



**ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ**  
**ΣΧΟΛΗ ΘΕΤΙΚΩΝ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ**  
**ΤΜΗΜΑ ΧΗΜΕΙΑΣ**

Οξειδωτικές κυκλοποιήσεις φαινολών με  
δισ(τριφθοροακετοξυ)ιωδοβενζόλιο

**ΕΛΕΥΘΕΡΙΑΔΟΥ ΕΛΕΥΘΕΡΙΑ**

**ΧΗΜΙΚΟΣ**

**ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ**

**ΙΩΑΝΝΙΝΑ 2022**

**Δρ. Λάζαρος Χατζηαράπογλου**  
Τηλ.: 26510-08380  
ΦΑΧ: 26510-07899  
E-mail: [lxatziar@uoi.gr](mailto:lxatziar@uoi.gr)

Τομέας Οργανικής Χημείας και Βιοχημείας  
Τμήμα Χημείας  
Πανεπιστήμιο Ιωαννίνων  
45110 Ιωάννινα

Ιωάννινα 14 Δεκέμβρη 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 της Ελευθερίας Ελευθεριάδου, Χημικού, συνήλθε σε συνεδρίαση στο Τμήμα Χημείας του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων την Τετάρτη 14 Δεκέμβρη 2022, όπου παρακολούθησε την υποστήριξη της εργασίας με τίτλο *Οξειδωτικές κυκλοποιήσεις φαινολών με δις(τριφθοροακετοξυ)ιωδοβενζόλιο*. Η επιτροπή έκρινε ομόφωνα ότι η εργασία είναι πρωτότυπη, αποτελεί ουσιαστική συμβολή στην πρόοδο της Επιστήμης, και τη βαθμολογεί με **βαθμό ΛΣΚΑ (10, άριστα)**.

### ΤΑ ΜΕΛΗ ΤΗΣ ΤΡΙΜΕΛΟΥΣ ΕΞΕΤΑΣΤΙΚΗΣ ΕΠΙΤΡΟΠΗΣ



Λάζαρος Χατζηαράπογλου

Καθηγητής



Κωνσταντίνος Σκομπρίδης

Καθηγητής



Μιχάλης Σίσκος

Καθηγητής

## Πίνακας περιεχομένων

Πρόλογος.....	5
A. Εισαγωγή.....	6
1. Φαινόλες .....	6
1.1 Οξείδωση Φαινολών .....	7
1.1.1 Αυτοοξείδωση φαινολών .....	7
1.1.2 Καταλυτική οξείδωση.....	8
1.1.2.1 Ενζυματική οξείδωση του φαινολικού υδροξυλίου .....	8
1.1.2.2 Ηλεκτροχημική οξείδωση.....	9
1.1.2.3 Οξείδωση καταλυόμενη από χαλκό παρουσία μοριακού οξυγόνου ....	10
1.1.2.4 Οξείδωση καταλυόμενη από σύμπλοκα μετάλλων και tert-βούτυλο υδροϋπεροξειδίου.....	11
1.1.3 Οξείδωση με αντιδραστήρια του υπερσθενούς ιωδίου .....	12
1.1.4 Οξείδωση παρουσία ενώσεων μετάλλων .....	15
1.1.4.1 Ενώσεις βαναδίου .....	15
1.1.4.2 Ενώσεις σιδήρου .....	16
1.1.4.3 Ενώσεις μαγγανίου .....	16
1.1.5 Οξείδωση με 2,3-διχλωρο-5,6-δικυανο-p-βενζοκινόνη.....	17
2. Βενζοφουράνια .....	18
2.1 Μέθοδοι σύνθεσης βενζοφουρανίων.....	20
2.1.1 Ενδομοριακές αντιδράσεις .....	22
2.1.1.1 Φωτοχημική ενδομοριακή αντίδραση Wittig.....	22
2.1.1.2 Αντίδραση Heck.....	22
2.1.1.3 Αντίδραση ετεροκυκλοποίησης .....	23
2.1.1.4 Μέσω φαινολών.....	25
2.1.1.5 Από ο-αλογονο-βενζυλοκετόνες .....	26
2.1.1.6 Από ο-αλκοξυαρυλοκετόνες .....	27
2.1.1.7 Friedel-Crafts ακυλίωση .....	28
2.1.2 Διμοριακές αντιδράσεις.....	28
2.1.2.1 Αντίδραση Sonogashira .....	28
2.1.2.2 Σύζευξη συμπλόκων Fischer με ενεδιύνια.....	30
2.1.2.3 Μέσω φαινολών.....	30
2.1.2.4 Μέσω βενζοϊκού οξέος .....	31
2.1.2.5 Ο-αρυλίωση ακετοϋδρόξυμικου αιθυλεστέρα.....	31
2.1.2.6 Μέσω κυκλοπροσθήκης/ αναδιάταξης Claisen προπαργυλικών αλκοολών .....	32

3. Βενζοδιφουράνια .....	32
3.1 Μέθοδοι σύνθεσης βενζοδιφουρανίων .....	35
3.1.1 Φωτο-καταλυόμενη μετάθεση Fries.....	36
3.1.2 Διπλή αναδιάταξη Claisen .....	37
3.1.3 Καταλυόμενη από παλλάδιο.....	40
3.1.4 Από φλωρογλυκίνη .....	41
3.1.5 Από βενζοκινόνη .....	42
3.1.6 Από ρεσορκινόλη .....	43
B. Συζήτηση-Αποτελέσματα .....	45
1. Ρετροσυνθετική ανάλυση .....	45
2. Σύνθεση φαινολών.....	46
3. Σύνθεση αλκενίων.....	50
4. Οξειδωτική κυκλοποίηση φαινολών παρουσία αλκενίων.....	53
4.1 Οξειδωτικά Αντιδραστήρια .....	53
4.2 Οξείδωση φαινολών παρουσία αλκενίων .....	55
4.2.1 Οξείδωση π-αλλυλοξυφαινόλης .....	56
4.2.2 Οξείδωση π-μεθοξυφαινόλης.....	59
4.2.3 Οξείδωση της 4'-(αλλυλοξυ)-(1,1'-διφαινυλ)-4-όλης .....	63
4.2.4 Οξείδωση της σουσαμόλης.....	66
4.2.5 Οξείδωση της π-βενζυλοφαινόλης .....	67
4.3 Σύνθεση διϋδροβενζοφουρανίων διαμέσου βενζοκινόνης .....	68
5. Αρωματοποίηση διϋδροβενζοφουρανίων παρουσία DDQ.....	69
6. Αποπροστασία φαινολών .....	72
6.1 Απομάκρυνση αλλυλο-ομάδας .....	72
6.2 Απομάκρυνση μεθοξυομάδας .....	78
7. Σύνθεση βενζοδιφουρανίων .....	81
7.1 Περαιτέρω οξείδωση .....	81
7.2 Αρωματοποίηση βενζοδιϋδροφουρανίων .....	83
Γ. Πειραματικό μέρος.....	85
1. Συσκευές- Όργανα.....	85
2. Παρασκευή πρώτων υλών .....	86
2.1 Παρασκευή οξειδωτικών αντιδραστηρίων. ....	86
2.2 Σύνθεση φαινολών.....	86
2.3 Σύνθεση αλκενίων.....	90
3. Οξειδωτική κυκλοποίηση φαινολών παρουσία αλκενίων.....	91
3.1 Οξείδωση π-αλλυλοξυφαινόλης 195 παρουσία αλκενίων .....	91

3.2 Οξείδωση π-μεθοξυφαινόλης 36 παρουσία αλκενίων .....	95
3.3 Οξείδωση π-μεθοξυφαινόλης 36 με τριφθοροξικού οξέος .....	97
3.4 Οξείδωση π-μεθοξυφαινόλης 36 με υδροξυ(τοσυλοξυ)ιωδοβενζόλιο .....	98
3.5 Οξείδωση 4'-(αλλυλοξυ)-(1,1'-διφαινυλο)-4-όλης 198 παρουσία αλκενίων .....	98
3.6 Οξείδωση σουσαμόλης 243 παρουσία αλκενίων .....	100
3.7 Οξείδωση π-βενζυλοφαινόλης 201 παρουσία αλκενίων .....	101
4. Σύνθεση διϋδροβενζοφουρανίων διαμέσου βενζοκινόνης <sup>154</sup> .....	101
5. Αρωματοποίηση διϋδροβενζοφουρανίων με DDQ .....	102
6. Αποπροστασία φαινολών .....	104
6.1 Απομάκρυνση αλλυλο-ομάδας με κατάλυση παλλαδίου. ....	104
6.2 Μετάθεση Claisen της αλλυλομάδας.....	105
6.3 Κυκλοποίηση διϋδροβενζοφουρανολών .....	107
6.4 Ισομερίωση της άλλυλο ομάδας.....	108
6.5 Απομάκρυνση μεθοξυομάδας με διάλυμα BBr <sub>3</sub> .....	109
6.6 Απομάκρυνση μεθοξυομάδας με διάλυμα HBr.....	110
7. Οξειδωτική κυκλοποίηση διϋδροβενζοφουρανολών.....	110
8. Οξείδωση βενζοδιϋδροφουρανίων .....	113
Δ. Περίληψη .....	114
Ε. Βιβλιογραφία .....	117
ΣΤ. Παράρτημα .....	130

## Πρόλογος

Κύριος σκοπός της παρούσας μεταπτυχιακής διατριβής είναι η μελέτη της οξειδωτικής κυκλοποίηση φαινολών παρουσία ενώσεων του υπερσθενούς ιωδίου με στόχο την σύνθεση βενζοφουρανίων και βενζοδιφουρανίων.

Η εργασία αυτή εκπονήθηκε στο εργαστήριο Οργανικής Χημείας Χ3-127, της Σχολής Θετικών Επιστημών, του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων, κατά το χρονικό διάστημα Οκτώβριος 2020 – Δεκέμβριος 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.

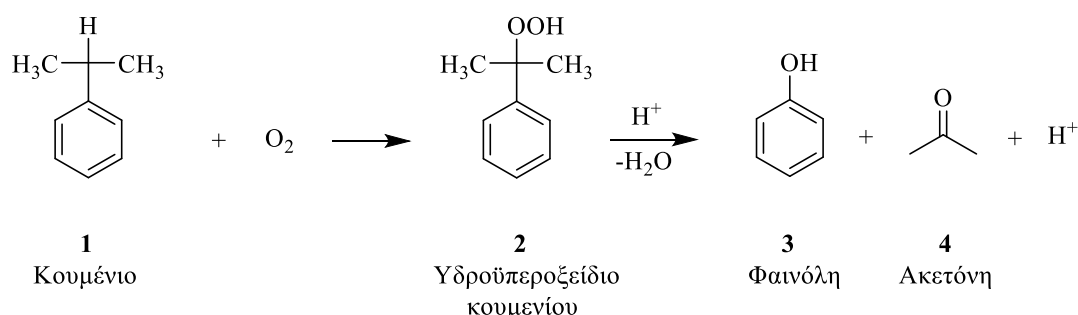
Ευχαριστώ θερμά τα υπόλοιπα μέλη της τριμελούς συμβουλευτικής επιτροπής, κύριους Κωνσταντίνο Σκομπρίδη και Μιχαήλ Σίσκο για τον πολύτιμο χρόνο τους, τις συμβουλές τους και τις υποδείξεις τους.

Η παρούσα εργασία είναι αφιερωμένη στην οικογένεια μου, τους γονείς και τον αδερφό μου, για όλα όσα μου έχουν προσφέρει, καθώς χωρίς την συμβολή τους και την στήριξη τους τίποτα δεν θα ήταν δυνατό. Επίσης ευχαριστώ θερμά όλους μου τους φίλους, εντός και εκτός του εργαστηρίου, για την τεράστια στήριξη που μου παρείχαν, αλλά και την υπομονή που υπέδειξαν.

## A. Εισαγωγή

### 1. Φαινόλες

Η χημεία των φαινολών έχει προσελκύσει το ενδιαφέρον των ερευνητών τους τελευταίους δύο αιώνες. Πρόκειται για ενώσεις που διαθέτουν μία ή και περισσότερες ομάδες υδροξυλίου οι οποίες συνδέονται απευθείας με έναν αρωματικό δακτύλιο.<sup>1</sup> Μέχρι τα τέλη του 19<sup>ου</sup> αιώνα οι φαινόλες προερχόντουσαν κυρίως από τη λιθανθρακόπισσα, επίσης η φαινόλη είναι ένα γενικής φύσης απολυμαντικό που απαντάτε σε αυτήν.<sup>2</sup> Ενώσεις που περιέχουν την συγκεκριμένη λειτουργική ομάδα παρουσιάζουν σημαντικό ενδιαφέρον καθώς έχουν πολλές εφαρμογές σε διάφορες διεργασίες της καθημερινότητας. Η πρώτη συνθετική μέθοδος για την παραγωγή φαινολών περιελάβανε την σουλφωνίωση και ακόλουθη χλωρίωση του βενζολίου.<sup>3</sup> Πλέον η κυριότερη μέθοδος σύνθεσης της φαινόλης **3**, την οποία πρώτοι περιέγραψαν ο Hock και ο Lang, είναι από το κουμένιο **1**.<sup>4</sup> Το κουμένιο οξειδώνεται παρουσία οξυγόνου και σχηματίζει το υδροϋπεροξειδίο **2**, το οποίο στην συνέχεια αποσυντίθεται και δίνει τη φαινόλη **3** και ακετόνη **4** παρουσία ενός ισχυρού ανόργανου καταλύτη (Σχήμα 1).



**Σχήμα 1.** Παραγωγή φαινόλης από κουμένιο

Οι φαινόλες παρουσιάζουν πολλές χημικές ιδιότητες. Οι ιδιότητες αυτές βασίζονται στην ύπαρξη της υδροξυλομάδας η οποία δρα συμπληρωματικά με τον αρωματικό δακτύλιο με αποτέλεσμα να μπορούν να πραγματοποιηθούν είτε ηλεκτρονιόφιλες είτε πυρηνόφιλες αντιδράσεις. Πραγματοποιούνται αντιδράσεις νίτρωσης, αλογόνωσης και σουλφωνίωσης. Το ζεύγος ηλεκτρονίων που υπάρχει στην ομάδα του υδροξυλίου απεντοπίζεται πάνω από τον αρωματικό δακτύλιο και οδηγεί σε περίσσεια ηλεκτρονίων στις ο- και π- θέσεις.<sup>3</sup> Επίσης οι φαινόλες δρουν ως ασθενή οξέα, αυτό συμβαίνει λόγω της αστάθειας του υδροξυλίου που συνδέεται με τον βενζολικό δακτύλιο.

Ο όρος «φαινόλη» περιλαμβάνει ένα ευρύ φάσμα ενώσεων στο οποίο υπάγονται οι υδροκινόνες, οι κουμαρίνες, τα φλαβονοειδή και οι τανίνες.<sup>1</sup> Οι πιο γνωστές δράσεις τους είναι οι εξής: αντιβακτηριακή,

καρδιοπροστατευτική, αντιφλεγμονώδης, αντιδιαβητική, αντικαρκινική, αντική, κ.α.<sup>5</sup> Είναι γνωστό πώς οι φαινόλες έχουν την ιδιότητα να καταστέλλουν ή να καθυστερούν την αυτοοξείδωση ορισμένων οργανικών μορίων μέσω διάφορων μηχανισμών καθώς διαθέτουν και αντιοξειδωτική δράση. Μπορούν συνεπώς να βοηθήσουν στην πρόληψη της αυτοοξείδωσης διάφορων βιομορίων προκειμένου να αποφευχθούν οι συνέπειες αυτής.<sup>6</sup>

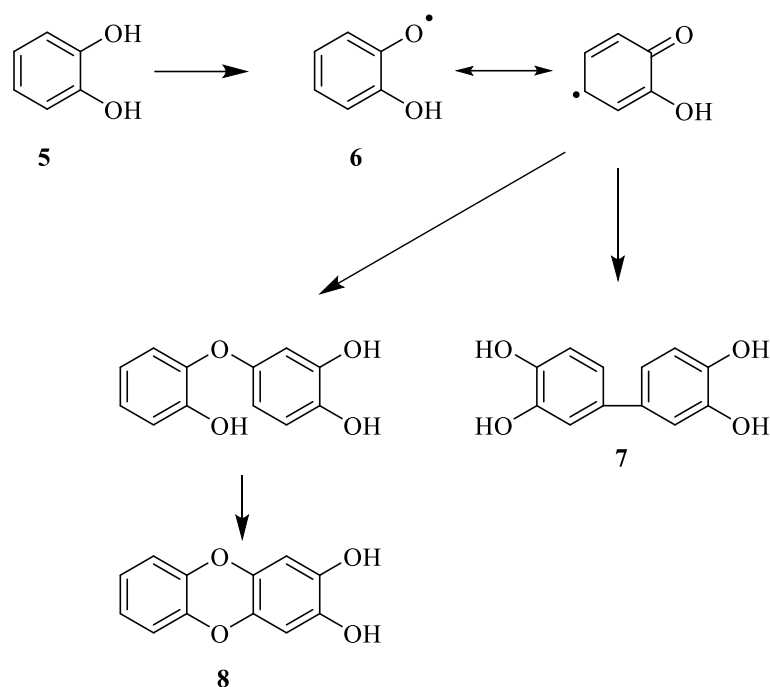
### **1.1 Οξείδωση Φαινολών**

Η οξείδωση των φαινολών είναι μια αντίδραση η οποία μπορεί να χρησιμοποιηθεί για την σύνθεση περίπλοκων και βιοδραστικών ενώσεων καθώς τα μίγματα ενώσεων που δίνει μπορούν πολύ εύκολα να διαχωριστούν με χρωματογραφία. Τα προϊόντα της οξείδωσης συνήθως είναι πολυμερή ή κινουειδή.<sup>7</sup> Μπορεί η οξείδωση να οδηγήσει στο σχηματισμό τοξικών μεταβολητών αλλά και στον σχηματισμό ενώσεων που αναστέλλουν την ανάπτυξη των παθογόνων μικροοργανισμών.<sup>1</sup> Γενικά η οξείδωση περιλαμβάνει την απομάκρυνση ενός ατόμου υδρογόνου από το μόριο της φαινόλης και οδηγεί σε ο- ή π- υποκατεστημένα προϊόντα, δημιουργώντας συνήθως ένα δεσμό C-C και σπανιότερα ένας δεσμό C-O. Μεγάλος αριθμός προϊόντων λαμβάνεται μέσω της πορείας αυτής.

#### **1.1.1 Αυτοοξείδωση φαινολών**

Η αυτοοξείδωση των φαινολών συμβαίνει ως συνέπεια της έκθεσης στο φως και το οξυγόνο και έχει ως αποτέλεσμα τον σχηματισμό διασταυρούμενων δομών. Υπό την επίδραση του φωτός το οξυγόνο αφαιρεί το πρωτόνιο του υδροξυλίου δημιουργώντας έτσι μία ρίζα. Αυτό συμβαίνει συνήθως όταν το πρωτόνιο βρίσκεται δίπλα σε διπλό δεσμό, διότι έχουμε απεντοπισμό του φορτίου και έτσι μειώνεται η ενέργεια. Οι φαινόλες λόγω της αρωματικής τους φύσης μπορούν εύκολα να αυτοοξειδωθούν. Η παραγόμενη ρίζα μπορεί να αντιδράσει με άλλες ρίζες οδηγώντας στον σχηματισμό ενός διμερούς. Η αυτοοξείδωση της κατεχόλης **5** (Σχήμα 2) οδηγεί στις ρίζες κατεχόλης **6** οι οποίες αντιδρούν και οδηγούν στο σχηματισμό κινινών **8** και τετραυδρόξυ-διφαινουλίων **7**.<sup>1,8</sup>





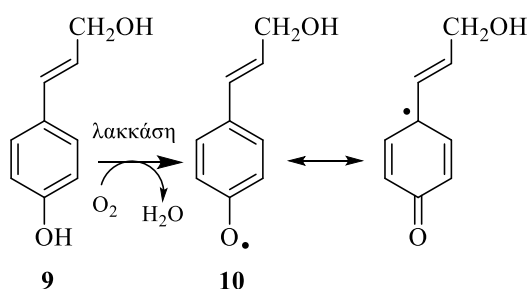
**Σχήμα 2.** Αυτοξειδωση κατεχόλης

### 1.1.2 Καταλυτική οξείδωση

Η καταλυτική οξείδωση πλεονεκτεί των υπόλοιπων μεθόδων καθώς παρουσιάζει υψηλή στερεοεκλεκτικότητα και τοποεκλεκτικότητα όπως επίσης και υψηλές αποδόσεις και συνεπώς μπορούν να ληφθούν μόνο τα επιθυμητά προϊόντα χωρίς παραπροϊόντα που προκύπτουν στις υπόλοιπες μεθόδους.

#### 1.1.2.1 Ενζυματική οξείδωση του φαινολικού υδροξυλίου

Ένας εναλλακτικός μηχανισμός οξείδωσης φαινολών είναι η οξείδωση που καταλύεται από ένζυμα. Η χρήση των ενζύμων ως καταλύτες έχει προσφέρει μια ποικιλία χειρόμορφων συνθονών που βοηθούν στην σύνθεση βιολογικά δραστικών ενώσεων συμπεριλαμβανομένων και των φυσικών προϊόντων. Υπάρχουν διάφορες κατηγορίες ενζύμων που μπορούν να καταλύσουν την συγκεκριμένη αντίδραση οι κυριότερες είναι οι εξής: οι οξειδορεδοκτάσες, οι οποίες χρησιμοποιούν το οξυγόνο ως δέκτη ηλεκτρονίων και τις φαινόλες ως δότες ηλεκτρονίων, οι υπεροξειδάσες οι οποίες χρησιμοποιούν το υπεροξείδιο του υδρογόνου ως δέκτη ηλεκτρονίων, και η μονοφαινολική μονοξυγενάση που δρα είτε ως δότης είτε ως δέκτης ηλεκτρονίων. Στο Σχήμα 3 βλέπουμε τον σχηματισμό των ριζών κωνυφερυλίου **10** που καταλύεται από την λακκάση,<sup>1</sup> η οποία ανήκει στις οξειδορεδοκτάσες.



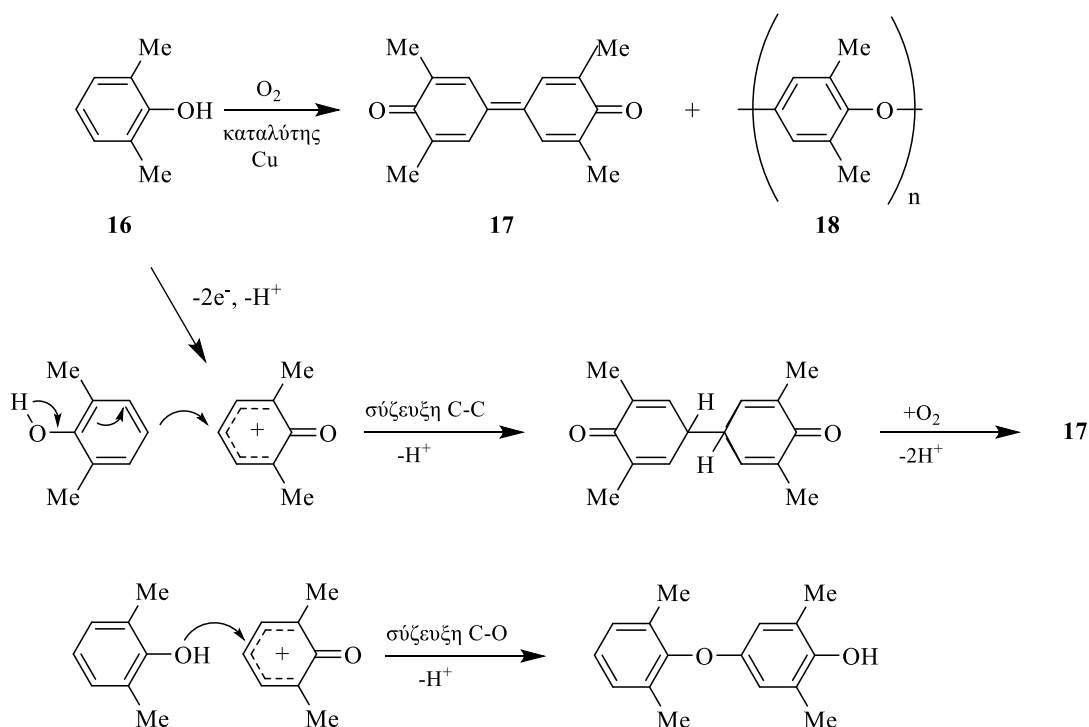
**Σχήμα 3.** Σχηματισμός ριζών κωνυφερυλικής αλκοόλης, καταλυόμενος από λακκάση

### 1.1.2.2 Ηλεκτροχημική οξείδωση

Οι ηλεκτροοργανικές αντιδράσεις λαμβάνουν χώρα στην επιφάνεια των ηλεκτροδίων και αποτελούν πολύ χρήσιμα εργαλεία για την οργανική σύνθεση. Στην άνοδο πραγματοποιείται μεταφορά ενός ηλεκτρονίου από το υπόστρωμα στο ηλεκτρόδιο για να παραχθεί το ριζικό κατιόν. Στο Σχήμα 4 παρουσιάζεται μια ασύμμετρη τετραϋποκατεστημένη φαινόλη **11** από την οποία προκύπτει το ριζικό κατιόν **12** που υφίσταται περαιτέρω αποπρωτονίωση ώστε να προκύψει η αντίστοιχη ρίζα **15**. Η ένωση **15** είτε συμμετέχει σε αντιδράσεις σύζευξης για να δώσει προϊόντα διμερισμού είτε οξειδώνεται περαιτέρω και παράγεται το κατιόν **13**. Εάν το δυναμικό οξείδωσης  $E_1$  είναι χαμηλότερο από το  $E_2$  θα σχηματιστούν τα προϊόντα διμερισμού, ενώ εάν το  $E_1$  είναι μεγαλύτερο ή ίσο με το  $E_2$  θα σχηματιστούν τα προϊόντα οξείδωσης  $2e^-$ . Σε περίπτωση που το επιθυμητό προϊόντα είναι αυτά του διμερισμού μπορούν να ληφθούν επιλεκτικά ξεκινώντας από το φαινόξυ ανιόν **14**, του οποίου το δυναμικό οξείδωσης  $E_3$  είναι χαμηλότερο.<sup>9</sup>



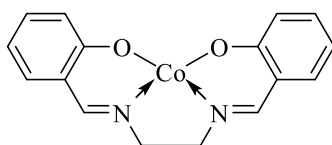
ένα πολυμερές, ο γραμμικός πολυφαινυλοαιθέρας **18**.<sup>12</sup> Για την διεργασία αυτή υπάρχουν τρεις πιθανές μεθόδους με επικρατέστερη την πυρηνόφιλη υποκατάσταση του ιόντος φαινοξονίου, η οποία δίνει τα διμερή και των δύο εκδοχών σύζευξης. Οι ισομοριακές αναλογίες πυριδίνης και χαλκού ευνοούν την σύζευξη C-O, ενώ μειωμένη αναλογία και ογκώδεις υποκαταστάτες σε όρθο θέση ευνοούν την σύζευξη C-C μέσω ριζών φαινοξυλίου.<sup>13</sup>



**Σχήμα 5.** Οξείδωση της 2,6-διμεθυλοφαινόλης καταλυόμενη από χαλκό

#### 1.1.2.4 Οξείδωση καταλυόμενη από σύμπλοκα μετάλλων και tert-βούτυλο υδροϋπεροξειδίο

Η πρώτη αναφορά για την χρήση συμπλόκων κοβαλτίου στην ομογενή οξείδωση παρεμποδισμένων φαινολών έγινε το 1967.<sup>14</sup> Από τότε τα σύμπλοκα κοβαλτίου (II) με πορφυρίνη, φθαλοκυανίνη και άλλους χηλικούς υποκαταστάτες διερευνήθηκαν ως καταλύτες για την οξείδωση υποκατεστημένων φαινολών.<sup>15</sup> Από βιομηχανικής και βιολογικής άποψης η οξείδωση φαινολών παρουσία μετάλλων μπορεί επίσης να πραγματοποιηθεί παρουσία υπεροξειδίου του υδρογόνου αντί για tert-βούτυλο υδροϋπεροξειδίο.

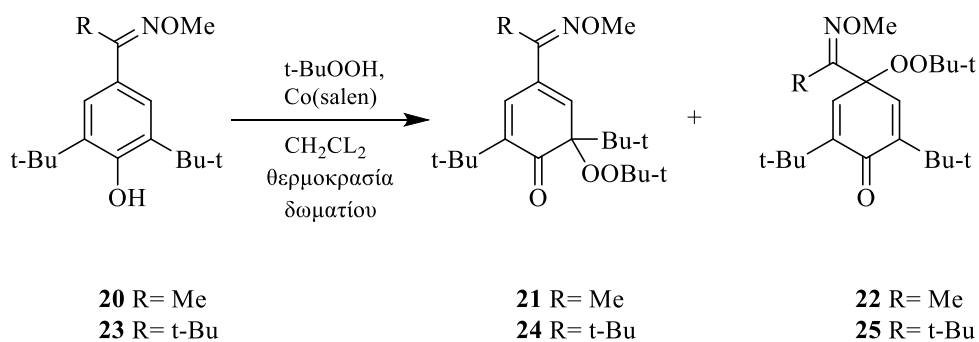


19

Σύμπλοκο Co(II)salen

### Εικόνα 1. Σύμπλοκο κοβαλτίου

Η οξείδωση φαινολών καταλυόμενη από ένα σύμπλοκο Co (II) (Εικόνα 1) παρουσία *tert*-βούτυλο υδροϋπεροξειδίου λαμβάνει χώρα σε θερμοκρασία δωματίου με διαλύτη CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> και οδηγεί σε *tert*-βουτυλυπεροξυλιωμένα προϊόντα.<sup>16</sup> Η καταλυτική οξείδωση του **20** που φέρει ως υποκαταστάτη μια μεθυλομάδα οδηγεί τόσο σε *o*-υποκατεστημένο όσο και σε *π*-υποκατεστημένο προϊόν **21** και **22**, τα οποία λαμβάνονται με αποδόσεις 8 και 87% αντίστοιχα. Από την άλλη, η οξείδωση του **23** που φέρει ως υποκαταστάτη μια *tert*-βούτυλο ομάδα οδηγεί επίσης σε *o*-υποκατεστημένους και *π*-υποκατεστημένους αιθέρες με διαφορά όμως στις αποδόσεις καθώς ο *o*-υποκατεστημένος **24** λαμβάνεται με απόδοση 91%, ενώ ο παραυποκατεστημένος **25** με απόδοση 7%.<sup>9</sup> Η διαφορά αυτή στις αποδόσεις των προϊόντων φανερώνει έναν συνδυασμό στερεοχημικών και ηλεκτρονιακών παραγόντων.

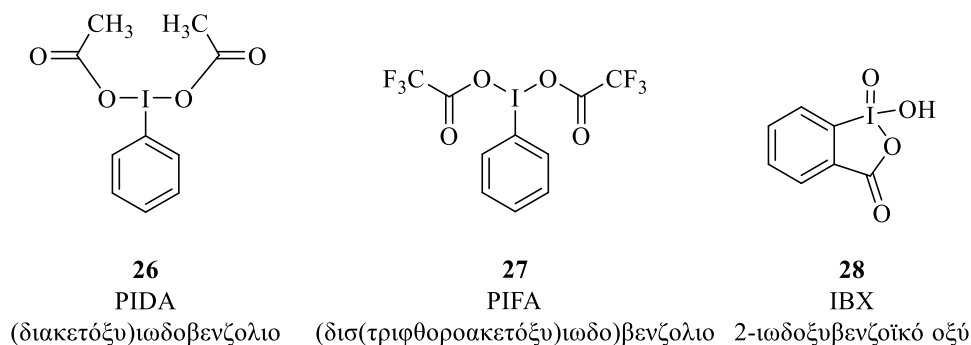


### Σχήμα 6. Οξείδωση φαινολών καταλυόμενη από σύμπλοκο Co παρουσία *tert*-βούτυλο υδροϋπεροξειδίου

#### 1.1.3 Οξείδωση με αντιδραστήρια του υπερσθενούς ιωδίου

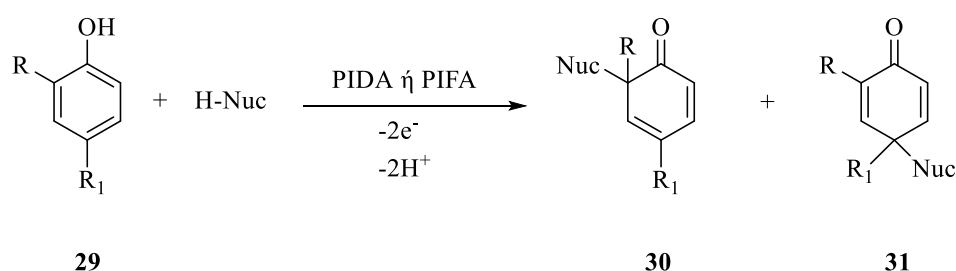
Η χημεία των οργανοϊωδικών αντιδραστηρίων έχει σημειώσει σημαντική ανάπτυξη τις τελευταίες δεκαετίες.<sup>17</sup> Οι ενώσεις αυτές χρησιμεύουν κυρίως ως οξειδωτικά για ένα μεγάλο εύρος λειτουργικών ομάδων στην οργανική χημεία. Τα συγκεκριμένα αντιδραστήρια διαθέτουν υψηλή εκλεκτικότητα. Δυο θέματα που προβληματίζουν την επιστημονική κοινότητα σχετικά με αυτά είναι η σταθερότητα τους καθώς επίσης και ο τρόπος παρασκευής τους.<sup>18</sup>

Το αυξημένο ενδιαφέρον για την χημεία του υπερσθενούς ιωδίου οδήγησε στην δημιουργία αρκετών χειρόμορφων αντιδραστηρίων υπερσθενούς ιωδίου<sup>19</sup> όπως το (διακετόξυ)ιωδοβενζολιο **26**, το (δισ(τριφθοροακετοξυ)ιωδο)βενζολιο **27**, το 2-ιωδοβενζοϊκό οξύ **28** και αρκετά ακόμη. Το PIDA και το PIFA είναι τα πιο διαδεδομένα αντιδραστήρια που χρησιμοποιούνται για την οξείδωση φαινολών.<sup>20</sup>



### Σχήμα 7. Αντιδραστήρια υπερσθενούς ιωδίου

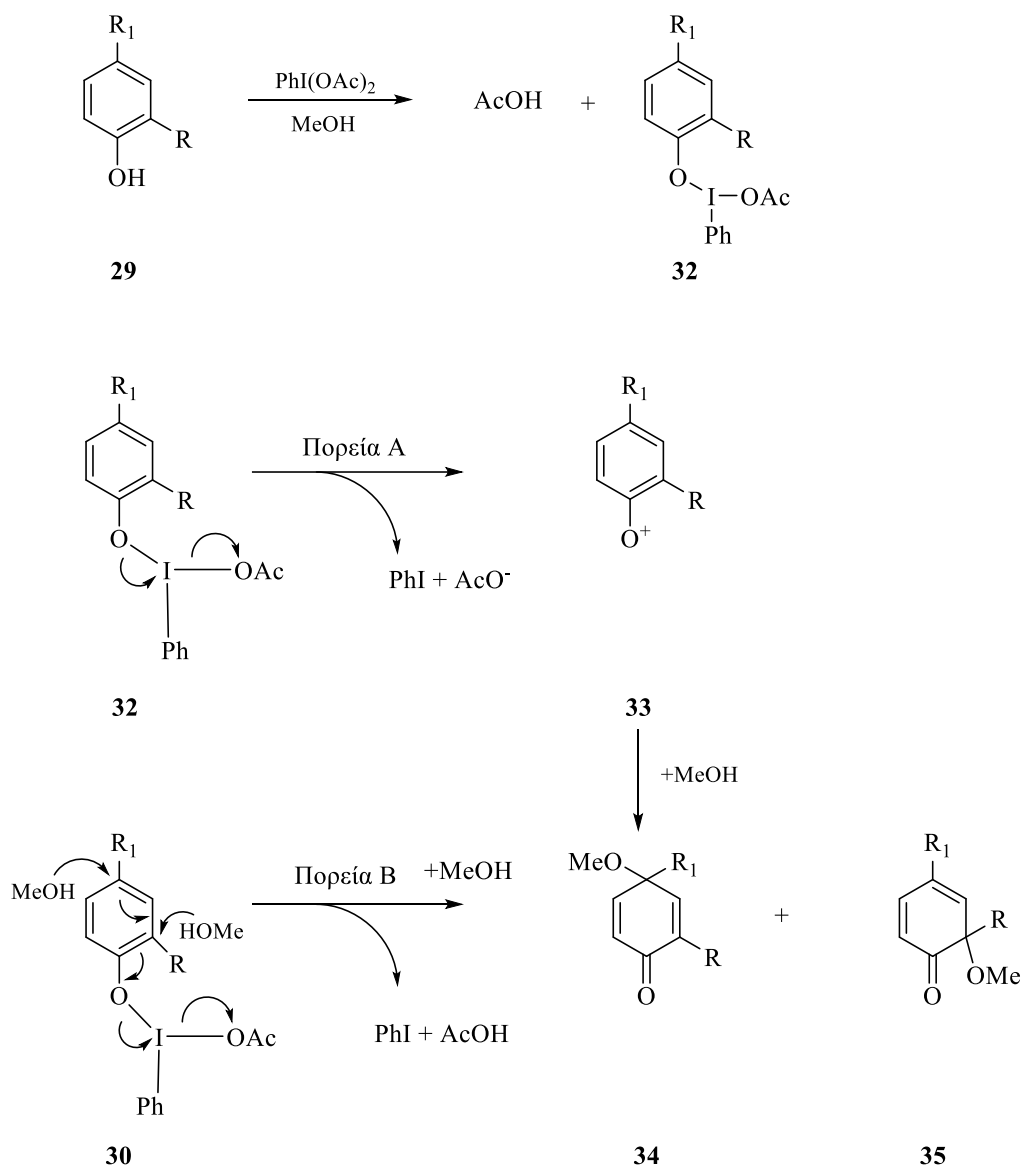
Οι 2,4-διυποκατεστημένες φαινόλες **29** υφίστανται οξείδωση από το (διακετοξυ)ιωδοβενζόλιο (Σχήμα 8). Πρόκειται για μια οξείδωση δύο ηλεκτρονίων όπου έχουμε τη προσθήκη ενός πυρηνόφιλου στον αρωματικό δακτύλιο της φαινόλης με αποτέλεσμα τον σχηματισμό δύο προϊόντων, της 2,4-κυκλοεξανοδιόνης **30** και της 2,5-κυκλοεξανοδιόνης **31**.<sup>17</sup> Τα πυρηνόφιλα που χρησιμοποιούνται κατά την διεργασία αυτή μπορεί να είναι: ολεφίνες, ενολοαιθέρες, ηλεκτρονιακά πλούσιοι αρένια<sup>21</sup> ή πυρηνόφιλα με βάση ετεροάτομα (αλκοόλες, καρβοξυλικά οξέα).<sup>22</sup>



### Σχήμα 8. Γενική αντίδραση οξείδωσης φαινολών με PIDA ή PIFA

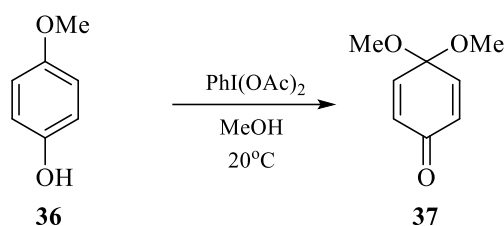
Στο Σχήμα 9 παρουσιάζεται ο μηχανισμός οξείδωσης της φαινόλης **29**, όπου η MeOH δρα ως πυρηνόφιλο.<sup>17</sup> Σχετικά με τον μηχανισμό της αντίδρασης παρουσιάζονται δύο πορείες, η Α και η Β.<sup>23,24</sup> Στην πορεία Α συμβαίνει μια ετερολυτική διάσπαση που έχει ως αποτέλεσμα την δημιουργία ενός επιδιαλυτομένου ιόντος φαινοξυδίου **33**, το οποίο αντιδρά με την μεθανόλη για να οδηγήσει στα προϊόντα **34** και **35**. Στην πορεία Β λαμβάνει χώρα μια

άμεση πυρηνόφιλη προσβολή από την μεθανόλη στο ενδιάμεσο **32**, η οποία έχει ως αποτέλεσμα την οξείδωση της φαινολικής ομάδας, και έτσι προκύπτουν τα προϊόντα **34** και **35**. Στην πορεία Β ο μηχανισμός επηρεάζεται έντονα από στερεοχημικούς παράγοντες καθώς και από το περιβάλλον όταν χρησιμοποιούνται χειρόμορφοι διαλύτες και οξειδωτικά.<sup>9</sup>



**Σχήμα 9.** Μηχανισμός οξείδωσης φαινολών με DIAB

Ένα παράδειγμα είναι η οξείδωση της π-μεθοξυφαινόλης **36** (Σχήμα 10) με δις(τριφθοροακετοξυ)ιωδοβενζόλιο παρουσία μεθανόλης που οδηγεί στην 4,4-διμεθοξυκυκλοεξα-2,5-διενόνη **37** με απόδοση 99%.<sup>25</sup> Οι συγκεκριμένες αντιδράσεις εμφανίζουν πολύ υψηλή απόδοση και είναι πολύ χρήσιμες για την οργανική σύνθεση.



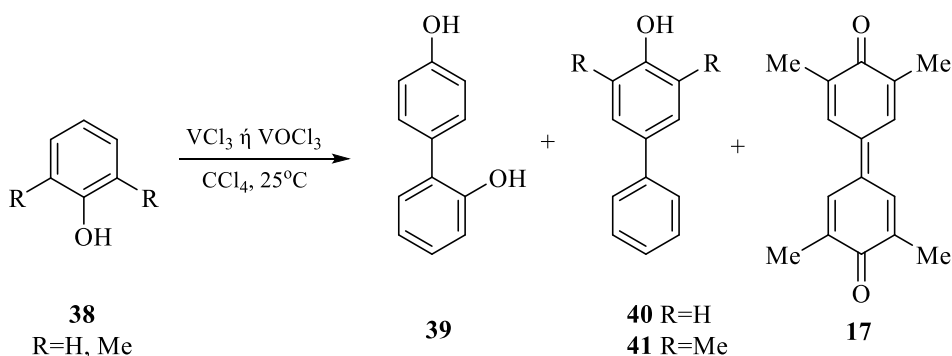
**Σχήμα 10.** Οξείδωση π-μεθοξυφαινόλης

### 1.1.4 Οξείδωση παρουσία ενώσεων μετάλλων

Η χρήση ενώσεων μετάλλων για την οξείδωση φαινολών είναι αρκετά διαδεδομένη καθώς είναι πολύ αποτελεσματικές και αποτελούν χρήσιμα εργαλεία για την οργανική σύνθεση. Ωστόσο σε εργαστηριακή κλίμακα δεν χρησιμοποιούνται πλέον τόσο καθώς απαιτούνται μεγάλες ποσότητες αντιδραστηρίων οι οποίες δεν είναι οικονομικά συμφέρουσες.

#### 1.1.4.1 Ενώσεις βαναδίου

Οι ενώσεις του τρισθενούς και του πενταθενούς βαναδίου, όπως το  $\text{VCl}_3$  και το  $\text{VOCl}_3$  χρησιμοποιούνται συχνά κατά την οξείδωση των φαινολών.<sup>26</sup> Η φαινόλη **38**, για  $\text{R} = \text{H}$ , οξειδώνεται με  $\text{VCl}_3$  σε διαλύτη  $\text{CCl}_4$  και σχηματίζονται δύο προϊόντα, ένα όρθο-πάρα και ένα πάρα-πάρα συζευγμένο διφαινούλιο **39** και **40** αντίστοιχα με αποδόσεις 18 και 34%. Αντίστοιχα η οξείδωση της 2,6-διμέθυλο φαινόλης **38** για  $\text{R} = \text{Me}$  με  $\text{VCl}_3$  δίνει το πάρα-πάρα συζευγμένο διφαινούλιο **41**, ενώ παρουσία του  $\text{VOCl}_3$  παράγεται ως κύριο προϊόν το 3,3,5,5-τετραμεθυλδιφαινοκινόνη **17** σε απόδοση 35% και σε απόδοση 6% το προϊόν **41**.<sup>27</sup>



**Σχήμα 11.** Οξείδωση φαινολών με ενώσεις βαναδίου

Τα πλεονεκτήματα της χρήσης των ενώσεων βαναδίου είναι πως πρόκειται για πλήρως ανόργανες δομές οι οποίες ομοιάζουν με οξείδια μετάλλων και επιδεικνύουν μεγάλη θερμοδυναμική σταθερότητα κατά την οξείδωση. Επίσης διαθέτουν το υψηλό δυναμικό οξειδοαναγωγής του βαναδίου, είναι διαλυτές σε πολλούς διαλύτες και είναι μη διαβρωτικές ενώσεις.<sup>9</sup>

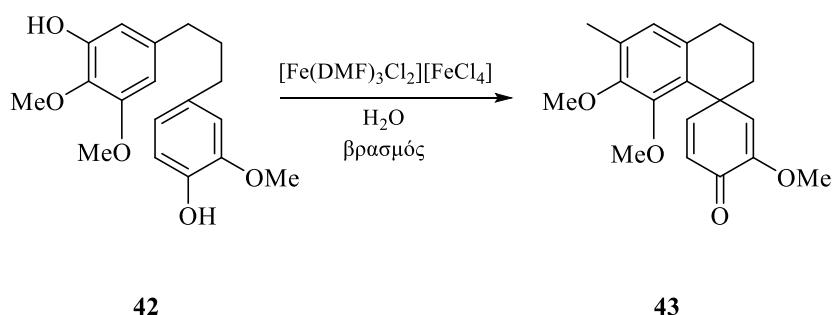


### 1.1.4.2 Ενώσεις σιδήρου

Από τις πιο αντιπροσωπευτικές ενώσεις μετάλλων που χρησιμοποιούνται είναι οι ενώσεις του σιδήρου. Κάποια από τα πιο γνωστά οξειδωτικά που χρησιμοποιούνται για τις φαινόλες είναι ο χλωριούχος σίδηρος  $\text{FeCl}_3$  και το σιδηροκυανιούχο κάλιο  $[\text{K}_3\text{Fe}(\text{CN})_6]$ .<sup>28,29</sup>

Γενικά η οξείδωση με ενώσεις του Fe (III), που υφίστανται οι φαινόλες, είναι μια διαδικασία ενός ηλεκτρονίου και ακολουθεί η απώλεια ενός  $\text{H}^+$  με αποτέλεσμα τον σχηματισμό της φαινοξυ-ρίζας. Η ρίζα αυτή υφίσταται σύζευξη C-C και έτσι δημιουργούνται διμερή, τριμερή και πολυμερή.<sup>30</sup>

Οι αντιδράσεις οξειδωτικής σύζευξης άρυλο-άρυλο ομάδας πραγματοποιούνται με επιδιαλυτωμένα  $\text{FeCl}_3$ ,  $\text{Fe}(\text{ClO}_4)_3$ ,  $\text{Fe}(\text{III})$  και  $\text{FeCl}_3$  συνδεδεμένο με πυριτία ( $\text{SiO}_2$ ). Το επιδιαλυτωμένο  $[\text{Fe}(\text{DMF})_3\text{Cl}_2][\text{FeCl}_4]$  παρασκευάζεται με προσθήκη DMF σε διάλυμα  $\text{FeCl}_3$  και ξηρού  $\text{Et}_2\text{O}$ . Το 1,3-διαρυλοπροπάνιο **42** παρουσία του οξειδωτικού σε νερό, βράζεται για μία ώρα και υποβάλλεται σε μια ενδομοριακή αντίδραση σύζευξης σχηματίζοντας την ένωση **43** σε αρκετά καλή απόδοση, 67%.<sup>31</sup>

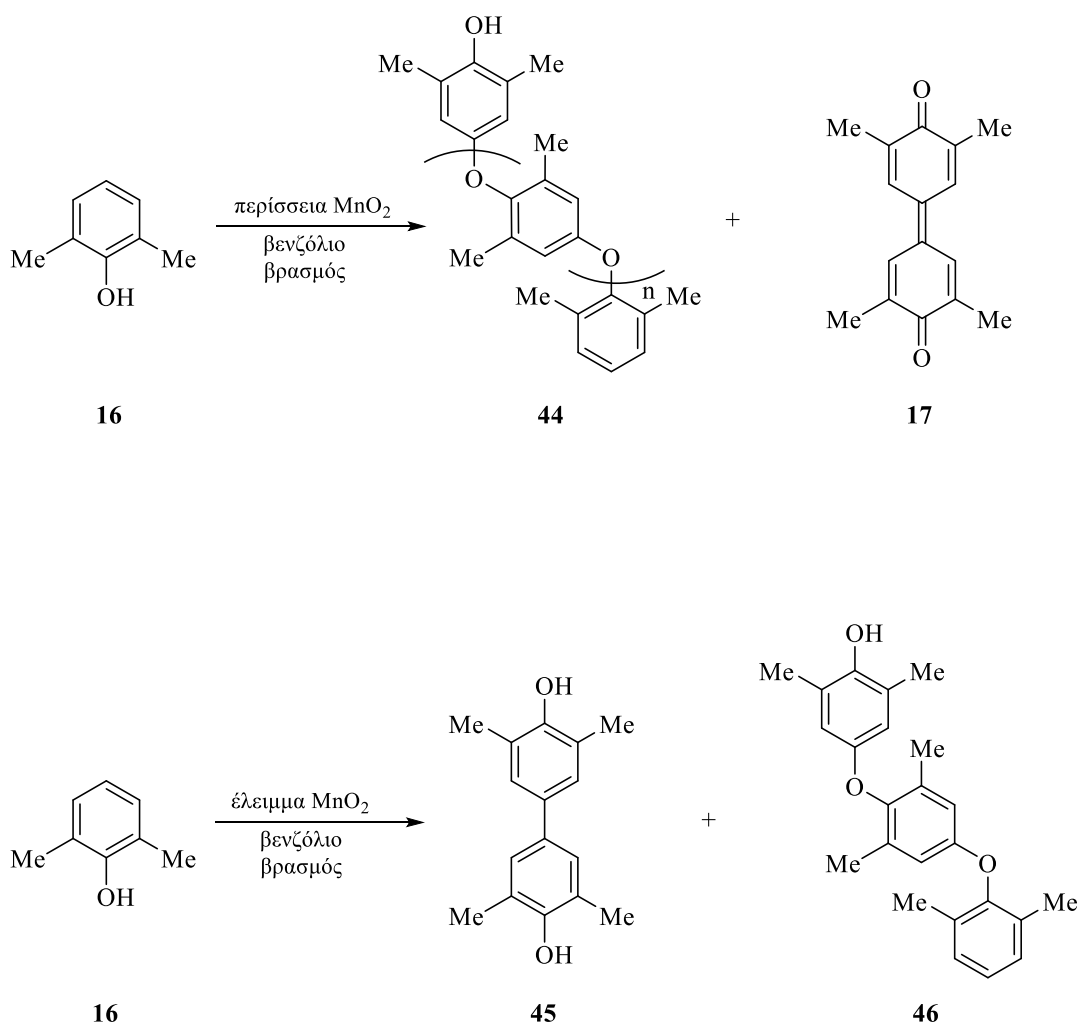


**Σχήμα 12.** Οξείδωση παρουσία ενώσεων του Fe (III)

### 1.1.4.3 Ενώσεις μαγγανίου

Οι ενώσεις του μαγγανίου είναι από τα πιο ευρέως χρησιμοποιούμενα οξειδωτικά για την οργανική σύνθεση. Αναγνωρίζονται κυρίως ως οξειδωτικά ενός ηλεκτρονίου, σε ορισμένες όμως περιπτώσεις δρουν ως οξειδωτικά δύο ηλεκτρονίων.<sup>32</sup> Στο Σχήμα 13 παρουσιάζονται δύο περιπτώσεις οξείδωσης της 2,5-διμεθυλο φαινόλης **16** με το διοξείδιο του μαγγανίου. Στην περίπτωση περίσσειας μαγγανίου σε βενζόλιο με βρασμό για δύο ώρες αρχικά παράγεται η φαινόξυ ρίζα, η οποία πολυμερίζεται και δίνει το πολυμερές **44** με απόδοση 60-90% και την 3,3,5,5-τετραμεθυλδεφαινοκινόνη **17** σε μικρές ποσότητες. Το μοριακό βάρος του πολυμερούς που θα παραχθεί είναι ανάλογο του διαλύτη, των αντιδραστηρίων και του τρόπου παρασκευής του  $\text{MnO}_2$ . Στην περίπτωση όπου το μαγγάνιο βρίσκεται σε έλλειμα, σχηματίζεται η 3,3,5,5-

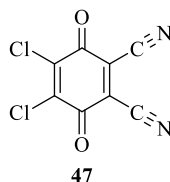
τετραμέθυλοδιφαινόλη **45** ως κύριο προϊόν με απόδοση 60% και το προϊόν **46** με απόδοση 30%.<sup>33</sup>



**Σχήμα 13.** Οξείδωσης της 2,5-διμεθυλο φαινόλης με διοξείδιο μαγγανίου

### 1.1.5 Οξείδωση με 2,3-διχλωρο-5,6-δικυανο-p-βενζοκινόνη

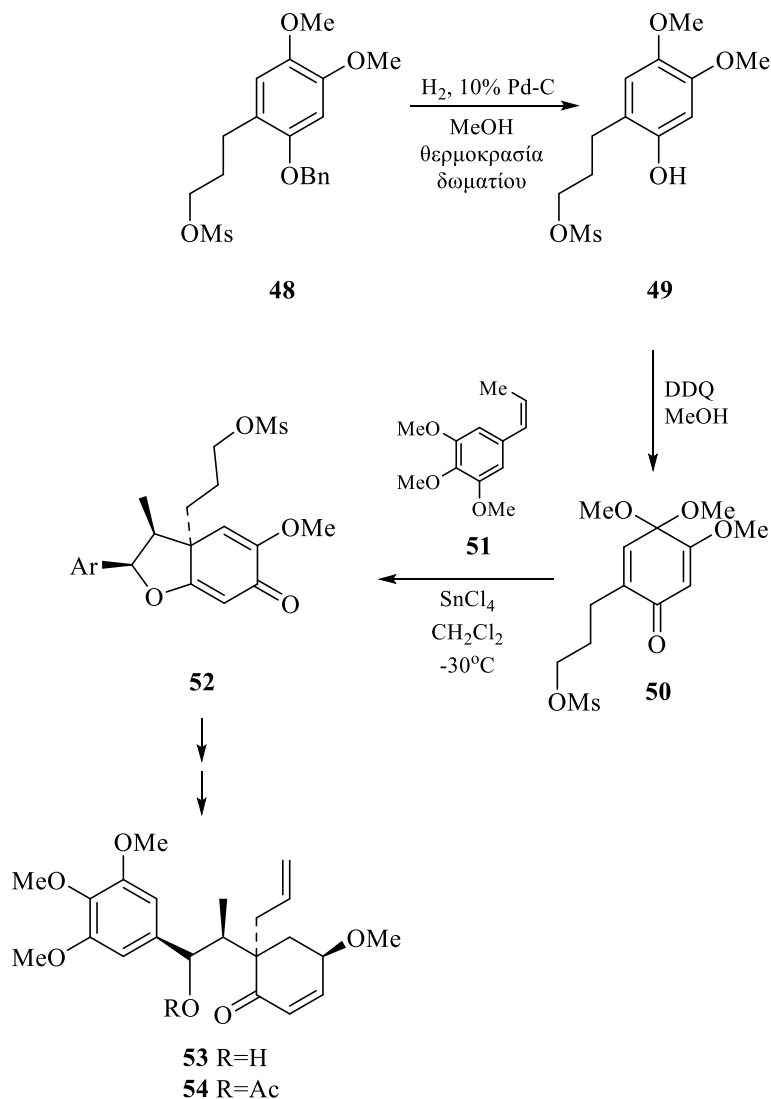
Η 2,3-διχλωρο-5,6-δικυανο-p-βενζοκινόνη (DDQ) **47** (Εικόνα 2) είναι ένα οξειδωτικό που χρησιμοποιείται στην οργανική σύνθεση για την αφυδρογόνωση αλκοολών, φαινόλων και στεροειδών κετονών.



### Εικόνα 2. 2,3-διχλωρο-5,6-δικυανο-p-βενζοκινόνη

Αντίδραση υδρογόνωσης του βενζυλαιθέρα **48** οδηγεί στην αντίστοιχη φαινόλη **49**, η οποία υποβάλλεται σε οξείδωση με DDQ σε διαλύτη μεθανόλη και προκύπτει η αντίστοιχη κινόνη μονοκετάλη **50**. Η ένωση **50** συμπυκνώνεται

με 1,2,3-τριμεθοξυ-5-(1-(Z)-προπενυλο)βενζόλιο **51** παρουσία χλωριούχου κασιτέρου σε διχλωρομεθάνιο και προκύπτει η ένωση **52** σε απόδοση 56%, η οποία μετατρέπεται περαιτέρω στα προϊόντα **53** και **54**.<sup>34</sup>



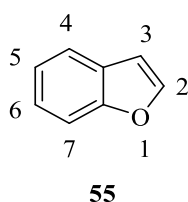
**Σχήμα 14.** Οξείδωση παρουσία DDQ

## 2. Βενζοφουράνια

Τα βενζοφουράνια **55** είναι δραστικές ετεροκυκλικές ενώσεις, οι οποίες αποτελούνται από έναν φουρανικό και έναν αρωματικό δακτύλιο. Πρόκειται για πλήρως αρωματικές επίπεδες δομές,<sup>35</sup> οι οποίες διαθέτουν πολλές βιολογικές ιδιότητες και αποτελούν σκελετό για πολυάριθμα φυσικά ή μη φυσικά προϊόντα με βιολογική και φαρμακευτική δράση<sup>36</sup>. Συντέθηκαν για πρώτη φορά από τον Perkin το 1870<sup>37</sup>. Η έρευνα και η ανάπτυξη βιολογικά δραστικών ενώσεων με βάση τα βενζοφουράνια είναι ταχέως αναπτυσσόμενη καθώς έχουν εφαρμογή σε πολλούς τομείς όπως σε μοριακά ηλεκτρονικά,

πολυμερή, φάρμακα, αγροχημικά, τεχνητούς δείκτες, υπερμοριακούς συνδέσμους<sup>38</sup> κ.α.

Η σταθερότητα του βενζοφουρανίου σε σχέση με το φουράνιο οφείλεται στην ύπαρξη του αρωματικού δακτυλίου. Το οξυγόνο προσφέρει ηλεκτρόνια προκειμένου να σχηματιστεί μια ηλεκτρονικά πλούσια ένωση. Ο βενζοφουρανικός δακτύλιος είναι ιδιαίτερα δραστικός σε αντιδράσεις ηλεκτρονιόφιλης υποκατάστασης. Η ηλεκτρονιόφιλη υποκατάσταση συμβαίνει συνήθως στον άνθρακα που βρίσκεται στην θέση 2, λόγω της ηλεκτραρνητικότητας του οξυγόνου με το οποίο συνδέεται (Εικόνα 3).<sup>39</sup>



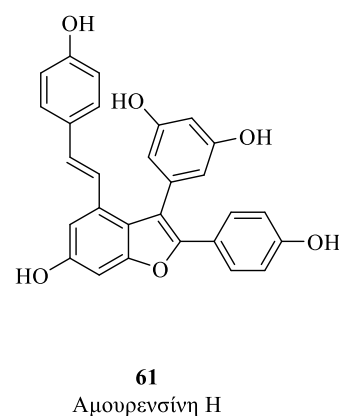
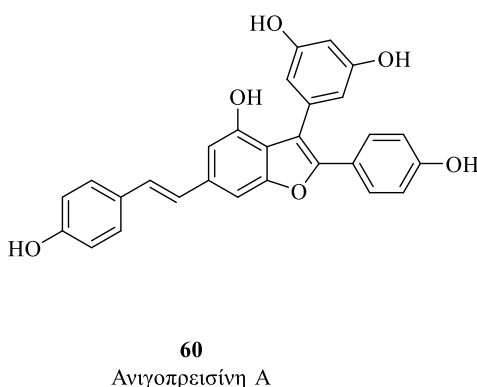
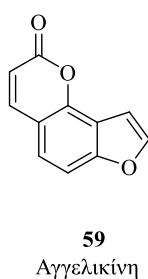
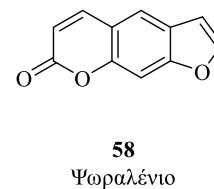
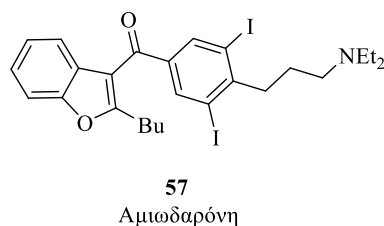
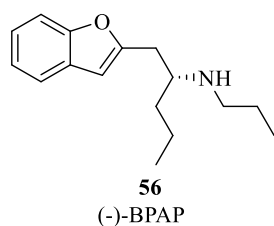
**Εικόνα 3.** Αρίθμηση βενζοφουρανικού δακτυλίου

Τα παράγωγα των βενζοφουρανίων παρουσιάζουν διάφορες δράσεις, όπως: αντιμυκητιακή, αντιφλεγμονώδη, αντικαρκινική,<sup>40,41</sup> αντιοξειδωτική, αντιδιαβητική και δράση κατά της νόσου Alzheimer.<sup>42,43</sup> Χρησιμοποιούνται επίσης και ως δομικά στοιχεία, το (-)-BPAP **56**, για οργανικά υλικά όπως τα οργανικά τρανζίστορ.<sup>36</sup>

Αποτελούν σημαντική βάση για την φαρμακευτική χημεία λόγω της ευελιξίας τους και των ιδιαίτερων φυσικοχημικών ιδιοτήτων τους. Πολλά φυσικά προϊόντα και φυσικά φάρμακα έχουν την συγκεκριμένη δομή. Αυτή η σειρά ενώσεων χαρακτηρίζεται από ποικίλες φαρμακολογικές δράσεις. Επίσης τα παράγωγα των βενζοφουρανίων είναι βιοδυναμικές ουσίες που μπορούν να χρησιμοποιηθούν για την ανάπτυξη νέων πιθανών θεραπευτικών ουσιών.<sup>44</sup>

Κάποια από τα πιο γνωστά παράγωγα με φαρμακευτική δράση είναι τα εξής: η αμιωδαρόνη **57**, αντιαρρυθμικό φάρμακο που χρησιμοποιείται για τη θεραπεία και την πρόληψη ορισμένων τύπων καρδιακών αρρυθμιών,<sup>45,46</sup> η αγγελικίνη **59** η οποία έχει πιθανή επίδραση στην θεραπεία του καρκίνου του ανθρώπινου νευροβλαστώματος, το ψωραλένιο **58**<sup>47</sup> είναι μια ένωση που σχηματίζεται από την σύντηξη φουρανίου και κουμαρίνης και υπάρχει σε φυτά ή συντίθεται *in vitro*, χρησιμοποιείται στην θεραπεία δερματικών παθήσεων όπως η ψωρίαση και η λεύκη διότι αναστέλλει τον πολλαπλασιασμό των κυττάρων (Εικόνα 4).<sup>44</sup> Η ανιγοπρεισίνη A **60** παρουσίασε αντιμικροβιακή δράση ενάντια στον σταφυλόκοκκο<sup>48</sup> και ανασταλτική δράση κατά της αντίστροφης μεταγραφής του HIV-1, συμπεριλαμβανομένων δύο ενζύμων που

είναι ανθεκτικά σε κλινικά φάρμακα,<sup>49</sup> ενώ η αμoureνσίνη **61** παρουσίασε αντιφλεγμονώδη δράση ενάντια στο άσθμα.<sup>50</sup>



**Εικόνα 4.** Βενζοφουρανικά παράγωγα που χρησιμοποιούνται στην βιομηχανία

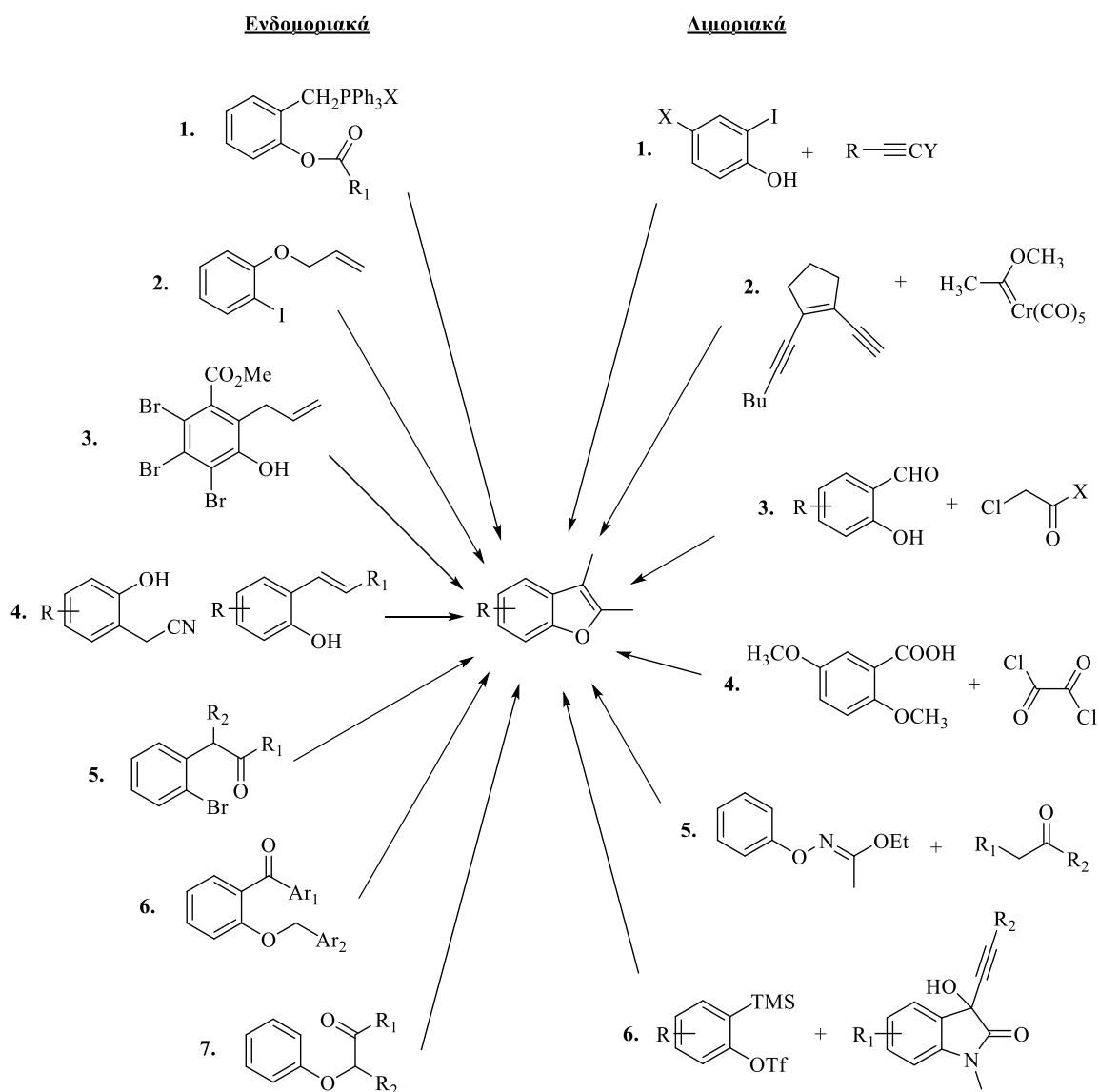
Παρατηρήθηκε επίσης πως οι υποκαταστάτες που συνδέονται με τον φουρανικό δακτύλιο επηρεάζουν περισσότερο την αντιμικροβιακή δράση σε σχέση με αυτούς που συνδέονται με τον αρωματικό δακτύλιο. Εάν κάποιο βενζοφουρανικό παράγωγο συνδέεται με δύο υποκαταστάτες δέκτες ηλεκτρονίων, τότε η δραστηριότητα του αυξάνεται ακόμη περισσότερο. Η υδροξυλομάδα στην θέση 6 του συστήματος αποδεικνύεται απαραίτητη για αντιβακτηριδιακή δράση. Η χλωρίωση του βενζοφουρανίου ενισχύει τόσο την αντιβακτηριδιακή όσο και την αντιμυκητιακή δράση του.<sup>36</sup>

## 2.1 Μέθοδοι σύνθεσης βενζοφουρανίων

Υπάρχουν αρκετές μέθοδοι σύνθεσης βενζοφουρανίων είτε ενδομοριακά είτε διμοριακά, γεγονός το οποίο φανερώνει πως η ανάπτυξη των μεθόδων οργανικής σύνθεσης βενζοφουρανίων μπορεί να εξελιχθεί ακόμη περισσότερο μιας και αποτελούν πολύ σημαντικές δομικές μονάδες για ενώσεις με ευρεία χρήση. Οι περισσότερες συνθετικές μέθοδοι βασίζονται στην δημιουργία του δεσμού C-O ή του δεσμού C-C για να κλείσει ο δακτύλιος και να δημιουργηθεί το βενζοφουράνιο.<sup>51</sup>

Οι ένδομοριακές προσεγγίσεις έχουν ερευνηθεί περισσότερο ανά τα χρόνια και είναι οι πιο ευρέως χρησιμοποιούμενες, πρόσφατα ανακαλύφθηκαν όμως

κάποια καταλυτικά συστήματα καθώς επίσης και καλύτερες συνθήκες. Καινοτομία αποτελεί η ανάπτυξη των διμοριακών μεθόδων που χρησιμοποιούν μέταλλα μετάπτωσης ως καταλύτες, αντιδράσεις κυκλοπροσθήκης ή σιγματοπικές μεταθέσεις. Κάποιες από τις μεθόδους είναι οι εξής:

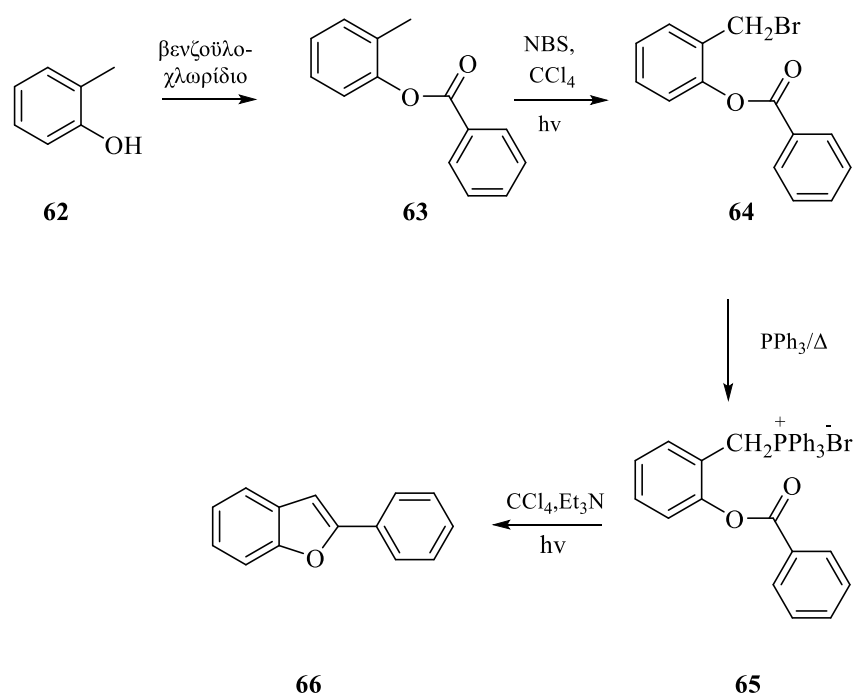


**Σχήμα 15.** Τρόποι σύνθεσης βενζοφουρανίων

## 2.1.1 Ενδομοριακές αντιδράσεις

### 2.1.1.1 Φωτοχημική ενδομοριακή αντίδραση Wittig

Οι φωτοχημικές μέθοδοι σύνθεσης παρουσιάζουν μεγάλο ενδιαφέρον στην οργανική χημεία. Μια νέα μέθοδος σύνθεσης βενζοφουρανίων είναι μέσω της ενδομοριακής φωτοχημικής αντίδρασης Wittig. Η σύνθεση του 2-άρυλο/άλκυλο βενζοφουρανίου **66** επιτυγχάνεται μέσω αυτής.<sup>52</sup> Αρχικό αντιδραστήριο είναι η ορθο-κρεσόλη **62**, η οποία μέσω τεσσάρων σταδίων καταλήγει στο επιθυμητό προϊόν. Η ενδομοριακή φωτοχημική αντίδραση Wittig λαμβάνει χώρα στο τελευταίο στάδιο, στο ενδιάμεσο προϊόν **65** με διαλύτη CCl<sub>4</sub>, παρουσία Et<sub>3</sub>N (Σχήμα 16). Αν και παράγονται λιγότερα παραπροϊόντα και ικανοποιούνται οι κανόνες της πράσινης χημείας, η φωτοχημική ενδομοριακή αντίδραση Wittig έχει το μειονέκτημα των χαμηλών αποδόσεων.<sup>44</sup>

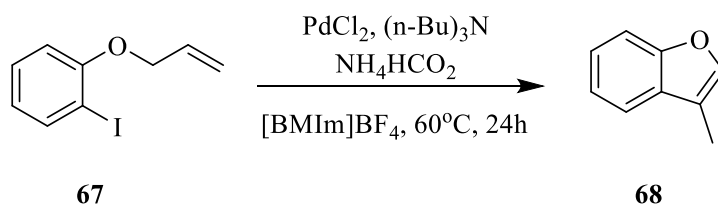


Σχήμα 16. Ενδομοριακή φωτοχημική αντίδραση Wittig

### 2.1.1.2 Αντίδραση Heck

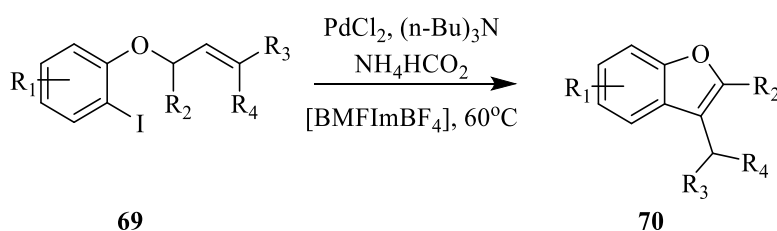
Η αντίδραση Heck αποτελεί ένα φιλικό προς το περιβάλλον πρωτόκολλο σύνθεσης βενζοφουρανίων το οποίο αναπτύχθηκε κατά το έτος 2004. Η ενδομοριακή αντίδραση Heck<sup>53,54</sup> καταλύεται από PdCl<sub>2</sub> και προχωράει μέσω ενός ιοντικού υγρού όπως το τετραφθορικό 1-n-βουτυλο-3-μεθυλιμιδαζόλιο ([BMIm]BF<sub>4</sub>), το οποίο παρουσιάζει ενισχυμένη δραστηριότητα και επιλεκτικότητα σε αντιδράσεις καταλυόμενες από Pd.<sup>51</sup> Στο Σχήμα 19 παρουσιάζεται η αντίδραση Heck του ο-ιωδο-βενζυλο-αλλυλαιθέρα **67** παρουσία καταλύτη PdCl<sub>2</sub> στους 60°C για 24 ώρες με τελικό προϊόν το 3-

μεθυλοβενζοφουράνιο **68** με απόδοση 71%. Το καταλυτικό σύστημα συνεχίζει να παρουσιάζει υψηλή δραστηριότητα ακόμα και μετά από ανακύκλωση του τέσσερις φορές.<sup>46</sup> Δεδομένου ότι ο καταλύτης δεν καταστρέφεται στο ιοντικό υγρό, το καταλυτικό σύστημα μπορεί να επαναχρησιμοποιηθεί και αυτό φανερώνει τον πράσινο χαρακτήρα της μεθόδου αυτής.<sup>55</sup>



### Σχήμα 17. Ενδομοριακή αντίδραση Heck

Με την εφαρμογή αυτής της μεθόδου στον ορθο-ιωδοαλλυλαιθέρα **69** προκύπτει ένα περισσότερο υποκατεστημένο βενζοφουράνιο **70** (Σχήμα 18).<sup>56</sup>



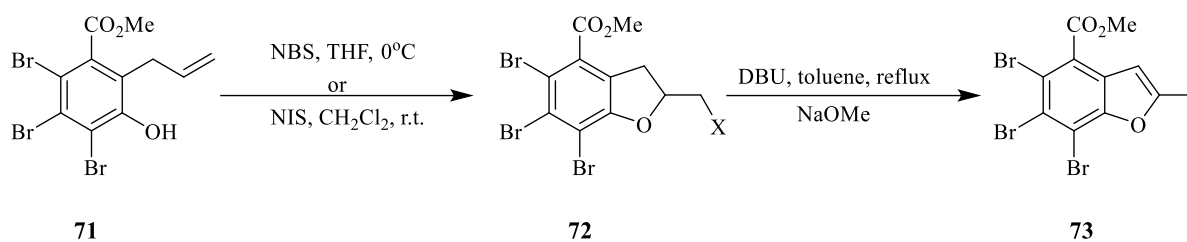
### Σχήμα 18. Αντίδραση Heck ορθο-ιωδοαλλυλαιθέρα

Συνεπώς έχει αναπτυχθεί μια φιλική προς το περιβάλλον μέθοδος σύνθεσης των βενζοφουρανίων με σύστημα καταλύτη το οποίο επαναχρησιμοποιείται αρκετές φορές λόγω του ιοντικού υγρού που υπάρχει. Το γεγονός αυτό αύξησε σημαντικά τις αποδόσεις της αντίδρασης και μείωσε τον χρόνο και την θερμοκρασία που απαιτούνταν παλαιότερα για την πραγματοποίησή της. Έτσι αυξήθηκε σημαντικά αποτελεσματικότητα της αντίδρασης και πλέον αποτελεί ένα χρήσιμο εργαλείο στην παρασκευή βενζοφουρανίων.<sup>55</sup>

#### 2.1.1.3 Αντίδραση ετεροκυκλοποίησης

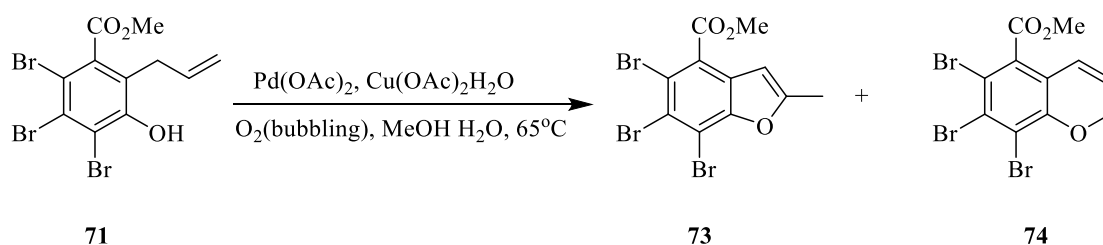
Η κυκλοποίηση του 2-αλλυλ-4,5,6-τριβρωμο-3-υδροξυβενζοϊκού μεθυλεστέρα **71** παρουσία NBS ή NIS και η ακόλουθη κατεργασία με NaOMe ή DBU δίνει ως μοναδικό τελικό προϊόν παράγωγο βενζοφουρανίου **73** σε καλή απόδοση. Το πρώτο στάδιο της αντίδρασης δίνει σχεδόν ποσοτικά το βενζοφουρανικό παράγωγο **72**, η κατεργασία του οποίου με NaOMe οδηγεί στο παράγωγο **73**. Η επιλογή του DBU ως βάση που βράζεται<sup>57</sup> αυξάνει σημαντικά την απόδοση της αντίδρασης (Σχήμα 19).<sup>58</sup>





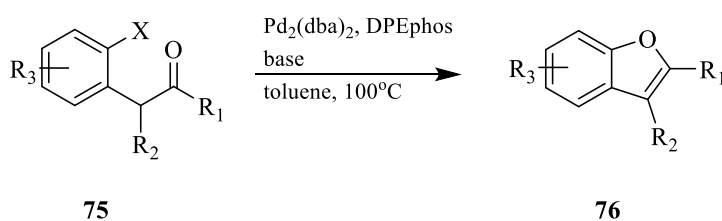
### Σχήμα 19. Αντίδραση ετεροκυκλοποίησης

Μια άλλη εκδοχή της οξειδωτικής κυκλοποίησης του μεθυλο-2-αλλυλ-4,5,6-τριβρωμο-3-υδροξυβενζοϊκού **71** παρουσία καταλύτη παλλαδίου<sup>59</sup> δίνει ένα μίγμα από μεθυλο-5,6,7-τριβρωμο-2-1-βενζοφουραν-5-καρβοξυλικό μεθυλεστέρα **73** και μεθυλο-5,6,7-τριβρωμο-2H-1-βενζοπυραν-5-καρβοξυλικό **74** (Σχήμα 20).<sup>51</sup>



### Σχήμα 20. Αντίδραση ετεροκυκλοποίησης

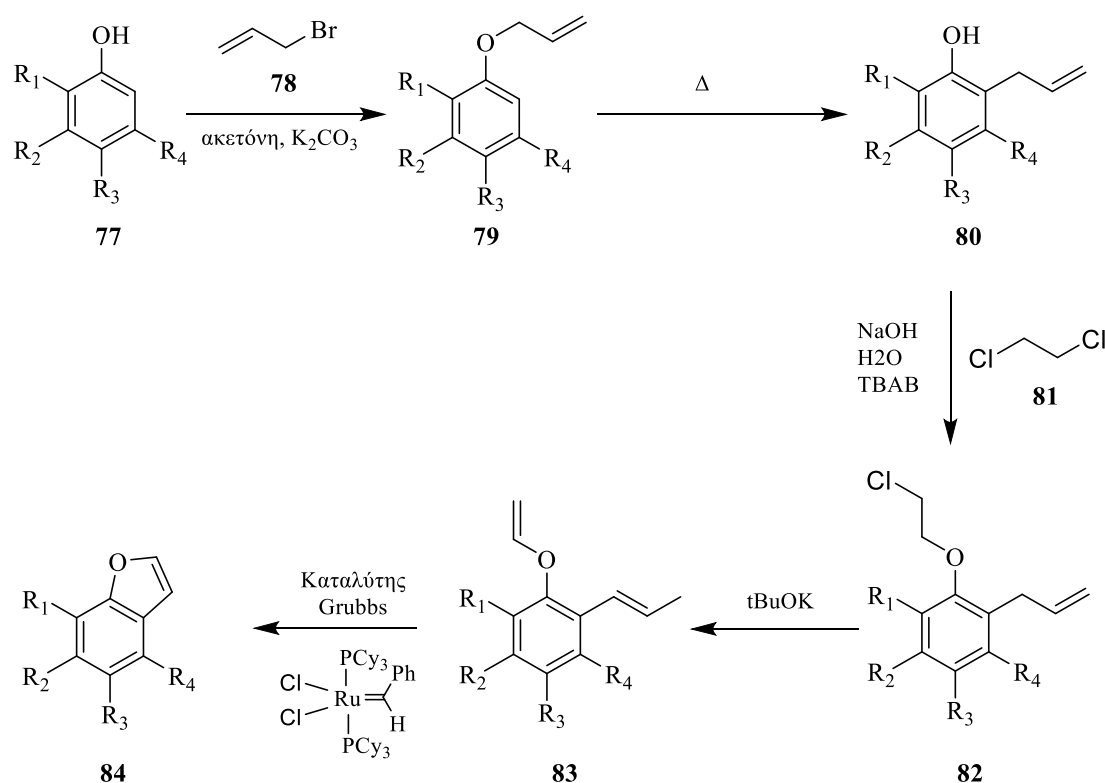
Ο Willis ανέφερε πως η χρήση του καταλύτη  $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$  και του DPEphos ως σύνδεσμο αποτελούν έναν αποτελεσματικό τρόπο σύνθεσης βενζοφουρανίων καθώς επηρεάζουν το κρίσιμο σημείο του σχηματισμού του δεσμού C-O.<sup>54</sup> Πρόκειται για μία ενδομοριακή αντίδραση ενολικής ο-αρυλίωσης (Σχήμα 21) κατά την οποία λαμβάνει χώρα κυκλοποίηση α-(ο-αλογονοαρυλ) υποκατεστημένων κετονών **75** με τελικό προϊόν τα βενζοφουράνια **76**.<sup>58</sup>



### Σχήμα 21. Αντίδραση ετεροκυκλοποίησης

### 2.1.1.4 Μέσω φαινολών

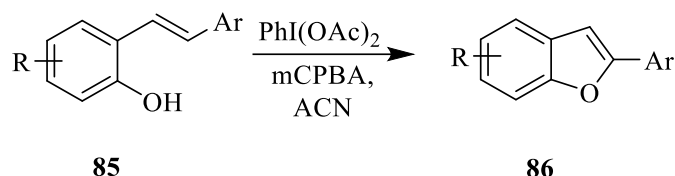
Οι φαινόλες μπορούν να σχηματίσουν βενζοφουράνια και ενδομοριακά μετά από μια σειρά αντιδράσεων αλλά και διμοριακά. Η φαινόλη **77** υπόκειται σε αλκυλίωση με άλλυλοβρωμίδιο **78** και διαλύτη άνυδρη ακετόνη παρουσία ανθρακικού καλίου δίνοντας άλλυλοαιθέρες **79**. Οι άλλυλοαιθέρες θερμαίνονται σε reflux όπου θα λάβει χώρα μετάθεση Claisen και το προϊόν θα είναι μια ο-άλλυλοφαινόλη **80**. Παρουσία του καταλύτη βρωμιούχο τετραβουτυλαμμώνιο (TBAB) και διχλωροαιθανίου **81** σε υδατικό διάλυμα υδροξειδίου του νατρίου η φαινόλη **80**, θα υποστεί μια S<sub>N</sub>2 πυρηνόφιλη υποκατάσταση και θα προκύψει το 1-άλλυλ-2-(2-χλωροαιθόξυ)βενζόλιο **82** σε καλή απόδοση. Κατεργασία του προϊόντος **82** με tert-βουτοξείδιο του καλίου σε THF που βράζει οδηγεί σε απομάκρυνση ενός μορίου HCl και ταυτόχρονο ισομερισμό του διπλού δεσμού της αλλυλομάδας και προκύπτει το προϊόν **83**. Το προϊόν **83** υπόκειται σε αντίδραση μετάθεσης παρουσία καταλύτη Grubbs με αποτέλεσμα το κλείσιμο του δακτυλίου και προκύπτει το παράγωγο βενζοφουρανίου **84** σε αρκετά καλές αποδόσεις.<sup>60</sup>(Σχήμα 22)



**Σχήμα 22.** Παραγωγή βενζοφουρανίων μέσω φαινολών

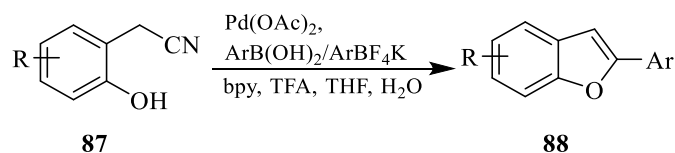
Μια μέθοδος σύνθεσης των 2-αρυλοβενζοφουρανίων **86** είναι η οξειδωτική κυκλοποίηση ο-αλκενυλοφαινολών **85** καταλυόμενη από υπερσθενές ιώδιο

(III) (Σχήμα 23). Ως καταλύτης χρησιμοποιείται το (διακετοξυ)ιωδοβενζολίο και η αντίδραση λαμβάνει χώρα παρουσία του μ-χλωροϋπερβενζοϊκού οξέος. Τα παράγωγα βενζοφουρανίου **86** απομονώνονται σε καλές αποδόσεις.<sup>61</sup>



**Σχήμα 23.** Σύνθεση βενζοφουρανίων μέσω οξειδωτικής κυκλοποίησης ο-αλκενυλοφαινολών

Η ομάδα του Whu<sup>62,63</sup> μελέτησε την προσθήκη οργανοτετραφθοροβορικών παραγώγων σε ομάδα νιτρίλιου καταλυόμενη από παλλάδιο. Πρόκειται για μία νέα μέθοδο σύνθεσης αλκυλο ή άρυλοκετονών με προσθήκη αρυλοβορονικού οξέος ή άρυλοτετραφθοροβορικού καλίου σε αλειφατικά νιτρίλια **87** καταλυόμενη από παλλάδιο για την σύνθεση 2-άρυλοβενζοφουρανικών **88** παραγώγων. Η μέθοδος αυτή αποτελεί μια καλή στρατηγική για την σύνθεση βενζοφουρανίων καθώς μπορούν να επιτευχθούν υψηλές αποδόσεις.<sup>64,65</sup>

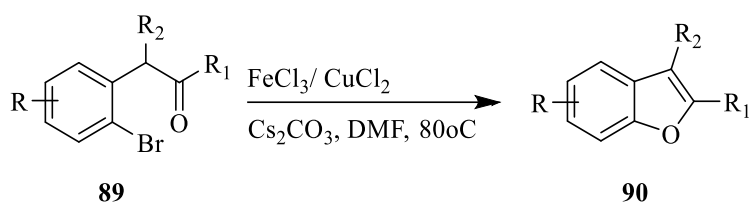


**Σχήμα 24.** Σύνθεση βενζοφουρανίων από ο-κυανομεθυλοφαινόλες

### 2.1.1.5 Από ο-αλογονο-βενζυλοκετόνες

Οι καταλύτες χαλκού<sup>66</sup> έχουν εφαρμοστεί με επιτυχία στην σύνθεση βενζοφουρανίων που λαμβάνει χώρα μέσω της δημιουργίας δεσμού του C-O στις ο-βρωμο-βενζυλοκετόνες **89**. Η ίδια διαδικασία μπορεί επίσης να λάβει χώρα παρουσία καταλύτη παλλαδίου. Ως καταλύτης χρησιμοποιείται ο τριχλωριούχος σίδηρος ή ο χλωριούχος χαλκός με το  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  ως βάση και διαλύτη DMF.<sup>67</sup> Πολύ-υποκατεστημένα βενζοφουράνια **90** συντίθενται ξεκινώντας από 1-άρυλο ή 1-αλκυλοκετόνες **89** στις οποίες συμβαίνει τοποεκλεκτική αλογόνωση που καταλύεται από σίδηρο (III), ακολουθεί ο-αρυλίωση με την μεσολάβηση μετάλλων και κυκλοποίηση με την δημιουργία του δεσμού C-O με η οποία συμβαίνει με την επίδραση του χαλκού.<sup>68</sup> Μια μεγάλη γκάμα βενζοφουρανίων έχει συντεθεί μέσω την διαδικασίας ενδομοριακής κυκλοποίησης πλούσιων ηλεκτρονικά αρυλοκετονών παρουσία καταλύτη σιδήρου. Η μέθοδος αυτή επιτρέπει την σύνδεση του

οξυγόνου στην πλευρική αλυσίδα του αρωματικού δακτυλίου, για να συμβεί αυτό πρέπει να υπάρχει αλκόξυ-υποκαταστάτης στον αρωματικό δακτύλιο.<sup>69</sup>

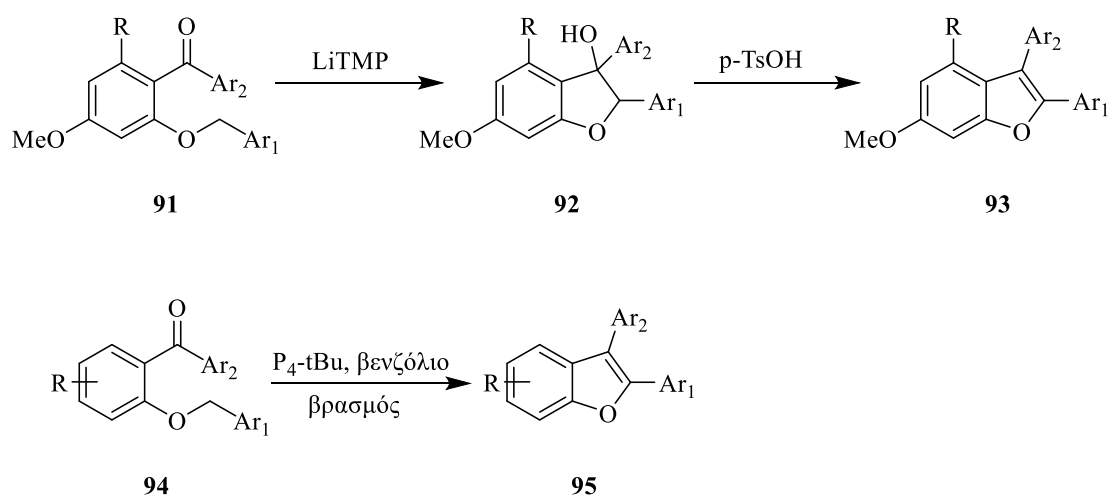


**Σχήμα 25.** Σύνθεση βενζοφουρανίων από ο-αλογονο-βενζυλοκετόνες

### 2.1.1.6 Από ο-αλκοξυαρυλοκετόνες

Η αποκαρβοξυλίωση ο-αλκόξυφαινολικών οξέων ή εστέρων ακολουθούμενη από αφυδάτωση αποτελεί μια παλαιά μέθοδο σύνθεσης βενζοφουρανίων. Μια πιο πρόσφατη προσέγγιση της περιγράφει την βενζιλική αποπρωτονίωση με την χρήση της βάσης LiTMP, ακολουθούμενη από ενδομοριακή κυκλοποίηση μεταξύ του καρβανιόντος και της καρβονυλομάδας της αντίστοιχης αρυλοκετόνης **91**, από όπου προκύπτει η ένωση **92** και ακολουθεί όξινα καταλυόμενη αφυδάτωση από το p-TsOH με αποτέλεσμα να προκύψει το βενζοφουράνιο **93**.<sup>70</sup>

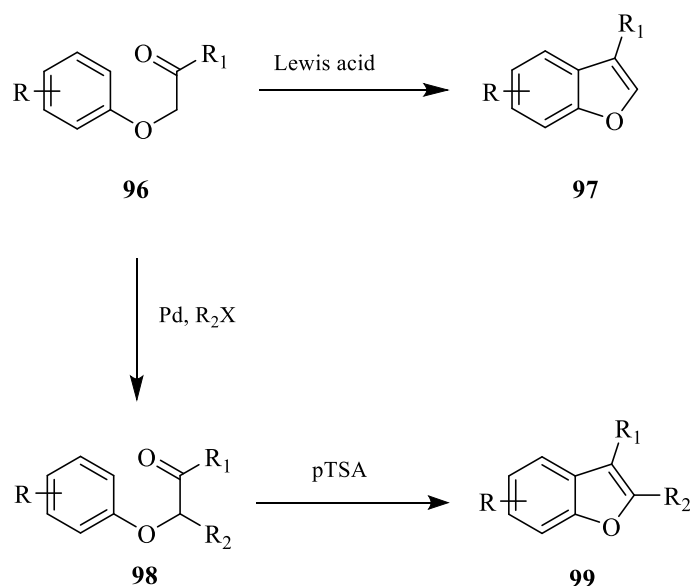
Τα 2,3-διαρυλοβενζοφουράνια **95** συντίθεται εξίσου αποτελεσματικά και από την κυκλοποίηση της **94** παρουσία της βάσης φωσφαζενίου P<sub>4</sub>-tBu (Σχήμα 26).<sup>71</sup>



**Σχήμα 26.** Σύνθεση βενζοφουρανίων μέσω ο-αλκοξυαρυλοκετονών

### 2.1.1.7 Friedel-Crafts ακυλίωση

Η ενδομοριακή ακυλίωση Friedel-Crafts των  $\alpha$ -αρυλοξυαρυλοκετονών **96** αποτελεί μια μέθοδο σύνθεσης πολυποκατεστημένων βενζοφουρανίων **97**, **99** με αρκετά καλή απόδοση.<sup>72</sup> Οι  $\alpha$ -αρυλοξυαρυλοκετονες προέρχονται από την ο-ακυλίωση των  $\alpha$ -αλογοναρυλοκετονών με φαινοξείδιο. Πολλές ερευνητικές ομάδες έχουν ασχοληθεί και έχουν αναπτύξει διάφορες εκδοχές οξέων κατά Lewis που δρουν ως καταλύτες για την ενδομοριακή κυκλοποίηση και αφυδάτωση των  $\alpha$ -αρυλοξυαρυλοκετονών. Η ομάδα του Kim χρησιμοποίησε το  $\text{BBI}_3$ ,<sup>73</sup>  $\text{pTSA}$ <sup>74</sup> ή  $\text{Bi}(\text{OTf})_3$ <sup>75</sup> για την ολική σύνθεση φυσικών στιλβενοειδών, ενώ η ομάδα του Chang χρησιμοποίησε  $\text{Ga}(\text{OTf})_3$  για την κυκλοποίηση αυτή. Άλλες ομάδες χρησιμοποίησαν  $\text{AlCl}_3$  ή  $\text{FeCl}_3$ ,  $\text{TiCl}_4$ ,  $\text{Ir}(\text{III})$  με την μορφή του  $[\text{Cp}^*\text{IrCl}_2]_2$  και  $\text{AgSbF}_6$ . (Σχήμα 27).



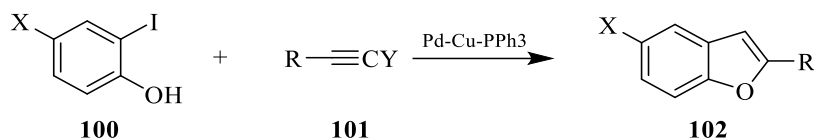
Σχήμα 27. Σύνθεση βενζοφουρανίων μέσω ακυλίωσης Friedel-Crafts

### 2.1.2 Διμοριακές αντιδράσεις

#### 2.1.2.1 Αντίδραση Sonogashira

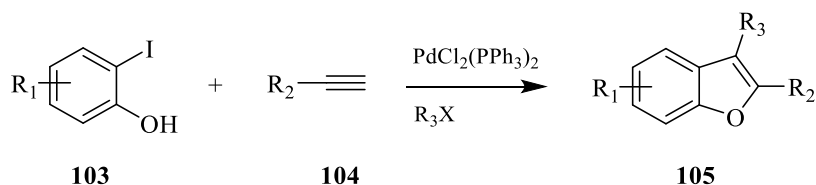
Πρόκειται για μια αντίδραση τερματικών αλκινίων **101** με 2-ιωδο ή 2-βρωμοφαινόλες **100** καταλυόμενη από παλλάδιο  $[\text{Pd}/\text{Cu}(\text{I})]$ , η οποία ακολουθείται από μια αντίδραση κυκλοποίησης με προϊόντα 2-άλκυλο ή αλυλοβενζοφουράνια **102**. Αυτή η αντίδραση επιτυγχάνεται με την χρήση φθοριούχου καλίου παρουσία παλλαδίου, ιωδιούχου χαλκού και τριφαινυλοφωσφίνης σε σύστημα χωρίς διαλύτη με ακτινοβολήση ώστε να προκύψουν τα υποκατεστημένα βενζοφουράνια **102**. Η αντίδραση παρουσιάζει μέτρια έως και καλή απόδοση. Η συγκεκριμένη αντίδραση λαμβάνει χώρα και σε τροποποιημένες συνθήκες. Μπορεί επίσης να συμβεί παρουσία  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2/\text{CuI}$  με διαλύτες THF/ $\text{Et}_3\text{N}/\text{DMF}$  ή παρουσία  $\text{FeCl}_3$  με

τολουόλιο που βράζει. Επίσης σαν αρχική φαινόλη μπορεί να χρησιμοποιηθεί και η 2-χλωροφαινόλη (Σχήμα 28).<sup>51,76</sup>



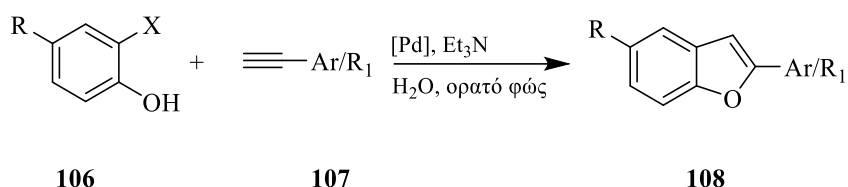
### Σχήμα 28. Αντίδραση Sonogashira

Μπορούν επίσης να προκύψουν και δι-υποκατεστημένα βενζοφουράνια **105**. Ως αρχική φαινόλη χρησιμοποιείται μια προστατευμένη ιωδοφαινόλη **103** που αντιδρά με ένα τερματικό αλκύνιο **104** παρουσία καταλύτη παλλαδίου και ενός άρυλο-ιωδιδίου.<sup>51</sup> Με την συγκεκριμένη αντίδραση συντίθεται δι-υποκατεστημένα βενζοφουράνια σε σχετικά καλές αποδόσεις (Σχήμα 29).<sup>77</sup>



### Σχήμα 29. Αντίδραση Sonogashira

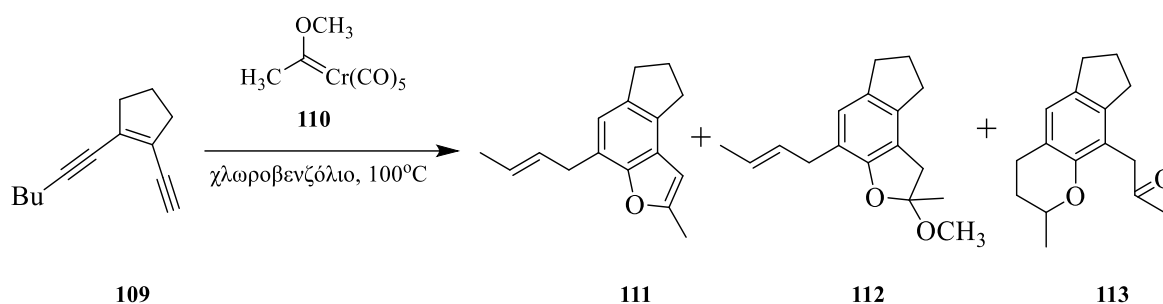
Μια άλλη εκδοχή της αντίδρασης Sonogashira λαμβάνει χώρα φωτοχημικά. Η διμοριακή αντίδραση Sonogashira (Σχήμα 30) ο-ιωδο/βρώμοφαινολών **106** με τερματικά ή αλειφατικά αλκύνια **107** καταλυόμενη από παλλάδιο σε νερό μπορεί επίσης να λάβει χώρα παρουσία ορατού φωτός και να δώσει βενζοφουράνια **108**.<sup>78</sup> Οι αποδόσεις της συγκεκριμένης αντίδρασης είναι καλές. Η αντίδραση λαμβάνει χώρα σε δύο στάδια, πρώτα γίνεται η σύζευξη Sonogashira που προκαλείται από τον καταλύτη παλλαδίου και στην συνέχεια ακολουθεί η κυκλοποίηση που οδηγεί στο βενζοφουράνιο **108**.<sup>51</sup>



### Σχήμα 30. Φωτοχημική αντίδραση Sonogashira

### 2.1.2.2 Σύζευξη συμπλόκων Fischer με ενεδιύνια

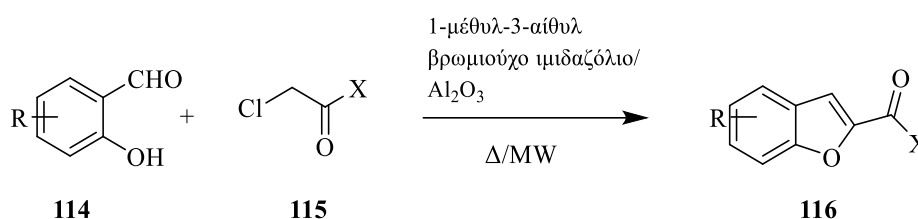
Η σύζευξη συμπλόκων καρβενίων Fischer με ενεδιύνια μελετήθηκε από τον Herdon το 2000.<sup>79</sup> Κύριος σκοπός της έρευνας αυτής ήταν να ανακαλύψουν έναν τρόπο να περιοριστεί η διμοριακή μεταφορά ατόμου υδρογόνου. Ένας τρόπος να συμβεί αυτό ήταν η αντικατάσταση της πηγής υδρογόνου, συγκεκριμένα του διοξανίου, με κάποιον διαλύτη με μικρότερο δυναμικό απελευθέρωσης υδρογόνου. Οι διαλύτες πρέπει να είναι συμβατοί με διαδικασία σύζευξης αλκενίου-καρβενίου και να μην διαθέτουν εύκολα αποσπόμενα υδρογόνα. Η σύζευξη του συμπλόκου καρβενίου **110** και του παραγώγου ενεδιενίου **109** δίνει ένα μίγμα παραγώγων: του βενζοφουρανικού παραγώγου **111**, της αντίστοιχης κετάλης **112** και ενός κυκλικού αιθέρα **113**. Εάν το μίγμα της αντίδρασης υποβληθεί σε κατεργασία με ιώδιο λαμβάνουμε τις ενώσεις **111** και **113** (Σχήμα 31).<sup>51</sup>



Σχήμα 31. Σύζευξη συμπλόκων καρβενίων Fischer με ενεδιύνια

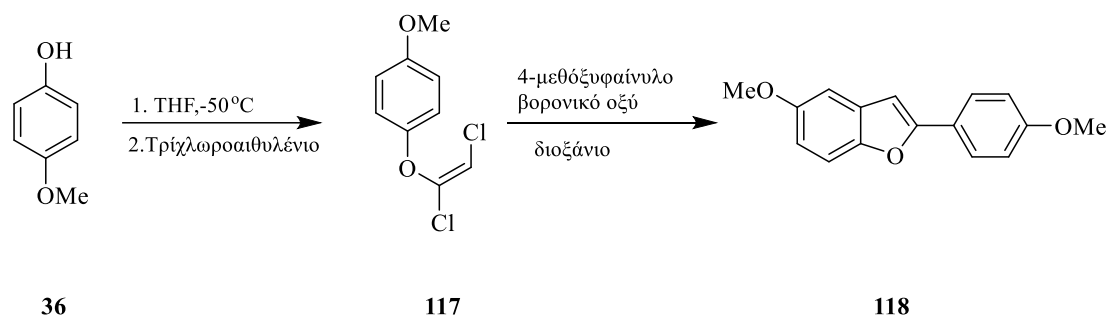
### 2.1.2.3 Μέσω φαινολών

Όπως αναφέρθηκε και στην κατηγορία των ενδομοριακών συνθέσεων βενζοφουρανίων οι αλκοόλες μπορούν να οδηγήσουν στα βενζοφουράνια και μέσω διμοριακών αντιδράσεων. Η συμπύκνωση που ακολουθείται από κυκλοποίηση της χλωροακετόνης ή του οξικού χλωροαιθυλεστέρα **115** με παράγωγα σαλικυλικής αλδεΐδης **114** συμβαίνει παρουσία 1-μέθυλο-3-αιθύλο βρωμιούχου ιμιδαζολίου και οξειδίου του αργιλίου και οδηγεί σε παράγωγα βενζοφουρανίου **116**. Η αντίδραση λαμβάνει χώρα με θέρμανση ή με παρουσία ακτινοβολίας.<sup>80</sup> (Σχήμα 32)



Σχήμα 32. Παραγωγή βενζοφουρανίων από σαλικυλική αλδεΐδη

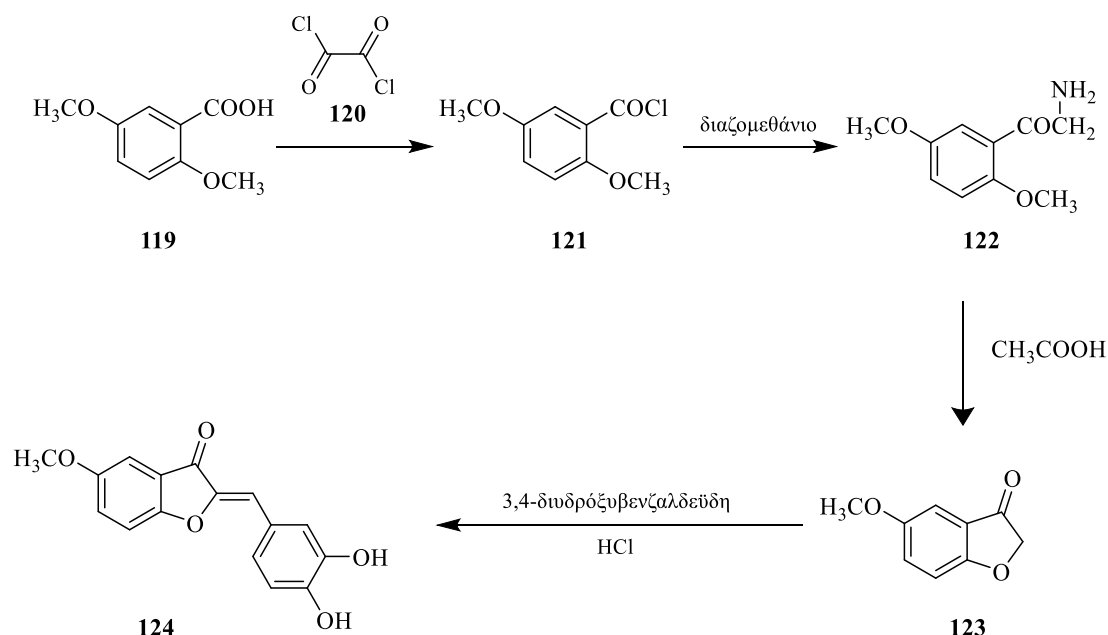
Κατεργασία της 4-μεθοξυφαινόλης **36** με τριχλωροαιθυλένιο σε τετραϋδροφουράνιο (THF) δίνει το προϊόν **117**, το οποίο αντιδρά με 4-μεθοξυφαινόλο βορονικό οξύ σε διοξάνιο και προκύπτει το βενζοφουράνιο **118**.<sup>60</sup> (Σχήμα 33)



**Σχήμα 33.** Παραγωγή βενζοφουρανίων από 4-μεθοξυφαινόλης

#### 2.1.2.4 Μέσω βενζοϊκού οξέος

Βρασμός του 2,5-διμεθοξυ βενζοϊκού οξέος **119** με οξαλυλοδιχλωρίδιο **120** δίνει το 2,5-διμεθοξυ-βενζοϋλο χλωρίδιο **121**, το οποίο αντιδρά με διαζομεθάνιο και παράγει το προϊόν **122**. Το προϊόν **122** βράζεται σε οξικό οξύ και δίνει το προϊόν **123** το οποίο κατεργάζεται με 3,4-διυδρόξυ βενζαλδεΐδη και προκύπτει το βενζοφουράνιο **124**.<sup>81</sup> (Σχήμα 34)



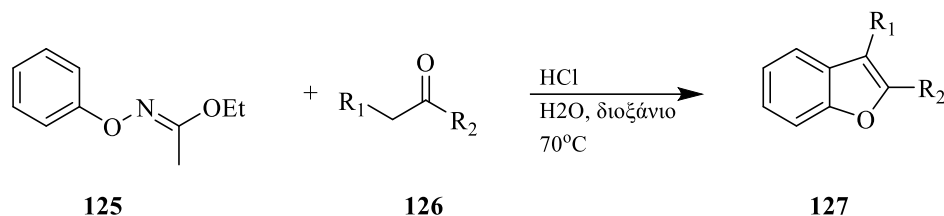
**Σχήμα 34.** Σύνθεση βενζοφουρανίων μέσω βενζοϊκού οξέος

#### 2.1.2.5 Ο-αρυλίωση ακετοϋδρόξιμικου αιθυλεστέρα

Η ο-αρυλίωση του ακετοϋδρόξιμικου αιθυλεστέρα **125** με την άκυκλη κετόνη **127** μπορεί να συμβεί παρουσία ενός αποτελεσματικού καταλύτη παλλαδίου με αρυλοχλωρίδια, βρωμίδια και ιωδιδια και οδηγεί στο βενζοφουράνιο **127**.



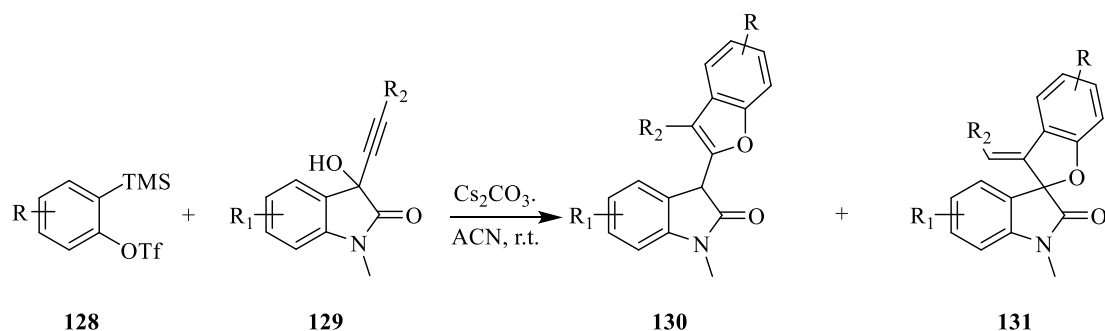
Η συγκεκριμένη αντίδραση λαμβάνει χώρα σε σύντομο χρονικό διάστημα και μπορεί να χρησιμοποιηθεί ένα ευρύ φάσμα υποστρωμάτων, το γεγονός αυτό επιτρέπει την χρήση ο-αρυλδροξυλαμινών, καθώς τα ο-αρυλιωμένα υποστρώματα μπορούν πολύ άμεσα να μετατραπούν σε βενζοφουράνια.<sup>82</sup>



**Σχήμα 35.** Ο-αρυλίωση ακετοϋδροξιμικού αιθυλεστέρα

### 2.1.2.6 Μέσω κυκλοπροσθήκης/ αναδιάταξης Claisen προπαργυλικών αλκοολών

Οι συνθετικές μεθόδους για την δημιουργία βενζοφουρανικών παραγώγων μέσω καταλυτών ευγενών μετάλλων, οξέα Lewis ή Bronsted, και κυκλοποιήσεις παρουσία βάσεων χρησιμοποιούν τις προπαργυλικές αλκοόλες και τα παράγωγά τους ως αρχικά αντιδραστήρια. Ωστόσο η χρήση του αρυνίου είναι λιγότερο γνωστή. Ο Plakodety<sup>83</sup> αναφέρθηκε σε έναν μη συνηθισμένο τρόπο κυκλοποίησης των προπαργυλικών αλκοολών **129** με αρύνια **128** παρουσία βάσης σχηματίζοντας παράγωγα βενζοφουρανίου **130,131** μέσω της κυκλοποίησης/ αναδιάταξης Claisen. Η φύση του υποκαταστάτη στην ακετυλένο ομάδα της προπαργυλικής αλκοόλης επηρεάζει το αποτέλεσμα της αντίδρασης.



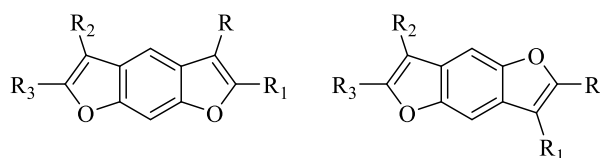
**Σχήμα 36.** Σύνθεση βενζοφουρανίων μέσω κυκλοπροσθήκης/ αναδιάταξης Claisen

### 3. Βενζοδιφουράνια

Τα βενζοδιφουράνια (BDFs) είναι ετεροκυκλικές ενώσεις, οι οποίες αποτελούνται από έναν πυρήνα βενζολίου συντηγμένο με δύο υποκατεστημένους φουρανικούς δακτύλιους.<sup>84</sup> Στην Εικόνα 5 παρουσιάζονται οι πιθανές διατάξεις των βενζοδιφουρανικών δακτυλίων ανάλογα με την διάταξη των οξυγόνων των φουρανικών δακτυλίων, οι οποίες είναι η γραμμική

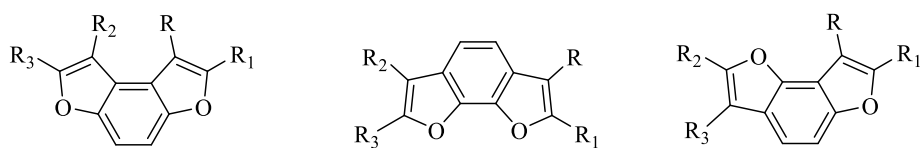
**132**, τα οξυγόνα σε μετα-διάταξη και **133**, τα οξυγόνα σε παρα-διάταξη και η γωνιακή **134**, τα οξυγόνα σε παρα-διάταξη, **135**, τα οξυγόνα σε ορθο-διάταξη και η **136**, τα οξυγόνα σε μετα-διάταξη.<sup>85</sup>

Η επίπεδη και σταυροειδής δομή των βενζοδιφουρανίων ευνοεί τον απεντοπισμό των ηλεκτρονίων και κατά συνέπεια τις ενδομοριακές και διμοριακές αλληλεπιδράσεις.<sup>86,87</sup> Επίσης τα βενζοδιφουράνια αποτελούν εξαιρετικά δομικά στοιχεία καθώς ο φουρανικός δακτύλιος εμφανίζει ασθενή στερεοχημική παρεμπόδιση σε γειτονικές ομάδες λόγω του ατόμου οξυγόνου<sup>88</sup> και κατά συνέπεια ο πολυμερισμός τους αποδίδει ένα σχετικά επίπεδο σκελετό.<sup>89,90</sup>



132

133



134

135

136

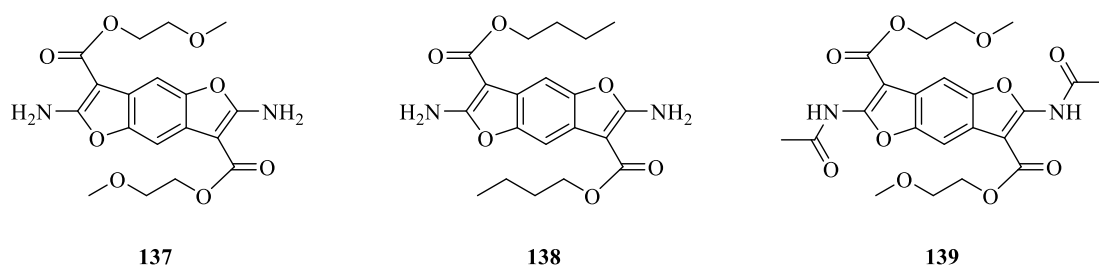
### Εικόνα 5. Πιθανές διατάξεις βενζοδιφουρανίων

Είναι πολύ ενδιαφέροντα μόρια λόγω των οπτικών και ηλεκτρονιακών ιδιοτήτων τους. Η πλούσια σε ηλεκτρόνια φύση τα καθιστά οξειδοαναγωγικά ενεργά υλικά που χρησιμοποιούνται ως μεταφορείς οπής σε οργανικές συσκευές εκπομπής φωτός.<sup>91</sup> Επιπλέον τα οργανικά υλικά με βάση το αντιβενζοδιφουράνιο είναι φωτοενεργά και οξειδοαναγωγικά ενεργά υλικά και χρησιμοποιούνται σε ηλιακά πάνελ και οργανικά τρανζίστορ.<sup>92</sup>

Τα παράγωγα βενζοδιφουρανίων παρουσιάζουν πολλές εφαρμογές. Χρησιμοποιούνται ως βαφές σε φωτοβολταϊκά πάνελ,<sup>93</sup> δομικά στοιχεία σε οπτοηλεκτρικές συσκευές,<sup>94</sup> δρουν ως ημιαγωγοί σε τρανζίστορ<sup>95</sup> και χρωμοφόρα σε συσκευές εκπομπής φωτός (OLED)<sup>87</sup> καθώς διακρίνονται από τις φωτοευαίσθητες ιδιότητες τους.<sup>96</sup> Επίσης παρουσιάζουν και βιολογικές δράσεις: αντιβακτηριδιακή,<sup>97</sup> αντιμυκητιακή,<sup>98</sup> αντιφλεγμονώδη,<sup>99</sup> αντιακή,<sup>100</sup> βακτηριοκτόνα,<sup>101</sup> αντικαρκινική.<sup>102</sup>

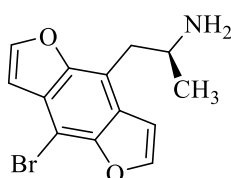
Η βιολογική δραστηριότητα τους και κυρίως η αντική κατά των DNA και RNA ιών σχετίζεται με την ικανότητα τους να σχηματίζουν σύμπλοκα με τα νουκλεϊκά οξέα.<sup>103</sup> Έχουν την ικανότητα να δεσμεύουν το DNA και με τον τρόπο αυτό να αναστέλλουν την σύνθεση του DNA του κυττάρου-ξενιστή παρουσιάζοντας με αυτόν τον τρόπο αντική δράση.

Η ένωση BZ1 **137** είναι ένα ετεροαρωματικό παράγωγο βενζοδιφουρανίου, το οποίο ανακαλύφθηκε από τον Roniello, αλληλεπιδρά με το DNA και το RNA, γεγονός το οποίο διαπιστώθηκε με φασματοσκοπία κυκλικού διχρωισμού.<sup>103</sup> Τα τρία βενζοδιφουρανικά παράγωγα: BZ1 **137**, BZ2 **138** και BZ3 **139** έχουν δοκιμαστεί σε σειρές ανθρώπινων καρκινικών κυττάρων και παρουσίασαν κυτταροτοξική δράση συγκρίσιμη με αυτή του *cis*-πλατίν, που χρησιμοποιείται ως αντικαρκινικός παράγοντας. Το πιο ενδιαφέρον είναι πως οι συγκεκριμένες ενώσεις δεν παρουσίασαν σημαντικές τοξικές επιδράσεις σε αντίθεση με το *cis*-πλατίν, γνωστό ως αντικαρκινικό φάρμακο, το οποίο όμως μειώνει σε σημαντικό ποσοστό την βιωσιμότητα των υγιών κυττάρων. Το γεγονός αυτό τα καθιστά πολύτιμα μόρια για την ανάπτυξη αντικαρκινικών φαρμάκων.<sup>84</sup>



**Εικόνα 6.** Δομές βιολογικά δραστικών βενζοδιφουρανίων

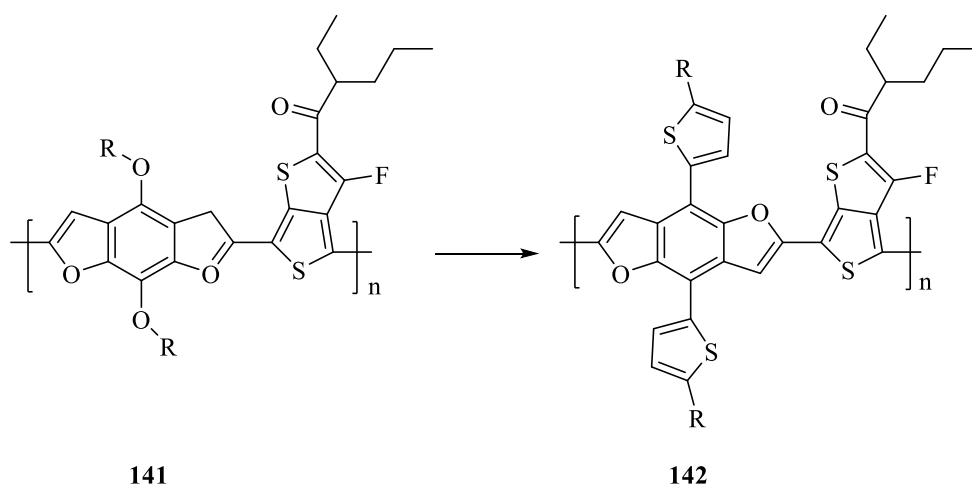
Ένα ακόμη γνωστό βενζοδιφουρανικό παράγωγο είναι το βρώμο-dragonFLY ή βρωμο-βενζοδιφουρανο-ισοπροπυλαμίνη **140** (Εικόνα 7), μια ουσία που σχετίζεται με την οικογένεια της φαιθυλαμίνης. Θεωρείται ισχυρό παραισθησιογόνο, έχοντας το 1/3 της ισχύος του LSD, με πολύ μεγάλη διάρκεια δράσης.<sup>104</sup>



**140**

**Εικόνα 7.** Βρώμο-dragonFLY

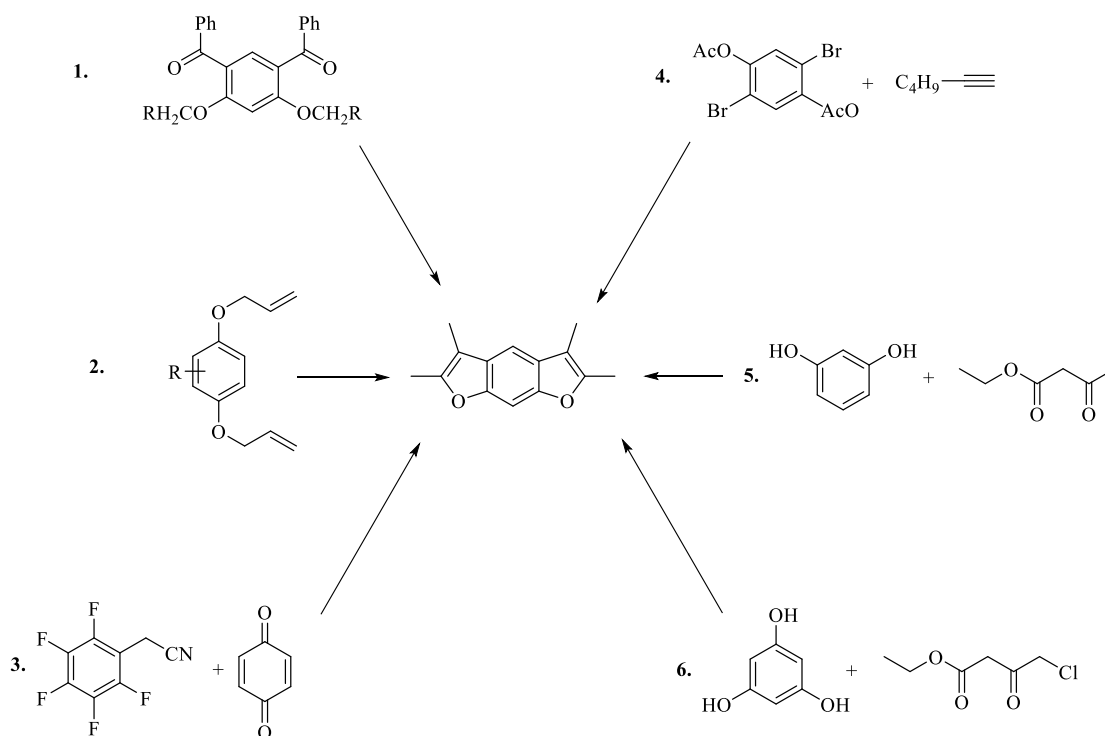
Τα ηλιακά πάνελ σημειώνουν αξιοσημείωτη πρόοδο τα τελευταία χρόνια και κατά συνέπεια έχουν αναπτυχθεί αρκετά αποδοτικά φωτοβολταϊκά πολυμερή.<sup>105</sup> Η δομή των πολυμερών αυτών είναι μεγάλης σημασίας καθώς βοηθά στην επίτευξη υψηλών αποδόσεων. Τα συζευγμένα πολυμερή με βάση το φουράνιο διαθέτουν επίπεδη δομή,<sup>88</sup> υψηλή διαλυτότητα,<sup>106</sup> βιοαποικοδομήσιμες και βιοανανεώσιμες ιδιότητες<sup>107</sup> χαρακτηριστικά που τα καθιστούν ενδιαφέροντα υλικά για τον τομέα αυτό. Στο σχήμα 42 παρουσιάζονται δύο πολυμερή που έχουν σχεδιαστεί με βάση το αλκόξυ-υποκατεστημένο βενζοδιφουράνιο, το PBDFTT-CF-O **141** και το PBDFTT-CF-T **142**. Τα πολυμερή αυτά διαθέτουν χαμηλό κενό ζώνης, ένα πολύ σημαντικό χαρακτηριστικό που τα καθιστά υποσχόμενα σε ότι έχει να κάνει με φωτοβολταϊκά συστήματα.<sup>108</sup>



**Σχήμα 37.** Πολυμερή βενζοδιφουρανίων σε ηλιακά πάνελ

### 3.1 Μέθοδοι σύνθεσης βενζοδιφουρανίων

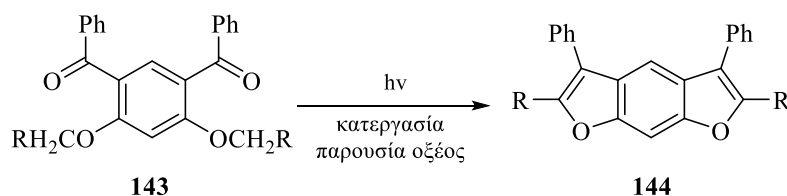
Η ανάπτυξη μεθόδων σύνθεσης βενζοδιφουρανίων παρουσιάζει ιδιαίτερο ερευνητικό ενδιαφέρον καθώς πρόκειται για ενώσεις οι οποίες έχουν εφαρμογή σε πολλούς τομείς και διακρίνονται από τις φυσικές και χημικές ιδιότητες τους. Πρόκειται για έναν ταχέως αναπτυσσόμενο τομέα που έχει ερευνηθεί κατά κύριο λόγο τις τελευταίες δύο δεκαετίες. Κάποιες από τις μεθόδους είναι οι εξής:



**Σχήμα 38.** Μέθοδοι σύνθεσης βενζοδιφουρανίων

### 3.1.1 Φωτο-καταλυόμενη μετάθεση Fries

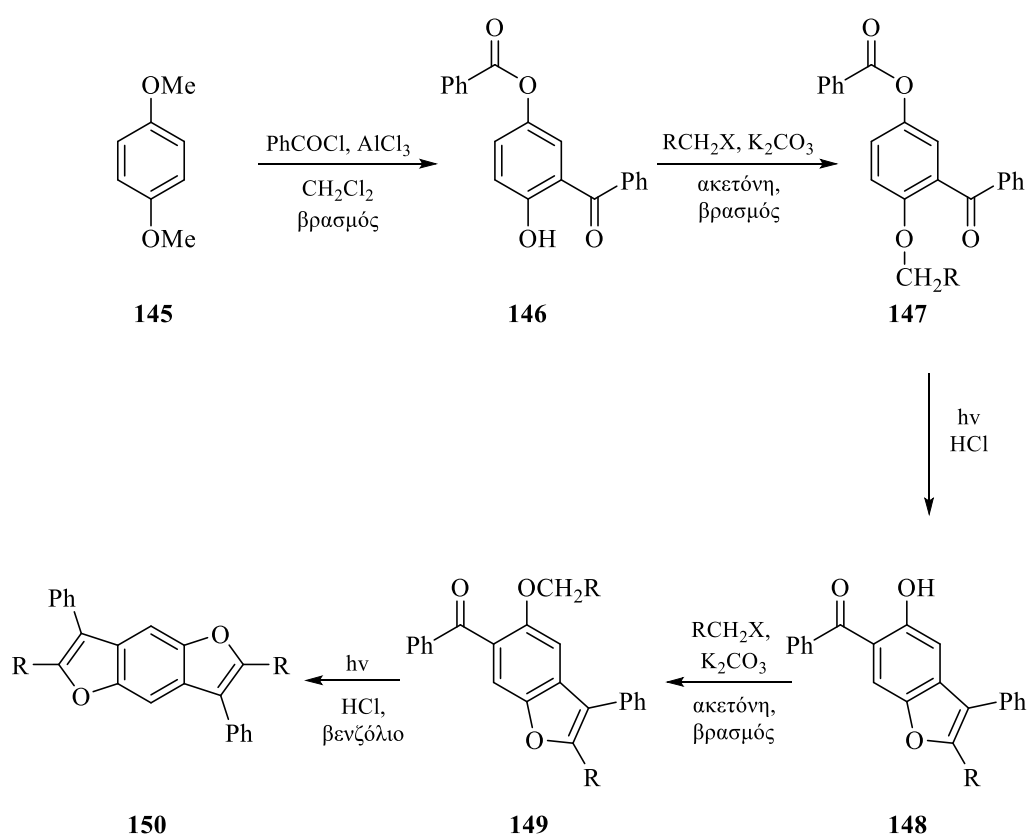
Η φωτο-καταλυόμενη μετάθεση Fries αρυλεστέρων και αμιδίων είναι μία σημαντική κατηγορία φωτοχημικών αντιδράσεων που χρησιμοποιείται για την σύνθεση υποκατεστημένων αρωματικών ενώσεων.<sup>109–111</sup> Η φωτο-καταλυόμενη μετάθεση Fries των αρυλεστέρων είναι μια αντίδραση που λαμβάνει χώρα σε ένα στάδιο μέσω την ομολυτικής διάσπασης του δεσμού C-O του καρβονυλίου, όπου προκύπτουν φορτισμένες ρίζες, ανασυνδιασμός των οποίων δίνει τα προϊόντα μετάθεσης του ακυλίου.<sup>112,113</sup> Η σύνθεση του μετα-βενζοδιφουρανίου **144**, ξεκινώντας από την ένωση **143**, μπορεί να συμβεί μέσω μια φωτο-κυκλοποίησης, η οποία ακολουθείται από κατεργασία με οξύ (Σχήμα 39).<sup>114</sup>



**Σχήμα 39.** Σύνθεση μετα-βενζοδιφουρανίου καταλυόμενη από φως

Η σύνθεση του παρα-βενζοδιφουρανίου **150** λαμβάνει χώρα μέσω μιας φωτοχημικής αντίδρασης η οποία περιλαμβάνει την φωτο-κυκλοποίηση και την φωτο-καταλυόμενη μετάθεση Fries. Για την σύνθεση του **150** επιλέχθηκε

ως ενδιάμεσο ο 4-αλκοξυ-3-βενζοϋλοφαινυλεστέρας **147**,<sup>115</sup> μια ένωση η οποία μπορεί να υποστεί φωτοκυκλοποίηση στο ο-αλκόξυβενζοϋλο τμήμα και αναδιάταξη Fries στο τμήμα του αρυλοεστέρα ταυτόχρονα. Η πορεία ξεκινά από το π-διμεθοξυβενζόλιο **145** που μετασχηματίζεται στο βενζοϊκό 3-βενζοϋλο-4-υδροξυφαινυλεστέρα **146**. Η ένωση **146** αντιδρά με αλκυλαλογονίδια παρουσία ανθρακικού καλίου και προκύπτει το προϊόν **147**. Το **147** ακτινοβολείται και κατεργάζεται με οξύ και συμβαίνει ταυτόχρονη φωτο-κυκλοποίηση/αφυδάτωση και μετάθεση Fries που οδηγεί στο **148**. Αιθεροποίηση του **148** με αλκυλαλογονίδια οδηγεί στο παράγωγο βενζοφουρανίου **149** ακτινοβόληση του οποίου και κατεργασία με οξύ δίνει το επιθυμητό παρα-βενζοδιφουράνιο **150**.

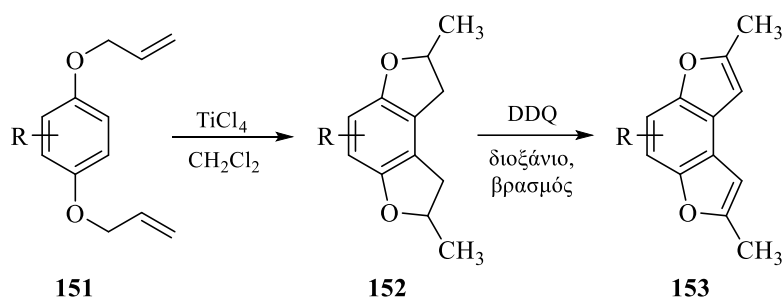


**Σχήμα 40.** Σύνθεση βενζοδιφουρανίων μέσω φωτο-καταλυόμενης μετάθεσης Fries

### 3.1.2 Διπλή αναδιάταξη Claisen

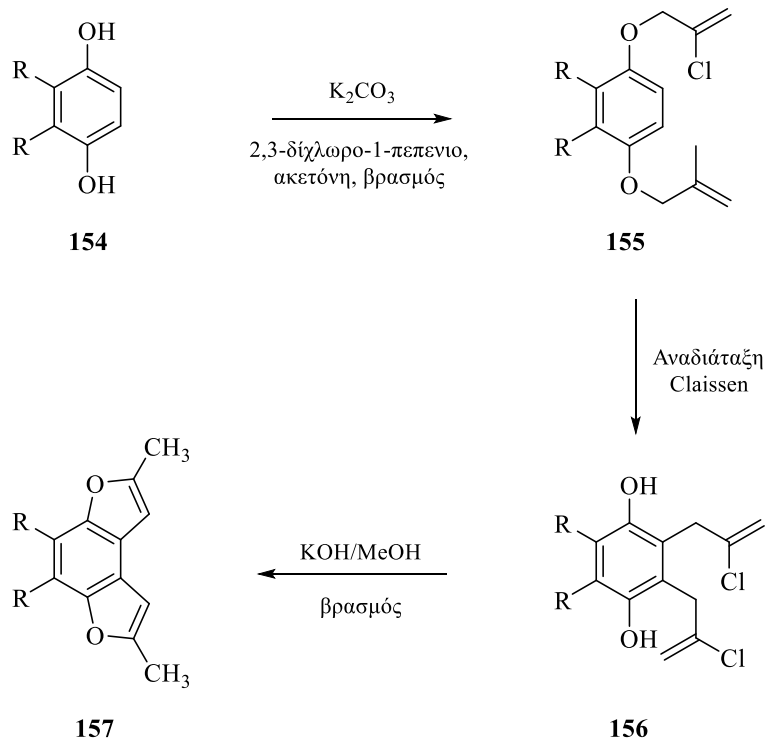
Μια νέα συνθετική πορεία που προτάθηκε για την σύνθεση βενζοδιφουρανίων είναι διπλή αναδιάταξη Claisen. Ο αρχικός μηχανισμός που προτάθηκε φαίνεται στο Σχήμα 41, όπου παρουσιάζεται μια διπλή αναδιάταξη Claisen με την χρήση οξέων κατά Lewis. Η δις-αλλυλιομένη ένωση **151** αποδίδει το παράγωγο διυδροφουρανίου **152** το οποίο με οξείδωση παρουσία 2,3-

δίχλωρο,5.6-δικυανο-βενζοκινόνης (DDQ) οδηγεί στο επιθυμητό βενζοδιφουρανικό παράγωγο **153**.<sup>116,117</sup> Δυστυχώς όμως λόγω του DDQ ο έλεγχος της αντίδρασης καθίσταται δύσκολος καθώς σχηματίζονται πολλά παραπροϊόντα και έτσι η απομόνωση των επιθυμητών προϊόντων είναι σχεδόν αδύνατη.



#### Σχήμα 41. Σύνθεση βενζοδιφουρανίων μέσω διπλής αναδιάταξης Claisen

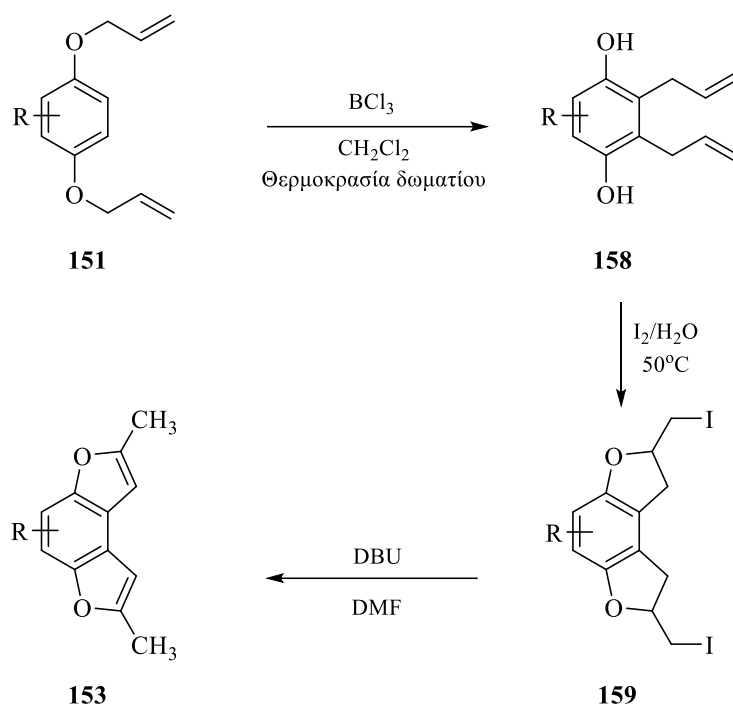
Για την αντιμετώπιση του παραπάνω προβλήματος που παρατηρήθηκε κατά την διαδικασία της οξείδωσης, ερευνήθηκε μια διαφορετική πορεία (Σχήμα 42). Ως αρχικό αντιδραστήριο χρησιμοποιείται η υδροκινόνη **154**, η οποία βράζεται με 2,3-δίχλωρο-1-προπένιο παρουσία ανθρακικού καλίου όπου λαμβάνει χώρα μια αντίδραση αλυλίωσης. Από την διαδικασία αυτή προκύπτει η χλωρο-υδροκινονη **155** διπλή αναδιάταξη Claisen της οποίας οδηγεί στην διόλη **156**. Αποχώρηση των χλωρίων και ενδομοριακή κυκλοποίηση της **156** με βρασμό, παρουσία υδροξειδίου του καλίου οδηγεί στο επιθυμητό προϊόν **157**.



#### Σχήμα 42. Σύνθεση γωνιακών βενζοδιφουρανίων

Μια άλλη εκδοχή της παραπάνω αντίδρασης παρουσιάζεται στο Σχήμα 43, όπου η κυκλοποίηση καταλύεται από ιώδιο. Η προστατευμένη υδροκινόνη **151** υπόκειται σε διπλή αναδιάταξη Claisen παρουσία οξέος κατά Lewis και προκύπτει το παράγωγο υδροκινόνης **158**. Η αναδιαταγμένη ένωση **158** θερμαίνεται παρουσία περίσσειας ιωδίου σε νερό, υφίσταται μια αντίδραση κυκλοποίησης από την οποία προκύπτει ένα παράγωγο διϋδροβενζοδιφουρανίου **159**. Βρασμός του **159** παρουσία DBU οδηγεί στο επιθυμητό βενζοδιφουράνιο **153**.



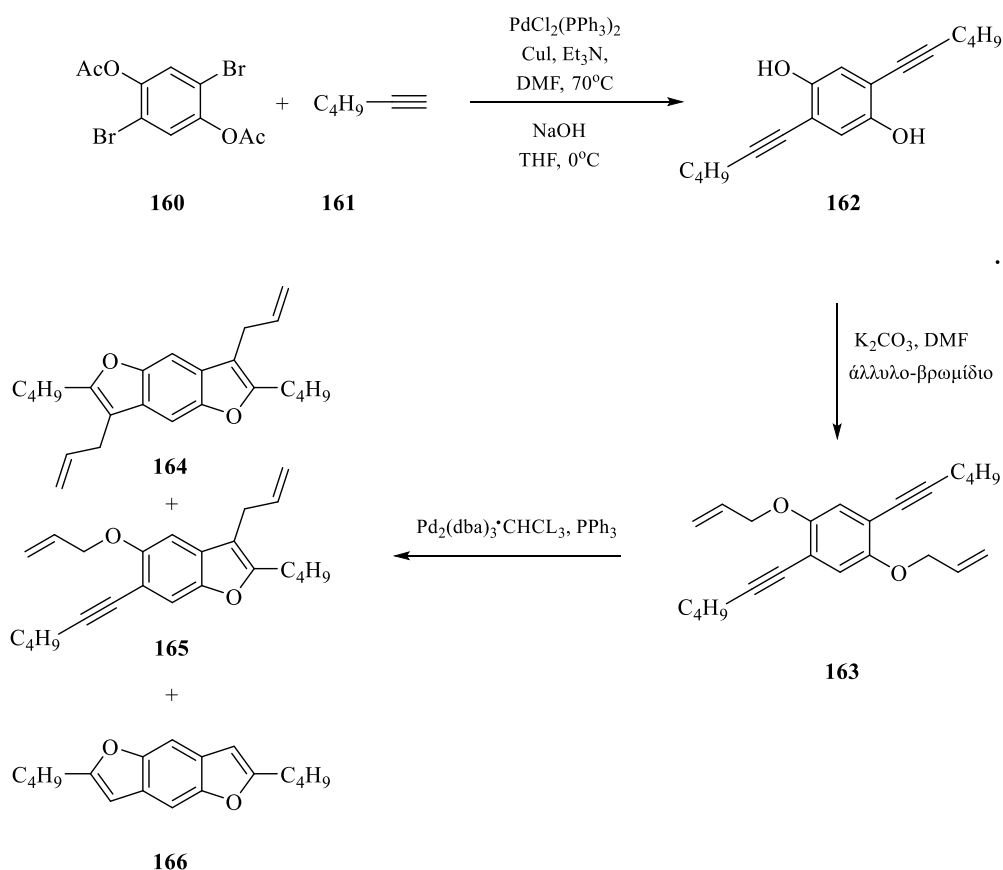


**Σχήμα 43.** Σύνθεση γωνιακών βενζοδιφουρανίων

### 3.1.3 Καταλυόμενη από παλλάδιο

Τα τελευταία χρόνια η κατάλυση με την χρήση μετάλλων μετάπτωσης και ειδικά παλλαδίου για κυκλοποίηση ορθο-αλκυνουλαμινοών, αλκοολών και των παραγώγων τους, για την σύνθεση ετεροκυκλικών ενώσεων όπως τα βενζοφουράνια, έχει μελετηθεί εκτενώς.<sup>118</sup>

Ως πρώτη ύλη για την σύνθεση επιλέχθηκε μια διβρωμιωμένη ένωση. Μπορεί επίσης να χρησιμοποιηθεί και ένα δι-ιωδίδιο.<sup>119</sup> Η ένωση **160** αντιδρά με ένα τερματικό αλκίνιο **161**, έχουμε μια σύζευξη Sonogashira<sup>120</sup> ακολουθούμενη από υδρόλυση, από την οποία προκύπτει το προϊόν **163**. Το προϊόν **162** αντιδρά με άλλυλοβρωμίδιο παρουσία ανθρακικού καλίου και οδηγούμαστε στην ένωση **163**. Η ένωση **163** βράζεται σε διαλύτη ακετονιτρίλιο παρουσία καταλύτη παλλαδίου και τριφαινυλοφωσφίνης και υπόκεινται σε μια αντίδραση διπλής κυκλοποίησης και θα προκύψουν τα προϊόντα **164**, **165** και **166**. Παρατηρήθηκε πως με μεταβολή του διαλύτη και της θερμοκρασίας βρασμού η αναλογία των προϊόντων αλλάζει, συνεπώς αποτελούν δύο πολύ σημαντικούς παράγοντες για την αντίδραση. Το προϊόν **164** συνήθως λαμβάνεται ως αποκλειστικό με την καλύτερη απόδοση 93% στους 60 °C σε διαλύτη DMF, ενώ το προϊόν **166** στις περισσότερες περιπτώσεις δεν προκύπτει καν (Σχήμα 44).<sup>121</sup>



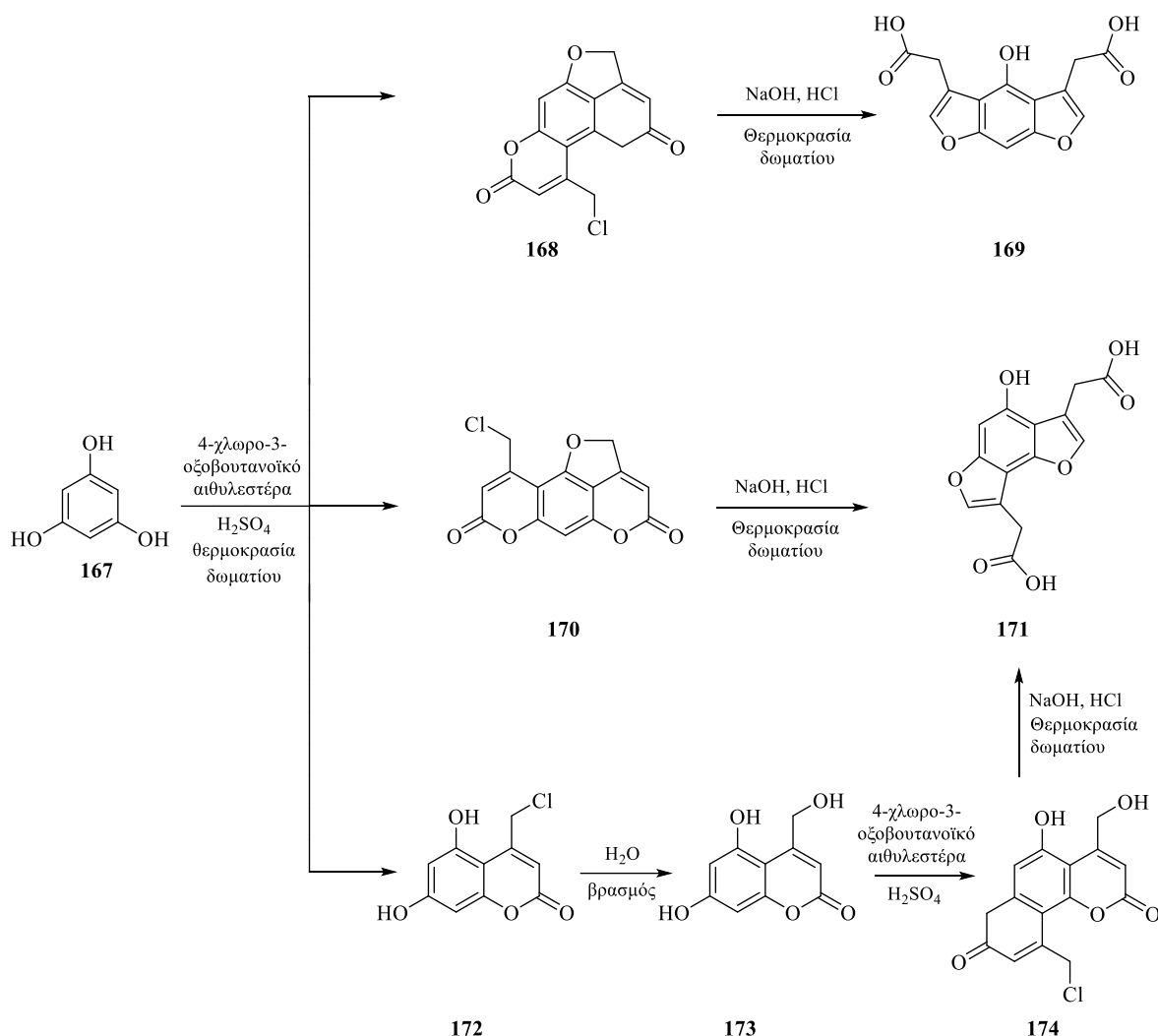
**Σχήμα 44.** Σύνθεση βενζοδιφουρανίων καταλυόμενη από παλλάδιο

### 3.1.4 Από φλωρογλυκίνη

Η φλωρογλυκίνη **167** είναι μια ένωση, η οποία χρησιμοποιείται στην οργανική χημεία για την σύνθεση φαρμάκων και εκρηκτικών. Είναι μια από τις ισομερείς βενζολοτερόλες. Από το συγκεκριμένο αρχικό μπορεί να προκύψει το μ-παράγωγο και στην γωνιακή αλλά και στην γραμμική του μορφή.<sup>122</sup>

Κατεργασία της φλωρογλυκίνης με 4-χλωρο-3-οξοβουτανοϊκό αιθυλεστέρα οδηγεί στις δύο διπυρόνες **168** και **170**, οι οποίες αποτελούν πρόδρομες ενώσεις για την σύνθεση των βενζοδιφουρανίων. Από την αντίδραση αυτή επίσης προκύπτει και το παράγωγο κουμαρίνης **172**. Υπό ισχυρές αλκαλικές συνθήκες ο πυρονικός δακτύλιος που είναι ενωμένος με τον φουρανικό υφίσταται υδρόλυση και προκύπτει το πρώτο φουρανοξικό θραύσμα. Ταυτόχρονα από τον πυρονικό δακτύλιο που ενώνεται με την ομάδα του χλωρομεθυλίου θα προκύψει το άλλο φουρανοξικό θραύσμα. Τελικά προϊόντα είναι τα δύο βενζοδιφουράνια **169** και **171**. Συνεπώς ανάλογα με το ενδιαμέσο διπυρόνης μπορεί να προκύψει είτε γραμμικό είτε γωνιακό βενζοδιφουράνιο.<sup>123,124</sup> Το γωνιακό φουράνιο **171** μπορεί να προκύψει και μέσω μιας δεύτερης πορείας. Στο παράγωγο κουμαρίνης **173** η ομάδα χλωρίου αντικαθίσταται με ομάδα υδροξυλίου και προκύπτει η υδροξυμέθυλκουμαρίνη **173**. Κατεργασία της ένωσης **173** με 4-χλωρο-3-

οξοβουτανοϊκό αιθυλεστέρα οδηγεί στην διπυρόνη **174** η οποία υπό αλκαλικές συνθήκες και μέσω της διαδικασίας που περιγράφεται και για τις ενώσεις **169** και **170** προκύπτει το γωνιακό βενζοδιφουράνιο **171**. Η πορεία αυτή παρουσιάζει καλύτερη απόδοση διότι ο πυρρονικός δακτύλιος που συνδέεται με την υδροξυ-μεθυλομάδα είναι σταθερότερος (Σχήμα 45).<sup>125</sup>

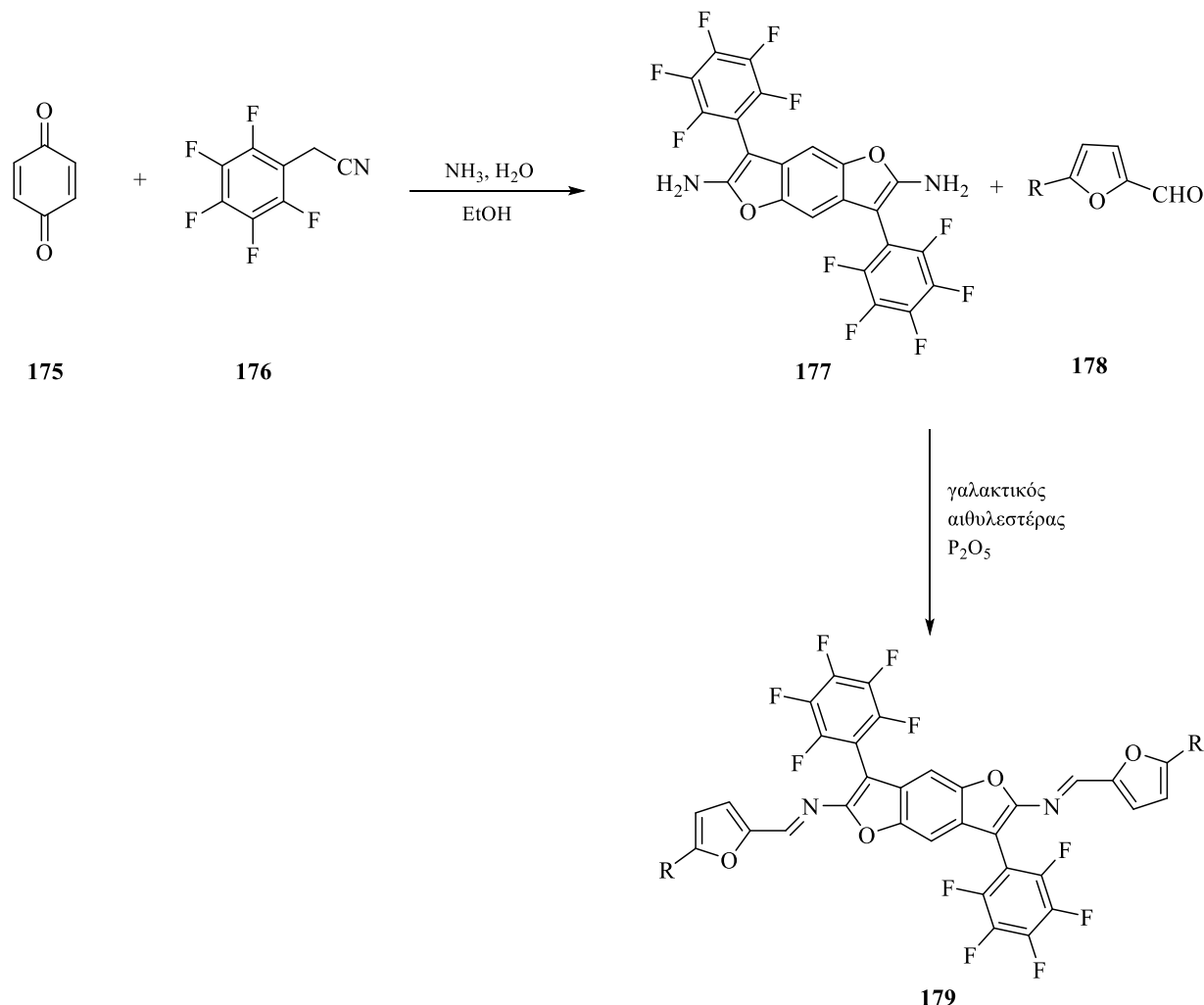


**Σχήμα 45.** Σύνθεση βενζοδιφουρανίων από φλωρογλυκίνη

### 3.1.5 Από βενζοκινόνη

Η παρακάτω μέθοδος σύνθεσης βενζοδιφουρανίων, συζευγμένα με τμήματα αζωμεθίνης, ερευνηθήκη στα πλαίσια της πράσινης χημείας. Τα δύο στάδια της πορείας βασίζονται σε αντιδράσεις συμπύκνωσης που ως μοναδικό παραπροϊόν παράγεται νερό καθώς επίσης οι διαλύτες που χρησιμοποιούνται, η αιθανόλη και ο γαλακτικός αιθυλεστέρας, είναι πράσινοι.<sup>126</sup> Στο πρώτο βήμα λαμβάνει χώρα μια προσθήκη Michael μεταξύ της βενζοκινόνης **175** και του καρβανιόντος του υπερφθορο-φαινολικού-ακετονιτριλίου **176**, όπου μετά από δύο ενδομοριακές κυκλοποιήσεις οδηγεί στο βενζοδιφουρανικό παράγωγο **177**.<sup>127</sup> Η χρήση της αιθανόλης ως διαλύτη καθιστά πολύ εύκολη της

διαδικασία απομόνωσης της ένωσης με μια απλή διήθηση καθώς η ένωση **177** καταβυθίζεται. Περεταίρω κατεργασία της ένωσης **177** με την ένωση **178** σε γαλακτικό αιθυλεστέρα παρουσία  $P_2O_5$ , μέσω μιας αντίδρασης συμπύκνωσης, οδηγεί στο συζευγμένο βενζοδιφουράνιο **179** (Σχήμα 46).<sup>128</sup>



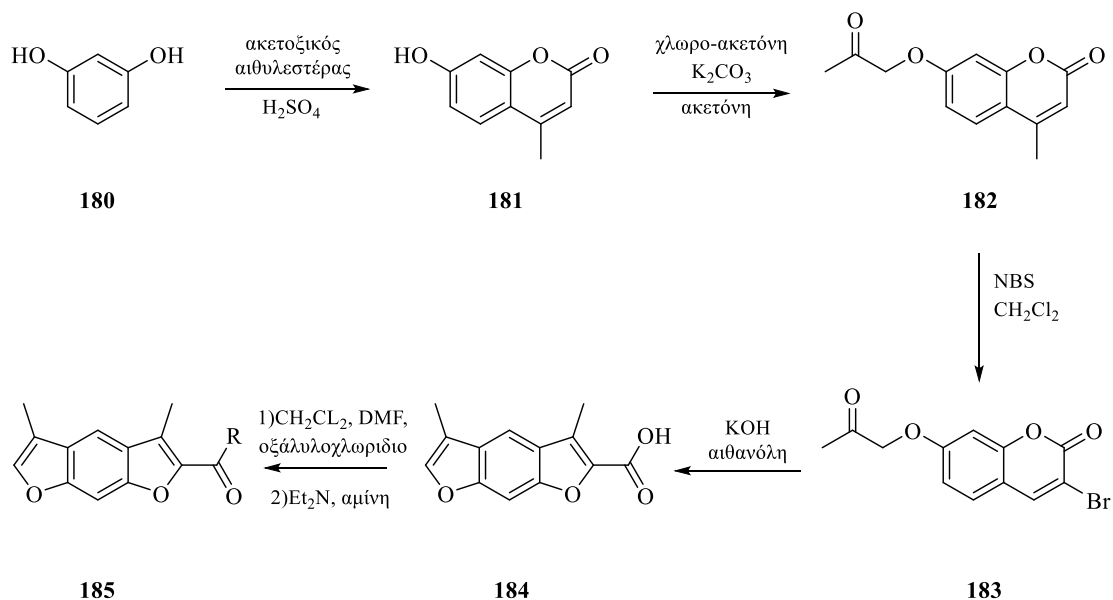
**Σχήμα 46.** Σύνθεση βενζοδιφουρανίων από βενζοκινόνη

### 3.1.6 Από ρεσορκινόλη

Η ρεσορκινόλη είναι μια αρωματική οργανική ένωση που ανήκει στην κατηγορία των βενζοδιολών. Μέσω της παρακάτω συνθετικής πορείας οδηγεί σε αμιδικά παράγωγα βενζοδιφουρανίου, τα οποία πιθανώς παρουσιάζουν αντιμικροβιακή δράση.<sup>129,130</sup>

Αντίδραση Pechmann μεταξύ της ρεσορκινόλης **180** και του ακετοξικού αιθυλεστέρα παρουσία θεικού οξέος οδηγεί στην 7-υδρόξυ-4-μέθυλ-κουμαρίνη **181**.<sup>131</sup> Συμπύκνωση της ένωσης **181** με χλώρο-ακετόνη παρουσία ανθρακικού καλίου σε διαλύτη ακετόνη οδηγεί στο παράγωγο κουμαρίνης **182**. Το παράγωγο **182** θα υποστεί μια αντίδραση βρωμίσωσης<sup>132</sup> δίνοντας το προϊόν **183**. Το **183** θα υποστεί μια αντίδραση κυκλοποίησης<sup>133</sup> σε αλκαλικό

περιβάλλον με κύριο προϊόν το 3,4-διμεθυλ-βενζοδιφουραν-2-καρβοξυλικό οξύ **184**. Το οξύ **184** μετατρέπεται σε χλωρίδιο οξέος, εάν κατεργαστεί με οξάλυλοχλωρίδιο, το οποίο αντιδρά με πληθώρα αμινών και υπόκειται μια αντίδραση υποκατάστασης από την οποία προκύπτουν διάφορα αμιδικά παράγωγα βενζοδιφουρανίου **185** (Σχήμα 47).

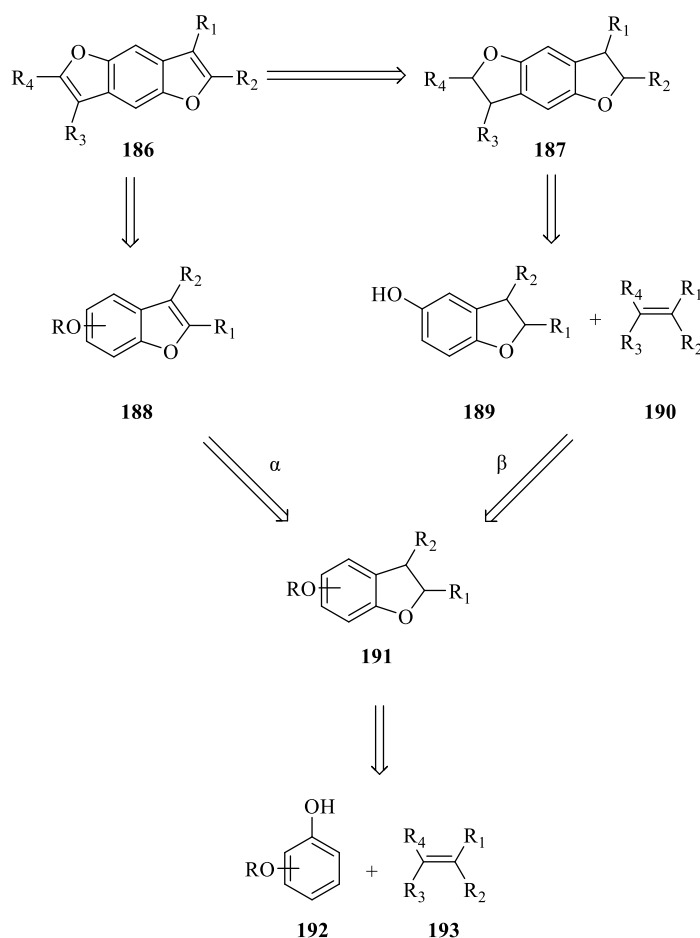


**Σχήμα 47.** Σύνθεση βενζοδιφουρανίων από ρεσορκινόλη

## Β. Συζήτηση-Αποτελέσματα

### 1. Ρετροσυνθετική ανάλυση

Σκοπός της συγκεκριμένης εργαστηριακής έρευνας είναι η μελέτη της οξειδωτικής κυκλοποίησης 1,4-υποκατεστημένων φαινολών με οξειδωτικά αντιδραστήρια του υπερσθενούς ιωδίου παρουσία αλκενίων, με αποτέλεσμα την σύνθεση βενζοφουρανίων **188** και βενζοδιφουρανίων **186**. Μια πιθανή ρετροσυνθετική ανάλυση βενζοδιφουρανίου παρουσιάζεται στο Σχήμα 48. Τα βενζοδιφουράνια **186**, τα οποία περιέχουν τέσσερις διαφορετικούς υποκαταστάτες, προκύπτουν κατά την αρωματοποίηση των βενζοδιιδροφουρανίων **187**, τα οποία με τη σειρά τους προέρχονται από την οξειδωτική κυκλοποίηση των φαινολών **189** με ένα αλκένιο **190**. Η φαινόλη **189** προκύπτει από την αποπροστασία της αιθερικής ομάδας του διϋδροβενζοφουρανίου **191**, όπως απεικονίζεται στην πορεία β. Το βενζοφουράνιο **188** θα μπορούσε να προκύψει από την αρωματοποίηση του διϋδροβενζοφουρανίου **191**, όπως παρουσιάζεται στην πορεία α. Το διϋδροβενζοφουράνιο **191** προέρχεται από την οξειδωτική κυκλοποίηση της φαινόλης **192** με ένα διαφορετικό αλκένιο **193**.

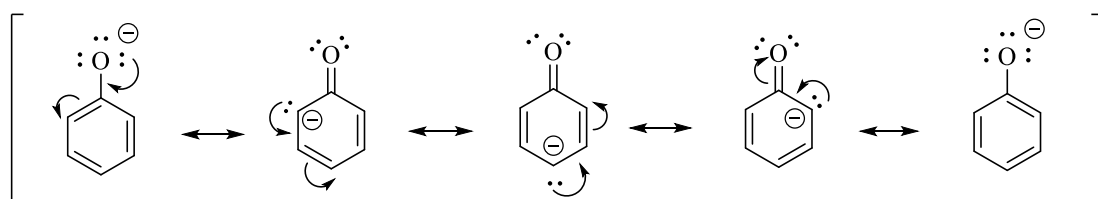


Σχήμα 48. Ρετροσυνθετική πορεία

## 2. Σύνθεση φαινολών

Οι φαινόλες αποτελούν μια πολύ σημαντική κατηγορία οργανικών ενώσεων με σημαντικές βιολογικές ιδιότητες που απαντώνται ευρέως στην φύση και χρησιμοποιούνται ως ενδιάμεσα στην βιομηχανική σύνθεση διάφορων προϊόντων, όπως οι κόλλες και τα αντισηπτικά. Οι φαινόλες που χρησιμοποιήθηκαν κατά την συγκεκριμένη εργαστηριακή έρευνα ήταν η κατά κύριο λόγο οι π-υποκατεστημένες φαινόλες ή 1,4-διυποκατεστημένες φαινόλες. Ο λόγος που επιλέχθηκαν οι συγκεκριμένες φαινόλες είναι διότι λόγω συντονισμού καθίστανται πιο δραστικά υποστρώματα.

Όταν η φαινόλη αποπρωτονιώνεται η συζυγής βάση της σταθεροποιείται μέσω συντονισμού (Σχήμα 49). Η υδροξυλομάδα είναι ένας ισχυρά ενεργοποιός ο- και π-κατευθυντήριος υποκαταστάτης σε αντιδράσεις ηλεκτρονιόφιλης αρωματικής υποκατάστασης.<sup>134</sup> Η ηλεκτρονιακή πυκνότητα είναι αυξημένη στις ο- και π- θέσεις και όταν ένας υποκαταστάτης συνδεθεί στις δύο αυτές θέσεις έχουμε επέκταση της συζυγίας και εκτός δακτυλίου. Άρα υπάρχουν περισσότερες δομές συντονισμού γεγονός που καθιστά σταθερότερη την ενδιάμεση μεταβατική κατάσταση.



**Σχήμα 49.** Συντονισμός φαινόλης

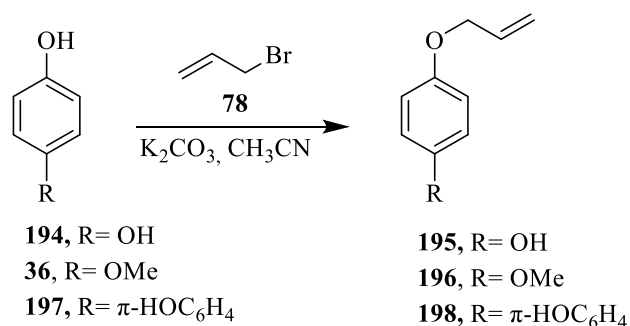
Συνεπώς τα ο- και π- υποκατεστημένα φαινολικά υποστρώματα είναι ισχυρά ενεργοποιημένα και κατάλληλα για αντιδράσεις ηλεκτρονιόφιλης προσθήκης. Ο λόγος που οι π-υποκατεστημένες φαινόλες είναι καλύτερα υποστρώματα από τις ο-υποκατεστημένες φαινόλες, είναι οι ισχυρές στερεοχημικές παρεμποδίσεις που παρατηρούνται στις ο-υποκατεστημένες φαινόλες.

Η δημιουργία των φαινολικών παραγώγων γίνεται με την προστασία μιας ομάδας υδροξυλίου. Η προστασία και η αποπροστασία των φαινολών αποτελεί ένα σημαντικό ζήτημα στην οργανική χημεία, καθώς οι φαινόλες χρησιμοποιούνται εκτενώς στις συνθέσεις πολλαπλών σταδίων. Σκοπός της προστασίας είναι να αποφευχθούν πιθανές παράπλευρες αντιδράσεις που θα μπορούσαν να συμβούν κατά την διάρκεια της σύνθεσης. Η επιλογή της προστατευτικής ομάδας όπως και των συνθηκών της αντίδρασης είναι πολύ σημαντική. Οι αιθέρες, όπως και οι εστέρες αποτελούν τις πιο διαδεδομένες ομάδες προστασίας των φαινολών.<sup>135</sup> Οι μέθυλο-, άλλυλο- και βένζυλο-

προστατευμένες φαινόλες χρησιμοποιούνται εκτενώς σε ένα ευρύ φάσμα αντιδράσεων λόγω της σταθερότητας τους.

Στην περίπτωση των φαινολών που παρουσιάζονται στο Σχήμα 50 η προστασία του υδροξυλίου γίνεται με την αλλυλομάδα, μέσω μιας αντίδρασης πυρηνόφιλης υποκατάστασης με αλλυλοβρωμίδιο. Η προστασία στην περίπτωση της υδροκινόνης **194** και του 4,4'-διυδροξυδιφαινυλίου **196** γίνεται προκείμενου κατά την οξείδωση τους παρουσία αλκενίου για τον σχηματισμό διϋδροβενζοφουρανίου να αντιδράσει μόνο το ένα υδροξύλιο.

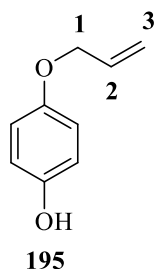
Ένα μίγμα του αλλυλοβρωμιδίου **78** και των αντίστοιχων φαινολών, δηλαδή της υδροκινόνης **194**,<sup>136</sup> της π-μεθοξυφαινόλης **36** και της (1,1'-διφαινυλ)-4,4'-διόλης **197** βράζεται για 24 ώρες σε διαλύτη ακετονιτρίλιο παρουσία άνυδρου ανθρακικού καλίου, οδηγώντας στα αλλυλο-υποκατεστημένα παράγωγα **195**, **196**, **198**, τα οποία απομονώνονται με χρωματογραφία υπό κενό (Σχήμα 50).<sup>137</sup>



### Σχήμα 50. Φαινολικά παράγωγα

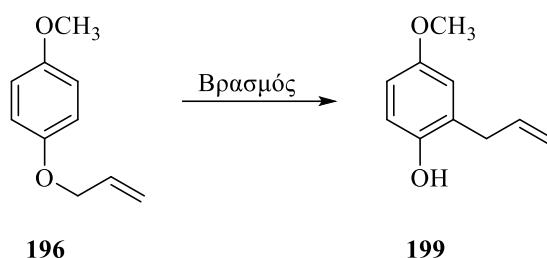
Οι ενώσεις **195**, **196** και **198** είναι γνωστές στην βιβλιογραφία, και ταυτοποιούνται με φάσματα NMR. Στο φάσμα <sup>1</sup>H NMR η αλλυλομάδα παρουσιάζει κάποιες χαρακτηριστικές κορυφές, οι οποίες οδηγούν στην ταυτοποίηση των προϊόντων. Στο φάσμα της π-αλλυλοξυφαινόλης **195** έχουμε μια πολλαπλή κορυφή σε δ 6.12-6.02 ppm η οποία αντιστοιχεί στο ένα βινυλικό πρωτόνιο που συνδέεται με τον C<sub>2</sub>, ο οποίος στο <sup>13</sup>C NMR δίνει σήμα σε δ 69.70 ppm. Με δύο διπλές διπλών κορυφές εμφανίζονται τα άλλα δύο βινυλικά πρωτόνια που αντιστοιχούν στον C<sub>3</sub> μια σε δ 5.42 ppm και μια σε δ 5.30 ppm και τέλος έχουμε μια διπλή κορυφή σε δ 4.51 ppm, η οποία αντιστοιχεί στα δύο πρωτόνια της αλλυλομάδας, τα οποία συνδέονται με τον C<sub>1</sub> (Εικόνα 8). Εμφανίζεται επίσης μια απλή κορυφή για δ 4.91 ppm για το πρωτόνιο του υδροξυλίου. Τα πρωτόνια του αρωματικού δακτυλίου εμφανίζονται ως ένα AA' BB' σύστημα τεσσάρων πρωτονίων σε δ 6.83 και 6.78 ppm. Στο φάσμα <sup>13</sup>C NMR εμφανίζονται έξι κορυφές όπως είναι αναμενόμενο, καθώς οι άνθρακες οι οποίοι βρίσκονται σε ίδια ηλεκτρονιακά περιβάλλοντα εμφανίζουν ως ένα σήμα.





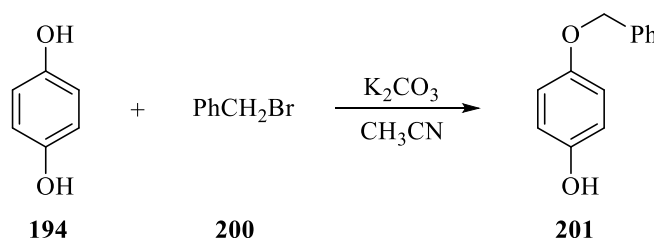
**Εικόνα 8.** π-αλλυλοξυφαινόλη

Η 1-αλλυλοξυ-4-μεθοξυβενζαλδεΐδη **196** βράζεται σε ο-ξυλόλιο, στους 200-205 °C, προκειμένου να λάβει χώρα η μετάθεση Claisen της αλλυλομάδας και να λάβει χώρα η αποπροστασία της ομάδας του υδροξυλίου ώστε να προκύψει η αντίστοιχη φαινόλη **199** (Σχήμα 51).



**Σχήμα 51.** Μετάθεση Claisen της 1-αλλυλοξυ-4-μεθοξυβενζαλδεΐδης

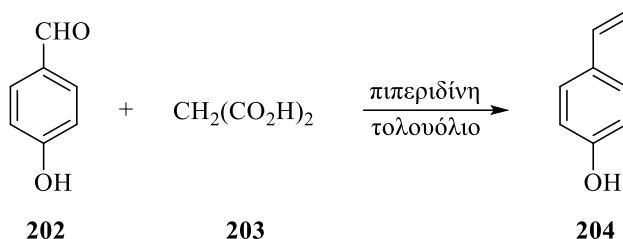
Αντίστοιχα με την σύνθεση των φαινολικών παραγώγων **195**, **196** και **198** λαμβάνει χώρα και η σύνθεση της π-βενζυλοξυφαινόλης **201**.<sup>138</sup> Μίγμα της υδροκινόνης **194** και του βενζυλοβρωμιδίου **200** βράζεται σε διαλύτη ακετονιτρίλιο παρουσία άνυδρου ανθρακικού καλίου και προκύπτει η 4-(βενζυλοξυ)φαινόλη **201**, η οποία απομονώνεται με χρωματογραφία υπό κενό (Σχήμα 52).



**Σχήμα 52.** Σύνθεση της π-βενζυλοξυφαινόλης

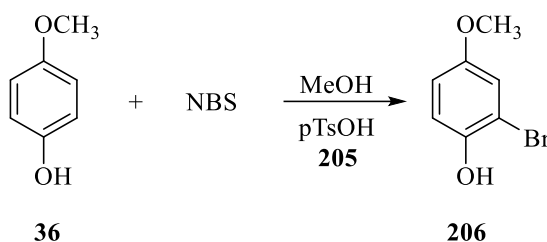
Η 4-βινυλοφαινόλη **204** συντέθηκε επίσης εργαστηριακά καθώς δεν είναι μια εμπορικά διαθέσιμη φαινόλη. Πρόκειται για μια αντίδραση συμπύκνωσης της π-υδροξυβενζαλδεΐδης **202** και του μαλονικού οξέος **203**, ακολουθούμενη από αποκαρβοξυλίωση. Σε ένα μίγμα π-υδροξυβενζαλδεΐδης **202** και μαλονικού οξέος **203**, προστίθεται υγρή πιπεριδίνη. Το μίγμα της αντίδρασης

βράζεται σε διαλύτη τολουόλιο. Η 4-βινυλοφαινόλη **204** απομονώνεται με χρωματογραφία στήλης (Σχήμα 53).<sup>139</sup>



**Σχήμα 53.** Σύνθεση 4-βινυλοφαινόλης

Οι βρωμιωμένες φαινόλες και τα παράγωγά τους αποτελούν επίσης σημαντικά δομικά στοιχεία για την σύνθεση πολλών προϊόντων με φαρμακευτικό ενδιαφέρον. Έτσι σε ένα μίγμα π-μεθοξυφαινόλης **36** και π-τοσυλοσουλφονικού οξέος **205** που αναδεύεται σε θερμοκρασία δωματίου, προστίθεται διάλυμα Ν-βρωμοηλεκτριμιδίου (NBS) σε μεθανόλη. Η 2-βρωμο-4-μεθοξυφαινόλη **206** απομονώνεται με χρωματογραφία στήλης (Σχήμα 54).<sup>140</sup>



**Σχήμα 54.** Σύνθεση 2-βρωμο-4-μεθοξυφαινόλης

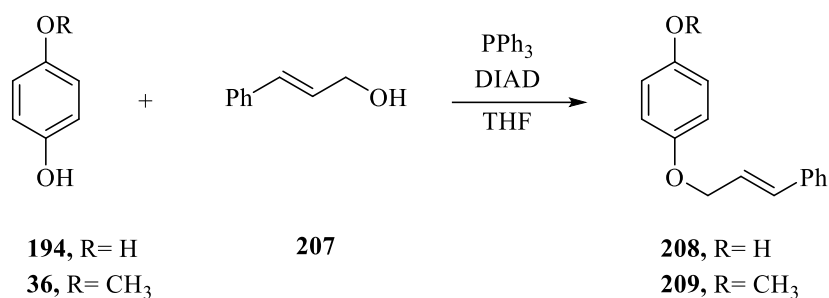
Το π-τοσυλοσουλφονικό οξύ (pTsOH) **205** χρησιμοποιήθηκε για να αποφευχθεί η διβρωμίωση. Το **205** συζευγνύεται με την φαινόλη οδηγώντας έτσι την βρωμίωση μόνο σε ο-θέση.

Μια άλλη μέθοδος για την σύνθεση νέων φαινολικών παραγώγων είναι η αντίδραση Mitsunobu. Η συγκεκριμένη αντίδραση σε συνδυασμό με μια μετάθεση Claisen μπορεί να οδηγήσει στην σύνθεση φαινολών.

Η αντίδραση Mitsunobu είναι μια ευρέως χρησιμοποιούμενη μέθοδος για την αφυδατική σύζευξη πρωτοταγών και δευτεροταγών αλκοολών με ένα πυρηνόφιλο παρουσία ενός οξειδωτικού αζω-αντιδραστήριου (DIAD) και ενός αναγωγικού αντιδραστήριου φωσφίνης (PPh<sub>3</sub>).<sup>141</sup> Η αντίδραση λαμβάνει χώρα σε ήπιες, ουδέτερες συνθήκες. Ως πυρηνόφιλα μπορούν να δράσουν: καρβοξυλικά οξέα, φαινόλες, διόλες, κ.α. Η αντίδραση αυτή μπορεί να χρησιμοποιηθεί για την σύνθεση εστέρων, κυκλικών αιθέρων και αρυλαιθέρων. Κατά την αντίδραση, το αζω-αντιδραστήριο ανάγεται σε ένα παράγωγο υδραζίνης, ενώ η φωσφίνη οξειδώνεται προς φωσφινόξείδιο, οι ενώσεις αυτές που δημιουργούνται αποτελούν τα παραπροϊόντα της

αντίδρασης και καθιστούν σε κάποιο βαθμό δύσκολο τον διαχωρισμό των επιθυμητών προϊόντων.<sup>142</sup>

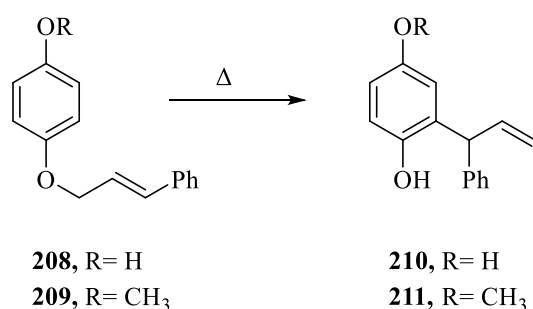
Εργαστηριακά συντέθηκαν δύο προϊόντα με την αντίδραση Mitsunobu. Ως αρχικές ενώσεις χρησιμοποιήθηκαν η π-υδροκινόνη **194** και η π-μεθοξυφαινόλη **36**, ως πυρηνόφιλο χρησιμοποιήθηκε η κινναμωμική αλκοόλη **207**. Η αντίδραση έλαβε χώρα παρουσία τριφαινυλοφωσφίνης και DIAD (Σχήμα 55).



### Σχήμα 55. Αντίδραση Mitsunobu

Προκειμένου να οδηγηθούμε στα επιθυμητά φαινολικά παράγωγα **210** και **211**, τα προϊόντα της αντίδρασης Mitsunobu **208** και **209** θερμαίνονται σε οξυγόλιο ώστε να συμβεί η μετάθεση Claisen και να απελευθερωθεί η ομάδα υδροξυλίου (Σχήμα 56)

Ενώ η σύνθεση των προϊόντων **208** και **209** ήταν επιτυχής με αποδόσεις 89% και 56% αντίστοιχα, η απομόνωση των φαινολικών παραγώγων, διαμέσου της μετάθεσης Claisen, δεν ήταν δυνατή.



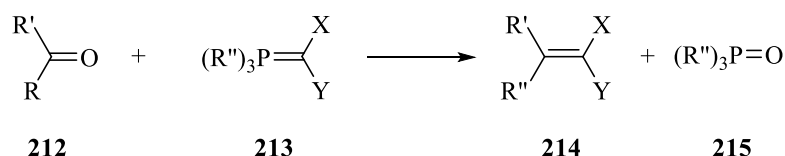
### Σχήμα 56. Αντίδραση Claisen

## 3. Σύνθεση αλκενίων

Η αντίδραση Wittig αποτέλεσε χρήσιμο εργαλείο για την εργαστηριακή σύνθεση των αλκενίων, τα οποία δεν ήταν εμπορικά διαθέσιμα και χρησιμοποιήθηκαν για την οξειδωτική κυκλοποίηση των φαινολών με ενώσεις του υπερσθενούς ιωδίου.

Η αρχική μορφή της αντίδρασης ανακαλύφθηκε το 1953<sup>143</sup> από τους Wittig και Geissler και αποτέλεσε ορόσημο για την οργανική σύνθεση. Πλέον η αντίδραση Wittig αποτελεί μια από τις πιο συχνά χρησιμοποιούμενες μεθόδους σύνθεσης αλκενίων.

Η αντίδραση λαμβάνει χώρα μεταξύ μια καρβονυλικής ένωσης **212**, αλδεΐδης ή κετόνης, και ενός φωσφονιακού υλιδίου **213** δίνοντας ως προϊόντα ένα αλκένιο **214** και το φωσφινόξειδιο **215**, ως παραπροϊόν.<sup>144</sup>

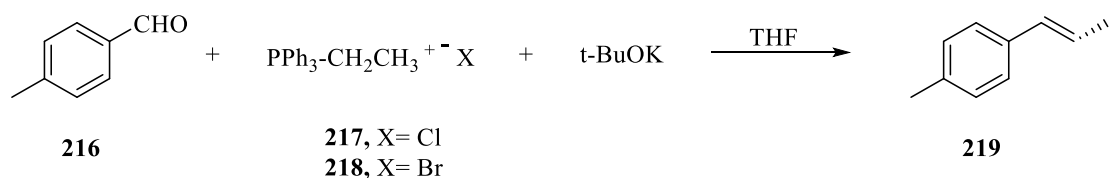


### Σχήμα 57. Αντίδραση Wittig

Υπάρχουν αρκετοί λόγοι που κάνουν την αντίδραση Wittig να χρησιμοποιείται ευρέως:<sup>145</sup> τα αρχικά αντιδραστήρια είναι εύκολα διαθέσιμα, οι συνθήκες της αντίδρασης είναι ήπιες, τα υλίδια είναι ανθεκτικά μόρια και κατά συνέπεια αποτελεί μια αντίδραση κατάλληλη για την σύνθεση πολύπλοκων μορίων. Πλεονέκτημα της αντίδρασης αποτελεί το γεγονός ότι η καρβονυλική ομάδα αντικαθίσταται από έναν διπλό δεσμό C-C χωρίς να σχηματίζονται τα ισομερή αλκένια. Συνεπώς πρόκειται για μια στερεοεκλεκτική αντίδραση, η οποία μπορεί εύκολα να αποδώσει το επιθυμητό (Z) ή (E) ισομερές του αλκενίου με χρήση των κατάλληλων αντιδραστηρίων.<sup>146</sup>

Η αντίδραση λαμβάνει χώρα σε μέτρια έως ήπια αλκαλικές συνθήκες και έτσι είναι δυνατή η σύνθεση ευαίσθητων αλκενίων όπως τα καροτενοειδή, στεροειδή και άλλα φυσικών προϊόντα.<sup>143</sup>

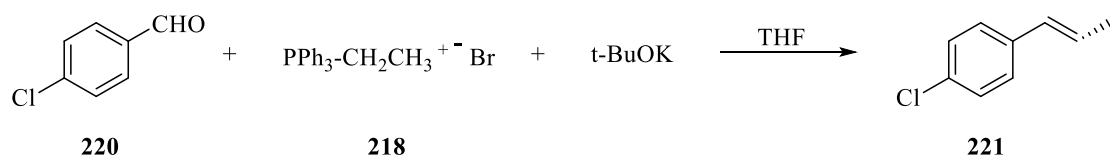
Εργαστηριακά για την σύνθεση του αλκενίου **219** χρησιμοποιήθηκε η 4-μεθυλοβενζαλδεΐδη **216** και αιθυλοτριφαινυλο-φωσφονιακό άλας ιωδίου ή βρωμίου **217** ή **218**, παρουσία t-βουτοξειδίου του καλίου σε διαλύτη τετραϋδροφουράνιο. Η αντίδραση λαμβάνει χώρα σε θερμοκρασία δωματίου και ατμόσφαιρα αζώτου (Σχήμα 58). Το προϊόν λαμβάνεται ως ένα ρακεμικό μίγμα *cis* και *trans* ισομερών, του οποίου δεν είναι δυνατός ο διαχωρισμός. Στην αντίδραση οξείδωσης των φαινολών παρουσία δις(τριφθοροακετοξυ)ιωδοβενζολίου, όπου το αλκένιο **219** συμμετέχει, με την τιμή των σταθερών σύζευξης διαπιστώνεται πως τελικά το ισομερές που αντιδρά είναι το *trans*.



### Σχήμα 58. Αντίδραση Wittig της 4-μεθυλοβενζαλδεΐδης

Παρατηρήθηκε πως με το άλας ιωδίου οι αποδόσεις ήταν υψηλότερες. Παρουσία του αιθυλοτριφαίνυλο-φωσφονιακού άλατος του ιωδίου σημειώθηκε απόδοση 88%, ενώ παρουσία του αιθυλοτριφαίνυλο-φωσφονιακού άλατος του βρωμίου σημειώθηκε απόδοση 77%. Η διαφορά αυτή των αποδόσεων είναι αναμενόμενη. Το ιώδιο και το βρώμιο ανήκουν και τα δύο στην ομάδα των αλογόνων. Το ιώδιο είναι το μεγαλύτερο σε μέγεθος αλογόνο, οπότε σχηματίζει ασθενέστερους δεσμούς C-I διότι η επικάλυψη του δεσμού είναι μικρότερη και κατά συνέπεια διαθέτει μικρότερη ισχύ δεσμού από τον δεσμό C-Br. Συνεπώς το ιώδιο αποτελεί καλύτερη αποχωρούσα ομάδα από το βρώμιο, γεγονός που δικαιολογεί την αυξημένη απόδοση της αντίδρασης με την χρήση του αιθυλοτριφαίνυλο-φωσφονιακού άλατος του ιωδίου.

Με την ίδια μέθοδο συντέθηκε και το χλωριωμένο αλκένιο **221** με αρχικό αντιδραστήριο την 4-χλωροβενζαλδεΐδη **220** και το και αιθυλοτριφαίνυλο-φωσφονιακό άλας του βρωμίου **218** παρουσία t-βουτοξειδίου του καλίου σε διαλύτη τετραϋδροφουράνιο. Η αντίδραση λαμβάνει χώρα σε θερμοκρασία δωματίου και ατμόσφαιρα αζώτου (Σχήμα 59). Η απόδοση της αντίδρασης ήταν 89%, αρκετά ικανοποιητική, όμως το προϊόν δεν απομονώθηκε εντελώς καθαρό. Αντίστοιχα με το αλκένιο **219** και το **221** λαμβάνεται ως ρακεμικό μίγμα *cis* και *trans* ισομερών.



### Σχήμα 59. Αντίδραση Wittig της 4-χλωροβενζαλδεΐδης

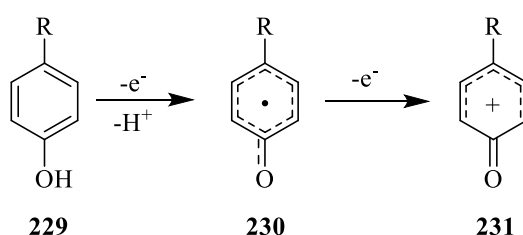
Οι ενώσεις **219** και **221** είναι γνωστές στην βιβλιογραφία και ταυτοποιούνται με φάσματα NMR. Στο φάσμα  $^1\text{H}$  NMR και των δύο προϊόντων απουσιάζει η χαρακτηριστική κορυφή που ανήκει στην ομάδα της αλδεΐδης ( $\delta$  10.00 ppm). Τα δύο βινυλικά πρωτόνια για το αλκένιο **219** εμφανίζονται με την μορφή πολλαπλών κορυφών σε  $\delta$  6.48-6.40 ppm και  $\delta$  6.28-6.19 ppm και η μεθυλενική ομάδα εμφανίζεται ως μια διπλή διπλής κορυφή με  $\delta$  1.92 ppm. Τα πρωτόνια του αρωματικού δακτυλίου εμφανίζονται ως ένα AA' BB' σύστημα σε  $\delta$  7.28 και 7.15 ppm.

Κατά την οξειδωτική κυκλοποίηση των φαινολών παρουσία δις(τριφθοροακετοξυ)ιωδοβενζολίου **27** χρησιμοποιείται το 1-μεθυλο-(προπ-1-εν-1-υλο)βενζολίου **219** καθώς και κάποια ακόμη ενεργοποιημένα αλκένια τα οποία είτε παρασκευάζονται στο εργαστήριο είτε είναι εμπορικά διαθέσιμα, Αυτά είναι : το π-μεθυλοστυρόλιο **222**, το π-μεθοξυστυρόλιο **223**, το α-μεθυλοστυρόλιο **224**, η trans-ανεθόλη **225**, το 1-χλωρο-4-βινυλοβενζόλιο **226**, το trans-4,4'-διμεθόξυστυλβένιο **227** και το (E)-2-(αλλυλοξυ)-1-μεθοξυ-4-(προπ-1-εν-1-υλ)βενζόλιο **228**.

#### 4. Οξειδωτική κυκλοποίηση φαινολών παρουσία αλκενίων

##### 4.1 Οξειδωτικά Αντιδραστήρια

Η οξείδωση των φαινολών οδηγεί σε ενώσεις που αποτελούν πολλά υποσχόμενα συνθετικά ενδιάμεσα για μια μεγάλη γκάμα βιοδραστικών ενώσεων συμπεριλαμβανομένων και των φυσικών προϊόντων. Τα οξειδωτικά που χρησιμοποιούνται συνήθως είναι οξειδωτικά ενός ηλεκτρονίου ή οξειδωτικά δύο ηλεκτρονίων. Κατά την διαδικασία οξείδωσης ενός ηλεκτρονίου και την ακόλουθη απώλεια ενός πρωτονίου έχουμε τον σχηματισμό της αντίστοιχης ρίζας **230**, η οποία μπορεί είτε να συμμετέχει σε αντιδράσεις ριζικής σύζευξης, είτε να οξειδωθεί περαιτέρω ώστε να προκύψει το προϊόν της οξείδωσης δύο ηλεκτρονίων, ένα κατιόν **231**.<sup>9</sup> Η πρόοδος της αντίδρασης εξαρτάται από την επιλογή του οξειδωτικού αντιδραστήριου, καθώς και από τις συνθήκες της αντίδρασης. Τα αντιδραστήρια υπερσθενούς ιωδίου (III), όπως το PIDA και το PIFA δρουν ως οξειδωτικά δύο ηλεκτρονίων. Παρόλα αυτά έχει αποδειχθεί πως με τις κατάλληλες συνθήκες μπορούν να πραγματοποιήσουν και αντιδράσεις επιλεκτικής και αποτελεσματικής μεταφοράς ενός ηλεκτρονίου.<sup>147</sup>

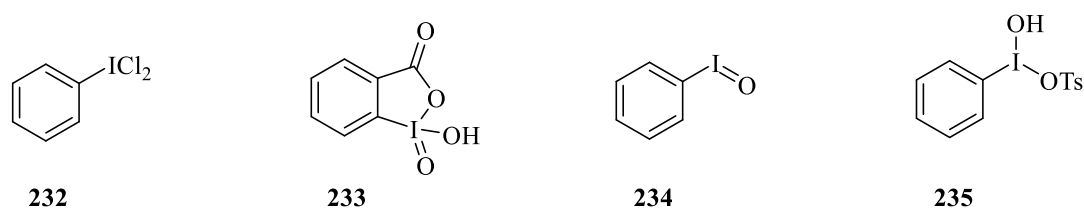


##### Σχήμα 60. Πρόοδος οξείδωσης φαινολών

Για την οξείδωση φαινολών στην συγκεκριμένη εργαστηριακή έρευνα χρησιμοποιήθηκαν αντιδραστήρια του υπερσθενούς ιωδίου. Η χημεία του υπερσθενούς ιωδίου έχει συγκεντρώσει μεγάλο ενδιαφέρον τις τελευταίες δεκαετίες. Επιλέχθηκαν καθώς πρόκειται για ήπια οξειδωτικά αντιδραστήρια, τα οποία παρουσιάζουν στερεοεκλεκτικότητα, χαμηλή τοξικότητα καθώς είναι φιλικά προς το περιβάλλον και χαρακτηρίζονται από την υψηλή σταθερότητα τους και την άμεση διαθεσιμότητα. Ο χειρισμός τους είναι εύκολος και η

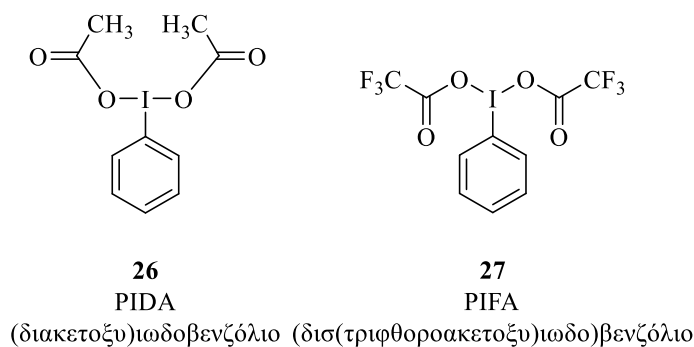
δραστικότητα τους είναι παρόμοια με αυτή των βαρέων μετάλλων ( Pb (IV), Hg (II), Cd (IV)). Η χρήση τους είναι πολύ διαδεδομένη στην οργανική χημεία, καθώς η ανάπτυξη των αντιδραστηρίων αυτών επιτρέπει μετασχηματισμούς που παλαιότερα φάνταζαν αδύνατοι.

Τα αντιδραστήρια του υπερσθενούς ιωδίου μπορούν να χρησιμοποιηθούν για την οξείδωση φαινολών, καρβονυλικών ενώσεων και αλκενίων, επίσης χρησιμοποιούνται σε αντιδράσεις αλκυλίωσης και αρυλίωσης, καθώς και σε οξειδωτικές συζεύξεις αρωματικών ενώσεων. Κάποια από τα πιο γνωστά και ευρέως χρησιμοποιούμενα είναι τα εξής: διχλωροϊωδοβενζόλιο **232**, ορθο-ιοδοξυβενζοϊκό οξύ (IBX) **233**, ιωδοσυλοβενζόλιο **234**, (υδροξυ(τοσυλο)ιωδο)βενζόλιο **235**.



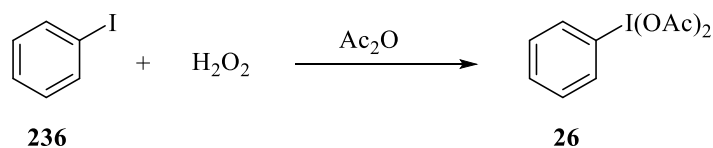
**Εικόνα 9.** Αντιδραστήρια υπερσθενούς ιωδίου

Το αντιδραστήριο που χρησιμοποιήθηκε για την οξειδωτική κυκλοποίηση των φαινολών είναι το δις(τριφθοροακετοξυ)ιωδοβενζόλιο **27** το οποίο παρασκευάζεται από το (διακετοξυ)ιωδοβενζόλιο **26**.



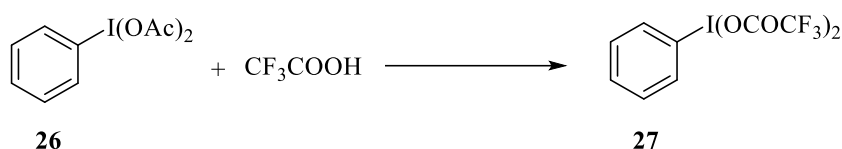
**Εικόνα 10.** Οξειδωτικά αντιδραστήρια

Για την σύνθεση του (διακετοξυ)ιωδοβενζολίου **26** χρησιμοποιούνται ως αρχικά αντιδραστήρια ο οξικός ανυδρίτης και το υπεροξείδιο του υδρογόνου στο διάλυμα των οποίων προστίθεται ιωδοβενζόλιο **236** (Σχήμα 61).



**Σχήμα 61.** Αντίδραση σύνθεσης (διακετοξυ)ιωδοβενζολίου

Για την σύνθεση του δις(τριφθοροακετοξυ)ιωδοβενζολίου **27** χρησιμοποιείται το (διακετοξυ)ιωδοβενζολίου **26**, το οποίο βράζεται με τριφθοροξικό οξύ (Σχήμα 63). Το δις(τριφθοροακετοξυ)ιωδοβενζολίου είναι ένα φωτοευαίσθητο αντιδραστήριο οπότε είναι πολύ σημαντικό να μην έρχεται σε επαφή με το φως για μεγάλο χρονικό διάστημα. Συνεπώς πρέπει να είναι προστατευμένο από το ηλιακό φως κατά την διαδικασία της παρασκευής του αλλά και κατά την αποθήκευση του.



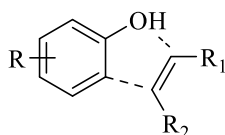
### Σχήμα 62. Αντίδραση σύνθεσης δις(τριφθοροακετοξυ)ιωδοβενζολίου

Ως οξειδωτικό αντιδραστήριο για τις κυκλοποιήσεις των φαινολών θα μπορούσε επίσης να χρησιμοποιηθεί και το (διακετοξυ)ιωδοβενζόλιο **26** αντί του δις(τριφθοροακετοξυ)ιωδοβενζολίου **27** καθώς οδηγεί στο ίδιο τελικό προϊόν όμως με το **27** παρατηρούνται καλύτερες αποδόσεις.

Ως διαλύτης για τις αντιδράσεις αυτές επιλέγεται το διχλωρομεθάνιο καθώς πρόκειται για έναν οργανικό πολικό απρωτικό διαλύτη, ο οποίος δεν αναμιγνύεται με το νερό και έχει την ικανότητα να ευνοεί τέτοιου είδους αντιδράσεις. Επίσης δεν δρα ως πυρηνόφιλο, το οποίο είναι πολύ σημαντικό καθώς σε ένα ενδιάμεσο στάδιο της αντίδρασης έχουμε την δημιουργία ενός κατιονικού ενδιάμεσου. Η χρήση διαλυτών όπως για παράδειγμα μια αλκοόλη θα δημιουργούσε πρόβλημα στην αντίδραση καθώς θα δρούσαν και ως πυρηνόφιλα αντιδρώντας με το κατιονικό ενδιάμεσο.

### 4.2 Οξείδωση φαινολών παρουσία αλκενίων

Η οξείδωση των φαινολών με δις(τριφθοροακετοξυ)ιωδοβενζολίου παρουσία αλκενίων οδηγεί σε ένα διϋδροβενζοφουράνιο. Για να συμβεί αυτό δημιουργούνται δύο νέοι δεσμοί μεταξύ της φαινόλης και του αλκενίου, ένας δεσμός μεταξύ C-O και ένας δεσμός μεταξύ C-C, όπως φαίνεται στην Εικόνα 12.



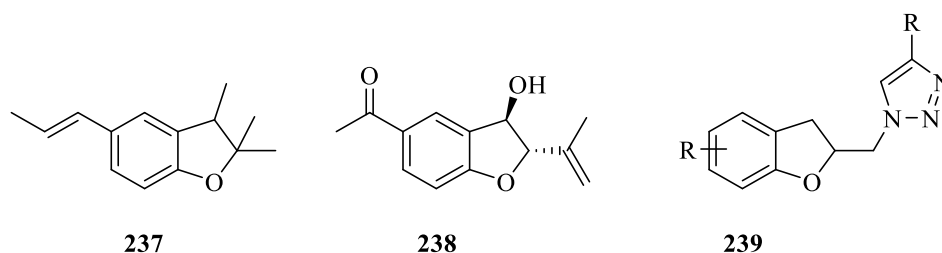
### Εικόνα 11. Δημιουργία διϋδροβενζοφουρανίου

Ο σκελετός των διϋδροβενζοφουρανίων αποτελείται από έναν πενταμελή ετεροκυκλικό δακτύλιο, ο οποίος περιέχει ένα άτομο οξυγόνου, ενωμένο με έναν αρωματικό δακτύλιο.<sup>148</sup> Τα παράγωγα του διϋδροβενζοφουρανίου



αποτελούν σκελετό για βιολογικά ενεργές ενώσεις καθώς και για αρκετά φυσικά προϊόντα.<sup>149</sup> Παρουσιάζουν αρκετές βιολογικές δράσεις, όπως: αντικαρκινική,<sup>150</sup> αντιοξειδωτική,<sup>151</sup> κυτταροπροστατευτική, κ.α.

Κάποια από τα πιο γνωστά διϋδροβενζοφουρανικά παράγωγα με αξιοσημείωτη δράση παρουσιάζονται στο Σχήμα 68 και είναι τα εξής: το ανισοξειδίο **237**, ένα νεοτερπένιο το οποίο απομονώνεται από τον γλυκάνισο, είναι μια οπτικά ενεργή ένωση παρόλο που περιέχει ένα χειρόμορφο κέντρο, η τοξόλη **238**, απομονώνεται από τον ίταμο και διαθέτει αντικαρκινικές ιδιότητες και η κυττοξίνη **239**, ένα συνθετικό παράγωγο με φαρμακευτική δράση, ως αναστολέας πολλαπλασιασμού κακοήθων κυττάρων (Εικόνα 12).

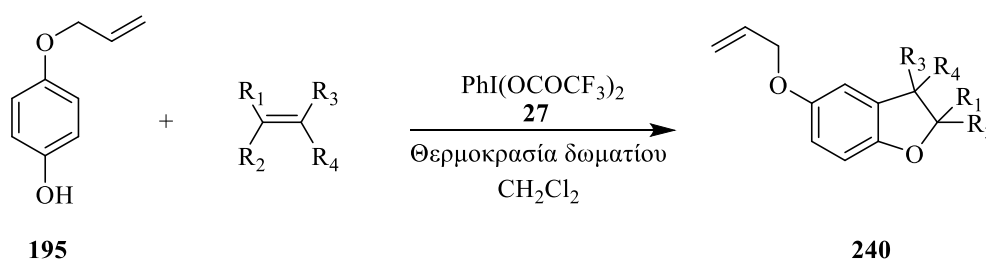


**Εικόνα 12.** Διϋδροβενζοφουρανικά παράγωγα με βιολογική δράση

#### 4.2.1 Οξείδωση π-αλλυλοξυφαινόλης

Η π-αλλυλοξυφαινόλη **195** παρασκευάζεται εργαστηριακά όπως περιγράφεται στο Σχήμα 50. Η **195** συντίθεται μέσω μιας αντίδρασης πυρηνόφιλης υποκατάστασης της παρα-υδροκινόνης **194** με το αλλυλοβρωμίδιο **78**.

Η οξειδωτική κυκλοποίηση της π-αλλυλοξυφαινόλης **195** με δις(τριφθοροακετοξυ)ιωδοβενζόλιο **27** παρουσία ενός ενεργοποιημένου αλκενίου, οδηγεί στο διϋδροβενζοφουράνιο **240** (Σχήμα 63). Πρόκειται για μια ηλεκτρονιόφιλη αντίδραση, στην οποία τα αλκένια που χρησιμοποιούνται πρέπει να παρουσιάζουν αυξημένη ηλεκτρονιακή πυκνότητα, ώστε να παγιδευτούν τα δραστικά ενδιάμεσα. Τα αποτελέσματα απεικονίζονται στον Πίνακα 1.



**Σχήμα 63.** Αντίδραση οξειδωτικής κυκλοποίησης π-αλλυλοξυφαινόλης

**Πίνακας 1.** Οξειδωση π-αλλυλοξυφαινόλης παρουσία αλκενίων <sup>α</sup>

α/α	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	R <sub>4</sub>	Χρόνος (min) <sup>β</sup>	Προϊόν	Απόδοση (%) <sup>γ</sup>
1	π-CH <sub>3</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	H	H	H	60	<b>240α</b>	96
2	π-CH <sub>3</sub> OC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	H	H	H	60	<b>240β</b>	46
3	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	CH <sub>3</sub>	H	H	120	<b>240γ</b>	85
4	π-CH <sub>3</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	H	H	CH <sub>3</sub>	60	<b>240δ</b>	95
5	π-CH <sub>3</sub> OC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	H	H	CH <sub>3</sub>	60	<b>240ε</b>	92
6	π-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	H	H	H	60	<b>240στ</b>	57
7	π-CH <sub>3</sub> OC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	H	πCH <sub>3</sub> OC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	H	120	<b>240ζ</b>	53
8	μ-CH <sub>3</sub> Οπ-OC <sub>3</sub> H <sub>5</sub> C <sub>6</sub> H <sub>3</sub>	H	H	CH <sub>3</sub>	30	<b>240η</b>	49

<sup>α</sup>. Όλες οι αντιδράσεις γίνονται με προσθήκη του **27** (1.00-2.50 mmol) σε διάλυμα της **195** (1.00-2.00 mmol) και του αλκενίου (2.00-3.00 mmol) σε ξηρό CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, <sup>β</sup>. Χρόνος αντίδρασης μετά την προσθήκη του **27**, <sup>γ</sup>. Απομονωμένο προϊόν μετά απο flash χρωματογραφία στήλης.

Σε διάλυμα της **195** και του αλκενίου σε ξηρό διχλωρομεθάνιο προστίθεται δις(τριφθοροακετοξυ)ιωδοβενζολίου **27**, το οποίο δρα ως οξειδωτικό, ώστε να προκύψουν τα αντίστοιχα διϋδροβενζοφουράνια **240**. Όλες οι αντιδράσεις πραγματοποιούνται με ανάδευση σε θερμοκρασία δωματίου και τα προϊόντα απομονώνονται με flash χρωματογραφία στήλης. Παρατηρείται πως κάποια από τα προϊόντα απομονώνονται σε αρκετά ικανοποιητικές αποδόσεις. Η αντίδραση της π-αλλυλοξυφαινόλης **195** με την *trans*-ανεθόλη **225** οδηγεί στο διϋδροβενζοφουράνιο **240ε** με απόδοση 92%. Αντίστοιχα η αντίδραση της **195** με το 1-μεθυλο-(προπ-1-εν-1-υλο)βενζόλιο **219** οδηγεί στο διϋδροβενζοφουράνιο **240δ** με απόδοση 95%. Οι υψηλές αυτές αποδόσεις δικαιολογούνται καθώς τα δύο αλκένια διαθέτουν ως υποκαταστάτες στον αρωματικό δακτύλιο, σε π- θέση, ομάδες δότες ηλεκτρονίων, μια ομάδα -CH<sub>3</sub>O το **225** και μια ομάδα -CH<sub>3</sub> το **219**. Συνεπώς ο διπλός δεσμός είναι ενεργοποιημένος καθώς παρουσιάζει αυξημένη ηλεκτρονιακή πυκνότητα και διευκολύνει με τον τρόπο αυτό την αντίδραση.

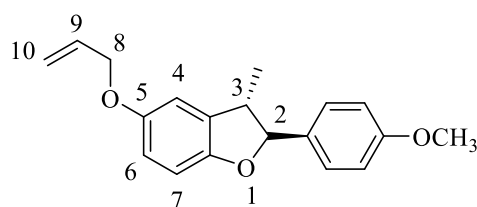
Κατά την εργαστηριακή έρευνα, η αντίδραση δοκιμάστηκε και με διαφορετικά συρόλια, τα οποία είναι ηλεκτρονιακά πλούσια και αρκετά δραστικές ενώσεις. Με το π-μεθυλοστυρόλιο **222** η αντίδραση έχει επίσης πολύ καλή απόδοση, 96%. Αρκετά καλή απόδοση υπήρχε επίσης και με το α-μεθυλοστυρόλιο **224**, 85%. Ίσως να αναμέναμε η αντίδραση με το α-μεθυλοστυρόλιο να είχε μεγαλύτερη απόδοση καθώς βάση του θεωρητικού υπόβαθρου θα μπορούσε να σχηματιστεί ένα σταθερότερο ενδιάμεσο καρβοκατιόν. Η μείωση όμως της απόδοσης στο **224** δικαιολογείται καθώς το

α-μεθυλοστευρόλιο είναι ένα 1,1-δι-υποκατεστημένο αλκένιο και κατά συνέπεια είναι μεγαλύτερη η στερεοχημική παρεμπόδιση που υπάρχει και οδηγούμαστε στο συγκεκριμένο αποτέλεσμα. Στην συνέχεια αντέδρασαν και το π-χλωροστευρόλιο οδηγώντας στο **240στ** με απόδοση 57% και το π-μεθοξυστευρόλιο οδηγώντας στο **240β** με απόδοση 46%. Το παραχλωροστευρόλιο παρόλο θα αναμέναμε να είναι το λιγότερο δραστικό αλκένιο καθώς λόγω της ηλεκτραρνητικότητας του χλωρίου, που είναι δέκτης ηλεκτρονίων, έχει την τάση να έλκει ηλεκτρονική πυκνότητα από τον δακτύλιο, παρόλα αυτά παρουσιάζει μια μέτρια απόδοση.

Στην περίπτωση του **240ζ**, όπου το αλκένιο **227** αποτελείται από δύο ογκώδεις υποκαταστάτες η απόδοση είναι φαίνεται να είναι μειωμένη πιθανώς λόγω στερεοχημικών παρεμποδίσεων. Μειωμένη επίσης απόδοση παρουσιάζεται και με την προστατευμένη ισοευγενόλη **228**, ένα αλκένιο του οποίου ο αρωματικός δακτύλιος είναι υποκατεστημένος σε μ- και π- θέση, συνεπώς είναι αναμενόμενο να παρουσιάσει την συγκεκριμένη απόδοση λόγω στερεοχημικών παρεμποδίσεων.

Στις περιπτώσεις των αλκενίων **219** και **225** με δοκιμές διαπιστώθηκε πως η αντίδραση δεν παρουσιάζει κάποια μεταβολή στην απόδοση της με την αύξηση του χρόνου αντίδρασης. Με την χρήση της χρωματογραφίας λεπτής στοιβάδας (TLC) μπορούμε να διαπιστώσουμε σε ποια χρονική στιγμή κάποιο από τα αρχικά αντιδραστήρια έχει εξαντληθεί και να προχωρήσουμε στην απομόνωση του προϊόντος. Σε αντίθεση παρατηρήθηκε πως η αναλογία της ποσότητας των αντιδραστηρίων επηρεάζει την απόδοση της αντίδρασης. Βρέθηκε ότι υψηλότερη απόδοση σημειώθηκε με αναλογία 1:1.5, δηλαδή 1 mmol της **195** 1.5 mmol αλκενίου και ένα 2 mmol του οξειδωτικού **27**.

Τα διϋδροφουράνια **240** που συντίθενται ταυτοποιούνται με φάσματα IR,  $^1\text{H}$  και  $^{13}\text{C}$  NMR καθώς και HRMS. Ένα χαρακτηριστικό προϊόν είναι το διϋδροβενζοφουρανικό παράγωγο **240ε** (Εικόνα 13).



**240ε**

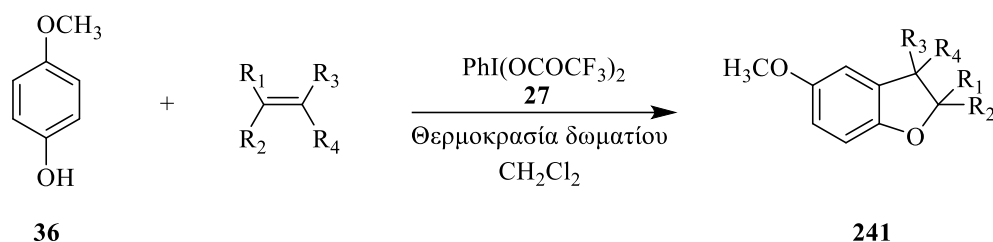
### Εικόνα 13. Διϋδροβενζοφουράνιο **240ε**

Στο  $^1\text{H}$  NMR του **240ε** εμφανίζονται οι χαρακτηριστικές κορυφές που αντιστοιχούν στην αλλυλομάδα, ως δύο διπλές διπλών κορυφές, σχάση που

παρατηρείται λόγω των γειτονικών πρωτονίων, σε δ 5.45 ppm με σταθερές σύζευξης 1.6 και 17.3 Hz και δ 5.32 ppm με σταθερές σύζευξης 1.4 και 10.5 Hz εμφανίζονται τα δύο πρωτόνια που αντιστοιχούν στο C<sub>10</sub>. Ο συγκεκριμένος άνθρακας δίνει σήμα στα 117.4 ppm στο <sup>13</sup>C NMR, ενώ στο φάσμα DEPT 135 εμφανίζεται ως μία αρνητική κορυφή. Ως μια πολλαπλή κορυφή με δ 6.10-6.06 ppm εμφανίζεται το πρωτόνιο που αντιστοιχεί στον C<sub>9</sub>, ο οποίος εμφανίζεται σε δ 133.8 ppm. Τέλος ως μια διπλή κορυφή σε δ 4.53 ppm και με σταθερά σύζευξης 5.3 Hz εμφανίζονται τα υπόλοιπα δύο πρωτόνια του C<sub>8</sub>, ο συγκεκριμένος άνθρακας εμφανίζεται στο φάσμα <sup>13</sup>C NMR ως μία κορυφή στα 69.6 ppm. Τα τρία πρωτόνια του αρωματικού δακτυλίου εμφανίζονται ως μια πολλαπλή κορυφή σε δ 6.79-6.78 ppm το πρωτόνιο του C<sub>4</sub> και ως μια διπλή κορυφή σε δ 6.77 ppm με σταθερά σύζευξης 1.0 Hz τα πρωτόνια των ανθράκων 6 και 7. Στην συνέχεια το πρωτόνιο του C<sub>3</sub> εμφανίζεται ως μια πολλαπλή κορυφή με δ 3.48-3.41 ppm και αυτός εμφανίζεται στα 92.6 ppm, ενώ το πρωτόνια του C<sub>2</sub> ως μια διπλή κορυφή σε δ 5.11 ppm και σταθερά σύζευξης 9.1 Hz και ο ίδιος εμφανίζεται στα 45.7 ppm. Τα σήματα των ανθράκων C<sub>2</sub> και C<sub>3</sub> στο φάσμα DEPT 135 εμφανίζονται ως δύο θετικές κορυφές. Σύμφωνα με τα βιβλιογραφικά δεδομένα,<sup>152</sup> η σταθερά σύζευξης του πρωτονίου του C<sub>2</sub> με τιμή 9.1 Hz υποδηλώνει την *trans* διάταξη του παραγώγου **240ε**. Αντίστοιχα και τα υπόλοιπα παράγωγα **240δ**, **240ζ**, **240η** εμφανίζουν ανάλογη *trans* διάταξη και αυτό διαπιστώνεται με την τιμή της σταθεράς σύζευξης του πρωτονίου που αντιστοιχεί στον C<sub>2</sub>. Τα τρία πρωτόνια που αντιστοιχούν στην ομάδα μεθυλίου που συνδέεται με τον C<sub>3</sub> εμφανίζονται ως μια διπλή κορυφή σε δ 1.41 ppm με σταθερά σύζευξης 6.8 Hz, η οποία οφείλεται στη σύζευξη του μεθυλίου με το πρωτόνιο του C<sub>3</sub>. Ο άνθρακας του μεθυλίου εμφανίζεται ως κορυφή στα 17.6 ppm. Τα τρία πρωτόνια της μεθοξυ-ομάδας που συνδέεται στο αρωματικό δακτύλιο του C<sub>2</sub> εμφανίζονται ως μια απλή κορυφή σε δ 3.85 ppm και ο αντίστοιχος άνθρακας εμφανίζεται στα 55.3 ppm στο φάσμα <sup>13</sup>C. Τέλος τα πρωτόνια του αρωματικού δακτυλίου που συνδέεται με τον C<sub>2</sub> εμφανίζονται ως ένα AA' BB' σύστημα σε δ 7.39 και 6.95 ppm.

#### 4.2.2 Οξείδωση π-μεθοξυφαινόλης

Η π-μεθοξυφαινόλη **36** είναι μια εμπορικά διαθέσιμη ένωση. Πρόκειται για ένα παράγωγο της υδροκινόνης με εκτεταμένη χρήση στην οργανική χημεία. Η οξειδωτική κυκλοποίηση της π-μεθοξυφαινόλης **36** με δις(τριφθοροακετοξυ)ιωδοβενζόλιο **27** παρουσία ενός αλκενίου, οδηγεί σε ένα διϋδροβενζοφουράνιο **241** (Σχήμα 64). Τα αποτελέσματα απεικονίζονται στον Πίνακα 2.



**Σχήμα 64.** Αντίδραση οξειδωτικής κυκλοποίησης π-μεθοξυφαινόλης

**Πίνακας 2.** Οξείδωση π-μεθοξυφαινόλης παρουσία αλκενίων <sup>α</sup>

a/a	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	R <sub>4</sub>	Χρόνος (h) <sup>β</sup>	Προϊόν	Απόδοση (%) <sup>γ</sup>
1	π-CH <sub>3</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	H	H	H	1	<b>241α</b>	75
2	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	CH <sub>3</sub>	H	H	1	<b>241β</b>	54
3	π-CH <sub>3</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	H	H	CH <sub>3</sub>	1/2	<b>241γ</b>	94
4	π-CH <sub>3</sub> OC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	H	H	CH <sub>3</sub>	1/2	<b>241δ</b>	93
5	μ-CH <sub>3</sub> Oπ-C <sub>3</sub> H <sub>5</sub> C <sub>6</sub> H <sub>3</sub>	H	H	CH <sub>3</sub>	24	<b>241ε</b>	45

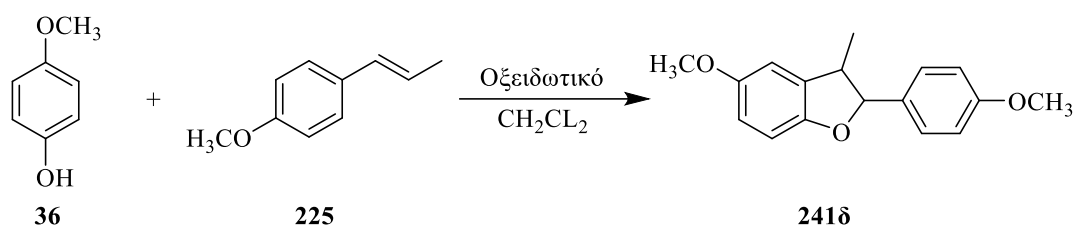
<sup>α</sup>. Όλες οι αντιδράσεις γίνονται με προσθήκη του **27** (1.00-2.00 mmol) σε διάλυμα της **36** (1.00-3.00 mmol) και του αλκενίου (1.50-3.5- mmol) σε ξηρό CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. <sup>β</sup>. Χρόνος αντίδρασης μετά την προσθήκη του **27**. <sup>γ</sup>. Απομονωμένο προϊόν μετά από flash χρωματογραφία στήλης.

Σε διάλυμα της **36** και του αλκενίου σε ξηρό διχλωρομεθάνιο προστίθεται μια ποσότητα δις(τριφθοροακετοξυ)ιωδοβενζολίου **27**, το οποίο δρα ως οξειδωτικό, ώστε να προκύψουν τα αντίστοιχα διϋδροβενζοφουράνια **241**. Όλες οι αντιδράσεις πραγματοποιούνται με ανάδευση σε θερμοκρασία δωματίου και τα προϊόντα απομονώνονται με flash χρωματογραφία στήλης. Όπως και στην περίπτωση της π-αλλυλοξυφαινόλης οι αποδόσεις παρουσιάζουν τις ανάλογες διακυμάνσεις. Η αντίδραση με την *trans*-ανεθόλη **225** οδηγεί στο διϋδροβενζοφουρανικό παράγωγο **241δ**, το οποίο απομονώνεται με απόδοση 93%. Αντίστοιχα με το 1-μεθυλο-(προπ-1-εν-1-υλο)βενζόλιο **219** συντίθεται το διϋδροβενζοφουράνιο **241γ** με απόδοση 94%. Τα δύο αυτά αλκένια εμφανίζουν αυξημένες αποδόσεις καθώς διαθέτουν μια περιοχή υψηλής ηλεκτρονιακής πυκνότητας, γεγονός που ευνοεί την ηλεκτρονιόφιλη φύση της αντίδρασης.

Οι αντιδράσεις με το π-μεθυλοστυρόλιο **222**, και με το α-μεθυλοστυρόλιο **224** οδηγούν στα διϋδροβενζοφουρανικά παράγωγα **241α** με απόδοση 74% και αντίστοιχα στο παράγωγο **241β** με απόδοση 54%. Οι μειωμένες αποδόσεις σε σχέση με τα υπόλοιπα αλκένια είναι αναμενόμενες, ιδιαίτερα για το α-μεθυλοστυρόλιο καθώς παρουσιάζονται στερεοχημικές παρεμποδίσεις λόγω της υψηλότερης υποκατάστασης του άνθρακα του διπλού δεσμού. Όσο αφορά την προστατευμένη ισοευγενόλη **228** η μειωμένη απόδοση στο προϊόν **241ε**

οφείλεται στο γεγονός ότι πρόκειται για έναν αρκετά ογκώδη υποκαταστάτη και κατά συνέπεια υπάρχουν στερεοχημικές παρεμποδίσεις.

Η αντίδραση οξείδωσης της π-μεθοξυφαινόλης **36** με την trans-ανεθόλη **225** (Σχήμα 65), εφόσον σε αυτήν παρατηρήθηκε υψηλή απόδοση, δοκιμάστηκε και παρουσία διαφορετικών οξειδωτικών αντιδραστηρίων. Τα οξειδωτικά αυτά ήταν τα εξής: οξικός χαλκός  $\text{Cu}(\text{OAc})_2$ , τριχλωριούχος σίδηρος  $\text{FeCl}_3$ , σιδηροκυανιούχο κάλιο  $\text{K}_3\text{Fe}(\text{CN})_6$ , (διακετοξυ)ιωδοβενζόλιο  $\text{PhI}(\text{OAc})_2$ , οξικό μαγγάνιο  $\text{Mn}(\text{OAc})_3$ , νιτρικό αμμώνιο δημητρίου  $^{153}(\text{NH}_4)_2\text{Ce}(\text{NO}_3)_6$  και οξικός άργυρος  $\text{AgOCOCH}_3$ . Τα οξειδωτικά αυτά αντιδραστήρια δεν είχαν αποτέλεσμα καθώς με χρωματογραφία λεπτής στοιβάδας (TLC) διαπιστώθηκε ότι δε προέκυπτε το διϋδροβενζοφουράνιο **241δ**.



**Σχήμα 65.** Σύνθεση διϋδροβενζοφουρανίου **241δ**

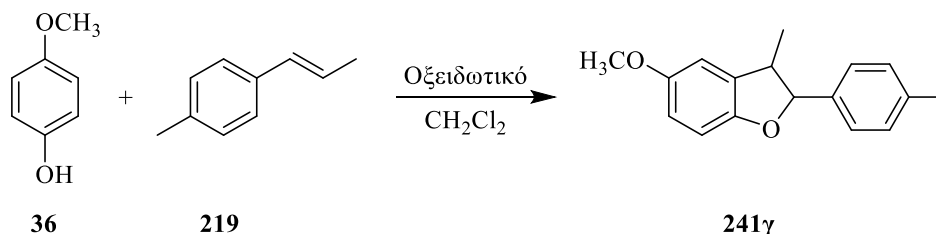
**Πίνακας 3.** Οξειδωτικά που δοκιμάστηκαν <sup>α</sup>

α/α	Οξειδωτικό	Χρόνος (h)	Προϊόν	Απόδοση (%)
1	$\text{PhI}(\text{OCOCF}_3)_2$	1	<b>241δ</b>	93
2	$\text{PhI} \begin{matrix} \text{OH} \\ \text{OTs} \end{matrix}$	120	<b>241δ</b>	26

<sup>α</sup>. Όλες οι αντιδράσεις γίνονται με προσθήκη του οξειδωτικού (1.50-2.00 mmol) σε διάλυμα της **36** (1.00 mmol) και της **225** (1.50 mmol) σε ξηρό  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , <sup>β</sup>. Χρόνος αντίδρασης μετά από την προσθήκη του οξειδωτικού, <sup>γ</sup>. Απομονωμένο προϊόν μετά από flash χρωματογραφία στήλης.

Η μοναδική περίπτωση οξειδωτικού η οποία ήταν επίσης επιτυχής και οδήγησε στο προϊόν **241δ**, είναι αυτή του υδροξυ(τοσυλοξυ)ιωδοβενζολίου. Παρόλη την επιτυχία της αντίδρασης παρατηρούμε πως η αντίδραση απαιτεί 120 ώρες για να ολοκληρωθεί και να προκύψει το **241δ** σε αντίθεση με την αντίδραση όπου ως οξειδωτικό χρησιμοποιείται το δις(τριφθοροακετοξυ)ιωδοβενζόλιο που απαιτείται 1 ώρα για να προκύψει το προϊόν. Επίσης η απόδοση της αντίδρασης με το υδροξυ(τοσυλοξυ)ιωδοβενζόλιο είναι αρκετά χαμηλή, 26%. Συνεπώς παρόλο που είναι ένα αποτελεσματικό αντιδραστήριο, καθώς οδηγεί στο επιθυμητό προϊόν, ο χρόνος που απαιτείται για την ολοκλήρωση της αντίδρασης καθώς και η χαμηλή απόδοση καθιστούν την χρήση του απαγορευτική για την συγκεκριμένη αντίδραση

Ένα άλλο οξειδωτικό μέσω που δοκιμάστηκε ήταν ο συνδυασμός του (διακετοξυ)ιωδοβενζολίου ( $\text{PhI}(\text{OAc})_2$ ) με το τριφθοροξικό οξύ ( $\text{CF}_3\text{COOH}$ ) (Πίνακας 4). Τα δύο αυτά αντιδραστήρια χρησιμοποιήθηκαν ως οξειδωτικά στην κυκλοποίηση της **36** παρουσία του 1-μεθυλο-(προπ-1-εν-1-υλο)βενζόλιο **219** (Σχήμα 66).



**Σχήμα 66.** Σύνθεση διϋδροβενζοφουρανίου **241γ**

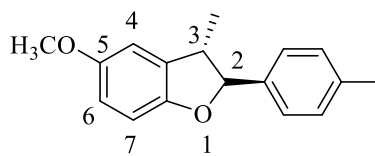
**Πίνακας 4.** Οξειδωτικά που δοκιμάστηκαν <sup>α</sup>

α/α	Οξειδωτικό	Χρόνος (h) <sup>β</sup>	Προϊόν	Απόδοση (%) <sup>γ</sup>
1	$\text{PhI}(\text{OCOCF}_3)_2$	1	<b>241γ</b>	94
2	$\text{PhI}(\text{OAc})_2$ $\text{CF}_3\text{COOH}$	72	<b>241γ</b>	49

<sup>α</sup>. Όλες οι αντιδράσεις γίνονται με προσθήκη του οξειδωτικού (1.50-2.00 mmol) σε διάλυμα της **36** (1.00 mmol) και της **219** (1.50 mmol) σε ξηρό  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , <sup>β</sup>. Χρόνος αντίδρασης μετά απο την προσθήκη του οξειδωτικού, <sup>γ</sup>. Απομονωμένο προϊόν μετά απο flash χρωματογραφία στήλης.

Παρόλο που ήταν μια επιτυχής αντίδραση καθώς η απομόνωση του διϋδροβενζοφουρανίου **241γ** ήταν επιτυχής, τα οξειδωτικά αυτά δεν κρίθηκαν ικανά να αντικαταστήσουν την χρήση του δις(τριφθοροακετοξυ)ιωδοβενζολίου. Η απόδοση της αντίδρασης στην δεύτερη περίπτωση είναι σχεδόν η μισή σε σχέση με την πρώτη και επίσης απαιτείται πολλαπλάσιος χρόνος για την ολοκλήρωση της αντίδρασης, ενώ στην πρώτη περίπτωση απαιτείται μόλις μία ώρα, στην δεύτερη περίπτωση απαιτούνται τρεις ολόκληρες ημέρες.

Όλα τα διϋδροφουρανικά παράγωγα **241** που συντίθενται ταυτοποιούνται με φάσματα IR,  $^1\text{H}$  και  $^{13}\text{C}$  NMR καθώς και HRMS. Ένα χαρακτηριστικό προϊόν είναι το διϋδροβενζοφουρανικό παράγωγο **241γ** (Εικόνα 14).



241γ

#### Εικόνα 14. Διϋδροβενζοφουράνιο **241γ**

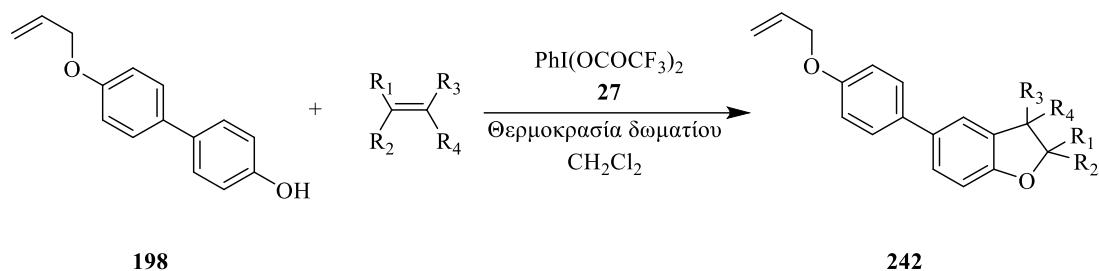
Στο  $^1\text{H}$  NMR του **241γ** εμφανίζεται μια χαρακτηριστική απλή κορυφή σε  $\delta$  3.82 ppm, η οποία αντιστοιχεί στη μεθοξυ-ομάδα που συνδέεται με τον  $\text{C}_5$ . Ο άνθρακας της ομάδας αυτής παρουσιάζει μια κορυφή σε  $\delta$  56.1 ppm στο φάσμα  $^{13}\text{C}$ . Το προϊόν **241γ** αποτελείται επίσης από δύο ομάδες μεθυλίου. Παρατηρούμε πως τα πρωτόνια της ομάδας μεθυλίου που συνδέεται με τον  $\text{C}_3$ , έναν άνθρακα με  $\text{sp}^3$  υβριδισμό εμφανίζονται ως μια διπλή κορυφή σε  $\delta$  1.44 ppm και με σταθερά σύζευξης 6.8 Hz. Τα πρωτόνια της ομάδας μεθυλίου, η οποία συνδέεται με τον αρωματικό δακτύλιο του  $\text{C}_2$ , έναν άνθρακα με  $\text{sp}^2$  υβριδισμό εμφανίζονται ως μια απλή κορυφή σε  $\delta$  2.40 ppm. Η διαφορά αυτή οφείλεται στον διαφορετικό υβριδισμό των ανθράκων. Το πρωτόνιο που συνδέεται με τον  $\text{C}_3$  εμφανίζεται ως μια πολλαπλή κορυφή σε  $\delta$  3.49-3.41 ppm, ενώ το πρωτόνιο που συνδέεται με τον  $\text{C}_2$  εμφανίζεται ως μια διπλή κορυφή με  $\delta$  5.14 ppm και σταθερά σύζευξης 8.9 Hz. Η τιμή της σταθεράς σύζευξης υποδεικνύει την *trans* στερεοχημεία της ένωσης. Ανάλογο συμπέρασμα προκύπτει και από την τιμή της σταθεράς σύζευξης του πρωτονίου του  $\text{C}_2$  των προϊόντων που προέρχονται από τα υπόλοιπα δι-υποκατεστημένα αλκένια. Τα πρωτόνια του αρωματικού δακτυλίου που συνδέεται με τον  $\text{C}_2$  εμφανίζονται σε  $\delta$  7.36 και 7.23 ppm ως ένα AA' BB' σύστημα, λόγω της πάρα-υποκατάστασης του δακτυλίου.

#### 4.2.3 Οξείδωση της 4'-(αλλυλοξυ)-(1,1'-διφαινυλ)-4-όλης

Η 4'-(αλλυλοξυ)-(1,1'-διφαινυλ)-4-όλης **198** παρασκευάζεται εργαστηριακά όπως περιγράφεται στο Σχήμα 50. Η **198** συντίθεται μέσω μιας αντίδρασης πυρηνόφιλης υποκατάστασης της (1,1'-διφαινυλ)-4,4'-διόλης **196** με το αλλυλοβρωμίδιο **78**, κατά ανάλογο τρόπο με τη σύνθεση της π-αλλυλοξυφαινόλης.

Η οξειδωτική κυκλοποίηση της 4'-(αλλυλοξυ)-(1,1'-διφαινυλ)-4-όλης **198** με το δις(τριφθοροακετοξυ)ιωδο)βενζόλιο **27** παρουσία αλκενίου, οδηγεί στο διϋδροβενζοφουράνιο **242** (Σχήμα 67). Τα αποτελέσματα απεικονίζονται στον Πίνακα 5.





**Σχήμα 67.** Αντίδραση οξειδωτικής κυκλοποίησης 4'-(αλλυλοξυ)-(1,1'-διφαινυλ)-4-όλης

**Πίνακας 5.** Οξείδωση 4'-(αλλυλοξυ)-(1,1'-διφαινυλ)-4-όλης παρουσία αλκενίων<sup>α</sup>

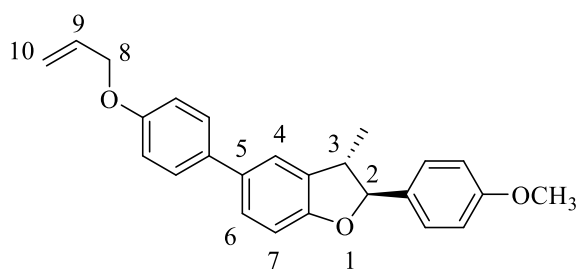
α/α	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	R <sub>4</sub>	Χρόνος (min) <sup>β</sup>	Προϊόν	Απόδοση (%) <sup>γ</sup>
1	πCH <sub>3</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	H	H	H	60	<b>242α</b>	69
2	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	CH <sub>3</sub>	H	H	60	<b>242β</b>	91
3	πCH <sub>3</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	H	H	CH <sub>3</sub>	120	<b>242γ</b>	45
4	πCH <sub>3</sub> OC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	H	H	CH <sub>3</sub>	60	<b>242δ</b>	85

<sup>α</sup>. Όλες οι αντιδράσεις γίνονται με προσθήκη του **27** (1.50-2.00 mmol) σε διάλυμα της **198** (1.00 mmol) και του αλκενίου (1.50 mmol) σε ξηρό CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. <sup>β</sup>. Χρόνος αντίδρασης μετά απο την προσθήκη του **27**. <sup>γ</sup>. Απομονωμένο προϊόν μετά απο flash χρωματογραφία στήλης.

Σε διάλυμα της **198** και του αλκενίου σε ξηρό διχλωρομεθάνιο προστίθεται μια ποσότητα δις(τριφθοροακετοξυ)ιωδοβενζολίου **27**, το οποίο δρα ως οξειδωτικό, ώστε να προκύψουν τα αντίστοιχα διϋδροβενζοφουράνια **242**. Όλες οι αντιδράσεις πραγματοποιείται με ανάδευση σε θερμοκρασία δωματίου και τα προϊόντα απομονώνονται με flash χρωματογραφία στήλης. Αρκετά υψηλή απόδοση, 91%, παρατηρείται στο διϋδροφουρανικό παράγωγο **242β**, το οποίο συντίθεται κατά την αντίδραση της **198** με το α-μεθυλοστυρόλιο **224**. Αυτό μπορεί να οφείλεται στο γεγονός ότι το α-μεθυλοστυρόλιο είναι ένα δι-υποκατεστημένο αλκένιο και το ενδιάμεσο καρβοκατιόν το οποίο σχηματίζεται είναι σταθερότερο, οπότε οδηγεί σε απομόνωση του προϊόντος με καλύτερη απόδοση. Αρκετά καλή απόδοση έχει και η αντίδραση με την *trans*- ανεθόλη **225** το οποίο είναι φυσικό επακόλουθο καθώς η ομάδα -CH<sub>3</sub>O είναι επαγωγικός δότης ηλεκτρονίων και αυξάνει την ηλεκτρονιακή πυκνότητα του διπλού δεσμού βοηθώντας έτσι την αντίδραση. Μειωμένη εμφανίζεται η απόδοση της αντίδρασης με το (E)-1-μεθυλο-(προπ-1-εν-1-υλο)βενζόλιο **219**, 45%. Αυτό θα μπορούσε να οφείλεται στο γεγονός ότι, και το αλκένιο **219** καθώς και η φαινόλη **198**, τα οποία χρησιμοποιούνται ως αρχικά αντιδραστήρια, παρασκευάζονται στο εργαστήριο, οπότε εάν δεν είχαν απομονωθεί σωστά και υπήρχαν προσμίξεις σε στα δύο αρχικά είναι

λογικό επακόλουθο να μειώθηκε η απόδοση της αντίδρασης αυτής. Στην περίπτωση όπου η **198** αντιδρά με το π-μεθυλοστευρολίου **222** η απομόνωση του προϊόντος **242α** γίνεται με απόδοση 69%. Το αποτέλεσμα αυτό είναι αναμενόμενο καθώς η ομάδα μεθυλίου που συνδέεται με τον αρωματικό δακτύλιο είναι ομάδα δότης ηλεκτρονίων και ευνοεί τέτοιου είδους αντιδράσεις.

Όλα τα διϋδροφουρανικά παράγωγα **242** που συντίθενται ταυτοποιούνται με φάσματα IR,  $^1\text{H}$  και  $^{13}\text{C}$  NMR καθώς και HRMS. Ένα χαρακτηριστικό προϊόν είναι το διϋδροβενζοφουρανικό παράγωγο **242δ** (Εικόνα 15).



**242δ**

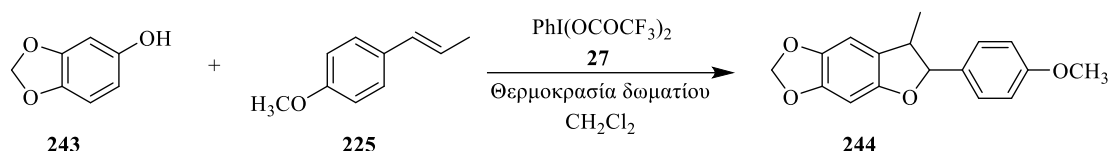
#### Εικόνα 15. Διϋδροβενζοφουράνιο **242δ**

Στην ένωση **242δ** υπάρχουν δύο παρα-υποκατεστημένοι αρωματικοί δακτύλιοι, ο ένας που συνδέεται με τον C<sub>5</sub> και ο άλλος με τον C<sub>2</sub> του βασικού σκελετού του διϋδροβενζοφουρανίου. Τα πρωτόνια του δακτυλίου που συνδέεται με τον C<sub>5</sub> εμφανίζονται στο φάσμα  $^1\text{H}$  NMR με δ 7.54 και 7.45 ppm ως ένα AA' BB' σύστημα, όπως και τα πρωτόνια του αρωματικού δακτυλίου, ο οποίος συνδέεται με τον C<sub>2</sub> που εμφανίζονται σε δ 7.04 και 6.97 ppm. Τα υπόλοιπα τρία πρωτόνια που αντιστοιχούν στον αρωματικό δακτύλιο του σκελετού εμφανίζονται ως μια πολλαπλή κορυφή σε δ 7.41-7.38 τα δύο και ως μια απλή σε δ 7.00 ppm το άλλο ένα πρωτόνιο. Το πρωτόνιο του C<sub>3</sub> εμφανίζεται σε δ 3.56-3.52 ως μια πολλαπλή κορυφή, ενώ το πρωτόνιο του C<sub>2</sub> σε δ 5.21 ppm ως μια διπλή κορυφή με σταθερά σύζευξης 9.0 Hz. Η σταθερά σύζευξης με την τιμή 9.0 Hz υποδηλώνει την *trans* στερεοχημεία του διϋδροβενζοφουρανίου. Στο φάσμα  $^{13}\text{C}$  NMR βλέπουμε τον C<sub>2</sub> και C<sub>3</sub> σε δ 92.8 ppm και σε δ 45.4 ppm τον καθένα αντίστοιχα που στα φάσμα DEPT 135 εμφανίζονται ως θετικές κορυφές. Τα πρωτόνια της άλλυλομαδας εμφανίζουν κάποιες χαρακτηριστικές κορυφές στην περιοχή δ 6.10-4.60 ppm.

#### 4.2.4 Οξείδωση της σουσαμόλης

Η σουσαμόλη **243** είναι μια εμπορικά διαθέσιμη φαινόλη η οποία αποτελεί συστατικό του σουσαμιού.

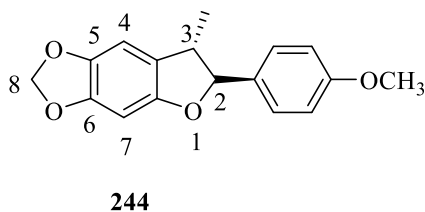
Η οξειδωτική κυκλοποίηση της σουσαμόλης **243** παρουσία της *trans*-ανεθόλης **225** με δις(τριφθοροακετοξυ)ιωδοβενζόλιο **27**, οδηγεί στο διϋδροβενζοφουράνιο **244** (Σχήμα 68).



#### Σχήμα 68. Οξειδωτική κυκλοποίηση σουσαμόλης

Σε διάλυμα της **243** και της **225** σε ξηρό διχλωρομεθάνιο προστίθεται μια ποσότητα δις(τριφθοροακετοξυ)ιωδοβενζολίου **27**, το οποίο δρα ως οξειδωτικό, ώστε να προκύψει το αντίστοιχο διϋδροβενζοφουράνιο **244**. Η αντίδραση αναδύεται σε θερμοκρασία δωματίου για 30 λεπτά και το προϊόν απομονώνονται με flash χρωματογραφία στήλης και διαλύτη διχλωρομεθάνιο. Η απόδοση της αντίδρασης είναι 30%, αρκετά χαμηλή.

Το διϋδροφουρανικό παράγωγο **244** (Εικόνα 16) που συντίθενται ταυτοποιείται με φάσματα IR,  $^1\text{H}$  και  $^{13}\text{C}$  NMR καθώς και HRMS.



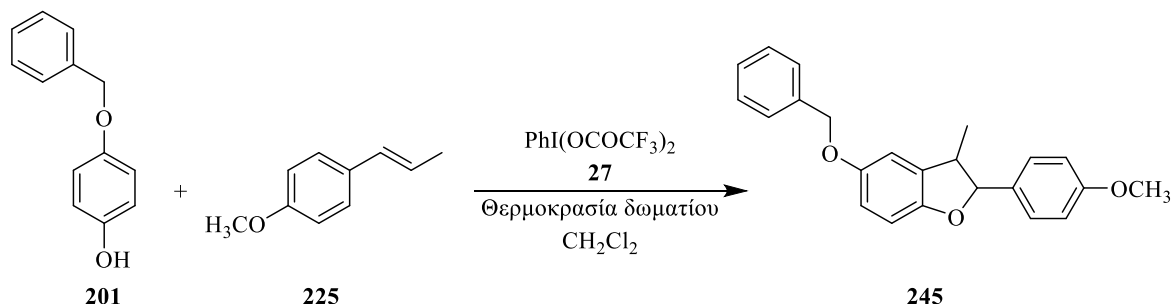
#### Εικόνα 16. Διϋδροβενζοφουράνιο **244**

Στο φάσμα  $^1\text{H}$  NMR διακρίνεται η χαρακτηριστική μονή κορυφή για την ομάδα  $-\text{CH}_3\text{O}$  σε  $\delta$  3.84 ppm, όπως και η μια διπλή κορυφή για την μεθυλομάδα σε  $\delta$  1.37 ppm με σταθερά σύζευξης 6.8 Hz, η οποία οφείλεται στην σύζευξη των πρωτονίων με το γειτονικό πρωτόνια του  $\text{C}_3$ . Τα πρωτόνια του υποκατεστημένου δακτυλίου που συνδέεται με τον  $\text{C}_2$  εμφανίζονται σε  $\delta$  7.37 και 6.94 ppm ως ένα  $\text{AA}'$  και  $\text{BB}'$  σύστημα. Τα δύο πρωτόνια του  $\text{C}_8$  εμφανίζονται ως μια απλή κορυφή με  $\delta$  5.93 ppm, τιμή που οφείλεται στην ύπαρξη των δύο οξυγόνων που οδηγούν στην αποπροστασία των πρωτονίων. Τέλος τα δύο πρωτόνια του αρωματικού δακτυλίου, που αντιστοιχούν στους  $\text{C}_4$  και  $\text{C}_7$  εμφανίζονται ως απλές κορυφές σε  $\delta$  6.64 ppm και  $\delta$  6.47 ppm αντίστοιχα. Το πρωτόνιο που αντιστοιχεί στον  $\text{C}_2$  εμφανίζεται σε  $\delta$  5.11 ppm

ως μια διπλή κορυφή με σταθερά σύζευξης 8.8 Hz γεγονός που επιβεβαιώνει την *trans* στερεοχημεία της ένωσης.

#### 4.2.5 Οξείδωση της π-βενζυλοφαινόλης

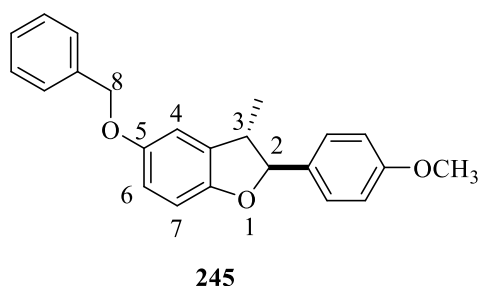
Η οξειδωτική κυκλοποίηση της π-βενζυλοφαινόλης **201** παρουσία της *trans*-ανεθόλης **225** με δις(τριφθοροακετοξυ)ιωδοβενζόλιο **27**, οδηγεί στο διϋδροβενζοφουράνιο **245** (Σχήμα 69).



**Σχήμα 69.** Οξειδωτική κυκλοποίηση π-βενζυλοφαινόλης

Σε διάλυμα της **201** και της **225** σε ξηρό διχλωρομεθάνιο προστίθεται μια ποσότητα δις(τριφθοροακετοξυ)ιωδοβενζολίου **27**, το οποίο δρα ως οξειδωτικό, ώστε να προκύψει το αντίστοιχο διϋδροβενζοφουράνιο **245**. Η αντίδραση αναδεύεται σε θερμοκρασία δωματίου για 24 ώρες και το προϊόν απομονώνεται με flash χρωματογραφία στήλης και διαλύτη διχλωρομεθάνιο. Η απόδοση της αντίδρασης είναι 43%, μια σχετικά μέτρια απόδοση. Η απόδοση αυτή μπορεί να οφείλεται στο γεγονός ότι σε π-θέση η φαινόλη συνδέεται με έναν αρκετά ογκώδη υποκαταστάτη.

Το διϋδροφουρανικό παράγωγο **245** (Εικόνα 17) που συντίθενται ταυτοποιείται με φάσματα <sup>1</sup>H και <sup>13</sup>C NMR.



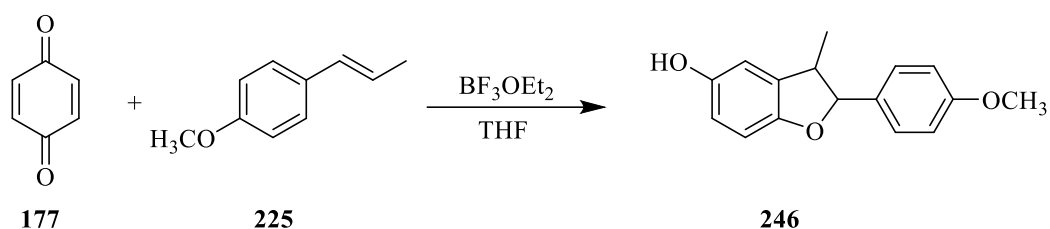
**Εικόνα 17.** Διϋδροβενζοφουράνιο **245**

Το πρωτόνιο του C<sub>2</sub> εμφανίζεται ως μια διπλή κορυφή σε δ 5,15 ppm, με σταθερά σύζευξης 9.1 Hz, ενώ ο αντίστοιχος άνθρακας εμφανίζεται στο φάσμα <sup>13</sup>C NMR σε δ 92.7 ppm. Η τιμή αυτή της σταθεράς σύζευξης φανερώνει την *trans* στερεοχημεία του διϋδροβενζοφουρανίου **245**. Ο C<sub>3</sub> εμφανίζεται σε δ 45.7 ppm, ενώ το πρωτόνιο του εμφανίζεται ως μια πολλαπλή κορυφή σε δ 3.39-3.48 ppm. Τα δύο πρωτόνια του C<sub>8</sub> εμφανίζονται ως μια απλή κορυφή σε

δ 5.08 ppm και στο φάσμα  $^{13}\text{C}$  NMR ο άνθρακας εμφανίζεται σε δ 71.1 ppm. Τα αρωματικά πρωτόνια εμφανίζονται στην περιοχή των 7.50-6.50 ppm.

### 4.3 Σύνθεση διϋδροβενζοφουρανίων διαμέσου βενζοκινόνης

Η π-βενζοκινόνη ή 1,4-βενζοκινόνη είναι ένα φυσικό προϊόν το οποίο λαμβάνεται κατά την οξείδωση της υδροκινόνης. Οι αντιδράσεις κυκλοπροσθήκης παρουσιάζουν αυξημένο ενδιαφέρον λόγω της συνθετικής ευελιξίας που προσφέρουν.<sup>154</sup> Η κυκλοποίηση της **177** παρουσία *trans*-ανεθόλης **225** καταλύεται από το τριφθοριούχο βόριο ( $\text{BF}_3$ ), ένα οξύ κατά Lewis.

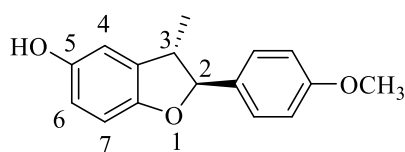


#### Σχήμα 70. Σύνθεση διϋδροβενζοφουρανίων διαμέσου βενζοκινόνης

Σε διάλυμα της π-βενζοκινόνης **177** σε διαλύτη τετραϋδροφουράνιο (THF), το οποίο αναδεύεται σε πάγο, προστίθεται αιθερικό διάλυμα τριφθοριούχου βορίου σε ατμόσφαιρα αζώτου. Στην συνέχεια προστίθεται στάγδην ένα διάλυμα *trans*-ανεθόλης **225** σε διαλύτη THF. Το φαινολικό παράγωγο του διϋδροβενζοφουρανίου **246** που προκύπτει, απομονώνονται με flash χρωματογραφία στήλης. Η αντίδραση οξειδωτικής κυκλοποίησης της π-βενζοκινόνης (σχήμα 70) παρουσιάζει απόδοση 96%. Η απόδοση αυτή οφείλεται στο γεγονός ότι η *trans*-ανεθόλη διαθέτει έναν ενεργοποιημένο διπλό δεσμό λόγω του υποκαταστάτη  $-\text{CH}_3\text{O}$  που διαθέτει και με τον τρόπο αυτό διευκολύνει την αντίδραση.

Το διϋδροφουρανικό παράγωγο **246** (Εικόνα 18) που συντίθενται ταυτοποιείται με φάσματα  $^1\text{H}$  και  $^{13}\text{C}$  NMR. Στο φάσμα  $^1\text{H}$  NMR της **246** παρατηρούμε μια απλή κορυφή σε δ 5.31 ppm η οποία αντιστοιχεί στο πρωτόνια του υδροξυλίου, ενώ ο αντίστοιχος άνθρακας  $\text{C}_5$  που συνδέεται με το υδροξύλιο στα φάσμα  $^{13}\text{C}$  NMR εμφανίζεται στα 150.1 ppm. Ως μια απλή κορυφή σε δ 3.84 ppm εμφανίζονται τα τρία πρωτόνια της μεθοξυ-ομάδας και ως μια διπλή κορυφή σε δ 1.36 ppm με σταθερά σύζευξης 6.8 Hz εμφανίζονται τα τρία πρωτόνια της μεθυλομάδας που ενώνεται με τον  $\text{C}_3$ . Οι αντίστοιχοι άνθρακες εμφανίζονται στο φάσμα  $^{13}\text{C}$  NMR σε δ 17.5 ppm ο άνθρακας της μεθυλομάδας και σε δ 55.4 ppm ο άνθρακας της μεθοξυ-ομάδας. Στο φάσμα DEPT 135 και οι δύο αυτές κορυφές εμφανίζονται θετικές. Το πρωτόνιο του  $\text{C}_3$  εμφανίζεται ως μια πολλαπλή κορυφή σε δ 3.48-3.39 ppm και το πρωτόνιο του  $\text{C}_2$  αντιστοιχεί σε μια διπλή κορυφή σ

ε δ 5.10 ppm και σταθερά σύζευξης 9.1 Hz, γεγονός που υποδηλώνει την trans στερεοχημεία της ένωσης. Τα αρωματικά πρωτόνια εμφανίζονται στην περιοχή δ 7.5-6.5 ppm.



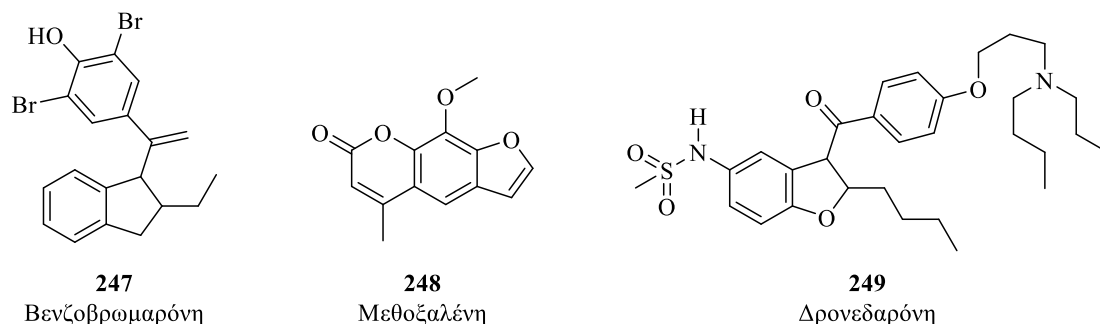
246

**Εικόνα 18.** Διϋδροβενζοφουράνιο **246**

### 5. Αρωματοποίηση διϋδροβενζοφουρανίων παρουσία DDQ

Η αρωματοποίηση των διϋδροβενζοφουρανίων παρουσία 2,3-διχλωρο-5,6-δικυανο-p-βενζοκινόνη (DDQ) **47** γίνεται μέσω μιας αντίδρασης αφυδρογόνωσης και οδηγεί στον σχηματισμό βενζοφουρανίων. Παρόλο που η αρωματοποίηση παρουσία DDQ μπορεί να οδηγήσει στο επιθυμητό προϊόν με ικανοποιητικές αποδόσεις έχει παρατηρηθεί πως συχνά μπορεί να οδηγήσει και σε μη επιθυμητά προϊόντα μέσω παράπλευρων αντιδράσεων που είναι πιθανό να συμβούν.

Τα παράγωγα των βενζοφουρανίων παρουσιάζουν πολλές και ενδιαφέρουσες ιδιότητες λόγω της δομής τους, πρόκειται για μια πολύ σημαντική κατηγορία ετεροκυκλικών ενώσεων. Δρουν ως αντιπαρασιτικά,<sup>155</sup> κατά της φυματίωσης<sup>156</sup> και αντιβακτηριδιακά.<sup>157</sup> Χρησιμοποιούνται επίσης και σε αρκετές θεραπείες διαφόρων ασθενειών. Στην Εικόνα 19 παρουσιάζονται κάποια βενζοφουράνια με φαρμακευτικές δράσεις. Η βενζοβρωμαρόνη **247**,<sup>158</sup> η οποία χρησιμοποιείται για θεραπείες κατά της ουρικής αρθρίτιδας, η μεθοξαλένη **248**, η οποία βοηθά στην θεραπεία της ψωρίασης, της λεύκης και του εκζέματος και η δρονεδαρόνη **249**, η οποία χρησιμοποιείται για την θεραπεία των καρδιακών αριθμιών.<sup>156</sup>



**Εικόνα 19.** Βενζοφουράνια με φαρμακευτική δράση

Η αρωματοποίηση των διϋδροβενζοφουρανίων **240α** και **240δ** λαμβάνει χώρα με την προσθήκη 2,3-διχλωρο-5,6-δικυανο-p-βενζοκινόνη (DDQ) **47** σε διαλύτη

ακετονιτρίλιο (Σχήμα 71). Η αντίδραση λαμβάνει χώρα σε θερμοκρασία δωματίου με ανάδευση για 20 ώρες. Το βενζοφουράνιο **250β** απομονώνεται με flash χρωματογραφία στήλης σε απόδοση 64%, ενώ το βενζοφουράνιο **250α** απομονώνεται με απόδοση 85%.



**Σχήμα 71.** Αρωματοποίηση διϋδροβενζοφουρανίων **240α** και **240γ**

Η σύνθεση του βενζοφουρανίου **251** λαμβάνει χώρα με την αρωματοποίηση του διϋδροβενζοφουρανίου **241γ** παρουσία DDQ (Σχήμα 72). Το προϊόν **251** λαμβάνεται σε απόδοση 84%.



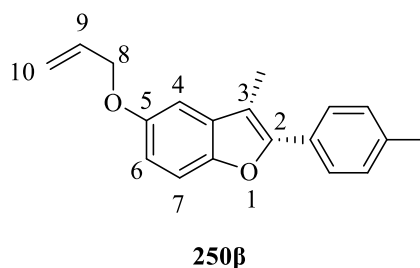
**Σχήμα 72.** Αρωματοποίηση διϋδροβενζοφουρανίου **241γ**

Η αντίδραση του διϋδροβενζοφουρανίου **240γ** με DDQ (Σχήμα 73) οδηγεί στο ανεπιθύμητο προϊόν **252**. Παρατηρούμε πως στο προϊόν σχηματίζεται μια καρβοξυλική ομάδα αντί του σχηματισμού του διπλού δεσμού που θα επιθυμούσαμε. Η αντίδρασή συνεπώς δεν οδήγησε στην σύνθεση του επιθυμητού βενζοφουρανίου.



**Σχήμα 73.** Αρωματοποίηση διϋδροβενζοφουρανίου **240γ**

Όλα τα βενζοφουράνια που προέκυψαν κατά την αρωματοποίηση με DDQ ταυτοποιήθηκαν με φάσματα IR, <sup>1</sup>H και <sup>13</sup>C NMR καθώς και HRMS.

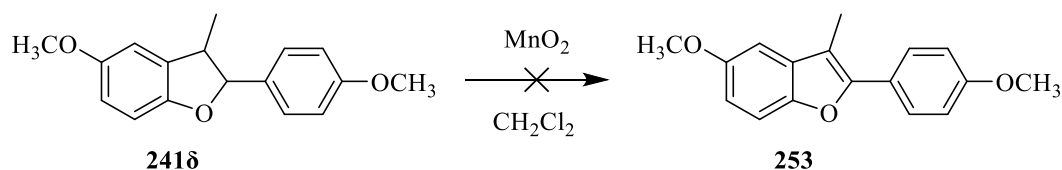


### Εικόνα 20. Βενζοφουράνιο **250β**

Στο φάσμα  $^1\text{H}$  NMR του βενζοφουρανίου **250β** σε σχέση με το αρχικό διϋδροβενζοφουράνιο **240δ**, μπορούμε να παρατηρήσουμε διαφορές οι οποίες οφείλονται στην απόσπαση των δύο πρωτονίων από τους  $\text{C}_2$  και  $\text{C}_3$ . Η απουσία των κορυφών που αντιστοιχούν στα πρωτόνια του  $\text{C}_2$  και  $\text{C}_3$  στο φάσμα  $^1\text{H}$  NMR του προϊόντος οδηγούν στο συμπέρασμα πως όντως έχει συμβεί η αρωματοποίηση. Αλλαγές επίσης παρατηρούνται και στο  $^{13}\text{C}$  NMR. Η κορυφή που αντιστοιχεί στον  $\text{C}_3$  εμφανίζεται σε  $\delta$  111.5 ppm και αυτή του  $\text{C}_2$  σε  $\delta$  152.3 ppm, ενώ στο φάσμα του **240δ** οι κορυφές αυτές εμφανίζονται σε χαμηλότερες τιμές. Αυτό συμβαίνει λόγω της αλλαγής του υβριδισμού των ανθράκων από  $\text{sp}^3$  σε  $\text{sp}^2$ . Μια ακόμη διαφορά που παρατηρείται στο φάσμα του **250β** είναι η διαφορά στην πολλαπλότητα της κορυφής που αφορά τα τρία πρωτόνια του μεθυλίου που συνδέεται με τον  $\text{C}_3$ , καθώς αντιστοιχούν σε μια απλή κορυφή σε  $\delta$  2.45 ppm. Αυτό συμβαίνει λόγω της απουσίας του πρωτονίου του  $\text{C}_3$  και στην αλλαγή του υβριδισμού του από  $\text{sp}^3$  σε  $\text{sp}^2$ .

Ο διπλός δεσμός που δημιουργείται μεταξύ των δύο ανθράκων  $\text{C}_2$  και  $\text{C}_3$  αποτελείται από έναν  $\sigma$  και έναν  $\pi$  δεσμό. Ο  $\pi$  δεσμός εμποδίζει την ελεύθερη περιστροφή γύρω από τον δεσμό C-C, διότι τα  $p$  τροχιακά των ατόμων άνθρακα θα πρέπει να είναι παράλληλα. Η ένωση συνεπώς γίνεται ομοεπίπεδη, γεγονός το οποίο οφείλεται στην αλλαγή του υβριδισμού των δύο ανθράκων  $\text{C}_2$  και  $\text{C}_3$  καθώς οι δύο  $\text{sp}^2$  υβριδισμένοι άνθρακες, βρίσκονται στο ίδιο επίπεδο με τους τέσσερις υποκαταστάτες τους.<sup>159</sup> Κατά συνέπεια η στερεοχημεία των βενζοφουρανίων, ως προς τους δύο υποκαταστάτες του φουρανικού δακτυλίου, που προκύπτουν κατά την αντίδραση θα είναι *cis*.

Μια ακόμη προσπάθεια για αρωματοποίηση έγινε με το οξείδιο του μαγγανίου στο διϋδροβενζοφουράνιο **241δ** (Σχήμα 74). Η προσπάθεια αυτή δεν ήταν πετυχημένη και δεν οδήγησε στο επιθυμητό προϊόν.



### Σχήμα 74. Αρωματοποίηση διϋδροβενζοφουρανίου **241δ**



## 6. Αποπροστασία φαινολών

Στην οργανική σύνθεση συχνά όταν εργαζόμαστε με πολυλειτουργικές ενώσεις επιλέγουμε να προστατεύσουμε τις λειτουργικές ομάδες προκειμένου να διασφαλίσουμε πως η αντίδραση θα συμβεί μόνο στην ομάδα που επιθυμούμε. Προστατεύουμε την υδροξυλομάδα απομακρύνοντας το πρωτόνιο της και μετατρέποντας το σε μια νέα ομάδα, την προστατευτική. Στην συνέχεια αποπροστατεύουμε μετατρέποντας την προστατευτική ομάδα σε υδροξυλομάδα.

Η προστατευτική ομάδα που θα επιλέξουμε θα πρέπει να αντιδρά επιλεκτικά ώστε να προκύπτει μια σταθερή ένωση. Επίσης πολύ σημαντικό είναι, να πρόκειται για μια καλή αποχωρούσα ομάδα ώστε να απομακρύνεται εύκολα και επιλεκτικά και με αρκετά καλή απόδοση από εύκολα διαθέσιμα αντιδραστήρια χωρίς να βλάπτεται η λειτουργική ομάδα.

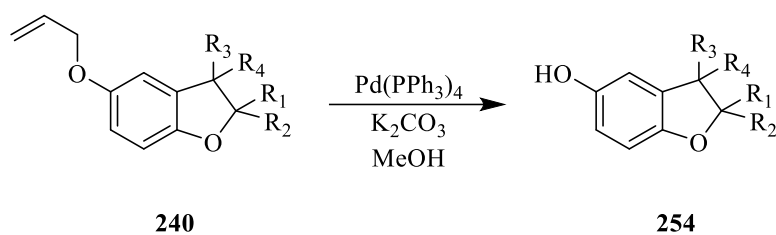
Κατά την σύνθεση στο εργαστήριο οι λειτουργικές ομάδες που συγκέντρωσαν ιδιαίτερο ενδιαφέρον και επιχειρήθηκε η απομάκρυνση τους με διάφορους τρόπους ήταν η αλλυλο-ομάδα καθώς και η μεθοξυ-ομάδα.

### 6.1 Απομάκρυνση αλλυλο-ομάδας

Η αλλυλο-ομάδα χρησιμοποιήθηκε ως προστατευτική ομάδα και οδήγησε στην σύνθεση της π-αλλυλοξυφαινόλης **195** και της 4'-(αλλυλοξυ)-(1,1'-διφαινυλ)-4-όλης **198**, η οξείδωση των οποίων παρουσία αλκενίων οδήγησε στα διϋδροβενζοφουράνια **240** και **242**. Η απομάκρυνση της μπορεί να συμβεί με δύο τρόπους: είτε με την μετάθεση Claisen είτε απομάκρυνση με χρήση καταλύτη παλλαδίου. Στις δύο αυτές περιπτώσεις προκύπτει νέο ένα φαινολικό παράγωγο διϋδροβενζοφουρανίου.

Ο καταλύτης τετράκις (τριφαινυλοφωσφίνη) παλλάδιο (0), Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> είναι μια χημική ένωση που χρησιμοποιείται ευρέως σε αντιδράσεις σύζευξης. Χρησιμοποιείται κυρίως σε αντιδράσεις όπως η Heck, η σύζευξη Sonogashira και Suzuki. Ο συγκεκριμένος καταλύτης είναι αρκετά ευαίσθητος καθώς κατά την επαφή του με τον ατμοσφαιρικό αέρα αποσυντίθεται και μειώνεται η δραστηριότητά του, επομένως απαιτούνται λεπτοί χειρισμοί κατά την χρήση του.<sup>160</sup>

Η αντίδραση του διϋδροβενζοφουρανίου **240** παρουσία καταλύτη παλλαδίου οδηγεί στην αποχώρηση της αλλυλο-ομάδας και την μετατροπή αυτής σε υδροξύλιο, οδηγώντας στο φαινολικό παράγωγο **254**.<sup>161</sup>



**Σχήμα 75.** Αντίδραση απομάκρυνσης της αλλυλο-ομάδας παρουσία καταλύτη παλλαδίου

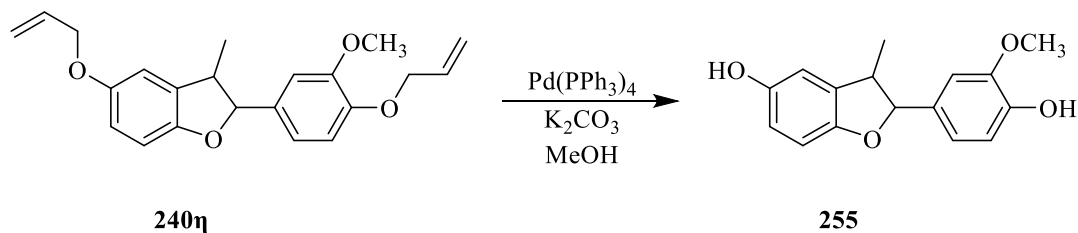
**Πίνακας 6.** Απομάκρυνση αλλυλο-ομάδας παρουσία καταλύτη παλλαδίου <sup>α</sup>

α/α	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	R <sub>4</sub>	Χρόνος (h) <sup>β</sup>	Προϊόν	Απόδοση <sup>γ</sup>
1	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	CH <sub>3</sub>	H	H	20	<b>254α</b>	75
2	π-CH <sub>3</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	H	H	CH <sub>3</sub>	20	<b>254β</b>	64
3	π-CH <sub>3</sub> OC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	H	H	CH <sub>3</sub>	20	<b>246</b>	18

<sup>α</sup>. Όλες οι αντιδράσεις γίνονται σε ατμόσφαιρα N<sub>2</sub> με προσθήκη του Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> σε διάλυμα της **240** και στην συνέχεια προστίθεται στερεό K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> σε MeOH, <sup>β</sup>. Χρόνος της αντίδρασης μετά την προσθήκη του Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>, <sup>γ</sup>. Απομονωμένο προϊόν μετά από flash χρωματογραφία στήλης.

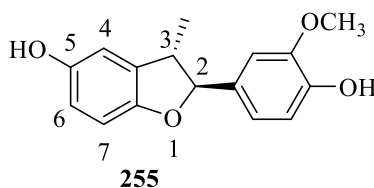
Σε διάλυμα της **240** σε μεθανόλη σε ατμόσφαιρα N<sub>2</sub>, προστίθεται μια ποσότητα Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>, που δρα ως ένας καταλύτης μετάλλου μετάπτωσης, παρουσία στερεού ανθρακικού καλίου, ώστε να προκύψει το αντίστοιχο φαινολικό παράγωγο **254** (Σχήμα 75). Οι αντιδράσεις αναδύονται σε θερμοκρασία δωματίου και τα προϊόντα απομονώνονται με flash χρωματογραφία στήλης. Το γεγονός ότι τα προϊόντα είναι ευδιάλυτα στην μεθανόλη σε αντίθεση με το σύμπλοκο του παλλαδίου, καθιστά πιο εύκολο τον διαχωρισμό των προϊόντων.

Η ένωση **240η** παρουσιάζει την εξής ιδιαιτερότητα: περιλαμβάνει δύο αλλυλο-ομάδες. Για την αποπροστασία των δύο αυτών ομάδων απαιτείται η διπλάσια ποσότητα καταλύτη ώστε να οδηγηθούμε στο προϊόν **255**, το οποίο αποτελείται από δύο ομάδες υδροξυλίου που προκύπτουν κατά την αποχώριση των δύο αλλυλο-ομάδων παρουσία καταλύτη παλλαδίου (Σχήμα 76).



**Σχήμα 76.** Απομάκρυνση αλλυλο-ομάδας παρουσία παλλαδίου

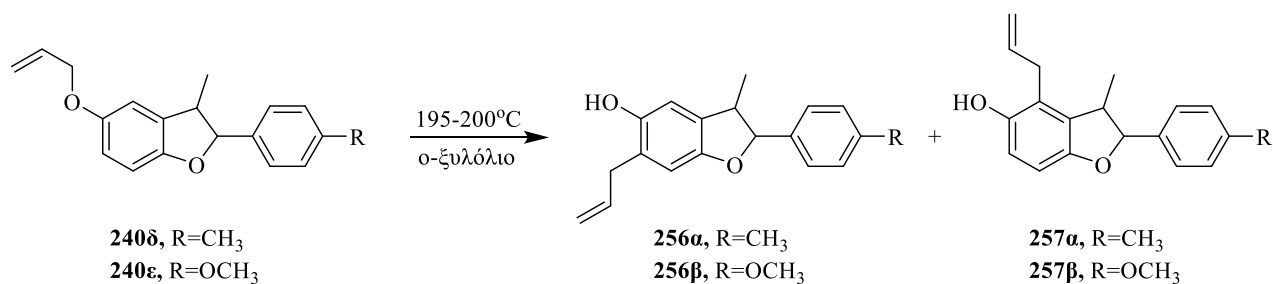
Όλα τα διϋδροβενζοφουράνια που προέκυψαν κατά την αποπροστασία με την απομάκρυνση της αλλυλο-ομάδας παρουσία καταλύτη παλλαδίου ταυτοποιήθηκαν με φάσματα IR,  $^1\text{H}$  και  $^{13}\text{C}$  NMR καθώς και HRMS. Στο φάσμα του βενζοφουρανίου **255** διακρίνουμε μια διπλή κορυφή σε  $\delta$  1.37 ppm που αντιστοιχεί στα τρία πρωτόνια της μεθυλομάδας που συνδέεται με τον  $\text{C}_3$ . Σε  $\delta$  3.90 ppm εμφανίζεται μια απλή κορυφή, η οποία αντιστοιχεί στα πρωτόνια της μεθοξυ-ομάδας του αρωματικού δακτυλίου, ο οποίος συνδέεται με τον  $\text{C}_2$ . Το πρωτόνιο του  $\text{C}_2$  εμφανίζεται σε  $\delta$  5.06 ppm ως μια διπλή κορυφή με σταθερά σύζευξης 9.3 Hz, ενώ το πρωτόνιο του  $\text{C}_3$  εμφανίζεται ως μια πολλαπλή κορυφή σε  $\delta$  3.44-3.37 ppm. Η σταθερά σύζευξης του πρωτονίου του  $\text{C}_2$  με τιμή 9.3 Hz επιβεβαιώνει την trans διάταξη του προϊόντος **255**. Τα δύο πρωτόνια των υδροξυλίων εμφανίζονται ως μια απλή κορυφή σε  $\delta$  2.21 ppm. Οι άνθρακες που σχηματίζουν δεσμό με τις ομάδες υδροξυλίου παρατηρούμε στο φάσμα  $^{13}\text{C}$  NMR εμφανίζονται σε  $\delta$  150.2 ppm και  $\delta$  146.8 ppm, μαζί με τον άνθρακα του αρωματικού δακτυλίου που συνδέεται με την μεθοξυ-ομάδα που εμφανίζεται σε  $\delta$  145.7 ppm.



**Εικόνα 21.** Βενζοφουράνιο **255**

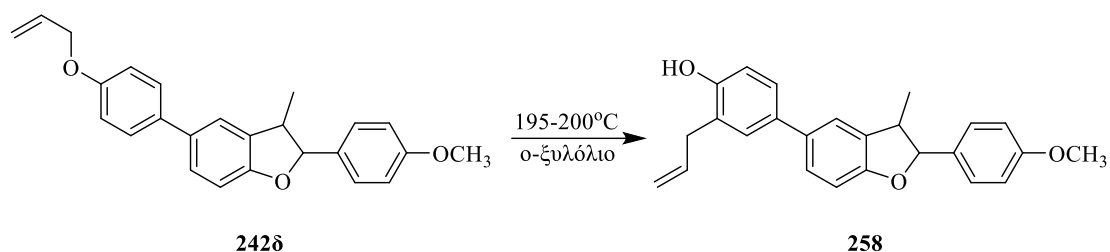
Η μετάθεση Claisen της αλλυλο-ομάδας είναι μια ακόμη μέθοδος αποπροστασίας της ομάδας του υδροξυλίου. Πρόκειται για μια σιγματροπική αντίδραση, η οποία ανακαλύφθηκε από τον Rainer Ludwig Claisen το 1912.<sup>162</sup> Αποτελεί ένα πολύ χρήσιμο εργαλείο της οργανικής χημείας. Είναι μια εξώθερμη, ενδομοριακή αντίδραση κατά την οποία λαμβάνει χώρα η διάσπαση ενός δεσμού και ο ανασυνδιασμός, δηλαδή μεταποιεί έναν σ-δεσμό χωρίς να αποχωρούν ή να προστίθενται άτομα στο μόριο, η αντίδραση πραγματοποιείται μέσω ενός περικυκλικού μηχανισμού. Οι πολικοί διαλύτες έχουν την τάση να επιταχύνουν την αντίδραση σε μεγαλύτερο βαθμό.<sup>163</sup>

Όπως αναφέρθηκε και παραπάνω είναι μια αντίδραση που χρησιμοποιήθηκε και κατά την σύνθεση των φαινολών. Η μετάθεση Claisen της αλλυλο-ομάδας του αλλυλοαιθέρα **240** λαμβάνει χώρα με θέρμανση του διαλύματος της ένωσης σε διαλύτη ο-ξυλόλιο υπό ανάδευση. Για να συμβεί η μετάθεση απαιτείται αρκετά υψηλή θερμοκρασία, 195-200 °C. Αποτέλεσμα της αντίδρασης αυτής είναι η σύνθεση των δύο στερεοϊσομερών ο-αλλυλοφαινολικών παραγώγων **256** και **257** (Σχήμα 77). Τελικό αποτέλεσμα είναι η αλκυλίωση της φαινόλης σε ο-θέση.



### Σχήμα 77. Μετάθεση Claisen αλλυλο-ομάδας

Τα δύο προϊόντα **256** και **257** διαχωρίζονται με flash χρωματογραφία στήλης. Οι αποδόσεις που σημειώνονται είναι αρκετά ικανοποιητικές, 78% για το **256α** και **257α** και 65% για τα **256β** και **257β**. Ως κύριο προϊόν λαμβάνεται το προϊόν **256α**, ένα γεγονός που πιστοποιείται μέσω φασματοσκοπικών δεδομένων.

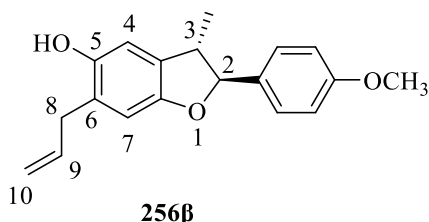


### Σχήμα 78. Μετάθεση Claisen αλλυλο-ομάδας διϋδροβενζοφουρανίου **242δ**

Ανάλογα λαμβάνει χώρα και η μετάθεση Claisen της αλλυλο-ομάδας του διϋδροβενζοφουρανίου **242δ** σε διαλύτη ο-ξυλόλιο με θέρμανση στους 195-200 °C (Σχήμα 78). Κατά την συγκεκριμένη αντίδραση το προϊόν **258** που λαμβάνεται είναι μοναδικό λόγω της ελεύθερης περιστροφής του σ-δεσμού που συνδέει τον C<sub>5</sub> με τον αρωματικό δακτύλιο. Η συγκεκριμένη αντίδραση δοκιμάστηκε επίσης σε διαλύτη DMF στους 165 °C, όπου παρέμεινε υπό ανάδευση για τέσσερις ημέρες, χωρίς όμως να συμβεί με επιτυχία η σύνθεση του επιθυμητού προϊόντος.

Όλα τα διϋδροβενζοφουράνια που προέκυψαν κατά την αποπροστασία με την μετάθεση της αλλυλο-ομάδας κατά την αντίδραση Claisen ταυτοποιήθηκαν με φάσματα IR, <sup>1</sup>H και <sup>13</sup>C NMR καθώς και HRMS. Το φάσμα του **256β** εμφανίζει κάποιες διαφορές σε σχέση με αυτό του **240ε**, οπότε είναι ικανό να οδηγήσει στην ταυτοποίηση του προϊόντος. Βασική διαφορά εντοπίζεται στην περιοχή των αρωματικών πρωτονίων καθώς το προϊόν διαθέτει ένα λιγότερο αρωματικό πρωτόνιο σε σχέση με την αρχική ένωση. Τα δύο αρωματικά πρωτόνια των ανθράκων C<sub>4</sub> και C<sub>7</sub> εμφανίζονται ως μια διπλή κορυφή σε δ 6.65 ppm με σταθερά σύζευξης 3.2 Hz. Το πρωτόνιο του υδροξυλίου εμφανίζεται σε δ 4.84 ppm ως μια απλή κορυφή. Τα πρωτόνια της αλλυλο-ομάδας υφίστανται επίσης αλλαγή στο φάσμα <sup>1</sup>H NMR, καθώς εμφανίζονται σε διαφορετικές τιμές δ σε σχέση με το αρχικό. Ως μια πολλαπλή κορυφή σε δ

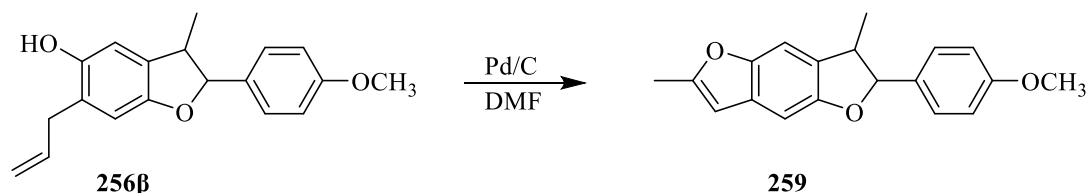
6.03-5.98 ppm το πρωτόνιο του C<sub>9</sub>, ως μια διπλή κορυφή σε δ 3.40 με σταθερά σύζευξης 5.9 Hz τα δύο πρωτόνια του C<sub>8</sub> και ως μια πολλαπλή κορυφή σε δ 5.23-5.17 ppm τα δύο πρωτόνια του C<sub>10</sub>. Το πρωτόνιο του C<sub>2</sub> αντιστοιχεί σε μια διπλή κορυφή με σταθερά σύζευξης 9.0 Hz, ανάλογη της *trans* διάταξης.



### Εικόνα 22. Βενζοφουράνιο **256β**

Δοκιμάστηκε επίσης και μια αντίδραση ενδομοριακή κυκλοποίησης με το διϋδροβενζοφουράνιο **256β** που προκύπτει μετά την αντίδραση Claisen. Η αντίδραση αυτή καταλύεται από παλλάδιο. Το παλλάδιο είναι από τα πιο σημαντικά μέταλλα που χρησιμοποιείται τόσο σε ομογενή, όσο και σε ετερογενή κατάλυση. Στην προκειμένη περίπτωση χρησιμοποιήθηκε ένας καταλύτης παλλαδίου επάνω σε άνθρακα (Pd/C). Ο συγκεκριμένος καταλύτης έχει πολλά πλεονεκτήματα, καθώς παραμένει σταθερός με την επαφή του με ατμοσφαιρικό αέρα, αφαιρείται εύκολα από το μίγμα της αντίδρασης, έχει εμπορική διαθεσιμότητα και χαμηλό κόστος.<sup>164</sup>

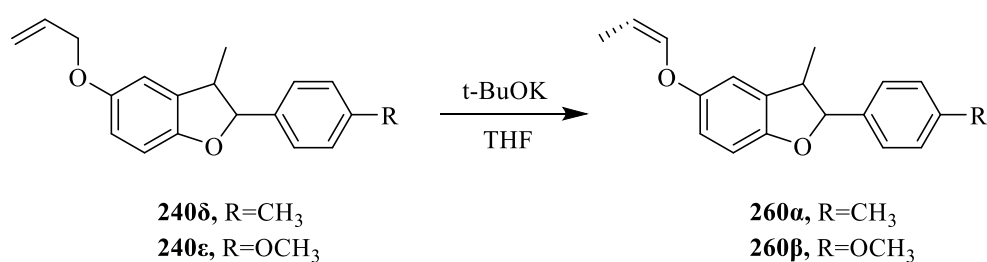
Σε ένα διάλυμα του διϋδροβενζοφουρανίου **256β** σε διαλύτη DMF προστίθεται μικρή ποσότητα καταλύτη Pd/C και το διάλυμα αναδεύεται στους 170 °C για τρεις ημέρες. Στην συνέχεια το διάλυμα κατεργάζεται με αραιό HCl και διηθείται ώστε να απομακρυνθεί ο καταλύτης από το προϊόν **259**. Το προϊόν απομονώνεται με flash χρωματογραφία στήλης (Σχήμα 79).<sup>164</sup>



### Σχήμα 79. Ενδομοριακή κυκλοποίηση **256β**

Μια ακόμη αντίδραση που αφορά την αλλυλο-ομάδα είναι η ισομερίωση του διπλού δεσμού. Ο στερεοεκλεκτικός ισομερισμός των αλλυλαιθέρων προς βινυλαιθέρες έχει διερευνηθεί εκτενώς καθώς είναι ένας πολύ χρήσιμος μετασχηματισμός στην οργανική χημεία. Κατά κύριο λόγο οδηγεί στον σχηματισμό των *Z* ισομερών. Οι βινυλαιθέρες είναι χρήσιμα συνθετικά

ενδιάμεσα για μετασχηματισμούς στην οργανική χημεία και επίσης ο μετασχηματισμός αυτός αποτελεί ένα βοηθητικό στάδιο που διευκολύνει την απομάκρυνση της αλλυλο-ομάδας. Μπορεί να συμβεί είτε με την χρήση καταλυτών μετάλλων μετάπτωσης είτε με την χρήση ισχυρών βάσεων. Το υψηλό κόστος των καταλυτών οδηγεί εδραίωση της χρήσης ισχυρών βάσεων, οι οποίες είναι περισσότερο συμφέρουσες οικονομικά και απομακρύνονται ευκολότερα από το επιθυμητό προϊόν.<sup>165</sup> Στην συγκεκριμένη εργαστηριακή έρευνα ο μετασχηματισμός αυτός, έλαβε χώρα παρουσία *tert*-βουτοξειδίου του καλίου. Πρόκειται για μια πολύ ισχυρή βάση που λόγω της υψηλής δραστηριότητας της χρησιμοποιείται ως καταλύτης σε αντιδράσεις όπως ο ισομερισμός ολεφινών και οι αλκυλιώσεις πλευρικών αλυσίδων.<sup>166</sup> Είναι ιδανική βάση για την κατάλυση ευαίσθητων αντιδράσεων σε ήπιες συνθήκες. Η επιλογή του κατάλληλου διαλύτη είναι μια επίσης πολύ σημαντική διαδικασία. Διαλύτες που ενδείκνυνται για την αντίδραση είναι το ακετονιτρίλιο, το τετραϋδροφουράνιο και το DMSO.

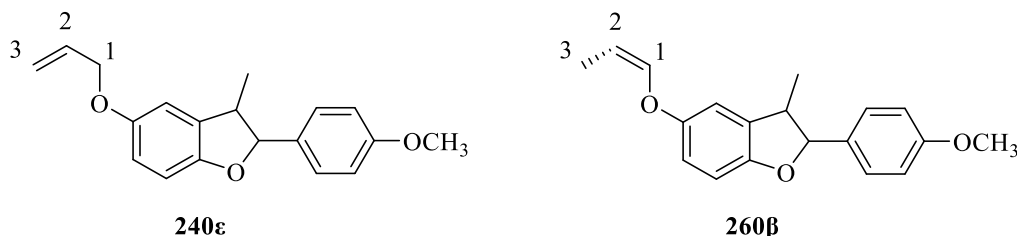


### Σχήμα 80. Ισομερίωση διπλού δεσμού παρουσία *t*-BuOK

Η ισομερίωση λαμβάνει χώρα με βρασμό του διαλύματος της **240** σε διαλύτη τετραϋδροφουράνιο για 3 ώρες. Τα προϊόντα απομονώνονται με flash χρωματογραφία στήλης. Για την περίπτωση, όπου R= -OCH<sub>3</sub> παρουσιάζεται μια αρκετά καλή απόδοση, 57%. Αντιθέτως στην περίπτωση, όπου R= -CH<sub>3</sub> Η απόδοση της αντίδρασης είναι αρκετά χαμηλή, 13%. Πρόκειται για μια στερεοεκλεκτική αντίδραση όπως προαναφέρθηκε, έχουμε σχηματισμό του Z ισομερούς ως κύριο προϊόν.

Τα διϋδροβενζοφουράνια που προκύπτουν κατά την ισομερίωση του διπλού δεσμού της αλλυλο-ομάδας ταυτοποιούνται με φασματοσκοπία IR, <sup>1</sup>H και <sup>13</sup>C NMR καθώς και HRMS. Εάν συγκρίνουμε το φάσμα <sup>1</sup>H NMR του **240ε** και του **260β**, και για τις δύο περιπτώσεις μπορούμε να διακρίνουμε διαφορές στις κορυφές που αφορούν τα πρωτόνια της αλλυλο-ομάδας και οδηγούν στην διάκριση των δύο προϊόντων. Οι διαφορές αυτές εντοπίζονται κυρίως στην περιοχή των 4.50-6.50 ppm. Μια μεταβολή που παρατηρείται είναι η εξαφάνιση της πολλαπλής κορυφής σε δ 6.10-6.05 ppm που αφορά το πρωτόνιο του C<sub>2</sub> καθώς επίσης και οι δύο διπλές διπλών κορυφές σε δ 5.45 ppm και δ 5.32 ppm που αφορούν τα πρωτόνια του C<sub>3</sub> για το **240ε**. Επίσης

εξαφανίζεται και η διπλή κορυφή που αφορά τα πρωτόνια του C<sub>1</sub> για την ένωση **240ε** σε δ 4.53 ppm. Με την ισομερίωση έχουμε τον σχηματισμό μια μεθυλομάδας, στον C<sub>3</sub> του **260β**, η οποία εμφανίζεται ως μια διπλή διπλής κορυφή σε δ 1.76 ppm. Το πρωτόνια του C<sub>2</sub> εμφανίζεται ως μια πολλαπλή κορυφή σε δ 4.85-4.79 ppm, ενώ το πρωτόνιο του C<sub>1</sub> εμφανίζεται ως μια διπλή κορυφή σε δ 6.35 ppm με σταθερά σύζευξης 6.0 Hz.

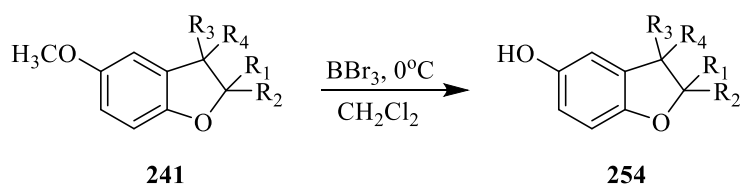


**Εικόνα 23.** Διϋδροβενζοφουράνια **240ε** και **260β**

## 6.2 Απομάκρυνση μεθοξυομάδας

Η μεθοξυομάδα δρα ως προστατευτική ομάδα του υδροξυλίου στα βενζοφουράνια **241**, τα οποία προκύπτουν κατά την οξείδωση της π-μεθοξυφαινόλης παρουσία αλκενίων. Εργαστηριακά δοκιμάστηκαν δυο εκδοχές για την απομάκρυνση της μεθοξυομάδας: η χρήση διαλύματος τριβρωμιούχου βορίου ή η χρήση διαλύματος υδροβρωμίου.

Τα αλογονίδια του βορίου χρησιμοποιούνται συχνά στην οργανική και στην φαρμακευτική χημεία για την σύνθεση φυσικών προϊόντων και την ανάπτυξη νέων οργανικών υλικών. Εμφανίζουν μια ιδιαίτερη ευελιξία στην διάσπαση των δεσμών C-O. Το τριβρωμιούχο βόριο χρησιμοποιείται για την διάσπαση μεθυλίου από αιθέρες, αμίνες και θειόλες και για προσθήκες σε αλκίνια. Πρόκειται για ένα άχρωμο ατμίζον υγρό που διατίθεται εμπορικά είτε σκέτο είτε σε μορφή διαλύματος με διχλωρομεθάνιο. Πρόκειται για ένα πολύ ευαίσθητο αντιδραστήριο στην υγρασία και αποσυντίθεται κατά την επαφή του με τον ατμοσφαιρικό αέρα εκλύοντας υδροβρώμιο. Η επιλογή των διαλυτών είναι επίσης πολύ σημαντική καθώς αντιδρά βίαια με πρωτικούς διαλύτες, όπως το νερό και οι αλκοόλες.<sup>167</sup>



**Σχήμα 81.** Απομάκρυνση μεθυλομάδας παρουσία τριβρωμιούχου βορίου

**Πίνακας 7.** Απομάκρυνση μεθυλομάδας παρουσία τριβρωμιούχου βορίου <sup>α</sup>

α/α	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	R <sub>4</sub>	Χρόνος (h) <sup>β</sup>	Προϊόν	Απόδοση <sup>γ</sup>
1	π-CH <sub>3</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	H	H	H	2	<b>254γ</b>	54
2	π-CH <sub>3</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	H	H	CH <sub>3</sub>	2	<b>254β</b>	83
3	π-CH <sub>3</sub> OC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	H	H	CH <sub>3</sub>	2	<b>254δ</b>	72

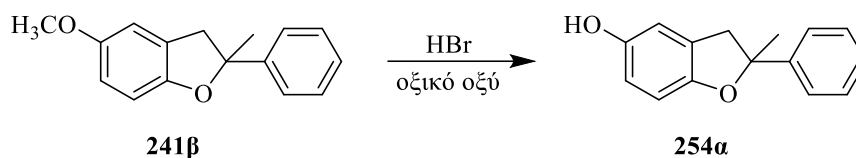
<sup>α</sup>. Όλες οι αντιδράσεις γίνονται με προσθήκη διαλύματος BBr<sub>3</sub> σε διάλυμα της **241** στους 0°C, <sup>β</sup>. Χρόνος της αντίδρασης μετά την προσθήκη του BBr<sub>3</sub>, <sup>γ</sup>. Απομονωμένο προϊόν μετά απο flash χρωματογραφία στήλης.

Η απομάκρυνση της μεθυλομάδας λαμβάνει χώρα στους 0 °C με την προθήκη διχλωρομεθανικού διαλύματος τριβρωμιούχου βορίου σε διάλυμα της **241** σε διχλωρομεθάνιο (Σχήμα 81). Το διάλυμα αναδεύεται στους 0 °C για δύο ώρες και στην συνέχεια κατεργάζεται με απεσταγμένο H<sub>2</sub>O. Τα προϊόντα **254** της αντίδρασης απομονώνονται με flash χρωματογραφία στήλης. Το διϋδροβενζοφουράνιο **241δ** περιλαμβάνει δύο μεθοξυ-ομάδες, συνεπώς η ποσότητα τριβρωμιούχου βορίου που απαιτείται είναι διπλάσια ώστε να έχουμε απομάκρυνση και των δύο μεθυλομάδων.

Όλα τα διϋδροβενζοφουράνια που προκύπτουν κατά την αποπροστασία της μεθυλομάδας με την προσθήκη τριβρωμιούχου βορίου ταυτοποιούνται με φασματοσκοπία IR, <sup>1</sup>H και <sup>13</sup>C NMR καθώς και HRMS. Στα φάσματα <sup>1</sup>H NMR του αρχικού προϊόντος **241** και του τελικού προϊόντος **254** παρατηρείται μια βασική διαφορά, η έλλειψη της κορυφής της μεθοξυομάδας. Τα τρία πρωτόνια της μεθοξυομάδας εμφανίζονται ως μια απλή κορυφή στην περιοχή των 3.70-3.80 ppm. Επίσης παρατηρείται η εμφάνιση μιας κορυφής, απλής που αντιστοιχεί στο πρωτόνια του υδροξυλίου. Όσο αφορά το φάσμα <sup>13</sup>C NMR και εκεί μπορούμε να παρατηρήσουμε μια βασική διαφορά, την εξαφάνιση της κορυφής που αφορά τον άνθρακα της μεθοξυ-ομάδας στην περιοχή των 55.0-60.0 ppm.

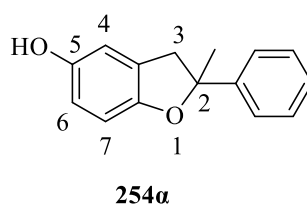
Ένας άλλος τρόπος απομάκρυνσης της μεθυλομάδας που δοκιμάστηκε είναι η χρήση διαλύματος υδροβρωμίου, το οποίο είναι ένα πολύ ισχυρό ανόργανο οξύ.<sup>168</sup> Το διάλυμα υδροβρωμίου προστίθεται σε διάλυμα της **241β** σε οξικό οξύ, το μίγμα της αντίδρασης βράζεται για μισή ώρα και στην συνέχεια το προϊόν **254α** απομονώνεται με flash χρωματογραφία στήλης.





**Σχήμα 82.** Απομάκρυνση μεθυλομάδας παρουσία υδροβρωμίου

Το φαινολικό παράγωγο διϋδροβενζοφουρανίου **254α** (Εικόνα 24) που προκύπτει κατά την αποπροστασία της μεθυλομάδας με την προσθήκη υδροβρωμίου ταυτοποιείται με φασματοσκοπία IR,  $^1\text{H}$  και  $^{13}\text{C}$  NMR καθώς και HRMS. Στο φάσμα  $^1\text{H}$  NMR διακρίνουμε τα πρωτόνια του αρωματικού δακτυλίου που συνδέεται με τον  $\text{C}_2$  ως μια διπλή κορυφή σε  $\delta$  7.50 ppm με σταθερά σύζευξης 8.0 Hz τα δύο, ως μια πολλαπλή κορυφή σε  $\delta$  7.40-7.36 ppm τα άλλα δύο και ως μια ακόμη πολλαπλή κορυφή σε  $\delta$  7.30-7.27 ppm το άλλο ένα πρωτόνιο. Τα υπόλοιπα τρία αρωματικά πρωτόνια των  $\text{C}_4$ ,  $\text{C}_6$ ,  $\text{C}_7$  του βασικού σκελετού εμφανίζονται με την μορφή μιας διπλής κορυφής σε  $\delta$  6.76 ppm το ένα και με την μορφή μιας πολλαπλής κορυφής σε  $\delta$  6.67-6.63 ppm τα άλλα δύο πρωτόνια. Το πρωτόνιο του υδροξυλίου εμφανίζεται ως μια απλή κορυφή σε  $\delta$  5.32 ppm. Τα δύο πρωτόνια του  $\text{C}_3$  εμφανίζονται ως μια πολλαπλή κορυφή σε  $\delta$  3.43-3.32 ppm. Στο φάσμα  $^{13}\text{C}$  NMR η κορυφή για τον  $\text{C}_5$  που συνδέεται με το υδροξύλιο εμφανίζεται σε  $\delta$  146.8 ppm.

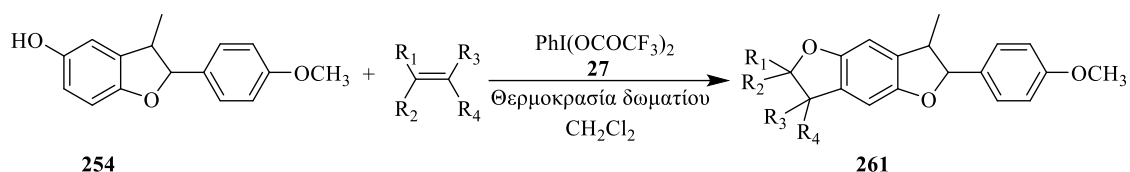


**Εικόνα 24.** Βενζοφουράνιο **254α**

## 7. Σύνθεση βενζοδιφουρανίων

### 7.1 Περαιτέρω οξείδωση

Το φαινολικό παράγωγο **254** που έχουν προκύπτουν είτε κατά την αποπροστασία της μεθυλομάδας και αλλυλο-ομάδας των διϋδροβενζοφουρανίων, είτε κατά της οξείδωση της π-υδροκινόνης, μπορούν να αντιδράσουν περαιτέρω οδηγώντας στις πρόδρομες ενώσεις των βενζοδιφουρανίων, τα γραμμικά βενζοδιδιϋδροφουράνια **261**. Το άκρο του ελεύθερου υδροξυλίου μπορεί να συμμετέχει σε μια εκ νέου αντίδραση οξειδωτικής κυκλοποίησης παρουσία δις(τριφθοροακετοξυ)ιωδοβενζόλιο με αλκένια (Σχήμα 83). Τα αποτελέσματα απεικονίζονται στον Πίνακα 8.



Σχήμα 83. Οξειδωτική κυκλοποίηση **254**

Πίνακας 8. Αντίδραση οξειδωτικής κυκλοποίησης **246**

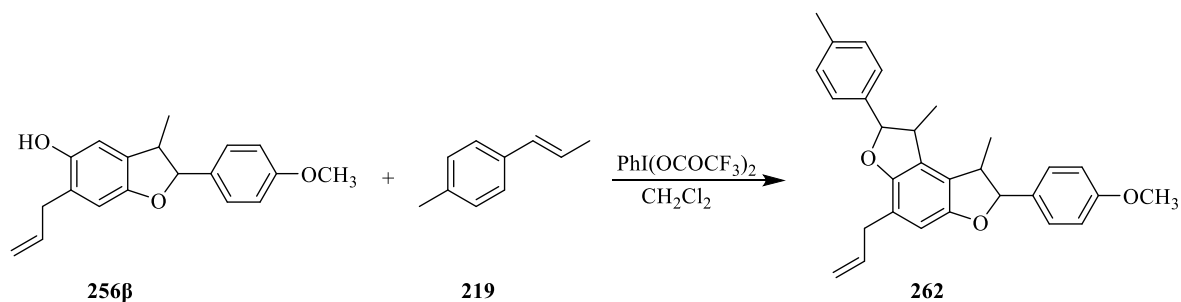
α/α	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	R <sub>4</sub>	Χρόνος (h) <sup>β</sup>	Προϊόν	Απόδοση <sup>γ</sup>
1	π-CH <sub>3</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	H	H	H	24	<b>261α</b>	41
2	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	CH <sub>3</sub>	H	H	1	<b>261β</b>	79
3	π-CH <sub>3</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	H	H	CH <sub>3</sub>	1	<b>261γ</b>	71

<sup>α</sup>. Όλες οι αντιδράσεις γίνονται με προσθήκη του **27** σε διάλυμα της **246** και του αλκενίου σε ξηρό CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, <sup>β</sup>. Χρόνος της αντίδρασης μετά την προσθήκη του **27**, <sup>γ</sup>. Απομονωμένο προϊόν μετά από flash χρωματογραφία στήλης.

Σε διάλυμα της **254** και του αλκενίου σε ξηρό διχλωρομεθάνιο προστίθεται κάποια ποσότητα δις(τριφθοροακετοξυ)ιωδοβενζολίου **27**, το οποίο δρα ως οξειδωτικό, με αποτέλεσμα να προκύψουν τα βενζοδιδιϋδροφουράνια **261**. Όλες οι αντιδράσεις λαμβάνουν χώρα με ανάδευση σε θερμοκρασία δωματίου και τα προϊόντα απομονώνονται με flash χρωματογραφία στήλης. Οι αποδόσεις των αντιδράσεων φαίνεται να είναι ικανοποιητικές και επαναλήψιμες. Ιδιαίτερα στην περίπτωση του α-μεθυλοστευριλίου **224** το προϊόν **261β** απομονώνεται με απόδοση 79% καθώς επίσης και στην περίπτωση του αλκενίου **219**, το προϊόν **261γ** απομονώνεται με απόδοση 71%.

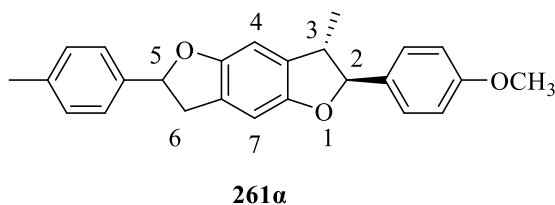
Από την αντίδραση μετάθεσης Claisen προκύπτουν τα αντίστοιχα παράγωγα **256** και **257**. Τα παράγωγα αυτά κατά την οξείδωση του με δις(τριφθοροακετοξυ)ιωδοβενζόλιο **27**, παρουσία ενός αλκενίου οδηγούν σε γωνιακά βενζοδιδιϋδροφουράνια (Σχήμα 84). Στα προϊόντα που προκύπτουν κατά την αντίδραση Claisen, η μετάθεση της αλλυλο-ομάδας είτε στην θέση 4,

είτε στην θέση 6 του σκελετού του διϋδροβενζοφουρανίου, έχει ως αποτέλεσμα να δεσμεύσει μια από αυτές τις θέσεις αυτές και κατά συνέπεια η κυκλοποίηση θα λάβει χώρα σε μια από τις ελεύθερες θέσεις με αποτέλεσμα την δημιουργία γωνιακών παραγώγων. Η αντίδραση του διϋδροβενζοφουρανίου **256β** με το (E)-1-μεθυλο-(προπ-1-εν-1-υλο)βενζόλιο **219** είναι μια τέτοια περίπτωση. Κατά την συγκεκριμένη αντίδραση προκύπτει το γωνιακό βενζοδιϋδροφουράνιο **262** με απόδοση 46%.



#### Σχήμα 84. Οξειδωτική κυκλοποίηση **256β**

Όλα τα βενζοδιϋδροφουράνια που συντίθενται ταυτοποιούνται με φάσματα IR,  $^1\text{H}$  και  $^{13}\text{C}$  NMR καθώς και HRMS.



#### Εικόνα 25. Προϊόν **261α**

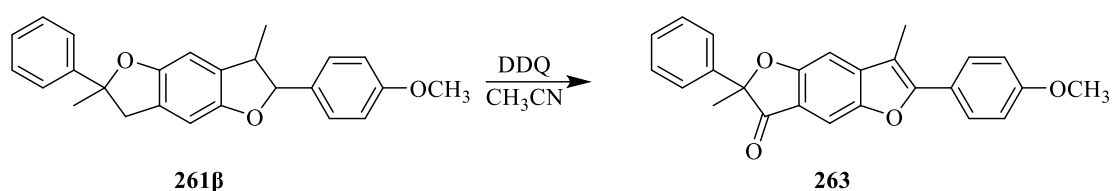
Στο φάσμα  $^1\text{H}$  NMR του **261α** διακρίνουμε τα πρωτόνια των δύο αρωματικών δακτυλίων που συνδέονται με τους άνθρακες  $\text{C}_5$  και  $\text{C}_2$  ως  $\text{AA}'$   $\text{BB}'$  συστήματα σε  $\delta$  7.40 και 7.35 ppm του ενός και σε  $\delta$  7.22 και 6.95 ppm του άλλου δακτυλίου. Οι αντίστοιχοι άνθρακες εμφανίζονται στο φάσμα  $^{13}\text{C}$  NMR σε  $\delta$  92.8 ppm ο  $\text{C}_2$  και  $\delta$  84.5 ppm ο  $\text{C}_5$ . Οι δύο αυτές κορυφές εμφανίζονται θετικές στο φάσμα DEPT 135 του άνθρακα, όπως θα αναμέναμε. Το πρωτόνιο του  $\text{C}_2$  εμφανίζεται ως μια διπλή κορυφή σε  $\delta$  5.11 ppm με σταθερά σύζευξης 9.1 Hz, γεγονός που φανερώνει την *trans* στερεοχημεία της ένωσης, ως προς τους δύο άνθρακες  $\text{C}_2$  και  $\text{C}_3$ . Τα πρωτόνια της μεθυλομάδας που συνδέεται με τον  $\text{C}_3$  εμφανίζονται ως μια διπλή διπλής κορυφή με  $\delta$  1.41 ppm και σταθερές σύζευξης 6.8 και 1.4 Hz. Τα δύο πρωτόνια των  $\text{C}_4$  και  $\text{C}_7$  εμφανίζονται ως δύο απλές κορυφές σε  $\delta$  6.71 και 6.67 ppm αντίστοιχα. Τα πρωτόνια των ανθράκων  $\text{C}_3$  και  $\text{C}_6$  εμφανίζονται ως πολλαπλές κορυφές σε  $\delta$  3.58-3.54 ppm το πρωτόνιο του  $\text{C}_3$  και σε  $\delta$  3.45-3.42 και 3.25-3.19 ppm τα δύο πρωτόνια του  $\text{C}_6$ .

## 7.2 Αρωματοποίηση βενζοδιδιϋδροφουρανίων

Η αρωματοποίηση των βενζοδιδιϋδροφουρανίων παρουσία 2,3-διχλωρο-5,6-δικυανο-p-βενζοκινόνη (DDQ) **47** γίνεται μέσω μιας αντίδρασης αφυδρογόνωσης και οδηγεί στον σχηματισμό βενζοδιφουρανίων, ανάλογα με την αντίδραση σύνθεσης των βενζοφουρανίων από διϋδροβενζοφουράνια. Όπως έχει αναφερθεί και παραπάνω η αρωματοποίηση παρουσία DDQ είναι μια σχετικά απρόβλεπτη αντίδραση καθώς συχνά μπορεί να οδηγήσει σε μη επιθυμητά προϊόντα.

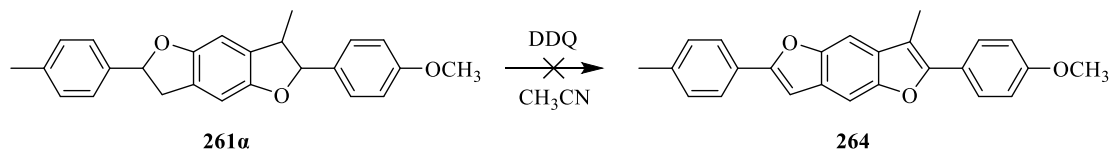
Τα βενζοδιφουράνια παρουσιάζουν αυξανόμενο ενδιαφέρον στον χώρο της οργανικής σύνθεσης. Τα πιο γνωστά παράγωγα είναι το bromo-dragonFLY και το 2-CB-FLY, πρόκειται για υποκατεστημένες φαινυλαιθυλαμίνες με ισχυρές επιδράσεις και παραισθησιογόνες επιδράσεις.<sup>169</sup>

Σε διάλυμα του βενζοδιδιϋδροφουρανίου **261β** σε ακετονιτρίλιο προστίθεται μικρή ποσότητα DDQ. Το διάλυμα αναδεύεται σε θερμοκρασία δωματίου για 24 ώρες και προκύπτει το βενζοφουράνιο **263** με απόδοση 21% (Σχήμα 85). Παρατηρούμε πως στο τελικό προϊόν έχει προκύψει μια ομάδα καρβοξυλίου στον C<sub>6</sub>.



**Σχήμα 85.** Οξείδωση **261β** παρουσία DDQ

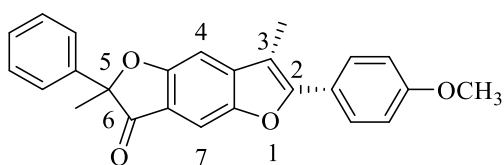
Κατά ανάλογο τρόπο με προσθήκη DDQ σε διάλυμα της **261α** έλαβε χώρα και η αντίδραση που απεικονίζεται στο Σχήμα 86, δεν κατέστη όμως δυνατή η απομόνωση του επιθυμητού βενζοδιφουρανίου **264**.



**Σχήμα 86.** Σύνθεση βενζοδιφουρανίου **264**

Το προϊόν **263** ταυτοποιείται με φάσματα IR, <sup>1</sup>H και <sup>13</sup>C NMR καθώς και HRMS. Εάν συγκρίνουμε το φάσμα <sup>1</sup>H NMR του βενζοφουρανίου **263** με του αρχικού **261β**, θα παρατηρήσουμε διαφορές που αφορούν τους άνθρακες C<sub>2</sub>, C<sub>3</sub> και C<sub>6</sub> κατά κύριο λόγο και αυτό γιατί από τους άνθρακες αυτούς αποχωρούν τα πρωτόνια για να σχηματιστούν οι νέοι δεσμοί. Συνεπώς οι κορυφές που

αφορούν τα συγκεκριμένα πρωτόνια δεν εντοπίζονται στο φάσμα του **261**. Τα πρωτόνια των δύο μεθυλίων εμφανίζονται ως απλές κορυφές, αυτή του μεθυλίου που συνδέεται με τον C<sub>3</sub> σε δ 1.90 ppm και σε δ 2.47 ppm αυτή που αντιστοιχεί στα πρωτόνια του μεθυλίου που συνδέεται με τον C<sub>5</sub>. Η πολλαπλότητα της κορυφής αυτής από το αρχικό **261β** στο προϊόν **263** μεταβάλλεται λόγω της απώλειας των γειτονικών πρωτονίων. Η ένωση παρουσιάζει cis στερεοχημεία ως προς τους υποκαταστάτες των ανθράκων C<sub>2</sub> και C<sub>3</sub>, καθώς πλέον έχουμε ένα ομοεπίπεδο σύστημα λόγω της αλλαγής του υβριδισμού σε sp<sup>2</sup>.



**263**

**Εικόνα 26. Προϊόν 263**

## Γ. Πειραματικό μέρος

### 1. Συσκευές- Όργανα

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

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

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

Η πρόοδος των αντιδράσεων ελέγχθηκε με χρωματογραφία λεπτής στιβάδας (Merck- TLC glass plates). Οι κηλίδες εμφανίζονται με λάμπα UV ακτινοβολίας (365 nm), και με διάλυμα υπερμαγγανικού καλίου είτε με διάλυμα βανιλίνης. Ο διαχωρισμός των προϊόντων έγινε με flash χρωματογραφία στήλης (προσοροφητικό υλικό Merck Silica Gel 60).

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

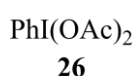
Οι διαλύτες που χρησιμοποιήθηκαν είναι εμπορικά διαθέσιμοι. Ο καθαρισμός και η ξήρανσή τους έγινε με βάση τη βιβλιογραφία.<sup>170</sup> Τα χημικά αντιδραστήρια, όπου δεν αναφέρεται μέθοδος παρασκευής τους, είναι εμπορικά διαθέσιμα και χρησιμοποιούνται ως έχουν.

## 2. Παρασκευή πρώτων υλών

### 2.1 Παρασκευή οξειδωτικών αντιδραστηρίων.

#### Παρασκευή του (διακετοξυ)ιωδοβενζολίου.<sup>171</sup>

Διάλυμα οξικού ανυδρίτη (305 ml) και 30% υπεροξειδίου του υδρογόνου (70 ml) θερμαίνεται στους 43-44 °C για 4 h. Στο διάλυμα προστίθεται ιωδοβενζόλιο (50 g, 0.25 mol) και το προκύπτον διάλυμα αφήνεται σε ηρεμία όλη τη νύχτα. Οι λευκοί κρύσταλλοι διηθούνται. Το διήθημα αραιώνεται με νερό (μέχρι 1L), και το λευκό ίζημα διηθείται. Οι κρύσταλλοι και το ίζημα ξηραίνονται σε ξηραντήρα κενού, παρουσία KOH και CaCl<sub>2</sub> και ταυτοποιούνται ως (διακετοξυ)ιωδοβενζόλιο **26**.



#### Παρασκευή του δις(τριφθοροακετοξυ)ιωδοβενζολίου

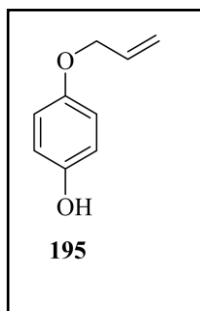
Ένα αιώρημα διακετοξυιωδοβενζολίου (20 g) σε τριφθοροξικό οξύ (35 ml) βράζεται για 15 min σε σφαιρική με κάθετο ψυκτήρα, τυλιγμένη με αλουμινόχαρτο ώστε να μην έρχεται σε επαφή με φως, και αφήνεται να κρυσταλλώσει. Οι λευκοί κρύσταλλοι διηθούνται υπό κενό και ταυτοποιούνται ως δις(τριφθοροακετοξυ)ιωδοβενζόλιο **27**.



### 2.2 Σύνθεση φαινολών

#### Παρασκευή π-αλλυλοξυφαινόλης **195**.

Ένα μίγμα π-υδροκινόνης **194** (10.0 g, 0.090 mol), 3-βρωμο-1-προπενίου **78** (5.5 ml, 22.7 mol) και άνυδρου ανθρακικού καλίου (3.13 g, 22.7 mol) σε ακετονιτρίλιο (40 ml) βράζεται για 16 h. Το στερεό διηθείται, πλένεται με CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2x10 ml) και οι ενωμένες οργανικές στοιβάδες ξηραίνονται (MgSO<sub>4</sub>). Ο διαλύτης απομακρύνεται στον περιστροφικό εξατμιστή και το υπόλειμμα χρωματογραφείται υπό κενό [flash silica gel, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:EtOAc (4:1)]. Απομονώνεται λευκό στερεό (2.70 g, 20% απόδοση) που ταυτοποιείται ως π-αλλυλοξυφαινόλη **195**.<sup>136,137</sup>



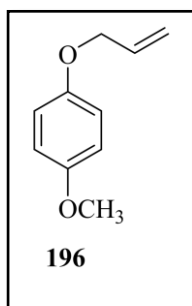
**IR** (KBr):  $\nu = 3352 \text{ cm}^{-1}$ , 3020, 2884, 1606, 1510, 1450, 1372, 1232, 1112, 994, 924, 826, 778.

**$^1\text{H NMR}$**  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 6.83$  και  $6.78$  (AA' BB' σύστημα, 4H), 6.12-6.02 (m, 1H), 5.42 (dd,  $J=17.2, 1.6$  Hz, 1H), 5.30 (dd,  $J=10.5, 1.5$  Hz, 1H), 4.91(s, 1H), 4.51 (d,  $J=5.3$  Hz, 2H).

**$^{13}\text{C NMR}$**  (100MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 152.75, 149.63, 133.5$  (+), 117.65 (-), 116.02 (+), 69.70(-).

#### Παρασκευή 1-(αλλυλοξυ)-4-μεθοξυβενζολίου 196.

Ένα μίγμα π-μεθοξυφαινόλης **36** (2.5 g, 20.2 mmol), 3-βρωμο-1-προπενίου **78** (2.6 g, 21.50 mmol) και άνυδρου ανθρακικού καλίου (2.8 g, 20.26 mmol) σε ακετονιτρίλιο (40 ml) βράζεται για 6 h. Στο μίγμα της αντίδρασης προστίθεται νερό (100 ml) και το μίγμα εκχυλίζεται με  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (2x50 ml). Οι ενωμένες οργανικές φάσεις πλένονται με διάλυμα 10% NaOH (2x50 ml) και ξηραίνονται ( $\text{MgSO}_4$ ). Ο διαλύτης απομακρύνεται στον περιστροφικό εξατμιστή και το υπόλειμμα που ταυτοποιείται ως 1-(αλλυλοξυ)-4-μεθοξυβενζόλιο **196** χρησιμοποιείται ως έχει.<sup>136</sup>



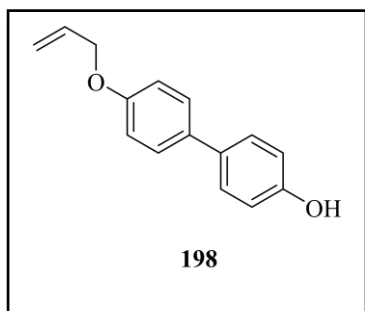
**$^1\text{H NMR}$**  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 6.92$ -6.85 (m, 4H), 6.14-6.04 (m, 1H), 5.44 (ddd, 1H,  $J = 17.3, 3.3, 1.7$  Hz), 5.31 (ddd, 1H,  $J_1 = 10.5, 2.9, 1.4$  Hz), 4.53-4.50 (m, 2H), 3.80 (s, 3H).

**$^{13}\text{C NMR}$**  (100MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 153.95, 152.79, 133.67$  (+), 117.65 (-), 115.76 (+), 114.64 (+), 69.54 (-), 55.70 (+).

#### Παρασκευή 4'-(αλλυλοξυ)-(1,1'-διφαινυλο)-4-όλης 198.

Ένα μίγμα (1,1'-διφαινυλο)-4,4'-διόλης **198** (1.86 g, 10 mmol), 3-βρωμο-1-προπενίου **78** (0.95 g, 7.90 mmol) και άνυδρου ανθρακικού καλίου (1.08 g, 7.08 mmol) σε ακετονιτρίλιο (20 ml) βράζεται για 24 h. Ο διαλύτης απομακρύνεται στον περιστροφικό εξατμιστή και το υπόλειμμα χρωματογραφείται υπό κενό [flash silica gel,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ :EtOAc (4:1)]. Απομονώνεται λευκό στερεό (1.20 g, 53% απόδοση) που ταυτοποιείται ως 4'-(αλλυλοξυ)-(1,1'-διφαινυλο)-4-όλης **198**.<sup>137</sup>



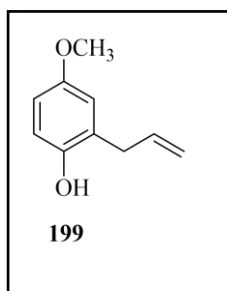


**<sup>1</sup>H NMR** (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) : δ= 7.49-7.44 (m, 4H), 6.99 και 6.91 (AA' BB' σύστημα, 4H), 6.16-6.06 (m, 1H), 5.46 (dd, J=17.2, 1.5 Hz, 1H), 5.33 (d, J= 7.3 Hz, 1H), 4.74 (s, 1H), 4.60 (d, J=5.2 Hz, 2H).

**<sup>13</sup>C NMR** (100MHz, CDCl<sub>3</sub>) : δ= 157.74, 133.63, 133.34, 127.97 (+), 127.71 (+), 117.72 (-), 115.61 (+), 115.03 (+), 68.94 (-).

### Παρασκευή 2-αλλυλο-4-μεθοξυφαινόλης **199**.

Διάλυμα του 1-(αλλυλοξυ)-4-μεθοξυβενζολίου **198** βράζεται σε διαλύτη ακετονιτρίλιο (20 ml) στους 195-200 °C για 3 h. Ο διαλύτης απομακρύνεται στον περιστροφικό εξατμιστή και υπόλειμμα που έχει την μορφή ελαίου βράζεται για 8 min.

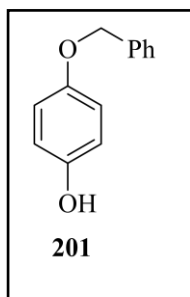


**<sup>1</sup>H NMR** (400MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ= 6.78-6.76 (m, 1H), 6.71-6.70 (m, 2H), 6.06-6.00 (m, 1H), 5.20 (d, J=2.6 Hz, 1H), 5.16 (d, J=1.6 Hz, 1H), 4.66 (s, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.41(d, J=6.3 Hz, 2H).

**<sup>13</sup>C NMR** (100MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ= 153,82, 147.97, 136.17 (+), 126.45, 116.57, 116.51 (+), 115.96 (-), 112.65 (+), 55.73, 35.34 (-).

### Παρασκευή 4-βενζυλοξυφαινόλης **201**.

Ένα μίγμα υδροκινόνης **194** (10.0 g, 0.09 mol), βενζυλοβρωμιδίου **200** (3.9 g, 0.02 mol) και ανθρακικού καλίου (3.35 g, 24.3 mmol) σε ακετονιτρίλιο (20 ml) βράζεται για 22 h. Το στερεό διηθείται και ξεπλένεται με CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2x10 ml). Ο διαλύτης απομακρύνεται στον περιστροφικό εξατμιστή και το υπόλειμμα χρωματογραφείται υπό κενό [flash silica gel, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:EtOAc (4:1)] και ανακρυσταλλώνεται από μίγμα (1:2) EtOAc - εξάνιο (150ml). Το στερεό (11.56 g, 64%) και ταυτοποιείται ως π-βενζυλοξυφαινόλη **201**.<sup>138</sup>

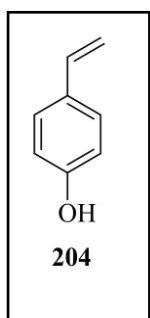


**IR** (KBr): ν = 3424 cm<sup>-1</sup>, 3036, 2904, 1510, 1238, 1226, 1020, 814, 732.

**<sup>1</sup>H NMR** (400MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ= 7.46-7.38 (m, 5H), 6.90 και 6.78 (AA' BB' σύστημα, 4H), 5.03 (s, 2H), 4.42 (s, 1H).

#### Παρασκευή 4-βινυλοφαινόλης **204**.

Υγρή πιπεριδίνη (2.13 g, 2mmol) προστίθεται σε διάλυμα 4-υδροξυβενζαλδεΐδης **202** (0.61 g, 5 mmol) και μαλονικού οξέος **203** (0.78g, 7.5 mmol) σε τολουόλιο (20 ml). Το μίγμα της αντίδρασης βράζεται για 16 h. Ο διαλύτης απομακρύνεται στον περιστροφικό εξατμιστή και το υπόλειμμα χρωματογραφείται [flash silica gel, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>]. Το στερεό (0.17 g, 28%) ταυτοποιείται ως π-βινυλοφαινόλη **204**.<sup>139</sup>

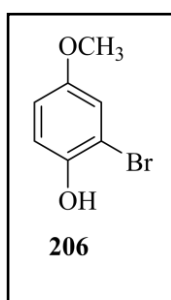


<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ= 7.34 και 6.86 (AA' BB' σύστημα, 4H), 6.73-6.66 (m, 1H), 6.46(s, 1H), 5.64 (dd, J= 17.6, 1.0 Hz, 1H), 5.17 (dd, J= 10.9, 1.0 Hz, 1H).

<sup>13</sup>C NMR (100MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ= 155.49, 136.27 (+), 130.56, 127.66 (+), 115.53 (+), 111.58(-).

#### Παρασκευή 2-βρωμο-4-μεθοξυφαινόλης **206**.

Ένα μίγμα π-μεθοξυφαινόλης **36** (1.24 g, 10 mmol) και 4-τοσυλοσουλφονικού οξέος **205** (0.17 g, 1 mmol) σε MeOH (10ml) αναδεύεται σε θερμοκρασία δωματίου για 10 min. Έπειτα προστίθεται στάγδην διάλυμα του N-βρωμοσουλφοναμίδιου (1.79 g, 10.06 mmol) σε MeOH (70 ml). Το μίγμα της αντίδρασης αναδεύεται σε θερμοκρασία δωματίου για 20 min. Το προϊόν απομονώνεται με χρωματογραφία στήλης [flash silica gel, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>].<sup>140</sup>



<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ= 7.03 (d, J= 2.9 Hz, 1H), 6.96 (d, J= 8.9 Hz, 1H), 6.81 (dd, J= 8.9, 3.0 Hz, 1H), 5.31 (s, 1H), 3.77 (s, 3H).

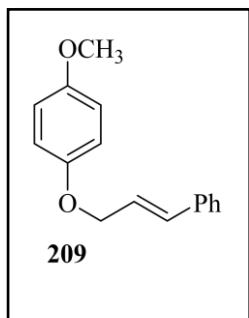
<sup>13</sup>C NMR (100MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ= 153.82, 146.52, 116.88 (+), 116.36 (+), 115.34 (+), 109.93, 55.99 (+).

#### Αντίδραση Mitsunobu

##### Παρασκευή 1-κινναμυλοξυ-4-μεθοξυβενζολίου **209**.

Σε ένα διάλυμα π-μεθοξυφαινόλης **36** (0.2 g, 1.6 mmol), κινναμωμικής αλκοόλης **207** (0.4 g, 2,9 mmol) και τριφαινυλοφωσφίνης (0.53 g, 2 mmol) σε THF (20 ml) προστίθεται διάλυμα δι(ισοπροπυλο)αζωδικαρβοξυλικού οξέος

(0.4 g, 2 mmol) σε THF (10 ml), στάγδην σε ατμόσφαιρα N<sub>2</sub> στους 0 °C. Το προκύπτον μίγμα αναδεύεται σε θερμοκρασία δωματίου για 4 h. Ο διαλύτης απομακρύνεται στον περιστροφικό εξατμιστή. Το υπόλειμμα χρωματογραφείται [flash silica gel, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>] και δίνει το στερεό (0.22 g, 56%) που ταυτοποιείται ως 1-κινναμυλοξυ-4-μεθοξυβενζολίου **209**.<sup>141,142</sup>



<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ= 7.46-7.44 (m, 2H), 7.38-7.35 (m, 3H), 6.95 και 6.89 (AA' και BB' σύστημα, 4H), 6.76 (d, J= 16.0 Hz, 1H), 6.49-6.42(m, 1H), 4.69 (dd, J= 5.8, 1.5 Hz, 2H), 3.81 (s, 3H).

<sup>13</sup>C NMR (100MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ= 154.02, 152.84, 136.55, 133.87 (+), 133.67 (+), 132.84 (+), 128.61 (+), 127.87 (+), 126.59 (+), 124.85 (+), 115.87 (+), 114.70 (+), 69.41 (-), 55.74 (+).

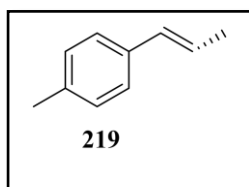
## 2.3 Σύνθεση αλκενίων

### Αντίδραση Wittig

#### Γενική μέθοδος

Πορτοκαλί διάλυμα του αιθυλοτριφαινυλοφωσφονιακού άλατος του ιωδίου ή του βρωμίου (15 mmol) και tert-βουτοξειδίου του καλίου (2.25 g, 20.08 mmol) σε THF (20 ml) αναδεύεται σε θερμοκρασία δωματίου για 4 h. Έπειτα, στο αναδευόμενο διάλυμα, προστίθεται στάγδην διάλυμα μιας υποκατεστημένης βενζαλδεΐδης (8.0-10.0 mmol) σε THF (10 ml). Το προκύπτον πορτοκαλί διάλυμα αναδεύεται σε θερμοκρασία δωματίου για 22 h. Στη συνέχεια, προστίθεται κορεσμένο διάλυμα NH<sub>4</sub>Cl (50 ml). Η υδατική φάση εκχυλίζεται με CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2 x 25 ml). Η οργανική φάση εκχυλίζεται με άλμη (30 ml) και ξηραίνεται (MgSO<sub>4</sub>). Ο διαλύτης απομακρύνεται στον περιστροφικό εξατμιστή και το υπόλειμμα χρωματογραφείται με στήλη [flash silica gel].

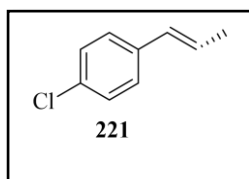
Το **1-μεθυλο-(προπ-1-εν-1-υλο)βενζόλιο 219** παρασκευάζεται ως μίγμα *cis-trans* (0.96 g, 91% απόδοση), σύμφωνα με την ανωτέρω γενική μέθοδο με χρήση της π-υδροξυβενζαλδεΐδης **216** (0.96 g, 8.01 mmol).<sup>144,146</sup>



<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ= 7.28 και 7.15 (AA' BB' σύστημα, 4H), 6.43 (dd, J=15.8, 1.5 Hz, 1H), 6.28-6.20 (m, 1H), 2.37 (s, 3H), 1.92 (dd, J= 6.6, 1.6 Hz, 3H).

<sup>13</sup>C NMR (100MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ= 136.41, 135.21, 130.90, 129.19, 125.74, 124.63, 21.14, 18.47.

Το **1-χλωρο-(προπ-1-εν-1-υλο)βενζόλιο 221** παρασκευάζεται ως μίγμα *cis-trans* (1.42 g, 93% απόδοση), σύμφωνα με την ανωτέρω γενική μέθοδο με χρήση της π-χλωροβενζαλδεΐδης **220** (1.4 g, 10 mmol).<sup>144,146</sup>



**<sup>1</sup>H NMR** (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) : δ= 7.27 (AA' BB' σύστημα, 4H), 6.40-6.35 (m, 1H), 6.28-6.19 (m, 1H), 1.90 (dd, J= 6.5, 1.6 Hz, 3H).

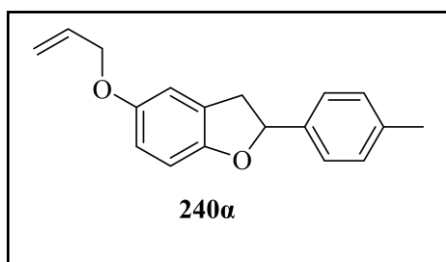
**<sup>13</sup>C NMR** (100MHz, CDCl<sub>3</sub>) : δ= 136.44, 129.89(+), 128.60(+), 127.03(+), 126.47(+), 18.47(+).

### 3. Οξειδωτική κυκλοποίηση φαινολών παρουσία αλκενίων Γενική μέθοδος

Στερεό δις(τριφθοροακετοξυ)ιωδοβενζόλιο **27** (1.00-2.50 mmol) προστίθεται σε διάλυμα της υποκατεστημένης φαινόλης (1.00-3.00 mmol) και του αλκενίου (1.50-3.00 mmol) σε ξηρό CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (10 ml). Το προκύπτον σκούρο διάλυμα αναδεύεται σε θερμοκρασία δωματίου για 1-24 h. Ο διαλύτης απομακρύνεται στον περιστροφικό εξατμιστή και το υπόλειμμα χρωματογραφείται [flash silica gel, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>] και δίνει τα διϋδροφουρανικά παράγωγα.

#### 3.1 Οξείδωση π-αλλυλοξυφαινόλης **195** παρουσία αλκενίων

Το **5-(αλλυλοξυ)-2-(π-τολυλο)-2,3-διϋδροβενζοφουράνιο 240α** (0.51 g, 96%) παρασκευάζεται σύμφωνα με την ανωτέρω γενική μέθοδο με χρήση της π-αλλυλοξυφαινόλης **195** (0.3 g, 2 mmol) του π-μεθυλοστευρολίου **222** (0.35 g, 3 mmol). Το προκύπτον διάλυμα αναδεύεται σε θερμοκρασία δωματίου για 1h.



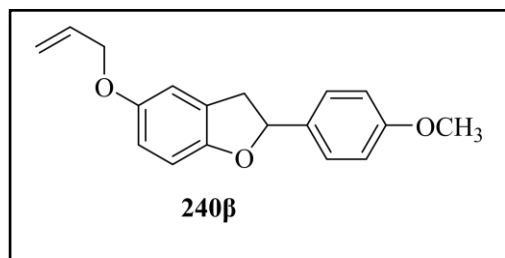
**<sup>1</sup>H NMR** (400MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ= 7.34 και 7.22 (AA' BB' σύστημα, 4H), 6.84-6.77 (m, 3H), 6.14-6.06 (m, 1H), 5.76-5.72 (m, 1H), 5.45 (d, J=17.2 Hz, 1H), 5.32 (d, J=10.5 Hz, 1H), 4.53 (d, J=5.3 Hz, 2H), 3.64-3.57 (m, 1H), 3.26-3.20 (m, 1H), 2.39 (s, 3H).

**<sup>13</sup>C NMR** (100MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ= 154.00, 153.24, 139.00, 137.77, 133.77 (+), 129.29 (+), 125.83 (+), 117.41 (-), 115.69(+), 114.21 (+), 112.28 (+), 109.18 (+), 84.29 (+), 69.93 (-), 38.82(-), 21.18 (+).

**HRMS (ESI-TOF):** M+H<sup>+</sup> Υπολογίστηκε 255.1380 για C<sub>17</sub>H<sub>18</sub>O<sub>2</sub>: βρέθηκε 255.1401.

Το **5-(αλλυλοξυ)-2-(μεθοξυφαινυλο)-2,3-διϋδροβενζοφουράνιο 240β** (0.25 g, 46%) παρασκευάζεται σύμφωνα με την ανωτέρω γενική μέθοδο με χρήση της π-αλλυλοξυφαινόλης **195** (0.3 g, 2 mmol) του π-μεθοξυστυρολίου **223** (0.40 g,

3 mmol). Το προκύπτον διάλυμα αναδεύεται σε θερμοκρασία δωματίου για 1h.



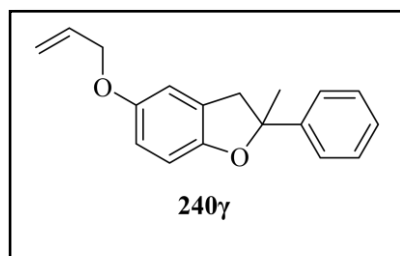
**IR** (KBr):  $\nu = 3020 \text{ cm}^{-1}$ , 2910, 1612, 1516, 1492, 1250, 1206, 1030, 928, 830, 818.

**$^1\text{H NMR}$**  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 7.37$  και  $6.93$  (AA' BB' σύστημα, 4H), 6.84-6.83 (m, 1H), 6.77-6.76 (m, 2H), 6.14-6.05 (m, 1H), 5.73-5.69 (m, 1H), 5.44 (dd,  $J = 17.2, 1.6 \text{ Hz}$ , 1H), 5.31 (dd,  $J = 10.5, 1.4 \text{ Hz}$ , 1H), 4.52 (d,  $J = 5.3 \text{ Hz}$ , 2H), 3.84 (s, 3H), 3.65-3.54 (m, 1H), 3.25-3.19 (m, 1H).

**$^{13}\text{C NMR}$**  (100MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 159.50, 153.93, 153.24, 133.94, 133.79$  (+), 127.71, 127.33 (+), 117.41 (-), 114.21 (+), 114.03 (+), 112.27 (+), 109.18 (+), 84.23 (+), 69.92 (-), 55.33 (+), 38.72 (-).

**HRMS (ESI-TOF)**:  $\text{M}+\text{H}^+$  Υπολογίστηκε 283.1329 για  $\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{O}_3$ : βρέθηκε 283.1508.

Το 5-(αλλυλοξυ)-2-μεθυλο-2-φαιnyλο-2,3-διϋδροβενζοφουράνιο 240γ (0.45 g, 85%) παρασκευάζεται σύμφωνα με την ανωτέρω γενική μέθοδο με χρήση της π-αλλυλοξυφαινόλης 195 (0.3 g, 2 mmol) του α-μεθυλοστυρολίου 224 (0.22 g, 2 mmol). Το προκύπτον διάλυμα αναδεύεται σε θερμοκρασία δωματίου για 2h.



**IR (Neat)**:  $\nu = 3062 \text{ cm}^{-1}$ , 2976, 1604, 1486, 1272, 1222, 1148, 1028, 924, 764.

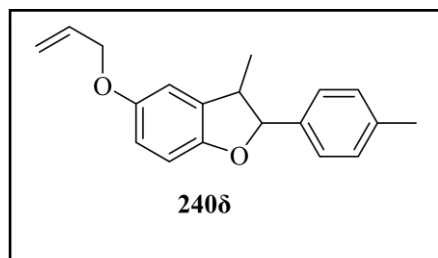
**$^1\text{H NMR}$**  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 7.51-7.49$  (m, 2H), 7.40-7.36 (m, 2H), 7.16-7.14 (m, 1H), 6.83-6.76 (m, 3H), 6.12-03 (m, 1H), 5.42 (dd,  $J = 17.3, 1.6 \text{ Hz}$ , 1H), 5.29 (dd,  $J = 10.5, 1.5 \text{ Hz}$ , 1H), 4.49 (d,  $J = 5.3 \text{ Hz}$ , 2H), 3.44 (d,  $J = 15.5 \text{ Hz}$ , 1H), 3.38 (d,  $J = 15.5 \text{ Hz}$ , 1H), 1.79 (s, 3H).

**$^{13}\text{C NMR}$**  (100MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 153.25, 153.18, 146.92, 133.81, 128.38$  (+), 127.45, 127.05 (+), 124.57 (+), 117.39, 114.25 (+), 112.47 (+), 109.42 (+), 89.24, 69.93 (-), 45.17, 29.30 (+).

**HRMS (ESI-TOF)**:  $\text{M}+\text{H}^+$  Υπολογίστηκε 267.1376 για  $\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{O}_2$ : βρέθηκε 267.1380.

Το 5-(αλλυλοξυ)-3-μεθυλο-2-(π-τολυλο)-2,3-διϋδροβενζοφουράνιο 240δ (0.35 g, 95%) παρασκευάζεται σύμφωνα με την ανωτέρω γενική μέθοδο με χρήση της π-αλλυλοξυφαινόλης 195 (0.2 g, 1.4 mmol) του 1-μεθυλο-(προπ-1-

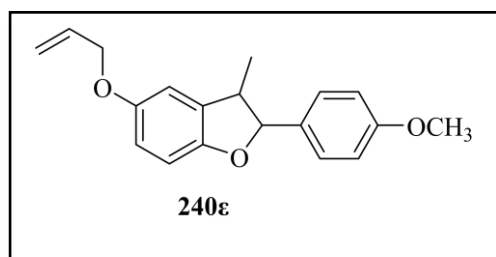
εν-1-υλο)βενζολίου **219** (0.26 g, 2 mmol). Το προκύπτον διάλυμα αναδεύεται σε θερμοκρασία δωματίου για 1h.



$^1\text{H NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$ = 7.36 και 7.23 (AA' BB' σύστημα, 4H), 6.79-6.77 (m, 3H), 6.15-6.06 (m, 1H), 5.45 (dd,  $J$ = 17.2, 1.6 Hz, 1H), 5.32 (dd,  $J$ =10.5, 1.5 Hz, 1H), 5.14 (d,  $J$ =9.0 Hz, 1H), 4.53 (d,  $J$ =5.4 Hz, 2H), 3.48 (m, 1H), 2.4 (s, 3H), 1.43 (d,  $J$ =6.8 Hz, 3H).

$^{13}\text{C NMR}$  (100MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$ = 153.53, 153.43, 137.99, 137.80, 133.77 (+), 133.09, 129.30 (+), 126.18 (+), 117.44 (-), 114.04 (+), 111.04 (+), 109.34 (+), 92.72 (+), 69.93 (-), 45.85 (+), 21.21 (+), 17.74 (+).

Το **5-(αλλυλοξυ)-2-(4-μεθοξυφαινυλο)-3-μεθυλο-2,3-διϋδροβενζοφουράνιο 240ε** (0.54 g, 92%) παρασκευάζεται σύμφωνα με την ανωτέρω γενική μέθοδο με χρήση της π-αλλυλοξυφαινόλης **195** (0.3 g, 2 mmol) της *trans*-ανεθόλης **225** (0.3 g, 2 mmol). Το προκύπτον διάλυμα αναδεύεται σε θερμοκρασία δωματίου για 1h.



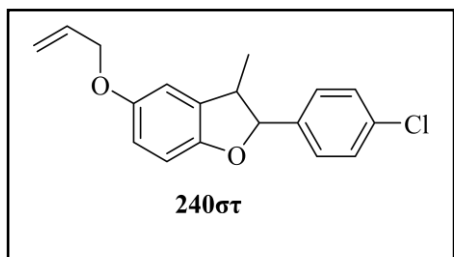
**IR (Neat):**  $\nu$  = 2962  $\text{cm}^{-1}$ , 1614, 1514, 1484, 1248, 1198, 1176, 1034, 972, 936, 828.

$^1\text{H NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$ = 7.39 και 6.95 (AA' BB' σύστημα, 4H), 6.79-6.78 (m, 1H), 6.77 (d,  $J$ =1.0 Hz, 2H), 6.10-6.05 (m, 1H), 5.45 (dd,  $J$ = 17.3, 1.6 Hz, 1H), 5.32 (dd,  $J$ =10.5, 1.4 Hz, 1H), 5.11 (d,  $J$ =9.1 Hz, 1H), 4.53(d,  $J$ =5.3 Hz, 2H), 3.85 (s, 3H), 3.48-3.41 (m, 1H), 1.41 (d,  $J$ =6.8 Hz, 3H).

$^{13}\text{C NMR}$  (100MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$ = 159.67, 153.46, 153.42, 133.76 (+), 133.13, 132.70, 127.67 (+), 117.44 (-), 114.03 (+), 111.21 (+), 109.33 (+), 92.64 (+), 69.93 (-), 55.33 (+), 45.67 (+), 17.57 (+).

**HRMS (ESI-TOF):**  $\text{M}+\text{H}^+$  Υπολογίστηκε 297.1491 για  $\text{C}_{19}\text{H}_{21}\text{O}_3$ : βρέθηκε 297.1485.

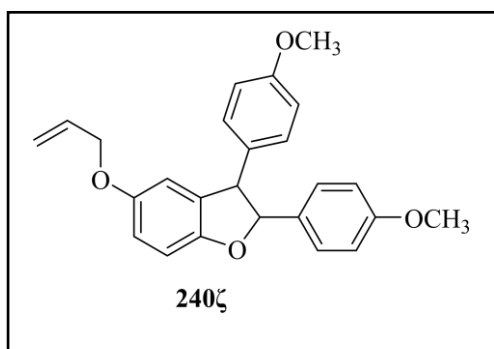
Το **5-(αλλυλοξυ)-2-(4-χλωροφαινυλο)-2,3-διϋδροβενζοφουράνιο 240στ** (0.16 g, 57%) παρασκευάζεται σύμφωνα με την ανωτέρω γενική μέθοδο με χρήση της π-αλλυλοξυφαινόλης **195** (0.15 g, 1 mmol) του 1-χλωρο-4-βινυλοβενζολίου **226** (0.27 g, 2 mmol). Το προκύπτον διάλυμα αναδεύεται σε θερμοκρασία δωματίου για 1h.



**<sup>1</sup>H NMR** (400MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ= 7.36-7.32 (m, 4H), 6.88 (s, 3H), 6.12-6.03 (m, 1H), 5.77-5.7- (m, 1H), 5.43 (dd, J=17.2, 1.6 Hz, 1H), 5.30 (dd, J= 10.5, 1.4 Hz, 1H), 4.51 (d, J= 5.3 Hz, 2H), 3.65-3.59 (m, 1H), 3.18-3.12 (m, 1H).

**<sup>13</sup>C NMR** (100MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ= 153.74, 153.43, 152.92, 133.63, 128.79, 128.69, 127.45, 127.14, 117.49, 115.69, 114.35, 112.29, 109.27, 83.44, 69.50 (-), 38.89 (-).

Το **5-(αλλυλοξυ)-2,3-δισ(4-μεθοξυφαινυλο)-2,3-διϋδροβενζοφουράνιο 240ζ** (0.41 g, 53%) παρασκευάζεται σύμφωνα με την ανωτέρω γενική μέθοδο με χρήση της π-αλλυλοξυφαινόλης **195** (0.30 g, 2 mmol) του trans-4,4'-διμεθόξυστυλβενίου **227** (0.48 g, 2 mmol). Το προκύπτον διάλυμα αναδεύεται σε θερμοκρασία δωματίου για 1h.



**IR** (KBr): ν = 3034 cm<sup>-1</sup>, 2956, 2836, 1614, 1514, 1486, 1464, 1304, 1250, 1200, 1176, 1110, 1034, 992, 930, 834.

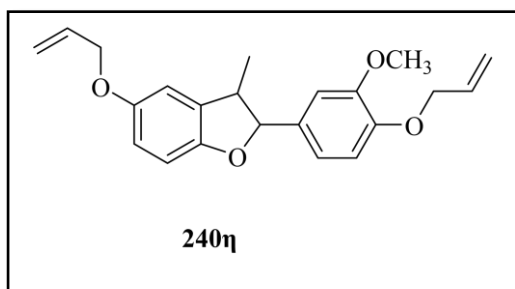
**<sup>1</sup>H NMR** (400MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ= 7.29 και 6.91 (AA' BB' σύστημα, 4H), 7.12 και 6.79 (AA' BB' σύστημα, 4H), 6.88-6.82 (m, 3H), 6.09-6.01 (m, 1H), 5.45-5.41 (m, 1H), 5.31 (s, 1H), 5.28 (dd, J= 10.4, 1.4 Hz,

1H), 4.52 (d, J= 9.2 Hz, 1H), 4.45 (dd, J= 5.3, 1.4 Hz, 2H), 3.83 (s, 6H).

**<sup>13</sup>C NMR** (100MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ= 159.57, 158.84, 154.07, 153.59, 133.62 (+), 133.26, 132.57, 131.52, 129.81, 129.43 (+), 127.46 (+), 119.64 (+), 117.41 (-), 115.72 (+), 115.00 (+), 114.21 (+), 113.97 (+), 112.12 (+), 109.57 (+), 93.36 (+), 69.80 (-), 57.44 (+), 55.29 (+).

**HRMS (ESI-TOF):** M+H<sup>+</sup> Υπολογίστηκε 389.1741 για C<sub>25</sub>H<sub>25</sub>O<sub>4</sub>: βρέθηκε 389.1747.

Το **5-(αλλυλοξυ)-2-(4-(αλλυλοξυ)-3-μεθοξυφαινυλο)-3-μεθυλο-2,3-διϋδροβενζοφουράνιο 240η** (0.34 g, 49%) παρασκευάζεται σύμφωνα με την ανωτέρω γενική μέθοδο με χρήση της π-αλλυλοξυφαινόλης **195** (0.30 g, 2 mmol) του (E)-2-(αλλυλοξυ)-1-μεθοξυ-4-(προπ-1-εν-1-υλ)βενζολίου **228** (0.4 g, 2 mmol). Το προκύπτον διάλυμα αναδεύεται σε θερμοκρασία δωματίου για 30min.



**<sup>1</sup>H NMR** (400MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ= 7.01 (d, J= 1.9 Hz, 1H), 6.96-6.93 (m, 1H), 6.89 (d, J= 8.2 Hz, 1H), 6.81 (s, 1H), 6.78-6.76 (m, 2H), 6.10-6.04 (m, 2H), 5.46-5.40 (m, 1H), 5.33-5.29 (m, 1H), 5.08 (d, J= 9.3 Hz, 1H), 4.64(d, J=5.4 Hz, 2H), 4.52(d, J=5.4 Hz, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.48-

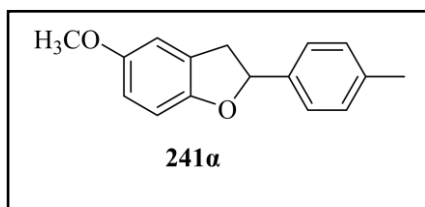
3.41 (m, 1H), 1.41 (d, J=6.8 Hz, 3H).

**<sup>13</sup>C NMR** (100MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ= 153.45, 153.39, 149.70, 136.55 (+), 133.71 (+), 133.29 (+), 133.09, 118.80, 118.02 (+), 117.46 (+), 114.09 (+), 113.21 (+), 111.19 (+), 109.62 (+), 109.37(+), 92.88 (+), 69.95(-), 69.92 (-), 56.00 (+), 45.62 (+), 17.47 (+).

**HRMS (ESI-TOF):** M+H<sup>+</sup> Υπολογίστηκε 353.1447 για C<sub>22</sub>H<sub>25</sub>O<sub>4</sub>: βρέθηκε 353.1752.

### 3.2 Οξείδωση π-μεθοξυφαινόλης **36** παρουσία αλκενίων

Το **5-μεθοξυ-2-(π-τολυλο)-2,3-διϋδροβενζοφουράνιο 241α** (0.43 g, 75%) παρασκευάζεται σύμφωνα με την ανωτέρω γενική μέθοδο με χρήση της π-μεθοξυφαινόλης **36** (0.3 g, 2,4 mmol) του π-μεθυλοστυρολίου **222** (0.23 g, 2 mmol). Το προκύπτον διάλυμα αναδεύεται σε θερμοκρασία δωματίου για 1h.



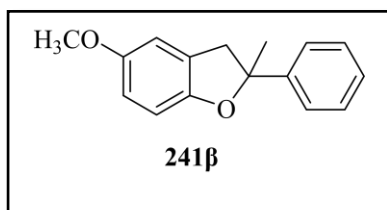
**<sup>1</sup>H NMR** (400MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ= 7.34 και 7.22 (AA' BB' σύστημα, 4H), 6.83-6.80 (m, 2H), 6.76-6.73 (m, 1H), 5.77-5.72 (m, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.64-3.58 (m, 1H), 3.26-3.20 (m, 1H), 2.40 (s, 3H).

**<sup>13</sup>C NMR** (100MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ= 154.29, 153.86, 139.01, 137.78, 129.31 (+), 127.69, 125.84 (+), 113.01 (+), 111.24 (+), 109.21 (+), 84.29 (+), 56.06 (+), 38.85 (-), 21.19 (+).

**HRMS (ESI-TOF):** M+e<sup>+</sup> Υπολογίστηκε 240.1114 για C<sub>16</sub>H<sub>16</sub>O<sub>2</sub>: βρέθηκε 240.1144.

Το **5-μεθοξυ-2-μεθυλο-2-φαινυλο-2,3-διϋδροβενζοφουράνιο 241β** (0.28 g, 54%) παρασκευάζεται σύμφωνα με την ανωτέρω γενική μέθοδο με χρήση της π-μεθοξυφαινόλης **36** (0.25 g, 2 mmol) του α-μεθυλοστυρολίου **224** (0.22 g, 2 mmol). Το προκύπτον διάλυμα αναδεύεται σε θερμοκρασία δωματίου για 1h.



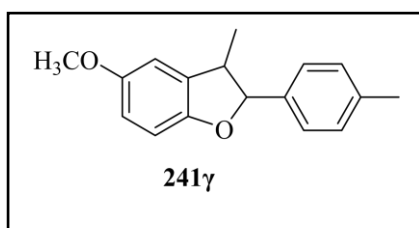


**IR (Neat):**  $\nu = 3060\text{ cm}^{-1}$ , 2974, 1604, 1488, 1272, 1224, 1150, 1052, 812, 766.

**$^1\text{H NMR}$**  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 7.52\text{--}7.50$  (m, 2H), 7.40–7.36 (m, 2H), 7.31–7.27 (m, 1H), 6.84 (d,  $J=8.5$  Hz, 1H), 6.77–6.73 (m, 2H), 3.78 (s, 3H), 3.45 (d,  $J=15.6$  Hz, 1H), 3.38 (d,  $J=15.7$  Hz, 1H), 1.81 (s, 3H).

**$^{13}\text{C NMR}$**  (100MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 154.18$ , 153.08, 146.91, 137.51 (+), 130.26 (+), 128.36 (+), 127.48, 127.03 (+), 124.55 (+), 113.04 (+), 111.39 (+), 109.41 (+), 89.20, 56.03 (+), 45.18 (-), 29.25 (+).

Το **5-μεθοξυ-3-μεθυλο-2-(π-τολυλο)-2,3-διϋδροβενζοφουράνιο 241γ** (0.22 g, 95%) παρασκευάζεται σύμφωνα με την ανωτέρω γενική μέθοδο με χρήση της π-μεθοξυφαινόλης **36** (0.12 g, 1 mmol) του 1-μεθυλο-(προπ-1-εν-1-υλο)βενζολίου **219** (0.2 g, 1.5 mmol). Το προκύπτον διάλυμα αναδεύεται σε θερμοκρασία δωματίου για 30min.



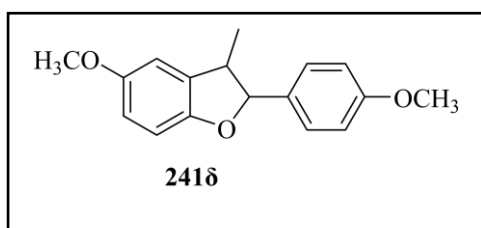
**IR (KBr):**  $\nu = 3269\text{ cm}^{-1}$ , 2951, 2882, 1597, 1478, 1359, 1271, 1197, 949.

**$^1\text{H NMR}$**  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 7.36$  και  $7.23$  (AA' BB' σύστημα, 4H), 6.82–6.80 (m, 1H), 6.76 (s, 2H), 5.14 (d,  $J=8.9$  Hz, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.49–3.41 (m, 1H), 2.40 (s, 3H), 1.44 (d,  $J=6.8$  Hz, 3H).

**$^{13}\text{C NMR}$**  (100MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 154.46$ , 153.38, 137.99, 137.83, 133.11, 129.30 (+), 126.17 (+), 112.92 (+), 110.13 (+), 109.37 (+), 92.70 (+), 56.07 (+), 45.88 (+), 21.21 (+), 17.78 (+).

**HRMS (ESI-TOF):**  $M+H^+$  Υπολογίστηκε 255.1380 για  $\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{O}_2$ : βρέθηκε 255.1401.

Το **5-μεθοξυ-2-(4-μεθοξυφαινυλο)-3-μεθυλο-2,3-διϋδροβενζοφουράνιο 241δ** (0.21 g, 93%) παρασκευάζεται σύμφωνα με την ανωτέρω γενική μέθοδο με χρήση της π-μεθοξυφαινόλης **36** (0.12 g, 1 mmol) της *trans*-ανεθόλης **225** (0.3 g, 2 mmol). Το προκύπτον διάλυμα αναδεύεται σε θερμοκρασία δωματίου για 30 min.



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

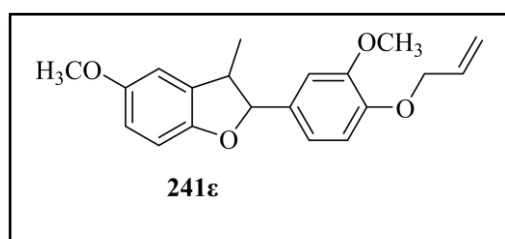
**$^1\text{H NMR}$**  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 7.36$  και  $6.75$  (AA'BB' σύστημα, 4H), 6.95–6.93 (m,

2H), 6.79-6.77 (m, 1H), 5.11 (d, J= 9.0 Hz, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.81 (s, 3H), 3.48-3.42 (m, 1H), 1.41 (d, J=6.8 Hz, 3H).

<sup>13</sup>C NMR (100MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ= 159.65, 154.43, 153.29, 133.13, 132.72, 127.66 (+), 114.01 (+), 112.89 (+), 110.11 (+), 109.35 (+), 92.60 (+), 56.06 (+), 55.32 (+), 45.68 (+), 17.60 (+).

**HRMS (ESI-TOF):** M+H<sup>+</sup> Υπολογίστηκε 271.1329 για C<sub>17</sub>H<sub>18</sub>O<sub>3</sub>: βρέθηκε 271.1317.

Το **2-(4-(αλλυλοξυ)-3-μεθοξυφαινυλο)-5-μεθοξυ-3-μεθυλ-2,3-διυδροβενζοφουράνιο 241ε** (0.14 g, 45%) παρασκευάζεται σύμφωνα με την ανωτέρω γενική μέθοδο με χρήση της π-μεθοξυφαινόλης **36** (0.12 g, 1 mmol) του (E)-2-(αλλυλοξυ)-1-μεθοξυ-4-(προπ-1-εν-1-υλ)βενζολίου **228** (0.2 g, 1 mmol). Το προκύπτον διάλυμα αναδεύεται σε θερμοκρασία δωματίου για 24h.



**IR (neat):** ν = 3045cm<sup>-1</sup>, 2960, 1592, 1514, 1486, 1266, 1262, 1142, 1036, 808.

<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ= 7.01 (d, J=1.9 Hz, 1H), 6.96-6.93 (m, 1H), 6.89 (d, J=8.2 Hz, 1H), 6.80-6.78 (m, 1H), 6.75 (s,

2H), 6.16-6.06 (m, 1H), 5.43 (dd, J=17.2, 1.5 Hz, 1H), 5.31 (dd, J=10.5, 1.4 Hz, 1H), 5.08 (d, J=9.2 Hz, 1H), 4.64 (d, J=5.4 Hz, 2H), 3.89 (s, 3H), 3.81 (s, 3H), 3.47-3.45 (m, 1H), 1.41 (d, J=6.8 Hz, 3H).

<sup>13</sup>C NMR (100MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ= 154.49, 153.24, 149.72, 148.09, 133.40, 133.30, 133.12, 118.80, 118.02, 113.22, 112.89, 110.11, 109.62, 109.41, 92.86, 69.95, 56.07, 56.00, 45.64, 17.50.

**HRMS (ESI-TOF):** M+Na<sup>+</sup> Υπολογίστηκε 349.1410 για C<sub>20</sub>H<sub>22</sub>O<sub>4</sub>: βρέθηκε 349.1414.

### 3.3 Οξείδωση π-μεθοξυφαινόλης **36** με τριφθοροξικού οξέος

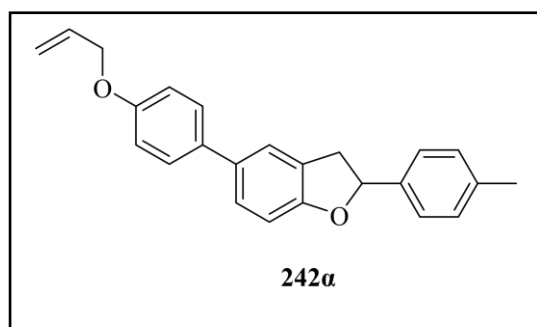
Στερεό (διακετοξυ)ιωδοβενζόλιο (0.45 g, 1 mmol) και τριφθοροξικό οξύ (0.5 ml) προστίθεται σε διάλυμα της π-μεθοξυφαινόλης **36** (0.12 g, 1 mmol) και του (E)-1-μεθυλο-(προπ-1-εν-1-υλο)βενζολίου **219** (0.2 g, 1.5 mmol) σε ξηρό CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (10 ml). Το προκύπτον σκούρο διάλυμα αναδεύεται σε θερμοκρασία δωματίου για 72 h. Ο διαλύτης απομακρύνεται στον περιστροφικό εξατμιστή και το υπόλειμμα χρωματογραφείται [flash silica gel, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>]. Το προϊόν ταυτοποιείται ως **5-μεθοξυ-3-μεθυλο-2-(π-τολυλο)-2,3-διυδροβενζοφουράνιο 241γ** (0.11 g, 49%).

### 3.4 Οξείδωση π-μεθοξυφαινόλης **36** με υδροξυ(τοσυλοξυ)ιωδοβενζόλιο

Στερεό υδροξυ(τοσυλοξυ)ιωδοβενζόλιο (0.47 g, 1.2 mmol) προστίθεται σε διάλυμα της π-μεθοξυφαινόλης **36** (0.12 g, 1 mmol) της *trans*-ανεθόλης **225** (0.3 g, 2 mmol) σε ξηρό CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (10 ml). Το προκύπτον σκούρο διάλυμα αναδεύεται σε θερμοκρασία δωματίου για 120 h. Ο διαλύτης απομακρύνεται στον περιστροφικό εξατμιστή και το υπόλειμμα χρωματογραφείται [flash silica gel, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>]. Το προϊόν ταυτοποιείται ως **5-μεθοξυ-2-(4-μεθοξυφαινυλο)-3-μεθυλο-2,3-διϋδροβενζοφουράνιο 241δ** (0.06 g, 26%).

### 3.5 Οξείδωση 4'-(αλλυλοξυ)-(1,1'-διφαινυλο)-4-όλης **198** παρουσία αλκενίων

Το **5-(4-(αλλυλοξυ)φαινυλο)-2-(π-τολυλο)-2,3-διϋδροβενζοφουράνιο 242α** (0.24 g, 67%) παρασκευάζεται σύμφωνα με την ανωτέρω γενική μέθοδο με χρήση της 4'-(αλλυλοξυ)-(1,1'-διφαινυλο)-4-όλης **198** (0.23 g, 1 mmol) του π-μεθυλοστυρολίου **222** (0.18 g, 1.5 mmol). Το προκύπτον διάλυμα αναδεύεται σε θερμοκρασία δωματίου για 1h.



**IR** (KBr):  $\nu = 3015 \text{ cm}^{-1}$ , 2909, 1737, 1607, 1474, 1359, 1234, 1170, 990, 807, 516.

**<sup>1</sup>H NMR** (400MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 7.52-7.49$ (m, 3H), 7.41-7.36 (m, 3H), 7.23 (d,  $J=7.9$  Hz, 1H), 7.03-7.00 (m, 3H), 6.94 (d,  $J=8.2$  Hz, 1H), 6.18-6.08 (m, 1H), 5.83-5.78 (m, 1H), 5.49 (dd,

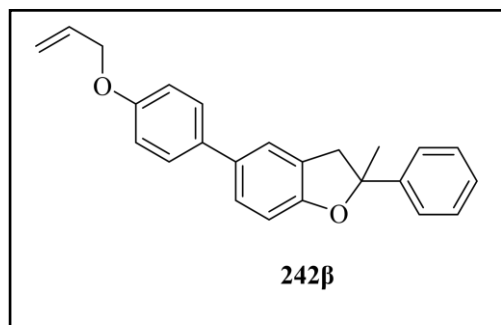
$J=17.2, 1.0$  Hz, 1H), 5.35 (dd,  $J=10.5, 1.3$  Hz, 1H), 4.61 (d,  $J=5.3$  Hz, 2H), 3.71-3.65 (m, 1H), 3.32-3.26 (m, 1H), 2.40 (s, 3H).

**<sup>13</sup>C NMR** (100MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 158.95, 157.67, 138.90, 137.89, 134.19, 133.91, 133.63, 133.38$  (+), 129.36 (+), 127.73 (+), 127.33 (+), 126.87 (+), 125.89 (+), 123.36 (+), 117.70 (-), 115.04 (+), 109.44 (+), 84.50, 68.93 (-), 38.42 (-), 21.21 (+).

**HRMS (ESI-TOF)**:  $M+e^+$  Υπολογίστηκε 342.1614 για C<sub>24</sub>H<sub>22</sub>O<sub>2</sub>: βρέθηκε 342.1612.

Το **5-(4-(αλλυλοξυ)φαινυλο)-2-μεθυλο-2-φαινυλο-2,3-διϋδροβενζοφουράνιο 242β** (0.25 g, 91%) παρασκευάζεται σύμφωνα με την ανωτέρω γενική μέθοδο με χρήση της 4'-(αλλυλοξυ)-(1,1'-διφαινυλο)-4-όλης

**198** (0.23 g, 1 mmol) του α-μεθυλοστυρολίου **224** (0.18 g, 1.5 mmol). Το προκύπτον διάλυμα αναδεύεται σε θερμοκρασία δωματίου για 1h.

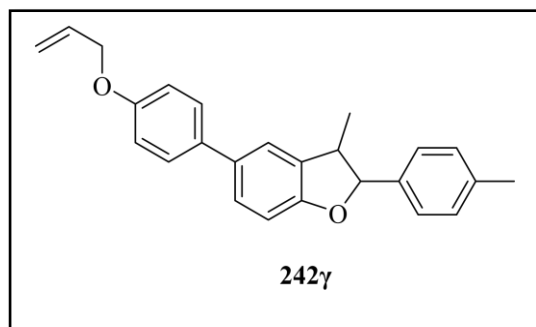


**<sup>1</sup>H NMR** (400MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ= 7.51 (d, J=3.0 Hz, 3H), 7.48 και 6.99 (AA' BB' σύστημα, 4H), 7.47-7.45 (m, 2H), 7.38 (d, J=3.1 Hz, 2H), 7.01 (s, 2H), 6.97 (s, 1H), 6.18-6.10 (m, 1H), 5.47 (d, J=17.3 Hz, 1H), 5.34 (d, J=10.5 Hz, 1H), 4.60(d, J=1.5 Hz, 2H), 3.52 (d, J=15.4 Hz, 1H), 3.45 (d, J=15.4 Hz, 1H), 1.87 (s, 3H).

**<sup>13</sup>C NMR** (100MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ= 158.17, 157.80, 146.83, 134.23, 133.44 (+), 133.41 (+), 128.45 (+), 127.75 (+), 127.16, 126.89, 124.59 (+), 123.59 (+), 117.72, 115.07 (+), 109.67, 89.60, 68.94 (-), 44.85, 29.37 (+).

**HRMS (ESI-TOF):** M+e<sup>+</sup> Υπολογίστηκε 342.1614 για C<sub>24</sub>H<sub>22</sub>O<sub>2</sub>: βρέθηκε 342.1611.

Το **5-(4-(αλλυλοξυ)φαινυλο)-3-μεθυλο-2-φαινυλο-2,3-διυδροβενζοφουράνιο 242γ** (0.15 g, 45%) παρασκευάζεται σύμφωνα με την ανωτέρω γενική μέθοδο με χρήση της 4'-(αλλυλοξυ)-(1,1'-διφαινυλ)-4-όλης **198** (0.2 g, 0.9 mmol) του 1-μεθυλο-(προπ-1-εν-1-υλο)βενζολίου **219** (0.2 g, 1.5 mmol). Το προκύπτον διάλυμα αναδεύεται σε θερμοκρασία δωματίου για 2h.



**IR** (KBr): ν = 3029 cm<sup>-1</sup>, 2919, 1870, 1603, 1474, 1225, 1170, 1110, 986, 816, 535.

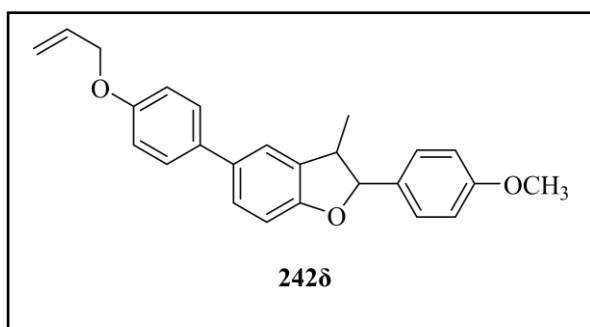
**<sup>1</sup>H NMR** (400MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ= 7.51 και 6.95 (AA' BB' σύστημα, 4H), 7.39-7.35 (m, 3H), 7.25 και 7.01 (AA' BB' σύστημα, 4H), 6.14-6.09(m, 1H), 5.48(d, J=17.2 Hz, 1H), 5.35 (dd,

J=10.5, 1.1 Hz, 1H), 5.21 (d, J=8.8 Hz, 1H), 4.61 (d, J=5.2 Hz, 2H), 3.54-3.50 (m, 1H), 2.41(s, 3H), 1.50 (d, J=6.8 Hz, 3H).

**<sup>13</sup>C NMR** (100MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ= 158.55, 157.68, 138.08, 137.78, 134.28, 134.06, 133.63 (+), 133.39, 132.65, 129.35 (+), 127.83 (+), 127.73 (+), 126.91, 126.17 (+), 122.18, 117.70 (-), 115.03 (+), 109.58 (+), 92.87 (+), 68.94 (-), 45.55 (+), 21.23, 18.02.

Το **5-(4-(αλλυλοξυ)φαινυλο)-2-(4-μεθοξυφαινυλ)-3-μεθυλο-2,3-διυδροβενζοφουράνιο 242δ** (0.33 g, 85%) παρασκευάζεται σύμφωνα με την

ανωτέρω γενική μέθοδο με χρήση της 4'-(αλλυλοξυ)-(1,1'-διφαινυλ)-4-όλης **198** (0.2 g, 0.9 mmol) της *trans*-ανεθόλης **225** (0.22 g, 1.5 mmol). Το προκύπτον διάλυμα αναδεύεται σε θερμοκρασία δωματίου για 60 min.



$^1\text{H NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$ = 7.54 και 7.45 (AA' BB' σύστημα, 4H), 7.41-7.38 (m, 2H), 7.04 και 6.97 (AA' BB' σύστημα, 4H), 7.00 (s, 1H), 6.15-6.10 (m, 1H), 5.53-5.49 (m, 1H), 5.39-5.35 (m, 1H), 5.21 (d,  $J=9.0$  Hz, 1H), 4.63 (d,  $J=5.2$  Hz, 2H), 3.87 (s, 3H), 3.56-3.52

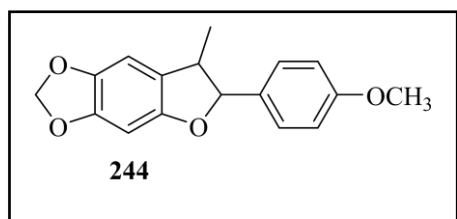
(m, 1H), 1.50 (d,  $J=6.8$  Hz, 3H).

$^{13}\text{C NMR}$  (100MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$ = 159.77, 158.54, 157.73, 134.28, 134.07, 133.45 (+), 132.75, 127.86 (+), 127.73 (+), 126.94 (+), 122.18 (+), 117.69 (-), 115.07 (+), 114.12 (+), 109.61 (+), 92.82 (+), 68.95 (-), 55.35 (+), 45.41 (+), 17.89 (+).

**HRMS (ESI-TOF):**  $M+H^+$  Υπολογίστηκε 373.17982 για  $\text{C}_{25}\text{H}_{24}\text{O}_3$ : βρέθηκε 373.1796.

### 3.6 Οξείδωση σουσαμόλης **243** παρουσία αλκενίων

Το **6-(4-μεθοξυφαινυλο)-7-μεθυλο-6,7-διυδρο-[1,3]διοξολο[4,5-f]βενζοφουράνιο** **244** (0.17 g, 30%) παρασκευάζεται σύμφωνα με την ανωτέρω γενική μέθοδο με χρήση της σουσαμόλης **243** (0.28 g, 2.02 mmol) της *trans*-ανεθόλης **225** (0.45 g, 3.04 mmol). Το προκύπτον διάλυμα αναδεύεται σε θερμοκρασία δωματίου για 30 min.



**IR** (KBr):  $\nu$  = 2965  $\text{cm}^{-1}$ , 2832, 1617, 1515, 1474, 1372, 1299, 1248, 1151, 1027.

$^1\text{H NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$ = 7.37 και 6.94 (AA'BB' σύστημα, 4H), 6.64 (s, 1H), 6.47 (s, 1H), 5.93(s, 2H), 5.11 (d,  $J=8.8$  Hz, 1H), 3.84

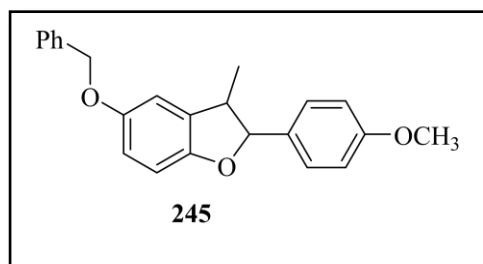
(s, 3H), 3.40-3.37 (m, 1H), 1.37 (d,  $J=6.8$  Hz, 3H).

$^{13}\text{C NMR}$  (100MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$ = 159.67, 153.63, 147.32, 141.65, 132.68, 128.44 (+), 127.61 (+), 123.11, 114.02 (+), 103.92 (+), 101.10 (-), 93.13 (+), 83.82, 55.32 (+), 45.35 (+), 18.19 (+).

**HRMS (ESI-TOF):**  $M+H^+$  Υπολογίστηκε 285.1121 για  $\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{O}_4$ : βρέθηκε 285.1110.

### 3.7 Οξείδωση π-βενζυλοφαινόλης **201** παρουσία αλκενίων

Το 5-(βενζυλοξυ)-2-(4-μεθοξυφαινυλο)-3-μεθυλο-2,3-διϋδροβενζοφουράνιο **245** (0.15 g, 43%) παρασκευάζεται σύμφωνα με την ανωτέρω γενική μέθοδο με χρήση της π-βενζυλοφαινόλης **201** (0.2 g, 1 mmol) της *trans*-ανεθόλης **225** (0.3 g, 2.0 mmol). Το προκύπτον διάλυμα αναδεύεται σε θερμοκρασία δωματίου για 1 d.



**IR** (KBr):  $\nu = 3034 \text{ cm}^{-1}$ , 2960, 1612, 1514, 1484, 1248, 1196, 1176, 1034, 830, 738.

**$^1\text{H NMR}$**  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 7.51$  και  $6.98$  (AA' BB' σύστημα, 4H),  $7.47\text{-}7.38$  (m, 5H),  $6.88\text{-}6.83$  (m, 3H),  $5.15$  (d,  $J=9.1$  Hz, 1H),  $5.08$  (s, 2H),  $3.86$  (s, 3H),  $3.39\text{-}3.48$

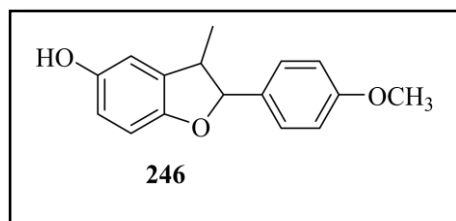
(m, 1H),  $1.44$  (d,  $J=6.8$  Hz, 3H).

**$^{13}\text{C NMR}$**  (100MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 159.72$ ,  $153.69$ ,  $137.47$ ,  $133.23$ ,  $132.74$ ,  $129.41$  (+),  $128.60$  (+),  $127.93$  (+),  $127.71$  (+),  $127.59$  (+),  $114.58$  (+),  $114.08$  (+),  $111.39$  (+),  $109.40$  (+),  $92.68$  (+),  $71.14$  (-),  $55.34$  (+),  $45.72$  (+),  $17.63$  (+).

**HRMS (ESI-TOF)**:  $M+H^+$  Υπολογίστηκε  $347.1642$  για  $\text{C}_{23}\text{H}_{23}\text{O}_3$ : βρέθηκε  $347.1626$ .

### 4. Σύνθεση διϋδροβενζοφουρανίων διαμέσου βενζοκινόνης<sup>154</sup>

Σε διάλυμα π-βενζοκινόνης **177** (0.22 g, 2 mmol) σε THF (10 ml) που βρίσκεται στους  $0^\circ\text{C}$ , υπό ανάδευση, προστίθεται τριφθοριούχο βόριο (1 ml) στάγδην, σε ατμόσφαιρα  $\text{N}_2$ . Μετά από 10 min, προστίθεται διάλυμα *trans*-ανεθόλης **225** (0.3 g, 2 mmol) σε THF (10 ml) στάγδην. Το προκύπτον πορτοκαλόχρωμο διάλυμα αναδεύεται στους  $0^\circ\text{C}$  για 2.5 h. Ο διαλύτης απομακρύνεται στον περιστροφικό εξατμιστή και το υπόλειμμα χρωματογραφείται [flash silica gel,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{CH}_2\text{Cl}_2 - \text{EtOAc}$ ]. Η 2-(4-μεθοξυφαινυλο)-3-μεθυλο-2,3-διϋδροβενζοφουραν-5-όλη **246** απομονώνεται ως πορτοκαλί έλαιο (0.49 g, 96% απόδοση).



**$^1\text{H NMR}$**  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 7.39$  και  $6.95$  (AA' BB' σύστημα, 4H),  $6.72\text{-}6.62$  (m, 3H),  $5.31$  (s, 1H),  $5.10$  (d,  $J=9.1$  Hz, 1H),  $3.84$  (s, 3H),  $3.48\text{-}3.39$  (m, 1H),  $1.36$  (d,  $J=6.8$ , 3H).

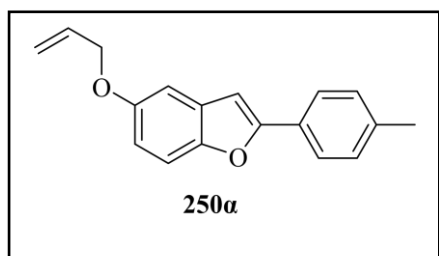
**$^{13}\text{C NMR}$**  (100MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 159.63$ ,  $152.91$ ,  $150.12$ ,  $133.26$ ,  $132.63$ ,  $127.77$  (+),  $116.26$  (+),  $114.52$  (+),  $114.10$  (+),  $111.25$  (+),  $109.51$  (+),  $92.66$ ,  $55.38$  (+),  $45.56$  (+),  $17.51$  (+).

## 5. Αρωματοποίηση διϋδροβενζοφουρανίων με DDQ

### Γενική μέθοδος

Στερεή 2,3-διχλωρο-5,6-δικυανο-p-βενζοκινόνη (DDQ) **47** προστίθεται σε διάλυμα του διϋδροβενζοφουρανίου σε διαλύτη ακετονιτρίλιο (10 ml). Το προκύπτον πράσινο μίγμα αναδεύεται σε θερμοκρασία δωματίου για 20-24 h. Ο διαλύτης απομακρύνεται στον περιστροφικό εξατμιστή και το υπόλειμμα χρωματογραφείται [flash silica gel, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>].<sup>159,172</sup>

Το **5-(αλλυλοξυ)-2-(π-τολυλ)βενζοφουράνιο 250α** (0.31 g, 64%) παρασκευάζεται σύμφωνα με την ανωτέρω γενική μέθοδο με χρήση του 5-(αλλυλοξυ)-2-(π-τολυλο)-2,3-διϋδροβενζοφουρανίου **240α** (0.49 g, 1.88 mmol) και DDQ **47** (0.85 g, 3.76 mmol). Το προκύπτον διάλυμα αναδεύεται σε θερμοκρασία δωματίου για 1 d.



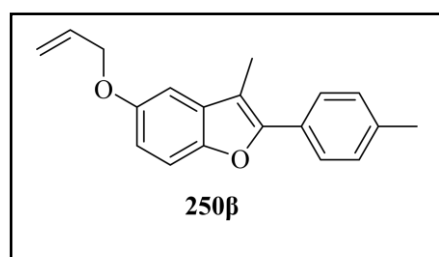
**IR** (KBr):  $\nu = 3225 \text{ cm}^{-1}$ , 2923, 2247, 1695, 1617, 1446, 1280, 1202.

**<sup>1</sup>H NMR** (400MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 7.66$  και  $7.26$  (AA' BB' σύστημα, 4H), 7.33-7.31 (m, 1H), 6.96 (d, J=2.4 Hz, 1H), 6.90 (dd, J=8.8, 2.6 Hz, 1H), 6.81 (d, J=0.8 Hz, 1H), 6.13-6.08 (m, 1H), 5.48 (dd, J= 17.2, 1.6 Hz, 1H), 5.34 (dd, J= 10.5, 1.4 Hz, 1H), 4.58 (d, J=5.3 Hz, 2H), 2.43 (s, 3H).

**<sup>13</sup>C NMR** (100MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 157.21$ , 155.35, 149.52, 139.40, 133.38 (+), 130.09, 129.77 (+), 127.18, 124.98 (+), 117.77 (-), 114.32 (+), 111.99 (+), 104.81 (+), 101.40 (+), 69.71 (-), 21.45 (+).

**HRMS (ESI-TOF)**: M+H<sup>+</sup> Υπολογίστηκε 265.1223 για C<sub>18</sub>H<sub>16</sub>O<sub>2</sub>: βρέθηκε 265.1217.

Το **5-(αλλυλοξυ)-3-μεθυλο-2-(π-τολυλο)βενζοφουράνιο 250β** (0.14 g, 85%) παρασκευάζεται σύμφωνα με την ανωτέρω γενική μέθοδο με χρήση του 5-(αλλυλοξυ)-3-μεθυλο-2-(π-τολυλο)-2,3-διϋδροβενζοφουρανίου **240δ** (0.22 g, 0.79 mmol) και DDQ **47** (0.35 g, 1.58 mmol). Το προκύπτον διάλυμα αναδεύεται σε θερμοκρασία δωματίου για 1 d.

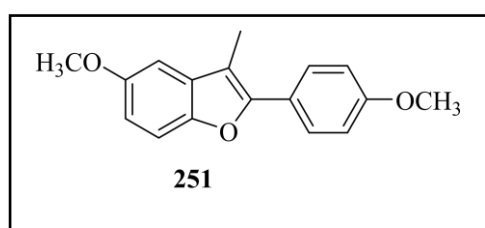


**<sup>1</sup>H NMR** (400MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 7.71$  και  $7.30$  (AA' BB' σύστημα, 4H), 7.38 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.01 (d, J=2.6 Hz, 1H), 6.94 (dd, J=8.8, 2.6 Hz, 1H), 6.20-6.10 (m, 1H), 5.49 (dd, J=17.2, 1.6 Hz, 1H), 5.34 (dd, J=10.5, 1.5 Hz, 1H), 4.63 (d, J=5.3 Hz, 2H), 2.45 (s, 3H), 2.44 (s, 3H).

**<sup>13</sup>C NMR** (100MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ= 154.82, 151.93, 148.77, 137.91, 133.66 (+), 131.84, 129.36 (+), 128.63, 126.61 (+), 117.56 (-), 113.45 (+), 111.36 (+), 110.78, 103.31 (+), 69.84 (-), 21.36 (+), 9.54 (+).

**HRMS (ESI-TOF):** M+H<sup>+</sup> Υπολογίστηκε 279.1380 για C<sub>19</sub>H<sub>18</sub>O<sub>2</sub>: βρέθηκε 279.1399.

Το **5-μεθοξυ-2-(4-μεθοξυφαινυλ)-3-μεθυλβενζοφουράνιο 251** (0.20 g, 84%) παρασκευάζεται σύμφωνα με την ανωτέρω γενική μέθοδο με χρήση του 5-μεθοξυ-3-μεθυλο-2-(π-τολυλο)-2,3-διϋδροβενζοφουράνιο **241γ** (0.24 g, 1.0 mmol) και DDQ **47** (0.45 g, 2.0 mmol). Το προκύπτον διάλυμα αναδεύεται σε θερμοκρασία δωματίου για 1 d.

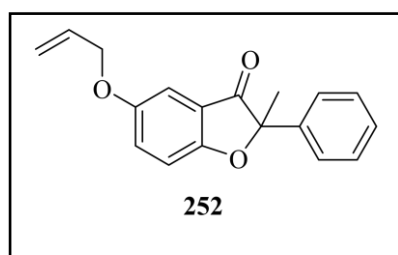


**<sup>1</sup>H NMR** (400MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ= 7.65 και 7.32 (AA' BB' σύστημα, 4H), 7.26 (d, J= 9.5 Hz, 1H), 6.88-6.85 (m, 2H), 3.89 (s, 3H), 2.45 (s, 3H), 2.40 (s, 3H).

**<sup>13</sup>C NMR** (100MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ= 156.17, 152.28, 148.09, 138.55, 132.17, 129.57 (+), 128.07, 126.59 (+), 113.78 (+), 111.92 (+), 111.52, 102.01 (+), 55.95 (+), 21.40 (+), 9.63 (+).

**HRMS (ESI-TOF):** M+H<sup>+</sup> Υπολογίστηκε 253.1223 για C<sub>17</sub>H<sub>16</sub>O<sub>2</sub>: βρέθηκε 253.1238.

Η **5-(αλλυλοξυ)-2-μεθυλο-2-φαινυλοβενζοφουραν-3(2H)-όνη 252** (0.04 g, 11%) παρασκευάζεται σύμφωνα με την ανωτέρω γενική μέθοδο με χρήση του 5-(αλλυλοξυ)-2-μεθυλο-2-φαινυλο-2,3-διϋδροβενζοφουράνιο **240γ** (0.35 g, 1.3 mmol) και DDQ **47** (0.59 g, 2.6 mmol). Το προκύπτον διάλυμα αναδεύεται σε θερμοκρασία δωματίου για 20 h.



**IR** (KBr): ν = 3453 cm<sup>-1</sup>, 3089, 2919, 2850, 1612, 1465, 1230, 1184, 1151, 1031, 931, 770, 710.

**<sup>1</sup>H NMR** (400MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ= 7.54-7.51 (m, 3H), 7.42-7.35 (m, 2H), 7.15-7.09 (m, 2H), 6.93 (m, 1H), 6.12-6.06 (m, 1H), 5.44 (dd, J=17.2, 1.6 Hz, 1H), 5.32-5.29 (m, 1H), 4.56 (d, J=5.3 Hz, 2H),

2.54 (s, 3H).

**<sup>13</sup>C NMR** (100MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ= 155.01, 152.28, 149.09, 137.50, 133.64 (+), 130.25, 128.87 (+), 128.80 (+), 127.47, 126.96 (+), 123.52, 117.53 (-), 112.59 (+), 111.13 (+), 103.73 (+), 69.82 (-), 12.94 (+).

**HRMS (ESI-TOF):** M+H<sup>+</sup> Υπολογίστηκε 281.1172 για C<sub>18</sub>H<sub>16</sub>O<sub>3</sub>: βρέθηκε 281.1172.



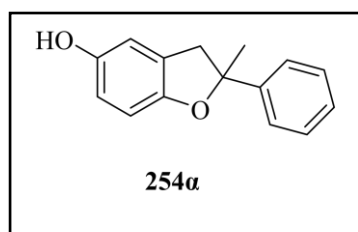
## 6. Αποπροστασία φαινολών

### 6.1 Απομάκρυνση αλλυλο-ομάδας με κατάλυση παλλαδίου.

#### Γενική μέθοδος

Σε διάλυμα διϋδροβενζοφουρανίου σε μεθανόλη (10 ml), που βρίσκεται σε ατμόσφαιρα N<sub>2</sub>, προστίθεται στερεό Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>. Το προκύπτον κίτρινο μίγμα αναδεύεται για 5 min, σε ατμόσφαιρα N<sub>2</sub>, και στην συνέχεια προστίθεται στερεό K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0.1-0.5 g). Το μίγμα της αντίδρασης αναδεύεται σε θερμοκρασία δωματίου για 24 h. Στη συνέχεια, κατεργάζεται με υδατικό διάλυμα 10% HCl (25 ml). Η υδατική φάση εκχυλίζεται με CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2x25 ml) και η οργανική με άλμη (2x20 ml). Η οργανική φάση ξηραίνεται (MgSO<sub>4</sub>), διηθείται και ο διαλύτης απομακρύνεται στον περιστροφικό εξατμιστή.<sup>160,161</sup>

Η **2-μεθυλο-2-φαινυλο-2,3-διϋδροβενζοφουραν-5-όλη 254α** (0.12 g, 75%) παρασκευάζεται σύμφωνα με την ανωτέρω γενική μέθοδο με χρήση του 5-(αλλυλοξυ)-2-μεθυλο-2-φαινυλο-2,3-διϋδροβενζοφουρανίου **240γ** (0.19 g, 0.71 mmol) παρουσία Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (13 mg) και K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0.36 g). Το προκύπτον διάλυμα αναδεύεται σε θερμοκρασία δωματίου για 20 h.

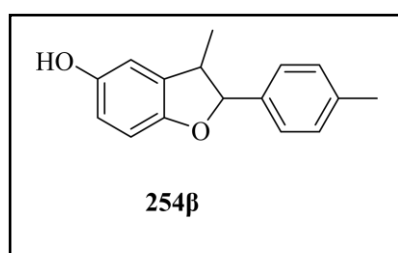


**IR** (KBr):  $\nu = 3435 \text{ cm}^{-1}$ , 2914, 2841, 1607, 1478, 1372, 1220, 1137, 1073, 867, 816, 692.

**<sup>1</sup>H NMR** (400MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 7.50$  (d, J= 8.0 Hz, 2H), 7.40-7.36 (m, 2H), 7.30-7.27 (m, 1H), 6.76 (d, J=8.3 Hz, 1H), 6.67-6.63 (m, 2H), 5.32 (s, 1H), 3.43-3.32 (m, 2H), 1.79 (s, 3H).

**<sup>13</sup>C NMR** (100MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 152.98$ , 149.64, 146.82, 128.38 (+), 127.68, 127.07 (+), 124.55 (+), 114.46 (+), 112.50 (+), 109.54 (+), 89.28, 45.05 (-), 29.21 (+).

Η **3-μεθυλο-2-(π-τολυλο)-2,3-διϋδροβενζοφουραν-5-όλη 254β** (0.09 g, 64%) παρασκευάζεται σύμφωνα με την ανωτέρω γενική μέθοδο με χρήση του 5-(αλλυλοξυ)-3-μεθυλο-2-(π-τολυλο)-2,3-διϋδροβενζοφουρανίου **240δ** (0.28 g, 1.0 mmol) παρουσία Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (2.1 mg) και K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0.63 g). Το προκύπτον διάλυμα αναδεύεται σε θερμοκρασία δωματίου για 20 h.



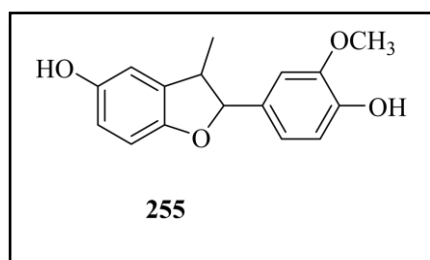
**<sup>1</sup>H NMR** (400MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 7.34$  και  $7.22$  (AA' BB' σύστημα, 4H), 6.74-6.72 (m, 1H), 6.66-6.63 (m, 2H), 5.12 (d, J=9.0 Hz, 1H), 4.71 (s, 1H), 3.45-3.38 (m, 1H), 2.39 (s, 3H), 1.40 (d, J=5.4 Hz, 3H).

<sup>13</sup>C NMR (100MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ= 153.15, 149.99, 138.07, 137.67, 133.26, 129.33 (+), 126.21 (+), 114.49 (+), 111.21 (+), 109.52 (+), 92.74 (+), 45.75 (+), 21.21 (+), 17.69 (+).

**HRMS (ESI-TOF):** M+H<sup>+</sup> Υπολογίστηκε 241.1223 για C<sub>16</sub>H<sub>16</sub>O<sub>2</sub>: βρέθηκε 241.1225.

Η **2-(4-μεθοξυφαινυλο)-3-μεθυλο-2,3-διϋδροβενζοφουραν-5-όλη 246** (0.07 g, 18%) παρασκευάζεται σύμφωνα με την ανωτέρω γενική μέθοδο με χρήση του 5-(αλλυλοξυ)-2-(4-μεθοξυφαινυλο)-3-μεθυλο-2,3-διϋδροβενζοφουράνιο **240ε** (0.45 g, 1.52 mmol) παρουσία Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (4 mg) και K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0.80 g). Το προκύπτον διάλυμα αναδεύεται σε θερμοκρασία δωματίου για 20 h.

Η **2-(4-υδροξυ-3-μεθοξυφαινυλο)-3-μεθυλο-2,3-διϋδροβενζοφουραν-5-όλη 255** (0.16 g, 62%) παρασκευάζεται σύμφωνα με την ανωτέρω γενική μέθοδο με χρήση του 5-(αλλυλοξυ)-2-(4-(αλλυλοξυ)-3-μεθοξυφαινυλο)-3-μεθυλο-2,3-διϋδροβενζοφουράνιο **240η** (0.28 g, 0.79 mmol) παρουσία Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (1.64 mg) και K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0.5 g). Το προκύπτον διάλυμα αναδεύεται σε θερμοκρασία δωματίου για 24 h.



<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ= 6.99 (s, 1H), 6.93 (d, J= 2.3 Hz, 2H), 6.72-6.64 (m, 3H), 5.06 (d, J=9.3 Hz, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.44-3.37 (m, 1H), 2.21 (s, 2H), 1.37 (d, J= 6.8 Hz, 3H).

<sup>13</sup>C NMR (100MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ= 152.95, 150.18, 146.80, 145.73, 133.25, 132.38, 119.7 (+), 114.43 (+), 114.28 (+), 111.15 (+), 109.51 (+), 108.68 (+), 92.00 (+), 55.99 (+), 45.61 (+), 17.35 (+).

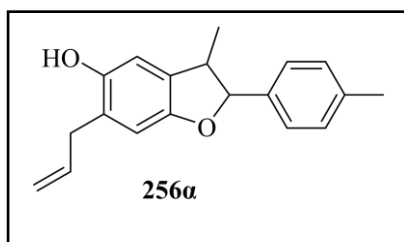
## 6.2 Μετάθεση Claisen της αλλυλομάδας.

### Γενική μέθοδος

Ένα διάλυμα του διϋδροβενζοφουρανίου σε ο-ξυλόλιο (2 ml) θερμαίνεται στους 195-200 °C για 24-48 h σε κλειστό δοκιμαστικό σωλήνα με βαριά τοιχώματα. Το προκύπτον διάλυμα χρωματογραφείται [flash silica gel, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>].

163

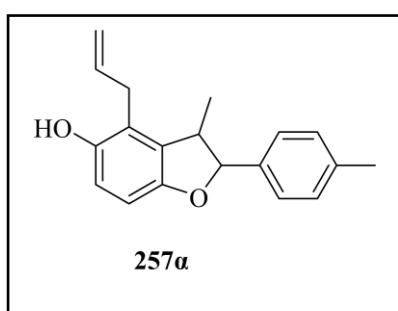
Η **6-αλλυλο-3-μεθυλο-2-(π-τολυλο)-2,3-διϋδροβενζοφουραν-5-όλη 256α** (0.14 g, 61%) και η **4-αλλυλο-3-μεθυλο-2-(π-τολυλο)-2,3-διϋδροβενζοφουραν-5-όλη 257α** (0.04 g, 17%) παρασκευάζονται σύμφωνα με την ανωτέρω γενική μέθοδο με χρήση του 5-(αλλυλοξυ)-3-μεθυλο-2-(π-τολυλο)-2,3-διϋδροβενζοφουράνιο **240δ** (0.23 g, 0.82 mmol). Το προκύπτον διάλυμα θερμαίνεται για 20 h. Τα προϊόντα διαχωρίζονται με flash χρωματογραφίας στήλης.



**IR** (KBr):  $\nu = 3573 \text{ cm}^{-1}, 2928, 2859, 2352, 1650, 1492, 1419, 1340, 1216, 1142, 1004.$

**$^1\text{H NMR}$**  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 7.36$  και  $7.23$  (AA' BB' σύστημα, 4H),  $6.67$  (d,  $J=8.1$  Hz, 2H),  $6.08$ - $6.00$  (m, 1H),  $5.25$ - $5.24$  (m, 1H),  $5.21$ - $5.19$  (m, 1H),  $5.12$  (d,  $J=8.9$  Hz, 1H),  $4.87$  (s, 1H),  $3.42$  (d,  $J=6.2$  Hz, 3H),  $2.40$  (s, 3H),  $1.40$  (d,  $J=6.8$  Hz, 3H).

**$^{13}\text{C NMR}$**  (100MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 153.36, 148.57, 139.07, 137.71, 135.67$  (+),  $131.13, 129.27$  (+),  $125.46$  (+),  $122.48, 116.25$  (-),  $115.51$  (+),  $107.78$  (+),  $91.57$  (+),  $45.46$  (+),  $31.58$  (-),  $21.16$  (+),  $20.74$  (+).



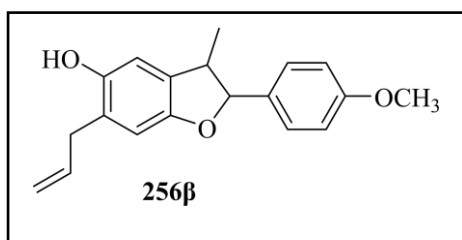
**IR** (KBr):  $\nu = 3439 \text{ cm}^{-1}, 2928, 1635, 1442, 1345, 1280, 1211, 1179, 1105, 939.$

**$^1\text{H NMR}$**  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 7.26$  και  $7.17$  (AA' BB' σύστημα, 4H),  $6.69$  (s, 2H),  $6.07$ - $6.00$  (m, 1H),  $5.21$  (d,  $J=4.9$  Hz, 1H),  $5.14$  (d,  $J=1.7$  Hz, 1H),  $5.10$  (d,  $J=1.8$  Hz, 1H),  $4.67$  (s, 1H),  $3.47$ - $3.44$  (m, 1H),  $3.40$ - $3.39$  (m, 2H),  $2.37$  (s, 3H),  $1.46$

(d,  $J=6.9$  Hz, 3H).

**$^{13}\text{C NMR}$**  (100MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 153.34, 148.29, 138.00, 137.85, 136.43$  (+),  $131.20, 129.30$  (+),  $126.18$  (+),  $124.97, 116.48$  (-),  $111.63$  (+),  $110.51$  (+),  $92.66$  (+),  $45.75$  (+),  $35.49$  (-),  $21.22$  (+),  $17.86$  (+).

Η **6-αλλυλ-2-(4-μεθοξυφαινυλο)-3-μεθυλο-2,3-διυδροβενζοφουραν-5-όλη 256β** (0.08 g, 40%) και η **4-αλλυλο-2-(4-μεθοξυφαινυλο)-3-μεθυλο-2,3-διυδροβενζοφουραν-5-όλη 257β** (0.05 g, 25%) παρασκευάζεται σύμφωνα με την ανωτέρω γενική μέθοδο με χρήση του 5-(αλλυλοξυ)-2-(4-μεθοξυφαινυλο)-3-μεθυλο-2,3-διυδροβενζοφουράνιο **240ε** (0.2 g, 0.68 mmol). Το προκύπτον διάλυμα θερμαίνεται για 20 h.

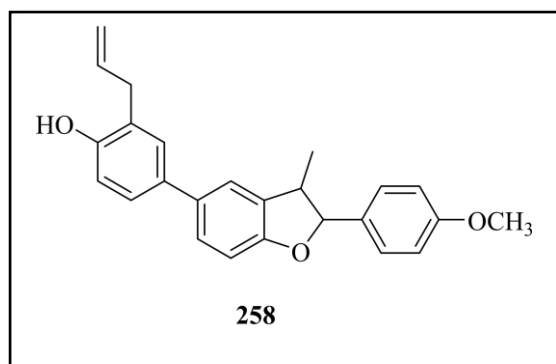


**$^1\text{H NMR}$**  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 7.38$  και  $6.94$  (AA' BB' σύστημα, 4H),  $6.65$  (d,  $J=3.2$  Hz, 2H),  $6.08$ - $5.98$  (m, 1H),  $5.23$ - $5.17$  (m, 2H),  $5.08$  (d,  $J=9.0$  Hz, 1H),  $4.84$  (s, 1H),  $3.84$  (s, 4H),  $3.40$  (d,  $J=5.9$  Hz, 2H),  $1.38$  (d,  $J=6.8$  Hz, 3H).

**$^{13}\text{C NMR}$**  (100MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 159.63, 153.28, 148.29, 136.41$  (+),  $132.79, 131.25, 129.39$  (+),  $127.67$  (+),  $124.93, 116.46$  (-),  $114.02$  (+),  $111.59$  (+),  $110.49$  (+),  $92.55$  (+),  $55.33$  (+),  $45.56$  (+),  $35.48$  (-),  $17.70$  (+).

**HRMS (ESI-TOF):**  $M+H^+$  Υπολογίστηκε 297.1485 για  $C_{19}H_{21}O_3$ : βρέθηκε 297.1480.

Η **2-αλλυλο-4-(2-(4-μεθοξυφαινυλο)-3-μεθυλο-2,3-διυδροβενζοφουραν-5-υλ)φαινόλη 258** (0.13 g, 51%) παρασκευάζεται σύμφωνα με την ανωτέρω γενική μέθοδο με χρήση του 5-(4-(αλλυλοξυ)φαινυλο)-2-(4-μεθοξυφαινυλπ)-3-μεθυλο-2,3-διυδροβενζοφουράνιο **242δ** (0.27 g, 0.73 mmol). Το προκύπτον διάλυμα θερμαίνεται για 48 h.



**$^1H$  NMR** (400MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$ = 7.44 (m, 6H), 6.98-6.88 (m, 4H), 6.15-6.08 (m, 1H), 5.27 (d,  $J=1.5$  Hz, 1H), 5.23-5.18(m, 3H), 3.86 (s, 3H), 3.52 (d,  $J=6.4$  Hz, 3H), 1.49 (d,  $J=6.8$  Hz, 3H).

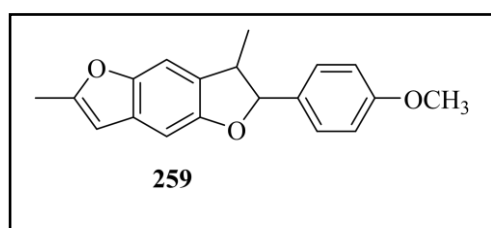
**$^{13}C$  NMR** (100MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$ = 159.71, 158.41, 153.22, 136.44, 134.41, 134.19, 132.71, 128.95 (+), 127.72 (+), 126.95 (+), 126.23 (+),

125.66, 122.18 (+), 116.59 (-), 116.14 (+), 114.11 (+), 109.56 (+), 92.81 (+), 55.37 (+), 45.38 (+), 35.29 (-), 17.92 (+).

**HRMS (ESI-TOF):**  $M+H^+$  Υπολογίστηκε 373.17982 για  $C_{26}H_{24}O_3$ : βρέθηκε 373.1796.

### 6.3 Κυκλοποίηση διυδροβενζοφουρανολών

Σε διάλυμα της 6-αλλυλ-2-(4-μεθοξυφαινυλο)-3-μεθυλο-2,3-διυδροβενζοφουραν-5-όλης **256β** σε DMF (3 ml), προστίθεται στερεό Pd/C (100 mg). Το προκύπτον διάλυμα θερμαίνεται σε δοκιμαστικό σωλήνα με βαριά τοιχώματα στους 170 °C για 3 d. Στην συνέχεια το διάλυμα πλένεται με αραιό HCl (3x30 ml) και η υδατική φάση πλένεται με  $CH_2Cl_2$  (20 ml). Οι ενομένες οργανικές φάσεις ξηραίνονται ( $MgSO_4$ ) και διηθείται. Ο διαλύτης απομακρύνεται στον περιστροφικό εξατμιστή και το υπόλειμμα χρωματογραφείται [flash silica gel,  $CH_2Cl_2$ ]. Το στερεό ταυτοποιείται ως **2-(4-μεθοξυφαινυλο)-3,6-διμεθυλο-2,3-διυδροβενζο[1,2-b:4,5-b']διφουράνιο 259** (0.03 g, 23%).<sup>164</sup>



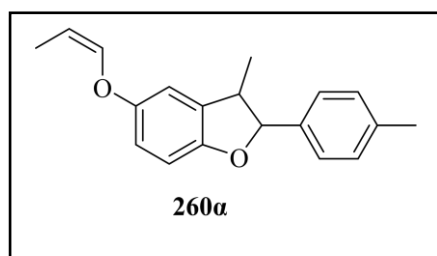
**$^1H$  NMR** (400MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$ = 7.40 και 7.94 (AA' BB' σύστημα, 4H), 7.38 (s, 1H), 7.15 (s, 1H), 6.88 (s, 1H), 5.14 (d,  $J= 8.9$  Hz, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.53-3.49 (m, 1H), 2.44 (s, 3H), 1.43 (d,  $J= 6.8$  Hz, 3H).

## 6.4 Ισομερίωση της άλλυλο ομάδας

### Γενική μέθοδος

Σε διάλυμα διϋδροβενζοφουρανίου σε THF (10 ml) προστίθεται t-BuOK. Το προκύπτον διάλυμα βράζεται για 3 h. Ο διαλύτης απομακρύνεται στον περιστροφικό εξατμιστή και το υπόλειμμα χρωματογραφείται [flash silica gel, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>].<sup>165,166</sup>

Η **(Z)-3-μεθυλο-5-(προπ-1-εν-1-υλοξυ)-2-(π-τολυλο)-2,3-διϋδροβενζοφουράνιο 260α** (0.04 g, 13%) παρασκευάζεται σύμφωνα με την ανωτέρω γενική μέθοδο με χρήση του 5-(αλλυλοξυ)-3-μεθυλο-2-(π-τολυλο)-2,3-διϋδροβενζοφουράνιο **240δ** (0.47 g, 1.68 mmol) και t-BuOK (0.38g, 3.36 mmol).

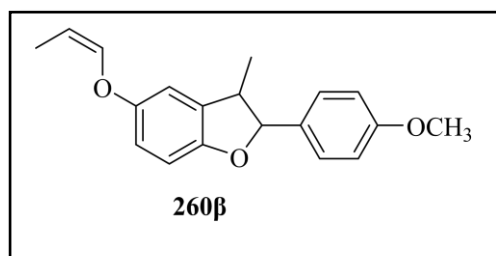


**<sup>1</sup>H NMR** (400MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ= 7.37 και 7.24 (AA' BB' σύστημα, 4H), 6.87-6.85 (m, 2H), 6.83-6.81 (m, 1H), 6.39-6.35 (m, 1H), 5.17 (d, J=8.9 Hz, 1H), 4.88-4.81 (m, 1H), 3.50-3.43 (m, 1H), 2.41 (s, 3H), 1.78 (dd, J=6.9, 1.7 Hz, 3H), 1.45 (d, J=6.8 Hz, 3H).

**<sup>13</sup>C NMR** (100MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ= 154.68, 152.32, 142.35 (+), 138.08, 137.69, 137.52, 133.21, 130.27, 129.34 (+), 126.16 (+), 116.03 (+), 112.57 (+), 109.52 (+), 106.01 (+), 92.87 (+), 45.79 (+), 21.22 (+), 17.81 (+), 9.36 (+).

**HRMS (ESI-TOF):** M+H<sup>+</sup> Υπολογίστηκε 281.15361 για C<sub>19</sub>H<sub>20</sub>O<sub>2</sub>: βρέθηκε 281.1535.

Η **(Z)-2-(4-μεθοξυφαινυλο)-3-μεθυλο-5-(προπ-1-εν-1-υλοξυ)-2,3-διϋδροβενζοφουράνιο 260β** (0.21 g, 57%) παρασκευάζεται σύμφωνα με την ανωτέρω γενική μέθοδο με χρήση του 5-(αλλυλοξυ)-2-(4-μεθοξυφαινυλο)-3-μεθυλο-2,3-διϋδροβενζοφουράνιο **240ε** (0.36 g, 1.22 mmol) και t-BuOK (0.41 g, 3.66 mmol).



**<sup>1</sup>H NMR** (400MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ= 7.39 και 6.95 (AA' BB' σύστημα, 4H), 6.85-6.78 (m, 3H), 6.35 (d, J=6.0 Hz, 1H), 5.13 (d, J=9.0 Hz, 1H), 4.85-4.79 (m, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.49-3.42 (m, 1H), 1.76 (dd, J= 6.9, 1.7 Hz, 3H), 1.42 (d, J=6.8 Hz, 3H).

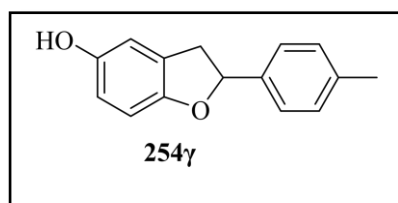
**<sup>13</sup>C NMR** (100MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ= 159.72, 154.60, 152.29, 142.33 (+), 133.24, 132.58, 127.66 (+), 116.00 (+), 114.06 (+), 112.53 (+), 109.50 (+), 106.00 (+), 92.78 (+), 55.33 (+), 45.61 (+), 17.63 (+), 9.34 (+).

## 6.5 Απομάκρυνση μεθοξυομάδας με διάλυμα BBr<sub>3</sub>.

### Γενική μέθοδος

Διάλυμα τριβρωμιούχου βορίου σε CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> προστίθεται σε διάλυμα του διϋδροβενζοφουρανίου σε CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Το διάλυμα της αντίδρασης αναδεύεται στους 0 °C. Στη συνέχεια, στο διάλυμα της αντίδρασης προστίθεται απεσταγμένο H<sub>2</sub>O (20ml) και CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (20 ml), οι δύο φάσεις διαχωρίζονται. Η οργανική φάση ξηραίνεται (MgSO<sub>4</sub>). Ο διαλύτης απομακρύνεται στον περιστροφικό εξατμιστή και το υπόλειμμα χρωματογραφείται [flash silica gel, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, EtOAc:CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1:4)].<sup>167</sup>

Η **2-(π-τολυλο)-2,3-διϋδροβενζοφουραν-5-όλη 254γ** (0.15 g, 54%) παρασκευάζεται σύμφωνα με την ανωτέρω γενική μέθοδο με χρήση του 5-μεθοξυ-2-(π-τολυλο)-2,3-διϋδροβενζοφουρανίου **241α** (0.3 g, 1.4 mmol) και BBr<sub>3</sub> (3 ml). Το προκύπτον διάλυμα αναδεύεται στους 0 °C για 1 h.



**IR** (KBr):  $\nu = 3379 \text{ cm}^{-1}$ , 3015, 2914, 2854, 1612, 1483, 1345, 1184, 972, 802.

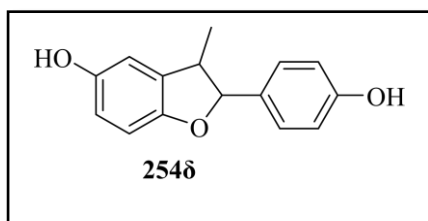
**<sup>1</sup>H NMR** (400MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 7.30$  και  $7.20$  (AA' BB' σύστημα, 4H), 6.73-6.71 (m, 2H), 6.64-6.61 (m, 1H), 5.74-5.69 (m, 1H), 3.58-3.52 (m, 1H),

3.21-3.15 (m, 1H), 2.38 (s, 3H), 2.09 (s, 1H).

**<sup>13</sup>C NMR** (100MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 153.70$ , 149.76, 138.85, 137.84, 129.32 (+), 127.86, 125.85 (+), 114.45 (+), 112.33 (+), 109.33 (+), 84.32 (+), 38.69 (-), 21.18 (+).

Η **3-μεθυλο-2-(π-τολυλο)-2,3-διϋδροβενζοφουραν-5-όλη 254β** (0.15 g, 83%) παρασκευάζεται σύμφωνα με την ανωτέρω γενική μέθοδο με χρήση του 5-μεθοξυ-3-μεθυλο-2-(π-τολυλο)-2,3-διϋδροβενζοφουρανίου **241γ** (0.19 g, 0.75 mmol) και BBr<sub>3</sub> (1.3 ml). Το προκύπτον διάλυμα αναδεύεται στους 0 °C για 2 h.

Η **2-(4-υδροξυφαινυλο)-3-μεθυλο-2,3-διϋδροβενζοφουραν-5-όλη 254δ** (0.13 g, 72%) παρασκευάζεται σύμφωνα με την ανωτέρω γενική μέθοδο με χρήση του 5-μεθοξυ-2-(4-μεθοξυφαινυλο)-3-μεθυλο-2,3-διϋδροβενζοφουρανίου **241δ** (0.21 g, 0.78 mmol) και BBr<sub>3</sub> (1.6 ml). Το προκύπτον διάλυμα αναδεύεται στους 0 °C για 2 h.



$^1\text{H NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$ = 7.30 και 6.86(AA' BB' σύστημα, 4H), 6.71-6.63 (m, 3H), 5.50 (s, 1H), 5.07 (d,  $J=9.0$  Hz, 1H), 4.96 (s, 1H), 3.42-3.38 (m, 1H), 2.07 (s, 3H).

$^{13}\text{C NMR}$  (100MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$ = 171.82, 156.06, 152.92, 133.25, 132.38, 127.88 (+), 115.51 (+), 114.42 (+), 111.15 (+), 109.46 (+), 92.66 (+), 45.52 (+), 14.15 (+).

**HRMS (ESI-TOF):**  $M+e^+$  Υπολογίστηκε 242.0937 για  $\text{C}_{15}\text{H}_{14}\text{O}_3$ : βρέθηκε 242.0932.

### 6.6 Απομάκρυνση μεθοξυομάδας με διάλυμα HBr.

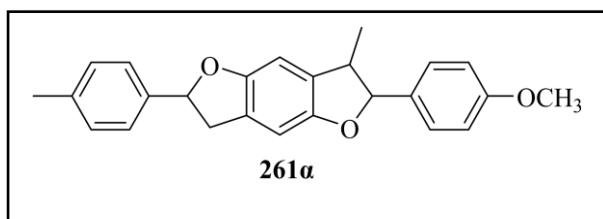
Σε διάλυμα του 5-μεθοξυ-2-μεθυλο-2-φαινυλο-2,3-διϋδροβενζοφουρανίου **241β** σε οξικό οξύ (10 ml) προστίθεται διάλυμα HBr 47% (0.68 g, 4 mmol) βράζεται στους 110 °C για 1h. Ο διαλύτης απομακρύνεται στον περιστροφικό εξατμιστή και το υπόλειμμα χρωματογραφείται [flash silica gel,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , EtOAc: $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (1:4)]. Η 2-μεθυλο-2-φαινυλο-2,3-διϋδροβενζοφουραν-5-όλη **254α** απομονώνεται ως έλαιο (0.04 g, 25% απόδοση).<sup>168</sup>

## 7. Οξειδωτική κυκλοποίηση διϋδροβενζοφουρανολών.

### Γενική μέθοδος

Στερεό δις(τριφθοροακετοξυ)ιωδοβενζόλιο **27** (1.00-2.50 mmol) προστίθεται σε διάλυμα της διϋδροβενζοφουρανόλης (1.00-3.00 mmol) και του αλκενίου (1.50-3.00 mmol) σε ξηρό  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (10 ml). Το προκύπτον σκούρο διάλυμα αναδεύεται σε θερμοκρασία δωματίου για 1-24 h. Ο διαλύτης απομακρύνεται στον περιστροφικό εξατμιστή και το υπόλειμμα χρωματογραφείται [flash silica gel,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ] και δίνει τα βενζοδιϋδροφουρανικά παράγωγα.

Το **2-(4-μεθοξυφαινυλο)-3-μεθυλο-6-(π-τολυλο)-2,3,6,7-τετραϋδροβενζο[1,2-b:4,5-b']διφουράνιο 261α** (0.16 g, 41%) παρασκευάζεται σύμφωνα με την ανωτέρω γενική μέθοδο με χρήση της 2-(4-μεθοξυφαινυλο)-3-μεθυλο-2,3-διϋδροβενζοφουραν-5-όλη **246** (0.26 g, 1.04 mmol) του π-μεθοξυστυρολίου **223** (0.18 g, 1.5 mmol). Το προκύπτον διάλυμα αναδεύεται σε θερμοκρασία δωματίου για 24h.



**IR** (KBr):  $\nu$  = 3458  $\text{cm}^{-1}$ , 2919, 1607, 1515, 1432, 1359, 1299, 1248, 1193, 1022, 922, 811.

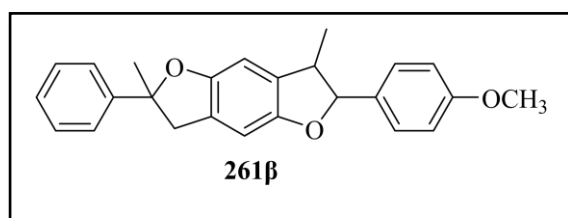
$^1\text{H NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$ = 7.40 και 7.35 (AA' BB' σύστημα, 4H), 7.22 και 6.95 (AA' BB' σύστημα, 4H), 6.71 (s, 1H), 6.67 (s, 1H), 5.76-5.72

(m, 1H), 5.11 (d, J=9.1 Hz, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.58-3.54 (m, 1H), 3.45-3.42 (m, 1H), 3.25-3.19 (m, 1H), 2.39 (s, 3H), 1.41(dd, J=6.8, 1.4 Hz, 3H).

<sup>13</sup>C NMR (100MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ= 159.65, 154.01, 153.37, 139.10, 139.00, 137.74, 132.83, 131.50, 129.29 (+), 127.69 (+), 125.85 (+), 114.02 (+), 106.02 (+), 104.71 (+), 92.77 (+), 84.46 (+), 55.33, 45.67 (+), 38.86, 21.18, 17.81.

**HRMS (ESI-TOF):** M+H<sup>+</sup> Υπολογίστηκε 373.17982 για C<sub>25</sub>H<sub>24</sub>O<sub>3</sub>: βρέθηκε 373.1794.

Το **6-(4-μεθοξυφαινυλο)-2,7-διμεθυλο-2-φαινυλο-2,3,6,7-τετραϋδροβενζο[1,2-b:4,5-b']διφουράνιο 261β** (0.56 g, 79%) παρασκευάζεται σύμφωνα με την ανωτέρω γενική μέθοδο με χρήση της 2-(4-μεθοξυφαινυλο)-3-μεθυλο-2,3-διϋδροβενζοφουραν-5-όλη **246** (0.49 g, 1.9 mmol) του α-μεθυλοστυρολίου **224** (0.31 g, 2.87 mmol). Το προκύπτον διάλυμα αναδεύεται σε θερμοκρασία δωματίου για 1h.



**IR (KBr):** 3058 cm<sup>-1</sup>, 2964, 1612, 1516, 1442, 1248, 1152, 1030, 936, 866, 760.

<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ= 7.52 (d, J= 7.4 Hz, 2H), 7.41-7.37 (m, 3H),

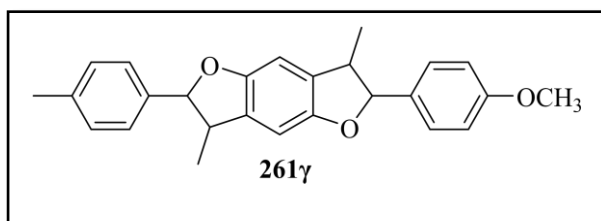
7.30 και 6.95 (AA'BB' σύστημα, 4H), 6.71(d, J=3.5 Hz, 2H), 5.12-5.08 (m, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.64-3.59 (m, 1H), 3.40(d, J= 14.6 Hz, 2H), 1.81 (s, 3H), 1.42 (d, J=6.7 Hz, 3H).

<sup>13</sup>C NMR (100MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ= 159.63, 153.28, 147.09, 132.83, 131.47, 128.36 (+), 127.68 (+), 127.02 (+), 127.01, 125.61, 124.57 (+), 114.01 (+), 106.17 (+), 104.89 (+), 92.73 (+), 89.26, 55.33 (+), 45.72 (+), 45.22 (-), 29.36 (+), 17.72 (+).

**HRMS (ESI-TOF):** M+H<sup>+</sup> Υπολογίστηκε 373.1798 για C<sub>25</sub>H<sub>24</sub>O<sub>3</sub>: βρέθηκε 373.1793.

Το **2-(4-μεθοξυφαινυλο)-3,7-διμεθυλο-6-(π-τολυλο)-2,3,6,7-τετραϋδροβενζο[1,2-b:4,5-b']διφουράνιο 261γ** (0.08 g, 79%) παρασκευάζεται σύμφωνα με την ανωτέρω γενική μέθοδο με χρήση της 2-(4-μεθοξυφαινυλο)-3-μεθυλο-2,3-διϋδροβενζοφουραν-5-όλη **246** (0.07 g, 0.27 mmol) του (E)-1-μεθυλο-(προπ-1-εν-1-υλο)βενζολίου **219** (0.15 g, 1.1 mmol). Το προκύπτον διάλυμα αναδεύεται σε θερμοκρασία δωματίου για 1h.





**IR** (KBr):  $\nu = 2965 \text{ cm}^{-1}$ , 2864, 1617, 1515, 1428, 1354, 1299, 1243, 1156, 1036, 954, 821, 516.

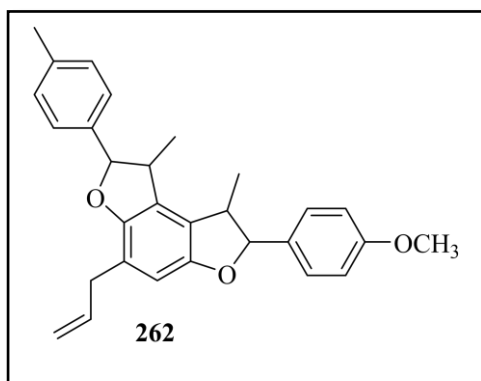
**$^1\text{H NMR}$**  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 7.40$  και  $7.23$  (AA' BB' σύστημα, 4H),

$7.36$  και  $6.95$  (AA' BB' σύστημα, 4H),  $6.66$  (d,  $J=6.0$  Hz, 2H),  $5.15$ - $5.10$ (m, 2H),  $3.85$  (s, 3H),  $3.46$ - $3.40$  (m, 2H),  $2.40$  (s, 3H),  $1.43$ - $1.40$  (m, 6H).

**$^{13}\text{C NMR}$**  (100MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 159.64$ , 153.53, 153.47, 137.96, 132.86, 132.80, 131.46, 129.28 (+), 127.70 (+), 127.68 (+), 126.21 (+), 126.17 (+), 114.01 (+), 104.89 (+), 104.85 (+), 92.86 (+), 92.78 (+), 55.33 (+), 45.85(+), 45.68 (+), 21.21 (+), 17.92(+), 17.76 (+).

**HRMS (ESI-TOF)**:  $\text{M}+\text{H}^+$  Υπολογίστηκε 387.19547 για  $\text{C}_{26}\text{H}_{26}\text{O}_3$ : βρέθηκε 387.1942.

Το **4-αλλυλο-7-(4-μεθοξυφαινυλο)-1,8-διμεθυλο-2-(π-τολυλο)-1,2,7,8-τετραϋδροβενζο[1,2-b:4,3-b']διφουράνιο 262** (0.26 g, 46%) παρασκευάζεται σύμφωνα με την ανωτέρω γενική μέθοδο με χρήση της 6-αλλυλο-3-μεθυλο-2-(π-τολυλο)-2,3-διϋδροβενζοφουραν-5-όλη **256α** (0.39 g, 1.3 mmol) του 1-μεθυλο-(προπ-1-εν-1-υλο)βενζολίου **219** (0.34 g, 2.6 mmol). Το προκύπτον διάλυμα αναδεύεται σε θερμοκρασία δωματίου για 24 h.



**IR** (KBr):  $\nu = 3453 \text{ cm}^{-1}$ , 2965, 2914, 1607, 1506, 1428, 1243, 1165, 1027, 825.

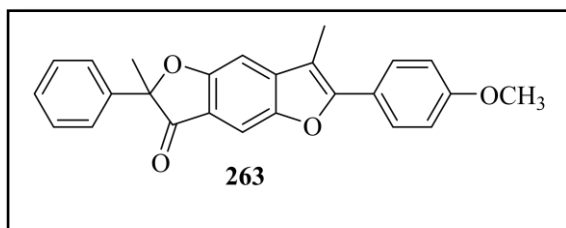
**$^1\text{H NMR}$**  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 7.38$  και  $6.95$  (AA' BB' σύστημα, 4H),  $7.28$  (d,  $J=1.0$  Hz, 1H),  $6.93$  και  $6.65$  (AA' BB' σύστημα, 4H),  $6.07$ - $5.99$  (m, 1H),  $5.32$  (d,  $J=1.0$  Hz, 1H),  $5.23$ - $5.19$  (m, 1H),  $5.08$  (d,  $J=9.0$  Hz, 2H),  $3.84$  (s, 5H),  $3.40$  (d,  $J=6.2$  Hz, 2H),  $2.37$  (d,  $J=8.0$  Hz, 3H),  $1.38$  (d,  $J=6.8$  Hz,

6H).

**$^{13}\text{C NMR}$**  (100MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 159.62$ , 153.26, 148.24, 136.39 (+), 132.78, 131.25, 127.64 (+), 127.58 (+), 124.93, 116.40, 114.03 (+), 113.99 (+), 113.56 (+), 111.57 (+), 110.45 (+), 92.53 (+), 60.64, 55.32, 53.45 (+), 45.54 (+), 35.44, 21.03, 17.67, 14.14.

## 8. Οξείδωση βενζοδιδιϋδροφουρανίων

Στερεή 2,3-διχλωρο-5,6-δικυανο-π-βενζοκινόνη (DDQ) **47** (0.7 g, 3 mmol) προστίθεται σε διάλυμα του 6-(4-μεθοξυφαινυλο)-2,7-διμεθυλο-2-φαινυλο-2,3,6,7-τετραϋδροβενζο[1,2-b:4,5-b']διφουράνιο **261β** (0.56 g, 1.5 mmol) σε διαλύτη ακετονιτρίλιο (10 ml). Το προκύπτον πράσινο μίγμα αναδεύεται σε θερμοκρασία δωματίου για 24 h. Στη συνέχεια, ο διαλύτης απομακρύνεται στον περιστροφικό εξατμιστή και το υπόλειμμα χρωματογραφείται [flash silica gel, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>]. Αποτέλεσμα είναι η απομόνωση της 6-(4-μεθοξυφαινυλο)-2,7-διμεθυλο-2-φαινυλβενζο[1,2-b:4,5-b']διφουραν-3(2H)-όνης **263** (0.12, 21%).



**IR** (KBr):  $\nu = 1700\text{ cm}^{-1}$ , 1598, 1428, 1266, 1188, 1036, 839.

**<sup>1</sup>H NMR** (400MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 7.80$  (d,  $J=8.6$  Hz, 2H), 7.66 και 7.05 (AA' BB' σύστημα, 4H), 7.64-7.63 (m, 1H), 7.40-7.37 (m, 2H), 7.34-7.28 (m, 1H), 7.20 (s, 1H), 3.90 (s, 3H), 2.47 (s, 3H), 1.90 (s, 3H).

**<sup>13</sup>C NMR** (100MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 201.57$ , 166.74, 160.38, 156.78, 149.65, 141.95, 138.96, 128.72 (+), 128.54 (+), 127.98 (+), 124.83 (+), 123.01, 115.94, 114.32 (+), 110.18, 105.64 (+), 100.63 (+), 90.30, 55.41 (+), 24.40 (+), 9.51 (+).

**HRMS (ESI-TOF)**:  $M+H^+$  Υπολογίστηκε 385.1434 για C<sub>25</sub>H<sub>20</sub>O<sub>4</sub>: βρέθηκε 385.1428.

## Δ. Περίληψη

Η οξειδωτική κυκλοποίηση των φαινολών με αντιδραστήρια υπερασθενούς ιωδίου αποτελεί μια πολύ σημαντική αντίδραση στην οργανική χημεία καθώς οδηγεί σε προϊόντα, όπως τα διϋδροβενζοφουράνια, με ιδιαίτερο ενδιαφέρον.

Κατά την εργαστηριακή έρευνα συντέθηκαν νέες φαινόλες με σκοπό την οξείδωση τους παρουσία ενεργοποιημένων αλκενίων ώστε να οδηγήσουν στα διϋδροβενζοφουράνια. Τα διϋδροβενζοφουράνια απαντώνται σε έναν πολύ μεγάλο αριθμό φυσικών προϊόντων και αποτελούν πρόδρομες ενώσεις για την σύνθεση των βενζοφουρανίων. Η αποπροστασία του υδροξυλίου των διϋδροβενζοφουρανίων οδηγεί στις διϋδροβενζοφουρανόλες, η περαιτέρω οξείδωση των οποίων δίνει τα βενζοδιϋδροφουράνια.

Η σύνθεση των νέων φαινολών έγινε με προστασία της ομάδας του υδροξυλίου μέσω μιας πυρηνόφιλης αρωματικής υποκατάστασης. Με την μέθοδο αυτή συντέθηκαν οι φαινόλες **195**, **196**, **198** και **201**. Νέες φαινόλες συντέθηκαν επίσης με την αντίδραση Claisen, η **199**, μέσω μιας αντίδρασης βρωμίωσης, η **206** και με την βοήθεια της αντίδρασης Mitsunobu.

Τα αλκένια παρουσία των οποίων έλαβε χώρα η αντίδραση οξειδωτικής κυκλοποίησης είτε παρασκευάστηκαν εργαστηριακά, με την βοήθεια της αντίδρασης Wittig, όπως το **219**, είτε ήταν εμπορικά διαθέσιμα.

Η οξείδωση της π-αλλυλοξυφαινόλης **195**, της π-μεθοξυφαινόλης **36**, της 4'-(αλλυλοξυ)-(1,1'-διφαινυλ)-4-όλης **198**, της σουσαμόλης **243** και της π-βενζυλοφαινόλης **201** παρουσία αλκενίων πραγματοποιήθηκε με δις(τριφθοροακετοξυ)ιωδοβενζόλιο **27** και οδήγησε στα αντίστοιχα διϋδροβενζοφουρανικά παράγωγα **240**, **241**, **242**, **244** και **245**.

Κατεργασία των διϋδροβενζοφουρανίων **240α**, **240δ** και **241γ** με DDQ σε ακετονιτρίλιο έχει ως αποτέλεσμα τη σύνθεση των βενζοφουρανίων **250** και **251**.

Η αποπροστασία των υδροξυλίων των διϋδροβενζοφουρανίων οδήγησε στην σύνθεση διϋδροβενζοφουρανολών. Η αποχώρηση της άλλυλο ομάδας έγινε με καταλύτη Pd, παρουσία  $K_2CO_3$ , σε ατμόσφαιρα  $N_2$ . Η απομάκρυνση της μεθόξυομάδας έγινε είτε με διάλυμα  $BBr_3$  σε  $CH_2Cl_2$  είτε με διάλυμα  $HBr$  σε διαλύτη οξικό οξύ. Οι αντιδράσεις αυτές οδήγησαν στα προϊόντα **246** και **254**. Η διϋδροβενζοφουρανόλη **246** συντέθηκε επίσης και μέσω μιας αντίδρασης οξειδωτικής κυκλοποίησης της βενζοκινόνης **177**.

Αρκετό ενδιαφέρον παρουσιάζει η συμπεριφορά της άλλυλο ομάδας, για την οποία μελετήθηκαν οι εξής αντιδράσεις: η μετάθεση Claisen που έλαβε χώρα με θέρμανση στους 195-200 °C και είχε ως αποτέλεσμα την σύνθεση των

διϋδροβενζοφουρανολών **256**, **257** και **258** και η ισομερίωση της άλλυλο ομάδας με tert-βουτοξείδιο του καλίου σε διαλύτη THF, με αποτέλεσμα την στερεοεκλεκτική σύνθεση των διϋδροβενζοφουρανίων **260**.

Αντίδραση του παραγώγου **256β** παρουσία καταλύτη Pd/C σε διαλύτη DMF οδηγεί στην ενδομοριακή κυκλοποίηση του προϊόντος με αποτέλεσμα την σύνθεση ενός βενζοφουρανίου **259**.

Οι νέες διϋδροβενζοφουρανόλες μπορούν να υποστούν εκ νέου μια αντίδραση οξειδωτικής κυκλοποίησης με δις(τριφθοροακετοξυ)ιωδοβενζόλιο **27**, η οποία οδηγεί στην σύνθεση των γραμμικών ή των γωνιακών βενζοδιϋδροφουρανίων **261** και **262** αντίστοιχα.

Αντίδραση οξείδωσης των βενζοδιϋδροφουρανίων με DDQ οδηγεί στα βενζοδιφουράνια, προϊόντα με ιδιαίτερο φαρμακευτικό ενδιαφέρον.

## Abstract

The oxidative cyclization of phenols with hypervalent iodine reagents is a very important reaction in organic chemistry as it leads to products, such as dihydrobenzofurans, of a particular interest.

During the laboratory research, new phenols were synthesized with the aim of oxidizing them in the presence of activated alkenes in order to lead to the synthesis of dihydrobenzofurans. Dihydrobenzofurans occur in a very large number of natural products and are the precursor compounds for the synthesis of benzofurans. Deprotection of the hydroxyl of dihydrobenzofurans leads to dihydrobenzofuranols, further oxidation of which gives benzodihydrofurans.

The new phenols were synthesized by the protection of the hydroxyl group through a nucleophilic aromatic substitution. By this method, phenols **195**, **196**, **198** and **201** were synthesized. New phenols were also synthesized by the Claisen reaction, **199**, through a bromination reaction, **206** and with the help of the Mitsunobu reaction.

The alkenes in the presence of which the oxidative cyclization reaction took place were either prepared in the laboratory, by means of the Wittig reaction, such as **219**, or they were commercially available.

The oxidation of p-allyloxyphenol **195**, p-methoxyphenol **36**, 4'-(allyloxy)-(1,1'-diphenyl)-4-ol **198**, susamol **243**, and p-benzylphenol **201** in the presence of alkenes was carried out with bis(trifluoroacetoxy)iodobenzene **27** and led to the corresponding dihydrobenzofuran derivatives **240**, **241**, **242**, **244** and **245**.

Treatment of dihydrobenzofurans **240a**, **240d** and **241c** with DDQ in acetonitrile as a solvent lead to the synthesis of benzofurans **250** and **251**.

Deprotection of dihydrobenzofuran's hydroxyl led to the synthesis of dihydrobenzofuranols. The removal of the allyl group was done with a Pd catalyst, in the presence of K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, in an N<sub>2</sub> atmosphere. The removal of the methoxy group was done either with a solution of BBr<sub>3</sub> in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> or with a solution of HBr in acetic acid as a solvent. These reactions led to products **246** and **254**. Dihydrobenzofuranol **246** was also synthesized via an oxidative cyclization reaction of benzoquinone **177**.

## E. Βιβλιογραφία

- (1) Wilfred V., Phenolic Compound Biochemistry, Springer Science, **2009**.
- (2) J. Schulze, Hydrocarbons and Derivatives, Springer Science, **1989**.
- (3) Weber, M.; Weber, M. Phenols. In *Phenolic Resins: A Century of Progress*; Springer, **2010**, 9–23.
- (4) Hock, H., & Lang, S. *Autoxydation von Kohlenwasserstoffen, IX. Mitteil.: Über Peroxyde von Benzol-Derivaten.*, *Ber. Deuts. Chem. Ges.*, **1944**, 77, 257–264.
- (5) Mohamed, M. S.; Maki, T.; Monir, M.; Ichinose, Y. *Synthesis and Antimicrobial Activity of Nitrobenzyl-Oxy-Phenol Derivatives*; *Eur. J. Med. Chem.*, **1888**, 39, 1888-1892.
- (6) Foti, M. C. Antioxidant Properties of Phenols. *J. Pharm. Pharmac.* **2010**, 59, 1673–1685.
- (7) H. Musso, *Phenol Oxidation Reactions*, *Angew. Chem.*, **1963**, 2, 723-735.
- (8) Yamamura S.; *The Chemistry of Phenols*, Rappoport Z.; J. Wiley. **2003**, 1209 -1210.
- (9) Rappoport, Zvi. *The Chemistry of Phenols*; Wiley, **2003**.
- (10) Tatsuya S., Yoshihiro M., Kenji I., indirect Electrooxidation of Amines to Nitriles Using Halogen Ions as Mediators, *J. Am. Chem. Soc.*, **1984**, 106, 6075-6076.
- (11) Ashok K., *The Electrochemistry of Metals and Semiconductors*, J. Org. Ed., **1973**, 5, 484-485.
- (12) Endres, G. F.; S Hay, Ib A.; Eustance, J. W. *Polymerization by Oxidative Coupling. V. Catalytic Specificity in the Copper-Amine-Catalyzed Oxidation of 2,6-Dimethylphenolla*; *J. Polymers*, **1962**, 28, 1300-1305.
- (13) Baesjou, P. J.; Driessen, W. L.; Challa, G.; Reedijk, J. *Ab Initio Calculations on 2,6-Dimethylphenol and 4-(2,6-Dimethylphenoxy)-2,6-Dimethylphenol. Evidence of an Important Role for the Phenoxonium Cation in the Copper-Catalyzed Oxidative Phenol Coupling Reaction*; *J. Am. Chem. Soc.*, **1997**, 119, 12590-12594.
- (14) Abramowicz, D. A.; Brennan, M. J.; van Dort, H. M.; Gallagher, E. L. *Factors Influencing the Rate of Polychlorinated Biphenyl Dechlorination in Hudson River*, *J. Am. Chem. Soc.*, **1993**; 27, 1125-1131.
- (15) Kholdeeva, O. A.; Zalomaeva, O. v. Recent Advances in Transition-Metal-Catalyzed Selective Oxidation of Substituted Phenols and Methoxyarenes with Environmentally Benign Oxidants., *Chem. Rev.*, **2015**, 6, 2329-2364.
- (16) Förster, S.; Rieker, A.; Maruyama, K.; Murata, K.; Nishinaga, A. *Cobalt Schiff Base Complex-Catalyzed Oxidation of Anilines with Tert-Butyl Hydroperoxide*; *J. Org. Chem.* **1996**, 26, 9635.

- (17) Harned, A. M. Asymmetric Oxidative Dearomatizations Promoted by Hypervalent Iodine(III) Reagents: An Opportunity for Rational Catalyst Design? *Tetrahedron Lett.*, **2014**, 4681–4689.
- (18) McQuaid, K. M.; Pettus, T. R. R. Chemoselective Epoxidation of Electron Deficient Enones with Iodosylbenzene. *Synlett* **2004**, 13, 2403–2405.
- (19) Fujita, M.; Wakita, M.; Sugimura, T. Enantioselective Prévost and Woodward Reactions Using Chiral Hypervalent Iodine(III): Switchover of Stereochemical Course of an Optically Active 1,3-Dioxolan-2-Yl Cation. *Chem. Comm.* **2011**, 47, 3983–3985.
- (20) Murarka, S.; Antonchick, A. P. Oxidative Heterocycle Formation Using Hypervalent Iodine(III) Reagents. *Top. Curr. Chem.* **2015**, 373, 75–104.
- (21) Chen, Y.-C.; Su, S.-H.; Huang, J.-C.; Chao, C.-Y.; Sung, P.-J.; Chen, Y.-F.; Ko, H.-H.; Kuo, Y.-H. Tyrosinase Inhibitors Derived from Chemical Constituents of *Dianella Ensifolia*. *Plants* **2022**, 11, 2142.
- (22) Cuthbertson, J. D.; Godfrey, A. A.; Taylor, R. J. K. Synthesis of Isoquinuclidinones via a Tandem Amination/Imination Sequence: Application to the Synthesis of (-)-Mearsine. *Tetrahedron Lett.* **2011**, 52, 2024–2027.
- (23) Kita, Y.; Tohma, H.; Hatanaka, K.; Takada, T.; Fujita, S.; Mitoh, S.; Sakurai, H.; *Hypervalent Iodine-Induced Nucleophilic Substitution of p-Substituted Phenol Ethers. Generation of Cation Radicals as Reactive Intermediates*, *J. Am. Chem. Soc.*, **1994**, 116, 3684-3691.
- (24) Âphane Quideau, S.; Pouyse Âgu, L.; Oxoby, M.; Looney, M. A. *2-Alkoxyarenol-Derived Orthoquinols in Carbon-oxygen, Carbon-nitrogen and Carbon-carbon Bond-Forming Reactions*, *Tetrahedron*, **2001**, 57, 319-329.
- (25) Pelter, A.; Elgendy, S. Phenolic oxidation with (diacetoxyiodo)benzene; *Tetrahedron Lett.*, **1988**; 29, 677-680.
- (26) Freeman, F. *OXIDATION BY VANADIUM COMPOUNDS*, *Plen. Press*, **1986**.
- (27) Zeng, Q.; Wang, C.; Bai, C.; Zeng, P.; Li, Y.; Yan, X. Atomic Force Microscopy of Oxidative Coupling Reactions of Phenols with FeCl<sub>3</sub> in the Solid State. *J. Vacuum Science & Techn.* **1999**, 17, 1935.
- (28) Li, X. W.; Nay, B. Transition Metal-Promoted Biomimetic Steps in Total Syntheses. *Nat. Prod. Rep.*, **2014**, 31, 533–549.
- (29) McDonald, P. D.; Hamilton, G. A. Mechanisms of Phenolic Oxidative Coupling Reactions; *Ox. Org. Chem.*, **1973**; 97–134.
- (30) Varenikov, A., Shapiro, E., & Gandelman, M. *Decarboxylative Halogenation of Organic Compounds*. *Chem. Rev.*, **2020**, 121, 412–484.
- (31) Wilen, S. H. Resolving Agents and Resolutions in Organic Chemistry. *Topics in Stereochemistry*, **2007**, 6, 107–176.

- (32) John T. Gupton, Reaction of Activated Aryl and Heteroaryl Halides with Hexamethylphosphoramide, *J. Org. Chem.*, **1983**, *48*, 2933–2936
- (33) F. Freeman. *Organic Syntheses By Oxidation With Metal Compounds*; Plen. Press **1986**, 9.
- (34) Hoye, T. R.; Kurth, M. J. *PREPARATION OF d,l-MEGAPHONE INTERMEDIATES*; *Tetrahedron Lett.*, **1983**; *44*, 4769–4772.
- (35) Chiummiento, L.; D’Orsi, R.; Funicello, M.; Lupattelli, P. Last Decade of Unconventional Methodologies for the Synthesis of Substituted Benzofurans. *Molecules*, **2020**, *25*, 2327.
- (36) Hiremathad, A.; Patil, M. R.; Chethana, K. R.; Chand, K.; Santos, M. A.; Keri, R. S. Benzofuran: An Emerging Scaffold for Antimicrobial Agents. *RSC Advances*, **2015**, *117*, 96809–96828.
- (37) W. H. Perkin, F. R. S. XXIX.—On Some New Bromine Derivatives of Coumarin. *J. Chem. Soc.* **1870**, *23*, 368–371.
- (38) B. A. Keay, Furans and their Benzo Derivatives: Applications, *Comp. Het. Chem.*, **2008**, *3*, 571–623.
- (39) A. Krbavcic, The Chemistry of Heterocyclic Compounds, *Arch. Pharm.*, **1994**, *327*, 197–199.
- (40) Naik, R.; Harmalkar, D. S.; Xu, X.; Jang, K.; Lee, K. Bioactive Benzofuran Derivatives: Moracins A–Z in Medicinal Chemistry. *Eur. J. Med. Chem.*, **2015**, *90*, 379–393.
- (41) Gaisina, I. N.; Gallier, F.; Ougolkov, A. v.; Kim, K. H.; Kurome, T.; Guo, S.; Holzle, D.; Luchini, D. N.; Blond, S. Y.; Billadeau, D. D.; Kozikowski, A. P. From a Natural Product Lead to the Identification of Potent and Selective Benzofuran-3-yl-(Indol-3-yl)Maleimides as Glycogen Synthase Kinase 3 $\beta$  Inhibitors That Suppress Proliferation and Survival of Pancreatic Cancer Cells. *J. Med. Chem.*, **2009**, *52*, 1853–1863.
- (42) Goyal, D.; Kaur, A.; Goyal, B. Benzofuran and Indole: Promising Scaffolds for Drug Development in Alzheimer’s Disease. *Chem. Med. Chem.*, **2018**, *13*, 1275–1299.
- (43) Hiremathad, A.; Chand, K.; Tolayan, L.; Rajeshwari; Keri, R. S.; Esteves, A. R.; Cardoso, S. M.; Chaves, S.; Santos, M. A. Hydroxypyridinone-Benzofuran Hybrids with Potential Protective Roles for Alzheimer’s Disease Therapy. *J. Inorg. Biochem.*, **2018**, *179*, 82–96.
- (44) Miao, Y. H.; Hu, Y. H.; Yang, J.; Liu, T.; Sun, J.; Wang, X. J. Natural Source, Bioactivity and Synthesis of Benzofuran Derivatives. *RSC Adv.*, **2019**, *9*, 27510–27540.
- (45) Oates, J. A.; Wood, A. J. J.; Mason, J. W. Amiodarone. *J. Med.* **1987**, *316*, 455–466.
- (46) Bogazzi, F.; Tomisti, L.; Bartalena, L.; Aghini-Lombardi, F.; Martino, E. Amiodarone and the Thyroid: A 2012 Update. *J. Endocr. Investigation*. **2012**, pp 340–348.



- (47) Mouli, P. E.; Parthiban, S.; Priya, R.; Selvakumar, T.; Deivanayagi, M.; Kumar, Sm. Photochemotherapy: A Review. *Int J. Nutr. Pharmacol.*, **2013**, *3*, 229.
- (48) Brkljača, R.; White, J. M.; Urban, S. Phytochemical Investigation of the Constituents Derived from the Australian Plant *Macropidia Fuliginosa*. *J. Nat. Prod.*, **2015**, *78*, 1600–1608.
- (49) Vo, D. D.; Elofsson, M. Total Synthesis of Viniferifuran, Resveratrol-Piceatannol Hybrid, Anigopreissin A and Analogues - Investigation of Demethylation Strategies. *Adv Synth Catal* **2016**, *358*, 4085–4092.
- (50) Li, Y. T.; Yao, C. S.; Bai, J. Y.; Lin, M.; Cheng, G. F. Anti-Inflammatory Effect of Amurensin H on Asthma-like Reaction Induced by Allergen in Sensitized Mice. *Acta Pharmacol Sin* **2006**, *27*, 735–740.
- (51) Heravi, M. M.; Zadsirjan, V.; Hamidi, H.; Tabar Amiri, P. H. Total Synthesis of Natural Products Containing Benzofuran Rings. *RSC Advances*. Royal Society of Chemistry **2017**, 24470–24521.
- (52) Ghosh, S.; Das, J. A Novel Photochemical Wittig Reaction for the Synthesis of 2-Aryl/Alkylbenzofurans. *Tetrahedron Lett.*, **2011**, *52*, 1112–1116.
- (53) Heravi, M. M.; Hashemi, E.; Beheshtiha, Y. S.; Ahmadi, S.; Hosseinejad, T. PdCl<sub>2</sub> on Modified Poly(Styrene-Co-Maleic Anhydride): A Highly Active and Recyclable Catalyst for the Suzuki–Miyaura and Sonogashira Reactions. *J Mol Catal A Chem* **2014**, *394*, 74–82.
- (54) M. Heravi, M.; Fazeli, A. Recent Advances in the Application of the Heck Reaction in the Synthesis of Heterocyclic Compounds. *Heterocycles* **2010**, *81*, 1979.
- (55) Xie, X.; Chen, B.; Lu, J.; Han, J.; She, X.; Pan, X. Synthesis of Benzofurans in Ionic Liquid by a PdCl<sub>2</sub>-Catalyzed Intramolecular Heck Reaction. *Tetrahedron Lett* **2004**, *45*, 6235–6237.
- (56) Lhermet, R.; Durandetti, M.; Maddaluno, J. Intramolecular Carbonickelation of Alkenes. *Beilstein J. Org. Chem.*, **2013**, *9*, 710–716.
- (57) Mphahlele, M. J.; Moekwa, T. B. Iodo- and Bromo-Enolcyclization of 2-(2-Propenyl)Cyclohexanediones and 2-(2-Propenyl)Cyclohexenone Derivatives Using Iodine in Methanol and Pyridinium Hydrobromide Perbromide in Dichloromethane. *Org Biomol Chem* **2005**, *3*, 2469.
- (58) Willis, M. C.; Taylor, D.; Gillmore, A. T. Palladium-Catalysed Intramolecular Enolate O-Arylation and Thio-Enolate S-Arylation: Synthesis of Benzo[b]Furans and Benzo[b]Thiophenes. *Tetrahedron* **2006**, *62*, 11513–11520.
- (59) Khan, F. A.; Soma, L. Synthesis of Tribromobenzofuran and Tribromobenzopyran Derivatives from Methyl 2-Allyl-4,5,6-Tribromo-3-Hydroxybenzoate. *Tetrahedron Lett* **2007**, *48*, 85–88.

- (60) Abu-Hashem, A. A.; Hussein, H. A. R.; Aly, A. S.; Gouda, M. A. Synthesis of Benzofuran Derivatives via Different Methods. *Synth Commun* **2014**, *44*, 2285–2312.
- (61) Singh, F.; Mangaonkar, S. Hypervalent Iodine(III)-Catalyzed Synthesis of 2-Arylbenzofurans. *Synthesis*, **2018**, 4940–4948.
- (62) Wang, X.; Wang, X.; Liu, M.; Ding, J.; Chen, J.; Wu, H. Palladium-Catalyzed Reaction of Arylboronic Acids with Aliphatic Nitriles: Synthesis of Alkyl Aryl Ketones and 2-Arylbenzofurans. *Synthesis* **2013**, 2241–2244.
- (63) Wang, X.; Liu, M.; Xu, L.; Wang, Q.; Chen, J.; Ding, J.; Wu, H. Palladium-Catalyzed Addition of Potassium Aryltrifluoroborates to Aliphatic Nitriles: Synthesis of Alkyl Aryl Ketones, Diketone Compounds, and 2-Arylbenzo[ *b* ]Furans. *J Org Chem* **2013**, *78*, 5273–5281.
- (64) Wu, J. I. C.; Mo, Y.; Evangelista, F. A.; von Ragué Schleyer, P. Is Cyclobutadiene Really Highly Destabilized by Antiaromaticity? *Chem. Comm.*, **2012**, *48*, 8437–8439.
- (65) Skillinghaug, B.; Sköld, C.; Rydfjord, J.; Svensson, F.; Behrends, M.; Sävmarker, J.; Sjöberg, P. J. R.; Larhed, M. Palladium(II)-Catalyzed Desulfitative Synthesis of Aryl Ketones from Sodium Arylsulfonates and Nitriles: Scope, Limitations, and Mechanistic Studies. *J Org Chem* **2014**, *79*, 12018–12032.
- (66) Cacchi, S.; Fabrizi, G.; Goggiamani, A. Copper Catalysis in the Construction of Indole and Benzo[*b*]Furan Rings. *Org. Biomol. Chem.* **2011**, *9*, 641–652.
- (67) Bonnamour, J.; Piedrafita, M.; Bolm, C. Iron and Copper Salts in the Synthesis of Benzo[*b*]Furans. *Adv Synth Catal* **2010**, *352*, 1577–1581.
- (68) Henry, M. C.; Sutherland, A. Synthesis of Benzo[ *b* ]Furans by Intramolecular C–O Bond Formation Using Iron and Copper Catalysis. *Org Lett* **2020**, *22*, 2766–2770.
- (69) Liang, Z.; Hou, W.; Du, Y.; Zhang, Y.; Pan, Y.; Mao, D.; Zhao, K. Oxidative Aromatic C–O Bond Formation: Synthesis of 3-Functionalized Benzo[ *b* ]Furans by FeCl<sub>3</sub>-Mediated Ring Closure of  $\alpha$ -Aryl Ketones. *Org Lett* **2009**, *11*, 4978–4981.
- (70) Chen, D. Y.-K.; Kang, Q.; Wu, T. R. Modular Synthesis of Polyphenolic Benzofurans, and Application in the Total Synthesis of Malibatol A and Shoreaphenol. *Molecules* **2010**, *15*, 5909–5927.
- (71) Kraus, G. A.; Gupta, V. A New Synthetic Strategy for the Synthesis of Bioactive Stilbene Dimers. A Direct Synthesis of Amurensin H. *Tetrahedron Lett* **2009**, *50*, 7180–7183.
- (72) Chiummiento, L.; D’Orsi, R.; Funicello, M.; Lupattelli, P. Last Decade of Unconventional Methodologies for the Synthesis of Substituted Benzofurans. *Molecules* **2020**, *25*, 2327.
- (73) Kim, K.; Kim, I. Total Synthesis of Diptoindonesin G via a Highly Efficient Domino Cyclodehydration/Intramolecular Friedel–Crafts Acylation/Regioselective Demethylation Sequence. *Org Lett* **2010**, *12*, 5314–5317.

- (74) Lee, J. H.; Kim, M.; Kim, I. Palladium-Catalyzed  $\alpha$ -Arylation of Aryloxyketones for the Synthesis of 2,3-Disubstituted Benzofurans. *J Org Chem* **2014**, *79*, 6153–6163.
- (75) Kim, I.; Choi, J. A Versatile Approach to Oligostilbenoid Natural Products – Synthesis of Permethylated Analogues of Viniferifuran, Malibatol A, and Shoreaphenol. *Org Biomol Chem* **2009**, *7*, 2788.
- (76) Kabalka, G. W.; Wang, L.; Pagni, R. M. Sonogashira Coupling and Cyclization Reactions on Alumina: A Route to Aryl Alkynes, 2-Substituted-Benzo[b]Furans and 2-Substituted-Indoles. *Tetrahedron* **2001**, *57*, 8017–8028.
- (77) Markina, N. A.; Chen, Y.; Larock, R. C. Efficient Microwave-Assisted One-Pot Three-Component Synthesis of 2,3-Disubstituted Benzofurans under Sonogashira Conditions. *Tetrahedron* **2013**, *69*, 2701–2713.
- (78) Ghosh, S.; Das, J.; Saikh, F. A New Synthesis of 2-Aryl/Alkylbenzofurans by Visible Light Stimulated Intermolecular Sonogashira Coupling and Cyclization Reaction in Water. *Tetrahedron Lett* **2012**, *53*, 5883–5886.
- (79) Zhang, Y.; Herndon, J. W. Selective Remote Functionalization of Alkyl Side Chains in the Coupling of Fischer Carbene Complexes with Conjugated Enediynes. *Tetrahedron* **2000**, *56*, 2175–2182.
- (80) Sapkal, S. B.; Shelke, K. F.; Shingate, B. B.; Shingare, M. S. An Efficient Synthesis of Benzofuran Derivatives under Conventional/Non-Conventional Method. *Chin. Chem. Lett.*, **2010**, *21*, 1439–1442.
- (81) Heidari, M. R.; Foroumadi, A.; Noroozi, H.; Samzadeh-Kermani, A.; Azimzadeh, B. S. Study of the Anti-Inflammatory and Analgesic Effects of Novel Rigid Benzofuran-3, 4-Dihydroxy Chalcone by Formalin, Hot-Plate and Carrageenan Tests in Mice. *Pak J Pharm Sci* **2009**, *22*, 395–401.
- (82) Maimone, T. J.; Buchwald, S. L. Pd-Catalyzed O-Arylation of Ethyl Acetohydroximate: Synthesis of O -Arylhydroxylamines and Substituted Benzofurans. *J Am Chem Soc* **2010**, *132*, 9990–9991.
- (83) Kalvacherla, B.; Batthula, S.; Balasubramanian, S.; Palakodety, R. K. Transition-Metal-Free Cyclization of Propargylic Alcohols with Aryne: Synthesis of 3-Benzofuranyl-2-Oxindole and 3-Spirooxindole Benzofuran Derivatives. *Org Lett* **2018**, *20*, 3824–3828.
- (84) Musumeci, D.; Roviello, G. N.; Rigione, G.; Capasso, D.; Di Gaetano, S.; Riccardi, C.; Roviello, V.; Montesarchio, D. Benzodifuran Derivatives as Potential Antiproliferative Agents: Possible Correlation between Their Bioactivity and Aggregation Properties. *Chempluschem* **2017**, *82*, 251–260.
- (85) Park, K. K.; Jeong, J. Facile Synthesis of Regio-Isomeric Naphthofurans and Benzodifurans. *Tetrahedron* **2005**, *61*, 545–553.

- (86) Faurie, A.; Gohier, F.; Frère, P. Facile Synthesis and Optical Properties of Extended TPA-Benzodifuran Derivatives Connected by Cyano-Vinylene Junctions. *Dyes and Pigments* **2018**, *154*, 38–43.
- (87) Keller, S.; Hankache, J.; Yushchenko, O.; Lawson Daku, L. M.; Sun, Q.; Ding, J.; Decurtins, S.; Vauthey, E.; Häner, R.; Hauser, A.; Liu, S. Intramolecular Charge-Transfer Dynamics in Benzodifuran-Based Triads. *Helv Chim Acta* **2021**, *104*.
- (88) Bunz, U. H. F.  $\alpha$ -Oligofurans: Molecules without a Twist. *Angewandte Chemie International Edition* **2010**, *49*, 5037–5040.
- (89) Huo, L.; Huang, Y.; Fan, B.; Guo, X.; Jing, Y.; Zhang, M.; Li, Y.; Hou, J. Synthesis of a 4,8-Dialkoxy-Benzo[1,2-*b*:4,5-*B'*]Difuran Unit and Its Application in Photovoltaic Polymer. *Chem. Comm.*, **2012**, *48*, 3318.
- (90) Sista, P.; Huang, P.; Gunathilake, S. S.; Bhatt, M. P.; Kularatne, R. S.; Stefan, M. C.; Biewer, M. C. Synthesis and Optoelectronic Properties of Novel Benzodifuran Semiconducting Polymers. *J Polym Sci A Polym Chem* **2012**, *50*, 4316–4324.
- (91) Tsuji, H.; Mitsui, C.; Ilies, L.; Sato, Y.; Nakamura, E. Synthesis and Properties of 2,3,6,7-Tetraarylbenzo[1,2-*b*:4,5-*b'*]Difurans as Hole-Transporting Material. *J Am Chem Soc* **2007**, *129*, 11902–11903.
- (92) Kang, N.; Park, J. H.; Ko, K. C.; Chun, J.; Kim, E.; Shin, H.-W.; Lee, S. M.; Kim, H. J.; Ahn, T. K.; Lee, J. Y.; Son, S. U. Tandem Synthesis of Photoactive Benzodifuran Moieties in the Formation of Microporous Organic Networks. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2013**, *52*, 6228–6232.
- (93) Huo, L.; Liu, T.; Fan, B.; Zhao, Z.; Sun, X.; Wei, D.; Yu, M.; Liu, Y.; Sun, Y. Organic Solar Cells Based on a 2D Benzo[1,2-*b*:4,5-*b'*]Difuran-Conjugated Polymer with High-Power Conversion Efficiency. *Advanced Materials* **2015**, *27*, 6969–6975.
- (94) Mitsui, C.; Tanaka, H.; Tsuji, H.; Nakamura, E. Bis(Carbazolyl)Benzodifuran Has a High Triplet Energy Level for Application in Blue Phosphorescent OLED. *Chemistry Asian J* **2011**, *6*, 2296–2300.
- (95) Zhang, G.; Li, P.; Tang, L.; Ma, J.; Wang, X.; Lu, H.; Kang, B.; Cho, K.; Qiu, L. A Bis(2-Oxoindolin-3-Ylidene)-Benzodifuran-Dione Containing Copolymer for High-Mobility Ambipolar Transistors. *Chem. Comm.*, **2014**, *50*, 3180.
- (96) Tsuji, H.; Mitsui, C.; Sato, Y.; Nakamura, E. Bis(Carbazolyl)Benzodifuran: A High-Mobility Ambipolar Material for Homojunction Organic Light-Emitting Diode Devices. *Advanced Materials* **2009**, *21*, 3776–3779.
- (97) Soni, J. N.; Soman, S. S. Synthesis and Antimicrobial Evaluation of Amide Derivatives of Benzodifuran-2-Carboxylic Acid. *Eur J Med Chem* **2014**, *75*, 77–81.
- (98) Krishna Murthy, K. S.; Rajitha, B.; Kanakalingeswara Rao, Facile Synthesis of Biologically Active Angularly Fused Bisaroyl benzodifurans by PTC and Solvent Free Microwave Irradiation; *Het. Comm.*, **2002**, *2*, 179-186.

- (99) Kumar Baba, N. H.; Ashok, D.; Rao, B. A.; Sarasija, M.; Murthy, N. Y. S. Microwave-Assisted Synthesis of Novel Benzodifuran-Based Bis(N-(Het)Arylthiazol-2-Amine) Derivatives and Their Antibacterial and Antimycobacterial Activities. *Chem Heterocycl Compd (N Y)* **2018**, *54*, 658–663.
- (100) Ashok, D.; Sudershan, K.; Khalilullah, M. Solvent-Free Microwave-Assisted Synthesis of *E*-(1)-(6-Benzoyl-3,5-Dimethylfuro[3',2':4,5]Benzo[ *b* ]Furan-2-Yl)-3-(Aryl)-2-Propen-1-Ones and Their Antibacterial Activity. *Green Chem Lett Rev* **2012**, *5*, 121–125.
- (101) Feng, Z.; Mohapatra, S.; Klimko, P. G.; Hellberg, M. R.; May, J. A.; Kelly, C.; Williams, G.; McLaughlin, M. A.; Sharif, N. A. Novel Benzodifuran Analogs as Potent 5-HT<sub>2A</sub> Receptor Agonists with Ocular Hypotensive Activity. *Bioorg Med Chem Lett* **2007**, *17*, 2998–3002.
- (102) Gangjee, A.; Devraj, R.; Mcguire, J. J.; Kisliuk, R. L. 3798-3805 \* *Roswell Park Cancer Institute. 8 Tufts University School of Medicine.* © Abstract Published in Advance ACS Abstracts; **1995**, 38.
- (103) Roviello, G. N.; Roviello, V.; Musumeci, D.; Pedone, C. Synthesis of a Novel Benzodifuran Derivative and Its Molecular Recognition of Poly RA RNA. *Biol Chem* **2013**, *394*, 1235–1239.
- (104) Greene, S. L. Benzofurans and Benzodifurans. In *Novel Psychoactive Substances: Classification, Pharmacology and Toxicology*; Elsevier Inc., **2013**; pp 383–392.
- (105) Huo, L.; Ye, L.; Wu, Y.; Li, Z.; Guo, X.; Zhang, M.; Zhang, S.; Hou, J. Conjugated and Nonconjugated Substitution Effect on Photovoltaic Properties of Benzodifuran-Based Photovoltaic Polymers. *Macromolecules* **2012**, *45*, 6923–6929.
- (106) Gidron, O.; Diskin-Posner, Y.; Bendikov, M.  $\alpha$ -Oligofurans. *J Am Chem Soc* **2010**, *132*, 2148–2150.
- (107) Gidron, O.; Dadvand, A.; Sheynin, Y.; Bendikov, M.; Perepichka, D. F. Towards “Green” Electronic Materials.  $\alpha$ -Oligofurans as Semiconductors. *Chem. Commun.* **2011**, *47*, 1976–1978.
- (108) Huo, L.; Ye, L.; Wu, Y.; Li, Z.; Guo, X.; Zhang, M.; Zhang, S.; Hou, J. Conjugated and Nonconjugated Substitution Effect on Photovoltaic Properties of Benzodifuran-Based Photovoltaic Polymers. *Macromolecules* **2012**, *45*, 6923–6929.
- (109) Park, K. K.; Seo, H.; Kim, J.-G.; Suh, I.-H. Synthesis and Structure of New Cyclophanes Containing Benzofuran and Benzene Rings. *Tetrahedron Lett* **2000**, *41*, 1393–1396.
- (110) Lappin, G. R.; Zannucci, J. S. *Photolysis of 2-(Benzyloxy)-4-(Dodecyloxy)Benzophenone and 2-Isopropoxy-4-Methoxybenzophenone*; *J. Org. Chem.* **1971**, *36*, 1808-1811.
- (111) Sumathi, T.; Balasubramanian, K. K. A Photochemical Entry to Spirobenzofurans. *Tetrahedron Lett* **1992**, *33*, 2213–2216.

- (112) Horspool, W. M., Lenci, F., Eds.; CRC Press, *CRC Handbook of Organic Photochemistry and Photobiology*, **2003**.
- (113) Park, K. K.; Lee, J. J.; Ryu, J. Photo-Fries Rearrangement of N-Arylsulfonamides to Aminoaryl Sulfone Derivatives. *Tetrahedron* **2003**, *59*, 7651–7659.
- (114) Park, K. K.; Lim, H.; Kim, S.-H.; Bae, D. H. Synthesis of Novel Cyclophanes Containing Both Benzo[1,2-b:5,4-B']Difuran and Naphthalene Rings. *J Chem Soc Perkin 1* **2002**, No. 3, 310–314.
- (115) Park, K. K.; Lee, H. J.; Kim, E. H.; Kang, S. K. Facile Synthesis and Photo-Fries Rearrangement of 2-Benzoyl-4-Benzoyloxyphenol Leading to Dibenzoyldihydroxybenzene Derivatives. *J Photochem Photobiol A Chem* **2003**, *159*, 17–21.
- (116) González-Gómez, J. C.; Santana, L.; Uriarte, E. A Furan Ring Expansion Approach to the Synthesis of Novel Pyridazino-Psoralein Derivatives. *Tetrahedron* **2005**, *61*, 4805–4810.
- (117) Chilin, A.; Marzano, C.; Baccichetti, F.; Simonato, M.; Guiotto, A. 4-Hydroxymethyl- and 4-Methoxymethylfuro[2,3-*h*]Quinolin-2(1*H*)-Ones: Synthesis and Biological Properties. *Bioorg Med Chem* **2003**, *11*, 1311–1318.
- (118) Nakamura, I.; Yamamoto, Y. Transition-Metal-Catalyzed Reactions in Heterocyclic Synthesis. *Chem Rev* **2004**, *104*, 2127–2198.
- (119) Liang, Z.; Ma, S.; Yu, J.; Xu, R. An Efficient Synthesis of Fused Tricycles with a Benzene Core via Intramolecular Double Ring-Closing Enyne Metathesis. *Tetrahedron* **2007**, *63*, 977–985.
- (120) Sonogashira, K., Tohda, Y., & Hagihara, N. *A convenient synthesis of acetylenes: catalytic substitutions of acetylenic hydrogen with bromoalkenes, iodoarenes and bromopyridines*. *Tetrahedron Letters*, **1975**, *50*, 4467-4470.
- (121) Liang, Z.; Ma, S.; Yu, J.; Xu, R. Palladium-Catalyzed Double Annulations To Construct Multisubstituted Benzodifurans. *J Org Chem* **2007**, *72*, 9219–9224.
- (122) Delogu, G.; Picciau, C.; Quezada, E.; Santana, L.; Uriarte, E. Divergent Synthesis of Linear and Angular Furocoumarin Acetic Acids from Phloroglucinol. *Syn. Lett.*, **2007**, 1951–1953.
- (123) Quezada, E.; Delogu, G.; Viña, D.; Santana, L.; Podda, G.; Joao Matos, M.; Picciau, C. Synthesis of Regioisomeric Functionalized Benzodifurans and Angelicins. *Helv Chim Acta* **2009**, *92*, 1309–1314.
- (124) Crombie, L.; Jones, R. C. F.; Palmer, C. J. Synthesis of the Mammea Coumarins. Part 1. The Coumarins of the Mammea A, B, and C Series. *J Chem Soc Perkin 1* **1987**, 317.
- (125) Quezada, E.; Delogu, G.; Viñ, D.; Santana, L.; Podda, G.; Matos, M. J.; Picciau, C. *Synthesis of Regioisomeric Functionalized Benzodifurans and Angelicins*, *Helv. Chimic. Acta* **2009**, *92*, 1309-1314.

- (126) Moussallem, C.; Gohier, F.; Mallet, C.; Allain, M.; Frère, P. Extended Benzodifuran–Furan Derivatives as Example of  $\pi$ -Conjugated Materials Obtained from Sustainable Approach. *Tetrahedron* **2012**, *68*, 8617–8621.
- (127) Moussallem, C.; Gohier, F.; Mallet, C.; Allain, M.; Frère, P. Extended Benzodifuran–Furan Derivatives as Example of  $\pi$ -Conjugated Materials Obtained from Sustainable Approach. *Tetrahedron* **2012**, *68*, 8617–8621.
- (128) Bennett, J. S.; Charles, K. L.; Miner, M. R.; Heuberger, C. F.; Spina, E. J.; Bartels, M. F.; Foreman, T. Ethyl Lactate as a Tunable Solvent for the Synthesis of Aryl Aldimines. *Green Chemistry* **2009**, *11*, 166.
- (129) Soman, S. S.; Thaker, T. H. Synthesis of Tetracyclic Aza-/Oxa-Naphthalen-8-Ones and Their Antimicrobial Activity. *Medicinal Chemistry Research* **2013**, *22*, 4223–4227.
- (130) Soni, J. N.; Soman, S. S. Synthesis and Antimicrobial Evaluation of Amide Derivatives of Benzodifuran-2-Carboxylic Acid. *Eur J Med Chem* **2014**, *75*, 77–81.
- (131) Coll., 2,6-DIHYDROXYACETOPHENONE. *Organic Syntheses* **1941**, *21*, 281.
- (132) Soman, S. S.; Thaker, T. H. Synthesis of Tetracyclic 8-Aza-Naphthalen-9-Ones and Oxa-Naphthalen-9-One. *J Chem Res* **2010**, *34*, 502–505.
- (133) Patel, J. M.; Soman, S. S. Studies in Synthesis of New Psoralenamines. *J Heterocycl Chem* **2010**, NA-NA.
- (134) McMurry J. *Οργανική Χημεία (Βάρβογλης Α.; Ορφανόπουλος Μ.; Σμόνου Ι.; Στρατάκης Μ. Μεταφ.)*; **2012**.
- (135) Wuts, P. G. *3 PROTECTION FOR PHENOLS AND CATECHOLS*, **2014**.
- (136) Lee, K. C.; Moon, B. S.; Lee, J. H.; Chung, K.-H.; Katzenellenbogen, J. A.; Chi, D. Y. Synthesis and Binding Affinities of Fluoroalkylated Raloxifenes. *Bioorg Med Chem* **2003**, *11*, 3649–3658.
- (137) Sadeghian, H.; Seyedi, S. M.; Attaran, N.; Jabbari, A.; Jafari, Z. Synthesis and SAR Comparative Studies of 2-Allyl-4-Methoxy-1-Alkoxybenzenes as 15-Lipoxygenase Inhibitors. *J Enzyme Inhib Med Chem* **2011**, *26*, 238–244.
- (138) Wen, X. Williamson Reaction in [Bmim][BF<sub>4</sub>]: Clean and Facile Synthesis of Aryl Benzyl Ethers. *J Chem Res* **2005**, *2005*, 663–664.
- (139) Navarra, C.; Gavezzotti, P.; Monti, D.; Panzeri, W.; Riva, S. Biocatalyzed Synthesis of Enantiomerically Enriched  $\beta$ -5-like Dimer of 4-Vinylphenol. *J Mol Catal B Enzym* **2012**, *84*, 115–120.
- (140) Georgiev, D.; Saes, B.; Johnston, H.; Boys, S.; Healy, A.; Hulme, A. Selective and Efficient Generation of Ortho-Brominated Para-Substituted Phenols in ACS-Grade Methanol. *Molecules* **2016**, *21*, 88.

- (141) But, T. Y. S.; Toy, P. H. The Mitsunobu Reaction: Origin, Mechanism, Improvements, and Applications. *Chemistry - An Asian Journal*. **2007**, pp 1340–1355.
- (142) Fletcher, S. The Mitsunobu Reaction in the 21st Century. *Org. Chem. Front.*, **2015**, pp 739–752.
- (143) Maercker, A. The Wittig Reaction. In *Organic Reactions*, **2011**; 270–490.
- (144) Byrne, P. A.; Gilheany, D. G. The Modern Interpretation of the Wittig Reaction Mechanism. *Chem Soc Rev* **2013**, *42*, 6670.
- (145) Komen, C. M. D. Ylides and Imines of Phosphorus. **1994**.
- (146) Maryanoff, B. E.; Reitz, A. B. *The Wittig Olefination Reaction and Modifications Involving Phosphoryl-Stabilized Carbanions. Stereochemistry, Mechanism, and Selected Synthetic Aspects*; Chem. Rev. **1989**, *89*, 863-927.
- (147) Dohi, T.; Ito, M.; Yamaoka, N.; Morimoto, K.; Fujioka, H.; Kita, Y. Hypervalent Iodine(III): Selective and Efficient Single-Electron-Transfer (SET) Oxidizing Agent. *Tetrahedron* **2009**, *65*, 10797–10815.
- (148) Sheppard, T. D. *Strategies for the Synthesis of 2,3-Dihydrobenzofurans*; J. Chem. Res. **2011**, 377-385.
- (149) Bertolini, F.; Pineschi, M. Recent Progress in the Synthesis of 2,3-Dihydrobenzofurans. *Org Prep Proced Int* **2009**, *41*, 385–418.
- (150) Lee, I.-S.; Kim, H.-J.; Youn, U.-J.; Chen, Q.-C.; Kim, J.-P.; Ha, D. 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. Juss. *Helv Chim Acta* **2010**, *93*, 272–276.
- (151) Chin, Y.-W.; Chai, H.-B.; Keller, W. J.; Kinghorn, A. D. Lignans and Other Constituents of the Fruits of *Euterpe Oleracea* (Açai) with Antioxidant and Cytoprotective Activities. *J Agric Food Chem* **2008**, *56*, 7759–7764.
- (152) Li, S.; Iliefski, T.; Lundquist, K.; Wallis, A. F. A. *REASSIGNMENT OF RELATIVE STEREOCHEMISTRY AT C-7 AND C-8 IN ARYLCOUMARAN NEOLIGNANS*; Elsevier Science Ltd, **1997**; Vol. 46.
- (153) Chen, P.-Y.; Wu, Y.-H.; Hsu, M.-H.; Wang, T.-P.; Wang, E.-C. Cerium Ammonium Nitrate-Mediated the Oxidative Dimerization of p-Alkenylphenols: A New Synthesis of Substituted (±)-Trans-Dihydrobenzofurans. *Tetrahedron* **2013**, *69*, 653–657.
- (154) Pedro J.; Maria E.; Rosa L. BF<sub>3</sub>-Catalyzed Cycloadditions of Naturally Occurring Sesquiterpene p-Benzoquinones, *J.Org.Chem.*, **1987**, *52*, 759-763.
- (155) Thévenin, M.; Thoret, S.; Grellier, P.; Dubois, J. Synthesis of Polysubstituted Benzofuran Derivatives as Novel Inhibitors of Parasitic Growth. *Bioorg Med Chem* **2013**, *21*, 4885–4892.



- (156) Nevagi, R. J.; Dighe, S. N.; Dighe, S. N. Biological and Medicinal Significance of Benzofuran. *Eur J Med Chem* **2015**, *97*, 561–581.
- (157) Simonetti, S. O.; Larghi, E. L.; Bracca, A. B. J.; Kaufman, T. S. Angular Tricyclic Benzofurans and Related Natural Products of Fungal Origin. Isolation, Biological Activity and Synthesis. *Nat Prod Rep* **2013**, *30*, 941.
- (158) Xu, Z.; Zhao, S.; Lv, Z.; Feng, L.; Wang, Y.; Zhang, F.; Bai, L.; Deng, J. Benzofuran Derivatives and Their Anti-Tubercular, Anti-Bacterial Activities. *Europ. J. Med. Chem.*, **2019**, pp 266–276.
- (159) Zalkow, L. H.; Ekpo, B. A.; Gelbaum, L. T.; Harris, R. N.; Keinan<sup>5</sup>, E.; Novak, J. R.; Ramming<sup>5</sup>, C. T.; van Derveer, D. *The Benzofurans of Isocoma wrightii. Structure and Stereochemistry. J. Nat. Prod.*, **1979**, *42*, 203–219.
- (160) Mereyala, H. B.; Reddy Lingannagaru, S. A Study of Catalysed Wacker Reaction for the Deprotection of Prop-2-Enyl and Prop-1-Enyl Ethers. *Tetrahedron* **1997**, *53*, 17501–17512.
- (161) Vutukuri, D. R.; Bharathi, P.; Yu, Z.; Rajasekaran, K.; Tran, M.-H.; Thayumanavan, S. A Mild Deprotection Strategy for Allyl-Protecting Groups and Its Implications in Sequence Specific Dendrimer Synthesis. *J Org Chem* **2003**, *68*, 1146–1149.
- (162) Yoo, H. Y.; Houk, K. N. Transition Structures and Kinetic Isotope Effects for the Claisen Rearrangement. *J Am Chem Soc* **1994**, *116*, 12047–12048.
- (163) Martín Castro, A. M. Claisen Rearrangement over the Past Nine Decades. *Chem Rev* **2004**, *104*, 2939–3002.
- (164) Savvidou, A.; IoannisTzaras, D.; Koutoulougenis, G. S.; Theodorou, A.; Kokotos, C. G. Synthesis of Benzofuran and Indole Derivatives Catalyzed by Palladium on Carbon. *European J Org Chem* **2019**, *2019*, 3890–3897.
- (165) Shi, M.; Wang, L.; Chen, Q.; He, M.; Shen, M.; Zhang, Z. hui. T-BuOK Promoted Stereoselective Isomerization of Allyl Aryl Ethers. *Tetrahedron Lett* **2020**, *61*.
- (166) Gorzawski, H.; Hoelderich, W. F. Preparation of Superbases and Their Use as Catalysts for Double-Bond Isomerization. *J Mol Catal A Chem* **1999**, *144*, 181–187.
- (167) Doyagüez, E. Boron Tribromide. *Synlett* **2005**, *2005*, 1636–1637.
- (168) Tawade, B. v.; Shaligram, S. v.; Valsange, N. G.; Kharul, U. K.; Wadgaonkar, P. P. Synthesis and Properties of Poly(Arylene Ether)s Based on 3-Pentadecyl 4,4'-Biphenol. *Polym Int* **2016**, *65*, 567–576.
- (169) Lapoint, J.; Welker, K. L. Synthetic Amphetamine Derivatives, Benzofurans, and Benzodifurans. In *Novel Psychoactive Substances*; Elsevier, **2022**; pp 247–278.
- (170) Perrin, D. D. ; A. W. L. F. In Purification of Laboratory Chemicals. *3rd Edition, Butterworth-Heinemann Ltd* **1988**, *107*, 685-685.

- (171) Pausacker, K. H. The oxidation of olefins with perbenzoic acids. A kinetic study *J. Chem. Soc.*, **1953**, 107.
- (172) Bellur, E.; Freifeld, I.; Langer, P. Efficient Synthesis of Functionalized Furans and Benzofurans Based on a '[3+2] Cyclization/Oxidation' Strategy. *Tetrahedron Lett* **2005**, *46*, 2185–2187.

# ΣΤ. Παράρτημα

