45 (s, 3H).

^{13}C NMR (100MHz, CDCl_3): δ = 159.37, 155.82, 151.76, 148.63, 131.89, 128.10, 124.28, 114.12, 112.33, 111.21, 109.85, 101.81, 55.99, 55.35, 9.48.

HRMS (ESI-TOF): MH^+ βρέθηκε 269.1171. $\text{C}_{17}\text{H}_{17}\text{O}_3$ απαιτεί 269.1172.

5-βενζυλοξυ-2-(4-μεθοξυφαινυλο)-3-μεθυλοβενζο[b]φουράνιο 268 παρασκευάζεται (0.1551 g, 45 % απόδοση), σύμφωνα με την ανωτέρω γενική μέθοδο παρασκευής, χρησιμοποιώντας το διυδροφουράνιο **239ε** (0.348 g, 1 mmol) και DDQ **264** (0.45 g, 2 mmol) σε ακετονιτρίλιο (10 ml).



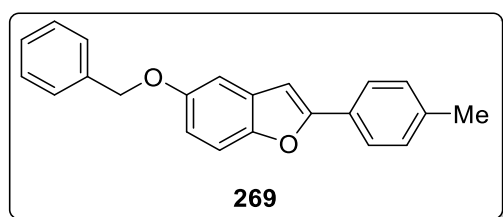
IR (KBr): ν = 3034 cm^{-1} , 2964, 1608, 1510, 1464, 1252, 1198, 1180, 1096, 1014, 830, 810.

¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ = 7.45-7.43 (m, 2H), 7.39-7.36 (m, 2H), 7.29 (s, 1H), 7.09-7.07 (m, 1H), 7.05-6.99 (m, 1H), 6.98-6.96 (m, 1H), 5.16 (s, 2H), 3.90 (s, 3H), 2.43 (s, 3H).

¹³C NMR (100MHz, CDCl₃): δ = 159.37, 154.99, 137.39, 131.91, 128.58 (+), 128.11, 127.91 (+), 127.58 (+), 114.12 (+), 113.09 (+), 111.21 (+), 109.85, 103.0 (+), 71.03 (-), 55.36 (+), 9.48 (+).

HRMS (ESI-TOF): MH⁺ βρέθηκε 345.1471. C₂₃H₂₁O₃ απαιτεί 345.1485.

5-βενζυλοξυ-2-(π-τολυλο)βενζο[b]φουράνιο 269 παρασκευάζεται (0.1734 g, 98 % απόδοση), σύμφωνα με την ανωτέρω γενική μέθοδο παρασκευής, χρησιμοποιώντας το διυδροφουράνιο **239a** (0.1777 g, 0.6 mmol) και DDQ **264** (0.45 g, 2 mmol) σε ακετονιτρίλιο (10 ml).



IR (KBr): ν = 3038 cm⁻¹, 2954, 1610, 1506, 1452, 1254, 1212, 1176, 1026, 836, 802, 736.

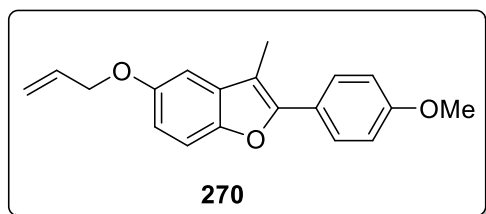
¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ = 7.77 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.52-7.50 (m, 2H), 7.46-7.42 (m, 3H), 7.39-7.35 (m, 1H), 7.29-7.27 (m, 2H), 7.14 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 7.01-6.98 (m, 1H), 6.93 (s, 1H), 5.14 (s, 2H), 2.43 (s, 3H).

¹³C NMR (100MHz, CDCl₃): δ = 157.06, 155.24, 150.0, 138.59, 137.35, 129.50 (+), 128.60 (+), 127.92 (+), 127.54 (+), 124.85 (+), 113.50 (+), 111.54 (+), 104.79 (+), 100.79 (+), 70.92 (-), 21.40 (+).

HRMS (ESI-TOF): MH⁺ βρέθηκε 331.1332. C₂₂H₁₉O₃ απαιτεί 331.1329.

5-αλλυλοξυ-2-(4-μεθοξυφαινυλο)-3-μεθυλοβενζο[b]φουράνιο 270 παρασκευάζεται (0.1377 g, 46 % απόδοση), σύμφωνα με την ανωτέρω γενική μέθοδο παρασκευής,

χρησιμοποιώντας το διυδροφουράνιο **243β** (0.15 g, 1 mmol) και DDQ **264** (0.45 g, 2 mmol) σε ακετονιτρίλιο (10 ml).

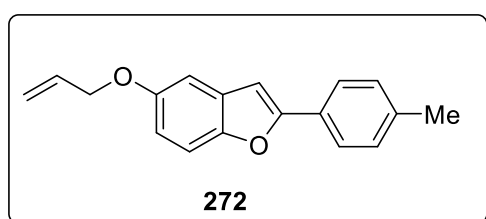


IR (KBr): ν = 1580 cm⁻¹, 1574, 1506, 1454, 1360, 1276, 1192, 1074, 994, 888.

¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ = 7.72-7.70 (m, 2H), 7.29 (s, 1H), 7.04-7.02 (m, 2H), 6.93-6.90 (m, 2H), 6.19-6.05 (m, 1H), 5.52-5.47 (m, 1H), 5.36-5.32 (m, 1H), 4.63-4.61 (m, 2H), 3.91 (s, 3H), 2.39 (s, 3H).

¹³C NMR (100MHz, CDCl₃): δ = 159.37, 154.77, 151.78, 148.75, 133.71 (+), 131.88, 128.10 (+), 124.24, 117.51 (-), 114.12 (+), 113.03 (+), 111.18 (+), 109.83, 103.25 (+), 69.84 (-), 55.35 (+).

5-αλλυλοξυ-2-(π-τολυλο)βενζο[b]φουράνιο 272 παρασκευάζεται (0.1377 g, ~100 % απόδοση), σύμφωνα με την ανωτέρω γενική μέθοδο παρασκευής, χρησιμοποιώντας το διυδροφουράνιο **243α** (0.15 g, 1 mmol) και DDQ **264** (0.45 g, 2 mmol) σε 1,4-διοξάνιο (10 ml).

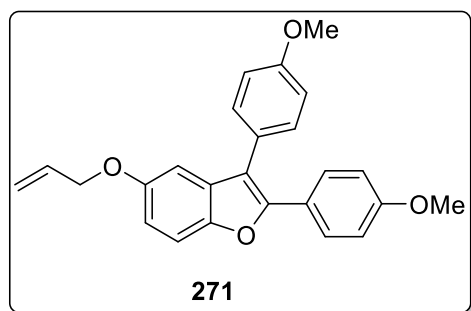


IR (KBr): ν = 3222 cm⁻¹, 1676, 1556, 1452, 1256, 1174.

¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ = 7.71 και 6.97 (AA'BB', σύστημα 4H), 7.32 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.96 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 6.89 (dd, J_1 = 8.8 Hz, J_2 = 2.6 Hz, 1H), 6.75 (s, 1H), 6.18-6.03 (m, 1H), 5.45 (dd, J_1 = 10.4 Hz, J_2 = 1.3 Hz, 1H), 4.59-4.57 (m, 2H), 3.88 (s, 3H).

HRMS (ESI-TOF): MH^+ βρέθηκε 281.1170. $C_{18}H_{17}O_3$ απαιτεί 281.1172.

5-αλλυλοξυ-2,3-δισ(4-μεθοξυφαινυλο)-βενζο[b]φουράνιο 271 παρασκευάζεται (0.1377 g, 91 % απόδοση), σύμφωνα με την ανωτέρω γενική μέθοδο παρασκευής, χρησιμοποιώντας το διυδροφουράνιο **243γ** (0.15 g, 1 mmol) και DDQ **264** (0.45 g, 2 mmol) σε 1,4-διοξάνιο (10 ml).



IR (KBr): ν = 3038 cm^{-1} , 2934, 1610, 1554, 1520, 1174, 1028, 834, 802.

1H NMR (400MHz, $CDCl_3$): δ = 7.60 και 7.04 (AA'BB', σύστημα 4H), 7.45-7.42 (m, 1H), 7.43 και 6.88 (AA'BB', σύστημα 4H), 6.97-6.95 (m, 2H), 6.14-6.05 (m, 1H), 5.44 (dd, J_1 = 17.2 Hz, J_2 = 1.6 Hz, 1H), 5.30 (dd, J_1 = 10.5 Hz, J_2 = 1.4 Hz, 1H), 4.55-4.54 (m, 2H), 3.91 (s, 3H), 3.84 (s, 3H).

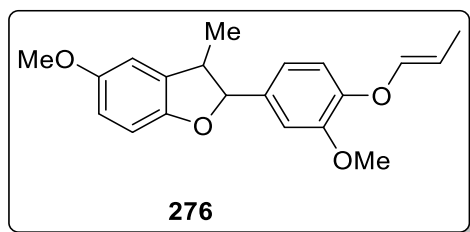
^{13}C NMR (100MHz, $CDCl_3$): δ = 159.9, 159.3, 155.4, 152.0, 149.3, 133.9, 131.2, 128.6, 125.5, 117.9, 114.8, 114.2, 113.8, 111.7, 103.9, 70.0, 55.62, 55.58.

HRMS (ESI-TOF): MH^+ βρέθηκε 387.1582. $C_{25}H_{25}O_4$ απαιτεί 387.1591.

5.6 Αποπροστασία λειτουργικών ομάδων⁷⁵

Παρασκευή του (E)-5-μεθοξυ-2-[3-μεθοξυ-4-(προπ-1-εν-1-υλοξυ)φαινυλο]-3-μεθυλο-2,3-διυδροφουρανίου 276 με ισομερισμό του διυδροφουρανίου 231γ

Στο διυδροφουράνιο **231γ** (0.2302 g, 0.7 mmol) προστίθεται tert-βουτοξείδιο του καλίου (0.35 g, 3.1 mmol) σε THF (10 ml). Το μίγμα βράζει για 3 h. Στη συνέχεια, ο διαλύτης απομακρύνεται σε περιστροφικό εξατμιστή και το υπόλειμμα χρωματογραφείται (flash silica gel; CH_2Cl_2). Αποτέλεσμα είναι ο σχηματισμός ενός νέου διυδροφουρανίου **276** (0.2117 g, 92 % απόδοση).



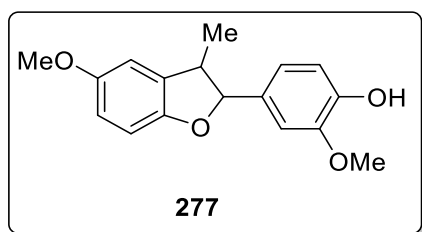
^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ = 7.05 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 6.98-6.96 (m, 2H), 6.80-6.79 (m, 1H), 6.76-6.75 (m, 2H), 6.33-6.31 (m, 1H), 5.10 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 4.97-4.91 (m, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.82 (s, 3H), 1.78-1.76 (m, 3H), 1.44-1.42 (m, 3H).

^{13}C NMR (100MHz, CDCl_3): δ = 154.53, 153.20, 149.87, 147.01, 141.62 (+), 135.42, 133.0, 118.79 (+), 116.28 (+), 112.94 (+), 110.25 (+), 110.11 (+), 109.43 (+), 107.96 (+), 92.66 (+), 56.18 (+), 56.06 (+), 45.81 (+), 17.56 (+), 9.47 (+).

5.7 Παρασκευή διυδροφουρανολών με χρήση Pd^{78,79}

Γενική μέθοδος: Σε διάλυμα ενός διυδροφουρανίου σε μεθανόλη (10 ml), που βρίσκεται σε ατμόσφαιρα N_2 , προστίθεται στερεό $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (2-7 mg). Το ελαφρά κίτρινο μίγμα αναδεύεται για 5 min σε ατμόσφαιρα N_2 και ύστερα προστίθεται στερεό K_2CO_3 (0.1-0.5 g). Το νέο μίγμα της αντίδρασης αναδεύεται σε θερμοκρασία δωματίου για 24 h. Στη συνέχεια, κατεργάζεται με υδατικό διάλυμα 10% HCl (25 ml) και εκχυλίζεται με CH_2Cl_2 (2 x 25 ml) και άλμη (30 ml). Η οργανική φάση ξηραίνεται (MgSO_4) και ο διαλύτης απομακρύνεται σε περιστροφικό εξάτμιστή.

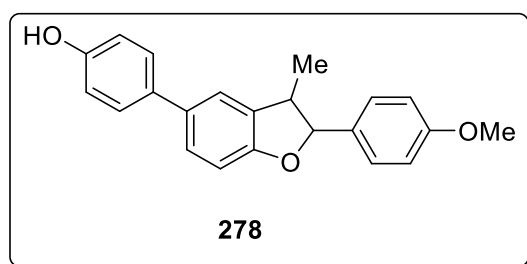
2-μεθοξυ-4-(5-μεθοξυ-3-μεθυλ-2,3-διυδροφουραν-2-υλο)φαινόλη 277 παρασκευάζεται (0.2775 g, 93 % απόδοση), σύμφωνα με την ανωτέρω γενική μέθοδο παρασκευής, χρησιμοποιώντας το διυδροφουράνιο **231γ** (0.3419 g, 1 mmol).



¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ = 7.01 (s, 1H), 6.95 (s, 2H), 6.80 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 6.77-6.76 (m, 2H), 5.79 (s, 1H), 5.08 (d, *J* = 9.3 Hz, 1H), 3.91 (s, 4H), 3.82 (s, 4H), 3.49-3.41 (m, 1H), 1.41 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H).

¹³C NMR (100MHz, CDCl₃): δ = 154.48, 153.23, 146.82, 145.80, 133.15, 132.43, 119.68 (+), 114.29 (+), 112.93 (+), 110.13 (+), 109.41 (+), 108.65 (+), 93.03 (+), 56.09 (+), 55.98 (+), 45.73 (+), 17.42 (+).

4-[2-(3-μεθοξυφαινυλ)-3-μεθυλ-2,3-διυδροφουραν-5-υλο]φαινόλη 278 παρασκευάζεται (0.1917 g, 86 % απόδοση), σύμφωνα με την ανωτέρω γενική μέθοδο παρασκευής, χρησιμοποιώντας το διυδροφουράνιο **254β** (0.2334 g, 0.62 mmol).



¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ = 7.47-7.46 (m, 1H), 7.45-7.43 (m, 2H), 7.42-7.40 (m, 1H), 7.39-7.36 (m, 1H), 7.34 (s, 1H), 6.99-6.95 (m, 2H), 6.93 (d, *J* = 7.5 Hz, 2H), 6.91-6.89 (m, 1H), 5.55 (s, 1H), 5.19 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.54-3.50 (m, 1H), 1.48 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H).

¹³C NMR (100MHz, CDCl₃): δ = 159.71, 158.37, 154.77, 134.15, 132.68, 128.06 (+), 127.75 (+), 126.89 (+), 122.45 (+), 115.68 (+), 114.13 (+), 109.59 (+), 92.83 (+), 55.39 (+), 45.35 (+), 17.86 (+).

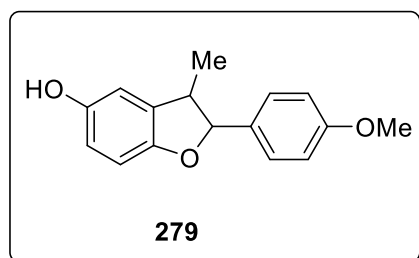
2-(4-υδροξυ-3-μεθοξυφαινυλ)-3-μεθυλ-2,3-διυδροφουραν-5-όλη 279 παρασκευάζεται (0.320 g, 68 % απόδοση), σύμφωνα με την ανωτέρω γενική μέθοδο παρασκευής, χρησιμοποιώντας το διυδροφουράνιο **243β** (0.547 g, 1.8 mmol).

Η διυδροφουρανόλη συντίθεται με δύο ακόμα τρόπους.

2^{ος} τρόπος: Σε διάλυμα π-βενζοκινόνης **280** (0.22 g, 2 mmol) σε THF (10 ml) που βρίσκεται στους 0 °C, υπό ανάδευση, προστίθεται τριφθοριούχο βόριο (1 ml)

στάγδην, σε ατμόσφαιρα N₂. Έπειτα, προστίθεται *trans* ανεθόλη **249** (0.3 g, 2 mmol) σε THF (10 ml) στάγδην στο διάλυμα. Το προκύπτον πορτοκαλόχρωμο διάλυμα αναδεύεται στους 0 °C για 2.5 h. Στη συνέχεια, ο διαλύτης απομακρύνεται σε περιστροφικό εξατμιστή και το υπόλειμμα χρωματογραφείται (flash silica gel; CH₂Cl₂; CH₂Cl₂ : CH₂Cl₂ – EtOAc).

3^{ος} τρόπος: Σε ένα αιώρημα του διυδροφουρανίου **239ε** (0.3723 g, 1 mmol) σε μεθανόλη (10 ml) προστίθεται καταλύτης Pd-C (40 mg). Το διάλυμα αναδεύεται σε ατμόσφαιρα υδρογόνου, σε θερμοκρασία δωματίου για 24 h. Το μίγμα διηθείται από λεπτό στρώμα flash silica gel και ο διαλύτης απομακρύνεται σε περιστροφικό εξατμιστή.



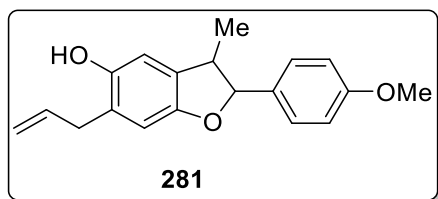
¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ = 7.38 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 6.95-6.93 (m, 2H), 6.72 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 6.65 (d, *J* = 5.2 Hz, 2H), 5.09 (d, *J* = 9.1 Hz, 1H), 4.95 (s, 1H), 3.84 (s, 3H), 1.38 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H).

¹³C NMR (100MHz, CDCl₃): δ = 159.64, 153.13, 149.98, 133.31, 132.65, 127.69 (+), 114.42 (+), 114.05 (+), 111.15 (+), 109.49 (+), 92.62 (+), 55.35 (+), 45.58 (+), 17.54 (+).

5.8 Παρασκευή αλλυλο-υποκατεστημένων διυδροφουρανολών με μετάθεση Claisen

Γενική μέθοδος παρασκευής^{75,76,78}: Ένα διάλυμα του διυδροφουρανίου σε τολουόλιο (10 ml) θερμαίνεται στους 195-200 °C για 24 ή 120 h. Ο διαλύτης απομακρύνεται σε περιστροφικό εξατμιστή και το υπόλειμμα χρωματογραφείται (flash silica gel).

6-αλλυλο-2-(4-μεθοξυφαινυλο)-3-μεθυλο-2,3-διυδροφουραν-5-όλη **281** παρασκευάζεται (0.29 g, 73 % απόδοση), σύμφωνα με την ανωτέρω γενική μέθοδο, χρησιμοποιώντας το διυδροφουράνιο **243β** (0.40 g, 1.3 mmol). Ο διαλύτης απομακρύνεται σε περιστροφικό εξατμιστή και το υπόλειμμα χρωματογραφείται (flash silica gel; CH₂Cl₂; CH₂Cl₂ : EtOAc; 2 EtOAc : CH₂Cl₂).

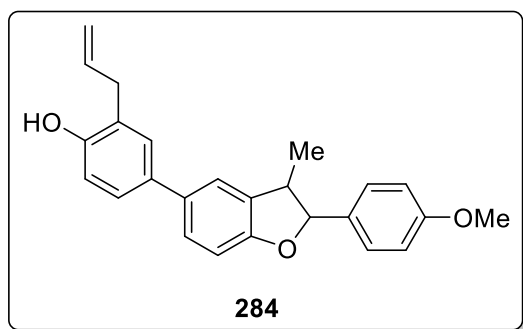


¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ = 7.40-7.37 (m, 2H), 7.31-7.25 (m, 1H), 6.97-6.90 (m, 2H), 6.67-6.64 (m, 2H), 6.09-5.99 (m, 1H), 5.23-5.14 (m, 2H), 5.10-5.08 (m, 1H), 5.03 (s, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.41 (d, *J* = 5.3 Hz, 2H), 1.47-1.37 (m, 3H).

¹³C NMR (100MHz, CDCl₃): δ = 159.63, 153.22, 136.46 (+), 129.40, 127.69 (+), 116.40 (-), 115.45 (+), 114.05 (+), 111.57 (+), 110.49 (+), 92.56 (+), 55.35 (+), 45.57 (+), 35.40 (-), 17.71 (+).

2-αλλυλο-4-[2-(4-μεθοξυφαινυλο)-3-μεθυλο-2,3-διυδροφουραν-5-υλο]φαινόλη 284

παρασκευάζεται (0.0722 g, 49 % απόδοση), σύμφωνα με την ανωτέρω γενική μέθοδο, χρησιμοποιώντας το διυδροφουράνιο **254γ** (0.1474 g, 0.4 mmol). Ο διαλύτης απομακρύνεται σε περιστροφικό εξάτμιστή και το υπόλειμμα χρωματογραφείται (flash silica gel; CH₂Cl₂).



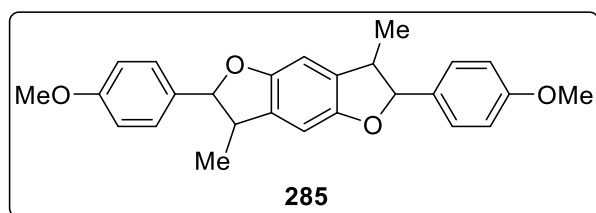
¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ = 7.40-7.29 (m, 6H), 6.99-6.88 (m, 4H), 6.16-6.06 (m, 1H), 5.28-5.18 (m, 4H), 3.86 (s, 3H), 3.54-3.51 (m, 3H), 1.49 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H).

¹³C NMR (100MHz, CDCl₃): δ = 159.71, 158.41, 153.21, 136.43 (+), 134.42, 134.19, 132.71, 132.67, 128.95 (+), 127.72, 127.68, 126.95 (+), 126.24 (+), 125.64, 122.17 (+), 116.60 (-), 116.15 (+), 114.11 (+), 113.67, 109.56 (+), 92.81 (+), 55.37 (+), 45.38 (+), 35.29 (-), 17.92 (+).

5.9 Σύνθεση τετραϋδροφουρανίων

Παρασκευή του 2,6-δισ(4-μεθοξυφαινυλο)-3,7-διμεθυλο-2,3,6,7-τετραϋδροβενζο-[1,2-β:4,5-β']διφουρανίου **285**

Στερεό δισ(τριφθοροακετοξυ)ιωδοβενζόλιο **230** (1.10 g, 2.6 mmol) προστίθεται σε διάλυμα της διυδροφουρανόλης **279** (0.25 g, 1 mmol) και *trans* ανεθόλης **249** (0.3 g, 2 mmol) σε CH₂Cl₂ (10 ml). Το προκύπτον μίγμα αναδεύεται σε θερμοκρασία δωματίου για 3 h. Ο διαλύτης απομακρύνεται σε περιστροφικό εξατμιστή και το υπόλειμμα χρωματογραφείται (flash silica gel; CH₂Cl₂). Αποτέλεσμα είναι η σύνθεση του τετραϋδροφουρανίου **285** (0.2382 g, 79 % απόδοση).



IR (KBr): $\nu = 3001\text{ cm}^{-1}$, 2962, 1610, 1514, 1439, 1302, 1250, 1153, 1032, 972, 926, 831.

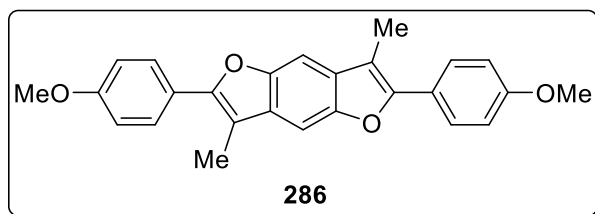
¹H NMR (400MHz, CDCl₃): $\delta = 7.40$ και 6.95 (AA'BB', σύστημα 4H), 6.66 (s, 1H), 5.11 (d, $J = 9.1$ Hz, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.47 - 3.38 (m, 1H), 1.45 - 1.39 (m, 3H).

¹³C NMR (100MHz, CDCl₃): $\delta = 159.5$, 153.3 , 132.7 , 131.3 , 127.6 (+), 113.9 (+), 104.7 (+), 92.7 (+), 55.2 (+), 45.6 (+), 17.6 (+)⁸⁵.

HRMS (ESI-TOF): MH^+ βρέθηκε 403.1880. C₂₆H₂₆O₄ απαιτεί 403.1904.

Παρασκευή του 2,6-δισ(4-μεθοξυφαινυλο)-3,7-διμεθυλβενζο[1,2-β:4,5-β']διφουρανίου **285**

Σε διάλυμα του τετραϋδροφουρανίου **285** (0.414 g, 1 mmol) σε CH₂Cl₂ (10 ml) προστίθεται DDQ **264** (0.9304 g, 4 mmol). Το προκύπτον μίγμα αναδεύεται σε θερμοκρασία δωματίου για 24 h. Ο διαλύτης απομακρύνεται σε περιστροφικό εξατμιστή και το υπόλειμμα χρωματογραφείται (flash silica gel; CH₂Cl₂). Αποτέλεσμα είναι η σύνθεση του βενζοδιφουρανίου **286** (0.2241 g, 54 % απόδοση).



IR (KBr): ν = 2934 cm^{-1} , 2838, 1604, 1510, 1452, 1252, 1174, 1030, 888, 832.

HRMS (ESI-TOF): MH^+ βρέθηκε 398.1506. $\text{C}_{26}\text{H}_{22}\text{O}_4$ απαιτεί 398.1513.

Περίληψη

Με την πάροδο των χρόνων, έχουν πραγματοποιηθεί πολυάριθμες μελέτες γύρω από τις φαινόλες και τα παράγωγα αυτών, εξαιτίας της συμμετοχής τους σε φυσικά προϊόντα, φαρμακευτικά κ.α.

Στο εργαστήριο, έγιναν προσπάθειες σύνθεσης νέων φαινολών με διάφορες μεθόδους, με κύριο σκοπό την οξειδωσή τους παρουσία αλκενίων ώστε να οδηγήσουν στα επιθυμητά βενζοδιυδροφουράνια. Τα βενζοδιυδροφουράνια είναι πολύ σημαντικά μόρια καθώς συμμετέχουν σε πληθώρα βιολογικών προϊόντων, φαρμακευτικών και πολυμερών. Σαν οξειδωτικό σε όλες τις περιπτώσεις χρησιμοποιήθηκε το δις(τριφθοροακετοξυ)ιωδοβενζόλιο **230**.

Ανάμεσα στις μεθόδους αυτές είναι α) η αλδολική συμπύκνωση με χρήση της υδροξυβενζαλδεΐδης και ακετόνης παρουσία υδατικού διαλύματος NaOH, με αποτέλεσμα τη δημιουργία α,β -ενονών **207, 208**, β) η μετάθεση Fries με χρήση ενός φαινυλεστέρα και καταλύτη $AlCl_3$ σε θερμοκρασία 60-70 °C, με αποτέλεσμα τη δημιουργία της υδροξυ-αρυλοκετόνης **210** και γ) η αντίδραση Mitsunobu με χρήση της π -μεθοξυφαινόλης **224**, της κινναμωνικής αλκοόλης **225**, της τριφαινυλοφωσφίνης και του DIAD σε THF, με αποτέλεσμα τη δημιουργία της ένωσης **226**, η οποία μετατρέπεται στη φαινόλη **227** με μετάθεση Claisen. Τα φαινολικά παράγωγα που συντίθενται δεν οξειδώνονται παρουσία αλκενίων.

Μία ακόμη μέθοδος σύνθεσης νέων φαινολών που χρησιμοποιήθηκε είναι η προστασία της υδροξυλομάδας με αλλυλοβρωμίδιο και θέρμανση παρουσία K_2CO_3 που οδήγησε στα βενζολικά παράγωγα **184, 186, 188, 190** κι έπειτα η αποπροστασία τους με απομάκρυνση της αλλυλομάδας με μετάθεση Claisen στους 200 °C που οδήγησε στις φαινόλες **191, 192, 193, 194, 196**. Ορισμένες φαινόλες από αυτές (**191, 193**) οξειδώθηκαν παρουσία αλκενίων και οδήγησαν στα διυδροφουράνια **203, 205**.

Μία επιπλέον μέθοδος σύνθεσης φαινολών αλλά και αλκενίων είναι η αντίδραση Wittig. Στην αντίδραση αυτή χρησιμοποιήθηκαν άλατα τριφαινυλοφωσφονίου **212** και **215**, π -υποκατεστημένα παράγωγα βενζαλδεΐδης **213, 216, 218** και **220**, tert-

βουτοξείδιο του καλίου και διαλύτης THF. Τα προϊόντα των αντιδράσεων **214**, **217**, **219** και **221** χρησιμοποιήθηκαν σε οξειδώσεις φαινολών.

Επιπλέον, εκτός των φαινολών που αναφέρθηκαν, πραγματοποιήθηκαν οξειδώσεις διαφόρων φαινολών με PIFA **230** παρουσία αλκενίων. Οι φαινόλες αυτές είναι οι **228**, **237**, **241**, **244**, **252**, **251**, **256** και οδηγούν αντίστοιχα στα διυδροφουράνια **231α-γ**, **239α-στ**, **243α-γ**, **246α-ε**, **254α-γ**, **255** και **237**, **238**, με αποδόσεις αρκετά ικανοποιητικές.

Στη συνέχεια, η *π*-μεθοξυφαινόλη **228**, η *π*-αλλυλοξυφαινόλη **241** και η *π*-φαινυλοφαινόλη **244** οξειδώνονται παρουσία του φαινυλοθειοαιθυλενίου **261** με αποτέλεσμα τη δημιουργία των βενζοφουρανίων **263**.

Ορισμένα βενζοδιυδροφουρανικά παράγωγα που συντέθηκαν κατεργάστηκαν με DDQ σε διαλύτη ακετονιτρίλιο ή 1,4-διοξάνιο και οδήγησαν στα βενζο[b]φουράνια **267-272**.

Επίσης, πραγματοποιήθηκαν αντιδράσεις αποπροστασίας των βενζοδιυδροφουρανίων με αποτέλεσμα το σχηματισμό βενζοδιυδροφουρανολών. Ορισμένα διυδροφουράνια κατεργάστηκαν με Pd παρουσία K₂CO₃ σε ατμόσφαιρα N₂, με απώτερο σκοπό την απομάκρυνση της αλλυλομάδας, και οδήγησαν στις διυδροφουρανόλες **277-279**. Για την απομάκρυνση της βενζυλομάδας χρησιμοποιήθηκε αέριο H₂ με καταλύτη Pd/C που οδήγησε στην διυδροφουρανόλη **279**. Για την απομάκρυνση της μεθοξυ ομάδας χρησιμοποιήθηκε διάλυμα BBr₃ σε CH₂Cl₂, η οποία μέθοδος ωστόσο δεν πέτυχε.

Για την αποπροστασία της αλλυλομάδας χρησιμοποιήθηκε σαν μέθοδος και η μετάθεση Claisen των διυδροφουρανίων **243β** και **254γ** με θέρμανση στους 190 - 200 °C που οδήγησε στις διυδροφουρανόλες **281**, **282** και **283**, **284**, με καλές αποδόσεις.

Τέλος, η βενζοδιυδροφουρανόλη **279** με PIFA **230** παρουσία *trans* ανεθόλης οδηγεί στο σχηματισμό του τετραϋδροφουρανίου **285**, το οποίο με DDQ οδηγεί στο βενζοδιφουράνιο **286**.

Abstract

Over the years, numerous studies have been carried out on phenols and their derivatives, due to their participation in natural products, pharmaceuticals, etc.

In the laboratory, attempts were made to synthesize new phenols by various methods, with the main purpose of oxidizing them in the presence of alkenes, in order to lead to the desired benzodihydrofurans. Benzodihydrofurans are very important molecules as they participate in a variety of biological products, pharmaceuticals and polymers. Bis(trifluoroacetoxy)iodobenzene **230** was used as the oxidant in all cases.

Among these methods are a) Aldol condensation using hydroxybenzaldehyde and acetone in the presence of aqueous NaOH, resulting in the formation of α,β -enones **207**, **208**, b) Fries rearrangement using a phenyl ester and AlCl₃ catalyst at 60- 70 °C, resulting in the formation of hydroxy-arylketone **210** and c) the Mitsunobu reaction using *p*-methoxyphenol **224**, cinnamon alcohol **225**, triphenylphosphine and DIAD in THF, resulting in the formation of compound **226**, which is converted to phenol **227** with Claisen rearrangement. The synthesized phenolic derivatives are not oxidized in the presence of alkenes.

Another method of synthesizing new phenols used is the protection of the hydroxyl group with allyl bromide and heating in the presence of K₂CO₃ which led to the benzene derivatives **184**, **186**, **188**, **190** and then their deprotection by removal of the allyl group with Claisen rearrangement heating in 200 °C, which led to phenols **191**, **192**, **193**, **194**, **196**. Some of these phenols (**191**, **193**) were oxidized in the presence of alkenes and led to dihydrofurans **203**, **205**.

An additional method of synthesizing phenols and alkenes is the Wittig reaction. Triphenylphosphonium salts **212** and **215**, *p*-substituted benzaldehyde derivatives **213**, **216**, **218** and **220**, potassium tert-butoxide and THF solvent were used in this reaction. The products of reactions **214**, **217**, **219** and **221** were used in phenol oxidations.

In addition to the phenols reported, oxidation of various phenols by PIFA **230** in the presence of alkenes was performed. These phenols are **228**, **237**, **241**, **244**, **252**, **251**, **256** and led respectively to the benzodihydrofurans **231a-c**, **239a-f**, **243a-c**, **246a-e**, **254a-c**, **255** and **237**, **238**, with quite satisfactory yields.

Subsequently, *p*-methoxyphenol **228**, *p*-allyloxyphenol **241** and *p*-phenylphenol **244** are oxidized in the presence of phenylthioethylene **261** to give benzofurans **263**.

Some synthesized benzodihydrofuran derivatives were treated with DDQ in a solvent acetonitrile or 1,4-dioxane to give benzo[b]furans **267-272**.

Also, deprotection reactions of benzodihydrofurans were carried out resulting in the formation of benzodihydrofuranoles. Some benzodihydrofurans were treated with Pd in the presence of K₂CO₃ in an N₂ atmosphere, with the ultimate goal of removing the allyl group, and led to the dihydrofuranoles **277-279**. H₂ gas with a Pd / C catalyst leading to dihydrofuranole **279** was used to remove the benzyl group. A solution of BBr₃ in CH₂Cl₂ was used to remove the methoxy group, but this method was unsuccessful.

For the deprotection of the allyl group, the Claisen rearrangement of the dihydrofurans **243b** and **254c** with heating at 190 - 200 °C was used as a method, which led to the dihydrofurans **281**, **282** and **283**, **284**, with good yields.

Finally, benzodihydrofuranol **279** with PIFA **230** in the presence of *trans* anethole leads to the formation of tetrahydrofuran **285**, which by DDQ leads to benzodifuran **286**.

BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- (1) Mohamed, M.S.; Maki, T.; Shah, M.M.; Ichinose, Y. *Biol. Pharm. Bull.* **2016**, *39*, 1888.
- (2) Tang, Y.; Jiang, Ch.; Peng, X.; Li, W.; Liu, Y.; Cheng, M. *J. Org. Chem.* **2017**, *82*, 11102.
- (3) Koca, M.; Servi, S.; Kirilmis, C.; Ahmedzade, M.; Kazaz, C.; Ozbek, B.; Otuk, G. *Eu. J. Med. Chem.* **2005**, *40*, 1351.
- (4) Naik, R.; Harmalkar, D.S.; Xu, X.; Jang, K.; Lee, K. *Eu. J. Med. Chem.* **2015**, *90*, 379-393.
- (5) Benzofurans, Mustafa Ahmed, Cairo University **1974**.
- (6) Heravi, M.M.; Zadsirjan, V.; Hamidi, H.; Amiri, P.H.T. *R. Soc. Chem.* **2017**, *7*, 24470-24521.
- (7) Singh, F.; Wirth, T. *Synthesis* **2012**, *44*, 1171.
- (8) Tohma, H.; Morioka, H.; Takizawa, S.; Arisawa, M.; Kita, Y. *Tetrahedron* **2001**, *57*, 345-352.
- (9) Signo, K.; Mammasse, Z.; Canesi, S. *J. Org. Chem.* **2020**, *85*, 2832.
- (10) Hypervalent iodine(III) reagents in Organic Synthesis, Viktor V. Zhdankin, University of Minnesota Duluth **2009**.
- (11) Dempsey, H.; Loma, D.; Navindra, D.; Kirandeep, K.; Marly, M. *Org. Biomol. Chem.*
- (12) The Chemistry of Hypervalent Iodine, Sandra Lee, July **2003**.
- (13) Synthetic Applications (Total Synthesis and Natural Product Synthesis), Tohma, H.; Kita, Y. *Springer* **2003**, *224*, 209-248.

- (14) Σύνθεση και Μελέτη νέων ενώσεων του Υπερσθενούς ιωδίου, Νίκας Σπυρίδων, Αριστοτέλειο **1996**.
- (15) Zheng, Z.; Zhang-Negrerie, D.; Du, Y.; Zhao, K. *The Front. of Chem. Biol. And Synth., Springer* **2014**, 57, 189-214.
- (16) Pousegu, L.; Deffieux, D.; Quideau, S. *Tetrahedron* **2010**, 66, 2235-2261.
- (17) Organic Reactions, Chapter 2, Moriarty, R.; Prakash, O. University of Illinois, Chicago 2001, 6067.
- (18) The Chemistry of Phenols, Chapter 17, Patai, Shoshuke, Y. Keio University **2003**.
- (19) Musso, H. *Angew. Chem. Int. Edit.* **1963**, 2, 723-735.
- (20) Callinan, A.; Chen, Y.; Morrow, G.W.; Swenton, J.S. *Tetrahedron Lett.* **1990**, 31, 4551.
- (21) Swenton, J.S.; Callinan, A.; Chen, Y.; Rhode, J.J.; Kerns, M.L.; Morrow, G.W. *J. Org. Chem.* **1996**, 61, 1267.
- (22) Tamura, Y.; Yakura, T.; Haruta, J.; Kita, Y. *J. Org. Chem.* **1987**, 52, 3927.
- (23) Wang, S.; Gates, B.D.; Swenton, J.S. *J. Org. Chem.* **1991**, 56, 1979.
- (24) Bertolini, F.; Pineschi, M. Progress in the Synthesis of 2,3- Dihydrobenzofurans, University of Pisa, Italy **2009**, 385-418.
- (25) Szantay, C.; Blasko, G.; Barczai-Beke, M.; Pechy, P.; Dornyei, G. *Tetrahedron Lett.* **1980**, 21, 3509.
- (26) H. Alexander, Ber. **1892**, 25, 2409.
- (27) The Chemistry of Heterocyclic Compounds, A. Mustafa, New York **1974**, 29, 143.
- (28) Kuethe, J.T.; Wong, A.; Journet, M.; Davies, I.W. *J. Org. Chem.* **2005**, 70, 3727.

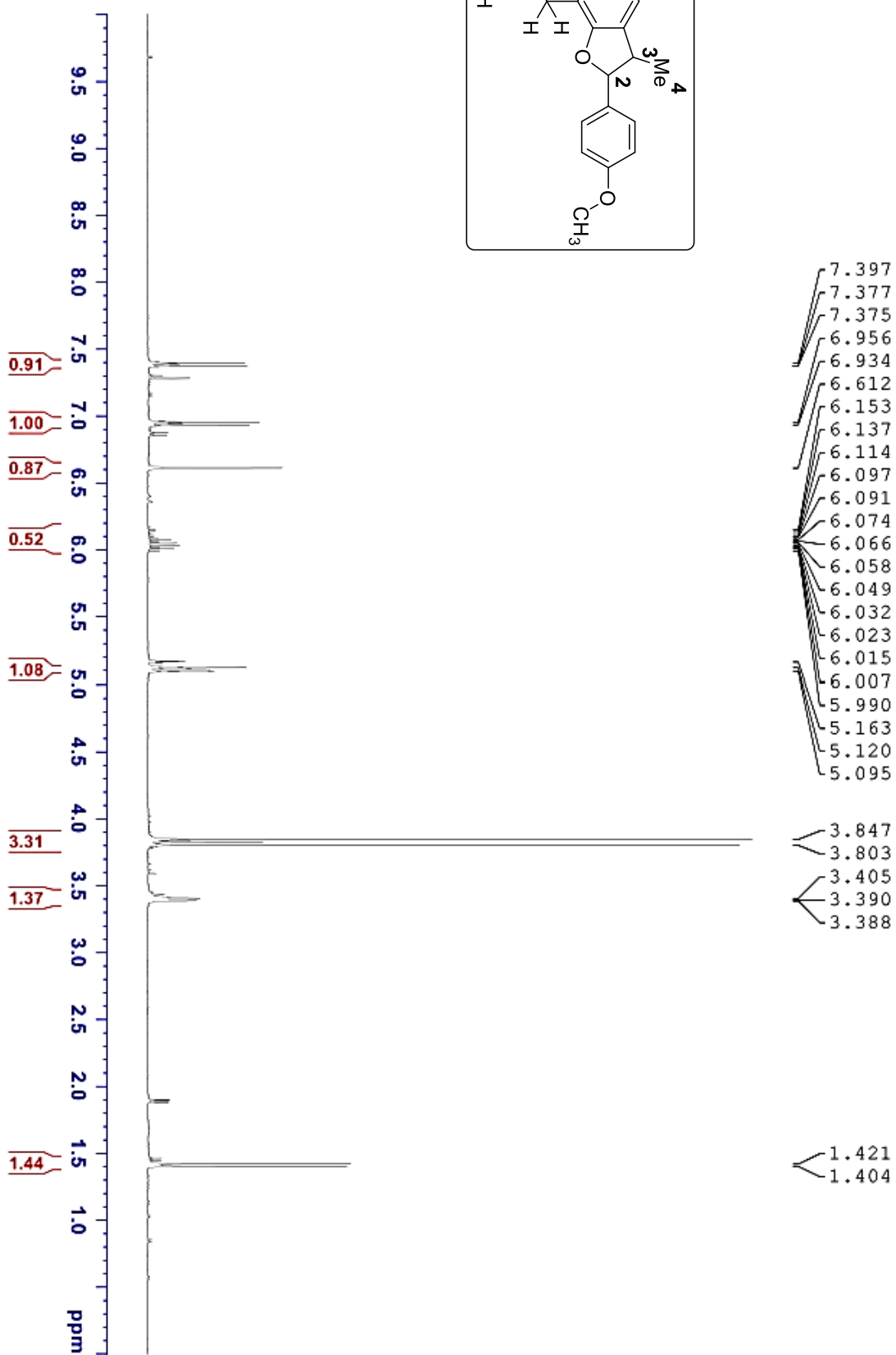
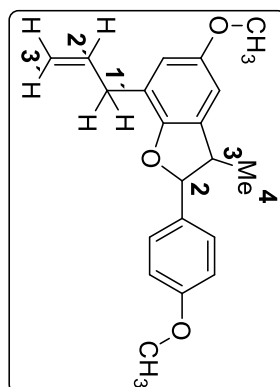
- (29) Buchi, G.; Chu, P.S. *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 3717.
- (30) Migalska-Zalas, A.; Korchi, El K.; Chtouki, T. *Opt. Quant. Elect.* **2018**, *50*, 389.
- (31) Li, H.; Tang, P.; Zhao, Y.; Liu, S.-X.; Aeschi, Y.; Deng, L.; Braun, J.; Zhao, B.; Liu, Y.; Tan, S.; Meier, W.; Decurtins, S. *J. Pol. Chem. A* **2012**, *50*, 2935.
- (32) Musumeci, D.; Roviello N., G.; Rigione, G.; Capasso, D.; Di Getano, S.; Riccardi, C.; Roviello, V.; Montesarchio, D. *Chem. Pub. Soc. Eur.* **2016**, *81*, 1-11.
- (33) Roviello, G.; Roviello, V.; Musumeci, D.; Pedone, C. *J. Biol. Chem.* **2013**, *39*, 1235.
- (34) Kumar Baba, N.H.; Ashok, D.; Rao, B.A.; Sarasija, M.; Murthy, N.Y.S. *Chem. Het. Comp.* **2018**, *54*, 658-663.
- (35) Development of a dual Fries-Claisen rearrangement strategy, Jason Garcia Torres, Loughborough University, August **2012**.
- (36) Kang, N.; Park, J.H.; Chul, J.; Kim, E.; Shin, H.-W.; Lee, S.M.; Kim, H.J.; Ahn, T.K.; Lee, J.Y.; Son, S.U. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 6228.
- (37) Park, K.K.; Jeong, J. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *61*, 545.
- (38) Lyubchanskaya, V.M.; Alekseeva, L.M.; Savina, S.A.; Shashkov, A.S.; Granik, V.G. *Chem. Het. Comp.* **2003**, *39*, 872.
- (39) Park, K.K.; Kim, S.H.; Park, J.W. *J. Photochem. Photobiol.* **2004**, *163*, 241.
- (40) Abdul-Aziz, M.; Auping V., J.; Meador A., M. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 1303.
- (41) Design and Synthesis of novel heterocycles for organic semiconducting materials, Achala Bhuwalka, Iowa State University **2014**.
- (42) Greene L., S. *Nov. Psych. Sub.* **2013**, 383.
- (43) McCallion, G. *Curr. Org. Chem.* **1999**, *3*, 67.

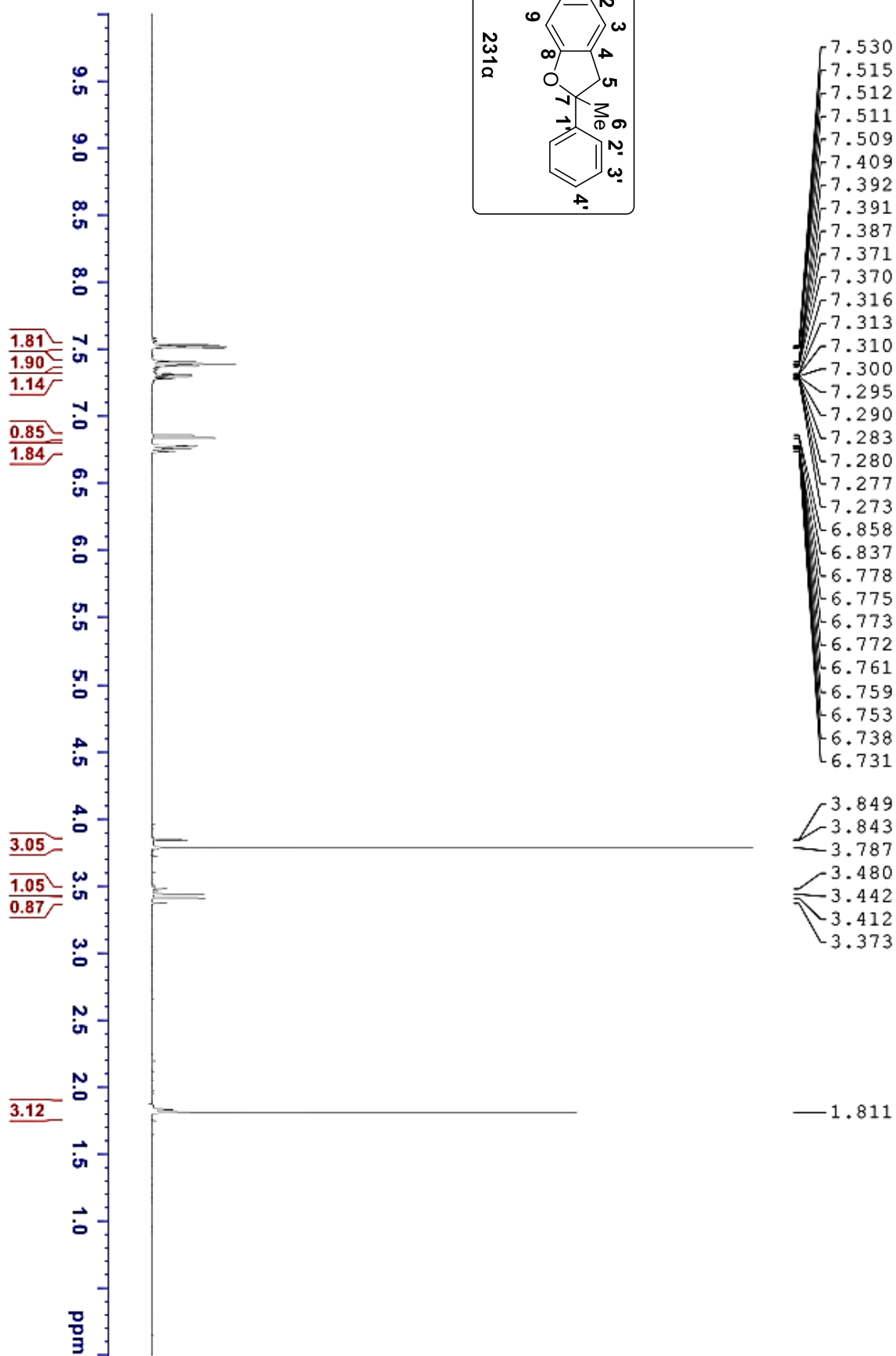
- (44) Katritzky, R.A.; Fali, N.C.; Li, J. *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 8205.
- (45) Willis, C.M.; Taylor, D.; Gillmore, A. *Org. Lett.* **2004**, 6, 4755.
- (46) Cagniant, P.; Cagniant, D. *Adv. Het. Chem.* **1975**, 18, 337-482.
- (47) Heravi, M.M.; Zadsirjan, V. *Adv. Het. Chem.* **2015**, 117, 261-376.
- (48) Ghosh, S.; Das, J. *Tetrahedron Lett.* **2011**, 52, 1112.
- (49) Xie, X.; Chen, B.; Lu, J.; Han, J.; She, X.; Pan, X. *Tetrahedron Lett.* **2004**, 45, 6235.
- (50) Heravi, M.M.; Fazelli, A. *Heterocycles* **2010**, 81, 1979-2026.
- (51) Kadieva, M.G.; Oganessian, E.T. *Chem. Het. Comp.* **1997**, 33, 1245-1257.
- (52) Batista, V.S.; Crabtree, R.H.; Konezny, S.J.; Luca, O.R.; Praetorius, J.M. *New J. Chem.* **2012**, 36, 1141.
- (53) Nevagi, R.J.; Dighe, S.N.; Dighe, S.N. *Eu. J. Med. Chem.* **2015**, 97, 561-581.
- (54) Jacquemot, G.; Menard, M-A.; L' Homme, C.; Canesi, S. *Chem. Sci.* **2013**, 4, 1287.
- (55) Friedrichsen, W. Furans and their benzo derivatives, University of Kiel, Germany, 353-393.
- (56) Mohr, L.A.; Lombardo, M.V.; Arisco, M.T.; Morrow, W.G. *Syn. Com.* **2009**, 39, 1532-2432.
- (57) Bisht, S.; Rani, R.; Peddinti, R.K. *J. Org. Chem.* **2018**, 83, 75-84.
- (58) Haslam, E. *Protective Groups in Organic Chemistry*, Department of Chemistry, University of Sheffield, England **1973**.
- (59) Oishi, T.; Maruyama, M.; Shoji, M.; Maeda, K.; Kumahara, N.; Tanaka, S.; Hiram, M. *Tetrahedron Lett.* **1999**, 55, 7471-7498.

- (60) Kong, Z.-L.; Tzeng, S.-C.; Liu, Y.-C. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2005**, *15*, 163.
- (61) Heathcock, C.H. *Compr. Org. Synth.* **1991**, *2*, 133-179.
- (62) Chen, P.-Y.; Wu, Y.-H.; Hsu, M.-H.; Wang, T.-P.; Wang, E.-C. *Tetrahedron* **2013**, *69*, 653.
- (63) Heaney, H. *Compr. Org. Synth.* **1991**, *2*, 733-752.
- (64) Chbor, R.B.; Singh, K.A.; Nosse, B.; Tandon, V.K. *Synth. Comm.* **2003**, *33*, 2519.
- (65) Ouiellette, R.J.; Rawn, J.D. *Org. Chem. 2nd Edition* **2018**, 595-623.
- (66) Swamy, K.C.K.; Kumar, N.N.B.; Balamaran, E.; Kumar, K.V.P.P. *Chem. Rev.* **2009**, *109*, 2551-2651.
- (67) Tang, Y.; Jiang, C.; Zhang, X.; Liu, C.; Lin, J.; Wang, Y.; Du, C.; Peng, X.; Li, W.; Liu, Y.; Cheng, M. *J. Org. Chem.* **2017**, *82*, 11102.
- (68) Ochiai, M.; Wirth, T. *Ed. In Topics in Current Chemistry* Springer, Berlin-Heidelberg **2003**, *224*, 5-68.
- (69) Georgopanou, E.; Martini, K.-I.; Pantazis, P.; Pelagias, P.; Voulgari, P.; Hadjiarapoglou, L.P. *J. Org. Chem.* **2015**, *80*, 9682.
- (70) Li, S.; Iliefsky, T.; Lundquist, K.; Wallis, A.F.A. *Phytochemistry* **1997**, *46*, 929-934.
- (71) Dilts, K.; Durand, M. *J. Chem. Ed.* **1990**, *67*, 74.
- (72) Lee, K.C.; Moon, B.S.; Lee, J.H.; Chung, K.-H.; Katzenellenbogen, J.A.; Chi, D.V. *Bioorg. Med. Chem.* **2003**, *11*, 3649.
- (73) Bellur, E.; Freifeld, I.; Langer, P. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 2185.
- (74) Kiyoshi Tanemura, *Studies on Useful Protection of Functional Groups and Deprotection of Protecting Groups using 2,3-dichloro-5,6-dicyano-p-benzoquinone (DDQ) and Related Reactions.*

- (75) Wuts, G.M.P. *Greene's Protective Groups in Organic Synthesis, fifth edition*, Kalamazoo, Michigan, USA **2014**.
- (76) Sartori, G.; Ballini, R.; Bigi, F.; Bosica, G.; Maggi, R.; Righi, P. *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 199.
- (77) (α) Achenbach, H.; Utz, W.; Usubilaga, A.; Rodriguez, H.A. *Phytochemistry* **1991**, *30*, 3753. (β) Carroll, A.R.; Taylor, W.C. *Aust. J. Chem.* **1991**, *44*, 1627.
- (78) Vutukuri, D.R.; Bharathi, P.; Yu, Z.; Rajasekaran, K.; Tran, M.-H.; Thayumanavan, S. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 1146.
- (79) Nakayama, K.; Voto, K.; Higashi, K.; Soga, T.; Kusama, T. *Chem. Pharm. Bull.* **1992**, *40*, 1718.
- (80) Li, Y.; Manickam, G.; Ghoshal, A.; Subramania, P. *Synth. Com.* **2006**, *36*, 925-928.
- (81) Sajiki, H. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 3465.
- (82) Engler, T.A.; Kombrink, K.D.; Letavic, M.A.; Lynch Jr., K.O.; Ray, J.E. *J.Org. Chem.* **1994**, *59*, 6567.
- (83) Georgiev, D.; Saes, W.H.B.; Johnston, J.H.; Boys, K.S.; Healey, A.; Hulme, N.A. *Molecules* **2016**, *21*, 88.
- (84) Juhasz, L.; Kurti, L.; Antus, S. *J. Nat. Prod.* **2000**, *63*, 866-870.
- (85) Nakabayashi, K.; Abiko, Y.; Mori, H. *Macromolecules* **2013**, *46*, 5998.
- (86) Πτυχειακή Εργασία Χαρίτου Αναστάσιου, Ιωάννινα **2017**.
- (87) Kong, L.; Lin, Q.; Lv, X.; Yang, Y.; Jia, Y.; Zhou, Y. *R. Soc. Chem.* **2009**, Fudan University, China.
- (88) Ishizaki, M.; Yamada, M.; Watanabe, S.; Hoshino, O.; Nishitani, K.; Hayashida, M.; Tanaka, A.; Hara, H. *Tetrahedron* **2004**, *60*, 7973.

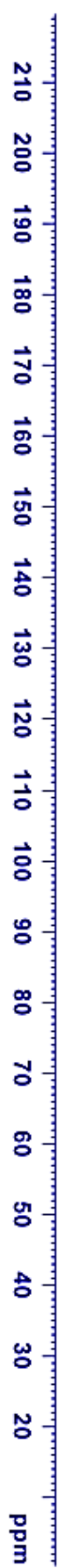
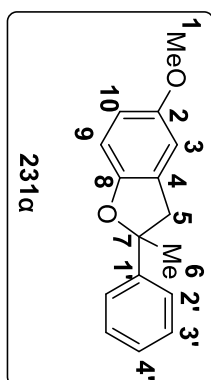
ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ



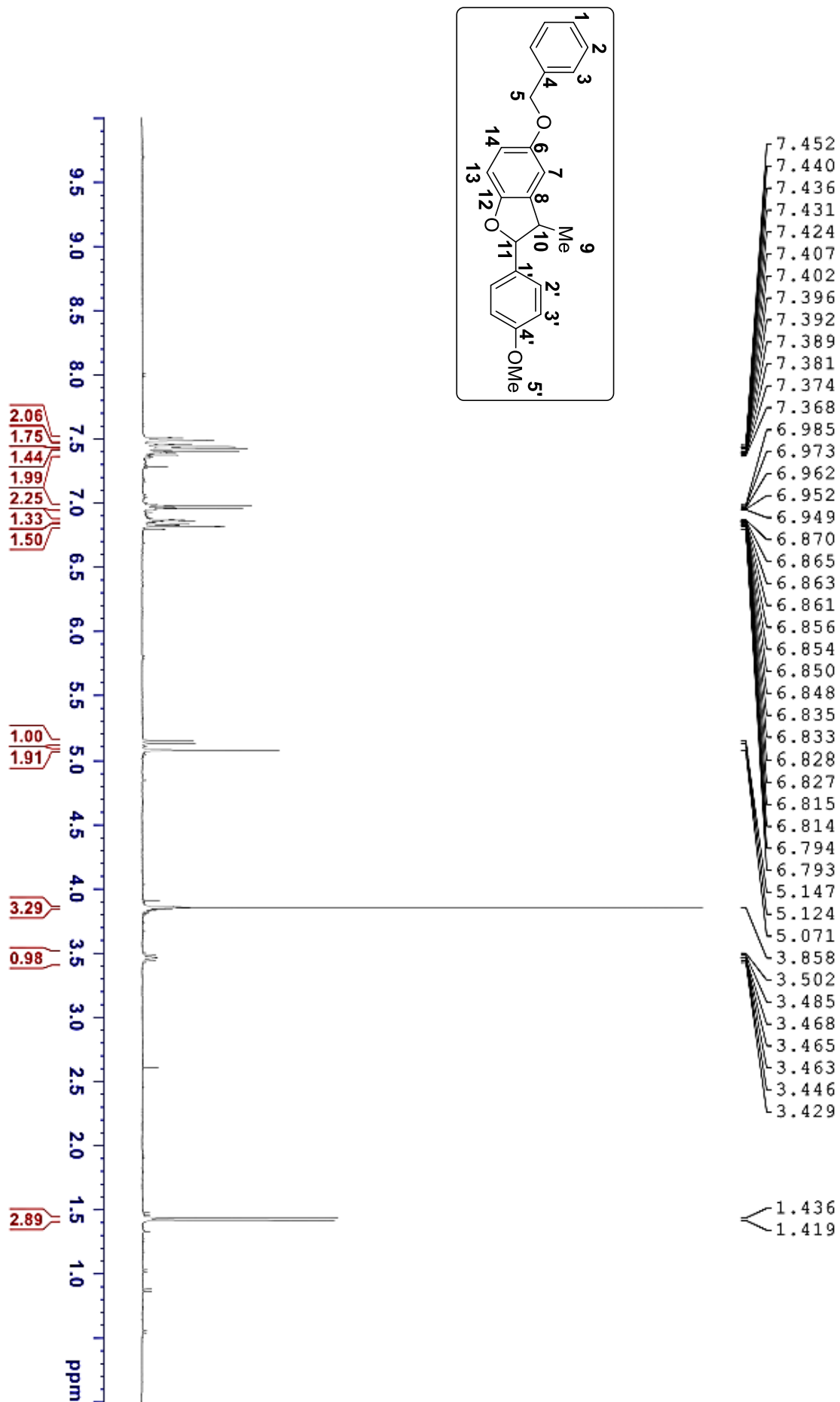


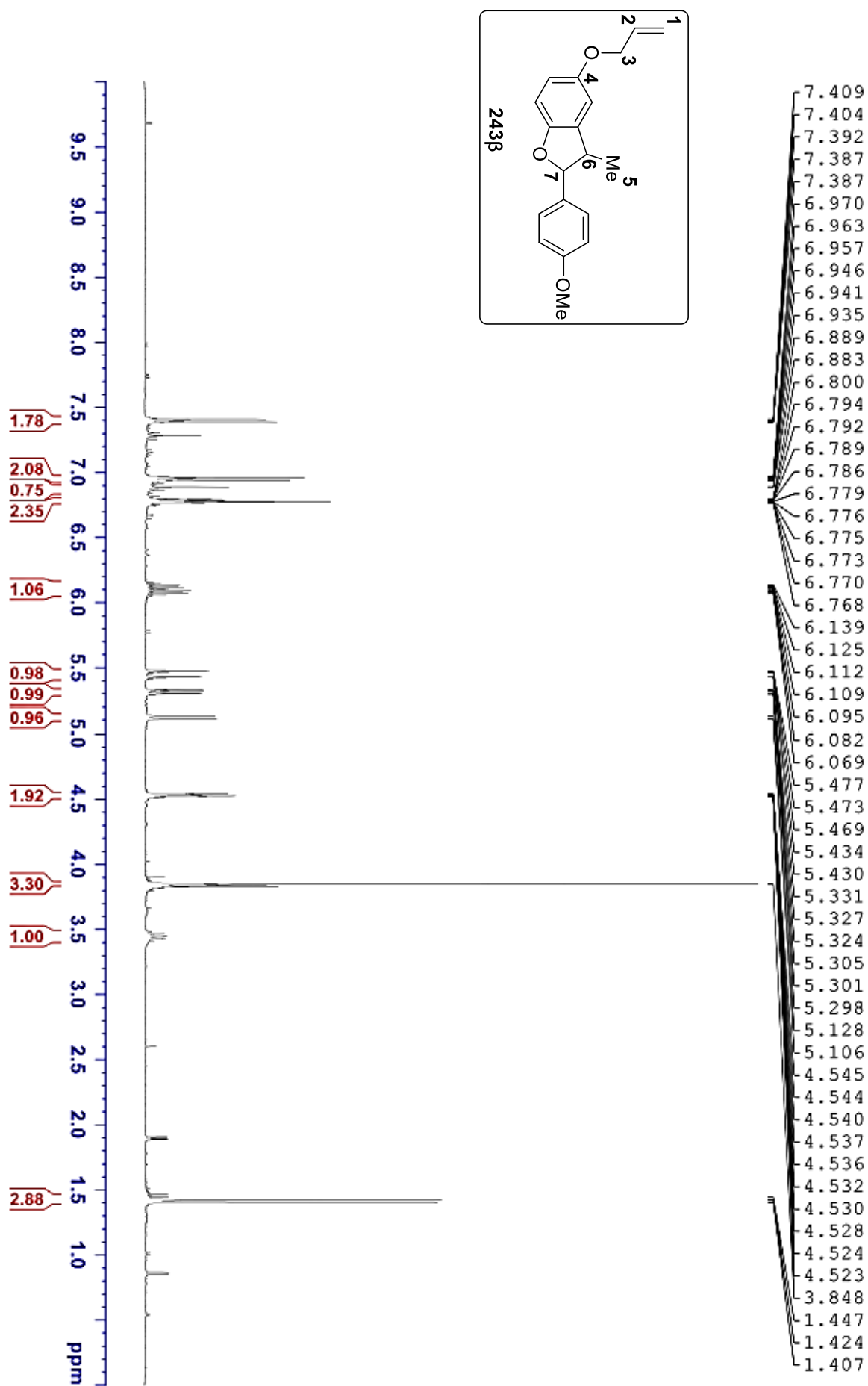
I-KVS-18(1) 13C @400MHz@298 K

154.200
153.100
146.930
128.381
127.504
127.048
124.568
113.059
111.412
109.430
89.220
56.034
45.192
29.269

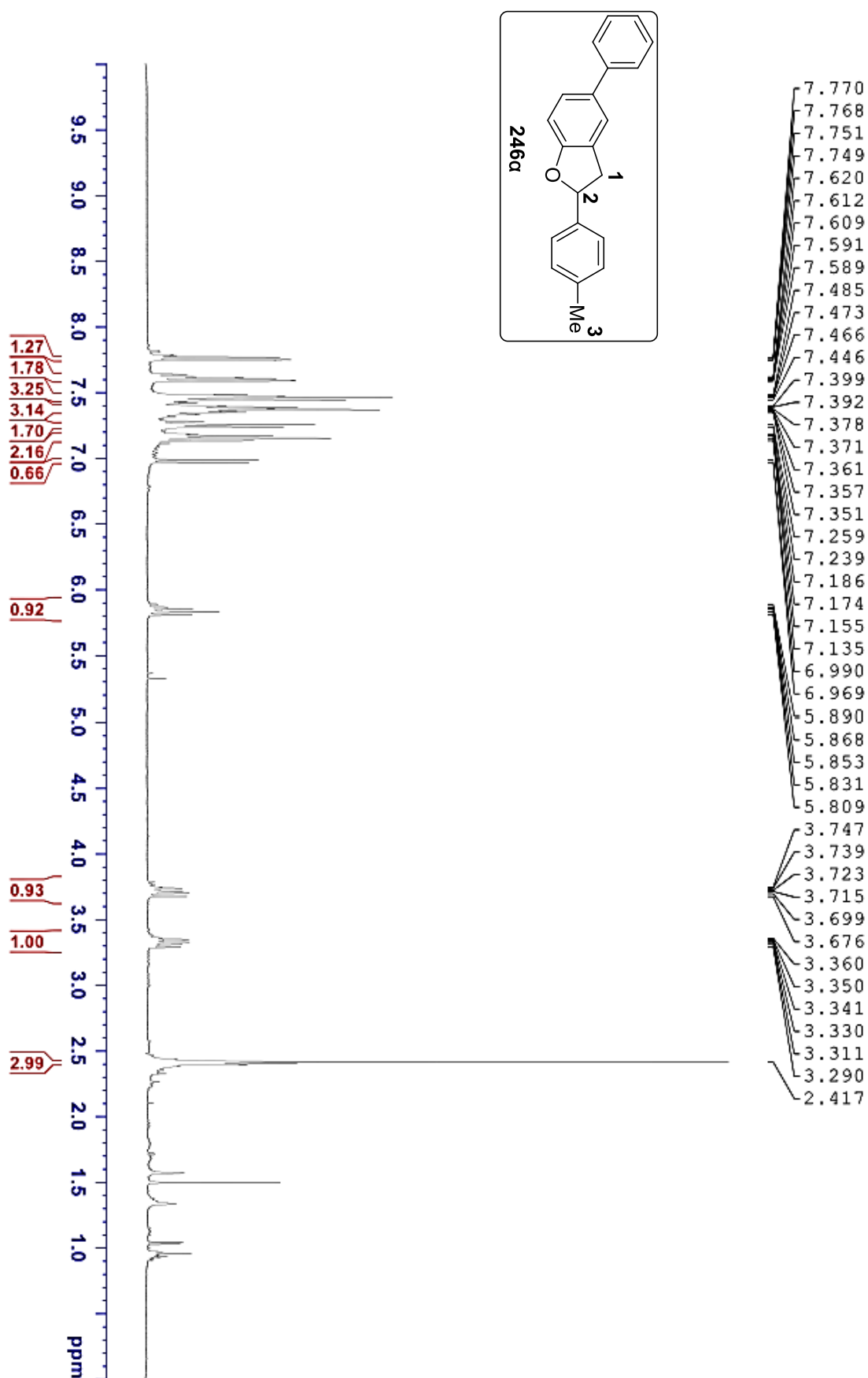


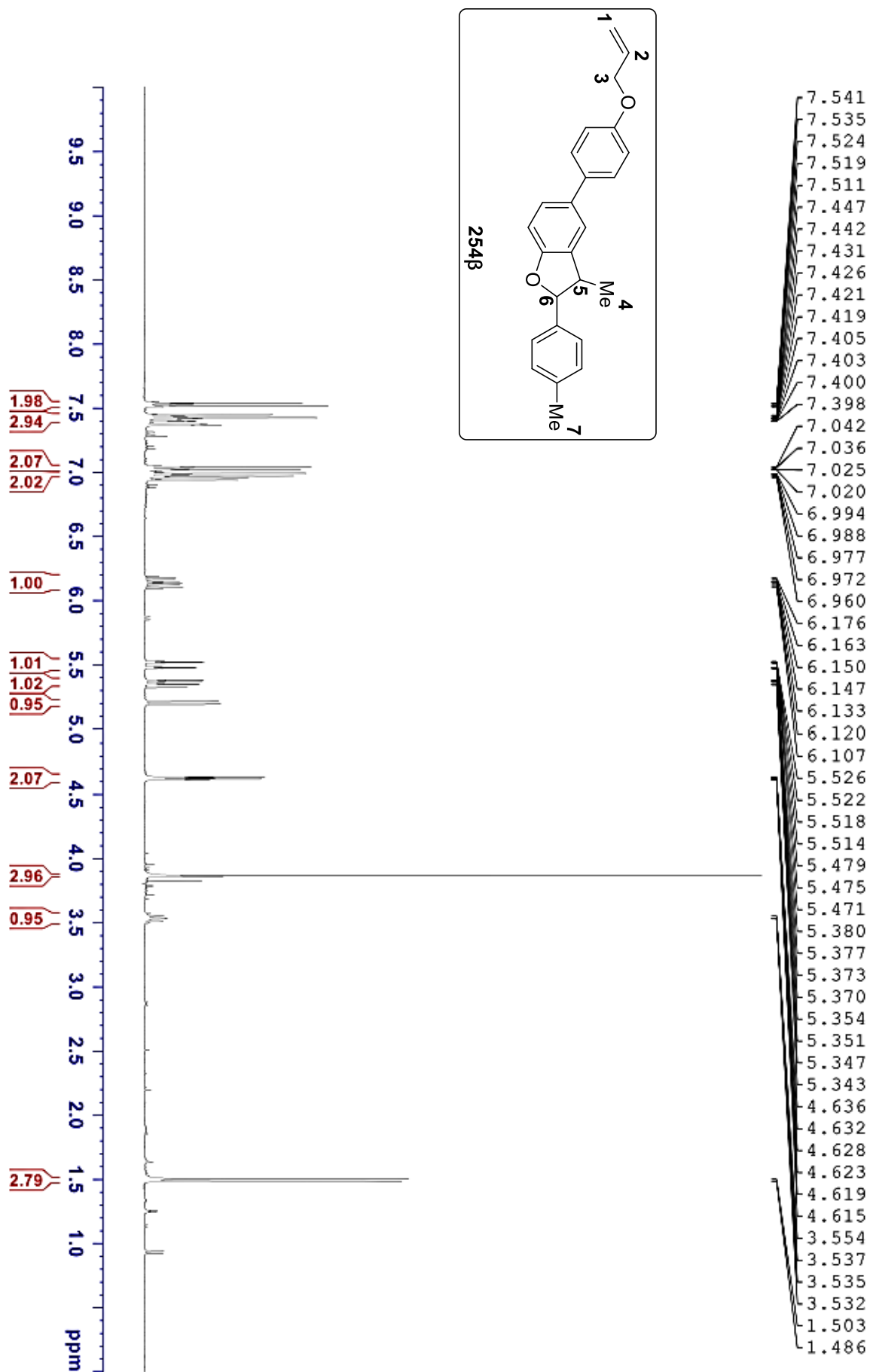
I-KVS-9(1) 1H @400MHz@298 K



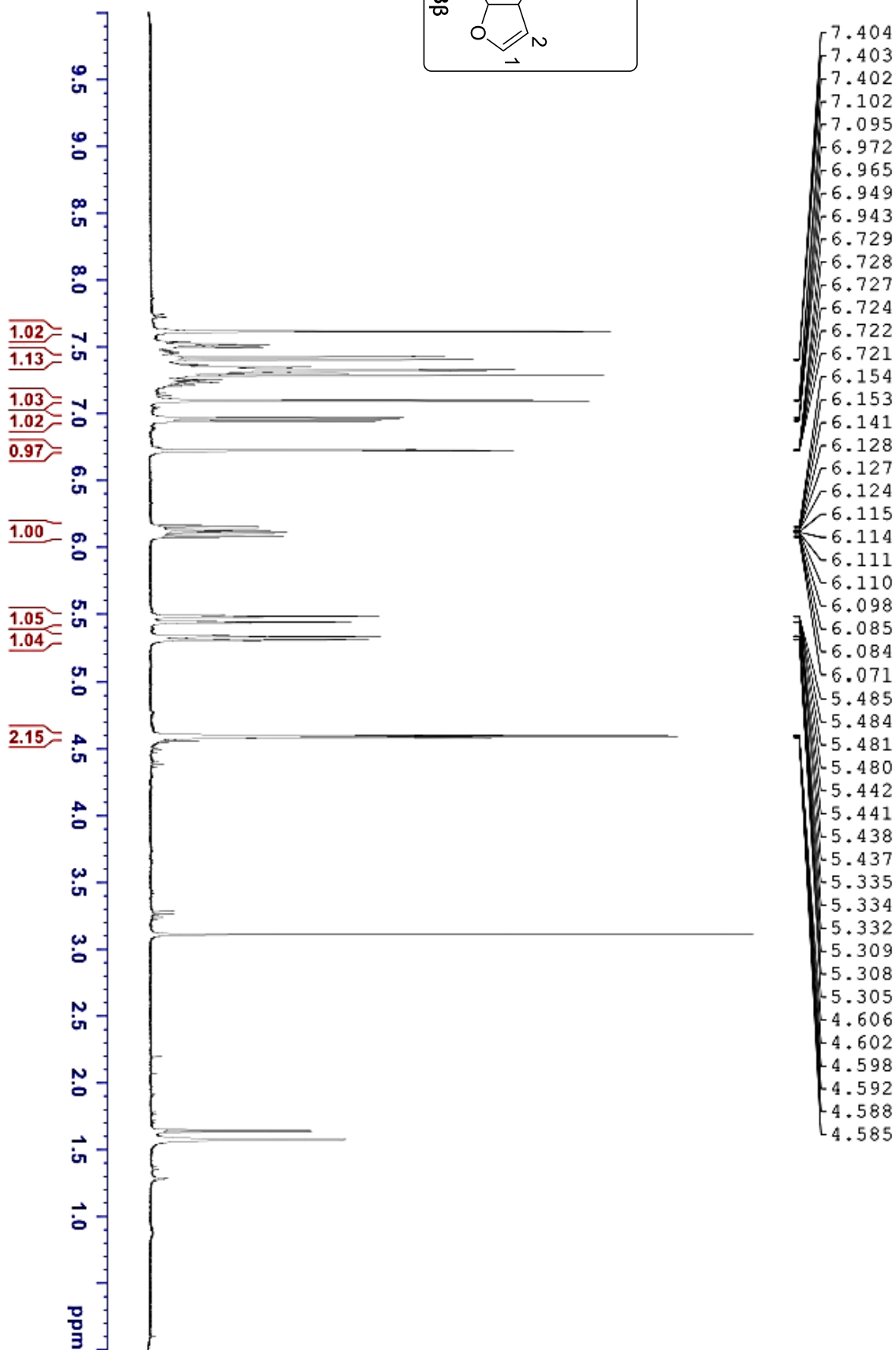
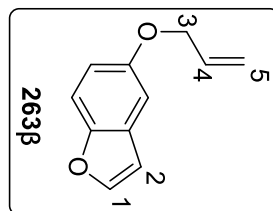


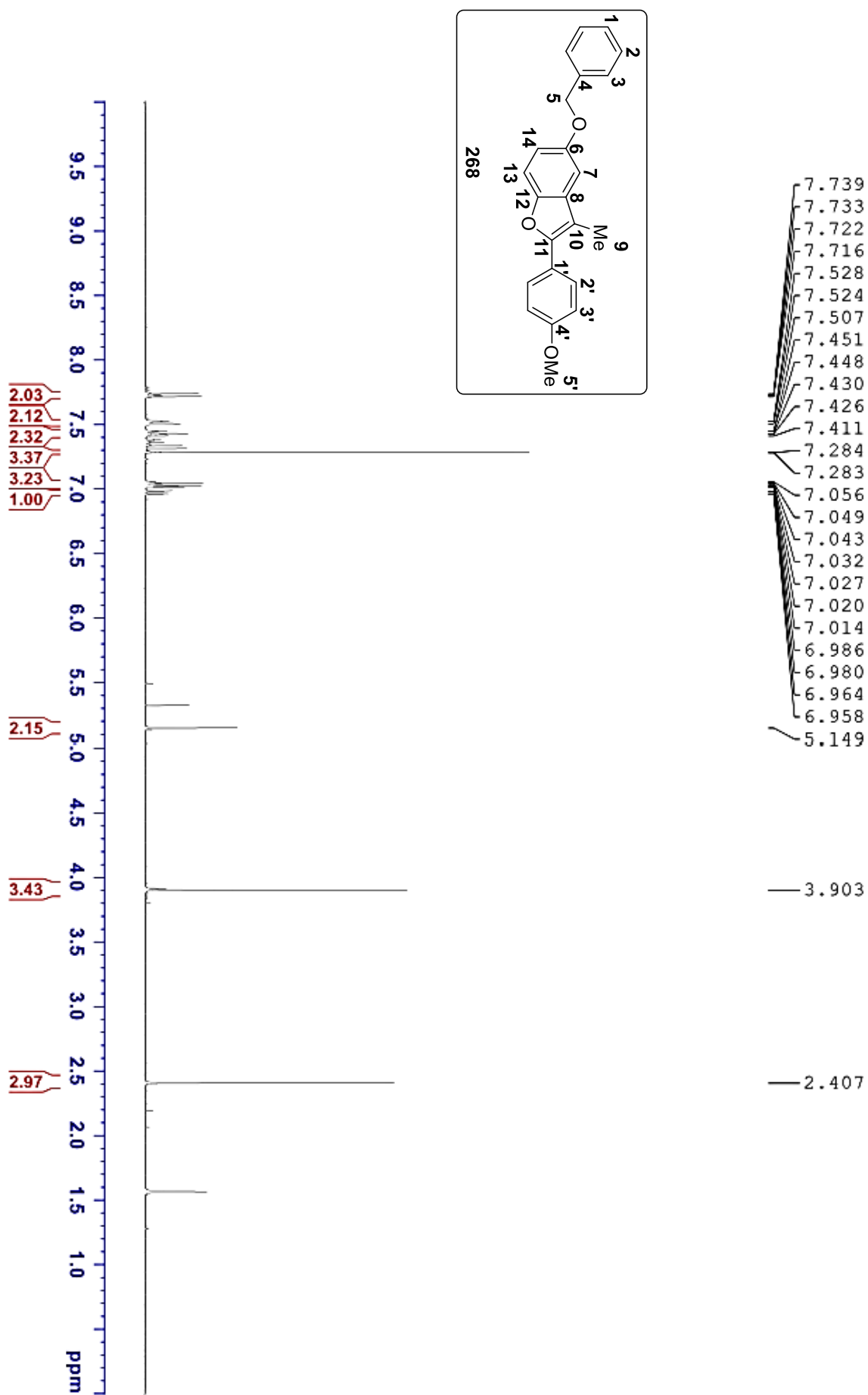
II-KVS-95(1.1)

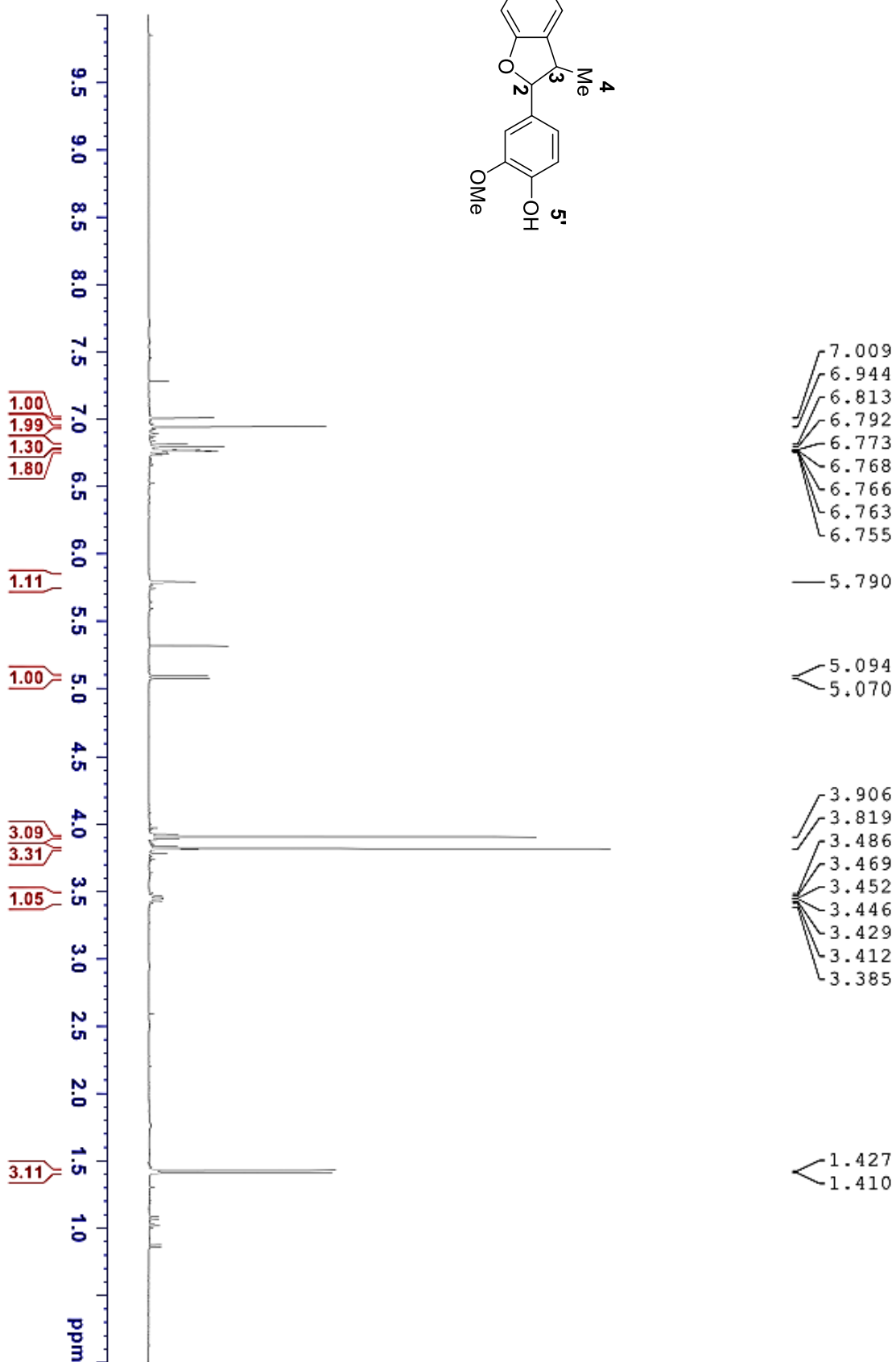
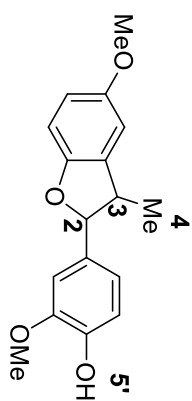




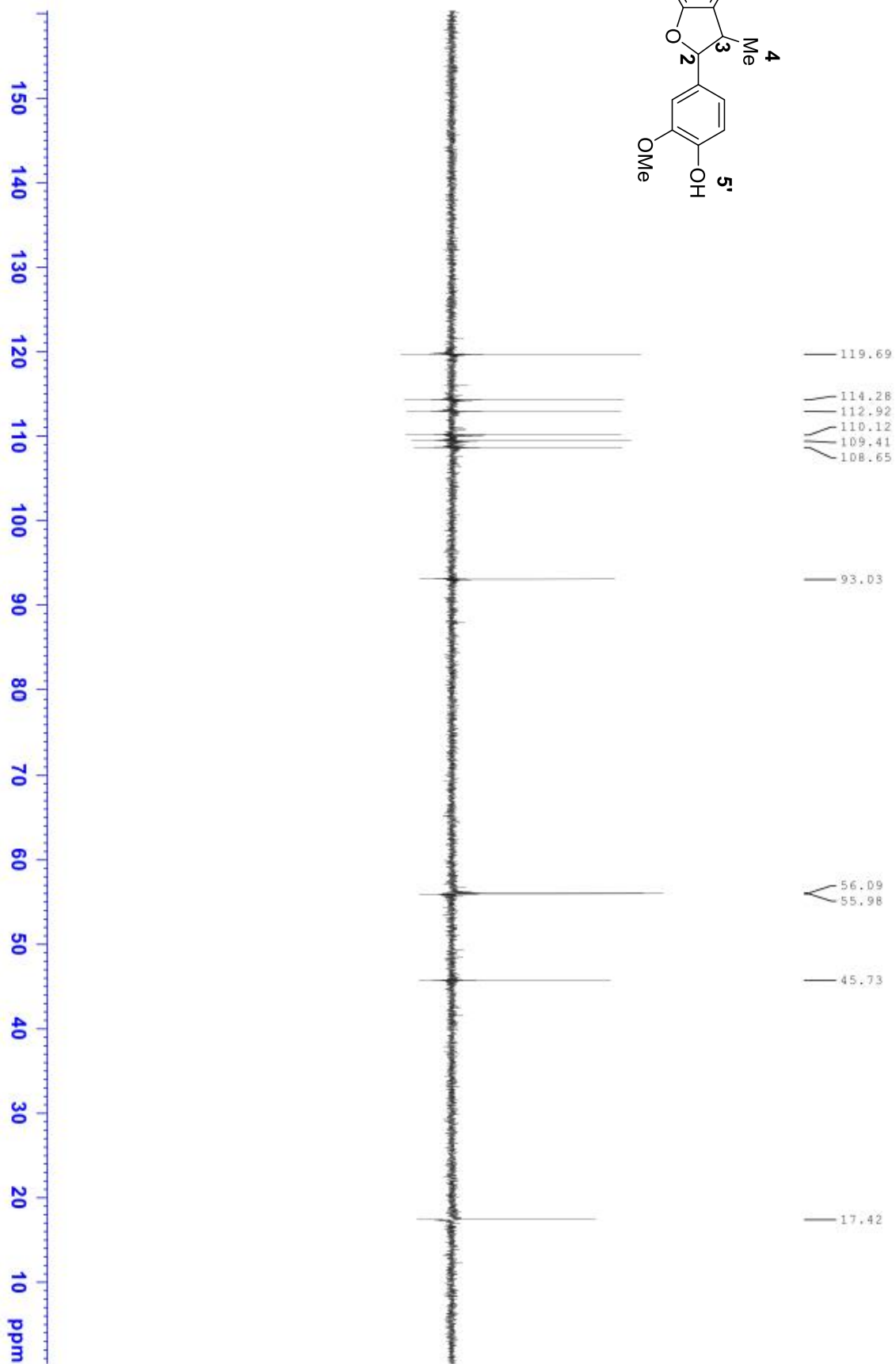
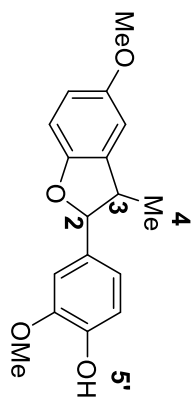
I-KVS-86(2) 1H @400MHz @298K

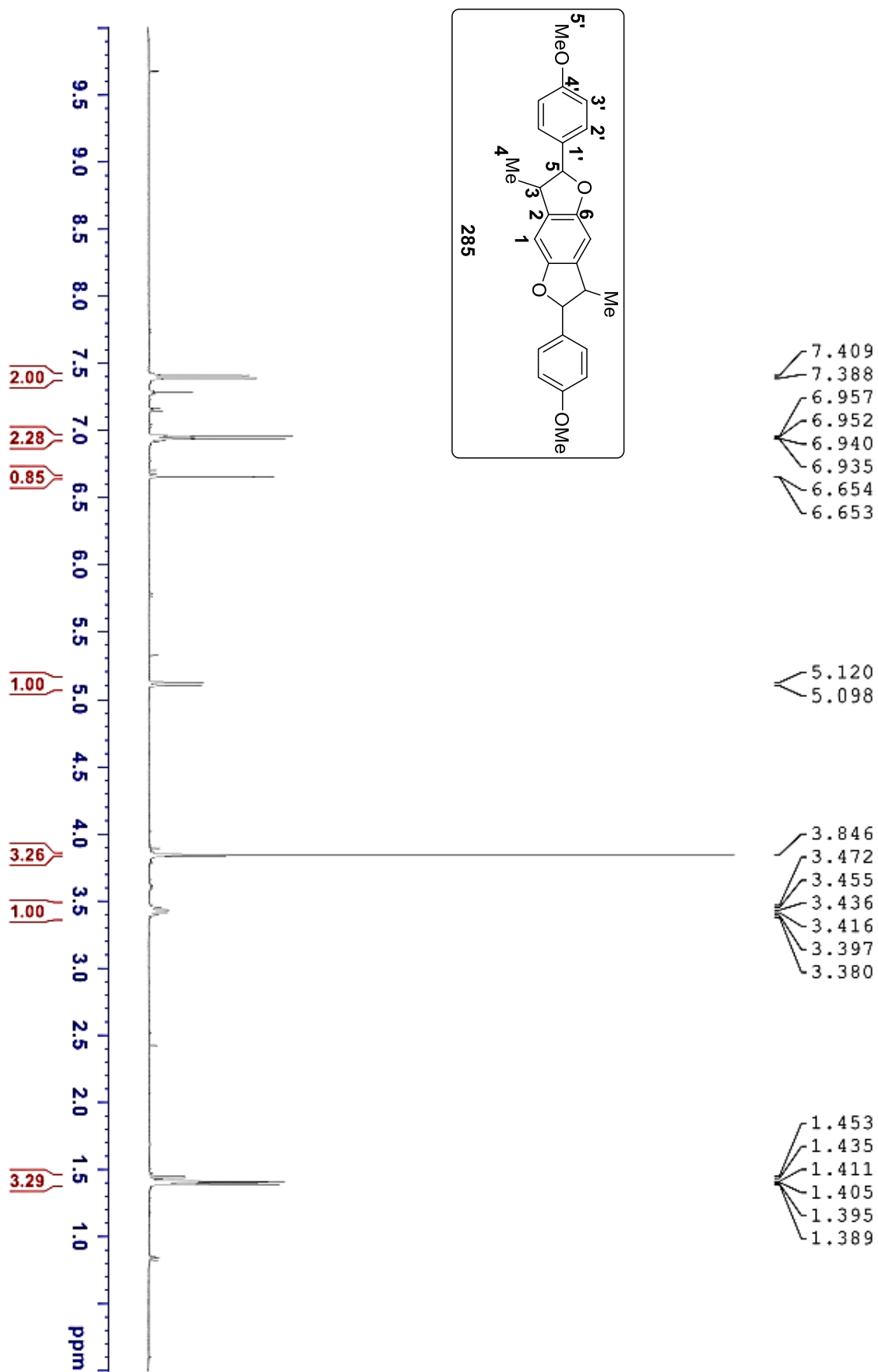


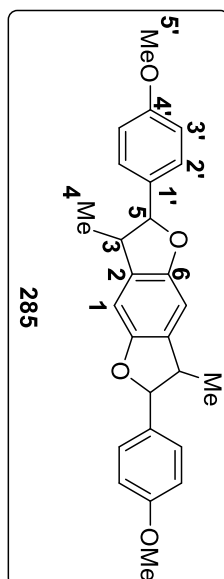




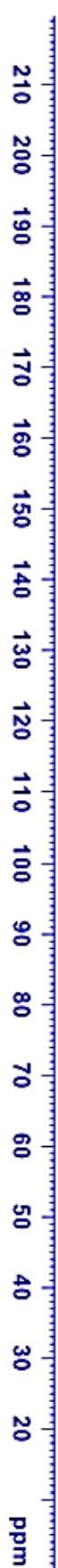
II-KVS-42b

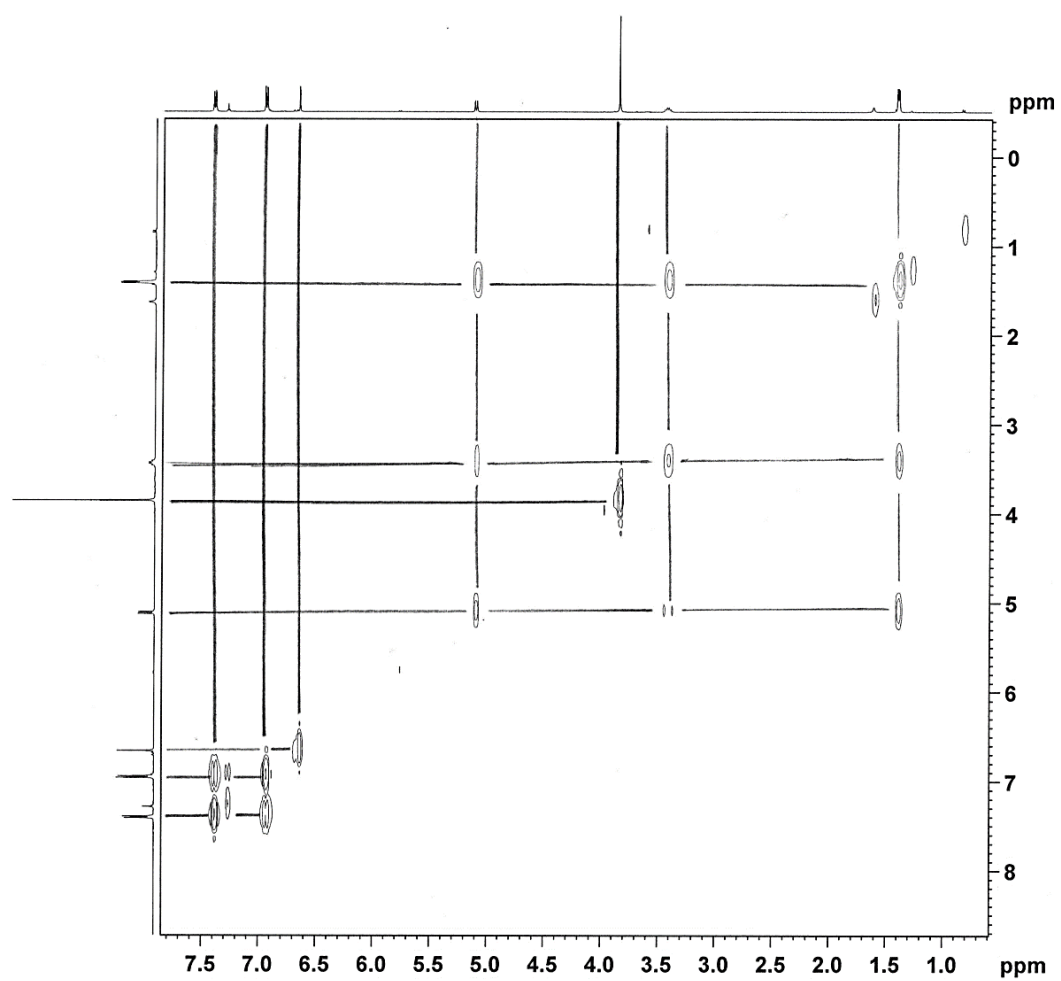






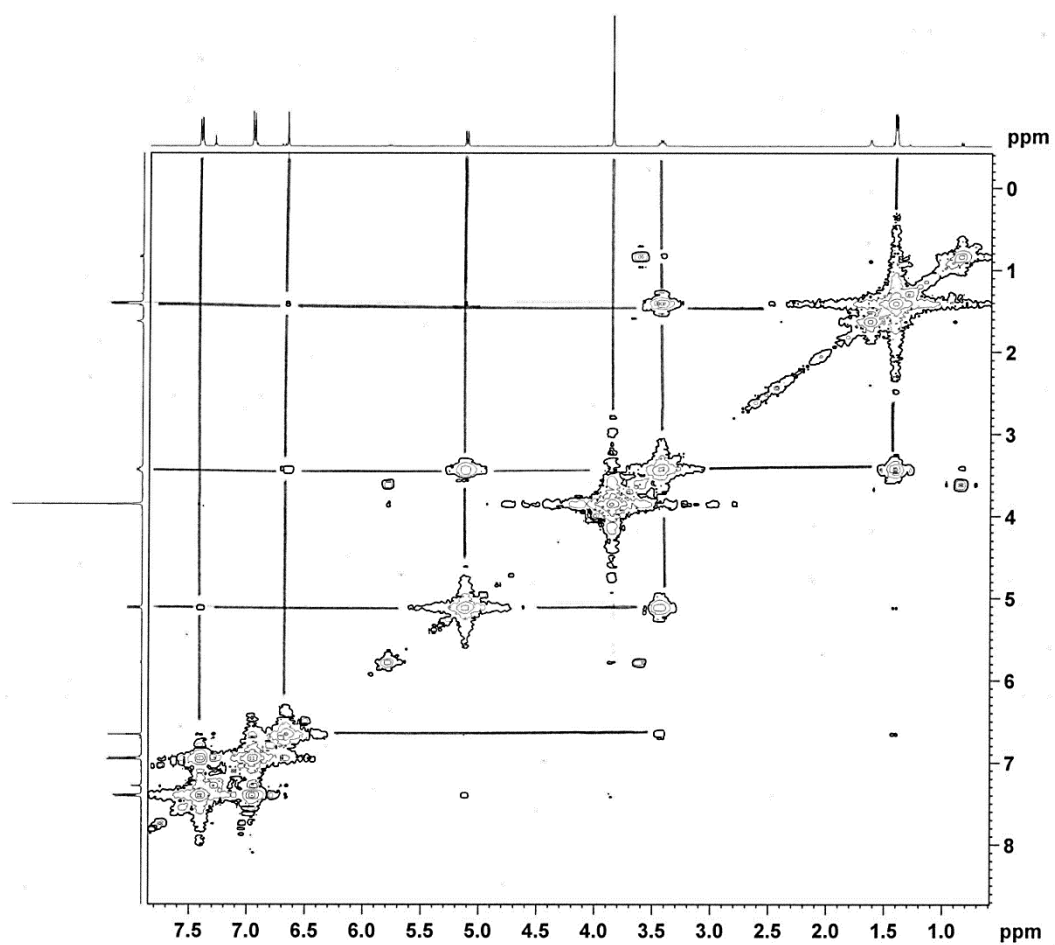
285



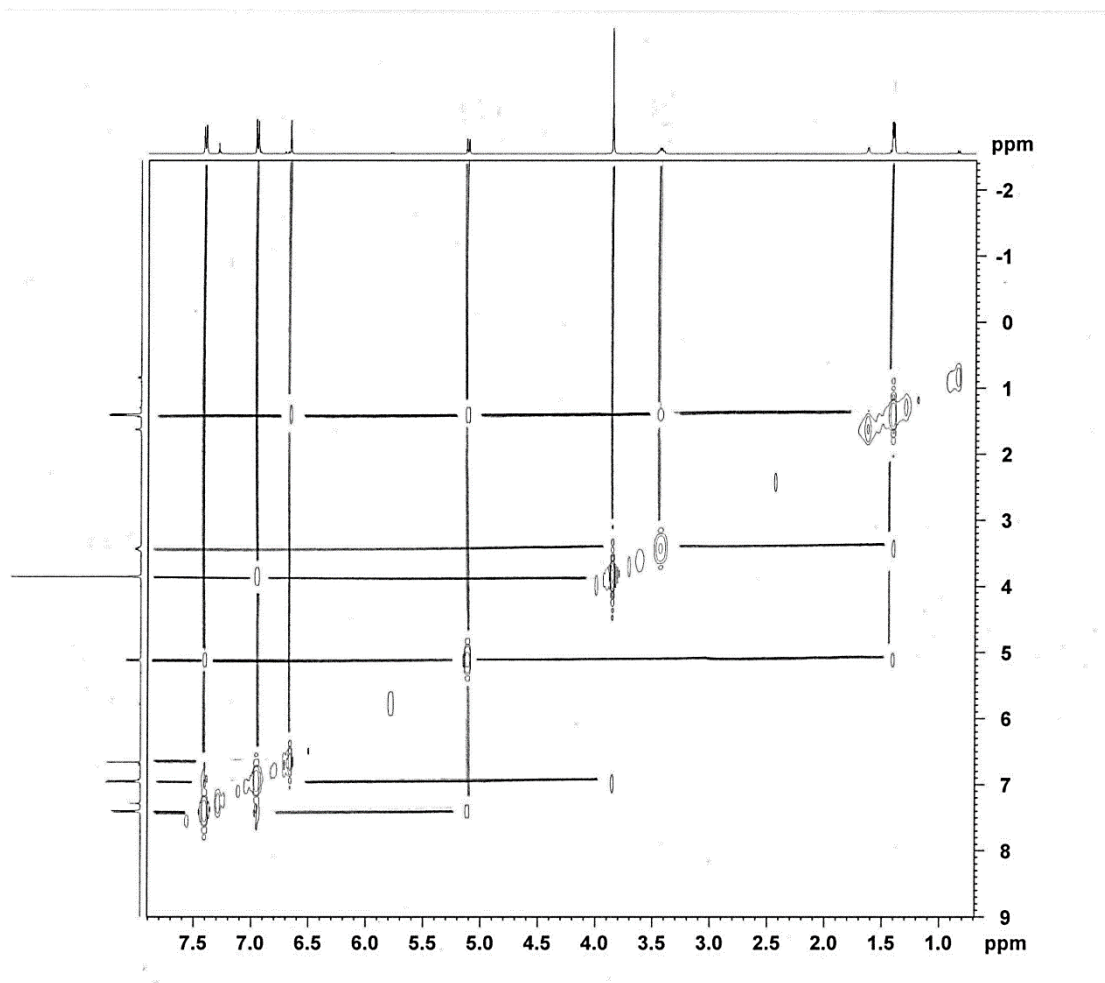


Εικόνα 27. Φάσμα TOCSY της 285





Εικόνα 29. Φάσμα COSY της 285



Εικόνα 30. Φάσμα NOESY της 285