

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ ΣΧΟΛΗ ΘΕΤΙΚΩΝ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΤΜΗΜΑ ΧΗΜΕΙΑΣ

ΟΞΕΙΔΩΤΙΚΕΣ ΚΥΚΛΟΠΡΟΣΘΗΚΕΣ ΤΗΣ 4-ΥΔΡΟΞΥΚΟΥΜΑΡΙΝΗΣ ΜΕ ΑΛΚΕΝΙΑ ΚΑΙ ΑΛΚΙΝΙΑ

ΒΟΥΛΒΟΥΤΖΙΔΟΥ ΑΡΓΥΡΗ ΧΗΜΙΚΟΣ

ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ

ΙΩΑΝΝΙΝΑ 2023

Δρ. Λάζαρος Χατζηαράπογλου Τηλ.: 26510-08380 ΦΑΧ: 26510-07899 E-mail: <u>lxatziar@uoi.gr</u> Τομέας Οργανικής Χημείας και Βιοχημείας Τμήμα Χημείας Πανεπιστήμιο Ιωαννίνων 45110 Ιωάννινα

Ιωάννινα 25 Ιούλη 2023

ΠΡΑΚΤΙΚΟ ΕΞΕΤΑΣΗΣ

Η τριμελής εξεταστική επιτροπή που ορίστηκε (Γ.Σ.Ε.Σ. Τμήματος Χημείας 1081/10-03-2023) για την κρίση της Διατριβής Μεταπτυχιακής Ειδίκευσης στις Χημικές και Βιοχημικές Τεχνολογίες/ Χημεία Νέων Υλικών Πολυμερή της Αργυρής Βουλβουτζίδου, Χημικού, συνήλθε σε συνεδρίαση στο Τμήμα Χημείας του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων την Τρίτη 25 Ιούλη 2023, όπου παρακολούθησε την υποστήριξη της εργασίας με τίτλο *Οξειδωτικές Κυκλοπροσθήκες της 4-Υδροξυκουμαρίνης με Αλκένια και Αλκίνια.* Η επιτροπή έκρινε ομόφωνα ότι η εργασία είναι πρωτότυπη, αποτελεί ουσιαστική συμβολή στην πρόοδο της Επιστήμης, και τη βαθμολογεί με **Ορισια ΔΕΚΑ (~ΛΟ~)**

ΤΑ ΜΕΛΗ ΤΗΣ ΤΡΙΜΕΛΟΥΣ ΕΞΕΤΑΣΤΙΚΗΣ ΕΠΙΤΡΟΠΗΣ

Chunny

Λάζαρος Χατζηαράπογλου Κωνσταντίνος Σκομπρίδης Μιχάλης Σίσκος

Καθηγητής

Καθηγητής

Καθηγητής

Περιεχόμενα

1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ
1.1 Κουμαρίνη1
1.2 Κατασκευή φουρανικού δακτυλίου3
1.3 Οξειδωτικές κυκλοποιήσεις μέσω ελευθέρων ριζών
1.4 Οξικό μαγγάνιο8
1.5 Οξείδωση με Mn ^{III} 10
1.6 Μηχανιστικές πορείες οξειδώσεων11
1.7 Υποστρώματα οξείδωσης με Mn(OAc)321
1.8 Ενδομοριακές κυκλοποιήσεις ακόρεστων συστημάτων
1.8.1 Αντιδράσεις β-κετοεστέρων21
1.8.2 Αντιδράσεις δικετονών25
1.8.3 Αντιδράσεις μαλονικών εστέρων26
1.8.4 Αντιδράσεις αρωματικών δακτυλίων27
1.8.5 Αντιδράσεις κυκλοπροσθήκης αλκενίων
 Διαμοριακές κυκλοποιήσεις ακόρεστων συστημάτων.
1.9.1 Αντιδράσεις με ενεργές μεθυλενικές ομάδες
2. Σύνθεση διυδροφουρανίων μέσω κυκλοποίησης μέσω του υλιδίου της πυριδίνης.
2.1 Μηχανισμός
3. ΣΥΖΗΤΗΣΗ- ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ
3.1 Οξειδωτικές κυκλοποιήσεις α,β-δικαρβονυλικών ενώσεων με αλκένια με χρήση
$Mn(OAc)_{3}^{-}2H_{2}O$
3.1.1 Αντιδράσεις της 4-υδροξυκουμαρίνης με άκυκλα αλκένια
3.1.2 Αντιδράσεις της 4-υδροξυκουμαρίνης με κυκλικά αλκένια
3.2 Οξειδωτικές κυκλοποιήσεις της 4-υδροξυκουμαρίνης με αλκίνια παρουσία
$Mn(OAc)_{3}^{-2}H_{2}O.$
3.3 Οξειδωτικές κυκλοποιήσεις της 4-υδροξυκουμαρίνης με κινναμωνικούς

μεθυλεστέρες					48
3.4 Οξειδωτικές κυκλοπο	οιήσεις της 4	1-υδροξυκουμο	αρίνης με π	ροπιονικούς	εστέρες. 50
3.5 Οξειδωτικές κυκλα Mn(OAc) ₃ ·2H ₂ O	νποιήσεις τ	ης 4-υδροξυ-	-6-μεθυλο-2	2-πυρόνης π	αρουσία 53
3.6 Οξειδωτικές κυκλοπο	οιήσεις της	ναφθαλενοτριό	ονης παρου	σία Mn(OAc)3 [·] 2H ₂ O.
3.7 Σύνθεση διυδροφουρ	ανίων μέσω	του υλιδίου τη	ις π υριδίνηα	5	59
3.8 Αντιδράσεις διυδροβ 1,4-βενζοκινόνη (DDQ).	ενζοφουραν	ικών παραγώγο	ων με 2,3-δ	διχλωρο-5,6-ό	δικυανο- 63
3.9 Αρωματοποιήσεις διι	οδροφουραν	ικών παραγώγο	ων με χρήσ	στοιχειακό	νύ θείου. 66
. ПЕІРАМАТІКО МЕРО	Σ				68
4.1 Γενικές μέθοδοι/ Συσ	κευές – Όργ	νανα			68
4.2 Αντιδράσεις α,β-δικα	ρβονυλικών	ενώσεων με α	ιλκένια		69
4.3 Αντιδράσεις α,β-δικα	ρβονυλικών	[,] ενώσεων με α	ιλκίνια		72
4.3 Αντιδράσεις α,β-δικα	ρβονυλικών	ενώσεων με κ	τινναμωνικα	ούς εστέρες	74
4.4 Αντιδράσεις α,β-δικα	ρβονυλικών	ενώσεων με π	τροπιονικού	ος εστέρες	77
4.5 Σύνθεση διυδροφουρ	ανικών παρ	αγώγων μέσω τ	του υλιδίου	της πυριδίνη	ງς78
4.6 Αρωματοποίηση βένζο[b]φουράνια με χρή	των δι Ιση DDQ	υδροβενζοφουι	ρανικών	παραγώγων	προς 85
4.7 Αρωματοποίηση	των δι	υδροβενζοφουι	ρανικών	παραγώγων	προς
βένζο[b]φουράνια με στο	ηχειακό θειά	άφι			
ІЕРІЛНѰН					89
BSTRACT					90
ЗІВЛІОГРАФІА				••••••	91
IAPAPTHMA					

προλογος

Κύριος σκοπός της παρούσας διατριβής είναι η μελέτη σύνθεσης διυδροφουρανικών παραγώγων μέσω οξειδωτικών κυκλοπροσθηκών α,β-δικαρβονυλικών ενώσεων, επαγόμενων από Mn(OAc)₃ αλλά και με χρήση ενός υλιδίου της πυριδίνης μέσω συμπύκνωσης Knoevenagel. Ακόμη, εξετάστηκε και η μετατροπή αυτών σε αρωματοποιημένα βενζο[b]φουράνια, τα οποία αποτελούν μητρικούς δακτυλίους πολλών φυσικών προϊόντων με μεγάλη βιολογική σημασία.

Η εργασία αυτή εκπονήθηκε στο Εργαστήριο Οργανικής Χημείας, της Σχολής Θετικών Επιστημών του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων κατά το χρονικό διάστημα Μάρτιος 2021 – Ιούλιος 2023.

Την επίβλεψη και καθοδήγησή της είχε ο καθηγητής του Τμήματος Χημείας του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων, Δρ Λάζαρος Χατζηαράπογλου, τον οποίο και ευχαριστώ θερμά για την εμπιστοσύνη, την στήριξη και την πολύτιμη βοήθειά του κατά τη διάρκεια της έως τώρα ακαδημαϊκής μου πορείας.

Ένα ιδιαίτερα μεγάλο ευχαριστώ οφείλω στην οικογένειά μου, που αποτέλεσαν τον ακρογωνιαίο λίθο για την διεκπεραίωση των σπουδών μου και των επιλογών μου, ώστε να πετύχω τους στόχους μου.

Εξίσου ευχαριστώ όλους τους μεταπτυχιακούς συμφοιτητές αλλά και τους υποψήφιους διδάκτορες Χρήστο Αναγνωστόπουλο και Άντζελα Καλούδη για τη συνεργασία και την οποιαδήποτε βοήθεια για την ολοκλήρωση αυτής της εργασίας.

Τέλος, θα ήθελα να ευχαριστήσω τα μέλη της τριμελούς συμβουλευτικής επιτροπής, κύριο Κωνσταντίνο Σκομπρίδη και κύριο Μιχάλη Σίσκο.

1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ

1.1 Κουμαρίνη

Η κουμαρίνη 1 (Εικόνα 1) είναι μία ετεροκυκλική ένωση η οποία συναντάται στις δομές διαφόρων φυσικών προϊόντων που απαντώνται σε πολλά είδη φυτών, όπως φασόλια, τόνκα, λεβάντα, στην κασία, σε καρυκεύματα, τρόφιμα που περιέχουν κανέλα και διάφορα ποτά. Το ευχάριστα γλυκό άρωμά της το καθιστά ιδανικό πρόσθετο σε καλλυντικά, όπως κρέμες σώματος, αρώματα, αποσμητικά κλπ. Οι κουμαρίνες έχουν μακρά ιστορία στον τομέα της φαρμακευτικής, αφού ήδη από πολύ νωρίς στην ανθρώπινη ιστορία χρησιμοποιούνταν ως αντιπηκτικά, αντιθρομβωτικά, αντιμεταλλαξιογόνα, αγγειοδιασταλτικά, αναστολείς LOX και CLOX και, επιπλέον, τις συναντάμε στη θεραπεία οιδημάτων¹. Ο κουμαρινικός σκελετός είναι μία από τις πιο κοινές δομικές μονάδες και τα παράγωγα της κουμαρίνης, εκτός από τις φυσικές και χημικές ιδιότητές τους, παρουσιάζουν ποικίλες βιολογικές λειτουργίες, συμπεριλαμβανομένων και πολλών κλινικών φαρμάκων².



Εικόνα 1: Κουμαρίνη ή 2Η-χρωμεν-2-όνη.

Παράγωγα της κουμαρίνης (Εικόνα 2) χρησιμοποιούνται ως αντιμυκητιακά, αντιοξειδωτικά, αντιφλεγμονώδη αλλά και ως αντικαρκινικά.



Κουμεστρόλη (αντικαρκινικό)





Flemichapparin C (αντιμυκητιακό)



6-αιθυλ-1-μεθυλ-11Η-βενζο(h)φουρο(3,2-c)-

χρωμεν-11-όνη

(αντικαρκινικό)

Wedelolactone (αντιοξειδωτικό, αντιφλεγμονώδες, αντικαρκινικό



Pterophyllin 2 (αντιμυκητιακό)



Εικόνα 2: Φυσικά και συνθετικά φουροκουμαρινικά παράγωγα με βιολογικές ιδιότητες.

Από τη δομή της 4-υδροξυκουμαρίνης, παρατηρείται πως η ένωση έχει τόσο ηλεκτρονιόφιλο όσο και πυρηνόφιλο χαρακτήρα. Ωστόσο, ιδιάζουσας σημασίας θεωρείται ο πυρηνόφιλος χαρακτήρας του άνθρακα της θέσης 3, όπως φαίνεται σε αντιδράσεις Mannich, αντιδράσεις διασταύρωσης και αλογόνωσης. Το οξυγόνο της υδροξυλικής ομάδας παραμένει το κύριο σημείο όπου λαμβάνει χώρα ακυλίωση ή αλκυλίωση. Εν κατακλείδι, φαίνεται ότι τα ισχυρά πυρηνόφιλα προσβάλλουν επιλεκτικά το άτομο του οξυγόνου, ενώ τα ήπια το άτομο του άνθρακα (Εικόνα 3).



Εικόνα 3: Δραστικά σημεία της 4-υδροξυκουμαρίνης.

Η 4-υδροξυκουμαρίνη μπορεί να υπάρξει σε τρεις ταυτομερείς κετοενολικές μορφές, την 4-υδροξυ-2-χρωμενόνη (**A**), την 2,4-χρωμανδιόνη (**B**) και την 2-υδροξυ-4χρωμενόνη (**Γ**) (Εικόνα 4).



Εικόνα 4: Ταυτομερείς μορφές της 4-υδροζυκουμαρίνης $(A-\Gamma)^3$.

Οι φουρανοκουμαρίνες φαίνεται να ευθύνονται για την πλειοψηφία φωτοτοξικών αντιδράσεων στους ανθρώπους, οι οποίοι προσλαμβάνουν αυτές τις ενώσεις από πηγές φυτικής προέλευσης, όπως είναι το γκρέιπφρουτ, το λάιμ, ο μαϊντανός, το σύκο, τα καρότα κλπ. Η φωτοτοξική αυτή δράση οφείλεται στην ικανότητά τους να αντιδρούν με τις νουκλεϊκές βάσεις του DNA υπό την επίδραση UV-a ακτινοβολίας⁴.

1.2 Κατασκευή φουρανικού δακτυλίου.

Οι Kappe και Schmidt⁵ ήταν οι πρώτοι που περιέγραψαν μηχανιστικά τη δημιουργία φουρανικού δακτυλίου, κατά την οξειδωτική κυκλοποίηση των 4-υδροξυ-2- φαινυλοκουμαρινών με χρήση παλλαδίου (Σχήμα 1).



Σχήμα 1: Σχηματισμός φουρανικού δακτυλίου μέσω οζειδωτικής κυκλοποίησης με συμμετοχή παλλαδίου των 4-υδροζυ-2-φαινυλοκουμαρινών.

Αρχικά, η υδροξυλομάδα της ένωσης **2** οξειδώνεται από Pd και, στη συνέχεια, γίνεται προσθήκη σε όρθο-θέση του μετάλλου του γειτονικού φαινυλικού δακτυλίου και, τελικά, αναγωγική αποβολή αυτού. Εκτός από το σύστημα Pd/C, άλλες πηγές παλλαδίου, όπως το PdCl₂ ή Pd(OAc)₂ (και τα δύο σε μεγάλη περίσσεια) αποδείχθηκαν, επίσης, χρήσιμες για την προώθηση της κυκλοϋδρογόνωσης της **2**. Ωστόσο, σε όλες τις περιπτώσεις απαιτούνται θερμοκρασίες άνω των 140 °C. Η παραπάνω αντίδραση αξιοποιήθηκε στην παρασκευή φυσικού φυτοοιστρογόνου, της κουμεστρόλης και άλλων σύνθετων κουμεστανίων και αζοκουμεστανίων.

Εναλλακτικά, ο φουρανικός δακτύλιος μπορεί να δημιουργηθεί με ενδομοριακή κυκλοποίηση των 3-(2-υδροξυφαίνυλο)κουμαρινών. Ο τετραοξικός μόλυβδος χρησιμοποιήθηκε αρχικά για την προώθηση της αντίδρασης οδηγώντας σε προϊόντα χαμηλών αποδόσεων. Προς αντιμετώπιση αυτού του μειονεκτήματος και βελτιστοποίηση τέτοιων τύπων κυκλοποιήσεων, χρησιμοποιήθηκε μια στοιχειομετρική ποσότητα διχλωριούχου παλλαδίου (Σχήμα 2).



Σχήμα 2: Ενδομοριακή κυκλοποίηση των 3-(2-υδροζυφαίνυλο) κουμαρινών με στοιχειομετρική ποσότητα PdCl₂.

Ο Kappe και οι συνεργάτες⁶ του απέδειξαν ότι ο σκελετός των διυδροφουρανίων μπορεί να κατασκευαστεί μέσω της ενδομοριακής σύζευξης τύπου Heck των 3-ιωδο-4-φαινοξυκουμαρινών **10** χρησιμοποιώντας για καταλύτη Pd (Σχήμα 3).



Σχήμα 3: Ενδομοριακή σύζευξη τύπου Heck των 3-ιωδο-4-φαινοζυκουμαρινών 10 χρησιμοποιώντας καταλύτη Pd.

Αυτά τα αντιδραστήρια έναρξης παρασκευάστηκαν με επεξεργασία 4υδροξυκουμαρινών με διακετοξυιωδοβενζόλια, ακολουθούμενη από θερμική ισομερείωση των υλιδίων ιωδίου που προκύπτουν. Με ενώσεις όπως η 10, πραγματοποιήθηκαν οι αντιδράσεις κυκλοποίησης χρησιμοποιώντας χλωριούχο Pd^{II} με τριαιθυλαμίνη δίνοντας προϊόντα με ικανοποιητικά υψηλές αποδόσεις.

Μια εναλλακτική μέθοδος σύνθεσης υποκατεστημένων κουμαρινικών παραγώγων 14 είναι μέσω της κυκλοπροσθήκης μονοακεταλικών κινονών στην υποκατεστημένη με θειομεθύλιο κουμαρίνη 13 (Σχήμα 4)⁷. Η αντίδραση, που καταλύεται με SnCl4, περιλαμβάνει αλλυλική υποκατάσταση, ενδομοριακή κυκλοποίηση και, τέλος, αποβολή θειόλης.



Σχήμα 4: Σύνθεση των κουμαρινικών παραγώγων 14 μέσω κυκλοπροσθήκης των μονοκεταλικών κινονών 12 στην υποκατεστημένη κουμαρίνη 13.

1.3 Οξειδωτικές κυκλοποιήσεις μέσω ελευθέρων ριζών.

Η οξειδωτική κυκλοποίηση αλκενίων μέσω ελευθέρων ριζών προς σχηματισμό κυκλικών ενώσεων έχει αποτελέσει σημαντική μέθοδο τα τελευταία χρόνια^{8,9}. Η πιο κοινή χρησιμοποιούμενη διαδικασία περιλαμβάνει την αναγωγή ενός αλογόνου σε μια ρίζα με R₃SnH και, ακολούθως, κυκλοποίηση και αναγωγή της προκύπτουσας ρίζας σε υδρογονάνθρακα (Σχήμα 5)¹⁰. Ωστόσο, αυτή η διαδικασία αν και οδηγεί σε υψηλές αποδόσεις προϊόντα, παρεμποδίζεται από τρεις βασικούς λόγους:

• Πρώτον, απαιτείται η προσθήκη ενός ατόμου αλογόνου στο αρχικό αντιδραστήριο.

- Δεύτερον, προκύπτουν μη υποκατεστημένα προϊόντα από την αναγωγή δύο ηλεκτρονίων κατά την αντίδραση κυκλοποίησης.
- Τρίτον, το R₃SnH χρησιμοποιείται ως στοιχειομετρικό αντιδραστήριο που παράγει μεγάλες ποσότητες τοξικών οργανικών αποβλήτων.



Σχήμα 5: Αντίδραση οζειδωτικής κυκλοποίησης μέσω ελεύθερων ριζών του βρωμουποκατεστημένου παραγώγου 15 προς το μεθυλοκυκλοπεντάνιο 18.

Στον οξειδωτικό μετασχηματισμό μιας άκυκλης ρίζας συμμετέχει η απώλεια ενός ατόμου υδρογόνου¹¹. Ουσιαστικά, ο σχηματισμός μιας ρίζας προκύπτει από την απώλεια πρωτονίου η οποία ακολουθείται από την οξείδωση του ανιόντος που προκύπτει. Αυτή η μέθοδος, ενώ παρουσιάζει το πλεονέκτημα ότι οι πρόδρομες ενώσεις είναι απλές και εμπορικά διαθέσιμες, το προϊόν κυκλοποίησης μπορεί να αποπρωτονιωθεί και να οξειδωθεί περαιτέρω.

Ο οξειδωτικός τερματισμός στις κυκλοποιήσεις μέσω ριζών πλεονεκτεί έναντι του αναγωγικού, γεγονός που αποδίδεται στα πολυποκατεστημένα και λειτουργικά προϊόντα. Είδη οξειδωτικών τερματισμών μπορεί να είναι τα εξής: η οξείδωση της ρίζας σε κατιόν από οξειδωτικό ενός ηλεκτρονίου, η οξείδωση της ρίζας προς αλκένιο από καρβοξυλικούς εστέρες του Cu^{II} και η αντίδραση με ετεροάτομα ως δότες για να δώσουν αλογονίδια ή σουλφίδια (Σχήμα 6).



Σχήμα 6: Αντίδραση οζειδωτικής κυκλοποίησης μέσω ελεύθερων ριζών του παραγώγου 19 προς τα παράγωγα 22 ή 23.

Η οξειδωτική προσθήκη οξικού οξέος σε αλκένια, που ανακάλυψαν οι Heiba και Dessau¹², Bush και Finkbeiner¹³ το 1968, παρέχει τη βάση για μια γενική διαδικασία εκτέλεσης οξειδωτικών κυκλοποιήσεων ελεύθερων ριζών. Το Mn(OAc)₃ σε οξικό οξύ όταν φέρεται σε βρασμό δημιουργεί μια καρβοξυμεθυλική ρίζα, η οποία έπειτα από την προσθήκη της σε αλκένια δίνει μια ρίζα που οξειδώνεται από ένα δεύτερο ισοδύναμο Mn(OAc)₃ για να δημιουργηθεί μια γ-λακτόνη. Αυτή η αντίδραση ελεύθερων ριζών σχηματίζει αποτελεσματικά έναν δεσμό άνθρακα-άνθρακα και παράγει ένα εξαιρετικά λειτουργικό προϊόν, αφού η αντίδραση διεξάγεται υπό οξειδωτικές συνθήκες¹¹.

1.4 Οξικό μαγγάνιο

Οι αντιδράσεις που λαμβάνουν χώρα μέσω ελευθέρων ριζών και επάγονται από μέταλλα είναι διαδεδομένες στην οργανική σύνθεση. Το πιο γνωστό παράδειγμα από εφαρμογές αντίστοιχων αντιδράσεων είναι το οξικό μαγγάνιο (III) (τετράυδρο οξικό Mn^{III}, συντομευμένο εδώ ως Mn(OAc)₃·4H₂O).

Οι αντιδράσεις ελεύθερων ριζών που αξιοποιούν το Mn(OAc)₃ ως οξειδωτικό αντιδραστήριο έχουν αναδειχθεί ως σημαντικές συνθετικές μέθοδοι τόσο για το

σχηματισμό ενός δεσμού όσο και για τη διάσπαση του δεσμού.

Οι οξειδώσεις με οξικό μαγγάνιο (III) μπορούν να χωριστούν ευρύτατα σε δύο κατηγορίες:

Απευθείας εσωτερική ή

 Εξωτερική οξείδωση ενός ηλεκτρονίου του υποστρώματος μετά το σχηματισμό ενός συμπλέγματος υποστρώματος με το Mn^{III}.

Υπάρχουν δύο κατηγορίες οξείδωσης οξικού μαγγανίου (III), όπως αναφέρει ο De Klein¹⁴:

- άμεσες οξειδώσεις και
- έμμεσες οξειδώσεις

Στις άμεσες οξειδώσεις, η προκύπτουσα ενδιάμεση ρίζα δύναται να υποστεί ποικίλους διαφορετικούς μετασχηματισμούς, όπως διμερισμό και απώλεια υδρογόνου ή οξείδωση ανάλογα με τις συνθήκες της αντίδρασης. Τέλος, μπορεί να προκύψει προϊόν το οποίο είτε οξειδώνεται είτε ανάγεται ανάλογα με τις συνθήκες της αντίδρασης, δίνοντας δύο διαφορετικά προϊόντα. Παραδείγματα αυτής της κατηγορίας αποτελούν οι οξειδώσεις αλκοολών, άμινο- και θείο-ενώσεων, καρβοξυλικών οξέων και ορισμένων αρωματικών δακτυλίων (Σχήμα 7).

Άμεση οξείδωση



Σχήμα 7: Αντίδραση άμεσης οζείδωσης ενός ηλεκτρονίου.

Από την άλλη, η έμμεση οξείδωση του υποστρώματος προσάγει το σχηματισμό ενός ενδιαμέσου, το οποίο είναι μια σταθεροποιημένη ρίζα σε μια συγκεκριμένη θέση του μορίου, η οποία, ακολούθως, υπόκειται σε αντιδράσεις προσθήκης και υποκατάστασης σε αρωματικά συστήματα ή ολεφίνες. Έπειτα, η ρίζα που προκύπτει μετά την προσθήκη στο αλκένιο υπόκειται σε περαιτέρω οξείδωση από ένα ακόμη ισοδύναμο οξικού μαγγανίου (ΙΙΙ) για να σχηματιστεί ένα σταθεροποιημένο κατιόν

που οδηγεί τελικά στο προϊόν (Σχήμα 8)¹⁵.

Έμμεση οξείδωση



Σχήμα 8: Αντίδραση έμμεσης οξείδωσης με προσθήκη αλκενίου.

1.5 Οξείδωση με Mn^{III}

Το Mn(OAc)₃·2H₂O είναι ένα εμπορικά διαθέσιμο και οικονομικό αντιδραστήριο και γρησιμοποιείται συγνά για την πλειοψηφία των οξειδωτικών κυκλοποιήσεων. Επιπρόσθετα, μπορεί να παρασκευαστεί εύκολα από υπερμαγγανικό κάλιο και οξικό μαγγάνιο σε διαλύτη οξικό οξύ¹⁶. Η in situ παρασκευή του Mn(OAc)₃·2H₂O από $Mn(OAc)_3$ ·2H₂O και KMnO₄ έχει περιγραφεί από τους Heiba και Linker¹⁷. Οι αντιδράσεις που πραγματοποιούνται με τη χρήση Mn(OAc)3 2H2O χαρακτηρίζονται για την υψηλή τοποεκλεκτικότητά τους, υψηλές αποδόσεις και τις σχετικά ήπιες συνθήκες αντίδρασης¹⁸. Το Mn(OAc)₃ σε οξικό οξύ, όταν φέρεται σε βρασμό, δημιουργεί μια καρβοξυμεθυλική ρίζα, η οποία προστίθεται σε αλκένια για να δώσει μια ρίζα η οποία με τη σειρά της οξειδώνεται από ένα δεύτερο ισοδύναμο Mn(OAc)3 και τελικά προκύπτει μια γ-λακτόνη. Αυτή η αντίδραση ελευθέρων ριζών σχηματίζει αποτελεσματικά ένα δεσμό άνθρακα-άνθρακα και παράγει ένα εξαιρετικά λειτουργικό προϊόν, αφού η αντίδραση διεξάγεται υπό οξειδωτικές συνθήκες¹⁹. Το άνυδρο Mn(OAc)3 είναι πιο δραστικό από το ένυδρο. Επομένως, οι χρόνοι αντίδρασης του άνυδρου είναι συνήθως σγετικά μικρότεροι, αλλά η απόδοση των αντιδράσεων του άνυδρου και του ένυδρου είναι συγκρίσιμες. Τόσο το τριφθοροξικό οξύ, όσο και το οξικό κάλιο ή νάτριο έχουν χρησιμοποιηθεί με Mn(OAc)3. Όταν γρησιμοποιείται τριφθοροξικό οξύ ως διαλύτης παρατηρείται αύξηση της ταχύτητας της αντίδρασης, αλλά μερικές φορές αυτό συμβαδίζει με μείωση της απόδοσης των προϊόντων. Τέλος, το οξικό ανιόν ενδείκνυται στην επιτάχυνση της ενολοποίησης.

Αν και το οξικό οξύ είναι ο συνηθέστερος διαλύτης στις οξειδωτικές κυκλοποιήσεις

με Mn(OAc)₃, και άλλοι διαλύτες όπως η αιθανόλη, η μεθανόλη και DMSO έχουν χρησιμοποιηθεί σε υψηλότερες θερμοκρασίες αποδίδοντας προϊόντα με χαμηλότερες αποδόσεις. Πρέπει να σημειωθεί πως η χρήση αιθανόλης πλεονεκτεί σε σχέση με τους άλλους διαλύτες στις κυκλοποιήσεις αλκινίων, καθώς οι βινυλικές ρίζες που σχηματίζονται δεν οξειδώνονται εύκολα από το Mn^{III}, εφόσον στο σύστημα δεν υπάρχει καλός δότης πρωτονίων. Στη συγκεκριμένη περίπτωση, η EtOH χρησιμοποιείται ως δότης πρωτονίων ανάγοντας τη βινυλική ρίζα προς αλκένιο. Έτσι, προκύπτει η α-υδροξυαίθυλο ρίζα, η οποία οξειδώνεται προς ακεταλδεΰδη παρουσία Mn^{III}, τα οποία προκύπτουν από δύο ισοδύναμα Mn(OAc)₃·2H₂O²⁰.

1.6 Μηχανιστικές πορείες οξειδώσεων

Προκειμένου να γίνουν κατανοητοί οι μηχανισμοί των οξειδωτικών κυκλοποιήσεων μέσω ελευθέρων ριζών πρέπει να εξεταστούν οι παράγοντες που επιδρούν σε αυτούς. Η οξειδωτική κυκλοποίηση του β-κετοεστέρα **24**α με Mn(OAc)₃ παρέχει ένα πολύπλοκο μίγμα προϊόντων (Σχήμα 9). Πρωτοταγείς και δευτεροταγείς ρίζες, όπως η **28**, δεν οξειδώνονται από Mn^{III}, ενώ οι Heiba και Dessau²¹ διαπίστωσαν ότι το Cu(OAc)₂ οξειδώνει τις δευτερογενείς ρίζες 350 φορές πιο γρήγορα από ό,τι το Mn(OAc)₃. Ωστόσο, τα δύο αντιδραστήρια μπορούν να χρησιμοποιηθούν συνδυαστικά σε αντιδράσεις οξείδωσης²².

Η οξειδωτική κυκλοποίηση του **24***a* με 2 ισοδύναμα Mn(OAc)₃ και 0.1-1 ισοδύναμο Cu(OAc)₂ σε οξικό οξύ οδηγεί σε απόδοση 71% του **29***a*. Το Cu(OAc)₂ αντιδρά με τη ρίζα **28** για να δώσει ένα ενδιάμεσο προϊόν του Cu^{III}, το οποίο αποβάλλει ένα πρωτόνιο, ώστε να προκύψει η κυκλοεξανόνη **29***β*.



Σχήμα 9: Μηχανισμός οξειδωτικής κυκλοποίησης παρουσία Mn(OAc)3 του εστέρα 29.

Το πρώτο βήμα περιλαμβάνει την απώλεια πρωτονίου και το σχηματισμό του ενολικού συμπλόκου Mn^{III}-παράγωγο 25. Στην περίπτωση όπου η λειτουργική ομάδα R είναι υδρογόνο, R=H, το ακόρεστο ενολοϊόν κυκλοποείται για να προκύψει τελικά η κυκλική ρίζα 28. Διαφορετικά, στην περίπτωση που R=Me, η αποβολή του Mn^{III} θα οδηγήσει στη ρίζα 26.

Οι Heiba και Dessau¹², Bush και Finkbeiner¹³ ήταν οι πρώτοι που αναφέρθηκαν στην οξειδωτική προσθήκη του οξικού οξέος σε αλκένια, παρέχοντας έτσι τη βάση για μια στρατηγική προσέγγιση στις κυκλοποιήσεις μέσω ελευθέρων ριζών. Βρασμός του οξειδωτικού μέσου Mn(OAc)₃ (115 °C) σε οξικό οξύ οδηγεί στις καρβοξυμέθυλο ρίζες **31** ή **32**, οι οποίες προστίθενται στο αλκένιο **33** και δίνουν τη ρίζα **34**. Αυτή, στη συνέχεια, οξειδώνεται από ένα δεύτερο ισοδύναμο Mn(OAc)₃, και τελικά προκύπτει η γ-λακτόνη **35** (Σχήμα 10).



Σχήμα 10: Σχηματισμός της λακτόνης 35 μέσω προσθήκης του αλκενίου 33 στη ρίζα 31 ή 32.

Οι Fristad και Peterson²³, χρησιμοποιώντας οξικό οξύ ως διαλύτη, συμπέραναν ότι η απώλεια ενός πρωτονίου είναι το καθοριστικό βήμα για την οξείδωση του οξικού οξέος από το Mn(OAc)₃·2H₂O, όπως φαίνεται στο Σχήμα 11, όπου το **36** δίνει το **37**^{23–28}. Σε αυτό το σημείο, μια γρήγορη ηλεκτρονιακή μεταφορά με ταυτόχρονη απώλεια του Mn^{III} δίνει τη ρίζα **38**, στην οποία προστίθεται ένα αλκένιο **39** σχηματίζοντας ένα δεσμό άνθρακα-άνθρακα και δίνοντας τη ρίζα **40**. Το αλκένιο δε συμμετέχει στο στάδιο καθορισμού της ταχύτητας, το οποίο προϋποθέτει την ύπαρξη ήδη ενός αργού σταδίου πριν από τον σχηματισμό του δεσμού άνθρακα-άνθρακα. Η ενολοποίηση είναι πιθανό να είναι το καθοριστικό βήμα, διότι ο λογάριθμος του ρυθμού οξείδωσης που σχετίζεται με το οξικό οξύ ισούται με 0,344 (ΔpKa), για πέντε ισοδύναμα μονοϋποκατεστημένου οξικού οξέος που καλύπτουν ένα μεγάλο εύρος οξύτητας, σύμφωνα με τον Fristad. Η ενολοποίηση φαίνεται να είναι μη αναστρέψιμη αφού το δευτέριο δεν ενσωματώνεται στο **36** όταν στην αντίδραση λαμβάνει μέρος το δευτεριωμένο οξικό οξύ.



Σχήμα 11: Πιθανές μηχανιστικές πορείες σχηματισμού της λακτόνης 35.

Η μετατροπή της ρίζας **38** στη λακτόνη **35** περιλαμβάνει την οξειδωτική μεταφορά ηλεκτρονίων²⁹. Ο λεπτομερής μηχανισμός για αυτή την οξείδωση δεν έχει ακόμη διευκρινιστεί λεπτομερώς, αλλά είναι γνωστό ότι το Mn^{III} δε συντελεί στην οξείδωση μεμονωμένων δευτεροταγών ριζών σε κατιόντα. Αυτό υποδηλώνει πως η καρβοξυλομάδα λαμβάνει μέρος στο στάδιο οξείδωσης.

Έτσι, προκύπτουν τρεις πιθανές μηχανιστικές πορείες:

Η ρίζα 40 οξειδώνεται προς το κατιόν 41 από το Mn^{III} και κυκλοποιείται για να δώσει τη λακτόνη 35.

Η ρίζα 40 προστίθεται στο οξυγόνο της καρβοξυλομάδας. Με αυτόν τον τρόπο προκύπτει η ρίζα 42, η οποία με μεταφορά ηλεκτρονίου κα ταυτόχρονη απώλεια Mn^{II} αποδίδει τη λακτόνη 35.

Το Mn^{II} συμπλοκοποιείται με τη ρίζα 40 αποδίδοντας το κυκλικό μεταλλοϊόν
 43, το οποίο υφίσταται αναγωγή και απώλεια Mn^{II} για να δώσει τη λακτόνη 35.

Η εφαρμογή του Mn^{III} ως οξειδωτικού μέσου σε κυκλοποιήσεις μέσω ελευθέρων ριζών μελετήθηκε εκτενώς από τους Corey, Fristad και Snider. Ο Corey και ο Kang ανέφεραν την οξειδωτική κυκλοποίηση των β-ακόρεστων κετοεστέρων³⁰, ενώ ο Fristad επικεντρώθηκε στην κυκλοποίηση των ακόρεστων οξέων, του μηλονικού και κυανοξικού³¹. Το 1974, οι Heiba και Dessau, παρατήρησαν ότι οι β-κετοεστέρες και παρεμφερείς δικαρβονυλικές ενώσεις οξειδώνονται μέσω μηχανισμού ριζών παρουσία οξικού οξέος στους 25-70 °C, όπως φαίνεται από το διυδροφουράνιο που αποδίδεται από την οξείδωση ακετοξικού αιθυλεστέρα παρουσία στυρενίου (Σχήμα 12)³².



Σχήμα 12: Σχηματισμός του διυδροφουρανίου **46** από την οζείδωση του ακετοζικού αιθυλεστέρα παρουσία του στυρενίου **39**.

Η ενολοποίηση των α-ακόρεστων-β-κετοεστέρων είναι γρήγορη και αντιστρεπτή αντίδραση, ενώ η μεταφορά του πρωτονίου αποτελεί το αργό στάδιο (Σχήμα 13).



Σχήμα 13: Ενολοποίηση α-ακόρεστων-β-κετοεστέρων.

Καθοριστικό βήμα της αντίδρασης, σε αυτήν την περίπτωση, αποτελεί η προσθήκη του αλκενίου στο ενολοϊόν του Mn^{II}, συνοδευόμενη από την ταυτόχρονη απομάκρυνση του Mn^{II} για να προκύψει τελικά η ρίζα. Η απόδοση της αντίδρασης φαίνεται να συνδέεται άρρηκτα με τη συγκέντρωση του αλκενίου. Εφόσον η προσθήκη του αλκενίου γίνεται στο αργό στάδιο, η φύση του δεσμού που σχηματίζεται παίζει κυρίαρχο ρόλο στην ταχύτητα της αντίδρασης, αφού η 6-*exo*-κυκλοποίηση είναι ταχύτερη από την 5-*endo*-κυκλοποίηση³³.

Αντίστοιχα, σε μία άλλη περίπτωση, όπου η ταχύτητα της αντίδρασης είναι ανεξάρτητη από τη συγκέντρωση του αλκενίου, απεικονίζεται στο παρακάτω σχήμα (Σχήμα 14). Στο συγκεκριμένο μηχανισμό, η ενολοποίηση αποτελεί το αργό βήμα, ενώ η ηλεκτρονιακή μεταφορά με την ταυτόχρονη απώλεια Mn^{II} και, κατ'επέκταση, η προσθήκη του αλκενίου αποτελούν το γρήγορο βήμα.



Σχήμα 14: Οξείδωση α-αλκυλο-β-κετοεστέρων.

Καταλήγοντας, συμπεραίνουμε ότι η παρουσία μιας άλκυλο ομάδας σε α-θέση επηρεάζει το μηχανισμό της αντίδρασης, καθώς μπορεί να δρα τόσο ως δότης ηλεκτρονίων, μειώνοντας έτσι την οξύτητα των α-πρωτονίων, αλλά και ως αυποκαταστάτης, παρεμποδίζοντας στερεοχημικά τον σχηματισμό του ενολοϊόντος. Ωστόσο, ηλεκτροχημικά, η παρουσία της μέθυλο ομάδας διευκολύνει την οξείδωση, σταθεροποιώντας τη ρίζα και αυξάνοντας το pKa της αντίδρασης. Φαίνεται, έτσι, ότι η φύση της αντίδρασης εξαρτάται από δύο μεταβλητές: τον ρυθμό σχηματισμού του ενολικού Mn^{III}, το οποίο αντιστοιχεί στο pKa, και στην ευκολία οξείδωσης του ενολοϊόντος να δώσει μια ελεύθερη ρίζα. Στην πλειοψηφία των αντιδράσεων, η ενολοποίηση αποτελεί το αργό καθοριστικό στάδιο της αντίδρασης, ενώ για τις πλέον όξινες ενώσεις, όπως είναι οι β-δικετόνες και οι α-ακόρεστοι-β-κετοεστέρες, η ενολοποίηση αποτελεί το γρήγορο και η οξείδωση το αργό στάδιο.

Η οξειδωτική κυκλοποίηση των ακόρεστων β-δικαρβονυλικών ενώσεων που διαθέτουν δύο α-πρωτόνια θα αποδώσει προϊόντα που έχουν ένα α-πρωτόνιο στο μόριό τους, οδηγώντας σε περαιτέρω οξείδωση. Αυτές οι αντιδράσεις χωρίζονται σε τρεις κατηγορίες ανάλογα με την ταχύτητα οξείδωσης των προϊόντων σε σχέση με τα αρχικά αντιδραστήρια:

1. Εάν το προϊόν οξειδώνεται πιο αργά από το αντιδρών, το προϊόν της κυκλοποίησης μπορεί να απομονωθεί με καλή απόδοση. Παράδειγμα αποτελεί η οξειδωτική κυκλοποίηση του εστέρα **51** παρουσία Mn(OAc)₃, όπου αποδίδεται το ενολικό προιόν **52**, το οποίο κυκλοποιείται και δίνει το **53**, ένα βήμα που αποτελεί το αργό άρα και καθοριστικό για την ταχύτητα της αντίδρασης (Σχήμα 15). Η οξείδωση με Cu(OAc)₂ δίνει την κετόνη **54**, η οποία ταυτομερίζεται για να δώσει ένα μίγμα ισορροπίας 1,3: 1 της ενόλης **55** και της κετόνης **54** με απόδοση 71%. Σημειώνεται ότι περαιτέρω οξείδωση της ένωσης **54** ή της **55** για να δώσει την **56** δε συμβαίνει.



Σχήμα 15: Μηχανισμός οζειδωτικής κυκλοποίησης του εστέρα 51 παρουσία Mn(OAc)₃.

2. Εάν το προϊόν οξειδώνεται με περίπου ίση ταχύτητα με το αντιδρών, παρατηρείται μίγμα προϊόντων. Η ανταγωνιστική οξείδωση του προϊόντος συνήθως δεν αποτελεί πρόβλημα για τις διαμοριακές αντιδράσεις προσθήκης, καθώς χρησιμοποιείται μεγάλη περίσσεια του υποστρώματος που μπορεί να οξειδωθεί, ενώ χρησιμοποιούνται ακετόνη ή οξικό οξύ ως διαλύτες. Παράδειγμα αυτής της κατηγορίας είναι ο σχηματισμός του 58α σε απόδοση 21% και του 58β σε απόδοση 36% από τα αρχικά 57α και 58β, αντίστοιχα. Ο κετοεστέρας 60β θα προκύψει από περαιτέρω οξείδωση του 58β με απόδοση 10% (Σχήμα 16).



Σχήμα 16: Οξειδωτική κυκλοποίηση του 57 παρουσία Mn(OAc)3.

3. Εάν το προϊόν οξειδώνεται γρηγορότερα σε σχέση με το αντιδρών, έτσι ώστε κανένα από τα αρχικά προϊόντα να μην μπορεί να απομονωθεί. Αυτές οι αντιδράσεις μπορεί να είναι συνθετικά χρήσιμες, εάν τα προϊόντα της περαιτέρω οξείδωσης είναι μονομερή. Για παράδειγμα, η οξειδωτική κυκλοποίηση του 61 παρέχει το 78% του σαλικυλικού μεθυλεστέρα 64 (Σχήμα 17)³⁴. Η οξειδωτική κυκλοποίηση δίνει τη ρίζα 62. Στη συνέχεια, η οξείδωση της 62 από το Cu^{II} δίνει την ένωση 63, πιθανότατα ως μίγμα ισομερών με βάση τη θέση του διπλού δεσμού. Ο ακόρεστος κυκλικός βκετοεστέρας 63 είναι πιο όξινος από την 61 και οξειδώνεται γρήγορα από δύο ισοδύναμα Mn^{III} για να δώσει μια κυκλοεξανοδιόνη η οποία με τη σειρά της ταυτομερίζεται στη φαινόλη 64.



Σχήμα 17: Οξειδωτική κυκλοποίηση του 61 παρουσία Mn(OAc)₃ και Cu(OAc)₂.

Η συνολική αντίδραση καταναλώνει τέσσερα ισοδύναμα Mn(OAc)₃. Η οξείδωση των μη υποκατεστημένων κετονών δίνει συχνά προϊόντα που μπορούν να οξειδωθούν περαιτέρω. Η οξειδωτική κυκλοποίηση των αλκυλοϋποκατεστημένων κυκλικών κετονών είναι ένας λειτουργικός μηχανισμός, διότι η ενολοποίηση και η περαιτέρω οξείδωση του δικυκλικού κετονικού προϊόντος εμποδίζονται από τον κανόνα του Bredt^{34,35}.

Ολοκληρώνοντας τις πιθανές μηχανιστικές πορείες οξειδωτικών κυκλοποιήσεων, κυρίαρχο ρόλο διαδραματίζει η αναγωγή μέσω της οξείδωσης από Mn^{III}. Το Mn^{III} θα

οξειδώσει τις γ-καρβόξυλο ρίζες³⁶⁻³⁸, όπως π.χ. η 65, προς γ-λακτόνες, όπως είναι η 68 στη συγκεκριμένη περίπτωση, ανεξάρτητα από το αν η ρίζα που σχηματίζεται ενδιάμεσα είναι δευτεροταγής ή τριτοταγής. Η αποβολή υδρογόνου είναι ιδιαίτερα σημαντική κατά τη μετατροπή βινυλικών ριζών σε αλκένια, με την προϋπόθεση ότι αυτές δεν οξειδώνονται σε βινυλικά κατιόντα. Το πρωτόνιο μπορεί να αποσπαστεί είτε από το διαλύτη, είτε, αν πρόκειται για το α-πρωτόνιο, από ένα άλλο μόριο της βδικαρβονυλικής ένωσης. Πιο συγκεκριμένα, το Mn^{III} δεν οξειδώνει τις απομονωμένες πρωτοταγείς ή δευτεροταγείς ρίζες, οπότε η οξείδωση του 65 μπορεί να περιλαμβάνει προσθήκη της ρίζας στην καρβοξυλική ομάδα δίνοντας την ένωση 66, η οποία οξειδώνεται και δίνει την 68, ή μπορεί επίσης ο σχηματισμός της 67 ακολουθούμενος από αναγωγική αποβολή του Mn^{II} να δώσει την 68 (Σχήμα 18). Το Mn^{III} θα οξειδώσει τις τριτοταγείς ρίζες σε κατιόντα που μπορούν να χάσουν ένα πρωτόνιο για να δώσουν ένα αλκένιο ή που μπορούν να αντιδράσουν με το διαλύτη για να δώσουν ένα τριτοταγές οξικό παράγωγο. Το Mn^{III} μπορεί να οξειδώσει, επίσης, αλλυλικές ρίζες σε αλλυλικά οξικά παράγωγα και κυκλοεξαδιένυλο ρίζες, οι οποίες προκύπτουν από την προσθήκη του οξειδωτικού σε κατιονικούς αρωματικούς δακτυλίους που γάνουν ένα πρωτόνιο για να προκύψει αρωματικό σύστημα. Το Mn^{III} δεν οξειδώνει πρωτοταγείς ή δευτεροταγείς ρίζες. Στην περίπτωση όπου δεν υπάργει οξειδωτικό, η κύρια μέθοδος που χρησιμοποιείται είναι η απομάκρυνση υδρογόνου.



Σχήμα 18: Τερματισμός του μηχανισμού οζειδωτικής κυκλοποίησης προς την γλακτόνη **68** μέσω της οζείδωσης από Mn^{III}.

1.7 Υποστρώματα οξείδωσης με Mn(OAc)₃

Οι Heiba, Dessau, Vinogradov και Nikishin απέδειξαν ότι οι β-κετοεστέρες, οι βδικετόνες και οι μαλονικοί εστέρες αποτελούν τα πλέον κατάλληλα υποστρώματα για τέτοιου είδους αντιδράσεις, αφού έχουν την ικανότητα να οξειδώνονται πολύ πιο εύκολα από το οξικό οξύ^{21,39}. Όξινες ενώσεις, όπως β-κετοξέα, β-κετοσουλφοξείδια και β-νιτροκετόνες έχουν περιορισμένη χρήση¹⁹.

Οι β-κετοεστέρες, κυκλικοί και άκυκλοι, έχουν ευρεία χρήση στις οξειδωτικές κυκλοποιήσεις, καθώς αντιδρούν με το Mn(OAc)₃ σε σχετικά χαμηλές θερμοκρασίες, ενώ οι μαλονικοί εστέρες έχουν το πλεονέκτημα να σχηματίζουν εύκολα ρίζες στους 60-80 °C. Αλλυλικοί μαλονικοί εστέρες μπορούν να οδηγήσουν στο σχηματισμό γλακτονών^{40,41}. Η οξείδωση των 1,3-δικαρβονυλικών ενώσεων με Mn^{III} πραγματοποιείται εύκολα στους 25-70 °C. Η χρήση περίσσειας του υποστρώματος αυτού, όμως, μπορεί να οδηγήσει σε περαιτέρω οξείδωση σε αντιδράσεις κυκλοποίησης, εφόσον στο μόριο του προϊόντος εντοπίζεται ενολοποιήσιμο υδρογόνο.

Σύμφωνα με τους Kerr και Magolan, ετεροκυκλικές ενώσεις που περιέχουν άζωτο όπως πυρρόλια και ινδόλια μπορούν να χρησιμοποιηθούν ως υποστρώματα για τις οξειδωτικές κυκλοποιήσεις παρουσία Mn^{III}. Η *N*-αλκυλίωση και του πυρρολίου και του ινδολίου, με το κατάλληλο αλκυλοχλωρίδιο έδωσε γρήγορα πρόδρομες ουσίες κυκλοποίησης με υψηλές αποδόσεις⁴².

1.8 Ενδομοριακές κυκλοποιήσεις ακόρεστων συστημάτων.

1.8.1 Αντιδράσεις β-κετοεστέρων

α-ακόρεστοι-β-κετοεστέρες

Η οξειδωτική κυκλοποίηση του α-μη-υποκατεστημένου β-κετοεστέρα, όπως ο **69**, λαμβάνει χώρα μέσω κυκλοποίησης του αλκενίου διαμέσου του ενολοϊόντος με το Mn **70**, ώστε να αποδώσει το **71** ή το **72**. Τα μονοϋποκατεστημένα αλκένια δίνουν τη ρίζα **72**, η οποία οξειδώνεται περαιτέρω, παρέχοντας έτσι μια γενική σύνθεση των σαλικυλικών εστέρων. Η 6-*endo*-κυκλοποίηση είναι η αποκλειστική αντίδραση που θα πραγματοποιηθεί εάν και μόνο αν ο γειτονικός άνθρακας είναι ο περισσότερο υποκατεστημένος από τον πιο απομακρυσμένο άνθρακα στο μόριο της ένωσης⁴³⁻⁴⁵.



Σχήμα 19: Οξειδωτική κυκλοποίηση παρουσία Mn(OAc)3 του β-κετοεστέρα 69.

Η 5-*exo*-κυκλοποίηση είναι η αποκλειστική αντίδραση με 1,2-διυποκατεστημένα αλκένια εκτός και εάν ο πιο απομακρυσμένος άνθρακας είναι περισσότερο υποκατεστημένος. Η οξειδωτική κυκλοποίηση του **73** με Mn(OAc)₃·2H₂O αποδίδει 10% του οξικού εστέρα **74** και 8% του αλκενίου **75**. Η περαιτέρω οξείδωση των προϊόντων είναι υπεύθυνη για τη χαμηλή απόδοση. Η κυκλική ρίζα είτε θα οξειδωθεί προς ένα κατιόν, το οποίο θα χάσει ένα πρωτόνιο για να δώσει το αλκένιο **75**, είτε θα αντιδράσει με το διαλύτη για να δώσει τον οξικό εστέρα **74**. Παρόμοια μίγματα προκύπτουν όταν ως οξειδωτικό μέσο χρησιμοποιείται το Cu(OAc)₂, το οποίο μπορεί να οξειδώσει τριτοταγείς ρίζες σε αλκένια³³.



Σχήμα 20: Αντίδραση οζειδωτικής κυκλοποίησης παρουσία Mn(OAc)₃ και Cu(OAc)₂ του β-κετοεστέρα **73**.

Οι 7-endo και 8-endo-κυκλοποιήσεις συμβαίνουν αποκλειστικά για την 79, εφόσον ο γειτονικός άνθρακας είναι ο πλέον υποκατεστημένος. Οι αποδόσεις των 80α και 80β είναι χαμηλές λόγω ανταγωνιστικών αντιδράσεων, όπως είναι η περαιτέρω οξείδωση των προϊόντων^{33,46}. Οι White και Ruveda μελέτησαν την οξειδωτική κυκλοποίηση του 81 που οδήγησε σε απόδοση 60%^{47,48}. Η 6-exo-κυκλοποίηση συμβαίνει τόσο με 1,2-διυποκατεστημένα αλκένια όσο και με αλκένια στα οποία ο γειτονικός άνθρακας είναι ο πλέον υποκατεστημένος, όπως για παράδειγμα στον 83 που αποδίδει με 41% απόδοση τον 84^{45,49}.



Σχήμα 21: Αντιδράσεις περαιτέρω οζείδωσης των 79, 81, 83.

α-υποκατεστημένοι β-κετοεστέρες

Η οξειδωτική κυκλοποίηση των α-υποκατεστημένων εστέρων, όπως ο **85** πραγματοποιείται μέσω του σχηματισμού της ελεύθερης ρίζας **86**, η οποία κυκλοποιείται για να δώσει είτε το **87** είτε το **88**.



Σχήμα 22: Οζειδωτική κυκλοποίηση παρουσία Mn(OAc)₃ του α-υποκατεστημένου εστέρα 85.

Ανάλογα με το διαλύτη, οξικό οξύ ή αιθανόλη, αλλά και την εστερική ομάδα, μεθόξυ- ή υδροξυλο-ομάδα, η οξειδωτική κυκλοποίηση του μονοϋποκατεστημένου αλκενίου **89**, με δύο ισοδύναμα Mn(OAc)₃ και ένα Cu(OAc)₂ αποδίδει ένα μίγμα των ενώσεων **90-94**²⁰. Έτσι, σε οξικό οξύ λαμβάνουμε ένα μίγμα 1:1 6-endo:5-exoπροϊόντων, ενώ σε αιθανόλη αντίστοιχα το ίδιο μίγμα σε αναλογία 1:2, γεγονός που αντιτίθεται με την αντίδραση που δίνει ο α-ακόρεστος β-κετοεστέρας **61**, κατά την οποία παίρνουμε αποκλειστικά προϊόντα της 6-endo-κυκλοποίησης του ενολοϊόντος με το Mn⁴³. Η παρουσία της καρβονυλικής ομάδας στο δακτύλιο ευνοεί τον σχηματισμό κυκλοεξυλικών ριζών σε σχέση με τις 5-εξυλικές ρίζες, οι οποίες θα αποδώσουν κυκλοπεντυλομεθυλενικές ρίζες^{50,51}.



Σχήμα 23: Οζειδωτική κυκλοποίηση του αλκενίου **89** με δύο ισοδύναμα Mn(OAc)₃ και ένα ισοδύναμο Cu(OAc)₂.

1.8.2 Αντιδράσεις δικετονών.

Η οξειδωτική κυκλοποίηση μιας σειράς 4-αλκυλο-1,3-κυκλοπενταδιονών αποδίδει προϊόντα των 6- και 7-endo-κυκλοποιήσεων με μέτριες αποδόσεις⁴⁹. Όπως απεικονίζεται και στο Σχήμα 24, το **95** αποδίδει 38% του **96** και 7% του **97**, ενώ το **98** το 34% ενός μίγματος 1:1 των **99** και **100**. Η οξειδωτική κυκλοποίηση της 1,3κυκλοεξαδιόνης **101** δίνει ένα μίγμα τεσσάρων ισομερών του **102** με απόδοση 88% τα οποία βρίσκουν εφαρμογή στη σύνθεση της ουπιάλης⁵².



Σχήμα 24: Οξειδωτική κυκλοποίηση παρουσία Mn(OAc)₃ και Cu(OAc)₂ της 4-αλκυλο-1,3-μεθυλοκυκλοπενταδιόνης **95**.

1.8.3 Αντιδράσεις μαλονικών εστέρων.

Η οξειδωτική κυκλοποίηση των αλλυλικών μαλονικών και οξικών εστέρων αποτελεί τη γενική πορεία σύνθεσης γ-λακτονών μέσω μιας 5-*exo*-κυκλοποίησης^{40,49,53–55}. Οι αλλυλικοί α-μεθυλεστέρες **103** υφίστανται 5-*exo*-κυκλοποίηση για να αποδώσουν μία ρίζα και μετά τον οξειδωτικό τερματισμό παρατηρείται μίγμα από αλκένια, λακτόνες και οξικούς εστέρες, αναλόγως την υποκατάσταση που έχει υποστεί το υπόστρωμα. Οι γ- και δ-λακτόνη **104** σχηματίζονται αλλά σε μέτριες αποδόσεις. Ωστόσο, δεν έχει σημειωθεί κάποια αναφορά για 6-*endo*-κυκλοποίηση ακόμη και σε διυποκατεστημένους διπλούς δεσμούς.



Σχήμα 25: Οζειδωτική κυκλοποίηση παρουσία Mn(OAc)₃ και Cu(OAc)₂ των εστέρων 103 και 105.

1.8.4 Αντιδράσεις αρωματικών δακτυλίων.

Ο Citterio ήταν αυτός που ασχολήθηκε διεξοδικά με την οξειδωτική κυκλοποίηση των α-αλκυλομαλονικών εστέρων με Mn(OAc)₃^{56–59}. Η οξειδωτική κυκλοποίηση του 110 σε οξικό οξύ στους 80 °C δίνει ως προϊόν το 111 με απόδοση 80-88%. Η αντίδραση αυτή μπορεί να πραγματοποιηθεί και με υποκατεστημένους αρωματικούς δακτυλίους με μεθοξυ-, ακεταμιδο- ή νιτρο-ομάδες και χρησιμοποιείται για το σχηματισμό του χρωμανίου 113 και του φαινανθρενίου 115. Το ινδενικό παράγωγο 117 σχηματίζεται με μέτρια απόδοση⁶⁰. Σημειώνεται ότι, ενώ το Mn(OAc)₃ σε οξικό οξύ αποτελεί συνήθως λιγότερο αποτελεσματικό οξειδωτικό για τις συγκεκριμένες κυκλοποιήσεις, το CAN (νιτρικό αμμώνιο του δημητρίου) με τον υπερχλωρικό σίδηρο είναι τα πλέον καταλληλότερα⁶¹. Το διυδροτετραλίνιο 119 και το κυκλοπροπάνιο 120 σχηματίζονται με οξειδωτική κυκλοποίηση κινναμωμικών ή μαλονικών εστέρων **118** με Mn(OAc)₃ σε οξικό οξύ στους 60 °C. Ο διπλός δεσμός ισομερίζεται με αντιστρεπτή κυκλοποίηση στην πρόδρομη ρίζα του **120**.





1.8.5 Αντιδράσεις κυκλοπροσθήκης αλκενίων.

Τέλος, αξίζει να αναφερθούν οι κυκλοποιήσεις αλκενίων, κατά τις οποίες τρεις είναι οι πιθανές θέσεις πρόσδεσης του αλκενίου (Εικόνα 5):

- Στον α-άνθρακα ως προς τη βενζυλική ομάδα, π.χ. 121⁴⁵
- Στην αλυσίδα που διαθέτει το αλκένιο, π.χ. 122^{30,62}
- Σε α-θέση ως προς την καρβονυλο- ομάδα, π.χ. 123^{63,64}



Εικόνα 5

Η οξειδωτική κυκλοποίηση του β-κετοεστέρα 124 με Mn(OAc)₃ σε οξικό οξύ στους 25 °C δίνει την κυκλοεξανόνη 126 με απόδοση 83% ως το μοναδικό στερεοϊσομερές. Η αρχική κυκλοποίηση δίνει την κυκλοεξανομεθυλική ρίζα 125, η οποία προστίθεται στον αρωματικό δακτύλιο αποδίδοντας το 126, το οποίο θα φέρει μία ομάδα μεθυλίου σε ισημερινή θέση. Η οξειδωτική κυκλοποίηση που λαμβάνει χώρα παρουσία Cu(OAc)₂ δίνει την κυκλοεξανόνη 129, αποδεικνύοντας ότι η δεύτερη κυκλοποίηση του β-κετοεστέρα είναι λιγότερο στερεοεκλεκτική και οδηγεί σε 74% μίγματος 12:2:1 του 127 και δύο στερεοϊσομερών. Ωστόσο, η οξειδωτική κυκλοποίηση παρουσία Cu(OAc)₂ αποδίδει μόνο το 50% του 129, συμπεραίνοντας έτσι ότι η αντίδραση της μονοκυκλικής ρίζας με Cu^Π είναι ταχύτερη από τη δεύτερη κυκλοποίηση του σχηματισμού του *trans* παραγώγου του υδραινδανίου. Η οξειδωτική κυκλοποίηση του 130 με Mn(OAc)₃ αποδίδει το 57% της λακτόνης 133 και 20% της λακτόνης 131 και 56% του αντίστοιχου αλκενίου με το 129, η 132.


Σχήμα 27: Οζειδωτικές κυκλοποιήσεις παρουσία ενός η δύο οζειδωτικών των 124, 128, 130.

Όπως αναφέρουν οι Snider, Kates και Mohan^{30,45} η οξειδωτική κυκλοποίηση του βκετοεστέρα **122** με δύο ισοδύναμα Mn(OAc)₃ σε οξικό οξύ στους 15 °C και σε μεθανόλη στους 0 °C αποδίδει 50-60% του β-κετοεστέρα **137** ως το μοναδικό στερεοϊσομερές. Η οξείδωση δίνει την α-κετορίζα **133**, η οποία φέρει την εστερική ομάδα σε *anti*-θέση με το καρβονύλιο και κυκλοποιείται μέσω μιας μεταβατικής κατάστασης με δομή ανακλίντρου για να δώσει την τριτοταγή ρίζα **134**. Η **134**, στη συνέχεια, οξειδώνεται δίνοντας το κατιόν **135**, το οποίο θα αντιδράσει με την αξονική εστερική ομάδα για να προκύψει το **136**, ενώ η αντίστροφη αλκυλίωση Friedel-Crafts θα αποδώσει το **137**.



Σχήμα 28: Μηχανισμός οξειδωτικής κυκλοποίησης παρουσία Mn(OAc)₃ του παραγώγου 122.

Οι συζευγμένες οξειδωτικές κυκλοποιήσεις εμφανίζουν εξαιρετική στερεοεκλεκτικότητα και ένας τρόπος τερματισμού τους είναι η πρόσδεση του αλκενίου στον α-άνθρακα ως προς την καρβονυλομάδα. Η οξειδωτική κυκλοποίηση με Mn(OAc)₃ σε οξικό οξύ, είτε του (*E*) είτε του (*Z*) στερεοϊσομερούς του **123**, όταν R=Et, δίνει τη ρίζα **138**, η οποία κυκλοποιείται για να δώσει την κετόνη **139** με απόδοση 85%. Η αντίδραση αυτή είναι συνθετικά χρήσιμη, καθώς μπορεί να πραγματοποιηθεί χωρίς την παρουσία της αιθυλομάδας στη σύνθεση αντιβιοτικών ανθρακυκλίνης. Η κυκλοποίηση του **123**, όταν R=H είναι ανεπιτυχής καθώς η 7-*endo*-κυκλοποίηση θα συμβεί πιο γρήγορα, ενώ όταν R=Cl τότε το τελικό προϊόν είναι η ναφθόλη **140** με απόδοση 79%^{45,63}.



Σχήμα 29: Οξειδωτική κυκλοποίηση του 123 παρουσία Mn(OAc)3.

1.9 Διαμοριακές κυκλοποιήσεις ακόρεστων συστημάτων.

1.9.1 Αντιδράσεις με ενεργές μεθυλενικές ομάδες.

Η οξείδωση ενεργών μεθυλενικών ομάδων, όπως είναι οι β-δικαρβονυλικές ενώσεις και ακόμη πιο συγκεκριμένα οι β-δικετόνες και οι β-κετοεστέρες, χρησιμοποιώντας Mn(OAc)₃ ως οξειδωτικό μέσο οδηγεί στη δημιουργία α-ριζών, οι οποίες στη συνέχεια κυκλοποιούνται για να δώσουν τα τελικά προϊόντα. Η προσθήκη αλκενίων σε β-δικαρβονυλικές ενώσεις παρουσία Mn(OAc)₃ οδηγεί στο σχηματισμό διυδροφουρανίων.

Ο Balci ασχολήθηκε με τη μελέτη της οξειδωτικής προσθήκης β-δικαρβονυλικών ενώσεων στο βενζονορβυλένιο 141. Έτσι, η προσθήκη της διμεδόνης 142 θα αποδώσει το διυδροφουράνιο 143, ενώ η ακετυλοακετόνη 144 θα αποδώσει το διυδροφουράνιο 145 και το προϊόν μετάθεσης 146 (Σχήμα 30)⁶⁶.



Σχήμα 30: Οζειδωτική προσθήκη της διμεδόνης 142 και της ακετυλοακετόνης 144 στο βενζονορβυλένιο 141.

Επιπρόσθετα, οι Chuang, Tseng και Wu μελέτησαν τις αντιδράσεις κυκλοποίησης μέσω ελευθέρων ριζών του κυκλοπροπανίου 147 με την ακετυλοακετόνη 144 και την 1,3-κυκλοεξανοδιόνη 148 που αποδίδουν τα αντίστοιχα διυδροφουράνια. Ωστόσο, θα προκύψουν και τα διυδροπυρανικά παράγωγα από παράπλευρες αντιδράσεις περαιτέρω οξείδωσης, όπως είναι τα 149 και 151^{67–70}.



Σχήμα 31: Οζειδωτική προσθήκη της 1,3-κυκλοεζαδιόνης 148 και της ακετυλοακετόνης 144 στο κυκλοπροπάνιο 147.

Σε κυκλοποιήσεις ριζών με ενεργές μεθυλενικές ομάδες μπορούν να συμμετέχουν και κινόνες και κινολικά παράγωγα. Ο Chuang⁷¹ έχει μελετήσει εκτεταμένα τις οξειδωτικές κυκλοποιήσεις 1,4-ναφθοκινονών με β-δικαρβονυλικές ενώσεις από τις οποίες προκύπτουν ποικίλες συνθετικά χρήσιμες ενώσεις. Παράδειγμα αποτελεί η οξειδωτική κυκλοποίηση της 4-υδροξυκουμαρίνης **153** με το διφαινυλοστυρόλιο **154** προς σχηματισμό του βενζοδιυδροφουρανίου **155**^{64,72}.



Σχήμα 32: Οζειδωτική προσθήκη του διφαινυλοστυρολίου **154** στην 4υδροζυκουμαρίνη **153**.

Σύνθεση διυδροφουρανίων μέσω κυκλοποίησης μέσω του υλιδίου της πυριδίνης.

Τα διυδροφουράνια ανήκουν σε μία μεγάλη κατηγορία ενώσεων οι οποίες χαρακτηρίζονται για την ευρεία βιολογική χρησιμότητά τους και αποτελούν το βασικό σκελετό για ποικίλα φυσικά προϊόντα^{73–75}. Επομένως, η ανάπτυξη νέων και αποτελεσματικών μεθόδων για τη σύνθεση αυτών θεωρείται ιδιάζουσας σημασίας. Οι αντιδράσεις οξειδωτικών αντιδράσεων ενεργών μεθυλενικών ομάδων με αλκένια χρησιμοποιώντας ως οξειδωτικά μέσα άλατα μετάλλων, όπως Mn(OAc)₃, Ce^{IV}, NH₄NO₃ είναι οι πιο κοινές μέθοδοι. Οι αντιδράσεις των διαζωενώσεων ή των υλιδίων του ιωδίου με αλκένια έχουν επίσης προσελκύσει την προσοχή της επιστημονικής κοινότητας⁷⁶. Μια άλλη ευρέως χρησιμοποιούμενη μέθοδος είναι η λεγόμενη «διακοπτόμενη αντίδραση Feist-Benary»⁷⁷, κατά την οποία η συμπύκνωση των β-δικαρβονυλικών ενώσεων με α-αλογονωμένες κετόνες σταματά στο στάδιο σχηματισμού του υδροξυδιϊδροφουρανίου παρουσία ήπιας βάσης. Η αντίδραση περιλαμβάνει πυρηνόφιλες διαδοχικές αντιδράσεις που ξεκινούν από την προσβολή των σταθεροποιημένων καρβανιόντων σε κατάλληλα ηλεκτρονιόφιλα, ακολουθούμενες από ένα στάδιο κυκλοποίησης κατά το οποίο ένα υλίδιο, όπως είναι το υλίδιο του θείου, του φωσφόρου, του αρσενικού, το υλίδιο του αμμωνίου, παρέχεται ως κατάλληλο αντιδραστήριο.

Οι Chuang και Tsai⁷⁸ πρότειναν έναν μηχανισμό κατά τον οποίο βενζυλιδενο-1,3δικαρβονυλικές ενώσεις αντιδρούν με το φαινακυλοβρωμίδιο και την πυριδίνη προς σχηματισμό παραγώγων 2,3-διυδροφουρανίων.

Οι Wang, Hou και συνεργάτες⁷³ μελέτησαν μία νέα διαστερεοεκλεκτική μέθοδο σύνθεσης 2,3-διυδροφουρανικών παραγώγων, βασισμένοι στο υλίδιο της πυριδίνης το οποίο προκύπτει από μία σειρά διαδοχικών αντιδράσεων στις οποίες συμμετέχουν τρία βασικά αντιδραστήρια (Σχήμα 33).



Σχήμα 33: Σχηματισμός 2,3-διυδροφουρανίων 156 μέσω του υλιδίου της πυριδίνης.

χρησιμοποιήθηκε ένα μίγμα π-νιτροβενζυλοβρωμιδίου, Αρχικά, πυριδίνης, βενζαλδεΰδης και ακετυλακετόνης σε ακετονιτρίλιο με προσθήκη τριαιθυλαμίνης. Η TLC ανάλυση έδειξε το σχηματισμό του άλατος της Ν-π-νιτροβενζυλοπυριδίνης. Ωστόσο, στο τελικό προϊόν βρέθηκαν ίχνη της αρχικής βενζαλδεΰδης και ακετυλακετόνης, που δεν καταναλώθηκαν κατά την αντίδραση. Αυτό δείχνει ότι η βενζαλδεΰδη και η ακετυλακετόνη δεν συμπτύχθηκαν προς σχηματισμό της βενζυλακετόνης, η οποία είναι απαραίτητη για την περαιτέρω αντίδραση προσθήκης του υλιδίου της πυριδίνης. Στη συνέχεια, μελετήθηκαν κι άλλα αντιδραστήρια, όπως η βενζυλακετόνη, ο ακετοξικός αιθυλεστέρας, ο μαλονικός διαιθυλεστέρας, τα οποία αποδείχθηκαν εξίσου ακατάλληλα. Έτσι, κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι η πυριδίνη ή η τριαιθυλαμίνη δεν είναι αρκετά βασικές για να πραγματοποιήσουν την Knoevenagel συμπύκνωση της βενζαλδεΰδης με την 1,3-δικαρβονυλική ένωση. Με βάση, επομένως τη μεγαλύτερη δραστικότητα των κυκλικών 1,3-δικετονών από τις αντίστοιχες αλειφατικές, χρησιμοποιήθηκαν υπό τις ίδιες συνθήκες και τις ίδιες αναλογίες τα ίδια αντιδραστήρια με τη διαφορά ότι αυτή τη φορά αρχικό υλικό ήταν

η 1,3-κυκλοεξανοδιόνη (Σχήμα 34).



Σχήμα 34: Σχηματισμός 3,5,6,7-Τετραϋδρο-2Η-βενζοφουραν-4-ονών 157 από πνιτροβενζυλοβρωμίδιο.

Με σκοπό τη διεξοδικότερη μελέτη του μηχανισμού αυτού, χρησιμοποιήθηκαν κι άλλες α-αλογονομεθυλενικές ενώσεις, όπως είναι το φαινακυλοβρωμίδιο και τα αποτελέσματα ήταν αρκετά ικανοποιητικά (Σχήμα 35).



Σχήμα 35: Σχηματισμός 3,5,6,7-Τετραϋδρο-2Η-βενζοφουραν-4-ονών **158** από φαινακυλοβρωμίδιο.

Και στις δύο περιπτώσεις τα προϊόντα που προέκυψαν είχαν μέτριες έως υψηλές αποδόσεις. Αυτό έδειξε ότι οι αρωματικές αλδεΰδες που φέρουν δότες ηλεκτρονίων, για παράδειγμα η π-μέθυλο και π-μέθοξυ ομάδες ή δέκτες ηλεκτρονίων, όπως αντίστοιχα είναι η π-βρώμο και μ-νίτρο ομάδες, είναι δραστικές και αποδίδουν υψηλών αποδόσεων προϊόντα.

Σε συνέχεια των πειραμάτων, όταν η 4-υδροξυκουμαρίνη αντέδρασε με αρωματικές αλδεΰδες και άλατα πυριδίνης, τα οποία δημιουργήθηκαν *in situ* από το πνιτροβεζυλοβρωμίδιο ή το φαινακυλοβρωμίδιο, τα προϊόντα προέκυψαν σε ποσοστά 50-81% (Σχήμα 36).



Σχήμα 36: Σχηματισμός 2,3-Διυδροφουρο[3,2-c]χρωμεν-4-ονών **159** από την 4υδροζυκουμαρίνη.

2.1 Μηχανισμός

Αυτή η σειρά διαδοχικών αντιδράσεων προχωρούν πολύ άμεσα, αν και ο ακριβής μηχανισμός αυτής της αντίδρασης δεν είναι σαφής. Ο μηχανισμός αυτής της αντίδρασης απεικονίζεται στο Σχήμα 37. Το πρώτο βήμα είναι ο σχηματισμός των ενδιαμέσων. Το βρωμιούχο Ν-π-νιτροβενζυλοπυριδίνιο (Α) παράγεται από την προσθήκη του p-νιτροβενζυλοβρωμιδίου στην πυριδίνη και η 2-αρυλιδενο-1,3κυκλοεξανοδιόνη (B) προκύπτει από συμπύκνωση Knoevenagel της αρωματικής αλδεΰδης με την 1,3-κυκλοεξανοδιόνη, η οποία καταλύεται από την πυριδίνη. Το δεύτερο στάδιο περιλαμβάνει τη Michael προσθήκη του υλιδίου της πυριδίνης (Γ), το οποίο σχηματίζεται από την αποπρωτονίωση του Α από την τριαιθυλαμίνη, στο Β για να αποδωθεί το δίπολο Δ. Με τη θέρμανση, το Δ μπορεί να αντιδράσει περαιτέρω διακρίνοντας δύο διαφορετικές περιπτώσεις που οδηγούν σε δύο διαφορετικά προϊόντα. Στην πρώτη περίπτωση, η οποία δεν παρατηρείται στα συγκεκριμένα πειράματα, η ενδομοριακή υποκατάσταση του καρβανιόντος οδηγεί στην απομάκρυνση της πυριδίνης και τελικά στη δημιουργία του κυκλοπροπανίου Ε. Στη δεύτερη περίπτωση, το καρβανιόν σταθεροποιείται μέσω συντονισμού στην ενολική του μορφή μέσω του ταυτομερισμού κετο-ενόλης. Τελικά, η πυριδίνη απομακρύνεται για να δώσει το τελικό προϊόν, το 2,3-διυδροφουράνιο (ΣΤ). Το τελευταίο βήμα πρόκειται για μια SN2 υποκατάσταση. Η στερεοχημεία μιας ενδομοριακής SN2 προϋποθέτει πυρηνόφιλη προσβολή από την αντίθετη πλευρά του ηλεκτρονιόφιλου ατόμου άνθρακα που φέρει την αποχωρούσα ομάδα του πυριδιλίου και, στη συνέχεια, θα προσλάβει δύο μεγαλύτερες ομάδες, την 2-π-νιτροφαίνυλο και την 3-αρυλο ομάδα σε στερεοχημικά αντίθετη θέση χάριν στερεοχημείας του καρβανιόντος (Δ) στο μεταβατικό στάδιο. Κατά συνέπεια, μόνο το trans ισομερές 2,3-διυδροφουράνιο θα προκύψει μετά την κυκλοποίηση. Σε αυτόν τον μηχανισμό ο ρόλος της πυριδίνης είναι ιδιαίτερα σημαντικός, διότι λειτουργεί ως πυρηνόφιλη τεταρτοταγής αμίνη ώστε να σχηματιστεί το πυριδινικό κατιόν και το διπολικό άλας, που θα χρησιμοποιηθεί ως βάση στη Knoevenangel συμπύκνωση και ως καλή αποχωρούσα ομάδα θα σταματήσει την ενδομοριακή υποκατάσταση.



Σχήμα 37: Μηχανισμός για το σχηματισμό παραγώγων του 2,3-Διυδροφουρανίου (**ΣT**).

3. ΣΥΖΗΤΗΣΗ- ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

3.1 Οξειδωτικές κυκλοποιήσεις α,β-δικαρβονυλικών ενώσεων με αλκένια με χρήση Mn(OAc)3·2H2O.

3.1.1 Αντιδράσεις της 4-υδροξυκουμαρίνης με άκυκλα αλκένια.

Τα διυδροφουράνια είναι συστατικά πολλών φυσικών προϊόντων με πολλά υποσχόμενες βιολογικές εφαρμογές. Το γεγονός ότι αποτελούν τις δομικές μονάδες αρκετών εντομοκτόνων και αρωμάτων αλλά και το μητρικό σκελετό ποικίλων φαρμακευτικών ουσιών, όπως είναι το λιθοσπερμικό οξύ⁷⁹, η μορφίνη⁸⁰, η αγγελισίνη⁸¹, μεντικαρπάνη⁸² και η μπουτεασπερμίνη⁸³ (Εικόνα 6), έχει προσελκύσει το ενδιαφέρον της επιστημονικής κοινότητας για την αποδοτικότερη σύνθεσή τους. Διάφορες μέθοδοι έχουν αναπτυχθεί για τη σύνθεση διυδροφουρανίων και βενζο[b]διυδροφουρανίων, η πλειοψηφία των οποίων πραγματοποιείται μέσω ιόντων και ριζών διαμέσου οξειδωτικών προσθηκών 1,3-δικαρβονυλικών ενώσεων στις καταλληλες ολεφίνες⁸⁴. Χαρακτηριστικά, ο Alonso και οι συνεργάτες του ανέφεραν τις καταλυόμενες από χαλκό κυκλοποιήσεις α-διαζωκαρβονυλικών ενώσεων με αλκένια, οι οποίες αποδείχθηκαν ιδιαίτερα χρήσιμες λόγω των ήπιων συνθηκών αντίδρασης και των εμπορικά διαθέσιμων πρώτων υλών που απαιτήθηκαν^{10,21,22}.







Αγγελισίνη







Μορφίνη



Η οξειδωτική κυκλοποίηση με τη χρήση του εμπορικά διαθέσιμου Mn(OAc)₃·2H₂O ως οξειδωτικού ενός ηλεκτρονίου, έχει αποδειχθεί κατάλληλη μέθοδος σχηματισμού ενός δεσμού C-C και οδηγεί σε προϊόντα με απόλυτη στερεο- και τοποεκλεκτικότητα. Η οξειδωτική κυκλοπροσθήκη διαφόρων β-δικαρβονυλικών ενώσεων σε αλκένια με χρήση του Mn(OAc)₃·2H₂O δίνει τα αντίστοιχα διυδροφουράνια με ικανοποιητικές αποδόσεις. Η 4-υδροξυκουμαρίνη είναι ένα ενεργό υπόστρωμα για αυτές τις κυκλοποιήσεις¹⁰. Όλες οι αντιδράσεις οξειδωτικής κυκλοπροσθήκης της 4-υδροξυκουμαρίνης **160** με τα αλκένια διεξήχθησαν σε αδρανή ατμόσφαιρα αζώτου, με σταδιακή προσθήκη διαλύματος οξικού οξέος της κουμαρίνης και του εκάστοτε αλκενίου σε περίσσεια σε διάλυμα Mn(OAc)₃·2H₂O σε οξικό οξύ, που έχει ήδη

δημιουργηθεί *in situ* με θέρμανση στους 85-90 °C για 30 λεπτά. Η ανάδευση στους 90 °C συνεχίστηκε για 1.5 ώρα.



Σχήμα 38: Αντίδραση της 4-υδροζυκουμαρίνης 160 με το στυρόλιο 161α.

Αρχικά, εξετάσθηκε η αντίδραση της 4-υδροξυκουμαρίνης **160** με το στυρόλιο **161a** (Σχήμα 38). Ως προϊόν λαμβάνεται μόνο το γωνιακό κουμαρινικό παράγωγο **163a**, ένα γεγονός που πιθανά οφείλεται στην αργή διαδικασία ενολοποίησης του εστερικού καρβονυλίου. Επιπρόσθετα, το ευθύγραμμο διυδροφουρανικό παράγωγο **163a**' περιλαμβάνει τη δομή μιας διμεθυλακετάλης κετένης, η οποία αναμένεται να είναι αρκετά ασταθής, με αποτέλεσμα να μην ευνοείται ο σχηματισμός της στην αντίδραση σε σχέση με το γωνιακό παράγωγο. Το βενζοδιυδροφουράνιο **163a** που σχηματίστηκε με απόδοση 97% (α/α 1, Πίνακας 1), προέκυψε όταν ένα διάλυμα του **160** και του **161a** σε αναλογία 1:3 προστέθηκε σε διάλυμα του Mn(OAc)₃ (2 ισοδύναμα) σε οξικό οξύ, που είχε ήδη θερμανθεί στους 85-90 °C σε αδρανή ατμόσφαιρα αζώτου.



Σχήμα 39: Οξειδωτική κυκλοπροσθήκη της 4-υδροξυκουμαρίνης σε άκυκλα αλκένια με χρήση Mn(OAc)₃2H₂O.

Η αντίδραση μελετήθηκε πιο εξονυχιστικά με την εισαγωγή διαφόρων υποκαταστατών στο αλκένιο (Σχήμα 39). Τα αποτελέσματα απεικονίζονται στον Πίνακα 1. Όλες οι αντιδράσεις διεξήχθησαν στους 85-90 °C για 1.5-2 ώρες και έδωσαν τα αναμενόμενα προϊόντα **163** με μέτριες έως υψηλές αποδόσεις. Αυτές οι συνθήκες μελετήθηκαν από προηγούμενες σειρές πειραμάτων στο εργαστήριο και αποδείχθησαν οι βέλτιστες^{87,88}. Υψηλές αποδόσεις παρατηρούνται και στην

περίπτωση του παρα- και μετα-μεθυλοστυρολίου (α/α 2, 3, Πίνακας 1), γεγονός που καθιστά ιδανικά τα αντίστοιχα αλκένια για αυτές τις οξειδωτικές κυκλοπροσθήκες. Αποκλειστικά trans-προϊόν λαμβάνεται με χρήση του trans-στιλβενίου (α/α 7, Πίνακας 1) με μέτρια έως χαμηλή απόδοση, λόγω της μεγάλης στερεοχημικής παρεμπόδισης. Αντίθετα, οι αντιδράσεις με το φαινυλο-2-προπενυλενοσουλφίδιο και το (Ε)-βενζυλιδενοφαινυλοσουλφίδιο (α/α 8, 9, Πίνακας 1) έδωσαν μίγματα διαστερεομερών, με συνέπεια να καταστραφεί η τοποεκλεκτικότητα της αντίδρασης και να μειωθεί η απόδοση και στις δύο περιπτώσεις. Τέλος, η αντίδραση με το αμεθυλοστυρόλιο 161ι οδηγεί στο αποκλειστικό προϊόν 162ι (α/α 10, Πίνακας 1) με απόδοση 80%, γεγονός που πιθανά οφείλεται στη δημιουργία τριτοταγούς ρίζας, η οποία είναι σταθερότερη των αντίστοιχων δευτεροταγών.

Πίνακας 1: Οξειδωτική κυκλοπροσθήκη της 4-υδροξυκουμαρίνης σε άκυκλα αλκένια με χρήση Mn(OAc)₃ 2H₂O^a.

α/α	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	Χρόνος $(h)^{\beta}$	Προϊόν ^γ	Απόδοση (%)
1	C ₆ H ₅	Н	Н	Η	1.5	163a	97
2	π -CH ₃ C ₆ H ₄	Н	Н	Н	1.5	163β	99
3	μ -CH ₃ C ₆ H ₄	Н	Н	Н	1.5	163γ	80
4	π -ClC ₆ H ₄	Н	Н	Н	1.5	163δ	51
5	π -CH ₃ OC ₆ H ₄	Н	Н	CH_3	1.5	16 3 ε	100
6	C_6H_5	CH_3	Н	Н	1.5	163στ	85
7	C_6H_5	Н	Н	C_6H_5	1.5	163ζ	33
8	C_6H_5S	Н	Н	CH_3	1.5	163η	54
9	C ₆ H ₅ S	Н	Н	C_6H_5	1.5	16 3 0	31
10	C(CH ₃)(C ₆ H ₅)	Н	Н	Н	1.5	163 ι	80

α. Συνθήκες αντίδρασης: **160** (1.98 - 2.10 mmol), **161** (4.72 – 15.63 mmol), **162** (6.00 mmol), AcOH (60 mL) β. Χρόνος αντίδρασης μετά την προσθήκη των **160** και **161** γ. Απομονωμένο προϊόν μετά τη flash χρωματογραφία στήλης.

Ο πιθανός μηχανισμός της αντίδρασης, που απεικονίζεται στο Σχήμα 40, περιλαμβάνει αρχικά την οξείδωση ενός ηλεκτρονίου της 4-υδροξυκουμαρίνης **160** από ένα ισοδύναμο Mn^{III} με σκοπό τη δημιουργία της ρίζας **164**. Η ρίζα προστίθεται στην *trans*-ανεθόλη **161ε** δίνοντας τη ρίζα **165**, η οποία οξειδώνεται από ένα δεύτερο ισοδύναμο Mn^{III} σχηματίζοντας το κατιόν **166** το οποίο κυκλοποιείται προς το επιθυμητό βενζοδιυδροφουράνιο **163**ε.



Σχήμα 40: Μηχανισμός οξειδωτικής κυκλοποίησης παρουσία Mn(OAc)₃·2H₂O της 4υδροξυκουμαρίνης με αλκένια.

Γίνεται αντιληπτό από τις αποδόσεις των προϊόντων πως οι παραπάνω οξειδωτικές κυκλοπροσθήκες παρουσιάζουν εξαιρετική τοποεκλεκτικότητα και αυτό επιβεβαιώνεται από τη φασματοσκοπία NMR, γνωρίζοντας ότι οι σταθερές σύζευξης των δύο πρωτονίων του διυδροφουρανικού δακτυλίου είναι μεγαλύτερες για το *cis*-διαστερεομερές (J = 10 - 11 Hz) σε σχέση με τις αντίστοιχες του *trans*-ισομερούς (J = 4 - 7 Hz)^{89,90}.

3.1.2 Αντιδράσεις της 4-υδροξυκουμαρίνης με κυκλικά αλκένια.

Στις ίδιες συνθήκες πραγματοποιήθηκαν και οι αντιδράσεις της 4-υδροξυκουμαρίνης με κυκλικά αλκένια οδηγώντας στα βενζο[b]διυδροφουρανικά παράγωγα **168** με καλές αποδόσεις (Σχήμα 41).



Σχήμα 41: Οζειδωτική κυκλοπροσθήκη της 4-υδροζυκουμαρίνης σε κυκλικά αλκένια με χρήση Mn(OAc)₃ 2H₂O.

Τα αποτελέσματα παρουσιάζονται στον Πίνακα 2. Οι αντιδράσεις πραγματοποιήθηκαν με σταδιακή προσθήκη διαλύματος 4-υδροξυκουμαρίνης και του αντίστοιχου κυκλικού αλκενίου σε περίσσεια σε οξικό οξύ σε διάλυμα Mn(OAc)₃·2H₂O σε οξικό οξύ, που είχε ήδη θερμανθεί για 30 λεπτά στους 85 °C, σε αδρανή ατμόσφαιρα αζώτου.

α/α	Αλκένιο	Χρόνος $(h)^{\beta}$	Προϊόν ^γ	Απόδοση (%)
1	το τ	1.5	ο ο ο ο ο ο ο ο ο ο ο ο ο ο	100
2	167β	1.5	ο	43
3	167γ	1.5	0 0 168v	92

Πίνακας 2: Οζειδωτική κυκλοπροσθήκη της 4-υδροζυκουμαρίνης σε κυκλικά αλκένια με χρήση Mn(OAc)₃ 2H₂O^α.

α. Συνθήκες αντίδρασης: **160** (1.98 - 2.10 mmol), **167** (6.58 – 10.87 mmol), **162** (6.00 mmol), AcOH (60 mL) β. Χρόνος αντίδρασης μετά την προσθήκη των **160** και **167** γ. Απομονωμένο προϊόν μετά τη flash χρωματογραφία στήλης.

Από τον Πίνακα 2 φαίνεται ότι οι αντιδράσεις που πραγματοποιήθηκαν έδωσαν προϊόντα με καλές έως υψηλές αποδόσεις. Η οξειδωτική κυκλοπροσθήκη της 4υδροξυκουμαρίνης με το ινδένιο **167***a* απέδωσε αποκλειστικά το γωνιακό *cis*βενζοφουράνιο **168***a* με πολύ υψηλή απόδοση (α/α 1, Πίνακας 2).



Η στερεοχημεία του διυδροφουρανίου **168***a* επιβεβαιώνεται με φασματοσκοπία NMR. Το πρωτόνιο στη θέση 2 εμφανίζει μια διπλή κορυφή στα 6.56 ppm με σταθερά σύζευξης J = 8.6 Hz, τιμή που αντιστοιχεί σε μεθινικό πρωτόνιο με *cis* διαμόρφωση. Το πρωτόνιο της θέσης 3 εμφανίζεται σαν πολλαπλή κορυφή στα 3.49-3.47 ppm.

3.2 Οξειδωτικές κυκλοποιήσεις της 4-υδροξυκουμαρίνης με αλκίνια παρουσία Mn(OAc)3'2H2O.

Η σύνθεση φουρανικών παραγώγων κεντρίζει το ενδιαφέρον της ευρύτερης επιστημονικής κοινότητας, καθώς συχνά αποτελούν τους μητρικούς δακτυλίους βιολογικών φυσικών προϊόντων που συναντώνται σε φυτά και σε θαλάσσιους οργανισμούς^{91–93}. Οι Ye και McKervey⁹⁴ πρότειναν την οξειδωτική κυκλοποίηση ετεροκυκλικών ενώσεων με χρήση μετάλλων, όπως Mn^{III}, Ce^{IV}, Co^{II}, Ag^I και V^V. Η οξειδωτική κυκλοποίηση β-δικαρβονυλικών ενώσεων παρουσία Mn(OAc)₃·2H₂O αποτελεί μια σχετικά εύχρηστη μέθοδο για τη σύνθεση αρωματοποιημένων διυδροφουρανικών προϊόντων με υψηλές αποδόσεις (Σχήμα 43).





Σημειώνεται πως τα αλκίνια που χρησιμοποιήθηκαν ήταν είτε εμπορικά διαθέσιμα, είτε είχαν παρασκευαστεί στο εργαστήριο^{95,96}. Όλες οι αντιδράσεις οξειδωτικής κυκλοπροσθήκης της 4-υδροξυκουμαρίνης με τα αλκίνια διεξήχθησαν σε αδρανή ατμόσφαιρα αζώτου, με σταδιακή προσθήκη διαλύματος οξικού οξέος της κουμαρίνης και του εκάστοτε αλκινίου σε περίσσεια σε διάλυμα Mn(OAc)₃·2H₂O σε οξικό οξύ, που έχει ήδη δημιουργηθεί *in situ* με θέρμανση στους 85-90 °C για 30 λεπτά. Η ανάδευση στους 90 °C συνεχίστηκε για 1.5 ώρα. Τα αποτελέσματα απεικονίζονται στον Πίνακα 3.

Πίνακας 3: Οξειδωτική κυκλοπροσθήκη της 4-υδροξυκουμαρίνης σε αλκίνια με χρήση *Mn(OAc)*₃:2H₂O^a.

α/α	R ₁	R ₂	Χρόνος $(h)^{\beta}$	Προϊόν (1) ^γ	Ποοϊόν ())	Απόδοση	(1)	Απόδοση (2)
					11potov (2) [.]	(%)		(%) ^δ
1	C ₆ H ₅	Η	1.5	172α	172α'	44		36
2	π -CH ₃ OC ₆ H ₄	Н	1.5	172β	172β'	25		33
3	π -CH ₃ C ₆ H ₄	Н	1.5	172γ	172γ'	40		11

α. Συνθήκες αντίδρασης: **160** (1.98 - 2.10 mmol), **171** (5.74 – 10.19 mmol), **162** (6.00 mmol), AcOH (60 mL) β. Χρόνος αντίδρασης μετά την προσθήκη των **160** και **171** γ. Απομονωμένο προϊόν μετά τη flash χρωματογραφία στήλης. δ. Απόδοση ανακρυσταλλωμένου προϊόντος.

Σύμφωνα με έναν πιθανό μηχανισμό που απεικονίζεται στο Σχήμα 43, η 4υδροξυκουμαρίνη 160, οξειδώνεται από ένα ισοδύναμο Mn^{III} δημιουργώντας τη ρίζα 174 στην οποία προστίθεται το αλκίνιο 171α δίνοντας τη ρίζα 175. Ακολούθως, αυτή θα οξειδωθεί από ένα δεύτερο ισοδύναμο Mn^{III} και θα σχηματιστεί το καρβοκατιόν 176. Η ακόλουθη κυκλοποίηση και η απώλεια ενός πρωτονίου οδηγεί στο φουράνιο 172α.



Σχήμα 43: Μηχανισμός οζειδωτικής κυκλοποίησης παρουσία Mn(OAc)₃2H₂O της 4υδροζυκουμαρίνης με αλκίνια.

Η οξειδωτική κυκλοπροσθήκη της 4-υδροξυκουμαρίνης με το φαινυλοακετυλένιο 171α οδηγεί σε μίγμα ισομερών, της φουροκουμαρίνης 172α και της φουροχρωμόνης 172α' με συνολική απόδοση 44% (α/α 1, Πίνακας 3). Ο διαχωρισμός του μίγματος των δύο ισομερών έγινε με flash χωματογραφία στήλης και η ταυτοποίησή τους με φασματοσκοπία NMR. Για παράδειγμα, στο φάσμα ¹Η NMR του γωνιακού παραγώγου 172α, διακρίνεται η χαρακτηριστική απλή κορυφή του πρωτονίου στη θέση 3 στα 7.28 ppm και στα 7.21 ppm για το αντίστοιχο ευθύγραμμο 172α'. Διαπιστώθηκε ότι στο φάσμα ¹Η NMR του γωνιακού ισομερούς 172α, τα ορθο πρωτόνια του αρωματικού δακτυλίου στη θέση 2 εμφανίζονται ως πολλαπλή κορυφή στα 7.58 – 7.53 ppm, ανάμεσα στα υπόλοιπα αρωματικά πρωτόνιο της θέσης 6 του δακτυλίου της 4-υδροξυκουμαρίνης, εμφανίζεται εκτός της περιοχής των αρωματικών πρωτονίων σαν πολλαπλή κορυφή στα 8.41 – 8.39 ppm. Ακολούθως, αναλύοντας το φάσμα ¹³C NMR του φουρανικού παραγώγου **172α'**, σημειώνεται ακόμη μία διαφοροποίηση, καθώς η διακριτή κορυφή στα 177.5 ppm αντιστοιχεί στο κετονικό καρβονύλιο στη θέση 5, γεγονός που οδηγεί στο συμπέρασμα ότι σχηματίζεται το γραμμικό ισομερές, αφού θεωρητικά το αναμενόμενο σήμα για τον λακτονικό άνθρακα στο γωνιακό παράγωγο **172α'** εμφανίζεται στα 152.6 ppm λόγω εκτεταμένης συζυγίας (Εικόνα 7).



Εικόνα 7: Το γωνιακό και ευθύγραμμο φουρανικό παράγωγο της ένωσης 172a και 172a'.

Ένα παράδοξο αποτέλεσμα είναι η χαμηλότερη απόδοση της ένωσης 172β σε σύγκριση με αυτήν του 172γ, δεδομένου ότι η μεθοξυομάδα είναι δότης ηλεκτρονίων, με συνέπεια να υποστηρίζει πιο εκτεταμένο συζυγιακό σύστημα στην αρωματικότητα του φουρανικού παραγώγου 172β, άρα και μεγαλύτερη σταθερότητα του προϊόντος, σε σχέση με τη μεθυλομάδα που φέρει το αλκίνιο 171γ.

3.3 Οξειδωτικές κυκλοποιήσεις της 4-υδροξυκουμαρίνης με κινναμωνικούς μεθυλεστέρες.

Κατά παρόμοιο τρόπο μελετήθηκαν και οι αντιδράσεις κινναμωνικών εστέρων με την 4-υδροξυκουμαρίνη (Σχήμα 44).



Σχήμα 44: Οζειδωτική κυκλοπροσθήκη της 4-υδροζυκουμαρίνης σε κινναμωνικούς μεθυλεστέρες με χρήση Mn(OAc)₃2H₂O.

Οι αντιδράσεις διεξήχθησαν σε αδρανή ατμόσφαιρα αζώτου, με σταδιακή προσθήκη διαλύματος οξικού οξέος της 4-υδροξυκουμαρίνης και του εκάστοτε κινναμωνικού εστέρα σε διάλυμα Mn(OAc)₃·2H₂O σε οξικό οξύ, το οποίο έχει ήδη σχηματιστεί *in situ* με θέρμανση στους 85-90 °C για 30 λεπτά. Η ανάδευση στους 90 °C συνεχίστηκε για 1.5 ώρα. Τα αποτελέσματα απεικονίζονται στον Πίνακα 4.

α/α	R ₁	R ₂	R ₃	Χρόνος (h) ^β	Προϊόν ^γ	Απόδοση (%)
1	OCH ₃	Н	Н	1.5	179α	61
2	Н	OCH ₃	Н	1.5	179β	56
3	Н	Н	OCH ₃	1.5	179γ	65
4	OCH ₃	Н	OCH ₃	15	1798	75
5	Н	OCH ₃	OCH ₃	1.5	179ε	69
6	CH ₃	Н	Н	1.5	179στ	30
7	Н	Н	OCH ₂ CHCH ₂	1.5	179ζ	14

Πίνακας 4: Οζειδωτική κυκλοπροσθήκη της 4-υδροζυκουμαρίνης σε κινναμωνικούς μεθυλεστέρες με χρήση Mn(OAc)₃ 2H₂O^α.

α. Συνθήκες αντίδρασης: **160** (1.98 - 2.10 mmol), **178** (4.50 – 5.68 mmol), **162** (6.00 mmol), AcOH (60 mL) β. Χρόνος αντίδρασης μετά την προσθήκη των **160** και **178** γ. Απομονωμένο προϊόν μετά τη flash χρωματογραφία στήλης.

Σημειώνεται πως, όπως αποδείχθηκε από τα φασματοσκοπικά δεδομένα, όλα τα προϊόντα **179** που απομονώθηκαν είχαν trans στερεοχημεία. Όπως φάνηκε από τη σειρά πειραμάτων των υποκατεστημένων μεθοξυ-κινναμωνικών μεθυλεστέρων, η θέση του υποκαταστάτη στον αρωματικό δακτύλιο δεν επηρεάζει ιδιαίτερα τη δραστικότητα του μορίου και κατ'επέκταση την απόδοση της αντίδρασης (α/α 1, 2, 3, Πίνακας 3). Το ίδιο συμβαίνει και με την εισαγωγή δύο ίδιων υποκαταστατών στον αρωματικό δακτύλιο, με την προϋπόθεση ότι δε δημιουργούνται στερεοχημικές παρεμποδίσεις. Ως αποτέλεσμα, σημειώθηκαν σχετικά καλές αποδόσεις στα αντίστοιχα προϊόντα **179δ** και **179ε** (α/α 4, 5, Πίνακας 3). Η χαμηλή απόδοση του παραγώγου **179ζ** πιθανά οφείλεται σε στερεοχημικές παρεμποδίσεις που δημιουργούνται λόγω της ογκώδους αλληλοξυ ομάδας της *ορθο* - θέσης, όπως είναι ο κινναμωνικός μεθυλεστέρας **178ζ**.

Η επιβεβαίωση της στερεοκλεκτικότητας των παραπάνω αντιδράσεων και ειδικότερα των δομών των *trans*-διυδροφουρανίων που προέκυψαν, έγινε με φασματοσκοπικά

δεδομένα, γνωρίζοντας ότι οι σταθερές σύζευξης των δύο πρωτονίων του διυδροφουρανικού δακτυλίου είναι μεγαλύτερες για το *cis*-διαστερεομερές (J = 10 -11 Hz) σε σχέση με τις αντίστοιχες του *trans*-ισομερούς (J = 4 - 7 Hz)^{89,90}. Για παράδειγμα, στο ¹H NMR της ένωσης **179α** (α/α 1, Πίνακας 4), διακρίνονται οι δύο χαρακτηριστικές διπλές κορυφές στα 7.32 ppm και στα 6.94 ppm που αντιστοιχούν στα πρωτόνια του π- υποκατεστημένου δακτυλίου (AA'BB' σύστημα, 4 πρωτόνια). Το πρωτόνιο της θέσης 2 εμφανίζεται στα 6.18 Hz με σταθερά σύζευξης J = 6.4 Hz, ίση με τη αυτήν του πρωτονίου στη θέση 3, το οποίο δίνει σήμα στα 4.34 ppm, γεγονός που επιβεβαιώνει τη *trans* διαμόρφωση της ένωσης **179α** (Εικόνα 8). Οι δύο μεθοξυομάδες της ένωσης εμφανίζονται ως δύο απλές κορυφές στα 3.84 ppm και στα 3.82 ppm. Τέλος, ο εστερικός και ο λακτονικός άνθρακας του μορίου δίνουν σήμα στα 176.7 ppm και στα 171.5 ppm αντίστοιχα, όπως φαίνεται στην Εικόνα 8.



Εικόνα 8: Trans-διαμόρφωση του διυδροφουρανικού παραγώγου 179α.

3.4 Οξειδωτικές κυκλοποιήσεις της 4-υδροξυκουμαρίνης με προπιονικούς εστέρες.

Στη συνέχεια, μελετήθηκαν οι οξειδωτικές κυκλοπροσθήκες της 4-υδροξυκουμαρίνης 160 με τους προπιονικούς αιθυλεστέρες 180 που δίνουν τα φουρανικά παράγωγα 181 (Πίνακας 5). Όλες οι αντιδράσεις πραγματοποιήθηκαν στις ίδιες συνθήκες θέρμανσης στους 85 - 90 °C για 1.5 ώρα μετά την προσθήκη της κουμαρίνης 160 και του εκάστοτε αντιδραστηρίου σε αδρανή ατμόσφαιρα αζώτου, ενώ ως οξειδωτικό χρησιμοποιείται ξανά το Mn(OAc)₃·2H₂O (Σχήμα 45).



Σχήμα 45: Οξειδωτική κυκλοπροσθήκη της 4-υδροζυκουμαρίνης σε προπιονικούς αιθυλεστέρες με χρήση Mn(OAc)₃ 2H₂O.

Πίνακας 5: Οζειδωτική κυκλοπροσθήκη της 4-υδροζυκουμαρίνης σε προπιονικούς αιθυλεστέρες με χρήση Mn(OAc)₃2H₂O^α.

α/α	R	Χρόνος (h) ^β	Προϊόν ^γ	Απόδοση (%)
1	C_6H_5	1.5	181a	33
2	Н	1.5	181β	10

α. Συνθήκες αντίδρασης: 160 (1.98 mmol), 180 (5.74 – 10.19 mmol), 162 (6.00 mmol), AcOH (60 mL) β. Χρόνος αντίδρασης μετά την προσθήκη των 160 και 180 γ. Απομονωμένο προϊόν μετά τη flash χρωματογραφία στήλης. Συγκρίνοντας τη γραμμική και τη γωνιακή διαμόρφωση του μορίου στο χώρο και λαμβάνοντας υπόψη τα φασματοσκοπικά και στερεοχημικά δεδομένα των φουρανίων που προκύπτουν, καταλήγουμε στο συμπέρασμα ότι η γωνιακή διαμόρφωση είναι αυτή που σχηματίζεται. Αυτό, άλλωστε, υποστηρίζεται και φασματοσκοπικά, αφού στα φάσματα πρωτονίου των προϊόντων δεν εμφανίζεται κάποια χαρακτηριστική κορυφή μεγαλύτερη από τα 8.00 ppm που θα μαρτυρούσε τη γραμμική διαμόρφωση του μορίου (περιπτώσεις 181i και 181i'), εφόσον εκεί θα έσχαζε το αρωματικό υδρογόνο του C-11 του κουμαρινικού δακτυλίου.

Τελικά, τα προϊόντα που διαχωρίζονται και απομονώνονται με flash χρωματογραφία στήλης είναι το τοποϊσομερές **181** (Σχήμα 45). Για παράδειγμα, διαπιστώθηκε ότι στο

φάσμα ¹Η NMR του ισομερούς **181α** (α/α 1, Πίνακας 5), τα ορθο πρωτόνια του αρωματικού δακτυλίου στη θέση 2 εμφανίζονται ως πολλαπλή κορυφή στα 7.90 – 7.92 ppm, ενώ το πρωτόνιο του C-11 σχάζεται ως πολλαπλή στα 7.93 – 7.96 ppm. Τα τρία υδρογόνα της μεθυλομάδας δίνουν σήμα μία τριπλή κορυφή στα 1.40 – 1.43 ppm και τα δύο μεθινικά πρωτόνια σχάζονται ως μία τετραπλή στα 4.46 – 4.51 ppm. Τα αρωματικά πρωτόνια της ένωσης **181α** δίνουν πολλαπλές κορυφές στα 7.54 – 7.57 ppm (1 πρωτόνιο), 7.49 – 7.51 ppm (2 πρωτόνια), 7.45 – 7.47 ppm (1 πρωτόνιο) και 7.36 – 7.40 ppm (2 πρωτόνια). Ακολούθως, αναλύοντας το φάσμα ¹³C NMR του φουρανικού παραγώγου **181α**, η διακριτή κορυφή στα 162.8 ppm αντιστοιχεί στον εστερικό άνθρακα του υποκαταστάτη της θέσης 3, ενώ το αντίστοιχο σήμα του λακτονικού άνθρακα C-5 δίνει σήμα στα 152.3 ppm. O C-2 και C-13 της ένωσης εμφανίζονται στα 156.0 ppm και οι άνθρακες της αιθυλομάδας στα 62.2 ppm και στα 14.0 ppm (Εικόνα 9).



181α

Εικόνα 9: Το ισομερές 181α.

Η οξειδωτική κυκλοπροσθήκη της 4-υδροξυκουμαρίνης με τον π-μεθοξυπροπιονικό κινναμωνικό μεθυλεστέρα **182** οδηγεί στην αποκλειστική δημιουργία του φουρανίου **183** με απόδοση 94% (Σχήμα 46).



Σχήμα 46: Οζειδωτική κυκλοπροσθήκη της 4-υδροζυκουμαρίνης στον πμεθοζυπροπιονικό κινναμωμικό μεθυλεστέρα 182 με χρήση Mn(OAc)₃.2H₂O.

Η αντίδραση πραγματοποιήθηκε στις ίδιες συνθήκες με τους προπιονικούς αιθυλεστέρες και παρουσιάζει εξαιρετική τοποεκλεκτικότητα, όπως φαίνεται από το

πρωτονιακό φάσμα της ένωσης, αφού μετά από ανάλυση του προϊόντος, παρατηρήθηκε μόνο η δημιουργία του ισομερούς **183**. Συγκεκριμένα, στο φάσμα του παραγώγου **183** διακρίνεται η π-υποκαταστάση στο *AA'BB'* σύστημα που προκύπτει από τα σήματα των πρωτονίων του π-C₆H₅OCH₃ στο μόριο της ένωσης στα 6.97 ppm και στα 7.82 ppm σαν διπλές κορυφές, όπως φαίνεται στην Εικόνα 10. Τα αρωματικά πρωτόνια της ένωσης δίνουν σήμα στα 7.97 – 7.99 ppm (1 πρωτόνιο), 7.47 – 7.54 ppm (1 πρωτόνιο), 7.29 – 7.37 ppm (1 πρωτόνιο) και 6.90 ppm (1 πρωτόνιο). Τα πρωτόνια των μεθοξυ ομάδων εμφανίζονται σαν απλές κορυφές στα 3.85 ppm και στα 3.97 ppm (Εικόνα 10).



183

Εικόνα 10: Δομή του φουρανικού παραγώγου 183.

3.5 Οξειδωτικές κυκλοποιήσεις της 4-υδροξυ-6-μεθυλο-2-πυρόνης παρουσία Mn(OAc)₃·2H₂O.

Παράγωγα των πυραν-2-όνων βρίσκονται σε μεγάλο αριθμό φυσικών προϊόντων και είναι υπεύθυνα για ένα ευρύ φάσμα βιολογικών ιδιοτήτων, π.χ. αντιβιοτικά, αντιμυκητιασικά, κυτταροτοξικά, νευροτοξικά, φυτοτοξικά, κ.λπ.⁹⁷. Οι πυρόνες αποτελούν επομένως μια σημαντική κατηγορία ενώσεων και για αυτό αξιοποιήθηκε η 4-υδροξυ-6-μεθυλο-2-πυρόνη **184** (Εικόνα 11), που είναι εμπορικά διαθέσιμη, ως υπόστρωμα για τις παρούσες οξειδωτικές κυκλοποιήσεις (Πίνακας 6).

184

Εικόνα 11: Δομή της 4-υδροξυ-6-μεθυλο-2-πυρόνης.

Όλες οι αντιδράσεις της 4-υδροξυ-6-μεθυλο-2-πυρόνης **184** με τα παραπάνω αντιδραστήρια έγιναν σε αδρανή ατμόσφαιρα αζώτου, με σταδιακή προσθήκη διαλύματος οξικού οξέος της πυρόνης **184** και του εκάστοτε αντιδραστηρίου **185** σε διάλυμα Mn(OAc)₃·2H₂O σε οξικό οξύ, που έχει ήδη σχηματιστεί *in situ* με θέρμανση στους 85-90 °C για 30 λεπτά. Η ανάδευση στους 90 °C συνεχίστηκε για 1.5 ώρα.

Η τοποεκλεκτικότητα των αντιδράσεων και οι δομές των προϊόντων επιβεβαιώνονται από τα φασματοσκοπικά δεδομένα. Όπως παρουσιάζεται στον Πίνακα 6, η πυρόνη 184 είναι κατάλληλο υπόστρωμα για αυτές τις κυκλοπροσθήκες, καθώς δίνει προϊόντα με σχετικά καλές αποδόσεις.



Σχήμα 45: Οζειδωτική κυκλοπροσθήκη της 4-υδροζυ-6-μεθυλο-2-πυρόνης 184 στο στυρόλιο 185α με χρήση Mn(OAc)₃·2H₂O.

Αρχικά, εξετάστηκε η οξειδωτική κυκλοπροσθήκη της πυρόνης 184 με το στυρόλιο 185α (Σχήμα 45). Από την αντίδραση απομονώθηκε αποκλειστικά το γωνιακό διυδροφουρανικό παράγωγο 186α με απόδοση 53%. Στο φάσμα 1Η NMR της ένωσης εμφανίζονται οι χαρακτηριστικές κορυφές των δύο πρωτονίων στη θέση 3 σαν διπλές διπλών στα 3.51 - 3.41 ppm και στα 3.08 – 2.99 ppm. Το πρωτόνιο στη θέση 2 σχάζεται σα μία πολλαπλή κορυφή στα 5.91 – 5.84 ppm, ενώ το πρωτόνιο της θέσης 8 δίνει μία απλή κορυφή στα 6.00 ppm και τα πρωτόνια της μεθυλομάδας αντιστοιχούν σε μια απλή κορυφή στα 2.26 ppm (Εικόνα 12). Η γωνιακή διαμόρφωση του προϊόντος επιβεβαιώνεται και από το φάσμα 13C NMR, καθώς εμφανίζεται χαρακτηριστικά η κορυφή του λακτονικού άνθρακα C5 στα 165.5 ppm. Ο άνθρακας της μεθυλομάδας δίνει σήμα στα 20.4 ppm, ενώ ο C3 στα 33.9 ppm. Τέλος, ο άνθρακας της θέσης 4 εμφανίζεται στα 99.1 ppm και ο C2 στα 87.4 ppm, όπως απεικονίζεται στην Εικόνα 12.



186α

186α'

Εικόνα 12: Δομές του γωνιακού **186α** και του ευθύγραμμου διυδροφουρανικού παραγώγου **186α**'.



Σχήμα 46: Οξειδωτική κυκλοπροσθήκη της 4-υδροζυ-6-μεθυλο-2-πυρόνης **184** σε αλκίνια με χρήση Mn(OAc)₃2H₂O.

Πίνακας 7: Οξειδωτικές κυκλοποιήσεις της 4-υδροζυ-6-μεθυλο-2-πυρόνης 184 παρουσία Mn(OAc)₃ 2H₂O^a.





α. Συνθήκες αντίδρασης: 184 (1,98 mmol), 187 (5.98 – 9.80 mmol), 162 (6.00 mmol), AcOH (60 mL) β. Χρόνος αντίδρασης μετά την προσθήκη των 184 και 187 γ. Απομονωμένο προϊόν μετά τη flash χρωματογραφία στήλης. Με την ίδιο τρόπο μελετήθηκαν και οι οξειδωτικές κυκλοπροσθήκες της πυρόνης 184 με τα αλκίνια 187β-στ (Πίνακας 7). Όπως έδειξαν τα φασματοσκοπικά αποτελέσματα, τα μίγματα που προκύπτουν φέρουν και τα δύο τοποϊσομερή, όπως παρουσιάζεται στο Σχήμα 47, όπου για παράδειγμα απεικονίζεται η οξειδωτική κυκλοπροσθήκη της πυρόνης 184 με τα φαινυλοακετυλένιο 187β. Με το σχηματισμό του φουρανικού δακτυλίου στο μόριο της ένωσης, η ευθύγραμμη διαμόρφωση των εκάστοτε παραγώγων καθίσταται η πλέον σταθερότερη σε σχέση με τη

διμεθυλοακετάλη που σχηματιζόταν στα ευθύγραμμα διυδροφουρανικά παράγωγα που προέκυπταν από τις οξειδωτικές κυκλοπροσθήκες με τα αλκένια. Ωστόσο, σημειώνεται ότι το γωνιακό ισομερές ήταν σε όλες τις περιπτώσεις σε μεγαλύτερη αναλογία από το ευθύγραμμο. Ένα παράδοξο είναι η πολύ χαμηλή απόδοση του φουρανίου **188δ**, αφού λόγω εκτεταμένης συζυγίας που οφείλεται στην μεθοξυομάδα που φέρει το φαινυλοακετυλένιο **187δ**, αναμένεται μεγαλύτερη σταθερότητα στο προϊόν λόγω απεντοπισμού του φορτίου σε όλο το μόριο της ένωσης.



Σχήμα 47: Οξειδωτική κυκλοπροσθήκη της 4-υδροζυ-6-μεθυλο-2-πυρόνης 184 στο φαινυλοακετυλένιο 187β με χρήση Mn(OAc)₃·2H₂O.

3.6 Οξειδωτικές κυκλοποιήσεις της ναφθαλενοτριόνης παρουσία Mn(OAc)3^{,2}H2O.

Στη συνέχεια των πειραματικών δοκιμών, χρησιμοποιήθηκε ως υπόστρωμα η 2υδροξυ-1,4-ναθφοκινόνη **189** (Εικόνα 13). Οι ναφθοκινόνες αποτελούν το μητρικό σκελετό πολλών φυσικών προϊόντων, τα παράγωγα των οποίων βρέθηκαν να παρουσιάζουν ένα εύρος φαρμακολογικών ιδιότητων, συμπεριλαμβανομένων των αντιβακτηριακών, αντικών, αντικαρκινικών και αντιμυκητιακών. Αυτές οι ιδιότητες οφείλονται στην παρεμβολή των κινονών κατά την κυτταρική αναπνοή στους οργανισμούς με το σχηματισμό ριζών, οι οποίες συμμετέχουν στην ηλεκτρονιακή μεταφορά με αναγωγικές διαδικασίες⁹⁸. Η **189** αποτελεί, επομένως, ένα ενεργό υπόστρωμα για οξειδωτικές κυκλοποιήσεις παρουσία Mn(OAc)₃·2H₂O (Πίνακας 8).



Εικόνα 13: Δομή της 2-υδροξυ-1,4-ναφθοκινόνης.

Πίνακας 8: Οζειδωτικές κυκλοποιήσεις της 2-υδροζυ-1,4-ναφθοκινόνης παρουσία Mn(OAc)3²H₂O^a.



α. Συνθήκες αντίδρασης: **189** (2.00-2.01 mmol), **190** (6.89 – 9.62 mmol), **162** (6.00 mmol), AcOH (60 mL) β. Χρόνος αντίδρασης μετά την προσθήκη των **189** και **190** γ. Απομονωμένο προϊόν μετά τη flash χρωματογραφία στήλης.

Όπως φαίνεται από τον Πίνακα 8, οι αποδόσεις των προϊόντων που έδωσε η ναφθοκινόνη είναι χαμηλές, ειδικά αν τις συγκρίνουμε με τις αντίστοιχες αντιδράσεις

που πραγματοποιήθηκαν με υπόστρωμα την 4-υδροξυκουμαρίνη. Αυτή η διαφορά πιθανά οφείλεται στο ότι τα παράγωγα από την αντίδραση της υδροξυκουμαρίνης με αλκένια και αλκίνια παρουσιάζουν εκτεταμμένο συζυγιακό σύστημα σε σχέση με εκείνα από την αντίδραση της ναφθαλενοτριόνης με τα ίδια αντιδραστήρια που παρουσιάζουν πιο περιορισμένο συζυγιακό σύστημα. Επιπρόσθετα, στην περίπτωση της ναφθοκινόνης είναι ευκολότερο να προκύψουν μίγματα των διαστερεομερών των εκάστοτε προϊόντων, γωνιακά και γραμμικά μόρια, αφού το καρβονύλιο εστεροποιείται πιο εύκολα σε σχέση με το λακτονικό, όπως συμβαίνει στην περίπτωση με το φαινυλοακετυλένιο **190β**, όπου προκύπτει μίγμα του ευθύγραμμου και του γωνιακού ισομερούς. Αυτό έχει ως αποτέλεσμα τη περαιτέρω μείωση της απόδοσης των παραγώγων.

3.7 Σύνθεση διυδροφουρανίων μέσω του υλιδίου της πυριδίνης.

Τα 2,3-διυδροφουράνια χρησιμεύουν ως πολύτιμα ενδιάμεσα στη σύνθεση φυσικών και φαρμακευτικών προϊόντων^{99–101}. Μια αποτελεσματική συνθετική διαδικασία για την παρασκευή παραγώγων των 2,3-διυδροφουρανίων αναπτύχθηκε με τη χρήση ενός υλιδίου της πυριδίνης. Είναι μια αντίδραση δύο σταδίων, που ξεκινά από πυριδίνη, μια αρωματική αλδεΰδη, την 4-υδροξυκουμαρίνη **160** ή και άλλες β-δικαρβονυλικές ενώσεις, α-φαινακυλοβρωμίδιο ή π-νιτροβενζυλοβρωμίδιο ή βρωμοξικός μεθυλεστέρας και τριαιθυλαμίνη ως καταλύτη σε ακετονιτρίλιο και δίνει ικανοποιητικά αποτελέσματα.



Σχήμα 48: Σύνθεση των 2,3-διυδροφουρο[3,2-c]χρωμεν-4-ονών **194** μέσω υλιδίου της πυριδίνης.

Σημειώνεται πως το φαινακυλοβρωμίδιο **192**γ παρασκευάστηκε στο εργαστήριο, ενώ όλα τα υπόλοιπα αντιδραστήρια είναι εμπορικά διαθέσιμα. Όλες οι αντιδράσεις της 4υδροξυκουμαρίνης **160** με τις εκάστοτε αλδεΰδες **193** και τα βενζυλοβρωμίδια **192**, όπως και με τον βρωμοξικό μεθυλεστέρα **192**α, πραγματοποιήθηκαν με προσθήκη της τριαιθυλαμίνης έπειτα από δύο ώρες βρασμού του διαλύματος της **160** με τα υπόλοιπα αντιδραστήρια σε διαλύτη ακετονιτρίλιο. Ο βρασμός συνεχίστηκε για 24 ώρες. Τα αποτελέσματα απεικονίζονται στον Πίνακα 8.

α/α	192	193	Χρόνος $(h)^{\beta}$	Προϊόν ^γ	Απόδοση (%)
1	BrCH ₂ CO ₂ CH ₃	π- CH ₃ C ₆ H ₄ CHO	24	194a	59
2	π - NO ₂ C ₆ H ₄ CH ₂ Br	π- CH ₃ C ₆ H ₄ CHO	24	194β	39
3	C ₆ H ₅ COCH ₂ Br	π- CH ₃ C ₆ H ₄ CHO	24	194γ	29
4	BrCH ₂ CO ₂ CH ₃	π- CH ₃ OC ₆ H ₄ CHO	24	194δ	40
5	π - NO ₂ C ₆ H ₄ CH ₂ Br	π- CH ₃ OC ₆ H ₄ CHO	24	194ε	52
6	C ₆ H ₅ COCH ₂ Br	π- CH ₃ OC ₆ H ₄ CHO	24	194στ	43
7	π- CH ₃ OC ₆ H ₄ CHO	π- CH ₃ OC ₆ H ₄ CHO	24	194ζ	32
8	π - NO ₂ C ₆ H ₄ CH ₂ Br	o- CH ₃ C ₆ H ₄ CHO	24	194η	20
9	C ₆ H ₅ COCH ₂ Br	o- CH ₃ C ₆ H ₄ CHO	24	1940	64
10	π - NO ₂ C ₆ H ₄ CH ₂ Br	μ- CH ₃ OC ₆ H ₄ CHO	24	194 ι	21
11	BrCH ₂ CO ₂ CH ₃	o,π-(CH ₃ O) ₂ C ₆ H ₃ CHO	24	194к	100
12	π - NO ₂ C ₆ H ₄ CH ₂ Br	o,π-(CH ₃ O) ₂ C ₆ H ₃ CHO	24	194λ	52
13	C ₆ H ₅ COCH ₂ Br	o,π-(CH ₃ O) ₂ C ₆ H ₃ CHO	24	194 µ	100
14	BrCH ₂ CO ₂ CH ₃	o,µ-(CH ₃ O) ₂ C ₆ H ₃ CHO	24	194v	65
15	π - NO ₂ C ₆ H ₄ CH ₂ Br	π- ClC ₆ H ₄ CHO	24	194ξ	8
16	C ₆ H ₅ COCH ₂ Br	π- ClC ₆ H ₄ CHO	24	1940	65
17	π - NO ₂ C ₆ H ₄ CH ₂ Br	μ- ClC ₆ H ₄ CHO	24	194π	17
18	C ₆ H ₅ COCH ₂ Br	μ- ClC ₆ H ₄ CHO	24	194ρ	47
19	π - NO ₂ C ₆ H ₄ CH ₂ Br	o- ClC ₆ H ₄ CHO	24	194σ	16
20	C ₆ H ₅ COCH ₂ Br	o- ClC ₆ H ₄ CHO	24	194τ	19

Πίνακας 9: Σύνθεση των διυδροφουρανικών παραγώγων 194.

α. Συνθήκες αντίδρασης: 160 (1.98 – 2.65 mmol), 192 (1.97 - 2.76 mmol), 193 (1.97 - 4.00 mmol), πυριδίνη (5.00 – 5.82 mmol), Et₃N (5.00 – 6.00 mmol), MeCN (10 mL) β. Χρόνος αντίδρασης μετά την προσθήκη της Et₃N γ.
Απομονωμένο προϊόν με flash χρωματογραφία στήλης.

Όλες οι αντιδράσεις σύνθεσης των διυδροφουρανικών παραγώγων **194** έγιναν με βρασμό 24 ωρών σε διαλύτη ακετονιτρίλιο. Όλα τα προϊόντα έχουν ταυτοποιηθεί με IR, ¹H και ¹³C NMR φάσματα και απομονώθηκαν με *flash* χρωματογραφία στήλης σε

μέτριες έως καλές αποδόσεις. Στην περίπτωση του παραγώγου **194**β (Εικόνα 14), στο ¹H NMR της ένωσης, φαίνονται οι χαρακτηριστικές διπλές κορυφές του συστήματος *AA'XX'* των νιτροϋποκατεστημένων πρωτονίων που φέρει η ένωση στη θέση 2 σε δ 8.29 ppm και 7.53 ppm. Τα αρωματικά πρωτόνια του *AA'BB'* συστήματος του μεθυλοϋποκαταστάτη στη θέση 3, σχάζονται ως μία τετραπλή κορυφή στα 7.17 – 7.23 ppm. Το πρωτόνιο της θέσης 2 εμφανίζεται ως μία διπλή κορυφή στα 5.30 ppm με σταθερά σύζευξης 6.7 Hz, ενώ το πρωτόνιο της θέσης 3, με ίδια σταθερά σύζευξης, σχάζεται και αυτό σα διπλή σε μικρότερη τιμή στα 4.54 ppm. Επιβεβαιώνεται, έτσι, η *trans* στερεοχημεία των διυδροφουρανικών ενώσεων που προκύπτουν με χρήση του υλιδίου της πυριδίνης.



Εικόνα 14: Δομή του διυδροφουρανικού παραγώγου 194β.

Η φασματοσκοπία ¹Η NMR έδειξε ότι τα 2,3-διυδροφουράνια που προκύπτουν είναι *trans* ισομερή⁷³, γεγονός που υποστηρίζεται από την ενδομοριακή S_N2 υποκατάσταση που λαμβάνει χώρα κατά το τελευταίο βήμα στο οποίο το πυρηνόφιλο προσβάλει από την αντίθετη πλευρά τον ηλεκρονιόφιλο άνθρακα του καρβανιόντος που φέρει την αποχωρούσα ομάδα του πυριδιλίου για να γίνει η εισαγωγή, στη συνέχεια, μιας μεγαλύτερης ομάδας, όπως είναι για παράδειγμα η νιτροφαίνυλο ομάδα. Ο βαθμός βασικότητας του υλιδίου της πυριδίνης είναι σημαντικός, αφού καθορίζεται ως ένα ποσοστό η πυρηνοφιλία του¹⁰² και, κατ' επέκταση, η δραστικότητά του στις αντιδράσεις που συμμετέχει. Ο μηχανισμός της αντίδρασης (Σχήμα 37) και οι συνθήκες της σειράς πειραμάτων που ακολουθούν είναι κοινές σε όλες τις περιπτώσεις^α.

Στη συνέχεια, χρησιμοποιήθηκε η π-μεθοξυβενζαλδεΰδη **193** (α/α 4-7, Πίνακας 9), η οποία έδωσε ικανοποιητικά αποτελέσματα. Τα προϊόντα απομονώθηκαν με μέτριες αποδόσεις.

Με σκοπό να μελετηθεί η επίδραση της θέσης του υποκαταστάτη της βενζαλδεΰδης στην απόδοση της αντίδρασης, χρησιμοποιήθηκαν η *ορθο*-μεθυλοβενζαλδεΰδη (α/α 8, 9, Πίνακας 9) και η μετα-μεθοξυβενζαλδεΰδη (α/α 10, Πίνακας 9). Από τα αποτελέσματα των αντιδράσεων, παρατηρείται ότι η αλλαγή στη θέση του υποκαταστάτη της βενζαλδεΰδης δεν επιφέρει καμία ουσιαστική αλλαγή.

Για αυτό το λόγο, αποφασίστηκε η χρήση περισσότερων από έναν υποκαταστατών, αξιοποιώντας σαν αρχικά αντιδραστήρια την 2,4-διμεθοξυβενζαλδεΰδη (α/α 11, 12, 13, Πίνακας 9) και την 2,3-διμεθυξυβενζαλδεΰδη (α/α 14, Πίνακας 9). Οι αποδόσεις των προϊόντων που σχηματίστηκαν είναι εμφανώς βελτιωμένες, γεγονός που πιθανά οφείλεται στην ένταξη περισσότερων υποκαταστατών που είναι δότες ηλεκτρονίων, όπως οι μεθοξυ-ομάδες, οι οποίες έχουν την ικανότητα να σταθεροποιούν, επεκτείνοντας το συζυγιακό σύστημα των διυδροφουρανικών αυτών παραγώγων.

Τέλος, χρησιμοποιήθηκαν οι χλωροβενζαλδεΰδες **193** (α/α 15 – 20, Πίνακας 9), οι οποίες έδωσαν τα αποτελέσματα που απεικονίζονται στον Πίνακα 9. Όλα τα προϊόντα έχουν ταυτοποιηθεί με ¹Η και ¹³C NMR φάσματα και απομονώθηκαν με flash χρωματογραφία στήλης σε χαμηλές έως μέτριες αποδόσεις (8 – 65 %).

Ως υπόστρωμα για τις παρούσες συνθέσεις διυδροφουρανίων χρησιμοποιήθηκε και η 4-υδροξυ-6-μεθυλο-2-πυρόνη **184**, η οποία έδωσε προϊόντα με χαμηλή έως καλή απόδοση (Σχήμα 49, Πίνακας 10).



195

Σχήμα 49: Σύνθεση των διυδροφουρανικών παραγώγων **195** με αρχικό υπόστρωμα την πυρόνη **184** μέσω υλιδίου της πυριδίνης.

α/α	192	193	Χρόνος ^β	Προϊόν ^γ	Απόδοση (%)
1	BrCH ₂ CO ₂ CH ₃	π-CH ₃ OC ₆ H ₄ CHO	24	195a	70
2	π -NO ₂ C ₆ H ₄ CH ₂ Br	π -CH ₃ OC ₆ H ₄ CHO	24	195β	68
3	C ₆ H ₅ COCH ₂ Br	π -CH ₃ OC ₆ H ₄ CHO	24	195γ	15
4	C ₆ H ₅ COCH ₂ Br	o,π-(CH ₃ O) ₂ C ₆ H ₃ CHO	24	195 δ	50

Πίνακας 10: Σύνθεση των διυδροφουρανικών παραγώγων 195.

α. Συνθήκες αντίδρασης: **160** (1.98 – 2.00 mmol), **192** (1.99 - 2.28 mmol), **193** (1.97 - 2.14 mmol), πυριδίνη (5.00 mmol), Et₃N (5.00 mmol), MeCN (10 mL) β. Χρόνος αντίδρασης μετά την προσθήκη της Et₃N γ. Απομονωμένο προϊόν με flash χρωματογραφία στήλης.

Kai oi τέσσερις αντιδράσεις σύνθεσης των διυδροφουρανικών παραγώγων **195** έγιναν με βρασμό 24 ωρών σε διαλύτη ακετονιτρίλιο. Όλα τα προϊόντα έχουν ταυτοποιηθεί με ¹Η καi ¹³C NMR φάσματα και απομονώθηκαν με flash χρωματογραφία στήλης σε χαμηλές έως μέτριες αποδόσεις. Στην περίπτωση του παραγώγου **195***a*, στο ¹Η NMR της ένωσης, φαίνονται οι χαρακτηριστικές διπλές κορυφές των δύο πρωτονίων των C-2 και C-3 στα 5.02 ppm (J = 5.03 Hz) και 4.52 ppm (J = 4.98 Hz), επιβεβαιώνοντας την *trans* στερεοχημεία του προϊόντος, με τους παραπάνω άνθρακες να δίνουν κορυφές στα 88.8 ppm και 48.7 ppm. Τα πρωτόνια των δύο μεθοξυομάδων εμφανίζονται στα 3.74 και 3.67 ppm σαν απλές κορυφές, ενώ οι αντίστοιχοι άνθρακες στα 55.2 και 52.8 ppm. Τα μεθυλικά πρωτόνια του C-7, ο οποίος δίνει σήμα στα 20.3 ppm, σχάζονται σαν απλή κορυφή στα 2.17 ppm. Το πρωτόνιο του C-8 δίνει μία απλή κορυφή στα 6.06 ppm και η *π*-υποκατάσταση με τη μορφή *AA* '*BB*' σαν δύο διπλές κορυφές που εμφανίζονται στα 7.09 και στα 6.79 ppm, ενώ ο λακτονικός C-5 στα 160.7 ppm.

3.8 Αντιδράσεις διυδροβενζοφουρανικών παραγώγων με 2,3-διχλωρο-5,6δικυανο-1,4-βενζοκινόνη (DDQ).

Μετά τη σύνθεση των διυδροβενζοφουρανικών παραγώγων, μελετήθηκε η μετατροπή τους σε βενζο[b]φουρανικά παράγωγα μέσω της αρωματοποίησης τους με χρήση DDQ σε διαλύτη ακετονιτρίλιο. Στη βιβλιογραφία αναφέρονται ποικίλες μέθοδοι αρωματοποίησης, όπως είναι η χρήση MnO₂ σε ακετονιτρίλιο, το οποίο, ωστόσο, δεν οδηγεί σε προϊόντα με καλές αποδόσεις¹⁰³. Επιπρόσθετα, συχνά χρησιμοποιείται και το στοιχειακό θείο, το οποίο απαιτεί υψηλές θερμοκρασίες (>200 °C)¹⁰⁴. Το DDQ ή

αλλιώς 2,3-διχλωρο-5,6-δικυανο-1,4-βενζοκινόνη είναι ένα εμπορικά διαθέσιμο αντιδραστήριο, το οποίο δρα σα δέκτης ριζών στις αντιδράσεις που συμμετέχει οδηγώντας έτσι στην απόσπαση των πρωτονίων από τις θέσεις 2 και 3 του διυδροφουρανικού δακτυλίου, μετατρέποντας τις αρχικές ενώσεις σε φουρανικά παράγωγα¹⁰⁵, σύμφωνα με τη γενική αντίδραση που απεικονίζεται στο Σχήμα 54. Σε αυτό το πλαίσιο, μελετήθηκε η μετατροπή των διυδροβενζοφουρανικών παραγώγων προς βενζο[b]φουρανικά παράγωγα με DDQ σε ακετονιτρίλιο (Πίνακας 11).



Σχήμα 50: Αντίδραση οζείδωσης με DDQ του διυδροφουρανικού παραγώγου προς το φουρανικό παράγωγο **196**.

Η ταυτοποίηση των προϊόντων έγινε εύκολα με φασματοσκοπικά δεδομένα, αφού στο ¹Η NMR της πλήρως αρωματοποιημένης ένωσης εξαλείφονται οι χαρακτηριστικές κορυφές που αντιστοιχούν στα πρωτόνια των ανθράκων C-2 και C-3 του φουρανικού δακτυλίου. Η ολοκλήρωση της αντίδρασης λαμβάνει χώρα, όταν αντιδράσει πλήρως το αρχικό διυδροβενζοφουράνιο με την απαιτούμενη ποσότητα DDQ, κάτι που γίνεται αντιληπτό με τον τακτικό έλεγχο του μίγματος της αντίδρασης με χρωματογραφία λεπτής στιβάδας (TLC). Τα βενζο[b]φουρανικά προϊόντα

α/α	Διυδροφουρανικό παράγωγο	R ₁	R ₂	Χρόνος (h)	Προϊόν ^β	Απόδοση (%)
1	163a	C ₆ H ₅	Н	48	196a	83
2	163β	π - CH ₃ C ₆ H ₄	Н	48	196β	70
3	179a	π- CH ₃ OC ₆ H ₄	CH ₃ CO ₂	48	196γ	50
4	183a	CH ₃ CO ₂	π- CH ₃ OC ₆ H ₄	48	196 δ	65
5	183 ε	π- CH ₃ OC ₆ H ₄ CO	π- CH ₃ OC ₆ H ₄	48	196 ε	73
6	194μ	C ₆ H ₅ CO-	π, o- (CH ₃ O) ₂ C ₆ H ₃	48	196στ	73

Πίνακας 11: Μετατροπή διυδροβενζοφουρανικών παραγώγων προς βενζο[b]φουράνια με DDQ^α.

α. Συνθήκες αντίδρασης: Διυδροφουρανικό παράγωγο (0.23 – 0.83 mmol), DDQ (1.26 – 4.00 mmol), CH₃CN (10 mL), θερμοκρασία βρασμού 100-120 °C, β. Απομονωμένο προϊόν μετά τη flash χρωματογραφία στήλης.

Η διαδικασία που ακολουθήθηκε περιλαμβάνει τον βρασμό του μείγματος του διυδροβενζοφουρανικού παραγώγου και DDQ σε ακετονιτρίλιο για 48 ώρες. Όπως φαίνεται και στον Πίνακα 14, η αντίδραση έδωσε ικανοποιητικές αποδόσεις με την αναλογία του διυδροφουρανικού παραγώγου προς DDQ να είναι ιδανικά 1:5. Οι μικρές αποκλίσεις που παρατηρούνται στις αποδόσεις αποδεικνύουν πως η θέση και το πλήθος των υποκαταστατών δεν έχουν σημαντικό ρόλο στην αντίδραση. Τα ¹Η και ¹³C NMR φάσματα του παραγώγου **196**β (Σχήμα 51) αναλύονται ως παράδειγμα (βλ. Παράρτημα).



Σχήμα 51: Αντίδραση οξείδωσης με DDQ του διυδροφουρανικού παραγώγου 163β. Διακρίνεται η χαρακτηριστική απλή κορυφή του πρωτονίου της θέσης 3 στα 7.11 ppm με τον αντίστοιχο άνθρακα να δίνει σήμα 101.9 ppm. Τα αρωματικά πρωτόνια του υποκαταστάτη της θέσης 2 εμφανίζονται σαν AA'BB' σύστημα στα 7.28 ppm και 7.70 ppm με τους άνθρακές τους να δίνουν κορυφές στα 130.5, 129.7, 126.2 και 124.5 ppm. Τα πρωτόνια της μεθυλομάδας σχάζονται σα μία απλή κορυφή στα 2.42
ppm και ο μεθυλικός άνθρακας στα 21.4 ppm. Το πρωτόνιο του C-11 εμφανίζεται στα 7.95 ppm σα μία διπλή, το πρωτόνιο του C-10 σα μία πολλαπλή στα 7.55 – 7.51 ppm, του C-9 σα μία τριπλή στα 7.40 – 7.37 ppm και του C-8 σα μία διπλή στα 7.46 ppm, ενώ ο λακτονικός άνθρακας C-5 δίνει σήμα σε δ 156.9 ppm.

3.9 Αρωματοποιήσεις διυδροφουρανικών παραγώγων με χρήση στοιχειακού θείου.

Η ανάπτυξη της «πράσινης» Χημείας έχει αρχίσει και απασχολεί ιδιαίτερα την επιστημονική κοινότητα τα τελευταία χρόνια και ιδιαίτερα τους οργανικούς συνθετικούς χημικούς με στόχο τη σύνθεση φαρμακευτικών παρασκευασμάτων¹⁰⁶. Με σκοπό την αρωματοποίηση των διυδροφουρανικών παραγώγων που προέκυψαν από τις οξειδωτικές κυκλοποιήσεις αλλά και από τη χρήση του υλιδίου της πυριδίνης, αξιοποιήθηκε ένα οικονομικότερο εργαστηριακό αντιδραστήριο, το θείο¹⁰⁷. Η αφυδρογόνωση των διυδροφουρανίων αυτών μπορεί να οδηγήσει σε ποικίλα αρωματικά συστήματα με ιδιαίτερη βιολογική αξία¹⁰⁸. Στις παρούσες αντιδράσεις, απαιτήθηκαν υψηλές θερμοκρασίες (200 - 220 °C) για την ανάμειξη του αρχικού κουμαρινικού παραγώγου με περίσσεια ποσότητας στοιχειακού θείου σε ανοιχτό θερμαντικό σωλήνα με βαριά τοιχώματα, όπως φαίνεται στο Σχήμα 60. Τα αποτελέσματα απεικονίζονται στον Πίνακα 20.



Σχήμα 52: Αντίδραση οζείδωσης με θειάφι ενός διυδροφουρανικού παραγώγου προς το φουρανικό παράγωγο **197**.

α/α	Διυδροφουρανικό παράγωγο	R ₁	R ₂	Χρόνος (h)	Προϊόν ^β	Απόδοση (%)
1	1940	C ₆ H ₅ CO	π -ClC ₆ H ₄	48	197α	30
2	194γ	C ₆ H ₅ CO	π -CH ₃ C ₆ H ₄	48	197β	15
3	163α	C_6H_5	Н	48	197γ	8

Πίνακας 12: Μετατροπή διυδροβενζοφουρανικών παραγώγων προς βενζο[b]φουράνια με θειάφι^α.

α. Συνθήκες αντίδρασης: Διυδροφουρανικό παράγωγο (0.19 – 0.25 mmol), θειάφι (15.63 mmol), θερμοκρασία 200-220 °C, β. Απομονωμένο προϊόν μετά τη flash χρωματογραφία στήλης.

Όπως φαίνεται και από τα αποτελέσματα του Πίνακα 12, οι αποδόσεις των προϊόντων είναι αρκετά χαμηλές. Το γεγονός αυτό μπορεί να οφείλεται σε πιθανή αποσύνθεση που συνέβη στις υψηλές θερμοκρασίες που απαιτεί η αντίδραση.

4. ΠΕΙΡΑΜΑΤΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

4.1 Γενικές μέθοδοι/ Συσκευές - Όργανα

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

Τα φάσματα υπερύθρου καταγράφηκαν με φασματοφωτόμετρο τύπου Schimatzu είτε σε υγρό υμένιο (neat) σε πλακίδια χλωριούχου νατρίου, είτε με τη μορφή παστίλιας χλωριούχου καλίου.

Τα φάσματα πυρηνικού μαγνητικού συντονισμού λήφθηκαν με φασματόμετρο Bruker AC-250 και AMX-400. Στα φάσματα ¹Η και ¹³C NMR οι τιμές της χημικής μετατόπισης δίνονται σε ppm. Τα ¹Η NMR φάσματα παρουσιάζονται ως εξής: χημική μετατόπιση σε μέρη ανά εκατομμύριο σε σχέση με το τετραμεθυλοσιλάνιο (πολλαπλότητα, σταθερά σύζευξης, ολοκλήρωση). Οι συντομεύσεις χρησιμοποιούνται ως εξής : s απλή κορυφή, d διπλή, t τριπλή, q τετραπλή και m πολλαπλή κορυφή. Στα ¹³C NMR φάσματα, το (+) αντιστοιχεί στους άνθρακες που εμφανίζονται θετικά στο DEPT και το (-) στους άνθρακες που εμφανίζονται αρνητικοί στο DEPT. Οι άνθρακες που δεν εμφανίζονται στο DEPT δε φέρουν κάποιο συμβολισμό.

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

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

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

4.2 Αντιδράσεις α,β-δικαρβονυλικών ενώσεων με αλκένια.

Γενική Μέθοδος

Ένα διάλυμα α,β-δικαρβονυλικής ένωσης (2.00 mmol) και αλκενίου (4.72 – 15.63 mmol) σε οξικό οξύ (30 mL) προστίθεται στάγδην σε ένα διάλυμα οξικού μαγγανίου που παρασκευάζεται in situ με θέρμανση στους 85 – 90 °C για 30 λεπτά σε αδρανή ατμόσφαιρα αζώτου. Η ανάδευση συνεχίζεται στην ίδια θερμοκρασία για 1 – 1.5 ώρα. Ο διαλύτης απομακρύνεται στον περιστροφικό εξατμιστήρα, το υπόλειμμα χρωματογραφείται [flash silica gel, CH2Cl₂, CH2Cl₂ : EtOAc] και δίνει το διυδροφουρανικό παράγωγο.

Η **2-φαινυλο-2,3-διυδρο-4H-φουρο[3,2-c]χρωμεν-4-όνη 163α** (0.50 g, 97%) παρασκευάστηκε σύμφωνα με την παραπάνω γενική μέθοδο από ένα διάλυμα 4υδροξυκουμαρίνης (0.32 g, 1.98 mmol) και στυρολίου (1.00 g, 9.62 mmol) σε οξικό οξύ (30 mL), το οποίο προστίθεται στάγδην για 1 ώρα σε διάλυμα Mn(OAc)₃·2H₂O που παρασκευάζεται *in situ* από τη θέρμανση στους 93 – 96 °C για 30 λεπτά ενός μίγματος Mn(OAc)₂·4H₂O (1.47 g, 6.00 mmol) και KMnO₄ (0.24 g, 1.50 mmol) σε οξικό οξύ (30 mL). Το προκύπτον καφέ μίγμα αναδεύεται στους 96 °C για 1 ώρα.



¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 7.74 - 7.71$ (dd, 1H), 7.63 - 7.58 (m, 1H), 7.46 - 7.40 (m, 6H), 7.34 - 7.30 (m, 1H), 6.12 - 6.07 (dd, 1H), 3.70 - 3.64 (dd, 1H), 3.28 - 3.22 (dd, 1H). ¹³C NMR (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 166.4$, 160.5, 155.1, 139.9, 132.5 (+), 129.0 (+), 126.0 (+), 124.0 (+), 122.8 (+), 117.0 (+), 112.5, 101.9, 87.9 (+), 77.4, 77.0, 76.7, 35.0 (-).

Η **2-(π-μεθυλο)-2,3-διυδρο-4H-φουρο[3,2-c]χρωμεν-4-όνη 163β** παρασκευάστηκε σύμφωνα με την παραπάνω γενική μέθοδο από ένα διάλυμα 4-υδροξυκουμαρίνης (0.32 g, 1.98 mmol) και π-μεθυλοστυρολίου (1.00 g, 15.63 mmol) σε οξικό οξύ (30 mL), το οποίο προστίθεται στάγδην για 7 λεπτά σε διάλυμα Mn(OAc)₃·2H₂O που παρασκευάζεται *in situ* από τη θέρμανση στους 83 – 85 °C για 30 λεπτά ενός μίγματος Mn(OAc)₂·4H₂O (1.47 g, 6.00 mmol) και KMnO₄ (0.24 g, 1.52 mmol) σε οξικό οξύ (30 mL). Το προκύπτον καφέ μίγμα αναδεύεται στους 83 °C για 50 λεπτά.



¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 7.72 - 7.69$ (dd, 1H), 7.61 - 7.57 (m, 1H), 7.42 (d, 1H), 7.34 - 7.24 (m, 5H), 6.08 - 6.03 (dd, 1H), 3.67 - 3.60 (dd, 1H), 3.27 - 3.22 (dd, 1H), 2.40 (s, 3H).

¹³C NMR (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 166.4$, 160.5, 155.09, 139.0, 136.8, 132.4 (+), 129.6 (+), 126.2 (+), 124.0 (+), 122.9 (+), 117.0 (+), 112.5, 102.0, 88.1 (+), 77.4, 77.1, 76.7,

34.8 (-), 21.2 (+).

Η **2-(μ-μεθυλο)-2,3-διυδρο-4Η-φουρο[3,2-c]χρωμεν-4-όνη 163**γ (0.44 g, 80%) παρασκευάστηκε σύμφωνα με την παραπάνω γενική μέθοδο από ένα διάλυμα 4υδροξυκουμαρίνης (0.32 g, 1.98 mmol) και μ-μεθυλοστυρολίου (0.81 g, 6.86 mmol) σε οξικό οξύ (30 mL), το οποίο προστίθεται στάγδην για 140 λεπτά σε διάλυμα Mn(OAc)₃·2H₂O που παρασκευάζεται *in situ* από τη θέρμανση στους 86 – 90 °C για 30 λεπτά ενός μίγματος Mn(OAc)₂·4H₂O (1.47 g, 6.00 mmol) και KMnO₄ (0.27 g, 1.71 mmol) σε οξικό οξύ (30 mL). Το προκύπτον μαύρο μίγμα αναδεύεται στους 88 °C για 1 ώρα.



¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 7.72$ (d, 1H), 7.61 – 7.57 (t, 1H), 7.42 (d, 1H), 7.34 – 7.28 (m, 3H), 7.23 (s, 2H), 6.05 – 6.03 (t, 1H), 3.67 – 3.61 (dd, 1H), 3.27 – 3.21 (dd, 1H), 2.39 (s, 3H).

H **6b,11b-διυδρο-6H,7H-ινδενο[2',1':4,5]φουρο[3,2-c]χρωμεν-6-όνη 168a** (0.55 g, ~100%) παρασκευάστηκε σύμφωνα την παραπάνω γενική μέθοδο από ένα διάλυμα 4-υδροξυκουμαρίνης (0.32 g, 1.98 mmol) και ινδενίου (1.00 g, 8.61 mmol) σε οξικό οξύ (30 mL), το οποίο προστίθεται στάγδην για 13 λεπτά σε διάλυμα $Mn(OAc)_3$ ·2H₂O που παρασκευάζεται *in situ* από τη θέρμανση στους 86 – 89 °C για 30 λεπτά ενός μίγματος $Mn(OAc)_2$ ·4H₂O (1.47 g, 6.00 mmol) και KMnO4 (0.24 g, 1.52 mmol) σε οξικό οξύ (30 mL). Το προκύπτον καφέ διαυγές διάλυμα αναδεύεται στους 87 °C για 67 λεπτά.



¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 7.69 - 7.67$ (dd, 1H), 7.56 - 7.51 (m, 1H), 7.35 (d, 3H), 7.27 (d, 3H), 6.56 (d, 1H, J = 8.6Hz), 4.41 - 4.36 (m, 1H), 3.47(m, 1H).

Η **6b,12b-διυδρο-6H-ακεναφθο[1',2':4,5]φουρο[3,2-c]χρωμεν-6-όνη 168**γ (0.57 g, 92%) παρασκευάστηκε σύμφωνα με την παραπάνω γενική μέθοδο από ένα διάλυμα 4-υδροξυκουμαρίνης (0.32 g, 1.98 mmol) και ακεναφθαλινίου (1.00 g, 6.57 mmol) σε οξικό οξύ (30 mL), το οποίο προστίθεται στάγδην για 26 λεπτά σε διάλυμα Mn(OAc)₃·2H₂O που παρασκευάζεται *in situ* από τη θέρμανση στους 88 – 89 °C για 30 λεπτά ενός μίγματος Mn(OAc)₂·4H₂O (1.47 g, 6.00 mmol) και KMnO₄ (0.24 g, 1.52 mmol) σε οξικό οξύ (30 mL). Το προκύπτον καφέ διαυγές διάλυμα αναδεύεται στους 90 °C για 2.5 ώρες.



¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 7.93$ (d, 1H), 7.87 (d, 1H), 7.79 – 7.75 (t, 2H), 7.68 – 7.64 (m, 2H), 7.58 (d, 1H), 7.54 – 7.49 (m, 1H), 7.34 – 7.32 (dd, 1H), 7.26 – 7.22 (m, 1H), 6.93 (d, 1H, J = 7.9 Hz), 5.48 (d, 1H, J = 7.9 Hz). ¹³C NMR (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 166.5$, 160.5, 154.8

¹³C NMR (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 166.5$, 160.5, 154.8, 142.0, 139.4, 137.2, 132.4 (+), 131.7, 128.9 (+), 128.0 (+),

126.6 (+), 123.9 (+), 123.8 (+), 123.0 (+), 122.3 (+), 121.7 (+), 116.8 (+), 112.7, 104.3, 92.7 (+), 77.4, 77.1, 76.8, 50.0 (+).

HRMS (ESI – TOF): MH⁺ βρέθηκε 313.0853; $C_{21}H_{12}O_3$ απαιτείται 313.0859.

Η **6-μεθυλο-2-φαινυλο-2,3-διυδρο-4Η-φουρο[3,2-c]πυραν-4-όνη 186α** (0.24 g, 53%) παρασκευάστηκε σύμφωνα με την παραπάνω γενική μέθοδο από ένα διάλυμα 4-υδροξυ-6-μεθυλο-2-πυρόνης (0.25 g, 1.98 mmol) και στυρολίου (1.00 g, 9.62 mmol) σε οξικό οξύ (30 mL), το οποίο προστίθεται στάγδην για 15 λεπτά σε διάλυμα $Mn(OAc)_3$ ·2H₂O που παρασκευάζεται *in situ* από τη θέρμανση στους 85 – 89 °C για 30 λεπτά ενός μίγματος $Mn(OAc)_2$ ·4H₂O (1.48 g, 6.04 mmol) και KMnO₄ (0.24 g, 1.52 mmol) σε οξικό οξύ (30 mL). Το προκύπτον μαύρο διάλυμα αναδεύεται στους 89 °C για 2 ώρες.



¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.38 – 7.35 (m, 5H), 6.00 (s, 1H), 5.91 – 5.84 (m, 1H), 3.52 – 3.41 (dd, 1H), 3.09 – 2.99 (dd, 1H), 2.27 (s, 3H). ¹³C NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 171.2, 165.5, 162.0, 139.9, 128.9, 125.9, 99.1, 95.6, 87.4, 77.7, 77.2, 76.7, 33.9, 20.4.

4.3 Αντιδράσεις α,β-δικαρβονυλικών ενώσεων με αλκίνια.

Γενική Μέθοδος

Ένα διάλυμα α,β-δικαρβονυλικής ένωσης (2.00 mmol) και αλκινίου (5.74 – 10.19 mmol) σε οξικό οξύ (30 mL) προστίθεται στάγδην σε ένα διάλυμα οξικού μαγγανίου που παρασκευάζεται in situ με θέρμανση στους 85 – 90 °C για 30 λεπτά σε αδρανή ατμόσφαιρα αζώτου. Η ανάδευση συνεχίζεται στην ίδια θερμοκρασία για 1 – 1.5 ώρα. Ο διαλύτης απομακρύνεται στον περιστροφικό εξατμιστήρα, το υπόλειμμα χρωματογραφείται [flash silica gel, CH2Cl₂, CH2Cl₂ : EtOAc] και δίνει το διυδροφουρανικό παράγωγο.

Η **2-φαινυλο-4H-φουρο[2,3-b]χρωμεν-4-όνη 172α** (0.45 g, 88%) παρασκευάστηκε σύμφωνα με την παραπάνω γενική μέθοδο από ένα διάλυμα 4-υδροξυκουμαρίνης (0.32 g, 1.98 mmol) και φαινυλοακετυλενίου (1.00 g, 9.80 mmol) σε οξικό οξύ (30 mL), το οποίο προστίθεται στάγδην για 70 λεπτά σε διάλυμα οξικού μαγγανίου που παρασκευάζεται *in situ* με θέρμανση στους 89 – 91 °C για 30 λεπτά ενός μίγματος Mn(OAc)₂·4H₂O (1.47 g, 6.00 mmol) και KMnO₄ (0.24 g, 1.52 mmol) σε οξικό οξύ (30 mL). Το προκύπτον καφέ μίγμα αναδεύεται στους 91 °C για 35 λεπτά.



¹**H NMR (400 MHz, CDCl₃):** $\delta = 7.96 - 7.93$ (dd, 1H), 7.81 - 7.79 (m, 2H), 7.53 - 7.46 (m, 4H), 7.42 - 7.36 (m, 2H), 7.16 (s, 1H).

¹³C NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 158.2, 156.8, 156.6, 152.6, 130.6, 129.1, 129.0, 124.6, 120.8, 117.4, 112.7, 112.5, 102.7, 77.4, 77.1, 76.7.

Η 2-(4-μεθοξυφαινυλο)-4H-φουρο[2,3-b]χρωμεν-4-όνη 172β (0.28 g, 50%) παρασκευάστηκε σύμφωνα με την παραπάνω γενική μεέθοδο από ένα διάλυμα 4υδροξυκουμαρίνης (0.32 g, 1.98 mmol) και φαινυλοακετυλενίου (1.00 g, 7.75 mmol) σε οξικό οξύ (30 mL), το οποίο προστίθεται στάγδην για περίπου 1 ώρα σε διάλυμα οξικού μαγγανίου που παρασκευάζεται *in situ* με θέρμανση στους 80 – 83 °C για 30 λεπτά ενός μίγματος Mn(OAc)₂·4H₂O (1.47 g, 6.00 mmol) και KMnO₄ (0.24 g, 1.52 mmol) σε οξικό οξύ (30 mL). Το προκύπτον καφέ μίγμα αναδεύεται στους 83 °C για 40 λεπτά.



IR (**KBr**): $\tilde{v} = 2954$ cm⁻¹, 1747, 1610, 1504, 1493, 1304, 1263, 1178, 1072, 972, 824, 748.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 7.96 - 7.94$ (dd, 1H), 7.75 kai 7.01 (d, 4H, J = 8.8 Hz, AA'BB' system), 7.54 – 7.50 (m, 1H), 7.46 (d, 1H), 7.40 – 7.37 (m, 1H), 7.04 (s, 1H), 3.89 (s, 3H).

¹³C NMR (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 160.4, 158.4, 156.8,$

156.4, 152.5, 130.3 (+), 126.2 (+), 124.5 (+), 121.8, 120.7 (+), 117.3 (+), 114.5 (+), 112.7, 101.0 (+), 77.4, 77.0, 76.7, 55.4.

Η **2-**(π-τολυλο)-4*H*-φουρο[2,3-b]χρωμεν-4-όνη 172γ (0.44 g, 80%) παρασκευάστηκε σύμφωνα με την παραπάνω γενική μέθοδο από ένα διάλυμα 4υδροξυκουμαρίνης (0.32 g, 1.98 mmol) και π-τολυλοακετυλενίου (1.01 g, 8.71 mmol) σε οξικό οξύ (30 mL), το οποίο προστίθεται στάγδην για περίπου 53 λεπτά σε διάλυμα οξικού μαγγανίου που παρασκευάζεται *in situ* με θέρμανση στους 83 – 85 °C για 30 λεπτά ενός μίγματος Mn(OAc)₂·4H₂O (1.47 g, 6.00 mmol) και KMnO₄ (0.24 g, 1.52 mmol) σε οξικό οξύ (30 mL). Το προκύπτον καφέ μίγμα αναδεύεται στους 83 °C για 1 ώρα.

IR (**KBr**): $\tilde{v} = 2916 \text{ cm}^{-1}$, 1741, 1630, 1495, 1367, 1319, 1236, 1180,1063, 962, 916, 812, 746.



¹**H NMR (400 MHz, CDCl₃):** δ = 7.98 – 7.95(dd, 1H), 7.71 και 7.29 (d, 4H, *J* = 8.2 Hz, *AA* '*BB*' system), 7.56 – 7.51 (m, 1H), 7.48 – 7.46 (dd, 1H), 7.41 – 7.37 (m, 1H), 7.13 (s, 1H), 2.43 (s, 3H).

¹³C NMR (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 158.3$, 156.9, 156.6, 152.6, 139.4, 130.5, 129.7, 126.3, 124.5, 120.8, 117.4, 112.8, 112.5, 101.9, 77.4, 77.0, 76.7, 21.4.

Η **6-μεθυλο-2-(4-μεθοξυφαινυλο)-4Η-φουρο[2,3-b]πυραν-4-όνη 186δ** (0.10 g, 20%) παρασκευάστηκε σύμφωνα με την παραπάνω γενική μέθοδο από ένα διάλυμα 4-υδροξυ-6-μεθυλο-2-πυρόνης (0.25 g, 1.98 mmol) και π-μεθοξυφαινυλοακετυλενίου (1.00 g, 7.58 mmol) σε οξικό οξύ (30 mL), το οποίο προστίθεται στάγδην για 35 λεπτά σε διάλυμα οξικού μαγγανίου που παρασκευάζεται *in situ* με θέρμανση στους 85 – 90 °C για 30 λεπτά ενός μίγματος Mn(OAc)₂·4H₂O (1.49 g, 6.08 mmol) και KMnO₄ (0.24 g, 1.52 mmol) σε οξικό οξύ (30 mL). Το προκύπτον διαφανές μίγμα αναδεύεται στους 88 °C για 60 λεπτά.



¹H NMR (250 MHz, CDCl₃): $\delta = 7.96 - 7.93$ (m, 2H), 7.43 - 7.39 (m, 1H), 6.96 - 6.92 (m, 2H), 6.83 - 6.86 (m, 1H), 3.87 (s, 3H), 2.56 (s, 3H). ¹³C NMR (250 MHz, CDCl₃): $\delta = 196.8$, 163.5, 130.6, 130.3, 126.3, 113.9, 113.7, 100.2, 77.6, 77.1, 76.6, 55.5, 55.3, 26.3, 21.0.

4.3 Αντιδράσεις α,β-δικαρβονυλικών ενώσεων με κινναμωνικούς εστέρες.

Γενική Μέθοδος

Ένα διάλυμα α,β-δικαρβονυλικής ένωσης (2.00 mmol) και κινναμωνικού εστέρα (4.50 – 5.69 mmol) σε οξικό οξύ (30 mL) προστίθεται στάγδην σε ένα διάλυμα οξικού μαγγανίου που παρασκευάζεται in situ με θέρμανση στους 85 – 90 °C για 30 λεπτά σε αδρανή ατμόσφαιρα αζώτου. Η ανάδευση συνεχίζεται στην ίδια θερμοκρασία για 1 – 1.5 ώρα. Ο διαλύτης απομακρύνεται στον περιστροφικό εξατμιστήρα, το υπόλειμμα χρωματογραφείται [flash silica gel, CH2Cl₂, CH2Cl₂ : EtOAc] και δίνει το διυδροφουρανικό παράγωγο.

Ο 2-(4-μεθοξυφαινυλο)-4-οξο-2,3-διυδρο-4Η-φουρο[3,2-c]χρωμεν-3καρβοξυλικός μεθυλεστέρας 179α (0.59 g, 84%) παρασκευάστηκε από ένα διάλυμα 4-υδροξυκουμαρίνης (0.32 g, 1.98 mmol) και π-μεθοξυκινναμωνικού μεθυλεστέρα (1.00 g, 5.21 mmol) σε οξικό οξύ (30 mL), το οποίο προστίθεται στάγδην για 10 λεπτά σε διάλυμα οξικού μαγγανίου που παρασκευάζεται *in situ* από τη θέρμανση στους 88 – 89 °C για 30 λεπτά ενός μίγματος Mn(OAc)₂·4H₂O (1.47 g, 6.00 mmol) και KMnO₄ (0.24 g, 1.52 mmol) σε οξικό οξύ (30 mL). Το προκύπτον μαύρο μίγμα αναδεύεται στους 88 °C για 1 ώρα.



¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 7.73 - 7.71$ (dd, 1H), 7.63 - 7.53 (m, 1H), 7.41 (d, 1H), 7.32 (d, 2H, J = 8.7Hz), 6.93 (d, 2H, J = 8.7 Hz), 6.17 (d, 1H, J = 6.4 Hz), 4.34 (d, 1H, J = 6.4 Hz), 3.84 (s, 3H), 3.82 (s, 3H). ¹³C NMR (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 176.7$, 171.5, 167.3, 160.5, 159.6, 155.4, 133.2, 130.3, 127.5, 124.2, 123.2, 117.1, 114.5, 112.1, 100.8, 90.8, 77.4, 77.1, 76.8, 55.37,

53.2, 53.1, 20.7.

Ο **2-(2-μεθοξυφαινυλο)-4-οξο-2,3-διυδρο-4Η-φουρο[3,2-c]χρωμεν-3**καρβοξυλικός μεθυλεστέρας 179γ (0.59 g, 65%) παρασκευάστηκε από ένα διάλυμα 4-υδροξυκουμαρίνης (0.33 g, 2.04 mmol) και *ο*-μεθοξυκινναμωνικού μεθυλεστέρα (1.06 g, 5.52 mmol) σε οξικό οξύ (30 mL), το οποίο προστίθεται στάγδην για 50 λεπτά σε διάλυμα οξικού μαγγανίου που παρασκευάζεται *in situ* από τη θέρμανση στους 82 – 83 °C για 30 λεπτά ενός μίγματος Mn(OAc)₂·4H₂O (1.47 g, 6.00 mmol) και KMnO₄ (0.24 g, 1.52 mmol) σε οξικό οξύ (30 mL). Το προκύπτον καφέ μίγμα αναδεύεται στους 83 °C για 90 λεπτά.



¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 7.82$ (d, 1H), 7.65 – 7.61 (m, 1H), 7.42 (d, 1H), 7.37 – 7.33 (t, 3H), 6.99 – 6.95 (t, 2H), 6.49 (d, 1H, J = 6.6 Hz), 4.22 (d, 1H, J = 6.6 Hz), 3.88 (s, 3H), 3.83 (s, 3H).

¹³C NMR (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 172.2, 167.3, 159.4, 156.1, 155.4, 133.0, 130.1, 126.8, 125.9, 124.1, 123.2, 127.0, 77.4,$

120.7, 117.1, 110.8, 101.6, 87.8, 77.4, 77.1, 76.7, 55.4, 52.9.

Ο 2-(2,4-διμεθοξυφαινυλο)-4-οξο-2,3-διυδρο-4H-φουρο[3,2-c]χρωμεν-3καρβοξυλικός μεθυλεστέρας 179δ (0.59 g, 75%) παρασκευάστηκε από ένα διάλυμα 4-υδροξυκουμαρίνης (0.34 g, 2.10 mmol) και 2,4-διμεθοξυκινναμωνικού μεθυλεστέρα (1.00 g, 4.50 mmol) σε οξικό οξύ (30 mL), το οποίο προστίθεται στάγδην για 14 λεπτά σε διάλυμα οξικού μαγγανίου που παρασκευάζεται *in situ* από τη θέρμανση στους 91 – 94 °C για 30 λεπτά ενός μίγματος Mn(OAc)₂·4H₂O (1.47 g, 6.00 mmol) και KMnO₄ (0.24 g, 1.52 mmol) σε οξικό οξύ (30 mL). Το προκύπτον



¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 7.77 - 7.75$ (dd, 1H), 7.63 - 7.59 (m, 1H), 7.42 - 7.39 (m, 1H), 7.33 - 7.30 (m, 1H), 7.22 (d, 1H), 6.39 (d, 1H, J = 6.8 Hz), 4.27 (d, 1H, J = 6.8 Hz), 3.84 (s, 3H), 3.82 (s, 3H), 3.78 (s, 3H).

καφέ μίγμα αναδεύεται στους 91 °C για 64 λεπτά.

¹³C NMR (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 172.3$, 167.4, 161.8, 157.8, 155.3, 133.0 (+), 127.6 (+), 124.1 (+), 123.2 (+), 118.9, 117.1 (+), 112.3, 104.4 (+), 101.5, 98.9 (+), 88.2

(+), 77.4, 77.1, 76.8, 55.47 (+), 55.45 (+), 52.9 (+), 52.5 (+).

Ο 2-(4-τολυλο)-4-οξο-2,3-διυδρο-4Η-φουρο[3,2-c]χρωμεν-3-καρβοξυλικός μεθυλεστέρας 179στ (0.20 g, 30%) παρασκευάστηκε από ένα διάλυμα 4υδροξυκουμαρίνης (0.32 g, 1.98 mmol) και π-μεθυλοκινναμωνικού μεθυλεστέρα (1.00 g, 5.68 mmol) σε οξικό οξύ (30 mL), το οποίο προστίθεται στάγδην για 55 λεπτά σε διάλυμα οξικού μαγγανίου που παρασκευάζεται *in situ* από τη θέρμανση στους 86 – 89 °C για 30 λεπτά ενός μίγματος Mn(OAc)₂·4H₂O (1.50 g, 6.12 mmol) και KMnO₄ (0.25 g, 1.58 mmol) σε οξικό οξύ (30 mL). Το προκύπτον μαύρο μίγμα αναδεύεται στους 88 °C για 40 λεπτά.



¹**H** NMR (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 7.77 - 7.74$ (dd, 1H), 7.65 - 7.61 (m, 1H), 7.43 (d, 1H), 7.34 (d, 1H), 7.31 (d, 1H), 7.25 - 7.21 (m, 3H), 6.20 (d, 1H, J = 6.3 Hz), 4.34 (d, 1H, J = 6.3 Hz), 3.86 (s, 3H), 2.39 (s, 3H).

¹³C NMR (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 176.9, 171.5, 167.4, 159.5, 155.4, 139.5, 135.4, 133.2, 129.8, 125.7, 124.2, 123.2, 117.1, 112.2, 100.8, 90.8, 77.4, 77.1, 76.8, 53.4, 123.2, 117.1, 112.2, 100.8, 90.8, 77.4, 77.1, 76.8, 53.4, 123.2, 117.1, 112.2, 100.8, 90.8, 77.4, 77.1, 76.8, 53.4, 123.2, 124.2, 12$

53.1, 21.2, 20.7.

4.4 Αντιδράσεις α,β-δικαρβονυλικών ενώσεων με προπιονικούς εστέρες.

Γενική Μέθοδος

Ένα διάλυμα α,β-δικαρβονυλικής ένωσης (2.00 mmol) και προπιονικού εστέρα (5.74 – 10.19 mmol) σε οξικό οξύ (30 mL) προστίθεται στάγδην σε ένα διάλυμα οξικού μαγγανίου που παρασκευάζεται in situ με θέρμανση στους 85 – 90 °C για 30 λεπτά σε αδρανή ατμόσφαιρα αζώτου. Η ανάδευση συνεχίζεται στην ίδια θερμοκρασία για 1 – 1.5 ώρα. Ο διαλύτης απομακρύνεται στον περιστροφικό εξατμιστήρα, το υπόλειμμα χρωματογραφείται [flash silica gel, CH2Cl₂, CH2Cl₂ : EtOAc] και δίνει το διυδροφουρανικό παράγωγο.

Ο 4-οξο-2-φαινυλο-4H-φουρο[3,2-c]χρωμεν-3-καρβοξυλικός αιθυλεστέρας 181α (0.22 g, 33%) παρασκευάστηκε από ένα διάλυμα 4-υδροξυκουμαρίνης (0.32 g, 1.98 mmol) και φαινυλοπροπιονικού αιθυλεστέρα (1.00 g, 5.74 mmol) σε οξικό οξύ (30 mL), το οποίο προστίθεται στάγδην για 55 λεπτά σε διάλυμα οξικού μαγγανίου που παρασκευάζεται *in situ* από τη θέρμανση στους 93 – 94 °C για 30 λεπτά ενός μίγματος Mn(OAc)₂·4H₂O (1.47 g, 6.00 mmol) και KMnO₄ (0.24 g, 1.52 mmol) σε οξικό οξύ (30 mL). Το προκύπτον καφέ μίγμα αναδεύεται στους 94 °C για 28 λεπτά.



¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 7.96 - 7.93$ (m, 1H), 7.92-7.90 (m, 2H), 7.57 - 7.54 (m, 1H), 7.51 -7.49 (m, 2H), 7.47 - 7.45 (m, 1H), 7.40 - 7.36 (m, 2H), 4.51 - 4.46 (q, 2H), 1.43 - 1.40 (t, 3H).

¹³C NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 162.8, 156.4, 156.1, 156.0, 152.9, 131.3 (+), 130.3 (+), 128.7 (+),

127.5 (+), 124.6 (+), 121.0 (+), 117.3 (+), 112.8, 112.0, 110.3, 77.4, 77.1, 76.7, 62.2 (-), 14.0 (+).

Ο **2-(4-μεθοξυφαινυλο)-4-οξο-4Η-φουρο[3,2-c]χρωμεν-3-καρβοξυλικός αιθυλεστέρας 183α** (0.60 g, 94%) παρασκευάστηκε από ένα διάλυμα 4υδροξυκουμαρίνης (0.32 g, 1.98 mmol) και π-μεθοξυπροπιονικού κινναμωνικού μεθυσλεστέρα (1.00 g, 6.02 mmol) σε οξικό οξύ (30 mL), το οποίο προστίθεται στάγδην για 30 λεπτά σε διάλυμα οξικού μαγγανίου που παρασκευάζεται *in situ* από τη θέρμανση στους 86 – 89 °C για 30 λεπτά ενός μίγματος Mn(OAc)₂·4H₂O (1.47 g, 6.00 mmol) και KMnO4 (0.25 g, 1.58 mmol) σε οξικό οξύ (30 mL). Το προκύπτον μαύρο μίγμα αναδεύεται στους 86 °C για 90 λεπτά.



¹H NMR (250 MHz, CDCl₃): $\delta = 7.89 - 7.87$ (m, 1H), 7.82 (d, 2H, J = 8.9), 7.54 - 7.47 (m, 1H), 7.37 - 7.29 (m, 1H), 6.97 (d, 2H, J = 8.8), 6.90 (d, 2H), 3.97 (s, 3H), 3.85 (s, 3H).

4.5 Σύνθεση διυδροφουρανικών παραγώγων μέσω του υλιδίου της πυριδίνης.

Γενική Μέθοδος

Ένα μίγμα της 4-υδροξυκουμαρίνη **160** ή της 4-υδροξυ-6-μεθυλο-2-πυρόνη **184** (2.00 mmol), βενζαλδεΰδη (2.00 mmol), βρωμίδιο (2.00 mmol) και πυριδίνη (5.00 mmol) σε ακετονιτρίλιο (10 mL) βράζεται για 2 ώρες. Ακολουθεί προσθήκη τριαιθυλαμίνης (5.00 mmol) και ο βρασμός συνεχίζεται για 24 ώρες στην ίδια θερμοκρασία. Ο διαλύτης απομακρύνεται στον περιστροφικό εξατμιστήρα, το υπόλειμμα χρωματογραφείται [flash silica gel, CH2Cl₂, CH2Cl₂: EtOAc] και δίνει το διυδροφουρανικό παράγωγο.

Ο **4-οξο-3-(π-τολυλο)-2,3-διυδρο-4Η-φουρο[3,2-c]χρωμεν-2-καρβοξυλικός** μεθυλεστέρας 194α (0.39 g, 59 %) παρασκευάστηκε σύμφωνα με την ανωτέρω γενική μέθοδο παρασκευής, χρησιμοποιώντας ένα μίγμα από 4-υδροξυκουμαρίνη (0.32 g, 1.98 mmol), π-μεθυλοβενζαλδεΰδη (0.24 g, 2.00 mmol), βρωμοξικό μεθυλεστέρα (0.30 g, 2.00 mmol), πυριδίνη (0.40 g, 5.00 mmol) και τριαιθυλαμίνη (0.50 g, 5.00 mmol) σε ακετονιτρίλιο (10 mL).



¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 7.84$ (d, 1H), 7.64 - 7.60 (t, 1H), 7.41 - 7.34 (m, 2H), 7.21 - 7.15 (dd, 4H), 5.31 (d, 1H), 4.78 (d, 1H), 3.88 (s, 3H), 2.33 (s, 3H). ¹³C NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 169.3, 166.5, 155.3, 137.8, 136.5, 133.0 (+), 129.8 (+), 127.0 (+), 124.2 (+), 123.2 (+), 117.1 (+), 112.1, 104.9, 89.3 (+), 77.5, 77.2, 76.8, 53.1 (+), 50.1 (+), 21.1 (+).

Η **2-(4-νιτροφαινυλο)-3-(π-τολυλο)-2,3-διυδρο-4Η-φουρο[3,2-c]χρωμεν-4-όνη 194β** (0.31 g, 39 %) παρασκευάστηκε σύμφωνα με την ανωτέρω γενική μέθοδο παρασκευής, χρησιμοποιώντας ένα μίγμα από 4-υδροξυκουμαρίνη (0.32 g, 1.98 mmol), π-μεθυλοβενζαλδεΰδη (0.24 g, 2.00 mmol), π-νιτροβενζυλοβρωμίδιο (0.45 g, 2.10 mmol), πυριδίνη (0.40 g, 5.00 mmol) και τριαιθυλαμίνη (0.50 g, 5.00 mmol) σε ακετονιτρίλιο (10 mL).



¹**H** NMR (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 8.29 \text{ kat } 7.53 \text{ (d,} 4H, AA'XX' system), 7.86 (d, 1H), 7.69 - 7.65 (d, 1H), 7.47 - 7.40 (d, 2H), 7.23 - 7.17 (dd, 4H), 5.94 (d, 1H, <math>J = 6.7 \text{ Hz}$), 4.54 (d, 1H, J = 6.7 Hz), 2.37 (s, 3H).

¹³C NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 192.0, 155.5, 148.5, 145.6,137.9, 136.5, 134.2, 133.1, 129.9 (+),

129.7 (+), 127.3 (+), 126.2 (+), 124.3 (+), 123.0 (+), 117.2, 112.1, 104.9, 94.4, 77.4, 77.1, 76.7, 55.1, 21.9 (+), 21.1 (+).

Η **2-βενζοϋλο-3-(π-τολυλο)-2,3-διυδρο-4Η-φουρο[3,2-c]χρωμεν-4-όνη 194**γ (0.23 g, 29 %) παρασκευάστηκε σύμφωνα με την ανωτέρω γενική μέθοδο παρασκευής, χρησιμοποιώντας ένα μίγμα από 4-υδροξυκουμαρίνη (0.32 g, 1.98 mmol), πμεθυλοβενζαλδεΰδη (0.24 g, 2.00 mmol), φαινακυλοβρωμίδιο (0.45 g, 2.10 mmol), πυριδίνη (0.40 g, 5.00 mmol) και τριαιθυλαμίνη (0.50 g, 5.00 mmol) σε ακετονιτρίλιο (10 mL).



IR (**KBr**): $\tilde{v} = 3049 \text{ cm}^{-1}$, 1713, 1649, 1499, 1410, 1240, 1088, 1041, 937, 760.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 7.93 - 7.91$ (dd, 2H), 7.88 - 7.86 (dd, 1H), 7.69 - 7.61 (m, 2H), 7.54 - 7.50 (m, 2H), 7.42 (d, 1H), 7.39 - 7.35 (m, 1H), 7.24 (d, 2H), 6.93 (d, 2H), 6.17 (d, 1H, J = 5.0 Hz), 4.76 (d, 1H, *J* = 5.0 Hz), 3.83 (s, 3H).

¹³C NMR (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 192.6, 190.8, 161.2, 159.4, 155.4, 134.4, 132.8, 132.0, 131.6, 129.1, 129.0, 128.7, 124.1, 123.2, 117.0, 114.7, 112.3, 105.5, 92.8, 77.4, 77.1, 76.7, 55.3, 48.9.$

Ο **4-οξο-3-(π-μεθοξυφαινυλο)-2,3-διυδρο-4Η-φουρο[3,2-c]χρωμεν-2**καρβοξυλικός μεθυλεστέρας 194δ (0.28 g, 40 %) παρασκευάστηκε σύμφωνα με την ανωτέρω γενική μέθοδο παρασκευής, χρησιμοποιώντας ένα μίγμα από 4υδροξυκουμαρίνη (0.32 g, 1.98 mmol), π-μεθοξυβενζαλδεΰδης (0.32 g, 2.35 mmol), βρωμοξικό μεθυλεστέρα (0.31 g, 2.04 mmol), πυριδίνη (0.41 g, 5.19 mmol) και τριαιθυλαμίνη (0.50 g, 5.00 mmol) σε ακετονιτρίλιο (10 mL).



IR (**KBr**): $\tilde{v} = 2961 \text{ cm}^{-1}$, 1759, 1717, 1649, 1514, 1408, 1254, 1209, 1178, 1026, 754 **¹H NMR (400 MHz, CDCl₃):** $\delta = 7.85 - 7.83$ (dd, 1H), 7.65 - 7.61 (m, 1H), 7.42 (d, 1H), 7.39 - 7.35

1945 (t, 1H), 7.22 $\kappa \alpha i$ 6.90 (d, 4H, *AA* '*BB*' system), 5.23 (d, 1H, J = 5.0 Hz), 4.77 (d, 1H, J = 5.0 Hz), 3.89 (s, 3H), 3.80 (s, 3H).

¹³C NMR (**400** MHz, CDCl₃): *δ* = 169.3, 166.3, 159.4, 155.4, 133.0 (+), 131.6, 128.3 (+), 124.2 (+), 123.2 (+), 117.0 (+), 114.6 (+), 112.1, 105.0, 89.3 (+), 77.4, 77.1, 76.8, 55.3 (+), 53.0 (+), 49.9 (+).

Η **2-(4-νιτροφαινυλο)-3-(π-μεθοξυφαινυλο)-2,3-διυδρο-4Η-φουρο[3,2-c]χρωμεν-4-όνη 194ε** (0.43 g, 52 %) παρασκευάστηκε σύμφωνα με την ανωτέρω γενική μέθοδο παρασκευής, χρησιμοποιώντας ένα μίγμα από 4-υδροξυκουμαρίνη (0.32 g, 1.98 mmol), π-μεθοξυβενζαλδεΰδη (0.27 g, 2.00 mmol), π-νιτροβενζυλοβρωμίδιο (0.45 g, 2.10 mmol), πυριδίνη (0.40 g, 5.00 mmol) και τριαιθυλαμίνη (0.50 g, 5.00 mmol) σε ακετονιτρίλιο (10 mL).



¹**H NMR (400 MHz, CDCl₃):** δ = 8.30 кат 7.53 (d, AA 'XX' system, 4H), 7.87 – 7.85 (dd, 1H), 7.70 – 7.65 (m, 1H), 7.46 (d, 1H), 7.43 – 7.38 (m, 1H), 7.22 кат 6.94 (d, AA 'BB' system, 4H), 5.92 (d, 1H, J = 6.6 Hz), 4.53 (d, 1H, J = 6.6 Hz), 3.83 (s, 3H). ¹³C NMR (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 166.0, 159.5, 155.5, 148.2, 146.4, 133.1$ (+), 131.5, 128.5 (+), 126.2 (+), 124.4 (+), 122.9 (+), 117.2 (+), 114.8 (+), 112.2, 104.9, 94.4, 77.4, 77.0, 76.7, 60.4, 55.3 (+), 54.8 (+), 21.0, 14.2.

HRMS (ESI – TOF): MH⁺ βρέθηκε 416.1118; $C_{24}O_6H_{17}N$ απαιτείται 416.1129.

Η 2- β ενζοϋλο-3-(π -μεθοξυφαινυλο)-2,3-διυδρο-4Η-φουρο[3,2-c]χρωμεν-4-όνη

194στ (0.33 g, 43 %) παρασκευάστηκε σύμφωνα με την ανωτέρω γενική μέθοδο παρασκευής, χρησιμοποιώντας ένα μίγμα από 4-υδροξυκουμαρίνη (0.32 g, 1.98 mmol), π-μεθοξυβενζαλδεΰδη (0.27 g, 2.00 mmol), φαινακυλοβρωμίδιο (0.45 g, 2.10 mmol), πυριδίνη (0.40 g, 5.00 mmol) και τριαιθυλαμίνη (0.50 g, 5.00 mmol) σε ακετονιτρίλιο (10 mL).



IR (**KBr**): $\tilde{v} = 3032 \text{ cm}^{-1}$, 1724, 1651, 1514, 1410, 1254, 1238, 1178, 1088, 1026, 933, 762.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 7.93$ (d, 2H), 7.88 – 7.86 (dd, 1H), 7.69 -7.60 (m, 2H), 7.54 – 7.50 (m, 2H), 7.41 (d, 1H), 7.39 – 7.35 (t, 1H), 7.21 (s, 4H), 6.18 (d, 1H, J = 4.9 Hz), 4.77 (d, 1H, J =4.9 Hz), 2.38 (s, 3H).

¹³C NMR (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 192.2$, 166.3, 159.3, 155.4, 137.9, 136.6, 134.4, 133.2, 132.9, 130.0 (+), 129.1 (+), 129.0 (+), 127.4 (+), 124.1, 123.2 (+), 117.0, 112.3, 105.5, 92.7, 77.4, 77.1, 76.7, 49.2 (+), 21.2 (+).

Η **2-(4-νιτροφαινυλο)-3-(ο-τολυλο)-2,3-διυδρο-4Η-φουρο[3,2-c]χρωμεν-4-όνη 194η** (0.17 g, 20 %) παρασκευάστηκε σύμφωνα με την ανωτέρω γενική μέθοδο παρασκευής, χρησιμοποιώντας ένα μίγμα από 4-υδροξυκουμαρίνη (0.32 g, 1.98 mmol), π-μεθυλοβενζαλδεΰδη (0.28 g, 2.06 mmol), π-νιτροβενζυλοβρωμίδιο (0.47 g, 2.18 mmol), πυριδίνη (0.40 g, 5.00 mmol) και τριαιθυλαμίνη (0.50 g, 5.00 mmol) σε ακετονιτρίλιο (10 mL).



¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 8.27$ кат 7.55 (d, AA 'XX' system, 4H), 7.79 (d, 1H), 7.66 – 7.63 (t, 1H), 7.49 – 7.43 (m, 2H), 7.38 – 7.33 (m, 2H), 7.21 (s, 2H), 5.96 (d, 1H, J = 6.2 Hz), 4.89 (d, 1H, J = 6.2 Hz), 2.29 (s, 3H). Η **2-βενζοϋλο-3-(ο-τολυλο)-2,3-διυδρο-4Η-φουρο[3,2-c]χρωμεν-4-όνη 1940** (0.48 g, 64 %) παρασκευάστηκε σύμφωνα με την ανωτέρω γενική μέθοδο παρασκευής, χρησιμοποιώντας ένα μίγμα από 4-υδροξυκουμαρίνη (0.32 g, 1.98 mmol), ομεθυλοβενζαλδεΰδη (0.24 g, 2.00 mmol), φαινακυλοβρωμίδιο (0.45 g, 2.10 mmol), πυριδίνη (0.40 g, 5.00 mmol) και τριαιθυλαμίνη (0.50 g, 5.00 mmol) σε ακετονιτρίλιο (10 mL).



¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 7.93 - 7.90$ (dd, 2H), 7.87 - 7.84 (dd, 1H), 7.69 - 7.65 (m, 1H), 7.64 - 7.60 (m, 1H), 7.53 -7.49 (t, 2H), 7.41 (d, 1H), 7.38 - 7.34 (m, 1H), 7.27 - 7.23 (m, 4H), 6.21 (d, 1H, J = 5.0 Hz), 5.14 (d, 1H, J = 5.0 Hz), 2.34 (s, 3H).

Η **2-(4-νιτροφαινυλο)-3-(ο,π-διμεθοξυφαινυλο)-2,3-διυδρο-4Η-φουρο[3,2c]χρωμεν-4-όνη 194λ** (0.45 g, 52 %) παρασκευάστηκε σύμφωνα με την ανωτέρω γενική μέθοδο παρασκευής, χρησιμοποιώντας ένα μίγμα από 4-υδροξυκουμαρίνη (0.32 g, 1.98 mmol), ο,π-διμεθοξυβενζαλδεΰδη (0.33 g, 1.99 mmol), πνιτροβενζυλοβρωμίδιο (0.45 g, 2.08 mmol), πυριδίνη (0.40 g, 5.00 mmol) και τριαιθυλαμίνη (0.50 g, 5.00 mmol) σε ακετονιτρίλιο (10 mL).



¹**H NMR (250 MHz, CDCl₃):** δ = 8.28 και 7.61 (d, *AA'XX' system*, 4H), 7.85 (d, 1H), 7.71 – 7.65 (t, 1H), 7.50 – 7.37 (m, 2H), 7.01 (d, 1H), 6.55 – 6.47 (m, 2H), 5.87 (d, 1H, *J* = 5.2 Hz), 4.86 (d, 1H, *J* = 5.2 Hz), 3.81 (d, 6H).

¹³C NMR (250 MHz, CDCl₃): δ = 166.7, 160.7, 159.7, 157.9, 155.5, 147.9, 147.3, 133.0, 128.6,

126.4, 124.0, 122.8, 119.8, 117.2, 112.2, 104.6, 103.5, 99.2, 93.5, 77.6, 77.1, 76.6, 55.4, 55.3, 49.0.

Η **2-βενζοϋλο-3-(ο,π-διμεθοξυφαινυλο)-2,3-διυδρο-4Η-φουρο[3,2-c]χρωμεν-4-όνη 194μ** (0.86 g, ~100 %) παρασκευάστηκε σύμφωνα με την ανωτέρω γενική μέθοδο παρασκευής, χρησιμοποιώντας ένα μίγμα από 4-υδροξυκουμαρίνη (0.32 g, 1.98 mmol), ο,π-διμεθοξυβενζαλδεΰδη (0.33 g, 1.99 mmol), φαινακυλοβρωμίδιο (0.40 g, 2.00 mmol), πυριδίνη (0.40 g, 5.00 mmol) και τριαιθυλαμίνη (0.50 g, 5.00 mmol) σε ακετονιτρίλιο (10 mL).



IR (KBr): $\tilde{v} = 2941 \text{ cm}^{-1}$, 1718, 1689, 1647, 1508, 1122, 1032, 932, 750.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 7.95$ (d, 2H), 7.83 - 7.80 (dd, 1H), 7.67 - 7.59 (m, 3H), 7.52 -7.49 (t, 2H), 7.42 (d, 1H), 7.38 - 7.32 (m, 1H), 7.10 (d, 1H), 6.10 (d, 1H, J = 5.5 Hz), 5.10 (d, 1H, J =5.5 Hz), 3.82 (s, 3H), 3.56 (s, 3H).

¹³C NMR (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 192.9$, 166.8, 160.7, 159.6, 157.9, 155.4, 134.0 (+), 132.6 (+), 129.4 (+), 129.1 (+), 128.8 (+), 124.0 (+), 123.0 (+), 119.7, 117.0 (+), 112.4, 104.7 (+), 99.0 (+), 91.1 (+), 77.4, 77.0, 76.7, 55.4 (+), 55.2 (+), 44.1 (+).

Ο **4-οξο-3-(ο,μ-διμεθοξυφαινυλο)-2,3-διυδρο-4Η-φουρο[3,2-c]χρωμεν-2**καρβοξυλικός μεθυλεστέρας 194ν (0.33 g, 65 %) παρασκευάστηκε σύμφωνα με την ανωτέρω γενική μέθοδο παρασκευής, χρησιμοποιώντας ένα μίγμα από 4υδροξυκουμαρίνη (0.32 g, 1.98 mmol), ο,μ-διμεθοξυβενζαλδεΰδης (0.33 g, 2.00 mmol), βρωμοξικό μεθυλεστέρα (0.31 g, 2.04 mmol), πυριδίνη (0.40 g, 5.00 mmol) και τριαιθυλαμίνη (0.50 g, 5.00 mmol) σε ακετονιτρίλιο (10 mL).



¹**H** NMR (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 7.73$ (d, 1H), 7.53 - 7.50 (t, 1H), 7.31 (d, 1H), 7.27 - 7.23 (t, 1H), 6.96 -6.92 (t, 1H), 6.81 (d, 1H), 6.69 (d, 1H), 5.24 (d, 1H, J = 5.3 Hz), 5.09 (d, 1H, J = 5.3 Hz), 3.80 (s, 3H), 3.78 (d, 6H).

¹³C NMR (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 189.9$ (+), 169.3, 166.5, 159.2, 155.2, 152.9, 146.9, 132.9 (+), 124.4 (+), 124. 1(+), 123.0 (+), 119.9 (+), 116.8 (+), 112.2 (+), 104.5, 89.0 (+), 77.7, 77.4, 77.1, 60.6 (+), 55.7 (+), 52.9 (+), 45.0 (+).

Η **2-φαινακυλο-3-(π-χλωροφαινυλο)-2,3-διυδρο-4Η-φουρο[3,2-c]χρωμεν-4-όνη 1940** (0.51 g, 65 %) παρασκευάστηκε σύμφωνα με την ανωτέρω γενική μέθοδο παρασκευής, χρησιμοποιώντας ένα μίγμα από 4-υδροξυκουμαρίνη (0.32 g, 1.98 mmol), π-χλωροβενζαλδεΰδη (0.28 g, 2.00 mmol), φαινακυλοβρωμίδιο (0.40 g, 2.01 mmol), πυριδίνη (0.40 g, 5.00 mmol) και τριαιθυλαμίνη (0.50 g, 5.00 mmol) σε ακετονιτρίλιο (10 mL).



¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 7.94 - 7.92$ (m, 2H), 7.86 - 7.84 (m, 2H), 7.71 -7.67 (t, 1H), 7.66 - 7.62 (m, 1H), 7.55 - 7.52 (m, 3H), 7.39 - 7.36 (m, 2H), 7.28 -7.26 (m, 2H), 6.14 (d, 1H, J = 5.1 Hz), 4.84 (d, 1H, J = 5.1 Hz).

Η **3-(3-χλωροφαινυλο)-2-(4-νιτροφαινυλο)-2,3-διυδρο-4Η-φουρο[3,2-c]χρωμεν-4όνη 194π** (0.14 g, 17 %) παρασκευάστηκε σύμφωνα με την ανωτέρω γενική μέθοδο παρασκευής, χρησιμοποιώντας ένα μίγμα από 4-υδροξυκουμαρίνη (0.32 g, 1.98 mmol), μ-χλωροβενζαλδεΰδη (0.28 g, 2.00 mmol), π-νιτροβενζυλοβρωμίδιο (0.40 g, 2.08 mmol), πυριδίνη (0.40 g, 5.00 mmol) και τριαιθυλαμίνη (0.50 g, 5.00 mmol) σε ακετονιτρίλιο (10 mL).



¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 8.30$ και 7.53 (d, AA 'XX' system, 4H), 7.87 – 7.85 (m, 2H), 7.78 (d, 1H), 7.71 – 7.67 (m, 1H), 7.61 (d, 1H), 7.43 – 7.39 (m, 1H), 7.34 (d, 2H), 5.94 (d, 1H, J = 6.4 Hz), 4.55 (d, 1H, J = 6.4 Hz).

Ο **3-(4-μεθοξυφαινυλο)-6-μεθυλο-4-οξο-2,3-διυδρο-4Η-φουρο[3,2-c]πυραν-2**καρβοξυλικός μεθυλεστέρας 195α (0.44 g, 70 %) παρασκευάστηκε σύμφωνα με την ανωτέρω γενική μέθοδο παρασκευής, χρησιμοποιώντας ένα μίγμα από 4-υδροξυ-6μεθυλο-2-πυρόνης (0.25 g, 1.98 mmol), π-μεθοξυβενζαλδεΰδη (0.31 g, 2.28 mmol), βρωμοξικού μεθυλεστέρα (0.35 g, 2.30 mmol), πυριδίνη (0.40 g, 5.06 mmol) και τριαιθυλαμίνη (0.50 g, 5.00 mmol) σε ακετονιτρίλιο (10 mL).



¹H NMR (250 MHz, CDCl₃): δ = 7.09 και 6.79 (d, AA'BB' system, 4H), 6.06 (s, 1H), 5.02 (d, 1H, J = 5.0 Hz), 4.52 (d, 1H, J = 5.0 Hz), 3.74 (s, 3H), 3.67 (s, 3H), 2.17 (s, 3H).

195a **13**C NMR (250 MHz, CDCl₃): $\delta = 171.0, 169.4, 166.7, 160.7, 159.2, 131.8, 128.1, 114.3, 101.8, 95.4, 88.8, 78.0, 77.4, 76.9, 55.2, 52.8, 48.7, 20.3.$

Ο **3-(4-μεθοξυφαινυλο)-6-μεθυλο-2-(4-νιτροφαινυλο)-2,3-διυδρο-4Η-φουρο[3,2c]πυραν-4-όνη 195β** (0.52 g, 68 %) παρασκευάστηκε σύμφωνα με την ανωτέρω γενική μέθοδο παρασκευής, χρησιμοποιώντας ένα μίγμα από 4-υδροξυ-6-μεθυλο-2πυρόνης (0.25 g, 1.98 mmol), π-μεθοξυβενζαλδεΰδη (0.30 g, 2.21 mmol), πνιτροβενζυλοβρωμιδίου (0.45 g, 2.08 mmol), πυριδίνη (0.41 g, 5.19 mmol) και τριαιθυλαμίνη (0.50 g, 5.00 mmol) σε ακετονιτρίλιο (10 mL).



¹**H NMR (250 MHz, CDCl₃):** $\delta = 8.25 \text{ kat } 7.45 \text{ (d,}$ AA'XX' system, 4H), 7.15 kat 6.90 (d, AA'BB' system, 4H), 6.16 (s, 1H), 5.71 (d, 1H, J = 6.6 Hz), 4.35 (d, 1H, J = 6.6 Hz), 3.80 (s, 3H), 2.33 (s, 3H).

4.6 Αρωματοποίηση των διυδροβενζοφουρανικών παραγώγων προς βένζο[b]φουράνια με χρήση DDQ.

Αρωματοποίηση του διυδροφουρανικού παραγώγου 163α.

Ένα μίγμα του διυδροφουρανικού παραγώγου **163α** (0.06 g, 0.23 mmol) και 2,3διχλωρο-5,6-δικυανο-βενζοκινόνης (0,45 g, 1.98 mmol) σε ακετονιτρίλιο (10 mL) αναδεύεται σε θερμοκρασία δωματίου για 24 ώρες κι έπειτα βράζεται για 24 ώρες. Ο διαλύτης απομακρύνεται στον περιστροφικό εξατμιστήρα και το υπόλειμμα χρωματογραφείται [flash silica gel CH₂Cl₂, 1: 3 CH₂Cl₂ – EtOAc: CH₂Cl₂ και 3: 1 CH₂Cl₂ – EtOAc: CH₂Cl₂]. Απομονώνεται κίτρινο στερεό που ταυτοποιείται ως 2φαινυλο-4Η-φουρο[3,2-c]χρωμεν-4-όνη 196α (0.05 g, 83%).



¹H (**250 Hz, CDCl₃**): $\delta = 7.96 - 7.92$ (dd, 1H), 7.81 - 7.77 (dd, 2H), 7.53 - 7.38 (m, 6H), 7.15 (s, 1H).

Αρωματοποίηση του διυδροφουρανικού παραγώγου 163β.

Ένα μίγμα του διυδροφουρανικού παραγώγου **163β** (0.23 g, 0.83 mmol) και 2,3διχλωρο-5,6-δικυανο-βενζοκινόνης (0,37 g, 1.65 mmol) σε ακετονιτρίλιο (10 mL). αναδεύεται με βρασμό για 48 ώρες. Ο διαλύτης απομακρύνεται στον περιστροφικό εξατμιστήρα και το υπόλειμμα χρωματογραφείται [flash silica gel CH₂Cl₂, 1: 1 CH₂Cl₂ – EtOAc: CH₂Cl₂ και EtOAc: CH₂Cl₂]. Απομονώνεται κίτρινο στερεό που ταυτοποιείται ως **2-(4-αιθυλφαινυλο-4H-φουρο[3,2-c]χρωμεν-4-όνη 196β** (0.16 g,

70%).



¹**H** (400 Hz, CDCl₃): δ = 7.96 (d, 1H), 7.70 (d, 2H, *J* = 7.87 Hz), 7.55 – 7.53 (m, 1H), 7.46 (d, 1H), 7.41 – 7.37 (t, 1H), 7.28 (d, 2H, *J* = 7.89 Hz), 7.11 (s, 1H), 2.42 (s, 3H).

¹³C (400 Hz, CDCl₃): $\delta = 158.3$, 156.9, 156.6, 152.5, 139.4, 130.5(+), 129.7(+), 126.3, 124.6(+), 124.5(+), 120.8, 117.4(+), 112.8, 112.5, 101.9(+), 77.4, 77.1, 76.7, 21.4(+).

Αρωματοποίηση του διυδροφουρανικού παραγώγου 183α.

Ένα μίγμα του διυδροφουρανικού παραγώγου **183**α (0.20 g, 0.57 mmol) και 2,3διχλωρο-5,6-δικυανο-βενζοκινόνης (0,91 g, 4.00 mmol) σε ακετονιτρίλιο (10 mL). αναδεύεται με βρασμό για 3 μέρες. Ο διαλύτης απομακρύνεται στον περιστροφικό εξατμιστήρα και το υπόλειμμα χρωματογραφείται [flash silica gel CH₂Cl₂, 1: 1 CH₂Cl₂ – EtOAc: CH₂Cl₂ και 1: 4 CH₂Cl₂ : EtOAc - CH₂Cl₂]. Απομονώνεται λευκό στερεό που ταυτοποιείται ως **2-μεθυλοκαρβοξυλο-3-(4-μεθοξυφαινυλο)-4-οξο-4Hφουρο[3,2-c]χρωμενόνη 196δ** (0.13 g, 65%).



¹H (400 Hz, CDCl₃): $\delta = 8.09$ (dd, 1H), 7.65 – 7.61 (m, 1H), 7.57 – 7.55 (m, 2H), 7.49 – 7.40 (m, 2H), 7.02 (d, 2H, *J* = 8.78), 3.90 (d, 6H). ¹³C (400 Hz, CDCl₃): $\delta = 160.4$, 158.9, 158.5,

156.8, 153.6, 133.4, 132.4, 131.9, 124.7, 122.0,

119.8, 117.4, 113.2, 112.0, 77.4, 77.0, 76.7, 60.4, 55.3, 52.2.

Αρωματοποίηση του διυδροφουρανικού παραγώγου 183ε.

Ένα μίγμα του διυδροφουρανικού παραγώγου **183**ε (0.11 g, 0.26 mmol) και 2,3διχλωρο-5,6-δικυανο-βενζοκινόνης (0.69 g, 3.03 mmol) σε ακετονιτρίλιο (10 mL). αναδεύεται σε θερμοκρασία δωματίου για 48 ώρες και βράζεται για 2 μέρες. Ο διαλύτης απομακρύνεται στον περιστροφικό εξατμιστήρα και το υπόλειμμα χρωματογραφείται [flash silica gel CH₂Cl₂, 1: 3 CH₂Cl₂ – EtOAc : CH₂Cl₂ και 1: 1 EtOAc - CH₂Cl₂ : CH₂Cl₂]. Απομονώνεται μαύρο στερεό που ταυτοποιείται ως **2-(4μεθοξυβενζουλο)-3-(4-μεθοξυφαινυλο)-4H-φουρο[3,2-c]χρωμεν-4-όνη 196ε** (0.08 g, 73%).



¹H (250 Hz, CDCl₃): $\delta = 8.02 - 7.98$ (m, 2H), 7.82 (d, 2H, J = 8.73 Hz), 7.46 (d, 4H, J = 8.43Hz), 6.88 – 6.84 (m, 4H), 3.84 (s, 3H), 3.81 (s, 3H). ¹³C (250 Hz, CDCl₃): $\delta = 182.5$, 163.6, 160.2, 158.3, 157.0, 153.5, 147.9, 135.2, 132.1, 129.2, 121.9, 120.4, 117.3, 113.6, 113.4, 112.1, 110.9, 110.0, 77.6, 77.1, 76.6, 56.5, 55.5, 55.2.

Αρωματοποίηση του διυδροφουρανικού παραγώγου 194μ.

Ένα μίγμα του διυδροφουρανικού παραγώγου **194**μ (0.22 g, 0.51 mmol) και 2,3διχλωρο-5,6-δικυανο-βενζοκινόνης (0.57 g, 2.53 mmol) σε ακετονιτρίλιο (10 mL). αναδεύεται σε θερμοκρασία δωματίου για 24 ώρες και βρασμός για 48 ώρες. Ο διαλύτης απομακρύνεται στον περιστροφικό εξατμιστήρα και το υπόλειμμα χρωματογραφείται [flash silica gel CH₂Cl₂, 1: 1 CH₂Cl₂ – EtOAc: CH₂Cl₂ και EtOAc - CH₂Cl₂]. Απομονώνεται μαύρο στερεό που ταυτοποιείται ως **2-βενζουλο-3-(4**μεθοξυφαινυλο)-4H-φουρο-[**3,2-c**]χρωμεν-4-όνη **196στ** (0.16 g, 73%).



¹**H** (400 Hz, CDCl₃): $\delta = 8.09 - 8.06$ (dd, 1H), 7.77 - 7.74 (m, 2H), 7.66 - 7.59 (m, 1H), 7.50 - 7.42 (m, 3H), 7.33 - 7.25 (m, 3H), 6.49 - 6.45 (dd, 1H), 6.32 (d, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.63 (s, 3H).

¹³C (400 Hz, CDCl₃): $\delta = 184.2$, 161.3, 158.5, 157.9, 153.6, 148.3, 136.6, 132.7, 132.5, 132.1, 129.2, 127.9, 124.7, 121.9, 117.3, 112.3, 110.5,

104.4, 98.4, 77.5, 77.0, 76.5, 55.4, 55.2.

4.7 Αρωματοποίηση των διυδροβενζοφουρανικών παραγώγων προς βένζο[b]φουράνια με στοιχειακό θειάφι.

Αρωματοποίηση του διυδροφουρανικού παραγώγου 194ο.

Σε έναν ανοιχτό σωλήνα με βαριά τοιχώματα μεταφέρεται ποσότητα του **1940** (0,10 g, 0.25 mmol), και προστίθεται θειάφι (0.50 g, 15.63 mmol). Τα στερεά αναμιγνύονται στους ~200 °C για 48 ώρες. Έπειτα, η μάζα στερεού διαλύεται με CH₂Cl₂ και διηθείται με απλό ηθμό σε προζυγισμένη φιάλη. Ο διαλύτης απομακρύνεται στον περιστροφικό εξατμιστήρα και το υπόλειμμα χρωματογραφείται [flash silica gel CH₂Cl₂, 1: 1 CH₂Cl₂ – EtOAc: CH₂Cl₂]. Απομονώνεται κίτρινο στερεό που ταυτοποιείται ως **2-βενζοϋλο-3-(π-χλωροφαινυλο)-4H-φουρo[3,2-** c]χρωμεν-4-όνη 197α (0.03 g, 30 %).



¹**H** (**250 Hz, CDCl₃**): $\delta = 8.06 - 8.03$ (dd, 1H), 7.98 (d, 2H), 7.83 (d, 1H), 7.71 (d, 2H), 7.51 - 7.45 (m, 4H), 7.39 (d, 3H).

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η σύνθεση των κουμαρινικών παραγώγων παρουσιάζει ιδιαίτερο ενδιαφέρον, καθώς ο φαρμακευτικός τους ρόλος είναι πολλαπλός, αφού μπορούν να χρησιμοποιηθούν ως αντιφλεγμονώδη, αντικαρκινικά, αντιοξειδωτικά, αντιμυκητιακά, αντιαιμορραγικά κ.ά.. Επιπρόσθετα, πολλά από τα διυδροφουράνια αυτά αποτελούν το μητρικό δακτύλιο ποικίλων φυσικών προϊόντων, τα οποία έχουν αξιοσημείωτη βιολογική δραστικότητα.

Οι οξειδωτικές κυκλοπροσθήκες της 4-υδροξυκουμαρίνης 160, της 4-υδροξυ-6μεθυλο-2-πυρόνης 184 και της 4-υδροξυναφθοκινόνης 189 με τα αλκένια 161, 167, 185α και 190α πραγματοποιήθηκαν με οξειδωτικό το Mn(OAc)₃ και έδωσαν προϊόντα με υψηλές αποδόσεις με στερεο- και τοπο- εκλεκτικότητα. Για τις ίδιες αντιδράσεις χρησιμοποιήθηκαν και τα αλκίνια 171, 187β-δ και 190β από τα οποία προέκυψαν μίγματα ευθύγραμμων και γωνιακών προϊόντων με καλές αποδόσεις.

Εξίσου αποδοτικές ήταν και οι κυκλοποιήσεις της κουμαρίνης **160** και της πυρόνης **184** με τους κινναμωνικούς εστέρες **178**, από τις οποίες προέκυψαν προϊόντα με απόλυτη τοποεκλεκτικότητα, όπως αποδείχθηκε από τα φασματοσκοπικά δεδομένα. Οι οξειδώσεις των δικαρβονυλικών ενώσεων 160 και 178 με τους προπιονικούς εστέρες **180**, **182**, **187**ε, έδωσε ικανοποιητικά αποτελέσματα και αποτέλεσαν μία αξιόπιστη μέθοδο για τη σύνθεση των διυδροφουρανίων.

Ακόμη, μελετήθηκε εκτενώς και η σύνθεση διυδροφουρανικών παραγώγων μέσω υλιδίου της πυριδίνης με χρήση των βρωμιδίων 192 και των υποκατεστημένων βενζαλδεϋδών 193 με σκοπό των αποκλειστικό σχηματισμό των trans διυδροφουρανικών παραγώγων 194 και 195 με καλές αποδόσεις.

Τα προϊόντα των οξειδωτικών κυκλοπροσθηκών αρωματοποιήθηκαν με χρήση της 2,3-διχλωρο-5,6-δικυανο-1,4-βενζοκινόνη DDQ αλλά και με στοιχειακό θείο σε υψηλότερες θερμοκρασίες (>200 °C).. Τα βενζο[b]φουράνια **196** και **197** που προέκυψαν είχαν ικανοποιητικές αποδόσεις.

Τα παράγωγα που περιγράφηκαν μπορούν να θεωρηθούν ανάλογα φυσικών προϊόντων.

ABSTRACT

The synthesis of coumarin derivatives is of particular interest, as their pharmaceutical role is multiple, since they can be used as anti-inflammatory, anti-cancer, antioxidant, anti-fungal, anti-hemorrhagic, etc. In addition, many of these dihydrofurans are the parent ring of a variety of natural products, which have remarkable biological activity. Oxidative cycloadditions of 4-hydroxycoumarin 160, 4-hydroxy-6-methyl-2-pyrone 184 and 4-hydroxynaphthoquinone 189 with alkenes 161, 167, 185 α and 190 α were carried out with Mn(OAc)₃ as oxidant and gave products in high yields with stereo-and regio-selectivity. Alkenes 171, 187 β - δ and 190 β were also used for the same reactions and gave mixtures of linear and angular products with good yields.

Equally efficient were the cyclizations of coumarin 160 and pyrone 184 with cinnamic esters 178, which gave products with absolute toposelectivity, as demonstrated by spectroscopic data. The oxidations of dicarbonyl compounds 160 and 178 with propionic esters 180, 182, 187 ε gave satisfying results and provided a reliable method for the synthesis of dihydrofurans.

Furthermore, the synthesis of dihydrofuran derivatives via pyridinium ylide using bromides **192** and substituted benzaldehydes **193** was also extensively studied with the aim of exclusively forming *trans* dihydrofuran derivatives **194** and **195** in good yields.

The products of the oxidative cycloadditions were aromatized using 2,3-dichloro-5,6dicyano-1,4-benzoquinone **DDQ** and with elemental sulfur at higher temperatures (>200 °C). The resulting benzo[b]furans **196** and **197** had remarkable yields.

The derivatives described can be considered as analogues of natural products.

Βιβλιογραφία

- Kasabe, A.; Mohite, V.; Ghodake, J.; Vidhate, J. Synthesis, Characterization and Primary Antimicrobial, Antifungal Activity Evaluation of Schiff Bases of 4-Chloro-(3-Substituted-Phenylimino) - Methyl-[2H]- Chromene-2-One. *E-Journal of Chemistry* 2010, 7, 377–382.
- Feng, X.; Qin, Z.; Cheng, X.; Liu, D.; Peng, Y.; Huang, H.; Song, B.; Bian, J.; Li, Z. Copper(II)-Catalyzed Tandem Reaction: Synthesis of Furo[3,2- c]Coumarin Derivatives and Evaluation for Photophysical Properties. J. Org. Chem. 2021, 86, 12537–12548.
- Abdou, M. M.; El-Saeed, R. A.; Bondock, S. Recent Advances in 4-Hydroxycoumarin Chemistry. Part 1: Synthesis and Reactions. *Arabian Journal* of Chemistry 2019, 12, 88–121.
- Melough, M. M.; Lee, S. G.; Cho, E.; Kim, K.; Provatas, A. A.; Perkins, C.; Park, M. K.; Qureshi, A.; Chun, O. K. Identification and Quantitation of Furocoumarins in Popularly Consumed Foods in the U.S. Using QuEChERS Extraction Coupled with UPLC-MS/MS Analysis. J. Agric. Food Chem. 2017, 65, 5049–5055.
- Stadlbauer, W.; Kappe, T. Nebenprodukt bei der Herstellung von 4-Hydroxy-3phenylcumarin: Kurze Mitteilung. *Monatshefte für Chemie* 1978, 109, 1485– 1487.
- Laschober, R.; Kappe, T. A New and Efficient Synthesis of Coumestan and Coumestrol. *Synthesis* 1990, 1990, 387–388.
- Cho, C.-H.; Neuenswander, B.; Lushington, G. H.; Larock, R. C. Parallel Synthesis of a Multi-Substituted Benzo[b]Furan Library. J. Comb. Chem. 2008, 10, 941–947.
- Curran, D. P.; Morgan, T. M.; Schwartz, C. E.; Snider, B. B.; Dombroski, M. A. Cyclizations of Unsaturated Bul CR(COX)2 Radicals. Manganese(III) Acetate Oxidative Cyclizations of Unsaturated Acetoacetates and Atom-Transfer Cyclizations of Unsaturated Haloacetoacetates Give the Same Radicals. *J. Am. Chem. Soc.* 1991, *113*, 6607–6617.
- Beckwith, A. L. J. Radicals in organic synthesis: Formation of carbon—carbon bonds. Von B. Giese, Pergamon Press, Oxford 1986. XIII, 294 S, *Angew. Chem.* 1987, 99, 824–825.

- Snider, B. B. Manganese(III)-Based Oxidative Free-Radical Cyclizations. Chem. Rev. 1996, 96, 339–364.
- Snider, B. B. Mechanisms of Mn(OAc)₃-Based Oxidative Free-Radical Additions and Cyclizations. *Tetrahedron* 2009, 65, 10738–10744.
- Heiba, E. I.; Dessau, R. M.; Koehl, W. J. Oxidation by Metal Salts. IV. A New Method for the Preparation of Gamma-Lactones by the Reaction of Manganic Acetate with Olefins. J. Am. Chem. Soc. 1968, 90, 5905–5906.
- Bush, J. B.; Finkbeiner, H. Oxidation Reactions of Manganese(III) Acetate. II. Formation of Gamma-Lactones from Olefins and Acetic Acid. J. Am. Chem. Soc. 1968, 90, 5903–5905.
- 14. De Klein, W. J.; Mijsm, W. J.; De Jonge, C. R. H. *In Organic Synthesis by Oxidation with Metal Compounds*; Plenum Press L New York, **1986**.
- 15. Landschoot, B. Application of Mn(III) Oxidative Cyclizations to Natural Product Synthesis; 2014.
- 16. Snider, B. B.; McCarthy, B. A. Ligand, Solvent, and Deuterium Isotope Effects in Mn(III)-Based Oxidative Free-Radical Cyclizations; J. Org. Chem, **1993**.
- Linker, U.; Kersten, B.; Linker, T. Potassium Permanganate-Mediated Radical Reactions: Chemoselective Addition of Acetone to Olefins. *Tetrahedron* 1995, 51, 9917–9926.
- 18. Warsinky, R.; Steckhan, E. J. Chem. Soc, **1994**; Vol. Perkin Trans. 1.
- Snider, B. B.; McCarthy, B. A. Oxidative Free-Radical Cyclization of Allylic α-Chloromalonates. Synthesis of (±)-Avenaciolide. *Tetrahedron* 1993, 49, 9447– 9452.
- Snider, B. B.; Merritt, J. E.; Dombroski, M. A.; Buckman, B. O. Solvent Effects on Manganese(III)-Based Oxidative Free-Radical Cyclizations: Ethanol and Acetic Acid. J. Org. Chem. 1991, 56, 5544–5553.
- Heiba, E.-A. I.; Dessau, R. M. Oxidation by Metal Salts. VII. Syntheses Based on the Selective Oxidation of Organic Free Radicals. *J. Am. Chem. Soc.* 1971, 93, 524–527.
- Heiba, E. I.; Dessau, R. M. Oxidation by Metal Salts. IX. Formation of Cyclic Ketones. J. Am. Chem. Soc. 1972, 94, 2888–2889.
- Fristad, W. E.; Peterson, J. R. Manganese(III)-Mediated Gamma-Lactone Annulation. J. Org. Chem. 1985, 50, 10–18.

- 24. Fristad, W. E.; Peterson, J. R.; Ernst, A. B.; Urbi, G. B. Mechanisms for Manganese(III) Oxidations with Alkenes. *Tetrahedron* **1986**, *42*, 3429–3442.
- Fristad, W. E.; Hershberger, S. S. Manganese(III)-Mediated Spirodilactonization. J. Org. Chem. 1985, 50, 1026–1031.
- Fristad, W. E.; Brandvold, T. A.; Peterson, J. R.; Thompson, S. R. Conversion of Alkenes to 1,2-Diazides and 1,2-Diamines. J. Org. Chem. 1985, 50, 3647– 3649.
- Yang, F. Z.; Trost, M. K.; Fristad, W. E. Simple Route to Substituted Tetralones. *Tetrahedron Lett.* 1987, 28, 1493–1496.
- Hessel, L. W.; Romers, C. The Crystal Structure of "Anhydrous Manganic Acetate." *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas* 2010, 88, 545–552.
- 29. Ernst, A. B.; Fristad, W. E. Intramolecular Lactone Annulation of Activated Acids with Mn(III). *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 3761–3764.
- Snider, B. B.; Mohan, R.; Kates, S. A. Manganese(III)-Based Oxidative Free-Radical Cyclization. Synthesis of (.+-.)-Podocarpic Acid. J. Org. Chem. 1985, 50, 3659–3661.
- 31. Ernst, A. B.; Fristad, W. E. Intramolecular Lactone Annulation of Activated Acids with Mn(III). *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 3761–3764.
- Heiba, E.-A. I.; Dessau, R. M. Oxidation by Metal Salts. XI. Formation of Dihydrofurans. J. Org. Chem. 1974, 39, 3456–3457.
- Snider, B. B.; Patricia, J. J.; Kates, S. A. Mechanism of Manganese(III)-Based
 Oxidation of .Beta.-Keto Esters. *J. Org. Chem.* 1988, *53*, 2137–2143.
- Snider, B. B.; Cole, B. M. Mn(III)-Based Oxidative Free Radical Cyclization of Unsaturated Ketones. J. Org. Chem. 1995, 60, 5376–5377.
- McCarthy Cole, B.; Han, L.; Snider, B. B. Mn(III)-Based Oxidative Free-Radical Cyclizations of Unsaturated Ketones. J. Org. Chem. 1996, 61, 7832– 7847.
- Badanyan, S. O.; Melikyan, G. G.; Mkrtchyan, D. A. The Introduction of Functional Groups into Unsaturated Systems by Carbonyl Compounds in the Presence of Manganese(III) Acetate. *Russ. Chem. Rev.* 1989, 58, 286–296.
- Melikyan, G. G. Manganese(III) Mediated Reactions of Unsaturated Systems.
 Synthesis 1993, 1993, 833–850.

- Iqbal, J.; Bhatia, B.; Nayyar, N. K. Transition Metal-Promoted Free-Radical Reactions in Organic Synthesis: The Formation of Carbon-Carbon Bonds. *Chem. Rev.* 1994, 94, 519–564.
- Dombroski, M. A.; Kates, S. A.; Snider, B. B. Manganese(III)-Based Oxidative Free-Radical Tandem and Triple Cyclizations. J. Am. Chem. Soc. 1990, 112, 2759–2767.
- Oumar-Mahamat, H.; Moustrou, C.; Surzur, J.-M.; Bertrand, M. P. Mn(III)-Mediated Radical Lactonisation of Allylic Esters of Acetoacetic and Malonic Acids. *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 331–332.
- Curran, D. P.; Porter, N. A.; Giese, B. Stereochemistry of Radical Reactions Concepts, Guidelines, and Synthetic Applications With a Foreword by Ernest L. Eliel, 1., Auflage, neue Ausg.; Wiley-VCH: Weinheim, 2008.
- 42. Magolan, J.; Kerr, M. A. Expanding the Scope of Mn(OAc) ₃ -Mediated Cyclizations: Synthesis of the Tetracyclic Core of Tronocarpine. *Org. Lett.* 2006, 8, 4561–4564.
- Snider, B. B. .; Patricia, J. J. Manganese(III)-Based Oxidative Free-Radical Cyclizations. Oxidative Cyclization and Aromatization of 3-Oxo-6-Heptenoate Esters. *J. Org. Chem.* 1989, *54*, 38–46.
- Peterson, J. R.; Egler, R. S.; Horsley, D. B.; Winter, T. J. Manganese(III) Mediated Radical Cyclization. I. Factors Affectingphenol and Cyclopentanone Synthesis. *Tetrahedron Lett.* 1987, 28, 6109–6112.
- Mohan, R.; Kates, S. A.; Dombroski, M. A.; Snider, B. B. Manganese (III) Based Oxidative Free-Radical Cyclizations. 3. Polycyclization Reactions Proceeding through Secondary Radicals. *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 845–848.
- Snider, B. B.; Merritt, J. E. Formation of Seven- and Eight-Membered Rings by Mn(III)-Based Oxidative Free-Radical Cyclization. *Tetrahedron* 1991, 47, 8663–8678.
- 47. Colombo, M. I.; Signorella, S.; P.Mischne, M.; Gonzalez-Sierra, M.; Ruveda,
 E. A. Manganese (III) Acetate and Lewis Acid Mediated Cyclization of Olefinic β-Keto Esters; a Comparative Study. *Tetrahedron* 1990, 46, 4149–4154.
- White, J. D.; Somers, T. C.; Yager, K. M. Synthesis of Dihydropallescensin D via Manganese(III) Mediated Cyclization of an Olefinic β-Keto Ester. *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 59–62.

- Kates, S. A.; Dombroski, M. A.; Snider, B. B. Manganese(III)-Based Oxidative Free-Radical Cyclization of Unsaturated .Beta.-Keto Esters, 1,3-Diketones, and Malonate Diesters. *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 2427–2436.
- Curran, D. P. The Design and Application of Free Radical Chain Reactions in Organic Synthesis. Part 2. Synthesis 1988, 1988, 489–513.
- Hart, D. J. Free-Radical Carbon-Carbon Bond Formation in Organic Synthesis. Science 1984, 223, 883–887.
- Snider, B. B.; O'Neil, S. V. Formal Synthesis of (±)-Upial. Oxidative Free-Radical Cyclization of Unsaturated 1,3-Cyclohexanediones. *Tetrahedron* 1995, 51, 12983–12994.
- Oumar-Mahamat, H.; Moustrou, C.; Surzur, J. M.; Bertrand, M. P. Lactone Synthesis by Manganese(III)-Mediated Oxidative Cyclization of Allylic Beta-Diesters. *J. Org. Chem.* 1989, 54, 5684–5688.
- 54. Surzur, J.-M.; Bertrand, M. P. Lactone Synthesis by Electron Transfer and Radical Chemistry. *Pure and Applied Chemistry* **1988**, *60*, 1659–1668.
- Snider, B. B.; McCarthy, B. A. Oxidative Free-Radical Cyclization of Allylic α-Chloromalonates. Synthesis of (±)-Avenaciolide. *Tetrahedron* 1993, 49, 9447– 9452.
- Citterio, A.; Cerati, A.; Sebastiano, R.; Finzi, C.; Santi, R. Oxidative Deprotonation of Carbonyl Compounds by Fe(III) Salts. *Tetrahedron Lett.* 1989, 30, 1289–1292.
- Citterio, A.; Pesce, L.; Sebastiano, R.; Santi, R. Synthesis of 2-Hydroxy-1-Naphthoic Acid Derivatives by Oxidative Cyclization of Esters of 5-Aryl-3-Oxopentanoic Acid by Mn(III) and Ce(IV) Salts. Synthesis 1990, 1990, 142– 144.
- Citterio, A.; Sebastiano, R.; Maronati, A.; Santi, R.; Bergamini, F. 1,5 vs. 1,6 Intramolecular Homolytic Aromatic Substitution by Vinyl Radicals. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* 1994, No. 13, 1517.
- Citterio, A.; Sebastiano, R.; Nicolini, M. Oxidation of Diethyl ω-Phenylalkenylmalonates by High Valent Metal Salts. *Tetrahedron* 1993, 49, 7743–7760.
- Citterio, A.; Fancelli, D.; Finzi, C.; Pesce, L.; Santi, R. Manganese(III) Acetate-Induced Cyclization of .Alpha.-(Arylalkyl) and .Alpha.-(Aryloxy)Alkyl Beta-Dicarbonyl Derivatives. *J. Org. Chem.* 1989, 54, 2713–2718.

- Holzgrabe, U.; Reinhardt, J.; Stoll, E. Cerium(IV)oxidations, Part IX: Cyclization of Diethyl 4-Phenylbutane-1, 1-dicarboxylate. *Arch. Pharm. Pharm. Med. Chem.* 1993, 326, 985–987.
- 62. Boger, D. L.; Jacobson, I. C. Synthesis and Preliminary Evaluation of the Fredericamycin A ABCDE Ring System. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 2115–2122.
- Snider, B. B.; Zhang, Q.; Dombroski, M. A. Control of the Regioselectivity of Oxidative Free-Radical Cyclizations by Addition to Haloalkenes. *J. Org. Chem.* 1992, 57, 4195–4205.
- Snider, B. B.; Zhang, Q. Synthesis of (+-)-Okicenone and (+-)-Aloesaponol III.
 J. Org. Chem. 1993, 58, 3185–3187.
- 65. *Organic Reaction Mechanisms*; Knipe, A. C., Watts, W. E., Eds.; Organic Reaction Mechanisms Series; John Wiley & Sons, Ltd.: Chichester, UK, **1993**.
- Çalışkan, R.; Pekel, T.; Watson, W. H.; Balci, M. Unusual Oxidative Free-Radical Additions of 1,3-Dicarbonyl Compounds to Benzonorbornadiene and Oxabenzonorbornadiene. *Tetrahedron Lett.* 2005, 46, 6227–6230.
- 67. Jiang, M.-C.; Chuang, C.-P. Manganese(III) Acetate Initiated Oxidative Free Radical Reactions between 2-Amino-1,4-Naphthoquinones and β -Dicarbonyl Compounds. J. Org. Chem. 2000, 65, 5409–5412.
- Chuang, C.-P.; Wu, Y.-L. A Novel Oxidative Free Radical Reaction between 2-Hydroxy-1,4-Naphthoquinone and β-Enamino Carbonyl Compounds. *Tetrahedron Lett.* 2001, 42, 1717–1719.
- Tseng, C.-M.; Wu, Y.-L.; Chuang, C.-P. Solvent Effects on the Oxidative Free Radical Reactions of 2-Amino-1,4-Naphthoquinones. *Tetrahedron* 2004, 60, 12249–12260.
- Tseng, C.-C.; Wu, Y.-L.; Chuang, C.-P. Cerium Salts in the Oxidative Free Radical Reactions between 2-Amino-1,4-Naphthoquinones and β-Dicarbonyl Compounds. *Tetrahedron* 2002, 58, 7625–7633.
- Wu, Y.-L.; Chuang, C.-P.; Lin, P.-Y. Oxidative Free Radical Reactions between 2-Amino-1,4-Naphthoquinones and Carbonyl Compounds. *Tetrahedron* 2001, 57, 5543–5549.
- Kumabe, R.; Nishino, H. Convenient Route to 2H-Furo[3,2-c]Quinolin-4-one Framework using Mn(III)-Based Oxidative Radical Cyclization. *Heterocyclic Communications* 2004, 10.

- Wang, Q.-F.; Hou, H.; Hui, L.; Yan, C.-G. Diastereoselective Synthesis of *Trans* -2,3-Dihydrofurans with Pyridinium Ylide Assisted Tandem Reaction. *J. Org. Chem.* 2009, 74, 7403–7406.
- 74. Michael, J. P. Quinoline, Quinazoline and Acridone Alkaloids. *Nat. Prod. Rep.* 1997, *14*, 605.
- Wei, R.-B.; Li, H.-L.; Liang, Y.; Zang, Y.-R. Dendritic Compound of Triphenylene-2,6,10-Trione Ketal-Tri-{2,2-Di-[(N-Methyl-N-(4-Pyridinyl) Amino) Methyl]-1,3-Propanediol}: An Easily Recyclable Catalyst for Morita-Baylis-Hillman Reactions. *JBiSE* 2009, 02, 318–322.
- Ahadi, S.; Abaszadeh, M.; Bazgir, A. Organocatalytic Three-Component Cascade Reaction for the Synthesis of Spiro[Indeno[1,2-b]Furan]-Triones. *Mol Divers* 2012, *16*, 299–306.
- Dunlop, A. P.; Hurd, C. D. Base-Catalysed Condensation Of α-Halogenated Ketones With β-Keto Esters. J. Org. Chem. 1950, 15, 1160–1164.
- Chuang, C.-P.; Tsai, A.-I. Pyridinium Ylides in the Synthesis of 2,3-Dihydrofurans. Synthesis 2006, 2006, 675–679.
- Fischer, J.; Savage, G. P.; Coster, M. J. A Concise Route to Dihydrobenzo[*b*]Furans: Formal Total Synthesis of (+)-Lithospermic Acid. *Org. Lett.* 2011, *13*, 3376–3379.
- Hata, K.; He, Z.; Daniliuc, C. G.; Itami, K.; Studer, A. Synthesis of Dihydrobenzo[b]Furans by Diastereoselective Acyloxyarylation. *Chem. Commun.* 2014, 50, 463–465.
- Wulff, W. D.; McCallum, J. Stuart.; Kunng, F. Ann. Two Regiocomplementary Approaches to Angular Furanocoumarins with Chromium Carbene Complexes: Synthesis of Sphondin, Thiosphondin, Heratomin, and Angelicin. J. Am. Chem. Soc. 1988, 110, 7419–7434.
- Erasto, P.; Bojase-Moleta, G.; Majinda, R. R. T. Antimicrobial and Antioxidant Flavonoids from the Root Wood of Bolusanthus Speciosus. *Phytochemistry* 2004, 65, 875–880.
- Mazumder, P. M.; Das, M. K.; Das, S. Butea Monosperma (LAM.) Kuntze A Comprehensive Review. *PCI- Approved-IJPSN* 2011, *4*, 1390–1393.
- Lee, Yong Rok; Kim, Seong-Hong; Lyoo, Won Seok. AgBF₄/[Bmim]BF₄-Catalyzed [3+2] Cycloaddition of Cyclic Diazodicarbonyl Compounds:

Efficient Synthesis of 2,3-Dihydrofurans and Conversion to 3-Acylfurans. *Bull. of the Kor. Chem. Soc.* **2011**, *32*, 1554–1558.

- Alonso, M. E.; Morales, A.; Chitty, A. W. Studies on the Origin of Dihydrofurans from Alpha-Diazocarbonyl Compounds. Concerted 1,3-Dipolar Cycloaddition vs. Nonsynchronous Coupling in the Copper Chelate Catalyzed Reactions of .Alpha.-Diazodicarbonyl Compounds with Electron-Rich Olefins. J. Org. Chem. 1982, 47, 3747–3754.
- Alonso, M. E.; Jano, P.; Hernandez, M. I.; Greenberg, R. S.; Wenkert, E. A Dihydro-.Alpha.-Furoic Ester Synthesis by the Catalyzed Reactions of Ethyl Diazopyruvate with Enol Ethers. *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 3047–3050.
- 87. Παπαγεωργάκης, Χ. Μελέτες Ολικής Σύνθεσης Κουμεστανικών Παραγώγων;
 2021.
- 88. Μποσνίδου, Α.-Ε. Μη(OAc)3 Επαγόμενες Κυκλοπροσθήκες Της 1,3 Κυκλοεξαδιόνης Με Αλκένια Και Αλκύνια; 2015.
- Pohmakotr, M.; Issaree, A.; Sampaongoen, L.; Tuchinda, P.; Reutrakul, V. Vicinal Dianions of Diethyl α-Aroylsuccinates: Preparation of Functionalized-2,3-Dihydrofurans and -Furans, and Diaxial 2,4-Diaryl-3,7-Dioxabicyclo[3.3.0]Octanes. *Tetrahedron Lett.* 2003, 44, 7937–7940.
- Yang, Z.; Fan, M.; Mu, R.; Liu, W.; Liang, Y. A Facile Synthesis of Highly Functionalized Dihydrofurans Based on 1,4-Diazabicyclo[2.2.2]Octane Catalyzed Reaction of Halides with Enones. *Tetrahedron* 2005, *61*, 9140–9146.
- Lipshutz, B. H. Five-Membered Heteroaromatic Rings as Intermediates in Organic Synthesis. *Chem. Rev.* 1986, 86, 795–819.
- Lee, Y. R.; Kim, N. S.; Kim, B. S. Facile Strategy to 3-Acylfurans by Silver(I)/Celite-Mediated Cycloaddition of 1,3-Dicarbonyl Compounds to Vinyl Sulfides. First Total Synthesis of α-Clausenan. *Tetrahedron Lett.* 1997, 38, 5671–5674.
- Lee, J.; Li, J.; Oya, S.; Snyder, J. K. Asymmetric Synthesis of Tanshindiol A. J. Org. Chem. 1992, 57, 5301–5312.
- 94. Ye, T.; McKervey, M. A. Organic Synthesis with Alpha-Diazo Carbonyl Compounds. *Chem. Rev.* **1994**, *94*, 1091–1160.
- 95. Μαρτίνη, Α.-Ε. Θερμική Ισομερείωση Των Δικυκλο[2.2.2]Οκταδιενονών Προς
 Τις Τρικυκλο[3.3.0.0]Οκτενόνες; 2016.
- 96. Δουβλέκας, Π.; Χατζηαράπογλου, Λ. Π. Αδημοσίευτα Αποτελέσματα.

- 97. Dickinson, J. M. Microbial Pyran-2-Ones and Dihydropyran-2-Ones. *Nat. Prod. Rep.* **1993**, *10*, 71.
- Francisco, A. I.; Vargas, M. D.; Fragoso, T. P.; Carneiro, J. W. D. M.; Casellato, A.; Silva, F. D. C. D.; Ferreira, V. F.; Barbosa, J. P.; Pessoa, C.; Costa-Lotufo, L. V.; Marinho Filho, J. D. B.; Moraes, M. O. D.; Mangrich, A. S. Theoretical Studies of the Tautomerism in 3-(2-R-Phenylhydrazono)-Naphthalene- 1,2,4-Triones: Synthesis of Copper(II) Complexes and Studies of Antibacterial and Antitumor Activities. *J. Braz. Chem. Soc.* 2010, *21*, 1293–1302.
- 99. Demidov, M. R.; Osyanin, V. A.; Osipov, D. V.; Klimochkin, Y. N. Three-Component Condensation of Pyridinium Ylides, β-Ketonitriles, and Aldehydes with Divergent Regioselectivity: Synthesis of 4,5-Dihydrofuran-3- and 2 *H* -Pyran-5-Carbonitriles. *J. Org. Chem.* **2021**, *86*, 7460–7476.
- Miski, M.; Jakupovic, J. Cyclic Farnesyl-Coumarin and Farnesyl-Chromone Derivatives from Ferula Communis Subsp. Communis. *Phytochemistry* 1990, 29, 1995–1998.
- Schuster, N.; Christiansen, C.; Jakupovic, J.; Mungai, M. An Unusual [2+2] Cycloadduct of Terpenoid Coumarin from Ethulia Vernonioides. *Phytochemistry* 1993, 34, 1179–1181.
- Allgäuer, D. S.; Mayer, P.; Mayr, H. Nucleophilicity Parameters of Pyridinium Ylides and Their Use in Mechanistic Analyses. J. Am. Chem. Soc. 2013, 135, 15216–15224.
- 103. Cahiez, G.; Alami, M.; Taylor, R. J. K.; Reid, M.; Foot, J. S.; Fader, L. Manganese Dioxide. In *Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis*; John Wiley & Sons, Ltd, Ed.; John Wiley & Sons, Ltd: Chichester, UK, 2007.
- Yamaguchi, S.; Yamamoto, K.; Ueda, T.; Morikawa, T.; Kawase, Y. A New Preparative Method of 4-Hydroxybenzofuran-2-Carboxylic Acid Derivatives. 1989, 62, 4066–4068.
- 105. Stahl, S. S.; Diao, T. 7.06 Oxidation Adjacent to CX Bonds by Dehydrogenation. In *Comprehensive Organic Synthesis II*; Elsevier, 2014; 178– 212.
- 106. Deng, K.; Huang, H.; Deng, G.-J. Recent Advances in the Transition Metal-Free Oxidative Dehydrogenative Aromatization of Cyclohexanones. Org. Biomol. Chem. 2021, 19, 6380–6391.

- 107. Wang, Z.; Chen, X.; Xie, H.; Wang, D.; Huang, H.; Deng, G.-J. Synthesis of *o* -Arylenediamines through Elemental Sulfur-Promoted Aerobic Dehydrogenative Aromatization of Cyclohexanones with Arylamines. *Org. Lett.* **2018**, *20*, 5470– 5473.
- Wang, Z.; Li, C.; Huang, H.; Deng, G.-J. Elemental Sulfur-Promoted Aerobic Dehydrogenative Aromatization of Cyclohexanones with Amines. J. Org. Chem. 2020, 85, 9415–9423.

ПАРАРТНМА



















































































































