



ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ
ΣΧΟΛΗ ΘΕΤΙΚΩΝ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ
ΤΜΗΜΑ ΧΗΜΕΙΑΣ

**Οξειδωτικές κυκλοπροσθήκες υποκατεστημένων φαινολών
με αλκένια**

ΑΘΑΝΑΣΟΥΛΑΣ ΒΑΣΙΛΕΙΟΣ
ΧΗΜΙΚΟΣ

ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ

ΙΩΑΝΝΙΝΑ 2023

Δρ. Λάζαρος Χατζηαράπογλου

Τηλ.: 26510-08380

ΦΑΧ: 26510-07899

E-mail: lxatziar@uoi.gr

Τομέας Οργανικής Χημείας και Βιοχημείας

Τμήμα Χημείας

Πανεπιστήμιο Ιωαννίνων

45110 Ιωάννινα

Ιωάννινα 20 Δεκέμβρη 2023

ΠΡΑΚΤΙΚΟ ΕΞΕΤΑΣΗΣ

Η τριμελής εξεταστική επιτροπή που ορίστηκε (Γ.Σ.Ε.Σ. Τμήματος Χημείας 1097/05-10-2023) για την κρίση της Διατριβής Μεταπτυχιακής Ειδίκευσης στη **Συνθετική Χημεία, Βιοχημεία, Βιοδραστικές Ενώσεις** του Βασιλείου Αθανασούλα, Χημικού, συνήλθε σε συνεδρίαση στο Τμήμα Χημείας του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων την Τετάρτη 20 Δεκέμβρη 2023, όπου παρακολούθησε την υποστήριξη της εργασίας με τίτλο **Οξειδωτικές Κυκλοπροσθήκες υποκατεστημένων φαινολών με αλκένια**. Η επιτροπή έκρινε ομόφωνα ότι η εργασία είναι πρωτότυπη, αποτελεί ουσιαστική συμβολή στην πρόοδο της Επιστήμης, και τη βαθμολογεί με **ΑΡΙΣΤΑ ΔΕΚΑ (-10-)**.

ΤΑ ΜΕΛΗ ΤΗΣ ΤΡΙΜΕΛΟΥΣ ΕΞΕΤΑΣΤΙΚΗΣ ΕΠΙΤΡΟΠΗΣ



Λάζαρος Χατζηαράπογλου

Καθηγητής



Κωνσταντίνος Σκομπρίδης

Καθηγητής



Μιχάλης Σίσκος

Καθηγητής

Η παρούσα μεταπτυχιακή διατριβή

αφιερώνεται

στους Γονείς μου

ΠΡΟΛΟΓΟΣ

Σκοπός της συγκεκριμένης έρευνας είναι η μελέτη αντιδράσεων οξειδωτικής κυκλοπροσθήκης υποκατεστημένων φαινολών με αλκένια, με στόχο την σύνθεση βενζοδιφουρανίων και βενζοδιυδροφουρανίων. Για την επίτευξη των ερευνητικών μας στόχων, εξετάστηκαν επίσης και αντιδράσεις αποπροστασίας ομάδων υδροξυλίου, είτε μέσω της μετάθεσης Claisen, είτε με καταλύτη παλλαδίου, καθώς επίσης και αντιδράσεις αρωματοποίησης με DDQ.

Η εργασία αυτή εκπονήθηκε στο εργαστήριο Οργανικής Χημείας X3-127, της Σχολής Θετικών Επιστημών, του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων, κατά το χρονικό διάστημα Νοέμβριος 2021 – Νοέμβριος 2023.

Θα ήθελα να ευχαριστήσω τον επιβλέποντα καθηγητή μου, κύριο Χατζηαράπογλου Λάζαρο για την υπόδειξη του θέματος της εργασίας αυτής, την καθοδήγηση, την άψογη συνεργασία και την πολύτιμη βοήθεια του κατά την πορεία της.

Επίσης, θα ήθελα να ευχαριστήσω τον κύριο Σκομπρίδη και τον κύριο Σίσκο, καθηγητές της τριμελούς επιτροπής, για τον πολύτιμο χρόνο τους, τις συμβουλές τους και τις υποδείξεις τους.

Ευχαριστώ θερμά όλους τους μεταπτυχιακούς και προπτυχιακούς φοιτητές, που συνεργάστηκα μαζί τους, για τη φιλία, τη βοήθεια και το ευχάριστο κλίμα συνεργασίας που μου προσέφεραν και θα ήθελα να ευχαριστήσω ιδιαίτερα τον υποψήφιο διδάκτορα, Χρήστο Αναγνωστόπουλο για την πολύτιμη βοήθειά του. Ευχαριστώ επίσης και όλη την ερευνητική ομάδα του κυρίου Σκομπρίδη, για την βοήθεια και το ευχάριστο κλίμα συνεργασίας. Ευχαριστώ ακόμη όλους τους φίλους μου, συμφοιτητές ή μη, για την αμέριστη στήριξη και υπομονή, που υπέδειξαν.

Τέλος, οφείλω ένα μεγάλο ευχαριστώ στην οικογένειά μου, στους γονείς μου, Αλέξανδρο και Κωνσταντίνα και στην αδερφή μου, Ιωάννα, για όλα όσα μου προσέφεραν, καθώς χωρίς τη τεράστια συμβολή, στήριξη αλλά και κατανόησή τους, τίποτα δεν θα ήταν εφικτό.

Περιεχόμενα

I. ΕΙΣΑΓΩΓΗ.....	1
1. Φαινόμενα.....	1
1.1 Οξείδωση φαινομένων	3
1.1.1 Οξείδωση με σύμπλοκα μετάλλων	3
1.1.1.1 Ενώσεις μαγγανίου.....	4
1.1.1.2 Ενώσεις σιδήρου	5
1.1.1.3 Ενώσεις αργύρου.....	6
1.1.2 Οξείδωση με μη μεταλλικές ενώσεις.....	7
1.1.2.1 Οξείδωση με αντιδραστήρια του υπερσθενούς ιωδίου	7
1.1.2.2 Οξείδωση με 2,3-διχλωρο-5,6-δικυανο-π-βενζοκινόνη	9
1.1.2.3 Οξείδωση με διοξυράνιο	10
1.1.3 Καταλυτική οξείδωση.....	11
1.1.3.1 Ηλεκτροχημική οξείδωση	11
1.1.3.2 Οξείδωση με μοριακό Οξυγόνο καταλυόμενη από σύμπλοκα χαλκού	12
1.1.3.3 Οξείδωση με <i>tert</i> -βούτυλο-υδροϋπεροξείδιο καταλυόμενη από σύμπλοκα μετάλλων.....	14
2. Βενζοφουράνια.....	15
2.1 Μέθοδοι σύνθεσης βενζοφουρανίων	19
2.1.1 Αντίδραση Sonogashira	20
2.1.2 Αντίδραση Wittig.....	22
2.1.3 Αντίδραση Heck	23
2.1.4 Αντίδραση Friedel – Crafts.....	24
2.1.5 Σύζευξη συμπλόκων Fischer με διένια και ενεδιύνια.....	25
2.1.6 Μετάθεση Fries.....	27

2.1.7 Συμπύκνωση Knoevenagel	29
2.1.8 Μετάθεση Claisen.....	30
2.1.9 Αντίδραση Nenitzescu	32
2.1.10 Οξειδωτική κυκλοπροσθήκη.....	33
3. Βενζοδιφουράνια.....	35
3.1 Μέθοδοι σύνθεσης βένζοδιφουρανίων	37
3.1.1 Φωτοκυκλοποίηση	38
3.1.2 Σύζευξη συμπλόκων Fischer με διενύνια	40
3.1.3 Michael προσθήκη 1,4-βενζοκινονών	42
3.1.4 Διπλή κυκλοποίηση διακετοξυ-διαλκινυλοβενζολίων.....	43
3.1.5 Αφυδατική κυκλοποίηση	44
3.1.6 Διπλή μετάθεση Claisen	46
II. ΣΥΖΗΤΗΣΗ – ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ.....	49
1. Σκοπός.....	49
2. Σύνθεση αρχικών αντιδραστηρίων.....	50
2.1 Σύνθεση υποκατεστημένων φαινολών	50
2.2 Σύνθεση αλκενίων	53
2.3 Σύνθεση οξειδωτικών αντιδραστηρίων	56
3. Οξειδωτική κυκλοπροσθήκη υποκατεστημένων φαινολών με αλκένια	58
3.1 Οξειδωτική κυκλοπροσθήκη π-φαινυλοφαινόλης με αλκένια	61
3.2 Οξειδωτική κυκλοπροσθήκη π-φαινοξυφαινόλης με αλκένια	63
3.3 Οξειδωτική κυκλοπροσθήκη π-βενζυλοξυφαινόλης με αλκένια.....	65
3.4 Οξειδωτική κυκλοπροσθήκη π-αλλυλοξυφαινόλης με αλκένια.....	67
3.5 Οξειδωτική κυκλοπροσθήκη π-(4-αλλυλοξυφαινυλο)φαινόλης με αλκένια..	69
3.6 Οξειδωτική κυκλοπροσθήκη 2-αλλυλο-4-μεθοξυφαινόλης με αλκένια	70
3.7 Οξειδωτική κυκλοπροσθήκη 2-αλλυλο-4-φαινυλοφαινόλης με αλκένια.....	74
3.8 Οξειδωτική κυκλοπροσθήκη π-υδροξυστυλβενίου με αλκένια	76

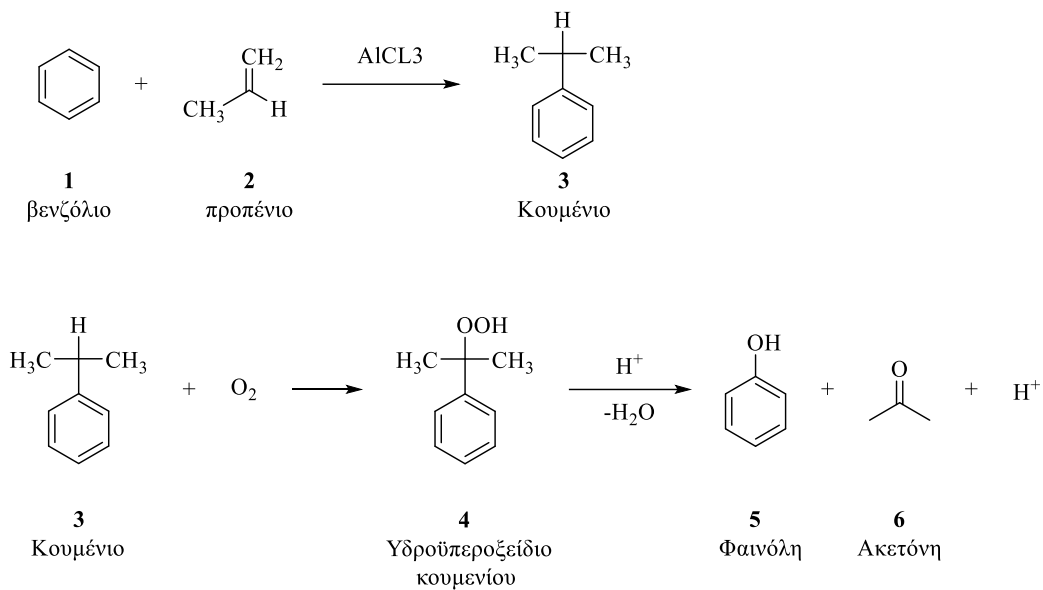
3.9 Οξειδωτική κυκλοπροσθήκη π-μεθοξυφαινόλης με <i>trans</i> -ανεθόλη.....	81
4. Καταλυόμενη κυκλοπροσθήκη π-βενζοκινόνης με αλκένια.....	83
5. Αρωματοποίηση βενζοδιυδροφουρανικών παραγώγων	85
6. Αποπροστασία.....	91
6.1 Μετάθεση Claisen αλλυλοξυ-υποκατεστημένων βενζοφουρανικών παραγώγων	91
6.2 Απομάκρυνση αλλυλομάδας	98
7. Σύνθεση βενζοδιφουρανίων	99
7.1 Οξειδωτική κυκλοπροσθήκη φαινολικών παραγώγων βενζοφουρανίου με αλκένια.	100
7.2 Αρωματοποίηση βενζοδιυδροφουρανίων.....	103
III. ΠΕΙΡΑΜΑΤΙΚΟ ΜΕΡΟΣ	106
1. Συσκευές - Όργανα	106
2. Παρασκευή πρώτων υλών.....	107
2.1 Παρασκευή οξειδωτικών αντιδραστηρίων	107
2.2 Παρασκευή υποκατεστημένων φαινολών	107
2.3 Παρασκευή αλκενίων	111
3. Οξειδωτική κυκλοπροσθήκη υποκατεστημένων φαινολών με αλκένια	114
3.1 Οξειδωτική κυκλοπροσθήκη π-φαινυλοφαινόλης 224 με αλκένια	114
3.2 Οξειδωτική κυκλοπροσθήκη π-φαινοξυφαινόλης 248 με αλκένια	116
3.3 Οξειδωτική κυκλοπροσθήκη π-βενζυλοξυφαινόλης 232 με αλκένια.....	118
3.4 Οξειδωτική κυκλοπροσθήκη π-αλλυλοξυφαινόλης 225 με αλκένια.....	119
3.5 Οξειδωτική κυκλοπροσθήκη 4'-(αλλυλοξυ)-(1,1'-διφαινυλο)-4-όλης 227 με <i>trans</i> -ανεθόλη	121
3.6 Οξειδωτική κυκλοπροσθήκη 2-αλλυλο-4-μεθοξυφαινόλης 229 με αλκένια.....	122
3.7 Οξειδωτική κυκλοπροσθήκη 2-αλλυλο-4-φαινυλοφαινόλης 230 με αλκένια	126
3.8 Οξειδωτική κυκλοπροσθήκη π-υδροξυστυλβενίου 257 ⁷⁰	127

3.9 Οξειδωτική κυκλοπροσθήκη π-μεθοξυφαινόλης 223 με <i>trans</i> -ανεθόλη.....	128
4. Καταλυόμενη κυκλοπροσθήκη π-βενζοκινόνης 51 με αλκένια ^{75,76}	129
5. Αρωματοποίηση βενζοδιυδροφουρανίων με DDQ ⁷⁷	130
6. Μετάθεση Claisen 5-αλλυλοξυ-βενζοφουρανικών παραγώγων ³⁴	133
7. Απομάκρυνση αλλυλομάδας με καταλύτη παλλαδίου ⁸³	138
8. Σύνθεση βενζοδιυδροφουρανικών παραγώγων 245	139
9. Αρωματοποίηση βενζοδιυδροφουρανίων 245 με DDQ ⁷⁷	141
IV. ΠΕΡΙΛΗΨΗ.....	143
V. ABSTRACT.....	144
VI. ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ.....	145
VII. ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ	154

I. ΕΙΣΑΓΩΓΗ

1. Φαινόλες

Οι φαινόλες είναι αρωματικές οργανικές ενώσεις που είναι άχρωμες και κρυσταλλικές. Είναι γνωστές για τις καρκινογόνες, δηλητηριώδεις και μεταλλαξιογόνες ιδιότητές τους στον οργανισμό. Αυτές οι ενώσεις έχουν γνωστές δράσεις, όπως αντιδιαβητική, αντιαρτηριακή, αντιφλεγμονώδη, αντιβακτηριακή, αντικαρκινική, καρδιοπροστατευτική και άλλες. Επιπλέον, οι φαινόλες έχουν την ιδιότητα να καταστέλλουν ή να καθυστερούν την αυτοοξειδωση ορισμένων οργανικών μορίων μέσω διάφορων μηχανισμών, άρα διαθέτουν αντιοξειδωτική δράση. Αυτή η ιδιότητα τους μπορεί να συμβάλει στην πρόληψη της αυτοοξειδωσης βιομορίων, με σκοπό την αποφυγή των αρνητικών επιπτώσεων που προκαλεί η αυτοοξειδωσή τους. Ο όρος "φαινόλη" περιλαμβάνει ένα ευρύ φάσμα ενώσεων, συμπεριλαμβανομένων των υδροκινόνων, των κουμαρινών, των φλαβονοειδών και των τανινών. Παλαιότερα η φαινόλη απομονώταν από τη λιθανθρακόπισσα με κλασματική απόσταξη. Η αρχική συνθετική μέθοδος για την παραγωγή φαινόλων περιλάμβανε τη σουλφονίωση και την ακόλουθη χλωρίωση του βενζολίου. Σήμερα το μεγαλύτερο μέρος των φαινόλων παρασκευάζεται με πρώτη ύλη το πετρέλαιο. Από την πυρόλυση των υδρογονανθράκων που περιέχονται στο πετρέλαιο, μεταξύ των άλλων σχηματίζονται βενζόλιο **1** και προπένιο **2**, τα οποία όταν αντιδράσουν παρουσία καταλύτη AlCl_3 , σχηματίζεται ένας αρωματικός υδρογονάνθρακας, το ισοπροπυλοβενζόλιο ή κουμένιο **3**. Το κουμένιο **3** οξειδώνεται παρουσία οξυγόνου και δημιουργεί το υδροϋπεροξείδιο **4**. Στη συνέχεια, το υδροϋπεροξείδιο αποσυντίθεται, δίνοντας τη φαινόλη **5** και ακετόνη **6**, ενώ απαιτείται η παρουσία ενός ισχυρού ανόργανου καταλύτη¹ (Σχήμα 1).



Σχήμα 1. Παραγωγή φαινόλης από παράγωγα πετρελαίου

Φυσικές ιδιότητες φαινολών

Σε θερμοκρασία περιβάλλοντος, η φαινόλη είναι στερεή και εμφανίζεται ως λευκό άμορφο υλικό με σημείο τήξης 40,9°C. Σε τηγμένη κατάσταση, η καθαρή φαινόλη είναι ένα διαυγές, άχρωμο υγρό, ενώ όταν εκτίθεται στον αέρα αποκτά γρήγορα ροζ χρώμα λόγω ορισμένων ιχνών προσμίξεων, όπως ο σίδηρος και ο χαλκός, που υπάρχουν κατά τη διαδικασία παραγωγής της ή κατά την αποθήκευσή της. Σε θερμοκρασίες κάτω των 68,4°C, η φαινόλη αναμιγνύεται μόνο εν μέρει με το νερό. Η φαινόλη είναι διαλυτή σε αρωματικούς υδρογονάνθρακες, αλκοόλες, κετόνες, αιθέρες, οξέα και αλογονωμένους υδρογονάνθρακες ενώ είναι λιγότερο διαλυτή σε αλειφατικούς υδρογονάνθρακες. Η φαινόλη σχηματίζει αζεοτροπικά μείγματα με νερό, κουμένιο και α-μεθυλεστυρένιο ¹.

Χημικές ιδιότητες φαινολών

Η φαινόλη διαθέτει χαρακτηριστικές χημικές ιδιότητες που αποδίδονται στην παρουσία μιας υδροξυλομάδας και ενός αρωματικού δακτυλίου, που συνδιαστικά επιτρέπουν τόσο τις ηλεκτρονιόφιλες όσο και τις πυρηνόφιλες αντιδράσεις. Οι φαινόλες είναι από τη φύση τους όξινες και ισχυρότερα οξέα από τις αλκοόλες. Αυτό οφείλεται στο γεγονός ότι ο sp^2 υβριδισμένος άνθρακας της φαινόλης, στον οποίο συνδέεται η ομάδα υδροξυλίου, είναι ιδιαίτερα ηλεκτραρνητικός, γεγονός που προκαλεί μείωση της πυκνότητας των ηλεκτρονίων του οξυγόνου. Αυτό αυξάνει την

πολικότητα του δεσμού O-H και έχει ως αποτέλεσμα την αύξηση του ιονισμού των φαινολών σε σχέση με αυτόν των αλκοολών. Η παρουσία της υδροξυλομάδας στο βενζόλιο αυξάνει την πυκνότητα των ηλεκτρονίων στον δακτύλιο του βενζολίου, καθιστώντας τον πιο ευαίσθητο στην προσβολή από ένα ηλεκτρονιόφιλο. Το ασύζευκτο ζεύγος ηλεκτρονίων που υπάρχει στην υδροξυλομάδα της φαινόλης είναι απεντοπισμένο σε όλο τον αρωματικό δακτύλιο, με αποτέλεσμα να δημιουργείται περίσσεια ηλεκτρονίων στις ο- και π- θέσεις, γεγονός που καθιστά τον αρωματικό δακτύλιο της φαινόλης εξαιρετικά υψηλή δραστηριότητας έναντι της ηλεκτρονιόφιλης υποκατάστασης και κάποιες από τις ηλεκτρονιόφιλες αντιδράσεις της φαινόλης αποτελούν η αλογόνωση, η σουλφονίωση και η νίτρωση¹.

1.1 Οξείδωση φαινολών

Η οξείδωση των φαινολών είναι μια αντίδραση που αποτελεί ένα πολύ χρήσιμο εργαλείο στην οργανική σύνθεση καθώς μπορεί να εφαρμοστεί για την παραγωγή σύνθετων και βιοδραστικών ενώσεων και τα προϊόντα της οποίας συνήθως είναι πολυμερή ή κινονοειδή. Η οξείδωση φαινολών αποτελεί ένα από τα κύρια στάδια σύνθεσης φυσικών προϊόντων με σημαντική βιολογική δράση, έχει την δυνατότητα να παράγει ενώσεις που αναστέλλουν την ανάπτυξη παθογόνων μικροοργανισμών, αλλά επίσης μπορεί να οδηγήσει στον σχηματισμό τοξικών μεταβολιτών. Γενικά, η συγκεκριμένη αντίδραση αποτελεί μια διαδικασία απομάκρυνσης ενός ατόμου υδρογόνου από το μόριο της φαινόλης, μέσω της οποίας συνήθως σχηματίζεται ένας δεσμός C-C και σπανιότερα ένας δεσμός C-O και οδηγεί στη δημιουργία μιας μεγάλης ποικιλίας ο- ή π-υποκατεστημένων προϊόντων².

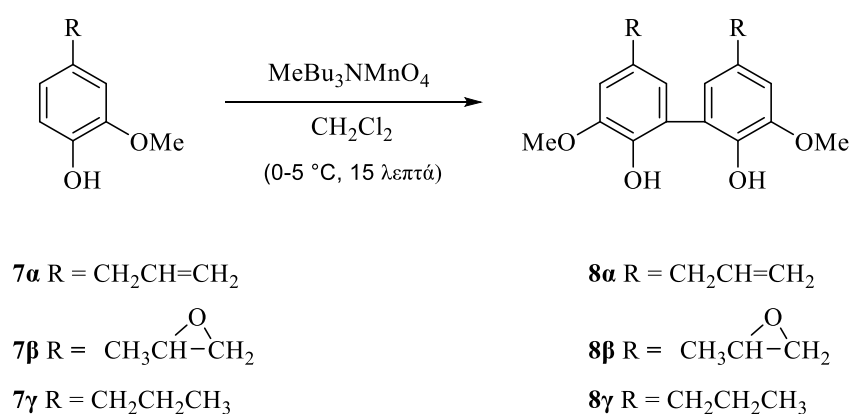
1.1.1 Οξείδωση με σύμπλοκα μετάλλων

Διάφορα σύμπλοκα μετάλλων έχουν ευρέως χρησιμοποιηθεί ως αντιδραστήρια οξείδωσης για την οξείδωση των φαινολών. Αυτά τα αντιδραστήρια χρησιμοποιούνται συχνά και έχουν υψηλές αποδόσεις για την οργανική σύνθεση σε εργαστηριακή κλίμακα. Ωστόσο, η χρήση τους σε βιομηχανική κλίμακα έχει μειωθεί λόγω των μεγάλων στοιχειομετρικών ποσοτήτων ενώσεων μετάλλου που συνήθως απαιτούνται. Συνεπώς, για κάθε διαδικασία οξείδωσης με μεταλλικά σύμπλοκα πρέπει να διαμορφωθούν συγκεκριμένα συστήματα οξειδοαναγωγής και καθίσταται οικονομικά ασύμφορη³.

1.1.1.1 Ενώσεις μαγγανίου

Οι ενώσεις του μαγγανίου θεωρούνται κυρίως ως οξειδωτικά ενός ηλεκτρονίου, σε ορισμένες όμως περιπτώσεις δρουν ως οξειδωτικά δύο ηλεκτρονίων και χρησιμοποιούνται ευρύτατα στην οργανική σύνθεση. Σε μελέτες πάνω σε μια ποικιλία νεολιγνανίων, οι αντιδράσεις οξειδωτικής σύζευξης 4-υποκατεστημένων-2-μεθοξυφαινολών πραγματοποιήθηκαν με χρήση υπερμαγγανικού μεθυλοτριβουτυλαμμωνίου (MTBAP) σε CH_2Cl_2 , επειδή είναι γνωστό ότι το υπερμαγγανικό ιόν παρουσιάζει μικρότερη οξειδωτική ισχύ σε οργανικούς διαλύτες απ' ό,τι σε υδατικό διάλυμα. Αυτό σημαίνει ότι οι οξειδωτικές συζεύξεις φαινολών που φέρουν λειτουργικές ομάδες, οι οποίες οξειδώνονται εύκολα, θα λαμβάνουν χώρα επιλεκτικά⁴.

Η ευγενόλη **7a** υποβλήθηκε σε κατεργασία με MTBAP σε CH_2Cl_2 για να ληφθεί το αντίστοιχο διμερές **8a** σε απόδοση 52%. Άλλες δύο άλλες 4-αλκυλο-2-μεθοξυφαινόλες **7b** και **7c** οξειδώθηκαν επίσης με MTBAP σε παρόμοιες συνθήκες για να δώσουν τα διμερή **8b** και **8c** με αποδόσεις 52% και 55%, αντίστοιχα (Σχήμα 2). Σε αυτή την οξείδωση, η ελεύθερη φαινολική ομάδα OH είναι απαραίτητη, διότι ο μεθυλαιθέρας του **7c** ανακτήθηκε σχεδόν πλήρως κατά την οξείδωση από $\text{MeBu}_3\text{NMnO}_4$. Επιπλέον, μια φαινόλη όπως η βανιλίνη που φέρει μια ομάδα που έλκει ηλεκτρόνια ήταν επίσης ανθεκτική στο οξειδωτικό⁵.

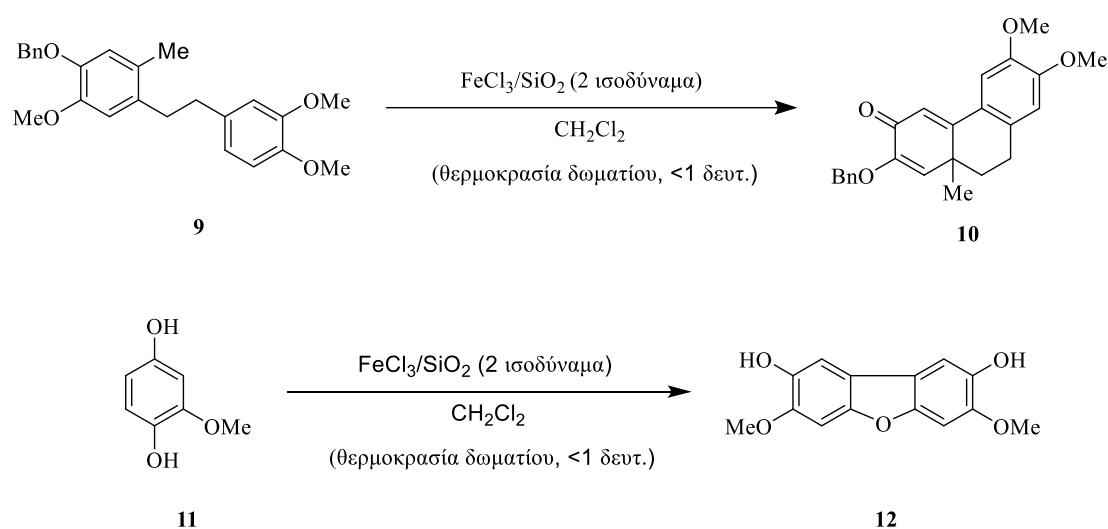


Σχήμα 2. Οξείδωση 4-υποκατεστημένων 2-μεθοξυφαινολών με $\text{MeBu}_3\text{NMnO}_4$.

1.1.1.2 Ενώσεις σιδήρου

Κάποιες από τις πιο χαρακτηριστικές ενώσεις σιδήρου αποτελούν ο χλωριούχος σίδηρος FeCl_3 και το σιδηροκυανιούχο κάλιο $[\text{K}_3\text{Fe}(\text{CN})_6]$ και χρησιμοποιούνται για φαινολική οξείδωση, ιδίως για βιομιμητικές συνθέσεις αλκαλοειδών βενζυλοϊσοκινολίνης και νεολιγνανίων. Γενικά, κατά την οξείδωση με ενώσεις τρισθενούς σιδήρου, η φαινόλη υφίσταται οξείδωση ενός ηλεκτρονίου ακολουθούμενη από απώλεια ενός πρωτονίου, με αποτέλεσμα το σχηματισμό της φαινόξυ-ρίζας. Η ρίζα υπόκειται σε σύζευξη C-C που οδηγεί σε διμερή, τριμερή και πολυμερή, ή σε επακόλουθη οξείδωση για τη δημιουργία του αντίστοιχου φαινόξυ-ιόντος το οποίο προσβάλλεται από πυρηνόφιλα όπως το H_2O για την παραγωγή π-υδροκινόνης³.

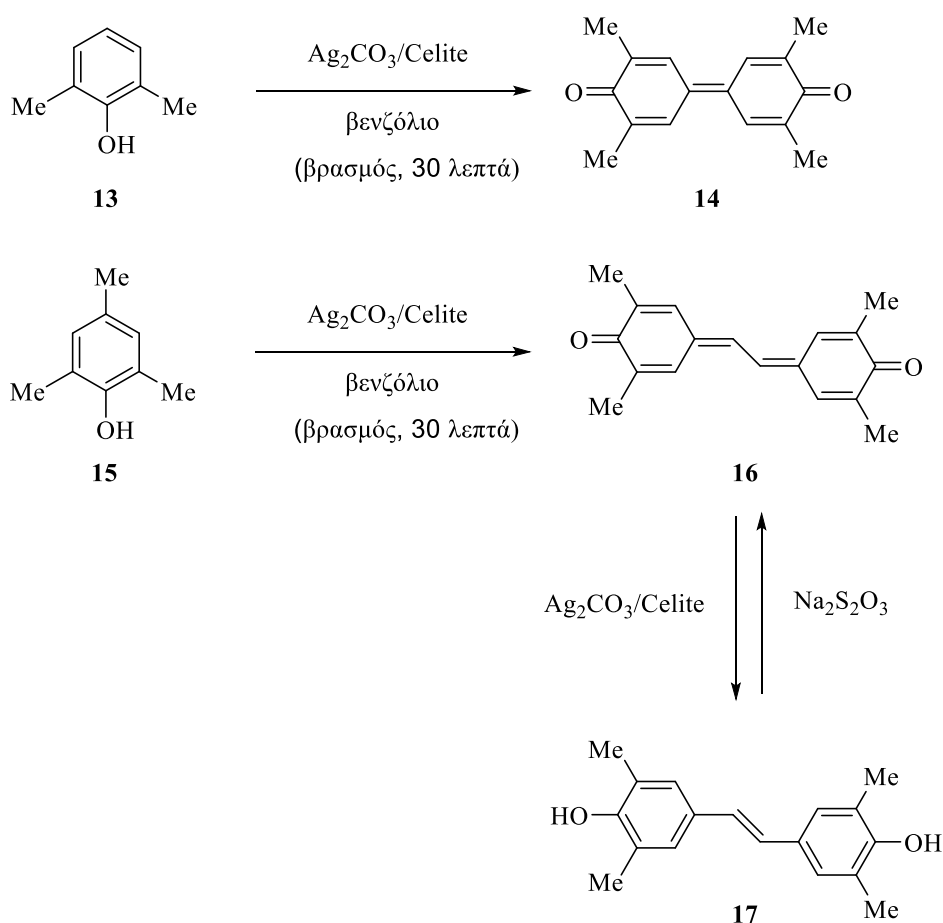
Το FeCl_3 που είναι συνδεδεμένο με πυρίτιο μπορεί να δράσει ως οξειδωτικό μεταφοράς ενός ηλεκτρονίου, το οποίο είναι πολύ αποτελεσματικό για αντιδράσεις οξειδωτικής σύζευξης αρωματικών αιθέρων και φαινολών. Για παράδειγμα το 1,2-διαρυλαιθάνιο **9** μπορεί να οξειδωθεί με FeCl_3 υποβοηθούμενο από silica gel σε CH_2Cl_2 για να δώσει το αντίστοιχο παρα-παρα-συνδεδεμένο προϊόν **10** με σχεδόν ποσοτική απόδοση (98%). Παρόμοια η οξείδωση της 2-μεθοξυ-π-υδροκινόνης **11** μπορεί να δημιουργήσει το διβενζοφουράνιο **12** (35%) (Σχήμα 3)^{3,6}.



Σχήμα 3. Οξείδωση φαινολών με $\text{FeCl}_3/\text{SiO}_2$

1.1.1.3 Ενώσεις αργύρου

Οι ενώσεις αργύρου έχουν χρησιμοποιηθεί για την οξείδωση αλκοολών προς αλδεΐδες και κετόνες. Οι φαινόλες, οι π-υδροκινόνες και οι κατεχόλες οξειδώνονται επίσης με Ag_2CO_3 ή Ag_2O σε ήπιες συνθήκες για να προκύψουν οι αντίστοιχες π- και ο-βενζοκινόνες με σχεδόν ποσοτικές αποδόσεις, αντίστοιχα³. Η οξείδωση της 2,6-διμεθυλοφαινόλης **13** με $\text{Ag}_2\text{CO}_3/\text{Celite}$ σε βενζόλιο (reflux, 30 λεπτά) έδωσε 98% απόδοση της 3,3,5,5-τετραμεθυλοδιφαινοκινόνης **14**. Παρόμοια η οξείδωση της 2,4,6-τριμεθυλοφαινόλης **15** έδωσε την αντίστοιχη στιλβενοκινόνη **16** σε απόδοση 93%. Επιπλέον, ο χημικός μετασχηματισμός της κινόνης **16** σε στιλβενένιο **17** πραγματοποιήθηκε εύκολα και το αντίστροφο (Σχήμα 4)⁷.



Σχήμα 4. Αντιδράσεις οξειδωτικής σύζευξης φαινολών με ανθρακικό άργγρο/Celite

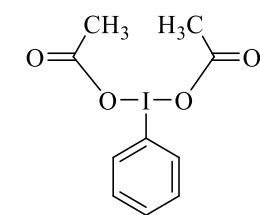
1.1.2 Οξείδωση με μη μεταλλικές ενώσεις

Τα μη μεταλλικά οξειδωτικά μέσα, είναι χημικές ουσίες που διευκολύνουν τις αντιδράσεις οξείδωσης, δεχόμενα ηλεκτρόνια από άλλες ουσίες κατά τη διάρκεια μιας χημικής αντίδρασης. Αυτές οι μη μεταλλικές ενώσεις είναι ικανές να προωθήσουν τη μεταφορά ηλεκτρονίων, με αποτέλεσμα την οξείδωση της οξειδωμένης ουσίας. Τα μη μεταλλικά οξειδωτικά χρησιμοποιούνται ευρέως σε διάφορες χημικές διεργασίες και μπορούν να έχουν διαφορετικό βαθμό δραστηριότητας ανάλογα με τη φύση και τις χημικές τους ιδιότητες⁴.

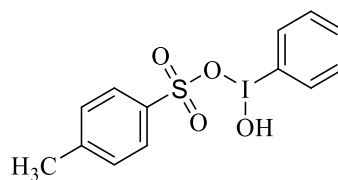
1.1.2.1 Οξείδωση με αντιδραστήρια του υπερσθενούς ιωδίου

Η παρουσία ετεροκυκλικών ενώσεων σε πολλά φυσικά προϊόντα και φαρμακευτικούς παράγοντες δικαιολογεί την ανάπτυξη αποτελεσματικών μεθόδων για τη σύνθεσή τους. Από την άποψη αυτή, η χημεία του υπερσθενούς ιωδίου έχει αναδειχθεί ως ένα ισχυρό εργαλείο για την παρασκευή πληθώρας βιοδραστικών ετεροκυκλικών ενώσεων και φυσικών προϊόντων. Τις τελευταίες δεκαετίες παρατηρήθηκε μεγάλη εξάπλωση της χημείας του υπερσθενούς ιωδίου, λόγω της έτοιμης προσβασιμότητας, της μειωμένης τοξικότητας, της χρησιμότητας τέτοιων ενώσεων κυρίως ως οξειδωτικά για ένα μεγάλο εύρος λειτουργικών ομάδων και την υψηλή εκλεκτικότητα που διαθέτουν ως αντιδραστήρια στην οργανική σύνθεση, της υψηλής δραστηριότητας και της φιλικής προς το περιβάλλον φύσης των αντιδραστηρίων υπερσθενούς ιωδίου^{3,8}.

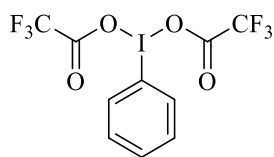
Παράγωγα Ιωδίου(III), όπως το (διακετοξυ)ιωδοβενζόλιο (PIDA) **18**, το δις(τριφθοροακετόξυ)ιωδοβενζόλιο (PIFA) **19**, το υδροξυ(τοξιλοξυ)ιωδοβενζόλιο (HTIB, αντιδραστήριο του Koser) **20** και το 2-ιωδοξυβενζοϊκό οξύ (IBX) **21** έχουν εφαρμοστεί ευρέως σε μια σειρά οργανικών αντιδράσεων, συμπεριλαμβανομένης της οξειδωτικής αλογόνωσης οργανικών υποστρωμάτων, της οξειδωτικής προσθήκης ακόρεστων ενώσεων, οξειδωτική κατιονική κυκλοποίηση, διάφορες οξειδωτικές αναδιατάξεις και πολυάριθμες άλλες οξειδωτικές μετατροπές που οδηγούν σε σχηματισμό νέων δεσμών άνθρακα-άνθρακα, άνθρακα-ετεροατόμου και ετεροατόμου-ετεροατόμου^{8,9}.



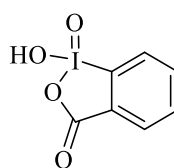
18
PIDA
(διακετοξυ)ιωδοβενζόλιο



20
HTIB
υδροξυ(τοξилоξυ)ιωδοβενζόλιο



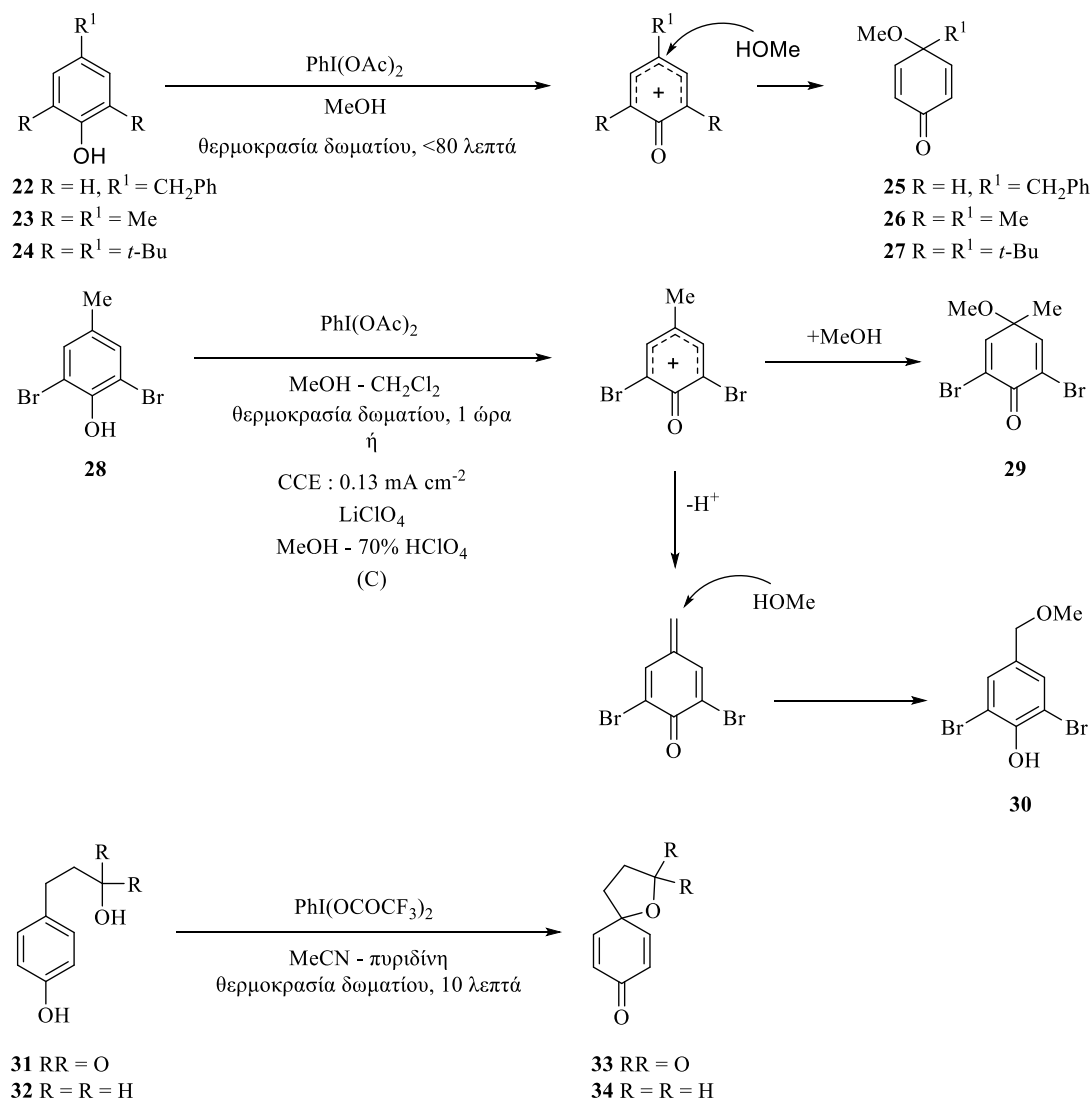
19
PIFA
(δισ(τριφθοροακετόξυ)ιωδο)βενζόλιο



21
IBX
2-ιωδοξυβενζοϊκό οξύ

Εικόνα 1. Αντιδραστήρια υπερσθενούς ιωδίου

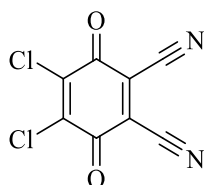
Το PIDA και το PIFA είναι τα πιο διαδεδομένα αντιδραστήρια που χρησιμοποιούνται για την οξείδωση φαινολών. Για παράδειγμα *π*-αλκυλοφαινόλες όπως η 4-βενζυλοφαινόλη **22**, η 2,4,6-τριμεθυλοφαινόλη **23** και η 2,4,6-τρι(*tert*-βουτυλο)φαινόλη **24** οξειδώνονται με $\text{PhI}(\text{OAc})_2$ σε MeOH σε θερμοκρασία δωματίου οδηγώντας στους *π*-κινολικούς αλκυλαιθέρες **25**, **26** και **27** με αποδόσεις 65, 72 και 94% αντίστοιχα^{3,10}. Η οξείδωση της 2,6-διβρωμο-4-μεθυλοφαινόλης **28** σε $\text{MeOH-CH}_2\text{Cl}_2$ πραγματοποιήθηκε επίσης με $\text{PhI}(\text{OAc})_2$ για να προκύψει η 2,6-διβρωμο-4-μεθοξυ-4-μεθυλο-2,5-κυκλοεξαδιενόνη **29** με 63% απόδοση, ενώ η ανοδική οξείδωση του **28** σε σταθερό ρεύμα (0,13 mA cm^{-2} , +870-880 mV έναντι SCE) παρήγαγε τη 2,6-διβρωμο-4-μεθοξυμεθυλοφαινόλη **30** σε απόδοση 52%. Οι αξιοσημείωτες διαφορές στην εκλεκτικότητα του προϊόντος μεταξύ της χημικής και της ηλεκτροχημικής αντίδρασης πρέπει να οφείλεται στο περιβάλλον που περιβάλλει το παραγόμενο φαινόξυ ιόν (Σχήμα 5)¹¹. Η οξείδωση *π*-υποκατεστημένων φαινολών όπως οι **31** και **32** με $\text{PhI}(\text{OCOCF}_3)_2$ σε MeCN παρήγαγε κατά προτίμηση τις κυκλικές ενώσεις **33** και **34** με αποδόσεις 86 και 59% αντίστοιχα (Σχήμα 5)¹².



Σχήμα 5. Οξείδωση π -υποκατεστημένων φαινολών με (διακυκλοξυϊωδιο)βενζόλια

1.1.2.2 Οξείδωση με 2,3-διχλωρο-5,6-δικυανο- π -βενζοκινόνη

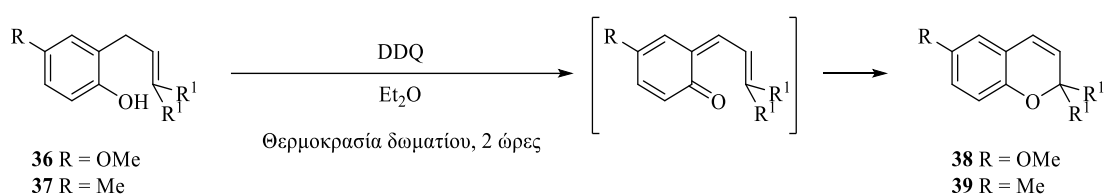
Η 2,3-διχλωρο-5,6-δικυανο- π -βενζοκινόνη (DDQ) **35** (Εικόνα 2) χρησιμοποιείται ευρέως στην οργανική σύνθεση ως οξειδωτικό κυρίως για την αφυδρογόνωση αλκοολών, φαινολών και αστεροειδών κετονών¹³.



35

Εικόνα 2. 2,3-διχλωρο-5,6-δικυανο- π -βενζοκινόνη

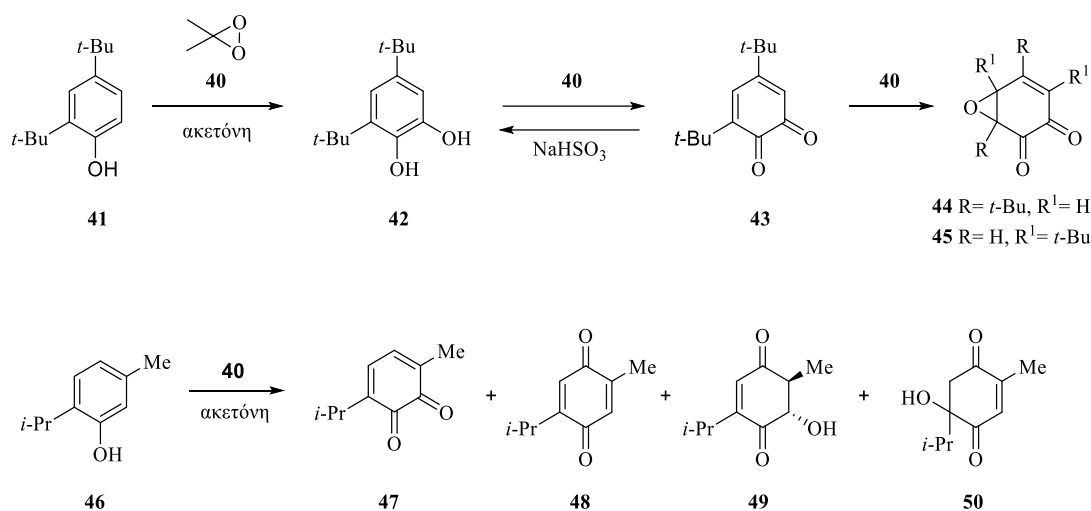
Γενικά, οι οξειδώσεις των φαινολών που φέρουν μια κατάλληλη αλκυλομάδα στην ο-ή π-θέση πραγματοποιούνται με DDQ και άλλα οξειδωτικά αντιδραστήρια σε απρωτικούς διαλύτες, όπως το βενζόλιο και ο αιθέρας, για την παραγωγή των αντίστοιχων κινονομεθειδίων, τα οποία χρησιμεύουν ως συνθόνες στην οργανική σύνθεση. Οι ο-αλλυλοφαινόλες **36** και **37** οξειδώθηκαν με DDQ σε αιθέρα για να προκύψουν τα χρωμ-3-ένια **38** και **39** με αποδόσεις 85 και 90% αντίστοιχα (Σχήμα 6). Το διχρωμικό κάλιο ήταν επίσης ένα αποτελεσματικό οξειδωτικό για τη μετατροπή των ο-αλλυλοφαινολών σε χρωμ-3-ένια σε καλές αποδόσεις¹³.



Σχήμα 6. Οξείδωση με DDQ

1.1.2.3 Οξείδωση με διοξிரάνιο

Μία από τις πιο χαρακτηριστικές εφαρμογές των διοξிரανίων είναι ότι μπορούν να εφαρμοστούν στην εποξείδωση ασταθών ολεφινών όπως οι ενολικοί αιθέρες, οι ενολικοί ακρυλεστέρες, τα αλλένια και άλλα. Τα διοξிரάνια έχουν επίσης χρησιμοποιηθεί για την οξείδωση φαινολών, αλλά σε σχετικά σπάνιες περιπτώσεις^{4,14}. Η οξείδωση απλών φαινολών και ανισολών με διμεθυλοδιοξிரάνιο **40** παρήγαγε μόνο ένα σύνθετο μίγμα ενώσεων, οπότε οι προστατευμένες φαινόλες είναι πιο ευνοϊκές. Κατά την κατεργασία με διμεθυλοδιοξிரάνιο σε ακετόνη, η 2,4-δι(*tert*-βουτυλο)φαινόλη **41** οξειδώθηκε για να παραχθεί σε απόδοση 79% η αντίστοιχη ο-βενζοκινόννη **43**, η οποία αντέδρασε με **40** και υδατικό διάλυμα NaHSO₃ για να δώσει την κατεχόλη **42**. Η οξείδωση του **42** με χρήση του διμεθυλοδιοξிரανίου παρείχε και πάλι ποσοτική απόδοση του **43**. Περαιτέρω οξείδωση του **43** παρήγαγε 52% απόδοση δύο εποξειδίων **44** και **45** σε αναλογία 1:20¹⁴. Η οξείδωση της θυμόλης **46** πραγματοποιήθηκε με διμεθυλοδιοξிரάνιο σε ακετόνη για την παραγωγή των τεσσάρων προϊόντων οξείδωσης **47-50** σε αποδόσεις 10, 20, 10 και 10% αντίστοιχα (Σχήμα 7)¹⁴.



Σχήμα 7. Οξείδωση με διμεθυλοδιοξιράνιο.

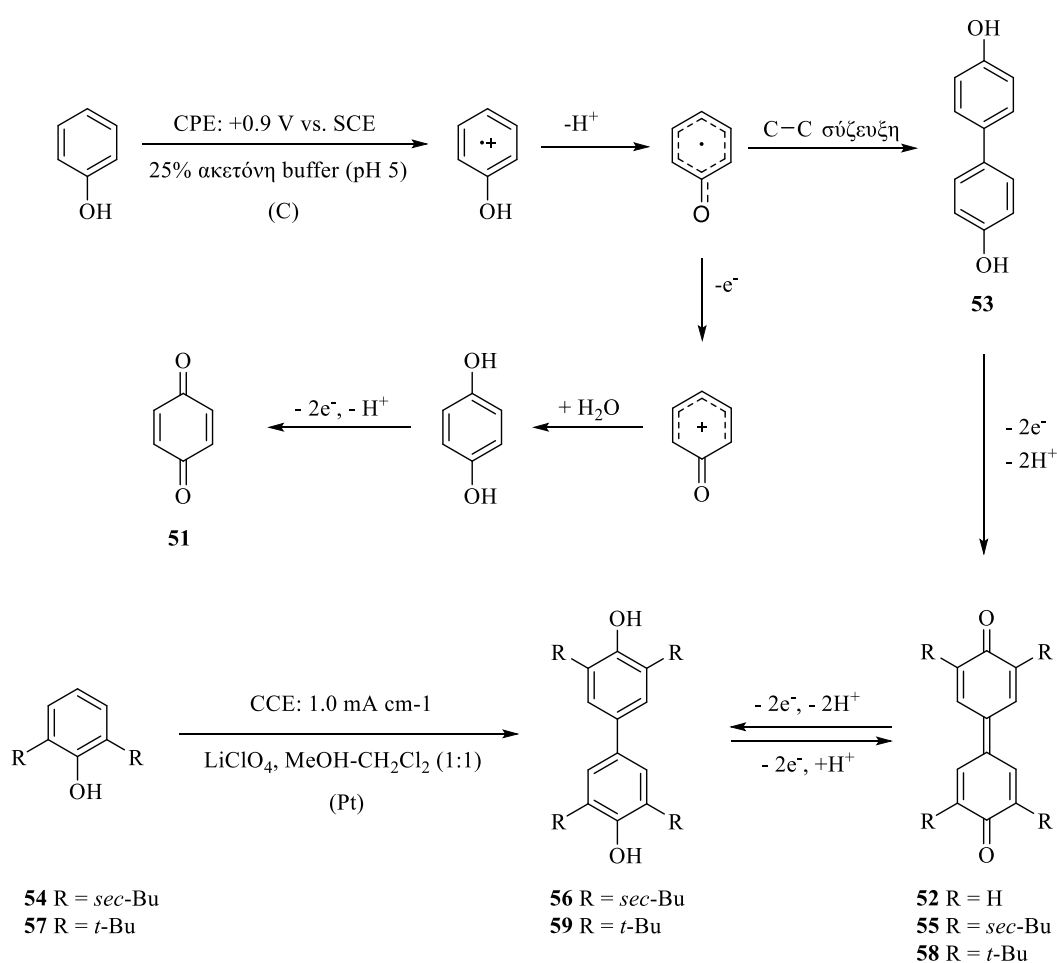
1.1.3 Καταλυτική οξείδωση

Από τη σκοπιά της οργανικής σύνθεσης, η καταλυτική οξείδωση φαινολών με υψηλή στερεοεκλεκτικότητα και τοποεκλεκτικότητα αλλά και υψηλές αποδόσεις υπερτερεί σε σχέση με άλλες αντιδράσεις που χρησιμοποιούν στοιχειομετρικές ποσότητες οξειδωτικών, διότι έχει ως κύριο πλεονέκτημα να λαμβάνεται μόνο το επιθυμητό προϊόντα χωρίς το σχηματισμό παραπροϊόντων που προέρχονται από τα χρησιμοποιούμενα οξειδωτικά⁴.

1.1.3.1 Ηλεκτροχημική οξείδωση

Η ηλεκτροοργανική χημεία είναι ένα από τα πιο χρήσιμα εργαλεία στην οργανική σύνθεση. Κατ' αρχήν, οι ηλεκτροοργανικές αντιδράσεις λαμβάνουν χώρα στην επιφάνεια ηλεκτροδίων (άνοδος και κάθοδος). Στην άνοδο πραγματοποιείται μεταφορά ενός ηλεκτρονίου από το υπόστρωμα στο ηλεκτρόδιο για τη δημιουργία ενός ριζικού κατιόντος. Γενικά, η ηλεκτροπαραγόμενη ρίζα υφίσταται διμερισμό σε ανταγωνισμό με περαιτέρω οξείδωση $1e^-$ που οδηγεί στο αντίστοιχο κατιόν. Κατά την ανοδική οξείδωση της φαινόλης, είναι γνωστό ότι λαμβάνει χώρα ηλεκτροπολυμερισμός με αποτέλεσμα το σχηματισμό παθητικού φιλμ στην επιφάνεια του ηλεκτροδίου¹⁵. Ως εκ τούτου, τόσο η *π*-βενζοκινίνη 51 όσο και η 4,4-δифαινοκινίνη 52 παρήχθησαν ως δευτερεύοντα προϊόντα σε αποδόσεις 20 και 10% αντίστοιχα και η 52 σχηματίζεται μέσω της διφαινόλης 53, ενός διμερούς που προέκυψε από την αντίστοιχη ρίζα (Σχήμα 8). Η αναλογία 51/52 θα μπορούσε να μεταβληθεί ευρέως, π.χ. η ηλεκτρόλυση σε μεγαλύτερο ανοδικό δυναμικό παρείχε αυξημένο ποσοστό 51. Η ανοδική οξείδωση της

2,6-διμεθυλοφαινόλης οδηγεί επίσης σε γρήγορο σχηματισμό γραμμικής πολυμερικής αλυσίδας, αλλά όταν χρησιμοποιούνται φαινόλες που φέρουν ογκώδη άλκυλο-υποκαταστάτη, οι προκύπτουσες ρίζες αναμένεται να είναι σταθερές. Πράγματι, η ανίχνευση του σχηματισμού ριζών από την 2,6-δι(σεκ-βουτυλο)φαινόλη **54**, με βάση την υπέρυθρη φασματοσκοπία πολλαπλής εσωτερικής ανάκλασης μετασχηματισμού Fourier (MIRFTIRS), επιβεβαιώνει τον μηχανισμό των ριζών κατά την ανοδική οξείδωση της **54** που οδηγεί στις αντίστοιχες 4,4-διφαινοκινόνες **55** και μέσω της ένωσης **56** (Σχήμα 8). Σε αυτές τις περιπτώσεις, είναι δύσκολο να ληφθούν διφαινόλες όπως οι **53**, **56** και **59**^{4,16}.

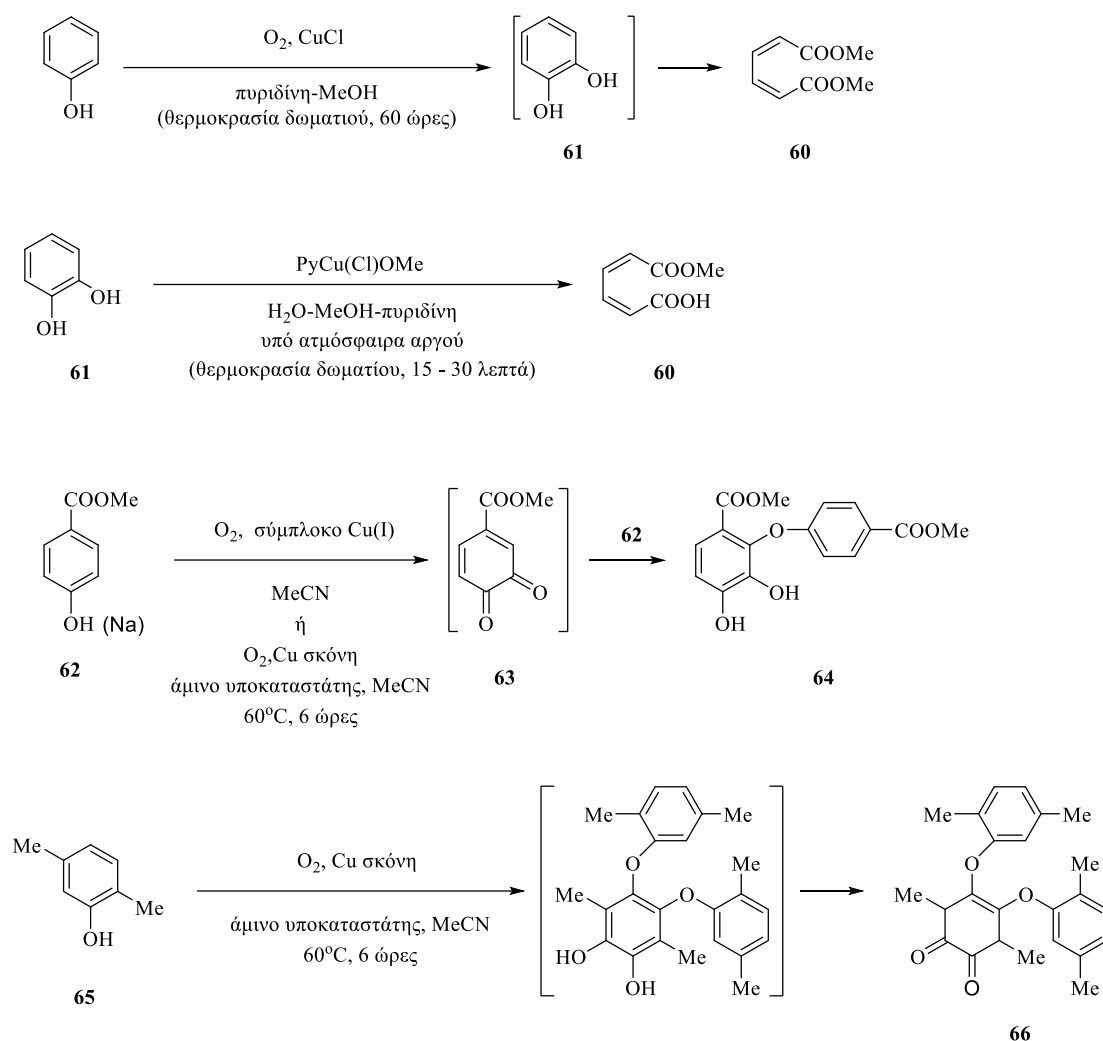


Σχήμα 8. Ανοδική οξείδωση απλών φαινολών.

1.1.3.2 Οξείδωση με μοριακό Οξυγόνο καταλυόμενη από σύμπλοκα χαλκού

Είναι γνωστό ότι η οξείδωση της φαινόλης πραγματοποιείται με χλωριούχο χαλκό παρουσία ενώσεων που περιέχουν άζωτο, όπως πυριδίνη, οξίμες και άλλες, υπό ατμόσφαιρα οξυγόνου^{17,18}. Η οξείδωση της φαινόλης πραγματοποιήθηκε με CuCl σε

MeOH που περιείχε πυριδίνη για 60 ώρες για την παραγωγή μονομεθυλεστερικού-*cis,cis*-μουκονικού οξέος **60** ως μοναδικό προϊόν (Σχήμα 9). Πιστεύεται ότι το **60** σχηματίζεται μέσω του ενδιάμεσου προϊόντος της κατεχόλης **61**. Πράγματι, κατά την οξείδωση με το σύμπλοκο PyCu(Cl)OMe, το οποίο υπάρχει ως διμερές, σε MeOH και πυριδίνη, η κατεχόλη μετατράπηκε εύκολα σε **60** σε απόδοση 80-85%, αποτελώντας έτσι ένα καλό μη ενζυμικό μοντέλο αντίδρασης για την πυροκατεχάση. Η οξυγόνωση φαινόλης με την παρουσία χαλκού παρείχε επίσης την αντίστοιχη *o*-κινόνη, πιθανώς μέσω της κατεχόλης. Ωστόσο, στην περίπτωση της 4-μεθοξυ-καρβονυλοφαινόλης **62**, αποδείχθηκε ότι η αντίστοιχη *o*-βενζοκινόνη **63** σχηματίζεται απευθείας από το 4-μεθοξυκαρβονυλοφαινοξειδίο του νατρίου που παράγεται *in situ* από το **62**. Κατά την έκθεση σε O₂ του συμπλόκου που σχηματίστηκε από το διπυρηνικό σύμπλοκο Cu(I) του *N,N,N,N*-tetra-[2-(*N*-μεθυλοβενζιμιδαζολ-2-υλ)αιθυλ]-*m*-ξυλενοδιαμίνης και του φαινοξειδίου του νατρίου σε MeCN, παρατηρήθηκε 40-50% μετατροπή του **62** σε **64** μέσω της *o*-κινόνης **63** (Σχήμα 9)¹⁸. Θα πρέπει να σημειωθεί ότι η ομάδα *p*-μεθοξυκαρβονυλίου καθυστερεί την οξείδωση της κατεχόλης σε *o*-κινόνη υπό αυτές τις συνθήκες, υποδεικνύοντας ότι η 4-μεθοξυκαρβονυλο-κατεχόλη δεν αποτελεί ενδιάμεσο προϊόν κατά την οξείδωση. Επιπλέον, η απόδοση του **64** θα μπορούσε να ανέλθει στο 60% απλώς με ανάδευση ισομοριακού μείγματος του **62** και της *N,N*-δις[2-(2-πυριδυλ)αιθυλ]βενζυλαμίνης με 1,5 ισοδύναμα χαλκού σε σκόνη σε MeCN υπό ατμόσφαιρα οξυγόνου. Στην περίπτωση της 2,5-διμεθυλοφαινόλης **65**, ο συνδυασμός οξείδωσης και προσθήκης Michael παρείχε επίσης 90% απόδοση της αντίστοιχης *o*-κινόνης **66** (Σχήμα 9)^{4,18}.



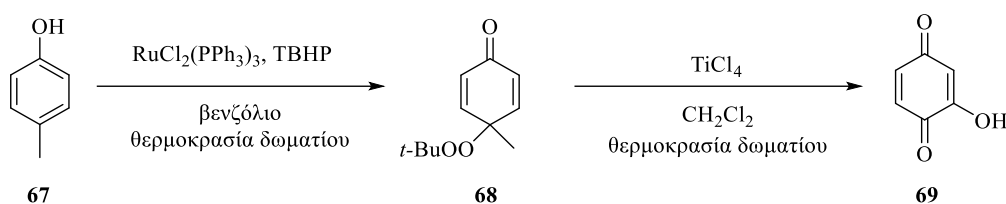
Σχήμα 9. Οξείδωση φαινολών καταλυόμενη από σύμπλοκα Cu(I)

1.1.3.3 Οξείδωση με *tert*-βούτυλο-υδροϋπεροξειδίο καταλυόμενη από σύμπλοκα μετάλλων

Τα σταθερά αλκυλοϋδροϋπεροξειδία, ιδίως το υδροϋπεροξειδίο του *t*-βουτανίου, θεωρούνται ως περιβαλλοντικά αποδεκτά οξειδωτικά, επειδή το παραπροϊόν της αλκοόλης μπορεί είτε να ανακυκλωθεί είτε μπορεί να μετατραπεί με κερδοφόρο τρόπο. Συγκεκριμένα, η *t*-βουτανόλη που απελευθερώνεται από το *tert*-βουτυλο-υδροϋπεροξειδίο (TBHP) κατά τη διάρκεια της αντίδρασης μπορεί να μετατραπεί σε εμπορικά πολύτιμες χημικές ουσίες, π.χ. να αφυδατωθεί σε ισοβουτένιο και να αιθεροποιηθεί με μεθανόλη ή αιθανόλη για την παραγωγή ενισχυτών οκτανίου¹⁹.

Μια καταλυόμενη από Ru οξείδωση *π*-υποκατεστημένων φαινολών με TBHP επέτρεψε την παραγωγή των αντίστοιχων (*t*-βουτυλοδιοξυ)κυκλοεξανодиενονών, οι οποίες μπορούν να μετατραπούν σε *ο*-υποκατεστημένες *π*-βενζοκινόνες παρουσία ενός οξέος

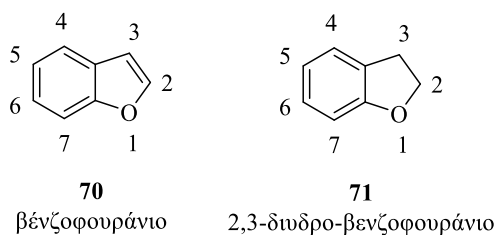
Lewis (Σχήμα 10). Η καταλυτική δραστηριότητα διαφόρων συμπλόκων Ru εξετάστηκε στην οξείδωση της *π*-κρεσόλης **67** και το $\text{RuCl}_2(\text{PPh}_3)_3$ αποδείχθηκε ο πιο αποτελεσματικός καταλύτης για την παραγωγή *ο*-υδροξύ-*π*-βενζοκινόνης **69**. Ο εκλεκτικός σχηματισμός της 4-(*t*-βουτυλοδιοξυ)-4-μεθυλοκυκλοεξανοδιενόνης **68** δικαιολογείται υποθέτοντας τον σχηματισμό της ρίζας φαινοξυλίου μέσω της αφαίρεσης υδρογόνου από ένα μόριο οξο-ρουθηνίου, ακολουθούμενο από ταχεία απλή μεταφορά ηλεκτρονίου από τη ρίζα φαινοξυλίου στο ρουθηνίο για την παραγωγή ενός κατιονικού ενδιάμεσου πριν γίνει η ριζική σύζευξη¹⁹.



Σχήμα 10. Οξείδωση με *tert*-βούτυλο-υδροϋπεροξειδίο καταλυόμενη από σύμπλοκο ρουθηνίου.

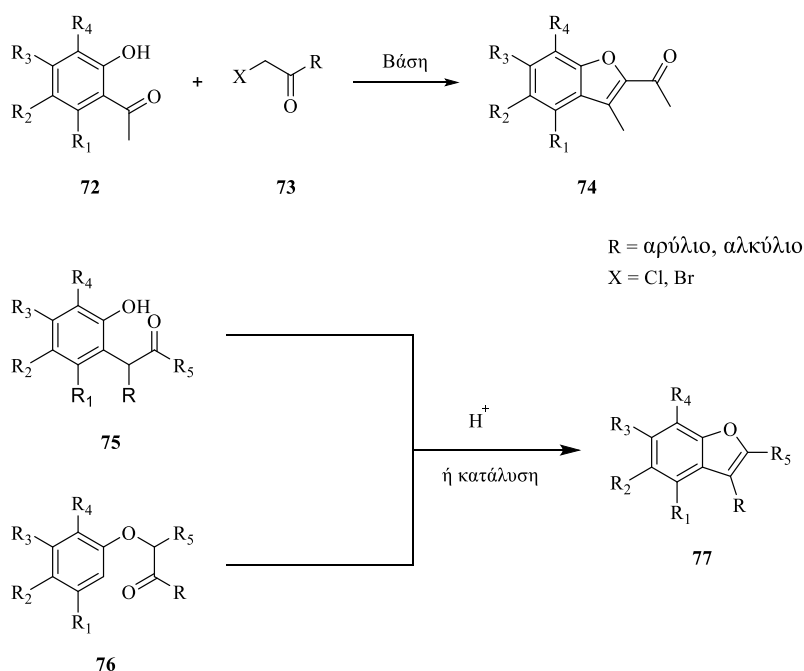
2. Βενζοφουράνια

Τα βενζοφουράνια ανήκουν σε μια κατηγορία ενώσεων που βρίσκονται παντού στη φύση. Έχουν διεξαχθεί πολλές μελέτες οι οποίες έχουν αποδείξει ότι οι περισσότερες ενώσεις που ανήκουν στην κατηγορία των βενζοφουρανίων, έχουν ισχυρές βιολογικές δράσεις, όπως πχ. αντικαρκινικές, αντιβακτηριακές, αντιοξειδωτικές και αντι-ιικές. Λόγω αυτών των βιολογικών δράσεων και των δυνητικών εφαρμογών τους σε πολλούς τομείς, τα βενζοφουρανικά παράγωγα έχουν κερδίσει όλο και περισσότερο ενδιαφέρον από τους χημικούς και τους ερευνητές στον τομέα της φαρμακευτικής, καθιστώντας τα πιθανούς φυσικούς οδηγούς φαρμάκων. Τα βενζοφουράνια είναι δραστικές ετεροκυκλικές ενώσεις, αποτελούνται από δυο συμπτυκωμένους δακτυλίου, έναν φουρανικό και έναν βενζολικό δακτύλιο και οι δομές των οποίων είναι αρωματικές, επίπεδες και παρουσιάζουν πολλές βιολογικές ιδιότητες. Επιπλέον, αποτελούν τον βασικό σκελετό πολλών φυσικών ή συνθετικών προϊόντων με βιολογική και φαρμακευτική δράση. Σε αντίθεση με τα βενζοφουράνια **70**, τα 2,3-διυδρο-βενζοφουράνια **71** περιέχουν δύο χειρόμορφους sp^3 άνθρακες εντός του φουρανικού δακτυλίου, με αποτέλεσμα οι υποκαταστάτες να αποκλίνουν από το επίπεδο του βενζοφουρανίου (Εικόνα 3)²⁰.



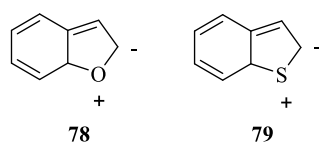
Εικόνα 3. Δομές βένζοφουρανίου και 2,3-διυδρο-βένζοφουρανίου

Τα βένζοφουράνια είναι μια κατηγορία πολύ σημαντικών ετεροκυκλικών ενώσεων που υπάρχουν ευρέως σε φυσικά προϊόντα και μη φυσικές ενώσεις με βιολογικές και φαρμακολογικές δυνατότητες. Δεν αποτελεί έκπληξη, λοιπόν, ότι έχει διεξαχθεί ένας τεράστιος αριθμός ερευνών για την ανάπτυξη αποδοτικών συνθετικών μεθόδων για την παραγωγή τους. Οι πιο σχετικές και συχνά χρησιμοποιούμενες στρατηγικές περιλαμβάνουν την ενός σταδίου αιθεροποίηση και αφυδατική κυκλοποίηση των *ο*-υδροξυακετοφαινονών **72** σε βασικές συνθήκες. Άλλες στρατηγικές περιλαμβάνουν την αφυδατική κυκλοποίηση των *ο*-υδροξυβενζυλοκετονών **75** ή των R-(φαινοξυ)αλκυλοκετόνων **76** (Σχήμα 11) και την κυκλοποίηση αρυλοακετυλενίων χρησιμοποιώντας ως καταλύτες μεταπτωτικά μέταλλα. Παρόλο που έχουν αναπτυχθεί πολλές συνθετικές προσεγγίσεις για την παρασκευή αυτής της οικογένειας ενώσεων τις τελευταίες δεκαετίες, γενικά πρωτόκολλα για τη σύνθεσή τους παραμένουν ακόμα υψηλού ενδιαφέροντος²⁰.



Σχήμα 11. Γενικό σχήμα για τη σύνθεση παραγώγων βένζοφουρανίου.

Υπάρχει στενή σχέση μεταξύ της χημείας του φουρανίου και του βενζοφουρανίου, με το βενζοφουράνιο να παρουσιάζει αυξημένη σταθερότητα λόγω της ενσωμάτωσης του βενζολικού δακτυλίου. Παρόμοια με το φουράνιο, το βενζοφουράνιο χρησιμοποιεί δύο π-ηλεκτρόνια από το οξυγόνο για να σχηματίσει ένα σύστημα 10 π-ηλεκτρονίων. Αυτό το χαρακτηριστικό κατατάσσει το βενζοφουράνιο στην κατηγορία των "πλούσιων σε ηλεκτρόνια" ετεροαρωματικών ενώσεων. Όπως είναι αναμενόμενο για τέτοιες ενώσεις, ο δακτύλιος του βενζοφουρανίου εμφανίζει υψηλή δραστικότητα έναντι της ηλεκτρονιόφιλης υποκατάστασης²⁰. Ωστόσο, η παρουσία του ενσωματωμένου βενζολικού δακτυλίου στο βενζοφουράνιο μειώνει τη συνολική δραστικότητα του φουρανικού δακτυλίου. Οι μελέτες σχετικά με τον συντονισμό αυτών των συμπτυκνωμένων συστημάτων υποδηλώνουν ότι η ηλεκτρονιόφιλη υποκατάσταση πρέπει να λαμβάνει χώρα στη θέση C-3. Ενώ αυτό παρατηρείται στο ανάλογο ετεροκυκλικό μόριο του ινδολίου και σε κάποιο βαθμό στο θειοναφθένιο, το βενζοφουράνιο υφίσταται ηλεκτρονιόφιλη υποκατάσταση σχεδόν αποκλειστικά στη θέση C-2, αντίθετα με τις γενικές προβλέψεις. Αυτή η χαρακτηριστική διαφορά στη διεύθυνση μεταξύ βενζοφουρανίου και βενζοθειοφαινίου μπορεί να αποδοθεί στις διαφορές ηλεκτραρνητικότητας του οξυγόνου και του θείου. Η υψηλότερη ηλεκτραρνητικότητα του οξυγόνου σε σύγκριση με το θείο έχει ως αποτέλεσμα την ικανότητα του οξυγόνου να συγκρατεί το ελεύθερο ζεύγος ηλεκτρονίων του πιο ισχυρά από ό,τι το θείο. Ως αποτέλεσμα, η έντονα ηλεκτραρνητική φύση του οξυγόνου μειώνει το βαθμό στον οποίο το μη συζευγμένο ζεύγος αλληλεπιδρά με τους δύο διπλούς δεσμούς, μειώνοντας τον αρωματικό χαρακτήρα του βενζοφουρανίου και κάνοντάς το να συμπεριφέρεται σαν ολεφίνη. Λόγω αυτής της πόλωσης των ηλεκτρονίων, η ιοντική δομή **78** έχει μεγαλύτερη σημασία στο βενζοφουράνιο και συνεπώς ευνοείται η ηλεκτρονιόφιλη υποκατάσταση στη θέση C-2. Ωστόσο, στο βενζοθειοφάνιο, η ηλεκτραρνητικότητα του θείου είναι δευτερεύουσα σε σχέση με τη σταθεροποιητική επίδραση του συντονισμού του βενζολίου και η ιοντική δομή **79** με αρνητικό φορτίο στη θέση C-2 έχει μεγαλύτερη σημασία (Εικόνα 4)²⁰.

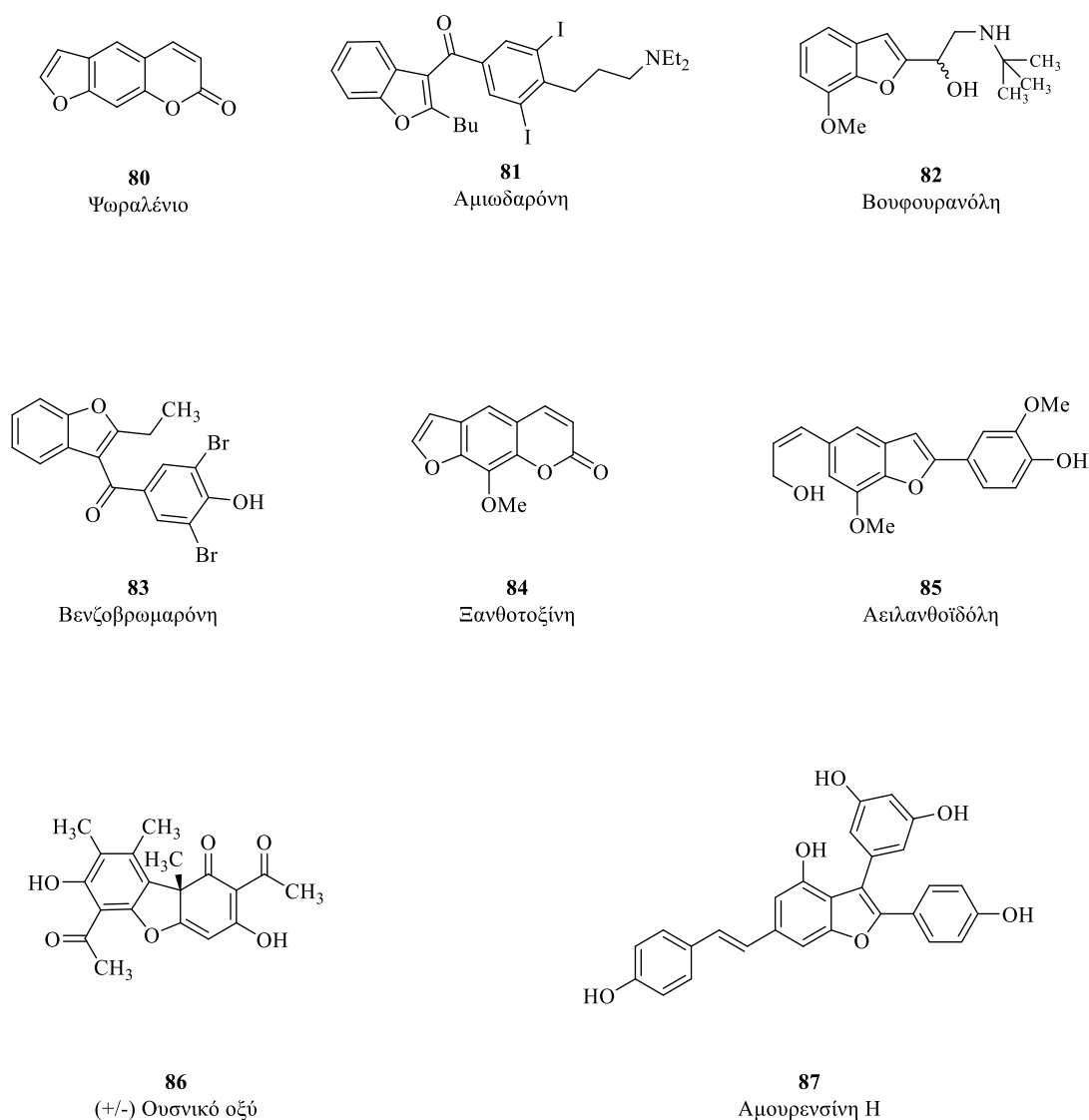


Εικόνα 4. Ιοντικές δομές βενζοφουρανίου και βενζοθειοφαινίου.

Οι ενώσεις βενζοφουρανίου, οι οποίες μπορούν να ληφθούν από φυτά ή μέσω σύνθεσης, έχουν προσελκύσει σημαντική σημασία από τους ερευνητές λόγω των ποικίλων βιολογικών τους δραστηριοτήτων. Οι ενώσεις αυτές παρουσιάζουν ευρύ φάσμα θεραπευτικών δυνατοτήτων, όπως αντιβακτηριακές, αντιμυκητιασικές, αντιφλεγμονώδεις, αναλγητικές, αντικαταθλιπτικές, αντισπασμωδικές, αντικαρκινικές, αντικαρκινικές, αντι-HIV, αντιδιαβητικές, αντιφυματικές και αντιοξειδωτικές δραστηριότητες, μεταξύ άλλων^{20,21}.

Κάποια από τα πιο γνωστά παράγωγα με φαρμακευτική δράση είναι τα εξής: το ψωραλένιο **80** είναι το απλούστερο μέλος της κατηγορίας των ψωραλενίων, έχει βρεθεί σε φυτά όπως το *Psoralea corylifolia* και το *Ficus salicifolia* και έχει ρόλο ως φυτικός μεταβολίτης. Τα ψωραλένια είναι φουροκουμαρίνες που έχουν φωτοευαισθητοποιητική δράση και χρησιμοποιούνται από το στόμα και τοπικά σε συνδυασμό με υπεριώδη ακτινοβολία για τη θεραπεία της ψωρίασης και της λεύκης. Η αμιωδαρόνη **81** είναι ένας τύπος αντιαρρυθμικού φαρμάκου που χρησιμοποιείται για τη θεραπεία και την πρόληψη τόσο των κοιλιακών όσο και των υπερκοιλιακών αρρυθμιών. Η βουφουραλόλη **82** είναι ένας μη εκλεκτικός ανταγωνιστής των β-αδρενεργικών υποδοχέων (β-ARs), μειώνει τη μέση αρτηριακή αρτηριακή πίεση και αυξάνει τη ροή αίματος στην κοιλιακή αορτή σε αναισθητοποιημένα ζώα όταν χορηγείται ενδοφλεβίως. Η βενζοβρωμαρόνη **83** είναι ένας ουρικοσουρικός παράγοντας και μη ανταγωνιστικός αναστολέας της οξειδάσης της ξανθίνης που χρησιμοποιείται στη θεραπεία της ουρικής αρθρίτιδας, ιδίως όταν η αλλοπουρινόλη, μια θεραπεία πρώτης γραμμής, αποτυγχάνει ή παράγει μη ανεκτές ανεπιθύμητες ενέργειες. Η ξανθοτοξίνη **84** είναι αποτελεσματική κατά δερματικών ασθενειών, συμπεριλαμβανομένου του δερματικού T-κυτταρικού λεμφώματος, της λεύκης, της ατοπικής δερματίτιδας και της ψωρίασης. Η αεΐλανθοϊδόλη **85** είναι ένα νεολιγνάνιο με δομή 2-αρυλοβενζοφουρανίου, που απομονώθηκε από το *Zanthoxylum ailanthoides*. Τα νεολιγνάνια και τα λιγνάνια έχουν διάφορους τύπους βιολογικών δράσεων, όπως ανοσοκατασταλτικές, αντικαρκινικές, αντι-ιικές, αντιοξειδωτικές, αντιφυτικές και αντιμυκητιακές δράσεις. Το ουσνικό οξύ **86** είναι ένα αντιβιοτικό και τόσο τα (+) όσο και τα (-) εναντιομερή του είναι αποτελεσματικά έναντι μιας ποικιλίας θετικών κατά Gram (G+) βακτηριακών στελεχών και έχει επίσης πιθανή αντικαρκινική δράση καθώς και άλλες βιολογικές ιδιότητες κατά της μίτωσης. Η αμουρενσίνη **87**, ένα διμερές ρεσβερατρόλης που προέρχεται από το *Vitis amurensis* Rupr, έχει διάφορες

βιολογικές επιδράσεις, συμπεριλαμβανομένων αντιφλεγμονωδών και αντιοξειδωτικών δραστηριοτήτων και μελέτες έχουν δείξει ότι μετρίασε την αλλεργική φλεγμονή των αεραγωγών που μοιάζει με άσθμα (Εικόνα 5)²¹.



Εικόνα 5. Βενζοφουρανικά παράγωγα με φαρμακευτική δράση

2.1 Μέθοδοι σύνθεσης βενζοφουρανίων

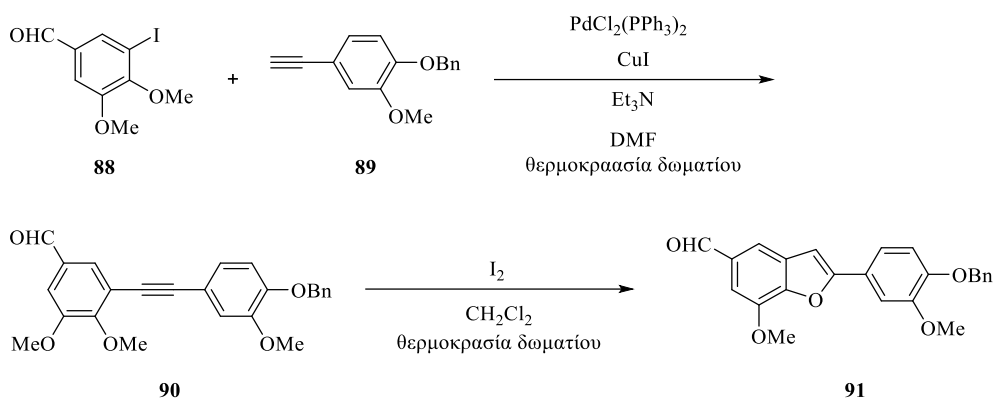
Είναι αξιοσημείωτο ότι έχει επιχειρηθεί ένας μεγάλος αριθμός συνθετικών προσεγγίσεων για τη σύνθεση βενζοφουρανίων. Η σύνθεση ξεκινά συχνά από διαφορετικά κατάλληλα υποκατεστημένους βενζολικούς δακτυλίους και οι περισσότερες συνθετικές προσεγγίσεις προς τα βενζοφουράνια βασίζονται στη

δημιουργία δεσμών C-O ή C-C, στο κρίσιμο στάδιο κατά το οποίο δημιουργείται ο δακτύλιος. Ωστόσο, αυτές οι προσεγγίσεις έχουν να κάνουν με την δημιουργία δεσμών C₃-C₃, μέσω ενδομοριακής κυκλοποίησης μιας πρόδρομης ένωσης που φέρει ήδη κατάλληλη λειτουργική ομάδα και οι οποίες είναι ιδιαίτερα εντυπωσιακές αλλά και αναμενόμενες²². Στην συνέχεια περιγράφονται κάποιες από τις μεθόδους σύνθεσης βενζοφουρανίων μέσω κάποιων χαρακτηριστικών ενδομοριακών αλλά και διαμοριακών αντιδράσεων.

2.1.1 Αντίδραση Sonogashira

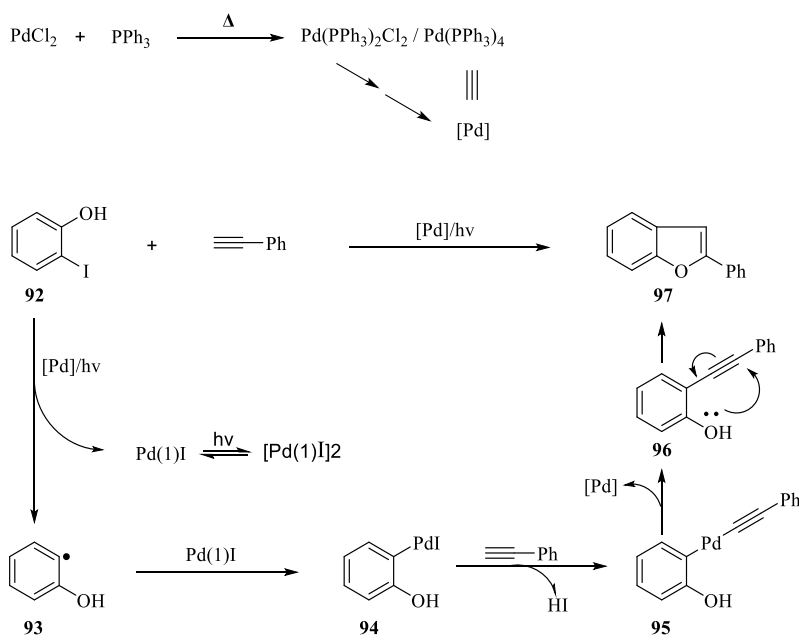
Η σύζευξη αρυλικών ή βινυλικών αλογονιδίων με τελικά ακετυλένια, καταλυόμενη από παλλάδιο και άλλα μεταπτωσηκά μέταλλα, που συνήθως ονομάζεται διασταυρούμενης σύζευξης αντίδραση Sonogashira, είναι μία από τις πιο σημαντικές και ευρέως χρησιμοποιούμενες αντιδράσεις σχηματισμού δεσμών άνθρακα-άνθρακα sp²-sp στην οργανική σύνθεση, που χρησιμοποιείται συχνά στη σύνθεση φυσικών προϊόντων, βιολογικά ενεργών μορίων, ετεροκυκλικών ενώσεων, μοριακών ηλεκτρονικών, δενδριμερών και συζευγμένων πολυμερών²³.

Η χρήση ενός αρυλικού ή ετεροαρυλικού αλογονιδίου στην αντίδραση σύζευξης με ένα τελικό αλκίνιο είναι η πιο συχνή αντίδραση Sonogashira που πραγματοποιείται και αυτή που έχει βρει τις περισσότερες εφαρμογές. Ειδικότερα, ενδιαφέρουσα είναι η περίπτωση της αλκινίωσης των αλογονοαρινών που διαθέτουν έναν πυρηνόφιλο υποκαταστάτη, όπως ένα οξυγόνο αζώτου, στην *ορθο*-θέση, ο οποίος μπορεί να χρησιμοποιηθεί για μια επακόλουθη 5-*εξο*-trig ή 6-*ενδο*-dig κυκλοποίηση για την παραγωγή μιας πληθώρας ετεροκυκλικών ενώσεων. Το ιωδοαρένιο **88** που προέρχεται από βανιλίνη συζεύκτηκε με αλκίνιο **89** για να προκύψει ένα διαρυλαλκίνιο **90** το οποίο, μετά από κυκλοποίηση με ιώδιο, έδωσε βενζοφουράνιο **91**, ενδιάμεσο προϊόν στην ολική σύνθεση του φυσικού προϊόντος XH-14, ενός λιγνανίου που απομονώθηκε από τη *Salvia miltiorrhiza*²³.



Σχήμα 12. Σύνθεση βενζοφουρανίου μέσω αντίδρασης Sonogashira

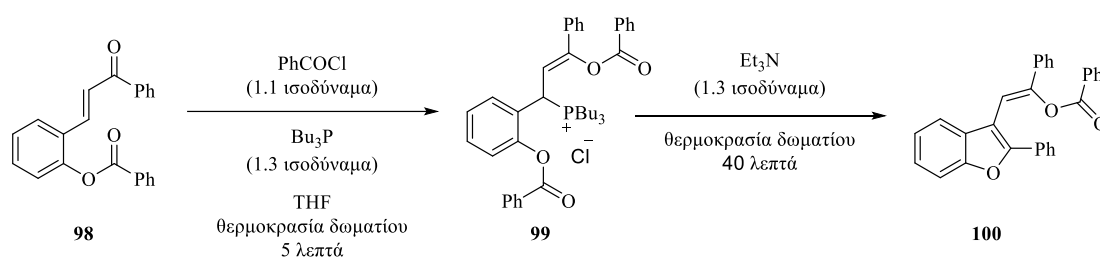
Η αντίδραση Sonogashira μπορεί επίσης να λάβει χώρα φωτοχημικά. Η αντίδραση εξελίσσεται μέσω δύο διαδοχικών σταδίων, την αντίδραση σύζευξης Sonogashira με καταλύτη PdCl_2 και PPh_3 ως υποκαταστάτη, ακολουθούμενη από κυκλοποίηση 5-ενδο-dig, ώστε να προκύψουν τα αντίστοιχα προϊόντα. Μόλις αρχίσει η διαδικασία Sonogashira, η αντίδραση μπορεί να προχωρήσει μέσω του $\text{Pd}(0)$ μέσω μιας ριζικής πορείας σε συνθήκες φωτός (Σχήμα 13), μειώνοντας έτσι το χρόνο αντίδρασης. Μηχανιστικά, στο πρώτο βήμα, η *o*-ιωδοφαινόλη **92** αντιδρά με το $\text{Pd}(0)$ υπό ακτινοβολία φωτός για να δώσει την αρυλική ρίζα **93** και $\text{Pd}(1)\text{I}$ μέσω μεταφοράς ενός ηλεκτρονίου, η οποία συνδέεται περαιτέρω με το $\text{Pd}(1)\text{I}$ για να δώσει το αρυλικό ενδιάμεσο παλλάδιο **94** και δίνει το προϊόν σύζευξης **96** μέσω ενός ενδιάμεσου **95**. Τέλος, η ενδομοριακή κυκλοποίηση του **96** δίνει το 2-φαινυλοβενζοφουράνιο **97**²⁴.



Σχήμα 13. Μηχανισμός αντίδρασης Sonogashira φωτοχημικά.

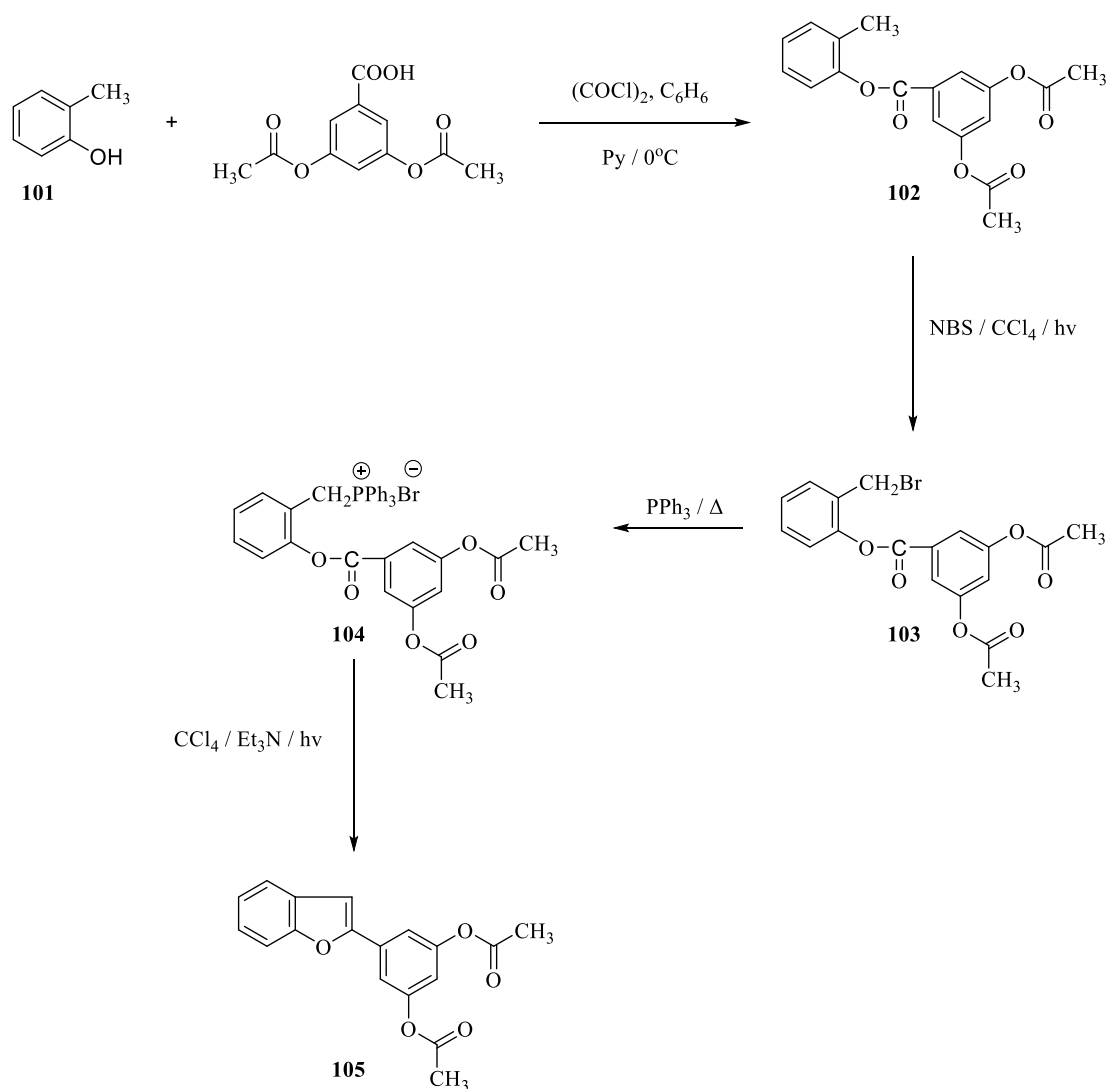
2.1.2 Αντίδραση Wittig

Η αντίδραση Wittig, η οποία αναφέρθηκε για πρώτη φορά από τον George Wittig, είναι μία από τις πιο ισχυρές αντιδράσεις για το σχηματισμό διπλού δεσμού άνθρακα-άνθρακα και έχει πολυάριθμες σημαντικές εφαρμογές στην οργανική σύνθεση. Σε ελεγχόμενο πείραμα δύο βημάτων παρατηρήθηκε η ύπαρξη του ενδιάμεσου προϊόντος **99** ως πρόδρομη του αντίστοιχου υλιδίου φωσφόρου. Απουσία Et₃N, το χλωριούχο φωσφόνιο **99** απομονώνεται, το οποίο σχηματίστηκε μέσω της 1,4-προσθήκης του Bu₃P στο **98** ακολουθούμενη από ακυλίωση του βενζοϋλοχλωριδίου, μετά την προσθήκη Et₃N το φωσφονιακό **99** μετασχηματίστηκε σε **100** με απόδοση 88% (Σχήμα 14)²⁵.



Σχήμα 14. Ενδομοριακή αντίδραση Wittig.

Η σύνθεση 2-αρυλο/αλκυλοβενζοφουρανίων επιτεύχθηκε σε υψηλές αποδόσεις υπό φωτοχημικές συνθήκες από κατάλληλα υποκατεστημένα φωσφονιακά άλατα με ενδομοριακή φωτοχημική αντίδραση Wittig σε αρυλοξυκαρβονυλικές ομάδες. Η σύνθεση του διακετοξυβενζοφουρανίου **105**, στεμοφουρανίου A επιτυγχάνεται μέσω αυτής της αντίδρασης. Αρχικό αντιδραστήριο είναι η *ο*-κρεσόλη **101**, η οποία μέσω τεσσάρων σταδίων καταλήγει στο επιθυμητό προϊόν. Η ενδομοριακή φωτοχημική αντίδραση Wittig λαμβάνει χώρα στο τελευταίο στάδιο, στο ενδιάμεσο προϊόν **104** με διαλύτη CCl₄, παρουσία Et₃N με απόδοση 64% (Σχήμα 15)²⁶.

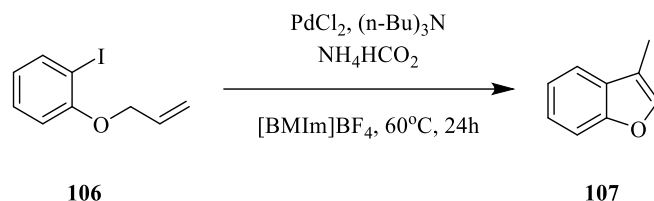


Σχήμα 15. Ενδομοριακή φωτοχημική αντίδραση Wittig.

2.1.3 Αντίδραση Heck

Η αντίδραση Heck, γενικά ορίζεται ως η υποκατάσταση ενός βινυλικού υδρογόνου με μια αρυλική, βινυλική ή βενζυλική ομάδα και θεωρείται ευρέως ως ένα από τα κορυφαία συνθετικά εργαλεία για την δημιουργία νέων δεσμών C-C²⁷. Η καταλυόμενη από Pd ενδομοριακή αντίδραση Heck είναι μια πολύ γνωστή αντίδραση για την δημιουργία βενζοφουρανικών δακτυλίων και είναι φιλική προς το περιβάλλον καθώς το καταλυτικό σύστημα μπορεί να ανακυκλωθεί και να επαναχρησιμοποιηθεί, γεγονός που συνάδει με την έννοια της πράσινης χημείας, όπως για παράδειγμα στην περίπτωση του *ο*-ιωδοαλλυλαιθέρα **106** παρουσία καταλύτη PdCl_2 στους 60°C για 24 ώρες οδηγεί στο τελικό προϊόν 3-μεθυλοβενζοφουράνιο **68**, το καταλυτικό σύστημα συνεχίζει να

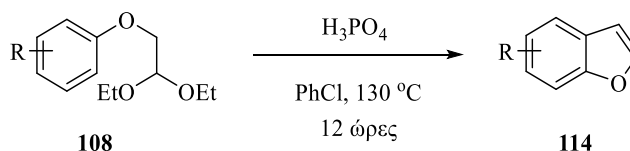
παρουσιάζει υψηλή δραστηριότητα ακόμα και μετά από ανακύκλωση του τέσσερις φορές²⁸.



Σχήμα 16. Ενδομοριακή αντίδραση Heck *o*-ιωδοαλλυλαιθέρα.

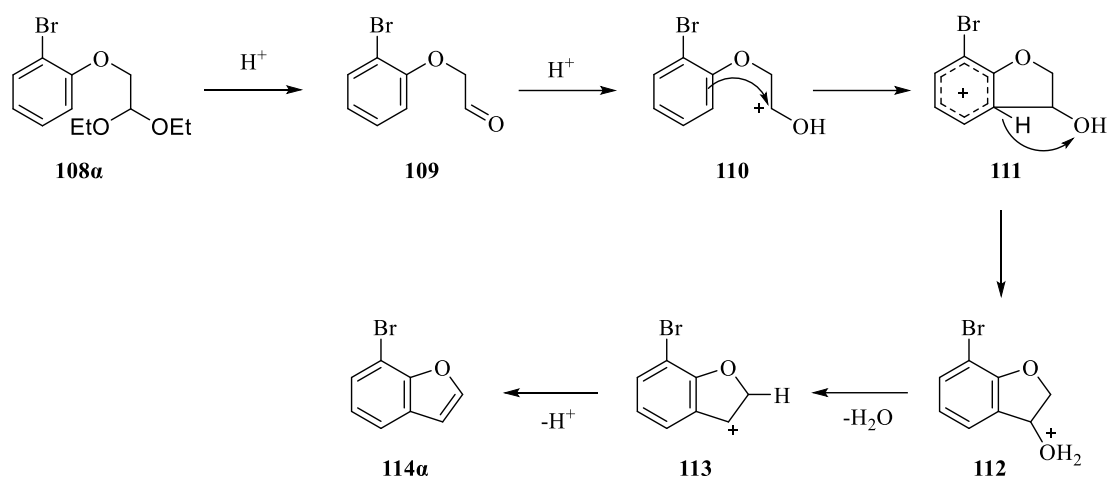
2.1.4 Αντίδραση Friedel – Crafts

Μια εξαιρετικά αποτελεσματική και απλή μέθοδος για την παρασκευή 2,3-μη υποκατεστημένων βενζοφουρανίων έχει αναπτυχθεί μέσω της ενδομοριακής αντίδρασης Friedel-Crafts. Αυτή η μέθοδος καταλύεται με φωσφορικό οξύ και παρουσιάζει καλή ανοχή στις λειτουργικές ομάδες, τόσο για τις ομάδες που λειτουργούν ως δέκτες ηλεκτρονίων όσο και για τις ομάδες που λειτουργούν ως δότες ηλεκτρονίων. Η ανάπτυξη αυτής της μεθόδου παρέχει μια απλή και αποτελεσματική στρατηγική για την παρασκευή ενώσεων με σκελετό βενζοφουρανίου. Όταν το μίγμα της αντίδρασης αναδεύτηκε για 12 ώρες στους 130°C το **108** μπορούσε να μετατραπεί σε **109** με απόδοση 90% (Σχήμα 17)²⁹.



Σχήμα 17. Σύνθεση 2,3-μη υποκατεστημένων βενζοφουρανίων.

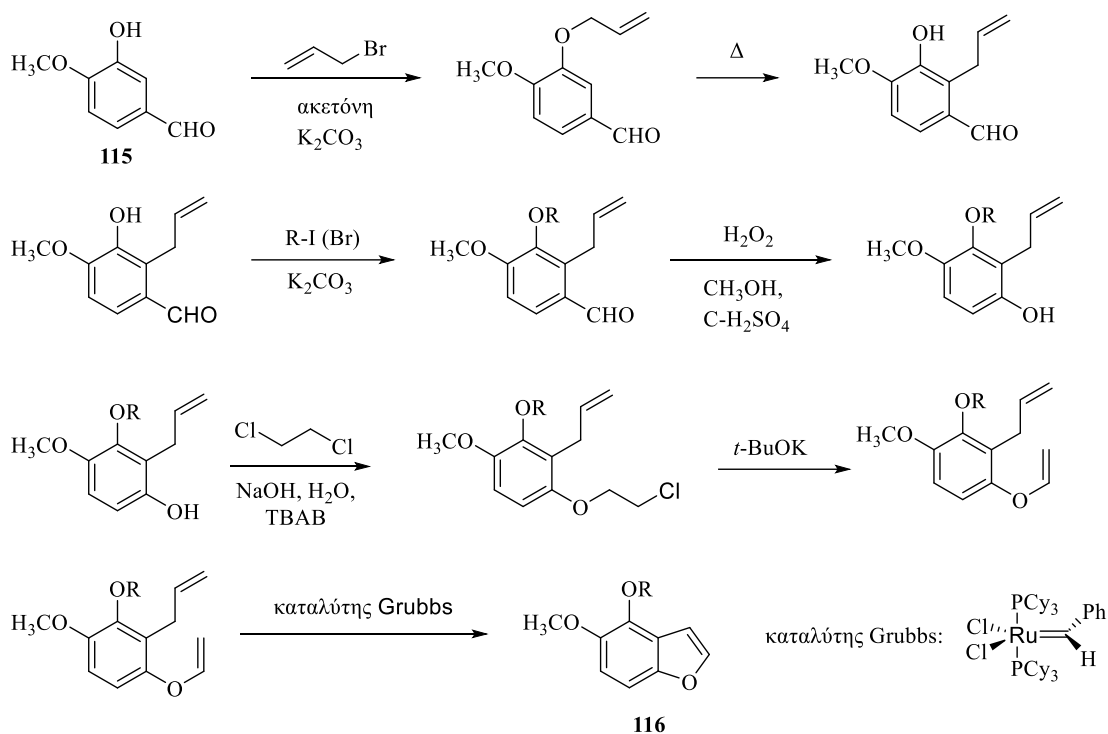
Ένας πιθανός μηχανισμός αντίδρασης για το σχηματισμό της **114a** προτείνεται, όπως απεικονίζεται στο Σχήμα 18. Αρχικά, η **108a** υδrolύεται προς το ενδιάμεσο αλδεϋδικό προϊόν **109** παρουσία φωσφορικού οξέος. Στη συνέχεια, το **109** πρωτονιώνεται από το φωσφορικό οξύ, παρέχοντας το καρβοκατιόν **110**. Στη συνέχεια, το καρβοκατιόν προσβάλλει τον βενζολικό δακτύλιο για να προκύψει το ενδιάμεσο **111**. Το ενδιάμεσο **111** υφίσταται ενδομοριακή μεταφορά πρωτονίων προς σχηματισμό του ενδιάμεσου **112**. Το **112** μπορεί εύκολα να αφυδατωθεί για να παραχθεί το ενδιάμεσο **113** και τέλος με ακόλουθη αποπρωτονίωση προέκυψε το τελικό προϊόν **114a**²⁹.



Σχήμα 18. Προτεινόμενος μηχανισμός.

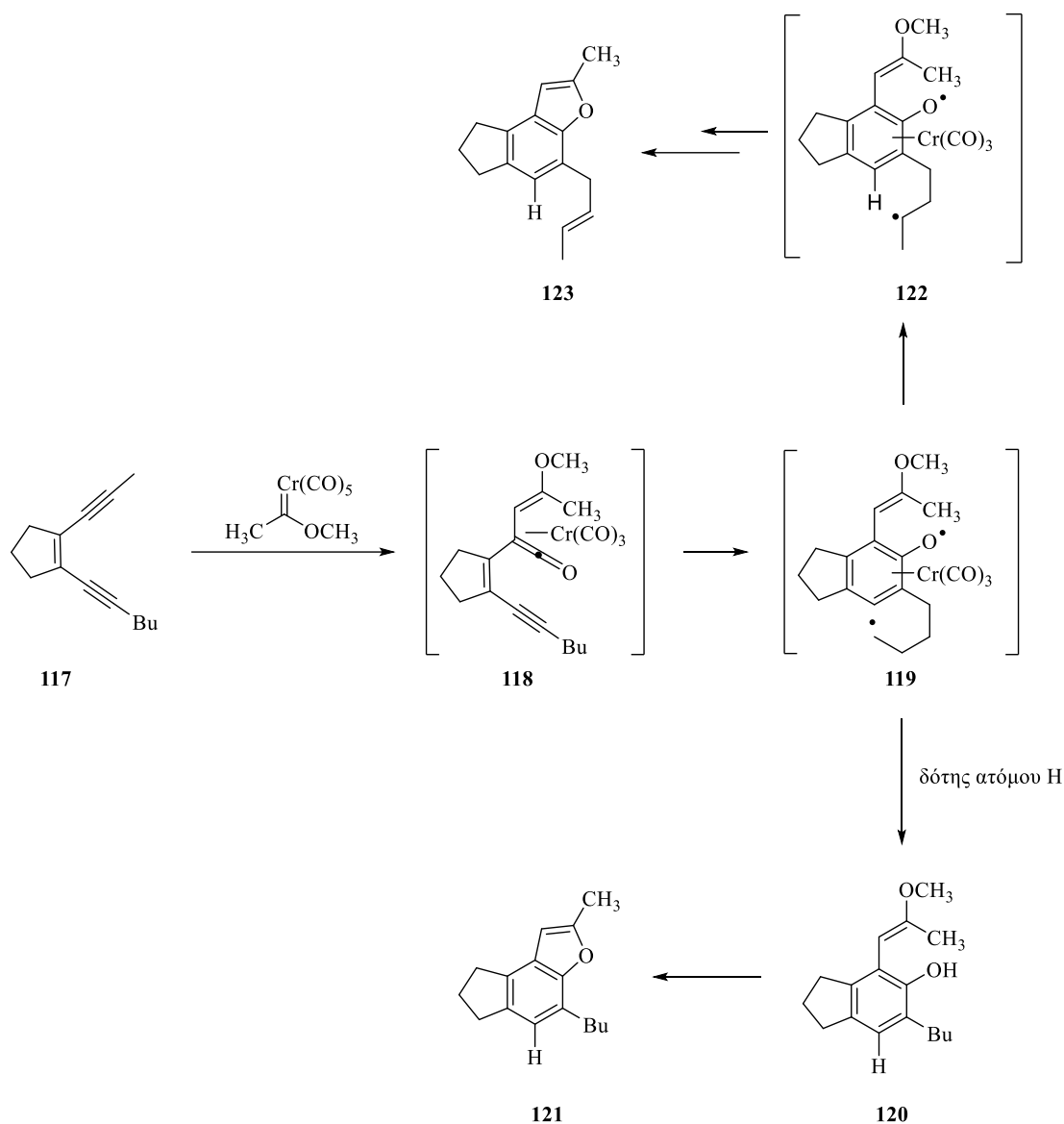
2.1.5 Σύζευξη συμπλόκων Fischer με διένια και ενεδιύνια

Τα τελευταία χρόνια, τα βενζοφουράνια αποτελούν σημαντικές ενώσεις-στόχους στην οργανική σύνθεση λόγω των διαφόρων φαρμακολογικών τους δραστηριοτήτων. Ωστόσο, οι μέθοδοι για την παρασκευή βενζοφουρανίων είναι διάφορες. Όπως με τη χρήση συζευγμένων διενίων με σύμπλοκα καρβενίων Fisher, χρησιμοποιώντας ενδομοριακή διασταυρούμενη σύζευξη βινυλοαλογονιδίων με φαινόλες. Έτσι, η ισοβανιλίνη **115** μετασχηματίστηκε σε 4,5-*O*-υποκατεστημένα βενζοφουράνια **116** μέσω μιας αλληλουχίας αντιδράσεων όπως η *O*-αλλυλίωση, η μετάθεση Claisen, η *O*-αλκυλίωση, η οξείδωση Bayer-Villiger, η καταλύομενη από TBAB *O*-χλωροαιθυλίωση, ο ισομερισμός του διπλού δεσμού της αλλυλομάδας ταυτόχρονα με την αφυδροχλωρίωση της 2-χλωροαιθοξυμάδας με *tert*-βουτοξειδίου του καλίου και τέλος με μεταθετική κυκλοποίηση (RCM). Όλες οι εμπλεκόμενες αντιδράσεις είναι εύκολα διαχειρίσιμες και έχουν υψηλές αποδόσεις (Σχήμα 19)³⁰.



Σχήμα 19. Σύνθεση 5,6-υποκατεστημένων βενζοφουρανίων.

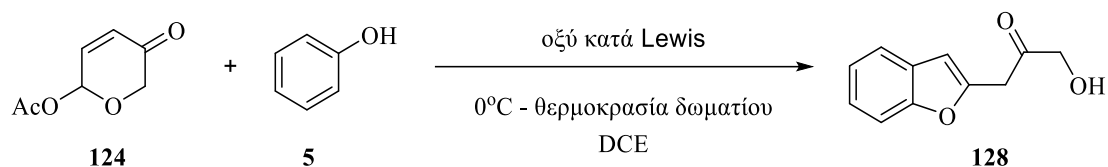
Αντίστοιχα προϊόντα μπορούν να ληφθούν με χρήση συζευγμένων ενεδιυνίων με σύμπλοκα καρβενίου Fischer παρουσία δοτών ατόμων υδρογόνου. Το προϊόν **121** προκύπτει μέσω της κυκλοποίησης Moore του ενδιάμεσου συμπλόκου **118** και στη συνέχεια της αναγωγής της προκύπτουσας διρίζας **119** με αφαίρεση υδρογόνου από διοξάνιο, οπότε τελικά προκύπτει η **121**. Το κύριο προϊόν αυτής της αντίδρασης ήταν ωστόσο το ακόρεστο ανάλογο **123**, το οποίο προκύπτει μέσω μιας σειράς ενδομοριακών μεταφορών ατόμων υδρογόνου. Προκειμένου να βελτιωθεί η απόδοση της σύνθεσης του **121**, επιχειρήθηκε η σύζευξη του συμπλόκου καρβενίου με το ενεδιύνιο **117** παρουσία των πιο αποτελεσματικών δοτών ατόμων υδρογόνου 1,3-κυκλοεξαδιένιο ή τερπινένιο. Υπό τις βέλτιστες συνθήκες με χρήση 0,2 M κυκλοεξαδιενίου σε διοξάνιο, η ένωση **121** προέκυψε σε απόδοση 67% συνοδευόμενη από ίχνη ακόρεστης ένωσης **123** (Σχήμα 20)³¹.



Σχήμα 20. Σύνθεση βενζοφουρανικών παραγώγων μέσω σύζευξης συμπλόκων Fischer με ενεδιόνια.

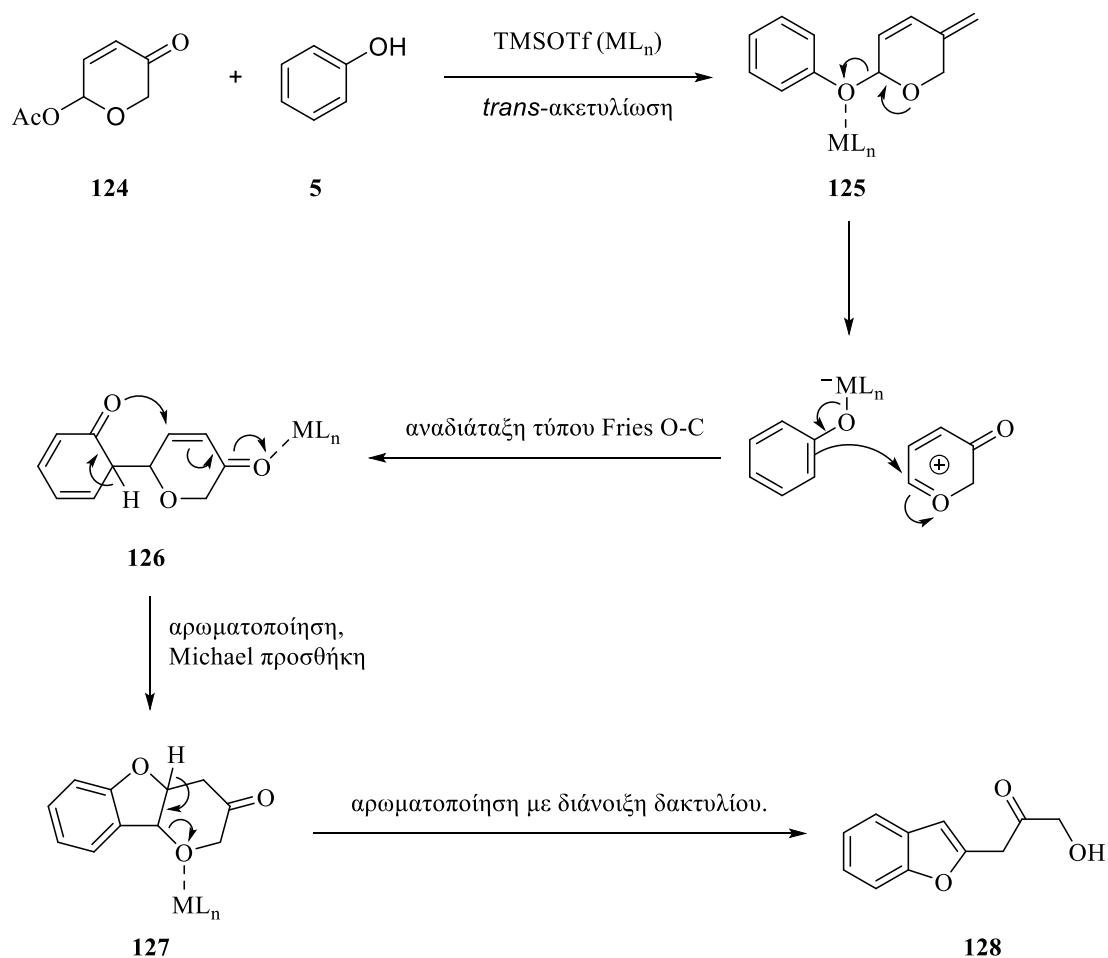
2.1.6 Μετάθεση Fries

Μια ασυνήθιστη και εύκολη προσέγγιση για τη σύνθεση βενζοφουρανικών παραγώγων από 6-ακετοξυ-β-πυρώνες και φαινόλες αποτελεί η συνθετική πορεία που περιλαμβάνει μία μετάθεση τύπου Fries $\text{O} \rightarrow \text{C}$ και έτσι η 6-ακετόξυ-β-πυρόνη **124** και η φαινόλη **5** σε διαλύτη DCE, παρουσία οξέος κατά Lewis και σε θερμοκρασία από $0^\circ\text{C} \rightarrow$ θερμοκρασία δωματίου, αντιδρούν μεταξύ τους για να δώσουν το αντίστοιχο 2-υποκατεστημένο βενζοφουράνιο **125** (Σχήμα 21)³².



Σχήμα 21. Σύνθεση βενζοφουρανικών παραγώγων από 6-ακετοξυ-β-πυρόνες.

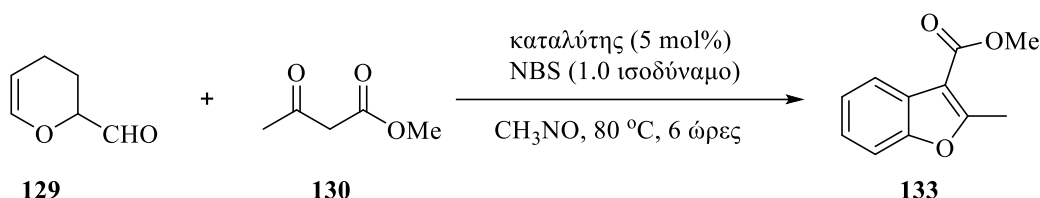
Με βάση πειραματικές παρατηρήσεις, έχει προταθεί ένας πιθανός μηχανισμός ο οποίος αρχίζει με μια καταλυόμενη από οξύ *trans*-ακετυλίωση, ακολουθούμενη από μια ασυνήθιστη μετάθεση O→C τύπου Fries, η οποία οδηγεί στο σχηματισμό ενός ουδέτερου αλλά ασταθούς ενδιάμεσου προϊόντος **126** με ιδιαίτερα τοποεκλεκτικό και χημειοεκλεκτικό τρόπο. Στη συνέχεια, το **126** υφίσταται αρωματοποίηση και ταυτόχρονη οξα-Michael προσθήκη για να σχηματιστεί το ενδιάμεσο **127**. Περαιτέρω, αρωματοποίηση του **127** με διάνοιξη δακτυλίου λόγω της ύπαρξης οξέος παρέχει την 2-βενζοφουρανυλ-3-υδροξυακετόνη **128** (Σχήμα 22)³².



Σχήμα 22. Προτεινόμενος μηχανισμός σύνθεσης 2-βενζοφουρανυλ-3-υδροξυακετόνης μέσω αναδιάταξης Fries.

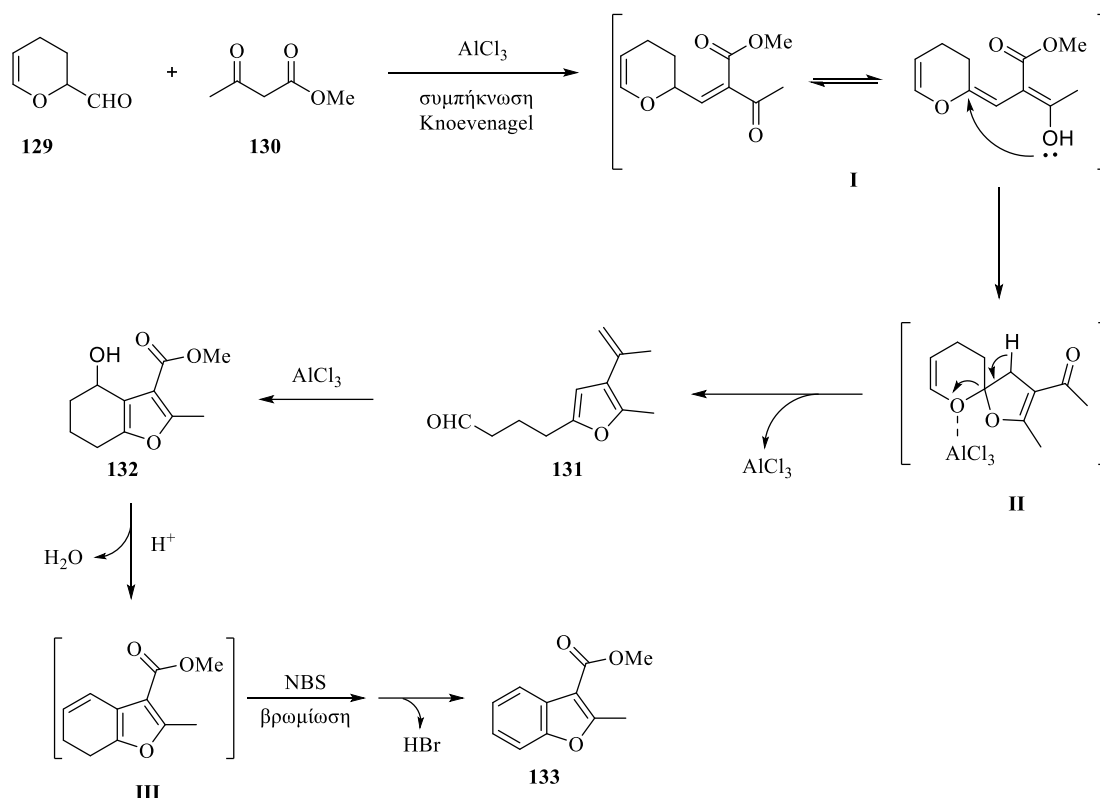
2.1.7 Συμπύκνωση Knoevenagel

Η αντίδραση αλδευδών και κετονών με ενώσεις ενεργού μεθυλενίου παρουσία ασθενούς βάσης για την παραγωγή α,β -ακόρεστων δικαρβονυλικών ή συναφών ενώσεων είναι πλέον γνωστή ως αντίδραση συμπύκνωσης Knoevenagel. Ξεκινώντας από εύκολα διαθέσιμα χημικά, διμερές ακρολεΐνης **129** και 1,3-δικαρβονυλικές ενώσεις, με τη χρήση NBS ως οξειδωτικού παράγοντα, σε διαλύτη νιτρομεθανίου και παρουσία οξέος κατά Lewis ως καταλύτη, συντέθηκαν 2,3-διυποκατεστημένα βενζοφουράνια **133** σε καλή απόδοση (Σχήμα 23). Με την μέθοδο αυτή επίσης μπορούν να συντεθούν δύο εμπορικά φαρμακευτικά μόρια, η βενζοβρομαρόνη **83** και η αμιωδαρόνη **81**³³.



Σχήμα 23. Συμπύκνωση Knoevenagel.

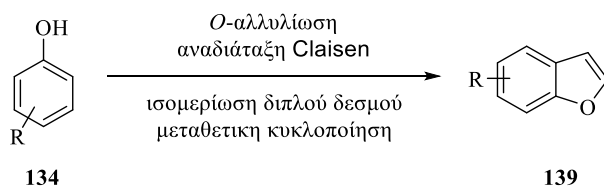
Ένας πιθανός μηχανισμός προτείνεται στο Σχήμα 24. Αρχικά, λαμβάνει χώρα η συμπύκνωση Knoevenagel των **129** και **130**, οδηγώντας έτσι στο σχηματισμό ενός ενδιάμεσου προϊόντος **I**, το οποίο βρίσκεται σε ισορροπία με το αντίστοιχο ενολικό ισομερές. Το ενδιάμεσο **II** δημιουργείται μέσω ενδομοριακής οξο-Michael προσθήκης της ενολικής μορφής του ενδιάμεσου **I** και στη συνέχεια, μπορεί να μετατραπεί στην ηλεκτρονιόφιλη καρβονυλο-αλδεΐδη **131** και η πυρηνόφιλη ομάδα φουρανίου που φέρει στον μοριακό σκελετό της επιτρέπει μια ενδομοριακή πυρηνόφιλη προσθήκη του φουρανίου στην αλδεϋδική ομάδα. Ως εκ τούτου, μπορεί να σχηματιστεί το **132**, το οποίο ακολούθως μπορεί να αφυδατωθεί για να δώσει το ενδιάμεσο **III**. Τέλος, σχηματίζεται το **133** μέσω αφυδροβρωμίσωσης του ενδιάμεσου **III**³³.



Σχήμα 24. Προτεινόμενη μηχανιστική πορεία σύνθεσης 2,3-διυποκατεστημένου βενζοφουρανίου μέσω συμπύκνωσης Knoevenagel.

2.1.8 Μετάθεση Claisen

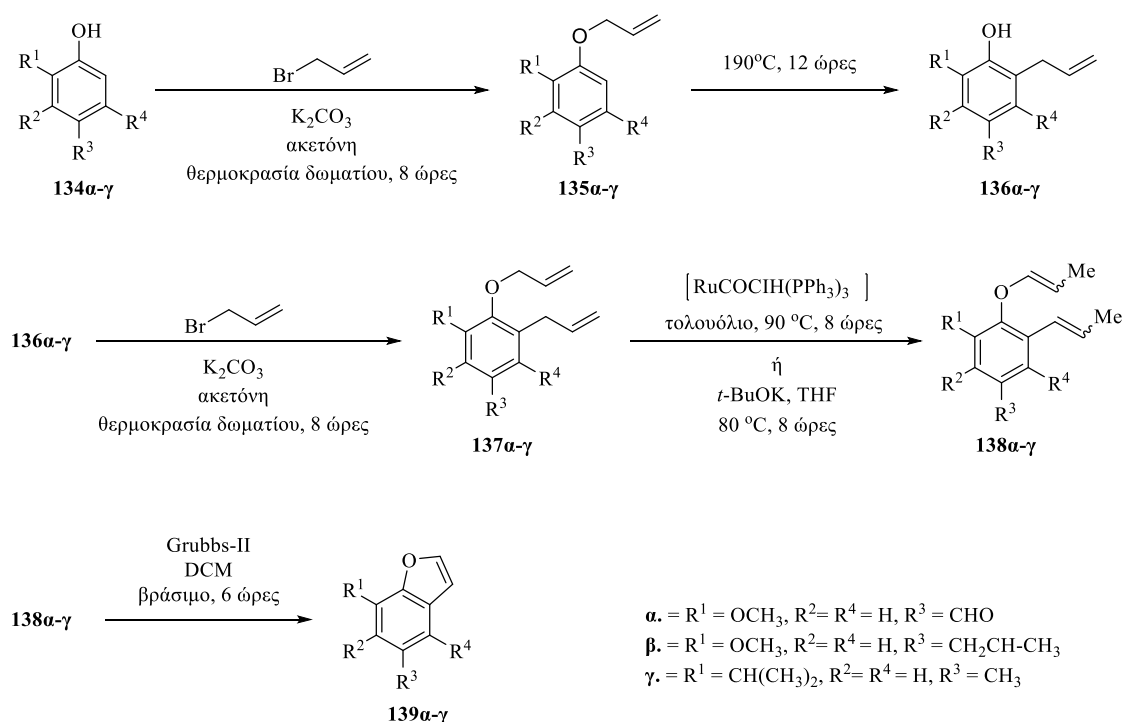
Τα βενζοφουράνια είναι βασικά δομικά στοιχεία που υπάρχουν σε διάφορα φυσικά και φαρμακευτικά προϊόντα και οι μέθοδοι σύνθεσης τους είναι αρκετές, μια εκ των οποίων, χρησιμοποιώντας την μετάθεση Claisen και τη μεταθετική κυκλοποίηση δακτυλίου (RCM) ως βασικά στάδια, αποτελεί ένα πολύ χρήσιμο εργαλείο αλλά και μία εύκολη στην εκτέλεση στρατηγική για την σύνθεση βενζοφουρανίων (Σχήμα25)³⁴.



Σχήμα 25. Βασικά βήματα σύνθεσης βενζοφουρανίων μέσω αναδιάταξης Claisen.

Χρησιμοποιείται μια γενική διαδικασία κατά την οποία διάφορες φαινόλες **134α-γ** αλκυλιώθηκαν με αλλυλοβρωμίδιο σε άνυδρη ακετόνη παρουσία ανθρακικού καλίου για να δώσουν διάφορους αλλυλο-αρυλαιθέρες **135α-γ** σε καλές αποδόσεις (90-95%). Η μετάθεση Claisen (CR) φαίνεται να είναι ένα ισχυρό εργαλείο για το σχηματισμό

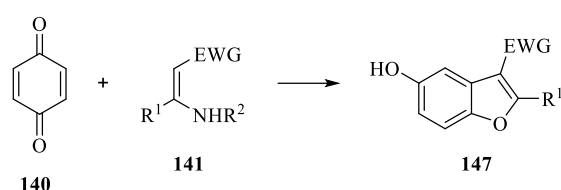
δεσμών άνθρακα-άνθρακα και γενικά απαιτεί διαλύτη υψηλού βρασμού, αλλά στην συγκεκριμένη περίπτωση αναφέρεται μια αποτελεσματική CR του αλλυλοφαινυλαιθέρα ως καθαρή ένωση σε σφραγισμένο σωλήνα. Οι αλλυλο-αρυλαιθέρες **135a-γ** υποβλήθηκαν σε CR υπό ελεγχόμενες συνθήκες αντίδρασης στους 190°C για 12 ώρες, για να παραχθούν αλλυλοφαινόλες **136a-γ** σε αποδόσεις 80-87%. Αργότερα, συντέθηκαν διαλλυλικές ενώσεις **137a-γ** σε αποδόσεις 97-98%, αντίστοιχα, μέσω *O*-αλλυλίωσης και υποβλήθηκαν σε ισομερίωση με καταλύτη Ru (5 mol%) για τη λήψη βινυλαιθέρων **138a-γ** σε αποδόσεις 89-92%. Δεδομένου ότι, ο καταλύτης Ru που χρησιμοποιείται για την ισομερίωση διπλού δεσμού είναι ακριβός, μια εναλλακτική μέθοδος για την ισομερίωση διπλού δεσμού των **137a-γ** επιτυγχάνεται με *tert*-βουτοξείδιο του καλίου σε THF για να παραχθούν οι ενώσεις **138a-γ** σε αποδόσεις 89-94%, αλλά ως μείγμα και των τεσσάρων γεωμετρικών ισομερών, χωρίς σαφή προτίμηση για κάποιο από αυτά. Η RCM των **138a-γ** καταλυόμενη από καταλύτη Grubbs δεύτερης γενιάς (5 mol%) παρήγαγε βενζοφουράνια **139a-γ** σε απόδοση 84-85% (Σχήμα 26)³⁴.



Σχήμα 26. Σύνθεση βενζοφουρανίων μέσω διαφόρων φαινολών.

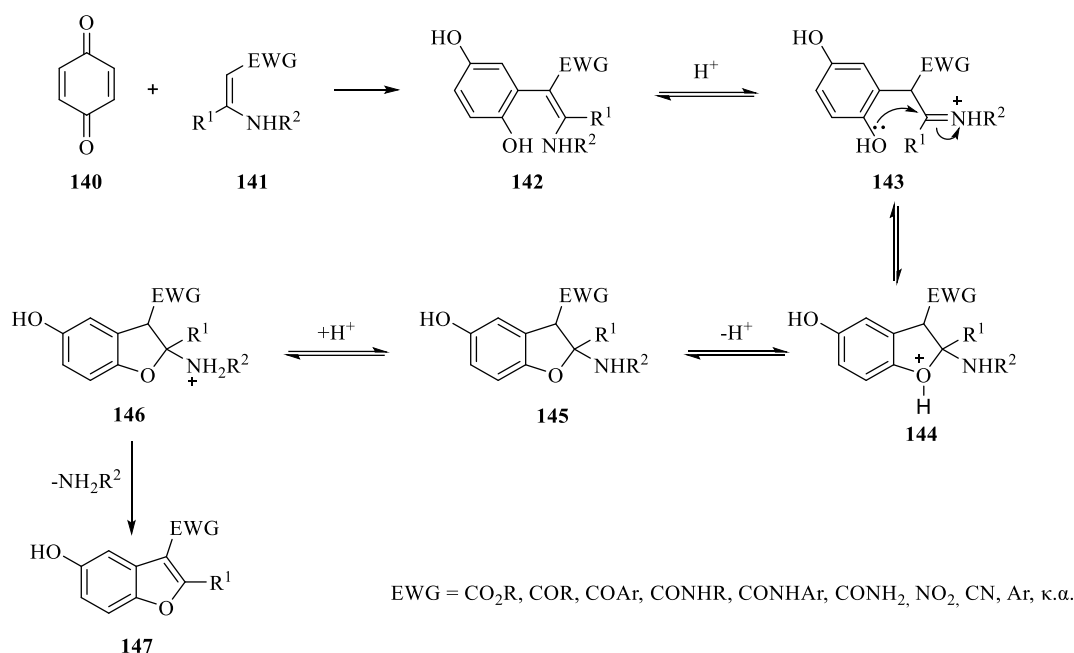
2.1.9 Αντίδραση Nenitzescu

Η αντίδραση Nenitzescu είναι μια αντίδραση συμπύκνωσης μεταξύ μιας εναμίνης **141** και μιας κινόνης **140**, η οποία μπορεί να οδηγήσει σε μια μεγάλη ποικιλία προϊόντων της αντίδρασης ανάλογα με τη φύση του αρχικού υλικού και τις συνθήκες της αντίδρασης και αποτελεί μια ενδιαφέρουσα συνθετική στρατηγική χάρη στις ήπιες συνθήκες αντίδρασης, τα εύκολα προσβάσιμα αρχικά υλικά και τις απλές διαδικασίες αντίδρασης.. Τα πιο συχνά παρατηρούμενα προϊόντα είναι τα 5-υδροξυινδόλια και τα 5-υδροξυβενζοφουράνια **147**. Και οι δύο κατηγορίες παρουσιάζουν ενδιαφέρον, δεδομένου ότι είναι γνωστό ότι διαθέτουν ποικίλες υποσχόμενες βιοδραστικότητες³⁵.



Σχήμα 27. Αντίδραση Nenitzescu

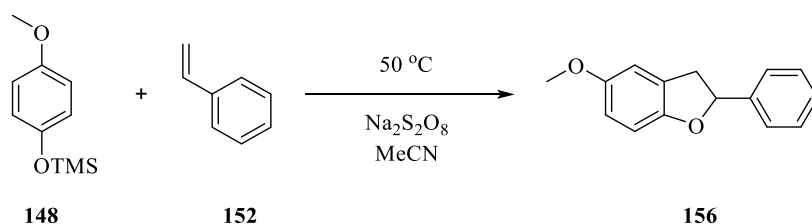
Η αντίδραση Nenitzescu έχει πραγματοποιηθεί με επιτυχία υπό διάφορες συνθήκες, συμπεριλαμβανομένης της χρήσης οξέων, με διάφορους διαλύτες και σε διαφορετικές θερμοκρασίες. Η πορεία της αντίδρασης εξαρτάται σε μεγάλο βαθμό από τις συνθήκες της αντίδρασης και τη δομή των αρχικών αντιδραστηρίων. Η προσθήκη κατά Michael της εναμίνης **141** στην κινόνη **140** οδηγεί σε μια εμαμινο-υδροκινόνη **142** και το στάδιο που περιλαμβάνει την πρωτονίωση του **142** είναι απαραίτητη προϋπόθεση για την επακόλουθη ενδομοριακή κυκλοποίηση και την δημιουργία του ενδιάμεσου **144**, η αποπρωτονίωση του οποίου οδηγεί στο **145**. Στην συνέχεια με πρωτονίωση του **145** και την ακόλουθη απομάκρυνση αμινομάδας προκύπτει το τελικό 5-υδροξυβενζοφουρανικό παράγωγο **147**^{35,36}.



Σχήμα 28. Μηχανισμός σύνθεσης 5-υδροξυβενζοφουρανίου.

2.1.10 Οξειδωτική κυκλοπροσθήκη

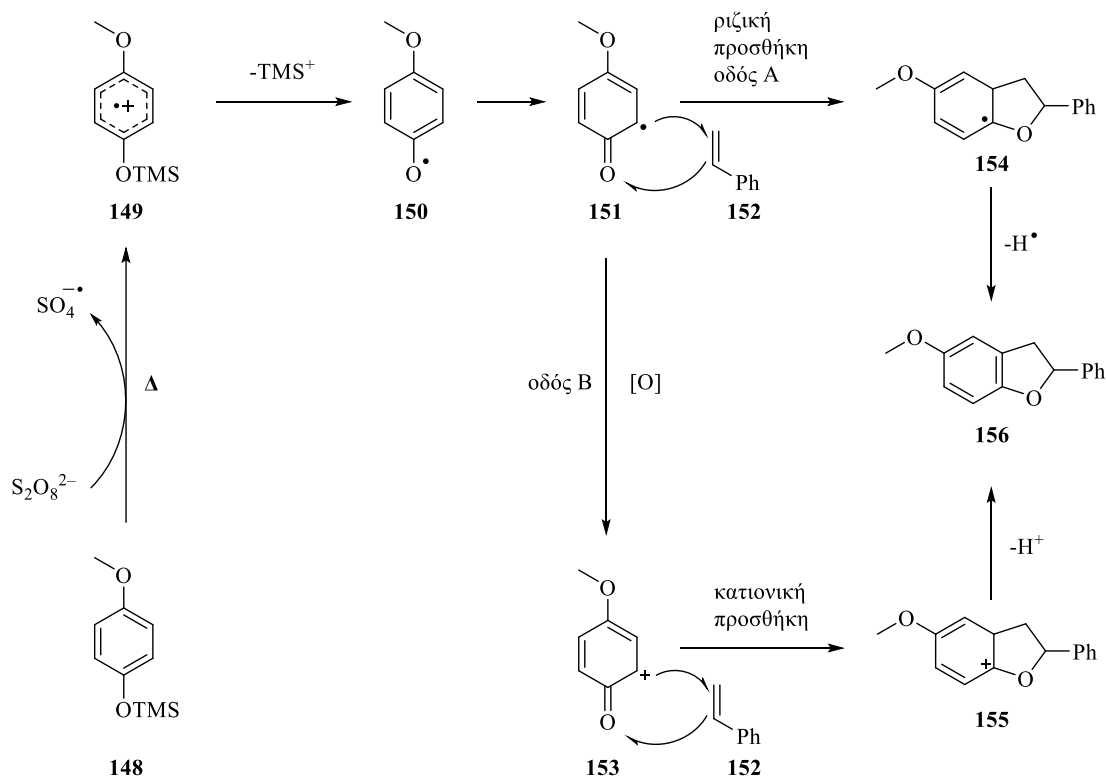
Έχει αποδειχθεί ότι η οξειδωτική [3+2] κυκλοπροσθήκη φαινολών με αλκένια αποτελεί μία ευνοϊκή και εύκολη οδό για την παρασκευή βενζοδιυδροφουρανίων. Μια ποικιλία αλκενίων που επιδέχονται ηλεκτρονιακής και στερικής φύσης επιδράσεις χρησίμευσαν ως κατάλληλα πυρηνόφιλα για να δώσουν τα αντίστοιχα κυκλοπροϊόντα. Τα χαρακτηριστικά αυτής της προσέγγισης είναι η απλή λειτουργία και οι ήπιες συνθήκες αντίδρασης. Ειδικότερα, το υπερθεϊκό νάτριο είναι ένα φθηνό, αποτελεσματικό και φιλικό προς το περιβάλλον οξειδωτικό³⁷.



Σχήμα 29. Αντίδραση οξειδωτικής [3+2] κυκλοπροσθήκης.

Κατά την θέρμανση, το S₂O₈²⁻ λαμβάνει ένα ηλεκτρόνιο από το **148** και ανάγεται σε SO₄^{•-}. Η παραγόμενη κατιονική ρίζα **149** υφίσταται απομάκρυνση TMS⁺ και οδηγεί σε ουδέτερη φαινοξυλική ρίζα **150**. Στη συνέχεια, η ρίζα μετασχηματίζεται από μια O-ρίζα **150** σε μια C-ρίζα **151**, μέσω μίας μορφής συντονισμού, που συνεισφέρει σταθερότητα και η οποία μπορεί στη συνέχεια να υποστεί [3+2] ριζική προσθήκη με

στυρένιο **152** για να δώσει την ενδιάμεση κυκλική ρίζα **154**, όπως φαίνεται στο Σχήμα 30 μέσω της οδού A και στην συνέχεια ένα άτομο υδρογόνου αποσπάται για να παραχθεί το τελικό προϊόν **156**. Εναλλακτικά, μέσω της οδού B, το ενδιάμεσο **151** μπορεί να οξειδωθεί περαιτέρω για να δώσει κατιόν **153**, το οποίο στη συνέχεια προσβάλλεται από το στυρένιο **152** για να σχηματίσει ένα ενδιάμεσο καρβοκατιόν **155** το οποίο με αποπρωτονίωση οδηγεί στο τελικό διυδροβενζοφουράνιο **156**³⁷.



Σχήμα 30. Μηχανισμός σύνθεσης βενζοδιυδροφουρανίων μέσω οξειδωτικής [3+2] κυκλοπροσθήκης.

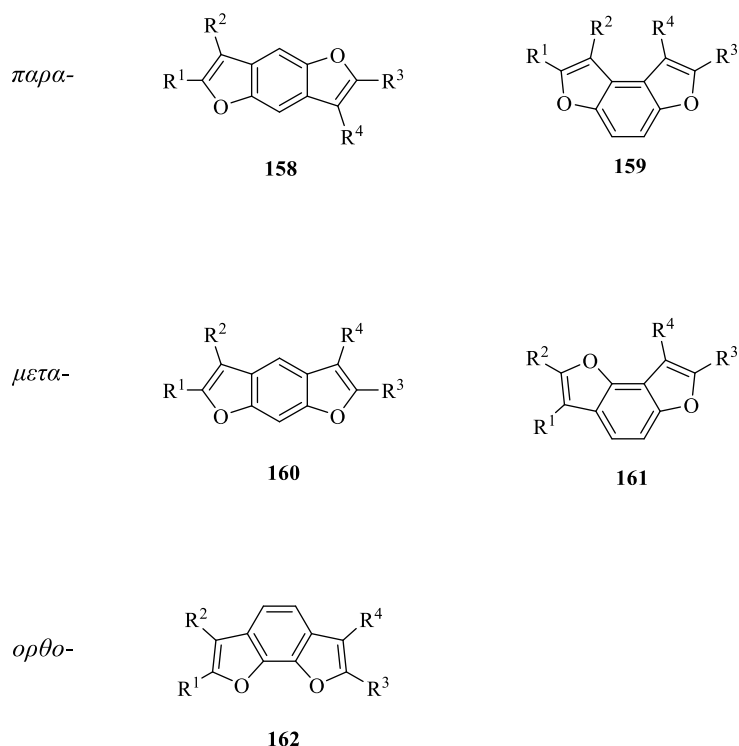
Τέλος, πρέπει να αναφερθεί ότι είναι δυνατόν το προκύπτον βένζοδιυδροφουράνιο **156** να αρωματοποιηθεί με DDQ (2,3-διχλωρο-5,6-δικυανο-1,4-βενζοκινόννη) ως οξειδωτικό, σε διαλύτη διοξιρανίου και σε συνθήκες βρασμού, για να προκύψει το επιθυμητό βενζοφουράνιο **157** (Σχήμα 31)³⁸.



Σχήμα 31. Αρωματοποίηση βενζοδιυδροφουρανίου.

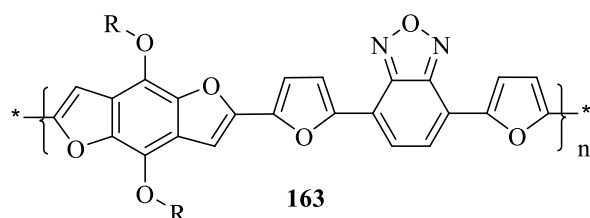
3. Βενζοδιφουράνια

Τα βενζοδιφουράνια ανήκουν στην κατηγορία των βενζοφουρανίων, στα οποία αναφερθήκαμε από προηγουμένως. Είναι ετεροκυκλικές αρωματικές ενώσεις και αποτελούνται ένα βενζολικό δακτύλιο συμπτυκνόμενο με δύο φουρανικούς δακτυλίους. Τα βενζοδιφουράνια παρουσιάζουν ενδιαφέρουσες χημικές και φυσικές ιδιότητες λόγω της δομής τους και οι οποίες μπορούν να τροποποιηθούν περαιτέρω με την εισαγωγή διαφορετικών υποκαταστατών ή λειτουργικών ομάδων στους φουρανικούς δακτυλίους³⁹. Ως αποτέλεσμα, τα βενζοδιφουράνια έχουν βρει εφαρμογές σε τομείς όπως η επιστήμη των υλικών, τα οργανικά ηλεκτρονικά, η κατάλυση και η φαρμακευτική. Όντας τρικυκλικές αρωματικές ενώσεις, διαθέτουν μία επίπεδη δομή που ευνοεί τον απεντοπισμό των ηλεκτρονίων και κατ' επέκταση τις ενδομοριακές και διαμοριακές αλληλεπιδράσεις. Ανάλογα με την διάταξη των οξυγόνων των φουρανικών δακτυλίων, τα βενζοδιφουράνια μπορούν να έχουν 5 πιθανές διατάξεις, όταν τα οξυγόνα είναι σε *παρα*-θέσεις το μόριο του βενζοδιφουρανίου μπορεί να έχει την γραμμική διαμόρφωση **158** και την γωνιακή **159**, σε *μετα*-διάταξη των οξυγόνων μπορεί αντίστοιχα να έχει την γραμμική διαμόρφωση **160** και την γωνιακή **161** και σε *ορθο*-διάταξη των οξυγόνων την γωνιακή διαμόρφωση **162** (Εικόνα 6)⁴⁰.



Εικόνα 6. Πιθανές διατάξεις βενζοδιφουρανίων.

Το γεγονός ότι ο φουρανικός δακτύλιος εμφανίζει ασθενή στερεοχημική παρεμπόδιση σε γειτονικές ομάδες λόγω του ατόμου οξυγόνου καθιστά τα βενζοδιφουράνια εξαιρετικές δομικές μονάδες και κατά συνέπεια ο πολυμερισμός τους προσδίδει ένα σχετικά επίπεδο σκελετό, τα πολυμερή των οποίων έχουν ευρεία χρήση στην βιομηχανία⁴¹. Τα παράγωγα βενζοδιφουρανίων μπορούν να βρουν εφαρμογή σε διάφορους τομείς, όπως αναφέρθηκε και προηγουμένως. Έτσι λοιπόν κάποιες από τις πιο χαρακτηριστικές εφαρμογές βρίσκονται στη βιομηχανία των υλικών και είναι η χρήση τους ως μεταφορείς οπής σε οργανικές συσκευές εκπομπής φωτός (OLED)⁴². Τα πολυμερή με βάση το βενζοδιφουράνιο βρίσκουν εφαρμογή σε ηλιακά πάνελ⁴³ και οργανικά τρανζίστορ⁴⁴ καθώς χρησιμεύουν ως φωτοενεργά αλλά και οξειδοαναγωγικά ενεργά υλικά⁴⁵. Χαρακτηριστικό παράδειγμα παραγώγων βενζοδιφουρανίου που βρίσκει εφαρμογή στα ηλιακά πάνελ αποτελεί το PBDFDFBO, καθώς τα χαρακτηριστικά όλων των πολυμερών με βάση το φουράνιο του PBDFDFBO παρέχουν μεγάλες δυνατότητες για την ανάπτυξη φωτοβολταϊκής συσκευής παχιάς μεμβράνης και η αποτελεσματική στρατηγική μοριακού σχεδιασμού θα μπορούσε επίσης να εφαρμοστεί και σε άλλα φωτοβολταϊκά υλικά⁴⁶.



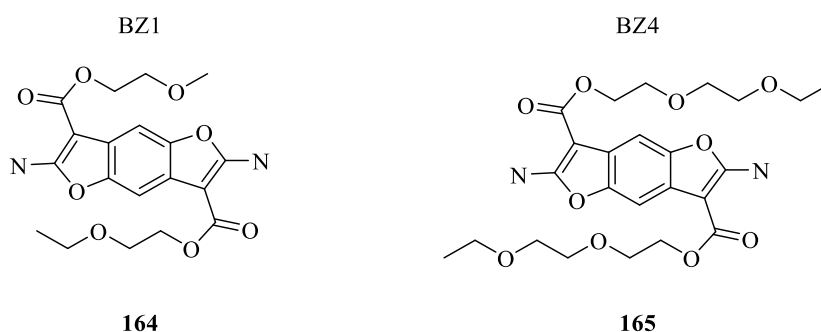
R = hexyldodecyl

Εικόνα 7.

Εκτός όμως από αυτήν την ποικιλία των εφαρμογών στην βιομηχανία των υλικών τα βενζοδιφουρανικά παράγωγα έχουν και βιολογικές δράσεις όπως: αντικαρκινική, αντιφλεγμονώδη, αντική, αντιμυκητιακή, αντιβακτηριδιακή και βακτηριοκτόνα⁴⁷. Η βιολογική δράση των βενζοδιφουρανικών ενώσεων συνδέθηκε με την ικανότητά τους να σχηματίζουν σύμπλοκα με νουκλεϊκά οξέα, χάρη στην ικανότητά τους να παρεμβάλλονται και να τα δεσμεύουν. Εκτός αυτών όμως, οι ενώσεις βενζοδιφουρανίου βρέθηκαν να δρουν επίσης ως οφθαλμοστατικά, όπως έδειξαν πειράματα *in vivo*⁴⁸, ως βακτηριοκτόνα (ιδιαίτερα δραστικά έναντι θετικών κατά Gram βακτηρίων) και μυκητοκτόνα. Λόγω της σημασίας των βενζοδιφουρανίων στον τομέα

της βιολογίας και της ιατρικής και χάρη στην ικανότητα των μορίων αυτών να αλληλεπιδρούν με μοριακούς στόχους όπως τα νουκλεϊκά οξέα και οι πρωτεΐνες, η υλοποίηση νέων φαρμάκων που μοιάζουν με βενζοδιφουράνια με βελτιωμένες θεραπευτικές ιδιότητες είναι σαφώς επιθυμητή⁴⁹.

Οι ενώσεις αυτές επίσης έδειξαν ενδιαφέρουσες αντιπολλαπλασιαστικές επιδράσεις σε διάφορες καρκινικές κυτταρικές σειρές με κυτταρο-επιλεκτική δράση. Σχημάτισαν νανοσυσσωματώματα σταθερά σε φυσιολογική θερμοκρασία, πιθανώς υπεύθυνα για τη βιοδραστικότητά τους, όπως έχει αποδειχθεί και για άλλα αυτοσυναρμολογούμενα βιολογικά ενεργά μόρια. Ένα χαρακτηριστικό παράδειγμα αποτελεί το BZ1 **164** που ήταν ικανό να δεσμεύει ιόντα Cu^{2+} , γεγονός που υποδηλώνει ότι η ικανότητα στέρησης ιόντων χαλκού δεν αποτελεί κοινό μηχανισμό δράσης για όλες αυτές τις ενώσεις και ότι πιθανώς κάθε βενζοδιφουρανικό παράγωγο ασκεί κυτταροτοξικές επιδράσεις μέσω συγκεκριμένων μηχανισμών ή διαφορετικών συνδυασμών τους (Εικόνα 8)³⁹. Συνολικά, αυτά τα ανάλογα βενζοδιφουρανίου αποδείχθηκαν πολύτιμες πρωτοπόρες ενώσεις για αντικαρκινικές θεραπείες και ένα ανάλογο του BZ1, το BZ4 **165** προκάλεσε ιδιαίτερο ενδιαφέρον καθώς παρατηρήθηκε ότι σε σύγκριση με το *cis*-platin είχε σημαντικά χαμηλότερο ποσοστό τοξικότητας σε υγιή κύτταρα, ενώ επίσης έχει βρεθεί ότι βρίσκει εφαρμογή και κατά του Αλτσχάιμερ, καθιστώντας αυτή την οικογένεια αναλόγων πολύτιμα υποστρώματα για την αναζήτηση νέων αντικαρκινικών και αντι-Αλτσχάιμερ ουσιών⁵⁰.



Εικόνα 8. Δομές των BZ1 και BZ4.

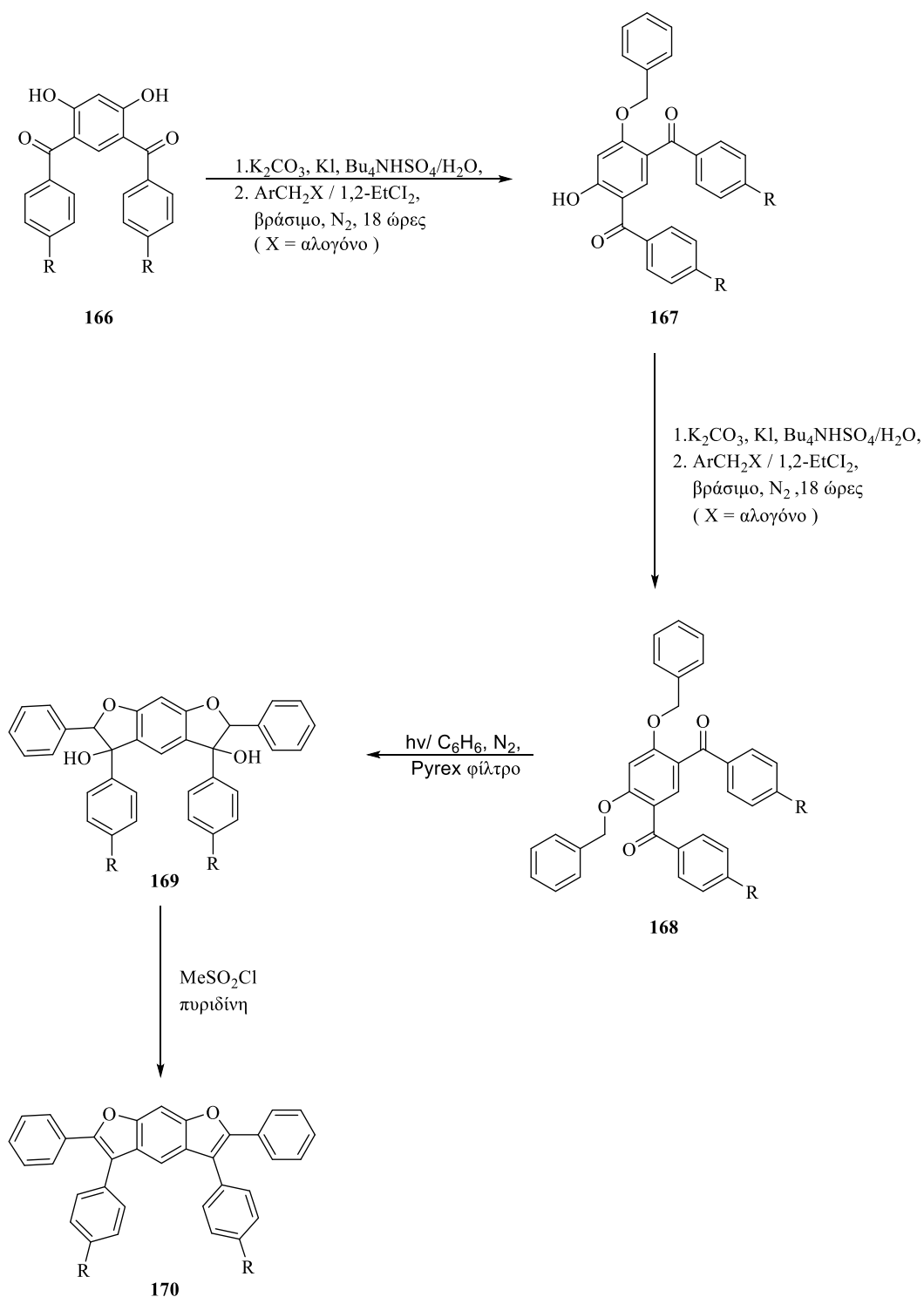
3.1 Μέθοδοι σύνθεσης βένζοδιφουρανίων

Λόγω των φυσικών και χημικών ιδιοτήτων τους αλλά και όλων αυτών των εφαρμογών που βρίσκουν τα βενζοδιφουράνια στους διάφορους τομείς, που αναφέρθηκαν

προηγουμένως, ήταν αναμενόμενο ότι θα υπάρξει ερευνητικό ενδιαφέρον με στόχο την εξέλιξη και την ανάπτυξη νέων μεθόδων σύνθεσης βενζοδιφουρανικών παραγώγων, κάτι το οποίο και παρατηρήθηκε ιδιαίτερα κατά τις δύο τελευταίες δεκαετίες. Στην συνέχεια περιγράφονται κάποιες από τις μεθόδους σύνθεσής τους.

3.1.1 Φωτοκυκλοποίηση

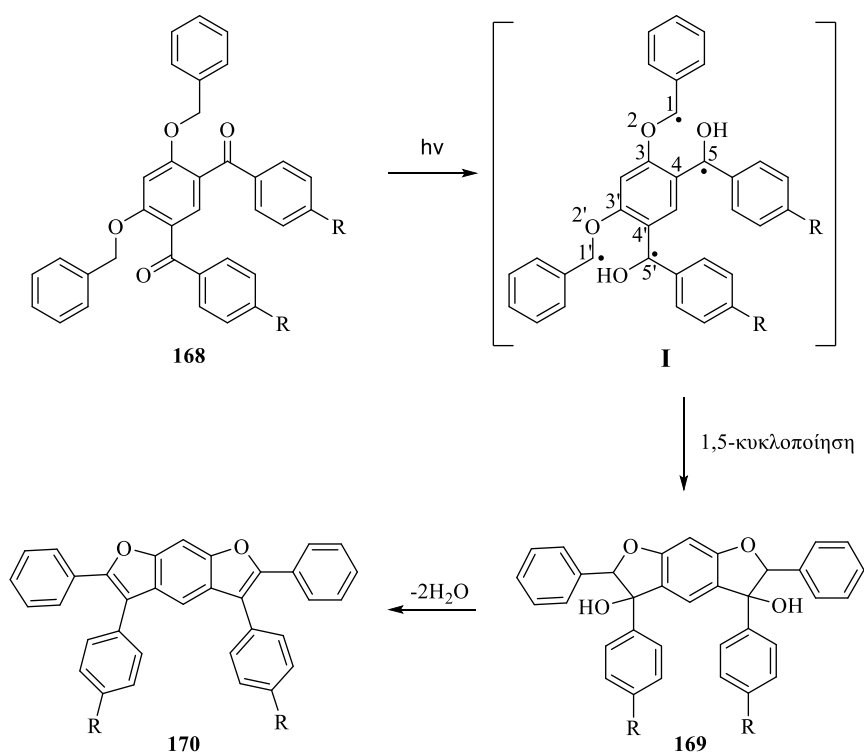
Οι ενδομοριακές αποσπάσεις υδρογόνου είναι από τις πιο μελετημένες αντιδράσεις στην οργανική φωτοχημεία. Τα πιο διαδεδομένα παραδείγματα αυτών αφορούν την απόσπαση ενός γ -υδρογόνου, δηλαδή την αντίδραση Norrish τύπου II. Ωστόσο, έχουν αναφερθεί αρκετές περιπτώσεις τόσο δ - όσο και ε - απόσπασης υδρογόνου, οι οποίες έχουν προσελκύσει αρκετό ενδιαφέρον πρόσφατα, όχι μόνο επειδή παρέχουν χρήσιμη εικόνα για τη φωτοχημεία των κετονών, αλλά πολλές έχουν πιθανή συνθετική χρησιμότητα στην δημιουργία πενταμελών και εξαμελών δακτυλίων⁵¹. Αυτή η φωτοχημική αντίδραση εφαρμόστηκε στη σύνθεση υποκατεστημένων βενζοφουρανίων και πλέον χρησιμοποιείται στη σύνθεση μιας σειράς υποκατεστημένων τετρα-αρυλοβενζο[1,2- β :5,4- β']διφουρανίων. Μέσω αυτής της μεθόδου έχουν παρασκευαστεί συμμετρικά και μη συμμετρικά υποκατεστημένα βενζοδιφουράνια πχ. ο υποκατεστημένος 2,5-διαροϋλο-ρεσορκινολικός διβενζυλαιθέρας **168** παρασκευάστηκε σε δύο στάδια από το **166** μέσω μιας τροποποιημένης Williamson αιθεροποίησης υπό συνθήκες μεταφοράς φάσης, μέσω φωτόλυσης οδηγεί στο κυκλοποιημένο παράγωγο **169** και με ακόλουθη αφυδάτωση δίνει το επιθυμητό βενζοδιφουράνιο **170** (Σχήμα 32)⁵¹.



Σχήμα 32. Σύνθεση βενζοδιφουρανικών παραγώγων μέσω φωτο-κυκλοποίησης.

Ο μηχανισμός που έχει προταθεί για την φωτοκυκλοποίηση του **168** είναι ο εξής: η ακτινοβόληση της ένωσης **168** οδηγεί στον σχηματισμό ενός ενδιάμεσου τύπου διρίζας **I**, η οποία συμβαίνει μέσω της τριπλής κατάστασης του καρβονυλικού χρωμοφόρου, ακολουθούμενη από την απόσπαση των βενζυλοξυ-υδρογόνων από τα καρβονυλικά

οξυγόνα. Αυτό το συμμετρικό τετραριζικό ενδιάμεσο προϊόν μπορεί να υποβληθεί σε 1,5-κυκλοποίηση και 1',5'-κυκλοποίηση αντίστοιχα για να δώσει το **169**, το οποίο με ακόλουθη αφυδάτωση οδηγεί στο βενζοδιφουρανικό παράγωγο **170** (Σχήμα 33)⁵¹.

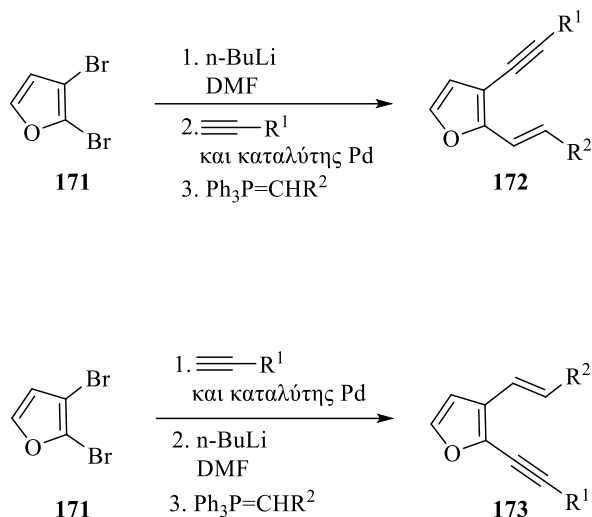


Σχήμα 33. Προτεινόμενος μηχανισμός φωτοκυκλοποίησης.

3.1.2 Σύζευξη συμπλόκων Fischer με διενύνια

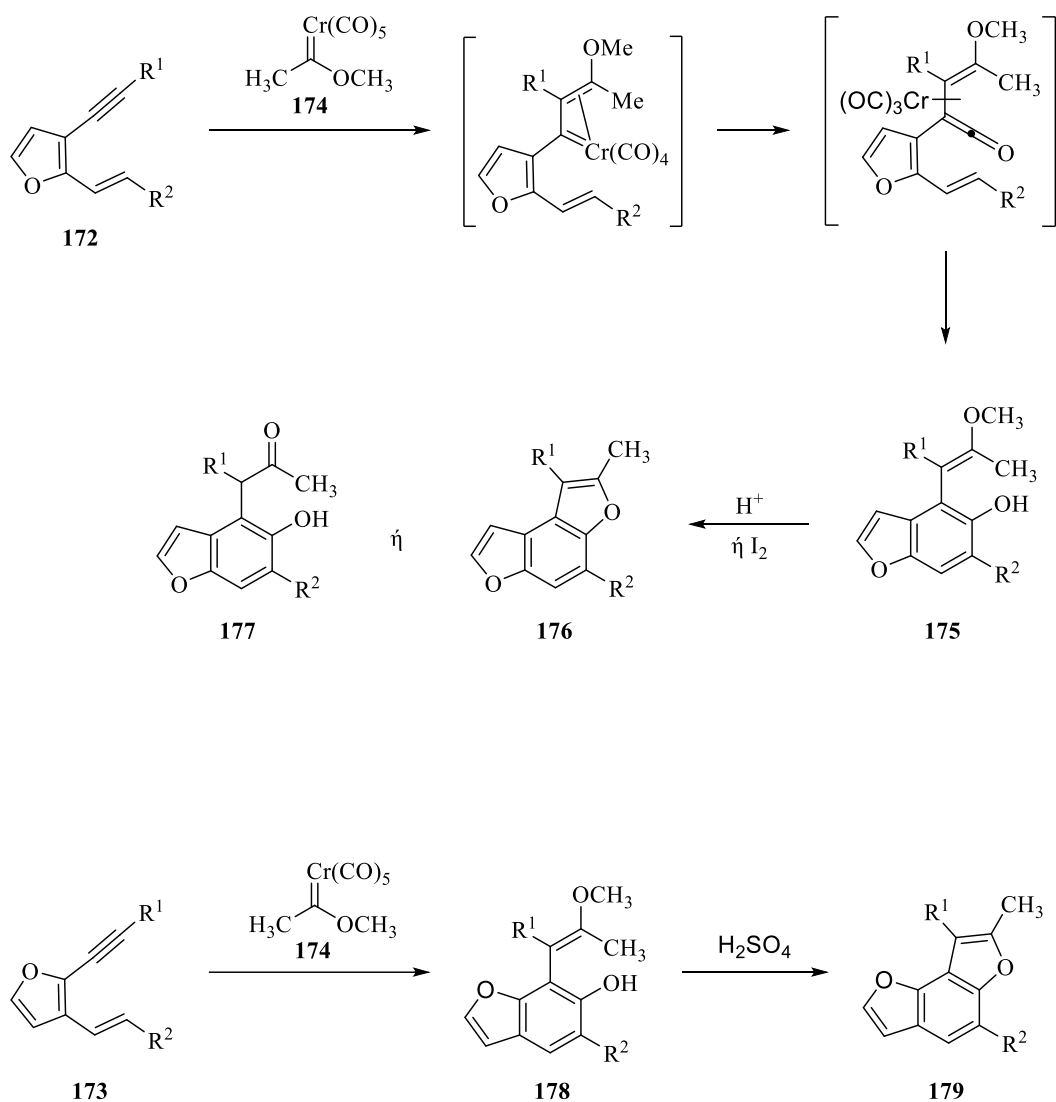
Συνηθέστερα, τα βενζοφουράνια αλλά και τα βενζοδιφουράνια παρασκευάζονται με προσάρτηση ενός ετεροκυκλικού δακτυλίου σε έναν προϋπάρχοντα δακτύλιο βενζολίου. Μια λιγότερο συνηθισμένη προσέγγιση αυτών των τρικυκλικών ενώσεων είναι η προσάρτηση δακτυλίων βενζολίου σε προϋπάρχοντες ετεροκυκλικούς δακτυλίους⁵². Αξιοσημείωτα παραδείγματα του τελευταίου μετασχηματισμού περιλαμβάνουν τη σύζευξη συμπλόκων καρβενίων Fischer με 2-αλκενυλο-3-αλκινυλο-ετεροαρωματικά και 3-αλκενυλο-2-αλκινυλο-ετεροαρωματικά συστήματα. Τα παράγωγα διενυνίου που χρησιμοποιούνται στην συγκεκριμένη συνθετική πορεία παρασκευάζονται από το εύκολα διαθέσιμο 2,3-διβρωμοφουράνιο **171**, το οποίο μετατρέπεται τοποεκλεκτικά στις αντίστοιχες 2-αλκενυλο-3-αλκινυλο-

ετεροαρωματικές **172** και 3-αλκενυλο-2-αλκενυλο-ετεροαρωματικές **173** ενώσεις (Σχήμα 34)⁵². Δεδομένου ότι τόσο η ανταλλαγή αλογόνου-μετάλλου όσο και η καταλυόμενη από παλλάδιο σύζευξη είναι πιο εύκολες για την θέση-2 των φουρανίων, η τοποχημεία καθορίζεται από τη σειρά των σταδίων της φορμυλίωσης και της αλκινυλίωσης.



Σχήμα 34. Σύνθεση ετεροαρωματικών διενυνίων.

Η πρώτη αντίδραση που δοκιμάστηκε, η σύζευξη των **172** και **174** σε διοξάνιο στους 80 °C, απεικονίζεται στο Σχήμα 35. Μετά από επεξεργασία των ακατέργαστων μειγμάτων αντίδρασης με ιώδιο, προέκυψε μείγμα βενζοφουρανίου **176** και κετοφαινόλης **177**. Η κατεργασία της κετοφαινόλης **177** με καταλυτική ποσότητα H_2SO_4 επέφερε την ποσοτική της μετατροπή στο βενζοδιφουράνιο **176**. Εάν το ακατέργαστο μείγμα αντίδρασης από τη σύζευξη καρβενίου-διενυνίου κατεργαστεί μεθειικό οξύ, λαμβάνεται το βενζοδιφουράνιο **176** σε απόδοση 79% ως το μόνο χρωματογραφικά ευκίνητο προϊόν. Η σύζευξη πολυάριθμων ετεροκυκλικών γεφυρωμένων διενυνίων και συμπλόκων καρβενίου δοκιμάστηκε χρησιμοποιώντας βελτιστοποιημένες συνθήκες αντίδρασης (διοξάνιο στους 80 °C και στη συνέχεια κατεργασία μεθειικό οξύ σε θερμοκρασία δωματίου). Σε όλες τις περιπτώσεις, ο σχηματισμός βενζοδιφουρανίου ήταν η αποκλειστική οδός αντίδρασης και η αντίδραση εξελίσσεται αποτελεσματικά για τις ισομερείς ενώσεις των γενικών δομών **172** και **173**⁵².



$R^1 = \text{TMS}, \text{Ph}$

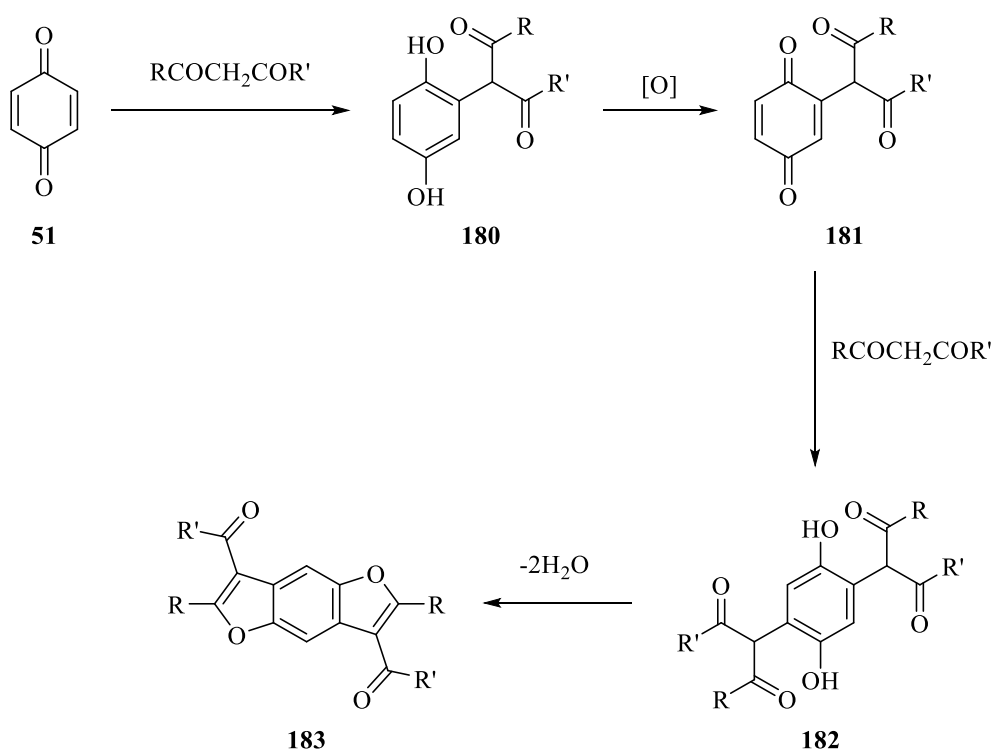
$R^2 = \text{COOMe}, \text{H}, \text{Me}, \text{Ph}, \text{CN}$

Σχήμα 35. Σύνθεση βενζοδιφουρανικών παραγώγων μέσω σύζευξης συμπλόκων Fischer με διενόνια.

3.1.3 Michael προσθήκη 1,4-βενζοκινονών

Οι κινόνες είναι ευρέως διαδεδομένες στη φύση και παράγονται από τη χημική βιομηχανία. Η κύρια πτυχή της εφαρμογής των κινονών είναι η χρησιμοποίησή τους ως οργανικές χρωστικές ουσίες. Η σημασία των κινονών δεν περιορίζεται, ωστόσο, στη χημεία των χρωστικών ουσιών. Ορισμένες κινόνες παρουσιάζουν ενδιαφέρουσες βιολογικές δραστηριότητες. Η πυρηνόφιλη αντίδραση των κινόνων είναι μια χρήσιμη μέθοδος για τη σύνθεση παραγώγων κινόνης και με ακόλουθες αντιδράσεις

κυκλοποίησης μπορούν να οδηγήσουν σε βενζοδιφουρανικά παράγωγα. Η τοποεκλεκτικότητα κατά το σχηματισμό διυποκατεστημένων προϊόντων μέσω της προσθήκης Michael της 1,4-βενζοκινόνης με πυρηνόφιλα έχει διερευνηθεί ευρέως. Τα αποτελέσματα δείχνουν ότι τα πυρηνόφιλα προσβάλλουν κυρίως την 5 θέση των 1,4-βενζοκινονών που φέρουν υποκαταστάτη δότη και την 3 θέση των 1,4-βενζοκινονών που φέρουν υποκαταστάτη δέκτη⁵³. Για παράδειγμα, οι αντιδράσεις της 1,4-βενζοκινόνης με ορισμένες ενώσεις που διαθέτουν μία ενεργοποιημένη μεθυλενική ομάδα δίνουν 2,5-διυποκατεστημένα προϊόντα. Οι Wood και King ανέφεραν ότι η προσθήκη Michael της 1,4-βενζοκινόνης **51** με 1,3-δικαρβονυλικές ενώσεις παρήγαγε 2,5-διυποκατεστημένη υδροκινόνη **182**, η οποία με αφυδάτωση και επακόλουθη κυκλοποίηση δίνει τα βενζοδιφουρανικά παράγωγα **183** (Σχήμα 36)⁵³.

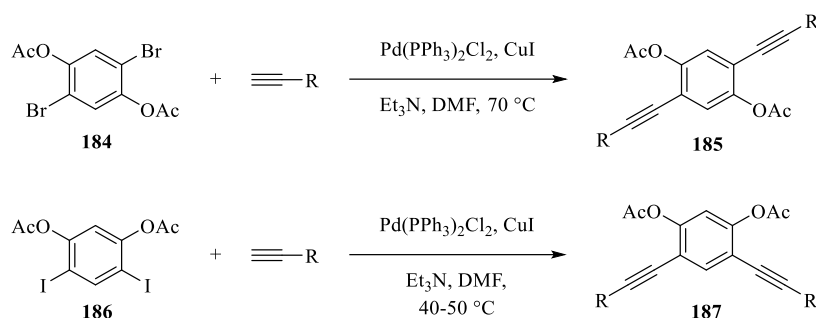


Σχήμα 36. Σύνθεση βενζοδιφουρανικών παραγώγων μέσω Michael προσθήκης.

3.1.4 Διπλή κυκλοποίηση διακετοξυ-διαλκινυλοβενζολίων

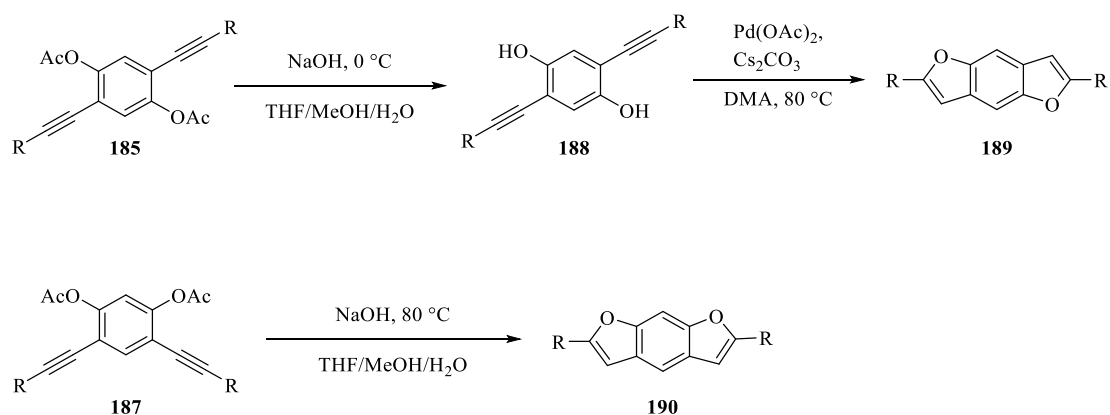
Οι προσθήκες ετεροατομικών πυρηνόφιλων σε ακόρεστους δεσμούς άνθρακα-άνθρακα είναι σημαντικές αντιδράσεις καθώς τέτοιες ενδομοριακές προσθήκες είναι αποτελεσματικές για την δημιουργία ετεροκυκλικών ενώσεων. Για παράδειγμα, η καταλυόμενη από μέταλλα ή βάσεις διπλή κυκλοποίηση διυδροξυ- και διακετοξυ-διαλκινυλοβενζολίων αποτελεί μια αποτελεσματική συνθετική μέθοδο για την

παρασκευή βενζοδιφουρανίων. Ως αρχικές ενώσεις χρησιμοποιούνται το διβρωμίδιο **184** και το διωδίδιο **186** τα οποία μέσω σύζευξης Sonogashira με τα τελικά αλκίνια δίνουν τα αντίστοιχα προϊόντα **185** και **187** σε καλές αποδόσεις (Σχήμα 37)⁵⁴.



Σχήμα 37. Σύνθεση διυποκατεστημένων διαλκινυλοβενζολίων.

Έχει παρατηρηθεί ότι με τη χρήση καταλύτη παλλαδίου και πιο συγκεκριμένα $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ επιτυγχάνεται η καλύτερη απόδοση στην αντίδραση διπλής κυκλοποίησης των διυδροξυ-διαλκινυλοβενζολίων **188** προς τα διφουρανικά παράγωγα **189**. Ωστόσο έχει ενδιαφέρον το γεγονός ότι η υδρόλυση των διακετοξυ-υποκατεστημένων ενώσεων **185** και **187** λαμβάνει χώρα στους 0 °C για να δώσει τα αντίστοιχα προϊόντα διπλής υδρόλυσης, όταν όμως η αντίδραση διεξαχθεί στους 80 °C λαμβάνει χώρα μια αντίδραση υδρόλυσης – διπλής κυκλοποίησης ενός σταδίου σε καλές αποδόσεις (Σχήμα 38)⁵⁴.

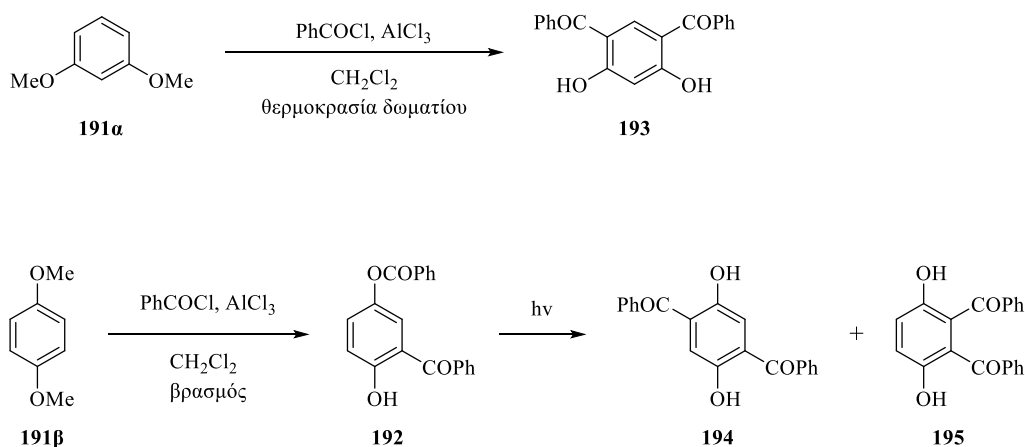


Σχήμα 38. Σύνθεση βενζοδιφουρανικών παραγώγων από διακετοξυ-διαλκινυλοβενζόλια.

3.1.5 Αφυδατική κυκλοποίηση

Μια σημαντική μέθοδος σύνθεσης διαφόρων παραγώγων βενζοδιφουρανίου είναι ο ενδομοριακός σχηματισμός φουρανίου ξεκινώντας από κατάλληλα υποκατεστημένες

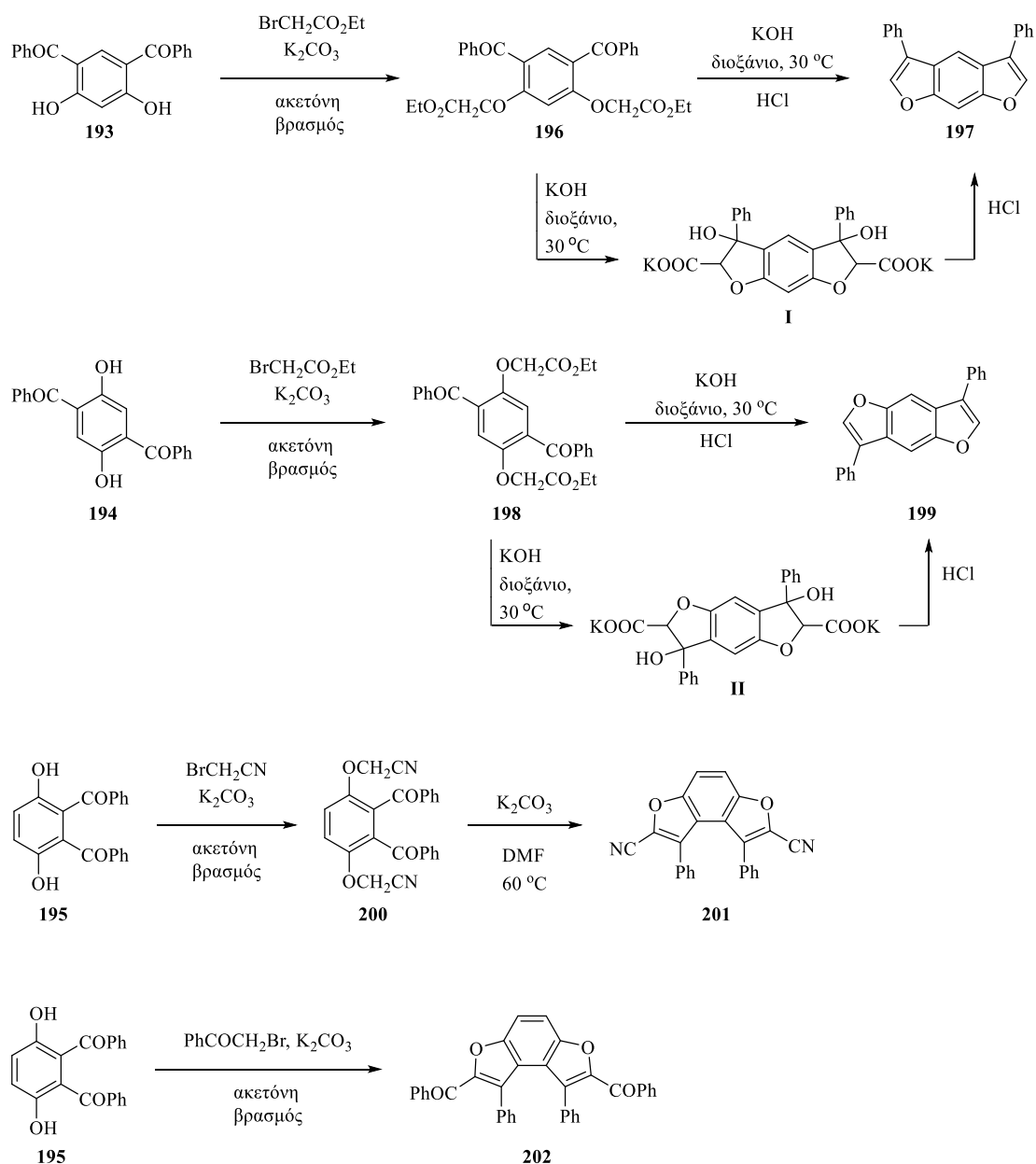
ενώσεις αρενίου μέσω αφυδατικής κυκλοποίησης α -αρυλοξυκαρβονυλικών ενώσεων. Για την αποτελεσματική σύνθεση υποκατεστημένων βενζοδιφουρανίων, η διαθεσιμότητα των αντίστοιχων αρχικών ενώσεων και οι εύκολες μέθοδοι αντίδρασης αφυδατικής κυκλοποίησης των πρόδρομων ουσιών αποτελούν τους βασικούς παράγοντες. Τα ισομερή διυδροξυδιβενζοϋλοβενζόλια **193-195**, οι αρχικές ενώσεις για τη σύνθεση των βενζοδιφουρανίων, παρασκευάστηκαν σύμφωνα με το Σχήμα 39. Η αντίδραση του 1,3-διμεθοξυβενζολίου **191α** με βενζοϋλοχλωρίδιο παρουσία τριχλωριούχου αργιλίου παρήγαγε 1,5-διβενζοϋλο-2,4-διυδροξυβενζόλιο **193** σε απόδοση 35%. Το 2,5-διβενζοϋλο-1,4-διυδροξυβενζόλιο **194** και το 2,3-διβενζοϋλο-1,4-διυδροξυβενζόλιο **195** ελήφθησαν σε δύο στάδια από το 1,4-διμεθοξυβενζόλιο **191β** το οποίο στο πρώτο στάδιο, παρουσία AlCl_3 αντέδρασε με το βενζοϋλοχλωρίδιο και οδήγησε στο **192**, το οποίο στην συνέχεια μέσω μιας φωτο-Fries μετάθεση οδήγησε στα ισομερή **194** και **195**⁵⁵.



Σχήμα 39. Σύνθεση διυδροξυδιβενζοϋλοβενζολίων.

Ανάλογα με τον α -υποκαταστάτη στο αλκυλαλογονίδιο, οι αντιδράσεις των **193** και **194** με αλκυλαλογονίδια παρουσία K_2CO_3 σε ακετόνη είτε σταματούν στο στάδιο της αλκυλίωσης είτε προχωρούν περαιτέρω στο στάδιο της κυκλοποίησης/αφυδάτωσης. Όταν ο α -υποκαταστάτης είναι αιθοξυκαρβονύλιο, τα διαλκοξυδιβενζοϋλοβενζόλια **196** και **198** λαμβάνονται με βρασμό σε ακετόνη. Η κατεργασία των **196** και **198** με KOH σε διοξάνιο στους 30 °C παρήγαγε τα **I** και **II**, αντίστοιχα. Η οξύνιση των αλάτων **I** και **II** με υδατικό διάλυμα HCl οδήγησε σε αποκαρβοξυλιωτική αφυδροξυλίωση για την παροχή βενζοδιφουρανικών παραγώγων **197** και **199** αντίστοιχα (Σχήμα 40)⁵⁵. Για το κυανοπαράγωγο **201**, απομονώθηκε το αλκυλιωμένο ενδιάμεσο προϊόν **200** και η

κυκλοποίηση/αφυδάτωση του ενδιάμεσου προϊόντος έδωσε το επιθυμητό προϊόν με συνολική απόδοση 69-83%, ενώ για το **202**, οι αντιδράσεις αλκυλίωσης και αφυδατικής κυκλοποίησης προχώρησαν σε ένα στάδιο με βρασμό σε ακετόνη για να δώσουν το αντίστοιχο βενζοδιφουρανικό παράγωγο σε αποδόσεις 85-97% (Σχήμα 40)⁵⁵.

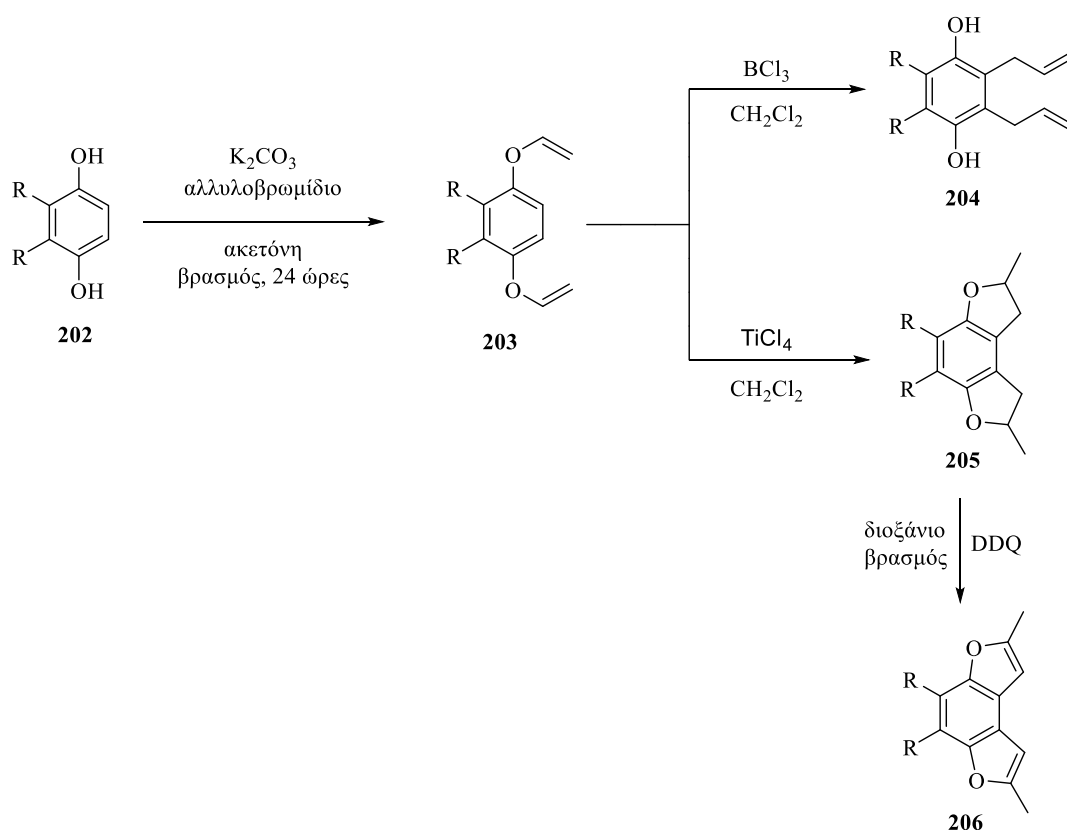


Σχήμα 40. Σύνθεση βενζοδιφουρανικών παραγώγων μέσω αφυδατικής κυκλοποίησης.

3.1.6 Διπλή μετάθεση Claisen

Όπως αναφέρθηκε και προηγουμένως, η μετάθεση Claisen αποτελεί ένα σημαντικό εργαλείο για τη σύνθεση βενζοφουρανίων. Αντίστοιχα και στη σύνθεση

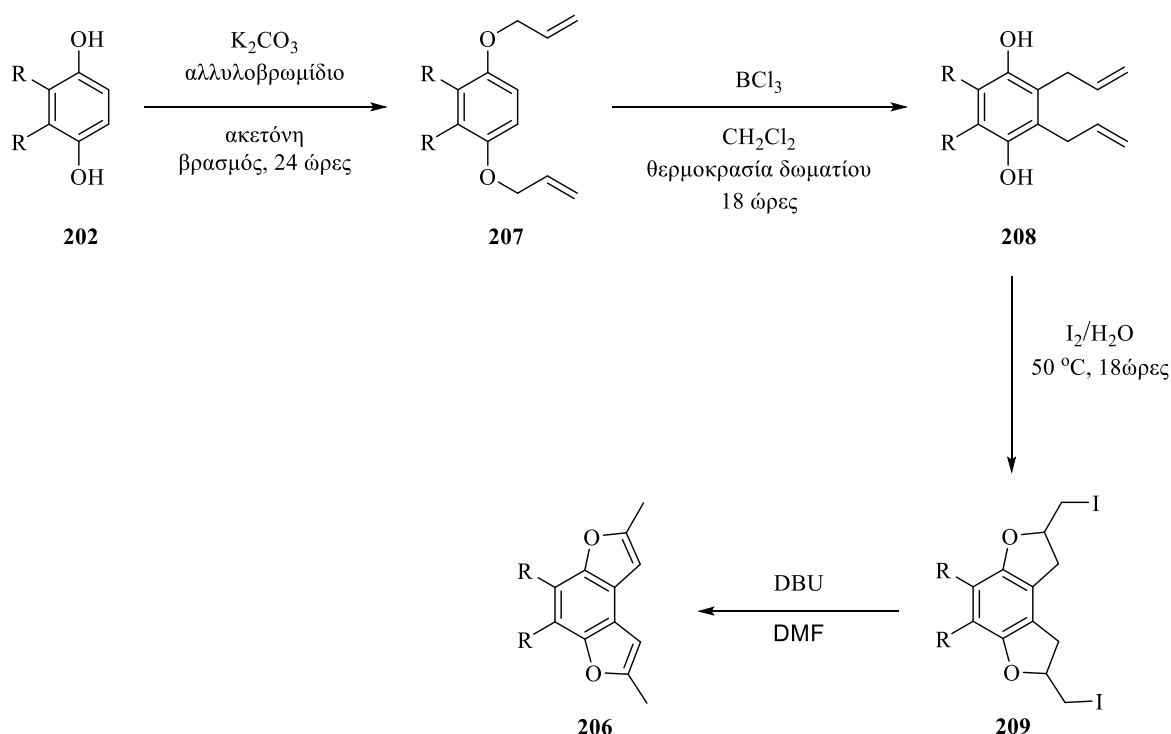
βενζοδιφουρανίων η διπλή μετάθεση Claisen αποτελεί ένα σημαντικό στάδιο, καθώς μέσω αυτής της μεθόδου επιτυγχάνεται ο σχηματισμός δεσμών άνθρακα – άνθρακα. Στην περίπτωση της σύνθεσης βενζοφουρανίων (βλ. Σχήμα 26), η αντίδραση λαμβάνει χώρα σε συνθήκες υψηλής θερμοκρασίας και σε διαλύτες υψηλού βρασμού. Στην περίπτωση όμως της σύνθεσης των βενζοδιφουρανίων τέτοιες συνθήκες αντίδρασης οδηγούν συνήθως σε θερμική αποσύνθεση των προϊόντων – στόχων και για τον λόγο αυτό έχει προταθεί η καταλυόμενη από οξύ κατά Lewis διπλή μετάθεση Claisen, όπου οι συνθήκες της αντίδρασης είναι πιο ήπιες. Για παράδειγμα δις-αλλυλίωση της υδροκινόνης **202** οδηγεί στο **203**, το οποίο με ακόλουθη κατεργασία με οξύ κατά Lewis οδηγεί στο προϊόν διπλής μετάθεσης Claisen **204**. Στην περίπτωση όμως που η αντίδραση καταλύεται από TiCl_4 , σε διαλύτη CH_2Cl_2 , στους 0°C για 6 ώρες, εκτός από την μετάθεση Claisen λαμβάνει χώρα ακόλουθη ενδομοριακή κυκλοποίηση και το δις-διυδροβενζοδιφουρανικό παράγωγο **205** λαμβάνεται ως κύριο προϊόν (Σχήμα 41)⁵⁶.



Σχήμα 41. Σύνθεση βενζοδιφουρανίων μέσω διπλής μετάθεσης Claisen.

Η οξείδωση του **205** με 2,3-διχλωρο-5,6-δικυανο-βενζοκινόνη (DDQ) σε διοξάνιο με βρασμό αναμένεται να οδηγήσει στο βενζοδιφουράνιο **206** (Σχήμα 41). Το πρόβλημα όμως αυτής της κατεργασίας με DDQ είναι ότι ο έλεγχος της αντίδρασης καθίσταται

ιδιαίτερα δύσκολος, καθώς ο σχηματισμός μιας πληθώρας παραπροϊόντων ελαχιστοποιεί την απόδοση της αντίδρασης και κατ' επέκταση η απομόνωση του επιθυμητού προϊόντος είναι σχεδόν αδύνατη⁵⁶. Για την επίλυση αυτού του προβλήματος προτείνεται μία παραλλαγή στη σύνθεση βενζοδιφουρανίων μέσω της διπλής μετάθεσης Claisen,. Πιο συγκεκριμένα, αλλυλίωση της υδροκινόνης **202** με κατεργασία με ανθρακικό κάλιο και αλλυλοβρωμίδιο σε ακετόνη υπό ανάδευση για 24 ώρες μπορεί να παράγει **207**. Η διπλή αναδιάταξη Claisen του **207** οδηγεί στην υδροκινόνη **208**, η οποία αντιδρά με περίσσεια ιωδίου και νερό και θερμαίνεται στους 50 °C για 18 ώρες για να προκύψει το δις-διυδροβενζοδιφουράνιο **209** σε απόδοση 65% μετά από ενδομοριακή κυκλοποίηση. Η απομάκρυνση ιωδίου με βρασμό σε διμεθυλοφορμαμίδιο παρουσία 1,8-διαζαδικυκλο[5.4.0]ενδεκ-7-ενίου (DBU) οδηγεί στην επιθυμητή ένωση βενζοδιφουρανίου **206** σε απόδοση 73% μετά από καθαρισμό (Σχήμα 42)⁵⁶.

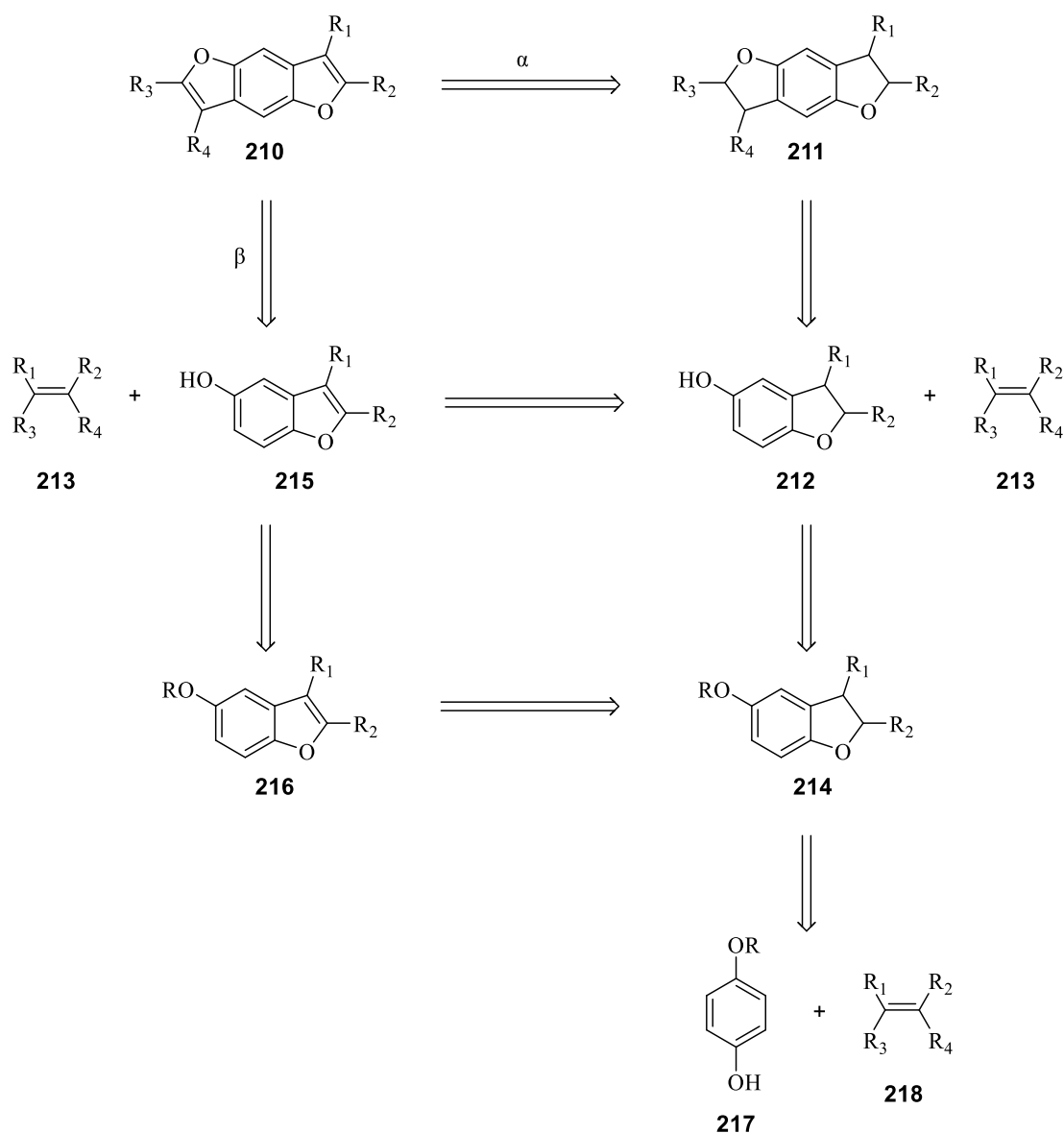


Σχήμα 42. Σύνθεση βενζοδιφουρανίων μέσω ιωδοκυκλοποίησης.

II. ΣΥΖΗΤΗΣΗ – ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

1. Σκοπός

Σκοπός της συγκεκριμένης έρευνας είναι η μελέτη αντιδράσεων οξειδωτικής κυκλοπροσθήκης υποκατεστημένων φαινολών με αλκένια, με στόχο την σύνθεση βενζοδιφουρανίων και βενζοδιυδροφουρανίων. Μια πιθανή ρετροσυνθετική ανάλυση των οποίων παρουσιάζεται στο Σχήμα 43. Τα τετραϋποκατεστημένα βενζοδιφουράνια **210** μπορούν να προκύψουν είτε από την αρωματοποίηση των αντίστοιχων βενζοδιυδροφουρανίων **211** (οδός α), είτε από την οξειδωτική κυκλοπροσθήκη των φαινολικών παραγώγων **215** με τα αντίστοιχα αλκένια **213** (οδός β).



Σχήμα 43. Ρετροσυνθετική πορεία.

Τα βενζοδιιδροφουράνια **211** προέρχονται από την οξειδωτική κυκλοπροσθήκη των φαινολών **212** με τα αντίστοιχα αλκένια **213**. Οι φαινόλες **212** προκύπτουν από την αποπροστασία της αιθερικής ομάδας των εκάστοτε διυδροβενζοφουρανίων **214**, τα οποία με την σειρά τους προέρχονται από την οξειδωτική κυκλοπροσθήκη των π-υποκατεστημένων φαινολών με τα αλκένια **218**. Οι βενζοφουρανικές φαινόλες **215** μπορούν να προκύψουν είτε από την αρωματοποίηση των φαινολών **212**, είτε από την αποπροστασία της αιθερικής ομάδας των βενζοφουρανίων **216**. Τα βενζοδιφουράνια **216** προέρχονται από την αρωματοποίηση των αντίστοιχων βενζοδιιδροφουρανίων **214**, τα οποία με την σειρά τους προέρχονται από την οξειδωτική κυκλοπροσθήκη των π-υποκατεστημένων φαινολών **217** με τα αλκένια **218**.

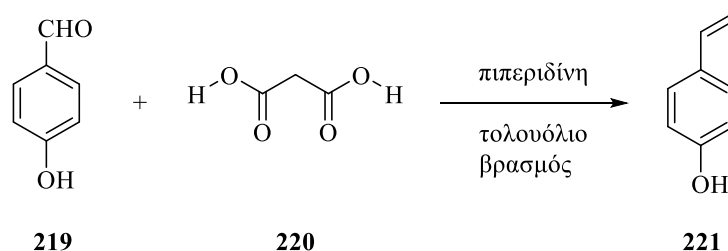
2. Σύνθεση αρχικών αντιδραστηρίων

Για την σύνθεση βενζοφουρανίων και βενζοδιφουρανίων χρησιμοποιήθηκαν ως αρχικά αντιδραστήρια, διάφορες υποκατεστημένες φαινόλες και αλκένια. Κάποια από αυτά τα αντιδραστήρια ήταν εμπορικά διαθέσιμα ενώ κάποια άλλα παρασκευάστηκαν εργαστηριακά για την επίτευξη των ερευνητικών μας στόχων.

2.1 Σύνθεση υποκατεστημένων φαινολών

Σύνθεση π-βινυλοφαινόλης

Η π-βινυλοφαινόλη **221** είναι ένα εμπορικά διαθέσιμο αντιδραστήριο το οποίο όμως λόγω του μεγάλου κόστους του, συντέθηκε στο εργαστήριο μέσω της αντίδραση Knoevenagel. Πρόκειται για μια αντίδραση συμπύκνωσης της π-υδροξυβενζαλδεΰδης **219** και του μαλονικού οξέος **220**, ακολουθούμενη από αποκαρβοξυλίωση. Σε ένα μίγμα π-υδροξυβενζαλδεΰδης **219** και μαλονικού οξέος **220**, προστίθεται υγρή πιπεριδίνη και το μίγμα της αντίδρασης βράζεται σε διαλύτη τολουόλιο. Η π-βινυλοφαινόλη **221** απομονώνεται με χρωματογραφία στήλης (Σχήμα 44)⁵⁷.

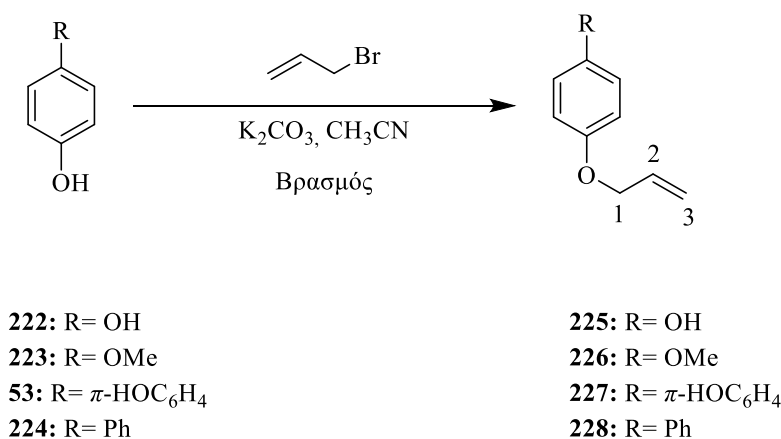


Σχήμα 44. Σύνθεση π-βινυλοφαινόλης.

Η δομή της π-βινυλοφαινόλης **221** ταυτοποιήθηκε με ^1H και ^{13}C NMR. Στο φάσμα ^1H NMR εμφανίζονται τα χαρακτηριστικά τρία βινυλικά υδρογόνα, με τη μορφή δύο διπλών σημάτων σε δ 5.17 ppm (1 πρωτόνιο), 5.65 ppm (1 πρωτόνιο) και μιας πολλαπλής κορυφής σε δ 6.77-6.65 ppm (1 πρωτόνιο). Τα τέσσερα αρωματικά πρωτόνια εμφανίζονται με τη μορφή ενός συστήματος AA'BB' σε δ 7.34 ppm και 6.87 ppm (4 πρωτόνια). Επίσης στο φάσμα ^{13}C NMR φαίνεται η χαρακτηριστική κορυφή του άνθρακα που φέρει το υδροξύλιο ως μία κορυφή στα 155.6 ppm, οι δύο άνθρακες της βινυλικής ομάδας ως δύο κορυφές στα 136.3 ppm και 111.5 ppm, ο άνθρακας του δακτυλίου που φέρει την βινυλική ομάδα ως μία κορυφή στα 130.5 ppm και οι τέσσερις μη υποκατεστημένοι άνθρακες του βενζολικού δακτυλίου ως δύο κορυφές στα 127.6 ppm και 115.5 ppm αντίστοιχα.

Σύνθεση O-προστατευμένων φαινολών

Ένα μίγμα του αλλυλοβρωμιδίου και των εκάστοτε φαινολών **53** και **222-224** βράζεται για 24 ώρες σε διαλύτη ακετονιτρίλιο παρουσία άνυδρου ανθρακικού καλίου, για να προκύψουν τα αντίστοιχα αλλυλοξυ-υποκατεστημένα προϊόντα **225-228** τα οποία απομονώνονται με χρωματογραφία στήλης υπό κενό (Σχήμα 45)³⁴.

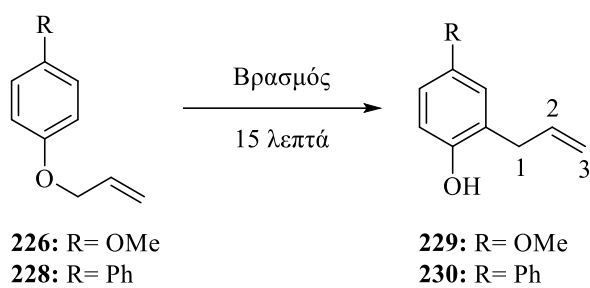


Σχήμα 45. Σύνθεση π-υποκατεστημένων αλλυλοφαινυλαιθέρων.

Οι ενώσεις **225-228** ταυτοποιήθηκαν με φάσματα NMR. Στο φάσμα ^1H NMR η αλλυλομάδα παρουσιάζει κάποιες χαρακτηριστικές κορυφές, οι οποίες οδηγούν στην ταυτοποίηση των προϊόντων. Για παράδειγμα στο φάσμα του **226** παρατηρείται μια πολλαπλή κορυφή σε δ 6.12-6.02 ppm η οποία αντιστοιχεί στο ένα βινυλικό πρωτόνιο που συνδέεται με τον C₂. Τα δύο βινυλικά πρωτόνια που αντιστοιχούν στον C₃

εμφανίζονται, το ένα ως μια διπλή διπλής σε δ 5.42 ppm και το άλλο αντίστοιχα ως μια διπλή διπλής σε δ 5.29 ppm. Τα δύο πρωτόνια του C₁ της αλλυλομάδας εμφανίζονται ως μια διπλή κορυφή σε δ 4.51 ppm. Τα τρία πρωτόνια της μεθοξομάδας εμφανίζονται ως μια απλή κορυφή σε δ 3.70 ppm και τα πρωτόνια του αρωματικού δακτυλίου εμφανίζονται ως ένα AA'BB' σύστημα τεσσάρων πρωτονίων σε δ 6.88 ppm και 6.84 ppm. Στο φάσμα ¹³C NMR εμφανίζονται 8 κορυφές όπως είναι αναμενόμενο και σε αυτό που αξίζει να δοθεί προσοχή για την μετέπειτα μετάθεση Claisen είναι το σήμα του C₁ σε δ 69.5(-) ppm.

Οι αλλυλαιθέρες **226** και **228** βράζονται για 15 λεπτά, προκειμένου να λάβει χώρα η μετάθεση Claisen της αλλυλομάδας, δηλαδή η αποπροστασία της ομάδας του υδροξυλίου ώστε να προκύψουν οι αντίστοιχες φαινόλες **220** και **221** (Σχήμα 46)³⁴.



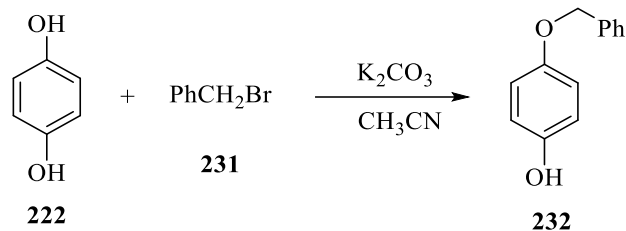
Σχήμα 46. Μετάθεση Claisen των π-υποκατεστημένων αλλυλοφαινυλαιθέρων.

Τα προϊόντα της μετάθεσης Claisen **220** και **221** ταυτοποιήθηκαν επίσης με φάσματα NMR. Χρησιμοποιώντας ως παράδειγμα, τη δομή της ένωσης **226**, μπορεί να επιβεβαιωθεί μέσω φασμάτων ¹H NMR, ¹³C NMR και DEPT 135. Είναι χαρακτηριστικό ότι τα δύο πρωτόνια του C₁ της αλλυλομάδας του **226**, πριν λάβει χώρα η μετάθεση Claisen εμφανίζονται ως μια διπλή κορυφή σε δ 4.51 ppm, ενώ στο προϊόν **229**, μετά τη μετάθεση Claisen, τα δύο αυτά πρωτόνια εμφανίζονται ως μία διπλή κορυφή αλλά σε δ 3.42 ppm. Αντίστοιχη μετατόπιση παρατηρείται και στο φάσμα ¹³C NMR, καθώς για το **226** ο C₁ εμφάνιζε μία κορυφή σε δ 69.5(-) ppm, ενώ στο **229** ο C₁ εμφανίζει κορυφή σε δ 35.1(-) ppm.

Σύνθεση π-βενζυλοξυφαινόλης

Η σύνθεση της π-βενζυλοξυφαινόλης λαμβάνει χώρα αντίστοιχα όπως η σύνθεση *O*-αλλυλιωμένων φαινολών που περιγράφηκε προηγουμένως (βλ. Σχήμα 45). Ένα μίγμα της υδροκινόνης **222** και βενζυλοβρωμιδίου **231** βράζεται για 24 ώρες, σε διαλύτη

ακετονιτρίλιο, παρουσία άνυδρου ανθρακικού καλίου. Το αντίστοιχο προϊόν **232** απομονώνονται με χρωματογραφία στήλης υπό κενό (Σχήμα 47).



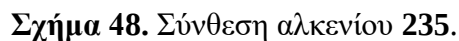
Σχήμα 47. Σύνθεση *π*-βενζυλοξυφαινόλης.

Το προϊόν της αντίδρασης ταυτοποιήθηκε μέσω φασμάτων ^1H και ^{13}C NMR. Στο φάσμα ^1H NMR παρατηρείται μια χαρακτηριστική κορυφή απλή κορυφή (2 πρωτόνια) σε δ 5.04 ppm που αντιστοιχεί στα δύο βενζυλικά υδρογόνα, τα τέσσερα αρωματικά πρωτόνια του διυποκατεστημένου βενζολικού δακτυλίου εμφανίζονται με τη μορφή ενός συστήματος AA'BB' σε δ 6.89 ppm και 6.78 ppm, τα 5 αρωματικά πρωτόνια της βενζυλομάδας εμφανίζονται ως τρεις πολλαπλές κορυφές σε δ 7.46-7.43 ppm (2 πρωτόνια), δ 7.42-7.39 ppm (2 πρωτόνια) και δ 7.36-7.33 ppm (1 πρωτόνιο) και τέλος, το υδρογόνο του υδροξυλίου εμφανίζεται ως μια απλή κορυφή σε δ 4.53 ppm.

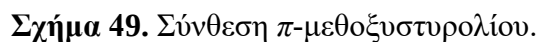
2.2 Σύνθεση αλκενίων

Σύνθεση 1-μεθυλο-4-(προπ-1-εν-1-υλο)βενζόλιο

Η εργαστηριακή σύνθεση του αλκενίου **235** επιτεύχθηκε μέσω της αντίδρασης Wittig της *π*-μεθυλοβενζαλδεΐδης **233** και του αιθυλοτριφαινυλο-φωσφονιακού άλατος του ιωδίου **234**, παρουσία *t*-βουτοξειδίου του καλίου σε διαλύτη τετραϋδροφουράνιο. Η αντίδραση λαμβάνει χώρα σε θερμοκρασία δωματίου και ατμόσφαιρα αζώτου (Σχήμα 48). Το γεγονός ότι η αντίδραση Wittig λαμβάνει χώρα υπό ελεγχόμενες συνθήκες και σε ήπια αλκαλικό περιβάλλον, αλλά και με εύκολα προσβάσιμα αντιδραστήρια, την καθιστά ένα πολύ χρήσιμο εργαλείο στην οργανική σύνθεση⁵⁸. Ωστόσο το προϊόν της αντίδρασης λαμβάνεται ως ένα μίγμα *cis* και *trans* ισομερών, του οποίου δεν είναι δυνατός ο διαχωρισμός, κάτι το οποίο όμως δεν αποτέλεσε εμπόδιο στην συγκεκριμένη έρευνα καθώς στις αντιδράσεις οξειδωτικής κυκλοπροσθήκης των υποκατεστημένων φαινολών με το αλκένιο **227** που διεξήχθησαν, παρατηρήθηκε μέσω των τιμών των σταθερών σύζευξης ότι το *trans*-ισομερές ήταν το μόνο που αντιδρούσε.

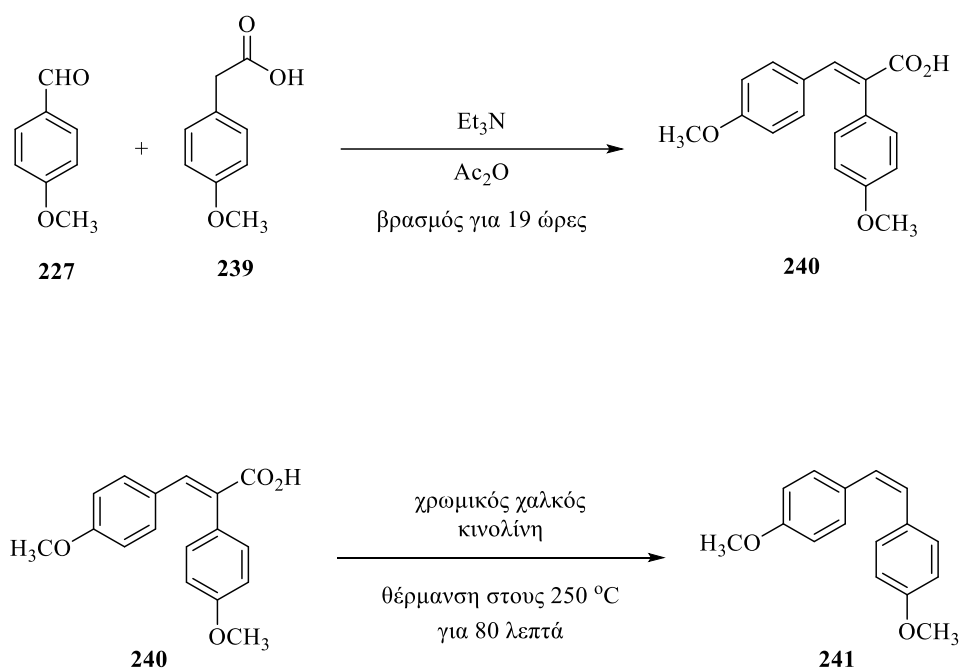


Το *π*-μεθοξυστυρόλιο **239**, συντέθηκε στο εργαστήριο μέσω μιας αντίδραση Perkin-Doebner. Ένα μίγμα της ανισαλδεϋδης **236** και μαλονικού οξέος **220** σε πυριδίνη και πιπεριδίνη θερμαίνεται σε υδατόλουτρο και στη συνέχεια βράζεται σε ελαιόλουτρο. Με οξύνιση, με πυκνό υδροχλώριο, παραλαμβάνεται το *trans* *π*-μεθοξυκινναμωμικό οξύ **237**. Στη συνέχεια ένα μίγμα του *trans* *π*-μεθοξυκινναμωμικού οξέος **237**, άνυδρου θειϊκού χαλκού, υδροκινόνης και κινολίνης αποστάζεται σε θερμοκρασία ≤ 210 °C οδηγώντας στο *π*-μεθοξυστυρόλιο **238** (Σχήμα 49)⁵⁹.



Το *cis*-4,4'-διμεθοξυστιλβένιο παρασκευάστηκε εργαστηριακά μέσω της συμπύκνωσης Perkin και με ακόλουθη αποκαρβοξυλίωση του προϊόντος συμπύκνωσης. Η συμπύκνωση Perkin λαμβάνει χώρα μεταξύ βενζαλδεϋδών και φαινολοξικών οξέων και οδηγεί στον σχηματισμό α -αρυλοκιναμικών οξέων⁶⁰. Για τη σύνθεση του *cis*-4,4'-διμεθοξυστιλβενίου, ένα μίγμα π -μεθοξυβενζαλδεϋδης **236**, π -

μεθυλο-φαινυλοοξικού οξέος **239**, τριαιθυλαμίνης και οξικού ανυδρίτη, βράζεται για 19 ώρες και στην συνέχεια ακολουθεί απόσταξη με υδρατμούς έως ότου το απόσταγμα να γίνει διαυγές. Το μίγμα της αντίδρασης αφού έρθει σε θερμοκρασία δωματίου διηθείται και λαμβάνεται στερεό α -(π -μεθοξυφαινυλο)- π -μεθοξυκιναμονικό οξύ **240**. Στη συνέχεια ένα μίγμα του **240**, κινολίνης και χρωμικού χαλκού θερμαίνεται στους 250 °C για 80 λεπτά, ακολουθεί οξύνιση με υδατικό διάλυμα HCl 20%, εκχύλιση με διαιθυλαιθέρα και πλύση της αιθερικής στοιβάδας με NaCO₃. Το *cis*-4,4'-διμεθοξυστιλβένιο **241** απομονώνεται με χρωματογραφία στήλης υπό κενό (Σχήμα 50).



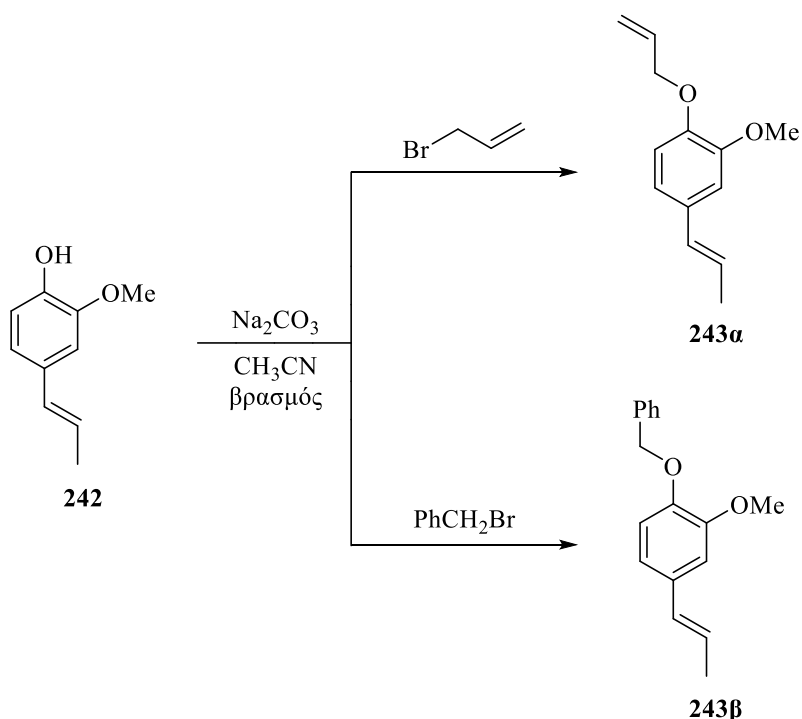
Σχήμα 50. Σύνθεση *cis*-4,4'-διμεθοξυστιλβενίου.

Η δομή του *cis*-4,4'-διμεθοξυστιλβενίου ταυτοποιήθηκε με ¹H NMR φάσμα στο οποίο εμφανίζεται η χαρακτηριστική κορυφή των μεθόξυ ομάδων σε δ 3.86 ppm (6 πρωτόνια). Τα δύο υδρογόνα του διπλού δεσμού, εμφανίζονται με τη μορφή μιας απλής κορυφής σε δ 6.90 ppm (2 πρωτόνια). Τα οχτώ αρωματικά πρωτόνια εμφανίζονται με τη μορφή ενός συστήματος AA'BB' σε δ 7.45 ppm και 6.95 ppm (8 πρωτόνια).

Σύνθεση *O*-προστατευμένων παραγώγων ισοευγενόλης

Τα παράγωγα ισοευγενόλης **243a** και **243b** παρασκευάστηκαν αντίστοιχα όπως οι π -υποκατεστημένοι αλλυλοφαινυλαιθέρες (βλ. Σχήμα 45) και η π -βενζυλοξυφαινόλη (βλ. Σχήμα 47). Ένα μίγμα ισοευγενόλης **242** και αλλυλοβρωμιδίου βράζεται για 24 ώρες, σε διαλύτη ακετονιτρίλιο, παρουσία άνυδρου ανθρακικού καλίου. Το προϊόν **243a**

απομονώνεται με χρωματογραφία στήλης υπό κενό. Η ίδια ακριβώς πορεία ακολουθείται και για την σύνθεση του **243β**, με αντικατάσταση όμως του αλλυλοβρωμιδίου με βενζυλοβρωμίδιο (Σχήμα 51). Με την προστασία της υδροξυλομάδας και στις δυο περιπτώσεις, τα δύο παράγωγα της ισοευγενόλης **243α** και **243β** μπορούν να δράσουν πλέον, μόνο ως αλκένια σε οξειδωτικές κυκλοπροσθήκες με φαινόλες και να αποφευχθούν ανταγωνιστικές αντιδράσεις, όπου οι ισοευγενόλη θα δρούσε και ως φαινόλη. Τα δύο προϊόντα προστασίας **243α** και **243β** ταυτοποιήθηκαν με φάσματα ^1H και ^{13}C NMR.



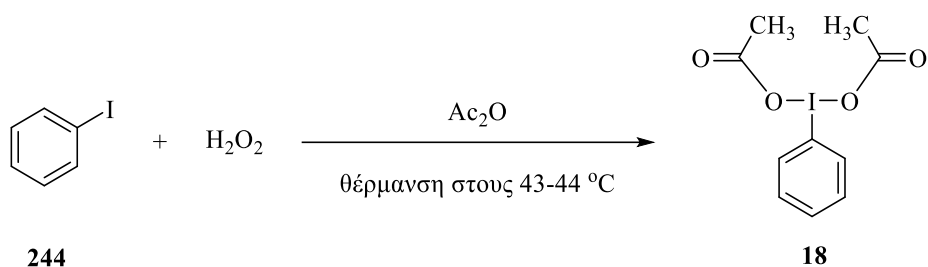
Σχήμα 51. Σύνθεση *O*-προστατευμένων παραγώγων ισοευγενόλης.

2.3 Σύνθεση οξειδωτικών αντιδραστηρίων

Για τη μελέτη της οξειδωτικής κυκλοπροσθήκης υποκατεστημένων φαινολών με αλκένια, δοκιμάστηκαν διάφορες ενώσεις ως οξειδωτικά αντιδραστήρια, οι οποίες είτε ήταν εμπορικά διαθέσιμες, είτε παρασκευάστηκαν εργαστηριακά. Τα δύο οξειδωτικά αντιδραστήρια που συντέθηκαν εργαστηριακά ήταν το (διακετοξυ)ιωδοβενζόλιο (PIDA) και το δις(τριφθοροακετοξυ)ιωδοβενζόλιο (PIFA), το οποίο αποδείχθηκε ότι είχε την καλύτερη εφαρμογή στο πλήθος των αντιδράσεων οξειδωτικής κυκλοπροσθήκης που δοκιμάστηκαν και τις καλύτερες αποδόσεις.

Σύνθεση (διακετοξυ)ιωδοβενζολίου

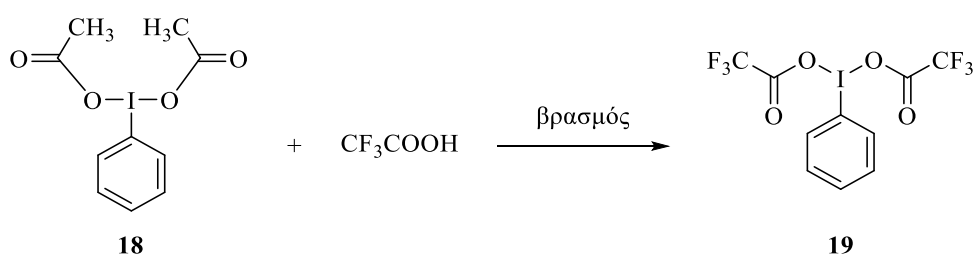
Για τη σύνθεση του PIDA⁶¹, ως αρχικά αντιδραστήρια χρησιμοποιούνται ο οξικός ανυδρίτης και το υπεροξείδιο του υδρογόνου, διάλυμα των οποίων θερμαίνεται σε υδατόλουτρο στους 43-44 °C για 4 ώρες, στην συνέχεια προστίθεται ιωδοβενζόλιο **244** και το προκύπτον διάλυμα αφήνεται για 16 ώρες και με ακόλουθη αραίωση με H₂O, το **18** λαμβάνεται ως στερεό έπειτα από διήθηση του μίγματος της αντίδρασης (Σχήμα 52).



Σχήμα 52. Σύνθεση διακετοξυιωδοβενζολίου.

Σύνθεση δις(τριφθοροακετοξυ)ιωδοβενζολίου

Για την σύνθεση του PIFA, ως αρχικά αντιδραστήρια χρησιμοποιούνται το διακετοξυιωδοβενζόλιο **18**, που συντέθηκε προηγουμένως και το τριφθοροοξικό οξύ, μίγμα των οποίων βράζεται για 15 λεπτά. Το δις(τριφθοροακετοξυ)ιωδοβενζόλιο **19** λαμβάνεται έπειτα από 24 ώρες ως κρυσταλλικό στερεό, μετά από διήθηση του μίγματος της αντίδρασης (Σχήμα 53).

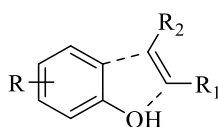


Σχήμα 53. Σύνθεση δις(τριφθοροακετοξυ)ιωδοβενζολίου.

Σε αυτό το σημείο πρέπει να τονισθεί ότι όλη η διαδικασία σύνθεσης του PIFA, η απομόνωση του, αλλά και η αποθήκευσή του γίνεται απουσία φωτός, καθώς το δις(τριφθοροακετοξυ)ιωδοβενζόλιο είναι ένα φωτοευαίσθητο αντιδραστήριο, γι' αυτό και πρέπει να αποφεύγεται η επαφή του με το φως για μεγάλο χρονικό διάστημα.

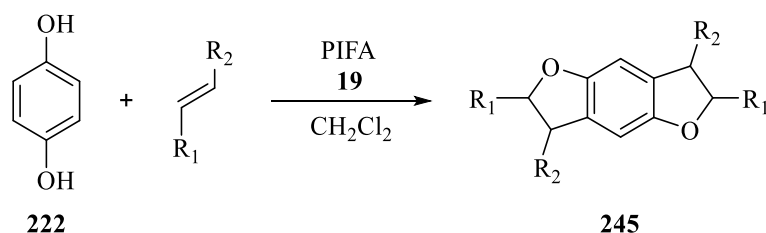
3. Οξειδωτική κυκλοπροσθήκη υποκατεστημένων φαινολών με αλκένια

Γενικά, η οξειδωτική κυκλοπροσθήκη αποτελεί ένα σημαντικό εργαλείο για την οργανική σύνθεση, καθώς ως αντίδραση λαμβάνει χώρα σε ελεγχόμενες και ήπιες συνθήκες, ενώ συνήθως έχει αρκετά καλές αποδόσεις. Όταν λαμβάνει χώρα μεταξύ μιας υποκατεστημένης φαινόλης και ενός αλκενίου, οδηγεί στο αντίστοιχο βενζοδιυδροφουράνιο μέσω της δημιουργίας δύο νέων δεσμών, ενός C-C δεσμού και ενός C-O δεσμού όπως φαίνεται στην Εικόνα 9⁶².



Εικόνα 9. Δημιουργία βενζοδιυδροφουρανίου.

Για την μελέτη της οξειδωτικής κυκλοπροσθήκης φαινολών με αλκένια, οι φαινόλες που χρησιμοποιήθηκαν ως αρχικά υποστρώματα, ήταν κατά κύριο λόγο *π*-υποκατεστημένες φαινόλες και πιο συγκεκριμένα, *O*-προστατευμένες φαινόλες αντίστοιχες με αυτές που συντέθηκαν εργαστηριακά, ως αρχικά υποστρώματα (βλ. Σχήμα 45). Αυτή η εκλεκτική προστασία πραγματοποιήθηκε για να αποφευχθούν παράπλευρες αντιδράσεις που θα μπορούσαν να λάβουν χώρα και στην *π*-θέση, όπως για παράδειγμα στην περίπτωση της υδροκινόνης, όπου η αντίδραση δεν είναι εκλεκτική και λαμβάνει χώρα και στις δύο ομάδες υδροξυλίου, κάτι το οποίο δεν θα ήταν επιθυμητό στην περίπτωση που ο στόχος της σύνθεσης θα ήταν ένα δις-διυδροδιφουρανικό παράγωγο με διαφορετικούς υποκαταστάτες⁶³. Στην περίπτωση ωστόσο, που στόχο αποτελεί η σύνθεση ενός συμμετρικού βενζοδιυδροφουρανικού παραγώγου, η υδροκινόνη μπορεί να αποτελέσει αρχικό αντιδραστήριο, χωρίς όμως καλές αποδόσεις καθώς λαμβάνουν χώρα και αρκετές παράπλευρες αντιδράσεις (Σχήμα 54).



Σχήμα 54. Οξειδωτική κυκλοπροσθήκη υδροκινόνης με αλκένια.

Πίνακας 1. Οξειδωτική κυκλοπροσθήκη υδροκινόνης με αλκένια.

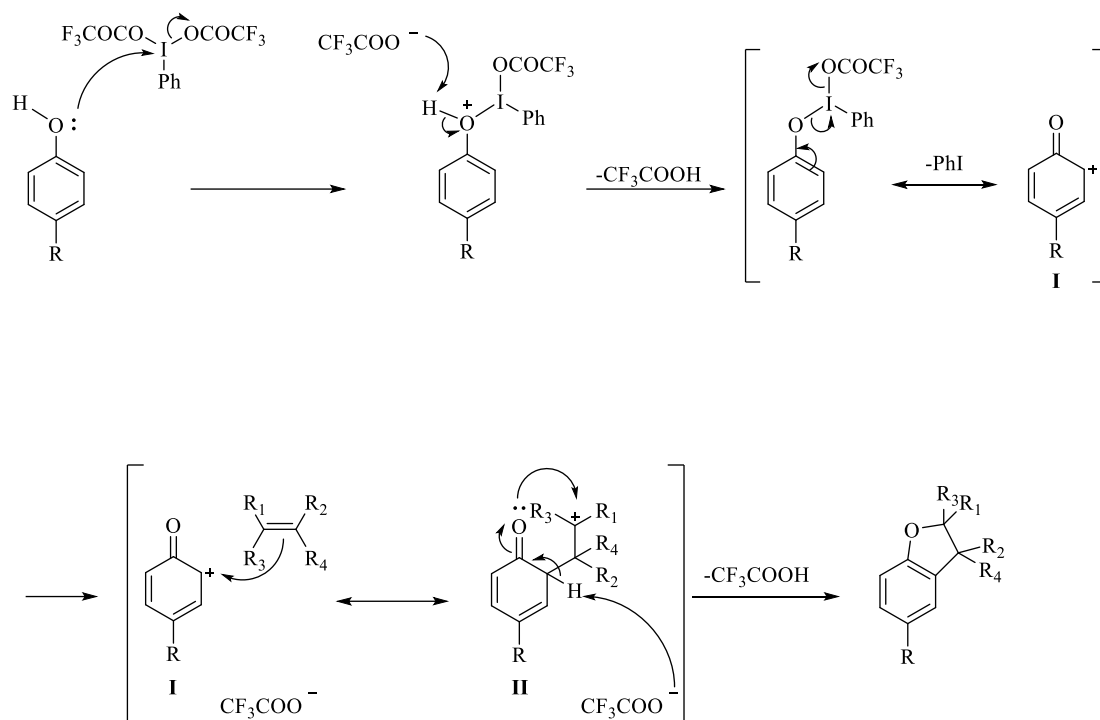
α/α	R_1	R_2	Χρόνος (ώρες) ^β	Προϊόν	Απόδοση (%) ^γ
1	$\pi\text{-CH}_3\text{OC}_6\text{H}_4$	CH_3	48	245α	15
2	$\pi\text{-CH}_3\text{C}_6\text{H}_4$	CH_3	48	245β	20
3	$\pi\text{-CH}_3\text{C}_6\text{H}_4$	H	48	245γ	30

^α Όλες οι αντιδράσεις γίνονται με προσθήκη του **19** (2.00 mmol) σε διάλυμα του **222** (1.00 mmol) και του αλκενίου (3.00 mmol) σε ξηρό CH_2Cl_2 . ^β Χρόνος αντίδρασης μετά την προσθήκη του **19**.

^γ Απομονωμένο προϊόν μετά από flash χρωματογραφία στήλης και ανακρυστάλλωση από EtOAc:εξάνιο (2:1).

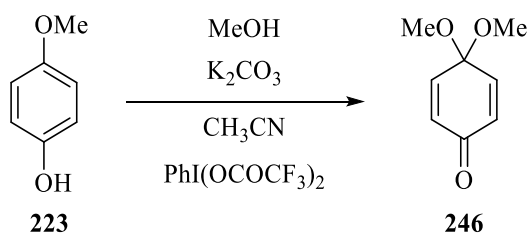
Σε διάλυμα της υδροκινόνης **222** και του αντίστοιχου αλκενίου κάθε φορά, σε ξηρό διχλωρομεθάνιο προστίθεται στερεό δις(τριφθοροακετόξυ)ιωδοβενζόλιο **19** και το προκύπτον μίγμα της αντίδρασης, αφήνεται υπό ανάδευση σε θερμοκρασία δωματίου για 48 ώρες. Τα αντίστοιχα προϊόντα απομονώθηκαν με flash χρωματογραφία στήλης και την ακόλουθη ανακρυστάλλωση από EtOAc και εξανίου σε αναλογία 2:1.

Ωστόσο, εκτός από τις υποκατεστήμενες φαινόλες στις αντιδράσεις οξειδωτικής κυκλοπροσθήκης, σημαντικό ρόλο παίζουν και τα εκάστοτε αλκένια που θα χρησιμοποιηθούν. Αυτό γίνεται αντιληπτό από την διαφορά στις αποδόσεις που παρατηρείται στις αντιδράσεις οξειδωτικής κυκλοπροσθήκης κατά τις οποίες, το αρχικό υπόστρωμα φαινόλης υποβάλλεται στις ίδιες συνθήκες αντίδρασης και κάθε φορά διαφοροποιείται το αλκένιο που συμμετέχει στην αντίδραση. Εκτός από την στερεοχημική παρεμπόδιση που μπορεί να προκαλούν οι υποκαταστάτες του εκάστοτε αλκενίου, ένας άλλος σημαντικός λόγος αυτής της διαφοροποίησης στις αποδόσεις είναι η ηλεκτρονιακή πυκνότητα που έχει το κάθε αλκένιο⁶⁴. Αυτό μπορεί να φανεί και από τον πιθανό μηχανισμό αντίδρασης οξειδωτικής κυκλοπροσθήκης (Σχήμα 55), σύμφωνα με τον οποίο μετά την οξείδωση της φαινόλης από το PIFA και την απομάκρυνση του ιωδοβενζολίου, το δραστικό ενδιάμεσο **I** κατιονικής φύσης που προκύπτει, παγιδεύεται από το αλκένιο και εν συνεχεία λαμβάνει χώρα η κυκλοπροσθήκη. Άρα, αλκένια με υποκαταστάτες δότες ηλεκτρονίων ευνοούν τέτοιες αντιδράσεις έναντι αλκενίων που φέρουν υποκαταστάτες δέκτες ηλεκτρονίων⁶⁵.



Σχήμα 55. Πιθανός μηχανισμός οξειδωτικής κυκλοπροσθήκης.

Στην συνέχεια μελετήθηκε ένα πλήθος υποκατεστημένων φαινολών, που η κάθε μια από τις οποίες υποβλήθηκε σε σταθερές συνθήκες αντίδρασης οξειδωτικής κυκλοπροσθήκης με ένα αντίστοιχο πλήθος αλκενίων και ως διαλύτης χρησιμοποιήθηκε κατά κύριο λόγο το διχλωρομεθάνιο, αφού χρησιμοποιείται ευρέως σε τέτοιες αντιδράσεις. Ο σημαντικότερος λόγος που χρησιμοποιείται το διχλωρομεθάνιο ως διαλύτης είναι ότι δεν δρα ως πυρηνόφιλο, σε αντίθεση με άλλους διαλύτες, όπως για παράδειγμα κάποια αλκοόλη που θα δρούσε και ως πυρηνόφιλο, ικανό να παγιδέψει το δραστικό κατιονικό ενδιάμεσο **I**, οδηγώντας έτσι σε ανταγωνιστικές αντιδράσεις. Αυτό φαίνεται και στο Σχήμα 56, όπου στην αντίδραση που λαμβάνει χώρα, η μεθανόλη δρα ως πυρηνόφιλο και η 4,4-διμεθοξυκυκλοεξα-2,5-διεν-1-όνη παραλαμβάνεται σε 100 % απόδοση.

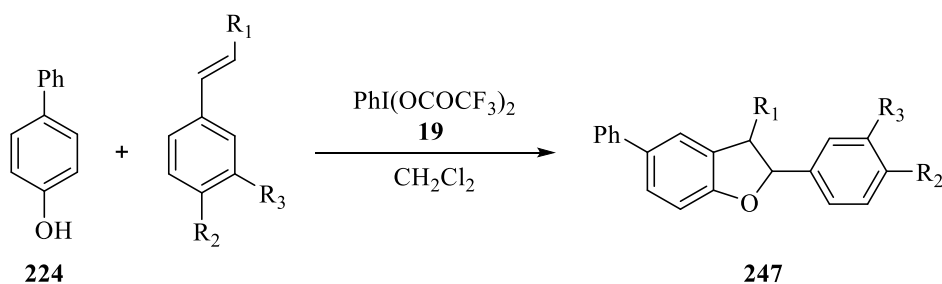


Σχήμα 56. Οξείδωση π-μεθοξυφαινόλης.

Σε διάλυμα *π*-μεθοξυφαινόλης **223** και ανθρακικού καλίου σε διαλύτη μεθανόλη, προστίθεται διάλυμα δις(τριφθοροακετοξυ)ιωδοβενζολίου **19** σε ακετονιτρίλιο. Το προκύπτον κιτρινόχρωμο μίγμα ανδεύεται σε θερμοκρασία δωματίου για 10 λεπτά και το προϊόν **246** της αντίδρασης απομονώνεται με flash χρωματογραφία στήλης με απόδοση 100%⁶⁶. Το προϊόν 246 ταυτοποιήθηκε με φάσματα ¹H, ¹³C και DEPT 135 NMR. Στο φάσμα ¹H NMR, τα υδρογόνα των δύο μεθοξυομάδων εμφανίζονται ως μία απλή κορυφή σε δ 3.37 ppm (6 πρωτόνια) και τα τέσσερα υδρογόνα του δακτυλίου ως ένα σύστημα AA'BB' σε δ 6.83 και 6.27 ppm (4 πρωτόνια). Στο φάσμα ¹³C NMR παρατηρούνται 5 αναμενόμενες κορυφές, ενώ στο φάσμα DEPT 135 NMR παρατηρούνται μόνο τρεις θετικές κορυφές, αυτές σε δ 143.4 και 129.9 ppm που αντιστοιχούν στους 4 άνθρακες που φέρουν τα υδρογόνα του AA'BB' συστήματος, αυτή σε δ 50.4 ppm που αντιστοιχεί στις δύο μεθοξυομάδες, ενώ ο καρβονυλικός άνθρακας και ο τετραυκατεστημένος άνθρακας, που φέρει τις δύο μεθοξυομάδες, δεν εμφανίζουν κορυφές, όπως ήταν το αναμενόμενο.

3.1 Οξειδωτική κυκλοπροσθήκη *π*-φαινυλοφαινόλης με αλκένια

Η οξειδωτική κυκλοπροσθήκη της *π*-φαινυλοφαινόλης **224** με τα αντίστοιχα αλκένια, οδηγεί στην δημιουργία των βενζοδιυδροφουρανικών παραγώγων **247** (Σχήμα 57). Τα αποτελέσματα των αντιδράσεων παρουσιάζονται στον Πίνακα 2.



Σχήμα 57. Οξειδωτική κυκλοπροσθήκη *π*-φαινυλοφαινόλης με αλκένια.

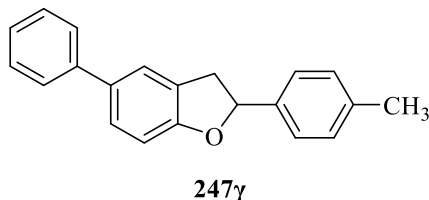
Πίνακας 2. Οξειδωτική κυκλοπροσθήκη *π*-φαινυλοφαινόλης με αλκένια.

<i>a/a</i>	R ₁	R ₂	R ₃	Χρόνος (ώρες) ^β	Προϊόν	Απόδοση (%) ^γ
1	CH ₃	OCH ₃	H	1	247α	77
2	H	OCH ₃	H	2	247β	68
3	H	CH ₃	H	1	247γ	64
4	CH ₃	OBn	OMe	2	247δ	28

^α Όλες οι αντιδράσεις γίνονται με προσθήκη του **19** (2.00 mmol) σε διάλυμα της **224** (2.00 mmol) και του αλκενίου (3.00 mmol) σε ξηρό CH₂Cl₂. ^β Χρόνος αντίδρασης μετά την προσθήκη του **19**. ^γ Απομονωμένο προϊόν μετά από flash χρωματογραφία στήλης.

Σε διάλυμα της *π*-φαινυλοφαινόλης **224** και του αντίστοιχου αλκενίου κάθε φορά, σε ξηρό διχλωρομεθάνιο προστίθεται στερεό δις(τριφθοροακετόξυ)ιωδοβενζόλιο **19** και το προκύπτουν μίγμα της αντίδρασης, αφήνεται υπό ανάδευση σε θερμοκρασία δωματίου για τον αντίστοιχο χρόνο που αναγράφεται για κάθε περίπτωση στον Πίνακα 2. Τα αντίστοιχα προϊόντα **247** απομονώθηκαν με flash χρωματογραφία στήλης. Παρατηρήθηκε ότι το βενζοδιυδροφουρανικό παράγωγο **247α** απομονώθηκε με την καλύτερη απόδοση, 77%, κάτι το οποίο ήταν λογικό καθώς προέκυψε από την αντίδραση με την *trans*-ανεθόλη, της οποίας η μεθοξυ-ομάδα, στην *π*-θέση, λειτουργεί ως δότης ηλεκτρονίων μέσω του +M συζυγιακού φαινομένου, ενισχύοντας με αυτόν τον τρόπο την ηλεκτρονιακή πυκνότητα του διπλού δεσμού, γεγονός που ευνοεί την εξέλιξη της αντίδρασης. Αντίστοιχα και στην περίπτωση του **247γ**, το οποίο λαμβάνεται με σχετικά καλή απόδοση, 64%, προέκυψε από την αντίδραση με το *π*-μεθυλοστυρόλιο, το οποίο φέρει μεθυλομάδα στην *π*-θέση, που ενισχύει την ηλεκτρονιακή πυκνότητα του διπλού δεσμού που συμμετέχει στην αντίδραση μέσω +I επαγωγικού φαινομένου. Στις περιπτώσεις των προϊόντων **247β** και **247δ**, αν και θα αναμένονταν σχετικά καλές αποδόσεις, παρατηρήθηκε στην μία περίπτωση χαμηλή απόδοση και στην άλλη περίπτωση μίγμα προϊόντων που ήταν δύσκολο να διαχωριστεί. Αυτό μπορεί να οφείλεται στο γεγονός ότι και τα δύο αλκένια, **238** (βλ. Σχήμα 49) και **243β** (βλ. Σχήμα 51) παρασκευάστηκαν εργαστηριακά και η μη αποτελεσματική απομόνωσή τους από τις διάφορες προσμίξεις να αποτέλεσε σημαντικό παράγοντα για τις χαμηλές αποδόσεις που παρουσίασαν τα συγκεκριμένα αλκένια στην αντίδραση οξειδωτικής κυκλοπροσθήκης με το **224**.

Τα βενζοδιυδροφουράνια **247** ταυτοποιήθηκαν με φάσματα ^1H , ^{13}C και DEPT 135 NMR. Ένα χαρακτηριστικό παράδειγμα αποτελεί το βενζοδιυδροφουρανικό παράγωγο **247γ**, το οποίο είναι και το λιγότερο υποκατεστημένο προϊόν.

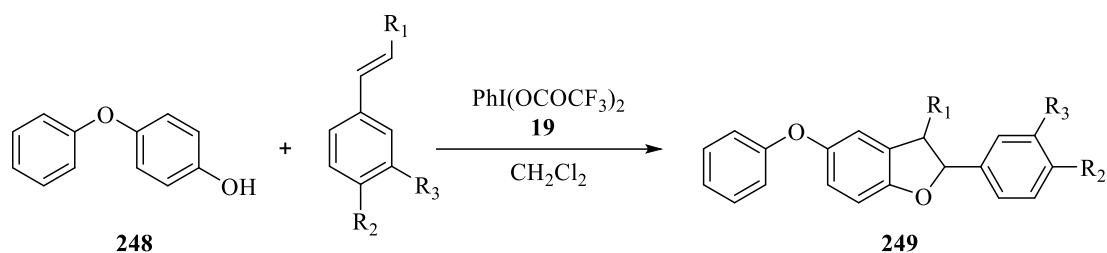


Εικόνα 10. Βενζοδιυδροφουρανικό παράγωγο **247γ**.

Στο φάσμα ^1H NMR του **247γ**, μπορεί να γίνει αντιληπτό ότι έχει δημιουργηθεί το επιθυμητό προϊόν από τα χαρακτηριστικά τρία διυδροφουρανικά υδρογόνα, εκ των οποίων το α υδρογόνο εμφανίζεται ως μια τριπλή κορυφή σε δ 5.91 ppm (1 πρωτόνιο) και τα δύο β υδρογόνα ως δύο πολλαπλές κορυφές σε δ 3.79-3.73 ppm (1 πρωτόνιο) και δ 3.43-3.37 ppm (1 πρωτόνιο) αντίστοιχα. Επίσης η μεθυλομάδα εμφανίζεται ως μια απλή κορυφή σε δ 2.52 ppm (3 πρωτόνια), τα αρωματικά πρωτόνια του δακτυλίου που φέρει την μεθυλομάδα, ως AA'BB' σύστημα σε δ 7.72 και 7.35 ppm, τα τρία αρωματικά πρωτόνια του βενζοφουρανικού δακτυλίου ως δύο διπλές κορυφές σε δ 7.10 ppm (1 πρωτόνιο) και δ 7.45 ppm (1 πρωτόνιο) αντίστοιχα και ως μια απλή κορυφή σε δ 7.56 ppm (1 πρωτόνιο). Τέλος τα αρωματικά πρωτόνια της φαινυλομάδας εμφανίζονται ως δύο πολλαπλές κορυφές, μία σε δ 7.73-7.71 ppm (2 πρωτόνια) και μια σε δ 7.59-7.57 ppm (3 πρωτόνια). Στο φάσμα ^{13}C NMR εμφανίζονται οι 17 αναμενόμενες κορυφές και αντίστοιχα στο φάσμα DEPT 135 εμφανίζονται 11 αναμενόμενες κορυφές, με πιο χαρακτηριστική εκείνη του άνθρακα που φέρει τα δύο β πρωτόνια και εμφανίζεται ως μια αρνητική κορυφή σε δ 38.5 ppm.

3.2 Οξειδωτική κυκλοπροσθήκη π -φαινοξυφαινόλης με αλκένια

Η οξειδωτική κυκλοπροσθήκη της π -φαινοξυφαινόλης **248** με τα αντίστοιχα αλκένια, οδηγεί στην δημιουργία των βενζοδιυδροφουρανικών παραγώγων **249** (Σχήμα 58). Τα αποτελέσματα των αντιδράσεων παρουσιάζονται στον Πίνακα 3.



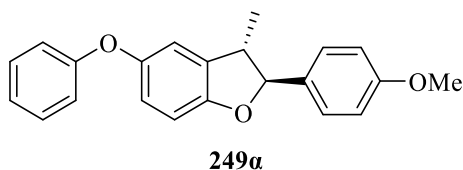
Σχήμα 58. Οξειδωτική κυκλοπροσθήκη π-φαινοξυφαινόλης με αλκένια.

Πίνακας 3. Οξειδωτική κυκλοπροσθήκη π-φαινοξυφαινόλης με αλκένια

α/α	R ₁	R ₂	R ₃	Χρόνος (λεπτά) ^β	Προϊόν	Απόδοση (%) ^γ
1	CH ₃	OCH ₃	H	60	249α	40
2	CH ₃	OBn	OCH ₃	120	249β	22
3	CH ₃	OCH ₂ CH=CH ₂	OCH ₃	120	249γ	32

^α Όλες οι αντιδράσεις γίνονται με προσθήκη του **19** (2.00 mmol) σε διάλυμα της **248** (2.00 mmol) και του αλκενίου (3.00 mmol) σε ξηρό CH₂Cl₂. ^β Χρόνος αντίδρασης μετά την προσθήκη του **19**. ^γ Απομονωμένο προϊόν μετά από flash χρωματογραφία στήλης.

Σε διάλυμα της π-φαινοξυφαινόλης **248** και του αντίστοιχου αλκενίου κάθε φορά, σε ξηρό διχλωρομεθάνιο προστίθεται στερεό δις(τριφθοροακετόξυ)ιωδοβενζόλιο **19** και το προκύπτον μίγμα της αντίδρασης, αφήνεται υπό ανάδευση σε θερμοκρασία δωματίου για τον αντίστοιχο χρόνο που αναγράφεται για κάθε περίπτωση στον Πίνακα 3. Τα αντίστοιχα προϊόντα **249** απομονώθηκαν με flash χρωματογραφία στήλης. Όπως φαίνεται στον Πίνακα 3, η αντίδραση οξειδωτικής κυκλοπροσθήκης της π-φαινοξυφαινόλης **248** με τα αντίστοιχα αλκένια δεν είχε καλές αποδόσεις, γεγονός που μπορεί να οφείλεται σε στερεοχημική παρεμπόδιση που προκαλεί η ογκώδης φαινοξυομάδα που φέρει η φαινόλη. Τα προϊόντα **249** της αντίδρασης ταυτοποιήθηκαν με φάσματα ¹H και ¹³C NMR και HRMS. Παρόλο τις μη ικανοποιητικές αποδόσεις, το προϊόν της αντίδρασης **249α** με την *trans*-ανεθόλη παρουσιάζει την καλύτερη απόδοση, όπως ήταν αναμενόμενο.

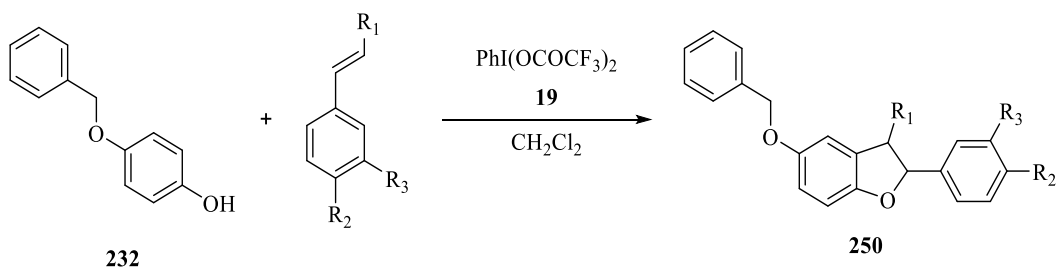


Εικόνα 11. Βενζοδιυδροφουρανικό παράγωγο **249α**.

Στο φάσμα ^1H NMR του **249a**, η μεθυλομάδα εμφανίζεται ως μια διπλή κορυφή σε δ 1.45 ppm (3 πρωτόνια), το α πρωτόνιο ως μια πολλαπλή κορυφή σε δ 3.54-3.47 ppm, η μεθοξυ-ομάδα ως μια απλή κορυφή σε δ 3.88 ppm (3 πρωτόνια) και το β πρωτόνιο ως μια διπλή κορυφή σε δ 5.21 ppm με σταθερά σύζευξης 9.3 Hz, η οποία σύμφωνα με την βιβλιογραφία⁶⁷ υποδηλώνει την *trans*-διάταξη του μορίου **249a**. Τα 4 αρωματικά πρωτόνια του δακτυλίου που φέρει την μεθοξυ-ομάδα εμφανίζονται ως ένα σύστημα AA'BB' σε δ 7.45 και 7.01 ppm, τα αρωματικά πρωτόνια της φαινοξυ-ομάδας εμφανίζονται ως δύο πολλαπλές κορυφές σε δ 7.39-7.35 ppm (2 πρωτόνια) και δ 7.06-7.04 ppm (3 πρωτόνια) και τα τρία αρωματικά πρωτόνια του βενζοφουρανικού δακτυλίου ως μια πολλαπλή κορυφή σε δ 6.94-6.93 ppm. Στο φάσμα ^{13}C NMR παρατηρούνται 18 κορυφές όπως ήταν και το αναμενόμενο.

3.3 Οξειδωτική κυκλοπροσθήκη π -βενζυλοξυφαινόλης με αλκένια

Η οξειδωτική κυκλοπροσθήκη της π -βενζυλοξυφαινόλης **232**, που συντέθηκε εργαστηριακά (βλ. Σχήμα 47), με τα αντίστοιχα αλκένια, οδηγεί στην δημιουργία των βενζοδιυδροφουρανικών παραγώγων **250** (Σχήμα 59). Τα αποτελέσματα των αντιδράσεων παρουσιάζονται στον Πίνακα 4.



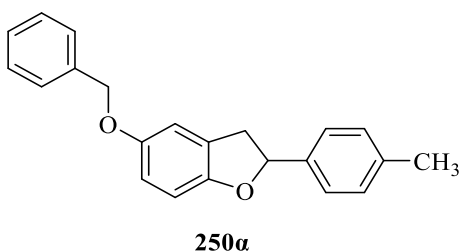
Σχήμα 59. Οξειδωτική κυκλοπροσθήκη π -βενζυλοξυφαινόλης με αλκένια.

Πίνακας 4. Οξειδωτική κυκλοπροσθήκη π -βενζυλοξυφαινόλης με αλκένια

α/α	R_1	R_2	R_3	Χρόνος (ώρες) ^{β}	Προϊόν	Απόδοση (%) ^{γ}
1	H	CH_3	H	24	250a	96
2	CH_3	OCH_3	H	2	250b	68
3	CH_3	OBn	OCH_3	24	250g	48

^{α} Όλες οι αντιδράσεις γίνονται με προσθήκη του **19** (2.00 mmol) σε διάλυμα της **232** (2.00 mmol) και του αλκενίου (3.00 mmol) σε ξηρό CH_2Cl_2 . ^{β} Χρόνος αντίδρασης μετά την προσθήκη του **19**. ^{γ} Απομονωμένο προϊόν μετά από flash χρωματογραφία στήλης.

Σε διάλυμα της *π*-βενζυλοξυφαινόλης **232** και του αντίστοιχου αλκενίου κάθε φορά, σε ξηρό διχλωρομεθάνιο προστίθεται στερεό δις(τριφθοροακετόξυ)ιωδοβενζόλιο **19** και το προκύπτει μίγμα της αντίδρασης, αφήνεται υπό ανάδευση σε θερμοκρασία δωματίου για τον αντίστοιχο χρόνο που αναγράφεται για κάθε περίπτωση στον Πίνακα 4. Τα αντίστοιχα προϊόντα απομονώθηκαν με flash χρωματογραφία στήλης. Σε αντίθεση με την αντίδραση οξειδωτικής κυκλοπροσθήκης της *π*-φαινοξυφαινόλης **248**, η *π*-βενζυλοξυφαινόλη **232** φάνηκε να αποτελεί καλύτερο φαινολικό υπόστρωμα με βάση τα αποτελέσματα (Πίνακας 4), καθώς εμφάνισε πολύ καλύτερες αποδόσεις. Το γεγονός ότι το προϊόν **250β** της αντίδρασης με την *trans*-ανεθόλη, εμφάνισε χαμηλότερη απόδοση από την αναμενόμενη, αποδίδεται στο χρονικό διάστημα διεξαγωγής της αντίδρασης, αφού συγκριτικά με το ηλεκτρονικά «φτωχότερο» *π*-μεθυλοστυρόλιο, του οποίου η αντίδραση οξειδωτικής κυκλοπροσθήκης με την *π*-βενζυλοξυφαινόλη **232** έλαβε χώρα στις ίδιες συνθήκες αλλά για 24 ώρες, το προϊόν **250α** απομονώθηκε με απόδοση 96%, συμπεραίνοντας ότι ο χρόνος ολοκλήρωσης της συγκεκριμένης αντίδρασης είναι περίπου 24 ώρες. Τα βενζοδιυδροφουρανικά παράγωγα **250** ταυτοποιήθηκαν με φάσματα ^1H , ^{13}C και DEPT 135 NMR.



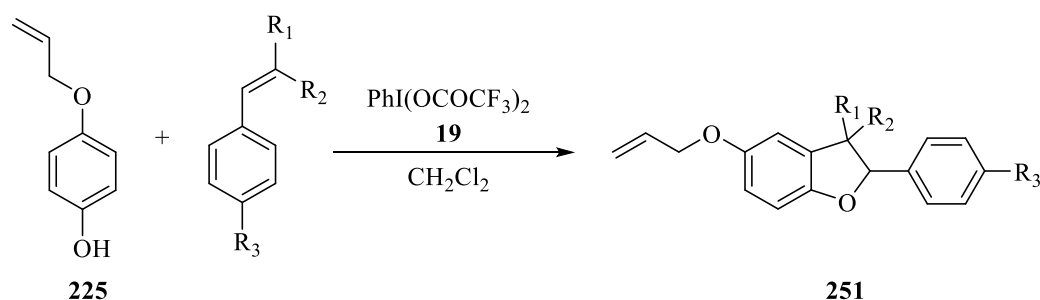
Εικόνα 12. Βενζοδιυδροφουρανικό παράγωγο **250α**.

Στο φάσμα ^1H NMR του **250α** που απομονώθηκε με την καλύτερη απόδοση, 96%, τα τρία χαρακτηριστικά διυδροφουρανικά υδρογόνα εμφανίζονται ως τρεις χαρακτηριστικές πολλαπλές κορυφές, δύο πολλαπλές κορυφές σε δ 3.71-3.64 ppm (1 πρωτόνιο) και 3.35-3.29 ppm (1 πρωτόνιο) αντίστοιχα, που αντιστοιχούν στα δυο β υδρογόνα και μία πολλαπλή κορυφή σε δ 5.86-5.82 ppm (1 πρωτόνιο) που αντιστοιχεί στο α υδρογόνο. Η μεθυλομάδα εμφανίζεται ως μια απλή κορυφή σε δ 2.51 ppm (3 πρωτόνια) και τα δύο α πρωτόνια της βενζυλοξυ-ομάδας ως μια απλή κορυφή σε δ 5.16 ppm. Αντίστοιχα στο φάσμα ^{13}C και DEPT 135 NMR η μεθυλομάδα εμφανίζεται σε δ 21.4 ppm ως μια θετική κορυφή, ο άνθρακας που φέρει τα β υδρογόνα σε δ 38.9 ppm

ως μια αρνητική κορυφή, ο βενζυλικός άνθρακας σε δ 71.2 ppm ως μια αρνητική κορυφή και ο άνθρακας που φέρει το α υδρογόνο σε δ 84.4 ppm ως μια θετική κορυφή.

3.4 Οξειδωτική κυκλοπροσθήκη π -αλλυλοξυφαινόλης με αλκένια

Η οξειδωτική κυκλοπροσθήκη της π -αλλυλοξυφαινόλης **225**, που συντέθηκε εργαστηριακά (βλ. Σχήμα 45), με τα αντίστοιχα αλκένια, οδηγεί στην δημιουργία των βενζοδιυδροφουρανικών παραγώγων **251** (Σχήμα 60). Τα αποτελέσματα των αντιδράσεων παρουσιάζονται στον Πίνακα 5.



Σχήμα 60. Οξειδωτική κυκλοπροσθήκη π -αλλυλοξυφαινόλης με αλκένια.

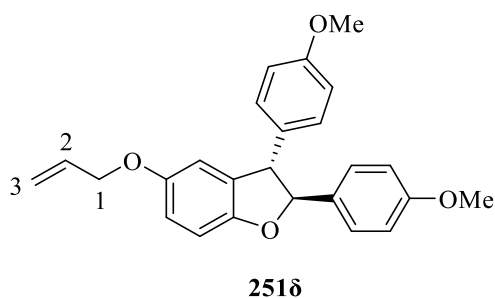
Πίνακας 5. Οξειδωτική κυκλοπροσθήκη π -αλλυλοξυφαινόλης με αλκένια

α/α	R_1	R_2	R_3	Χρόνος (ώρες) ^β	Προϊόν	Απόδοση (%) ^γ
1	CH ₃	H	OCH ₃	2	251a	96
2	CH ₃	H	CH ₃	2	251b	82
3	H	H	CH ₃	4	251γ	91
4	H	π -CH ₃ OC ₆ H ₄	OCH ₃	24	251δ	88

^α Όλες οι αντιδράσεις γίνονται με προσθήκη του **19** (2.00 mmol) σε διάλυμα της **225** (2.00 mmol) και του αλκενίου (3.00 mmol) σε ξηρό CH₂Cl₂. ^β Χρόνος αντίδρασης μετά την προσθήκη του **19**. ^γ Απομονωμένο προϊόν μετά από flash χρωματογραφία στήλης.

Σε διάλυμα της π -αλλυλοξυφαινόλης **225** και του αντίστοιχου αλκενίου κάθε φορά, σε ξηρό διχλωρομεθάνιο προστίθεται στερεό δις(τριφθοροακετόξυ)ιωδοβενζόλιο **19** και το προκύπτον μίγμα της αντίδρασης, αφήνεται υπό ανάδευση σε θερμοκρασία δωματίου για τον αντίστοιχο χρόνο που αναγράφεται για κάθε περίπτωση στον Πίνακα 5. Τα αντίστοιχα προϊόντα **251** απομονώθηκαν με flash χρωματογραφία στήλης. Σε αντίθεση με τις π -υποκατεστημένες φαινόλες **224**, **232** και **248**, η π -αλλυλοξυφαινόλη **225** η οποία συντέθηκε εργαστηριακά (βλ. Σχήμα 45), εμφάνισε πολύ καλύτερες αποδόσεις στο σύνολο των αντιδράσεων οξειδωτικής κυκλοπροσθήκης με αλκένια

όπως φαίνεται και στον Πίνακα 5. Αυτό πιθανώς οφείλεται στο γεγονός ότι, οι προαναφερθείσες φαινόλες φέρουν ογκώδεις υποκαταστάτες σε *π*-θέση (Ph-, PhO- και BnO- υποκαταστάτες) που δημιουργούν στερεοχημική παρεμπόδιση, σε αντίθεση με την αλλυλοξυ-ομάδα του **225**. Τα προϊόντα **251α-γ** ήταν αναμενόμενο ότι θα λαμβάνονταν σε καλές αποδόσεις καθώς τα αλκένια (*trans*-ανεθόλη, 1-μεθυλο-4-(προπ-1-εν-1-υλο)βενζόλιο και *π*-μεθυλο-στυρόλιο) που συμμετείχαν στην οξειδωτική κυκλοπροσθήκη με το **225**, προσφέρονται για τέτοιου είδους αντιδράσεις. Το προϊόν **251δ**, που προκύπτει από την αντίδραση της φαινόλης **225** με το *cis*-4,4'-διμεθοξυστυλβένιο, θεωρητικά θα απομονωνόταν με αρκετά μικρότερη απόδοση λόγω της *cis*-διάταξης του και των ογκωδών υποκαταστατών του, ωστόσο όταν το χρονικό διάστημα της αντίδρασης από τις 2-4 ώρες, που χρειάστηκαν για να ληφθούν τα αντίστοιχα προϊόντα **251α-γ**, επεκτάθηκε στις 24 ώρες το προϊόν **251δ** απομονώθηκε με εξαιρετική απόδοση, 88%. Τα προϊόντα **251α-δ** τακτοποιήθηκαν με φάσματα ^1H και ^{13}C NMR.



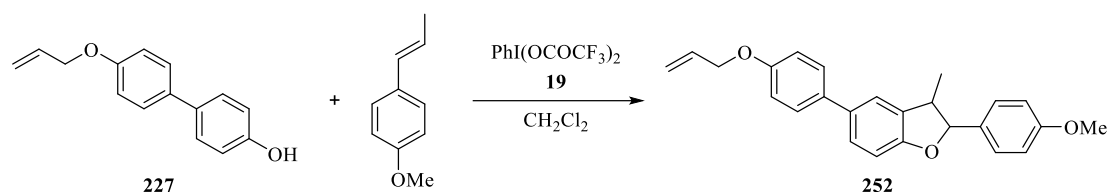
Εικόνα 13. Βενζοδιυδροφουρανικό παράγωγο **251δ**.

Στο φάσμα ^1H NMR του **251δ**, παρατηρούνται οι τρεις χαρακτηριστικές κορυφές της αλλυλομάδας, τα δύο υδρογόνα του C₁ εμφανίζονται ως μια διπλή κορυφή σε δ 4.46 ppm (2 πρωτόνια), το υδρογόνο του C₂ ως μια πολλαπλή κορυφή σε δ 6.13-5.98 ppm (1 πρωτόνιο) και τα δύο υδρογόνα του C₃ ως δύο κορυφές, μια διπλή διπλής σε δ 5.40 ppm (1 πρωτόνιο) και άλλη μια διπλή διπλής σε δ 5.28 ppm (1 πρωτόνιο). Τα υδρογόνα των δύο μεθοξυ-ομάδων εμφανίζονται ως μία απλή κορυφή σε δ 3.84 ppm (6 πρωτόνια), το α υδρογόνο του διυδροφουρανικού δακτυλίου ως μια διπλή κορυφή σε δ 5.45 ppm (1 πρωτόνιο) με σταθερά σύζευξης 8.6 Hz και το β υδρογόνο ως μια διπλή κορυφή σε δ 4.54 ppm (1 πρωτόνιο) με σταθερά σύζευξης 8.9 Hz, οι σταθερές σύζευξης των οποίων υποδηλώνουν την *trans*-διάταξη του μορίου **251δ**. Τα υδρογόνα των *π*-μεθοξυ-υποκατεστημένων βενζολίων εμφανίζονται ως δύο AA'BB' συστήματα σε δ

7.31 και 6.92 ppm (4 πρωτόνια) και δ 7.14 και 6.90 ppm (4 πρωτόνια) αντίστοιχα, ενώ τα τρία υδρογόνα του τριυποκατεστημένου βενζολίου ως μια πολλαπλή κορυφή σε δ 6.87-6.81 ppm (2 υδρογόνα) και μια απλή κορυφή σε δ 6.63 ppm (1 πρωτόνιο). Στο φάσμα ^{13}C NMR εμφανίζονται 20 αναμενόμενες κορυφές, με πιο χαρακτηριστικές, αυτή σε δ 55.2 ppm που αντιστοιχεί στις δύο μεθοξυ-ομάδες, αυτές σε δ 57.5 ppm και δ 93.4 ppm που αντιστοιχούν στους άνθρακες του διυδροφουρανικού δακτυλίου που φέρουν το β υδρογόνο και το α υδρογόνο αντίστοιχα και τέλος, αυτή σε δ 69.8 ppm που αντιστοιχεί στον C_1 .

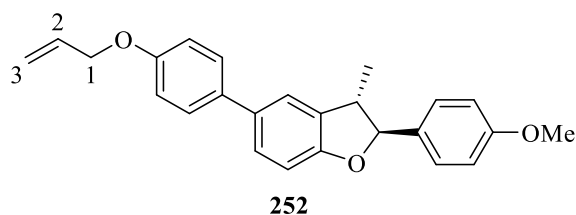
3.5 Οξειδωτική κυκλοπροσθήκη π -(4-αλλυλοξυφαινυλο)φαινόλης με αλκένια

Η οξειδωτική κυκλοπροσθήκη της π -(4-αλλυλοξυφαινυλο)φαινόλης **227**, που συντέθηκε εργαστηριακά (βλ. Σχήμα 45), με την *trans*-ανεθόλη, οδηγεί στην δημιουργία του βενζοδιυδροφουρανίου **252** (Σχήμα 61).



Σχήμα 61. Οξειδωτική κυκλοπροσθήκη **227** με *trans*-ανεθόλη.

Σε διάλυμα της π -(4-αλλυλοξυφαινυλο)φαινόλης **227** και της *trans*-ανεθόλης, σε ξηρό διχλωρομεθάνιο προστίθεται στερεό δις(τριφθοροακετόξυ)ιωδοβενζόλιο **19** και το προκύπτον μίγμα της αντίδρασης, αφήνεται υπό ανάδευση σε θερμοκρασία δωματίου για 24 ώρες. Το βενζοδιυδροφουρανικό προϊόν **252** απομονώθηκε με flash χρωματογραφία στήλης με απόδοση 83 %. Στην περίπτωση της οξειδωτικής κυκλοπροσθήκης της φαινόλης **227** με την *trans*-ανεθόλη παρατηρήθηκε αρκετά ικανοποιητική απόδοση στην λήψη του διυδροφουρανικού παραγώγου **252**, ωστόσο συγκριτικά με τα προηγούμενα αποτελέσματα της π -αλλυλοξυφαινόλης **225** (βλ. Πίνακα 5) απαιτήθηκε περισσότερος χρόνος (24 ώρες) για την λήψη του προϊόντος **252**, ενώ το αντίστοιχο προϊόν **251a**, για τον σχηματισμό του οποίου χρησιμοποιήθηκε επίσης ως αρχικό αντιδραστήριο η *trans*-ανεθόλη, χρειάστηκαν μόλις 2 ώρες για να απομονωθεί στην συνέχεια με εξαιρετική απόδοση, 96 %. Αυτή η διαφορά τόσο στον χρόνο όσο και στην απόδοση της αντίδρασης, οφείλεται στον ογκώδη υποκαταστάτη της φαινόλης **227** που δημιουργεί στερεοχημική παρεμπόδιση. Το προϊόν **252** ταυτοποιήθηκε με φάσματα ^1H και ^{13}C NMR.

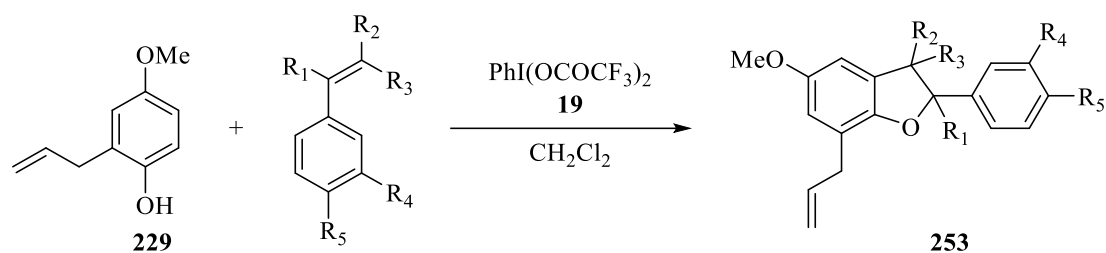


Εικόνα 14. Βενζοδιυδροφουρανικό παράγωγο **252**.

Στο φάσμα ^1H NMR του **252**, παρατηρούνται οι τρεις χαρακτηριστικές κορυφές της αλλυλομάδας, τα δύο υδρογόνα του C_1 εμφανίζονται ως μια διπλή κορυφή σε δ 4.46 ppm (2 πρωτόνια), το υδρογόνο του C_2 ως μια πολλαπλή κορυφή σε δ 6.26-6.11 ppm (1 πρωτόνιο) και τα δύο υδρογόνα του C_3 ως δύο κορυφές, μια διπλή διπλής σε δ 5.54 ppm (1 πρωτόνιο) και άλλη μια διπλή διπλής σε δ 5.40 ppm (1 πρωτόνιο). Τα υδρογόνα της μεθοξομάδας εμφανίζονται ως μία απλή κορυφή σε δ 3.89 ppm (3 πρωτόνια), τα υδρογόνα της μεθυλομάδας ως μια διπλή κορυφή σε δ 1.53 ppm (3 πρωτόνια), το α υδρογόνο του διυδροφουρανικού δακτυλίου ως μια διπλή κορυφή σε δ 5.25 ppm (1 πρωτόνιο) με σταθερά σύζευξης 8.9 Hz, που υποδηλώνει την *trans*-διάταξη του μορίου **252** και το β υδρογόνο ως μια πολλαπλή κορυφή σε δ 3.63-3.52 ppm (1 πρωτόνιο). Τα υδρογόνα του π -αλλυλοξυ-υποκατεστημένου βενζολίου, όπως και τα υδρογόνα του π -μεθοξυ-υποκατεστημένου βενζολίου εμφανίζονται ως δύο $\text{AA}'\text{BB}'$ συστήματα σε δ 7.58 και 7.08 ppm (4 πρωτόνια) και δ 7.50 και 7.06 ppm (4 πρωτόνια) αντίστοιχα, ενώ τα τρία υδρογόνα του τριυποκατεστημένου βενζολίου ως μια πολλαπλή κορυφή σε δ 7.45-7.42 ppm (2 υδρογόνα) και μια απλή κορυφή σε δ 6.99 ppm (1 πρωτόνιο). Στο φάσμα ^{13}C NMR εμφανίζονται 21 αναμενόμενες κορυφές, με πιο χαρακτηριστικές, αυτή σε δ 17.9 ppm που αντιστοιχεί στην μεθυλομάδα, αυτή σε δ 55.3 ppm που αντιστοιχεί στη μεθοξυ-ομάδα, αυτές σε δ 45.4 ppm και δ 92.8 ppm που αντιστοιχούν στους άνθρακες του διυδροφουρανικού δακτυλίου που φέρουν το β υδρογόνο και το α υδρογόνο αντίστοιχα και τέλος, αυτή σε δ 68.9 ppm που αντιστοιχεί στον C_1 .

3.6 Οξειδωτική κυκλοπροσθήκη 2-αλλυλο-4-μεθοξυφαινόλης με αλκένια

Η οξειδωτική κυκλοπροσθήκη της 2-αλλυλο-4-μεθοξυφαινόλης **229**, που συντέθηκε εργαστηριακά (βλ. Σχήμα 46), με τα αντίστοιχα αλκένια, οδηγεί στην δημιουργία των βενζοδιυδροφουρανικών παραγώγων **253** (Σχήμα 62). Τα αποτελέσματα των αντιδράσεων παρουσιάζονται στον Πίνακα 6.



Σχήμα 62. Οξειδωτική κυκλοπροσθήκη **229** με αλκένια.

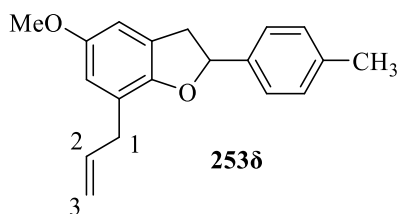
Πίνακας 6. Οξειδωτική κυκλοπροσθήκη 2-αλλυλο-4-μεθοξυφαινόλης με αλκένια

α/α	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	Χρόνος (ώρες) ^β	Προϊόν	Απόδοση (%) ^γ
1	H	CH ₃	H	H	OCH ₃	1	253α	91
2	H	CH ₃	H	H	CH ₃	1	253β	87
3	H	H	H	H	OCH ₃	1	253γ	89
4	H	H	H	H	CH ₃	1	253δ	97
5	CH ₃	H	H	H	H	1	253ε	85
6	H	H	<i>π</i> -CH ₃ OC ₆ H ₄	H	OCH ₃	24	253στ	64
7	H	C ₆ H ₅	H	H	H	24	253ζ	-
8	H	CH ₃	H	OCH ₃	OCH ₂ CH=CH ₂	24	253η	54
9	H	CH ₃	H	OCH ₃	OBn	24	253θ	47

^α Όλες οι αντιδράσεις γίνονται με προσθήκη του **19** (2.00 mmol) σε διάλυμα της **229** (2.00 mmol) και του αλκενίου (3.00 mmol) σε ξηρό CH₂Cl₂. ^β Χρόνος αντίδρασης μετά την προσθήκη του **19**. ^γ Απομονωμένο προϊόν μετά από flash χρωματογραφία στήλης.

Σε διάλυμα της 2-αλλυλο-4-μεθοξυφαινόλης **229** και του αντίστοιχου αλκενίου κάθε φορά, σε ξηρό διχλωρομεθάνιο προστίθεται στερεό δις(τριφθοροακετόξυ)-ιωδοβενζόλιο **19** και το προκύπτον μίγμα της αντίδρασης, αφήνεται υπό ανάδευση σε θερμοκρασία δωματίου για τον αντίστοιχο χρόνο που αναγράφεται για κάθε περίπτωση στον Πίνακα 6. Τα αντίστοιχα προϊόντα **253** απομονώθηκαν με flash χρωματογραφία στήλης. Αρχικά, για την αντίδραση οξειδωτικής κυκλοπροσθήκης της 2-αλλυλο-4-μεθοξυφαινόλης **229** ως αλκένια χρησιμοποιήθηκαν η *trans*-ανεθόλη και το 1-μεθυλο-4-(προπ-1-εν-1-υλο)βενζόλιο και τα αντίστοιχα προϊόντα **253α** και **253β** απομονώθηκαν σε πολύ ικανοποιητικές, 91 και 87 %, κάτι το οποίο ήταν και αναμενόμενο με βάση τις δοκιμές που έγιναν σε αντίστοιχες προαναφερθείσες αντιδράσεις (βλ. Πίνακες 2 και 5, Σχήμα 61). Στην συνέχεια δοκιμάστηκαν τρία στυρόλια, το *π*-μεθοξ-, το *π*-μεθυλο- και το *α*-μεθυλο-στυρόλιο, τα οποία οδήγησαν

στα αντίστοιχα προϊόντα **253γ-ε** με εξίσου εξαιρετικές αποδόσεις, 89, 97 και 85% αντίστοιχα. Οι αποδόσεις των **253γ-δ** αναμένονταν να είναι αρκετά ικανοποιητικές, λόγω της ύπαρξης δότη ηλεκτρονίων σε π -θέση, τόσο στην περίπτωση του π -μεθοξυστυρολίου όσο και στην περίπτωση του π -μεθυλο-στυρολίου. Στην περίπτωση, ωστόσο του α -μεθυλο-στυρολίου, ενώ το αναμενόμενο θα ήταν να υπάρχει αρκετά μειωμένη απόδοση συγκριτικά με τα άλλα δύο στυρόλια λόγω στερεοχημικής παρεμπόδισης που θα δημιουργούσε η μεθυλομάδα σε α -θέση, το προϊόν **253ε** απομονώθηκε με πολύ ικανοποιητική απόδοση 85%. Σύμφωνα με τον πιθανό μηχανισμό της αντίδρασης που αναφέρθηκε προηγουμένως (βλ. Σχήμα 55), κατά την πορεία της αντίδρασης προκύπτει το κατιονικής φύσης ενδιάμεσο **II**, το οποίο στην περίπτωση του **253ε**, λόγω της ύπαρξης της μεθυλομάδας σε α -θέση, πρόκειται για ένα τριτοταγές καρβοκατιόν καθιστώντας το ενδιάμεσο **II** πολύ πιο σταθερό, γεγονός που τελικά ευνοεί την αντίδραση και δικαιολογεί αυτή την απόδοση. Αργότερα δοκιμάστηκαν και αλκένια που φέρουν πιο ογκώδεις υποκαταστάτες, όπως το *cis*-4,4'-διμεθοξυστιλβένιο, το *trans*-στιλβένιο και τα αλλυλο- και βενζυλο-προστατευμένα παράγωγα ισοευγενόλης, για να δώσουν τα αντίστοιχα προϊόντα **253στ-θ** αντίστοιχα, χωρίς όμως ιδιαίτερα καλές αποδόσεις και στην περίπτωση του *trans*-στιλβενίου, δεν λαμβάνει χώρα η αντίδραση. Κάτι όμως που ήταν λογικό, καθώς εκτός του ότι, τέτοιοι ογκώδεις υποκαταστάτες εμφανίζουν στερεοχημική παρεμπόδιση, η αλλυλομάδα που φέρει επίσης το αρχικό φαινολικό υπόστρωμα **229** συντελεί εξίσου σε αυτή την στερεοχημική παρεμπόδιση, γεγονός που δικαιολογεί τη μειωμένη απόδοση στις περιπτώσεις αυτές. Τα προϊόντα **253α-θ** τακτοποιήθηκαν με φάσματα ^1H , ^{13}C και DEPT 135 NMR καθώς και HRMS. Αξίζει να σημειωθεί ότι το προϊόν **253δ** (Εικόνα 15) της αντίδρασης με το π -μεθυλο-στυρόλιο εμφάνισε την καλύτερη απόδοση, 97%.

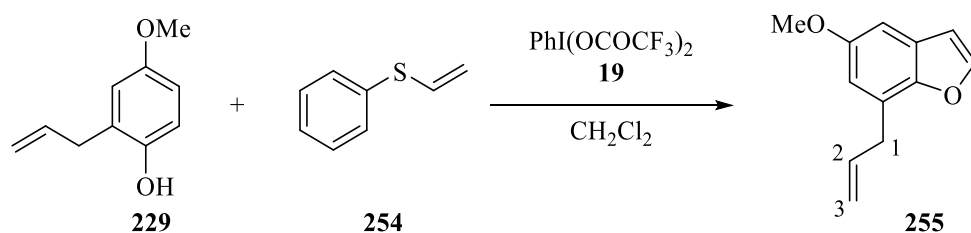


Εικόνα 15. Βενζοδιυδροφουρανικό παράγωγο **253δ**.

Στο φάσμα ^1H NMR του **253δ**, τα τρία χαρακτηριστικά διυδροφουρανικά υδρογόνα εμφανίζονται ως τρεις χαρακτηριστικές πολλαπλές κορυφές, δύο πολλαπλές κορυφές σε δ 3.65-3.58 ppm (1 πρωτόνιο) και 3.23-3.17 ppm (1 πρωτόνιο), που αντιστοιχούν

στα δύο β υδρογόνα και μία πολλαπλή κορυφή σε δ 5.76-5.71 ppm (1 πρωτόνιο) που αντιστοιχεί στο α υδρογόνο. Η μεθυλομάδα εμφανίζεται ως μια απλή κορυφή σε δ 2.39 ppm (3 πρωτόνια) και η μεθοξυ-ομάδα ως μια απλή κορυφή σε δ 3.79 ppm (3 πρωτόνια). Τα δύο υδρογόνα του C_1 εμφανίζονται ως μια διπλή κορυφή σε δ 3.41 ppm (2 πρωτόνια), το υδρογόνο του C_2 ως μια πολλαπλή κορυφή σε δ 6.10-6.00 ppm (1 πρωτόνιο) και τα δύο υδρογόνα του C_3 ως δύο κορυφές, μια διπλή διπλής σε δ 5.16 ppm (1 πρωτόνιο) και άλλη μια διπλή διπλής σε δ 5.12 ppm (1 πρωτόνιο). Τα 4 υδρογόνα του βενζολίου που φέρει την μεθυλομάδα εμφανίζονται ως ένα AA'BB' σύστημα σε δ 7.32 και 7.20 ppm (4 πρωτόνια), ενώ τα δύο υδρογόνα του τετραϋποκατεστημένου βενζολίου ως δύο απλές κορυφές σε δ 6.67 ppm (1 πρωτόνιο) και 6.60 ppm (1 πρωτόνιο). Αντίστοιχα, στο φάσμα ^{13}C και DEPT 135 NMR εμφανίζονται οι αναμενόμενες κορυφές και αναφέρονται οι πιο χαρακτηριστικές. Η μεθυλομάδα εμφανίζεται σε δ 21.2 ppm ως μια θετική κορυφή, η μεθοξυ-ομάδα σε δ 56.0 ppm ως μια θετική κορυφή, ο άνθρακας που φέρει τα β υδρογόνα σε δ 39.3 ppm ως μια αρνητική κορυφή, ο C_1 σε δ 34.2 ppm ως μια αρνητική κορυφή, ο C_3 σε δ 115.8 ppm ως μια αρνητική κορυφή και ο άνθρακας που φέρει το α υδρογόνο σε δ 83.7 ppm ως μια θετική κορυφή.

Αξίζει να επισημανθεί ότι εκτός αυτών των αλκενίων, η 2-αλλυλο-4-μεθοξυφαινόλη **229** υποβλήθηκε στις ίδιες συνθήκες οξειδωτικής κυκλοπροσθήκης, όπως και στις προηγούμενες περιπτώσεις, με το φαινυλο-θειοαιθυλένιο **254**, η αντίδραση όμως των οποίων οδηγεί στο βενζοφουρανικό παράγωγο **255** και όχι σε κάποιο ανάλογο του **253** (Σχήμα 63).



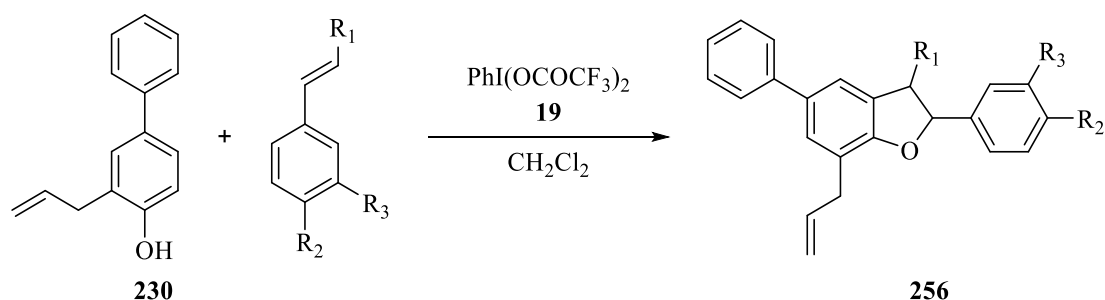
Σχήμα 63. Οξειδωτική κυκλοπροσθήκη **229** με **254**.

Η αντίδραση (Σχήμα 63) έλαβε χώρα σε θερμοκρασία δωματίου για 2 ώρες έπειτα από την προσθήκη του **19** σε διάλυμα των **229** και **254** σε CH₂Cl₂. Το προϊόν **255** απομονώθηκε, έπειτα από flash χρωματογραφία στήλης, με απόδοση 56% και ταυτοποιήθηκε με φάσματα ^1H , ^{13}C και DEPT 135 NMR. Στο φάσμα ^1H NMR, τα τρία

χαρακτηριστικά υδρογόνα της μεθοξυ-ομάδας εμφανίζονται ως μια απλή κορυφή σε δ 3.87 ppm (3 πρωτόνια), τα δύο υδρογόνα του C₁ ως μία διπλή κορυφή σε δ 3.68 ppm (2 πρωτόνια), το υδρογόνο του C₂ ως μια πολλαπλή κορυφή σε δ 6.16-6.06 ppm (1 πρωτόνιο) και τα δύο υδρογόνα του C₃ ως μία διπλή διπλής σε δ 5.20 (1 πρωτόνιο) και μία διπλή διπλής σε δ 5.16 ppm (1 πρωτόνιο). Τα τέσσερα αρωματικά υδρογόνα εμφανίζονται ως τέσσερις διπλές κορυφές σε δ : 6.74 ppm (1 πρωτόνιο), 6.79 ppm (1 πρωτόνιο), 6.96 ppm (1πρωτόνιο) και 7.63 ppm (1 πρωτόνιο). Στο φάσμα ¹³C NMR εμφανίζονται 12 αναμενόμενες κορυφές και στο φάσμα DEPT 135 NMR αντίστοιχα, 6 θετικές και 2 αρνητικές κορυφές.

3.7 Οξειδωτική κυκλοπροσθήκη 2-αλλυλο-4-φαινυλοφαινόλης με αλκένια

Η οξειδωτική κυκλοπροσθήκη της 2-αλλυλο-4-φαινυλοφαινόλης **230**, που συντέθηκε εργαστηριακά (βλ. Σχήμα 46), με τα αντίστοιχα αλκένια, οδηγεί στην δημιουργία των βενζοδιυδροφουρανικών παραγώγων **256** (Σχήμα 64). Τα αποτελέσματα των αντιδράσεων παρουσιάζονται στον Πίνακα 7.



Σχήμα 64. Οξειδωτική κυκλοπροσθήκη **230** με αλκένια.

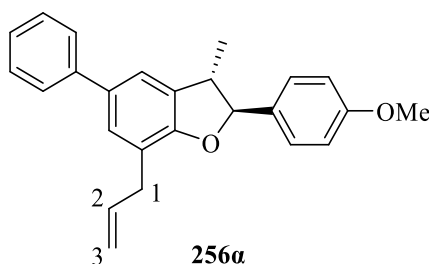
Πίνακας 7. Οξειδωτική κυκλοπροσθήκη 2-αλλυλο-4-φαινυλοφαινόλης με αλκένια

α/α	R ₁	R ₂	R ₃	Χρόνος (ώρες) ^β	Προϊόν	Απόδοση (%) ^γ
1	CH ₃	OCH ₃	H	2	256α	30
2	H	OCH ₃	H	2	256β	-
3	CH ₃	OCH ₂ CH=CH ₂	OCH ₃	24	256γ	13

^α Όλες οι αντιδράσεις γίνονται με προσθήκη του **19** (2.00 mmol) σε διάλυμα της **230** (2.00 mmol) και του αλκενίου (3.00 mmol) σε ξηρό CH₂Cl₂. ^β Χρόνος αντίδρασης μετά την προσθήκη του **19**. ^γ Απομονωμένο προϊόν μετά από flash χρωματογραφία στήλης.

Σε διάλυμα της 2-αλλυλο-4-φαινυλοφαινόλης **230** και του αντίστοιχου αλκενίου κάθε φορά, σε ξηρό διχλωρομεθάνιο προστίθεται στερεό δις(τριφθοροακετόξυ)-

ιωδοβενζόλιο **19** και το προκύπτουν μίγμα της αντίδρασης, αφήνεται υπό ανάδευση σε θερμοκρασία δωματίου για τον αντίστοιχο χρόνο που αναγράφεται για κάθε περίπτωση στον Πίνακα 7. Τα αντίστοιχα προϊόντα **256** απομονώθηκαν με flash χρωματογραφία στήλης. Το προϊόν **256β** κατέστη αδύνατο να απομονωθεί, καθώς προέκυψε μίγμα διαφόρων προϊόντων, γεγονός που μπορεί να οφείλεται στη μη αποτελεσματική απομόνωση των αρχικών αντιδραστηρίων, αφού η φαινόλη **230** και το π-μεθοξυστυρόλιο **238**, που συμμετέχουν στην συγκεκριμένη αντίδραση, συντέθηκαν εργαστηριακά (βλ. Σχήμα 46 και 49). Συγκριτικά με τα αποτελέσματα οξειδωτικής κυκλοπροσθήκης της 2-αλλυλο-4-μεθοξυφαινόλης **229** (Πίνακας 6), γίνεται αντιληπτό ότι η 2-αλλυλο-4-φαινυλο-φαινόλη **230** δεν αποτελεί το ίδιο καλό φαινολικό υπόστρωμα για τέτοιου είδους αντιδράσεις, καθώς στην περίπτωση της **229** το προϊόν αντίδρασής της με την *trans*-ανεθόλη, **253α** εμφάνισε εξαιρετική απόδοση, 91%, σε αντίθεση με το αντίστοιχο προϊόν **256α** της **230** που εμφάνισε μόλις 30%. Τα προϊόντα της αντίδρασης **256α** και **256γ** ταυτοποιήθηκαν με φάσματα ^1H και ^{13}C NMR.



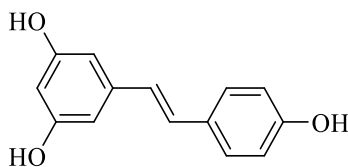
Εικόνα 16. Βενζοδιυδροφουρανικό παράγωγο **256α**.

Στο φάσμα ^1H NMR του **256α**, παρατηρούνται οι τρεις χαρακτηριστικές κορυφές της αλλυλομάδας, τα δύο υδρογόνα του C_1 εμφανίζονται ως μια διπλή κορυφή σε δ 3.49 ppm (2 πρωτόνια), το υδρογόνο του C_2 ως μια πολλαπλή κορυφή σε δ 6.15-6.05 ppm (1 πρωτόνιο) και τα δύο υδρογόνα του C_3 ως δύο κορυφές, μια διπλή διπλής σε δ 5.18 ppm (1 πρωτόνιο) και άλλη μια διπλή διπλής σε δ 5.13 ppm (1 πρωτόνιο). Τα υδρογόνα της μεθοξυομάδας εμφανίζονται ως μία απλή κορυφή σε δ 3.86 ppm (3 πρωτόνια), τα υδρογόνα της μεθυλομάδας ως μια διπλή κορυφή σε δ 1.48 ppm (3 πρωτόνια), το α υδρογόνο του διυδροφουρανικού δακτυλίου ως μια διπλή κορυφή σε δ 5.20 ppm (1 πρωτόνιο), με σταθερά σύζευξης 8.7 Hz, που υποδηλώνει την *trans*-διάταξη του μορίου **256α** και το β υδρογόνο ως μια πολλαπλή κορυφή σε δ 3.80-3.76 ppm (1 πρωτόνιο). Τα υδρογόνα του π-μεθοξυ-υποκατεστημένου βενζολίου εμφανίζονται ως ένα AA'BB' συστήματα σε δ 7.42 και 6.97 ppm (4 πρωτόνια), τα 5 υδρογόνα του φαινυλικού

υποκαταστάτη ως δύο πολλαπλές κορυφές σε δ 7.46-7.44 ppm (2 πρωτόνια) και δ 7.34-7.26 ppm (3 πρωτόνια) , τα δύο υδρογόνα του τετρα-υποκατεστημένου βενζολίου ως δύο απλές κορυφές σε δ 7.60 (1 πρωτόνιο) και 7.42 ppm (1 πρωτόνιο) αντίστοιχα. Στο φάσμα ^{13}C NMR εμφανίζονται 21 αναμενόμενες κορυφές και αντίστοιχα στο φάσμα DEPT 135 NMR παρατηρούνται 11 θετικές κορυφές και δύο αρνητικές, όπως ήταν το αναμενόμενο.

3.8 Οξειδωτική κυκλοπροσθήκη π-υδροξυστιλβενίου με αλκένια

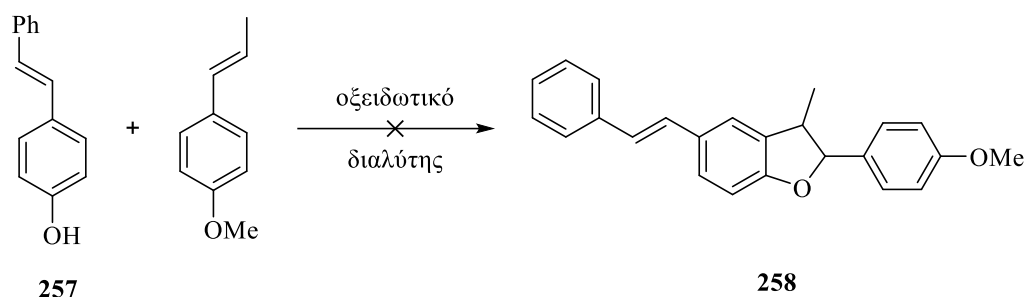
Το πολυφαινολικό μόριο της ρεσβερατρόλης (3,4',5-τριυδροξυ-*trans*-στιλβένιο) που υπάρχει σε ορισμένα φυτά, είναι ένα από τα κύρια συστατικά του κρασιού από κόκκινο σταφύλι και μέσω φαρμακευτικών μελετών αποδείχθηκε ότι προστατεύει από αγγειακές, νευροεκφυλιστικές ασθένειες, αρτηριοσκληρυνση, οξειδωτικό στρες και ορισμένους όγκους λόγω αντιοξειδωτικών ιδιοτήτων. Η ικανότητα της ρεσβερατρόλης (Εικόνα 17) να προλαμβάνει την εμφάνιση καρκινωμάτων σχετίζεται με την αναστολή της λειτουργίας του καρκινικού κυτταρικού κύκλου και την επαγωγή του θανάτου των καρκινικών κυττάρων. Η ρεσβερατρόλη, όπως και άλλα φυσικά προϊόντα, μπορεί να δράσει σε διαφορετικούς βιολογικούς στόχους και να παρουσιάσει διαφορετικές βιολογικές επιδράσεις και ως εκ τούτου θεωρείται ένα φάρμακο με πολλαπλές λειτουργίες⁶⁸. Στο σχεδιασμό νέων ενώσεων από τη ρεσβερατρόλη, ο σχηματισμός δακτυλίων αποτελεί μια κλασική προσέγγιση για τη φαρμακοδιαμόρφωση. Η παρασκευή κυκλικών αναλόγων της ρεσβερατρόλης οδηγεί σε αύξηση της ακαμψίας της δομής και αποτελεί μια ενδιαφέρουσα μέθοδο για τον προσδιορισμό της φαρμακοφόρας ομάδας των δομών με σαφές προφίλ βιολογικής δράσης⁶⁹. Η σύνθεση νέων δομικών αναλόγων ρεσβερατρόλης, που αντικαθιστούν τον κεντρικό διπλό δεσμό με έναν ακόρεστο δακτύλιο φουρανίου, αποτελεί ένα ενδιαφέρον θέμα προς διερεύνηση.



Ρεσβερατρόλη

Εικόνα 17. Δομή ρεσβερατρόλης.

Για τον λόγο αυτό, ως αρχικό φαινολικό υπόστρωμα, δοκιμάστηκε το π -υδροξυστυλβένιο **257**⁷⁰ (ανάλογο της ρεσβερατρόλης), το οποίο υποβλήθηκε σε διάφορες συνθήκες αντίδρασης οξειδωτικής κυκλοπροσθήκης με την *trans*-ανεθόλη, όπως αποτυπώνεται στον Πίνακα 8.



Σχήμα 65. Οξειδωτική κυκλοπροσθήκη **257** με *trans*-ανεθόλη.

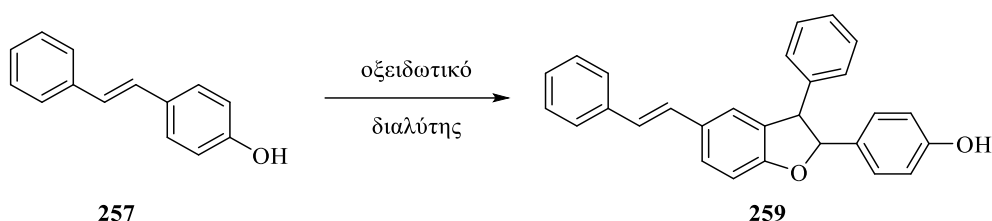
Πίνακας 8. Οξειδωτική κυκλοπροσθήκη **257** με *trans*-ανεθόλη.

α/α	Οξειδωτικό	Διαλύτης	θερμοκρασία	Χρόνος (ώρες) ^β	Απόδοση (%) ^γ
1	AgOAc	MeOH	βρασμός	3	-
2	AgOAc	MeOH	θ.δ.	48	-
3	PhI(OCOCF ₃) ₂	MeOH	βρασμός	3	-
4	PhI(OCOCF ₃) ₂	MeOH	θ.δ.	48	-
5	PhI(OCOCF ₃) ₂	CH ₂ Cl ₂	θ.δ.	72	-

^α Όλες οι αντιδράσεις γίνονται με προσθήκη του οξειδωτικού (1.00-2.00 mmol) σε διάλυμα της **230** (1.00 mmol) και της *trans*-ανεθόλης (3.00 mmol) στον εκάστοτε διαλύτη. ^β Χρόνος αντίδρασης μετά την προσθήκη του οξειδωτικού. ^γ Απομονωμένο προϊόν μετά από flash χρωματογραφία στήλης. θ.δ.: θερμοκρασία δωματίου

Σέ διάλυμα του π -υδροξυστυλβενίου **257** και της *trans*-ανεθόλης στον εκάστοτε διαλύτη κάθε φορά, προστίθεται το αντίστοιχο οξειδωτικό και το προκύπτον μίγμα βράζεται ή αναδεύεται σε θερμοκρασία δωματίου, σύμφωνα με τον Πίνακα 8. Ο λόγος για τον οποίο, χρησιμοποιήθηκε ως αλκένιο η *trans*-ανεθόλη είναι ότι, στο πλήθος των αντιδράσεων οξειδωτικής κυκλοπροσθήκης υποκατεστημένων φαινολών με τα αλκένια που δοκιμάστηκαν, αποδείχθηκε από τα πιο ευνοϊκά στα πειράματα που διεξήχθησαν κατά την παρούσα έρευνα. Ωστόσο, σε καμία από τις αντιδράσεις του **257** με την *trans*-ανεθόλη, που δοκιμάστηκαν σε διαφορετικές συνθήκες κάθε φορά, δεν απομονώθηκε το επιθυμητό προϊόν **258**. Το γεγονός αυτό πιθανώς οφείλεται σε διάφορες ανταγωνιστικές αντιδράσεις που λαμβάνουν χώρα, καθώς η ύπαρξη

υδροξυλίου στη π -θέση του στυλβενίου αυξάνει την ηλεκτρονιακή πυκνότητα του διπλού δεσμού του, ενισχύοντας τον πυρηνόφιλο χαρακτήρα του ως αλκένιο, σε αντιδράσεις οξειδωτικής κυκλοπροσθήκης. Για τον λόγο αυτό, το **257** υποβλήθηκε σε συνθήκες αντίδρασης οξειδωτικής κυκλοπροσθήκης (Σχήμα 66), χωρίς όμως την ύπαρξη κάποιου επιπροσθέτου αλκενίου, όπως π.χ. δοκιμάστηκε ανεπιτυχώς προηγουμένως με την *trans*-ανεθόλη.



Σχήμα 66. Οξειδωτική κυκλοπροσθήκη **257**.

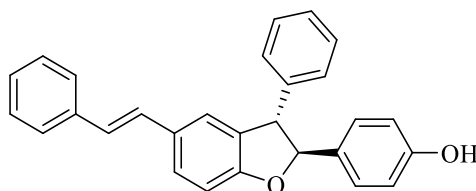
Πίνακας 9. Οξειδωτική κυκλοπροσθήκη **257**.

α/α	Οξειδωτικό	Διαλύτης	θερμοκρασία	Χρόνος (ώρες) ^β	Απόδοση (%) ^γ
1	AgOAc	MeOH	θ.δ.	48	-
2	AgOAc	MeOH	βρασμός	3	-
3	PhI(OCOCF ₃) ₂	MeOH	θ.δ.	48	-
4	PhI(OCOCF ₃) ₂	MeOH	βρασμός	3	-
5	PhI(OCOCF ₃) ₂	CH ₃ CN	θ.δ.	48	-
6	PhI(OAc) ₂	CH ₃ CN	βρασμός	1	30

^α Όλες οι αντιδράσεις γίνονται με προσθήκη του οξειδωτικού (1.00-2.00 mmol) σε διάλυμα της **257** (1.00 mmol) στον εκάστοτε διαλύτη. ^β Χρόνος αντίδρασης μετά την προσθήκη του οξειδωτικού. ^γ Απομονωμένο προϊόν μετά από flash χρωματογραφία στήλης. θ.δ.: θερμοκρασία δωματίου

Σέ διάλυμα του π -υδροξυστυλβενίου **257** στον εκάστοτε διαλύτη κάθε φορά, προστίθεται το αντίστοιχο οξειδωτικό και το προκύπτον μίγμα βράζεται ή αναδεύεται σε θερμοκρασία δωματίου, σύμφωνα με τον Πίνακα 9. Παρατηρήθηκε ότι σε διαλύτη μεθανόλη και είτε με βρασμό, είτε με ανάδευση σε θερμοκρασία δωματίου δεν λαμβάνει χώρα η αντίδραση ούτε με την χρήση οξικού αργύρου, ως οξειδωτικού, ούτε με το δις(τριφθοροακετοξυ)ιωδοβενζόλιο **19** αντίστοιχα. Στην περίπτωση που ως διαλύτης χρησιμοποιήθηκε το ακετονιτρίλιο και ως οξειδωτικό το (διακετοξυ)ιωδοβενζόλιο **18** και η αντίδραση διεξάχθηκε σε θερμοκρασία δωματίου, δεν προέκυψε το προϊόν **259**, όπως και στις προηγούμενες περιπτώσεις. Όταν όμως το

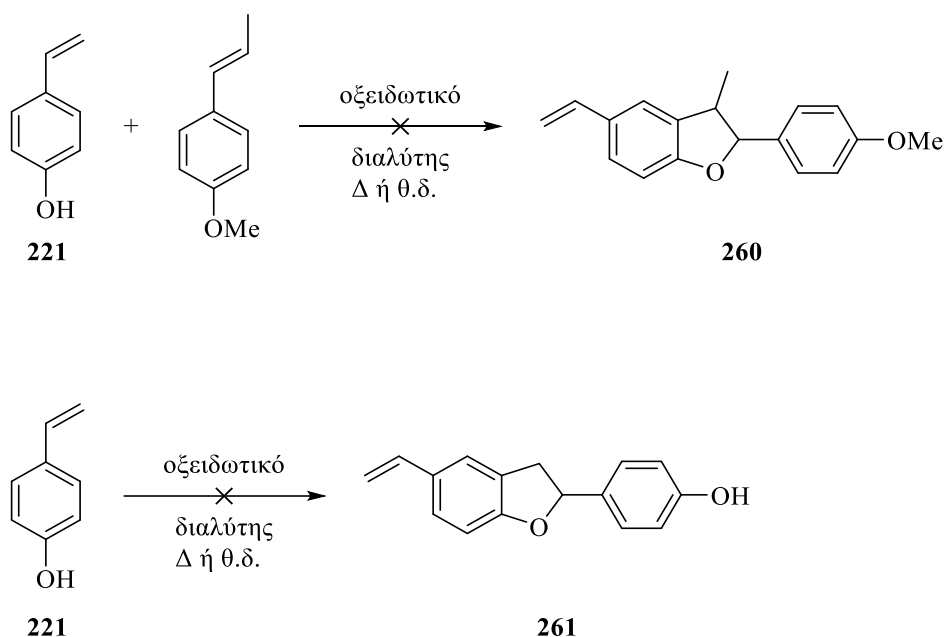
συγκεκριμένο μίγμα της αντίδρασης, τέθηκε σε βρασμό και έπειτα από μία ώρα παρατηρήθηκε ότι η αντίδραση λαμβάνει χώρα. Τα δεδομένα που συλλέχθηκαν από τα φάσματα ^1H και ^{13}C NMR επιβεβαιώνουν τη δημιουργία του πιθανού διμερούς **259**.



259

Εικόνα 18. Βενζοδιυδροφουρανικό παράγωγο **259**.

Στο φάσμα ^1H NMR του **259** παρατηρούνται δύο διπλές κορυφές, μία σε δ 4.62 ppm (1 πρωτόνιο) με σταθερά σύζευξης 8.6 Hz, που αντιστοιχεί στο β υδρογόνο του διυδροφουρανικού δακτυλίου και μία σε δ 5.54 ppm (1 πρωτόνιο) με σταθερά σύζευξης 8.6 Hz, που αντιστοιχεί στ α υδρογόνο, οι σταθερές σύζευξης των οποίων υποδηλώνουν την *trans*-διάταξη του **259**. Επίσης παρατηρείται και μία απλή ευρεία κορυφή σε δ 5.28 ppm (1 πρωτόνιο) που πιθανώς αντιστοιχεί σε στην ομάδα υδροξυλίου, ενώ επίσης παρατηρείται ένα πλήθος αλληλεπικαλυπτόμενων κορυφών στην περιοχή 7.55-6.83 ppm με ολοκλήρωση 19 που αντιστοιχούν στα αρωματικά υδρογόνα των δακτυλίων καθώς επίσης και στα δυο υδρογόνα του διπλού δεσμού. Στο φάσμα ^{13}C NMR εμφανίζονται 22 κορυφές, όπως θα ήταν και το επιθυμητό με πιο χαρακτηριστικές αυτές σε δ 57.6 και 93.4 ppm που αντιστοιχούν στους άνθρακες που φέρουν τα β και α υδρογόνα του διυδροφουρανικού δακτυλίου. Αν και η ανάλυση αυτών των φασμάτων μπορεί να επιβεβαιώσει την λήψη του συγκεκριμένου προϊόντος, η αντίδραση οξειδωτικής κυκλοπροσθήκης με τέτοιου είδους αρχικά υποστρώματα τίθεται ακόμα υπό διερεύνηση. Με σκοπό να προκύψει ένα συμπέρασμα δοκιμάστηκε και η π -βινυλοφαινόλη **221**, που συντέθηκε εργαστηριακά (βλ. Σχήμα 44), η οποία φέρει παρόμοια χαρακτηριστικά και ιδιότητες με το π -υδροξυστιλβένιο **257** και η οποία υποβλήθηκε σε αντίστοιχες με το **257** συνθήκες αντίδρασης οξειδωτικής κυκλοπροσθήκης (Πίνακες 8 και 9), ωστόσο δεν λήφθηκε ούτε το προϊόν διμερισμού ούτε προϊόν αντίδρασης με την *trans*-ανεθόλη (Σχήμα 67).



θ.δ.: θερμοκρασία δωματίου

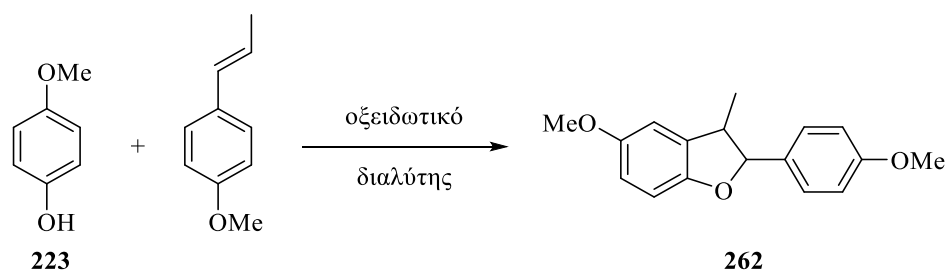
Σχήμα 67. Οξειδωτική κυκλοπροσθήκη 221.

Η οξειδωτική κυκλοπροσθήκη της *π*-βίνυλοφαινόλης δεν οδήγησε σε κάποιο επιθυμητό προϊόν, σε καμία από τις δύο περιπτώσεις αντιδράσεων (Σχήμα 67). Συνεπώς δεν μπόρεσε να προκύψει κάποιο επιβεβαιωμένο συμπέρασμα για αυτό το είδος της αντίδρασης, στις περιπτώσεις που ως αρχικά αντιδραστήρια χρησιμοποιήθηκαν η *π*-βίνυλο-φαινόλη 221 και το *π*-υδροξυστυλβένιο 257. Οι περιπτώσεις αυτές χρήζουν περαιτέρω διερεύνησης, ωστόσο μία πιθανή ερμηνεία θα αποτελούσε το γεγονός ότι και τα δύο αρχικά υποστρώματα αποτελούν *π*-υδροξυ-υποκατεστημένα αλκένια, κάτι το οποίο τα καθιστά ακόμα πιο δραστικά αλκενικά υποστρώματα, αφού η ύπαρξη του υδροξυλίου σε *π*-θέση αυξάνει την ηλεκτρονιακή πυκνότητα του διπλού δεσμού, που δρα ως πυρηνόφιλο στις αντιδράσεις οξειδωτικής κυκλοπροσθήκης. Για τον λόγο αυτό, πιθανώς τέτοιες ενώσεις σε αντιδράσεις οξειδωτικής κυκλοπροσθήκης, τείνουν να δρουν περισσότερο ως ενεργοποιημένα υποστρώματα αλκενίου και όχι ως *π*-υποκατεστημένες φαινόλες και εξαιτίας αυτού του φαινομένου, δεν λαμβάνει χώρα η αντίδραση τους με την *trans*-ανεθόλη, διότι καθίστανται πιο δραστικά αλκένια απ' ό,τι αυτή. Το φαινόμενο αυτό θα μπορούσε να μελετηθεί περεταίρω σε κάποια μελλοντική έρευνα και σημαντικό τεκμήριο της δοθείσας πιθανής ερμηνείας, θα αποτελούσε η συμμετοχή τέτοιων ενώσεων, ως αρχικά αλκένια και όχι ως φαινόλες, σε αντιδράσεις οξειδωτικής κυκλοπροσθήκης φαινολών,

των οποίων τα προϊόντα θα απομονώνονταν σε καλύτερες αποδόσεις συγκριτικά με αυτά της *trans*-ανεθόλης και άλλων εξίσου ενεργοποιημένων αλκενίων.

3.9 Οξειδωτική κυκλοπροσθήκη *π*-μεθοξυφαινόλης με *trans*-ανεθόλη

Η οξειδωτική κυκλοπροσθήκη της *π*-μεθοξυφαινόλης με ένα πλήθος αλκενίων, με χρήση του δις(τριφθοροακετοξυ)ιωδοβενζολίου **19** ως οξειδωτικό, έχει ήδη μελετηθεί σε προηγούμενα μεταπτυχιακά διπλώματα ειδίκευσης και βρέθηκε ότι η *trans*-ανεθόλη, αποτελεί ένα από τα αλκένια με τις καλύτερες αποδόσεις για την σύνθεση βενζοδιυδροφουρανικών παραγώγων⁷¹. Βάση αυτού του δεδομένου μελετήθηκε η συγκεκριμένη αντίδραση (Σχήμα 68), με χρήση όμως διαφορετικών οξειδωτικών μέσων και διαλυτών (Πίνακας 10).



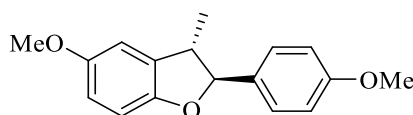
Σχήμα 68. Οξειδωτική κυκλοπροσθήκη **223** με *trans*-ανεθόλη.

Πίνακας 10. Οξειδωτική κυκλοπροσθήκη **221** με *trans*-ανεθόλη.

α/α	Οξειδωτικό	Διαλύτης	Θερμοκρασία	Χρόνος	Απόδοση (%)
1	AgOAc	CH ₂ Cl ₂	θ.δ	14 μέρες	-
2	K ₃ Fe(CN) ₃	CH ₂ Cl ₂	θ.δ	34 μέρες	-
3	PIDA + TFA	CH ₂ Cl ₂	θ.δ	1 ώρα	67
4	PIDA	CH ₂ Cl ₂	θ.δ	5 μέρες	-
5	Cu(OAc) ₂	CH ₂ Cl ₂	θ.δ	3 μέρες	-
6	AgOAc	MeOH	βρασμός	3 μέρες	-
7	FeCl ₃	Ακετόνη	θ.δ	3 μέρες	-
8	FeCl ₃	MeOH	θ.δ	1 ώρα	11
9	I ₂ / K ₂ CO ₃	THF	θ.δ	24 ώρες	18

Η απόδοση των προϊόντων προκύπτει έπειτα από απομόνωση με flash χρωματογραφία στήλης, θ.δ. : θερμοκρασία δωτίου

Σύμφωνα με τον Πίνακα 10, διαπιστώθηκε ότι τα εξής οξειδωτικά: AgOAc^{70} , $\text{K}_3\text{Fe}(\text{CN})_3^{70}$ και $\text{Cu}(\text{OAc})_2^{72}$ στους αντίστοιχους διαλύτες και στις εκάστοτε συνθήκες αντίδρασης που αναφέρονται, δεν τέθηκαν κατάλληλα για την διεξαγωγή της αντίδρασης και τίθενται ακόμη υπό διερεύνηση για την λήψη ενός τελικού συμπεράσματος. Αντίστοιχα και στην περίπτωση που ως οξειδωτικό χρησιμοποιείται ο FeCl_3 ως οξειδωτικό⁷³, σε διαλύτη CH_2Cl_2 και θερμοκρασία δωματίου, η αντίδραση δεν λαμβάνει χώρα, σε αντίθεση όμως με την περίπτωση που η αντίδραση διεξάγεται σε διαλύτη MeOH , το προϊόν **262** λαμβάνεται με πολύ χαμηλή απόδοση, 11 % και η συγκεκριμένη περίπτωση χρήζει περαιτέρω μελέτης για την εύρεση των βέλτιστων συνθηκών αντίδρασης. Σε όλες τις προαναφερθείσες περιπτώσεις, η διεξαγωγή των αντιδράσεων γίνεται με προσθήκη του εκάστοτε οξειδωτικού, σε διάλυμα της *p*-μεθοξυφαινόλης **223** και της *trans*-ανεθόλης στον αντίστοιχο διαλύτη (Πίνακας 10). Στην τελευταία περίπτωση, σε διάλυμα των δύο αρχικών αντιδραστηρίων σε διαλύτη THF, προστίθεται άνυδρο K_2CO_3 και το προκύπτον διάλυμα αναδεύεται σε θερμοκρασία δωματίου για 10 λεπτά. Έπειτα γίνεται στάγδην προσθήκη διαλύματος I_2 σε THF, και το προκύπτον μίγμα αναδεύεται σε θερμοκρασία δωματίου για 24 ώρες, ακολουθεί κατεργασία με NaHCO_3 και KHSO_3 και τέλος εκχύλιση με EtOAc^{74} . Ωστόσο και σε αυτήν την περίπτωση το προϊόν απομονώθηκε με μη ικανοποιητική απόδοση, 18 % και τίθεται ακόμη υπό διερεύνηση, η εύρεση των βέλτιστων συνθηκών αυτής της αντίδρασης. Τέλος, στην περίπτωση που ως οξειδωτικό χρησιμοποιείται το PIDA **18**, η αντίδραση διενεργείται κατά αντίστοιχο τρόπο με τις προηγούμενες αντιδράσεις. Έπειτα από 5 μέρες που το μίγμα της αντίδρασης βρισκόταν σε ανάδευση, σε θερμοκρασία δωματίου, δεν παρατηρήθηκε ο σχηματισμός κανενός προϊόντος, μέσω χρωματογραφίας λεπτής στοιβάδας TLC. Όταν όμως στο μίγμα της αντίδρασης προστέθηκε ελάχιστη ποσότητα TFA, έπειτα από μία ώρα το προϊόν **262** απομονώθηκε με αρκετά ικανοποιητική απόδοση, 67%, συγκριτικά με τις αποδόσεις των προηγούμενων οξειδωτικών μέσων.



262

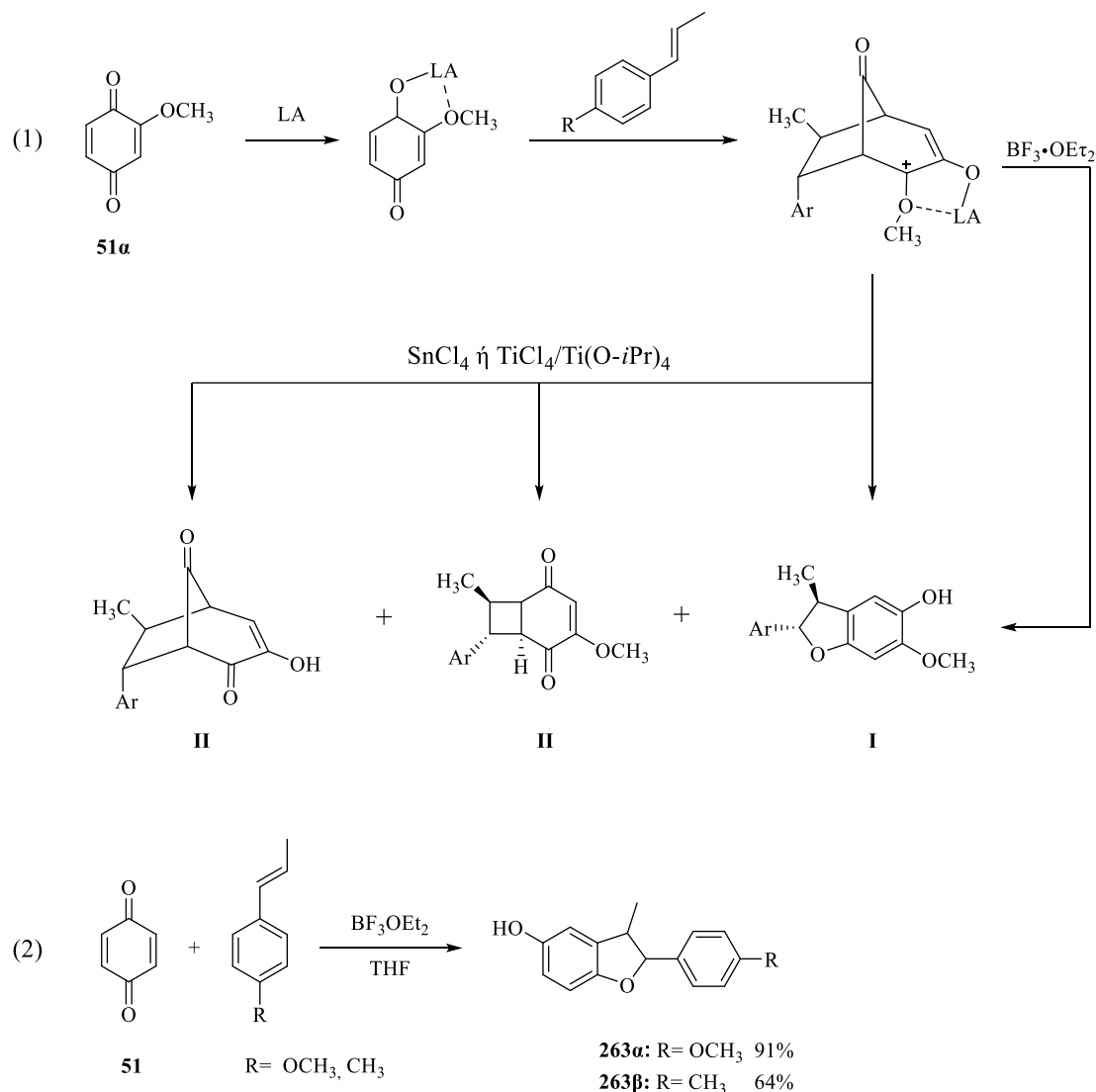
Εικόνα 19. Βενζοδιυδροφουρανικό παράγωγο **262**.

Το προϊόν **262** ταυτοποιήθηκε με φάσματα ^1H και ^{13}C NMR. Στο φάσμα ^1H NMR παρατηρούνται τα υδρογόνα των μεθοξυ-ομάδων, που εμφανίζονται ως δύο απλές κορυφές σε δ 3.85 ppm (3 πρωτόνια) και 3.82 ppm (3 πρωτόνια), τα υδρογόνα της μεθυλομάδας ως μια διπλή κορυφή σε δ 1.43 ppm (3 πρωτόνια), το α υδρογόνο του διυδροφουρανικού δακτυλίου ως μια διπλή κορυφή σε δ 5.12 ppm (1 πρωτόνιο), με σταθερά σύζευξης 9.0 Hz, που υποδηλώνει την *trans*-διάταξη του μορίου **262** και το β υδρογόνο ως μια πολλαπλή κορυφή σε δ 3.48-3.43 ppm (1 πρωτόνιο). Τα υδρογόνα του π -μεθοξυ-υποκατεστημένου βενζολίου εμφανίζονται ως ένα AA'BB' συστήματα σε δ 7.41 και 6.96 ppm (4 πρωτόνια), τα τρία υδρογόνα του τρι-υποκατεστημένου βενζολίου ως μία πολλαπλή κορυφή σε δ 6.79-6.74 (3 πρωτόνιο). Στο φάσμα ^{13}C NMR εμφανίζονται 15 αναμενόμενες κορυφές.

4. Καταλύομενη κυκλοπροσθήκη π -βενζοκινόνης με αλκένια

Προηγουμένως αναλύθηκε ένα πλήθος αντιδράσεων οξειδωτικής κυκλοπροσθήκης υποκατεστημένων φαινολών με διάφορα αλκένια, που στόχο είχε την σύνθεση βενζοδιυδροφουρανικών παραγώγων, τα οποία σε 5-θέση ήταν *O*-προστατευμένα, αφού τα αρχικά φαινολικά υποστρώματα ήταν, κατά κύριο λόγο, π -*O*-προστατευμένα, ώστε να αποφευχθούν παράπλευρες αντιδράσεις. Μία άλλη μέθοδος σύνθεσης βενζοδιυδροφουρανίων, αποτελεί η καταλύομενη, από οξύ κατά Lewis, κυκλοπροσθήκη π -βενζοκινόνων με αλκένια. Ωστόσο πρόκειται για μία αντίδραση, που το προϊόν της εξαρτάται τόσο από τους υποκαταστάτες της π -βενζο-κινόνης, όσο και από το οξύ κατά Lewis που θα χρησιμοποιηθεί^{75,76}. Όπως φαίνεται στην αντίδραση (1) του Σχήματος 69, που έχει μελετηθεί στην βιβλιογραφία, το προϊόν της αντίδρασης της 2-μεθοξυ-1,4-βενζοκινόνης **51a** παρουσία αλκενίου, εξαρτάται από το οξύ κατά Lewis που θα χρησιμοποιηθεί, αφού όπως παρατηρείται, με χρήση SnCl_4 λαμβάνονται 3 προϊόντα, τα δύο κύρια προϊόντα αποτελούν, το δικυκλο[3.2.1] προϊόν **III** και το κυκλοβουτανικό προϊόν **II**, ενώ το βενζοδιυδροφουρανικό παράγωγο **I**, ως δευτερεύον προϊόν. Στην περίπτωση που ως καταλύτης χρησιμοποιείται μίγμα $\text{TiCl}_4/\text{Ti}(\text{O-}i\text{-Pr})_4$, λαμβάνονται πάλι και τα τρία προϊόντα, όσο όμως ενισχύεται αυτό το μίγμα σε TiCl_4 , τότε το κυκλοβουτανικό προϊόν **II**, λαμβάνεται αποκλειστικά. Αντίθετα, στην περίπτωση του $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$, το μοναδικό προϊόν που λαμβάνεται, είναι το βενζοδιυδροφουρανικό παράγωγο **I**^{75,76}. Βάση λοιπόν αυτών των βιβλιογραφικών δεδομένων και για την εξυπηρέτηση του ερευνητικού μας στόχου, χρησιμοποιήθηκε η μέθοδος της καταλύομενης από $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ κυκλοπροσθήκης της π -βενζοκινόνης **51** με

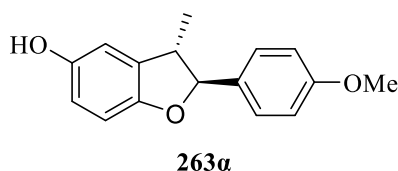
αλκένια, προκειμένου να ληφθούν τα 5-υδροξυ-βενζοδιυδροφουρανικά παράγωγα **263** (Σχήμα 69, αντίδραση 2), που μπορούν ακολούθως να δράσουν ως φαινολικά υποστρώματα, για μία περαιτέρω οξειδωτική κυκλοπροσθήκη και κατ' επέκταση την δημιουργία βενζοδιφουρανικών παραγώγων, σε αντίθεση με τις προηγούμενες περιπτώσεις, που θα πρέπει προηγηθεί το στάδιο της *O*-αποπροστασίας.



Σχήμα 69. Καταλυόμενη κυκλοπροσθήκη *π*-βενζοκινόνης με αλκένια.

Σε διάλυμα της *π*-βενζοκινόνης **51** σε διαλύτη τετραϋδροφουράνιο (THF), το οποίο βρίσκεται υπό ανάδευση σε θερμοκρασία -10°C , προστίθεται αιθερικό διάλυμα τριφθοριούχου βορίου σε ατμόσφαιρα αζώτου. Στην συνέχεια προστίθεται στάγδην ένα διάλυμα του αντίστοιχου αλκενίου σε διαλύτη THF και το προκύπτον μίγμα αφήνεται υπό ανάδευση στις προαναφερθείσες συνθήκες για 3 ώρες. Το φαινολικό παράγωγο του βενζοδιυδροφουρανίου **263** που προκύπτει, απομονώνονται με flash

χρωματογραφία στήλης. Το προϊόν **263a** της αντίδρασης με την *trans*-ανεθόλη, απομονώθηκε με πολύ ικανοποιητική απόδοση 91 %, ενώ το προϊόν **263b** με μειωμένη απόδοση 64 %, που μπορεί να οφείλεται στην μη αποτελεσματική απομόνωση του αλκενίου **235**, που συντέθηκε εργαστηριακά (βλ. Σχήμα 48). Τα προϊόντα **263** ταυτοποιήθηκαν με φάσματα ^1H και ^{13}C NMR.



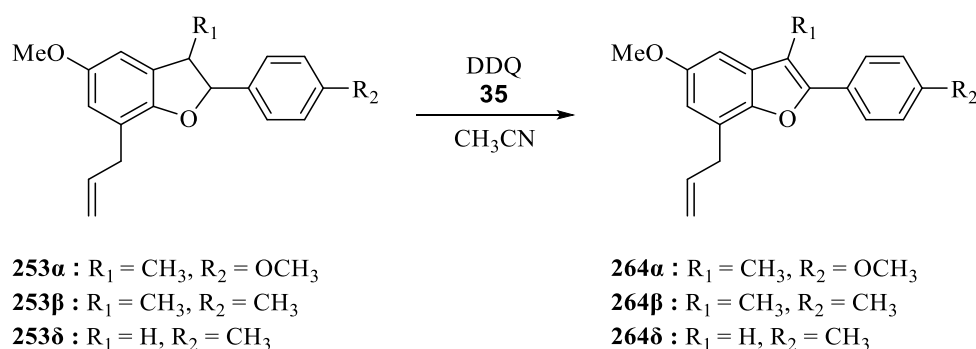
Εικόνα 20. Βενζοδιυδροφουρανικό παράγωγο **263a**.

Στο φάσμα ^1H NMR του **263a**, παρατηρούνται τα υδρογόνα της μεθοξυ-ομάδας, που εμφανίζονται ως μία απλή κορυφή σε δ 3.84 ppm (3 πρωτόνια, τα υδρογόνα της μεθυλομάδας ως μια διπλή κορυφή σε δ 1.37 ppm (3 πρωτόνια), το α υδρογόνο του διυδροφουρανικού δακτυλίου ως μια διπλή κορυφή σε δ 5.10 ppm (1 πρωτόνιο), με σταθερά σύζευξης 9.0 Hz, που υποδηλώνει την *trans*-διάταξη του μορίου **263a** και το β υδρογόνο ως μια πολλαπλή κορυφή σε δ 3.45-3.37 ppm (1 πρωτόνιο). Τα υδρογόνα του π -μεθοξυ-υποκατεστημένου βενζολίου εμφανίζονται ως ένα AA'BB' συστήματα σε δ 7.38 και 6.94 ppm (4 πρωτόνια), τα τρία υδρογόνα του τρι-υποκατεστημένου βενζολίου ως μία πολλαπλή κορυφή σε δ 6.72-6.62 (3 πρωτόνιο) και το υδροξύλιο ως μία απλή ευρεία κορυφή σε δ 5.52 ppm (1 πρωτόνιο). Αντίστοιχα στο φάσμα ^{13}C NMR εμφανίζονται οι αναμενόμενες 14 κορυφές.

5. Αρωματοποίηση βενζοδιυδροφουρανικών παραγώγων

Όπως αναφέρθηκε και προηγουμένως, τα βενζοφουρανικά παράγωγα (Εικόνα 5) βρίσκουν μία ευρεία φαρμακευτική εφαρμογή, καθώς εμφανίζουν ποικίλες βιολογικές δράσεις^{20,21}. Η σύνθεση τέτοιων ενώσεων αποτέλεσε έναν από τους πρωτεύοντες στόχους της παρούσας έρευνας, αφού εκτός των σημαντικών ιδιοτήτων τους, αποτελούν και δομικές μονάδες για τη σύνθεση βενζοδιφουρανίων, η σύνθεση των οποίων αποτέλεσε κύριο στόχο. Για τη σύνθεση βενζοφουρανίων, τα προϊόντα οξειδωτικής κυκλοπροσθήκης υποκατεστημένων φαινολών με αλκένια, που απομονώθηκαν και αναλύθηκαν προηγουμένως, υποβλήθηκαν σε μία διαδικασία αρωματοποίησης. Ειδικότερα, η αρωματοποίηση των βενζοδιυδροφουρανικών παραγώγων πραγματοποιήθηκε παρουσία 2,3-διχλωρο-5,6-δικυανο- π -βενζοκινόνης

(DDQ) **35** και πρόκειται για μία αντίδραση αφυδρογόνωσης που οδηγεί στην δημιουργία των αντίστοιχων βενζοφουρανικών παραγώγων (Σχήματα 70 και 71). Σε αυτό το σημείο πρέπει να τονισθεί ότι, αν και το DDQ χρησιμοποιείται ευρέως για τέτοιου είδους αντιδράσεις αρωματοποίησης ή κυκλοποίησης, ωστόσο μπορεί να οδηγήσει σε ένα πλήθος παραπροϊόντων, αφού τα προϊόντα αντιδράσεων με χρήση αντιδραστηρίων κινόνης (όπως DDQ, χλωρανίλης, τετρα-χλωρο-*ο*-βενζοκινόνης κ.α.) δεν εξαρτώνται μόνο από το αρχικό υπόστρωμα και το αντίστοιχο αντιδραστήριο, αλλά και από τις συνθήκες της αντίδρασης (θερμοκρασία, διαλύτης, χρόνος κ.α.)⁷⁷. Για τον λόγο αυτό, η αρωματοποίηση των βενζοδιυδροφουρανίων παρουσία DDQ δεν καθίσταται μία εύκολη διαδικασία, αφού μπορεί να επηρεαστεί από πολλούς παράγοντες. Προκειμένου να μειωθούν αυτοί οι παράγοντες, η αρωματοποίηση των συντιθέμενων βενζοδιυδροφουρανίων (Σχήματα 70 και 71) έλαβε χώρα σε θερμοκρασία δωματίου, σε διαλύτη ακετονιτρίλιο και σε σταθερή αναλογία 1:2 ισοδύναμων αρχικού υποστρώματος και DDQ, ώστε τις μόνες μεταβλητές να αποτελούν, το αρχικό υπόστρωμα και το χρονικό διάστημα της αντίδρασης, για να προκύψει κάποιο συμπέρασμα.



Σχήμα 70. Σύνθεση βενζοφουρανικών παραγώγων **264**.

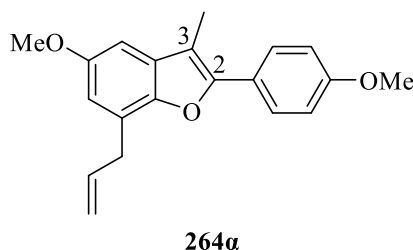
Πίνακας 11. Αρωματοποίηση βενζοδιυδροφουρανικών παραγώγων **253**.

α/α	Βενζοδιυδροφουράνιο	Χρόνος (ώρες) ^β	Προϊόν	Απόδοση (%) ^γ
1	253a	1/2	264a	30
2	253a	24	264a	56
3	253b	24	264b	-
4	253d	24	264d	-

^α Όλες οι αντιδράσεις γίνονται με προσθήκη του **35** (2 ισοδύναμα) σε διάλυμα του **253** (1 ισοδύναμο) σε CH₃CN.

^β Χρόνος αντίδρασης μετά την προσθήκη του **35**. ^γ Απομονωμένο προϊόν μετά απο flash χρωματογραφία στήλης.

Σέ διάλυμα των αντίστοιχων βενζοδιυδροφουρανίων **253** (1 ισοδύναμο) κάθε φορά, σε διαλύτη CH₃CN, προστίθεται 2,3-διχλωρο-5,6-δικυανο-π-βενζοκινόνης (DDQ) **35** (2 ισοδύναμα) και το προκύπτον μίγμα αναδεύεται σε θερμοκρασία δωματίου για τον εκάστοτε χρόνο, σύμφωνα με τον Πίνακα 11. Στην περίπτωση αρωματοποίησης του **253a** παρατηρήθηκε ότι, το προϊόν **264a** απομονώθηκε με την καλύτερη απόδοση (56 %) έπειτα από 24 ώρες, αν και το προϊόν είχε ξεκινήσει ήδη να σχηματίζεται από τα πρώτα 30 λεπτά, αφού σε αυτόν τον χρόνο αντίδρασης το προϊόν **264a** απομονώθηκε με χαμηλότερη απόδοση όμως (30%). Βάση αυτού του δεδομένου, τα βενζοδιυδροφουράνια **253β** και **253δ** υποβλήθηκαν στις ίδιες συνθήκες αντίδρασης αρωματοποίησης, χωρίς όμως να μπορέσουν να απομονωθούν τα επιθυμητά προϊόντα. Και οι δύο αντιδράσεις ελέγχθηκαν με χρωματογραφία λεπτής στιβάδας (TLC) έπειτα από μισή ώρα και έπειτα από 2 ώρες, χωρίς όμως να παρατηρηθεί η ύπαρξη κάποιου προϊόντος. Έπειτα από 24 ώρες παρατηρήθηκε η δημιουργία προϊόντος, όταν όμως αυτό απομονώθηκε και στις δύο περιπτώσεις αντιδράσεων, μέσω φασματοσκοπικών δεδομένων ¹H NMR διαπιστώθηκε ότι και στις δύο περιπτώσεις δεν απομονώθηκε κανένα από τα επιθυμητά προϊόντα **264β** και **264δ**, αφού απουσίαζαν οι χαρακτηριστικές κορυφές τόσο της μεθοξυ-ομάδας, όσο και της αλλυλομάδας. Αυτό το γεγονός πιθανώς συνεπάγεται ότι, κατά την παραμονή, έλαβε χώρα μία περαιτέρω παράπλευρη αντίδραση και ο βέλτιστος χρόνος αντίδρασης αρωματοποίησης αυτών των δύο αρχικών υποστρωμάτων τίθεται ακόμα προς διερεύνηση. Το προϊόν **264a** ταυτοποιήθηκε με φάσματα ¹H, ¹³C και DEPT 135 NMR, καθώς και HRMS.

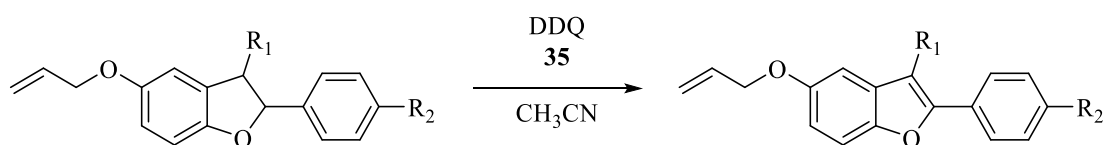


Εικόνα 21. Βενζοφουρανικό παράγωγο **264a**.

Στο φάσμα ¹H NMR του βενζοφουρανίου **264a** συγκριτικά με το αρχικό βενζοδιυδροφουράνιο **253a**, μπορούν να παρατηρηθούν οι εξής δύο χαρακτηριστικές διαφορές, που επιβεβαιώνουν την απομόνωση του **264a**: η απουσία των κορυφών που αντιστοιχούν στα α και β υδρογόνα του φουρανικού δακτυλίου, η μετατόπιση της

κορυφής που αντιστοιχεί στα υδρογόνα της μεθυλομάδας, από δ 1.45 ppm σε δ 2.44 ppm, καθώς και η πολλαπλότητα, αφού στην περίπτωση του **253a** εμφανίζεται ως διπλή, λόγω της ύπαρξης του γειτονικού β υδρογόνου, σε αντίθεση με την περίπτωση του **264a** που εμφανίζεται ως απλή. Στο φάσμα ^{13}C NMR, οι πιο χαρακτηριστικές διαφορές που παρατηρούνται είναι οι μετατοπίσεις των κορυφών που αντιστοιχούν στους άνθρακες 2 και 3 (Εικόνα 21), αφού στην περίπτωση του **253a** εμφανίζονται σε δ 92.2 ppm (C_2) και 46.5 ppm (C_3), ενώ στην περίπτωση του **264a** εμφανίζονται σε δ 155.9 ppm (C_2) και 110.1 ppm (C_3). Αντίστοιχα στο φάσμα DEPT 135 NMR του **264a** παρατηρείται η απουσία των κορυφών, που αντιστοιχούν στους C_2 και C_3 , συγκριτικά με την περίπτωση του **253a**, όπου εμφανίζονταν ως δύο θετικές κορυφές.

Στη συνέχεια δοκιμάστηκαν και τα αλλυλοξυ-υποκατεστημένα βενζοδιυδροφουρανικά προϊόντα **251** και **252** στις ίδιες ακριβώς συνθήκες αντίδρασης αρωματοποίησης με προηγούμενως (Σχήμα 71), με την διαφορά ότι δοκιμάστηκαν διάφοροι χρόνοι αντίδρασης αλλά και μεγαλύτεροι σε διάρκεια, συγκριτικά με πριν (Πίνακας 12).



251a : $\text{R}_1 = \text{CH}_3$, $\text{R}_2 = \text{OCH}_3$

251b : $\text{R}_1 = \text{CH}_3$, $\text{R}_2 = \text{CH}_3$

251γ : $\text{R}_1 = \text{H}$, $\text{R}_2 = \text{CH}_3$

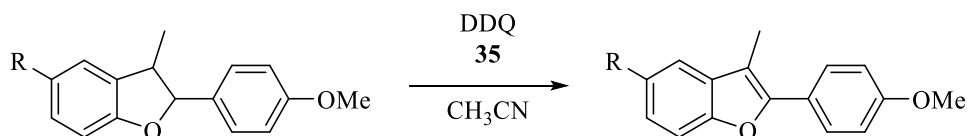
251δ : $\text{R}_1 = \pi\text{-CH}_3\text{OC}_6\text{H}_4$, $\text{R}_2 = \text{OCH}_3$

265a : $\text{R}_1 = \text{CH}_3$, $\text{R}_2 = \text{OCH}_3$

265b : $\text{R}_1 = \text{CH}_3$, $\text{R}_2 = \text{CH}_3$

265γ : $\text{R}_1 = \text{H}$, $\text{R}_2 = \text{CH}_3$

265δ : $\text{R}_1 = \pi\text{-CH}_3\text{OC}_6\text{H}_4$, $\text{R}_2 = \text{OCH}_3$



252 : $\text{R} = \pi\text{-CH}_2=\text{CHCH}_2\text{OC}_6\text{H}_4$

266 : $\text{R} = \pi\text{-CH}_2=\text{CHCH}_2\text{OC}_6\text{H}_4$

Σχήμα 71. Σύνθεση βενζοφουρανικών παραγώγων **265** και **266**.

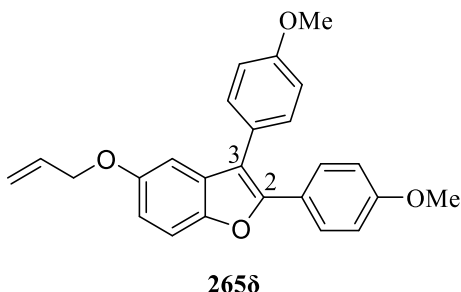
Πίνακας 12. Αρωματοποίηση βενζοδιυδροφουρανικών παραγώγων **251** και **252**.

α/α	Βενζοδιυδροφουράνιο	Χρόνος (ώρες) ^β	Προϊόν	Απόδοση (%) ^γ
1	251α	72	265α	11
2	251α	18	265α	42
3	251α	24	265α	66
4	251β	24	265β	33
5	251γ	24	265γ	27
6	251δ	48	265δ	50
7	251δ	16	265δ	77
8	252	48	266	68

^α Όλες οι αντιδράσεις γίνονται με προσθήκη του **35** (2 ισοδύναμα) σε διάλυμα του **251 - 252** (1 ισοδύναμο) σε CH₃CN.^β Χρόνος αντίδρασης μετά την προσθήκη του **35**. ^γ Απομονωμένο προϊόν μετά απο flash χρωματογραφία στήλης.

Σέ διάλυμα των αντίστοιχων βενζοδιυδροφουρανίων **251 – 252** (1 ισοδύναμο) κάθε φορά, σε διαλύτη CH₃CN, προστίθεται 2,3-διχλωρο-5,6-δικυανο-π-βενζοκινόνης (DDQ) **35** (2 ισοδύναμα) και το προκύπτον μίγμα αναδεύεται σε θερμοκρασία δωματίου για τον εκάστοτε χρόνο, σύμφωνα με τον Πίνακα 12. Στην περίπτωση της αρωματοποίησης του **251α**, παρατηρήθηκε ότι, όταν η αντίδραση έλαβε χώρα για 24 ώρες, το προϊόν **265α** απομονώνεται με την καλύτερη απόδοση, 66 %, στις 18 ώρες απομονώθηκε με λιγότερη απόδοση, 42 %, ενώ στην περίπτωση των 72 ωρών, απομονώθηκε μόλις με 11 % απόδοση. Ένα συμπέρασμα που μπορεί να προκύψει είναι ότι, ο χρόνος σε αντιδράσεις αρωματοποίησης με DDQ **35**, αποτελεί πολύ σημαντικό παράγοντα, καθώς από ότι φάνηκε στην περίπτωση αρωματοποίησης του **251α**, για χρονικό διάστημα μικρότερο των 24 ωρών, δεν είχε ολοκληρωθεί η αντίδραση, ενώ σε διάστημα πολύ μεγαλύτερο των 24 ωρών λαμβάνουν χώρα άλλες παράπλευρες αντιδράσεις. Στην συνέχεια δοκιμάστηκαν τα βενζοδιυδροφουράνια **251β** και **251γ** τα οποία συγκριτικά με το **251α**, φέρουν λιγότερο ογκώδεις υποκαταστάτες και υποβλήθηκαν στις ίδιες συνθήκες αντίδρασης και στο ίδιο χρονικό διάστημα αντίδρασης (24 ώρες) κατά το οποίο, το **265α** απομονώθηκε με την καλύτερη απόδοση. Ωστόσο σε αυτό το χρονικό διάστημα, τα αντίστοιχα προϊόντα **265β** και **265γ** δεν απομονώθηκαν με ικανοποιητικές αποδόσεις. Για τον λόγο αυτό, ως αρχικό υπόστρωμα στην συνέχεια δοκιμάστηκε το **251δ**, που φέρει αρκετά πιο ογκώδεις υποκαταστάτες συγκριτικά με τις προηγούμενες περιπτώσεις και παρατηρήθηκαν

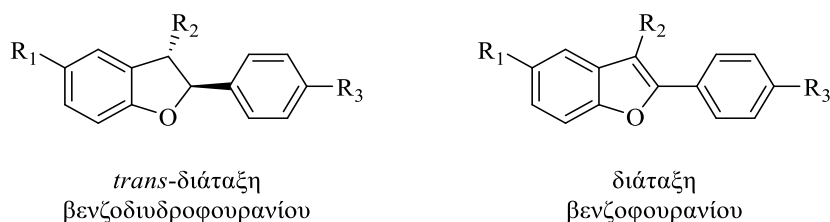
καλύτερες αποδόσεις, ακόμη και σε μεγάλο χρονικό διάστημα (48 ώρες) που η απόδοση είχε αρχίσει ήδη να μειώνεται μετά τις 16 ώρες (77 %). Αντίστοιχη καλή απόδοση (68 %) παρατηρήθηκε και στην απομόνωση του προϊόντος **266**. Τα προϊόντα **265** και **266** ταυτοποιήθηκαν με φάσματα ^1H και ^{13}C NMR.



Εικόνα 23. Βενζοφουρανικό παράγωγο **265δ**.

Στο φάσμα ^1H NMR του βενζοφουρανίου **265δ**, που απομονώθηκε με την καλύτερη απόδοση, συγκριτικά με το αρχικό βενζοδιυδροφουράνιο **251δ**, η χαρακτηριστική απουσία των κορυφών, που θα αντιστοιχούσαν στα υδρογόνα του διυδροφουρανικού δακτυλίου, επιβεβαιώνει την απομόνωση του **265δ**. Αντίστοιχα και στο φάσμα ^{13}C NMR παρατηρούνται οι μετατοπίσεις των κορυφών που αντιστοιχούν στους άνθρακες 2 και 3 (Εικόνα 23), αφού στην περίπτωση του **251δ** εμφανίζονται σε δ 93.2 ppm (C_2) και 57.3 ppm (C_3), ενώ στην περίπτωση του **265δ** εμφανίζονται σε δ 151.4 ppm (C_2) και 117.5 ppm (C_3).

Οι διαφορές αυτές που παρουσιάζουν στα φασματοσκοπικά δεδομένα, τα προϊόντα αρωματοποίησης με τα αρχικά βενζοδιυδροφουράνια, οφείλονται και στην δημιουργία του διπλού δεσμού $\text{C}_2\text{-C}_3$, καθώς η αλλαγή των υβριδισμών αυτών των ανθράκων από sp^3 σε sp^2 , καθιστά το μόριο ομοεπίπεδο, αφού ο π -δεσμός εμποδίζει την ελεύθερη περιστροφή γύρω από τον δεσμό $\text{C}_2\text{-C}_3$, διότι τα π -τροχιακά των ατόμων άνθρακα θα πρέπει να είναι παράλληλα, με αποτέλεσμα οι υποκαταστάτες των θέσεων 2 και 3 να πλησιάζουν μεταξύ τους⁷⁸. (Εικόνα 24).



Εικόνα 24. Διάταξη βενζοφουρανικών παραγώγων.

Βάση λοιπόν, αυτών των αποτελεσμάτων (Πίνακες 11 και 12) γίνεται κατανοητό, πόσο σημαντικό παράγοντα αποτελεί τόσο ο χρόνος, όσο και η φύση του αρχικού υποστρώματος σε αντιδράσεις αρωματοποίησης με DDQ 35, καθώς συμπεραίνεται ότι υπάρχει αλληλεξάρτηση μεταξύ αυτών των δύο, όπως παρατηρήθηκε κατά τη μεταβολή του χρόνου αντίδρασης σε αντιδράσεις με σταθερό αρχικό υπόστρωμα και στην συνέχεια, με σταθερό χρόνο αντίδρασης και μεταβολή του αρχικού υποστρώματος κάθε φορά. Αν και ελήφθησαν αρκετά προϊόντα, μέσω αυτής της διαδικασίας αρωματοποίησης, η κατεργασία με DDQ τίθεται ακόμα υπό μελέτη για την εύρεση των βέλτιστων συνθηκών αντίδρασης αρωματοποίησης.

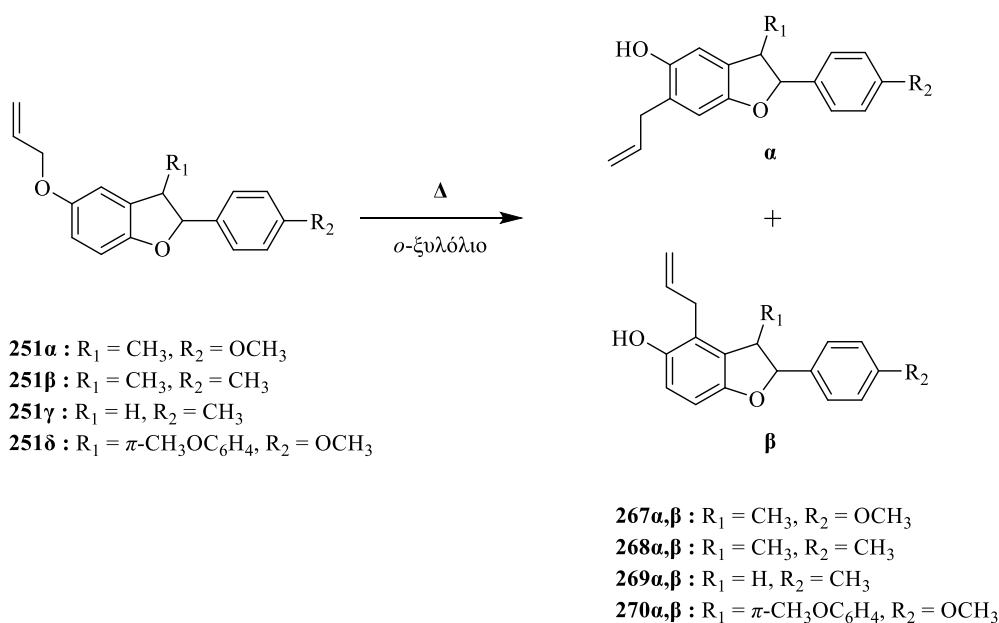
6. Αποπροστασία

Ένα από τα πιο χρήσιμα εργαλεία στην οργανική σύνθεση αποτελεί η μέθοδος προστασίας-αποπροστασίας λειτουργικών ομάδων, καθώς σε περιπτώσεις αρχικών υποστρωμάτων που φέρουν πολλές λειτουργικές ομάδες, μέσω αυτής της μεθόδου γίνεται εφικτό, να λάβουν χώρα αντιδράσεις εκλεκτικά. Σε αυτές τις περιπτώσεις η επιλογή της προστατευτικής ομάδας, είναι μείζονος σημασίας, αφού θα πρέπει η προστασία να γίνεται επιλεκτικά και το προϊόν της προστασίας να αποτελεί σταθερή ένωση, ενώ αντίστοιχα πρέπει να καθίσταται καλή αποχωρούσα ομάδα, δηλαδή να είναι ικανή να αποχωρεί εύκολα, εκλεκτικά και χωρίς να έχει επιπτώσεις στην λειτουργική ομάδα. Τέτοιες ομάδες, στην περίπτωση των φαινολών, αποτελούν οι αιθέρες, αφού σύμφωνα με την βιβλιογραφία, χρησιμοποιούνται ευρέως ως προστατευτικές ομάδες, καθώς μπορούν να εισαχθούν, αλλά και να απομακρυνθούν σε ηπιότερες συνθήκες, συγκρητικά με άλλες προστατευτικές ομάδες⁷⁹.

6.1 Μετάθεση Claisen αλλυλοξυ-υποκατεστημένων βενζοφουρανικών παραγώγων

Όπως αναφέρθηκε και προηγουμένως, κατά την οξειδωτική κυκλοπροσθήκη φαινολών με αλκένια, ως αρχικά υποστρώματα χρησιμοποιήθηκαν, κατά κύριο λόγο, υποκατεστημένες φαινόλες και πιο συγκεκριμένα *O*-προστατευμένες φαινόλες (βλ. Σχήμα 45). Μετά την λήψη των επιθυμητών προϊόντων, για να λάβει χώρα μία επιπλέον οξειδωτική κυκλοπροσθήκη προς τα αντίστοιχα βενζοδιφουρανικά παράγωγα, πρέπει να προηγηθεί ένα στάδιο αποπροστασίας της υδροξυλομάδας. Για την αποπροστασία της υδροξυλομάδας, τα 5-αλλυλοξυ-διυδροφουρανικά βράζονται σε διαλύτη *o*-ξυλόλιο σε κλειστό δοκιμαστικό σωλήνα, για να λάβει χώρα η μετάθεση Claisen της αλλυλομάδας. Για λάβει χώρα η μετάθεση απαιτείται αρκετά υψηλή θερμοκρασία,

195-200 °C και η αντίδραση ελέγχεται με χρωματογραφία λεπτής στιβάδας (TLC), έως ότου να αντιδράσει όλη η ποσότητα του αρχικού υποστρώματος³⁴. Ως προϊόντα της αντίδρασης, λαμβάνονται δύο στερεοϊσομερή *ο*-αλλυλοφαινολικών παραγώγων **α** και **β** όπως φαίνεται στο Σχήμα 72.



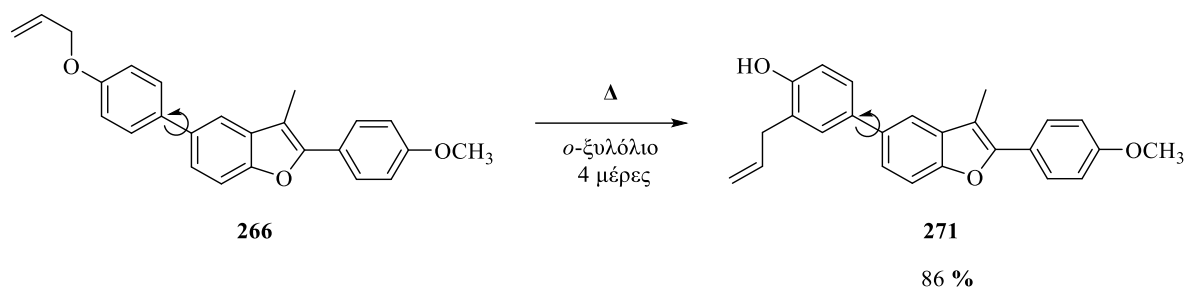
Σχήμα 72. Μετάθεση Claisen 5-αλλυλοξυ-βενζοδιυδροφουρανικών παραγώγων **251**.

Πίνακας 13. Μετάθεση Claisen 5-αλλυλοξυ-βενζοδιυδροφουρανίων παραγώγων **251**.

α/α	Βενζοδιυδροφουράνιο	Χρόνος (μέρες) ^β	Προϊόν	Απόδοση (%) ^γ
1	251α	4	267α	65
			267β	35
2	251β	6	268α	60
			268β	40
3	251γ	5	269α	43
			269β	57 — μ.π.
4	251δ	4	270α	96
			270β	96 — μ.π.

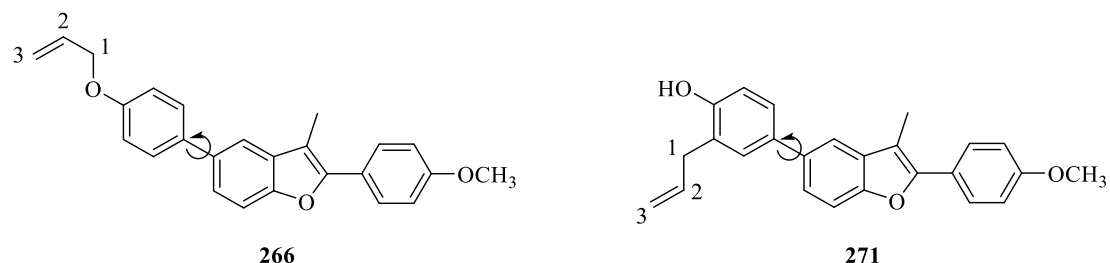
^α Όλες οι αντιδράσεις γίνονται με βρασμό του διαλύματος του **251** σε *ο*-ξυλόλιο. ^β Χρόνος αντίδρασης με την έναρξη του βρασμού. ^γ Απομονωμένο προϊόν μετά από flash χρωματογραφία στήλης. μ.π.: μίγμα προϊόντων

Στις ίδιες συνθήκες αντίδρασης μετάθεσης Claisen, υποβλήθηκε και το **266**, στην περίπτωση του οποίου όμως, λαμβάνεται ένα μοναδικό προϊόν **271**, λόγω της ελεύθερης περιστροφής του σ-δεσμού που συνδέει τον C₅ με τον αρωματικό δακτύλιο.



Σχήμα 73. Μετάθεση Claisen 5-(*π*-αλλυλοξυφαινυλο)-βενζοφουρανίου **266**.

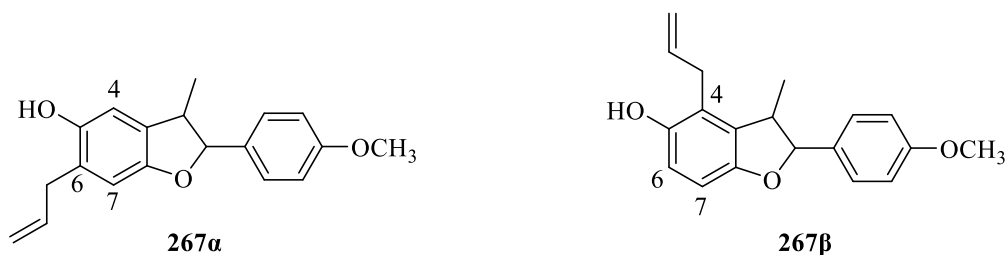
Σύμφωνα με τον Πίνακα 13 και το Σχήμα 73, γίνεται αντιληπτό ότι η αντίδραση μετάθεσης Claisen, λαμβάνει χώρα με πολύ ικανοποιητικές αποδόσεις, σε όλες τις περιπτώσεις των αρχικών υποστρωμάτων. Αν και οι αποδόσεις ήταν πολύ ικανοποιητικές, ο διαχωρισμός, με flash χρωματογραφία στήλης, των δύο στερεοϊσομερών **α** και **β** καθίσταται ιδιαίτερα δύσκολος αφού παρουσιάζουν σχεδόν ίδιο R_f . Ωστόσο, μέσω δεδομένων που συλλέγονται από τα φάσματα ^1H και ^{13}C NMR, ακόμα και στις περιπτώσεις που απομονώθηκε μίγμα στερεοϊσομερών, παρατηρούνται κάποιες πολύ χαρακτηριστικές διαφορές σε σχέση με τα αντίστοιχα φασματοσκοπικά δεδομένα των αρχικών υποστρωμάτων, που επιβεβαιώνουν ότι η μετάθεση Claisen έλαβε χώρα, όπως για παράδειγμα στην περίπτωση του προϊόντος **271**.



Εικόνα 25. Βενζοδιυδροφουρανικά παράγωγα **266** και **271**.

Οι πιο χαρακτηριστικές διαφορές που παρατηρούνται στα φάσματα ^1H NMR των ενώσεων **266** και **271** (Εικόνα 25) είναι οι εξής: στην περίπτωση του **266**, τα δύο υδρογόνα του του C_1 εμφανίζονται ως μία διπλή κορυφή σε δ 4.63 ppm (2 πρωτόνια), ενώ στο προϊόν της μετάθεσης Claisen, αυτή η διπλή κορυφή μετατοπίζεται σε δ 3.55 ppm (2 πρωτόνια), ενώ επίσης, στο φάσμα του **271** παρατηρείται μία απλή ευρεία κορυφή σε δ 5.17 ppm (1 ppm), που αντιστοιχεί στην υδροξυλομάδα, η οποία δεν υπήρχε στην περίπτωση του **266**. Αντίστοιχα και στα φάσματα ^{13}C NMR, ο C_1 εμφανίζεται σε δ 68.9 ppm στην περίπτωση του **266**, ενώ στην περίπτωση του **271** σε δ 35.4 ppm.

Αυτές οι χαρακτηριστικές διαφορές, διαπιστώθηκαν ακόμα και στις περιπτώσεις που το απομονωμένο προϊόν ήταν μίγμα στερεοϊσομερών. Στην περίπτωση μετάθεσης Claisen του **251a**, τα στερεοϊσομερή προϊόντα απομονώθηκαν, το καθένα ξεχωριστά με επιτυχία και συνολική απόδοση 100 % και πιο συγκεκριμένα, το **267a** με απόδοση 65 % και το **267b** με απόδοση 35%. Το δεδομένο αυτό, οδηγεί στο συμπέρασμα ότι, η αντίδραση μετάθεσης Claisen 5-αλλυλοξυ-βενζοδιυδροφουρανικών παραγώγων, με δομή αντίστοιχη των **251**, έχει ως κύριο προϊόν, το στερεοϊσομερές **a** και ως δευτερεύον προϊόν, το στερεοϊσομερές **β** (Σχήμα 72), με αναλογία περίπου 3:1, όπως αντίστοιχα και στην περίπτωση των στερεοϊσομερών του **268**. Αυτό δικαιολογεί και την διαφορά των εντάσεων των σημάτων, που εμφανίζει η αλλυλομάδα στις περιπτώσεις που τα απομονωμένα προϊόντα είναι μίγμα στερεοϊσομερών. Τα προϊόντα **267a** και **267b** (Εικόνα 26), αρχικά ταυτοποιήθηκαν με φάσματα ^1H και ^{13}C NMR.

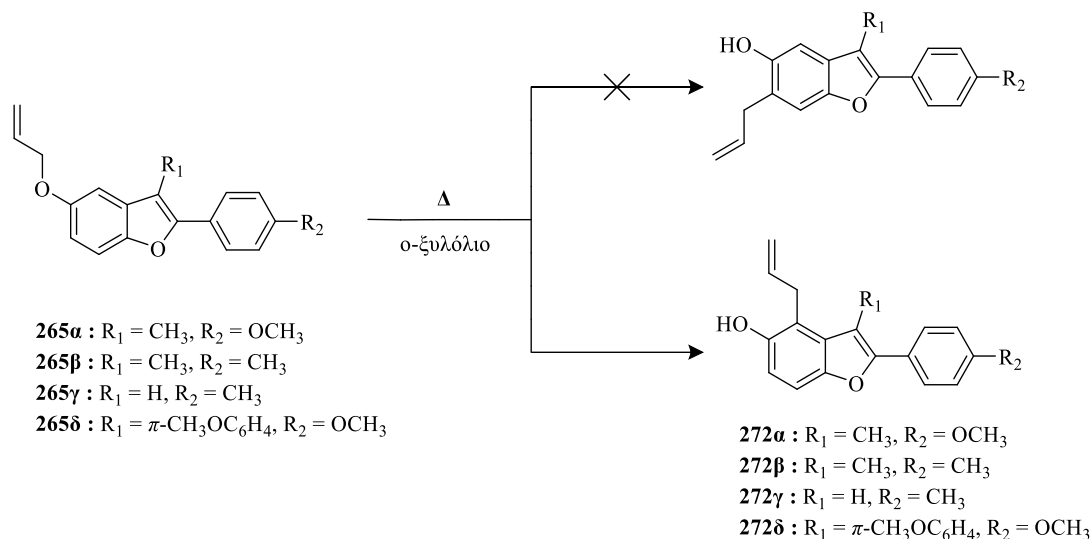


Εικόνα 26. Απομονωμένα στερεοϊσομερή **267a** και **267b**.

Στα φάσματα ^1H NMR και των δύο ισομερών, παρατηρούνται και στις δύο περιπτώσεις τα αντίστοιχα σήματα των χαρακτηριστικών και αναμενόμενων κορυφών της μεθοξυ-ομάδας, της μεθυλομάδας, των α και β υδρογόνων του διυδροφουρανικού δακτυλίου, της υδροξυλομάδας, καθώς επίσης και του AA'BB' συστήματος του αρωματικού δακτυλίου, που φέρει την μεθοξυ-ομάδα. Ωστόσο κύρια ένδειξη απομόνωσης των δύο ισομερών **267a** και **267b**, αποτέλεσαν τα σήματα των δύο υδρογόνων που φέρει ο τετραϋποκατεστημένος αρωματικός δακτύλιος στην κάθε περίπτωση. Στην περίπτωση του **267a** λοιπόν, τα υδρογόνα των ανθράκων C₄ και C₇ εμφανίζονται ως δύο απλές κορυφές σε δ 6.66 και 6.64 ppm, σε αντίθεση με το **267b**, στο φάσμα του οποίου τα γειτονικά υδρογόνα των ανθράκων C₆ και C₇, εμφανίζονται ως δύο διπλές κορυφές σε δ 6.68 και 6.66 ppm. Αντίστοιχα στα φάσματα ^{13}C και των δύο, παρατηρείται το ίδιος πλήθος κορυφών, ωστόσο οι άνθρακες του τετραϋποκατεστημένου αρωματικού δακτυλίου όπως και της αλλυλομάδας εμφανίζουν κορυφές με διαφορετική χημική μετατόπιση στην κάθε περίπτωση. Αυτές λοιπόν οι χαρακτηριστικές ενδείξεις για τον

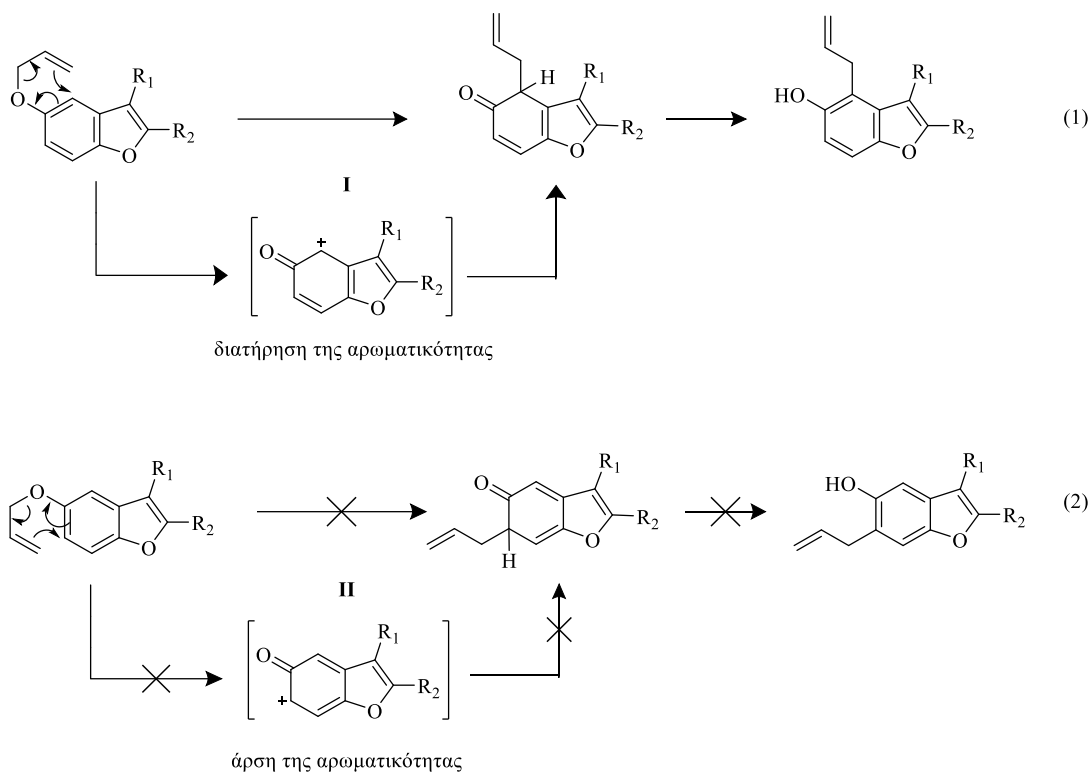
διαχωρισμό των δύο ισομερών **267α** και **267β**, επαληθεύτηκαν στην συνέχεια μέσω δισδιάστατων φασμάτων NMR.

Για περαιτέρω μελέτη της μετάθεσης Claisen τέτοιων αρχικών υποστρωμάτων, τα απομονωμένα βενζοφουρανικά παράγωγα **265** (Σχήμα 71) υποβλήθηκαν στις ίδιες συνθήκες αντίδρασης, όπως φαίνεται στο Σχήμα 74, τα αποτελέσματα των οποίων παρουσιάζονται στον Πίνακα 14.



Σχήμα 74. Μετάθεση Claisen 5-αλλυλοξυ-βενζοφουρανίων **265**.

Σε αντίθεση με την περίπτωση των 5-αλλυλοξυ-βενζοδιυδροφουρανίων **251** (Σχήμα 72), κατά την οποία η μετάθεση Claisen μπορεί να λάβει χώρα και στις δύο *ο*-θέσεις, ως προς την αλλυλοξυ-ομάδα και να προκύψουν αντίστοιχα δύο ισομερή, στην περίπτωση των 5-αλλυλοξυ-βενζοφουρανίων **265**, δεν παρατηρείται το ίδιο φαινόμενο και λαμβάνεται ένα μόνο προϊόν **272**. Αυτό όμως μπορεί να δικαιολογηθεί σύμφωνα με τον μηχανισμό της αντίδρασης^{80,81}, όπως φαίνεται και στο Σχήμα 75.



Σχήμα 75. Μηχανισμός μετάθεσης Claisen 5-αλλυλοξυ-βενζοφουρανίων.

Όπως παρατηρείται και στο Σχήμα 75, στην περίπτωση (1) η αντίδραση μετάθεσης Claisen λαμβάνει χώρα, καθώς κατά την δημιουργία του κατιονικού ενδιάμεσου **I** η αρωματικότητα του βενζοφουρανίου διατηρείται και ευνοείται η αντίδραση, σε αντίθεση με την περίπτωση (2), κατά την οποία δεν ευνοείται η δημιουργία του κατιονικού ενδιάμεσου **II**, αφού άρεται η αρωματικότητα του βενζοφουρανίου, με φυσικό επακόλουθο η μετάθεση να λαμβάνει χώρα τοποεκλεκτικά μόνο προς την 4 θέση και όχι την 6 θέση του βενζοφουρανικού δακτυλίου, με αποτέλεσμα να λαμβάνεται ένα μόνο προϊόν. Αυτό οφείλεται στο γεγονός ότι, στα βενζοφουρανικά παράγωγα **265** η αρωματικότητα επεκτείνεται και στον φουρανικό δακτύλιο, σε αντίθεση με τα βενζοδιυδροφουρανικά παράγωγα, στα οποία η παρουσία αρωματικότητας μόνο στον βενζολικό δακτύλιο καθιστά ικανή την δημιουργία των αντίστοιχων ενδιάμεσων **I** και **II**, άρα και την δημιουργία δύο ισομερών.

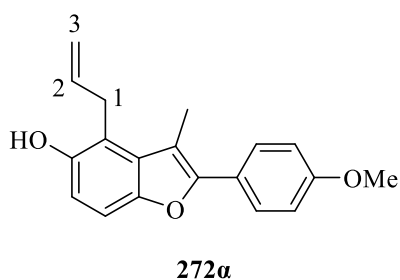
Στον Πίνακα 14, παρουσιάζονται τα αποτελέσματα της αντίδρασης μετάθεσης Claisen, των 5-αλλυλοξυ-βενζοφουρανικών παραγώγων **265**.

Πίνακας 14. Μετάθεση 5-αλλυλοξυ-βενζοφουρανικών παραγώγων **265**.

α/α	Βενζοφουράνιο	Χρόνος (μέρες) ^β	Προϊόν	Απόδοση (%) ^γ
1	265α	2	272α	83
2	265β	2	272β	93
3	265γ	3	272γ	97
4	265δ	4	272δ	78

^α Όλες οι αντιδράσεις γίνονται με βρασμό του διαλύματος του **264** σε *o*-ξυλόλιο. ^β Χρόνος αντίδρασης με την έναρξη του βρασμού. ^γ Απομονωμένο προϊόν μετά από flash χρωματογραφία στήλης.

Διάλυμα του **265** κάθε φορά σε *o*-ξυλόλιο, βράζεται σε κλειστό δοκιμαστικό σωλήνα με βαριά τοιχώματα για τον αντίστοιχο χρόνο και το εκάστοτε προϊόν **272** της αντίδρασης απομονώνεται με flash χρωματογραφία στήλης (Πίνακας 14). Όλα τα προϊόντα απομονώθηκαν με εξαιρετικές αποδόσεις, εκτός από την περίπτωση του **272δ** που εμφάνισε σχετικά μειωμένη απόδοση (78%) συγκριτικά με τα υπόλοιπα, καθώς από ότι φάνηκε ο ιδανικός χρόνος αντίδρασης ήταν 2-3 μέρες, ενώ το **265δ** υποβλήθηκε στις ίδιες συνθήκες αντίδρασης, αλλά για 4 ημέρες, γεγονός που μπορεί να οδήγησε σε μία περαιτέρω αντίδραση αποσύνθεσης, λόγω της υψηλής θερμοκρασίας και πίεσης που επικρατούν κατά την διεξαγωγή της συγκεκριμένης αντίδρασης. Τα προϊόντα **272** ταυτοποιήθηκαν με φάσματα ¹H και ¹³C NMR.

**Εικόνα 27.** Απομονωμένο προϊόν μετάθεσης Claisen **272α**.

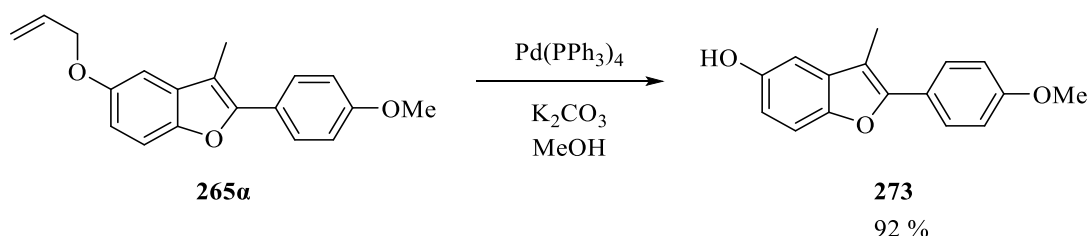
Στο φάσμα ¹H NMR, για παράδειγμα του **272α** (Εικόνα 27) εμφανίζονται οι χαρακτηριστικές κορυφές, της μεθοξυ-ομάδας ως μία απλή κορυφή σε δ 3.89 ppm (3 πρωτόνια), της μεθυλομάδας ως μια απλή κορυφή σε δ 2.55 ppm (3 πρωτόνια), τα υδρογόνα του C₁ ως μια διπλή κορυφή σε δ 3.83 ppm (2 πρωτόνια), το υδρογόνο του C₂ ως μια πολλαπλή σε δ 6.26-6.10 ppm (1 πρωτόνιο), τα δύο υδρογόνα του C₃ ως, μία διπλή διπλής σε δ 5.19 ppm (1 πρωτόνιο) και άλλη μία διπλή διπλής σε δ 5.07 ppm (1 πρωτόνιο), η υδροξυλομάδα ως μια απλή ευρεία κορυφή σε δ 5.03 (1 πρωτόνιο) και τα

4 υδρογόνα του αρωματικού δακτυλίου που φέρει την μεθοξυ-ομάδα ως ένα AA'BB' σύστημα σε δ 7.68 και 7.04 ppm (4 πρωτόνιο). Τα δύο γειτονικά υδρογόνα του τετραυποκατεστημένου βενολικού δακτυλίου εμφανίζονται ως δύο διπλές κορυφές σε δ 7.27 ppm (1 πρωτόνιο) και 6.83 ppm (1 πρωτόνιο) αντίστοιχα. Στο φάσμα ^{13}C παρατηρούνται 17 αναμενόμενες κορυφές, με πιο χαρακτηριστική αυτή του C₁ σε δ 29.8 ppm που επιβεβαιώνει ότι η μετάθεση Claisen έλαβε χώρα.

6.2 Απομάκρυνση αλλυλομάδας

Μία άλλη διαδικασία αποπροστασίας της υδροξυλομάδας που δοκιμάστηκε, είναι η αντίδραση με καταλύτη παλλάδιου. Το τετράκις(τριφαινυλοφωσφιακό) παλλάδιο(0), Pd(PPh₃)₄ είναι ένα σύμπλοκο που χρησιμοποιείται ως καταλύτης ευρύτατα σε αντιδράσεις σύζευξης, όπως η Heck, η σύζευξη Sonogashira, Suzuki, Stille και Negishi. Απαιτείται ωστόσο προσεκτικός χειρισμός του συγκεκριμένου καταλύτη, καθώς η επαφή του με τον ατμοσφαιρικό αέρα οδηγεί στην αποσύνθεσή του, άρα και στη μείωση της δραστηρότητάς του. Συνεπώς χρειάζεται ιδιαίτερη προσοχή τόσο κατά την αποθήκευσή του, όσο και κατά τη χρήση του σε αντιδράσεις⁸².

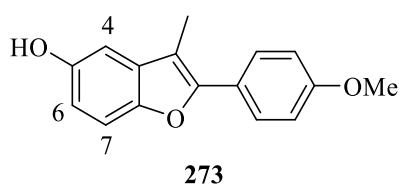
Η αντίδραση 5-αλλυλοξυ-βενζοδιυδροφουρανικών παραγώγων, παρουσία καταλύτη παλλάδιου οδηγεί στην αποχώρηση της αλλυλο-ομάδας για να προκύψουν τα αντίστοιχα φαινολικά παράγωγα και έχει επιβεβαιωθεί σε προηγούμενα μεταπτυχιακά διπλώματα ειδίκευσης⁷¹, ότι η συγκεκριμένη αντίδραση λαμβάνει χώρα επιτυχώς. Για τον λόγο αυτό, ως αρχικό υπόστρωμα δοκιμάστηκε το 5-αλλυλοξυ-βενζοφουρανικό παράγωγο **265a** (Σχήμα 76), προκειμένου να διαπιστωθεί αν η συγκεκριμένη αντίδραση αποπροστασίας λειτουργεί εξίσου αποδοτικά και στην περίπτωση των αρωματοποιημένων συστημάτων ή αν επηρεάζεται ο διπλός δεσμός του φουρανικού δακτυλίου.



Σχήμα 76. Απομάκρυνση αλλυλομάδας καταλύομενη από Pd(PPh₃)₄.

Σε διάλυμα του **265a** σε μεθανόλη, προστίθεται Pd(PPh₃)₄ και το προκύπτον μίγμα αναδεύεται σε ατμόσφαιρα αζώτου. Στην συνέχεια προτίθεται ανθρακικό κάλιο και το

μίγμα τη αντίδρασης αναδεύεται σε θερμοκρασία δωματίου για 6 μέρες. Το προϊόν **273** απομονώθηκε με flash χρωματογραφία στήλης⁸³. Διαπιστώθηκε ότι η αντίδραση λειτουργεί εξίσου αποδοτικά και στην περίπτωση βενζοφουρανίων, αφού το προϊόν **273** απομονώθηκε με εξαιρετική απόδοση, 92 %. Ωστόσο, η συγκεκριμένη αντίδραση τίθεται ακόμη υπό διερεύνηση, προκειμένου να βρεθούν οι βέλτιστες συνθήκες αντίδρασης, αφού μετά την προσθήκη του K₂CO₃ και εν συνεχεία, ανάδευση σε θερμοκρασία δωματίου, χρειάστηκε μεγάλο διάστημα (6 μέρες) για να αντιδράσει όλο το αρχικό υπόστρωμα **265a**, το οποίο διαπιστώθηκε μέσω χρωματογραφίας λεπτής στιβάδας (TLC), ενώ ίσως η αντίδραση θα μπορούσε να επιταχυνθεί με θέρμανση.



Εικόνα 28. Απομονωμένο φαινολικό προϊόν **273**.

Το προϊόν **273** ταυτοποιήθηκε με φάσματα ¹H και ¹³C NMR. Στο φάσμα ¹H NMR του **273**, συγκριτικά με του **265a**, γίνεται φανερή η απουσία των κορυφών που θα αντιστοιχούσαν στην αλλυλομάδα. Η μεθυλομάδα εμφανίζεται ως μια απλή κορυφή σε δ 2.41 ppm (3 πρωτόνια), η μεθοξυ-ομάδα ως μια απλή κορυφή σε δ 3.89 ppm (3 πρωτόνια), η υδροξυλομάδα ως μια απλή ευρεία κορυφή σε δ 4.88 ppm (1 πρωτόνιο), τα 4 υδρογόνα του αρωματικού δακτυλίου που φέρει την μεθοξυ-ομάδα ως ένα AA'BB' σε δ 7.75 και 7.04 ppm (4 πρωτόνια). Το υδρογόνο του C₆ εμφανίζεται ως μία κορυφή διπλή διπλής σε δ 6.80 ppm (1 πρωτόνιο), το υδρογόνο του C₄ ως μια διπλή κορυφή σε δ 6.94 ppm (1 πρωτόνιο) και το υδρογόνο του C₇ ως μια διπλή σε δ 7.33 ppm (1 πρωτόνιο) (Εικόνα 28). Στο φάσμα ¹³C NMR παρατηρούνται οι 14 αναμενόμενες κορυφές.

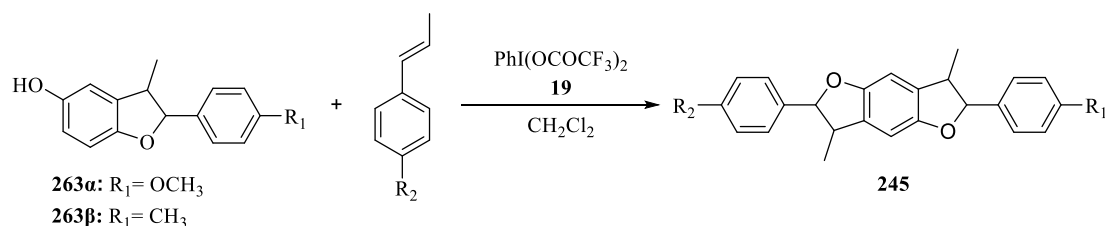
7. Σύνθεση βενζοδιφουρανίων

Όπως αναφέρθηκε και προηγουμένως, τα βενζοδιφουράνια λόγω των ιδιοτήτων τους, βρίσκουν ευρεία εφαρμογή στην βιομηχανία των υλικών, όπως για παράδειγμα σε οργανικές συσκευές εκπομπής φωτός (OLED), σε ηλιακά πάνελ και οργανικά τρανζίστορ καθώς χρησιμεύουν ως φωτοενεργά αλλά και οξειδοαναγωγικά ενεργά υλικά. Εκτός όμως από αυτήν την ποικιλία των εφαρμογών στην βιομηχανία των υλικών τα βενζοδιφουρανικά παράγωγα έχουν και ποικίλες βιολογικές δράσεις κάποιες

από τις οποίες είναι: αντικαρκινική, αντιφλεγμονώδη, αντιαλβινική, αντιμυκητιακή, αντιβακτηριδιακή και βακτηριοκτόνα.

7.1 Οξειδωτική κυκλοπροσθήκη φαινολικών παραγώγων βενζοφουρανίου με αλκένια.

Λόγω λοιπόν, όλων αυτών των εφαρμογών αλλά και του ιδιαίτερου ενδιαφέροντος που υπάρχει για τους τρόπους παρασκευής τους, οι ενώσεις αυτές αποτέλεσαν τον κύριο στόχο σύνθεσης της παρούσας έρευνας. Προκειμένου να επιτευχθεί αυτός ο στόχος, τα απομονωμένα 5-υδροξυ-βενζοφουρανικά παράγωγα, που συντέθηκαν εργαστηριακά είτε μέσω αποπροστασίας των 5-αλλυλοξυ-βενζοφουρανικών παραγώγων, είτε μέσω οξειδωτικής κυκλοπροσθήκης της π-βενζοκινόνης με αλκένια, υποβλήθηκαν σε μία περαιτέρω οξειδωτική κυκλοπροσθήκη με αλκένια, για τη δημιουργία βενζοδιιδροφουρανικών παραγώγων, τα οποία αποτελούν και πρόδρομες ενώσεις των βενζοδιφουρανίων. Αρχικά ως φαινολικά υποστρώματα δοκιμάστηκαν τα απομονωμένα προϊόντα **263**, τα οποία υποβλήθηκαν σε συνθήκες οξειδωτικής κυκλοπροσθήκης με αλκένια, όπως φαίνεται στο Σχήμα 77.



Σχήμα 77. Σύνθεση βενζοδιιδροφουρανίων.

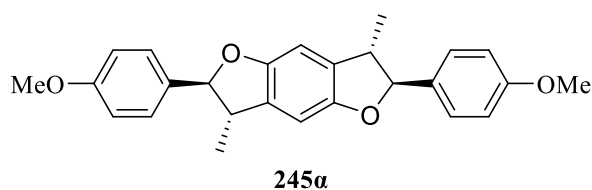
Πίνακας 14. Οξειδωτική κυκλοπροσθήκη **263** με αλκένια.

α/α	R ₁	R ₂	Χρόνος (ώρες) ^β	Προϊόν	Απόδοση (%) ^γ
1	OCH ₃	OCH ₃	24	245a	86
2	CH ₃	CH ₃	48	245β	67
3	OCH ₃	CH ₃	24	245δ	53 (μ.π.)

^α Όλες οι αντιδράσεις γίνονται με προσθήκη του **19** (2 ισοδύναμα) σε διάλυμα της **263** (2 ισοδύναμα) και του αλκενίου (3 ισοδύναμα) σε ξηρό CH₂Cl₂. ^β Χρόνος αντίδρασης μετά την προσθήκη του **19**. ^γ Απομονωμένο προϊόν μετά από flash χρωματογραφία στήλης. μ.π.: μίγμα προϊόντων

Σε διάλυμα του φαινολικού παραγώγου **263** και του αντίστοιχου αλκενίου κάθε φορά, σε ξηρό διχλωρομεθάνιο προστίθεται στερεό δις(τριφθοροακετόξυ)-ιωδοβενζόλιο **19** και το προκύπτον μίγμα της αντίδρασης, αφήνεται υπό ανάδευση σε θερμοκρασία

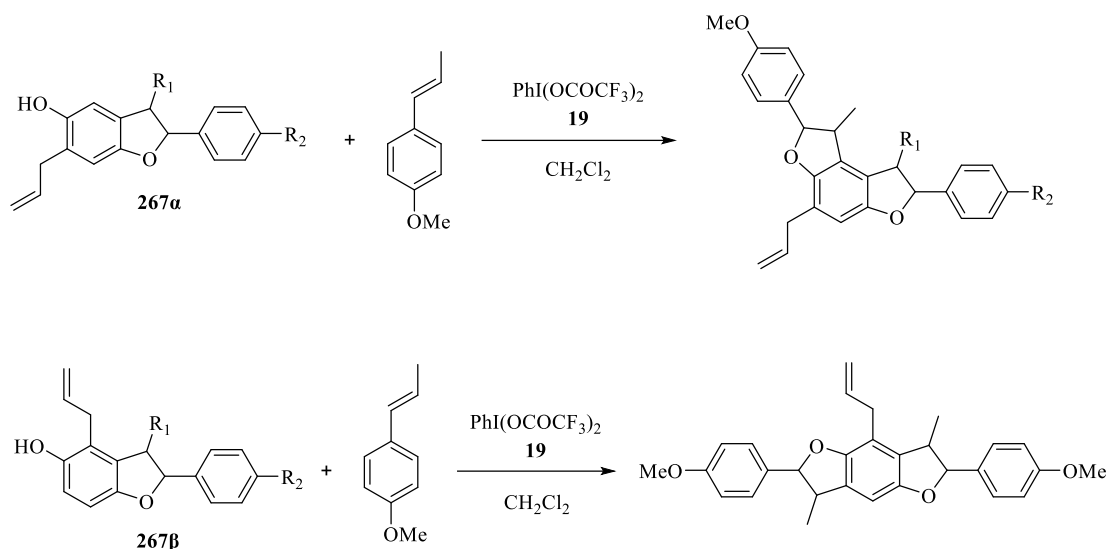
δωματίου για τον αντίστοιχο χρόνο που αναγράφεται για κάθε περίπτωση στον Πίνακα 14. Τα αντίστοιχα προϊόντα **245** απομονώθηκαν με flash χρωματογραφία στήλης. Παρατηρήθηκε ότι στην περίπτωση που ως αλκένιο χρησιμοποιήθηκε η *trans*-ανεθόλη, το προϊόν **245a** απομονώθηκε με πολύ ικανοποιητική απόδοση, 86 %, ενώ στις άλλες δύο περιπτώσεις που ως αλκένιο χρησιμοποιήθηκε το 1-μεθυλο-4-(προπ-1-εν-1-υλο)βενζόλιο **235**, παρατηρήθηκαν μειωμένες αποδόσεις στα προϊόντα **245β** και **245δ**. Αυτό μπορεί να οφείλεται στην μη αποτελεσματική απομόνωση του αλκενίου **235**, αφού συντέθηκε εργαστηριακά (βλ Σχήμα 48) και ύπαρξη πιθανών προσμίξεων να επηρεάζουν την αντίδραση, όπως για παράδειγμα στην περίπτωση του **245δ**, δεν κατέστη δυνατή η απομόνωσή του αλλά μίγματος προϊόντων. Τα προϊόντα **245a** και **245β** ταυτοποιήθηκαν με φάσματα ^1H , ^{13}C και DEPT 135 NMR.



Εικόνα 29. Βενζοδιδιδροφουράνιο **245a**.

Στο φάσμα ^1H NMR του **245a**, που πρόκειται για ένα συμμετρικό μόριο, οι δύο μεθοξυομάδες εμφανίζονται ως μια απλή κορυφή σε δ 3.85 ppm (6 πρωτόνια), οι δύο μεθυλομάδες ως μια διπλή κορυφή σε δ 1.41 ppm (6 πρωτόνια), τα δύο α υδρογόνα ως μια διπλή κορυφή σε δ 5.13 ppm (2 πρωτόνια) με σταθερά σύζευξης 8.7 Hz, γεγονός που φανερώνει την *trans* στεreoχημεία της ένωσης, τα δύο β υδρογόνα ως μια πολλαπλή κορυφή σε δ 3.48-3.44 ppm (2 πρωτόνια), τα 8 υδρογόνα των δύο μεθοξυ-υποκατεστημένων δακτυλίων ως ένα AA'BB' σε δ 7.42 και 6.96 ppm (8 πρωτόνια) και τα δύο υδρογόνα του τετραϋποκατεστημένου βενζολίου ως μία απλή κορυφή σε δ 6.68 ppm (2 πρωτόνια). Στο φάσμα ^{13}C NMR παρατηρούνται 11 αναμενόμενες κορυφές και αντίστοιχα στο φάσμα DEPT 135 NMR παρατηρούνται 7 θετικές κορυφές.

Στη συνέχεια ως αρχικά φαινολικά υποστρώματα, δοκιμάστηκαν τα απομονωμένα ισομερή προϊόντα **267** της μετάθεσης Claisen, τα οποία υποβλήθηκαν στις ίδιες συνθήκες οξειδωτικής κυκλοπροσθήκης με την *trans*-ανεθόλη (Σχήμα 78).



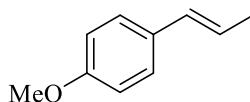
267a,b : $\text{R}_1 = \text{CH}_3$, $\text{R}_2 = \text{OCH}_3$

Σχήμα 78. Οξειδωτική κυκλοπροσθήκη προϊόντων μετάθεσης Claisen **267** με *trans*-ανεθόλη.

Σε διάλυμα του **267** και της *trans*-ανεθόλης σε ξηρό διχλωρομεθάνιο, προστίθεται στερεό δις(τριφθοροακετοξυ)ιωδοβενζόλιο **19** και το προκύπτον μίγμα αφήνεται υπό ανάδευση σε θερμοκρασία δωματίου για 24 ώρες. Σε καμία όμως από τις δύο περιπτώσεις δεν έγινε εφικτή η απομόνωση του επιθυμητού προϊόντος. Βάση των φασματικών δεδομένων που συλλέχθηκαν, αν και παρατηρούνται κάποια χαρακτηριστικά σήματα που υποδηλώνουν ότι λαμβάνει χώρα η αντίδραση, ωστόσο δεν κατέστη δυνατή η απομόνωση των επιθυμητών προϊόντων αφού προκύπτει μίγμα προϊόντων που προέρχονται από παράπλευρες αντιδράσεις, καθώς μπορεί να λάβει χώρα και μία ενδομοριακή οξειδωτική κυκλοποίηση της αλλυλομάδας και της υδροξυλομάδας. Για τον λόγο αυτό, οι περιπτώσεις τέτοιων αντιδράσεων τίθενται ακόμη προς διερεύνηση προκειμένου η αντίδραση να μπορεί να λάβει χώρα εκλεκτικά.

Για την οξειδωτική κυκλοπροσθήκη των **267**, ως αλκένιο χρησιμοποιήθηκε η *trans*-ανεθόλη (Εικόνα 30), όπως αντίστοιχα χρησιμοποιήθηκε ευρύτατα σε όλο το πλήθος των αντιδράσεων οξειδωτικής κυκλοπροσθήκης υποκατεστημένων φαινολών, που διεξάχθηκαν εργαστηριακά για την παρούσα έρευνα, αφού αποτελεί ένα εμπορικά διαθέσιμο και εύκολα προσβάσιμο αντιδραστήριο. Εκτός όμως αυτής της ευχέρειας του συγκεκριμένου αντιδραστήριου, η ευρεία χρήση του οφείλεται στο γεγονός ότι, η *trans*-ανεθόλη προσφέρεται ιδιαίτερα για τέτοιου είδους αντιδράσεις, αφού η ύπαρξη της μεθοξυ-ομάδας σε *π*-θέση ως προς την προπενυλο-ομάδα, λειτουργεί ως δότης

ηλεκτρονίων μέσω του +M συζυγιακού φαινομένου, ενισχύοντας με αυτόν τον τρόπο την ηλεκτρονιακή πυκνότητα του διπλού δεσμού, άρα και τον πυρηνόφιλο χαρακτήρα που εμφανίζει στην αντίδραση οξειδωτικής κυκλοπροσθήκης με υποκατεστημένες φαινόλες, ευνοώντας έτσι και την εξέλιξη της αντίδρασης. Πέραν όμως της χρήσης στην οργανική σύνθεση, το χαρακτηριστικό άρωμά της αλλά και η γεύση της, όντας ένα μονοτερπένιο και κύριο συστατικό των αιθέριων ελαίων από αρωματικά φυτά, όπως ο γλυκάνισος, ο αστεροειδής γλυκάνισος και ο μάραθος, την καθιστούν ένα από τα πιο χρήσιμα, ακατέργαστα συστατικά στον τομέα των αρωμάτων και των τροφίμων, με πιο χαρακτηριστικό παράδειγμα το ούζο, του οποίου η χαρακτηριστική μυρωδιά αποδίδεται στην *trans*-ανεθόλη. Ευρεία εφαρμογή βρίσκει επίσης και στον τομέα της κοσμητολογίας και της φαρμακευτικής, καθώς εμφανίζει και ποικίλες βιολογικές δράσεις⁸⁴.

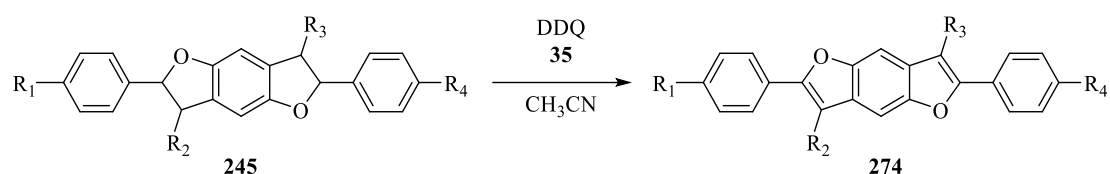


trans-ανεθόλη

Εικόνα 30. Δομή *trans*-ανεθόλης.

7.2 Αρωματοποίηση βενζοδιιδυδροφουρανίων

Για την αρωματοποίηση των βενζοδιιδυδροφουρανίων, χρησιμοποιήθηκε η ίδια διαδικασία με την περίπτωση σύνθεσης βενζοφουρανίων από βένζοδιυδροφουράνια (βλ. Σχήμα 70 και 71). Δηλαδή, η αρωματοποίηση λαμβάνει χώρα παρουσία DDQ **35** μέσω μίας αντίδρασης αφυδρογόνωσης των απομονωμένων βενζοδιιδυδροφουρανικών προϊόντων **245** (Σχήμα 79), που συντέθηκαν εργαστηριακά. Για τους λόγους που αναφέρθηκαν και προηγουμένως, η αρωματοποίηση με DDQ, καθίσταται ως μία απρόβλεπτη αντίδραση που οδηγεί σε διάφορα προϊόντα, αφού όπως τονίσθηκε, εξαρτάται από πολλούς παράγοντες. Ιδιαίτερα για την σύνθεση των βενζοδιφουρανικών παραγώγων **274**, η αρωματοποίηση των βενζοδιιδυδροφουρανικών παραγώγων **245**, δεν διακρίνεται για την εύκολη επαναληψιμότητά της, τόσο λόγω της φύσης της συγκεκριμένης αντίδρασης, όσο και λόγω του ότι, για την σύνθεση των αρχικών υποστρωμάτων **245** απαιτούνται αρκετά βήματα προηγουμένως, καθιστώντας με αυτόν τον τρόπο την συνολική συνθετική πορεία των βενζοδιφουρανίων ιδιαίτερα απαιτητική αλλά και χρονοβόρα.



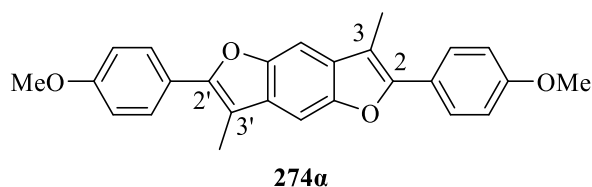
Σχήμα 79. Αρωματοποίηση βενζοδιυδροφουρνίων **245**.

Πίνακας 14. Αρωματοποίηση βενζοδιυδροφουρνίων **245**.

α/α	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	Χρόνος (ώρες) ^β	Προϊόν	Απόδοση (%) ^γ
1	OCH ₃	CH ₃	CH ₃	OCH ₃	3	274α	87
2	CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₃	2	274β	92
3	CH ₃	H	H	CH ₃	2	274γ	89 (μ.π.).

^α Όλες οι αντιδράσεις γίνονται με προσθήκη του **35** (1.1 ισοδύναμο) σε διάλυμα του **245** (1 ισοδύναμο) σε CH₃CN. ^β Χρόνος αντίδρασης μετά την προσθήκη του **35**. ^γ Απομονωμένο προϊόν μετά από flash χρωματογραφία στήλης. μ.π.: μίγμα προϊόντων

Σέ διάλυμα των αντίστοιχων βενζοδιυδροφουρανίων **245** (1 ισοδύναμο) κάθε φορά, σε διαλύτη CH₃CN, προστίθεται ελαφρά περίσσεια 2,3-διχλωρο-5,6-δικυανο-π-βενζοκινόνης (DDQ) **35** (1.1 ισοδύναμο) και το προκύπτον μίγμα αναδεύεται σε θερμοκρασία δωματίου για τον εκάστοτε χρόνο, σύμφωνα με τον Πίνακα 14. Τα βενζοδιφουρανικά παράγωγα **274** απομονώνονται με flash χρωματογραφία στήλης. Στις πρώτες δύο περιπτώσεις τα βενζοδιφουρανικά παράγωγα **274α** και **274β** απομονώθηκαν με πολύ ικανοποιητικές αποδόσεις, ενώ στην περίπτωση του **274γ** απομονώθηκε μίγμα προϊόντων, αδύνατο να διαχωριστεί. Ωστόσο ένα συμπέρασμα που προέκυψε είναι ότι, στην περίπτωση που ως αρχικά υποστρώματα για αρωματοποίηση με DDQ **35** χρησιμοποιούνται τα βενζοδιυδροφουράνια, οι ιδανικότερες συνθήκες αντίδρασης είναι, ανάδευση σε θερμοκρασία δωματίου για 2 ώρες σε διαλύτη CH₃CN, παρουσίας ελαφράς περίσσειας DDQ **35** σε σχέση με το αρχικό υπόστρωμα. Αυτό μπορεί να δικαιολογεί τις κακές αποδόσεις που παρατηρήθηκαν στις περιπτώσεις αρωματοποίησης των βενζοδιυδροφουρανίων **251,252** και **253** (βλ. Πίνακες 11 και 12), στις οποίες η ποσότητα DDQ **35** που χρησιμοποιήθηκε ήταν διπλάσια σε σχέση με την ποσότητα του αρχικού υποστρώματος.



Εικόνα 31. Βενζοδιφουράνιο **274a**.

Παίρνοντας ως παράδειγμα το συμμετρικό βενζοδιφουρανικό προϊόν **274a**, το οποίο ταυτοποιήθηκε με φάσματα ^1H , ^{13}C NMR και HRMS, μετά την αρωματοποίηση εμφανίζει *cis*-διάταξη ως προς τους υποκατάστατες των ανθράκων C_2 , C_3 και $\text{C}_{2'}$, $\text{C}_{3'}$ αντίστοιχα (Εικόνα 31), καθώς δημιουργείται ένα ομοεπίπεδο σύστημα λόγω της αλλαγής του υβριδισμού αυτών των ανθράκων από sp^3 σε sp^2 μετά την δημιουργία των διπλών δεσμών, όπως ακριβώς αντίστοιχα συνέβη και στην περίπτωση των βενζοφουρανίων (βλ. Εικόνα 24). Στο φάσμα ^1H NMR του **274a**, συγκριτικά με το αντίστοιχο φάσμα της πρόδρομης ένωσης **245a**, παρατηρούνται οι εξής χαρακτηριστικές διαφορές που επιβεβαιώνουν την απομόνωση του **274a**: η απουσία των κορυφών που αντιστοιχούν στα α και β υδρογόνα του φουρανικού δακτυλίου, η μετατόπιση της κορυφής που αντιστοιχεί στα υδρογόνα των μεθυλομάδων, από δ 1.42 ppm σε δ 2.51 ppm, καθώς και η πολλαπλότητα, αφού στην περίπτωση του **245a** εμφανίζεται ως διπλή, λόγω της ύπαρξης του γειτονικού β υδρογόνου, σε αντίθεση με την περίπτωση του **274a** που εμφανίζεται ως απλή. Στο φάσμα ^{13}C NMR, οι πιο χαρακτηριστικές διαφορές που παρατηρούνται είναι οι μετατοπίσεις των κορυφών που αντιστοιχούν στους άνθρακες 2,2' και 3,3' (Εικόνα 30), αφού στην περίπτωση του **245a** εμφανίζονται σε δ 92.9 ppm ($\text{C}_{2,2'}$) και 46.5 ppm ($\text{C}_{3,3'}$), ενώ στην περίπτωση του **274a** εμφανίζονται σε δ 151.2 ppm ($\text{C}_{2,2'}$) και 110.0 ppm ($\text{C}_{3,3'}$).

Αξίζει να επισημανθεί ότι, σε όλες τις περιπτώσεις των βενζοδιφουρανίων που συντέθηκαν εργαστηριακά, κατά τον έλεγχο της αντίδρασης μέσω χρωματογραφίας λεπτής στιβάδας (TLC), η κουκίδα που αντιστοιχεί στο βενζοδιφουρανικό προϊόν, σε UV ακτινοβολία (254 nm) παρουσιάζει έντονο φθορισμό, όπως αντίστοιχα και τα συλλεγμένα κλάσματα που περιέχουν το βενζοδιφουρανικό προϊόν, έπειτα από τον διαχωρισμό με flash χρωματογραφία στήλης, στην περίπτωση όμως των οποίων παρατηρείται επίσης ελαφρύς φθορισμός και με γυμνό μάτι σε συνθήκες φυσικού φωτός.

III. ΠΕΙΡΑΜΑΤΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

1. Συσκευές - Όργανα

Οι διαλύτες που χρησιμοποιήθηκαν είναι εμπορικά διαθέσιμοι. Ο καθαρισμός και η ξήρανσή τους έγινε με βάση τη βιβλιογραφία⁸⁵. Τα χημικά αντιδραστήρια, όπου δεν αναφέρεται μέθοδος παρασκευής τους, είναι εμπορικά διαθέσιμα και χρησιμοποιούνται ως έχουν.

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

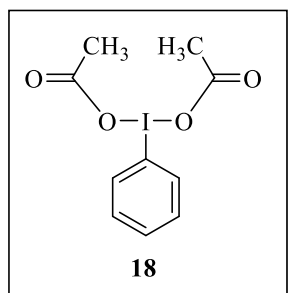
Η πρόοδος των αντιδράσεων ελέγχθηκε με χρωματογραφία λεπτής στιβάδας (Merck-TLC glass plates). Οι κηλίδες εντοπίζονται με λάμπα UV ακτινοβολίας (254 nm) και εμφανίζονται είτε με διάλυμα υπερμαγγανικού καλίου είτε με διάλυμα βανιλίνης. Ο διαχωρισμός των προϊόντων έγινε με flash χρωματογραφία στήλης (προσροφητικό υλικό Merck Silica Gel 60).

Τα φάσματα πυρηνικού μαγνητικού συντονισμού (NMR), λήφθηκαν με φασματόμετρο Bruker AMX-250, Bruker AMX-400 και Bruker AMX-500. Στα φάσματα ¹H και ¹³C, οι τιμές της χημικής μετατόπισης δίνονται σε ppm. Τα ¹H NMR φάσματα παρουσιάζονται ως εξής: χημική μετατόπιση σε μέρη ανά εκατομμύριο σε σχέση με το τετραμεθυλοσιλάνιο (πολλαπλότητα, σταθερά σύζευξης, ολοκλήρωση). Οι συντομεύσεις χρησιμοποιούνται ως εξής: s απλή κορυφή, d διπλή κορυφή, dd διπλή διπλής κορυφή, ddd διπλή διπλής διπλή κορυφή, t τριπλή και m πολλαπλή κορυφή. Στα ¹³C φάσματα, το (+) αντιστοιχεί στους άνθρακες που εμφανίζονται θετικοί στο DEPT 135 και το (-) στους άνθρακες που εμφανίζονται αρνητικοί. Οι άνθρακες που δεν έχουν υδρογόνα και άρα δεν εμφανίζονται στο φάσμα DEPT 135, δε φέρουν συμβολισμό, αν και εφόσον έχουν παρθεί τα αντίστοιχα φάσματα DEPT 135 NMR. Τα φάσματα μαζών HRMS πάρθηκαν με φασματογράφο Thermo LTQ Orbitrap XL. Τα σημεία τήξης προσδιορίστηκαν με συσκευή Büchi B-545 και δίνονται χωρίς διόρθωση. Τα φάσματα υπερύθρου καταγράφηκαν με φασματόμετρο τύπου Shimadzu IRSpirit FTIR system, είτε σε υγρό υμένιο (neat) σε πλακίδια χλωριούχου νατρίου, είτε με την μορφή παστίλιας βρωμιούχου καλίου.

2. Παρασκευή πρώτων υλών

2.1 Παρασκευή οξειδωτικών αντιδραστηρίων

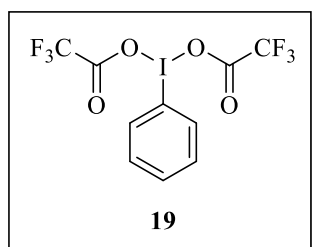
Παρασκευή του (διακετοξυ)ιωδοβενζολίου **18**⁶¹.



Ένα διάλυμα οξικού ανυδρίτη (305 mL) και 30% υπεροξειδίου του υδρογόνου (70 mL) θερμαίνεται στους 43-44 °C για 4 ώρες. Στο διάλυμα προστίθεται ιωδοβενζόλιο (50 g, 0.24 mol) και το προκύπτον διάλυμα αφήνεται σε ηρεμία όλη τη νύχτα. Οι λευκοί κρύσταλλοι διηθούνται. Το διήθημα αραιώνεται με νερό (μέχρι 1 L), και το λευκό ίζημα διηθείται.

Οι κρύσταλλοι και το ίζημα ξηραίνονται σε ξηραντήρα κενού, παρουσία KOH και CaCl₂ και ταυτοποιούνται ως (διακετοξυ)ιωδοβενζόλιο **18** (56.54 g, 72 %).

Παρασκευή του δις(τριφθοροακετοξυ)ιωδοβενζολίου **19**⁸⁶.



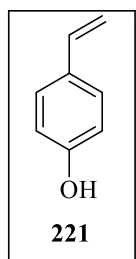
Ένα αιώρημα διακετοξυιωδοβενζολίου **18** (20 g) σε τριφθοροξικό οξύ (35 mL) βράζεται για 15 λεπτά, σε σφαιρική με κάθετο ψυκτήρα, τυλιγμένη με αλουμινόχαρτο ώστε να μην έρχεται σε επαφή με φως, και αφήνεται να κρυσταλλώσει. Οι λευκοί κρύσταλλοι διηθούνται υπό κενό

και ταυτοποιούνται ως δις(τριφθοροακετοξυ)ιωδοβενζόλιο **19** (23.17 g, 87 %).

2.2 Παρασκευή υποκατεστημένων φαινολών

Παρασκευή 4-βινυλοφαινόλης **221**⁵⁷.

Υγρή πιπεριδίνη (2.13 g, 2 mmol) προστίθεται σε διάλυμα 4-υδροξυβενζαλδεΐδης **219** (0.61 g, 5 mmol) και μαλονικού οξέος **220** (0.78g, 7.5 mmol) σε τολουόλιο (20 mL). Το προκύπτον μίγμα της αντίδρασης βράζεται για 16 ώρες. Ο διαλύτης απομακρύνεται στον περιστροφικό εξατμιστήρα και το υπόλειμμα υποβάλλεται σε χρωματογραφία στήλης [flash silica gel, CH₂Cl₂ - EtOAc (8:1)]. Το στερεό (0.26 g, 43%) ταυτοποιείται ως 4-βινυλοφαινόλη **221**.



^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ = 7.34 και 6.87 (AA'BB' σύστημα, 4H), 6.77-6.65 (m, 1H), 6.46 (s, 1H), 5.65 (dd, J = 17.8, 0.9 Hz, 1H), 5.17 (dd, J = 10.8, 0.8 Hz, 1H).

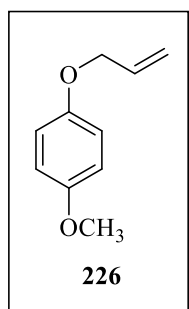
^{13}C NMR (100MHz, CDCl_3): δ = 155.6, 136.3 (+), 130.5, 127.7 (+), 115.6 (+), 111.5(-).

Παρασκευή π -υποκατεστημένων αλλυλοφαινυλαιθέρων³⁴

Γενική μέθοδος

Σε ένα αιώρημα της π -υποκατεστημένης φαινόλης (0.1 mol) και άνδρου ανθρακικού καλίου (16.5 gr; 0.12 mol), σε ακετονιτρίλιο (50 mL), προστίθεται σταγόδην 3-βρωμο-1-προπένιο (15 gr; 0.12 mol). Το προκύπτον μίγμα βράζεται για 24 ώρες. Το στερεό διηθείται, πλένεται με CH_2Cl_2 (2x10 mL) και οι ενωμένες οργανικές στοιβάδες ξηραίνονται (MgSO_4). Ο διαλύτης απομακρύνεται στον περιστροφικό εξατμιστήρα. Στο υπόλειμμα προστίθεται CH_2Cl_2 (50 mL) και πλένεται με 5 % υδατικό διάλυμα NaOH (2x50 mL). Οι ενωμένες οργανικές στοιβάδες ξηραίνονται (MgSO_4) και ο διαλύτης απομακρύνεται στον περιστροφικό εξατμιστήρα.

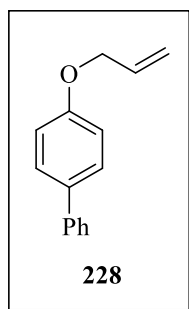
Το 1-αλλυλοξυ-4-μεθοξυ-βενζόλιο **226** παρασκευάζεται (9.39 g, 59% απόδοση), σύμφωνα με την ανωτέρω γενική μέθοδο με χρήση της π -μεθοξυφαινόλης **223** (12.4 g, 0.1 mol).



^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ = 6.89 και 6.85 (AA'BB' σύστημα, 4H), 6.12-6.03 (m, 1H), 5.43 (ddd, J = 17.3, 3.3, 1.6 Hz, 1H), 5.29 (ddd, J = 10.5, 2.8, 1.4 Hz, 1H), 4.51 (d, J = 5.3 Hz, 2H), 3.79 (s, 3H).

^{13}C NMR (100MHz, CDCl_3): δ = 153.9, 152.8, 133.6 (+), 117.5 (-), 115.7 (+), 114.6 (+), 69.5 (-), 55.7 (+).

Το 1-αλλυλοξυ-4-φαινυλο-βενζόλιο **228** παρασκευάζεται (13 g, 62% απόδοση), σύμφωνα με την ανωτέρω γενική μέθοδο με χρήση της π -φαινυλοφαινόλης **224** (17 g, 0.1 mol)



^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ = 7.59-7.57(m, 2 H), 7.55 και 7.02 (AA'BB' σύστημα, 4H), 7.47-7.42 (m, 2H), 7.35-7.31 (m, 1H), 6.17-6.07 (m, 1H), 5.47 (ddd, J = 17.2, 3.1, 1.6 Hz, 1H), 5.34 (ddd, J = 11.2, 2.4, 1.4 Hz, 1H), 4.62 (d, J = 5.3 Hz, 2H).

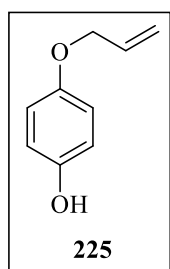
^{13}C NMR (100MHz, CDCl_3): δ = 158.2, 140.8, 133.9, 133.3(+), 128.7 (+), 128.1 (+), 126.7 (+), 126.6 (+), 117.7 (-), 115.0 (+), 68.9 (-).

Παρασκευή αλλυλοξυ-υποκατεστημένων φαινολών³⁴

Γενική μέθοδος

Ένα μίγμα φαινόλης, 3-βρωμο-1-προπενίου (5.5 mL, 22.7 mmol) και άνυδρου ανθρακικού καλίου (3.13 g, 22.7 mmol) σε ακετονιτρίλιο (40 mL), βράζεται για 24 ώρες. Το στερεό διηθείται, πλένεται με CH_2Cl_2 (2x10 mL) και οι ενωμένες οργανικές στοιβάδες ξηραίνονται (MgSO_4). Ο διαλύτης απομακρύνεται στον περιστροφικό εξατμιστήρα και το υπόλειμμα υποβάλλεται σε χρωματογραφία στήλης υπό κενό [flash silica gel, CH_2Cl_2].

Η π -αλλυλοξυφαινόλη **225**⁷¹ παρασκευάζεται (5.6 g, 41% απόδοση), σύμφωνα με την ανωτέρω γενική μέθοδο με χρήση της π -υδροκινόνης **222** (10.0 g, 0.09 mol) και λαμβάνεται ως καφέ λάδι.

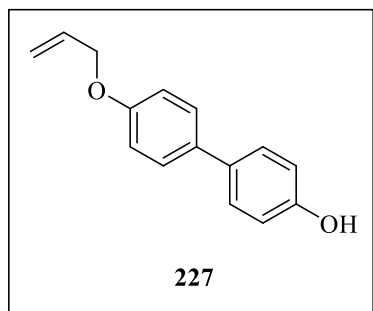


IR (KBr): ν = 3352 cm^{-1} , 3020, 2884, 1606, 1510, 1450, 1372, 1232, 1112, 994, 924, 826, 778.

^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ = 6.84 και 6.78 (AA'BB' σύστημα, 4H), 6.14-6.04 (m, 1H), 5.41 (dd, J = 17.4, 1.5 Hz, 1H), 5.32 (dd, J = 10.6, 1.4 Hz, 1H), 4.87 (s, 1H), 4.49 (d, J = 5.2 Hz, 2H).

^{13}C NMR (100MHz, CDCl_3): δ = 152.75, 149.63, 133.5 (+), 117.65 (-), 116.02 (+), 69.70(-).

Η 4'-(αλλυλοξυ)-(1,1'-διφαινυλο)-4-όλη **227** παρασκευάζεται (1.46 g, 64% απόδοση), σύμφωνα με την ανωτέρω γενική μέθοδο με χρήση της (1,1'-διφαινυλο)-4,4'-διόλης **53** (1.86 g, 10 mmol) και λαμβάνεται ως λευκό στερεό.

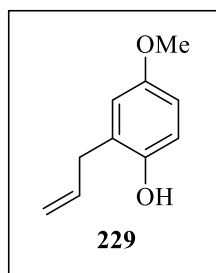


^1H NMR (400MHz, CDCl_3) : δ = 7.47 και 6.99 (AA' BB' σύστημα, 4H), 7.44 και 6.90 (AA' BB' σύστημα, 4H), 6.15-6.05 (m, 1H), 5.46 (dd, J = 17.1, 1.4 Hz, 1H), 5.32 (dd, J = 10.6, 1.4 Hz, 1H), 4.75 (s, 1H), 4.60 (d, J = 5.4 Hz, 2H).

^{13}C NMR (100MHz, CDCl_3) : δ = 157.7, 133.6, 133.3, 127.9 (+), 127.7 (+), 117.72 (-), 115.6 (+), 115.0 (+), 68.9 (-).

Παρασκευή 2-αλλυλο-4-μεθοξυφαινόλης **229**³⁴

Το 1-αλλυλοξυ-4-μεθοξυ-βενζόλιο **226** (9.39g, 0.056 mol) βράζεται για 15 λεπτά και λαμβάνεται το ισομερές **229** (9.12 g, 97% απόδοση), με μορφή ελαίου.

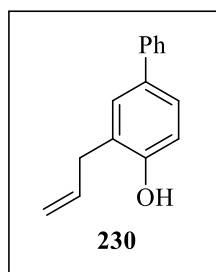


^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ = 6.78-6.76 (m, 1H), 6.76-6.75 (m, 1H), 6.72-6.69 (m, 1H), 6.09-5.99 (m, 1H), 5.27 (s, 1H), 5.21-5.16 (m, 2H), 3.80 (s, 3H), 3.42(d, J = 6.5 Hz, 2H).

^{13}C NMR (100MHz, CDCl_3): δ = 153.7, 148.0, 136.3 (+), 126.9, 116.5 (+), 116.4 (-), 116.0 (+), 112.6 (+), 55.8 (+), 35.1 (-).

Παρασκευή 2-αλλυλο-4-φαινυλοφαινόλης **230**³⁴

Το 1-αλλυλοξυ-4-φαινυλο-βενζόλιο **228** (3.75 g, 0.018 mol) βράζεται για 15 λεπτά και το μίγμα της αντίδρασης υποβάλλεται σε χρωματογραφία στήλης [flash silica gel, CH_2Cl_2] λαμβάνεται το ισομερές **230** (1.65 g, 44% απόδοση), με την μορφή ελαίου.

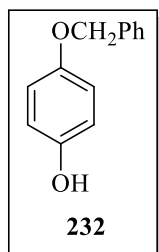


^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ = 7.89-7.87 (m, 3H), 7.73-7.60 (m, 4H), 7.18 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 6.44-6.34 (m, 2H), 5.54-5.47 (m, 2H), 3.80 (d, J = 6.3 Hz, 2H).

^{13}C NMR (100MHz, CDCl_3): δ = 153.8, 141.2, 136.8 (+), 134.4, 130.2 (+), 129.5 (+), 129.1 (+), 127.1 (+), 126.7 (+), 116.8 (-), 116.5 (+), 115.8, 35.5 (-).

Παρασκευή 4-βενζυλοξυφαινόλης **232**³⁴

Ένα μίγμα υδροκινόνης **222** (11.0 g, 0.1 mol), βενζυλοβρωμιδίου **231** (3.9 g, 0.02 mol) και ανθρακικού καλίου (3.35 g, 24.3 mmol) σε ακετονιτρίλιο (20 mL) βράζεται για 24 ώρες. Το στερεό διηθείται και ξεπλένεται με CH₂Cl₂ (2x10 mL). Ο διαλύτης απομακρύνεται στον περιστροφικό εξατμιστήρα και το υπόλειμμα υποβάλλεται σε χρωματογραφία στήλης υπό κενό [flash silica gel, CH₂Cl₂] και ανακρυσταλλώνεται από (1:2) μίγμα EtOAc – εξάνιο (150mL). Το στερεό (13.48 g, 67%) και ταυτοποιείται ως π-βενζυλοξυφαινόλη **232**.



IR (KBr): ν = 3424 cm⁻¹, 3036, 2904, 1510, 1238, 1226, 1020, 814, 732.

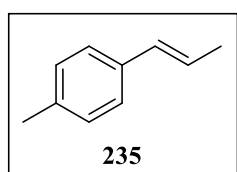
¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ = 7.47-7.37 (m, 5H), 6.92 και 6.80 (AA'BB' σύστημα, 4H), 5.02 (s, 2H), 4.41 (s, 1H).

¹³C NMR (100MHz, CDCl₃): δ = 153.0, 149.7, 137.2, 128.6, 127.9, 127.5, 116.1, 116.0, 70.8 (-).

2.3 Παρασκευή αλκενίων

Παρασκευή 1-μεθυλο-(προπ-1-εν-1-υλο)βενζολίου **235**⁵⁸

Ένα μίγμα του αιθυλοτριφαινυλοφωσφονιακού άλατος του ιωδίου (6.27 g, 15 mmol) και tert-βουτοξειδίου του καλίου (2.25 g, 20.08 mmol) σε THF (20 mL) αναδεύεται σε θερμοκρασία δωματίου και αδρανή ατμόσφαιρα N₂ για 4 ώρες. Έπειτα, στο αναδευόμενο διάλυμα, προστίθεται στάγδην διάλυμα 4-μεθυλοβενζαλδεΐδης (0.96 g, 8.0 mmol) σε THF (10 mL). Το προκύπτον πορτοκαλί διάλυμα αναδεύεται σε θερμοκρασία δωματίου για 24 h. Στη συνέχεια, προστίθεται κορεσμένο διάλυμα NH₄Cl (50 mL). Η υδατική φάση εκχυλίζεται με CH₂Cl₂ (2 x 25 mL). Η οργανική φάση πλένεται με άλμη (30 mL) και ξηραίνεται (MgSO₄). Ο διαλύτης απομακρύνεται στον περιστροφικό εξατμιστήρα και το υπόλειμμα υποβάλλεται σε χρωματογραφία στήλης [flash silica gel, CH₂Cl₂]. Το 1-μεθυλο-(προπ-1-εν-1-υλο)βενζόλιο **235** λαμβάνεται ως μίγμα *cis-trans* (0.94 g, 89% απόδοση).

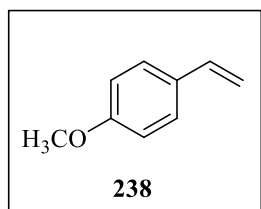


¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ = 7.51 και 7.42 (AA'BB' σύστημα, 4H), 6.72 (dd, J = 11.5, 1.5 Hz, 1H), 6.08-5.99 (m, 1H), 2.62 (s, 3H), 2.19 (dd, J = 7.2, 1.8 Hz, 3H).

^{13}C NMR (100MHz, CDCl_3): δ = 136.2, 135.0, 130.9, 129.0, 126.0, 124.6, 21.3, 18.6.

Παρασκευή του π -μεθοξυστυρολίου **238**⁵⁹

Ένα διάλυμα ανισαλδεϋδης **236** (40.8 g, 0.3 mol) και μαλονικού οξέος **220** (60 g, 0.58 mol), σε πυριδίνη (120 mL) και πιπεριδίνη (3 mL), θερμαίνεται σε θερμοκρασία βράζοντος υδατόλουτρου για 2 ώρες. Στη συνέχεια το μίγμα της αντίδρασης βράζεται σε ελαιόλουτρο για 15 λεπτά. Το διαφανές κίτρινο διάλυμα οξινίζεται με πυκνό υδροχλωρικό οξύ (175 mL) και ταυτόχρονη προσθήκη πάγου (300 g). Το κίτρινο στερεό διηθείται και ανακρυσταλλώνεται από EtOH (200 mL). Λαμβάνεται λευκό κρυσταλλικό στερεό που ταυτοποιείται ως το π -μεθοξυκινναμωμικό οξύ **237**. Ένα μίγμα του π -μεθοξυκινναμωμικού οξέος (35.6 g, 0.2 mol), άνυδρου θειϊκού χαλκού (3.6 g, 0.02 mol), υδροκινόνης (2.0 g, 0.018 mol) και κινολίνης (140 g, 1.08 mol) αποστάζεται σε θερμοκρασία < 210 °C. Τα κλάσματα της αντίδρασης αραιώνονται με DEE (25 mL/ κλάσμα) και πλένονται με πυκνό υδροχλωρικό οξύ σε υδατόλουτρο με πάγο. Η οργανική φάση ξηραίνεται (MgSO_4) και ο διαλύτης απομακρύνεται στον περιστροφικό εξατμιστήρα. Λαμβάνεται κίτρινο λάδι το οποίο ταυτοποιείται ως το π -μεθοξυστυρόλιο **238**.

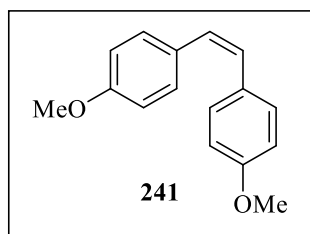


^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) : δ = 7.47 και 6.98 (AA'BB' σύστημα, 4H), 6.82 (dd, J = 17.5, 10.9 Hz, 1H), 5.78 (d, J = 17.5 Hz, 1H), 5.29 (d, J = 10.9 Hz, 1H), 3.85 (s, 3H)

Παρασκευή *cis*-4,4'-διμεθοξυστιλβενίου **241**⁶⁰

Ένα μίγμα π -μεθοξυβενζαλδεϋδης **236** (54.4g, 0.4 mol), π -μεθυλο-φαινυλοοξικού οξέος **239** (66.4g, 0.4 mol), τριαιθυλαμίνης (40mL) και οξικού ανυδρίτη (80 mL), βράζεται για 19 ώρες και στην συνέχεια ακολουθεί απόσταξη με υδρατμούς έως ότου το απόσταγμα να γίνει διαυγές. Το μίγμα της αντίδρασης αφού έρθει σε θερμοκρασία δωματίου διηθείται και λαμβάνεται στερεό α -(π -μεθοξυφαινυλο)- π -μεθοξυκινναμωμικό οξύ **240**. Στη συνέχεια ένα μίγμα του **240** (42.3, 0.15 mol), κινολίνης (200 mL) και χρωμικού χαλκού (3 g) θερμαίνεται στους 250 °C για 80 λεπτά, ακολουθεί οξύνιση με υδατικό διάλυμα HCl 20% (500 mL), το μίγμα εκχυλίζεται με διαιθυλαιθέρα (3x100 mL) και η αιθερική στοιβάδα πλένεται με υδατικό διάλυμα NaCO_3 10% (150 mL). Η οργανική φάση ξηραίνεται (MgSO_4) και ο διαλύτης απομακρύνεται στον περιστροφικό

εξατμιστήρα. Το υπόλειμμα υποβάλλεται σε χρωματογραφία στήλης υπό κενό [flash silica gel, εξάνιο] και λαμβάνεται το *cis*-4,4'-διμεθοξυστυλβενίου **241** ως λευκό στερεό.

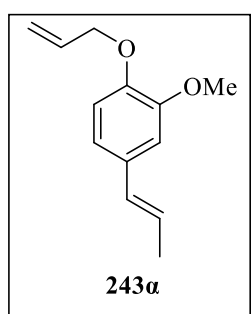


Σημείο τήξης: 213,5-215,5 °C

¹H NMR (250 MHz, CDCl₃) : δ = 7.46 και 6.95 (AA'BB' σύστημα, 8H), 6.90 (s, 2H), 3.85 (s, 6H)

Παρασκευή 1-αλλυλοξυ-2-μεθοξυ-4-(προπ-1-εν-1-υλ)-βενζολίου **243a**³⁴

Ένα μίγμα ισοευγενόλης (3.28 g, 20 mmol), 3-βρωμο-1-προπένιου (5.5 mL, 22.7 mmol) και άνυδρου ανθρακικού καλίου (3.13 g, 22.7 mmol) σε ακετονιτρίλιο (40 mL), βράζεται για 24 ώρες. Το στερεό διηθείται και ξεπλένεται με CH₂Cl₂ (2x10 mL), ο διαλύτης απομακρύνεται στον περιστροφικό εξατμιστήρα. Στο υπόλειμμα προστίθεται CH₂Cl₂ (50 mL) και ακολουθεί πλύση με υδατικό διάλυμα NaOH 5% (50 mL), η οργανική φάση συλλέγεται και ξεραίνεται με MgSO₄ και ο διαλύτης απομακρύνεται στον περιστροφικό εξατμιστήρα. Το 1-αλλυλοξυ-2-μεθοξυ-4-(προπ-1-εν-1-υλ)-βενζόλιο **243a** (3.65 g, 89 %), λαμβάνεται με την μορφή κιτρινόχρωμου ελαίου.



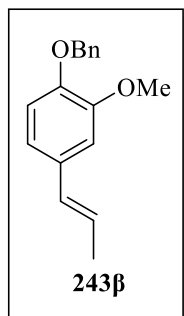
¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ = 6.87-6.73 (m, 3H), 6.31 (d, *J* = 15.8 Hz, 1H), 6.12-5.97 (m, 2H), 5.37 (dd, *J* = 17.1, 1.4 Hz, 1H), 5.23 (dd, *J* = 10.5, 1.2 Hz, 1H), 4.52 (d, *J* = 5.2 Hz, 2H), 3.82 (s, 3H), 1.84 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H)

¹³C NMR (100MHz, CDCl₃): δ = 149.5, 147.2, 133.5 (+), 131.5, 130.8 (+), 123.6 (+), 118.6 (+), 117.6 (-), 113.5 (+), 109.1 (+), 69.8 (-), 55.7 (+), 18.3 (+).

Παρασκευή 1-βενζυλοξυ-2-μεθοξυ-4-(προπ-1-εν-1-υλ)-βενζολίου **243β**³⁴

Ένα μίγμα ισοευγενόλης (3.28 g, 20 mmol), βενζυλοβρωμιδίου (3.6 g, 21 mmol) και άνυδρου ανθρακικού καλίου (3.13 g, 22.7 mmol) σε ακετονιτρίλιο (40 mL), βράζεται για 24 ώρες. Το στερεό διηθείται και ξεπλένεται με CH₂Cl₂ (2x10 mL), ο διαλύτης απομακρύνεται στον περιστροφικό εξατμιστήρα. Στο υπόλειμμα προστίθεται CH₂Cl₂ (50 mL) και ακολουθεί πλύση με υδατικό διάλυμα NaOH 5% (50 mL), η οργανική

φάση συλλέγεται και ξεραίνεται με MgSO_4 και ο διαλύτης απομακρύνεται στον περιστροφικό εξατμιστήρα. Το 1-βενζυλοξυ-2-μεθοξυ-4-(προπ-1-εν-1-υλ)-βενζολίου **243β** (3.72 g, 73 %), λαμβάνεται με την μορφή σκουρόχρωμου ελαίου.

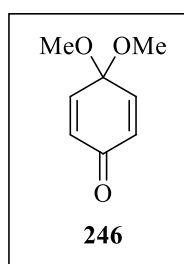


$^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3): δ = 7.56-7.54 (m, 2H), 7.46-7.36 (m, 3H), 7.04 (s, 1H), 6.94 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 6.91 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 6.46 (d, J = 15.8 Hz, 1H), 6.26-6.18 (m, 1H), 5.15 (s, 2H), 3.90 (s, 3H), 1.98 (d, J = 6.6 Hz, 3H).

$^{13}\text{C NMR}$ (100MHz, CDCl_3): δ = 149.9, 147.6, 137.5, 131.9, 131.0 (+), 128.6 (+), 127.9 (+), 127.5 (+), 123.8 (+), 118.8 (+), 114.3 (+), 109.5(+), 71.1 (-), 55.9 (+), 18.6 (+).

Παρασκευή 4,4-διμεθοξυκυκλοεξα-2,5-διεν-1-όνης **246**⁶⁶

Διάλυμα δις(τριφθοροακετοξυ)ιωδοβενζολίου **19** (0.43 g, 1 mmol) σε CH_3CN (2 mL), προστίθεται σε ένα αιώρημα π -μεθοξυφαινόλης **223** (0.13 g, 1 mmol) και K_2CO_3 (0.28 g, 2mmol) σε MeOH (4 mL). Το προκύπτον κιτρινόχρωμο μίγμα αναδεύεται σε θερμοκρασία δωματίου για 10 λεπτά. Ο διαλύτης απομακρύνεται στον περιστροφικό εξατμιστήρα και το υπόλειμμα υποβάλλεται σε χρωματογραφία στήλης [flash silica gel, CH_2Cl_2 -EtOAc (4:1)] και λαμβάνεται το 4,4-διμεθοξυκυκλοεξα-2,5-διεν-1-όνης **246** (0.16 g, 100 %).



$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) : δ = 6.83 και 6.27 (AA'BB' σύστημα, 4H), 6.90 (s, 2H), 3.36 (s, 6H)

$^{13}\text{C NMR}$ (100MHz, CDCl_3): δ = 185.3, 143.4 (+), 129.9 (+), 114.8, 55.4 (+).

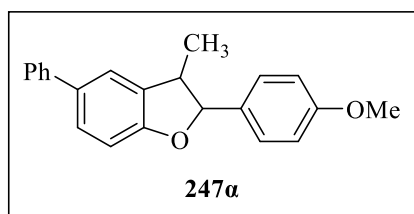
3. Οξειδωτική κυκλοπροσθήκη υποκατεστημένων φαινολών με αλκένια

3.1 Οξειδωτική κυκλοπροσθήκη π -φαινυλοφαινόλης **224** με αλκένια

Γενική μέθοδος

Στερεό δις(τριφθοροακετοξυ)ιωδοβενζόλιο **19** (0.86 g, 2 mmol) προστίθεται σε διάλυμα της π-φαινυλοφαινόλης **224** (0.34 g, 2 mmol) και του αλκενίου (3 mmol) σε ξηρό CH₂Cl₂ (10 mL). Το προκύπτον σκουρόχρωμο μίγμα αναδεύεται σε θερμοκρασία δωματίου για 1-2 ώρες. Ο διαλύτης απομακρύνεται στον περιστροφικό εξάτμιστήρα και το υπόλειμμα υποβάλλεται σε χρωματογραφία στήλης [flash silica gel, CH₂Cl₂] και λαμβάνονται τα βενζοδιϋδροφουρανικά παράγωγα **247**.

Το 2-(4-μεθοξυφαινυλο)-3-μεθυλο-5-φαινυλο-2,3-διυδροβενζοφουράνιο **247a**⁸⁷ (0.48 g, 77 %) παρασκευάζεται σύμφωνα με την ανωτέρω γενική μέθοδο, με χρήση της *trans*-ανεθόλης (0.44 g, 3 mmol). Το προκύπτον μίγμα αναδεύεται σε θερμοκρασία δωματίου για 1 ώρα.



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

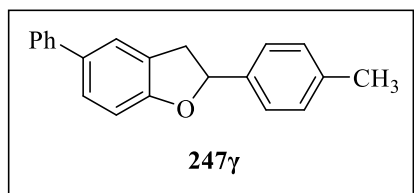
¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ = 7.57-7.51 (m, 5H), 7.30 και 6.99 (AA'BB' σύστημα, 4H), 7.08-7.05 (m,

3H), 5.30 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.67-3.60 (m, 1H), 1.58 (d, J = 6.8 Hz, 3H).

¹³C NMR (100MHz, CDCl₃): δ = 159.1, 158.2, 141.5, 134.5, 132.9, 132.8, 128.9, 127.9, 127.8, 127.5, 126.9, 126.7, 114.2, 113.8, 92.9, 55.4, 45.5, 17.9

HRMS (ESI-TOF): M+H⁺ Υπολογίστηκε 271.1329 για C₂₂H₂₀O₂: βρέθηκε 271.1317.

Το 2-(4-μεθυλοφαινυλο)-5-φαινυλο-2,3-διυδροβενζοφουράνιο **247γ** (0.36 g, 64 %) παρασκευάζεται σύμφωνα με την ανωτέρω γενική μέθοδο, με χρήση του π-μεθυλοστυρολίου (0.35 g, 3 mmol). Το προκύπτον μίγμα αναδεύεται σε θερμοκρασία δωματίου για 1 ώρα.

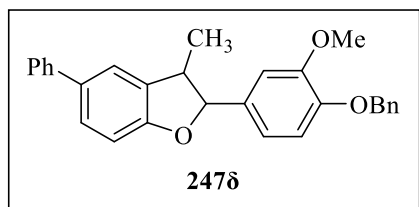


¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ = 7.72 και 7.35 (AA'BB' σύστημα, 4H), 7.59-7.56 (m, 4H), 7.50-7.44 (m, 3H), 7.10 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 5.91(t, J = 8.8 Hz, 1H), 3.79-3.73 (m, 1H), 3.43-3.37 (m, 1H),

2.53 (s, 3H).

¹³C NMR (100MHz, CDCl₃): δ = 159.6, 141.6, 139.0, 138.0, 134.4, 129.5 (+), 128.9 (+), 127.6, 127.5 (+), 126.9 (+), 126.7 (+), 126.0 (+), 123.9 (+), 109.7 (+), 84.7 (+), 38.5 (-), 21.4 (+).

Το 2-(3-μεθοξυ-4-βενζυλοξυφαινυλο)-3-μεθυλο-5-φαινυλο-2,3-διυδροβενζοφουράνιο **247δ** (0.23 g, 26 %) παρασκευάζεται σύμφωνα με την ανωτέρω γενική μέθοδο, με χρήση του 1-βενζυλοξυ-2-μεθοξυ-4-(προπ-1-εν-1-υλ)-βενζολίου **243β** (0.76 g, 3 mmol). Το προκύπτον μίγμα αναδεύεται σε θερμοκρασία δωματίου για 2 ώρες.



¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ = 7.65-7.63 (m, 2H), 7.53-7.51 (m, 3H), 7.49-7.47 (m, 2H), 7.46-7.42 (m, 4H), 7.39-7.35 (m, 2H), 7.11-6.97 (m, 3H), 5.23 (s, 2H), 5.21 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 3.96 (s, 3H),

3.61-3.54 (m, 1H), 1.52 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H).

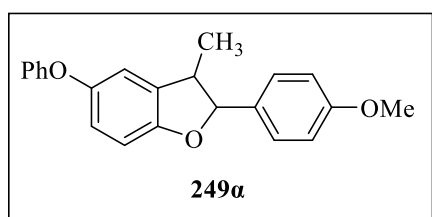
¹³C NMR (100MHz, CDCl₃): δ = 158.9, 150.0, 148.4, 141.4, 137.2, 134.5, 133.5, 132.8, 128.8 (+), 128.6 (+), 127.9 (+), 127.4 (+), 127.3 (+), 126.9 (+), 126.7 (+), 122.6 (+), 118.9 (+), 113.9(+), 109.8 (+), 93.1 (+), 71.1 (-), 56.1 (+), 45.3 (+), 17.8 (+).

3.2 Οξειδωτική κυκλοπροσθήκη π-φαινοξυφαινόλης **248** με αλκένια

Γενική μέθοδος

Στερεό δις(τριφθοροακετοξυ)ιωδοβενζόλιο **19** (0.86 g, 2 mmol) προστίθεται σε διάλυμα της π-φαινοξυφαινόλης **248** (0.34 g, 2 mmol) και του αλκενίου (3 mmol) σε ξηρό CH₂Cl₂ (10 mL). Το προκύπτον σκουρόχρωμο μίγμα αναδεύεται σε θερμοκρασία δωματίου για 1-2 ώρες. Ο διαλύτης απομακρύνεται στον περιστροφικό εξατμιστήρα και το υπόλειμμα υποβάλλεται σε χρωματογραφία στήλης [flash silica gel, CH₂Cl₂] και λαμβάνονται τα βενζοδιυδροφουρανικά παράγωγα **249**.

Το 2-(4-μεθοξυφαινυλο)-3-μεθυλο-5-φαινοξυ-2,3-διυδροβενζοφουράνιο **249α** (0.26 g, 40 %) παρασκευάζεται σύμφωνα με την ανωτέρω γενική μέθοδο, με χρήση της *trans*-ανεθόλης (0.44 g, 3 mmol). Το προκύπτον μίγμα αναδεύεται σε θερμοκρασία δωματίου για 1 ώρα.

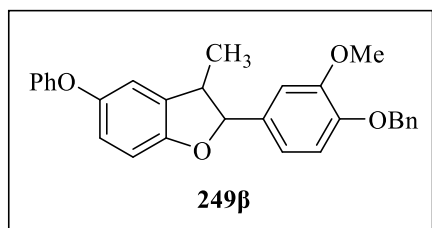


¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ = 7.45 και 7.00 (AA'BB' σύστημα, 4H), 7.39-7.35 (m, 2H), 7.09-7.04 (m, 3H), 7.96-7.92 (m, 3H), 5.21 (d, *J* = 9.3 Hz, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.54-3.47 (m, 1H), 1.44 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H).

¹³C NMR (100MHz, CDCl₃): δ = 159.8, 158.9, 155.6, 150.5, 133.7, 132.5, 129.7, 127.7, 122.3, 119.7, 117.5, 115.9, 114.1, 109.9, 92.9, 55.3, 45.6, 17.6.

HRMS (ESI-TOF): M+H⁺ Υπολογίστηκε 333.1485 για C₂₂H₂₀O₂: βρέθηκε 333.1472.

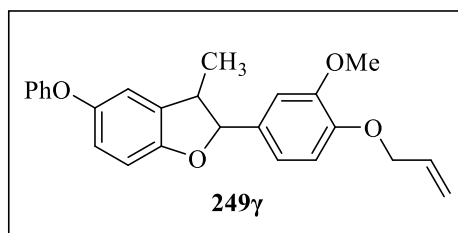
Το 2-(3-μεθοξυ-4-βενζυλοξυφαινυλο)-3-μεθυλο-5-φαινοξυ-2,3-διυδροβενζοφουράνιο **249β** (0.19 g, 22 %) παρασκευάζεται σύμφωνα με την ανωτέρω γενική μέθοδο, με χρήση του 1-βενζυλοξυ-2-μεθοξυ-4-(προπ-1-εν-1-υλ)-βενζολίου **243β** (0.76 g, 3 mmol). Το προκύπτον μίγμα αναδεύεται σε θερμοκρασία δωματίου για 2 ώρες.



¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ = 7.52-7.48 (m, 2H), 7.44-7.35 (m, 3H), 7.38-7.35 (m, 3H), 7.10-7.02 (m, 5H), 6.96-6.90 (m, 3H), 5.22 (s, 2H), 5.18 (d, *J* = 9.4 Hz, 1H), 3.96 (s, 3H), 3.55-3.47 (m, 1H), 1.43 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H).

¹³C NMR (100MHz, CDCl₃): δ = 158.8, 155.5, 150.6, 150.0, 148.4, 137.3, 133.7, 133.4, 129.7 (+), 128.6 (+), 127.9 (+), 127.3 (+), 122.4 (+), 120.6 (+), 119.7 (+), 118.9 (+), 117.5 (+), 115.9 (+), 113.9 (+), 109.9 (+), 93.2 (+), 71.1 (-), 56.1 (+), 45.6 (+), 17.6 (+).

Το 2-(3-μεθοξυ-4-αλλυλοξυφαινυλο)-3-μεθυλο-5-φαινοξυ-2,3-διυδροβενζοφουράνιο **249γ** (0.25 g, 32 %) παρασκευάζεται σύμφωνα με την ανωτέρω γενική μέθοδο, με χρήση του 1-αλλυλοξυ-2-μεθοξυ-4-(προπ-1-εν-1-υλ)-βενζολίου **243α** (0.61 g, 3 mmol). Το προκύπτον μίγμα αναδεύεται σε θερμοκρασία δωματίου για 2 ώρες.



¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ = 7.35-7.31 (m, 2H), 7.05-6.98 (m, 5H), 6.92-6.93 (m, 4H), 6.17-6.07 (m, 1H), 5.44 (dd, *J* = 17.3, 1.6 Hz, 1H), 5.32 (dd, *J* = 10.6, 0.9 Hz, 1H), 5.14 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 4.66 (d, *J* = 5.3 Hz, 1H), 3.92 (s,

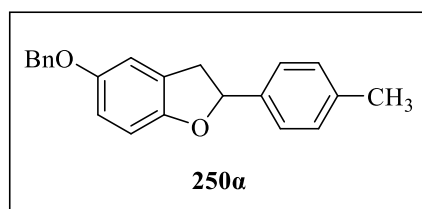
3H), 3.52-3.44 (m, 1H), 1.41 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H).

¹³C NMR (100MHz, CDCl₃): δ = 158.8, 155.4, 150.5, 149.7, 148.2, 133.6, 133.2, 133.1, 129.6 (+), 122.3 (+), 119.7 (+), 118.8 (+), 118.0 (-), 117.5 (+), 115.8 (+), 113.3 (+), 109.9 (+), 109.6 (+), 93.2 (+), 69.5 (-), 56.0 (+), 45.5 (+), 17.5 (+).

3.3 Οξειδωτική κυκλοπροσθήκη π-βενζυλοξυφαινόλης 232 με αλκένια

Στερεό δις(τριφθοροακετοξυ)ιωδοβενζόλιο **19** (0.86 g, 2 mmol) προστίθεται σε διάλυμα της π-βενζυλοξυφαινόλης **232** (0.4 g, 2 mmol) και του αλκενίου (3 mmol) σε ξηρό CH₂Cl₂ (10 mL). Το προκύπτον σκουρόχρωμο μίγμα αναδεύεται σε θερμοκρασία δωματίου για 2-24 ώρες. Ο διαλύτης απομακρύνεται στον περιστροφικό εξατμιστήρα και το υπόλειμμα υποβάλλεται σε χρωματογραφία στήλης [flash silica gel, CH₂Cl₂] και λαμβάνονται τα βενζοδιϋδροφουρανικά παράγωγα **250**.

Το 2-(4-μεθυλοφαινυλο)-5-βενζυλοξυ-2,3-διυδροβενζοφουράνιο **250α** (0.6 g, 96 %) παρασκευάζεται σύμφωνα με την ανωτέρω γενική μέθοδο, με χρήση του π-μεθυλο-στυρολίου (0.35 g, 3 mmol). Το προκύπτον μίγμα αναδεύεται σε θερμοκρασία δωματίου για 24 ώρες.

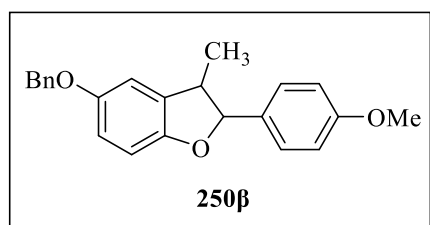


¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ = 7.86-7.84 (m, 1H), 7.61-7.52 (m, 3H), 7.48 και 7.33 (AA'BB' σύστημα, 4H), 7.45-7.43 (m, 2H), 7.24-7.20 (m, 2H), 5.87-5.82 (m, 1H), 5.15 (s, 2H), 3.71-3.64 (m,

1H), 3.36-3.29 (m, 1H), 2.51 (s, 3H)

¹³C NMR (100MHz, CDCl₃): δ = 154.3, 153.6, 139.2, 137.8, 137.6 (+), 130.4 (+), 129.5 (+), 128.7 (+), 128.0 (+), 127.7 (+), 126.0 (+), 114.5 (+), 112.6 (+), 109.4 (+), 84.5 (+), 71.2 (-), 38.9 (-), 21.4 (+).

Το 2-(4-μεθοξυφαινυλο)-3-μεθυλο-5-βενζυλοξυ-2,3-διυδροβενζοφουράνιο **250β**⁸⁷ (0.47 g, 68 %) παρασκευάζεται σύμφωνα με την ανωτέρω γενική μέθοδο, με χρήση της *trans*-ανεθόλης (0.44 g, 3 mmol). Το προκύπτον μίγμα αναδεύεται σε θερμοκρασία δωματίου για 2 ώρες.



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

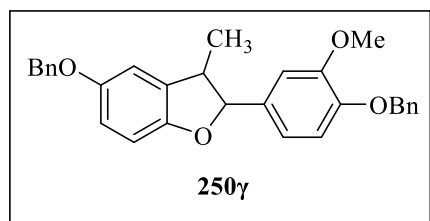
¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ = 7.57 και 7.04 (AA'BB' σύστημα, 4H), 7.52-7.44 (m, 5H), 6.96-

6.88 (m, 3H), 5.20 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 5.13 (s, 2H), 3.89 (s, 3H), 3.57-3.50 (m, 1H), 1.49 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H).

¹³C NMR (100MHz, CDCl₃): δ = 159.8, 153.8, 153.7, 139.2, 137.6, 133.3, 132.8, 128.7, 128.0, 127.8, 127.7, 114.2, 111.5, 109.5, 92.7, 71.2, 55.4, 45.8, 17.7.

HRMS (ESI-TOF): M+H⁺ Υπολογίστηκε 347.1642 για C₂₃H₂₂O₃: βρέθηκε 347.1626.

Το 2-(3-μεθοξυ-4-βενζυλοξυφαινυλο)-3-μεθυλο-5-βενζυλοξυ-2,3-διυδροβενζοφουράνιο **250γ** (0.43 g, 48 %) παρασκευάζεται σύμφωνα με την ανωτέρω γενική μέθοδο, με χρήση του 1-βενζυλοξυ-2-μεθοξυ-4-(προπ-1-εν-1-υλ)-βενζολίου **243β** (0.76 g, 3 mmol). Το προκύπτον μίγμα αναδεύεται σε θερμοκρασία δωματίου για 24 ώρες.



¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ = 7.52-7.38 (m, 10H), 7.11 (s, 1H), 6.98-6.88 (m, 5H), 5.24 (s, 2H), 5.15 (d, *J* = 9.4 Hz, 1H), 5.10 (s, 2H), 3.96 (s, 3H), 3.56-3.48 (m, 1H), 1.47 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H).

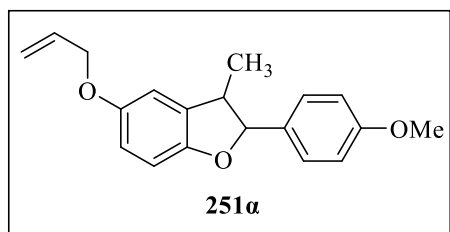
¹³C NMR (100MHz, CDCl₃): δ = 153.8, 153.6, 150.0, 148.4, 137.5, 137.2, 133.7, 133.3, 128.6 (+), 128.0 (+), 127.9 (+), 127.6 (+), 127.4 (+), 118.9 (+), 114.2 (+), 113.9 (+), 111.4 (+), 109.9 (+), 109.5 (+), 92.9 (+), 71.1 (-), 56.1 (+), 45.7 (+), 17.6 (+).

3.4 Οξειδωτική κυκλοπροσθήκη π-αλλυλοξυφαινόλης **225** με αλκένια

Γενική μέθοδος

Στερεό δις(τριφθοροακετοξυ)ιωδοβενζόλιο **19** (0.86 g, 2 mmol) προστίθεται σε διάλυμα της π-αλλυλοξυφαινόλης **225** (0.3 g, 2 mmol) και του αλκενίου (3 mmol) σε ξηρό CH₂Cl₂ (10 mL). Το προκύπτον σκουρόχρωμο μίγμα αναδεύεται σε θερμοκρασία δωματίου για 2-24 ώρες. Ο διαλύτης απομακρύνεται στον περιστροφικό εξατμιστήρα και το υπόλειμμα υποβάλλεται σε χρωματογραφία στήλης [flash silica gel, CH₂Cl₂] και λαμβάνονται τα βενζοδιυδροφουρανικά παράγωγα **251**.

Το 2-(4-μεθοξυφαινυλο)-3-μεθυλο-5-αλλυλοξυ-2,3-διυδροβενζοφουράνιο **251α**⁷¹ (0.57 g, 96 %) παρασκευάζεται σύμφωνα με την ανωτέρω γενική μέθοδο, με χρήση της trans-ανεθόλης (0.44 g, 3 mmol). Το προκύπτον μίγμα αναδεύεται σε θερμοκρασία δωματίου για 2 ώρες.



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

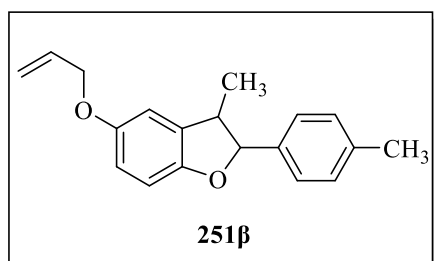
^1H NMR (400MHz, CDCl_3): $\delta = 7.40$ και 6.95 (AA'BB' σύστημα, 4H), 6.82-6.75 (m, 3H), 6.15-

6.06 (m, 1H), 5.46 (dd, $J = 17.3, 1.5\text{ Hz}$, 1H), 5.32 (dd, $J = 10.6, 1.3\text{ Hz}$, 1H), 5.12 (d, $J = 9.1\text{ Hz}$, 1H), 4.54 (d, $J = 5.2\text{ Hz}$, 2H), 3.85 (s, 3H), 3.49-3.41 (m, 1H), 1.42 (d, $J = 6.7\text{ Hz}$, 3H).

^{13}C NMR (100MHz, CDCl_3): $\delta = 159.7, 153.6, 153.5, 133.9 (+), 133.2, 132.8, 127.7 (+), 117.4 (-), 114.1 (+), 111.3 (+), 109.4 (+), 92.7 (+), 69.9 (-), 55.3 (+), 45.8 (+), 17.6 (+)$.

HRMS (ESI-TOF): $\text{M}+\text{H}^+$ Υπολογίστηκε 297.1491 για $\text{C}_{19}\text{H}_{20}\text{O}_3$: βρέθηκε 297.1485.

Το 2-(4-μεθυλοφαινυλο)-3-μεθυλο-5-αλλυλοξυ-2,3-διυδροβενζοφουράνιο **251β** (0.46 g, 82 %) παρασκευάζεται σύμφωνα με την ανωτέρω γενική μέθοδο, με χρήση του 1-μεθυλο-(προπ-1-εν-1-υλο)βενζολίου **235** (0.4 g, 3 mmol). Το προκύπτον μίγμα αναδεύεται σε θερμοκρασία δωματίου για 2 ώρες.

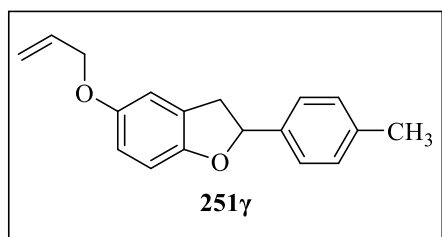


^1H NMR (400MHz, CDCl_3): $\delta = 7.40$ και 7.27 (AA'BB' σύστημα, 4H), 6.88-6.80 (m, 3H), 6.20-6.10 (m, 1H), 5.50 (dd, $J = 17.1, 1.5\text{ Hz}$, 1H), 5.35 (dd, $J = 10.6, 1.4\text{ Hz}$, 1H), 5.18 (d, $J = 8.9\text{ Hz}$, 1H), 4.57 (d, $J = 5.2\text{ Hz}$, 2H), 3.53-3.45 (m, 1H), 2.44

(s, 3H), 1.47 (d, $J = 6.7\text{ Hz}$, 3H).

^{13}C NMR (100MHz, CDCl_3): $\delta = 153.6, 153.5, 138.0, 137.9, 133.8 (+), 133.1, 129.3 (+), 126.2 (+), 117.4 (-), 114.1 (+), 111.3 (+), 109.4 (+), 92.7 (+), 69.9 (-), 45.9 (+), 21.3 (+), 17.8 (+)$.

Το 2-(4-μεθυλοφαινυλο)-5-αλλυλοξυ-2,3-διυδροβενζοφουράνιο **251γ**⁷¹ (0.48 g, 91 %) παρασκευάζεται σύμφωνα με την ανωτέρω γενική μέθοδο, με χρήση του π-μεθυλοστυρολίου (0.36 g, 3 mmol). Το προκύπτον μίγμα αναδεύεται σε θερμοκρασία δωματίου για 4 ώρες.



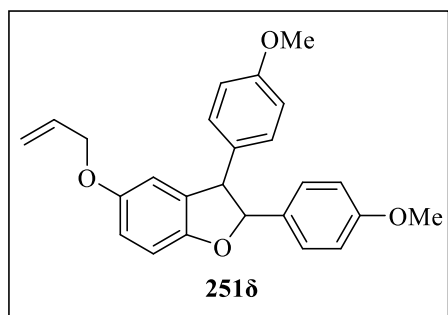
¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ = 7.48 και 7.64 (AA'BB' σύστημα, 4H), 7.04-6.93 (m, 3H), 6.24-6.15 (m, 1H), 5.85 (t, *J* = 8.6 Hz, 1H), 5.59 (dd, *J* = 17.1, 1.7 Hz, 1H), 5.45 (dd, *J* = 10.6, 1.0 Hz, 1H), 4.64 (d, *J* = 5.1 Hz, 2H), 3.73-3.63 (m, 1H),

3.38-3.28 (m, 1H), 2.52 (s, 3H).

¹³C NMR (100MHz, CDCl₃): δ = 154.2, 153.4, 139.2, 137.8, 133.9 (+), 129.5 (+), 126.0 (+), 117.4 (-), 115.8 (+), 114.4 (+), 112.5 (+), 109.4 (+), 84.5 (+), 69.9 (-), 38.9 (-), 21.3 (+).

HRMS (ESI-TOF): M+H⁺ Υπολογίστηκε 255.1380 για C₁₈H₁₈O₂: βρέθηκε 255.1401.

Το 2-(4-μεθοξυφαινυλο)-3-(4-μεθοξυφαινυλο)-5-αλλυλοξυ-2,3-διυδροβενζοφουράνιο **251δ**⁸⁷ (0.68 g, 88 %) παρασκευάζεται σύμφωνα με την ανωτέρω γενική μέθοδο, με χρήση του *cis*-4,4'-διμεθοξυστιλβενίου **241** (0.48 g, 2 mmol). Το προκύπτον μίγμα αναδεύεται σε θερμοκρασία δωματίου για 24 ώρες.



IR (KBr): ν = 3034 cm⁻¹, 2956, 2836, 1614, 1514, 1486, 1464, 1304, 1250, 1200, 1176, 1110, 1034, 992, 930, 834.

¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ = 7.31 και 6.93 (AA'BB' σύστημα, 4H), 7.14 και 6.88 (AA' BB' σύστημα, 4H), 6.87-6.81 (m, 1H), 6.62 (s, 1H)

6.13-5.98 (m, 1H), 5.47-5.37 (m, 2H), 5.28 (dd, *J* = 10.4, 1.1 Hz, 1H), 4.54 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 4.46 (d, *J* = 5.2, 2H), 3.84 (s, 6H).

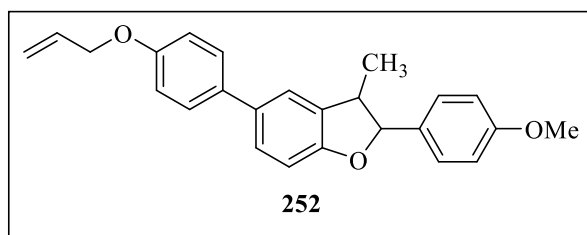
¹³C NMR (100MHz, CDCl₃): δ = 159.6, 158.9, 154.1, 153.6, 133.6 (+), 133.3, 132.6, 131.5, 129.4 (+), 127.5 (+), 117.4 (-), 115.00 (+), 114.2 (+), 113.9 (+), 112.1 (+), 109.6 (+), 93.4 (+), 69.8 (-), 57.5 (+), 55.3 (+).

HRMS (ESI-TOF): M+H⁺ Υπολογίστηκε 389.1741 για C₂₅H₂₄O₄: βρέθηκε 389.1747.

3.5 Οξειδωτική κυκλοπροσθήκη 4'-(αλλυλοξυ)-(1,1'-διφαινυλο)-4-όλης **227** με *trans*-ανεθόλη

Στερεό δις(τριφθοροακετοξυ)ιωδοβενζόλιο **19** (0.86 g, 2 mmol) προστίθεται σε διάλυμα της 4'-(αλλυλοξυ)-(1,1'-διφαινυλο)-4-όλης **227** (0.46 g, 2 mmol) και της

trans-ανεθόλης (0.44 g, 3 mmol) σε ξηρό CH₂Cl₂ (10 mL). Το προκύπτον σκουρόχρωμο μίγμα αναδεύεται σε θερμοκρασία δωματίου για 24 ώρες. Ο διαλύτης απομακρύνεται στον περιστροφικό εξατμιστήρα και το υπόλειμμα υποβάλλεται σε χρωματογραφία στήλης [flash silica gel, CH₂Cl₂] και λαμβάνεται το 5-(4-(αλλυλοξυ)φαινυλο)-2-(4-μεθοξυφαινυλο)-3-μεθυλο-2,3-διυδροβενζοφουράνιο **252**⁷¹ (0.62 g, 83%).



¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ = 7.58 και 7.08 (AA'BB' σύστημα, 4H), 7.48 και 7.03 (AA' BB' σύστημα, 4H), 7.45-7.42 (m, 2H), 6.99-6.96 (m, 1H), 6.26-6.11 (m, 1H), 5.54 (dd, *J* = 17.2,

1.3, 1H), 5.41 (dd, *J* = 10.6, 1.2, 1H), 5.25 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 4.66 (d, *J* = 5.2 Hz, 2H), 3.89 (s, 3H), 3.64-3.52 (m, 1H), 1.53 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H).

¹³C NMR (100MHz, CDCl₃): δ = 159.8, 158.6, 157.8, 134.3, 134.1, 133.5 (+), 132.8, 132.7, 127.9 (+), 127.8 (+), 126.9 (+), 122.2 (+), 117.7 (-), 115.1 (+), 114.1 (+), 109.6 (+), 92.8 (+), 68.9 (-), 55.3 (+), 45.4 (+), 17.9 (+).

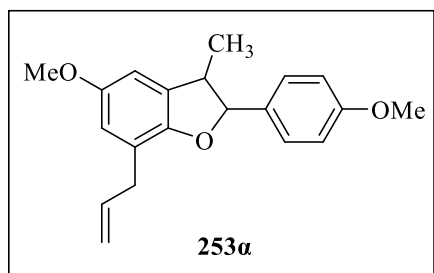
HRMS (ESI-TOF): M+H⁺ Υπολογίστηκε 373.17982 για C₂₅H₂₄O₃: βρέθηκε 373.1796.

3.6 Οξειδωτική κυκλοπροσθήκη 2-αλλυλο-4-μεθοξυφαινόλης **229** με αλκένια

Γενική μέθοδος

Στερεό δις(τριφθοροακετοξυ)ιωδοβενζόλιο **19** (0.86 g, 2 mmol) προστίθεται σε διάλυμα της 2-αλλυλο-4-μεθοξυφαινόλης **229** (0.32 g, 2 mmol) και του αλκενίου (3 mmol) σε ξηρό CH₂Cl₂ (10 mL). Το προκύπτον σκουρόχρωμο μίγμα αναδεύεται σε θερμοκρασία δωματίου για 1-24 ώρες. Ο διαλύτης απομακρύνεται στον περιστροφικό εξατμιστήρα και το υπόλειμμα υποβάλλεται σε χρωματογραφία στήλης [flash silica gel, CH₂Cl₂] και λαμβάνονται τα βενζοδιυδροφουρανικά παράγωγα **253**.

Το 2-(4-μεθοξυφαινυλο)-3-μέθυλο-5-μεθοξυ-7-αλλυλο-2,3-διυδροβενζοφουράνιο **253a** (0.55 g, 91 %) παρασκευάζεται σύμφωνα με την ανωτέρω γενική μέθοδο, με χρήση της *trans*-ανεθόλης (0.44 g, 3 mmol). Το προκύπτον μίγμα αναδεύεται σε θερμοκρασία δωματίου για 1 ώρα

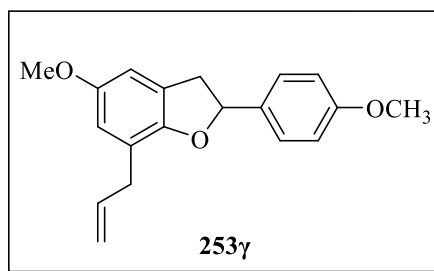


¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ = 7.43 και 6.98 (AA'BB' σύστημα, 4H), 6.67 (s, 1H), 6.14-6.04 (m, 1H), 5.22-5.13 (m, 3H), 3.86 (s, 3H), 3.84 (s, 3H), 3.49-3.44 (m, 3H), 1.45 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H).

¹³C NMR (100MHz, CDCl₃): δ = 159.6, 154.5, 151.3, 136.3 (+), 133.2, 132.5, 127.5 (+), 122.0, 115.9 (-), 114.0 (+), 113.6 (+), 107.7 (+), 92.2 (+), 56.0 (+), 55.3 (+), 46.2 (+), 34.1 (-), 17.8 (+).

HRMS (ESI-TOF): M+H⁺ Υπολογίστηκε 311.1642 για C₂₀H₂₂O₃: βρέθηκε 311.1634.

Το 2-(4-μεθοξυφαινυλο)-5-μεθοξυ-7-αλλυλο-2,3-διυδροβενζοφουράνιο **253γ** (0.51 g, 89 %) παρασκευάζεται σύμφωνα με την ανωτέρω γενική μέθοδο, με χρήση του π-μεθοξυστυρολίου **238** (0.4 g, 3 mmol). Το προκύπτον μίγμα αναδεύεται σε θερμοκρασία δωματίου για 1 ώρα.

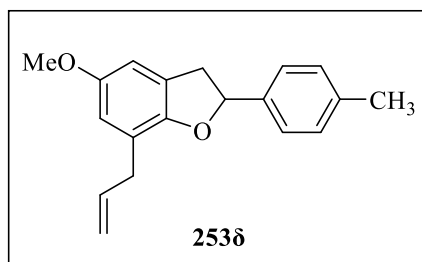


¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ = 7.36 και 6.93 (AA'BB' σύστημα, 4H), 6.68 (s, 1H), 6.60 (s, 1H), 6.08-5.99 (m, 1H), 5.74 (t, *J* = 8.6 Hz, 1H) 5.17-5.09 (m, 2H), 3.84 (s, 3H), 3.79 (s, 3H), 3.63-3.56 (m, 1H), 3.40 (d, *J* = 6.5 Hz, 2H) 3.23-3.17 (m, 1H)

¹³C NMR (100MHz, CDCl₃): δ = 159.4, 154.3, 151.8, 137.5 (+), 136.3 (+), 134.4, 130.3 (+), 127.1, 121.9, 115.8 (-), 113.9 (+), 113.6 (+), 108.8 (+), 83.7 (+), 56.0 (+), 55.3 (+), 39.2 (-), 34.2 (-).

HRMS (ESI-TOF): M+H⁺ Υπολογίστηκε 297.1485 για C₁₉H₂₀O₃: βρέθηκε 297.1477.

Το 2-(4-μεθυλοφαινυλο)-5-μεθοξυ-7-αλλυλο-2,3-διυδροβενζοφουράνιο **253δ** (0.53 g, 97 %) παρασκευάζεται σύμφωνα με την ανωτέρω γενική μέθοδο, με χρήση του π-μεθυλοστυρολίου (0.36 g, 3 mmol). Το προκύπτον μίγμα αναδεύεται σε θερμοκρασία δωματίου για 1 ώρα.

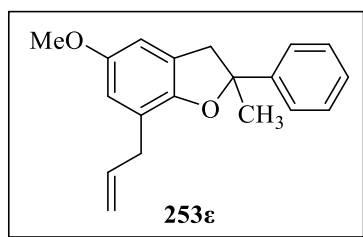


¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ = 7.32 και 7.20 (AA'BB' σύστημα, 4H), 6.67 (s, 1H), 6.60 (s, 1H), 6.10-6.00 (m, 1H), 5.74 (t, *J* = 8.7 Hz, 1H), 5.18-5.10 (m, 2H), 3.79 (s, 3H), 3.65-3.59 (m, 1H), 3.41 (d, *J* = 6.7 Hz, 2H), 3.23-3.17 (m, 1H), 2.39 (s, 3H).

¹³C NMR (100MHz, CDCl₃): δ = 154.3, 151.9, 139.4 (+), 137.6, 137.5, 136.3 (+), 129.2 (+), 125.7 (+), 121.9, 115.8 (-), 113.6 (+), 108.8 (+), 83.8 (+), 56.0 (+), 39.3 (-), 34.2 (-), 21.2 (+).

HRMS (ESI-TOF): M+H⁺ Υπολογίστηκε 281.1536 για C₁₉H₂₀O₂: βρέθηκε 281.1524.

Το 2-(φαινυλο)-2-μεθυλο-5-μεθοξυ-7-αλλυλο-2,3-διυδροβενζοφουράνιο **253ε**⁸⁷ (0.46 g, 85 %) παρασκευάζεται σύμφωνα με την ανωτέρω γενική μέθοδο, με χρήση του α-μεθυλοστυρολίου (0.36 g, 3 mmol). Το προκύπτον μίγμα αναδεύεται σε θερμοκρασία δωματίου για 1 ώρα.

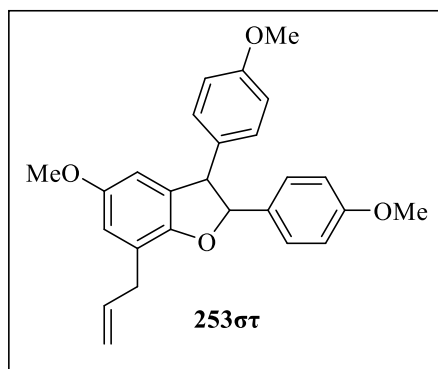


¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ = 7.54-7.52 (m, 2H), 7.52-7.38 (m, 3H), 6.65 (s, 1H), 6.63 (s, 1H), 6.16-6.08 (m, 1H), 5.24-5.16 (m, 2H), 3.79 (s, 3H), 3.51-3.43 (m, 4H), 1.39 (s, 3H).

¹³C NMR (100MHz, CDCl₃): δ = 154.3, 151.2, 147.2, 137.5 (+), 136.4 (+), 128.3 (+), 126.9 (+), 126.8, 124.6 (+), 115.8 (-), 113.7 (+), 108.9 (+), 83.8, 56.0 (+), 45.5 (-), 34.3 (-), 29.5 (-).

HRMS (ESI-TOF): M+e⁻ Υπολογίστηκε 280.1458 για C₁₉H₂₀O₂: βρέθηκε 280.1485.

Το 2-(4-μεθοξυφαινυλο)-3-(4-μεθοξυφαινυλο)-5-μεθοξυ-7-αλλυλο-2,3-διυδροβενζοφουράνιο **253στ** (0.52 g, 64 %) παρασκευάζεται σύμφωνα με την ανωτέρω γενική μέθοδο, με χρήση του *cis*-4,4'-διμεθοξυστυλβενίου **241** (0.74 g, 3 mmol). Το προκύπτον μίγμα αναδεύεται σε θερμοκρασία δωματίου για 24 ώρες.

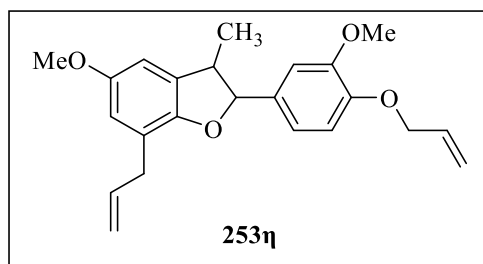


¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ = 7.27 και 6.91 (AA'BB' σύστημα, 4H), 7.12 και 6.89 (AA'BB' σύστημα, 4H), 6.66 (s, 1H), 6.42 (s, 1H), 6.13-6.03 (m, 1H), 5.42 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 5.20-5.12 (m, 2H), 4.49 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H) 3.83 (s, 6H), 3.72 (s, 3H), 3.45 (d, *J* = 6.3 Hz, 2H).

¹³C NMR (100MHz, CDCl₃): δ = 159.5, 158.8, 154.6, 152.0, 136.2 (+), 133.6, 133.0, 130.8, 129.4 (+), 127.3 (+), 122.3, 115.9 (-), 114.5 (+), 114.1 (+), 113.9 (+), 108.8 (+), 92.9 (+), 57.9 (+), 55.9 (+), 55.3 (+), 34.1 (-).

HRMS (ESI-TOF): M+H⁺ Υπολογίστηκε 403.1904 για C₂₆H₂₆O₄: βρέθηκε 403.1903.

Το 2-(3-μεθοξυ-4-αλλυλοξυφαινυλο)-3-μεθυλο-5-μεθοξυ-7-αλλυλο-2,3-διυδροβενζοφουράνιο **253η** (0.38 g, 54 %) παρασκευάζεται σύμφωνα με την ανωτέρω γενική μέθοδο, με χρήση του 1-αλλυλοξυ-2-μεθοξυ-4-(προπ-1-εν-1-υλ)-βενζολίου **243α** (0.6 g, 3 mmol). Το προκύπτον μίγμα αναδεύεται σε θερμοκρασία δωματίου για 24 ώρες.



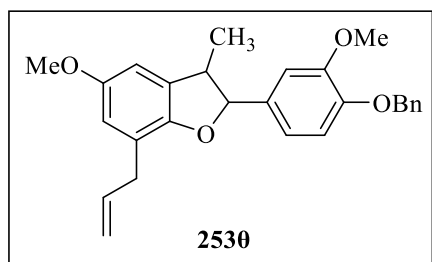
¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ = 7.01 (s, 1H), 6.95 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 6.90 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 6.62 (s, 2H), 6.16-5.99 (m, 2H), 5.44 (dd, *J* = 17.3, 1.5 Hz, 1H), 5.32 (dd, *J* = 10.5, 1.3 Hz, 1H), 5.20-5.08 (m, 3H), 4.65 (d, *J* = 5.4 Hz, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.80 (s, 3H), 3.46-3.35

(m, 3H), 1.42 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H).

¹³C NMR (100MHz, CDCl₃): δ = 154.5, 151.3, 149.7, 147.9, 136.2 (+), 133.9, 133.3 (+), 132.4, 122.1, 118.6 (+), 117.9 (-), 115.8 (-), 113.6 (+), 113.3 (+), 109.6 (+), 107.7 (+), 92.4 (+), 69.9 (-), 56.0 (+), 55.9 (+), 46.2 (+), 34.1 (-), 17.8 (+).

HRMS (ESI-TOF): M+H⁺ Υπολογίστηκε 367.1903 για C₂₃H₂₆O₄: βρέθηκε 367.1898.

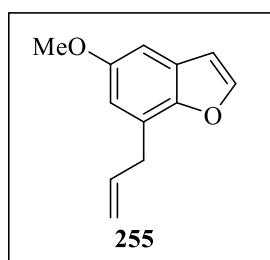
Το 2-(3-μεθοξυ-4-βενζυλοξυφαινυλο)-3-μεθυλο-5-μεθοξυ-7-αλλυλο-2,3-διυδροβενζοφουράνιο **253θ** (0.38 g, 47 %) παρασκευάζεται σύμφωνα με την ανωτέρω γενική μέθοδο, με χρήση του 1-βενζυλοξυ-2-μεθοξυ-4-(προπ-1-εν-1-υλ)-βενζολίου **243β** (0.76 g, 3 mmol). Το προκύπτον μίγμα αναδεύεται σε θερμοκρασία δωματίου για 24 ώρες.



¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ = 7.55-7.53 (m, 2H), 7.45-7.43 (m, 2H), 7.40-7.36 (m, 1H), 7.13 (s, 1H), 7.01 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.98 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 6.71 (s, 2H), 6.19-6.09 (m, 1H), 5.27-5.16 (m, 5H), 3.97 (s, 3H), 3.85 (s, 3H), 3.56-3.45 (m, 3H), 1.48 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H).

¹³C NMR (100MHz, CDCl₃): δ = 154.7, 151.4, 150.0, 148.3, 137.3, 136.4 (+), 134.3, 132.5, 128.6 (+), 127.9 (+), 127.4 (+), 122.1, 118.8 (+), 115.9 (-), 113.9 (+), 113.7 (+), 109.9 (+), 107.8 (+), 92.4 (+), 71.1 (-), 56.1 (+), 56.0 (+), 46.3 (+), 34.2 (-), 17.9 (+).

Το 5-μεθοξυ-7-αλλυλο-βενζοφουράνιο **255** (0.38 g, 56 %) παρασκευάζεται σύμφωνα με την ανωτέρω γενική μέθοδο, με χρήση του φαινυλοθειο-αιθυλενίου **254** (0.20 g, 3 mmol). Το προκύπτον μίγμα αναδεύεται σε θερμοκρασία δωματίου για 2 ώρες.



¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ = 7.63 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 6.96 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 6.79 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.74 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 6.16-6.06 (m, 1H), 5.20 (dd, *J* = 17.0, 1.5 Hz, 1H), 5.16 (dd, *J* = 10.5, 1.8 Hz, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.68 (d, *J* = 6.5 Hz, 2H).

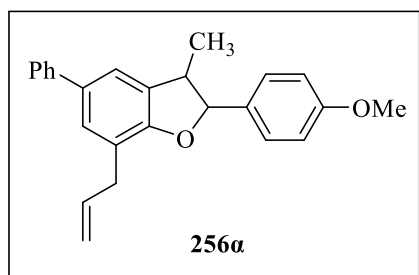
¹³C NMR (100MHz, CDCl₃): δ = 156.1, 148.6, 145.4 (+), 135.7 (+), 127.6, 124.6, 116.4 (-), 113.2 (+), 106.9 (+), 101.3 (+), 55.9 (+), 33.9 (-).

3.7 Οξειδωτική κυκλοπροσθήκη 2-αλλυλο-4-φαινυλοφαινόλης **230** με αλκένια

Γενική μέθοδος

Στερεό δις(τριφθοροακετοξυ)ιωδοβενζόλιο **19** (0.86 g, 2 mmol) προστίθεται σε διάλυμα της 2-αλλυλο-4-φαινυλοφαινόλης **230** (0.42 g, 2 mmol) και του αλκενίου (3 mmol) σε ξηρό CH₂Cl₂ (10 mL). Το προκύπτον σκουρόχρωμο μίγμα αναδεύεται σε θερμοκρασία δωματίου για 2-24 ώρες. Ο διαλύτης απομακρύνεται στον περιστροφικό εξατμιστήρα και το υπόλειμμα υποβάλλεται σε χρωματογραφία στήλης [flash silica gel, CH₂Cl₂] και λαμβάνονται τα βενζοδιϋδροφουρανικά παράγωγα **256**.

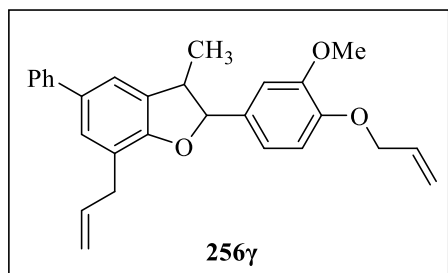
Το 2-(4-μεθοξυφαινυλο)-3-μεθυλο-5-φαινυλο-7-αλλυλο-2,3-διυδροβενζοφουράνιο **256a** (0.21 g, 30 %) παρασκευάζεται σύμφωνα με την ανωτέρω γενική μέθοδο, με χρήση της *trans*-ανεθόλης (0.44 g, 3 mmol). Το προκύπτον μίγμα αναδεύεται σε θερμοκρασία δωματίου για 2 ώρες.



¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ = 7.60-7.58 (m, 2H), 7.47-7.44 (m, 2H), 7.42 και 6.97 (AA'BB' σύστημα, 4H), 7.34-7.26 (m, 3H), 6.15-6.05 (m, 1H), 5.20 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 5.18 (dd, J = 17.1, 1.6 Hz, 1H), 5.13 (dd, J = 10.2, 1.3 Hz, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.54-3.48 (m, 3H), 1.48 (d, J = 6.9 Hz, 3H).

¹³C NMR (100MHz, CDCl₃): δ = 159.6, 156.9, 141.6, 136.3 (+), 134.5, 133.0, 132.3, 128.7 (+), 127.7 (+), 127.5 (+), 126.9 (+), 126.5 (+), 121.9, 120.4 (+), 115.9 (-), 114.0 (+), 92.9 (+), 55.3 (+), 45.9 (+), 34.0 (-), 18.0 (+).

Το 2-(3-μεθοξυ-4-αλλυλοξυφαινυλο)-3-μεθυλο-5-φαινυλο-7-αλλυλο-2,3-διυδρο-βενζοφουράνιο **256g** (0.11 g, 13 %) παρασκευάζεται σύμφωνα με την ανωτέρω γενική μέθοδο, με χρήση του 1-αλλυλοξυ-2-μεθοξυ-4-(προπ-1-εν-1-υλ)-βενζολίου **243a** (0.6 g, 3 mmol). Το προκύπτον μίγμα αναδεύεται σε θερμοκρασία δωματίου για 24 ώρες.

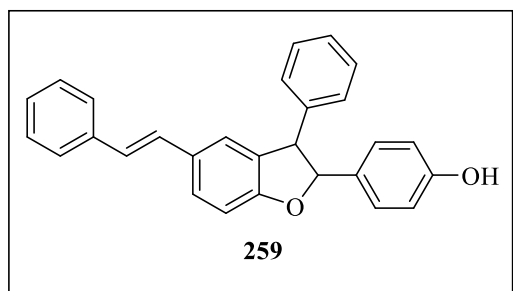


¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ = 7.60-7.58 (m, 2H), 7.46-7.12 (m, 2H), 6.35-7.27 (m, 3H), 6.93-6.85 (m, 3H), 6.17-6.08 (m, 2H), 5.47-5.29 (m, 3H), 5.21-5.11 (m, 2H), 4.65 (d, J = 5.4 Hz, 2H), 3.92 (s, 3H), 3.54-3.45 (m, 3H), 1.49 (d, J = 6.8 Hz, 3H).

¹³C NMR (100MHz, CDCl₃): δ = 156.9, 149.7, 148.1, 141.5, 136.2, 133.5, 133.4 (+), 130.6 (+), 128.7 (+), 127.7 (+), 126.9 (+), 123.9 (+), 120.4 (+), 118.5 (+), 118.0 (-), 115.9 (-), 113.3 (+), 109.5 (+), 92.7 (+), 69.9 (-), 55.8 (+), 45.8 (+), 34.0 (-), 18.0 (+).

3.8 Οξειδωτική κυκλοπροσθήκη π-υδροξυστιλβενίου **257**⁷⁰

Στερεό (διακετοξυ)ιωδοβενζόλιο **18** (0.32 g, 1 mmol) προστίθεται σε διάλυμα του π-υδροξυστιλβενίου **257** (0.22 g, 2 mmol) σε CH₃CN (5 mL). Το προκύπτον κοκκινόχρωμο μίγμα βράζεται για 1 ώρα. Ο διαλύτης απομακρύνεται στον περιστροφικό εξάτμιστήρα και το υπόλειμμα υποβάλλεται σε χρωματογραφία στήλης [flash silica gel, CH₂Cl₂-EtOAc, 8:1] και λαμβάνεται το προϊόν διμερισμού **259** (0,12 g, 30 %).



^1H NMR (250MHz, CDCl_3): δ = 7.54-7.30 (m, 9H), 7.29-7.23 (m, 5H), 6.12-6.96 (m, 3H), 6.90-6.83 (m, 2H), 5.54 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 4.89 (s, 1H), 4.60 (d, J = 8.4 Hz, 1H).

^{13}C NMR (100MHz, CDCl_3): δ = 159.6, 155.6, 141.5, 137.6, 132.7, 131.1, 131.0, 128.9 (+), 128.6 (+), 128.5 (+), 128.4 (+), 127.9 (+), 127.6 (+), 127.4 (+), 127.2 (+), 126.4 (+), 126.3 (+), 126.2 (+), 122.9 (+), 115.6 (+), 109.7 (+), 93.4 (+), 57.7 (+).

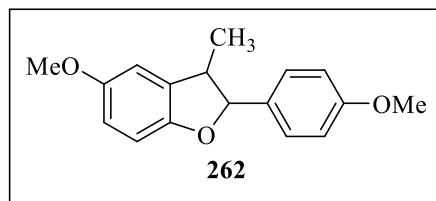
3.9 Οξειδωτική κυκλοπροσθήκη π -μεθοξυφαινόλης **223** με *trans*-ανεθόλη

1^η μέθοδος: Στερεό (διακετοξυ)ιωδοβενζόλιο **18** (0.64 g, 2 mmol) προστίθεται σε διάλυμα του π -μεθοξυφαινόλης **223** (0.16 g, 1 mmol) και *trans*-ανεθόλης (0.29 g, 2 mmol) σε CH_2Cl_2 (10 mL) και CF_3COOH (1mL). Το προκύπτον σκουρόχρωμο μίγμα αναδεύεται σε θερμοκρασία δωματίου για 1 ώρα. Ο διαλύτης απομακρύνεται στον περιστροφικό εξατμιστήρα και το υπόλειμμα υποβάλλεται σε χρωματογραφία στήλης [flash silica gel, CH_2Cl_2] και λαμβάνεται το 2-(4-μεθοξυφαινυλο)-3-μεθυλο-5-μεθοξυ-2,3-διωδρο-βενζοφουράνιο **262** (0,17 g , 67 %).

2^η μέθοδος: Σε διάλυμα της π -μεθοξυφαινόλης **223** (0.23 g, 2 mmol) και *trans*-ανεθόλης (0.44 g, 3 mmol) σε THF (20 mL), προστίθεται άνυδρο ανθρακικό κάλιο (1.53 g, 11.1 mmol) και το μίγμα της αντίδρασης αφήνεται υπό ανάδευση σε θερμοκρασία δωματίου για 10 λεπτά. Στην συνέχεια προστίθεται I_2 (2.82 g, 11.1 mmol) και το προκύπτον σκουρόχρωμο μίγμα αφήνεται υπό ανάδευση σε θερμοκρασία δωματίου για 24 ώρες. Έπειτα προστίθεται κορεσμένο διάλυμα NaHCO_3 (30 mL) και ακολουθεί εκχύλιση με CH_2Cl_2 (2x50 mL) και η οργανική φάση ξηραίνεται (MgSO_4). Ο διαλύτης απομακρύνεται στον περιστροφικό εξατμιστήρα και το υπόλειμμα υποβάλλεται σε χρωματογραφία στήλης [flash silica gel, CH_2Cl_2] και λαμβάνεται το 2-(4-μεθοξυφαινυλο)-3-μεθυλο-5-μεθοξυ-2,3-διωδρο-βενζοφουράνιο **262** (0,10 g , 18 %)⁷⁴.

3^η μέθοδος: Στερεός FeCl_3 (0.32 g, 2 mmol) προστίθεται σε διάλυμα του π -μεθοξυφαινόλης **223** (0.23 g, 2 mmol) και *trans*-ανεθόλης (0.44 g, 3 mmol) σε MeOH (10 mL). Το προκύπτον σκουρόχρωμο μίγμα αναδεύεται σε θερμοκρασία δωματίου για 1 ώρα. Ο διαλύτης απομακρύνεται στον περιστροφικό εξατμιστήρα και το υπόλειμμα υποβάλλεται σε χρωματογραφία στήλης [flash silica gel, CH_2Cl_2] και λαμβάνεται το 2-

(4-μεθοξυφαινυλο)-3-μεθυλο-5-μεθοξυ-2,3-διυδρο-βενζοφουράνιο **262** (0,06 g, 11 %)⁷³.



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

¹H NMR (400MHz, CDCl₃): $\delta = 7.41$ και 6.80 (AA'BB' σύστημα, 4H), 6.98-6.94 (m, 3H), 5.12

(d, $J = 9.0 \text{ Hz}$, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.82 (s, 3H), 3.49-3.43 (m, 1H), 1.43 (d, $J = 6.9 \text{ Hz}$, 3H)

¹³C NMR (100MHz, CDCl₃): $\delta = 159.6$, 154.4, 153.3, 133.1, 132.7, 127.7 (+), 114.0 (+), 112.9 (+), 110.1 (+), 109.4 (+), 92.6 (+), 56.1 (+), 55.3 (+), 45.7 (+), 17.6 (+).

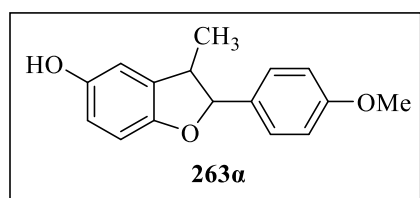
HRMS (ESI-TOF): $M+H^+$ Υπολογίστηκε 271.1329 για C₁₇H₁₈O₃: βρέθηκε 271.1317.

4. Καταλυόμενη κυκλοπροσθήκη π-βενζοκινόνης **51** με αλκένια^{75,76}

Γενική μέθοδος

Σε διάλυμα π-βενζοκινόνης **51** (0.22 g, 2 mmol) σε THF (10 mL) που βρίσκεται στους 0 °C, υπό ανάδευση, προστίθεται BF₃•OEt₂ (1 mL) στάγδην, σε ατμόσφαιρα N₂. Μετά από 10 min, προστίθεται διάλυμα αλκενίου (2 mmol) σε THF (10 mL) στάγδην. Το προκύπτον πορτοκαλόχρωμο διάλυμα αναδεύεται στους 0 °C για 3 ώρες. Ο διαλύτης απομακρύνεται στον περιστροφικό εξατμιστήρα και το υπόλειμμα υποβάλλεται σε χρωματογραφία στήλης [flash silica gel, εξάνιο – EtOAc, 2:1].

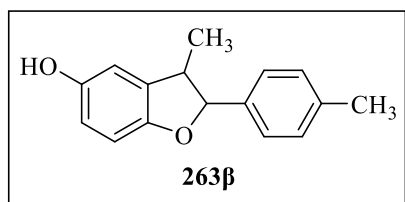
Το 2-(4-μεθοξυφαινυλο)-3-μεθυλο-5-υδροξυ-2,3-διυδροβενζοφουράνιο **263a** (0.44 g, 91 %) παρασκευάζεται σύμφωνα με την ανωτέρω γενική μέθοδο, με χρήση της *trans*-ανεθόλης (0.3 g, 2 mmol).



¹H NMR (400MHz, CDCl₃): $\delta = 7.38$ και 6.95 (AA'BB' σύστημα, 4H), 6.72-6.63 (m, 3H), 5.52 (s, 1H), 5.10 (d, $J = 9.1 \text{ Hz}$, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.45-3.37 (m, 1H), 1.37 (d, $J = 6.8$, 3H).

¹³C NMR (100MHz, CDCl₃): $\delta = 159.6$, 152.9, 150.1, 133.3, 132.6, 127.7 (+), 114.5 (+), 114.1 (+), 111.2 (+), 109.5 (+), 92.6, 55.4 (+), 45.6 (+), 17.5 (+).

Το 2-(4-μεθυλοφαινυλο)-3-μεθυλο-5-υδροξυ-2,3-διυδροβενζοφουράνιο **263β** (0.31 g, 64 %) παρασκευάζεται σύμφωνα με την ανωτέρω γενική μέθοδο, με χρήση με χρήση του 1-μεθυλο-(προπ-1-εν-1-υλο)βενζολίου **235** (0.26 g, 2 mmol).



¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ = 7.39 και 7.25 (AA'BB' σύστημα, 4H), 6.21-7.12 (m, 2H), 6.69 (s, 1H), 5.16 (d, *J* = 9.1 Hz, 1H), 3.48-3.43 (m, 1H), 3.42 (s, 3H), 1.44 (d, *J* = 6.7, 3H).

¹³C NMR (100MHz, CDCl₃): δ = 153.6, 153.2, 137.8, 131.5, 131.4, 129.3 (+), 126.2 (+), 104.9 (+), 104.8 (+), 92.9 (+), 92.8 (+), 45.9 (+), 21.2 (+), 17.8 (+).

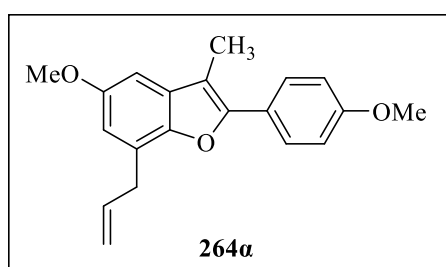
HRMS (ESI-TOF): M+H⁺ Υπολογίστηκε 241.1223 για C₁₆H₁₆O₂: βρέθηκε 241.1225.

5. Αρωματοποίηση βενζοδιυδροφουρανίων με DDQ⁷⁷

Γενική μέθοδος

Στερεή 2,3-διχλωρο-5,6-δικυανο-π-βενζοκινόνη (DDQ) **35** προστίθεται σε διάλυμα του βενζοδιυδροφουρανίου σε διαλύτη ακετονιτρίλιο (10 mL). Το προκύπτον πρασινόχρωμο μίγμα αναδεύεται σε θερμοκρασία δωματίου για 16-48 ώρες. Ο διαλύτης απομακρύνεται στον περιστροφικό εξατμιστήρα και το υπόλειμμα υποβάλλεται σε χρωματογραφία στήλης [flash silica gel, CH₂Cl₂].

Το 2-(4-μεθοξυφαινυλο)-3-μέθυλο-5-μεθοξυ-7-αλλυλο-βενζοφουράνιο **264α** (0.16 g, 56 %) παρασκευάζεται σύμφωνα με την ανωτέρω γενική μέθοδο με χρήση του 2-(4-μεθοξυφαινυλο)-3-μέθυλο-5-μεθοξυ-7-αλλυλο-2,3-διυδροβενζοφουρανίου **253α** (0.28 g, 0.9 mmol) και DDQ **35** (0.4 g, 1.8 mmol). Το προκύπτον διάλυμα αναδεύεται σε θερμοκρασία δωματίου για 24 ώρες.

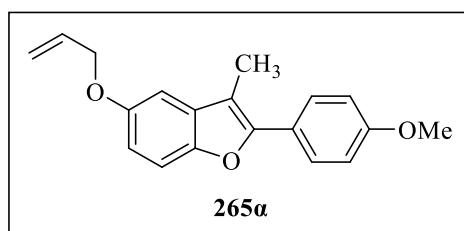


¹H NMR (250MHz, CDCl₃): δ = 7.75 και 7.03 (AA'BB' σύστημα, 4H), 6.84 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 6.74 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 6.17-6.07 (m, 1H), 5.23 (dd, *J* = 17.0, 1.8 Hz, 1H), 5.14 (dd, *J* = 10.0, 1.9 Hz, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.89 (s, 3H), 3.96 (d, *J* =

6.7 Hz, 2H), 2.43 (s, 3H).

¹³C NMR (100MHz, CDCl₃): δ = 159.3, 155.9, 151.4, 147.1, 135.9 (+), 131.5, 128.1 (+), 124.4, 124.0, 116.2 (-), 114.1 (+), 112.6 (+), 110.1, 99.6 (+), 55.9 (+), 55.3 (+), 33.9 (-), 9.5 (+).

Το 2-(4-μεθοξυφαινυλο)-3-μέθυλο-5-αλλυλοξυ-βενζοφουράνιο **265a**⁸⁷ (0.15 g, 66 %) παρασκευάζεται σύμφωνα με την ανωτέρω γενική μέθοδο με χρήση του 2-(4-μεθοξυφαινυλο)-3-μέθυλο-5-αλλυλοξυ-2,3-διυδροβενζοφουρανίου **251a** (0.23 g, 0.8 mmol) και DDQ **35** (0.32 g, 1.6 mmol). Το προκύπτον διάλυμα αναδεύεται σε θερμοκρασία δωματίου για 24 ώρες.

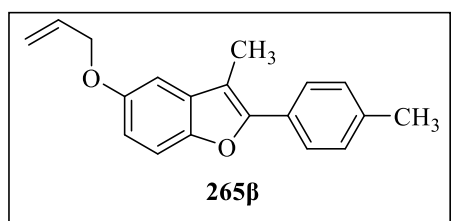


IR (KBr): ν = 1580 cm⁻¹, 1574, 1506, 1454, 1360, 1276, 1192, 1074, 994, 888.

¹H NMR (250MHz, CDCl₃): δ = 7.76 και 7.04 (AA'BB' σύστημα, 4H), 7.38 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.02 (s, 1H), 6.94 (dd, J = 8.6, 2.4 Hz, 1H), 6.24-6.08 (m, 1H), 5.50 (dd, J = 17.2, 1.4 Hz, 1H), 5.35 (dd, J = 10.7, 1.0 Hz, 1H), 4.64 (d, J = 5.2 Hz, 2H), 3.89 (s, 3H), 2.44 (s, 3H).

¹³C NMR (100MHz, CDCl₃): δ = 159.4, 154.8, 151.8, 148.7, 133.7, 131.9, 128.1, 124.2, 117.5, 114.1, 113.0, 111.2, 109.8, 103.2, 69.8, 55.3, 9.5.

Το 2-(4-μεθυλοφαινυλο)-3-μέθυλο-5-αλλυλοξυ-βενζοφουράνιο **265β**⁷¹ (0.15 g, 33 %) παρασκευάζεται σύμφωνα με την ανωτέρω γενική μέθοδο με χρήση του 2-(4-μεθυλοφαινυλο)-3-μέθυλο-5-αλλυλοξυ-2,3-διυδροβενζοφουρανίου **251β** (0.23 g, 0.8 mmol) και DDQ **35** (0.32 g, 1.6 mmol). Το προκύπτον διάλυμα αναδεύεται σε θερμοκρασία δωματίου για 24 ώρες.

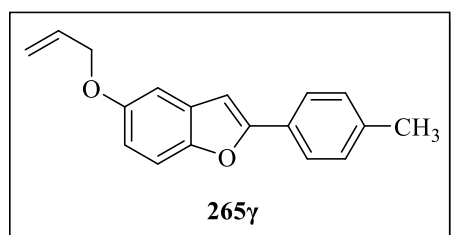


¹H NMR (250MHz, CDCl₃): δ = 7.76 και 7.34 (AA'BB' σύστημα, 4H), 7.43 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.06 (s, 1H), 6.99 (dd, J = 8.8, 2.6 Hz, 1H), 6.27-6.10 (m, 1H), 5.54 (dd, J = 17.5, 1.4 Hz, 1H), 5.38 (dd, J = 10.1, 1.3 Hz, 1H), 4.66 (d, J = 5.3 Hz, 2H), 2.48 (s, 3H), 2.47 (s, 3H).

¹³C NMR (100MHz, CDCl₃): δ = 154.8, 151.9, 148.9, 133.7, 131.9, 129.4, 128.7, 126.6, 124.4, 117.5, 115.7, 113.4, 111.3, 103.3, 69.8, 21.4, 9.6.

HRMS (ESI-TOF): $M+H^+$ Υπολογίστηκε 279.1380 για $C_{19}H_{18}O_2$: βρέθηκε 279.1399.

Το 2-(4-μεθυλοφαινυλο)-5-αλλυλοξυ-βενζοφουράνιο **265γ**⁷¹ (0.09 g, 27 %) παρασκευάζεται σύμφωνα με την ανωτέρω γενική μέθοδο με χρήση του 2-(4-μεθυλοφαινυλο)-5-αλλυλοξυ-2,3-διυδροβενζοφουρανίου **251γ** (0.34 g, 1.3 mmol) και DDQ **35** (0.32 g, 1.6 mmol). Το προκύπτον διάλυμα αναδεύεται σε θερμοκρασία δωματίου για 24 ώρες.



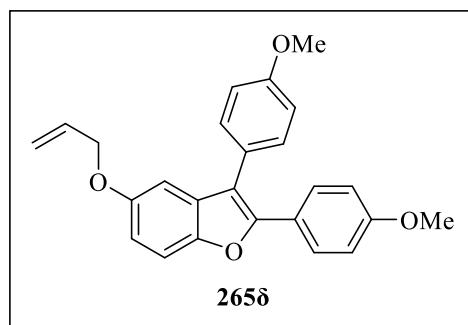
IR (KBr): ν = 3225 cm^{-1} , 2923, 2247, 1695, 1617, 1446, 1280, 1202.

1H NMR (250MHz, $CDCl_3$): δ = 7.78 και 7.30 (AA'BB' σύστημα, 4H), 7.44 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.18-7.12 (m, 2H), 6.93 (s, 1H), 6.23-6.08 (m, 1H), 5.50 (dd, J = 17.2, 1.4 Hz, 1H), 5.35 (dd, J = 10.5, 1.1 Hz, 1 H), 4.62 (d, J = 5.2 Hz, 2H), 2.44 (s, 3H).

^{13}C NMR (100MHz, $CDCl_3$): δ = 157.0, 155.0, 149.9, 133.7, 130.3, 129.9, 129.5, 127.5, 124.8, 117.5, 113.4, 111.5, 104.7, 100.8, 69.7, 21.4.

HRMS (ESI-TOF): $M+H^+$ Υπολογίστηκε 265.1223 για $C_{18}H_{16}O_2$: βρέθηκε 265.1217.

Το 2-(4-μεθοξυφαινυλο)-3-(4-μεθοξυφαινυλο)-5-αλλυλοξυ-βενζοφουράνιο **265δ**⁸⁷ (0.17 g, 77 %) παρασκευάζεται σύμφωνα με την ανωτέρω γενική μέθοδο με χρήση του 2-(4-μεθοξυφαινυλο)-3-(4-μεθοξυφαινυλο)-5-αλλυλοξυ-2,3-διυδροβενζοφουρανίου **251δ** (0.22 g, 0.6 mmol) και DDQ **35** (0.13 g, 0.6 mmol). Το προκύπτον διάλυμα αναδεύεται σε θερμοκρασία δωματίου για 16 ώρες.



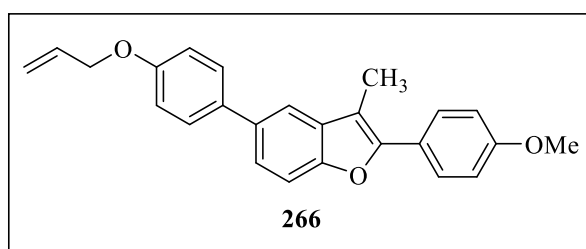
IR (KBr): ν = 3038 cm^{-1} , 2934, 1610, 1554, 1520, 1174, 1028, 834, 802.

1H NMR (250MHz, $CDCl_3$): δ = 7.62 και 7.05 (AA'BB' σύστημα, 4H), 7.45 και 6.89 (AA'BB' σύστημα, 4H), 7.43 (s, 1H), 6.98-6.94 (m, 2H), 6.19-6.04 (m, 1H), 5.46 (dd, J = 17.2, 1.4 Hz, 1H), 5.32 (dd, J = 10.5, 1.2 Hz, 1 H), 4.57 (d, J = 5.3 Hz, 2H), 3.92 (s, 3H), 3.84 (s, 3H).

¹³C NMR (100MHz, CDCl₃): δ = 159.6, 159.0, 155.1, 151.4, 148.9, 133.7, 131.2, 130.9, 128.3, 125.2, 123.6, 117.5, 115.8, 114.5, 113.9, 113.5, 111.4, 103.6, 69.8, 55.3, 55.2.

HRMS (ESI-TOF): M+H⁺ Υπολογίστηκε 387.1582 για C₂₅H₂₂O₄: βρέθηκε 387.1591.

Το 5-(4-(αλλυλοξυ)φαινυλο)-2-(4-μεθοξυφαινυλο)-3-μεθυλο-βενζοφουράνιο **266** (0.15 g, 68 %) παρασκευάζεται σύμφωνα με την ανωτέρω γενική μέθοδο με χρήση του 5-(4-(αλλυλοξυ)φαινυλο)-2-(4-μεθοξυφαινυλο)-3-μεθυλο-2,3-διυδροβενζοφουρανίου **252** (0.22 g, 0.6 mmol) και DDQ **35** (0.27 g, 1.2 mmol). Το προκύπτον διάλυμα αναδεύεται σε θερμοκρασία δωματίου για 48 ώρες.



¹H NMR (250MHz, CDCl₃): δ = 7.79 και 7.07 (AA'BB' σύστημα, 4H), 7.66 (s, 1H), 7.60 και 7.03 (AA'BB' σύστημα, 4H), 7.54-7.45 (m, 2H), 6.21-6.06 (m, 1H), 5.49 (dd, J = 17.3,

1.6 Hz, 1H), 5.35 (dd, J = 10.6, 1.6 Hz, 1 H), 4.63 (d, J = 5.4 Hz, 2H), 3.91 (s, 3H), 2.51 (s, 3H).

¹³C NMR (100MHz, CDCl₃): δ = 159.4, 157.8, 153.0, 151.5, 135.6, 134.7, 133.4, 131.8, 128.4, 128.2, 124.1, 123.3, 117.7, 117.1, 115.0, 114.1, 110.8, 109.9, 68.9, 55.4, 9.4.

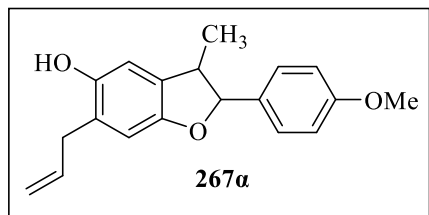
6. Μετάθεση Claisen 5-αλλυλοξυ-βενζοφουρανικών παραγώγων³⁴

Γενική μέθοδος

Ένα διάλυμα του βενζοφουρανικού παραγώγου σε ο-ξυλόλιο (3 mL) θερμαίνεται στους 195-200 °C σε κλειστό δοκιμαστικό σωλήνα με βαριά τοιχώματα. Το προκύπτον μίγμα της αντίδρασης υποβάλλεται σε χρωματογραφία στήλης [flash silica gel, CH₂Cl₂].

Η 2-(4-μεθοξυφαινυλο)-3-μεθυλο-6-αλλυλο-2,3-διυδροβενζοφουραν-5-όλη **267α** (0.071 g, 65%) και η 2-(4-μεθοξυφαινυλο)-3-μεθυλο-4-αλλυλο-2,3-διυδροβενζοφουραν-5-όλη **267β** (0.038 g, 35%) παρασκευάζονται σύμφωνα με την ανωτέρω γενική μέθοδο με χρήση του 2-(4-μεθοξυφαινυλο)-3-μεθυλο-5-αλλυλοξυ-2,3-διυδροβενζο-

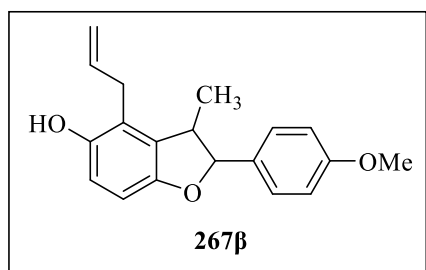
φουρανίο **251a** (0.11 g, 0.4 mmol). Το προκύπτον διάλυμα θερμαίνεται για 4 μέρες και τα προϊόντα διαχωρίζονται με flash χρωματογραφία στήλης.



¹H NMR (250MHz, CDCl₃): δ = 7.39 και 6.95 (AA'BB' σύστημα, 4H), 6.66 (s, 1H), 6.65 (s, 1H), 6.12-6.96 (m, 1H), 5.25-5.17 (m, 2H), 5.09 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 4.92 (s, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.46-3.35 (m, 3H), 1.38 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H).

¹³C NMR (100MHz, CDCl₃): δ = 159.6, 153.2, 148.3, 136.4, 132.8, 131.2, 127.7, 125.0, 116.4, 114.0, 111.6, 110.5, 92.6, 55.3, 45.6, 35.4, 17.7.

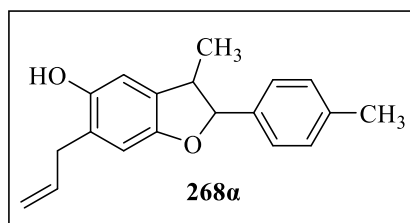
HRMS (ESI-TOF): M+H⁺ Υπολογίστηκε 297.1485 για C₁₉H₂₀O₃: βρέθηκε 297.1480.



¹H NMR (250MHz, CDCl₃): δ = 7.28 και 6.90 (AA'BB' σύστημα, 4H), 6.70 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 6.65 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 6.11-6.95 (m, 1H), 5.22-5.08 (m, 3H), 4.65 (s, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.50-3.39 (m, 3H), 1.45 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H).

¹³C NMR (100MHz, CDCl₃): δ = 159.4, 153.3, 148.5, 136.7, 134.1, 131.2, 126.9, 122.5, 116.2, 115.5, 113.9, 107.8, 91.5, 55.3, 45.3, 31.5, 20.6.

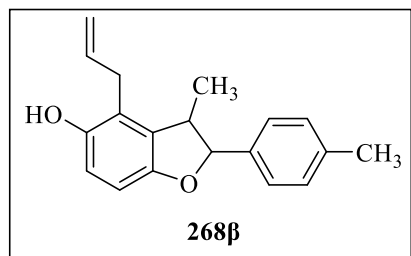
Η 2-(4-μεθυλοφαινυλο)-3-μεθυλο-6-αλλυλο-2,3-διυδροβενζοφουραν-5-όλη **268a** (0.08 g, 60%) και η 2-(4-μεθυλοφαινυλο)-3-μεθυλο-4-αλλυλο-2,3-διυδροβενζοφουραν-5-όλη **268b** (0.05 g, 40%) παρασκευάζονται σύμφωνα με την ανωτέρω γενική μέθοδο με χρήση του 2-(4-μεθυλοφαινυλο)-3-μεθυλο-5-αλλυλοξυ-2,3-διυδροβενζοφουρανίου **251b** (0.13g, 0.5 mmol). Το προκύπτον διάλυμα θερμαίνεται για 6 μέρες και τα προϊόντα διαχωρίζονται με flash χρωματογραφία στήλης.



IR (KBr): ν = 3573 cm⁻¹, 2928, 2859, 2352, 1650, 1492, 1419, 1340, 1216, 1142, 1004.

¹H NMR (250MHz, CDCl₃): δ = 7.26 και 7.17 (AA'BB' σύστημα, 4H), 6.59 (s, 2H), 6.11-6.96 (m, 1H), 5.23-5.15 (m, 2H), 5.12 (dd, *J* = 12.3, 1.9 Hz, 1H), 4.71 (s, 1H), 3.50-3.38 (m, 3H), 2.37 (s, 3H), 1.46 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H).

¹³C NMR (100MHz, CDCl₃): δ = 153.3, 148.6, 139.1, 137.7, 135.7 (+), 131.1, 129.3 (+), 125.5 (+), 122.5, 116.2 (-), 115.5 (+), 107.8 (+), 91.6 (+), 45.4 (+), 31.6 (-), 21.1 (+), 20.7 (+).



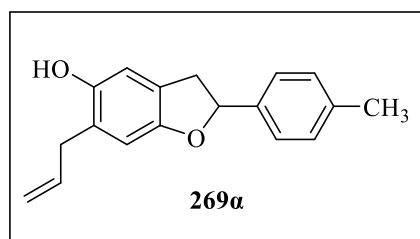
IR (KBr): ν = 3439 cm⁻¹, 2928, 1635, 1442, 1345, 1280, 1211, 1179, 1105, 939.

¹H NMR (250MHz, CDCl₃): δ = 7.36 και 7.23 (AA'BB' σύστημα, 4H), 6.69 (d, *J* = 9.5 Hz, 1H), 6.63 (d, *J* = 9.8 Hz, 1H), 6.13-6.97 (m, 1H), 5.26-

5.18 (m, 2H), 5.12 (d, *J* = 9.1 Hz, 1H), 4.85 (s, 1H), 3.47-3.36 (m, 3H), 2.40 (s, 3H), 1.41 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H).

¹³C NMR (100MHz, CDCl₃): δ = 153.3, 148.3, 137.9, 137.8, 136.4 (+), 131.2, 129.3 (+), 126.2 (+), 124.9, 116.5 (-), 111.6 (+), 110.5 (+), 92.6 (+), 45.7 (+), 35.5 (-), 21.2 (+), 17.8 (+).

H 2-(4-μεθυλοφαινυλο)-6-αλλυλο-2,3-διυδροβενζοφουραν-5-όλη **269α** (0.18 g, 43%) παρασκευάζεται σύμφωνα με την ανωτέρω γενική μέθοδο με χρήση του 2-(4-μεθυλοφαινυλο)-5-αλλυλοξυ-2,3-διυδροβενζοφουρανίου **251γ** (0.43 g, 0.4 mmol). Το προκύπτον διάλυμα θερμαίνεται για 5 μέρες και τα προϊόντα διαχωρίζονται με flash χρωματογραφία στήλης.

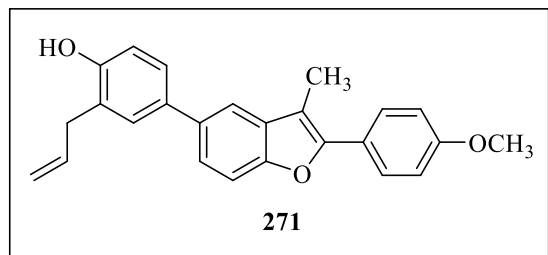


¹H NMR (250MHz, CDCl₃): δ = 7.34 και 7.21 (AA'BB' σύστημα, 4H), 6.72 (s, 1H), 6.67 (s, 1H), 6.13-6.97 (m, 1H), 5.72 (t, *J* = 8.7 Hz, 1 H), 5.26-5.18 (m, 2H), 4.81 (s, 1H), 3.61-3.51 (m, 1H), 3.41 (d, *J* = 6.3 Hz, 3H), 3.23 (m, 1H), 2.39 (s, 3H).

¹³C NMR (100MHz, CDCl₃): δ = 153.9, 148.1, 139.0, 137.8, 136.4 (+), 131.2, 129.3 (+), 125.8 (+), 125.7, 124.9, 116.4 (-), 112.7 (+), 110.3 (+), 84.2 (+), 35.6 (-), 35.5 (-), 21.2 (+).

H 2-αλλυλο-4-(2-(4-μεθοξυφαινυλο)-3-μεθυλο-βενζοφουραν-5-υλ)φαινόλη **271** (0.11 g, 86 %) παρασκευάζεται σύμφωνα με την ανωτέρω γενική μέθοδο με χρήση του 5-(4-αλλυλοξυ)φαινυλο)-2-(4-μεθοξυφαινυλο)-3-μεθυλο-2,3-βενζοφουρανίου **266** (0.13

g, 0.35 mmol). Το προκύπτον διάλυμα θερμαίνεται για 4 μέρες και το προϊόν απομονώνεται με flash χρωματογραφία στήλης.

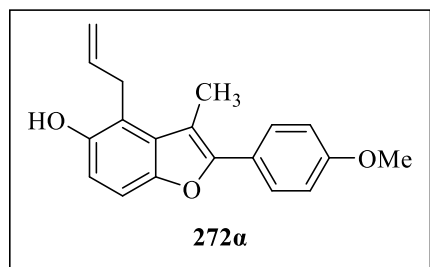


¹H NMR (250MHz, CDCl₃): δ = 7.80 και 7.07 (AA'BB' σύστημα, 4H), 6.67 (s, 1H), 7.54-7.40 (m, 4H), 6.94 (d, *J* = 9.1 Hz, 1 H), 6.22-6.06 (m, 1H), 5.32-5.22 (m, 2H), 5.17 (s, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.55

(d, *J* = 6.5 Hz, 2H), 2.52 (s, 3H).

¹³C NMR (100MHz, CDCl₃): δ = 159.4, 153.4, 153.0, 151.5, 136.4, 135.7, 134.9, 131.8, 129.5, 128.2, 126.8, 125.6, 124.2, 123.3, 117.1, 116.7, 116.2, 114.2, 110.8, 109.9, 55.4, 35.4, 9.5.

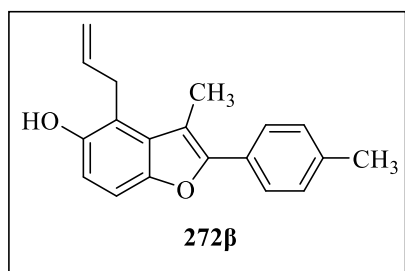
Η 2-(4-μεθοξυφαινυλο)-3-μεθυλο-4-αλλυλο-βενζοφουραν-5-όλη **272α** (0.12 g, 83 %) παρασκευάζεται σύμφωνα με την ανωτέρω γενική μέθοδο με χρήση του 2-(4-μεθοξυφαινυλο)-3-μεθυλο-5-αλλυλοξυ-βενζοφουρανίου **265α** (0.15 g, 0.5 mmol). Το προκύπτον διάλυμα θερμαίνεται για 2 μέρες και τα προϊόν απομονώνεται με flash χρωματογραφία στήλης.



¹H NMR (250MHz, CDCl₃): δ = 7.68 και 7.04 (AA'BB' σύστημα, 4H), 7.27 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.83 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 6.26-6.10 (m, 1H), 5.18 (dd, *J* = 10.3, 1.9 Hz, 1H), 5.10-5.04 (m, 1H), 5.03 (s, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.83 (d, *J* = 5.3 Hz, 2H), 2.54 (s, 3H).

¹³C NMR (100MHz, CDCl₃): δ = 159.4, 152.4, 149.5, 149.2, 136.7, 129.8, 129.1, 123.9, 117.2, 115.9, 114.0, 113.0, 110.5, 109.5, 55.4, 29.8, 11.4.

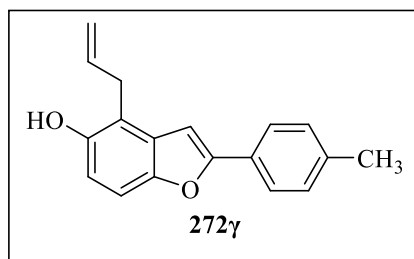
Η 2-(4-μεθυλοφαινυλο)-3-μεθυλο-4-αλλυλο-βενζοφουραν-5-όλη **272β** (0.093 g, 93 %) παρασκευάζεται σύμφωνα με την ανωτέρω γενική μέθοδο με χρήση του 2-(4-μεθυλοφαινυλο)-3-μεθυλο-5-αλλυλοξυ-βενζοφουρανίου **265β** (0.1 g, 0.36 mmol). Το προκύπτον διάλυμα θερμαίνεται για 2 μέρες και τα προϊόν απομονώνεται με flash χρωματογραφία στήλης.



¹H NMR (250MHz, CDCl₃): δ = 7.64 και 7.31 (AA'BB' σύστημα, 4H), 7.27 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 6.84 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 6.25-6.10 (m, 1H), 5.19 (dd, *J* = 10.2, 1.5 Hz, 1H), 5.08 (dd, *J* = 17.2, 1.7 Hz, 1H), 4.83 (s, 1H), 3.84 (d, *J* = 5.3 Hz, 2H), 2.57 (s, 3H), 2.45 (s, 3H).

¹³C NMR (100MHz, CDCl₃): δ = 152.5, 149.5, 149.3, 138.0, 136.6, 129.5, 129.2, 128.4, 127.6, 124.8, 115.9, 113.3, 109.7, 109.6, 29.9, 21.4, 11.4.

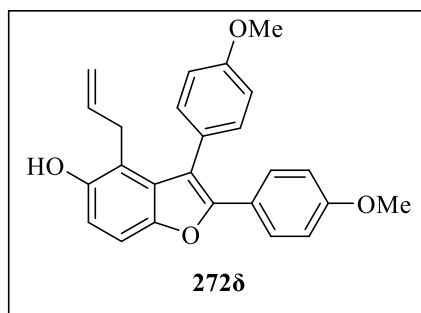
Η 2-(4-μεθυλοφαινυλο)-4-αλλυλο-βενζοφουραν-5-όλη **272γ** (0.058 g, 97 %) παρασκευάζεται σύμφωνα με την ανωτέρω γενική μέθοδο με χρήση του 2-(4-μεθυλοφαινυλο)-5-αλλυλοξυ-βενζοφουρανίου **265γ** (0.06 g, 0.23 mmol). Το προκύπτον διάλυμα θερμαίνεται για 3 μέρες και τα προϊόν απομονώνεται με flash χρωματογραφία στήλης.



¹H NMR (250MHz, CDCl₃): δ = 7.77 και 7.27 (AA'BB' σύστημα, 4H), 7.29 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 6.96 (s, 1H), 6.82 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 6.19-6.03 (m, 1H), 5.32-5.17 (m, 2H), 4.92 (s, 1H), 3.67 (d, *J* = 6.1 Hz, 2H), 2.43 (s, 3H).

¹³C NMR (100MHz, CDCl₃): δ = 156.8, 149.7, 149.5, 138.5, 135.8, 130.1, 129.5, 128.3, 127.8, 124.8, 116.2, 113.2, 109.7, 99.3, 31.8, 21.4.

Η 2-(4-μεθοξυφαινυλο)-3-(4-μεθοξυφαινυλο)-4-αλλυλο-βενζοφουραν-5-όλη **272δ** (0.078 g, 78 %) παρασκευάζεται σύμφωνα με την ανωτέρω γενική μέθοδο με χρήση του 2-(4-μεθοξυφαινυλο)-3-(4-μεθοξυφαινυλο)-5-αλλυλοξυ-βενζοφουρανίου **265δ** (0.1 g, 0.26 mmol). Το προκύπτον διάλυμα θερμαίνεται για 4 μέρες και τα προϊόν απομονώνεται με flash χρωματογραφία στήλης.



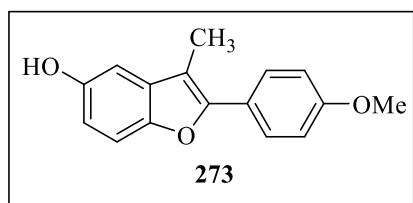
¹H NMR (250MHz, CDCl₃): δ = 7.45 και 7.02 (AA'BB' σύστημα, 4H), 7.30 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.35 και 6.82 (AA'BB' σύστημα, 4H), 6.87 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 5.89-5.73 (m, 1H), 5.04 (dd, *J* = 10.1, 1.6 Hz, 1H), 4.96 (s, 1H), 4.90 (dd, *J* = 17.2, 1.7 Hz, 1H), 3.93 (s, 3H), 3.81 (s, 3H), 3.22 (d, *J* = 5.6

Hz, 2H).

¹³C NMR (100MHz, CDCl₃): δ = 159.3, 151.7, 150.3, 148.8, 136.1, 131.9, 129.5, 127.9, 126.5, 123.7, 117.0, 116.2, 115.6, 114.3, 113.8, 113.3, 109.5, 55.3, 55.2, 29.4.

7. Απομάκρυνση αλλυλομάδας με καταλύτη παλλαδίου⁸³

Σε διάλυμα του 2-(4-μεθοξυφαινυλο)-3-μεθυλο-5-αλλυλοξυ-βενζοφουρανίου **265a** (0.07 g, 0.3 mmol) σε μεθανόλη (10 mL), που βρίσκεται σε ατμόσφαιρα N₂, προστίθεται στερεό Pd(PPh₃)₄ (4 mg, 0.03 mmol). Το προκύπτον πορτοκαλόχρωμο μίγμα αναδεύεται για 20 λεπτά, σε ατμόσφαιρα N₂ και στην συνέχεια προστίθεται στερεό K₂CO₃ (0.8 g, 5.79 mmol). Το μίγμα της αντίδρασης αναδεύεται σε θερμοκρασία δωματίου για 3 μέρες. Στη συνέχεια, κατεργάζεται με υδατικό διάλυμα 10% HCl (25 mL), ακολουθεί εκχύλιση με CH₂Cl₂ (2x25 mL) και η οργανική φάση πλένεται με άλμη (30 mL). Η οργανική φάση ξηραίνεται (MgSO₄), διηθείται και ο διαλύτης απομακρύνεται στον περιστροφικό εξατμιστήρα και το υπόλειμμα υποβάλλεται σε χρωματογραφία στήλης [flash silica gel, CH₂Cl₂, CH₂Cl₂-EtOAc, 4:1] και απομονώνεται το 2-(4-μεθοξυφαινυλο)-3-μεθυλο-5-υδροξυ-2,3-βενζοφουράνιο **273** (0,056 g, 92 %).



¹H NMR (250MHz, CDCl₃): δ = 7.75 και 7.04 (AA'BB' σύστημα, 4H), 7.34 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 6.94 (s, 1H), 6.80 (dd, *J* = 8.6, 2.5 Hz, 1H), 4.88 (s, 1H), 3.89 (s, 3H), 2.41 (s, 3H).

¹³C NMR (100MHz, CDCl₃): δ = 159.4, 152.1, 151.3, 148.7, 132.3, 128.1, 124.2, 114.1, 112.3, 111.1, 109.6, 104.2, 55.4, 9.4.

8. Σύνθεση βενζοδιυδροφουρανικών παραγώγων 245

1^η Μέθοδος : Στερεό δις(τριφθοροακετοξυ)ιωδοβενζόλιο **19** (0.86 g, 2 mmol) προστίθεται σε διάλυμα της υδροκινόνης **222** (0.11 g, 1 mmol) και του αλκενίου (3 mmol) σε ξηρό CH₂Cl₂ (10 mL). Το προκύπτον σκουρόχρωμο μίγμα αναδεύεται σε θερμοκρασία δωματίου για 48 ώρες. Ο διαλύτης απομακρύνεται στον περιστροφικό εξατμιστήρα και το υπόλειμμα υποβάλλεται σε χρωματογραφία στήλης [flash silica gel, CH₂Cl₂].

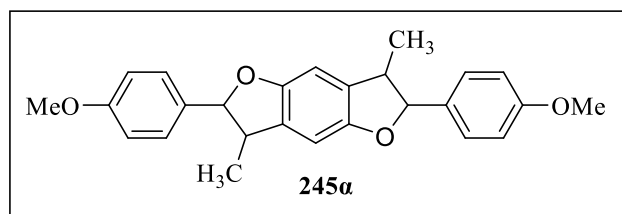
2^η Μέθοδος : Στερεό δις(τριφθοροακετοξυ)ιωδοβενζόλιο **19** (0.86 g, 2 mmol) προστίθεται σε διάλυμα του 5-υδροξυ-βενζοφουρανικού παραγώγου (1 mmol) και του αλκενίου (2 mmol) σε ξηρό CH₂Cl₂ (10 mL). Το προκύπτον σκουρόχρωμο μίγμα αναδεύεται σε θερμοκρασία δωματίου για 24-48 ώρες. Ο διαλύτης απομακρύνεται στον περιστροφικό εξατμιστήρα και το υπόλειμμα υποβάλλεται σε χρωματογραφία στήλης [flash silica gel, CH₂Cl₂].

Αν κατά τον διαχωρισμό με flash χρωματογραφία στήλης (και στις δύο μεθόδους) δεν ληφθεί καθαρό στερεό προϊόν, τότε ακολουθεί ανακρυστάλλωση με (1:1) μίγμα EtOAc-εξάνιο.

Το 2,6-δις(4-μεθοξυφαινυλο)-3,7-διμεθυλο-2,3,6,7-τετραϋδροβενζο[1,2-β:4,5-β'] διφουράνιο **245a** παρασκευάζεται:

1^η μέθοδος: με χρήση της *trans*-ανεθόλης (0.44 g, 3 mmol) και λαμβάνεται το προϊόν **245a** (0.06 g, 15 %).

2^η μέθοδος: με χρήση του 2-(4-μεθοξυφαινυλο)-3-μεθυλο-5-υδροξυ-2,3-διυδροβενζοφουρανίου **263a** (0.26 g, 1 mmol) και της *trans*-ανεθόλης (0.3 g, 2 mmol) και το προκύπτον μίγμα αναδεύεται σε θερμοκρασία δωματίου για 24 ώρες, Λαμβάνεται το προϊόν **245a** (0.36 g, 86 %).



IR (KBr): ν = 3001 cm⁻¹, 2962, 1610, 1514, 1439, 1302, 1250, 1153, 1032, 972, 926, 831.

¹H NMR (250MHz, CDCl₃): δ = 7.40 και 6.95 (AA'BB', σύστημα 8H), 6.66 (s, 2H), 5.11 (d, *J* = 9.2 Hz, 2H), 3.85 (s, 3H), 3.47-3.36 (m, 2H), 1.40 (d, *J* = 6.7 Hz, 6H).

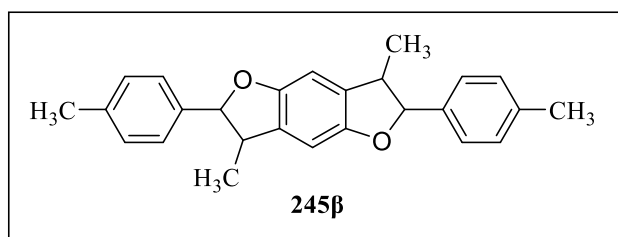
^{13}C NMR (100MHz, CDCl_3): δ = 159.7, 153.5, 132.8, 131.5, 127.7 (+), 114.0 (+), 104.9 (+), 92.8 (+), 55.3 (+), 45.7 (+), 17.8 (+).

HRMS (ESI-TOF): $\text{M}+\text{H}^+$ υπολογίστηκε 403.1880 για $\text{C}_{26}\text{H}_{26}\text{O}_4$: βρέθηκε 403.1904.

Το 2,6-δισ(4-μεθυλοφαινυλο)-3,7-διμεθυλο-2,3,6,7-τετραϋδροβενζο[1,2- β :4,5- β'] διφουράνιο **245 β** παρασκευάζεται:

1 $^{\text{η}}$ μέθοδος: με χρήση του 1-μεθυλο-(προπ-1-εν-1-υλο)βενζολίου **235** (0.4 g, 3 mmol) και λαμβάνεται το προϊόν **245 β** (0.07 g, 20 %).

2 $^{\text{η}}$ μέθοδος: με χρήση του 2-(4-μεθυλοφαινυλο)-3-μεθυλο-5-υδροξυ-2,3-διυδροβενζοφουρανίου **263 β** (0.24 g, 1 mmol) και του 1-μεθυλο-(προπ-1-εν-1-υλο)βενζολίου **235** (0.26 g, 2 mmol) και το προκύπτον μίγμα αναδεύεται σε θερμοκρασία δωματίου για 48 ώρες. και λαμβάνεται το προϊόν **245 α** (0.24 g, 67 %).

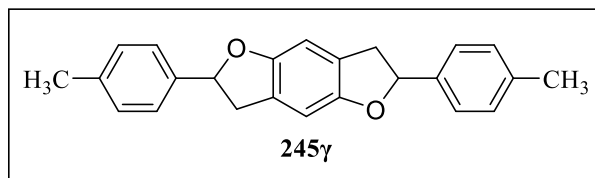


^1H NMR (250MHz, CDCl_3): δ = 7.36 και 7.22 (AA'BB', σύστημα 8H), 6.66 (s, 2H), 5.13 (d, J = 9.1 Hz, 2H), 3.47-3.36 (m, 2H), 2.39 (s, 6H), 1.42 (d, J = 6.7 Hz, 6H).

^{13}C NMR (100MHz, CDCl_3): δ = 153.6, 137.9, 131.4, 129.3, 104.9, 92.9, 45.8, 21.2, 17.8.

Το 2,6-δισ(4-μεθυλοφαινυλο)-2,3,6,7-τετραϋδροβενζο[1,2- β :4,5- β'] διφουράνιο **245 γ** παρασκευάζεται:

1 $^{\text{η}}$ μέθοδος: με χρήση του π -μεθυλοστυρολίου (0.35 g, 3 mmol) και λαμβάνεται το προϊόν **245 γ** (0.1 g, 30 %).



^1H NMR (250MHz, CDCl_3): δ = 7.34 και 7.21 (AA'BB', σύστημα 8H), 6.71 (s, 2H), 5.72 (t, J = 8.7 Hz, 2H), 3.62-3.52 (m, 2H), 3.24-3.14

(m, 2H), 2.38 (s, 6H).

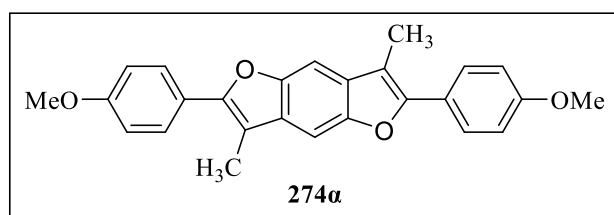
^{13}C NMR (100MHz, CDCl_3): δ = 153.9, 139.0, 137.7, 129.3, 125.8, 105.8, 84.5, 38.8, 21.2.

9. Αρωματοποίηση βενζοδιδωδροφουρανίων 245 με DDQ⁷⁷

Γενική μέθοδος

Στερεή 2,3-διχλωρο-5,6-δικυανο-π-βενζοκινόνη (DDQ) **35** προστίθεται σε διάλυμα του βενζοδιδωδροφουρανίου σε διαλύτη ακετονιτρίλιο (10 mL). Το προκύπτον πρασινόχρωμο μίγμα αναδεύεται σε θερμοκρασία δωματίου για 2-3 ώρες. Ο διαλύτης απομακρύνεται στον περιστροφικό εξατμιστήρα και το υπόλειμμα υποβάλλεται σε χρωματογραφία στήλης [flash silica gel, CH₂Cl₂].

Το 2,6-δισ(4-μεθοξυφαινυλο)-3,7-διμεθυλο-βενζο[1,2-β:4,5-β']διφουράνιο **274a** (0.009 g, 87 %) παρασκευάζεται σύμφωνα με την ανωτέρω γενική μέθοδο με χρήση του 2,6-δισ(4-μεθοξυφαινυλο)-3,7-διμεθυλο-2,3,6,7-τετραϋδροβενζο[1,2-β:4,5-β']διφουρανίου **245β** (0.01 g, 0.025 mmol) και DDQ **35** (0.01 g, 0.04 mmol). Το προκύπτον διάλυμα αναδεύεται σε θερμοκρασία δωματίου για 3 ώρες.



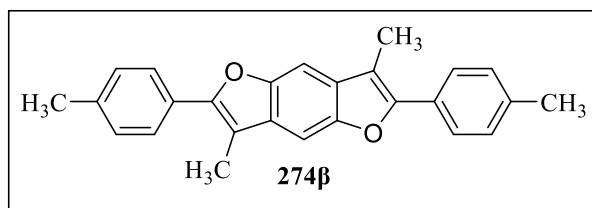
IR (KBr): $\nu = 2934 \text{ cm}^{-1}$, 2838, 1604, 1510, 1452, 1252, 1174, 1030, 888, 832.

¹H NMR (250MHz, CDCl₃): $\delta = 7.79$ και 7.05 (AA'BB', σύστημα 8H), 7.51 (s, 2H), 3.90 (s, 6H), 2.51 (s, 6H).

¹³C NMR (100MHz, CDCl₃): $\delta = 159.3$, 151.2, 150.7, 129.4, 128.0, 124.4, 114.1, 110.0, 99.5, 55.4, 9.7.

HRMS (ESI-TOF): $M+e^-$ υπολογίστηκε 398.1501 για C₂₆H₂₂O₄ : βρέθηκε 398.1512

Το 2,6-δισ(4-μεθυλοφαινυλο)-3,7-διμεθυλο-βενζο[1,2-β:4,5-β']διφουράνιο **274β** (0.009 g, 92 %) παρασκευάζεται σύμφωνα με την ανωτέρω γενική μέθοδο με χρήση του 2,6-δισ(4-μεθυλοφαινυλο)-3,7-διμεθυλο-2,3,6,7-τετραϋδροβενζο[1,2-β:4,5-β']διφουρανίου **245β** (0.01 g, 0.03 mmol) και DDQ **35** (0.01 g, 0.04 mmol). Το προκύπτον διάλυμα αναδεύεται σε θερμοκρασία δωματίου για 3 ώρες.



¹H NMR (250MHz, CDCl₃): δ = 7.76 και 7.33 (AA'BB', σύστημα 8H), 7.54 (s, 2H), 2.53 (s, 6H), 2.45 (s, 6H).

¹³C NMR (100MHz, CDCl₃): δ = 151.4, 150.8, 137.7, 129.5, 129.3, 128.8, 126.5, 110.9, 99.6, 21.4, 9.7.

IV. ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Γενικά, η οξειδωτική κυκλοπροσθήκη αποτελεί ένα σημαντικό εργαλείο για την οργανική σύνθεση, καθώς ως αντίδραση λαμβάνει χώρα σε ελεγχόμενες και ήπιες συνθήκες, ενώ συνήθως έχει αρκετά καλές αποδόσεις. Πιο συγκεκριμένα, όταν λαμβάνει χώρα μεταξύ μιας υποκατεστημένης φαινόλης και ενός αλκενίου, οδηγεί στο αντίστοιχο βενζοδιυδροφουράνιο μέσω της δημιουργίας δύο νέων δεσμών, ενός C-C δεσμού και ενός C-O δεσμού.

Για την μελέτη της οξειδωτικής κυκλοπροσθήκης φαινολών με αλκένια, συντέθηκε εργαστηριακά μια σειρά υποκατεστημένων *O*-προστατευμένων φαινολών και ενεργοποιημένων αλκενίων, που χρησιμοποιήθηκαν ως αρχικά υποστρώματα, για την λήψη των επιθυμητών βενζοδιυδροφουρανικών παραγώγων. Επίσης, δοκιμάστηκαν διάφορα οξειδωτικά αντιδραστήρια και παρατηρήθηκε ότι το δις(τριφθοροακετοξυ)-ιωδοβενζόλιο, εμφάνισε τις καλύτερες αποδόσεις, ενώ επίσης οι αντιδράσεις με την χρήση αυτού του οξειδωτικού, εμφάνισαν τις πιο ελεγχόμενες συνθήκες, συγκρητικά με όλα τα υπόλοιπα οξειδωτικά μέσα που δοκιμάστηκαν.

Τα απομονωμένα 5-αλλυλοξυ-βενζοδιυδροφουρανικά παράγωγα μπορούν να υποβληθούν σε μία περαιτέρω οξειδωτική κυκλοπροσθήκη με αλκένια, έπειτα από την αποπροστασία της ομάδας υδροξυλίου, είτε μέσω της αντίδρασης μετάθεσης Claisen, είτε με απομάκρυνση της αλλυλομάδας με καταλύτη παλλαδίου. Ενδιαφέρον παρουσίασε η αντίδραση μετάθεσης Claisen, η οποία μελετήθηκε εξίσου, καθώς στην περίπτωση των 5-αλλυξυβενζοδιυδροφουρανικών παραγώγων λαμβάνονται δύο ισομερή, σε αντίθεση με τα αντίστοιχα αρωματοποιημένα 5-αλλυλοξυβενζοφουρανικά παράγωγα, που προέκυψαν έπειτα από κατεργασία με DDQ, στην περίπτωση των οποίων λαμβάνεται ένα μόνο προϊόν.

Η περαιτέρω οξειδωτική κυκλοπροσθήκη των 5-υδροξυβενζοδιυδροφουρανικών παραγώγων, οδήγησε στα τετραϋδροβενζοδιφουρανικά παράγωγα, τα οποία ακολούθως, υποβλήθηκαν σε μία διαδικασία αρωματοποίησης, μέσω κατεργασίας με DDQ, για την λήψη των αντίστοιχων βενζοδιφουρανίων, που αποτέλεσαν τον κύριο στόχο σύνθεσης της παρούσας έρευνας, αφού εμφανίζουν ιδιαίτερο ενδιαφέρον, τόσο για τις βιολογικές τους δράσεις, όσο και για την ευρεία εφαρμογή που βρίσκουν στην βιομηχανία και την επιστήμη των υλικών.

V. ABSTRACT

In general, oxidative cycloaddition is an important tool for the organic synthesis, as the reaction takes place under controlled and mild conditions and usually has quite good yields. More specifically, when it takes place between a substituted phenol and an alkene, it leads to the corresponding benzodihydrofuran through the formation of two new bonds, a C-C bond and a C-O bond.

In purpose of studying the oxidative cycloaddition of phenols with alkenes, a variety of substituted *O*-protected phenols and activated alkenes were synthesized in the laboratory and used as initial substrates to obtain the desired benzodihydrofuran derivatives. Also, various oxidizing reagents were tested, and it was observed that bis(trifluoroacetoxy)iodobenzene showed the best yields and the most controlled reaction conditions as well, compared to all other oxidizing agents that were tested.

The isolated 5-allyloxy-benzodihydrofuran derivatives can undergo a further oxidative cycloaddition with alkenes, after the deprotection of the hydroxyl group, either via the Claisen rearrangement reaction or by removal of the allyl group with a palladium catalyst. Interestingly, the Claisen rearrangement reaction was equally studied, as in the case of the 5-allyloxybenzodihydrofuran derivatives, two isomers are obtained, in contrast to the corresponding aromatized 5-allyloxybenzofuran derivatives, which were obtained after the DDQ treatment, in the case of which only one product is obtained.

Further oxidative cycloaddition of the 5-hydroxybenzodihydrofuran derivatives led to the tetrahydrobenzodifuran derivatives, which subsequently underwent a process of aromatization, via DDQ treatment, to obtain the corresponding benzodifurans, which were the main synthesis target of the present investigation, since they are of particular interest, both for their biological activities and for their wide application in industry and materials science.

VI. ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- (1) *Phenolic Resins: A Century of Progress*; Pilato, L., Ed.; Springer, **2010**.
- (2) Musso, H. Phenol Oxidation Reactions. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1963**, 2, 723–735.
- (3) Yamamura, S. Oxidation of Phenols. In *PATAI'S Chemistry of Functional Groups*; John Wiley & Sons, Ltd, 2009.
- (4) *The Chemistry of Phenols*; Rapoport, Z., Ed.; Wiley, **2003**.
- (5) Marques, F. A.; Simonelli, F.; Oliveira, A. R. M.; Gohr, G. L.; Leal, P. C. Oxidative Coupling of 4-Substituted 2-Methoxy Phenols Using Methyltributylammonium Permanganate in Dichloromethane. *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 943–946.
- (6) Toda, F.; Tanaka, K.; Iwata, S. Oxidative Coupling Reactions of Phenols with FeCl₃ in the Solid State. *J. Org. Chem.* **1989**, 54, 3007–3009.
- (7) Balogh, V.; Fétizon, M.; Golfier, M. Oxidations with Silver Carbonate/Celite. V. Oxidations of Phenols and Related Compounds. *J. Org. Chem.* **1971**, 36, 1339.
- (8) Murarka, S.; Antonchick, A. P. Oxidative Heterocycle Formation Using Hypervalent Iodine(III) Reagents. *Top Curr. Chem.* **2015**, 373, 75–104.
- (9) Moriarty, R. M. Organohypervalent Iodine: Development, Applications, and Future Directions. *J. Org. Chem.* April 15, **2005**, pp 2893–2903.
- (10) Pelter, A.; Elgendy, S. M. A. Phenolic Oxidations with Phenyliodonium Diacetate. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, No. 16, 1891–1896.
- (11) Lewis, N.; Wallank, P. Formation of Quinol Ethers Using (Diacetoxyiodo)Benzene. *Synthesis* **1987**, 1103–1106.
- (12) Tamura, Y.; Yakura, T.; Haruta, J.; Kita, Y. Hypervalent Iodine Oxidation of P-Alkoxyphenols and Related Compounds: A General Route to p-Benzoquinone Monoacetals and Spiro Lactones. *J. Org. Chem.* **1987**, 52, 3927–3930.

- (13) Giuliana Cardillo, B.; Orena, M.; Porzi, G.; Sandri, S. Simple Methods for Oxidation of O-Allylphenols to Chrom-3-Enes. *J. Chem. Soc., Chem. Comm.* **1979**, 836–837.
- (14) Crandall, J. K.; Zucco, M.; Kirsch, R. S.; Coppert, D. M. The Formation of Orthoquinones in the Dimethyldioxirane Oxidation of Phenols. *Tetrahedron Lett.* **1991**, 32, 5441–5444.
- (15) Gattrell, M.; Kirk, D. W. A Study of the Oxidation of Phenol at Platinum and Preoxidized Platinum Surfaces. *J. Electrochem.Soc.* **1993**, 140, 1534–1540.
- (16) Ureta-Zan˜artu, M. S.; Zan˜artu, Z.; Mora, M. L.; Diez, M. C.; Berriˆosberriˆberriˆos, C.; Ojeda, J.; Rrez, C. G. Chlorophenol Electrooxidation on Iron Oxide-Covered Aluminosilicates Deposited on Glassy Carbon. *J. Appl. Ectrochem.* **2002**, 32, 1211–1218.
- (17) Baesjou, P. J.; Driessen, W. L.; Challa, G.; Reedijk, J. Ab Initio Calculations on 2,6-Dimethylphenol and 4-(2,6-Dimethylphenoxy)-2,6-Dimethylphenol. Evidence of an Important Role for the Phenoxonium Cation in the Copper-Catalyzed Oxidative Phenol Coupling Reaction. *J. Am. Chem. Soc* **1997**, 119, 12590–12594.
- (18) Tsuji, J.; Kezuka, H.; Takayanagi, H.; Yamamoto, K. Oxidative Cleavage Reaction of 3-Substituted Indoles Catalyzed by CuCl-Pyridine Complex under Oxygen. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1981**, 54, 2369–2373.
- (19) Kholdeeva, O. A.; Zalomaeva, O. V. Recent Advances in Transition-Metal-Catalyzed Selective Oxidation of Substituted Phenols and Methoxyarenes with Environmentally Benign Oxidants. *Coord. Chem. Rev.* **2016**, 306, 302–330.
- (20) Hiremathad, A.; Patil, M. R.; Chethana, K. R.; Chand, K.; Santos, M. A.; Keri, R. S. Benzofuran: An Emerging Scaffold for Antimicrobial Agents. *RSC Adv.* **2015**, 5, 96809–96828.
- (21) Asif, M. Mini Review on Important Biological Properties of Benzofuran Derivatives. *J. Anal. Pharm. Res.* **2016**, 3.

- (22) Heravi, M. M.; Zadsirjan, V.; Hamidi, H.; Tabar Amiri, P. H. Total Synthesis of Natural Products Containing Benzofuran Rings. *RSC Adv.* **2017**, *7*, 24470–24521.
- (23) Chinchilla, R.; Nájera, C. Recent Advances in Sonogashira Reactions. *Chem. Soc. Rev.* **2011**, *40*, 5084–5121.
- (24) Ghosh, S.; Das, J.; Saikh, F. A New Synthesis of 2-Aryl/Alkylbenzofurans by Visible Light Stimulated Intermolecular Sonogashira Coupling and Cyclization Reaction in Water. *Tetrahedron Lett.* **2012**, *53*, 5883–5886.
- (25) Lee, Y. T.; Jang, Y. J.; Syu, S. E.; Chou, S. C.; Lee, C. J.; Lin, W. Preparation of Functional Benzofurans and Indoles via Chemoselective Intramolecular Wittig Reactions. *Chem. Comm.* **2012**, *48*, 8135–8137.
- (26) Ghosh, S.; Das, J. A Novel Photochemical Wittig Reaction for the Synthesis of 2-Aryl/Alkylbenzofurans. *Tetrahedron Lett.* **2011**, *52*, 1112–1116.
- (27) Odell, L. R.; Sävmarker, J.; Lindh, J.; Nilsson, P.; Larhed, M. 7.18 Addition Reactions with Formation of Carbon–Carbon Bonds: (V) The Oxidative Heck Reaction. *Compr. Org. Synthesis* **2014**, *7*, 492–537.
- (28) Miao, Y. H.; Hu, Y. H.; Yang, J.; Liu, T.; Sun, J.; Wang, X. J. Natural Source, Bioactivity and Synthesis of Benzofuran Derivatives. *RSC Adv.* **2019**, *9*, 27510–27540.
- (29) Ma, W.; Huang, J.; Huang, X.; Meng, S.; Yang, Z.; Li, C.; Wang, Y.; Qi, T.; Li, B. Direct Construction of 2,3-Unsubstituted Benzofurans and Benzothiophenes: Via a Metal-Free Catalyzed Intramolecular Friedel-Crafts Reaction. *Org. Chem. Front.* **2019**, *6*, 493–497.
- (30) Tsai, T.-W.; Wang, E.-C.; Huang, K.-S.; Li, S.-R.; Wang, Y.-F.; Lin, Y.-L.; Chen, Y.-H. Synthesis of Benzonfurans from Isovanillin via C-Propenylation-O-Vinylation and Ring-Closing Metathesis. *Heterocycles* **2004**, *63*, 1771–1781.
- (31) Herndon, J. W.; Zhang, Y.; Wang, H.; Wang, K. Synthesis of Benzofuran Derivatives through the Coupling of Conjugated Dienynes with Fischer Carbene Complexes. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 8687–8690.

- (32) Bankar, S. K.; Mathew, J.; Ramasastry, S. S. V. Synthesis of Benzofurans via an Acid Catalysed Transacetalisation/Fries-Type O→C Rearrangement/Michael Addition/Ring-Opening Aromatisation Cascade of β -Pyrones. *Chem. Comm.* **2016**, 52, 5569–5572.
- (33) Huang, W.; Xu, J.; Liu, C.; Chen, Z.; Gu, Y. Lewis Acid-Catalyzed Synthesis of Benzofurans and 4,5,6,7-Tetrahydrobenzofurans from Acrolein Dimer and 1,3-Dicarbonyl Compounds. *J. Org. Chem.* **2019**, 84, 2941–2950.
- (34) Kotha, S.; Solanke, B. U. Modular Approach to Benzofurans, 2H-Chromenes and Benzoxepines via Claisen Rearrangement and Ring-Closing Metathesis: Access to Phenylpropanoids. *Chem. Asian J.* **2022**, 17, 1–17.
- (35) Hermans, R.; Van Hoof, M.; Van Meervelt, L.; Dehaen, W. Exploration of the Divergent Outcomes for the Nenitzescu Reaction of Piperazinone Enaminoesters. *Organics* **2023**, 4, 146–163.
- (36) Lyubchanskaya, V. M.; Granik, V. G. LACTAM AND ACID AMIDE ACETALS. 58.* NEW SYNTHESIS OF 3-NITRO-5-HYDROXYBENZOFURANS. *Chem. Heter. Comp.* **1990**, 26, 597–600.
- (37) Zhao, Y.; Huang, B.; Yang, C.; Li, B.; Xia, W. Metal-Free [3+2] Oxidative Coupling of Phenols with Alkenes: Synthesis of Dihydrobenzofurans. *Synthesis* **2015**, 47, 2731–2737.
- (38) Fang, Z.; Meier, M. S. Toward the Oxidative Deconstruction of Lignin: Oxidation of β -1 and β -5 Linkages. *Org. Biomol. Chem.* **2018**, 16, 2330–2341.
- (39) Musumeci, D.; Roviello, G. N.; Rigione, G.; Capasso, D.; Di Gaetano, S.; Riccardi, C.; Roviello, V.; Montesarchio, D. Benzodifuran Derivatives as Potential Antiproliferative Agents: Possible Correlation between Their Bioactivity and Aggregation Properties. *Chempluschem* **2017**, 82, 251–260.
- (40) Park, K. K.; Jeong, J. Facile Synthesis of Regio-Isomeric Naphthofurans and Benzodifurans. *Tetrahedron* **2005**, 61, 545–553.
- (41) Faurie, A.; Gohier, F.; Frère, P. Facile Synthesis and Optical Properties of Extended TPA-Benzodifuran Derivatives Connected by Cyano-Vinylene Junctions. *Dyes and Pigments* **2018**, 154, 38–43.

- (42) Mitsui, C.; Tanaka, H.; Tsuji, H.; Nakamura, E. Bis(Carbazolyl)Benzodifuran Has a High Triplet Energy Level for Application in Blue Phosphorescent OLED. *Chem. Asian J.* **2011**, *6*, 2296–2300.
- (43) Huo, L.; Liu, T.; Fan, B.; Zhao, Z.; Sun, X.; Wei, D.; Yu, M.; Liu, Y.; Sun, Y. Organic Solar Cells Based on a 2D Benzo[1,2-b:4,5-B']Difuran-Conjugated Polymer with High-Power Conversion Efficiency. *Adv. Mater.* **2015**, *27*, 6969–6975.
- (44) Zhang, G.; Li, P.; Tang, L.; Ma, J.; Wang, X.; Lu, H.; Kang, B.; Cho, K.; Qiu, L. A Bis(2-Oxoindolin-3-Ylidene)-Benzodifuran-Dione Containing Copolymer for High-Mobility Ambipolar Transistors. *Chem. Comm.* **2014**, *50*, 3180–3183.
- (45) Kang, N.; Park, J. H.; Ko, K. C.; Chun, J.; Kim, E.; Shin, H. W.; Lee, S. M.; Kim, H. J.; Ahn, T. K.; Lee, J. Y.; Son, S. U. Tandem Synthesis of Photoactive Benzodifuran Moieties in the Formation of Microporous Organic Networks. *Ang. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 6228–6232.
- (46) PanFeng, G.; LiYong, W.; HaiYan, F.; Yuan, D. Synthesis, Characterizations and Photovoltaic Applications of a Thickness-Insensitive Benzodifuran Based Copolymer. *Eur. Polym. J.* **2022**, *172*, 111189.
- (47) Carella, A.; Roviello, V.; Iannitti, R.; Palumbo, R.; La Manna, S.; Marasco, D.; Trifuoggi, M.; Diana, R.; Roviello, G. N. Evaluating the Biological Properties of Synthetic 4-Nitrophenyl Functionalized Benzofuran Derivatives with Telomeric DNA Binding and Antiproliferative Activities. *Int. J. Bio. Macromol.* **2019**, *121*, 77–88.
- (48) Feng, Z.; Mohapatra, S.; Klimko, P. G.; Hellberg, M. R.; May, J. A.; Kelly, C.; Williams, G.; McLaughlin, M. A.; Sharif, N. A. Novel Benzodifuran Analogs as Potent 5-HT_{2A} Receptor Agonists with Ocular Hypotensive Activity. *Bioorg, Med.Chem. Letters* **2007**, *17*, 2998–3002.
- (49) Roviello, G. N.; Roviello, V.; Musumeci, D.; Pedone, C. Synthesis of a Novel Benzodifuran Derivative and Its Molecular Recognition of Poly RA RNA. *Biol. Chem.* **2013**, *394*, 1235–1239.

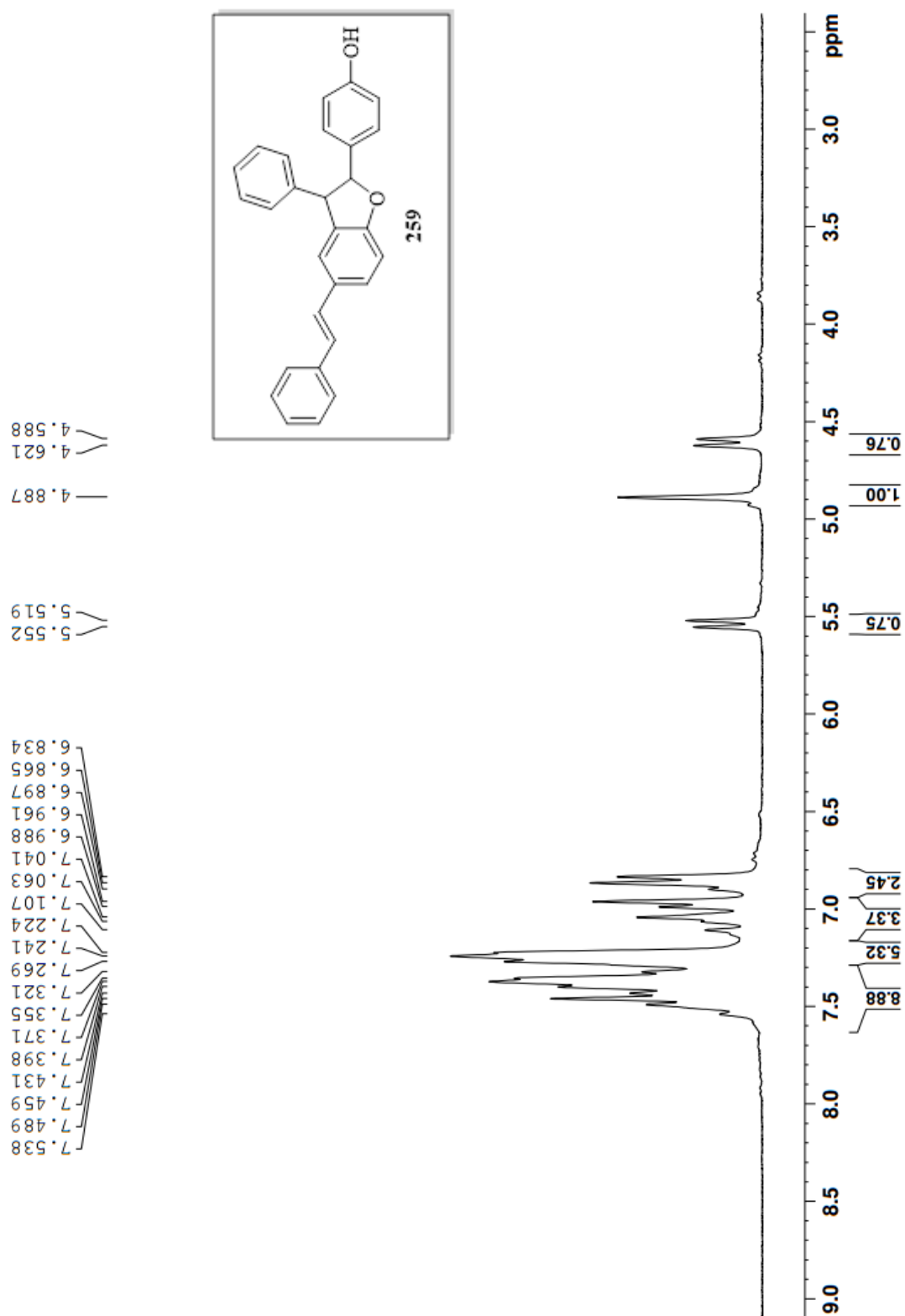
- (50) Vicidomini, C.; Cioffi, F.; Broersen, K.; Roviello, V.; Riccardi, C.; Montesarchio, D.; Capasso, D.; Di Gaetano, S.; Musumeci, D.; Roviello, G. N. Benzodifurans for Biomedical Applications: BZ4, a Selective Anti-Proliferative and Anti-Amyloid Lead Compound. *Future Med. Chem.* **2019**, *11*, 285–302.
- (51) Abdul-Aziz, M.; Auping, J. V.; Meador, M. A. Synthesis of Substituted 2,3,5,6-Tetraarylbenzo[1,2-b:5,4-b']Difurans. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 1303–1308.
- (52) Zhang, Y.; Candelaria, D.; Herndon, J. W. Benzannulation of Heterocyclic Ring Systems through Coupling of Fischer Carbene Complexes and Heterocycle-Bridged Enynes. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 2211–2214.
- (53) Zhang, S. L.; Huang, Z. S.; Shen, Y. D.; Li, Y. M.; Yao, J. H.; Huang, M.; Chan, A. S. C.; Gu, L. Q. The Unique Regioselectivity in the Formation of Disubstituted-1,4-Benzoquinones Generated from the Reaction of 4-Hydroxycoumarins with 1,4-Benzoquinone. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 6757–6760.
- (54) Liang, Z.; Ma, S.; Yu, J.; Xu, R. Double Annulations of Dihydroxy- and Diacetoxy-Dialkynylbenzenes. An Efficient Construction of Benzodifurans. *Tetrahedron* **2007**, *63*, 12877–12882.
- (55) Park, K. K.; Jeong, J. Facile Synthesis of Regio-Isomeric Naphthofurans and Benzodifurans. *Tetrahedron* **2005**, *61*, 545–553.
- (56) Torres, J. G. Development of a Dual Fries-Claisen Rearrangement Strategy, Doctoral Thesis, Loughborough University, **2012**.
- (57) Simpson, C. J.; Fitzhenry, M. J.; Stamford, N. P. J. Preparation of Vinylphenols from 2- and 4-Hydroxybenzaldehydes. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 6893–6896.
- (58) Maryanoff, B. E.; Reitz, A. B. The Wittig Olefination Reaction and Modifications Involving Phosphoryl-Stabilized Carbanions. Stereochemistry, Mechanism, and Selected Synthetic Aspects. *Chem. Rev.* **1989**, *89*, 863–927.
- (59) Sulzbacher, M. Synthesis of 3- and 4-Methoxystyrenes. *J. Appl. Chem.* **1951**, *1*, 95–97.
- (60) Thompson, C. M.; Orellana, M. D.; Lloyd, S. E.; Wu, W. Stereospecific Synthesis of Cis-Stilbenes from Benzaldehydes and Phenylacetic Acids via

- Sequential Perkin Condensation and Decarboxylation. *Tetrahedron Lett.* **2016**, 57, 4866–4868.
- (61) Pausacker, K. H. The Oxidation of Glycols by Aryl Iodosoacetates. A Kinetic Study. *J. Chem. Soc.* **1953**, 107–109.
- (62) Bashir, M. A.; Wei, J.; Wang, H.; Zhong, F.; Zhai, H. Recent Advances in Catalytic Oxidative Reactions of Phenols and Naphthalenols. *Org. Chem. Front.* **2022**, 9, 5395–5413.
- (63) Ganguly, N. C.; Dutta, S.; Datta, M. Mild and Efficient Deprotection of Allyl Ethers of Phenols and Hydroxycoumarins Using a Palladium on Charcoal Catalyst and Ammonium Formate. *Tetrahedron Lett.* **2006**, 47, 5807–5810.
- (64) Marui, T.; Kajita, S.; Katayama, Y.; Chiba, K. Laser Raman Detection of an Electrogenenerated Intermediate during Anodic Synthesis of Dihydrobenzofurans via Formal [3+2] Cycloaddition. *Electrochem. Comm.* **2007**, 9, 1331–1336.
- (65) Budhwan, R.; Yadav, S.; Murarka, S. Late Stage Functionalization of Heterocycles Using Hypervalent Iodine(III) Reagents. *Org. Biomol. Chem.* **2019**, 17, 6326–6341.
- (66) Tamura, Y.; Yakura, T.; Hatuta, J.; Kita, Y. Hypervalent Iodine Oxidation of P-Alkoxyphenols and Related Compounds: A General Route to p -Benzoquinone Monoacetals and Spiro Lactones. *J. Chem. Soc.* **1987**, 52, 3927–3930.
- (67) Li, S.; Iliefski, T.; Lundquist, K.; Wallis, A. F. A. Reassignment of Relative Stereochemistry at C-7 and C-8 in Arylcoumaran Neolignans. *Phytochemistry* **1997**, 46, 929–934.
- (68) Koeberle, A.; Werz, O. Multi-Target Approach for Natural Products in Inflammation. *Drug Discovery Today* **2014**, 19, 1871–1882.
- (69) Grau, L.; Soucek, R.; Pujol, M. D. Resveratrol Derivatives: Synthesis and Their Biological Activities. *Eur. J. Med. Chem.* **2023**, 246, 114962.
- (70) Sako, M.; Hosokawa, H.; Ito, T.; Iinuma, M. Regioselective Oxidative Coupling of 4-Hydroxystilbenes: Synthesis of Resveratrol and ϵ -Viniferin (E)-Dehydrodimers. *J. Org. Chem.* **2004**, 69, 2598–2600.

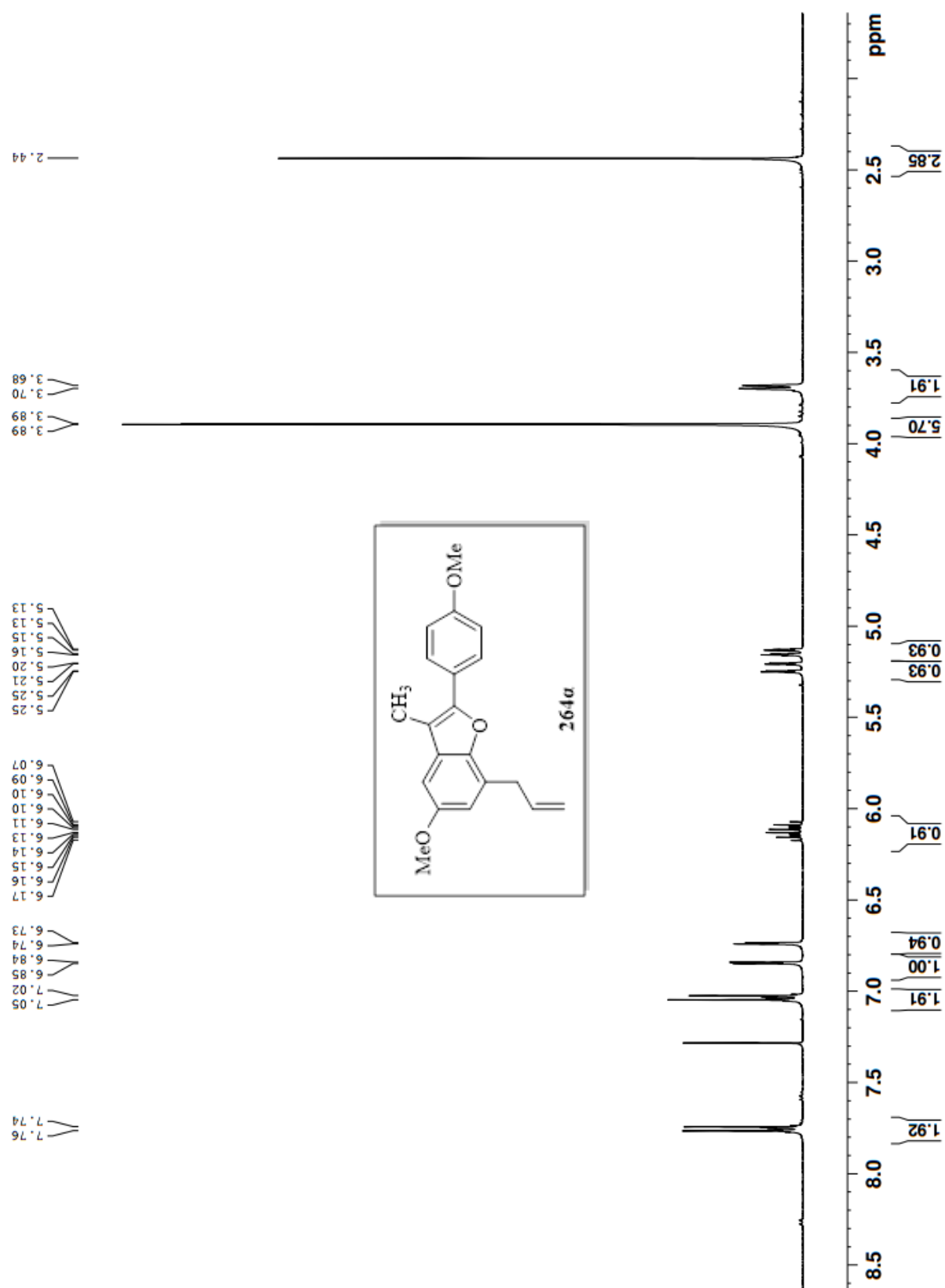
- (71) Ελευθεριάδου, Ε. Οξειδωτικές κυκλοποιήσεις φαινολών με δις(τριφθοροακετοξυ)ιωδοβενζόλιο. Μεταπτυχιακό Δίπλωμα Ειδίκευσης, Πανεπιστήμιο Ιωαννίνων, **2022**.
- (72) Dong, K.; Zhao, C. Y.; Wang, X. J.; Wu, L. Z.; Liu, Q. Bioinspired Selective Synthesis of Heterodimer 8-5' or 8- O-4' Neolignan Analogs. *Org. Lett.* **2021**, 23, 2816–2820.
- (73) Kshirsagar, U. A.; Regev, C.; Parnes, R.; Pappo, D. Iron-Catalyzed Oxidative Cross-Coupling of Phenols and Alkenes. *Org. Lett.* **2013**, 15, 3174–3177.
- (74) Omura, K. Oxidation of Phenols with Iodine in Alkaline Methanol. *J. Org. Chem.* **1984**, 49, 3046–3050.
- (75) Engler, T. A.; Iyengar, R. Lewis Acid-Directed Reactions of Quinones with Styrenyl Systems: The Case of 2-Methoxy-3-Methyl-1,4-Benzoquinone. *J. Org. Chem.* **1998**, 63, 1929–1934.
- (76) Engler, T. A.; Wei, D.; Letavic, M. A.; Combrink, K. D.; Reddy, J. P. Regioselective Lewis Acid-Directed Reactions of 2-Alkoxy-5-Alkyl-1,4-Benzoquinones with Styrenes: Synthesis of Burchellin and Guianin Neolignans. *J. Org. Chem.* **1994**, 59, 6588–6599.
- (77) Alsharif, M. A.; Raja, Q. A.; Majeed, N. A.; Jassas, R. S.; Alsimaree, A. A.; Sadiq, A.; Naeem, N.; Mughal, E. U.; Alsantali, R. I.; Moussa, Z.; Ahmed, S. A. DDQ as a Versatile and Easily Recyclable Oxidant: A Systematic Review. *RSC Adv.* **2021**, 11, 29826–29858.
- (78) Zalkow, L. H.; Ekpo, B. A.; Gelbaum, L. T.; Harris, R. N.; Keinan, E.; Novak, J. R.; Ramming, C. T.; Van Derveer, D. The Benzofurans of *Isocoma Wrightii*. Structure and Stereochemistry. *J. Nat. Prod.* **1979**, 42, 203–219.
- (79) Wuts, P. G. M. Protection for Phenols and Catechols. In *Greene's Protective Groups in Organic Synthesis*; Wiley, **2014**; pp 472–553.
- (80) Castro, A. M. M. Claisen Rearrangement over the Past Nine Decades. *Chem. Rev.* **2004**, 104, 2939–3002.
- (81) Bennet, B. G. The Claisen Rearrangement in Organic Synthesis. *Synthesis* **1977**, 9, 589–606.

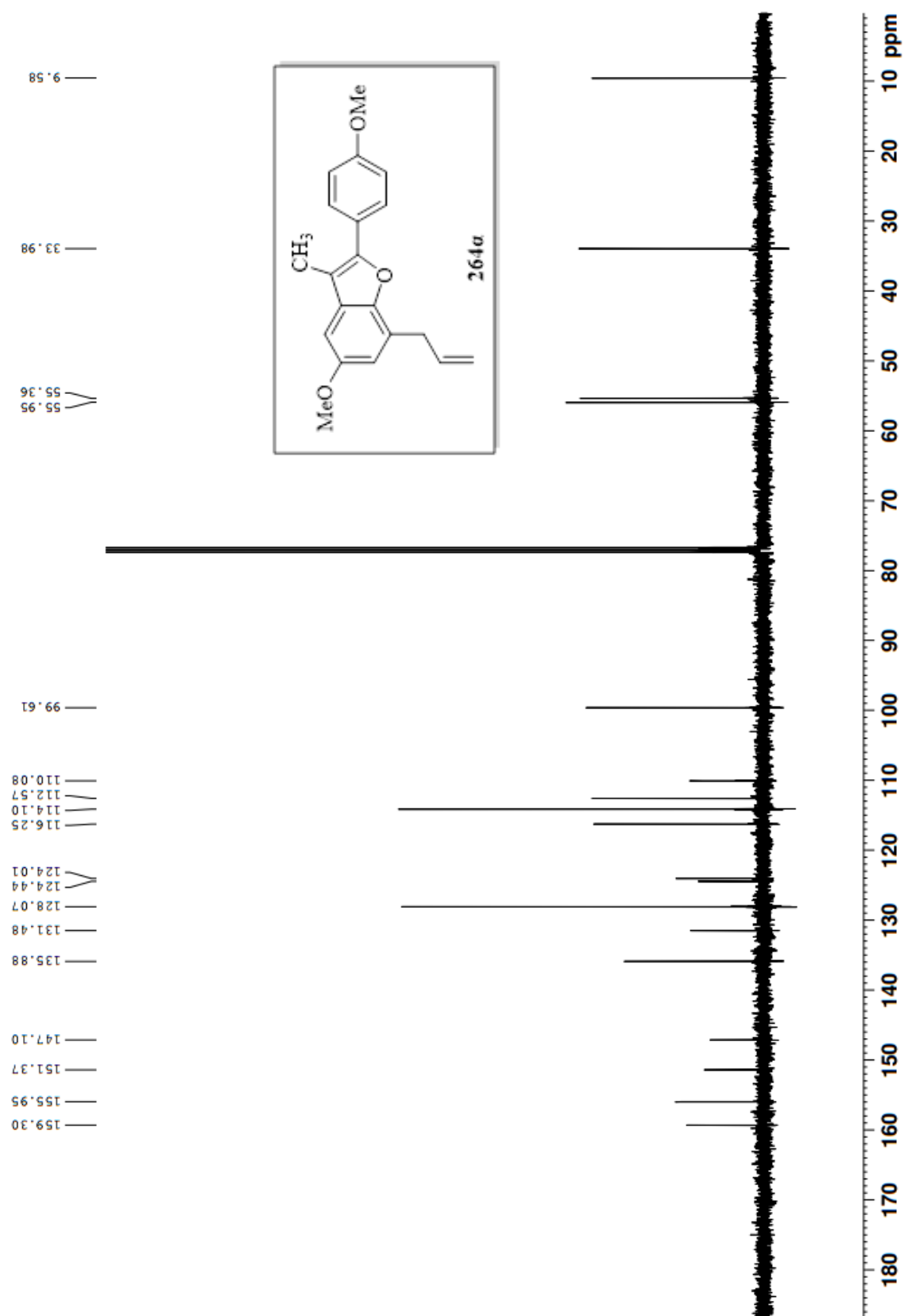
- (82) Aksoy, M.; Kilic, H.; Nisanci, B.; Metin, Ö. Recent Advances in the Development of Palladium Nanocatalysts for Sustainable Organic Transformations. *Inorg. Chem. Front.* **2021**, *8*, 499–545.
- (83) Vutukuri, D. R.; Bharathi, P.; Yu, Z.; Rajasekaran, K.; Tran, M. H.; Thayumanavan, S. A Mild Deprotection Strategy for Allyl-Protecting Groups and Its Implications in Sequence Specific Dendrimer Synthesis. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 1146–1149.
- (84) Sharafan, M.; Jaferník, K.; Ekiert, H.; Kubica, P.; Kocjan, R.; Blicharska, E.; Szopa, A. Illicium Verum (Star Anise) and Trans-Anethole as Valuable Raw Materials for Medicinal and Cosmetic Applications. *Molecules* **2022**, *27*, 650.
- (85) Armarego, W. L. F.; Perrin, D. D. *Purification of Laboratory Chemicals*, 4th ed.; Butterworth Heinemann, **1997**.
- (86) Spyroudis, S.; Varvoglis, A. Dehydrogenations with Phenyl Iodine Ditrifluoroacetate. *Synthesis* **1975**, *7*, 445–447.
- (87) Σκουρή, Κ. Ε. Μελέτες ολικής σύνθεσης βενζοδιφουρανικών παραγώγων. Μεταπτυχιακό Δίπλωμα Ειδίκευσης, Πανεπιστήμιο Ιωαννίνων, Ιωάννινα, **2021**.

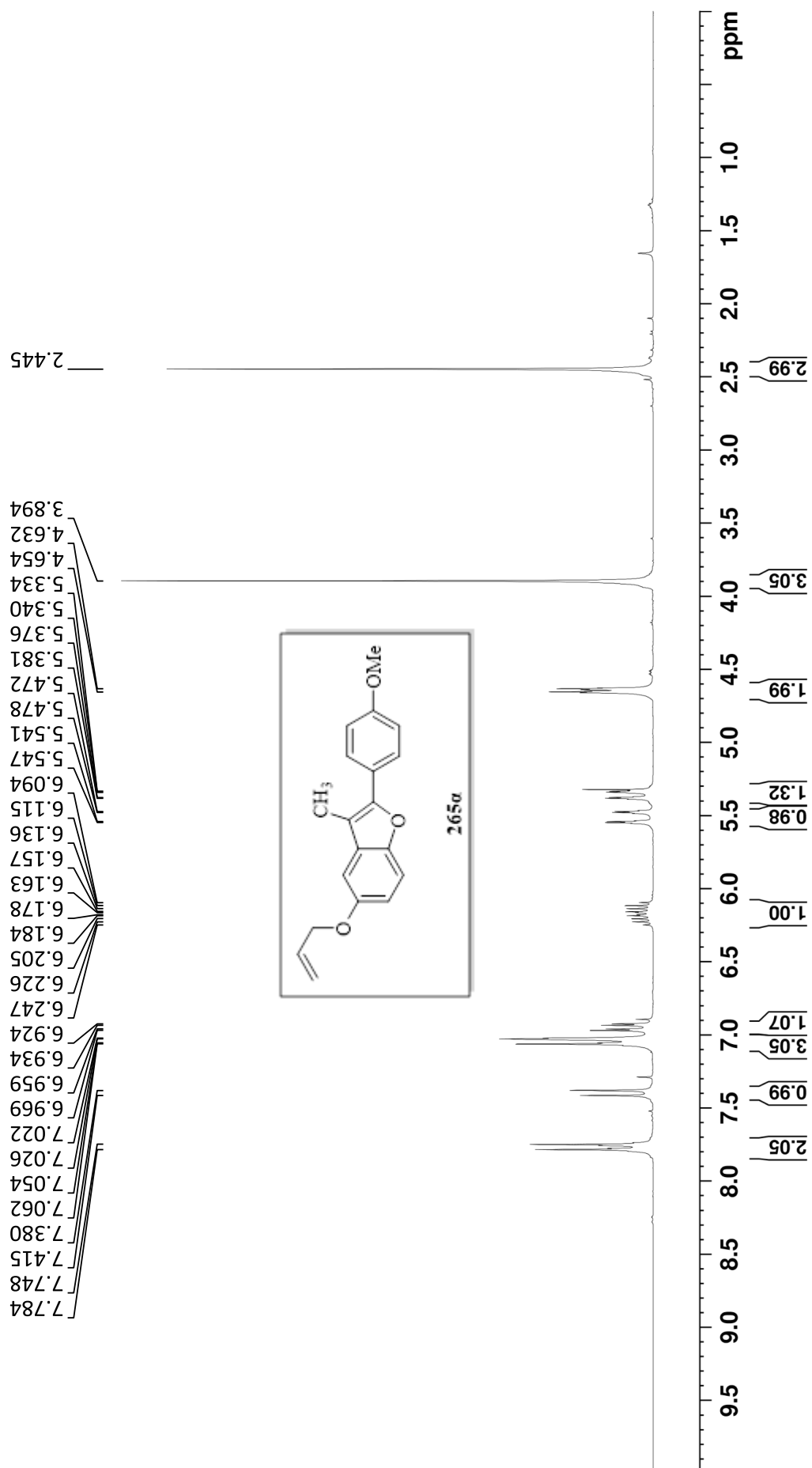
VII. ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ

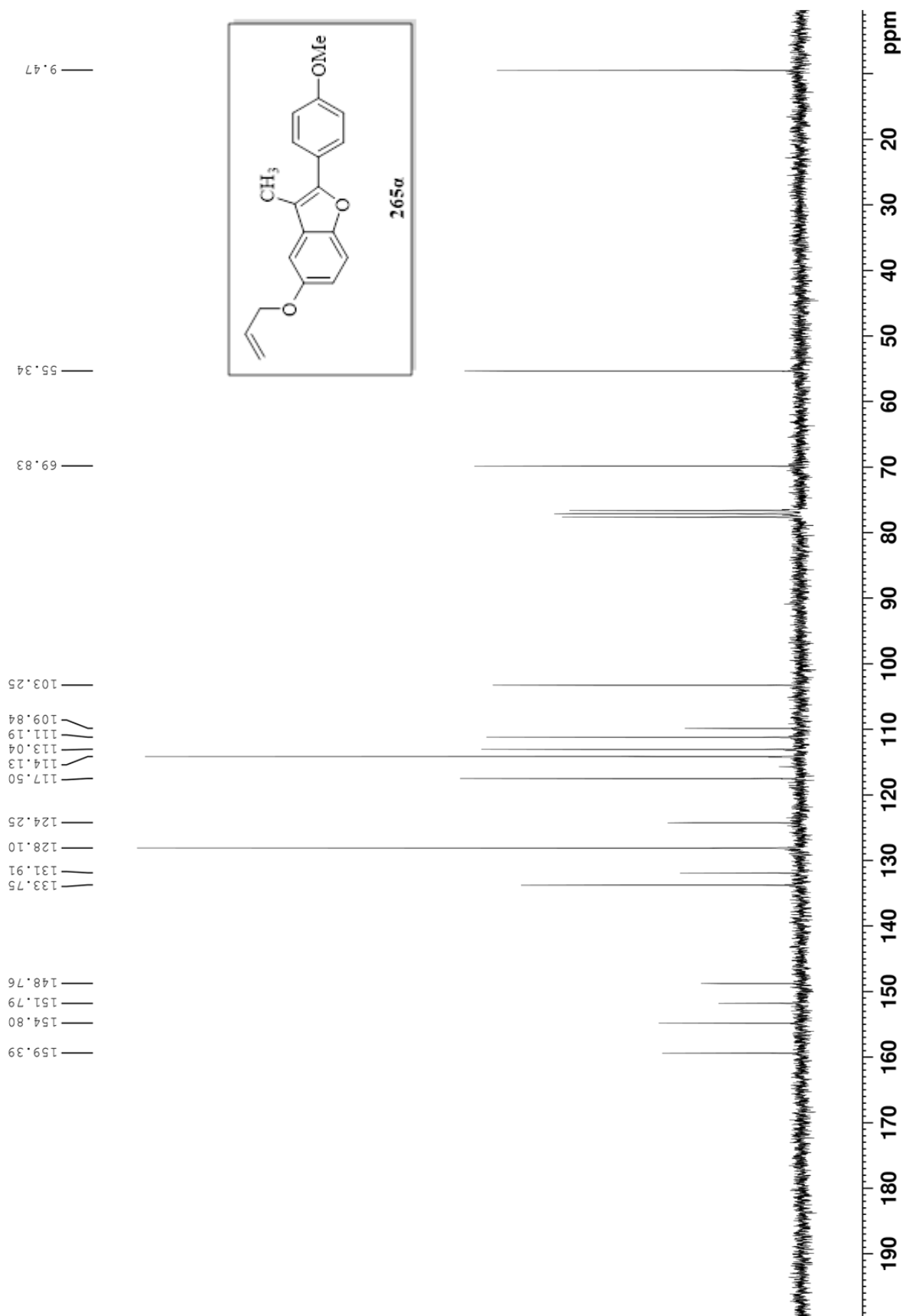


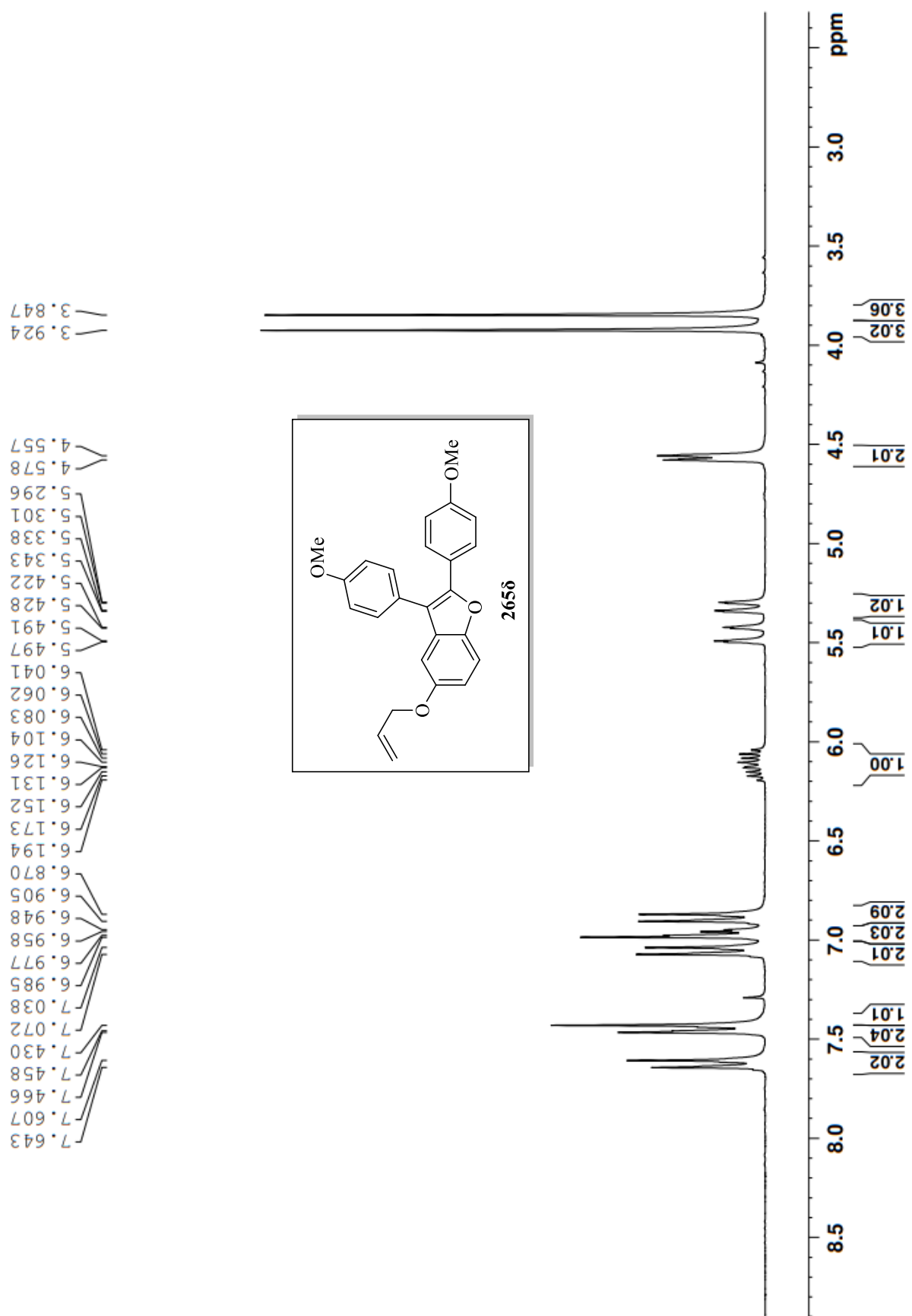


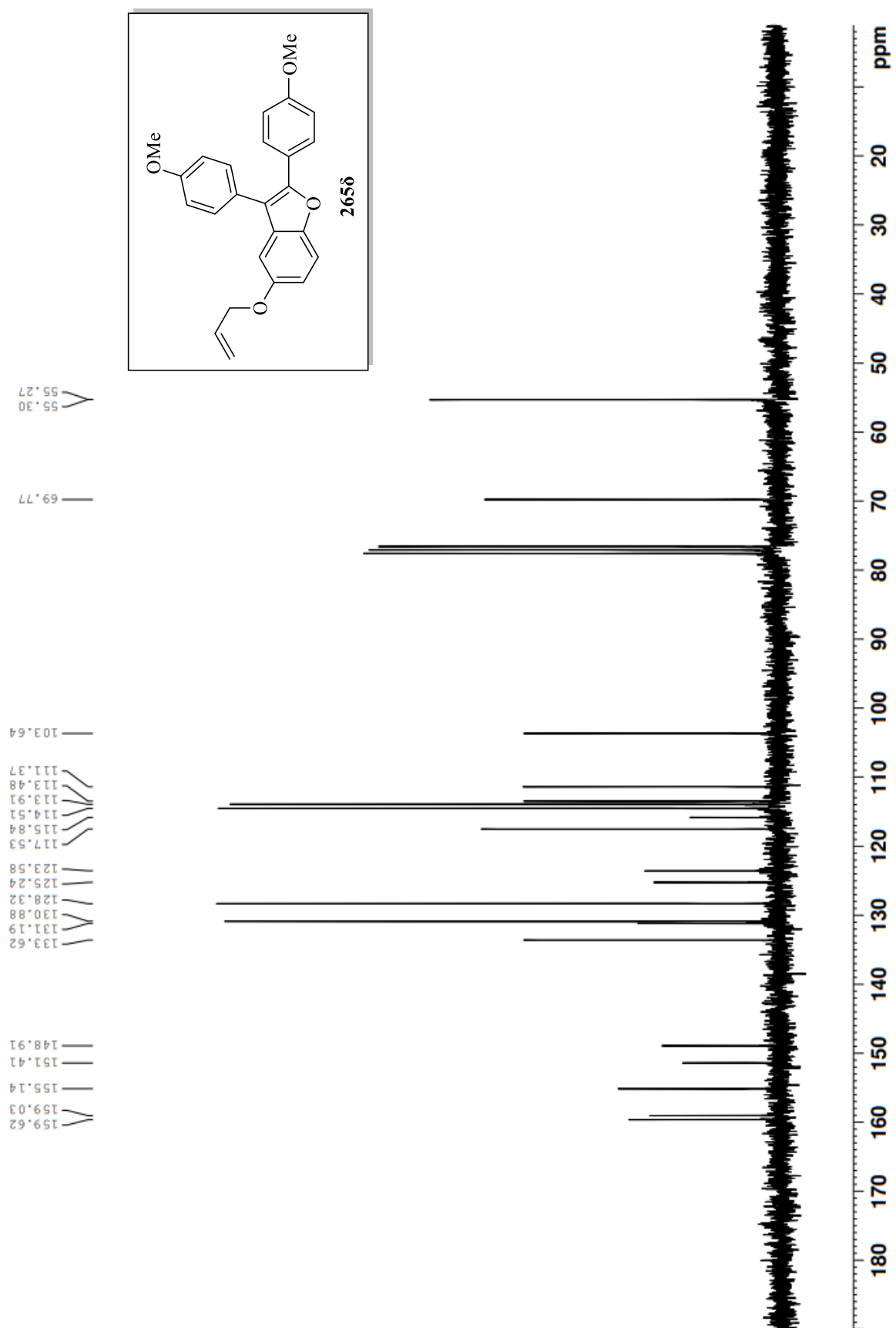


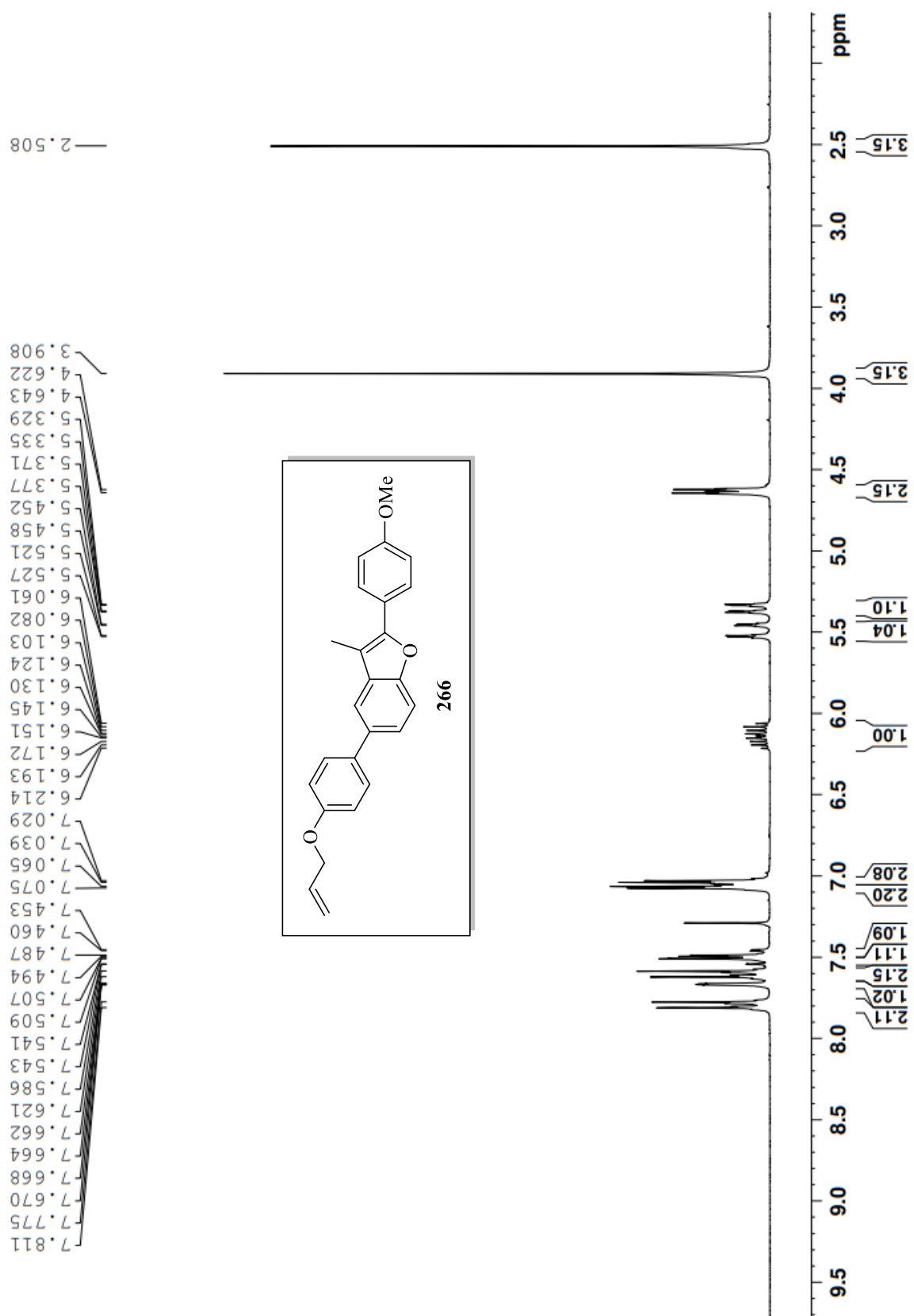


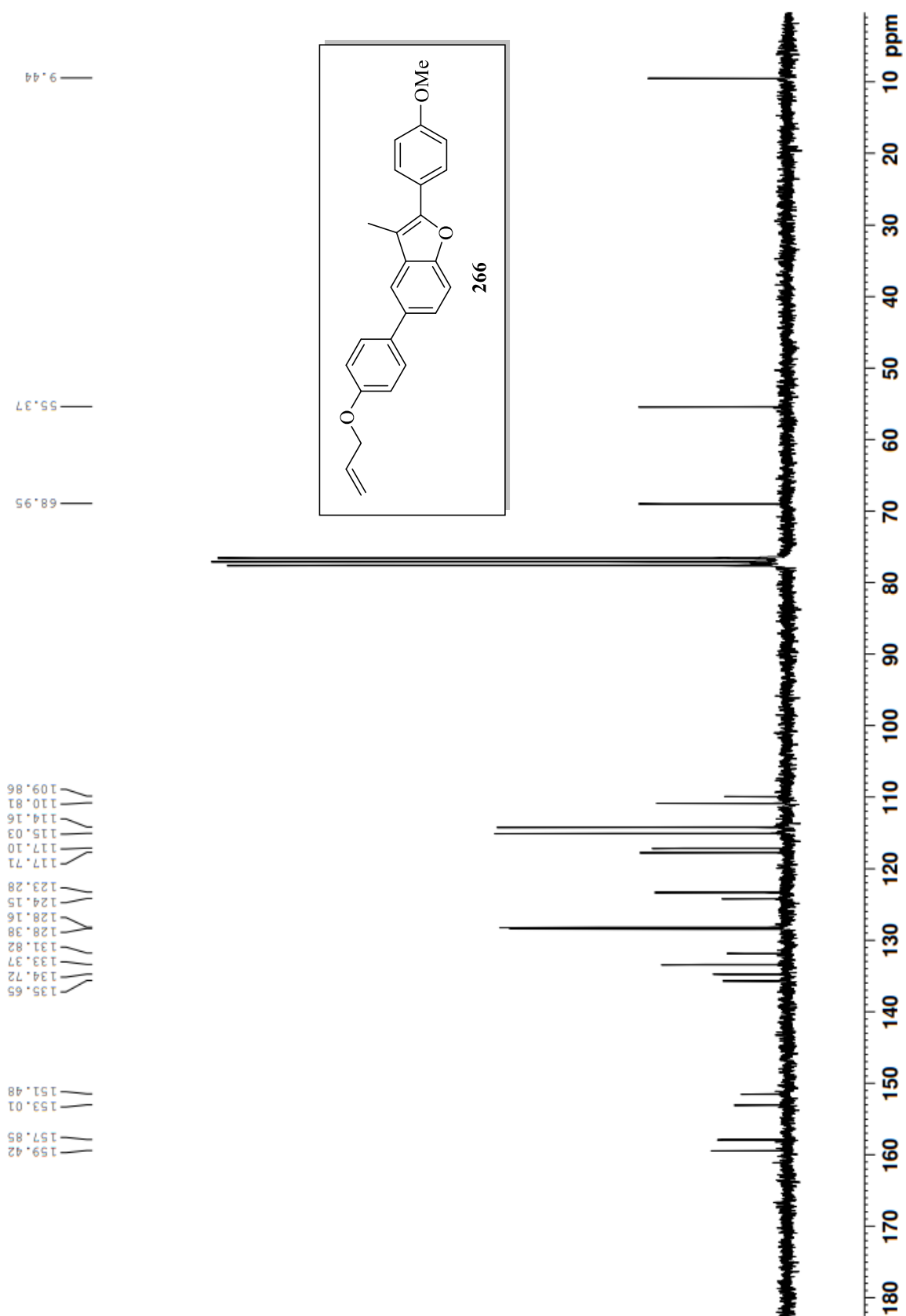


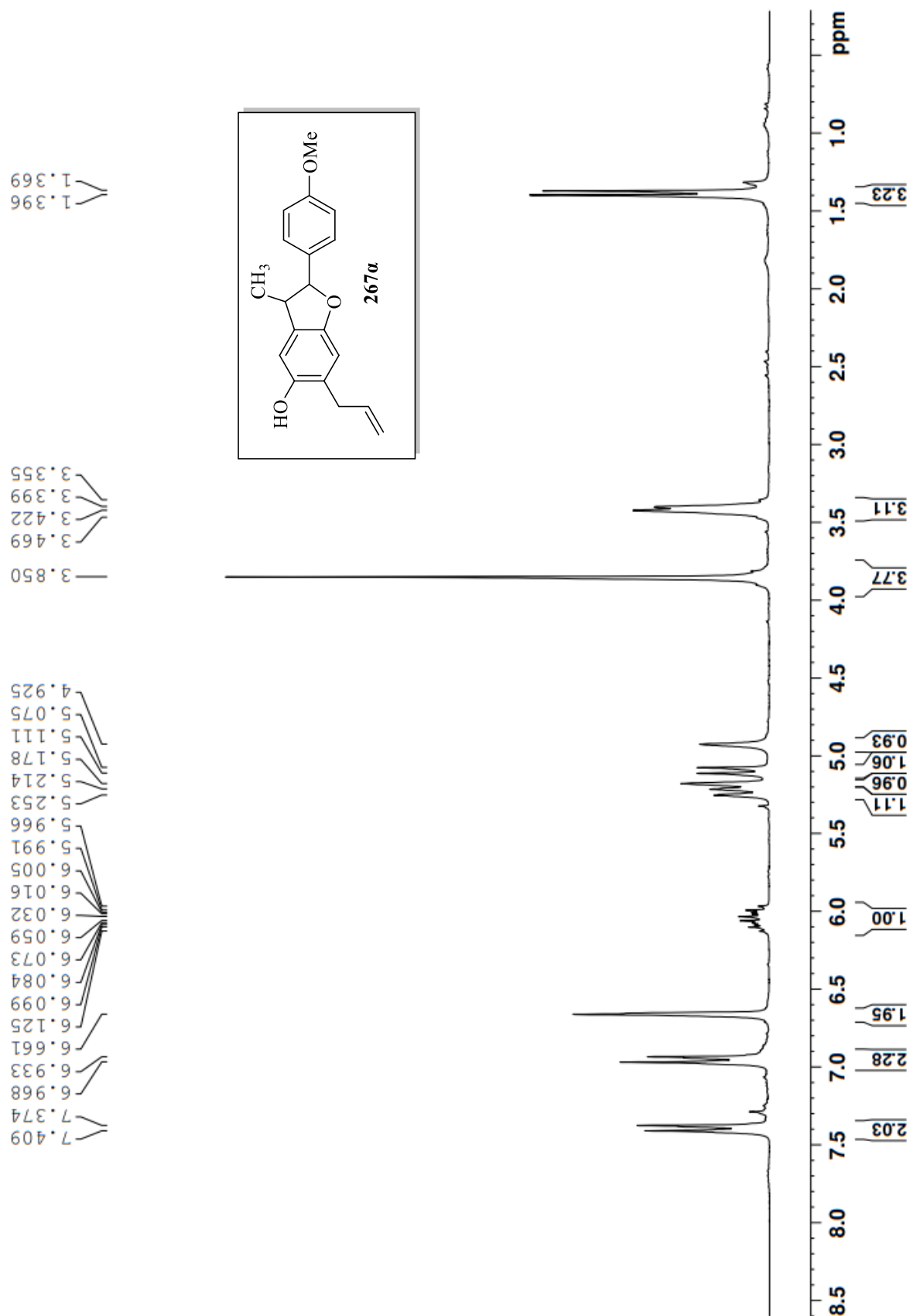


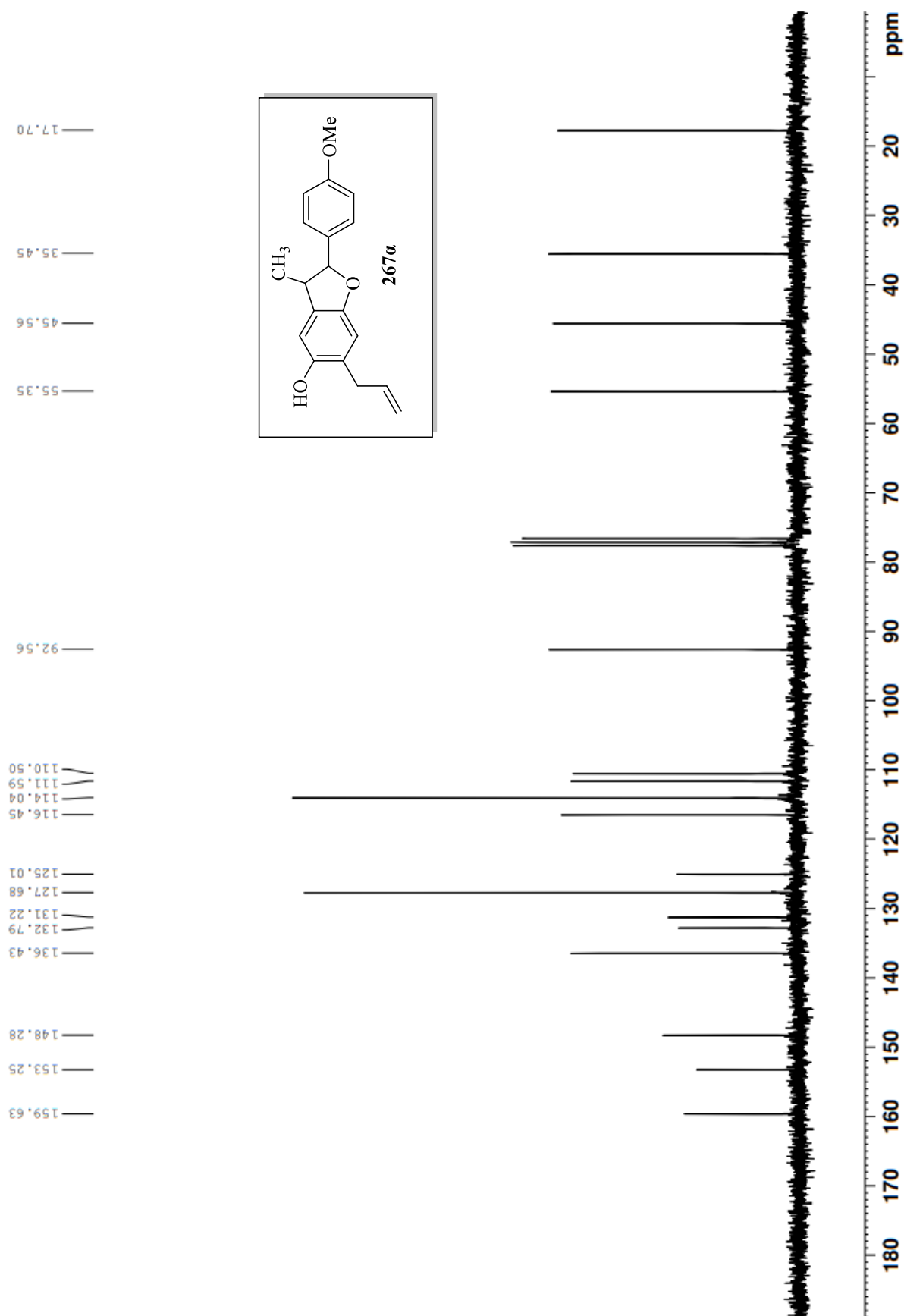




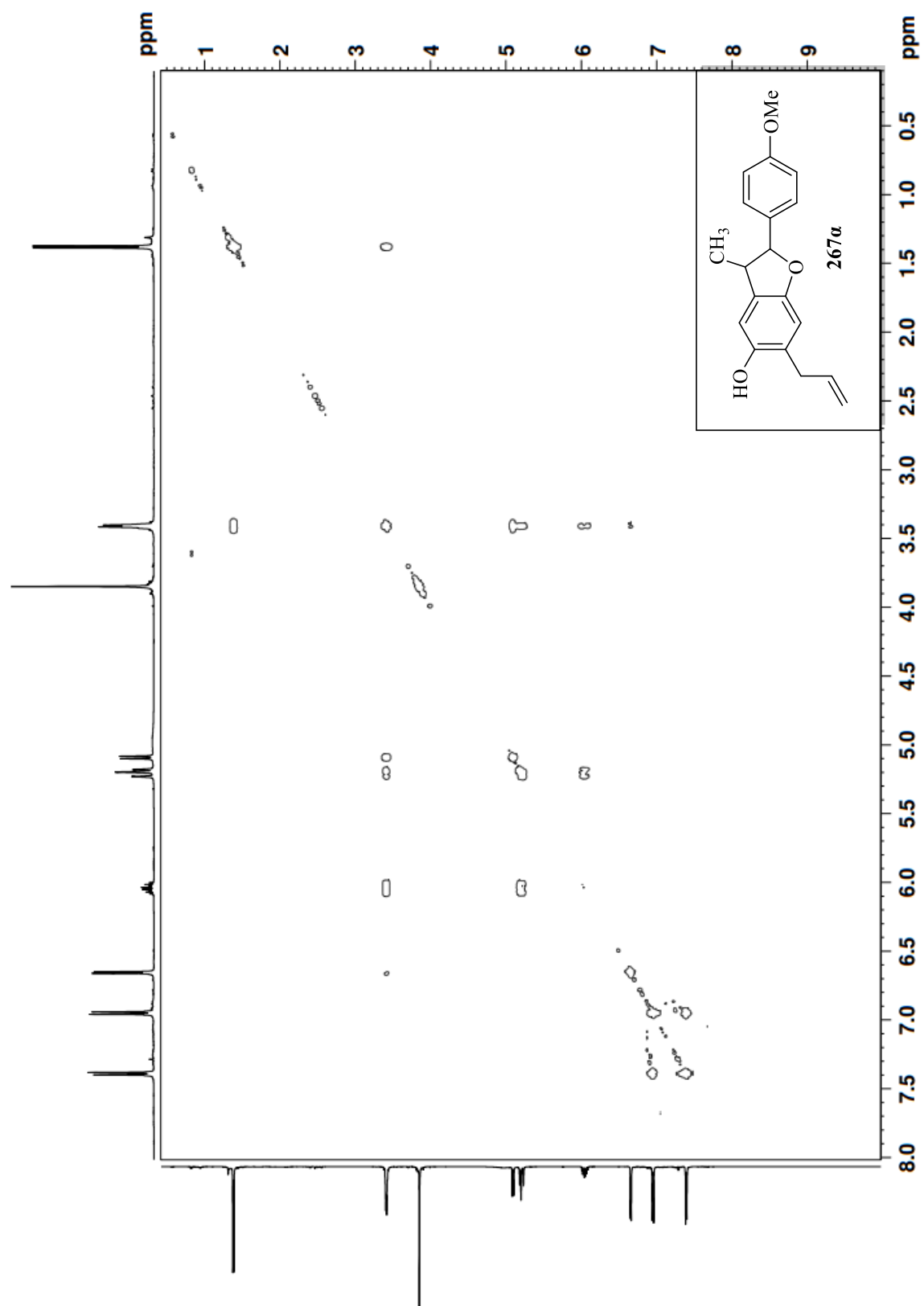




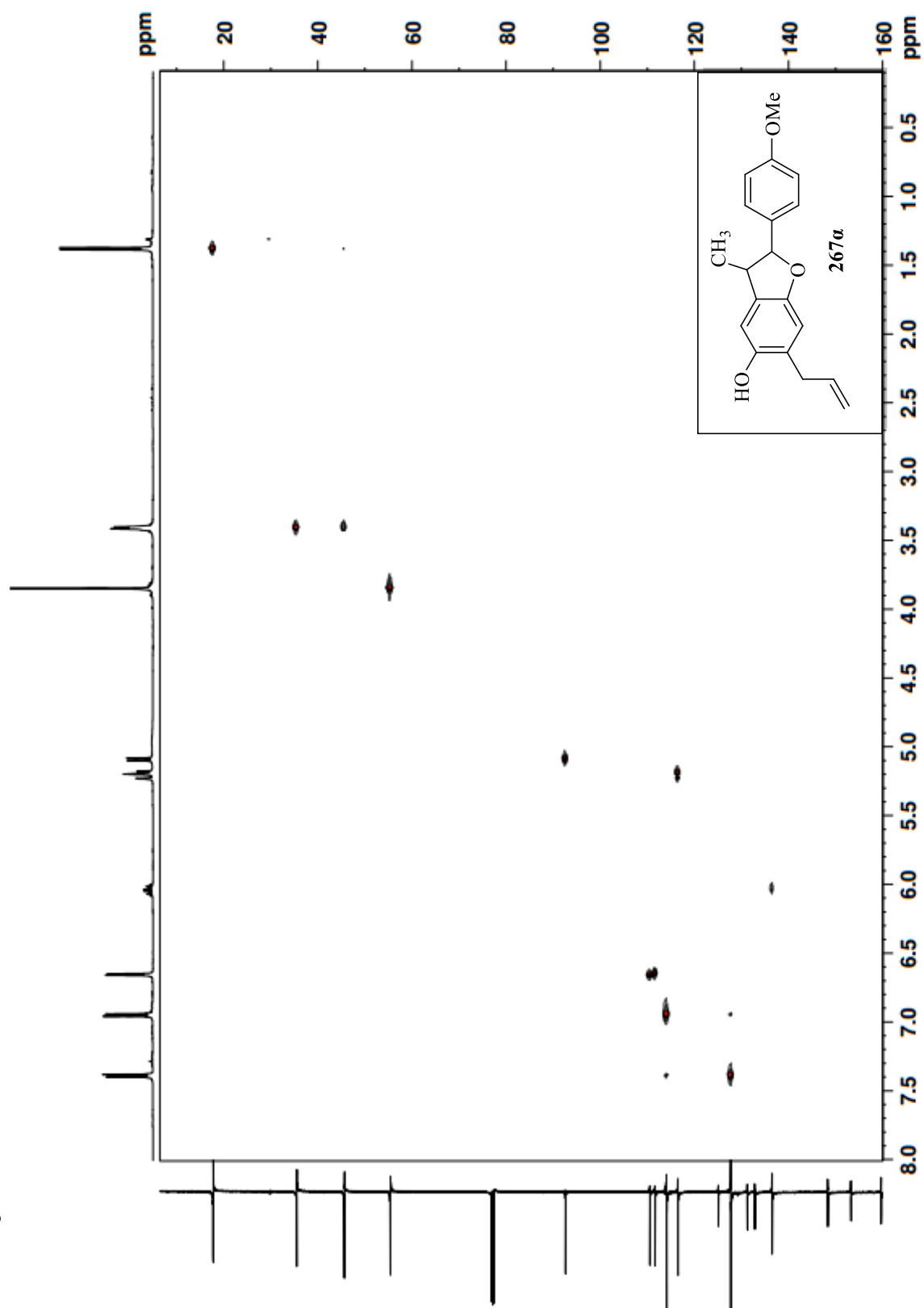




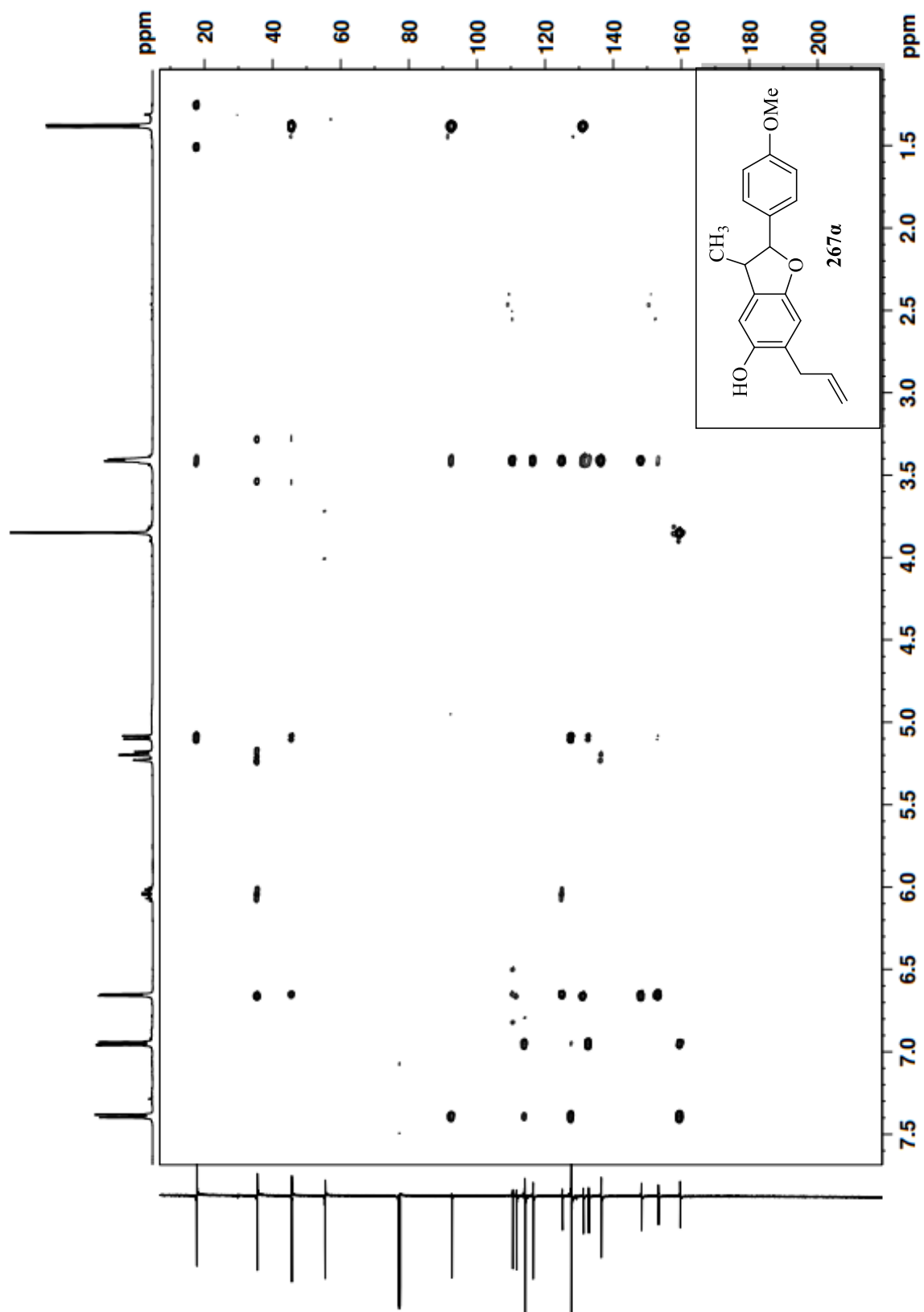
COSY

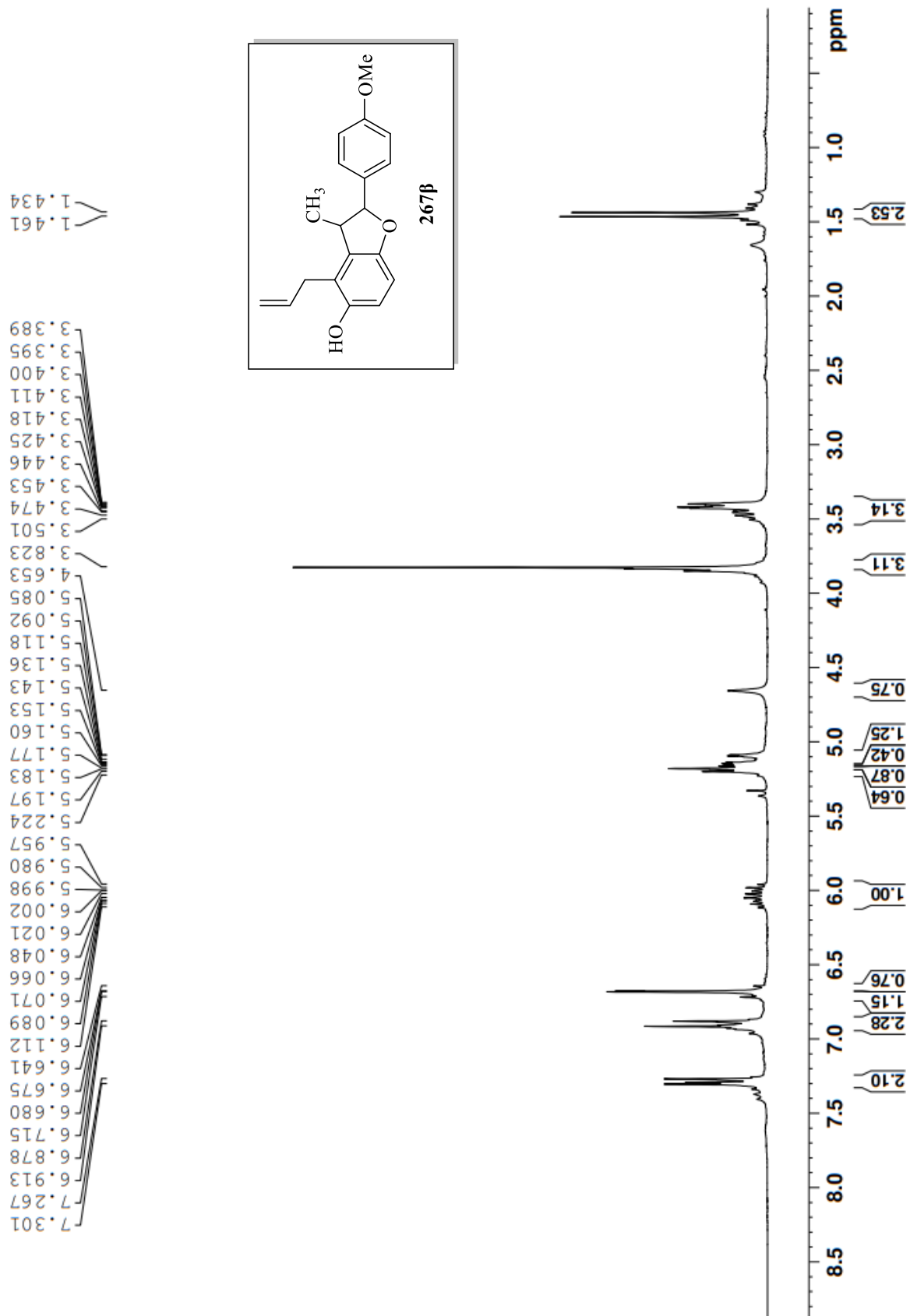


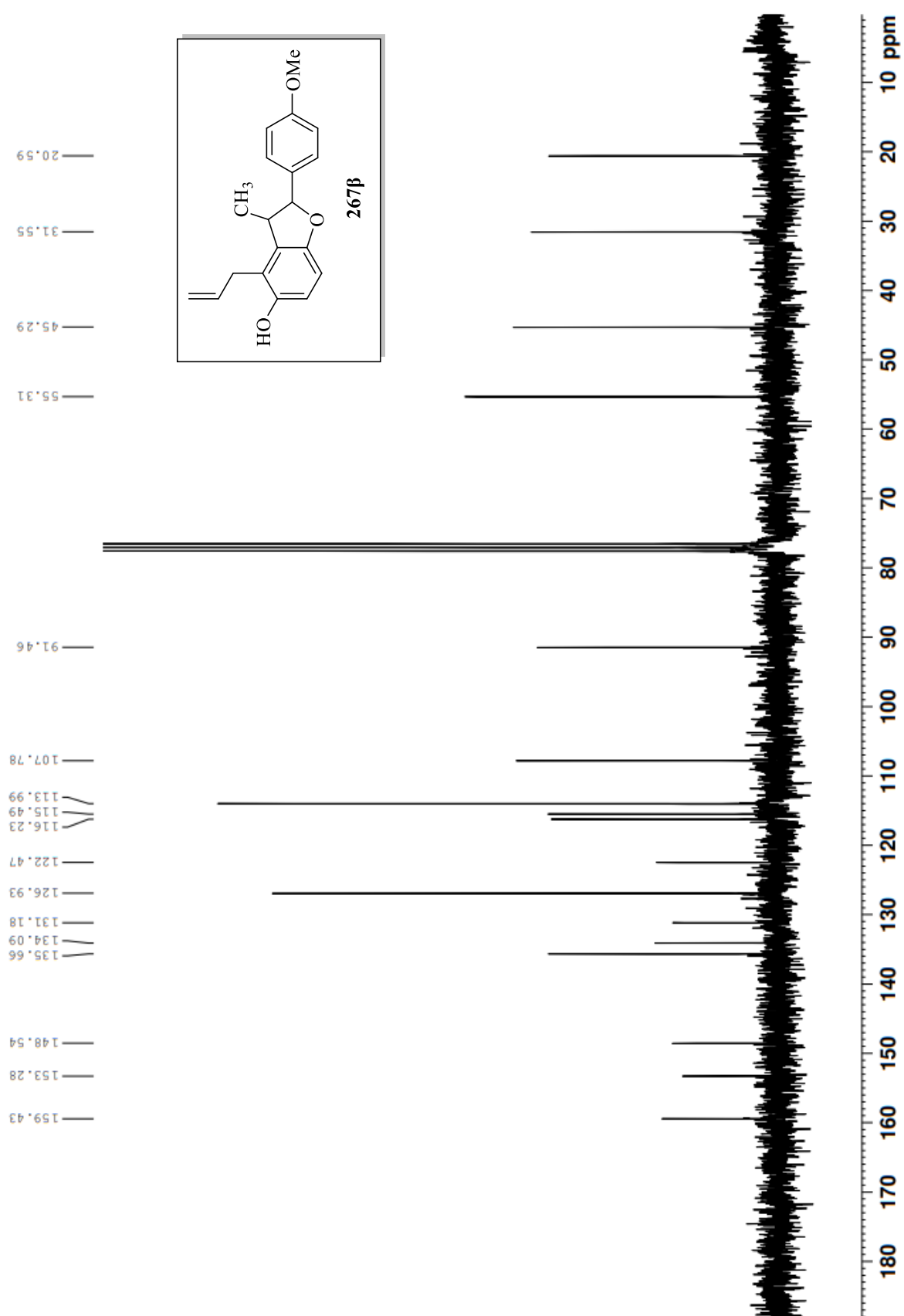
HSQC



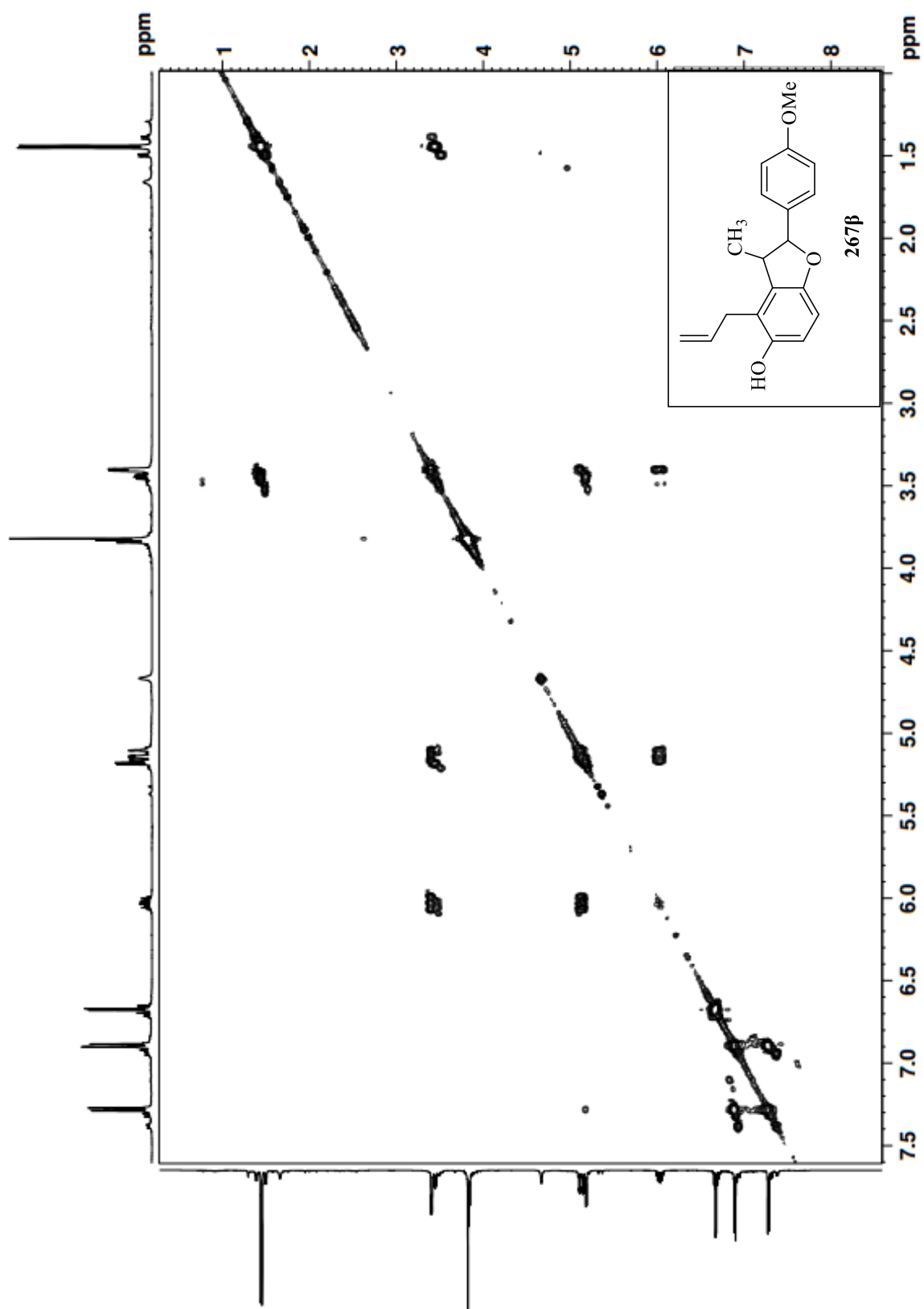
HMBC



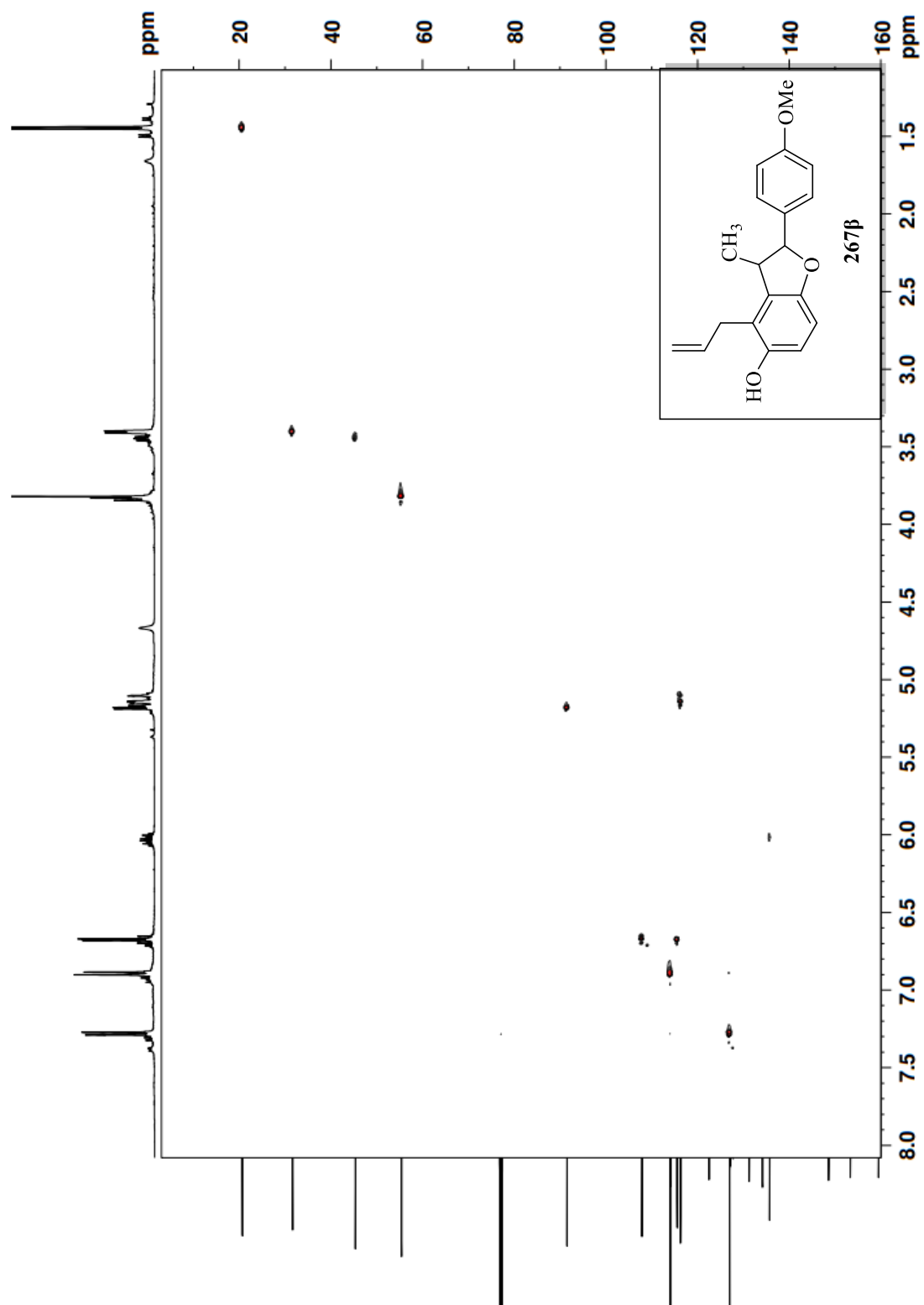




COSY



HSQC



HMBC

