



ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ
ΣΧΟΛΗ ΘΕΤΙΚΩΝ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ
ΤΜΗΜΑ ΧΗΜΕΙΑΣ

Μη(ΟAc)₃ επαγόμενες κυκλοπροσθήκες της 1,3-κυκλοεξαδιόνης με αλκένια και αλκύνια

Αλεξάνδρα – Ελένη Μποσνίδου

ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ
ΙΩΑΝΝΙΝΑ 2015



**ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ
ΣΧΟΛΗ ΘΕΤΙΚΩΝ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ
ΤΜΗΜΑ ΧΗΜΕΙΑΣ**

$Mn(OAc)_3$ επαγόμενες κυκλοπροσθήκες της 1,3-κυκλοεξαδιόνης με αλκένια και αλκύνια

Αλεξάνδρα – Ελένη Μποσνίδου

**ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ
ΙΩΑΝΝΙΝΑ 2015**

Ημερομηνία **αίτησης** της: Μποσνίδου Αλεξάνδρα-Ελένη : 11-3-2015.

Επιβλέπον μέλος ΔΕΠ:

Λάζαρος Χατζηαράπογλου

Θέμα:

« $Mn(OAc)_3$ επαγόμενες κυκλοπροσθήκες της 1,3-κυκλοεξαδιόνης με αλκένια και αλκύνια»

ΟΡΙΣΜΟΣ ΤΡΙΜΕΛΟΥΣ ΕΞΕΤΑΣΤΙΚΗΣ ΕΠΙΤΡΟΠΗΣ από τη Γ.Σ.Ε.Σ.: 903^Α/13-03-2015

1. Χατζηαράπογλου Λάζαρο, Καθηγητή Τμ. Χημείας Παν/μίου Ιωαννίνων (επιβλέποντα)
2. Τσίκαρη Βασίλειο, Καθηγητή Τμ. Χημείας Παν/μίου Ιωαννίνων
3. Βαρβούνη Γεώργιο, Καθηγητή Τμ. Χημείας Παν/μίου Ιωαννίνων

Έγκριση Μεταπτυχιακής Διατριβής με βαθμό «άριστα- 10» στις 24-03-2015

Η Πρόεδρος του Τμήματος Χημείας
Λέκκα Μαρία - Ελένη, Καθηγήτρια

Η Γραμματέας του Τμήματος
Ελένη Αδαμαντίου

Αφιερώνεται στους γονείς μου

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

ΕΙΣΑΓΩΓΗ.....	1
1. Οξειδωτικές κυκλοποιήσεις μέσω ελευθέρων ριζών.....	1
1.1 Εισαγωγή.....	1
1.2 Οξικό Μαγγάνιο (III).....	2
1.3 Μηχανιστικές Θεωρίες.....	3
1.4 Υποστρώματα.....	13
1.5 Οξείδωση με Mn(III).....	14
1.6 Ενδομοριακές κυκλοποιήσεις ακόρεστων συστημάτων.....	16
1.6.1 Αντιδράσεις β-κετο-εστέρων.....	16
1.6.2 Αντιδράσεις Δικετονών.....	21
1.6.3 Αντιδράσεις Μαλονικών Εστέρων.....	22
1.6.4 Αντιδράσεις Αρωματικών Δακτυλίων.....	23
1.6.5 Αντιδράσεις κυκλοπροσθήκης αλκενίων.....	24
1.7 Διαμοριακές κυκλοποιήσεις ακόρεστων συστημάτων.....	28
1.7.1 Αντιδράσεις με ενεργές μεθυλενικές ενώσεις.....	28
1.8 Συνθετικές εφαρμογές.....	30
ΣΥΖΗΤΗΣΗ - ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ.....	32
2. Οξειδωτικές κυκλοποιήσεις β-δικαρβονυλικών ενώσεων παρουσία αλκενίων με χρήση Mn(OAc) ₃ ·2H ₂ O.....	32
2.1 Αντιδράσεις της 1,3-κυκλοεξαδιόνης με άκυκλα αλκένια.....	32
2.2 Αντιδράσεις της 1,3-κυκλοεξαδιόνης με κυκλικά αλκένια.....	42
2.3 Αντιδράσεις άκυκλων δικετονών με άκυκλα αλκένια παρουσία Mn(OAc) ₃ ·2H ₂ O.....	44
2.4 Οξειδωτικές κυκλοποιήσεις με Mn(OAc) ₃ ·2H ₂ O της 4-υδροξυκουμαρίνης και της ναφθοκινόνης με άκυκλα αλκένια.....	46
2.5 Οξειδωτικές κυκλοπροσθήκες ινδενίου και ακεναφθαλενίου με β-δικαρβονυλικές ενώσεις.....	51

2.6 Οξειδωτικές κυκλοποιήσεις της 1,3-κυκλοεξαδιόνης και υποκατεστημένων 1,3-κυκλοεξαδιονών με κινναμωνικούς εστέρες	56
2.7 Οξειδωτικές κυκλοποιήσεις β-δικαρβονυλικών ενώσεων με τον π-μεθοξυκινναμωνικό εστέρα	61
2.8 Οξειδωτικές κυκλοπροσθήκες αλκυνίων με β-δικαρβονυλικές ενώσεις	63
3.1 Αλκυλίωση βενζο[b]φουρανικών παραγώγων μεσω αντιδράσεων οξειδωτικής σύζευξης	66
4 Αρωματοποιήσεις διυδροφουρανικών παραγώγων	69
4.1 Αρωματοποιήσεις διυδροφουρανικών παραγώγων με χρήση DDQ	69
4.2 Αρωματοποιήσεις με χρήση CuBr ₂	73
4.3 Πλήρης αρωματοποίηση βρωμομεθυλαιθέρων με χρήση DDQ	76
ΠΕΙΡΑΜΑΤΙΚΟ ΜΕΡΟΣ	78
5.1 Γενικές μέθοδοι:	78
5.2 Αντιδράσεις της 1,3-κυκλοεξαδιόνης με άκυκλα αλκένια	79
5.3 Αντιδράσεις της 1,3-κυκλοεξαδιόνης με κυκλικά αλκένια	89
5.4 Αντιδράσεις άκυκλων β-δικετονών με άκυκλα αλκένια παρουσία Mn(OAc) ₃ ·2H ₂ O	95
5.5 Οξειδωτικές κυκλοποιήσεις με Mn(OAc) ₃ ·2H ₂ O της 4-υδροξυκουμαρίνης και της ναφθοκινόνης με άκυκλα αλκένια	99
5.6 Οξειδωτικές κυκλοπροσθήκες ινδενίου και ακεναφθαλνίου σε β-δικαρβονυλικές ενώσεις.....	105
5.7 Παρασκευή κινναμωνικών εστέρων.....	110
5.8 Οξειδωτικές κυκλοποιήσεις της 1,3-κυκλοεξαδιόνης και υποκατεστημένων 1,3-κυκλοεξαδιονών με κινναμωνικούς εστέρες	113
5.9 Οξειδωτικές κυκλοποιήσεις β-δικαρβονυλικών ενώσεων με τον π-μεθοξυκινναμωνικό εστέρα	123
5.10 Οξειδωτικές κυκλοπροσθήκες αλκυνίων σε β-δικαρβονυλικές ενώσεις.....	127

5.11 Αλκυλίωση βενζο[b]φουρανικών παραγώγων μεσω αντιδράσεων οξειδωτικής σύζευξης	132
5.12 Αρωματοποιήσεις διυδροφουρανικών παραγώγων με χρήση DDQ	135
5.13 Αρωματοποιήσεις με χρήση CuBr_2	141
5.13 Πλήρης αρωματοποίηση βρωμομεθυλαιθέρων με χρήση DDQ	145
ΠΕΡΙΛΗΨΗ.....	146
SUMMARY	148
ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ.....	150

ΠΡΟΛΟΓΟΣ

Κύριος σκοπός της παρούσης μελέτης είναι η μελέτη σύνθεσης διυδροφουρανικών παραγώγων μέσω οξειδωτικών κυκλοπροσθηκών β -δικαρβονυλικών ενώσεων, επαγόμενων από $Mn(OAc)_3$. Καθώς και η περαιτέρω μετατροπή τους σε αρωματοποιημένα παράγωγα, που έχουν εντοπιστεί ως μητρικοί δακτύλιοι ποικίλων φυσικών προϊόντων με αξιοσημείωτη βιολογική δράση.

Η εργασία αυτή εκπονήθηκε στο Εργαστήριο Οργανικής Χημείας, της Σχολής Θετικών Επιστημών, του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων, κατά το χρονικό διάστημα Νοέμβριος 2012 – Φεβρουάριος 2015.

Πρώτα θα ήθελα να ευχαριστήσω την οικογένειά μου για την στήριξη και την ενθάρρυνση που μου παρείχαν καθ' όλη τη διάρκεια των σπουδών μου.

Εξίσου, οφείλω ένα θερμό ευχαριστώ στον επιβλέποντα Καθηγητή κ. Λάζαρο Χατζηαράπογλου, για την υπόδειξη του θέματος της εργασίας, την άψογη συνεργασία καθώς και την υπέρμετρη στήριξη του.

Ευχαριστώ τα υπόλοιπα μέλη της τριμελούς επιτροπής, τον Καθηγητή κ. Γεώργιο Βαρβούνη και τον Καθηγητή κ. Βασίλειο Τσίκαρη, για τις υποδείξεις τους, οι οποίες συνέβαλλαν στην αρτιότερη εικόνα της παρούσης διατριβής.

Τέλος, θα ήθελα να ευχαριστήσω θερμά όλους τους προπτυχιακούς και μεταπτυχιακούς φοιτητές για την αλληλεγγύη και τη φιλική ατμόσφαιρα. Ξεχωριστά ευχαριστώ τους φίλους και συνεργάτες Σοφία Καρανέστορα, Κατερίνα Μαρτίνη και Κωνσταντίνο Χιώνη για την συνεργασία και τη βοήθεια τους.

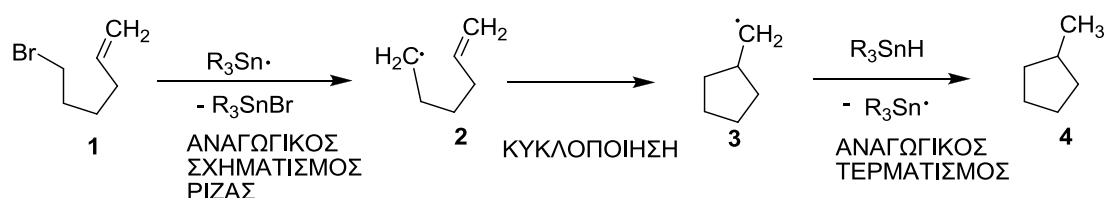
ΕΙΣΑΓΩΓΗ

1. Οξειδωτικές κυκλοποιήσεις μέσω ελευθέρων ριζών

1.1 Εισαγωγή

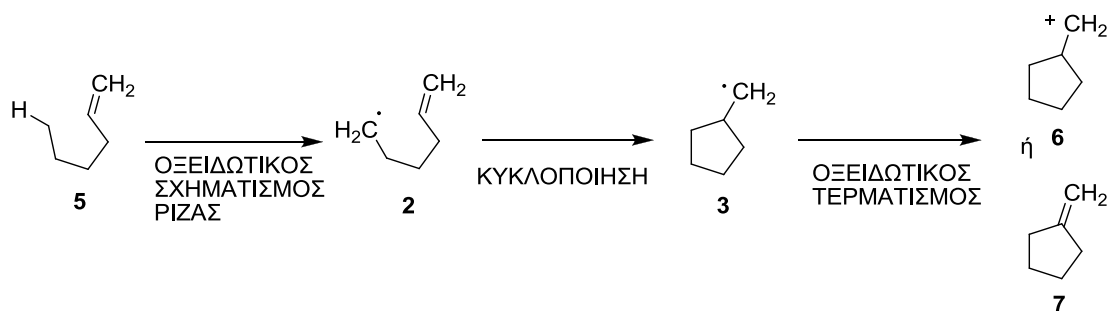
Τα τελευταία χρόνια, οι οξειδωτικές κυκλοποιήσεις αλκενίων αποτελούν μια χρήσιμη μέθοδο για το σχηματισμό κυκλικών ενώσεων.¹⁻³ Μια τυπική και ευρέως διαδεδομένη διαδικασία περιλαμβάνει την αναγωγή με R_3SnH ενός αλογόνου ή κάποιας άλλης χαρακτηριστικής ομάδας, προς μια ρίζα ακολουθούμενη από κυκλοποίηση και αναγωγή της προκύπτουσας ρίζας σε υδρογονάνθρακα.

Σχήμα 1



Παρόλο που η συγκεκριμένη αλληλουχία αντιδράσεων οδηγεί σε υψηλές αποδόσεις προϊόντων, δεν χρησιμοποιείται ευρέως, διότι οδηγεί σε σχετικά μη υποκατεστημένα προϊόντα, τα οποία προκύπτουν από μια αναγωγή δύο ηλεκτρονίων. Αντίθετα, η οξειδωτική κυκλοποίηση μέσω ελευθέρων ριζών, κατά την οποία η αρχική ή/ και η τελική κυκλική ρίζα σχηματίζονται οξειδωτικά, έχει σαφές συνθετικό πλεονέκτημα, εφόσον έτσι σχηματίζονται πολυποκατεστημένα προϊόντα από απλές πρόδρομες ενώσεις.

Σχήμα 2



Ο οξειδωτικός σχηματισμός μιας άκυκλης ρίζας περιλαμβάνει την απώλεια ενός ατόμου υδρογόνου. Πρακτικά, ο σχηματισμός μιας ρίζας συνοδεύεται από απώλεια πρωτονίου, και

την ακόλουθη οξείδωση του προκύπτοντος ανιόντος από ένα οξειδωτικό ενός ηλεκτρονίου. Το πλεονέκτημα της μεθόδου είναι ότι οι πρόδρομες ενώσεις είναι απλές και συνήθως εμπορικά διαθέσιμες. Ένα βασικό μειονέκτημα είναι ότι το προϊόν κυκλοποίησης ενδέχεται να είναι επιρεπές σε περαιτέρω αποπρωτονίωση - οξείδωση.

Ο οξειδωτικός τερματισμός στις κυκλοποιήσεις μέσω ριζών πλεονεκτεί έναντι του αναγωγικού, εφόσον αποδίδει πολυποκατεστημένα προϊόντα. Η οξείδωση μιας ρίζας προς ένα κατιόν από ένα οξειδωτικό ενός ηλεκτρονίου, η οξείδωση μιας ρίζας προς ένα αλκένιο από καρβοξυλικούς εστέρες του Cu(II) καθώς και αντιδράσεις με ετεροάτομα ως δότες, που δίνουν αλογόνα ή σουλφίδια, αποτελούν όλες οξειδωτικούς τερματισμούς.

1.2 Οξικό Μαγγάνιο (III)

Το Mn(OAc)₃ θεωρείται ένα σημαντικό αντιδραστήριο στην οργανική σύνθεση, καθώς δύναται να λάβει μέρος τόσο στο σχηματισμό δεσμού όσο και στη διάσπασή του. Έχει χρησιμοποιηθεί σε πολυάριθμες αντιδράσεις – ενδομοριακές και διαμοριακές - λόγω της υψηλής τόπο - και στέρεο - εκλεκτικότητας που παρουσιάζει είτε στο σχηματισμό δεσμού άνθρακα - άνθρακα είτε άνθρακα - ετεροατόμου.

Οι περισσότερες αντιδράσεις ακολουθούν το παρακάτω μηχανιστικό σχήμα:⁴ Mn(III) + υπόστρωμα \longrightarrow ενδιάμεση ρίζα + Mn(II)

Mn(III) + ενδιάμεση ρίζα \longrightarrow προϊόν + Mn(II)

Οι οξειδώσεις με Mn(OAc)₃ μπορούν να χωριστούν σε δυο γενικές κατηγορίες:⁵

- Άμεσες οξειδώσεις ενός ηλεκτρονίου, στις οποίες η οξείδωση της ενδιάμεσης ρίζας καθορίζει το προϊόν, και δεν παρατηρούνται προϊόντα προσθήκης. Παραδείγματα αυτής της κατηγορίας αποτελούν οι οξειδώσεις αλκοολών, αμινο- και θείο- ενώσεων, καρβοξυλικών οξέων και ορισμένων αρωματικών δακτυλίων.

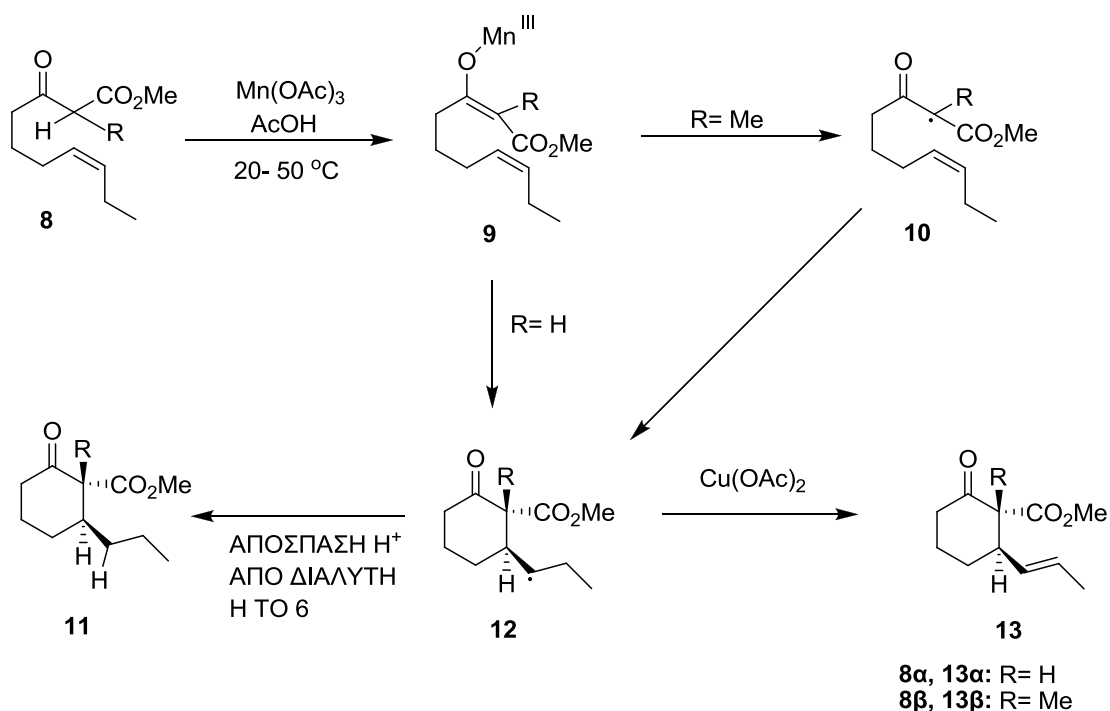
- Έμμεσες οξειδώσεις, κατά τις οποίες ο σχηματισμός της ενδιάμεσης ελεύθερης ρίζας, ακολουθείται είτε από αντίδραση προσθήκης είτε από αντίδραση υποκατάστασης. Παραδείγματα αυτής της κατηγορίας αποτελούν οι αντιδράσεις αρωματικής υποκατάστασης ή οξειδωτικής προσθήκης ενολοποιημένων ενώσεων σε ακόρεστα συστήματα.

1.3 Μηχανιστικές Θεωρίες

- Έναρξη

Για να μπορούν να χρησιμοποιηθούν οι αντιδράσεις οξειδωτικής κυκλοποίησης στη σύνθεση πρέπει να γίνουν κατανοητοί οι παράγοντες που επιδρούν σε αυτές. Ο μηχανισμός της οξείδωσης μονοκαρβονυλικών ενώσεων με $Mn(OAc)_3 \cdot 2H_2O$ έχει μελετηθεί εκτεταμένα. Η κυκλοποίηση μέσω ελευθέρων ριζών των **8a** και **8β** με Mn (III) παρέχει ένα καλό θεωρητικό υπόβαθρο (Σχήμα 3). Η οξειδωτική κυκλοποίηση του β-κετοεστέρα **8a** αποδίδει μίγμα προϊόντων. Οι πρωτοταγείς και δευτεροταγείς ρίζες, όπως η **12**, δεν οξειδώνονται από Mn(III). Οι Heiba και Dessau παρατήρησαν ότι το $Cu(OAc)_2$ μπορεί και οξειδώνει τις δευτεροταγείς ρίζες 350 φορές ταχύτερα από το $Mn(OAc)_3$ ενώ τα δυο αντιδραστήρια μπορούν να χρησιμοποιηθούν και συνδυαστικά.⁶

Σχήμα 3

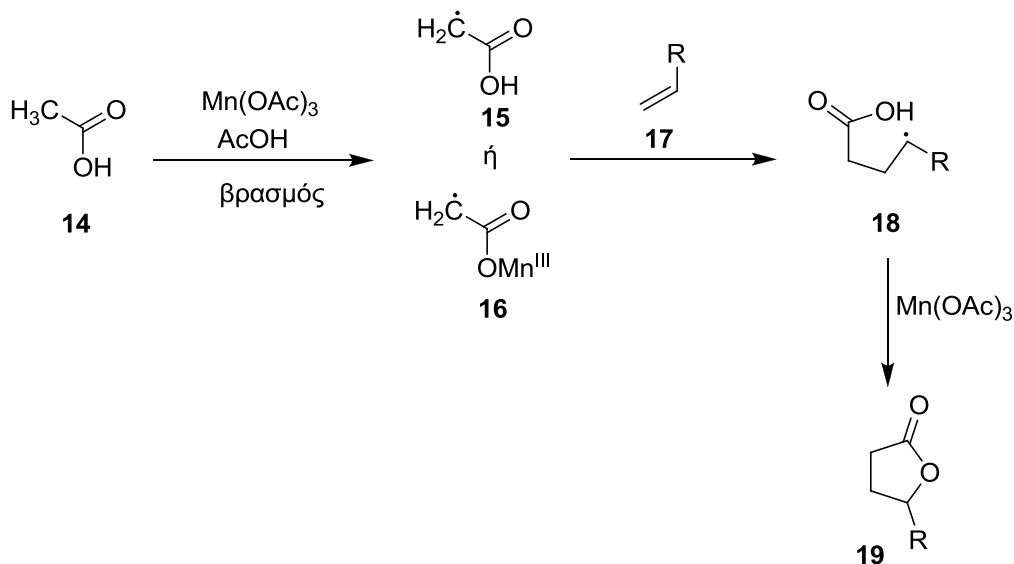


Η οξειδωτική κυκλοποίηση του **8α** με 2 ισοδύναμα Mn(OAc)_3 και 0.1 - 1 ισοδύναμο Cu(OAc)_2 σε οξικό οξύ οδηγεί στην κυκλοεξανόνη **13α** με 71% απόδοση.^{7,8} Η οξειδωτική κυκλοποίηση του **8β** δίνει την κυκλοεξανόνη **13β** ως κύριο προϊόν. Το πρώτο βήμα περιλαμβάνει την απώλεια ενός πρωτονίου και το σχηματισμό του ενολιόντος με το Mn (III)-παράγωγο **9**. Το επόμενο βήμα θα μπορούσε να περιλαμβάνει την κυκλοποίηση του ακόρεστου ενολιόντος **9**, με αποτέλεσμα την δημιουργία της κυκλικής ρίζας **12**. Όταν R = H, αυτή είναι η πορεία που ακολουθείται. Εναλλακτικά, η απώλεια Mn(II) μπορεί να δώσει τη ρίζα **10** χωρίς Mn όταν αντί του υδρογόνου υπάρχει μέθυλο ομάδα.

Η οξειδωτική προσθήκη οξικού οξέος σε αλκένια αναφέρθηκε από τους Heiba και Dessau⁹, Bush και Finkbeiner¹⁰ και αποτελεί μια γενική προσέγγιση για τις κυκλοποιήσεις μέσω ελευθέρων ριζών. Βρασμός του Mn(OAc)_3 στους 115 °C, σε οξικό οξύ αποδίδει τις καρβοξυμέθυλο ρίζες **15** ή **16** (Σχήμα 4), οι οποίες προστίθεται στο αλκένιο **17**, και δίνουν

τη νέα ρίζα **18**, η οποία οξειδώνεται από ένα δεύτερο ισοδύναμο $\text{Mn}(\text{OAc})_3$ και τελικά προκύπτει η γ -λακτόνη **19**.

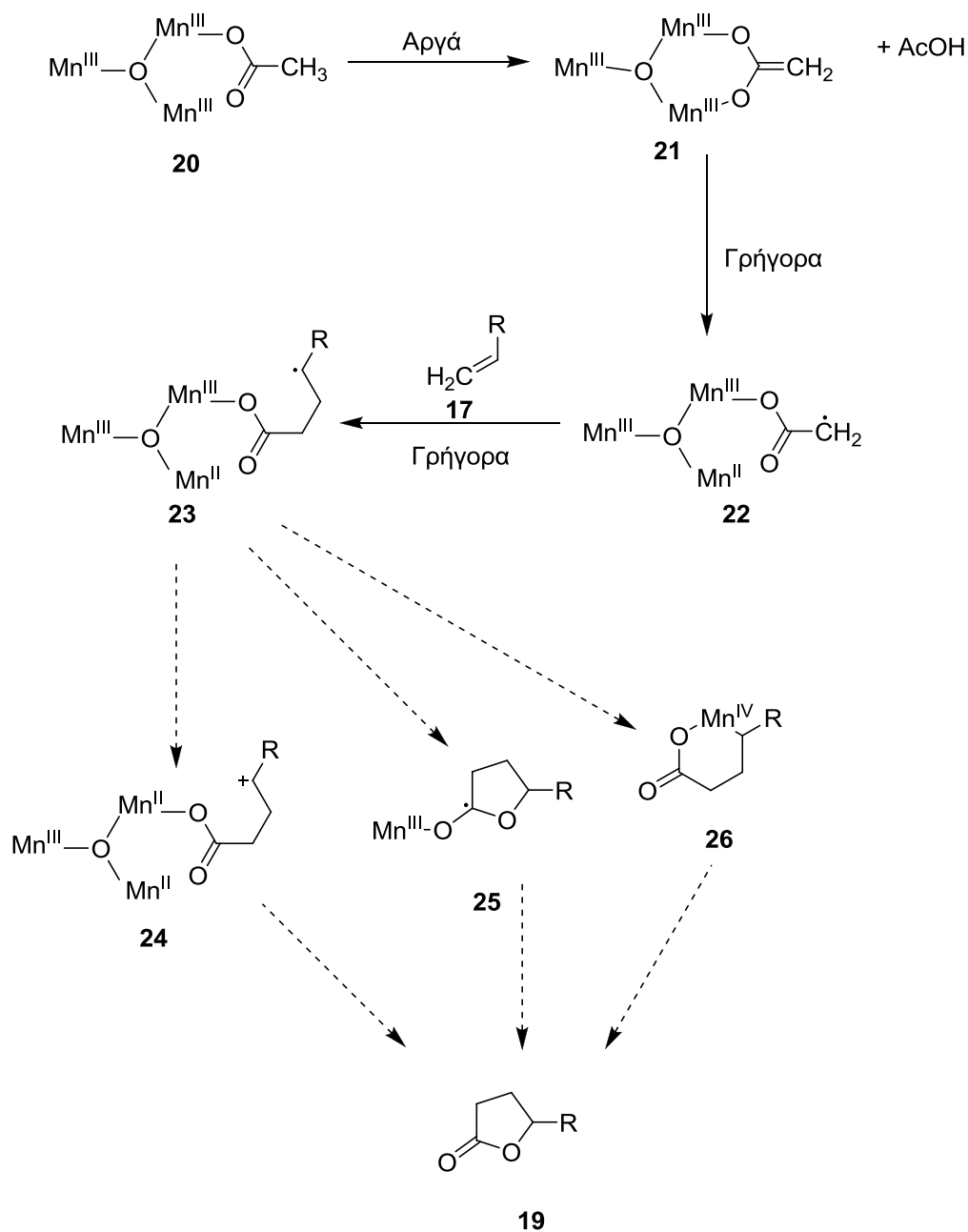
Σχήμα 4



Όπως φαίνεται και στο Σχήμα 4, η δημιουργία της ρίζας γίνεται οξειδωτικά και δημιουργείται ένας νέος δεσμός άνθρακα - άνθρακα. Η γ -λακτόνη που προκύπτει, είναι συνθετικά χρήσιμη. Δυστυχώς, οι οξειδωτικές κυκλοποιήσεις των ακόρεστων οξέων, που γίνονται με βάση το $\text{Mn}(\text{III})$ δεν είναι εφικτές, διότι ο διαλύτης θα οξειδώνεται κατά προτίμηση. Αναλυτικότερα, οι Fristad και Peterson έδειξαν ότι το καθοριστικό για την ταχύτητα βήμα στην οξείδωση του οξικού οξέος με $\text{Mn}(\text{OAc})_3 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$, αποτελεί η απώλεια ενός πρωτονίου από το σύμπλεγμα των οξικών,¹¹ όπως το **20** που δίνει το **21**.¹²⁻¹⁶ Η αντίδραση αυτή ακολουθείται από μια ταχύτατη ηλεκτρονιακή μεταφορά με ταυτόχρονη απώλεια του Mn^{II} ώστε να σχηματιστεί η συμπλοκοποιημένη ελεύθερη ρίζα **22**. Το βήμα κατά το οποίο σχηματίζεται ο δεσμός άνθρακα - άνθρακα περιλαμβάνει την προσθήκη της ρίζας **22** σε ένα αλκένιο, για να αποδώσει τη ρίζα **23**. Το αλκένιο δεν περιλαμβάνεται στο καθοριστικό για την ταχύτητα βήμα. Συνεπώς, θα λάβει χώρα και ένα αργό βήμα πριν το σχηματισμό του δεσμού άνθρακα - άνθρακα. Η ενολοποίηση είναι πιθανώς το καθοριστικό για την ταχύτητα βήμα, επειδή σύμφωνα με τον Fristad ο λογάριθμος της ταχύτητας της

οξειδωσης είναι ανάλογος με εκείνη του οξικού οξέος και ισούται 0.344 για πέντε μονοϋποκατεστημένα οξικά οξέα, που καλύπτουν ένα ευρύ φάσμα οξύτητας.¹²⁻¹⁶ Η ενολοποίηση φαίνεται να είναι αναπόφευκτη, διότι όταν η αντίδραση διεξαχθεί με δευτεριωμένο οξύ, το δευτέριο δεν ενσωματώνεται στο **20**.

Σχήμα 5



Η μετατροπή της ρίζας **23** στη λακτόνη **19** περιλαμβάνει την οξειδωτική μεταφορά ηλεκτρονίου. Ο λεπτομερής μηχανισμός δεν έχει διευκρινιστεί ακόμη, αλλά είναι γνωστό ότι το Mn^{III} δεν οξειδώνει μεμονωμένες δευτεροταγείς ρίζες προς κατιόντα. Αυτό υποδηλώνει ότι η καρβόξυλο ομάδα λαμβάνει μέρος στο στάδιο της οξείδωσης.

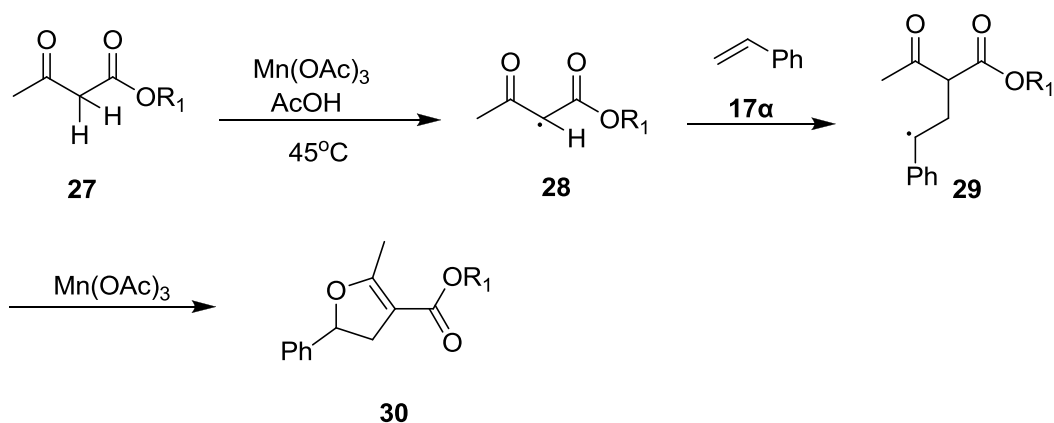
Τα τρία πιθανά μηχανιστικά μονοπάτια είναι τα εξής (Σχήμα 5):¹⁷

- Η ρίζα **23** οξειδώνεται προς το κατιόν **24** από το $Mn(III)$ και κυκλοποιείται αποδίδοντας την λακτόνη **19**.
- Η ρίζα προστίθεται στο οξυγόνο της καρβόξυλο ομάδας, αποδίδοντας τη ρίζα **25**, η οποία μετατρέπεται στη λακτόνη **19** με ταυτόχρονη μεταφορά ηλεκτρονίου και απώλεια Mn^{II} .
- Το Mn^{III} συμπλοκοποιείται με τη ρίζα αποδίδοντας το κυκλικό μεταλλοϊόν **26**, το οποίο υφίσταται αναγωγή και απώλεια του Mn^{II} δίνοντας τη λακτόνη **19**.μηλονικ

Η εφαρμογή του $Mn(III)$ ως οξειδωτικού μέσου σε κυκλοποιήσεις μέσω ελευθέρων ριζών, μελετήθηκε αρχικά από τους Corey, Fristad και Snider. Ο Corey και ο Kang ανέφεραν την οξειδωτική κυκλοποίηση των β -ακόρεστων κετοεστέρων,⁷ και ο Fristad μελέτησε την κυκλοποίηση των ακόρεστων οξέων: μηλονικού και κυανοξικού.¹⁸ Την περασμένη δεκαετία το $Mn(III)$ μελετήθηκε εκτενώς ως βάση για τις οξειδωτικές κυκλοποιήσεις μέσω ελευθέρων ριζών.

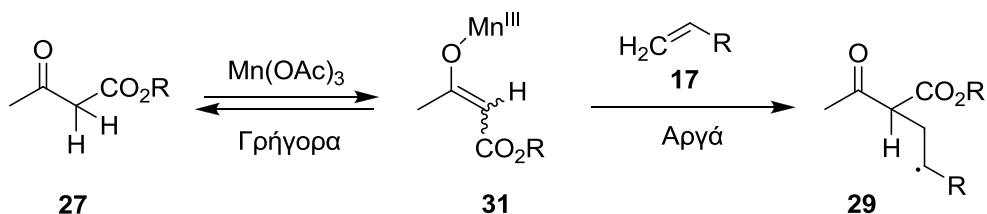
Ο Heiba και ο Dessau ανέφεραν το 1974 ότι οι β -κετοεστέρες καθώς και παρεμφερείς δικαρβονυλικές ενώσεις οξειδώνονται μέσω μηχανισμού ριζών, παρουσία οξικού οξέος σε θερμοκρασίες 25 - 70 °C. Για παράδειγμα, η οξείδωση του ακετοξικού αιθυλεστέρα παρουσία στυρενίου παρέχει ένα διυδροφουράνιο (Σχήμα 6).¹⁹

Σχήμα 6



Η ενολοποίηση των α -ακόρεστων- β -κετοεστέρων είναι γρήγορη και αντιστρεπτή αντίδραση, ενώ η μεταφορά πρωτονίου αποτελεί το αργό στάδιο για την αντίδραση.

Σχήμα 7

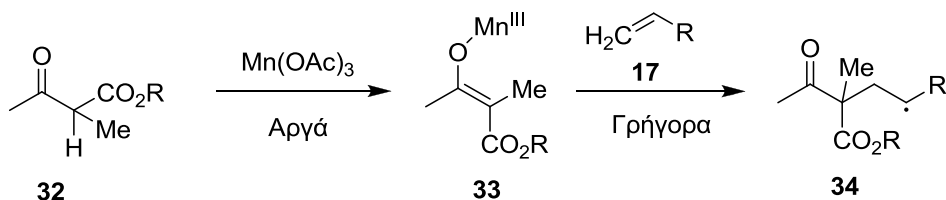


Σε αυτή την περίπτωση, το βήμα που είναι καθοριστικό για την ταχύτητα εξαρτάται από τη συγκέντρωση του αλκενίου και είναι πιθανώς το βήμα κατά το οποίο προστίθεται το αλκένιο στο ενολοϊόν του Mn (III), ενώ ταυτόχρονα απομακρύνεται το Mn (II), με σκοπό να αποδώσει τη ρίζα. Σε αυτές τις αντιδράσεις δεν εμφανίζονται β -κετοεστερικές ρίζες ως ενδιάμεσα. Εάν η προθήκη του αλκενίου γίνεται στο αργό στάδιο της αντίδρασης τότε η φύση του δεσμού επηρεάζει την ταχύτητά της. Η 6-έξω-κυκλοποίηση είναι ταχύτερη από την 5-ένδο-κυκλοποίηση.²⁰ Η φύση του δεσμού επίσης επηρεάζει και την απόδοση της οξειδωτικής κυκλοποίησης των β -κετοξέων.²¹

Ένας παρόμοιος μηχανισμός απεικονίζεται στο παρακάτω σχήμα και εξηγεί την οξείδωση των α -αλκυλο- β -κετοεστέρων. Η ενολοποίηση, που είναι το πρώτο βήμα,

αποτελεί το αργό βήμα, ενώ η μεταφορά ηλεκτρονίου με ταυτόχρονη απώλεια του Mn^{II} και η προσθήκη του αλκενίου, αποτελεί το γρήγορο.

Σχήμα 8



Η ταχύτητα της αντίδρασης είναι ανεξάρτητη από τη συγκέντρωση του αλκενίου ή τη φύση του δεσμού σε αυτές τις κυκλοποιήσεις. Η ρίζα **32** αντιδρά όπως της υποδεικνύεται από την στερεοχημεία των προϊόντων. Συγκρίσιμα τόπο- και στέreo-εκλεκτικά αποτελέσματα παρατηρούνται και από τις κυκλοποιήσεις που λαμβάνουν χώρα με μεταφορά ατόμου βρωμίου ή ιωδίου.²²

Γιατί όμως η παρουσία μιας άλκυλο ομάδας σε α -θέση να επηρεάζει τον μηχανισμό της αντίδρασης;

Αφενός μια μέθυλο ομάδα δρα σαν δότης ηλεκτρονίων, συνεπώς μειώνει την οξύτητα των α -πρωτονίων, αφετέρου τα α -υποκατεστημένα μόρια ανεξαρτήτως του ηλεκτρονιακού τους χαρακτήρα, έχουν αυξημένες στερεοχημικές παρεμποδίσεις, επομένως ο σχηματισμός του ενολοϊόντος μπορεί να καθυστερεί. Από την άλλη πλευρά, η μέθυλο ομάδα ενδέχεται να διευκολύνει την οξείδωση, διότι σταθεροποιεί τη ρίζα και αυξάνει το pK_a της αντίδρασης. Ηλεκτροχημικά δεδομένα για την οξείδωση των ενολοϊόντων των β -δικαρβονυλικών ενώσεων προς ρίζες, παρουσία DMSO, επιβεβαιώνουν την υπόθεση αυτή. Η φύση της αντίδρασης, εξαρτάται από δύο παράγοντες, το ρυθμό σχηματισμού του ενολοϊόντος Mn (III), το οποίο αντιστοιχεί στην τιμή του pK_a , και την ευκολία οξείδωσής του, προς σχηματισμό ρίζας. Για τις περισσότερες ενώσεις η ενολοποίηση αποτελεί το αργό στάδιο της αντίδρασης. Ενώ για πολύ όξινες ενώσεις, όπως οι α -ακόρεστοι- β -

κετοεστέρες ή οι β -δικετόνες, η ενολοποίηση αποτελεί το γρήγορο στάδιο και η οξείδωση το αργό.

- **Διάδοση**

Η οξειδωτική κυκλοποίηση των ακόρεστων β -δικαρβονυλικών ενώσεων που διαθέτουν δύο α -πρωτόνια αποδίδει προϊόντα με ένα α -πρωτόνιο, επομένως μπορούν να οξειδωθούν περαιτέρω. Αυτές οι αντιδράσεις χωρίζονται σε τρεις κατηγορίες, ανάλογα με την ταχύτητα οξείδωσης των προϊόντων σε σχέση με τα αρχικά αντιδραστήρια.

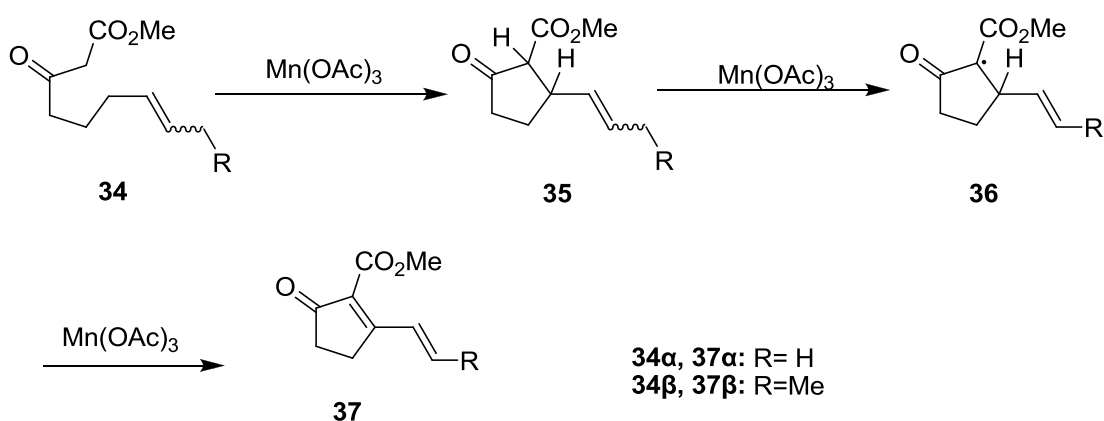
- *Το προϊόν οξειδώνεται πιο αργά από το αντιδρών.*

Η κυκλοποίηση έχει καλή απόδοση. Παράδειγμα αυτής της κατηγορίας είναι ο σχηματισμός του **13a** σε απόδοση 71%.^{7,8} (Σχήμα 3)

- *Το προϊόν οξειδώνεται με ίση περίπου ταχύτητα με το αντιδρών.*

Παρατηρείται μίγμα προϊόντων. Παράδειγμα αυτής της κατηγορίας είναι ο σχηματισμός του **35a** σε απόδοση 21% και του **35b** σε απόδοση 36% από τα αρχικά **34a** και **34b** αντιστοίχως, καθώς και ο κετοεστέρας **37b**, που σχηματίζεται από περαιτέρω οξείδωση του **35b**, σε απόδοση 10%.

Σχήμα 9

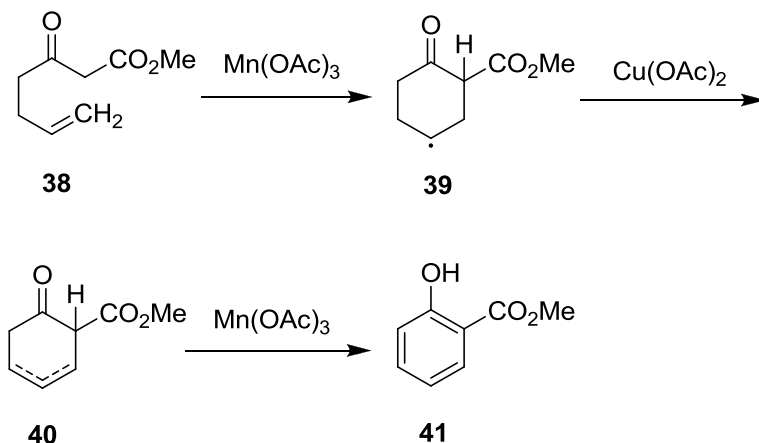


Η συναγωνιστική οξείδωση του προϊόντος συνήθως δεν αποτελεί πρόβλημα στις ενδομοριακές αντιδράσεις προσθήκης.

- Το προϊόν οξειδώνεται πολύ γρηγορότερα από το αντιδρών.

Κανένα αρχικό προϊόν δεν απομονώνεται. Αυτές οι αντιδράσεις μπορεί να είναι χρήσιμες συνθετικά, αν η περαιτέρω οξείδωση του προϊόντος είναι μονομερής. Για παράδειγμα η οξειδωτική κυκλοποίηση του **38** αποδίδει 78% του **41**.²³⁻²⁵

Σχήμα 10



Η οξειδωτική κυκλοποίηση αποδίδει τη ρίζα **39**, ενώ οξείδωσή της το προϊόν **40**, πιθανότατα ως μίγμα ισομερών θέσης ως προς το διπλό δεσμό. Ο ακόρεστος κυκλικός β -κετοεστέρας **40** είναι πολύ πιο όξινος από τον **38**, συνεπώς οξειδώνεται ταχύτατα από δύο ισοδύναμα Mn (III) και αποδίδει μια κυκλοεξαδιόνη, η οποία ισομερίζεται στη φαινόλη **41**. Η συνολική αντίδραση απαιτεί τέσσερα ισοδύναμα $\text{Mn}(\text{OAc})_3$.

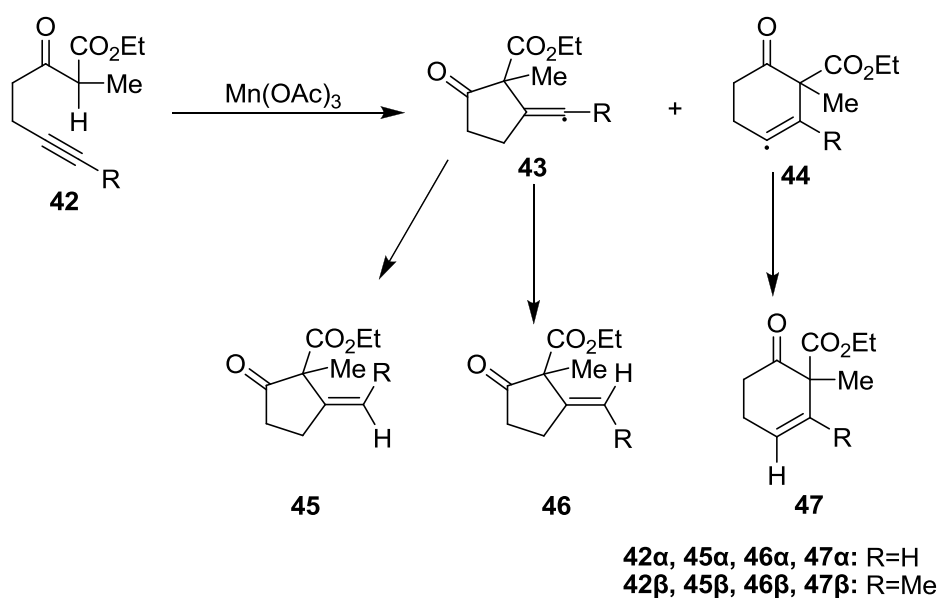
- **Τερματισμός**

Το βήμα τερματισμού σε ορισμένες αλληλουχίες αντιδράσεων είναι μια αναγωγή, δηλαδή η αποβολή υδρογόνου. Το βήμα αυτό είναι ιδιαίτερα σημαντικό κατά τη μετατροπή των βινυλικών ριζών σε αλκένια, εφόσον αυτές δεν οξειδώνονται προς βινυλικά κατιόντα. Το πρωτόνιο μπορεί να προέρχεται είτε από τον διαλύτη, είτε να είναι ένα α -πρωτόνιο από ένα άλλο μόριο της β -δικαρβονυλικής ένωσης.

Η οξειδωτική κυκλοποίηση του **42a** με $\text{Mn}(\text{OAc})_3$ σε οξικό οξύ αποδίδει χαμηλές αποδόσεις, πιο συγκεκριμένα 9% του **46a** και **47a** ως μίγμα 1:6,3.²⁶ Μια παρόμοια

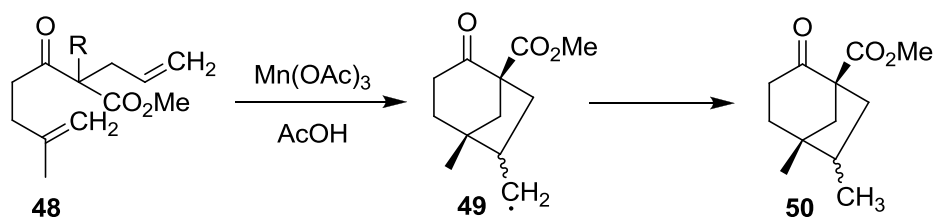
αντίδραση με άνυδρο $Mn(OAc)_3$ σε αιθανόλη, αποδίδει 32% του ίδιου μίγματος με αναλογία 1:6.1. Η χαμηλή απόδοση οφείλεται στην αστάθεια του μεθυλοκυκλοπεντανίου **46α**. Η οξειδωτική κυκλοποίηση του **42β** υπό τις ίδιες συνθήκες αποδίδει 66% του μίγματος **45β** και **46β** σε αναλογία 1: 2.6.

Σχήμα 11



Η οξειδωτική κυκλοποίηση του **48** με $Mn(OAc)_3$ σε οξικό οξύ δίνει τη ρίζα **49**, η οποία αποσπά ένα πρωτόνιο από ένα άλλο μόριο **48** ή από τον διαλύτη και δίνει 24% του **50**.²⁷ Έκπληξη αποτελεί το γεγονός ότι οξείδωση του **48**, που διαθέτει ένα α δευτέριο αποδίδει 65% του **50**.²⁷ Οι μεγάλες κινητικές ισοτοπικές αλληλεπιδράσεις αλλάζουν τη φύση του καθοριστικού για την ταχύτητα βήμα, οπότε τώρα το **49** αποσπά ένα πρωτόνιο από το διαλύτη και το **48** σχηματίζεται αποκλειστικά από την αντίδραση με το $Mn(OAc)_3$.

Σχήμα 12



1.4 Υποστρώματα

Στη βιβλιογραφία έχουν αναφερθεί πολλά υποστρώματα τα οποία έχουν υποστεί οξειδωτικές κυκλοποιήσεις, οι οποίες διεξάγονται με χρήση του $Mn(OAc)_3$. Μεταξύ αυτών:

- ✓ απλά καρβοξυλικά οξέα, όπως το οξικό οξύ
- ✓ β -κετοεστέρες
- ✓ β -κετοαμίδια
- ✓ μαλονικοί εστέρες
- ✓ β -δικετόνες

β -κετοεστέρες

Έχουν χρησιμοποιηθεί εκτεταμένα στις οξειδωτικές κυκλοποιήσεις καθώς αντιδρούν με το $Mn(OAc)_3$ σε θερμοκρασία δωματίου ή ελαφρά υψηλότερη.⁸ Μπορεί να είναι κυκλικοί ή άκυκλοι, ενδέχεται να είναι α -ακόρεστοι, ή να περιέχουν α -αλκυλο ή χλωρο υποκαταστάτες. Οι κυκλικές κετόνες σχηματίζονται με σύνδεση της ακόρεστης αλυσίδας σε μια κετόνη

β -κετοαμίδια

Λόγω της μειωμένης οξύτητάς τους, έχουν περιορισμένη χρήση στο σχηματισμό των λακταμών²⁸ και των κυκλικών κετονών.²⁹

μαλονικοί εστέρες

Χρησιμοποιούνται ευρέως, διότι σχηματίζουν ρίζες στους 60 - 80 °C. Τα κυκλοαλκάνια σχηματίζονται όταν μια ακόρεστη αλυσίδα συνδεθεί σε α -θέση. Οι γ -λακτόνες σχηματίζονται από αλλυλικούς μαλονικούς εστέρες.³⁰⁻³²

β - δικετόνες

Έχουν χρησιμοποιηθεί με κάποια επιτυχία, σε κυκλοποιήσεις αλκενίων και αρωματικών δακτυλίων.^{8, 33-35}

Άλλες όξινες ενώσεις, όπως β-κετοξέα,²¹ β-κετοσουλφοξείδια³⁶ και β-νιτροκετόνες³⁷ έχουν περιορισμένη χρήση.

Παρόλο που οι οξειδωτικές προσθήκες του οξικού οξέος στο Mn(III) χρησιμοποιούνται ευρέως, οι οξειδωτικές κυκλοποιήσεις των ακόρεστων οξέων δεν έχουν διεξαχθεί επιτυχώς, διότι το οξικό οξύ ως διαλύτης οξειδώνεται τόσο γρήγορα, όσο και το υπόστρωμα.^{5, 38-40} Πρόσφατα, διαπιστώθηκε ότι κυκλοποιήσεις ακόρεστων κετονών μπορούν να διεξαχθούν με οξικό οξύ που έχει θερμανθεί στους 80 °C, εάν η κετόνη ενολοποιείται εκλεκτικά από τη μια πλευρά, και το προϊόν δεν μπορεί να ενολοποιηθεί.

Πολλά υποστρώματα δεν μπορούν να μελετηθούν καθώς οι περισσότερες αντιδράσεις περιλαμβάνουν τη χρήση οξικού οξέος σαν διαλύτη, αφού το Mn(OAc)₃ παρουσιάζει μικρή διαλυτότητα στους περισσότερους οργανικούς διαλύτες, και απαιτούνται υψηλές θερμοκρασίες.

1.5 Οξείδωση με Mn(III)

Το εμπορικά διαθέσιμο Mn(OAc)₃·2H₂O χρησιμοποιείται στην πλειονότητα των οξειδωτικών κυκλοποιήσεων. Αυτό το αντιδραστήριο μπορεί εύκολα να παρασκευασθεί από υπερμαγγανικό κάλιο και οξικό μαγγάνιο σε οξικό οξύ.⁵ Το άνυδρο Mn(OAc)₃ είναι ελαφρά δραστικότερο από το Mn(OAc)₃·2H₂O. Ο χρόνος της αντίδρασης με το άνυδρο αντιδραστήριο είναι μερικές φορές μικρότερος και οι αποδόσεις συνήθως παρόμοιες. Έχει παρατηρηθεί επίσης, ότι χρήση του τριφθοροξικού οξέος ως συνδιαλύτη αυξάνει την ταχύτητα της αντίδρασης αλλά μειώνει την απόδοση των προϊόντων.

Το οξικό οξύ είναι ο συνηθέστερος διαλύτης στις αντιδράσεις με Mn(OAc)₃·2H₂O. Μπορούν όμως να χρησιμοποιηθούν και αιθανόλη, μεθανόλη και DMSO, αλλά απαιτούνται υψηλότερες θερμοκρασίες, ενώ παρατηρούνται χαμηλότερες αποδόσεις. Η χρήση αιθανόλης πλεονεκτεί στις κυκλοποιήσεις αλκυνίων. Οι βινυλικές ρίζες που

σχηματίζονται από την κυκλοποίηση αλκυνίων είναι επιρρεπείς σε παράπλευρες αντιδράσεις και δεν υφίστανται εύκολα οξείδωση από Mn(III), εκτός και αν υπάρχει κάποιος καλός δότης πρωτονίων. Η αιθανόλη δρα ως δότης πρωτονίων ανάγοντας τη βινυλική ρίζα προς αλκένιο, παράγοντας την α -υδροξυαιθυλο ρίζα, η οποία οξειδώνεται προς ακεταλδεύδη παρουσία Mn(III). Αυτό υποδηλώνει ότι απαιτούνται δύο ισοδύναμα $\text{Mn}(\text{OAc})_3 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$.²⁶

Το $\text{Mn}(\text{OAc})_3 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ δεν είναι ιδιαίτερα ακριβό σε εργαστηριακό επίπεδο, αλλά σε βιομηχανικό ενδέχεται η χρήση του να είναι προβληματική. Έχει περιγραφεί από τους Heiba και Linker η *in situ* παρασκευή $\text{Mn}(\text{OAc})_3 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ από $\text{Mn}(\text{OAc})_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ και KMnO_4 . Σε γενικές γραμμές οι αντιδράσεις που διεξάγονται με $\text{Mn}(\text{OAc})_3 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ χαρακτηρίζονται από υψηλή τοποεκλεκτικότητα, υψηλές αποδόσεις και σχετικά ήπιες συνθήκες αντίδρασης. Πολλές ερευνητικές ομάδες έχουν υποστηρίξει το Mn(III) μπορεί να χρησιμοποιηθεί σε καταλυτικές ποσότητες και να αναγεννηθεί ηλεκτροχημικά *in situ*.^{37,41-48}

Σε ορισμένες περιπτώσεις παρατηρούνται καλές αποδόσεις με μόλις 0.2 ισοδύναμα Mn(III) ή Mn(II). Σε άλλες περιπτώσεις, οι ηλεκτροχημικές αντιδράσεις οδηγούν σε χαμηλότερες αποδόσεις ή αποδίδουν διαφορετικά προϊόντα. Οι D' Annivabile και Trologo ανέφεραν ότι μπορούν να αυξηθούν οι τιμές των αποδόσεων, αν οι προσθήκες διεξαχθούν με ακτινοβολία υπερήχων.⁴⁹⁻⁵¹

Το $\text{Mn}(\text{OAc})_3$ συμμετέχει επίσης και στο βήμα τερματισμού της αντίδρασης. Οξειδώνει γρήγορα τις τριτοταγείς ρίζες προς κατιόντα, τα οποία χάνουν ένα πρωτόνιο ώστε να αποδώσουν τελικά ένα αλκένιο ή αντιδρούν με το οξικό οξύ και δίνουν οξικούς εστέρες. Το $\text{Mn}(\text{OAc})_3$ οξειδώνει τις αλλυλικές ρίζες σε αλλυλικούς οξικούς εστέρες, καθώς και τις κυκλοεξαδιενυλικές ρίζες, οι οποίες προέρχονται από προσθήκες σε βενζυλικούς δακτυλίους. Από την άλλη πλευρά το $\text{Mn}(\text{OAc})_3$ οξειδώνει αργά τις πρωτοταγείς και τις

δευτεροταγείς ρίζες, οπότε η απώλεια του υδρογόνου από το διαλύτη, είναι η υπερισχύουσα διαδικασία.

1.6 Ενδομοριακές κυκλοποιήσεις ακόρεστων συστημάτων

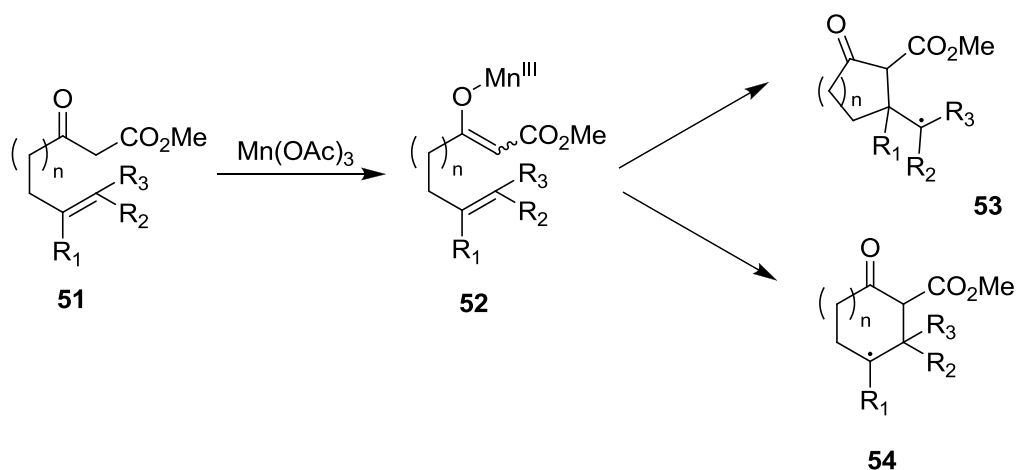
1.6.1 Αντιδράσεις β-κετοεστέρων

α-ακόρεστοι β-κετοεστέρες

Η οξειδωτική κυκλοποίηση των α-ακόρεστων β-κετοεστέρων, όπως ο **51**, λαμβάνει χώρα μέσω κυκλοποίησης του αλκενίου διαμέσου του ενολοϊόντος με το Mn **52**, ώστε να αποδώσει το **53** ή το **54**.

Η 6-ενδο-κυκλοποίηση είναι η μόνη αντίδραση που συμβαίνει όταν ο γειτονικός άνθρακας είναι περισσότερο υποκατεστημένος από τον πιο απομακρυσμένο. Μονουποκατεστημένα αλκένια δίνουν την κυκλοεξυλο ρίζα **54**, η οποία οξειδώνεται περαιτέρω, παρέχοντας έτσι τη γενική σύνθεση των σαλικυλικών εστέρων (Σχήμα 10).²³⁻²⁵

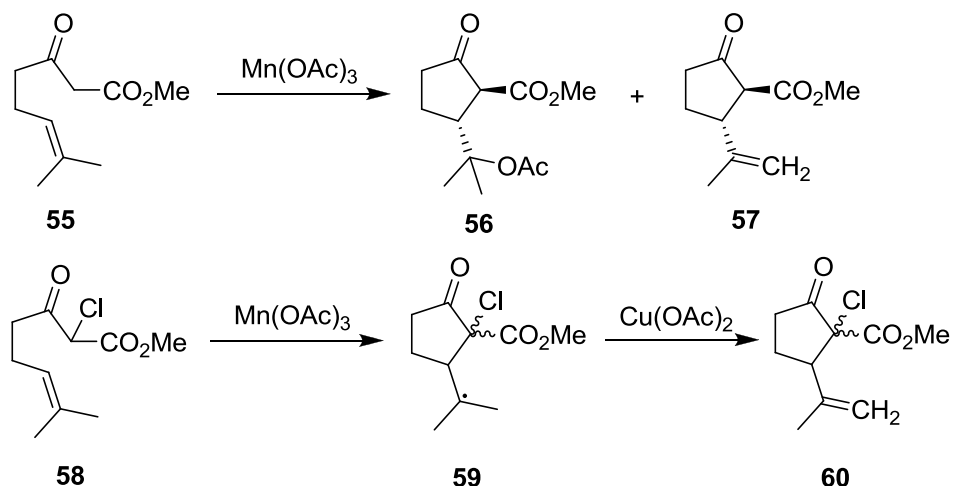
Σχήμα 13



Η 5-εξω-κυκλοποίηση είναι η μόνη αντίδραση με 1,2-δυποκατεστημένα αλκένια, εκτός και αν ο απομακρυσμένος άνθρακας είναι υψηλά υποκατεστημένος. Η οξειδωτική κυκλοποίηση του **55** με $\text{Mn}(\text{OAc})_3 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ αποδίδει 10% οξικού εστέρα **56** και 8% του αλκενίου **57**. Η χαμηλή απόδοση οφείλεται στην περαιτέρω οξείδωση των προϊόντων. Η

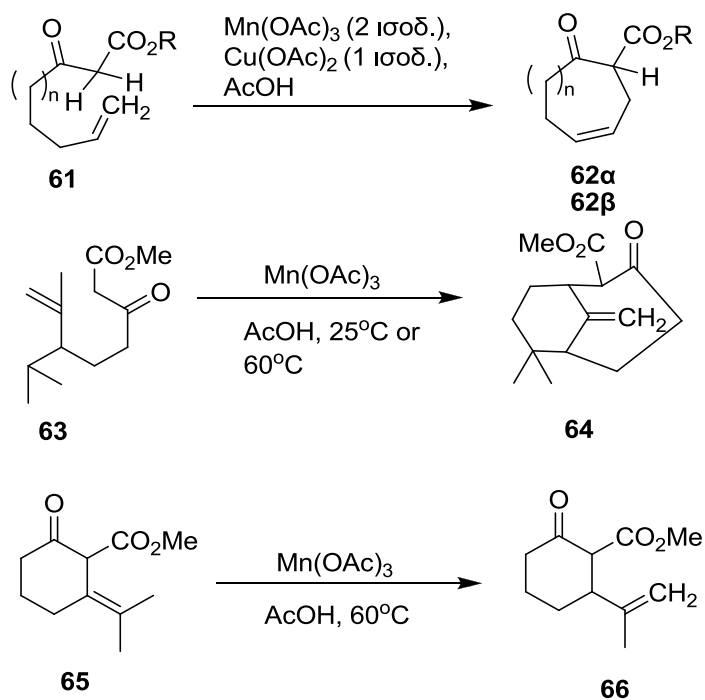
κυκλική ρίζα είτε οξειδώνεται προς κατιόν, το οποίο χάνει ένα πρωτόνιο, οπότε προκύπτει το αλκένιο **57**, είτε αντιδρά με το διαλύτη, οπότε προκύπτει ο οξικός εστέρας **56**. Παρόμοια μίγματα παρατηρούνται και με τη χρήση $\text{Cu}(\text{OAc})_2$.²⁰

Σχήμα 14



Η 7-ενδο και η 8-ενδο-κυκλοποίηση συμβαίνουν αποκλειστικά για το **61**, εάν ο γειτονικός άνθρακας είναι αρκετά υποκατεστημένος. Οι αποδόσεις των **62a** και **62b** είναι μειωμένες, λόγω παράπλευρων αντιδράσεων, όπως η περαιτέρω οξείδωση των προϊόντων.^{20,52} Οι White και Ruveda ανέφεραν την οξειδωτική κυκλοποίηση του **63** με απόδοση 60%.^{53,54} Η 6-εξω-κυκλοποίηση συμβαίνει αποκλειστικά με 1,2-δυποκατεστημένα αλκένια, καθώς και σε αλκένια όπου ο μη γειτονικός άνθρακας είναι περισσότερο υποκατεστημένος. Για παράδειγμα, το **65** αποδίδει 41% του **66**.^{7,8}

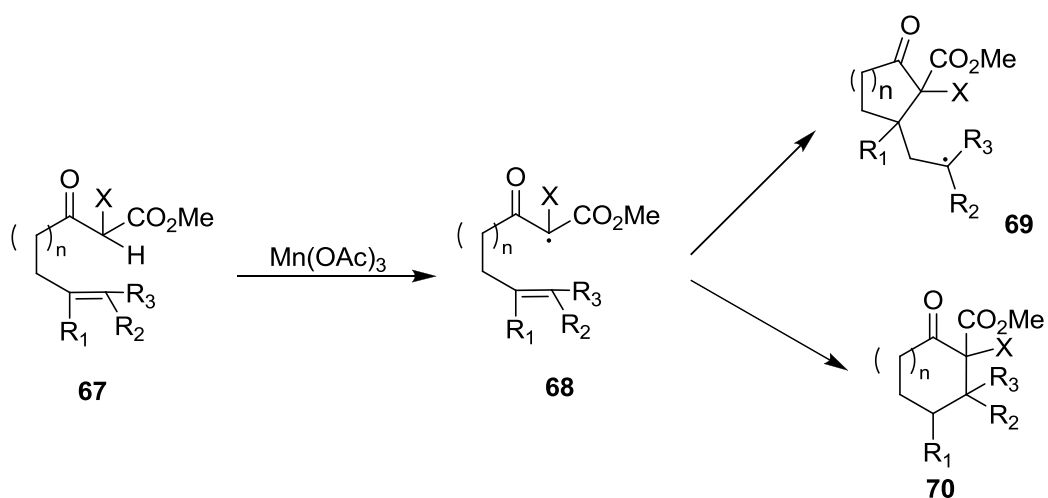
Σχήμα 15



α-υποκατεστημένοι β-κετοεστέρες

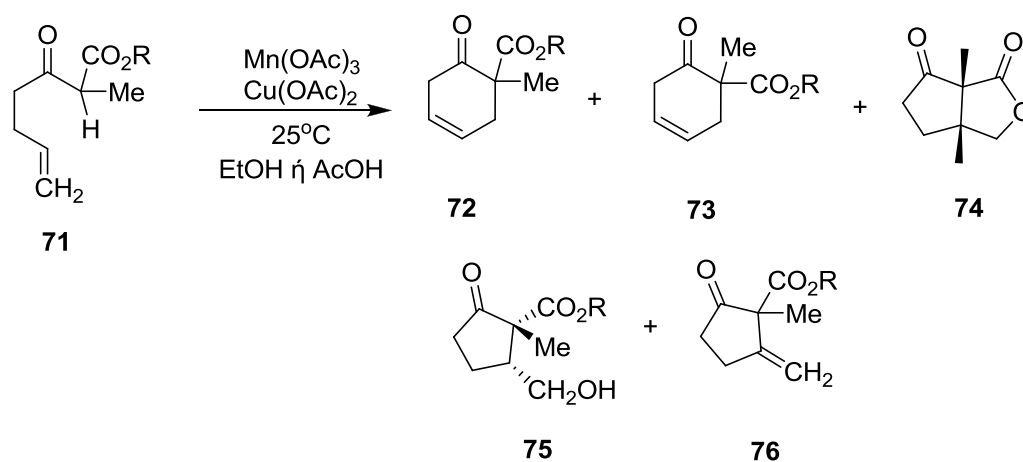
Η οξειδωτική κυκλοποίηση των α-υποκατεστημένων εστέρων, όπως ο **67**, λαμβάνει χώρα μέσω σχηματισμού της ελεύθερης ρίζας **68**, που κυκλοποιείται για να αποδώσει είτε το **69**, είτε το **70**.

Σχήμα 16



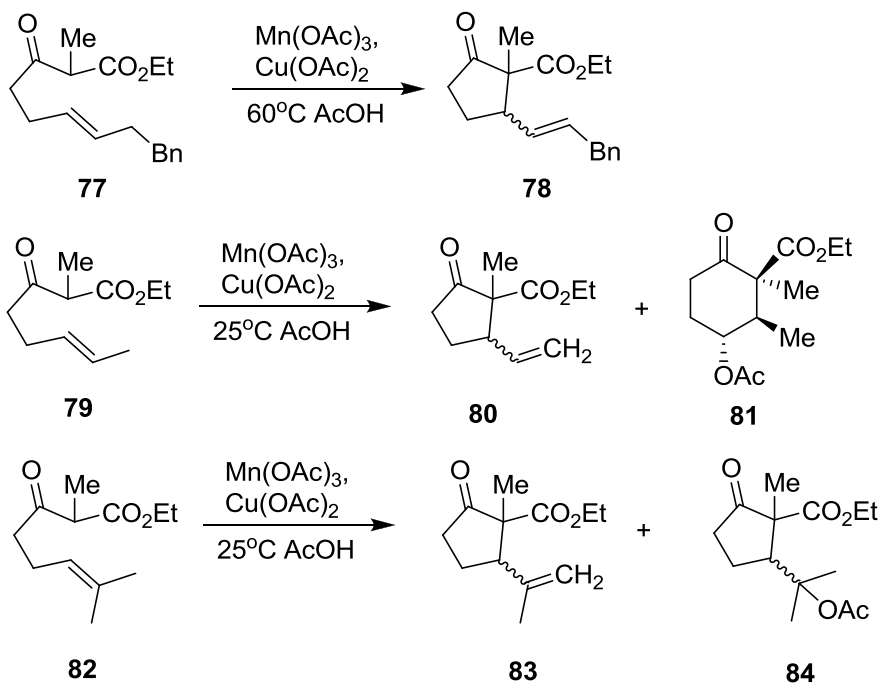
Η οξειδωτική κυκλοποίηση του μονουποκατεστημένου αλκενίου **71**, με δύο ισοδύναμα $\text{Mn}(\text{OAc})_3$ και ένα $\text{Cu}(\text{OAc})_2$ αποδίδει μίγμα των **72** - **76**, ανάλογα με το διαλύτη (οξικό οξύ ή αιθανόλη).²⁶ Τα παραπάνω έρχονται σε αντίθεση με την ανάλογη αντίδραση του α -ακόρεστου β -κετοεστέρα **38**, κατά την οποία λαμβάνονται αποκλειστικά προϊόντα της 6-ενδο-κυκλοποίησης του ενολοϊόντος με το Mn.²⁴ Μίγματα προϊόντων παρατηρούνται με την 6-ενδο ή την 5-εξω-κυκλοποίηση του ακραίου αλκενίου **42a**. Η παρουσία της καρβονυλικής ομάδας στο δακτύλιο ευνοεί το σχηματισμό κυκλοεξυλικών ριζών, συγκρινόμενες με τις 5-εξυλικές ρίζες, οι οποίες αποδίδουν αποκλειστικά κυκλοπεντυλομεθυλικές ρίζες.¹⁻³

Σχήμα 17



Η 5-εξω κυκλοποίηση είναι η επικρατέστερη αντίδραση σε 1,2-διυποκατεστημένα αλκένια, όπως τα **77** και **79**, καθώς και στο ακραίο αλκένιο **42β**.^{8,23,27} Ο αλλυλικός οξικός εστέρας **81** σχηματίζεται από περαιτέρω οξείδωση της αρχικής 3-κυκλοεξανόνης. Το τριυποκατεστημένο αλκένιο **82** δίνει το αναμενόμενο μίγμα ισομερών του αλκενίου **83** και του οξικού εστέρα **84**.

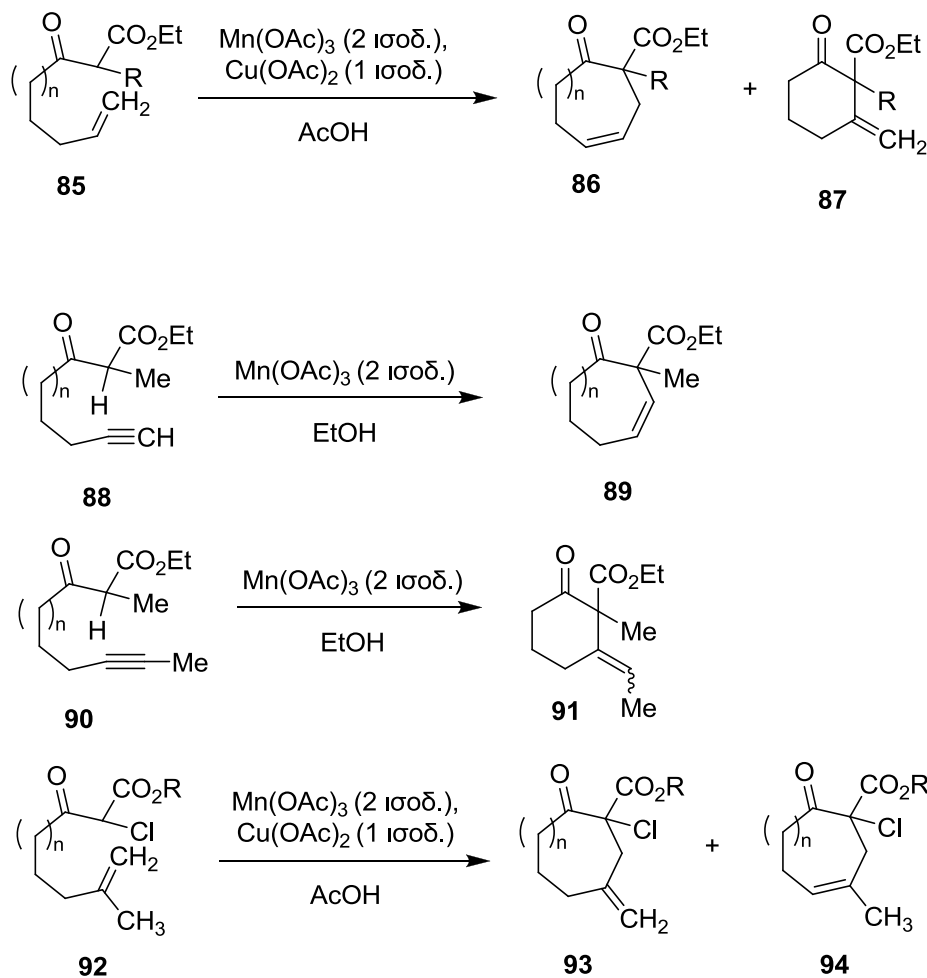
Σχήμα 18



Η κυκλοποίηση του μονουποκατεστημένου αλκενίου **85a** αποδίδει 50% του **86a**, ως προϊόν της 7-ενδο-κυκλοποίησης και 18% του **87a**, ως προϊόν της 6-εξω-κυκλοποίησης.^{24,52}

Μόνον η 8-ενδο-κυκλοποίηση έχει παρατηρηθεί στις 7-οκτανυλικές ρίζες. Το αλκένιο **85γ** παρέχει 47% του **86γ**, ενώ το **85δ** αποδίδει 38% του **86δ**. Το αντίστοιχο αλκύνιο **88β** παρέχει 34% του προϊόντος **89β** της 8-ενδο-κυκλοποίησης. Τελικά, η κυκλοποίηση του 1,1-διυποκατεστημένου αλκενίου **92β** αποδίδει 69% ενός μίγματος προϊόντων **93β** και **94β** της 8-εξω-κυκλοποίησης (Σχήμα 19).

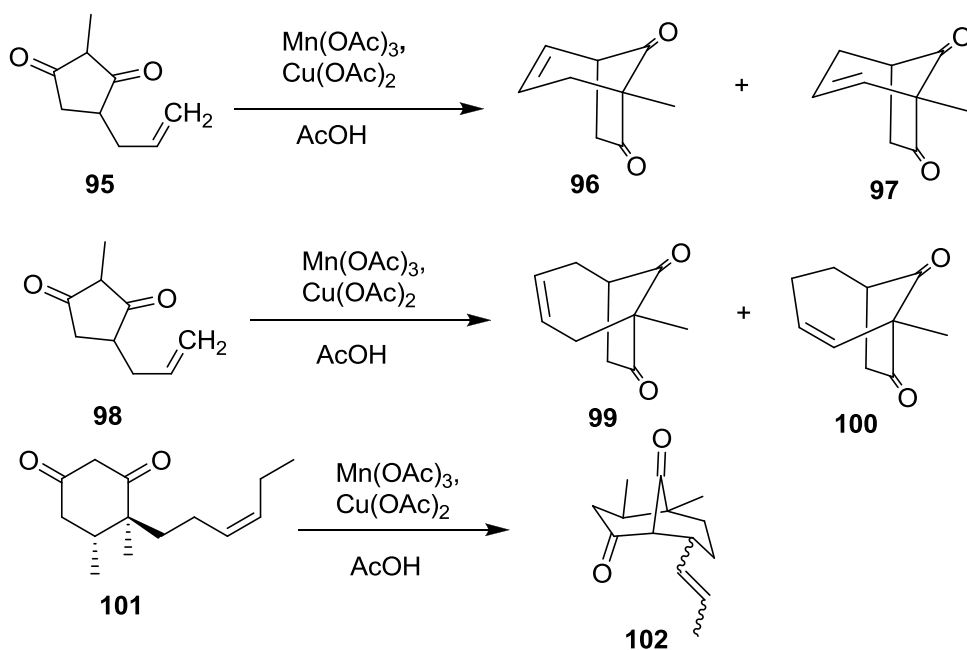
Σχήμα 19



1.6.2 Αντιδράσεις δικετονών

Η οξειδωτική κυκλοποίηση μιας σειράς 4-αλκυλο-1,3-κυκλοπενταδιονών λαμβάνει χώρα και δίνει προϊόντα των 6-και 7-ενδο-κυκλοποιήσεων.⁸ Για παράδειγμα το **95** αποδίδει 38% του **96** και 7% του **97**, ενώ το **98** αποδίδει 34% ενός μίγματος 1:1 των **99** και **100**. Η οξειδωτική κυκλοποίηση της 1,3-κυκλοεξαδιόνης **101** αποδίδει 88% ενός μίγματος τεσσάρων ισομερών του **102**, τα οποία χρησιμοποιούνται στην σύνθεση του Urial.⁵⁵

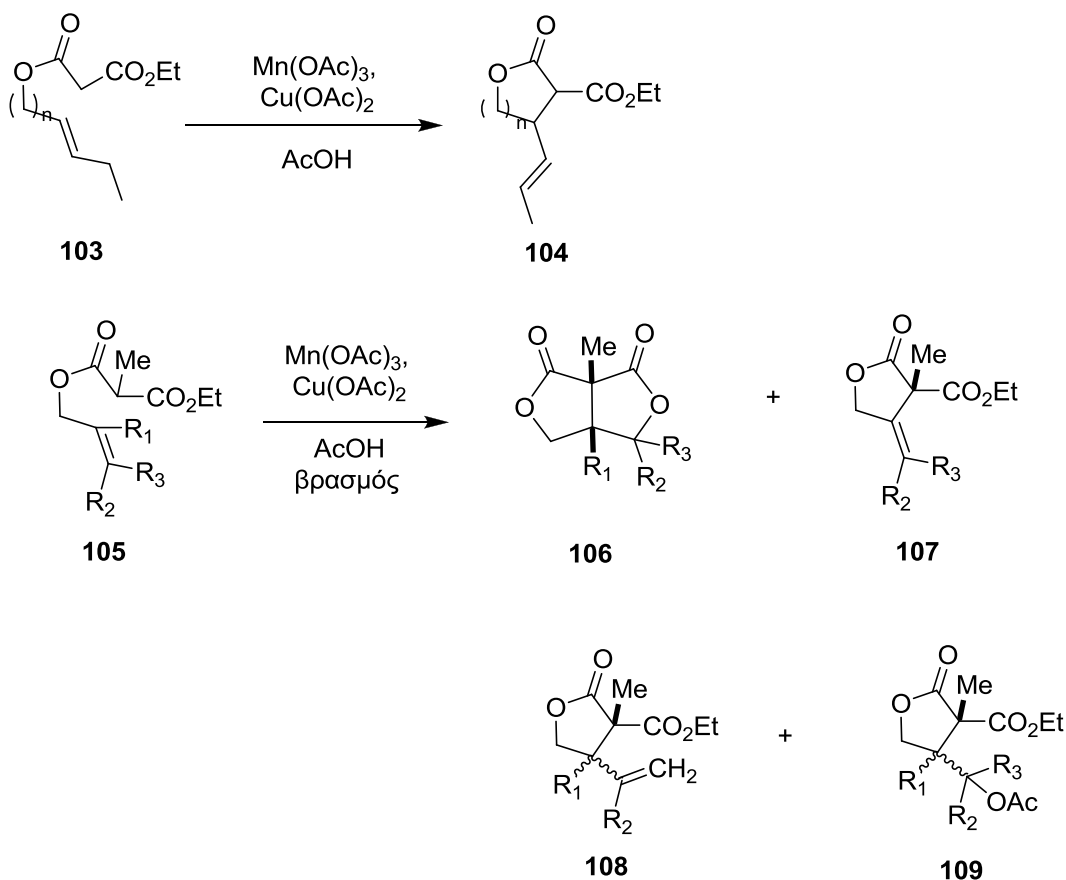
Σχήμα 20



1.6.3 Αντιδράσεις μαλονικών εστέρων

Η οξειδωτική κυκλοποίηση των αλλυλικών μαλονικών και οξικών εστέρων αποτελεί τη γενική πορεία σύνθεσης γ -λακτονών μέσω μιας 5-εξω-κυκλοποίησης.^{8,30,31,32,56,57} Δεν έχει αναφερθεί η 6-ενδο-κυκλοποίηση ακόμη και σε διυποκατεστημένους διπλούς δεσμούς. Οι γ -λακτόνη **104a** και η δ -λακτόνη **104b** σχηματίζονται με μέτριες αποδόσεις. Οι αλλυλικοί α -μεθυλεστέρες **105** υφίστανται 5-εξω-κυκλοποίηση για να αποδώσουν τη ρίζα και μετά τον οξειδωτικό τερματισμό παρατηρείται μίγμα από αλκένια, λακτόνες και οξικούς εστέρες αναλόγως την υποκατάσταση του υποστρώματος.^{30,31,56}

Σχήμα 21

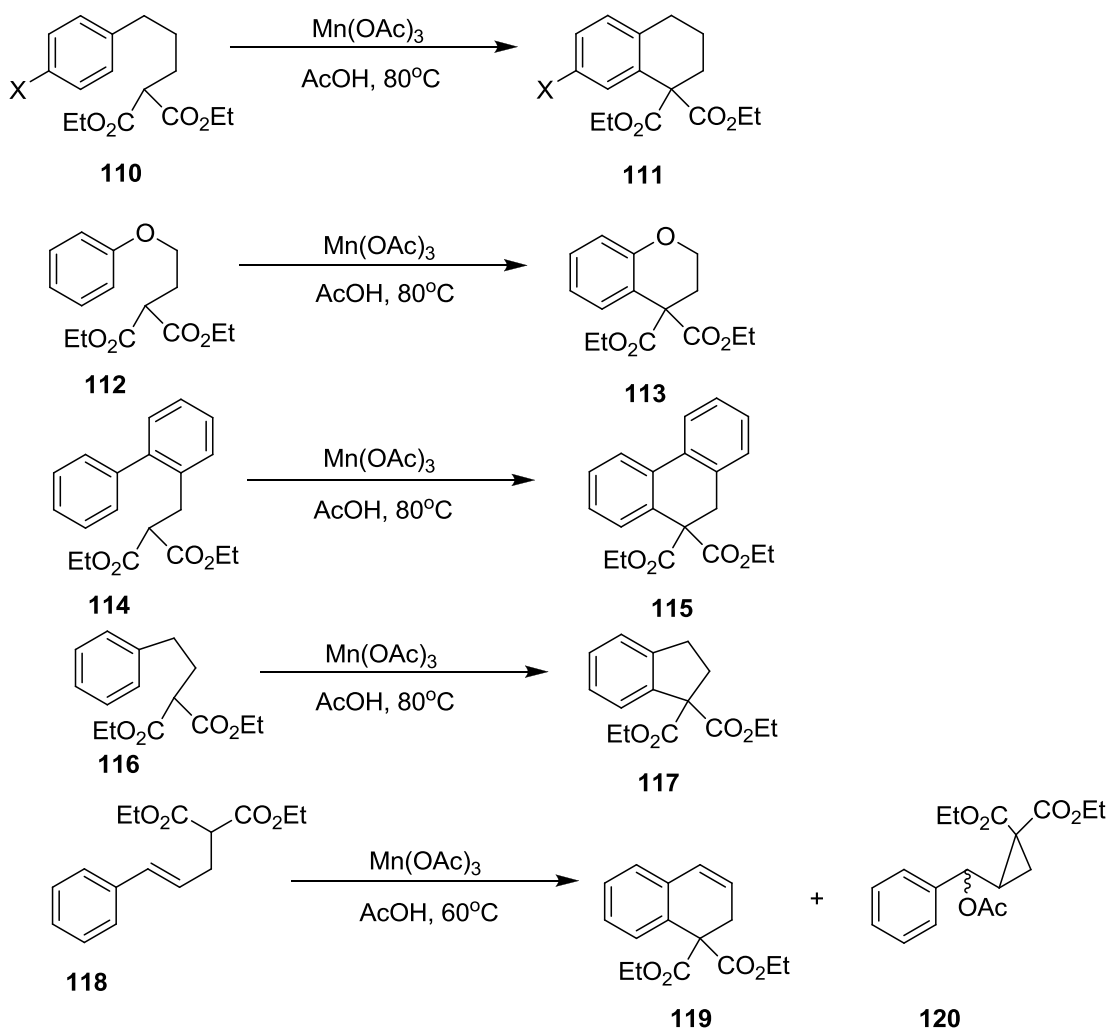


1.6.4 Αντιδράσεις Αρωματικών Δακτυλίων

Ο Citterio μελέτησε εκτενώς την οξειδωτική κυκλοποίηση των α -αλκυλομαλονικών εστέρων με $Mn(OAc)_3$.⁵⁸⁻⁶² Η οξειδωτική κυκλοποίηση του **110** σε οξικό οξύ στους 80 °C αποδίδει 80 - 88% του **111**.⁵⁹ Η αντίδραση μπορεί να γίνει και σε υποκατεστημένους αρωματικούς δακτυλίους με μεθοξύ- ή ακεταμιδο- ή νιτρο ομάδα. Η αντίδραση μπορεί να χρησιμοποιηθεί για το σχηματισμό του χρωμανίου **113** και του φαινανθρενίου **115**. Το ινδενικό παράγωγο **117** σχηματίζεται με ενδιάμεση απόδοση.⁵⁹ Αυτές οι κυκλοποιήσεις μπορούν επίσης να διεξαχθούν με CAN και με υπερχλωρικό σίδηρο.^{58,61,63} Το $Mn(OAc)_3$ σε οξικό οξύ είναι συνήθως το λιγότερο αποτελεσματικό για αυτές τις κυκλοποιήσεις. Το

διυδροτετραλίνο **117** και το κυκλοπροπάνιο **120** σχηματίζονται με οξειδωτική κυκλοποίηση κινναμωνικών ή μαλονικών εστέρων **118** με $\text{Mn}(\text{OAc})_3$ σε οξικό οξύ στους $60\text{ }^\circ\text{C}$.⁶² Ο διπλός δεσμός ισομερίζεται με αντιστρεπτή κυκλοποίηση στην πρόδρομη ρίζα του **120**.

Σχήμα 22



1.6.5 Αντιδράσεις κυκλοπροσθήκης αλκενίων

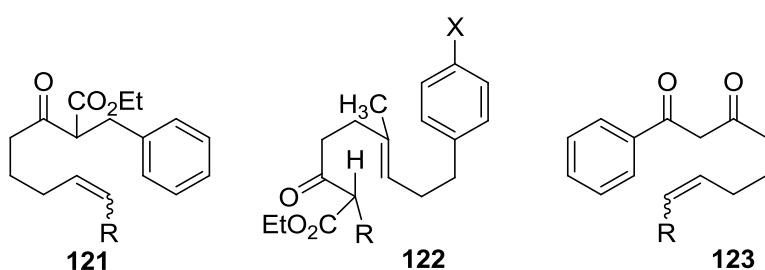
Πολυπλοκότερα μόρια με εξαιρετική στερεοεκλεκτικότητα μπορούν να σχηματιστούν από συζευγμένες οξειδωτικές κυκλοποιήσεις. Αυτού του τύπου οι αντιδράσεις χωρίζονται

σε δύο κατηγορίες ανάλογα με το αν η δεύτερη κυκλοποίηση γίνει στον αρωματικό δακτύλιο ή σε ένα δεύτερο διπλό δεσμό.

Υπάρχουν τρεις πιθανές θέσεις πρόσδεσης του αλκενίου:

- στον α -άνθρακα ως προς τη βενζυλική ομάδα, π.χ. **121**²³
- στην αλυσίδα που διαθέτει το αλκένιο, π.χ. **122**,^{7,34}
- Σε α -θέση ως προς την καρβόνυλο ομάδα, π.χ. **123**.^{23,64,65}

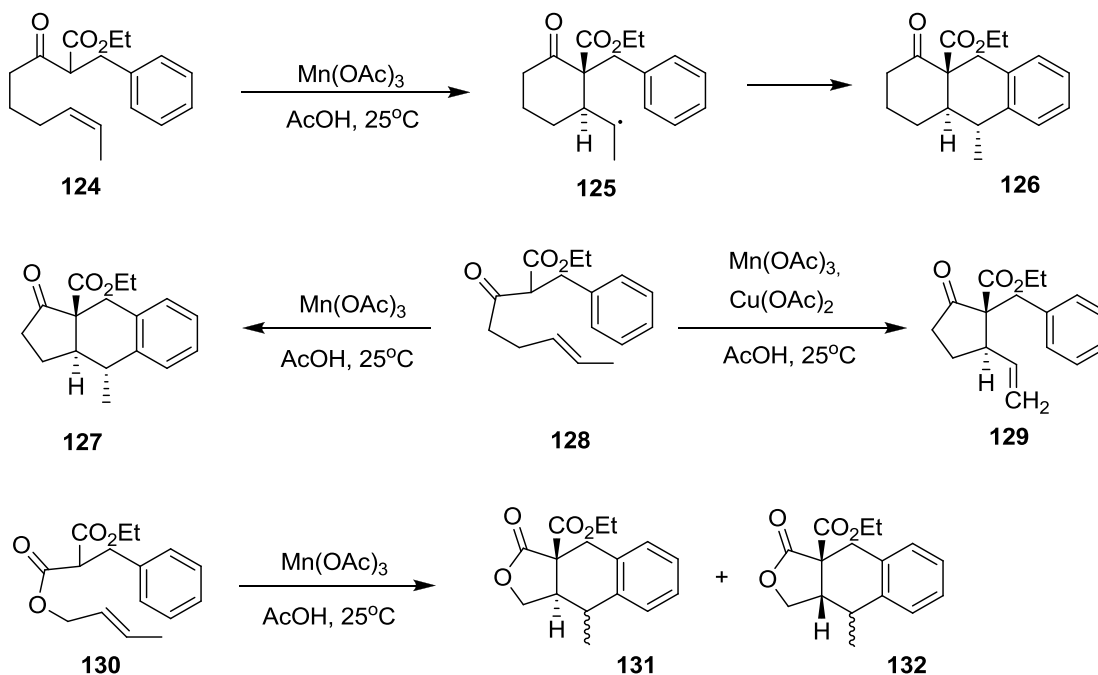
Σχήμα 23



Η οξειδωτική κυκλοποίηση του β -κετοεστέρα **124** με $\text{Mn}(\text{OAc})_3$ σε οξικό οξύ στους 25 °C δίνει την πολυκυκλική κυκλοεξανόνη **126** ως το μοναδικό στερεοϊσομερές (83% απόδοση).²³ Η αρχική κυκλοποίηση δίνει την κυκλοεξανομεθυλική ρίζα **125**, η οποία προστίθεται στον αρωματικό δακτύλιο αποδίδοντας το **126** με μια ισοδύναμη μεθυλενική ομάδα. Η οξειδωτική κυκλοποίηση που λαμβάνει χώρα παρουσία $\text{Cu}(\text{OAc})_2$ δίνει την κυκλοεξανόνη **126**, αποδεικνύοντας ότι η δεύτερη κυκλοποίηση είναι ταχύτερη από την αντίδραση του **125** με το $\text{Cu}(\text{II})$. Η κυκλοποίηση του β -κετοεστέρα **128** είναι λιγότερο στερεοεκλεκτική, οδηγεί σε 74% μίγματος 12:2:1 του **127** και δύο στερεοϊσομερών.²³ Ωστόσο, η οξειδωτική κυκλοποίηση παρουσία $\text{Cu}(\text{OAc})_2$ αποδίδει μόλις 50% του **129** υποδεικνύοντας ότι η αντίδραση της μονοκυκλικής ρίζας με το $\text{Cu}(\text{II})$ είναι ταχύτερη από τη δεύτερη κυκλοποίηση, λόγω του σχηματισμού ενός *trans*-συμπικνωμένου υδραιντανίου. Παρομοίως η οξειδωτική κυκλοποίηση του **130** με $\text{Mn}(\text{OAc})_3$ αποδίδει 57%

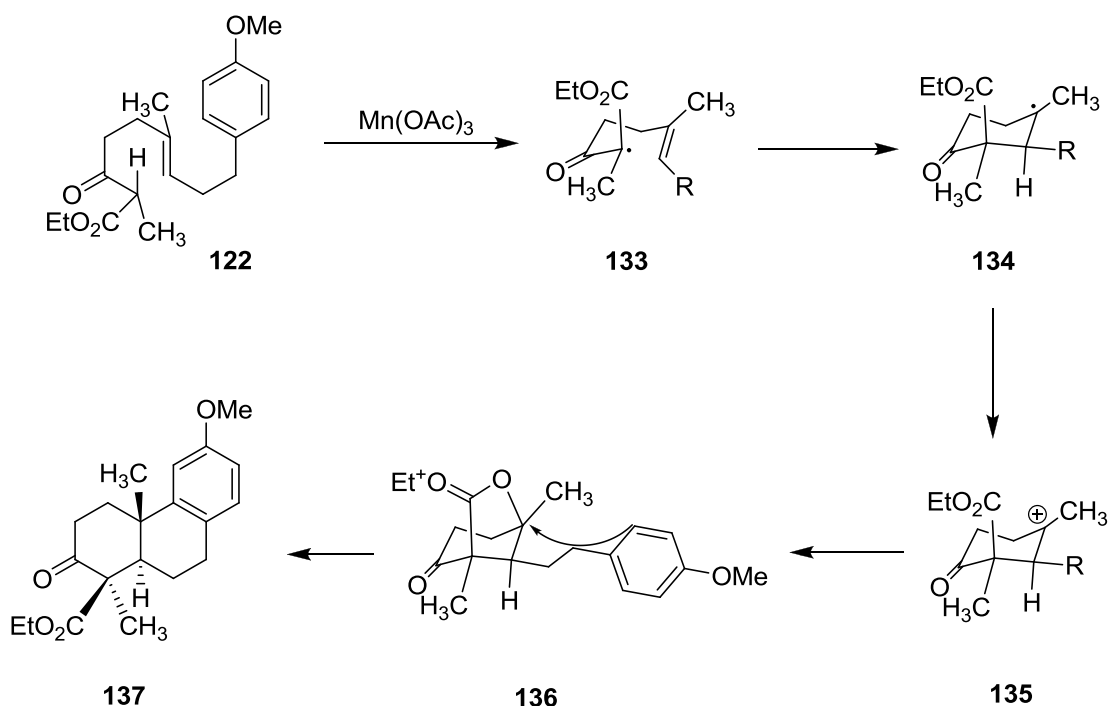
της λακτόνης **131** και 20% της λακτόνης **132**.³² Εάν χρησιμοποιηθεί $\text{Cu}(\text{OAc})_2$ ως συνοξειδωτικό, σχηματίζονται 20% του **131** και 56% του αντίστοιχου αλκενίου με το **129**.

Σχήμα 24



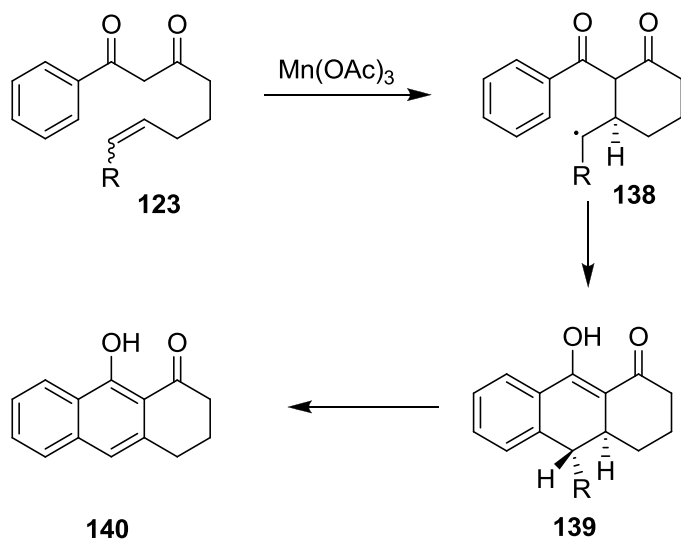
Η οξειδωτική κυκλοποίηση του β -κετοεστέρα **122** με 2 ισοδύναμα $\text{Mn}(\text{OAc})_3$ σε οξικό οξύ στους 15°C ή σε μεθανόλη στους 0°C αποδίδει 50-60% του β -κετοεστέρα **137** ως το μοναδικό στερεοϊσομερές. Η αρχική οξείδωση παρέχει την α -κετο-ρίζα **133** με την εστερική ομάδα σε θέση *anti* με το καρβονύλιο. Η ρίζα **134** υιοθετεί δομή ανακλίντρου και έτσι πραγματοποιείται η κυκλοποίηση. Η ρίζα αυτή οξειδώνεται προς κατιόν το **135**, και αντιδρά με την εστερική ομάδα που βρίσκεται σε αξονική θέση, αποδίδοντας το **136**. Με μια αλκυλίωση Friedel-Crafts λαμβάνεται το προϊόν **137**.

Σχήμα 25



Οι συζευγμένες κυκλοποιήσεις μπορούν να τερματιστούν και με πρόσδεση του αλκενίου στον α -άνθρακα ως προς την καρβόνυλο ομάδα. Η οξειδωτική κυκλοποίηση είτε του (*E*) είτε του (*Z*) στερεοισομερούς **123**, όταν $R = Et$ με $Mn(OAc)_3$ σε οξικό οξύ αποδίδει τη ρίζα **138**, η οποία κυκλοποιείται οδηγώντας στην πολυκυκλική κετόνη **139** με 85% απόδοση.^{23,64} Η αντίδραση αυτή είναι συνθετικά χρήσιμη καθώς μπορεί να διεξαχθεί χωρίς την αίθυλο ομάδα στην σύνθεση αντιβιοτικών ανθρακυκλίνης. Η κυκλοποίηση του **123**, όπου $R = H$, είναι ανεπιτυχής καθώς η 7-ενδο-κυκλοποίηση είναι ταχύτερη. Όταν στο **123**, $R = Cl$, η κυκλοποίηση πραγματοποιείται αποδίδοντας 79% της επιθυμητής ναφθόλης **140**.

Σχήμα 26



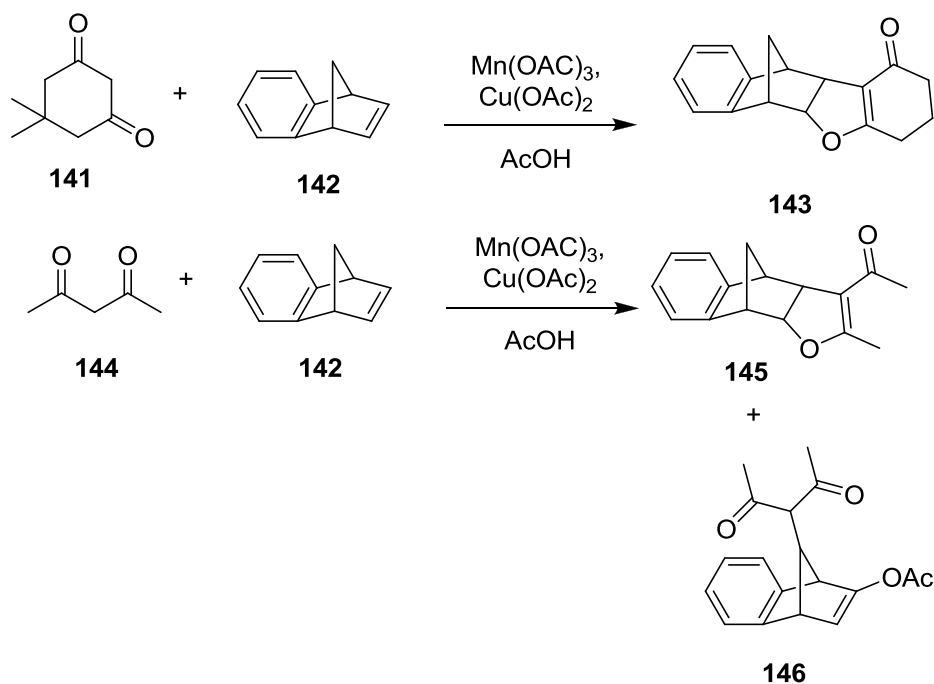
1.7 Διαμοριακές κυκλοποιήσεις ακόρεστων συστημάτων

1.7.1 Αντιδράσεις με ενεργές μεθυλενικές ενώσεις

Η οξείδωση ενεργών μεθυλενικών ομάδων με $Mn(OAc)_3$, και ιδιαίτερα β-δικαρβονυλικών ενώσεων, όπως οι β-δικετόνες και οι β-κετοεστέρες, αρχικά αποδίδει τις α-ρίζες οι οποίες στη συνέχεια κυκλοποιούνται είτε ενδομοριακά είτε διαμοριακά, αποδίδοντας τα τελικά κυκλικά προϊόντα.

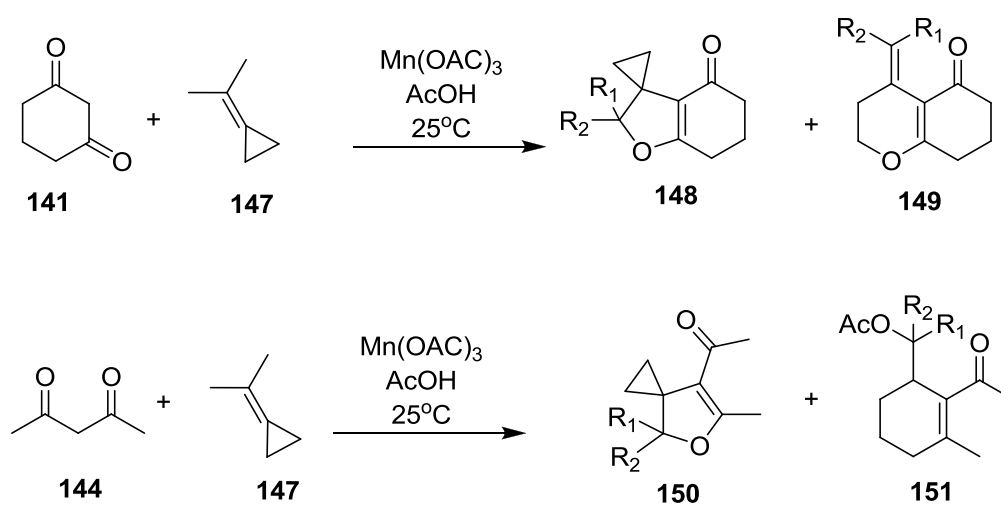
Η προσθήκη αλκενίων σε β-δικαρβονυλικές ενώσεις παρουσία $Mn(OAc)_3$, οδηγεί σε διυδροφουράνια. Ο Balci μελέτησε την ασυνήθιστη οξειδωτική προσθήκη β-δικαρβονυλικών ενώσεων στο βενζονορβονυλένιο. Η αντίδραση με την διμεδόνη **141** αποδίδει το διυδροφουράνιο **143**, ενώ με την ακετυλοακετόνη **144** αποδίδει το διυδροφουράνιο **145** αλλά και το προϊόν μετάθεσης **146**.⁶⁶

Σχήμα 27



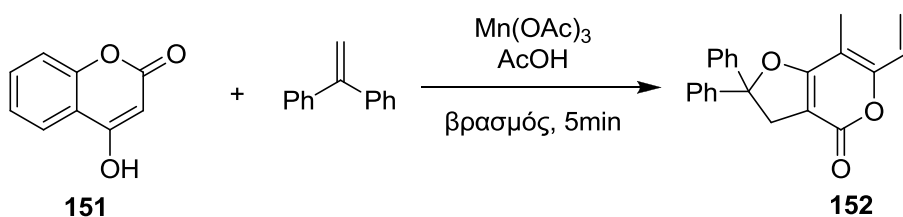
Έχει μελετηθεί και η οξειδωτική κυκλοπροσθήκη κυκλοπροπανίων σε β -δικαρβονυλικές ενώσεις με χρήση $Mn(OAc)_3$. Οι Huang και Shi μελέτησαν τις αντιδράσεις κυκλοποίησης μέσω ελευθέρων ριζών του κυκλοπροπανίου **147** με την ακετυλοακετόνη **144** και την 1,3-κυκλοεξαδιόνη **141** που αποδίδουν τα αντίστοιχα διυδροφουράνια και ίχνη από τα διυδροπυρανικά παράγωγα **149** και **141** ως προϊόντα παράπλευρων αντιδράσεων.⁶⁷

Σχήμα 28



Οι κινόνες και τα κινολινικά παράγωγα μπορούν να χρησιμοποιηθούν στις κυκλοποιήσεις ριζών με ενεργές μεθυλενικές ομάδες. Μεγάλη ποικιλία οξειδωτικών κυκλοποιήσεων 1,4-ναφθοκινονών με β -δικαρβονυλικές ενώσεις, που αποδίδουν πολυκυκλικές ενώσεις έχει αναφερθεί από τον Chuang.^{68,69} Η οξειδωτική κυκλοποίηση της 4-υδροξυκουμαρίνης **151** με το διφαινυλοαιθυλένιο αποδίδει το διυδροφουράνιο **152**.

Σχήμα 29

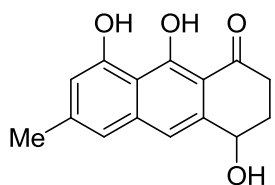


1.8 Συνθετικές εφαρμογές

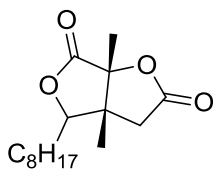
Οι αντιδράσεις που συζητήθηκαν παραπάνω υποδεικνύουν τα συνθετικά πλεονεκτήματα του $Mn(III)$, ως βάση για οξειδωτικές κυκλοποιήσεις. Τα αρχικά προϊόντα είναι εύκολα διαθέσιμα από την αλκυλίωση των β -δικαρβονυλικών ενώσεων. Οι μόνο, συζευγμένες, κυκλοποιήσεις, καθώς και οι τριπλές και τετραπλές κυκλοποιήσεις αποδίδουν υψηλές αποδόσεις καθώς επίσης και πλήρη έλεγχο της στεreoχημείας. Ο οξειδωτικός τερματισμός με $Cu(OAc)_2$ οδηγεί σε κυκλικά προϊόντα με διπλό δεσμό, υψηλά υποκατεστημένα, τα οποία προκύπτουν από απλά άκυκλα β -δικαρβονυλικά υποστρώματα. Οι κυκλοποιήσεις απλών κετονών παρουσιάζουν μεγάλη συνθετική χρησιμότητα, σε μεγάλο εύρος συνθηκών, καθώς αυξάνουν την έκταση της οξειδωτικής κυκλοποίησης.

Παρόλο που η πρώτη οξειδωτική κυκλοποίηση μέσω ελευθέρων ριζών αναφέρθηκε πριν από μια δεκαετία, η αντίδραση έχει χρησιμοποιηθεί εξ ολοκλήρου στη σύνθεση. Η οξειδωτική κυκλοποίηση μέσω ελευθέρων ριζών αποτελεί το βήμα κλειδί στη σύνθεση φυσικών προϊόντων όπως η αλοεσαπονόλη III,⁶⁵ το αβενασιολίδιο,²⁷ το δίδρο παράγωγο

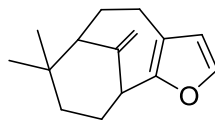
της Παλλασενσίνης Δ,⁵⁶ η Ουπιάλη,⁷⁰ οι αρωματικοί δακτύλιοι του γκιμπερελλικού οξέος και πολλών άλλων.



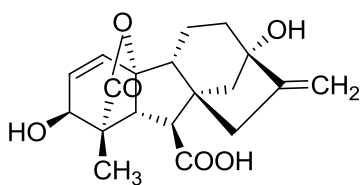
Αλοεσαπονόλη III



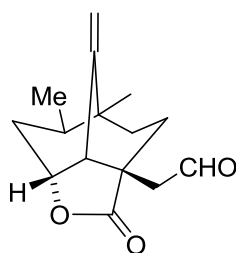
Αβενασιολίδιο



Παλλασενσίνη Δ



Γκιμπερελλικό οξύ



Ουπιάλη

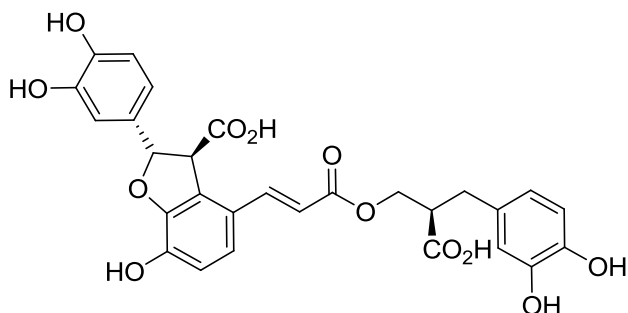
Εικόνα 1: Δομές φυσικών προϊόντων

ΣΥΖΗΤΗΣΗ - ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

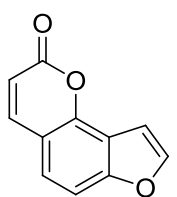
2. Οξειδωτικές κυκλοποιήσεις β -δικαρβονυλικών ενώσεων παρουσία αλκενίων με χρήση $Mn(OAc)_3 \cdot 2H_2O$

2.1 Αντιδράσεις της 1,3-κυκλοεξαδιόνης με άκυκλα αλκένια

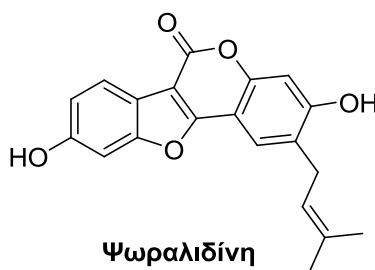
Τα διυδροφουράνια ανήκουν σε μία σημαντική κατηγορία ενώσεων καθώς παρουσιάζουν μεγάλη βιολογική δραστηριότητα και αποτελούν το μητρικό δακτύλιο αρκετών φυσικών προϊόντων με φαρμακευτικό ενδιαφέρον, όπως για παράδειγμα, του *λιθοσπερμικού οξέος*,⁷¹ της *αγγελισίνης*,⁷² και της *ψωραλιδίνης*⁷³ (Εικόνα 2). Το ευρύ φάσμα των βιολογικών τους εφαρμογών και οι αξιοσημείωτες φαρμακολογικές τους δυνατότητες, έχουν τονώσει τις διαρκείς και εκτενείς προσπάθειες των οργανικών χημικών για τη σύνθεσή τους. Ο Alonso και οι συνεργάτες του ανέφεραν τις καταλυόμενες από χαλκό, κυκλοποιήσεις α -διαζωκαρβονυλικών ενώσεων παρουσία αλκενίων, οι οποίες οδηγούν σε διυδροφουράνια.⁷⁴ Οι Cotton και Scott ανέφεραν τη δημιουργία κετοκαρβονοειδών από α -απόσπαση δίβρωμο κετονών, παρουσία Zn ή Cu ως καταλύτη. Τα καρβονοειδή αυτά παρουσία ενός ολεφινικού μέσου παγίδευσης οδηγούν σε διυδροφουράνια.⁷⁵ Οι Heiba, Dessau και Snider έχουν αναφερθεί στις οξειδωτικές κυκλοπροσθήκες β -δικαρβονυλικών ενώσεων παρουσία αλκενίων,^{6,76} οι οποίες πλεονεκτούν λόγω των ήπιων συνθηκών που απαιτούνται για τη διεξαγωγή των αντιδράσεων και των εμπορικά διαθέσιμων, απλών πρώτων υλών.



Λιθοσπερμικό οξύ



Αγγελισίνη

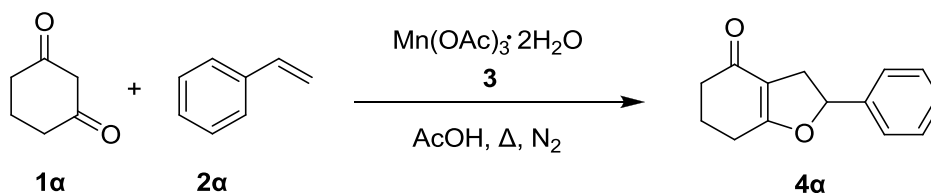


Ψωραλιδίνη

Εικόνα 2: Δομές φυσικών προϊόντων

Η οξειδωτική κυκλοποίηση με τη χρήση $\text{Mn}(\text{OAc})_3 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ ως οξειδωτικό ενός ηλεκτρονίου έχει αποδειχθεί ότι αποτελεί μια εξαιρετική μέθοδο σχηματισμού ενός C-C δεσμού με απόλυτη στέρεο και τόπο εκλεκτικότητα ενώ ταυτόχρονα το $\text{Mn}(\text{OAc})_3 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ είναι εμπορικά διαθέσιμο αντιδραστήριο. Η οξειδωτική κυκλοπροσθήκη διαφόρων β -δικαρβονυλικών ενώσεων σε αλκένια με χρήση $\text{Mn}(\text{OAc})_3 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ αποδίδει τα αντίστοιχα διυδροφουράνια με καλές αποδόσεις. Είναι γνωστό ότι η 1,3-κυκλοεξαδιόνη είναι ένα ενεργό υπόστρωμα για αυτές τις κυκλοποιήσεις.⁷⁶

Σχήμα 30



Αρχικά, εξετάστηκε η αντίδραση της 1,3-κυκλοεξαδιόνης **1a** με το στυρόλιο (Σχήμα 30). Το διυδροφουράνιο **4a** σχηματίστηκε με 59% απόδοση, όταν ένα διάλυμα του **1a** και **2a** σε αναλογία 1:4 προστέθηκε σε διάλυμα $\text{Mn}(\text{OAc})_3 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (2 ισοδύναμα) σε οξικό οξύ,

που είχε ήδη θερμανθεί στους 70 °C για 30 λεπτά. Η διάρκεια της αντίδρασης ήταν 2 ώρες και η θερμοκρασία 80 °C, σε αδρανή ατμόσφαιρα αζώτου.

Με σκοπό τη μελέτη και βελτιστοποίηση της αντίδρασης, δοκιμάστηκαν διαφορετικές αναλογίες αντιδρώντων, θερμοκρασίες και χρόνοι αντίδρασης. Τα αποτελέσματα απεικονίζονται στον Πίνακα 1.

Πίνακας 1: Βέλτιστες συνθήκες οξειδωτικής κυκλοπροσθήκης της 1,3-κυκλοεξαδίωνης στο στυρόλιο.^α

α/α	Αναλογία	Χρόνος (h) ^β	Θερμοκρασία (°C) ^γ	Προϊόν ^δ	Απόδοση (%)
1	2 / 1 / 3	3	80	4a	49
2	1,5 / 1 / 3	17	80	4a	49 ^ε
3	1 / 5 / 3	17	80	4a	56
4	1 / 4 / 2	3	80	4a	59
5	1 / 4 / 2	17	80	4a	51
6	1 / 4 / 2	1	110	4a	25
7	1 / 4 / 2	72	25	4a	27
8	1 / 4 / 2	4	80	4a	51 ^{στ}
9	1 / 4 / 2	2	80	4a	75 ^ζ

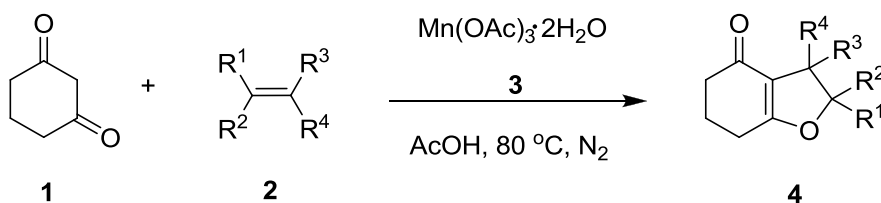
α. Συνθήκες αντίδρασης: **1a** (2.00 – 4.00 mmol), **2a** (2.00 – 10.00 mmol), **3** (5.00 – 6.00 mmol), AcOH (40 mL), Θερμοκρασία: 25 – 110 °C. β. Η διάρκεια της αντίδρασης μετά την προσθήκη των **1a** και **2a**. γ. Η θερμοκρασία μετά την προσθήκη των **1a** και **2a**. δ. Απομονωμένο προϊόν με flash χρωματογραφία στήλης. ε. Η αντίδραση πραγματοποιήθηκε στον ατμοσφαιρικό αέρα. στ. Η προσθήκη των **1a** και **2a** έγινε εξ' αρχής. ζ. Έγινε χρήση Cu(OAc)₂ ως συνοξειδωτικό.

Παρατηρείται ότι, η ποσότητα του αλκενίου δεν φαίνεται να παίζει σημαντικό ρόλο στην απόδοση της αντίδρασης, παρόλα αυτά περίσσεια αλκενίου οδηγεί σε μεγαλύτερες αποδόσεις. Διαφορετικές αναλογίες αντιδρώντων επίσης δοκιμάστηκαν, αποδίδοντας το διυδροφουράνιο **4a** με μέτριες ως καλές αποδόσεις 49-59% (α/α 1-5, πίνακας 1).

Ο χρόνος αντίδρασης είναι ανεξάρτητος της απόδοσης αφού όταν η αντίδραση διεξάχθηκε για 3 ώρες η απόδοση ήταν 59% ενώ όταν διεξάχθηκε για 17 ώρες, η απόδοση ήταν 51%. Αντίθετα, η θερμοκρασία παίζει καθοριστικό ρόλο για την αντίδραση αυτή, καθώς όταν η αντίδραση διεξάγεται είτε σε θερμοκρασία δωματίου είτε στους 110 °C (βρασμός οξικού οξέος) η απόδοση υποδιπλασιάζεται (α/α 6, 7 πίνακας 1).

Στην προσπάθεια βελτιστοποίησης της αντίδρασης χρησιμοποιήθηκε $\text{Cu}(\text{OAc})_2$ ως συνοξειδωτικό, καθώς είναι γνωστό ότι ο $\text{Cu}(\text{II})$ οξειδώνει αλκυλικές ρίζες για να δώσει παρεμποδισμένα αλκένια.²² Όντως με τη χρήση του η απόδοση αυξήθηκε στο 75% (α/α 9, πίνακας 1).

Σχήμα 31



Πίνακας 2 Οξειδωτική κυκλοπροσθήκη της 1,3-κυκλοεξαδιόνης σε άκυκλα αλκένια με χρήση $\text{Mn}(\text{OAc})_3 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$.^a

α/α	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	Χρόνος (h) ^β	Προϊόν ^γ	Απόδοση (%)
1	C ₆ H ₅	H	H	H	3	4a	59
2	<i>p</i> -CH ₃ OC ₆ H ₄	H	H	H	3	4β	63
3	<i>p</i> -ClC ₆ H ₄	H	H	H	17	4γ	29
4	C ₆ H ₅	CH ₃	H	H	17	4δ	69
5	<i>p</i> -ClC ₆ H ₄	CH ₃	H	H	17	4ε	53
6	<i>p</i> -CH ₃ OC ₆ H ₄	H	H	CH ₃	17	4στ	99
7	<i>o</i> -CH ₃ O- <i>p</i> - OCH ₂ CH=CH ₂ . C ₆ H ₃	H	H	CH ₃	3	4ζ	43
8	C ₆ H ₅ S	H	H	H	3	4η	35
9	C ₆ H ₅ S	H	CH ₃	H	3	4θ	29 ^δ
10	C ₆ H ₅ O	H	CH ₃	H	3	4ι	44 ^ε
11	C ₆ H ₅	H	H	C ₆ H ₅	3	4ια	27
12	C ₆ H ₅	H	<i>p</i> -CH ₃ OC ₆ H ₄	H	3	4ιβ	26
13	<i>p</i> -CH ₃ OC ₆ H ₄	H	<i>p</i> -CH ₃ OC ₆ H ₄	H	3	4ιγ	33
14	C ₆ H ₅	C ₆ H ₅	C ₆ H ₅	H	3	4ιδ	30

α. Συνθήκες αντίδρασης: **1** (2.00- 4.00 mmol), **2** (1.00- 10.00 mmol), **3** (5.00-6.00 mmol), AcOH (40 mL) β. Χρόνος αντίδρασης μετά την προσθήκη των **1** και **2** γ. απομονωμένο προϊόν με flash χρωματογραφία δ. αναλογία *cis:trans* 40:100 ε. αναλογία *cis:trans* 50:100.

Η αντίδραση διερευνήθηκε περαιτέρω με τη χρήση υποκαταστατών είτε στο διπλό δεσμό του στυρολίου, όπως για παράδειγμα το α -μεθυλοστυρόλιο, είτε στον αρωματικό δακτύλιο, όπως το p -μεθοξυστυρόλιο (Σχήμα 31). Τα αποτελέσματα παρατίθενται στον Πίνακα 2. Όλες οι αντιδράσεις διεξήχθησαν στους 80 °C για 2-4 ώρες και απέδωσαν τα αναμενόμενα προϊόντα με μέτριες έως εξαιρετικές αποδόσεις. Παρατηρείται ότι η εισαγωγή χλωρίου στον αρωματικό δακτύλιο του στυρολίου οδηγεί σε σημαντική μείωση της απόδοσης (α/α 3, Πίνακας 2). Αντίθετα η εισαγωγή μιας μεθόξυ ομάδας έχει σαν αποτέλεσμα την αύξηση της απόδοσης (α/α 2, Πίνακας 2). Αυτό πιθανά να οφείλεται σε περαιτέρω σταθεροποίηση της ρίζας μετά την προσβολή από την 1,3-κυκλοεξαδιόνη, καθώς η MeO ομάδα δρα ως δότης ηλεκτρονίων. Αντίθετα ο χλώρο υποκαταστάτης πρέπει να αποσταθεροποιεί τη ρίζα. Καλύτερες αποδόσεις διυδροφουρανίων παρατηρούνται στην περίπτωση του α -μεθυλοστυρολίου (69%, α/α 4, Πίνακας 2) αλλά και του α -μεθυλο- p -χλωροστυρολίου (53%, α/α 5, Πίνακας 2), γεγονός που οφείλεται στη δημιουργία τριτοταγούς ρίζας, η οποία είναι σταθερότερη των αντίστοιχων δευτεροταγών. Η χρήση της *trans*-ανεθόλης έδωσε το αντίστοιχο διυδροφουράνιο **4στ** με εξαιρετική απόδοση 99% (α/α 6, Πίνακας 2) υποδεικνύοντας την *trans* στεreoχημεία των προϊόντων. Γεγονός ιδιαίτερα ευχάριστο καθώς η *trans*-διαμόρφωση απαντάται σε πολλούς μητρικούς δακτυλίους φυσικών προϊόντων.⁷⁷

Αποκλειστικά *trans*-προϊόντα με μέτριες αποδόσεις λαμβάνονται και με χρήση του *trans* στυλβενίου και *trans-p*-μεθοξυστυλβενίου (α/α 11, 12, Πίνακας 2). Αντίθετα, στις αντιδράσεις με το φαινυλο-2-προπενυλοσουλφίδιο **2θ** αλλά και τον *cis*-φαινυλο-2-προπενυλαιθέρα **2ι**, η απόδοση μειώνεται (α/α 9, 10, Πίνακας 2) και χαλάει η τόπο-εκλεκτικότητα της αντίδρασης, καθώς λαμβάνονται μίγματα διαστερομερών και όχι μόνον *trans*-προϊόντα. Το πιο παρεμποδισμένο τριφαινυλοαιθυλένιο **2ιδ** αποδίδει 30% του

αντίστοιχου διυδροφουρανίου **4ιδ**. Ενώ η δοκιμή του τετραϋποκατεστημένου τετραφαινυλοαιθυλενίου δεν οδήγησε σε προϊόν.

Παρατηρώντας την εξαιρετική απόδοση αλλά και την τοποεκλεκτικότητα της αντίδρασης της 1,3-κυκλοεξαδιόνης με την *trans*-ανεθόλη, αποφασίστηκε η περαιτέρω μελέτη της αντίδρασης. Τα αποτελέσματα παρουσιάζονται στον Πίνακα 3.

Πίνακας 3 Βέλτιστες συνθήκες οξειδωτικής κυκλοπροσθήκης της 1,3-κυκλοεξαδιόνης στην *trans*-ανεθόλη

α/α	Αναλογία	Χρόνος (h) ^α	Θερμοκρασία (°C) ^β	Απόδοση (%)
1	2 / 1 / 3	18	80	89
2	1 / 3 / 3	2	80	90
3	1 / 1 / 2	2	80	63 ^γ
4	1 / 1 / 1,3	18	80	50
5	1,5 / 1 / 3	2	80	46 ^δ
6	1 / 3 / 2	18	25	72
7	1 / 1 / 2	18	25	99
8	1 / 1 / 2	2	80	89 ^ε

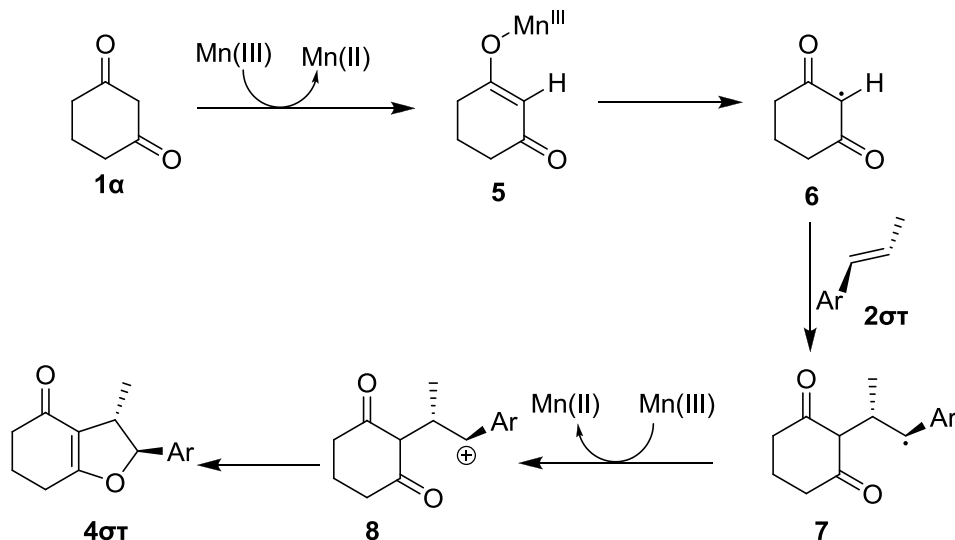
α. Η διάρκεια της αντίδρασης μετά την προσθήκη των **1α** και **2στ** β. Η θερμοκρασία μετά την προσθήκη των **1α** και **2στ** γ. Χρήση μίγματος E:Z 50:50 *trans* ανεθόλης. δ. Η προσθήκη των **1α** και **2στ** έγινε εξ' αρχής. στ. Έγινε χρήση Cu(OAc)₂ ως συνοξειδωτικό.

Η αντίδραση λειτουργεί εξίσου καλά (72%) και σε θερμοκρασία δωματίου (α/α 6, Πίνακας 3), αλλά όχι όταν δεν έχει προηγηθεί θέρμανση του Mn(OAc)₃· 2H₂O στους 80 °C (α/α 5, Πίνακας 3).

Η αναλογία των αντιδρώντων δεν φαίνεται να επηρεάζει ιδιαίτερα την απόδοση καθώς και με χρήση διαφορετικών αναλογιών οι αποδόσεις είναι συγκρίσιμες (α/α 1, 2, 7, Πίνακας 3). Όμως σημαντικό ρόλο παίζει η αναλογία της β-δικαρβονυλικής ένωσης προς το Mn(OAc)₃·2H₂O καθώς παρατηρείται ότι όταν η αναλογία είναι 1:1.3 η απόδοση υποδιπλασιάζεται (α/α 4, Πίνακας 3). Το γεγονός αυτό οδηγεί σε έναν πιθανό μηχανισμό (Σχήμα 32), ο οποίος περιλαμβάνει την αρχική οξείδωση ενός ηλεκτρονίου της β-δικαρβονυλικής ένωσης **1α** από ένα ισοδύναμο Mn(III) με σκοπό να αποδώσει τη ρίζα **6**.

Η ρίζα **6** προστίθεται στην *trans*-ανεθόλη αποδίδοντας τη ρίζα **7**, η οποία οξειδώνεται από ένα δεύτερο ισοδύναμο Mn(III) και σχηματίζει το κατιόν **8** που κυκλοποιείται προς το επιθυμητό διυδροφουράνιο **4στ**.

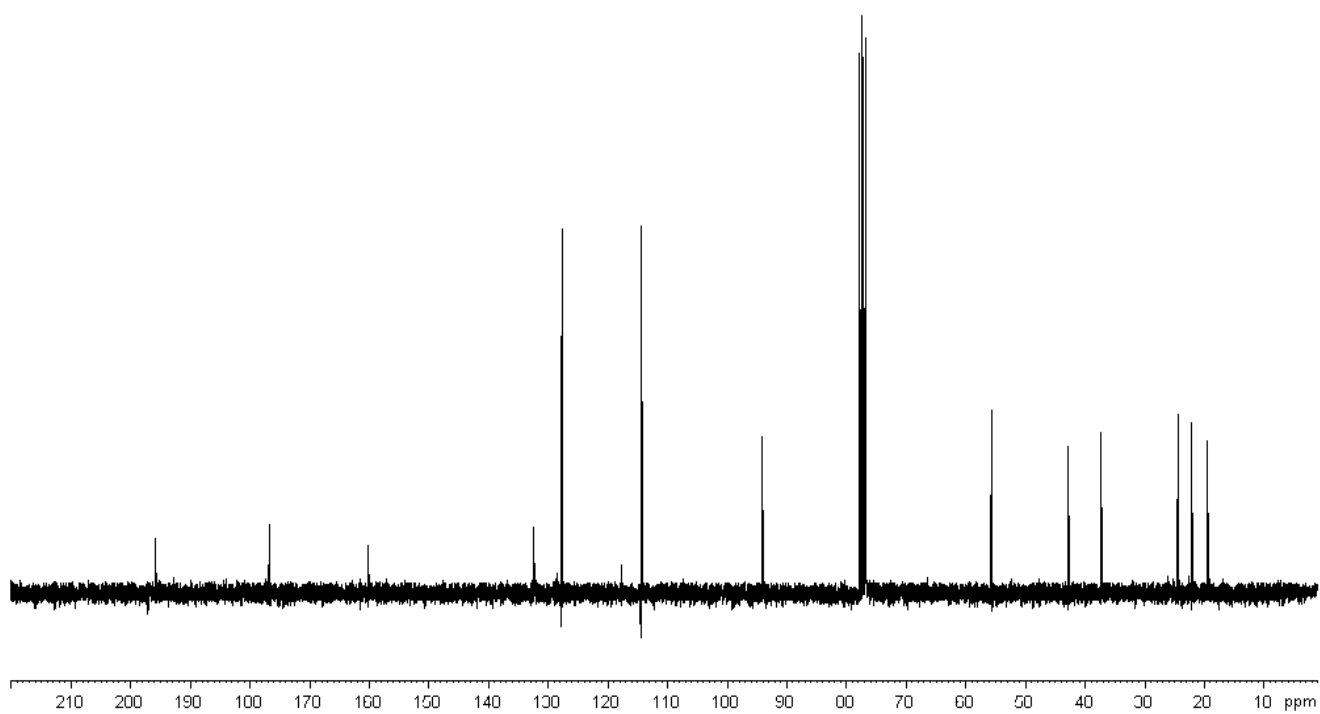
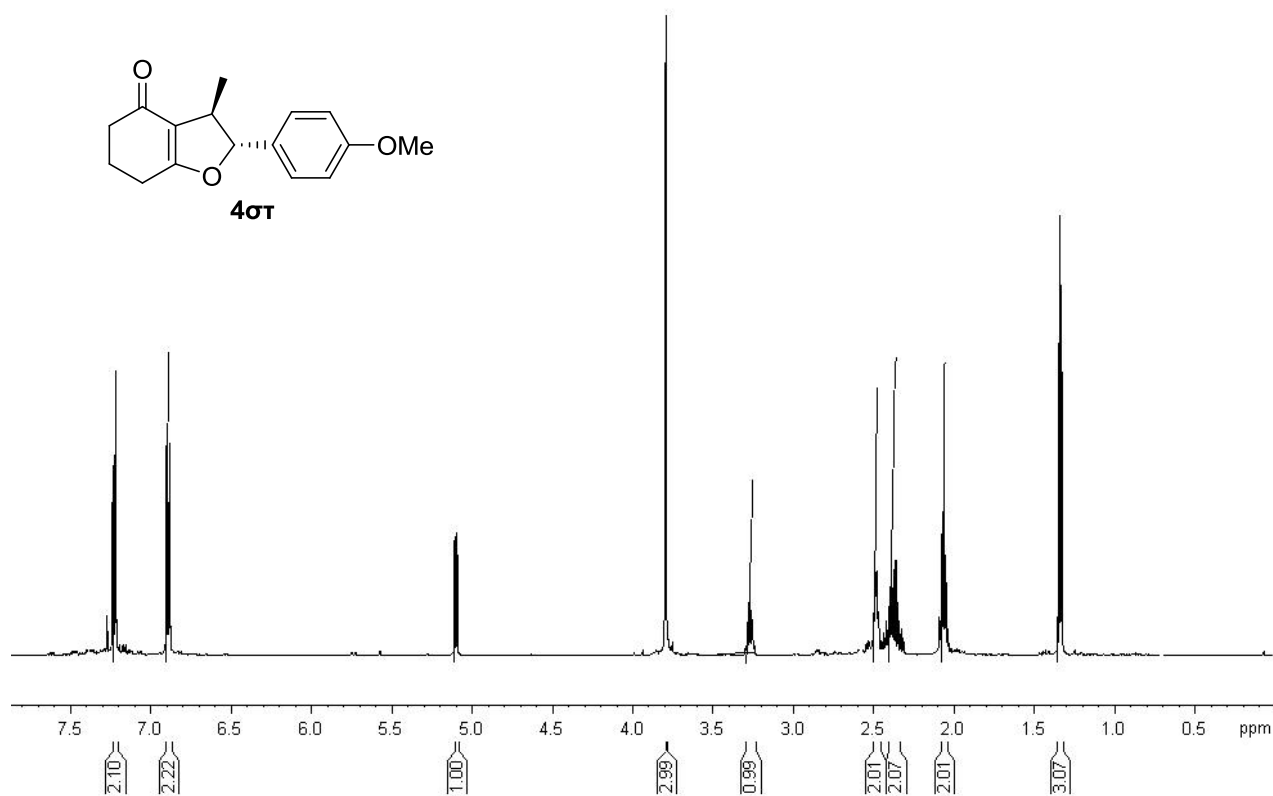
Σχήμα 32



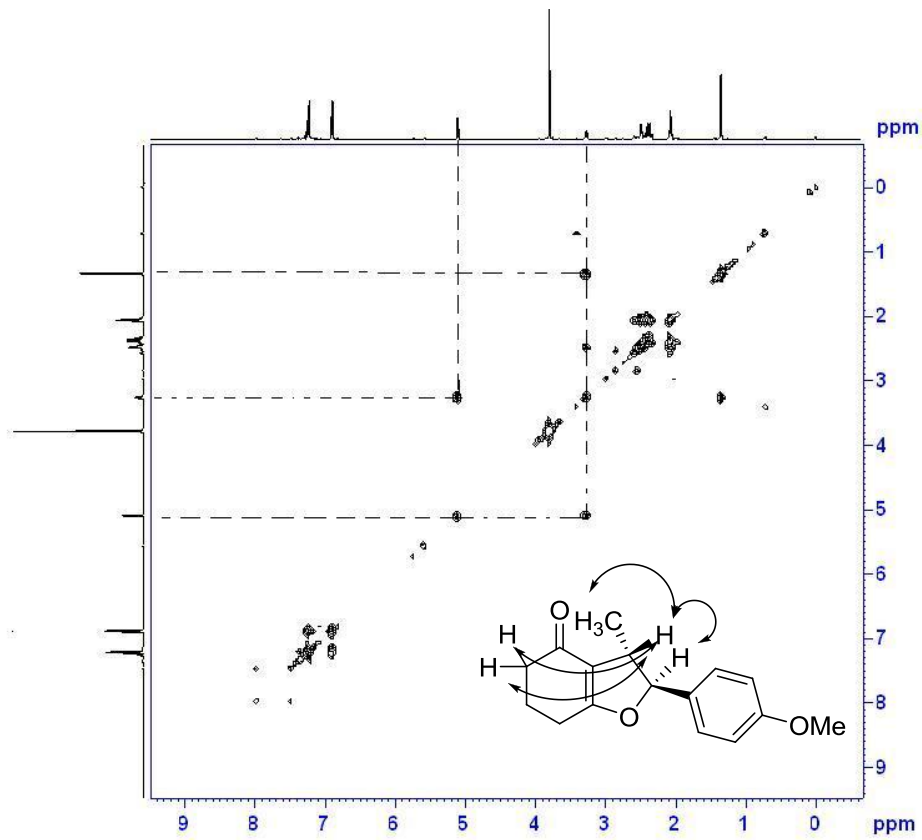
Η αντίδραση παρουσιάζει εξαιρετική τοποεκλεκτικότητα. Ακόμη και όταν χρησιμοποιείται μίγμα *cis:trans*-ανεθόλης απομονώνεται μόνον το *trans*-διαστερομερές με μειωμένη, όπως ήταν αναμενόμενο, απόδοση 63% (α/α 3, Πίνακας 3). Η *trans* στερεοχημεία των προϊόντων επιβεβαιώνεται από τη φασματοσκοπία NMR. Γνωρίζοντας ότι οι σταθερές σύζευξης των δυο πρωτονίων του διυδροφουρανικού δακτυλίου είναι σαφώς μεγαλύτερες για το *cis*-διαστερομερές ($J = 10 - 11$ Hz) ενώ για το *trans* ($J = 4 - 7$ Hz)⁷⁸ και παρατηρώντας στο ¹H NMR φάσμα τη σταθερά σύζευξης $J = 7$ Hz γίνεται αντιληπτό ότι μόνον το *trans*-διαστερομερές σχηματίζεται. Επιπρόσθετα, η ύπαρξη σήματος στο ROESY μεταξύ του C-1 πρωτονίου με τα πρωτόνια της μέθυλο ομάδας στη θέση C-2 υποδηλώνει την *trans*-σύνδεση των υποκαταστατών στο διυδροφουρανικό δακτύλιο.

Στο φάσμα ¹H NMR το πρωτόνιο στη θέση C-1 εμφανίζεται ως διπλή κορυφή στα 5.09 ppm με $J = 7.0$ Hz ενώ στο HSQC ο C-1 δίνει σήμα στα 93.9 ppm. Το πρωτόνιο στη θέση

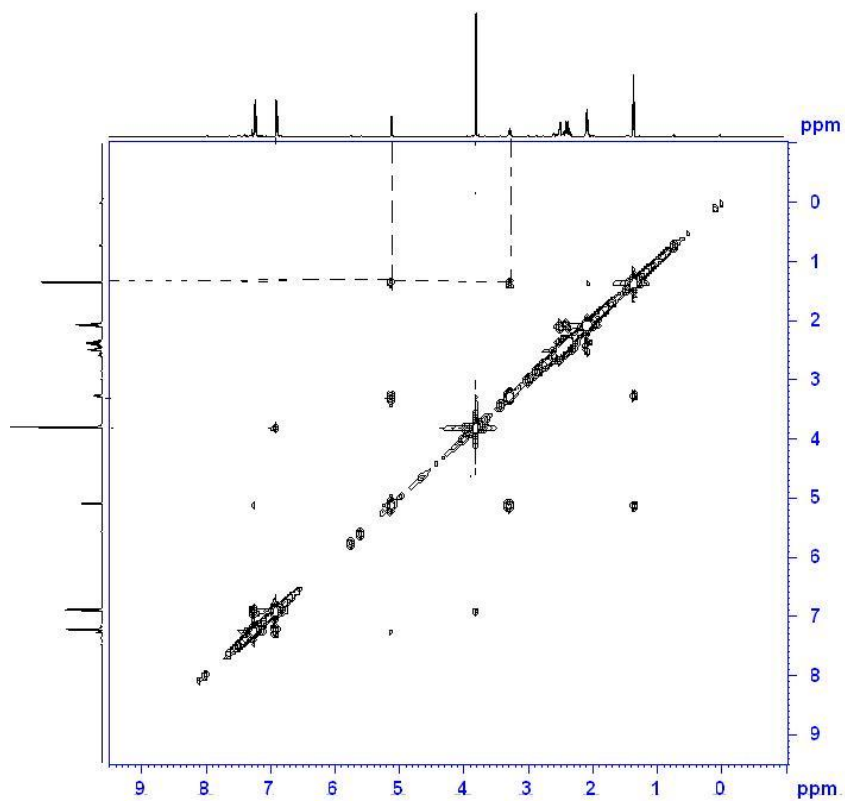
C-2 εμφανίζει μια πενταπλή κορυφή στα 3.26 ppm με $J = 6.8$ Hz και από το HSQC διακρίνουμε ότι ο C-2 δίνει σήμα στα 43.2 ppm. Τα πρωτόνια στις θέσεις C-1 και C-2 δίνουν σήμα στο COSY. Στο HMBC το H-1 δίνει σήμα με την μέθυλο ομάδα της θέσης 2 στα 19.0 ppm με τον C-2 στα 42.3 ppm, τον C-3 στα 117.2 ppm, τον C-8 στα 177.0 ppm, τον C-4' στα 131.8 ppm και τον C-3 στα 127.3 ppm. Το H-2 δίνει σήμα στο COSY με την μέθυλο ομάδα της θέσης 2 και τα δύο πρωτόνια της θέσης 5. Στο HMBC το H-2 δίνει σήμα με την μέθυλο ομάδα στα 19.0 ppm, τον C-1 στα 93.9 ppm, τον C-3 στα 117.2 ppm τον C-4' στα 131.8 ppm και τον C-8 στα 177.0 ppm. Τα πρωτόνια της θέσης 5 εμφανίζουν πολλαπλή κορυφή στα 2.30 – 2.43 ppm και αντιστοιχούν στον άνθρακα που δίνει σήμα στα 36.7 ppm, όπως φαίνεται στο HSQC. Στο HMBC δίνουν σήματα με τους άνθρακες C-3 στα 117.2 ppm, τον C-6 στα 21.7 ppm, τον C-7 στα 124.0 ppm και την καρβόνυλο ομάδα στη θέση C-4 στα 195.9 ppm. Τα πρωτόνια στη θέση 6 εμφανίζονται ως πενταπλή κορυφή στα 2,06 ppm με $J = 6,7$ Hz και στο COSY δίνουν σήμα με τα πρωτόνια των θέσεων C-5 και C-7. Η πενταπλή αυτή κορυφή στο HSQC δίνει σήμα με τον άνθρακα στα 21.7 ppm και στο HMBC με τον C-5 στα 36.7 ppm, τον C-7 στα 24.0 ppm, τον C-8 στα 177.0 ppm και την καρβόνυλο ομάδα στη θέση C-4 στα 195.9 ppm. Τα πρωτόνια της θέσης 7 εμφανίζονται ως πολλαπλή κορυφή στα 2.46- 2.49 ppm και αντιστοιχούν στον άνθρακα στα 24.0 ppm, όπως φαίνεται στο HSQC. Στο HMBC τα πρωτόνια αυτά δίνουν σήμα με τους άνθρακες C-6 στα 21.7 ppm, C-5 στα 36.7 ppm, C-3 στα 117.2 ppm και C-8 στα 117.0 ppm. Τέλος, η *p*-MeO ομάδα του φαινυλίου που συνδέεται στη θέση C-1 εμφανίζεται ως απλή κορυφή στα 3.78 ppm και δίνει σήμα στο HSQC στα 55.2 ppm. Στο HMBC δίνει σήμα με τον C-1' στα 159.7 ppm. Η μέθυλο ομάδα στη θέση C-2 εμφανίζεται ως διπλή κορυφή στα 1.33 ppm με $J = 6.8$ Hz και αντιστοιχεί στον άνθρακα στα 19.0 ppm ενώ στο HMBC δίνει σήματα με τον C-2 στα 42.3 ppm, τον C-1 στα 93.9 ppm και τον C-3 στα 117.2 ppm.



Εικόνα 3: ^1H και ^{13}C NMR φάσματα του παραγώγου **4στ**.



Εικόνα 4: COSY φάσμα του παραγώγου 4στ.

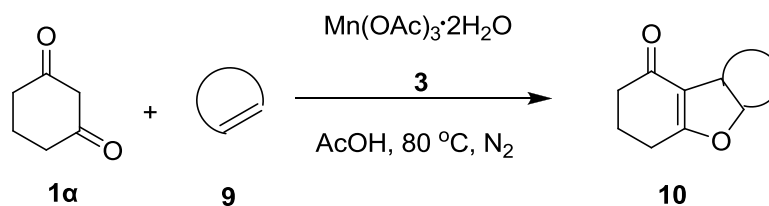


Εικόνα 5: ROESY φάσμα του παραγώγου 4στ.

2.2 Αντιδράσεις της 1,3-κυκλοεξαδιόνης με κυκλικά αλκένια


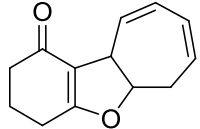
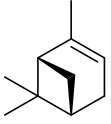
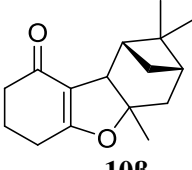
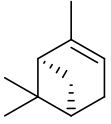
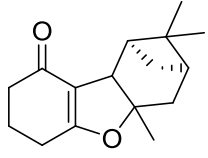
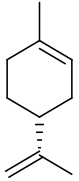
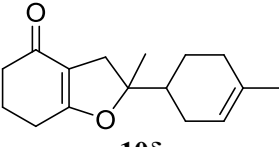
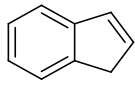
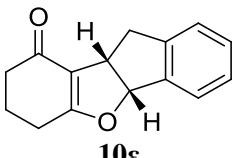
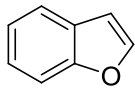
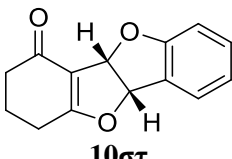
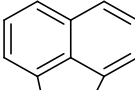
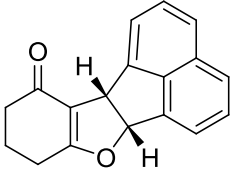
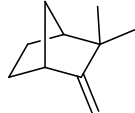
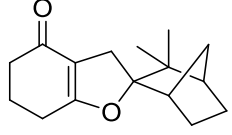
Εξίσου καλά αντιδρούν και τα κυκλικά αλκένια με την 1,3-κυκλοεξαδιόνη οδηγώντας στα διυδροφουρανικά παράγωγα **10** με καλές αποδόσεις (Σχήμα 33).

Σχήμα 33



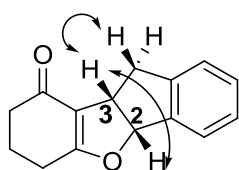
Τα αποτελέσματα παρουσιάζονται στον Πίνακα 4. Οι αντιδράσεις διεξήχθησαν με σταδιακή προσθήκη διαλύματος 1,3-κυκλοεξαδιόνης και αλκενίου σε οξικό οξύ, σε διάλυμα $\text{Mn}(\text{OAc})_3 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ σε οξικό οξύ, που είχε ήδη θερμανθεί στους $70\text{ }^\circ\text{C}$ για 30 λεπτά, σε αδρανή ατμόσφαιρα αζώτου. Καλύτερο αντιδραστήριο σε αυτές τις κυκλοποιήσεις φαίνεται να είναι το ινδένιο καθώς κατά την αντίδρασή του με την 1,3-κυκλοεξαδιόνη απομονώνεται το *cis*-2,3-διυδροφουράνιο **10ε** με απόδοση 55% (α/α 5, Πίνακας 4). Εξίσου καλά φαίνεται να αντιδρούν και το λιμονένιο (39%, α/α 4, Πίνακας 4), το καμφένιο (46%, α/α 8, Πίνακας 4) αλλά και το (*S*)-πινένιο (41%, α/α 2, Πίνακας 4) το ακεναφθαλένιο (34%, α/α 7, Πίνακας 4). Αντίθετα, το (*R*)-πινένιο και το κυκλοεπτατριένιο δεν οδηγούν σε υψηλές αποδόσεις προϊόντων (α/α 1, 2, Πίνακας 4). Το βενζο[*b*]φουράνιο αντιδρά επίσης στις ίδιες συνθήκες με ελαφρά χαμηλότερη απόδοση (α/α 6, Πίνακας 4) αλλά διατηρεί την τοπο-εκλεκτικότητα της αντίδρασης, αποδίδοντας αποκλειστικά το *cis*-στερεοϊσομερές.

Πίνακας 4 Αντίδραση 1,3-κυκλοεξαδιόνης με κυκλικά αλκένια παρουσία $Mn(OAc)_3 \cdot 2H_2O^a$

α/α	Αλκένιο	Χρόνος (h) ^β	Προϊόν ^γ	Απόδοση (%)
1	 9a	17	 10a	18
2	 9b	3	 10b	41
3	 9c	17	 10c	12
4	 9d	3	 10d	39
5	 9e	17	 10e	55
6	 9στ	3	 10στ	33
7	 9ζ	17	 10ζ	34
8	 9η	3	 10η	46

α. Συνθήκες αντίδρασης: **1a** (2.00- 4.00 mmol), **9** (2.00- 10.00 mmol), **3** (5.00-6.00 mmol), AcOH (40 mL) β. Χρόνος αντίδρασης μετά την προσθήκη των **1** και **9** γ. απομονωμένο προϊόν με flash χρωματογραφία στήλης.

Η *cis* διαμόρφωση του διυδροφουρανίου **10στ** επιβεβαιώνεται με φασματοσκοπία NMR. Το πρωτόνιο στη θέση 2 εμφανίζει μια διπλή κορυφή στα 6.17 ppm με $J = 8.9$ Hz, η οποία αντιστοιχεί σε μεθινικά πρωτόνια με *cis* διαμόρφωση. Η κορυφή αυτή δίνει σήμα στο HSQC με τον C-2 στα 93.2 ppm. Ενώ το μόνο σήμα στο COSY είναι αυτό με το πρωτόνιο της θέσης 3. Το πρωτόνιο της θέσης 3 εμφανίζεται σαν πολλαπλή κορυφή στα 4.01- 3.94 ppm και δίνει σήμα με τον άνθρακα στα 41.7 ppm στο HSQC.



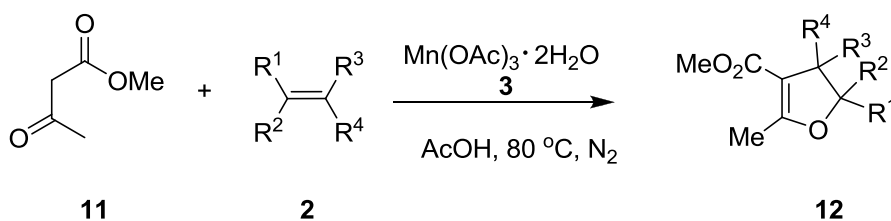
Εικόνα 6: Συζεύξεις COSY του παραγώγου **11ε**.

Το H-3 δίνει σήματα στο COSY με το πρωτόνιο της θέσης 2 και με τα δύο πρωτόνια του πενταμελούς δακτυλίου του ινδενίου. Τα δύο αυτά πρωτόνια εμφανίζουν δύο διπλές διπλών κορυφές στα 3.31 ($J = 17.1, 8.3$ Hz) και 3.13 ($J = 17.1, 2.3$ Hz) και όπως φαίνεται στο HSQC ανήκουν στον άνθρακα που εμφανίζει σήμα στα 37.3 ppm ενώ αλληλεπιδρούν μόνο με τα πρωτόνια της θέσης 3 στο COSY.

2.3 Αντιδράσεις άκυκλων δικετονών με άκυκλα αλκένια παρουσία $Mn(OAc)_3 \cdot 2H_2O$

Όπως ήδη αναφέρθηκε η 1,3-κυκλοεξαδιόνη αποτελεί ένα καλό υπόστρωμα στις οξειδωτικές κυκλοπροσθήκες και μελετήθηκε εκτενώς. Εξίσου καλά μπορούν να αντιδράσουν και άλλες άκυκλες β -δικαρβονυλικές ενώσεις, όπως είναι ο ακετοξικός μεθυλεστέρας ή η ακετυλοακετόνη, οδηγώντας στα αντίστοιχα διυδροφουράνια.

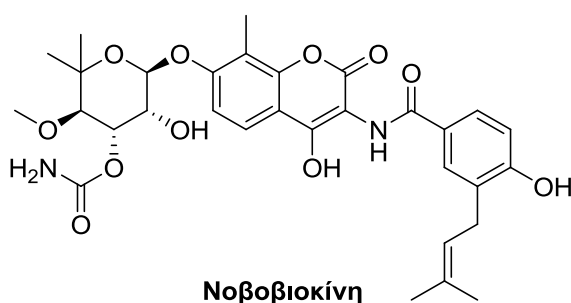
Σχήμα 34



2.4 Οξειδωτικές κυκλοποιήσεις με $Mn(OAc)_3 \cdot 2H_2O$ της 4-υδροξυκουμαρίνης και της ναφθοκινόνης με άκυκλα αλκένια

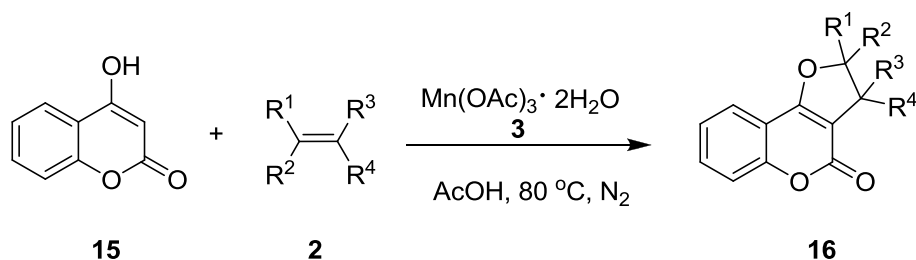
Οι κουμαρίνες καθώς και τα παράγωγα τους παρουσιάζουν μεγάλη βιολογική δραστηριότητα και για αυτό το λόγο έχουν χρησιμοποιηθεί εκτεταμένα ως φάρμακα ενάντια πολλές παθήσεις, όπως το άσθμα, ο καρκίνος αλλά και κοινές λοιμώξεις.⁷⁹ Χαρακτηριστικό παράδειγμα αποτελεί η νοβοβιοκίνη (Εικόνα 7), η οποία παρουσιάζει αντιμικροβιακή δράση έναντι των gram (+) βακτηρίων.⁸⁰

Οι κινόνες επίσης απαντώνται σε όλα τα ζωικά και φυτικά αναπνευστικά κύτταρα, όπου λειτουργούν ως μεταφορείς ηλεκτρονίων σε αλυσίδες που σχετίζονται με την κυτταρική αναπνοή και τη φωτοσύνθεση. Για τους λόγους αυτούς η σύνθεση τόσο κουμαρινικών όσο και ναφθοκινονικών παραγώγων έχει προσελκύσει το ερευνητικό ενδιαφέρον. Στη βιβλιογραφία έχουν αναφερθεί ποικίλες μέθοδοι σύνθεσής τους, όπως μέσω αντιδράσεων κυκλοποίησης α,β -ακόρεστων ιμινιακών αλάτων,⁸¹ ή μέσω αποσύνθεσης διαζοενώσεων.⁸² Στις οξειδωτικές κυκλοπροσθήκες η 4-υδροξυκουμαρίνη αλλά και η 2-υδροξυ-ναφθοκινόνη αντιδρούν με πλούσια ηλεκτρονικά αλκένια, παρουσία $Mn(OAc)_3 \cdot 2H_2O$ σε οξικό οξύ στους 80 °C, παρέχοντας τα αναμενόμενα διυδροφουρανικά κουμαρινικά και κινονικά παράγωγα με απόλυτη στερεο-εκλεκτικότητα και εξαιρετες αποδόσεις.



Εικόνα 7: Δομή του κουμαρινικού παραγώγου – Νοβοβιοκίνη.

Σχήμα 36



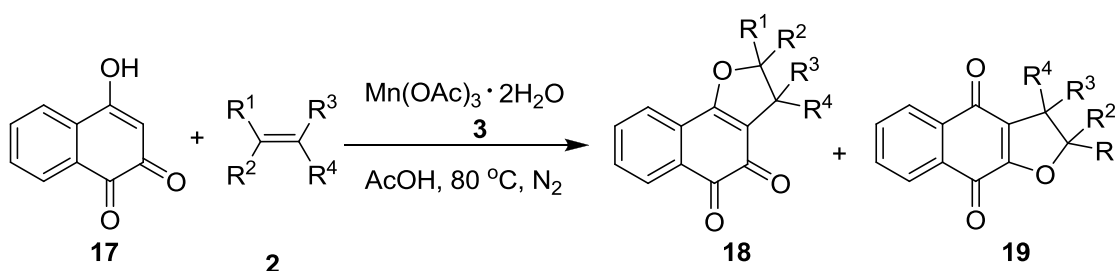
Αρχικά εξετάστηκε η αντίδραση της 4-υδροξυκουμαρίνης με το στυρόλιο. Η 4-υδροξυκουμαρίνη αποτελεί τη σταθερή μορφή της 2,4-χρωμανοδιόνης. Η άλλη ταυτομερής δομή, η οποία είναι εξαιρετικά ασταθής αποτελεί η 2-υδροξυχρωμόνη. Η 4-υδροξυκουμαρίνη διαθέτει την ισχυρά ενεργοποιημένη θέση 3 για πυρηνόφιλη προσβολή, λόγω του υδροξυλίου της θέσης 4 που δρα ως δότης ηλεκτρονίων και του καρβονυλίου της θέσης 2 που δρα ως δέκτης ηλεκτρονίων. Ως προϊόν της αντίδρασης λαμβάνεται μόνον το γωνιακό κουμαρινικό παράγωγο **16**, γεγονός που πιθανά οφείλεται στην αργή διαδικασία ενολοποίησης του εστερικού καρβονυλίου που διαθέτει η 4-υδροξυκουμαρίνη. Σε διάλυμα Mn(OAc)₃·2H₂O σε οξικό οξύ, που είχε ήδη θερμανθεί στους 70 °C για 30 λεπτά, προστέθηκε διάλυμα 4-υδροξυκουμαρίνης και στυρολίου σε οξικό οξύ. Το μίγμα της αντίδρασης παρέμεινε υπό ανάδευση στους 80 °C για 17 ώρες και έδωσε το κουμαρινικό παράγωγο **16a** με εξαιρετική απόδοση 92% (α/α 1, Πίνακας 6). Ανάλογα αντιδρά και το α-μεθυλοστυρόλιο, αποδίδοντας ποσοτικά το διυδροφουράνιο **16δ**. Η αντίδραση της 4-υδροξυκουμαρίνης με την *trans*-ανεθόλη πραγματοποιήθηκε με σκοπό τη μελέτη της στερεοχημείας της αντίδρασης. Και σε αυτή την περίπτωση λήφθηκε μόνον το *trans*-διυδροφουράνιο **16στ** με 85% απόδοση. Τα αποτελέσματα παρατίθενται στον Πίνακα 6.

Πίνακας 6 Οξειδωτικές κυκλοπροσθήκες της 4-υδροξυκουμαρίνης με άκυκλα αλκένια^α

α/α	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	Χρόνος (h) ^β	Προϊόν ^γ	Απόδοση (%)
1	C ₆ H ₅	H	H	H	17	17α	92
2	C ₆ H ₅	CH ₃	H	H	2	17δ	100
3	p-CH ₃ OC ₆ H ₅	H	H	CH ₃	2	17στ	84

α. Συνθήκες αντίδρασης: **15** (2.40 mmol), **2** (2.00- 10.00 mmol), **3** (5.00-6.00 mmol), AcOH (40 mL) β. Χρόνος αντίδρασης μετά την προσθήκη των **15** και **2** γ. απομονωμένο προϊόν με flash χρωματογραφία στήλης.

Εφόσον και η σύνθεση φουροκινονών παρουσιάζει φαρμακευτικό ενδιαφέρον, μελετήθηκαν οι αντιδράσεις της 4-υδροξυαφθοκινόνης με τα ίδια αλκένια που χρησιμοποιήθηκαν και στις αντιδράσεις με την 4-υδροξυκουμαρίνη.

Σχήμα 37

Οι αντιδράσεις βαίνουν ικανοποιητικά, αποδίδοντας μέτριες έως καλές αποδόσεις και των δύο αναμενόμενων προϊόντων, σε αντίθεση με την περίπτωση της κουμαρίνης. Η διαφορά αυτή όπως ήδη αναφέρθηκε πρέπει να οφείλεται στην χρονική διαφορά που απαιτείται για την ενολοποίηση του εστερικού καρβονυλίου στην περίπτωση της 4-υδροξυκουμαρίνης, έναντι της ενολοποίησης του κετονικού καρβονυλίου στην περίπτωση της 4-υδροξυαφθοκινόνης. Η ταχεία ενολοποίηση του κετονικού καρβονυλίου οδηγεί και στα δύο αναμενόμενα προϊόντα, στο γωνιακό κινονικό παράγωγο **18** και στο γραμμικό κινονικό παράγωγο **19**. Τα αποτελέσματα παρουσιάζονται στον Πίνακα 7.

Πίνακας 7 Σύνθεση φουροκινονών^α

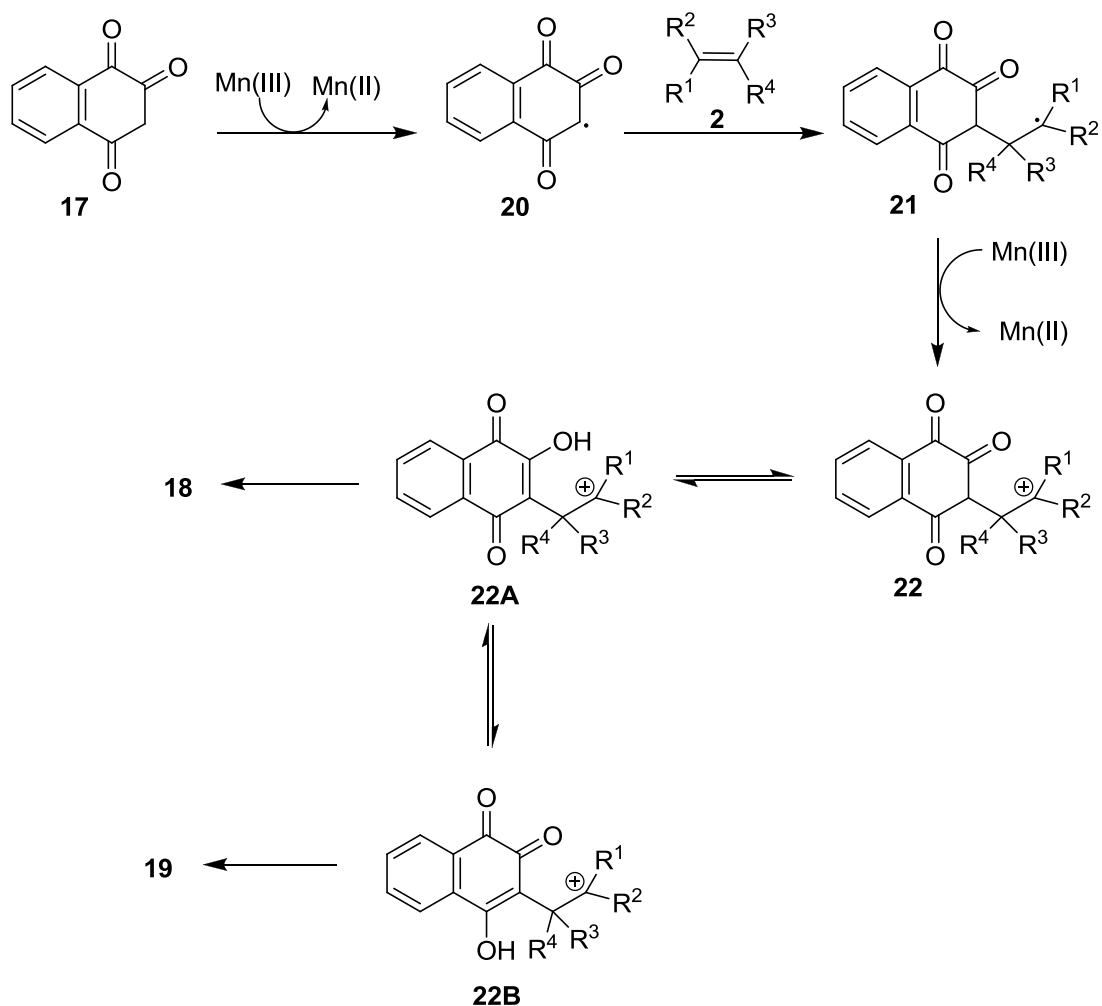
α/α	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	Χρόνος (h) ^β	Προϊόντα ^γ (Απόδοση %)
1	C ₆ H ₅	H	H	H	17	18α (16) 19α (57)
2	C ₆ H ₅	CH ₃	H	H	2	- 19δ (77)
3	p-CH ₃ OC ₆ H ₅	H	H	CH ₃	2	18στ (13) 19στ (13)

α. Συνθήκες αντίδρασης: **17** (2.40 mmol), **2** (7.00- 10.00 mmol), **3** (5.00 mmol), AcOH (40 mL) β. Χρόνος αντίδρασης μετά την προσθήκη των **17** και **2** γ. απομονωμένα προϊόντα με flash χρωματογραφία στήλης.

Οι αντιδράσεις διεξήχθησαν όπως ακριβώς και στην περίπτωση της 4-υδροξικουμαρίνης. Η αντίδραση της ναφθοκινόνης **17** με το στυρόλιο απέδωσε ως κύριο προϊόν, το γραμμικό και πιο ευκίνητο διυδροφουράνιο **19α** με απόδοση 57% και ως παραπροϊόν το γωνιακό φουροκινονικό παράγωγο **18α** με απόδοση 16%. Στην περίπτωση του α-μεθυλοστυρολίου δεν παρατηρήθηκε το γωνιακό διυδροφουράνιο αλλά λήφθηκε μόνον το γραμμικό προϊόν με πολύ καλή απόδοση 77% (α/α 2, Πίνακας 7). Η *trans*-ανεθόλη δεν φαίνεται να αποτελεί ένα καλό αντιδραστήριο στις κυκλοποιήσεις αυτές καθώς απέδωσε μόλις 13% του γραμμικού παραγώγου **19στ** και 13% του αντίστοιχου γωνιακού **18στ**.

Τα αποτελέσματα αυτά υποδεικνύουν την πιθανή μηχανιστική πορεία, η οποία είναι ανάλογη με αυτή που έχει ήδη αναφερθεί (Σχήμα 32). Αρχική δημιουργία της δραστηκής ρίζας **20** με χρήση ενός ισοδύναμου Mn(OAc)₃·2H₂O, προσθήκη του αλκενίου και περαιτέρω οξείδωση της ρίζας **21** προς το καρβοκατιόν **22** με χρήση ακόμη ενός ισοδύναμου Mn(OAc)₃·2H₂O, ταυτομερίωση στο 2-υδρόξυ- (**23Α**) ή στο 4-υδρόξυ- (**23Β**) ταυτομερές, οδηγεί στο σχηματισμό της γωνιακής φουροκινόνης **18** και της γραμμικής φουροκινόνης **19**, αντίστοιχα.

Σχήμα 38



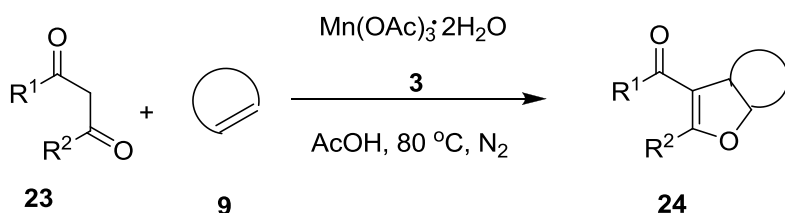
Ο διαχωρισμός των δύο ισομερών πραγματοποιήθηκε με flash χρωματογραφία στήλης, και τα δύο προϊόντα ταυτοποιήθηκαν με φασματοσκοπία NMR, IR και HRMS. Και στα δύο ισομερή τα πρωτόνια της θέσης 2 εμφανίζονται ως χαρακτηριστική διπλή κορυφή στα 5.40 ppm ($J = 7.2$ Hz) και στα 5.33 ppm ($J = 7.2$ Hz) για το γωνιακό **18στ** και το γραμμικό **19στ**, αντίστοιχα. Τα πρωτόνια της θέσης 3 εμφανίζονται ως πολλαπλή κορυφή στα 3.70 – 3.58 ppm για το *p*-φουρακινονικό παράγωγο και στα 3.62 – 3.51 ppm για το *o*-φουρακινονικό. Περισσότερα στοιχεία λαμβάνονται από τα φάσματα υπέρυθρου. Η δόνηση τάσης της καρβόνυλο ομάδας στο *p*-φουρακινονικό παράγωγο **19στ** εμφανίζεται

σε χαμηλότερους κυματάριθμους (1684, 1628 cm^{-1}) ενώ στο *o*-φουρανικό παράγωγο εμφανίζονται στα 1736, 1702 cm^{-1} . Το γεγονός αυτό οφείλεται στην εκτεταμένη συζυγία που παρουσιάζει το *p*-φουρακινονικό παράγωγο έναντι του αντίστοιχου *o*-υποκατεστημένου, που έχει ως αποτέλεσμα την μετατόπιση των τιμών απορροφήσεων σε μεγαλύτερα μήκη κύματος.

2.5 Οξειδωτικές κυκλοπροσθήκες ινδενίου και ακεναφθαλενίου με β -δικαρβονυλικές ενώσεις

Οι οξειδωτικές κυκλοποιήσεις β -δικαρβονυλικών ενώσεων με κυκλικά αλκένια οδηγούν σε βενζο[b]φουρανικά παράγωγα και ανήκουν σε μια κατηγορία αντιδράσεων που δεν έχουν μελετηθεί ιδιαίτερα.

Σχήμα 39



Το ινδένιο και το ακεναφθαλένιο αποτελούν δυο ευρέως χρησιμοποιούμενα αντιδραστήρια. Έτσι, μελετήθηκαν οι αντιδράσεις και των δυο εξίσου με διάφορες β -δικαρβονυλικές ενώσεις, οδηγώντας στα βενζο[b]φουρανικά παράγωγα με μέτριες έως καλές αποδόσεις. Τα αποτελέσματα παρουσιάζονται στον Πίνακα 8.

Πίνακας 8 Οξειδωτικές κυκλοπροσθήκες ινδενίου και ακεναφθαλενίου με β -δικαρβονυλικές ενώσεις.^a

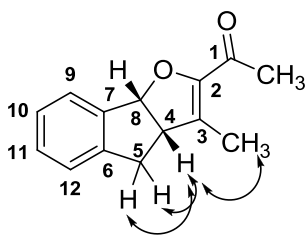
α/α	R ¹	R ²	Αλκένιο	Προϊόν ^b	Απόδοση (%)
1	CH ₃	CH ₃	9ε	24α	55
2	CH ₃	CH ₃	9ζ	24β	42
3	CH ₃ O	CH ₃	9ε	24γ	38
4	CH ₃ O	CH ₃	9ζ	24δ	29
5	<i>o</i> -C ₆ H ₄ CO-		9ε	24ε	49
6	<i>o</i> -C ₆ H ₄ CO-		9ζ	24στ	26

α. Συνθήκες αντίδρασης: **23** (2.00 – 3.00 mmol), **9** (2.00 - 8.00 mmol), **3** (5.00 – 6.00 mmol), AcOH (40 mL) β. απομονωμένα προϊόντα με flash χρωματογραφία στήλης.

Οι αντιδράσεις διεξήχθησαν σε αδρανή ατμόσφαιρα αζώτου, με σταδιακή προσθήκη διαλύματος οξικού οξέος της εκάστοτε β -δικαρβονυλικής και του ινδενίου ή του ακεναφθαλενίου σε διάλυμα Mn(OAc)₃·2H₂O σε οξικό οξύ, που είχε ήδη θερμανθεί στους 70 °C για 30 λεπτά. Οι αντιδράσεις ολοκληρωνόταν μετά από 2 – 3 ώρες, όπου παρατηρούνταν και αποχρωματισμός του μίγματος της αντίδρασης. Από τον Πίνακα παρατηρείται ότι οι αντιδράσεις που πραγματοποιήθηκαν με ινδένιο απέδωσαν τα αναμενόμενα βενζο[b]φουράνια σε καλύτερες αποδόσεις. Κατά την αντίδραση της ακετυλοακετόνης με το ινδένιο λαμβάνεται το *cis*-διυδοφουρανικό παράγωγο **24α** με απόδοση 55%. Ο ακετοξικός μεθυλεστέρας αντιδρά καλά και με τα δύο διένια αποδίδοντας τα *cis*-βενζο[b]φουράνια με μέτριες αποδόσεις (α/α 4, 5, Πίνακας 8).

Η αντίδραση της 4-υδροξυκουμαρίνης με το ινδένιο απέδωσε το γωνιακό κουμαρινικό παράγωγο **24ε** με απόδοση 49%.

Η στερεοχημεία του προϊόντος **24α** υποδεικνύεται με φασματοσκοπία NMR.

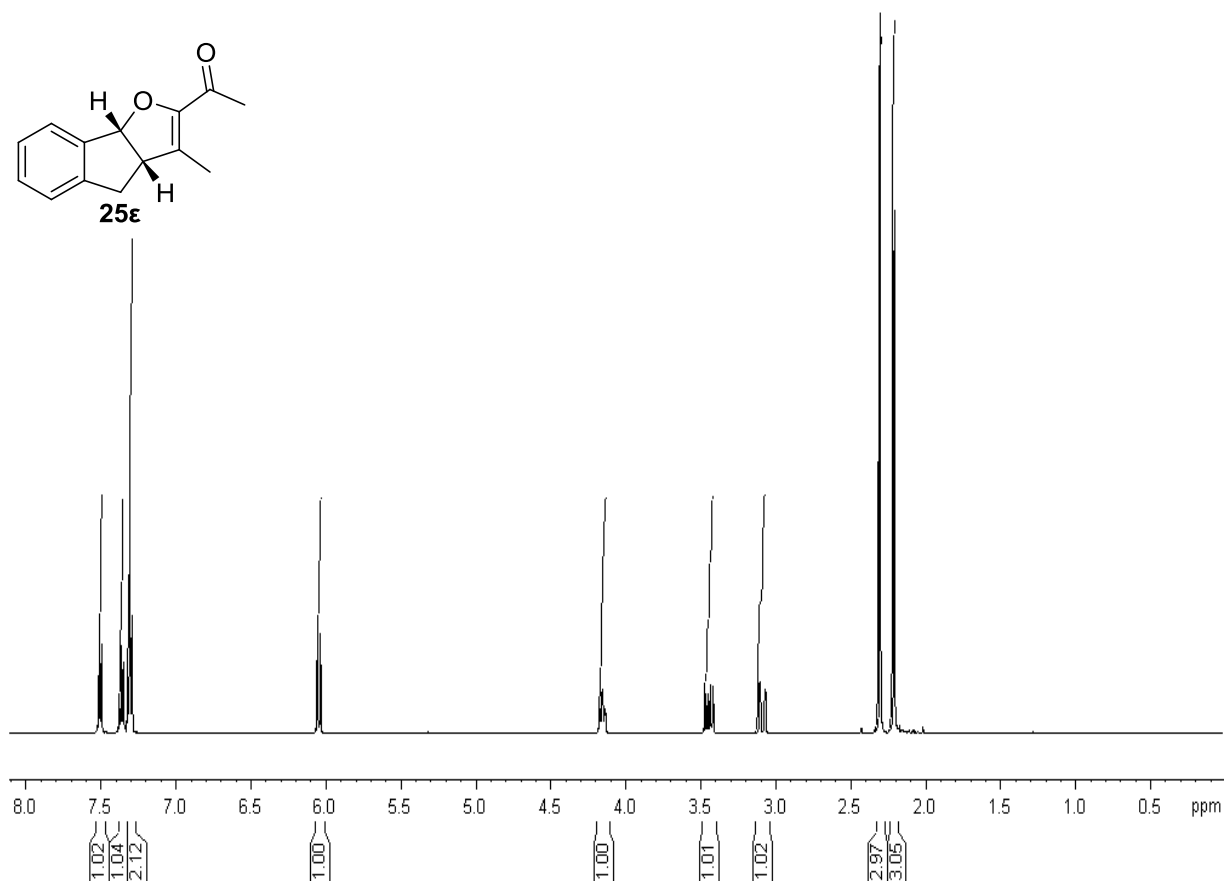


Εικόνα 8: COSY συζεύξεις του **24a**.

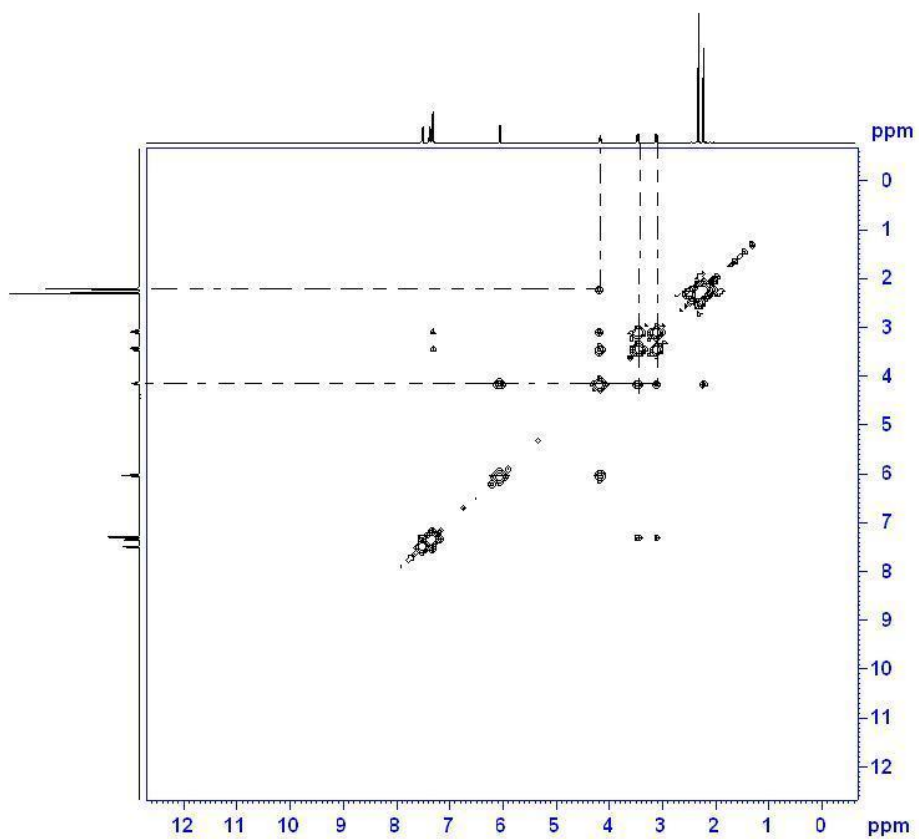
Το πρωτόνιο της θέσης 8 εμφανίζεται ως διπλή κορυφή στα 6.02 ppm με $J = 9.2$ Hz και από το HSQC διαπιστώνεται ότι ο άνθρακας δίνει σήμα στα 143.1 ppm. Και στο COSY αλληλεπιδρά με το πρωτόνιο της θέσης 4. Το πρωτόνιο της θέσης 4 εμφανίζεται στα 4.17 - 4.08 ppm ως πολλαπλή κορυφή και αντιστοιχεί στον άνθρακα που δίνει σήμα στα 45.5 ppm, σύμφωνα με το HSQC. Το πρωτόνιο της θέσης 4 στο COSY δίνει σήμα με τα πρωτόνια των θέσεων 5 και 8, καθώς και τα πρωτόνια της μέθυλο ομάδας στη θέση 3. Τα δύο πρωτόνια της θέσης 5, εμφανίζονται ως κορυφή διπλή διπλής στα 3.42 ppm με $J = 17.0$ Hz και 2.9 Hz και στα 3.06 ppm με $J = 17.1$ Hz και 2.9 Hz αντιστοίχως. Και ο άνθρακας εμφανίζει σήμα στα 39.5 ppm. Τα δύο αυτά πρωτόνια εμφανίζουν αλληλεπίδραση με το πρωτόνιο της θέσης 4 καθώς και ασθενές σήμα στο NOESY με τη μέθυλο ομάδα της θέσης 3. Τα αρωματικό πρωτόνιο της θέσης 9 εμφανίζεται ως πολλαπλή κορυφή μαζί με τα πρωτόνια των θέσεων 10 και 11 στα 7.34 – 7.25 ppm και αντιστοιχεί στον άνθρακα στα 125.3 ppm σύμφωνα με το HSQC. Και όπως είναι αναμενόμενο αλληλεπιδρά στο COSY με το πρωτόνιο της θέσης 10. Τα πρωτόνια των θέσεων 10 και 11 αντιστοιχούν στους άνθρακες στα 129.6 και 127.0 ppm, αντίστοιχα. Τέλος το πρωτόνιο της θέσης 12 εμφανίζεται ως πολλαπλή κορυφή στα 7.49 – 7.46 ppm και δίνει σήμα στο HSQC με τον άνθρακα στα 125.7 ppm. Το πρωτόνιο αυτό εμφανίζει αλληλεπίδραση στο COSY μόνο με το πρωτόνιο της θέσης 11. Η μέθυλο ομάδα που είναι συνδεδεμένη στο καρβονύλιο της θέσης 1 εμφανίζεται στα 2.28 ppm ως απλή κορυφή και

αντιστοιχεί στον άνθρακα στα 29.2 ppm, και η μέθυλο ομάδα της θέσης 3 εμφανίζεται ως διπλή κορυφή με $J = 1.2$ Hz στα 2.19 ppm και αντιστοιχεί στον άνθρακα στα 15.4 ppm.

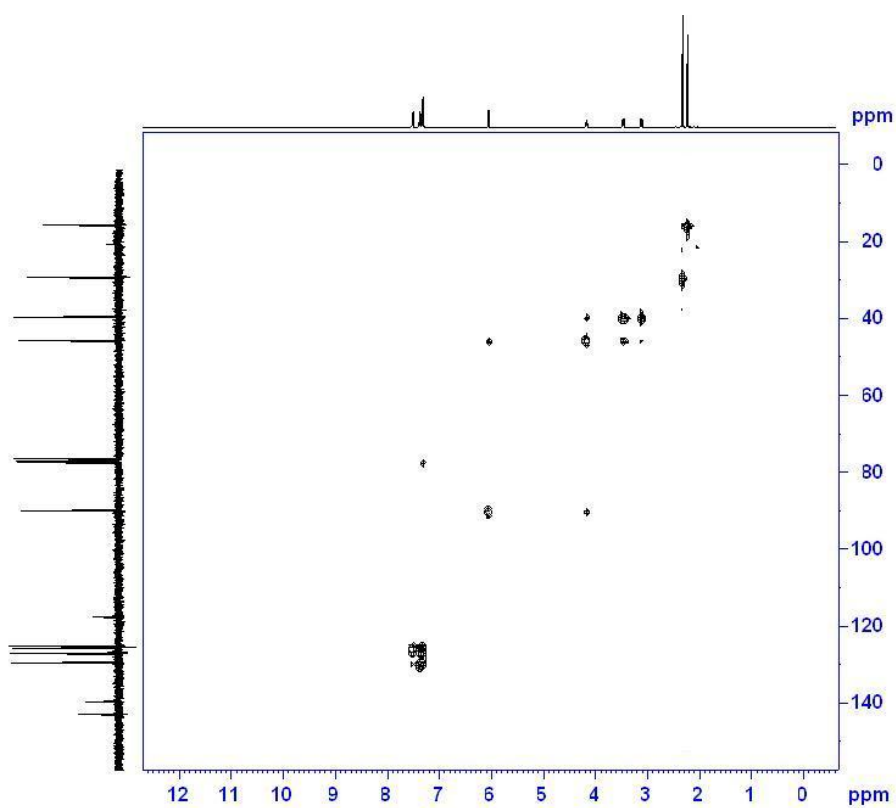
Η δομή επιβεβαιώνεται λόγω της τιμής της σταθεράς σύζευξης των πρωτονίων της θέσης 5, η οποίες συνάδουν με αυτές της *cis* διαμόρφωσης και της ύπαρξης σήματος στο NOESY των πρωτονίων της θέσης 4 με την μέθυλο ομάδα της θέσης 3.



Εικόνα 9: ¹H NMR φάσμα του παραγώγου **24a**.



Εικόνα 10: COSY φάσμα του παραγώγου **24α**.

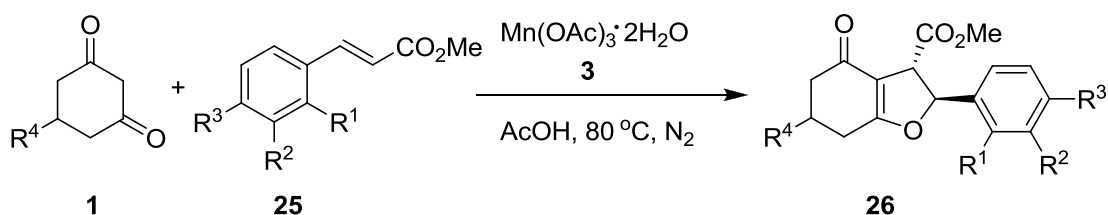


Εικόνα 11: HSQC φάσμα του παραγώγου **24α**.

2.6 Οξειδωτικές κυκλοποιήσεις της 1,3-κυκλοεξαδιόνης και υποκατεστημένων 1,3-κυκλοεξαδιονών με κινναμωνικούς εστέρες

Οι αντιδράσεις της 1,3-κυκλοεξαδιόνης με αλκένια, είτε κυκλικά είτε άκυκλα, μελετήθηκαν και περιγράφηκαν εκτενώς. Παρομοίως αντιδρούν και οι κινναμωνικοί εστέρες οδηγώντας σε διυδροφουρανικά παράγωγα (Σχήμα 40).

Σχήμα 40



Η χρήση του $\text{Mn}(\text{OAc})_3 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ στις κυκλοποιήσεις αυτές αποδείχτηκε πλεονεκτική καθώς οδήγησε στο σχηματισμό διυδροφουρανικών παραγώγων σε μέτριες έως πολύ καλές αποδόσεις. Οι αντιδράσεις διεξήχθησαν σε αδρανή ατμόσφαιρα αζώτου, με σταδιακή προσθήκη διαλύματος οξικού οξέος της 1,3-κυκλοεξαδιόνης και του εκάστοτε κινναμωνικού εστέρα, σε διάλυμα $\text{Mn}(\text{OAc})_3 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ σε οξικό οξύ, που είχε ήδη θερμανθεί στους $70\text{ }^\circ\text{C}$ για 30 λεπτά. Η ανάδευση στους $80\text{ }^\circ\text{C}$ συνεχιζόταν για 3 – 17 ώρες. Τα αποτελέσματα παρατίθενται στον Πίνακα 9.

Πίνακας 9 Οξειδωτικές κυκλοποιήσεις υποκ/νων 1,3-κυκλοεξαδιονών με κινναμωνικούς εστέρες^α

<i>a/a</i>	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	Χρόνος (h) ^β	Προϊόν ^γ	Απόδοση (%)
1	CH ₃ O	H	H	H	3	26α	50
2	H	CH ₃ O	H	H	3	26β	35
3	H	H	CH ₃ O	H	3	26γ	68
4	H	CH ₃ O	CH ₃ O	H	3	26δ	49
5	CH ₃ O	H	CH ₃ O	H	17	26ε	45
6	CH ₃ O	CH ₃ O	H	H	17	26στ	38
7	H	H	Cl	H	3	26ζ	49
8	CH ₃ O	H	CH ₃ O	CH ₃	17	26η	43
9	CH ₃ O	H	CH ₃ O	C ₆ H ₄	17	26θ	52
10	H	H	CH ₃ O	<i>p</i> -CH ₃ OC ₆ H ₄	17	26ι	79

a. Συνθήκες αντίδρασης: **1** (2.40- 4.00 mmol), **25** (2.00- 5.00 mmol), **3** (5.00-6.00 mmol), AcOH (40 mL) *β.* Χρόνος αντίδρασης μετά την προσθήκη των **1** και **25** *γ.* απομονωμένο προϊόν με flash χρωματογραφία στήλης.

Η αντίδραση της 1,3-κυκλοεξαδιόνης με τον *p*-μεθοξυκινναμωνικό εστέρα **25γ** οδήγησε στο σχηματισμό του *trans*-διδροφουρανίου **26γ**, με αρκετά καλή απόδοση 68%, υποδεικνύοντας την στέreo - και τόπο - εκλεκτικότητα της αντίδρασης. Αξίζει να σημειωθεί πως σε όλες τις αντιδράσεις απομονώθηκαν μόνον τα *trans* προϊόντα.

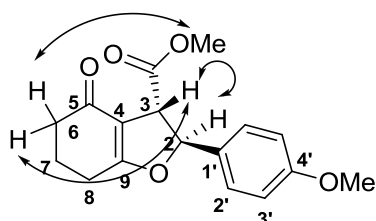
Ο *p*-χλωρο κινναμωνικός εστέρας **25ζ** δίνει 49% του αναμενόμενου διδροφουρανίου **26ζ**.

Η θέση του υποκαταστάτη στον αρωματικό δακτύλιο δεν φαίνεται να επηρεάζει ιδιαίτερα την δραστηριότητα του εστέρα. Πιο συγκεκριμένα, παρατηρείται ότι οι αποδόσεις είναι παραπλήσιες και τις τρεις περιπτώσεις με τον *ortho*, *meta*, *para* υποκατεστημένο εστέρα (*a/a* 1, 2, 3, Πίνακας 9). Κατά ανάλογο τρόπο δρα και η εισαγωγή δυο υποκαταστατών στον αρωματικό δακτύλιο, με μόνη διαφορά τις αυξημένες στερεοχημικές παρεμποδίσεις που οδηγούν σε πτώση της απόδοσης. Πιο αναλυτικά, στην περίπτωση του *o,p*-διμεθοξυ κινναμωνικού εστέρα **25ε** απομονώνεται το *trans*-διδροφουράνιο **26ε** με 45% απόδοση.

Η αντίδραση της 1,3-κυκλοεξαδιόνης με τον *o,m*-διμεθοξυκινναμωνικό εστέρα **25στ** οδηγεί στο αντίστοιχο διδροφουρανικό παράγωγο **26στ** με 49% απόδοση. Παρατηρώντας

ότι στα περισσότερα διυδροφουρανικά παράγωγα που απαντώνται σε φυσικά προϊόντα υπάρχει υποκαταστάτης στη θέση 7, αποφασίστηκε η εισαγωγή υποκαταστατών στη θέση 5 του κυκλοεξανικού δακτυλίου. Η εισαγωγή *p*-μεθοξυφαινύλο ομάδας στη θέση 5 της 1,3-κυκλοεξαδιόνης οδήγησε στο σχηματισμό του *trans*-διυδροφουρανίου **26i** με βελτιωμένη απόδοση 79%. Η εισαγωγή άλλων υποκαταστατών στο δακτύλιο της 1,3-κυκλοεξαδιόνης, όπως μέθυλο ομάδας και φαινύλο ομάδας οδήγησε στο σχηματισμό των αντίστοιχων διυδροφουρανίων **26η** και **26θ** με εξίσου καλές αποδόσεις (α/α 8, 9, Πίνακας 9).

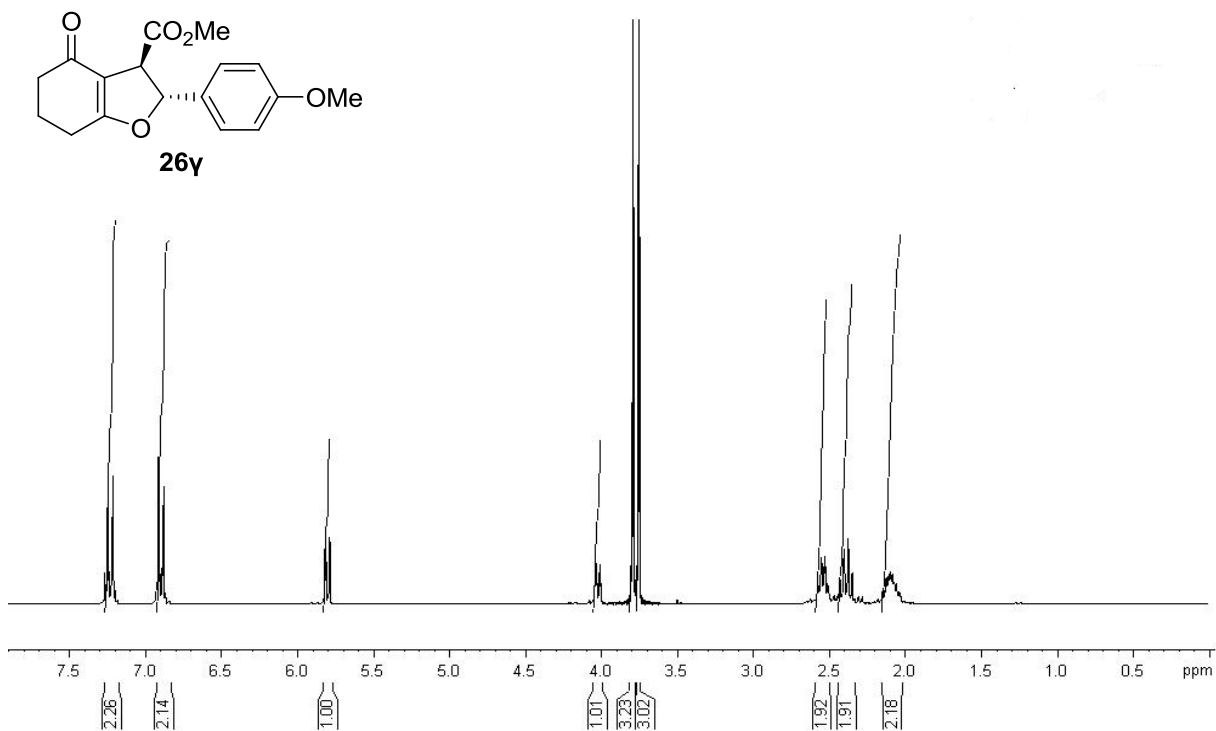
Η *trans* δομή του διυδροφουρανίου **26γ** ταυτοποιείται με φασματοσκοπία NMR δυο διαστάσεων. Αφενός η σταθερά σύζευξης των πρωτονίων στις θέσεις 2 και 3 ισούται με 6.7 Hz, αφετέρου η ύπαρξη σήματος στο NOESY μεταξύ του πρωτονίου της θέσης 3 και των *o*-πρωτονίων του αρωματικού δακτυλίου, υποδηλώνουν την *trans* διάταξη του προϊόντος.



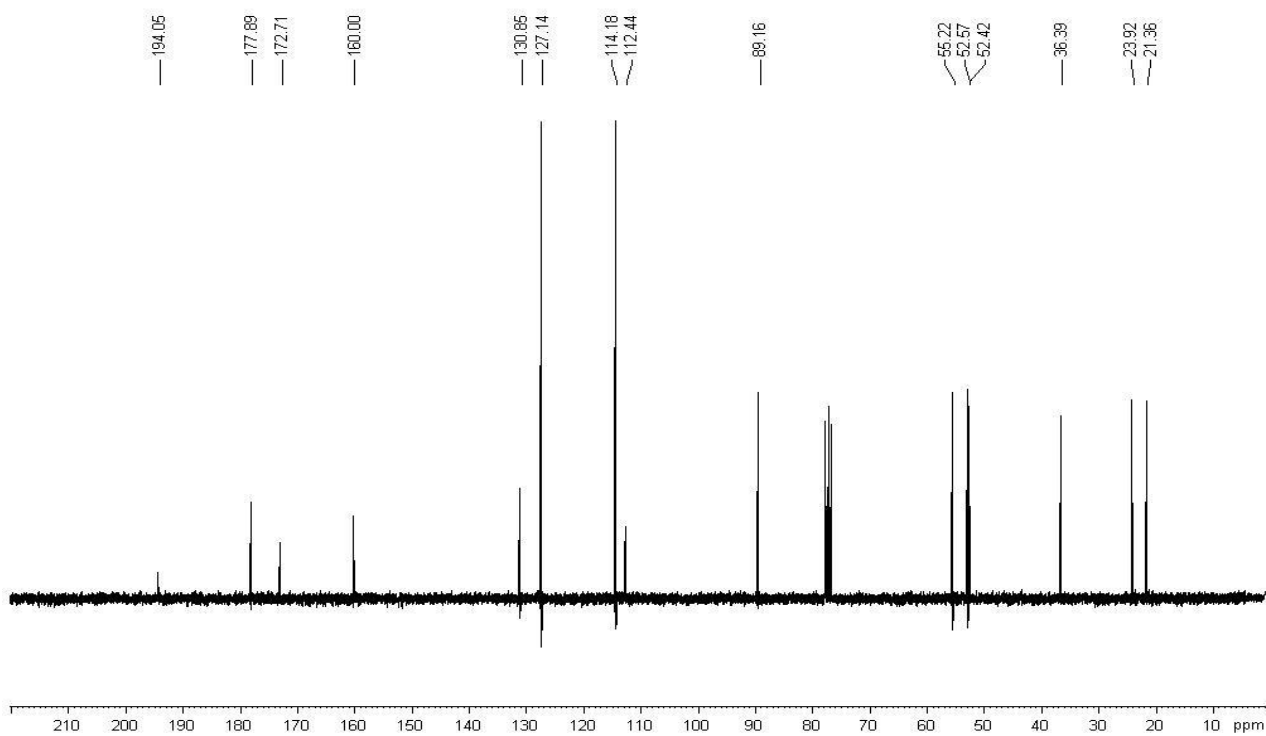
Εικόνα 12: COSY συζεύξεις του **26γ**

Στο φάσμα ^1H NMR το πρωτόνιο της θέσης 2 εμφανίζεται ως διπλή κορυφή στα 5.82 ppm με $J = 6.7$ Hz ενώ ο άνθρακας της ίδιας θέσης δίνει σήμα στα 8.3 ppm σύμφωνα με το HSQC. Το πρωτόνιο της θέσης 3 εμφανίζεται ως πολλαπλή κορυφή στα 4.00 ppm και ο άνθρακας της ίδιας θέσης δίνει σήμα στα 52.5 ppm. Στο HMBC το πρωτόνιο της θέσης 2 δίνει σήμα με τον άνθρακα της θέσης 3 στα 52.5 ppm, τον άνθρακα της θέσης 4 στα 112.6 ppm, τον C-3' και τον C-4' στα 127.3 ppm και 131.0 ppm αντίστοιχα, τον C-9 στα 178.2 ppm και με το καρβονύλιο της εστερικής ομάδας της θέσης 3 στα 172.9 ppm. Το πρωτόνιο

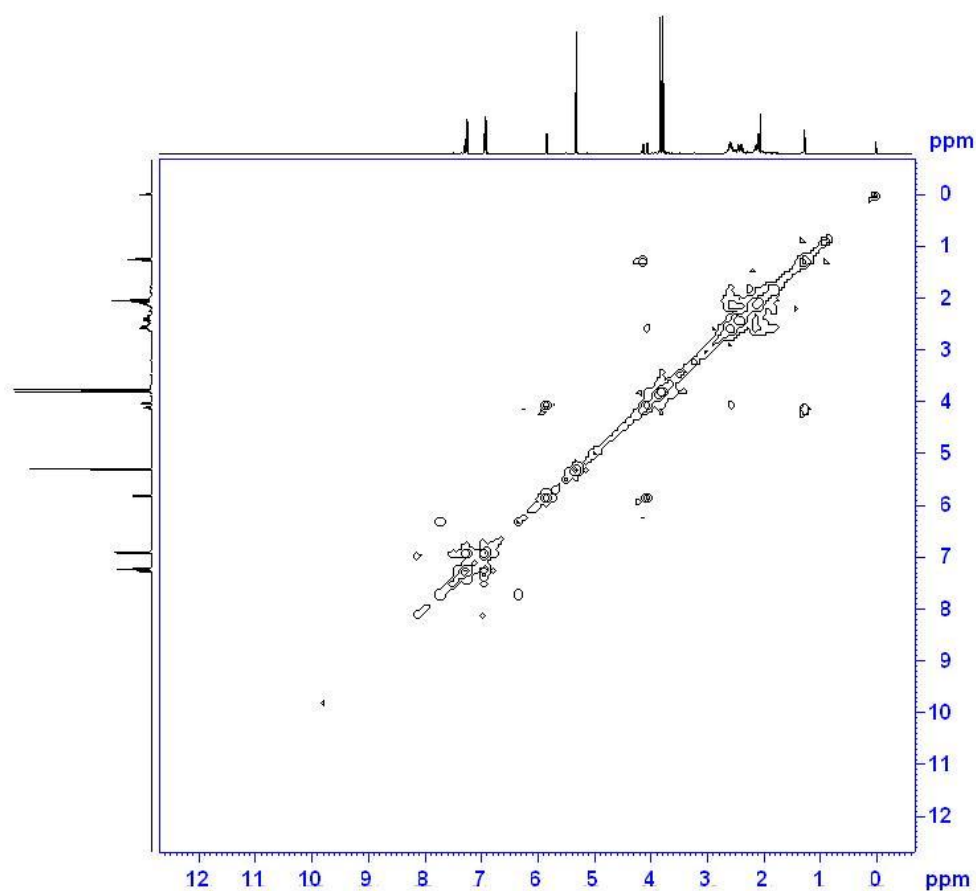
της θέσης 3 εμφανίζει τις εξής αλληλεπιδράσεις στο HMBC, με την μεθόξυ ομάδα της εστερικής ομάδας της θέσης 3 στα 52.8 ppm, τον C-2 στα 89.3 ppm, τον C-4 στα 112.6 ppm, τον C-4' στα 131.0 ppm, τον C-9 στα 178.2 ppm και με το καρβονύλιο της εστερικής ομάδας της θέσης 3 στα 172.9 ppm. Τα δυο αυτά πρωτόνια δίνουν σήμα στο COSY. Επίσης, το πρωτόνιο της θέσης 3 αλληλεπιδρά με τα δυο πρωτόνια της θέσης 6 στο COSY. Τα δυο πρωτόνια της θέσης 7 εμφανίζονται ως πολλαπλή κορυφή στα 2.09 – 2.15 ppm. Στο COSY δίνουν σήμα με το πρωτόνιο της θέσης 6 και 8. Ενώ ο C-7 εμφανίζεται στα 21.5 ppm σύμφωνα με το HSQC. Στο HMBC αλληλεπιδρά με τον C-6 στα 36.5 ppm, τον C-8 στα 24.0 ppm, τον C-9 στα 178.2 ppm και το καρβονύλιο της θέσης 5 στα 194.3 ppm. Τα δυο πρωτόνια της θέσης 8 εμφανίζουν πολλαπλή κορυφή στα 2.49 – 2.62 ppm και αντιστοιχούν στον άνθρακα που δίνει σήμα στα 36.5 ppm, στο HSQC. Στο HMBC, τα πρωτόνια αυτά αλληλεπιδρούν με τον C-4 στα 112.6 ppm, τον C-7 στα 21.5 ppm, τον C-6 στα 24.0 ppm και τον C-9 στα 178.2 ppm. Η *p*-μεθοξυ ομάδα του αρωματικού δακτυλίου εμφανίζεται ως απλή κορυφή στα 3.81 ppm, ενώ ο άνθρακας δίνει σήμα στα 55.4 ppm στο HSQC. Στο HMBC δίνει σήμα με τον C-1' στα 160.1 ppm. Τα πρωτόνια της μεθόξυ ομάδας που αποτελεί κομμάτι της εστερικής ομάδας της θέσης 3, εμφανίζεται ως απλή κορυφή στα 3.77 ppm και ο άνθρακας στα 52.8 ppm. Στο HMBC αλληλεπιδρά με το καρβονύλιο της εστερικής ομάδας στα 172.9 ppm.



Εικόνα 13: ¹H NMR φάσμα του παραγώγου **26γ**.



Εικόνα 14: ¹³C NMR φάσμα του παραγώγου **26γ**.



Εικόνα 15: COSY φάσμα του παραγώγου 26γ.

2.7 Οξειδωτικές κυκλοποιήσεις β-δικαρβονυλικών ενώσεων με τον *p*-μεθόξυ κινναμωνικό εστέρα

Όπως ήδη αναφέρθηκε ο *p*-μεθόξυ κινναμωνικός εστέρας αποτελεί ένα πολύ καλό υπόστρωμα στις οξειδωτικές κυκλοποιήσεις. Αντιδρώντας παρουσία $\text{Mn}(\text{OAc})_3 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ είτε με την 1,3-κυκλοεξαδιόνη είτε με την *p*-μεθοξυφαινυλο-1,3-κυκλοεξαδιόνη αποδίδει *trans*-διυδροφουράνια με αρκετά ικανοποιητικές αποδόσεις. Έτσι αποφασίστηκε η μελέτη των αντιδράσεών του με διάφορες, είτε κυκλικές, είτε άκυκλες β-δικαρβονυλικές ενώσεις (Σχήμα 41).

Σχήμα 41



Οι αντιδράσεις πραγματοποιήθηκαν με σταδιακή προσθήκη διαλύματος οξικού οξέος της εκάστοτε β -δικαρβονυλικής και του κινναμωνικού εστέρα σε διάλυμα $\text{Mn}(\text{OAc})_3 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ σε οξικό οξύ, που είχε ήδη θερμανθεί στους $70\text{ }^\circ\text{C}$ για 30 λεπτά. Οι αντιδράσεις ολοκληρωνόταν μετά από 3 έως 20 ώρες, ανάλογα και με το υπόστρωμα που χρησιμοποιήθηκε.

Πίνακας 10 Οξειδωτικές κυκλοπροσθήκες π -μεθοξυκινναμωνικού εστέρα με β -δικαρβονυλικές ενώσεις^a

α/α	R^1	R^2	Χρόνος (h) ^β	Προϊόν ^γ	Απόδοση (%)
1	CH_3	CH_3	17	27α	59
2	CH_3O	CH_3	17	27β	83
3	$\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$	C_6H_5	6	27γ	17
4	$(\text{CH}_2)_2$		20	27δ	16
5	$\text{O}-\text{C}_6\text{H}_4\text{CO}$		3	27ε	60

^a. Συνθήκες αντίδρασης: **23** (2.40 – 4.00 mmol), **26γ** (2.00 - 5.00 mmol), **3** (5.00 – 6.00 mmol), AcOH (40 mL) ^β. Χρόνος αντίδρασης μετά την προσθήκη των **23** και **26γ** ^γ. απομονωμένα προϊόντα με flash χρωματογραφία στήλης.

Όπως παρουσιάζεται στον Πίνακα 10, η καλύτερη απόδοση (83%) λαμβάνεται από την αντίδραση του p -μεθοξυκινναμωνικού εστέρα **25γ** με τον ακετοξικό μεθυλεστέρα **11**. Καλές αποδόσεις λαμβάνονται και από τις αντιδράσεις της ακετυλοακετόνης και της 4-υδροξυκουμαρίνης (α/α 2, 5, Πίνακας 10). Στην αντίδραση της 4-υδροξυκουμαρίνης με τον εστέρα λαμβάνεται μόνον το γωνιακό κουμαρινικό παράγωγο με 60% απόδοση. Η λιγότερο δραστική 1,3-κυκλοπενταδιόνη κατά την αντίδραση της με τον συγκεκριμένο εστέρα αποδίδει μόλις 16% του αναμενόμενου διυδροφουρανικού παραγώγου **28δ**. Εξίσου

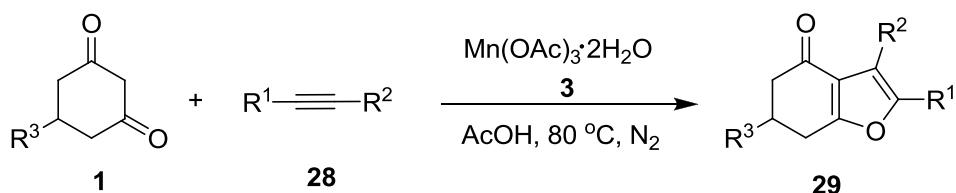
χαμηλή απόδοση λαμβάνεται και από την αντίδραση του οξικού φαινυλεστέρα (α/α 3, Πίνακας 10).

2.8 Οξειδωτικές κυκλοπροσθήκες αλκυνίων με β -δικαρβονυλικές ενώσεις

Τα φουράνια αποτελούν τις πλέον διαδεδομένες ετεροκυκλικές ενώσεις που απαντώνται στη φύση.⁸³ Συχνά αποτελούν τους μητρικούς δακτυλίους φυσικών προϊόντων που απομονώνονται από φυτά ή θαλάσσιους οργανισμούς.⁸⁴ Παρόλο που έχουν αναφερθεί πολλές μέθοδοι σύνθεσης τέτοιων παραγώγων, ο σχηματισμός τους από μια μόνο αντίδραση δεν έχει μελετηθεί εκτεταμένα.⁸⁵

Η οξειδωτική κυκλοποίηση με χρήση μεταλλικών αλάτων [Mn(III), Ce(IV), Co(II), Ag(I), V(V)] αποτελεί μια σημαντική και ευρέως διαδεδομένη μέθοδο σύνθεσης τέτοιου τύπου ετεροκυκλικών ενώσεων.⁸⁶ Η αντίδραση οξειδωτικής κυκλοπροσθήκης αλκυνίων σε 1,3-δικαρβονυλικές ενώσεις παρουσία $Mn(OAc)_3 \cdot 2H_2O$ (Σχήμα 42) αποτελεί μια απλή μέθοδο σύνθεσης συμπυκνωμένων φουρανίων με συνθετικό πλεονέκτημα τη παραγωγή σε μία μόνο αντίδραση.

Σχήμα 42



Μελετήθηκαν οι αντιδράσεις της 1,3-κυκλοεξαδιόνης και της *p*-μεθοξυφαινυλο-1,3-κυκλοεξαδιόνης με διάφορα αλκύνια παρουσία $Mn(OAc)_3 \cdot 2H_2O$. Οι αντιδράσεις διεξήχθησαν με διαλύτη οξικό οξύ, σε αδρανή ατμόσφαιρα αζώτου, σε θερμοκρασία 80 °C

για 1 - 17 ώρες. Η αντίδραση της 1,3-κυκλοεξαδιόνης **1a** με το φαινυλοακετυλένιο **28a** έδωσε το τριυποκατεστημένο φουράνιο **29a** με αρκετά ικανοποιητική απόδοση 59%. Παρομοίως, το *p*-μεθοξυφαινυλοακετυλένιο οδηγεί στο αντίστοιχο φουρανικό παράγωγο με ελαφρά βελτιωμένη απόδοση (67%).

Η εισαγωγή υποκαταστάτη στον δακτύλιο της 1,3-κυκλοεξαδιόνης δεν φαίνεται να επηρεάζει την απόδοση της αντίδρασης καθώς κατά την αντίδραση της -μεθοξυφαινυλο-1,3-κυκλοεξαδιόνης και του φαινυλοακετυλενίου **28a** λαμβάνεται 60% του αναμενόμενου τριυποκατεστημένου φουρανίου **29ε**. Η απόδοση μειώνεται δραματικά στις περιπτώσεις των εσωτερικών αλκυνίων, όπως το τολάνιο, που κατά την οξειδωτική του κυκλοπροσθήκη στην 1,3-κυκλοεξαδιόνη λαμβάνεται μόλις 12% του τετραυποκατεστημένου φουρανίου **29γ** (α/α 3, Πίνακας 11). Η ύπαρξη εστερικής ομάδας σε γειτονική θέση ως προς τον τριπλό δεσμό δε φαίνεται να αλλάζει ιδιαίτερα την απόδοση, καθώς στην περίπτωση του **28δ** το τετραυποκατεστημένο φουράνιο σχηματίζεται με 24% απόδοση (α/α 4, Πίνακας 11).

Πίνακας 11 Οξειδωτικές κυκλοπροσθήκες αλκυνίων σε 1,3-δικετόνες^α

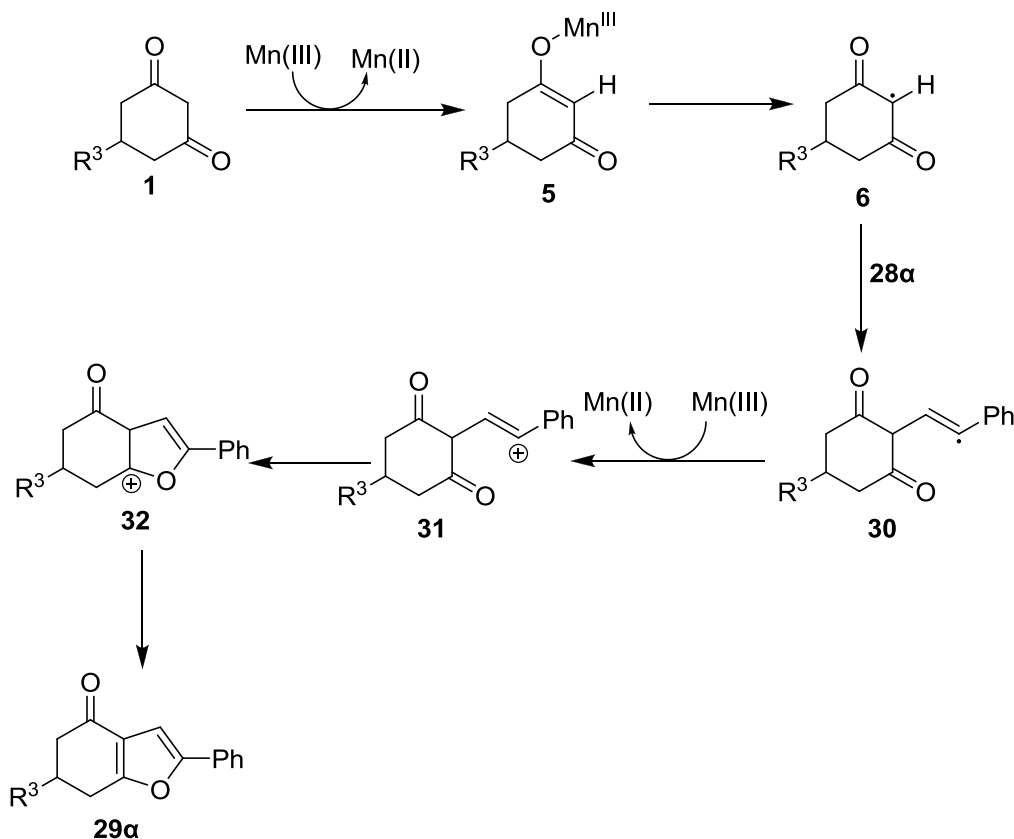
α/α	R ¹	R ²	R ³	Χρόνος (h) ^β	Προϊόν ^γ	Απόδοση (%)
1	C ₆ H ₅	H	H	17	29a	59
2	<i>p</i> -CH ₃ OC ₆ H ₅	H	H	8	29β	67
3	C ₆ H ₅	C ₆ H ₅	H	3	29γ	12
4	C ₆ H ₅	CO ₂ C ₂ H ₅	H	3	29δ	24
5	C ₆ H ₅	H	<i>p</i> -CH ₃ OC ₆ H ₅	3	29ε	60

α. Συνθήκες αντίδρασης: **1** (2.40- 4.00 mmol), **28** (2.00- 10.00 mmol), **3** (5.00-6.00 mmol), AcOH (40 mL) β. Χρόνος αντίδρασης μετά την προσθήκη των **1** και **28** γ. απομονωμένο προϊόν με flash χρωματογραφία στήλης.

Ένας πιθανός μηχανισμός, ανάλογος με αυτόν κατά το σχηματισμό των διυδροφουρανικών παραγώγων (Σχήμα 32), περιγράφεται στο Σχήμα 43. Η 1,3-δικαρβονυλική ένωση οξειδώνεται από ένα ισοδύναμο Mn(III) αποδίδοντας την ρίζα 6, στην οποία προστίθεται το αλκύνιο **28a** αποδίδοντας τη ρίζα **30**. Ένα δεύτερο ισοδύναμο

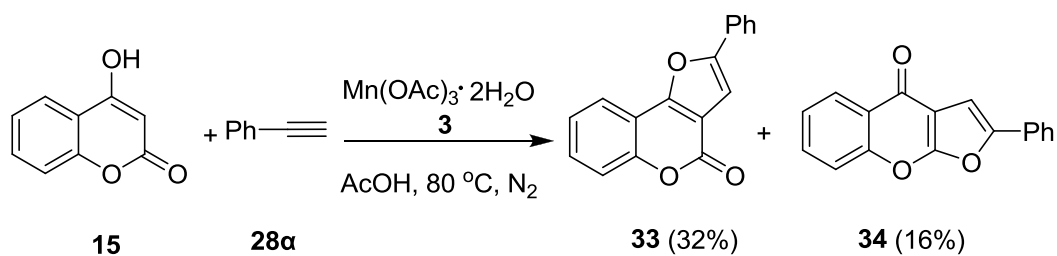
Mn(III) οξειδώνει τη ρίζα προς το καρβοκατιόν **31** το οποίο έπειτα από κυκλοποίηση και απώλεια ενός πρωτονίου οδηγεί στο σχηματισμό του τριυποκατεστημένου φουρανίου **29α**.

Σχήμα 43



Με σκοπό την επέκταση αυτής της μεθόδου σύνθεσης φουρανικών παραγώγων, μελετήθηκε η αντίδραση της 4-υδροξυκουμαρίνης με το φαινυλοακετυλένιο (Σχήμα 44).

Σχήμα 44



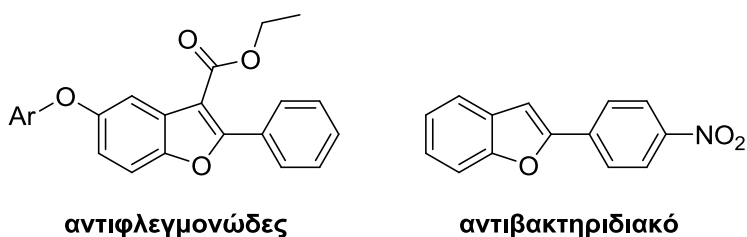
Η προσθήκη διαλύματος οξικού οξέος της 4-υδροξυκουμαρίνης και του φαινυλοακετυλενίου σε διάλυμα $Mn(OAc)_3 \cdot 2H_2O$ σε οξικό οξύ, που είχε ήδη θερμανθεί στους $70\text{ }^\circ\text{C}$ για 30 λεπτά, και η μετέπειτα παραμονή του μίγματος της αντίδρασης στους $80\text{ }^\circ\text{C}$ για 3 ώρες οδήγησε στο σχηματισμό της φουροκουμαρίνης **33** με 32% απόδοση και της φουροχρωμόνης **34** με απόδοση 16% (Σχήμα 44).

Ο διαχωρισμός του μίγματος των δύο ισομερών πραγματοποιήθηκε με flash χρωματογραφία στήλης και η ταυτοποίησή τους με φασματοσκοπία NMR και IR. Στο ^1H NMR φάσμα το πρωτόνιο της θέσης 2 εμφανίζεται σαν απλή κορυφή στα 7.09 ppm για το γωνιακό ισομερές **33** και στα 7.13 ppm για το αντίστοιχο γραμμικό **34**. Εμπειρικά διαπιστώθηκε ότι στο φάσμα ^1H NMR του γωνιακού ισομερούς **33**, τα *ortho* πρωτόνια του αρωματικού δακτυλίου του στυρολίου εμφανίζονται ως πολλαπλή κορυφή στα 7.51-7.44 ppm, ανάμεσα στα υπόλοιπα αρωματικά πρωτόνια ενώ στο φάσμα ^1H NMR του γραμμικού ισομερούς **34**, το αρωματικό πρωτόνιο της θέσης 6, του δακτυλίου της 4-υδροξυκουμαρίνης, εμφανίζεται εκτός της περιοχής των αρωματικών πρωτονίων, ως πολλαπλή κορυφή στα 8.35-8.32 ppm. Διαφοροποίηση παρατηρείται και στις απορροφήσεις της καρβόνυλο ομάδας στο φάσμα υπερύθρου, καθώς στη φουροχρωμόνη, λόγω εκτεταμένης συζυγίας, η απορρόφηση του κετονικού καρβονυλίου μετατοπίζεται σε μικρότερους κυματάριθμους στα 1664 cm^{-1} . Ενώ στη φουροκουμαρίνη η απορρόφηση του λακτονικού καρβονυλίου εμφανίζεται στα 1736 cm^{-1} .

3.1 Αλκυλίωση βενζο[b]φουρανικών παραγώγων μεσω αντιδράσεων οξειδωτικής σύζευξης

Όπως και τα βενζοφουράνια, έτσι και τα 2-αλκυλοβενζο[b]φουρανικά παράγωγα απαντώνται συχνά ως δομικές μονάδες φυσικών προϊόντων, με μεγάλη βιολογική

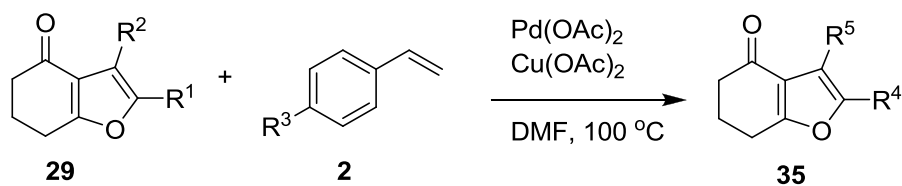
δραστικότητα. Για παράδειγμα, έχουν αναφερθεί νεολιγάνια που εμπεριέχουν τον βενζο[b]φουρανικό σκελετό και παρουσιάζουν αντιφλεγμονώδη ⁸⁷, αντιβακτηριδιακή δράση αλλά και αντικαρκινικές ιδιότητες (Εικόνα 16).⁸⁸



Εικόνα 16: Δομές φουρανικών παραγώγων με βιολογική δραστικότητα

Η σύνθεση αυτών των παραγώγων μπορεί να πραγματοποιηθεί μέσω αντιδράσεων οξειδωτικής κυκλοπροσθήκης, όπως περιγράφηκε και στο προηγούμενο υποκεφάλαιο. Οι αντιδράσεις οξειδωτικής σύζευξης, παρουσία καταλυτικής ποσότητας παλλάδιου αποτελούν μια σημαντική κατηγορία αντιδράσεων σχηματισμού δεσμού άνθρακα – άνθρακα και χρησιμοποιούνται αρκετά στην οργανική σύνθεση.⁸⁹⁻⁹¹ Χαρακτηριστικά παραδείγματα τέτοιων αντιδράσεων αποτελούν η οξειδωτική σύζευξη Suzuki – Miyaura,⁹² Mizoroki – Heck,⁹³ και Sonogashira⁹⁴ οι οποίες αποτελούν τα πιο ισχυρά εργαλεία στο σχηματισμό δεσμού άνθρακα – άνθρακα στις οργανικές συνθέσεις. Όντως έχουν χρησιμοποιηθεί για την εισαγωγή πλευρικών αλυσίδων σε ποικιλία ετεροκυκλικών συστημάτων, όπως π.χ. πυρρολίων,⁹⁵ χρωμονών ⁹⁶ και φουρανίων.⁹⁷ Με βάση τη μελέτη του Le Bras και των συνεργατών του για την οξειδωτική σύζευξη τύπου Heck σε φουράνια, αποφασίστηκε η επέκτασή της σε παραπλήσια φουρανικά παράγωγα που είχαν ήδη συνθεθεί.

Σχήμα 45



Η σύζευξη του φουρανίου **35a** με το στυρόλιο **2a**, παρουσία οξικού παλλαδίου σε καταλυτική ποσότητα και οξικού χαλκού, ως οξειδωτικό, σε διμεθυλοφορμαμίδιο (DMF), για 17 ώρες απέδωσε 54% του φουρανικού παραγώγου **35a**. Η εισαγωγή μέθυλο ομάδας στην *para* θέση του αρωματικού δακτυλίου του στυρολίου αποδίδει 61% του αναμενόμενου φουρανικού παραγώγου **35β**. Σημαντική πτώση της απόδοσης παρατηρείται με χρήση του φαινυλο-υποκατεστημένου στη θέση 2 φουρανικού παραγώγου **29a**, όπου λαμβάνεται μόλις 8% του 2,3-υποκατεστημένου φουρανίου **35γ**. Τα αποτελέσματα παρουσιάζονται συνοπτικά στον Πίνακα 12.

Πίνακας 12 Οξειδωτικές συζεύξεις φουρανίων^a

<i>a/a</i>	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	Προϊόν ^β	Απόδοση (%)
1	H	H	H	CH=CHC ₆ H ₅	H	35a	54
2	H	H	CH ₃	<i>p</i> -CH=CHC ₆ H ₅ CH ₃	H	35β	61
3	C ₆ H ₅	H	H	C ₆ H ₅	CH=CHC ₆ H ₅	35γ	8

^a. Συνθήκες αντίδρασης: **29** (1.00 mmol), **2** (2.00 mmol), Pd(II) (0.10 mmol), Cu(II) (2.00 mmol), DMF (mL)

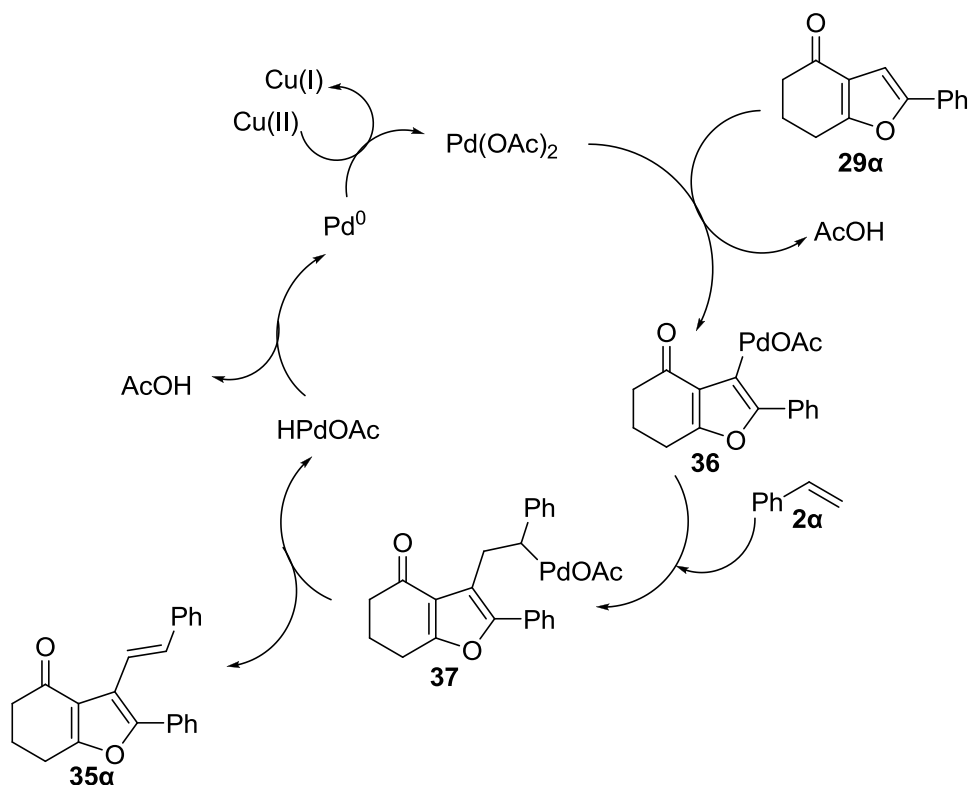
^β. απομονωμένο προϊόν με flash χρωματογραφία στήλης.

Σύμφωνα με τα αποτελέσματα και τον μηχανισμό που έχει προταθεί από τον Fujiwara και τους συνεργάτες του⁹⁸ προτείνεται ο παρακάτω μηχανισμός για το σχηματισμό του προϊόντος **35a**.

Αρχική ηλεκτρονιόφιλη προσβολή του οξικού παλλαδίου στη θέση 2 του φουρανίου οδηγεί στο σχηματισμό του συμπλοκοποιημένου με παλλάδιο ενδιάμεσου **36**. Σύζευξη με το στυρόλιο **2a** αποδίδει το ενδιάμεσο **37**. Ακολουθεί *β*-απόσπαση πρωτονίου και δημιουργία του HPdOAc οπότε λαμβάνεται το επιθυμητό προϊόν **35a**. Ο καταλυτικός

κύκλος συνεχίζεται έως ότου αναγεννηθεί ο καταλύτης με αναγωγική απόσπαση του υδριδίου από το HPdOAc, ακολουθούμενη από οξείδωση του Pd (0) σε Pd (II) με χρήση Cu(OAc)₂ ως οξειδωτικό μέσο.

Σχήμα 46



4 Αρωματοποιήσεις διυδροφουρανικών παραγώγων

4.1 Αρωματοποιήσεις διυδροφουρανικών παραγώγων με χρήση DDQ

Οι αρωματοποιήσεις κυκλοεξενικών συστημάτων προς φαινολικά παράγωγα έχουν προσελκύσει το ερευνητικό ενδιαφέρον εδώ και πολύ καιρό. Στη βιβλιογραφία έχουν περιγραφεί ποικίλες μέθοδοι αρωματοποίησης. Χαρακτηριστικά παραδείγματα αποτελούν η αφυδρογόνωση της 2-κυκλοεξενόνης, καταλυόμενη από Pd, η οποία όμως παρέχει μειωμένες αποδόσεις στις περιπτώσεις υποκατεστημένων κυκλοεξενών.⁹⁹ Η χρήση στοιχειακού θείου είναι μια άλλη μέθοδος, η οποία απαιτεί πολύ υψηλή θερμοκρασία (250 °C).¹⁰⁰ Έχει περιγραφεί επίσης η χρήση στοιχειακού ιωδίου σε μεθανόλη¹⁰¹ η οποία όμως

δεν απέδωσε υψηλές αποδόσεις στα διυδροφουρανικά συστήματα. Η χρήση της DDQ αποτελεί μια αποτελεσματική μέθοδο για αρωματοποιήσεις διυδροφουρανικών συστημάτων.

Έπειτα από τη σύνθεση των διυδροφουρανικών παραγώγων αποφασίστηκε η περαιτέρω μετατροπή τους σε φαινολικά παράγωγα. Η διαδικασία της αρωματοποίησης πραγματοποιήθηκε με χρήση της DDQ με διαλύτη διοξάνιο.

Η DDQ ή αλλιώς 2,3-διχλωρο-5,6-δικυανο-1,4-βενζοκινόνη είναι ένα εμπορικά διαθέσιμο αντιδραστήριο, το οποίο δρα σαν δέκτης ριζών. Συμμετέχει σε ποικιλία αντιδράσεων, όπως αφυδρογώνωση α,β -ακόρεστων καρβονυλικών ενώσεων και 3-κετοστεροειδών,¹⁰² σε οξειδώσεις αλκοολών¹⁰³ καθώς και σε αρωματοποιήσεις μέσω μετάθεσης Wagner – Meerwein.¹⁰⁴

Σχήμα 47



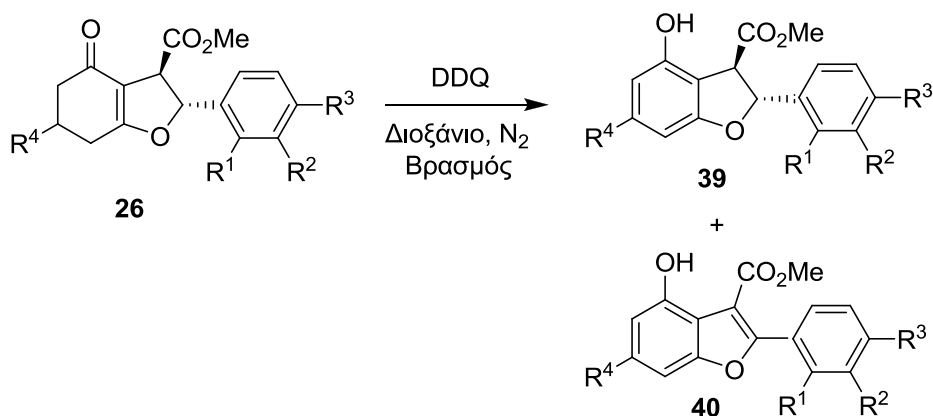
Βρασμός του διυδροφουρανικού παραγώγου **4ia** παρουσία της DDQ σε 1,4-διοξάνιο, σε αδρανή ατμόσφαιρα αζώτου οδήγησε στο σχηματισμό του φαινολικού παραγώγου **38a** με απόδοση 50%. Η αναλογία του διυδροφουρανίου προς την DDQ ήταν 1:1.3. Παρατηρείται ότι η *trans* στερεοχημεία του προϊόντος διατηρείται. Η εισαγωγή μεθόξυ ομάδας σε *para* θέση στον αρωματικό δακτύλιο της θέσης 2, δεν επηρεάζει ιδιαίτερα την απόδοση (α/α 2, Πίνακας 13). Ενώ εισαγωγή δύο μεθοξυ ομάδων στις *para* θέσεις και των δύο αρωματικών δακτυλίων των θέσεων 2 και 3, υποδιπλασιάζει την απόδοση (α/α 3, Πίνακας 13).

Πίνακας 13 Αρωματοποιήσεις διυδροφουρανίων με χρήση DDQ.^α

α/α	R ¹	R ²	Χρόνος (h)	Προϊόν ^β	Απόδοση (%)
1	C ₆ H ₅	C ₆ H ₅	17	38α	50
2	C ₆ H ₅	p-CH ₃ OC ₆ H ₄	17	38β	47
3	p-CH ₃ OC ₆ H ₄	p-CH ₃ OC ₆ H ₄	17	38γ	25

α. Συνθήκες αντίδρασης: **4** (0.5 – 0.6 mmol), **DDQ** (0.66- 0.78 mmol), διοξάνιο (10 mL) β. απομονωμένο προϊόν με flash χρωματογραφία στήλης.

Η σύνθεση διυδροφουρανικών παραγώγων που διαθέτουν μια εστερική ομάδα στη θέση 3 μελετήθηκαν εκτενώς, όπως περιγράφηκε στο υποκεφάλαιο 2.7. Η απομόνωση του ορυζαφουρανίου¹⁰⁵, ενός φαινολικού παραγώγου που μοιάζει δομικά με τα παράγωγα που είχαν ήδη συντεθεί, οδήγησε στην προσπάθεια αρωματοποίησης αυτών των παραγώγων, η οποία πραγματοποιήθηκε με χρήση της DDQ.

Σχήμα 48

Η ύπαρξη της εστερικής ομάδας στη θέση 3, οδήγησε στην αφυδρογόνωση των θέσεων 2 και 3, οπότε σε ορισμένες περιπτώσεις λήφθηκε μίγμα του αρωματοποιημένου παραγώγου **39** και του πλήρως αρωματοποιημένου παραγώγου **40** (Σχήμα 48). Το γεγονός ότι δεν λήφθηκε σε όλες τις περιπτώσεις το πλήρως αρωματοποιημένο παράγωγο **40**, πιθανά να οφείλεται σε ανεπαρκή ποσότητα της DDQ, καθώς η αναλογία του διυδροφουρανίου προς την DDQ ήταν 1:1.3. Τα αποτελέσματα παρατίθενται στον Πίνακα 14.

Πίνακας 14 Αρωματοποιήσεις διυδροφουρανικών παραγώγων με DDQ^α

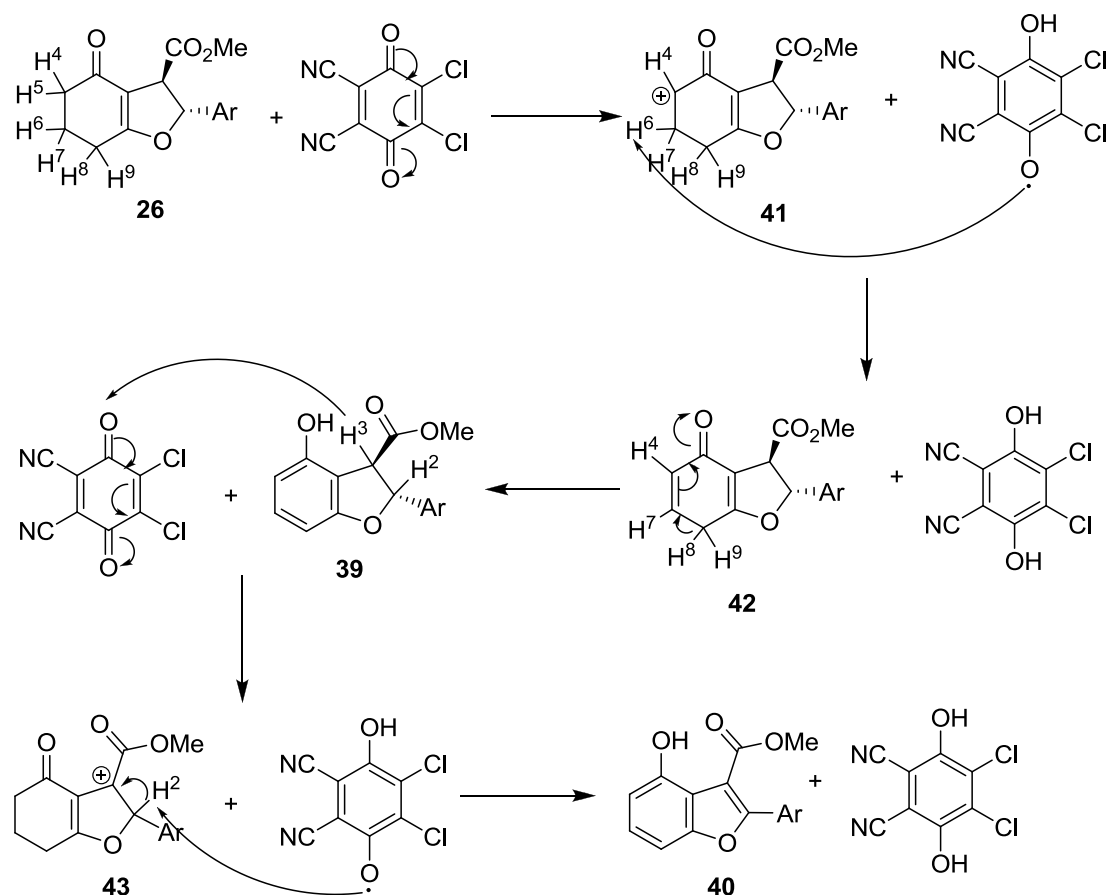
<i>α/α</i>	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	Χρόνος (h)	Προϊόντα ^β (Απόδοση %)
1	CH ₃ O	H	H	H	18	39α (33) 40 (-)
2	H	H	CH ₃ O	H	18	39β (37) 40β (-)
3	CH ₃ O	H	CH ₃ O	H	18	39γ (-) 40γ (65)
4	H	CH ₃ O	CH ₃ O	H	18	39δ (-) 40δ (23)
5	H	H	CH ₃ O	p-CH ₃ OC ₆ H ₄	17	39ε (20) 40ε (25)

α. Συνθήκες αντίδρασης: **27** (0.7 – 1.2 mmol), **DDQ** (0.9 – 2.3 mmol), διοξάνιο (10 mL) β. απομονωμένο προϊόν με flash χρωματογραφία στήλης.

Βρασμός ενός ισοδύναμου διυδροφουρανίου **26α** σε 1,4-διοξάνιο, παρουσία της DDQ σε ελαφρά περίσσεια (1.3 ισοδύναμα), υπό αδρανή ατμόσφαιρα αζώτου, οδήγησε στο σχηματισμό του φαινολικού παραγώγου **39α** με απόδοση 33%. Σε μέτρια επίσης απόδοση (37%) λαμβάνεται και το φαινολικό παράγωγο **39β**. Η παρουσία δυο μεθόξυ ομάδων στις θέσεις *ortho* και *para* του αρωματικού δακτυλίου, που είναι συνδεδεμένος στη θέση 2, οδήγησε στην απομόνωση του πλήρως αρωματοποιημένου παραγώγου **40γ** με πολύ καλή απόδοση 65%. Εξίσου κατά την αρωματοποίηση του διυδροφουρανίου **26δ** λήφθηκε μόνον το πλήρως αρωματοποιημένο παράγωγο, αλλά με μειωμένη απόδοση (*α/α* 4, Πίνακας 14). Παρουσία της π-μεθοξυφαινυλο ομάδας στη θέση 7 του διυδροφουρανίου, λήφθηκαν και τα δύο αρωματοποιημένα προϊόντα (*α/α* 5, Πίνακας 14). Η ταυτοποίηση των προϊόντων ήταν εύκολη. Στο ¹H NMR φάσμα του αρωματοποιημένου παραγώγου **39ε** το πρωτόνιο της θέσης 2 εμφανίζεται σαν διπλή κορυφή στα 6.00 ppm με *J* = 3.0 Hz, και το πρωτόνιο της θέσης 3 σαν διπλή κορυφή με *J* = 8.0 Hz, στα 4.48 ppm. Στο ¹H NMR φάσμα του πλήρως αρωματοποιημένου παραγώγου **40ε** οι κορυφές αυτές εξαφανίζονται (Εικόνα 24).

Με βάση τα αποτελέσματα που λήφθηκαν και το γεγονός ότι η DDQ δρα σαν δέκτης ριζών προτείνεται ο παρακάτω μηχανισμός για το σχηματισμό των αρωματοποιημένων παραγώγων.

Σχήμα 49



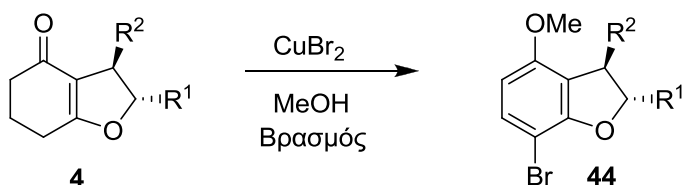
Αρχικά σχηματίζεται το καρβοκατιόν **41** με απόσπαση του H^5 ως ανιονικό υδρίδιο από το οξυγόνο της κινόνης, μέσω δομών συντονισμού η ρίζα μεταφέρεται στο άλλο οξυγόνο της κινόνης το οποίο αποσπά και το H^4 και οδηγεί στο σχηματισμό του ενδιάμεσου **42**, το οποίο μέσω μετάθεσης του H^7 οδηγεί στη σταθερή φαινόλη **39**. Το H^2 είναι επίσης όξινο και αποσπάται από ένα άλλο μόριο DDQ και η παραπάνω διαδικασία επαναλαμβάνεται, οδηγώντας στη δημιουργία διπλού δεσμού. Έτσι λαμβάνεται και το πλήρως αρωματοποιημένο παράγωγο **40**.

4.2 Αρωματοποιήσεις με χρήση $CuBr_2$

Ο βρωμιούχος καθώς και ο χλωριούχος χαλκός αποτελούν αντιδραστήρια που χρησιμοποιούνται ευρέως στις αρωματοποιήσεις κυκλοεξενικών συστημάτων.¹⁰⁶ Με

σκοπό τη βελτίωση της απόδοσης αλλά και την περαιτέρω μελέτη των αντιδράσεων αρωματοποίησης, αποφασίστηκε η αρωματοποίηση των διυδροφουρανικών παραγώγων **4**.

Σχήμα 50



Όντως οι αποδόσεις που λήφθηκαν ήταν σαφώς πολύ καλύτερες, σε σχέση με αυτές των αντιδράσεων που πραγματοποιήθηκαν με χρήση της DDQ. Στις δεδομένες αρωματοποιήσεις όμως δεν λήφθηκαν τα αναμενόμενα 4-υδροξυβενζο[b]φουράνια αλλά οι βρωμιομένοι μεθυλαιθέρες **44**. Τα αποτελέσματα παρουσιάζονται στον Πίνακα 15.

Πίνακας 15 Αρωματοποιήσεις διυδροφουρανικών παραγώγων με CuBr_2^a

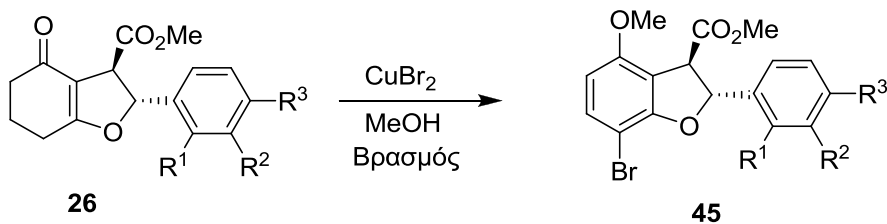
α/α	R ¹	R ²	Χρόνος (h)	Προϊόν ^β	Απόδοση (%)
1	C ₆ H ₅	H	1	44α	68
2	p-CH ₃ OC ₆ H ₄	CH ₃	1	44β	43

α. Συνθήκες αντίδρασης: **4** (1.0 mmol), CuBr_2 (3.0 mmol), MeOH (5 mL) β. απομονωμένο προϊόν με flash χρωματογραφία στήλης.

Βρασμός ενός ισοδύναμου του διυδροφουρανίου **4α** σε μεθανόλη, με περίσσεια CuBr_2 για μία ώρα, οδήγησε στο σχηματισμό του βρωμομεθυλαιθέρα **44α** με 68% απόδοση. Καλή απόδοση λαμβάνεται και κατά την αρωματοποίηση του διυδροφουρανικού παραγώγου **4στ** (α/α 2, Πίνακας 15).

Κατά ανάλογο τρόπο αντέδρασαν και τα διυδροφουρανικά παράγωγα **26** παρουσία βρωμιούχου χαλκού.

Σχήμα 51



Τα αποτελέσματα παραθέτονται στον Πίνακα 16. Παρατηρείται αρκετά καλή απόδοση (66%) από την αρωματοποίηση του διυδροφουρανίου **26γ**. Ενώ με μειωμένη απόδοση λαμβάνεται ο βρωμομεθυλαιθέρας **45β** (α/α 2, Πίνακας 16).

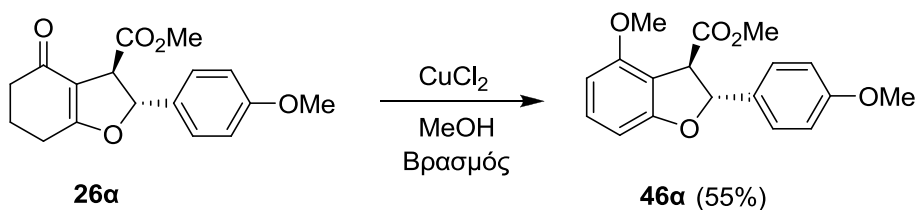
Πίνακας 16 Αρωματοποιήσεις των διυδροφουρανικών παραγώγων **26** με CuBr_2^{a}

α/α	R ¹	R ²	R ³	Χρόνος (h)	Προϊόν ^β	Απόδοση (%)
1	H	H	CH ₃ O	1	45α	66
2	CH ₃ O	H	CH ₃ O	1	45β	23

α. Συνθήκες αντίδρασης: **27** (1.0 mmol), CuBr_2 (3.0 mmol), MeOH (5 mL) β. απομονωμένο προϊόν με flash χρωματογραφία στήλης.

Το διυδροφουρανικό παράγωγο **26γ** αρωματοποιήθηκε και με χλωριούχο χαλκό (Σχήμα 51) με σκοπό τη μελέτη της εισαγωγής χλωρίου στην θέση 8, όπως συμβαίνει στην περίπτωση του CuBr_2 . Από την αντίδραση αυτή απομονώθηκε μόνον ο μεθυλαιθέρας **46α** με 55% απόδοση.

Σχήμα 51



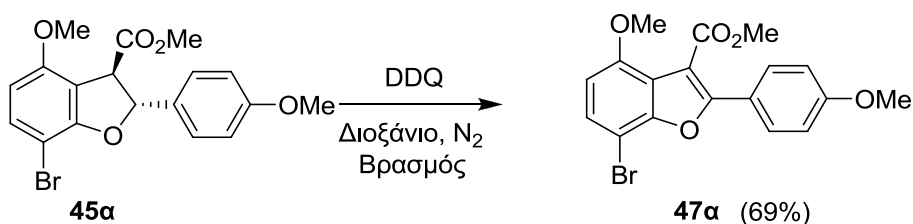
Αν και ο μηχανισμός δράσης του βρωμιούχου χαλκού δεν είναι πλήρως κατανοητός, είναι γνωστό ότι αρχικά ο χαλκός συμπλοκοποιείται με το οξυγόνο της καρβονυλικής ένωσης, στη συνέχεια ο εξαμελής δακτύλιος χάνει δύο υδρογόνα και μετατρέπεται στην

αντίστοιχη φαινόλη. Το γεγονός ότι απομονώθηκε ο μεθυλαιθέρας και όχι η φαινόλη πιθανά να οφείλεται στην επίδραση του διαλύτη. Με δεδομένο ότι πραγματοποιείται βρωμίωση αλλά όχι χλωρίωση του αρωματικού παραγώγου, είναι πιθανό η βρωμίωση να γίνεται μέσω S_N^2 πυρηνόφιλης υποκατάστασης, καθώς στον S_N^2 μηχανισμό η ταχύτητα εισαγωγής χλωρίου είναι μικρότερη από αυτή του βρωμίου, οπότε στο μικρό χρονικό διάστημα που πραγματοποιείται η αντίδραση δεν γίνεται η χλωρίωση.

4.3 Πλήρης αρωματοποίηση βρωμομεθυλαιθέρων με χρήση DDQ

Με δεδομένη την ικανότητα της DDQ να αποσπά τα πρωτόνια των θέσεων 2 και 3, με αποτέλεσμα τη δημιουργία φουρανικών παραγώγων αποφασίστηκε η δοκιμή της δράσης αυτής και στα βρωμομενωμένα αιθερικά παράγωγα **45**.

Σχήμα 52



Η διαδικασία αρωματοποίησης ήταν ακριβώς η ίδια με αυτή που περιγράφηκε στο υποκεφάλαιο 4.1. Παρατηρείται ότι η απόδοση είναι αρκετά ικανοποιητική.

Συνοπτικά, παρουσιάστηκαν οι αρωματοποιήσεις διυδροφουρανικών συστημάτων προς τα αντίστοιχα φαινολικά ή αιθερικά παράγωγα με χρήση της 2,3-διχλωρο-3,4-δικυανοβεζοκινόνης και με χρήση βρωμιούχου χαλκού.

Η DDQ οδήγησε σε μέτριες αποδόσεις προϊόντων, στις αρωματοποιήσεις των δεδομένων συστημάτων, ενώ αποδεικνύεται πιο δύσκολη στη χρήση καθώς απαιτείται αδρανής ατμόσφαιρα, ξηροί διαλύτες και μεγάλοι χρόνοι αντίδρασης. Από την άλλη πλευρά όμως δίνεται η δυνατότητα πλήρους αρωματοποίησης σε μια μόνο αντίδραση.

Ο CuBr_2 αποδεδειγμένα οδηγεί σε καλύτερες αποδόσεις, με μικρότερη διάρκεια αντίδρασης αλλά παρουσιάζει το πρόβλημα εισαγωγής βρωμίου. Τη λύση στο πρόβλημα δύναται να δώσει είτε κάποιο αντιδραστήριο δέσμευσης του βρωμίου είτε η χρήση CuCl_2 .

ΠΕΙΡΑΜΑΤΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

5.1 Γενικές μέθοδοι:

Τα όργανα που χρησιμοποιήθηκαν βρίσκονται στο τμήμα Χημείας του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων.

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

Τα φάσματα υπερύθρου καταγράφηκαν με φασματοφωτόμετρο τύπου Perkin Elmer Spectrum BX είτε σε υγρό υμένιο (neat) σε πλακίδια χλωριούχου νατρίου, είτε με την μορφή παστίλιας βρωμιούχου καλίου.

Τα φάσματα πυρηνικού μαγνητικού συντονισμού λήφθηκαν με φασματόμετρο Bruker AC-250, AMX-400 ή AMX-500. Στα φάσματα ^1H και ^{13}C οι τιμές της χημικής μετατόπισης δίνονται σε ppm.

Τα φάσματα μαζών χαμηλής διακριτικής ικανότητας (LRMS) πάρθηκαν με φασματογράφο Agilent 1100, ενώ τα φάσματα μαζών υψηλής διακριτικής ικανότητας (HRMS) πάρθηκαν με φασματογράφο Thermo LTQ Orbitrap XL.

Η πρόοδος των αντιδράσεων, όπου ήταν δυνατό, ελέγχθηκε με χρωματογραφία λεπτής στιβάδας [Merck- TLC glass plates]. Οι κηλίδες εμφανίζονται είτε σε UV ακτινοβολία (254 nm) ή με διάλυμα υπερμαγγανικού καλίου. Ο διαχωρισμός των προϊόντων έγινε με χρωματογραφία στήλης [προσροφητικό υλικό Merck Silica Gel 60].

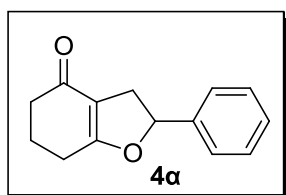
Οι διαλύτες που χρησιμοποιήθηκαν είναι εμπορικά διαθέσιμοι. Ο καθαρισμός και η ξήρανσή τους έγινε σύμφωνα με τη βιβλιογραφία. Τα χημικά αντιδραστήρια, όπου δεν αναφέρεται η μέθοδος παρασκευής τους, είναι εμπορικά διαθέσιμα ή υπήρχαν στο εργαστήριο και χρησιμοποιήθηκαν ως έχουν.

Οι υποκατεστημένες κυκλοεξαδιόνες **1β**, **1γ**, **1δ**, καθώς και οι κιναμωνικοί εστέρες **25α**, **25β**, **25δ** υπάρχουν στο εργαστήριο.

5.2 Αντιδράσεις της 1,3-κυκλοεξαδιόνης με άκυκλα αλκένια

Αντίδραση της 1,3-κυκλοεξαδιόνης με στυρόλιο

Ένα διάλυμα της 1,3-κυκλοεξαδιόνης (0.27 g, 2.41 mmol) και στυρολίου (1.0 g, 9.61 mmol) σε οξικό οξύ (10 mL) προστίθεται αργά (~10 λεπτά) σε ένα καφέ διάλυμα $\text{Mn}(\text{OAc})_3 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (1.34 g, 5.00 mmol) σε οξικό οξύ (30 mL) που έχει θερμανθεί στους 70 °C για 30 λεπτά (πλήρη διάλυση). Η ανάδευση στους 80 °C συνεχίζεται για 3.0 ώρες. Ο διαλύτης απομακρύνεται στον περιστροφικό εξατμιστή και το υπόλειμμα χρωματογραφείται [flash silica gel, CH_2Cl_2 , CH_2Cl_2 :EtOAc (1:4)] και δίνει κίτρινο λάδι (0.30g, 59%), που ταυτοποιείται ως 2-φαινυλο-2,3,6,7-τετραυδροβενζοφουραν-4(5H)-όνη **4α**.¹⁰⁷



IR (Neat): 3058, 2943, 1643, 1454, 1400, 1230, 1118, 1060, 906, 702 cm^{-1} .

^1H NMR (250 MHz, CDCl_3): δ = 7.38-7.26 (m, 5H), 5.72 (dd, J = 8.0, 10.5 Hz, 1H), 3.31-3.20 (m, 1H), 2.90-2.79 (m, 1H), 2.50-2.45 (m, 2H), 2.39-2.34 (m, 2H), 2.10-2.08 (m, 2H).

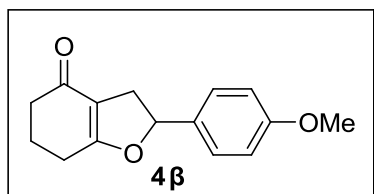
^{13}C NMR (62.5 MHz, CDCl_3): δ = 195.3, 177.1, 140.5, 128.6(+), 128.3(+), 125.7(+), 112.8, 86.2(+), 36.3(-), 33.9(-), 23.8(-), 21.6(-).

HRMS: Υπολογίστηκε για $\text{C}_{14}\text{H}_{15}\text{O}_2$ 215.1067; βρέθηκε 215.1060.

Αντίδραση της 1,3-κυκλοεξαδιόνης με *p*-μεθοξυστυρόλιο

Ένα διάλυμα της 1,3-κυκλοεξαδιόνης (0.45 g, 4.01 mmol) και *p*-μεθοξυστυρολίου (0.27 g, 2.01 mmol) σε οξικό οξύ (10 mL) προστίθεται αργά (~10 λεπτά) σε ένα καφέ διάλυμα $\text{Mn}(\text{OAc})_3 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (1.61 g, 6.01 mmol) σε οξικό οξύ (30 mL) που έχει θερμανθεί στους 70 °C για 30 λεπτά (πλήρη διάλυση). Η ανάδευση στους 80 °C συνεχίζεται για 3.0 ώρες. Ο

διαλύτης απομακρύνεται στον περιστροφικό εξατμιστή και το υπόλειμμα χρωματογραφείται [flash silica gel, CH₂Cl₂, CH₂Cl₂:EtOAc(1:4)] και απομονώνεται κίτρινο στερεό (0.31g, 69%), που ταυτοποιείται ως 2-(4-μεθοξυφαινυλο)-2,3,6,7-τετραυδροβενζοφουραν-4(5H)-όνη **4β**.¹⁰⁷



m.p. = 69 – 71 °C (CH₂Cl₂ – Πετρ. αιθέρας)

IR (KBr): 3051, 2958, 2910, 1622, 1514, 1402, 1228, 1176, 1033, 827 cm⁻¹.

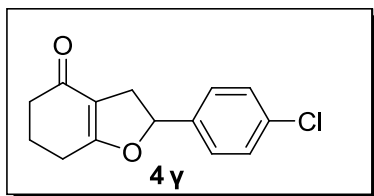
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ= 7.29 και 6.94 (AA' BB' σύστημα, 4H), 5.72 (dd, *J* = 10.4, 8.1 Hz, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.29-3.22 (m, 1H), 2.94-2.88 (m, 1H), 2.52-2.49 (m, 2H), 2.43-2.40 (m, 2H), 2.10 (quint, *J* = 6.4 Hz, 2H).

¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): δ= 195.5, 177.1, 159.8, 132.5, 127.6(+), 114.1, 113.0(+), 86.5(+), 55.3(+), 36.5(-), 33.6(-), 24.0(-), 21.7(-).

HRMS: Υπολογίστηκε για C₁₅H₁₇O₃ 245.1172; βρέθηκε 245.1169.

Αντίδραση της 1,3-κυκλοεξαδιόνης με *p*-χλωροστυρόλιο

Ένα διάλυμα της 1,3-κυκλοεξαδιόνης (0.45 g, 4.01 mmol) και *p*-χλωροστυρολίου (0.12 g, 0.87 mmol) σε οξικό οξύ (10 mL) προστίθεται αργά (~10 λεπτά) σε ένα καφέ διάλυμα Mn(OAc)₃·2H₂O (1.61 g, 6.01 mmol) σε οξικό οξύ (30 mL) που έχει θερμανθεί στους 70 °C για 30 λεπτά (πλήρη διάλυση). Η ανάδευση στους 80 °C συνεχίζεται για 17.0 ώρες. Ο διαλύτης απομακρύνεται στον περιστροφικό εξατμιστή και το υπόλειμμα χρωματογραφείται [flash silica gel, CH₂Cl₂, CH₂Cl₂:EtOAc(1:4)] και απομονώνεται κίτρινο λάδι (0.06g, 29%) που ταυτοποιείται ως 2-(4-χλωροφαινυλο)-2,3,6,7-τετραυδροβενζοφουραν-4(5H)-όνη **4γ**.¹⁰⁷



IR (Neat): 3056, 2952, 2872, 1636, 1402, 1230, 1182, 912, 732 cm^{-1} .

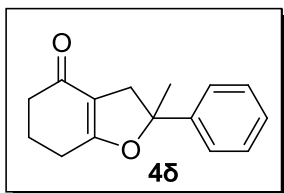
^1H NMR (250 MHz, CDCl_3): δ = 7.34 και 7.25 (AA' BB' σύστημα, 4H), 5.70 (dd, J = 10.5, 7.9 Hz, 1H), 3.30-3.23 (m, 1H), 2.83-2.77 (m, 1H), 2.51-2.48 (m, 2H), 2.39-2.36 (m, 2H), 2.10 (quint, J = 6.4 Hz, 2H).

^{13}C NMR (62.5 MHz, CDCl_3): δ = 195.2, 176.8, 139.1, 134.0, 129.4(+), 127.7(+), 112.7(+), 85.8(+), 36.9(-), 34.5(-), 24.3(-), 22.2(-).

HRMS: Υπολογίστηκε για $\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{O}_2\text{Cl}$ 249.0677; βρέθηκε 249.0682.

Αντίδραση της 1,3-κυκλοεξαδιόνης με α -μεθυλοστυρόλιο

Ένα διάλυμα της 1,3-κυκλοεξαδιόνης (0.22 g, 1.96 mmol) και α -μεθυλοστυρολίου (1.0 g, 8.47 mmol) σε οξικό οξύ (10 mL) προστίθεται αργά (~10 λεπτά) σε ένα καφέ διάλυμα $\text{Mn}(\text{OAc})_3 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (1.61 g, 6.01 mmol) σε οξικό οξύ (30 mL) που έχει θερμανθεί στους 70 °C για 30 λεπτά (πλήρη διάλυση). Η ανάδευση στους 80 °C συνεχίζεται για 17.0 ώρες. Ο διαλύτης απομακρύνεται στον περιστροφικό εξατμιστή και το υπόλειμμα χρωματογραφείται [flash silica gel, CH_2Cl_2 , CH_2Cl_2 :EtOAc (1:4)] και απομονώνεται κίτρινο λάδι (0.31g, 69%) που ταυτοποιείται ως 2-μεθυλο-2-φαινυλο-2,3,6,7-τετραυδροβενζοφουραν-4(5H)-όνη **4δ**.¹⁰⁷



IR (Neat): 3056, 2976, 2948, 2870, 1634, 1424, 1402, 1372, 1252, 1186, 1002, 766, 736 cm^{-1} .

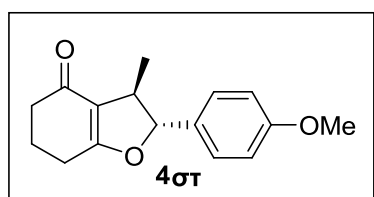
^1H NMR (250 MHz, CDCl_3): δ = 7.35-7.22 (m, 5H), 3.10-2.95 (m, 2H), 2.51-2.43 (m, 1H), 2.35-2.30 (m, 2H), 2.07-1.96 (m, 2H), 2.10-2.08, 1.69 (s, 3H).

^{13}C NMR (62.5 MHz, CDCl_3): δ = 195.0, 175.4, 145.1, 128.0(+), 127.0(+), 123.7(+), 112.1, 92.0, 40.2(-), 36.0(-), 29.2(+), 23.6(-), 21.2(-).

HRMS: Υπολογίστηκε για C₁₅H₁₇O₂ 229.1223; βρέθηκε 229.1213.

Αντίδραση της 1,3-κυκλοεξαδιόνης με *trans* ανεθόλη

Ένα διάλυμα της 1,3-κυκλοεξαδιόνης (0.27 g, 2.41 mmol) και *trans* ανεθόλης (0.31 g, 2.09 mmol) σε οξικό οξύ (10 mL) προστίθεται αργά (~10 λεπτά) σε ένα καφέ διάλυμα Mn(OAc)₃·2H₂O (1.34 g, 5.00 mmol) σε οξικό οξύ (30 mL) που έχει θερμανθεί στους 70 °C για 30 λεπτά (πλήρη διάλυση). Η ανάδευση στους 80 °C συνεχίζεται για 17.0 ώρες. Ο διαλύτης απομακρύνεται στον περιστροφικό εξατμιστή και το υπόλειμμα χρωματογραφείται [flash silica gel, CH₂Cl₂, CH₂Cl₂:EtOAc (1:4)] και απομονώνεται λευκό στερεό (0.54g, 100%) που ταυτοποιείται ως 2-(4-μεθοξυφαινόλο)-3-μεθυλο-2,3,6,7-τετραυδροβενζοφουραν-4(5H)-όνη **4στ**.¹⁰⁷



m.p. = 79 – 81 °C (Πετρ. αιθέρας)

IR (KBr): 2959, 2932, 1662, 1624, 1512, 1248, 1176, 1032, 823cm⁻¹.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ= 7.22 και 6.88 (AA' BB' σύστημα, 4H), 5.09 (d, *J* = 7.0 Hz, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.26 (quint, *J* = 6.8 Hz, 1H), 2.49-2.46 (m, 2H), 2.43-2.30 (m, 2H), 2.06 (quint, *J* = 6.4 Hz, 2H), 1.33 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H)

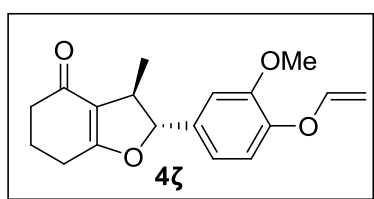
¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): δ= 195.9, 117.0, 159.7, 131.8, 127.3(+), 117.2(+), 114.0(+), 93.9(+), 55.2(+), 42.3(+), 36.7(-), 24.0(-), 21.7(-), 19.0(+).

HRMS: Υπολογίστηκε για C₁₆H₁₉O₃ 259.1329; βρέθηκε 259.1322.

Αντίδραση της 1,3-κυκλοεξαδιόνης με 2-αλλυλοξυ-(2-προπενυλο)ανισόλη

Ένα διάλυμα της 1,3-κυκλοεξαδιόνης (0.27 g, 2.41 mmol) και 2-αλλυλοξυ-(2-προπενυλο)ανισόλης (0.41g, 2.01 mmol) σε οξικό οξύ (10 mL) προστίθεται αργά (~10

λεπτά) σε ένα καφέ διάλυμα $\text{Mn}(\text{OAc})_3 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (1.34 g, 5.00 mmol) σε οξικό οξύ (30 mL) που έχει θερμανθεί στους 70 °C για 30 λεπτά (πλήρη διάλυση). Η ανάδευση στους 80 °C συνεχίζεται για 3.0 ώρες. Ο διαλύτης απομακρύνεται στον περιστροφικό εξατμιστή και το υπόλειμμα χρωματογραφείται [flash silica gel, CH_2Cl_2 , CH_2Cl_2 :EtOAc (1:4)]. Πορτοκαλί λάδι (0.27g, 43%) που απομονώνεται ταυτοποιείται ως 2-[(4-αλλυλοξυ)-3-μεθοξυφαινυλο]-3-μεθυλο-2,3,6,7-τετραυδρο-βενζοφουραν-4(5H)-όνη **4ζ**.



IR (Neat): 3058, 2940, 2872, 1732, 1630, 1516, 1400, 1230, 1140, 734 cm^{-1} .

^1H NMR (250 MHz, CDCl_3): δ = 6.82-6.78 (m, 3H), 6.11-5.96 (m, 1H), 5.36 (dd, J = 17.3, 1.4 Hz, 1H), 5.25 (dd, J = 10.5, 1.2 Hz, 1H), 5.05 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.29-3.21 (m, 1H), 2.49-2.44 (m, 2H), 2.37-2.30 (m, 2H), 2.07-1.99 (m, 2H), 1.33 (d, J = 6.7 Hz, 3H).

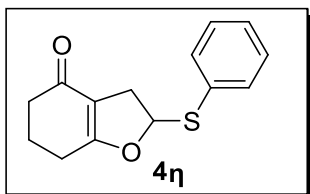
^{13}C NMR (62.5 MHz, CDCl_3): δ = 176.5, 149.5, 148.2, 133.0(+), 132.5, 118.4(+), 117.9(-), 117.3, 113.2(+), 109.4(+), 93.9(+), 69.7(+), 55.9(+), 42.3(+), 36.8(-), 24.0 (-), 21.7(-), 19.0(+).

HRMS: Υπολογίστηκε για $\text{C}_{19}\text{H}_{23}\text{O}_4$ 315.1591; βρέθηκε 315.1556.

Αντίδραση της 1,3-κυκλοεξαδιόνης με φαινυλοθειοαιθυλένιο

Ένα διάλυμα της 1,3-κυκλοεξαδιόνης (0.34 g, 3.03 mmol) και φαινυλοθειοαιθυλενίου (0.41g, 3.01 mmol) σε οξικό οξύ (10 mL) προστίθεται αργά (~10 λεπτά) σε ένα καφέ διάλυμα $\text{Mn}(\text{OAc})_3 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (1.61 g, 6.01 mmol) σε οξικό οξύ (30 mL) που έχει θερμανθεί στους 70 °C για 30 λεπτά (πλήρη διάλυση). Η ανάδευση στους 80 °C συνεχίζεται για 3.0 ώρες. Ο διαλύτης απομακρύνεται στον περιστροφικό εξατμιστή και το υπόλειμμα χρωματογραφείται [flash silica gel, CH_2Cl_2 , CH_2Cl_2 :EtOAc (1:4)]. Απομονώνεται λευκό

στερέο (0.27g, 43%) που ταυτοποιείται ως 2-φαινυλοθειο-2,3,6,7-τετραυδροβενζοφουραν-4(5H)-όνη **4η**.¹⁰⁷



m.p. = 78 – 79 °C (EtOAc: Πετρ. αιθέρας)

IR (KBr): 2938, 2886, 1634, 1398, 1222, 1182, 900, 872, 738 cm⁻¹.

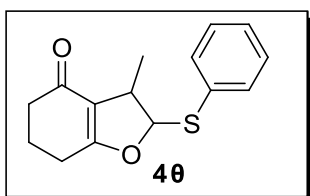
¹H NMR (250 MHz, CDCl₃): δ= 7.52-7.48 (m, 2H), 7.41-7.30 (m, 3H), 6.06 (dd, *J* = 9.9, 6.1 Hz, 1H), 3.31-3.19 (m, 1H), 2.85-2.75 (m, 1H), 2.44-2.38 (m, 2H), 2.32-2.27 (m, 2H), 2.05-1.96 (m, 2H).

¹³C NMR (62.5 MHz, CDCl₃): δ= 194.9, 175.9, 132.5, 132.1(+), 129.0, 128.1(+), 113.2, 91.0(+), 36.2(-), 32.9(-), 23.8(-), 21.4(-).

HRMS: Υπολογίστηκε για C₁₄H₁₅O₂S 247.0787; βρέθηκε 247.0786.

Αντίδραση της 1,3-κυκλοεξαδιόνης με φαινυλο-2-προπενυλοσουλφίδιο

Ένα διάλυμα της 1,3-κυκλοεξαδιόνης (0.34 g, 3.03 mmol) και φαινυλο-2-προπενυλοσουλφιδίου (0.32g, 2.13 mmol) σε οξικό οξύ (10 mL) προστίθεται αργά (~10 λεπτά) σε ένα καφέ διάλυμα Mn(OAc)₃·2H₂O (1.61 g, 6.01 mmol) σε οξικό οξύ (30 mL) που έχει θερμανθεί στους 70 °C για 30 λεπτά (πλήρη διάλυση). Η ανάδευση στους 80 °C συνεχίζεται για 3.0 ώρες. Ο διαλύτης απομακρύνεται στον περιστροφικό εξατμιστή και το υπόλειμμα χρωματογραφείται [flash silica gel, CH₂Cl₂, CH₂Cl₂:EtOAc (1:4)]. Απομονώνεται καφέ λάδι (0.16g, 29%), που ταυτοποιείται ως μίγμα διαστερομερών της 3-μεθυλο-2-φαινυλοθειο-2,3,6,7-τετραυδροβενζοφουραν-4(5H)-όνης **4θ**.¹⁰⁷



IR (Neat): 3055, 2955, 1637, 1400, 1225, 1180, 900, 739 cm⁻¹.

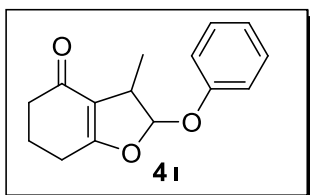
^1H NMR (250 MHz, CDCl_3): δ = 7.52-7.46 (m, 2H), 7.39-7.29 (m, 3H), 5.54 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 3.23-3.17 (m, 1H), 2.48-2.40 (m, 1H), 2.35-2.26 (m, 2H), 2.07-1.97 (m, 2H), 1.30 (d, J = 6.8 Hz, 3H).

^{13}C NMR (62.5 MHz, CDCl_3): δ = 195.5, 175.9, 132.8, 131.9, 129.0(+), 128.0(+), 117.9, 98.1(+), 41.4(+), 36.4(-), 24.0(-), 21.5(-), 18.7(+).

HRMS: Υπολογίστηκε για $\text{C}_{14}\text{H}_{17}\text{O}_2\text{S}$ 261.0944; βρέθηκε 261.0949.

Αντίδραση της 1,3-κυκλοεξαδιόνης με φαινυλο-2-προπενυλαιθέρα

Ένα διάλυμα της 1,3-κυκλοεξαδιόνης (0.34 g, 3.03 mmol) και φαινυλο-2-προπενυλαιθέρα (0.28g, 2.08 mmol) σε οξικό οξύ (10 mL) προστίθεται αργά (~10 λεπτά) σε ένα καφέ διάλυμα $\text{Mn}(\text{OAc})_3 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (1.61 g, 6.01 mmol) σε οξικό οξύ (30 mL) που έχει θερμανθεί στους 70 °C για 30 λεπτά (πλήρη διάλυση). Η ανάδευση στους 80 °C συνεχίζεται για 3.0 ώρες. Ο διαλύτης απομακρύνεται στον περιστροφικό εξατμιστή και το υπόλειμμα χρωματογραφείται [flash silica gel, CH_2Cl_2 , CH_2Cl_2 :EtOAc (1:4)]. Απομονώνεται καφέ λάδι (0.22g, 44%) που ταυτοποιείται ως μίγμα διαστερομερών της 3-μεθυλο-2-φαινοξυ-2,3,6,7-τετραυδροβενζοφουραν-4(5H)-όνης **4i**.



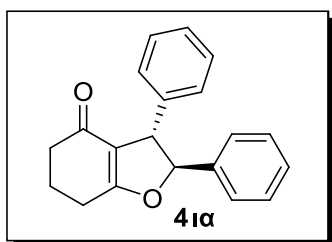
IR (Neat): 3052, 2948, 2842, 1637, 1442, 1225, 1180, 900, 836, 734 cm^{-1} .

^1H NMR (250 MHz, CDCl_3): δ = 7.35-7.28 (m, 5H), 6.16 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 3.48-3.40 (m, 1H), 2.50-2.45 (m, 1H), 2.38-2.33 (m, 2H), 2.10-2.02 (m, 2H), 1.40 (d, J = 7.2 Hz, 3H).

^{13}C NMR (62.5 MHz, CDCl_3): δ = 197.5, 181.8, 156.2, 129.5(+), 121.7(+), 118.8(+), 115.7, 108.4(+), 40.2(+), 37.2(-), 24.1(-), 20.2(-), 14.2(+).

Αντίδραση της 1,3-κυκλοεξαδιόνης με *trans* στυλβένιο

Ένα διάλυμα της 1,3-κυκλοεξαδιόνης (0.35 g, 3.12 mmol) και *trans* στυλβενίου (0.36 g, 2.00 mmol) σε οξικό οξύ (10 mL) προστίθεται αργά (~10 λεπτά) σε ένα καφέ διάλυμα $Mn(OAc)_3 \cdot 2H_2O$ (1.61 g, 6.01 mmol) σε οξικό οξύ (30 mL) που έχει θερμανθεί στους 70 °C για 30 λεπτά (πλήρη διάλυση). Η ανάδευση στους 80 °C συνεχίζεται για 17.0 ώρες. Ο διαλύτης απομακρύνεται στον περιστροφικό εξατμιστή και το υπόλειμμα χρωματογραφείται [flash silica gel, CH_2Cl_2 , $CH_2Cl_2:EtOAc$ (1:8)]. Απομονώνεται λευκό στερεό (0.16g, 27%) που ταυτοποιείται ως 2,3-διφαινυλο-2,3,6,7-τετραυδροβενζοφουραν-4(5H)-όνη **4ια**.



m.p. = 112 – 113 °C (EtOAc: Πετρ. αιθέρας)

IR (KBr): 3030, 2952, 2838, 1634, 1516, 1454, 1396, 1248, 1174, 1032, 734 cm^{-1} .

1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ = 7.21-7.42 (m, 10H), 5.53 (d,

J = 5.9 Hz, 1H), 4.37 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 2.72-2.60 (m, 2H), 2.47-2.35 (m, 2H), 2.18-2.13 (m, 2H).

^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$): δ = 194.8, 177.5, 141.9, 140.0, 128.7(+), 128.6(+), 128.4(+), 127.0(+), 126.9(+), 125.2(+), 115.8, 94.3(+), 53.8(+), 36.6(-), 24.0(-),

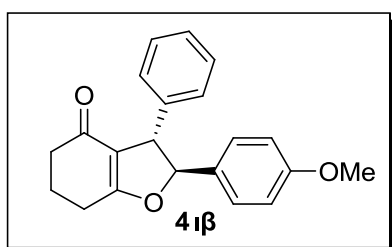
21.6(-).

HRMS: Υπολογίστηκε για $C_{20}H_{19}O_2$ 291.1380; βρέθηκε 291.1381.

Αντίδραση της 1,3-κυκλοεξαδιόνης με *cis* 4-μεθοξυ-στυλβένιο

Ένα διάλυμα της 1,3-κυκλοεξαδιόνης (0.34 g, 3.03 mmol) και *cis* 4-μεθοξυ-στυλβενίου (1.00g, 4.76 mmol) σε οξικό οξύ (30 mL) προστίθεται αργά (~10 λεπτά) σε ένα καφέ διάλυμα $Mn(OAc)_3 \cdot 2H_2O$ (1.61 g, 6.01 mmol) σε οξικό οξύ (30 mL) που έχει θερμανθεί

στους 70 °C για 30 λεπτά (πλήρη διάλυση). Η ανάδευση στους 80 °C συνεχίζεται για 17.0 ώρες. Ο διαλύτης απομακρύνεται στον περιστροφικό εξατμιστή και το υπόλειμμα χρωματογραφείται [flash silica gel, CH₂Cl₂, CH₂Cl₂:EtOAc (1:8)]. Απομονώνεται κίτρινο λάδι (0.25g, 26%) που ταυτοποιείται ως 2-(4-μεθοξυφαινυλο)-3-φαινυλο-2,3,6,7-τετραυδροβενζοφουραν-4(5H)-όνη **4ιβ**.



IR (Neat): 3030, 2948, 1634, 1514, 1396, 1248, 1174, 1030, 918, 824 cm⁻¹.

¹H NMR (250 MHz, CDCl₃): δ= 7.33-7.30 (m, 2H), 7.27-7.17 (m, 3H), 7.23 και 6.92 (AA' και BB' σύστημα, 4H),

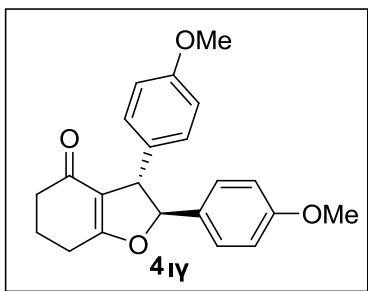
3.81 (s, 3H), 2.67-2.60 (m, 2H), 2.44-2.38 (m, 2H), 2.20-2.03 (m, 2H).

¹³C NMR (62.5 MHz, CDCl₃): δ= 194.8, 177.5, 159.8, 142.0, 132.1, 128.7(+), 127.1(+), 127.0(+), 126.9(+), 114.1(+), 94.5(+), 55.2(+), 53.5(+), 36.8(-), 24.1(-), 21.7(-).

HRMS: Υπολογίστηκε για C₂₁H₂₀O₃Na 343.1305; βρέθηκε 343.1305.

Αντίδραση της 1,3-κυκλοεξαδιόνης με *cis* π,π'-διμεθοξυ-στιλβένιο

Ένα διάλυμα της 1,3-κυκλοεξαδιόνης (0.22 g, 1.96 mmol) και *cis* π,π'-διμεθοξυ-στιλβενίου (1.00g, 4.17 mmol) σε οξικό οξύ (30 mL) προστίθεται αργά (~10 λεπτά) σε ένα καφέ διάλυμα Mn(OAc)₃·2H₂O (1.61 g, 6.01 mmol) σε οξικό οξύ (30 mL) που έχει θερμανθεί στους 70 °C για 30 λεπτά (πλήρη διάλυση). Η ανάδευση στους 80 °C συνεχίζεται για 3.0 ώρες. Ο διαλύτης απομακρύνεται στον περιστροφικό εξατμιστή και το υπόλειμμα χρωματογραφείται [flash silica gel, CH₂Cl₂, CH₂Cl₂:EtOAc (1:4)]. Απομονώνεται κίτρινο λάδι (0.22g, 33%) που ταυτοποιείται ως 2,3-δισ-(4-μεθοξυφαινυλο)-2,3,6,7-τετραυδροβενζοφουραν-4(5H)-όνη **4ιγ**.



IR (Neat): 3030, 2952, 2842, 1634, 1514, 1396, 1248, 1174, 1030, 918, 736 cm^{-1} .

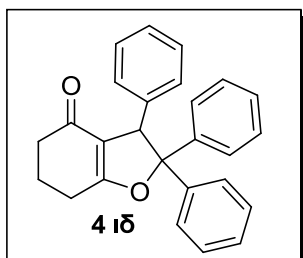
^1H NMR (250 MHz, CDCl_3): δ = 7.23 και 6.85 (AA' και BB' σύστημα, 4H), 7.10 και 6.91 (AA' και BB' σύστημα,

4H), 5.39 (d, J = 6.2 Hz, 1H), 4.31 (d, J = 6.2 Hz, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.77 (s, 3H), 2.66-2.59 (m, 2H), 2.43-2.37 (m, 2H), 2.19-2.12 (m, 2H).

^{13}C NMR (62.5 MHz, CDCl_3): δ = 194.7, 177.1, 159.8, 158.5, 134.1, 132.1, 128.0(+), 127.1(+), 114.1(+), 94.6(+), 55.2, 55.1, 52.8, 36.8(-), 24.1(-), 21.7(-).

Αντίδραση της 1,3-κυκλοεξαδιόνης με τριφαινυλοαιθέριο

Ένα διάλυμα της 1,3-κυκλοεξαδιόνης (0.45 g, 4.01 mmol) και τριφαινυλο-αιθενίου (0.78 g, 3.04 mmol) σε οξικό οξύ (30 mL) προστίθεται αργά (~10 λεπτά) σε ένα καφέ διάλυμα $\text{Mn}(\text{OAc})_3 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (1.61 g, 6.01 mmol) σε οξικό οξύ (30 mL) που έχει θερμανθεί στους 70 $^\circ\text{C}$ για 30 λεπτά (πλήρη διάλυση). Η ανάδευση στους 80 $^\circ\text{C}$ συνεχίζεται για 3.0 ώρες. Ο διαλύτης απομακρύνεται στον περιστροφικό εξατμιστή και το υπόλειμμα χρωματογραφείται [flash silica gel, CH_2Cl_2 , CH_2Cl_2 :EtOAc (1:4)]. Απομονώνεται λευκό στερεό (0.16g, 27%) που ταυτοποιείται ως 2,2,3-τριφαινυλο-2,3,6,7-τετραυδροβενζοφουραν-4(5H)-όνη **4ιδ**.



m.p. = 203 - 204 $^\circ\text{C}$ (EtOAc: Πετρ. αιθέρας)

IR (KBr): 3031, 2947, 2931, 1635, 1494, 1388, 1259, 1172, 1062, 933, 752 cm^{-1} .

^1H NMR (250 MHz, CDCl_3): δ = 7.21-7.42 (m, 10H), 5.53 (d, J = 5.9 Hz, 1H), 4.37 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 2.72-2.60 (m, 2H), 2.47-2.35 (m, 2H), 2.18-2.13 (m, 2H).

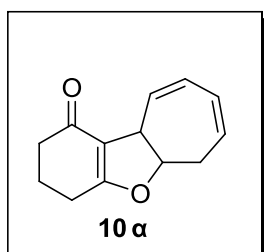
^{13}C NMR (62.5 MHz, CDCl_3): δ = 195.2, 176.2, 144.4, 140.2, 138.5, 128.8(+), 128.3(+), 128.0(+), 127.6(+), 127.1(+), 126.6(+), 126.5(+), 126.4(+), 126.1(+), 117.9(+), 99.4, 54.2(+), 36.4(-), 24.0(-), 21.5(-).

HRMS: Υπολογίστηκε για $\text{C}_{26}\text{H}_{23}\text{O}_2$ 367.1693; βρέθηκε 367.1688.

5.3 Αντιδράσεις της 1,3-κυκλοεξαδιόνης με κυκλικά αλκένια

Αντίδραση της 1,3-κυκλοεξαδιόνης με κυκλοεπτατριένιο

Ένα διάλυμα της 1,3-κυκλοεξαδιόνης (0.34 g, 3.03 mmol) και στυρολίου (1.0 g, 10.9 mmol) σε οξικό οξύ (10 mL) προστίθεται αργά (~10 λεπτά) σε ένα καφέ διάλυμα $\text{Mn}(\text{OAc})_3 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (1.61 g, 6.01 mmol) σε οξικό οξύ (30 mL) που έχει θερμανθεί στους 70 °C για 30 λεπτά (πλήρη διάλυση). Η ανάδευση στους 80 °C συνεχίζεται για 3.0 ώρες. Ο διαλύτης απομακρύνεται στον περιστροφικό εξατμιστή και το υπόλειμμα χρωματογραφείται [flash silica gel, CH_2Cl_2 , CH_2Cl_2 :EtOAc (1:4)] και δίνει καφέ λάδι (0.30g, 59%) που ταυτοποιείται ως 2,3,4,5α,6,10α-εξαυδρο-1H-βενζο [b]κυκλοεπταφουραν-1-όνη **10α**.



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

^1H NMR (250 MHz, CDCl_3): δ = 6.12-6.02 (m, 2H), 5.98-5.97 (m, 1H), 5.90-5.90 (m, 1H), 5.16 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 3.40 (t, J = 10.5

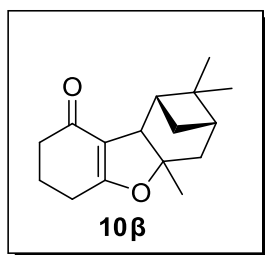
Hz, 1H), 2.54-2.48 (m, 2H), 2.45-2.39 (m, 2H), 2.34-2.29 (m, 2H), 2.06-1.95 (m, 2H), 1.92-1.87 (m, 1H).

^{13}C NMR (62.5 MHz, CDCl_3): δ = 195.2, 176.1, 134.7(+), 130.0(+), 127.3(+), 127.0(+), 117.0, 87.2(+), 50.1(+), 36.5(-), 29.4(-), 23.7(-), 21.5(-).

HRMS: Υπολογίστηκε για C₁₃H₁₅O₂ 203.1067; βρέθηκε 203.1061.

Αντίδραση της 1,3-κυκλοεξαδιόνης με (1R)- α -πινένιο

Ένα διάλυμα της 1,3-κυκλοεξαδιόνης (0.27 g, 2.41 mmol) και (1R)- α -πινενίου (0.27 g, 1.98 mmol) σε οξικό οξύ (10 mL) προστίθεται αργά (~10 λεπτά) σε ένα καφέ διάλυμα Mn(OAc)₃·2H₂O (1.34 g, 5.00 mmol) σε οξικό οξύ (30 mL) που έχει θερμανθεί στους 70 °C για 30 λεπτά (πλήρη διάλυση). Η ανάδευση στους 80 °C συνεχίζεται για 3.0 ώρες. Ο διαλύτης απομακρύνεται στον περιστροφικό εξατμιστή και το υπόλειμμα χρωματογραφείται [flash silica gel, CH₂Cl₂, CH₂Cl₂:EtOAc (1:4)] και δίνει καφέ λάδι (0.06 g, 12%) που ταυτοποιείται ως (R)-2,2,4 α -τριμεθυλο-2,3,4,4 α ,6,7,8,9 β -οκταυδρο-1,3-μεθανο-διβενζο[b,d]φουραν-9(1H)-όνη **10 β** .



IR (Neat): 2942, 2870, 1726, 1626, 1400, 1374, 1244, 1186, 1004, 812 cm⁻¹.

¹H NMR (250 MHz, CDCl₃): δ = 2.99-2.94 (m, 1H), 2.39-2.25 (m, 6H), 2.20-2.07 (m, 2H), 2.03-1.85 (m, 3H), 1.69-1.61 (m, 1H), 1.68

(s, 3H), 1.66 (s, 3H), 1.63 (s, 3H).

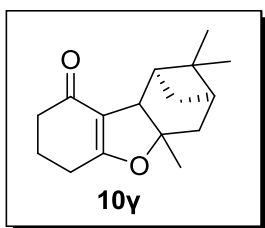
¹³C NMR (62.5 MHz, CDCl₃): δ = 195.6, 175.2, 120.1, 97.2, 50.5(+), 39.3(+), 38.1(+), 37.9, 36.5(-), 32.2(-), 27.2(+), 26.9(+), 25.8(-), 23.9(-), 22.8(+), 21.7(-).

HRMS: Υπολογίστηκε για C₁₆H₂₃O₂ 247.1693; βρέθηκε 247.1673.

Αντίδραση της 1,3-κυκλοεξαδιόνης με (1S)- α -πινένιο

Ένα διάλυμα της 1,3-κυκλοεξαδιόνης (0.27 g, 2.41 mmol) και (1S)- α -πινενίου (0.27 g, 1.98 mmol) σε οξικό οξύ (10 mL) προστίθεται αργά (~10 λεπτά) σε ένα καφέ διάλυμα Mn(OAc)₃·2H₂O (1.34 g, 5.00 mmol) σε οξικό οξύ (30 mL) που έχει θερμανθεί στους 70

°C για 30 λεπτά (πλήρη διάλυση). Η ανάδευση στους 80 °C συνεχίζεται για 17.0 ώρες. Ο διαλύτης απομακρύνεται στον περιστροφικό εξατμιστή και το υπόλειμμα χρωματογραφείται [flash silica gel, CH₂Cl₂, CH₂Cl₂:EtOAc (1:4)] και δίνει καφέ λάδι (0.20 g, 41%) που ταυτοποιείται ως (S)-2,2,4α-τριμεθυλο-2,3,4,4α,6,7,8,9β-οκταυδρο-1,3-μεθανο-διβενζο[b,d]φουραν-9(1H)-όνη **10γ**.



IR (Neat): 2942, 2870, 1726, 1626, 1400, 1374, 1244, 1186, 1004, 812 cm⁻¹.

¹H NMR (250 MHz, CDCl₃): δ= 3.01-2.96 (m, 1H), 2.40-2.30 (m, 6H), 2.13-2.01 (m, 2H), 1.99-1.96 (m, 2H), 1.92-1.85 (m, 1H),

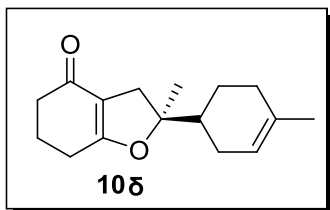
1.71-1.62 (m, 1H), 1.34(s, 3H), 1.25 (s, 3H), 0.89 (s, 3H).

¹³C NMR (62.5 MHz, CDCl₃): δ= 195.6, 175.3, 120.1, 97.3, 50.5(+), 39.3(+), 38.2(+), 37.9, 36.4(-), 32.2(-), 27.2(+), 26.9(+), 25.8(-), 23.9(-), 22.8(+), 21.7(-).

HRMS: Υπολογίστηκε για C₁₆H₂₂O₂Na 269.1512; βρέθηκε 269.1514.

Αντίδραση της 1,3-κυκλοεξαδιόνης με (R)-λιμονένιο

Ένα διάλυμα της 1,3-κυκλοεξαδιόνης (0.27 g, 2.41 mmol) και (R)-λιμονενίου (1.00 g, 2.41 mmol) σε οξικό οξύ (10 mL) προστίθεται αργά (~10 λεπτά) σε ένα καφέ διάλυμα Mn(OAc)₃·2H₂O (1.34 g, 5.00 mmol) σε οξικό οξύ (30 mL) που έχει θερμανθεί στους 70 °C για 30 λεπτά (πλήρη διάλυση). Η ανάδευση στους 80 °C συνεχίζεται για 3.0 ώρες. Ο διαλύτης απομακρύνεται στον περιστροφικό εξατμιστή και το υπόλειμμα χρωματογραφείται [flash silica gel, CH₂Cl₂, CH₂Cl₂:EtOAc (1:4)] και δίνει κίτρινο λάδι (0.23 g, 39%) που ταυτοποιείται ως 2-μεθυλο-2-(4-μεθυλο-3-κυκλοεξενιο)-2,3,6,7-τετραυδροβενζοφουραν-4(5H)-όνη **10δ**.



IR (Neat): 2928, 2892, 1724, 1632, 1402, 1376, 1266, 1244, 1186, 1054, 1000, 898, 734 cm^{-1} .

^1H NMR (250 MHz, CDCl_3): δ = 2.74-2.69 (m, 1H), 2.43-2.27

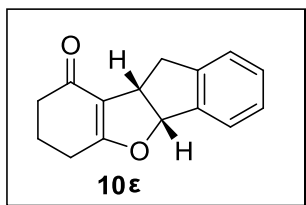
(m, 5H), 2.03-1.96 (m, 5H), 1.77-1.71 (m, 3H), 1.60 (s, 3H), 1.31 (d, J = 2.0 Hz, 1H).

^{13}C NMR (62.5 MHz, CDCl_3): δ = 177.1, 175.3, 133.9, 119.7(+), 112.6, 95.5, 42.8, 36.0(-), 35.1(-), 34.4(-), 30.2(-), 26.1(-), 24.4(+), 23.3(-), 21.5(-), 20.7(+).

HRMS: Υπολογίστηκε για $\text{C}_{16}\text{H}_{22}\text{O}_2\text{Na}$ 269.1512; βρέθηκε 269.1496.

Αντίδραση της 1,3-κυκλοεξαδιόνης με ινδένιο

Ένα διάλυμα της 1,3-κυκλοεξαδιόνης (0.45 g, 4.01 mmol) και ινδενίου (0.25 g, 2.15 mmol) σε οξικό οξύ (10 mL) προστίθεται αργά (~10 λεπτά) σε ένα καφέ διάλυμα $\text{Mn}(\text{OAc})_3 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (1.61 g, 6.01 mmol) σε οξικό οξύ (30 mL) που έχει θερμανθεί στους 70 °C για 30 λεπτά (πλήρη διάλυση). Η ανάδευση στους 80 °C συνεχίζεται για 17.0 ώρες. Ο διαλύτης απομακρύνεται στον περιστροφικό εξατμιστή και το υπόλειμμα χρωματογραφείται [flash silica gel, CH_2Cl_2 , CH_2Cl_2 :EtOAc (1:4)]. Απομονώνονται κίτρινοι κρύσταλλοι (0.31g, 55%) που ταυτοποιούνται ως 7,8,9,10-τετραυδρο-4H-βενζο[b]ινδενο [2,1]φουραν-9(6H)-όνη **10ε**.¹⁰⁷



m.p. = 131 - 133 °C (EtOAc: Πετρ. αιθέρας)

IR (KBr): 3052, 2930, 2892, 1628, 1462, 1396, 1226, 1182, 1060, 910, 758 cm^{-1} .

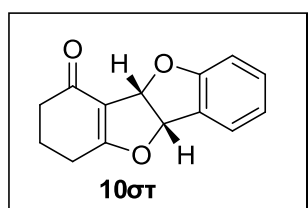
^1H NMR (250 MHz, CDCl_3): δ = 7.49-7.45 (m, 1H), 7.33-7.26 (m, 3H), 6.17 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 4.04-3.91 (m, 1H), 3.33 (dd, J = 8.3, 17.1 Hz, 1H), 3.15 (dd, J = 17.1, 2.5 Hz, 1H), 2.39-2.27 (m, 4H), 2.00-1.19 (m, 2H).

^{13}C NMR (62.5 MHz, CDCl_3): δ = 195.2, 176.2, 144.4, 140.2, 138.5, 128.8(+), 128.3(+), 128.0(+), 127.6(+), 127.1(+), 126.6(+), 126.5(+), 126.4(+), 126.1(+), 117.9(+), 99.4, 54.2(+), 36.4(-), 24.0(-), 21.5(-).

HRMS: Υπολογίστηκε για $\text{C}_{15}\text{H}_{15}\text{O}_2$ 227.1067; βρέθηκε 227.1058.

Αντίδραση της 1,3-κυκλοεξαδιόνης με βενζο[b]φουράνιο

Ένα διάλυμα της 1,3-κυκλοεξαδιόνης (0.45 g, 4.01 mmol) και βενζο[b]φουρανίου (0.24 g, 2.03 mmol) σε οξικό οξύ (10 mL) προστίθεται αργά (~10 λεπτά) σε ένα καφέ διάλυμα $\text{Mn}(\text{OAc})_3 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (1.61 g, 6.01 mmol) σε οξικό οξύ (30 mL) που έχει θερμανθεί στους 70 °C για 30 λεπτά (πλήρη διάλυση). Η ανάδευση στους 80 °C συνεχίζεται για 3.0 ώρες. Ο διαλύτης απομακρύνεται στον περιστροφικό εξατμιστή και το υπόλειμμα χρωματογραφείται [flash silica gel, CH_2Cl_2 , CH_2Cl_2 :EtOAc (1:4)]. Απομονώνονται λευκοί κρύσταλλοι (0.15g, 33%) που ταυτοποιούνται ως 2,3,4β,9β-τετραυδροβενζο[b]φουρο[2,3]φουραν-4(1H)-όνη **10στ**.



m.p. = 152 - 153 °C (EtOAc: Πετρ. αιθέρας)

IR (KBr): 2930, 2892, 1628, 1462, 1396, 1226, 1182, 1060, 910, 758 cm^{-1} .

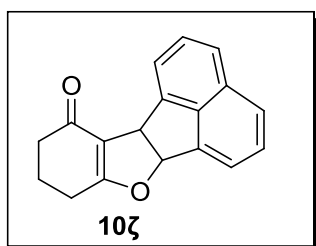
^1H NMR (250 MHz, CDCl_3): δ = 7.47-7.43 (m, 1H), 7.34-7.26 (m, 1H), 6.98-6.89 (m, 2H), 6.28 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.12-6.09 (m, 1H), 2.51-2.43 (m, 2H), 2.41-2.38 (m, 2H), 2.09-2.01 (m, 2H).

^{13}C NMR (62.5 MHz, CDCl_3): δ = 194.9, 181.1, 160.1, 132.0(+), 126.3(+), 122.6, 120.8(+), 114.0, 111.4(+), 89.6(+), 84.1(+), 36.4(-), 24.1(-), 21.2(-).

HRMS: Υπολογίστηκε για $\text{C}_{14}\text{H}_{12}\text{O}_3\text{Na}$ 251.0679; βρέθηκε 251.0677.

Αντίδραση της 1,3-κυκλοεξαδιόνης με ακεναφθυλένιο

Ένα διάλυμα της 1,3-κυκλοεξαδιόνης (0.35 g, 3.12 mmol) και ακεναφθυλενίου (0.50 g, 3.28 mmol) σε οξικό οξύ (10 mL) προστίθεται αργά (~10 λεπτά) σε ένα καφέ διάλυμα $\text{Mn}(\text{OAc})_3 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (1.61 g, 6.01 mmol) σε οξικό οξύ (30 mL) που έχει θερμανθεί στους 70 °C για 30 λεπτά (πλήρη διάλυση). Η ανάδευση στους 80 °C συνεχίζεται για 17.0 ώρες. Ο διαλύτης απομακρύνεται στον περιστροφικό εξατμιστή και το υπόλειμμα χρωματογραφείται [flash silica gel, CH_2Cl_2 , CH_2Cl_2 :EtOAc (1:4)]. Απομονώνονται πορτοκαλί κρύσταλλοι (0.27 g, 34%) που ταυτοποιούνται ως 8,9,10,11-τετραυδρο ακεναφθοβενζοφουραν-11(6H)-όνη **10ζ**.¹⁰⁷



m.p. = 158 - 159 °C (EtOAc: Πετρ. αιθέρας)

IR (KBr): 2930, 2892, 1652, 1394, 1220, 1170, 1058, 1016, 9330, 792 cm^{-1} .

^1H NMR (250 MHz, CDCl_3): δ = 7.78-7.49 (m, 6H), 6.56 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 5.16 (dd, J = 8.0, 0.9 Hz, 1H), 2.46-2.37 (m, 2H), 2.36-2.25 (m, 2H), 2.02-1.88 (m, 2H).

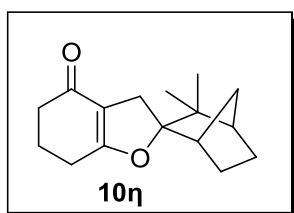
^{13}C NMR (62.5 MHz, CDCl_3): δ = 195.1, 117.3, 143.6, 140.1, 137.1, 131.4, 128.7(+), 127.7(+), 126.1(+), 123.1(+), 121.8(+), 121.7(+), 115.3, 90.8(+), 49.5(+), 36.5(-), 24.0(-), 21.4(-).

HRMS: Υπολογίστηκε για $\text{C}_{18}\text{H}_{15}\text{O}_2$ 263.1067; βρέθηκε 263.1075.

Αντίδραση της 1,3-κυκλοεξαδιόνης με α -καμφένιο

Ένα διάλυμα της 1,3-κυκλοεξαδιόνης (0.27 g, 2.41 mmol) και α -καμφενίου (1.00 g, 7.35 mmol) σε οξικό οξύ (10 mL) προστίθεται αργά (~10 λεπτά) σε ένα καφέ διάλυμα $\text{Mn}(\text{OAc})_3 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (1.34 g, 5.00 mmol) σε οξικό οξύ (30 mL) που έχει θερμανθεί στους 70

°C για 30 λεπτά (πλήρη διάλυση). Η ανάδευση στους 80 °C συνεχίζεται για 3.0 ώρες. Ο διαλύτης απομακρύνεται στον περιστροφικό εξατμιστή και το υπόλειμμα χρωματογραφείται [flash silica gel, CH₂Cl₂, CH₂Cl₂:EtOAc (1:4)]. Απομονώνεται πορτοκαλί λάδι (0.27 g, 46%) που ταυτοποιείται ως 3',3'-διμεθυλο-6,7-δωδρο-3H-σπιρο-[βενζο-φουρανο-2,2'-δικυκλο[2.2.1]επταν]-4(5H)-όνη **10η**.



IR (KBr): 2948, 2878, 1638, 1454, 1402, 1266, 1180, 926, 734 cm⁻¹.

¹H NMR (250 MHz, CDCl₃): δ= 2.75-2.60 (m, 2H), 2.34-2.24 (m, 5H), 2.10-2.08 (m, 1H), 2.00-1.93 (m, 3H), 1.77-1.96 (m, 1H), 1.27-1.13 (m, 4H), 0.90 (s, 3H), 0.87 (s, 3H).

¹³C NMR (62.5 MHz, CDCl₃): δ= 195.4, 176.2, 112.7, 103.2, 49.0(+), 48.9(+), 43.6, 36.1(-), 34.6(-), 27.7(-), 25.3(-), 25.1(+), 24.0(-), 23.7(-), 21.7(+), 21.6(-).

HRMS: Υπολογίστηκε για C₁₆H₂₂O₂Na 269.1512; βρέθηκε 269.1512.

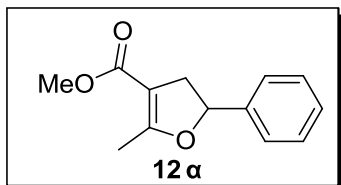
5.4 Αντιδράσεις άκυκλων β-δικετονών με άκυκλα αλκένια παρουσία

Mn(OAc)₃·2H₂O

Αντίδραση του ακετοξικού μεθυλεστέρα με στυρόλιο

Ένα διάλυμα του ακετοξικού μεθυλεστέρα (0.28 g, 2.41 mmol) και στυρολίου (1.00 g, 9.61 mmol) σε οξικό οξύ (10 mL) προστίθεται αργά (~10 λεπτά) σε ένα καφέ διάλυμα Mn(OAc)₃·2H₂O (1.34 g, 5.00 mmol) σε οξικό οξύ (30 mL) που έχει θερμανθεί στους 70 °C για 30 λεπτά (πλήρη διάλυση). Η ανάδευση στους 80 °C συνεχίζεται για 3.0 ώρες. Ο διαλύτης απομακρύνεται στον περιστροφικό εξατμιστή και το υπόλειμμα χρωματογραφείται [flash silica gel, CH₂Cl₂, CH₂Cl₂:EtOAc (1:10)]. Απομονώνεται κίτρινο

λάδι (0.16 g, 36%) που ταυτοποιείται ως 2-μεθυλο-5-φαινυλο-4,5-διυδροφουρανικός-3-καρβοξυλικός μεθυλεστέρας **12α**.



IR (Neat): 3032, 2952, 2872, 1704, 1650, 1438, 1386, 1260, 1226, 1190, 1090, 986, 762 cm^{-1} .

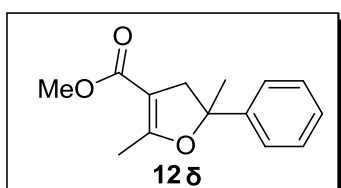
^1H NMR (250 MHz, CDCl_3): δ = 7.38-7.31 (m, 5H), 5.59 (dd, J = 8.3, 10.6 Hz, 1H), 3.71 (s, 3H), 3.33 (ddd, J = 14.5, 10.8, 1.6 Hz, 1H), 2.92 (ddd, J = 14.5, 8.3, 1.6 Hz, 1H), 2.99 (d, J = 1.5 Hz, 3H).

^{13}C NMR (62.5 MHz, CDCl_3): δ = 167.9, 166.3, 141.4, 128.6(+), 128.0(+), 125.6(+), 101.4, 83.1(+), 50.7(+), 37.8(-), 13.9(+).

HRMS: Υπολογίστηκε για $\text{C}_{13}\text{H}_{15}\text{O}_3$ 219.1016; βρέθηκε 219.1018.

Αντίδραση του ακετοξικού μεθυλεστέρα με α -μεθυλοστυρόλιο

Ένα διάλυμα του ακετοξικού μεθυλεστέρα (0.28 g, 2.40 mmol) και α -μεθυλοστυρολίου (1.00 g, 8.47 mmol) σε οξικό οξύ (10 mL) προστίθεται αργά (~10 λεπτά) σε ένα καφέ διάλυμα $\text{Mn}(\text{OAc})_3 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (1.34 g, 5.00 mmol) σε οξικό οξύ (30 mL) που έχει θερμανθεί στους 70 °C για 30 λεπτά (πλήρη διάλυση). Η ανάδευση στους 80 °C συνεχίζεται για 17.0 ώρες. Ο διαλύτης απομακρύνεται στον περιστροφικό εξατμιστή και το υπόλειμμα χρωματογραφείται [flash silica gel, CH_2Cl_2]. Απομονώνεται άχρωμο λάδι (0.27 g, 50%) που ταυτοποιείται ως 2,5-διμεθυλο-5-φαινυλο-4,5-διυδροφουρανικός-3-καρβοξυλικός μεθυλεστέρας **12δ**.



IR (Neat): 2978, 2950, 2928, 1702, 1438, 1384, 1244, 1080, 1054, 984, 762 cm^{-1} .

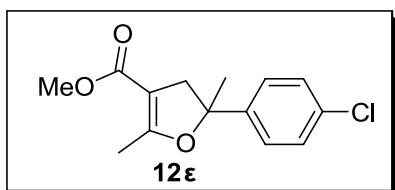
^1H NMR (250 MHz, CDCl_3): δ = 7.37-7.35 (m, 3H), 7.33-7.24 (m, 2H), 3.69 (s, 3H), 3.14 (ddd, J = 14.3, 3.2, 1.5 Hz, 1H), 3.04 (ddd, J = 14.3, 3.1, 1.5 Hz, 1H), 2.31-2.29 (m, 3H), 1.68 (s, 3H).

^{13}C NMR (62.5 MHz, CDCl_3): δ = 166.8, 166.4, 146.2, 128.4(+), 127.2(+), 124.2(+), 101.0, 88.4, 50.7(+), 44.3(-), 29.3(+), 14.3(+).

HRMS: Υπολογίστηκε για $\text{C}_{14}\text{H}_{17}\text{O}_3$ 233.1172; βρέθηκε 233.1168.

Αντίδραση του ακετοξικού μεθυλεστέρα με *p*-χλωρο- α -μεθυλοστυρόλιο

Ένα διάλυμα του ακετοξικού μεθυλεστέρα (0.28 g, 2.40 mmol) και *p*-χλωρο- α -μεθυλοστυρολίου (1.00 g, 6.33 mmol) σε οξικό οξύ (20 mL) προστίθεται αργά (~10 λεπτά) σε ένα καφέ διάλυμα $\text{Mn}(\text{OAc})_3 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (1.34 g, 5.00 mmol) σε οξικό οξύ (30 mL) που έχει θερμανθεί στους 70 °C για 30 λεπτά (πλήρη διάλυση). Η ανάδευση στους 80 °C συνεχίζεται για 17.0 ώρες. Ο διαλύτης απομακρύνεται στον περιστροφικό εξατμιστή και το υπόλειμμα χρωματογραφείται [flash silica gel, CH_2Cl_2 CH_2Cl_2 :EtOAc (1:10)]. Απομονώνεται άχρωμο λάδι (0.35 g, 55%) που ταυτοποιείται ως 2,5-διμεθυλο-5-(4-χλωροφαινυλο)-4,5-διυδροφουρανικός-3-καρβοξυλικός μεθυλεστέρας **12ε**.



IR (Neat): 2978, 2950, 2930, 1702, 1492, 1438, 1382, 1244, 1094, 1058, 1014, 984, 830 cm^{-1} .

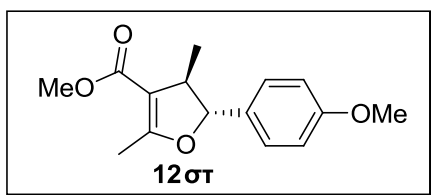
^1H NMR (250 MHz, CDCl_3): δ = 7.34-7.26 (m, 4H), 3.68 (s, 3H), 3.05-3.04 (m, 2H), 2.29-2.27 (m, 3H), 1.64 (s, 3H).

^{13}C NMR (62.5 MHz, CDCl_3): δ = 166.6, 166.2, 144.8, 132.8, 128.3(+), 125.5(+), 100.9, 87.8, 50.6(+), 44.0(-), 29.3(+), 14.0(+).

HRMS: Υπολογίστηκε για $\text{C}_{14}\text{H}_{16}\text{O}_3\text{Cl}$ 267.0782; βρέθηκε 267.0780.

Αντίδραση του ακετοξικού μεθυλεστέρα με *trans* ανεθόλη

Ένα διάλυμα του ακετοξικού μεθυλεστέρα (0.47 g, 4.05 mmol) και *trans* ανεθόλης (0.44 g, 2.97 mmol) σε οξικό οξύ (10 mL) προστίθεται αργά (~10 λεπτά) σε ένα καφέ διάλυμα $\text{Mn}(\text{OAc})_3 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (1.61 g, 6.01 mmol) σε οξικό οξύ (30 mL) που έχει θερμανθεί στους 70 °C για 30 λεπτά (πλήρη διάλυση). Η ανάδευση στους 80 °C συνεχίζεται για 3.0 ώρες. Ο διαλύτης απομακρύνεται στον περιστροφικό εξατμιστή και το υπόλειμμα χρωματογραφείται [flash silica gel, CH_2Cl_2 CH_2Cl_2 :EtOAc (1:4)]. Απομονώνεται άχρωμο λάδι (0.56 g, 72%) που ταυτοποιείται ως 2,4-διμεθυλο-5-(4-μεθοξυ φαινυλο)-4,5-διδροφουρανικός-3-καρβοξυλικός μεθυλεστέρας **12στ**.



IR (Neat): 2998, 2956, 2840, 1744, 1642, 1614, 1516, 1438, 1250, 1178, 1034, 830, 776 cm^{-1} .

^1H NMR (250 MHz, CDCl_3): δ = 7.26 και 6.87 (AA'

BB' σύστημα, 4H), 4.98 (d, J = 6.5 Hz, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.71 (s, 3H), 3.22-3.17 (m, 1H), 2.26 (d, J = 1.3 Hz, 3H), 1.30 (d, J = 6.7 Hz, 3H).

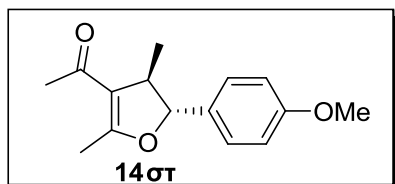
^{13}C NMR (62.5 MHz, CDCl_3): δ = 167.8, 166.5, 159.5, 134.0(+), 126.9(+), 113.9(+), 106.7, 90.6(+), 55.2(+), 50.5(+), 45.3(+), 20.0(+), 14.3(+).

HRMS: Υπολογίστηκε για $\text{C}_{15}\text{H}_{19}\text{O}_4$ 263.1278; βρέθηκε 263.1285.

Αντίδραση της ακετυλοακετόνης με *trans* ανεθόλη

Ένα διάλυμα της ακετυλοακετόνης (0.30 g, 3.00 mmol) και *trans* ανεθόλης (0.31 g, 2.09 mmol) σε οξικό οξύ (10 mL) προστίθεται αργά (~10 λεπτά) σε ένα καφέ διάλυμα $\text{Mn}(\text{OAc})_3 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (1.61 g, 6.01 mmol) σε οξικό οξύ (30 mL) που έχει θερμανθεί στους 70 °C για 30 λεπτά (πλήρη διάλυση). Η ανάδευση στους 80 °C συνεχίζεται για 3.0 ώρες. Ο διαλύτης απομακρύνεται στον περιστροφικό εξατμιστή και το υπόλειμμα

χρωματογραφείται [flash silica gel, CH₂Cl₂ CH₂Cl₂:EtOAc (1:6)]. Απομονώνεται πορτοκαλί λάδι (0.27 g, 53%) που ταυτοποιείται ως 2,4-διμεθυλο-5-(4-μεθοξυφαινυλο)-4,5-δωδροφουρανο-3-αιθανόνη **14στ**.



IR (Neat): 2960, 2934, 2838, 1614, 1516, 1386, 1250, 1224, 1178, 1034, 960, 830 cm⁻¹.

¹H NMR (250 MHz, CDCl₃): δ= 7.21 και 6.88 (AA' BB' σύστημα, 4H), 4.98 (d, *J* = 5.9 Hz, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.29-3.23 (m, 1H), 2.29 (d, *J* = 1.2 Hz, 3H), 1.31 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H).

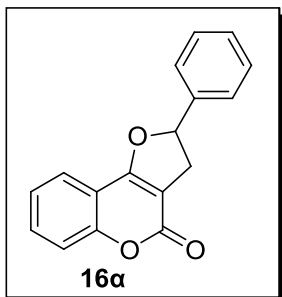
¹³C NMR (62.5 MHz, CDCl₃): δ= 194.5, 167.2, 159.5, 132.8(+), 126.8(+), 117.9, 113.9(+), 90.5(+), 55.2(+), 45.7(+), 29.2(+), 20.4(+), 15.4(+).

HRMS: Υπολογίστηκε για C₁₅H₁₉O₃ 247.1329; βρέθηκε 247.1324.

5.5 Οξειδωτικές κυκλοποιήσεις με Mn(OAc)₃·2H₂O της 4-υδροξυκουμαρίνης και της ναφθοκινόνης με άκυκλα αλκένια

Αντίδραση της 4-υδροξυκουμαρίνης με στυρόλιο

Ένα διάλυμα της 4-υδροξυκουμαρίνης (0.39 g, 2.31 mmol) και στυρολίου (1.00 g, 9.61 mmol) σε οξικό οξύ (20 mL) προστίθεται αργά (~10 λεπτά) σε ένα καφέ διάλυμα Mn(OAc)₃·2H₂O (1.34 g, 5.00 mmol) σε οξικό οξύ (30 mL) που έχει θερμανθεί στους 70 °C για 30 λεπτά (πλήρη διάλυση). Η ανάδευση στους 80 °C συνεχίζεται για 17.0 ώρες. Ο διαλύτης απομακρύνεται στον περιστροφικό εξατμιστή και το υπόλειμμα χρωματογραφείται [flash silica gel, CH₂Cl₂, CH₂Cl₂:EtOAc (1:10)]. Απομονώνεται λευκό στερεό (0.58 g, 92%) που ταυτοποιείται ως 2-φαινυλο-2H-φουρο[3,2]χρωμεν-4(3H)-όνη **16α**.



m.p. = 121 – 123 °C (MeOH)

IR (KBr): 3064, 3032, 2856, 1708, 1640, 1502, 1418, 1274, 1094, 1038, 902, 752 cm⁻¹.

¹H NMR (250 MHz, CDCl₃): δ= 7.69 (dd, *J* = 7.8, 1.6 Hz, 1H), 7.61-7.54 (m, 2H), 7.34-7.25 (m, 5H), 6.07 (dd, *J* = 10.4, 8.0 Hz,

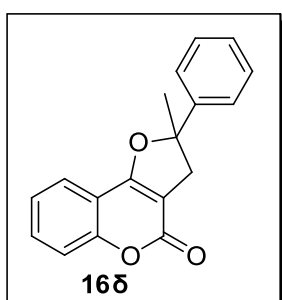
1H), 4.11 (dd, *J* = 14.3, 7.1 Hz, 1H), 3.64 (dd, *J* = 15.4, 10.4 Hz, 1H), 3.21 (dd, *J* = 15.4, 8.0 Hz, 1H)

¹³C NMR (62.5 MHz, CDCl₃): δ= 167.0, 161.2, 155.5, 140.3, 133.0(+), 129.4(+), 126.5(+), 124.5(+), 123.3(+), 117.5(+), 112.9, 102.3, 88.4(+), 35.4(-).

HRMS: Υπολογίστηκε για C₁₇H₁₃O₃ 265.0859; βρέθηκε 265.0856.

Αντίδραση της 4-υδροξυκουμαρίνης με α-μεθυλοστυρόλιο

Ένα διάλυμα της 4-υδροξυκουμαρίνης (0.40 g, 2.37 mmol) και α-μεθυλοστυρολίου (1.00 g, 8.47 mmol) σε οξικό οξύ (20 mL) προστίθεται αργά (~10 λεπτά) σε ένα καφέ διάλυμα Mn(OAc)₃·2H₂O (1.61 g, 6.01 mmol) σε οξικό οξύ (30 mL) που έχει θερμανθεί στους 70 °C για 30 λεπτά (πλήρη διάλυση). Η ανάδευση στους 80 °C συνεχίζεται για 3.0 ώρες. Ο διαλύτης απομακρύνεται στον περιστροφικό εξατμιστή και το υπόλειμμα χρωματογραφείται [flash silica gel, CH₂Cl₂, CH₂Cl₂:EtOAc (1:10)]. Απομονώνεται λευκό στερεό (0.66 g, 100%) που ταυτοποιείται ως 2-μεθυλο-2-φαινυλο-2H-φουρο[3,2]χρωμεν-4(3H)-όνη **16δ**.



m.p. = 90 - 91 °C (MeOH)

IR (KBr): 3064, 3032, 2856, 1708, 1640, 1502, 1418, 1274, 1094, 1038, 902, 752 cm⁻¹.

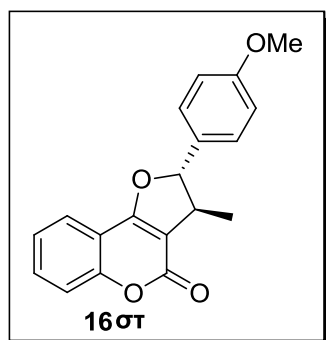
^1H NMR (250 MHz, CDCl_3): δ = 7.79 (dd, J = 6.2, 1.6 Hz, 1H), 7.61-7.54 (m, 1H), 7.48-7.39 (m, 4H), 7.38-7.29 (m, 3H), 3.39 (dd, J = 24.4, 15.2 Hz, 2H), 1.89 (s, 3H).

^{13}C NMR (62.5 MHz, CDCl_3): δ = 165.3, 160.6, 154.9, 144.6, 132.3(+), 128.6(+), 127.8(+), 124.1(+), 123.9(+), 122.7(+), 116.9(+), 112.6, 101.3, 94.7, 41.5(-), 29.3(+).

HRMS: Υπολογίστηκε για $\text{C}_{18}\text{H}_{15}\text{O}_3$ 279.1016; βρέθηκε 279.1014.

Αντίδραση της 4-υδροξυκουμαρίνης με *trans* ανεθόλη

Ένα διάλυμα της 4-υδροξυκουμαρίνης (0.40 g, 2.37 mmol) και *trans* ανεθόλης (0.31 g, 2.09 mmol) σε οξικό οξύ (20 mL) προστίθεται αργά (~10 λεπτά) σε ένα καφέ διάλυμα $\text{Mn}(\text{OAc})_3 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (1.61 g, 6.01 mmol) σε οξικό οξύ (30 mL) που έχει θερμανθεί στους 70 °C για 30 λεπτά (πλήρη διάλυση). Η ανάδευση στους 80 °C συνεχίζεται για 3.0 ώρες. Ο διαλύτης απομακρύνεται στον περιστροφικό εξατμιστή και το υπόλειμμα χρωματογραφείται [flash silica gel, CH_2Cl_2 , CH_2Cl_2 :EtOAc (1:8), (1:4)]. Απομονώνεται πορτοκαλί λάδι (0.54 g, 84%) που ταυτοποιείται ως 3-μεθυλο-2-(4-μεθοξυφαινυλο)-2H-φουρο[3,2]χρωμεν-4(3H)-όνη **16στ**.



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

^1H NMR (250 MHz, CDCl_3): δ = 7.67 (dd, J = 7.8, 1.6 Hz, 1H), 7.59-7.52 (m, 1H), 7.37 (dd, J = 8.5, 1.1 Hz, 1H), 7.29 και 6.92 (AA' BB' σύστημα, 4H), 7.26-7.22 (m, 1H), 5.41 (d,

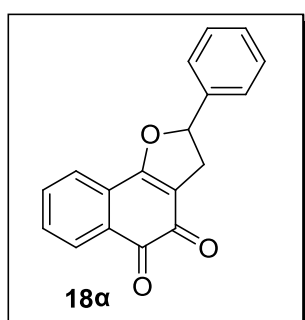
J = 7.5 Hz, 1H), 3.60 (s, 3H), 3.62-3.51 (m, 1H), 1.51 (d, J = 6.7 Hz, 3H)

^{13}C NMR (62.5 MHz, CDCl_3): δ = 165.6, 160.3, 160.1, 155.1, 132.2(+), 131.0, 127.6(+), 123.8(+), 122.8(+), 116.8(+), 114.2(+), 112.6, 106.1, 95.4(+), 55.2(+), 43.3(+), 18.1(+).

HRMS: Υπολογίστηκε για $\text{C}_{19}\text{H}_{17}\text{O}_4$ 265.0859; βρέθηκε 265.0856.

Αντίδραση της 2-υδροξυ-1,4-ναφθοκινόνης με στυρόλιο

Ένα διάλυμα της 2-υδροξυ-1,4-ναφθοκινόνης (0.42 g, 2.41 mmol) και στυρολίου (1.00 g, 9.61 mmol) σε οξικό οξύ (30 mL) προστίθεται αργά (~10 λεπτά) σε ένα καφέ διάλυμα $Mn(OAc)_3 \cdot 2H_2O$ (1.34 g, 5.00 mmol) σε οξικό οξύ (30 mL) που έχει θερμανθεί στους 70 °C για 30 λεπτά (πλήρη διάλυση). Η ανάδευση στους 80 °C συνεχίζεται για 3.0 ώρες. Ο διαλύτης απομακρύνεται στον περιστροφικό εξατμιστή και το υπόλειμμα χρωματογραφείται [flash silica gel, CH_2Cl_2 CH_2Cl_2 :EtOAc (1:6), (1:4)]. Απομονώνονται δύο προϊόντα. Το πρώτο ως πορτοκαλί λάδι (0.11 g, 16%) που ταυτοποιείται ως 2-φαινυλο-2,3-διυδροναφθο[1,2-b]φουρανο-4,5-δiónη **18α** και το δεύτερο ως κίτρινο στερεό (0.38 g, 57%) που ταυτοποιείται ως 2-φαινυλο-2,3-διυδροναφθο[2,3-b]φουρανο-4,9-δiónη **19α**.

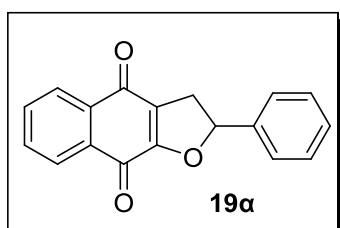


IR (KBr): 3064, 3034, 2928, 1654, 1618, 1570, 1492, 1406, 1240, 1216, 1148, 1084, 886, 764 cm^{-1} .

1H NMR (250 MHz, $CDCl_3$): δ = 8.10-8.07 (m, 1H), 7.69-7.56 (m, 3H), 7.40-7.39 (m, 5H), 6.05 (dd, J = 10.4, 7.9 Hz, 1H), 3.59 (dd, J = 15.6, 10.5 Hz, 1H), 3.17 (dd, J = 15.6, 7.9 Hz, 1H).

^{13}C NMR (62.5 MHz, $CDCl_3$): δ = 180.9, 175.3, 169.6, 139.3, 134.5(+), 132.0(+), 130.6, 129.4(+), 129.0(+), 128.9(+), 127.2, 125.9(+), 124.6(+), 115.0, 88.3(+), 34.3(-)

HRMS: Υπολογίστηκε για $C_{18}H_{13}O_3$ 277.0859; βρέθηκε 277.0852.



m.p. = 161 - 162 °C (MeOH)

IR (KBr): 3049, 2918, 1674, 1639, 1593, 1375, 1242, 1197, 954, 750, 719 cm^{-1} .

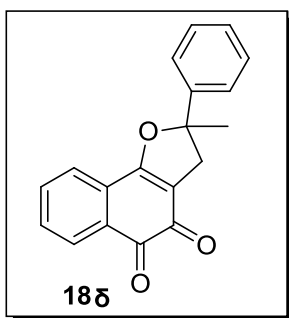
^1H NMR (250 MHz, CDCl_3): δ = 8.10-8.05 (m, 2H), 7.76-7.64 (m, 2H), 7.41-7.36 (m, 5H), 5.99 (dd, J = 10.9, 8.6 Hz, 1H), 3.66 (dd, J = 17.3, 10.9 Hz, 1H), 3.25 (dd, J = 17.3, 8.6 Hz, 1H).

^{13}C NMR (62.5 MHz, CDCl_3): δ = 182.0, 177.6, 159.7, 139.4, 134.1(+), 132.9(+), 131.4, 128.8(+), 126.2(+), 125.9(+), 125.8(+), 123.7, 86.6(+), 35.1(-).

HRMS: Υπολογίστηκε για $\text{C}_{18}\text{H}_{13}\text{O}_3$ 277.0859; βρέθηκε 277.0852.

Αντίδραση της 2-υδροξυ-1,4-ναφθοκινόνης με α -μεθυλοστουρόλιο

Ένα διάλυμα της 2-υδροξυ-1,4-ναφθοκινόνης (0.42 g, 2.41 mmol) και α -μεθυλοστουρόλιου (1.00 g, 8.47 mmol) σε οξικό οξύ (30 mL) προστίθεται αργά (~10 λεπτά) σε ένα καφέ διάλυμα $\text{Mn}(\text{OAc})_3 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (1.34 g, 5.00 mmol) σε οξικό οξύ (30 mL) που έχει θερμανθεί στους 70 °C για 30 λεπτά (πλήρη διάλυση). Η ανάδευση στους 80 °C συνεχίζεται για 3.0 ώρες. Ο διαλύτης απομακρύνεται στον περιστροφικό εξατμιστή και το υπόλειμμα χρωματογραφείται [flash silica gel, CH_2Cl_2]. Απομονώνεται κίτρινο στερεό (0.54 g, 77%) που ταυτοποιείται ως 2-μεθυλο-2-φαινυλο-2,3-διυδροναφθο[1,2-b]φουρανο-4,5-διόνη **18δ**.



m.p. = 175 - 176 °C (EtOAc: Πετρ. αιθέρας)

IR (KBr): 3058, 2975, 2929, 1677, 1645, 1625, 1591, 1371, 1255, 1207, 1037, 956, 721 cm^{-1} .

^1H NMR (250 MHz, CDCl_3): δ = 8.10-8.02 (m, 2H), 7.70-7.65 (m, 2H), 7.48-7.44 (m, 2H), 7.40-7.26 (m, 4H), 3.41 (dd, J = 26.5,

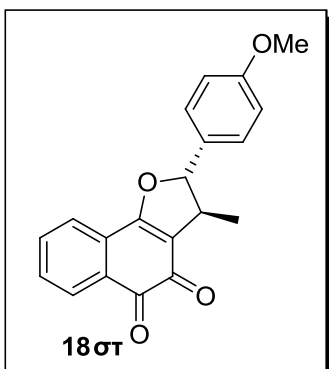
17.1 Hz, 2H), 1.87 (s, 3H).

^{13}C NMR (62.5 MHz, CDCl_3): δ = 182.3, 177.9, 158.7, 144.5, 134.0(+), 132.9(+), 131.5, 128.5(+), 128.4(+), 128.2(+), 127.7(+), 126.2(+), 125.9(+), 124.1(+), 123.4, 93.7, 41.7(-), 29.6(+).

HRMS: Υπολογίστηκε για C₁₉H₁₅O₃ 291.1016; βρέθηκε 291.1017.

Αντίδραση της 2-υδροξυ-1,4-ναφθοκινόνης με *trans* ανεθόλη

Ένα διάλυμα της 2-υδροξυ-1,4-ναφθοκινόνης (0.42 g, 2.41 mmol) και *trans* ανεθόλης (1.00 g, 6.75 mmol) σε οξικό οξύ (30 mL) προστίθεται αργά (~10 λεπτά) σε ένα καφέ διάλυμα Mn(OAc)₃·2H₂O (1.34 g, 5.00 mmol) σε οξικό οξύ (30 mL) που έχει θερμανθεί στους 70 °C για 30 λεπτά (πλήρη διάλυση). Η ανάδευση στους 80 °C συνεχίζεται για 3.0 ώρες. Ο διαλύτης απομακρύνεται στον περιστροφικό εξατμιστή και το υπόλειμμα χρωματογραφείται [flash silica gel, CH₂Cl₂, CH₂Cl₂:EtOAc (1:10), (1:6)]. Απομονώνονται δύο προϊόντα. Το πρώτο ως κόκκινο λάδι (0.13 g, 17%) που ταυτοποιείται ως 2-(4-μεθοξυφαινυλο)-3-μεθυλο-2,3-διυδροναφθο[1,2-b]φουρανο-4,5-διόνη **18στ** και το δεύτερο ως κίτρινο στερεό (0.13 g, 17%) που ταυτοποιείται ως 2-(4-μεθοξυφαινυλο)-3-μεθυλο-2,3-διυδροναφθο[2,3-b]φουρανο-4,9-διόνη **19στ**.

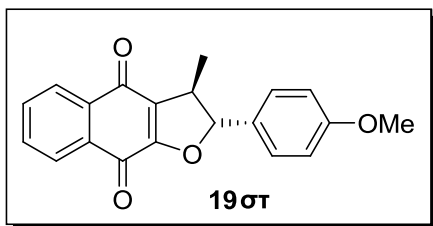


IR (KBr): 3068, 2962, 2838, 1736, 1702, 1654, 1614, 1516, 1402, 1250, 1154, 1030, 882, 830, 776 cm⁻¹.

¹H NMR (250 MHz, CDCl₃): δ = 8.09-8.05 (m, 1H), 7.65-7.62 (m, 2H), 7.60-7.53 (m, 1H), 7.31 και 6.92 (AA' BB' σύστημα, 4H), 5.40 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.62-3.51 (m, 1H), 1.48 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H).

¹³C NMR (62.5 MHz, CDCl₃): δ = 181.1, 175.5, 168.8, 160.1, 134.5(+), 131.8(+), 130.7, 129.3(+), 127.6(+), 124.6(+), 119.3, 114.2(+), 95.7(+), 55.2(+), 43.0(+), 18.4(+).

HRMS: Υπολογίστηκε για C₂₀H₁₆O₄Na 343.0941; βρέθηκε 343.0945.



m.p. = 138 - 139 °C (MeOH)

IR (KBr): 3066, 2974, 2938, 2842, 1684, 1628, 1594, 1518, 1394, 1248, 1196, 1024, 992, 938, 820, 734 cm^{-1} .

^1H NMR (250 MHz, CDCl_3): δ = 8.08-8.05 (m, 2H), 7.74-7.64 (m, 2H), 7.30 και 6.90 (AA' BB' σύστημα, 4H), 5.33 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.70-3.58 (m, 1H), 1.53 (d, J = 6.9 Hz, 3H).

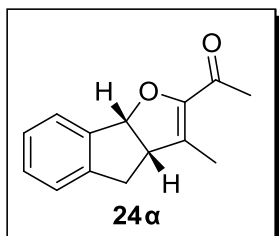
^{13}C NMR (62.5 MHz, CDCl_3): δ = 182.3, 178.0, 160.0, 159.0, 134.1(+), 133.1, 132.8(+), 131.5, 130.8, 127.6(+), 127.2, 126.1(+), 125.9(+), 114.1(+), 94.1(+), 55.2(+), 43.9(+), 18.6(+).

HRMS: Υπολογίστηκε για $\text{C}_{20}\text{H}_{17}\text{O}_4$ 321.1121; βρέθηκε 321.1119.

5.6 Οξειδωτικές κυκλοπροσθήκες ινδενίου και ακεναφθαλόνιου σε β -δικαρβονυλικές ενώσεις

Αντίδραση της ακετυλοακετόνης με ινδένιο

Ένα διάλυμα της ακετυλοακετόνης (0.31 g, 3.10 mmol) και ινδενίου (0.26 g, 2.24 mmol) σε οξικό οξύ (10 mL) προστίθεται αργά (~10 λεπτά) σε ένα καφέ διάλυμα $\text{Mn}(\text{OAc})_3 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (1.61 g, 6.01 mmol) σε οξικό οξύ (30 mL) που έχει θερμανθεί στους 70 °C για 30 λεπτά (πλήρη διάλυση). Η ανάδευση στους 80 °C συνεχίζεται για 3.0 ώρες. Ο διαλύτης απομακρύνεται στον περιστροφικό εξατμιστή και το υπόλειμμα χρωματογραφείται [flash silica gel, CH_2Cl_2 , CH_2Cl_2 :EtOAc (1:4)]. Απομονώνεται κίτρινο στερεό (0.26 g, 55%) που ταυτοποιείται ως 1-(3-μεθυλο-4,8 β -διυδρο-3 α H-ινδανο[1,2-b]2-φουρυλο)-αιθανόνη **24α**.



m.p. = 85 - 86 °C (EtOAc: Πετρ. αιθέρας)

IR (KBr): 2958, 2916, 2850, 1620, 1438, 1390, 1344, 1256, 1218, 960, 752 cm^{-1} .

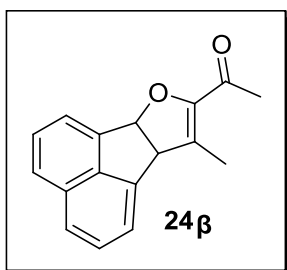
^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ = 7.50 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.37-7.34 (m, 1H), 7.31-7.29 (m, 2H), 6.04 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 4.17-4.13 (m, 1H), 3.44 (dd, J = 17.0, 8.5 Hz, 1H), 3.09 (dd, J = 17.0, 2.7 Hz, 1H), 2.30 (s, 3H), 2.21 (d, J = 1.2 Hz, 3H).

^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3): δ = 194.4, 167.7, 143.1, 139.9, 129.6(+), 127.0(+), 125.7(+), 125.3(+), 117.5, 90.0(+), 45.5(+), 45.5(+), 39.5(-), 29.2(+).

HRMS: Υπολογίστηκε για $\text{C}_{14}\text{H}_{15}\text{O}_2$ 215.1067; βρέθηκε 215.1066.

Αντίδραση της ακετυλοακετόνης με ακεναφθαλόνιο

Ένα διάλυμα της ακετυλοακετόνης (0.30 g, 3.00 mmol) και ακεναφθαλόνιου (0.34 g, 2.27 mmol) σε οξικό οξύ (15 mL) προστίθεται αργά (~10 λεπτά) σε ένα καφέ διάλυμα $\text{Mn}(\text{OAc})_3 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (1.61 g, 6.01 mmol) σε οξικό οξύ (30 mL) που έχει θερμανθεί στους 70 $^\circ\text{C}$ για 30 λεπτά (πλήρη διάλυση). Η ανάδευση στους 80 $^\circ\text{C}$ συνεχίζεται για 3.0 ώρες. Ο διαλύτης απομακρύνεται στον περιστροφικό εξατμιστή και το υπόλειμμα χρωματογραφείται [flash silica gel, CH_2Cl_2 , CH_2Cl_2 :EtOAc (1:10)]. Απομονώνεται πορτοκαλί στερεό (0.26 g, 55%) που ταυτοποιείται ως 1-(9-μεθυλο-6β,9α-διδυδροακεναφθο[1,2-b]8-φουρυλο) αιθανόνη **24β**.



m.p. = 144 - 145 $^\circ\text{C}$ (EtOAc: Πετρ. αιθέρας)

IR (KBr): 2960, 2922, 1624, 1422, 1380, 1192, 1018, 950, 834, 792 cm^{-1} .

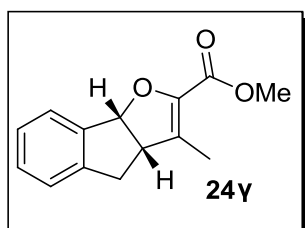
^1H NMR (250 MHz, CDCl_3): δ = 7.82-7.78 (m, 1H), 7.72-7.65 (m, 1H), 7.64-7.58 (m, 1H), 7.55-7.52 (m, 1H), 7.49-7.46 (m, 1H), 6.34 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 5.26 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 2.35 (s, 3H), 2.18 (d, J = 1.1 Hz, 3H).

^{13}C NMR (62.5 MHz, CDCl_3): $\delta = 193.4, 167.6, 144.8, 137.2, 131.5, 128.6(+), 127.6(+), 125.8(+), 123.1(+), 121.7(+), 117.3, 87.4(+), 45.5(+), 52.8(+), 29.4(+), 15.8(+)$.

HRMS: Υπολογίστηκε για $\text{C}_{17}\text{H}_{14}\text{O}_2\text{K}$ 289.0625; βρέθηκε 289.0623.

Αντίδραση του ακετοξικού μεθυλεστέρα με ινδένιο

Ένα διάλυμα του ακετοξικού μεθυλεστέρα (0.24 g, 2.07 mmol) και ινδενίου (1.00 g, 8.62 mmol) σε οξικό οξύ (10 mL) προστίθεται αργά (~10 λεπτά) σε ένα καφέ διάλυμα $\text{Mn}(\text{OAc})_3 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (1.61 g, 6.01 mmol) σε οξικό οξύ (30 mL) που έχει θερμανθεί στους 70 °C για 30 λεπτά (πλήρη διάλυση). Η ανάδευση στους 80 °C συνεχίζεται για 17.0 ώρες. Ο διαλύτης απομακρύνεται στον περιστροφικό εξατμιστή και το υπόλειμμα χρωματογραφείται [flash silica gel, CH_2Cl_2 , CH_2Cl_2 :EtOAc (1:4)]. Απομονώνεται κίτρινο λάδι (0.18 g, 38%) που ταυτοποιείται ως 3-μεθυλο-4,8β-διυδρο-3αΗ-ινδανο[1,2-β]φουρανικός-2- καρβοξυλικός μεθυλεστέρας **24γ**.



IR (Neat): 3028, 2950, 2852, 1738, 1642, 1438, 1380, 1360, 1328, 1252, 1230, 1190, 1138, 1090, 944, 754 cm^{-1} .

^1H NMR (250 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.31-7.25$ (m, 4H), 6.02 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 4.10-4.06 (m, 1H), 3.75 (s, 3H), 3.34 (dd, $J = 17.2,$

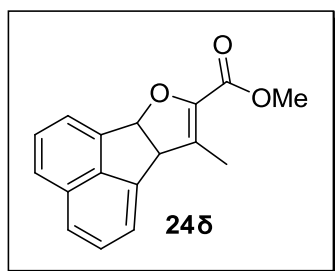
8.2 Hz, 1H), 2.16 (d, $J = 1.2$ Hz, 3H).

^{13}C NMR (62.5 MHz, CDCl_3): $\delta = 167.9, 166.5, 143.0, 140.1, 129.4(+), 126.9(+), 125.7(+), 125.3(+), 106.0, 89.9(+), 50.7(+), 44.5(+), 38.9(-), 20.6(+), 14.3(+)$.

HRMS: Υπολογίστηκε για $\text{C}_{14}\text{H}_{15}\text{O}_3$ 231.1016; βρέθηκε 231.1011.

Αντίδραση του ακετοξικού μεθυλεστέρα με ακεναφθαλύνιο

Ένα διάλυμα του ακετοξικού μεθυλεστέρα (0.35 g, 3.01 mmol) και ακεναφθαλύνιου (0.34 g, 2.27 mmol) σε οξικό οξύ (15 mL) προστίθεται αργά (~10 λεπτά) σε ένα καφέ διάλυμα $Mn(OAc)_3 \cdot 2H_2O$ (1.61 g, 6.01 mmol) σε οξικό οξύ (30 mL) που έχει θερμανθεί στους 70 °C για 30 λεπτά (πλήρη διάλυση). Η ανάδευση στους 80 °C συνεχίζεται για 3.0 ώρες. Ο διαλύτης απομακρύνεται στον περιστροφικό εξατμιστή και το υπόλειμμα χρωματογραφείται [flash silica gel, CH_2Cl_2 , $CH_2Cl_2:EtOAc$ (1:10)]. Απομονώνεται πορτοκαλί στερεό (0.17 g, 29%) που ταυτοποιείται ως 9-μεθυλο-6β,9α-διδροακεναφθο[1,2-β]φουρανικός-8- καρβοξυλικός μεθυλεστέρας **24δ**.



m.p. = 127 - 129 °C (EtOAc: Πετρ. αιθέρας)

IR (KBr): 2952, 2930, 1674, 1438, 1358, 1196, 1134, 1098, 1018, 956, 792 cm^{-1} .

1H NMR (250 MHz, $CDCl_3$): δ = 7.83-7.79 (m, 1H), 7.71-

7.48 (m, 6H), 6.40 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 5.17 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 3.86 (s, 3H), 2.18 (d, J = 1.3 Hz, 3H).

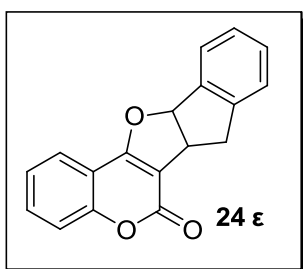
^{13}C NMR (62.5 MHz, $CDCl_3$): δ = 169.1, 166.2, 144.7, 140.9, 137.3, 132.2, 131.5, 128.4(+), 127.8(+), 125.8(+), 123.3(+), 121.5(+), 121.1(+), 104.7, 87.8(+), 52.1(+), 50.8(+), 14.5(+).

HRMS: Υπολογίστηκε για $C_{17}H_{15}O_3$ 267.1021; βρέθηκε 267.1017.

Αντίδραση της 4-υδροξυκουμαρίνης με ινδένιο

Ένα διάλυμα της 4-υδροξυκουμαρίνης (0.41 g, 2.53 mmol) και ινδενίου (0.29 g, 2.50 mmol) σε οξικό οξύ (10 mL) προστίθεται αργά (~10 λεπτά) σε ένα καφέ διάλυμα $Mn(OAc)_3 \cdot 2H_2O$ (1.61 g, 6.01 mmol) σε οξικό οξύ (30 mL) που έχει θερμανθεί στους 70

°C για 30 λεπτά (πλήρη διάλυση). Η ανάδευση στους 80 °C συνεχίζεται για 3.0 ώρες. Ο διαλύτης απομακρύνεται στον περιστροφικό εξατμιστή και το υπόλειμμα χρωματογραφείται [flash silica gel, CH₂Cl₂, CH₂Cl₂:EtOAc (1:8)]. Απομονώνεται κίτρινο στερεό (0.34 g, 49%) που ταυτοποιείται ως 6,10b-δωδρο-5αH-11αH-ινδενο-[1',2':4,5] φουρο[3,2c] χρωμ-11-όνη **24ε**.



m.p. = 211 – 212 °C (EtOAc)

IR (KBr): 3060, 3041, 2932, 1712, 1644, 1606, 1494, 1468, 1252, 1054, 896, 752 cm⁻¹.

¹H NMR (250 MHz, CDCl₃): δ = 7.61 (dd, *J* = 8.0, 1.5 Hz, 1H),

7.55 (dd, *J* = 11.1, 1.7 Hz, 1H), 7.50-7.46 (m, 1H), 7.32 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.26-7.24 (m, 2H), 7.22-7.18 (m, 2H), 4.30-4.22 (m, 1H), 3.39 (d, *J* = 5.3 Hz, 2H).

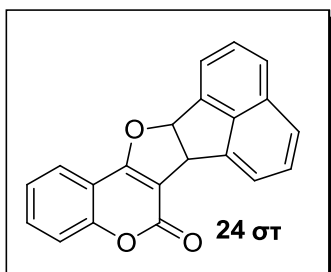
¹³C NMR (62.5 MHz, CDCl₃): δ = 165.8, 160.9, 154.7, 142.7, 138.4, 132.3(+), 130.1(+), 127.3(+), 125.9(+), 125.5(+), 123.7(+), 122.8(+), 116.7(+), 112.6, 105.5, 94.9(+), 42.6(+), 36.5(-).

HRMS: Υπολογίστηκε για C₁₈H₁₅O₃ 279.1016; βρέθηκε 279.1014.

Αντίδραση της 4-υδροξυκουμαρίνης με ακεναφθαλόνιο

Ένα διάλυμα της 4-υδροξυκουμαρίνης (0.49 g, 3.02 mmol) και ακεναφθαλόνιου (0.34 g, 2.27 mmol) σε οξικό οξύ (20 mL) προστίθεται αργά (~10 λεπτά) σε ένα καφέ διάλυμα Mn(OAc)₃·2H₂O (1.61 g, 6.01 mmol) σε οξικό οξύ (30 mL) που έχει θερμανθεί στους 70 °C για 30 λεπτά (πλήρη διάλυση). Η ανάδευση στους 80 °C συνεχίζεται για 17.0 ώρες. Ο διαλύτης απομακρύνεται στον περιστροφικό εξατμιστή και το υπόλειμμα χρωματογραφείται [flash silica gel, CH₂Cl₂, CH₂Cl₂:EtOAc (1:6), (1:4)]. Απομονώνεται

πορτοκαλί στερεό (0.18 g, 26%) που ταυτοποιείται ως 6,12b-διυδρο-6H-ακεναφθο-[1',2':4,5] φουρο[3,2c] χρωμ-11-όνη **24στ**.



m.p. = 211 – 213 °C (EtOAc)

IR (KBr): 3056, 3036, 2958, 1724, 1654, 1498, 1404, 1172, 1088, 1000, 896, 830, 792, 756 cm⁻¹.

¹H NMR (250 MHz, CDCl₃): δ = 7.91 (d, *J* = 6.9 Hz, 1H), 7.85 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.77-7.70 (m, 2H), 7.66-7.45 (m, 4H), 6.91 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 5.47 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H).

¹³C NMR (62.5 MHz, CDCl₃): δ = 176.7, 166.4, 160.5, 154.6, 141.9, 139.2, 132.2(+), 128.7(+), 127.7(+), 126.5(+), 123.7(+), 122.8(+), 122.2(+), 116.7(+), 112.6, 104.2, 92.7(+), 49.7(+).

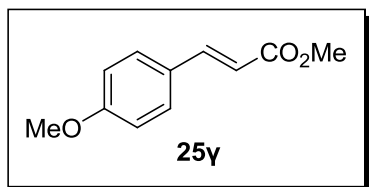
HRMS: Υπολογίστηκε για C₂₁H₁₃O₃ 313.0859; βρέθηκε 313.0851.

5.7 Παρασκευή κινναμωνικών εστέρων

Παρασκευή του (*E*) 3-(4-μεθοξυφαινυλο)κινναμμωνικού μεθυλεστέρα **25γ**

Μεταλλικό νάτριο (2.9 g, 0.126 g/atom) κομμένο σε μικρά κομμάτια προστίθεται σε ένα μίγμα μεθανόλης (0.64 g, 0.020 mol) και οξικού μεθυλεστέρα (16.3 g, 0.22 mol). Διάλυμα π-ανισαλδεύδης (13.6 g, 0.1 mol) σε τολουόλιο (50 mL) προστίθεται αργά, και το δημιουργούμενο μίγμα αναδεύεται σε θερμοκρασία δωματίου για 20 h. Το μίγμα κατεργάζεται με μεθανόλη (70 mL) και θειικό οξύ (10 mL) και βράζεται για 2.0 h. Η μεγαλύτερη ποσότητα διαλύτη αποστάζεται, και το μίγμα πλένεται με νερό (50 mL). Η υδατική φάση εκχυλίζεται με τολουόλιο (50 mL), και οι ενωμένες οργανικές στοιβάδες ξηραίνονται (MgSO₄). Ο διαλύτης απομακρύνεται στον περιστροφικό εξατμιστή και το

υπόλειμμα κρυσταλλώνεται με μίγμα μεθανόλης (25 mL) και νερού (10 mL). Λευκόστερεό (15.59 g, 81%) ταυτοποιείται ως (*E*) 3-(4-μεθοξυφαινυλο) κινναμμωνικός μεθυλεστέρας **25γ**.¹⁰⁸



m.p. = 88 – 90 °C (MeOH: H₂O).

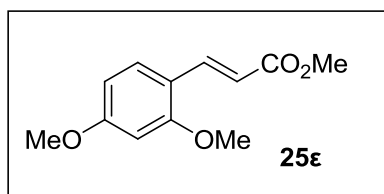
¹H NMR (250 MHz, CDCl₃): δ = 7.64 (d, *J* = 15.6 Hz, 1H), 7.45 και 6.89 (AA'BB' σύστημα, 4H), 6.30 (d, *J* = 15.6

Hz), 3.81 (s, 3H), 3.78 (s, 3H).

¹³C NMR (62.5 MHz, CDCl₃): δ = 167.6, 161.3, 144.4 (+), 129.6(+), 127.0, 115.2(+), 114.2(+), 55.2(+), 51.4(+).

Παρασκευή του (*E*) 3-(2,4-διμεθοξυφαινυλοκινναμμωνικού μεθυλεστέρα **25ε**

Μεταλλικό νάτριο (1.45 g, 0.063 g/atom) κομμένο σε μικρά κομμάτια προστίθεται σε ένα μίγμα μεθανόλης (0.32 g, 0.010 mol) και οξικού μεθυλεστέρα (8.15 g, 0.11 mol). Διάλυμα 2,4-διμεθοξυβενζαλδεύδης (8.3 g, 0.05 mol) σε τολουόλιο (35 mL) προστίθεται αργά, και το δημιουργούμενο μίγμα αναδεύεται σε θερμοκρασία δωματίου για 22.0 h. Το μίγμα κατεργάζεται με μεθανόλη (70 mL) και θειικό οξύ (10 mL) και βράζεται για 2.5 h. Η μεγαλύτερη ποσότητα διαλύτη αποστάζεται, και το μίγμα πλένεται με νερό (50 mL). Η υδατική φάση εκχυλίζεται με τολουόλιο (50 mL), και οι ενωμένες οργανικές στοιβάδες ξηραίνονται (MgSO₄). Ο διαλύτης απομακρύνεται στον περιστροφικό εξατμιστή. Λευκόστερεό (8.45g, 76%) ταυτοποιείται ως (*E*) 3-(2,3-διμεθοξυφαινυλο)-κινναμμωνικός μεθυλεστέρας **25ε**.



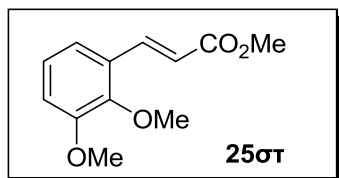
m.p. = 79 - 81 °C (EtOH)

^1H NMR (250 MHz, CDCl_3): δ = 7.91 (d, J = 16.1 Hz, 1H), 7.45 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 6.49 (dd, J = 2.4, 8.5 Hz, 1H) 6.44 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.43 (d, J = 16.1 Hz, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.83 (s, 3H), 3.78 (s, 3H).

^{13}C NMR (62.5 MHz, CDCl_3): δ = 168.2, 166.2, 159.7, 140.1, 130.3, 116.4, 115.5, 105.1, 98.3, 55.3, 51.3.

Παρασκευή του (*E*) 3-(2,3-διμεθόξυφαινυλο)κινναμμωνικού μεθυλεστέρα 25στ

Μεταλλικό νάτριο (1.45 g, 0.063 g/atom) κομμένο σε μικρά κομμάτια προστίθεται σε ένα μίγμα μεθανόλης (0.32 g, 0.010 mol) και οξικού μεθυλεστέρα (8.15 g, 0.11 mol). Διάλυμα 2,3-διμεθόξυβενζαλδεύδης (8.3 g, 0.05 mol) σε τολουόλιο (30 mL) προστίθεται αργά, και το δημιουργούμενο μίγμα αναδεύεται σε θερμοκρασία δωματίου για 16.0 h. Το μίγμα κατεργάζεται με μεθανόλη (70 mL) και θειικό οξύ (10 mL) και βράζεται για 2.5 h. Η μεγαλύτερη ποσότητα διαλύτη αποστάζεται, και το μίγμα πλένεται με νερό (50 mL). Η υδατική φάση εκχυλίζεται με τολουόλιο (50 mL), και οι ενωμένες οργανικές στοιβάδες ξηραίνονται (MgSO_4). Ο διαλύτης απομακρύνεται στον περιστροφικό εξατμιστή. Το υπόλειμμα κρυσταλλώνεται με κατεργασία με πετρελαϊκό αιθέρα. Κίτρινο στερεό (8.3 g, 73%) ταυτοποιείται ως (*E*) 3-(2,3-διμεθόξυφαινυλο)-κινναμμωνικός μεθυλεστέρας 25στ.



m.p. = 47- 49 °C (Πετρ. αιθέρας)

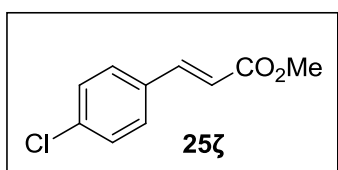
^1H NMR (250 MHz, CDCl_3): δ = 7.99 (d, J = 16.2 Hz, 1H), 7.12 (dd, J = 1.6, 7.85 Hz, 1H), 7.03 (dd, J = 7.9, 8 Hz, 1H)

6.92 (dd, J = 1.6, 8 Hz, 1H), 6.47 (d, J = 16.2 Hz, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.84 (s, 3H), 3.78 (s, 3H).

^{13}C NMR (62.5 MHz, CDCl_3): δ = 167.3, 153.0, 148.2, 139.3(+), 128.3, 124.0(+), 119.1(+), 119.0(+), 113.9(+), 61.1(+), 55.6(+), 51.5(+).

Παρασκευή του (*E*) 3-(4-χλωροξυφαινυλο)κινναμμωνικού μεθυλεστέρα 25ζ

Μεταλλικό νάτριο (2.9 g, 0.126 g/atom) κομμένο σε μικρά κομμάτια προστίθεται σε ένα μίγμα μεθανόλης (0.64 g, 0.020 mol) και οξικού μεθυλεστέρα (16.3 g, 0.22 mol). Διάλυμα π-χλώροβενζαλδεύδης (13.6 g, 0.1 mol) σε τολουόλιο (70 mL) προστίθεται αργά, και το δημιουργούμενο μίγμα αναδεύεται σε θερμοκρασία δωματίου για 18.0 h. Το μίγμα κατεργάζεται με μεθανόλη (70 mL) και θειικό οξύ (10 mL) και βράζεται για 2.0 h. Η μεγαλύτερη ποσότητα διαλύτη αποστάζεται, και το μίγμα πλένεται με νερό (50 mL). Η υδατική φάση εκχυλίζεται με τολουόλιο (50 mL), και οι ενωμένες οργανικές στοιβάδες ξηραίνονται (MgSO₄). Ο διαλύτης απομακρύνεται στον περιστροφικό εξατμιστή. Λευκόστερεό (15.59 g, 64%) ταυτοποιείται ως 3-(4-χλωροφαινυλο)-κινναμμωνικός μεθυλεστέρας 25ζ.



m.p. = 72-75 °C (EtOH: H₂O)

¹H NMR (250 MHz, CDCl₃): δ = 7.61 (d, *J* = 16.0 Hz, 1H), 7.42 και 7.32 (AA' BB' σύστημα, 4H), 6.38 (d, *J* = 16.0 Hz, 1H), 3.77 (s, 3H).

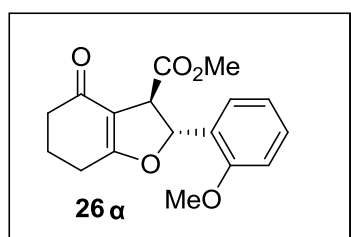
¹³C NMR (62.5 MHz, CDCl₃): δ = 167.0, 143.3 (+), 136.1(+), 132.8, 129.1(+), 129.0(+), 118.3(+), 51.7(+)

5.8 Οξειδωτικές κυκλοποιήσεις της 1,3-κυκλοεξαδιόνης και υποκατεστημένων 1,3-κυκλοεξαδιονών με κινναμμωνικούς εστέρες

Αντίδραση της 1,3-κυκλοεξαδιόνης με τον (*E*)-3-(2-μεθοξυφαινυλο) προπενοϊκό μεθυλεστέρα

Ένα διάλυμα της 1,3-κυκλοεξαδιόνης (0.34 g, 3.04 mmol) και (*E*)-3-(2-μεθοξυφαινυλο) προπενοϊκού μεθυλεστέρα (0.40 g, 2.08 mmol) σε οξικό οξύ (10 mL) προστίθεται αργά (~10 λεπτά) σε ένα καφέ διάλυμα Mn(OAc)₃·2H₂O (1.61 g, 6.01 mmol) σε οξικό οξύ (30

mL) που έχει θερμανθεί στους 70 °C για 30 λεπτά (πλήρη διάλυση). Η ανάδευση στους 80 °C συνεχίζεται για 3.0 ώρες. Ο διαλύτης απομακρύνεται στον περιστροφικό εξατμιστή και το υπόλειμμα χρωματογραφείται [flash silica gel, CH₂Cl₂, CH₂Cl₂:EtOAc (1:4)]. Απομονώνεται καστανό λάδι (0.30 g, 50%) που ταυτοποιείται ως *trans*-2-(2-μεθοξυφαινυλο)-4-οξο-2,3,4,5,6,7-εξαυδροβενζοφουρανικός-3-καρβοξυλικός μεθυλεστέρας **26α**.



IR (Neat): 3054, 2954, 2840, 1728, 1666, 1464, 1356, 1286, 1250, 1114, 1068, 1024, 960, 758 cm⁻¹.

¹H NMR (250 MHz, CDCl₃): δ = 7.21- 7.31 (m, 2H), 6.85-6.95 (m, 2H), 6.11 (d, *J* = 6.9 Hz, 1H), 3.80-3.84 (m, 1H),

3.76 (s, 3H), 3.75 (s, 3H), 2.53-2.60 (m, 2H), 2.32- 2.37 (m, 2H), 2.01-2.09 (m, 2H).

¹³C NMR (62.5 MHz, CDCl₃): δ = 194.1, 178.0, 173.5, 155.7, 129.4(+), 127.4, 125.2(+), 120.4(+), 112.9, 110.4(+), 85.9(+), 55.1(+), 52.3(+), 52.2(+), 36.3(-), 23.8

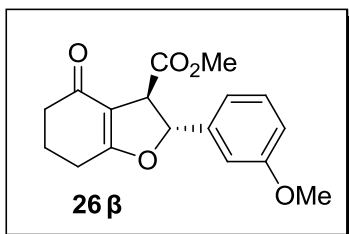
(-), 21.3(-).

HRMS: Υπολογίζεται για C₁₇H₁₉O₅ 303.1217; βρέθηκε 303.122.

Αντίδραση της 1,3-κυκλοεξαδιόνης με τον (*E*)-3-(3-μεθοξυφαινυλο)προπenoϊκό μεθυλεστέρα

Ένα διάλυμα της 1,3-κυκλοεξαδιόνης (0.45 g, 4.02 mmol) και (*E*)-3-(3-μεθοξυφαινυλο)προπenoϊκού μεθυλεστέρα (0.40 g, 2.08 mmol) σε οξικό οξύ (5 mL) προστίθεται αργά (~10 λεπτά) σε ένα καφέ διάλυμα Mn(OAc)₃·2H₂O (1.61 g, 6.01 mmol) σε οξικό οξύ (30 mL) που έχει θερμανθεί στους 70 °C για 30 λεπτά (πλήρη διάλυση). Η ανάδευση στους 80 °C συνεχίζεται για 3.0 ώρες. Ο διαλύτης απομακρύνεται στον περιστροφικό εξατμιστή και το υπόλειμμα χρωματογραφείται [flash silica gel, CH₂Cl₂, CH₂Cl₂:EtOAc (1:4)].

Απομονώνεται καστανό λάδι (0.21 g, 35%) που ταυτοποιείται ως *trans*-2-(3-μεθοξυφαινυλο)-4-οξο-2,3,4,5,6,7-εξαυδροβενζοφουρανικός-3-καρβοξυλικός μεθυλεστέρας **26β**.



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

^1H NMR (250 MHz, CDCl_3): δ = 7.29 (dd, J = 8.0, 7.9 Hz, 1H), 6.87 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 6.86 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.82

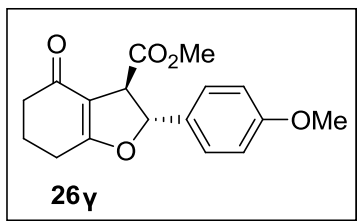
(d, J = 1.8 Hz, 1H), 3.75 (s, 3H), 5.83 (d, J = 6.5 Hz, 1H), 4.01-3.98 (m, 1H), 2.60-2.49 (m, 2H), 2.46-2.25 (m, 2H), 2.15-2.08 (m, 2H).

^{13}C NMR (62.5 MHz, CDCl_3): δ = 194.1, 178.0, 172.6, 159.9, 130.7, 127.0(+), 114.0(+), 112.3, 89.1(+), 55.1(+), 52.5(+), 52.3(+), 36.2(-), 23.8(-), 21.2(-)

HRMS: Υπολογίστηκε για $\text{C}_{17}\text{H}_{19}\text{O}_5$ 303.1227; βρέθηκε 303.1224.

Αντίδραση της 1,3-κυκλοεξαδιόνης με τον (*E*)-3-(4-μεθοξυφαινυλο)προπenoϊκό μεθυλεστέρα

Ένα διάλυμα της 1,3-κυκλοεξαδιόνης (0.23 g, 2.05 mmol) και (*E*)-3-(4-μεθοξυφαινυλο)προπenoϊκού μεθυλεστέρα (1.00 g, 5.25 mmol) σε οξικό οξύ (10 mL) προστίθεται αργά (~10 λεπτά) σε ένα καφέ διάλυμα $\text{Mn}(\text{OAc})_3 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (1.61 g, 6.01 mmol) σε οξικό οξύ (30 mL) που έχει θερμανθεί στους 70 °C για 30 λεπτά (πλήρη διάλυση). Η ανάδευση στους 80 °C συνεχίζεται για 17.0 ώρες. Ο διαλύτης απομακρύνεται στον περιστροφικό εξατμιστή και το υπόλειμμα χρωματογραφείται [flash silica gel, CH_2Cl_2 , CH_2Cl_2 :EtOAc (1:4)]. Απομονώνεται καστανό λάδι (0.42 g, 68%) που ταυτοποιείται ως *trans*-2-(4-μεθοξυφαινυλο)-4-οξο-2,3,4,5,6,7-εξαυδροβενζο-φουρανικός-3-καρβοξυλικός μεθυλεστέρας **26γ**.



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

^1H NMR (250 MHz, CDCl_3): δ = 7.26 και 6.88 (AA' BB' σύστημα, 4H), 5.80 (d, J = 6.7 Hz, 1H), 4.05-4.01 (m, 1H),

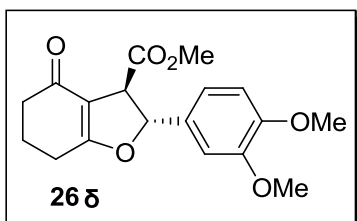
3.80 (s, 3H), 3.76 (s, 3H), 2.56-2.53 (m, 2H), 2.43-2.36 (m, 2H), 2.13-2.03 (m, 2H).

^{13}C NMR (62.5 MHz, CDCl_3): δ = 194.1, 178.0, 172.7, 159.9, 130.8, 127.1(+), 114.3(+), 112.5, 89.2(+), 55.2(+), 52.6(+), 52.4(+), 36.4(-), 23.9(-), 21.4(-).

HRMS: Υπολογίστηκε για $\text{C}_{17}\text{H}_{19}\text{O}_5$ 303.1227; βρέθηκε 303.1224.

Αντίδραση της 1,3-κυκλοεξαδιόνης με τον (*E*)-3-(3,4-διμεθοξυφαινυλο)προπενοϊκό μεθυλεστέρα

Ένα διάλυμα της 1,3-κυκλοεξαδιόνης (0.27 g, 2.41 mmol) και (*E*)-3-(3,4-διμεθοξυφαινυλο) προπενοϊκού μεθυλεστέρα (1.00 g, 4.50 mmol) σε οξικό οξύ (10 mL) προστίθεται αργά (~10 λεπτά) σε ένα καφέ διάλυμα $\text{Mn}(\text{OAc})_3 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (1.34 g, 5.00 mmol) σε οξικό οξύ (30 mL) που έχει θερμανθεί στους 70 °C για 30 λεπτά (πλήρη διάλυση). Η ανάδευση στους 80 °C συνεχίζεται για 17.0 ώρες. Ο διαλύτης απομακρύνεται στον περιστροφικό εξατμιστή και το υπόλειμμα χρωματογραφείται [flash silica gel, CH_2Cl_2 , CH_2Cl_2 :EtOAc (1:4)]. Απομονώνεται καστανό λάδι (0.30 g, 37%) που ταυτοποιείται ως *trans*-2-(3,4-διμεθοξυφαινυλο)-4-οξο-2,3,4,5,6,7-εξαυδροβενζοφουρανικός-3-καρβοξυλικός μεθυλ-εστέρας **26δ**.



IR (Neat): 3002, 2952, 2838, 1740, 1634, 1518, 1398, 1236, 1178, 1142, 1026, 732 cm^{-1} .

^1H NMR (250 MHz, CDCl_3): δ = 6.96-6.67 (m, 3H), 5.78 (d,

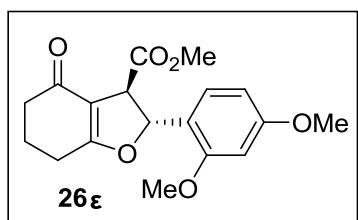
$J = 6.9$ Hz, 1H), 4.04 (d, $J = 6.9$ Hz, 1H), 3.85 (s, 6H), 3.74 (s, 3H), 2.57-2.50 (m, 2H), 2.41-2.31 (m, 2H), 2.14-2.04 (m, 2H).

^{13}C NMR (62.5 MHz, CDCl_3): $\delta = 194.1, 177.9, 172.6, 149.5, 149.2, 131.0, 118.3(+), 112.5, 111.1(+), 108.8(+), 89.3(+), 55.8(+), 52.6(+), 52.3(+), 36.3(-), 23.9(-), 21.3(-)$.

HRMS: Υπολογίστηκε για $\text{C}_{18}\text{H}_{21}\text{O}_6$ 333.1333; βρέθηκε 333.1322.

Αντίδραση της 1,3-κυκλοεξαδιόνης με τον (*E*)-3-(2,4-διμεθοξυφαινυλο)προπenoϊκό μεθυλεστέρα

Ένα διάλυμα της 1,3-κυκλοεξαδιόνης (0.34 g, 3.03 mmol) και (*E*)-3-(2,4-διμεθοξυφαινυλο) προπenoϊκού μεθυλεστέρα (0.44 g, 1.98 mmol) σε οξικό οξύ (10 mL) προστίθεται αργά (~10 λεπτά) σε ένα καφέ διάλυμα $\text{Mn}(\text{OAc})_3 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (1.61 g, 6.01 mmol) σε οξικό οξύ (30 mL) που έχει θερμομανθεί στους 70 °C για 30 λεπτά (πλήρη διάλυση). Η ανάδευση στους 80 °C συνεχίζεται για 17.0 ώρες. Ο διαλύτης απομακρύνεται στον περιστροφικό εξατμιστή και το υπόλειμμα χρωματογραφείται [flash silica gel, CH_2Cl_2 , $\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{EtOAc}$ (1:4)]. Απομονώνεται καστανό λάδι (0.30 g, 45%) που ταυτοποιείται ως *trans*-2-(2,4-διμεθοξυφαινυλο)-4-οξο-2,3,4,5,6,7-εξαυδροβενζοφουρανικός-3-καρβοξυλικός μεθυλεστέρας **26ε**.



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

^1H NMR (250 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.11$ (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 6.43 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 6.42 (dd, $J = 2.3, 9.0$ Hz, 2H), 6.02

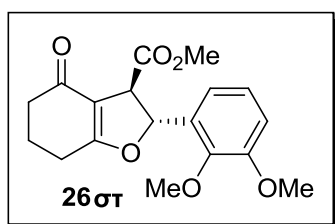
(d, $J = 6.9$ Hz, 1H), 3.89-3.86 (m, 1H), 3.76 (s, 3H), 3.74 (s, 3H), 3.73 (s, 3H), 2.56-2.49 (m, 2H), 2.25 (dd, $J = 5.8, 12.8$ Hz, 1H), 2.10- 1.99 (m, 2H).

^{13}C NMR (62.5 MHz, CDCl_3): $\delta = 194.2, 178.1, 173.5, 161.2, 157.3, 126.7(+), 119.6, 112.8, 104.1(+), 98.6(+), 86.1(+), 55.3(+), 55.2(+), 52.3(+), 51.9(+), 36.3(-), 23.9(-), 21.4(-)$.

HRMS: Υπολογίστηκε για $\text{C}_{18}\text{H}_{21}\text{O}_6$ 333.1333; βρέθηκε 333.1325.

Αντίδραση της 1,3-κυκλοεξαδιόνης με τον (*E*)-3-(2,3-διμεθοξυφαινυλο)προπENOϊκό μεθυλεστέρα

Ένα διάλυμα της 1,3-κυκλοεξαδιόνης (0.34 g, 3.03 mmol) και (*E*)-3-(2,3-διμεθοξυφαινυλο)προπENOϊκού μεθυλεστέρα (1.00 g, 4.50 mmol) σε οξικό οξύ (10 mL) προστίθεται αργά (~10 λεπτά) σε ένα καφέ διάλυμα $\text{Mn}(\text{OAc})_3 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (1.61 g, 6.01 mmol) σε οξικό οξύ (30 mL) που έχει θερμανθεί στους 70 °C για 30 λεπτά (πλήρη διάλυση). Η ανάδευση στους 80 °C συνεχίζεται για 17.0 ώρες. Ο διαλύτης απομακρύνεται στον περιστροφικό εξατμιστή και το υπόλειμμα χρωματογραφείται [flash silica gel, CH_2Cl_2 , CH_2Cl_2 :EtOAc (1:4)]. Απομονώνεται κίτρινο στερεό (0.38 g, 38%) που ταυτοποιείται ως *trans*-2-(2,3-διμεθοξυφαινυλο)-4-οξο-2,3,4,5,6,7-εξαυδροβενζοφουρανικός-3-καρβοξυλικός μεθυλεστέρας **26στ**.



m.p. = 96 – 98 °C

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

^1H NMR (250 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.03\text{-}6.97$ (m, 1H), 6.87 (dd,

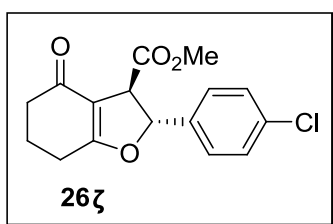
$J = 8.2, 1.5$ Hz, 1H), 6.78 (dd, $J = 7.7, 1.3$ Hz, 1H), 6.83 (d, $J = 6.1$ Hz, 1H), 3.90-3.86 (m, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.79 (s, 3H), 3.73 (s, 3H), 2.57-2.51 (m, 2H), 2.38-2.29 (m, 2H), 2.08-1.99 (m, 2H).

^{13}C NMR (62.5 MHz, CDCl_3): $\delta = 194.1, 178.2, 173.2, 152.5, 145.8, 132.6, 124.0(+), 117.4(+), 112.9(+), 112.8, 85.5(+), 60.5(+), 55.7(+), 52.4(+), 52.3(+), 36.4(-), 23.9(-), 21.3(-)$.

HRMS: Υπολογίστηκε για $\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{O}_6\text{Na}$ 355.1152; βρέθηκε 355.1159.

Αντίδραση της 1,3-κυκλοεξαδιόνης με τον (*E*)-3-(4-χλωροφαινυλο)προπENOϊκό μεθυλεστέρα

Ένα διάλυμα της 1,3-κυκλοεξαδιόνης (0.27 g, 2.41 mmol) και (*E*)-3-(4-χλωρο φαινυλο)προπENOϊκού μεθυλεστέρα (1.00 g, 5.11 mmol) σε οξικό οξύ (20 mL) προστίθεται αργά (~10 λεπτά) σε ένα καφέ διάλυμα $\text{Mn}(\text{OAc})_3 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (1.34 g, 5.00 mmol) σε οξικό οξύ (30 mL) που έχει θερμανθεί στους 70 °C για 30 λεπτά (πλήρη διάλυση). Η ανάδευση στους 80 °C συνεχίζεται για 3.0 ώρες. Ο διαλύτης απομακρύνεται στον περιστροφικό εξατμιστή και το υπόλειμμα χρωματογραφείται [flash silica gel, CH_2Cl_2 , CH_2Cl_2 :EtOAc (1:4)]. Απομονώνεται άχρωμο λάδι (0.36 g, 49%) που ταυτοποιείται ως *trans*-2-(4-χλωροφαινυλο)-4-οξο-2,3,4,5,6,7-εξαυδροβενζοφουρανικός-3-καρβοξυλικός μεθυλεστέρας **26ζ**.



IR (Neat): 3056, 2954, 2892, 1740, 1638, 1494, 1396, 1232, 1178, 1092, 1014, 824, 734 cm^{-1} .

^1H NMR (250 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.35$ και 7.23 (AA' BB' σύστημα, 4H), 5.83 (d, $J = 6.6$ Hz, 1H), 3.98-3.94 (m, 1H),

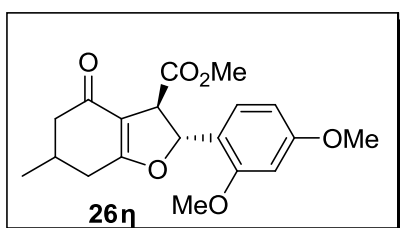
3.77 (s, 3H), 2.60-2.53 (m, 2H), 2.43-2.35 (m, 2H), 2.13-2.06 (m, 2H).

^{13}C NMR (62.5 MHz, CDCl_3): $\delta = 194.0, 177.8, 172.4, 137.5, 134.7, 129.1(+), 126.7(+), 112.2, 88.2(+), 52.7(+), 36.4(-), 23.9(-), 21.4(-)$.

HRMS: Υπολογίστηκε για $\text{C}_{16}\text{H}_{15}\text{O}_4\text{ClNa}$ 329.0551; βρέθηκε 329.0551.

Αντίδραση της 5-μεθυλο-1,3-κυκλοεξαδιόνης με τον (*E*)-3-(2,4-διμεθοξυφαινυλο) προπENOϊκό μεθυλεστέρα

Ένα διάλυμα της 5-μεθυλο-1,3-κυκλοεξαδιόνης (0.51 g, 4.00 mmol) και (*E*)-3-(2,4-διμεθοξυφαινυλο) προπENOϊκού μεθυλεστέρα (0.44 g, 2.00 mmol) σε οξικό οξύ (10 mL) προστίθεται αργά (~10 λεπτά) σε ένα καφέ διάλυμα Mn(OAc)₃·2H₂O (1.61 g, 6.01 mmol) σε οξικό οξύ (30 mL) που έχει θερμανθεί στους 70 °C για 30 λεπτά (πλήρη διάλυση). Η ανάδευση στους 80 °C συνεχίζεται για 17.0 ώρες. Ο διαλύτης απομακρύνεται στον περιστροφικό εξατμιστή και το υπόλειμμα χρωματογραφείται [flash silica gel, CH₂Cl₂, CH₂Cl₂:EtOAc (1:4)]. Απομονώνεται καστανό λάδι (0.30 g, 43%) που ταυτοποιείται ως *trans*-2-(2,4-διμεθοξυφαινυλο)-6-μεθυλο-4-οξο-2,3,4,5,6,7-εξαυδρο-βενζοφουρανικός-3-καρβοξυλικός μεθυλεστέρας **26η**.



IR (KBr): 2956, 1732, 1654, 1590, 1456, 1398, 1206, 1124, 1034, 948, 734 cm⁻¹

¹H NMR (250 MHz, CDCl₃): δ = 7.12-7.05 (m, 1H), 6.43-6.39 (m, 2H), 6.05- 5.99 (m, 1H), 3.88- 3.84 (m,

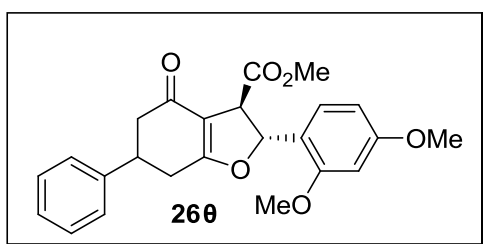
1H), 3.75 (s, 3H), 3.72 (s, 6H), 2.64- 2.55 (m, 1H), 2.46- 2.23 (m, 2H), 2.20- 2.04 (m, 2H), 1.10- 1.07 (m, 3H).

¹³C NMR (62.5 MHz, CDCl₃): δ = 193.9, 178.0, 173.4, 161.1, 157.2, 126.8 (+), 119.6, 112.5, 104.1(+), 98.6(+), 86.4(+), 55.2(+), 52.3(+), 51.8(+), 44.8(-), 31.8(-), 29.8(+), 20.6(+).

HRMS: Υπολογίστηκε για C₁₉H₂₃O₆ 347.1489; βρέθηκε 347.1485.

Αντίδραση της 5-φαινυλο-1,3-κυκλοεξαδιόνης με τον (*E*)-3-(2,4-διμεθοξυφαινυλο) προπενοϊκό μεθυλεστέρα

Ένα διάλυμα της 5-φαινυλο-1,3-κυκλοεξαδιόνης (0.75 g, 4.00 mmol) και (*E*)-3-(2,4-διμεθοξυφαινυλο) προπενοϊκού μεθυλεστέρα (0.44 g, 2.00 mmol) σε οξικό οξύ (10 mL) προστίθεται αργά (~10 λεπτά) σε ένα καφέ διάλυμα Mn(OAc)₃·2H₂O (1.61 g, 6.01 mmol) σε οξικό οξύ (30 mL) που έχει θερμανθεί στους 70 °C για 30 λεπτά (πλήρη διάλυση). Η ανάδευση στους 80 °C συνεχίζεται για 17.0 ώρες. Ο διαλύτης απομακρύνεται στον περιστροφικό εξατμιστή και το υπόλειμμα χρωματογραφείται [flash silica gel, CH₂Cl₂, CH₂Cl₂:EtOAc (1:4)]. Απομονώνεται καστανό λάδι (0.30 g, 43%) που ταυτοποιείται ως *trans*-2-(2,4-διμεθοξυφαινυλο)-6-φαινυλο-4-οξο-2,3,4,5,6,7-εξαυδροβενζοφουρανικός-3-καρβοξυλικός μεθυλεστέρας **260**.



IR (KBr): 3002, 2948, 2838, 1740, 1616, 1514, 1442, 1352, 1250, 1114, 900, 736 cm⁻¹

¹H NMR (250 MHz, CDCl₃): δ = 7.28-7.09 (m, 5H), 6.50-6.43 (m, 2H), 6.14-6.09 (m, 1H), 4.00-

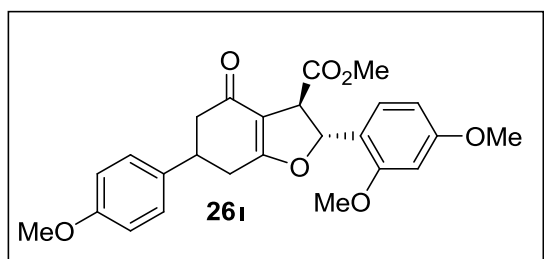
3.99 (m, 1H), 3.74 (s, 6H), 3.60 (s, 3H), 3.59-3.39 (m, 1H), 2.82-2.74 (m, 2H), 2.68-2.61 (m, 2H).

¹³C NMR (62.5 MHz, CDCl₃): δ = 193.1, 177.5, 173.4, 161.2, 157.4, 142.3, 128.7(+), 126.6(+), 119.4, 112.9, 104.2(+), 98.6(+), 86.7(+), 55.3(+), 52.4(+), 51.5(+), 43.6, 40.3(+), 39.7(+), 31.4(-), 20.6(+).

HRMS: Υπολογίστηκε για C₂₄H₂₄O₆Na 431.1471; βρέθηκε 431.1455.

Αντίδραση της 5-(4-μεθοξυφαινυλο)-1,3-κυκλοεξαδιόνης με τον (E)-3-(4-μεθοξυφαινυλο)προπενοϊκό μεθυλεστέρα

Ένα διάλυμα της 5-(4-μεθοξυφαινυλο)-1,3-κυκλοεξαδιόνης (0.87 g, 4.00 mmol) και (E)-3-(4-διμεθοξυφαινυλο) προπενοϊκού μεθυλεστέρα (0.40 g, 2.00 mmol) σε οξικό οξύ (10 mL) προστίθεται αργά (~10 λεπτά) σε ένα καφέ διάλυμα $Mn(OAc)_3 \cdot 2H_2O$ (1.61 g, 6.01 mmol) σε οξικό οξύ (30 mL) που έχει θερμανθεί στους 70 °C για 30 λεπτά (πλήρη διάλυση). Η ανάδευση στους 80 °C συνεχίζεται για 17.0 ώρες. Ο διαλύτης απομακρύνεται στον περιστροφικό εξατμιστή και το υπόλειμμα χρωματογραφείται [flash silica gel, CH_2Cl_2 , $CH_2Cl_2:EtOAc$ (1:4)]. Απομονώνεται καστανό λάδι (0.30 g, 43%) που ταυτοποιείται ως *trans*-2-(4-μεθοξυφαινυλο)-4-οξο-2,3,4,5,6,7-εξαυδροβενζοφουρανικός-3-καρβοξυλικός μεθυλεστέρας **26i**.



IR (KBr): 3002, 2954, 2838, 1740, 1616, 1514, 1442, 1400, 1352, 1250, 1114, 900, 832, 736 cm^{-1} .

1H NMR (250 MHz, $CDCl_3$): δ = 7.28- 7.14 (m, 3H), 6.92- 6.84 (m, 4H), 5.86 (d, J = 8.6, 6.3 Hz, 1H), 4.08-4.03 (m, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.76 (s, 6H), 3.76 (s, 9H), 3.75 (s, 3H), 3.54- .36 (m, 1H), 2.77-2.69 (m, 2H), 2.66-2.59 (m, 2H).

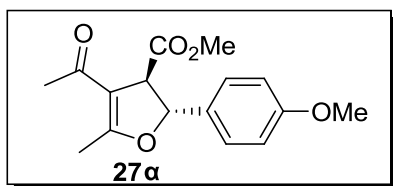
^{13}C NMR (62.5 MHz, $CDCl_3$): δ = 193.2, 177.5, 172.6, 160.0, 158.5, 134.2, 130.8, 127.6(+), 127.1(+), 114.2(+), 112.0(+), 89.8(+), 55.1(+), 52.6(+), 52.2(+), 44.0(-), 39.6(+), 39.0(+), 31.8(+), 20.6(+).

HRMS: Υπολογίστηκε για $C_{24}H_{24}O_6Na$ 431.1451; βρέθηκε 431.1471.

5.9 Οξειδωτικές κυκλοποιήσεις β-δικαρβονυλικών ενώσεων με τον π-μεθοξύ κινναμωνικό εστέρα

Αντίδραση της ακετυλοακετόνης με (*E*)-3-(4-μεθοξυφαινυλο)προπenoϊκό μεθυλεστέρα

Ένα διάλυμα της ακετυλοακετόνης (0.40 g, 4.00 mmol) και (*E*)-3-(4-μεθοξυφαινυλο)προπenoϊκού μεθυλεστέρα (0.38 g, 1.98 mmol) σε οξικό οξύ (10 mL) προστίθεται αργά (~10 λεπτά) σε ένα καφέ διάλυμα Mn(OAc)₃·2H₂O (1.61 g, 6.01 mmol) σε οξικό οξύ (30 mL) που έχει θερμανθεί στους 70 °C για 30 λεπτά (πλήρη διάλυση). Η ανάδευση στους 80 °C συνεχίζεται για 18.0 ώρες. Ο διαλύτης απομακρύνεται στον περιστροφικό εξατμιστή και το υπόλειμμα χρωματογραφείται [flash silica gel, CH₂Cl₂, CH₂Cl₂:EtOAc (1:4)]. Απομονώνεται πορτοκαλί λάδι (0.33 g, 59%) που ταυτοποιείται ως *trans*-4-ακετυλο-2-(4-μεθοξυφαινυλο)-5-μεθυλο-2,3-δωδροφουρανικός-3-καρβοξυλικός μεθυλεστέρας **27α**.



IR (Neat): 3004, 2956, 2840, 1738, 1620, 1516, 1390, 1250, 1176, 944, 832 cm⁻¹.

¹H NMR (250 MHz, CDCl₃): δ = 7.24 και 6.91 (AA' BB' σύστημα, 4H), 5.60 (d, *J* = 6.6 Hz, 1H), 4.06 (dd, *J* = 6.6, 0.9 Hz, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.77

(s, 3H), 2.36 (d, *J* = 1.0 Hz, 1H), 2.26 (s, 3H).

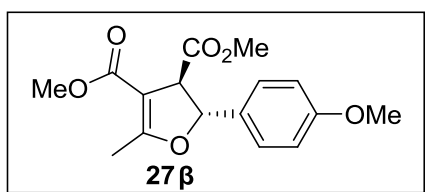
¹³C NMR (62.5 MHz, CDCl₃): δ = 193.4, 173.3, 169.1, 159.8, 131.3, 126.6(+), 114.1(+), 113.0, 85.7(+), 56.5(+), 55.1(+), 52.3(+), 28.8(+), 15.1(+).

HRMS: Υπολογίστηκε για C₁₆H₁₈O₅Na 313.1052; βρέθηκε 313.1028.

Αντίδραση του ακετοξικού μεθυλεστέρα με (*E*)-3-(4-μεθοξυφαινυλο)προπenoϊκό μεθυλεστέρα

Ένα διάλυμα του ακετοξικού μεθυλεστέρα (0.47 g, 4.05 mmol) και (*E*)-3-(4-μεθοξυφαινυλο)προπenoϊκού μεθυλεστέρα (0.38 g, 1.98 mmol) σε οξικό οξύ (10 mL)

προστίθεται αργά (~10 λεπτά) σε ένα καφέ διάλυμα $\text{Mn}(\text{OAc})_3 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (1.61 g, 6.01 mmol) σε οξικό οξύ (30 mL) που έχει θερμανθεί στους 70 °C για 30 λεπτά (πλήρη διάλυση). Η ανάδευση στους 80 °C συνεχίζεται για 17.0 ώρες. Ο διαλύτης απομακρύνεται στον περιστροφικό εξατμιστή και το υπόλειμμα χρωματογραφείται [flash silica gel, CH_2Cl_2 , $\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{EtOAc}$ (1:4)]. Απομονώνεται κίτρινο λάδι (0.50 g, 83%) που ταυτοποιείται ως *trans*-2,3-διμεθυλο-2-(4-μεθοξυφαινυλο)-5-μεθυλο-2,3-διυδροφουρανικός-3,4-δικορβονικός μεθυλεστέρας **27β**.



IR (Neat): 3004, 2954, 2842, 1694, 1650, 1516, 1438, 1326, 1032, 940, 832, 784 cm^{-1} .

^1H NMR (250 MHz, CDCl_3): δ = 7.18 και 6.83 (AA'

BB' σύστημα, 4H), 5.52 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 3.95 (ddd, J = 6.9, 2.7, 1.3 Hz, 1H), 3.71 (s, 3H), 3.68 (s, 3H), 3.62 (s, 3H), 2.26 (d, J = 1.3 Hz, 3H).

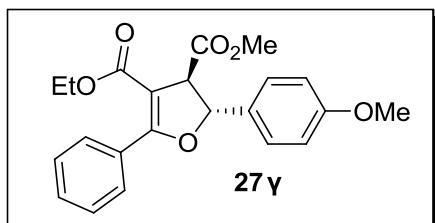
^{13}C NMR (62.5 MHz, CDCl_3): δ = 173.3, 169.8, 165.2, 159.7, 131.6, 126.8(+), 114.0(+), 101.8, 86.0(+), 56.1(+), 55.1(+), 52.3(+), 50.9(+), 14.0(+).

HRMS: Υπολογίστηκε για $\text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{O}_6\text{Na}$ 329.1001; βρέθηκε 329.0979.

Αντίδραση του βενζοϋλοξικού αιθυλεστέρα με (*E*)-3-(4-μεθοξυφαινυλο) προπενοϊκό μεθυλεστέρα

Ένα διάλυμα του βενζοϋλο-οξικού αιθυλεστέρα (0.77 g, 4.01 mmol) (*E*)-3-(4-μεθοξυφαινυλο) προπενοϊκού μεθυλεστέρα (0.38 g, 1.98 mmol) σε οξικό οξύ (10 mL) προστίθεται αργά (~10 λεπτά) σε ένα καφέ διάλυμα $\text{Mn}(\text{OAc})_3 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (1.61 g, 6.01 mmol) σε οξικό οξύ (30 mL) που έχει θερμανθεί στους 70 °C για 30 λεπτά (πλήρη διάλυση). Η ανάδευση στους 80 °C συνεχίζεται για 3.0 ώρες. Ο διαλύτης απομακρύνεται στον περιστροφικό εξατμιστή και το υπόλειμμα χρωματογραφείται [flash silica gel, CH_2Cl_2

CH₂Cl₂:EtOAc (1:4)]. Απομονώνεται κίτρινο λάδι (0.13 g, 17%) που ταυτοποιείται ως *trans*-4-αιθυλο-3-μεθυλο-2-(4-μεθοξυφαινυλο)-5-φαινυλο-2,3-δihυδροφουρανικός-3,4-δικαρβοξυλικός μεθυλεστέρας **27γ**.



IR (Neat): 3062, 2988, 2954, 1720, 1614, 1516, 1448, 1096, 1030, 834, 768 cm⁻¹.

¹H NMR (250 MHz, CDCl₃): δ = 7.93-7.89 (m, 2H), 7.43-7.41 (m, 3H), 7.33 και 6.93 (AA' BB' σύστημα,

4H), 5.72 (d, *J* = 7.1 Hz, 1H), 4.26 (d, *J* = 7.1 Hz, 1H), 4.13 (quint, *J* = 7.1 Hz, 2H), 3.81 (s, 3H), 3.80 (s, 3H), 1.18 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H),

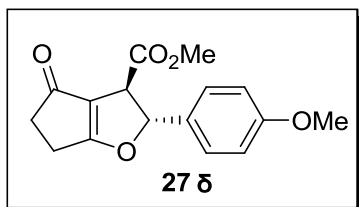
¹³C NMR (62.5 MHz, CDCl₃): δ = 173.2, 166.5, 164.1, 159.8, 131.9, 130.8(+), 129.5(+), 129.0, 128.8(+), 128.7(+), 128.6(+), 128.4(+), 127.6(+), 126.9(+), 114.2(+), 102.0, 85.1(+), 59.9(-), 57.9(+), 55.2(+), 52.4(+).

HRMS: Υπολογίστηκε για C₂₂H₂₃O₆ 383.1489; βρέθηκε 383.1487.

Αντίδραση της 1,3-κυκλοπενταδιόνης με τον (*E*)-3-(4-μεθοξυφαινυλο)προπENOϊκό μεθυλεστέρα

Ένα διάλυμα της 1,3-κυκλοπενταδιόνης (0.23 g, 2.05 mmol) και (*E*)-3-(4-μεθοξυφαινυλο)προπENOϊκού μεθυλεστέρα (1.00 g, 5.25 mmol) σε οξικό οξύ (10 mL) προστίθεται αργά (~10 λεπτά) σε ένα καφέ διάλυμα Mn(OAc)₃·2H₂O (1.61 g, 6.01 mmol) σε οξικό οξύ (30 mL) που έχει θερμανθεί στους 70 °C για 30 λεπτά (πλήρη διάλυση). Η ανάδευση στους 80 °C συνεχίζεται για 17.0 ώρες. Ο διαλύτης απομακρύνεται στον περιστροφικό εξατμιστή και το υπόλειμμα χρωματογραφείται [flash silica gel, CH₂Cl₂, CH₂Cl₂:EtOAc (1:4)]. Απομονώνεται καστανό λάδι (0.42 g, 68%) που ταυτοποιείται ως *trans*-(4-

μεθοξυφαινυλο)-4-οξο-3,4,5,6-τετραυδρο-2H-κυκλοπεντα[b]φουρανικός-3-καρβοξυλικός μεθυλεστέρας **27δ**.



IR (Neat): 2952, 2840, 1702, 1634, 1514, 1389, 1252, 1114, 1030, 736 cm^{-1} .

^1H NMR (250 MHz, CDCl_3): δ = 7.20 και 6.78 (AA' BB' σύστημα, 4H), 6.07 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 5.97 (d, J = 7.7 Hz,

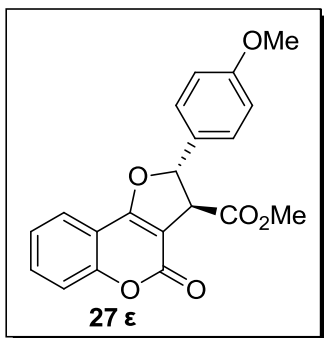
1H), 4.09-4.12 (m, 1H), 3.74 (s, 3H), 3.73 (s, 3H), 2.98-2.85(m, 2H), 2.12-2.08 (m, 2H).

^{13}C NMR (62.5 MHz, CDCl_3): δ = 175.5, 169.3, 159.5, 128.7, 127.9(+), 113.5(+), 109.6, 74.8(+), 55.0(+), 53.1(+), 52.8(+), 46.7(-), 20.8(-).

HRMS: Υπολογίστηκε για $\text{C}_{16}\text{H}_{17}\text{O}_5$ 289.1076; βρέθηκε 289.1070.

Αντίδραση της 4-υδροξυκουμαρίνης με (*E*)-3-(4-μεθοξυφαινυλο)προπenoϊκό μεθυλεστέρα

Ένα διάλυμα της 4-υδροξυκουμαρίνης (0.40 g, 2.37 mmol) και (*E*)-3-(4-μεθοξυφαινυλο)προπenoϊκού μεθυλεστέρα (1.00 g, 2.40 mmol) σε οξικό οξύ (20 mL) προστίθεται αργά (~10 λεπτά) σε ένα καφέ διάλυμα $\text{Mn}(\text{OAc})_3 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (1.34 g, 5.00 mmol) σε οξικό οξύ (30 mL) που έχει θερμανθεί στους 70 °C για 30 λεπτά (πλήρη διάλυση). Η ανάδευση στους 80 °C συνεχίζεται για 3.0 ώρες. Ο διαλύτης απομακρύνεται στον περιστροφικό εξατμιστή και το υπόλειμμα χρωματογραφείται [flash silica gel, CH_2Cl_2 , CH_2Cl_2 :EtOAc (1:8)]. Απομονώνεται κίτρινο λάδι (0.50 g, 59%) που ταυτοποιείται ως *trans*-3-μεθυλο-2-(4-μεθοξυφαινυλο)-4-οξο-3,4-δihυδρο-2H-φουρο[3,2-*c*]χρωμενο-3-καρβοξυλικός μεθυλεστέρας **27ε**.



IR (Neat): 3006, 2954, 2838, 1732, 1644, 1568, 1514, 1412, 1162, 110, 1032, 896, 830, 756 cm^{-1} .

^1H NMR (250 MHz, CDCl_3): δ = 7.70 (dd, J = 7.8, 1.5 Hz, 1H), 7.60 (ddd, J = 8.4, 7.3, 1.7 Hz, 1H), 7.39 (dd, J = 8.5, 0.9 Hz, 1H), 7.31 και 6.92 (AA' BB' σύστημα, 4H), 6.15 (d, J =

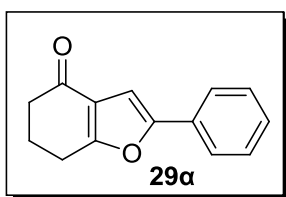
6.4 Hz, 1H), 4.32 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.80 (s, 3H).

^{13}C NMR (62.5 MHz, CDCl_3): δ = 171.4, 167.0, 160.3, 159.3, 155.3, 133.1(+), 130.1(+), 127.2(+), 124.0(+), 123.0(+), 117.0(+), 114.4(+), 112.0, 100.7, 90.7(+), 55.3(+), 53.1(+), 53.0(+).

HRMS: Υπολογίστηκε για $\text{C}_{20}\text{H}_{17}\text{O}_6$ 353.1020; βρέθηκε 353.1022.

5.10 Οξειδωτικές κυκλοπροσθήκες αλκυνίων σε β -δικαρβονυλικές ενώσεις Αντίδραση της 1,3-κυκλοεξαδιόνης με φαινυλοακετυλένιο

Ένα διάλυμα της 1,3-κυκλοεξαδιόνης (0.27 g, 2.41 mmol) και φαινυλοακετυλενίου (1.00 g, 9.80 mmol) σε οξικό οξύ (10 mL) προστίθεται αργά (~10 λεπτά) σε ένα καφέ διάλυμα $\text{Mn}(\text{OAc})_3 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (1.34 g, 5.00 mmol) σε οξικό οξύ (30 mL) που έχει θερμανθεί στους 70 °C για 30 λεπτά (πλήρη διάλυση). Η ανάδευση στους 80 °C συνεχίζεται για 17.0 ώρες. Ο διαλύτης απομακρύνεται στον περιστροφικό εξατμιστή και το υπόλειμμα χρωματογραφείται [flash silica gel, CH_2Cl_2 , CH_2Cl_2 :EtOAc (1:4)] και δίνει λευκό στερεό (0.28g, 59%) που ταυτοποιείται ως 2-φαινυλο-6,7-διυδροβενζοφουραν-4(5H)-όνη **29α**.¹⁰⁹



m.p. = 132 - 134 °C (EtOAc: Πετρ. αιθέρας) (βιβλ. 135 °C)

IR (KBr): 3100, 3054, 2946, 1670, 1460, 1136, 1002, 766 cm^{-1} .

^1H NMR (250 MHz, CDCl_3): δ = 7.68-7.63 (m, 2H), 7.44-7.37

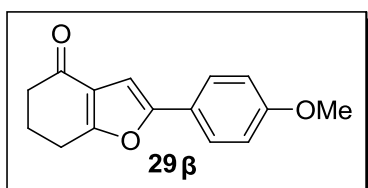
(m, 2H), 7.34-7.26 (m, 1H), 6.90 (s, 1H), 2.99-2.94 (m, 2H), 2.56-2.51 (m, 2H), 2.17 (quint, $J = 1.4$ Hz, 2H).

^{13}C NMR (62.5 MHz, CDCl_3): $\delta = 195.3, 177.1, 140.5, 128.6(+), 128.3(+), 125.7(+), 112.8, 86.2(+), 36.3(-), 33.9(-), 23.8(-), 21.6(-)$.

HRMS: Υπολογίστηκε για $\text{C}_{14}\text{H}_{15}\text{O}_2$ 215.1067; βρέθηκε 215.1060.

Αντίδραση της 1,3-κυκλοεξαδιόνης με π -μεθοξυφαινυλοακετυλένιο

Ένα διάλυμα της 1,3-κυκλοεξαδιόνης (0.27 g, 2.41 mmol) και π -μεθοξυφαινυλοακετυλενίου (1.00 g, 7.46 mmol) σε οξικό οξύ (10 mL) προστίθεται αργά (~10 λεπτά) σε ένα καφέ διάλυμα $\text{Mn}(\text{OAc})_3 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (1.34 g, 5.00 mmol) σε οξικό οξύ (30 mL) που έχει θερμανθεί στους 70°C για 30 λεπτά (πλήρη διάλυση). Η ανάδευση στους 80°C συνεχίζεται για 3.0 ώρες. Ο διαλύτης απομακρύνεται στον περιστροφικό εξατμιστή και το υπόλειμμα χρωματογραφείται [flash silica gel, CH_2Cl_2 , $\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{EtOAc}$ (1:4)] και δίνει κίτρινο στερεό (0.39g, 67%) που ταυτοποιείται ως 2-(4-μεθοξυφαινυλο)-6,7-δihydroβενζοφουραν-4(5H)-όνη **29β**.



m.p. = 155 - 159 (EtOAc: Πετρ. αιθέρας)

IR (KBr): 3107, 2968, 2833, 1666, 1500, 1452, 1253, 1178, 1024, 835 cm^{-1} .

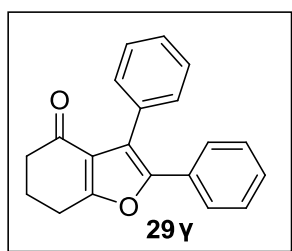
^1H NMR (250 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.57$ και 6.92 (AA' BB' σύστημα, 4H), 6.73 (s, 1H), 3.82 (s, 3H), 2.94 - 2.89 (m, 2H), 2.55 - 2.48 (m, 2H), 2.21 - 2.15 (m, 2H).

^{13}C NMR (62.5 MHz, CDCl_3): $\delta = 194.7, 166.2, 159.4, 154.2, 130.5(+), 125.3(+), 122.6, 114.1(+), 99.0(+), 55.2(+), 37.5(-), 23.3(-), 22.5(-)$.

HRMS: Υπολογίστηκε για $\text{C}_{15}\text{H}_{15}\text{O}_3$ 243.1016; βρέθηκε 243.1012.

Αντίδραση της 1,3-κυκλοεξαδιόνης με διφαινυλοακετυλένιο

Ένα διάλυμα της 1,3-κυκλοεξαδιόνης (0.27 g, 2.41 mmol) και π-μεθοξυφαινυλοακετυλενίου (1.00 g, 7.46 mmol) σε οξικό οξύ (10 mL) προστίθεται αργά (~10 λεπτά) σε ένα καφέ διάλυμα Mn(OAc)₃·2H₂O (1.34 g, 5.00 mmol) σε οξικό οξύ (30 mL) που έχει θερμανθεί στους 70 °C για 30 λεπτά (πλήρη διάλυση). Η ανάδευση στους 80 °C συνεχίζεται για 3.0 ώρες. Ο διαλύτης απομακρύνεται στον περιστροφικό εξατμιστή και το υπόλειμμα χρωματογραφείται [flash silica gel, CH₂Cl₂, CH₂Cl₂:EtOAc (1:4)] και δίνει κίτρινο στερεό (0.07g, 12%) που ταυτοποιείται ως 2,3-διφαινυλο-6,7-διυδροβενζοφουραν-4(5H)-όνη **29γ**.



m.p. = 92 - 93 (EtOAc: Πετρ. αιθέρας)

IR (KBr): 3032, 2954, 2922, 1736, 1450, 1390, 1178, 1022, 908, 760 cm⁻¹.

¹H NMR (250 MHz, CDCl₃): δ = 7.42-7.23 (m, 10H), 3.02-2.97 (m, 2H), 2.54-2.49 (m, 2H), 2.24-2.19 (m, 2H).

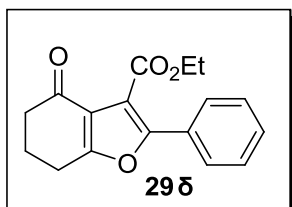
¹³C NMR (62.5 MHz, CDCl₃): δ = 194.1, 166.2, 148.9, 131.8, 130.0(+), 128.3(+), 128.1(+), 127.7(+), 127.6(+), 127.2, 127.0, 126.0(+), 119.7, 38.5(-), 23.7(-), 22.3(-).

HRMS: Υπολογίστηκε για C₂₀H₁₇O₂ 289.1223; βρέθηκε 289.1217.

Αντίδραση της 1,3-κυκλοεξαδιόνης με φαινυλοακετυλενοκαρβοξυλικό αιθυλεστέρα

Ένα διάλυμα της 1,3-κυκλοεξαδιόνης (0.27 g, 2.41 mmol) και φαινυλο-ακετυλενοκαρβοξυλικού αιθυλεστέρα (0.35 g, 2.01 mmol) σε οξικό οξύ (10 mL) προστίθεται αργά (~10 λεπτά) σε ένα καφέ διάλυμα Mn(OAc)₃·2H₂O (1.34 g, 5.00 mmol) σε οξικό οξύ (30 mL) που έχει θερμανθεί στους 70 °C για 30 λεπτά (πλήρη διάλυση). Η ανάδευση στους 80 °C συνεχίζεται για 3.0 ώρες. Ο διαλύτης απομακρύνεται στον περιστροφικό εξατμιστή και

το υπόλειμμα χρωματογραφείται [flash silica gel, CH₂Cl₂, CH₂Cl₂:EtOAc (1:4)] και δίνει πορτοκαλί λάδι (0.14 g, 24%) που ταυτοποιείται ως 4-οξο-2-φαινυλο-4,5,6,7-τετραυδροβενζοφουρανο-3-καρβοξυλικός αιθυλεστέρας **29δ**.



IR (Neat): 2976, 2952, 2898, 1728, 1682, 1586, 1492, 1330, 1280, 1222, 1062, 770, 736 cm⁻¹.

¹H NMR (250 MHz, CDCl₃): δ = 7.72-7.68 (m, 2H), 7.43-7.34 (m, 3H), 4.39 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 2.93-2.88 (m, 2H), 2.53-2.48

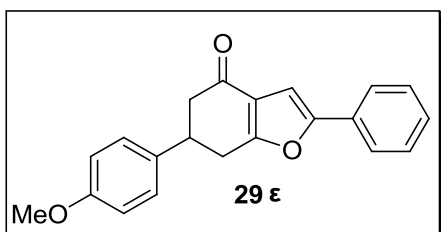
(m, 2H), 2.22-2.12 (m, 2H), 1.33 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H).

¹³C NMR (62.5 MHz, CDCl₃): δ = 192.3, 167.5, 164.4, 152.7, 129.1(+), 128.5(+), 126.6(+), 126.3(+), 120.8, 111.4, 61.6(-), 37.8(-), 23.2(-), 22.1(-), 13.8(+).

HRMS: Υπολογίζεται για C₁₇H₁₇O₄ 285.1121; βρέθηκε 285.1120.

Αντίδραση της 5-(π-μεθοξυφαινυλο)-1,3-κυκλοεξαδιόνης με φαινυλοακετυλένιο

Ένα διάλυμα της 5-(π-μεθοξυφαινυλο)-1,3-κυκλοεξαδιόνης (0.52 g, 2.38 mmol) και φαινυλοακετυλενίου (1.00 g, 9.80 mmol) σε οξικό οξύ (30 mL) προστίθεται αργά (~10 λεπτά) σε ένα καφέ διάλυμα Mn(OAc)₃·2H₂O (1.34 g, 5.00 mmol) σε οξικό οξύ (30 mL) που έχει θερμανθεί στους 70 °C για 30 λεπτά (πλήρη διάλυση). Η ανάδευση στους 80 °C συνεχίζεται για 3.0 ώρες. Ο διαλύτης απομακρύνεται στον περιστροφικό εξατμιστή και το υπόλειμμα χρωματογραφείται [flash silica gel, CH₂Cl₂, CH₂Cl₂:EtOAc (1:4)] και δίνει πορτοκαλί στερεό (0.46 g, 60%) που ταυτοποιείται ως 6-(4-μεθοξυφαινυλο)-2-φαινυλο-6,7-δωδροβενζοφουραν-4(5H)-όνη **29ε**.



m.p. = 124-126 °C (EtOAc: Πετρ. αιθέρας)

IR (KBr): 3101, 2959, 1670, 1514, 1458, 1252, 1178, 1032, 829, 764 cm^{-1} .

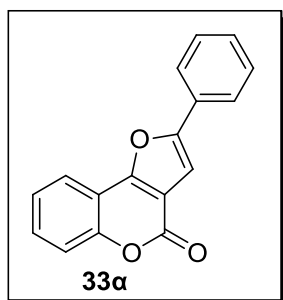
^1H NMR (250 MHz, CDCl_3): δ = 7.69-7.65 (m, 2H), 7.44-7.38 (m, 2H), 7.34-7.30 (m, 1H), 7.23 και 6.91 (AA' BB' σύστημα, 4H), 6.93 (s, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.62-3.50 (m, 1H), 3.24 (dd, J = 17.2, 5.2 Hz, 1H), 3.09 (dd, J = 17.2, 10.8 Hz, 1H), 2.77 (d, J = 8.5 Hz, 2H).

^{13}C NMR (62.5 MHz, CDCl_3): δ = 193.5, 165.9, 158.8, 154.6, 134.4, 128.6(+), 128.1(+), 127.6(+), 123.9(+), 114.0(+), 100.6(+), 55.2(+), 45.0(-), 40.4(-), 31.4(+).

HRMS: Υπολογίστηκε για $\text{C}_{21}\text{H}_{19}\text{O}_3$ 319.1329; βρέθηκε 319.1322.

Αντίδραση της 4-υδροξυκουμαρίνης με φαινυλοακετυλένιο

Ένα διάλυμα της 4-υδροξυκουμαρίνης (0.49 g, 3.03 mmol) και φαινυλοακετυλενίου (0.20 g, 1.96 mmol) σε οξικό οξύ (10 mL) προστίθεται αργά (~10 λεπτά) σε ένα καφέ διάλυμα $\text{Mn}(\text{OAc})_3 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (1.61 g, 6.01 mmol) σε οξικό οξύ (30 mL) που έχει θερμανθεί στους 70 $^\circ\text{C}$ για 30 λεπτά (πλήρη διάλυση). Η ανάδευση στους 80 $^\circ\text{C}$ συνεχίζεται για 3.0 ώρες. Ο διαλύτης απομακρύνεται στον περιστροφικό εξατμιστή και το υπόλειμμα χρωματογραφείται [flash silica gel, CH_2Cl_2 , CH_2Cl_2 :EtOAc (1:10)]. Απομονώνονται δύο προϊόντα το πρώτο ως λευκό στερεό (0.16 g, 32%) που ταυτοποιείται ως 2-φαινυλο-4H-φουρο[3,2-c]χρωμ-4-όνη **33a** και το δεύτερο ως κίτρινο στερεό (0.06 g, 20%) που ταυτοποιείται ως 2-φαινυλο-4H-φουρο[2,3-b]χρωμ-4-όνη **34a**.¹⁰⁹



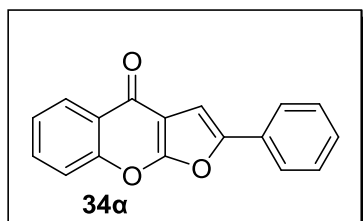
m.p. = 179 - 180 $^\circ\text{C}$ (EtOAc)

IR (KBr): 3108, 3070, 3050, 1736, 1632, 144, 1186, 1058, 962, 748 cm^{-1} .

^1H NMR (250 MHz, CDCl_3): δ = 7.51-7.44 (m, 2H), 7.43-7.41 (m, 1H), 7.40-7.34 (m, 3H), 7.33-7.30 (m, 1H), 7.09 (s, 1H).

^{13}C NMR (62.5 MHz, CDCl_3): $\delta = 158.1, 156.6, 156.4, 152.4, 133.5(+), 130.4(+), 130.0(+), 129.0(+), 128.9(+), 124.4(+), 124.3(+), 120.6(+), 117.2(+), 112.5, 112.3, 102.4(+)$.

HRMS: Υπολογίστηκε για $\text{C}_{17}\text{H}_{11}\text{O}_3$ 263.0703; βρέθηκε 263.0702.



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

IR (KBr): 3086, 1666, 1614, 1556, 1500, 1458, 1296, 1156, 870, 748 cm^{-1} .

^1H NMR (250 MHz, CDCl_3): $\delta = 8.35\text{-}8.32$ (m, 1H), 7.73-

7.66 (m, 3H), 7.57-7.54 (m, 1H), 7.49-7.34 (m, 4H), 7.35-7.26 (m, 2H), 7.13 (s, 1H).

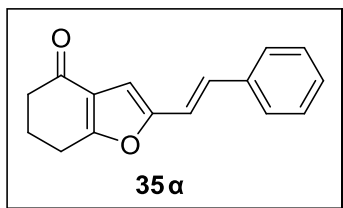
^{13}C NMR (62.5 MHz, CDCl_3): $\delta = 173.5, 162.2, 152.9, 148.5, 133.3(+), 128.8(+), 128.5(+), 126.6(+), 125.3(+), 123.8(+), 123.3, 117.7(+), 105.1, 100.4(+)$.

HRMS: Υπολογίστηκε για $\text{C}_{17}\text{H}_{11}\text{O}_3$ 263.0703; βρέθηκε 263.0705.

5.11 Αλκυλίωση βενζο[b]φουρανικών παραγώγων μεσω αντιδράσεων οξειδωτικής σύζευξης

Αντίδραση της 6,7-διυδροβενζοφουραν-4-όνης με στυρόλιο

Ένα διάλυμα της 6,7-διυδροβενζοφουραν-4-όνης (0.14 g, 1.03 mmol), στυρολίου (0.21 g, 2.00 mmol), $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (24 mg, 0.10 mmol) και $\text{Cu}(\text{OAc})_2$ (0.40 g, 2.00 mmol) σε διμεθυλοφορμαμίδιο (10 mL) θερμαίνεται στους 100 °C υπό ανάδευση για 17.0 ώρες. Το μίγμα αποχύνεται σε νερό και πλένεται με CH_2Cl_2 . Η οργανική στιβάδα πλένεται με άλμη και ξηραίνεται (MgSO_4). Ο διαλύτης απομακρύνεται στον περιστροφικό εξατμιστή και το υπόλειμμα χρωματογραφείται [flash silica gel, CH_2Cl_2 , CH_2Cl_2 :EtOAc (1:8)]. Απομονώνεται καστανό λάδι (0.13 g, 54%) που ταυτοποιείται ως 2-στυρυλο-6,7-διυδροβενζοφουραν-4(5H)-όνη **35a**.



IR (Neat): 3056, 2952, 2850, 1676, 1596, 1454, 1240, 1116, 1006, 958, 752 cm^{-1} .

^1H NMR (250 MHz, CDCl_3): δ = 7.46-7.42 (m, 2H), 7.36-

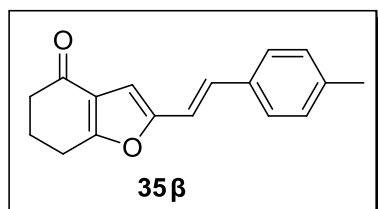
7.32 (m, 2H), 7.29-7.23 (m, 1H), 7.04 (d, J = 16.2 Hz, 1H), 6.82 (d, J = 16.2 Hz, 1H), 6.53 (s, 1H), 2.90-2.88 (m, 2H), 2.51-2.46 (m, 2H), 2.22-2.11 (m, 2H).

^{13}C NMR (62.5 MHz, CDCl_3): δ = 194.1, 166.9, 153.2, 136.2, 128.5(+), 128.4(+), 127.9(+), 126.2(+), 122.6(+), 115.5(+), 104.1(+), 37.5(-), 23.3(-), 22.2(-).

HRMS: Υπολογίζεται για $\text{C}_{16}\text{H}_{15}\text{O}_2$ 239.1067; βρέθηκε 239.1064.

Αντίδραση της 6,7-διυδροβενζοφουραν-4-όνης με π -μεθυλοστυρόλιο

Ένα διάλυμα της 6,7-διυδροβενζοφουραν-4-όνης (0.14 g, 1.03 mmol), π -μεθυλοστυρολίου (0.24 g, 2.03 mmol), $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (24 mg, 0.10 mmol) και $\text{Cu}(\text{OAc})_2$ (0.40 g, 2.00 mmol) σε διμεθυλοφορμαμίδιο (10 mL) θερμαίνεται στους 100 °C υπό ανάδευση για 17.0 ώρες. Το μίγμα αποχύνεται σε νερό και πλένεται με CH_2Cl_2 . Η οργανική στιβάδα πλένεται με άλμη και ξηραίνεται (MgSO_4). Ο διαλύτης απομακρύνεται στον περιστροφικό εξατμιστή και το υπόλειμμα χρωματογραφείται [flash silica gel, CH_2Cl_2 , CH_2Cl_2 :EtOAc (1:8)]. Απομονώνεται πορτοκαλί στερεό (0.16 g, 61%) που ταυτοποιείται ως 2-(4-μεθυλοστυρυλο)-6,7-διυδροβενζοφουραν-4(5H)-όνη **35β**.



m.p. = 125 – 126 °C (Πετρ. αιθέρας)

IR (KBr): 3018, 2950, 2869, 1676, 1654, 1647, 1438, 1411, 1284, 1180, 114, 958 cm^{-1} .

^1H NMR (250 MHz, CDCl_3): δ = 7.37 και 7.16 (AA' BB' σύστημα, 4H), 7.04 (d, J = 16.2 Hz, 1H), 6.80 (d, J = 16.2 Hz, 1H), 6.53 (s, 1H), 2.95-2.90

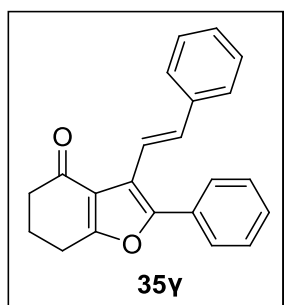
(m, 2H), 2.54-2.49 (m, 2H), 2.36 (s, 3H), 2.25-2.15 (m, 2H).

^{13}C NMR (62.5 MHz, CDCl_3): $\delta = 194.3, 166.7, 153.4, 137.9, 133.6, 129.4(+), 128.4(+), 126.3(+), 122.7, 114.6(+), 103.6(+), 37.5(-), 23.4(-), 21.2(-)$.

HRMS: Υπολογίστηκε για $\text{C}_{17}\text{H}_{17}\text{O}_2$ 253.1223; βρέθηκε 253.1220.

Αντίδραση της 2-φαινυλο-6,7-διυδροβενζοφουραν-4(5H)-όνης με στυρόλιο

Ένα διάλυμα της 2-φαινυλο-6,7-διυδροβενζοφουραν-4(5H)-όνης (0.25 g, 1.18 mmol), στυρολίου (0.25 g, 2.40 mmol), $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (26 mg, 0.11 mmol) και $\text{Cu}(\text{OAc})_2$ (0.47 g, 2.35 mmol) σε διμεθυλοφορμαμίδιο (10 mL) θερμαίνεται στους 100 °C υπό ανάδευση για 17.0 ώρες. Το μίγμα αποχύνεται σε νερό και πλένεται με CH_2Cl_2 . Η οργανική στιβάδα πλένεται με άλμη και ξηραίνεται (MgSO_4). Ο διαλύτης απομακρύνεται στον περιστροφικό εξατμιστή και το υπόλειμμα χρωματογραφείται [flash silica gel, CH_2Cl_2 , CH_2Cl_2 :EtOAc (1:8)]. Απομονώνεται κίτρινο στερεό (0.03 g, 8%) που ταυτοποιείται ως 2-φαινυλο-3-στυρυλο-6,7-διυδροβενζοφουραν-4(5H)-όνη **35γ**.



m.p. = 175 °C (EtOAc: Πετρ. αιθέρας)

IR (KBr): 3056, 3020, 2944, 2876, 1666, 1576, 1482, 1332, 1096, 1072, 1024, 978, 762 cm^{-1} .

^1H NMR (250 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.79$ (d, $J = 16.4$ Hz, 1H), 7.70-7.66 (m, 2H), 7.52-7.40 (m, 5H), 7.38-7.24 (m, 3H), 7.23 (d, $J =$

16.4 Hz, 1H), 2.99-2.94 (m, 2H), 2.63-2.58 (m, 2H), 2.27-2.17 (m, 2H).

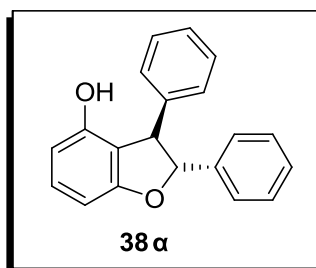
^{13}C NMR (62.5 MHz, CDCl_3): $\delta = 194.5, 167.2, 150.9, 137.8, 134.1(+), 130.3, 128.7(+), 128.5(+), 128.3(+), 127.5(+), 127.4(+), 126.6(+), 120.6, 118.0, 117.6(+), 39.0(-), 23.9(-), 22.2(-)$.

HRMS: Υπολογίζεται για $\text{C}_{22}\text{H}_{19}\text{O}_2$ 315.1380; βρέθηκε 315.1381.

5.12 Αρωματοποιήσεις διυδροφουρανικών παραγώγων με χρήση DDQ

Αρωματοποίηση του διυδροφουρανικού παραγώγου 4ια

Ένα διάλυμα του διυδροφουρανίου **4ια** (0.15 g, 0.52 mmol) και 2,3-διχλωρο-5,6-δικυανοβενζοκινόνης (0.15 g, 0.66 mmol) σε 1,4-διοξάνιο (10 mL) βράζεται σε αδρανή ατμόσφαιρα αζώτου για 7.0 ώρες. Ο διαλύτης απομακρύνεται στον περιστροφικό εξατμιστή και το υπόλειμμα χρωματογραφείται [flash silica gel, CH₂Cl₂]. Απομονώνεται μαύρο στερεό (0.07 g, 50%) που ταυτοποιείται ως *trans* 2,3-διφαινυλο-2,3-διυδροβενζοφουραν-4-όλη **38α**.



IR (KBr): 3568, 3060, 3028, 1604, 1464, 1256, 1050, 1028, 974, 760 cm⁻¹.

¹H NMR (250 MHz, CDCl₃): δ = 7.40-7.36 (m, 9H), 7.28-7.25 (m, 2H), 7.20-7.13 (m, 1H), 6.63 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.41 (d, *J*

= 8.1 Hz, 1H), 5.55 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 4.61 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 4.55 (s, 1H).

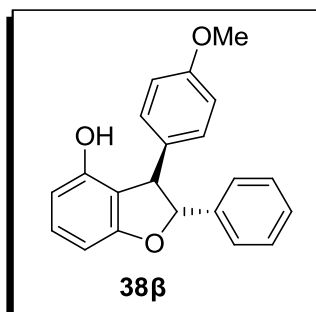
¹³C NMR (62.5 MHz, CDCl₃): δ = 160.2, 152.8, 140.5, 140.1, 130.4(+), 129.3(+), 128.6(+), 128.2(+), 127.8(+), 127.7(+), 125.7(+), 114.6, 108.9(+), 102.4(+), 93.2(+), 55.7(+).

HRMS: Υπολογίζεται για C₂₀H₁₇O₂ 289.1223; βρέθηκε 289.1219.

Αρωματοποίηση του διυδροφουρανικού παραγώγου 4ιβ

Ένα διάλυμα του διυδροφουρανίου **4ιβ** (0.18 g, 0.56 mmol) και 2,3-διχλωρο-5,6-δικυανοβενζοκινόνης (0.17 g, 0.75 mmol) σε 1,4-διοξάνιο (10 mL) βράζεται σε αδρανή ατμόσφαιρα αζώτου για 17.0 ώρες. Ο διαλύτης απομακρύνεται στον περιστροφικό εξατμιστή και το υπόλειμμα χρωματογραφείται [flash silica gel, CH₂Cl₂]. Απομονώνεται

καστανό στερεό (0.08 g, 47%) που ταυτοποιείται ως *trans* 2-φαινυλο-3-(4-μεθοξυφαινυλο)-2,3-διυδροβενζοφουραν-4-όλη **38β**.



IR (KBr): 3386, 3030, 2936, 2838, 1614, 1514, 1464, 1248, 1176, 1032, 826, 736 cm^{-1} .

^1H NMR (250 MHz, CDCl_3): δ = 7.36 και 6.91 (AA' BB' σύστημα, 4H), 7.26-7.22 (m, 3H), 7.18-7.11 (m, 2H), 6.58 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 6.40 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 5.47 (d, J = 7.9 Hz, 1H),

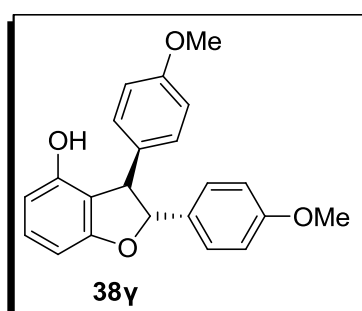
4.60 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 3.82 (s, 3H).

^{13}C NMR (62.5 MHz, CDCl_3): δ = 161.1, 159.5, 152.8, 140.1, 132.4, 130.3(+), 129.2(+), 127.8(+), 127.7(+), 127.3(+), 114.6, 113.9(+), 108.7(+), 102.4(+), 93.2(+), 55.5(+), 55.2(+).

HRMS: Υπολογίζεται για $\text{C}_{21}\text{H}_{19}\text{O}_3$ 319.1329; βρέθηκε 319.1329.

Αρωματοποίηση του διυδροφουρανικού παραγώγου **4γ**

Ένα διάλυμα του διυδροφουρανίου **4γ** (0.21 g, 0.60 mmol) και 2,3-διχλωρο-5,6-δικυανοβενζοκινόνης (0.18 g, 0.78 mmol) σε 1,4-διοξάνιο (10 mL) βράζεται σε αδρανή ατμόσφαιρα αζώτου για 7.0 ώρες. Ο διαλύτης απομακρύνεται στον περιστροφικό εξατμιστή και το υπόλειμμα χρωματογραφείται [flash silica gel, CH_2Cl_2]. Απομονώνεται καστανό στερεό (0.05 g, 25%) που ταυτοποιείται ως *trans* 2,3-δισ(4-μεθοξυφαινυλο)-2,3-διυδροβενζοφουραν-4-όλη **38γ**.



IR (KBr): 3376, 2956, 2934, 2836, 1610, 1512, 1462, 1248, 1176, 1032, 830, 768 cm^{-1} .

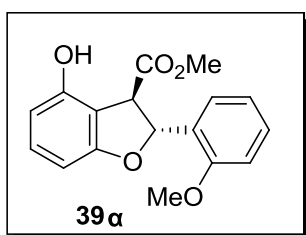
^1H NMR (250 MHz, CDCl_3): δ = 7.26 και 6.88 (AA' BB' σύστημα, 4H), 7.17 και 6.91 (AA' BB' σύστημα, 4H), 7.12 (dd, J = 8.1, 0.8 Hz, 1H), 6.56 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 6.41 (dd, J = 8.4, 0.8 Hz, 1H), 5.40 (d, J = 6.1 Hz, 1H), 4.54 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.81 (s, 3H).

^{13}C NMR (62.5 MHz, CDCl_3): δ = 161.0, 159.5, 159.1, 152.8, 132.2, 131.5, 130.2(+), 128.9(+), 127.3(+), 114.6(+), 113.9(+), 108.8(+), 102.3(+), 93.4(+), 55.2(+), 54.8(+).

HRMS: Υπολογίζεται για $\text{C}_{22}\text{H}_{21}\text{O}_4$ 349.1434; βρέθηκε 349.1428.

Αρωματοποίηση του διυδροφουρανικού παραγώγου **27a**

Ένα διάλυμα του διυδροφουρανίου **27a** (0.37 g, 1.22 mmol) και 2,3-διχλωρο-5,6-δικυανοβενζοκινόνης (0.52 g, 2.29 mmol) σε 1,4-διοξάνιο (10 mL) βράζεται σε αδρανή ατμόσφαιρα αζώτου για 18.0 ώρες. Ο διαλύτης απομακρύνεται στον περιστροφικό εξατμιστή και το υπόλειμμα χρωματογραφείται [flash silica gel, CH_2Cl_2]. Απομονώνεται καστανό στερεό (0.12 g, 33%) που ταυτοποιείται ως *trans* 4-υδροξυ-2-(2-μεθοξυφαινυλο)-2,3-διυδροβενζοφουρανικός-3-καρβοξυλικός μεθυλεστέρας **39a**.



IR (KBr): 3412, 2954, 2840, 1738, 1606, 1466, 1244, 1026, 756 cm^{-1} .

^1H NMR (250 MHz, CDCl_3): δ = 7.38-7.26 (m, 3H), 7.15-7.08 (m, 1H), 6.96-6.89 (m, 2H), 6.52 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 6.47 (d, J

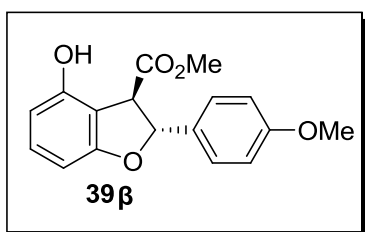
= 6.0 Hz, 1H), 4.38 (d, J = 6.1 Hz, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.80 (s, 3H).

^{13}C NMR (62.5 MHz, CDCl_3): δ = 172.7, 160.6, 156.0, 154.0, 130.9(+), 129.2(+), 128.6, 126.3(+), 120.5(+), 110.5(+), 109.1(+), 108.8, 102.0(+), 81.3(+), 55.3(+), 53.2(+), 53.1(+).

HRMS: HRMS: Υπολογίζεται για $\text{C}_{17}\text{H}_{17}\text{O}_5$ 301.1071; βρέθηκε 301.1062.

Αρωματοποίηση του διυδροφουρανικού παραγώγου 27γ

Ένα διάλυμα του διυδροφουρανίου 27γ (0.30 g, 1.00 mmol) και 2,3-διχλωρο-5,6-δικυανοβενζοκινόνης (0.30 g, 1.30 mmol) σε 1,4-διοξάνιο (10 mL) βράζεται σε αδρανή ατμόσφαιρα αζώτου για 40.0 ώρες. Ο διαλύτης απομακρύνεται στον περιστροφικό εξατμιστή και το υπόλειμμα χρωματογραφείται [flash silica gel, CH₂Cl₂]. Απομονώνεται καστανό στερεό (0.11 g, 37%) που ταυτοποιείται ως *trans* 4-υδροξυ-2-(4-μεθοξυφαινυλο)-2,3-διυδροβενζοφουρανικός-3-καρβοξυλικός μεθυλεστέρας 39β.



IR (KBr): 3358, 2958, 2836, 1720, 1612, 1518, 1464, 1368, 1250, 1058, 790 cm⁻¹.

¹H NMR (250 MHz, CDCl₃): δ = 8.08 (s, 1H), 7.35 και 6.92 (AA' BB' σύστημα, 4H), 7.18-7.11 (m, 1H), 6.55-6.45

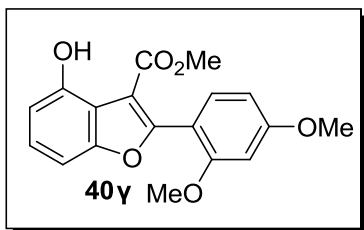
(m, 2H), 6.00 (d, *J* = 3.0 Hz, 1H), 4.48 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.81 (s, 3H).

¹³C NMR (62.5 MHz, CDCl₃): δ = 173.0, 160.2, 159.8, 154.1, 132.2, 131.2(+), 127.4(+), 114.1(+), 114.0, 109.7(+), 108.0, 101.9(+), 84.3(+), 55.2(+), 54.8(+), 53.8(+).

HRMS: Υπολογίζεται για C₁₇H₁₇O₅ 301.1071; βρέθηκε 301.1067.

Αρωματοποίηση του διυδροφουρανικού παραγώγου 27ε

Ένα διάλυμα του διυδροφουρανίου 27ε (0.30 g, 0.90 mmol) και 2,3-διχλωρο-5,6-δικυανοβενζοκινόνης (0.27 g, 1.18 mmol) σε 1,4-διοξάνιο (10 mL) βράζεται σε αδρανή ατμόσφαιρα αζώτου για 16.0 ώρες. Ο διαλύτης απομακρύνεται στον περιστροφικό εξατμιστή και το υπόλειμμα χρωματογραφείται [flash silica gel, CH₂Cl₂]. Απομονώνεται λευκό στερεό (0.18 g, 65%) που ταυτοποιείται ως 2-(2,4-διμεθοξυφαινυλο)-4-υδροξυβενζοφουρανικός-3-καρβοξυλικός μεθυλεστέρας 40γ.



m.p. = 163 – 165 °C (EtOAc: Pet. Et)

IR (KBr): 3402, 3096, 2944, 2842, 1672, 1584, 1434, 1384, 1210, 1092, 842, 764, 722 cm⁻¹.

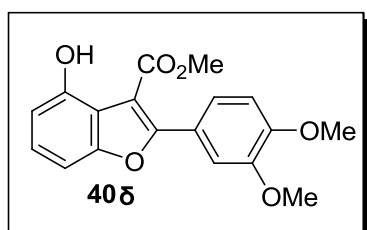
¹H NMR (250 MHz, CDCl₃): δ = 10.43 (s, 1H), 7.42 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.26-7.20 (m, 1H), 7.02 (dd, *J* = 8.2, 0.6 Hz, 1H), 6.80 (dd, *J* = 8.0, 0.6 Hz, 1H), 6.60 (dd, *J* = 8.4, 2.3 Hz, 1H), 6.55 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.79 (s, 3H), 3.77 (s, 3H).

¹³C NMR (62.5 MHz, CDCl₃): δ = 168.0, 162.7, 158.7, 157.8, 155.3, 151.3, 132.0(+), 126.6(+), 114.2, 112.1, 109.7(+), 104.3(+), 102.4(+), 98.4(+), 55.5(+), 55.4(+), 52.4(+).

HRMS: Υπολογίζεται για C₁₈H₁₇O₆ 329.1020; βρέθηκε 329.1022.

Αρωματοποίηση του διυδροφουρανικού παραγώγου **27δ**

Ένα διάλυμα του διυδροφουρανίου **27δ** (0.27 g, 0.81 mmol) και 2,3-διχλωρο-5,6-δικυανοβενζοκινόνης (0.24 g, 1.06 mmol) σε 1,4-διοξάνιο (10 mL) βράζεται σε αδρανή ατμόσφαιρα αζώτου για 18.0 ώρες. Ο διαλύτης απομακρύνεται στον περιστροφικό εξατμιστή και το υπόλειμμα χρωματογραφείται [flash silica gel, CH₂Cl₂]. Απομονώνεται γκρίζο στερεό (0.06 g, 23%) που ταυτοποιείται ως 2-(3,4-διμεθοξυ φαινυλο)-4-υδροξυβενζοφουρανικός-3-καρβοξυλικός μεθυλεστέρας **40δ**.



m.p. = 133 – 135 °C (EtOAc: Pet. Et)

IR (KBr): 3098, 2928, 1664, 1598, 1498, 1278, 1246, 1152, 1112, 1026, 754 cm⁻¹.

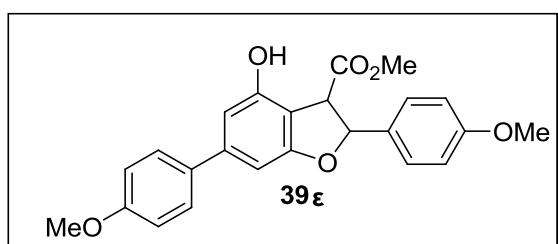
¹H NMR (250 MHz, CDCl₃): δ = 10.60 (s, 1H), 7.38 (dd, *J* = 8.4, 2.0 Hz, 1H), 7.29 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.21 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.01 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 6.96 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 6.79 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 3.97 (s, 3H), 3.94 (s, 3H), 3.87 (s, 3H).

^{13}C NMR (62.5 MHz, CDCl_3): $\delta = 167.7, 160.5, 155.0, 151.5, 150.8, 148.2, 127.0(+), 123.4(+), 122.1, 114.4, 112.7(+), 110.3(+), 110.2(+), 107.3, 102.3(+), 56.0(+), 55.9(+), 52.5(+)$.

HRMS: Υπολογίζεται για $\text{C}_{18}\text{H}_{17}\text{O}_6$ 329.1020; βρέθηκε 329.1027.

Αρωματοποίηση του διυδροφουρανικού παραγώγου **27η**

Ένα διάλυμα του διυδροφουρανίου **27η** (0.30 g, 0.73 mmol) και 2,3-διχλωρο-5,6-δικυανοβενζοκινόνης (0.21 g, 0.92 mmol) σε 1,4-διοξάνιο (10 mL) βράζεται σε αδρανή ατμόσφαιρα αζώτου για 24.0 ώρες. Ο διαλύτης απομακρύνεται στον περιστροφικό εξατμιστή και το υπόλειμμα χρωματογραφείται [flash silica gel, CH_2Cl_2]. Απομονώνονται δύο προϊόντα. Το πρώτο ως λευκό στερεό (0.07 g, 25%) που ταυτοποιείται ως 4-υδροξυ-2,6-δισ-(4-μεθοξυφαινυλο)-2,3-διυδροβενζοφουρα-νικός-3-καρβοξυλικός μεθυλεστέρας **39ε** και το δεύτερο ως καστανό λάδι (0.06 g, 20%) που ταυτοποιείται ως 4-υδροξυ-2,6-δισ-(4-μεθοξυφαινυλο)-βενζοφουρανικός-3-καρβοξυλικός μεθυλεστέρας **40ε**.



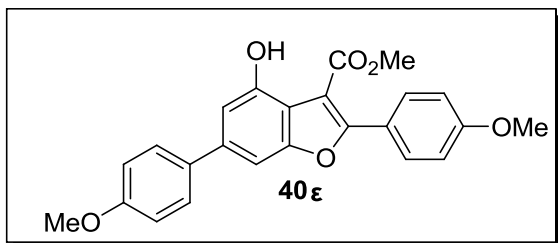
IR (KBr): 3208, 2938, 1610, 1516, 1454, 1250, 1178, 1030, 828 cm^{-1} .

^1H NMR (250 MHz, CDCl_3): $\delta = 8.15$ (s, 1H), 7.49 και 7.36 (AA' BB' σύστημα, 4H),

6.99 και 6.90 (AA' BB' σύστημα, 4H), 6.67 (dd, $J = 18.7, 1.4$ Hz, 2H), 6.02 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 4.49 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.84 (s, 3H), 3.81 (s, 3H).

^{13}C NMR (62.5 MHz, CDCl_3): $\delta = 172.4, 164.4, 159.5, 140.7, 133.1, 130.1(+), 129.0, 127.0(+), 114.8(+), 114.5(+), 109.2(+), 106.8, 104.8(+), 88.7(+), 55.8(+), 52.2(+), 51.3(+)$.

HRMS: Υπολογίζεται για $\text{C}_{24}\text{H}_{22}\text{O}_6\text{Na}$ 429.1309; βρέθηκε 429.1308.



m.p. = 209 °C (EtOAc)

IR (KBr): 3112, 2960, 2837, 1654, 1610, 1508, 1446, 1257, 1180, 1029, 831, 788 cm⁻¹.

¹H NMR (250 MHz, CDCl₃): δ = 10.65 (s,

1H), 7.74 και 7.01 (AA' BB' σύστημα, 4H), 7.58 και 6.98 (AA' BB' σύστημα, 4H), 7.20 (d, *J* = 1.4 Hz, 1H), 7.05 (d, *J* = 1.4 Hz, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.89 (s, 3H), 3.86 (s, 3H).

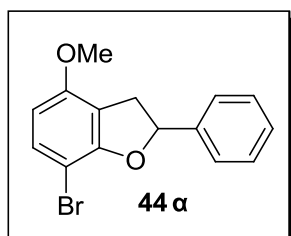
¹³C NMR (62.5 MHz, CDCl₃): δ = 161.1, 159.2, 155.7, 151.3, 140.3, 133.2, 131.3(+), 128.1(+), 114.1(+), 113.4(+), 109.1, 100.4, 55.3(+), 55.2(+), 52.5(+).

HRMS: Υπολογίζεται για C₂₄H₂₁O₆ 405.1333; βρέθηκε 405.1330.

5.13 Αρωματοποιήσεις με χρήση CuBr₂

Αρωματοποίηση του διυδροφουρανικού παραγώγου **4a**

Σε διάλυμα διυδροφουρανίου **4a** (0.21 g, 0.98 mmol) σε μεθανόλη (10 mL) προστίθεται βρωμιούχος χαλκός (0.70 g, 3.13 mmol). Το μίγμα της αντίδρασης βράζεται για 1.5 ώρες. Το στερεό διηθείται. Ο διαλύτης απομακρύνεται στον περιστροφικό εξατμιστή και το υπόλειμμα χρωματογραφείται [flash silica gel, CH₂Cl₂]. Απομονώνεται καστανό λάδι (0.21 g, 68%) που ταυτοποιείται ως 7-βρωμο-4-μεθοξυ-2-φαινυλο-2,3-διυδροβενζοφουράνιο **44a**.



IR (Neat): 3032, 2936, 2838, 1604, 1486, 1434, 1272, 1214, 1092, 970, 762 cm⁻¹.

¹H NMR (250 MHz, CDCl₃): δ = 7.39-7.34 (m, 5H), 7.26 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 6.36 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 5.88 (dd, *J* = 9.6, 7.6 Hz,

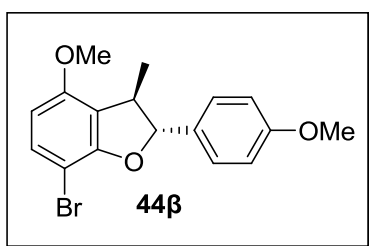
1H), 3.80 (s, 3H), 3.75-3.64(m, 1H), 3.28-3.18(m, 1H).

^{13}C NMR (62.5 MHz, CDCl_3): $\delta = 157.5, 155.6, 141.3, 131.6(+), 128.5(+), 128.0, 127.7(+), 125.3(+), 114.5, 104.7(+), 93.9, 84.8(+), 55.5(+), 36.8(-)$.

HRMS: Υπολογίζεται για $\text{C}_{15}\text{H}_{13}\text{O}_2\text{Br}$ 305.0172; βρέθηκε 305.0169.

Αρωματοποίηση του διυδροφουρανικού παραγώγου **4στ**

Σε διάλυμα διυδροφουρανίου **4στ** (0.26 g, 1.00 mmol) σε μεθανόλη (10 mL) προστίθεται βρωμιούχος χαλκός (0.69 g, 3.09 mmol). Το μίγμα της αντίδρασης βράζεται για 1.5 ώρες. Το στερεό διηθείται. Ο διαλύτης απομακρύνεται στον περιστροφικό εξατμιστή και το υπόλειμμα χρωματογραφείται [flash silica gel, CH_2Cl_2]. Απομονώνεται καστανό λάδι (0.15 g, 43%) που ταυτοποιείται ως 7-βρωμο-4-μεθοξυ-3-μεθυλο-2-(4-μεθοξυφαινυλο)-2,3-διυδροβενζοφουράνιο **44β**.



IR (KBr): 2962, 2936, 2840, 1596, 1516, 1484, 1418, 1278, 1252, 1176, 1078, 958, 830 cm^{-1} .

^1H NMR (250 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.30$ και 6.36 (AA' BB' σύστημα, 4H), 7.28-7.24 (m, 1H), 6.36 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H),

5.26 (d, $J = 6.6$ Hz, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.80 (s, 3H), 3.61-3.56 (m, 1H).

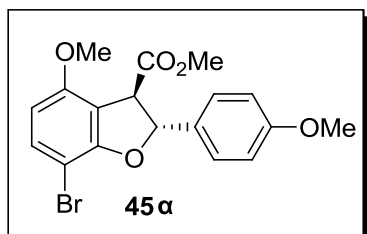
^{13}C NMR (62.5 MHz, CDCl_3): $\delta = 159.5, 157.0, 156.2, 132.8, 131.7(+), 127.2(+), 119.2(+), 113.9(+), 105.0(+), 94.1, 92.3(+), 55.4(+), 55.2(+), 45.4(+), 18.4(+)$.

HRMS: Υπολογίζεται για $\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{O}_3\text{Br}$ 349.0434; βρέθηκε 349.0424.

Αρωματοποίηση του διυδροφουρανικού παραγώγου **27γ**

Σε διάλυμα διυδροφουρανίου **27γ** (0.40 g, 1.32 mmol) σε μεθανόλη (10 mL) προστίθεται βρωμιούχος χαλκός (0.69 g, 3.09 mmol). Το μίγμα της αντίδρασης βράζεται για 1.5 ώρες. Το στερεό διηθείται. Ο διαλύτης απομακρύνεται στον περιστροφικό εξατμιστή και το

υπόλειμμα χρωματογραφείται [flash silica gel, CH₂Cl₂]. Απομονώνεται κίτρινο λάδι (0.20 g, 40%) που ταυτοποιείται ως 7-βρωμο-4-μεθοξυ-2-(4-μεθοξυφαινυλο)-2,3-δωδροβενζοφουρανο-3-καρβοξυλικός μεθυλεστέρας **45α**.



IR (Neat): 3004, 2954, 2840, 1740, 1604, 1516, 1440, 1252, 1176, 1032, 972, 832 cm⁻¹.

¹H NMR (250 MHz, CDCl₃): δ = 7.34 (d, *J* = 5.4 Hz, 1H), 7.32 και 6.90 (AA' BB' σύστημα, 4H), 6.38 (d, *J* = 8.8 Hz,

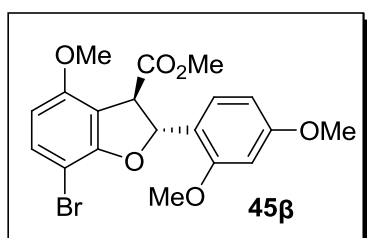
1H), 5.83 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H), 4.33 (dd, *J* = 6.7, 0.6 Hz, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.78 (s, 6H).

¹³C NMR (62.5 MHz, CDCl₃): δ = 171.9, 159.7, 157.8, 155.9, 133.2(+), 131.6, 126.9(+), 114.0(+), 113.0, 105.2(+), 94.1, 87.8(+), 55.7(+), 55.3(+), 55.2(+), 52.5(+).

HRMS: Υπολογίζεται για C₁₈H₁₈O₅Br 393.0332; βρέθηκε 393.0335.

Αρωματοποίηση του διωδροφουρανικού παραγώγου **27ε**

Σε διάλυμα διωδροφουρανίου **27ε** (0.27 g, 0.81 mmol) σε μεθανόλη (10 mL) προστίθεται βρωμιούχος χαλκός (0.54 g, 2.42 mmol). Το μίγμα της αντίδρασης βράζεται για 1.5 ώρες. Το στερεό διηθείται. Ο διαλύτης απομακρύνεται στον περιστροφικό εξατμιστή και το υπόλειμμα χρωματογραφείται [flash silica gel, CH₂Cl₂]. Απομονώνεται κίτρινο λάδι (0.08 g, 23%) που ταυτοποιείται ως 7-βρωμο-4-μεθοξυ-2-(2,4-διμεθοξυφαινυλο)-2,3-δωδροβενζοφουρανο-3-καρβοξυλικός μεθυλεστέρας **45β**.



IR (Neat): 3006, 2944, 2842, 1740, 1606, 1486, 1438, 1304, 1208, 1030, 910, 734 cm⁻¹.

¹H NMR (250 MHz, CDCl₃): δ = 7.50 (s, 1H), 7.31 (d, *J* =

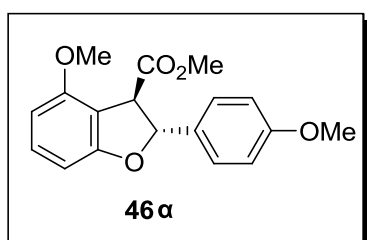
8.9 Hz, 1H), 6.47-6.45 (m, 1H), 6.35 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 6.13 (d, $J = 6.8$ Hz, 1H), 4.16 (d, $J = 6.8$ Hz, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.81 (s, 3H), 3.79 (s, 3H), 3.76 (s, 3H).

^{13}C NMR (62.5 MHz, CDCl_3): $\delta = 172.2, 157.7, 156.5, 156.2, 155.9, 133.1(+), 129.8(+), 121.7, 113.4, 105.1(+), 101.8, 96.2(+), 94.1, 83.5(+), 56.3(+), 55.7(+), 55.5(+), 54.8(+), 52.4(+)$.

HRMS: Υπολογίζεται για $\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{O}_5\text{Br}$ 315.1227; βρέθηκε 315.1222.

Αρωματοποίηση του διυδροφουρανικού παραγώγου **27γ** με γλωριούχο χαλκό

Σε διάλυμα διυδροφουρανίου **27γ** (0.30 g, 1.00 mmol) σε μεθανόλη (10 mL) προστίθεται γλωριούχος χαλκός (0.40 g, 2.99 mmol). Το μίγμα της αντίδρασης βράζεται για 1.5 ώρες. Το στερεό διηθείται. Ο διαλύτης απομακρύνεται στον περιστροφικό εξατμιστή και το υπόλειμμα χρωματογραφείται [flash silica gel, CH_2Cl_2]. Απομονώνεται κίτρινο λάδι (0.17 g, 55%) που ταυτοποιείται ως 4-μεθοξυ-2-(4-μεθοξυφαινυλο)-2,3-διυδροβενζοφουρανο-3-καρβοξυλικός μεθυλεστέρας **46α**.



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

^1H NMR (250 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.31$ και 6.90 (AA' BB' σύστημα, 4H), 7.24-7.17 (m, 1H), 6.56 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H),

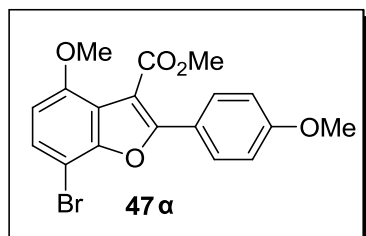
6.47 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 5.85 (d, $J = 6.9$ Hz, 1H), 4.27 (d, $J = 6.8$ Hz, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.80 (s, 3H), 3.79 (s, 3H).

^{13}C NMR (62.5 MHz, CDCl_3): $\delta = 172.5, 161.0, 159.6, 156.7, 132.3, 130.8(+), 126.9(+), 113.9(+), 111.9, 103.4(+), 102.9(+), 87.5(+), 55.5(+), 55.2(+), 52.4(+)$.

HRMS: Υπολογίζεται για $\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{O}_5$ 315.1227; βρέθηκε 315.1222.

5.13 Πλήρης αρωματοποίηση βρωμομεθυλαιθέρων με χρήση DDQ

Ένα διάλυμα του βρωμομεθυλαιθέρα **45a** (0.20 g, 0.51 mmol) και 2,3-διχλωρο-5,6-δικυανο-βενζοκινόνης (0.12 g, 0.52 mmol) σε 1,4-διοξάνιο (10 mL) βράζεται σε αδρανή ατμόσφαιρα αζώτου για 40.0 ώρες. Ο διαλύτης απομακρύνεται στον περιστροφικό εξατμιστή και το υπόλειμμα χρωματογραφείται [flash silica gel, CH₂Cl₂]. Απομονώνεται κίτρινο στερεό (0.13 g, 69%) που ταυτοποιείται ως *trans* 7-βρωμο-4-μεθοξυ-2-(4-μεθοξυφαινυλο)-βενζοφουρανικός-3-καρβοξυλικός μεθυλ-εστέρας **47a**.



m.p. = 98 – 101 °C (EtOAc: Πετρ. αιθέρας)

IR (KBr): 3022, 2940, 2840, 1728, 1612, 1508, 1498, 1348, 1260, 1092, 1078, 844, 788 cm⁻¹.

¹H NMR (250 MHz, CDCl₃): δ = 7.83 και 6.98 (AA' BB' σύστημα, 4H), 7.35 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 6.59 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 3.94 (s, 3H), 3.89 (s, 3H), 3.84 (s, 3H).

¹³C NMR (62.5 MHz, CDCl₃): δ = 165.6, 160.7, 154.5, 152.8, 151.1, 128.8(+), 128.0(+), 121.4, 118.1, 114.0(+), 108.2(+), 105.8(+), 95.0, 56.1(+), 55.2(+), 52.4(+).

HRMS: Υπολογίζεται για C₁₇H₁₇O₅ 301.1071; βρέθηκε 301.1067.

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η σύνθεση διυδροφουρανικών παραγώγων έχει προσελκύσει το ερευνητικό ενδιαφέρον τα τελευταία χρόνια, καθώς τα διυδροφουρανικά παράγωγα αποτελούν το μητρικό δακτύλιο πολλών φυσικών προϊόντων με αξιοσημείωτη βιολογική δραστηριότητα. Η χρήση του οξειδωτικού ενός ηλεκτρονίου $Mn(OAc)_3$ οδηγεί σε υψηλές αποδόσεις προϊόντων με απόλυτη τόπο- και στέreo- εκλεκτικότητα.

Οι οξειδωτικές κυκλοπροσθήκες της 1,3-κυκλοεξαδιόνης **1a** τόσο με άκυκλα **2**, όσο και με κυκλικά αλκένια **9**, παρουσία $Mn(OAc)_3 \cdot 2H_2O$, οδήγησε διαστερεοεκλεκτικά στα *trans* διυδροφουρανικά παράγωγα **4** και **10** αντίστοιχα.

Εξίσου, αντέδρασαν και άλλες β -δικαρβονυλικές ενώσεις, όπως ο ακετοξικός μεθυλεστέρας **11** και η ακετυλοακετόνη **13** με άκυκλα αλκένια, παρουσία $Mn(OAc)_3 \cdot 2H_2O$, αποδίδοντας τα διυδροφουρανικά παράγωγα **12** και **14** αντίστοιχα με εξαιρετικές αποδόσεις.

Επεκτείνοντας τη σύνθεση στα βιολογικά δραστικά φουροκουμαρινικά και φουροκινονικά παράγωγα, πραγματοποιήθηκαν οι αντιδράσεις της 4-υδροξυκουμαρίνης **15** και της 2-υδροξυ-ναφθοκινόνης **17** με άκυκλα αλκένια **2**, παρουσία $Mn(OAc)_3 \cdot 2H_2O$. Κατά τις αντιδράσεις της 4-υδροξυκουμαρίνης απομονώθηκαν μόνον τα γωνιακά κουμαρινικά παράγωγα **16**. Ενώ, από τις αντιδράσεις της 2-υδροξυ-ναφθοκινόνης λήφθηκαν και τα δύο αναμενόμενα προϊόντα **18** και **19**.

Εξίσου καλά αντιδρούν και οι κινναμωνικοοί εστέρες **25**, με β -δικαρβονυλικές ενώσεις **1** και **23** αποδίδοντας τα *trans* διυδροφουρανικά παράγωγα με απόλυτη στερεο-εκλεκτικότητα και πολύ καλές αποδόσεις.

Με δεδομένη τη βιολογική δράση των φουρανικών συστημάτων, μελετήθηκαν και οι επαγόμενες από $Mn(OAc)_3 \cdot 2H_2O$ οξειδωτικές κυκλοπροσθήκες αλκυνίων **29** με β -δικαρβονυλικές ενώσεις **1** και **23**.

Η μελέτη των αντιδράσεων οξειδωτικής σύζευξης με χρήση Pd(OAc)₂ και Cu(OAc)₂ σε φουρανικά συστήματα, οδήγησε στην απομόνωση των αλκυλοβενζο[b]φουρανικών συστημάτων **35**.

Τα προϊόντα των οξειδωτικών κυκλοπροσθηκών αρωματοποιήθηκαν με δυο διαφορετικές μεθόδους, αποδίδοντας διαφορετικά προϊόντα. Η χρήση της DDQ, οδήγησε στα φαινολικά διυδροφουρανικά παράγωγα **38** και **39** και στα φαινολικά φουρανικά παράγωγα **40** κατά περιπτώσεις. Αντίθετα χρήση βρωμιούχου χαλκού οδήγησε στους βρωμιομένους μεθυλαιθέρες **44**, με σαφώς καλύτερες αποδόσεις.

Τα παράγωγα που περιγράφηκαν μπορούν να θεωρηθούν ανάλογα φυσικών προϊόντων.

SUMMARY

The dihydrofuran moiety is a common structural feature of many natural products with great biological interest. The search of new efficient methodologies which provide dihydrofurans from readily available starting materials is remaining a resersch interest. The use of one electron oxidant $\text{Mn}(\text{OAc})_3$ leads to high yields of products with absolute stereo- and regio-selectivity.

The oxidative cycloadditions of 1,3-cyclohexanedione **1a** with both acyclic **2** and with cyclic alkenes **9** in the presence of $\text{Mn}(\text{OAc})_3 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$, lead diastereoselectively in trans dihydrofouranderivatives **4** and **10** respectively.

Equally, other β -dicarbonyl compounds such as methyl acetoacetate **11** and acetylacetone **13** reacted with acyclic alkenes in presence of $\text{Mn}(\text{OAc})_3 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$, yielding dihydrofuran derivatives **12** and **14** respectively with excellent yields.

The synthesis of biological active furocoumarins and furoquinones derivatives achieved with the reaction of 4-hydroxycoumarin **15** and 2-hydroxy-naphthoquinone **17** with acyclic alkenes **2** in presence of $\text{Mn}(\text{OAc})_3 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$. The isolated products of 4-hydroxycoumarin's reaction were only the angular coumarin derivatives **16**. While the reaction of 2-hydroxy-naphthoquinone gave both the angular **18** and linear **19** derivatives.

Cinnammic esters **25** also reacted with β -dicarbonyl compounds **1** and **23**, yielding *trans*-dihydrofuran derivatives with absolute stereo-selectivity in very good yields.

The biological activity of furans systems leads to investigation of oxidative cycloadditions promoted with $\text{Mn}(\text{OAc})_3 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$, of alkynes **29** with β -dicarbonyl compounds **1** and **23**.

The study of the oxidative coupling reaction using $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ and $\text{Cu}(\text{OAc})_2$ in furan systems, led to the isolation of alkylbenzo[b]furan systems **35**.

The products of oxidative cycloaddition participated in aromatization with two different methods, corresponding different products. The use of DDQ, led to phenolic dihydrofuran

derivatives **38** and **39** and phenolic furan derivatives **40** in some cases. While the use of copper bromide led to brominated methyl ethers **44** with superior yields.

The described derivatives may be regarded as natural products.

BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- (1) (α) Curran, D. P. *Synthesis* **1988**, 417; 489. (β) Jasperse, C. P.; Curran, D. P. *Chem Rev.* **1991**, *91*, 1237.
- (2) Giese, B. *Radicals in Organic Synthesis: Formation of Carbon- Carbon Bonds*; Pergamon Press: Oxford, 1986.
- (3) C-Radikale. In *Houben- Weyl Methoden der Organischen Chemie*, Regitz, M.; Giese, B., Eds.; Thieme: Stuttgart, 1989: Vol. E 19A.
- (4) Demir S. A.; Emrullahoglu M. *Current Organic Synthesis*, **2007**, *4*, 223.
- (5) W. J. de Klein, in *Organic Syntheses by oxidation with metal compounds*, Eds. W. J. Mijs and C. R. H. I. DE Jonge 1986 Plenum Press, New York.
- (6) (α) Heiba, E. I.; Dessau, R. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1971**, *93*, 524. (β) Heiba, E. I.; Dessau, R. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, *94*, 2888.
- (7) Snider, B. B.; Mohan , R. M.; Kates, S. A. *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 3659.
- (8) Kates, S. A.; Dombroski, M. A.; Snider, B. B. *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 2427.
- (9) Heiba, E. I.; Dessau, R. M.; Koehl, W. J., Jr. *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, *90*, 5905.
- (10) Bush, J. B., Jr.; Finkbeiner, H. Heiba, E. I.; Dessau, R. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, *90*, 5903.
- (11) Hessel, L. W.; Romers, C. *Rec. Trav. Chim.* **1969**, *88*, 545.
- (12) Fristad, W. E.; Peterson, J. R. *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 10.
- (13) Fristad, W. E.; Hershberger, S. S. *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 1026.
- (14) Fristad, W. E.; Peterson, J. R.; Ernst, A. B. *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 3143.
- (15) Fristad, W. E.; Peterson, J. R.; Ernst, A. B.; Urbi, G. B. *Tetrahedron.* **1986**, *42*, 3429.
- (16) Yang, F. Z.; Trost, M. K.; Fristad, W. E. *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 1493.
- (17) Snider, B. B. *Tetrahedron* **2009**, *65*, 10738.

- (18) Ernst, A. B.; Fristad, W. E.; *Tetrahedron Lett.* **1985**, 26, 3761.
- (19) Heiba, E. I.; Dessau, R. M. *J. Org. Chem.* **1974**, 39, 3456.
- (20) Snider, B. B.; Patricia, J. J.; Kates, S. A. *J. Org. Chem.* **1988**, 53, 2137.
- (21) Corey, E. J.; Kang, M. -C. *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, 106, 5384.
- (22) Snider, B. B.; Kwon, T. *J. Org. Chem.* **1990**, 55, 4786.
- (23) Mohan, R.; Kates, S. A.; Dombroski, M.; Snider, B. B. *Tetrahedron Lett.* **1987**, 28, 845.
- (24) Snider, B. B.; Patricia, J. J. *J. Org. Chem.* **1989**, 54, 38.
- (25) Peterson, J. R.; Egler, R. S.; Horsley, D. B.; Winter, T. *Tetrahedron Lett.* **1987**, 28, 6109.
- (26) Snider, B. B.; Merritt, J. E.; Domboski, M. A.; Buckman, B. O. *J. Org. Chem.* **1991**, 56, 5544.
- (27) Snider, B. B.; McCarthy, B. A. *J. Org. Chem.* **1993**, 58, 6217.
- (28) Cossy, J.; Leblanc, C. *Tetrahedron Lett.* **1989**, 30, 4531.
- (29) Zhang, Q.; Mohad, R. M.; Cook, L.; Kazanis, S.; Peisach, D.; Foxman, B. M.; Snider, B. B. *J. Org. Chem.* **1993**, 58, 7640.
- (30) Oumar - Mahamat, H.; Moustrou, C.; Surzur, J.- M.; Bertrand, M. P. *Tetrahedron Lett.* **1989**, 30, 331.
- (31) Oumar - Mahamat, H.; Moustrou, C.; Surzur, J.-M.; Bertrand, M. P. *J. Org. Chem.* **1989**, 54, 5684.
- (32) Bertrand, M. P.; Surzur, J.- M.; Oumar - Mahamat, H.; Moustrou, C. *J. Org. Chem.* **1992**, 46, 5285.
- (33) Aidhen, I. S.; Narasimhan, N.S. *Tetrahedron Lett.* **1989**, 30, 5323, *Ind. J. Chem.* **1993**, 32b, 222.

- (34) Rama Rao, A. V.; Rao, B. V.; Reddy, D. R.; Singh, A. K. *J. Chem. Soc. Commun.* **1989**, 400.
- (35) Rama Rao, A. V.; Singh, A. K.; Reddy, D. R.; Ravikumar, K. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1993**, 3171.
- (36) Snider, B. B.; Wan, B. Y.- F.; Buckman, B. O.; Foxman, B. M. *J. Org. Chem.* **1991**, 56, 328.
- (37) Warsinky, R.; Steckhan, E. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1994**, 2027.
- (38) Badanyan, Sh. O.; Melikyan, G. G.; Mkrtchyan, D. A. *Russ Chem. Rev.* **1989**, 58, 286.
- (39) Melikyan, G. G. *Synthesis* **1993**, 833.
- (40) Iqbal, J.; Bhatia, B.; Nayyar, N. K. *Chem. Rev.* **1994**, 94, 519.
- (41) Snider, B. B.; McCarthy, B. A. In *Benign by Design, Alternative Synthetic Design for Pollution Prevention*; Anastas, P. T., Ferris, C. A., Eds; ACS Symposium Series 577; American Chemical Society: Washington, DC, **1994**, 84.
- (42) Bergαλεπτάι, F.; Citterio, A.; Gatti, N.; Nicolini, M.; Santi, R.; Sebastiano, R. *J. Chem. Res. S* **1993**, 364.
- (43) Coleman, J. P.; Hallcher, R. C.; McKackins, D. E.; Rogers, T. E.; Wagenknecht, J. *H. Tetrahedron* **1991**, 47, 809.
- (44) Shundo, R.; Nishigushi, I.; Matsubara, Y.; Hirashima, T. *Chem. Lett.* **1990**, 2285.
- (45) Shundo, R.; Nishigushi, I.; Matsubara, Y.; Hirashima, T. *Chem. Lett.* **1991**, 185.
- (46) Shundo, R.; Nishigushi, I.; Matsubara, Y.; Hirashima, T. *Chem. Lett.* **1991**, 235.
- (47) Shundo, R.; Nishigushi, I.; Matsubara, Y.; Hirashima, T. *Tetrahedron* **1991**, 47, 831.
- (48) Nedelec, J. Y.; Nohair, K. *Synlett* **1991**, 659.
- (49) Allegretti, M.; D' Annibale, A.; Trologo, C. *Tetrahedron* **1993**, 49, 10705.

- (50) D' Annibale, A.; Trologo, C. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 2083.
- (51) Bosman, C.; D' Annibale, A.; Resta, S.; Trologo, C. *Tetrahedron* **1994**, *50*, 13847.
- (52) Snider, B. B.; Merritt, J. E. *Tetrahedron* **1991**, *47*, 8663.
- (53) Colombo, M. I.; Signorella, S.; Mischne, M. P.; Gonzalez - Sierra, M.; Ruveda, E. *A. Tetrahedron* **1990**, *46*, 4149.
- (54) White, J. D.; Somers, T. C.; Yager, K. M. *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 59.
- (55) Snider, B. B.; O' Neil, S. *Tetrahedron* **1995**, *51*, 12983.
- (56) Surzur, J. - M.; Bertrand, M. P. *Pure Appl. Chem.* **1988**, *60*, 1659.
- (57) Snider, B. B.; McCarthy, B. A. *Tetrahedron* **1993**, *49*, 9447.
- (58) Citterio, A.; Cerati, A.; Sebastiano, R.; Finzi, C.; Santi, R. *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 1289.
- (59) Citterio, A.; Pesce, L.; Sebastiano, R.; Santi, R. *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 2713.
- (60) Citterio, A.; Pesce, L.; Sebastiano, R.; Santi, R. *Synlett* **1990**, 42.
- (61) Citterio, A.; Nicolini, M.; Sebastiano, R.; Carvajal, M. C.; Cardani, S. *Gazz. Chim. Ital.* **1993**, *123*, 189.
- (62) Citterio, A.; Sebastiano, R.; Nicolini, M. *Tetrahedron* **1993**, *49*, 7743.
- (63) Holzgrabe, U.; Reinhardt, J.; Stoll, E. *Arch. Pharm.* **1993**, *326*, 985.
- (64) Snider, B. B.; Zhang, Q.; Dombroski, M. A. *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 4195.
- (65) Snider, B. B.; Zhang, Q. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 3185.
- (66) Caliskan, R.; Pekel, T.; Watson, W. H.; Balci, M. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 6227.
- (67) (α) Jiang, M. - C.; Chuang, C. - P. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 5409. (β) Wu, Y. - L.; Chuang, C. - P. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 1717. (γ) Wu, Y. - L.; Chuang, C. - P.; Lin, P. - Y. *Tetrahedron* **2001**, *57*, 5543. (δ) Tsai, A. - I.; Wu, Y. - L.; Chuang, C. - P. *Tetrahedron* **2001**, *57*, 7829. (ε) Tseng, C. - C.; Wu, Y. - L.; Chuang, C. - P.

- Tetrahedron* **2002**, *58*, 7625. (στ) Tseng, C. – M.; Wu, Y. – L.; Chuang, C. – P.
- Tetrahedron* **2004**, *60*, 12249.
- (68) Kumabe, R.; Nishino, H.; *Heterocycl. Commun.* **2004**, *10*, 135.
- (69) Snider, B. B.; Zhang, Q. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 3185.
- (70) Paquette, L. A.; Schaefer, A. G.; Springer, J. P. *Tetrahedron* **1987**, *43*, 5567.
- (71) Fischer, J.; Savage, G. P.; Coster, M. – J. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 3376.
- (72) Wulff, W. D.; McCallum, J. S.; Kungg, F. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 7419.
- (73) (α) Chakravarti, K. K.; Bose, A. K.; Siddiqui, S. *J. Sci. Ind. Res.* **1948**, *78*, 24. (β) Khastgir, H. N.; Sengupta, P.; Duttagupta, P. C. *Tetrahedron* **1961**, *14*, 275.
- (74) (α) Alonso, M. E.; Morales, A.; Chitty, A. W. *J. Org. Chem.* **1982**, *47*, 3747. (β) Alonso, M. E.; Jano, P.; Hernandez, M. I.; Greenberg, R. S.; Wenkert, E. *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 3047. (γ) Pirrung, M. C.; Zhang, J.; McPhail, A. T. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 6269. (δ) Pirrung, M. C.; Bume, F. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 3642. (ε) Xia, L.; Lee, Y. R.; Kim, S.H.; Lyoo, W. S. *Bull. Korean Chem. Soc.* **2011**, *32*, 1554.
- (75) (α) Scott, L. T.; Cotton, W. D. *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *95*, 2708. (β) Scott, L. T.; Cotton, W. D. *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *95*, 5416. (γ) Yoshida, J.; Yano, S.; Ozawa, T.; Kawabata, N. *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 3467.
- (76) Snider, B. B. *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 339.
- (77) (α) Wang, S.; Gates, B. D.; Swenton, J. S. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 1979 – 1981. (β) Kurosawa, W.; Kobayashi, H.; Kan, T.; Fukuyama, T. *Tetrahedron* **2004**, *60*, 9615 – 9628. (γ) Natori, Y.; Tsutsui, H.; Sato, N.; Nakamura, S.; Nambu, H. Shiro, M. Hashimoto, S. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 4418.
- (78) (α) Pohmakort, M.; Issaree, A.; Sampaongoen, L.; Tuchinda, P.; Reutrakul, V. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 7937. (β) Yang, Z.; Fan, M.; Mu, R.; Liu, W.; Liang, Y. *Tetrahedron* **2005**, *61*, 9140.

- (79) (α) Liu, H. *Extraction and Isolation of Compounds from Herbal Medicines*. In: Willow, J. and Liu, H. (Eds) *Traditional Herbal Medicine Research Methods*. John Wiley and Sons, Inc. **2011**. (β) Hoult, J.; Paya, M. *General Pharmacology* **1996**, *27*, 713.
- (80) Hinman, J. W.; Hoeksema, H.; Caron, E. L.; Jackson, W. G. *J. Am. Chem. Soc.* **1956**, *78*, 1072.
- (81) Cravotto, G.; Nano, G. M.; Tagliapietra, S. *Synthesis* **2001**, 49.
- (82) Cenini, S.; Cravotto, G.; Giovenzana, G. B.; Palmisano, G.; Tollari, S. *Tetrahedron* **1999**, *55*, 6577.
- (83) (α) Dean, F. M.; In *Advances in Heterocyclic Chemistry*; Katritzky, A. R.; Ed.; Academic Press: NY, 1982, Vol. 30, pp 167-238. (β) Dean, F. M.; Sargent, M. V.; In *Comprehensive Heterocyclic Chemistry*; Bird, C. W.; Cheeseman, G. W. H. Eds.; Pergamon Press: NY, 1984, Vol. 4, Part 3, pp 531-598. (γ) Lipshutz, B. H. *Chem. Rev.* **1986**, *86*, 795.
- (84) (α) Lee, J.; Li, J. – H.; Oya, S.; Snyder, J. K. *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 5301. (β) Kobayashi, K.; Shimizu, H.; Sasaki, A.; Suginome, H. *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 1170. (γ) Jacobi, P. A.; Selnick, H. G. *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 202.
- (85) (α) Sternbach, D. D.; Rossana, D. M. *Tetrahedron Lett*, **1982**, *23*, 303. (β) Harwood, L. M.; Jones, G.; Pichard, J.; Thomas, R. M.; Watkin, D. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1990**, 605. (γ) Jung, M. E.; Street, L. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 8327.
- (86) Ye, T.; McKervey, M. A. *Chem. Rev.* **1994**, *94*, 1091.
- (87) (α) Heiss, E. H.; Baumgartner, L.; Schwaiger, S.; Heredia, R. J.; Atanasov, A. G. ; Rollinger, J. M.; Stuppner, H.; Dirsch, V. M. *Planta Med.* **2012**, *78*, 678. (β) Ladurner, A.; Atanasov, A. G.; Heiss, E. H.; Baumgartner, L.; Schwaiger, S.;

- M.Rollinger, J.; Stuppner, H.; Dirsch, V. M. *Biochem. Pharmacol.* **2012**, *84*, 804. (γ)
- Xie, Y.-S.; Kumar, D.; Bodduria, V. D. V.; Taranid, P. S.; Zhaoe, B.-X.; Miaoe, J.-Y.; Jangb, K.; Shin, D.- S. *Tetrahedron Lett.* **2014**,*55*, 2796. (δ) Hassan, G. S.; Abou -Seri, S. M.; Kamel, G.; Ali, M. M. *Eur. J. Med. Chem.* **2014**, *76*, 482. (ε) Yadav, P.; Singh, P.; Tewari, A. K. *Bioorg. Med.Chem. Lett.* **2014**, *24*, 2251. (στ) Tirlapur, V. K.; Gandhi, N.; Basawaraj, R.; Prasad, Y. R. *Int. J. PharmTech Res.* **2010**, *2*, 1434.
- (ζ) Dawood, K. M.; Abdel-Gawad, H.; Rageb, E. A.; Ellithey, M.; Mohamed, H. A. *Bioorg. Med. Chem.* **2006**, *14*, 3672.
- (88) (α) Vakharia, J.; Gangan, V. D.; Chakraborty, C. T.; Bhawe, V. G.; Bhalekar, S. M. *Indian J. Heterocycl.Chem.* **2014**, *23*, 315. (β) Chundawat, T. S.; Sharma, N.; Bhagat, S. *Medicinal Chemistry* **2014**, *10*, 409.
- (89) Stuart, D. R.; Fagnou, K. *Science* **2007**, *316*, 1172.
- (90) Huang, D. S.; Hartwig, J. F. *Angew. Chem. Int. Edit.* **2010**, *49*, 5757.
- (91) Larivee, A.; Mousseau, J. J.; Charette, A. B. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 52.
- (92) Yamamoto, K.; Thiemann, T. J. *Chem. Res.* **2011**, *35*, 246.
- (93) Shirakawa, E.; Zhang, X. J.; Hayashi, T. *Angew. Chem. Int. Edit.* **2011**, *50*, 4671.
- (94) Luo, Y.; Wu, J. *Tetrahedron* **2009**, *65*, 6810.
- (95) Beck, E. M.; Grimster, N. P.; Hatley, R.; Gaunt, M. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 2528.
- (96) Kim, D.; Hong, S. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 4466.
- (97) (α) Aouf, C.; Thiery, E.; La Bras, J.; Muzart, J. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 4096. (β) Shang, Y.; Jie, X.; Zhou, J.; Hu, P.; Huang, S.; Su, W. *Angew. Chem. Int. Edit.* **2013**, *52*, 1299.

- (98) (α) Moritani, I.; Fujiwara, Y. *Tetrahedron Lett.* **1967**, 8, 1119. (β) Fujiwara, Y.; Moritani, I.; Danno, S.; Asano, R.; Teranishi, S. *J. Am. Chem. Soc.* **1969**, 91, 7166.
(γ) Jia, C.; Kitamura, T.; Fujiwara, Y. *Acc. Chem. Res.* **2001**, 34, 633.
- (99) Horning, E. C.; Horning, M.C. *J. Am. Chem. Soc.* **1947**, 69, 1359.
- (100) Yamaguchi, S.; Yamamoto, K.; Ueda, T.; Morikawa, T.; Kawase, Y. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1989**, 62, 4066.
- (101) Mphahlele, M. – *J. Molecules*, **2009**, 14, 5308.
- (102) Buckle, D.R.; Pinto, I.L. *Contemp. Org. Synth.* **1991**, 7, 119.
- (103) Iwamura, J.; Hirao, N. *Tetrahedron Lett.* **1973**, 2447.
- (104) Brown, W.; Turner, A. B. *J. Org. Chem.* **1971**, 2566.
- (105) Han, S. J.; Ryu, S. N.; Kang, S. S. *Chem. Pharm. Bull.* 2004, 52, 1365.
- (106) Bondon, D.; Pietrasanta, Y.; Pucci, B. *Tetrahedron Lett.* **1977**, 821.
- (107) (α) Kalpogiannaki, D.; Martini, C. I.; Nikopoulou, A.; Nyxas, J. A.; Pantazi, V.; Hadjiarapoglou, L. P. *Tetrahedron* **2012**, 69, 1566. (β) Bosnidou, A. E.; Kalpogiannaki, D.; Karanestora, S.; Nixas, J. A.; Hadjiarapoglou, L. P. *J. Org. Chem.* **2015**, 80, 1279.
- (108) Hatsuda, M.; Kuroda, T.; Seki, M. *Synth. Commun.* **2003**, 33, 427.
- (109) Lee, Y. R.; Byun, M. W.; Kim, B. S. *Bull. Korean Chem. Soc.* **1998**, 19, 1080.