



ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ
ΣΧΟΛΗ ΘΕΤΙΚΩΝ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ
ΤΜΗΜΑ ΧΗΜΕΙΑΣ

**ΣΥΝΘΕΣΗ ΔΙΥΔΡΟΦΟΥΡΑΝΙΚΩΝ ΠΑΡΑΓΩΓΩΝ ΜΕ
ΟΞΕΙΔΩΤΙΚΕΣ ΚΥΚΛΟΠΡΟΣΘΗΚΕΣ ΜΕ $Mn(OAc)_3$ Ή
ΔΙΑΜΕΣΟΥ ΥΛΙΔΙΩΝ ΤΗΣ ΠΥΡΙΔΙΝΗΣ**

ΑΛΕΚΟΥ ΧΑΡΙΣ
ΧΗΜΙΚΟΣ

ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ

ΙΩΑΝΝΙΝΑ 2024

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 03 Απρίλη 2024

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** της Χάρις Αλέκου, Χημικού, συνήλθε σε συνεδρίαση στο Τμήμα Χημείας του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων την Τετάρτη 03 Απρίλη 2024, όπου παρακολούθησε δημόσια [με χρήση του MS teams (κωδικός: ln44ewe)] την υποστήριξη της εργασίας με τίτλο **Σύνθεση Διυδροφουρανικών Παραγώγων είτε με Οξειδωτικές Κυκλοπροσθήκες Καταλυόμενες από Mn^{III} είτε Διαμέσου Υλιδίων της Πυριδίνης**. Η επιτροπή έκρινε ομόφωνα ότι η εργασία είναι πρωτότυπη, αποτελεί ουσιαστική συμβολή στην πρόοδο της Επιστήμης, και τη βαθμολογεί με **άριστα δέκα (-10-)**.

ΤΑ ΜΕΛΗ ΤΗΣ ΤΡΙΜΕΛΟΥΣ ΕΞΕΤΑΣΤΙΚΗΣ ΕΠΙΤΡΟΠΗΣ



Λάζαρος Χατζηαράπογλου

Καθηγητής



Κωνσταντίνος Σκομπρίδης

Καθηγητής



Μιχάλης Σίσκος

Καθηγητής

Περιεχόμενα

1.	Εισαγωγή	1
1.1.	Βενζοδιυδροφουράνια	1
1.2.	Βιολογική δραστηριότητα των βενζοδιυδροφουρανίων	2
1.3.	Μέθοδοι σύνθεσης 2,3-βενζοδιυδροφουρανίων	5
1.3.1.	Σχηματισμός του δεσμού O-Αλκύλιο	6
1.3.2.	Σχηματισμός του δεσμού O-Αρύλιο	9
1.3.3.	Σχηματισμός Βενζολικού δακτυλίου	12
1.3.4.	Σχηματισμός δεσμού C ₃ -Αρύλιο	13
1.3.5.	Σχηματισμός δεσμού C ₂ -C ₃	16
1.3.6.	Κυκλοποίηση δύο αντιδρώντων	19
1.3.7.	Αντιδράσεις Μετάθεσης.....	23
1.3.8.	Διαμοριακές αντιδράσεις σύνθεσης 2,3-βενζοδιυδροφουρανίων.....	24
1.3.8.1.	ortho-κινόνες και o-κινονομεθίδια	24
1.3.8.2.	para-κινόνες και p-κινονομεθίδια.....	27
1.3.9.	Ενζυματικές στρατηγικές.....	28
1.3.10.	Οξειδωτικές κυκλοποιήσεις μέσω ελεύθερων ριζών	29
1.3.10.1.	Οξικό μαγγάνιο (III)	32
1.3.10.2.	Κυκλοποίηση μέσω ελεύθερων ριζών στη σύνθεση 2,3-βενζοδιυδροφουρανίων.....	35
1.3.11.	Σύνθεση διυδροφουρανίων διαμέσου υλιδίων της πυριδίνης.....	38
2.	Συζήτηση – αποτελέσματα.....	44
2.1.	Σύνθεση 1,3-κυκλοεξανοδιονών	47
2.2.	Οξειδωτικές κυκλοποιήσεις β-δικαρβονυλικών ενώσεων με τη χρήση του Mn(OAc) ₃ ·2H ₂ O	48
2.2.1.	Σύνθεση κινναμωμικών εστέρων.....	49
2.2.2.	Αντιδράσεις 1,3-κυκλοεξανοδιονών με υποκατεστημένους κινναμωμικούς μεθυλεστέρες.....	50
2.2.3.	Αντιδράσεις υποκατεστημένων 1,3-κυκλοεξανοδιονών με κινναμωμικούς μεθυλεστέρες.....	54
2.3.	Σύνθεση <i>trans</i> -2,3-διυδροφουρανίων διαμέσου υλιδίου της πυριδίνης.....	56
2.3.1.	Αντιδράσεις των φαινακυλοβρωμιδίων 197 με 1,3-κυκλοεξανοδιόνες και υποκατεστημένες βενζαλδεΐδες.....	57
2.3.2.	Αντιδράσεις π-νιτροβενζυλοβρωμιδίου με 1,3-κυκλοεξανοδιόνες και υποκατεστημένες βενζαλδεΐδες	61

2.3.3.	Αντιδράσεις του βρωμοξικού μεθυλεστέρα με 1,3-κυκλοεξανοδιόνες και υποκατεστημένες βενζαλδεΐδες	64
2.4.	Αρωματοποιήσεις διυδροφουρανικών παραγώγων	67
2.4.1.	Αρωματοποιήσεις διυδροφουρανικών παραγώγων παρουσία CuBr ₂	68
2.4.1.2.	Βρωμίωση βενζοδιυδροφουρανικών παραγώγων παρουσία CuBr ₂	74
2.4.2.	Αρωματοποιήσεις διυδροφουρανικών παραγώγων παρουσία CuCl ₂	75
2.4.3.	Αρωματοποίηση φουρανικού δακτυλίου των βενζοδιυδροφουρανικών παραγώγων	78
3.	Πειραματικό μέρος.....	81
3.1.	Συσκευές και όργανα.....	81
3.2.	Παρασκευή πρώτων υλών.....	82
3.2.1.	Παρασκευή των κινναμωμικών μεθυλεστέρων	82
3.3.	Σύνθεση διυδροφουρανίων	83
3.3.1.	Αντιδράσεις 1,3-κυκλοεξανοδιονών με υποκατεστημένους κινναμωμικούς μεθυλεστέρες	83
3.3.2.	Αντιδράσεις υποκατεστημένων 1,3-κυκλοεξανοδιονών με κινναμωμικούς μεθυλεστέρες	87
3.3.3.	Αντιδράσεις φαινακυλοβρωμιδίου και π-μεθοξυφαινακυλοβρωμιδίου με 1,3-κυκλοεξανοδιόνες και υποκατεστημένες βενζαλδεΐδες	88
3.3.4.	Αντιδράσεις π-νιτροβενζυλοβρωμιδίου με 1,3-κυκλοεξανοδιόνες και υποκατεστημένες βενζαλδεΐδες	98
3.3.5.	Αντιδράσεις βρωμοξικού μεθυλεστέρα με 1,3-κυκλοεξανοδιόνες και υποκατεστημένες βενζαλδεΐδες	102
3.4.	Αρωματοποιήσεις διυδροφουρανίων	107
3.4.1.	Αρωματοποιήσεις διυδροφουρανικών παραγώγων με CuBr ₂	107
3.4.2.	Αρωματοποιήσεις διυδροφουρανικών παραγώγων με CuCl ₂	118
3.4.3.	Αρωματοποίηση φουρανικού δακτυλίου των βενζοδιυδροφουρανικών παραγώγων	127
4.	Περίληψη	130
	Βιβλιογραφία	134
	Παράρτημα	144

ΠΡΟΛΟΓΟΣ

Κύριος σκοπός της παρούσας μεταπτυχιακής διατριβής είναι η μελέτη της σύνθεσης των 2,3-διυδροφουρανίων μέσω οξειδωτικής κυκλοπροσθήκης β-δικαρβονυλικών ενώσεων, επαγόμενων από $\text{Mn}(\text{OAc})_3$, καθώς και εναλλακτικά διαμέσου υλιδίου της πυριδίνης. Επίσης, μελετάται η περαιτέρω μετατροπή τους σε αρωματοποιημένα παράγωγα από άλατα δισθενούς χαλκού.

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

Θα ήθελα να ευχαριστήσω μέσα από τα βάθη της καρδιάς μου τον επιβλέποντα καθηγητή μου, Κύριο Χατζηαράπογλου Λάζαρο για την πολύτιμη βοήθεια και καθοδήγηση που μου πρόσφερε αυτά τα χρόνια και την άριστη συνεργασία που υπήρξε.

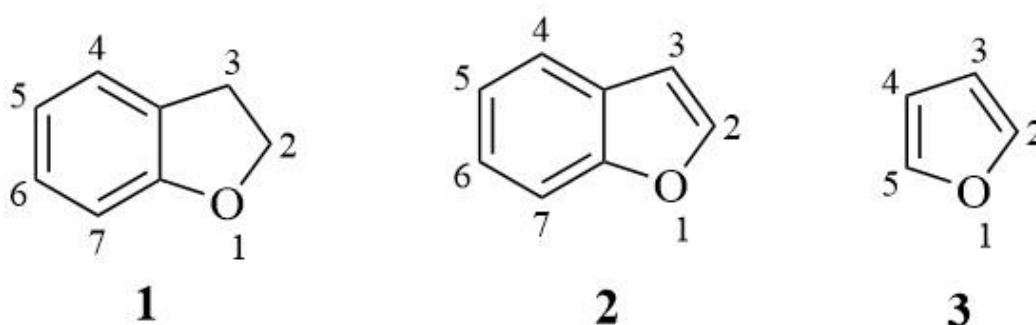
Ευχαριστώ, επίσης, θερμά τα υπόλοιπα μέλη της τριμελούς συμβουλευτικής επιτροπής, Κύριο Σκομπρίδη Κωνσταντίνο και Κύριο Σίσκο Μιχάλη για τις πολύτιμες συμβουλές και τις υποδείξεις τους.

Η παρούσα εργασία αφιερώνεται με πολύ αγάπη στην οικογένειά μου για την αμέριστη βοήθειά τους όλα αυτά τα χρόνια, αλλά και σε όλους μου τους φίλους για την υποστήριξη που μου παρείχαν και την υπομονή τους.

1. Εισαγωγή

1.1. Βενζοδιυδροφουράνια

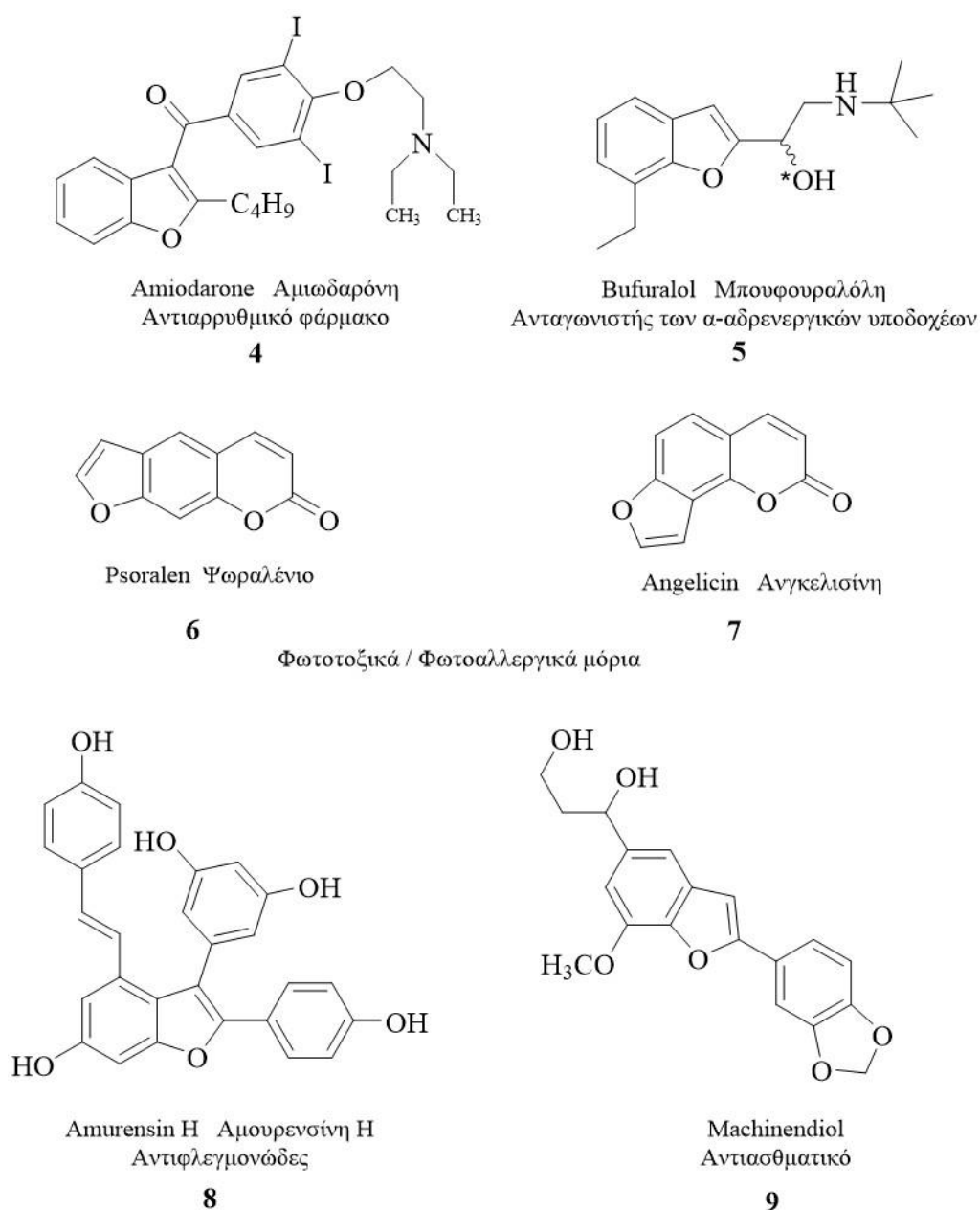
Τα 2,3-βενζοδιυδροφουράνια **1** είναι οργανικές ενώσεις που ανήκουν στην κατηγορία των ετεροκυκλικών ενώσεων. Είναι παράγωγα των βενζοφουρανίων **2**, τα οποία είναι δικυκλικές ενώσεις αποτελούμενες από έναν φουρανικό δακτύλιο **3** ενωμένο με ένα βενζολικό δακτύλιο (Εικόνα 1). Το όνομά τους υποδηλώνει ότι έχουν δύο παραπάνω άτομα υδρογόνου από ότι έχουν τα βενζοφουράνια, καθιστώντας τα μερικά κορεσμένο σύστημα. Σε αντίθεση με τα βενζοφουράνια, που είναι αρωματικά επίπεδα μόρια, ο διυδροφουρανικός σκελετός φέρει δύο χειρόμορφα κέντρα, τα οποία κατευθύνουν τους υποκαταστάτες έξω από τον βενζοφουρανικό δακτύλιο.^{1,2} Τα βενζοφουράνια και τα παράγωγα του, παρουσιάζουν ιδιαίτερο ενδιαφέρον για τους χημικούς εξαιτίας της μοναδικής τους δραστηριότητας. Μπορούν να υποστούν ποικίλες μετατροπές, όπως αντιδράσεις διάνοιξης δακτυλίου και υδρογόνωσης, που οδηγούν στον σχηματισμό νέων δομών, οι οποίες βρίσκουν εφαρμογή στην φαρμακευτική, στην αγροχημεία και στην οργανική σύνθεση.^{3,4}



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

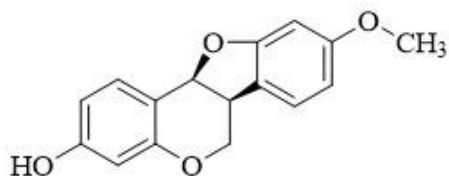
1.2. Βιολογική δραστικότητα των βενζοδιυδροφουρανίων

Τα βενζοφουράνια και τα υποκατεστημένα 2,3-βενζοδιυδροφουράνια αποτελούν μία βασική δομική μονάδα και απαντώνται σε πολλά προϊόντα, φυσικά και συνθετικά, παρουσιάζοντας ενδιαφέρουσα βιολογική δραστικότητα. Τα πρώτα εμφανίζουν αντιβακτηριδιακή, αντιμικροβιακή, αντικαρκινική, αντισπασμωδική, αντιδιαβητική δράση και άλλες (Εικόνα 2)⁵⁻⁷.



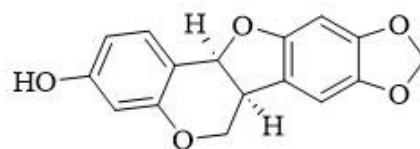
Εικόνα 2: Φυσικά και συνθετικά προϊόντα που περιέχουν τον βενζοφουρανικό δακτύλιο

Παρόμοια τα 2,3-βενζοδιυδροφουράνια εμφανίζουν αντιοξειδωτική, αντιϊκή, αντιφλεγμονώδη, αντι-HIV, υποτασική δράση καθώς και άλλες (Εικόνα 3)⁸⁻¹⁰.



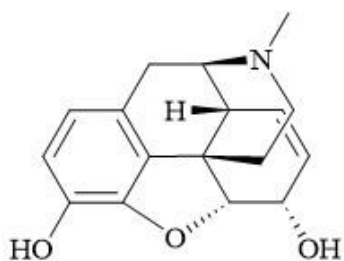
Medicarpin Μεντικαρπίνη
Κυτταροτοξικό

10



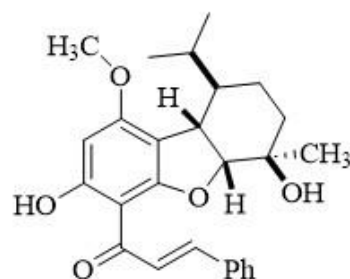
Maackiain
Αντιμυκητιακός παράγοντας

11



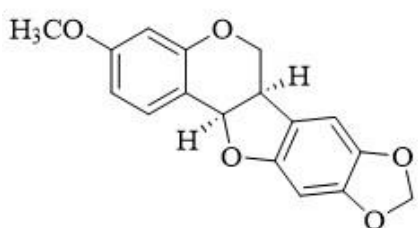
Morphine Μορφίνη
Ψυχοδραστικό φάρμακο

12



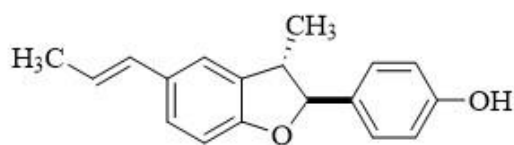
(-)-Linderol A (-)-Αιντερόλη Α
Αναστολέας της βιοσύνθεσης της
μελανίνης

13



Pterocarpin Πτεροκαρπίνιο
Ηπατοπροστατευτικό

14



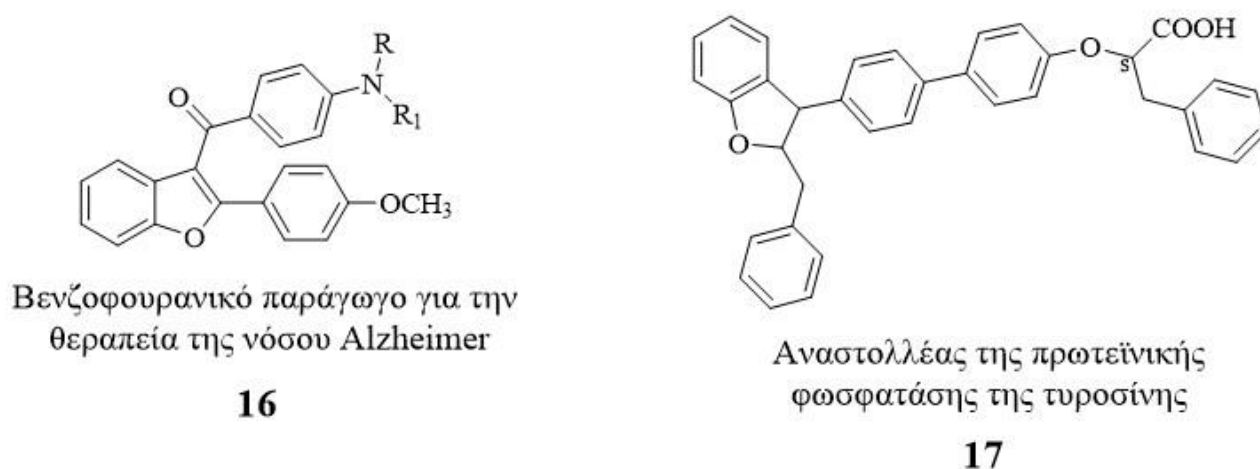
(+)-Canocarpin (+)-Κανοκαρπάνιο
Αντιφλεγμονώδες

15

Εικόνα 3: Φυσικά και συνθετικά 2,3-βενζοδιυδροφουράνια

Τα περισσότερα 2,3-βενζοδιυδροφουράνια βρίσκονται στην *trans* διαμόρφωση στους C₂ και C₃ άνθρακες μιας και αποτελεί τη θερμοδυναμικά σταθερότερη μορφή. Ωστόσο, έχει βρεθεί ότι και η *cis* διαμόρφωση απαντάται, αλλά πολύ πιο σπάνια.¹¹

Τα φυσικά προϊόντα που περιέχουν δομικές μονάδες βενζοφουρανίου απομονώνονται κυρίως από τα *Krameria ramosissima*, *Machilus glaucescens*, *Ophryosporus lorentzii*, *Ophryosporus charua* και *Zanthoxylum ailanthoidol*. Αυτές οι ενώσεις διαθέτουν εξαιρετικά δομικά χαρακτηριστικά και σπουδαίες φαρμακευτικές και βιολογικές δράσεις, και για αυτό το λόγο αποτελούν ιδιαίτερα σημαντικές δομές στην εύρεση νέων φαρμάκων.¹² Στις μέρες μας, πολλά βενζοφουράνια συνταγογραφούνται για την θεραπεία της νόσου του Alzheimer.¹³ Έχει, επίσης, βρεθεί και παρατηρηθεί ότι λειτουργούν ως αναστολείς της πρωτεϊνικής φωσφατάσης της τυροσίνης (Εικόνα 4)¹⁴.



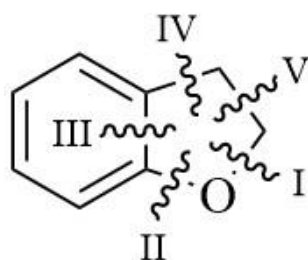
Εικόνα 4: Χρήση των βενζοφουρανίων στην ιατρική

Έτσι, οι ενώσεις των βενζοφουρανίων καθώς και των παράγωγών τους αναμένεται να αποτελέσουν ακόμα σημαντικότερο ρόλο στην φαρμακευτική, στην ιατρική και στην θεραπεία πολυπαραγοντικών νόσων. Καθώς οι πληροφορίες και οι γνώσεις για τα βενζοφουράνια πληθαίνουν και οι μέθοδοι σύνθεσης βελτιώνονται, οι δυνατότητες τους ως λειτουργικά μόρια θα

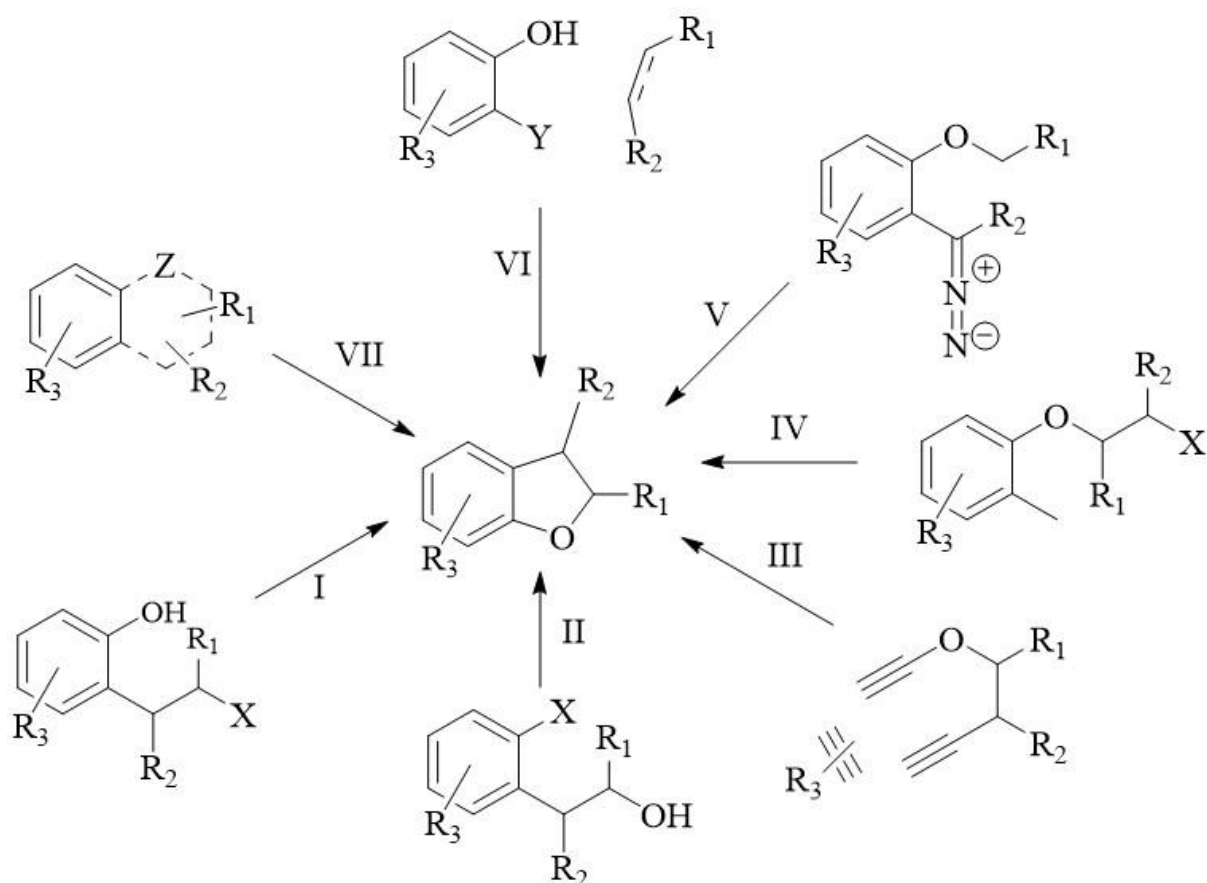
επεκτείνονται όλο και περισσότερο σε όλους τους τομείς. Ωστόσο, είναι σημαντικό να συνεχίσουν να διεξάγονται μελέτες και κλινικές δοκιμές, για να διερευνηθεί πλήρως η ασφάλεια, η αποτελεσματικότητα και οι πιθανές παρενέργειές τους.¹⁵

1.3. Μέθοδοι σύνθεσης 2,3-βενζοδιυδροφουρανίων

Λόγω των πολυπληθών και σημαντικών ιδιοτήτων των 2,3-βενζοδιυδροφουρανίων, οι μέθοδοι σύνθεσής τους μελετήθηκαν εκτενώς. Η πρώτη σύνθεση χρονολογείται το 1892¹⁶ και από τότε διάφοροι τρόποι έχουν εφαρμοστεί για την παρασκευή τους. Οι τεχνικές που χρησιμοποιήθηκαν στις αρχές του περασμένου αιώνα δεν φαίνεται να είναι αποτελεσματικές, αφού δεν παρουσίασαν σημαντικές αποδόσεις ή εκλεκτικότητα. Ωστόσο, αξίζει να σημειωθεί ότι πολλές από τις βασικές αρχές αυτής της παλιάς χημείας παρατηρούνται ακόμα στις πρόσφατες μεθόδους που χρησιμοποιούνται πλέον στη σύνθεση των 2,3-βενζοδιυδροφουρανίων. Εδώ και αρκετές δεκαετίες, ποικίλες συνθετικές στρατηγικές έχουν προταθεί για τη σύνθεσή τους. Οι περισσότερες αφορούν ενδομοριακές αντιδράσεις μέσω σχηματισμού δεσμού Ο-Αλκύλιο, Ο-Αρύλιο, C₂-C₃ ή Αρύλιο-C₃. Διαμοριακές αντιδράσεις ή απευθείας κατασκευή του αρωματικού δακτυλίου, είναι τρόποι σύνθεσης που σπανίως χρησιμοποιούνται.^{17,18} Τέλος, έχουν μελετηθεί και πιο περίπλοκες στρατηγικές που περιλαμβάνουν είτε τον σχηματισμό δύο ή περισσότερων δεσμών σε μία αντίδραση, είτε την αναδιάταξη ενός υπάρχοντος συστήματος δακτυλίου (Σχήμα 1).



- I: Σχηματισμός Δεσμού O-Αλκύλιο
 II: Σχηματισμός Δεσμού O-Αρύλιο
 III: Σχηματισμός Βενζολικού Δακτυλίου
 IV: Σχηματισμός Δεσμού C₃-Αρύλιο
 V: Σχηματισμός Δεσμού C₂-C₃
 VI: Κυκλοποίηση δύο αντιδρώντων
 VII: Αντιδράσεις μετάθεσης

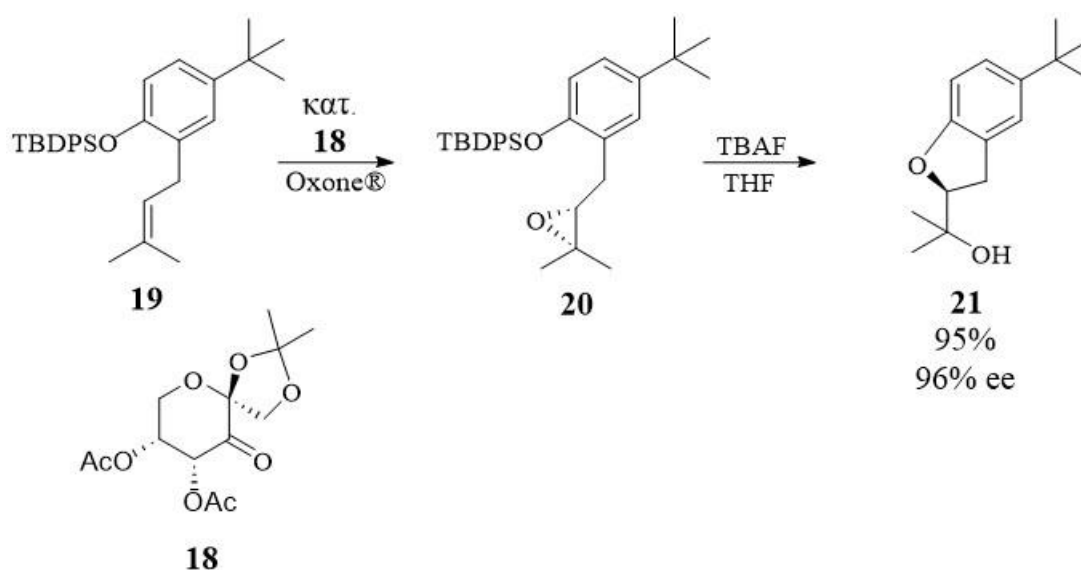


Σχήμα 1: Μέθοδοι Σύνθεσης Βενζοδιυδροφουρανίων

1.3.1. Σχηματισμός του δεσμού O-Αλκύλιο

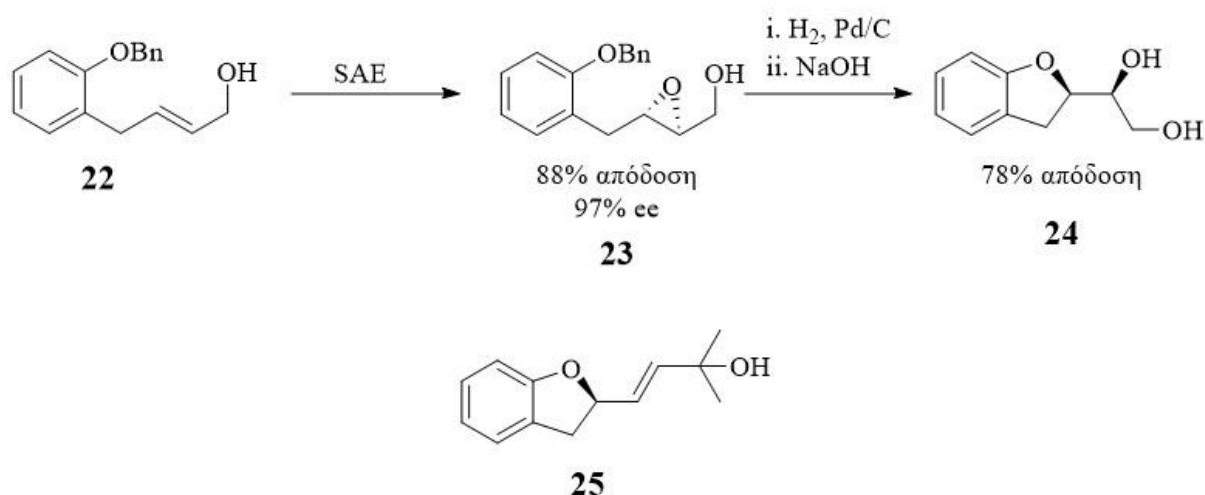
Η ενδομοριακή αλκυλίωση μιας φαινόλης είναι μια παραδοσιακή μέθοδος για την παρασκευή βενζοδιυδροφουρανίων και εξακολουθεί να παρουσιάζει μεγάλο ενδιαφέρον καθώς παρέχει εύκολη πρόσβαση σε σημαντικές πρόδρομες ουσίες. Δεδομένου ότι πολλά φυσικά προϊόντα περιέχουν μία υδροξυάλκυλο-

ομάδα ενωμένη στον C₂ του αρωματικού δακτυλίου, η διάνοιξη του δακτυλίου ενός εποξειδίου είναι μια χρήσιμη και πρακτική μέθοδος που μελετάται αρκετά τα τελευταία χρόνια για την σύνθεση των βενζοδιυδροφουρανίων. Για παράδειγμα, η χειρόμορφη κετόνη **18**, χρησιμοποιείται για το σχηματισμό του εποξειδίου **19**, που με διάνοιξη του δακτυλίου δίνει τα αντίστοιχα παράγωγα βενζοδιυδροφουρανίων **21**, σε εξαιρετικές αποδόσεις και υψηλή στερεοεκλεκτικότητα, έπειτα από την αποπροστασία της φαινόλης με TBAF (Σχήμα 2)¹⁹.



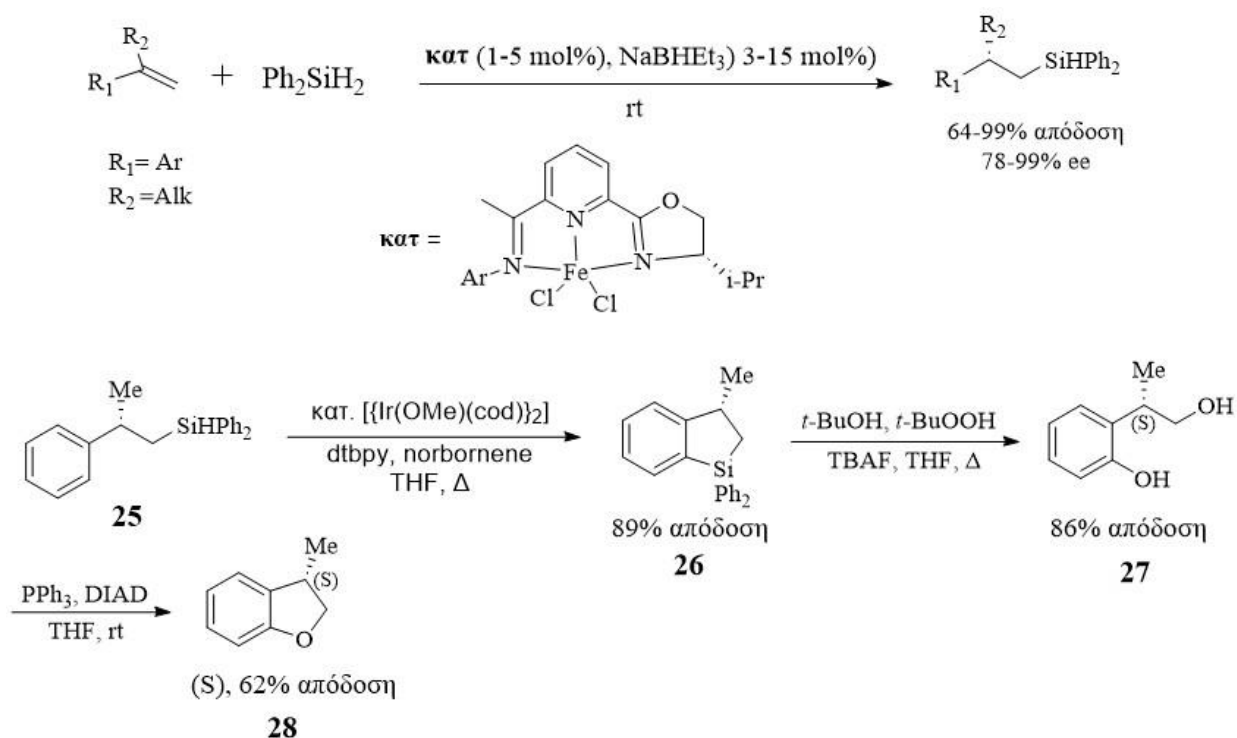
Σχήμα 2: Εναντιοεκλεκτική σύνθεση βενζοδιυδροφουρανίων μέσω διάνοιξης δακτυλίου εποξειδίου

Με παρόμοιο τρόπο, η ασύμμετρη εποξείδωση Sharpless αλλυλικών αλκοολών όπως η **22**, δίνει εναντιοεκλεκτικά τα εποξείδια **23**. Με την αποπροστασία της φαινόλης και την ακόλουθη κυκλοποίηση με χρήση κάποιας βάσης λαμβάνεται η χειρόμορφη διόλη **24** σε καλή απόδοση.²⁰ Η μέθοδος αυτή χρησιμοποιείται για το σχηματισμό των δομών **25** των ηλιαννουολών G και H, ουσιών που απαντώνται στα ηλιοτρόπια (Σχήμα 3)²¹.



Σχήμα 3: Εναντιοεκλεκτική σύνθεση βενζοδιυδροφουρανίων μέσω ασύμμετρης εποξειδωσης Sharpless

Η εισαγωγή μιας υδροξυλομάδας στην Ο-αλκυλο αλυσίδα μιας φαινόλης, είναι μια συνηθισμένη μέθοδος που χρησιμοποιείται στην παρασκευή βενζοδιυδροφουρανίων, εκμεταλλευόμενοι την στερεοειδική τύπου Mitsunobu κυκλοαφυδάτωση. Το 2015, ο Lu και οι συνεργάτες του χρησιμοποίησαν τα οργανοσιλάνια σαν ενδιάμεσα για την εναντιοεκλεκτική σύνθεση υποκατεστημένων βενζοδιυδροφουρανίων, πιο συγκεκριμένα 3-μέθυλο παραγώγων.²² Χειρόμορφα οργανοσιλάνια λαμβάνονται με anti-Markovnikov υδροσυλιλίωση από 1,1-διυποκατεστημένα αρυλαλκένια χρησιμοποιώντας ιμινοπυριδίνη-οξαζολίνη ως υποκαταστάτη. Το κυκλικό σιλάνιο **25** υποβλήθηκε σε οξειδωτική υδρόλυση και έδωσε την (*S*)-2-(2-υδροξυ-1-μεθυλαιθυλο)φαινόλη **27** με 86% απόδοση. Τέλος, μία τύπου Mitsunobu κυκλοαφυδάτωση έλαβε χώρα δίνοντας το (*S*)-(+)-3-μέθυλο-βενζοδιυδροφουράνιο **28** με 62% απόδοση (Σχήμα 4)².

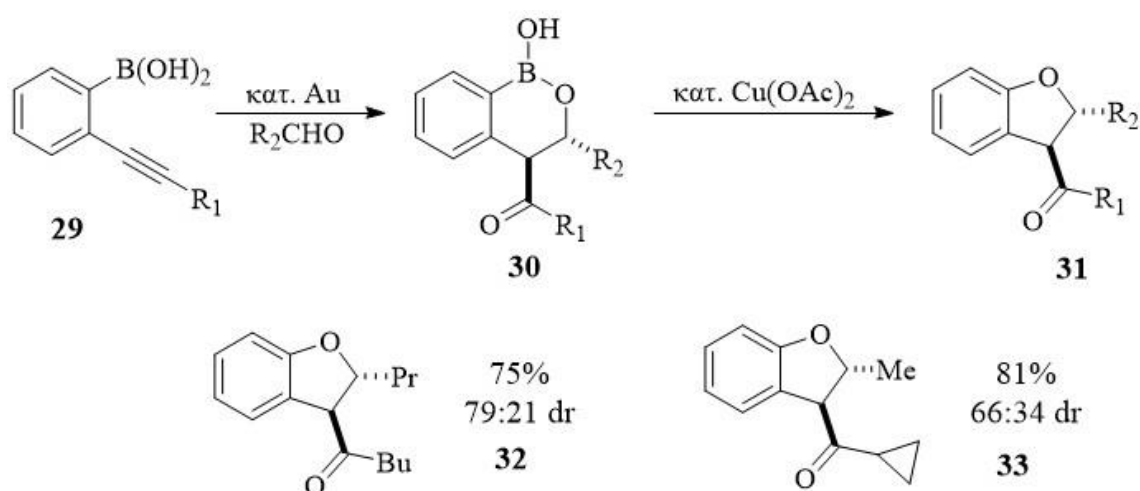


Σχήμα 4: Εναντιοεκλεκτική σύνθεση υποκατεστημένου βενζοδιυδροφουρανίου από οργανοσιλάνια

1.3.2. Σχηματισμός του δεσμού O-Αρύλιο

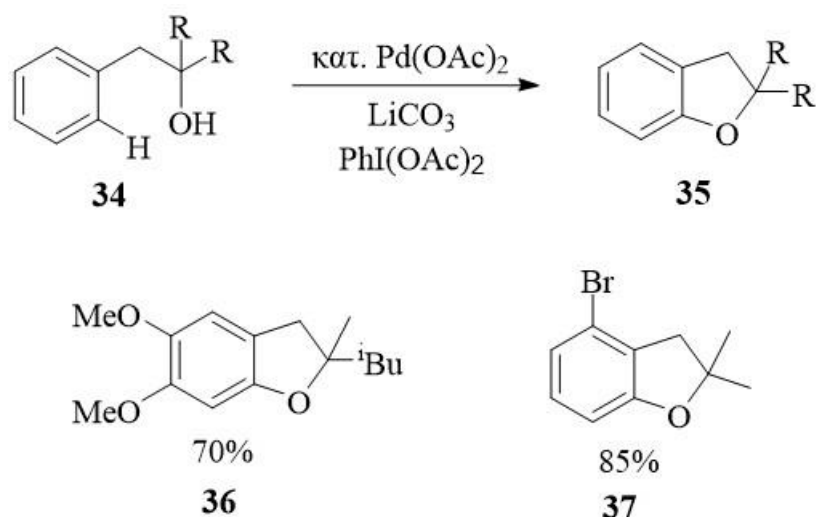
Ένας άλλος αποτελεσματικός τρόπος σύνθεσης βενζοδιυδροφουρανίων, που προτάθηκε πριν από αρκετά χρόνια, είναι η ενδομοριακή σύζευξη μιας αλειφατικής αλκοόλης και ενός αρυλαλογονιδίου με την βοήθεια ενός καταλύτη Pd ή Cu²³⁻²⁵. Παραδόξως, δεν έχει σημειωθεί ουσιαστική πρόοδος σε αυτή τη μέθοδο, παρότι παρατηρείται μεγάλο ενδιαφέρον για τον σχηματισμό δεσμού μεταξύ αρυλίου και ετεροατόμου μέσω καταλυτών. Πρόσφατα μελετήθηκε μια ασυνήθιστη προσέγγιση στην μέθοδο σύνθεσης των βενζοδιυδροφουρανίων μέσω μιας ενδομοριακής καταλυτικής αντίδρασης σύζευξης Chan-Lam (Σχήμα 5)²⁶. Τα ο-αλκυνοβενζοβορονικά οξέα **29** υφίστανται μία ενολοποίηση μέσω Au-καταλύτη και έπειτα μία αλδολική αντίδραση, δίνοντας κυκλικά άλατα βορίου **30**. Οι ενώσεις αυτές μπορούν στη συνέχεια να μετατραπούν στο αντίστοιχο 2,3-βενζοδιυδροφουράνιο **31** με πολύ καλές αποδόσεις. Είναι σημαντικό να

αναφερθεί ότι αυτή η αντίδραση σύζευξης περιλαμβάνει την αρυλίωση μιας αλειφατικής αλκοόλης, καθώς επίσης ότι χρησιμοποιείται αρκετά μικρή ποσότητα χαλκού, κάτι το οποίο είναι ασυνήθιστο να συμβεί σε μία αντίδραση Chan-Lam.²⁷ Αυτή η μέθοδος φαίνεται να έχει πολλές χρήσεις, αφού οι ομάδες R₁ και R₂ μπορούν να ποικίλλουν, για παράδειγμα **32** και **33**.



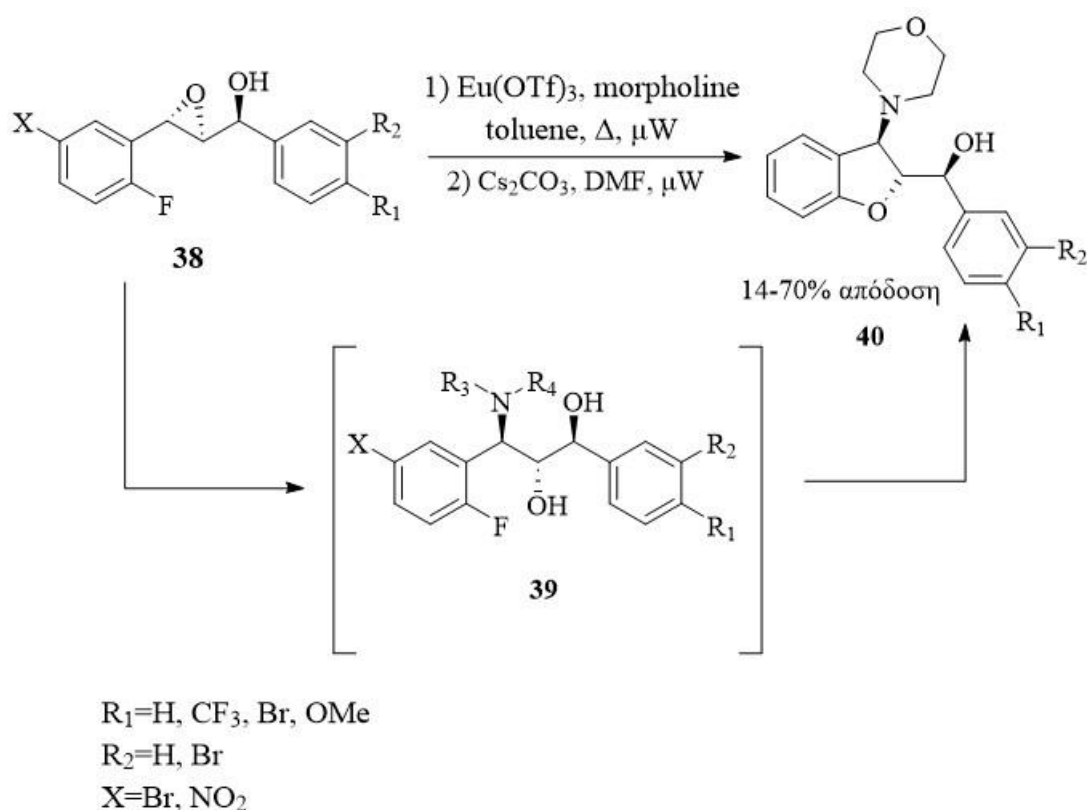
Σχήμα 5: Σύνθεση βενζοδιυδροφουρανίων μέσω ενδομοριακής σύζευξης Chan-Lam

Μια νέα έρευνα δημοσιεύτηκε πρόσφατα από τον Yu και τους συνεργάτες του που αφορά την απευθείας κυκλοποίηση βενζολικών αλκοολών **34**, με καταλύτη Pd, δίνοντας τα 2,2-διυποκατεστημένα βενζοδιυδροφουράνια **35** σε υψηλές αποδόσεις (Σχήμα 6)²⁸. Αυτές οι αντιδράσεις είναι πολύ πιο αποτελεσματικές για την δημιουργία 2,2-διυποκατεστημένων βενζοδιυδροφουρανίων (π.χ. **36** και **37**) από τις αντίστοιχες αντιδράσεις δευτεροταγών αλκοολών, αφού φέρουν συγκριτικά μικρότερες αποδόσεις. Πλεονέκτημα αυτής της μεθόδου είναι ότι για να πραγματοποιηθεί η κυκλοποίηση δεν χρειάζεται ενεργοποίηση του δακτυλίου. Επίσης, μπορεί να επιτευχθεί και αλογόνωση του βενζοδιυδροφουρανίου με την παρουσία αρυλοβρωμιδίων **37**, τα οποία στην συνέχεια δίνουν την δυνατότητα για περαιτέρω αντιδράσεις.



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

Το 2018, ο Aldrich και οι συνεργάτες του χρησιμοποίησαν μια μέθοδο σύνθεσης βενζοδιυδροφουρανίων υποβοηθούμενη από μικροκύματα προς σχηματισμό των 3-άμινο-βενζοδιυδροφουρανίων **40**.²⁹ Η διαδικασία ξεκινά από μία αλδολική συμπύκνωση υποβοηθούμενη από μικροκύματα και καταλυόμενη από οξύ για να παρασκευαστούν τα ενδιάμεσα χαλκονών **39**. Ακολούθησε αναγωγή Corey-Bakshi-Shibata και έπειτα η ασύμμετρη εποξείδωση Sharpless (Σχήμα 7). Το κρίσιμο βήμα της αντίδρασης ήταν η διάνοιξη του εποξειδίου, που επιτεύχθηκε σε ένα στάδιο με τη βοήθεια μικροκυμάτων και ακολούθησε μία ενδομοριακή αρωματική πυρηνόφιλη υποκατάσταση για τον σχηματισμό των 3-άμινο-βενζοδιυδροφουρανίων, των οποίων οι βιολογικές δραστηριότητες εξετάζονται σε καρκινικές σειρές ανθρώπινου καρκινώματος.

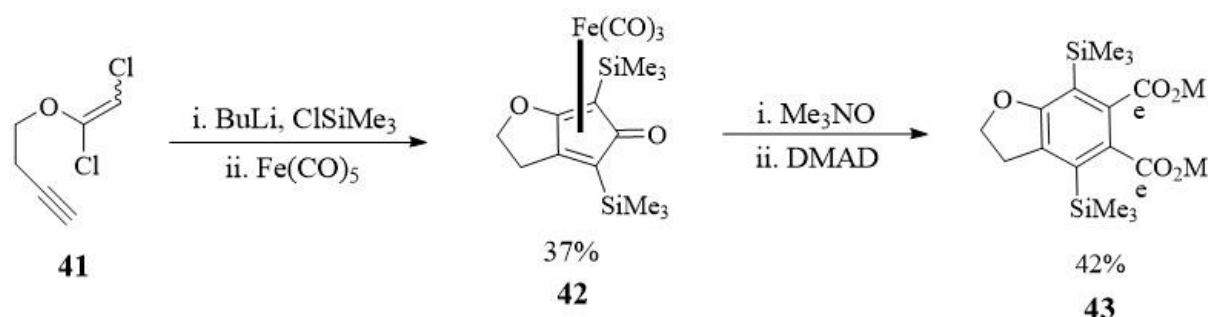


Σχήμα 7: Αντίδραση διάνοιξης δακτυλίου υποβοηθούμενη από μικροκύματα/ενδομοριακή αρωματική πυρηνόφιλη υποκατάσταση

1.3.3. Σχηματισμός Βενζολικού δακτυλίου

Ο απευθείας σχηματισμός του βενζολικού δακτυλίου, είναι ένας επιπλέον τρόπος σύνθεσης βενζοδωδεοφουρανίων, όχι τόσο συνηθισμένος, παρότι έχουν δημοσιευθεί έρευνες για την δημιουργία βενζοφουρανίων μέσω μιας [2+2+2] κυκλοπροσθήκης καταλυόμενης από Rh.³⁰ Το 2001 προτάθηκε μια μέθοδος σύνθεσης μέσω ενός συμπλόκου Fe-κυκλοπενταδιενόνης δημιουργώντας ένα ενδιάμεσο σιδήρου **42** (Σχήμα 8)³¹. Ο αλκυνυλο-προπαργυλικός αιθέρας, που δημιουργείται από το διχλωροβινυλικό αιθέρα **41** υφίσταται κυκλοποίηση παρουσίας πεντακαρβονυλικού σιδήρου για να δώσει το ενδιάμεσο **42** σε μέτρια απόδοση. Μετά από την οξειδωτική αποσυμπλοκοποίηση, το ελεύθερο σύστημα της κυκλοπενταδιενόνης υφίσταται κυκλοπροσθήκη με τον ακετυλενοδικαρβοξυλικό διμεθυλεστέρα (DMAD) που ακολουθείται από

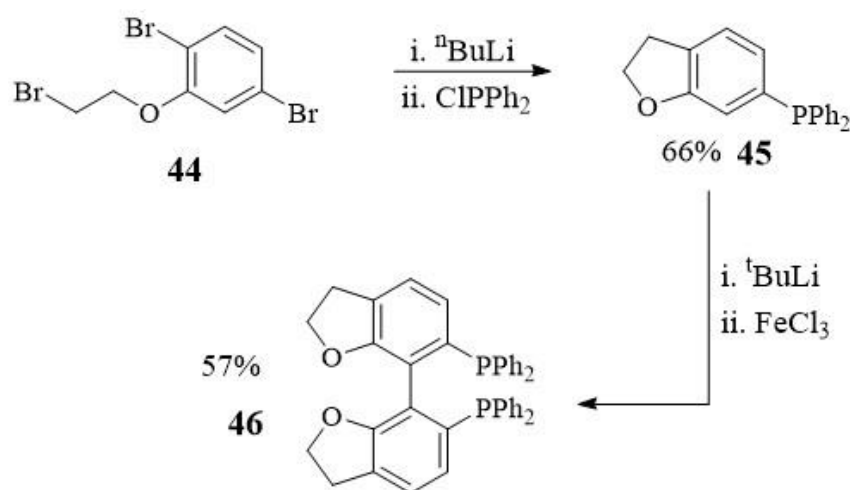
απελευθέρωση CO οδηγώντας στο τελικό προϊόν, ένα υποκατεστημένο βενζοδιυδροφουράνιο **43** με μέτριες αποδόσεις.



Σχήμα 8: Πορεία αντίδρασης κυκλοπροσθήκης μέσω ενδιάμεσου σιδήρου προς σχηματισμό πολυ-υποκατεστημένου βενζοδιυδροφουρανίου

1.3.4. Σχηματισμός δεσμού C₃-Αρύλιο

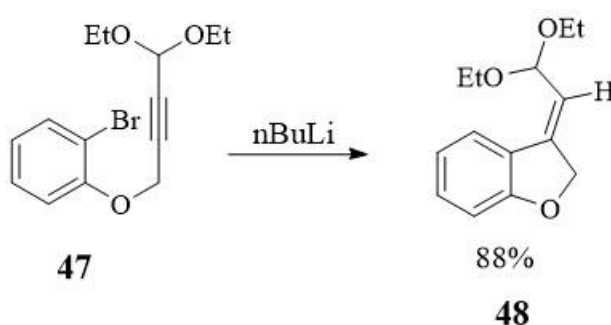
Ο σχηματισμός του δεσμού άνθρακα-αρύλιο χρησιμοποιείται για την παρασκευή ποικίλων βενζοδιυδροφουρανικών συστημάτων και έχει μελετηθεί εκτενώς. Ο χειρόμορφος υποκαταστάτης **46** συντέθηκε από μία σειρά αντιδράσεων, που περιλαμβάνουν διπλή λιθίωση/κυκλοποίηση/σουλφωνίωση του τριβρώμιο παραγώγου **44** (Σχήμα 9)³². Το προϊόν που είναι η βενζοδιυδροφουρανική φωσφίνη **45** λαμβάνεται με απόδοση 66% και έπειτα διμερίζεται προς τον διδοντικό υποκαταστάτη **46**.



Σχήμα 9: Σχηματισμός χειρόμορφου βενζοδιυδροφουρανικού παραγώγου μέσω λιθίωσης

Παρότι στερεοεκλεκτικές αντιδράσεις του παραγώγου **46** δεν έχουν παρατηρηθεί, μία βενζοδιυδροφουρανική φωσφίνη χρησιμοποιήθηκε πρόσφατα σε εναντιοεκλεκτικές αντιδράσεις [3+2] κυκλοπροσθήκης καταλυόμενες από Pd.³³

Τα βρωμοαρυλαλκίνια, όπως η ένωση **47** μπορούν να υποβληθούν επιλεκτικά σε *trans* καρβολιθίωση παρουσία nBuLi (Σχήμα 10)³⁴. Τα αλκένια που λαμβάνονται **48** είναι χρήσιμες νέες ενώσεις που δίνουν δυνατότητα για περαιτέρω μετατροπές. -

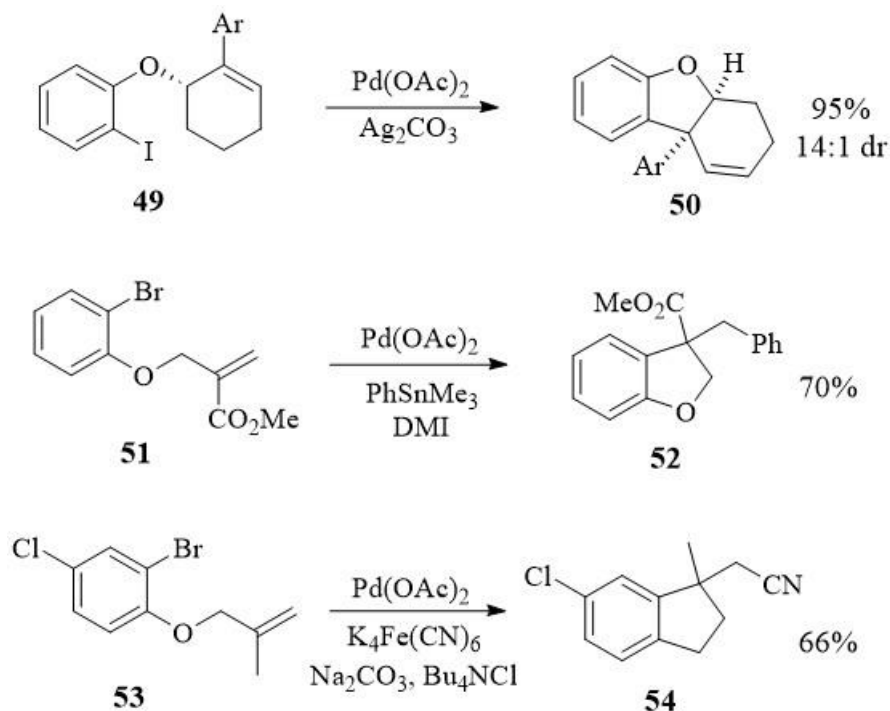


Σχήμα 10: *Trans*-εκλεκτική ενδομοριακή καρβολιθίωση

Μια χρήσιμη μέθοδος στον σχηματισμό δεσμού άνθρακα-αρύλιο είναι η κυκλοποίηση ενός αλλυλικού αιθέρα φαινυλαλογονιδίου, μέσω μιας αντίδρασης Heck. Με αυτόν τον τρόπο, λαμβάνεται ένα προϊόν που διαθέτει μια πλευρική ακόρεστη αλυσίδα στον C₃ για επιπλέον μετατροπές. Πιο συγκεκριμένα, όταν αρυλοϊωδίδια **49** που φέρουν μια χειρόμορφη ομάδα αλλυλικού αιθέρα υποβληθούν σε αντίδραση Heck, δίνουν βενζοδιυδροφουράνια **50** ενωμένα με ένα κυκλοεξάνιο, με κατεξοχήν *cis* διαμόρφωση³⁵.

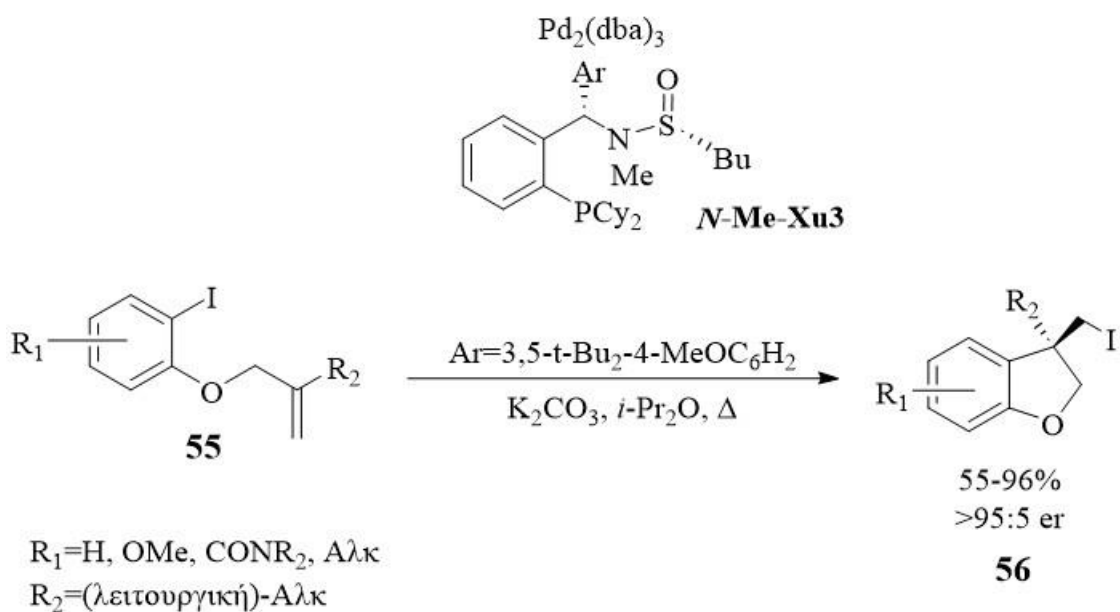
Χρησιμοποιώντας αρυλοβρωμίδια **51**, διερευνήθηκε μια σειρά διαδοχικών αντιδράσεων κυκλοποίησης/σύζευξης καταλυόμενες από Pd. Για παράδειγμα, η διαδοχική κυκλοποίηση/σύζευξη Stille παρουσία 1,3-διμεθυλο-1,2-ιμιδαζολιδινόνης (DMI) έδωσε το 3,3-υποκατεστημένο βενζοδιυδροφουράνιο **52** με καλή απόδοση³⁶.

Επεξεργασία του μεθαλλυλικού αιθέρα **53** με οξικό παλλάδιο παρουσία $K_4Fe(CN)_6$ ως πηγή κυανιούχων, οδήγησε στην σύνθεση του 3,3-διυποκατεστημένου βενζοδιυδροφουρανίου **54**, που στον C₃ φέρει μία κυανομέθυλο ομάδα, με μέτρια απόδοση (Σχήμα 11).



Σχήμα 11: Σύνθεση βενζοδιυδροφουρανίων μέσω αντίδρασης Heck

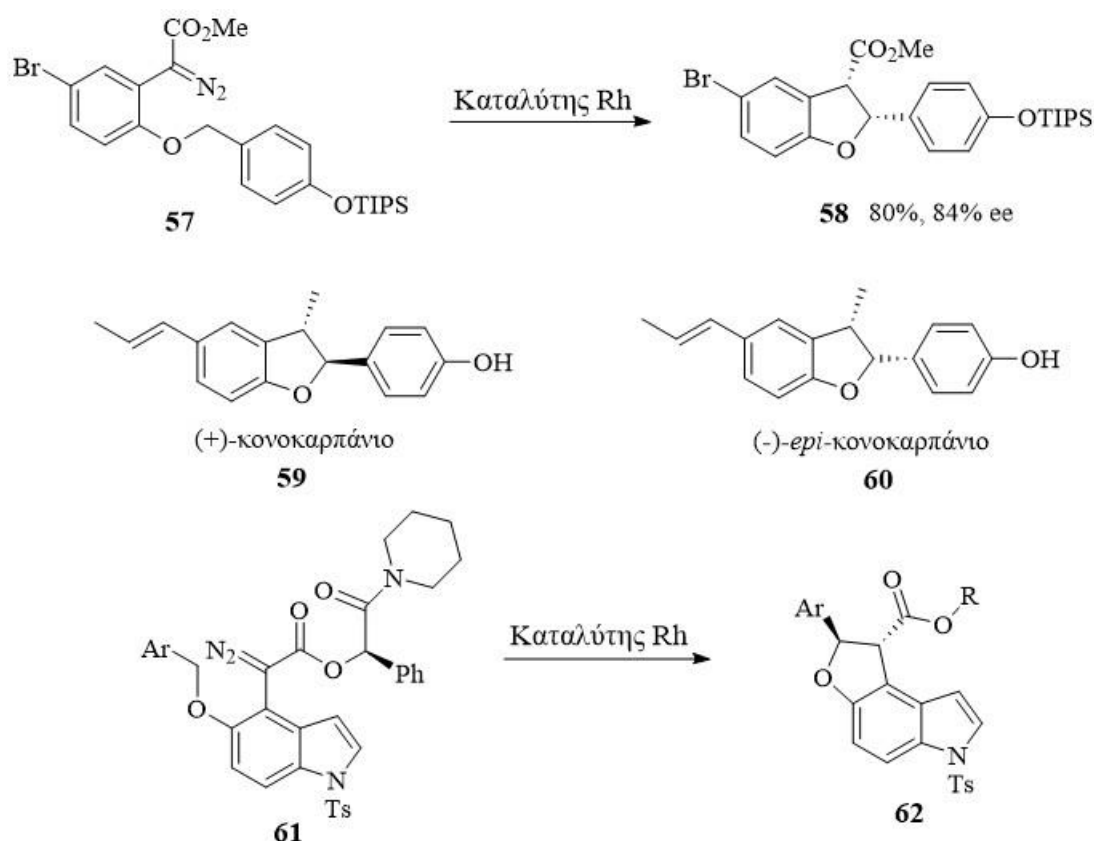
Το 2019, οι Li, Zhang και οι συνεργάτες τους περιέγραψαν για πρώτη φορά μία υψηλά εναντιοεκλεκτική αντίδραση ιωδίωσης από απενεργοποιημένα αλκένια **55**, χρησιμοποιώντας σαν χειρόμορφο υποκαταστάτη το σύμπλοκο N-Me-Xu₃, παρουσία K_2CO_3 , με καταλύτη Pd (Σχήμα 12)³⁷. Με αυτή τη μέθοδο συντίθεται αποτελεσματικά ένα χειρόμορφο 3,3-διυποκατεστημένο βενζοδιυδροφουράνιο **56** που φέρει μία ομάδα αλκυλοϊωδίου στο στερεογονικό κέντρο, με καλές αποδόσεις και εξαιρετική εναντιομερική αναλογία. Ο μηχανισμός της ασύμμετρης αυτής ιωδίωσης των αλκενίων καταλυόμενης από Pd, μελετήθηκε και αποδείχθηκε ότι η ένταξη του αλκενίου αποτελεί το καθοριστικό βήμα για την αντίδραση και είναι υπεύθυνη για την εναντιοεκλεκτικότητα και την υψηλή δραστικότητα.



Σχήμα 12: Εναντιοεκλεκτική ενδομοριακή αντίδραση ιωδίσωσης αλκενίων καταλυόμενη από Pd

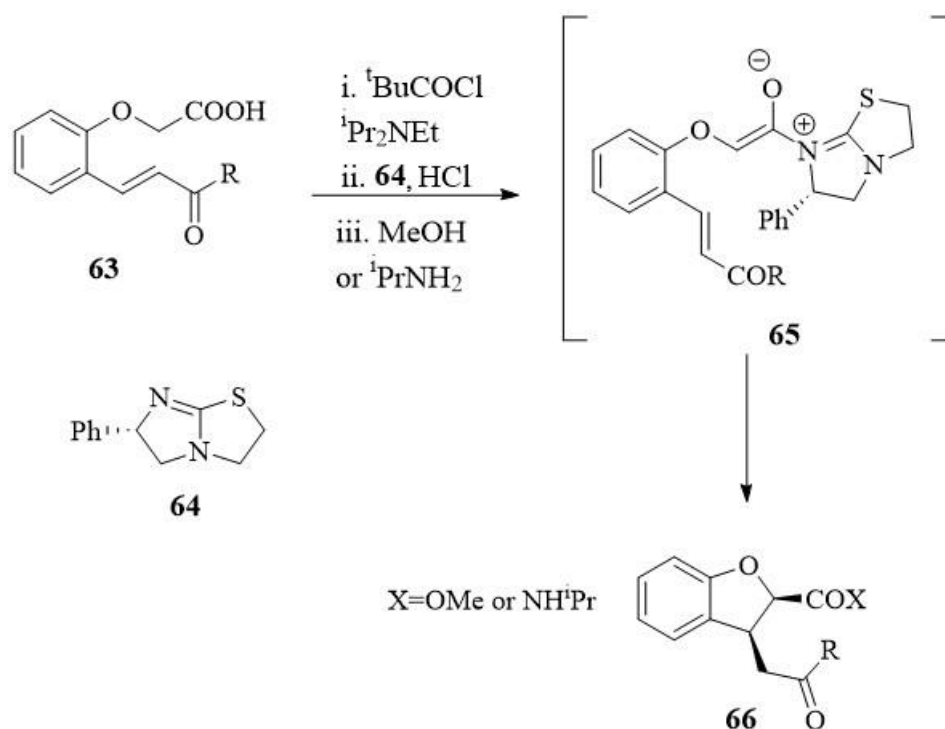
1.3.5. Σχηματισμός δεσμού C₂-C₃

Περίεργως, μία από τις συνηθισμένες μεθόδους σύνθεσης βενζοδιυδροφουρανίων είναι ο σχηματισμός του δεσμού άνθρακα-άνθρακα. Η πλέον διαδεδομένη τεχνική είναι η ασύμμετρη προσθήκη καρβενίου C-H και αναπτύχθηκε από τον Davies το 1997³⁸⁻⁴⁰. Οι αντιδράσεις αυτές έγιναν με χειρόμορφους υποκαταστάτες και έδειξαν ότι έχουν υψηλή εναντιοεκλεκτικότητα⁴¹. Για παράδειγμα, η κυκλοποίηση της διαζω ένωσης **57**, παρουσία καταλύτη Rh, δίνει το παράγωγο **58** με υψηλή εναντιοεκλεκτικότητα και ικανοποιητική απόδοση (Σχήμα 13)⁴². Η αντίδραση αυτή χρησιμοποιείται στην σύνθεση του κονοκαρπάνιου **59**⁴³ και του *epi*-κονοκαρπάνιου **60**⁴⁴. Τέλος, με την ίδια μέθοδο ασύμμετρης προσθήκης καρβενίου, η ένωση **61** χρησιμοποιήθηκε για την κατασκευή του βενζοδιυδροφουρανικού σκελετού **62** της Σεροτομπενίνης^{45,46}.



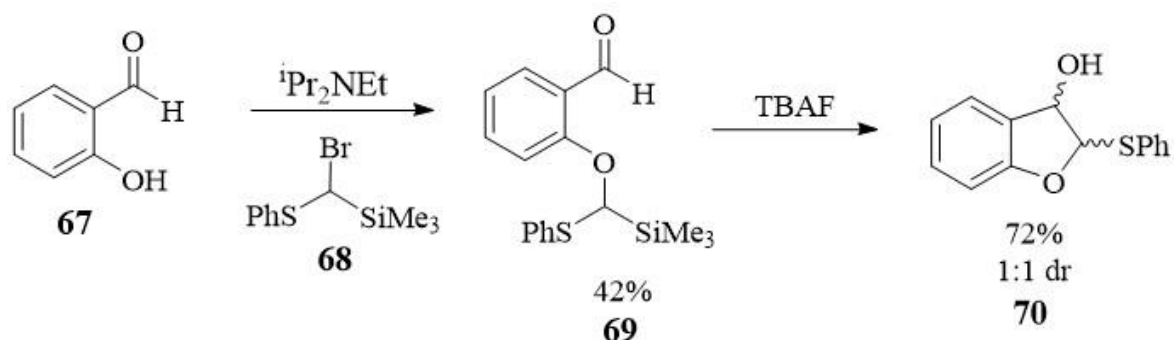
Σχήμα 13: Ολική σύνθεση φυσικών προϊόντων βενζοδιυδροφουρανίων μέσω προσθήκης καρβενίου με καταλύτη Rh

Ένας εναλλακτικός τρόπος σύνθεσης του δεσμού C₂-C₃ είναι μέσω μιας ασύμμετρης οργανοκαταλυτικής κυκλοποίησης των καρβοξυενονών. Αφού αποπρωτονιωθεί η ένωση **63** αντιδρά με τον καταλύτη **64** και δίνει το ενδιάμεσο αμμωνιακό ενολοϊόν **65**, το οποίο στη συνέχεια αντιδρά με έναν δέκτη κατά Michael και κυκλοποιείται οδηγώντας στο τελικό βενζοδιυδροφουράνιο **66** (Σχήμα 14)⁴⁷. Το πλεονέκτημα αυτής της αντίδρασης είναι ότι παρουσιάζει υψηλή διαστερεοεκλεκτικότητα και εξαιρετική εναντιοεκλεκτικότητα στην σύνθεση των αντίστοιχων *cis* 2,3-διυποκατεστημένων βενζοδιυδροφουρανίων που λαμβάνονται σε πολύ καλές αποδόσεις. Έτσι, η μέθοδος της ασύμμετρης οργανοκαταλυτικής κυκλοποίησης αποτελεί έναν χρήσιμο τρόπο παρασκευής *cis*-υποκατεστημένων βενζοδιυδροφουρανίων που σε πολλές περιπτώσεις αποδεικνύεται δύσκολο να παραχθούν μέσω άλλων ασύμμετρων μεθόδων.



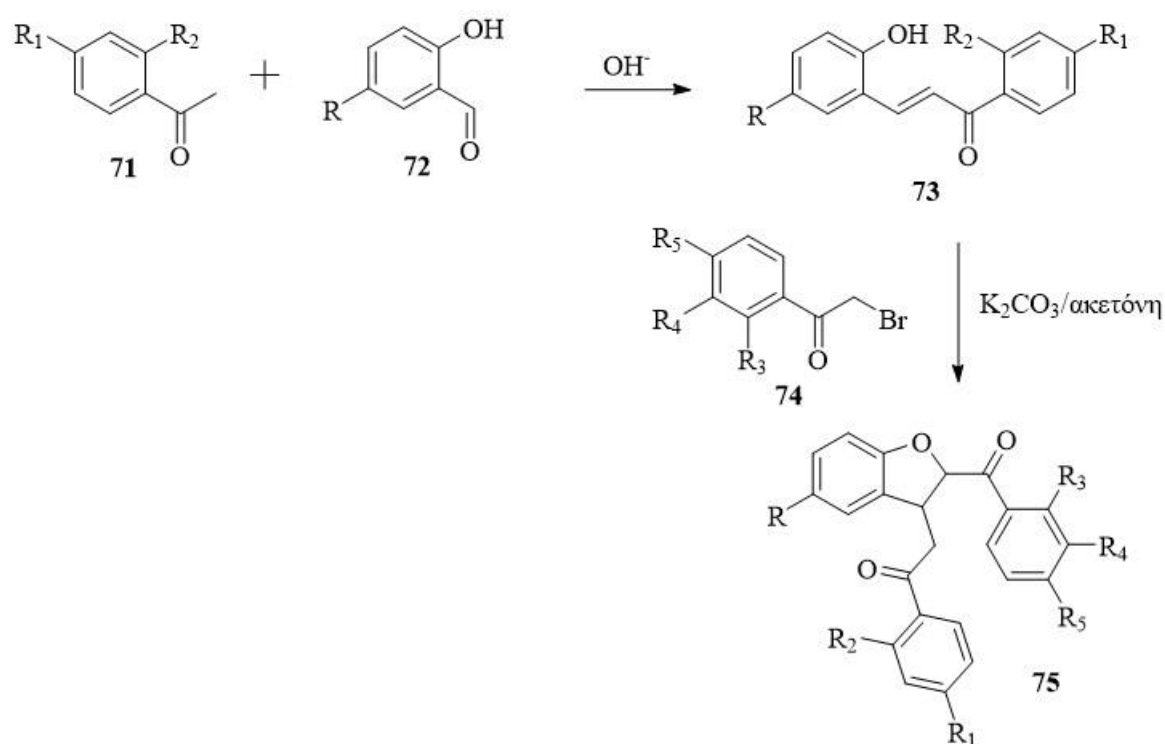
Σχήμα 14: Ασύμμετρη οργανοκαταλυτική κυκλοποίηση προς σχηματισμό *cis*-διυποκατεστημένων βενζοδιυδροφουρανίων

Ένας εναλλακτικός ασυνήθιστος τρόπος δημιουργίας του δεσμού C_2-C_3 είναι η δημιουργία ανιόντος στον γειτονικό άνθρακα του οξυγόνου. Αυτό επιτεύχθηκε με αντίδραση μιας φαινόλης **67** με την ένωση **68** λαμβάνοντας τον α-πυριτιοθειοαιθέρα **69** ο οποίος παρουσία φθορίου κυκλοποιείται και δίνει ένα μίγμα διαστερεομερών του 2,3-διυποκατεστημένου βενζοδιυδροφουρανίου **70** με καλή απόδοση (Σχήμα 15)⁴⁸.



Σχήμα 15: Κυκλοποίηση μέσω καρβανιόντος

Τέλος, η έρευνα που πραγματοποιήθηκε από τον Kumar και τους συνεργάτες του το 2012, έδειξε ότι μία άλλη μέθοδος σχηματισμού του δεσμού άνθρακα-άνθρακα είναι η αλδολική συμπύκνωση σαλικυλικής αλδεΐδης με ακετοφαινόνη προς δημιουργία μιας 2-υδροξυχαλκόνης. Η 2-υδροξυχαλκόνη στην συνέχεια αντιδρά με 2-βρωμοακετοφαινόνη παρουσία ανθρακικού καλίου σε διαλύτη ακετόνη υπό βρασμό, και σχηματίζεται το *cis*-2-βενζόϋλο-3-φαινάκυλο βενζοδιυδροφουράνιο σε καλές αποδόσεις. Ο μηχανισμός που προτείνεται θεωρείται ότι προχωρά με τον σχηματισμό ενός αρυλικού αιθέρα και ακολουθείται από ενδομοριακή προσθήκη Michael που οδηγεί σε κυκλοποίηση(Σχήμα 16)⁴⁹.

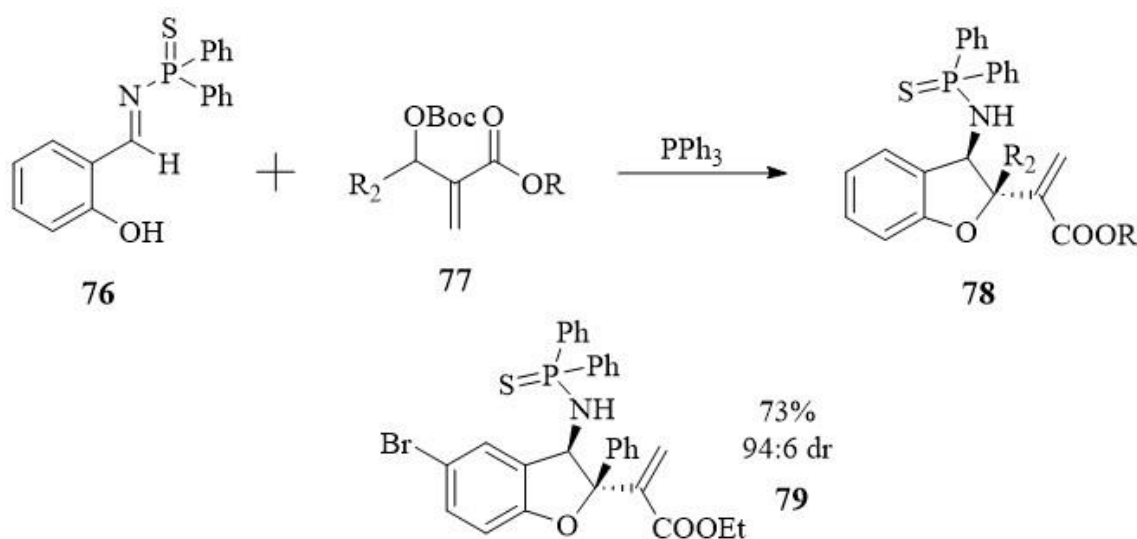


Σχήμα 16: Δημιουργία *cis* βενζοδιυδροφουρανίων μέσω σχηματισμού 2-υδροξυχαλκονών από σαλικυλική αλδεΐδη και ακετοφαινόνη

1.3.6. Κυκλοποίηση δύο αντιδρώντων

Οι κυκλοποιήσεις κατά τις οποίες δύο δεσμοί δημιουργούνται στην ίδια αντίδραση είναι ιδιαίτερα ελκυστικές και χρήσιμες καθώς οι υποκαταστάτες μπορούν εύκολα να βρεθούν σε διαφορετικές θέσεις του βενζοδιυδροφουρανικού

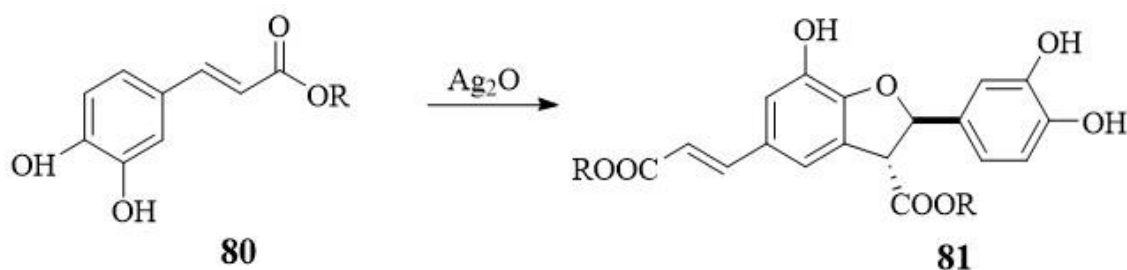
συστήματος αλλάζοντας τα δύο αντιδρώντα που χρησιμοποιούνται στην αντίδραση. Μία τέτοια προσέγγιση είναι η αντίδραση μεταξύ ιμινοφαινόλης **76** και ανθρακικού άλατος **77** παρουσία τριφαινυλοφωσφίνης ως καταλύτη. Το προϊόν της αντίδρασης είναι ένα 3-αμινο βενζοδιυδροφουράνιο **78** με καλή απόδοση και υψηλή στερεοεκλεκτικότητα (Σχήμα 17)⁵⁰. Έχει επίσης παρατηρηθεί ότι μέσω αυτής της αντίδρασης μπορούν να ληφθούν και βενζοδιυδροφουράνια με δύο ή τρεις υποκαταστάτες στον ετεροκυκλικό δακτύλιο του συστήματος (**79**).



Σχήμα 17: Αντίδραση ιμινοφαινολών με το παράγωγο O-Boc Bayliss-Hilman καταλυόμενη από τριφαινυλοφωσφίνη

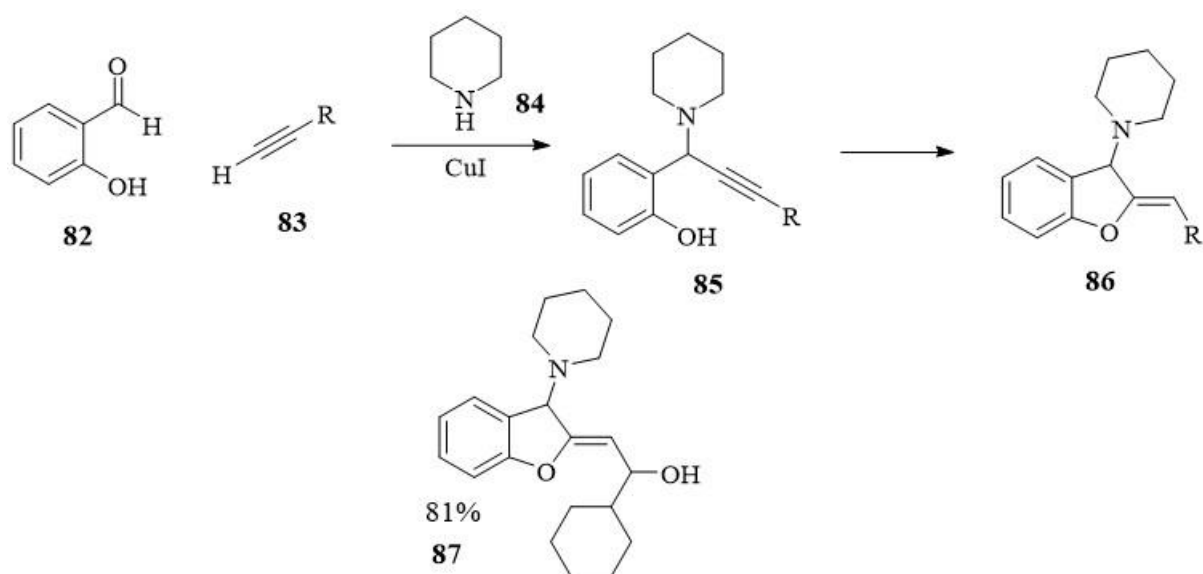
Πρόσφατα προτάθηκε μια νέα βελτιωμένη μέθοδος για τον σχηματισμό βενζοδιυδροφουρανίων που αφορά την αντίδραση 2-ιωδοοξικών φαινυλεστέρων με διένια και καταλύτη Pd. Μια ποικιλία 2,2-δυποκατεστημένων βενζοδιυδροφουρανίων παρασκευάζονται με καλή απόδοση. Επίσης, αναφέρθηκαν δύο παραδείγματα όπου περισσότερα από ένα διαστερεοισομερή σχηματίζονται, αν και τα προϊόντα αυτής της αντίδρασης εμφανίσουν κατά κανόνα *trans* διαστερεοεκλεκτικότητα.

Ο οξειδωτικός διμερισμός των εστέρων του καφεϊκού οξέος **80** με οξειδία του σιδήρου(I) εφαρμόζεται για την σύνθεση των *trans*-βενζοδιυδροφουρανίων **81** με βιομιμητικό τρόπο, όπως παρατίθεται σε πολλές αναφορές (Σχήμα 18)^{6,51-53}. Ωστόσο, η οξειδωτική σύζευξη των ίδιων ενώσεων με άλατα μαγγανίου δεν δίνουν βενζοδιυδροφουράνια, αλλά παράγωγα βενζοξανθίνων και αρυλοδιυδروναφθαλένια. Η παραπάνω αντίδραση μπορεί να επιτευχθεί και βιοκαταλυτικά. Σε ένα πείραμα, παρατηρήθηκε ο οξειδωτικός διμερισμός συγγενικών εστέρων με χρήση υπεροξειδάσης που λήφθηκε από τα κρεμμύδια, τα προϊόντα όμως δεν εμφάνιζαν οπτική περιστροφή⁵⁴.



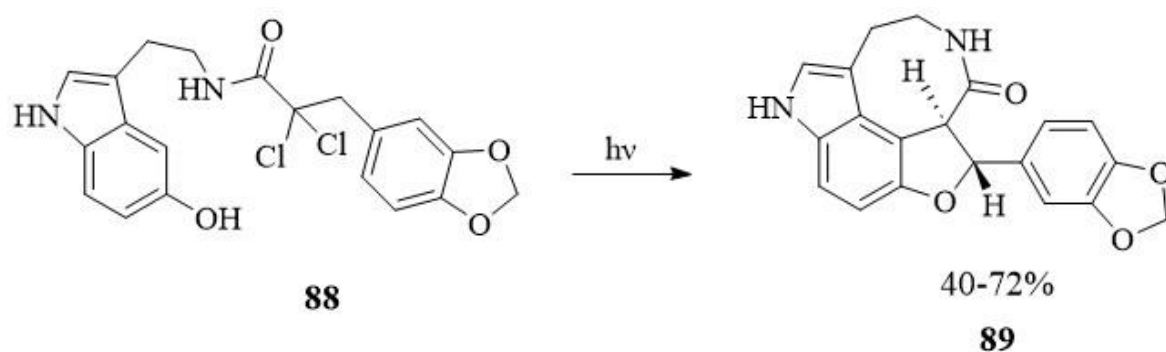
Σχήμα 18: Βιομιμητικός οξειδωτικός διμερισμός εστέρων καφεϊκού οξέος με Ag₂O

Η αντίδραση σύζευξης τριών αντιδρώντων, της σαλικυλικής αλδεϋδης **82**, του αλκυνίου **83** και της πιπεριδίνης **84** διαπιστώθηκε ότι δίνει 3-άμινο βενζοδιυδροφουράνια **86** με καλή απόδοση⁵⁵. Η αντίδραση ξεκινά με τον σχηματισμό της προπαργυλικής αμίνης **85**. Έπειτα, λαμβάνει χώρα η κυκλοποίηση της φαινόλης με το αλκύνιο παρουσία μετάλλου, όπου σχηματίζεται αποκλειστικά το *Z*-αλκένιο, δεδομένου ότι υπάρχει ένα ετεροάτομο στην R-ομάδα του αλκυνίου (π.χ. **87**). Το ετεροάτομο θεωρείται ότι απαιτείται για να βοηθήσει την ενεργοποίηση του αλκυνίου για να επιτευχθεί η κυκλοποίηση. Υποκαταστάτες που δεν φέρουν ετεροάτομο στην R-ομάδα, μπορούν να δώσουν το παράγωγο **85**, ωστόσο η αντίδραση δεν συνεχίζεται προς τον σχηματισμό βενζοδιυδροφουρανίων (Σχήμα 19).



Σχήμα 20: Αντίδραση τριών αντιδρώντων παρουσία CuI για την σύνθεση 3-άμινο βενζοδιυδροφουρανίων

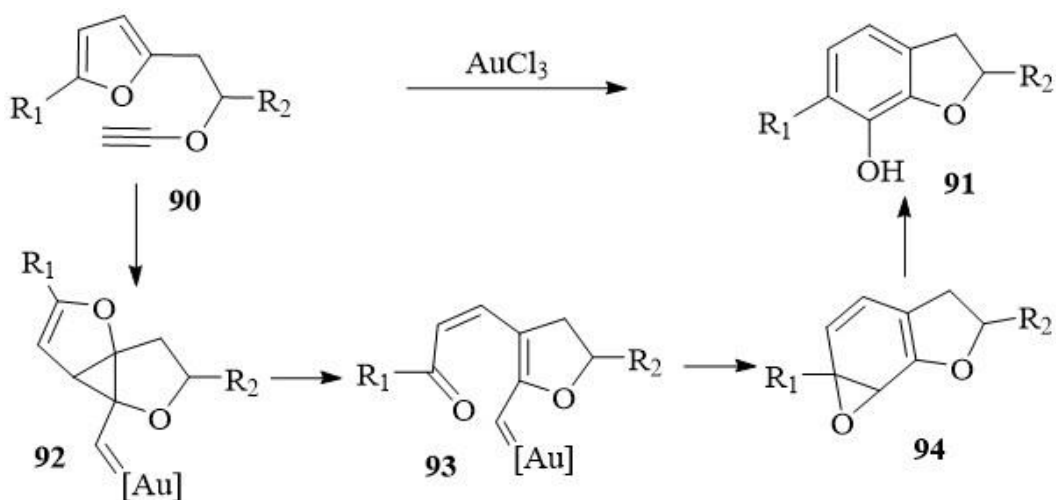
Πρόσφατα, δύο ανεξάρτητες ερευνητικές ομάδες πρότειναν ταυτόχρονα μία διαφορετική προσέγγιση σύνθεσης του αντιελονοσιακού φυσικού προϊόντος Ντεκουρσιβίνη **89**, μέσω φωτοχημικής μετάθεσης του διχλωροαμιδίου **88**. Αυτή η μέθοδος οδηγεί στον διαστερεοεκλεκτικό σχηματισμό του σκελετού λακτάμης-βενζοδιυδροφουρανίου του φυσικού προϊόντος, σε μία μόνο φωτοχημική αντίδραση, με σχετικά καλή απόδοση (Σχήμα 20)^{56,57}.



Σχήμα 19: Φωτοχημική αντίδραση σύνθεσης του αντιελονοσιακού βενζοδιυδροφουρανίου Ντεκουρσιβίνη

1.3.7. Αντιδράσεις Μετάθεσης

Ένας συνηθισμένος τρόπος σύνθεσης βενζοδιυδροφουρανίων είναι μέσω μετάθεσης κυκλικών συστημάτων. Μπορούν έτσι να σχηματίζονται βενζοδιυδροφουράνια με συγκεκριμένους υποκαταστάτες που με άλλες μεθόδους θα ήταν αδύνατο. Για παράδειγμα, τα φουράνια **90** που φέρουν ως υποκαταστάτη έναν αλκυνυλαιθέρα, αποδείχθηκε ότι υφίστανται μετάθεση παρουσία AuCl_3 δίνοντας τα 2,6,7-τριυποκατεστημένα βενζοδιυδροφουράνια **91**. Ο μηχανισμός της αντίδρασης θεωρείται ότι ξεκινάει με τον σχηματισμό του τρικυκλικού κυκλοπροπανίου **92** και ακολουθεί διάνοιξη του δακτυλίου και στη συνέχεια επανακυκλοποίηση προς το βενζολικό εποξείδιο **94**. Μετάθεση του ενδιαμέσου αυτού, σχηματίζει το πολυ-υποκατεστημένο βενζοδιυδροφουράνιο **91** με μέτριες αποδόσεις (Σχήμα 21)⁵⁸.



Σχήμα 21: Αντίδραση μετάθεσης φουρανίων καταλυόμενη από Au.

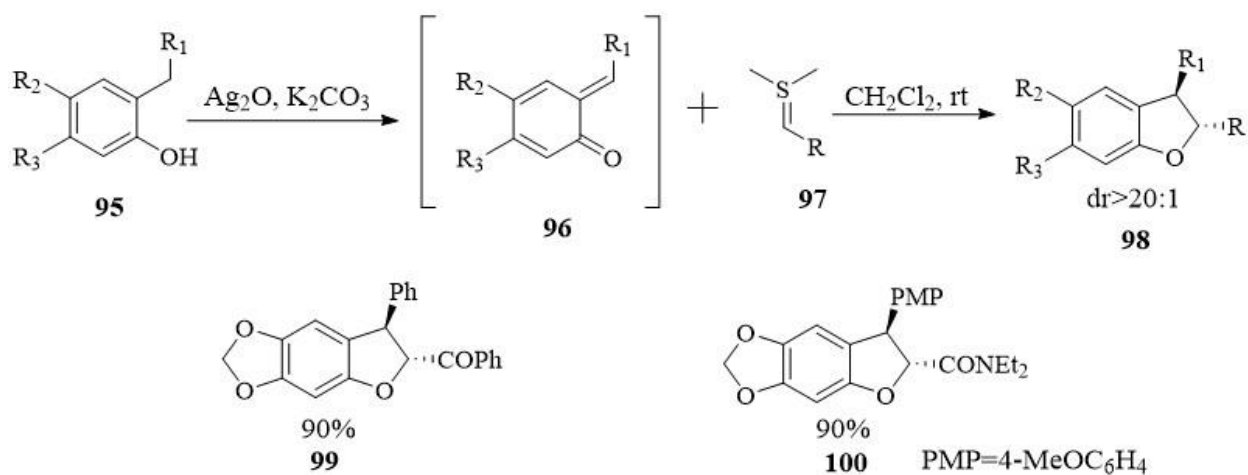
Πρόσφατα ανακαλύφθηκε ότι παρουσία οξέων κατά Lewis, τα 3-αμινοβενζοδιυδροφουράνια μπορούν να μετατεθούν στα αντίστοιχα 2-αμινομεθυλο-βενζοδιυδροφουράνια. Σε μία σύντομη μελέτη βρέθηκε ότι το τριβρωμιούχο βόριο είναι το καταλληλότερο οξύ κατά Lewis για την επίτευξη αυτής της μετάθεσης⁵⁹.

1.3.8. Διαμοριακές αντιδράσεις σύνθεσης 2,3-βενζοδιυδροφουρανίων

Αντιδράσεις σύζευξης κατά τις οποίες σχηματίζονται δύο δεσμοί ταυτόχρονα, είναι ευρέως γνωστές και παρέχουν βενζοδιυδροφουρανικούς δακτυλίους οι οποίοι φέρουν ποικίλους υποκαταστάτες. Πρόσφατες μελέτες έδειξαν την σπουδαιότητα των αντιδράσεων [4+1] κυκλοποίησης, αφού χρησιμοποιούνται σαν ένα πολύτιμο εργαλείο για την σύνθεση ετεροκυκλικών συστημάτων⁶⁰.

1.3.8.1. *ortho*-κινόνες και *o*-κινονομεθίδια

Τα *o*-κινονομεθίδια αποτελούν σπουδαία ενδιάμεσα στο σχηματισμό των βενζοδιυδροφουρανίων. Ο Zhou και οι συνεργάτες του πρότειναν μια στερεοεκλεκτική σύνθεση 2,3-βενζοδιυδροφουρανίων με χρήση των *o*-κινονομεθιδίων και θειούχων υλιδίων, ενώσεις οι οποίες παρασκευάστηκαν *in situ* στο εργαστήριο σε ελαφρά βασικές συνθήκες. Μέσω της οξείδωσης των εμπορικά διαθέσιμων 2-αλκυλοφαινολών **95** με οξείδια του αργύρου δημιουργούνται τα *o*-κινονομεθίδια **96** τα οποία στη συνέχεια αντιδρούν με σουλφονικά άλατα **97** και δίνουν τα *trans*-2,3-διυποκατεστημένα βενζοδιυδροφουράνια **98** με καλές αποδόσεις και υψηλή στερεοεκλεκτικότητα, για παράδειγμα οι ενώσεις **99** και **100** (Σχήμα 22)^{61,62}.

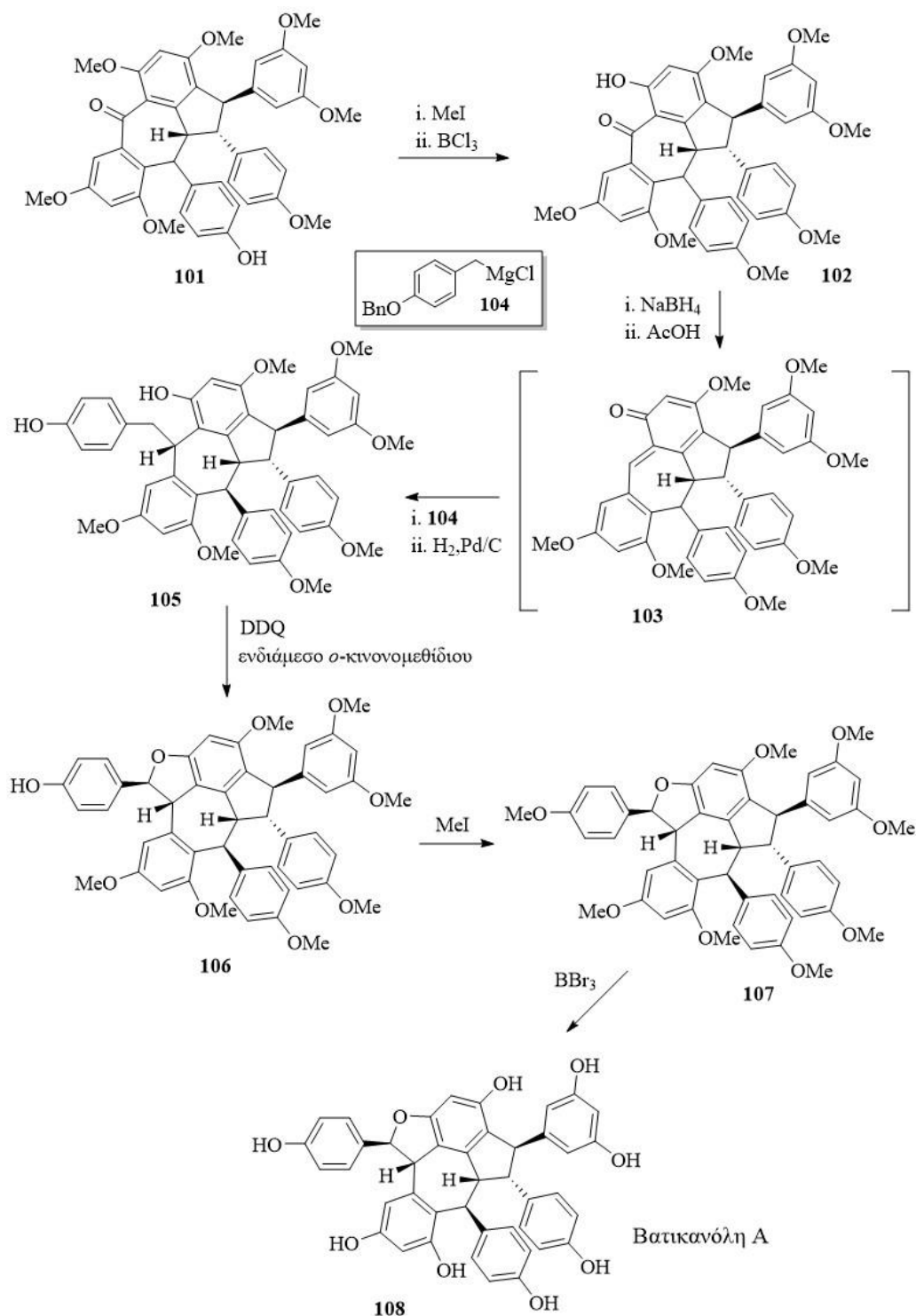


Σχήμα 22: *trans*-2,3-διυποκατεστημένα βενζοδιυδροφουράνια από 2-αλκυλο υποκατεστημένες φαινόλες και υλίδια του θείου

Το 2018, οι Schneider και Suneja περιέγραψαν την χρήση των *ο*-υδροξυ βενζυλικών αλκοολών ως κατάλληλες πρόδρομες ενώσεις για την σύνθεση των *ο*-κινονομεθιδίων. Η εναντιοεκλεκτική κυκλοπροπανίωση/ενδομοριακή μετάθεση των *ο*-κινονομεθιδίων, που σχηματίζονται από μία ηλεκτρονιακά πλούσια *ο*-υδροξυ βενζυλική αλκοόλη με μία α -διαζοκετόνη, επιτυγχάνεται χρησιμοποιώντας ένα χειρόμορφο καταλύτη φωσφορικού οξέος και έτσι σχηματίζονται τα *cis*-3-αροϋλο-2-αρυλο βενζοδιυδροφουράνια με μεγάλη εναντιομέρια⁶³. Παρόμοια, το 2019, ο Ryu και οι συνεργάτες του μελέτησαν την κυκλοπροπανίωση/ενδομοριακή μετάθεση των *ο*-κινονομεθιδίων, που παρασκευάστηκαν *in situ* από *ο*-υδροξυ βενζυλική αλκοόλη με αλκυλο διαζοοξικό εστέρα. Έτσι επιτεύχθηκε η εναντιοεκλεκτική σύνθεση των 2 αρυλο-3,3-διυποκατεστημένων βενζοδιυδροφουρανίων, που περιέχουν δυο στερεογονικά κέντρα. Χρησιμοποιώντας ως καταλύτη το ιόν οξαζαβορολιδινίου, η αντίδραση δίνει εξαιρετικές αποδόσεις, της τάξης του 95%, και υψηλή στερεοεκλεκτικότητα (>99 ee και >20:1 dr)⁶⁴.

Τα *ο*-κινονομεθίδια παρατηρούνται συχνά ως ενδιάμεσα στην βιοσύνθεση πολυφαινολικών φυσικών προϊόντων. Ωστόσο, η σύνθεση τους στο εργαστήριο, έχει αποδεχθεί πολλές φορές απαιτητική και δύσκολη. Το 2014, ο Snyder και η ομάδα του, πρότειναν την ολική σύνθεση της ένωσης Βατικανόλης Α μέσω

παρασκευής *ο*-κινονομεθιδίων με τρεις διαφορετικούς τρόπους. Μέσω αυτών των μεθόδων δημιουργήθηκε το [7,5] κυκλικό σύστημα το οποίο στη συνέχεια απέδωσε το βενζοδιυδροφουρανικό παράγωγο **108** και μαζί με το επιθυμητό μόριο, απομονώθηκαν μια σειρά διαστερομερών καθώς και άλλων ουσιών (Σχήμα 23)⁶⁵.



Σχήμα 23: Ολική σύνθεση Βατικανόλης Α μέσω παρασκευής *ο*-κινονομεθιδίων

1.3.8.2. *para*-κινόνες και *p*-κινονομεθίδια

Μια εναλλακτική μέθοδος για την [4+n] κυκλοποίηση, είναι με χρήση π -κινόνων ή π -κινονομεθιδίων, που φέρουν μία υδροξυ-ομάδα. Για παράδειγμα, ο Yao και η ομάδα του πρότειναν μία συνθετική πορεία για τον σχηματισμό βενζοδιυδροφουρανίων, μέσω π -κινονομεθιδίων, που φέρουν υποκαταστάτη την *ο*-υδροξυφαινυλομάδα, με βρωμιούχο σουλφώνιο ή αμμώνιο⁶⁶. Αυτή η διαδικασία τύπου domino είναι μία αποτελεσματική μέθοδος για την σύνθεση *trans*-3-αρυλο-2 υποκατεστημένων βενζοδιυδροφουρανίων σε καλές αποδόσεις και υψηλή διαστερεοεκλεκτικότητα. Παρόμοια αποτελέσματα λαμβάνονται όταν η αντίδραση πραγματοποιήθηκε σε ακετονιτρίλιο ή σουλφονικά άλατα με αποδόσεις της τάξης 99% και προτίμηση του *trans* ισομερούς^{67,68}.

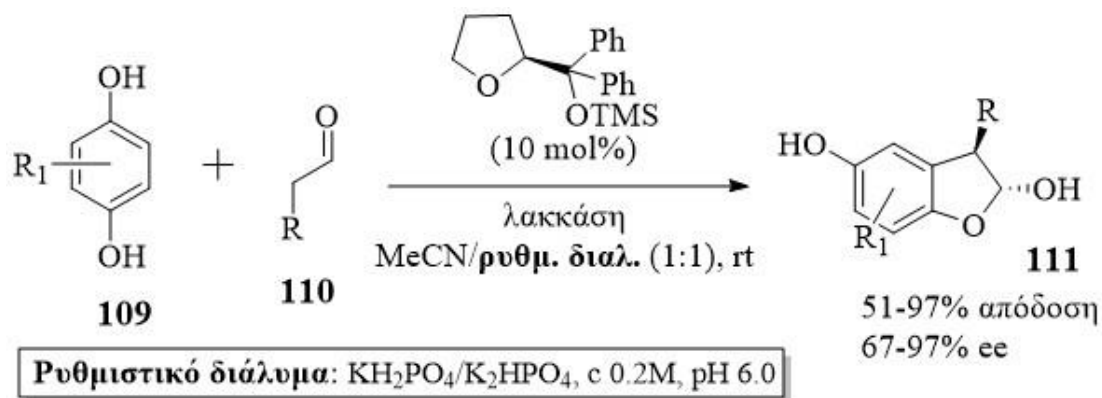
Μια άλλη χρήσιμη και αποτελεσματική μέθοδος για την σύνθεση βενζοδιυδροφουρανίων με χρήση κινονών είναι οι [3+2] κυκλοποιήσεις με αλκένια. Το 2013 οι Li, Fan και Zhang περιέγραψαν μία κυκλοπροσθήκη καταλυόμενη από μέταλλο, με 2-αλκυνυλο- π -βενζοκινόνη και ηλεκτρονιακά πλούσια συστήματα στυρολίου, που έδωσε βενζοδιυδροφουράνια σε εξαιρετικές αποδόσεις⁶⁹.

Η Masson και οι συνεργάτες της το 2016 ανέφεραν μια αποδοτική ασύμμετρη [3+2] κυκλοπροσθήκη με *p*-βενζοκινόνες και καρβαμιδικές ενώσεις καταλυόμενη από ένα χειρόμορφο φωσφορικό οξύ, και ελήφθησαν τα αντίστοιχα 3-άμινο βενζοδιυδροφουράνια σε υψηλές αποδόσεις εξαιρετική εναντιοεκλεκτικότητα και καλή διαστερεοεκλεκτικότητα⁷⁰. Η [3+2] κυκλοποίηση των κινονών έχει αποδειχθεί ως μία επιτυχημένη μέθοδος και για την σύνθεση πιο πολύπλοκων βενζοδιυδροφουρανικών σκελετών. Ένα παράδειγμα είναι η σύνθεση των βενζοτετραϋδροδιφουρανίων καταλυόμενη από HOTf που πρότειναν το 2013 ο Lei και οι συνεργάτες του⁷¹, καθώς και η

προετοιμασία των βενζοφουροϊνδολινών από [3+2] κυκλοποίηση ινδόλης και *p*-βενζοκινόνης, από τους Wang, Tang και την ομάδα τους το 2018⁷².

1.3.9. Ενζυματικές στρατηγικές

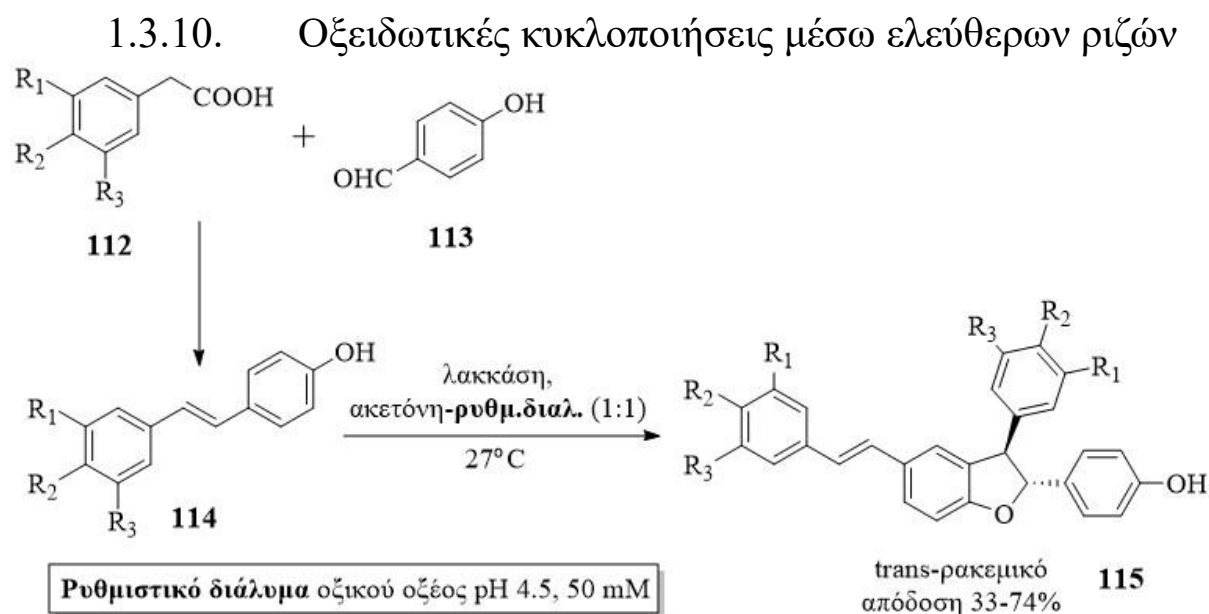
Η ενζυματική μέθοδος είναι ένας επιπλέον τρόπος σύνθεσης που έχει προταθεί για την σύνθεση υποκατεστημένων βενζοδιυδροφουρανίων μέσω αντιδράσεων κυκλοποίησης. Για παράδειγμα, οι Pietruszka, Worgull και Suljić ανέπτυξαν μία βιο/οργανοκαταλυτική ασύμμετρη one-pot αντίδραση για την α-αρυλίωση αλδεϋδών **110**⁷³. Τα 1,4-διυδροξυβενζόλια **109** και τα παράγωγά τους, οξειδώνονται σε κινόνες από το ένζυμο λακκάση, που απαντάται στο *A. Bisporus*, και το ατμοσφαιρικό οξυγόνο. Αυτή η καταλυτική διαδικασία συνδυάζεται αποτελεσματικά με την ασύμμετρη οργανοκατάλυση μιας εναμίνης και έτσι λαμβάνονται τα 2,5-διυδροξυ-3 υποκατεστημένα βενζοδιυδροφουράνια **111** με αρκετά καλές αποδόσεις και εξαιρετική εναντιοεκλεκτικότητα (Σχήμα 24).



Σχήμα 24: Οργανοκαταλυτική σύνθεση 2,5-διυδροξυ-3 υποκατεστημένα βενζοδιυδροφουράνια με το ένζυμο λακκάση

Στην έρευνα που πραγματοποιήθηκε από τους Bassanini, Riva και τους συνεργάτες τους το 2018, η λακκάση που λαμβάνεται από το *T. Versicolor*, χρησιμοποιείται για την οξειδωτική σύζευξη της (*E*)-4-στυρυλοφαινόλης σε μία εκλεκτική χημειοενζυματική σύνθεση, με αποτέλεσμα τον σχηματισμό των

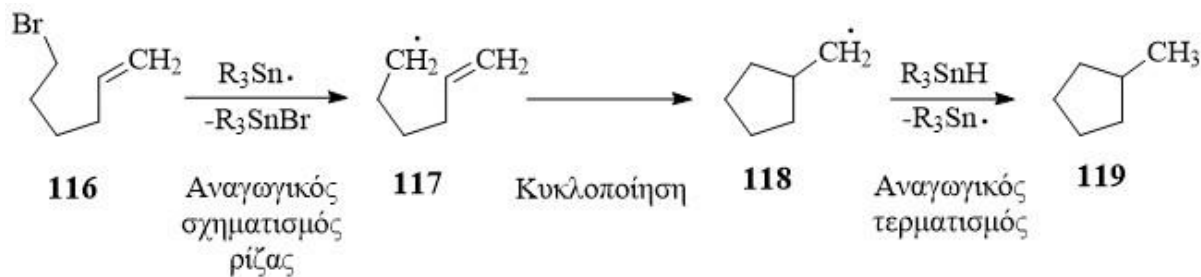
trans-2,3-διαρυλο-5-[(*E*)-στυρυλο] βενζοδιυδροφουρανίων **115**⁷⁴. Η (*E*)-4-στυρυλοφαινόλη **114** παρασκευάζεται από το εμπορικά διαθέσιμο φαινυλοξικό οξύ **112** και την *π*-υδροξυβενζαλδεΰδη **113** μέσω μίας αντίδρασης τύπου Perkin. Χάρη σε αυτή τη συνθετική στρατηγική, παρασκευάστηκαν δεκαέξι βενζοδιυδροφουρανικά παράγωγα, που είναι δυνητικοί αλλοστερικοί ενεργοποιητές της HSP 90, πρωτεΐνες που αποτελούν την πρώτη γραμμή προστασίας των κυττάρων που εκτίθενται σε στρεσογόνες συνθήκες (Σχήμα 25).



Σχήμα 25: Σύζευξη (*E*)-4-στυρυλοφαινόλης υποβοηθούμενη από λακκάση προς σχηματισμό βενζοδιυδροφουρανίων

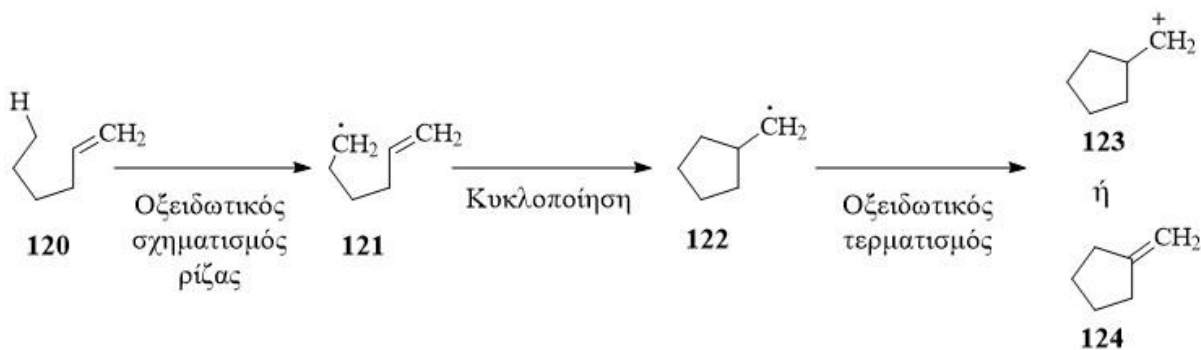
Η κυκλοποίηση των αλκενίων μέσω ελεύθερων ριζών προς σχηματισμό κυκλικών ενώσεων, είναι μία πολύτιμη μέθοδος που βρίσκεται στο προσκήνιο εδώ και 60 χρόνια⁷⁵. Η πιο κοινή και ευρέως χρησιμοποιούμενη διαδικασία αφορά την αναγωγή ενός αλογόνου ή μιας άλλης λειτουργικής ομάδας σε μία ρίζα με χρήση του αντιδραστήριου R_3SnH , η οποία ακολουθείται από μία κυκλοποίηση και τελικά μία αναγωγή της προκύπτουσας ρίζας οδηγώντας στον αντίστοιχο υδρογονάνθρακα (Σχήμα 26). Παρότι αυτή η μέθοδος οδηγεί σε υψηλές αποδόσεις, εμφανίζει κάποια μειονεκτήματα που την κάνουν περιοριστική. Αρχικά, τα προϊόντα που δημιουργούνται είναι σχετικά μη

λειτουργικά. Επίσης, απαιτείται η προσθήκη ενός αλογόνου στην πρόδρομη ένωση και τέλος το R_3SnH που χρησιμοποιείται ως στοιχειομετρικό αντιδραστήριο παράγει σημαντικές ποσότητες τοξικών οργανικών αποβλήτων.



Σχήμα 26: Αντίδραση κυκλοποίησης μέσω ελεύθερων ριζών του βρωμοϋποκατεστημένου παραγώγου **116** προς σχηματισμό του μεθυλοκυκλοπεντανίου **119**

Αντιθέτως, η οξειδωτική κυκλοποίηση μέσω ελεύθερων ριζών κατά την οποία η ρίζα δημιουργείται οξειδωτικά ή/και η κυκλική ρίζα τερματίζεται οξειδωτικά, έχει σημαντικό συνθετικό πλεονέκτημα, αφού έτσι σχηματίζονται λειτουργικά και υποκατεστημένα προϊόντα από απλές πρόδρομες ενώσεις (Σχήμα 25).



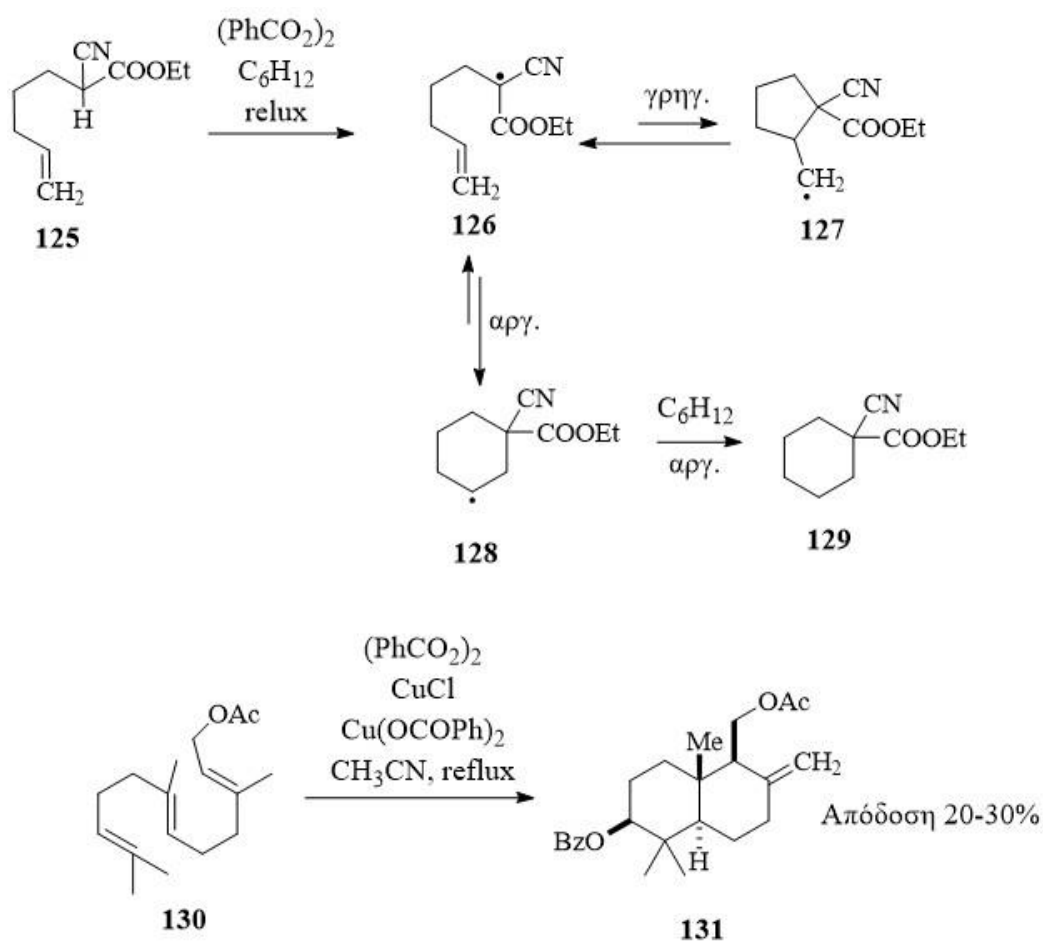
Σχήμα 27: Αντίδραση οξειδωτικής κυκλοποίησης μέσω ελεύθερων ριζών του παραγώγου **120** προς σχηματισμό των παραγώγων **123** και **124**

Ο οξειδωτικός σχηματισμός μιας άκυκλης ρίζας σχετίζεται με την απώλεια ενός ατόμου υδρογόνου. Στην πράξη, αυτό επιτυγχάνεται με την απώλεια ενός ηλεκτρονίου και έπειτα οξείδωση του προκύπτοντος ανιόντος με ένα οξειδωτικό για να δημιουργηθεί μια ρίζα. Το πλεονέκτημα αυτής της μεθόδου σχηματισμού ριζών είναι ότι οι πρόδρομες ενώσεις είναι απλές, εύκολα προσβάσιμες και εμπορικά διαθέσιμες. Ωστόσο, το μειονέκτημα που θα μπορούσε να αναφερθεί

είναι ότι το προϊόν κυκλοποίησης που παράγεται, ενδέχεται να υποστεί περαιτέρω οξείδωση και αποπρωτονίωση.

Ο οξειδωτικός τερματισμός των κυκλοποιήσεων μέσω ελεύθερων ριζών έχει περισσότερα πλεονεκτήματα έναντι του αναγωγικού τερματισμού, αφού τα προϊόντα που σχηματίζονται είναι πιο λειτουργικά και εύχρηστα. Η οξείδωση μιας ρίζας προς ένα κατιόν από οξειδωτικά ενός ηλεκτρονίου, η οξείδωση μιας ρίζας προς ένα αλκένιο από καρβοξυλικούς εστέρες Cu(II) και αντιδράσεις με ετεροάτομα ως δότες για να δώσουν αλογονίδια ή σουλφίδια, είναι όλες περιπτώσεις οξειδωτικού τερματισμού⁷⁶.

Ορισμένες σημαντικές συνθετικές μέθοδοι κυκλοποίησης μέσω ελεύθερων ριζών πραγματοποιήθηκαν κάτω από οξειδωτικές συνθήκες. Ο Julia έχει μελετήσει εκτεταμένα την κυκλοποίηση μέσω ριζών των ακόρεστων κυανοεστέρων (Σχήμα 28)⁷⁷. Η οξείδωση του **125** με υπεροξείδιο του βενζολίου σε βρασμό με κυκλοεξάνιο οδηγεί στην ρίζα **126** με την απόσπαση ενός ατόμου υδρογόνου. Η ρίζα **126** κυκλοποιείται και σχηματίζεται η ρίζα του μεθυλοκυκλοπεντανίου **127**. Μιας και ο μόνος πιθανός τερματισμός είναι η αργή απόσπαση ενός ατόμου υδρογόνου από το κυκλοεξάνιο και η κυκλοποίηση του **126** είναι αναστρέψιμη, σχηματίζεται η πιο σταθερή ρίζα κυκλοεξανίου **128** οδηγώντας τελικά στον σχηματισμό του **129**. Αυτήν η αντίδραση κατά την εκκίνησή της πραγματοποιείται οξειδωτικά, όμως τερματίζεται αναγωγικά. Ο Breslow ανέφερε την οξειδωτική κυκλοποίηση του φαρνέσυλο εστέρα **130** με υπεροξείδιο του βενζολίου, βενζοϊκό χαλκό σε ακετονιτρίλιο για να σχηματιστεί το **131** με απόδοση 20-30%. Κατά αυτή την αντίδραση και η έναρξη και ο τερματισμός πραγματοποιούνται οξειδωτικά (Σχήμα 28)⁷⁸.



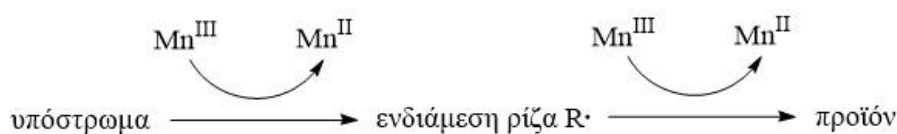
Σχήμα 28: Αντιδράσεις οξειδωτικής κυκλοποίησης μέσω ελεύθερων ριζών. Η πρώτη αφορά οξειδωτική εκκίνηση και αναγωγικό τερματισμό, ενώ η δεύτερη οξειδωτική εκκίνηση και τερματισμό

1.3.10.1. Οξικό μαγγάνιο (III)

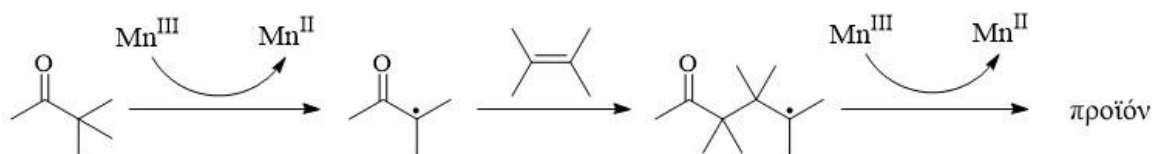
Εδώ και αρκετές δεκαετίες η προσοχή έχει στραφεί στην δραστηριότητα του οξικού μαγγανίου (III), λόγω της δυνατότητάς του να συμμετέχει σε οξειδωτικές κυκλοποιήσεις πολύπλοκων χημικών συστημάτων. Το ενδιαφέρον που περιστρέφεται γύρω από τις οξειδωτικές κυκλοποιήσεις μέσω ελεύθερων ριζών οφείλεται στις σημαντικές δυνατότητες που έχει αυτή η μέθοδος συγκριτικά με τις αναγωγικές κυκλοποιήσεις μέσω ελεύθερων ριζών. Επιπλέον, οι πρόδρομες ουσίες που χρησιμοποιούνται είναι απλότερες και οδηγούν σε χρήσιμα προϊόντα λόγω του σταδίου του οξειδωτικού τερματισμού⁷⁹.

Υπάρχουν δύο γενικές κατηγορίες οξειδώσεων οξικού μαγγανίου (III) όπως περιγράφεται από τον De Klein: άμεσες και έμμεσες οξειδώσεις (Εικόνα 5)⁸⁰. Στις άμεσες οξειδώσεις, ο σχηματισμός του ριζικού ενδιάμεσου που προκύπτει, μπορεί στη συνέχεια να υποστεί διαφορετικούς μετασχηματισμούς, όπως διμερισμό, απώλεια ενός υδρογόνου ή οξείδωση ανάλογα με τις συνθήκες της αντίδρασης. Ωστόσο, αυτή η μέθοδος δεν έχει διερευνηθεί πλήρως ακόμα και για αυτό το λόγο οι περισσότερες διεργασίες βασίζονται στην έμμεση οξείδωση⁸¹.

Άμεση οξείδωση

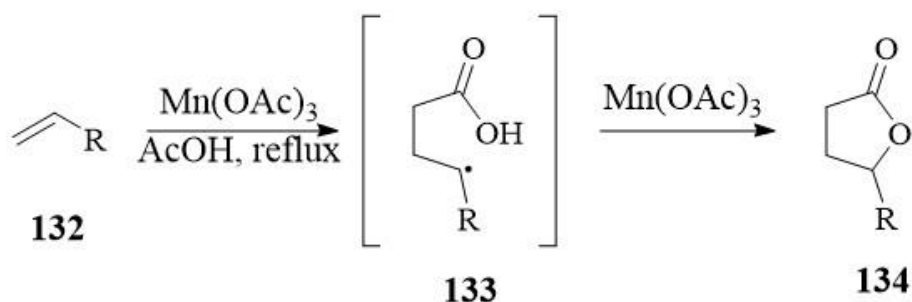


Έμμεση οξείδωση



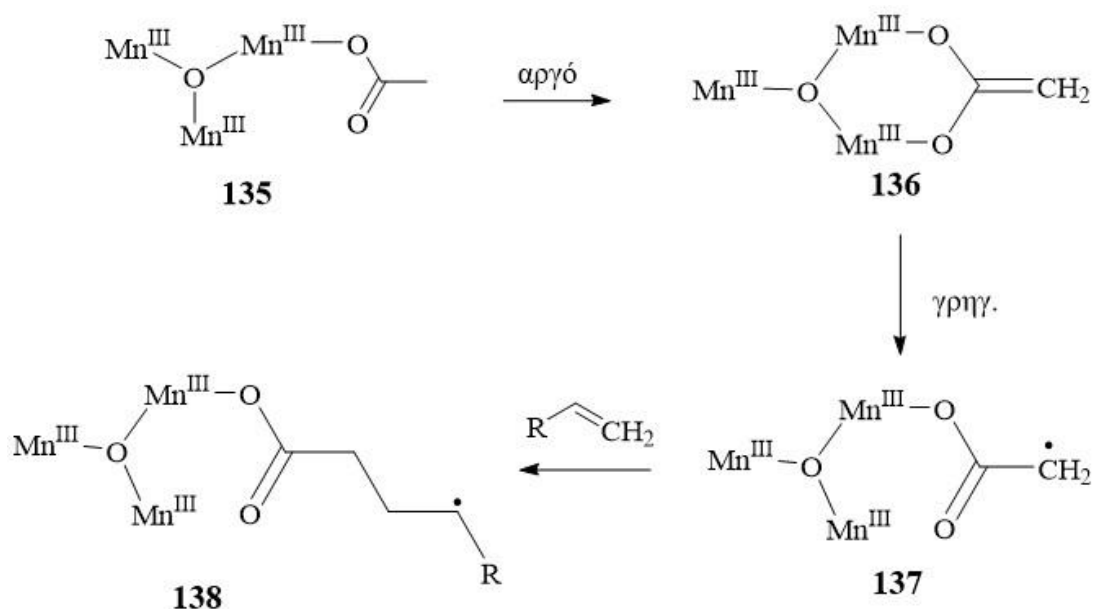
Εικόνα 5: Αντιδράσεις άμεσης και έμμεσης οξείδωσης

Η δεύτερη κατηγορία οξειδώσεων ονομάζεται έμμεση και περιλαμβάνει τον σχηματισμό μιας σταθεροποιημένης ρίζας σε θέση όπου επιτρέπεται η ενολοποίηση και μπορεί να υποστεί αντιδράσεις προσθήκης και υποκατάστασης σε αρωματικά συστήματα ή ολεφίνες. Η επακόλουθη ρίζα που σχηματίζεται μετά την προσθήκη σε ένα αλκένιο, μπορεί να υποστεί μία περαιτέρω οξείδωση από ένα άλλο ισοδύναμο οξικού μαγγανίου (III) σχηματίζοντας ένα σταθεροποιημένο κατιόν το οποίο οδηγεί στο προϊόν. Το πρώτο παράδειγμα ενός τέτοιου μετασχηματισμού με χρήση οξικού μαγγανίου (III) είναι η μετατροπή ενός αλκενίου **132** προς μία λακτόνη **134**, με προσθήκη οξικού οξέος για να δημιουργηθεί ένα ριζικό ενδιάμεσο **133** (Σχήμα 29)⁸².



Σχήμα 30: Πρώτη ριζική προσθήκη σε αλκένιο με χρήση οξικού μαγγανίου (III)

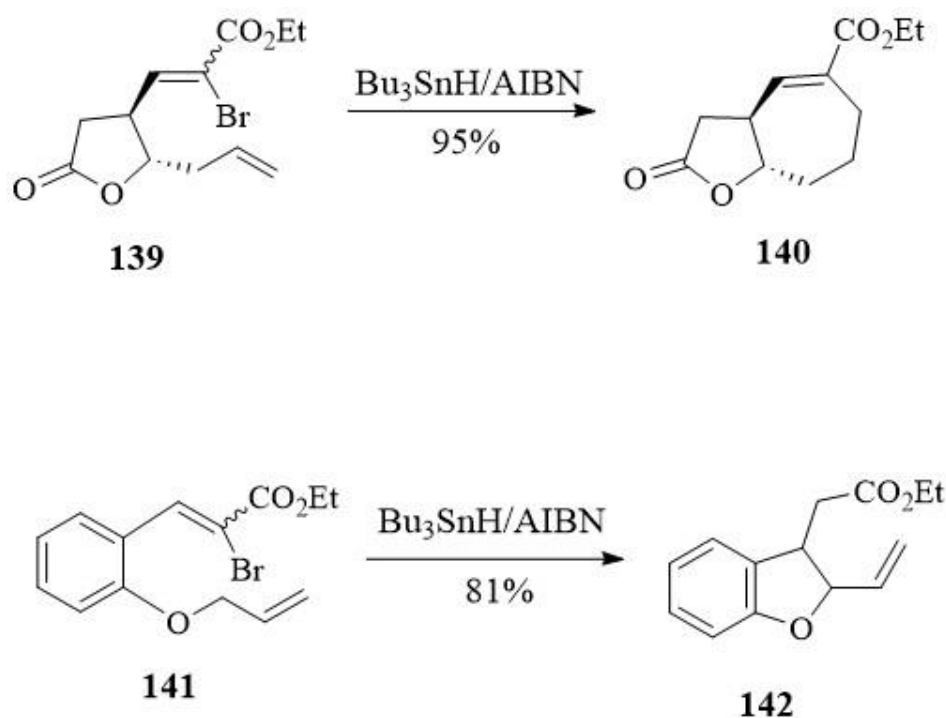
Το πρώτο βήμα για την κατανόηση του μηχανισμού με τον οποίο το οξικό μαγγάνιο (III) πραγματοποιεί ριζικές οξειδώσεις, μελετήθηκε από τους Fristad και Peterson⁸³. Με το οξικό οξύ ως αρχική ένωση, διαπίστωσαν ότι το καθοριστικό βήμα της αντίδρασης είναι η απώλεια ενός πρωτονίου προς σχηματισμό του ενδιάμεσου **136** (Σχήμα 30). Σε αυτό το στάδιο, παρατηρείται μία γρήγορη μεταφορά ηλεκτρονίου που οδηγεί στη ρίζα **137**, η οποία στη συνέχεια προστίθεται σε ένα αλκένιο και σχηματίζει την ρίζα **138**. Η ένωση αυτή μπορεί να οξειδωθεί περαιτέρω από ένα άλλο ισοδύναμο οξικού μαγγανίου (III).



Σχήμα 29: Μηχανισμός οξείδωσης οξικού οξέος

1.3.10.2. Κυκλοποίηση μέσω ελεύθερων ριζών στη σύνθεση 2,3-βενζοδιυδροφουρανίων

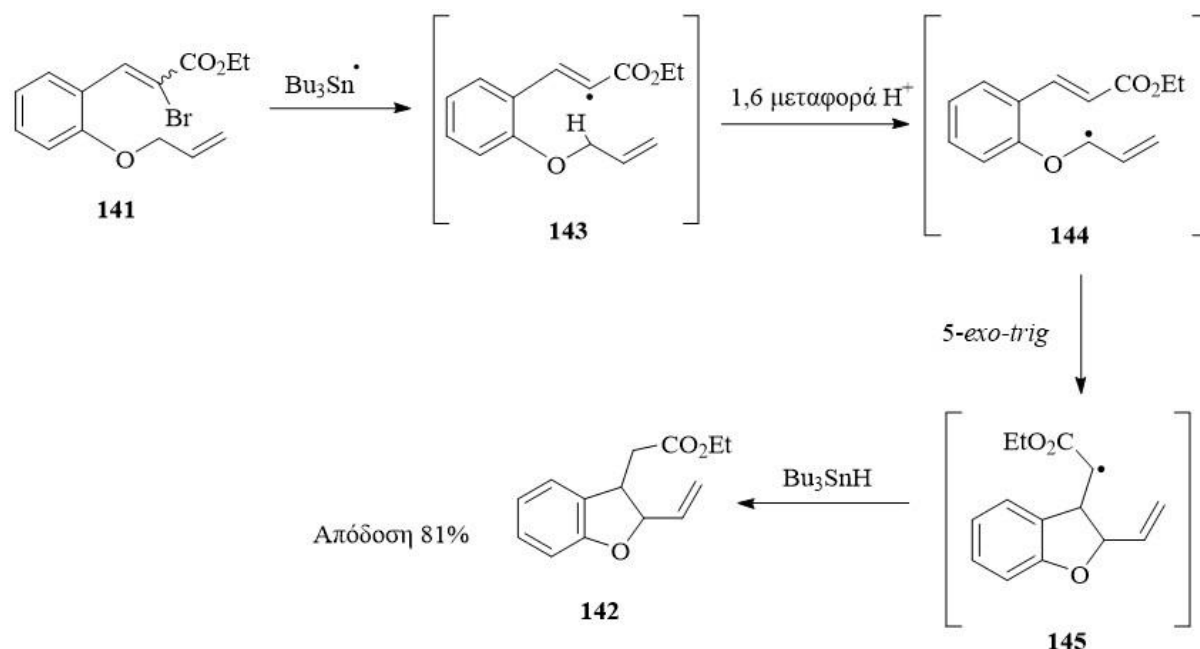
Το ενδιαφέρον του Reiser και των συνεργατών του για τα φυσικά προϊόντα που περιέχουν μια γ-βουτυρολακτόνη, τους ώθησε στη μελέτη των 7-*endo-trig* κυκλοποιήσεων μέσω ελεύθερων ριζών προς σχηματισμό δικυκλικών και τρικυκλικών σεσκουϊτερπενικών λακτονών⁸⁴. Για παράδειγμα, κατά την κατεργασία της ένωσης **139** με Bu₃SnH/AIBN σχηματίστηκε αποκλειστικά η ένωση **140**. Έτσι, αναρωτήθηκαν αν με ένα βινυλοβρωμίδιο **141** θα μπορούσαν να επιτύχουν παρόμοιου τύπου κυκλοποίηση. Όταν αντέδρασε το **141** με Bu₃SnH/AIBN σε διαλύτη βενζόλιο υπό βρασμό, λήφθηκε, πράγματι, ένα προϊόν κυκλοποίησης, ωστόσο το βενζοδιυδροφουράνιο **142** που σχηματίστηκε παρατηρήθηκε ως μίγμα διαστερομερών 2:1 *trans/cis* με απόδοση 81% (Σχήμα 31).



Σχήμα 31: Αντίδραση κυκλοποίησης μέσω ελεύθερων ριζών με κατεργασία Bu₃SnH για την σύνθεση λακτονών και 2,3-βενζοδιυδροφουρανίων

Ένας πιθανός μηχανισμός⁸⁵ για αυτήν την αντίδραση απαιτεί τον σχηματισμό μιας βινυλικής ρίζας **143** από την ένωση **141** και έπειτα την 1,6

μεταφορά πρωτονίου για την δημιουργία του πιο σταθερού αλλυλο ενδιάμεσου **144** το οποίο με την σειρά του υπόκειται σε 5-*exo-trig* κυκλοποίηση δίνοντας το ενδιάμεσο **145** για να οδηγήσει στο επιθυμητό 2,3-βενζοδιυδροφουράνιο **142** μετά από την τελική αναγωγή με Bu_3SnH (Σχήμα 32).

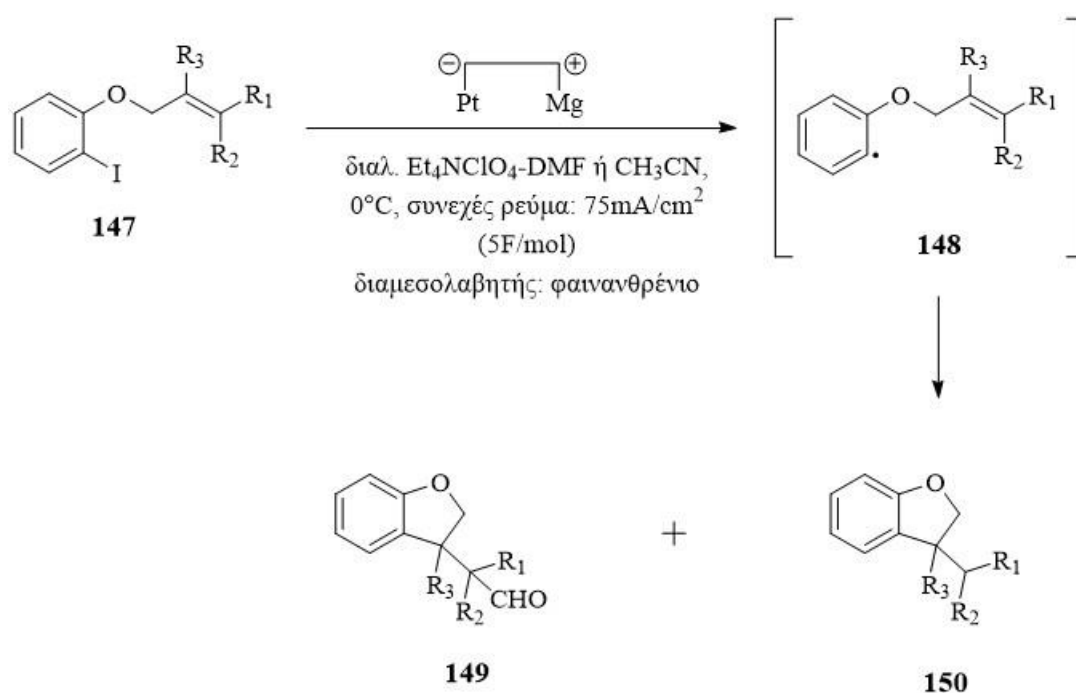


Σχήμα 32: Μηχανισμός σύνθεσης του 2,3-διυποκατεστημένου-2,3-βενζοδιυδροφουρανίου **142** μέσω βινυλικής ρίζας

Όπως φαίνεται και από τα προηγούμενα παραδείγματα, η κυκλοποίηση μέσω ριζών είναι μία πολύτιμη μέθοδος. Τα ριζικά ενδιάμεσα που σχηματίζονται προκύπτουν συνήθως από την αντίδραση οργανικών αλογονιδίων με AIBN-οργανοκασσιτερικά αντιδραστήρια, όπως για παράδειγμα το Bu_3SnH . Η χρήση όμως αυτού του αντιδραστήριου έχει πολλά μειονεκτήματα καθώς είναι μία ιδιαίτερα ακριβή, τοξική και ασταθής ένωση. Παράλληλα, παρατηρείται μεγάλη δυσκολία στην απομόνωση των επιθυμητών προϊόντων λόγω παραπροϊόντων του κασσιτέρου⁸⁶. Αυτές οι δυσκολίες ξεπεράστηκαν με τις ηλεκτροχημικές αντιδράσεις, που είναι μια περιβαλλοντικά φιλική μέθοδος για την οργανική σύνθεση, δεδομένου ότι μπορεί να πραγματοποιηθεί υπό ήπιες συνθήκες με τη χρήση ηλεκτρονίων ως καθαρά αντιδραστήρια. Επομένως, η ηλεκτροχημική

παραγωγή ριζών από τα αντίστοιχα οργανικά αλογονίδια και η χρήση της σε αντιδράσεις κυκλοποίησης είναι ιδιάζουσας συνθετικής σημασίας.

Πρόσφατα αναπτύχθηκε μία ηλεκτροχημική μέθοδος, από τον Kurono και τους συνεργάτες του, για την παραγωγή των άρυλο ριζών **148** από τα αντίστοιχα αρυλαλογονίδια **147**, οι οποίες λαμβάνουν χώρα σε ενδομοριακές αντιδράσεις κυκλοποίησης⁸⁷. Η εφαρμογή αυτής της μεθόδου οδήγησε σε 5-*exo* ριζικές κυκλοποιήσεις προς σχηματισμό υποκατεστημένων των 2,3-βενζοδιυδροφουρανίων **149** και **150** (Σχήμα 33)⁸⁸.

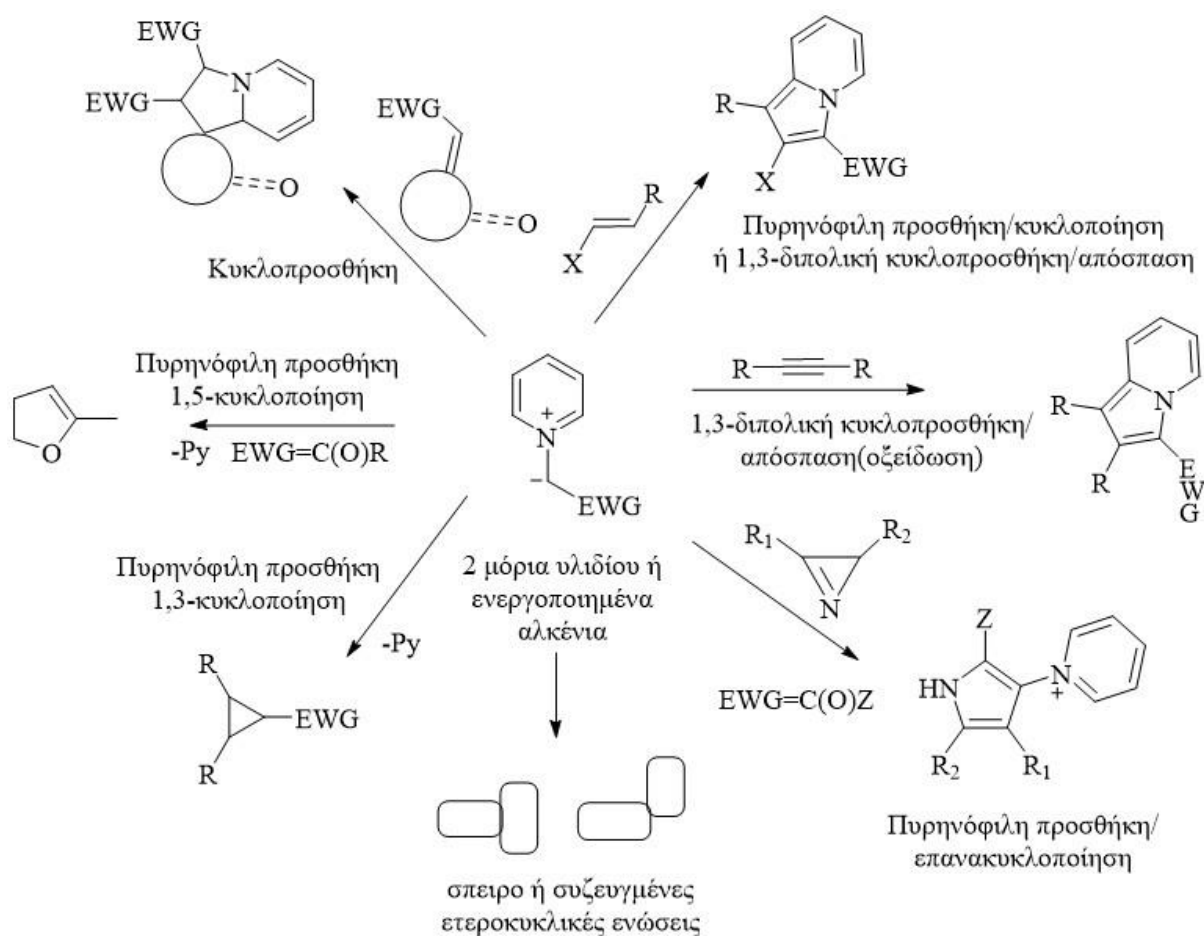


Σχήμα 33: Σύνθεση υποκατεστημένων 2,3-βενζοδιυδροφουρανίων μέσω ριζικών ηλεκτροχημικών κυκλοποιήσεων

Για την ηλεκτρόλυση που πραγματοποιείται χρησιμοποιούνται ηλεκτρόδια λευκόχρυσου για την κάθοδο και μαγνησίου για την άνοδο. Όταν ως διαλύτης χρησιμοποιείται το DMF, απομονώνεται το παράγωγο **149** που φέρει την μορφομάδα με απόδοση 20-27%, ενώ το παράγωγο **150** με απόδοση 41-59%. Όταν αντίστοιχα χρησιμοποιείται το ακετονιτρίλιο ως διαλύτης απομονώνεται μόνο το παράγωγο **150** με απόδοση 72%⁸⁸.

1.3.11. Σύνθεση διυδροφουρανίων διαμέσου υλιδίων της πυριδίνης

Τα υλίδια της πυριδίνης είναι πολυχρηστικά δομικά στοιχεία. Η εκτεταμένη χρήση τους ως αρχικές ενώσεις για την σύνθεση ετεροκυκλικών σκελετών οφείλεται τόσο στην προσβασιμότητά τους λόγω πολλών κοινών στρατηγικών για την παρασκευή τους, όσο και στην υψηλή τους δραστικότητα ως πυρηνόφιλα, 1,3-δίπολα και ηλεκτρονιόφιλα. Από την πρώτη επιτυχημένη σύνθεση του σταθερού υλιδίου της πυριδίνης το 1935 από τον Kröhnke, η χημεία των υλιδίων της πυριδίνης άρχισε να μελετάται εκτεταμένα⁸⁹. Οι κύριες εφαρμογές των υλιδίων της πυριδίνης στη συνθετική χημεία, οι οποίες συζητούνται και μελετούνται εκτενώς τα τελευταία χρόνια (Σχήμα 34) αφορούν την παρασκευή παραγώγων πυρρολίου, συζευγμένων ή σπειροπυρρολίων, φουρανικών και



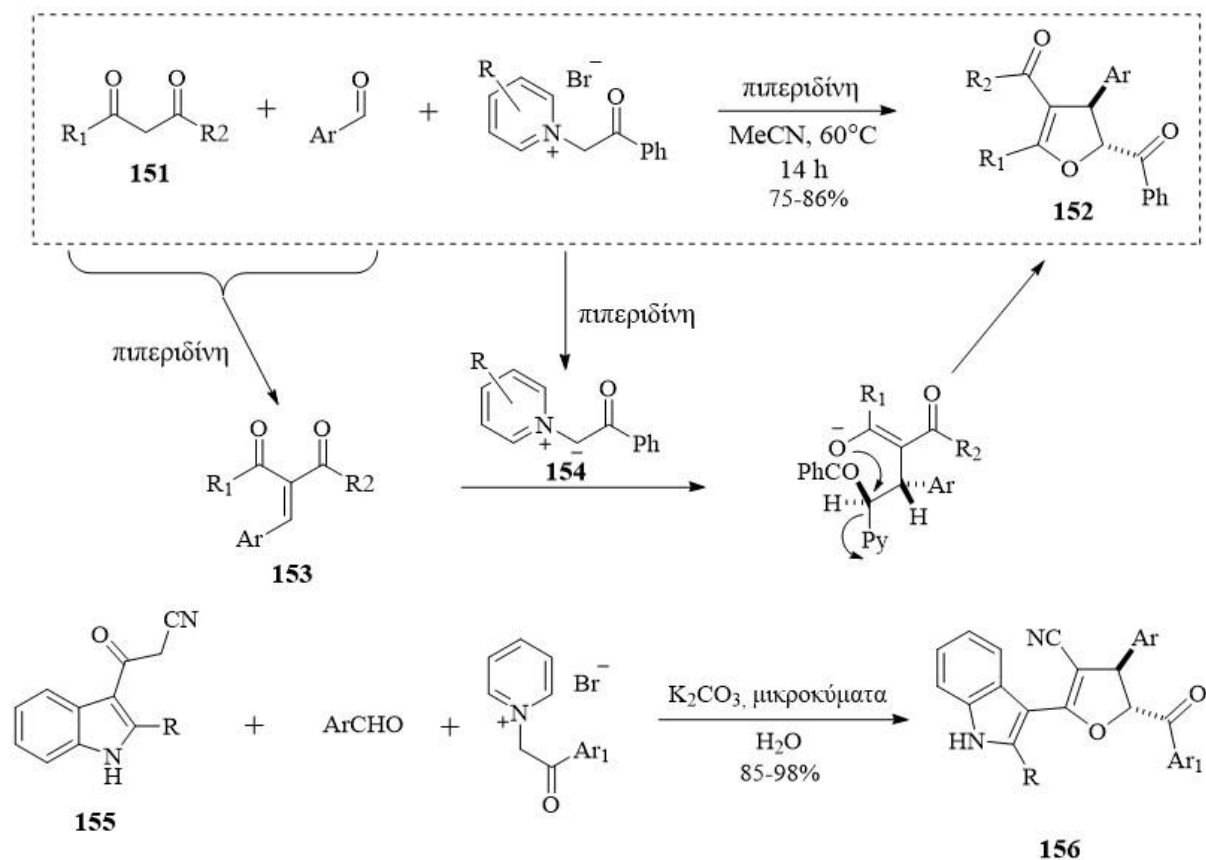
Σχήμα 34: Συνθετικές εφαρμογές των υλιδίων της πυριδίνης

κυκλοπροπανικών παραγώγων, καθώς και ποικίλων σπειρο και συζευγμένων πολυετεροκυκλικών ενώσεων. Το κομμάτι της πυριδίνης στις αντιδράσεις αυτές παίζει δύο ουσιαστικούς διαφορετικούς ρόλους: πρώτον, μπορεί να ενσωματωθεί στο προϊόν ως μέρος της δομής και δεύτερον, μπορεί να χρησιμεύσει ως αποχωρούσα ομάδα επιτρέποντας κυκλοποιήσεις προς σχηματισμό φουρανικών παραγώγων ή άλλων ετερο και ανθρακικών δακτυλίων.

Τα διυδροφουράνια είναι οι σημαντικότεροι ετεροκυκλικοί δακτύλιοι που απαντώνται συνήθως σε μία μεγάλη ποικιλία φυσικών προϊόντων. Η ανάπτυξη νέων και αποτελεσματικών μεθόδων για τη σύνθεσή τους παραμένει ένας τομέας ενδιαφέροντος και μια ολόκληρη σειρά νέων συνθετικών μεθόδων έχουν εμφανιστεί στην βιβλιογραφία. Τα υλίδια της πυριδίνης έχουν βρει ευρεία εφαρμογή στη σύνθεση των διυδροφουρανίων.

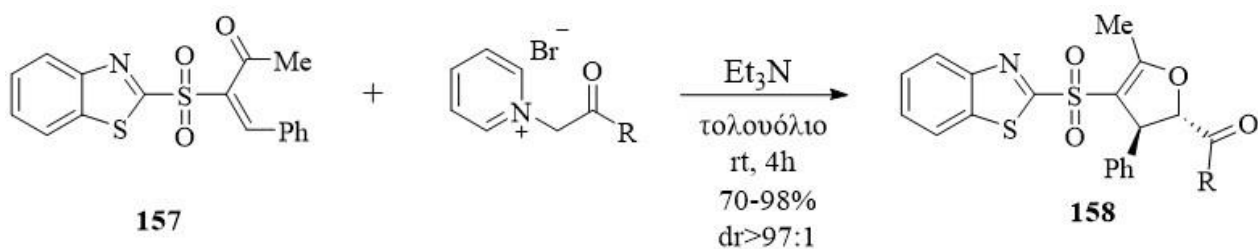
Λειτουργικά 2,3-διυδροφουράνια **152,156** παρασκευάστηκαν από την αντίδραση των υλιδίων της πυριδίνης **154** με Michael δέκτες, όπως βενζυλιδεν-1,3-δικαρβονυλικές ενώσεις **153** ή ανάλογα αυτών που παρασκευάστηκαν *in situ* από 1,3-δικαρβονυλικές ενώσεις **151** ή β-κετονιτρίλια **155** (Σχήμα 35)^{90,91}. Η διαδικασία της σύνθεσης αφορά μία one-pot μέθοδο, με μία αρωματική αλδεΐδη, μία καρβονυλική ένωση και ένα άλας πυριδίνης, ως αρχικά αντιδραστήρια, σε συνθήκες θέρμανσης ή ακτινοβολίας μικροκυμάτων και χωρίς διαλύτη. Η αντίδραση εξελίσσεται μέσω μίας Michael προσθήκης του υλιδίου **154** στην ενόνη **153**, ακολουθούμενη από μία ενδομοριακή κυκλοποίηση από το προκύπτον υλίδιο της πυριδίνης. Η φύση της βάσης και του διαλύτη επηρεάζουν σημαντικά την απόδοση της αντίδρασης, και διαπιστώθηκε ότι η πιπεριδίνη/ακετονιτρίλιο είναι οι καλύτερες συνθήκες για αυτή τη μέθοδο. Τα 3-κυανοακετυλινδόλια **155** αντιδρούν εύκολα με αρωματικές και ετεροαρωματικές αλδεΐδες για να σχηματίσουν 3-(4,5-διυδροφουραν-2-υλ)-1H-ινδόλια **156**, αλλά

αν χρησιμοποιηθούν αλειφατικές αλδεΐδες, όπως βουτυραλδεΐδη και ισοβουτυραλδεΐδη, τότε δεν παρατηρούνται τα επιθυμητά προϊόντα.



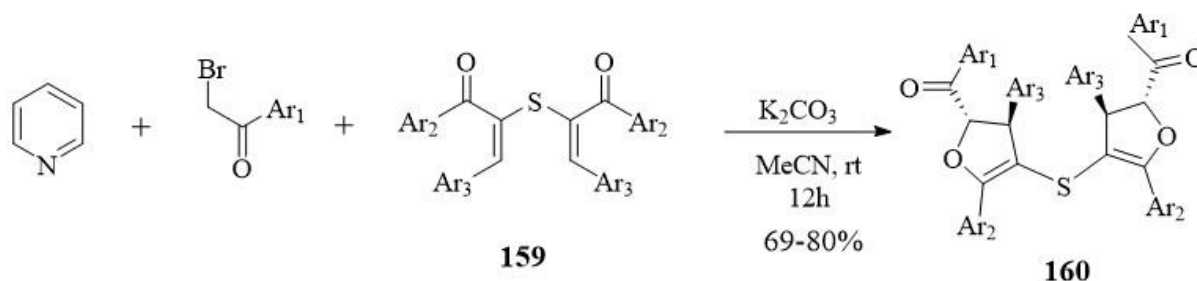
Σχήμα 35: Μέθοδος σύνθεσης *one-pot* των 2,3-διυδροφουρανίων **152** και **156**

Μία άλλη συντομότερη μέθοδος σύνθεσης 2,3-διυδροφουρανίων αναφέρθηκε από τον Pospišil και τους συνεργάτες του, όπου αντιδράσεις των εξαιρετικά ηλεκτρονιόφιλων ολεφίνων **157** που φέρουν βενζοθειαζολυλσουλφονυλικούς και καρβονυλικούς υποκαταστάτες, με υλίδια της πυριδίνης, οδήγησαν στο διαστερεοεκλεκτικό σχηματισμό 2,3-διυδροφουρανίων **158** με υψηλές αποδόσεις (Σχήμα 36)⁹².



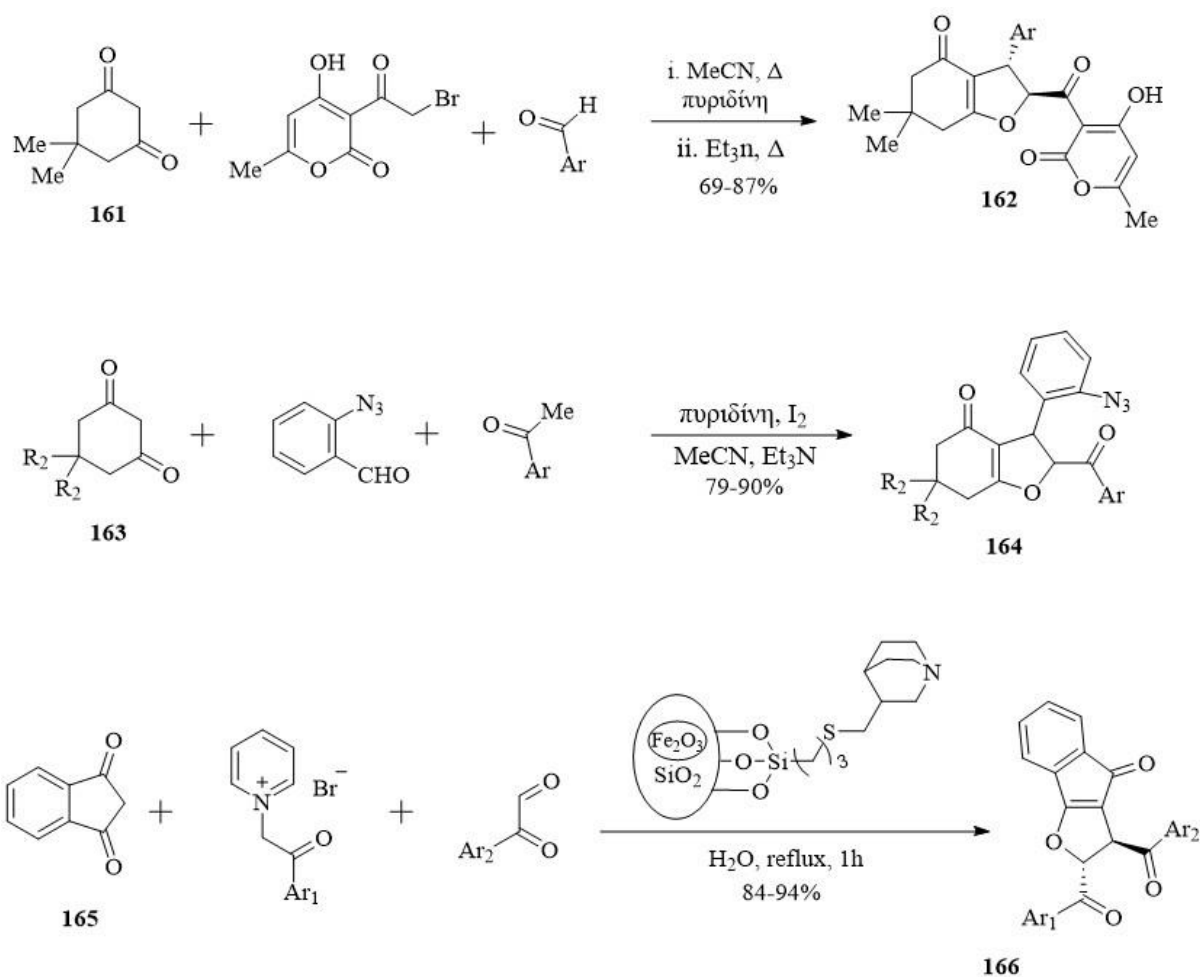
Σχήμα 36: Σύνθεση 2,3-διυδροφουρανίων από ηλεκτρονιόφιλες ολεφίνες και υλίδια της πυριδίνης

Τα διαλκενυλοσουλφίδια **159** μπορούν επίσης να χρησιμεύσουν ως Michael δέκτες για την αντίδραση κυκλοποίησης των υλιδίων της πυριδίνης, οδηγώντας στον σχηματισμό διυδροφουρανίων. Οι αντιδράσεις domino των διαλκενυλοσουλφιδίων, που φέρουν φαινακυλοβρωμίδιο ως υποκαταστάτες, και με πυριδίνη παρουσία K_2CO_3 σε ακετονιτρίλιο παράγουν δις-(*trans*-2,3-δυδροφουρανυλ) σουλφίδια **160** με καλές αποδόσεις (Σχήμα 37)⁹³. Η αντίδραση περιλαμβάνει το σχηματισμό δύο δεσμών C-C και δύο δεσμών C-O και τεσσάρων στερεογονικών κέντρων σε μία και μόνο συνθετική πορεία με πλήρη στερεοεκλεκτικότητα, παρέχοντας μόνο ένα διαστερομερές.



Σχήμα 37: Σύνθεση 2,3-δυδροφουρανίων μέσω διαλκενυλοσουλφιδίων και υλιδίου της πυριδίνης

Η χρήση των 2-αλκυλιδενικών παραγώγων που παρασκευάζονται *in situ* από κυκλικές 1,3-δικαρβονυλικές ενώσεις, όπως η 1,3-κυκλοεξανιοδιόνη **161**, η διμεδόνη **163** και η 1,3-ινδανοδιόνη **165**, στην αντίδραση με υλίδια της πυριδίνης οδηγεί στην παρασκευή *ortho*-συζευγμένων παραγώγων διυδροφουρανίου. Με τον τρόπο αυτό, σχηματίζονται τα διυδροφουράνια **162**, **164** και **166** μέσω αντιδράσεων πολλαπλών συστατικών με καλές ως υψηλές αποδόσεις (Σχήμα 38)^{90,91}. Η σύνθεση του ινδενο[1,2-*b*]φουρανίου **166** πραγματοποιήθηκε παρουσία καταλύτη $\gamma\text{-Fe}_2\text{O}_3$ σε υδατικό μέσο^{90,91,94}.



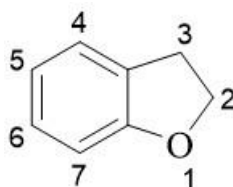
Σχήμα 38: Σύνθεση συζευγμένων φουρανικών παραγώγων από κυκλικές 1,3-δικετόνες

Είναι, λοιπόν, προφανές ότι η εφαρμογή των υλιδίων της πυριδίνης είναι η πλέον κατάλληλη μέθοδος για την σύνθεση ετεροκυκλικών ενώσεων. Τα υλίδια της πυριδίνης χρησιμεύουν συχνά ως κατάλληλες πρόδρομες ουσίες για την παρασκευή ορισμένων υποκατεστημένων πυρρολλίων, φουρανίων, κυκλοπροπανίων και άλλων πολυετεροκυκλικών μορίων. Τα τελευταία χρόνια, οι συνθετικές προσεγγίσεις που περιλαμβάνουν τον *in situ* σχηματισμό πρόδρομων υλιδίων (με τον επακόλουθο σχηματισμό υλιδίων της πυριδίνης) και των αντιδρώντων τους, υπό συνθήκες αντίδρασης πολλαπλών συστατικών, γίνονται όλο και πιο διαδεδομένες και αυξάνουν τις δυνατότητες της ετεροκυκλικής σύνθεσης. Αν και έχει σημειωθεί σημαντική πρόοδος στη χημεία των υλιδίων της πυριδίνης κατά την τελευταία δεκαετία, το πεδίο εφαρμογής των συνθετικών μεθόδων που αναπτύχθηκαν είναι ακόμη περιορισμένο. Δεν υπάρχει

αμφιβολία ότι η εφαρμογή των νέων συνθετικών προσεγγίσεων, θα επιτρέψει στο άμεσο μέλλον νέες και σημαντικές συνθέσεις ετεροκυκλικών ενώσεων βιολογικού, και όχι μόνο, ενδιαφέροντος⁹⁵.

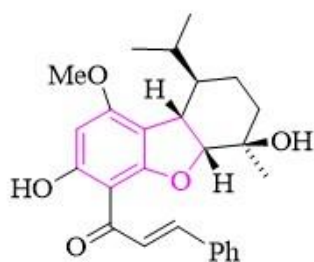
2. Συζήτηση – αποτελέσματα

Τα βενζοδιυδροφουράνια, κοινώς γνωστά και ως κουμαράνια, αποτελούν μια ενδιαφέρουσα και πολύπλευρη ομάδα οργανικών ενώσεων που έχουν προσελκύσει την προσοχή χημικών, ερευνητών και φαρμακευτικών. Η δομή τους αποτελείται από ένα συμπυκνωμένο αρωματικό δακτύλιο με ένα διυδροφουρανικό, με δύο άτομα άνθρακα στη γέφυρα των δύο συστημάτων. Αυτή η χαρακτηριστική μοριακή διάταξη προσδίδει στα βενζοδιυδροφουράνια ένα ευρύ φάσμα δραστηριότητας και βιολογικών ιδιοτήτων, καθιστώντας τα αντικείμενο βαθύτατου ενδιαφέροντος στους τομείς της οργανικής σύνθεσης, της φαρμακευτικής χημείας και της επιστήμης των υλικών^{2,3}.



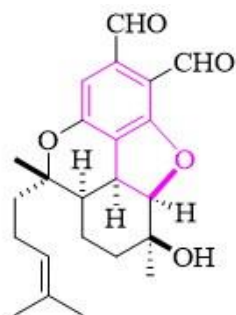
Εικόνα 6: Δομή του 2,3-βενζοδιυδροφουρανίου

Τα βενζοδιυδροφουράνια εμφανίζονται συχνά ως βασικά δομικά μοτίβα σε μια ποικιλία φυσικών προϊόντων. Βρίσκονται σε πολυάριθμους δευτερογενείς μεταβολίτες που προέρχονται από φυτά, μύκητες και θαλάσσιους οργανισμούς. Η παρουσία τους στη φύση επισημαίνει τη σημασία τους ως βιολογικά μόρια. Αυτά τα φυσικά προϊόντα συχνά παρουσιάζουν ποικίλες φαρμακολογικές δράσεις, συμπεριλαμβανομένων αντικαρκινικών, αντιμικροβιακών και αντιφλεγμονωδών ιδιοτήτων, καθιστώντας τα βενζοδιυδροφουράνια πηγή έμπνευσης για την ανακάλυψη φαρμάκων και βασικό πεδίο μελέτης στην αναζήτηση βιοδραστικών ενώσεων από φυσικές πηγές (Εικόνα 7)^{5,7}.



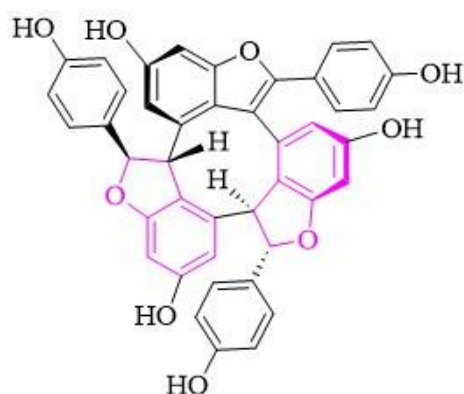
(-)-λιντερόλη Α
(-)-linterol A

167



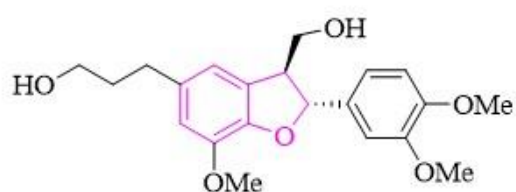
Μπισαμποσκουάλη Α

168



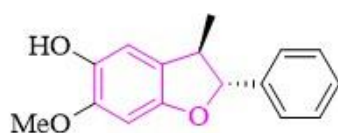
Καραφαινόλη Α
Caraphenol A

169



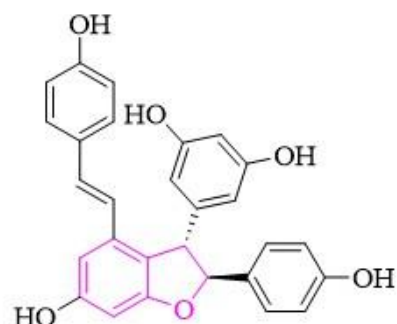
"αίμα δράκου"
(2R,3S)-3',4-di-O-methylcedrusin

170



Ομπτουσαφουράνιο
Obtusafuran

171



ε-Βινιφερίνη
ε-Viniferin

172

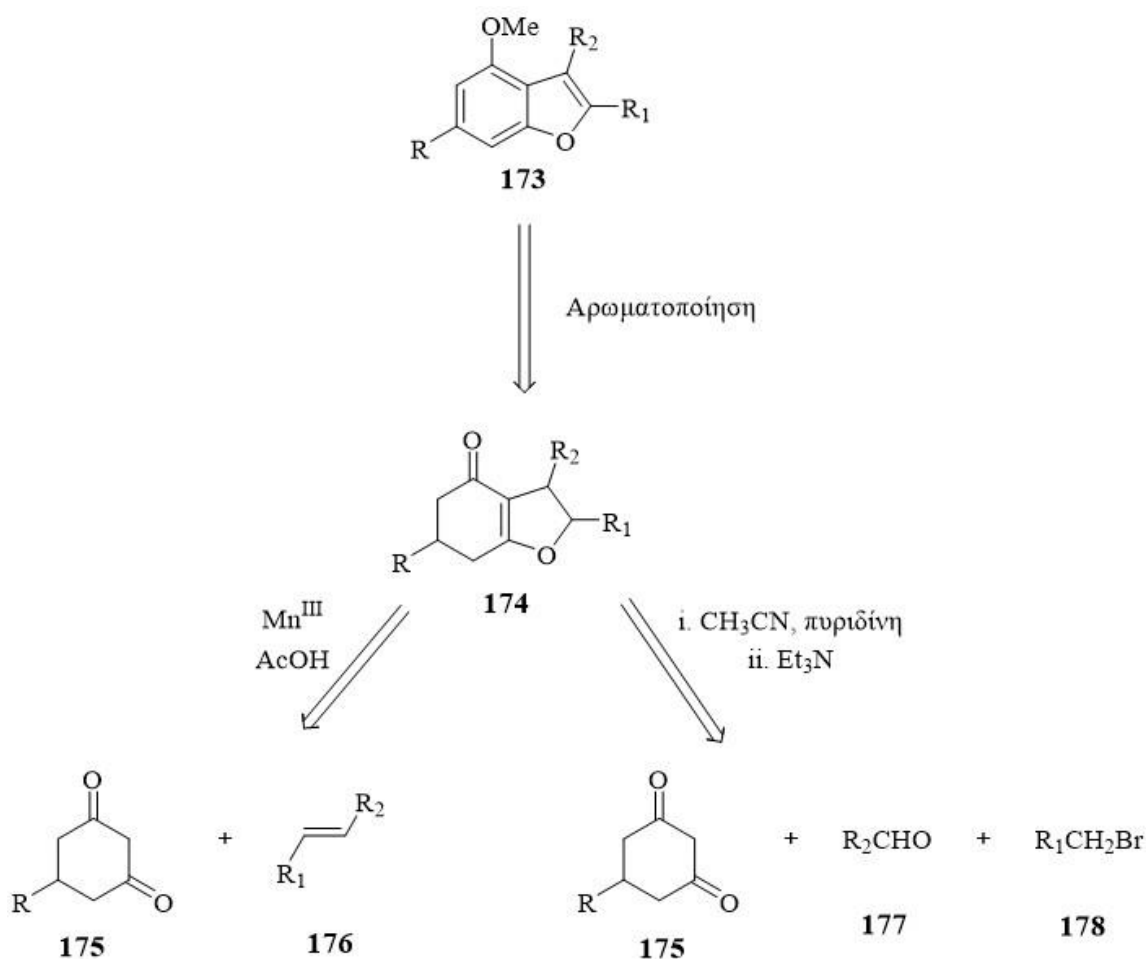
Εικόνα 7: Φυσικά προϊόντα που περιέχουν τον βενζοδινδροφουρανικό σκελετό

Η λιντερόλη Α **167** δρα ως ισχυρός αναστολέας στη βιοσύνθεση της μελανίνης σε καλλιεργημένα κύτταρα μελανώματος B-16. Η ένωση Μπισαμποσκουάλη Α **168** είναι αναστολέας των συνθεσών σκουαλενίου και

έχει αποδειχθεί ότι αυτοί οι αναστολείς παρουσιάζουν ενδιαφέρον ως αντιυπερχοληστερολαιμικοί παράγοντες. Η καραφαινόλη **A 169** είναι ένα τριμερές ρεσβερατρόλης, που μειώνει παροδικά την έκφραση της πρωτεΐνης που προκαλείται από τη διαμεμβρανική ιντερφερόνη (IFITM) και επίσης αναστέλλει, την ανθρώπινη β-συνθάση της κυσταθειονίνης (hCBS) και την ανθρώπινη γ-λυάση της κυσταθειονίνης (hCSE)⁹⁶. Η ένωση **170** είναι ένα από τα δευτερεύοντα συστατικά του κόκκινου λατέξ, αποτελεί συστατικό ενός παραδοσιακού φαρμάκου που ονομάζεται «αίμα δράκου» και δρα ως ανασταλτικός παράγοντας στον πολλαπλασιασμό των κυττάρων⁶. Το ομπτουσαφουράνιο **171** είναι ένα απλό βενζοδιυδροφουράνιο που απομονώνεται από φυτά του γένους *Dalbergia* και δρα ως επαγωγέας της αναγωγής της κινόνης που είναι ένα αντικαρκινικό ένζυμο. Τέλος, η ε-βινιφερίνη **172**, είναι ένα διμερές της *trans*-ρεσβερατρόλης και απαντάται σε πολλές οικογένειες φυτών, συμπεριλαμβανομένων των *Vitaceae* και των *Carex*. Παρουσιάζει ανασταλτικές αντιοξειδωτικές δράσεις, καθώς και ηπατοπροστατευτικές και αντιμικροβιακές δραστηριότητες. Έχει διαπιστωθεί ότι η ε-βινιφερίνη εμφανίζει και αντιβιοτικές δράσεις έναντι αρνητικών κατά Gram βακτηρίων, όπως η *Escherichia* (*E. coli*)⁹⁷.

Ο κύριος σκοπός της παρούσας μεταπτυχιακής εργασίας είναι ο σχηματισμός των 2,3-διυδροφουρανίων μέσω οξειδωτικής κυκλοπροσθήκης β-δικαρβονυλικών ενώσεων, επαγόμενων από $Mn(OAc)_3$, καθώς και εναλλακτικά διαμέσου υλιδίου της πυριδίνης και στη συνέχεια η περαιτέρω μετατροπή τους σε 2,3-βενζοδιυδροφουράνια από άλατα δισθενούς χαλκού. Η ρετροσυνθετική ανάλυση των βενζοδιυδροφουρανίων, που ακολουθήθηκε στο εργαστήριο, παρουσιάζεται στο Σχήμα 39. Το βενζοδιυδροφουρανικό παράγωγο **173**, σχηματίζεται από την αρωματοποίηση του αντίστοιχου διυδροφουρανικού παραγώγου **174**. Αντίστοιχα, η σύνθεση του **174** πραγματοποιείται είτε με οξειδωτική κυκλοπροσθήκη με $Mn(OAc)_3$, με κυκλοποίηση της 1,3-κυκλοεξανοδιόνης **175** με το αλκένιο **176**, είτε διαμέσου υλιδίων της πυριδίνης,

με την αντίδραση της 1,3-κυκλοεξανοδιόνης **175** με την βενζαλδεΐδη **177** και το αλκυλοβρωμίδιο **178**.

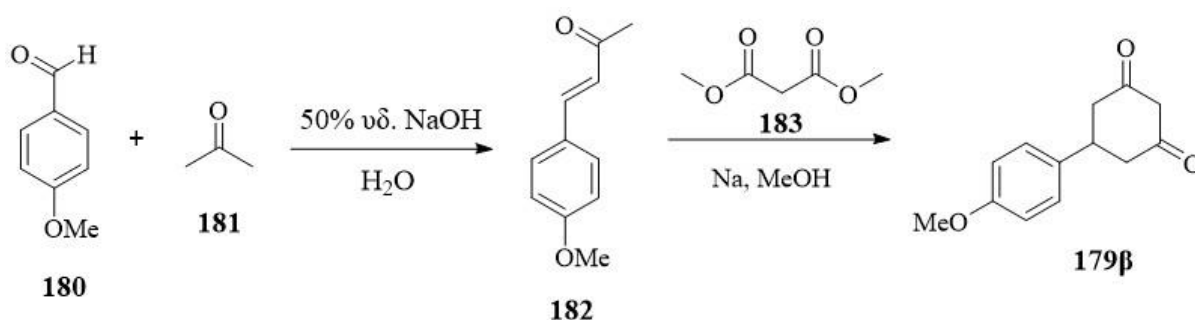


Σχήμα 39: Ρετροσυνθετική ανάλυση ενός βενζοδιυδροφουρανικού παραγώγου **173**

2.1. Σύνθεση 1,3-κυκλοεξανοδιονών

Η 1,3-κυκλοεξανοδιόνη **179a** είναι ένα εμπορικά διαθέσιμο αντιδραστήριο. Μαζί με τα παράγωγά της θεωρείται ένα ευέλικτο αντιδραστήριο για την σύνθεση διάφορων μορίων. Λόγω των ενεργών καρβονυλικών ομάδων της έχει υψηλή δραστηριότητα και ο χαρακτήρας της μπορεί να εναλλάσσεται μεταξύ ηλεκτρονιόφιλου και πυρηνόφιλου ανάλογα από την φύση των υποκαταστατών οδηγώντας, τελικά, στο σχηματισμό ετεροκυκλικών προϊόντων⁹⁸. Παρακάτω παρατίθεται ο τρόπος σύνθεσης της 5-(4-μεθοξυφαινυλο)-1,3-κυκλοεξανοδιόνης **179β**, ο οποίος χρησιμοποιείται και για την σύνθεση ανάλογων

υποκατεστημένων 1,3-κυκλοεξανοδιονών. Η σύνθεση της 5-(4-μεθοξυφαινυλο)-1,3-κυκλοεξανοδιόνης **179β** ξεκινά με τον σχηματισμό της 4-(4-μεθοξυφαινυλο)-βουτ-3-εν-2-όνης **182** από την αντίδραση της π-μεθοξυβενζαλδεΐδης **180** με ακετόνη **181** σε 50% υδατικό διάλυμα NaOH και νερό. Στη συνέχεια, σε διάλυμα νατρίου με άνυδρη μεθανόλη προστίθεται η 4-(4-μεθοξυφαινυλο)-βουτ-3-εν-2-όνη και ο μαλονικός διμεθυλεστέρας **183**. Αφού ακολουθήσει κατεργασία αρχικά με NaOH και έπειτα με HCl, το τελικό προϊόν απομονώνεται με απόδοση 51% (Σχήμα 40)⁹⁹.



Σχήμα 40: Σύνθεση της 5-(4-μεθοξυφαινυλο)-1,3-κυκλοεξανοδιόνης

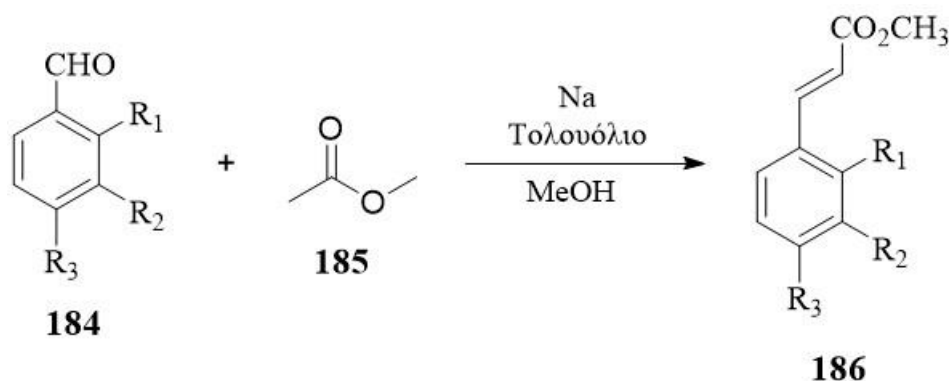
2.2. Οξειδωτικές κυκλοποιήσεις β-δικαρβονυλικών ενώσεων με τη χρήση του Mn(OAc)₃·2H₂O

Το οξικό μαγγάνιο (III) χρησιμεύει ως ισχυρό οξειδωτικό στον τομέα της οργανικής χημείας, ιδιαίτερα για τις β-δικαρβονυλικές ενώσεις. Οι αξιοσημείωτες οξειδωτικές του ιδιότητες το καθιστούν απαραίτητο αντιδραστήριο για τον μετασχηματισμό των β-δικαρβονυλικών ενώσεων σε συστήματα δακτυλίων. Προάγοντας την οξειδωτική κυκλοποίηση, το οξικό μαγγάνιο (III) διευκολύνει την κατασκευή πολύπλοκων μορίων με υψηλή απόδοση, στεreo- και τοποεκλεκτικότητα. Αυτές του οι ιδιότητες το καθιστούν ακρογωνιαίο λίθο στη σύνθεση μιας ευρείας σειράς φυσικών και φαρμακευτικών προϊόντων και προηγμένων υλικών¹⁰⁰.

2.2.1. Σύνθεση κινναμωμικών εστέρων

Οι κινναμωμικοί εστέρες έχουν ένα ευρύ φάσμα εφαρμογών, συμπεριλαμβανομένης της χρήσης τους στην αρωματοποιία, στην χημεία τροφίμων και τη σύνθεση διαφόρων φαρμακευτικών και χημικών προϊόντων. Εκτιμώνται όχι μόνο για τις αρωματικές τους ιδιότητες, αλλά και για τα πιθανά οφέλη τους για την υγεία, καθώς ορισμένοι κινναμωμικοί εστέρες διαθέτουν αντιοξειδωτικές και αντιμικροβιακές ιδιότητες. Λόγω των ποικίλων χρήσεων τους και της ενδιαφέρουσας φυσικής τους προέλευσης, οι κινναμωμικοί εστέρες έχουν συγκεντρώσει σημαντικό ενδιαφέρον τόσο στις χημικές όσο και στις βιολογικές επιστήμες¹⁰¹.

Οι κινναμωμικοί μεθυλεστέρες **186** που χρησιμοποιήθηκαν στην παρούσα εργασία βρίσκονται διαθέσιμοι στο εργαστήριο και παρασκευάζονται συνήθως από την συμπύκνωση μιας βενζαλδεΰδης **184** με οξικό μεθυλεστέρα **185** (Σχήμα 41).



Σχήμα 41: Αντίδραση σύνθεσης των κινναμωμικών μεθυλεστέρων

Οι βενζαλδεΰδες είναι αρωματικές οργανικές ενώσεις που παίζουν σημαντικό ρόλο στη συνθετική χημεία και οι κινναμωμικοί εστέρες οφείλουν το χαρακτηριστικό άρωμά τους σε αυτές. Για την σύνθεση των εκάστοτε κινναμωμικών μεθυλεστέρων η αντίστοιχη βενζαλδεΰδη σε διάλυμα τολουολίου, προστίθεται στάγδην σε μίγμα οξικού μεθυλεστέρα και μεθανόλης παρουσία

νατρίου. Το δημιουργούμενο μίγμα αφήνεται σε θερμοκρασία δωματίου, έπειτα κατεργάζεται με μεθανόλη και θειικό οξύ και στη συνέχεια βράζεται. Το τελικό προϊόν απομονώνεται μετά από εκχύλιση και απομάκρυνση του διαλύτη. Οι αποδόσεις των αντιδράσεων σε όλες τις περιπτώσεις είναι ικανοποιητικές όπως παρουσιάζεται στον Πίνακα 1.

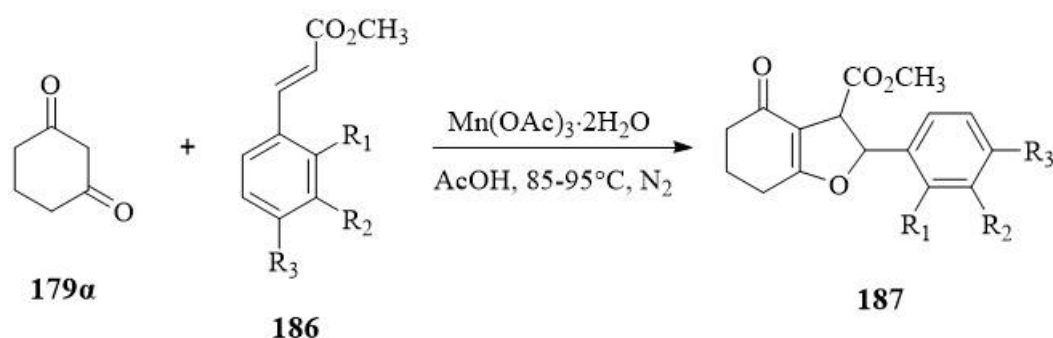
Πίνακας 1: Σύνθεση^α κινναμωμικών μεθυλεστέρων

α/α	R ₁	R ₂	R ₃	Χρόνος(h) ^β	Προϊόν ^γ	Απόδοση(%)
1	OCH ₃	H	H	25	186α	90
2	H	OCH ₃	H	25	186β	92
3	H	H	OCH ₃	25	186γ	86

^α Συνθήκες αντίδρασης: **184** (100 mmol), **185** (220 mmol), Na (130.4 mmol), τολουόλιο (100 mL), μεθανόλη (70 mL), θειικό οξύ (10 mL). ^β Συνολικός χρόνος αντίδρασης. ^γ Απομονωμένο προϊόν μετά τις απαραίτητες κατεργασίες.

2.2.2. Αντιδράσεις 1,3-κυκλοεξανονιδίων με υποκατεστημένους κινναμωμικούς μεθυλεστέρες

Ένα είδος αντίδρασης που μελετήθηκε εκτενώς στο εργαστήριο για την σύνθεση υποκατεστημένων διυδροφουρανίων είναι οι οξειδωτικές κυκλοποιήσεις των 1,3-κυκλοεξανονιδίων με υποκατεστημένους κινναμωμικούς μεθυλεστέρες (Σχήμα 42).



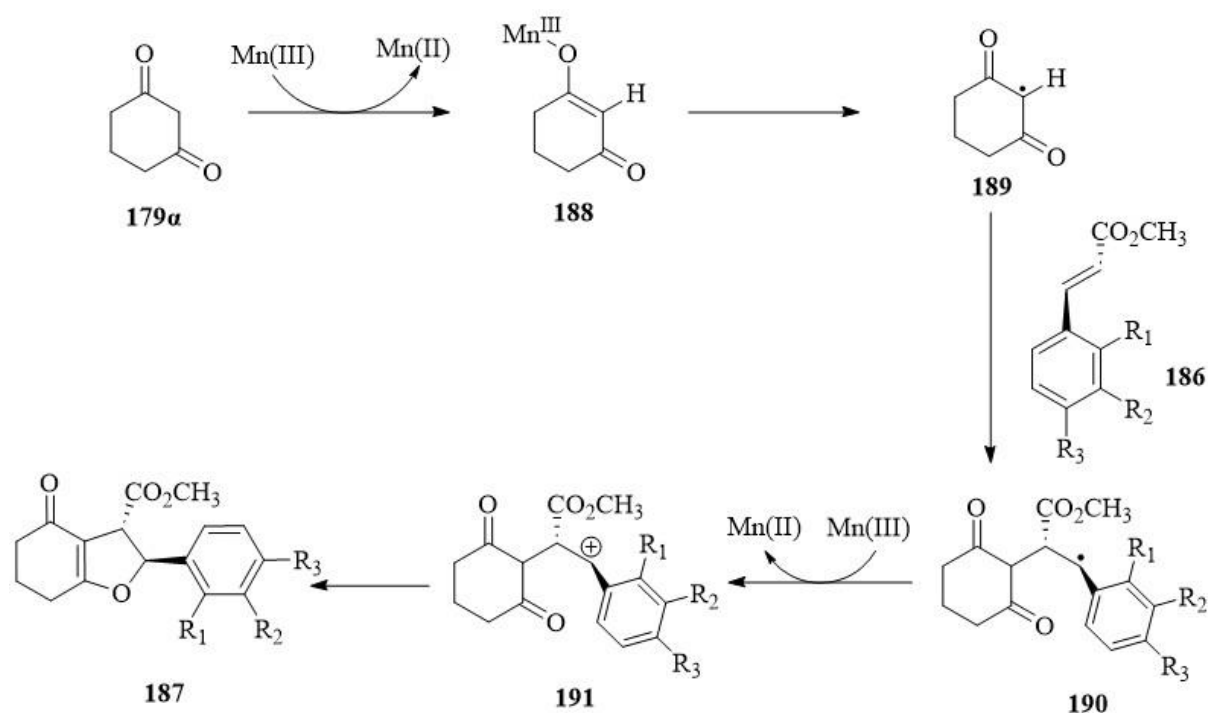
Σχήμα 42: Οξειδωτικές κυκλοποιήσεις 1,3-κυκλοεξανονιδίων με υποκατεστημένους κινναμωμικούς μεθυλεστέρες

Το $\text{Mn}(\text{OAc})_3 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ είναι ένα εμπορικά διαθέσιμο αντιδραστήριο. Μπορεί να παρασκευαστεί και εργαστηριακά από την αντίδραση $\text{Mn}(\text{OAc})_2$ με KMnO_4 σε οξικό οξύ στους 90°C για 30 λεπτά, όπου παρατηρείται καταβύθιση ενός καφέ στερεού, με την προσθήκη συγκεκριμένης ποσότητας νερού. Για την χρήση του στις οξειδωτικές κυκλοποιήσεις απαιτείται η ενεργοποίησή του στους 90°C για 30 λεπτά σε αδρανείς συνθήκες αζώτου. Είναι γνωστό ότι οι βέλτιστες αποδόσεις επιτυγχάνονται με την *in situ* δημιουργία άνυδρου $\text{Mn}(\text{OAc})_3$, από την αντίδραση $\text{Mn}(\text{OAc})_3$ και KMnO_4 σε διαλύτη οξικό οξύ στους $80\text{-}100^\circ\text{C}$ για 30 λεπτά σε αδρανή ατμόσφαιρα αζώτου. Αυτό το γεγονός ενδεχομένως να οφείλεται στην απουσία του νερού που υπάρχει στην ένυδρη μορφή του $\text{Mn}(\text{OAc})_3$ που λαμβάνεται με την καταβύθιση. Είναι, επίσης ήδη γνωστό στα εργαστηριακά πλαίσια, ότι οι βέλτιστες αποδόσεις επιτυγχάνονται με την αναλογία 1:3 των 1,3-δικετόνης: $\text{Mn}(\text{OAc})_3$, ενώ ο κινναμωμικός μεθυλεστέρας βρίσκεται σε περίσσεια.

Οι αντιδράσεις πραγματοποιήθηκαν σε αδρανή ατμόσφαιρα αζώτου με σταδιακή προσθήκη διαλύματος της 1,3-κυκλοεξανοδιόνης **179a** και του εκάστοτε κινναμωμικού μεθυλεστέρα **186** σε διάλυμα $\text{Mn}(\text{OAc})_3 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$, με οξικό οξύ ως διαλύτη που έχει θερμανθεί για 30 λεπτά σε θερμοκρασία $85\text{-}95^\circ\text{C}$. Η θέρμανση του μίγματος συνεχίζεται σε αδρανείς συνθήκες αζώτου ως την πλήρη διαύγαση του μίγματος. Από όλες τις αντιδράσεις λήφθηκαν τα *trans*-παράγωγα με μεγάλες αποδόσεις (65-100%), ενώ σε κάποιες περιπτώσεις παρατηρήθηκε η δημιουργία των *cis*-παραγώγων χωρίς ωστόσο, την επιτυχή απομόνωσή τους (Πίνακας 2). Από τα αποτελέσματα διακρίνεται πως η θέση του υποκαταστάτη του κινναμωμικού μεθυλεστέρα φαίνεται επηρεάζει ελαφρώς την δραστηριότητα. Πιο συγκεκριμένα, κατά την περίπτωση του *μετα*-μεθοξυ κινναμωμικού μεθυλεστέρα (Περίπτωση 2, Πίνακας 2), το επιθυμητό προϊόν εμφανίζει μικρότερες αποδόσεις από ότι τα αντίστοιχα προϊόντα των υπόλοιπων αντιδράσεων, γεγονός που υποδηλώνει ότι η ύπαρξη ενός μεθοξυ υποκαταστάτη

σε μετα θέση δεν δρα ευνοϊκά στην ηλεκτρονιακή πυκνότητα του α,β -ακόρεστου εστέρα και έτσι παρατηρείται χαμηλότερη απόδοση. Οι υπόλοιπες αντιδράσεις οδήγησαν στα επιθυμητά προϊόντα με μεγαλύτερες αποδόσεις. Στις περιπτώσεις όπου στον αρωματικό δακτύλιο εισάγονται δύο ή ογκώδεις υποκαταστάτες (Περίπτωση 4 και 5, Πίνακας 2) παρατηρείται μία σχετική πτώση της απόδοσης, πιθανώς λόγω των στεreoχημικών παρεμποδίσεων.

Ένας πιθανός μηχανισμός που προτείνεται για την παραπάνω αντίδραση περιλαμβάνει την αρχική οξείδωση ενός ηλεκτρονίου της 1,3-κυκλοεξανονιδίνης **179a** από ένα ισοδύναμο Mn(III) με σκοπό να οδηγήσει στην ρίζα **189**. Η ρίζα στη συνέχεια αντιδρά με τον κινναμωμικό μεθυλεστέρα **186** και δημιουργείται μία νέα ρίζα **190** η οποία οξειδώνεται από ένα δεύτερο ισοδύναμο Mn(III) και σχηματίζει το κατιόν **191**. Η αντίδραση τερματίζεται με το κατιόν να κυκλοποιείται προς το επιθυμητό διυδροφουράνιο **187** (Σχήμα 43).



Σχήμα 43: Πιθανός μηχανισμός της οξειδωτικής κυκλοποίησης της 1,3-κυκλοεξανονιδίνης με τον υποκατεστημένο κινναμωμικό μεθυλεστέρα παρουσία Mn(OAc)₃

Πίνακας 2: Οξειδωτικές κυκλοποιήσεις^α 1,3-κυκλοεξανονιδίων με υποκατεστημένους κινναμωμικούς μεθυλεστέρες

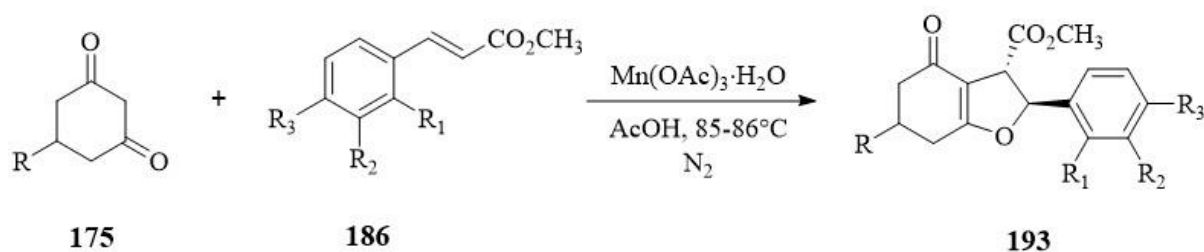
α/α	R ₁	R ₂	R ₃	Θερμοκρασία °C	Χρόνος (h) ^β	Προϊόν	Απόδοση (%) ^γ
1	OCH ₃	H	H	80-86	1.5	187α	100
2	H	OCH ₃	H	80-85	1.5	187β	65
3	H	H	OCH ₃	80-90	1.5	187γ	95
4	OCH ₃	OCH ₃	H	80-85	1	187δ	78
5	OCH ₃	H	OCH ₃	80-90	2	187ε	72
6	H	H	Cl	80-86	1	187στ	83

^αΣυνθήκες αντίδρασης: **179α** (1.96-2.00 mmol), **186** (4.59-5.21 mmol), AcOH(60 mL), ^βΧρόνος αντίδρασης μετά την προσθήκη των **179α** και **186**. ^γΑπομονωμένο προϊόν με flash χρωματογραφία στήλης

Η αντίδραση παρουσιάζει εξαιρετική τοποεκλεκτικότητα. Η *trans* στερεοχημεία του προϊόντος **187α** ταυτοποιήθηκε μέσω της φασματοσκοπίας NMR. Είναι ήδη γνωστό από την βιβλιογραφία ότι οι σταθερές σύζευξης των δύο πρωτονίων του διυδροφουρανικού δακτυλίου είναι μεγαλύτερες για το *cis* διαστερομερές ($J = 10-11$ Hz), από ότι για το *trans* ($J = 4-7$ Hz)¹⁰². Παρατηρώντας τα ¹H και ¹³C NMR φάσματα του **187α** επιβεβαιώνεται ότι πρόκειται για το *trans* παράγωγο αφού οι σταθερές σύζευξης του πρωτονίου του άνθρακα της θέσης 3 είναι $J = 6.9$ Hz και εμφανίζεται ως διπλή κορυφή σε $\delta = 3.87$ ppm ενώ ο άνθρακας σε $\delta = 55.3$ ppm. Αντίστοιχα, η σταθερά σύζευξης του άνθρακα της θέσης 2 είναι $J = 6.9$ Hz ως διπλή κορυφή σε $\delta = 6.15$ ppm ενώ ο αντίστοιχος άνθρακας εμφανίζεται σε $\delta = 86.1$ ppm. Χαρακτηριστικά είναι τα σήματα των μεθοξυ-ομάδων του μορίου, που εμφανίζονται στο ¹H NMR φάσμα ως απλές κορυφές στα $\delta = 3.80$ και 3.79 ppm με τους αντίστοιχους άνθρακες στο ¹³C NMR φάσμα στα $\delta = 52.5$ και 52.3 ppm. Τέλος, χαρακτηριστικά είναι τα σήματα του άνθρακα της καρβονυλικής και της εστερικής ομάδας στις θέσεις 4 και 10 αντίστοιχα όπου εμφανίζονται σε $\delta = 194.4$ ppm και 173.7 ppm.

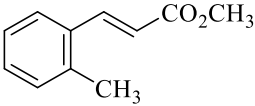
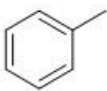
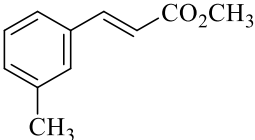
2.2.3. Αντιδράσεις υποκατεστημένων 1,3-κυκλοεξανοδιονών με κινναμωμικούς μεθυλεστέρες

Όπως αναφέρθηκε προηγουμένως, η 1,3-κυκλοεξανοδιόνη είναι μία πολυχρηστική ένωση στην οργανική χημεία που χρησιμοποιείται συχνά ως υπόστρωμα για ένα ευρύ φάσμα χημικών αντιδράσεων. Η μοναδική της δομή, με τις δύο λειτουργικές κετονομάδες, την καθιστά ιδιαίτερα πολύτιμη στην συνθετική χημεία. Ενδιαφέρον, επίσης, παρουσιάζει και η χρήση των υποκατεστημένων 1,3-κυκλοεξανοδιονών **175** σαν υποστρώματα. Στο εργαστήριο μελετήθηκαν οι αντιδράσεις της 5-μεθυλο-1,3-κυκλοεξανοδιόνης και της 5-φαίνυλο-1,3-κυκλοεξανοδιόνης με κινναμωμικούς εστέρες (Πίνακας 4). Οι αντιδράσεις πραγματοποιήθηκαν σε θερμοκρασία 85-86 °C και έδωσαν ικανοποιητικές αποδόσεις δημιουργώντας τα *trans* διυδροφουρανικά παράγωγα (Σχήμα 44). Συνεπώς, οι υποκατεστημένες 1,3-κυκλοεξανοδιόνες αποτελούν πιθανά υποστρώματα για τις οξειδωτικές κυκλοποιήσεις παρουσία $\text{Mn}(\text{OAc})_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$.



Σχήμα 44: Αντίδραση οξειδωτικής κυκλοποίησης των υποκατεστημένων 1,3-κυκλοεξανοδιονών **175** με τους κινναμωμικούς μεθυλεστέρες **186**

Πίνακας 3: Οξειδωτικές κυκλοποιήσεις^α υποκατεστημένων 1,3-κυκλοεξανοδιονών με κινναμωμικούς μεθυλεστέρες

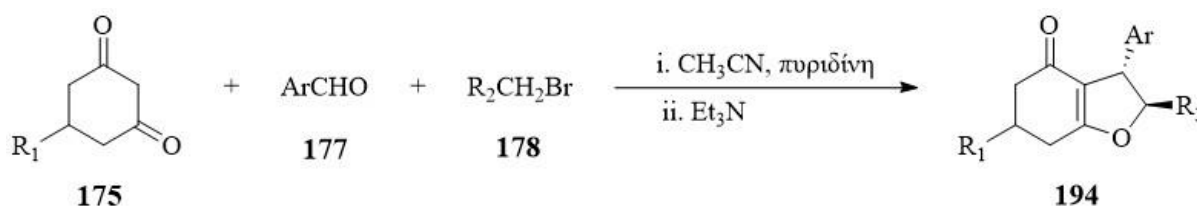
α/α	R	Κινναμωμικός μεθυλεστέρας	Χρόνος (h) ^β	Προϊόν	Απόδοση (%) ^γ
1	CH ₃		1.5	193α	87
2			2	193β	60

^αΣυνθήκες αντίδρασης: **192** (2.00 mmol), **186** (4.59-5.21 mmol), AcOH(60 mL), θερμοκρασία 85-86°C, ^βΧρόνος αντίδρασης μετά την προσθήκη των **192** και **186**. ^γΑπομονωμένο προϊόν με flash χρωματογραφία στήλης

Τα παράγωγα που προκύπτουν από την παραπάνω αντίδραση, ταυτοποιήθηκαν μέσω της φασματοσκοπίας NMR. Από τα ¹H και ¹³C NMR φάσματα της ένωσης **193α** παρατηρείται ότι η σταθερά σύζευξης του πρωτονίου του άνθρακα της θέσης 3 είναι $J = 6.2$ Hz και εμφανίζεται ως διπλή κορυφή σε $\delta = 3.77$ ppm ενώ ο αντίστοιχος άνθρακας σε $\delta = 44.8$ ppm. Από την σταθερά σύζευξης επιβεβαιώνεται ότι πρόκειται για το *trans* διαστερεομερές. Τα πρωτόνια της μεθυλομάδας του άνθρακα της θέσης 6 εμφανίζονται ως πολλαπλή κορυφή σε $\delta = 1.06$ - 1.03 ppm ενώ ο αντίστοιχος άνθρακας εμφανίζεται σε $\delta = 20.8$ ppm. Τέλος, χαρακτηριστικά είναι τα σήματα των μεθοξυ-ομάδων του μορίου, που εμφανίζονται στο ¹H NMR φάσμα ως απλές κορυφές στα $\delta = 3.71$ και 3.70 ppm με τους αντίστοιχους άνθρακες στο ¹³C NMR φάσμα στα $\delta = 55.2$ και 52.4 ppm.

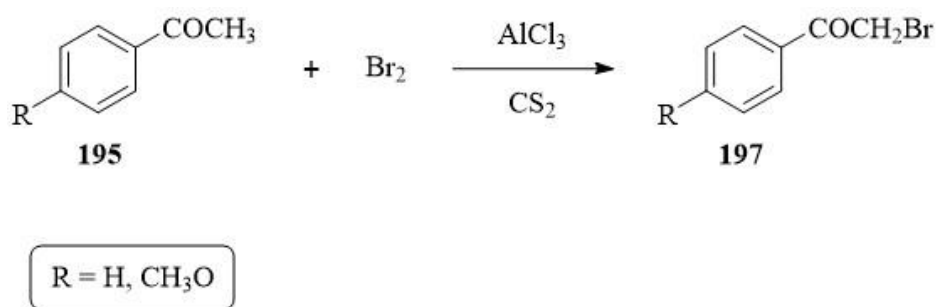
2.3. Σύνθεση *trans*-2,3-διυδροφουρανίων διαμέσου υλιδίου της πυριδίνης

Επειδή τα διυδροφουράνια ανήκουν σε μια ιδιαίτερα σημαντική κατηγορία ενώσεων, η αναζήτηση για νέες μεθόδους σύνθεσης συνεχίζεται ενεργά. Έτσι, μία αποτελεσματική συνθετική διαδικασία που έχει αναπτυχθεί για την σύνθεση παραγώγων *trans*-2,3-διυδροφουρανίου είναι με την βοήθεια του υλιδίου της πυριδίνης. Είναι μία one pot, διαδοχική αντίδραση δύο σταδίων, που ξεκινά από πυριδίνη, μία αρωματική αλδεΐδη **177**, μία β-δικαρβονυλική ένωση, όπως η 1,3-κυκλοεξανονόνη **175**, ένα αλκυλοβρωμίδιο **178** και τριαιθυλαμίνη ως βάση σε ακετονιτρίλιο (Σχήμα 45). Στην παρούσα εργασία, ως αλκυλοβρωμίδια χρησιμοποιήθηκαν, το α-φαινακυλοβρωμίδιο, το π-μεθοξυφαινακυλοβρωμίδιο, το π-νιτροβενζυλοβρωμίδιο και ο βρωμοξικός μεθυλεστέρας.



Σχήμα 45: Σύνθεση *trans*-2,3-διυδροφουρανίων διαμέσου υλιδίου της πυριδίνης

Αξίζει να σημειωθεί ότι το φαινακυλοβρωμίδιο **197α** καθώς και το π-μεθοξυ-φαινακυλοβρωμίδιο **197β**, που χρησιμοποιήθηκαν στην παρούσα διατριβή είναι διαθέσιμα στο εργαστήριο και παρασκευάστηκαν από σταδιακή προσθήκη βρωμίου σε ψυχρό διάλυμα ακετοφαινόνης **195** και π-ακετυλοανισόλης **196**, αντίστοιχα, παρουσία AlCl₃ σε διθειάνθρακα (Σχήμα 46). Το παραγόμενο HBr και ο διθειάνθρακας, στη συνέχεια, απομακρύνονται στον περιστροφικό εξατμιστή. Το υπόλειμμα κατεργάζεται με εξάνιο και νερό. Τέλος, το στερεό διηθείται και εκπλένεται. Τα υπόλοιπα αντιδραστήρια είναι εμπορικά διαθέσιμα.

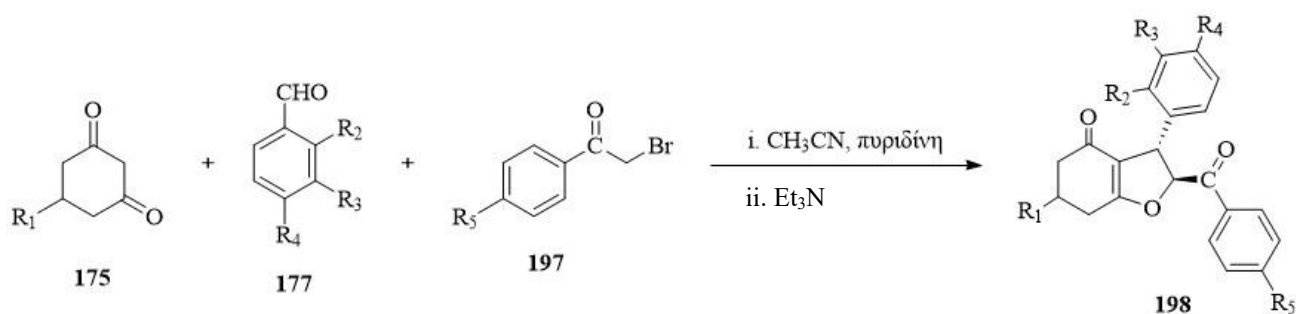


Σχήμα 46: Αντίδραση σύνθεσης των φαινακυλοβρωμιδίων

2.3.1. Αντιδράσεις των φαινακυλοβρωμιδίων **197** με 1,3-κυκλοεξανοδιόνες και υποκατεστημένες βενζαλδεΐδες

Το φαινακυλοβρωμίδιο, ή βρωμοακετοφαινόνη, και το *p*-μεθοξυφαινακυλοβρωμίδιο είναι δύο χρήσιμα αντιδραστήρια στην οργανική χημεία και η ευελιξία τους τα καθιστά πολύτιμα σε διάφορες συνθετικές εφαρμογές. Χρησιμοποιούνται στην σύνθεση κετονών, ετεροκυκλικών ενώσεων καθώς και ως δομικά στοιχεία στην σύνθεση πολύπλοκων χημικών μορίων¹⁰³. Οι αντιδράσεις τους με την 1,3-κυκλοεξανοδιόνη και υποκατεστημένες βενζαλδεΐδες προς σύνθεση υποκατεστημένων διυδροφουρανίων μελετήθηκαν εκτενώς στο εργαστήριο (Σχήμα 47).

Οι αντιδράσεις πραγματοποιήθηκαν με βρασμό της 1,3-κυκλοεξανοδιόνης **175**, των εκάστοτε βενζαλδεΐδων **177** και των φαινακυλοβρωμιδίων **197** με πυριδίνη σε διαλύτη ακετονιτρίλιο για 2 ώρες που ακολουθείται από προσθήκη τριαιθυλαμίνης. Ο βρασμός συνεχίζεται για 24 ώρες. Τα αποτελέσματα απεικονίζονται στον Πίνακα 4.



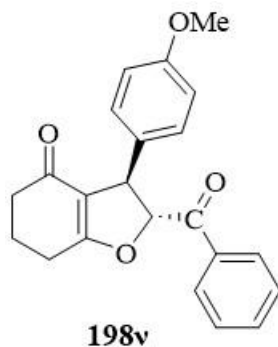
Σχήμα 47: Σύνθεση των *trans*-2,3-διυδροφουρανίων μέσω υλιδίου της πυριδίνης με χρήση των φαινακυλοβρωμιδίων.

Πίνακας 4: Σύνθεση διυδροφουρανικών παραγώγων^α διαμέσου υλιδίου της πυριδίνης με φαινακυλοβρωμίδιο ή *p*-μεθοξυ φαινακυλοβρωμίδιο

α/α	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	Προϊόν ^β	Απόδοση (%)
1	H	OCH ₃	OCH ₃	H	H	198α	85
2	CH ₃	H	H	OCH ₃	H	198β	90
3	Ph	H	H	OCH ₃	H	198γ	55
4	H	H	Cl	H	H	198δ	100
5	H	H	H	Cl	H	198ε	78
6	H	Cl	H	H	H	198στ	81
7	H	H	H	CH ₃	H	198ζ	83
8	H	CH ₃	H	H	H	198η	78
9	H	H	H	OCH ₃	OCH ₃	198θ	20
10	H	CH ₃	H	H	OCH ₃	198ι	56
11	π - CH ₃ OC ₆ H ₄	H	H	OCH ₃	OCH ₃	198κ	63
12	H	OMe	H	H	H	198λ	67
13	H	OMe	H	H	OMe	198μ	85
14	H	H	H	OMe	H	198ν	92
15	H	H	OMe	H	H	198ξ	54
16	H	H	OMe	H	OMe	198ο	35
17	π - CH ₃ OC ₆ H ₄	H	H	OMe	H	198π	78

^αΣυνθήκες αντίδρασης: **175** (1.96-2.02 mmol), **177** (2.00-2.02 mmol), **197** (2.10-2.11 mmol), πυριδίνη (5.00 mmol), Et₃N (5.00 mmol) ^βΑπομονωμένο προϊόν με flash χρωματογραφία στήλης

Όλες οι αντιδράσεις για τη σύνθεση των 2,3-βενζοδιυδροφουρανίων **198** πραγματοποιήθηκαν με χρήση ακετονιτριλίου ως διαλύτη και διήρκεσαν 24 ώρες σε συνθήκες βρασμού. Τα προϊόντα απομονώθηκαν με flash χρωματογραφία στήλης με καλές έως εξαιρετικές αποδόσεις. Τέλος, όλα τα παράγωγα ταυτοποιήθηκαν με φασματοσκοπία NMR. Χαρακτηριστικό είναι το παράδειγμα του παραγώγου **198v** (Εικόνα 8). Παρατηρώντας τα ^1H και ^{13}C NMR φάσματα διαπιστώνεται ότι πρόκειται για το *trans* παράγωγο αφού οι σταθερές σύζευξης του πρωτονίου του άνθρακα της θέσης 3 είναι $J = 4.7$ Hz και εμφανίζεται ως διπλή κορυφή σε $\delta = 4.33$ ppm ενώ ο αντίστοιχος άνθρακας σε $\delta = 36.7$ ppm. Ομοίως, η σταθερά σύζευξης του πρωτονίου της θέσης 2 είναι $J = 4.7$ Hz και εμφανίζεται αντίστοιχα ως διπλή κορυφή σε $\delta = 5.81$ ppm ενώ ο αντίστοιχος άνθρακας εμφανίζεται σε $\delta = 91.6$ ppm. Χαρακτηριστικές είναι, επίσης, οι δύο διπλές κορυφές των τεσσάρων πρωτονίων που ανήκουν στον αρωματικό δακτύλιο του αρυλίου του άνθρακα της θέσης 3, τα οποία εμφανίζονται στο φάσμα ^1H ως σύστημα AA'BB' σε $\delta = 7.11$ και 6.83 ppm με τους αντίστοιχους άνθρακες να δίνουν σήματα σε $\delta = 128.8$ και 114.3 ppm.



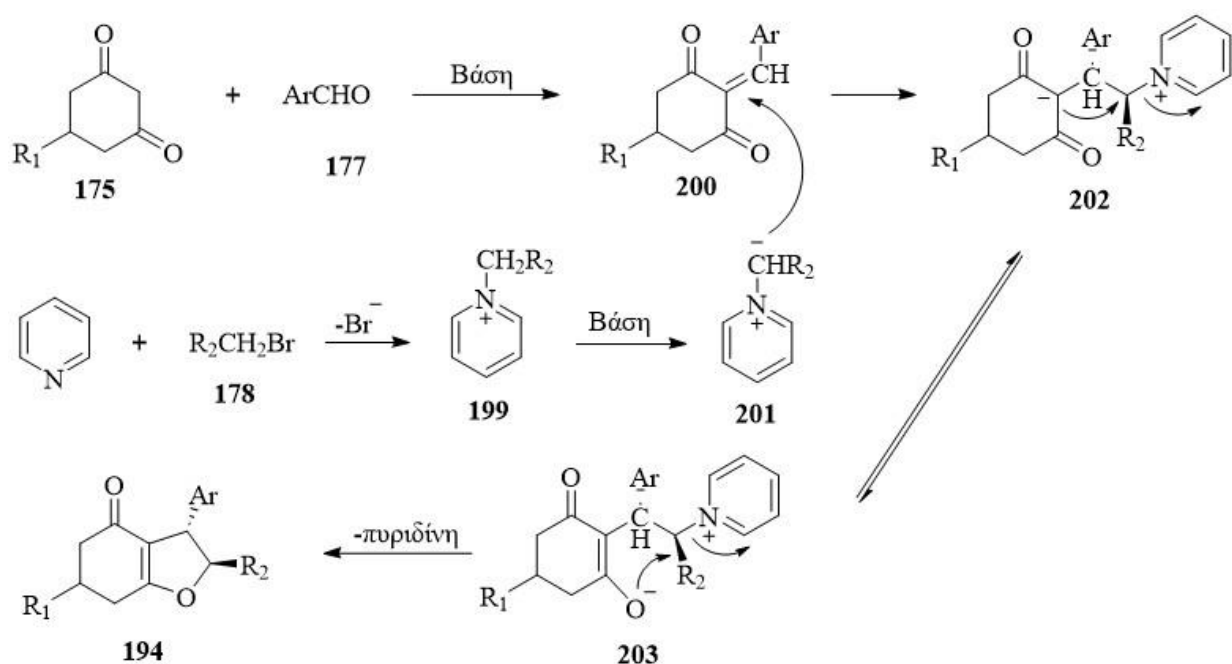
Εικόνα 8: Δομή του 2,3-διυδροφουρανικού παραγώγου **198v**

Ένας πιθανός μηχανισμός που προτείνεται για την παραπάνω αντίδραση και δικαιολογεί τη σύνθεση των *trans* προϊόντων περιλαμβάνει, αρχικά, τον σχηματισμό του ενδιάμεσου άλατος **199**, από την αντίδραση του αλκυλοβρωμιδίου με την πυριδίνη, καθώς και τον σχηματισμό του ενδιάμεσου **200**, από την συμπύκνωση της βενζαλδεΐδης με την 1,3-κυκλοεξανодиόνη,

αντίδραση που καταλύεται από την πυριδίνη. Στη συνέχεια, αφού αποπρωτονιωθεί το ενδιάμεσο άλας **199** από την τριαιθυλαμίνη και σχηματιστεί το υλίδιο της πυριδίνης **201**, ακολουθεί μία Michael προσθήκη στο ενδιάμεσο **200** δημιουργώντας ένα διπολικό ιόν **202**. Αυτό, αντιδράει περαιτέρω. Το καρβανιόν μετατρέπεται, μέσω συντονισμού, στην σταθερότερη ενολική του μορφή, μέσω του ταυτομερισμού κετο-ενόλης και με απομάκρυνση της πυριδίνης σχηματίζεται το τελικό προϊόν **194**. Το τελευταίο βήμα περιλαμβάνει μία τυπική ενδομοριακή αντίδραση υποκατάστασης S_N2 . Η στεreoχημεία μίας S_N2 αντίδρασης προϋποθέτει μια πυρηνόφιλη προσβολή της ενόλης από την αντίθετη πλευρά του ηλεκτρονιόφιλου ατόμου άνθρακα που φέρει την αποχωρούσα ομάδα, οδηγώντας έτσι στο *trans* ισομερές 2,3-διυδροφουράνιο **203**. Το καρβανιόν **202** είναι, λοιπόν, υπεύθυνο για την στεreoχημεία της αντίδρασης. Η παρουσία της πυριδίνης στον μηχανισμό έχει ιδιαίτερα σημαντικό ρόλο αφού, πρώτον λειτουργεί ως πυρηνόφιλη τεταρτοταγής αμίνη για να σχηματιστεί το ενδιάμεσο **199** και το διπολικό ιόν **202**. Δεύτερον, δρα ως βάση που καταλύει την αντίδραση συμπύκνωσης της βενζαλδεΐδης με την 1,3-κυκλοεξανονιδίνη και τέλος, λειτουργεί σαν μία καλή αποχωρούσα ομάδα που ολοκληρώνει την ενδομοριακή αντίδραση υποκατάστασης (Σχήμα 48)¹⁰⁴. Ο μηχανισμός της αντίδρασης που περιεγράφηκε καθώς και οι συνθήκες αντίδρασης των πειραμάτων, είναι κοινές για όλες τις περιπτώσεις που ακολουθούν.

Ενδιαφέρον παρουσιάζουν οι αντιδράσεις στις οποίες χρησιμοποιήθηκαν οι χλωροβενζαλδεΐδες (α/α 4-6, Πίνακας 4). Τα προϊόντα δημιουργήθηκαν με αρκετά υψηλές αποδόσεις.

Τέλος, οι αντιδράσεις του π -μεθοξυφαινακυλοβρωμιδίου με μεθοξυ υποκατεστημένες βενζαλδεΐδες παρουσιάζουν, εξίσου, ενδιαφέρον. Το προϊόν **198μ** (α/α 13, Πίνακας 4), που σχηματίζεται από την *ο*-μεθοξυβενζαλδεΐδη, δημιουργείται με εξαιρετική απόδοση. Αντίθετα, η απόδοση του παραγώγου **198θ** (α/α 9, Πίνακας 4), που σχηματίζεται από την π -μεθοξυβενζαλδεΐδη, είναι



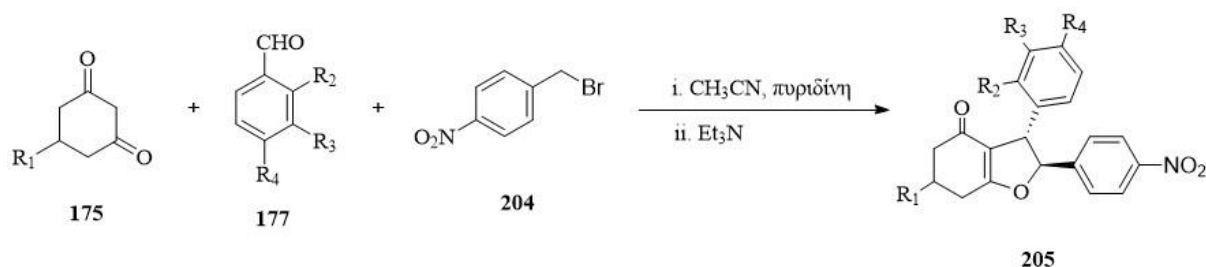
Σχήμα 48: Μηχανισμός αντίδρασης σχηματισμού *trans*-2,3-διυδροφουρανίων μέσω υλιδίου της πυριδίνης

αρκετά χαμηλότερη και αυτό πιθανά να οφείλεται σε στεreoχημικές παρεμποδίσεις που δημιουργούνται κατά την διάρκεια της αντίδρασης και που δεν παρουσιάζονται κατά τον σχηματισμό του προϊόντος **198μ**. Τέλος, το παράγωγο **198ο** (α/α 16, Πίνακας 4), που δημιουργείται από την *μ*-μεθοξυβενζαλδεΰδη, εμφανίζεται με σχετικά μικρή απόδοση

2.3.2. Αντιδράσεις *π*-νιτροβενζυλοβρωμιδίου με 1,3-κυκλοεξανοδιόνες και υποκατεστημένες βενζαλδεΰδες

Το *π*-νιτροβενζυλοβρωμίδιο είναι ένα πολυχρηστικό εργαλείο στην οργανική σύνθεση. Η μοναδική δραστηριότητά του το καθιστούν ένα σημαντικό αντιδραστήριο σε πολλούς μετασχηματισμούς, για αυτό και αξιοποιείται ιδιαίτερος στην ανάπτυξη νέων συνθετικών μεθόδων. Οι αντιδράσεις του *π*-νιτροβενζυλοβρωμιδίου **204** με 1,3-κυκλοεξανοδιόνες και υποκατεστημένες βενζαλδεΰδες προς σύνθεση 2,3-διυδροφουρανίων μελετήθηκαν εκτενώς (Σχήμα 49).

Τα πειράματα με *p*-νιτροβενζυλοβρωμίδιο πραγματοποιήθηκαν στις ίδιες συνθήκες που μελετήθηκαν τα πειράματα των φαινακυλοβρωμιδίων με τις υποκατεστημένες 1,3-κυκλοεξανονιδiones και τις υποκατεστημένες βενζαλδεύδες. Τα αποτελέσματα απεικονίζονται στον Πίνακα 5



Σχήμα 49: Σύνθεση των *trans*-2,3-διυδροφουρανίων μέσω υλιδίου της πυριδίνης με χρήση του *p*-νιτροβενζυλοβρωμιδίου

Πίνακας 5: Σύνθεση διυδροφουρανικών παραγώγων^α διαμέσου υλιδίου της πυριδίνης με *p*-νιτροβενζυλοβρωμίδιο

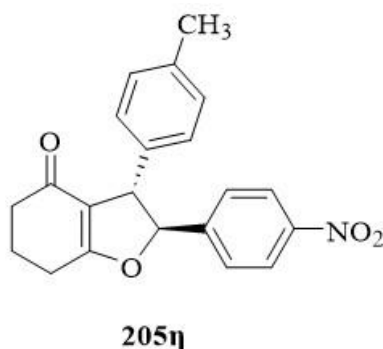
α/α	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	Προϊόν ^β	Απόδοση (%)
1	H	H	H	H	205α	65
2	<i>p</i> -OCH ₃ Ph	H	H	H	205β	60
3	H	H	H	OCH ₃	205γ	75
4	H	OCH ₃	H	OCH ₃	205δ	76
5	H	Cl	H	H	205ε	88
6	H	H	Cl	H	205στ	67
7	H	H	H	Cl	205ζ	76
8	H	H	H	CH ₃	205η	89

^αΣυνθήκες αντίδρασης: **175** (1.87-2.05 mmol), **177** (1.91-2.08 mmol), **204** (2.10-2.14 mmol), πυριδίνη (5.00-5.44 mmol), Et₃N (5.04-5.24 mmol) ^βΑπομονωμένο προϊόν με flash χρωματογραφία στήλης

Όλες οι αντιδράσεις για τη σύνθεση των 2,3-βενζοδιυδροφουρανίων **205** πραγματοποιήθηκαν με χρήση ακετονιτριλίου ως διαλύτη και διήρκησαν 24 ώρες σε συνθήκες βρασμού. Τα προϊόντα απομονώθηκαν με flash χρωματογραφία στήλης με καλές ως εξαιρετικές αποδόσεις. Τέλος, όλα τα παράγωγα

ταυτοποιήθηκαν με φασματοσκοπία NMR. Από τα αποτελέσματα παρατηρείται ότι η εισαγωγή ενός υποκαταστάτη σε θέση *ορθο* ή *παρα* στη βενζαλδεΰδη, είτε δέκτη (α/α 5 και 7, Πίνακας 5) είτε δότη (α/α 3, 4 και 8, Πίνακας 5) ηλεκτρονίων, έχει θετική επίδραση στην πορεία της αντίδρασης, ενώ, αντίστοιχα, στην περίπτωση εισαγωγής ενός υποκαταστάτη σε θέση *μετα* (α/α 6, Πίνακας 5), δεν παρατηρείται αύξηση στην απόδοση της αντίδρασης.

Παρατηρώντας το ^1H και ^{13}C NMR φάσμα του προϊόντος **205η** (Εικόνα 9) διαπιστώνεται η *trans* στερεοχημεία του παραγώγου, κάτι που επιβεβαιώνεται και από την θεωρία, αφού οι χαρακτηριστικές διπλές κορυφές των δύο πρωτονίων του C3, $\delta = 4.24$ ppm, και C2, $\delta = 5.60$ ppm, εμφανίζουν σταθερά σύζευξης $J = 6.2$ Hz, ενώ οι αντίστοιχοι άνθρακες εμφανίζονται σε $\delta = 54.3$ και 93.8 ppm αντίστοιχα. Χαρακτηριστικά είναι τα σήματα των τεσσάρων πρωτονίων που ανήκουν στον αρωματικό δακτύλιο της βενζαλδεΰδης του άνθρακα της θέσης 3, καθώς και αυτών του αρυλίου της θέσης 2, τα οποία εμφανίζονται στο φάσμα ^1H με τη μορφή AA'BB' ως δυο διπλές κορυφές σε $\delta = 7.18$ και 7.13 ppm και σε $\delta = 8.26$ και 7.45 ppm αντίστοιχα. Τέλος, χαρακτηριστικό είναι το σήμα της μεθυλομάδας, που φέρει η βενζαλδεΰδη ως υποκαταστάτη, που εμφανίζεται στο φάσμα ^1H ως μία απλή κορυφή σε $\delta = 2.35$ ppm, ενώ ο αντίστοιχος άνθρακας παρατηρείται σε $\delta = 21.1$ ppm.

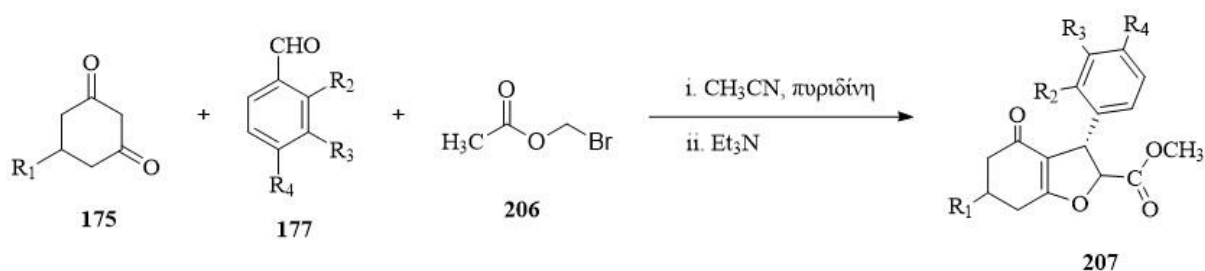


Εικόνα 9: Δομή του 2,3-δινδροφουρανικού παραγώγου **205η**

2.3.3. Αντιδράσεις του βρωμοξικού μεθυλεστέρα με 1,3-κυκλοεξανοδιόνες και υποκατεστημένες βενζαλδεΐδες

Ο βρωμοξικός μεθυλεστέρας κατέχει σημαντικό ρόλο στην οργανική χημεία ως μία ευέλικτη και δραστική ένωση. Λειτουργεί ως χρήσιμο εργαλείο για τη δημιουργία πολύπλοκων μοριακών δομών, καθώς η δραστικότητά του στις αντιδράσεις πυρηνόφιλης υποκατάστασης επιτρέπει την ένταξη λειτουργικών ομάδων, καθιστώντας το ιδιαίτερα ωφέλιμο στη φαρμακευτική έρευνα, στην ανάπτυξη νέων φαρμακευτικών μορίων, όπως και σε άλλους εξειδικευμένους τομείς, για παράδειγμα την χημεία πολυμερών. Στην παρούσα εργασία οι αντιδράσεις του βρωμοξικού μεθυλεστέρα **206** με 1,3-κυκλοεξανοδιόνες και υποκατεστημένες βενζαλδεΐδες προς σχηματισμό *trans*-2,3-διυδροφουρανίων εξετάστηκαν εκτεταμένα (Σχήμα 50).

Τα πειράματα του βρωμοξικού μεθυλεστέρα πραγματοποιήθηκαν στις ίδιες συνθήκες που περιγράφηκαν τα παραπάνω πειράματα των φαινακυλοβρωμιδίων και του *π*-νιτροβενζυλοβρωμιδίου. Τα αποτελέσματα παρουσιάζονται στον Πίνακα 6.



Σχήμα 50: Σύνθεση των *trans*-2,3-διυδροφουρανίων μέσω υλιδίου της πυριδίνης με χρήση του βρωμοξικού μεθυλεστέρα

Πίνακας 6: Σύνθεση διυδροφουρανικών παραγώγων^α διαμέσου υλιδίου της πυριδίνης με βρωμοξικό μεθυλεστέρα

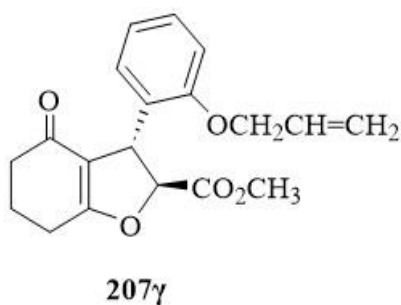
α/α	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	Προϊόν ^β	Απόδοση (%)
1	H	OCH ₃	H	OCH ₃	207α	82
2	H	OCH ₃	H	H	207β	95
3	H	CH ₂ =CHCH ₂ O	H	H	207γ	100
4	H	CH ₃	H	H	207δ	83
5	H	H	OCH ₃	H	207ε	92
6	H	OCH ₃	OCH ₃	H	207στ	78
7	H	H	H	OCH ₃	207ζ	85
8	π- CH ₃ OC ₆ H ₄	OCH ₃	H	H	207η	76
9	CH ₃	OCH ₃	H	H	207θ	81
10	π- CH ₃ OC ₆ H ₄	H	H	Cl	207ι	72

^αΣυνθήκες αντίδρασης: **175** (1.87-2.05 mmol), **177** (1.91-2.08 mmol), **206** (2.10-2.14 mmol), πυριδίνη (5.00-5.44 mmol), Et₃N (5.04-5.24 mmol) ^βΑπομονωμένο προϊόν με flash χρωματογραφία στήλης

Όλες οι αντιδράσεις για τη δημιουργία των 2,3-βενζοδιυδροφουρανίων **205** πραγματοποιήθηκαν με χρήση ακετονιτριλίου ως διαλύτη και διήρκεσαν 24 ώρες υπό συνθήκες βρασμού. Τα προϊόντα απομονώθηκαν με την τεχνική της flash χρωματογραφία στήλης με εξαιρετικές αποδόσεις. Τέλος, όλα τα παράγωγα ταυτοποιήθηκαν με χρήση φασματοσκοπίας NMR.

Από τα αποτελέσματα διακρίνεται ότι ο βρωμοξικός μεθυλεστέρας συμβάλλει ευνοϊκά στην πορεία της αντίδρασης μιας και οι αποδόσεις είναι ιδιαίτερα υψηλές. Οι υποκαταστάτες της βενζαλδεΐδης, είτε δέκτες (α/α 2, Πίνακας 6) είτε δότες (α/α 10, Πίνακας 6) ηλεκτρονίων, φαίνεται να μην επηρεάζουν την αντίδραση.

Ένα ενδιαφέρον παράγωγο είναι το **207γ** (Εικόνα 10). Παρατηρώντας τα φάσματα ^1H και ^{13}C NMR διαπιστώνεται, για ακόμα μια φορά η *trans* στερεοχημεία του παραγώγου, αφού οι χαρακτηριστικές διπλές κορυφές των δύο πρωτονίων του C3, $\delta = 4.82$ ppm, και C2, $\delta = 4.95$ ppm, εμφανίζουν σταθερά σύζευξης $J = 5.2$ Hz, ενώ οι άνθρακες εμφανίζονται σε $\delta = 44.7$ και 87.5 ppm αντίστοιχα. Ένα ιδιαίτερα χαρακτηριστικό σήμα είναι του πρωτονίου του C2 της αλλυλοξυ ομάδας, που φέρει η βενζαλδεΐδη ως υποκαταστάτη, όπου εμφανίζεται σαν πολλαπλή σε $\delta = 6.09 - 6.00$ ppm, ενώ ο αντίστοιχος άνθρακας δίνει σήμα σε $\delta = 133.3$. Τέλος, χαρακτηριστικά είναι τα σήματα των πρωτονίων του C3 της αλλυλοξυ ομάδας, που εμφανίζονται στο φάσμα ^1H ως δύο διπλές διπλών σε $\delta = 5.39$ και $\delta = 5.28$ ppm, με σταθερές σύζευξης $J = 17.3, 1.5$ Hz και 10.5, 1.3 Hz αντίστοιχα, ενώ ο άνθρακας παρατηρείται σε $\delta = 117.4$ ppm.



Εικόνα 10: Δομή του 2,3-δινδροφουρανικού παραγώγου **207γ**

2.4. Αρωματοποιήσεις διυδροφουρανικών παραγώγων

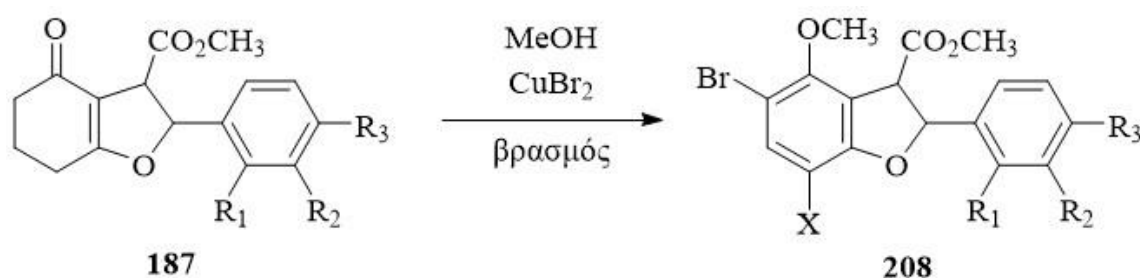
Η αρωματοποίηση των διυδροφουρανικών παραγώγων είναι ιδιαίτερα σημαντική στην οργανική χημεία λόγω του ρόλου της στη σύνθεση αρωματικών ενώσεων. Οι αρωματικές ενώσεις είναι διαδεδομένες σε πολλά φυσικά και φαρμακευτικά προϊόντα, καθιστώντας την αρωματοποίηση των διυδροφουρανίων έναν πολύτιμο μετασχηματισμό. Στον τομέα της οργανικής χημείας, η αρωματοποίηση κυκλοεξενικών συστημάτων, αποτελεί ένα ενδιαφέρον ερευνητικό πεδίο. Στη βιβλιογραφία έχουν προταθεί διάφορες μέθοδοι αρωματοποίησης. Ένας από τους παλαιότερους τρόπους αρωματοποίησης αποτελεί η αφυδρογόνωση πολυποκατεστημένων κυκλοεξενών, χρησιμοποιώντας Pd ως καταλύτη και ως διαλύτη διάφορους υδρογονάνθρακες, όπως αιθυλοβενζόλιο, ισοπροπυλοβενζόλιο κ.α.¹⁰⁵. Μία ακόμη ευρέως χρησιμοποιούμενη μέθοδος περιλαμβάνει το διοξείδιο του σεληνίου σε πολυφωσφορικό τριμεθυλοσιλύλιο, δίνοντας τα επιθυμητά προϊόντα με υψηλές αποδόσεις¹⁰⁶. Ένας εξίσου διαδεδομένος τρόπος αρωματοποίησης, περιλαμβάνει τη χρήση στοιχειακού θείου, αλλά παρουσιάζει το μειονέκτημα ότι απαιτεί υψηλότερες θερμοκρασίες, συγκριτικά με το βρωμιούχο χαλκό και το DDQ¹⁰⁷.

Για αυτό τον λόγο μελετήθηκε εκτενώς η χρήση του βρωμιούχου χαλκού. Ο βρωμιούχος χαλκός ένα αντιδραστήριο που έχει πολλές και σημαντικές εφαρμογές την συνθετική χημεία. Χρησιμοποιείται για την πράσινη σύνθεση καρδιαγγειακών φαρμάκων¹⁰⁸, ως οξειδωτικό για την αρωματοποίηση κυκλοεξενικών συστημάτων¹⁰⁹, καθώς και για την βρωμίωση διαφόρων μορίων, όπως καρβονυλικών ενώσεων, αλκενίων, αλκυνίων¹¹⁰ και αρωματικών συστημάτων^{111,112}. Η ύπαρξη βρωμίου σε ένα αρωματικό σύστημα παρέχει μια σειρά συνθετικών και λειτουργικών πλεονεκτημάτων, επιτρέποντας στους ερευνητές να ελέγχουν την δραστικότητα, την στερεοεκλεκτικότητα και τις ιδιότητες των αρωματικών ενώσεων για διάφορες εφαρμογές στην οργανική σύνθεση, την επιστήμη των υλικών και τη φαρμακευτική χημεία. Εκτός από τον

βρωμιούχο χαλκό, κατά την αρωματοποίηση των διυδροφουρανίων χρησιμοποιήθηκε και ο χλωριούχος χαλκός.

2.4.1. Αρωματοποιήσεις διυδροφουρανικών παραγώγων παρουσία CuBr₂

Οι αντιδράσεις αρωματοποίησης των διυδροφουρανικών παραγώγων **187** με CuBr₂ μελετήθηκαν εκτενώς (Σχήμα 51). Οι αντιδράσεις που πραγματοποιήθηκαν έγιναν σε διάφορες αναλογίες των διυδροφουρανικών παραγώγων με CuBr₂ για να εξετασθεί η εισαγωγή ενός βρωμίου σε θέση *όρθο* ως προς την μεθοξυ ομάδα του αρωματικού δακτυλίου. Οι αντιδράσεις ολοκληρώθηκαν υπό βρασμό και σε διάφορους χρόνους.



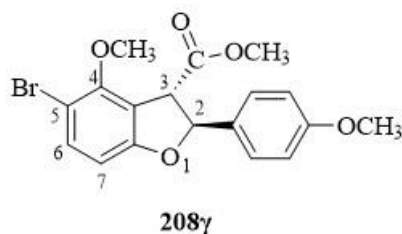
Σχήμα 51: Αντίδραση αρωματοποίησης διυδροφουρανικών παραγώγων παρουσία CuBr₂

Πίνακας 7: Αρωματοποιήσεις διυδροφουρανικών παραγώγων^α με CuBr₂

α/α	R ₁	R ₂	R ₃	X	Αναλογία ^β	Χρόνος (h)	Προϊόν	Απόδοση (%) ^γ
1	OCH ₃	H	H	H	1:3	0.5	208α	79
2	H	OCH ₃	H	H	1:3	24	208β	100
3	H	H	OCH ₃	H	1:2	0.7	208γ	75
4	H	H	OCH ₃	Br	1:3	2	208δ	8

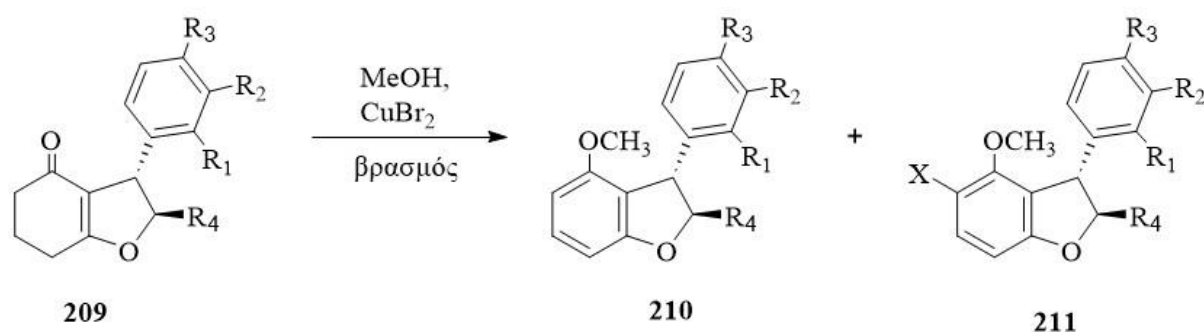
^αΟι αντιδράσεις πραγματοποιήθηκαν σε βρασμό του διαλύτη MeOH(10 mL). ^βΑναλογία **208**:CuBr₂. ^γΑπομονωμένο προϊόν με flash χρωματογραφία στήλης

Όλα τα παράγωγα ταυτοποιήθηκαν με χρήση φασματοσκοπίας NMR. Ενδιαφέρον παρουσιάζει το παράγωγο **208γ** (Εικόνα 11), όπου είναι το μοναδικό που απαιτεί μικρότερη χρήση βρωμιούχου χαλκού. Όπως είναι γνωστό από την βιβλιογραφία¹¹³, τα *ορθο* και *παρα* πρωτόνια ως προς μία μεθοξυ ομάδα ενός αρωματικού δακτυλίου, εμφανίζονται σε περιοχή $\delta = 6.0 - 7.0$ ppm, ενώ τα *μετα* πρωτόνια σε $\delta \sim 7.3$ ppm. Στο ^1H NMR φάσμα, το πρωτόνιο της θέσης 7 εμφανίζεται σε $\delta = 6.41$ ppm, ενώ το πρωτόνιο της θέσης 6 εμφανίζεται ως πολλαπλή αφού παρατηρείται επικάλυψη κορυφών με την διπλή του συστήματος AA'BB' σε $\delta = 7.38 - 7.32$ ppm. Το πρωτόνιο της θέσης 2 εμφανίζεται σε $\delta = 5.95$ ppm ως διπλή κορυφή, με σταθερά σύζευξης $J = 6.7$ Hz, ενώ ο αντίστοιχος άνθρακας παρατηρείται σε $\delta = 88.0$ ppm. Παράλληλα, το πρωτόνιο της θέσης 3 εμφανίζεται σε $\delta = 4.36$ ppm με σταθερά σύζευξης $J = 6.7$ ppm, υποδεικνύοντας έτσι την *trans* στερεοχημεία του προϊόντος, ενώ ο αντίστοιχος άνθρακας παρατηρείται σε $\delta = 52.7$ ppm. Τέλος, χαρακτηριστικό είναι το σήμα του καρβονυλικού άνθρακα όπου εμφανίζεται σε $\delta = 172.0$ ppm.



Εικόνα 11: Δομή του βρωμιωμένου βενζοδιδροφουρανικού παραγώγου **208γ**

Ενδελεχώς και κατά τον ίδιο τρόπο μελετήθηκαν οι αντιδράσεις αρωματοποίησης των διυδροφουρανικών παραγώγων που δημιουργήθηκαν διαμέσου υλιδίου της πυριδίνης (Σχήμα 52). Οι αντιδράσεις πραγματοποιήθηκαν στις ίδιες συνθήκες που παρουσιάστηκαν παραπάνω.



Σχήμα 52: Αντίδραση αρωματοποίησης διυδροφουρανικών παραγώγων σχηματιζόμενων διαμέσου υλιδίου της πυριδίνης παρουσία CuBr_2

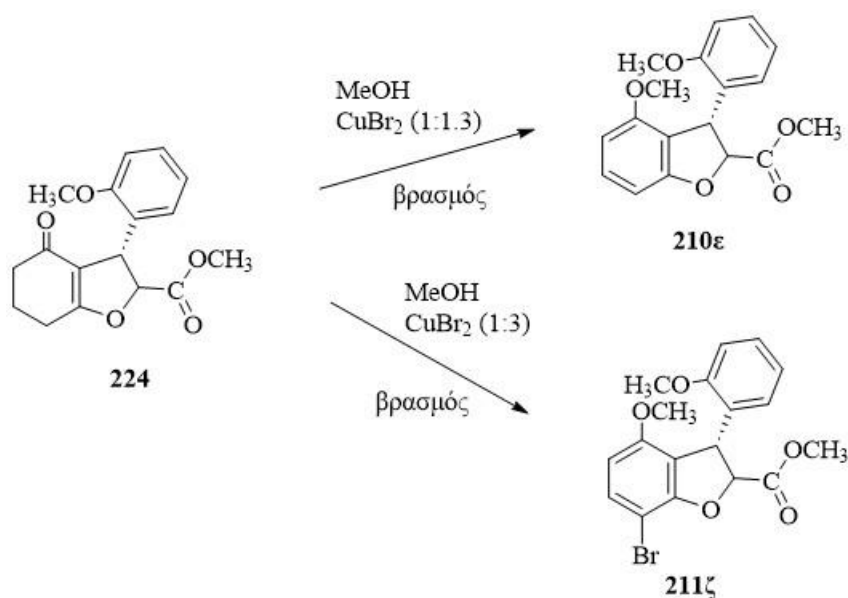
Πίνακας 8: Αρωματοποιήσεις διυδροφουρανικών παραγώγων^α διαμέσου υλιδίου της πυριδίνης με CuBr_2

α/α	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	X	Αναλογία ^β	Χρόνος (h)	Προϊόν ^γ	Απόδοση (%)
1	H	H	H	$\pi\text{-NO}_2\text{C}_6\text{H}_4$	H	1:1	0.7	210α	35
2	H	H	CH ₃	$\pi\text{-NO}_2\text{C}_6\text{H}_4$	H	1:3	0.5	210β	78
3	OCH ₃	OCH ₃	H	COC ₆ H ₅	Br	1:1.2	1.5	211α	33
4	Cl	H	H	COC ₆ H ₅	H	1:1	0.5	210γ	52
5	CH ₃	H	H	COC ₆ H ₅	Br	1:3	1.2	211β	67
6	OCH ₃	H	H	COC ₆ H ₅	H	1:1.8	0.8	210δ	90
7	OCH ₃	H	H	COC ₆ H ₅	Br	1:3	1	211γ	75
8	H	H	OCH ₃	COC ₆ H ₅	Br	1:4	0.7	211δ	23
9	OCH ₃	H	H	CO ₂ CH ₃	H	1:1.3	0.8	210ε	46
10	OCH ₃	H	OCH ₃	CO ₂ CH ₃	H	1:1.5	1	210στ	78
11	CH ₃	H	H	CO ₂ CH ₃	H	1:1.8	0.7	210ζ	55
12	CH ₃	H	H	CO ₂ CH ₃	Br	1:1.8	0.7	210η	9
13	OCH ₃	OCH ₃	H	CO ₂ CH ₃	Br	1:3	1.5	211στ	66
14	OCH ₃	H	H	CO ₂ CH ₃	Br	1:3	0.8	211ζ	27
15	H	OCH ₃	H	CO ₂ CH ₃	Br	1:3	1	211η	50
16	H	H	OCH ₃	CO ₂ CH ₃	Br	1:2	1.2	211θ	55
17	CH ₂ =CHCH ₂ O	H	H	CO ₂ CH ₃	Br	1:3	0.7	211ι	31

^αΟι αντιδράσεις πραγματοποιήθηκαν σε βρασμό του διαλύτη MeOH(10 mL). ^βΑναλογία **210/211**: CuBr_2 . ^γΑπομονωμένο προϊόν με flash χρωματογραφία στήλης

Όπως διαπιστώνεται από τα αποτελέσματα του Πίνακα 8, η εισαγωγή ενός ατόμου βρωμίου στην θέση 5 εξαρτάται κυρίως από την αναλογία του διυδροφουρανίου προς το βρωμιούχο χαλκό και έπειτα από τον χρόνο της αντίδρασης. Αναλογίες μεγαλύτερες του 1:2 φαίνεται να δίνουν τα βρωμιωμένα παράγωγα, ενώ η 1:1 μόνο τα αρωματοποιημένα προϊόντα.

Όλα τα διυδροφουρανικά παράγωγα ταυτοποιήθηκαν με φασματοσκοπία NMR. Ιδιαίτερο ενδιαφέρον εμφανίζουν τα παράγωγα **210ε** και **211ζ** όπου αποτελούν προϊόντα ίδιας αντίδρασης μα σε διαφορετικές αναλογίες CuBr_2 (Σχήμα 53). Από τις αντιδράσεις λήφθηκαν και τα δύο παράγωγα, σε διαφορετικές ωστόσο αποδόσεις.

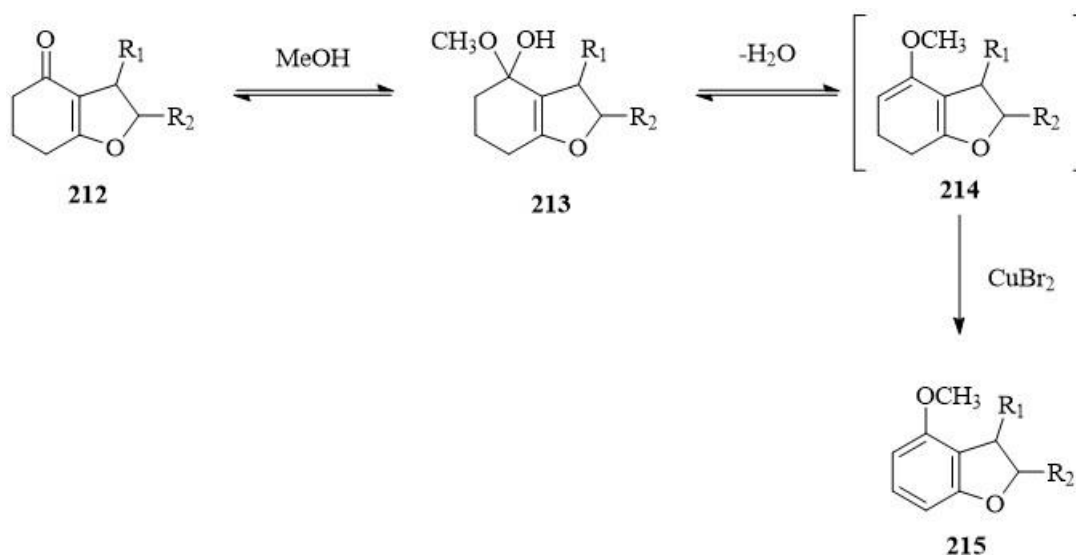


Σχήμα 53: Αντιδράσεις αρωματοποίησης του διυδροφουρανίου **224** προς σχηματισμό των βενζοδιυδροφουρανίων **210ε** και **211ζ**.

Στο φάσμα ^1H NMR της ένωσης **210ε**, το πρωτόνιο του άνθρακα της θέσης 2 παρατηρούμε ότι εμφανίζεται σε $\delta = 5.21$ ppm με σταθερά σύζευξης $J = 4.1$ Hz ενώ το πρωτόνιο του άνθρακα της θέσης 3 εμφανίζεται σε $\delta = 4.96$ ppm με σταθερά σύζευξης, επίσης $J = 4.1$ Hz. Αντίστοιχα, για το φάσμα ^1H NMR της ένωσης **211ζ**, το πρωτόνιο της θέσης 2, εμφανίζεται σε $\delta = 5.25$ ppm με σταθερά σύζευξης $J = 4.3$ Hz ενώ το πρωτόνιο της θέσης 3 εμφανίζεται σε $\delta = 5.02$ ppm με σταθερά σύζευξης, επίσης $J = 4.3$ Hz, δεδομένα που για ακόμα μια φορά

φανερώνουν την *trans* στεreoχημεία των προϊόντων. Στο φάσμα ^{13}C NMR της ένωσης **210ε** ο άνθρακας της θέσης 2 εμφανίζεται σε $\delta = 44.6$ ppm, ενώ της θέσης 3 σε $\delta = 87.2$ ppm. Αντίστοιχα, για το παράγωγο **211ζ** οι τιμές είναι $\delta = 45.8$ ppm για τον άνθρακα της θέσης 2 και $\delta = 87.4$ ppm για τον άνθρακα της θέσης 3. Μία διαφορά που εμφανίζεται στο ^1H των δύο ενώσεων είναι η ύπαρξη της διπλής κορυφής που φέρει το παράγωγο **210ε**, η οποία ανήκει στον άνθρακα της θέσης 5 σε $\delta = 6.52$ ppm και με σταθερά σύζευξης $J = 8.2$ Hz. Η κορυφή αυτή λείπει από το φάσμα ^1H του **211ζ** αφού την θέση του αυτού του πρωτονίου την έχει καταλάβει το άτομο του βρωμίου. Έτσι στο φάσμα, παρατηρούνται μόνο οι δύο διπλές κορυφές, που ανήκουν στα πρωτόνια των θέσεων 6 και 7 σε $\delta = 7.35$ ppm και $\delta = 6.43$ ppm αντίστοιχα με σταθερά σύζευξης $J = 8.8$ Hz.

Ο μηχανισμός της αντίδρασης της αρωματοποίησης των διυδροφουρανικών παραγώγων προς τα αντίστοιχα βενζοδιυδροφουράνια, δεν είναι πλήρως κατανοητός. Υπάρχουν δύο πιθανοί μηχανισμοί που περιγράφουν την πορεία της αντίδρασης. Ο πρώτος παρουσιάζεται στο Σχήμα 54¹¹⁴.

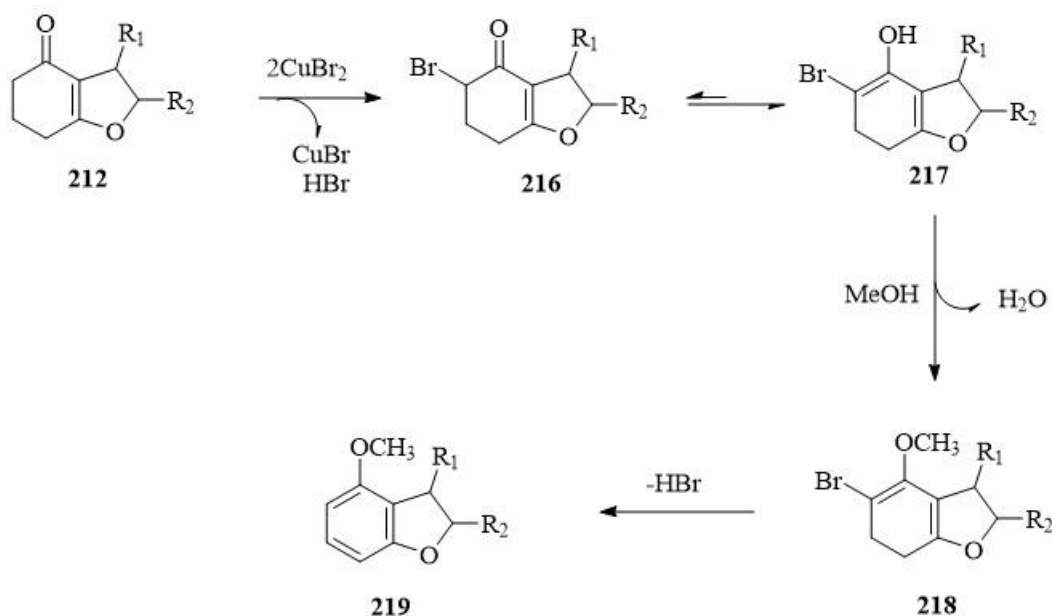


Σχήμα 54: 1ος πιθανός μηχανισμός αντίδρασης αρωματοποίησης των διυδροφουρανικών παραγώγων **212**

Κατά τον παραπάνω μηχανισμό, το διυδροφουράνιο **212** αντιδρά σε όξινο περιβάλλον, αρχικά με την μεθανόλη και δημιουργείται η ασταθής ημιακετάλη

213, με την ακόλουθη αντίδραση αδудάτωσης σχηματίζεται το ασταθές 1,3-διένιο **214**, το οποίο οξειδώνεται προς το επιθυμητό βενζοδιυδροφουράνιο **215**.

Ο δεύτερος πιθανός μηχανισμός που περιγράφει την πορεία της ίδια αντίδρασης παρουσιάζεται στο Σχήμα 55¹¹⁵.



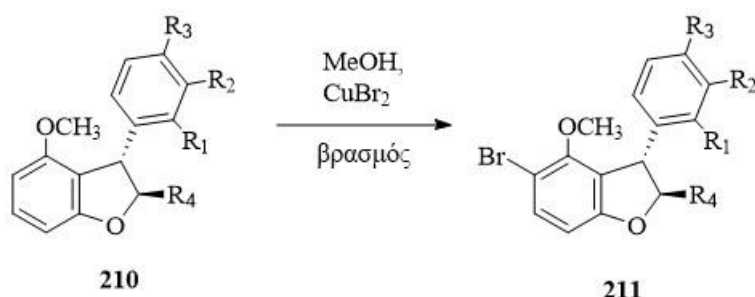
Σχήμα 55: 2ος πιθανός μηχανισμός αντίδρασης αρωματοποίησης των διυδροφουρανικών παραγώγων **212**

Κατά την περίπτωση του 2ου πιθανού μηχανισμού, η αντίδραση ξεκινάει με βρωμίωση του αρχικού διυδροφουρανίου σε *όρθο* θέση. Ωστόσο δεν ευνοείται η ύπαρξη της ενολικής μορφής **217** λόγω της ύπαρξης του βρωμίου. Η ακόλουθη, αντίδραση προσθήκης με τον διαλύτη μεθανόλη, έχει σαν αποτέλεσμα την εισαγωγή της μεθοξυ ομάδας, ενώ ταυτόχρονα λαμβάνει χώρα αφυδάτωση. Τέλος, με την απομάκρυνση ενός μορίου HBr , δημιουργείται το βενζοδιυδροφουρανικό παράγωγο **219**.

Από τους δύο πιθανούς μηχανισμούς που περιγράφηκαν, προκρίνεται ο πρώτος, καθώς κατά τον δεύτερο η ενολοποίηση δεν ευνοείται.

2.4.1.2.Βρωμίωση βενζοδιυδροφουρανικών παραγώγων παρουσία CuBr₂

Μία επιπλέον αντίδραση που μελετήθηκε εκτενώς (Σχήμα 56), είναι η βρωμίωση βενζοδιυδροφουρανικών συστημάτων παρουσία CuBr₂. Οι αντιδράσεις πραγματοποιήθηκαν στις ίδιες συνθήκες που παρουσιάστηκαν παραπάνω και τα αποτελέσματα απεικονίζονται στον Πίνακα 9.



Σχήμα 56: Αντιδράσεις αρωματοποίησης βενζοδιυδροφουρανίων 210 προς σχηματισμό των βρωμιωμένων βενζοδιυδροφουρανίων 211.

Πίνακας 9 Αρωματοποιήσεις βενζοδιυδροφουρανικών παραγώγων^α παρουσία CuBr₂.

α/α	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	Αναλογία ^β	Χρόνος (h)	Προϊόν ^γ	Απόδοση (%)
1	OCH ₃	H	H	COC ₆ H ₅	1:3	0.8	211γ	24
2	OCH ₃	OCH ₃	H	CO ₂ CH ₃	1:3	1	211στ	60
3	OCH ₃	H	H	CO ₂ CH ₃	1:3.5	0.8	211ζ	100
4	H	OCH ₃	H	CO ₂ CH ₃	1:3	0.7	211η	44
5	H	H	OCH ₃	CO ₂ CH ₃	1:3.2	0.8	211θ	49
6	CH ₂ =CHCH ₂ O	H	H	CO ₂ CH ₃	1:3	0.7	211ι	30

^αΟι αντιδράσεις πραγματοποιήθηκαν σε βρασμό του διαλύτη MeOH(10 mL). ^βΑναλογία **210**:CuBr₂. ^γΑπομονωμένο προϊόν με flash χρωματογραφία στήλης

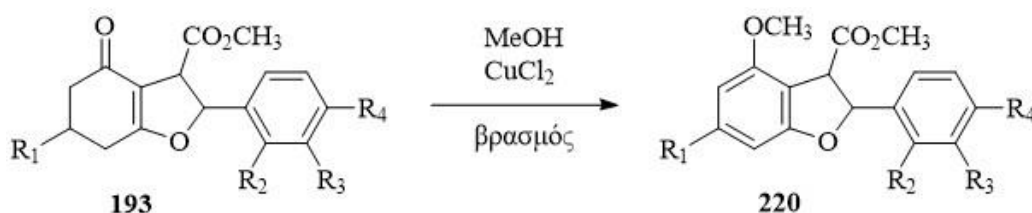
Όλα τα προϊόντα ταυτοποιήθηκαν με την φασματοσκοπία NMR. Χαρακτηριστικό παράδειγμα αποτελεί το παράγωγο **211ζ** που απομονώθηκε με εξαιρετική απόδοση. Παρατηρώντας τα φάσματα ¹H και ¹³C NMR διακρίνονται

οι χαρακτηριστικές διπλές κορυφές των δύο πρωτονίων του C3, $\delta = 5.25$ ppm, και C2, $\delta = 5.02$ ppm, που εμφανίζουν σταθερά σύζευξης $J = 4.2$ Hz, ενώ οι άνθρακες εμφανίζονται σε $\delta = 45.8$ και 87.4 ppm αντίστοιχα, δεδομένα που υποστηρίζουν την *trans* στερεοχημεία. Ιδιαίτερα χαρακτηριστικά είναι επίσης τα σήματα του αρωματοποιημένου δακτυλίου. Το πρωτόνιο του άνθρακα της θέσης 6 εμφανίζεται, όπως είναι αναμενόμενο, ως διπλή κορυφή σε $\delta = 7.35$ ppm και το πρωτόνιο του άνθρακα της θέσης 7 εμφανίζεται επίσης ως διπλή κορυφή σε $\delta = 6.93$ ppm. Οι αντίστοιχοι άνθρακες εμφανίζονται σε $\delta = 132.7$ και 105.9 ppm. Τέλος, χαρακτηριστική είναι η κορυφή του καρβονυλίου που εμφανίζεται στο φάσμα ^{13}C NMR σε $\delta = 170.6$ ppm

2.4.2. Αρωματοποιήσεις διυδροφουρανικών παραγώγων παρουσία CuCl_2

Ο χλωριούχος χαλκός, CuCl_2 , κατέχει σημαντική θέση στην οργανική χημεία λόγω των πολύπλευρων εφαρμογών του. Η συμμετοχή του σε διάφορους οργανικούς μετασχηματισμούς ως καταλύτης, είναι ένας από τους σπουδαιότερους του ρόλους. Για παράδειγμα, το CuCl_2 χρησιμοποιείται στην αντίδραση σύζευξης Ullmann, όπου διευκολύνει το σχηματισμό δεσμών άνθρακα-άνθρακα μεταξύ αρυλογονιδίων. Επιπλέον, βρίσκει χρησιμότητα στη χλωρίωση οργανικών ενώσεων. Η ικανότητα του CuCl_2 να δρα ως οξύ Lewis αξιοποιείται σε διάφορες συνθετικές διαδικασίες, συμβάλλοντας στην ανάπτυξη νέων μεθοδολογιών και στη σύνθεση πολύπλοκων οργανικών μορίων. Η παρουσία του σε καταλυτικά συστήματα μπορεί να ενισχύσει τους ρυθμούς και την εκλεκτικότητα των αντιδράσεων, καθιστώντας τον ένα πολύτιμο εργαλείο στην εργαλειοθήκη των οργανικών χημικών.

Ο χλωριούχος χαλκός χρησιμοποιείται ως ένα εναλλακτικό, πιο ήπιο αντιδραστήριο για τις αντιδράσεις αρωματοποίησης των διυδροφουρανικών παραγώγων οι οποίες μελετήθηκαν εκτενώς (Σχήμα 57). Οι αντιδράσεις πραγματοποιήθηκαν υπό βρασμό σε διαλύτη μεθανόλη, σε διάφορους χρόνους και τα αποτελέσματα απεικονίζονται στον Πίνακα 10.



Σχήμα 57: Αντίδραση αρωματοποίησης των διυδροφουρανικών παραγώγων **193** παρουσία CuCl_2

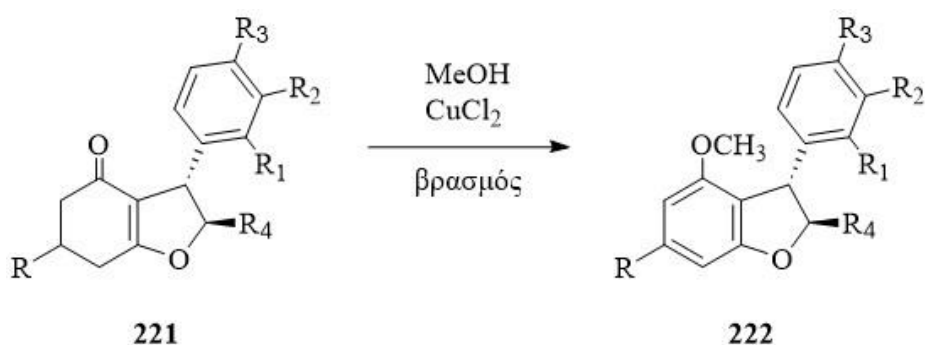
Πίνακας 10: Αποτελέσματα αρωματοποιήσεων^α των διυδροφουρανικών παραγώγων **193**

α/α	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	Αναλογία ^β	Χρόνος (h)	Προϊόν ^γ	Απόδοση (%)
1	H	OCH ₃	H	H	1:2.5	0.7	220α	11
2	H	H	OCH ₃	H	1:1.5	0.7	220β	17
3	H	H	H	OCH ₃	1:3	0.7	220γ	18
4	CH ₃	OCH ₃	H	H	1:5	1	220δ	15

^αΟι αντιδράσεις πραγματοποιήθηκαν σε βρασμό του διαλύτη MeOH(10mL). ^βΑναλογία **193**:CuCl₂. ^γΑπομονωμένο προϊόν με flash χρωματογραφία στήλης

Από τα αποτελέσματα των αρωματοποιήσεων διακρίνεται ότι οι αντιδράσεις έχουν χαμηλές αποδόσεις. Το γεγονός αυτό πιθανόν να οφείλεται στο χρόνο της αντίδρασης ή ίσως στην αναλογία διυδροφουρανίου προς CuCl₂.

Παρόμοια, τα διυδροφουρανικά παράγωγα που σχηματίστηκαν διαμέσου του υλιδίου της πυριδίνης αρωματοποιήθηκαν με χρήση χλωριούχου χαλκού (Σχήμα 58). Οι συνθήκες αντίδρασης παρέμειναν όμοιες με τις παραπάνω αρωματοποιήσεις. Τα αποτελέσματα παρουσιάζονται στον Πίνακα 11.



Σχήμα 58: Αντίδραση αρωματοποίησης διυδροφουρανικών παραγώγων σχηματιζόμενων διαμέσου υλιδίου της πυριδίνης παρουσία CuCl_2

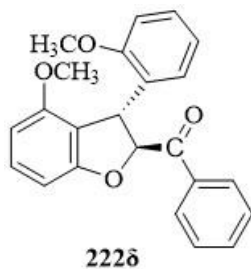
Πίνακας 11: Αποτελέσματα αρωματοποιήσεων^α των διυδροφουρανικών παραγώγων **222**

α/α	R	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	Αναλ ^β	Χρόνος (h)	Προϊόν γ	Απόδοση (%)
1	H	OCH ₃	H	OCH ₃	$\pi\text{-NO}_2\text{C}_6\text{H}_4$	1:4.7	0.8	222α	50
2	H	Cl	H	H	$\pi\text{-NO}_2\text{C}_6\text{H}_4$	1:2.7	3	222β	9
3	H	H	H	Cl	$\pi\text{-NO}_2\text{C}_6\text{H}_4$	1:3	1.5	222γ	37
4	H	OCH ₃	H	H	COC_6H_5	1:3	0.8	222δ	100
5	H	H	OCH ₃	H	COC_6H_5	1:3	1.5	222ε	50
6	H	H	H	OCH ₃	COC_6H_5	1:2	0.75	222στ	100
7	H	H	OCH ₃	H	$(\pi\text{-CH}_3\text{O})\text{C}_6\text{H}_4\text{CO}$	1:3	1.5	222ζ	44
8	H	$\text{CH}_2=\text{CHCH}_2\text{O}$	H	H	CO_2CH_3	1:1.8	1.5	222η	42
9	H	H	OCH ₃	H	CO_2CH_3	1:3	1.2	222θ	54
10	H	OCH ₃	OCH ₃	H	CO_2CH_3	1:5	1	222ι	51
11	H	H	H	OCH ₃	CO_2CH_3	1:3	0.8	222κ	65
12	$\pi\text{-OCH}_3\text{ C}_6\text{H}_4$	OCH ₃	H	H	CO_2CH_3	1:3	2	222λ	26
13	CH_3	OCH ₃	H	H	CO_2CH_3	1:3	1.5	222μ	60

^αΟι αντιδράσεις πραγματοποιήθηκαν σε βρασμό του διαλύτη MeOH(10mL). ^βΑναλογία **221**: CuCl_2 . ^γΑπομονωμένο προϊόν με flash χρωματογραφία στήλης

Όλα τα προϊόντα ταυτοποιήθηκαν με την φασματοσκοπία NMR. Χαρακτηριστικό παράδειγμα αποτελεί το παράγωγο **222δ** (Εικόνα 12). Παρατηρώντας τα φάσματα ^1H και ^{13}C NMR διακρίνονται οι χαρακτηριστικές

διπλές κορυφές των δύο πρωτονίων του C3, $\delta = 5.77$ ppm, και C2, $\delta = 5.42$ ppm, που εμφανίζουν σταθερά σύζευξης $J = 4.4$ Hz, ενώ οι άνθρακες εμφανίζονται σε $\delta = 42.7$ και 89.5 ppm αντίστοιχα, δεδομένα που υποστηρίζουν την *trans* στεreoχημεία. Ιδιαίτερα χαρακτηριστικά είναι επίσης τα σήματα του αρωματοποιημένου δακτυλίου. Το πρωτόνιο του άνθρακα της θέσης 5 εμφανίζεται, όπως είναι αναμενόμενο, ως διπλή κορυφή σε $\delta = 6.51$ ppm και το πρωτόνιο του άνθρακα της θέσης 7 εμφανίζεται επίσης ως διπλή κορυφή σε $\delta = 6.65$ ppm, με σταθερά σύζευξης $J = 8.2$ Hz. Οι αντίστοιχοι άνθρακες εμφανίζονται σε $\delta = 103.1$ και 104.1 ppm. Παράλληλα, το πρωτόνιο του C6 εμφανίζεται, όπως αναμένεται, ως πολλαπλή κορυφή σε $\delta = 7.63 - 7.59$ ppm, ενώ ο αντίστοιχος άνθρακας σε $\delta = 128.2$ ppm. Τέλος, χαρακτηριστική είναι η κορυφή του καρβονυλίου που εμφανίζεται στο φάσμα ^{13}C NMR σε $\delta = 194.8$ ppm.



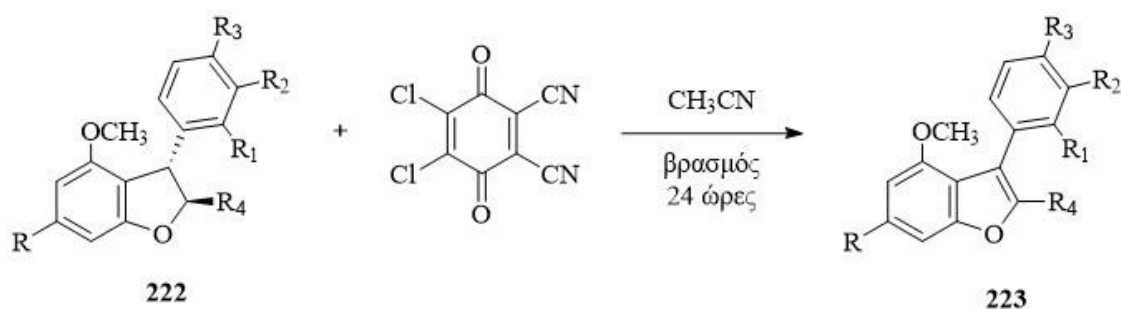
Εικόνα 12: Δομή του βενζοδιυδροφουρανικού παραγώγου **222δ**

2.4.3. Αρωματοποίηση φουρανικού δακτυλίου των βενζοδιυδροφουρανικών παραγώγων

Το DDQ ή 2,3-διχλωρο-5,6-δικυανο-1,4-βενζοκινόνη, έχει ιδιαίτερο ρόλο στην οργανική χημεία αφού είναι ένας πολυχρηστικός, οξειδωτικός παράγοντας. Οι ήπιες και εκλεκτικές οξειδωτικές του ιδιότητες το καθιστούν ιδιαίτερα πολύτιμο για αντιδράσεις αφυδρογόνωσης, βοηθώντας στη σύνθεση αρωματικών ενώσεων. Επιπλέον, το DDQ βρίσκει εφαρμογή στη διάσπαση προστατευτικών ομάδων λειτουργικών μορίων¹¹⁶, διαδραματίζοντας σημαντικό ρόλο στην

οργανική σύνθεση. Η χρησιμότητά του σε τέτοιου είδους διεργασίες καθιστά το DDQ απαραίτητο αντιδραστήριο για τους οργανικούς χημικούς, συμβάλλοντας στη σύνθεση διαφόρων ενώσεων και στην κατανόηση των μηχανισμών των αντιδράσεων.

Το DDQ χρησιμοποιήθηκε στην προσπάθεια αρωματοποίησης του φουρανικού δακτυλίου των βενζοδιυδροφουρανικών παραγώγων **222** και τον σχηματισμό τους προς βενζο[b]φουρανικών προϊόντων. Η αντίδραση πραγματοποιήθηκε με βρασμό για 24 ώρες σε διαλύτη ακετονιτρίλιο (Σχήμα 59). Τα προϊόντα λήφθηκαν με μέτριες ως ικανοποιητικές αποδόσεις και τα αποτελέσματα απεικονίζονται στον Πίνακα 12.



Σχήμα 59: Αντίδραση οξείδωσης των βενζοδιυδροφουρανικών παραγώγων με DDQ

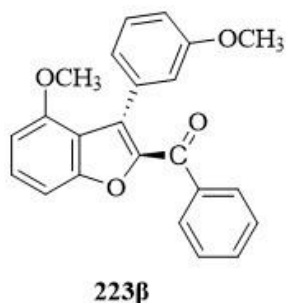
Πίνακας 12: Αποτελέσματα αρωματοποιήσεων^α του φουρανικού δακτυλίου των βενζοδιυδροφουρανικών παραγώγων **222**

α/α	R	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	Αναλογία ^β	Προϊόν ^γ	Απόδοση (%)
1	H	H	H	OCH ₃	COC ₆ H ₄	1:2	223α	20
2	H	H	OCH ₃	H	COC ₆ H ₄	1:2	223β	100
3	<i>π</i> -CH ₃ OC ₆ H ₄	OCH ₃	H	H	CO ₂ CH ₃	1:2	223γ	100
4	H	Cl	H	H	<i>π</i> -NO ₂ C ₆ H ₄	1:2	223δ	63

^αΟι αντιδράσεις πραγματοποιήθηκαν σε βρασμό του διαλύτη CH₃CN(10 mL). ^βΑναλογία **222**:DDQ. ^γΑπομονωμένο προϊόν με flash χρωματογραφία στήλης

Όλα τα προϊόντα ταυτοποιήθηκαν με την φασματοσκοπία ¹H και ¹³C NMR. Πιο συγκεκριμένα, για το παράγωγο **223β** (Εικόνα 13), παρατηρώντας το φάσμα

^1H NMR διακρίνουμε ότι οι χαρακτηριστικές διπλές κορυφές των δύο πρωτονίων του C3 και C2 δεν υπάρχουν πια, ενώ στο φάσμα ^{13}C NMR, οι άνθρακες εμφανίζονται σε $\delta = 137.2$ και 155.9 ppm, αντίστοιχα. Χαρακτηριστικές είναι οι κορυφές των μεθοξυ ομάδων που φέρει το μόριο και εμφανίζονται ως απλές κορυφές. Αυτή που αντιστοιχεί στον άνθρακα της θέσης 4 εμφανίζεται στο φάσμα ^1H σε $\delta = 3.76$ ppm και αυτή που ανήκει στον υποκαταστάτη του άνθρακα της θέσης 3 εμφανίζεται σε $\delta = 3.80$ ppm, ενώ στο φάσμα ^{13}C οι αντίστοιχοι άνθρακες εμφανίζονται σε $\delta = 156.3$ και 146.7 ppm. Τέλος, χαρακτηριστικό είναι το σήμα του καρβονυλίου, που εμφανίζεται στο φάσμα σε $\delta = 186.0$ ppm.



Εικόνα 13: Δομή του βενζο[*b*]φουρανικού παραγώγου **223β**

3. Πειραματικό μέρος

3.1. Συσκευές και όργανα

Οι διαλύτες που χρησιμοποιήθηκαν είναι εμπορικά διαθέσιμοι. Ο καθαρισμός και η ξήρανσή τους έγινε με βάση την βιβλιογραφία¹¹⁷. Τα χημικά αντιδραστήρια, όπου δεν αναφέρεται η μέθοδος παρασκευής τους, είναι εμπορικά διαθέσιμα και χρησιμοποιήθηκαν ως έχουν.

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

Τα φάσματα πυρηνικού μαγνητικού συντονισμού (NMR), λήφθηκαν με φασματόμετρο Bruker AMX-250 και Bruker AMX-400. 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, **t** τριπλή κορυφή και **m** πολλαπλή κορυφή. Στα φάσματα ¹³C, το (+) αντιστοιχεί στους άνθρακες που εμφανίζονται θετικοί στο DEPT-135 και το (-) στους άνθρακες που εμφανίζονται αρνητικοί. Οι άνθρακες που δεν εμφανίζονται στο DEPT-135 δε φέρουν κάποιο 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 IR Spirit FTIR system, είτε σε υγρό υμένιο (neat) σε πλακίδια χλωριούχου νατρίου, είτε με την μορφή παστίλιας βρωμιούχου καλίου.

Η πρόοδος των αντιδράσεων ελέγχθηκε με χρωματογραφία λεπτής στοιβάδας (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).

3.2. Παρασκευή πρώτων υλών

3.2.1. Παρασκευή των κινναμωμικών μεθυλεστέρων

Γενική μέθοδος

Μεταλλικό νάτριο (2.9 g; 0.126 mmol), κομμένο σε μικρά κομμάτια, προστίθεται σε ένα μείγμα μεθανόλης (20 mmol) και οξικού μεθυλεστέρα (220 mmol). Στη συνέχεια, διάλυμα βενζαλδεΰδης **184α-γ** (100 mmol) σε τολουόλιο (50 ml) προστίθεται αργά φροντίζοντας η θερμοκρασία να παραμένει χαμηλά. Το μίγμα της αντίδρασης αναδεύεται σε θερμοκρασία δωματίου για 20 ώρες. Το μείγμα κατεργάζεται με μεθανόλη (70 ml) και θειικό οξύ (10 ml) και βράζεται για 2 ώρες. Η μεγαλύτερη ποσότητα του διαλύτη απομακρύνεται και το μείγμα αραιώνεται με νερό (50 ml). Η υδατική στοιβάδα εκχυλίζεται με τολουόλιο (50 ml) και οι ενωμένες οργανικές στοιβάδες ξηραίνονται (MgSO_4). Ο διαλύτης απομακρύνεται στον περιστροφικό εξατμιστή και το υπόλειμμα κρυσταλλώνεται με μείγμα βράζοντος μεθανόλης (25 ml) και νερού (10 ml)¹¹⁸.

Ο *ο*-μεθοξυ κινναμωμικός μεθυλεστέρας **186α** παρασκευάστηκε (18.21 g, 95% απόδοση) σύμφωνα με την ανωτέρω γενική μέθοδο παρασκευής, χρησιμοποιώντας μίγμα μεθανόλης (0.64 g; 20 mmol) και οξικού μεθυλεστέρα (16.3 g; 220 mmol), στο οποίο προστίθεται αργά διάλυμα *ο*-μεθοξυ βενζαλδεΰδης (13.6 g; 100 mmol) σε τολουόλιο¹¹⁹.

Ο *μ*-μεθοξυ κινναμωμικός μεθυλεστέρας **186β** παρασκευάστηκε (17.81 g, 93% απόδοση) σύμφωνα με την ανωτέρω γενική μέθοδο παρασκευής, χρησιμοποιώντας μείγμα μεθανόλης (0.64 g; 20 mmol) και οξικού μεθυλεστέρα

(16.3 g; 220 mmol), στο οποίο προστίθεται αργά διάλυμα μ -μεθοξυ βενζαλδεΐδη (13.6 g; 100 mmol) σε τολουόλιο¹¹⁹.

Ο π -μεθοξυ κινναμωμικός μεθυλεστέρας 186γ παρασκευάστηκε (18.21 g, 95% απόδοση) σύμφωνα με την ανωτέρω γενική μέθοδο παρασκευής, χρησιμοποιώντας μίγμα μεθανόλης (0.64 g; 20 mmol) και οξικού μεθυλεστέρα (16.3 g; 220 mmol), στο οποίο προστίθεται αργά διάλυμα π -μεθοξυ βενζαλδεΐδης (13.6 g; 100 mmol) σε τολουόλιο¹¹⁹.

3.2.2. Παρασκευή π -μεθοξυφαινακυλοβρωμιδίου

Βρώμιο (16 gr; 100 mmol) προστίθεται στάγδην σε ψυχρό διάλυμα π -μεθοξυακετοφαινόνης (15 gr; 100 mmol) και χλωριούχου αργίλιου (0.12 gr; 0.89 mmol) σε διθειάνθρακα (50 mL). Ο διθειάνθρακας απομακρύνεται στον περιστροφικό εξατμιστή. Το υπόλειμμα κατεργάζεται με εξάνιο και νερό. Το στερεό διηθείται και πλένεται. Το π -μεθοξυφαινακυλοβρωμίδιο 197 απομονώνεται (16 g, 100% απόδοση).

3.3. Σύνθεση διυδροφουρανίων

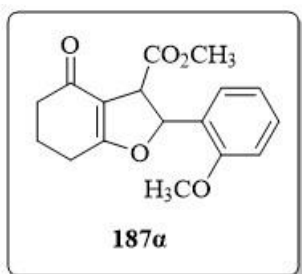
3.3.1. Αντιδράσεις 1,3-κυκλοεξανοδιονών με υποκατεστημένους κινναμωμικούς μεθυλεστέρες

Γενική μέθοδος

Ένα διάλυμα 1,3-κυκλοεξανοδιόνης (0.22 g; 1.96 mmol) και κινναμωμικού μεθυλεστέρα (4.50 - 5.21 mmol) σε οξικό οξύ (30 ml) προστίθεται στάγδην σε ένα διάλυμα οξικού μαγγανίου (1.47 g; 6.00 mmol) και KMnO_4 (0.24 g; 1.52 mmol) σε οξικό οξύ που έχει θερμανθεί στους 80 – 90°C για 30 λεπτά σε αδρανή ατμόσφαιρα αζώτου. Η ανάδευση συνεχίζεται στην ίδια θερμοκρασία για 1 – 2

ώρες. Ο διαλύτης απομακρύνεται στον περιστροφικό εξατμιστή, το υπόλειμμα χρωματογραφείται [flash silica gel ; CH₂Cl₂, CH₂Cl₂:EtOAc (4:1)] και δίνει το διυδροφουρανικό παράγωγο **187α-στ**.

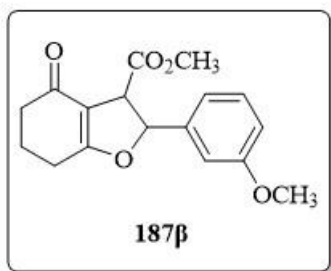
Ο **2-μεθοξυφαινυλο-4-οξο-2,3,4,5,6,7-εξαϋδροβενζοφουρανο-3-καρβοξυλικός μεθυλεστέρας 187α** (0.59 g; 100% απόδοση) παρασκευάστηκε σύμφωνα με την ανωτέρω γενική μέθοδο παρασκευής χρησιμοποιώντας μείγμα 1,3-κυκλοεξανодиόνης (0.22 g; 1.96 mmol) και *ο*-μεθοξυκινναμωμικού μεθυλεστέρα (1.0 g; 5.21 mmol) σε οξικό οξύ που θερμάνθηκε στους 80 - 86°C για 1.5 h μετά την ενεργοποίηση σε αδρανή ατμόσφαιρα αζώτου.



¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.33 – 7.29 (m, 1H), 7.25 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H), 6.98 – 6.94 (m, 1H), 6.90 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 6.15 (d, *J* = 6.9 Hz, 1H), 3.87 (d, *J* = 6.9 Hz, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.79 (s, 3H), 2.63 – 2.59 (m, 2H), 2.42 – 2.35 (m, 2H), 2.15 – 2.10 (m, 2H).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 194.4, 178.4, 173.7, 129.6(+), 127.5, 125.4(+), 120.5(+), 113.1, 110.6(+), 86.1(+), 55.3(+), 52.5(+), 52.3(+), 36.5(-), 24.0(-), 21.3(-).

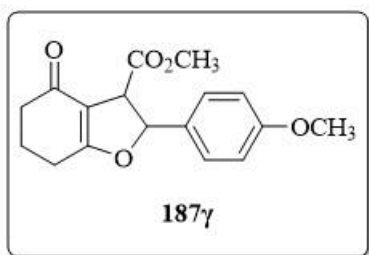
Ο **3-μεθοξυφαινυλο-4-οξο-2,3,4,5,6,7-εξαϋδροβενζοφουρανο-3-καρβοξυλικός μεθυλεστέρας 187β** (0.38 g; 65% απόδοση) παρασκευάστηκε σύμφωνα με την ανωτέρω γενική μέθοδο παρασκευής χρησιμοποιώντας μείγμα 1,3-κυκλοεξανодиόνης (0.22 g; 1.96 mmol) και *m*-μεθοξυκινναμωμικού μεθυλεστέρα (1.0 g; 5.21 mmol) σε οξικό οξύ που θερμάνθηκε στους 80 - 85°C για 1.5 h μετά την ενεργοποίηση σε αδρανή ατμόσφαιρα αζώτου.



¹H NMR (250 MHz, CDCl₃): δ = 7.34 – 7.28 (m, 1H), 6.90 – 6.84 (m, 3H), 5.85 (d, *J* = 6.6 Hz, 1H), 4.02 (d, *J* = 6.6 Hz, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.78 (s, 3H), 2.61 – 2.56 (m, 2H), 2.44 – 2.36 (m, 2H), 2.14 – 2.08 (m, 2H).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 194.2, 178.2, 172.7, 160.0, 140.6, 130.1, 117.6, 113.9, 112.5, 111.4, 88.9, 55.3, 52.8, 52.7, 36.5, 24.0, 21.5.

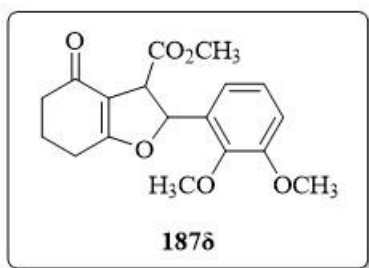
Ο 4-μεθοξυφαινυλο-4-οξο-2,3,4,5,6,7-εξαϋδροβενζοφουρανο-3-καρβοξυλικός μεθυλεστέρας **187γ** (0.56 g; 95% απόδοση) παρασκευάστηκε σύμφωνα με την ανωτέρω γενική μέθοδο παρασκευής χρησιμοποιώντας μείγμα 1,3-κυκλοεξανодиόνης (0.22 g; 1.96 mmol) και *p*-μεθοξυκινναμωμικού μεθυλεστέρα (1.0 g; 5.21 mmol) σε οξικό οξύ που θερμάνθηκε στους 80 - 90°C για 1.5 h μετά την ενεργοποίηση σε αδρανή ατμόσφαιρα αζώτου.



¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.25 και 6.92 (AA'BB' σύστημα, 4H), 5.83 (d, *J* = 6.7 Hz, 1H), 4.05 (d, *J* = 6.7 Hz, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.78 (s, 3H), 2.59 – 2.53 (m, 2H), 2.45 – 2.38 (m, 2H), 2.14-2.07 (m, 2H).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 194.1, 178.0, 160.1, 131.0, 129.7, 127.3(+), 114.3(+), 89.3(+), 55.3(+), 52.7(+), 52.6, 36.5(-), 24.0(-), 21.5(-).

Ο 2,3-διμεθοξυφαινυλο-4-οξο-2,3,4,5,6,7-εξαϋδροβενζοφουρανο-3-καρβοξυλικός μεθυλεστέρας **187δ** (0.51 g; 78% απόδοση) παρασκευάστηκε σύμφωνα με την ανωτέρω γενική μέθοδο παρασκευής χρησιμοποιώντας μείγμα 1,3-κυκλοεξανодиόνης (0.22 g; 1.96 mmol) και *o,m*-διμεθοξυκινναμωμικού μεθυλεστέρα (1.0 g; 4.50 mmol) σε οξικό οξύ που θερμάνθηκε στους 80 - 90°C για 1 h μετά την ενεργοποίηση σε αδρανή ατμόσφαιρα αζώτου.



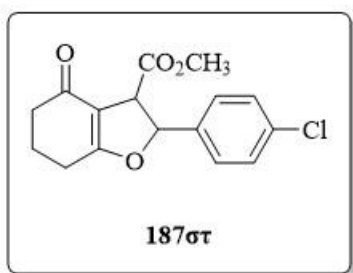
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.06 – 7.02 (m, 1H), 6.91 (dd, *J* = 8.3, 1.4 Hz, 1H), 6.83 – 6.82 (m, 1H), 6.14 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H), 3.92 – 3.89 (m, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.82 (s, 3H), 3.76 (s, 3H), 2.64 – 2.50 (m, 2H), 2.45 – 2.31 (m, 2H), 2.13 – 2.07 (m, 2H).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 194.2, 178.2, 173.4, 152.6, 146.0, 132.8, 124.1(+), 117.6(+), 113.0(+), 112.9, 85.7(+), 60.7(+), 55.8(+), 52.6(+), 52.5(+), 36.5(-), 24.0(-), 21.5(-).

HRMS (ESI – TOF): MNa⁺ βρέθηκε 355.1159; C₁₈H₂₀O₆Na απαιτείται 355.1152

Ο **2,4-διμεθοξυφαινυλο-4-οξο-2,3,4,5,6,7-εξαϋδροβενζοφουρανο-3-καρβοξυλικός μεθυλεστέρας 187ε** (0.47 g; 72% απόδοση) παρασκευάστηκε σύμφωνα με την ανωτέρω γενική μέθοδο παρασκευής χρησιμοποιώντας μείγμα 1,3-κυκλοεξανοδιόνης (0.22 g; 1.96 mmol) και *o,p*-διμεθοξυκιναμωμικού μεθυλεστέρα (1.0 g; 4.50 mmol) σε οξικό οξύ που θερμάνθηκε στους 80 - 90°C για 2 h μετά την ενεργοποίηση σε αδρανή ατμόσφαιρα αζώτου.

Ο **4-χλωροφαινυλο-4-οξο-2,3,4,5,6,7-εξαϋδροβενζοφουρανο-3-καρβοξυλικός μεθυλεστέρας 187στ** (0.48 g; 83% απόδοση) παρασκευάστηκε σύμφωνα με την ανωτέρω γενική μέθοδο παρασκευής χρησιμοποιώντας μείγμα 1,3-κυκλοεξανοδιόνης (0.22 g; 1.96 mmol) και *p*-χλωροκιναμωμικού μεθυλεστέρα (1.0 g; 5.1 mmol) σε οξικό οξύ που θερμάνθηκε στους 80 - 86°C για 1 h μετά την ενεργοποίηση σε αδρανή ατμόσφαιρα αζώτου.



¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.33 και 7.22 (AA'BB' σύστημα, 4H), 5.81 (d, *J* = 6.6 Hz, 1H), 3.93 (d, *J* = 6.6 Hz, 1H), 3.75 (s, 3H), 2.61 – 2.53 (m, 2H), 2.43 – 2.30 (m, 2H), 2.12 – 2.04 (m, 2H).

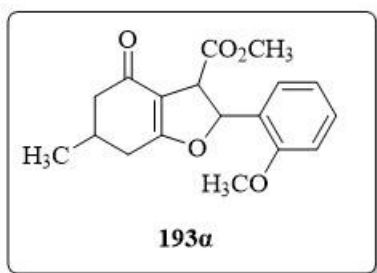
^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 194.1, 178.1, 172.4, 137.6, 134.6, 129.1, 127.0, 126.9, 112.3, 88.2, 52.8, 52.8, 36.4, 23.9, 21.4$.

3.3.2. Αντιδράσεις υποκατεστημένων 1,3-κυκλοεξανονιδίων με κινναμωμικούς μεθυλεστέρες

Γενική μέθοδος

Ένα διάλυμα υποκατεστημένης 1,3-κυκλοεξανονιδίου (1.98 – 2.02 mmol) και κινναμωμικού μεθυλεστέρα (5.21 mmol) σε οξικό οξύ (30 ml) προστίθεται στάγδην σε ένα διάλυμα οξικού μαγγανίου (1.47 g ; 6.00 mmol) και KMnO_4 (0.24 g; 1.52 mmol) σε οξικό οξύ που έχει θερμανθεί στους 80 - 83°C για 30 min σε αδρανή ατμόσφαιρα αζώτου. Η ανάδευση συνεχίζεται στην ίδια θερμοκρασία για 1.5 - 2 ώρες. Ο διαλύτης απομακρύνεται στον περιστροφικό εξατμιστή, το υπόλειμμα χρωματογραφείται [flash silica gel; CH_2Cl_2 , CH_2Cl_2 :EtOAc (4:1)] και δίνει το διυδροφουρανικό παράγωγο **193α-β**.

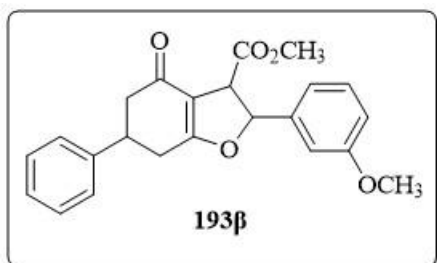
Ο 2-μεθοξυφαινυλο-6-μεθυλο-4-οξο-2,3,4,5,6,7-εξαϋδροβενζοφουρανο-3-καρβοξυλικός μεθυλεστέρας **193α** (0.55 g; 87% απόδοση) παρασκευάστηκε σύμφωνα με την ανωτέρω γενική μέθοδο παρασκευής χρησιμοποιώντας μείγμα 5-μεθυλο-1,3-κυκλοεξανονιδίου (0.25 g; 1.98 mmol) και *o*-μεθοξυκινναμωμικού μεθυλεστέρα (1.0 g; 5.21 mmol) σε οξικό οξύ που θερμάνθηκε στους 85 - 86°C για 1.5 h μετά την ενεργοποίηση σε αδρανή ατμόσφαιρα αζώτου.



^1H NMR (250 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.26 - 7.14$ (m, 2H), 6.91 - 6.81 (m, 2H), 6.10 - 6.05 (m, 1H), 3.77 (d, $J = 6.2$ Hz, 1H), 3.71 (s, 3H), 3.70 (s, 3H), 2.61 - 2.54 (m, 1H), 2.39 - 2.00 (m, 4H), 1.06 - 1.03 (m, 3H).

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ = 194.1, 178.1, 173.5, 155.8, 129.6, 127.4, 125.3, 120.5, 86.3, 55.2, 52.4, 52.2, 44.8, 31.8, 29.8, 29.3, 20.8.

Ο 3-μεθοξυφαινυλο-4-οξο-6-φαινυλο-2,3,4,5,6,7-εξαϋδροβενζοφουρανο-3-καρβοξυλικός μεθυλεστέρας **193β** (0.46 g; 60% απόδοση) παρασκευάστηκε σύμφωνα με την ανωτέρω γενική μέθοδο παρασκευής χρησιμοποιώντας μείγμα 5-φαινυλο-1,3-κυκλοεξανοδιόνης (0.22 g; 2.02 mmol) και *m*-μεθοξυκιναμωμικού μεθυλεστέρα (1.0 g; 5.21 mmol) σε οξικό οξύ που θερμάνθηκε στους 80 - 85°C για 2 h μετά την ενεργοποίηση σε αδρανή ατμόσφαιρα αζώτου.



^1H NMR (250 MHz, CDCl_3): δ = 7.39 – 7.26 (m, 6H), 6.96 - 6.85 (m, 3H), 5.95 – 5.88 (m, 1H), 4.09 – 4.05 (m, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.79 (s, 3H), 3.61 – 3.43 (m, 1H), 2.85 – 2.79 (m, 2H), 2.72 – 2.63 (m, 2H)

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ = 192.7, 177.1, 172.6, 160.0, 142.4, 140.5, 130.2, 128.9, 127.2, 127.2, 126.8, 117.7, 114.0, 112.5, 111.6, 89.5, 60.3, 55.3, 52.7, 44.0, 40.5, 40.0, 31.5.

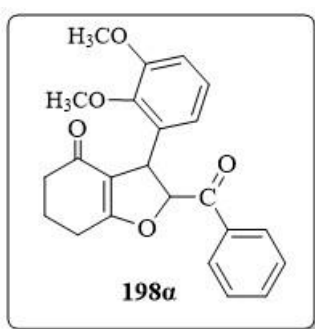
3.3.3. Αντιδράσεις φαινακυλοβρωμιδίου και π -μεθοξυφαινακυλοβρωμιδίου με 1,3-κυκλοεξανοδιόνες και υποκατεστημένες βενζαλδεΐδες

Γενική μέθοδος

Ένα μίγμα της 1,3-κυκλοεξανοδιόνης **175** (1.96 - 2.02 mmol), βενζαλδεΐδης **177** (2.00 – 2.02 mmol), φαινακυλοβρωμιδίου **197** (2.10 - 2.11 mmol) και πυριδίνης (5.00 mmol) σε ακετονιτρίλιο (10 mL) βράζεται για 2 ώρες, προστίθεται τριαιθυλαμίνη (5.00 mmol) και ο βρασμός συνεχίζεται για 24 ώρες. Ο διαλύτης απομακρύνεται στον περιστροφικό εξατμιστήρα, το υπόλειμμα

χρωματογραφείται [flash silica gel, CH₂Cl₂ , CH₂Cl₂:EtOAc] και δίνει τα διυδροφουρανικά παράγωγα **198α-π**.

Η **2-βενζοϋλο-3-(2,3-διμεθοξυφαινυλο)-3,5,6,7-τετραϋδροβενζοφουρανο-4(2H)-όνη 198α** (0.63 g; 85%) παρασκευάστηκε σύμφωνα με την ανωτέρω γενική μέθοδο παρασκευής, χρησιμοποιώντας ένα μίγμα 1,3-κυκλοεξανοδιόνης (0.22 g; 1.96 mmol), *ο,μ*-διμεθοξυβενζαλδεΐδης (0.33 g; 1.98 mmol), φαινακυλοβρωμίδιου (0.42 g; 2.11 mmol), πυριδίνης (0.40 g; 5.00 mmol) και τριαιθυλαμίνης (0.50 g; 5.00 mmol) σε ακετονιτρίλιο (10 mL).



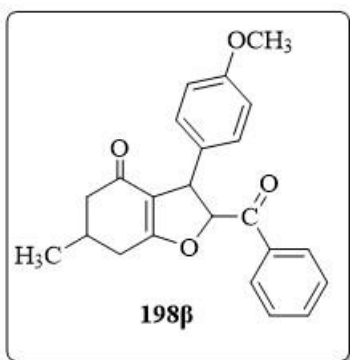
Σημείο τήξης: 53.2 – 54.8 °C

IR (neat): $\nu = 3034 \text{ cm}^{-1}$, 2943, 1686, 1635, 1481, 1394, 1223, 1178, 1065, 1003, 694

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 7.89 - 7.87$ (m, 2H), 7.61 – 7.57 (m, 1H), 7.47 – 7.43 (m, 2H), 7.07 – 7.03 (m, 1H), 6.86 (dd, $J = 8.2, 1.4$ Hz, 1H), 6.76 (dd, $J = 7.8, 1.4$ Hz, 1H), 5.86 (d, $J = 4.9$ Hz, 1H), 4.91 (d, $J = 4.9$ Hz, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.78 (s, 3H), 2.69 – 2.66 (m, 2H), 2.38 – 2.35 (m, 2H), 2.16 – 2.13 (m, 2H).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): $\delta = 194.3, 192.8, 177.4, 152.9, 146.7, 134.9, 133.9$ (+), 133.7, 129.1 (+), 128.7 (+), 124.3 (+), 120.2, 115.9, 111.53 (+), 90.8 (+), 55.7 (+), 42.7 (-), 36.9 (-), 24.0 (-), 21.7.

Η **2-βενζοϋλο-3-(4-μεθοξυφαινυλο)-6-μεθυλο-3,5,6,7-τετραϋδροβενζοφουρανο-4(2H)-όνη 198β** (0.66 g; 90%) παρασκευάστηκε σύμφωνα με την ανωτέρω γενική μέθοδο παρασκευής, χρησιμοποιώντας ένα μίγμα 5-μεθυλο-1,3-κυκλοεξανοδιόνης (0.22 g; 1.98 mmol), *p*-μεθοξυβενζαλδεΐδης (0.27 g; 2.02 mmol), φαινακυλοβρωμίδιου (0.42 g; 2.11 mmol), πυριδίνης (0.40 g; 5.00 mmol) και τριαιθυλαμίνης (0.50 g; 5.00 mmol) σε ακετονιτρίλιο (10 mL).

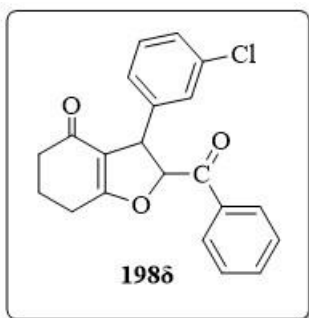


¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.85 – 7.82 (m, 2H), 7.61 – 7.59 (m, 1H), 7.47 – 7.43 (m, 2H), 7.17 – 7.13 (m, 2H), 6.90 – 6.87 (m, 2H), 5.86 – 5.84 (m, 1H), 4.38 – 4.34 (m, 1H), 3.80 (s, 3H), 2.82 – 2.70 (m, 1H), 2.43 – 2.33 (m, 3H), 2.14 – 2.08 (m, 1H), 1.16 – 1.15 (m, 3H).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 193.9, 193.0, 190.8, 177.1, 176.5, 159.0, 134.1 (+), 133.3, 132.0, 128.9 (+), 128.3 (+), 114.4 (+), 92.0 (+), 55.3 (+), 48.2 (+), 45.2 (-), 31.9 (-), 29.9 (+), 21.0 (+).

Η **2-βενζοϋλο-3-(4-μεθοξυφαινυλο)-6-φαινυλο-3,5,6,7-τετραϋδροβενζοφουρανο-4(2H)-όνη 198γ** (0.44 g; 55%) παρασκευάστηκε σύμφωνα με την ανωτέρω γενική μέθοδο παρασκευής, χρησιμοποιώντας ένα μίγμα 5-φαινυλο-1,3-κυκλοεξανοδιόνης (0.38 g; 2.02 mmol), *p*-μεθοξυβενζαλδεϋδης (0.24 g; 2.00 mmol), φαινακυλοβρωμίδιου (0.42 g; 2.11 mmol), πυριδίνης (0.40 g; 5.00 mmol) και τριαιθυλαμίνης (0.50 g; 5.00 mmol) σε ακετονιτρίλιο (10 mL).

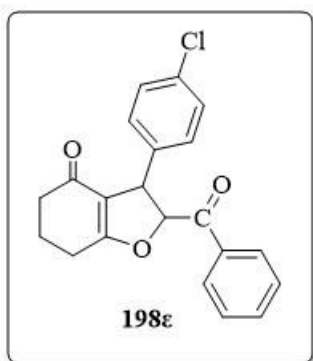
Η **2-βενζοϋλο-3-(3-χλωροφαινυλο)-3,5,6,7-τετραϋδροβενζοφουρανο-4(2H)-όνη 198δ** (0.69 g; 100%) παρασκευάστηκε σύμφωνα με την ανωτέρω γενική μέθοδο παρασκευής, χρησιμοποιώντας ένα μίγμα 1,3-κυκλοεξανοδιόνης (0.22 g; 1.96 mmol), *μ*-χλωροβενζαλδεϋδης (0.28 g; 2.00 mmol), φαινακυλοβρωμίδιου (0.42 g; 2.11 mmol), πυριδίνης (0.40 g; 5.00 mmol) και τριαιθυλαμίνης (0.50 g; 5.00 mmol) σε ακετονιτρίλιο (10 mL).



¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.84 – 7.82 (m, 2H), 7.64 – 7.60 (m, 1H), 7.49 – 7.45 (m, 2H), 7.27 – 7.21 (m, 3H), 7.13 – 7.11 (m, 1H), 5.82 (d, *J* = 4.9 Hz, 1H), 4.45 (d, *J* = 4.9 Hz, 1H), 2.71 – 2.69 (m, 2H), 2.35 – 2.31 (m, 2H), 2.16 – 2.11 (m, 2H).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 194.1, 192.5, 177.5, 143.2, 134.8, 134.3 (+), 133.3, 130.2 (+), 129.0 (+), 128.9 (+), 127.8 (+), 127.3 (+), 125.8 (+), 115.9, 91.2 (+), 48.3 (+), 48.2 (+), 36.7 (-), 23.9 (-), 21.6 (-).

Η **2-βενζοϋλο-3-(4-χλωροφαινυλο)-3,5,6,7-τετραϋδροβενζοφουρανο-4(2H)-όνη 198ε** (0.54 g; 78%) παρασκευάστηκε σύμφωνα με την ανωτέρω γενική μέθοδο παρασκευής, χρησιμοποιώντας ένα μίγμα 1,3-κυκλοεξανοδιόνης (0.22 g; 1.96 mmol), π-χλωροβενζαλδεϋδης (0.28 g; 2.00 mmol), φαινακυλοβρωμίδιου (0.42 g; 2.11 mmol), πυριδίνης (0.40 g; 5.00 mmol) και τριαιθυλαμίνης (0.50 g; 5.00 mmol) σε ακετονιτρίλιο (10 mL).

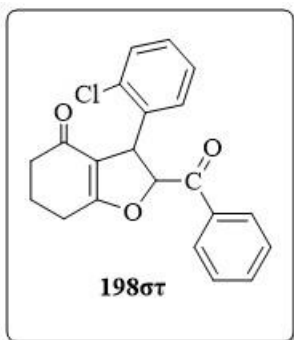


Σημείο τήξης: 274.0 – 275.8 °C

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.79 – 7.77 (m, 2H), 7.57 – 7.53 (m, 1H), 7.42 – 7.38 (m, 2H), 7.25 και 7.14 (AA'BB' σύστημα, 4H), 5.80 (d, *J* = 4.9 Hz, 1H), 4.41 (d, *J* = 4.9 Hz, 1H), 2.64 – 2.62 (m, 2H), 2.27 – 2.24 (m, 2H), 2.08 – 2.03 (m, 2H)

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 194.1, 192.6, 177.4, 139.8, 134.2 (+), 133.3, 133.2, 129.1 (+), 128.9 (+), 128.9 (+), 128.8 (+), 116.0, 91.2 (+), 48.1 (+), 36.7 (-), 23.8 (-), 21.7 (-).

Η **2-βενζοϋλο-3-(2-χλωροφαινυλο)-3,5,6,7-τετραϋδροβενζοφουρανο-4(2H)-όνη 198στ** (0.56 g; 81%) παρασκευάστηκε σύμφωνα με την ανωτέρω γενική μέθοδο παρασκευής, χρησιμοποιώντας ένα μίγμα 1,3-κυκλοεξανοδιόνης (0.22 g; 1.96 mmol), ο-χλωροβενζαλδεϋδης (0.28 g; 2.00 mmol), φαινακυλοβρωμίδιου (0.42 g; 2.11 mmol), πυριδίνης (0.40 g; 5.00 mmol) και τριαιθυλαμίνης (0.50 g; 5.00 mmol) σε ακετονιτρίλιο (10 mL).

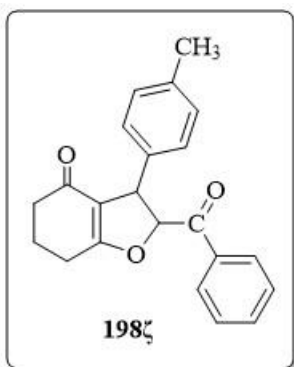


Σημείο τήξης: 147.0 – 148.5 °C

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.89 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.63 – 7.59 (m, 1H), 7.48 – 7.44 (m, 2H), 7.36 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.28 – 7.20 (m, 3H), 5.85 (d, *J* = 4.7 Hz, 1H), 5.10 (d, *J* = 4.7 Hz, 1H), 2.67 – 2.64 (m, 2H), 2.39 – 2.35 (m, 2H), 2.17 – 2.13 (m, 2H).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 194.1, 192.2, 138.4, 134.1 (+), 133.8, 133.5, 130.1 (+), 129.2 (+), 129.1 (+), 128.8 (+), 128.7, 127.4 (+), 115.3, 89.9 (+), 45.2 (+), 36.8 (-), 24.0 (-), 21.7 (-).

Η **2-βενζοϋλο-3-(*p*-τολυλο)-3,5,6,7-τετραϋδροβενζοφουρανο-4(2H)-όνη 198ζ** (0.54 g; 83%) παρασκευάστηκε σύμφωνα με την ανωτέρω γενική μέθοδο παρασκευής, χρησιμοποιώντας ένα μίγμα 1,3-κυκλοεξανονιδιόνης (0.22 g; 1.96 mmol), *π*-μεθυλοβενζαλδεΰδης (0.24 g; 2.00 mmol), φαινακυλοβρωμίδιου (0.42 g; 2.11 mmol), πυριδίνης (0.40 g; 5.00 mmol) και τριαιθυλαμίνης (0.50 g; 5.00 mmol) σε ακετονιτρίλιο (10 mL)

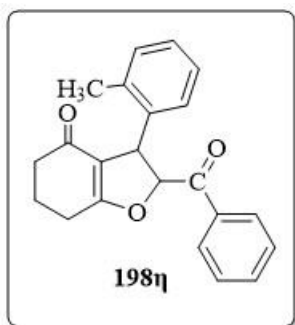


¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.85 – 7.83 (m, 2H), 7.64 – 7.60 (m, 1H), 7.48 – 7.44 (m, 2H), 7.18 και 7.14 (AA'BB' σύστημα, 4H), 5.87 (d, *J* = 4.7 Hz, 1H), 4.39 (d, *J* = 4.7 Hz, 1H), 2.73 – 2.71 (m, 2H), 2.36 (s, 3H), 2.33 – 2.32 (m, 2H), 2.17 – 2.09 (m, 2H).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 194.2, 193.0, 177.2, 138.2, 137.2, 133.3, 134.1, 133.3, 129.7 (+), 128.9 (+), 128.9 (+), 128.8 (+), 127.2 (+), 116.6, 91.7 (+), 60.4, 48.7 (+), 36.8 (-), 23.8 (-), 21.7 (-), 21.1 (+).

Η **2-βενζοϋλο-3-(*o*-τολυλο)-3,5,6,7-τετραϋδροβενζοφουρανο-4(2H)-όνη 198η** (0.51 g; 78%) παρασκευάστηκε σύμφωνα με την ανωτέρω γενική μέθοδο παρασκευής, χρησιμοποιώντας ένα μίγμα 1,3-κυκλοεξανονιδιόνης (0.22 g; 1.96 mmol), *ο*-μεθυλοβενζαλδεΰδης (0.24 g; 2.00 mmol), φαινακυλοβρωμίδιου (0.42

g; 2.11 mmol), πυριδίνης (0.40 g; 5.00 mmol) και τριαιθυλαμίνης (0.50 g; 5.00 mmol) σε ακετονιτρίλιο (10 mL).



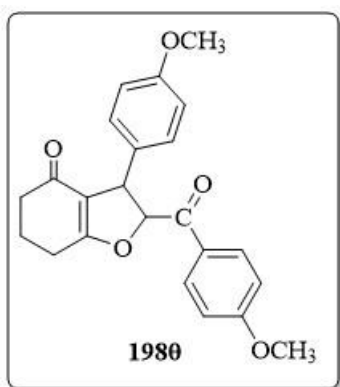
Σημείο τήξης: 147.0 – 148.5 °C

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.81 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.63 – 7.60 (m, 1H), 7.47 – 7.43 (m, 2H), 7.29 – 7.20 (m, 2H), 7.19 – 7.14 (m, 2H), 5.91 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H), 4.72 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H), 2.73 – 2.70 (m, 2H), 2.34 – 2.31 (m, 2H),

2.26 (s, 3H), 2.14 – 2.10 (m, 2H).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 194.0, 192.9, 176.6, 140.0, 136.1, 134.1 (+), 133.5, 130.5 (+), 128.9 (+), 128.8 (+), 127.3 (+), 126.9, 126.5 (+), 92.0 (+), 44.5 (+), 36.8 (-), 23.9 (-), 21.7 (-), 19.6 (+).

Η **2-(4-μεθοξυβενζοΐλο)-3-(4-μεθοξυφαινυλο)-3,5,6,7-τετραϋδροβενζοφουρανο-4(2H)-όνη 1980** (0.13 g; 20%) παρασκευάστηκε σύμφωνα με την ανωτέρω γενική μέθοδο παρασκευής, χρησιμοποιώντας ένα μίγμα 1,3-κυκλοεξανодиόνης (0.22 g; 1.96 mmol), π-μεθοξυβενζαλδεΰδης (0.27 g; 2.02 mmol), 4-μεθοξυ-φαινακυλοβρωμίδιου (0.48 g; 2.10 mmol), πυριδίνης (0.40 g; 5.00 mmol) και τριαιθυλαμίνης (0.50 g; 5.00 mmol) σε ακετονιτρίλιο (10 mL).

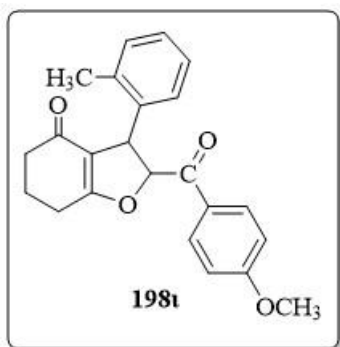


¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.81 και 6.93 (AA'BB' σύστημα, 4H), 7.18 και 6.90 (AA'BB' σύστημα, 4H), 5.81 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H), 4.37 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.82 (s, 3H), 2.74 – 2.70 (m, 2H), 2.35 – 2.32 (m, 2H), 2.16 – 2.11 (m, 2H).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 194.3, 191.6, 177.2, 164.3, 159.0, 133.4, 131.3, 128.4, 114.5, 114.4, 114.1, 91.6, 55.6, 55.3, 48.1, 36.8, 23.9, 21.7.

Η 2-(4-μεθοξυβενζοΐλο)-3-(*o*-τολυλο)-3,5,6,7-τετραϋδροβενζο-φουρανο-4(2H)-όνη **198i** (0.40 g; 56%) παρασκευάστηκε σύμφωνα με την ανωτέρω γενική μέθοδο παρασκευής, χρησιμοποιώντας ένα μίγμα 1,3-κυκλοεξανοδιόνης (0.22 g; 1.96 mmol), *o*-μεθυλοβενζαλδεΰδης (0.24 g; 2.00 mmol), 4-μεθοξυφαινακυλοβρωμίδιου (0.48 g; 2.10 mmol), πυριδίνης (0.40 g; 5.00 mmol) και τριαιθυλαμίνης (0.50 g; 5.00 mmol) σε ακετονιτρίλιο (10 mL).

Σημείο τήξης: 154.7 – 155.1 °C



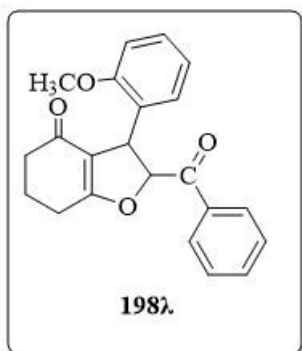
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.77 και 6.90 (AA'BB' σύστημα, 4H), 7.23 – 7.20 (m, 2H), 7.18 – 7.15 (m, 2H), 5.85 (d, *J* = 4.9 Hz, 1H), 4.70 (d, *J* = 4.9 Hz, 1H), 3.86 (s, 3H), 2.71 – 2.68 (m, 2H), 2.32 – 2.28 (m, 2H), 2.12 – 2.08 (m, 2H), 2.04 (s, 3H).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 194.1, 191.4, 176.8, 164.3, 140.1, 136.1, 131.1 (+), 130.5, 127.2, 126.9, 126.5, 126.3, 117.7, 114.1 (+), 91.8 (+), 56.6, 55.5 (+), 44.6, 36.7 (-), 23.9 (-), 21.7 (-), 19.6 (+).

Η 2-(4-μεθοξυβενζοΐλο)-3,6-δισ(4-μεθοξυφαινυλο)-3,5,6,7-τετραϋδροβενζο-φουρανο-4(2H)-όνη **198κ** (0.59 g; 63%) παρασκευάστηκε σύμφωνα με την ανωτέρω γενική μέθοδο παρασκευής, χρησιμοποιώντας ένα μίγμα 5-(4-μεθοξυφαινυλο)-1,3-κυκλοεξανοδιόνης (0.43 g; 1.98 mmol), *π*-μεθοξυβενζαλδεΰδης (0.27 g; 2.02 mmol), 4-μεθοξυφαινακυλοβρωμίδιου (0.48 g; 2.10 mmol), πυριδίνης (0.40 g; 5.00 mmol) και τριαιθυλαμίνης (0.50 g; 5.00 mmol) σε ακετονιτρίλιο (10 mL).

Η 2-βενζοΐλο-3-(2-μεθοξυφαινυλο)-3,5,6,7-τετραϋδροβενζοφουρανο-4(2H)-όνη **198λ** (0.34 g; 67%) παρασκευάστηκε σύμφωνα με την ανωτέρω γενική μέθοδο παρασκευής, χρησιμοποιώντας ένα μίγμα 1,3-κυκλοεξανοδιόνης (0.22 g; 1.96 mmol), *o*-μεθοξυβενζαλδεΰδης (0.27 g; 2.02 mmol),

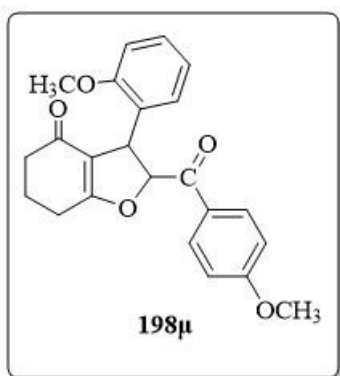
φαινακυλοβρωμίδιου (0.42 g; 2.11 mmol), πυριδίνης (0.40 g; 5.00 mmol) και τριαιθυλαμίνης (0.50 g; 5.00 mmol) σε ακετονιτρίλιο (10 mL).



¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.90 – 7.88 (m, 2H), 7.64 – 7.60 (m, 1H), 7.49 – 7.45 (m, 2H), 7.29 – 7.24 (m, 1H), 7.11 – 7.10 (m, 1H), 6.97 – 6.93 (m, 1H), 6.85 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 5.78 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 4.90 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 3.56 (s, 3H), 2.69 – 2.66 (m, 2H), 2.46 – 2.38 (m, 2H), 2.20 – 2.14 (m, 2H).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 194.5, 193.5, 177.9, 156.9, 134.3, 133.8 (+), 129.0 (+), 128.9, 128.6 (+), 128.5 (+), 128.3 (+), 120.8 (+), 114.8, 110.8 (+), 89.9 (+), 55.0 (+), 43.0 (+), 36.9 (-), 24.1 (-), 21.8 (-).

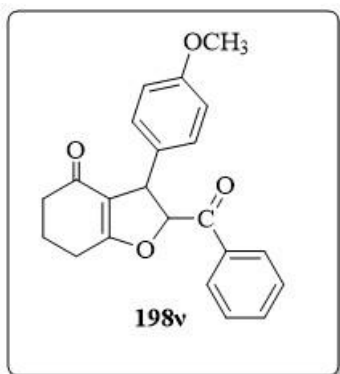
Η **2-(4-μεθοξυβενζοΐλο)-3-(2-μεθοξυφαινυλο)-3,5,6,7-τετραϋδροβενζοφουρανο-4(2H)-όνη 198μ** (0.63 g; 85%) παρασκευάστηκε σύμφωνα με την ανωτέρω γενική μέθοδο παρασκευής, χρησιμοποιώντας ένα μίγμα 1,3-κυκλοεξανодиόνης (0.22 g; 1.96 mmol), *ο*-μεθοξυβενζαλδεΐδης (0.27 g; 2.02 mmol), 4-μεθοξυ-φαινακυλοβρωμίδιου (0.48 g; 2.10 mmol), πυριδίνης (0.40 g; 5.00 mmol) και τριαιθυλαμίνης (0.50 g; 5.00 mmol) σε ακετονιτρίλιο (10 mL).



¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.85 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.26 – 7.22 (m, 1H), 7.10 – 7.08 (m, 1H), 6.95 – 6.91 (m, 3H), 6.87 – 6.83 (m, 1H), 5.73 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 4.88 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 3.95 (d, *J* = 3.8 Hz, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.58 (s, 3H), 2.67 – 2.64 (m, 2H), 2.41 – 2.37 (m, 2H), 2.17 – 2.12 (m, 2H).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 194.6, 178.1, 164.1, 156.8, 131.4 (+), 129.0, 128.5 (+), 128.5 (+), 127.1, 126.8 (+), 114.8, 113.9, 110.8 (+), 89.8 (+), 55.5 (+), 55.1 (+), 43.1, 36.9 (-), 24.1 (-), 21.7 (-).

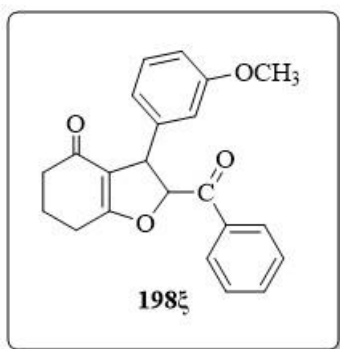
Η **2-βενζοϋλο-3-(4-μεθοξυφαινυλο)-3,5,6,7-τετραϋδροβενζοφουρανο-4(2H)-όνη 198ν** (0.63 g; 92%) παρασκευάστηκε σύμφωνα με την ανωτέρω γενική μέθοδο παρασκευής, χρησιμοποιώντας ένα μίγμα 1,3-κυκλοεξανοδιόνης (0.22 g; 1.96 mmol), π-μεθοξυβενζαλδεΐδης (0.27 g; 2.02 mmol), φαινακυλοβρωμίδιου (0.42 g; 2.11 mmol), πυριδίνης (0.40 g; 5.00 mmol) και τριαιθυλαμίνης (0.50 g; 5.00 mmol) σε ακετονιτρίλιο (10 mL).



¹H NMR (250 MHz, CDCl₃): δ = 7.79 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.58 – 7.52 (m, 1H), 7.42 – 7.36 (m, 2H), 7.11 και 6.83 (AA'BB' σύστημα, 4H), 5.81 (d, *J* = 4.7 Hz, 1H), 4.33 (d, *J* = 4.7 Hz, 1H), 3.73 (s, 3H), 2.65 – 2.62 (m, 2H), 2.29 – 2.23 (m, 2H), 2.10 – 2.01 (m, 2H)

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 194.1, 192.1, 177.1, 158.9, 134.1, 133.3, 128.8, 128.8, 128.3, 116.4, 114.3, 91.6, 60.2, 55.2, 48.3, 36.7, 23.8, 21.7.

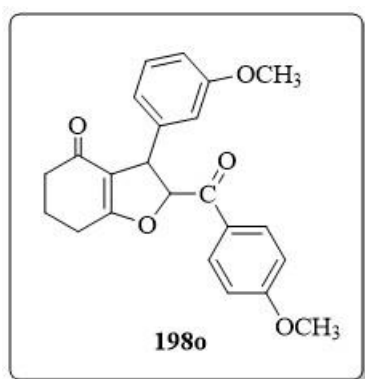
Η **2-βενζοϋλο-3-(3-μεθοξυφαινυλο)-3,5,6,7-τετραϋδροβενζοφουρανο-4(2H)-όνη 198ξ** (0.37 g; 54%) παρασκευάστηκε σύμφωνα με την ανωτέρω γενική μέθοδο παρασκευής, χρησιμοποιώντας ένα μίγμα 1,3-κυκλοεξανοδιόνης (0.22 g; 1.96 mmol), μ-μεθοξυβενζαλδεΐδης (0.27 g; 2.02 mmol), φαινακυλοβρωμίδιου (0.42 g; 2.11 mmol), πυριδίνης (0.40 g; 5.00 mmol) και τριαιθυλαμίνης (0.50 g; 5.00 mmol) σε ακετονιτρίλιο (10 mL).



¹H NMR (250 MHz, CDCl₃): δ = 7.85 – 7.81 (m, 2H), 7.63 – 7.57 (m, 1H), 7.47 – 7.41 (m, 2H), 7.29 – 7.22 (m, 1H), 6.84 - 6.77 (m, 3H), 5.86 (d, *J* = 4.7 Hz, 1H), 4.40 (d, *J* = 4.7 Hz, 1H), 3.77 (s, 3H), 2.71 – 2.67 (m, 2H), 2.35 – 2.30 (m, 2H), 2.15 – 2.07 (m, 2H).

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 192.9, 177.5, 160.0, 142.7, 134.2, 133.3, 130.0, 129.0, 128.9, 119.6, 116.2, 113.3, 112.8, 91.5, 55.2, 48.8, 36.7, 23.9, 21.7$.

Η **2-(4-μεθοξυβενζοΐλο)-3-(3-μεθοξυφαινυλο)-3,5,6,7-τετραϋδροβενζοφουρανο-4(2H)-όνη 198ο** (0.24 g; 35%) παρασκευάστηκε σύμφωνα με την ανωτέρω γενική μέθοδο παρασκευής, χρησιμοποιώντας ένα μίγμα 1,3-κυκλοεξανοδιόνης (0.22 g; 1.96 mmol), μ -μεθοξυβενζαλδεΰδης (0.27 g; 2.02 mmol), 4-μεθοξυ-φαινακυλοβρωμίδιου (0.48 g; 2.10 mmol), πυριδίνης (0.40 g; 5.00 mmol) και τριαιθυλαμίνης (0.50 g; 5.00 mmol) σε ακετονιτρίλιο (10 mL).



^1H NMR (250 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.82$ και 6.92 (AA'BB' σύστημα, 4H), $7.30 - 7.24$ (m, 1H), $6.85 - 6.79$ (m, 3H), 5.83 (d, $J = 4.7$ Hz, 1H), 4.41 (d, $J = 4.7$ Hz, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.79 (s, 3H), $2.73 - 2.68$ (m, 2H), $2.36 - 2.31$ (m, 2H), $2.17 - 2.09$ (m, 2H).

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 194.3, 191.4, 177.5, 164.3, 160.0, 142.9, 131.1, 131.3, 130.0, 126.2, 119.6, 116.3, 114.1, 113.4, 112.6, 91.3, 55.6, 55.2, 49.0, 36.8, 27.1, 23.9, 21.7$.

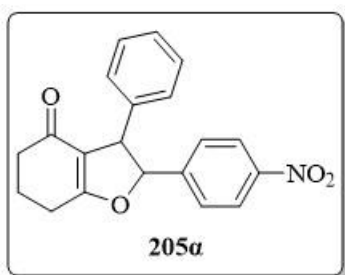
Η **2-βενζοΐλο-3,6-δισ(4-μεθοξυφαινυλο)-3,5,6,7-τετραϋδροβενζοφουρανο-4(2H)-όνη 198π** (0.71 g; 78%) παρασκευάστηκε σύμφωνα με την ανωτέρω γενική μέθοδο παρασκευής, χρησιμοποιώντας ένα μίγμα 5-(4-μεθοξυφαινυλο)-1,3-κυκλοεξανοδιόνης (0.43 g; 1.98 mmol), π -μεθοξυβενζαλδεΰδης (0.27 g; 2.02 mmol), φαινακυλοβρωμίδιου (0.42 g; 2.11 mmol), πυριδίνης (0.40 g; 5.00 mmol) και τριαιθυλαμίνης (0.50 g; 5.00 mmol) σε ακετονιτρίλιο (10 mL).

3.3.4. Αντιδράσεις *π*-νιτροβενζυλοβρωμιδίου **204** με 1,3-κυκλοεξανοδιόνες και υποκατεστημένες βενζαλδεΰδες

Γενική μέθοδος

Ένα μίγμα της 1,3-κυκλοεξανοδιόνης **175** (1.96 - 2.02 mmol), βενζαλδεΰδης **177** (1.98 – 2.00 mmol), *π*-νιτροβενζυλοβρωμιδίου (2.09 mmol) και πυριδίνης (5.00 mmol) σε ακετονιτρίλιο (10 mL) βράζεται για 2 ώρες προστίθεται τριαιθυλαμίνη (5.00 mmol) και ο βρασμός συνεχίζεται για 24 ώρες. Ο διαλύτης απομακρύνεται στον περιστροφικό εξατμιστήρα, το υπόλειμμα χρωματογραφείται [flash silica gel, CH₂Cl₂ , CH₂Cl₂:EtOAc] και δίνει τα διυδροφουρανικά παράγωγα **205α-η**.

Η **2-(4-νιτροφαινυλο)-3-φαινυλο-3,5,6,7-τετραϋδροβενζοφουρανο-4(2H)-όνη 205α** (0.43 g; 65%) παρασκευάστηκε σύμφωνα με την ανωτέρω γενική μέθοδο παρασκευής, χρησιμοποιώντας ένα μίγμα 1,3-κυκλοεξανοδιόνης (0.22 g; 1.96 mmol), βενζαλδεΰδης (0.21 g; 1.98 mmol), *π*-νιτροβενζυλοβρωμιδίου (0.45 g; 2.09 mmol), πυριδίνης (0.40 g; 5.00 mmol) και τριαιθυλαμίνης (0.50 g; 5.00 mmol) σε ακετονιτρίλιο (10 mL).



¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 8.25 και 7.45 (AA'BB' σύστημα, 4H), 7.38 – 7.35 (m, 2H), 7.30 – 7.27 (m, 1H), 7.24 – 7.22 (m, 2H), 5.62 (d, *J* = 6.1 Hz, 1H), 4.27 (d, *J* = 6.1 Hz, 1H), 2.79 – 2.66 (m, 2H), 2.47 – 2.34 (m, 2H), 2.23 – 2.16 (m, 2H).

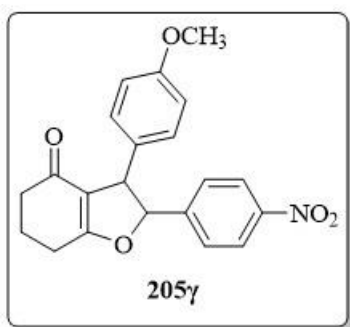
¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 194.4, 176.9, 147.9, 147.4, 141.4, 129.1 (+), 127.5, 127.2 (+), 126.0 (+), 124.2 (+), 115.9, 92.7 (+), 54.6 (+), 36.9 (-), 24.1 (-), 21.7 (-).

Η **6-(4-μεθοξυφαινυλο)-2-(4-νιτροφαινυλο)-3-φαινυλο-3,5,6,7-τετραϋδροβενζοφουρανο-4(2H)-όνη 205β** (0.53 g; 60%) παρασκευάστηκε σύμφωνα με την ανωτέρω γενική μέθοδο παρασκευής, χρησιμοποιώντας ένα μίγμα 5-(4-

μεθοξυφαινυλο)-1,3-κυκλοεξανοδιόνης (0.44 g; 2.02 mmol), βενζαλδεΐδης (0.21 g; 1.98 mmol), *π*-νιτροβενζυλοβρωμίδιου (0.45 g; 2.09 mmol), πυριδίνης (0.40 g; 5.00 mmol) και τριαιθυλαμίνης (0.50 g; 5.00 mmol) σε ακετονιτρίλιο (10 mL).

Η **3-(4-μεθοξυφαινυλο)-2-(4-νιτροφαινυλο)-3,5,6,7-τετραϋδροβενζοφουρανο-4(2H)-όνη 205γ** (0.49 g; 75%) παρασκευάστηκε σύμφωνα με την ανωτέρω γενική μέθοδο παρασκευής, χρησιμοποιώντας ένα μίγμα 1,3-κυκλοεξανοδιόνης (0.22 g; 1.96 mmol), *π*-μεθοξυβενζαλδεΐδης (0.21 g; 1.98 mmol), *π*-νιτροβενζυλοβρωμίδιου (0.45 g; 2.09 mmol), πυριδίνης (0.40 g; 5.00 mmol) και τριαιθυλαμίνης (0.50 g; 5.00 mmol) σε ακετονιτρίλιο (10 mL).

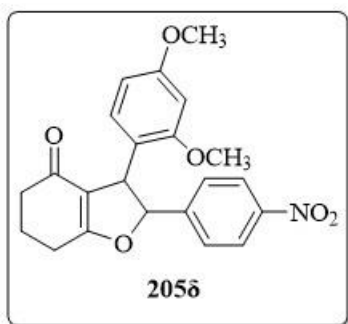
Σημείο τήξης: 199.1 – 200.9 °C



¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 8.25 και 7.45 (AA'BB' σύστημα, 4H), 7.19 και 7.12 (AA'BB' σύστημα, 4H), 5.60 (d, *J* = 6.2 Hz, 1H), 4.20 (d, *J* = 6.2 Hz, 1H), 3.86 (s, 3H), 2.74 – 2.72 (m, 2H), 2.45 – 2.38 (m, 2H), 2.21 – 2.18 (m, 2H).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 194.1, 176.7, 147.8, 147.5, 138.4, 137.1, 129.9, 129.8 (+), 127.0 (+), 126.0 (+), 124.2 (+), 116.0, 92.7 (+), 54.3 (+), 36.9 (-), 24.1 (-), 21.8 (-).

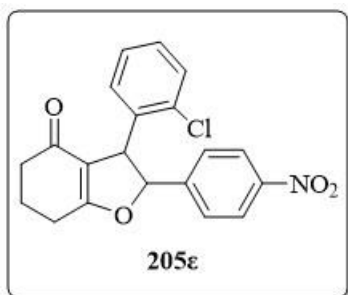
Η **3-(2,4-διμεθοξυφαινυλο)-2-(4-νιτροφαινυλο)-3,5,6,7-τετραϋδροβενζοφουρανο-4(2H)-όνη 205δ** (0.59 g; 76%) παρασκευάστηκε σύμφωνα με την ανωτέρω γενική μέθοδο παρασκευής, χρησιμοποιώντας ένα μίγμα 1,3-κυκλοεξανοδιόνης (0.22 g; 1.96 mmol), *ο,π*-διμεθοξυβενζαλδεΐδης (0.33 g; 1.99 mmol), *π*-νιτροβενζυλοβρωμίδιου (0.45 g; 2.09 mmol), πυριδίνης (0.40 g; 5.00 mmol) και τριαιθυλαμίνης (0.50 g; 5.00 mmol) σε ακετονιτρίλιο (10 mL).



¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 8.27 και 7.56 (AA'BB' σύστημα, 4H), 6.93 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 6.51 – 6.47 (m, 2H), 5.50 (d, *J* = 4.3 Hz, 1H), 4.56 (d, *J* = 4.3 Hz, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.79 (s, 3H), 2.74 – 2.70 (m, 2H), 2.50 – 2.41 (m, 2H), 2.25 – 2.22 (m, 2H).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 194.8, 177.5, 160.3, 157.8, 148.2, 147.7, 129.9, 128.6 (+), 126.3 (+), 123.8 (+), 121.4, 114.3, 104.4 (+), 99.0 (+), 92.2 (+), 55.4 (+), 47.6 (+), 37.0 (-), 24.2 (-), 21.9 (-).

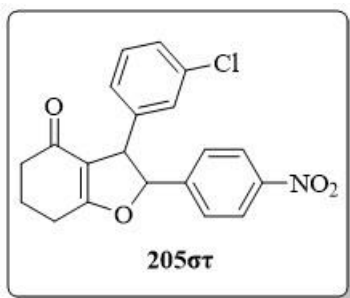
H 3-(2-χλωροφαινυλο)-2-(4-νιτροφαινυλο)-3,5,6,7-τετραϋδροβενζοφουρανο-4(2H)-όνη 205ε (0.64 g; 88%) παρασκευάστηκε σύμφωνα με την ανωτέρω γενική μέθοδο παρασκευής, χρησιμοποιώντας ένα μίγμα 1,3-κυκλοεξανονιδιόνης (0.22 g; 1.96 mmol), *ο*-χλωροβενζαλδεϋδης (0.28 g; 2.00 mmol), *π*-νιτροβενζυλοβρωμίδιου (0.45 g; 2.09 mmol), πυριδίνης (0.40 g; 5.00 mmol) και τριαιθυλαμίνης (0.50 g; 5.00 mmol) σε ακετονιτρίλιο (10 mL).



¹H NMR (250 MHz, CDCl₃): δ = 8.26 και 7.55 (AA'BB' σύστημα, 4H), 7.40 (dd, *J* = 7.5, 1.7 Hz, 1H), 7.29 – 7.16 (m, 3H), 5.65 (d, *J* = 5.4 Hz, 1H), 4.83 (d, *J* = 5.4 Hz, 1H), 2.77 – 2.70 (m, 2H), 2.49 – 2.43 (m, 2H), 2.29 – 2.21 (m, 2H)

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 194.1, 177.7, 148.0, 147.0, 138.2, 133.5, 130.1, 128.8, 128.6, 127.5, 126.7, 124.1, 114.8, 92.1, 50.6, 36.9, 24.2, 21.8.

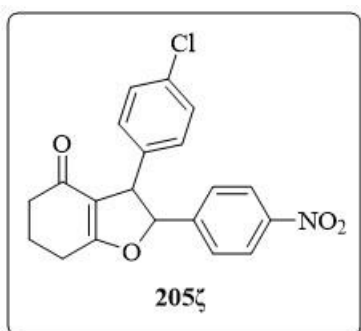
H 3-(3-χλωροφαινυλο)-2-(4-νιτροφαινυλο)-3,5,6,7-τετραϋδροβενζοφουρανο-4(2H)-όνη 205στ (0.48 g; 67%) παρασκευάστηκε σύμφωνα με την ανωτέρω γενική μέθοδο παρασκευής, χρησιμοποιώντας ένα μίγμα 1,3-κυκλοεξανονιδιόνης (0.22 g; 1.96 mmol), *μ*-χλωροβενζαλδεϋδης (0.28 g; 2.00 mmol), *π*-νιτροβενζυλοβρωμίδιου (0.45 g; 2.09 mmol), πυριδίνης (0.40 g; 5.00 mmol) και τριαιθυλαμίνης (0.50 g; 5.00 mmol) σε ακετονιτρίλιο (10 mL).



¹H NMR (250 MHz, CDCl₃): δ = 8.22 και 7.42 (AA'BB' σύστημα, 4H), 7.31 – 7.19 (m, 3H), 7.12 – 7.08 (m, 1H), 5.57 (d, *J* = 6.1 Hz, 1H), 4.21 (d, *J* = 6.1 Hz, 1H), 2.75 – 2.69 (m, 2H), 2.42 – 2.35 (m, 2H), 2.23 – 2.15 (m, 2H)

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 194.3, 177.1, 148.0, 146.9, 143.3, 135.0, 130.4, 127.8, 127.2, 126.0, 125.6, 124.3, 115.5, 92.5, 54.3, 36.8, 24.0, 21.7

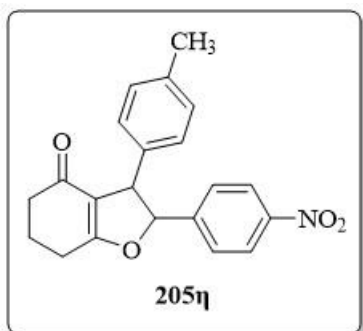
H 3-(4-χλωροφαινυλο)-2-(4-νιτροφαινυλο)-3,5,6,7-τετραϋδροβενζοφουρανο-4(2H)-όνη 205ζ (0.55 g; 76%) παρασκευάστηκε σύμφωνα με την ανωτέρω γενική μέθοδο παρασκευής, χρησιμοποιώντας ένα μίγμα 1,3-κυκλοεξανοδιόνης (0.22 g; 1.96 mmol), π-χλωροβενζαλδεΰδης (0.28 g; 2.00 mmol), π-νιτροβενζυλοβρωμίδιου (0.45 g; 2.09 mmol), πυριδίνης (0.40 g; 5.00 mmol) και τριαιθυλαμίνης (0.50 g; 5.00 mmol) σε ακετονιτρίλιο (10 mL).



¹H NMR (250 MHz, CDCl₃): δ = 8.25 και 7.44 (AA'BB' σύστημα, 4H), 7.33 και 7.16 (AA'BB' σύστημα, 4H), 5.57 (d, *J* = 6.3 Hz, 1H), 4.24 (d, *J* = 6.3 Hz, 1H), 2.74 – 2.71 (m, 2H), 2.43 – 2.37 (m, 2H), 2.25 – 2.17 (m, 2H)

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 194.4, 177.2, 147.9, 146.9, 139.8, 133.3, 129.2, 128.6, 126.0, 124.2, 115.6, 92.6, 54.1, 36.9, 24.0, 21.8.

H 3-(ο-τολυλο)-2-(4-νιτροφαινυλο)-3,5,6,7-τετραϋδροβενζοφουρανο-4(2H)-όνη 205η (0.58 g; 89%) παρασκευάστηκε σύμφωνα με την ανωτέρω γενική μέθοδο παρασκευής, χρησιμοποιώντας ένα μίγμα 1,3-κυκλοεξανοδιόνης (0.22 g; 1.96 mmol), π-μεθυλοβενζαλδεΰδης (0.24 g; 2.00 mmol), *p*-νιτροβενζυλοβρωμίδιου (0.45 g; 2.09 mmol), πυριδίνης (0.40 g; 5.00 mmol) και τριαιθυλαμίνης (0.50 g; 5.00 mmol) σε ακετονιτρίλιο (10 mL).



¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 8.26 και 7.45 (AA'BB' σύστημα, 4H), 7.18 και 7.13 (AA'BB' σύστημα, 4H), 5.60 (d, *J* = 6.2 Hz, 1H), 4.24 (d, *J* = 6.2 Hz, 1H), 2.79 – 2.67 (m, 2H), 2.44 – 2.38 (m, 2H), 2.35 (s, 3H), 2.23 – 2.17 (m, 2H)

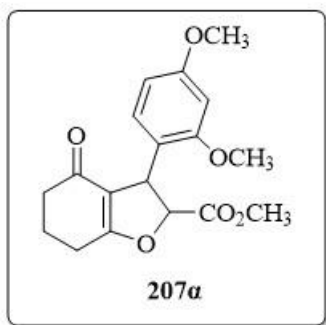
¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 194.5, 176.7, 147.8, 147.5, 138.4, 137.1, 129.7 (+), 127.0 (+), 126.0 (+), 124.1 (+), 116.0, 92.8 (+), 54.3 (+), 37. (-), 24.1 (-), 21.8 (-), 21.1 (+).

3.3.5. Αντιδράσεις βρωμοξικού μεθυλεστέρα με 1,3-κυκλοεξανοδιόνες και υποκατεστημένες βενζαλδεΐδες

Γενική μέθοδος

Ένα μίγμα της 1,3-κυκλοεξανοδιόνης **175** (1.96 - 2.03 mmol), βενζαλδεΐδης **177** (1.97 – 2.00 mmol), βρωμοξικού μεθυλεστέρα **206** (2.09 mmol) και πυριδίνης (5.00 mmol) σε ακετονιτρίλιο (10 mL) βράζεται για 2 ώρες, τριαιθυλαμίνη (5.00 mmol) προστίθεται και ο βρασμός συνεχίζεται για 24 ώρες. Ο διαλύτης απομακρύνεται στον περιστροφικό εξατμιστήρα, το υπόλειμμα χρωματογραφείται [flash silica gel, CH₂Cl₂ , CH₂Cl₂:EtOAc] και δίνει το διυδροφουρανικό παράγωγο **207α-ι**.

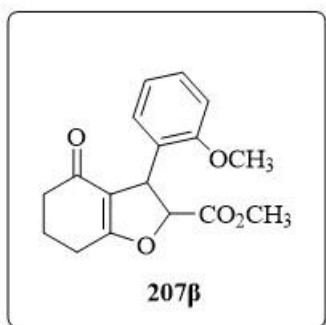
Ο **3-(2,4-διμεθοξυφαινυλο)-4-οξο-2,3,4,5,6,7-εξαϋδροβενζοφουρανο-2-καρβοξυλικός μεθυλεστέρας 207α** (0.53 g; 82%) παρασκευάστηκε σύμφωνα με την ανωτέρω γενική μέθοδο παρασκευής, χρησιμοποιώντας ένα μίγμα 1,3-κυκλοεξανοδιόνης (0.22 g; 1.96 mmol), *ο,π*-διμεθοξυβενζαλδεΐδης (0.33 g; 1.99 mmol), βρωμοξικού μεθυλεστέρα (0.32 g; 2.09 mmol), πυριδίνης (0.40 g; 5.00 mmol) και τριαιθυλαμίνης (0.50 g; 5.00 mmol) σε ακετονιτρίλιο (10 mL).



¹H NMR (250 MHz, CDCl₃): δ = 6.90 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 6.45 – 6.41 (m, 2H), 4.86 (d, *J* = 4.6 Hz, 1H), 4.70 (s, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.79 (s, 3H), 3.77 (s, 3H), 2.61 (s, 2H), 2.40 (s, 2H), 2.14 (s, 2H).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 177.8, 170.2, 160.3, 157.8, 128.4, 120.9, 114.5, 104.1, 98.8, 87.7, 55.3, 52.6, 44.0, 36.9, 24.0, 21.7.

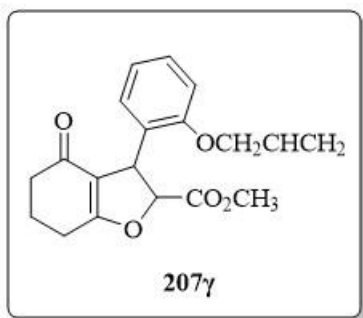
Ο **3-(2-μεθοξυφαινυλο)-4-οξο-2,3,4,5,6,7-εξαϋδροβενζοφουρανο-2-καρβοξυλικός μεθυλεστέρας 207β** (0.56 g; 95%) παρασκευάστηκε σύμφωνα με την ανωτέρω γενική μέθοδο παρασκευής, χρησιμοποιώντας ένα μίγμα 1,3-κυκλοεξανοδιόνης (0.22 g; 1.96 mmol), *ο*-μεθοξυβενζαλδεϋδης (0.27 g; 1.98 mmol), βρωμοξικού μεθυλεστέρα (0.32 g; 2.09 mmol), πυριδίνης (0.40 g; 5.00 mmol) και τριαιθυλαμίνης (0.50 g; 5.00 mmol) σε ακετονιτρίλιο (10 mL).



¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.22 – 7.18 (m, 1H), 6.99 – 6.97 (m, 1H), 6.89 – 6.84 (m, 2H), 4.86 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 4.77 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.78 (s, 3H), 2.60 – 2.57 (m, 2H), 2.42 – 2.34 (m, 2H), 2.14 – 2.09 (m, 2H).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 194.5, 177.9, 170.0, 156.9, 128.6 (+), 128.4, 127.8 (+), 120.6 (+), 114.4, 110.8 (+), 87.7 (+), 55.3 (+), 52.6 (+), 44.3, 38.9, 36.8 (-), 24.0 (-), 21.7 (-).

Ο **3-(2-αλλυλοξυφαινυλο)-4-οξο-2,3,4,5,6,7-εξαϋδροβενζοφουρανο-2-καρβοξυλικός μεθυλεστέρας 207γ** (0.64 g; 100%) παρασκευάστηκε σύμφωνα με την ανωτέρω γενική μέθοδο παρασκευής, χρησιμοποιώντας ένα μίγμα 1,3-κυκλοεξανοδιόνης (0.22 g; 1.96 mmol), *ο*-αλλυλοξυβενζαλδεϋδης (0.32 g; 1.97 mmol), βρωμοξικού μεθυλεστέρα (0.32 g; 2.09 mmol), πυριδίνης (0.40 g; 5.00 mmol) και τριαιθυλαμίνης (0.50 g; 5.00 mmol) σε ακετονιτρίλιο (10 mL).

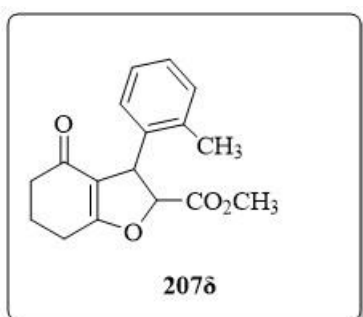


¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.24 – 7.19 (m, 1H), 7.04 (dd, *J* = 7.5, 1.5 Hz, 1H), 6.93 – 6.85 (m, 2H), 6.09 – 6.00 (m, 1H), 5.39 (dd, *J* = 17.3, 1.5 Hz, 1H), 5.28 (dd, *J* = 10.5, 1.3 Hz, 1H), 4.95 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 4.82 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 4.55 – 4.53 (m, 2H), 3.80 (s, 3H), 2.64 – 2.60 (m, 2H), 2.44 – 2.36 (m, 2H), 2.16

– 2.11 (m, 2H).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 194.5, 177.7, 170.1, 155.9, 133.3 (+), 128.6 (+), 128.3 (+), 120.8 (+), 117.4 (-), 114.5, 111.8 (+), 87.5 (+), 69.0 (-), 52.6 (+), 44.7 (+), 36.8 (-), 24.0 (-), 21.7 (-).

Ο 3-(*ο*-τολυλο)-4-οξο-2,3,4,5,6,7-εξαϋδροβενζοφουρανο-2-καρβοξυλικός μεθυλεστέρας **207δ** (0.46 g; 83%) παρασκευάστηκε σύμφωνα με την ανωτέρω γενική μέθοδο παρασκευής, χρησιμοποιώντας ένα μίγμα 1,3-κυκλοεξανοδιόνης (0.22 g; 1.96 mmol), *ο*-μεθυλοβενζαλδεΐδης (0.24 g; 2.00 mmol), βρωμοξικού μεθυλεστέρα (0.32 g; 2.09 mmol), πυριδίνης (0.40 g; 5.00 mmol) και τριαιθυλαμίνης (0.50 g; 5.00 mmol) σε ακετονιτρίλιο (10 mL).

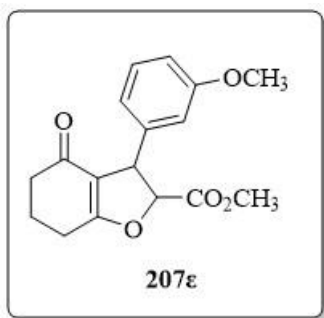


¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.18 – 7.15 (m, 3H), 7.02 – 7.00 (m, 1H), 4.95 (d, *J* = 4.4 Hz, 1H), 4.70 (d, *J* = 4.4 Hz, 1H), 3.83 (s, 3H), 2.70 – 2.67 (m, 2H), 2.50 (s, 3H), 2.38 – 2.34 (m, 2H), 2.18 – 2.16 (m, 2H).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 194.2, 177.1, 170.0, 139.3, 135.9, 130.7 (+), 127.3 (+), 126.6 (+), 125.9 (+), 116.8, 88.0 (+), 52.8 (+), 45.6 (+), 36.8 (-), 23.9 (-), 21.7 (-), 19.7 (+).

Ο 3-(3-μεθοξυφαινυλο)-4-οξο-2,3,4,5,6,7-εξαϋδροβενζοφουρανο-2-καρβοξυλικός μεθυλεστέρας **207ε** (0.54 g; 92%) παρασκευάστηκε σύμφωνα με την ανωτέρω γενική μέθοδο παρασκευής, χρησιμοποιώντας ένα μίγμα 1,3-κυκλοεξανοδιόνης (0.22 g; 1.96 mmol), *μ*-μεθοξυβενζαλδεΐδης (0.27 g; 1.98

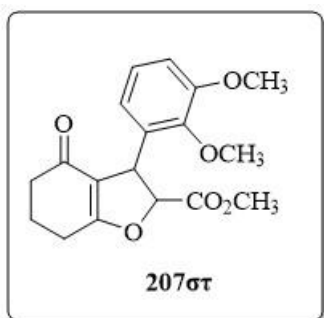
mmol), βρωμοξικού μεθυλεστέρα (0.32 g; 2.09 mmol), πυριδίνης (0.40 g; 5.00 mmol) και τριαιθυλαμίνης (0.50 g; 5.00 mmol) σε ακετονιτρίλιο (10 mL).



^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ = 7.23 – 7.19 (m, 1H), 6.80 – 6.74 (m, 3H), 4.95 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 4.43 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.76 (s, 3H), 2.64 – 2.61 (m, 2H), 2.36 – 2.31 (m, 2H), 2.13 – 2.07 (m, 2H).

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ = 194.2, 177.4, 169.8, 159.9, 142.6, 129.9 (+), 119.2 (+), 115.6, 113.1 (+), 112.4 (+), 87.8 (+), 55.1 (+), 52.8 (+), 49.6 (+), 36.8 (-), 23.8 (-), 21.6 (-), 21.0 (+).

Ο **3-(2,3-διμεθοξυφαινυλο)-4-οξο-2,3,4,5,6,7-εξαϋδροβενζοφουρανο-2-καρβοξυλικός μεθυλεστέρας 207στ** (0.51 g; 78%) παρασκευάστηκε σύμφωνα με την ανωτέρω γενική μέθοδο παρασκευής, χρησιμοποιώντας ένα μίγμα 1,3-κυκλοεξανοδιόνης (0.22 g; 1.96 mmol), *ο,μ*-διμεθοξυβενζαλδεϋδης (0.33 g; 1.99 mmol), βρωμοξικού μεθυλεστέρα (0.32 g; 2.09 mmol), πυριδίνης (0.40 g; 5.00 mmol) και τριαιθυλαμίνης (0.50 g; 5.00 mmol) σε ακετονιτρίλιο (10 mL)

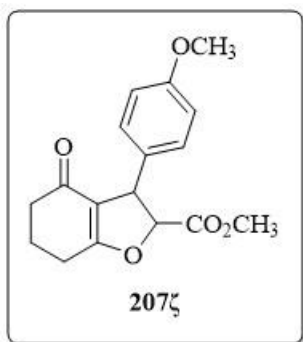


^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ = 6.95 – 6.91 (m, 1H), 6.77 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 6.60 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 4.91 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 4.77 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.78 (s, 3H), 3.75 (s, 3H), 2.59 – 2.56 (m, 2H), 2.31 – 2.27 (m, 2H), 2.09 – 2.03 (s, 2H).

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ = 194.2, 177.4, 169.9, 152.7, 134.5, 124.1 (+), 119.5 (+), 115.5, 111.6 (+), 87.8 (+), 55.7 (+), 52.6 (+), 43.8 (+), 36.8 (-), 23.9 (-), 21.6 (-).

Ο **3-(4-μεθοξυφαινυλο)-4-οξο-2,3,4,5,6,7-εξαϋδροβενζοφουρανο-2-καρβοξυλικός μεθυλεστέρας 207ζ** (0.50 g; 85%) παρασκευάστηκε σύμφωνα με την ανωτέρω γενική μέθοδο παρασκευής, χρησιμοποιώντας ένα μίγμα 1,3-κυκλοεξανοδιόνης (0.22 g; 1.96 mmol), *π*-μεθοξυβενζαλδεϋδης (0.27 g; 1.98

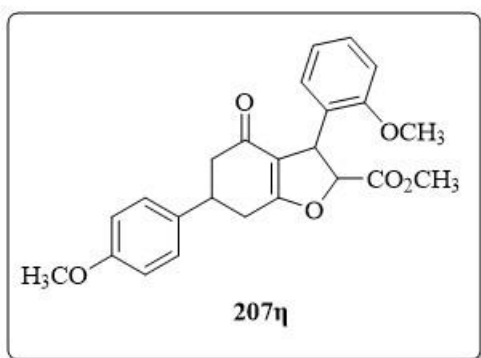
mmol), βρωμοξικού μεθυλεστέρα (0.32 g; 2.09 mmol), πυριδίνης (0.40 g; 5.00 mmol) και τριαιθυλαμίνης (0.50 g; 5.00 mmol) σε ακετονιτρίλιο (10 mL).



¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.13 και 6.85 (AA'BB' σύστημα, 4H), 4.94 (d, *J* = 4.9 Hz, 1H), 4.43 (d, *J* = 4.9 Hz, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.76 (s, 3H), 2.65 – 2.62 (m, 2H), 2.37 – 2.32 (m, 2H), 2.13 – 2.09 (s, 2H).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 194.3, 190.8, 177.1, 170.0, 158.9, 133.2, 132.0, 128.0 (+), 115.9, 114.3 (+), 88.1 (+), 55.3 (+), 52.8 (+), 49.1 (+), 36.8 (-), 23.9 (-), 21.7 (-).

Ο 3-(2-μεθοξυφαινυλο)-6-(4-μεθοξυφαινυλο)-4-οξο-2,3,4,5,6,7-εξαϋδροβενζοφουρανο-2-καρβοξυλικός μεθυλεστέρας **207η** (0.62 g; 76%) παρασκευάστηκε σύμφωνα με την ανωτέρω γενική μέθοδο παρασκευής, χρησιμοποιώντας ένα μίγμα 5-(4-μεθοξυφαινυλο)-1,3-κυκλοεξανодиόνης (0.44 g; 2.03 mmol), *ο*-μεθοξυβενζαλδεΰδης (0.27 g; 1.98 mmol), βρωμοξικού μεθυλεστέρα (0.32 g; 2.09 mmol), πυριδίνης (0.40 g; 5.00 mmol) και τριαιθυλαμίνης (0.50 g; 5.00 mmol) σε ακετονιτρίλιο (10 mL).

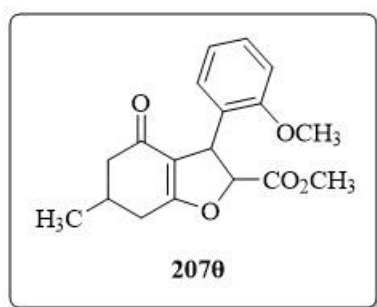


¹H NMR (250 MHz, CDCl₃): δ = 7.24 – 7.19 (m, 3H), 6.97 – 6.94 (m, 1H), 6.92 – 6.86 (m, 4H), 4.95 – 4.91 (m, 1H), 4.88 – 4.84 (m, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.79 (s, 6H), 3.56 – 3.48 (m, 1H), 2.89 – 2.81 (m, 2H), 2.71 – 2.61 (m, 2H).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 193.2, 193.1, 177.5, 176.8, 170.1, 170.0, 158.7, 158.6, 156.9, 134.6, 134.5, 129.0, 128.6, 128.4, 128.3, 128.1, 127.8, 127.8, 120.7, 120.6, 114.5, 114.2, 114.1, 110.8, 88.2, 88.0, 55.4, 55.3, 52.7, 44.7, 44.5, 44.4, 44.1, 39.7, 33.3, 31.8, 31.6.

Ο 3-(2-μεθοξυφαινυλο)-6-μεθυλο-4-οξο-2,3,4,5,6,7-εξαϋδροβενζοφουρανο-2-καρβοξυλικός μεθυλεστέρας **207θ** (0.51 g; 81%) παρασκευάστηκε

σύμφωνα με την ανωτέρω γενική μέθοδο παρασκευής, χρησιμοποιώντας ένα μίγμα 5-μεθυλο-1,3-κυκλοεξανονιδίου (0.25 g; 1.98 mmol), *ο*-μεθοξυβενζαλδεΰδης (0.27 g; 1.98 mmol), βρωμοξικού μεθυλεστέρα (0.32 g; 2.09 mmol), πυριδίνης (0.40 g; 5.00 mmol) και τριαιθυλαμίνης (0.50 g; 5.00 mmol) σε ακετονιτρίλιο (10 mL).



¹H NMR (250 MHz, CDCl₃): δ = 7.23 – 7.17 (m, 1H), 6.99 – 6.95 (m, 1H), 6.89 – 6.83 (m, 2H), 4.89 – 4.86 (m, 1H), 4.78 – 4.74 (m, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.78 (s, 3H), 2.70 – 3.58 (m, 1H), 2.45 – 2.34 (m, 2H), 2.31 – 2.10 (m, 2H), 1.14 – 1.12 (m, 3H).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 194.1, 194.0, 177.8, 177.1, 170.0, 156.9, 156.9, 128.0, 127.8, 120.6, 114.1, 110.8, 110.7, 88.0, 87.7, 55.3, 52.6, 45.4, 45.3, 44.5, 44.0, 32.0, 31.7, 29.9, 29.7, 20.9, 20.8.

Ο **3-(4-χλωροφαινυλο)-6-(4-μεθοξυφαινυλο)-4-οξο-2,3,4,5,6,7-εξαϋδρο-βενζοφουρανο-2-καρβοξυλικός μεθυλεστέρας 207ι** (0.59 g; 72%) παρασκευάστηκε σύμφωνα με την ανωτέρω γενική μέθοδο παρασκευής, χρησιμοποιώντας ένα μίγμα 5-(4-μεθοξυφαινυλο)-1,3-κυκλοεξανονιδίου (0.44 g; 2.03 mmol), *p*-χλωροβενζαλδεΰδης (0.28 g; 2.00 mmol), βρωμοξικού μεθυλεστέρα (0.32 g; 2.09 mmol), πυριδίνης (0.40 g; 5.00 mmol) και τριαιθυλαμίνης (0.50 g; 5.00 mmol) σε ακετονιτρίλιο (10 mL).

3.4. Αρωματοποιήσεις διυδροφουρανίων

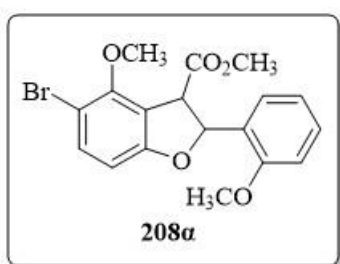
3.4.1. Αρωματοποιήσεις διυδροφουρανικών παραγώγων με CuBr₂

Γενική μέθοδος

Ένα αιώρημα διυδροφουρανίου **187** ή **209** (0.14 – 3.24 mmol) και βρωμιούχου χαλκού (0.43 – 5.63 mmol) σε μεθανόλη (20 ml) βράζεται για 0.5 –

24 h. Ο διαλύτης απομακρύνεται στον περιστροφικό εξατμιστή και το υπόλειμμα χρωματογραφείται [flash silica gel; CH₂Cl₂, CH₂Cl₂:EtOAc] και δίνει το βενζοδιυδροφουρανικό παράγωγο **208α-δ** και **210α-π**.

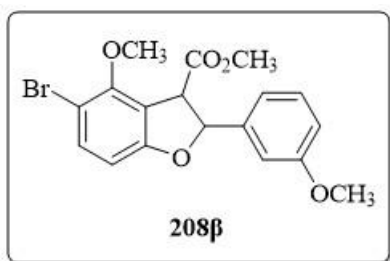
Ο **5-βρωμο-4-μεθοξυ-2-(2-μεθοξυφαινυλο)-2,3-βενζοδιυδροφουρανο-3-καρβοξυλικός μεθυλεστέρας 208α** (0.48 g, 79% απόδοση) παρασκευάστηκε σύμφωνα με την ανωτέρω γενική μέθοδο παρασκευής χρησιμοποιώντας ένα μίγμα του παραγώγου **187α** (0.47 g; 1.56 mmol) και βρωμιούχου χαλκού (1.04 g; 4.66 mmol) σε μεθανόλη, που βράζεται για 0.5 h.



¹H NMR (250 MHz, CDCl₃): δ = 7.44 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.36 – 7.29 (m, 2H), 7.00 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 6.95 – 6.90 (m, 1H), 6.38 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 6.29 (d, *J* = 6.3 Hz, 1H), 4.21 (d, *J* = 6.3 Hz, 1H), 3.84 (s, 6H), 3.79 (s, 3H).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 172.5, 158.1, 156.1, 155.7, 133.1, 129.2, 128.4, 125.5, 124.6, 123.7, 110.3, 105.1, 94.3, 84.4, 55.8, 55.2, 54.9, 52.4.

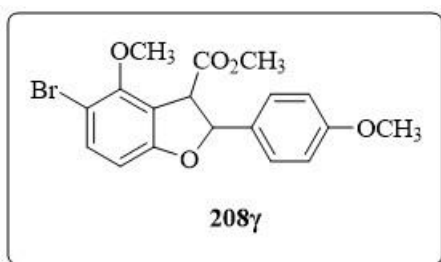
Ο **5-βρωμο-4-μεθοξυ-2-(3-μεθοξυφαινυλο)-2,3-βενζοδιυδροφουρανο-3-καρβοξυλικός μεθυλεστέρας 208β** (0.23 g, 100% απόδοση) παρασκευάστηκε σύμφωνα με την ανωτέρω γενική μέθοδο παρασκευής χρησιμοποιώντας ένα μίγμα του παραγώγου **187β** (0.27 g; 0.89 mmol) και βρωμιούχου χαλκού (0.60 g; 2.68 mmol) σε μεθανόλη, που βράζεται για 24 h.



¹H NMR (250 MHz, CDCl₃): δ = 7.38 – 7.28 (m, 2H), 7.01 – 6.98 (m, 2H), 6.90 – 6.87 (m, 1H), 6.41 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 5.99 (d, *J* = 6.4 Hz, 1H), 4.37 (d, *J* = 6.4 Hz, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.81 (m, 3H), 3.80 (s, 3H).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 171.9, 159.9, 158.0, 156.2, 141.5, 133.4, 130.0, 117.5, 113.9, 112.9, 111.0, 105.5, 94.2, 87.7, 55.8, 55.5, 55.3, 52.7.

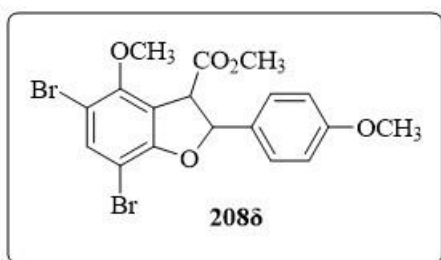
Ο **5-βρωμο-4-μεθοξυ-2-(4-μεθοξυφαινυλο)-2,3-βενζοδιυδροφουρανο-3-καρβοξυλικός μεθυλεστέρας 208γ** (0.34 g, 75% απόδοση) παρασκευάστηκε σύμφωνα με την ανωτέρω γενική μέθοδο παρασκευής χρησιμοποιώντας ένα μίγμα του παραγώγου **187γ** (0.35 g; 1.13 mmol) και βρωμιούχου χαλκού (0.50 g; 2.26 mmol) σε μεθανόλη, που βράζεται για 0.7 h.



¹H NMR (250 MHz, CDCl₃): δ = 7.38 – 7.32 (m, 3H), 6.95 – 6.91 (m, 2H), 6.41 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 5.95 (d, *J* = 6.7 Hz, 1H), 4.36 (d, *J* = 6.7 Hz, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.81 (m, 6H).

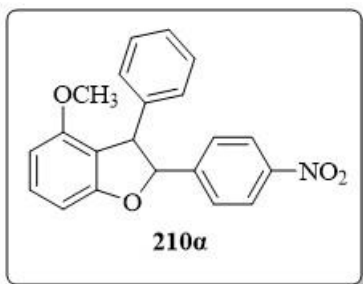
¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 172.0, 159.9, 157.9, 156.1, 133.3, 131.8, 127.0, 114.2, 113.0, 105.3, 94.2, 88.0, 55.9, 55.5, 55.3, 52.7

Ο **5,7-διβρωμο-4-μεθοξυ-2-(4-μεθοξυφαινυλο)-2,3-βενζοδιυδροφουρανο-3-καρβοξυλικός μεθυλεστέρας 208δ** (0.03 g, 8% απόδοση) παρασκευάστηκε σύμφωνα με την ανωτέρω γενική μέθοδο παρασκευής χρησιμοποιώντας ένα μίγμα του παραγώγου **187γ** (0.28 g; 0.71 mmol) και βρωμιούχου χαλκού (0.47 g; 2.14 mmol) σε μεθανόλη, που βράζεται για 0.7 h



¹H NMR (250 MHz, CDCl₃): δ = 7.61 (s, 1H), 7.32 και 6.94 (AA'BB' σύστημα, 4H), 6.00 (d, *J* = 7.0 Hz, 1H), 4.46 (d, *J* = 7.0 Hz, 1H), 3.85 (s, 9H).

Το **4-μεθοξυ-2-(4-νιτροφαινυλο)-3-φαινυλο-2,3-βενζοδιυδροφουρανιο 210α** (0.17 g, 35% απόδοση) παρασκευάστηκε σύμφωνα με την ανωτέρω γενική μέθοδο παρασκευής χρησιμοποιώντας ένα μίγμα του παραγώγου **205α** (0.17 g; 0.50 mmol) και βρωμιούχου χαλκού (0.11 g; 0.50 mmol) σε μεθανόλη, που βράζεται για 0.7 h.



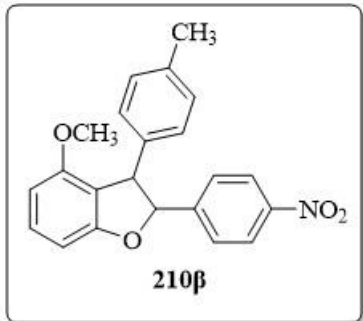
Σημείο Τήξης: 111.7 – 113.0 °C.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ = 8.24 και 7.51 (AA'BB' σύστημα, 4H), 7.39 – 7.35 (m, 2H), 7.33 – 7.28 (m, 2H), 7.22 – 7.20 (m, 2H), 6.72 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.50 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 5.67 (d, J = 5.4 Hz, 1H),

4.51 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 3.63 (s, 3H)

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ = 160.7, 157.1, 149.1, 147.6, 142.1 130.6, 128.8, 127.4, 127.2, 126.1, 124.0, 115.5, 104.4, 102.9, 91.4, 56.0, 55.4.

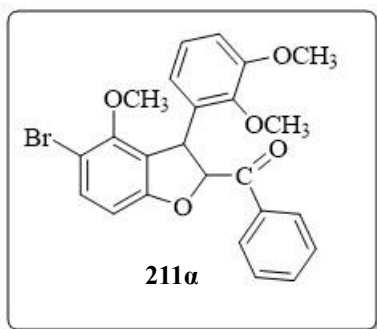
Το **4-μεθοξυ-2-(4-νιτροφαινυλο)-3-(*p*-τολυλο)-2,3-βενζοδιυδροφουρανιο 210β** (0.37 g, 78% απόδοση) παρασκευάστηκε σύμφωνα με την ανωτέρω γενική μέθοδο παρασκευής χρησιμοποιώντας ένα μίγμα του παραγώγου **205η** (0.36 g; 1.08 mmol) και βρωμιούχου χαλκού (0.72 g; 3.24 mmol) σε μεθανόλη, που βράζεται για 0.5 h.



^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ = 8.23 και 7.51 (AA'BB' σύστημα, 4H), 7.30 και 7.26 (AA'BB' σύστημα, 4H), 6.72 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.51 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 5.65 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 4.49 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 3.65 (s, 3H), 2.39 (s, 3H).

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ = 160.7, 157.2, 149.2, 139.2, 136.8 130.5 (+), 129.5 (+), 127.3 (+), 126.0 (+), 124.0 (+), 115.6, 104.4 (+), 102.9 (+), 91.5 (+), 55.6, 55.5 (+), 21.1 (+).

Η **(5-βρωμο-3-(2,3-διμεθοξυφαινυλο)-4-μεθοξυ-2,3-βενζοδιυδροφου- ρανο-2-υλο)(φαινυλο) μεθανόνη 211α** (0.08 g, 33% απόδοση) παρασκευάστηκε σύμφωνα με την ανωτέρω γενική μέθοδο παρασκευής χρησιμοποιώντας ένα μίγμα του παραγώγου **198α** (0.23 g; 0.61 mmol) και βρωμιούχου χαλκού (0.17 g; 0.76 mmol) σε μεθανόλη, που βράζεται για 1.5 h

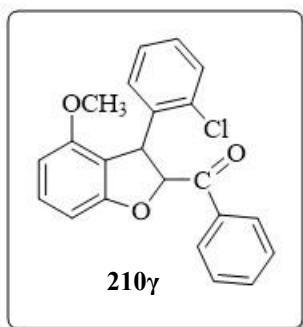


¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 8.00 – 7.98 (m, 2H), 7.61 – 7.57 (m, 1H), 7.49 – 7.45 (m, 2H), 7.23 – 7.17 (m, 1H), 7.03 – 6.99 (m, 1H), 6.87 (dd, *J* = 8.2, 1.3 Hz, 1H), 6.69 (dd, *J* = 7.8, 1.3 Hz, 1H), 6.65 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 6.45 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 5.86 (d, *J* = 4.3 Hz, 1H), 5.38 (d, *J* = 4.3 Hz, 1H), 3.90 (s, 3H), 2.70

(s, 3H), 3.67 (s, 3H).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 194.5, 160.9, 156.8, 152.8, 146.5, 135.9, 134.4, 133.5 (+), 130.1 (+), 129.3 (+), 128.6 (+), 127.4 (+), 124.1 (+), 120.8 (+), 115.7, 111.2 (+), 104.0 (+), 103.1 (+), 90.2 (+), 60.4 (+), 55.8 (+), 55.3 (+), 42.8 (+).

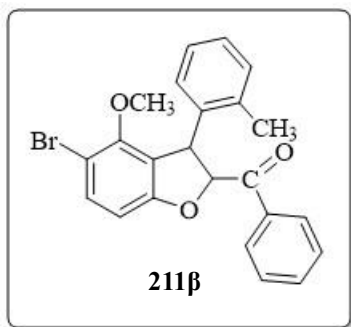
H (3-(2-χλωροφαινυλο)-4-μεθοξυ-2,3-βενζοδihυδροφουρανο-2-υλο)(φαινυλο) μεθανόνη **210γ** (0.15 g, 52% απόδοση) παρασκευάστηκε σύμφωνα με την ανωτέρω γενική μέθοδο παρασκευής χρησιμοποιώντας ένα μίγμα του παραγώγου **198στ** (0.29 g; 0.82 mmol) και βρωμιούχου χαλκού (0.19 g; 0.85 mmol) σε μεθανόλη, που βράζεται για 0.5 h.



¹H NMR (250 MHz, CDCl₃): δ = 8.03 – 8.01 (m, 2H), 7.64 – 7.60 (m, 1H), 7.51 – 7.44 (m, 2H), 7.43 – 7.40 (m, 1H), 7.25 – 7.20 (m, 3H), 7.10 – 7.07 (m, 1H), 6.64 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 6.49 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 5.83 (d, *J* = 3.9 Hz, 1H), 5.62 (d, *J* = 3.9 Hz, 1H), 3.62 (s, 3H).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 193.6, 160.7, 156.9, 139.6, 134.4, 133.7, 133.3, 130.5, 129.6, 129.3, 128.7, 128.4, 127.3, 115.1, 104.2, 103.2, 89.6, 55.5, 44.8.

H (5-βρωμο-3-(ο-τολυλο)-4-μεθοξυ-2,3-βενζοδihυδροφουρανο-2-υλο)(φαινυλο) μεθανόνη **211β** (0.04 g, 67% απόδοση) παρασκευάστηκε σύμφωνα με την ανωτέρω γενική μέθοδο παρασκευής χρησιμοποιώντας ένα μίγμα του παραγώγου **198η** (0.05 g; 0.14 mmol) και βρωμιούχου χαλκού (0.1 g; 0.43 mmol) σε μεθανόλη, που βράζεται για 1.2 h.

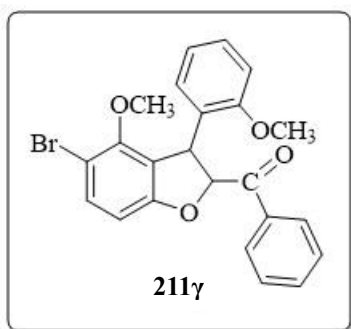


¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.97 – 7.92 (m, 2H), 7.64 – 7.60 (m, 1H), 7.50 – 7.46 (m, 2H), 7.32 – 7.28 (m, 1H), 7.21 – 7.16 (m, 4H), 6.34 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 5.93 (d, *J* = 4.2 Hz, 1H), 5.27 (d, *J* = 4.2 Hz, 1H), 3.61 (s, 3H), 2.33 (s, 3H).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 194.0, 155.8, 135.6, 133.9, 133.8, 133.7, 132.6, 130.3, 130.1, 129.2, 129.1, 128.8, 128.7, 127.4, 127.2, 126.9, 105.8, 104.0, 103.1, 91.3, 55.6, 19.6

Η **(3-(2-μεθοξυφαινυλο)-4-μεθοξυ-2,3-βενζοδιυδροφουρανο-2-υλο)(φαινυλο) μεθανόνη 210δ** (0.12 g, 90% απόδοση) παρασκευάστηκε σύμφωνα με την ανωτέρω γενική μέθοδο παρασκευής χρησιμοποιώντας ένα μίγμα του παραγώγου **198λ** (0.11 g; 0.32 mmol) και βρωμιούχου χαλκού (0.13 g; 0.57 mmol) σε μεθανόλη, που βράζεται για 0.8 h.

Η **(5-βρωμο-3-(2-μεθοξυφαινυλο)-4-μεθοξυ-2,3-βενζοδιυδροφουρανο-2-υλο)(φαινυλο) μεθανόνη 211γ** (0.78 g, 75% απόδοση) παρασκευάστηκε σύμφωνα με την ανωτέρω γενική μέθοδο παρασκευής χρησιμοποιώντας ένα μίγμα του παραγώγου **198λ** (0.20 g; 0.56 mmol) και βρωμιούχου χαλκού (0.37 g; 1.66 mmol) σε μεθανόλη, που βράζεται για 1 h.

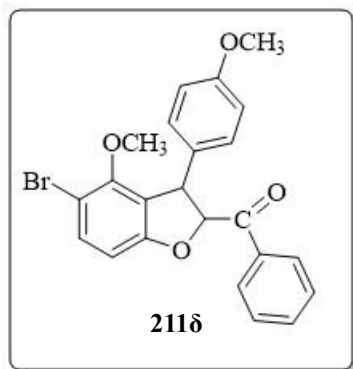


¹H NMR (250 MHz, CDCl₃): δ = 8.04 – 8.01 (m, 2H), 7.66 – 7.60 (m, 1H), 7.53 – 7.47 (m, 2H), 7.37 – 7.26 (m, 2H), 6.99 – 7.89 (m, 3H), 6.42 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 5.85 (d, *J* = 4.4 Hz, 1H), 5.45 (d, *J* = 4.4 Hz, 1H), 3.67 (s, 3H), 3.62 (s, 3H).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 194.3, 158.0, 15.7, 134.7, 133.6, 132.6, 129.2, 128.5, 128.4, 120.8, 116.2, 110.6, 105.8, 94.2, 89.5, 55.7, 55.1, 44.1.

Η **(5-βρωμο-3-(4-μεθοξυφαινυλο)-4-μεθοξυ-2,3-βενζοδιυδροφουρανο-2-υλο)(φαινυλο) μεθανόνη 211δ** (0.14 g, 23% απόδοση) παρασκευάστηκε

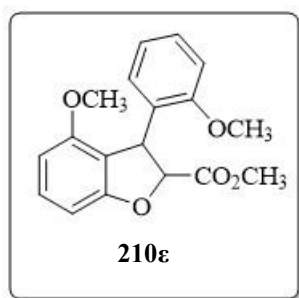
σύμφωνα με την ανωτέρω γενική μέθοδο παρασκευής χρησιμοποιώντας ένα μίγμα του παραγώγου **198v** (0.49 g; 1.41 mmol) και βρωμιούχου χαλκού (1.26 g; 5.63 mmol) σε μεθανόλη, που βράζεται για 0.7 h.



^1H NMR (250 MHz, CDCl_3): δ = 7.99 (d, J = 7.7 Hz, 2H), 7.66 – 7.60 (m, 1H), 7.53 – 7.47 (m, 2H), 7.33 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.18 και 6.90 (AA'BB' σύστημα, 4H), 6.35 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 5.91 (d, J = 4.3 Hz, 1H), 4.93 (d, J = 4.3 Hz, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.62 (s, 3H).

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ = 194.1, 158.9, 157.3, 156.1, 133.9, 132.8, 129.2, 128.8, 128.6, 117.5, 114.2, 106.0, 94.2, 91.3, 55.7, 55.3, 49.7.

Ο 4-μεθοξυ-3-(2-μεθοξυφαινυλο)-2,3-βενζοδιυδροφουρανο-2-καρβοξυλικός μεθυλεστέρας **210ε** (0.23 g, 46% απόδοση) παρασκευάστηκε σύμφωνα με την ανωτέρω γενική μέθοδο παρασκευής χρησιμοποιώντας ένα μίγμα του παραγώγου **207β** (0.48 g; 1.59 mmol) και βρωμιούχου χαλκού (0.46 g; 2.06 mmol) σε μεθανόλη, που βράζεται για 0.8 h.

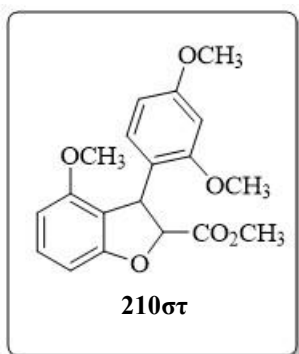


^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ = 7.29 – 7.22 (m, 2H), 6.95 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.89 – 6.81 (m, 2H), 6.67 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.52 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 5.21 (d, J = 4.1 Hz, 1H), 4.96 (d, J = 4.1 Hz, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.83 (s, 3H), 3.71 (s, 3H).

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ = 171.3, 161.2, 157.0, 130.2 (+), 129.5, 128.3 (+), 128.0 (+), 120.5 (+), 114.2, 110.6 (+), 104.1 (+), 103.1 (+), 87.2 (+), 55.5 (+), 55.4 (+), 52.4 (+), 44.6 (+).

Ο 4-μεθοξυ-3-(2,4-διμεθοξυφαινυλο)-2,3-βενζοδιυδροφουρανο-2-καρβοξυλικός μεθυλεστέρας **210στ** (0.18 g, 78% απόδοση) παρασκευάστηκε σύμφωνα με την ανωτέρω γενική μέθοδο παρασκευής χρησιμοποιώντας ένα

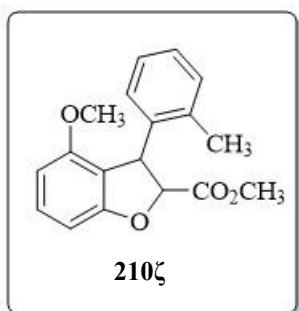
μίγμα του παραγώγου **207α** (0.22 g; 0.66 mmol) και βρωμιούχου χαλκού (0.22 g; 0.99 mmol) σε μεθανόλη, που βράζεται για 1 h.



¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.25 – 7.21 (m, 1H), 6.71 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 6.66 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 6.51 – 6.50 (m, 2H), 6.38 (dd, *J* = 8.4, 2.3 Hz, 1H), 5.21 (d, *J* = 4.1 Hz, 1H), 4.93 (d, *J* = 4.1 Hz, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.82 (s, 3H), 3.79 (s, 3H), 3.71 (s, 3H).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 171.3, 161.2, 160.0, 157.7, 156.9, 130.1 (+), 128.5 (+), 122.0, 114.4, 104.2 (+), 104.1 (+), 103.1 (+), 98.7 (+), 87.3 (+), 55.5 (+), 55.4 (+), 55.3 (+), 52.4 (+), 44.2 (+).

Ο **4-μεθοξυ-3-(*o*-τολυλο)-2,3-βενζοδιυδροφουρανο-2-καρβοξυλικός μεθυλεστέρας 210ζ** (0.31 g, 55% απόδοση) παρασκευάστηκε σύμφωνα με την ανωτέρω γενική μέθοδο παρασκευής χρησιμοποιώντας ένα μίγμα του παραγώγου **207δ** (0.54 g; 1.89 mmol) και βρωμιούχου χαλκού (0.76 g; 3.40 mmol) σε μεθανόλη, που βράζεται για 0.7 h.

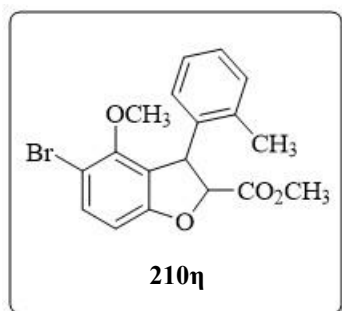


¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.27 – 7.23 (m, 2H), 7.19 – 7.10 (m, 2H), 6.87 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 6.73 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 6.49 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 5.08 (d, *J* = 3.6 Hz, 1H), 5.04 (d, *J* = 3.6 Hz, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.67 (s, 3H), 2.58 (s, 3H).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 171.5, 160.8, 156.0, 140.3, 135.5, 130.4 (+), 130.3 (+), 127.0 (+), 126.9 (+), 126.6 (+), 104.3 (+), 103.2 (+), 87.4 (+), 55.4 (+), 52.6 (+), 46.7 (+), 19.8 (+).

Ο **5-βρωμο-4-μεθοξυ-3-(*o*-τολυλο)-2,3-βενζοδιυδροφουρανο-2-καρβοξυλικός μεθυλεστέρας 210η** (0.08 g, 9% απόδοση) παρασκευάστηκε σύμφωνα με την ανωτέρω γενική μέθοδο παρασκευής χρησιμοποιώντας ένα

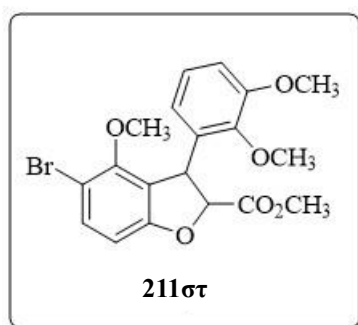
μίγμα του παραγώγου **207δ** (0.54 g; 1.89 mmol) και βρωμιούχου χαλκού (0.76 g; 3.40 mmol) σε μεθανόλη, που βράζεται για 0.7 h.



^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ = 7.36 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.23 – 7.10 (m, 3H), 6.85 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 6.40 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 5.11 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 5.08 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.65 (s, 3H), 2.53 (s, 3H).

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ = 170.8, 157.6, 155.8, 139.5, 135.5, 132.8, 130.4, 127.2, 126.8, 126.6, 117.3, 106.1, 94.3, 87.5, 55.7, 52.7, 47.7, 19.8.

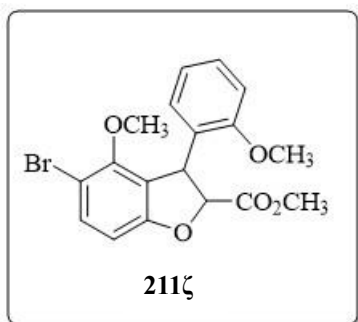
Ο **5-βρωμο-4-μεθοξυ-3-(2,3-διμεθοξυφαινυλο)-2,3-βενζοδιυδροφουρανο-2-καρβοξυλικός μεθυλεστέρας 211στ** (0.22 g, 66% απόδοση) παρασκευάστηκε σύμφωνα με την ανωτέρω γενική μέθοδο παρασκευής χρησιμοποιώντας ένα μίγμα του παραγώγου **207στ** (0.27 g; 0.81 mmol) και βρωμιούχου χαλκού (0.54 g; 2.43 mmol) σε μεθανόλη, που βράζεται για 1.5 h.



^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ = 7.31 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 6.97 – 6.93 (m, 1H), 6.87 – 6.83 (m, 1H), 6.52 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.37 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 5.26 (d, J = 4.2 Hz, 1H), 5.09 (d, J = 4.2 Hz, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.84 (s, 3H), 3.80 (s, 3H), 3.63 (s, 3H).

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ = 170.6, 157.7, 155.9, 152.7, 146.4, 134.7, 132.7 (+), 124.1 (+), 119.9 (+), 116.7, 111.5 (+), 106.0, 94.1, 87.4 (+), 60.5 (+), 55.7 (+), 55.6 (+), 52.6 (+), 45.5 (+).

Ο **5-βρωμο-4-μεθοξυ-3-(2-μεθοξυφαινυλο)-2,3-βενζοδιυδροφουρανο-2-καρβοξυλικός μεθυλεστέρας 211ζ** (0.15 g, 27% απόδοση) παρασκευάστηκε σύμφωνα με την ανωτέρω γενική μέθοδο παρασκευής χρησιμοποιώντας ένα μίγμα του παραγώγου **207β** (0.43 g; 1.42 mmol) και βρωμιούχου χαλκού (0.95 g; 4.27 mmol) σε μεθανόλη, που βράζεται για 0.8 h.

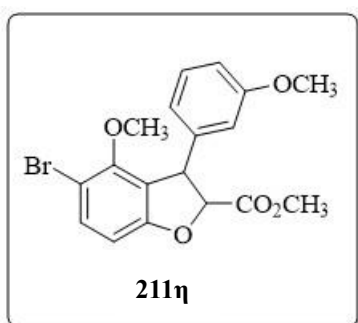


¹H NMR (250 MHz, CDCl₃): δ = 7.38 – 7.34 (m, 1H), 7.31 – 7.24 (m, 1H), 6.95 – 6.81 (m, 3H), 6.43 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 5.25 (d, *J* = 4.3 Hz, 1H), 5.02 (d, *J* = 4.3 Hz, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.84 (s, 3H), 3.68 (s, 3H).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 170.6, 158.0, 156.7,

156.2, 132.7, 128.7, 128.6, 127.9, 120.6, 115.7, 110.7, 105.9, 94.2, 87.4, 55.7, 55.5, 52.6, 45.8.

Ο **5-βρωμο-4-μεθοξυ-3-(3-μεθοξυφαινυλο)-2,3-βενζοδihυδροφουρανο-2-καρβοξυλικός μεθυλεστέρας 211η** (0.19 g, 50% απόδοση) παρασκευάστηκε σύμφωνα με την ανωτέρω γενική μέθοδο παρασκευής χρησιμοποιώντας ένα μίγμα του παραγώγου **207ε** (0.29 g; 0.96 mmol) και βρωμιούχου χαλκού (0.64 g; 2.88 mmol) σε μεθανόλη, που βράζεται για 1 h.

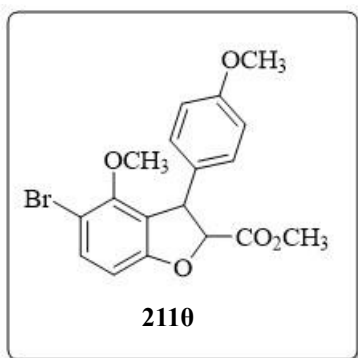


¹H NMR (250 MHz, CDCl₃): δ = 7.36 – 7.22 (m, 2H), 6.84 – 6.75 (m, 3H), 5.13 (d, *J* = 4.1 Hz, 1H), 4.87 (d, *J* = 4.1 Hz, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.79 (s, 3H), 3.66 (s, 3H).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 170.6, 159.9, 157.5, 156.1, 142.8, 133.0, 129.8, 119.4, 116.3, 113.2, 112.4,

106.1, 94.3, 87.5, 55.7, 55.2, 52.7, 51.6.

Ο **5-βρωμο-4-μεθοξυ-3-(4-μεθοξυφαινυλο)-2,3-βενζοδihυδροφουρανο-2-καρβοξυλικός μεθυλεστέρας 211θ** (0.40 g, 55% απόδοση) παρασκευάστηκε σύμφωνα με την ανωτέρω γενική μέθοδο παρασκευής χρησιμοποιώντας ένα μίγμα του παραγώγου **207ζ** (0.56 g; 1.85 mmol) και βρωμιούχου χαλκού (0.88 g; 3.95 mmol) σε μεθανόλη, που βράζεται για 1.2 h.

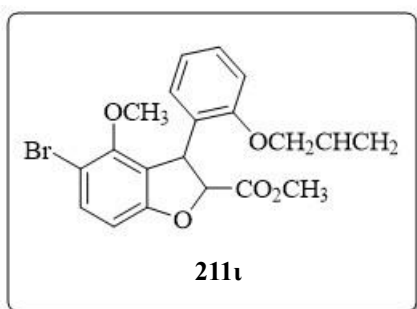


^1H NMR (250 MHz, CDCl_3): δ = 7.34 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.12 και 6.86 (AA'BB' σύστημα, 4H), 6.39 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 5.10 (d, J = 4.2 Hz, 1H), 4.86 (d, J = 4.2 Hz, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.79 (s, 3H), 3.65 (s, 3H).

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ = 170.7, 158.9, 157.3, 156.1, 133.4, 132.9, 128.2, 116.8, 114.1, 106.1, 94.3,

87.7, 55.7, 55.2, 52.7, 51.0

Ο 5-βρωμο-4-μεθοξύ-3-(2-αλλυλοξυφαινυλο)-2,3-βενζοδihυδροφουρανο-2-καρβοξυλικός μεθυλεστέρας **211i** (0.10 g, 31% απόδοση) παρασκευάστηκε σύμφωνα με την ανωτέρω γενική μέθοδο παρασκευής χρησιμοποιώντας ένα μίγμα του παραγώγου **207γ** (0.26 g; 0.76 mmol) και βρωμιούχου χαλκού (0.51 g; 2.29 mmol) σε μεθανόλη, που βράζεται για 0.7 h.



^1H NMR (250 MHz, CDCl_3): δ = 7.35 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.26 – 7.22 (m, 1H), 6.92 – 6.84 (m, 1H), 6.42 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.10 – 6.00 (m, 1H), 5.41 (dd, J = 17.3, 1.5 Hz, 1H), 5.59 – 5.26 (m, 1H), 5.06 (d, J = 4.3 Hz, 1H), 4.58 (d, J = 4.3 Hz, 1H),

3.81 (s, 3H), 3.67 (s, 3H)

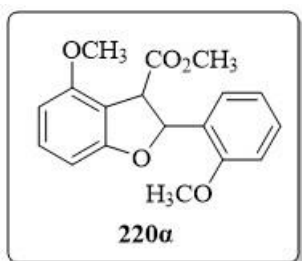
^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ = 170.6, 158.0, 165.1, 155.7, 133.2 (+), 132.7 (+), 128.9, 128.5 (+), 128.3 (+), 120.7 (+), 117.4 (-), 115.8, 111.8 (+), 105.9 (+), 94.3, 87.2 (+), 69.1 (-), 55.6 (+), 52.5 (+), 46.0 (+).

3.4.2. Αρωματοποιήσεις διυδροφουρανικών παραγώγων με CuCl₂

Γενική μέθοδος

Ένα αιώρημα διυδροφουρανίου **187** ή **209** (0.27 – 1.80 mmol) και χλωριούχου χαλκού (0.66 – 7.73 mmol) σε μεθανόλη (20 ml) βράζεται για 0.7 – 2 h. Ο διαλύτης απομακρύνεται στον περιστροφικό εξατμιστή και το υπόλειμμα χρωματογραφείται [flash silica gel; CH₂Cl₂, CH₂Cl₂:EtOAc] και δίνει το βενζοδιυδροφουρανικό παράγωγο **220α-δ** και **222α-μ**.

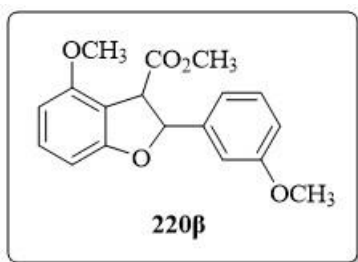
Ο **4-μεθοξυ-2-(2-μεθοξυφαινυλο)-2,3-βενζοδιυδροφουρανο-3-καρβοξυλικός μεθυλεστέρας 220α** (0.06 g, 11% απόδοση) παρασκευάστηκε σύμφωνα με την ανωτέρω γενική μέθοδο παρασκευής χρησιμοποιώντας ένα μίγμα του παραγώγου **187α** (0.53 g; 1.75 mmol) και χλωριούχου χαλκού (0.59 g; 4.40 mmol) σε μεθανόλη, που βράζεται για 0.7 h.



¹H NMR (250 MHz, CDCl₃): δ = 7.46 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.35 – 7.20 (m, 2H), 7.01 – 6.91 (m, 2H), 6.67 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 6.47 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 6.25 (d, *J* = 6.5 Hz, 1H), 4.17 (d, *J* = 6.5 Hz, 1H), 3.85 (s, 6H), 3.82 (s, 3H).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 173.1, 161.3, 156.9, 155.8, 130.7, 129.2, 129.0, 125.6, 120.1, 112.5, 110.3, 103.4, 103.1, 83.8, 55.6, 55.2, 54.0, 52.3.

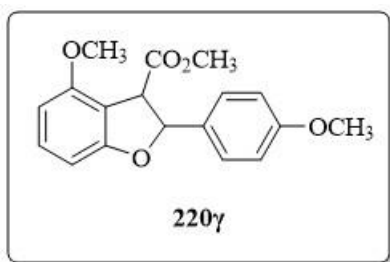
Ο **4-μεθοξυ-2-(3-μεθοξυφαινυλο)-2,3-βενζοδιυδροφουρανο-3-καρβοξυλικός μεθυλεστέρας 220β** (0.09 g, 17% απόδοση) παρασκευάστηκε σύμφωνα με την ανωτέρω γενική μέθοδο παρασκευής χρησιμοποιώντας ένα μίγμα του παραγώγου **187β** (0.38 g; 1.26 mmol) και χλωριούχου χαλκού (0.25 g; 1.87 mmol) σε μεθανόλη, που βράζεται για 0.7 h.



¹H NMR (250 MHz, CDCl₃): δ = 7.34 – 7.21 (m, 2H), 7.00 – 6.97 (m, 2H), 6.91 – 6.87 (m, 1H), 6.62 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 6.51 – 6.48 (m, 1H), 5.90 (d, *J* = 6.6 Hz, 1H), 4.29 (d, *J* = 6.6 Hz, 1H), 3.83 (s, 9H).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 172.6, 159.9, 142.1, 130.9, 117.7, 113.8, 111.0, 103.6, 103.0, 87.4, 55.6, 55.3, 54.6, 52.6.

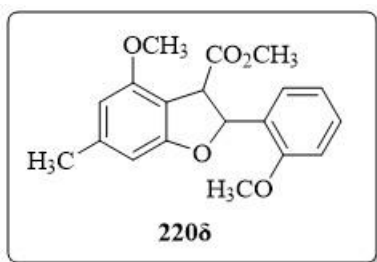
Ο 4-μεθοξυ-2-(4-μεθοξυφαινυλο)-2,3-βενζοδιυδροφουρανο-3-καρβοξυλικός μεθυλεστέρας **220γ** (0.1 g, 18% απόδοση) παρασκευάστηκε σύμφωνα με την ανωτέρω γενική μέθοδο παρασκευής χρησιμοποιώντας ένα μίγμα του παραγώγου **187γ** (0.48 g; 1.59 mmol) και χλωριούχου χαλκού (0.58 g; 4.33 mmol) σε μεθανόλη, που βράζεται για 0.7 h.



¹H NMR (250 MHz, CDCl₃): δ = 7.34 και 6.92 (AA'BB' σύστημα, 4H), 6.60 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 6.50 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 5.88 (d, *J* = 6.9 Hz, 1H), 4.30 (d, *J* = 6.9 Hz, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.82 (s, 3H), 3.81 (s, 3H).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 172.6, 161.1, 159.8, 156.8, 132.5, 130.9, 129.7, 127.1, 114.4, 114.1, 112.1, 103.5, 103.0, 87.7, 55.6, 55.3, 54.6, 52.5.

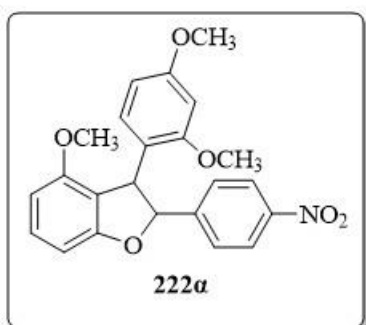
Ο 4-μεθοξυ-2-(2-μεθοξυφαινυλο)-6-μεθυλο-2,3-βενζοδιυδροφουρανο-3-καρβοξυλικός μεθυλεστέρας **220δ** (0.05 g, 15% απόδοση) παρασκευάστηκε σύμφωνα με την ανωτέρω γενική μέθοδο παρασκευής χρησιμοποιώντας ένα μίγμα του παραγώγου **193α** (0.32 g; 1.01 mmol) και χλωριούχου χαλκού (0.54 g; 5.05 mmol) σε μεθανόλη, που βράζεται για 1 h.



^1H NMR (250 MHz, CDCl_3): δ = 7.43 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.34 – 7.27 (m, 1H), 6.99 – 6.90 (m, 2H), 6.50 (s, 1H), 6.29 (s, 1H), 6.23 (d, J = 6.3 Hz, 1H), 4.11 (d, J = 6.3 Hz, 1H), 3.85 (s, 6H), 3.83 (s, 3H), 3.80 (s, 3H), 2.38 (s, 3H).

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ = 173.2, 161.4, 156.4, 155.8, 141.3, 129.3, 128.9, 125.5, 120.5, 110.2, 109.6, 104.4, 103.7, 83.9, 55.5, 55.2, 53.9, 52.3, 22.1.

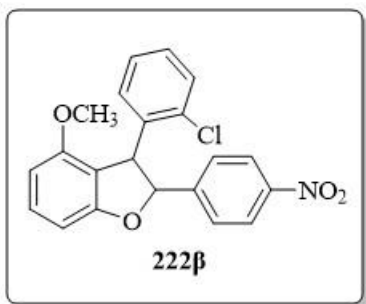
Το **3-(2,4-διμεθοξυφαινυλο)-4-μεθοξυ-2-(4-νιτροφαινυλο)-2,3-βενζοδιυδροφουρανιο 222α** (0.11 g, 50% απόδοση) παρασκευάστηκε σύμφωνα με την ανωτέρω γενική μέθοδο παρασκευής χρησιμοποιώντας ένα μίγμα του παραγώγου **205δ** (0.21 g; 0.53 mmol) και χλωριούχου χαλκού (0.34 g; 2.50 mmol) σε μεθανόλη, που βράζεται για 0.8 h.



^1H NMR (250 MHz, CDCl_3): δ = 8.21 και 7.65 (AA'BB' σύστημα, 4H), 7.31 – 7.27 (m, 1H), 6.72 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.65 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.57 – 6.53 (m, 2H), 6.41 (dd, J = 8.4, 2.4 Hz, 1H), 5.55 (d, J = 3.3 Hz, 1H), 4.81 (d, J = 3.3 Hz, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.82 (s, 3H), 3.69 (s, 3H).

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ = 161.3, 160.1, 157.5, 157.4, 150.1, 147.3, 130.4 (+), 128.4 (+), 126.3 (+), 123.6 (+), 122.3, 114.0, 104.2 (+), 104.2 (+), 102.9 (+), 98.7 (+), 90.6 (+), 55.4 (+), 55.3 (+), 55.3 (+), 48.5 (+).

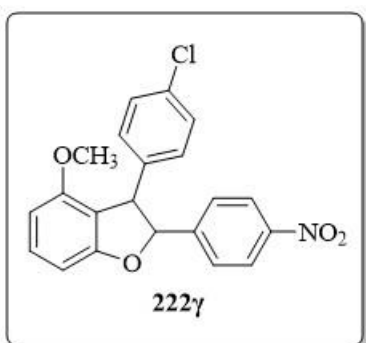
Το **4-μεθοξυ-2-(4-νιτροφαινυλο)-3-(2-χλωροφαινυλο)-2,3-βενζοδιυδροφουρανιο 222β** (0.05 g, 9% απόδοση) παρασκευάστηκε σύμφωνα με την ανωτέρω γενική μέθοδο παρασκευής χρησιμοποιώντας ένα μίγμα του παραγώγου **205ε** (0.62 g; 1.68 mmol) και χλωριούχου χαλκού (0.63 g; 4.67 mmol) σε μεθανόλη, που βράζεται για 3 h.



¹H NMR (250 MHz, CDCl₃): δ = 8.23 και 7.62 (AA'BB' σύστημα, 4H), 7.48 – 7.44 (m, 1H), 7.35 – 7.22 (m, 3H), 6.98 – 6.94 (m, 1H), 6.73 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 6.54 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 5.61 (d, *J* = 3.9 Hz, 1H), 5.10 (d, *J* = 3.9 Hz, 1H), 3.67 (s, 3H).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 161.2, 157.1, 148.7, 147.7, 139.4, 133.2, 130.9, 129.6, 129.0, 128.4, 127.4, 126.6, 123.9, 114.6, 104.4, 102.9, 90.7, 55.4, 51.4.

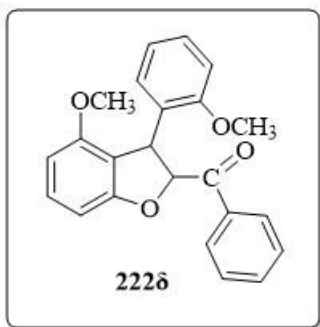
Το **4-μεθοξυ-2-(4-νιτροφαινυλο)-3-(4-χλωροφαινυλο)-2,3-βενζοδihυδροφουρανιο 222γ** (0.21 g, 37% απόδοση) παρασκευάστηκε σύμφωνα με την ανωτέρω γενική μέθοδο παρασκευής χρησιμοποιώντας ένα μίγμα του παραγώγου **205ζ** (0.55 g; 1.49 mmol) και χλωριούχου χαλκού (0.60 g; 4.47 mmol) σε μεθανόλη, που βράζεται για 1.5 h.



¹H NMR (250 MHz, CDCl₃): δ = 8.24 και 7.51 (AA'BB' σύστημα, 4H), 7.34 και 7.16 (AA'BB' σύστημα, 4H), 7.28 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 6.72 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 6.52 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 5.63 (d, *J* = 5.5 Hz, 1H), 4.51 (d, *J* = 5.5 Hz, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.66 (s, 3H).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 160.7, 157.0, 148.7, 147.7, 140.6, 133.0, 130.9 (+), 129.0 (+), 128.8 (+), 126.1 (+), 124.0 (+), 115.1 (+), 104.4 (+), 103.0 (+), 91.3 (+), 55.4 (+).

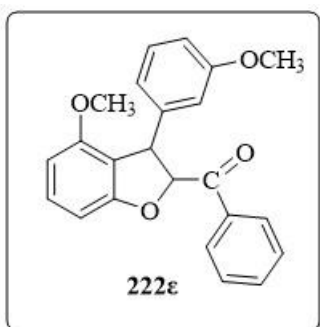
Η **4-μεθοξυ-3-(2-μεθοξυφαινυλο)-2,3-βενζοδihυδροφουρανο-2-υλο)(φαινυλο) μεθανόνη 222δ** (0.33 g, 100% απόδοση) παρασκευάστηκε σύμφωνα με την ανωτέρω γενική μέθοδο παρασκευής χρησιμοποιώντας ένα μίγμα του παραγώγου **198λ** (0.32 g; 0.92 mmol) και χλωριούχου χαλκού (0.37 g; 2.76 mmol) σε μεθανόλη, που βράζεται για 0.8 h.



¹H NMR (250 MHz, CDCl₃): δ = 8.01 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 7.63 – 7.59 (m, 2H), 7.29 – 7.22 (m, 2H), 7.00 – 6.98 (m, 1H), 6.94 – 6.89 (m, 2H), 6.65 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 6.51 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 5.77 (d, *J* = 4.4 Hz, 1H), 5.42 (d, *J* = 4.4 Hz, 1H), 3.69 (s, 3H), 3.62 (s, 3H).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 194.8, 161.2, 157.0, 156.5, 134.9, 133.4 (+), 130.1 (+), 130.1, 129.2 (+), 128.5 (+), 128.5 (+), 128.2 (+), 120.7 (+), 114.8, 110.5 (+), 104.1 (+), 103.1 (+), 89.5 (+), 55.4 (+), 55.1 (+), 42.7 (+).

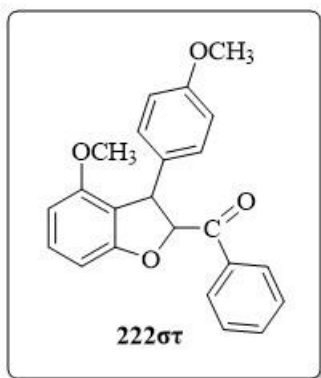
Η **4-μεθοξυ-3-(3-μεθοξυφαινυλο)-2,3-βενζοδihυδροφουρανο-2-υλο)(φαι-νυλο) μεθανόνη 222ε** (0.19 g, 50% απόδοση) παρασκευάστηκε σύμφωνα με την ανωτέρω γενική μέθοδο παρασκευής χρησιμοποιώντας ένα μίγμα του παραγώγου **198ξ** (0.37 g; 1.06 mmol) και χλωριούχου χαλκού (0.43 g; 3.20 mmol) σε μεθανόλη, που βράζεται για 1.5 h.



¹H NMR (250 MHz, CDCl₃): δ = 8.00 (d, *J* = 7.3 Hz, 2H), 7.67 – 7.61 (m, 1H), 7.53 – 7.47 (m, 2H), 7.32 – 7.19 (m, 2H), 6.88 – 6.82 (m, 3H), 6.71 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 6.46 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 5.89 (d, *J* = 4.2 Hz, 1H), 4.92 (d, *J* = 4.2 Hz, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.66 (s, 3H).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 194.8, 160.7, 159.9, 156.9, 143.9, 134.1, 133.8, 130.4, 129.8, 129.2, 128.7, 119.9, 115.7, 113.4, 112.5, 104.2, 103.1, 90.9, 55.4, 55.2, 49.2.

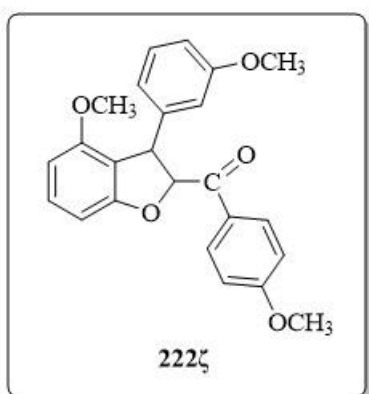
Η **4-μεθοξυ-3-(4-μεθοξυφαινυλο)-2,3-βενζοδihυδροφουρανο-2-υλο)(φαι-νυλο) μεθανόνη 222στ** (0.1 g, 100% απόδοση) παρασκευάστηκε σύμφωνα με την ανωτέρω γενική μέθοδο παρασκευής χρησιμοποιώντας ένα μίγμα του παραγώγου **198ν** (0.1 g; 0.27 mmol) και χλωριούχου χαλκού (0.09 g; 0.66 mmol) σε μεθανόλη, που βράζεται για 0.75 h.



^1H NMR (250 MHz, CDCl_3): δ = 7.97 – 7.93 (m, 2H), 7.62 – 7.58 (m, 1H), 7.51 – 7.45 (m, 2H), 7.23 – 7.15 (m, 3H), 6.90 – 6.86 (m, 2H), 6.69 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.43 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 5.83 (d, J = 4.3 Hz, 1H), 4.84 (d, J = 4.3 Hz, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.63 (s, 3H).

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ = 194.8, 160.5, 158.7, 156.8, 134.4, 134.1, 133.7, 130.2, 129.1, 128.7, 128.6, 116.1, 114.1, 103.1, 91.1, 55.4, 55.2, 53.4, 48.6

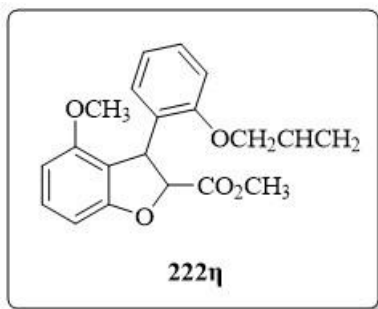
Η **(4-μεθοξυ-3-(3-μεθοξυφαινυλο)-2,3-βενζοδihυδροφουρανο-2-υλο)(4-μεθοξυφαινυλο) μεθανόνη 222ζ** (0.11 g, 44% απόδοση) παρασκευάστηκε σύμφωνα με την ανωτέρω γενική μέθοδο παρασκευής χρησιμοποιώντας ένα μίγμα του παραγώγου **198ο** (0.24 g; 0.63 mmol) και χλωριούχου χαλκού (0.26 g; 1.90 mmol) σε μεθανόλη, που βράζεται για 1.5 h.



^1H NMR (250 MHz, CDCl_3): δ = 7.97 και 6.97 (AA'BB' σύστημα, 4H), 7.30 – 7.17 (m, 2H), 6.87 – 6.81 (m, 3H), 6.69 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.44 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 5.82 (d, J = 4.3 Hz, 1H), 4.91 (d, J = 4.3 Hz, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.80 (s, 3H), 3.65 (s, 3H).

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ = 193.3, 164.0, 160.7, 159.9, 156.9, 144.0, 131.5, 130.0, 129.7, 127.1, 120.0, 115.8, 114.0, 113.4, 112.4, 104.1, 103.1, 90.7, 55.5, 55.4, 55.2, 49.3.

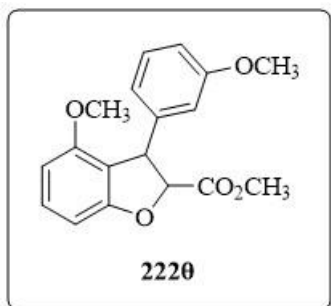
Ο **3-(2-αλλυλοξυφαινυλο)-4-μεθοξυ-2,3-βενζοdihυδροφουρανο-2-καρβοξυλικός μεθυλεστέρας 222η** (0.26 g, 42% απόδοση) παρασκευάστηκε σύμφωνα με την ανωτέρω γενική μέθοδο παρασκευής χρησιμοποιώντας ένα μίγμα του παραγώγου **207γ** (0.60 g; 1.80 mmol) και χλωριούχου χαλκού (0.44 g; 3.30 mmol) σε μεθανόλη, που βράζεται για 1.5 h.



^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ = 7.26 – 7.22 (m, 2H), 6.93 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.88 – 6.86 (m, 2H), 6.68 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.52 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.14 – 6.06 (m, 1H), 5.45 (dd, J = 17.3, 1.6 Hz, 1H), 5.32 (dd, J = 10.6, 1.5 Hz, 1H), 5.28 (d, J = 4.1 Hz, 1H), 5.01 (d, J = 4.1 Hz, 1H), 4.62 – 4.61 (m, 2H) 3.81 (s, 3H), 3.70 (s, 3H)

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ = 171.2, 161.2, 156.6, 155.7, 133.4 (+), 130.2 (+), 129.7, 128.3 (+), 128.2 (+), 120.8 (+), 117.2 (-), 114.4, 111.8 (+), 104.2 (+), 103.2 (+), 87.1 (+), 69.1 (-), 55.4 (+), 52.4 (+), 44.6 (+).

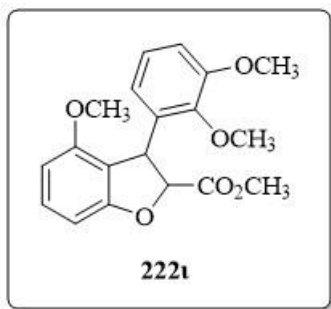
Ο **4-μεθοξυ-3-(3-μεθοξυφαινυλο)-2,3-βενζοδιυδροφουρανο-2-καρβοξυλικός μεθυλεστέρας 222θ** (0.30 g, 54% απόδοση) παρασκευάστηκε σύμφωνα με την ανωτέρω γενική μέθοδο παρασκευής χρησιμοποιώντας ένα μίγμα του παραγώγου **207ε** (0.54 g; 1.79 mmol) και χλωριούχου χαλκού (0.71 g; 5.36 mmol) σε μεθανόλη, που βράζεται για 1.2 h.



^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ = 7.26 – 7.20 (m, 2H), 6.84 – 6.79 (m, 3H), 6.69 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.48 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 5.08 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 4.84 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.77 (s, 3H), 3.67 (s, 3H).

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ = 171.4, 160.7, 159.9, 156.8, 143.6, 130.6 (+), 129.7 (+), 119.5 (+), 114.9, 113.2 (+), 112.3, 104.3 (+), 103.2 (+), 87.3 (+), 55.4 (+), 55.1 (+), 52.6 (+), 50.7 (+).

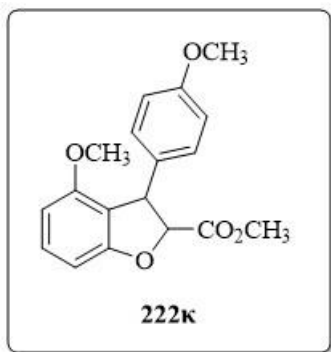
Ο **3-(2,3-διμεθοξυφαινυλο)-4-μεθοξυ-2,3-βενζοδιυδροφουρανο-2-καρβοξυλικός μεθυλεστέρας 222ι** (0.27 g, 51% απόδοση) παρασκευάστηκε σύμφωνα με την ανωτέρω γενική μέθοδο παρασκευής χρησιμοποιώντας ένα μίγμα του παραγώγου **207στ** (0.51 g; 1.50 mmol) και χλωριούχου χαλκού (1.01 g; 7.73 mmol) σε μεθανόλη, που βράζεται για 1 h.



^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ = 7.21 – 7.17 (m, 1H), 6.97 – 6.93 (m, 1H), 6.83 (dd, J = 8.2, 1.3 Hz, 1H), 6.67 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.54 (dd, J = 7.8, 1.3 Hz, 1H), 6.45 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 5.22 (d, J = 4.3 Hz, 1H), 5.04 (d, J = 4.3 Hz, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.86 (s, 3H), 3.79 (s, 3H), 3.64 (s, 3H).

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ = 171.2, 160.9, 156.7, 152.7, 146.5, 135.6, 130.2 (+), 124.1 (+), 120.1 (+), 115.3, 111.3 (+), 104.1 (+), 103.1 (+), 87.3 (+), 55.7 (+), 55.3 (+), 52.4 (+), 44.4 (+).

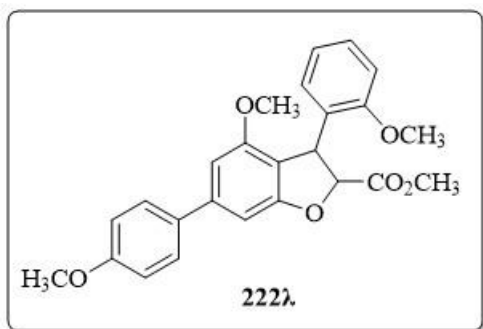
Ο 4-μεθοξυ-3-(3-μεθοξυφαινυλο)-2,3-βενζοδιυδροφουρανο-2-καρβοξυλικός μεθυλεστέρας **222κ** (0.33 g, 65% απόδοση) παρασκευάστηκε σύμφωνα με την ανωτέρω γενική μέθοδο παρασκευής χρησιμοποιώντας ένα μίγμα του παραγώγου **207ζ** (0.50 g; 1.66 mmol) και χλωριούχου χαλκού (0.66 g; 5.00 mmol) σε μεθανόλη, που βράζεται για 0.8 h.



^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ = 7.24 – 7.20 (m, 1H), 7.14 και 6.86 (AA'BB' σύστημα, 4H), 6.69 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.48 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 5.03 (d, J = 4.1 Hz, 1H), 4.81 (d, J = 4.1 Hz, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.79 (s, 3H), 3.68 (s, 3H).

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ = 171.4, 160.5, 158.7, 156.8, 134.2, 130.4, 128.2 (+), 115.3, 114.0 (+), 104.3 (+), 103.2 (+), 87.6 (+), 55.4 (+), 55.2 (+), 52.6 (+), 50.0 (+).

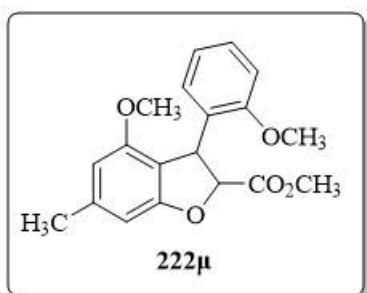
Ο 4-μεθοξυ-3-(2-μεθοξυφαινυλο)-6-(4-μεθοξυφαινυλο)-2,3-βενζοδιυδροφουρανο-2-καρβοξυλικός μεθυλεστέρας **222λ** (0.17 g, 26% απόδοση) παρασκευάστηκε σύμφωνα με την ανωτέρω γενική μέθοδο παρασκευής χρησιμοποιώντας ένα μίγμα του παραγώγου **207η** (0.62 g; 1.52 mmol) και χλωριούχου χαλκού (0.61 g; 4.57 mmol) σε μεθανόλη, που βράζεται για 2 h.



^1H NMR (250 MHz, CDCl_3): δ = 7.61 και 7.03 (AA'BB' σύστημα, 4H), 7.33 – 7.26 (m, 1H), 6.98 – 6.90 (m, 4H), 6.73 (s, 1H), 5.30 – 5.27 (m, 1H), 5.03 (d, J = 4.2 Hz, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.89 (s, 3H), 3.87 (s, 3H), 3.79 (s, 3H).

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ = 171.3, 161.7, 159.4, 156.9, 156.8, 143.8, 133.9, 129.5, 128.4, 128.3, 128.1, 120.6, 114.2, 112.6, 110.7, 103.3, 101.6, 87.5, 55.5, 55.3, 52.5, 44.5

Ο 4-μεθοξυ-3-(2-μεθοξυφαινυλο)-6-μεθυλο-2,3-βενζοδihυδροφουρανο-2-καρβοξυλικός μεθυλεστέρας **222μ** (0.29 g, 60% απόδοση) παρασκευάστηκε σύμφωνα με την ανωτέρω γενική μέθοδο παρασκευής χρησιμοποιώντας ένα μίγμα του παραγώγου **207θ** (0.47 g; 1.49 mmol) και χλωριούχου χαλκού (0.60 g; 4.46 mmol) σε μεθανόλη, που βράζεται για 1.5 h.



^1H NMR (250 MHz, CDCl_3): δ = 7.30 – 7.24 (m, 1H), 6.96 – 6.92 (m, 1H), 6.89 – 6.83 (m, 2H), 6.52 (s, 1H), 6.37 (s, 1H), 5.18 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 4.96 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.84 (s, 3H), 3.71 (s, 3H), 2.41 (s, 3H).

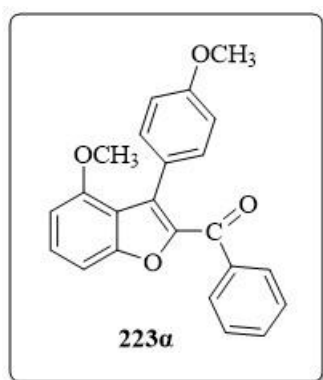
^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ = 171.4, 161.3, 156.8, 140.8, 129.7, 128.2, 128.0, 120.5, 111.2, 110.6, 105.2, 103.8, 87.4, 55.5, 55.3, 52.4, 44.4, 22.1.

3.4.3. Αρωματοποίηση φουρανικού δακτυλίου των βενζοδιυδροφουρανικών παραγώγων

Γενική μέθοδος

Ένα διάλυμα βενζοδιυδροφουρανίου **222** (0.21 – 0.40 mmol) με DDQ (0.56 – 1.06 mmol) σε ακετονιτρίλιο (10 ml) βράζεται για 24 ώρες. Ο διαλύτης απομακρύνεται στον περιστροφικό εξατμιστή, το υπόλειμμα χρωματογραφείται [flash silica gel; CH₂Cl₂] και δίνει το βενζο[b]φουρανικό παράγωγο **223α-δ**.

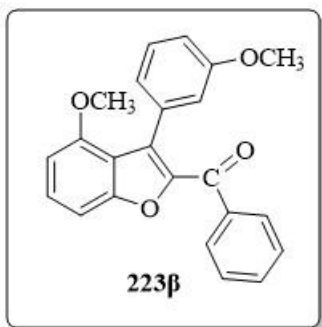
Η (4-μεθοξυ-3-(4-μεθοξυφαινυλο)βενζοφουρανο-2-(υλο)(φαινυλο)μεθανόνη **223α** (0.03 g; 20% απόδοση) παρασκευάστηκε σύμφωνα με την ανωτέρω γενική μέθοδο παρασκευής χρησιμοποιώντας ένα μίγμα του παραγώγου **222στ** (0.10 g; 0.28 mmol) και DDQ (0.13 g; 0.56 mmol) σε ακετονιτρίλιο.



¹H NMR (250 MHz, CDCl₃): δ = 7.83 – 7.80 (m, 2H), 7.47 – 7.28 (m, 7H), 6.82 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 6.73 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.80 (s, 3H).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 185.8, 159.3, 156.3, 155.9, 146.6, 137.5, 132.3, 132.2, 129.7, 129.5, 129.0, 127.9, 123.6, 117.6, 112.7, 105.1, 104.0, 55.5, 55.2.

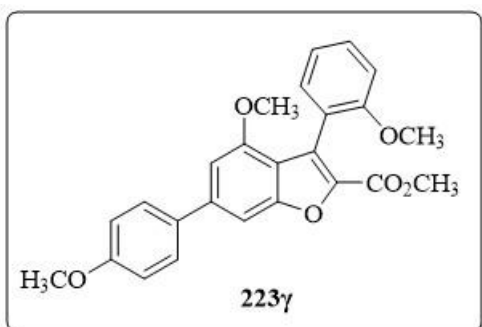
Η (4-μεθοξυ-3-(3-μεθοξυφαινυλο)βενζοφουρανο-2-(υλο)(φαινυλο)μεθανόνη **223β** (0.19 g; 100% απόδοση) παρασκευάστηκε σύμφωνα με την ανωτέρω γενική μέθοδο παρασκευής χρησιμοποιώντας ένα μίγμα του παραγώγου **222ε** (0.19 g; 0.53 mmol) και DDQ (0.24 g; 1.06 mmol) σε ακετονιτρίλιο.



¹H NMR (250 MHz, CDCl₃): δ = 7.78 – 7.75 (m, 2H), 7.50 – 7.34 (m, 2H), 7.34 – 7.24 (m, 3H), 7.21 – 7.14 (m, 1H), 7.03 – 6.96 (m, 2H), 6.82 (δd, *J* = 8.2, 1.9 Hz, 1H), 6.73 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.76 (s, 3H).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 186.0, 185.8, 156.3, 155.9, 146.7, 137.2, 132.6, 132.5, 129.6, 129.4, 129.3, 128.2, 128.0, 123.5, 117.4, 116.2, 114.1, 105.2, 104.2, 55.5, 55.2.

Ο 4-μεθοξυ-3-(2-μεθοξυφαινυλο)-6-(4-μεθοξυφαινυλο)βενζοφουρανο-2-καρβοξυλικός μεθυλεστέρας **223γ** (0.17 g; 100% απόδοση) παρασκευάστηκε σύμφωνα με την ανωτέρω γενική μέθοδο παρασκευής χρησιμοποιώντας ένα μίγμα του παραγώγου **222λ** (0.17 g; 0.40 mmol) και DDQ (0.18 g; 0.81 mmol) σε ακετονιτρίλιο.

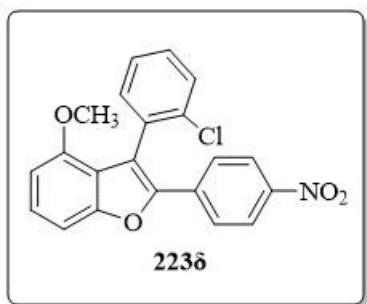


¹H NMR (250 MHz, CDCl₃): δ = 7.64 – 7.60 (m, 2H), 7.48 – 7.40 (m, 3H), 7.11 – 7.02 (m, 4H), 6.87 (s, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.85 (s, 3H), 3.80 (s, 3H), 3.77 (s, 3H).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 160.1,

159.6, 157.5, 156.4, 155.8, 142.2, 133.7, 131.6, 129.5, 128.5, 121.1, 119.7, 114.4, 110.4, 103.6, 103.1, 55.6, 55.5, 55.4, 51.9.

Ο 4-μεθοξυ-2-(4-νιτροφαινυλο)-3-(2-χλωροφαινυλο)βενζοφουράνιο **223δ** (0.05 g; 63% απόδοση) παρασκευάστηκε σύμφωνα με την ανωτέρω γενική μέθοδο παρασκευής χρησιμοποιώντας ένα μίγμα του παραγώγου **222β** (0.08 g; 0.21 mmol) και DDQ (0.1 g; 0.42 mmol) σε ακετονιτρίλιο.



^1H NMR (250 MHz, CDCl_3): δ = 8.17 – 8.13 (m, 2H), 7.71 – 7.58 (m, 3H), 7.49 – 7.44 (m, 1H), 7.42 – 7.36 (m, 2H), 7.32 – 7.22 (m, 2H), 6.89 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 3.70 (s, 3H).

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ = 155.5, 155.1, 147.2, 146.7, 136.6, 134.8, 132.5, 131.8, 129.9, 129.7, 127.0, 126.6, 126.5, 126.2, 123.9, 119.3, 118.1, 105.1, 104.4, 104.2, 55.7.

4. Περίληψη

Στην οργανική σύνθεση, τα διυδροφουράνια χρησιμεύουν ως πολύτιμα δομικά στοιχεία για την κατασκευή πιο πολύπλοκων μορίων λόγω της ικανότητάς τους να συμμετέχουν σε διάφορες χημικές αντιδράσεις. Τα μοναδικά δομικά τους χαρακτηριστικά τα καθιστούν ελκυστικά υποστρώματα για το σχηματισμό δεσμών άνθρακα-άνθρακα και άνθρακα-ετεροατόμου, επιτρέποντας τη δημιουργία περίπλοκων μοριακών δομών. Επιπλέον, τα διυδροφουράνια έχουν συγκεντρώσει την προσοχή στην έρευνα της φαρμακευτικής χημείας, αφού ορισμένα παράγωγα εμφανίζουν φαρμακολογικές δραστηριότητες που τα καθιστούν κατάλληλους υποψήφιους για ανάπτυξη φαρμάκων. Η εξερεύνηση των διυδροφουρανίων συνεχίζει να συμβάλλει στην πρόοδο των συνθετικών μεθοδολογιών και στην ανακάλυψη νέων βιοδραστικών ενώσεων.

Στην προσπάθεια της σύνθεσής τους, χρησιμοποιήθηκε είτε το $\text{Mn}(\text{OAc})_3$ ως οξειδωτικό ενός ηλεκτρονίου, είτε το υλίδιο της πυριδίνης. Και οι δύο αντιδράσεις οδήγησαν με υψηλές αποδόσεις σε ισομερή προϊόντα με υψηλή στέreo- και τόπο- εκλεκτικότητα. Τέλος, ακολουθεί αρωματοποίηση των διυδροφουρανικών παραγώγων προς τα αντίστοιχα βενζοδιυδροφουράνια με χρήση CuBr_2 , CuCl_2 και DDQ.

Οι αντιδράσεις των υποκατεστημένων βενζαλδεϋδών **184** με οξικό μεθυλεστέρα παρουσία μεταλλικού νατρίου έδωσαν τους κινναμωμικούς μεθυλεστεστερές **186** σε υψηλές αποδόσεις.

Οι οξειδωτικές κυκλοπροσθήκες της 1,3-κυκλοεξανοδιόνης **175** με τους κινναμωμικούς εστέρες **186** παρουσία $\text{Mn}(\text{OAc})_3 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ οδήγησαν στη δημιουργία των διυδροφουρανικών παραγώγων **187** σε εξαιρετικές αποδόσεις. Η πλειονότητα των προϊόντων που απομονώθηκαν εμφάνισαν *trans* στερεοχημεία.

Εκτενώς μελετήθηκε η σύνθεση διυδροφουρανίων διαμέσου του υλιδίου της πυριδίνης με χρήση 1,3-κυκλοεξανοδιονών **175**, βενζαλδεϋδων **177** και

αλκυλοβρωμιδίων **178**, όπως φαινακυλοβρωμίδιο **197**, *p*-νιτροβενζυλοβρωμίδιο **204** και βρωμοξικό μεθυλεστέρα **206**. Οι αντιδράσεις παρουσίασαν εξαιρετική στερεοεκλεκτικότητα, αφού λήφθηκαν κυρίως τα *trans* προϊόντα με υψηλές αποδόσεις.

Με δεδομένη την βιολογική δράση των βενζοδιυδροφουρανικών συστημάτων, μελετήθηκαν η αρωματοποίηση των διυδροφουρανικών παραγώγων **187** και **209** με χρήση βρωμιούχου χαλκού, οδηγώντας σε αρωματοποιημένα **210a**, **210b**, σε μονοβρωμιωμένα **208a**, **210n** και σε διβρωμιωμένα παράγωγα **208d** με ικανοποιητικές αποδόσεις.

Με τον ίδιο τρόπο χρησιμοποιήθηκε ο χλωριούχος χαλκός για την αρωματοποίηση των διυδροφουρανικών παραγώγων **187** και **209** οδηγώντας στα βενζοδιυδροφουρανικά προϊόντα **220** και **222**, σε μέτριες έως υψηλές αποδόσεις, ενώ σημειώνεται ότι δεν παρατηρήθηκαν χλωριωμένα παράγωγα.

Τέλος, ιδιαίτερο ενδιαφέρον παρουσίασε η αντίδραση των βενζοδιυδροφουρανικών παραγώγων **222** με το αντιδραστήριο DDQ, προς σχηματισμό βενζο[b]φουρανίων **223**, λόγω της ικανότητας του να αποσπά πρωτόνια του φουρανικού δακτυλίου στις θέσεις 2,3.

4. Abstract

In organic synthesis, dihydrofurans serve as valuable building blocks for the construction of more complex molecules due to their ability to participate in diverse chemical reactions. Their unique structural characteristics make them attractive substrates for the formation of carbon-carbon and carbon-heteroatom bonds, enabling the creation of intricate molecular structures. Additionally, dihydrofurans have garnered attention in pharmaceutical chemistry research, as some derivatives exhibit pharmacological activities, making them suitable candidates for drug development. The exploration of dihydrofurans continues to contribute to the advancement of synthetic methodologies and the discovery of novel bioactive compounds.

For their synthesis, was used either $\text{Mn}(\text{OAc})_3$ as a one-electron oxidant, or pyridinium ylide. Both reactions resulted in high yields of isomeric products with high stereo- and regio-selectivity. Finally, aromatization of dihydrofuran derivatives to the corresponding dihydrobenzofurans was achieved using CuBr_2 , CuCl_2 , and DDQ.

The reactions of substituted benzaldehydes **184** with methyl ester in the presence of metallic sodium yielded cinnamic methyl esters **186** in high yields. Oxidative cycloadditions of 1,3-cyclohexanedione **175** with cinnamic esters **186** in the presence of $\text{Mn}(\text{OAc})_3 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ led to the formation of dihydrofuran derivatives **187** in excellent yields, predominantly displaying *trans* stereochemistry.

The synthesis of dihydrofurans through the use of pyridinium ylide with 1,3-cyclohexanediones **175**, benzaldehydes **177**, and alkyl bromides **178**, such as phenacyl bromide **197**, p-nitrobenzyl bromide **204**, and methyl bromoacetate **206**, was extensively studied. The reactions exhibited outstanding stereo-selectivity, predominantly yielding *trans* products in high yields.

Considering the biological activity of dihydrobenzofuran systems, the aromatization of dihydrofuran derivatives **187** and **209** was studied using copper(II) bromide, resulting in aromatic compounds **210a**, **210b**, monobrominated **208a**, **210v**, and dibrominated derivatives **208d** with satisfactory yields. Similarly, copper(II) chloride was used for the aromatization of dihydrofuran derivatives **187** and **209**, leading to dihydrobenzofuran products **220** and **222** in moderate to high yields, with no observed chlorinated derivatives.

Finally, the reaction of dihydrobenzofuran derivatives **222** with DDQ reagent presented a particular interest, leading to the formation of benzofurans **223**, due to DDQ's ability to abstract protons from the furan ring at positions 2,3.

Βιβλιογραφία

- (1) Chiummiento, L.; D’Orsi, R.; Funicello, M.; Lupattelli, P. Last Decade of Unconventional Methodologies for the Synthesis of Substituted Benzofurans. *Molecules* **2020**, *25*, 2327.
- (2) Laurita, T.; D’Orsi, R.; Chiummiento, L.; Funicello, M.; Lupattelli, P. Recent Advances in Synthetic Strategies to 2,3-Dihydrobenzofurans. *Synthesis*, **2020**, 1441–1477.
- (3) Wang, K.; Jiang, C.; Zhang, Z.; Han, C.; Wang, X.; Li, Y.; Chen, K.; Zhao, J. Cut and Sew: Benzofuran-Ring-Opening Enabled Cyclopentenone Ring Formation. *Chem. Commun.* **2020**, 12817–12820.
- (4) El Sayed, S.; Bordet, A.; Weidenthaler, C.; Hetaba, W.; Luska, K. L.; Leitner, W. Selective Hydrogenation of Benzofurans Using Ruthenium Nanoparticles in Lewis Acid-Modified Ruthenium-Supported Ionic Liquid Phases. *ACS Catal.* **2020**, *10*, 2124–2130.
- (5) Koca, M.; Servi, S.; Kirilmis, C.; Ahmedzade, M.; Kazaz, C.; Özbek, B.; Ötük, G. Synthesis and Antimicrobial Activity of Some Novel Derivatives of Benzofuran: Part 1. Synthesis and Antimicrobial Activity of (Benzofuran-2-Yl)(3-Phenyl-3-Methylcyclobutyl) Ketoxime Derivatives. *Eur. J. Med. Chem.* **2005**, *40*, 1351–1358.
- (6) Pieters, L.; Van Dyck, S.; Gao, M.; Bai, R.; Hamel, E.; Vlietinck, A.; Lemièrre, G. Synthesis and Biological Evaluation of Dihydrobenzofuran Lignans and Related Compounds as Potential Antitumor Agents That Inhibit Tubulin Polymerization. *J. Med. Chem.* **1999**, *42*, 5475–5481.
- (7) Dawood, K. M.; Abdel-Gawad, H.; Rageb, E. A.; Ellithey, M.; Mohamed, H. A. Synthesis, Anticonvulsant, and Anti-Inflammatory Evaluation of Some New Benzotriazole and Benzofuran-Based Heterocycles. *Bioorg. Med. Chem.* **2006**, *14*, 3672–3680.
- (8) Abd-Elazem, I. S.; Chen, H. S.; Bates, R. B.; Chih, R.; Huang, C. Isolation of Two Highly Potent and Non-Toxic Inhibitors of Human Immunodeficiency Virus Type 1 (HIV-1) Integrase from *Salvia Miltiorrhiza*, *Antiv. Res.* **2002**; *55*, 91-106
- (9) Saleeb, M.; Mojica, S.; Eriksson, A. U.; Andersson, C. D.; Gylfe, Å.; Elofsson, M. Natural Product Inspired Library Synthesis - Identification of 2,3-Diarylbenzofuran and 2,3-Dihydrobenzofuran Based Inhibitors of Chlamydia Trachomatis. *Eur. J. Med. Chem.* **2018**, *143*, 1077–1089.
- (10) Seo, E. K.; Kim, N. C.; Mi, Q.; Chai, H.; Wall, M. E.; Wani, M. C.; Navarro, H. A.; Burgess, J. P.; Graham, J. G.; Cabieses, F.; Tan, G. T.; Farnsworth, N. R.; Pezzuto, J.

- M.; Kinghorn, A. D. Macharistol, a New Cytotoxic Cinnamylphenol from the Stems of *Machaerium Aristulatum*. *J. Nat. Prod.* **2001**, *64*, 1483–1485.
- (11) Dapkekar, A. B.; Sreenivasulu, C.; Ravi Kishore, D.; Satyanarayana, G. Recent Advances Towards the Synthesis of Dihydrobenzofurans and Dihydroisobenzofurans. *Org. Biomol. Chem.*, **2023**, *21*, 1591–1628.
 - (12) 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.
 - (13) Ono, M.; Kawashima, H.; Nonaka, A.; Kawai, T.; Haratake, M.; Mori, H.; Kung, M. P.; Kung, H. F.; Saji, H.; Nakayama, M. Novel Benzofuran Derivatives for PET Imaging of β -Amyloid Plaques in Alzheimer's Disease Brains. *J. Med. Chem.*, **2006**, *49*, 2725–2730.
 - (14) Dixit, M.; Tripathi, B. K.; Tamrakar, A. K.; Srivastava, A. K.; Kumar, B.; Goel, A. Synthesis of Benzofuran Scaffold-Based Potential PTP-1B Inhibitors. *Bioorg. Med. Chem.* **2007**, *15*, 727–734.
 - (15) 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.
 - (16) Alexander, H. Reduction Des Cumarons. *Chem. Ber.* **1982**, 2409–2411.
 - (17) Reddy, P. M.; Ramachandran, K.; Anbarasan, P. Palladium-Catalyzed Diastereoselective Synthesis of 2,2,3-Trisubstituted Dihydrobenzofurans via Intramolecular Trapping of O-Ylides with Activated Alkenes. *J. Catal.* **2021**, *396*, 291–296.
 - (18) Sheppard, T. D. Strategies for the Synthesis of 2,3-Dihydrobenzofurans, *J. Chem. Res.* **2011**, *35*, 377–385.
 - (19) Jiang, H.; Sugiyama, T.; Hamajima, A.; Hamada, Y. Asymmetric Synthesis of 2-Substituted Dihydrobenzofurans and 3-Hydroxydihydrobenzopyrans through the Enantioselective Epoxidation of O-Silyl-Protected Ortho-Allylphenols. *Adv. Synth. Catal.* **2011**, *353*, 155–162.
 - (20) Osyanin, V. A.; Osipov, D. V.; Klimochkin, Y. N. Reactions of O-Quinone Methides with Pyridinium Methylides: A Diastereoselective Synthesis of 1,2-Dihydronaphtho[2,1- b]Furans and 2,3-Dihydrobenzofurans. *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 5505–5520.
 - (21) Lei, X.; Jiang, C. H.; Wen, X.; Xu, Q. L.; Sun, H. Formal [4 + 1] Cycloaddition of o-Quinone Methides: Facile Synthesis of Dihydrobenzofurans. *RSC. Adv.* **2015**, *5*, 14953–14957.
 - (22) Chen, J.; Cheng, B.; Cao, M.; Lu, Z. Iron-Catalyzed Asymmetric Hydrosilylation of 1,1-Disubstituted Alkenes. *Angew. Chem.* **2015**, *127*, 4744–4747.

- (23) Kuwabe, S. I.; Torraca, K. E.; Buchwald, S. L. Palladium-Catalyzed Intramolecular C-O Bond Formation. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 12202–12206.
- (24) Zhu, J.; Price, B. A.; Zhao, S. X.; Skonezny, P. M. Copper(I)-Catalyzed Intramolecular Cyclization Reaction of 2-(2-Chlorophenyl)Ethanol to Give 2,3-Dihydrobenzofuran. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 4011–4014.
- (25) Palucki, M.; Wolfe, J. P.; Buchwald, S. L. Synthesis of Oxygen Heterocycles via a Palladium-Catalyzed C-O Bond-Forming Reaction, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 10333–10334.
- (26) Körner, C.; Starkov, P.; Sheppard, T. D. An Alternative Approach to Aldol Reactions: Gold-Catalyzed Formation of Boron Enolates from Alkynes. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 5968–5969.
- (27) Qiao, J. X.; Lam, P. Y. S. Copper-Promoted Carbon-Heteroatom Bond Cross-Coupling with Boronic Acids and Derivatives. *Synthesis*. **2011**, *6*, 829–856.
- (28) Wang, X.; Lu, Y.; Dai, H. X.; Yu, J. Q. Pd(II)-Catalyzed Hydroxyl-Directed C-H Activation/C-O Cyclization: Expedient Construction of Dihydrobenzofurans. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 12203–12205.
- (29) Helgren, T. R.; Xu, L. L.; Sotelo, D.; Mehta, Y. R.; Korkmaz, M. A.; Pavlinov, I.; Aldrich, L. N. Microwave-Assisted, Asymmetric Synthesis of 3-Amino-2,3-Dihydrobenzofuran Flavonoid Derivatives from Chalcones. *Chem. – Eur. J.* **2018**, *24*, 4509–4514.
- (30) Komine, Y.; Kamisawa, A.; Tanaka, K. Flexible Synthesis of Fused Benzofuran Derivatives by Rhodium-Catalyzed [2 + 2 + 2] Cycloaddition with Phenol-Linked 1,6-Diynes. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 2361–2364.
- (31) Imbriglio, J. E.; Rainier, J. D. [2+2+1] Cycloadditions of Ynol Ethers. The Synthesis of Iron Complexes of 3-Alkoxy-cyclopentadienones, *Tetr. Lett.* **2001**, *42*, 6987–6990
- (32) Mino, T.; Naruse, Y.; Kobayashi, S.; Oishi, S.; Sakamoto, M.; Fujita, T. Synthesis and Application of Atropisomeric Dihydrobenzofuran-Based Bisphosphine (BICMAP). *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 2239–2241.
- (33) Trost, B. M.; Bringley, D. A.; Silverman, S. M. Asymmetric Synthesis of Methylene-tetrahydrofurans by Palladium-Catalyzed [3 + 2] Cycloaddition of Trimethylenemethane with Aldehydes - A Novel Ligand Design. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 7664–7667.
- (34) Fressigné, C.; Girard, A. L.; Durandetti, M.; Maddaluno, J. A Case of Anti Carbolithiation of Alkynes Resulting from Intramolecular Lithium Coordination. *Chem. - A Eur. J.* **2008**, *14*, 5159–5167.
- (35) Sundén, H.; Olsson, R. Asymmetric Synthesis of a Tricyclic Benzofuran Motif: A Privileged Core Structure in Biologically Active Molecules. *Org. Biomol. Chem.* **2010**, *8*, 4831–4833.

- (36) Szlosek-Pinaud, M.; Diaz, P.; Martinez, J.; Lamaty, F. Efficient Synthetic Approach to Heterocycles Possessing the 3,3-Disubstituted-2,3-Dihydrobenzofuran Skeleton via Diverse Palladium-Catalyzed Tandem Reactions. *Tetrahedron* **2007**, *63*, 3340–3349.
- (37) Zhang, Z. M.; Xu, B.; Wu, L.; Zhou, L.; Ji, D.; Liu, Y.; Li, Z.; Zhang, J. Palladium/XuPhos-Catalyzed Enantioselective Carboiodination of Olefin-Tethered Aryl Iodides. *J. Am. Chem. Soc.* **2019**, *141*, 8110–8115.
- (38) Davies, H. M. L.; Hansen, T.; Churchill, M. R. Catalytic Asymmetric C-H Activation of Alkanes and Tetrahydrofuran. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 3063–3070.
- (39) Davies, H. M. L.; Grazini, M. V. A.; Aouad, E. Asymmetric Intramolecular C-H Insertions of Aryldiazoacetates. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 1475–1477.
- (40) Davies, H. M. L.; Hansen, T. Asymmetric Intermolecular Carbenoid C-H Insertions Catalyzed by Rhodium(II)(S)-N-(p-Dodecylphenyl)Sulfonylproline. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 8749–9086.
- (41) Kurosawa, W.; Kan, T.; Fukuyama, T. Stereocontrolled Total Synthesis of (-)-Ephedradine a (Orantine). *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 8112–8113.
- (42) Natori, Y.; Tsutsui, H.; Sato, N.; Nakamura, S.; Nambu, H.; Shiro, M.; Hashimoto, S. Asymmetric Synthesis of Neolignans (-)-Epi-Conocarpan and (+)-Conocarpan via Rh(II)-Catalyzed C-H Insertion Process and Revision of the Absolute Configuration of (-)-Epi-Conocarpan, *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 4418–4421.
- (43) Hayashi, T.; Thomson, R. H. New Lignans in Conocarpus Erectus, *Phytochemistry*, **1975**, *14*, 1085-1087
- (44) Benevides, P. J. C.; Kato, M. J. Phenylpropanoids and Neolignans from Piper Regnellii, *Phytochemistry* **1999**, *52*, 339-343
- (45) Koizumi, Y.; Kobayashi, H.; Wakimoto, T.; Furuta, T.; Fukuyama, T.; Kan, T. Total Synthesis of (-)-Serotobenine. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 16854–16855.
- (46) Sato, H.; Kawagishi, H.; Nishimura, T.; Yoneyama, S.; Yoshimoto, Y.; Sakamura, S.; Furusaki, A.; Katsuragi, S.; Matsumoto, T. Serotobenine, a Novel Phenolic Amide from Safflower Seeds {Carthamus Tinctorius L.}, *Arg. Biol. Chem.* **1985**, *49*, 2969-2974
- (47) Belmessieri, D.; Morrill, L. C.; Simal, C.; Slawin, A. M. Z.; Smith, A. D. Organocatalytic Functionalization of Carboxylic Acids: Isothiourea- Catalyzed Asymmetric Intra- and Intermolecular Michael Addition-Lactonizations. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 2714–2720.
- (48) Capperucci, A.; Degl'innocenti, A.; Nocentini, T.; Pollicino, S. Organothiosilanes in the Synthesis of Functionalized Benzothiophenes and Benzofurans. *J. Sufur. Chem.* **2009**, *30*, 319–326.
- (49) Kumar, T. S. S. P. N. S. S.; Prasant, A.; Krupadanam, D.; Kumar, A. Sleek Synthesis of 2,3-Dihydrobenzofurans, *Ind. J. Chem.* **2012**, *51*, 658-662

- (50) Xie, P.; Huang, Y.; Chen, R. Phosphine-Catalyzed Domino Reaction: Highly Stereoselective Synthesis of Trans-2,3-Dihydrobenzofurans from Salicyl n-Thiophosphinyl Imines and Allylic Carbonates. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 3768–3771.
- (51) Miert, S. Van; Dyck, S. Van; Schmidt, T. J.; Brun, R.; Vlietinck, A.; Lemièrè, G.; Pieters, L. Antileishmanial Activity, Cytotoxicity and QSAR Analysis of Synthetic Dihydrobenzofuran Lignans and Related Benzofurans. *Bioorg. Med. Chem.* **2005**, *13*, 661–669.
- (52) Daquino, C.; Rescifina, A.; Spatafora, C.; Tringali, C. Biomimetic Synthesis of Natural and “Unnatural” Lignans by Oxidative Coupling of Caffeic Esters. *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, *36*, 6289–6300.
- (53) Dyck, S. M. O. Van; Lemièrè, G. L. F.; Jonckers, T. H. M.; Dommissie, R. Synthesis of 4-O-Methylcedrusin. Selective Protection of Catechols with Diphenyl Carbonate, *Molecules*, **2000**, *5*, 153–161
- (54) Moussouni, S.; Saru, M. L.; Ioannou, E.; Mansour, M.; Detsi, A.; Roussis, V.; Kefalas, P. Crude Peroxidase from Onion Solid Waste as a Tool for Organic Synthesis. Part II: Oxidative Dimerization-Cyclization of Methyl p-Coumarate, Methyl Caffeate and Methyl Ferulate. *Tetrahedron Lett* **2011**, *52*, 1165–1168.
- (55) Nguyen, R. V.; Li, C. J. Efficient Synthesis of Dihydrobenzofurans via a Multicomponent Coupling of Salicylaldehydes, Amines, and Alkynes. *Synlett.* **2008**, 1897–1901.
- (56) Mascal, M.; Modes, K. V.; Durmus, A. Concise Photochemical Synthesis of the Antimalarial Indole Alkaloid Decursivine. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 4445–4446.
- (57) Qin, H.; Xu, Z.; Cui, Y.; Jia, Y. Total Synthesis of (±)-Decursivine and (±)-Serotobenine: A Witkop Photocyclization/Elimination/O-Michael Addition Cascade Approach. *Ang. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 4447–4449.
- (58) Stephen, A.; Hashmi, K.; Rudolph, M.; Bats, J. W.; Frey, W.; Rominger, F.; Oeser, T. Gold-Catalyzed Synthesis of Chroman, Dihydrobenzofuran, Dihydroindole, and Tetrahydroquinoline Derivatives. *Chem. - A Eur. J.* **2008**, *14*, 6672–6678.
- (59) Chasset, S.; Viaud-Massuard, M.-C.; Suzenet, F.; Guillaumet, G. A New and Efficient Ring Contraction of Dihydrobenzopyran to Dihydrobenzofuran Derivatives. *Rev. de Chim.* **2010**, *61*, 404.
- (60) Chen, J. R.; Hu, X. Q.; Lu, L. Q.; Xiao, W. J. Formal [4+1] Annulation Reactions in the Synthesis of Carbocyclic and Heterocyclic Systems. *Chem. Rev.* **2015**, *115*, 5301–5365.
- (61) Wu, B.; Chen, M. W.; Ye, Z. S.; Yu, C. Bin; Zhou, Y. G. A Streamlined Synthesis of 2,3-Dihydrobenzofurans via the Ortho-Quinone Methides Generated from 2-Alkyl-Substituted Phenols. *Adv. Synth. Catal.* **2014**, *356*, 383–387.

- (62) Chen, M. W.; Cao, L. L.; Ye, Z. S.; Zhou, Y. G.; Jiang, G. F. A Mild Method for Generation of O-Quinone Methides under Basic Conditions. The Facile Synthesis of Trans-2,3-Dihydrobenzofurans. *Chem. Comm.* **2013**, 1660–1662.
- (63) Suneja, A.; Schneider, C. Phosphoric Acid Catalyzed [4 + 1]-Cycloannulation Reaction of Ortho-Quinone Methides and Diazoketones: Catalytic, Enantioselective Access toward Cis-2,3-Dihydrobenzofurans. *Org. Lett.* **2018**, 20, 7576–7580.
- (64) Pandit, R. P.; Kim, S. T.; Ryu, D. H. Asymmetric Synthesis of Enantioenriched 2-Aryl-2,3-Dihydrobenzofurans by a Lewis Acid Catalyzed Cyclopropanation/Intramolecular Rearrangement Sequence. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2019**, 131, 13561–13566.
- (65) Jepsen, T. H.; Thomas, S. B.; Lin, Y.; Stathakis, C. I.; Demiguel, I.; Snyder, S. A. Harnessing Quinone Methides: Total Synthesis of (±)-Vaticanol A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, 53, 6747–6751.
- (66) Liu, L.; Yuan, Z.; Pan, R.; Zeng, Y.; Lin, A.; Yao, H.; Huang, Y. 1,6-Conjugated Addition-Mediated [4 + 1] Annulation: An Approach to 2,3-Dihydrobenzofurans. *Org. Chem. Front.* **2018**, 5, 623–628.
- (67) Zhi, Y.; Zhao, K.; Von Essen, C.; Rissanen, K.; Enders, D. Synthesis of: Trans - Disubstituted-2,3-Dihydrobenzofurans by a Formal [4 + 1] Annulation between Para - Quinone Methides and Sulfonium Salts. *Org. Chem. Front.* **2018**, 5, 1348–1351.
- (68) Chen, X. M.; Xie, K. X.; Yue, D. F.; Zhang, X. M.; Xu, X. Y.; Yuan, W. C. Catalyst-Free Synthesis of 2,3-Dihydrobenzofurans through [4+1] Cycloaddition of Ortho-Hydroxyphenylsubstituted Para-Quinone Methides and Sulfur Ylides. *Tetrahedron* **2018**, 74, 600–605.
- (69) Zhang, L.; Li, Z.; Fan, R. Metal-Controlled Cycloaddition of 2-Alkynyl-1,4-Benzoquinones and Styrenyl Systems: Lewis Acid versus π Acid. *Org. Lett.* **2013**, 15, 2482–2485.
- (70) Gelis, C.; Bekkaye, M.; Lebée, C.; Blanchard, F.; Masson, G. Chiral Phosphoric Acid Catalyzed [3 + 2] Cycloaddition and Tandem Oxidative [3 + 2] Cycloaddition: Asymmetric Synthesis of Substituted 3-Aminodihydrobenzofurans. *Org. Lett.* **2016**, 18, 3422–3425.
- (71) Meng, L.; Zhang, G.; Liu, C.; Wu, K.; Lei, A. Trifluoromethanesulfonic Acid Catalyzed Synergetic Oxidative/[3+2] Cyclization of Quinones with Olefins. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, 52, 10195–10198.
- (72) Liu, Q.-J.; Zhu, J.; Song, X.-Y.; Wang, L.; Wang, S. R.; Tang, Y. Highly Enantioselective [3+2] Annulation of Indoles with Quinones to Access Structurally Diverse Benzofuroindolines. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2018**, 130, 3872–3876.
- (73) Suljic, S.; Pietruszka, J.; Worgull, D. Asymmetric Bio- and Organocatalytic Cascade Reaction - Laccase and Secondary Amine-Catalyzed α -Arylation of Aldehydes. *Adv. Synth. Catal.* **2015**, 357, 1822–1830.

- (74) Bassanini, I.; D'Annessa, I.; Costa, M.; Monti, D.; Colombo, G.; Riva, S. Chemo-Enzymatic Synthesis of (E)-2,3-Diaryl-5-Styryl- Trans -2,3-Dihydrobenzofuran-Based Scaffolds and Their in Vitro and in Silico Evaluation as a Novel Sub-Family of Potential Allosteric Modulators of the 90 KDa Heat Shock Protein (Hsp90). *Org. Biomol. Chem.* **2018**, 3741–3753.
- (75) Curran, D. P. The Design and Application of Free Radical Chain Reactions in Organic Synthesis. *Synthesis* **1998**, 417–439.
- (76) Giese, V. B. Radicals in Organic Synthesis: Formation of Carbon-Carbon Bonds, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1986**, 99, 824-825.
- (77) Julia, M. Free-Radical Cyclizations. *Acc. Chem. Res.* **1971**, 4, 386–392.
- (78) Breslow, R.; Olin, S. S.; Groves, J. T. Oxidative Cyclization of Farnesyl Acetate by a Free Radical Path. *Tetrahedron Lett.* **1968**, 9, 337–1840.
- (79) Snider, B. B. Manganese (III)-Based Oxidative Free-Radical Cyclizations, *Chem. Rev.* **1996**, 96, 339–364
- (80) De Klein, W. J.; Mijism W. J.; De Jonge, C. R. H. In Organic Synthesis by Oxidation with Metal Compounds. *Plenum Press L New York* **1986**, 4, 261–314.
- (81) Landschoot, B. K., PhD Thesis; *Application of Mn(III) Oxidative Cyclizations to Natural Product Synthesis*, University of Western Ontario, **2014**.
- (82) Bush, J. B.; Finkbeiner, H. Oxidation Reactions of Manganese(III) Acetate. II. Formation of .Gamma.-Lactones from Olefins and Acetic Acid. *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, 90, 5903–5905.
- (83) Fristad, W. E.; Peterson, J. R.; Ernst, A. B. Manganese(III) .Gamma.-Lactone Annulation with Substituted Acids. *J. Org. Chem.* **1985**, 50, 3143–3148.
- (84) Seitz, M.; Reiser, O. Synthetic Approaches towards Structurally Diverse γ -Butyrolactone Natural-Product-like Compounds. *Curr. Opin. Chem. Biol.* **2005**, 9, 285–292.
- (85) Snieckus, V.; Cuevas, J. C.; Sloan, C. P.; Liu, H.; Curran, D. P. Intramolecular Alpha-Amidoyl-to-Aryl 1,5-Hydrogen Atom Transfer Reactions. Heteroannulation and Alpha-Nitrogen Functionalization by Radical Translocation. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, 112, 896–898.
- (86) Neumann, W. P. Tri-n-Butyltin Hydride as Reagent in Organic Synthesis. *Synthesis* **1987**, 1987, 665–683.
- (87) Kurono, N.; Honda, E.; Komatsu, F.; Orito, K.; Tokuda, M. Regioselective Radical Cyclization by Electrochemical Reduction Using an Arene Mediator. Environmentally Benign Method. *Chem. Lett.* **2003**, 32, 720–721.
- (88) Kurono, N.; Honda, E.; Komatsu, F.; Orito, K.; Tokuda, M. Regioselective Synthesis of Substituted 1-Indanols, 2,3-Dihydrobenzofurans and 2,3-Dihydroindoles by

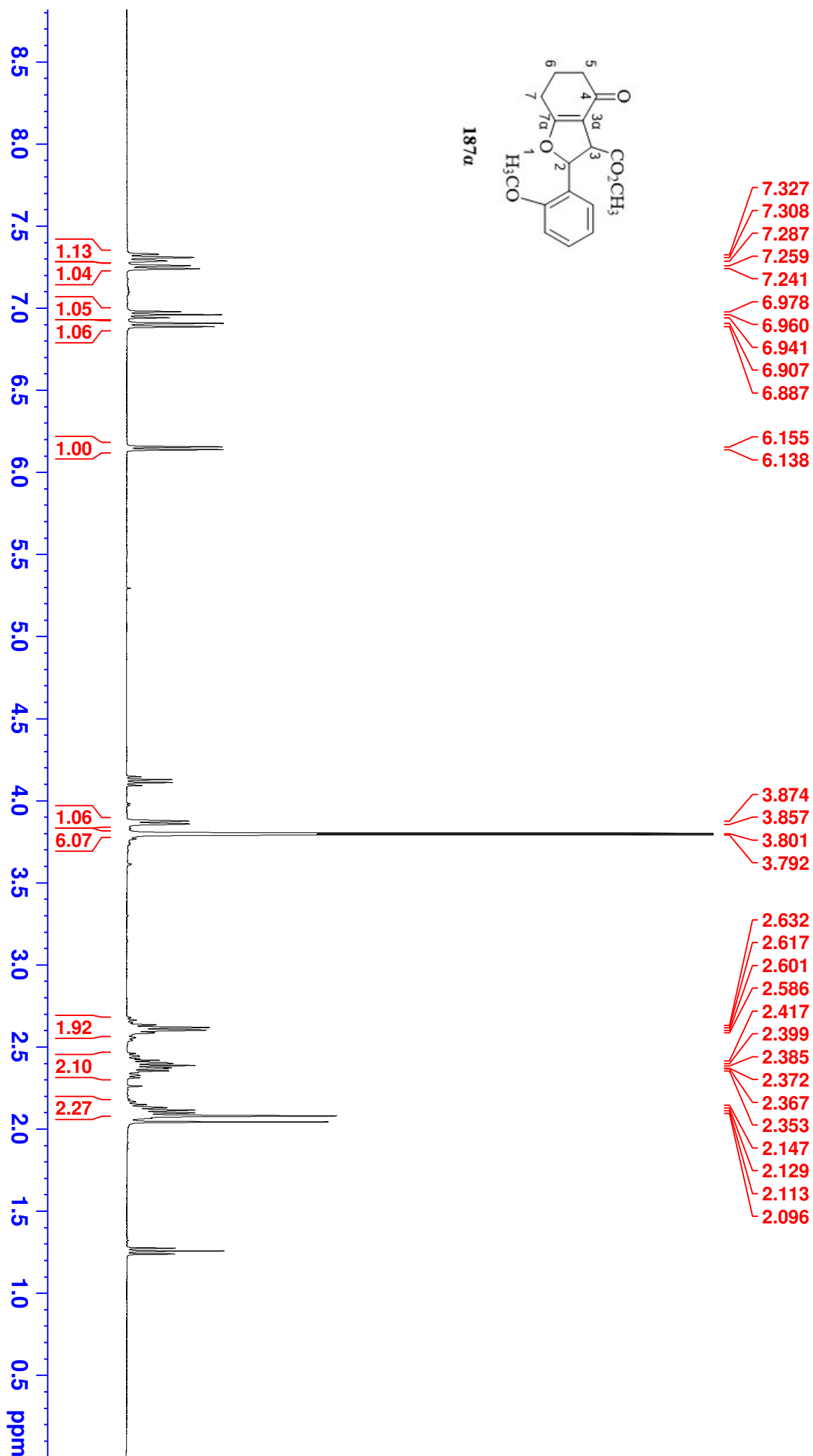
- Electrochemical Radical Cyclization Using an Arene Mediator. *Tetrahedron* **2004**, *60*, 1791–1801.
- (89) Kröhnke, F. Über Enol-Betaine (I. Mitteil.). *Ber. der deut. chem. Ges.* **1935**, *68*, 1177–1195.
- (90) Baharfar, R.; Azimi, R.; Asdollahpour, Z. Efficient Microwave-Assisted Diastereoselective Synthesis of Indole-Based 4,5-Dihydrofurans via a One-Pot, Three-Component Reaction in Water. *Environ. Chem. Lett.* **2018**, *16*, 677–682.
- (91) Chuang, C.-P.; Chen, K.-P. N-Phenacylpyridinium Bromides in the One-Pot Synthesis of 2,3-Dihydrofurans. *Tetrahedron* **2012**, *68*, 1401–1406.
- (92) Kováč, O.; Zálesák, F.; J.-Y. D. Bon, D.; Roiser, L.; Baar, L. V.; Waser, M.; Pospíšil, J. Trisubstituted Highly Activated Benzo[d]Thiazol-2-Yl-Sulfone-Containing Olefins as Building Blocks in Organic Synthesis. *J. Org. Chem.* **2020**, *85*, 7192–7206.
- (93) Vinosha, B. M.; Perumal, S.; Renuga, S.; Almansour, A. I. Facile Domino Reactions for the Stereoselective Assembly of Highly Functionalized Bis-(Trans-2,3-Dihydrofuranyl) Sulfides. *Tetrahedron Lett.* **2013**, *54*, 2837–2840.
- (94) Vatanchian, R.; Mosslemin, M. H.; Tabatabaee, M.; Sheibani, A. Synthesis of Trans-Dihydroindeno[1,2-b]Furans via Nano γ -Fe₂O₃-Quinuclidine-Based Catalyst in an Aqueous Medium. *J. Chem. Res.* **2018**, *42*, 598–600.
- (95) Funt, L. D.; Novikov, M. S.; Khlebnikov, A. F. New Applications of Pyridinium Ylides toward Heterocyclic Synthesis. *Tetrahedron* **2020**, *76*, 131415.
- (96) Chen, Z.; Pitchakuntla, M.; Jia, Y. Synthetic Approaches to Natural Products Containing 2,3-Dihydrobenzofuran Skeleton. *Nat. Prod. Rep.* **2019**, *36*, 666–690.
- (97) Yadav, M. K.; Mailar, K.; Nagarajappa Masagalli, J.; Chae, S.-W.; Song, J.-J.; Choi, W. J. Ruthenium Chloride—Induced Oxidative Cyclization of Trans-Resveratrol to (±)- ϵ -Viniferin and Antimicrobial and Antibiofilm Activity Against *Streptococcus Pneumoniae*. *Front. Pharmacol.* **2019**, *10*, 890.
- (98) Bonne, D.; Coquerel, Y.; Constantieux, T.; Rodriguez, J. 1,3-Dicarbonyl Compounds in Stereoselective Domino and Multicomponent Reactions. *Tetrahedron Asymmetry* **2010**, *21*, 1085–1109.
- (99) Θεοδορίδης, Δ. Μελέτη Της Οξειδωτικής Αρωματοποίησης Εξαϋδροφουρανικών Παραγώγων Με Άλατα Δισθενούς Χαλκού, Πανεπιστήμιο Ιωαννίνων, Ιωάννινα, 2022.
- (100) Mondal, M.; Bora, U. Recent Advances in Manganese(III) Acetate Mediated Organic Synthesis. *RSC Adv.* **2013**, *3*, 18716.
- (101) Mahapatra, T.; Patra, A.; Mitra, A. K. A Green Procedure for the Synthesis of Cinnamate Esters Using Aliquat[®]336. *J. Chem. Res.* **2005**, 629–631.
- (102) Pohmakotr, M.; Issaree, A.; Sampaongoen, L.; Tuchinda, P.; Reutrakul, V. Vicinal Dianions of Diethyl α -Aroylsuccinates: Preparation of Functionalized-2,3-

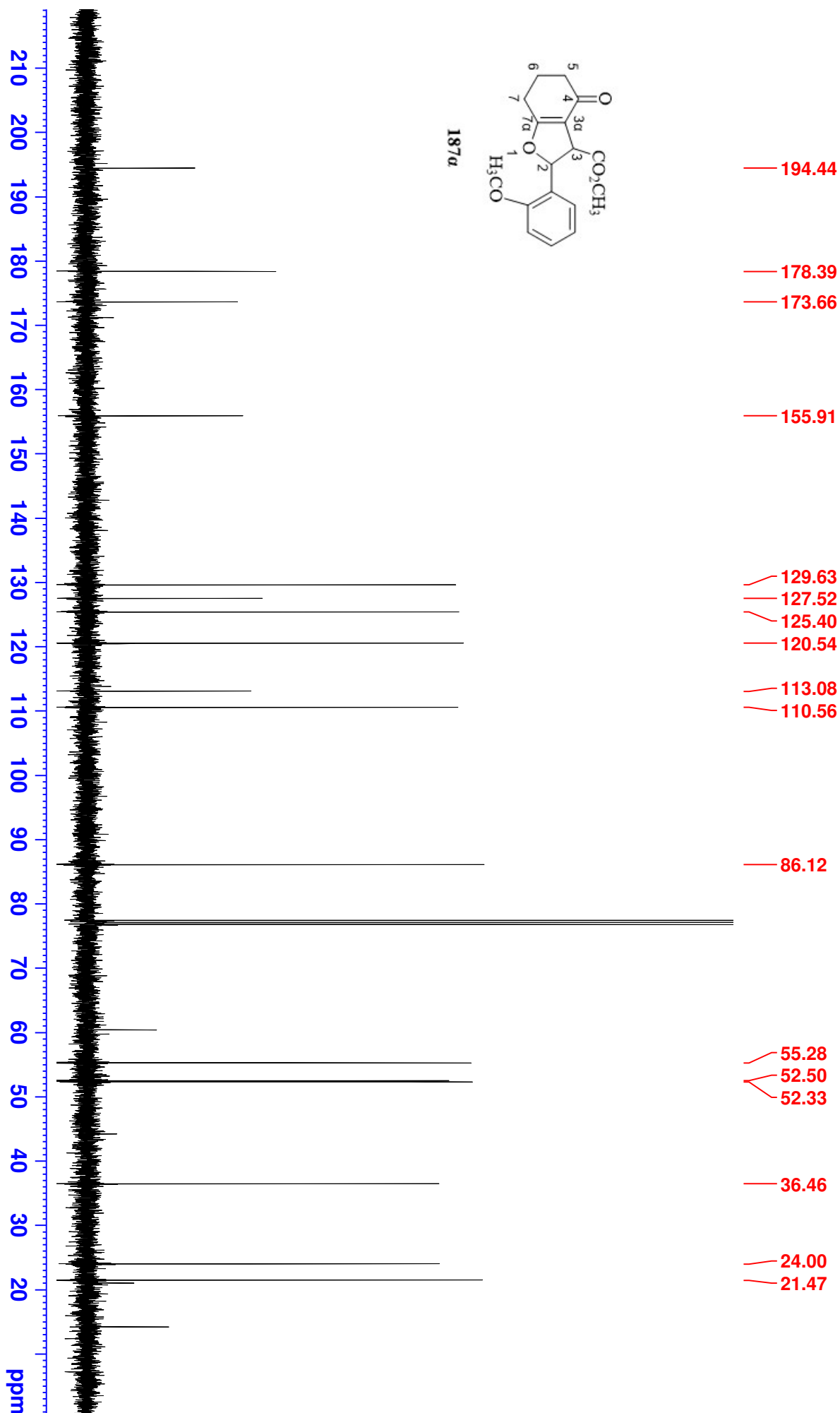
- Dihydrofurans and -Furans, and Diaxial 2,4-Diaryl-3,7-Dioxabicyclo[3.3.0]Octanes. *Tetrahedron. Lett.* **2003**, 44, 7937–7940.
- (103) Nimgirawath, S.; Ritchie, E.; Taylor, W.; The Synthesis of 1,4-Diketones. *Aust. J. Chem.* **1976**, 29, 339.
- (104) Wang, Q. F.; Hou, H.; Hui, L.; Yan, C. G.; Diastereoselective Synthesis of Trans-2,3-Dihydrofurans with Pyridinium Ylide Assisted Tandem Reaction. *J. Org. Chem.* **2009**, 74, 7403–7406.
- (105) Horning, E. C.; Horning, M. G.; Aromatization Studies. IV. Palladium Dehydrogenation of Arylcyclohexenones to Phenols. *J. Am. Chem. Soc.* **1947**, 69, 1359–1361.
- (106) Lee, J. G.; Kim, K. C.; Aromatization of Cyclohexenes and Cyclohexadienes with Selenium Dioxide-Trimethylsilyl Polyphosphate. *Tetrahedron Lett.* **1992**, 33, 6363–6366.
- (107) Yamaguchi, S.; Yamamoto, K.; Ueda, T.; Morikawa, T.; Kawase, Y.; A New Preparative Method of 4-Hydroxybenzofuran-2-Carboxylic Acid Derivatives. *Bull. Chem. Soc. Jpn* **1989**, 62, 4066–4068.
- (108) Swain, S. P.; Kumar, K. N.; Mhate, M.; Panchami, H.; Ravichandiran, V. Copper (II) Bromide Catalysed One Pot Bromination and Amination for the Green, Cost-Effective Synthesis of Clopidogrel. *Molecular Catalysis* **2022**, 522, 112210.
- (109) Kikushima, K.; Nishina, Y. Copper-Catalyzed Oxidative Aromatization of 2-Cyclohexen-1-Ones to Phenols in the Presence of Catalytic Hydrogen Bromide under Molecular Oxygen. *RSC Adv.* **2013**, 3, 20150.
- (110) FORT, A. W. Reactions of Some Organic Compounds with Cupric Bromide. *J. Org. Chem.* **1961**, 26, 765–767.
- (111) Bhatt, S.; Nayak, S. K. Copper(II) Bromide: A Simple and Selective Monobromination Reagent for Electron-Rich Aromatic Compounds. *Synth. Commun.* **2007**, 37, 1381–1388.
- (112) Kovacic, Peter. Cupric Bromide and Alkylbenzenes. Influence of Water on Nuclear Bromination vs. Side-Chain Attack. *J Am Chem. Soc.* **1964**, 86, 427–432.
- (113) Παπαγεωργάκης, Χ. Μελέτες Ολικής Σύνθεσης Κουμεστανικών Παραγώγων, Πανεπιστήμιο Ιωαννίνων, Ιωάννινα, 2021
- (114) Mphahlele, M. J. Molecular Iodine—An Expedient Reagent for Oxidative Aromatization Reactions of α,β -Unsaturated Cyclic Compounds. *Molecules* **2009**, 14, 5308–5322.
- (115) Kobayashi, S.; Ando, A.; Kuroda, H.; Ejima, S.; Masuyama, A.; Ryu, I. Rapid Access to 6-Bromo-5,7-Dihydroxyphthalide 5-Methyl Ether by a CuBr₂-Mediated Multi-Step Reaction: Concise Total Syntheses of Hericenone J and 5'-Deoxohericenone C (Hericene A). *Tetrahedron* **2011**, 67, 9087–9092.
- (116) Alsharif, M. A.; Raja, Q. A.; Majeed, N. A.; Jassas, Rabab. S.; Alsimaree, A. A.; Sadiq, A.; Naeem, N.; Mughal, E. U.; Alsantali, R. I.; Moussa, Z.; Ahmed, S. A. DDQ as a

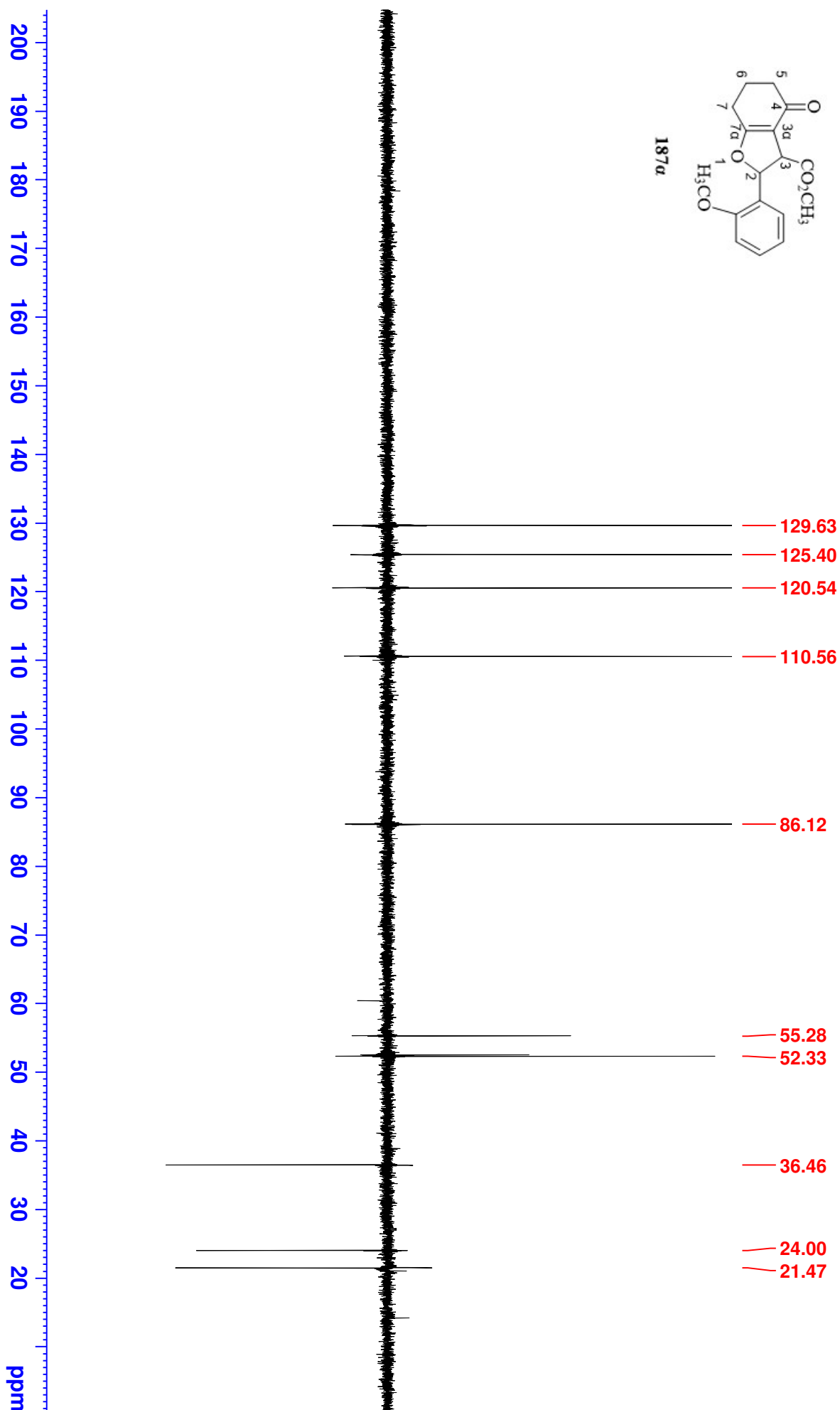
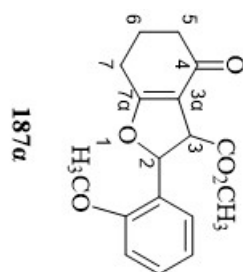
Versatile and Easily Recyclable Oxidant: A Systematic Review. *RSC Adv.* **2021**, *11*, 29826–29858.

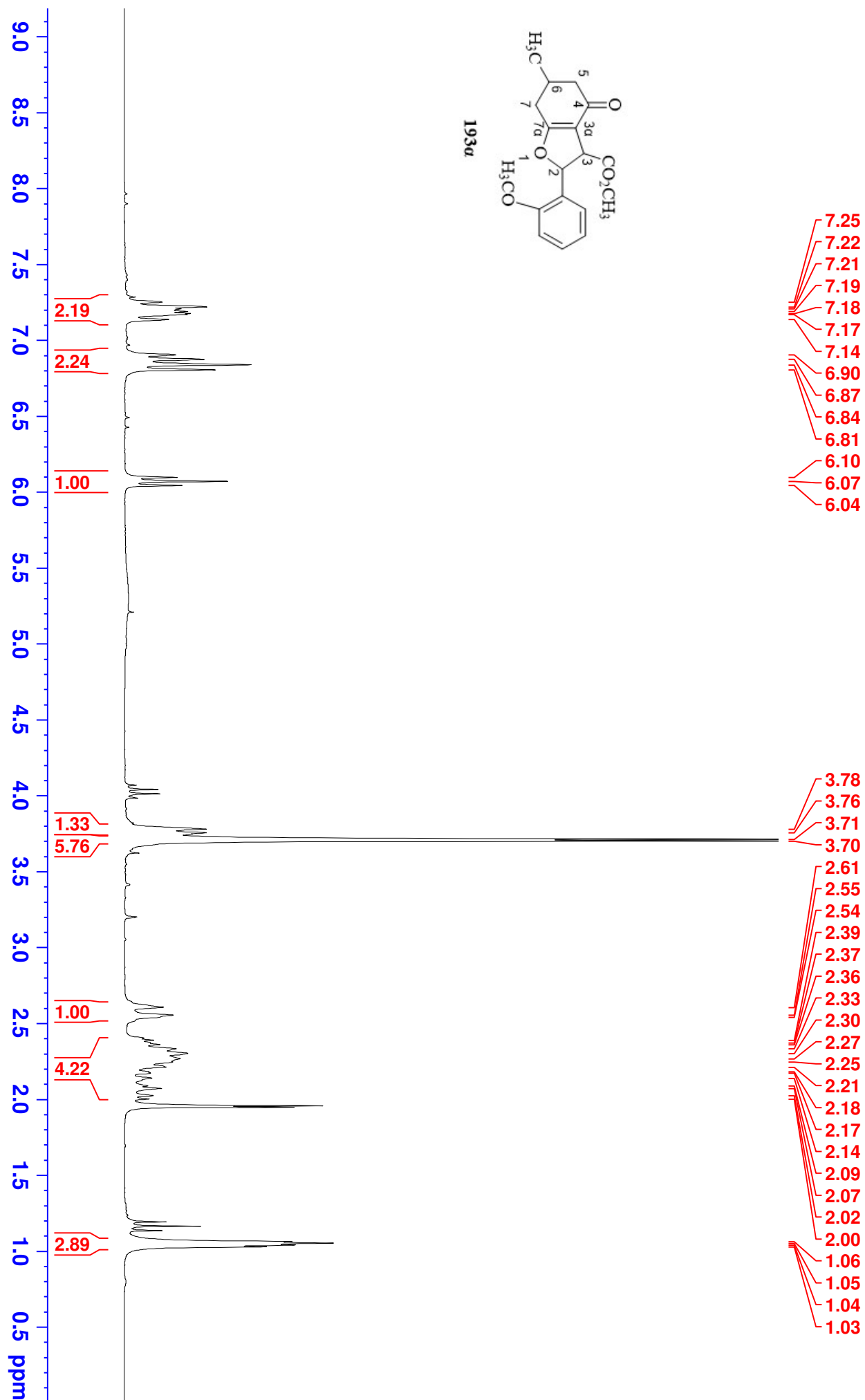
- (117) Armarego, W. L. F.; Perrin, D. D. *Purification of Laboratory Chemicals*, 4th Ed.; Butterworth Heinemann, **1997**.
- (118) Hatsuda, M.; Kuroda, T.; Seki, M. An Improved Synthesis of (E)-Cinnamic Acid Derivatives via the Claisen–Schmidt Condensation. *Synth. Commun.* **2003**, *33*, 427–434.
- (119) Peterson, J. R.; Russell, M. E.; Surjasmita, I. B. Synthesis and Experimental Ionization Energies of Certain (E)-3-Arylpropenoic Acids and Their Methyl Esters. *J. Chem. Eng. Data* **1988**, *33*, 534–537.

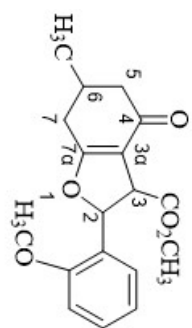
Παράρτημα



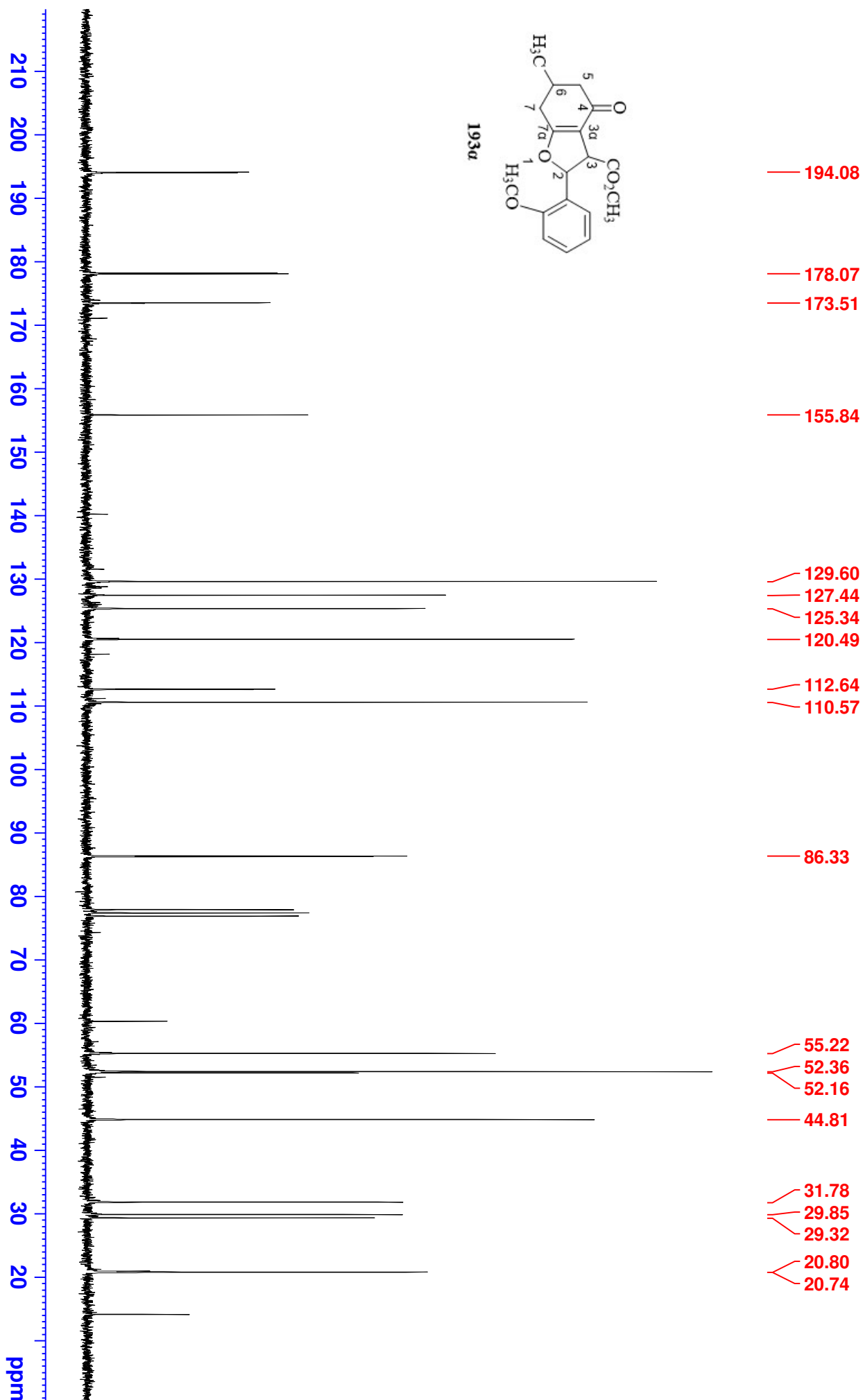


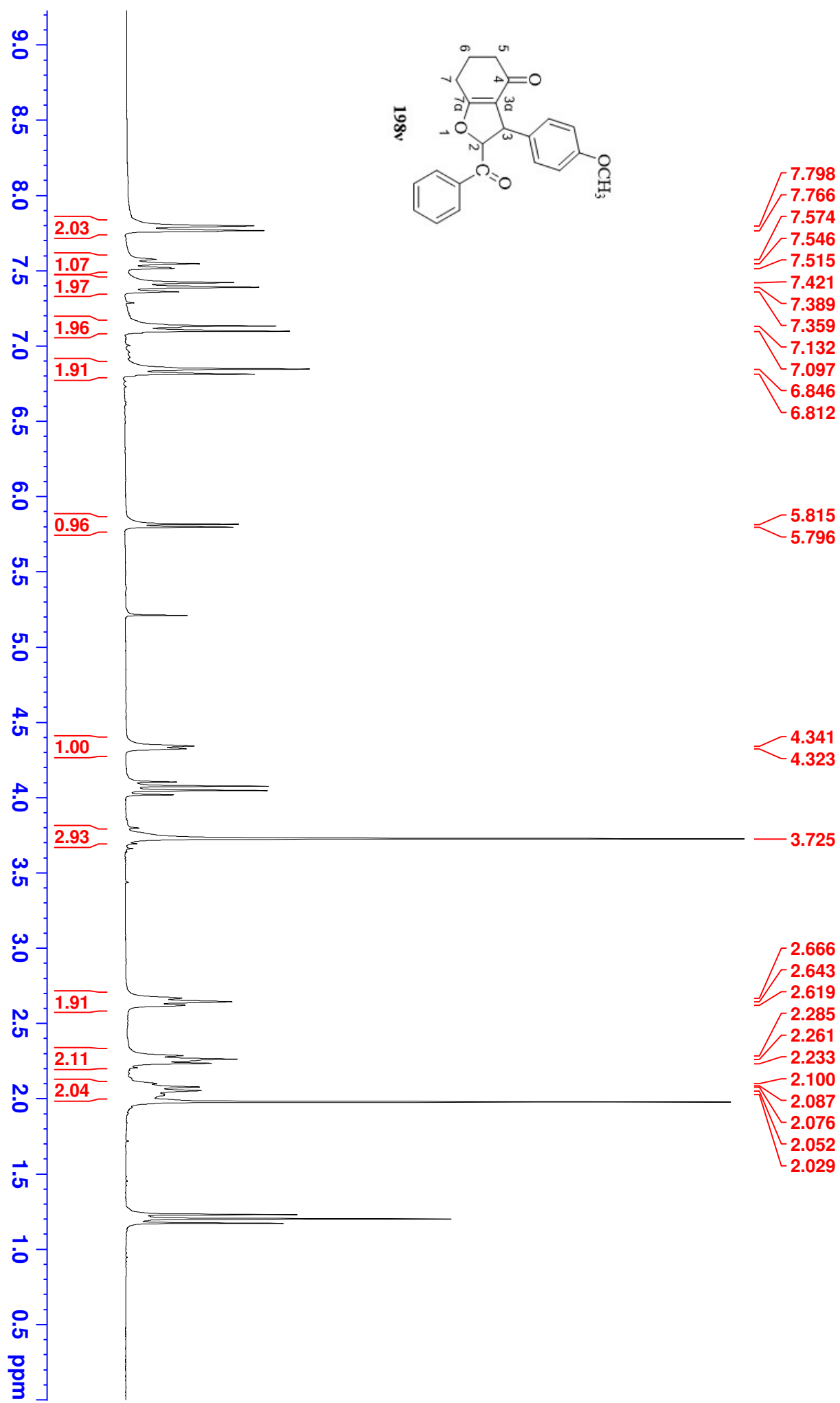


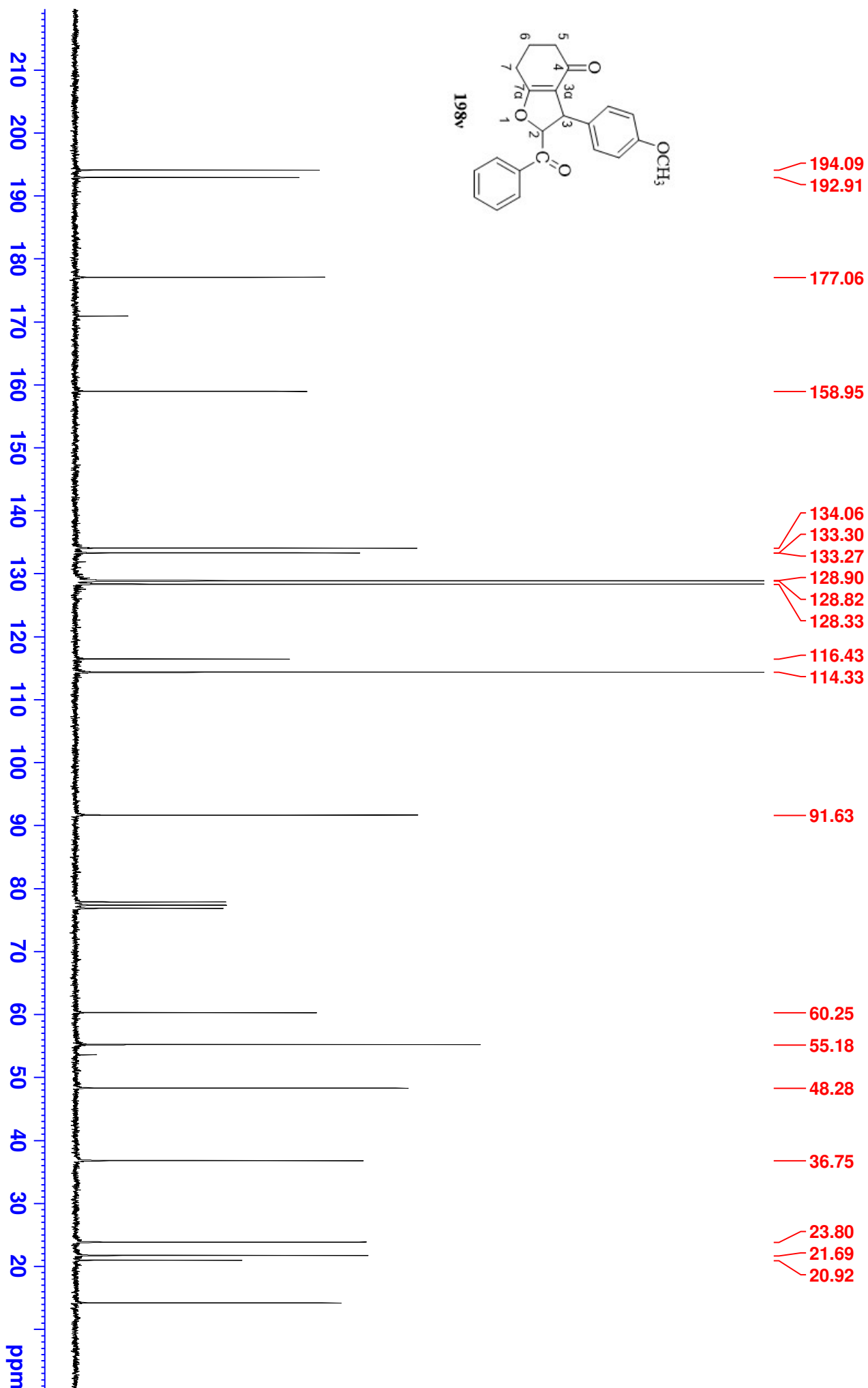


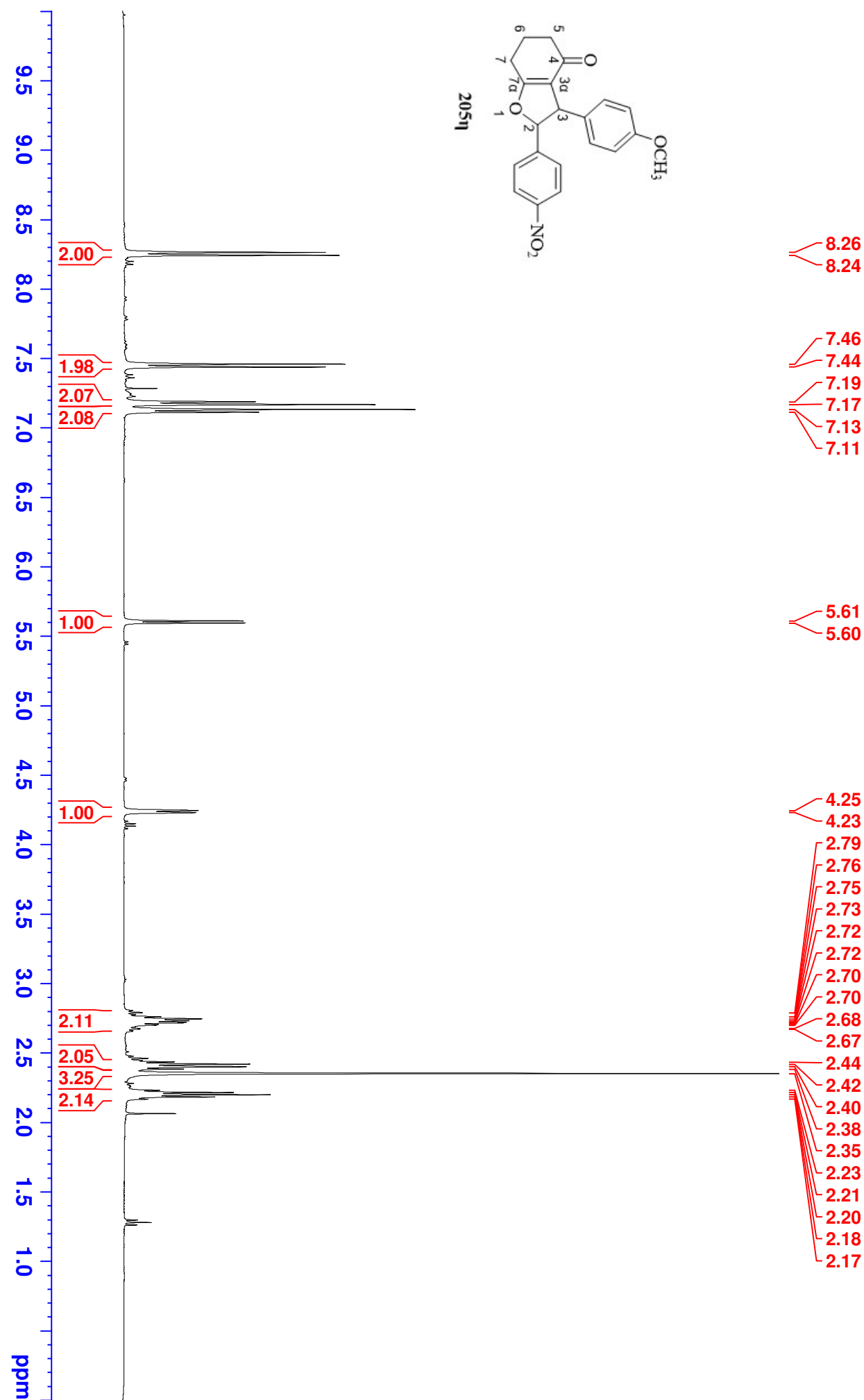
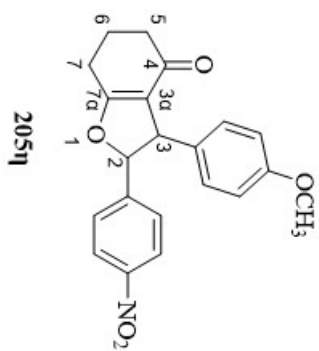


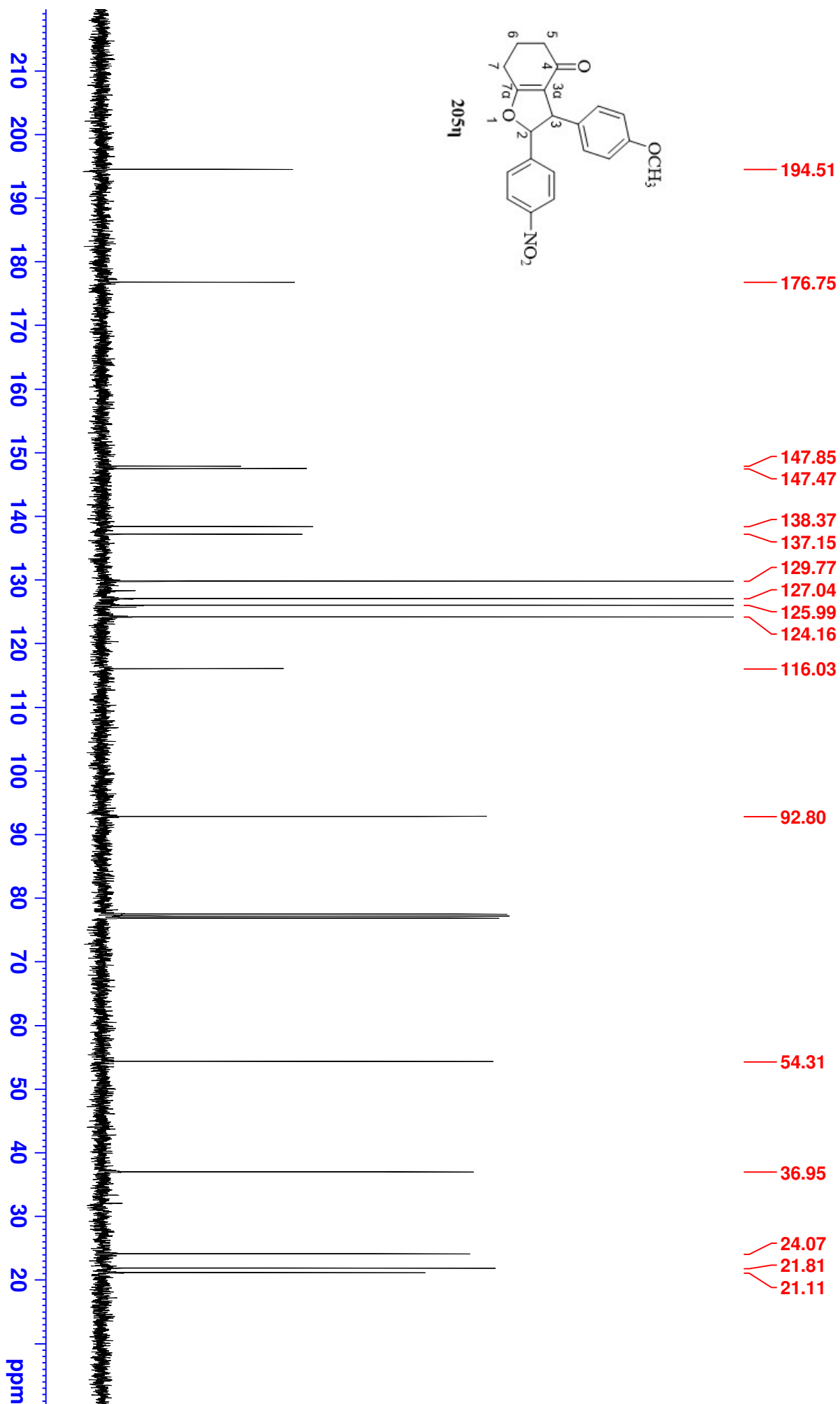
193a

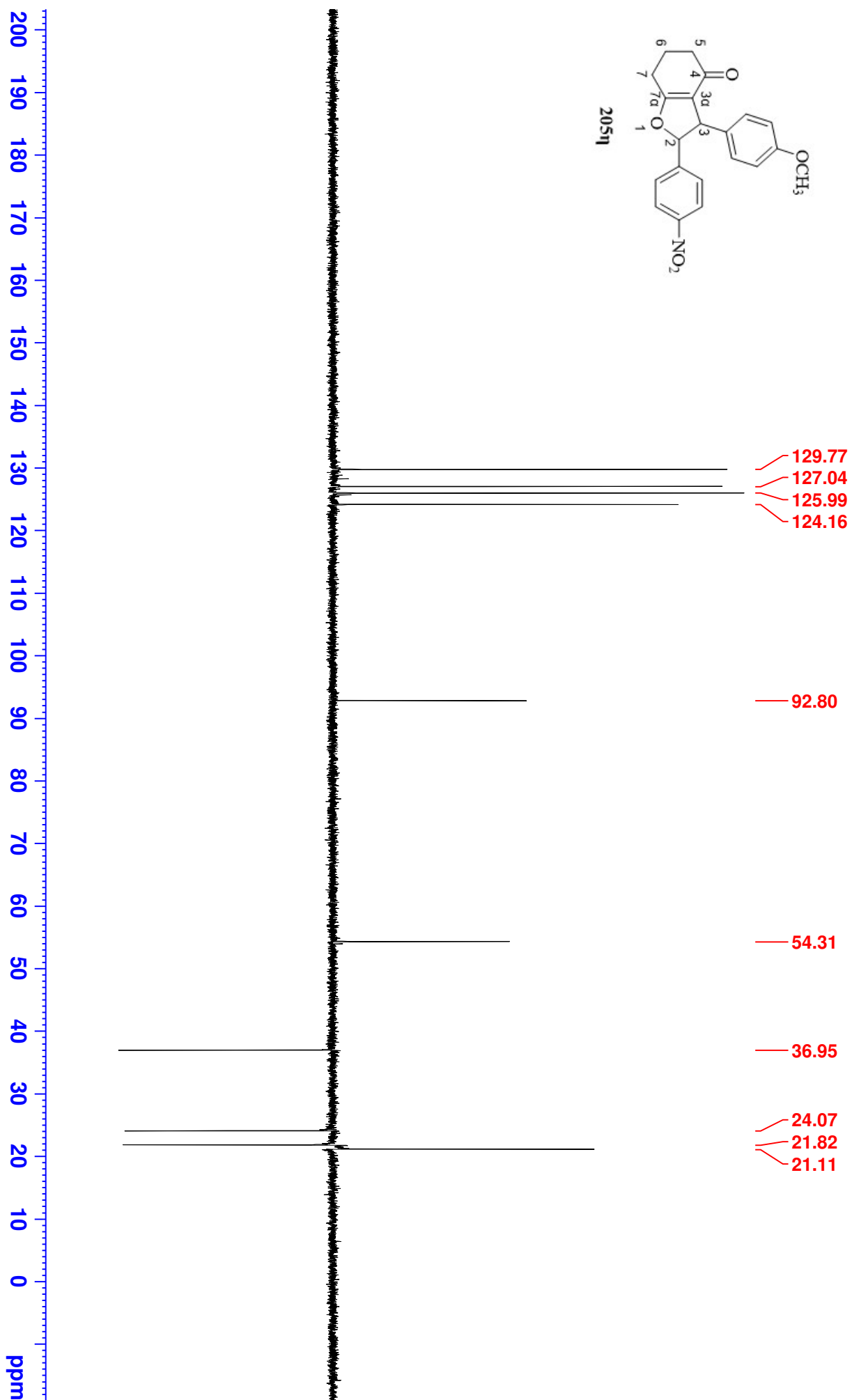
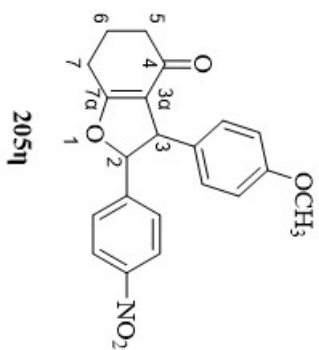


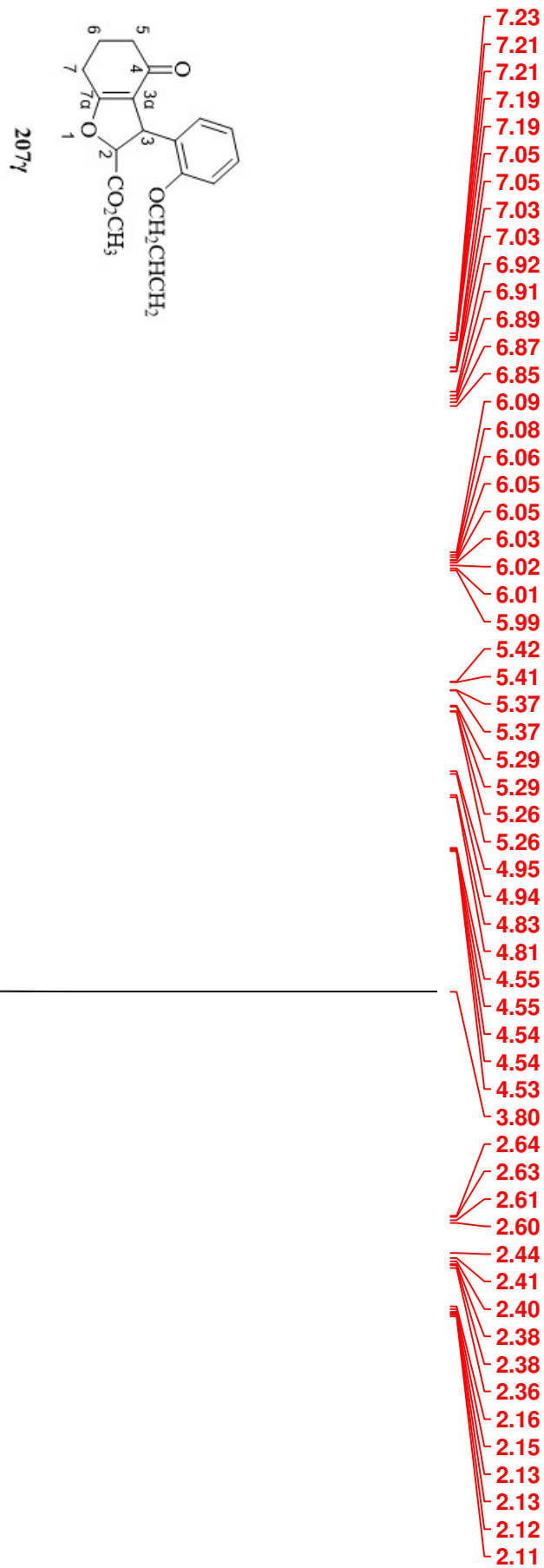


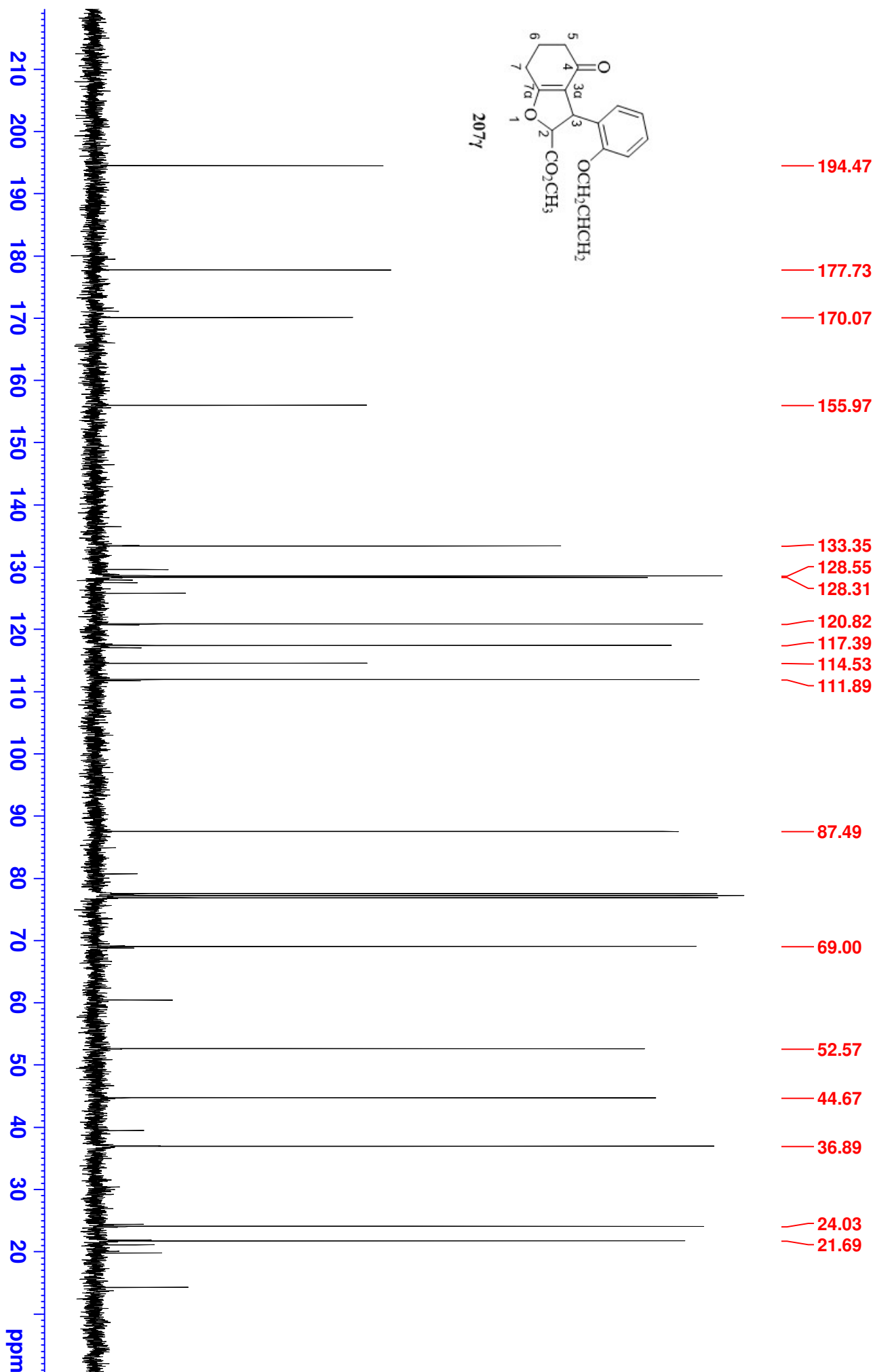


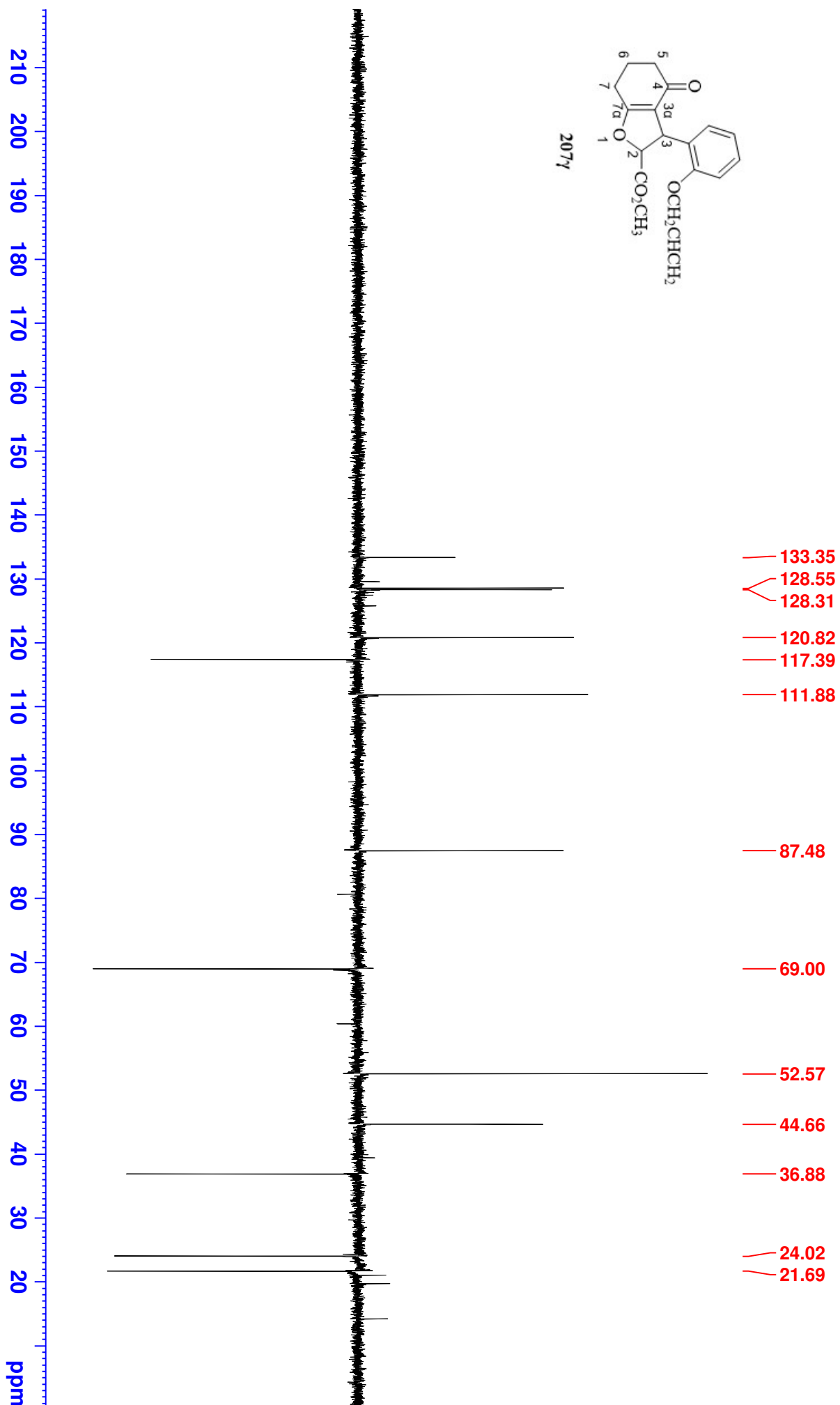


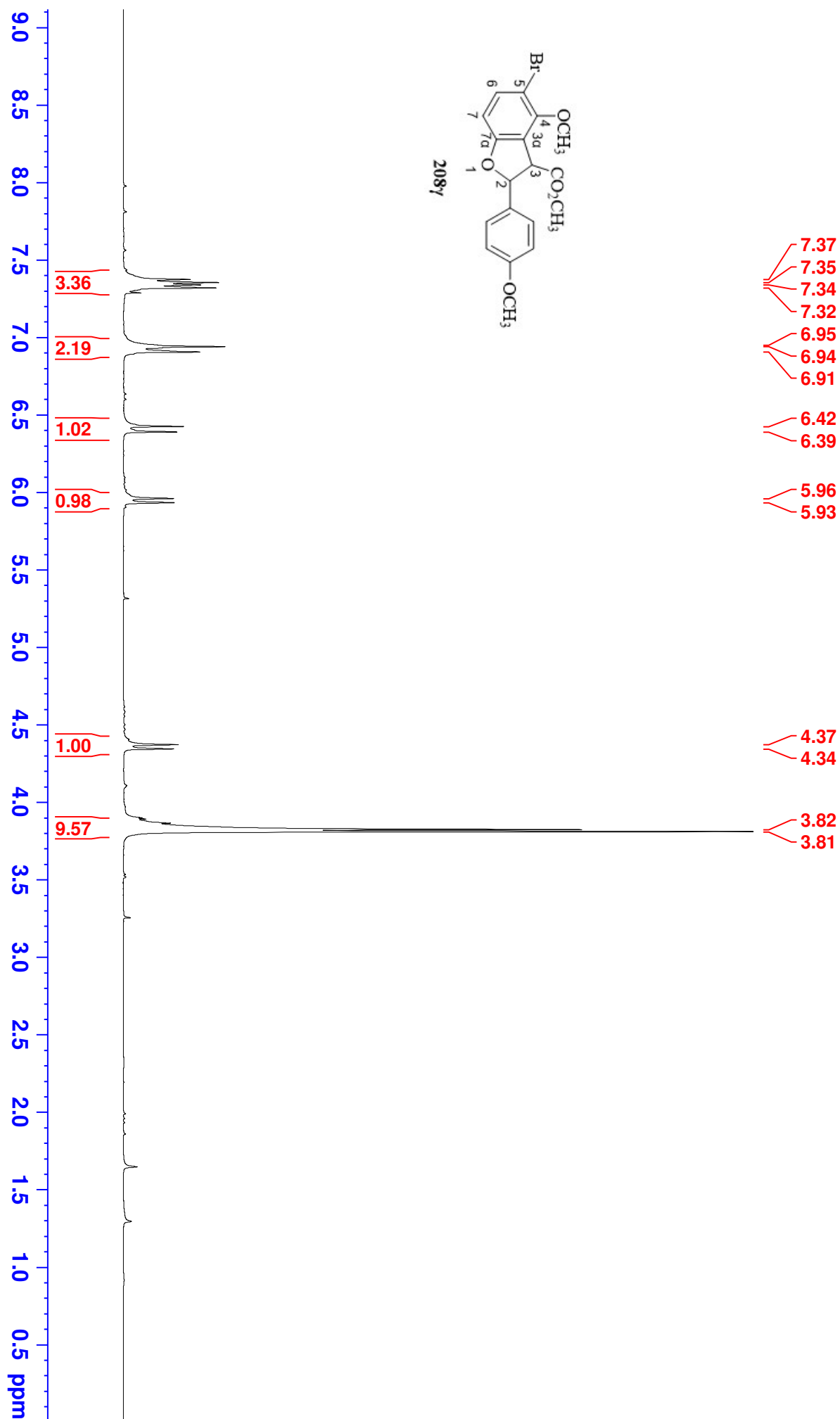
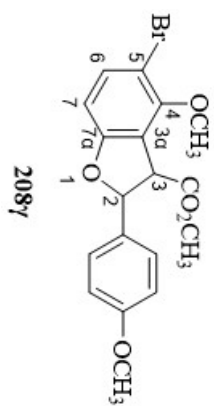


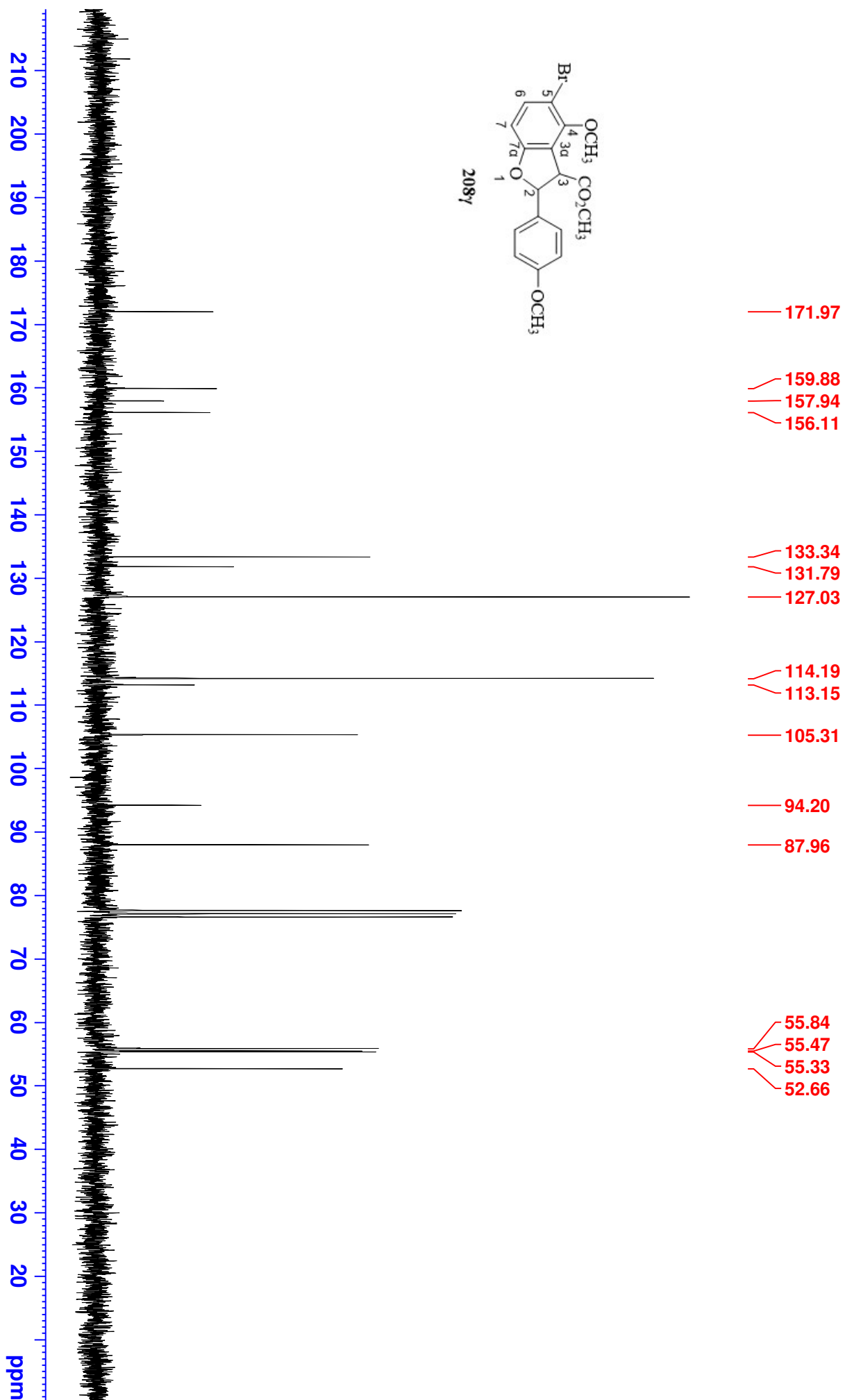


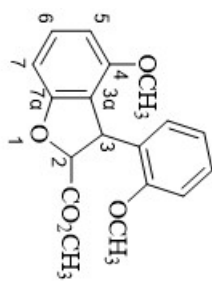




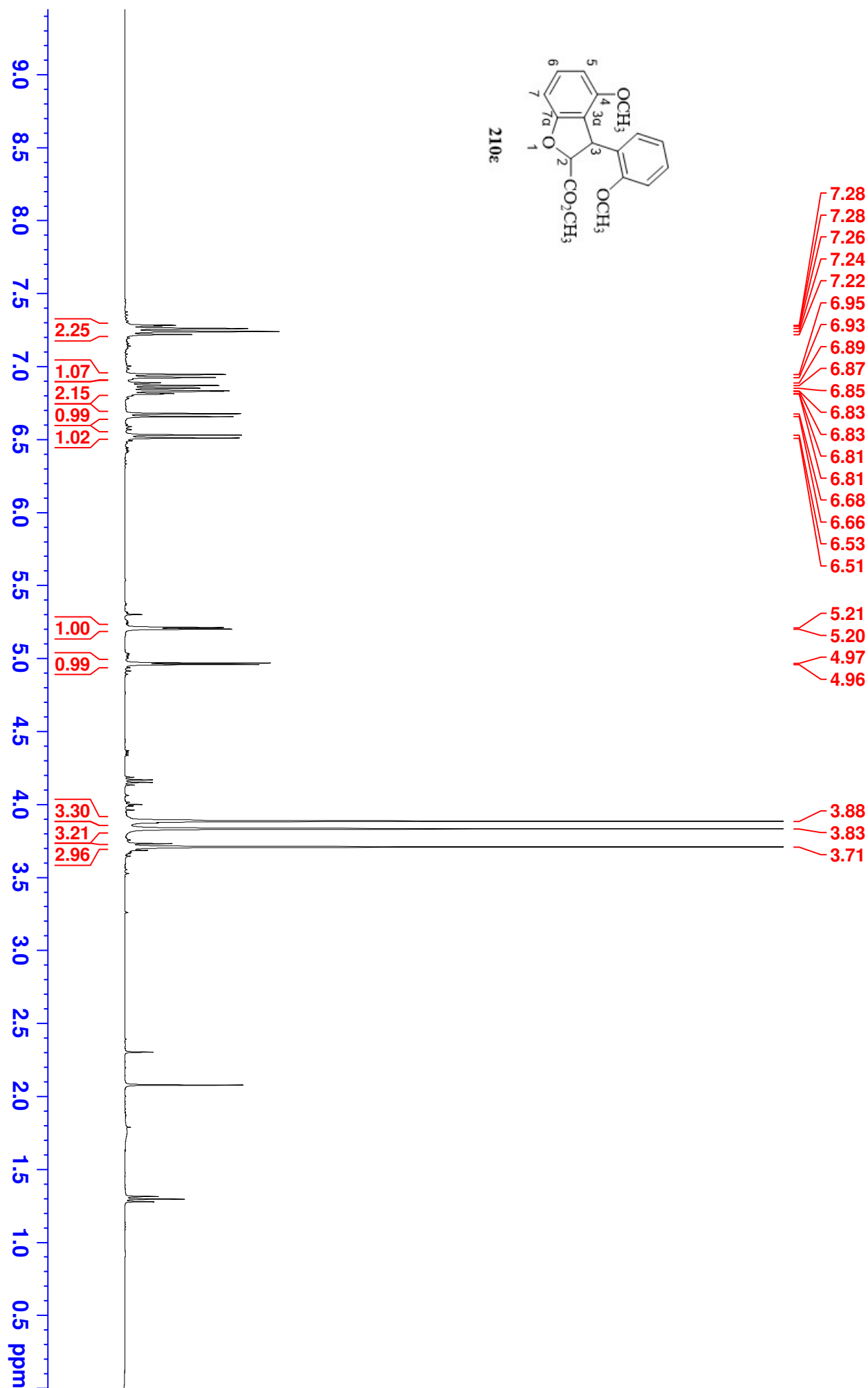


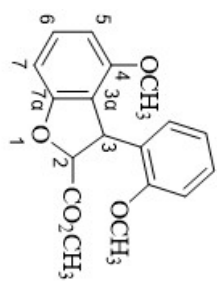






210c





210c

