



ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ
ΣΧΟΛΗ ΘΕΤΙΚΩΝ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ
ΤΜΗΜΑ ΧΗΜΕΙΑΣ

ΜΕΛΕΤΗ ΤΗΣ ΟΞΕΙΔΩΤΙΚΗΣ ΑΡΩΜΑΤΟΠΟΙΗΣΗΣ
ΕΞΑΥΔΡΟΦΟΥΡΑΝΙΚΩΝ ΠΑΡΑΓΩΓΩΝ ΜΕ ΑΛΑΤΑ
ΔΙΣΘΕΝΟΥΣ ΧΑΛΚΟΥ

ΘΕΟΔΩΡΙΔΗΣ ΔΗΜΗΤΡΙΟΣ
ΧΗΜΙΚΟΣ

ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ

ΙΩΑΝΝΙΝΑ 2022

Δρ. Λάζαρος Χατζηαράπογλου
Τηλ.: 26510-08380
ΦΑΧ: 26510-07899
E-mail: lxatziar@uoi.gr

Τομέας Οργανικής Χημείας και Βιοχημείας
Τμήμα Χημείας
Πανεπιστήμιο Ιωαννίνων
45110 Ιωάννινα

Ιωάννινα 04 Νοέμβρη 2022

ΠΡΑΚΤΙΚΟ ΕΞΕΤΑΣΗΣ

Η τριμελής εξεταστική επιτροπή που ορίστηκε (Γ.Σ.Ε.Σ. Τμήματος Χημείας **1068/21-10-2022**) για την κρίση της Διατριβής Μεταπτυχιακής Ειδίκευσης στις Χημικές και Βιοχημικές Τεχνολογίες/ Χημεία Νέων Υλικών Πολυμερή του Θεοδωρίδη Δημητρίου, Χημικού, συνήλθε σε συνεδρίαση στο Τμήμα Χημείας του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων την Παρασκευή 04 Νοέμβρη 2022, όπου παρακολούθησε την υποστήριξη της εργασίας με τίτλο *Μελέτη της Οξειδωτικής Αρωματοποίησης Εξαυδοφουρανικών Παραγώγων με Αλατα Δισθενούς Χαλκού*. Η επιτροπή έκρινε ομόφωνα ότι η εργασία είναι πρωτότυπη, αποτελεί ουσιαστική συμβολή στην πρόοδο της Επιστήμης, και τη βαθμολογεί με *δεκα (-10-), αριστα*

ΤΑ ΜΕΛΗ ΤΗΣ ΤΡΙΜΕΛΟΥΣ ΕΞΕΤΑΣΤΙΚΗΣ ΕΠΙΤΡΟΠΗΣ



Λάζαρος Χατζηαράπογλου

Καθηγητής



Κωνσταντίνος Σκομπρίδης

Καθηγητής



Μιχάλης Σίσκος

Καθηγητής

Περιεχόμενα

1. Εισαγωγή.....	1
1.1 Βενζοδιυδροφουράνια	1
1.2 Φυσικά προϊόντα που περιέχουν τον 2,3-βενζοδιυδροφουρανικό δακτύλιο	2
1.3 Σχηματισμός του δεσμού O-Αλκύλιο.....	6
1.4 Σχηματισμός του δεσμού O-Αρύλιο	8
1.5 Σχηματισμός του δεσμού Αρύλιο – C ₃	10
1.6 Σχηματισμός του δεσμού C ₂ -C ₃	13
1.7 Κυκλοποίηση μέσω ελεύθερων ρίζων	16
1.8 Αντιδράσεις που καταλύονται από μέταλλα μετάπτωσης.....	19
1.8.1 Πυρηνόφιλη υποκατάσταση με καταλύτη των μετάλλων μετάπτωσης	19
1.8.2 Ενδομοριακή υδροαλκοξυλίωση με μεταπρωτικό καταλύτη	22
1.8.3 Αντίδραση παρεμβολής-κυκλοποίησης με μεταπρωτικό καταλύτη	26
1.8.4 Ενδομοριακή κυκλοποίηση τύπου Heck με καταλύτη παλλάδιο.....	28
1.9 Βιομιμητική σύζευξη και κυκλοπροσθήκη.	30
1.9.1 Ασύμμετρη βιομιμητική σύνθεση.	34
1.10 Σύνθεση από βενζίνη	35
2. Συζήτηση Αποτελέσματα	38
2.1 Σύνθεση βενζοδιυδροφουρανίων	38
2.2 Σύνθεση των 1,3 κυκλοεξανοδίωνων	40
2.3 Σύνθεση συμπυκνωμένων διυδροφουρανίων με χρήση υλιδίων του ιωδίου φωτοχημικά	41
2.4 Σύνθεση συμπυκνωμένων διυδροφουρανίων με χρήση υλιδίων του ιωδίου θερμικά.	50
2.4.1 Θερμικά καταλυόμενες αντιδράσεις υλιδίων του ιωδίου με ακετονιτρίλιο και φαινυλο-ακετυλένιο	50
2.5 Οξειδωτικές κυκλοποιήσεις β-δικαρβονυλικών ενώσεων παρουσία αλκενίων με χρήση Mn(OAc) ₃ ·2H ₂ O	51
2.6 Αρωματοποιήσεις διυδροφουρανικών παραγώγων.....	57
2.6.1 Αρωματοποίηση διυδροφουρανικών παραγώγων με CuBr ₂	58
2.6.2 Αρωματοποίηση διυδροφουρανικών παραγώγων με CuCl ₂	71
2.6.3 Αρωματοποίηση διυδροφουρανικών παραγώγων με I ₂	75
2.7 Αντιδράσεις σύζευξης με χρήση καταλύτη Pd	77
2.8 Αναγωγή βρωμιωμένων βενζοδιυδροφουρανίων με LiAlH ₄	82
3. Πειραματικό μέρος	84
3.1 Συσκευές και όργανα	84
3.2 Σύνθεση της 5-(4-μεθοξυφαινυλο)-1,3-κυκλοεξανοδιόνης 130β	85
3.3 Σύνθεση υλιδίου του ιωδίου 128α.....	86

3.4 Απομόνωση σπειρανικών παραγώγων από την φωτοχημική αντίδραση του υλιδίου του ιωδίου με στυρόλιο	87
3.5 Σύνθεση συμπυκνωμένων διυδροφουρανίων με χρήση υλιδίων του ιωδίου φωτοχημικά	88
3.6 Απομόνωση σπειρανικών παραγώγων από την in situ αντίδραση της 1,3-κυκλοεξανοδιόνης με στυρόλιο και διακετοξυιωδοβενζόλιο	94
3.7 Σύνθεση συμπυκνωμένων διυδροφουρανίων από την in situ αντίδραση 1,3-κυκλοεξανοδιόνης με στυρόλιο και διακετοξυιωδοβενζόλιο	94
3.8 Θερμικά καταλυόμενες αντιδράσεις υλιδίων του ιωδίου με ακετονιτρίλιο και φαινυλο-ακετυλένιο	97
3.9 Οξειδωτικές κυκλοποιήσεις β-δικαρβονυλικών ενώσεων παρουσία αλκενίων με χρήση $Mn(OAc)_2 \cdot 2H_2O$	98
3.10 Αρωματοποίηση διυδροφουρανικών παραγώγων	103
3.10.1 Αρωματοποίηση διυδροφουρανικών παραγώγων με DDQ.....	103
3.10.2 Αρωματοποίηση διυδροφουρανικών παραγώγων με $CuBr_2$	104
3.10.3 Αρωματοποίηση φουρανικών παραγώγων με $CuBr_2$	114
3.10.4 Βρωμίωση βενζοδιυδροφουρανικών παραγώγων με $CuBr_2$	116
3.10.5 Αρωματοποίηση διυδροφουρανικών παραγώγων με $CuCl_2$	117
3.10.6 Αρωματοποίηση φουρανικών παραγώγων με $CuCl_2$	119
3.10.7 Αρωματοποίηση διυδροφουρανικών παραγώγων με I_2	120
3.10.8 Αρωματοποίηση φουρανικών παραγώγων με I_2	121
3.11 Αντιδράσεις σύζευξης με χρήση καταλύτη Pd	123
3.12 Αναγωγή βρωμιωμένων βενζοδιυδροφουρανίων με $LiAlH_4$	127
4. Περίληψη	128
4. Abstract	131
5. Βιβλιογραφία	134
6. Παράρτημα	142

ΠΡΟΛΟΓΟΣ

Κύριος σκοπός της παρούσας μεταπτυχιακής διατριβής είναι η μελέτη της οξειδωτικής αρωματοποίησης εξαϋδροφουρανικών παραγώγων με άλατα του δισθενούς χαλκού με στόχο την δημιουργία βενζοδιυδροφουρανικών παραγώγων.

Η εργασία αυτή εκπονήθηκε στο εργαστήριο Οργανικής Χημείας, της Σχολής Θετικών Επιστημών, του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων, κατά το χρονικό διάστημα Οκτώβριος 2020 – Οκτώβριος 2022

Θα ήθελα να ευχαριστήσω θερμά τον επιβλέποντα καθηγητή μου κύριο Λάζαρο Χατζηαράπογλου για την πολύτιμη βοήθεια του σε ό,τι του ζητήθηκε και την άψογη συνεργασία που είχαμε

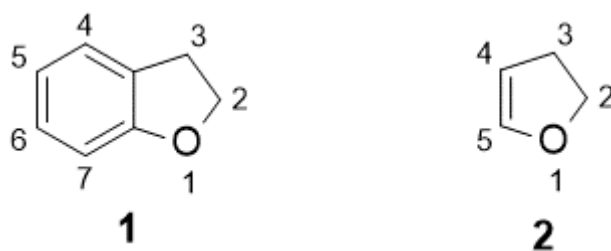
Ευχαριστώ θερμά τα υπόλοιπα μέλη της τριμελούς συμβουλευτικής επιτροπής, κύριους Κωνσταντίνο Σκομπρίδη και Μιχαήλ Σίσκο για τον πολύτιμο χρόνο τους, τις συμβουλές τους και τις υποδείξεις τους.

Η παρούσα εργασία είναι αφιερωμένη στην οικογένεια μου, για όλα αυτά που μου έχουν προσφέρει, άλλα και σε όλους μου τους φίλους, μέσα και έξω από το εργαστήριο, για την τεράστια στήριξη που μου παρείχαν, αλλά και την υπομονή που υπέδειξαν.

1. Εισαγωγή

1.1 Βενζοδιυδροφουράνια

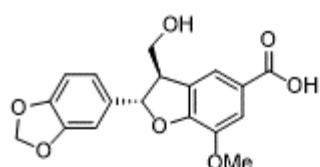
Τα 2,3-βενζοδιυδροφουράνια **1** είναι μια ομάδα ενώσεων, της οποίας η πρώτη σύνθεση χρονολογείται το 1892.¹ Αποτελεί το βασικό σκελετό σε έναν αυξανόμενο αριθμό ενώσεων, οι οποίες εμφανίζουν βιολογικές ιδιότητες. Έτσι από το 1892 μέχρι σήμερα, ένας μεγάλος αριθμός μεθόδων έχουν προταθεί για την αποτελεσματική σύνθεση των 2,3-βενζοδιυδροφουρανίων.² Πρόκειται για μια ετεροκυκλική ένωση (Εικόνα 1), η οποία αποτελείται από ένα συμπυκνωμένο αρωματικό δακτύλιο με ένα διυδροφουρανικό, με το άτομο του οξυγόνου να βρίσκεται δίπλα στο αρωματικό σύστημα. Αυτό το σύστημα δακτυλίων προσδίδει μια άκαμπτη διάταξη στο μόριο, καθώς και μια καλά καθορισμένη διάταξη των υποκατάστατων, παρόμοια με αυτή των μικρών δακτυλίων, όπως των κυκλοπροπανίων και των κυκλοβουτανίων. Ωστόσο, η τάση του δακτυλίου στο βενζοδιυδροφουρανικό σύστημα είναι σχετικά μικρότερη από την αντίστοιχη του διυδροφουρανίου **2**, όπου απουσιάζει ο αρωματικός δακτύλιος.³



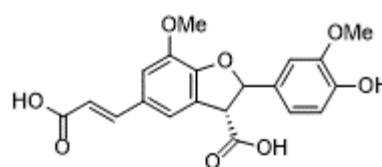
Εικόνα 1: Οι δομές των 2,3-βενζοδιυδροφουρανίου **1** και 2,3-διυδροφουρανίου **2**.

1.2 Φυσικά προϊόντα που περιέχουν τον 2,3-βενζοδιυδροφουρανικό δακτύλιο

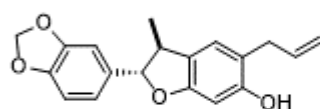
Τα 2,3-βενζοδιυδροφουράνια, αποτελούν το βασικό σκελετό σε πολλά φυσικά προϊόντα (Εικόνα 2),⁴⁻⁹ καθώς και σε συνθετικές ενώσεις που παρουσιάζουν ενδιαφέρουσα δραστηριότητα (Εικόνα 3). Φυσικά προϊόντα που περιέχουν τον 2,3-βενζοδιυδροφουρανικό σκελετό, εμφανίζουν βιολογική δραστηριότητα ενάντια στον καρκίνο,^{7,9-12} την ελονοσία¹³ και τον καταρράκτη.¹⁴ Επίσης εμφανίζουν δραστηριότητα σε συγκεκριμένους μεταγραφικούς παράγοντες όπως ο HIF-1.⁵



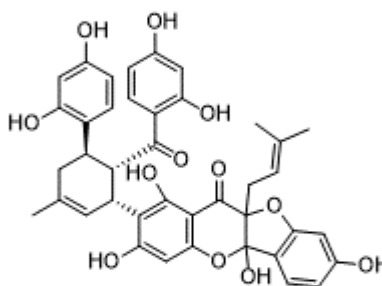
Σεντραλίνη A4 (Cedralin)
(ελαφρώς κυτταροτοξικό)
3



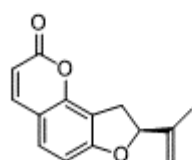
Μπενφούρ (Benfur)
(αντιμικτωτικό)
4



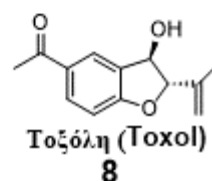
Λιλιφόλ A7 (lilifol)
(COX-2 5-LOX αναστολέας)
5



Σάντζενον C8 (Sanggenon)
(αναστολέας HIF-1)
6



Ανγκενομαλίνη (Angenomalin)
7

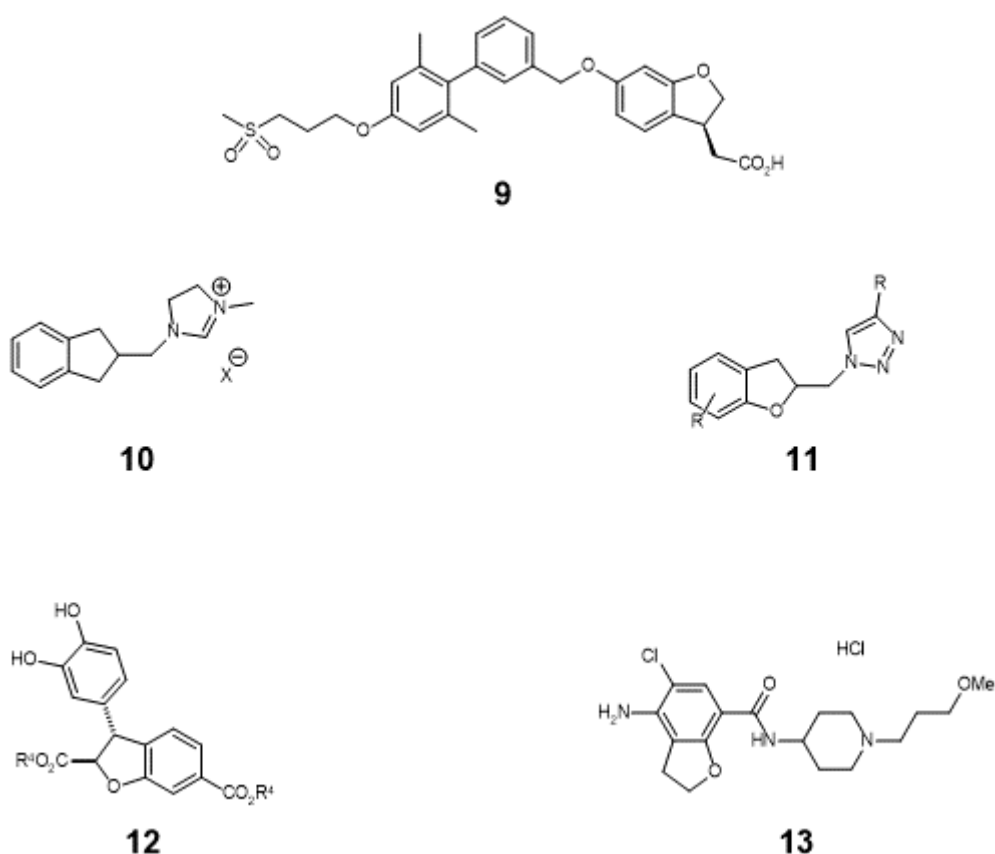


Τοξόλη (Toxol)
8

Εικόνα 2: Φυσικά προϊόντα που περιέχουν τον 2,3-βενζοδιυδροφουρανικό σκελετό

Η απόλυτη διαμόρφωση πολλών χημικών 2-ισοπροπένυλο-2,3-βενζοδιυδροφουρανίων, που υπάρχουν σε φυσικά προϊόντα αποδείχθηκε με χημικές μεθόδους. Και οι δυο διαμορφώσεις R και S υπάρχουν στα φυτά γεγονός που υποδεικνύει ότι διαφορετικές ενζυμικές κυκλοποιήσεις είναι πιθανές σε διαφορετικά φυτά.¹⁵

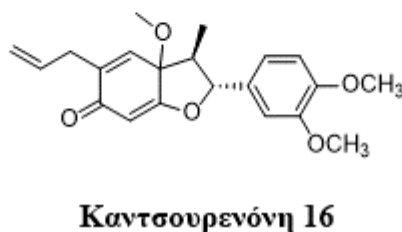
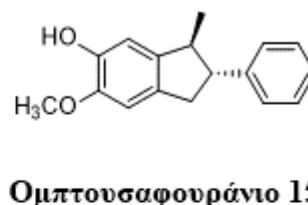
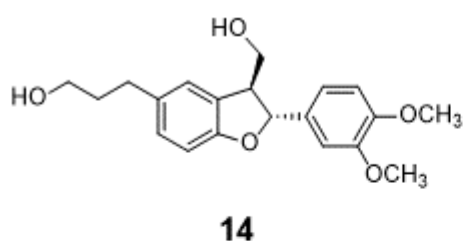
Στην Εικόνα 3 παρουσιάζονται κάποιες συνθετικές ενώσεις που περιέχουν τον βενζοδιυδροφουρανικό σκελετό όπως ο GPR4 αγωνιστής **9**,¹⁶ το ιμιδαζολικό άλας **10** (κυτταροτοξικό),¹⁷ το τριαζολικό παράγωγο **11** (αντιφυματικό),¹⁸ ο διεστέρας **12** (δραστικός ενάντια στην λεισμανίαση),¹⁹ καθώς και το φάρμακο Prucalopride **13** (δραστικό ενάντια στην δυσκοιλιότητα).²⁰



Εικόνα 3: Συνθετικές ενώσεις που περιέχουν τον 2,3-βενζοδιυδροφουρανικό σκελετό.

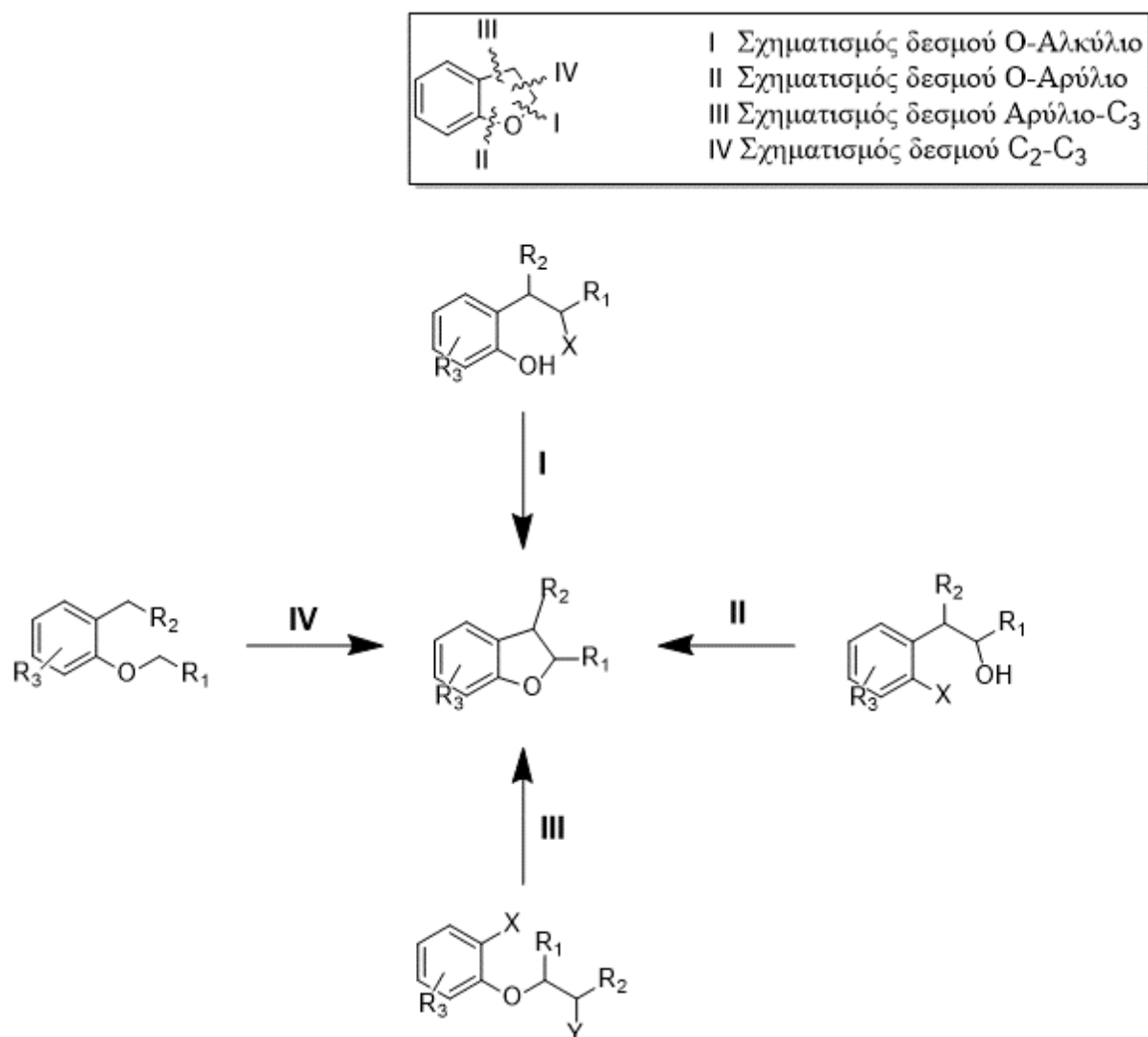
Ο βενζοδιυδροφουρανικός δακτύλιος υπάρχει επίσης σαν δομικό στοιχείο σε πολλά νεο-λιγνάνια, μια ομάδα πολυφαινολών μικρού μοριακού βάρους που είναι βιολογικά δραστικοί μεταβολίτες φυτών.²¹ Οι ενώσεις αυτές παρουσιάζουν ένα μεγάλο εύρος βιολογικής δραστηριότητας όπως αντικαρκινικές και αντιμιτωτικές. Για παράδειγμα η ένωση **14** που αποτελεί συστατικό ενός παραδοσιακού φαρμάκου που ονομάζεται “αίμα δράκου”, δρα ως ανασταλτικός παράγοντας στον πολλαπλασιασμό των κυττάρων, δίνοντας έτσι τη δυνατότητα σύνθεσης άλλων αναλόγων με βάση αυτόν τον σκελετό.²²

Το Ομπτουςαφουράνιο (Obtusafuran) **15** είναι ένα απλό διυδροβενζοφουράνιο που απομονώνεται από πολλά φυτά του γένους Δαλγκέρια (Dalgeria), και φαίνεται να υπάγεται ισχυρά στο αντικαρκινικό ένζυμο, της αναγωγάσης της κινόνης.²³ Επίσης το νεο-λιγνάνιο Καντσουρενόνη (Kadsurenone) **16** έχει το μεγαλύτερο ενδιαφέρον εξαιτίας της βιολογικής δραστηριότητας ως παράγοντας ενεργοποίησης αιμοπεταλίων.²⁴



Εικόνα 4: Νεο-λιγνάνια που περιέχουν τον 2,3-βενζοδιυδροφουρανικό σκελετό.

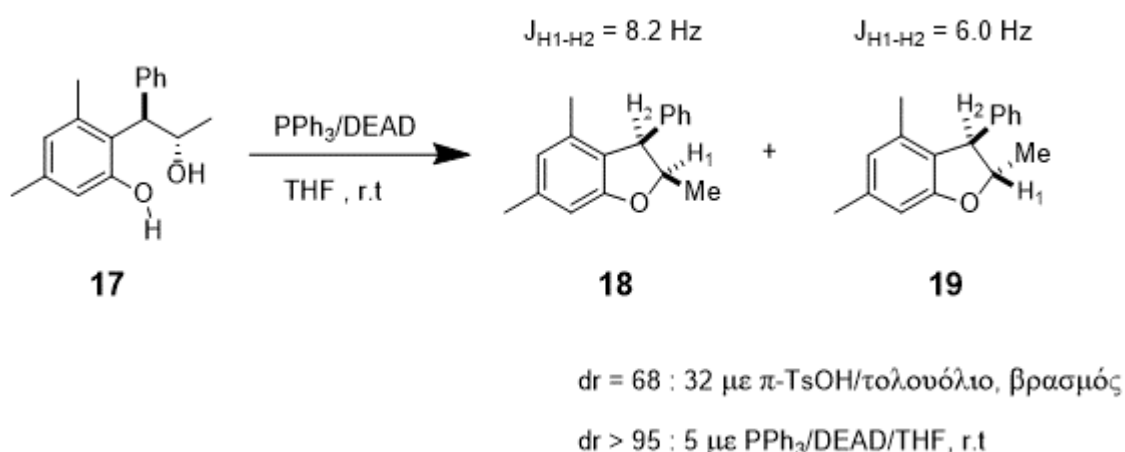
Κάποιοι από τους πιθανούς τρόπους σύνθεσης των βενζοδιυδροφουρανίων φαίνονται στο Σχήμα 1 και είναι κατηγοριοποιημένοι ανάλογα με τον δεσμό που σχηματίζεται.²⁵ Ένας από τους πιο συνηθισμένους τρόπους σύνθεσης περιλαμβάνει την αλκυλίωση μιας φαινόλης (I, σχηματισμός δεσμού O-Αλκύλιο). Μια εναλλακτική προσέγγιση, είναι ο σχηματισμός του δεσμού O-Αρύλιο, χρησιμοποιώντας έναν καταλύτη (II, σχηματισμός δεσμού O-Αρύλιο). Επίσης η σύνθεση του δεσμού C-Αρύλιο αποτελεί μια μέθοδο που έχει μελετηθεί σε βάθος (III, σχηματισμός του δεσμού C-Αρύλιο). Τέλος, η δημιουργία του δεσμού C-C επιτυγχάνεται με την χρήση ενός οργανομεταλλικού καταλύτη.



Σχήμα 1: Τρόποι σύνθεσης των 2,3-βενζοδιυδροφουρανίων.

1.3 Σχηματισμός του δεσμού Ο-Αλκύλιο

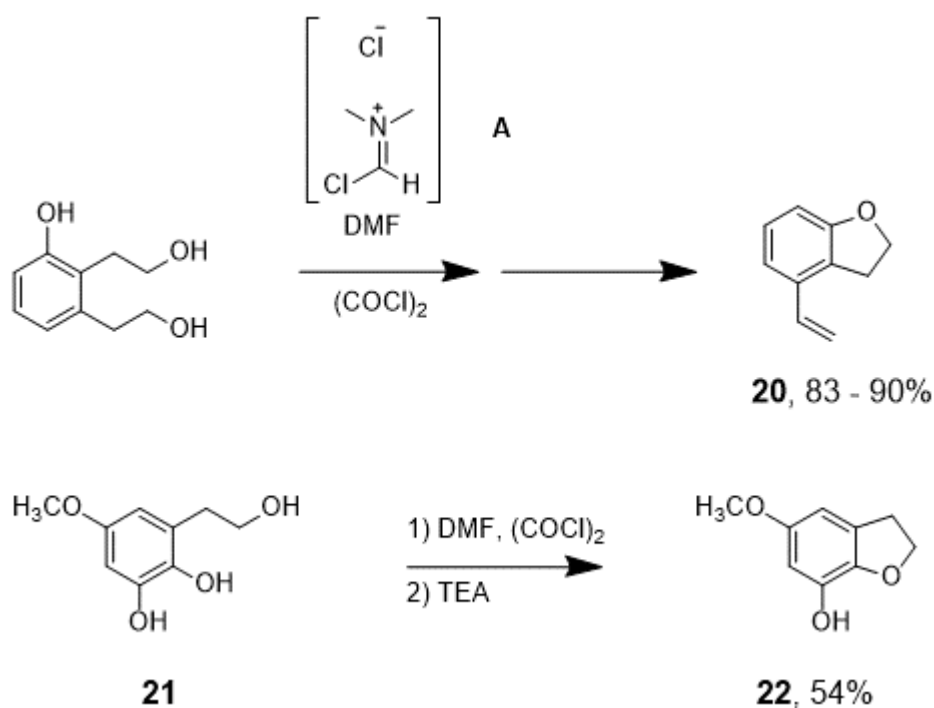
Ένας απλός τρόπος σύνθεσης των 2,3-βενζοδιυδροφουρανίων είναι διαμέσου ενδομοριακής αφυδάτωσης ενός μορίου το οποίο περιέχει μια φαινολική και μια αλκοολική λειτουργική ομάδα. Ένα παράδειγμα μιας τέτοιας αντίδρασης είναι η αντίδραση Mitsunobu, οποία πρώτη φορά περιγράφηκε το 1984 από τον Aristoff και τους συνεργάτες του.²⁶ Τα κύρια πλεονεκτήματα αυτής της μεθόδου, είναι η πλήρης αλλαγή της διαμόρφωσης του μορίου σε συνδυασμό με τις υψηλές αποδόσεις, ιδιαίτερα όταν στην αντίδραση συμμετέχει μια υποκατεστημένη υδροξυφαινόλη. Ένα παράδειγμα μιας τέτοιας αντίδρασης είναι η αντίδραση που απεικονίζεται στο Σχήμα 2,²⁷ η οποία μας δίνει σε απόδοση 80% το επιθυμητό προϊόν. Με προσθήκη καταλυτικής ποσότητας π-TsOH στην υδροξυφαινόλη **17**, σε τολουόλιο (βρασμός), παίρνουμε το μείγμα διαστερομερών *cis*-**18** και *trans*-**19** σε αναλογία 68/32. Εάν η αντίδραση πραγματοποιηθεί παρουσία των κλασσικών αντιδραστηρίων μιας αντίδρασης Mitsunobu (PPh₃, DEAD, THF, rt), η ένωση **18** απομονώνεται σε απόδοση 80% και με υψηλή στερεοεκλεκτικότητα.



Σχήμα 2: Ενδομοριακή αντίδραση Mitsunobu.

Ωστόσο στη μέθοδο αυτή υπάρχουν και κάποια σημαντικά μειονεκτήματα. Ο αζοδικαρβοξυλικός διαιθυλεστέρας (DEAD) είναι ασταθής και δυνητικά εκρηκτικός, ενώ τα παραπροϊόντα, τριφαινυλοφωσφινόξείδιο και η διαιθυλοδικαρβοξυλυδραζίνη παράγονται σε σημαντικές ποσότητες, ένα γεγονός που δυσκολεύει τη διαδικασία αυτή, για χρήση σε μεγάλη κλίμακα.

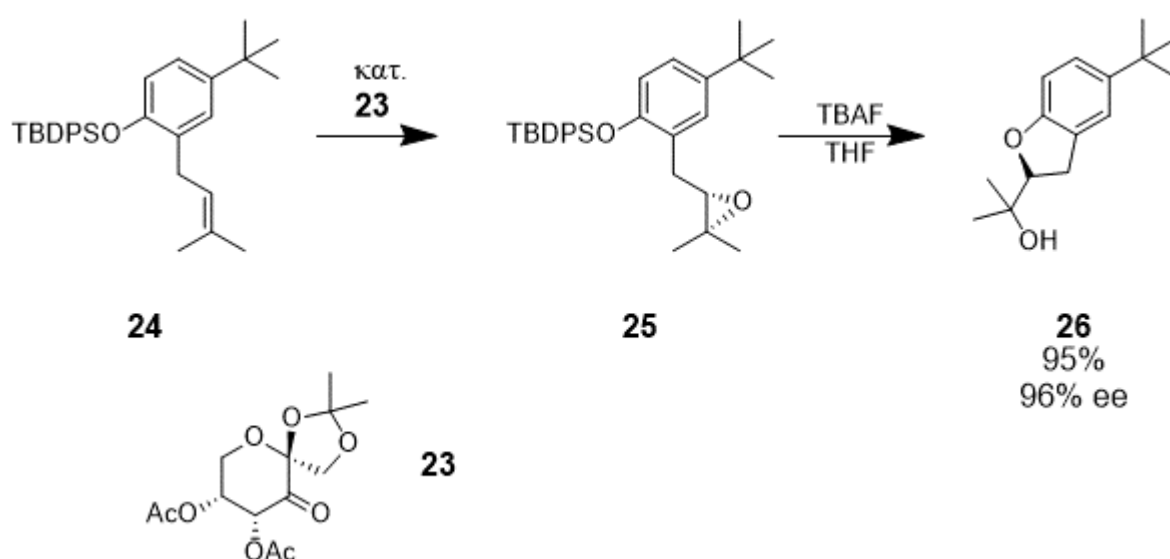
Η λύση σε αυτό το πρόβλημα δόθηκε το 1993 από τον Procopiu και τους συνεργάτες του, οι οποίοι χρησιμοποίησαν το αντιδραστήριο Vilsmeier A (από το DMF), μαζί με τριαιθυλαμίνη για την κυκλοποίηση των υδροξυφαινολών προς σχηματισμό των επιθυμητών βενζοδιυδροφουρανίων (Σχήμα 3).²⁸



Σχήμα 3: Κυκλοποίηση υδροξυφαινολών.

Ένας άλλος συνηθισμένος τρόπος σύνθεσης των 2,3-βενζοδιυδροφουρανίων με σχηματισμό του δεσμού O-αλκύλιο, είναι με ενδομοριακή αλκυλίωση μιας φαινόλης. Λαμβάνοντας υπόψη ότι πολλά φυσικά προϊόντα, διαθέτουν μια

υδρυξυάλκυλο ομάδα στον C₂ του αρωματικού δακτυλίου, η διάνοιξη ενός εποξειδίου αποτελεί μια χρήσιμη προσέγγιση για τη σύνθεση των βενζοδιυδροφουρανίων. Για παράδειγμα η χειρόμορφη κετόνη **23** χρησιμοποιείται για τη δημιουργία του εποξειδίου **24**, η διάνοιξη του οποίου οδηγεί στο αντίστοιχο βενζοδιυδροφουράνιο **26**, με καλή απόδοση και υψηλή στερεοεκλεκτικότητα, ύστερα από την αποπροστασία της φαινόλης με φθόριο (Σχήμα 4).²⁹

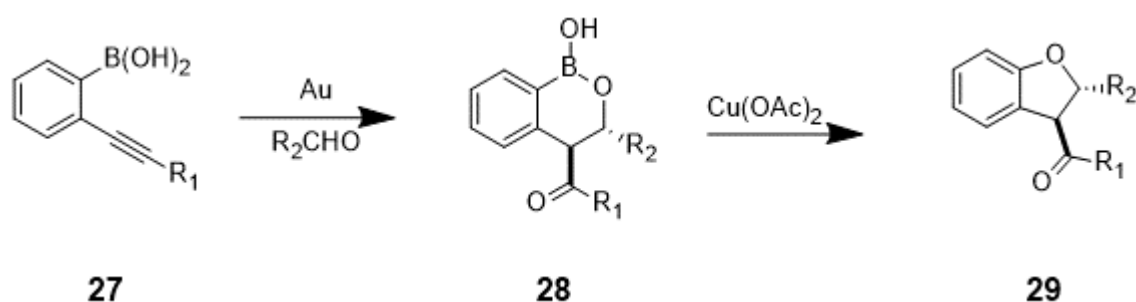


Σχήμα 4: Εναντιοεκλεκτική σύνθεση βενζοδιυδροφουρανίων με διάνοιξη υποξειδίου.

1.4 Σχηματισμός του δεσμού O-Αρύλιο

Η ενδομοριακή σύζευξη μιας αλειφατικής αλκοόλης και ενός αρυλαλογονιδίου, μέσω ενός καταλύτη Pd ή Cu αποτελεί μια αποτελεσματική μέθοδο σύνθεσης των βενζοδιυδροφουρανίων.³⁰⁻³² Ωστόσο, παρόλο το υψηλό ενδιαφέρον που εμφανίζει αυτή η μέθοδος, τα τελευταία χρόνια έχουν γίνει λίγες μελέτες σε αυτή την διαδικασία. Μια ασυνήθιστη μέθοδος σύνθεσης των βενζοδιυδροφουρανίων, είναι μέσω μιας ενδομοριακής καταλυτικής αντίδρασης σύζευξης Chan-Lam

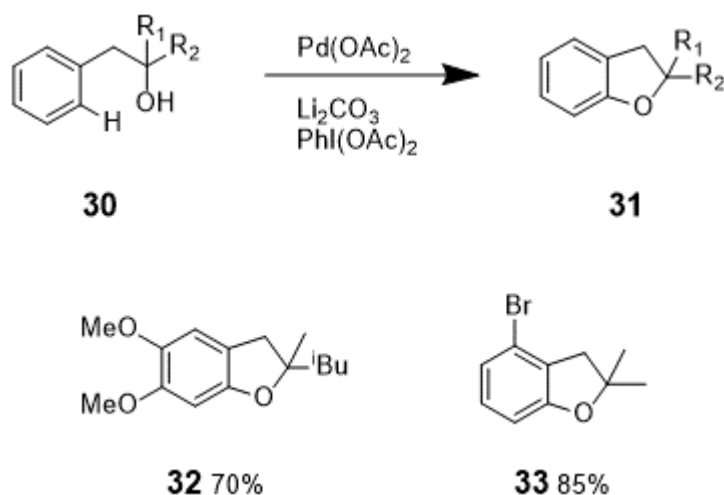
(Σχήμα 5).³³ Το ο-αλκυνοβενζοβορονικό οξύ **27**, με Au-καταλύτη υφίσταται αρχικά μια ενολοποίηση, και στη συνέχεια μια αλδολική αντίδραση, δίνοντας το άλας του βορίου **28**. Η ένωση αυτή μπορεί να μετατραπεί στο επιθυμητό προϊόν **29** με καταλυτική ποσότητα $\text{Cu}(\text{OAc})_2$, με πολύ καλές αποδόσεις συνολικά.



Σχήμα 5: Ενδομοριακή σύζευξη Chan-Lam.

Αξίζει να σημειωθεί ότι η χρήση τόσο μικρής ποσότητας χαλκού και η αρυλίωση μιας αλειφατικής αλκοόλης σε μια αντίδραση σύζευξης Chan-Lam είναι ασυνήθιστη.

Ο Yu και οι συνεργάτες του, δημοσίευσαν ένα πρωτόκολλο για απευθείας κυκλοποίηση της βενζυλικής αλκοόλης **30**, με καταλύτη Pd, η οποία δίνει το 2,2-διυποκατεστημένο βενζοδιυδροφουράνιο σε πολύ υψηλές αποδόσεις (Σχήμα 6).³⁴ Πλεονέκτημα αυτής της αντίδρασης είναι το ότι δεν απαιτείται ενεργοποίηση του αρωματικού δακτυλίου για την κυκλοποίηση.

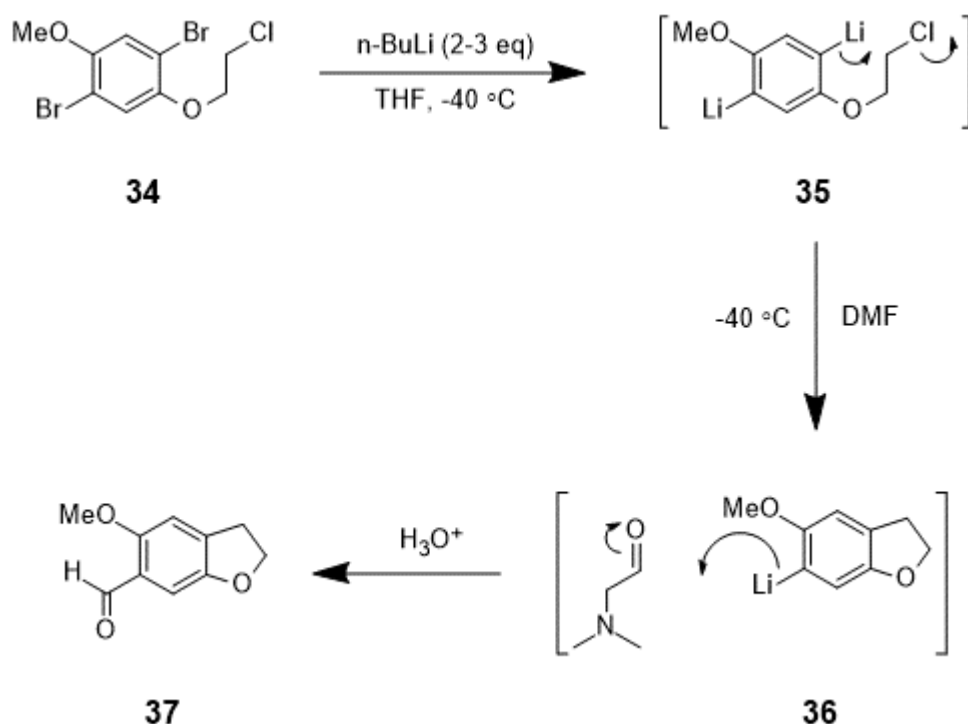


Σχήμα 6: Σύνθεση βενζοδιυδροφουρανίων διαμέσω ενεργοποίησης του δεσμού C-H της βενζυλικής αλκοόλης.

Η αντίδραση ήταν πολύ πιο αποτελεσματική στις ενώσεις **32** και **33**, όπου η παρουσία του βρωμίου στον αρωματικό δακτύλιο της ένωσης **33**, δίνει τη δυνατότητα για περαιτέρω μετατροπές.

1.5 Σχηματισμός του δεσμού Αρύλιο – C₃

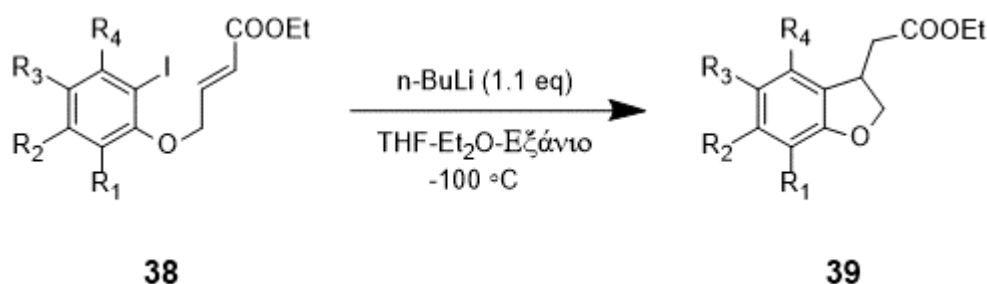
Ο σχηματισμός του δεσμού αρύλιο – άνθρακας, έχει χρησιμοποιηθεί για τη σύνθεση πολλών βενζοδιυδροφουρανικών συστημάτων. Η κυκλοποίηση Parham, η οποία λαμβάνει χώρα, μέσω ενός λιθιομένου αρωματικού δακτυλίου, που προκύπτει από την αντικατάσταση ενός αλογόνου από το λίθιο, έχει χρησιμοποιηθεί για αυτό το σκοπό. Για παράδειγμα η σύνθεση της αλδεΐδης **37**, βασίζεται στην κυκλοποίηση Parham και σε μια ενδομοριακή αντίδραση με το DMF.³⁵ Για την αντίδραση αυτή το BuLi θα πρέπει να είναι από την αρχή στους -40 °C, δίνοντας έτσι την επιθυμητή αλδεΐδη **37** σε απόδοση 75%, μετά την προσθήκη του DMF. (Σχήμα 7)



Σχήμα 7: Κυκλοποίηση Parham.

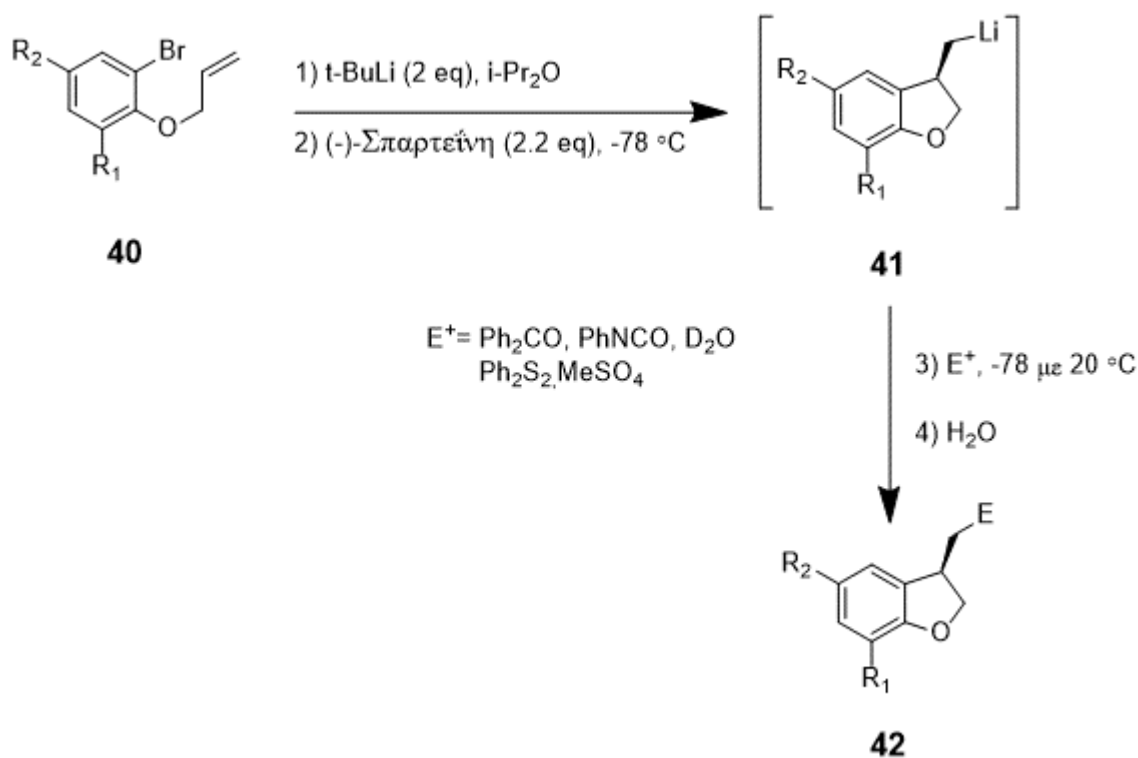
Αυτού του τύπου οι κυκλοποιήσεις, επηρεάζονται και από οργανομαγνησιακά αντιδραστήρια τα οποία μπορούν να δημιουργηθούν *in situ*, με ανταλλαγή ιωδίου – μαγνησίου, παρουσία του $i\text{-PrMgCl}$. Η διαδικασία αυτή πραγματοποιείται και παρουσία μιας εστερικής ή τόξυλο ομάδας στο αρχικό μόριο, ενώ η απόδοση μπορεί να αυξηθεί σημαντικά εάν η κυκλοποίηση γίνει παρουσία (1 mol%) $\text{CuCN}\cdot 2\text{LiCl}$.³⁶

Μια αποτελεσματική σύνθεση ενός 3-υποκατεστημένου-2,3-βενζοδιυδροφουρανίου είναι διαμέσου μιας ενδομοριακής αντίδρασης προσθήκης τύπου Michael. Στην περίπτωση αυτή, η ανταλλαγή ιωδίου-λιθίου πρέπει να γίνει σε πολύ χαμηλή θερμοκρασία (-100°C). (Σχήμα 8)³⁷



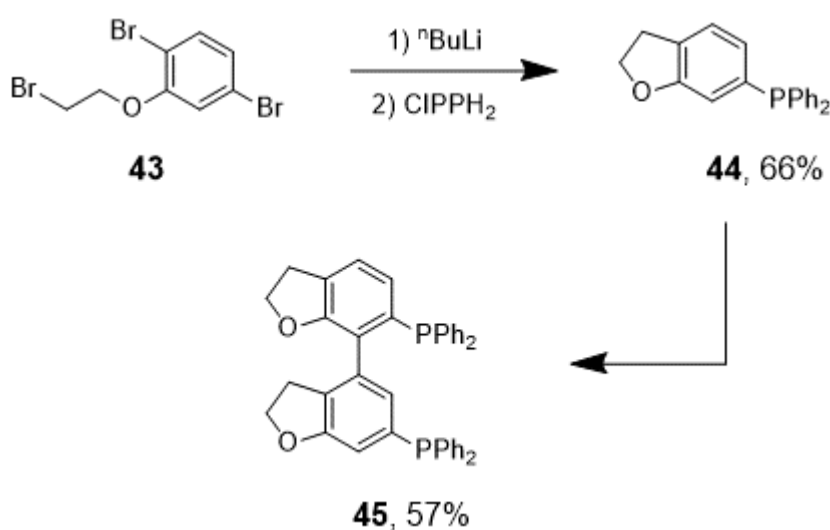
Σχήμα 8: Ενδομοριακή αντίδραση προσθήκης τύπου Michael.

Πιο πρόσφατα μια ενδομοριακή καρβολιθίωση ενός αλλυλόξυ-2-βρώμο-αιθέρα, δημοσιεύθηκε από τον Barluenga και τους συνεργάτες του. Η διαδικασία αυτή ευνοεί τη σύνθεση ενώσεων με υψηλή στερεοεκλεκτικότητα (πάνω από 87% ee), με την χρήση στοιχειομετρικής ποσότητας (-)-σπαρτεΐνης. Το οργανολιθικό ενδιάμεσο **41** που σχηματίζεται μπορεί να παγιδευτεί με διάφορα ηλεκτρονιόφιλα οδηγώντας έτσι στα 3-υποκατεστημένα-2,3-βενζοδιυδροφουράνια **42**. (Σχήμα 9)³⁸



Σχήμα 9: Ενδομοριακή καρβολιθίωση.

Ένας ακόμη τρόπος σύνθεσης των βενζοδιυδροφουρανίων, όπου έχουμε σχηματισμό του δεσμού αρύλιο-C₃, παρουσιάζεται στο Σχήμα 10.³⁹ Ο χειρόμορφος υποκατάστατης **41**, συντέθηκε με μια σειρά αντιδράσεων οι οποίες περιλαμβάνουν διπλή λιθίωση/κυκλοποίηση/φωσφονίωση του τριβρωμικού παραγώγου **43** (Σχήμα 10). Η βενζοδιυδροφουρανική φωσφίνη **44** λαμβάνεται με απόδοση 66% και στην συνέχεια διμερίζεται, προς τον διδοντικό υποκαταστάτη **45**.

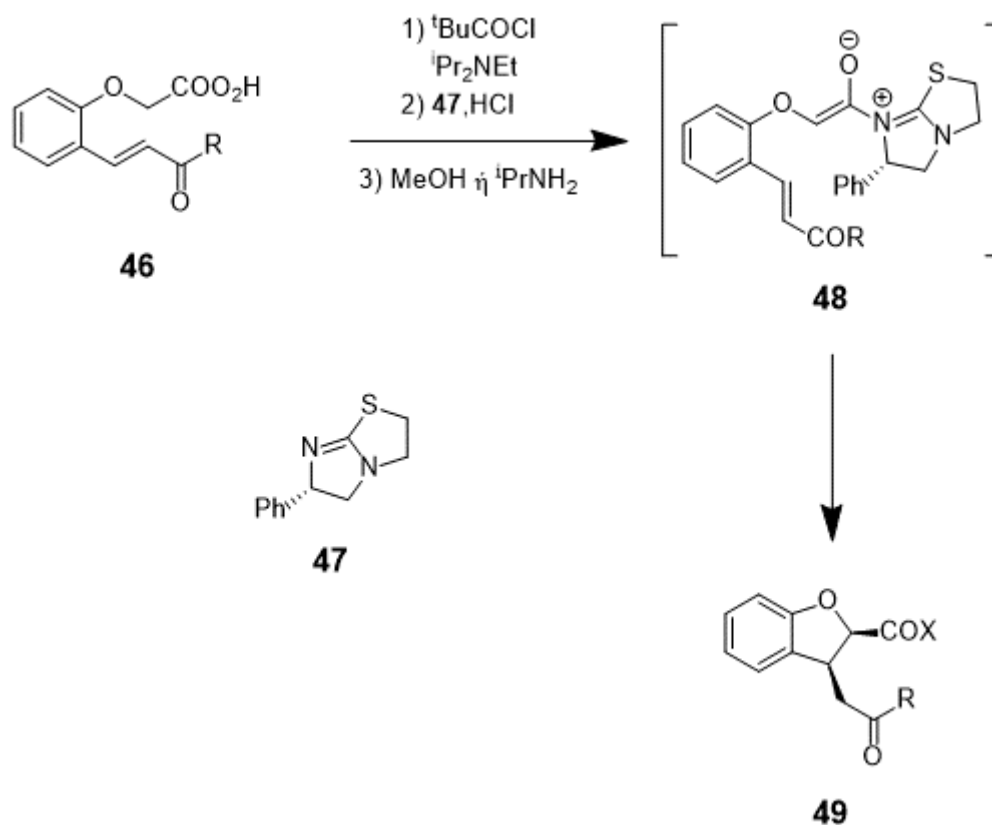


Σχήμα 10: Σύνθεση του χειρόμορφου βενζοδιυδροφουρανικού υποκαταστάτη **45** μέσω λιθίωσης.

1.6 Σχηματισμός του δεσμού C₂-C₃

Παραδόξως, μία από τις πιο συνηθισμένες προσεγγίσεις για τη σύνθεση των 2,3-βενζοδιυδροφουρανίων, είναι διαμέσου του σχηματισμού του δεσμού C₂ – C₃. Ένας τέτοιος τρόπος σύνθεσης, γίνεται με μια ασύμμετρη οργανοκαταλυτική κυκλοποίηση της καρβοξενόνης **46**. Αρχικά γίνεται η αποπρωτονίωση της ένωσης **46**, και ακολουθεί αντίδραση με τον καταλύτη **47**, δίνοντας έτσι το

ενδιάμεσο ενολοϊόν **48**. Στη συνέχεια το ενολοϊόν κυκλοποιείται προς το τελικό βενζοδιυδροφουράνιο **49** (Σχήμα 11)⁴⁰

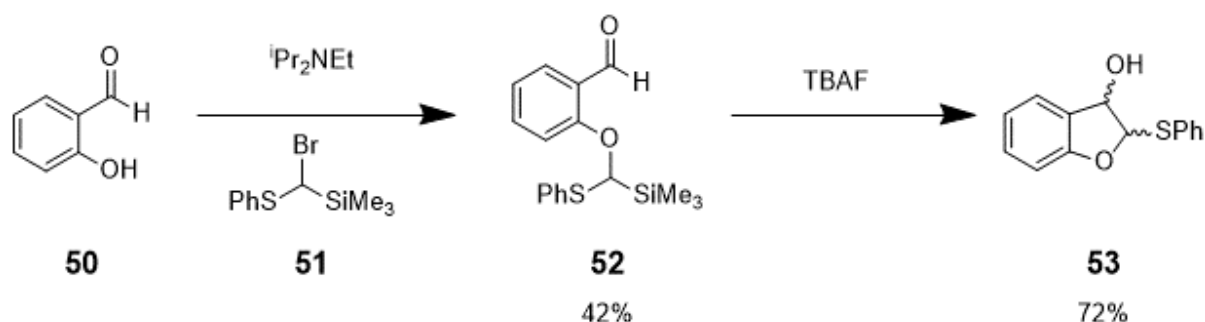


Σχήμα 11: Οργανομεταλλική ασύμμετρη σύνθεση.

Οι αντιδράσεις αυτές παρουσιάζουν υψηλή διαστερεοεκλεκτικότητα και εξαιρετική εναντιοεκλεκτικότητα δίνοντας τα αντίστοιχα *cis*-2,3-δυποκατεστημένα-βενζοδιυδροφουράνια, με καλές έως εξαιρετικές αποδόσεις.

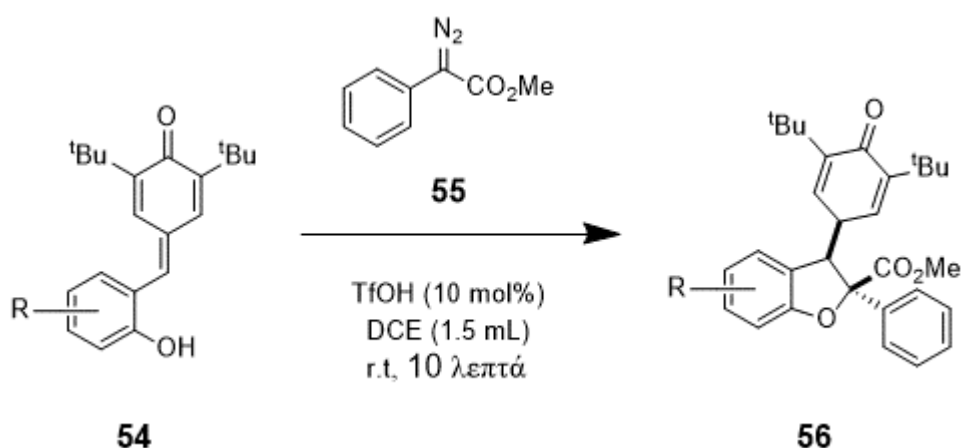
Μια εναλλακτική μέθοδος σχηματισμού του δεσμού $\text{C}_2\text{--C}_3$, είναι με τη δημιουργία ανιόντος στο γειτονικό άνθρακα του οξυγόνου. Έτσι λοιπόν η δημιουργία αυτού του δεσμού επιτυγχάνεται με την αντίδραση της φαινόλης **50** με την ένωση **51** δίνοντας το α -πυριτιοθειοαιθέρα **52**, το οποίο μπορεί να

κυκλοποιηθεί παρουσία φθορίου, δίνοντας το μείγμα διαστερομερών του 2,3-δυποκατεστημένου-βενζοδιυδροφουρανίου με καλές αποδόσεις (Σχήμα 12).⁴¹



Σχήμα 12: Κυκλοποίηση μέσω καρβανιόντος.

Τέλος μια σύγχρονη μέθοδος σχηματισμού αυτού του δεσμού δημοσιεύθηκε το 2021 από τον Fener Chen και τους συνεργάτες του, με σκοπό τη σύνθεση του 2,3-βενζοδιυδροφουρανίου **56**, που διαθέτει έναν τεταρτοταγή άνθρακα στη θέση C₂. Το προϊόν αυτό σχηματίζεται με την αντίδραση της π-κινόνης **54** και του α-αρυλοδιαζωεστέρα **55** με χρήση καταλυτικής ποσότητας TfOH (Σχήμα 13).⁴²

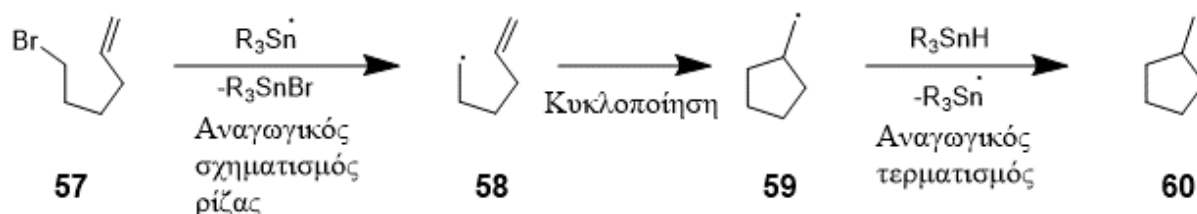


Σχήμα 13: Σύνθεση του βενζοδιυδροφουρανίου **56** από την π-κινόνη **54** παρουσία του καταλύτη TfOH.

Η αντίδραση αυτή λαμβάνει χώρα σε ήπιες συνθήκες, είναι φιλική προς το περιβάλλον, και δεν χρησιμοποιείται μεταπτωτικός καταλύτης. Η χρήση του πρωτικού οξέος TfOH ως καταλύτη, έγινε εξαιτίας της σταθερότητας, της διαθεσιμότητας, και της λειτουργικότητάς του.

1.7 Κυκλοποίηση μέσω ελεύθερων ριζών

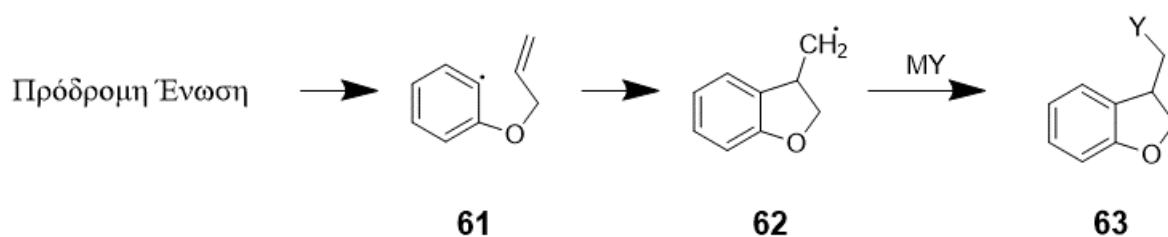
Η κυκλοποίηση των ελεύθερων ριζών των αλκενίων, αποτελεί μια πολύτιμη μέθοδο για τη σύνθεση κυκλικών ενώσεων τα τελευταία χρόνια. Γενικά η διαδικασία κυκλοποίησης περιλαμβάνει αρχικά την αναγωγή ενός αλογονιδίου ή μιας άλλης λειτουργικής ομάδας, προς μια ρίζα με τη χρήση ενός αντιδραστηρίου τύπου R_3SnH . Στη συνέχεια ακολουθεί η κυκλοποίηση και η αναγωγή της ρίζας στον αντίστοιχο υδρογονάνθρακα (Σχήμα 14).



Σχήμα 14: Αντίδραση οξειδωτικής κυκλοποίησης μέσω ελεύθερων ριζών του βρωμο-υποκατεστημένου παραγώγου **57** προς το μεθυλοκυκλοπεντάνιο **60**.

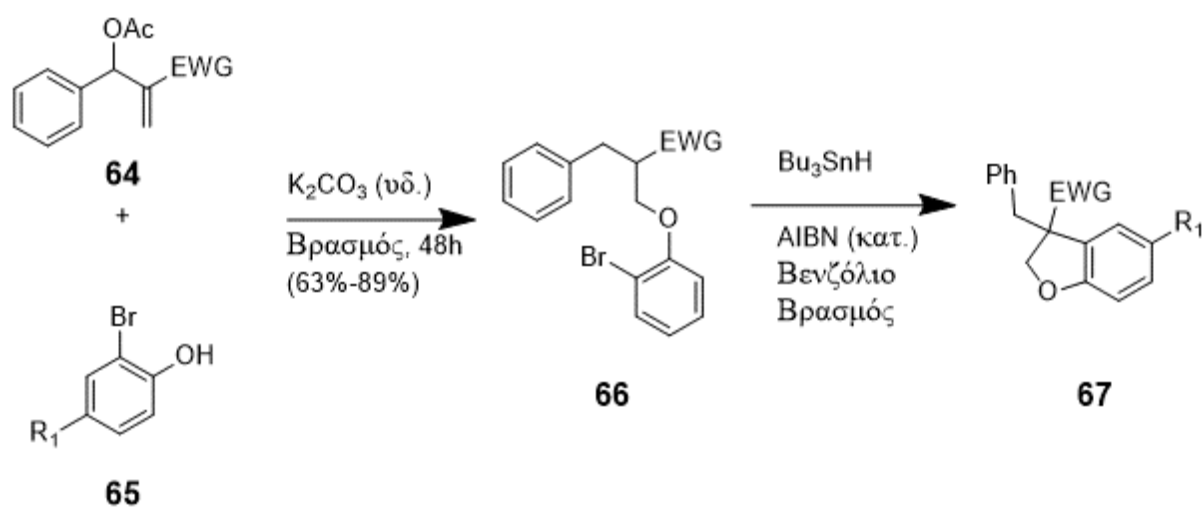
Η συγκεκριμένη διαδικασία βρίσκει εφαρμογή και στη σύνθεση των 2,3-βενζοδιυδροφουρανίων. Η άρυλο ρίζες, με όρθο υποκαταστάτες που περιέχουν ένα διπλό δεσμό στις θέσεις 5,6 σε σχέση με τον άνθρακα της ρίζας, ευνοούν γρήγορες και τοποεκλεκτικές exo-trig κυκλοποιήσεις (Σχήμα 15).⁴³ Διαδικασίες οι οποίες μπορούν να δημιουργήσουν και την ρίζα, αλλά και να εισάγουν μια καινούργια λειτουργική ομάδα στο κυκλοποιημένο προϊόν, εμφανίζουν ιδιαίτερο

ενδιαφέρον, καθώς τα προϊόντα αυτά είναι κατάλληλα για περαιτέρω συνθετικές μετατροπές. Το ενδιάμεσο **62** που σχηματίζεται μετά την κυκλοποίηση μπορεί να υποστεί είτε αναγωγή από κάποιο αντιδραστήριο δότη πρωτονίων, δίνοντας έτσι το προϊόν αναγωγής, είτε να αντιδράσει με ένα διαφορετικό αντιδραστήριο, σε μια σειρά αντιδράσεων.



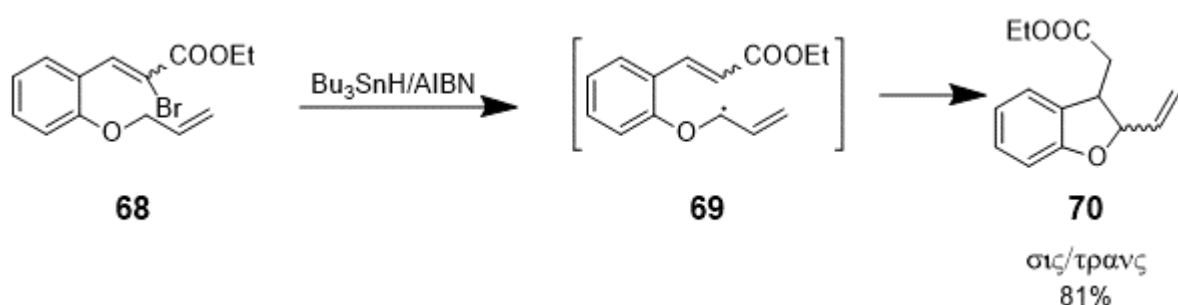
Σχήμα 15: Σύνθεση βενζοδιυδροφουρανίων μέσω άρυλο ριζών.

Η ρίζα **61**, μπορεί να δημιουργηθεί από την αντίδραση ενός αρυλαλογονιδίου με μια AIBN-οργανοκασσιτερική ένωση (συγκεκριμένα το Bu_3SnH). Για παράδειγμα το 3,3-διυποκατεστημένο-2,3-διυδροβενζοφουράνιο **67**, παρατηρήθηκε μέσα από την κυκλοποίηση της ρίζας, της πρόδρομης ένωσης **66**, η οποία με τη σειρά της συντέθηκε εύκολα με μια αντίδραση της **64**, με μια βρωμοφαινόλη **65** (Σχήμα 16).⁴⁴



Σχήμα 16: Σύνθεση του βενζοδιυδροφουρανίου **67** με κυκλοποίηση ρίζας.

Με την ίδια διαδικασία υπάρχει η δυνατότητα, για σύνθεση ενός 2,3-δωποκατεστημένου-2,3-βενζοδιωδροφουρανίου ως μείγμα διαστερομερών, μέσω μιας βινυλικής ρίζας. Ένας πιθανός μηχανισμός για αυτό τον ασυνήθιστο μετασχηματισμό, είναι η 1,6 μεταφορά πρωτονίου για την δημιουργία του πιο σταθερού ενδιάμεσου **69**, το οποίο μπορεί να υποστεί μια 5-exo-trig κυκλοποίηση, δίνοντας έτσι το επιθυμητό προϊόν **70** μετά την αναγωγή από το Bu_3SnH (Σχήμα 17).⁴⁵



Σχήμα 17: Σύνθεση του 2,3-δωποκατεστημένου-2,3-βενζοδιωδροφουρανίου **70** μέσω βινυλικής ρίζας.

Ωστόσο η χρήση του Bu_3SnH έχει και πολλά μειονεκτήματα καθώς είναι μια ιδιαίτερα ακριβή, ασταθής, και τοξική ένωση. Επίσης, τα παραπροϊόντα του κασσίτερου, είναι δύσκολο να διαχωριστούν από τα προϊόντα της αντίδρασης. Το πρόβλημα αυτό μπορεί να λυθεί με τη χρήση νέων μεθοδολογιών που επιτρέπουν την *in situ* δημιουργία του SnH_4 από το Bu_3SnCl και το αναγωγικό αντιδραστήριο PMHS παρουσία υδατικού διαλύματος KF .⁴⁶

1.8 Αντιδράσεις που καταλύονται από μέταλλα μετάπτωσης

Οι μεταπρωτικοί καταλύτες κατέχουν ένα σημαντικό ρόλο στη σύγχρονη οργανική χημεία, εξαιτίας των εγγενών ιδιοτήτων τους, όπως τις διαφορετικές οξειδωτικές καταστάσεις (αριθμός οξείδωσης), και την καταλυτική τους δράση.

Στην οργανική χημεία οι καταλυτικές αντιδράσεις χρησιμοποιούνται ευρέως, καθώς μας δίνουν τη δυνατότητα για γρήγορη σύνθεση οργανικών ενώσεων, με βιολογική δραστηριότητα, αλλά και σύνθεση διαφόρων φυσικών προϊόντων.

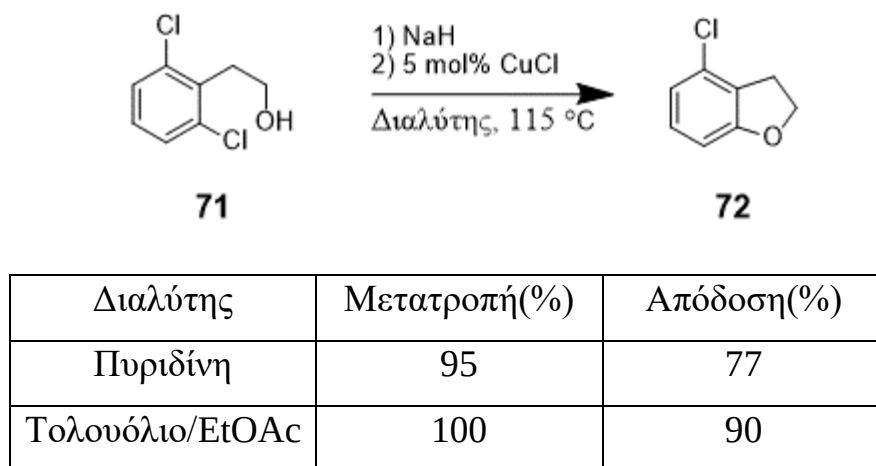
Η χρήση των αντιδράσεων σύζευξης για τη δημιουργία δεσμών C-C ή C-ετεροάτομο, με την βοήθεια ενός μεταπρωτικού καταλύτη, όπως το παλλάδιο, ο λευκόχρυσος, ο χαλκός, το νικέλιο, το ρουθίνιο και το ρόδιο, χρησιμοποιούνται ευρέως σε πολλούς μετασχηματισμούς, που δεν θα ήταν δυνατοί χωρίς την χρήση αυτών των καταλυτών.⁴⁷

1.8.1 Πυρηνόφιλη υποκατάσταση με καταλύτη των μετάλλων μετάπτωσης

Η ενδομοριακή δημιουργία του δεσμού C-O μεταξύ ενός αρυλαλογονιδίου και μιας αλκοόλης αποτελεί μια καλή προσέγγιση για τον σχηματισμό των διυδροφουρανικών σκελετών.

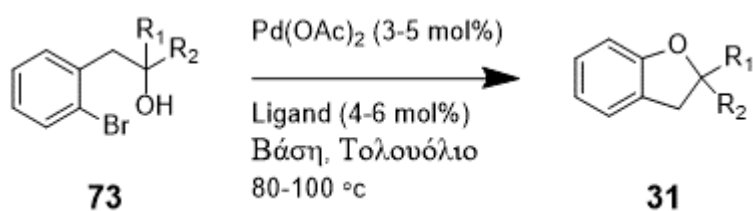
Ένα παράδειγμα μιας τέτοιας αντίδρασης, αποτελεί αντίδραση Ullman, η οποία είναι γνωστή και χρησιμοποιείται ευρέως για τη δημιουργία άρυλο αιθέρων.⁴⁸ Για τον σχηματισμό του διυδροφουρανικού δακτυλίου ο Zhu και οι συνεργάτες του, χρησιμοποίησαν την 2-(2,6 διχλωροφαινυλο)αιθανόλη **71** παρουσία 0.05 eq. CuCl, και μικρή ποσότητα NaH, λαμβάνοντας έτσι το επιθυμητό προϊόν **72** σε υψηλή απόδοση.⁴⁹ Παρόλο που η αντίδραση μπορεί να γίνει σε διάφορους

διαλύτες, σαν πλέον κατάλληλοι επιλέχθηκαν η πυριδίνη και το τολουόλιο (με 5% οξικού αιθυλεστέρα) στους 115 °C (Σχήμα 18).



Σχήμα 18: Σύνθεση του 2,3-βενζοδιυδροφουρανίου **72** μέσω αντίδρασης Ullman.

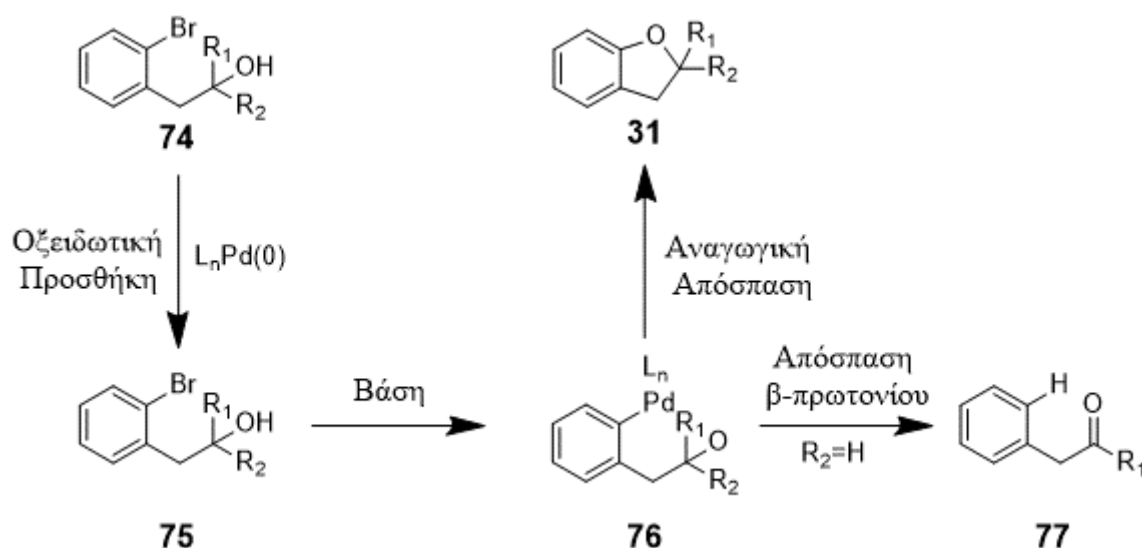
Ένα άλλο μέταλλο που μπορεί να χρησιμοποιηθεί ως καταλύτης για μια ενδομοριακή κυκλοποίηση είναι το Pd. Έτσι, ένας καταλύτης Pd όπως το Pd(OAc)₂ χρησιμοποιήθηκε για την ενδομοριακή κυκλοποίηση ενός αρυλοβρωμιδίου και ενός αλκοολικού υποκαταστάτη.⁵⁰ Για την αντίδραση χρησιμοποιήθηκε ως ligand ένας διδοντικός υποκαταστάτης φωσφόρου (Tol-BINAP ή DPPF) και μια βάση (κυρίως K₂PO₃ ή NaOtBu) σε τολουόλιο στους 80-100 °C δίνοντας το επιθυμητό προϊόν με καλές αποδόσεις (Σχήμα 19).



Σχήμα 19: Ενδομοριακή κυκλοποίηση με καταλύτη Pd προς σχηματισμό του 2,3-βενζοδιυδροφουρανίου **31**.

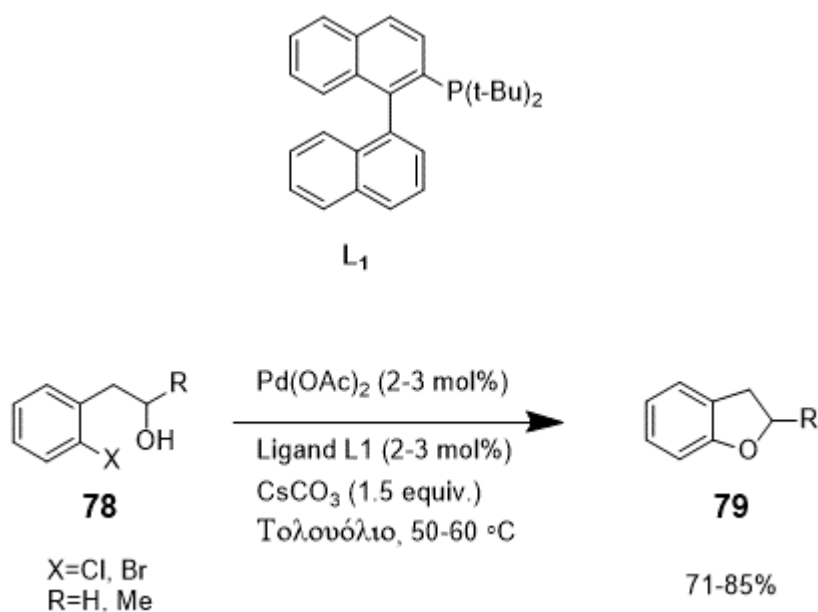
Η αντίδραση αυτή φαίνεται να είναι αποτελεσματική μόνο στις τριτοταγείς αλκοόλες, καθώς στις δευτεροταγείς και στις πρωτοταγείς, σχηματίζεται σημαντική ποσότητα της αντίστοιχης μη βρωμιομένης αλδεΐδης ή κετόνης.

Ο σχηματισμός μιας καρβονυλικής ένωσης, μπορεί να εξηγηθεί λαμβάνοντας υπόψη την αναγωγική απόσπαση ή την απόσπαση β-πρωτονίου, από την ένωση **76**, η οποία προήλθε ύστερα από οξειδωτική προσθήκη του $\text{Pd}(\text{O})\text{L}_n$ στο αρυλαλογονίδιο **74** (Σχήμα 20).



Σχήμα 20: Μελέτη της αντίδρασης της τριτοταγούς αλκοόλης **74** παρουσία καταλύτη Pd.

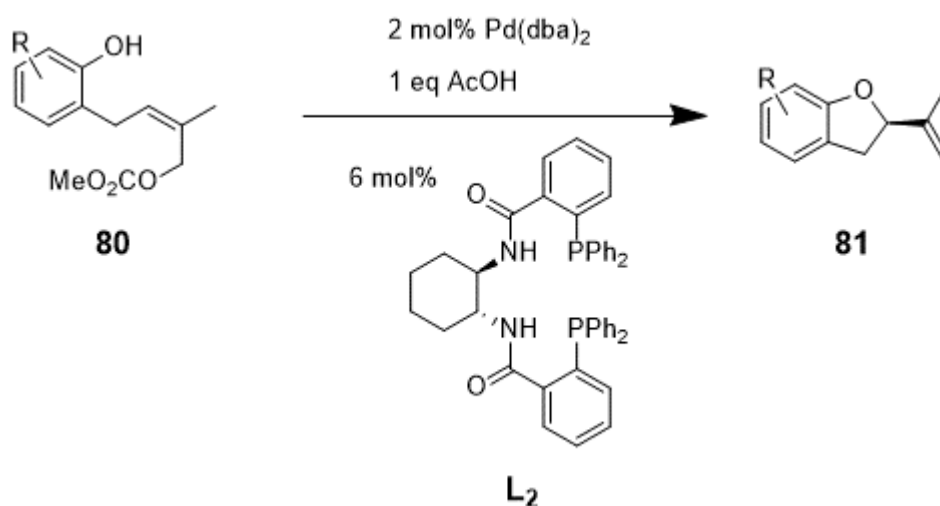
Λύση στο πρόβλημα αυτό δίνεται με τη χρήση ογκωδών υποκαταστατών, του φωσφόρου που είναι πλούσιοι σε ηλεκτρονιακή πυκνότητα. Συγκεκριμένα ο υποκαταστάτης L_1 , επιτρέπει την κυκλοποίηση τόσο των πρωτοταγών και των δευτεροταγών αλκοολών, στα αντίστοιχα βενζοδιυδροφουράνια σε καλές αποδόσεις.⁵¹ Αξίζει να σημειωθεί, ότι οι δευτεροταγείς αλκοόλες απαιτούν μεγαλύτερη θερμοκρασία, και μεγαλύτερες ποσότητες καταλύτη σε σύγκριση με τις πρωτοταγείς. (Σχήμα 21)



Σχήμα 21: Κυκλοποίηση των αλκοολών **78** προς τα βενζοδιυδροφουράνια **79** με χρήση του υποκαταστάτη **L₁**.

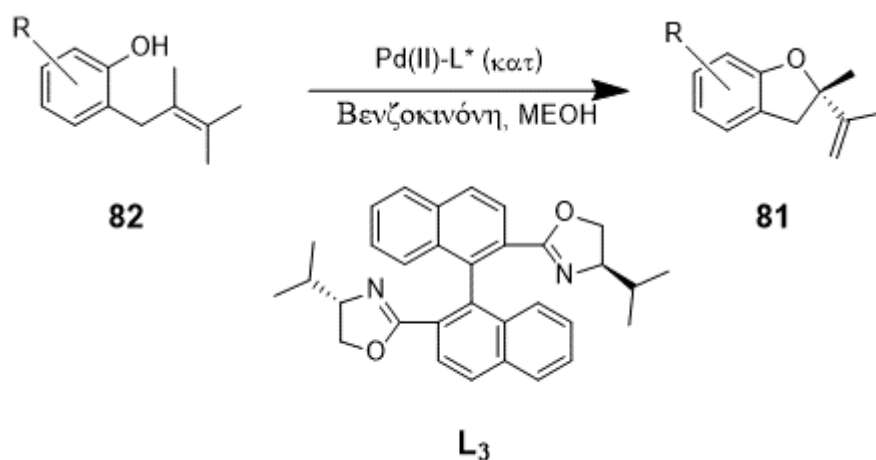
1.8.2 Ενδομοριακή υδροαλκοξυλίωση με μεταπτωτικό καταλύτη

Αντιδράσεις καταλύόμενες από παλλάδιο, που περιλαμβάνουν ενδιάμεσα π-αλλυλοπαλαδίου, αποτελούν μια συνηθισμένη και ευρέως γνωστή διαδικασία, και έχουν εφαρμογή σε πολλές συνθετικές διαδικασίες. Έτσι ερευνήθηκε η πιθανότητα χρήσης τέτοιων αντιδράσεων, για τη δημιουργία ετεροκυκλικών ενώσεων οξυγόνου, όπως είναι τα 2,3-βενζοδιυδροφουράνια. Χρησιμοποιήθηκαν διάφορα υποκατεστημένα ανθρακικά ανιόντα, του τύπου **80**, σε αντιδράσεις που καταλύονται από παλλάδιο, δίνοντας το εναντιομερές 2-ισοπροπενυλο-2,3-βενζοδιυδροφουράνιο **81**, το οποίο μπορεί να αποτελέσει τον σκελετό για τη σύνθεση των τοξινών τριμενδόνη και υδροξυτριμενδόνη. Χρησιμοποιώντας τον υποκαταστάτη **L₂**, δημιουργείται το στερεογονικό κέντρο στη θέση 2 του βενζοδιυδροφουρανίου με μεγάλη εναντιοεκλεκτικότητα (Σχήμα 22).⁵²



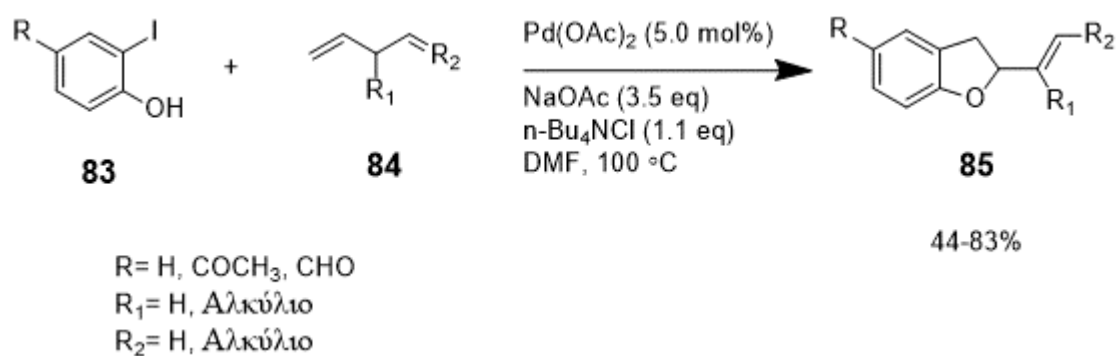
Σχήμα 22: Κυκλοποίηση των ανθρακικών ανιόντων του τύπου **80** προς τα βενζοδιυδροφουρανικά παράγωγα **81** με καταλύτη Pd.

Η σύνθεση των 2-ισοπροπενυλο-2,3-βενζοδιυδροφουρανίων, μπορεί να γίνει χρησιμοποιώντας ως αντιδρών, μια προχειρόμορφη ο-αλλυλοφαινόλη. Ένα τέτοιο παράδειγμα, είναι η ασύμμετρη κυκλοποίηση τύπου Wacker, της υποκατεστημένης ο-αλλυλοφαινόλης, με καταλύτη ένα σύμπλοκο του παλλαδίου, που περιέχει τον υποκαταστάτη **L₃**. Η αντίδραση αυτή με την προσθήκη βενζοκινόνης σε μεθανόλη, δίνει σε υψηλή απόδοση το κυκλοποιημένο προϊόν **81** (Σχήμα 23).⁵³



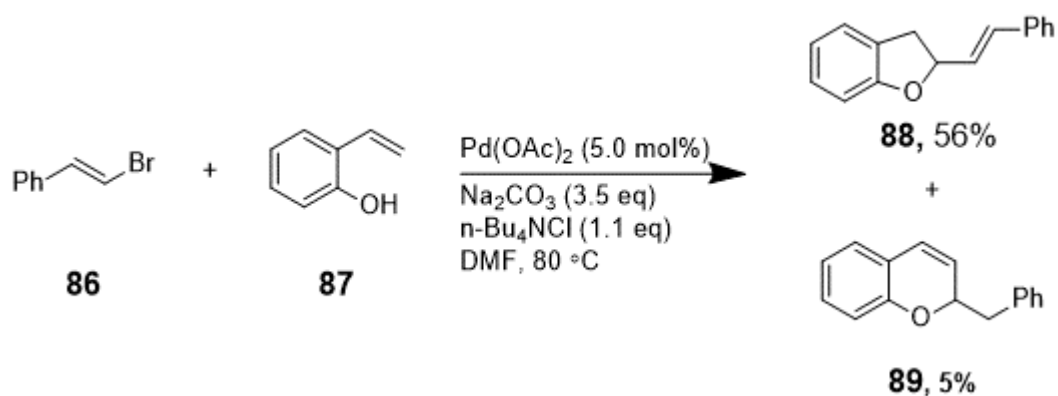
Σχήμα 23: Ασύμμετρη κυκλοποίηση τύπου Wacker.

Μια ακόμα αντίδραση που παρουσιάζει μεγάλο συνθετικό ενδιαφέρον, είναι η χρήση των 1,3-διενίων **84** σε καταλυτικές αντιδράσεις. Έτσι ο Larock χρησιμοποίησε ένα 1,3-διένιο και την υποκατεστημένη ιωδοφαινόλη **83** παρουσία του $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ ως καταλύτη (Σχήμα 24).⁵⁴ Η αντίδραση πραγματοποιείται σε DMF στους 100 °C, παρουσία μίας βάσης, δίνοντας το αντίστοιχο 2,3-βενζοδιυδροφουράνιο **85** σε μέτριες προς καλές αποδόσεις. Ωστόσο με τη χρήση διακλαδισμένων διενίων παρατηρείται μίγμα ισομερών.



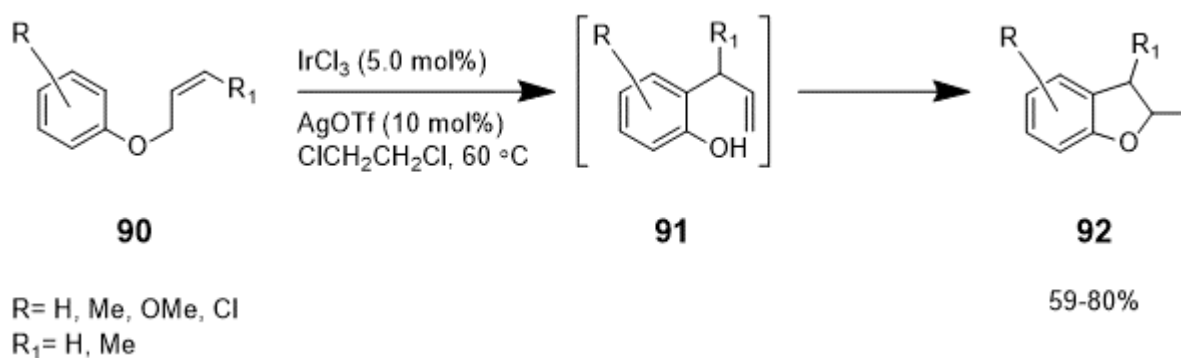
Σχήμα 24: Αντίδραση της ιωδοφαινόλης **83** με το 1,3-διένιο **84** παρουσία καταλύτη Pd.

Στις ίδιες συνθήκες μπορεί να πραγματοποιηθεί και η αντίδραση ενός βινυλοαλογονιδίου με μια αλκενυλοφαινόλη.⁵⁵ Η αντίδραση λοιπόν του β-βρωμοστυρενίου **86** και της ο-βινυλοφαινόλης **87**, στις ίδιες συνθήκες δίνει το επιθυμητό προϊόν **88** με αποδεκτές αποδόσεις, ενώ σε πολύ μικρή απόδοση παρατηρείται η ένωση **89** (Σχήμα 25).



Σχήμα 25: Αντίδραση του βινυλοαλογονιδίου **86** με την αλκενυλοφαινόλη **87** παρουσία καταλύτη Pd.

Σε τέτοιες αντιδράσεις εκτός από τη χρήση παλλαδίου ως καταλύτη, αποδοτική φαίνεται να είναι και η χρήση του IrCl_3 .⁵⁶ Πολλοί αρυλοαλλυλο αιθέρες υφίσταται tandem Claisen αντιδράσεις, και αρυλουδροξυλιώσεις παρουσία 5 mol% IrCl_3 και 10 mol% AgOTf , για να δώσουν το επιθυμητό προϊόν (Σχήμα 26). Αξίζει να σημειωθεί ότι κανένα από τα δύο ωστόσο, δεν κατάφερε να προχωρήσει την αντίδραση μόνο του.

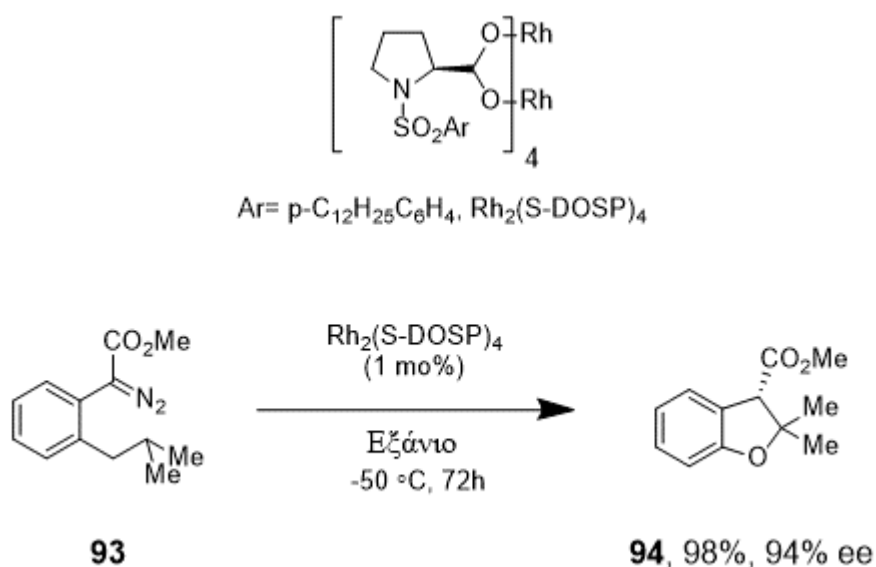


Σχήμα 26: Αντίδραση του αρυλοαλλυλο αιθέρα **90** παρουσία IrCl_3 και AgOTf .

1.8.3 Αντίδραση παρεμβολής-κυκλοποίησης με μεταπρωτικό καταλύτη

Για το σχηματισμό του δεσμού C – C, η αντίδραση παρεμβολής ενός καρβενίου σε ένα δεσμό C-H, με έναν καταλύτη των μετάλλων μετάπτωσης, αποτελεί μια πολλή καλή μεθοδολογία. Τέτοιες αντιδράσεις οι οποίες συνήθως καταλύονται από Rh ή Ru, μπορούν να αποτελέσουν μια αποτελεσματική και πολύτιμη μέθοδο, για εναντιοεκλεκτική σύνθεση πολλών ετεροκυκλικών ενώσεων, συμπεριλαμβανομένων και των 2,3-βενζοδιυδροφουρανίων.

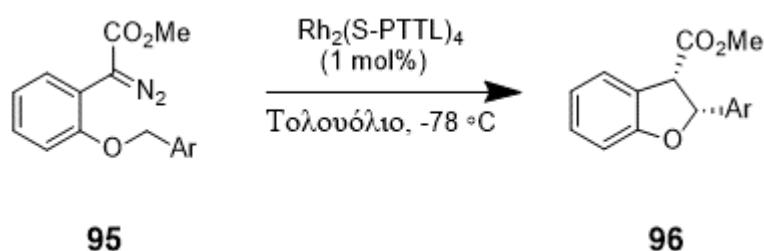
Γνωρίζοντας την αποτελεσματικότητα του ροδίου, ως καταλύτη σε διαμοριακές αντιδράσεις παρεμβολής των αρυλοδιαζωξικών αλάτων, ο Davies και οι συνεργάτες του, μελέτησαν τις αντίστοιχες ενδομοριακές αντιδράσεις. Η χρήση του $\text{Rh}_2(\text{S-DOSP})_4$, σε εξάνιο στους $-50\text{ }^\circ\text{C}$, επιτρέπει την κυκλοποίηση του αρυλοδιαζωξικού μεθυλεστέρα **93** προς το αντίστοιχο 2,3-βενζοδιυδροφουράνιο **94**, σε υψηλή απόδοση και εναντιοεκλεκτικότητα (Σχήμα 27).⁵⁷



Σχήμα 27: Κυκλοποίηση του αρυλοδιαζωξικού μεθυλεστέρα **93** παρουσία $\text{Rh}_2(\text{S-DOSP})_4$.

Ωστόσο, ενώ η αντίδραση έχει μεγάλη εναντιοεκλεκτικότητα όταν η παρεμβολή γίνεται σε μεθινικό δεσμό C-H, η εναντιοεκλεκτικότητα αυτή μειώνεται και παρατηρείται μείγμα *cis/trans*, όταν η αντίδραση γίνεται σε μεθυλικό ή μεθυλενικό δεσμό C-H.

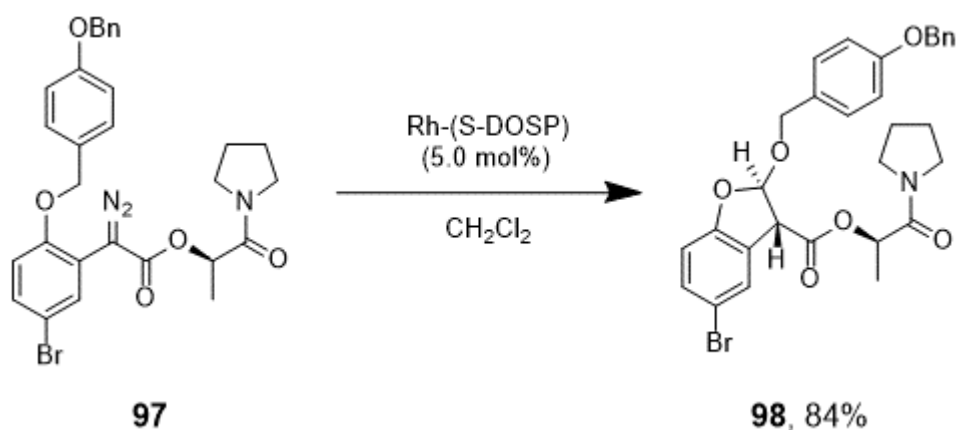
Το πρόβλημα αυτό έγκειται στη φύση του καταλύτη. Για παράδειγμα η χρήση του καταλύτη $\text{Rh}_2(\text{PTTL})_4$, επιτρέπει την κυκλοποίηση προς το 2,3-βενζοδιυδροφουράνιο **96**, με υψηλή στερεοεκλεκτικότητα, ιδιαίτερα όταν η αντίδραση γίνεται με παρεμβολή σε ένα μεθυλενικό C-H (Σχήμα 28).⁵⁸



Σχήμα 28: Κυκλοποίηση του αρυλοδιαζωξικού μεθυλεστέρα **95** παρουσία $\text{Rh}_2(\text{PTTL})_4$.

Αξίζει να σημειωθεί ότι αν δεν χρησιμοποιηθεί η άρυλο ομάδα, η στερεοεκλεκτικότητα μειώνεται η αντιστρέφεται.

Ο Fukuyama και οι συνεργάτες του,⁵⁹ επιβεβαίωσαν τον σημαντικό ρόλο που διαδραματίζει ο γειτονικός υποκαταστάτης του δεσμού C-H, όπου γίνεται η παρεμβολή, όσον αφορά την στερεοεκλεκτικότητα της ένωσης. Η κυκλοποίηση της ένωσης **97** με τον ίδιο καταλύτη που χρησιμοποίησε και ο Davies, έδωσε το αντίστοιχο *trans*-2,3-βενζοδιυδροφουράνιο **98** με υψηλή απόδοση και στερεοεκλεκτικότητα (Σχήμα 29). Αξίζει να σημειωθεί, ότι στην περίπτωση αυτή η υψηλή *trans* εκλεκτικότητα οφείλεται στο εστερικό μέρος της ένωσης, ενώ ο καταλύτης φαίνεται να μην έχει καθοριστικό ρόλο, καθώς η χρήση του $\text{Rh}(\text{R-DOSP})$ ως καταλύτη, έδωσε την ένωση **98** με την ίδια διάταξη.

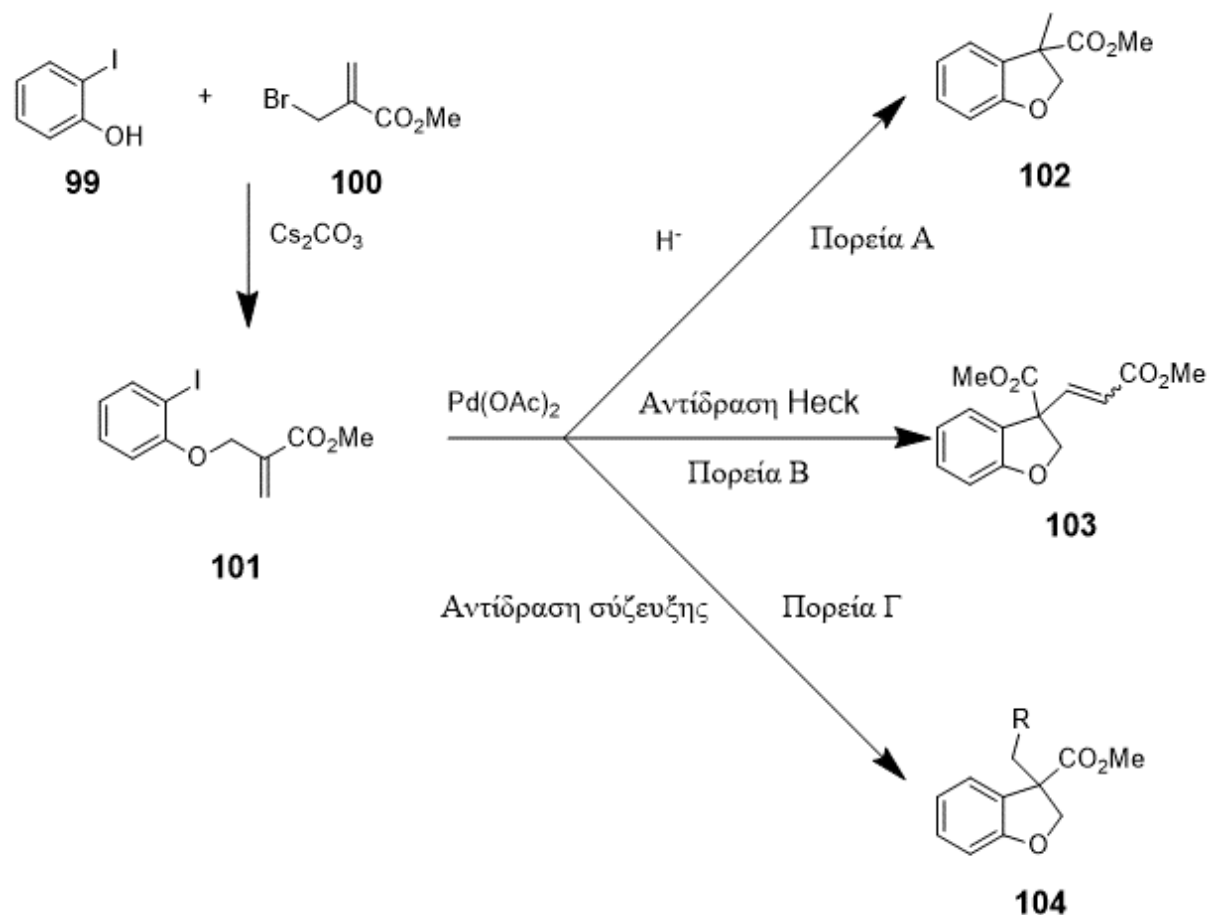


Σχήμα 29: Κυκλοποίηση της ένωσης **97** παρουσία Rh-(S-DOSP).

1.8.4 Ενδομοριακή κυκλοποίηση τύπου Heck με καταλύτη παλλάδιο.

Από το σύνολο των συνθετικών πορειών για τη σύνθεση των 2,3-βενζοδιυδροφουρανίων, οι αντιδράσεις που καταλύονται από παλλάδιο είναι οι πιο ικανοποιητικές, καθώς πραγματοποιούνται σε ήπιες συνθήκες και είναι ανεκτικές σε μια μεγάλη ποικιλία λειτουργικών ομάδων. Ένα ακόμα παράδειγμα μιας τέτοιας αντίδρασης με καταλύτη παλλάδιο, είναι αυτή του βρωμομεθυλεστέρα **100** με την 2-ιωδοφαινόλη **99** προς ένα 3,3-δυποκατεστημένο-2,3-βενζοδιυδροφουράνιο.⁶⁰ Αρχικά δημιουργείται η ένωση **101** η οποία μπορεί να οδηγήσει σε 3 διαφορετικά προϊόντα. Το 3,3-δυποκατεστημένο-βενζοδιυδροφουράνιο **102**, λαμβάνεται σε απόδοση 80% από μια 5-exo-trig κυκλοποίηση, ενώ ακολουθεί η παγίδευση του συμπλόκου του παλλαδίου από ένα υδρίδιο (Πορεία Α). Το προϊόν **103** λαμβάνεται έπειτα από μια ενδομοριακή αντίδραση Heck, χρησιμοποιώντας ακρυλικό μεθυλεστέρα (Πορεία Β), ενώ μια αντίδραση σύζευξης με ένα οργανομεταλλικό αντιδραστήριο, όπως το οργανοβορονικό οξύ οδηγεί στο προϊόν **104** (Πορεία Γ)

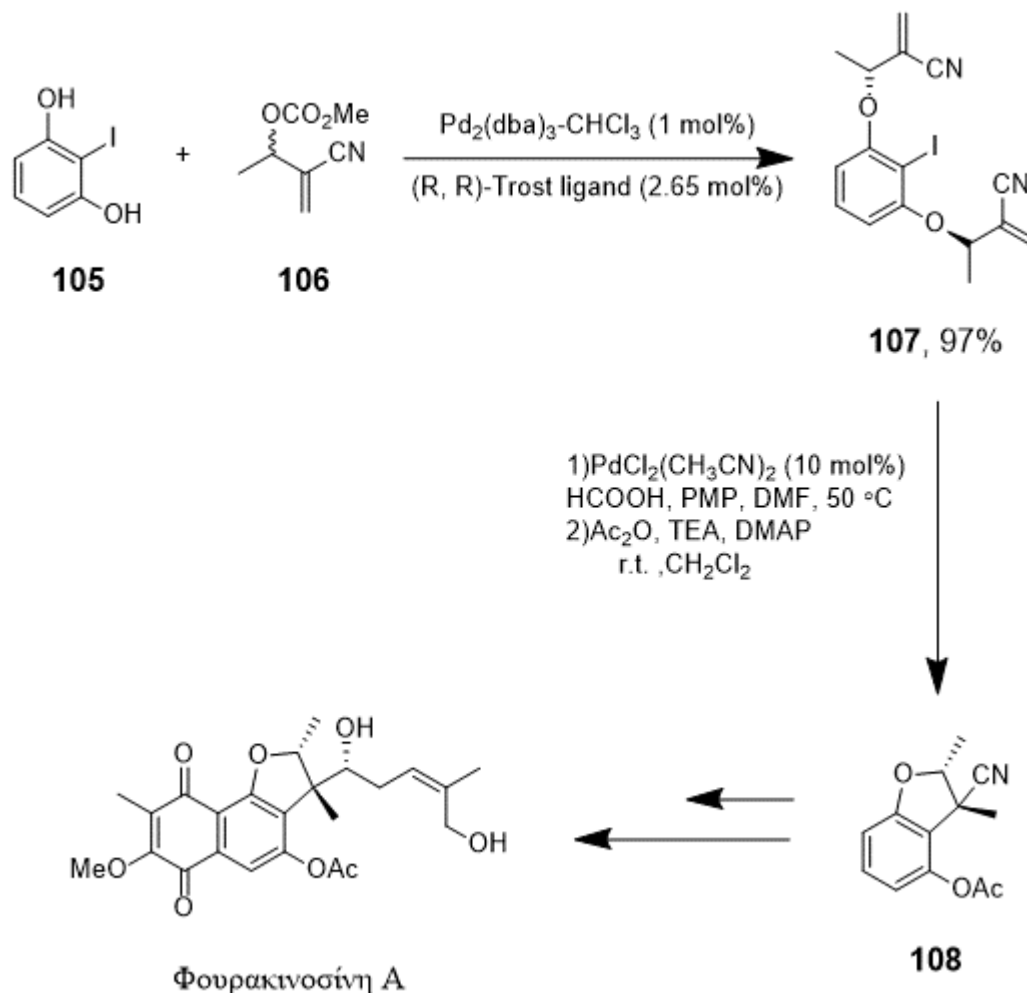
(Σχήμα 30). Οι πορείες A και B μπορούν να πραγματοποιηθούν και με σύνθεση σε ένα δοχείο (one-pot) δίνοντας τα επιθυμητά προϊόντα σε ικανοποιητικές αποδόσεις.



Σχήμα 30: Σύνθεση ενός 3,3-διυποκατεστημένο-2,3-βενζοδιυδροφουράνιο παρουσία καταλύτη Pd.

Σε μια αναγωγική κυκλοποίηση τύπου Heck που γίνεται σε φυσιολογικές συνθήκες ($\text{PdCl}_2(\text{CH}_3\text{CN})_2$, HCOOH , Et_3N , DMF, $50\text{ }^\circ\text{C}$), παρατηρούνται διαφορετικές ανταγωνιστικές πορείες, στην 6-endo κυκλοποίηση του υποστρώματος. Η χρήση μιας στερικά παρεμποδισμένης βάσης, όπως η πενταμεθυλοπιπεριδίνη, μπορεί να βελτιώσει την απόδοση και την επαναληψιμότητα. Η προσέγγιση αυτή έχει χρησιμοποιηθεί για τη σύνθεση του βενζοδιυδροφουρανικού σκελετού, στην ολική σύνθεση της φουρακινოსίνης

(Furaquinocin) A, B και E.⁶¹ Έτσι η κυκλοποίηση μέσω της αντίδρασης Heck, επιτρέπει τη στερεοεκλεκτική σύνθεση του βενζοδιυδροφουρανικού σκελετού (Σχήμα 31).

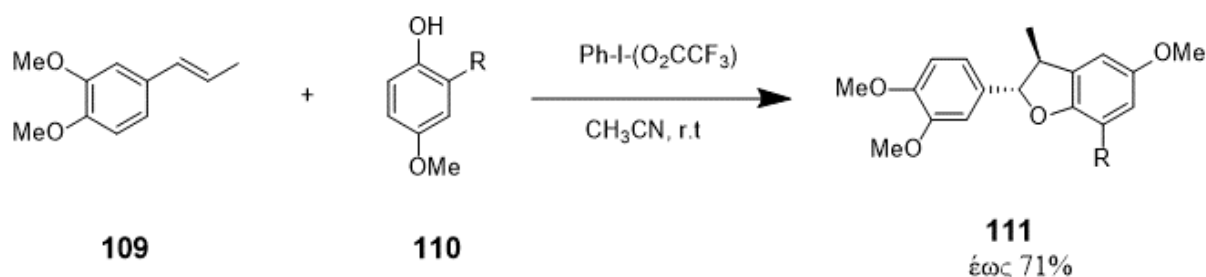


Σχήμα 31: Κυκλοποίηση μέσω αντίδρασης Heck.

1.9 Βιομιμητική σύζευξη και κυκλοπροσθήκη.

Με τον όρο βιομιμητική, εννοούμε τη μίμηση των μοντέλων, των συστημάτων και των στοιχείων της φύσης, με σκοπό την επίλυση πολύπλοκων ανθρώπινων προβλημάτων. Έτσι η χρήση αντιδράσεων τέτοιου τύπου έχουν χρησιμοποιηθεί για τη σύνθεση πολλών οικογενειών φυσικών προϊόντων. Πρόσφατα ο Sweton και οι συνεργάτες του, παρατήρησαν ότι η σύνθεση των βενζοφουρανικών νεο-

λιγνάνων, μπορεί να επιτευχθεί με καλές αποδόσεις και με υψηλή στερεοεκλεκτικότητα, με την οξείδωση μιας π-μεθόξυ φαινόλης **110** με δις(τριφθοροακετοξυ)ιωδοβενζόλιο, παρουσία ενός στυρενικού παραγωγού **109**, πλούσιο σε ηλεκτρονιακή πυκνότητα (Σχήμα 32).⁶²

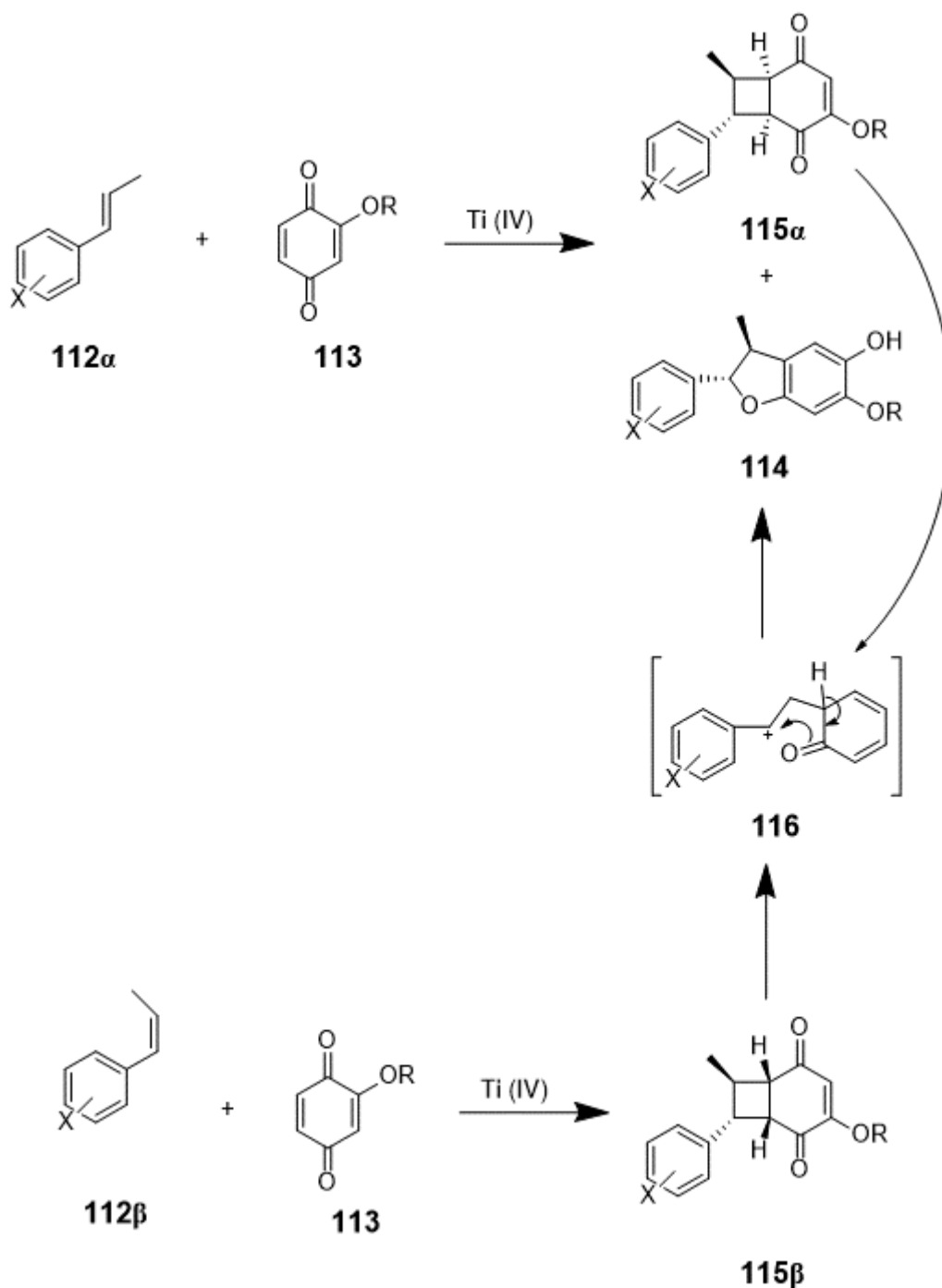


Σχήμα 32: Οξείδωση της π-μεθόξυ φαινόλης **110** με δις(τριφθοροακετοξυ)ιωδοβενζόλιο, παρουσία του στυρενικού παραγωγού **109**.

Αξίζει να σημειωθεί ότι αυτού του είδους η προσέγγιση, δηλαδή η σύζευξη μιας κινόνης και μιας φαινυλοπροπένυλο ομάδας, χρησιμοποιείται ευρέως για τη σύνθεση των βενζοδιυδροφουρανίων. Βασιζόμενος σε αυτό ο Engler και οι συνεργάτες του, δημοσίευσαν ότι η αντίδραση του *trans* ή *cis* β-μεθυλοστυρενίου **112**, με την 2-αλκοξυ-1,4-βενζοκινόνη **113**, παρουσία καταλύτη τιτανίου, δίνει μείγμα, του *trans*-βενζοδιυδροφουρανίου **114** και του κυκλοβουτανίου **115**, ως τα ανάλογα προϊόντα [2+2] κυκλοπροσθήκης (Σχήμα 33).⁶³

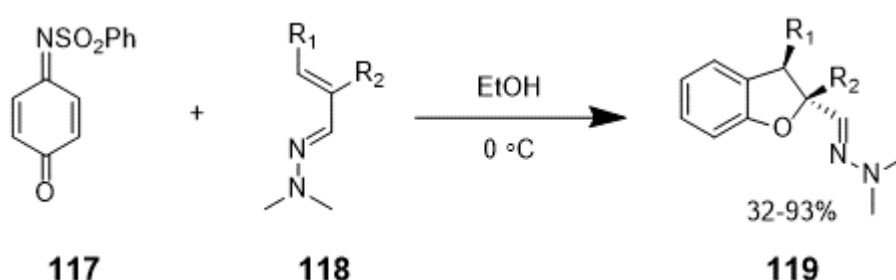
Τα προϊόντα αυτά ωστόσο, μπορούν να οδηγήσουν στα επιθυμητά *trans*-2,3-βενζοδιυδροφουράνια, με κατεργασία του ενδιάμεσου **116**, με πρωτικά οξέα. Σημαντικό ρόλο στην ποσότητα του επιθυμητού βενζοδιυδροφουρανίου, το οποίο παρατηρείται απευθείας στο μίγμα της αντίδρασης, φαίνεται να έχει το β-μεθυλοστυρένιο **112** που χρησιμοποιείται, καθώς και ο τύπος του καταλύτη τιτανίου. Τα *trans*-μεθυλοστυρένια **112α**, τα οποία έχουν υποκατάστατη δότη ηλεκτρονίων στις θέσεις όρθο και πάρα, δίνουν το επιθυμητό προϊόν με καλή

απόδοση, ενώ τα *cis*-μεθυλοστυρένια **112β**, έδωσαν σαν κύριο προϊόν το κυκλοβουτάνιο **115β**. Επίσης ο καταλύτης που οδηγεί στο βενζοδιυδροφουράνιο, είναι ο TiCl_4 , ενώ μείγματα όπως $\text{TiCl}_4/\text{Ti}(\text{OiPr})_4$, δίνουν τα προϊόντα [2+2] κυκλοπροσθήκης.



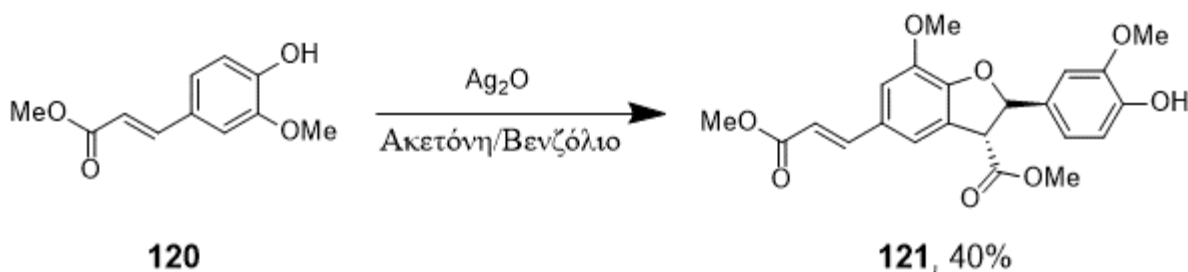
Σχήμα 33: Αντίδραση του β -μεθυλοστυρενίου **112**, με την 2-αλκοξυ-1,4-βενζοκινόνη **113**, παρουσία καταλύτη Ti(IV) .

Παρόμοια αντίδραση μπορεί να γίνει και με τη χρήση ιμιδίων των κινονών. Για παράδειγμα ο Barret και οι συνεργάτες του, δημοσίευσαν μια [3+2] κυκλοπροσθήκη ενός μονοιμιδίου π-βενζοκινόνης με διάφορα αζωδιένια, απουσία κάποιου οξέος κατά Lewis.⁶⁴ Η αργή προσθήκη ενός αλκοολικού διαλύματος του **117** σε ένα διάλειμμα του **118**, μας δίνει το 2,3-βενζοδιυδροφουράνιο **119** με υψηλή regio και στερεο εκλεκτικότητα, με πολύ καλές αποδόσεις (Σχήμα 34).



Σχήμα 34: [3+2] κυκλοπροσθήκη του μονοιμιδίου **117** με αζωδιένια **118**.

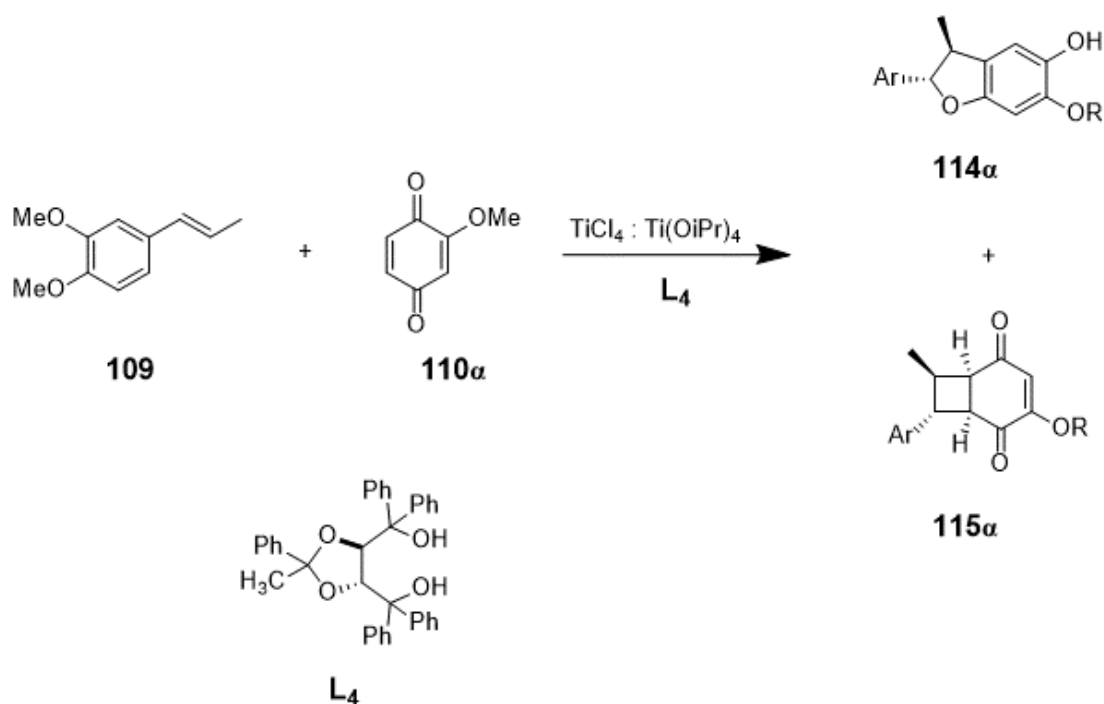
Μια διαφορετική προσέγγιση για τη δημιουργία νεολιγνανικών βενζοδιυδροφουρανίων, δημοσιεύθηκε από τον Lemiere και τους συνεργάτες του,⁶⁵ όπου η βιομιμητική σύνθεση του διμερούς του εστέρα **120**, με Ag₂O, επέτρεψε την απομόνωση του *trans*-2,3-βενζοδιυδροφουρανίου **121** με υψηλή στερεοεκλεκτικότητα και μέτρια απόδοση (Σχήμα 35).



Σχήμα 35: Βιομιμητική σύνθεση του διμερούς του εστέρα **120** προς το βενζοδιυδροφουράνιο **121**.

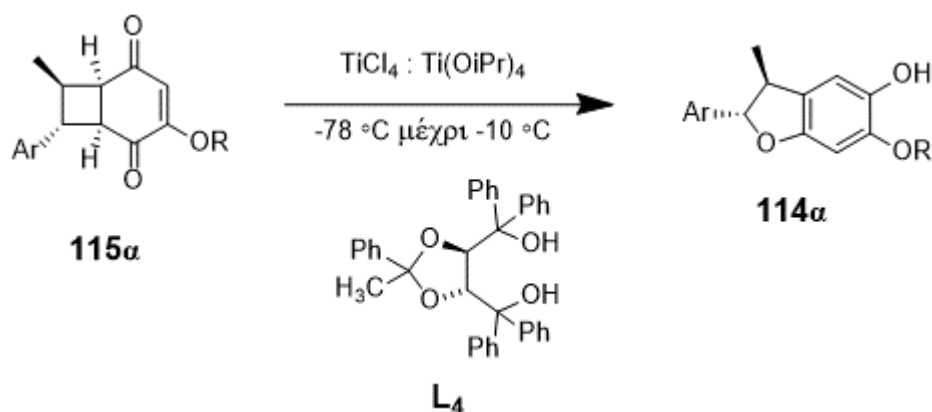
1.9.1 Ασύμμετρη βιομιμητική σύνθεση.

Σε συνέχεια των βιομιμητικών αντιδράσεων, μεγάλο ενδιαφέρον παρουσιάζει η ασύμμετρη σύνθεση, που θα οδηγήσει σε οπτικά ενεργά 2,3-βενζοδιυδροφουράνια. Με βάση λοιπόν τα αποτελέσματα που αναφέραμε πριν, ο Engler, χρησιμοποιώντας την χειρόμορφη διόλη **L₄** στην αντίδραση του Σχήματος 36,⁶⁶ λαμβάνει σαν προϊόν το οπτικά ενεργό *trans*-βενζοδιυδροφουράνιο **114a** και το κυκλοβουτάνιο **115a**. Με χρήση 2.5 ισοδυνάμων από τον καταλύτη Ti(iv), και τη χειρόμορφη διόλη **L₄** στους -78 °C λαμβάνεται σαν κύριο προϊόν το **115a**, με υψηλή απόδοση και εναντιομερική περίσσεια, ενώ το 2,3-βενζοδιυδροφουράνιο **114a** παρατηρείται σε χαμηλή απόδοση και χαμηλή εναντιοεκλεκτικότητα. Ωστόσο, με σταδιακή θέρμανση της αντίδρασης, το βενζοδιυδροφουράνιο, λαμβάνεται σε μεγαλύτερη απόδοση και εναντιομερική περίσσεια. Το γεγονός αυτό μπορεί να εξηγηθεί με την μετατροπή του κυκλοβουτανίου στο 2,3-βενζοδιυδροφουράνιο, μια διαδικασία που δεν συμβαίνει στους -78 °C, αλλά σε υψηλότερες θερμοκρασίες.



Σχήμα 36: Αντίδραση του αλκενίου **109** με την διενόνη **110a** παρουσία του υποκαταστάτη **L₄** και καταλυτών τιτανίου.

Το καθαρό εναντιομερές του κυκλοβουτανίου **115a** μαζί με τον υποκαταστάτη **L4**, θερμαίνεται από τους -78 °C στους -10 °C. Έτσι παρατηρείται η δημιουργία του **114a** σε υψηλή απόδοση και χωρίς να χάσει την οπτική του καθαρότητα (Σχήμα 37).

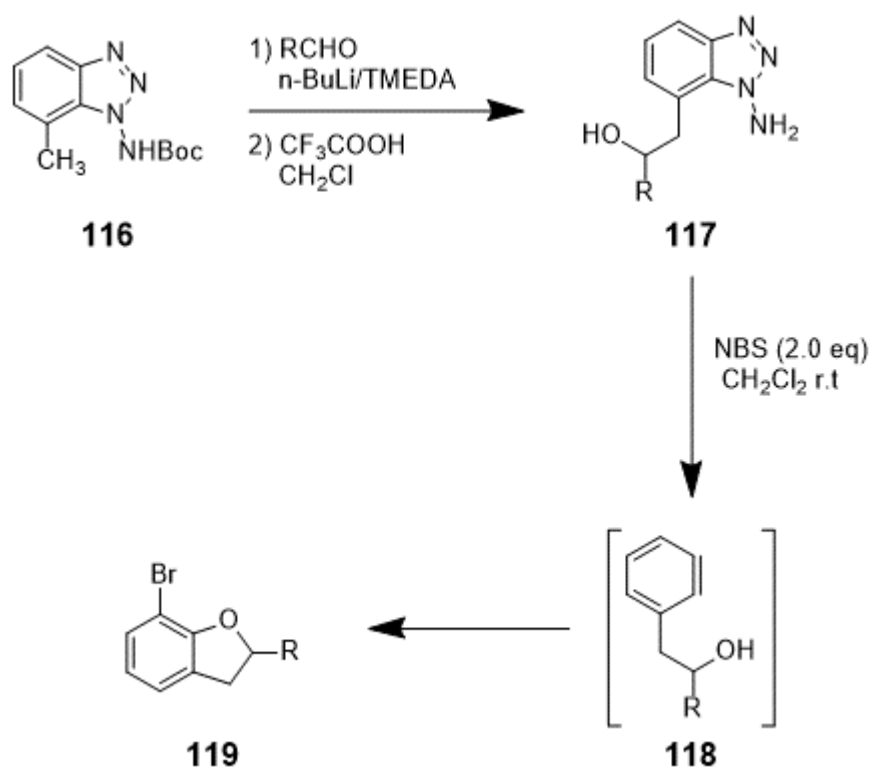


Σχήμα 37: Θέρμανση του κυκλοβουτανίου **115a** παρουσία του υποκαταστάτη **L4** και καταλυτών τιτανίου.

1.10 Σύνθεση από βενζίνιο

Τέλος, ένας άλλος τρόπος σύνθεσης των 2,3-βενζοδιυδροφουρανίων, ο οποίος ωστόσο δεν είναι ευρέως διαδεδομένος στην οργανική χημεία, είναι μέσω ενός αρυνίου. Αρύνια ονομάζονται οι ενώσεις, οι οποίες προκύπτουν από έναν αρωματικό υδρογονάνθρακα, μετά την απόσπαση δύο γειτονικών ατόμων υδρογόνου, του αρωματικού δακτυλίου, όπου πλέον δημιουργείται τριπλός δεσμός. Το πιο γνωστό παράδειγμα ενός αρυνίου είναι το μητρικό βενζίνιο. Ένα πρόβλημα στην σύνθεση του βενζινίου, είναι το ισχυρό βασικό περιβάλλον που απαιτείται, ένα γεγονός που έχει περιορίσει τη χρήση του. Για να ξεπεραστεί το πρόβλημα αυτό, οι Rees και Cambell επισήμαναν ότι τα 1-αμινοβενζοτρίαζόλια διασπώνται γρήγορα, παρουσία ενός οξειδωτικού όπως το NBS ή το $\text{Pb}(\text{OAc})_4$

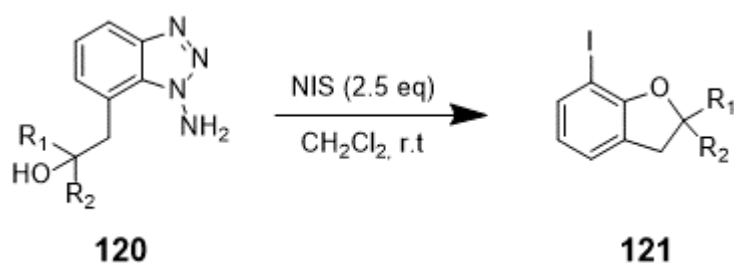
για να δώσει το επιθυμητό βενζίνιο, κάτω από ήπιες συνθήκες.⁶⁷ Με γνώμονα αυτό, ο Knight και οι συνεργάτες του, χρησιμοποίησαν ένα 7-υποκατεστημένο-1-αμινοβενζοτρίαζόλιο, για τη σύνθεση των 2,3-βενζοδιυδροφουρανίων. Για τη σύνθεση του βενζινικού ενδιάμεσου, χρησιμοποιείται το προστατευμένο με Boc ομάδα, τριαζόλιο **116**, το οποίο κατεργάζεται με μια αλδεΐδη, παρουσία n-BuLi και TMEDA. Ακολουθεί η αποπροστασία της Boc ομάδας με τριφθοροξικό οξύ, σε διχλωρομεθάνιο που οδηγεί στην ένωση **117**. Στη συνέχεια, η κατεργασία με δύο ισοδύναμα NBS σε διχλωρομεθάνιο, σε θερμοκρασία δωματίου, δίνει το βενζινικό ενδιάμεσο **118**, το οποίο απευθείας παγιδεύεται ενδομοριακά από το ελεύθερο υδροξύλιο και οδηγεί στο επιθυμητό προϊόν **119** (Σχήμα 38).⁶⁸



Σχήμα 38: Αντίδραση του 7-υποκατεστημένου-1-αμινοβενζοτρίαζολίου **116** προς το βενζοδιυδροφουρανικό παράγωγο **119**.

Η ίδια αντίδραση μπορεί να λάβει χώρα και με τριτοταγείς αλκοόλες. Χρησιμοποιώντας 2.5 ισοδύναμα NIS σε διχλωρομεθάνιο, λαμβάνεται το 7-

ιωδο-2,3-βενζοδιυδροφουράνιο **121**, σε καλές έως εξαιρετικές αποδόσεις (Σχήμα 39). Η παρουσία του ιωδίου σε αυτή τη θέση, δίνει τη δυνατότητα για περαιτέρω σύνθεση στον βενζοδιυδροφουρανικό σκελετό.⁶⁹

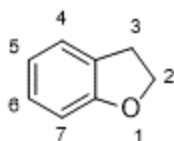


Σχήμα 39: Αντίδραση της τριτοταγούς αλκοόλης **120** παρουσία NIS.

2. Συζήτηση Αποτελέσματα

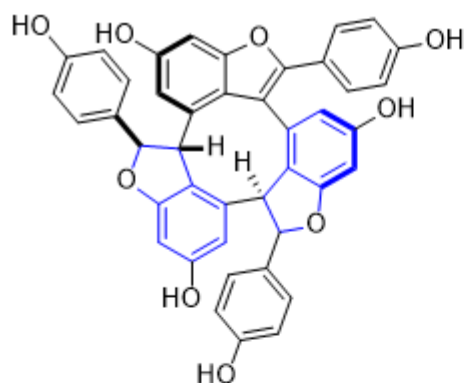
2.1 Σύνθεση βενζοδιυδροφουρανίων

Τα βενζοδιυδροφουράνια, τα οποία παλαιότερα ονομάζονταν κουμαράνια (Εικόνα 5), αποτελούνται από ένα συμπυκνωμένο αρωματικό δακτύλιο με ένα διυδροφουρανικό. Τα φυσικά προϊόντα τα οποία βασίζονται στον βενζοδιυδροφουρανικό σκελετό ταυτοποιούνται σε ένα μεγάλο φάσμα φυτών.⁷⁰⁻⁷² Τα αλκαλοειδή, ισοφλαβονοειδή, λιγνάνια και νεο-λιγνάνια είναι κάποια από τα φυσικά προϊόντα που περιέχουν τον βενζοδιυδροφουρανικό σκελετό.⁷³ Εκτός από την ύπαρξή τους σε πολυάριθμα φυσικά προϊόντα μπορούν να χρησιμοποιηθούν και για τη σύνθεση συμπυκνωμένων τρικυκλικών καρβοξυλικών ενώσεων.

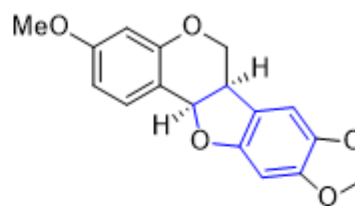


Εικόνα 5: Δομή του 2,3-βενζοδιυδροφουρανίου.

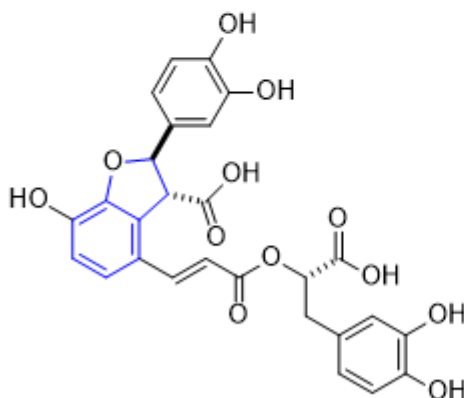
Ορισμένα παραδείγματα φυσικών προϊόντων τα οποία περιέχουν τον βενζοδιυδροφουρανικό σκελετό, παρουσιάζονται στην Εικόνα 6. Η καραφαινόλη **A 122** (Caraphenol A), εμφανίζει αντιφλεγμονώδη δράση⁷⁴ και το πτεροκαρπίνιο **123** (Pterocarpin) παρουσιάζει ηπατοπροστασία.^{75,76} Το (+) λιθοσπερμικό οξύ **124** είναι ένα εξίσου σημαντικό φυσικό προϊόν, που εμφανίζει δραστικότητα ενάντια στον HIV,⁷⁷ ενώ η λιντερόλη **A 125** (Linderol A) δρα ως αναστολέας στην βιοσύνθεση της μελανίνης.^{78,79}



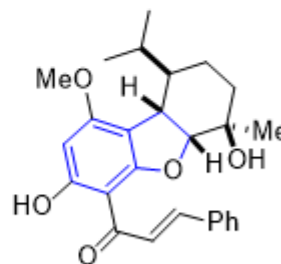
Καραφαινόλη Α (Caraphenol A)
122



Πτεροκαρπίνιο (Pterocarpin)
123



(+)-Λιθοσπερμικό οξύ (Lithospermic acid)
124

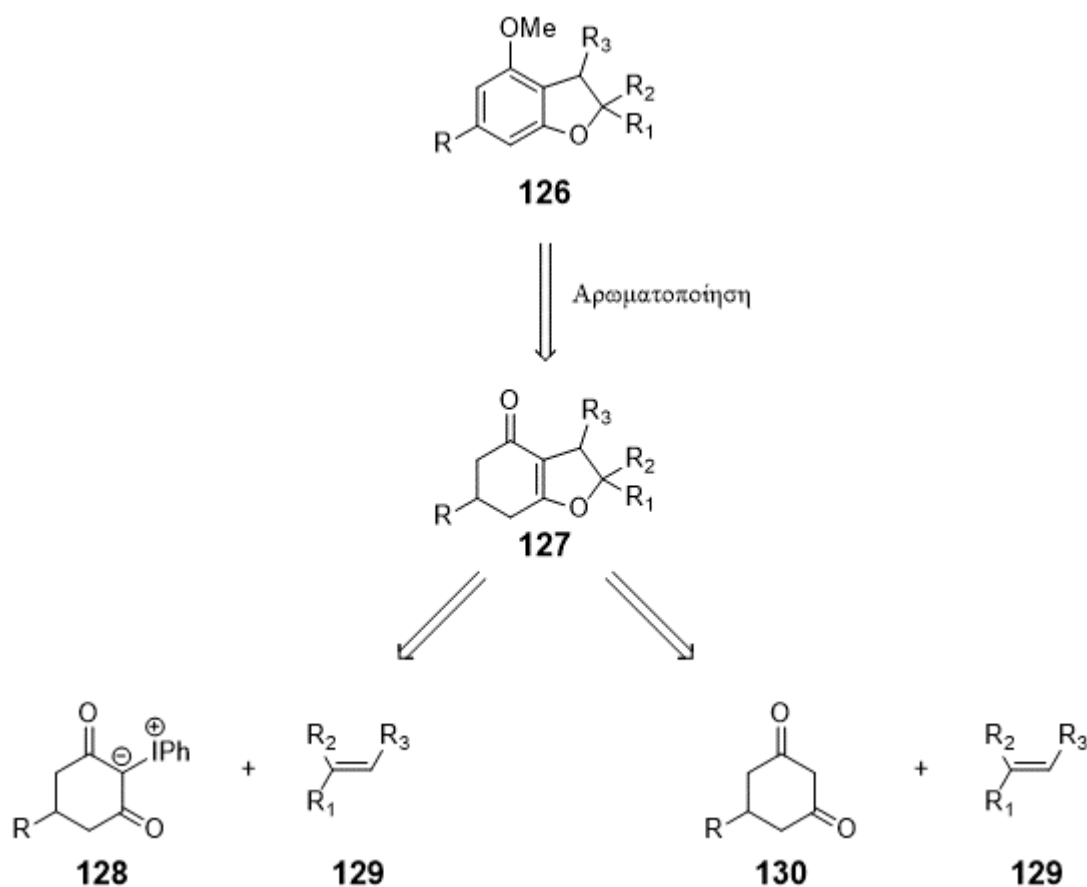


(-)-Λιντερόλη Α (Linderol)
125

Εικόνα 6: Φυσικά προϊόντα που περιέχουν το βενζοδιυδροφουρανικό σκελετό.

Ο σκοπός αυτής της μεταπτυχιακής διατριβής είναι η δημιουργία βενζοδιυδροφουρανικών παραγώγων διαμέσου αρωματοποίησης των αρχικών δικυκλικών διυδροφουρανίων. Η ρετροσυνθετική ανάλυση των βενζοδιυδροφουρανίων, που εφαρμόζεται στο εργαστήριο, παρουσιάζεται στο Σχήμα 40. Το βενζοδιυδροφουρανικό παράγωγο **126**, προκύπτει από την αρωματοποίηση του αντίστοιχου διυδροφουρανικού παραγώγου **127**. Η σύνθεση του διυδροφουρανίου **127** μπορεί να πραγματοποιηθεί, είτε από την αντίδραση

του υλιδίου του ιωδίου **128** με το αλκένιο **129**, είτε διαμέσου της οξειδωτικής κυκλοποίησης της 1,3-κυκλοεξανοδιόνης **130** με το αλκένιο **129**.

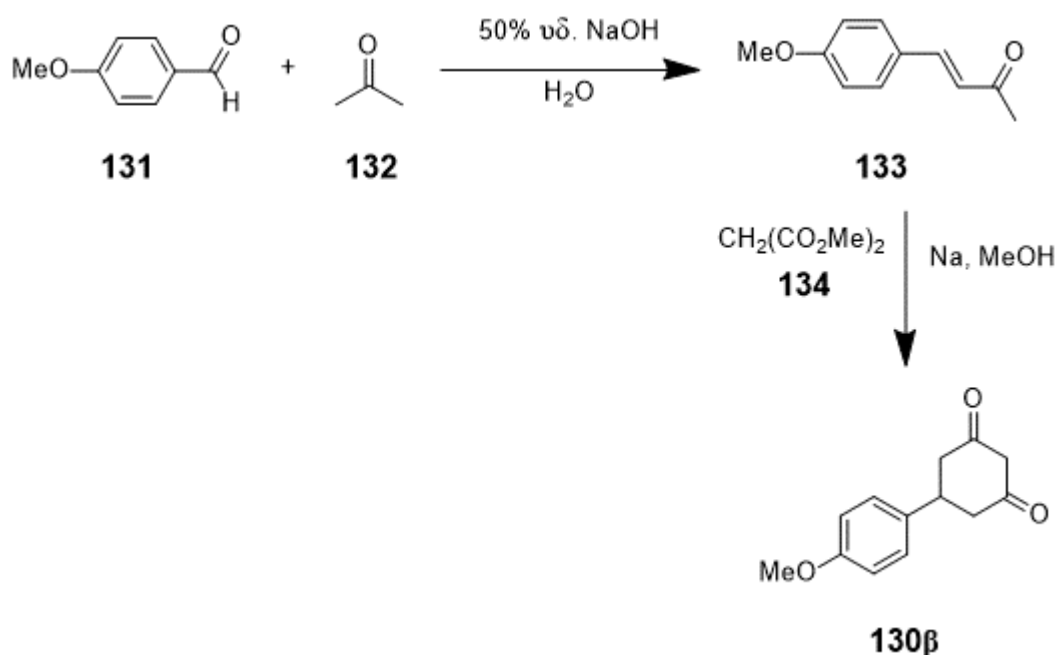


Σχήμα 40: Ρετροσυνθετική ανάλυση ενός βενζοδιυδροφουρανικού παραγώγου **126**.

2.2 Σύνθεση των 1,3 κυκλοεξανοδιονών

Η μητρική 1,3-κυκλοεξανοδιόνη **130a** είναι εμπορικά διαθέσιμη. Οι υποκατεστημένες 1,3-κυκλοεξανοδιόνες παρασκευάζονται με ανάλογο τρόπο με αυτόν που παρατίθεται για την 5-(4-μεθοξυφαινυλο)-1,3-κυκλοεξανοδιόνη **130β**. Η σύνθεση της 5-(4-μεθοξυφαινυλο)-1,3-κυκλοεξανοδιόνης **130β** πραγματοποιείται από την αντίδραση της 4-(4-μεθοξυφαινυλο)-βουτ-3-εν-2-όνης **133** με τον μαλονικό διμεθυλεστέρα **134**, ο οποίος έχει προστεθεί σε ένα διάλυμα νατρίου σε μεθανόλη. Για την απομόνωση του τελικού προϊόντος με

απόδοση 51%, ακολουθεί κατεργασία αρχικά με NaOH, και στην συνέχεια με HCl. Η 4-(4-μεθοξυφαινυλο)-βουτ-3-εν-2-όνη **133** που χρησιμοποιήθηκε, συντίθεται από την αντίδραση της π-μεθοξυβενζαλδεΐδης **131** με ακετόνη σε 50% υδατικό διάλυμα NaOH και νερό (Σχήμα 41).⁸⁰

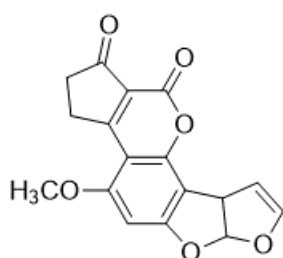


Σχήμα 41: Σύνθεση της 5-(4-μεθοξυφαινυλο)-1,3-κυκλοεξανοδιόνης **130β**.

2.3 Σύνθεση συμπυκνωμένων διυδροφουρανίων με χρήση υλιδίων του ιωδίου φωτοχημικά

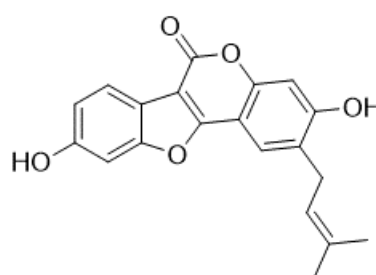
Ο διυδροφουρανικός δακτύλιος αποτελεί το βασικό σκελετό πολλών φυσικών προϊόντων, με μεγάλο βιολογικό ενδιαφέρον, όπως η αφλατοξίνη B₁ **135**,⁸¹ η ψωραλιδίνη **136**⁸² και η αγγελισίνη **137**⁸³ (Εικόνα 7). Το ευρύ φάσμα των βιολογικών ιδιοτήτων αυτών των ενώσεων, καθιστά αναγκαία μια αποτελεσματική σύνθεση του διυδροφουρανικού δακτυλίου. Έτσι έχουν προταθεί πολλές συνθετικές πορείες, όπως π.χ. η αποσύνθεση διάζω ενώσεων⁸⁴

και οι αντιδράσεις α-απόσπασης διβρωμοκετονών,⁸⁵ παρουσία ολεφινών ως παγίδων. Τα υλίδια του ιωδίου εμφανίζουν μεγαλύτερη δραστηριότητα έναντι των διάζω ενώσεων χωρίς τα συνηθισμένα προβλήματα ασφάλειας και τοξικότητας. Η αυξημένη δραστηριότητα τους οφείλεται στο γεγονός ότι το θετικά φορτισμένο άτομο του ιωδίου αποτελεί μια πολύ καλή αποχωρούσα ομάδα, επιτρέποντας έτσι αντιδράσεις κυκλοπροσθήκης σε ήπιες συνθήκες.⁸⁶



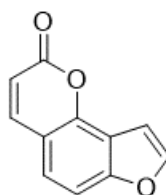
Αφλατοξίνη B₁

135



Ψωραλιδίνη

136

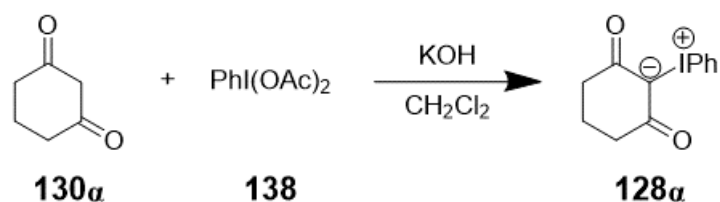


Αγγελισίνη

137

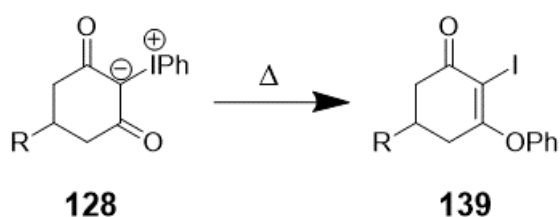
Εικόνα 7: Φυσικά προϊόντα τα οποία περιέχουν τον διυδροφουρανικό σκελετό.

Για την παρασκευή των υλιδίων του ιωδίου απαιτείται μια ένωση με ενεργή μεθυλениκή ομάδα. Έτσι το υλίδιο του ιωδίου **128a** παρασκευάζεται από την αντίδραση συμπύκνωσης της 1,3-κυκλοεξανοδιόνης **130a**, η οποία διαθέτει μια ενεργή μεθυλениκή ομάδα, με μια ένωση του υπερσθενούς ιωδίου, όπως π.χ. το διακετοξυιωδοβενζόλιο **138**,⁸⁷ ακολουθούμενη από πλύση με 5% υδατικό διάλυμα KOH με απόδοση 78% (Σχήμα 42).



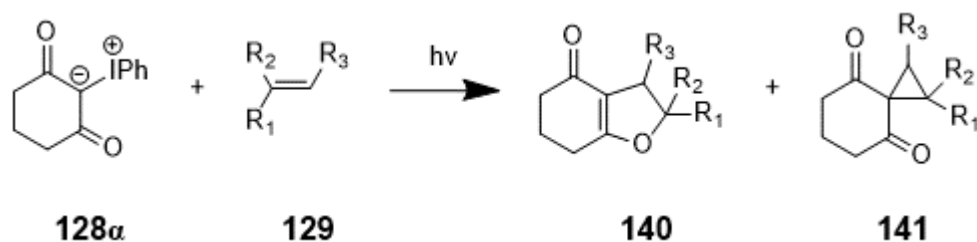
Σχήμα 42: Σύνθεση του υλιδίου του ιωδίου **128a**.

Τα υλίδια του ιωδίου των β-δικετονών είναι σταθερά σε θερμοκρασία δωματίου για κάποιες ώρες και μπορούν να διατηρηθούν για μεγαλύτερο χρονικό διάστημα στους $-30\text{ }^{\circ}\text{C}$. Αποσυντίθενται προς τον αντίστοιχο ιωδοαιθέρα **139** κατά τον βρασμό τους σε διάφορους διαλύτες (Σχήμα 43).



Σχήμα 43: Αποσύνθεση του υλιδίου **128** προς τον αντίστοιχο ιωδοαιθέρα **139**.

Αρχικά, μελετήθηκε η σύνθεση των διυδροφουρανίων με χρήση των υλιδίων του ιωδίου. Είναι ήδη γνωστό⁸⁸ από την βιβλιογραφία ότι η ακτινοβολήση, με λάμπα Hg μέτριας πίεσης 400W, ενός υλιδίου του ιωδίου παρουσία περίσσειας αλκενίου οδηγεί στο αντίστοιχο διυδροφουρανικό παράγωγο. Εκτός από την λάμπα υδραργύρου μελετήθηκε και η ακτινοβολήση με συστοιχίες blue και UV leds (Σχήμα 44), δίνοντας σε ορισμένες περιπτώσεις τα αντίστοιχα κυκλοπροπάνια **141**.⁸⁹ Τα αποτελέσματα απεικονίζονται στον Πίνακα 1.



Σχήμα 44: Αντιδράσεις του υλιδίου **128a** με άκυκλα αλκένια **129**.

Πίνακας 1: Αντιδράσεις^α υλιδίου του ιωδίου **128a** με αλκένια **129**

α/α	R ₁	R ₂	R ₃	Συνθήκες	Χρόνος (h) ^ζ	Προϊόν	Απόδοση (%) ^η
1	C ₆ H ₅	H	H	hν ^β CH ₂ Cl ₂	24	141a	39
2	C ₆ H ₅	H	H	hν ^γ CH ₂ Cl ₂	2.5	141a	68
3	C ₆ H ₅	H	H	hν ^δ CH ₂ Cl ₂	2	140a	85
4	C ₆ H ₅	H	H	hν ^ε CH ₂ Cl ₂	2	141a 140a	32 68
5	C ₆ H ₅	H	H	hν ^{στ} CH ₂ Cl ₂	2	140a	52
6	C ₆ H ₅	H	H	hν ^{στ} CH ₃ CN	2	140a	70
7	C ₆ H ₅	H	H	hν ^{στ} THF	2	140a	54
8	π-H ₃ COC ₆ H ₄	H	CH ₃	hν ^δ CH ₂ Cl ₂	24	140β	44
9	π-H ₃ COC ₆ H ₄	H	CH ₃	hν ^{στ} CH ₂ Cl ₂	1.5	140β	72
10	C ₆ H ₅	CH ₃	H	hν ^{στ} CH ₂ Cl ₂	2	140γ	63
11	ο-CH ₃ OCH ₂ =CHCH ₂ OC ₆ H ₃	H	CH ₃	hν ^{στ} CH ₂ Cl ₂	2	140δ	35

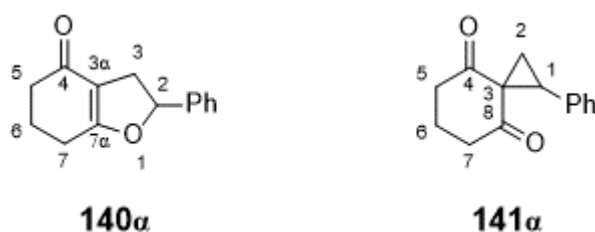
^α. Συνθήκες αντίδρασης: Υλίδιο του ιωδίου **128a** (0.48-2.07 mmol), αλκένιο **129** (1.90-9.62 mmol), διαλύτης (10ml), ^β. 1 blue led ^γ. 4 blue led ^δ. 20 blue led ^ε. 4 UV led ^{στ}. Λάμπα Hg 400W ^ζ. Χρόνος που απαιτείται για την πλήρη αντίδραση του υλιδίου **128a** ^η. Απόδοση του προϊόντος μετά από flash χρωματογραφία στήλης.

Ένα διάλυμα υλιδίου του ιωδίου **128a** και περίσσειας αλκενίου **129** ακτινοβολείται σε θερμοκρασία δωματίου με λάμπα Hg 400W ή με συστοιχίες blue led ή UV led, σε διάφορους διαλύτες μέχρις ότου αντιδράσει όλη η ποσότητα του υλιδίου. Η αντίδραση του υλιδίου **128a** με το στυρόλιο **129a** με ακτινοβολία από 1 blue led, έδωσε το κυκλοπροπάνιο **141a** (βλ. Παράρτημα) με απόδοση 39%. Με την αύξηση του αριθμού των blue led από 1 σε 4, παρατηρείται ανάλογη αύξηση και της απόδοσης στο 68% (περίπτωση 2, Πίνακας 1). Ωστόσο όταν η αντίδραση πραγματοποιήθηκε με συστοιχία 20 blue leds, σαν τελικό προϊόν απομονώνεται το αντίστοιχο διυδροφουράνιο **140a** (βλ. Παράρτημα). Το γεγονός αυτό πιθανότατα να οφείλεται στο αυξημένο ποσό ενέργειας με το οποίο ακτινοβολήθηκε το διάλυμα και οδήγησε στην ισομερείωση του αναμενόμενου κυκλοπροπανίου προς το διυδροφουράνιο. Όπως είναι γνωστό από τη βιβλιογραφία,⁹⁰ ακτινοβολία με λάμπα Hg 400W, του κυκλοπροπανίου **141a** οδηγεί στην πλήρη μετατροπή προς το αντίστοιχο διυδροφουράνιο **140a**. Η αντίδραση αυτή πραγματοποιήθηκε σε διαλύτη διχλωρομεθάνιο, ακετονιτρίλιο και THF, με τη μεγαλύτερη απόδοση 70% να παρατηρείται όταν σαν διαλύτης χρησιμοποιήθηκε το ακετονιτρίλιο (περίπτωση 6, Πίνακας 1).

Στη συνέχεια η ίδια αντίδραση διενεργήθηκε χρησιμοποιώντας την *trans*-ανεθόλη **129β**, ο διπλός δεσμός της οποίας έχει αυξημένη ηλεκτρονιακή πυκνότητα σε σχέση με το στυρόλιο **129a**. Η αντίδραση πραγματοποιήθηκε σε διαλύτη διχλωρομεθάνιο και τις δύο φορές, ενώ η ακτινοβολία έγινε με συστοιχία 20 blue leds, (περίπτωση 8, Πίνακας 1) και λάμπα Hg 400W (περίπτωση 9, Πίνακας 1). Και στις δύο περιπτώσεις σαν τελικό προϊόν, απομονώνεται το διυδροφουράνιο **140β** (βλ. Παράρτημα) σε απόδοση 44% και 72% αντίστοιχα. Η αντίδραση του υλιδίου του ιωδίου **128a** με το α-μεθυλο-στυρόλιο **129γ** οδηγεί στην απομόνωση του διυδροφουρανίου **140γ** με καλή απόδοση 63%. Τέλος, η χρήση του αλκενίου **129δ** είχε σαν αποτέλεσμα την

μείωση της απόδοσης του αντίστοιχου διυδροφουρανίου **140δ** στο 33%, γεγονός το οποίο μπορεί να οφείλεται στις στεreoχημικές παρεμποδίσεις, εξαιτίας της προσθήκης δύο υποκαταστατών στον αρωματικό δακτύλιο.

Όλα τα διυδροφουρανικά και κυκλοπροπανικά παράγωγα ταυτοποιήθηκαν με φάσματα IR, ^1H και ^{13}C NMR και HRMS. Ο προσδιορισμός της δομής των προϊόντων **140** και **141** εξηγείται για το διυδροφουράνιο **140α** και το αντίστοιχο κυκλοπροπάνιο **141α** (Εικόνα 8).

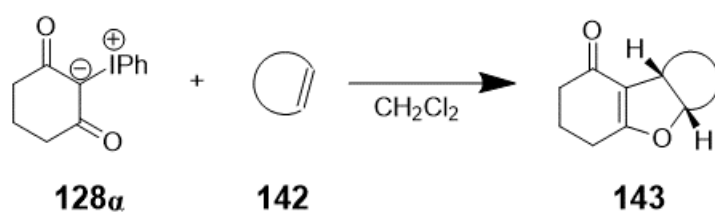


Εικόνα 8: Διυδροφουράνιο **140α** και κυκλοπροπάνιο **141α**.

Παρατηρείται ότι στο φάσμα ^1H NMR του διυδροφουρανίου **140α** τα δυο πρωτόνια της θέσης 3, εμφανίζονται σαν δυο πολλαπλές κορυφές στα 3.33-3.27 ppm και στα 2.93-2.87 ppm, ενώ ο αντίστοιχος άνθρακας δίνει σήμα στο φάσμα ^{13}C στα 36.5 ppm, κορυφή η οποία εμφανίζεται ως αρνητική στο φάσμα DEPT 135. Το πρωτόνιο που αντιστοιχεί στον άνθρακα της θέσης 2, εμφανίζεται σαν μια κορυφή διπλή διπλής στα 5.77 ppm, με σταθερά σύζευξης με 10.5 και 9.0 Hz, ενώ ο άνθρακας δίνει σήμα στα 86.4 ppm. Οι διαφορές με τα αντίστοιχα πρωτόνια του κυκλοπροπανίου **141α**, είναι ότι τα πρωτόνια του άνθρακα της θέσης 2, εμφανίζονται σαν δυο πολλαπλές κορυφές στο φάσμα ^1H στα 2.81-2.73 ppm και 2.68-2.61, ενώ ο αντίστοιχος άνθρακας εμφανίζει σήμα στα 17.9 ppm. Επίσης το πρωτόνιο της θέσης 1 εμφανίζεται σαν μια ψεύδο-διπλή διπλής

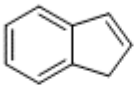
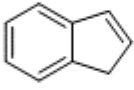
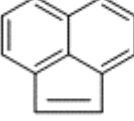
κορυφή στα 3.29 ppm με σταθερά σύζευξης 8.9 Hz, εξαιτίας της σχάσης του με τα δύο γειτονικά πρωτόνια. Ο άνθρακας της θέσης αυτής δίνει σήμα στα 48.9 ppm. Κάποιες άλλες χαρακτηριστικές διαφορές που μας βοηθάνε στον χαρακτηρισμό αυτών των δυο ενώσεων, είναι τα σήματα των ανθράκων των θέσεων 3α, 4 και 7α, στο φάσμα ^{13}C του διυδροφουρανίου και των θέσεων 3,4 και 8 στο φάσμα του κυκλοπροπανίου. Οι άνθρακες των θέσεων αυτών δίνουν τα αντίστοιχα σήματα στα 113.0, 195.6 και 177.3 ppm για το διυδροφουράνιο **140a** και στα 50.2, 205.9 και 201.9 ppm για το κυκλοπροπάνιο **141a**. Τέλος τα αρωματικά πρωτόνια του φαινυλίου εμφανίζονται ως πολλαπλή κορυφή στα 7.43-7.33 ppm για το διυδροφουράνιο και στα 7.32-7.21 ppm για το κυκλοπροπάνιο.

Η ίδια αντίδραση πραγματοποιήθηκε με κυκλικά αλκένια τα οποία έδωσαν τα αντίστοιχα διυδροφουράνια με καλές αποδόσεις. Διάλυμα υλιδίου του ιωδίου **128a** και ενός κυκλικού αλκενίου σε περίσσεια, σε διχλωρομεθάνιο ακτινοβολείται με λάμπα υδραργύρου μέτριας πίεσης 400W ή αφήνεται σε θερμοκρασία δωματίου για μεγάλο χρονικό διάστημα μέχρις ότου αντιδράσει όλη η ποσότητα του υλιδίου. Τα αποτελέσματα παρουσιάζονται στον Πίνακα 2 (Σχήμα 45).



Σχήμα 45: Αντιδράσεις υλιδίου **128a** με κυκλικά αλκένια **142**.

Πίνακας 2: Αντιδράσεις^α υλιδίου του ιωδίου **128a** με αλκένια **129**

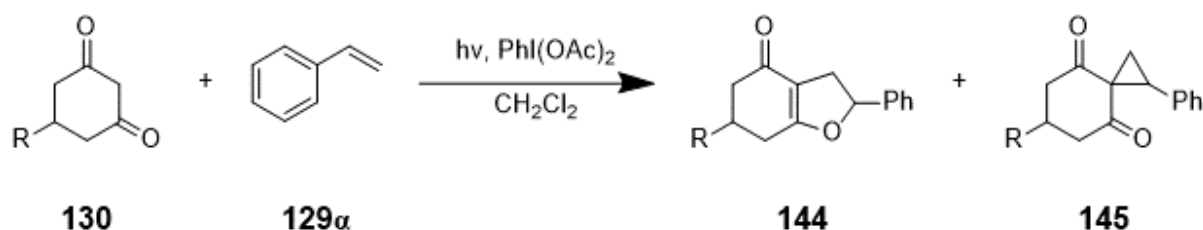
α/α	Αλκένιο	Συνθήκες	Χρόνος ^γ	Προϊόν	Απόδοση (%) ^δ
1	 142a	hν ^β	2h	143a	31
2	 142a	r.t	23d	143a	73
3	 142b	hν ^β	2h	143b	11

^α. Συνθήκες αντιδράσεις: Υλίδιο του ιωδίου **128a** (2.00 mmol), αλκένιο **142** (5.68-8.62 mmol), διχλωρομεθάνιο (10 ml), ^β. Λάμπα Hg 400W, ^γ. Χρόνος που απαιτείται για την πλήρη αντίδραση του υλιδίου **128a**, ^δ. Απόδοση του προϊόντος μετά από flash χρωματογραφία στήλης.

Η αντίδραση του ινδενίου πραγματοποιήθηκε με ακτινοβολήση σε λάμπα Hg 400W, και έδωσε το αντίστοιχο διυδροφουράνιο **143a** (βλ. Παράρτημα) με μέτρια απόδοση 31%, ενώ όταν διάλυμα υλιδίου του ιωδίου και ινδενίου αφέθηκε σε θερμοκρασία δωματίου για μεγάλο χρονικό διάστημα η απόδοση αυξήθηκε στο 73%. Η χρήση ακεναφθυλενίου δίνει το διυδροφουράνιο **143b** με χαμηλή απόδοση 11%, η οποία πιθανόν να οφείλεται στο μέγεθος του υποκαταστάτη ή στην μειωμένη καθαρότητα της πρώτης ύλης.

Ένας εναλλακτικός τρόπος σύνθεσης των διυδροφουρανίων που μελετήθηκε, περιλαμβάνει την in situ δημιουργία του υλιδίου του ιωδίου **128a**.⁹⁰ Ισομοριακή ποσότητα της β-δικαρβονυλικής ένωσης **130** και διακετοξυιωδοβενζολίου **138** σε διχλωρομεθάνιο ακτινοβολείται για 2.0-2.5 h, σε θερμοκρασία δωματίου. Για την ακτινοβολήση του διαλύματος χρησιμοποιήθηκε λάμπα Hg 400W μέτριας πίεσης

ή συστοιχία 40 blue leds (Σχήμα 46). Τα αποτελέσματα παρουσιάζονται στον Πίνακα 3.



Σχήμα 46: Αντιδράσεις της 1,3-κυκλοεξανοδιόνης **130** με στυρόλιο in situ.

Πίνακας 3: Αντιδράσεις^α 1,3 κυκλοεξανοδιόνης **130** με στυρόλιο **129α**

<i>α/α</i>	R	Συνθήκες	Χρόνος (h) ^ε	Προϊόν	Απόδοση (%) ^{στ}
1	H	$h\nu^{\beta}$	2	140α	55
2	H	$h\nu^{\gamma}$	2.5	141α	28
3	$\pi\text{-H}_3\text{COC}_6\text{H}_4$	$h\nu^{\beta}$	2	144α	50 ^η
4	$\pi\text{-H}_3\text{COC}_6\text{H}_4$	$h\nu^{\delta}$	2	144α	47 ^η
5	CH ₃	$h\nu^{\beta}$	2	144β	47

^α. Συνθήκες αντίδρασης : 1,3-κυκλοεξανοδιόνη **130** (0.98-2.14 mmol), στυρόλιο **129α** (4.86-9.62 mmol), διακετοξυιωδοβενζόλιο **138** (1.03-2.05 mmol), διχλωρομεθάνιο (5-10 ml), ^β. Λάμπα Hg 400W, ^γ. 40 blue led, ^δ. 40 UV led, ^ε. Χρόνος που απαιτείται για την πλήρη αντίδραση της 1,3-κυκλοεξανοδιόνης **130**, ^{στ}. Απόδοση του προϊόντος μετά από flash χρωματογραφία στήλης, ^η. Μίγμα εναντιομερών.

Αρχικά διερευνήθηκε η αντίδραση της 1,3-κυκλοεξανοδιόνης **130α** με στυρόλιο και διακετοξυιωδοβενζόλιο σε διχλωρομεθάνιο. Η ακτινοβολήση του διαλύματος με λάμπα Hg μέτριας πίεσης 400W έδωσε το διυδροφουράνιο **140α** (βλ. Παράρτημα) με καλή απόδοση 55%, ενώ όταν η ακτινοβολήση λαμβάνει

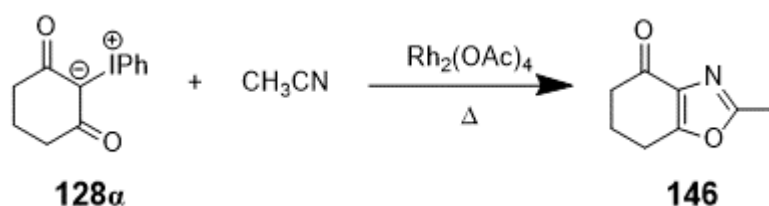
χώρα με συστοιχία 40 blue leds, σαν τελικό προϊόν απομονώνεται το κυκλοπροπάνιο **141a** (βλ. Παράρτημα) με απόδοση 28%. Η 1,3-κυκλοεξανοδιόνη μπορεί να αντικατασταθεί με την 4-υποκατεστημένη-1,3-κυκλοεξανοδιόνη **130β**. Η ακτινοβολήση με λάμπα Hg 400W ή συστοιχία 40 UV leds, έδωσε και στις δυο περιπτώσεις το διυδροφουράνιο **144a** (βλ. Παράρτημα) με απόδοση 50% και 47% αντίστοιχα, ως μίγμα εναντιομερών, τα οποία διαχωρίζονται με διαδοχικές ανακρυσταλλώσεις από μεθανόλη. Παρόμοια ήταν η απόδοση και στην περίπτωση της 4-μεθυλο-1,3-κυκλοεξανιοδιόνης **130γ**, η οποία ακτινοβολείται σε λάμπα Hg 400W, δίνοντας το αντίστοιχο διυδροφουράνιο **144β**.

2.4 Σύνθεση συμπυκνωμένων διυδροφουρανίων με χρήση υλιδίων του ιωδίου θερμικά.

2.4.1 Θερμικά καταλύόμενες αντιδράσεις υλιδίων του ιωδίου με ακετονιτρίλιο και φαινυλο-ακετυλένιο

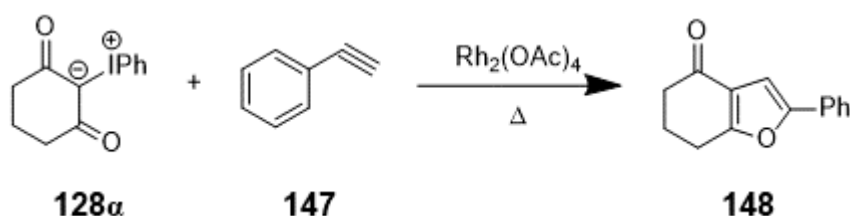
Ενδιαφέρον παρουσιάζει και η μελέτη αντιδράσεων του υλιδίου του ιωδίου που καταλύονται θερμικά.^{91,92} Οι αντιδράσεις διενεργήθηκαν παρουσία καταλυτικής ποσότητας $\text{Rh}_2(\text{OAc})_4$, με θέρμανση για 2-60 min, ενώ σαν παραπροϊόν απομονώνεται ο ιωδοαιθέρας **139**.

Αρχικά πραγματοποιήθηκε η αντίδραση του υλιδίου **128a** με ακετονιτρίλιο, παρουσία καταλυτικής ποσότητας $\text{Rh}_2(\text{OAc})_4$ με βρασμό για 1h. Ακολουθεί χρωματογραφία στήλης με flash silica gel, που οδηγεί στην απομόνωση του οξαζολικού παραγώγου **146** με απόδοση 33%, ενώ σαν παραπροϊόν απομονώνεται και ο ιωδοαιθέρας **139** (Σχήμα 47).



Σχήμα 47: Αντίδραση του υλιδίου **128a** με ακετονιτρίλιο, θερμικά.

Στην συνέχεια η ίδια αντίδραση πραγματοποιήθηκε με χρήση του φαινυλο ακετυλενίου **147**, αντί του ακετονιτρίλιου, λαμβάνοντας σαν τελικό προϊόν το δικυκλικό φουράνιο **148** (βλ. Παράρτημα) με απόδοση 68% (Σχήμα 48).



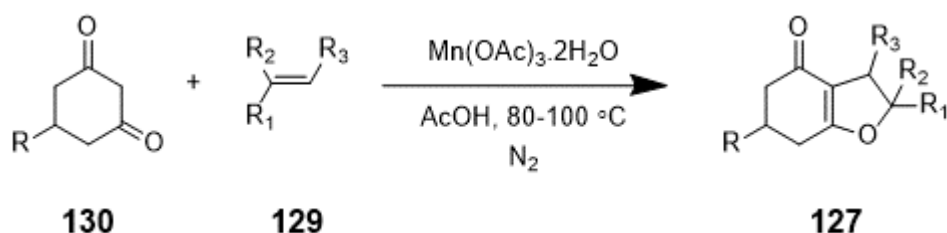
Σχήμα 48: Αντίδραση του υλιδίου **128a** με φαινυλο ακετυλένιο, θερμικά.

2.5 Οξειδωτικές κυκλοποιήσεις β-δικαρβονυλικών ενώσεων παρουσία αλκενίων με χρήση $\text{Mn}(\text{OAc})_3 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$

Η οξειδωτική κυκλοποίηση με τη χρήση του $\text{Mn}(\text{OAc})_3 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$, ως οξειδωτικού ενός ηλεκτρονίου, έχει αποδειχθεί ότι αποτελεί μία εξαιρετική μέθοδο σχηματισμού ενός C-C δεσμού με απόλυτη στερεοεκλεκτικότητα και τοποεκλεκτικότητα ενώ ταυτόχρονα το $\text{Mn}(\text{OAc})_3 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ είναι ένα εμπορικά διαθέσιμο αντιδραστήριο. Στα πλαίσια του εργαστηρίου, το $\text{Mn}(\text{OAc})_3 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ παρασκευάζεται από την αντίδραση $\text{Mn}(\text{OAc})_2$ με KMnO_4 σε οξικό οξύ στους 90 °C για 30 λεπτά και την ακόλουθη καταβύθιση του ως καφέ στερεό με την προσθήκη συγκεκριμένης ποσότητας νερού. Για τη χρήση του σε οξειδωτικές κυκλοποιήσεις απαιτείται η ενεργοποίηση του στους 90 °C για 30 λεπτά, σε

αδρανή ατμόσφαιρα αζώτου. Ήταν ήδη γνωστό στο εργαστήριο ότι βέλτιστες αποδόσεις επιτυγχάνονται με την *in situ* δημιουργία άνυδρου $\text{Mn}(\text{OAc})_3$, με την αντίδραση $\text{Mn}(\text{OAc})_3$ και KMnO_4 σε οξικό οξύ στους 80-100 °C για 30 λεπτά σε αδρανή ατμόσφαιρα αζώτου. Αυτό πιθανώς να οφείλεται στην απουσία του νερού που υπάρχει στην ένυδρη μορφή του $\text{Mn}(\text{OAc})_3$ που παρασκευάζεται με καταβύθιση. Είναι επίσης γνωστό εργαστηριακά, ότι οι βέλτιστες αποδόσεις επιτυγχάνονται με αναλογία 1:3 1,3-δικετόνης: $\text{Mn}(\text{OAc})_3$, ενώ το αλκένιο βρίσκεται σε περίσσεια.

Η οξειδωτική κυκλοποίηση με $\text{Mn}(\text{OAc})_3$ μιας 1,3-κυκλοεξανοδιόνης **130** με άκυκλα αλκένια **129** (Σχήμα 49), δίνει τα ανάλογα διυδροφουράνια **127** με εξαιρετικές αποδόσεις (Πίνακας 4).



Σχήμα 49: Αντιδράσεις της 1,3-κυκλοεξανοδιόνης **130** με άκυκλα αλκένια **129** με $\text{Mn}(\text{OAc})_3 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$.

Πίνακας 4: Οξειδωτικές κυκλοποιήσεις^α της 1,3-κυκλοεξανοδιόνης **130** με άκυκλα αλκένια **129**

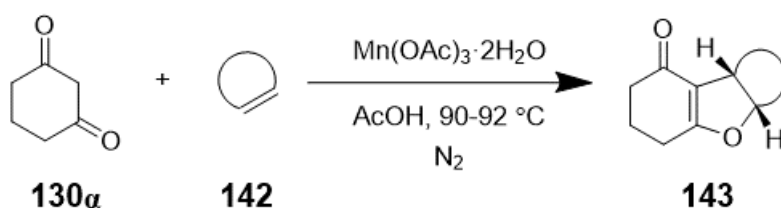
a/a	R	R ₁	R ₂	R ₃	T(°C)	Χρονος (min) ^β	Προϊον	Απόδοση (%) ^γ
1	H	C ₆ H ₅	H	H	100	50	140α	95
2	H	π-CH ₃ C ₆ H ₄	H	H	90	60	127α	78
3	H	C ₆ H ₅	CH ₃	H	90	60	140γ	100
4	H	π-H ₃ COC ₆ H ₄	H	CH ₃	92	60	140β	100 ^δ
5	CH ₃	C ₆ H ₅	H	H	90	60	144β	100
6	π-H ₃ COC ₆ H ₄	C ₆ H ₅	H	H	90	120	144α	89 ^δ
7	π-H ₃ COC ₆ H ₄	π-H ₃ COC ₆ H ₄	H	CH ₃	90	60	127β	87 ^δ

^α. Συνθήκες αντίδρασης: 1,3-κυκλοεξανοδιόνη **130** (1.96 mmol), αλκένιο **129** (6.76-9.62 mmol), Mn(OAc)₃ (6.00 mmol), ^β. Χρόνος αντίδρασης μετά την προσθήκη των **130** και **129**, ^γ. Απόδοση του προϊόντος μετά από flash χρωματογραφία στήλης, ^δ. Μίγμα εναντιομερών.

Αρχικά διερευνήθηκε η οξειδωτική κυκλοποίηση της 1,3-κυκλοεξανοδιόνης με διάφορα αλκένια (Περιπτώσεις 1-4, Πίνακας 4). Η αντίδραση της 1,3-κυκλοεξανοδιόνης με τα αλκένια **129β** και **129γ** ήταν ποσοτική προς τα αντίστοιχα διυδροφουράνια **140β** (βλ. Παράρτημα) και **140γ**, ενώ σχεδόν ποσοτική (95%) ήταν και η αντίδραση με το στυρόλιο **129α** προς το διυδροφουράνιο **140α** (βλ. Παράρτημα). Στην περίπτωση της αντίδρασης με την *trans*-ανεθόλη **129β** το κύριο προϊόν που απομονώνεται έχει *trans* στερεοχημεία, ωστόσο σε πολύ μικρό ποσοστό ανιχνεύεται και το *cis* ισομερές. Ο διαχωρισμός τους μπορεί να επιτευχθεί με ανακρυστάλλωση από μεθανόλη. Με την προσθήκη ενός υποκαταστάτη στον αρωματικό δακτύλιο του στυρολικού παραγωγού παρατηρείται μια μικρή πτώση της απόδοσης στο 78%. Στη συνέχεια η αντίδραση πραγματοποιήθηκε και με υποκατεστημένες 1,3-κυκλοεξανιοδιόνες, οι οποίες αποτελούν και αυτές ένα καλό υπόστρωμα για οξειδωτικές κυκλοποιήσεις παρουσία Mn(OAc)₃·2H₂O δίνοντας εξαιρετικές αποδόσεις. Η αντίδραση της 1,3-κυκλοεξανοδιόνης **130β** με το στυρόλιο έδωσε το αντίστοιχο διυδροφουράνιο **144α** (βλ. Παράρτημα) με απόδοση 89%

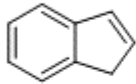
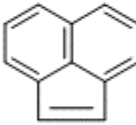
(Περίπτωση 6, Πίνακας 4). Παρόμοια απόδοση λαμβάνεται και από την αντίδραση της ίδιας δικαρβονυλικής ένωσης με την *trans*-ανεθόλη **129β** προς το διυδροφουράνιο **127β**. Και στις δύο αυτές περιπτώσεις παρατηρήθηκε μίγμα εναντιομερών, το οποίο ωστόσο διαχωρίστηκε με επιτυχία με διαδοχικές ανακρυσταλλώσεις από μεθανόλη. Τέλος μικρή πτώση της απόδοσης (70%), παρατηρείται στην αντίδραση της 4-μεθυλο-1,3-κυκλοεξανοδιόνης **130γ** με το στυρόλιο προς το αναμενόμενο διυδροφουράνιο **144β**.

Εξαιρετικές αποδόσεις λαμβάνονται επίσης και από την αντίδραση κυκλικών αλκενίων με την 1,3-κυκλοεξανοδιόνη **130α**, που οδηγεί στα διυδροφουρανικά παράγωγα **143** (Σχήμα 50). Τα αποτελέσματα των αντιδράσεων αυτών παρουσιάζονται στον Πίνακα 5.



Σχήμα 50: Αντιδράσεις 1,3-κυκλοεξανοδιόνης **130α** με κυκλικά αλκένια **142** με $\text{Mn}(\text{OAc})_3 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$.

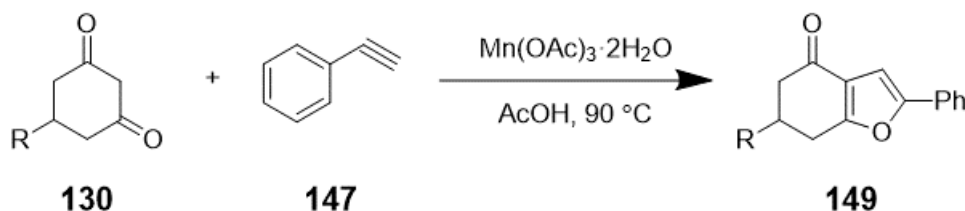
Πίνακας 5: Οξειδωτικές κυκλοποιήσεις^α της 1,3-κυκλοεξανοδιόνης **130a** με κυκλικά αλκένια **142**

α/α	Αλκένιο	T(°C)	Χρόνος (h) ^β	Προϊόν	Απόδοση (%) ^γ
1	 142a	92	1	143a	100
2	 142b	90	1	143b	79

^α. Συνθήκες αντίδρασης: 1,3-κυκλοεξανοδιόνη **130a** (1.96 mmol), αλκένιο **142** (6.62-8.62 mmol), Mn(OAc)₃ (6.00 mmol), ^β. Χρόνος αντίδρασης μετά την προσθήκη των **130a** και **142**, ^γ. Απόδοση του προϊόντος μετά από flash χρωματογραφία στήλης.

Οι αντιδράσεις διεξήχθησαν στις ίδιες συνθήκες με τα άκυκλα αλκένια. Τα αλκένια τα οποία δοκιμάστηκαν ήταν το ινδένιο **142a** και το ακεναφθυλένιο **142b** όπου και τα δύο έδωσαν τα ανάλογα διυδροφουρανικά παράγωγα **143** με εξαιρετικές αποδόσεις. Η αντίδραση της 1,3-κυκλοεξανοδιόνης **130a** με το ινδένιο ήταν ποσοτική και έδωσε το *cis* διυδροφουρανικό παράγωγο **143a** (βλ. Παράρτημα). Η *cis* διαμόρφωση του **143a** επιβεβαιώνεται φασματοσκοπικά, καθώς το πρωτόνιο του άνθρακα της θέσης 2 εμφανίζει μια διπλή κορυφή στα 6.19 ppm, με σταθερά σύζευξης 8.8 Hz, η οποία αντιστοιχεί σε *cis* διαμόρφωση.⁹³ Η αντίδραση με ακεναφθυλένιο **142b**, οδηγεί στο αντίστοιχο διυδροφουράνιο **143b** με απόδοση 79%. Η μικρή αυτή πτώση της απόδοσης πιθανόν να οφείλεται στο μέγεθος του υποκαταστάτη ή στην μικρότερη καθαρότητα του αλκενίου.

Τέλος μελετήθηκε και η οξειδωτική κυκλοποίηση των β-δικαρβονυλικών ενώσεων **130** με το φαινυλο ακετυλένιο **147**, που οδηγεί στα αντίστοιχα φουράνια **149** με εξαιρετικές αποδόσεις (Σχήμα 51) (Πίνακας 6).



Σχήμα 51: Αντιδράσεις 1,3-κυκλοεξανοδιόνης **130** με φαινυλο ακετυλένιο με $\text{Mn(OAc)}_3 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$.

Πίνακας 6: Οξειδωτικές κυκλοποιήσεις^α της 1,3-κυκλοεξανοδιόνης **130** με φαινυλο ακετυλένιο **147**

α/α	R	T(°C)	Χρόνος (h) ^β	Προϊόν	Απόδοση (%) ^γ
1	H	90	1	148	100
2	$\pi\text{-H}_3\text{COC}_6\text{H}_4$	90	1	149_α	83

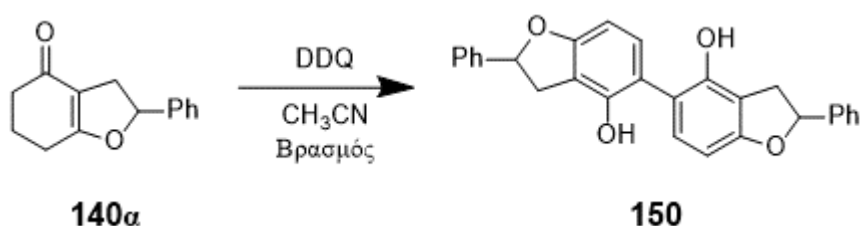
^α. Συνθήκες αντίδρασης: 1,3-κυκλοεξανοδιόνη **130** (1.96 mmol), φαινυλο ακετυλένιο **147** (9.80 mmol), Mn(OAc)_3 (6.00 mmol), ^β. Χρόνος αντίδρασης μετά την προσθήκη των **130** και **147**, ^γ. Απόδοση του προϊόντος μετά από flash χρωματογραφία στήλης.

Η αντίδραση της 1,3-κυκλοεξανοδιόνης **130_α** με το φαινυλο ακετυλένιο **147**, παρουσία Mn(OAc)_3 ήταν ποσοτική, και σαν τελικό προϊόν απομονώνεται το φουρανικό παράγωγο **148** (βλ. Παράρτημα). Με χρήση της 4-υποκατεστημένης-1,3-κυκλοεξανοδιόνης **130_β** παρατηρείται μια μικρή πτώση της απόδοσης του προϊόντος **149_α** στο 82%.

2.6 Αρωματοποιήσεις διυδροφουρανικών παραγώγων

Στην οργανική χημεία οι αρωματοποιήσεις κυκλοεξενικών συστημάτων, παρουσιάζουν μεγάλο ενδιαφέρον. Στη βιβλιογραφία έχουν προταθεί ποικίλοι τρόποι για την αρωματοποίηση αυτών. Μια ευρέως διαδεδομένη μέθοδος περιλαμβάνει το SeO_2 και το πολυφωσφορικό τριμεθυλοσιλύλιο,⁹⁴ ενώ μια εξίσου γνωστή μέθοδος αποτελεί η αφυδρογόνωση της 2-κυκλοεξενόνης, καταλυόμενης από Pd, η οποία ωστόσο παρέχει μειωμένες αποδόσεις σε περιπτώσεις υποκατεστημένων κυκλοεξενών.⁹⁵ Μια ακόμη μέθοδος αρωματοποίησης, είναι με χρήση στοιχειακού θείου, η οποία ωστόσο μειονεκτεί στο γεγονός ότι απαιτεί πολύ υψηλή θερμοκρασία.⁹⁶

Στα πλαίσια του εργαστηρίου, είναι γνωστό ότι το οξειδωτικό DDQ μπορεί να δώσει αρωματοποιημένα προϊόντα, με υψηλές αποδόσεις, ωστόσο αρκετά συχνά οδηγεί σε παράπλευρες, επιθυμητές και μη, αντιδράσεις. Π.χ. στην προσπάθεια αρωματοποίησης του διυδροφουρανίου **140a** λαμβάνεται το διμερές **150**, αντί του αναμενόμενου αρωματοποιημένου παραγώγου (Σχήμα 52), που δημιουργείται αρχικά αλλά η αντίδραση συνεχίζεται με την οξείδωση της φαινόλης.



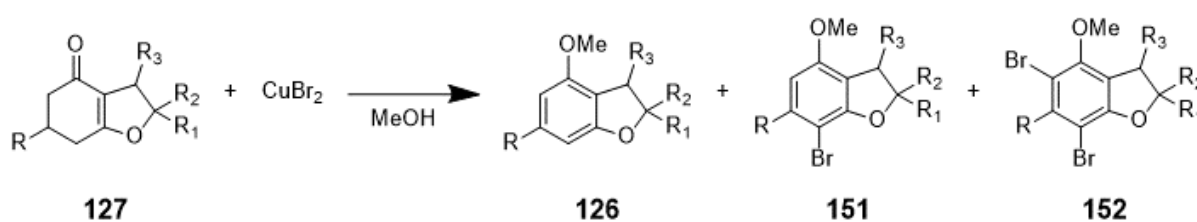
Σχήμα 52: Αρωματοποίηση του διυδροφουρανίου **140a** με DDQ

Για τον λόγο αυτό μελετήθηκε εκτεταμένα ένα άλλο αντιδραστήριο, ο βρωμιούχος χαλκός. Αν και ο βρωμιούχος χαλκός έχει χρησιμοποιηθεί σε μεγάλο

βαθμό για α-βρωμίωση καρβονυλικών ενώσεων⁹⁷ αλλά και βρωμίωση αλκενίων και αλκινίων,⁹⁸ υπάρχουν ελάχιστες αναφορές στην χρήση του ως οξειδωτικό για την αρωματοποίηση κυκλοεξενικών συστημάτων,⁹⁹ αλλά και την βρωμίωση αρωματικών συστημάτων.^{100–102} Η ύπαρξη βρωμίου στον αρωματικό δακτύλιο είναι ιδιαίτερα σημαντική καθώς μας δίνει τη δυνατότητα για περαιτέρω μετατροπές. Σαν συμπληρωματικά αντιδραστήρια για την αρωματοποίηση των διυδροφουρανίων που συντέθηκαν, χρησιμοποιήθηκαν ο CuCl_2 αλλά και το I_2 .

2.6.1 Αρωματοποίηση διυδροφουρανικών παραγώγων με CuBr_2

Η αντίδραση των διυδροφουρανίων **127** με CuBr_2 μελετήθηκε εκτενώς (Σχήμα 53).¹⁰³ Οι αντιδράσεις πραγματοποιήθηκαν σε διαλύτη μεθανόλη, σε διάφορους χρόνους και με διάφορες αναλογίες, με σκοπό να μελετηθεί η εισαγωγή βρωμίου στον αρωματικό δακτύλιο. Τα αποτελέσματα των αντιδράσεων αυτών παρουσιάζονται στον Πίνακα 7.



Σχήμα 53: Αρωματοποίηση των διυδροφουρανικών παραγώγων **127** με CuBr_2

Πίνακας 7: Αρωματοποιήσεις^α διυδροφουρανικών παραγώγων **127** με CuBr₂

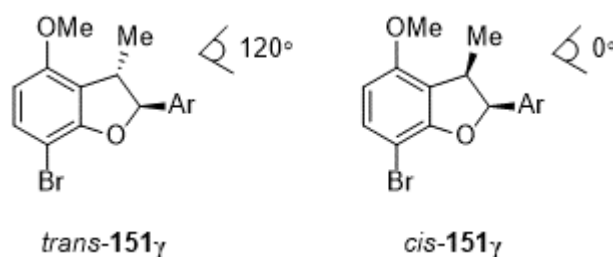
α/α	R	R ₁	R ₂	R ₃	Χρόνος (h)	Αναλογία ^β	Προϊόν	Απόδοση(%) ^γ
1	H	C ₆ H ₅	H	H	0.5	1:1:1	126α	45
2	H	C ₆ H ₅	H	H	0.23	1:1.4	151α	63
3	H	C ₆ H ₅	H	H	24	1:4.2	152α	56
4	H	C ₆ H ₅	CH ₃	H	0.5	1:1:1	126β	50
5	H	C ₆ H ₅	CH ₃	H	0.33	1:4.1	151β	60
6	H	C ₆ H ₅	CH ₃	H	24	1:4.5	152β	53
7	H	π-H ₃ COC ₆ H ₄	H	CH ₃	27	1:4.9	151γ	84 ^δ
8	π-H ₃ COC ₆ H ₄	C ₆ H ₅	H	H	0.33	1:1	151δ	36
9	π-H ₃ COC ₆ H ₄	C ₆ H ₅	H	H	21	1:6.1	152γ	87 ^δ
10	π-H ₃ COC ₆ H ₄	π-H ₃ COC ₆ H ₄	H	CH ₃	0.5	1:4.5	151ε	45

^α. Συνθήκες αντίδρασης: Όλες οι αντιδράσεις πραγματοποιήθηκαν σε βρασμό σε διαλύτη MeOH (10ml), ^β. Αναλογία **127**:CuBr₂, ^γ. Απόδοση του προϊόντος μετά από flash χρωματογραφία στήλης, ^δ. Η προσθήκη του CuBr₂ πραγματοποιήθηκε σε δύο φορές.

Όπως φαίνεται στον Πίνακα 7 η εισαγωγή ενός ή δύο ατόμων βρωμίου, αποτελεί συνάρτηση της αναλογίας **127**:CuBr₂ αλλά και του χρόνου της αντίδρασης. Αρχικά μελετήθηκε η αντίδραση του διυδροφουρανίου **140α** με CuBr₂ (Περιπτώσεις 1-3, Πίνακας 7). Παρατηρήθηκε ότι η χρήση αναλογίας ίση με 1.1:1 οδηγεί στην απομόνωση του τελικού προϊόντος **126α** (βλ. Παράρτημα) με μέτρια απόδοση 45%, ενώ όταν η αναλογία αυξάνεται στο 1:1.4 και με βρασμό για μικρότερο χρονικό διάστημα λαμβάνεται σε καλή απόδοση 63%, το μονοβρωμιωμένο παράγωγο **151α**. Αντίστοιχα με αύξηση της αναλογίας στο 1:4, αλλά και βρασμό για 24 ώρες σαν τελικό προϊόν απομονώνεται το διβρωμιωμένο βενζοδιυδροφουρανικό παράγωγο **152α** με απόδοση 56%. Μελετήθηκε επίσης, η αντίδραση του διυδροφουρανίου **140γ** με CuBr₂ (Περιπτώσεις 4-6, Πίνακας 7).

Η προσθήκη ενός ακόμα υποκαταστάτη στη θέση 2 του διυδροφουρανικού δακτυλίου δεν επηρεάζει την απόδοση της αντίδρασης. Αναλογία 1.1:1 δίνει και πάλι το αρωματοποιημένο προϊόν **126β** με απόδοση 50%, ενώ η αύξηση της αναλογίας έχει και πάλι σαν αποτέλεσμα την εισαγωγή ενός ατόμου βρωμίου σε πάρα θέση ως προς τη μεθόξυ ομάδα, δίνοντας το αντίστοιχο βρωμιωμένο παράγωγο **151β** (βλ. Παράρτημα) με απόδοση 60%. Αντίστοιχα αν μαζί με την αναλογία αυξηθεί και ο συνολικός χρόνος της αντίδρασης, οδηγούμαστε στο διβρωμιωμένο παράγωγο **152β** με απόδοση 53%.

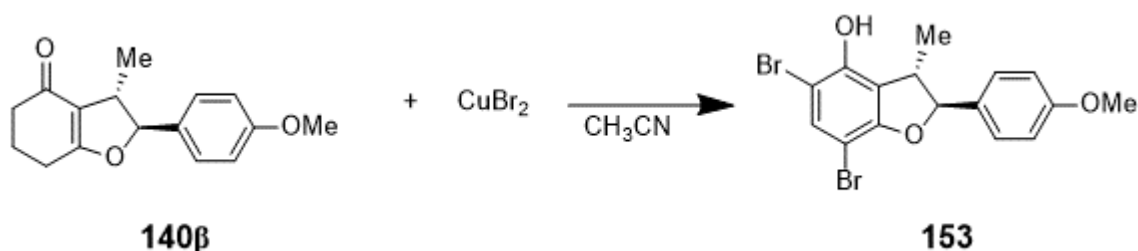
Στην περίπτωση του διυδροφουρανίου **140β** η αντίδραση με βρωμιούχο χαλκό σε αναλογία 1:4.9 δίνει το μονοβρωμιωμένο παραγωγό **151γ** με εξαιρετική απόδοση 84%. Παρατηρείται πως η *trans* στερεοχημεία του διυδροφουρανικού παραγωγού **140β** διατηρείται και στο αντίστοιχο προϊόν. Σύμφωνα με τα βιβλιογραφικά δεδομένα⁹³ η σταθερά σύζευξης του H₂ με το H₃ για παρόμοια συστήματα είναι 10.9-11.0 Hz για το *cis* ισομερές και 6.8-7.1 για το *trans* ισομερές. Για την δεδομένη ένωση η σταθερά σύζευξης είναι 6.8 Hz, γεγονός που μας υποδεικνύει την *trans* διαμόρφωση. Η *trans* διαμόρφωση επιβεβαιώνεται κάνοντας χρήση της εξίσωσης Karplus. Η δεδομένη σταθερά σύζευξης, για sp³ υβριδοποιημένα τροχιακά, αναλογεί σε γωνία 120 ° μεταξύ των υποκαταστατών της θέσης 2 και 3, η οποίας αντιστοιχεί σε *trans* διαμόρφωση. Στην περίπτωση αυτή έγινε προσπάθεια για εισαγωγή και δεύτερου ατόμου βρωμίου με βρασμό για μεγάλο χρονικό διάστημα, η οποία ωστόσο αποδείχθηκε άκαρπη, καθώς σε κάθε περίπτωση, σε διαλύτη μεθανόλη, απομονώνεται μόνο το μονοβρωμιωμένο προϊόν.



Εικόνα 9: *Trans* και *cis* διαμόρφωση του βενζοδιυδροφουρανικού παραγώγου **151**_γ

Με την προσθήκη ενός υποκαταστάτη στη θέση 6 του διυδροφουρανίου, παρατηρούμε ότι η εισαγωγή του ατόμου βρωμίου στη θέση πάρα ως προς τη μεθόξυ ομάδα διευκολύνεται, καθώς με αναλογία 1:1 και βρασμό για μικρό χρονικό διάστημα απομονώνεται σε μέτρια απόδοση 36%, το μονοβρωμιωμένο παράγωγο **151**_δ. Για ακόμα μια φορά η αύξηση της αναλογίας, σε συνδυασμό με αύξηση του χρόνου της αντίδρασης, οδηγεί στην απομόνωση του αντίστοιχου διβρωμιωμένου βενζοδιυδροφουρανικού παραγώγου **152**_γ με εξαιρετική απόδοση 87%. Τέλος η αντίδραση του διυδροφουρανίου **127**_β με περίσσεια CuBr₂, οδηγεί στο αντίστοιχο μονοβρωμιωμένο παράγωγο **151**_ε με απόδοση 45%.

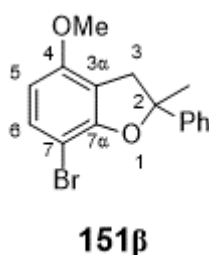
Καθώς όπως αναφέραμε πριν στην περίπτωση του διυδροφουρανίου **140**_β, δεν παρατηρήθηκε εισαγωγή δεύτερου ατόμου βρωμίου, σε διαλύτη μεθανόλη, παρά την περίσσεια CuBr₂ που χρησιμοποιήθηκε, και τους μεγάλους χρόνους της αντίδρασης, αποφασίστηκε η δοκιμή της αντίδρασης σε διαλύτη ακετονιτρίλιο, το οποίο έχει υψηλότερο σημείο ζέσης (Σχήμα 54).



Σχήμα 54: Αρωματοποίηση του διυδροφουρανικού παραγώγου **140β** με CuBr₂ σε CH₃CN.

Στην περίπτωση του ακετονιτρίλιου αναμένεται η αντίστοιχη φαινόλη. Έτσι, η αντίδραση του **140β** με περίσσεια CuBr₂ σε ακετονιτρίλιο για 2h, οδήγησε στην απομόνωση της διβρωμιωμένης φαινόλης **153** με απόδοση 23%. Στην ίδια αντίδραση σε ελάχιστη ποσότητα ανιχνεύθηκε και το αντίστοιχο διβρωμιωμένο βενζοφουρανικό παραγωγό.

Όλα τα βενζοδιυδροφουρανικά παράγωγα, ταυτοποιήθηκαν με φάσματα IR, ¹H, ¹³C NMR και HRMS. Ο προσδιορισμός της δομής αυτών, εξηγείται για το βενζοδιυδροφουρανικό παράγωγο **151β** (Εικόνα 10).

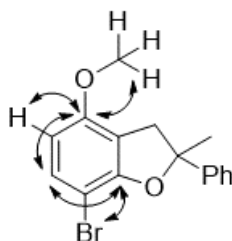


Εικόνα 10: Το βενζοδιυδροφουρανικό παράγωγο **151β**.

Είναι γνωστό ότι τα όρθο και πάρα πρωτόνια ως προς την μεθόξυ ομάδα, ενός αρωματικού δακτυλίου εμφανίζονται στην περιοχή 6.00-7.00 ppm, συνήθως εκατέρωθεν των 6.50 ppm, ενώ το αντίστοιχο μετα-πρωτόνιο, εμφανίζεται πάνω

από τα 7.00 ppm. Έτσι λοιπόν, στο φάσμα ^1H του **151β**, το όρθο πρωτόνιο, εμφανίζεται στα 6.34 ppm ως μια διπλή κορυφή με σταθερά σύζευξης 8.8 Hz. Αντίστοιχα ο άνθρακας αυτού του πρωτονίου, δίνει σήμα στα 104.7 ppm. Το μετα-πρωτόνιο του αρωματικού δακτυλίου, εμφανίζεται στο φάσμα ^1H στα 7.28 ppm ως μια διπλή κορυφή, με σταθερά σύζευξης 16.3 Hz ενώ ο άνθρακας του, δίνει σήμα στα 131.6 ppm. Στα 1.86 ppm βλέπουμε μια απλή κορυφή εξαιτίας του μεθυλίου του άνθρακα 2, ο οποίος δίνει σήμα στα 90.8 ppm. Τα αλειφατικά πρωτόνια του άνθρακα της θέσης 3 εμφανίζονται σαν μια κορυφή διπλής διπλής στα 3.47 ppm με σταθερές σύζευξης 25.3 και 15.6 Hz. Ο αλειφατικός άνθρακας εμφανίζει σήμα στα 43.2 ppm, ενώ οι άνθρακες του αρωματικού δακτυλίου που συνδέονται με οξυγόνο δίνουν σήμα στα 156.9 και 155.8 ppm.

Εκτός από τα παραπάνω φάσματα, χρησιμοποιήθηκε και η φασματοσκοπία 2D NMR για την ταυτοποίηση της ένωσης **151β**. Η λήψη των φασμάτων αυτών είχε στόχο την εξακρίβωση της θέσης του βρωμίου (Εικόνα 11).

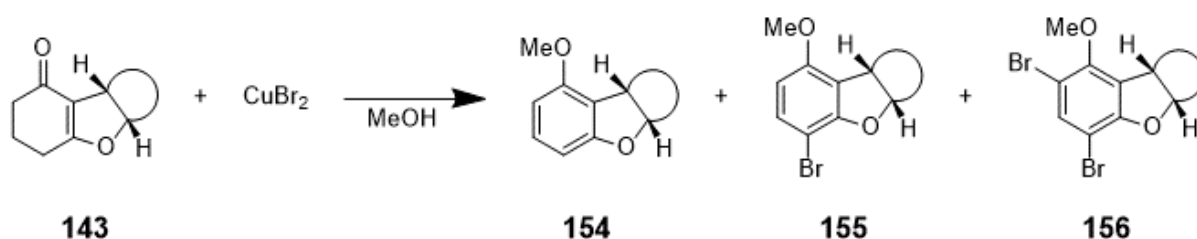


Εικόνα 11: Συζεύξεις HMBC του παραγώγου **151β**

Στο φάσμα HSQC παρατηρούμε πως το πρωτόνιο της θέσης 6 συσχετίζεται με τον άνθρακα ο οποίος δίνει σήμα στα 131.6 ppm ενώ το πρωτόνιο το οποίο ανήκει είτε στην όρθο είτε στην πάρα θέση, ως προς την μεθόξυ ομάδα συσχετίζεται με τον άνθρακα στα 104.7 ppm. Στην συνέχεια η ανάλυση του φάσματος HMBC μας υποδεικνύει πως ο άνθρακας στα 155.8 ppm συσχετίζεται με τα πρωτόνια της μεθόξυ ομάδας, σε αντίθεση με τον άνθρακα στα 156.9 ppm.

Το γεγονός αυτό μας οδηγεί στο συμπέρασμα πως ο άνθρακας στα 155.8 ppm είναι αυτός της θέσης 4 και αντίστοιχα στην θέση 7α ανήκει ο άνθρακας που δίνει σήμα στα 156.9 ppm. Έτσι στην συνέχεια παρατηρούμε πως ο άνθρακας ο οποίος συσχετίζεται με το υπό διερεύνηση πρωτόνιο είναι αυτός της θέσης 4. Με τον τρόπο αυτό καταλήγουμε στο συμπέρασμα ότι η εισαγωγή του ατόμου βρωμίου πραγματοποιείται σε θέση πάρα ως προς την μεθύλυ ομάδα του βενζοδιυδροφουρανικού παραγώγου και όχι σε θέση όρθο.

Η ίδια αντίδραση πραγματοποιήθηκε και με τα κυκλικά διυδροφουρανικά παράγωγα **143** με CuBr_2 (Σχήμα 55). Αιώρημα διυδροφουρανίου **143** και CuBr_2 , σε διάφορες αναλογίες, βράζεται σε διαλύτη μεθανόλη, δίνοντας τα αντίστοιχα βενζοδιυδροφουρανικά παράγωγα **154,155,156** σε μέτριες έως καλές αποδόσεις. Τα αποτελέσματα των αντιδράσεων αυτών παρουσιάζονται στον Πίνακα 8.



Σχήμα 55: Αρωματοποίηση των διυδροφουρανικών παραγώγων **143** με CuBr_2 .

Πίνακας 8: Αρωματοποιήσεις διυδροφουρανικών παραγώγων **143** με CuBr₂

α/α	Διυδροφουράνιο	Χρόνος (h)	Αναλογία ^β	Προϊόν	Απόδοση (%) ^γ
1	143_α	1	1.1:1	154_α	32
2	143_α	0.5	1:3.4	155_α	62
3	143_α	72	1:4	156_α	46
4	143_β	1	1:1	154_β	51
5	143_β	72	1:4.2	155_β	66

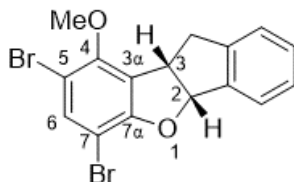
^α. Συνθήκες αντίδρασης: Όλες οι αντιδράσεις πραγματοποιήθηκαν σε βρασμό σε διαλύτη MeOH (10 ml), ^β. Αναλογία **143**:CuBr₂,

^γ. Απόδοση του προϊόντος μετά από flash χρωματογραφία στήλης.

Αρχικά μελετήθηκε η αντίδραση του διυδροφουρανίου **143_α** με CuBr₂ (Περιπτώσεις 1-3, Πίνακας 8). Αναλογία **143_α**:CuBr₂ ίση με 1.1:1 οδηγεί στην απομόνωση του αρωματοποιημένου προϊόντος **154_α** με απόδοση 32%. Με την αύξηση της αναλογίας στο 1:3.4, αλλά και την ταυτόχρονη ελάττωση του χρόνου της αντίδρασης σαν τελικό προϊόν απομονώνεται το μονοβρωμιωμένο παράγωγο **155_α** με απόδοση 62%. Για την μελέτη της εισαγωγής δύο ατόμων βρωμίου στον αρωματικό δακτύλιο του αντίστοιχου βενζοδιυδροφουρανικού παραγώγου **143_α**, η αντίδραση έλαβε χώρα με περίσσεια CuBr₂ και βρασμό σε μεθανόλη για μεγάλο χρονικό διάστημα. Έτσι απομονώνεται το τελικό προϊόν **156_α** (βλ. Παράρτημα) με απόδοση 46%.

Τέλος μελετήθηκε η αντίδραση του διυδροφουρανίου **143_β** με CuBr₂ στον ίδιο διαλύτη (Περιπτώσεις 4,5, Πίνακας 8). Με αναλογία 1:1 και βρασμό για 1h, λαμβάνεται το αρωματοποιημένο προϊόν **154_β** με καλή απόδοση 51%. Στη συνέχεια αναλογία ίση με 1:4.2 και βρασμό για μεγάλο χρονικό διάστημα οδήγησε στην απομόνωσή του μονοβρωμιωμένου βενζοδιυδροφουρανίου **155_β** με απόδοση 66%. Παρόλο το μεγάλο διάστημα στο οποίο πραγματοποιήθηκε η αντίδραση, και την περίσσεια του CuBr₂ που χρησιμοποιήθηκε, δεν παρατηρήθηκε η εισαγωγή δευτέρου ατόμου βρωμίου.

Όλα τα βενζοδιυδροφουρανικά παράγωγα, ταυτοποιήθηκαν με φάσματα IR, ^1H , ^{13}C NMR και HRMS. Το βενζοδιυδροφουρανικό παράγωγο **156a** αναλύεται ως παράδειγμα (Εικόνα 12).

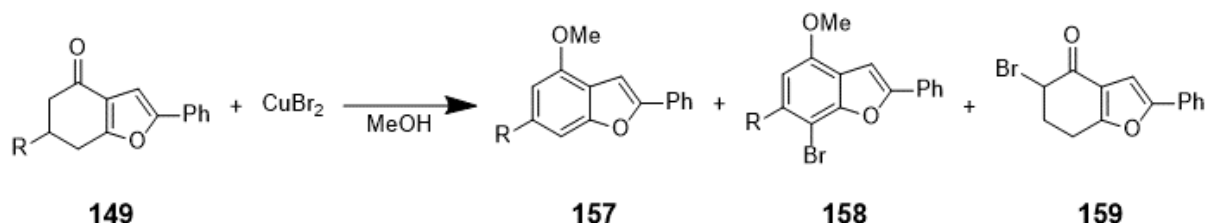


Εικόνα 12: Το βενζοδιυδροφουρανικό παράγωγο **156a**.

Όπως αναφέραμε και πριν τα όρθο και πάρα πρωτόνια του αρωματικού δακτυλίου εμφανίζονται στην περιοχή 6.00-7.00 ppm. Έτσι η απουσία αυτών των σημάτων στην περιοχή αυτή, μας υποδεικνύει την εισαγωγή δυο ατόμων βρωμίου σε αυτές τις θέσεις. Οι δυο άνθρακες που φέρουν τα άτομα του βρωμίου, εμφανίζουν σήματα στο φάσμα ^{13}C , στα 107.0 και 98.1 ppm. Το αντίστοιχο μέτα πρωτόνιο του αρωματικού δακτυλίου εμφανίζεται ως μια απλή κορυφή στα 7.46 ppm. Το πρωτόνιο του άνθρακα της θέσης 2 του βενζοδιυδροφουρανικού παραγώγου **156a** δίνει σήμα ως μια διπλή κορυφή στο φάσμα ^1H , με σταθερά σύζευξης 8.4 Hz. Η σταθερά αυτή υποδεικνύει την *cis* διαμόρφωση του παραγώγου, η οποία διατηρείται από το αρχικό διυδροφουρανικό παράγωγο.⁹³ Ο άνθρακας της θέσης αυτής εμφανίζεται στα 92.1 ppm, ενώ ο άνθρακας της θέσης 3 στα 45.0 ppm. Και οι δυο αυτοί άνθρακες στο φάσμα DEPT 135 εμφανίζονται σαν θετικές κορυφές, καθώς διαθέτουν από ένα πρωτόνιο.

Η αντίδραση με CuBr_2 πραγματοποιήθηκε και με φουρανικά παράγωγα (Σχήμα 56). Έτσι το φουρανικό παράγωγο **149** και CuBr_2 βράζονται σε διαλύτη μεθανόλη, με στόχο την απομόνωση του αντίστοιχου βενζοφουρανικού

παραγώγου. Τα αποτελέσματα των αντιδράσεων αυτών παρουσιάζονται στον Πίνακα 9.



Σχήμα 56: Αρωματοποίηση του φουρανικού παραγώγου **149** με CuBr_2 .

Πίνακας 9: Αρωματοποιήσεις^α φουρανικών παραγώγων **149** με CuBr_2

α/α	R	Προϊόν	Απόδοση (%) ^β
1	H	159 158	17 7
2	$\pi\text{-H}_3\text{COC}_6\text{H}_4$	157	16

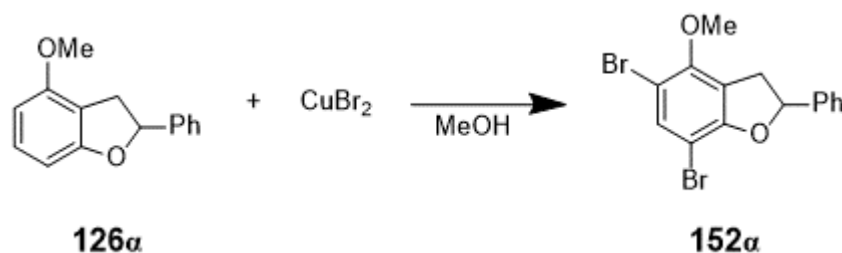
^α. Συνθήκες αντίδρασης: Όλες οι αντιδράσεις πραγματοποιήθηκαν σε βρασμό για 1h σε διαλύτη MeOH , με αναλογία **149**: CuBr_2 1:3.3. ^β. Απόδοση του προϊόντος μετά από flash χρωματογραφία στήλης.

Όπως φαίνεται και στον Πίνακα 9, η αρωματοποίηση των φουρανικών παραγώγων παρουσιάζει ορισμένα προβλήματα. Στην πρώτη περίπτωση του φουρανικού παραγώγου **148**, παρά την περίσσεια CuBr_2 που χρησιμοποιήθηκε, σαν κύριο προϊόν απομονώνεται το μη αρωματοποιημένο μονοβρωμιωμένο φουρανικό παράγωγο **159** με απόδοση 17%, ενώ το μονοβρωμιωμένο βενζοφουράνιο **158**, ίσως να απομονώνεται με απόδοση μόλις 7%.

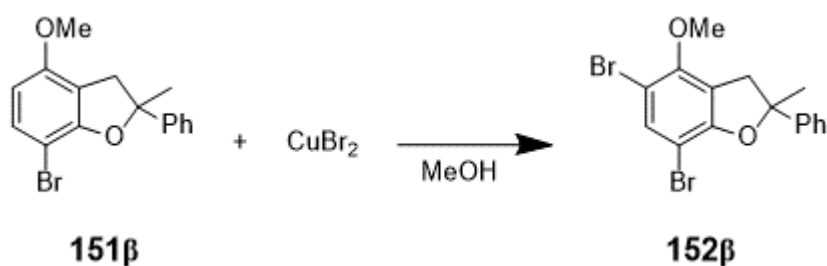
Όταν στη θέση μετα ως προς την καρβοξυλική ομάδα του διυδροφουρανικού παραγώγου, προστεθεί ένας υποκαταστάτης η αρωματοποίηση διευκολύνεται

μερικώς. Έτσι η αντίδραση του **149a** με περίσσεια CuBr_2 δίνει το βενζοφουρανικό παράγωγο **157**, σε χαμηλή απόδοση 16%.

Η ύπαρξη βρωμίου στον αρωματικό δακτύλιο είναι ιδιαίτερα σημαντική, καθώς μας δίνει την δυνατότητα για περαιτέρω μετατροπές. Η εισαγωγή βρωμίου στον αρωματικό δακτύλιο είναι δυνατή με χρήση του CuBr_2 ,¹⁰⁰ ωστόσο δεν έχει μελετηθεί σε βάθος. Έτσι στην προσπάθεια μας για κατανόηση του μηχανισμού των αντιδράσεων αυτών διεξήχθησαν τα ακόλουθα δύο πειράματα. Η αντίδραση του βενζοδιυδροφουρανικού παραγώγου **126a** με περίσσεια CuBr_2 οδηγεί στο αντίστοιχο διβρωμιωμένο παράγωγο. Αντίστοιχα η αντίδραση του μονοβρωμιωμένου βενζοδιυδροφουρανικού παραγώγου **151β** οδηγεί και πάλι στο ανάλογο διβρωμιωμένο παράγωγο **152β**. Και οι δύο αντιδράσεις πραγματοποιήθηκαν στο ίδιο χρονικό διάστημα και η απόδοση, σε σχέση με την απευθείας αντίδραση του αντίστοιχου διυδροφουρανίου με CuBr_2 , αυξάνεται σημαντικά. Επίσης μηχανιστικά επιβεβαιώνεται η υπόθεση ότι σε πρώτο στάδιο πραγματοποιείται η αρωματοποίηση του διυδροφουρανικού παραγώγου, και σε δεύτερο στάδιο λαμβάνει χώρα η προσθήκη βρωμίου στον αρωματικό δακτύλιο.

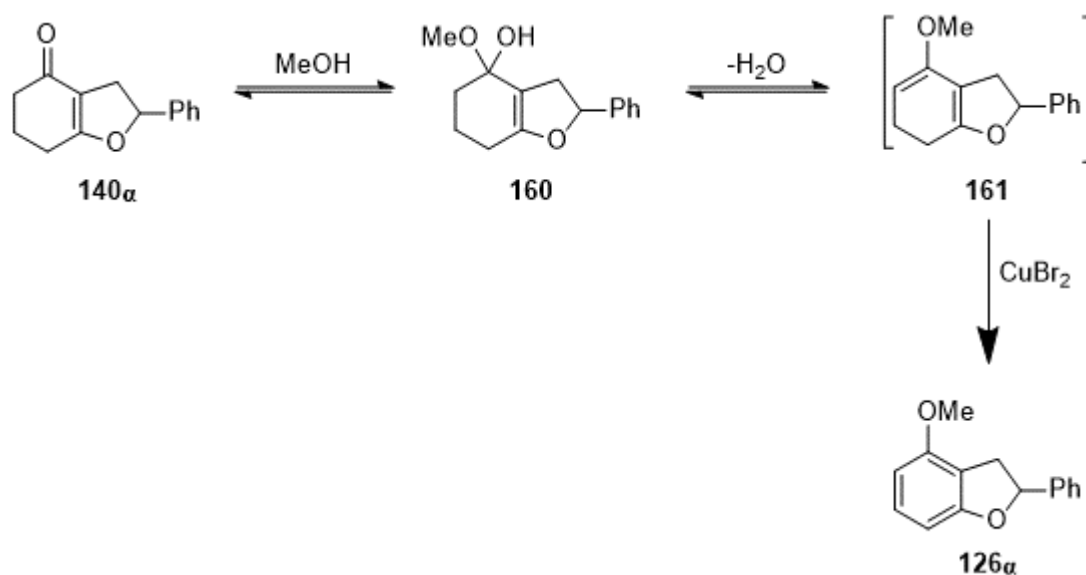


Σχήμα 57: Αρωματοποίηση του βενζοδιυδροφουρανικού παραγώγου **126a** με CuBr_2 .



Σχήμα 58: Αρωματοποίηση του μονοβρωμιωμένου βενζοδιυδροφουρανικού παραγώγου **151β** με CuBr₂.

Ο μηχανισμός της αρωματοποίησης των διυδροφουρανικών παραγώγων, προς τα αντίστοιχα βενζοδιυδροφουρανικά παράγωγα δεν είναι πλήρως κατανοητός. Ένας πιθανός μηχανισμός της αντίδρασης αυτής παρουσιάζεται στο Σχήμα 59.¹⁰⁴

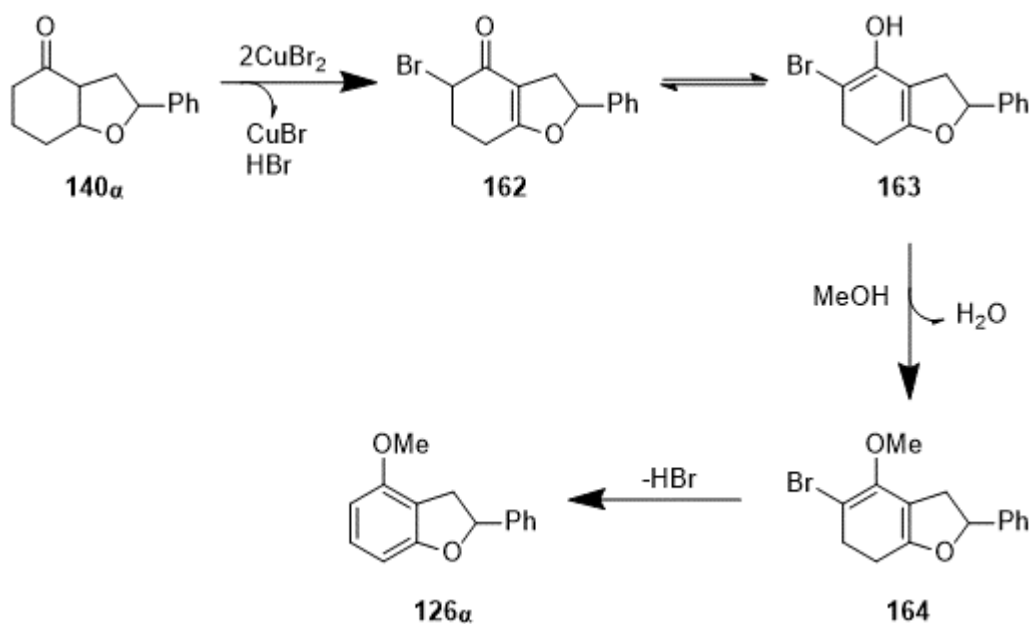


Σχήμα 59: Πιθανός μηχανισμός 1 για την αρωματοποίηση του διυδροφουρανικού παραγώγου **140α**.

Αρχικά το διυδροφουρανικό παράγωγο **140α** αντιδρά με την μεθανόλη, σε όξινο περιβάλλον, προς την ημιακετάλη **160**. Η απομάκρυνση ενός μορίου νερού, οδηγεί στο ασταθές 1,3-διένιο **161**, που οξειδώνεται από τον CuBr₂ προς το αρωματικό βενζοδιυδροφουρανικό παράγωγο **126α**. Όπως δείξαμε με

προηγούμενα πειράματα η χρήση περίσσειας CuBr_2 , έχει σαν αποτέλεσμα την εισαγωγή ατόμων βρωμίου στο αρωματικό δακτύλιο.

Ένας άλλος πιθανός μηχανισμός για την ίδια αντίδραση παρουσιάζεται στο Σχήμα 60.¹⁰³



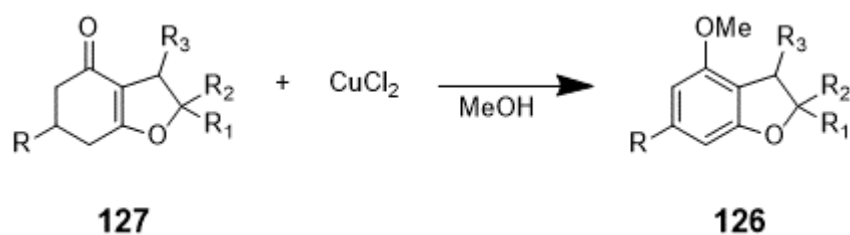
Σχήμα 60: Πιθανός μηχανισμός 2 για την αρωματοποίηση του διυδροφουρανικού παραγώγου **140a**.

Στην περίπτωση αυτή αρχικά πραγματοποιείται η βρωμίωση του διυδροφουρανίου **140a** στην όρθο θέση ως προς την καρβονυλική ομάδα, η οποία ισοδυναμεί με την ενολική μορφή **163**, η οποία ωστόσο εξαιτίας της ύπαρξης του βρωμίου δεν ευνοείται. Ακολουθεί αντίδραση προσθήκης με τον διαλύτη και με ταυτόχρονη απόσπαση ενός μορίου νερού, εισάγεται η μεθοξύ ομάδα. Τέλος με απομάκρυνση HBr σχηματίζεται το επιθυμητό βενζοδιυδροφουρανικό παράγωγο **126a**.

Σαν πιθανότερος μηχανισμός προκρίνεται ο πρώτος, καθώς στην δεύτερη περίπτωση η ενολοποίηση δεν ευνοείται.

2.6.2 Αρωματοποίηση διυδροφουρανικών παραγώγων με CuCl₂

Ένα εναλλακτικό αντιδραστήριο, για την αρωματοποίηση των διυδροφουρανικών παραγώγων είναι ο CuCl₂, ο οποίος αποτελεί ένα πιο ήπιο αντιδραστήριο (Σχήμα 61).¹⁰⁵ Κατά βάση η αντίδραση των διυδροφουρανικών παραγώγων με CuCl₂ δίνει το αντίστοιχο βενζοδιυδροφουρανικό παράγωγο, χωρίς την εισαγωγή ενός ατόμου χλωρίου ακόμη και με παρατεταμένη θέρμανση. Ωστόσο σε μια περίπτωση παρατηρήθηκε η εισαγωγή ενός ατόμου χλωρίου σε πολύ μικρό ποσοστό. Οι αντιδράσεις πραγματοποιήθηκαν υπό βρασμό για 1h, σε διαλυτή μεθανόλη, και τα αποτελέσματα παρουσιάζονται στον Πίνακα 10.



Σχήμα 61: Αρωματοποίηση διυδροφουρανικών παραγώγων **127** με CuCl₂.

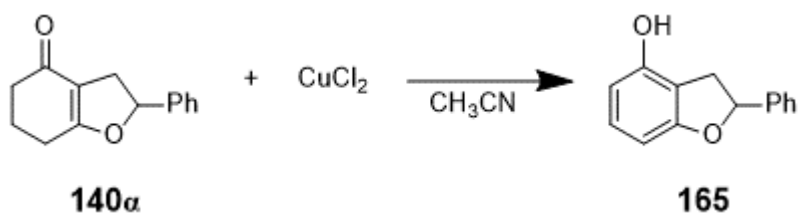
Πίνακας 10: Αρωματοποιήσεις^α διυδροφουρανικών παραγώγων **127** με CuCl₂

α/α	R	R ₁	R ₂	R ₃	Αναλογία ^β	Προϊόν	Απόδοση ^γ
1	H	C ₆ H ₅	H	H	1:2.1	126α	81
2	H	H ₃ COC ₆ H ₄	H	CH ₃	1:3	126γ	33
3	H ₃ COC ₆ H ₄	C ₆ H ₅	H	H	1:4.2	126δ	42

^α. Συνθήκες αντίδρασης: Όλες οι αντιδράσεις πραγματοποιήθηκαν σε βρασμό σε διαλύτη MeOH (10ml) για 1h, ^β. Αναλογία **127**:CuCl₂, ^γ. Απόδοση του προϊόντος μετά από flash χρωματογραφία στήλης.

Αρχικά μελετήθηκε η αντίδραση του διυδροφουρανικού παραγώγου **140α** με CuCl₂. Αναλογία **127**:CuCl₂ ίση με 1:2.1 έχει σαν αποτέλεσμα την απομόνωση του βενζοδιυδροφουρανικού παραγώγου **126α** με εξαιρετική απόδοση 81%. Με τη χρήση ενός 2,3-διυποκατεστημένου διυδροφουρανίου, παρατηρείται πτώση της απόδοσης. Η αντίδραση του **140β** με CuCl₂, σε αναλογία 1:3 οδηγεί στο αρωματοποιημένο προϊόν **126γ** (βλ. Παράρτημα) με απόδοση 33%. Τέλος, σαν υπόστρωμα χρησιμοποιήθηκε το διυδροφουρανικό παράγωγο **144α**, το οποίο συντέθηκε από την 4-υποκατεστημένη-1,3-κυκλοεξανοδιόνη **130β**. Το αντίστοιχο βενζοδιυδροφουρανικό παράγωγο **126δ** απομονώνεται με απόδοση 42%, ενώ σε αντίστοιχο πείραμα απομονώθηκε σε πολύ μικρό ποσοστό και το μονο-χλωριωμένο παράγωγο.

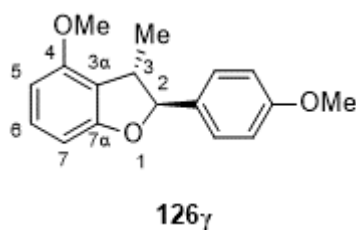
Η ίδια αντίδραση πραγματοποιήθηκε και σε διαλύτη ακετονιτρίλιο, με στόχο την απομόνωση της αντίστοιχης φαινόλης (Σχήμα 62).



Σχήμα 62: Αρωματοποίηση του διυδροφουρανικού παραγώγου **140a** με CuCl₂ σε CH₃CN.

Αντίδραση του διυδροφουρανικού παραγώγου **140a** με CuCl₂ σε αναλογία 1:2.1 οδηγεί στην απομόνωση της αντίστοιχης φαινόλης **165** (βλ. Παράρτημα) με απόδοση 31%. Εξαιτίας του μεγαλύτερου σημείου ζέσης του ακετονιτριλίου από την μεθανόλη, στο συγκεκριμένο πείραμα παρατηρείται και η εισαγωγή ατόμου χλωρίου στον αρωματικό δακτύλιο.

Όλα τα βενζοδιυδροφουρανικά παράγωγα, ταυτοποιήθηκαν με φάσματα IR, ¹H, ¹³C NMR και HRMS. Το παράγωγο **126γ** αναλύεται ως παράδειγμα (Εικόνα 13).

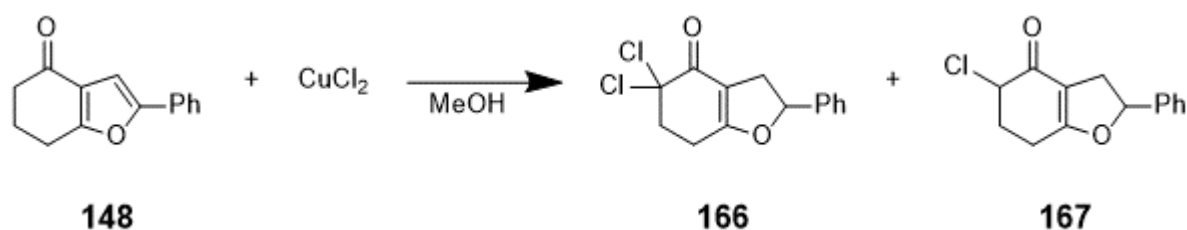


Εικόνα 13: Δομή του βενζοδιυδροφουρανικού παραγώγου **126γ**.

Χαρακτηριστικό της αρωματοποίησης χωρίς την εισαγωγή ατόμων χλωρίου στον αρωματικό δακτύλιο όπως συνέβαινε στην περίπτωση του CuBr₂ είναι η ύπαρξη δυο διπλών κορυφών στα 6.53 και 6.47 ppm με σταθερές σύζευξης 8.0 και 8.2 Hz αντίστοιχα. Τα πρωτόνια αυτά ανήκουν στους όρθο και πάρα άνθρακες, ως προς την μεθόξυ ομάδα του αρωματικού δακτυλίου. Τα πρωτόνια που ανήκουν στον αρωματικό δακτύλιο του αρυλίου, του άνθρακα, της θέσης 2 εμφανίζονται

στο φάσμα ^1H σαν σύστημα AA' BB' τεσσάρων πρωτονίων με τους αντίστοιχους άνθρακες να δίνουν σήμα στα 127.3 και 114.0 ppm. Επίσης η σταθερά σύζευξης των πρωτονίων της θέσης 2 και 3 είναι 6.9 Hz. Η σταθερά αυτή υποδεικνύει την *trans* διαμόρφωση του βενζοδιυδροφουρανικού παραγώγου, καθώς ταιριάζει με τα βιβλιογραφικά δεδομένα, σύμφωνα με τα οποία οι σταθερές σύζευξης για *trans* διαμόρφωση σε παρόμοια συστήματα είναι 6.8-7.1 Hz.⁹³ Ο άνθρακας αυτός δίνει σήμα στα 92.2 ppm, ενώ στο φάσμα DEPT 135 εμφανίζεται ως μια θετική κορυφή καθώς διαθέτει ένα πρωτόνιο. Στα 1.48 ppm παρατηρούμε μια διπλή κορυφή που αντιστοιχεί στο μεθύλιο του άνθρακα 3. Η σταθερά σύζευξης της κορυφής αυτής είναι 6.9 Hz και οφείλεται στην σύζευξη του μεθυλίου με το πρωτόνιο της θέσης 3.

Τέλος, η αρωματοποίηση με CuCl_2 μελετήθηκε και σε φουρανικά παράγωγα (Σχήμα 63). Στην περίπτωση αυτή η αρωματοποίηση δεν πραγματοποιήθηκε.

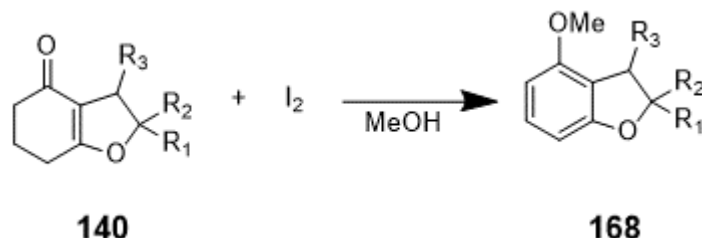


Σχήμα 63: Αντίδραση του φουρανικού παραγώγου **148** με CuCl_2

Από την αντίδραση αυτή απομονώνονται το διχλωριωμένο φουρανικό παράγωγο **166** με απόδοση 14% και το αντίστοιχο μονοχλωριωμένο παράγωγο **167** με απόδοση 32%. Όταν η αντίδραση πραγματοποιήθηκε για μεγαλύτερο χρονικό διάστημα σε ελάχιστη ποσότητα απομονώθηκε ίσως, το αρωματοποιημένο προϊόν, χωρίς ωστόσο και πάλι να αποτελεί το κύριο προϊόν.

2.6.3 Αρωματοποίηση διυδροφουρανικών παραγώγων με I₂

Ένα ακόμα αντιδραστήριο το οποίο χρησιμοποιήθηκε με στόχο την αρωματοποίηση διυδροφουρανικών παραγώγων είναι το στοιχειακό I₂ (Σχήμα 64).¹⁰⁴



Σχήμα 64: Αρωματοποίηση των διυδροφουρανικών παραγώγων **140** με I₂

Αιώρημα διυδροφουρανικού παραγώγου **140** και I₂ φέρεται σε βρασμό, σε διαλύτη μεθανόλη ή αφήνεται σε θερμοκρασία δωματίου για μεγάλο χρονικό διάστημα. Ακολουθεί εκχύλιση με διχλωρομεθάνιο και πλύση με κορεσμένο διάλυμα θειοθειικού νατρίου 10% w/v προς απομάκρυνση του ιωδίου και ξήρανση με MgSO₄. Τα αποτελέσματα των αντιδράσεων αυτών παρουσιάζονται στον Πίνακα 11.

Πίνακας 11: Αρωματοποιήσεις^a διυδροφουρανικών παραγώγων **140** με I₂

α/α	R ₁	R ₂	R ₃	Συνθήκες	Χρόνος (h)	Αναλογία ^β	Προϊόν	Απόδοση ^γ (%)
1	C ₆ H ₅	CH ₃	H	Βρασμός	15min	1:1.8	126β	53
2	H ₃ COC ₆ H ₄	H	CH ₃	r.t.	36d	1:3.1	126γ^δ	9

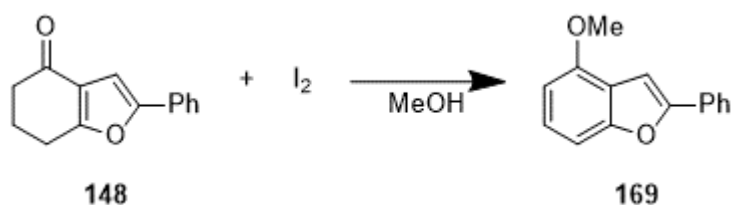
^a. Συνθήκες αντίδρασης: Όλες οι αντιδράσεις πραγματοποιήθηκαν σε βρασμό σε MeOH (10ml) ή σε θερμοκρασία δωματίου για μεγάλο χρονικό διάστημα. ^β. Αναλογία **140**:I₂. ^γ. Απόδοση του προϊόντος μετά από flash χρωματογραφία στήλης.

^δ. Απομονώθηκε και το μονοιωδιωμένο προϊόν με απόδοση 17%.

Η αντίδραση του διυδροφουρανικού παραγώγου **140γ** με I_2 σε μεθανόλη και βρασμό, οδηγεί στην απομόνωση του αντίστοιχου βενζοδιυδροφουρανικού παραγώγου **126β** με καλή απόδοση 53%.

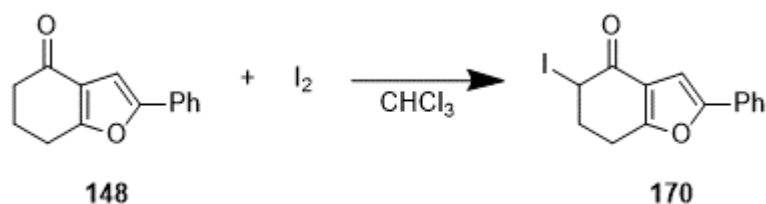
Η ίδια αντίδραση πραγματοποιήθηκε και σε θερμοκρασία δωματίου για μεγάλο χρονικό διάστημα, χρησιμοποιώντας ως υπόστρωμα το διυδροφουρανικό παράγωγο **140β**. Με απόδοση 9% απομονώνεται το βενζοδιυδροφουρανικό παράγωγο **126γ** (βλ. Παράρτημα), ενώ σε λίγο καλύτερη απόδοση 17% απομονώνεται και το αντίστοιχο μονο-ιωδιωμένο παράγωγο.

Όταν η αντίδραση πραγματοποιήθηκε χρησιμοποιώντας το φουρανικό παράγωγο **148**, με βρασμό σε διαλύτη μεθανόλη (Σχήμα 65), απομονώνεται σε μέτρια απόδοση 35% το βενζοφουρανικό παράγωγο **169**, το οποίο ωστόσο δεν έχει ταυτοποιηθεί πλήρως.



Σχήμα 65: Αρωματοποίηση του φουρανικού παραγώγου **148** με I_2 .

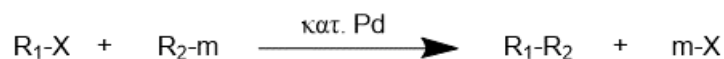
Ωστόσο όταν η αντίδραση έλαβε χώρα σε διαλύτη χλωροφόρμιο, η αρωματοποίηση δεν πραγματοποιήθηκε, παρά το μεγαλύτερο χρόνο της αντίδρασης. Αντίθετα απομονώθηκε με απόδοση 23% το μονο-ιωδιωμένο φουρανικό παράγωγο **170** (Σχήμα 66).



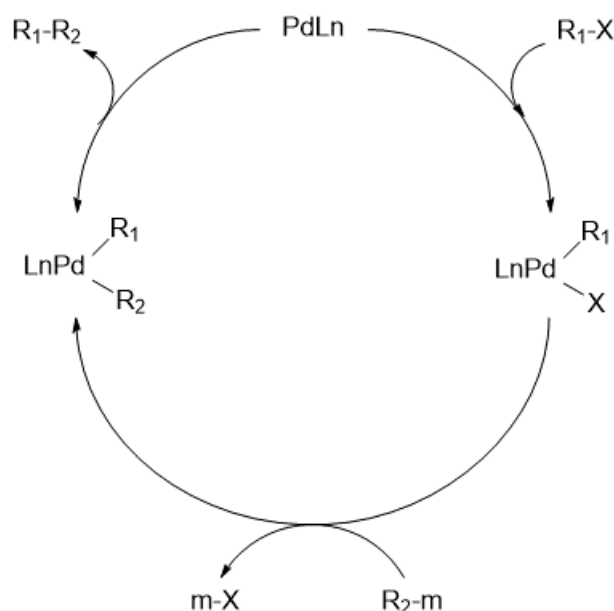
Σχήμα 66: Αντίδραση του φουρανικού παραγώγου **148** με I₂ σε CHCl₃.

2.7 Αντιδράσεις σύζευξης με χρήση καταλύτη Pd

Η δημιουργία ενός C-C δεσμού αποτελεί ένα πολύ σημαντικό εργαλείο για την οργανική χημεία. Χρησιμοποιείται ευρέως για τη σύνθεση πολύπλοκων φυσικών προϊόντων με βιολογικές ιδιότητες. Για τέτοιες αντιδράσεις σύζευξης, συχνά χρησιμοποιούνται μεταπτωτικοί καταλύτες, όπως το παλλάδιο, το νικέλιο και το ρουθίνιο. Ορισμένα παραδείγματα τέτοιων αντιδράσεων σύζευξης, είναι οι αντιδράσεις Heck,¹⁰⁶ Suzuki,¹⁰⁷ και Sonogashira.¹⁰⁸ Οι αντιδράσεις οι οποίες καταλύονται από παλλάδιο, ακολουθούν το γενικό μηχανισμό που παρουσιάζεται στο Σχήμα 67.

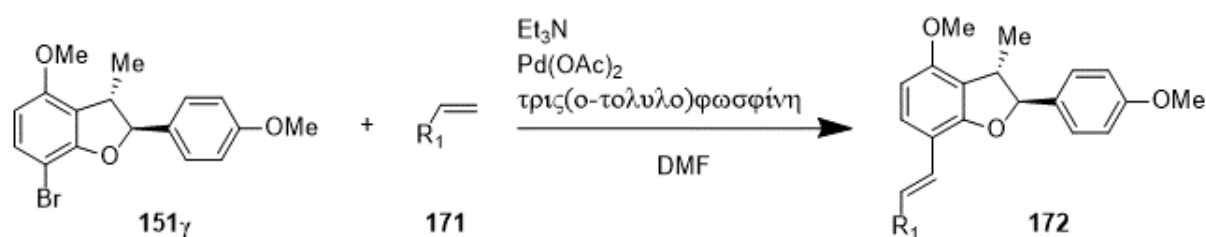


m= Αλκένιο (Heck)
 Βόριο (Suzuki)
 Αλκίνιο (Sonogashira)



Σχήμα 67: Γενικός μηχανισμός αντιδράσεων σύζευξης παρουσία καταλύτη παλλαδίου.

Η ύπαρξη ατόμων βρωμίου στον αρωματικό δακτύλιο των βενζοδιυδροφουρανικών παραγώγων που συντέθηκαν αποτελούν σημαντικό πλεονέκτημα, καθώς μας δίνουν την δυνατότητα για περαιτέρω μετατροπές, διαμέσου των αντιδράσεων που αναφέραμε. Έτσι λοιπόν το βενζοδιυδροφουρανικό παράγωγο **151γ** και το αλκένιο **171** βράζονται σε διαλύτη DMF, σε ατμόσφαιρα N₂, παρουσία τριαιθυλαμίνης, οξικού παλλαδίου, και τρις(ο-τολυλο)φωσφίνης δίνοντας το αντίστοιχο προϊόν σύζευξης **172** με μέτριες έως καλές αποδόσεις (Σχήμα 68). Τα αποτελέσματα των αντιδράσεων αυτών παρουσιάζονται στον Πίνακα 12.



Σχήμα 68: Αντίδραση σύζευξης του **151γ** με αλκένια **171** παρουσία καταλύτη Pd.

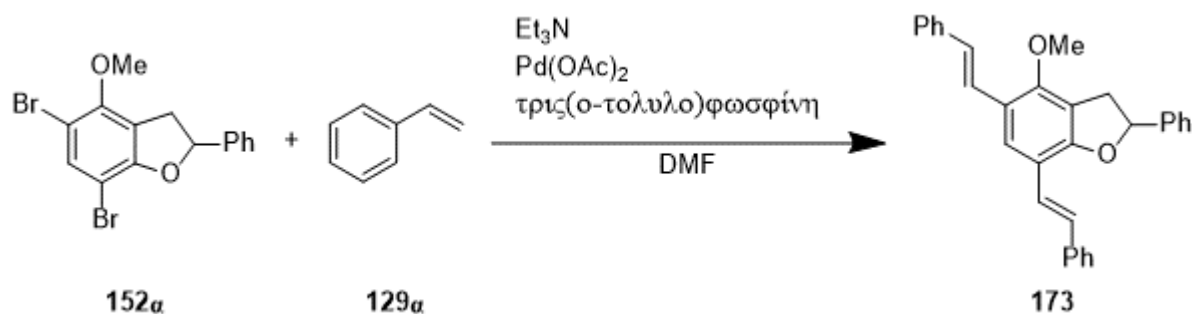
Πίνακας 12: Αντιδράσεις σύζευξης^α του βενζοδιυδροφουρανικού παραγώγου **151γ** με αλκένια **171**

α/α	R ₁	Αλκένιο	Χρόνος (h)	Προϊόν	Απόδοση (%) ^β
1	C ₆ H ₅	129α	22	172α	59
2	π-NO ₂ C ₆ H ₅	171α	48	172β	27
3	C ₂ H ₃ O	171β	48	172γ	35

^α. Συνθήκες αντίδρασης: **151γ** (0.23-0.32 mmol), **171** (0.44-0.74 mmol), Et₃N (0.40-0.99 mmol), Pd(OAc)₂ (0.013-0.025 mmol), τρις(ο-τολυλο)φωσφίνη (0.040-0.089 mmol), DMF (2.0-2.5 ml), ^β. Απόδοση του προϊόντος μετά από flash χρωματογραφία στήλης.

Η αντίδραση Heck του μονοβρωμιωμένου βενζοδιυδροφουρανικού παραγώγου **151γ** αρχικά πραγματοποιείται με το στυρόλιο **129α** δίνοντας το ανάλογο προϊόν **172α** (βλ. Παράρτημα) με απόδοση 59%. Στην συνέχεια η αντίδραση πραγματοποιήθηκε και με το στυρολικό παράγωγο **171α**. Η προσθήκη μιας νίτρο ομάδας, στην πάρα θέση του αρωματικού δακτυλίου, του στυρολίου, φαίνεται να επηρεάζει την απόδοση της αντίδρασης. Το αναμενόμενο προϊόν **172β** απομονώνεται με απόδοση 27%. Η αντίδραση Heck πραγματοποιήθηκε και με το τερματικό αλκένιο **171β**. Έπειτα από flash χρωματογραφία στήλης απομονώνεται το αντίστοιχο προϊόν **172γ** με απόδοση 35%.

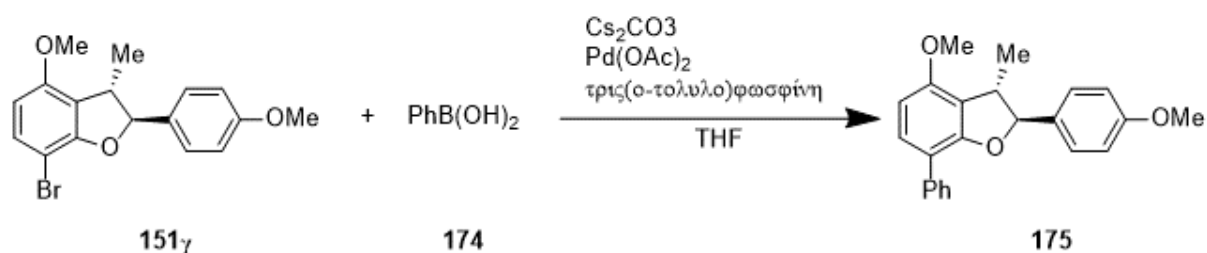
Στην συνέχεια η αντίδραση Heck πραγματοποιήθηκε, χρησιμοποιώντας ως υπόστρωμα το διβρωμιωμένο βενζοδιυδροφουρανικό παράγωγο **152a**. Ως αλκένιο χρησιμοποιήθηκε το στυρόλιο **129a** και η αντίδραση πραγματοποιήθηκε στις ίδιες συνθήκες (Σχήμα 69).



Σχήμα 69: Αντίδραση σύζευξης του **152a** με το στυρόλιο **129a** παρουσία καταλύτη Pd.

Στην περίπτωση αυτή χρησιμοποιήθηκε περίσσεια στυρολίου και η αντίδραση σύζευξης πραγματοποιείται και στα δύο άτομα βρωμίου. Σαν τελικό προϊόν απομονώνεται το βενζοδιυδροφουρανικό παράγωγο **173** (βλ. Παράρτημα) με απόδοση 29%

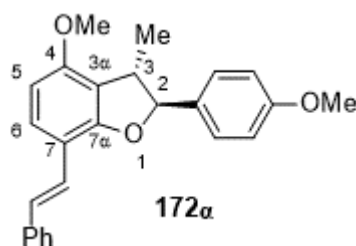
Μια ακόμα αντίδραση σύζευξης η οποία πραγματοποιήθηκε στο παράγωγο **151γ** είναι η αντίδραση Suzuki-Miyaura (Σχήμα 70).



Σχήμα 70: Αντίδραση του μονοβρωμιωμένου βενζοδιυδροφουρανικού παραγώγου **151_γ** με φαινυλο βορονικό οξύ **174**.

Ένα διάλυμα του βενζοδιυδροφουρανικού παραγώγου **151_γ**, φαινυλο βορονικού οξέος, ανθρακικού κεσίου, οξικού παλλαδίου και τρις(ο-τολυλο)φωσφίνης φέρεται σε βρασμό, σε διαλύτη THF, σε ατμόσφαιρα αζώτου για 3d. Το τελικό προϊόν **175** απομονώνεται, έπειτα από flash χρωματογραφία στήλης με απόδοση 70%. Σαν παραπροϊόν της αντίδρασης αυτής απομονώνεται το διφαινυλικό παράγωγο, το οποίο προκύπτει από την αντίδραση σύζευξης δύο μορίων φαινυλο βορονικού οξέος, αλλά και το βενζοδιυδροφουρανικό παράγωγο **126_γ**, έπειτα από την απομάκρυνση του βρωμίου.

Όλα τα βενζοδιυδροφουρανικά παράγωγα, ταυτοποιήθηκαν με φάσματα IR, ^1H , ^{13}C NMR και HRMS. Το παράγωγο **126_γ** αναλύεται ως παράδειγμα (Εικόνα 14).



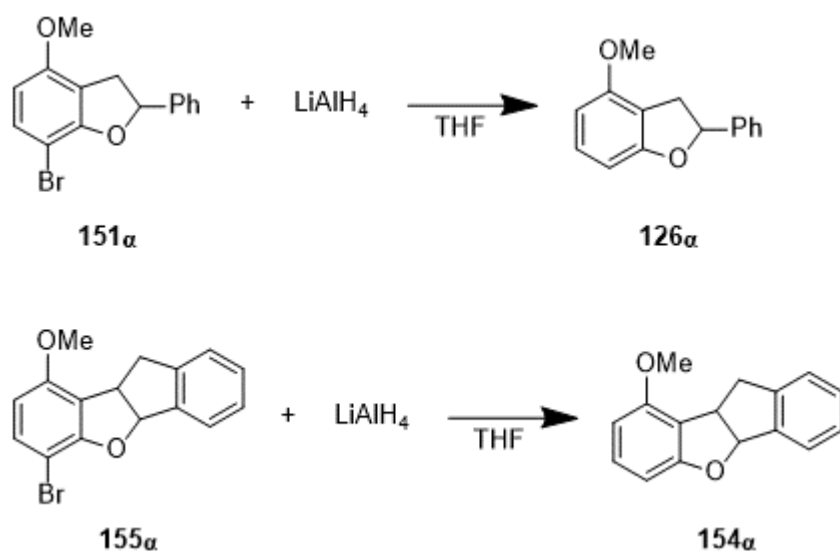
Εικόνα 14: Δομή του βενζοδιυδροφουρανικού παραγώγου **172_a**.

Παρατηρούμε πως οι χαρακτηριστικές κορυφές του βενζοδιυδροφουρανικού παραγώγου **151_γ** διατηρούνται καθώς και πάλι, το πάρα πρωτόνιο ως προς την μεθόξυ ομάδα του αρωματικού δακτυλίου του βενζοδιυδροφουρανικού

παραγώγου **172a** εμφανίζεται στα 6.51 ppm, ως μια διπλή κορυφή με σταθερά σύζευξης 8.6 Hz, ενώ ο αντίστοιχος άνθρακας εμφανίζει σήμα στα 103.8 ppm. Επίσης, τα πρωτόνια που ανήκουν στον αρωματικό δακτύλιο του αρυλίου, του άνθρακα, της θέσης 2 εμφανίζονται στο φάσμα ^1H σαν σύστημα AA' BB' τεσσάρων πρωτονίων με τους αντίστοιχους άνθρακες να δίνουν σήμα στα 127.1 και 114.0 ppm. Η απουσία της χαρακτηριστικής κορυφής του άνθρακα, της θέσης 7, που φέρει το άτομο του βρωμίου στο βενζοδιυδροφουρανικό παράγωγο **151γ**, ο οποίος δίνει σήμα στο φάσμα ^{13}C στα 94.2 ppm δηλώνει την εισαγωγή του στυρολίου στη θέση αυτή. Η ύπαρξη του στυρολίου στην θέση αυτή επιβεβαιώνεται και από την ύπαρξη μια πολλαπλής κορυφής στα 7.38-7.32 ppm, που αντιστοιχεί στα 5 πρωτόνια του αρωματικού δακτυλίου του στυρολίου. Οι άνθρακες του διπλού δεσμού, του στυρολίου, δίνουν σήμα στα 127.8 και 127.7 ppm, ενώ στο φάσμα DEPT 135, εμφανίζονται σαν θετικές κορυφές καθώς διαθέτουν από ένα πρωτόνιο.

2.8 Αναγωγή βρωμιωμένων βενζοδιυδροφουρανίων με LiAlH_4

Μια ακόμα αντίδραση των βρωμιωμένων βενζοδιυδροφουρανίων η οποία πραγματοποιήθηκε, είναι η αναγωγή με LiAlH_4 προς απομάκρυνση του βρωμίου (Σχήμα 71).



Σχήμα 71: Αντίδραση αναγωγής των βρωμιωμένων βενζοδιυδροφουρανικών παραγώγων **126 α** και **154 α** .

Το μονοβρωμιωμένο βενζοδιυδροφουρανικό παράγωγο **151 α** ή **155 α** αναδύεται, μαζί με LiAlH_4 , σε θερμοκρασία δωματίου, σε διαλύτη THF, σε ατμόσφαιρα N_2 , για μεγάλο χρονικό διάστημα. Στην συνέχεια γίνεται προσθήκη κορεσμένου διαλύματος NH_4Cl προς καταστροφή του LiAlH_4 . Έπειτα από την συνήθη κατεργασία ακολουθούμενη από flash χρωματογραφία στήλης τα ανάλογα βενζοδιυδροφουρανικά παράγωγα **126 α** και **154 α** απομονώνονται με αποδόσεις 86% και 100% αντίστοιχα.

3. Πειραματικό μέρος

3.1 Συσκευές και όργανα

Τα σημεία τήξης προσδιορίστηκαν με συσκευή ελαίου Buchi 510 και δίνονται χωρίς διόρθωση.

Τα φάσματα υπερύθρου καταγράφηκαν με φασματόμετρο τύπου Shimadzu 257 είτε σε υγρό υμένιο (neat) σε πλακίδια χλωριούχου νατρίου, είτε με τη μορφή παστίλιας βρωμιούχου καλίου (KBr).

Τα φάσματα πυρηνικού μαγνητικού συντονισμού λήφθηκαν με φασματόμετρο Bruker AC-400 και Bruker AMX-500. Στα φάσματα ^1H και ^{13}C NMR οι τιμές της χημικής μετατόπισης δίνονται σε ppm. Τα ^1H NMR φάσματα παρουσιάζονται ως εξής : χημική μετατόπιση σε μέρη ανά εκατομμύριο σε σχέση με το τετραμεθυλοσιλάνιο (πολλαπλότητα, σταθερά σύζευξης, ολοκλήρωση). Οι συντομεύσεις χρησιμοποιούνται ως εξής : **s** απλή κορυφή, **d** διπλή, **t** τριπλή, **dd** διπλή διπλής και **m** πολλαπλή κορυφή. Στα ^{13}C NMR φάσματα, το (+) αντιστοιχεί στους άνθρακες που εμφανίζονται ως θετικές κορυφές στο DEPT-135 και το (-) στους άνθρακες που εμφανίζονται ως αρνητικοί στο DEPT-135. Οι άνθρακες που δεν εμφανίζονται στο DEPT-135 δε φέρουν κάποιο συμβολισμό.

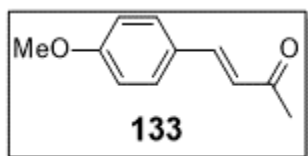
Τα φάσματα μαζών HRMS πάρθηκαν με φασματογράφο Thermo LTQ Orbitrap XL.

Η πρόοδος των αντιδράσεων ελέγχθηκε με χρωματογραφία λεπτής στοιβάδας [Merck-TLC glass plates]. Οι κηλίδες εμφανίζονται με UV ακτινοβολία (254 nm) και με διάλυμα υπερμαγγανικού καλίου ή 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 θέρμανση ελαιόλουτρο με παραφινέλαιο και για ψύξη παγόλουτρο.

Οι διαλύτες που χρησιμοποιήθηκαν είναι εμπορικά διαθέσιμοι. Τα χημικά αντιδραστήρια, όπου δεν αναφέρεται μέθοδος παρασκευής τους, είναι εμπορικά διαθέσιμα και χρησιμοποιήθηκαν ως έχουν.

3.2 Σύνθεση της 5-(4-μεθοξυφαινυλο)-1,3-κυκλοεξανοδιόνης 130β

Ένα μείγμα π-μεθοξυβενζαλδεΰδης **131** (19.2 g ; 0.14 mol), ακετόνης (80 ml), 50% υδατικό διάλυμα NaOH (12.5 g) και νερό (400 ml) αναδεύεται σε θερμοκρασία δωματίου για 5d. Το μείγμα της αντίδρασης εκχυλίζεται με διχλωρομεθάνιο (4 X 120 ml). Οι ενωμένες οργανικές φάσεις ξηραίνονται με MgSO₄, ο διαλύτης απομακρύνεται στον περιστροφικό εξατμιστή, και το υπόλειμμα (29.99 g) ανακρυσταλλώνεται από αιθανόλη. Η 4-(4-μεθοξυφαινυλο)-βουτ-3-εν-2-όνη **133** (18.5 g ; 75% απόδοση) απομονώνεται ως άχρωμο στερεό.⁸⁰



m.p.: 70 -71 °C

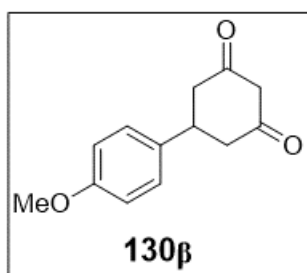
¹H NMR (250 MHz, CDCl₃): δ= 7.44-7.38 (m, 3H), 6.89 (d, J= 8.6 Hz, 2H), 6.53 (d, J= 16.3 Hz, 1H), 3.76 (s, 3H),

2.29 (s, 3H).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ= 198.1, 161.3, 143.0, 129.7, 126.7, 124.7, 114.2, 55.1, 27.1.

Σε ένα διάλυμα Na (2.43 g ; 0.106 mol) σε μεθανόλη (100 ml) προστίθεται μαλονικός διμεθυλεστέρας **134** (14.07 g ; 0.11 mol). Το προκύπτον κιτρινωπό διάλυμα αναδεύεται σε θερμοκρασία δωματίου για 30 min. Στερεή 4-(4-μεθοξυφαινυλο)-βουτ-3-εν-2-όνη **133** (18.05 g ; 0.106 mol) προστίθεται. Το προκύπτον κίτρινο διάλυμα βράζεται για 19h και ψύχεται. Το άσπρο στερεό διηθείται. Το διήθημα εξατμίζεται μέχρι ξηρού, το υπόλειμμα διαλύεται σε νερό

(100 ml) και CH₂Cl₂ (100 ml). Η υδατική φάση διαχωρίζεται, το άσπρο στερεό διαλύεται σε αυτήν, προστίθεται NaOH (17.7 g) και το κίτρινο διάλυμα βράζεται για 2 ώρες. Στο διάλυμα που βράζει προστίθεται αργά (βίαιη έκλυση CO₂) πυκνό HCl (70 ml). Το αιώρημα βράζεται για 1h, ψύχεται και το στερεό διηθείται. Πραγματοποιείται ανακρυστάλλωση από EtOH και η **5-(4-μεθοξυφαινυλο)-1,3-κυκλοεξανοδιόνης 130β** απομονώνεται ως λευκό στερεό (11.43 g ; 51% απόδοση).⁸⁰



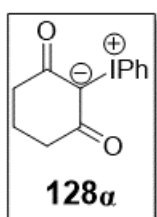
m.p.: 108-110 °C

¹H NMR (250 MHz, CDCl₃): δ= 7.25 και 6.88 (AA'BB' σύστημα 4H), 3.73 (s, 3H), 3.47-3.42 (m, 1H), 3.29-3.21 (m, 2H), 2.58-2.53 (m, 2H), 2.39-2.36 (m, 2H).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ= 158.4, 136.0, 128.3, 114.3, 104.0, 55.5, 38.4.

3.3 Σύνθεση υλιδίου του ιωδίου **128α**

Ένα διάλυμα 1,3-κυκλοεξανοδιόνης **130α** (3.36 g ; 0.03 mol) και διακετοξυιωδοβενζολίου **138** (9.7 g ; 30.12 mmol) σε διχλωρομεθάνιο (200 ml) αναδεύεται σε θερμοκρασία δωματίου για 2h. Το κίτρινο διάλυμα πλένεται με 5% υδατικό διάλυμα KOH (3x100 ml), και ξηραίνεται (MgSO₄). Ο διαλύτης απομακρύνεται στον περιστροφικό εξατμιστή και το υπόλειμμα κατεργάζεται με εξάνιο. Το υλίδιο του ιωδίου **128α** απομονώνεται ως λευκό στερεό (7.35 g, 78% απόδοση).⁸⁷



m.p.: 126-128 °C

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3055 cm⁻¹, 2939, 1535, 1362, 1288, 1188, 964, 741.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ= 7.82-7.79 (m, 2H), 7.52-7.46 (m, 1H), 7.36-7.26 (m, 2H), 2.60-2.56 (m, 4H), 1.93-1.88 (m, 2H).

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ = 189.4, 133.9, 131.5, 131.3, 111.3, 96.6, 37.0, 20.8.

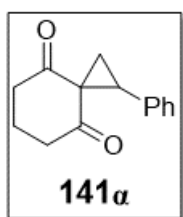
HRMS (ESI-TOF): MH^+ βρέθηκε 314.9876; $\text{C}_{12}\text{H}_{12}\text{IO}_2$ απαιτείται 314.9878

3.4 Απομόνωση σπειρανικών παραγώγων από την φωτοχημική αντίδραση του υλιδίου του ιωδίου με στυρόλιο

Γενική μέθοδος

Ένα διάλυμα υλιδίου του ιωδίου **128a** (0.15 g ; 0.48 mmol) και στυρολίου **129a** (0.2 g ; 1.9 mmol) σε διχλωρομεθάνιο (10 ml) ακτινοβολείται (συστοιχία blue leds) για 2.5-24h. Ο διαλύτης απομακρύνεται στον περιστροφικό εξάτμιστή και το υπόλειμμα χρωματογραφείται [flash silica gel, CH_2Cl_2 , CH_2Cl_2 : EtOAc (4:1)] και δίνει το σπειρανικό παράγωγο **141a**.⁸⁹

Η 1-φαινυλοσπειρο[2.5]οκτανο-4,8-διόνη **141a**⁸⁹ (0.04 g ; 39% απόδοση), απομονώθηκε ως άχρωμο στερεό, σύμφωνα με την ανωτέρω γενική μέθοδο παρασκευής, με ακτινοβόληση του διαλύματος με 1 blue led των 5 mm.



m.p.: 98-100°C (CHCl_3 -Εξάνιο)

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3031 cm^{-1} , 3010, 2945, 2877, 1704, 1677, 1326, 1024, 760.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ = 7.32-7.21 (m, 5H), 3.29 (m, 1H), 2.81-2.73 (m, 1H), 2.68-2.61 (m, 1H), 2.55 (dd, J = 8.9, 3.8 Hz, 1H), 2.51-2.44 (m, 1H), 2.35-2.25 (m, 2H), 2.14-2.04 (m, 2H).

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ = 205.9, 201.9, 133.3, 129.5 (+), 128.1 (+), 128.0 (+), 50.2, 48.9 (+), 39.9 (-), 39.4 (-), 21.2 (-), 17.9 (-).

HRMS (ESI-TOF): MH^+ βρέθηκε 215.1068; $C_{14}H_{15}O_2$ απαιτείται 215.1067

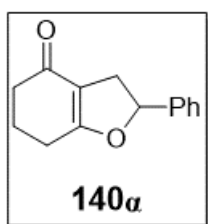
Η αντίδραση επαναλαμβάνεται με τις ίδιες ποσότητες και το διάλυμα ακτινοβολείται (συστοιχία 4 blue leds) και δίνει την **1-φαινυλοσπειρο[2.5]οκτανο-4,8-διόνη 141a**⁸⁹ ως άχρωμο στερεό (0.07 g ; 68% απόδοση).

3.5 Σύνθεση συμπυκνωμένων διυδροφουρανίων με χρήση υλιδίων του ιωδίου φωτοχημικά

Γενική μέθοδος

Ένα διάλυμα υλιδίου του ιωδίου **128a** (2.01-2.07 mmol) και αλκενίου **129**, **142** (4.90-9.62 mmol) σε διχλωρομεθάνιο (10 ml) ακτινοβολείται (λάμπα Hg μέτριας πίεσης 400W) για 1.5-2h. Ο διαλύτης απομακρύνεται στον περιστροφικό εξατμιστή και το υπόλειμμα χρωματογραφείται [flash silica gel, CH_2Cl_2 , CH_2Cl_2 : EtOAc (8:1), CH_2Cl_2 : EtOAc (4:1)], και δίνει τα διυδροφουρανικά παράγωγα **140a-δ** και **143a,β**.⁸⁸

Η **2-φαινυλο-3,5,6,7-τετραϋδροβενζοφουραν-4(2H)-όνη 140a**⁸⁸ (0.18 g, 85% απόδοση), απομονώθηκε ως άχρωμο υγρό, σύμφωνα με την ανωτέρω γενική μέθοδο με χρήση του υλιδίου του ιωδίου **128a** (0.15 g ; 0.48 mmol) και στυρολίου **129a** (0.2 g ; 1.9 mmol) σε διχλωρομεθάνιο (10 ml), με ακτινοβολήση (συστοιχία 20 blue leds των 5 mm) του διαλύματος για 2h.



IR (neat): $\tilde{\nu}$ = 3058 cm^{-1} , 2943, 1643, 1454, 1400, 1230, 1180, 1060, 906, 702.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ= 7.43-7.33 (m, 5H), 5.77 (dd, J= 10.5, 9.0 Hz, 1H), 3.36-3.27 (m, 1H), 2.93-2.87 (m, 1H), 2.55-2.52 (m, 2H), 2.43-2.40 (m, 2H), 2.14-2.08 (m, 2H).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ= 195.6, 177.3, 140.6, 128.8 (+), 128.5, (+), 125.9 (+), 113.0, 86.4 (+), 36.5 (-), 34.0 (-), 24.0 (-), 21.8 (-).

HRMS (ESI-TOF): MNa⁺ βρέθηκε 237.0884; C₁₄H₁₄O₂Na απαιτείται 237.0887

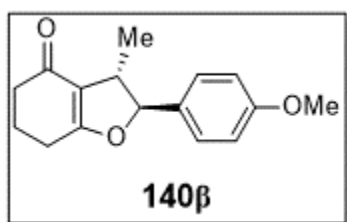
Η αντίδραση επαναλαμβάνεται με χρήση υλιδίου του ιωδίου **128a** (0.15 g ; 0.48 mmol) και στυρολίου **129a** (0.20 g ; 1.90 mmol) σε διχλωρομεθάνιο (10 ml) με ακτινοβολία (συστοιχία 4 UV leds των 5 mm) του διαλύματος για 2h. Η **2-φαινυλο-3,5,6,7-τετραϋδροβενζοφουραν-4(2H)-όνη 140a⁸⁸** απομονώνεται ως άχρωμο υγρό (0.07 g ; 68% απόδοση), ενώ ως άχρωμο υγρό απομονώνεται και η **1-φαινυλοσπειρο[2.5]οκτανο-4,8-διόνη 141a** (0.03 g ; 32% απόδοση).

Η αντίδραση επαναλαμβάνεται με χρήση υλιδίου του ιωδίου **128a** (0.65 g ; 2.07 mmol) και στυρολίου **129a** (1.0 g ; 9.62 mmol) σε διχλωρομεθάνιο (10 ml) με ακτινοβολία (λάμπα Hg μέτριας πίεσης 400W) του διαλύματος για 2h. Η **2-φαινυλο-3,5,6,7-τετραϋδροβενζοφουραν-4(2H)-όνη 140a⁸⁸** απομονώνεται ως άχρωμο υγρό (0.23 g ; 52% απόδοση).

Η αντίδραση επαναλαμβάνεται με χρήση υλιδίου του ιωδίου **128a** (0.63 g ; 2.01 mmol) και στυρολίου **129a** (1.0 g ; 9.62 mmol) σε ακετονιτρίλιο (10 ml) με ακτινοβολία (λάμπα Hg μέτριας πίεσης 400W) του διαλύματος για 2h. Η **2-φαινυλο-3,5,6,7-τετραϋδροβενζοφουραν-4(2H)-όνη 140a⁸⁸** απομονώνεται ως άχρωμο υγρό (0.30 g ; 70% απόδοση).

Η αντίδραση επαναλαμβάνεται με χρήση υλιδίου του ιωδίου **128a** (0.63 g ; 2.01 mmol) και στυρολίου **129a** (1.0 g ; 9.62 mmol) σε THF (10 ml) με ακτινοβόληση (λάμπα Hg μέτριας πίεσης 400W) του διαλύματος για 2h. Η **2-φαινυλο-3,5,6,7-τετραϋδροβενζοφουραν-4(2H)-όνη 140a⁸⁸** απομονώνεται ως άχρωμο υγρό (0.23 g ; 54% απόδοση).

Η **(2S,3S)-2-(4-μεθοξυφαινυλο)-3-μεθυλο-3,5,6,7-τετραϋδροβενζοφουραν-4(2H)-όνη 140b⁸⁸** (0.11 g, 44% απόδοση), απομονώθηκε ως άχρωμο υγρό, σύμφωνα με την ανωτέρω γενική μέθοδο με χρήση του υλιδίου του ιωδίου **128a** (0.31 g ; 0.99 mmol) και *trans*-ανεθόλης **129b** (0.30 g ; 2.03 mmol) σε διχλωρομεθάνιο (10 ml), με ακτινοβόληση (συστοιχία 20 blue leds των 5 mm) του διαλύματος για 1d.



IR (neat): $\tilde{\nu}$ = 3053 cm^{-1} , 2956, 2837, 1728, 1614, 1514, 1247, 1176, 1029, 734.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.25 και 6.91 (AA'BB' σύστημα 4H), 5.12 (d, J=7.0 Hz, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.31-3.27 (m, 1H), 2.52-2.49 (m, 2H), 2.42-2.36 (m, 2H), 2.12-2.06 (m, 2H), 1.37 (d, J= 6.7 Hz, 3H).

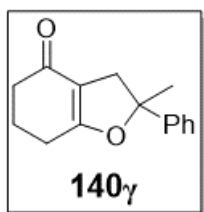
¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 195.9, 176.9, 159.9, 132.1, 127.4 (+), 117.4, 114.2 (+), 94.0 (+), 55.3 (+), 42.5 (+), 36.9 (-), 24.1 (-), 21.9 (-), 19.2 (+).

HRMS (ESI-TOF): MH⁺ βρέθηκε 259.1322; C₁₆H₁₉O₃ απαιτείται 259.1329

Η αντίδραση επαναλαμβάνεται με χρήση υλιδίου του ιωδίου **128a** (0.63 g ; 2.01 mmol) και *trans*-ανεθόλης **129b** (1.0 g ; 9.62 mmol) σε διχλωρομεθάνιο (10 ml) με ακτινοβόληση (λάμπα Hg μέτριας πίεσης 400W) του διαλύματος για 1.5h. Η

(2S,3S)-2-(4-μεθοξυφαινυλο)-3-μεθυλο-3,5,6,7-τετραϋδροβενζοφουραν-4(2H)-όνη 140β⁸⁸ απομονώνεται ως άχρωμο υγρό (0.37 g ; 72% απόδοση).

Η **2-μεθυλο-2-φαινυλο-3,5,6,7-τετραϋδροβενζοφουραν-4(2H)-όνη 140γ⁸⁸** (0.29 g, 63% απόδοση), απομονώθηκε ως άχρωμο υγρό, σύμφωνα με την ανωτέρω γενική μέθοδο με χρήση του υλιδίου του ιωδίου **128α** (0.63 g ; 2.01 mmol) και α-μέθυλο-στυρόλιο **129γ** (1.0 g ; 8.48 mmol) σε διχλωρομεθάνιο (10 ml), με ακτινοβολήση (λάμπα Hg μέτριας πίεσης 400W) του διαλύματος για 2h.



IR (neat): $\tilde{\nu}$ = 3058 cm^{-1} , 2946, 1636, 1402, 1372, 1252, 1182, 1000, 736.

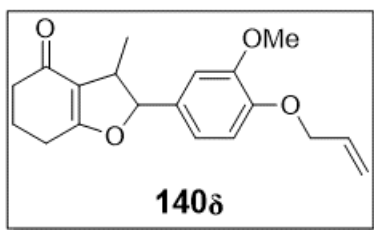
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.38-7.28 (m, 5H), 3.06 (dd, J = 36.2 και 14.2 Hz, 1H), 2.55-2.52 (m, 2H), 2.38-2.36 (m, 2H),

2.10-2.07 (m, 2H), 1.73 (s, 3H).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 195.6, 175.9, 145.6, 128.5 (+), 127.5 (+), 124.3 (+), 112.6, 92.6, 40.6 (-), 36.5 (-), 29.7 (+), 24.1 (-), 21.8 (-).

HRMS (ESI-TOF): MH⁺ βρέθηκε 229.1213; C₁₅H₁₇O₂ απαιτείται 229.1223

Η **2-(4-(αλλυλοξυ)-3-μεθοξυφαινυλο)-3-μεθυλο-3,5,6,7-τετραϋδροβενζοφουραν-4(2H)-όνη 140δ⁸⁸** (0.22 g, 35% απόδοση), απομονώθηκε ως άχρωμο υγρό, σύμφωνα με την ανωτέρω γενική μέθοδο με χρήση του υλιδίου του ιωδίου **128α** (0.63 g ; 2.01 mmol) και 4(2-προπενυλο)-2-μεθοξυ-αλλυλοξυ φαινόλη **129δ** (1.0 g ; 4.9 mmol) σε διχλωρομεθάνιο (10 ml), με ακτινοβολήση (λάμπα Hg μέτριας πίεσης 400W) του διαλύματος για 2h.



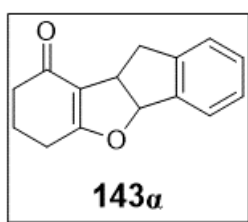
IR (neat): $\tilde{\nu}$ = 3058 cm^{-1} , 2940, 2872, 1732, 1630, 1516, 1400, 1230, 1140, 734.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ = 6.89-6.83 (m, 3H), 6.13-6.03 (m, 1H), 5.41 (d, J = 17.3 Hz, 1H), 5.30 (d, J = 10.5 Hz, 1H), 5.09 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 4.63 (d, J = 5.3 Hz, 2H), 3.89 (s, 3H), 3.34-3.28 (m, 1H), 2.52-2.51 (m, 2H), 2.41-2.35 (m, 2H), 2.12-2.06 (m, 2H), 1.37 (d, J = 6.7 Hz, 3H).

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ = 195.7, 176.5, 149.7, 148.4, 133.1 (+), 132.7, 118.6 (+), 118.1 (-), 117.4, 113.3 (+), 109.6 (+), 94.1 (+), 69.9(-), 56.1 (+), 42.5 (+), 37.0 (-), 24.1 (-), 21.9 (-), 19.2 (+).

HRMS (ESI-TOF): MH^+ βρέθηκε 315.1556; $\text{C}_{19}\text{H}_{23}\text{O}_4$ απαιτείται 315.1591

H 4β,6,7,8,9β,10-εξαϋδρο-9H-ινδενο[1,2-b]βενζοφουραν-9-όνη 143α⁸⁸ (0.14 g, 31% απόδοση), απομονώθηκε ως άχρωμο υγρό, σύμφωνα με την ανωτέρω γενική μέθοδο με χρήση του υλιδίου του ιωδίου **128α** (0.63 g ; 2.01 mmol) και ινδενίου **142α** (1.0 g ; 8.62 mmol) σε διχλωρομεθάνιο (10 ml), με ακτινοβολήση (λάμπα Hg μέτριας πίεσης 400W) του διαλύματος για 2h.



IR (neat): $\tilde{\nu}$ = 3048 cm^{-1} , 2938, 1628, 1396, 1228, 1174, 1060, 910, 760.

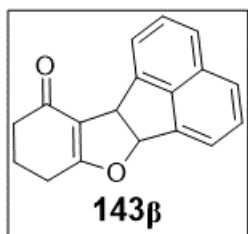
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ = 7.51 (d, J = 7.4, 1H), 7.38-7.29 (m, 3H), 6.21 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 4.07-4.02 (m, 1H), 3.37 (dd, J = 17.1, 8.5 Hz, 1H), 3.20 (dd, J = 17.1, 1.7 Hz, 1H), 2.49-2.30 (m, 4H), 2.06-1.94 (m, 2H).

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ = 195.6, 176.5, 143.4, 139.4, 129.8 (+), 127.1 (+), 125.9 (+), 125.6 (+), 116.8, 93.3 (+), 41.9 (+), 37.5 (-), 36.7(-), 24.1 (-), 21.6 (-).

HRMS (ESI-TOF): MH^+ βρέθηκε 227.1058; $C_{15}H_{15}O_4$ απαιτείται 227.1067

Η αντίδραση επαναλαμβάνεται με χρήση υλιδίου του ιωδίου **128α** (0.63 g ; 2.01 mmol) και ινδενίου **142α** (1.0 g ; 8.62 mmol) σε διχλωρομεθάνιο (10 ml) και το διάλυμα αναδεύεται σε θερμοκρασία δωματίου για 23d. Η **4β,6,7,8,9β,10-εξαϋδρο-9H-ινδανο[1,2-b]βενζοφουραν-9-όνη 143α⁸⁸** απομονώνεται ως άχρωμο υγρό (0.35 g ; 73% απόδοση).

Η **8,9,10,11β-τετραϋδροακεναφθυλο[1,2-b]βενζοφουραν-11(6βH)-όνη 143β⁸⁸** (0.06 g, 11% απόδοση), απομονώθηκε ως άχρωμο στερεο, σύμφωνα με την ανωτέρω γενική μέθοδο με χρήση του υλιδίου του ιωδίου **128α** (0.63 g ; 2.01 mmol) και ακεναφθυλενίου **142β** (1.0 g ; 5.68 mmol) σε διχλωρομεθάνιο (10 ml), με ακτινοβολία (λάμπα Hg μέτριας πίεσης 400W) του διαλύματος για 2h.



m.p.: 152-153 °C (EtOAc-Εξάνιο)

IR (neat): $\tilde{\nu}$ = 3076 cm^{-1} , 2957, 2934, 1649, 1630, 1394, 1169, 1016, 791.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.83-7.78 (m, 2H), 7.69-7.63 (m, 2H), 7.60-7.51 (m, 2H), 6.55 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 2.51-2.25 (m, 4H), 2.05-1.95 (m, 1H), 1.94-1.86 (m, 1H)

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 195.1, 177.4, 143.8, 140.2, 137.2, 131.6, 128.8 (+), 127.8 (+), 126.2 (+), 123.2 (+), 121.9 (+), 121.8 (+), 115.4, 90.9 (+), 49.6 (+), 36.7 (-), 24.2 (-), 21.5 (-)

HRMS (ESI-TOF): MH^+ βρέθηκε 263.1075; $C_{18}H_{15}O_2$ απαιτείται 263.1067

3.6 Απομόνωση σπειρανικών παραγώγων από την *in situ* αντίδραση της 1,3-κυκλοεξανοδιόνης με στυρόλιο και διακετοξυιωδοβενζόλιο

Ένα διάλυμα 1,3-κυκλοεξανοδιόνης **130a** (0.11 g ; 0.98 mmol), διακετοξυιωδοβενζολίου **138** (0.33 g ; 2.05 mmol), και στυρολίου **129a** (0.50 g ; 4.81 mmol) σε διχλωρομεθάνιο (5 ml), ακτινοβολείται (συστοιχία 40 blue leds των 5 mm) για 2.5h. Ο διαλύτης απομακρύνεται στον περιστροφικό εξατμιστή και το υπόλειμμα χρωματογραφείται [flash silica gel, CH₂Cl₂, CH₂Cl₂ : EtOAc (8:1)]. Η 1-φαινυλοσπειρο[2.5]οκτανο-4,8-διόνη **141a** απομονώνεται ως άχρωμο στερεό (0.06 g ; 28% απόδοση).⁹⁰

3.7 Σύνθεση συμπυκνωμένων διυδροφουρανίων από την *in situ* αντίδραση 1,3-κυκλοεξανοδιόνης με στυρόλιο και διακετοξυιωδοβενζόλιο

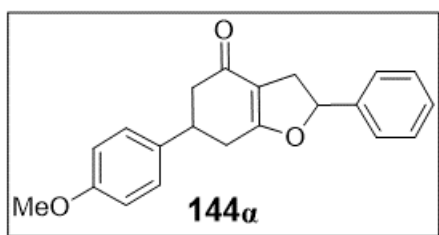
Γενική μέθοδος

Ένα διάλυμα 1,3-κυκλοεξανοδιόνης **130** (1.96-2.14 mmol), διακετοξυιωδοβενζολίου **138** (0.66 g ; 2.01 mmol), και στυρολίου **129a** (1.0 g ; 9.62 mmol) σε διχλωρομεθάνιο (10 ml), ακτινοβολείται (λάμπα Hg 400W μέτριας πίεσης) για 2h. Ο διαλύτης απομακρύνεται στον περιστροφικό εξατμιστή και το υπόλειμμα χρωματογραφείται [flash silica gel, CH₂Cl₂, CH₂Cl₂ : EtOAc (4:1)] και δίνει τα διυδροφουρανικά παράγωγα **140a**, **144a,β**.⁹⁰

Η 2-φαινυλο-3,5,6,7-τετραϋδροβενζοφουραν-4(2H)-όνη **140a**⁹⁰ (0.24 g, 55% απόδοση), απομονώθηκε ως άχρωμο υγρό, σύμφωνα με την ανωτέρω γενική

μέθοδο με χρήση της 1,3-κυκλοεξανονιδιόνης **130a** (0.22 g ; 1.96 mmol), διακετοξυιωδοβενζολίου **138** (0.66 g ; 2.05 mmol), και στυρολίου **129a** (1.0 g ; 9.62 mmol) σε διχλωρομεθάνιο (10 ml), με ακτινοβολήση (λάμπα Hg μέτριας πίεσης 400W) του διαλύματος για 2h.

Η **6-(4-μεθοξυφαινυλο)-2-φαινυλο-3,5,6,7-τετραϋδροβενζοφουραν-4-(2H)-όνη 144a⁹⁰** (0.32 g, 50% απόδοση), απομονώθηκε ως άχρωμο στερεό, σύμφωνα με την ανωτέρω γενική μέθοδο με χρήση της 5-(4-μεθοξυφαινυλο)-1,3-κυκλοεξανονιδιόνης **130b** (0.44 g ; 2.02 mmol), διακετοξυιωδοβενζολίου **138** (0.66 g ; 2.05 mmol), και στυρολίου **129a** (1.0 g ; 9.62 mmol) σε διχλωρομεθάνιο (10 ml), με ακτινοβολήση (λάμπα Hg μέτριας πίεσης 400W) του διαλύματος για 2h.



m.p.: 161-164 °C (MeOH)

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3032 cm⁻¹, 2948, 2833, 1634, 1632, 1512, 1400, 1247, 1033, 702.

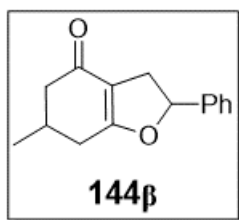
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.44-7.33 (m, 5H), 7.22 και 6.92 (AA' BB' σύστημα 4H), 5.86-5.80 (m, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.52-3.44 (m, 1H), 3.40-3.31 (m, 1H), 3.00-2.91 (m, 1H), 2.83-2.70 (m, 2H), 2.68-2.64 (m, 2H).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = (194.11, 194.06), (176.5, 176.4), 158.6, (140.6, 140.5), (134.77, 134.74), 128.9 (+), (128.63, 128.59) (+), 127.7 (+), (126.0, 125.8) (+), 114.2 (+), (113.1, 112.9), (87.0, 86.7), 55.3, (44.24, 44.16) (-), (39.7, 39.6) (+), 33.9 (-), 31.8 (-).

HRMS (ESI-TOF): MH⁺ βρέθηκε 321.1473; C₂₁H₂₁O₃ απαιτείται 321.1485

Η αντίδραση επαναλαμβάνεται με χρήση της 5-(4-μεθοξυφαινυλο)-1,3-κυκλοεξανοδιόνης **130β** (0.44 g ; 2.02 mmol), διακετοξυιωδοβενζολίου **138** (0.66 ; 2.05 mmol), και στυρολίου **129α** (1.0 g ; 9.62 mmol) σε διχλωρομεθάνιο (10 ml) με ακτινοβολήση (συστοιχία 40 UV leds των 5 mm) του διαλύματος για 2h. Η 6-(4-μεθοξυφαινυλο)-2-φαινυλο-3,5,6,7-τετραϋδροβενζοφουραν-4-(2H)-όνη **144α**⁹⁰ απομονώνεται ως άχρωμο στερεό (0.30 g ; 47% απόδοση).

Η 6-μεθυλο-2-φαινυλο-3,5,6,7-τετραϋδροβενζοφουραν-4(2H)-όνη **144β**⁹⁰ (0.23 g, 47% απόδοση), απομονώθηκε ως άχρωμο υγρό, σύμφωνα με την ανωτέρω γενική μέθοδο με χρήση της 5-μεθυλο-1,3-κυκλοεξανοδιόνης **130γ** (0.27 g ; 2.14 mmol), διακετοξυιωδοβενζολίου **138** (0.66 g ; 2.05 mmol), και στυρολίου **129α** (1.0 g ; 9.62 mmol) σε διχλωρομεθάνιο (10 ml), με ακτινοβολήση (λάμπα Hg μέτριας πίεσης 400W) του διαλύματος για 2h.



IR (neat): $\tilde{\nu}$ = 2958 cm^{-1} , 1634, 1402, 1248, 1212, 1120, 1052, 922, 736.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.41-7.31 (m, 5H), 5.80-5.74 (m, 1H), 3.33-3.25 (m, 1H), 2.91-2.85 (m, 1H), 2.60-2.56 (m, 1H), 2.48-2.43 (m, 1H), 2.39-2.36 (m, 1H), 2.26-2.11 (m, 2H), 1.15 (d, J = 6.5 Hz, 3H)

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 195.3 177.0, (140.7, 140.6), 128.8 (+), (128.53, 128.50), (125.9, 125.8) (+), (112.7, 112.6), (86.7, 86.5) (+), 45.1 (-), 33.9 (-), 32.0 (-), (30.0, 29.8), (21.1, 21.0) (+)

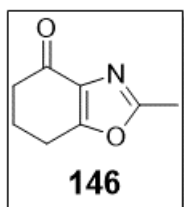
HRMS (ESI-TOF): MH⁺ βρέθηκε 229.1254; C₁₅H₁₇O₂ απαιτείται 229.1253

3.8 Θερμικά καταλυόμενες αντιδράσεις υλιδίων του ιωδίου με ακετονιτρίλιο και φαινυλο-ακετυλένιο

Γενική μέθοδος

Ένα διάλυμα υλιδίου του ιωδίου **128a** (0.63 g ; 2.01 mmol) σε ακετονιτρίλιο (10 ml) μαζί με καταλυτική ποσότητα $\text{Rh}_2(\text{OAc})_4$ θερμαίνεται για 2-60 min. Ο διαλύτης απομακρύνεται στον περιστροφικό εξατμιστή και το υπόλειμμα χρωματογραφείται [flash silica gel, CH_2Cl_2 , CH_2Cl_2 : EtOAc (4:1)] και δίνει τα φουρανικά παράγωγα **146,148**.^{91,92}

Η 2-μεθυλο-6,7-δωδροβενζο[d]οξαζολ-4(5H)-όνη **146**^{91,92} (0.10 g, 33% απόδοση), απομονώθηκε ως άχρωμο υγρό, σύμφωνα με την ανωτέρω γενική μέθοδο με θέρμανση του διαλύματος για 1h, ενώ σαν παραπροϊόν απομονώνεται και ο αντίστοιχος ιωδοαιθέρας **139** (0.04 g ; 13% απόδοση).



IR (neat): $\tilde{\nu}$ = 2958 cm^{-1} , 1637, 1513, 1405, 1257, 1178, 1023, 863, 742.

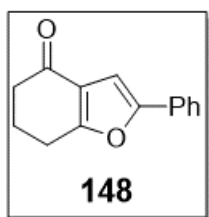
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ = 2.93-2.90 (m, 2H), 2.55-2.52 (m, 2H), 2.48 (s, 3H), 2.22-2.19 (m, 2H).

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ = 191.4, 164.1, 161.7, 134.3, 37.7 (-), 22.3 (-), 22.1 (-), 13.8 (+).

HRMS (ESI-TOF): MH^+ βρέθηκε 152.0637; $\text{C}_8\text{H}_{10}\text{NO}_2$ απαιτείται 152.0633

Η 2-φαινυλο-6,7-δωδροβενζοφουραν-4(5H)-όνη **148**^{91,92} (0.29 g, 68% απόδοση), απομονώθηκε ως άχρωμο στερεό, σύμφωνα με την ανωτέρω γενική μέθοδο με χρήση του υλιδίου του ιωδίου **128a** (0.63 g ; 2.01 mmol) και φαινυλου

ακετυλενίου **147** (1.0 g ; 9.8 mmol), μαζί με καταλυτική ποσότητα $\text{Rh}_2(\text{OAc})_4$, ενώ το διάλυμα θερμαίνεται για 2 min.



m.p.: 134-137°C (CH_2Cl_2 -Εξάνιο)

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3099 cm^{-1} , 2945, 1670, 1436, 1220, 1000, 844, 765.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ = 7.68-7.66 (m, 2H), 7.43-7.39 (m, 2H), 7.33-7.29 (m, 1H), 6.90 (m, 1H), 2.98-2.95 (m, 2H), 2.56-2.52 (m, 2H), 2.24-2.21 (m, 2H).

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ = 194.5, 166.7, 154.2, 129.8, 128.8 (+), 128.1 (+), 124.0 (+), 122.9, 100.9 (+), 37.6 (-), 23.5 (-), 22.6 (-).

HRMS (ESI-TOF): MH^+ βρέθηκε 212.0875; $\text{C}_{14}\text{H}_{13}\text{O}_2$ απαιτείται 212.0874

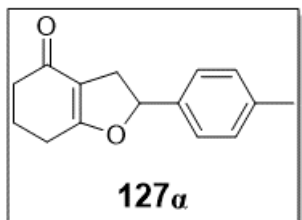
3.9 Οξειδωτικές κυκλοποιήσεις β-δικορβονυλικών ενώσεων παρουσία αλκενίων με χρήση $\text{Mn}(\text{OAc}) \cdot 2\text{H}_2\text{O}$

Γενική μέθοδος

Ένα διάλυμα 1,3-κυκλοεξανονιδιόνης **130** (1.96-2.06 mmol), και αλκενίου (6.62-9.62 mmol) σε οξικό οξύ (30 ml) προστίθεται στάγδην σε ένα διάλυμα $\text{Mn}(\text{OAc})_3$ στους 90-100 °C σε ατμόσφαιρα αζώτου, το οποίο έχει παρασκευαστεί από $\text{Mn}(\text{OAc})_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ (1.47 g ; 6.00 mmol) και KMnO_4 (0.24 g ; 1.50 mmol) σε οξικό οξύ (30 ml) στους 90-100 °C για 30 min. Το προκύπτον μίγμα αναδεύεται περαιτέρω στους 90-100 °C για 0.5-2h. Ο διαλύτης απομακρύνεται στον περιστροφικό εξατμιστή και το υπόλειμμα χρωματογραφείται [flash silica gel, CH_2Cl_2 , CH_2Cl_2 : EtOAc (4:1)], και δίνει τα διυδροφουρανικά παράγωγα **127α,β**, **140α-γ**, **143α,β**, **144α,β**.

H 2-φαινυλο-3,5,6,7-τετραϋδροβενζοφουραν-4(2H)-όνη **140a** (0.4 g, 95% απόδοση), απομονώθηκε ως άχρωμο υγρό, σύμφωνα με την ανωτέρω γενική μέθοδο με χρήση της 1,3-κυκλοεξανοδιόνης **130a** (0.22 g ; 1.96 mmol), και στυρολίου **129a** (1.0 g ; 9.62 mmol), ενώ το διάλυμα θερμαίνεται στους 100 °C για 30 min, μετά το πέρας της προσθήκης σε αδρανή ατμόσφαιρα αζώτου.

H 2-(π-τολυλο)-3,5,6,7-τετραϋδροβενζοφουραν-4-(2H)-όνη **127a** (0.35 g, 78% απόδοση), απομονώθηκε ως άχρωμο στερεό, σύμφωνα με την ανωτέρω γενική μέθοδο με χρήση της 1,3-κυκλοεξανοδιόνης **130a** (0.22 g ; 1.96 mmol), και 4-μεθυλο στυρολίου (1.0 g ; 8.48 mmol), ενώ το διάλυμα θερμαίνεται στους 90 °C για 1 h, μετά το πέρας της προσθήκης σε αδρανή ατμόσφαιρα αζώτου.



m.p.: 95-99°C (Εξάνιο)

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3028 cm^{-1} , 2948, 2870, 1726, 1632, 1404, 1232, 1182, 1062, 816, 736.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ = 7.25-7.19 (m, 4H), 5.73 (dd, J = 10.5, 8.0 Hz, 1H), 3.30-3.24 (m, 1H), 2.92-2.86 (m, 1H), 2.53-2.50 (m, 2H), 2.43-2.40 (m, 2H), 2.37 (s, 3H), 2.13-2.06 (m, 2H).

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ = 195.8, 177.5, 138.5, 137.5, 129.5 (+), 126.0 (+), 113.1, 86.6 (+), 36.4 (-), 33.8 (-), 24.0 (-), 21.7 (-), 21.2 (+).

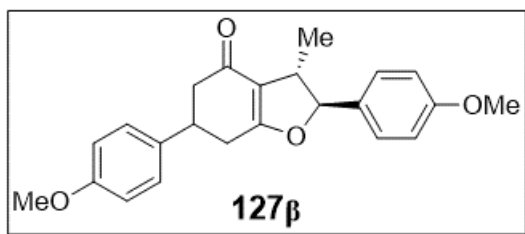
HRMS (ESI-TOF): MNa^+ βρέθηκε 251.1030; $\text{C}_{15}\text{H}_{17}\text{O}_2$ απαιτείται 251.1043

H 2-μεθυλο-2-φαινυλο-3,5,6,7-τετραϋδροβενζοφουραν-4(2H)-όνη **140γ** (0.45 g, 100% απόδοση), απομονώθηκε ως άχρωμο υγρό, σύμφωνα με την ανωτέρω γενική μέθοδο με χρήση της 1,3-κυκλοεξανοδιόνης **130a** (0.22 g ; 1.96 mmol), και α-μεθυλο-στυρολίου **129γ** (1.0 g ; 8.48 mmol), ενώ το διάλυμα θερμαίνεται στους 90 °C για 1 h, μετά το πέρας της προσθήκης σε αδρανή ατμόσφαιρα αζώτου.

H (2S,3S)-2-(4-μεθοξυφαινυλο)-3-μεθυλο-3,5,6,7-τετραϋδροβενζοφουραν-4(2H)-όνη **140β** (0.51 g, 100% απόδοση), η οποία απομονώθηκε ως άχρωμο υγρό, παρασκευάζεται σύμφωνα με την ανωτέρω γενική μέθοδο με χρήση της 1,3-κυκλοεξανοδιόνης **130α** (0.22 g ; 1.96 mmol), και *trans* ανεθόλης **129β** (1.0 g ; 6.76 mmol), ενώ το διάλυμα θερμαίνεται στους 90 °C για 1h, μετά το πέρας της προσθήκης σε αδρανή ατμόσφαιρα αζώτου.

H 6-(4-μεθοξυφαινυλο)-2-φαινυλο-3,5,6,7-τετραϋδροβενζοφουραν-4-(2H)-όνη **144α** (0.65 g, 100% απόδοση), απομονώθηκε ως άχρωμο στερεό, σύμφωνα με την ανωτέρω γενική μέθοδο με χρήση της 5-(4-μεθοξυφαινυλο)-1,3-κυκλοεξανοδιόνης **130β** (0.44 g ; 2.02 mmol), και στυρολίου **129α** (1.0 g ; 9.62 mmol), ενώ το διάλυμα θερμαίνεται στους 90 °C για 2 h, μετά το πέρας της προσθήκης ατμόσφαιρα αζώτου.

H (2S,3S)-2,6-δισ(4-μεθοξυφαινυλο)-3-μεθυλο-3,5,6,7-τετραϋδροβενζοφουραν-4(2H)-όνη **127β** (0.64 g, 87% απόδοση), απομονώθηκε ως άχρωμο υγρό, σύμφωνα με την ανωτέρω γενική μέθοδο με χρήση της 5-(4-μεθοξυφαινυλο)-1,3-κυκλοεξανοδιόνης **130β** (0.44 g ; 2.02 mmol), και *trans*-ανεθόλης **129β** (1.0 g ; 6.76 mol), ενώ το διάλυμα θερμαίνεται στους 90 °C για 1 h, μετά το πέρας της προσθήκης σε αδρανή ατμόσφαιρα αζώτου.



IR (neat): $\tilde{\nu}$ = 2838 cm^{-1} , 1728, 1622, 1514, 1402, 1250, 1206, 1178, 1034, 830, 736.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ = 7.26 και 6.93 (AA' BB' σύστημα 8H), 5.20-5.16 (m, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.83 (s, 3H), 3.50-3.43 (m, 1H), 3.39-3.31 (m, 1H), 2.75-2.71 (m, 2H), 2.69-2.64 (m, 2H), 1.41 (d, J = 6.7 Hz, 3H).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ= (194.5, 194.3), (176.1, 175.8), 159.9, 158.6, (134.9, 134.8), (132.0, 131.9), 127.7 (+), 127.6 (+), 127.4 (+), (117.5, 117.1), 114.2 (+), (94.6, 94.4) (+), 55.4 (+), 55.3 (+), (44.7, 44.5) (-), (42.53, 42.45) (+), (39.9, 39.6) (+), (31.98, 31.95) (-), (19.6, 18.7) (+).

HRMS (ESI-TOF): MH⁺ βρέθηκε 365.1750; C₂₃H₂₅O₄ απαιτείται 365.1747

Η **6-μεθυλο-2-φαινυλο-3,5,6,7-τετραϋδροβενζοφουραν-4(2H)-όνη 144β** (0.45 g, 100% απόδοση), απομονώθηκε ως άχρωμο υγρό, σύμφωνα με την ανωτέρω γενική μέθοδο με χρήση της 5-μεθυλο-1,3-κυκλοεξανοδιόνης **130γ** (0.26 g ; 2.06 mmol), και στυρολίου **129α** (1.0 g ; 9.62 mmol), ενώ το διάλυμα θερμαίνεται στους 90 °C για 1.5 h, μετά το πέρας της προσθήκης σε αδρανή ατμόσφαιρα αζώτου.

Η **4β,6,7,8,9β,10-εξαϋδρο-9H-ινδενο[1,2-b]βενζοφουραν-9-όνη 143α** (0.45 g, 100% απόδοση), απομονώθηκε ως άχρωμο υγρό, σύμφωνα με την ανωτέρω γενική μέθοδο με χρήση της 1,3-κυκλοεξανοδιόνης **130α** (0.22 g ; 1.96 mmol), και ινδενίου **142α** (1.0 g ; 8.62 mmol), ενώ το διάλυμα θερμαίνεται στους 90 °C για 1 h, μετά το πέρας της προσθήκης σε αδρανή ατμόσφαιρα αζώτου.

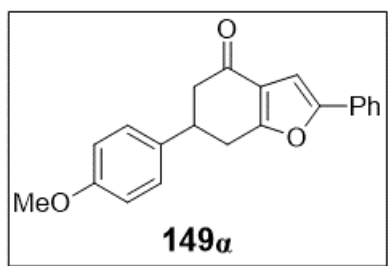
Η **8,9,10,11β-τετραϋδροακεναφθυλο[1,2-b]βενζοφουραν-11(6βH)-όνη 143β** (0.49 g, 79% απόδοση), απομονώθηκε ως άχρωμο στερεό, σύμφωνα με την ανωτέρω γενική μέθοδο με χρήση της 1,3-κυκλοεξανοδιόνης **130α** (0.22 g ; 1.96 mmol), και ακεναφθυλενίου **142β** (1.0 g ; 6.62 mmol), ενώ το διάλυμα θερμαίνεται στους 90 °C για 1 h, μετά το πέρας της προσθήκης σε αδρανή ατμόσφαιρα αζώτου.

Γενική μέθοδος

Ένα διάλυμα 1,3-κυκλοεξανοδιόνης **130** (1.96-2.02 mmol), και φαινυλο ακετυλενίου **147** (1.0 g ; 9.8 mmol) σε οξικό οξύ (30 ml) προστίθεται στάγδην σε ένα διάλυμα $\text{Mn}(\text{OAc})_3$ στους 90 °C σε ατμόσφαιρα αζώτου, το οποίο έχει παρασκευαστεί in situ από $\text{Mn}(\text{OAc})_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ (1.47 g ; 6.00 mmol) και KMnO_4 (0.24 g ; 1.50 mmol) σε οξικό οξύ (30 ml) με θέρμανση στους 90 °C για 30 min. Το προκύπτον μίγμα αναδεύεται περαιτέρω στους 90 °C για 1h. Ο διαλύτης απομακρύνεται στον περιστροφικό εξατμιστή και το υπόλειμμα χρωματογραφείται [flash silica gel, CH_2Cl_2 , CH_2Cl_2 : EtOAc (4:1)], και δίνει τα φουρανικά παράγωγα **148,149a**.

Η 2-φαινυλο-6,7-διυδροβενζοφουραν-4(5H)-όνη **148** (0.42 g, 100% απόδοση), απομονώθηκε ως άχρωμο στερεό, σύμφωνα με την ανωτέρω γενική μέθοδο με χρήση της 1,3-κυκλοεξανοδιόνης **130a** (0.22 g ; 1.96 mmol).

Η 6-(4-μεθοξυφαινυλο)-2-φαινυλο-6,7-διυδροβενζοφουραν-4(5H)-όνη **149a** (0.53 g, 83% απόδοση), απομονώθηκε ως άχρωμο στερεό, σύμφωνα με την ανωτέρω γενική μέθοδο με χρήση της 5-(4-μεθοξυφαινυλο)-1,3-κυκλοεξανοδιόνης **130b** (0.44 g ; 2.02 mmol).



m.p.: 124-126°C (EtOAc-Εξάνιο)

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3101 cm^{-1} , 1514, 1458, 1252, 1178, 1032, 829, 764.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ = 7.70-7.68 (m, 2H), 7.45-7.41 (m, 2H), 7.36-7.32 (m, 1H), 7.25 και 6.95 (AA' BB' σύστημα 4H), 6.92 (s, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.63-3.55 (m, 1H), 3.27 (dd, J = 17.2, 5.1 Hz, 1H), 3.12 (dd, J = 17.2, 10.9 Hz, 1H), 2.80 (d, J = 8.6 Hz, 2H).

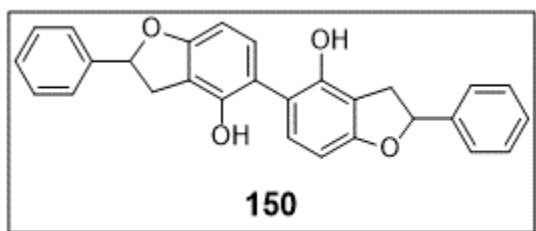
^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ = 193.3, 166.0, 158.7, 154.8, 134.6, 129.8, 128.8 (+), 128.2, 127.8 (+), 124.0 (+), 122.8, 114.3 (+), 100.9 (+), 55.3 (+), 45.2 (-), 40.5 (+), 31.6 (-).

HRMS (ESI-TOF): MH^+ βρέθηκε 319.1322; $\text{C}_{21}\text{H}_{19}\text{O}_3$ απαιτείται 319.1329

3.10 Αρωματοποίηση διυδροφουρανικών παραγώγων

3.10.1 Αρωματοποίηση διυδροφουρανικών παραγώγων με DDQ

Ένα αιώρημα διυδροφουρανίου **140a** (0.12 g ; 0.56 mmol) και DDQ (0.28 g ; 1.23 mmol) σε ακετονιτρίλιο (10 ml) βράζεται για 1.5 h. Ο διαλύτης απομακρύνεται στον περιστροφικό εξατμιστή και το υπόλειμμα χρωματογραφείται (flash silica gel, CH_2Cl_2), και δίνει την 2,2'-διφαινυλο-2,2',3,3'-τετραυδρο-[5,5'-διβενζοφουραν]-4,4'-διόλη **150** (0.06 g ; 26% απόδοση)



^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ = 10.61 (s, 2H), 7.78 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.45-7.38 (m, 10H), 7.24 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 6.13-6.08 (m, 2H), 4.01-3.95 (m, 2H), 3.46-3.40 (m,

2H).

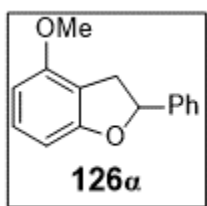
^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ = 180.5, 172.5, 163.3, 140.9, 137.2, 134.1, 129.2, 128.9, 126.5, 122.0, 118.4, 117.8, 110.8, 110.4, 86.0, 83.2, 71.3, 34.5

3.10.2 Αρωματοποίηση διυδροφουρανικών παραγώγων με CuBr₂

Γενική μέθοδος

Ένα αιώρημα διυδροφουρανίου (0.41-1.40 mmol) και CuBr₂ (0.40-4.16 mmol) σε μεθανόλη (10 ml) βράζεται για 0.0097-3 d. Ο διαλύτης απομακρύνεται στον περιστροφικό εξατμιστή και το υπόλειμμα χρωματογραφείται [flash silica gel, CH₂Cl₂ : Εξάνιο (1:1), CH₂Cl₂, CH₂Cl₂ : EtOAc (4:1)], και δίνει το βενζοδιυδροφουρανικό παράγωγο **126α,β**, **151α-ε**, **152α-γ**, **153**, **154α,β**, **155α,β**, **156α**.¹⁰⁰⁻¹⁰³

Το **4-μεθοξυ-2-φαινυλο-2,3-βενζοδιυδροφουράνιο 126α**¹⁰⁰⁻¹⁰³ (0.08 g, 45% απόδοση), απομονώθηκε ως άχρωμο υγρό, σύμφωνα με την ανωτέρω γενική μέθοδο με χρήση της 2-φαινυλο-3,5,6,7-τετραϋδροβενζοφουραν-4(2H)-όνη **140α** (0.18 g ; 0.84 mmol) και CuBr₂ (0.17 g ; 0.76 mmol) σε μεθανόλη με βρασμό για 30 min.



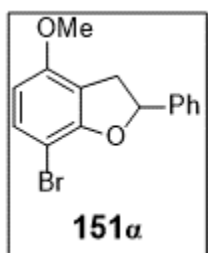
IR (neat): $\tilde{\nu}$ = 3030 cm⁻¹, 2940, 2838, 1608, 1494, 1466, 1334, 1234, 1092, 762.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.46–7.35 (m, 5H), 7.21–7.17 (m, 1H), 6.60 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.50 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 5.84 (dd, J = 9.5, 7.9 Hz, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.66–3.62 (m, 1H), 3.20 (dd, J = 15.7, 7.9 Hz, 1H).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 161.0, 156.6, 142.1, 129.3 (+), 128.7 (+), 128.0 (+), 125.8 (+), 113.4, 103.2 (+), 102.8 (+), 84.6 (+), 55.4 (+), 35.9 (-).

HRMS (ESI-TOF): MH⁺ βρέθηκε 227.1062; C₁₅H₁₅O₂ απαιτείται 227.1067

Το 7-βρωμο-4-μεθοξυ-2-φαινυλο-2,3-βενζοδihυδροφουράνιο **151a**^{100–103} (0.11 g, 63% απόδοση), απομονώθηκε ως άχρωμο υγρό, σύμφωνα με την ανωτέρω γενική μέθοδο με χρήση της 2-φαινυλο-3,5,6,7-τετραυδροβενζοφουραν-4(2H)-όνη **140a** (0.13 g ; 0.58 mmol) και CuBr₂ (0.18 g ; 0.81 mmol) σε μεθανόλη με βρασμό για 14 min.



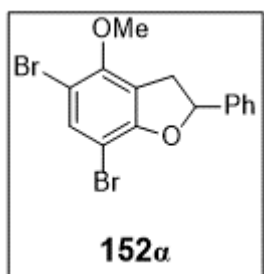
IR (Neat): $\tilde{\nu}$ = 3032 cm⁻¹, 2936, 2838, 1604, 1486, 1434, 1272, 1214, 1092, 970, 762.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.44-7.33 (m, 5H), 7.29-7.27 (m, 1H), 6.38 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 5.90 (dd, J = 9.7, 7.7 Hz, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.71 (dd, J = 15.8, 9.5 Hz, 1H), 3.25 (dd, J = 15.7, 7.5 Hz, 1H).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 157.7, 155.8, 141.5, 131.8 (+), 128.7 (+), 128.1 (+), 125.7 (+), 114.6, 105.0 (+), 94.0, 84.9 (+), 55.6 (+), 36.9 (-).

HRMS (ESI-TOF): MH⁺ βρέθηκε 305.0169; C₁₅H₁₄BrO₂ απαιτείται 305.0172

Το 5,7-διβρωμο-4-μεθοξυ-2-φαινυλο-2,3-βενζοdihυδροφουράνιο **152a**^{100–103} (0.18 g, 56% απόδοση), απομονώθηκε ως άχρωμο υγρό, σύμφωνα με την ανωτέρω γενική μέθοδο με χρήση της 2-φαινυλο-3,5,6,7-τετραυδροβενζοφουραν-4(2H)-όνη **140a** (0.18 g ; 0.84 mmol) και CuBr₂ (0.79 g ; 3.54 mmol) σε μεθανόλη με βρασμό για 24 h.



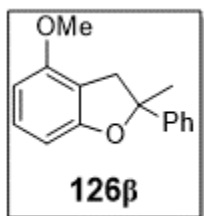
IR (Neat): $\tilde{\nu}$ = 3065 cm⁻¹, 2936, 1595, 1460, 1425, 1408, 1213, 1065, 972, 746.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.54-7.53 (m, 1H), 7.42-7.36 (m, 5H), 5.91 (dd, J = 9.5, 7.9 Hz, 1H), 3.90-3.88 (m, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.45-3.39 (m, 1H).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 157.9, 152.7, 140.6, 134.7 (+), 128.8 (+), 128.5 (+), 125.6 (+), 119.3, 106.9, 97.0, 85.2 (+), 59.9 (+), 38.0 (-).

HRMS (ESI-TOF): MNH_2^+ βρέθηκε 401.9534; $\text{C}_{15}\text{H}_{14}\text{Br}_2\text{O}_2\text{N}$ απαιτείται 401.9522

Το **4-μεθοξυ-2-μεθυλο-2-φαινυλο-2,3-βενζοδihυδροφουράνιο 126β**^{100–103} (0.12 g, 50% απόδοση), απομονώθηκε ως άχρωμο υγρό, σύμφωνα με την ανωτέρω γενική μέθοδο με χρήση της 2-μεθυλο-2-φαινυλο-3,5,6,7-τετραϋδροβενζοφουραν-4(2H)-όνη **140γ** (0.23 g ; 1.01 mmol) και CuBr_2 (0.20 g ; 0.90 mmol) σε μεθανόλη με βρασμό για 30 min.



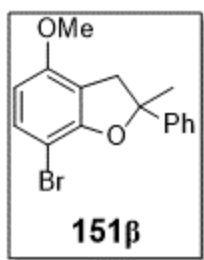
IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3059 cm^{-1} , 2970, 2835, 1609, 1493, 1466, 1445, 1238, 1082, 762.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ = 7.54-7.51 (m, 2H), 7.41-7.37 (m, 2H), 7.31-7.27 (m, 1H), 7.19-7.15 (m, 1H), 6.61 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 6.46 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.40 (dd, J = 24.9, 15.5 Hz, 2H), 1.82 (s, 3H).

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ = 160.2, 156.6, 147.0, 129.2 (+), 128.4 (+), 127.0 (+), 124.5 (+), 113.3, 102.9 (+), 89.8, 55.3 (+), 42.2 (-), 29.5 (+).

HRMS (ESI-TOF): MH^+ βρέθηκε 241.1231; $\text{C}_{16}\text{H}_{17}\text{O}_2$ απαιτείται 241.1223

Το **7-βρωμο-4-μεθοξυ-2-μεθυλο-2-φαινυλο-2,3-βενζοdihυδροφουράνιο 151β**^{100–103} (0.15 g, 60% απόδοση), απομονώθηκε ως άχρωμο υγρό, σύμφωνα με την ανωτέρω γενική μέθοδο με χρήση της 2-μεθυλο-2-φαινυλο-3,5,6,7-τετραϋδροβενζοφουραν-4(2H)-όνη **140γ** (0.18 g ; 0.79 mmol) και CuBr_2 (0.72 g ; 3.2 mmol) σε μεθανόλη με βρασμό για 20 min.



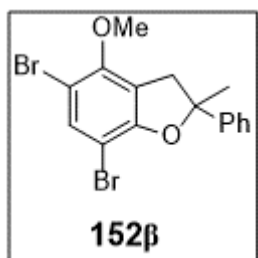
IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 2974 cm^{-1} , 2938, 2838, 1606, 1486, 1284, 1058, 916, 766.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ = 7.51 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.40-7.36 (m 2H), 7.30-7.26 (m, 2H), 6.34 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.47 (dd, J = 25.3, 15.6 Hz, 2H), 1.86 (s, 3H).

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ = 156.9, 155.8, 146.3, 131.6 (+), 128.4 (+), 127.2 (+), 124.5 (+), 114.7, 104.7 (+), 94.3, 90.8, 55.6 (+), 43.2 (-), 29.7 (+).

HRMS (ESI-TOF): MH^+ βρέθηκε 319.0327; $\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{BrO}_2$ απαιτείται 319.0328

Το **5,7-διβρωμο-4-μεθοξυ-2-μεθυλο-2-φαινυλο-2,3-βενζοδιυδροφουράνιο 152β**¹⁰⁰⁻¹⁰³ (0.13 g, 53% απόδοση), απομονώθηκε ως άχρωμο υγρό, σύμφωνα με την ανωτέρω γενική μέθοδο με χρήση της 2-μεθυλο-2-φαινυλο-3,5,6,7-τετραυδροβενζοφουραν-4(2H)-όνης **140γ** (0.14 g ; 0.61 mmol) και CuBr_2 (0.62 g ; 2.77 mmol) σε μεθανόλη με βρασμό για 24 h.



IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3061 cm^{-1} , 2974, 1595, 1460, 1427, 1408, 1296, 766, 700.

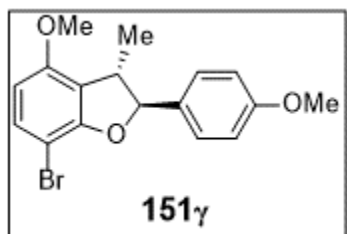
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ = 7.52 (s, 1H), 7.49 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 7.42-7.38 (m, 2H), 7.33-7.30 (m, 1H), 3.86 (s, 3H),

3.68-3.59 (m, 2H), 1.87 (s, 3H).

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ = 157.1, 152.8, 145.5, 134.5 (+), 128.7 (+), 127.6 (+), 124.4 (+), 119.5, 106.7, 97.4, 91.3, 60.2 (+), 44.4 (-), 29.6 (+).

Το **(2S,3S)-7-βρωμο-4-μεθοξυ-2-(4-μεθοξυφαινυλο)-3-μεθυλο-2,3-βενζοδιυδροφουράνιο 151γ**¹⁰⁰⁻¹⁰³ (0.41 g, 84% απόδοση), απομονώθηκε ως άχρωμο υγρό, σύμφωνα με την ανωτέρω γενική μέθοδο με χρήση της (2S,3S)-2-

(4-μεθοξυφαινυλο)-3-μεθυλο-3,5,6,7-τετραϋδροβενζοφουραν-4(2H)-όνη **140β** (0.36 g ; 1.40 mmol) και CuBr₂ (0.93 g ; 4.16 mmol) σε μεθανόλη με βρασμό για 27 h.



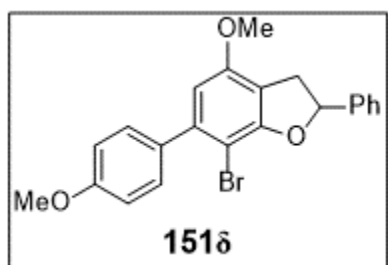
IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 2962 cm⁻¹, 2840, 1596, 1484, 1418, 1278, 1252, 1176, 958, 830.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.34 και 6.92 (AA'BB' σύστημα 4H), 7.29 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 6.39 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 5.29 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 3.82 (s, 6H), 3.64-3.61 (m, 1H), 1.50 (d, J = 6.8 Hz, 3H).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 159.7, 157.2, 156.4, 132.9, 131.9 (+), 127.3 (+), 119.4, 114.1 (+), 105.2 (+), 94.2, 92.5 (+), 55.5 (+), 55.3 (+), 45.6 (+), 18.5 (+).

HRMS (ESI-TOF): MH⁺ βρέθηκε 349.0424; C₁₇H₁₈BrO₃ απαιτείται 349.0434

Το 7-βρωμο-4-μεθοξυ-6-(4-μεθοξυφαινυλο)-2-φαινυλο-2,3-βενζοδιυδροφουράνιο **151δ**¹⁰⁰⁻¹⁰³ (0.06 g, 36% απόδοση), απομονώθηκε ως άχρωμο υγρό, σύμφωνα με την ανωτέρω γενική μέθοδο με χρήση της 6-(4-μεθοξυφαινυλο)-2-φαινυλο-3,5,6,7-τετραϋδροβενζοφουραν-4-(2H)-όνη **144α** (0.13 g ; 0.41 mmol) και CuBr₂ (0.09 g ; 0.41 mmol) σε μεθανόλη με βρασμό για 20 min.



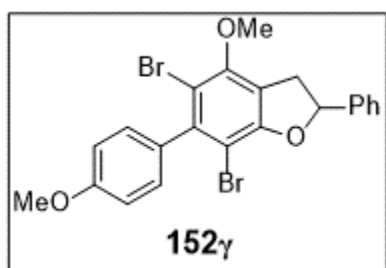
IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3063 cm⁻¹, 2934, 2837, 1609, 1589, 1516, 1350, 1248, 1103, 824.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.47 και 7.00 (AA'BB' σύστημα 4H), 7.43-7.39 (m, 4H), 7.37-7.35 (m, 1H), 6.46 (s, 1H), 5.98-5.94 (m, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.83 (s, 3H), 3.77 (dd, J = 15.8, 9.7 Hz, 1H), 3.31 (dd, J = 15.8, 7.6 Hz, 1H).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ= 159.1, 158.4, 155.0, 142.9, 141.6, 133.5, 130.6 (+), 128.7 (+), 128.1 (+), 125.7 (+), 113.4 (+), 112.9, 106.7 (+), 95.1, 85.0 (+), 55.6 (+), 55.3 (+), 37.0 (-).

HRMS (ESI-TOF): MH⁺ βρέθηκε 413.0565; C₂₂H₂₀BrO₃ απαιτείται 413.0569

Το **5,7-διβρωμο-4-μεθοξυ-6-(4-μεθοξυφαινυλο)-2-φαινυλο-2,3-βενζοδihυδρο-φουράνιο 152γ**^{100–103} (0.20 g, 87% απόδοση), απομονώθηκε ως άχρωμο υγρό, σύμφωνα με την ανωτέρω γενική μέθοδο με χρήση της 6-(4-μεθοξυφαινυλο)-2-φαινυλο-3,5,6,7-τετραυδροβενζοφουραν-4-(2H)-όνη **144α** (0.15 g ; 0.47 mmol) και CuBr₂ (0.54 g ; 2.42 mmol) σε μεθανόλη με βρασμό για 21 h.

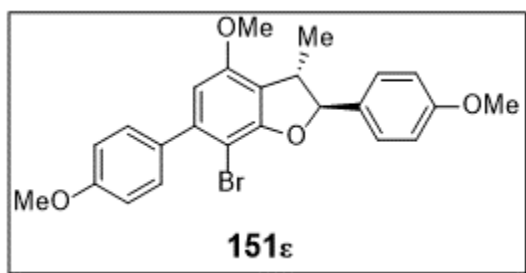


IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3078 cm⁻¹, 2931, 2835, 1609, 1516, 1420, 1288, 1246, 1165, 833.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ= 7.45 και 7.03 (AA'BB' σύστημα 4H), 7.43-7.35 (m, 3H), 7.19-7.15 (m, 2H), 5.96 (dd, J= 9.4, 8.0 Hz, 1H), 4.00-3.96 (m, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.90 (s, 3H), 3.50 (dd, J= 15.8, 7.9 Hz, 1H).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ= 159.2, 158.0, 152.5, 143.4, 140.8, 133.5, 130.6 (+), 128.8 (+), 128.5 (+), 125.7 (+), 117.7, 113.5 (+), 109.8, 99.8, 85.0 (+), 59.9 (+), 55.2 (+), 38.2 (-).

Το **(2S,3S)-7-βρωμο-4-μεθοξυ-2,6-δις-(4-μεθοξυφαινυλο)-3-μεθυλο-2,3-βενζοdihυδροφουράνιο 151ε**^{100–103} (0.18 g, 45% απόδοση), απομονώθηκε ως άχρωμο υγρό, σύμφωνα με την ανωτέρω γενική μέθοδο με χρήση της (2S,3S)-2,6-δις(4-μεθοξυφαινυλο)-3-μεθυλο-3,5,6,7-τετραυδροβενζοφουραν-4(2H)-όνη **127β** (0.32 g ; 0.88 mmol) και CuBr₂ (0.89 g ; 3.99 mmol) σε μεθανόλη με βρασμό για 30 min.



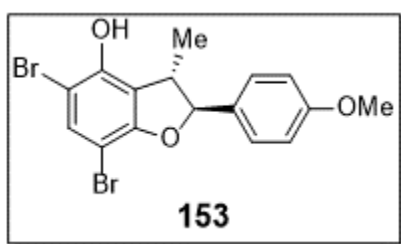
IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3063 cm^{-1} , 2961, 2835, 1611, 1585, 1516, 1250, 1173, 1026, 839.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ = 7.41 και 7.00 (AA'BB' σύστημα 4H), 7.37 και 6.93 (AA'BB' σύστημα 4H), 6.47 (s, 1H), 5.34

(d, J = 6.8 Hz, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.84 (s, 3H), 3.83 (s, 3H), 3.66 (m, 1H), 1.53 (d, J = 6.8 Hz, 3H).

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ = 159.6, 159.1, 157.9, 155.5, 142.9, 133.5 (+), 133.0, 130.6, 127.3 (+), 117.7, 114.0 (+), 113.4 (+), 106.9 (+), 95.2, 92.6 (+), 55.5 (+), 55.3 (+), 45.7 (+), 18.6 (+).

Το **(2S,3S)-5,7-διβρωμο-2-(4-μεθοξυφαινυλο)-3-μεθυλο-2,3-βενζοδωδροφοουραν-4-όλη 153** ^{100–103} (0.06 g, 23% απόδοση), απομονώθηκε ως άχρωμο υγρό, σύμφωνα με την ανωτέρω γενική μέθοδο με χρήση της (2S,3S)-2-(4-μεθοξυφαινυλο)-3-μεθυλο-3,5,6,7-τετραϋδροβενζοφουραν-4(2H)-όνη **140β** (0.16 g ; 0.63 mmol) και CuBr_2 (0.55 g ; 2.26 mmol) σε ακετονιτρίλιο (10 ml) με βρασμό για 2 h.



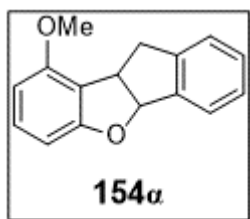
IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3493 cm^{-1} , 3078, 2930, 2835, 1611, 1514, 1441, 1250, 1034, 829.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ = 7.44 (m, 1H), 7.32 και 6.92 (AA'BB' σύστημα 4H), 5.51 (s, 1H), 5.31

(d, J = 7.1 Hz, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.71-3.64 (m, 1H), 1.51 (d, J = 6.9 Hz, 1H).

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ = 159.8, 157.5, 148.5, 133.0 (+), 132.2, 127.3 (+), 118.7, 114.1 (+), 101.7, 93.9, 93.2(+), 55.4 (+), 45.8 (+), 18.0 (+).

Το **9-μεθοξυ-4b,9b-δωδρο-10H-ινδενο[1,2-b]βενζοφουράνιο 154α**^{100–103} (0.06 g, 32% απόδοση), απομονώθηκε ως άχρωμο υγρό, σύμφωνα με την ανωτέρω γενική μέθοδο με χρήση της 4β,6,7,8,9β,10-εξαϋδρο-9H-ινδενο[1,2-b]βενζοφουραν-9-όνη **143α** (0.18 g ; 0.80 mmol) και CuBr₂ (0.17 g ; 0.76 mmol) σε μεθανόλη με βρασμό για 1 h.



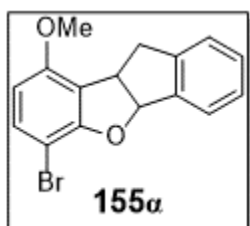
IR (neat): $\tilde{\nu}$ = 3022 cm⁻¹, 2944, 2838, 1606, 1460, 1332, 1240, 1088, 952, 748.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.61-7.59 (m, 1H), 7.33-7.26 (m, 3H), 7.12-7.08 (m, 1H), 6.47-6.43 (m, 2H), 6.26 (d, J= 8.5 Hz, 1H), 4.42-4.37 (m, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.50 (dd, J= 16.8, 8.5 Hz, 1H), 3.40 (d, J= 16.7 Hz, 1H).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 160.2, 157.0, 143.1, 140.7, 129.5 (+), 129.3 (+), 127.1 (+), 125.9 (+), 125.2 (+), 117.5, 103.2 (+), 102.9 (+), 91.2 (+), 55.4 (+), 43.3 (+), 37.8 (-).

HRMS (ESI-TOF): MH⁺ βρέθηκε 239.1070; C₁₆H₁₅O₂ απαιτείται 239.1067

Το **6-βρωμο-9-μεθοξυ-4b,9b-δωδρο-10H-ινδενο[1,2-b]βενζοφουράνιο 155α**^{100–103} (0.13 g, 62% απόδοση), απομονώθηκε ως άχρωμο υγρό, σύμφωνα με την ανωτέρω γενική μέθοδο με χρήση της 4β,6,7,8,9β,10-εξαϋδρο-9H-ινδενο[1,2-b]βενζοφουραν-9-όνη **143α** (0.15 g ; 0.66 mmol) και CuBr₂ (0.50 g ; 2.24 mmol) σε μεθανόλη με βρασμό για 30 min.



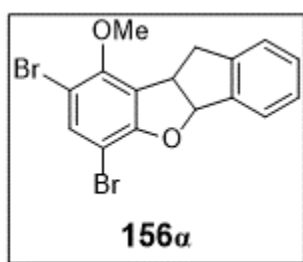
IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3071 cm⁻¹, 2936, 2835, 1599, 1483, 1427, 1277, 1086, 937, 746.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.66 (d, J= 6.36 Hz, 1H), 7.33-7.25 (m, 3H), 7.20 (d, J= 8.7 Hz, 1H), 6.33 (d, J= 8.6 Hz, 2H), 4.47-4.42 (m, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.51-3.41 (m, 1H), 3.39-3.35 (m, 1H).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ= 157.0, 156.2, 142.8, 140.1, 131.9 (+), 129.5 (+), 127.2 (+), 126.3 (+), 125.1 (+), 118.7, 104.7 (+), 94.6, 91.7 (+), 55.6 (+), 44.3 (+), 37.6 (-).

HRMS (ESI-TOF): MH⁺ βρέθηκε 319.0152; C₁₆H₁₄BrO₂ απαιτείται 319.0151

Το **6,8-διβρωμο-9-μεθοξυ-4b,9b-διωδρο-10H-ινδενο[1,2-b]βενζοφουράνιο 156α**^{100–103} (0.16 g, 46% απόδοση), απομονώθηκε ως άχρωμο υγρό, σύμφωνα με την ανωτέρω γενική μέθοδο με χρήση της 4β,6,7,8,9β,10-εξαϋδρο-9H-ινδενο[1,2-b]βενζοφουραν-9-όνη **143α** (0.20 g ; 0.90 mmol) και CuBr₂ (0.80 g ; 3.58 mmol) σε μεθανόλη με βρασμό για 3 d.



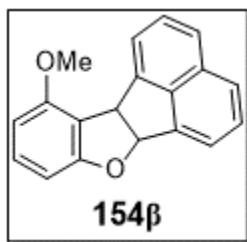
IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3074 cm⁻¹, 2941, 1591, 1458, 1423, 1406, 1306, 1057, 943, 746.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ= 7.64 (d, J= 6.7 Hz, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.36-7.27 (m, 3H), 6.35 (d, J= 8.4 Hz, 1H), 4.58-4.53 (m, 1H), 3.98 (s, 3H), 3.55 (dd, J= 16.8, 8.7 Hz, 1H), 3.39 (dd, J= 16.8, 2.6 Hz, 1H).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ= 157.2, 153.4, 142.2, 139.5, 134.9 (+), 129.9 (+), 127.5 (+), 126.2 (+), 125.1 (+), 124.6, 107.0, 98.1, 92.1 (+), 60.3 (+), 45.0 (+), 38.1 (-).

HRMS (ESI-TOF): MH⁺ βρέθηκε 396.9254; C₁₆H₁₃Br₂O₂ απαιτείται 396.9256

Το **11-μεθοξυ-6b,11b-διωδροακεναφθυλο[1,2-b]βενζοφουράνιο 154β**^{100–103} (0.10 g, 51% απόδοση), απομονώθηκε ως άχρωμο υγρό, σύμφωνα με την ανωτέρω γενική μέθοδο με χρήση της 8,9,10,11β-τετραϋδροακεναφθυλο[1,2-b]βενζοφουραν-11(6βH)-όνη **143β** (0.19 g ; 0.60 mmol) και CuBr₂ (0.13 g ; 0.58 mmol) σε μεθανόλη με βρασμό για 1 h.



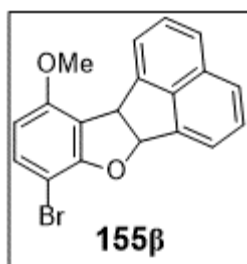
IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 2949 cm^{-1} , 1601, 1493, 1456, 1173, 1086, 968, 779, 768.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ = 7.82-7.77 (m, 2H), 7.73-7.68 (m, 2H), 7.62-7.59 (m, 1H), 7.55-7.51 (m, 1H), 7.10-7.05 (m, 1H), 6.65 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 6.47-6.44 (m, 2H), 5.54 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 4.00 (s, 3H).

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ = 161.1, 157.1, 144.2, 141.7, 137.5, 131.6, 129.6 (+), 128.4 (+), 128.0 (+), 125.6 (+), 123.4 (+), 121.8 (+), 121.3 (+), 115.1, 103.4 (+), 103.0 (+), 89.2 (+), 55.5 (+), 50.7 (+).

HRMS (ESI-TOF): MH^+ βρέθηκε 275.1066; $\text{C}_{19}\text{H}_{15}\text{O}_2$ απαιτείται 275.1067

Το **8-βρωμο-11-μεθοξυ-6b,11b-δωδροακεναφθυλο[1,2-b]βενζοφουράνιο 155β**¹⁰⁰⁻¹⁰³ (0.15 g, 66% απόδοση), απομονώθηκε ως άχρωμο υγρό, σύμφωνα με την ανωτέρω γενική μέθοδο με χρήση της 8,9,10,11β-τετραϋδροακεναφθυλο[1,2-b]βενζοφουραν-11(6βH)-όνη **143β** (0.17 g ; 0.54 mmol) και CuBr_2 (0.50 g ; 2.24 mmol) σε μεθανόλη με βρασμό για 3 d.



IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3047 cm^{-1} , 2939, 1597, 1483, 1429, 1279, 1084, 968, 827, 781.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ = 7.84-7.80 (m, 2H), 7.76-7.70 (m, 2H), 7.64-7.61 (m, 1H), 7.56-7.52 (m, 1H), 7.20 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 6.72 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 6.36 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 5.60 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 3.98 (s, 3H).

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ = 157.9, 156.4, 143.5, 140.9, 137.5, 132.1 (+), 131.5, 128.4 (+), 128.2 (+), 125.9 (+), 123.7 (+), 122.4 (+), 121.3 (+), 116.4, 104.8 (+), 94.6, 89.7 (+), 55.7 (+), 51.7 (+).

HRMS (ESI-TOF): MH^+ βρέθηκε 353.0169; $\text{C}_{19}\text{H}_{14}\text{BrO}_2$ απαιτείται 353.0172

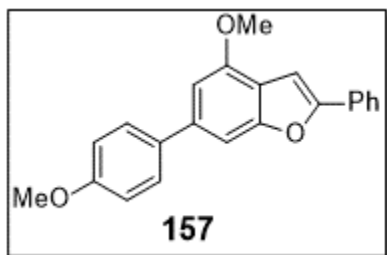
3.10.3 Αρωματοποίηση φουρανικών παραγώγων με CuBr₂

Γενική μέθοδος

Ένα αιώρημα φουρανικού παραγώγου (1.35-1.37 mmol) και CuBr₂ (1.0 g ; 4.47 mmol) σε μεθανόλη (10 ml) βράζεται για 1 h. Ο διαλύτης απομακρύνεται στον περιστροφικό εξατμιστή και το υπόλειμμα χρωματογραφείται [flash silica gel, CH₂Cl₂, CH₂Cl₂ : EtOAc (4:1)], και δίνει τα βενζοφουρανικά παράγωγα **157,158**.

100–103

Το **4-μεθοξυ-6-(4-μεθοξυφαινυλο)-2-φαινυλοβενζοφουράνιο 157**^{100–103} (0.07 g, 16% απόδοση), απομονώθηκε ως άχρωμο υγρό, σύμφωνα με την ανωτέρω γενική μέθοδο με χρήση της 6-(4-μεθοξυφαινυλο)-2-φαινυλο-6,7-δωδροβενζοφουραν-4(5H)-όνη **149a** (0.43 g ; 1.35 mmol) και CuBr₂ (1.0 g ; 4.47 mmol) σε μεθανόλη με βρασμό για 1 h.



IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3067 cm⁻¹, 2932, 2835, 1607, 1516, 1477, 1246, 1229, 829, 762.

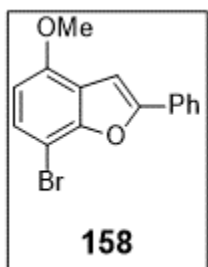
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.94-7.91 (m, 2H), 7.48 και 7.04 (AA'BB' σύστημα 4H), 7.50-7.45 (m, 2H), 7.41-7.39 (m, 1H), 7.22 (s, 1H), 7.06-7.00 (m, 1H), 6.70 (s, 1H), 3.97 (s, 1H), 3.92-3.90 (m, 1), 3.91 (s, 1H).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 159.1, 155.5, 153.3, 152.0, 138.6, 133.4, 130.9 (+), 130.0, 128.9 (+), 128.7 (+), 124.9 (+), 119.3, 114.3 (+), 113.5 (+), 107.1 (+), 99.4 (+), 55.9 (+), 55.4 (+).

HRMS (ESI-TOF): MH⁺ βρέθηκε 331.1328; C₂₂H₁₉O₃ απαιτείται 331.1329

Το **7-βρωμο-4-μεθοξυβενζοφουράνιο 158**^{100–103} (0.03 g, 7% απόδοση), απομονώθηκε ως άχρωμο υγρό, σύμφωνα με την ανωτέρω γενική μέθοδο με

χρήση της 2-φαινυλο-6,7-δihυδροβενζοφουραν-4(5H)-όνη **148** (0.29 g ; 1.37 mmol) και CuBr₂ (1.0 g ; 4.47 mmol) σε μεθανόλη με βρασμό για 1 h. Επίσης απομονώνεται και το 5-βρωμο-2-φαινυλο-6,7-δihυδροβενζοφουραν-4(5H)-όνη **159** (0.07 g ; 17% απόδοση) ως άχρωμο υγρό.

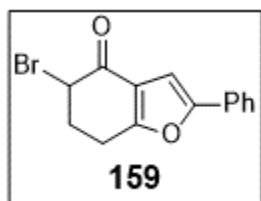


IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3074 cm⁻¹, 2934, 1497, 1487, 1286, 1263, 1090, 899, 797, 762.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.92-7.90 (m, 2H), 7.50-7.46 (m, 2H), 7.41-7.39 (m, 1H), 7.36 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.19 (s, 1H),

6.59 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 3.97 (s, 3H).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 155.4, 152.9, 152.6, 130.0, 128.8 (+), 128.7 (+), 127.4 (+), 125.0 (+), 120.7, 104.9 (+), 99.5 (+), 95.3, 55.8 (+).



IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3101 cm⁻¹, 2953, 1670, 1456, 1439, 1229, 1142, 978, 764, 706.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.71-7.68 (m, 2H), 7.46-7.42 (m, 2H), 7.37-7.33 (m, 1H), 6.95 (s, 1H), 4.63-4.61 (m, 1H), 3.28-3.20 (m, 1H), 3.01-2.95 (m, 1H), 2.62-2.56 (m, 2H).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 187.1, 165.2, 155.1, 129.4, 128.9 (+), 128.4 (+), 124.1 (+), 120.3, 101.5 (+), 48.8 (+), 31.4 (-), 20.9 (-).

HRMS (ESI-TOF): MH⁺ βρέθηκε 292.9986; C₁₄H₁₂BrO απαιτείται 292.9995

3.10.4 Βρωμίωση βενζοδιυδροφουρανικών παραγώγων με CuBr₂

Γενική μέθοδος

Ένα αιώρημα βενζοδιυδροφουρανίου (0.35-0.38 mmol) και CuBr₂ (1.12-1.40 mmol) σε μεθανόλη (10 ml) βράζεται για 2 h. Ακολουθεί προσθήκη CH₂Cl₂ και διήθηση προς απομάκρυνση του CuBr₂, και απομονώνονται τα διβρωμιωμένα βενζοδιυδροφουρανικά παράγωγα **152α,β**.¹⁰⁰⁻¹⁰²

Το **5,7-διβρωμο-4-μεθοξυ-2-φαινυλο-2,3-βενζοδιυδροφουράνιο 152α**¹⁰⁰⁻¹⁰² (0.11 g ; 81% απόδοση), απομονώθηκε ως άχρωμο υγρό, σύμφωνα με την ανωτέρω γενική μέθοδο με χρήση του 4-μεθοξυ-2-φαινυλο-2,3-βενζοδιυδροφουράνιο **126α** (0.08 g ; 0.35 mmol) και CuBr₂ (0.32 g ; 1.40 mmol) σε μεθανόλη με βρασμό για 2 h.

Το **5,7-διβρωμο-4-μεθοξυ-2-μεθυλο-2-φαινυλο-2,3-βενζοδιυδροφουράνιο 152β**¹⁰⁰⁻¹⁰² (0.15 g ; 100% απόδοση), απομονώθηκε ως άχρωμο υγρό, σύμφωνα με την ανωτέρω γενική μέθοδο με χρήση του 7-βρωμο-4-μεθοξυ-2-μεθυλο-2-φαινυλο-2,3-βενζοδιυδροφουράνιο **151β** (0.12 g ; 0.38 mmol) και CuBr₂ (0.25 g ; 1.12 mmol) σε μεθανόλη με βρασμό για 2 h.

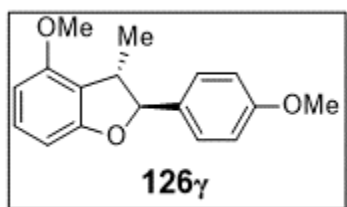
3.10.5 Αρωματοποίηση διυδροφουρανικών παραγώγων με CuCl₂

Γενική μέθοδος

Ένα αιώρημα διυδροφουρανίου (0.34-1.47 mmol) και CuCl₂ (1.34-4.39 mmol) σε μεθανόλη (10 ml) βράζεται για 1h. Ο διαλύτης απομακρύνεται στον περιστροφικό εξατμιστή και το υπόλειμμα χρωματογραφείται [flash silica gel, CH₂Cl₂], και δίνει τα βενζοδιυδροφουρανικά παράγωγα **126α,γ,δ**.¹⁰⁵

Το **4-μεθοξυ-2-φαινυλο-2,3-βενζοδιυδροφουράνιο 126α**¹⁰⁵ (0.12 g, 81% απόδοση), απομονώθηκε ως άχρωμο υγρό, σύμφωνα με την ανωτέρω γενική μέθοδο με χρήση της 2-φαινυλο-3,5,6,7-τετραϋδροβενζοφουραν-4(2H)-όνη **140α** (0.14 g ; 0.65 mmol) και CuCl₂ (0.18 g ; 1.34 mmol) σε μεθανόλη με βρασμό για 1 h.

Το **(2S,3S)-4-μεθοξυ-2-(4-μεθοξυφαινυλο)-3-μεθυλο-2,3-βενζοδιυδροφουράνιο 126γ**¹⁰⁵ (0.13 g, 33% απόδοση), απομονώθηκε ως άχρωμο υγρό, σύμφωνα με την ανωτέρω γενική μέθοδο με χρήση της (2S,3S)-2-(4-μεθοξυφαινυλο)-3-μεθυλο-3,5,6,7-τετραϋδροβενζοφουραν-4(2H)-όνη **140β** (0.38 g ; 1.47 mmol) και CuCl₂ (0.59 g ; 4.39 mmol) σε μεθανόλη με βρασμό για 1 h.



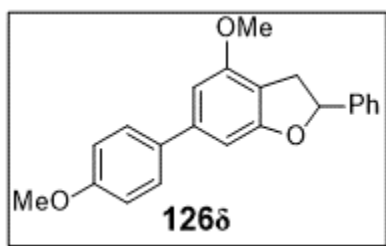
IR (neat): $\tilde{\nu}$ = 2928 cm⁻¹, 2836, 1604, 1518, 1458, 1276, 1250, 1032, 772.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.33 και 6.91 (AA'BB' σύστημα 4H), 7.17-7.13 (m, 1H), 6.53 (d, J= 8.0 Hz, 1H), 6.47 (d, J= 8.2 Hz, 1H), 5.17 (d, J= 6.9 Hz, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.83 (s, 3H), 3.54-3.51 (m, 1H), 1.48 (d, J= 6.9 Hz, 3H).

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ = 160.5, 159.5, 157.1, 133.5, 129.3 (+), 127.3 (+), 118.1, 114.0 (+), 103.3 (+), 102.9 (+), 92.2 (+), 55.31 (+), 55.28 (+), 44.4 (+), 18.5 (+).

HRMS (ESI-TOF): MH^+ βρέθηκε 271.1327; $\text{C}_{17}\text{H}_{19}\text{O}_3$ απαιτείται 271.1329

Το **4-μεθοξυ-6-(4-μεθοξυφαινυλο)-2-φαινυλο-2,3-βενζοδihυδροφουράνιο 126δ**¹⁰⁵ (0.05 g, 42% απόδοση), απομονώθηκε ως άχρωμο υγρό, σύμφωνα με την ανωτέρω γενική μέθοδο με χρήση της 6-(4-μεθοξυφαινυλο)-2-φαινυλο-3,5,6,7-τετραυδροβενζοφουραν-4-(2H)-όνη **144α** (0.11 g ; 0.34 mmol) και CuCl_2 (0.19 g ; 1.41 mmol) σε μεθανόλη με βρασμό για 1 h.



IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3001 cm^{-1} , 2936, 2837, 1599, 1493, 1248, 1227, 1107, 818, 760.

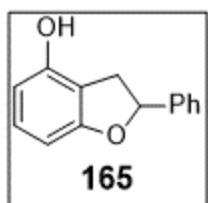
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ = 7.56 και 7.01 (AA'BB' σύστημα 4H), 7.49-7.46 (m, 2H), 7.44-7.40 (m, 2H), 7.38-7.35 (m, 1H), 6.78 (s, 1H), 6.66 (s, 1H), 5.87 (dd, J = 9.4, 8.0 Hz, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.89 (s, 3H), 3.67 (dd, J = 15.7, 9.6 Hz, 1H), 3.22 (dd, J = 15.7, 7.8 Hz, 1H).

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ = 161.4, 159.3, 156.5, 143.0, 142.1, 134.2, 128.7 (+), 128.2 (+), 128.0 (+), 125.8 (+), 114.2 (+), 111.9, 102.4 (+), 101.4 (+), 84.9 (+), 55.5 (+), 55.4 (+), 35.8 (-).

HRMS (ESI-TOF): MH^+ βρέθηκε 333.1480; $\text{C}_{22}\text{H}_{21}\text{O}_3$ απαιτείται 333.1485

Το **2-φαινυλο-2,3-βενζοdihυδροφουραν-4-όλη 165**¹⁰⁵ (0.04 g, 31% απόδοση), απομονώθηκε ως άχρωμο υγρό, σύμφωνα με την ανωτέρω γενική μέθοδο με χρήση της 2-φαινυλο-3,5,6,7-τετραυδροβενζοφουραν-4(2H)-όνη **140α** (0.13 g ;

0.61 mmol) και CuCl₂ (0.17 g ; 1.36 mmol) σε ακετονιτρίλιο (10 ml) με βρασμό για 75 min.



IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3423 cm⁻¹, 3061, 2924, 2855, 1609, 1464, 1232, 1034, 764.

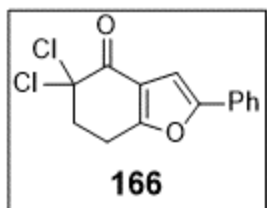
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.44-7.35 (m, 5H), 7.08-7.04 (m, 1H), 6.54 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.37 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 5.84-5.80 (m, 1H), 5.12 (s, 1H), 3.62 (dd, J = 15.3, 9.5 Hz, 1H), 3.17 (dd, J = 15.3, 7.9 Hz, 1H).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 161.4, 152.5, 141.8, 129.4 (+), 128.7 (+), 128.1 (+), 125.8 (+), 112.1, 108.0 (+), 102.4 (+), 84.6 (+), 35.4 (-).

HRMS (ESI-TOF): MH⁺ βρέθηκε 213.0910; C₁₄H₁₃O₂ απαιτείται 213.0907

3.10.6 Αρωματοποίηση φουρανικών παραγώγων με CuCl₂

Ένα αιώρημα του φουρανικού παραγώγου **148** (0.21 g ; 0.99 mmol) και CuCl₂ (0.54 g ; 4.00 mmol) σε μεθανόλη (10 ml) βράζεται για 1 h. Ο διαλύτης απομακρύνεται στον περιστροφικό εξατμιστή και το υπόλειμμα χρωματογραφείται [flash silica gel, CH₂Cl₂, CH₂Cl₂ : EtOAc (8:1) και δίνει ως άχρωμο υγρό, την 5,5-διχλωρο-2-φαινυλο-6,7-διδροβενζοφουραν-4(5H)-όνη **166** (0.03 g ; 14% απόδοση). Επίσης ως άχρωμο υγρό απομονώνεται και η 5-χλωρο-2-φαινυλο-6,7-διδροβενζοφουραν-4(5H)-όνη **167** (0.07 g ; 32% απόδοση).¹⁰⁵

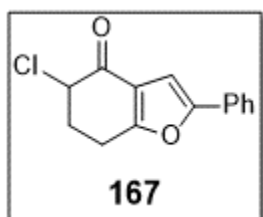


IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3115 cm⁻¹, 3061, 1707, 1439, 1205, 1140, 926, 808, 760, 733.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.69-7.66 (m, 2H), 7.46-7.42 (m, 2H), 7.38-7.34 (m, 1H), 6.96 (s, 1H), 3.22-3.20 (m, 2H), 3.06-3.03 (m, 2H).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ= 179.9, 164.0, 156.0, 129.1, 128.9 (+), 128.7 (+), 124.2 (+), 118.8, 101.9 (+), 85.9, 42.8 (-), 22.8 (-).

HRMS (ESI-TOF): MH⁺ βρέθηκε 281.0130; C₁₄H₁₁Cl₂O απαιτείται 281.0131



IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3105 cm⁻¹, 2961, 1682, 1458, 1441, 1136, 989, 922, 762, 741.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ= 7.68-7.65 (m, 2H), 7.44-7.39 (m, 2H), 7.35-7.31 (m, 1H), 6.91 (s, 1H), 4.52 (dd, J= 6.0, 3.7 Hz, 1H), 3.27-3.19 (m, 1H), 3.02-2.95 (m, 1H), 2.64-2.48 (m, 2H).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ= 186.8, 165.3, 155.2, 129.4, 128.9 (+), 128.5 (+), 124.1 (+), 120.7, 101.4 (+), 58.5 (+), 31.4 (-), 20.7 (-).

HRMS (ESI-TOF): MH⁺ βρέθηκε 247.0525; C₁₄H₁₂ClO απαιτείται 247.0520

3.10.7 Αρωματοποίηση διυδροφουρανικών παραγώγων με I₂

Γενική μέθοδος

Ένα αιώρημα διυδροφουρανίου (0.25 g ; 1.09 mmol) και I₂ (0.50 g ; 1.96 mmol) σε μεθανόλη (10 ml) βράζεται για 1 h. Ο διαλύτης απομακρύνεται στον περιστροφικό εξατμιστή και προστίθενται CH₂Cl₂ (50 ml). Το διάλυμα πλένεται με 8% w/v υδατικό διάλυμα θειοθειικού νατρίου. Η οργανική φάση πλένεται με CH₂Cl₂ (2 X 25 ml), και ξηραίνεται με MgSO₄. Ο διαλύτης απομακρύνεται στον περιστροφικό εξατμιστή και το υπόλειμμα χρωματογραφείται [flash silica gel, CH₂Cl₂], και δίνει το βενζοδιυδροφουρανικό παράγωγο **126β,γ**.¹⁰⁴

Το **4-μεθοξυ-2-μεθυλο-2-φαινυλο-2,3-βενζοδιυδροφουράνιο 126β**¹⁰⁴ (0.14 g, 53% απόδοση), απομονώθηκε ως άχρωμο υγρό, σύμφωνα με την ανωτέρω γενική μέθοδο με χρήση της 2-μεθυλο-2-φαινυλο-3,5,6,7-τετραϋδροβενζοφουραν-4(2H)-όνη **140γ** (0.25 g ; 1.09 mmol) και I₂ (0.50 g ; 1.96 mmol) σε μεθανόλη με βρασμό για 15 min.

Το **(2S,3S)-4-μεθοξυ-2-(4-μεθοξυφαινυλο)-3-μεθυλο-2,3-βενζοδιυδροφουράνιο 126γ**¹⁰⁴ (0.01 g, 9% απόδοση), απομονώθηκε ως άχρωμο υγρό, σύμφωνα με την ανωτέρω γενική μέθοδο με χρήση της (2S,3S)-2-(4-μεθοξυφαινυλο)-3-μεθυλο-3,5,6,7-τετραϋδροβενζοφουραν-4(2H)-όνη **140β** (0.11 g ; 0.44 mmol) και I₂ (0.34 g ; 1.34 mmol) σε μεθανόλη (5 ml) με ανάδευση σε θερμοκρασία δωματίου για 36 d.

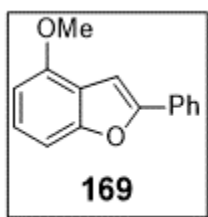
3.10.8 Αρωματοποίηση φουρανικών παραγώγων με I₂

Γενική μέθοδος

Ένα αιώρημα φουρανίου **148** (0.23 g ; 1.09 mmol) και I₂ (0.50 g ; 1.96 mmol) σε μεθανόλη (10 ml) βράζεται για 15 min. Ο διαλύτης απομακρύνεται στον περιστροφικό εξατμιστή και προστίθενται CH₂Cl₂ (50 ml). Το διάλυμα πλένεται με 8% w/v υδατικό διάλυμα θειοθειικού νατρίου. Η οργανική φάση πλένεται με CH₂Cl₂ (2 X 25 ml), και ξηραίνεται με MgSO₄. Ο διαλύτης απομακρύνεται στον περιστροφικό εξατμιστή και το υπόλειμμα χρωματογραφείται [flash silica gel, CH₂Cl₂, CH₂Cl₂ : EtOAc (8:1)], και δίνει το βενζοφουρανικό παράγωγο **169**.¹⁰⁴

Το **4-μεθοξυ-2-φαινυλοβενζοφουρανιο 169**¹⁰⁴ (0.08 g, 35% απόδοση), απομονώθηκε ως άχρωμο υγρό, σύμφωνα με την ανωτέρω γενική μέθοδο με

χρήση της 2-φαινυλο-6,7-διδροβενζοφουραν-4(5H)-όνης **148** (0.23 g ; 1.09 mmol) και I₂ (0.50 g ; 1.96 mmol) σε μεθανόλη με βρασμό για 15 min.

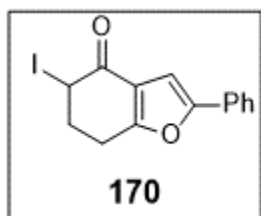


IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3074 cm⁻¹, 3002, 1603, 1502, 1487, 1431, 1250, 1161, 1094, 758.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.90-7.87 (m, 2H), 7.50-7.45 (m, 2H), 7.39-7.35 (m, 1H), 7.25-7.23 (m, 1H), 7.22-7.19 (m, 1H), 7.17 (s, 1H), 6.71 (dd, J = 7.7, 0.8 Hz, 1H), 4.00 (s, 3H).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 156.1, 154.7, 153.5, 130.6, 128.8 (+), 128.3 (+), 125.0 (+), 124.8 (+), 119.6, 104.5 (+), 103.3 (+), 98.8 (+), 55.6 (+).

Το 5-ιωδο-2-φαινυλο-6,7-διδροβενζοφουραν-4(5H)-όνη **170**¹⁰⁴ (0.06 g, 23% απόδοση), απομονώθηκε ως άχρωμο υγρό, σύμφωνα με την ανωτέρω γενική μέθοδο με χρήση της 2-φαινυλο-6,7-διδροβενζοφουραν-4(5H)-όνης **148** (0.25 g ; 1.18 mmol) και I₂ (0.60 g ; 2.36 mmol) σε CHCl₃ (10 ml) με βρασμό για 70 min.



IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3101 cm⁻¹, 2926, 2872, 1670, 1456, 1439, 1227, 978, 764, 706.

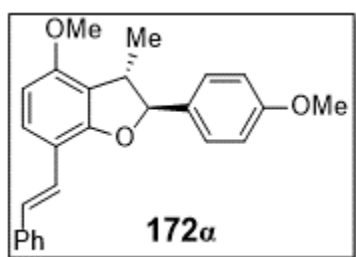
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.70-7.67 (m, 2H), 7.45-7.41 (m, 2H), 7.36-7.32 (m, 1H), 6.93 (s, 1H), 4.88-4.86 (m, 1H), 3.05-2.97 (m, 1H), 2.91-2.85 (m, 1H), 2.43-2.36 (m, 1H), 2.32-2.24 (m, 1H).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 188.7, 164.8, 154.9, 129.5, 128.9 (+), 128.4 (+), 124.1 (+), 119.8, 101.7 (+), 32.7 (-), 28.2 (+), 22.5 (-).

3.11 Αντιδράσεις σύζευξης με χρήση καταλύτη Pd

Ένα αιώρημα βενζοδιυδροφουρανίου (0.23-0.26 mmol), στυρολίου (0.44-0.74 mmol), τριαιθυλαμίνης (0.40-0.99 mmol), οξικού παλλαδίου (0.013-0.025 mmol), και τρις(ο-τολυλο)φωσφίνης (0.043-0.089 mmol) σε DMF (2-2.5 ml) βράζεται για 22-48h σε ατμόσφαιρα αζώτου. Το διάλυμα πλένεται με αραιό υδατικό διάλυμα HCl. Οι ενωμένες οργανικές φάσεις ξηραίνονται με MgSO₄. Ο διαλύτης απομακρύνεται στον περιστροφικό εξατμιστή και το υπόλειμμα χρωματογραφείται [flash silica gel, CH₂Cl₂ : εξάνιο (1:1)], και δίνει τα βενζοδιυδροφουρανικά παράγωγα **172α-γ**, **173**, **176**.^{106,107}

Το **(2S,3S)-4-μεθοξυ-2-(4-μεθοξυφαινυλο)-3-μεθυλο-7-((E)-στυρυλο)-2,3-βενζοδιυδροφουράνιο 172α**^{106,107} (0.05 g ; 59% απόδοση), απομονώθηκε ως άχρωμο υγρό, σύμφωνα με την ανωτέρω γενική μέθοδο με χρήση του (2S,3S)-7-βρωμο-4-μεθοξυ-2-(4-μεθοξυφαινυλο)-3-μεθυλο-2,3-βενζοδιυδροφουρανίου **151γ** (0.08 g ; 0.23 mmol), στυρολίου (0.046 g ; 0.44 mmol), τριαιθυλαμίνης (0.04 g ; 0.40 mmol), οξικού παλλαδίου (0.0055 g ; 0.025 mmol), τρις(ο-τολυλο)φωσφίνης (0.027 g ; 0.089 mmol) σε DMF (2 ml) με βρασμό για 22 h.



IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3055 cm⁻¹, 2928, 1614, 1514, 1501, 1273, 1250, 1173, 1080, 962.

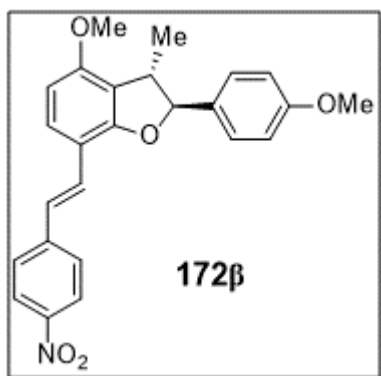
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.52 και 6.94 (AA'BB' σύστημα 4H), 7.38-7.34 (m, 5H), 7.26-7.21

(m, 3H), 6.51 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 5.31 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.84 (s, 3H), 3.55-3.52 (m, 1H), 1.52 (d, J = 6.8 Hz, 3H).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 159.5, 158.2, 156.4, 138.4, 133.8, 128.5 (+), 127.8 (+), 127.7 (+), 127.1 (+), 126.9 (+), 126.3 (+), 123.9 (+), 118.3, 114.3, 114.0 (+), 103.9 (+), 92.3 (+), 55.4 (+), 55.3 (+), 44.5 (+), 18.7 (+).

HRMS (ESI-TOF): MH^+ βρέθηκε 373.1790; $\text{C}_{25}\text{H}_{25}\text{O}_3$ απαιτείται 373.1798

Το **(2S,3S)-4-μεθοξυ-2-(4-μεθοξυφαινυλο)-3-μεθυλο-7-((E)-4-νι-τροστυρυλο)-2,3-βενζοδιυδροφουράνιο 172β**^{106,107} (0.03 g ; 27% απόδοση), απομονώθηκε ως άχρωμο υγρό, σύμφωνα με την ανωτέρω γενική μέθοδο με χρήση του (2S,3S)-7-βρωμο-4-μεθοξυ-2-(4-μεθοξυφαινυλο)-3-μεθυλο-2,3-βενζοδιυδροφουρανίου **151γ** (0.09 g ; 0.26 mmol), π-νιτρο στυρολίου (0.11 g ; 0.74 mmol), τριαιθυλαμίνης (0.10 g ; 0.99 mmol), οξικού παλλαδίου (0.0041 g ; 0.018 mmol), τρις(ο-τολυλο)φωσφίνης (0.013 g ; 0.043 mmol) σε DMF (2.5 ml) με βρασμό για 2 d.

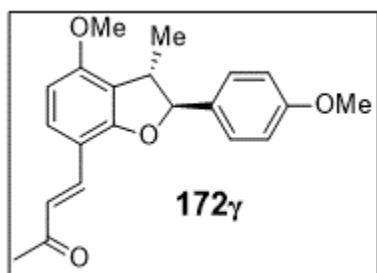


^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ = 8.18 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.59 (d, J = 8.8 Hz, 2H) 7.35 και 6.78 (AA' BB' σύστημα 4H), 7.32 (d, J = 4.32 Hz, 3H), 6.52 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 5.31 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.84 (s, 3H), 3.55-3.52 (m, 1H), 1.50 (d, J = 6.8 Hz, 3H).

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ = 159.6, 158.8, 157.4, 146.2, 145.2, 133.4, 129.0, 128.9, 127.2, 126.4, 125.3, 124.0, 118.6, 114.1, 113.3, 104.2, 92.7, 55.4, 55.3, 44.3, 18.5.

Το (E)-4-((2S,3S)-4-μεθοξυ-2-(4-μεθοξυφαινυλο)-3-μεθυλο-2,3-βενζοδιυδρο-φουραν-7-υλο)βουτ-3-εν-2-όνη **172γ**^{106,107} (0.03 g ; 35% απόδοση), απομονώθηκε ως άχρωμο υγρό, σύμφωνα με την ανωτέρω γενική μέθοδο με χρήση του (2S,3S)-7-βρωμο-4-μεθοξυ-2-(4-μεθοξυφαινυλο)-3-μεθυλο-2,3-βενζοδιυδροφουρανίου **151γ** (0.09 g ; 0.26 mmol), μεθυλο βινυλοκετόνης (0.04 g ; 0.57 mmol), τριαιθυλαμίνης (0.05 g ; 0.50 mmol), οξικού παλλαδίου (0.0030

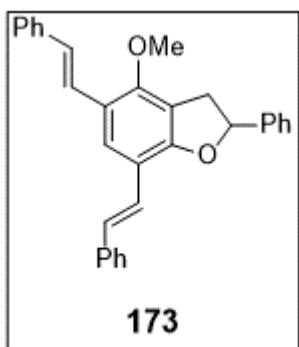
g ; 0.013 mmol), τρις(ο-τολυλο)φωσφίνης (0.018 g ; 0.059 mmol) σε DMF (2 ml) με βρασμό για 1 d.



^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ = 7.58 (d, J = 16.2 Hz, 1H), 7.33-7.30 (m, 2H), 7.31 και 6.92 (AA' BB' σύστημα 4H), 6.51 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 5.29 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.83 (s, 3H), 3.53-3.49 (m, 1H), 2.34 (s, 3H), 1.48 (d, J = 6.7 Hz, 3H).

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ = 199.2, 160.0, 159.6, 158.8, 139.2, 133.1, 130.8, 127.2, 126.1, 118.6, 114.1, 111.5, 104.3, 92.9, 55.5, 55.3, 44.1, 27.4, 18.5.

Το **4-μεθοξυ-2-φαινυλο-5,7-δισ((E)-στυρυλο)-2,3-βενζοδihυδροφουράνιο 173**^{106,107} (0.03 g ; 29% απόδοση), απομονώθηκε ως άχρωμο υγρό, σύμφωνα με την ανωτέρω γενική μέθοδο με χρήση του 5,7-διβρωμο-4-μεθοξυ-2-φαινυλο-2,3-βενζοdihυδροφουρανίου **126a** (0.10 g ; 0.26 mmol), στυρολίου (0.07 g ; 0.67 mmol), τριαιθυλαμίνης (0.08 g ; 0.79 mmol), οξικού παλλαδίου (0.0036 g ; 0.016 mmol), τρις-(ο-τολυλο)φωσφίνης (0.018 g ; 0.059 mmol) σε DMF (2 ml) με βρασμό για 2d.



IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3030 cm^{-1} , 2924, 2853, 1734, 1591, 1493, 1448, 1259, 662, 741.

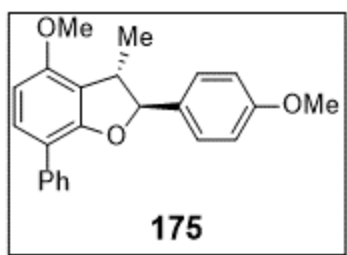
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ = 7.67 (s, 1H), 7.59-7.56 (m, 4H), 7.50-7.46 (m, 3H), 7.44-7.42 (m, 3H), 7.40-7.35 (m, 3H), 7.27 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.11 (d, J = 16.4 Hz, 1H), 5.96-5.92 (m, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.83 (dd, J = 15.4, 9.5 Hz, 1H), 3.35 (dd, J = 15.4, 7.9 Hz, 1H).

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ = 158.8, 153.9, 141.8, 138.2, 138.0, 129.2(+), 128.8 (+), 128.7 (+), 128.6 (+), 128.2 (+), 127.6 (+), 127.3 (+), 127.2 (+), 126.44

(+), 126.39 (+), 125.7 (+), 125.0 (+), 123.5 (+), 123.34, 123.31 (+), 117.0, 116.3, 84.9 (+), 60.0 (+), 36.9 (-).

HRMS (ESI-TOF): MH^+ βρέθηκε 431.2007; $\text{C}_{31}\text{H}_{27}\text{O}_2$ απαιτείται 431.2006

To (2S,3S)-4-μεθοξυ-2-(4-μεθοξυφαινυλο)-3-μεθυλο-7-φαινυλο-2,3-βενζοδιυδροφουράνιο **175** ^{106,107} (0.07 g ; 70% απόδοση), απομονώθηκε ως άχρωμο υγρό, σύμφωνα με την ανωτέρω γενική μέθοδο με χρήση του (2S,3S)-7-βρωμο-4-μεθοξυ-2-(4-μεθοξυφαινυλο)-3-μεθυλο-2,3-βενζοδιυδροφουρανίου **151γ** (0.10 g ; 0.29 mmol), βορονικού οξέος (0.08 g ; 0.66 mmol), ανθρακικού κεσίου (0.21 g ; 0.64 mmol), οξικού παλλαδίου (0.0034 g ; 0.015 mmol), τρις(ο-τολυλο)φωσφίνης (0.0091 g ; 0.03 mmol) σε THF (2 ml) με βρασμό για 4 d.



^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ = 7.78 (d, J = 7.3 Hz, 2H), 7.46-7.38 (m, 3H), 7.42 και 6.95 (AA'BB' σύστημα 4H), 7.32 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 6.61 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 5.29 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.85 (s, 3H), 3.62-3.59 (m, 1H), 1.56 (d, J = 6.8 Hz, 3H).

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ = 159.5, 157.6, 156.5, 137.3, 133.9, 129.2 (+), 128.4 (+), 128.1 (+), 127.2 (+), 126.5 (+), 118.6, 117.1, 114.0 (+), 104.1 (+), 92.2 (+), 55.4 (+), 55.3 (+), 44.6 (+), 18.7 (+).

HRMS (ESI-TOF): MH^+ βρέθηκε 347.1646; $\text{C}_{23}\text{H}_{23}\text{O}_3$ απαιτείται 347.1642

3.12 Αναγωγή βρωμιωμένων βενζοδιυδροφουρανίων με LiAlH_4

Γενική μέθοδος

Ένα αιώρημα βενζοδιυδροφουρανίου (0.25-0.33 mmol) και LiAlH_4 (1.83-1.92 mmol) σε THF (10-20 ml) αναδεύεται σε θερμοκρασία δωματίου, υπό ατμόσφαιρα αζώτου για 3-4d. Πραγματοποιείται προσθήκη κορεσμένου διαλύματος NH_4Cl προς αδρανοποίηση του LiAlH_4 . Η οργανική φάση διαχωρίζεται και η υδατική πλένεται με CH_2Cl_2 . Οι ενωμένες οργανικές φάσεις ξηραίνονται με MgSO_4 . Ο διαλύτης απομακρύνεται στον περιστροφικό εξατμιστή και λαμβάνονται τα μη βρωμιωμένα βενζοδιυδροφουράνια **126a,154a**.

Το **4-μεθοξυ-2-φαινυλο-2,3-βενζοδιυδροφουράνιο 126a** (0.06 g ; απόδοση 86%) το οποίο απομονώθηκε ως άχρωμο υγρό, παρασκευάζεται σύμφωνα με την ανωτέρω γενική μέθοδο με χρήση του 7-βρωμο-4-μεθοξυ-2-φαινυλο-2,3-βενζοδιυδροφουράνιο **151a** (0.10 g ; 0.33 mmol) και LiAlH_4 (0.24 g ; 6.33 mmol) σε THF (20 ml) με ανάδευση για 4d.

Το **9-μεθοξυ-4b,9b-διυδρο-10H-ινδανο[1,2-b]βενζοφουράνιο 154a** (0.06 g ; απόδοση 100%) το οποίο απομονώθηκε ως άχρωμο υγρό, παρασκευάζεται σύμφωνα με την ανωτέρω γενική μέθοδο με χρήση του 6-βρωμο-9-μεθοξυ-4b,9b-διυδρο-10H-ινδανο[1,2-b]βενζοφουράνιο **155β** (0.08 g ; 0.25 mmol) και LiAlH_4 (0.073 g ; 1.92 mmol) σε THF (10 ml) με ανάδευση για 3d.

4. Περίληψη

Η σύνθεση βενζοδιυδροφουρανικών παραγώγων παρουσιάζει μεγάλο ερευνητικό ενδιαφέρον, καθώς τα βενζοδιυδροφουρανικά παράγωγα αποτελούν τον βασικό σκελετό σε έναν αυξανόμενο αριθμό φυσικών προϊόντων που παρουσιάζουν βιολογικές ιδιότητες.

Για την σύνθεσή τους, αρχικά συντίθενται τα αντίστοιχα διυδροφουρανικά παράγωγα, είτε με χρήση υλιδίου του ιωδίου, είτε με χρήση του $\text{Mn}(\text{OAc})_3$ ως οξειδωτικό ενός ηλεκτρονίου, το οποίο οδήγησε σε υψηλές αποδόσεις προϊόντων με στέreo- και τόπο- εκλεκτικότητα. Ακολουθεί αρωματοποίηση των διυδροφουρανικών παραγώγων, προς τα αντίστοιχα βενζοδιυδροφουρανικά παράγωγα με CuBr_2 , CuCl_2 , και I_2 .

Η αντίδραση της 4-(4-μεθοξυφαινυλο)-βουτ-3-εν-2-όνης **133** με τον μαλονικό διμεθυλεστέρα **134**, σε διάλυμα νατρίου σε μεθανόλη οδηγεί στην 1,3-κυκλοεξανοδιόνη **130β**.

Η αντίδραση συμπύκνωσης της 1,3-κυκλοεξανοδιόνης **130α** με $\text{PhI}(\text{OAc})_2$ οδήγησε στην απομόνωση του αντίστοιχου υλιδίου του ιωδίου **128α**.

Φωτοχημική αντίδραση του υλιδίου του ιωδίου **128α** με τα αλκένια **129** και **142** δίνει τα αντίστοιχα διυδροφουρανικά παράγωγα **140** και **143** ή τα κυκλοπροπάνια **141**, σε ικανοποιητικές αποδόσεις.

Αντίστοιχα αντέδρασε το υλίδιο του ιωδίου **128α**, από την *in situ* δημιουργία του, παρουσία $\text{PhI}(\text{OAc})_2$, προς τα διυδροφουρανικά παράγωγα **144** και τα κυκλοπροπάνια **145**.

Η θερμική αντίδραση, καταλυόμενη από $\text{Rh}_2(\text{OAc})_4$, του υλιδίου του ιωδίου **128α** οδηγεί στο αντίστοιχο οξαζολικό παράγωγο **146** και στο δικυκλικό φουράνιο **148**.

Οι οξειδωτικές κυκλοποιήσεις της 1,3-κυκλοεξανοδιόνης **130** με τα αλκένια **129** και **142** παρουσία $\text{Mn}(\text{OAc})_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$, οδήγησαν στη δημιουργία των διυδροφουρανικών παραγώγων **127** και **143** με εξαιρετικές αποδόσεις.

Οι οξειδωτικές κυκλοποιήσεις της 1,3-κυκλοεξανοδιόνης **130** με το φαινυλο ακετυλένιο **147** παρουσία $\text{Mn}(\text{OAc})_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$, οδήγησαν στη δημιουργία των φουρανικών παραγώγων **149** με εξαιρετικές αποδόσεις.

Γνωρίζοντας τη βιολογική δράση των βενζοδιυδροφουρανικών συστημάτων, μελετήθηκε η αρωματοποίηση των διυδροφουρανικών παραγώγων **127** και **143** με CuBr_2 , δίνοντας τα αντίστοιχα αρωματοποιημένα παράγωγα **126**, **154**, τα μονοβρωμιωμένα **151,155** αλλά και τα διβρωμιωμένα βενζοδιυδροφουρανικά παράγωγα **152**, **156** με ικανοποιητικές αποδόσεις. Παράλληλα έγινε προσπάθεια αρωματοποίησης των φουρανικών παραγώγων **149** δίνοντας τα αντίστοιχα βενζοφουράνια **157**, τα μονοβρωμιωμένα βενζοφουράνια **158**, αλλά και το μη αρωματοποιημένο μονοβρωμιωμένο φουρανικό παράγωγο **159** με μέτριες αποδόσεις.

Ένα εναλλακτικό αντιδραστήριο που χρησιμοποιήθηκε για την αρωματοποίηση των διυδροφουρανικών παραγώγων **127** είναι ο CuCl_2 δίνοντας τα βενζοδιυδροφουρανικά παράγωγα **126** με καλές αποδόσεις, ενώ όταν η αντίδραση πραγματοποιείται σε ακετονιτρίλιο απομονώνεται η αντίστοιχη φαινόλη **165**. Η αρωματοποίηση του φουρανικού παραγώγου **148** δεν πραγματοποιείται καθώς απομονώνονται το αντίστοιχο διχλωριωμένο και μονοχλωριωμένο φουρανικό παράγωγο **166** και **167**.

Η αρωματοποίηση των διυδροφουρανικών παραγώγων **140** και του φουρανικού παραγώγου **148** πραγματοποιείται και με στοιχειακό I_2 δίνοντας τα βενζοδιυδροφουρανικά παράγωγα **168** και το βενζοφουράνιο **169** με μέτριες αποδόσεις.

Η ύπαρξη του βρωμίου στο βενζοδιυδροφουρανικό παράγωγο **151γ** μας δίνει την δυνατότητα για περαιτέρω μετατροπές. Έτσι, πραγματοποιείται η αντίδραση Heck, με το αλκένιο **171** δίνοντας το βενζοδιυδροφουρανικό παράγωγο **172** με ικανοποιητικές αποδόσεις, αλλά και η αντίδραση Suzuki με το φαινυλο βορονικό οξύ **174** δίνοντας το ανάλογο βενζοδιυδροφουρανικό παράγωγο **175** με εξαιρετική απόδοση. Η αντίδραση Heck, πραγματοποιήθηκε και στο διβρωμιωμένο βενζοδιυδροφουρανικό παράγωγο **152α** με το στυρόλιο **129α** δίνοντας με μέτρια απόδοση το αντίστοιχο παράγωγο **173**.

Τέλος η αναγωγή των μονοβρωμιωμένων βενζοδιυδροφουρανικών παραγώγων **151α** και **155α** προς απομάκρυνση του βρωμίου, οδήγησε στα αρωματοποιημένα βενζοδιυδροφουρανικά παράγωγα **126α** και **154α** με εξαιρετικές αποδόσεις.

4. Abstract

The synthesis of 2,3-dihydrobenzofuran derivatives is of great research interest, as they constitute the core skeleton of an increasing number of biological active natural products.

For their synthesis, we first synthesize the corresponding 2,3-dihydrofurans, either with iodonium ylides or with use of one electron oxidant $\text{Mn}(\text{OAc})_3$ which leads to high yields of products with stereo- and regio-selectivity. The dihydrofuran derivatives participate in aromatization to the corresponding 2,3-dihydrobenzofuran derivatives with CuBr_2 , CuCl_2 , and I_2 .

The reaction of 4-(4-methoxyphenyl)but-3-en-2-one **133** with dimethyl malonate **134**, in methanol sodium solution leads to the 1,3-cyclohexanodione **130 β** .

The condensation reaction of 1,3-cyclohexanodione **130 α** with $\text{PhI}(\text{OAc})_2$ leads to the corresponding iodonium ylide **128 α** .

The photochemical reaction of iodonium ylide **128 α** with alkenes **129** and **142** gives the corresponding dihydrofuran derivatives **140** and **143** or the cyclopropane **141** with satisfactory yields.

Equally, iodonium ylide **128 α** , which is form in situ, in the presence of $\text{PhI}(\text{OAc})_2$, reacted to the dihydrofuran derivatives **144** and cyclopropane **145**.

The $\text{Rh}_2(\text{OAc})_2$ catalyzed thermal reaction of iodonium ylide **128 α** leads to the oxazole derivative **146** and the dicyclo furan **148**.

The oxidative cyclic additions of 1,3-cyclohexanedione **130** with alkenes **129** and **142**, in the presence of $\text{Mn}(\text{OAc})_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$, led to the formation of dihydrofuran derivatives **127** and **143** with excellent yields.

The oxidative cyclic additions of 1,3-cyclohexanedione **130** with phenylacetylene **147**, in the presence of $\text{Mn}(\text{OAc})_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$, led to the formation of furan derivatives with excellent yields.

Given the biological activity of dihydrobenzofuran systems, we studied the aromatization of dihydrofuran derivatives **127** and **143** with CuBr_2 , giving the corresponding aromatized derivatives **126**, **154**, the monobromo **151**, **155** and the dibromo dihydrobenzofuran derivatives **152**, **156** with satisfactory yields. Also, we tried the aromatization of furan derivatives **149**, giving the corresponding benzofuran **157**, the monobromo-benzofuran **158** and the non-aromatized furan derivative **159** with moderate yields.

A replacement reagent, we used for the aromatization of dihydrofuran derivatives **127**, was the CuCl_2 , giving the dihydrobenzofuran derivatives **126** with great yields, while when the reaction took place in acetonitrile, the corresponding phenol **165** was isolated. The aromatization of the furan derivative **148** does not take place, as the corresponding dicloro and monochloro furan derivatives **166** and **167** were isolated.

The aromatization of the dihydrofuran derivative **140** and the furan derivative **148** can be performed with elemental iodine, giving dihydrobenzofuran **148** and benzofuran **169** with moderate yields.

The presence of a bromine atom in the dihydrobenzofuran derivative **151 γ** offers the possibility for further elaborations. Thus, heck reaction takes place, with alkene **171**, giving the dihydrobenzofuran derivative **172** with satisfactory yields. Also, Suzuki reaction takes place in the same substrate with phenyl boronic acid **174**, giving the corresponding dihydrobenzofuran derivative **175** with excellent yield. Heck reaction took place, also with dibromo dihydrobenzofuran derivative **152 α** with styrene **129 α** , giving with moderate yield, the corresponding derivative **173**.

Finally, the reduction of monobromo-dihydrobenzofuran derivatives **151a** and **155a**, to remove bromine, led to the aromatized dihydrobenzofuran derivatives **126a** and **154a** with excellent yields.

5. Βιβλιογραφία

1. Alexander, H. Reduction des cumarons. *Chem. Ber.* **1892**, 25, 2409-2411
2. Bertolini, F.; Pineschi, M. Recent Progress in the Synthesis of 2,3-Dihydrobenzofurans. *Org. Prep. Proced. Int.* **2009**, 41, 385–418.
3. Verevkin, S. P.; Emel'yanenko, V. N.; Pimerzin, A. A.; Vishnevskaya, E. E. Thermodynamic Analysis of Strain in the Five-Membered Oxygen and Nitrogen Heterocyclic Compounds. *J. Phys. Chem. A* **2011**, 115, 1992–2004.
4. Coy, E. D.; Cuca, L. E.; Sefkow, M. COX, LOX and Platelet Aggregation Inhibitory Properties of Lauraceae Neolignans. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2009**, 19, 6922–6925.
5. Ha, D. T.; Ngoc, T. M.; Lee, I.; Lee, Y. M.; Kim, J. S.; Jung, H.; Lee, S.; Na, M.; Bae, K. Inhibitors of Aldose Reductase and Formation of Advanced Glycation End-Products in Moutan Cortex (*Paeonia Suffruticosa*). *J. Nat. Prod.* **2009**, 72, 1465–1470.
6. Manna, S. K.; Bose, J. S.; Gangan, V.; Raviprakash, N.; Navaneetha, T.; Raghavendra, P. B.; Babajan, B.; Kumar, C. S.; Jain, S. K. Novel Derivative of Benzofuran Induces Cell Death Mostly by G2/M Cell Cycle Arrest through P53-Dependent Pathway but Partially by Inhibition of NF-KB. *J. Biol. Chem.* **2010**, 285, 22318–22327.
7. Lai, P. X.; Ma, Q. L.; Row, K. H. A New Acetophenone Derivative and Other Constituents from Senecio Vulgaris. *J. Chem. Res.* **2010**, 34, 514–516.
8. Feng, W.-S.; Zang, X.-Y.; Zheng, X.-K.; Wang, Y.-Z.; Chen, H.; Li, Z. Two New Dihydrobenzofuran Lignans from Raddosia Lophanthoides (Buch.-Ham.Ex D.Don) Hara. *J. Asian Nat. Prod. Res.* **2010**, 12, 557–561.
9. Lee, I.-S.; Kim, H.-J.; Youn, U.-J.; Chen, Q.-C.; Kim, J.-P.; Ha, T.; Ngoc, T. M.; Min, B.-S.; Lee, S.-M.; Jung, H.-J.; Na, M.-K.; Bae, K.-H. Dihydrobenzofuran Norlignans from the Leaves of Cedrela Sinensis A. *Helv. Chim. Act.* **2010**, 93, 272-276
10. di Micco, S.; Mazué, F.; Daquino, C.; Spatafora, C.; Delmas, D.; Latruffe, N.; Tringali, C.; Riccio, R.; Bifulco, G. Structural Basis for the Potential Antitumour Activity of DNAInteracting Benzo[KL]Xanthenelignans. *Org. Biomol. Chem.* **2011**, 9, 701–710.
11. Duan, J.; Wang, L.; Qian, S.; Su, S.; Tang, Y. A New Cytotoxic Prenylated Dihydrobenzofuran Derivative and Other Chemical Constituents from the Rhizomes of Atractylodes Lancea DC. *Arch. Pharm. Res.* **2008**, 31, 965–969.
12. Shang, S.; Long, S. Brugninin, a New Syn-2,3-Dihydrobenzofuran Neolignan Dioate from the Mangrove Bruguiera Gymnorhiza. *Chem. Nat. Compd.* **2008**, 44, 186–189.
13. Zhang, H.; Qiu, S.; Tamez, P.; Tan, G. T.; Aydogmus, Z.; Hung, N. van; Cuong, N. M.; Angerhofer, C.; Doel Soejarto, D.; Pezzuto, J. M.; Fong, H. H. S. Antimalarial Agents from Plants II. Decursivine, A New Antimalarial Indole Alkaloid from Rhabdophora Decursiva. *Pharm. Biol.* **2002**, 40, 221–224.
14. Saito, M.; Ueo, M.; Kametaka, S.; Saigo, O.; Uchida, S.; Hosaka, H.; Sakamoto, K.; Nakahara, T.; Mori, A.; Ishii, K. Attenuation of Cataract Progression by A-3922, a Dihydrobenzofuran Derivative, in Streptozotocin-Induced Diabetic Rats. *Biol. Pharm. Bull.* **2008**, 31, 1959–1963.

15. Yamaguchi, S.; Muro, S.; Kobayashi, M.; Miyazawa, M.; Hirai, Y. Absolute Structures of Some Naturally Occurring Isopropenyldihydrobenzofurans, Remirol, Remiridiol, Angenomalin, and Isoangenomalin. *J. Org. Chem.* **2003**, 68, 6274–6278.
16. Negoro, N.; Sasaki, S.; Mikami, S.; Ito, M.; Suzuki, M.; Tsujihata, Y.; Ito, R.; Harada, A.; Takeuchi, K.; Suzuki, N.; Miyazaki, J.; Santou, T.; Odani, T.; Kanzaki, N.; Funami, M.; Tanaka, T.; Kogame, A.; Matsunaga, S.; Yasuma, T.; Momose, Y. Discovery of TAK-875: A Potent, Selective, and Orally Bioavailable GPR40 Agonist. *ACS Med. Chem. Lett.* **2010**, 1, 290–294.
17. Chen, W.; Yang, X.-D.; Li, Y.; Yang, L.-J.; Wang, X.-Q.; Zhang, G.-L.; Zhang, H.-B. Design, Synthesis and Cytotoxic Activities of Novel Hybrid Compounds between Dihydrobenzofuran and Imidazole. *Org. Biomol. Chem.* **2011**, 9, 4250.
18. Tripathi, R. P.; Yadav, A. K.; Ajay, A.; Bisht, S. S.; Chaturvedi, V.; Sinha, S. K. Application of Huisgen (3+2) Cycloaddition Reaction: Synthesis of 1-(2,3-Dihydrobenzofuran-2-yl)methyl [1,2,3]-Triazoles and Their Antitubercular Evaluations. *Eur J. Med. Chem.* **2010**, 45, 142–148.
19. Miert, S. van; Dyck, S. van; Schmidt, T. J.; Brun, R.; Vlietinck, A.; Lemièr, G.; Pieters, L. Antileishmanial Activity, Cytotoxicity and QSAR Analysis of Synthetic Dihydrobenzofuran Lignans and Related Benzofurans. *Bioorg. Med. Chem.* **2005**, 13, 661–669.
20. Frampton, J. E. Prucalopride. *Drugs* **2009**, 69, 2463–2476.
21. Ward, R. S. The Synthesis of Lignans and Neolignans. *Chem. Soc. Rev.* **1982**, 11, 75.
22. Pieters, L.; van Dyck, S.; Gao, M.; Bai, R.; Hamel, E.; Vlietinck, A.; Lemièr, G. Synthesis and Biological Evaluation of Dihydrobenzofuran Lignans and Related Compounds as Potential Antitumor Agents That Inhibit Tubulin Polymerization. *J. Med. Chem.* **1999**, 42, 5475–5481.
23. Yin, H.-Q.; Lee, B.-W.; Kim, Y.-C.; Sohn, D.-H.; Lee, B.-H. Induction of the Anticarcinogenic Marker Enzyme, Quinone Reductase, by *Dalbergia* Lignum. *Arch. Pharm. Res.* **2004**, 27, 919–922.
24. Shen, T. Y.; Hwang, S. B.; Chang, M. N.; Doebber, T. W.; Lam, M. H.; Wu, M. S.; Wang, X.; Han, G. Q.; Li, R. Z. Characterization of a Platelet-Activating Factor Receptor Antagonist Isolated from *Haifenteng* (Piper *Futokadsura*): Specific Inhibition of in Vitro and in Vivo Platelet-Activating Factor-Induced Effects. *Proc. Nat. Acad. Sci.* **1985**, 82, 672–676.
25. Sheppard, T. D. Strategies for the Synthesis of 2,3-Dihydrobenzofurans. *J. Chem. Res.* **2011**, 377–385.
26. Aristoff, P. A.; Harrison, A. W.; Huber, A. M. Synthesis of Benzopyran Prostaglandins, Potent Stable Prostacyclin Analogs, via an Intramolecular Mitsunobu Reaction. *Tetrahedron Lett.* **1984**, 25, 3955–3958.
27. Bertolini, F.; Crotti, P.; di Bussolo, V.; Macchia, F.; Pineschi, M. Synthesis and Cyclodehydration of Hydroxyphenols: A New Stereoselective Approach to 3-Aryl-2,3-Dihydrobenzofurans. *J. Org. Chem.* **2007**, 72, 7761–7764.
28. Procopiou, P. A.; Brodie, A. C.; Deal, M. J.; Hayman, D. F. A Novel Cyclodehydration Reaction of Hydroxy-Phenols Using Imidate Esters as Leaving Groups. *Tetrahedron Lett.* **1993**, 34, 7483–7486.
29. Jiang, H.; Sugiyama, T.; Hamajima, A.; Hamada, Y. Asymmetric Synthesis of 2-Substituted Dihydrobenzofurans and 3-Hydroxydihydrobenzopyrans through the Enantioselective Epoxidation of O-Silyl-Protected Ortho-Allylphenols. *Adv. Synth. Catal.* **2011**, 353, 155–162.

30. Zhu, J.; Price, B. A.; Zhao, S. X.; Skonezny, P. M. Copper(I)-Catalyzed Intramolecular Cyclization Reaction of 2-(2'-Chlorophenyl)Ethanol to Give 2,3-Dihydrobenzofuran. *Tetrahedron Lett.* **2000**, 41, 4011–4014.
31. Palucki, M.; Wolfe, J. P.; Buchwald, S. L. Synthesis of Oxygen Heterocycles via a Palladium-Catalyzed C–O Bond-Forming Reaction. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, 118, 10333–10334.
32. Kuwabe, S.; Torraca, K. E.; Buchwald, S. L. Palladium-Catalyzed Intramolecular C–O Bond Formation. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, 123, 12202–12206.
33. Körner, C.; Starkov, P.; Sheppard, T. D. An Alternative Approach to Aldol Reactions: Gold-Catalyzed Formation of Boron Enolates from Alkynes. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, 132, 5968–5969.
34. Wang, X.; Lu, Y.; Dai, H.-X.; Yu, J.-Q. Pd(II)-Catalyzed Hydroxyl-Directed C–H Activation/C–O Cyclization: Expedient Construction of Dihydrobenzofurans. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, 132, 12203–12205.
35. Plotkin, M.; Chen, S.; Spoors, P. G. A Practical Approach to Highly Functionalized Benzodihydrofurans. *Tetrahedron Lett.* **2000**, 41, 2269–2273.
36. Kneisel, F. F.; Monguchi, Y.; Knapp, K. M.; Zipse, H.; Knochel, P. Stereoselective Cyclizations Mediated by Functionalized Organomagnesium Reagents and Catalyzed by Cobalt or Copper Salts. *Tetrahedron Lett.* **2002**, 43, 4875–4879.
37. Weeratunga, G.; Jaworska-Sobiesiak, A.; Horne, S.; Rodrigo, R. A General Synthesis of Dihydrobenzofurans by Intramolecular Conjugate Addition. *Can. J. Chem.* **1987**, 65, 2019–2023.
38. Barluenga, J.; Fañanás, F. J.; Sanz, R.; Marcos, C. Intramolecular Carbolithiation of Allyl-Lithioaryl Ethers: A New Enantioselective Synthesis of Functionalized 2,3-Dihydrobenzofurans. *Chem. Eur. J.* **2005**, 11, 5397–5407.
39. Mino, T.; Naruse, Y.; Kobayashi, S.; Oishi, S.; Sakamoto, M.; Fujita, T. Synthesis and Application of Atropisomeric Dihydrobenzofuran-Based Bisphosphine (BICMAP). *Tetrahedron Lett.* **2009**, 50, 2239–2241.
40. Belmessieri, D.; Morrill, L. C.; Simal, C.; Slawin, A. M. Z.; Smith, A. D. Organocatalytic Functionalization of Carboxylic Acids: Isothiourea-Catalyzed Asymmetric Intra- and Intermolecular Michael Addition–Lactonizations. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, 133, 2714–2720.
41. Capperucci, A.; Degl'Innocenti, A.; Nocentini, T.; Pollicino, S. Organothiosilanes in the Synthesis of Functionalized Benzothiophenes and Benzofurans. *J. Sulf. Chem.* **2009**, 30, 319–326.
42. Lu, Z.; Zhang, Q.; Ke, M.; Hu, S.; Xiao, X.; Chen, F. TfOH-Catalyzed [4 + 1] Annulation of p-Quinone Methides with α -Aryl Diazoacetates: Straightforward Access to Highly Functionalized 2,3-Dihydrobenzofurans. *J. Org. Chem.* **2021**, 86, 7625–7635.
43. Beckwith, A. L. J.; Easton, C. J.; Serelis, A. K. Some Guidelines for Radical Reactions. *J. Chem. Soc. Chem. Com.* **1980**, 11, 482.
44. Yeon Park, D.; Gowrisankar, S.; Nyoung Kim, J. Synthesis of 3,3-Disubstituted 2,3-Dihydrobenzofuran Derivatives from Baylis-Hillman Adducts. *Bull. Korean Chem. Soc.* **2005**, 26, 1440–1442.
45. Lin, H.; Schall, A.; Reiser, O. Cyclization Reactions of Vinyl Radicals via 1,6-H-Atom Transfer: Facile Access to 2,3-Disubstituted Dihydrobenzofurans. *Synlett* **2005**, 2603–2606.

46. Terstiege, I.; Maleczka, R. E. A New Approach for the Generation and Reaction of Organotin Hydrides: The Development of Reactions Catalytic in Tin. *J. Org. Chem.* **1999**, 64, 342–343.
47. Zhang, R.; Zhang, Y.; Wei, F. Synthesis and Properties of Ultralong Carbon Nanotubes. *Nan. Super. Mater.* **2014**, 87–136.
48. Aalten, H. L.; van Koten, G.; Grove, D. M.; Kuilman, T.; Piekstra, O. G.; Hulshof, L. A.; Sheldon, R. A. The Copper Catalysed Reaction of Sodium Methoxide with Aryl Bromides. A Mechanistic Study Leading to a Facile Synthesis of Anisole Derivatives. *Tetrahedron* **1989**, 45, 5565–5578.
49. Zhu, J.; Price, B. A.; Zhao, S. X.; Skonezny, P. M. Copper(I)-Catalyzed Intramolecular Cyclization Reaction of 2-(2'-Chlorophenyl)Ethanol to Give 2,3-Dihydrobenzofuran. *Tetrahedron Lett.* **2000**, 41, 4011–4014.
50. Palucki, M.; Wolfe, J. P.; Buchwald, S. L. Synthesis of Oxygen Heterocycles via a Palladium-Catalyzed C–O Bond-Forming Reaction. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, 118, 10333–10334.
51. Kuwabe, S.; Torraca, K. E.; Buchwald, S. L. Palladium-Catalyzed Intramolecular C–O Bond Formation. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, 123, 12202–12206.
52. Pelly, S. C.; Govender, S.; Fernandes, M. A.; Schmalz, H.-G.; de Koning, C. B. Stereoselective Syntheses of the 2-Isopropenyl-2,3-Dihydrobenzofuran Nucleus: Potential Chiral Building Blocks for the Syntheses of Tremetone, Hydroxytremetone, and Rotenone. *J. Org. Chem.* **2007**, 72, 2857–2864.
53. Uozumi, Y.; Kato, K.; Hayashi, T. Catalytic Asymmetric Wacker-Type Cyclization. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, 119, 5063–5064.
54. Larock, R. C.; Berrios-Pena, N.; Narayanan, K. Palladium-Catalyzed Heteroannulation of 1,3- Dienes by Functionally Substituted Aryl Halides. *J. Org. Chem.* **1990**, 55, 3447–3450.
55. Larock, R. C.; Yang, H.; Pace, P.; Narayanan, K.; Russell, C. E.; Cacchi, S.; Fabrizi, G. Synthesis of Oxygen Heterocycles via Pd-Catalyzed Cross-Coupling of Unsaturated Phenols and Vinylic Halides or Triflates. *Tetrahedron* **1998**, 54, 7343–7356.
56. Grant, V. H.; Liu, B. Iridium(III)-Catalyzed Tandem Claisen Rearrangement–Intramolecular Hydroaryloxylation of Aryl Allyl Ethers to Form Dihydrobenzofurans. *Tetrahedron Lett.* **2005**, 46, 1237–1239.
57. Davies, H. M. L.; Grazini, M. V. A.; Aouad, E. Asymmetric Intramolecular C–H Insertions of Aryldiazoacetates. *Org. Lett.* **2001**, 3, 1475–1477.
58. Saito, H.; Oishi, H.; Kitagaki, S.; Nakamura, S.; Anada, M.; Hashimoto, S. Enantio- and Diastereoselective Synthesis of Cis -2-Aryl-3-Methoxycarbonyl-2,3-Dihydrobenzofurans via the Rh(II)-Catalyzed C–H Insertion Process. *Org. Lett.* **2002**, 4, 3887–3890.
59. Kurosawa, W.; Kan, T.; Fukuyama, T. An Efficient Synthesis of Optically Active Trans -2- Aryl-2,3-Dihydrobenzofuran-3-Carboxylic Acid Esters via C-H Insertion Reaction. *Synlett* **2003**, 1028–1030.
60. Szlosek-Pinaud, M.; Diaz, P.; Martinez, J.; Lamaty, F. Efficient Synthetic Approach to Heterocycles Possessing the 3,3-Disubstituted-2,3-Dihydrobenzofuran Skeleton via Diverse Palladium-Catalyzed Tandem Reactions. *Tetrahedron* **2007**, 63, 3340–3349.
61. Trost, B. M.; Thiel, O. R.; Tsui, H.-C. DYKAT of Baylis–Hillman Adducts: Concise Total Synthesis of Furaquinocin E. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124, 11616–11617.

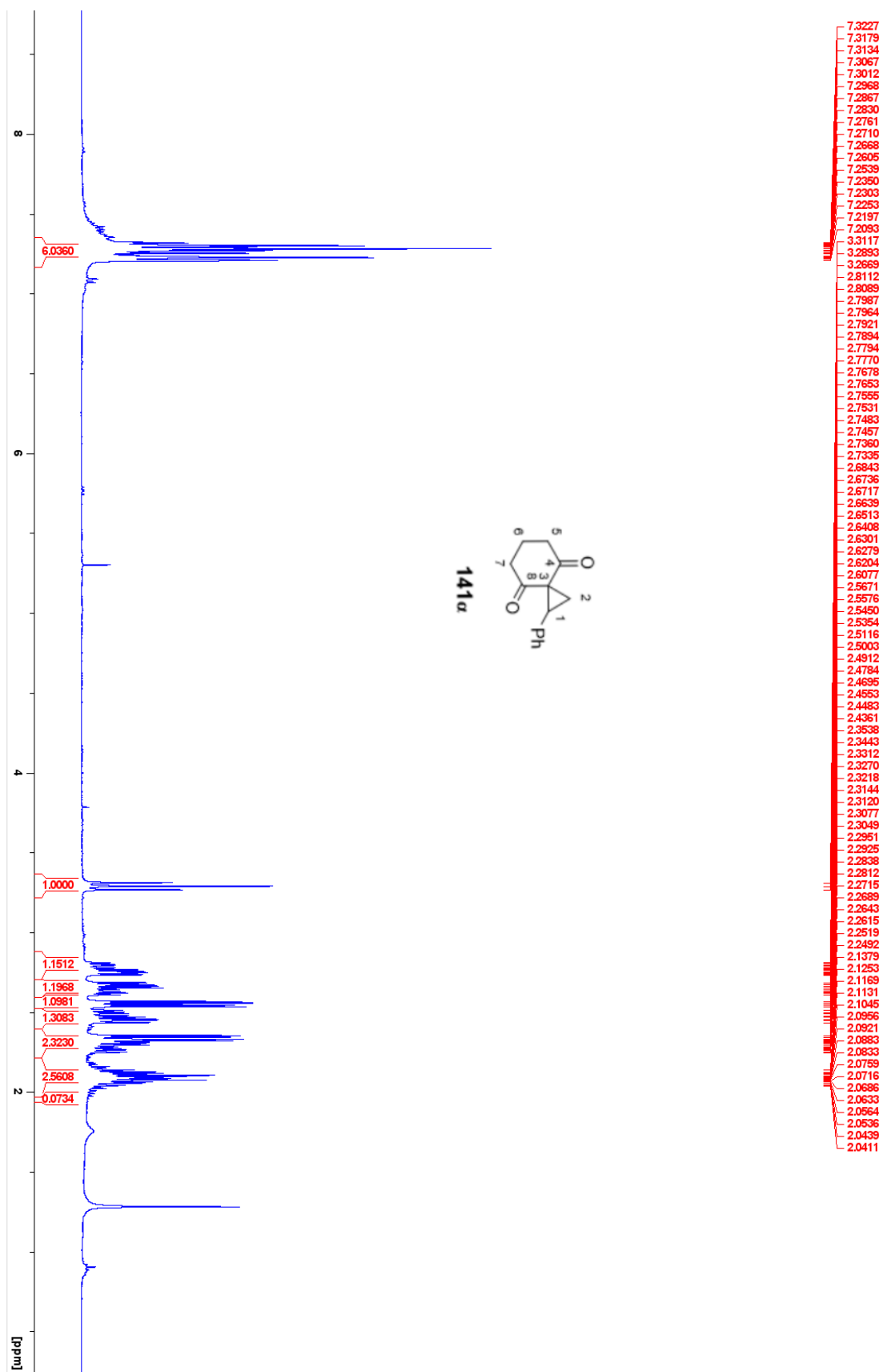
62. Wang, S.; Gates, B. D.; Swenton, J. S. A Convergent Route to Dihydrobenzofuran Neolignans via a Formal 1,3-Cycloaddition to Oxidized Phenols. *J. Org. Chem.* **1991**, 56, 1979–1981.
63. Engler, T. A.; Combrink, K. D.; Ray, J. E. Stereoselective 3 + 2 and Stereospecific 2 + 2 Cycloaddition Reactions of Alkenes and Quinones. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, 110, 7931–7933.
64. Lomberget, T.; Baragona, F.; Fenet, B.; Barret, R. [3+2] versus [4+2] Cycloadditions of Quinone Monoimide with Azadienes: A Lewis Acid-Free Access to 5-Amino-2,3- Dihydrobenzofuranes. *Org. Lett.* **2006**, 8, 3919–3922.
65. Lemièrre, G.; Gao, M.; de Groot, A.; Dommissie, R.; Lepoivre, J.; Pieters, L.; Buss, V. 3',4-DiO-Methylcedrusin: Synthesis, Resolution and Absolute Configuration. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1995**, 13, 1775–1779.
66. Engler, T. A.; Letavic, M. A.; Iyengar, R.; LaTessa, K. O.; Reddy, J. P. Asymmetric Reactions of 2-Methoxy-1,4-Benzoquinones with Styrenyl Systems: Enantioselective Syntheses of 8- Aryl-3-Methoxybicyclo[4.2.0]Oct-3-En-2,5-Diones, 7-Aryl-3-Hydroxybicyclo[3.2.1]Oct-3- En-2,8-Diones, 2-Aryl-6-Methoxy-2,3-Dihydrobenzofuran-5-Ols, and Pterocarpanes. *J. Org. Chem.* **1999**, 64, 2391–2405.
67. Campbell, C. D.; Rees, C. W. Reactive Intermediates. Part I. Synthesis and Oxidation of 1- and 2-Aminobenzotriazole. *J. Chem. Soc.* **1969**, 5, 742.
68. Birkett, M. A.; Knight, D. W.; Mitchell, M. B. A New Approach to Dihydrobenzofurans by Intramolecular Trapping of Benzyne by Hydroxyl Functions. *Tetrahedron Lett.* **1993**, 34, 6939–6940.
69. Birkett, M. A.; Knight, D. W.; Little, P. B.; Mitchell, M. B. A New Approach to Dihydrobenzofurans and Dihydrobenzopyrans (Chromans) Based on the Intramolecular Trapping by Alcohols of Benzyne Generated from 7-Substituted-1-Aminobenzotriazoles. *Tetrahedron* **2000**, 56, 1013–1023.
70. Macías, F. A.; Varela, R. M.; Torres, A.; Molinillo, J. M. G. New Bioactive Plant Heliannuols from Cultivar Sunflower Leaves. *J. Nat. Prod.* **1999**, 62, 1636–1639.
71. Zhang, H.; Qiu, S.; Tamez, P.; Tan, G. T.; Aydogmus, Z.; Hung, N. van; Cuong, N. M.; Angerhofer, C.; Doel Soejarto, D.; Pezzuto, J. M.; Fong, H. H. S. Antimalarial Agents from Plants II. Decursivine, A New Antimalarial Indole Alkaloid from *Rhaphidophora decursiva*. *Pharm. Biol.* **2002**, 40, 221–224.
72. Sato, H.; Kawagishi, H.; Nishimura, T.; Yoneyama, S.; Yoshimoto, Y.; Sakamura, S.; Furusaki, A.; Katsunagi, S.; Matsumoto, T. Serotobenine, a Novel Phenolic Amide from Safflower Seeds (*Carthamus tinctorius* L.). *Agric. Biol. Chem.* **1985**, 49, 2969–2974.
73. Pieters, L.; van Dyck, S.; Gao, M.; Bai, R.; Hamel, E.; Vlietinck, A.; Lemièrre, G. Synthesis and Biological Evaluation of Dihydrobenzofuran Lignans and Related Compounds as Potential Antitumor Agents That Inhibit Tubulin Polymerization. *J. Med. Chem.* **1999**, 42, 5475–5481.
74. Luo, H.-F.; Zhang, L.-P.; Hu, C.-Q. Five Novel Oligostilbenes from the Roots of *Caragana sinica*. *Tetrahedron* **2001**, 57, 4849–4854.
75. Fukui, K.; Nakayama, M. Syntheses of Pterocarpanes. II. The Synthesis of (±)-Pterocarpin. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1969**, 42, 1408–1411.
76. Huang, Q.; Wang, P.; Tian, Y.; Song, N.; Ren, S.; Tao, J.; Hang, K.; Li, M. Synthesis of (±)- Pterocarpin and Its Thia- and Aza-Analogues in a Modular Manner. *Synlett* **2015**, 1385–1390.

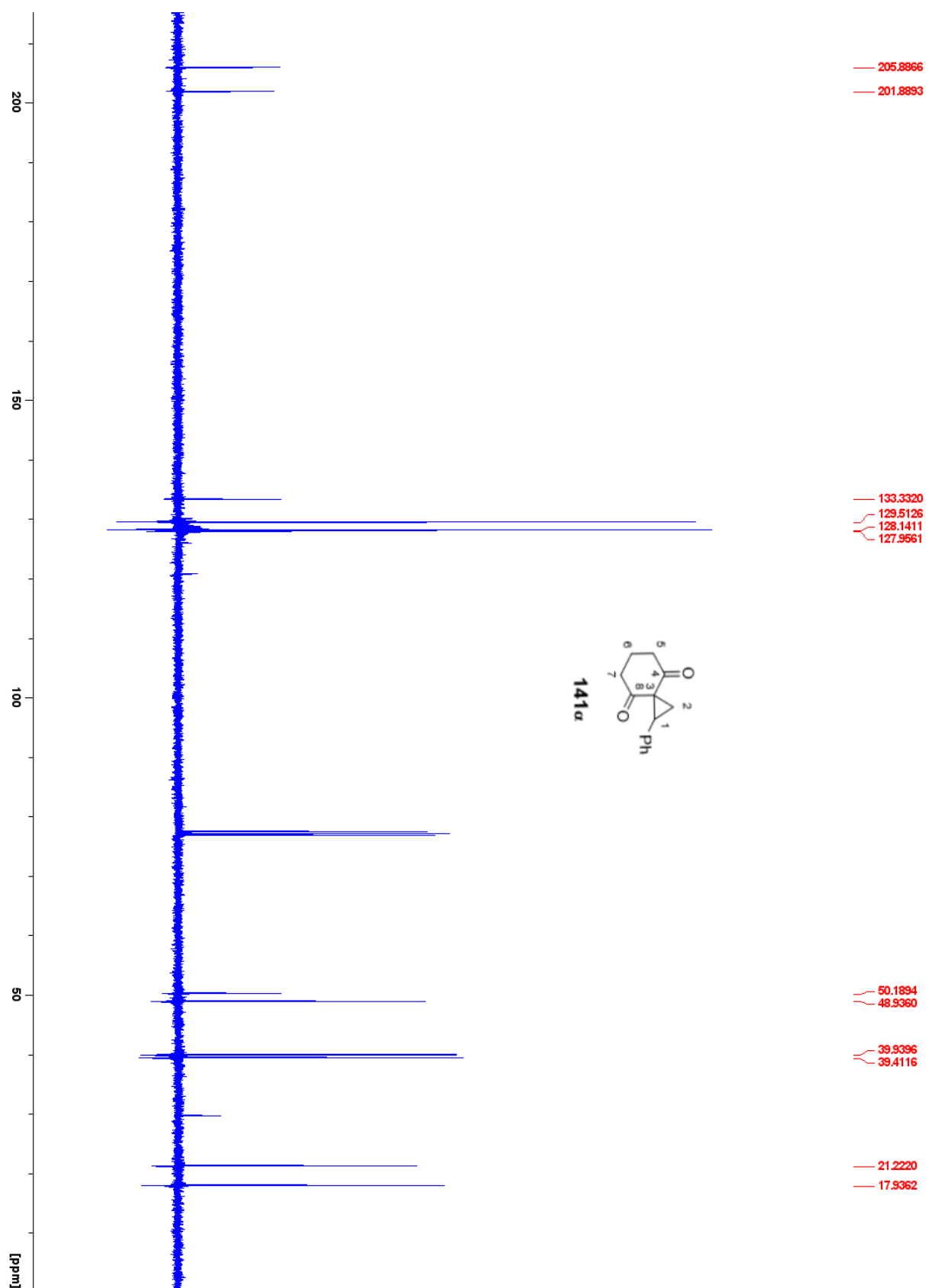
77. Varadaraju, T. G.; Hwu, J. R. Synthesis of Anti-HIV Lithospermic Acid by Two Diverse Strategies. *Org. Biomol. Chem.* **2012**, 10, 5456.
78. Mimaky, Y.; Kameyama, A.; Sashida, Y.; Miyata, Y.; Fujii, A. A Novel Hexahydrodibenzofuran Derivative with Potent Inhibitory Activity on Melanin Biosynthesis of Cultured B-16 Melanoma Cells from *Lindera Umbellata* Bark. *Chem. Pharm. Bull. (Tokyo)* **1995**, 43, 893–895.
79. Yamashita, M.; Ohta, N.; Shimizu, T.; Matsumoto, K.; Matsuura, Y.; Kawasaki, I.; Tanaka, T.; Maezaki, N.; Ohta, S. First Total Synthesis of (±)-Linderol A, a Tricyclic Hexahydrodibenzofuran Constituent of *Lindera Umbellata* Bark, with Potent Inhibitory Activity on Melanin Biosynthesis of Cultured B-16 Melanoma Cells. *J. Org. Chem.* **2003**, 68, 1216–1224.
80. Kesten, S. J.; Degnan, M. J.; Hung, J.; McNamara, D. J.; Ortwine, D. F.; Uhlenndorf, S. E.; Werbel, L. M. Antimalarial Drugs. 64. Synthesis and Antimalarial Properties of 1-Imino Derivatives of 7-Chloro-3-Substituted-3,4-Dihydro-1,9(2H,10H)-Acridinediones and Related Structures. *J. Med. Chem.* **1992**, 35, 3429–3447.
81. Büchi, G.; Foulkes, D. M.; Kurono, M.; Mitchell, G. F.; Schneider, R. S.; Asao, T.; AbdelKader, M.; Chang, S. B.; Wick, E. L.; Wogan, G. N. Büchi, Foulkes, Kurono, Mitchell, Schneider J. The Total Synthesis of Racemic Aflatoxin B1. *J. Am. Chem. Soc.* **1967**, 89, 6745–6753
82. Pahari, P.; Rohr, J. Total Synthesis of Psoralidin, an Anticancer Natural Product. *J. Org. Chem.* **2009**, 74, 2750–2754.
83. Wulff, W. D.; McCallum, J. Stuart.; Kunng, F. Ann. Two Regiocomplementary Approaches to Angular Furanocoumarins with Chromium Carbene Complexes: Synthesis of Sphondin, Thiosphondin, Heratomin, and Angelicin. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, 110, 7419–7434.
84. Alonso, M. E.; Morales, A.; Chitty, A. W. Studies on the Origin of Dihydrofurans from .Alpha.-Diazocarbonyl Compounds. Concerted 1,3-Dipolar Cycloaddition vs. Nonsynchronous Coupling in the Copper Chelate Catalyzed Reactions of .Alpha.-Diazodicarbonyl Compounds with Electron-Rich Olefins. *J. Org. Chem.* **1982**, 47, 3747–3754.
85. Scott, L. T.; Cotton, W. D. Ketocarbenoids by .Alpha.-Elimination. Intermolecular Trapping by Olefin Cycloaddition. *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, 95, 5416–5417.
86. Hadjiarapoglou, L.; Spyroudis, S.; Varvoglis, A. Phenyliodonium Bis(Phenylsulfonyl)Methylide, a New Hypervalent Iodonium Ylide. *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, 107, 7178–7179.
87. Schank, K.; Lick, C. Ozonolytic Fragmentation of Phenyliodonium β-Diketonates; A Convenient Synthesis of Unsolvated Vic -Triketones. *Synthesis* **1983**, 392–395.
88. Alexiou, I.; Gogonas, E. P.; Hadjiarapoglou, L. P. Cycloaddition Reactions of Iodonium Ylides of Cyclic β-Diketones with 1,3-Dienes: Evidence for a Stepwise Mechanism. *Synlett.* **1999**, 1925–1926.
89. Chidley, T.; Jameel, I.; Rizwan, S.; Peixoto, P. A.; Pouységu, L.; Quideau, S.; Hopkins, W. S.; Murphy, G. K. Blue LED Irradiation of Iodonium Ylides Gives Diradical Intermediates for Efficient Metal-free Cyclopropanation with Alkenes. *Angew. Chem.* **2019**, 131, 17115–17121.
90. Kalpogiannaki, D.; Martini, C. I.; Nikopoulou, A.; Nyxas, J. A.; Pantazi, V.; Hadjiarapoglou, L. P. Fused Dihydrofurans from the One-Pot, Three-Component Reaction of 1,3- Cyclohexanedione, Iodobenzene Diacetate and Alkenes. *Tetrahedron* **2013**, 69, 1566–1575.

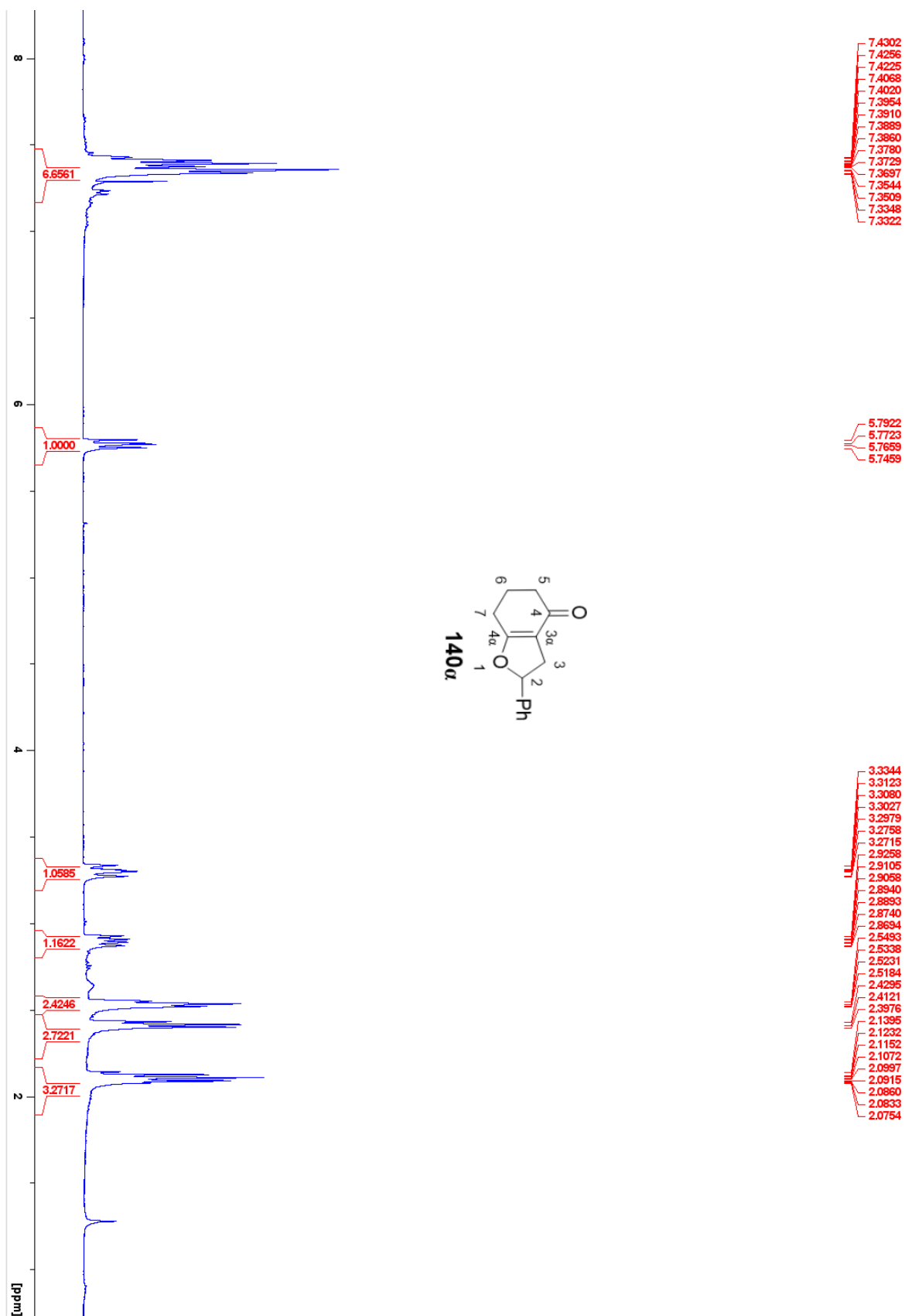
91. Gogonas, E. P.; Hadjiarapoglou, L. P. [3+2]-Cycloaddition Reactions of 2-Phenylodonio-5,5- Dimethyl-1,3-Dioxacyclohexanemethylide. *Tetrahedron Lett.* **2000**, 41, 9299-9303
92. Asouti, A. ;; Hadjiarapoglou. [3+2]Cycloaddition Reactions of 2-Phenylodonio-1,3-Dioxacyclohexanemethylide: Facile Synthesis of Fused Dihydrofuran Derivatibes. *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 9073–9076.
93. Pohmakotr, M.; Issaree, A.; Sampaongoen, L.; Tuchinda, P.; Reutrakul, V. Vicinal Dianions of Diethyl α -Aroylsuccinates: Preparation of Functionalized-2,3-Dihydrofurans and -Furans, and Diaxial 2,4-Diaryl-3,7-Dioxabicyclo[3.3.0]Octanes. *Tetrahedron Lett.* **2003**, 44, 7937–7940.
94. Lee, J. G.; Kim, K. C. Aromatization of Cyclohexenes and Cyclohexadienes with Selenium Dioxide-Trimethylsilyl Polyphosphate. *Tetrahedron Lett.* **1992**, 33, 6363–6366.
95. Horning, E. C.; Horning, M. G. Aromatization Studies. IV. Palladium Dehydrogenation of Arylcyclohexenones to Phenols. *J. Am. Chem. Soc.* **1947**, 69, 1359–1361.
96. Yamaguchi, S.; Yamamoto, K.; Ueda, T.; Morikawa, T.; Kawase, Y. A New Preparative Method of 4-Hydroxybenzofuran-2-Carboxylic Acid Derivatives. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1989**, 62, 4066–4068.
97. Fort, A. W. Reactions of Some Organic Compounds with Cupric Bromide. *J. Org. Chem.* **1961**, 26, 765–767.
98. Castro, C. E.; Gaughan, E. J.; Owsley, D. C. Cupric Halide Halogenations. *J. Org. Chem.* **1965**, 30, 587–592.
99. Kikushima, K.; Nishina, Y. Copper-Catalyzed Oxidative Aromatization of 2-Cyclohexen-1- Ones to Phenols in the Presence of Catalytic Hydrogen Bromide under Molecular Oxygen. *RSC. Adv.* **2013**, 3, 20150.
100. Bhatt, S.; Nayak, S. K. Copper(II) Bromide: A Simple and Selective Monobromination Reagent for Electron-Rich Aromatic Compounds. *Synth. Comm.* 2007, 37, 1381–1388.
101. Kovacic, Peter. Cupric Bromide and Alkylbenzenes. Influence of Water on Nuclear Bromination vs. Side-Chain Attack. *J. Am. Chem. Soc.* **1964**, 86, 427–432.
102. Cleaver, L.; Croft, J.; Ritchie, E.; Taylor, W. Chemical Studies of the Proteaceae. IX. Synthesis of 5-Alkylresorcinols from Aliphatic Precursors. *Aust. J. Chem.* **1976**, 29, 1989.
103. Kobayashi, S.; Ando, A.; Kuroda, H.; Ejima, S.; Masuyama, A.; Ryu, I. Rapid Access to 6- Bromo-5,7-Dihydroxyphthalide 5-Methyl Ether by a CuBr₂-Mediated Multi-Step Reaction: Concise Total Syntheses of Hericenone J and 5'-Deoxohericenone C (Hericene A). *Tetrahedron* **2011**, 67, 9087–9092.
104. Mphahlele, M. J. Molecular Iodine - An Expedient Reagent for Oxidative Aromatization Reactions of α,β -Unsaturated Cyclic Compounds. *Molecules* **2009**, 14, 5308–5322.
105. Ware, J. C.; Borchet, E. E. Chlorination of Aromatic Hydrocarbons by Cupric Chloride. I. Anthracene. *J. Org. Chem.* **1961**, 26, 2263–2267.
106. Heck, R. F. Acylation, Methylation, and Carboxyalkylation of Olefins by Group VIII Metal Derivatives. *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, 90, 5518–5526.

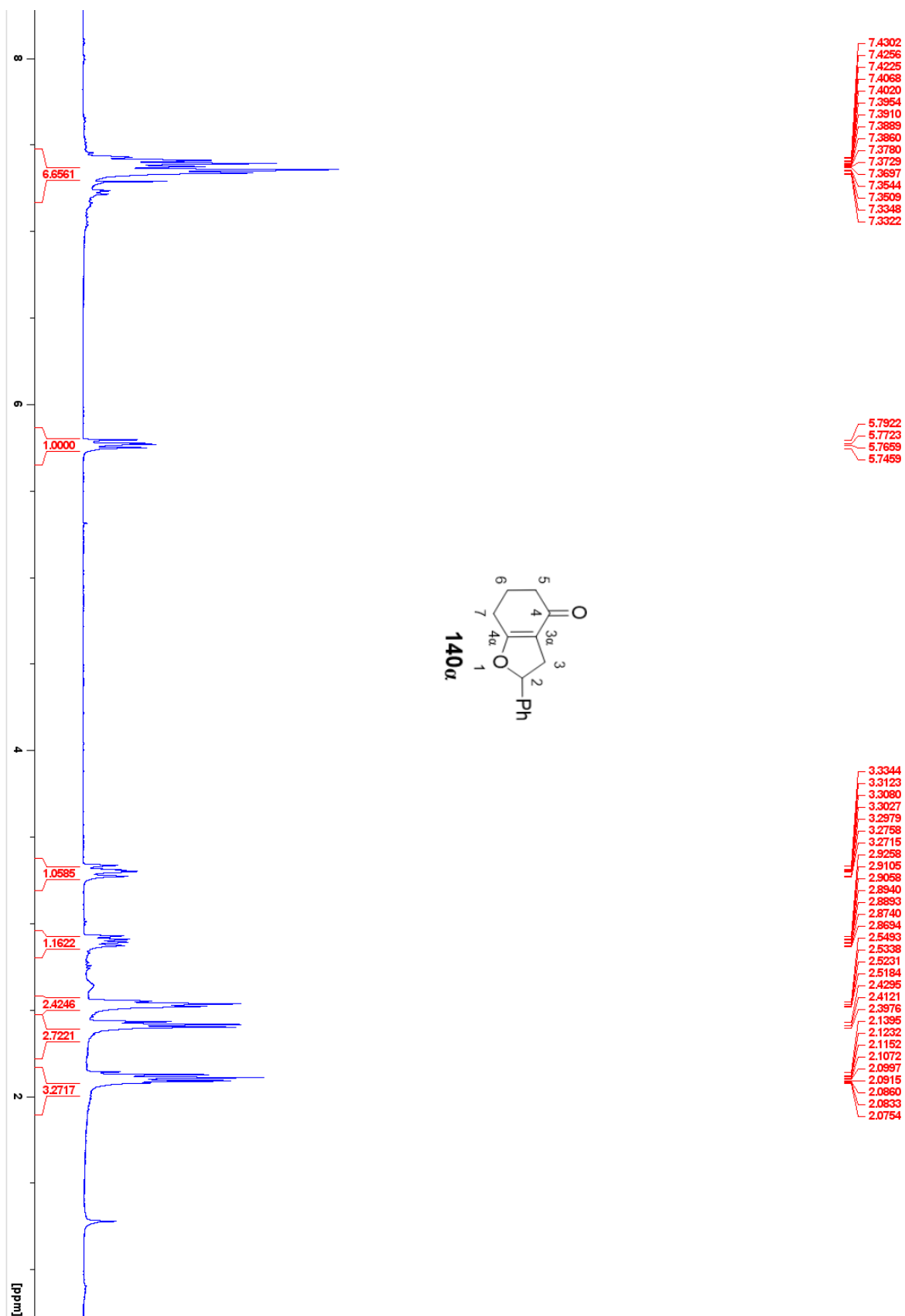
107. Miyaoura, N.; Yamada, K.; Suzuki, A. A New Stereospecific Cross-Coupling by the PalladiumCatalyzed Reaction of 1-Alkenylboranes with 1-Alkenyl or 1-Alkynyl Halides. *Tetrahedron Lett.* **1979**, 20, 3437–3440.
108. Sonogashira, K. Development of Pd–Cu Catalyzed Cross-Coupling of Terminal Acetylenes with Sp²-Carbon Halides. *J. Organomet. Chem.* **2002**, 653, 46–49.

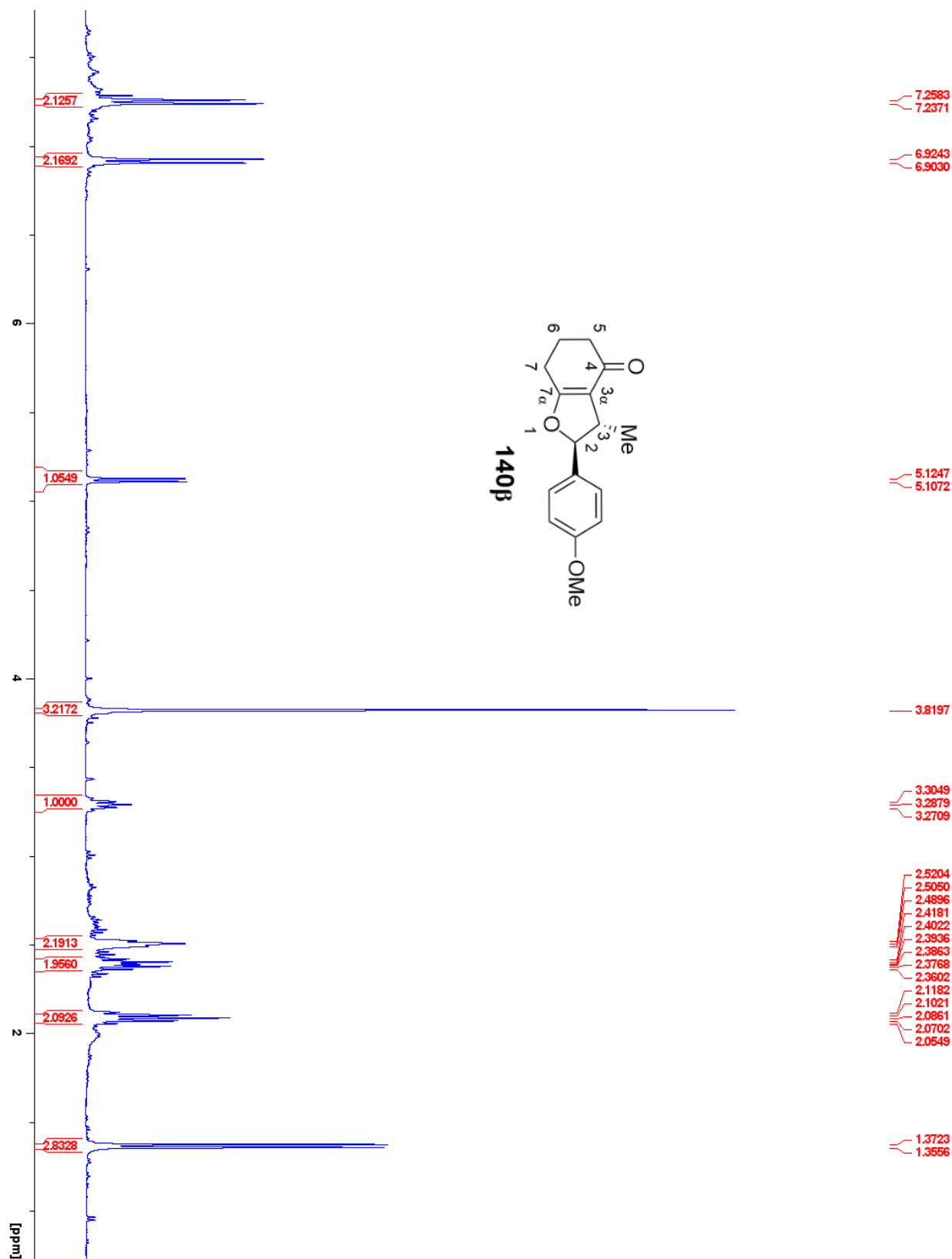
6. Παράρτημα

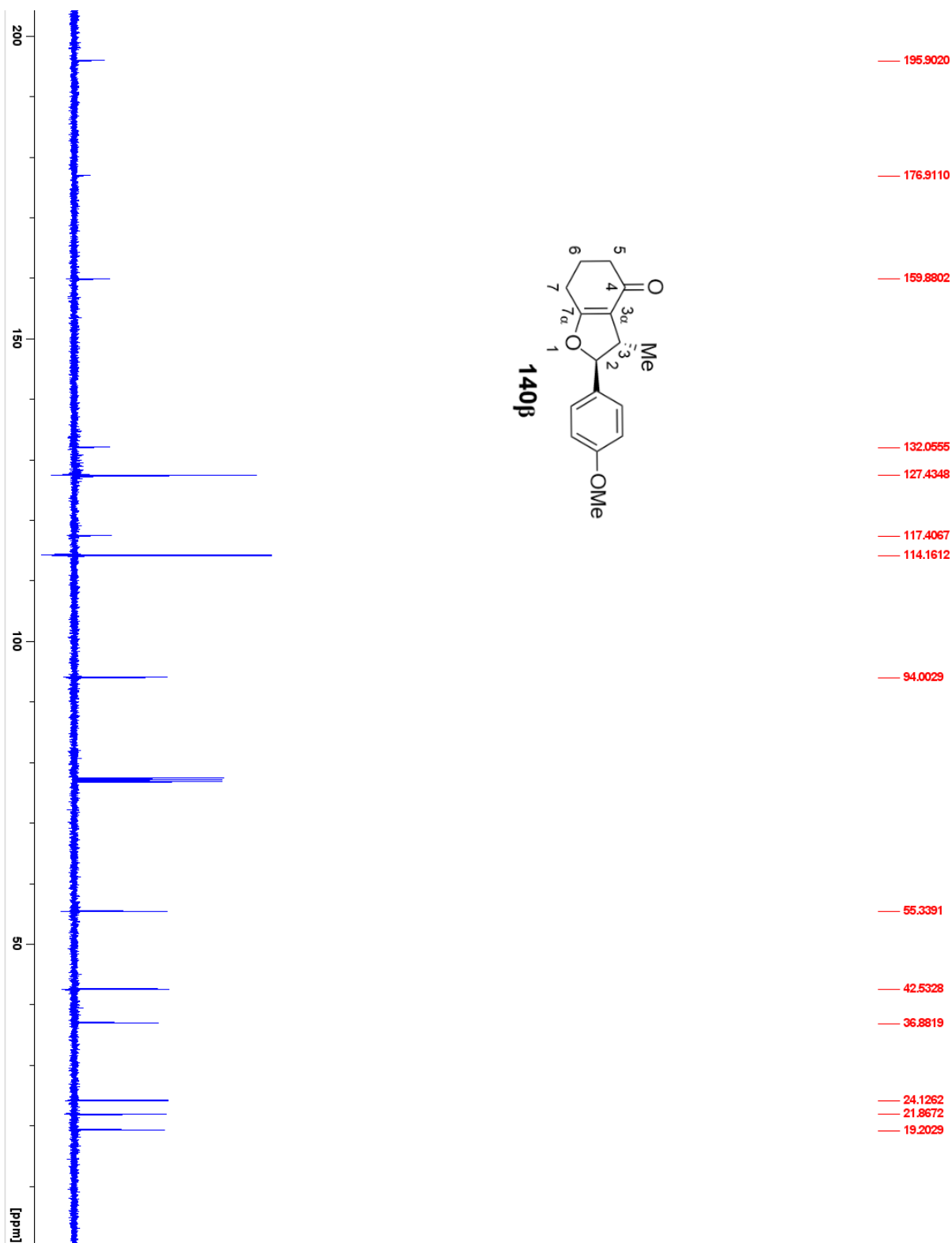


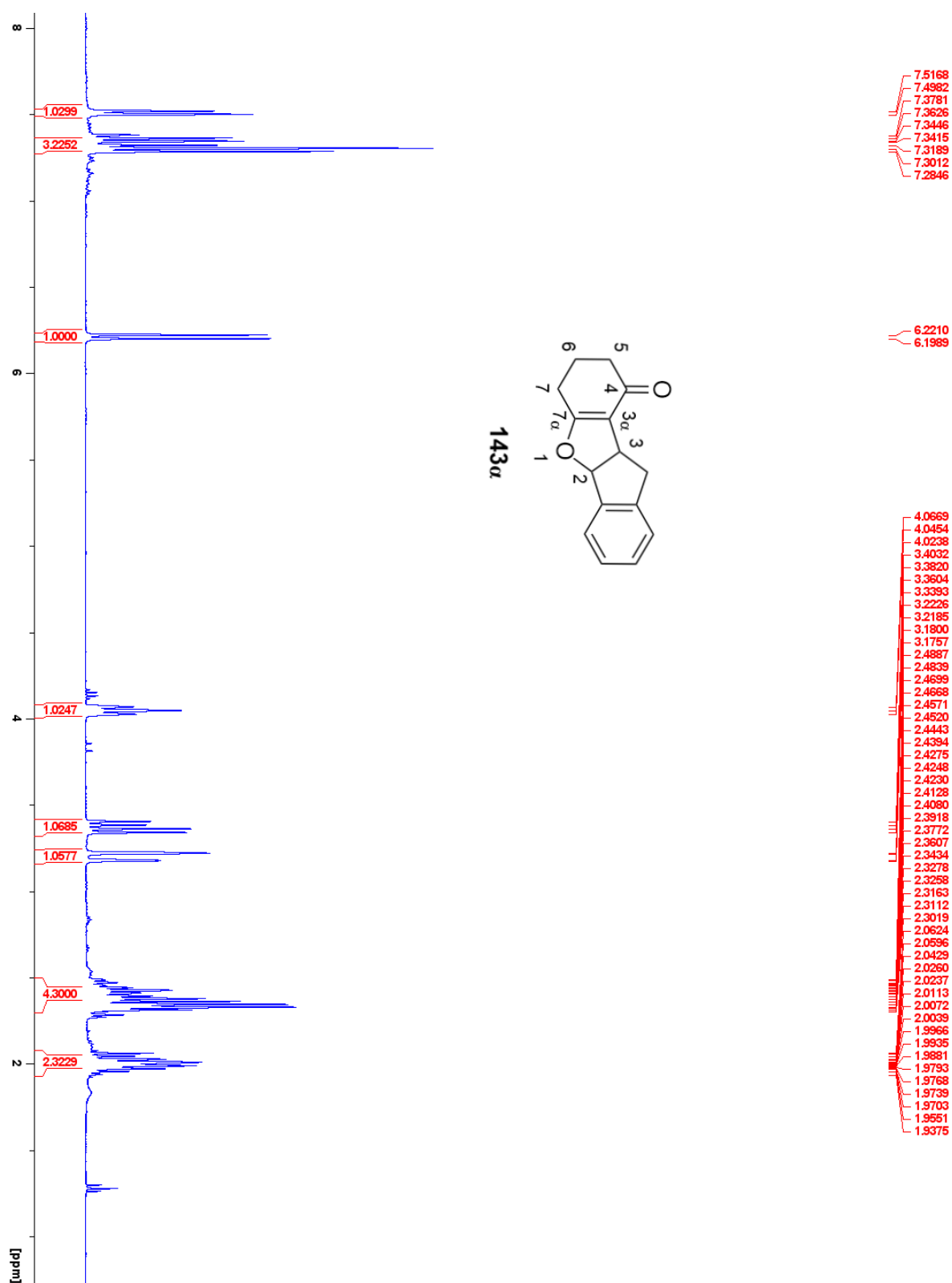


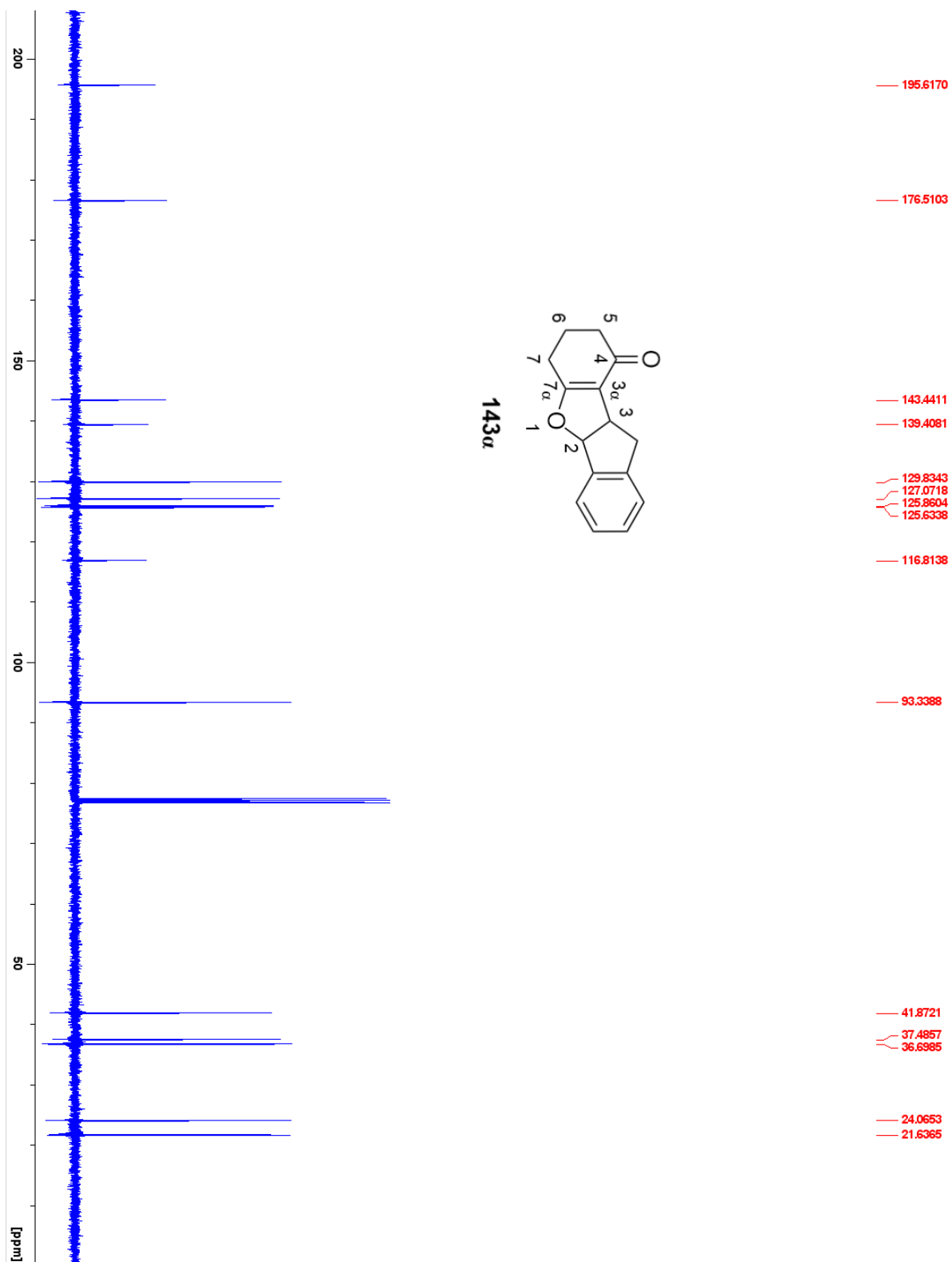


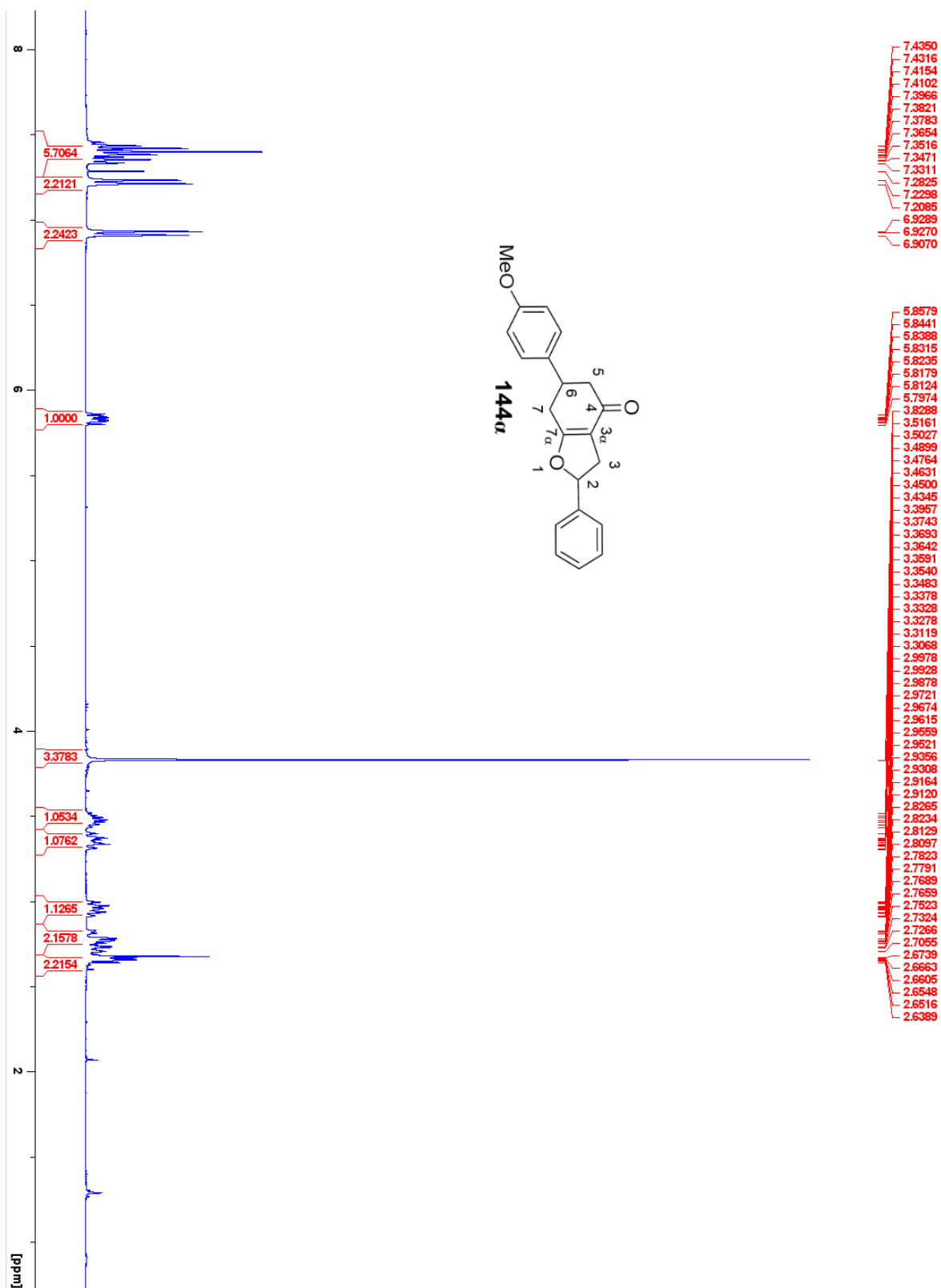


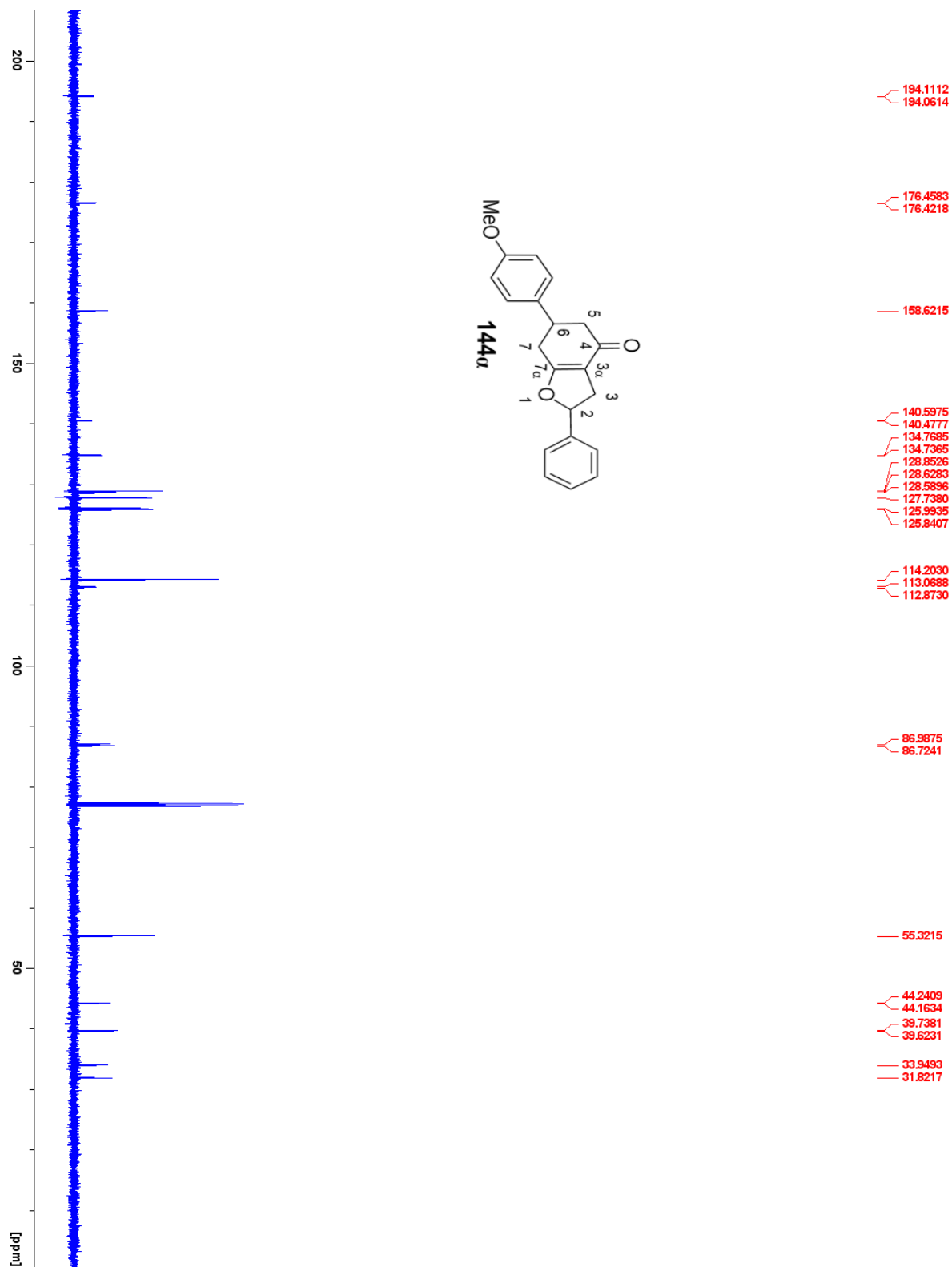


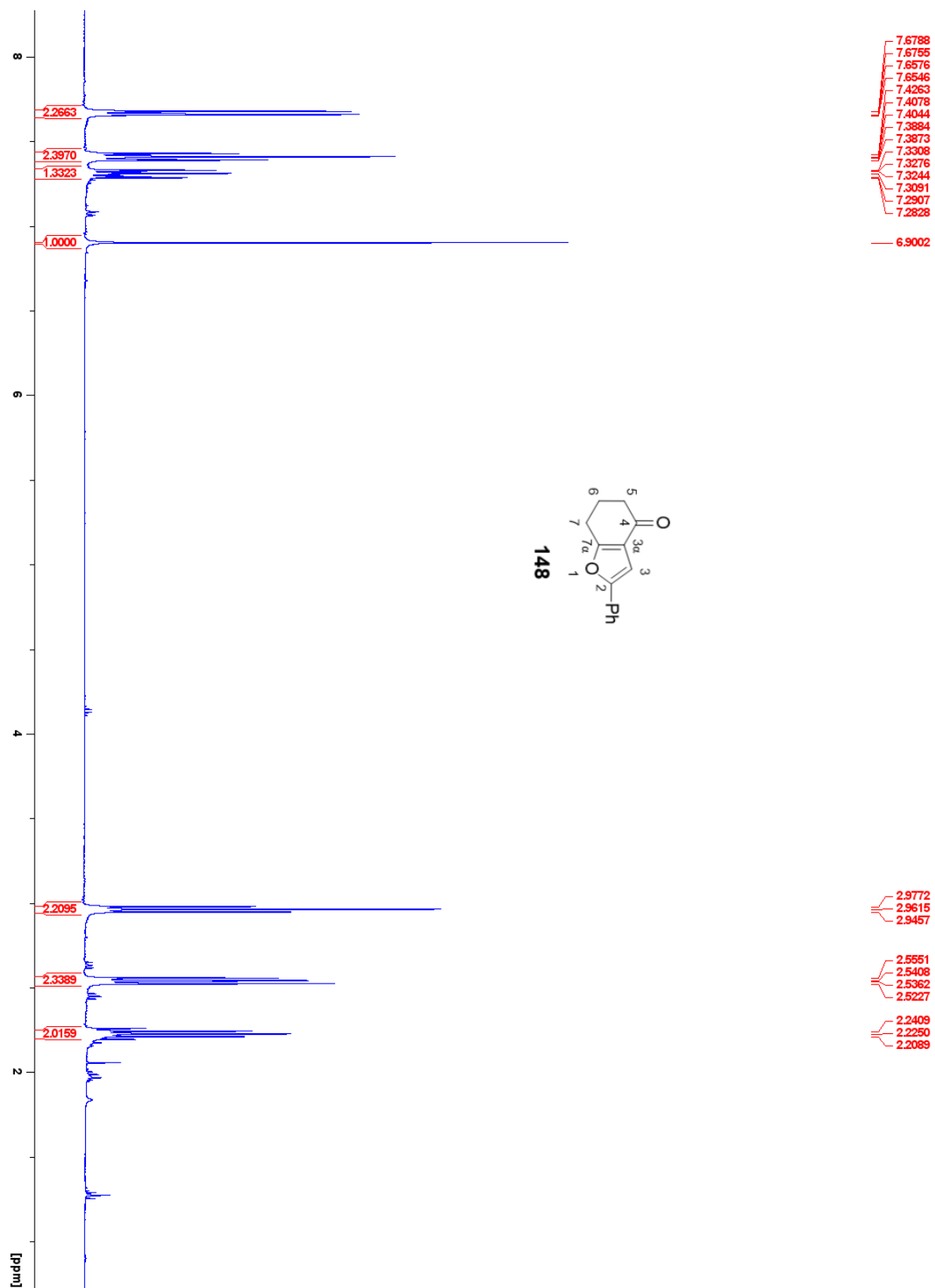


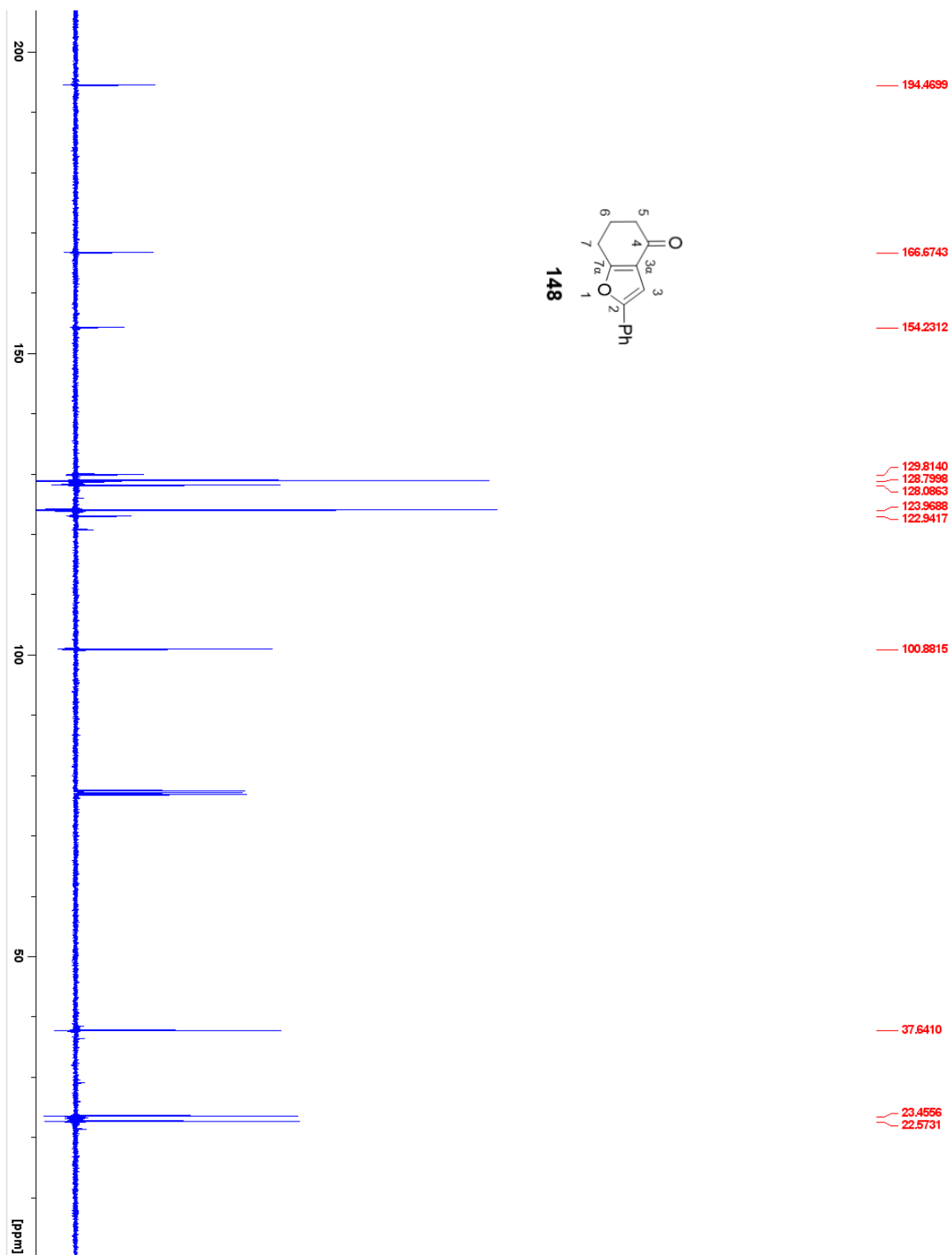


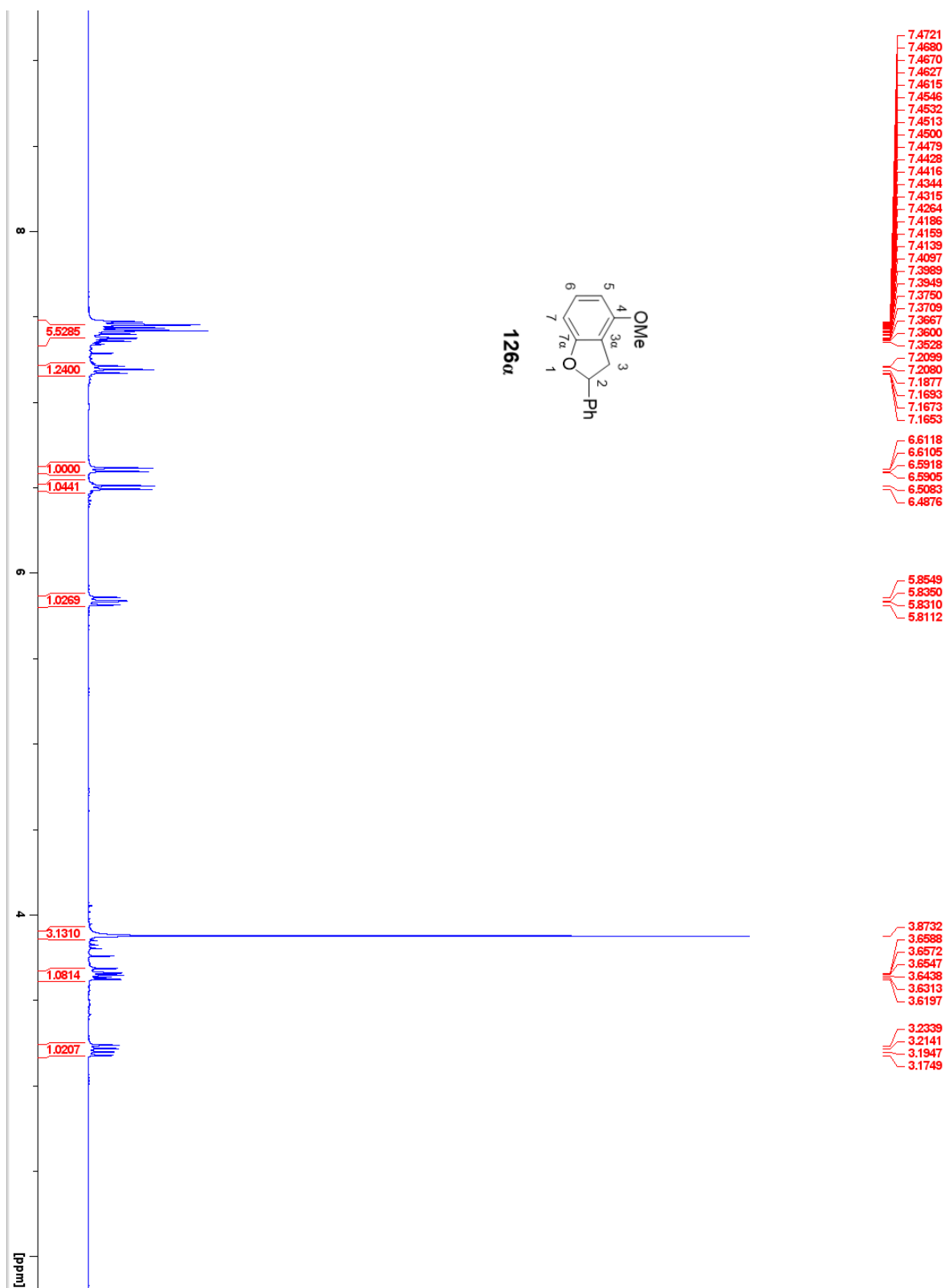


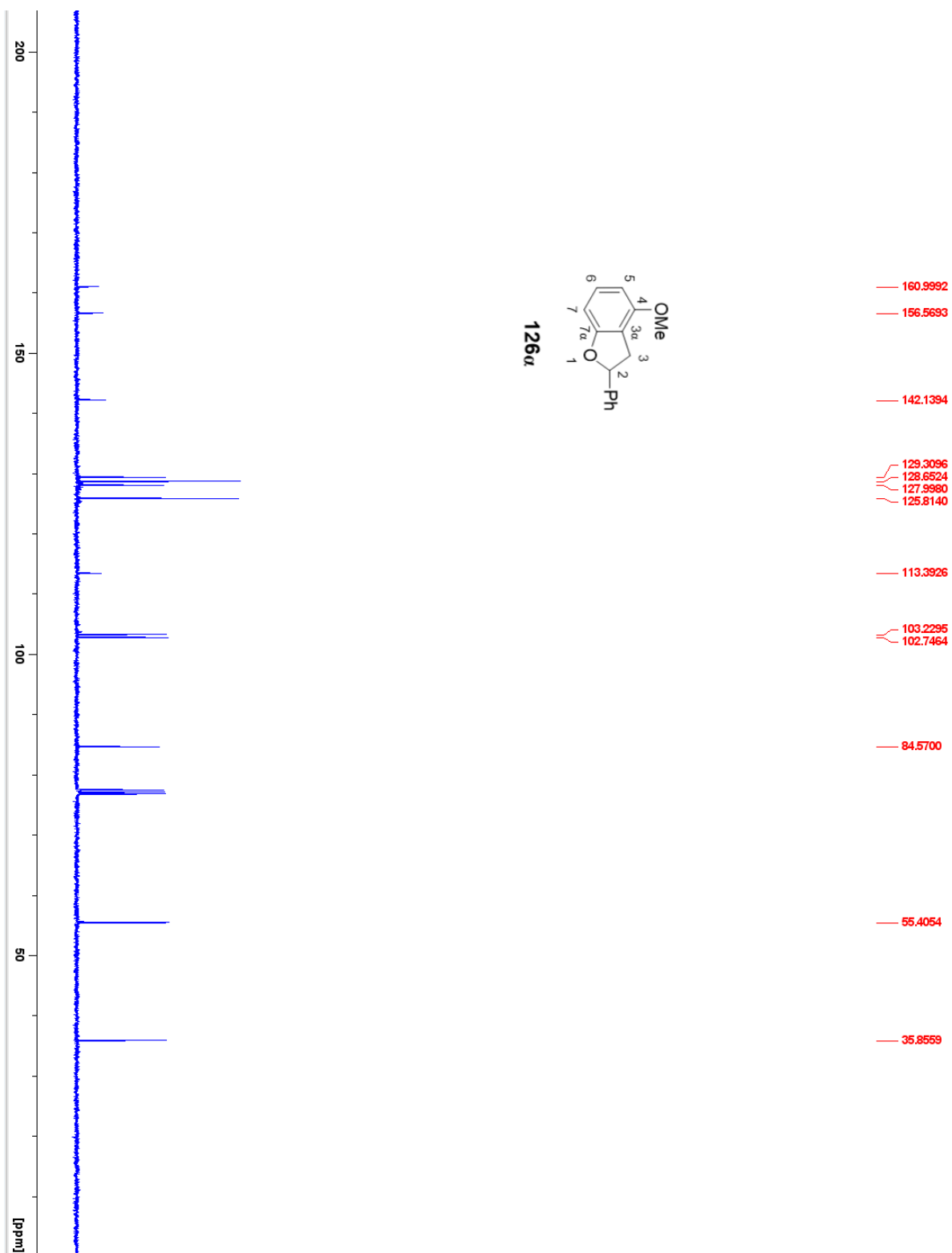


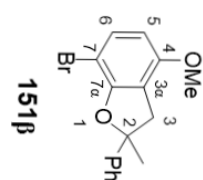
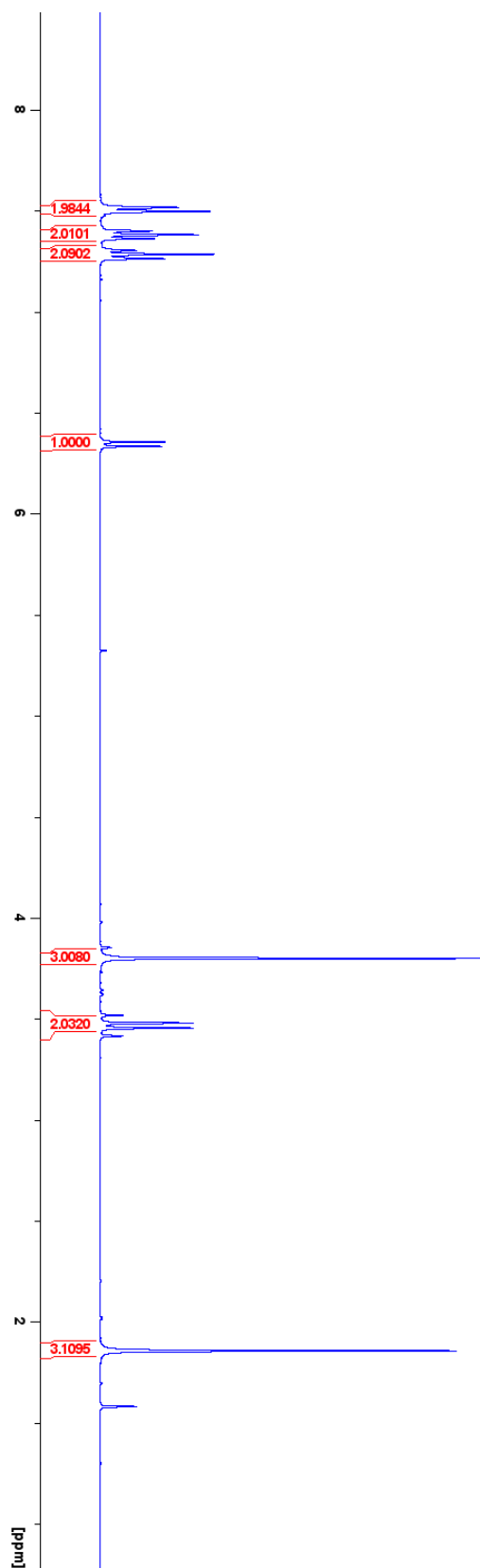












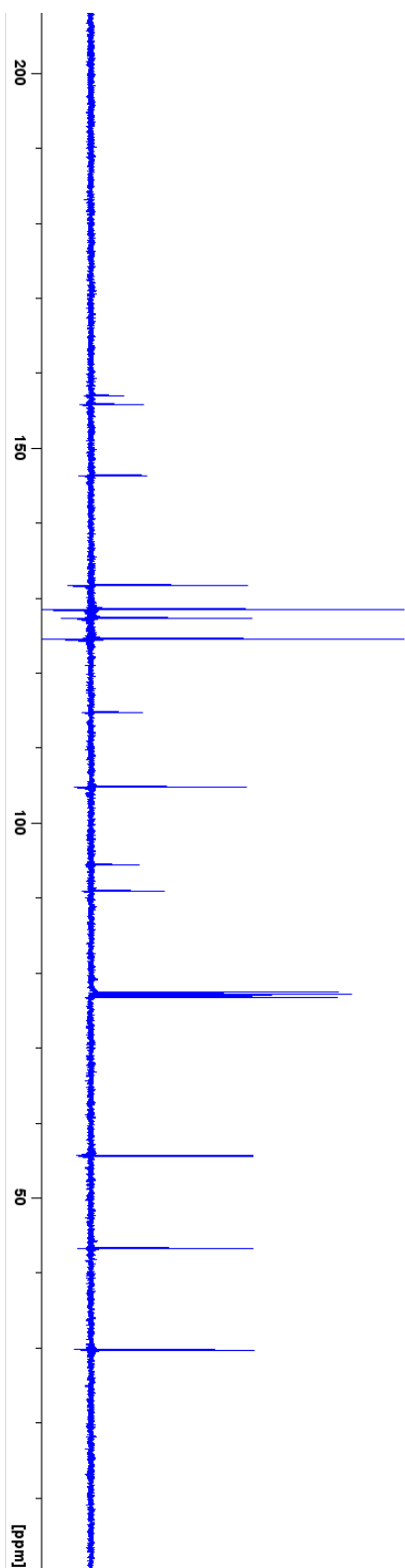
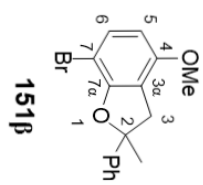
7.5151
7.4949
7.3986
7.3792
7.3608
7.3016
7.2830
7.2608

6.3540
6.3321

3.7978

3.5165
3.4774
3.4531
3.4142

1.8549



156.9313
155.7815

146.3149

131.6012
128.4207
127.1999
124.4474

114.6827

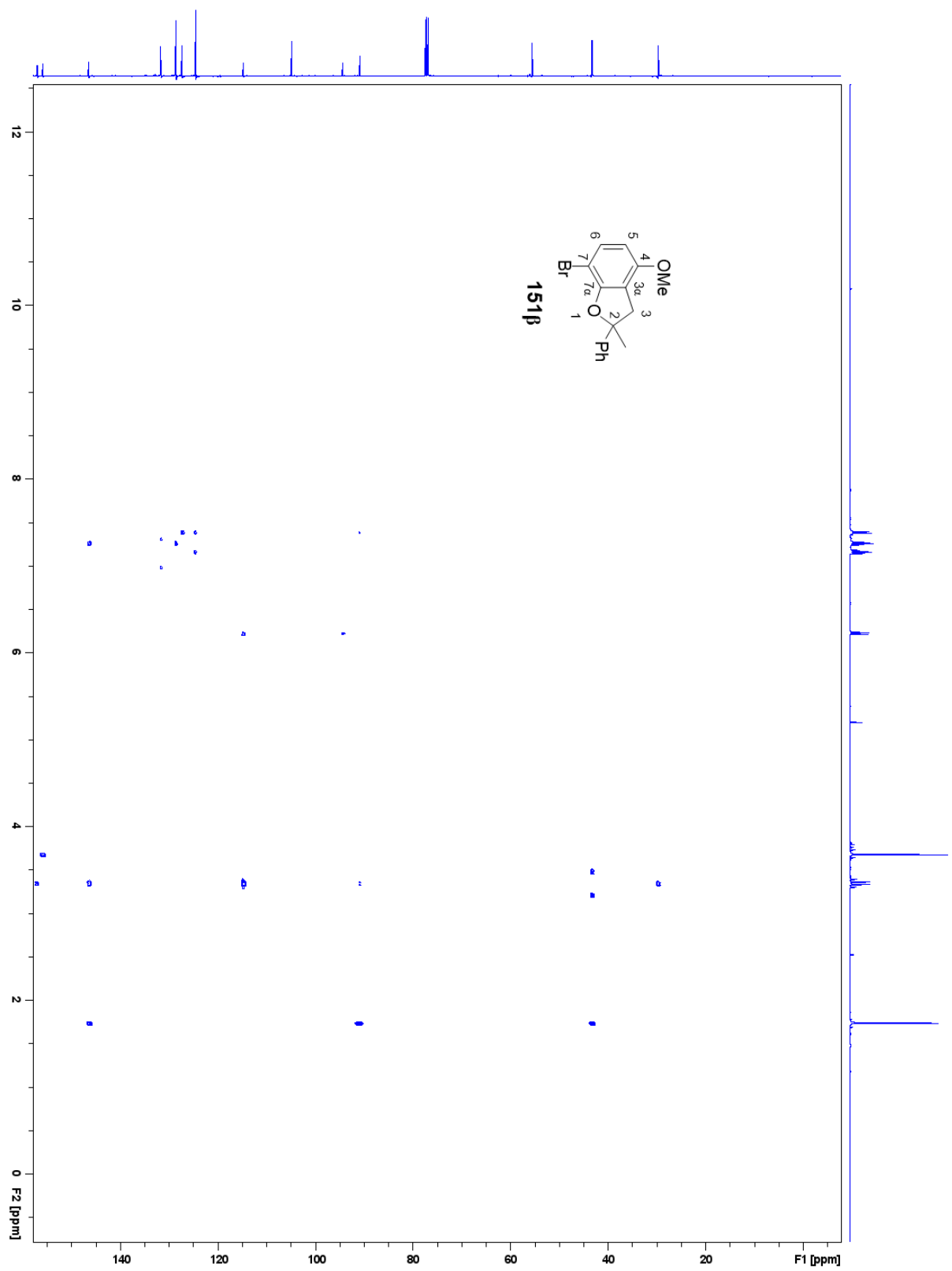
104.7000

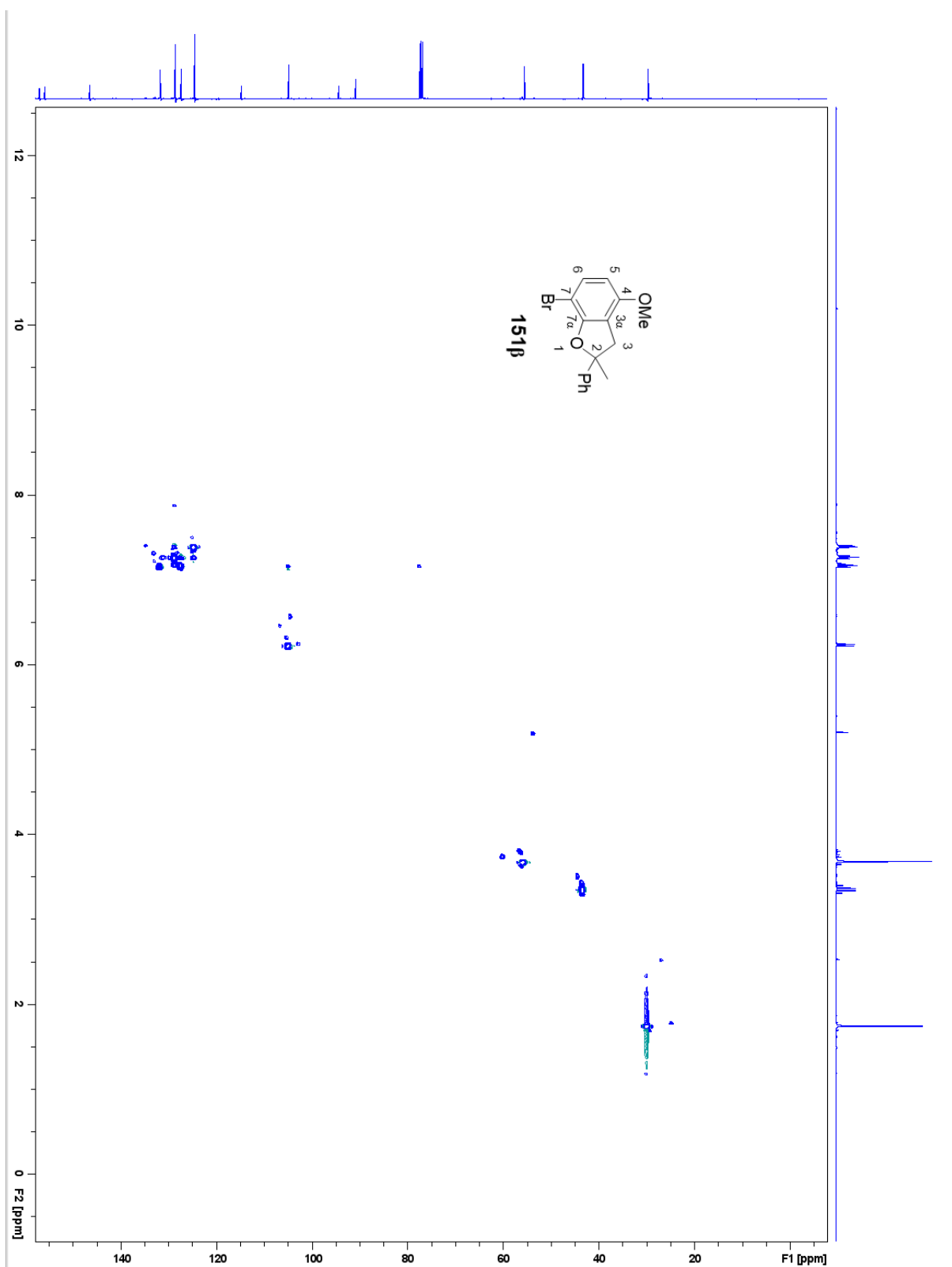
94.3086
90.8194

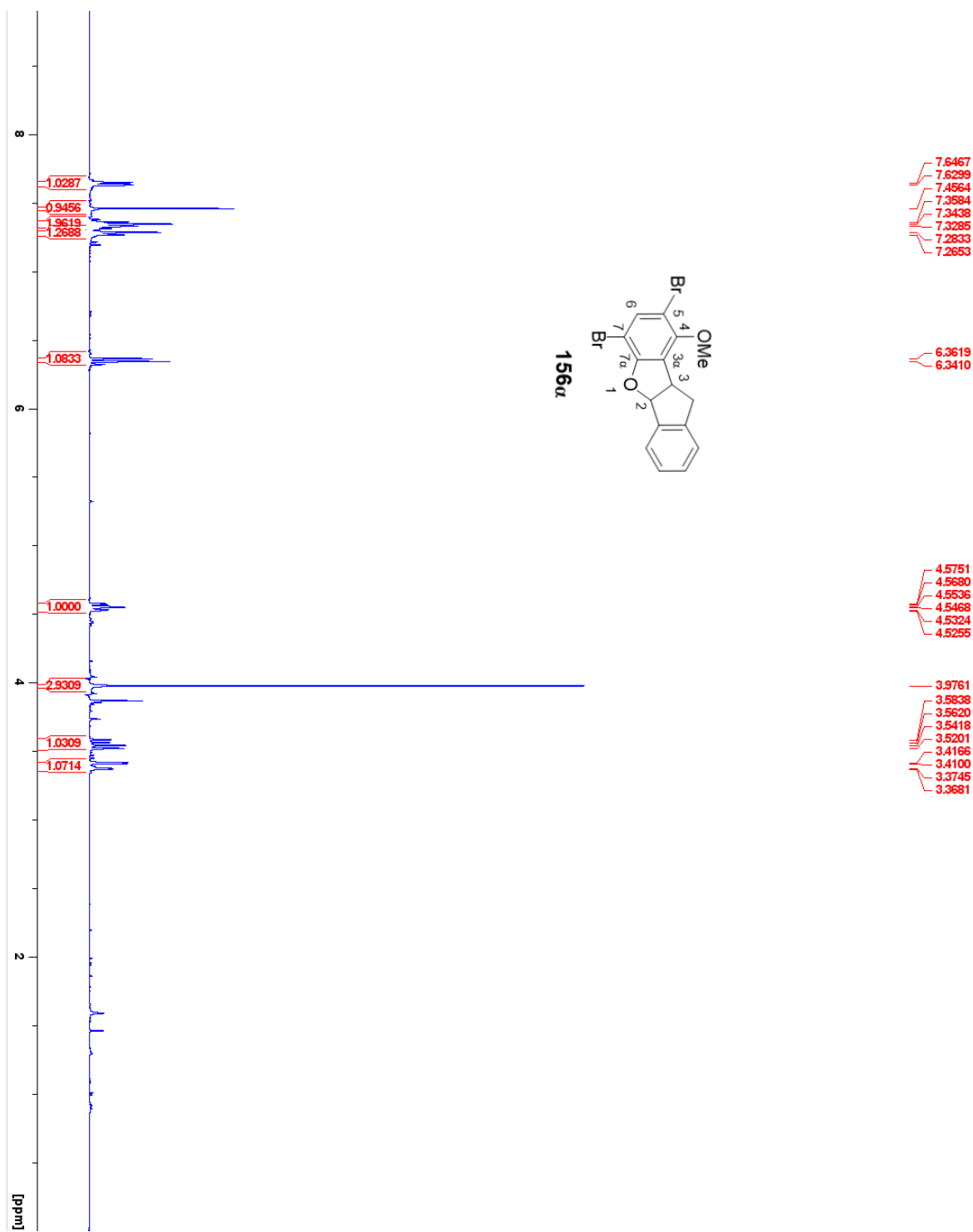
55.5457

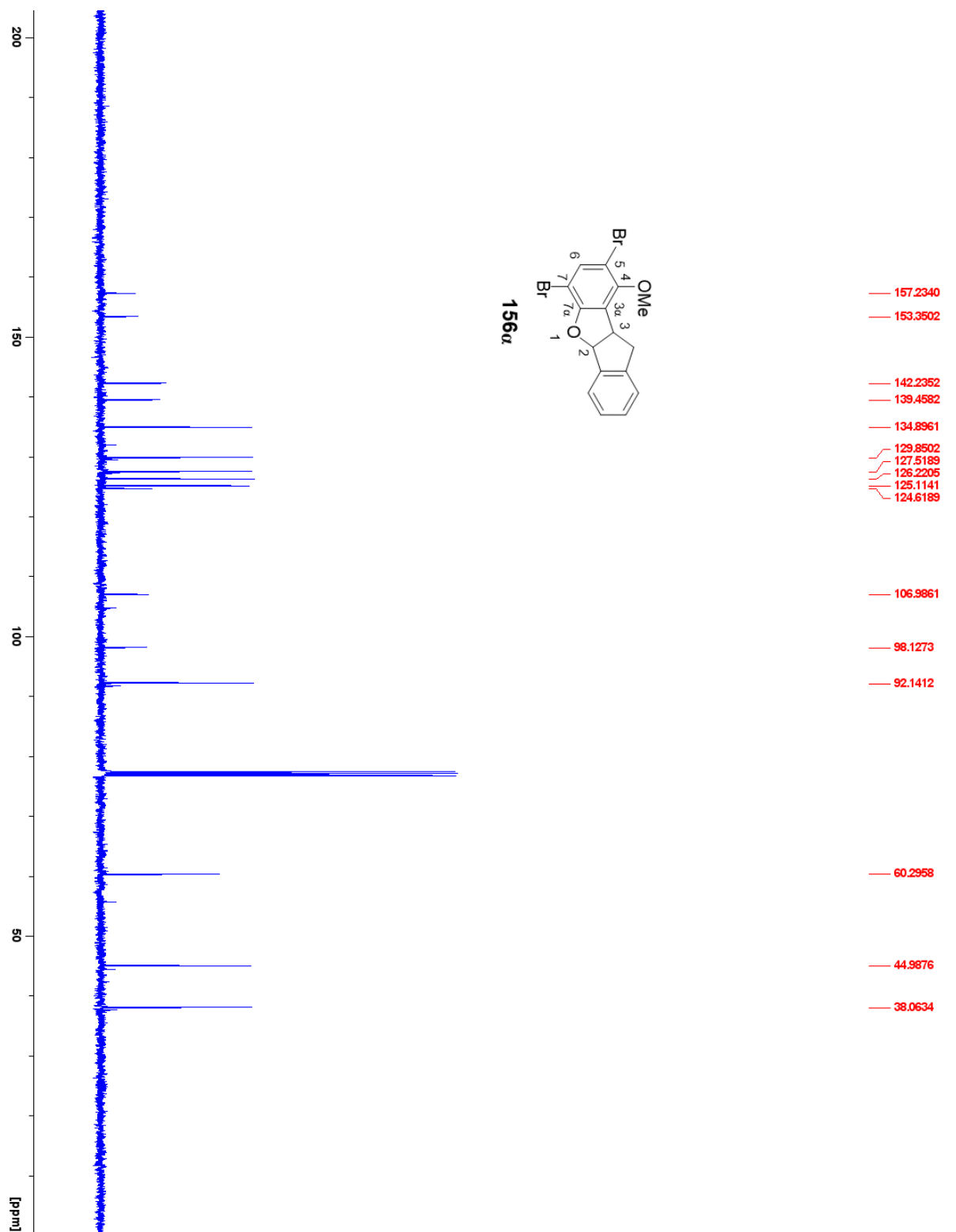
43.1832

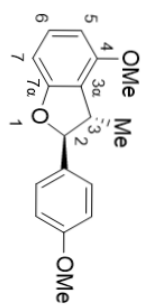
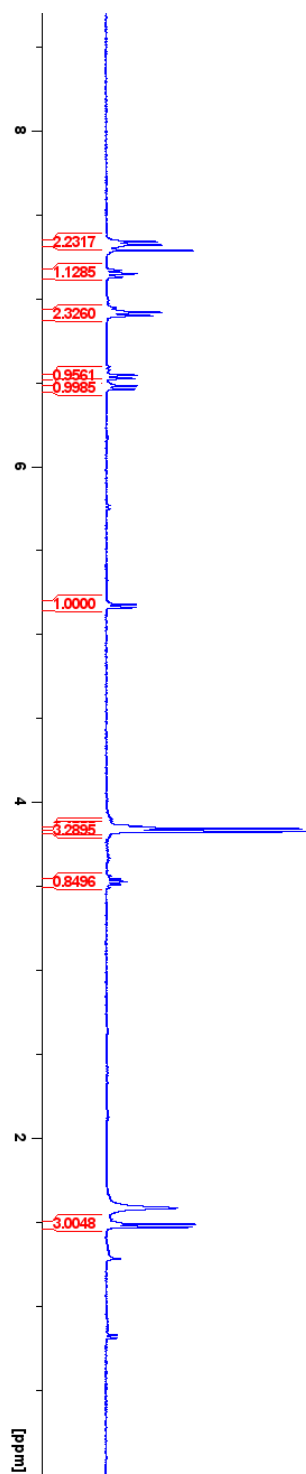
29.6677











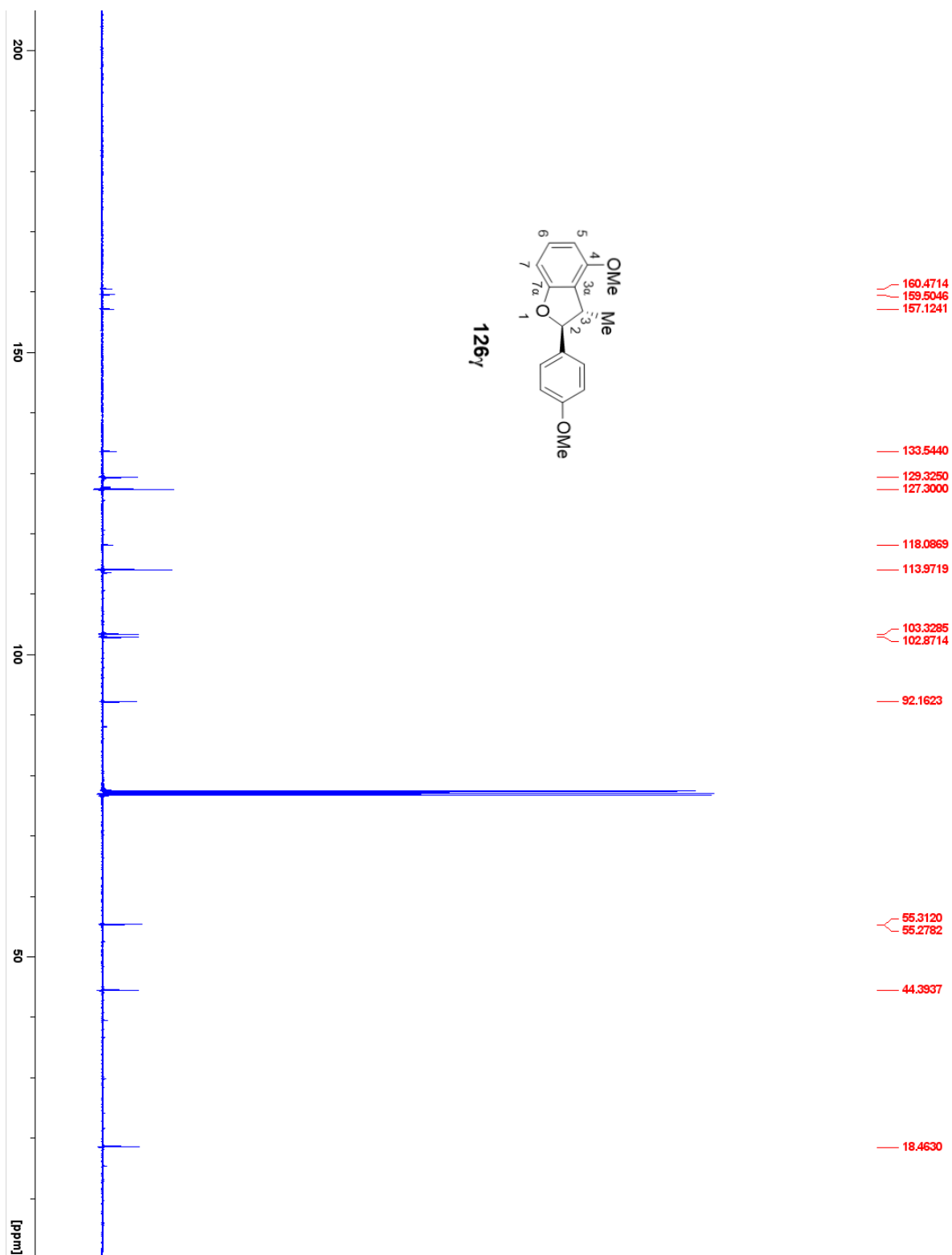
7.3365
7.3172
7.1679
7.1471
7.1263
6.9155
6.8967

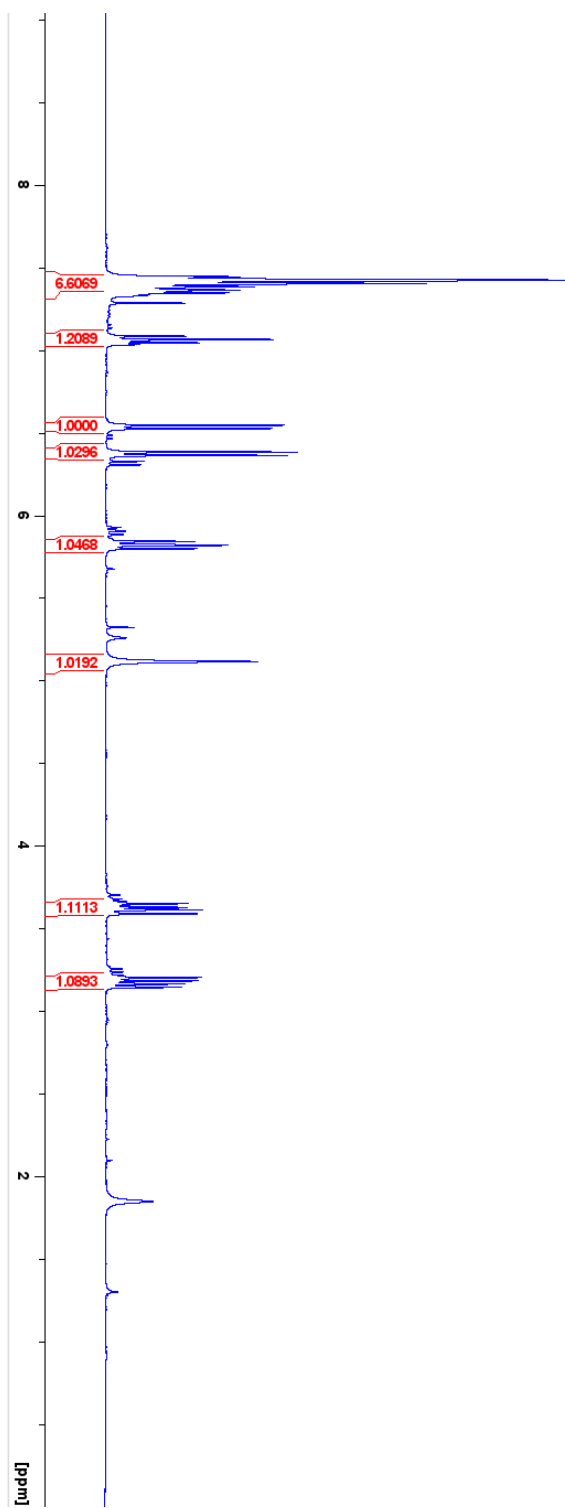
6.5416
6.5217
6.4789
6.4584

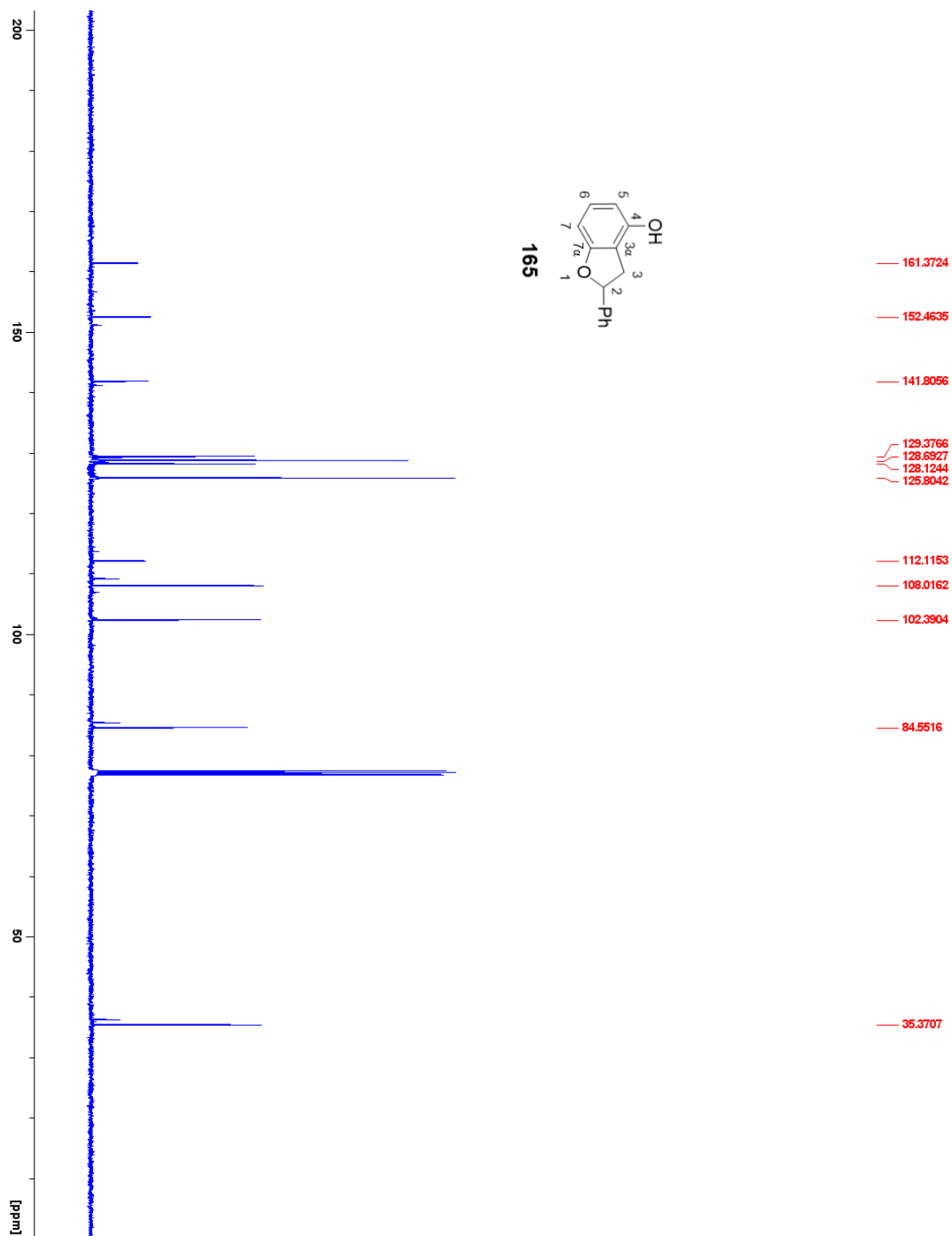
5.1767
5.1594

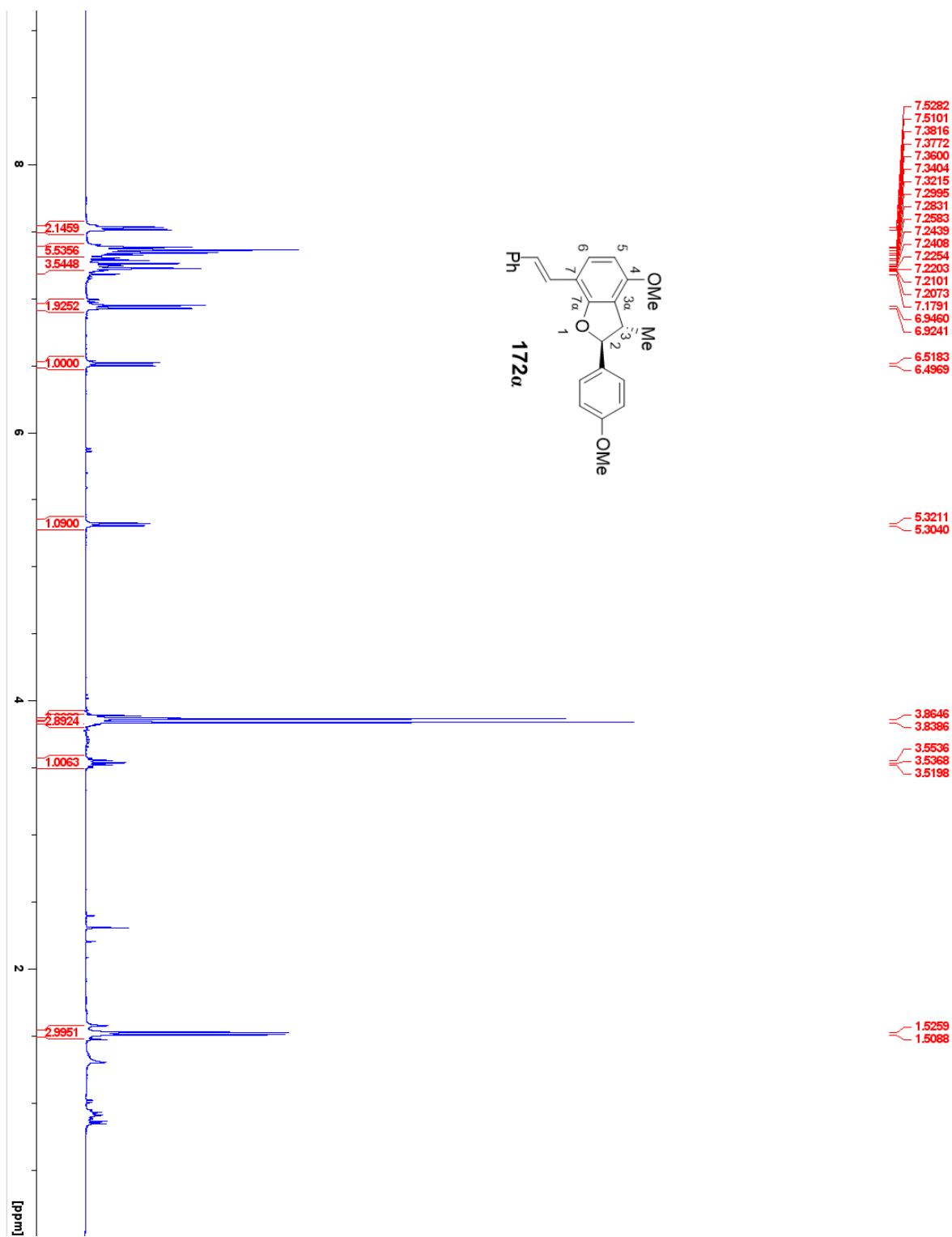
3.8408
3.8260
3.5426
3.5256
3.5090

1.4874
1.4702









159.4889
158.1930
156.4260

138.3589
133.7807
128.5143
127.7598
127.7319
127.1186
126.9032
126.2577
123.9250

118.2925
114.2586
114.0063

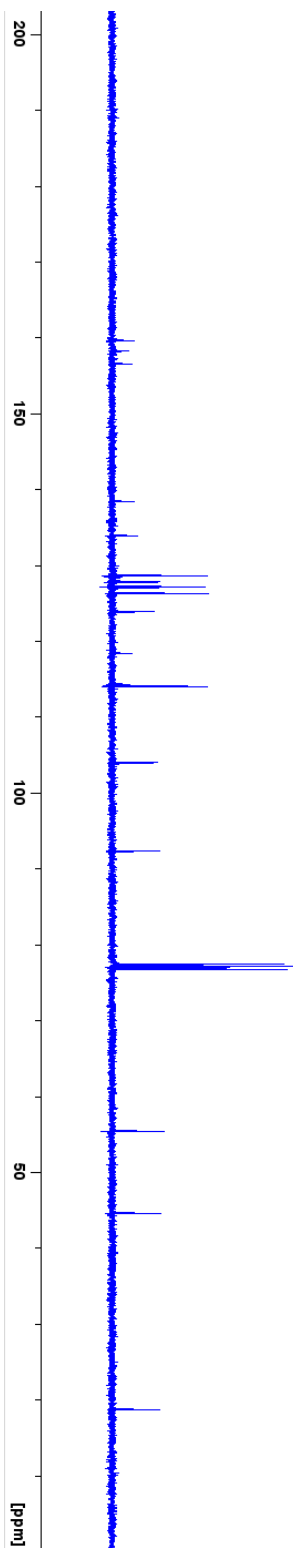
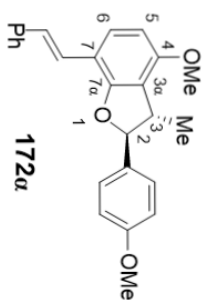
103.9360

92.2931

55.3677
55.3291

44.4747

18.6526

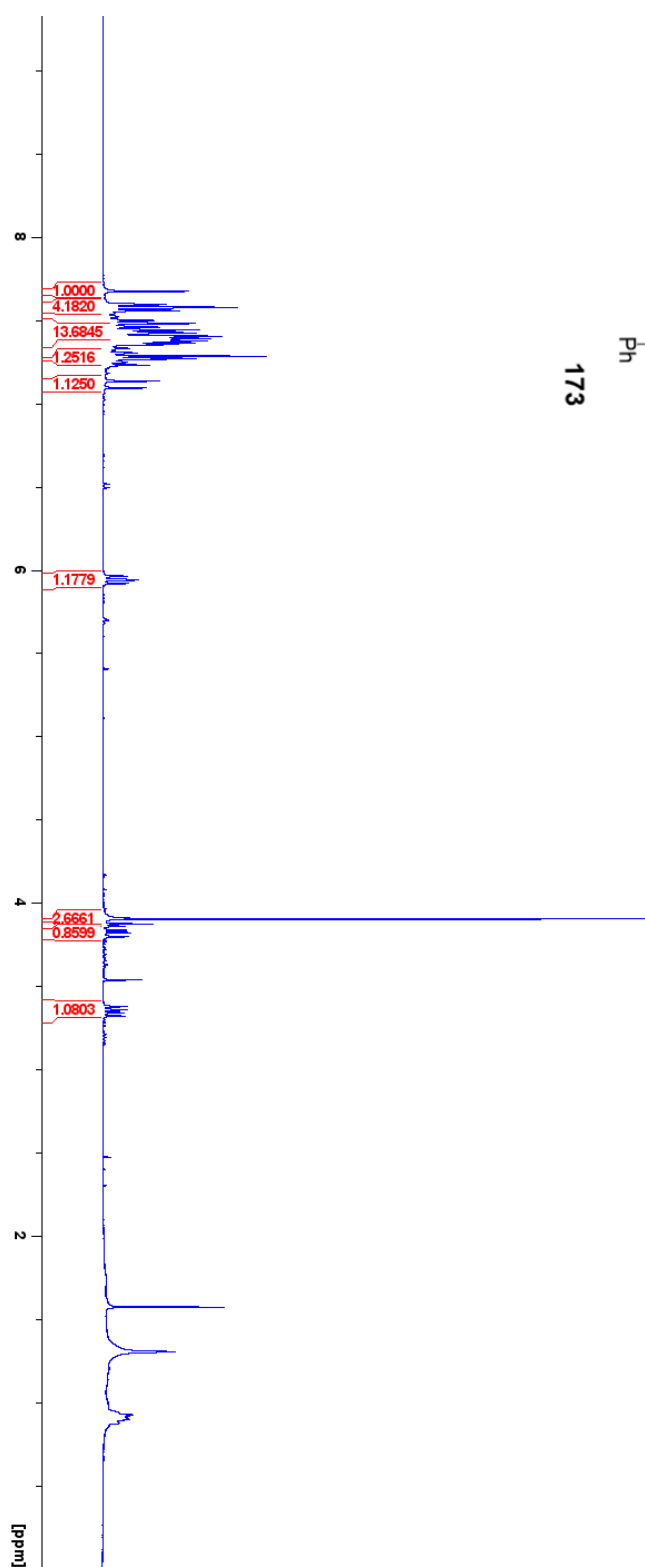
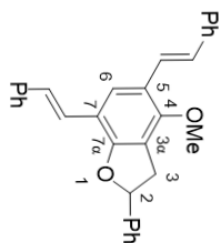


7.6723
7.5929
7.5745
7.5563
7.4975
7.4803
7.4603
7.4575
7.4399
7.4288
7.4205
7.4021
7.3963
7.3916
7.3876
7.3821
7.3780
7.3732
7.3638
7.3538
7.2697
7.2643
7.1335
7.0925

5.9619
5.9382
5.9185

3.9038
3.8598
3.8360
3.8213
3.7975

3.3785
3.3587
3.3400
3.3201

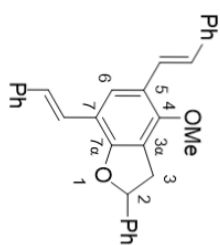


158.8354
 153.9406
 141.8057
 138.1446
 138.0282
 129.2207
 128.7699
 128.6571
 128.6001
 128.1744
 127.5864
 127.2814
 127.1907
 126.4360
 126.3890
 125.6546
 124.9601
 123.5019
 123.3411
 123.3103
 117.0058
 116.3074

84.9417

60.0121

36.9436



173

