



ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ
ΣΧΟΛΗ ΘΕΤΙΚΩΝ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ
ΤΜΗΜΑ ΧΗΜΕΙΑΣ

Σύνθεση βενζο[b]διωδροφουρανίων από οξειδωτικές
κυκλοπροσθήκες 1,3-κυκλοεξανοδίων ή προσθήκες *in situ*
υλιδίων της πυριδίνης

ΧΡΙΣΤΟΔΟΥΛΟΣ ΦΑΣΟΥΛΗΣ

ΧΗΜΙΚΟΣ

ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ

ΙΩΑΝΝΙΝΑ 2024

Δρ. Αλέξανδρος Χατζηαράπογλου
Τηλ: 26510-08380
ΦΑΧ: 26510-07099
E-mail: alexander@ua.gr

Τμήμα Οργανικής Χημείας και Βιοχημείας
Τμήμα Χημείας
Πανεπιστήμιο Ιωαννίνων
45110 Ιωάννινα

Ιωάννινα 16 Οκτώβρη 2024

ΠΡΑΚΤΙΚΟ ΕΞΕΤΑΣΗΣ

Η τριμελής εξεταστική επιτροπή που ορίστηκε (Γ.Σ.Ε.Σ. Τμήματος Χημείας 1126/06-09-2024) για την κρίση της Διατριβής Μεταπτυχιακής Ειδίκευσης στη Συνθετική Χημεία, Βιοχημεία-Βιοδραστικές Ενώσεις του Φασούλη Χριστόδουλου, Χημικού, συλήθηκε σε συνεδρίαση στο Τμήμα Χημείας του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων την Τετάρτη 16 Οκτώβρη 2024, όπου παρακαλούθηκε την υποστήριξη της εργασίας με τίτλο *Σύνθεση βενζο[β]διυδροφουρανίων από οξειδωτικές κυκλοπροσθήκες 1,3-κυκλοεξανодиονών ή προσθήκες in situ 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



Αλέξανδρος Χατζηαράπογλου
Καθηγητής



Μιχάλης Σίσκος
Καθηγητής



Δημήτρης Αλιφέρτης
Επίκουρος Καθηγητής

*Η παρούσα μεταπτυχιακή διατριβή
αφιερώνεται
στην οικογένεια μου*

ΠΡΟΛΟΓΟΣ

Κύριος σκοπός της παρούσας μεταπτυχιακής διατριβής είναι η μελέτη της σύνθεσης των βενζο[b]φουρανίων από οξειδωτικές κυκλοπροσθήκες 1,3-κυκλοεξανοδιονών από $\text{Mn}(\text{OAc})_3$ ή προσθήκες in situ υλιδίων 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 2022 – Σεπτέμβριος 2024.

Θα ήθελα να ευχαριστήσω θερμά τον επιβλέποντα καθηγητή μου, Κύριο Χατζηαράπογλου Λάζαρο για την πολύτιμη βοήθεια και καθοδήγηση που μου πρόσφερε όλο αυτό το διάστημα καθώς και για την άριστη συνεργασία που υπήρξε.

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

Θα ήθελα να ευχαριστήσω επίσης όλους τους προπτυχιακούς, μεταπτυχιακούς και διδακτορικούς φοιτητές του εργαστηρίου για το ευχάριστο κλίμα συνεργασίας αλλά και για τη βοήθεια τους. Ευχαριστώ επίσης όλους τους φίλους μου συμφοιτητές και μη, για τις συμβουλές αλλά και την υπομονή τους όλο αυτό το διάστημα.

Τέλος, η παρούσα εργασία είναι αφιερωμένη στην οικογένειά μου για την αδιάλειπτη βοήθειά τους όλα αυτά τα χρόνια στην προσπάθεια μου να επιτύχω τους στόχους μου.

Περιεχόμενα

1.Εισαγωγή	1
1.1 Θεωρία οξειδοαναγωγής.....	1
1.2 Οξειδωτικές κυκλοποιήσεις μέσω ελεύθερων ριζών.....	2
1.3 Οξικό μαγγάνιο (III) [Mn(OAc) ₃]	6
1.3.1 Μηχανισμός κυκλοποίησης με οξικό μαγγάνιο (III)	8
1.4 Ενδομοριακές κυκλοποιήσεις ακόρεστων συστημάτων	11
1.4.1 Αντιδράσεις δικετονών.....	12
1.5 2,3-Διυδροβενζοφουράνια	13
1.5.1 Φυσικά προϊόντα που περιέχουν 2,3-διυδροβενζοφουρανικό δακτύλιο.....	13
1.5.2 Τρόποι σύνθεσης 2,3-βενζοδιυδροφουρανίων	15
1.5.2.1 Μέθοδος σύνθεσης 2,3-διυδροβενζοφουρανίων με χρήση <i>όρθο</i> -κινονομεθιδίων.....	17
1.5.2.2 Μέθοδος σύνθεσης 2,3-διυδροβενζοφουρανίων με χρήση <i>πάρα</i> -κινονομεθιδίων και <i>πάρα</i> -κινονών	18
1.5.2.3 Μέθοδος σύνθεσης 2,3-διυδροβενζοφουρανίων από φαινόλες και κινόνες που περιέχουν άζωτο	20
1.5.2.4 Μέθοδος σύνθεσης 2,3-διυδροβενζοφουρανίων από <i>ορθο</i> -υδροξυ-καρβονυλικά παράγωγα.....	21
1.5.2.5 Μέθοδος σύνθεσης 2,3-διυδροβενζοφουρανίων με ενδομοριακή αντίδραση σχηματισμού του δεσμού O-C ₂	22
1.5.2.6 Μέθοδος σύνθεσης 2,3-διυδροβενζοφουρανίων με ενδομοριακή αντίδραση σχηματισμού του δεσμού O-C ₂	23
1.5.2.7 Μέθοδος σύνθεσης 2,3-διυδροβενζοφουρανίων με ενδομοριακή αντίδραση σχηματισμού του δεσμού C ₂ -C ₃	24
1.5.2.8 Μέθοδος σύνθεσης 2,3-διυδροβενζοφουρανίων με ενδομοριακή αντίδραση σχηματισμού του δεσμού C ₃ -αρύλιο.....	25
1.5.2.9 Μέθοδος σύνθεσης 2,3-διυδροβενζοφουρανίων με ενδομοριακή αντίδραση σχηματισμού του δεσμού O-αρύλιο.	27
1.5.2.10 Μέθοδος σύνθεσης 2,3-διυδροβενζοφουρανίων από βενζοφουράνια	28
1.5.2.11 Μέθοδος σύνθεσης 2,3-διυδροβενζοφουρανίων μέσω σχηματισμού του βενζολικού δακτυλίου.....	29
1.6 Υλίδια πυριδίνης.....	30
1.6.1 Εφαρμογές των υλιδίων πυριδίνης στον σχηματισμό ετεροκυκλικών ενώσεων	33

1.6.2 Εφαρμογές των υλιδίων πυριδίνης στον σχηματισμό ετεροκυκλικών ενώσεων	34
2. Συζήτηση – αποτελέσματα.....	38
2.1 Οξειδωτικές κυκλοποιήσεις β-δικαρβονυλικών ενώσεων χρησιμοποιώντας $Mn(OAc)_3 \cdot 2H_2O$	40
2.1.1 Σύνθεση κινναμωμικών μεθυλεστέρων	41
2.1.2 Σύνθεση χαλκονών	43
2.1.3 Αντιδράσεις 1,3 κυκλοεξανοδιόνης με υποκατεστημένους κινναμωμικούς μεθυλεστέρες.....	46
2.1.4 Αντιδράσεις 1,3 κυκλοεξανοδιόνης με υποκατεστημένες χαλκόνες.....	49
2.2 Σύνθεση <i>trans</i> -2,3-διυδροφουρανίων διαμέσου υλιδίου της πυριδίνης	52
2.2.1 Σύνθεση βρωμιδίων	52
2.2.2 Αντιδράσεις βρωμοξικού μεθυλεστέρα με 1,3- κυκλοεξανοδιόνη και υποκατεστημένες βενζαλδεΐδες.....	53
2.2.3 Αντιδράσεις φαινακυλοβρωμιδίου και π-μεθοξυ-φαινακυλοβρωμιδίου με 1,3-κυκλοεξανοδιόνη και υποκατεστημένες βενζαλδεΐδες	56
2.2.4 Αντιδράσεις π-νίτρο-βενζυλοβρωμιδίου με 1,3- κυκλοεξανοδιόνη και υποκατεστημένες βενζαλδεΐδες.....	59
2.3 Αντιδράσεις διυδροφουρανικών παραγώγων	60
2.3.1 Αντιδράσεις με $CuCl_2$	60
2.3.2 Αντιδράσεις με $CuBr_2$	65
3. Πειραματικό μέρος.....	73
3.1 Συσκευές – όργανα.....	73
3.2 Παρασκευή πρώτων υλών	74
3.2.1 Παρασκευή κινναμωμικών μεθυλεστέρων	74
3.2.2 Παρασκευή κινναμωμικών χαλκονών	75
3.2.3 Παρασκευή φαινακυλοβρωμιδίου	76
3.3 Σύνθεση διυδροφουρανίων	77
3.3.1 Αντιδράσεις 1,3-κυκλοεξανοδιονών με υποκατεστημένους κινναμωμικούς μεθυλεστέρες.....	77
3.3.2 Αντιδράσεις 1,3-κυκλοεξανοδιονών με υποκατεστημένες χαλκόνες	80
3.3.3 Αντιδράσεις βρωμοξικού μεθυλεστέρα με 1,3- κυκλοεξανοδιόνη και υποκατεστημένες βενζαλδεΐδες.....	83
4.3.4 Αντιδράσεις φαινακυλοβρωμιδίου και π-μεθοξυ-φαινακυλοβρωμιδίου με 1,3-κυκλοεξανοδιόνη και υποκατεστημένες βενζαλδεΐδες	87
4.3.5 Αντιδράσεις π-νιτροβενζυλοβρωμιδίου με 1,3- κυκλοεξανοδιόνη και υποκατεστημένες βενζαλδεΐδες.....	90
4.4 Αρωματοποιήσεις διυδροφουρανίων.....	92

4.4.1 Αρωματοποιήσεις διυδροφουρανίων με CuCl_2	92
4.4.2 Αρωματοποιήσεις διυδροφουρανίων με CuBr_2	99
4. Περίληψη	106
5. Βιβλιογραφία	110

1.Εισαγωγή

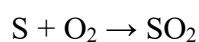
1.1 Θεωρία οξειδοαναγωγής

Η μετατροπή της ύλης από ένα είδος σε ένα άλλο γίνεται μέσω των διαφόρων τύπων αντιδράσεων. Οι αντιδράσεις αυτές μπορούν να ενεργοποιούνται με διαφορετικούς τρόπους, ωστόσο πολλές από αυτές βασίζονται στην μεταφορά ηλεκτρονίων. Μια σημαντική κατηγορία τέτοιων αντιδράσεων είναι οι αντιδράσεις οξειδοαναγωγής. Ένας αριθμός φαινομένων, τόσο φυσικών όσο και βιολογικών, αφορούν αντιδράσεις οξειδοαναγωγής. Οι αντιδράσεις αυτές μεταξύ άλλων βρίσκουν εκτεταμένη χρήση και στη φαρμακευτική, αλλά και σε βιολογικούς, βιομηχανικούς, μεταλλουργικούς και γεωργικούς τομείς.

Οι αντιδράσεις οξειδοαναγωγής είναι χημικές αντιδράσεις που περιλαμβάνουν τη μεταφορά ηλεκτρονίων μεταξύ δύο μορίων. Τα δύο εμπλεκόμενα μόρια μπορεί να είναι οργανικά ή ανόργανα, και μπορεί να υπάρχουν σε οποιοδήποτε φυσική κατάσταση (αέριο, υγρό ή στερεό). Στις ιοντικές αντιδράσεις και στις αντιδράσεις ελεύθερων ριζών, η οξείδωση και η αναγωγή ορίζονται ως διεργασίες με τις οποίες ένα στοιχείο υφίσταται καθαρή απώλεια ή κέρδος ηλεκτρονίων, αντίστοιχα. Σε μια πλήρη οξειδοαναγωγική αντίδραση, το ένα είδος ξεκινά την αντίδραση στην ανηγμένη μορφή του και αυτό το είδος οξειδώνεται (χάνει ένα ή περισσότερα ηλεκτρόνια) κατά τη διάρκεια της αντίδρασης. Αντίθετα, το άλλο είδος εισέρχεται στην αντίδραση στην οξειδωμένη μορφή του και ανάγεται (δέχεται ένα ή περισσότερα ηλεκτρόνια). Αυτή η μεταφορά ηλεκτρονίων γίνεται από το υψηλότερο ενεργειακά κατειλημμένο μοριακό τροχιακό (HOMO) των αναγωγικών ειδών προς το χαμηλότερο μη κατειλημμένο μοριακό (LUMO) των οξειδωτικών ειδών, δημιουργώντας, σε πολλές περιπτώσεις, παραμαγνητικά ενδιάμεσα, όπως κατιονικές ρίζες, ανιονικές ρίζες και ελεύθερες ρίζες, οι οποίες έχουν υψηλότερο επίπεδο ενέργειας από τα πρόδρομα μόρια, παρουσιάζοντας έτσι υψηλότερη δραστηριότητα.¹

Ο πιο γενικευμένος ορισμός της οξείδωσης είναι η αύξηση του αριθμού οξείδωσης ενώ για την αναγωγή η μείωση του ορισμού οξείδωσης.

Για παράδειγμα στην εξής αντίδραση:

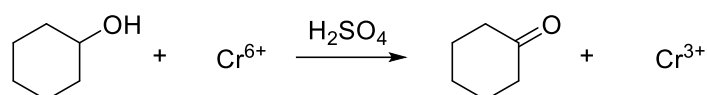


Το θείο έχει αριθμό οξείδωσης 0 και παρατηρούμε ότι αυξάνεται στην τιμή +4 (οξειδώνεται) ενώ το οξυγόνο έχει αριθμό οξείδωσης 0 και μειώνεται σε -2 (ανάγεται). Αυτό συμβαίνει γιατί από το θείο αποβάλλονται 4 ηλεκτρόνια τα οποία και προσλαμβάνονται από το κάθε άτομο οξυγόνου.

Αναφορικά με τα οργανικά μόρια, η οξείδωση είναι μια διαδικασία κατά την οποία ένα άτομο άνθρακα αποκτά δεσμούς με περισσότερο ηλεκτραρνητικά στοιχεία, συνήθως το οξυγόνο. Η αναγωγή είναι μια διαδικασία κατά την οποία ένα άτομο άνθρακα αποκτά δεσμούς με λιγότερο ηλεκτραρνητικά στοιχεία, συνηθέστερα με υδρογόνο.

Για παράδειγμα στην παρακάτω αντίδραση:

Σχήμα 1: Αντίδραση οξείδωσης κυκλοεξανόλης



Παρατηρούμε ότι ο άνθρακας που είναι υποκατεστημένος από την υδροξυλομάδα δημιουργεί έναν επιπλέον δεσμό άνθρακα-οξυγόνου με ταυτόχρονη αποδέσμευση ενός υδρογόνου.²

1.2 Οξειδωτικές κυκλοποιήσεις μέσω ελεύθερων ριζών

Εδώ και πολλά χρόνια είναι γνωστό ότι οι ελεύθερες ρίζες αποτελούν ενδιάμεσα προϊόντα σε μεγάλο αριθμό χημικών αντιδράσεων κυρίως παραγωγή πολυμερών βιομηχανικής σημασίας. Όσο αφορά τη σύνθεση χημικών μορίων μικρότερου μοριακού βάρους πλέον χρησιμοποιούνται ευρύτατα, παρόλο που σε αρχικά στάδια μελέτης τους είχε παρατηρηθεί περιορισμένη εκλεκτικότητα.

Η πλειονότητα των αντιδράσεων ελεύθερων ριζών είναι αλυσιδωτές διεργασίες και περιλαμβάνουν τρία κύρια στάδια: (1) σχηματισμός της ρίζας, (2) διάδοση της

αλυσίδας (μεταφορά ηλεκτρονίων) και (3) τερματισμός. Η επιτυχία των ριζικών αντιδράσεων εξαρτάται κυρίως από την ελεγχόμενη παραγωγή της ίδιας της ρίζας.³

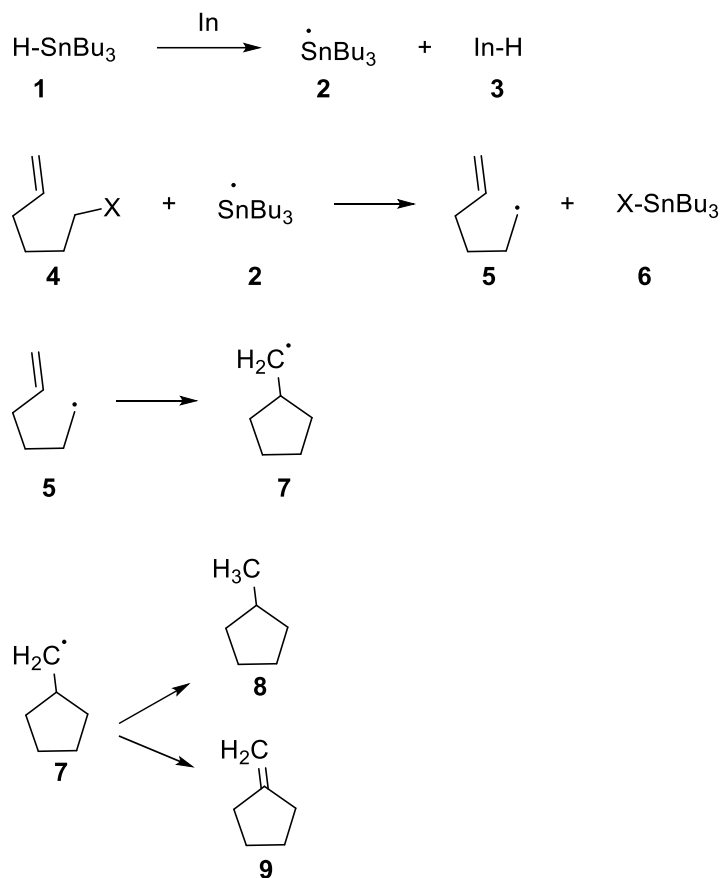
Υπάρχουν πολλές μέθοδοι για την πραγματοποίηση αλυσιδωτών αντιδράσεων μέσω ριζών, με τη μέθοδο υδριδίου του κασσιτέρου, και τη μέθοδο του θειοϋδροξαμικού εστέρα (μέθοδος Barton) να έχουν μελετηθεί εκτενέστερα.

Όσο αφορά την πρώτη μέθοδο η αναγωγή οργανικών λειτουργικών ομάδων με υδρίδια οργανοκασσιτέρου αποτελεί την πιο συχνά χρησιμοποιούμενη μέθοδο για τη συνθετική εφαρμογή του σχηματισμού δεσμών άνθρακα.

Ο φορέας ρίζας, SnBu_3 **2**, παράγεται σε ένα στάδιο έναρξης από το υδρίδιο κασσιτέρου **1** με έναν εκκινητή **In**. Το αζοδισοβουτυρονιτρίλιο (AIBN) είναι ένας ευρέως χρησιμοποιούμενος χημικός εκκινητής. Η ακολουθία διάδοσης αρχίζει με την αφαίρεση ατόμου ή ομάδας από το αλκένιο **4** για την παραγωγή της ρίζας εξενυλίου. Αν το άτομο X που φαίνεται στο **Σχήμα 1** είναι υδρογόνο τότε πρόκειται για οξειδωτική αντίδραση παραγωγής της ρίζας ενώ σε περίπτωση που το άτομο X αποτελεί κάποιο αλογόνο η παραγωγή της ρίζας γίνεται με αναγωγικό τρόπο. Σε μια αντίδραση δεύτερης τάξης, η ρίζα **5** μπορεί να προσβάλλει τον διπλό δεσμό και να δημιουργηθεί η κυκλοπεντυλομεθυλο-ρίζα **7**. Για να τερματιστεί η αντίδραση χρειάζεται είτε μια ακόμη αντίδραση αναγωγής του **7** που δίνει το μεθυλοκυκλοπεντάνιο **8** (αναγωγικός τερματισμός), είτε μια αντίδραση οξείδωσης που δίνει το μεθυλενοκυκλοπεντάνιο **9**.

Οι παράγοντες που επηρεάζουν τον ρυθμό κυκλοποίησης των υποκατεστημένων ριζών εξενυλίου έχουν μελετηθεί εκτενώς. Με λίγες σημαντικές εξαιρέσεις, οι 5-*exo* κυκλοποιήσεις προτιμώνται γενικά έναντι των 6-*endo*, βάσει των κανόνων Baldwin.⁴ Υποκαταστάτες που έλκουν ηλεκτρόνια (E) και μειώνουν ενεργειακά το LUMO του αποδέκτη αλκενίου επιταχύνουν δραματικά την κυκλοποίηση πυρηνόφιλων αλκυλικών ριζών.

Σχήμα 2: Αντίδραση κυκλοποίησης μέσω ελευθέρων ριζών του υποστρώματος **4** προς μεθυλοκυκλοπεντάνιο **8**.



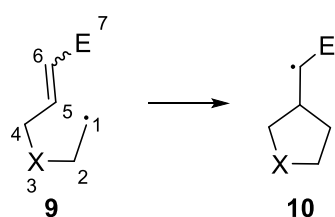
Υποκαταστάτες που έλκουν ηλεκτρόνια (E) και μειώνουν ενεργειακά το LUMO του αποδέκτη αλκενίου επιταχύνουν δραματικά την κυκλοποίηση πυρηνόφιλων αλκυλικών ριζών.

Τα άτομα αζώτου και οξυγόνου στη θέση 3 επιταχύνουν επίσης σημαντικά το κλείσιμο. Η τοποθέτηση σχεδόν οποιουδήποτε υποκαταστάτη στα άτομα 2-4 έχει μέτρια ευεργετική επίδραση. Οι άλκυλο υποκαταστάτες στον άνθρακα που φέρει τη ρίζα έχουν μικρή επίδραση υπό την προϋπόθεση ότι ο C-5 δεν είναι διυποκατεστημένος.

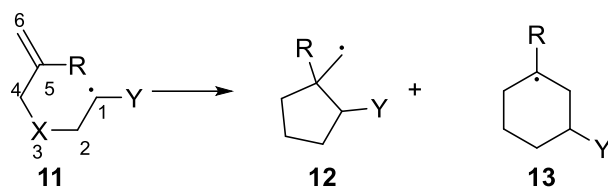
Τα υποστρώματα που κλείνουν με ρυθμούς σημαντικά μικρότερους από εκείνους της μητρικής ρίζας 5-εξενυλίου μπορεί να παρουσιάσουν πειραματικά προβλήματα, λόγω της ανταγωνιστικής αφαίρεσης ατόμων υδρογόνου από το υδρίδιο του κασσίτερου. Η παρουσία μιας ομάδας R στη θέση 5 μειώνει σημαντικά τον ρυθμό της 5-*exo* κυκλοποίησης και η 6-*endo* κυκλοποίηση μπορεί να γίνει ανταγωνιστική. Τέλος, η

τοποθέτηση ποικίλων ομάδων σταθεροποίησης ριζών Y (C=O, C=C, ετεροάτομο) στο άτομο 1 μπορεί να επιβραδύνει την κυκλοποίηση.^{5,6}

Σχήμα 3: Ενδιάμεση αντίδραση κυκλοποίησης μέσω ελευθέρων ριζών του υποστρώματος **9** που έχει δέκτη ηλεκτρονίων (E) στη θέση 7 και ετεροάτομο στην θέση 3.

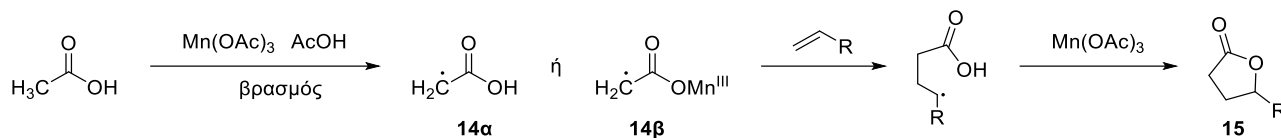


Σχήμα 4: Ενδιάμεση αντίδραση κυκλοποίησης μέσω ελευθέρων ριζών του υποστρώματος **11** που έχει αλκύλιο (R) στη θέση 5 και υποκαταστάτη Y στην θέση 1.



Γενικά ο οξειδωτικός τερματισμός των αντιδράσεων κυκλοποίησης μέσω ριζών εμφανίζει σημαντικά πλεονεκτήματα έναντι του αναγωγικού δεδομένου ότι παράγονται περισσότερο λειτουργικά προϊόντα. Ένα παράδειγμα αποτελεί το οξικό μαγγάνιο (III) το οποίο όταν βράζεται σε οξικό οξύ έχει ως αποτέλεσμα να παράγεται μια καρβοξυμεθυλική ρίζα **14α/14β**, η οποία προστίθεται σε αλκένια για να δώσει μια ρίζα που οξειδώνεται από ένα δεύτερο ισοδύναμο οξικού μαγγανίου (III) οδηγώντας σε μια γ-λακτόνη **15** όπως φαίνεται στο **Σχήμα 5**.

Σχήμα 5: Αντίδραση σχηματισμού γ-λακτόνης **15** μέσω οξειδωτικής κυκλοπροσθήκης οξικού οξέος με αλκένια παρουσία οξικού μαγγανίου (III).



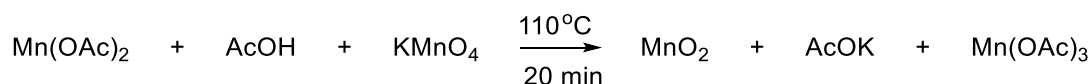
1.3 Οξικό μαγγάνιο (III) [Mn(OAc)₃]

Τις προηγούμενες τέσσερις δεκαετίες σημειώθηκε σημαντική ανάπτυξη στον τομέα των αντιδράσεων που πραγματοποιούνται από ελεύθερες ρίζες, καθώς καθίστανται βασικό εργαλείο στην οργανική χημεία, τη χημεία πολυμερών και σύνθετων φυσικών προϊόντων. Αυτή η πρόοδος έχει σαφώς αλλάξει την παραδοσιακή ιδέα ότι οι αντιδράσεις ελεύθερων ριζών είναι "εξαιρετικά ανεξέλεγκτες", επιτρέποντας έτσι στους χημικούς να αντιμετωπίζουν τις ελεύθερες ρίζες με πιο ακριβή και ελεγχόμενο τρόπο. Οι αντιδράσεις ριζών με τη μεσολάβηση οξικού μαγγανίου(III) έχουν επιτύχει διάκριση σε αυτόν τον τομέα, καθώς έχει αναπτυχθεί ένα ευρύ φάσμα πρωτοκόλλων που περιλαμβάνουν οξικό μαγγάνιο(III) σε ήπιες και αποτελεσματικές συνθήκες αντίδρασης για τη σύνθεση βιολογικά ενεργών και σημαντικών οργανικών μορίων μέσω αντιδράσεων οξείδωσης, προσθήκης και κυκλοποίησης, οι οποίες είναι γενικά δύσκολο να επιτευχθούν με τις καθιερωμένες συνθετικές διαδικασίες. Συγκεκριμένα μπορούν να λάβουν χώρα αντιδράσεις σχηματισμού δεσμών άνθρακα-άνθρακα και άνθρακα-οξυγόνου που προωθούνται από ελεύθερες ρίζες, όπως αντιδράσεις σύνθεσης φουρανίων, διυδροφουρανίων, πυρρολών, λακτονών, αλλά και πολλών άλλων παραγώγων. Τα τελευταία χρόνια επινοήθηκαν επίσης πολυάριθμες αντιδράσεις σχηματισμού δεσμών άνθρακα-φωσφόρου με τη χρήση οξικού μαγγανίου(III), στις οποίες εμπλέκονται ρίζες φωσφονυλίου. Συμπερασματικά το οξικό μαγγάνιο(III) αποτελεί βασικό αντιδραστήριο για την ανάπτυξη της χημείας φυσικών προϊόντων καθώς με αυτό μπορεί να επιτευχθεί η σύνθεση πολύπλοκων μορίων, όπως ο σχηματισμός κινολινονών, η λακτονοποίηση φουλερενίου [C60],

μηλονυλοκυκλοπεντανίων και γλυκολών και ο σχηματισμός διυδροφουρανικών παραγώγων.⁷

Στο εμπόριο το $\text{Mn}(\text{OAc})_3$ είναι διαθέσιμο σε δύο διακριτές μορφές: το ενυδατωμένο $\text{Mn}(\text{OAc})_3 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (καφέ σκόνη) και το άνυδρο $\text{Mn}(\text{OAc})_3$ (σκύρο καφέ χρώμα). Μπορεί να παρασκευαστεί στο εργαστήριο χρησιμοποιώντας το εύκολα προσβάσιμο άλας $\text{Mn}(\text{OAc})_2$. Η χημεία του $\text{Mn}(\text{OAc})_3$ ξεκίνησε από τα τέλη του δέκατου ένατου αιώνα, όταν ο Odin T. Christensen ανέφερε για πρώτη φορά τη σύνθεσή του με βάση την ηλεκτροχημική (ανοδική) οξείδωση του οξικού μαγγανίου(II) τετραϋδρικού άλατος με υπερμαγγανικό κάλιο (KMnO_4) και χλώριο.⁸ Στη συνέχεια, το 1922, ο Weinland πρότεινε ότι το δομικός τύπος του $\text{Mn}(\text{OAc})_3 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ στην πραγματικότητα αποτελείται από $[\text{Mn}_3(\text{OAc})_6(\text{H}_2\text{O})_2](\text{OAc})_3 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$.⁹ Κρυσταλλική δομή του άνυδρου $\text{Mn}(\text{OAc})_3$ προτάθηκε από τους Hessel και Romers το 1969, επιβεβαιώνοντας την παρουσία οξοκεντρικού τριπύρηνου συμπλόκου με τρία άτομα μαγγανίου, γεφυρωμένα με οξικές μονάδες μεταξύ των διαδοχικών μεταλλικών μονάδων.¹⁰ Το $\text{Mn}(\text{OAc})_3 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ μπορεί να συντεθεί στο εργαστήριο με την προσθήκη KMnO_4 σε προθερμασμένο μείγμα $\text{Mn}(\text{OAc})_2$ και οξικού οξέος.¹¹

Σχήμα 6: Αντίδραση σχηματισμού $\text{Mn}(\text{OAc})_3$ από $\text{Mn}(\text{OAc})_2$ παρουσία KMnO_4 .



Ηλεκτροχημικά παραγόμενο $\text{Mn}(\text{OAc})_3$ από $\text{Mn}(\text{OAc})_2$ σε οξικό οξύ που περιέχει ηλεκτρολύτη, έχει επίσης αναφερθεί.¹²

1.3.1 Μηχανισμός κυκλοποίησης με οξικό μαγγάνιο (III)

Οι αντιδράσεις ριζών που προωθούνται από μέταλλα έχουν βρει ευρεία χρήση σε οργανική σύνθεση, στην κατηγορία στην οποία ανήκουν και οι αντιδράσεις με τη μεσολάβηση οξικού μαγγανίου(III). Το δίδυρο οξικό μαγγάνιο(III) ($\text{Mn}(\text{OAc})_3 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$) με τη μεσολάβηση αντιδράσεων ελεύθερων ριζών έχει αναδειχθεί ως σημαντική συνθετική μέθοδος τόσο για τον σχηματισμό όσο και για τη διάσπαση δεσμών.

Υπάρχουν δύο γενικές κατηγορίες οξειδώσεων του οξικού μαγγανίου(III), όπως περιγράφονται από τον de Klein¹³, οι άμεσες και έμμεσες όπως φαίνονται και στο **Σχήμα 7**. Στις άμεσες οξειδώσεις, γίνεται οξείδωση ενός ηλεκτρονίου της εξωτερικής ή εσωτερικής σφαίρας του υποστρώματος και στη συνέχεια η ενδιάμεση ρίζα που σχηματίζεται μπορεί να υποστεί πολλούς διαφορετικούς μετασχηματισμούς, όπως διμερισμό, απώλεια υδρογόνου ή οξείδωση ανάλογα με τις συνθήκες αντίδρασης.

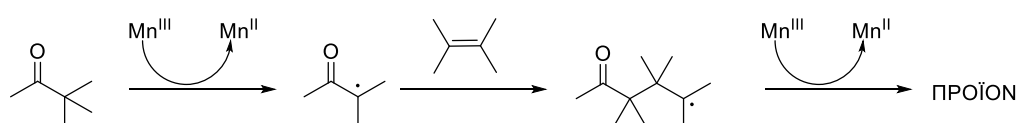
Η έμμεση οξείδωση περιλαμβάνει τον σχηματισμό μιας σταθεροποιημένης ρίζας σε θέση όπου μπορεί να παρατηρηθεί ενολοποίηση με αποτέλεσμα να μπορεί να υποστεί αντιδράσεις προσθήκης και υποκατάστασης σε αρωματικά συστήματα ή ολεφίνες. Η επακόλουθη ρίζα που σχηματίζεται μετά την προσθήκη σε ένα αλκένιο, μπορεί να υποστεί μία περαιτέρω οξείδωση από ένα άλλο ισοδύναμο οξικού μαγγανίου (III) σχηματίζοντας ένα σταθεροποιημένο κατιόν το οποίο οδηγεί στο προϊόν.

Σχήμα 7: Άμεση και έμμεση αντίδραση οξείδωσης παρουσία Mn(III) .

ΑΜΕΣΗ ΟΞΕΙΔΩΣΗ:



ΕΜΜΕΣΗ ΟΞΕΙΔΩΣΗ:

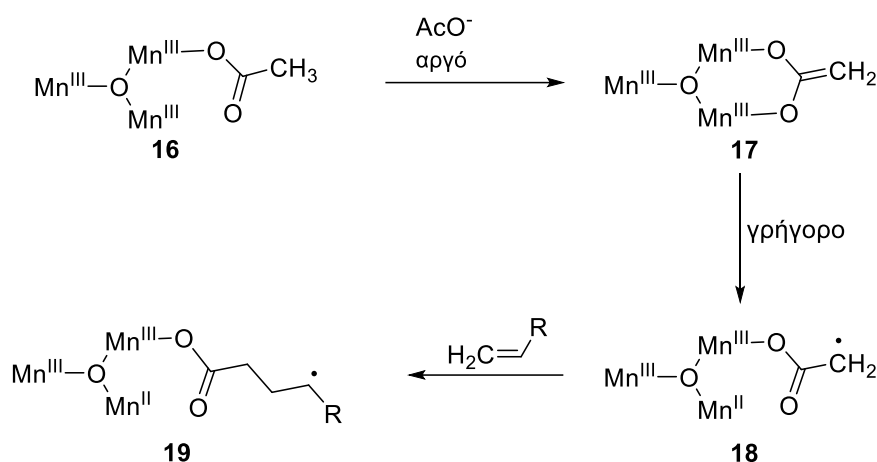


Τα περισσότερα παραδείγματα αναφέρονται στην αρωματική υποκατάσταση και την οξειδωτική προσθήκη ενολοποιήσιμων ενώσεων σε ακόρεστα συστήματα. Η τύχη της πρωτογενούς ρίζας προσθήκης εξαρτάται έντονα από τις συνθήκες της αντίδρασης και από τη φύση του υποστρώματος. Τα υποστρώματα που είναι λιγότερο δραστικά στα κοινά οξειδωτικά είναι περισσότερο ενδιαφέροντα, δεδομένου ότι εδώ οι μοναδικές ιδιότητες του οξικού μαγγανίου (III) ως ελεύθερης ρίζας μπορούν να αξιοποιηθούν πληρέστερα. Το οξικό μαγγάνιο(III) ως οξειδωτικό ενός ηλεκτρονίου έχει πολλές ομοιότητες σε σχέση με μια δεδομένη κατηγορία υποστρώματος με άλλα οξειδωτικά ενός ηλεκτρονίου, όπως το Co(III), το Ce(IV) και ορισμένα οξειδωτικά δύο ηλεκτρονίων, όπως Tl(III) και Pb(IV). Συχνά παρατηρείται ότι λόγω της χαμηλότερης αντιδραστικότητάς του, μπορούν να επιτευχθούν υψηλότερες εκλεκτικότητες με μαγγάνιο (III) σε σύγκριση με άλλα οξειδωτικά μέσα.¹³

Αναλυτικότερα ο μηχανισμός οξείδωσης μονοκαρβονυλικών υποστρωμάτων με $\text{Mn}(\text{OAc})_3 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ έχει μελετηθεί εκτενώς με τους Fristad και Peterson να αποδεικνύουν ότι το καθοριστικό βήμα στην οξείδωση του οξικού οξέος από το $\text{Mn}(\text{OAc})_3 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$, είναι η απώλεια ενός πρωτονίου από ένα συμπλοκοποιημένο οξικό άλας όπως το **16** για να προκύψει το **17**.

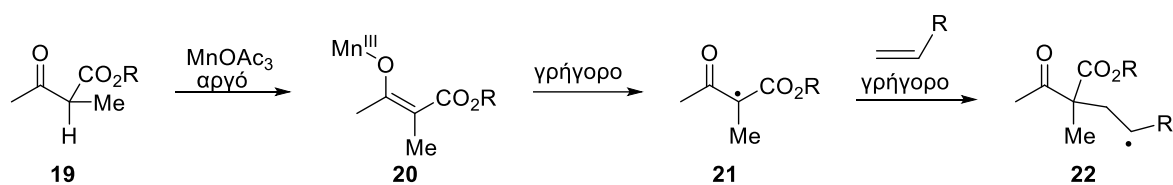
Η ταχεία μεταφορά ηλεκτρονίων στο οξοκεντρικό μεταλλικό σύστημα δίνει τη ρίζα **18**, η οποία προστίθεται στο αλκένιο για να δώσει το **19**. Ο ρυθμός της αντίδρασης είναι ανεξάρτητος από τη συγκέντρωση του αλκενίου, δεδομένου ότι το αλκένιο δεν εμπλέκεται στο βήμα που καθορίζει την ταχύτητα.¹⁴

Σχήμα 8: Αντίδραση οξείδωσης οξικού οξέος παρουσία $Mn(OAc)_3 \cdot 2H_2O$.



Παρόμοιος είναι και ο μηχανισμός στην περίπτωση που το αρχικό υπόστρωμα ανήκει στην κατηγορία των α-άλκυλο-β-κέτο εστέρων.

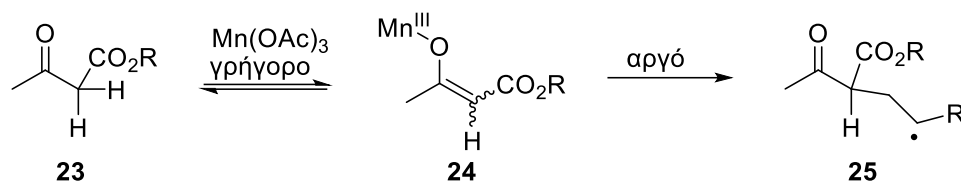
Σχήμα 9: Μηχανισμός αντίδρασης του α-άλκυλο-β-κέτο εστέρα **19** παρουσία $Mn(OAc)_3 \cdot 2H_2O$.



Η αντίδραση ενολοποίησης για την παραγωγή του **20** είναι το αργό στάδιο ενώ η μεταφορά ηλεκτρονίων με απώλεια του $Mn(II)$ για την παραγωγή του **21** είναι ταχεία. Ο ρυθμός της αντίδρασης είναι επομένως ανεξάρτητος από τη συγκέντρωση αλκενίου ή τη φύση του δεσμού στις κυκλοποιήσεις.

Από την άλλη πλευρά, έχει διαπιστωθεί ότι η ενολοποίηση των μη υποκατεστημένων α-κετοεστέρων όπως η ένωση **23** είναι γρήγορη και αντιστρεπτή, και η μεταφορά ηλεκτρονίων για να δώσει τη ρίζα **25** είναι πολύ αργή.

Σχήμα 10: Μηχανισμός αντίδρασης του μη υποκατεστημένου **23** παρουσία $Mn(OAc)_3 \cdot 2H_2O$



Το βήμα που καθορίζει το ρυθμό εξαρτάται από συγκέντρωση αλκενίου και είναι πιθανώς η αντίδραση του ενολικού άλατος **24** του Mn(III) με το αλκένιο για να δώσει τη ρίζα **25** με απώλεια Mn(II). Ρίζες κετοεστέρων ανάλογες με την **21** δεν φαίνεται να είναι ενδιάμεσα προϊόντα σε αυτές τις αντιδράσεις. Εάν η προσθήκη του αλκενίου στο Mn(III) είναι το καθοριστικό βήμα για την ταχύτητα, το μήκος του δεσμού θα πρέπει να επηρεάζει, και επηρεάζει, τον ρυθμό της οξειδωτικής κυκλοποίησης ακόρεστων α-κετοεστέρων.

Αυτό συμβαίνει γιατί μια μεθυλική ομάδα θα πρέπει να επιβραδύνει το σχηματισμό του ενολικού Mn(III) **20**, καθώς είναι δότης ηλεκτρονίων και μειώνει την οξύτητα του R-πρωτονίου. Από την άλλη πλευρά, η μεθυλομάδα θα πρέπει να διευκολύνει την οξείδωση του **20** στην ένωση **21**, αφού θα σταθεροποιεί τη ρίζα.¹⁵

1.4 Ενδομοριακές κυκλοποιήσεις ακόρεστων συστημάτων

Οι αντιδράσεις ενδομοριακής κυκλοποίησης μέσω ριζών είναι ένας τύπος οργανικών αντιδράσεων κατά τη διάρκεια των οποίων σχηματίζεται κάποιο ενδιάμεσο προϊόν με τη μορφή ρίζας το οποίο στη συνέχεια οδηγεί σε κυκλοποίηση εντός του ίδιου μορίου. Αυτές οι αντιδράσεις είναι σημαντικές στην οργανική σύνθεση, καθώς επιτρέπουν τη δημιουργία κυκλικών δομών από γραμμικές πρόδρομες ουσίες κάτι που συμβαίνει είτε με τη δημιουργία δεσμού άνθρακα-άνθρακα είτε άνθρακα-ετεροάτομο.

Το $\text{Mn}(\text{OAc})_3$ αποτελεί και αυτό μεταξύ άλλων αντιδραστήριο που χρησιμοποιείται για αντιδράσεις ενδομοριακών κυκλοποιήσεων. Ωστόσο συγκριτικά με άλλα οξειδωτικά είναι πολύ ισχυρό, αν το συγκρίνουμε με άλλα όπως ο $\text{Cu}(\text{OAc})_2$.

Γενικά η χρήση του $\text{Mn}(\text{OAc})_3$ για οξειδωτικές κυκλοποιήσεις ελεύθερων ριζών δημιουργεί προβλήματα που δεν εμφανίζονται στις αντιδράσεις προσθήκης. Στις αντιδράσεις προσθήκης χρησιμοποιείται σαν διαλύτης μια τεράστια περίσσεια υποστρώματος που μπορεί και η ίδια να οξειδωθεί, όπως το οξικό οξύ ή η ακετόνη.

Επίσης η υπεροξείδωση του προϊόντος δεν αποτελεί μείζον πρόβλημα, δεδομένου ότι χρησιμοποιείται τεράστια περίσσεια αρχικού υποστρώματος και η απόδοση βασίζεται στην ποσότητα του οξειδωτικού που καταναλώνεται. Κυκλοποιήσεις που γίνονται με $\text{Mn}(\text{III})$ με χρήση αρχικών ενώσεων που ανήκουν στην κατηγορία των ακόρεστων οξέων ή άλλων υποστρωμάτων με κάποια χαρακτηριστική ομάδα που έλκει ηλεκτρονιακή πυκνότητα δεν είναι δυνατή, δεδομένου ότι ο βέλτιστος διαλύτης για την οξείδωση αυτή, το οξικό οξύ, θα οξειδωθεί πρώτο.

Από την άλλη, ακόρεστοι β-κετοεστέρες, 1,3-δικετόνες και μηλονικοί εστέρες είναι κατάλληλα υποστρώματα, δεδομένου ότι οι Heiba, Dessau, Vinogradov και Nikishin έχουν δείξει ότι οξειδώνονται πολύ πιο εύκολα από το οξικό οξύ. Στη βιβλιογραφία έχει αναφερθεί η χρήση οξειδωτικής κυκλοποίησης με βάση το $\text{Mn}(\text{III})$ για κυκλοποίηση με ελεύθερες ρίζες για τη σύνθεση σαλικυλικών εστέρων, και για τη σύνθεση επτά- και οκταμελών δακτυλίων.^{16,17}

Οι Corey και Kang έχουν επίσης αναφέρει σχετικές οξειδωτικές κυκλοποιήσεις και λακτονισμούς ακόρεστων β-κετοεστέρων, οξέων, και ο Fristadlsb έχει αναφέρει σχετικές οξειδωτικές κυκλοποιήσεις και λακτονισμούς μηλονικών και κυανοοξικών οξέων.¹⁸

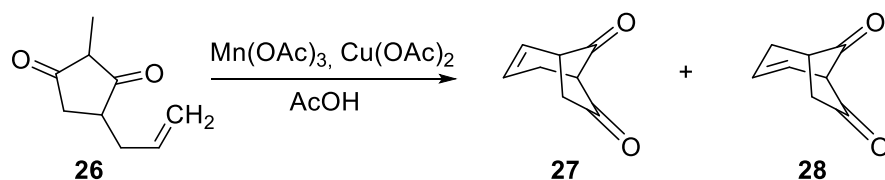
1.4.1 Αντιδράσεις δικετονών

Η οξείδωση των 1,3-δικαρβονυλικών ενώσεων από το $\text{Mn}(\text{III})$ λαμβάνει χώρα εύκολα στους 25-70 °C. Η υπεροξείδωση του προϊόντος εξακολουθεί να είναι πρόβλημα,

δεδομένου ότι η περίσσεια υποστρώματος που δύναται να οξειδωθεί δεν μπορεί να χρησιμοποιηθεί σε αντιδράσεις κυκλοποίησης. Εάν το προϊόν εξακολουθεί να περιέχει ένα ενολοποιήσιμο υδρογόνο, η περαιτέρω οξείδωση των προϊόντων μπορεί να συμβεί, όπως έχει αποδειχθεί σε αντιδράσεις προσθήκης μηλονικών εστέρων.

Κατά τη σύνθεση της ουπιάλης χρησιμοποιείται η οξειδωτική κυκλοποίηση ενώσεων που ανήκουν στην κατηγορία 4-αλκυλο-1,3-μεθυλοκυκλοπενταδιονών. Συγκεκριμένα κατά την ενδομοριακή κυκλοποίηση της 4-άλλυλο-2-μεθυλοκυκλοπεντανο-1,3-διόνης **26** στο **Σχήμα 11** φαίνονται τα προϊόντα της αντίδρασης αυτής που προκύπτουν από 6-ενδο κυκλοποίηση. Το **27** είναι το κύριο προϊόν με απόδοση 38 % ενώ το **28** παραλαμβάνεται σε απόδοση μόλις 7 %.¹⁹

Σχήμα 11: Οξειδωτική κυκλοποίηση παρουσία $Mn(OAc)_3$ και $Cu(OAc)_2$ της 4-αλκυλο-1,3-μεθυλοκυκλοπενταδιονών **26**.

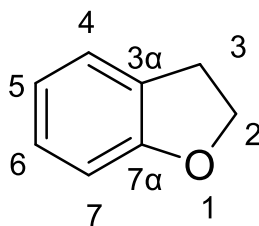


1.5 2,3-Διυδροβενζοφουράνια

1.5.1 Φυσικά προϊόντα που περιέχουν 2,3-διυδροβενζοφουρανικό δακτύλιο

Τα 2,3-διυδροβενζοφουράνια είναι οργανικές ενώσεις που ανήκουν στην οικογένεια των ετεροκυκλικών ενώσεων. Αυτές οι ενώσεις χαρακτηρίζονται από έναν δακτύλιο διυδροφουρανίου, ο οποίος είναι ένας πενταμελής δακτύλιος που περιέχει ένα άτομο οξυγόνου, και ένα διπλό δεσμό συμπυκνωμένο με ένα αρωματικό δακτύλιο.

Σχήμα 12: Γενική δομή 2,3-διυδροβενζοφουρανίων

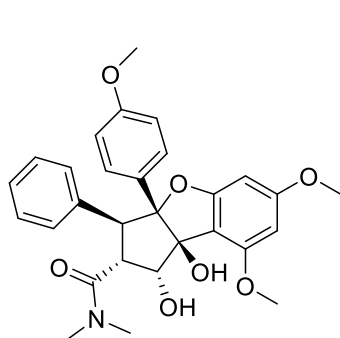


29

Τα ετεροκυκλικά συστήματα του 2,3-διυδροβενζοφουρανίου βρίσκονται σε διάφορα βιολογικά ενεργά φυσικά και φαρμακευτικά προϊόντα βιολογικής σημασίας, όπως η φαλαρίνη. Το ενδιαφέρον για τη μελέτη των 2,3-διυδροβενζοφουρανίων αυξάνεται συνεχώς λόγω των πολυάριθμων βιολογικών ιδιοτήτων τους, όπως οι αντικαρκινικές, αντιφυματικές και ανθελονοσιακές δράσεις.

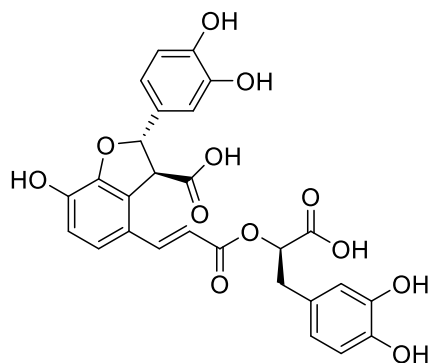
Ο σκελετός του 2,3-διυδροβενζοφουρανίου, στον οποίο το υδρογόνο είναι υποκατεστημένο τόσο στη C_2 όσο και στη C_3 θέση, ανιχνεύεται σε ένα ευρύ φάσμα φυσικών προϊόντων π.χ.: (+)-Λιθοσπερμικό οξύ, το οποίο εμφανίζει αντί-HIV δραστηριότητα, (-)Λιντερόλη Α που δρα ως αναστολέας στη βιοσύνθεση της μελανίνης.²⁰

Σχήμα 12: Φυσικά και συνθετικά 2,3-διυδροβενζοφουράνια



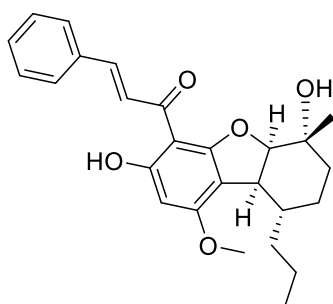
Ροκαγλαμίδη

30



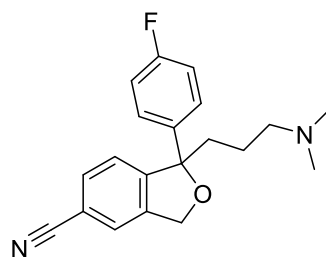
(+) Λιθοσπερμικό οξύ

31



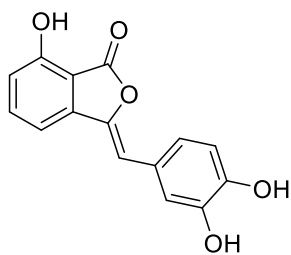
(-) Λιντερόλη Α

32



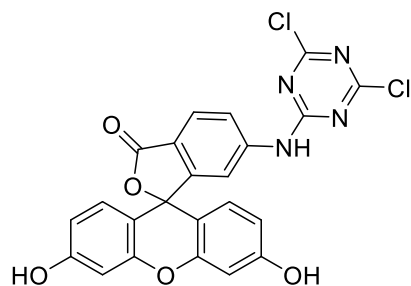
Σιταλοπράμη

33



Θουνμπεργκινόλη

34



Ματριοσβενζοφουράνιο

35

1.5.2 Τρόποι σύνθεσης 2,3-βενζοδιυδροφουρανίων

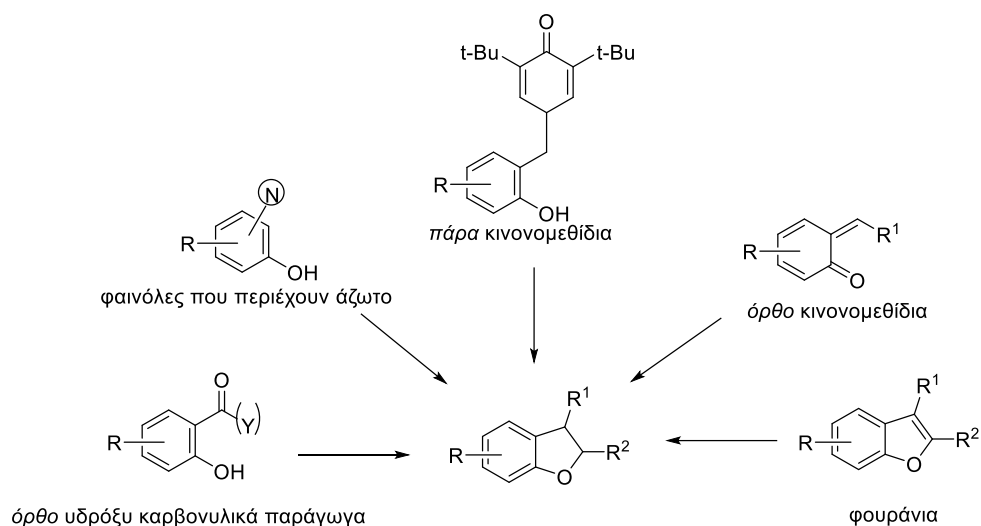
Διαφορετικές μέθοδοι έχουν καθιερωθεί για τη σύνθεση των 2,3-διυδροβενζοφουρανίων που εμπλέκονται μέσω ενδο- και διαμοριακών αντιδράσεων. Τα περισσότερα φυσικά προϊόντα έχουν την *trans* διαμόρφωση στη C₂ και C₃ θέση

τους, η οποία είναι πιο σταθερή θερμοδυναμικά ωστόσο, το *cis*-ισομερές μπορεί να βρεθεί στη φύση σε σπάνιες περιπτώσεις.²⁰

Ενώ το βενζοφουράνιο είναι αρωματικό και μια σχεδόν επίπεδη δομή, το διυδροβενζοφουράνιο φέρει δύο sp^3 άνθρακες στον ετεροκυκλικό δακτύλιο που μπορούν να μετατραπούν σε χειρόμορφα κέντρα όταν ένα υδρογόνο αντικατασταθεί από κάποιον υποκαταστάτη, τοποθετώντας τους υποκαταστάτες έξω από το βενζοδιυδροφουρανικό επίπεδο.²¹

Τις τελευταίες δεκαετίες έχουν αναπτυχθεί πολλές μεθοδολογίες σύνθεσης 2,3-διυδροβενζοφουρανίων. Οι μεθοδολογίες αυτές χωρίζονται σε διαμοριακές και ενδομοριακές αντιδράσεις. Οι πρώτες υποδιαιρούνται ανάλογα με το διαφορετικό βασικό ενδιάμεσο προϊόν που χρησιμοποιείται για την κατασκευή του δακτυλίου (π.χ. *ο*-κινονομεθίδιο, *ρ*-κινονομεθίδιο κ.λπ.). Οι δεύτερες ταξινομούνται ανάλογα με το ποιος δεσμός σχηματίζεται στην αντίδραση κλειδί (π.χ. δεσμός O-C₂, δεσμός O-αρύλιο κ.λπ.).

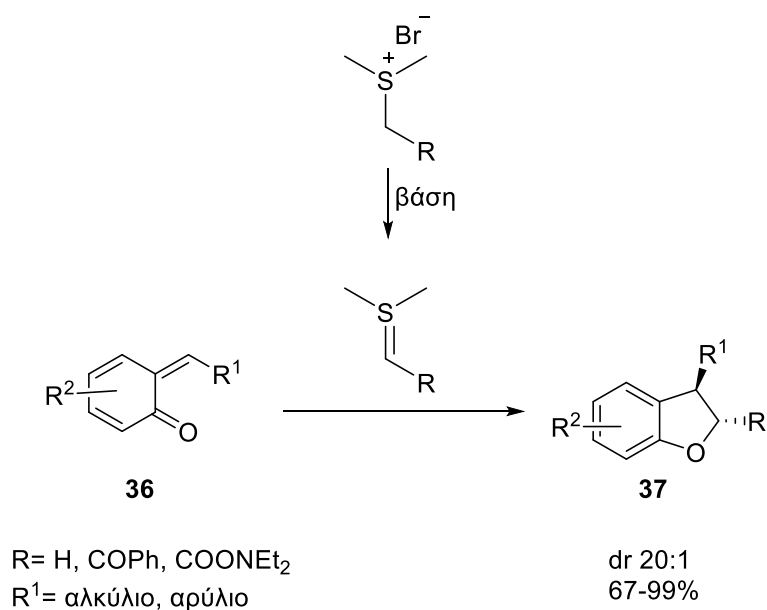
Σχήμα 13: Μέθοδοι διαμοριακών αντιδράσεων παραγωγής 2,3-διυδροβενζοφουρανίων



1.5.2.1 Μέθοδος σύνθεσης 2,3-διυδροβενζοφουρανίων με χρήση *όρθο*-κινονομεθιδίων

Τα *όρθο*-κινονομεθίδια αποτελούν χρήσιμα ενδιάμεσα προϊόντα για τη σύνθεση *trans*-2,3-διυδροβενζοφουρανίων. Ο Zhou και οι συνεργάτες του ανέφεραν τη στερεοεκλεκτική σύνθεση 2,3-διυποκατεστημένων διυδροφουρανίων χρησιμοποιώντας *όρθο*-κινονομεθίδια και κατάλληλα υλίδια θείου, τα οποία σχηματίστηκαν *in situ* από 2-(τοξυλοαλκυλο)φαινόλες και άλατα σουλφονίου, αντίστοιχα, σε ήπιες βασικές συνθήκες όπως φαίνεται στο **Σχήμα 14**.²²

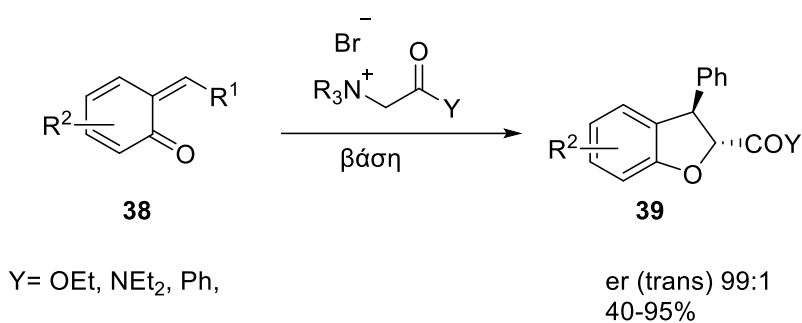
Σχήμα 14: Σύνθεση 2,3-διυδροβενζοφουρανίων με *όρθο* κινονομεθίδια και υλίδια θείου.



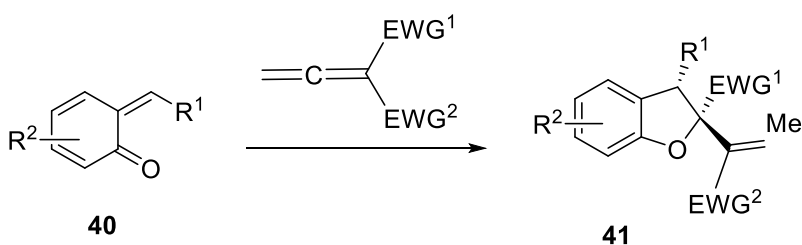
Το 2017, οι Robiette, Waser και συνεργάτες ανέφεραν τη σύνθεση *trans*-3-φαινυλο-2-υποκατεστημένων παραγώγων διυδροβενζοφουρανίων υποκατεστημένων στον C₂ άνθρακα με εστερικές ή αμιδικές ομάδες με καλές αποδόσεις όπως φαίνεται στο **Σχήμα 15**. Συγκεκριμένα, η χρήση χειρόμορφων υλιδίων αμμωνίου από άλατα αμμωνίου έδωσε υψηλή εναντιο- και διαστεροεκλεκτικότητα.²³ Μεταξύ των διαφόρων πυρηνόφιλων που δοκιμάστηκαν ως συνθόνια του C₁ άνθρακα, οι α -διακλαδισμένοι

αλλενικοί εστέρες έδωσαν εξαιρετικά αποτελέσματα σε μια αντίδραση [4+1] κυκλοπροσθήκης.²⁴

Σχήμα 15: Σύνθεση 2,3-διυδροβενζοφουρανίων με ορθο κινονομεθίδια και υλίδια αμμωνίου.



Σχήμα 16: Σύνθεση 2,3-διυδροβενζοφουρανίων με ορθο κινονομεθίδια και υποκατεστημένα αλλένια.

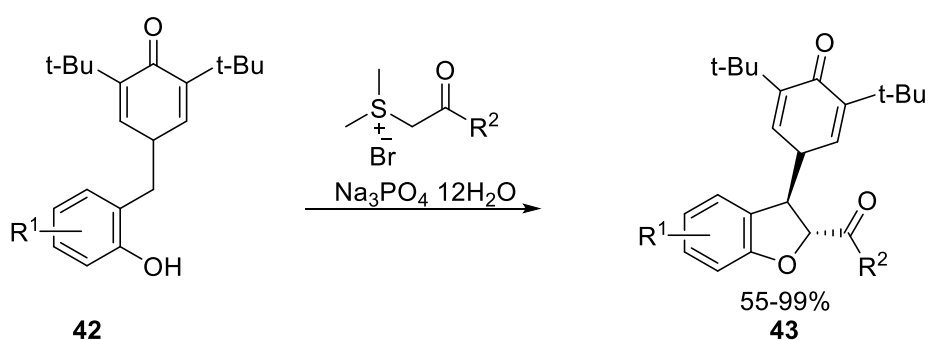


1.5.2.2 Μέθοδος σύνθεσης 2,3-διυδροβενζοφουρανίων με χρήση *πάρα*-κινονομεθιδίων και *πάρα*-κινονών

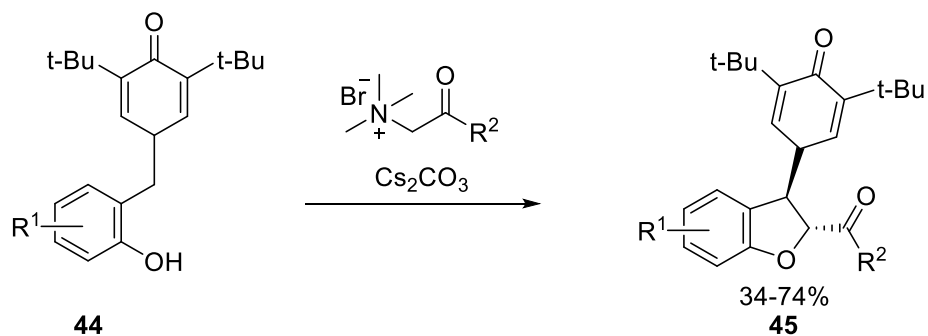
Στη βιβλιογραφία έχουν αναφερθεί *πάρα*-κινονομεθίδια που περιέχουν υδοξυλομάδα ως ισχυρά δομικά στοιχεία για [4+n] κυκλοποιήσεις. Για παράδειγμα, *ορθο*-υδροξυφαινυλο-υποκατεστημένα *πάρα*-κινονομεθίδια αναφέρθηκαν, από τους Yao και Huang το 2018, σε μια 1,6-συζυγή προσθήκη με βρωμιούχα άλατα θείου ή αμμωνίου.

Αυτή η διαδικασία είναι μια αποτελεσματική μέθοδος για τη σύνθεση *trans*-3-αρυλο-2 υποκατεστημένων διυδροβενζοφουρανίων με καλές αποδόσεις, παρουσιάζοντας υψηλή *trans* διαστερεοεκλεκτικότητα χωρίς να υπάρχει επίδραση των λειτουργικών ομάδων κάθε φορά.²⁵

Σχήμα 17: Σύνθεση 2,3-διυδροβενζοφουρανίων με παρα-κινονομεθίδια και άλατα θείου.

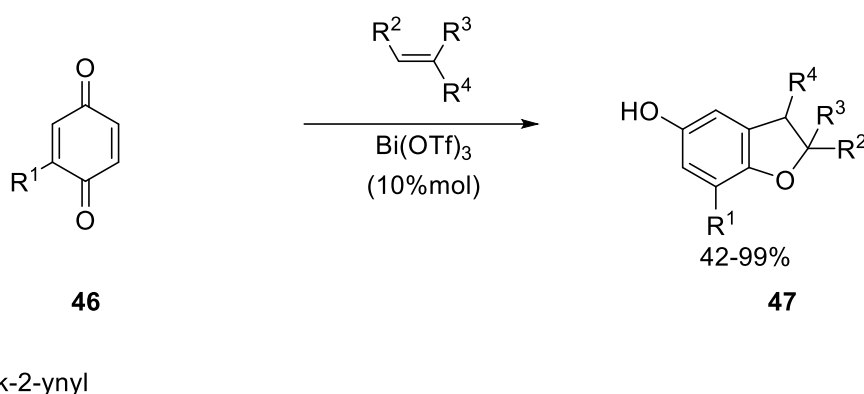


Σχήμα 18: Σύνθεση 2,3-διυδροβενζοφουρανίων με παρα-κινονομεθίδια και άλατα αμμωνίου.



Οι κινόνες έχουν επίσης χρησιμοποιηθεί ως κατάλληλα υποστρώματα σε [3+2] κυκλοπροσθήκες με αλκένια, δίνοντας ως προϊόντα 2,3-διυδροβενζοφουράνια σε ικανοποιητικές αποδόσεις. Το 2013, οι Li, Fan και Zhang περιέγραψαν μια ελεγχόμενη από μέταλλο κυκλοπροσθήκη 2-αλκυνυλ-π-βενζοκινονών και συστημάτων στυρολίου πλούσιων σε ηλεκτρονιακή πυκνότητα, η οποία είχε ως αποτέλεσμα την σχεδόν ποσοτική παραλαβή 2,3-διυδροβενζοφουρανίου χρησιμοποιώντας $\text{Bi}(\text{OTf})_3$ ως τον όξινο καταλύτη.²⁶

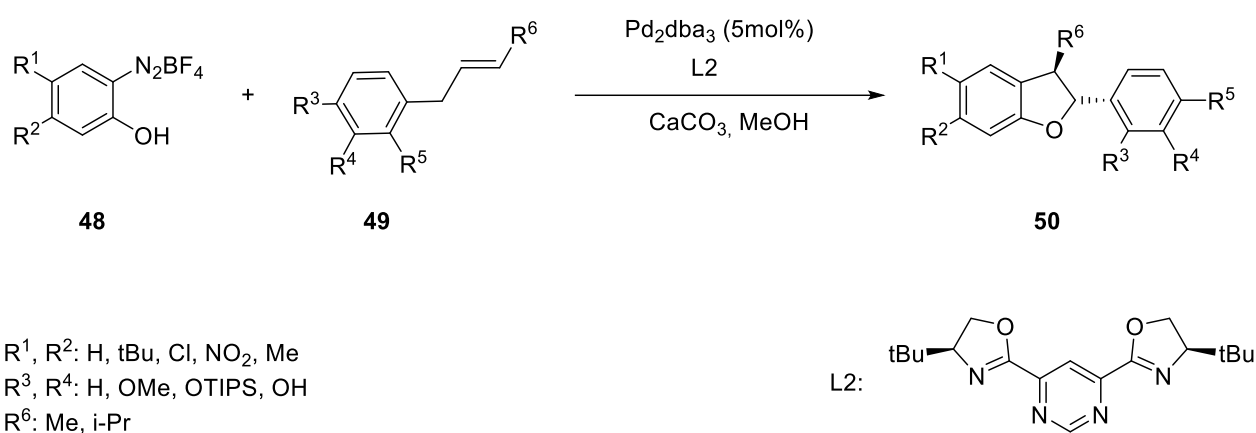
Σχήμα 19: Σύνθεση 2,3-διυδροβενζοφουρανίων από την υποκατεστημένη κινόνη **46** με καταλύτη $\text{Bi}(\text{OTf})_3$.



1.5.2.3 Μέθοδος σύνθεσης 2,3-διυδροβενζοφουρανίων από φαινόλες και κινόνες που περιέχουν άζωτο

Εκτός από τις μεθοδολογίες που έχουν αναφερθεί αξίζει να σημειωθεί ότι οι φαινόλες και οι κινόνες που περιέχουν άζωτο είναι επίσης κατάλληλα υποστρώματα για αντιδράσεις σύζευξης. Για παράδειγμα, το 2018 ο Correia και οι συνεργάτες του περιέγραψαν μια αποτελεσματική εναντιοεκλεκτική αντίδραση oxy-Heck-Matsuda χρησιμοποιώντας μια ποικιλία στυρολίων και αλάτων *ortho*-υδροξυαρενοδιαζονίου για τη δημιουργία ασύμμετρων 2,3 διυδροβενζοφουρανίων. Χρησιμοποιώντας έναν καταλύτη πυριμιδίνης-διοξαζολίνης, η αντίδραση έδωσε προϊόν με μέτριες έως καλές αποδόσεις, με υψηλή *trans* διαστερεοεκλεκτικότητα (έως 20:1) και με εναντιοεκλεκτικότητα έως 90:10.²⁷

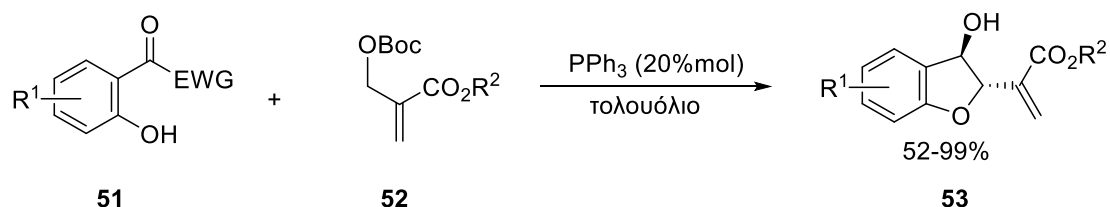
Σχήμα 20: Σύνθεση του 2,3-διυδροβενζοφουρανίου **50** με εναντιοεκλεκτική αντίδραση *oxy-Heck-Matsuda*.



1.5.2.4 Μέθοδος σύνθεσης 2,3-διυδροβενζοφουρανίων από *ορθο*-υδροξυ-καρβονυλικά παράγωγα

Ο He και οι συνεργάτες του ανέπτυξαν μια αντίδραση [4+1] κυκλοποίησης των *ορθο*-υδροξυφαινυλοκετονών τροποποιημένες με αλλυλικούς ανθρακικούς εστέρες. Η αντίδραση είναι καταλύομενη από τριφαινυλοφωσφίνη και παρέχει μια εύκολη και αποδοτική μέθοδο σύνθεσης λειτουργικών 2,3-διυδροβενζοφουρανίων. Κάτω από ήπιες συνθήκες και παρουσία PPh₃ (20 mol%) ως καταλύτη, οι αντιδράσεις των *ορθο*-υδροξυφαινυλοκετονών δίνουν ως προϊόντα 3-υδροξυ-2,3-διυδροβενζοφουράνια με αποδόσεις 52–99% με γενικά υψηλή διαστεreoεκλεκτικότητα. Το *syn*-προϊόν είναι το κύριο και η αναλογία διαστεreoεκλεκτικότητας που παρατηρήθηκε ήταν 17:1 Η χρησιμότητα αυτής της αντίδρασης κυκλοποίησης επίσης διερευνήθηκε και μελετήθηκαν οι χημικοί μετασχηματισμοί των προϊόντων από CuSO₄.²⁸

Σχήμα 21: Σύνθεση του 2,3-διυδροβενζοφουρανίου **53** από το *ορθο*-υδροξυκαρβονυλικό παράγωγο **51**.



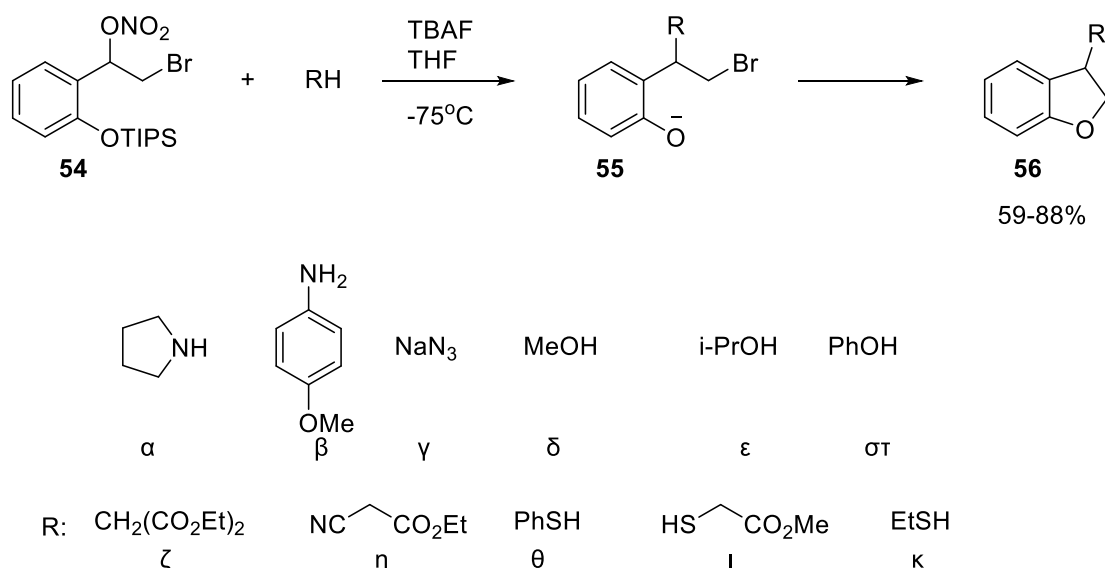
EWG: εστέρας, CF_3
 R^1 : αλκύλιο, αλογόνο
 R^2 : Et, tBu

1.5.2.5 Μέθοδος σύνθεσης 2,3-διυδροβενζοφουρανίων με ενδομοριακή αντίδραση σχηματισμού του δεσμού O-C₂

Η ενδομοριακή αλκυλίωση μιας φαινόλης είναι μια παραδοσιακή μέθοδος για την παρασκευή 2,3-διυδροβενζοφουρανίων και εξακολουθεί να παρουσιάζει μεγάλο ενδιαφέρον, καθώς παρέχει εύκολη πρόσβαση με τις κατάλληλες πρόδρομες ουσίες. Οι Varvounis και Shaikh ανέπτυξαν μια one-pot αντίδραση για την σύνθεση 2,3-διυδροβενζοφουρανίων υποκατεστημένων στην 3-θέση. Ξεκινώντας από τον νιτρικό εστέρα **54** σε άνυδρο διαλύτη τετραϋδροφουράνιο σε ατμόσφαιρα αζώτου, η θερμοκρασία μειώθηκε στους -78°C και στη συνέχεια προστέθηκε το κατάλληλο πυρηνόφιλο αργά, για 1 λεπτό, ενώ ακολούθησε σταδιακή προσθήκη TBAF στην ίδια θερμοκρασία. Στην περίπτωση που η πρόθεση ήταν να γίνει υποκατάσταση από μεθόξυ ή ισοπρόπυλο ομάδα αντίστοιχα χρησιμοποιήθηκαν οι διαλύτες μεθανόλη και ισοπροπυλική αλκοόλη αντί για THF. Η αντίδραση θεωρείται ότι προχωρά μέσω της προσβολής ενός ιόντος φθορίου στο σιλαιθέρα, διασπώντας τον δεσμό Si-O και απομακρύνοντας ένα νιτρικό ανιόν για να παραχθεί το αντίστοιχο *ορθο*-κινονομεθίδιο *in situ*. Το τελευταίο στη συνέχεια παγιδεύεται από διάφορα πυρηνόφιλα άνθρακα αζώτου οξυγόνου και θείου για να παραχθούν ενδιάμεσα φαινοξυδικών ιόντων Michael

που υφίστανται ενδομοριακή 5-*exo-tet* κυκλοποίηση με αποχώρηση ενός ιόντος βρωμίου, για να δώσουν 3-υποκατεστημένα 2,3-διυδροβενζοφουράνια.²⁹

Σχήμα 22: Σύνθεση 3-υποκατεστημένων 2,3-διυδροβενζοφουρανίων με σχηματισμό δεσμού O-C₂.



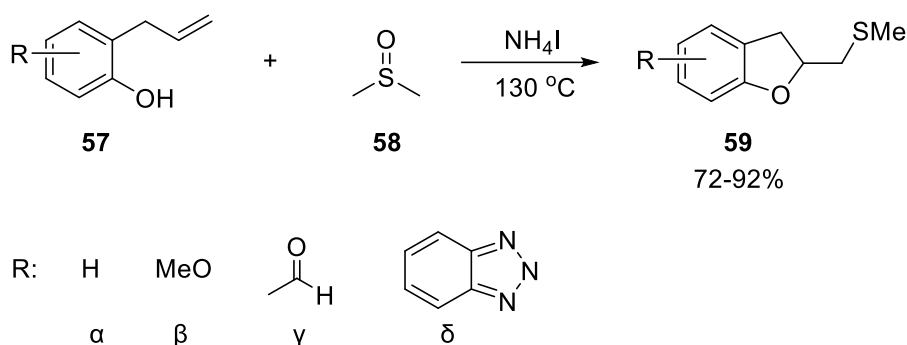
1.5.2.6 Μέθοδος σύνθεσης 2,3-διυδροβενζοφουρανίων με ενδομοριακή αντίδραση σχηματισμού του δεσμού O-C₂.

Άλλη μια περίπτωση αντίδρασης που χρησιμοποιεί φαινόλες για την παραγωγή 2,3-διυδροβενζοφουρανίων αναφέρθηκε το 2019, από τον Li και τους συνεργάτες του. Η συγκεκριμένη αντίδραση απαιτεί την παρουσία ιωδιούχου αμμωνίου και πρόκειται για ενδομοριακή διλειτουργική προσθήκη των αλκενίων για να δώσουν 1,2-δισ(μεθυλοθειο)αλκάνια και β-υδροξυ σουλφίδια. Η εφαρμογή αυτής της αντίδρασης σε ο-αλλυλοφαινόλες χρησιμοποιώντας NH₄I παρουσία διμεθυλοσουλφοξειδίου έδωσε έναν μικρό αριθμό από 2-[(μεθυλοθειο)μεθυλ]-2,3-διυδροβενζοφουράνια σε εξαιρετικές αποδόσεις (72-92%) όπως φαίνεται στο **Σχήμα 23**.³⁰

Ένας πιθανός μηχανισμός για την πορεία της αντίδρασης περιγράφεται παρακάτω. Πρώτα, παράγονται μια ρίζα ιωδίου (I•) και η μεθυλοθειόλη (CH₃SH) μέσω μιας σειράς

μετασχηματισμών με NH_4I και DMSO σε υψηλή θερμοκρασία. Οι ρίζες ιωδίου μπορούν να αντιδράσουν με μεθυλοθειόλη για να απελευθερώσουν ρίζες $\text{CH}_3\text{S}\cdot$ που προστίθενται επιλεκτικά στον τερματικό διπλό δεσμό $\text{C}=\text{C}$ του υποστρώματος. Η ρίζα που δημιουργείται μετά την προσβολή στο διπλό υφίσταται περαιτέρω οξείδωση μονήρους ηλεκτρονίου για να δώσει ένα β-μεθυλοθειο-υποκατεστημένο καρβοκατιόν. Αυτό θα πρέπει αμέσως να κυκλοποιηθεί για να δώσει ένα θειρανικό ιόν το οποίο υφίσταται πυρηνόφιλη προσβολή, παράγοντας τα τελικά 2-[(μεθυλοθειο)μεθυλ] 2,3-διυδροβενζοφουράνια.³⁰

Σχήμα 23: Σύνθεση 2-υποκατεστημένων 2,3-διυδροβενζοφουρανίων με σχηματισμό δεσμού O-αλκύλιο από όρθο-αλλυλο φαινόλες.



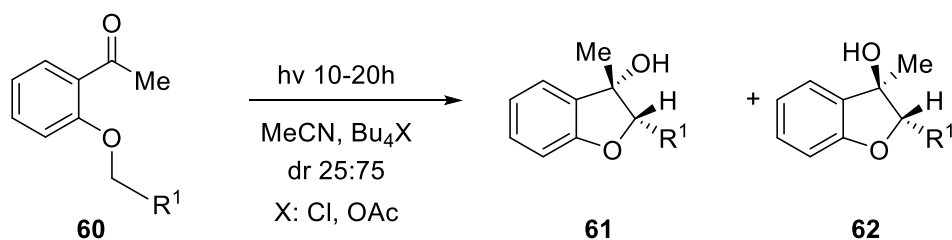
1.5.2.7 Μέθοδος σύνθεσης 2,3-διυδροβενζοφουρανίων με ενδομοριακή αντίδραση σχηματισμού του δεσμού $\text{C}_2\text{-C}_3$.

Η ενδομοριακή εισαγωγή καρβενοειδούς C-H για τον σχηματισμό του δεσμού $\text{C}_2\text{-C}_3$ του 2,3-διυδροβενζοφουρανίου εξακολουθεί να αποτελεί μια ευρέως χρησιμοποιούμενη προσέγγιση. Μια χρήσιμη μέθοδος για τη σύνθεση των *trans*-2-υποκατεστημένων 3-υδροξυ-3-μεθυλ-2,3-διυδροβενζοφουρανίων αναφέρθηκε από τον Yamada και τους συνεργάτες του. Οι 2-[(αιθοξυκαρβονυλο)μεθοξυ]- και 2-(κυανομεθοξυ) ακετοφαινόλες υπέστησαν κυκλοποίηση Norrish–Yang

υποβοηθούμενη από τετραβουτυλαμμώνιο για να δώσουν *trans*-2-υποκατεστημένα 3-υδροξυ-3-μεθυλο-2,3-διυδροβενζοφουράνια με καλή στερεοεκλεκτικότητα.

Η ακτινοβόληση των 2-[(αιθοξυκαρβονυλο)μεθοξυ]- και 2-(κυανομεθοξυ) ακετοφαινονών σε διάλυμα ακετονιτρίλιου (0,1 M) χωρίς τη χρήση του αμμωνιακού άλατος χρησιμοποιώντας μια λάμπα υδραργύρου υψηλής πίεσης 450 W είχε ως κύρια προϊόντα τα *cis*-2-υποκατεστημένα 3-υδροξυ-3-μεθυλο-2,3-διυδροβενζοφουράνια. Παρουσία 0.5 ισοδύναμων Bu₄NCl, η αναλογία *cis/trans* άλλαξε δραματικά ώστε να δώσει τα αντίστοιχα *trans*-ισομερή ως κύρια. Η αύξηση της ποσότητας του Bu₄NCl ενίσχυσε το ρυθμό αντίδρασης, τη μετατροπή και την αναλογία *trans/cis*. Η αύξηση της συγκέντρωσης από 0,1 σε 0,2 M παρήγαγε τη μεγαλύτερη μετατροπή και εκλεκτικότητα.³¹

Σχήμα 24: Σύνθεση 2-υποκατεστημένων 2,3-διυδροβενζοφουρανίων με σχηματισμό δεσμού C₂-C₃.

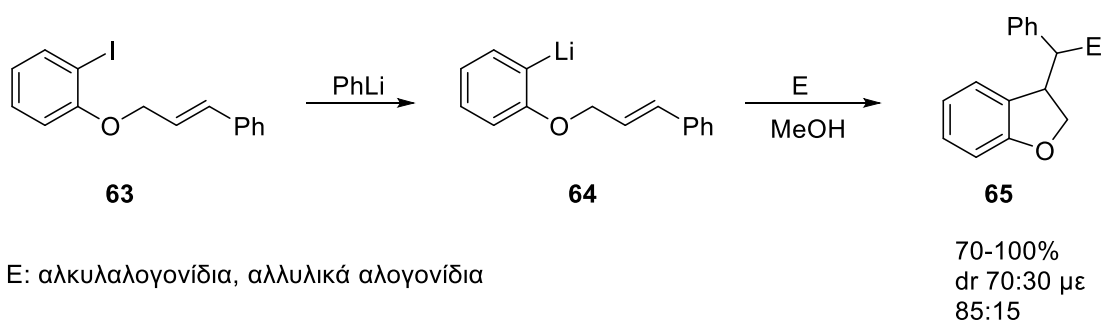


1.5.2.8 Μέθοδος σύνθεσης 2,3-διυδροβενζοφουρανίων με ενδομοριακή αντίδραση σχηματισμού του δεσμού C₃-αρύλιο.

Ο σχηματισμός του δεσμού C₃-αρυλίου στη σύνθεση των 2,3-διυδροβενζοφουρανίων περιγράφεται ευρέως στη βιβλιογραφία. Μια αλληλουχία αποτελούμενη από ενδομοριακή αλκυλολιθίωση-κυκλοποίηση-ηλεκτρονιόφιλη υποκατάσταση για τη

σύνθεση 3-υποκατεστημένων 2,3-διυδροβενζοφουρανίων αναφέρθηκε από την ομάδα του Nudelman ως υποσχόμενη στρατηγική. Συγκεκριμένα, το 1-βρωμο-2-(3-φαινυλοαλλυλοξυ) βενζένιο υπέστη αντικατάσταση βρωμίου-λιθίου, ακολουθούμενο από κυκλοποίηση, και το νέο λιθιωμένο ενδιάμεσο παγιδεύτηκε από κατάλληλα ηλεκτρονιόφιλα μόρια. Οι βελτιστοποιημένες συνθήκες απαιτούσαν περίσσεια PhLi (3–5 ισοδύναμα) για την αύξηση της μετατροπής. Εξετάστηκε η χρήση διαφόρων ηλεκτρονιόφιλων μορίων και τα αντίστοιχα 3-υποκατεστημένα 2,3-διυδροβενζοφουράνια σχηματίστηκαν σε καλές έως εξαιρετικές αποδόσεις και με μεγάλη αναλογία διαστερεοεκλεκτικότητας. Σημειώνεται ότι τα αλκυλοβρωμίδια έδωσαν καλύτερα αποτελέσματα από τα χλωρίδια. Ορισμένη εκλεκτικότητα επιτεύχθηκε με διχλωροαλκάνια, παρέχοντας αλκοαλκυλοϋποκατεστημένα 2,3-διυδροβενζοφουράνια που μπορούν να χρησιμοποιηθούν για περαιτέρω αντιδράσεις.³²

Σχήμα 25: Σύνθεση 2-υποκατεστημένων 2,3-διυδροβενζοφουρανίων με σχηματισμό δεσμού C₃-αρύλιο.



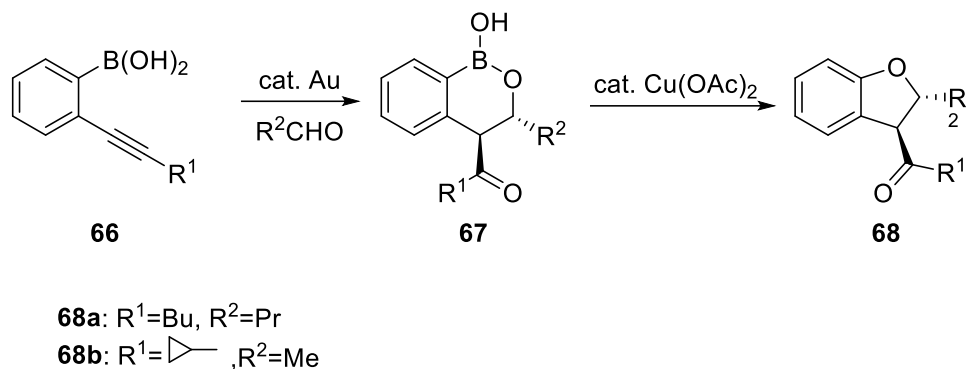
Σε άλλη περίπτωση, οι Ichikawa και οι συνεργάτες του χρησιμοποίησαν μέθοδο για τη σύνθεση των 3-(διφθορομεθυλο)-2,3-διυδροβενζοφουρανίων από 2-βρωμοφαινόλες σε δύο βήματα. Το πρώτο βήμα περιλαμβάνει μια γ-αλλυλική υποκατάσταση του 3-βρωμο-3,3-διφθοροπροπενίου και ακολουθεί μια ενδομοριακή κυκλοποίηση μέσω ριζών 1-βρωμο-2-(3,3-διφθοροαλλυλοξυ)βενζολίων που προκύπτουν με

AIBN/Bu₃SnH. Στην αντίδραση χρησιμοποιήθηκαν υποκαταστάτες χλωρίου, μεθυλίου και μεθόξυ ομάδων στον δακτύλιο βενζολίου, δίνοντας τα αντίστοιχα 3-(διφθορομεθυλο)-2,3-διυδροβενζοφουράνια σε καλές αποδόσεις.³³

1.5.2.9 Μέθοδος σύνθεσης 2,3-διυδροβενζοφουρανίων με ενδομοριακή αντίδραση σχηματισμού του δεσμού Ο-αρύλιο.

Ένας άλλος τρόπος σύνθεσης 2,3-διυδροβενζοφουρανίων από ενδομοριακή αντίδραση είναι μέσω σχηματισμού του δεσμού Ο-αρύλιο. Η ενδομοριακή κύκλοποίηση καταλυόμενη από χαλκό ή παλλάδιο μιας αλειφατικής αλκοόλης με ένα αρυλοαλογονίδιο είναι μια αποτελεσματική στρατηγική για την παρασκευή 2,3-διυδροβενζοφουρανίων.^{34–36} Οι πρόσφατες εξελίξεις σε αυτόν τον τομέα, οφείλονται στο υψηλό επίπεδο ενδιαφέροντος για την ανάπτυξη νέων καταλυτικών μεθόδων για τον σχηματισμό δεσμών αρυλίου-ετεροατόμου. Μια προσέγγιση για τα 2,3-διυδροβενζοφουράνια περιγράφεται μέσω μιας καταλυτικής ενδομοριακής αντίδρασης ζεύξης Chan–Lam όπως φαίνεται στο **Σχήμα 26**.³⁷ Βενζοβορονικά οξέα υποκατεστημένα σε *όρθο* θέση από αλκίνια μετά από αλδολική αντίδραση καταλυόμενη από Au, έχει ως αποτέλεσμα τον σχηματισμό κυκλικών βορικών εστέρων. Αυτές οι ενώσεις μπορούν να μετασχηματιστούν στα αντίστοιχα 2,3-διυποκατεστημένα 2,3-διυδροβενζοφουράνια **68**, που περιέχουν μια προσαρτημένη ομάδα κετόνης στο C₃, με πολύ καλές αποδόσεις.

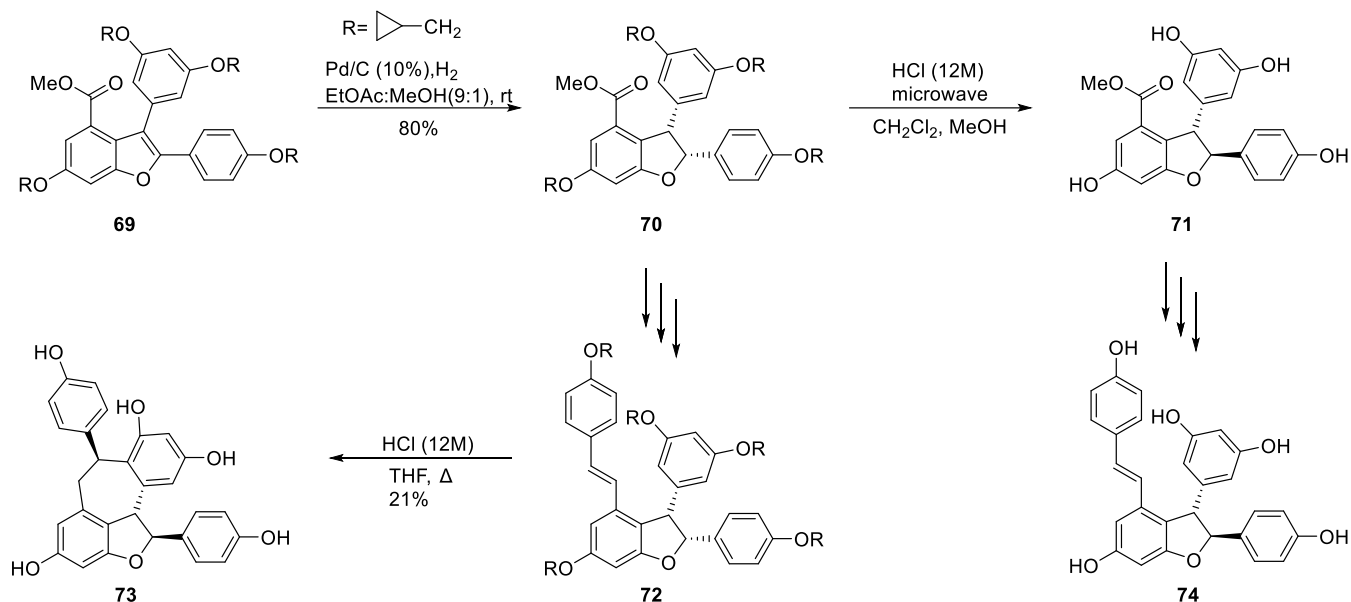
Σχήμα 26: Σύνθεση 2,3-διυδροβενζοφουρανίων μέσω ενδομοριακής σύζευξης Chan-Lam.



1.5.2.10 Μέθοδος σύνθεσης 2,3-διυδροβενζοφουρανίων από βενζοφουράνια

Αν και η άμεση υδρογόνωση των βενζοφουρανίων αποτελεί, την πιο άμεση και απλή προσέγγιση για τη σύνθεση 2,3-διυδροβενζοφουρανίων, αυτή η μέθοδος παραδοσιακά δεν θεωρούνταν πολύ ελκυστική μέχρι το 2010, καθώς είχαν περιγραφεί ελάχιστα τέτοια παραδείγματα.³⁸ Τα τελευταία χρόνια το ενδιαφέρον για αυτή τη διαδικασία έχει αυξηθεί σημαντικά, παράγοντας αξιοσημείωτα αποτελέσματα, ακόμη και στη σύνθεση φυσικών προϊόντων. Για παράδειγμα, στη ολική σύνθεση των διμερών ρεσβερατρόλης, (±)-αμπελοψίνης B και (±)-ε-βινιφερίνης από τον Eloffsson και τους συνεργάτες του το 2016, ο φουρανικός δακτύλιος σε ένα προχωρημένο ενδιάμεσο υπέστη αναγωγή με καταλυτική μεταφορά υδρογόνου για να σχηματιστεί το αντίστοιχο ρακεμικό 2,3-διυδροβενζοφουράνιο σε εξαιρετική απόδοση **Σχήμα 27**. Η αντίδραση αποπροστασίας παρήγαγε μια πολυφαινόλη, η οποία, μετά την επεξεργασία της ομάδας C₄, μετατράπηκε σε (±)-ε-βινιφερίνη. Ενδιαφέρον παρουσιάζει η χρήση προστατευτικών ομάδων κυκλοπροπυλομεθυλίου, που επέτρεψε μια τριών βημάτων οξυγονοκατευθυνόμενη διαδικασία αποπροστασίας–επιμερισμού–κυκλοποίησης ενός προχωρημένου ενδιάμεσου, για να δώσει την (±)-αμπελοψίνη B. Ένα αξιοσημείωτο πλεονέκτημα αυτής της στρατηγικής ήταν η δυνατότητα σύνθεσης αναλόγων των oligομερών ρεσβερατρόλης για περαιτέρω διερεύνηση της χημείας και της βιολογίας τους.³⁹

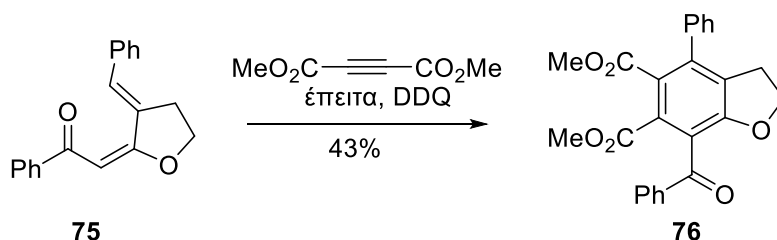
Σχήμα 27: Καταλυτική υδρογόνωση του βενζοφουρανίου **69** για τη σύνθεση της (±)-ε-βινιφερίνης **74** και (±)-αμπελοψίνης **73**.



1.5.2.11 Μέθοδος σύνθεσης 2,3-διυδροβενζοφουρανίων μέσω σχηματισμού του βενζολικού δακτυλίου

Η άμεση δημιουργία του βενζολικού δακτυλίου είναι από τις πιο σπάνιες μεθόδους σύνθεσης 2,3-διυδροβενζοφουρανίων που συναντάται στη βιβλιογραφία. Το 2018, οι Saito και Kato περιέγραψαν την αντίδραση Diels–Alder ενός 2-(βενζοϋλομεθυλιδενό)-3-βενζυλιδενοτετραϋδροφουρανίου με διμεθυλοακετυλενιδιοκαρβοξυλικό (DMAD) η οποία πραγματοποιήθηκε στους 110 °C για να δώσει το 4,5,6,7-τετραυποκατεστημένο 2,3-διυδροβενζοφουράνιο **76** σε απόδοση 43% μετά από οξειδωτική επεξεργασία με τη χρήση DDQ.⁴⁰

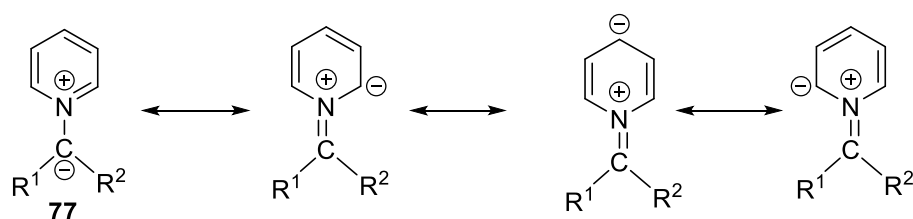
Σχήμα 28: Αντίδραση Diels–Alder ενός 2-(βενζοϋλομεθυλιδενό)-3-βενζυλιδενοτετραϋδροφουρανίου για το σχηματισμό του 4,5,6,7-τετραυποκατεστημένο 2,3-διυδροβενζοφουράνιο **76**.



1.6 Υλίδια πυριδίνης

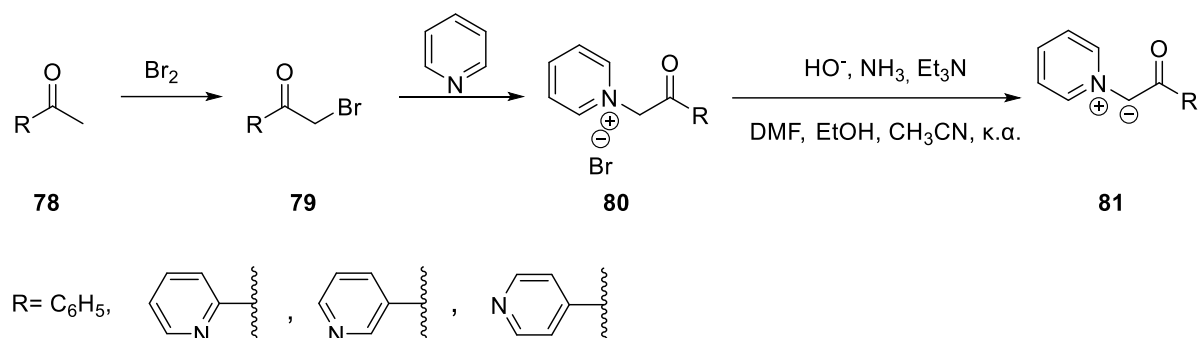
Τα υλίδια πυριδίνης είναι δομικά στοιχεία που βρίσκουν τεράστια εφαρμογή στη συνθετική χημεία ετεροκυκλικών ενώσεων. Πρόκειται για υλίδια αζώτου που διαθέτουν μια πυριδινική ομάδα ως κατιονικό μέρος και εμφανίζουν εξαιρετική σταθερότητα λόγω του απεντοπισμού του φορτίου στον ετεροαρωματικό δακτύλιο σε σύγκριση με άλλα υλίδια αζώτου. Η εκτεταμένη χρήση τους ως αρχικά υλικά για τη σύνθεση ετεροκυκλικών ενώσεων οφείλεται τόσο στην προσβασιμότητά τους λόγω της ανάπτυξης αρκετών κοινών στρατηγικών για την παρασκευή τους όσο και στην υψηλή τους δραστικότητα ως πυρηνόφιλα, 1,3-δίπολα αλλά και ως ηλεκτρονιόφιλα σε ορισμένες περιπτώσεις. Από την πρώτη σύνθεση σταθερού υλιδίου πυριδίνης από τον Krohnke το 1935, η χημεία αυτών αναθεωρήθηκε επανειλημμένα.⁴¹

Σχήμα 29: Δομές συντονισμού του υλιδίου πυριδίνης **77**.



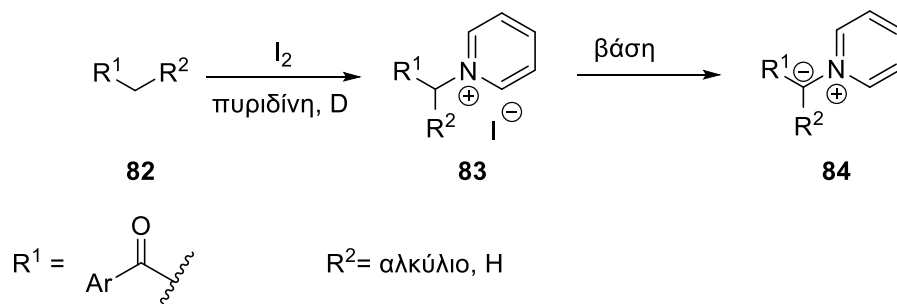
Τα τελευταία χρόνια έχουν αναπτυχθεί πολλές μέθοδοι σύνθεσης των υλιδίων πυριδίνης. Οι πιο διαδεδομένες είναι μέσω α-αλογονομένων μεθυλοκετονών, μέσω της αντίδρασης Ortoleva-King και μέσω της φωτοχημικής αντίδρασης διαζοκετονών.⁴²

Σχήμα 30: Σύνθεση υλιδίων πυριδίνης μέσω α-αλογονομένων κετονών.



Σχετικά με την αντίδραση Ortoleva-King, αυτή περιγράφει την αντίδραση των μέθυλο και μεθυλενοενώσεων **82** με ιώδιο και πυριδίνη για τη δημιουργία των ιωδιούχων αλάτων πυριδίνης **83**. Αυτά τα πυριδινικά άλατα μπορούν στη συνέχεια να μετατραπούν εύκολα στα αντίστοιχα υλίδια πυριδίνης **84** με επεξεργασία με βάση.⁴²

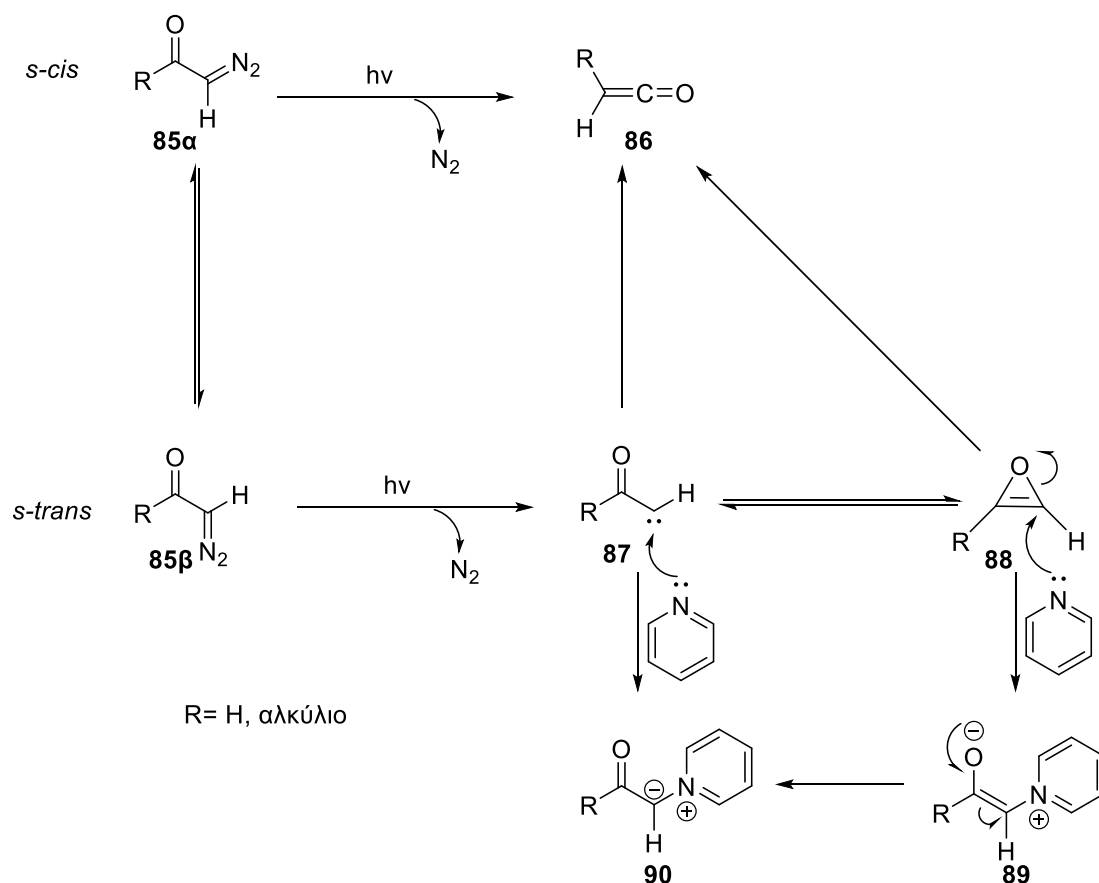
Σχήμα 31: Σύνθεση υλιδίων πυριδίνης με αντίδραση Ortoleva-King.



Ar = φαινύλιο, υδροξυφαινύλιο κ.α.

Η φωτοχημική αποσύνθεση των διαζοκετονών παρουσία πυριδίνης οδηγεί επίσης στο σχηματισμό υλιδίων πυριδίνης όπως έχει ήδη αναφερθεί. Ωστόσο, η φωτοχημεία αυτών των ενώσεων εξαρτάται σε μεγάλο βαθμό από τη διαμόρφωσή τους. Η φωτολύση του *s-cis* ισομερούς **85α** οδηγεί άμεσα στο σχηματισμό κετένης **86** και αζώτου, ενώ η φωτολύση του *s-trans* ισομερούς **85β** απελευθερώνει το καρβένιο **87** και άζωτο. Αυτό το κετοκαρβένιο **87** μπορεί στη συνέχεια να ισομεριστεί στην κετένη **86** ή στο οξιρένιο **88**. Τόσο το κετοκαρβένιο **87** όσο και το οξιρένιο **88** μπορούν να παγιδευτούν με πυριδίνη για να δώσουν τα αντίστοιχα πυριδινικά υλίδια **90**.⁴²

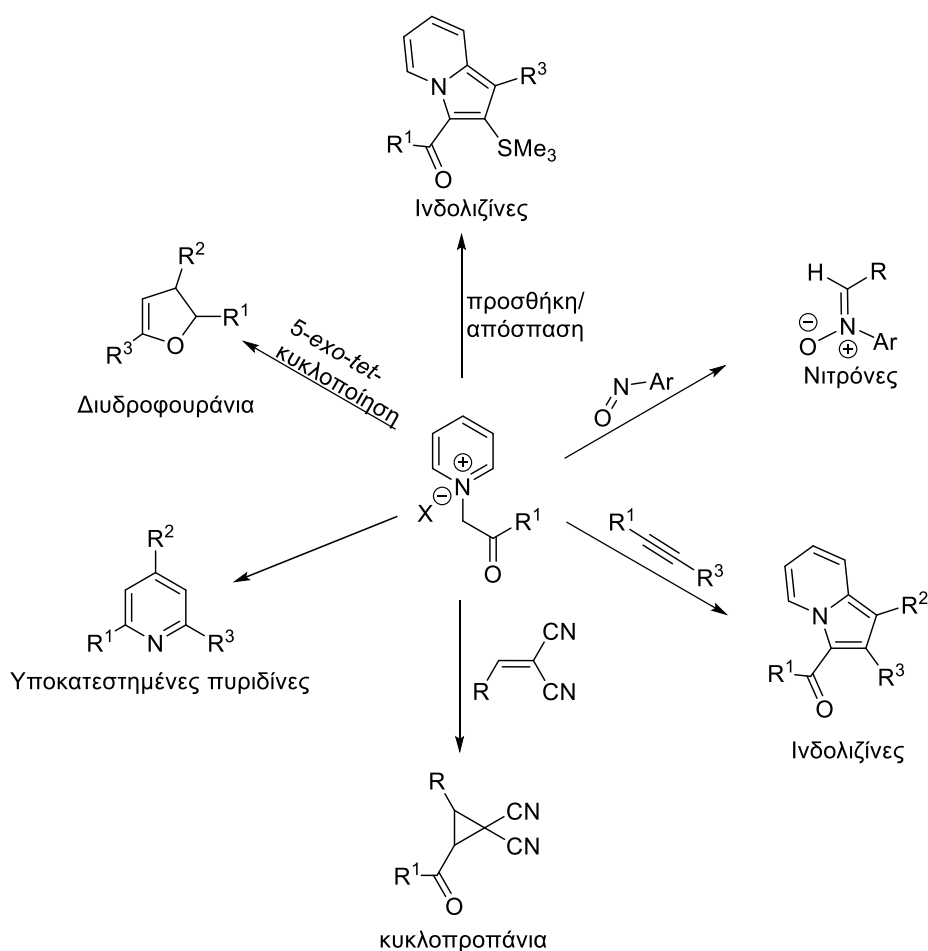
Σχήμα 32: Σύνθεση υλιδίων πυριδίνης με φωτόλυση διαζοκετονών.



1.6.1 Εφαρμογές των υλιδίων πυριδίνης στον σχηματισμό ετεροκυκλικών ενώσεων

Τα υλίδια πυριδίνης που παράγονται από πυριδινικά άλατα χρησιμεύουν ως δομικά στοιχεία για τη σύνθεση ετεροκυκλικών ενώσεων. Από μηχανιστική και συνθετική άποψη, η χημεία και η ικανότητα τους να αντιδρούν εύκολα είναι σημαντικής σημασίας για τη σύνθεση ινδολιζινών, κυκλοπροπανίων, 2,3-διυδροφουρανίων, υποκατεστημένων πυριδινών, νιτρονών και αζεπινών. Ανάλογα με τη φύση των αντιδραστηρίων και των υποκατάστατων, τα πυριδινικά υλίδια αντιδρούν με διαφορετικούς μηχανισμούς. Γενικά, η αντίδραση πραγματοποιείται ως 1,4-προσθήκη με δέκτη Michael.⁴³

Σχήμα 33: Μέθοδοι αντιδράσεων υλιδίων πυριδίνης.

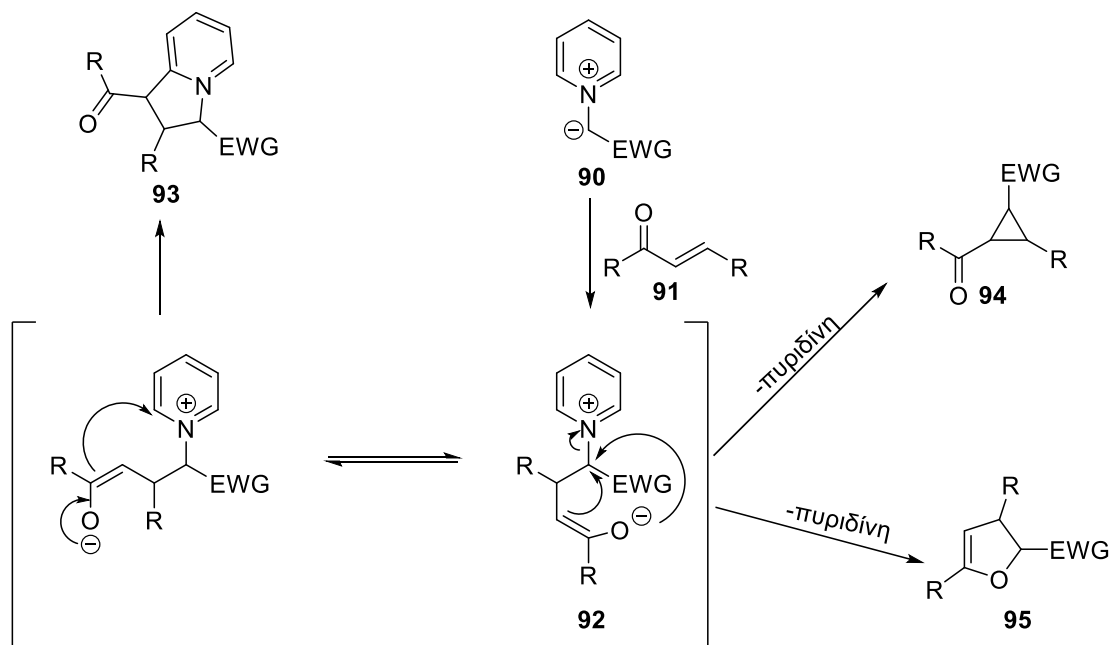


1.6.2 Εφαρμογές των υλιδίων πυριδίνης στον σχηματισμό ετεροκυκλικών ενώσεων

Ένα σημαντικό παράδειγμα εφαρμογής των υλιδίων πυριδίνης στη συνθετική χημεία είναι η αντίδραση προσθήκης τους σε κατάλληλες α,β ακόρεστες κετόνες, που έχει σαν αποτέλεσμα τη σύνθεση διυδροφουρανίων. Αυτά τα διυδροφουράνια είναι σημαντικά ενδιάμεσα στην οργανική σύνθεση, καθώς πολλά φυσικά προϊόντα και βιολογικώς δραστικές ενώσεις έχουν χαρακτηριστεί ότι περιέχουν δακτύλιο φουρανίου ως δομική μονάδα.

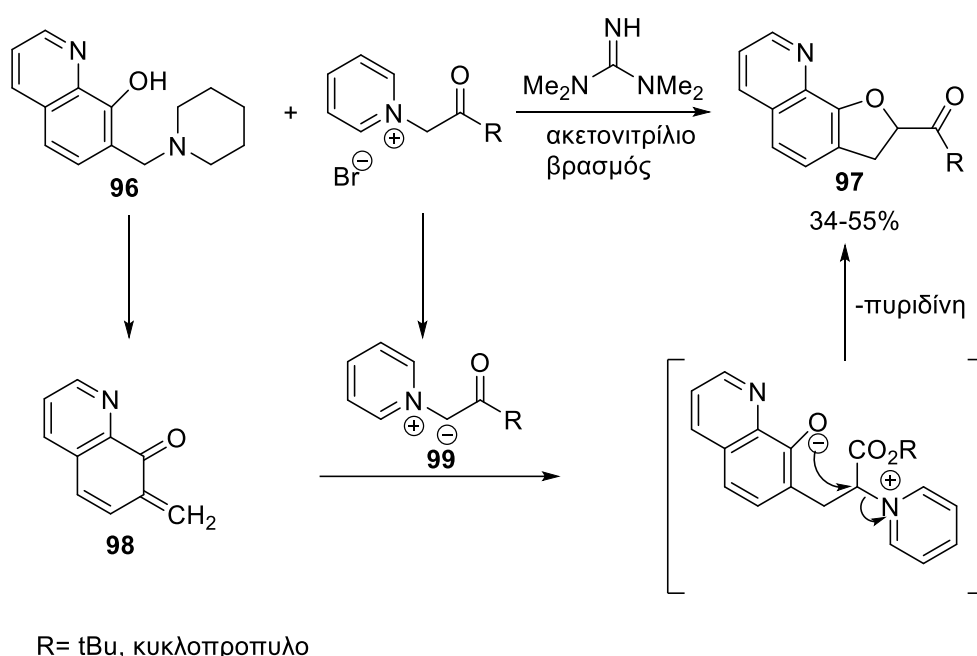
Το βετανικό ενδιάμεσο **92** που προκύπτει από την 1,4-προσθήκη ενός πυριδινικού υλιδίου σε μία α,β -ακόρεστη καρβονυλική ένωση, εκτός από το να μετατραπεί σε παράγωγο ινδολιζίνης **93** (η ομάδα της πυριδίνης ενσωματώνεται στη δομή του προϊόντος), μπορεί να υποστεί κυκλοποίηση με αποβολή της πυριδίνης, οδηγώντας είτε σε παράγωγο διυδροφουρανίου **95** είτε σε υποκατεστημένο κυκλοπροπάνιο **94**.⁴⁴

Σχήμα 34: Πιθανές διαδρομές της αντίδρασης των υλιδίων πυριδίνης με α,β -ακόρεστες καρβονυλικές ενώσεις.



Ένα πιο συγκεκριμένο παράδειγμα περιγράφεται από τον Osyanin και τους συνεργάτες του, όπου υλίδια πυριδίνης **99**, που παράγονται *in situ* από άλατα πυριδίνης, αντιδρούν με 8-υδροξυκινολίνες **96** για να αποδώσουν τις διυδροφουρο κινολόνες **97** με μέτριες αποδόσεις. Οι υδροξυκινολίνες **99**, λειτουργώντας ως βάσεις Mannich σε αυτή την αντίδραση, παράγουν κινολινικά ο-κινονο μεθίδια **98**, τα οποία υφίστανται την αντίδραση προσθήκης Michael με τα υλίδια **99**. Η κυκλοποίηση του ενδιάμεσου που παράγεται δίνει το τελικό προϊόν.⁴⁵

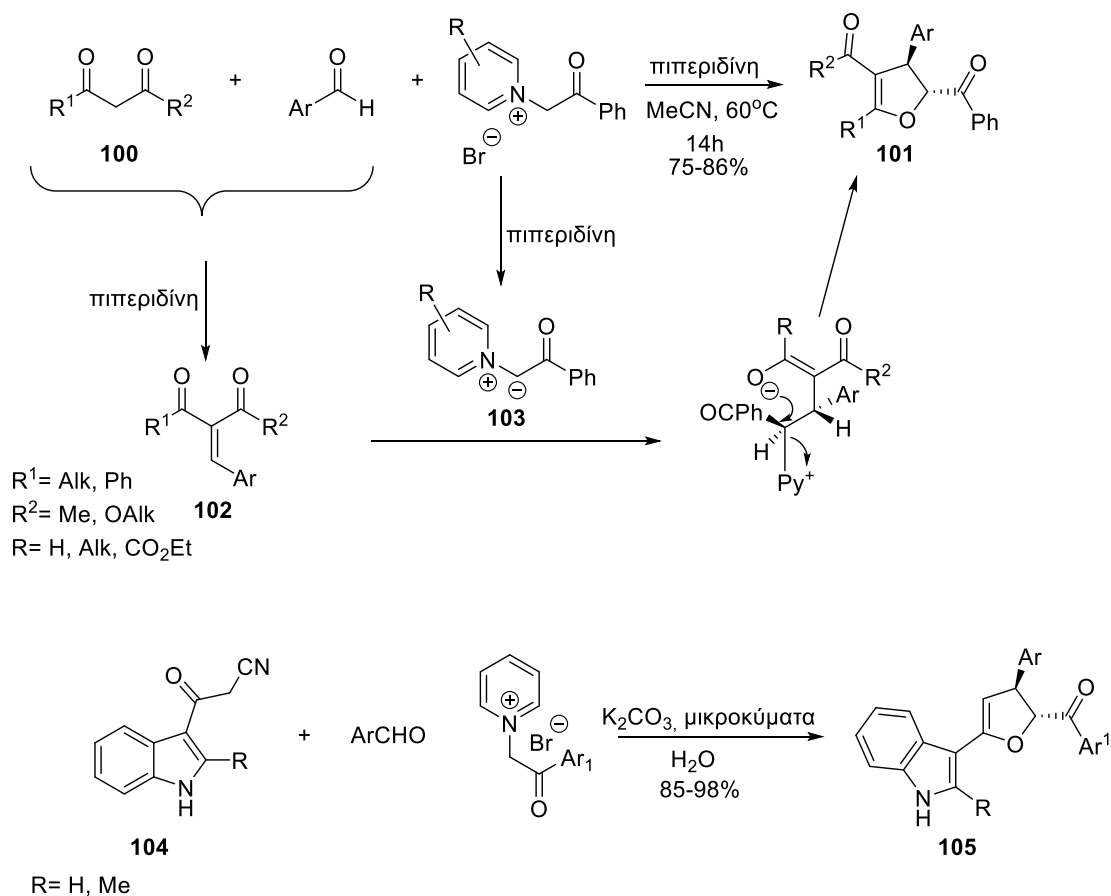
Σχήμα 35: Σύνθεση των διυδροφουρο κινολονών **97** από 8-υδροξυκινολίνες **96**.



Κάποια άλλα λειτουργικά 2,3-διυδροφουράνια **101**, **105** παρασκευάστηκαν με την αντίδραση των υλιδίων πυριδίνης **103** με δέκτες Michael, όπως οι βενζυλιδενικές 1,3-δικαρβονυλικές ενώσεις **102** ή τα ανάλογά τους που παράγονται *in situ* από 1,3-δικαρβονυλικές ενώσεις **100** ή β-κετονιτρίλια **104**. Οι διαδικασίες αναπτύχθηκαν για να πραγματοποιηθεί η σύνθεση ως one pot διαδικασία, χρησιμοποιώντας ως αρχικά αντιδραστήρια μια αρωματική αλδεΐδη, μια καρβονυλική ένωση και ένα πυριδινικό άλας, υπό συμβατική θέρμανση ή με επίδραση μικροκυμάτων και συνθήκες χωρίς διαλύτη ή ανάδευση. Η αντίδραση προχώρησε μέσω της προσθήκης Michael του

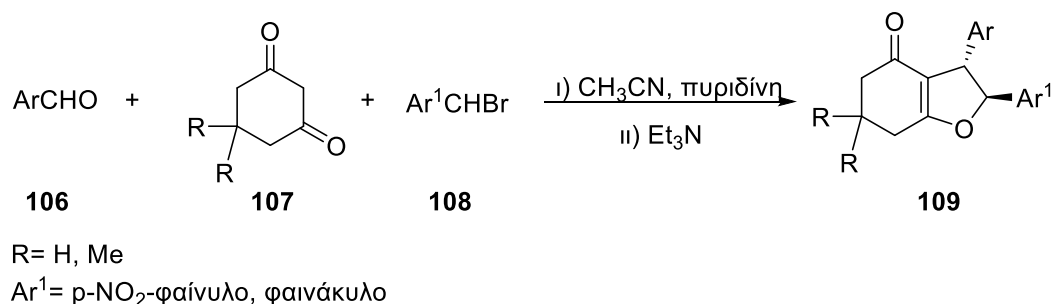
υλιδίου **103** στην ενόνη **102**, ακολουθούμενη από ενδομοριακή κυκλοποίηση του προκύπτοντος πυριδινικού υλιδίου. Η φύση της βάσης και του διαλύτη επηρέασε έντονα τις αποδόσεις της αντίδρασης και το σύστημα πιπεριδίνη/ακετονιτρίλιο βρέθηκε να είναι ο βέλτιστος συνδυασμός για αυτή τη διαδικασία. Τα 3-κυανοακετυλικά ινδόλια **104** αντέδρασαν εύκολα με αρωματικές και ετεροαρωματικές αλδεϋδες για να δώσουν τα 3-(4,5-διυδροφουραν-2-υλ)-1H-ινδόλια **105**, αλλά δεν έδωσαν τα αναμενόμενα προϊόντα, όταν χρησιμοποιήθηκαν αλειφατικές αλδεϋδες, όπως η κυκλοεξανεκαρβοξαλδεϋδη, η βουτυραλδεϋδη και η ισοβουτυραλδεϋδη.⁴⁶

Σχήμα 36: *One-pot* αντίδραση σύνθεσης των διυδροφουρανίων **101**, **105**.



Μια επιπλέον αποδοτική συνθετική διαδικασία για την παρασκευή υποκατεστημένων παραγώγων 2,3-διυδροφουρανίων με τη βοήθεια πυριδινικού υλιδίου αναπτύχθηκε το 2009 από τον Wang και τους συνεργάτες του. Πρόκειται για μια διαδοχική one pot αντίδραση, δύο σταδίων ξεκινώντας από πυριδίνη, αρωματική αλδεΐδη, κυκλοεξανονόνη και α -φαινυλαιθυλοβρωμίδιο ή *para*-νιτροβενζυλοβρωμίδιο με τριαιθυλαμίνη ως καταλύτη σε ακετονιτρίλιο. Η φασματοσκοπία ^1H NMR και η ανάλυση μονοκρυστάλλων έδειξαν ότι τα προκύπτοντα 2,3-διυδροφουράνια είναι τα *trans* ισομερή.⁴⁷

Σχήμα 37: One-pot αντίδραση σύνθεσης του διυδροφουρανίου **109**.



Συμπερασματικά η χρήση υλιδίων πυριδίνης στη σύνθεση ετεροκυκλικών ενώσεων, και ειδικότερα των 2,3-διυδροφουρανίων, είναι ιδιαίτερης σημασίας λόγω της ευελιξίας και της υψηλής αντιδραστικότητάς τους. Τα υλίδια πυριδίνης μπορούν να λειτουργήσουν ως ενδιάμεσα σε διάφορες συνθετικές διεργασίες, επιτρέποντας την κατασκευή πολύπλοκων δομών με υψηλή απόδοση και στερεοειδικότητα. Δεδομένου ότι οι αντιδράσεις με υλίδια πυριδίνης συχνά απαιτούν λιγότερα στάδια και μπορούν να διεξαχθούν υπό ήπιες συνθήκες, ακόμη και σε υδατικά μέσα ή χωρίς διαλύτες, χωρίς να μειώνεται η απόδοσή τους, θα μπορούσε να συμβάλει στη βιώσιμη χημεία. Άρα, η χρήση υλιδίων πυριδίνης στη σύνθεση ετεροκυκλικών ενώσεων είναι σημαντική για την προώθηση της οργανικής σύνθεσης, με πολλές δυνατότητες για μελλοντικές καινοτομίες και εφαρμογές.

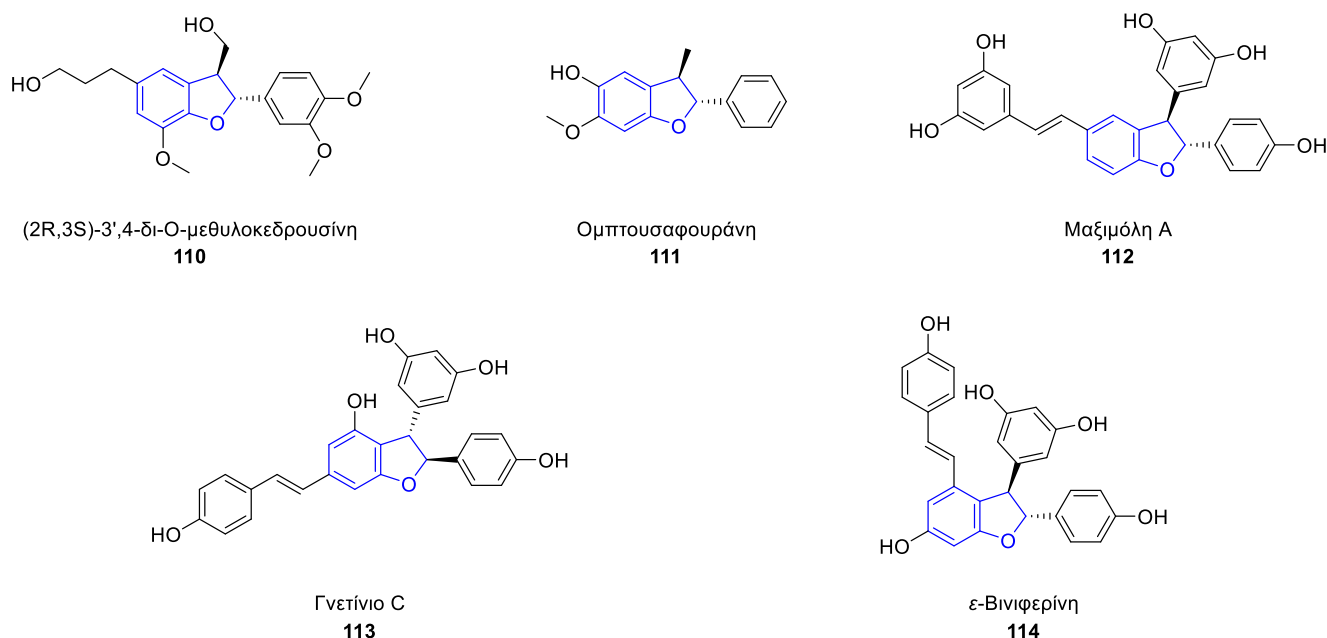
2. Συζήτηση – αποτελέσματα

Τα 2,3-διυδροβενζοφουράνια είναι οργανικές ενώσεις που ανήκουν στην οικογένεια των ετεροκυκλικών ενώσεων που περιέχουν οξυγόνο. Συγκεκριμένα χαρακτηρίζονται από έναν δακτύλιο διυδροφουρανίου, ο οποίος είναι συμπυκνωμένος με έναν εξαμελή αρωματικό δακτύλιο μέσω διπλού δεσμού.

Τα ετεροκυκλικά αυτά συστήματα που περιέχουν οξυγόνο ξεχωρίζουν λόγω του ευρέως φάσματος βιολογικών και φαρμακολογικών δραστηριοτήτων της. Η σημασία των ετεροκυκλικών ενώσεων που περιέχουν οξυγόνο ως θεραπευτικών παραγόντων έγκειται στα διακριτικά δομικά χαρακτηριστικά της, τα οποία μοιάζουν στενά με εκείνα που υπάρχουν σε βιολογικά ενεργές ενώσεις, τα παράγωγα της ριβόζης.⁴⁸

Συγκεκριμένα παραδείγματα ενώσεων που περιέχουν σαν πυρήνα την δομή 2,3-διυδροβενζοφουρανίου φαίνονται στο **Σχήμα 38**. Η ένωση **110** (2R,3S)-3,4-δι-O-μεθυλοκεδρουσίνη, είναι ένα από τα δευτερεύοντα συστατικά του κόκκινου λατέξ που ονομάζεται αλλιώς και «αίμα δράκου» στην παραδοσιακή ιατρική, έχει αποδειχθεί ότι δρα ως αναστολέας του κυτταρικού πολλαπλασιασμού, και αυτό έχει προκαλέσει τη σύνθεση αναλόγων βασισμένων σε αυτόν τον σκελετό. Το ομπτουσαφουράνιο **111**, ένα απλό διυδροβενζοφουράνιο που απομονώθηκε από πολλά φυτά του είδους *Dalbergia*, δρα ως επαγωγέας της κινόνης ρεδουκτάσης, ένα ένζυμο δείκτη αντικαρκινικής δραστηριότητας. Ορισμένες ενώσεις, απομονωμένες από στελέχη αμπελιού, όπως η (+)-ε-βινιφερίνη **114**, η μαξιμόλη A **112** και το γκνετίνιο C **113**, έδειξαν δραστηριότητα σάρωσης ελευθέρων ριζών και δραστηριότητα κατά της συσσώρευσης αιμοπεταλίων.²¹

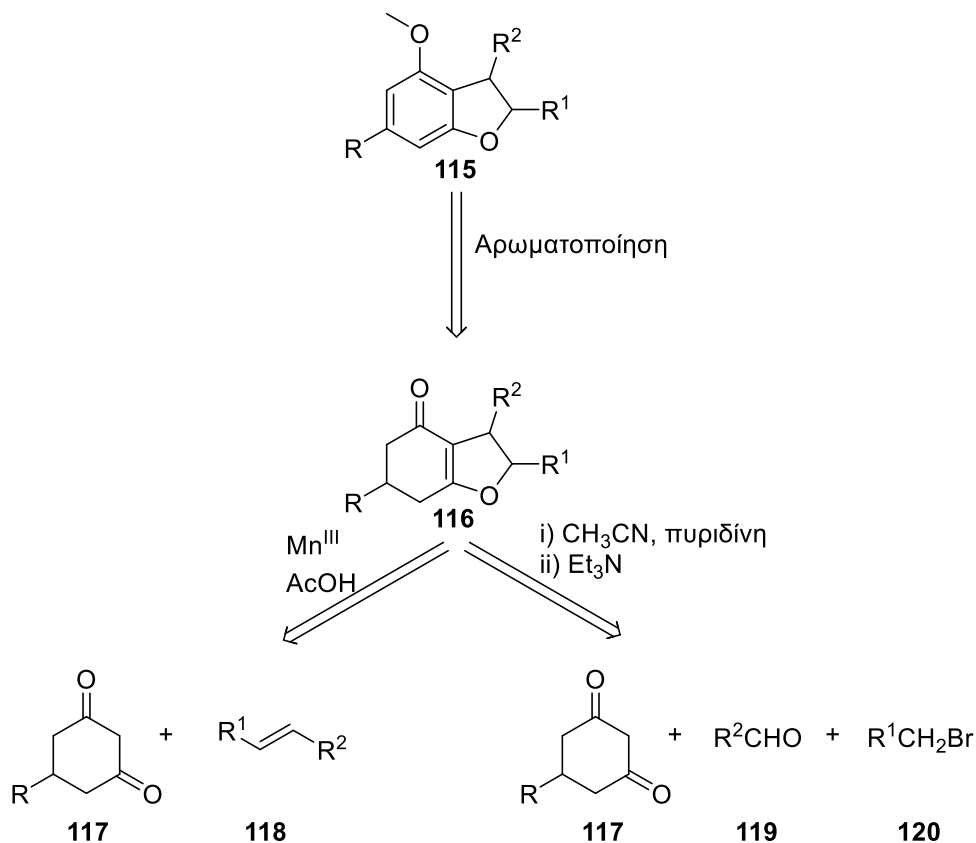
Σχήμα 38: Φυσικά και συνθετικά μόρια που περιέχουν την δομή ενός 2,3-διυδροβενζοφουρανίου



Ο κύριος σκοπός της παρούσας μεταπτυχιακής εργασίας είναι ο σχηματισμός των 2,3-διυδροφουρανίων μέσω οξειδωτικής κυκλοπροσθήκης β-δικαρβονυλικών ενώσεων, επαγόμενων από $\text{Mn}(\text{OAc})_3$, 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 **115** παράγεται ύστερα από αρωματοποίηση του κυκλοεξενικού διυδροφουρανίου **116** με άλατα δισθενούς χαλκού. Το κυκλοεξενικό διυδροφουράνιο **116** με τη σειρά του, παράγεται από την οξειδωτική κυκλοπροσθήκη παρουσία $\text{Mn}(\text{OAc})_3$ της 1,3 κυκλοεξανοδιόνης **117** με αλκένια **118**. Ο δεύτερος τρόπος σύνθεσης του **116** είναι με χρήση υλιδίων πυριδίνης που παράγονται *in situ*. Η πυριδίνη δα ως πυρηνόφιλο και προσβάλλει τον άνθρακα που είναι συνδεδεμένος με το βρώμιο της ένωσης **120** με αποτέλεσμα να παραχθεί ένα τεταρτοταγές αμμωνιακό άλας το οποίο με την προσθήκη τριαιθυλαμίνης μετατρέπεται στο αντίστοιχο υλίδιο. Η 1,3 κυκλοεξανοδιόνη **117** αντιδρά με την βενζαλδεΐδη **119** μέσω μιας συμπύκνωσης

Knöevenagel το προϊόν της οποίας αντιδρά διαμέσου κυκλοπροσθήκης με το υλίδιο πυριδίνης για να δώσει εν τέλει το κυκλοεξενικό διυδροφουράνιο **116**.

Σχήμα 39: Ρετροσυνθετική ανάλυση ενός βενζοδιυδροφουρανικού παραγώγου **115**



2.1 Οξειδωτικές κυκλοποιήσεις β-δικαρβονυλικών ενώσεων χρησιμοποιώντας $\text{Mn}(\text{OAc})_3 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$

Το $\text{Mn}(\text{OAc})_3 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ αποτελεί ένα ευρεία χρησιμοποιούμενο οξειδωτικό αντιδραστήριο στις αντιδράσεις ελευθέρων ριζών για πολλούς λόγους. Το γεγονός ότι έχει ήπια δραστηριότητα έχει βοηθήσει τους συνθετικούς χημικούς να θέσουν πολλές αντιδράσεις ελευθέρων ριζών υπό έλεγχο. Επιπλέον έχει αποδειχθεί πως αποτελεί μία εξαιρετική μέθοδο σχηματισμού C-C δεσμών με στεreo- και τοπο-εκλεκτικότητα ενώ είναι ένα εμπορικά διαθέσιμο και οικονομικό αντιδραστήριο. Οι Heiba, Dessau, Vinogradon και

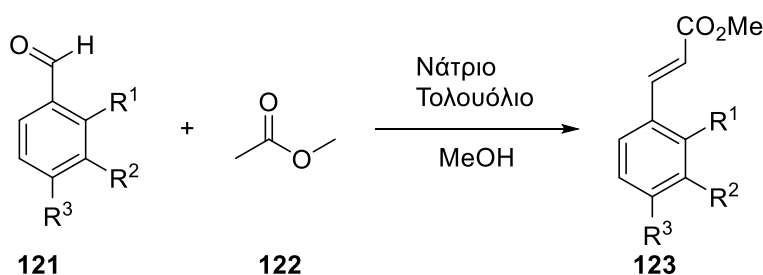
Nikishin έδειξαν ότι οι β-δικαρβονυλικές ενώσεις όπως η 1,3 κυκλοεξανοδιόνη έχουν την δυνατότητα να οξειδώνονται πολύ πιο εύκολα συγκριτικά με άλλα υποστρώματα όπως το οξικό οξύ. Η ευκολία αυτή έχει θέσει το $Mn(OAc)_3 \cdot 2H_2O$ ως ένα από τα σημαντικότερα αντιδραστήρια για την παραγωγή διυδροφουρανίων από β-δικαρβονυλικές ενώσεις και αλκένια.^{16,49}

2.1.1 Σύνθεση κινναμωμικών μεθυλεστέρων

Οι κινναμωμικοί εστέρες είναι μια κατηγορία οργανικών ενώσεων που έχουν πολλές εφαρμογές στη χημεία και σε άλλους επιστημονικούς τομείς. Χρησιμοποιούνται σε καλλυντικά προϊόντα για να δώσουν άρωμα ή να σταθεροποιήσουν άλλες αρωματικές ενώσεις. Η ικανότητα τους να απορροφούν την υπεριώδη ακτινοβολία δίνει την ιδιότητα στα αντηλιακά που περιέχουν κινναμωμικούς εστέρες να προστατεύουν το δέρμα από την ηλιακή ακτινοβολία. Επιπρόσθετα, οι κινναμωμικοί εστέρες χρησιμοποιούνται σε φαρμακευτικές φόρμουλες λόγω των αντιοξειδωτικών, αντιφλεγμονωδών και αντικαρκινικών ιδιοτήτων τους. Τέλος στη συνθετική οργανική χημεία οι κινναμωμικοί εστέρες χρησιμοποιούνται ως ενδιάμεσα προϊόντα στη σύνθεση άλλων οργανικών ενώσεων, όπως σε αντιδράσεις τύπου Perkin και Knoevenagel.⁵⁰⁻⁵²

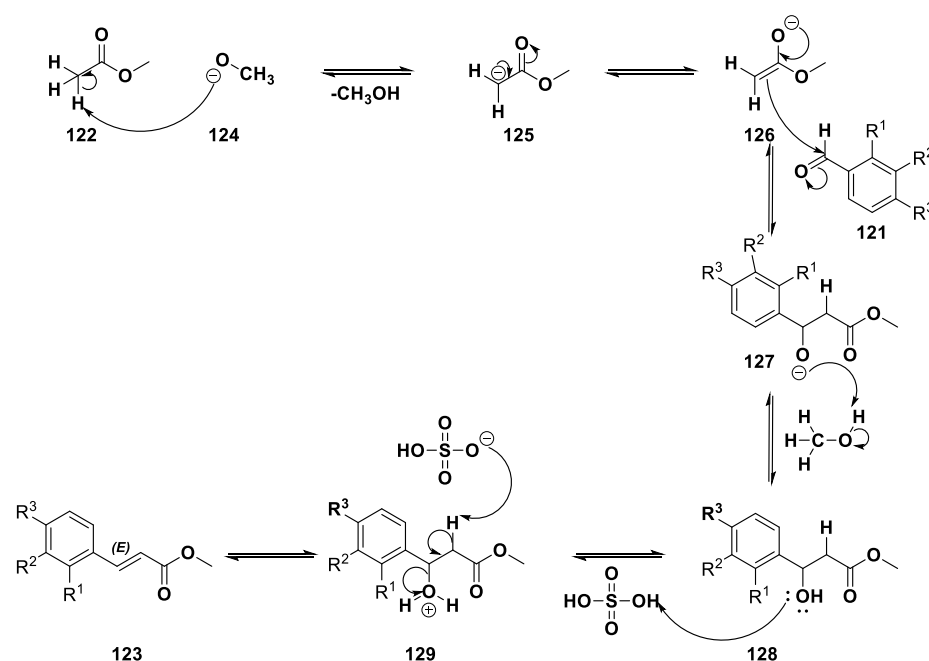
Οι κινναμωμικοί εστέρες **123** που χρησιμοποιήθηκαν στην παρούσα διατριβή είναι διαθέσιμοι στο εργαστήριο. Παρασκευάζονται συνήθως από τη συμπύκνωση μίας υποκατεστημένης βενζαλδεΐδης **121** με οξικό μεθυλεστέρα **122**.

Σχήμα 40: Αντίδραση σύνθεσης των κινναμωμικών μεθυλεστέρων



Οι εμπορικά διαθέσιμες βενζαλδεΐδες **121** αποτελούν αρχικά υποστρώματα για τη σύνθεση πολλών λειτουργικών μορίων και μια από τις χρήσεις τους είναι για τη σύνθεση κινναμωμικών εστέρων. Το διάλυμα της εκάστοτε υποκατεστημένης βενζαλδεΐδης σε τολουόλιο προστίθεται αργά σε μείγμα οξικού μεθυλεστέρα και καταλυτικής ποσότητας μεθανόλης. Το προκύπτον μείγμα αφού αρχικά αφήνεται σε θερμοκρασία δωματίου, κατεργάζεται με μεθανόλη και θειικό οξύ και ακολουθεί βρασμός. Το τελικό προϊόν παραλαμβάνεται σε εξαιρετικές αποδόσεις ύστερα από εκχύλιση, εξάτμιση του διαλύτη και κρυστάλλωσης του υπολείμματος από μείγμα βράζοντος μεθανόλης και νερού.

Σχήμα 41: Προτεινόμενος μηχανισμός σύνθεσης των κινναμωμικών μεθυλεστέρων



Όπως φαίνεται και από το **Σχήμα 41** ο μηχανισμός σύνθεσης των κινναμωμικών μεθυλεστέρων ξεκινάει από την αποπρωτονίωση του οξικού μεθυλεστέρα **122** από το μεθοξείδιο του νατρίου **124** το οποίο έχει παρασκευαστεί *in situ* από μεθανόλη και μεταλλικό νάτριο. Αφού δημιουργηθεί το ενολοϊόν **126**, ο διπλός δεσμός λόγω του πυρηνόφιλου του χαρακτήρα μπορεί να προσβάλλει τον καρβονυλικό άνθρακα της βενζαλδεΐδης **121** με αποτέλεσμα το σχηματισμό της ένωσης **128**, η αφυδάτωση της οποίας δίνει τον κινναμωμικό μεθυλεστέρα **123**.

Πίνακας 1: Σύνθεση κινναμωμικών μεθυλεστέρων

α/α	R^1	R^2	R^3	Χρόνος (h) ^β	Προϊόν	Απόδοση(%) ^γ
1	H	H	OCH ₃	22	123α	89
2	OCH ₃	H	H	22	123β	100

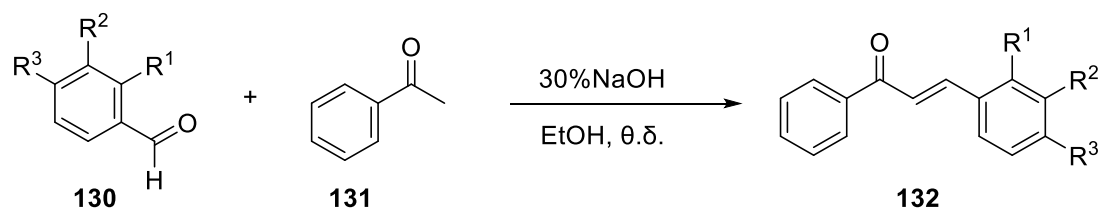
α Συνθήκες αντίδρασης: **121**, **122** (100-220 mmol), Na (0.126 mmol), τολουόλιο (100 mL), μεθανόλη (70 mL), θειικό οξύ (10 mL). β Συνολικός χρόνος αντίδρασης. γ Απομονωμένο προϊόν μετά τις απαραίτητες κατεργασίες.

2.1.2 Σύνθεση χαλκονών

Οι χαλκόνες είναι μια κατηγορία οργανικών ενώσεων με σημαντικές εφαρμογές στη συνθετική χημεία. Οι εφαρμογές τους προκύπτουν από τη δομή τους, η οποία περιλαμβάνει δύο αρωματικούς δακτυλίους συνδεδεμένους με μια α,β-ακόρεστη καρβονυλική ομάδα. Αυτή η δομή τις καθιστά πολύτιμες σε διάφορες συνθετικές διεργασίες.

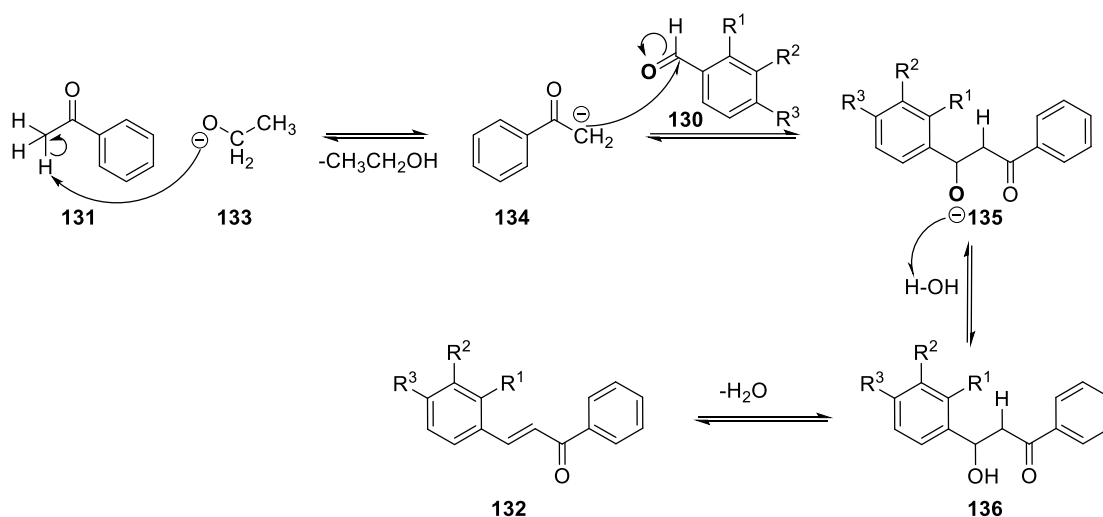
Οι χαλκόνες **132** που χρησιμοποιήθηκαν στην παρούσα διατριβή είναι διαθέσιμες στο εργαστήριο. Παρασκευάζονται συνήθως από τη συμπύκνωση μίας υποκατεστημένης βενζαλδεΐδης **130** με ακετοφαινόνη **131**.

Σχήμα 42: Αντίδραση σύνθεσης των χαλκονών **132**.



Οι βενζαλδεΐδες **130** εκτός από την χρήση τους ως αρχικά υποστρώματα για τη σύνθεση κινναμωμικών εστέρων, μπορούν να αποτελέσουν πρόδρομα μόρια για τη σύνθεση υποκατεστημένων χαλκονών. Σε διάλυμα βενζαλδεΐδης και ακετοφαινόνης σε αιθανόλη προστίθενται αιθανολικό διάλυμα υδροξειδίου του νατρίου (30%). Το προκύπτον διάλυμα αναδεύεται σε θερμοκρασία δωματίου για 24 h. Το προϊόν της αντίδρασης **132** παραλαμβάνεται με προσθήκη νερού και υδροχλωρίου και κατόπιν κρυστάλλωσης από αιθανόλη.

Σχήμα 43: Προτεινόμενος μηχανισμός σύνθεσης των χαλκονών

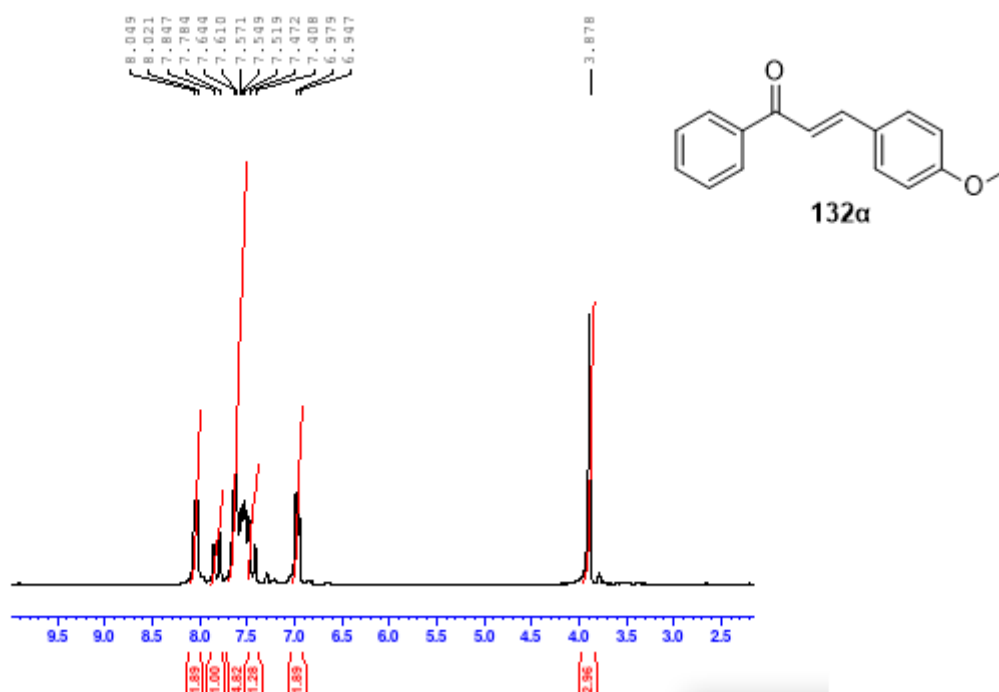


Στο **Σχήμα 43** φαίνεται ο μηχανισμός σύνθεσης της χαλκόνης **132** ο οποίος περιλαμβάνει την αποπρωτονίωση της ακετοφαινόνης **131** από το αιθοξείδιο του νατρίου που λειτουργεί ως βάση. Το ενολοϊόν **134** που προκύπτει προσβάλλει τον καρβονυλικό άνθρακα της βενζαλδεΐδης **130** και αφού δημιουργηθεί η ένωση **136** ακολουθεί η αφυδάτωση στο τελικό βήμα για να δημιουργηθεί η χαλκόνη **132**.

Τα προϊόντα ταυτοποιήθηκαν με φασματοσκοπία ^1H NMR και ^{13}C NMR. Ενδιαφέρον παρουσιάζει το φάσμα του προϊόντος **132a** στο οποίο οι διπλές κορυφές σε δ 7.82 ppm και 7.44 ppm με $J = 15.7$ Hz ανήκουν στα βινυλικά πρωτόνια και η τιμή της σταθεράς σύζευξης υποδηλώνει την *trans* διαμόρφωση του διπλού δεσμού. Επιπλέον οι δύο

διπλές κορυφές στα 8.03 ppm και 6.96 ppm είναι χαρακτηριστικές των πρωτονίων της π-υποκατάστασης που εμφανίζεται ως ένα AA'BB' σύστημα. Τα υπόλοιπα αρωματικά πρωτόνια συμπέφτουν δημιουργώντας μια πολλαπλή κορυφή ανάμεσα στα 7.64 ppm και 7.52 ppm. Σε δ 3.88 ppm εμφανίζονται τα πρωτόνια της μεθοξυ ομάδας ως απλή κορυφή. Αντίστοιχα ο άνθρακας της μεθοξυ ομάδας εμφανίζεται στα 55.4 ppm, ενώ οι άνθρακες της π-υποκατάστασης εντοπίζονται σε δ 130.3 ppm και 114.4 ppm και αυτός του καρβονυλίου στα 190.7 ppm.

Εικόνα 1: Φάσμα ^1H NMR της ένωσης **132α**.



Πίνακας 2: Σύνθεση υποκατεστημένων χαλκονών.

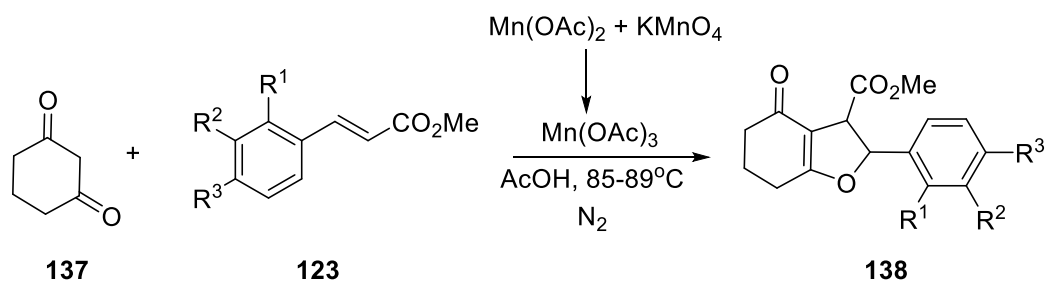
α/α	R ¹	R ²	R ³	Χρόνος (h) ^β	Προϊόν	Απόδοση(%) ^γ
1	H	H	OCH ₃	24	132α	87
2	H	NO ₂	H	24	132β	89

α Συνθήκες αντίδρασης: **130-131** (50-100 mmol), 30% NaOH (10 mL), αιθανόλη (50 mL), HCl (μέχρι pH 1-2). β Συνολικός χρόνος αντίδρασης. γ Απομονωμένο προϊόν μετά τις απαραίτητες κατεργασίες.

2.1.3 Αντιδράσεις 1,3 κυκλοεξανοδιόνης με υποκατεστημένους κινναμωμικούς μεθυλεστέρες

Μια αντίδραση που μελετήθηκε σε μεγάλο βαθμό είναι η αντίδραση της 1,3-κυκλοεξανοδιόνης με τους υποκατεστημένους κινναμωμικούς μεθυλεστέρες όπως φαίνεται στο **Σχήμα 44**, τα αποτελέσματα της οποίας φαίνονται στον **Πίνακα 3**.

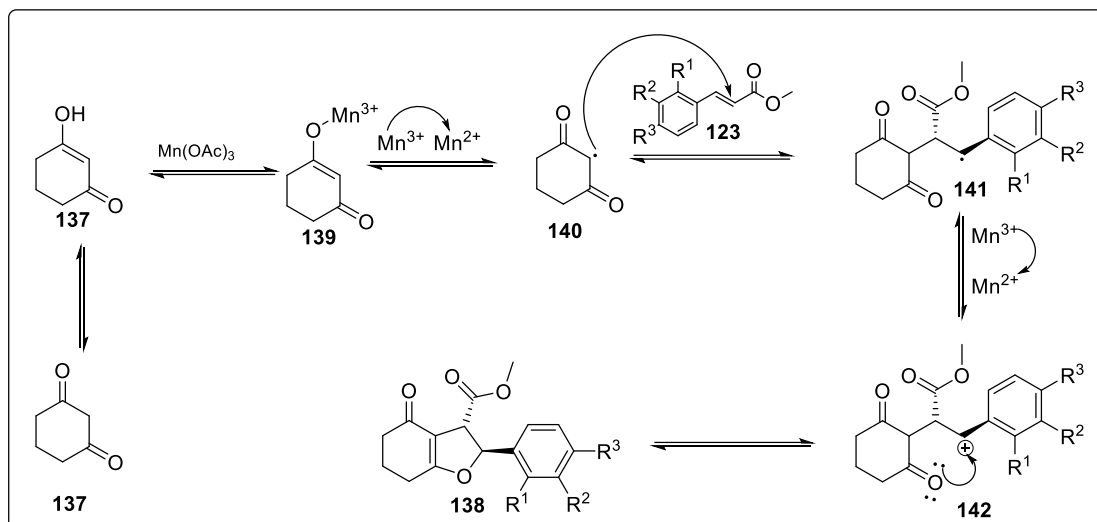
Σχήμα 44: Αντίδραση οξειδωτικής κυκλοποίησης της 1,3-κυκλοεξανοδιόνης με υποκατεστημένους κινναμωμικούς μεθυλεστέρες παρουσία $Mn(OAc)_3$



Οι οξειδωτικές κυκλοποιήσεις της 1,3 κυκλοεξανοδιόνης **137** με τους αντίστοιχους υποκατεστημένους κινναμωμικούς μεθυλεστέρες **123** λαμβάνουν χώρα σε διαλύτη οξικό οξύ. Το διάλυμα της κυκλοεξανοδιόνης και του εκάστοτε κινναμωμικού μεθυλεστέρα **123** προστίθεται στάγδην σε διάλυμα $Mn(OAc)_3$ που έχει παρασκευαστεί με θέρμανση διαλύματος $Mn(OAc)_2 \cdot 4H_2O$ και $KMnO_4$ σε οξικό οξύ υπό αδρανή ατμόσφαιρα για 30 min. Η θέρμανση συνεχίστηκε στην ίδια θερμοκρασία και σε αδρανή ατμόσφαιρα αζώτου μέχρι την διαύγαση του μείγματος. Οι αντιδράσεις αυτές είχαν ως αποτέλεσμα την απομόνωση των *trans* προϊόντων **138α-στ** με μέτριες έως εξαιρετικές αποδόσεις (45%-100%). Αξίζει να σημειωθεί ότι σε μερικές περιπτώσεις φαίνεται να παράγεται και το *cis* ισομερές χωρίς ωστόσο να είναι δυνατή η απομόνωση του. Η θέση της χαρακτηριστικής ομάδας στον δακτύλιο φαίνεται να επηρεάζει την δημιουργία του προϊόντος μόνο στην περίπτωση του *μετα*-μεθοξυ κινναμωμικού μεθυλεστέρα. Σε αυτήν την περίπτωση ο διπλός δεσμός φαίνεται να είναι λιγότερο ενεργοποιημένος συγκριτικά με τον *ορθο* και τον *παρα*-κινναμωμικό μεθυλεστέρα γεγονός που δεν ευνοεί την οξειδωτική κυκλοποίηση. Σημαντικό ρόλο ενδέχεται να

έχει και το μέγεθος του υποκαταστάτη καθώς στην περίπτωση που χρησιμοποιείται ο *ορθο*-αλλυλόξυ κινναμωμικός μεθυλεστέρας λαμβάνεται η μικρότερη απόδοση.

Σχήμα 45: Προτεινόμενος μηχανισμός της οξειδωτικής κυκλοποίησης της 1,3-κυκλοεξανοδιόνης με υποκατεστημένους κινναμωμικούς μεθυλεστέρες παρουσία $Mn(OAc)_3$



Στο **Σχήμα 45** απεικονίζεται ο πιθανός μηχανισμός της οξειδωτικής κυκλοποίησης παρουσία Mn (III). Το πρώτο στάδιο περιλαμβάνει την οξείδωση ενός ηλεκτρονίου της 1,3-κυκλοεξανοδιόνης **137** από ένα ισοδύναμο Mn (III) με σκοπό να δώσει την ρίζα **140**. Η ρίζα προστίθεται στον κινναμωμικό εστέρα **123** με αποτέλεσμα την δημιουργία της δευτεροταγούς ρίζας **141**, η οποία οξειδώνεται από ένα δεύτερο ισοδύναμο Mn(III) και σχηματίζει το δευτεροταγές καρβοκατιόν **142** το οποίο κυκλοποιείται προς το επιθυμητό διυδροφουράνιο **138**.

Πίνακας 3: Οξειδωτικές κυκλοποιήσεις 1,3-κυκλοεξανοδιόνης με υποκατεστημένους κινναμωμικούς μεθυλεστέρες.

α/α	R ¹	R ²	R ³	Θερμοκρασία °C	Χρόνος (h) ^β	Προϊόν	Απόδοση(%) ^γ
1	H	H	CH ₃	85-87	1	138α	80
2	OCH ₃	H	H	85-89	1	138β	100
3	H	OCH ₃	H	85-89	1	138γ	58
4	H	H	OCH ₃	85-87	1.5	138δ	90
5	Cl	H	H	86-89	1	138ε	71
6	O-CH ₂ CH=CH ₂	H	H	85-88	1	138στ	45

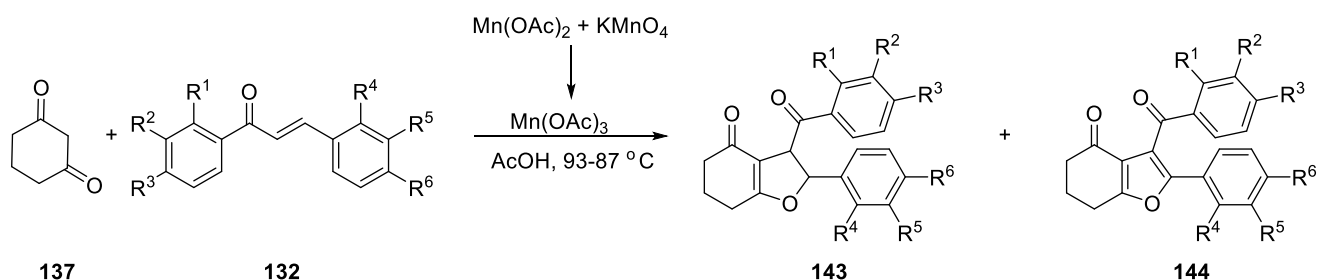
^α Συνθήκες αντίδρασης: **137** (1.96-2.05 mmol), **123** (4.54-5.62 mmol), AcOH(60 mL), ^β Χρόνος αντίδρασης μετά την προσθήκη των **137** και **123**. ^γ Απομονωμένο προϊόν με flash χρωματογραφία στήλης.

Τα προϊόντα **138α-στ** της παραπάνω αντίδρασης ταυτοποιήθηκαν με φασματοσκοπία ¹H NMR και ¹³C NMR. Από την βιβλιογραφία είναι ευρέως γνωστό 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).⁵³ Παίρνοντας ως παράδειγμα το προϊόν **138δ** της οξειδωτικής κυκλοποίησης με τον *para*-μεθοξυ κινναμωμικό μεθυλεστέρα στο φάσμα ¹HNMR είναι χαρακτηριστικές δύο διπλές κορυφές σε δ 5.84 ppm και 4.06 ppm με σχάση $J = 6.7$ Hz η καθεμία οι οποίες αντιστοιχούν στα πρωτόνια του C-2 και C-3 του διυδροφουρανικού δακτυλίου. Η τιμή της σχάσης αυτής υποδηλώνει την *trans* διαμόρφωση. Οι άνθρακες C-2 και C-3 εμφανίζονται σε δ 89.3 ppm και 52.6 ppm αντίστοιχα. Στο φάσμα ¹HNMR χαρακτηριστικές είναι οι δύο διπλές κορυφές της *para*-υποκατάστασης που εμφανίζονται ως AA'BB' σύστημα σε δ 7.26 και 6.93 ppm καθώς και η μία απλή κορυφή σε δ 3.79 ppm που ανήκει στα 3 πρωτόνια της μεθοξυ ομάδας. Τέλος στο φάσμα του ¹³C NMR είναι χαρακτηριστική η κορυφή στα 194.1 ppm της καρβονυλικής ομάδας της θέσης 4 και η κορυφή στα 172.8 ppm της καρβονυλικής ομάδας της θέσης 10, ενώ ανάμεσα τους στα 178.0 ppm εμφανίζεται η κορυφή του 7α άνθρακα.

2.1.4 Αντιδράσεις 1,3 κυκλοεξανοδιόνης με υποκατεστημένες χαλκόνες

Επόμενη αντίδραση που μελετήθηκε στο εργαστήριο είναι η οξειδωτική κυκλοποίηση της 1,3-κυκλοεξανοδιόνης **137** με υποκατεστημένες χαλκόνες **132** παρουσία $\text{Mn}(\text{OAc})_3$. Οι αντιδράσεις αυτές δίνουν ως προϊόντα τόσο διυδροφουράνια όσο και φουράνια. Οι αντιδράσεις αυτές πραγματοποιούνται με θέρμανση στους 87-93 °C του μείγματος που προκύπτει από την στάγδην προσθήκης του διαλύματος 1,3 κυκλοεξανοδιόνης **137** και της εκάστοτε υποκατεστημένης χαλκόνης **132** στο διάλυμα $\text{Mn}(\text{OAc})_3$. Το $\text{Mn}(\text{OAc})_3$ παράγεται με θέρμανση στους 87-93 °C υπό ατμόσφαιρα N_2 διαλύματος KMnO_4 και $\text{Mn}(\text{OAc})_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ για 30 min. Οι αποδόσεις των αντιδράσεων χαρακτηρίζονται χαμηλές έως μέτριες.

Σχήμα 46: Αντίδραση οξειδωτικής κυκλοποίησης της 1,3-κυκλοεξανοδιόνης με υποκατεστημένες χαλκόνες παρουσία $\text{Mn}(\text{OAc})_3$



Πίνακας 4: Οξειδωτικές κυκλοποιήσεις 1,3-κυκλοεξανοδιόνης με υποκατεστημένες χαλκόνες.

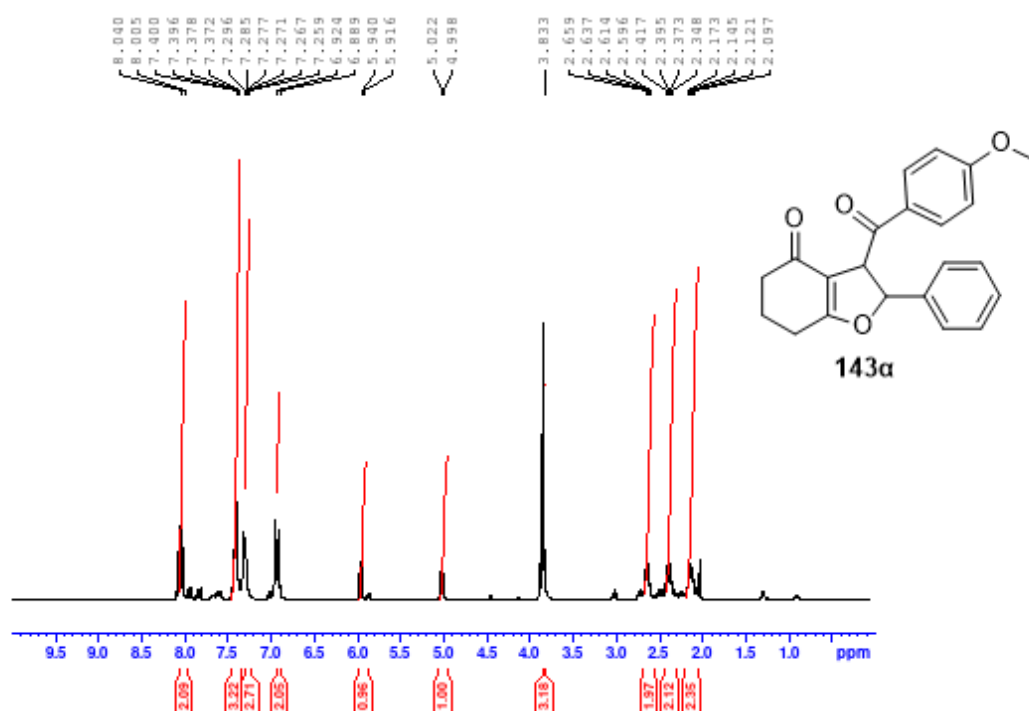
α/α	R^1	R^2	R^3	R^4	R^5	R^6	Θερμοκρασία °C	Χρόνος (h) ^β	Προϊόντα	Απόδοση (%) ^{1γ}	Απόδοση (%) ^{2γ}
1	H	H	OCH ₃	H	H	H	87-90	2.5	143α, 144α	20	7
2	H	H	H	H	H	OCH ₃	90-93	1.5	143β, 144β	24	48
3	H	H	H	H	NO ₂	H	86	24	143γ, 144γ	0	11

^α Συνθήκες αντίδρασης: **137** (1.96-2.05 mmol), **132** (3.95-4.20 mmol), AcOH (60 mL), ^β Χρόνος αντίδρασης μετά την προσθήκη των **137** και **132**. ^{1γ} Απομονωμένο διυδροφουράνιο με flash χρωματογραφία στήλης, ^{2γ} Απομονωμένο φουράνιο με flash χρωματογραφία στήλης..

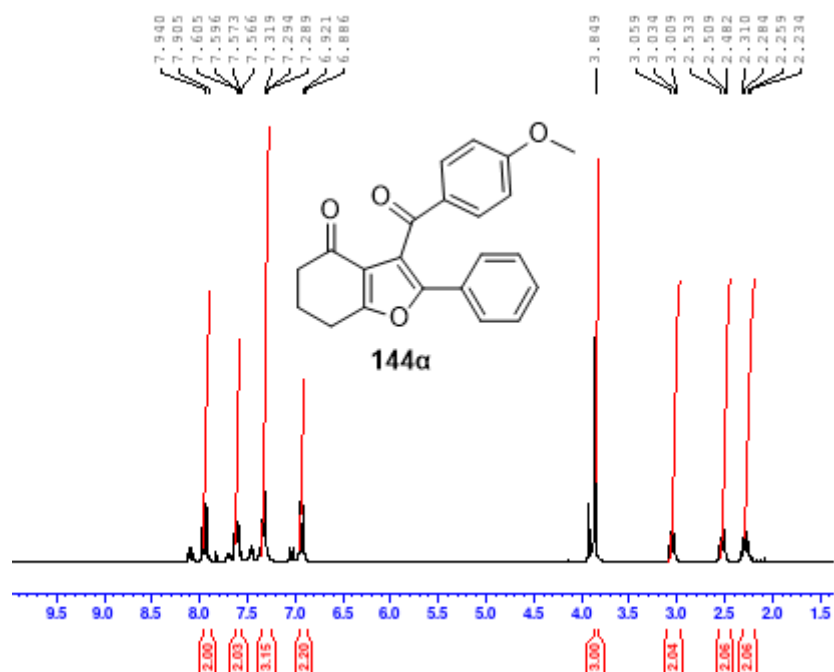
Τα προϊόντα της αντίδρασης ταυτοποιήθηκαν με φασματοσκοπία ^1H NMR και ^{13}C NMR. Συγκεκριμένα παρατηρήθηκε να παράγονται φουράνια, διυδροφουράνια με *trans* διαμόρφωση. Για παράδειγμα στην περίπτωση των προϊόντων **143a** και **144a** φαίνεται η βασική διαφορά στο φάσμα πρωτονίου καθώς σε αυτό του **144a** απουσιάζουν οι δύο διπλές κορυφές που εμφανίζονται στο φάσμα του **143a** σε δ 5.93 ppm και 5.01 ppm που αντιστοιχούν στα πρωτόνια της θέσης 2 και 3 του πενταμελούς δακτυλίου. Τα πρωτόνια αυτά εμφανίζουν σχάση $J = 6.0$ Hz, τιμή που υποδηλώνει την *trans* διαμόρφωση. Η αντίστοιχη διαφορά ανάμεσα στα φάσματα διυδροφουρανίου **143a** και φουρανίου **144a** εντοπίζεται και στον άνθρακα όπου οι άνθρακες 1 και 2 του πενταμελούς δακτυλίου που εμφανιζόταν στα 90.0 και 54.0 έχουν εξαφανιστεί από το φάσμα του **144a**.

Σχετικά με τη φύση και τη θέση της χαρακτηριστικής ομάδας δεν φαίνεται να επηρεάζει σημαντικά την δημιουργία των προϊόντων. Είναι πιθανότερο ο καθοριστικός παράγοντας να είναι ο χρόνος της αντίδρασης και εκεί να οφείλεται η απομόνωση μόνο φουρανίου **144γ** όταν χρησιμοποιείται η νιτρο υποκατεστημένη χαλκόνη.

Εικόνα 2: Φάσμα ^1H NMR της ένωσης **143α**.



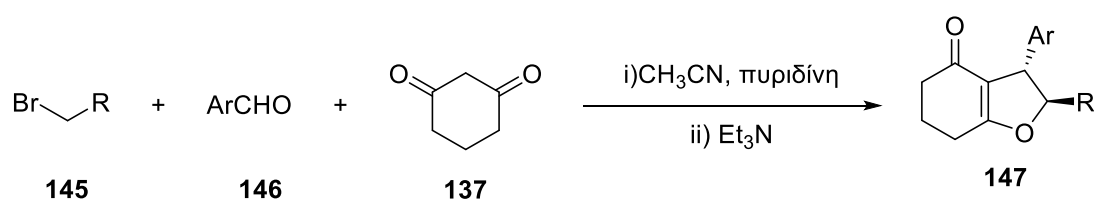
Εικόνα 3: Φάσμα ^1H NMR της ένωσης **144α**.



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

Στην βιβλιογραφία αναπτύσσονται συνεχώς νέοι μέθοδοι σύνθεσης 2,3-διυδροφουρανίων. Μια από τις πιο σύγχρονες αναφορές που έχει γίνει περιγράφει την σύνθεση αυτών μέσα από μια one pot, διαδοχική αντίδραση δύο σταδίων. Στο πρώτο στάδιο σχηματίζεται ένα υλίδιο πυριδίνης, από την πυριδίνη και ένα βρωμίδιο ενώ παράλληλα μια βενζαλδεΐδη συμπυκνώνεται με την 1,3 κυκλοεξανοδιόνη. Τα προϊόντα αυτών των δύο αντιδράσεων του πρώτου σταδίου, αντιδρούν μεταξύ τους στο δεύτερο στάδιο, δίνοντας *trans* 2,3-διυδροφουράνια.

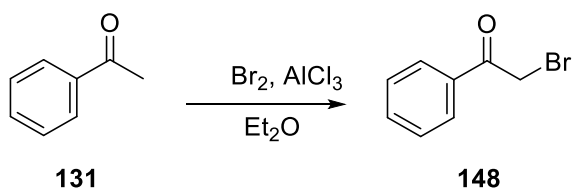
Σχήμα 47: Αντίδραση σύνθεσης *trans*-2,3-διυδροφουρανίων διαμέσου υλιδίου της πυριδίνης



2.2.1 Σύνθεση βρωμιδίων

Τα βρωμίδια που χρησιμοποιήθηκαν είναι διαθέσιμα στο εργαστήριο και ένα από αυτά, το φαινακυλοβρωμίδιο **148** συγκεκριμένα συντέθηκε από την αντίδραση που φαίνεται στο **Σχήμα 48**.

Σχήμα 48: Αντίδραση σύνθεσης φαινακυλοβρωμιδίου

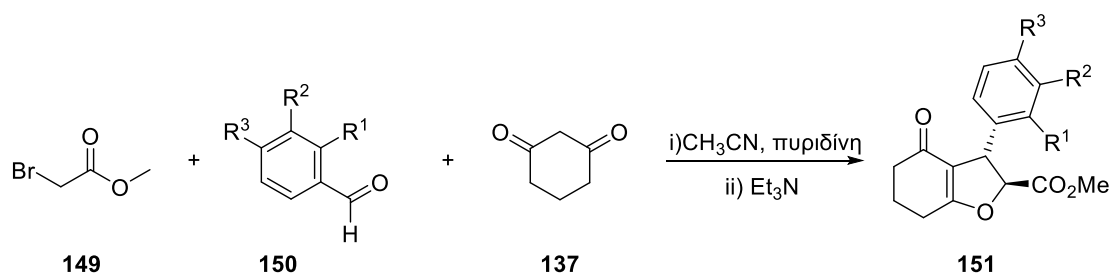


Το βρώμιο προστίθεται στάγδην σε ένα ψυχρό διάλυμα ακετοφαινόνης σε διαιθυλαιθέρα, στο οποίο έχει προστεθεί ποσότητα τριχλωριούχου αργυρίου. Η ανάδευση συνεχίζεται μέχρι εξαφάνισης του χρώματος του βρωμίου και το προϊόν παραλαμβάνεται με κρυστάλλωση, του στερεού που προκύπτει μετά την εξάτμιση του διαλύτη, από εξάνιο/νερό σε αναλογία 2/1.

2.2.2 Αντιδράσεις βρωμοξικού μεθυλεστέρα με 1,3-κυκλοεξανονιδίνη και υποκατεστημένες βενζαλδεΰδες

Η πρώτη αντίδραση σύνθεσης *trans* 2,3-διυδροφουρανίων μέσω υλιδίου πυριδίνης που εξετάστηκε στο εργαστήριο φαίνεται στο **Σχήμα 49**. Το διάλυμα του βρωμοξικού μεθυλεστέρα **149**, της 1,3-κυκλοεξανονιδίνης **137** και των εκάστοτε υποκατεστημένων βενζαλδεΰδων **150** και της πυριδίνης σε ακετονιτρίλιο βράζεται για 2 h. Στη συνέχεια ακολουθεί προσθήκη τριαιθυλαμίνης και ο βρασμός συνεχίζεται για 24 h.

Σχήμα 49: Σύνθεση των *trans*-2,3-διυδροφουρανίων μέσω υλιδίου της πυριδίνης με χρήση του βρωμοξικού μεθυλεστέρα.



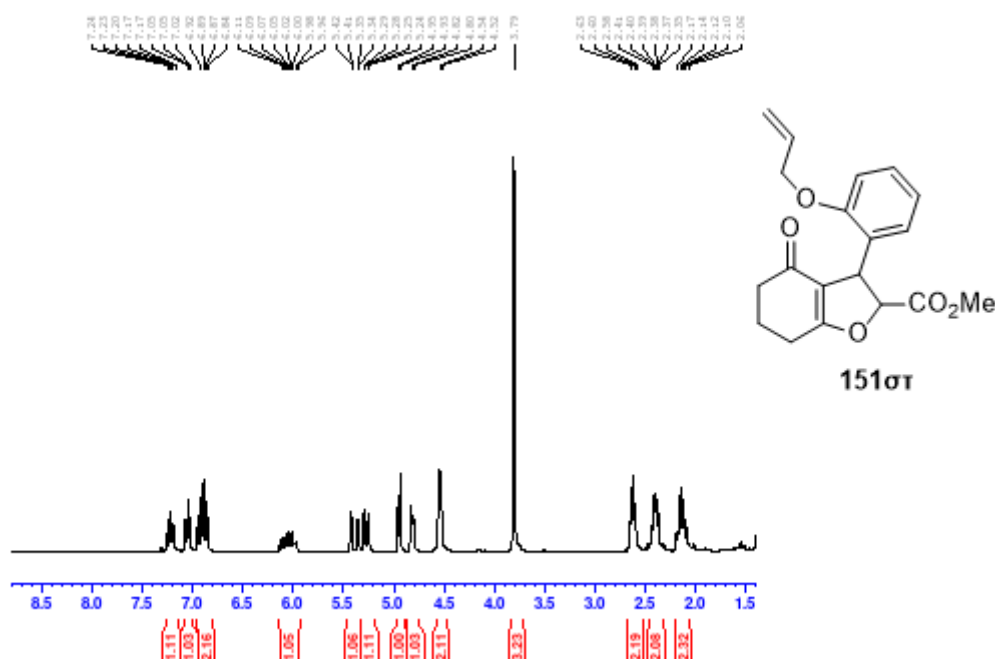
Πίνακας 5: Σύνθεση διυδροφουρανικών παραγώγων^α διαμέσου υλιδίου της πυριδίνης με βρωμοξικό μεθυλεστέρα.

α/α	R ¹	R ²	R ³	Προϊόν	Απόδοση(%) ^γ
1	H	H	OCH ₃	151α	89
2	OCH ₃	H	H	151β	93
3	H	OCH ₃	H	151γ	100
4	H	H	Cl	151δ	75
5	Cl	H	H	151ε	67
6	O-CH ₂ CH=CH ₂	H	H	151στ	52
7	H	Cl	H	151ζ	98

^α Συνθήκες αντίδρασης: **137** (1.96-2.05 mmol), **149** (2.02-2.22 mmol), **150** (2.16-2.35 mmol), πυριδίνη (5.06-5.34 mmol), Et₃N (5.05-5.25 mmol) CH₃CN(10 mL), ^β Απομονωμένο προϊόν με flash χρωματογραφία στήλης.

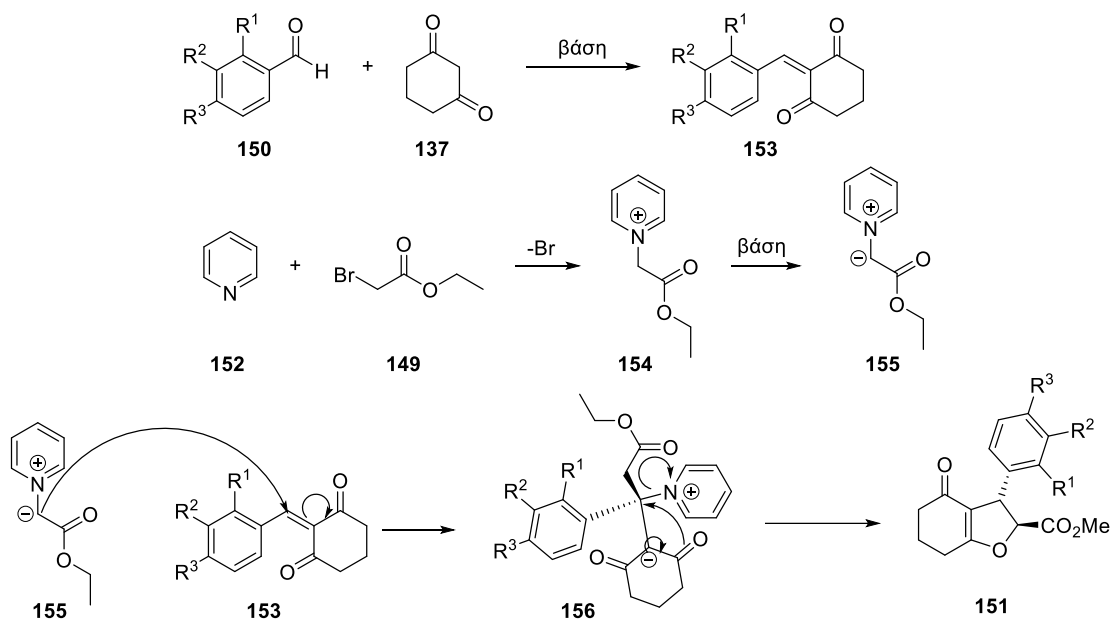
Τα προϊόντα της αντίδρασης ταυτοποιήθηκαν με φασματοσκοπία ¹H NMR και ¹³C NMR. Από τη σχάση των πρωτονίων της θέσης 2 και 3 του φουρανικού δακτυλίου φαίνεται ότι παράγονται αποκλειστικά *trans* διυδροφουρανικά παράγωγα. Επίσης στη συγκεκριμένη αντίδραση δεν φαίνεται να επηρεάζεται η απόδοση από τη φύση και τη θέση του υποκαταστάτη της βενζαλδεΐδης. Χρησιμοποιήθηκαν τόσο δότες ηλεκτρονίων όπως είναι οι μεθοξυ ομάδες, όσο και υποκαταστάτες δέκτες ηλεκτρονίων όπως το χλώριο. Σε όλες τις περιπτώσεις οι αποδόσεις ήταν εξαιρετικές. Μόνο στο προϊόν **151στ** η απόδοση ήταν μέτρια και ενδεχομένως οφείλεται στο μέγεθος του υποκαταστάτη. Και σε αυτό το παράδειγμα επιβεβαιώνεται η *trans* διαμόρφωση από τη σχάση των δύο διπλών κορυφών σε δ 4.94 ppm και 4.81 ppm (των πρωτονίων της θέσης 2 και 3), η οποία έχει τιμή $J = 5.1$ Hz. Επιπρόσθετα φάσμα εντοπίζονται και οι κορυφές της αλληλοξυ ομάδας και συγκεκριμένα μια πολλαπλή κορυφή σε δ 6.95-5.96 ppm, μια κορυφή διπλή διπλών στα 5.38 ppm με $J = 17.3$ Hz, μια διπλή διπλών σε δ 5.27 ppm με $J = 10.5$ Hz και μια διπλή κορυφή σε δ 4.53 ppm με $J = 5.1$ Hz.

Εικόνα 4: Φάσμα ^1H NMR της ένωσης **151στ**.



Ο μηχανισμός της αντίδρασης περιγράφεται στο **Σχήμα 50**. Εκεί φαίνεται ότι υπάρχουν δύο διαφορετικές αντιδράσεις που γίνονται στο πρώτο στάδιο. Η πρώτη περιλαμβάνει το σχηματισμό του άλατος **154** από την πυριδίνη και τον βρωμοξικό μεθυλεστέρα και η δεύτερη αποτελεί μια συμπύκνωση Knoevenagel, ανάμεσα στην 1,3 κυκλοεξανοδιόνη **137** και την εκάστοτε βενζαλδεΐδη **150**. Η κυκλοεξανοδιόνη έχει δύο όξινα πρωτόνια και η βάση που χρησιμοποιείται για την αποπρωτονίωση της είναι πυριδίνη η οποία όπως γίνεται αντιληπτό στην συγκεκριμένη αντίδραση φαίνεται να έχει διττό ρόλο. Στο δεύτερο στάδιο λαμβάνει χώρα η αντίδραση των και το καρβανιόν **156** που προκύπτει μετατρέπεται, μέσω συντονισμού, στην σταθερότερη ενολική του μορφή, λόγω ταυτομερισμού κετο-ενόλης. Το τελικό προϊόν **151** δημιουργείται από ενδομοριακή κυκλοποίηση με απομάκρυνση της πυριδίνης ως αποχωρούσα ομάδα.

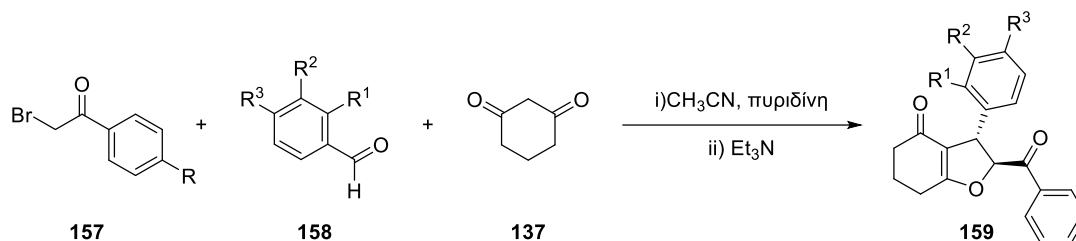
Σχήμα 50: Μηχανισμός της αντίδρασης σύνθεσης των *trans*-2,3-διυδροφουρανίων μέσω υλιδίου της πυριδίνης με χρήση του βρωμοξικού μεθυλεστέρα.



2.2.3 Αντιδράσεις φαινακυλοβρωμιδίου και π-μεθοξυ-φαινακυλοβρωμιδίου με 1,3-κυκλοεξανοδιόνης και υποκατεστημένες βενζαλδεΐδες

Για τη σύνθεση *trans*-2,3-διυδροφουρανίων με τη μέθοδο υλιδίου πυριδίνης στο εργαστήριο, εκτός από τον βρωμοξικό μεθυλεστέρα, χρησιμοποιήθηκε ως βρωμίδιο και το φαινακυλοβρωμίδιο. Οι συνθήκες της αντίδρασης παρέμειναν οι ίδιες όπως περιεγράφηκαν προηγουμένως. Δηλαδή το διάλυμα του φαινακυλοβρωμιδίου **157** της 1,3-κυκλοεξανοδιόνης **137**, των εκάστοτε υποκατεστημένων βενζαλδεΐδων **158** και της πυριδίνης σε ακετονιτρίλιο βράζεται για 2 h. Στη συνέχεια ακολουθεί προσθήκη τριαιθυλαμίνης και ο βρασμός συνεχίζεται για 24 h.

Σχήμα 51: Σύνθεση των *trans*-2,3-διυδροφουρανίων μέσω υλιδίου της πυριδίνης με χρήση του φαινακυλοβρωμιδίου **157**.



Πίνακας 6: Σύνθεση διυδροφουρανικών παραγώγων^α διαμέσου υλιδίου της πυριδίνης με φαινακυλοβρωμίδιο και π-μεθοξυ-φαινακυλοβρωμίδιο.

α/α	R	R ¹	R ²	R ³	Προϊόν	Απόδοση(%) ^γ
1	H	H	H	OCH ₃	159α	61
2	H	OCH ₃	H	H	159β	55
3	H	H	OCH ₃	H	159γ	75
4	OCH ₃	H	H	OCH ₃	159δ	48

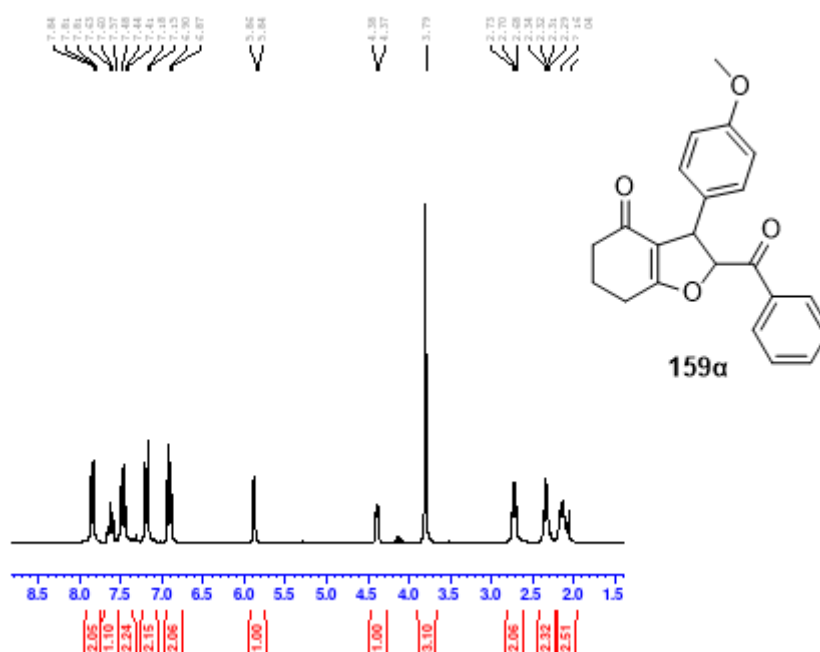
^α Συνθήκες αντίδρασης: **137** (2.05 mmol), **157** (2.11-2.16 mmol), **158** (2.35-2.50 mmol), πυριδίνη (5.06 mmol), Et₃N (5.05-5.35 mmol) CH₃CN(10 mL), ^β Απομονωμένο προϊόν με flash χρωματογραφία στήλης.

Από τα αποτελέσματα των αντιδράσεων φαίνεται ότι το φαινακυλοβρωμίδιο λειτουργεί λιγότερο ευνοϊκά συγκριτικά με τον βρωμοξικό μεθυλεστέρα, ωστόσο οι αποδόσεις χαρακτηρίζονται καλές. Ο υποκαταστάτης της βενζαλδεΐδης, η μεθοξυ ομάδα αποτελεί έναν δότη ηλεκτρονίου και όπως φαίνεται από τα αποτελέσματα η θέσης της δεν επηρεάζει σημαντικά την απόδοση της αντίδρασης.

Τα προϊόντα ταυτοποιήθηκαν με φασματοσκοπία ¹H NMR και ¹³C NMR. Η στεreoχημεία των προϊόντων είναι *trans* και αυτό αποδεικνύεται από την τιμή της σταθεράς *J* των πρωτονίων της θέσης 2 και 3 του πενταμελούς δακτυλίου. Για παράδειγμα στην ένωση **159α** οι δύο διπλές κορυφές στα 5.85 ppm και 4.37 ppm έχουν *J* = 4.7 Hz. Οι αντίστοιχοι άνθρακες της θέσης 2 και 3 εμφανίζονται σε δ 48.4 ppm και 55.3 ppm. Άλλες χαρακτηριστικές κορυφές στο φάσμα ¹H NMR της ένωσης αυτής είναι της π-υποκατάστασης που εμφανίζονται ως AA'BB' σύστημα στα 7.16 ppm και 6.88 ppm. Εκτός από αυτό στην περιοχή των αρωματικών εμφανίζονται και τρεις

ακόμα κορυφές, σε δ 7.84-7.81 ppm, 7.63-7.57 ppm, 7.48-7.41 ppm που σχετίζονται με τα πρωτόνια του δευτέρου δακτυλίου της ένωσης και είναι όλες πολλαπλές. Τέλος υπάρχει η μία απλή κορυφή τριών πρωτονίων σε δ 3.79 ppm και τρεις πολλαπλές κορυφές από δύο πρωτόνια η καθεμία στα 2.73-2.78 ppm, 2.34-2.29 ppm, 2.16-2.08 ppm που αφορούν τα πρωτόνια του κυκλοεξενικού δακτυλίου.

Εικόνα 5: Φάσμα ^1H NMR της ένωσης **159a**.

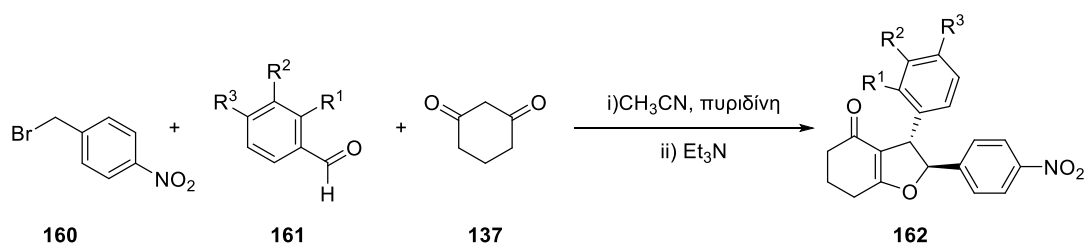


Όταν χρησιμοποιείται το π -μεθοξυ-φαινακυλοβρωμίδιο παρατηρείται χαμηλότερη απόδοση στο προϊόν **159δ**. Η μεθόξυ ομάδα στην *para*-θέση ως δότης ηλεκτρονίων φαίνεται να επηρεάζει την δημιουργία του άλατος πυριδίνης και κατ' επέκταση του υλιδίου. Το φάσμα πρωτονίου του προϊόντος **159δ** συγκριτικά με αυτό του **159a** αναμέναμε να διαφέρει κυρίως λόγω της επιπλέον μεθοξυ-ομάδας, άρα από την ύπαρξη μιας επιπλέον απλής κορυφής τριών πρωτονίων την οποία συναντάμε στα 3.88 ppm. Στο φάσμα του άνθρακα η βασική διαφορά εντοπίζεται στην ύπαρξη μιας επιπλέον κορυφής στα 55.6 ppm που οφείλεται επίσης στην επιπλέον μεθοξυ ομάδα του δακτυλίου του **157δ**.

2.2.4 Αντιδράσεις π-νίτρο-βενζυλοβρωμιδίου με 1,3- κυκλοεξανοδιόνη και υποκατεστημένες βενζαλδεΐδες

Το π-νιτροβενζυλοβρωμίδιο **160** είναι ένα αντιδραστήριο που χρησιμοποιείται ευρύτατα στην οργανική σύνθεση λόγω των ιδιοτήτων που έχει. Γι' αυτό χρησιμοποιήθηκε και για τη σύνθεση *trans*-2,3-διυδροφουρανίων. Τα πειράματα με π-νιτροβενζυλοβρωμίδιο πραγματοποιήθηκαν στις ίδιες συνθήκες που μελετήθηκαν τα πειράματα των φαινακυλοβρωμιδίων με τις υποκατεστημένες 1,3-κυκλοεξανοδιόνες και τις υποκατεστημένες βενζαλδεΐδες. Τα αποτελέσματα απεικονίζονται στον **Πίνακα 7**.

Σχήμα 52: Σύνθεση των *trans*-2,3-διυδροφουρανίων μέσω υλιδίου της πυριδίνης με χρήση του π-νιτροβενζυλοβρωμιδίου **160**.



Οι δύο βενζαλδεΐδες που χρησιμοποιήθηκαν είναι *ορθο*- και *παρα*- μεθοξυ βενζαλδεΐδη.

Πίνακας 7: Σύνθεση διυδροφουρανικών παραγώγων^α διαμέσου υλιδίου της πυριδίνης με π-νιτροβενζυλοβρωμίδιο.

α/α	R^1	R^2	R^3	Προϊόν	Απόδοση(%) ^γ
1	H	H	OCH_3	162α	76
2	OCH_3	H	H	162β	66

^α Συνθήκες αντίδρασης: **137** (1.96 mmol), **160** (1.99 mmol), **161** (2.35 mmol), πυριδίνη (5.06-5.44 mmol), Et_3N (5.06 mmol) CH_3CN (10 mL), ^β Απομονωμένο προϊόν με flash χρωματογραφία στήλης.

Οι αποδόσεις των κύριων προϊόντων χαρακτηρίζονται ικανοποιητικές. Κατά τη σύνθεση του **162a** και του **162β** εκτός από το αναμενόμενο *trans* προϊόν φαίνεται να παράγεται και το *cis* ισομερές. Ωστόσο απομόνωση του *cis* ισομερούς **162a'** ήταν δυνατή μόνο στην περίπτωση του **161a** σε απόδοση μόλις 11%. Η διαφορά ανάμεσα στα δύο ισομερή εντοπίζεται στην σταθερά σύζευξης των διπλών κορυφών των πρωτονίων της θέσης 2 και 3 του πενταμελούς δακτυλίου. Για το *trans* ισομερές υπάρχουν δύο διπλές κορυφές σε δ 5.58 ppm και 4.22 ppm με $J = 6.1$ Hz, ενώ οι αντίστοιχες κορυφές του *cis* ισομερούς εντοπίζονται σε δ 6.05 ppm και 4.66 ppm με $J = 9.8$ Hz. Οι αντίστοιχοι άνθρακες 2 και 3 του πενταμελούς δακτυλίου για το *trans* ισομερές εμφανίζονται σε δ 54.0 ppm και 92.8 ppm, ενώ για το *cis* ισομερές σε δ 49.8 ppm και 90.2 ppm.

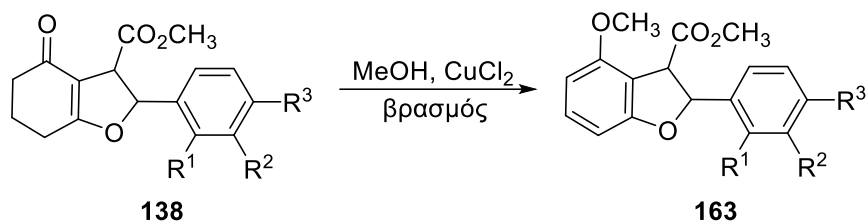
2.3 Αντιδράσεις διυδροφουρανικών παραγώγων

2.3.1 Αντιδράσεις με CuCl_2

Ο χλωριούχος χαλκός (II) (CuCl_2) είναι ένα ευέλικτο αντιδραστήριο στην οργανική σύνθεση, γνωστό για τον ρόλο του σε διάφορες χημικές αντιδράσεις. Μπορεί να συμμετέχει σε αντιδράσεις οξείδωσης, όπως η χλωρίωση αρωματικών δακτυλίων, σε αντιδράσεις σύζευξης όπως είναι η αντίδραση Ulmann κατά την οποία σχηματίζονται δεσμοί άνθρακα-άνθρακα μεταξύ αρυλαλογονιδίων καθώς και σε πολλούς άλλους μετασχηματισμούς.

Στο εργαστήριο ο χλωριούχος χαλκός χρησιμοποιήθηκε για την αρωματοποίηση διυδροφουρανικών παραγώγων. Η διαδικασία περιελάμβανε τον βρασμό του εκάστοτε διυδροφουρανίου σε διαλύτη μεθανόλη παρουσία δισθενούς χλωριούχου χαλκού. Η αναλογία διυδροφουρανίου : χλωριούχου χαλκού ήταν στ πλειοψηφία των αντιδράσεων 1:4 ενώ ο χρόνος της αντίδρασης κυμάνθηκε από 1.5-20 h. Τα προϊόντα απομονώθηκαν σε μέτριες έως καλές αποδόσεις ενώ δεν παρατηρήθηκε χλωρίωση του αρωματικού δακτυλίου σε κανένα από τα υποστρώματα που χρησιμοποιήθηκε. Τα αποτελέσματα φαίνονται στον **Πίνακα 8**.

Σχήμα 53: Αντιδράσεις αρωματοποίησης των διυδροφουρανικών παραγώγων **138**, από CuCl_2 .



Πίνακας 8: Αρωματοποιήσεις διυδροφουρανικών παραγώγων **138** από CuCl_2 .

α/α	R^1	R^2	R^3	Χρόνος (h) ^β	Αναλογία ^γ	Προϊόν	Απόδοση(%) ^δ
1	H	H	OCH_3	1.5	1:4	163α	41
2	OCH_3	H	H	1.5	1:5	163β	59
3	H	OCH_3	H	1.5	1:4	163γ	40
4	Cl	H	H	5	1:4	163δ	73
5	H	H	CH_3	20	1:4	163ε	48
6	$\text{O-CH}_2\text{CH=CH}_2$	H	H	2.5	1:4	163στ	52

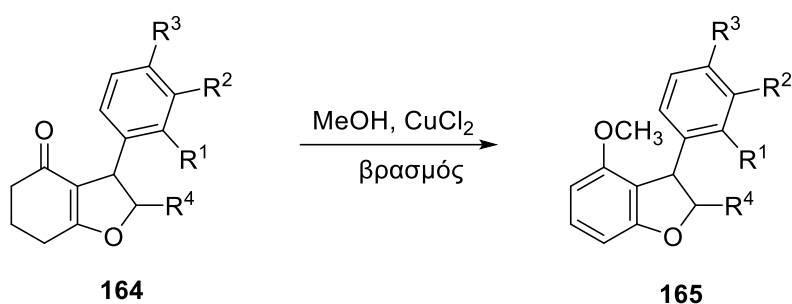
^α Συνθήκες αντίδρασης: **138** (0.49-1.96 mmol), CuCl_2 (4.54-5.62 mmol), MeOH(10 mL), ^β Χρόνος αντίδρασης ^γ Αναλογία **138**: CuCl_2 ^δ Απομονωμένο προϊόν με flash χρωματογραφία στήλης.

Όλα τα προϊόντα ταυτοποιήθηκαν με φασματοσκοπία ^1H NMR και ^{13}C NMR. Η θέση του υποκαταστάτη του δακτυλίου του άνθρακα της θέσης 2 φαίνεται να επηρεάζει σε μικρό βαθμό την απόδοση της αντίδρασης. Χαρακτηριστικές κορυφές στα φάσματα που αναμένουμε αποτελούν η μία επιπλέον μεθοξυ ομάδα η οποία για το **163α** προϊόν εμφανίζεται στα 3.83 ppm. Επίσης είναι χαρακτηριστικό ότι πέρα του AA'BB' συστήματος που υπάρχει σε δ 7.35 και 6.92 ppm υπάρχουν 3 επιπλέον πρωτόνια στην περιοχή των αρωματικών. Συγκεκριμένα μια πολλαπλή κορυφή σε δ 7.27-7.20 ppm και

δύο διπλές κορυφές σε δ 6.60 ppm και 6.50 ppm με σταθερά $J = 8.3$ Hz και $J = 8.1$ Hz αντίστοιχα. Οι κορυφές αυτές σε συνδυασμό με την απουσία των πολλαπλών κορυφών του αρχικού υποστρώματος στην περιοχή των αλειφατικών πρωτονίων υποδηλώνουν την πραγματοποίηση της αντίδρασης.

Τα διυδροφουρανικά παράγωγα **164** που παρασκευάστηκαν με τη μέθοδο υλιδίου πυριδίνης κατεργάστηκαν και αυτά με χλωριούχο χαλκό (II) σε διαλύτη μεθανόλη και σε θερμοκρασία βρασμού για διάφορους χρόνους δίνοντας προϊόντα σε μέτριες έως εξαιρετικές αποδόσεις.

Σχήμα 53: Αντιδράσεις αρωματοποίησης των διυδροφουρανικών παραγώγων **164** (σχηματιζόμενων διαμέσου υλιδίου της πυριδίνης) από CuCl_2 .



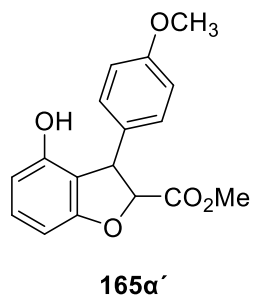
Πίνακας 9: Αρωματοποιήσεις διυδροφουρανικών παραγώγων **164** από CuCl₂.

α/α	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	Χρόνος (h) ^β	Αναλογία α ^γ	Προϊόν	Απόδοση(%) ^δ
1	H	H	OCH ₃	CO ₂ CH ₃	1.5	1:4	165α, 165α'	57, 15
2	OCH ₃	H	H	CO ₂ CH ₃	1	1:4.5	165β	100
3	H	OCH ₃	H	CO ₂ CH ₃	0.5	1:4	165γ	36
4	H	H	OCH ₃	(π-CH ₃ O)C ₆ H ₄ CO	1.5	1:4	165δ	79
5	H	H	CH ₃	(π-NO ₂)C ₆ H ₄	1.5	1:4	165ε	61
6	OCH ₃	H	H	(π-NO ₂)C ₆ H ₄	1.5	1:4	165στ	100
7	O- CH ₂ CH=CH ₂	H	H	CO ₂ CH ₃	1.5	1:4	165ζ	33

^α Συνθήκες αντίδρασης: **164** (0.30-0.76 mmol), CuCl₂ (1.20-3.36 mmol), MeOH(10 mL), ^β Χρόνος αντίδρασης ^γ Αναλογία **164**:CuCl₂ ^δ Απομονωμένο προϊόν με flash χρωματογραφία στήλης.

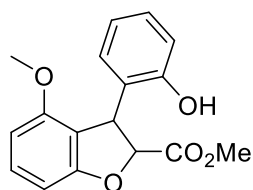
Όλα τα προϊόντα ταυτοποιήθηκαν με φασματοσκοπία ¹H NMR και ¹³C NMR. Η θέση του υποκαταστάτη του δακτυλίου του άνθρακα της θέσης 2 φαίνεται να επηρεάζει την απόδοση της αντίδρασης, καθώς όταν η μεθοξύ ομάδα βρίσκεται σε *μετα* θέση παρατηρείται και η χαμηλότερη απόδοση. Ωστόσο αυτό μπορεί να οφείλεται και στον μικρό χρόνο που πραγματοποιήθηκε η αντίδραση. Ένα από τα μη αναμενόμενα προϊόντα που απομονώθηκαν σε αυτή την αντίδραση είναι στην περίπτωση του **165α** όπου εκτός από το επιθυμητό προϊόν που παράγεται σε απόδοση 57% παραλαμβάνεται και αρωματοποιημένο προϊόν **165α'** (βλέπε δομή στο **Σχήμα 54**) με τη διαφορά ότι στη θέση 4 υπάρχει υδροξυλομάδα αντί για μεθοξύ ομάδα, σε απόδοση 15%. Σε σύγκριση των φασμάτων των **165α** και **165α'** είναι χαρακτηριστική η παρουσία μιας ευρείας κορυφής σε δ 4.73 ppm που αντιστοιχεί στην κορυφή της φαινολικής υδροξυλομάδας με ταυτόχρονη απουσία της μιας μεθοξύ ομάδας στο φάσμα ¹H NMR σε δ 3.70-3.85 ppm. Αντίστοιχα στο φάσμα ¹³C NMR απουσιάζει μια κορυφή στα 55.5 ppm.

Σχήμα 54: Δομή παραπροϊόντος **165α'**



Επίσης κατά τη σύνθεση του **165ζ** το οποίο είναι το προϊόν με τη μικρότερη απόδοση (33%), φαίνεται να παράγεται παραπροϊόν **165ζ'** με δομή στην οποία απουσιάζει η αλλυλοξυ ομάδα σε απόδοση 54% (βλέπε **Σχήμα 55**).

Σχήμα 55: Δομή παραπροϊόντος **165ζ'**

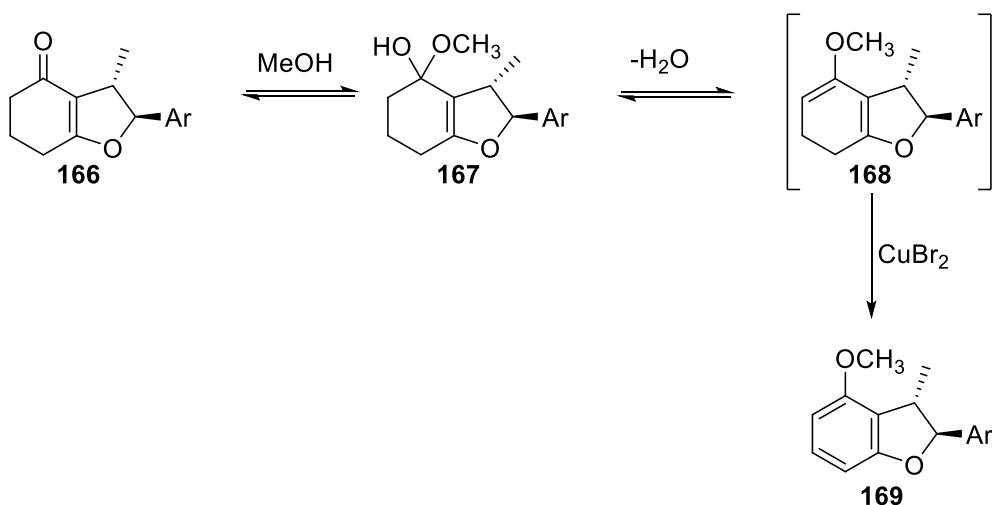


2.3.2 Αντιδράσεις με CuBr₂

Ένας δεύτερος τρόπος αρωματοποίησης του κυκλοεξενικού δακτυλίου που μελετήθηκε εκτενώς στο εργαστήριο είναι η κατεργασία των διυδροφουρανικών παραγώγων με CuBr₂. Ο μηχανισμός της αντίδρασης δεν είναι πλήρως κατανοητός. Υπάρχουν δύο διαφορετικές εκδοχές.

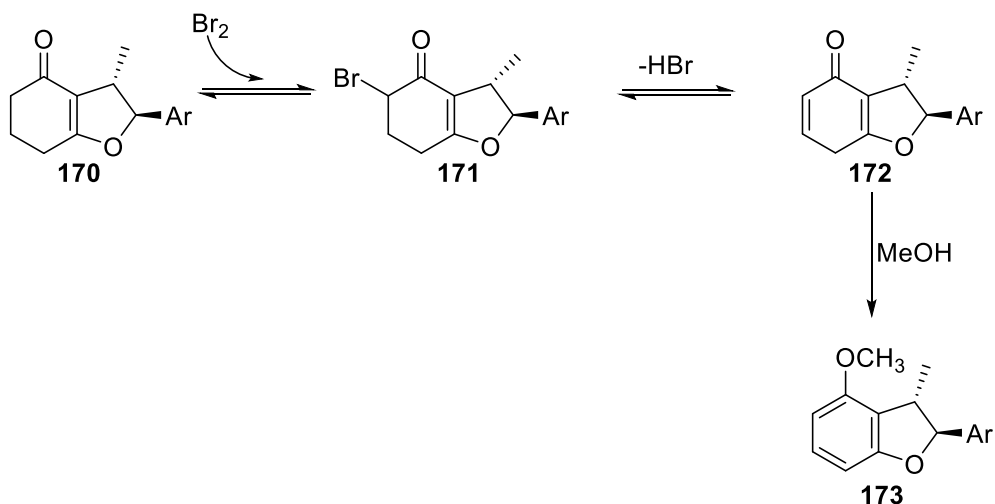
Ο πρώτος μηχανισμός έχει ως αρχικό στάδιο την δημιουργία της ημιακετάλης **167**, η οποία ακολουθείται από αφυδάτωση για να δημιουργηθεί το 1,3 διένιο **168** το οποίο παρουσία βρωμιούχου χαλκού οξειδώνεται προς το αντίστοιχο βενζοδιυδροφουράνιο **169**.

Σχήμα 56: 1ος πιθανός μηχανισμός σύνθεσης βενζοδιυδροφουρανίων από CuBr₂.



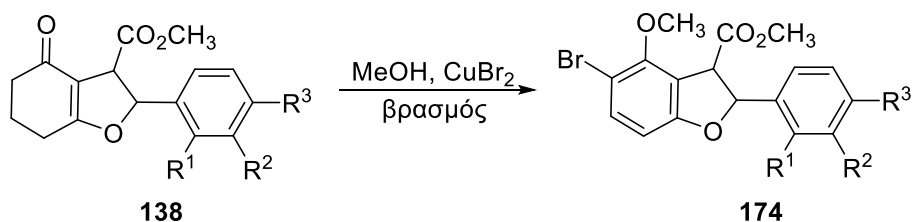
Κατά τον δεύτερο πιθανό μηχανισμό η αντίδραση ξεκινάει με προσθήκη βρωμίου σε *ορθο*- θέση ως προς την καρβονυλική ομάδα του αρχικού υποστρώματος και στη συνέχεια μέσω αφυδροβρωμίωσης παράγεται η ασταθής διενόνη **172** που εν τέλει δίνει το επιθυμητό προϊόν **173**.⁵⁴

Σχήμα 57: 2ος πιθανός μηχανισμός σύνθεσης βενζοδιυδροφουρανίων από CuBr_2 .



Αρχικά μελετήθηκε η αντίδραση των *trans*-2,3-διυδροφουρανίων **138**, όπως απεικονίζεται στο **Σχήμα 58** με τα αποτελέσματα των αντιδράσεων να φαίνονται στον **Πίνακα 10**. Το διάλυμα του διυδροφουρανίου **138** και βρωμιούχου χαλκού σε αναλογίες 1:3-1:4 σε μεθανόλη αναδεύεται σε θερμοκρασία βρασμού για 0.5 -2 h, και τα προϊόντα παραλαμβάνονται μετά από χρωματογραφία στήλης.

Σχήμα 58: Αντιδράσεις αρωματοποίησης των διυδροφουρανικών παραγώγων **138**, από CuBr_2 .



Πίνακας 10: Αρωματοποιήσεις διυδροφουρανικών παραγώγων **138** από CuBr₂.

α/α	R ¹	R ²	R ³	Χρόνος (h) ^β	Αναλογία ^γ	Προϊόν	Απόδοση (%) ^δ
1	H	H	OCH ₃	1	1:6	174α	61
2	OCH ₃	H	H	0.5	1:4	174β	72
3	H	OCH ₃	H	1	1:4	174γ	73
4	Cl	H	H	2	1:4	174δ	42
5	H	H	CH ₃	1.5	1:3.5	174ε	41

^α Συνθήκες αντίδρασης: **138** (0.45-1.19 mmol), CuBr₂ (1.54-4.75 mmol), MeOH(10 mL), ^β Χρόνος αντίδρασης

^γ Αναλογία **138**:CuBr₂ ^δ Απομονωμένο προϊόν με flash χρωματογραφία στήλης.

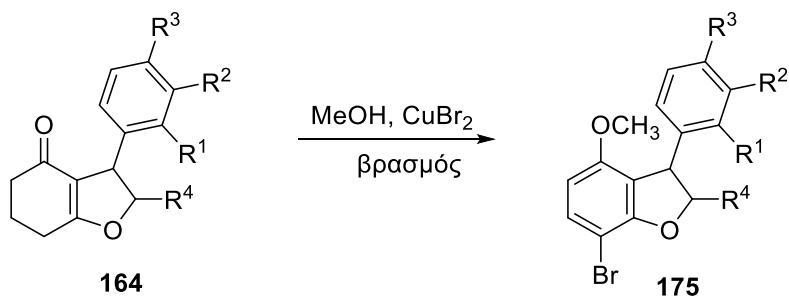
Όλα τα προϊόντα ταυτοποιήθηκαν με φασματοσκοπία ¹H NMR και ¹³C NMR. Οι αποδόσεις χαρακτηρίζονται μέτριες έως καλές. Από τις παραπάνω αντιδράσεις βγαίνει το συμπέρασμα ότι για αναλογία διυδροφουρανικού παραγώγου προς βρωμιούχο χαλκό μεγαλύτερη του 1:3 λαμβάνεται ως κύριο το μονοβρωμιωμένο. Στο παράδειγμα **174α** παρατηρήθηκε μέσω crude ¹H NMR και αρωματοποιημένο προϊόν στα πρώτα 30 λεπτά ωστόσο με αύξηση της ποσότητας του βρωμιούχου χαλκού σε αναλογία 6:1 ως προς το αρχικό διυδροφουράνιο και βρασμό για ακόμη 30 λεπτά απομονώθηκε αποκλειστικά μονοβρωμιωμένο προϊόν. Σημαντική παρατήρηση αποτελεί στο συγκεκριμένο σημείο, το γεγονός ότι δεν πραγματοποιείται προσθήκη δεύτερου ατόμου βρωμίου παρά την αύξηση της ποσότητας του CuBr₂.

Ως παράδειγμα αναλύεται το φάσμα του **174α**. Στη βιβλιογραφία είναι γνωστό ότι τα *ο*- και *π*- πρωτόνια ως προς μία μεθοξύ ομάδα, υποκαταστάτη αρωματικού δακτυλίου εμφανίζονται στην περιοχή δ 6.0 – 7.0 ppm συνήθως σε δ 6.5 ppm ενώ τα *μ*- πρωτόνια σε δ ~ 7.3 ppm.⁵⁵ Οι κορυφές του φάσματος, που ανήκουν στα πρωτόνια της *π*-υποκατάστασης, εμφανίζονται ως AA'BB' σύστημα σε δ 7.35 ppm και 6.93 ppm. Επίσης το *μ*-πρωτόνιο της θέσης 6 εμφανίζεται ως πολλαπλή κορυφή σε δ 7.37-7.22 ppm καθώς αλληλεπικαλύπτεται με την μια κορυφή της *π*-υποκατάστασης. Σε δ 6.41 ppm υπάρχει η διπλή κορυφή του πρωτονίου της θέσης 7 με σταθερά J= 8.8 Hz, ενώ τα πρωτόνια της θέσης 2 και 3 εμφανίζονται ως δύο διπλές κορυφές σε δ 5.95 ppm και

4.36 ppm αντίστοιχα με σταθερά $J = 6.7$ Hz. Οι άνθρακες των αντίστοιχων θέσεων εμφανίζονται σε δ 87.7 ppm και 51.0 ppm. Οι τρεις μεθοξυ ομάδες της ένωσης συμπέφτουν σε μια απλή κορυφή σε δ 3.81 ppm. Ο άνθρακας του καρβονυλίου εμφανίζεται σε δ 170.7 ppm, ενώ ο άνθρακας της θέσης 5 που έχει υποκατασταθεί με βρώμιο έχει δ 94.3 ppm.

Τα διυδροφουρανικά παράγωγα **164** που παρασκευάστηκαν με τη μέθοδο υλιδίου πυριδίνης κατεργάστηκαν και αυτά με βρωμιούχο χαλκό (II) σε διαλύτη μεθανόλη και σε θερμοκρασία βρασμού για διάφορους χρόνους δίνοντας προϊόντα σε μέτριες έως εξαιρετικές αποδόσεις (**Σχήμα 59, Πίνακας II**).

Σχήμα 59: Αντιδράσεις αρωματοποίησης των διυδροφουρανικών παραγώγων **164** (σχηματιζόμενων διαμέσου υλιδίου της πυριδίνης) από CuBr_2 .



Πίνακας 11: Αρωματοποιήσεις διυδροφουρανικών παραγώγων **164** από CuBr₂.

α	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	Χρόνος (h) ^β	Αναλογία ^γ	Προϊόν	Απόδοση (%) ^δ
/								
α								
1	H	H	OCH ₃	CO ₂ CH ₃	0.5	1:4	175α	54
2	OCH ₃	H	H	CO ₂ CH ₃	0.5	1:4.5	175β	77
3	H	OCH ₃	H	CO ₂ CH ₃	0.5	1:4	175γ	85
4	H	H	OCH ₃	(π-CH ₃ O)C ₆ H ₄ CO	2	1:5	175δ	58
5	H	H	CH ₃	(π-NO ₂)C ₆ H ₄	2	1:4	175ε	74
6	OCH ₃	H	H	(π-NO ₂)C ₆ H ₄	1.5	1:4	175στ	88
7	O- CH ₂ CH=CH ₂	H	H	CO ₂ CH ₃	2	1:4	175ζ	48

^α Συνθήκες αντίδρασης: **164** (0.25-1.18 mmol), CuBr₂ (0.99-4.71 mmol), MeOH(10 mL), ^β Χρόνος αντίδρασης

^γ Αναλογία **164**:CuBr₂

^δ Απομονωμένο προϊόν με flash χρωματογραφία στήλης.

Παρατηρούμε ότι με την αναλογία διυδροφουρανικού παραγώγου προς βρωμιούχο χαλκό 1:4-1:5 λαμβάνουμε μονοβρωμιωμένα προϊόντα **175α-ζ** σε ικανοποιητικές αποδόσεις χωρίς να υπάρχουν παραπροϊόντα τα αντίστοιχα αρωματοποιημένα παράγωγα. Επίσης δεν παρατηρήθηκε προσθήκη δεύτερου ατόμου βρωμίου σε καμία των περιπτώσεων. Όλα τα προϊόντα ταυτοποιήθηκαν με φασματοσκοπία ¹H NMR και ¹³C NMR ενώ για τον προσδιορισμό της θέσης του βρωμίου σε κάποια προϊόντα χρησιμοποιήθηκε και η φασματοσκοπία 2D NMR.

Συγκεκριμένα στο παράγωγο **175δ** στο ¹H NMR υπάρχουν σε δ 7.96 ppm και 6.96 ppm δύο διπλές κορυφές του AA'BB' συστήματος της π-υποκατάστασης του δακτυλίου της θέσης 2 του πενταμελούς δακτυλίου, ενώ σε δ 7.17 ppm και 6.88 ppm δύο διπλές κορυφές του AA'MM' της π-υποκατάστασης του δακτυλίου της θέσης 3 του πενταμελούς δακτυλίου. Σε δ 7.31 ppm υπάρχει μια διπλή κορυφή με σταθερά $J = 8.8$ Hz και σε δ 6.34 ppm άλλη μια διπλή κορυφή επίσης με $J = 8.8$ Hz, γεγονός που δείχνει ότι τα δύο πρωτόνια αυτά που ανήκουν στον εξαμελή δακτύλιο είναι σε *ορθο* θέση μεταξύ τους. Τα πρωτόνια της θέσης 2 και 3 εμφανίζονται σε δ 5.84 ppm και 4.94 ppm αντίστοιχα με σταθερά $J = 4.4$ Hz αμφότερα. Οι άνθρακες 2 και 3 εμφανίζονται σε δ

49.8 ppm και 91.2 ppm. Επίσης στο φάσμα του άνθρακα είναι χαρακτηριστική η ύπαρξη του καρβονυλίου σε δ 192.6 ppm.

Ενδιαφέρον έχουν επίσης οι τέσσερις κορυφές των αρωματικών ανθράκων που ενώνονται με ετεροάτομο και συγκεκριμένα με οξυγόνο. Οι τρεις κορυφές αυτές εμφανίζονται σε δ 164.1 ppm 158.8 ppm 157.4 και 156.1 ppm. Από το φάσμα HMBC φαίνεται η συσχέτιση της κορυφής στα 164.1 ppm με το AA'BB' σύστημα επομένως ο συγκεκριμένος άνθρακας ανήκει στον π -μεθοξυφαινακυλο υποκαταστάτη της θέσης 2. Από το φάσμα HMBC φαίνεται επίσης ότι η κορυφή στα 158.8 ppm συσχετίζεται με το AA'MM' σύστημα άρα ο συγκεκριμένος άνθρακας ανήκει στον π -μεθοξυφαινυλο υποκαταστάτη της θέσης 3. Ο άνθρακας σε δ 157.7 ppm συσχετίζεται με τα πρωτόνια της θέσης 2 και θέσης 3 του διυδροφουρανίου, οπότε η κορυφή αυτή αντιστοιχεί στον άνθρακα 7a και επομένως ο άνθρακας σε δ 156.1 είναι αυτός της θέσης 4.

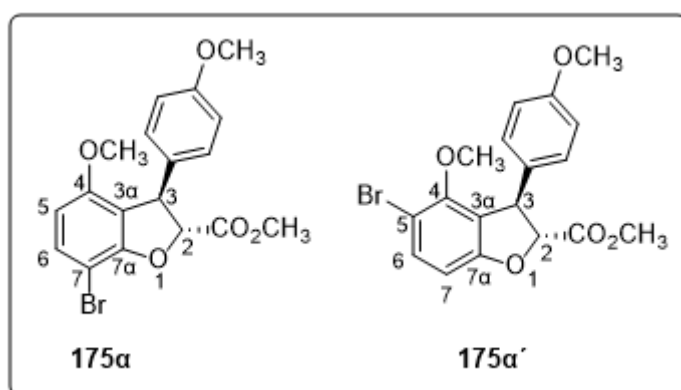
Στο φάσμα HMBC φαίνεται επίσης ότι ο άνθρακας της θέσης 4 συσχετίζεται και με τα δύο αρωματικά πρωτόνια του εξαμελούς δακτυλίου ενώ ο 7a άνθρακας εμφανίζει αλληλεπίδραση μόνο με το ένα από αυτά. Επομένως το βρώμιο βρίσκεται στ θέση 7.

Τα πιθανά προϊόντα της αντίδρασης **164a** με βρωμιούχο χαλκό είναι δύο. Στην πρώτη περίπτωση το βρώμιο μπορεί να βρίσκεται στ θέση 5 και άρα προκύπτει η δομή **175a'** και στη δεύτερη περίπτωση το βρώμιο μπορεί να βρίσκεται στη θέση 7 (βλέπε **Σχήμα 60**). Για την πλήρη ταυτοποίηση του προϊόντος λαμβάνονται σημαντικές πληροφορίες εκτός από το ^1H NMR και το ^{13}C NMR και από το φάσμα HMBC. Στο φάσμα ^1H NMR είναι χαρακτηριστική η π -υποκατάσταση η οποία εμφανίζεται ως AA'BB' σύστημα σε δ 7.12 και 6.86 ppm ενώ στην περιοχή των αρωματικών πρωτονίων υπάρχουν δύο ακόμα διπλές κορυφές σε δ 7.35 και 6.40 ppm με σταθερά $J = 8.8$ Hz η καθεμία. Επομένως πρόκειται για δυο γειτονικά πρωτόνια τα οποία βρίσκονται σε όρθο θέση μεταξύ τους. Το πρωτόνιο σε δ 7.35 ppm είναι αυτό της *m*-θέσης ως προς τη μεθοξυ ομάδα άρα βρίσκεται στη θέση 6.⁵⁵ Σε δ 5.10 ppm και 4.86 ppm υπάρχουν επίσης δύο διπλές κορυφές με σταθερά $J = 4.1$ Hz που αντιστοιχούν στα πρωτόνια της θέσης 2 και 3 και η τιμή της σταθεράς υποδηλώνει την *trans* διάταξη μεταξύ τους. Τέλος σε δ 3.83 ppm, 3.80 ppm και 3.67 ppm εμφανίζονται οι τρεις απλές κορυφές των μεθοξυ ομάδων.

Στο φάσμα ^{13}C NMR είναι χαρακτηριστική η κορυφή του καρβονυλίου σε δ 170.7 ppm. Ενδιαφέρον έχουν επίσης οι τρεις κορυφές των αρωματικών ανθράκων που ενώνονται

με ετεροάτομο και συγκεκριμένα με οξυγόνο. Οι τρεις κορυφές αυτές εμφανίζονται σε δ 158.8 ppm 157.3 ppm και 156.0 ppm. Από το φάσμα HMBC φαίνεται η συσχέτιση της κορυφής στα 158.8 ppm με το AA'BB' σύστημα επομένως ο συγκεκριμένος άνθρακας ανήκει στον π -μεθοξυφαινυλο υποκαταστάτη της θέσης 3. Από το φάσμα HMBC φαίνεται επίσης ότι η κορυφή στα 157.3 ppm συσχετίζεται με τα πρωτόνια της θέσης 2 και θέσης 3 του διυδροφουρανίου, οπότε η κορυφή αυτή αντιστοιχεί στον άνθρακα 7a. Άρα ο άνθρακας σε δ 156.0 ppm είναι αυτός της θέσης 4. Επίσης από το φάσμα HMBC φαίνεται ότι ο άνθρακας 4 συσχετίζεται και με τα δύο αρωματικά πρωτόνια του εξαμελούς δακτυλίου, ενώ ο 7a άνθρακας έχει ασθενή αλληλεπίδραση μόνο με το ένα. Αυτό υποδηλώνει ότι το βρώμιο βρίσκεται στη θέση 7.

Σχήμα 60: Δομές των παραγώγων **175a** και **175a'**.



Για την ένωση **175e** για την πλήρη ταυτοποίηση και τον προσδιορισμό της θέσης του βρωμίου λαμβάνονται σημαντικές πληροφορίες και από το φάσμα HMBC εκτός από το ^1H NMR και το ^{13}C NMR. Στο φάσμα ^1H NMR είναι χαρακτηριστική η π -υποκατάσταση του π -νιτροβενζύλο υποκαταστάτη της θέσης 2 η οποία εμφανίζεται ως AA'BB' σύστημα σε δ 8.23 και 7.51 ppm ενώ σε δ 7.14 ppm και 6.90 ppm εμφανίζεται η δευτερή π -υποκατάσταση του π -μεθοξυφαινυλο υποκαταστάτη της θέσης 3 ως AA'MM' σύστημα. Στην περιοχή των αρωματικών πρωτονίων υπάρχουν δύο ακόμα διπλές κορυφές σε δ 7.39 και 6.42 ppm με σταθερά $J = 8.8$ Hz η καθεμία. Επομένως πρόκειται για δυο γειτονικά πρωτόνια τα οποία βρίσκονται σε όρθο θέση μεταξύ τους. Σε δ 5.73 ppm και 4.56 ppm υπάρχουν επίσης δύο διπλές κορυφές με σταθερά $J = 5.5$ Hz που αντιστοιχούν στα πρωτόνια της θέσης 2 και 3 και η τιμή της σταθεράς

υποδηλώνει την *trans* διάταξη μεταξύ τους. Τέλος σε δ 3.83 ppm και 3.62 ppm εμφανίζονται οι δυο απλές κορυφές των μεθοξυ ομάδων.

Στο φάσμα ^{13}C NMR και στο HMBC ενδιαφέρον έχουν οι τρεις κορυφές των αρωματικών ανθράκων που ενώνονται με οξυγόνο. Ο άνθρακας σε δ 159.0 ppm συσχετίζεται με το AA'MM' σύστημα οπότε ο άνθρακας αυτός ανήκει στον π-μεθοξυφαινυλο υποκαταστάτη της θέσης 3. Ο άνθρακας σε δ 157.2 εμφανίζει αλληλεπίδραση με τα πρωτόνια της θέσης 2 και 3 του πενταμελούς δακτυλίου οπότε αυτός είναι ο άνθρακας της θέσης 7a. Επομένως σε δ 156.4 ppm εμφανίζεται ο άνθρακας της θέσης 4.

Επειδή στο φάσμα HMBC ο άνθρακας 4 συσχετίζεται και με τα δύο αρωματικά πρωτόνια του εξαμελούς δακτυλίου που είναι σε δ 6.42 ppm και 7.39 ppm ενώ ο άνθρακας 7a μόνο με το ένα, συνεπάγεται ότι το βρώμιο εντοπίζεται στη θέση 7.

3. Πειραματικό μέρος

3.1 Συσκευές – όργανα

Όλα τα χημικά αντιδραστήρια για τα οποία δεν αναφέρεται η μέθοδος παρασκευής τους καθώς και οι διαλύτες είναι εμπορικά διαθέσιμοι και χρησιμοποιήθηκαν χωρίς να υποστούν κάποια επεξεργασία. Για την επίτευξη των επιθυμητών θερμοκρασιών χρησιμοποιήθηκαν για ψύξη στους 0 °C πάγος και για θέρμανση ελαιόλουτρο. Η πρόοδος των αντιδράσεων ελέγχθηκε με χρωματογραφία λεπτής στοιβάδας (Merck-TLC glass plates). Οι κηλίδες εμφανίζονται είτε με UV ακτινοβολία (254 nm) είτε με διάλυμα υπερμαγγανικού καλίου είτε με διάλυμα βανιλίνης. Ο διαχωρισμός των προϊόντων έγινε με flash χρωματογραφία στήλης (προσροφητικό υλικό Merck Silica Gel 60).

Τα φάσματα πυρηνικού μαγνητικού συντονισμού (NMR), λήφθηκαν με φασματόμετρο Bruker AMX-250 και Bruker AMX-500. Στα φάσματα ^1H και ^{13}C NMR 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, **t** τριπλή, **q** τετραπλή, **br** διευρυμένη απλή και **m** πολλαπλή κορυφή. Στα ^{13}C NMR φάσματα, το (+) αντιστοιχεί στους άνθρακες που εμφανίζονται θετικά στο DEPT-135, δηλαδή φέρουν ένα ή τρία άτομα υδρογόνου και το (-) στους άνθρακες που εμφανίζονται αρνητικοί στο DEPT-135, δηλαδή αυτούς που φέρουν δύο άτομα υδρογόνου. Οι άνθρακες που δεν φέρουν κάποιο άτομο υδρογόνου δεν εμφανίζονται στο DEPT-135 δε φέρουν κάποιο συμβολισμό.

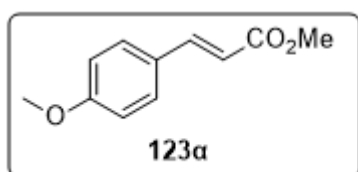
3.2 Παρασκευή πρώτων υλών

3.2.1 Παρασκευή κινναμωμικών μεθυλεστέρων

Γενική μέθοδος

Μεταλλικό νάτριο (2.9g, 0.126 mmol), κομμένο σε μικρά κομμάτια, προστίθεται σε ένα μείγμα μεθανόλης (20 mmol) και οξικού μεθυλεστέρα (220 mmol). Διάλυμα βενζαλδεΐδης **121α-β** (100 mmol) σε τολουόλιο (50mL) προστίθεται αργά με σταγονομετρικό χωνί και το δημιουργούμενο μείγμα αναδεύεται σε θερμοκρασία δωματίου για 20h. Το μείγμα κατεργάζεται με μεθανόλη (70mL) και θειικό οξύ (10mL) και βράζεται για 2h. Η μεγαλύτερη ποσότητα του διαλύτη αποστάζεται και το μείγμα πλένεται με νερό (50mL). Η υδατική φάση εκχυλίζεται με τολουόλιο (50mL) και οι ενωμένες οργανικές στοιβάδες ξηραίνονται (MgSO₄). Ο διαλύτης απομακρύνεται στον περιστροφικό εξατμιστή και το υπόλειμμα κρυσταλλώνεται με μίγμα βράζοντος μεθανόλης (25mL) και νερού (10mL). Ο κινναμωμικός μεθυλεστέρας **123α-β** απομονώνεται ως λευκό στερεό.⁵⁶

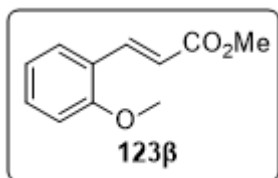
Ο *π*-μεθοξυ κινναμωμικός μεθυλεστέρας **123α** παρασκευάστηκε (17.21 g, 89% απόδοση) σύμφωνα με την ανωτέρω γενική μέθοδο παρασκευής, χρησιμοποιώντας μείγμα μεθανόλης (0.64 g; 20 mmol) και οξικού μεθυλεστέρα (16.3 g; 220 mmol), στο οποίο προστίθεται αργά διάλυμα *π*-μεθοξυβενζαλδεΐδης (13.6 g; 100 mmol) σε τολουόλιο.⁵⁷



¹H NMR (250 MHz, CDCl₃): δ = 7.68 (d, *J* = 16.0 Hz, 1H), 7.49 και 6.92 (AA'BB' σύστημα, 4H), 6.34 (d, *J* = 16.0 Hz, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.82 (s, 3H).

¹³C NMR (62.5 MHz, CDCl₃): δ = 167.8, 161.4, 144.5, 129.7, 127.2, 115.3, 114.3, 55.4, 51.6.⁵⁵

Ο *ο*-μεθοξυ κινναμωμικός μεθυλεστέρας **123β** παρασκευάστηκε (20.09 g, 100% 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 *ο*-μεθοξυβενζαλδεΐδης (13.6 g; 100 mmol) σε τολουόλιο.⁵⁷



¹H NMR (250 MHz, CDCl₃): δ = 8.04 (d, *J* = 16.8 Hz, 1H), 7.50 (d, *J* = 6.2 Hz, 1H), 7.34-7.16 (m, 2H), 6.95 – 6.88 (m, 2H), 6.55 (d, *J* = 16.2 Hz, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.80 (s, 3H).

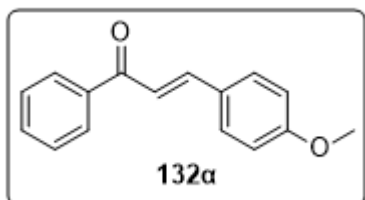
¹³C NMR (62.5 MHz, CDCl₃): δ = 167.9, 158.3, 140.2 (+), 131.5 (+), 128.8 (+), 123.3, 120.7, 118.2 (+), 111.1 (+), 55.4 (+), 51.5 (+).

3.2.2 Παρασκευή χαλκονών

Γενική μέθοδος

Σε διάλυμα βενζαλδεΰδης **130α-β** (50 -100 mmol) και ακετοφαινόνης (50-100 mmol) σε αιθανόλη (50mL) προστίθενται υδατικού διαλύματος υδροξειδίου του νατρίου (30%, 10mL). Το διάλυμα που προκύπτει αναδεύεται σε θερμοκρασία δωματίου για 24h. Στη συνέχεια προστίθενται 100 mL νερού και πυκνό HCl (12N) μέχρι pH= 1-3. Ακολούθως το μείγμα διηθείται, εκπλένεται με νερό και το στερεό που προκύπτει κρυσταλλώνεται από αιθανόλη.

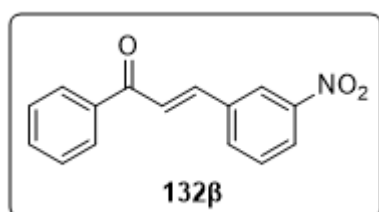
Η (E)-3-(4-μεθοξυφαινυλ)-1-φαινυλοπροπ-2-εν-1-όνη παρασκευάστηκε (20.60 g, 87% απόδοση) σύμφωνα με την ανωτέρω γενική μέθοδο παρασκευής, χρησιμοποιώντας μείγμα π-μεθοξυβενζαλδεΰδης (13.6 g, 0.1 mol) και ακετοφαινόνης (12 g, 0.1 mmol) σε αιθανόλη.



¹H NMR (250 MHz, CDCl₃): δ = 8.03 και 6.96 (AA'BB' σύστημα, 4H), 7.82 (d, *J* = 15.7 Hz, 1H), 7.64-7.52(m, 5H), 7.44(d, *J* = 15.7 Hz, 1H), 3.88(s, 3H).

¹³C NMR (62.5 MHz, CDCl₃): δ = 190.7, 161.7, 144.8, 138.5, 132.6, 130.3, 128.6, 128.4, 127.6, 119.8, 114.4, 55.4.

Η (E)-3-(3-νιτροφαινυλ)-1-φαινυλοπροπ-2-εν-1-όνη παρασκευάστηκε (11.20 g, 89% απόδοση) σύμφωνα με την ανωτέρω γενική μέθοδο παρασκευής, χρησιμοποιώντας μείγμα μ-νιτρο βενζαλδεΐδης (7.55 g, 50 mmol) και ακετοφαινόνης (6 g, 50 mmol) σε αιθανόλη.

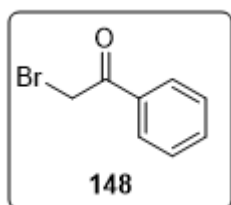


$^1\text{H NMR}$ (250 MHz, CDCl_3): δ = 8.54 (s, 1H), 8.29 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 8.10-8.05 (m, 2H), 7.95 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.87 (d, J = 15.8 Hz, 1H), 7.70 (d, J = 8.58 Hz, 1H), 7.65-7.61 (m, 2H), 7.59-7.53 (m, 2H).

$^{13}\text{C NMR}$ (62.5 MHz, CDCl_3): δ = 189.7, 148.7, 141.7 (+), 137.5, 136.6, 134.3 (+), 133.3 (+), 130.1 (+), 128.8 (+), 128.6 (+), 124.7 (+), 124.6 (+), 122.4 (+).

3.2.3 Παρασκευή φαινακυλοβρωμιδίου

Βρώμιο (33.5 g; 210 mmol) προστίθεται στάγδην σε ψυχρό διάλυμα ακετοφαινόνης (25 g; 210 mmol) και καταλυτικής ποσότητας τριχλωριούχου αργίλιου σε διαιθυλαιθέρα (25 mL). Το προκύπτον διάλυμα αναδεύεται μέχρι να εξαφανιστεί το χρώμα του βρωμίου (40 λεπτά), ο διαλύτης εξατμίζεται και το υπόλειμμα κρυσταλλώνεται από εξάνιο νερό (2:1). Το στερεό διηθείται και πλένεται. Το φαινακυλοβρωμίδιο **148** απομονώνεται ως λευκό στερεό (35.33 g, 85% απόδοση).



$^1\text{H NMR}$ (250 MHz, CDCl_3): δ = 8.02 - 7.98 (m, 2H), 7.66-7.60 (m, 1H), 7.54 - 7.48 (m, 2H), 4.48 (s, 2H)

$^{13}\text{C NMR}$ (62.5 MHz, CDCl_3): δ = 191.3, 134.0 (+) (2C), 128.92 (+) (2C), 128.89 (+) (2C), 31.1 (-).

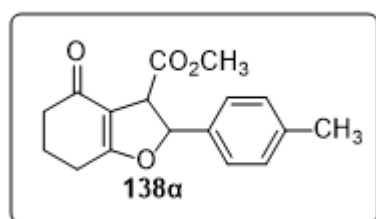
3.3 Σύνθεση διυδροφουρανίων

3.3.1 Αντιδράσεις 1,3-κυκλοεξανοδιονών με υποκατεστημένους κινναμωμικούς μεθυλεστέρες

Γενική μέθοδος

Ένα διάλυμα 1,3-κυκλοεξανοδιόνης (1.96 - 2.05 mmol) και κινναμωμικού μεθυλεστέρα (4.54 - 5.62 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; 1.56 mmol) σε οξικό οξύ που έχει θερμανθεί στους 85 – 89 °C για 30 min σε αδρανή ατμόσφαιρα αζώτου. Η ανάδευση συνεχίζεται στην ίδια θερμοκρασία για 1 – 1.5 h. Ο διαλύτης απομακρύνεται στον περιστροφικό εξατμιστή, το υπόλειμμα χρωματογραφείται [flash silica gel ; CH_2Cl_2 , CH_2Cl_2 :EtOAc (8:1), CH_2Cl_2 :EtOAc (4:1)] και δίνει το διυδροφουρανικό παράγωγο **138α-στ**.

Ο 4-οξο-2-(4-τολυλο)-2,3,4,5,6,7-εξαυδροβενζοφουρανο-3-καρβοξυλικός μεθυλεστέρας (0.47g, 80% απόδοση) παρασκευάστηκε σύμφωνα με την ανωτέρω γενική μέθοδο παρασκευής χρησιμοποιώντας μείγμα 1,3-κυκλοεξανοδιόνης (0.24 g ; 2.14 mmol) και π-μεθυλοκινναμωμικού μεθυλεστέρα **123α** (1.0 g ; 5.21 mmol) σε οξικό οξύ που θερμάνθηκε στους 85-87 °C για 1 h μετά την ενεργοποίηση σε αδρανή ατμόσφαιρα αζώτου.

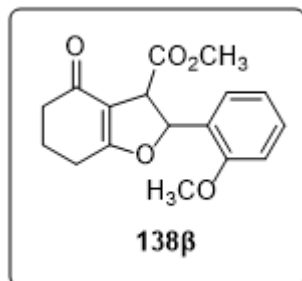


$^1\text{H NMR}$ (250 MHz, CDCl_3): δ = 7.18 (s, 4H), 5.83 (d, J = 6.6 Hz, 1H), 4.01 (d, J = 6.6 Hz, 1H), 3.75 (s, 3H), 2.58-2.54 (m, 2H), 2.40-2.35 (m, 2H), 2.33 (s, 3H), 2.11-2.03 (m, 2H).

$^{13}\text{C NMR}$ (62.5 MHz, CDCl_3): δ = 194.6, 178.6, 172.8, 138.9, 136.0, 129.6 (+), 125.6 (+), 112.5, 89.3 (+), 52.7 (+), 52.6 (+), 36.4 (-), 24.0 (-), 21.4 (-), 21.1 (+).

Ο 2-μεθοξυφαινυλο-4-οξο-2,3,4,5,6,7-εξαυδροβενζοφουρανο-3-καρβοξυλικός μεθυλεστέρας **123β** (0.62 g; 100% απόδοση) παρασκευάστηκε σύμφωνα με την ανωτέρω γενική μέθοδο παρασκευής χρησιμοποιώντας μείγμα 1,3 - κυκλοεξανοδιόνης (0.22 g; 1.96 mmol) και ο-μεθοξυκινναμωμικού μεθυλεστέρα (1.0 g; 5.21 mmol) σε

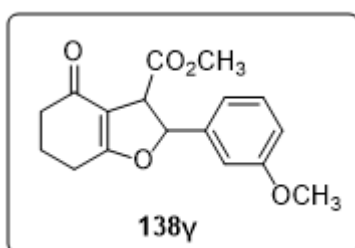
οξικό οξύ που θερμάνθηκε στους 85 – 89 °C για 1 h μετά την ενεργοποίηση σε αδρανή ατμόσφαιρα αζώτου.



¹H NMR (250 MHz, CDCl₃): δ = 7.32-7.22 (m, 2H), 6.97-6.87 (m, 2H), 6.13 (d, *J* = 6.9 Hz, 1H), 3.84 (d, *J* = 6.9 Hz, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.77 (s, 3H), 2.61-2.56 (m, 2H), 2.40-2.32 (m, 2H), 2.10-2.02 (m, 2H).

¹³C NMR (62.5 MHz, CDCl₃): δ = 194.4, 178.4, 173.6, 155.9, 129.6 (+), 127.5, 125.4 (+), 120.5 (+), 113.0, 110.6 (+), 86.1 (+), 55.3 (+), 52.5(+), 52.4, 36.4 (-), 24.0 (-), 21.5 (-).

Ο **3-μεθοξυφαινυλο-4-οξο-2,3,4,5,6,7-εξαϋδροβενζοφουρανο -3-καρβοξυλικός μεθυλεστέρας** (0.36 g; 58% απόδοση) παρασκευάστηκε σύμφωνα με την ανωτέρω γενική μέθοδο παρασκευής χρησιμοποιώντας μείγμα 1,3 - κυκλοεξανονιδόνης (0.23 g; 2.05 mmol) και μ-μεθοξυκινναμωμικού μεθυλεστέρα (1.0 g; 5.21 mmol) σε οξικό οξύ που θερμάνθηκε στους 85 – 89 °C για 1 h μετά την ενεργοποίηση σε αδρανή ατμόσφαιρα αζώτου.

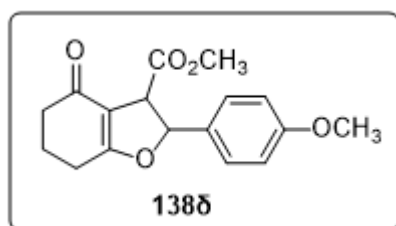


¹H NMR (250 MHz, CDCl₃): δ = 7.30 – 7.20 (m, 1H), 6.91 – 6.81 (m, 3H), 5.80 (d, *J* = 6.6 Hz, 1H), 3.97 (d, *J* = 6.6 Hz, 1H), 3.76 (s, 3H), 3.74 (s, 3H), 2.57 – 2.52 (m, 2H), 2.38 – 2.30 (m, 2H), 2.09 – 2.03 (m, 2H).

¹³C NMR (62.5 MHz, CDCl₃): δ = 194.3, 178.3, 172.7, 159.9, 140.6, 130.1 (+), 117.5 (+), 113.9 (+), 112.4, 111.4 (+), 88.9 (+), 55.3, 52.8 (+), 52.7 (+), 36.4 (-), 23.9 (-), 21.4 (-).

Ο **4-μεθοξυφαινυλο-4-οξο-2,3,4,5,6,7-εξαϋδροβενζοφουρανο -3-καρβοξυλικός μεθυλεστέρας** (0.53 g; 90% απόδοση) παρασκευάστηκε σύμφωνα με την ανωτέρω γενική μέθοδο παρασκευής χρησιμοποιώντας μείγμα 1,3 - κυκλοεξανονιδόνης (0.22 g; 1.96 mmol) και π-μεθοξυκινναμωμικού μεθυλεστέρα (1.0 g; 5.21 mmol) σε οξικό οξύ

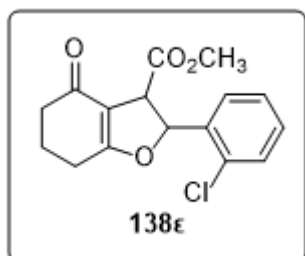
που θερμάνθηκε στους 85 – 87 °C για 1.5 h μετά την ενεργοποίηση σε αδρανή ατμόσφαιρα αζώτου.



¹H NMR (250 MHz, CDCl₃, 25 °C): δ = 7.26 και 6.93 (AA'BB' σύστημα, 4H), 5.84 (d, *J* = 6.7 Hz, 1H), 4.06 (d, *J* = 6.7 Hz, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.79 (s, 3H), 2.62-2.55 (m, 2H), 2.47-2.39 (m, 2H), 2.19-2.08 (m, 2H).

¹³C NMR (62.5 MHz, CDCl₃, 25 °C): δ = 194.1, 178.0, 172.8, 160.1, 131.0, 127.3 (+), 114.3 (+), 112.6, 89.3 (+), 55.4 (+), 52.7 (+), 52.6 (+), 36.5 (-), 24.1 (-), 21.5 (-).

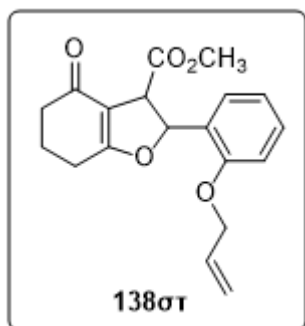
Ο 2-χλωροφαινυλο-4-οξο-2,3,4,5,6,7-εξαϋδροβενζοφουρανο-3-καρβοξυλικός μεθυλεστέρας (0.45 g; 71% απόδοση) παρασκευάστηκε σύμφωνα με την ανωτέρω γενική μέθοδο παρασκευής χρησιμοποιώντας μείγμα 1,3 - κυκλοεξανοδιόνης (0.23 g; 2.05 mmol) και ο-χλωρο-κινναμωμικού μεθυλεστέρα (1.0 g; 5.08 mmol) σε οξικό οξύ που θερμάνθηκε στους 86 – 89 °C για 1 h μετά την ενεργοποίηση σε αδρανή ατμόσφαιρα αζώτου.



¹H NMR (250 MHz, CDCl₃): δ = 7.38-7.35 (m, 1H), 7.28-7.25 (m, 3H), 6.22 (d, *J* = 5.7 Hz, 1H), 3.87 (d, *J* = 5.7 Hz, 1H), 3.75 (s, 3H), 2.63-2.58 (m, 2H), 2.37-2.33 (m, 2H), 2.11-2.06 (m, 2H).

¹³C NMR (62.5 MHz, CDCl₃): δ = 178.0 (2C), 172.9, 136.7, 131.6, 130.0 (+), 129.8 (+), 127.2 (+), 126.3 (+), 112.6, 86.3 (+), 52.7 (+), 52.4 (+), 36.5 (-), 23.9 (-), 21.4 (-).

Ο 2-αλλυλοξυ-4-οξο-2,3,4,5,6,7-εξαϋδροβενζοφουρανο-3-καρβοξυλικός μεθυλεστέρας (0.30 g; 45% απόδοση) παρασκευάστηκε σύμφωνα με την ανωτέρω γενική μέθοδο παρασκευής χρησιμοποιώντας μείγμα 1,3 - κυκλοεξανοδιόνης (0.23 g; 2.05 mmol) και ο-αλλυλοξυ-κινναμωμικού μεθυλεστέρα (0.99 g; 4.54 mmol) σε οξικό οξύ που θερμάνθηκε στους 85 – 88 °C για 1 h μετά την ενεργοποίηση σε αδρανή ατμόσφαιρα αζώτου.



¹H NMR (250 MHz, CDCl₃): δ = 7.33-7.23 (m, 2H), 7.00-6.88 (m, 2H), 6.18 (d, *J* = 6.5 Hz, 1H), 6.07-5.91 (m, 1H), 5.40-5.26 (m, 2H), 4.54 (d, *J* = 5.3 Hz, 2H), 3.48 (d, *J* = 6.5 Hz), 3.77 (s, 3H), 2.62 (br, 2H), 2.43-2.35 (m, 2H), 2.16-2.09 (m, 2H).

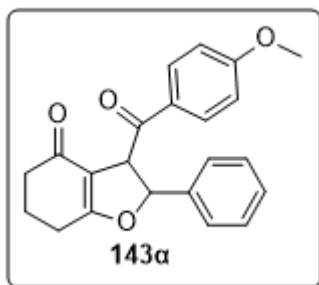
¹³C NMR (62.5 MHz, CDCl₃): δ = 194.3, 178.3, 173.6, 155.1, 132.8 (+), 129.6 (+), 127.6, 125.9(+), 120.7, 117.9(-), 113.0, 11.7 (+), 86.3 (+), 69.0 (-), 52.5 (+), 52.3 (+), 36.5 (-), 24.0 (-), 21.4 (-).

3.3.2 Αντιδράσεις 1,3-κυκλοεξανοδιονών με υποκατεστημένες χαλκόνες

Γενική μέθοδος

Ένα διάλυμα 1,3-κυκλοεξανοδιόνης (1.96 - 2.05 mmol) και υποκατεστημένης χαλκόνης **132** (3.95 – 4.20 mmol) σε οξικό οξύ (30 mL) προστίθεται στάγδην σε ένα διάλυμα οξικού μαγγανίου (1.47 g ; 6.00 mmol) και KMnO₄ (0.24 g; 1.56 mmol) σε οξικό οξύ που έχει θερμανθεί στους 86 – 93 °C για 30 min σε αδρανή ατμόσφαιρα αζώτου. Η ανάδευση συνεχίζεται στην ίδια θερμοκρασία για 1.5 – 24 h. Ο διαλύτης απομακρύνεται στον περιστροφικό εξατμιστή, το υπόλειμμα χρωματογραφείται [flash silica gel, Εξάνιο:EtOAc (4:1), Εξάνιο:EtOAc (2:1)] και δίνει το διυδροφουρανικό παράγωγο **143α-γ** και το αντίστοιχο φουρανικό παράγωγο **144α-γ**.

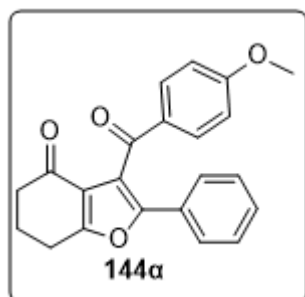
Η **3-(4-μεθοξυβενζοϋλο)-2- φαινυλο -3,5,6,7-τετραϋδροβενζοφουραν-4 (2H) -όνη 143α** (0.14 g, 20% απόδοση) παρασκευάστηκε σύμφωνα με την ανωτέρω γενική μέθοδο παρασκευής χρησιμοποιώντας μείγμα 1,3 - κυκλοεξανοδιόνης (0.23 g; 2.05 mmol) και 1-(4-μεθοξυφαινυλ)-3-φαινυλοπροπ-2-εν-1-όνης **132α** (1.0 g; 4.20 mmol) σε οξικό οξύ που θερμάνθηκε στους 87 – 90 °C για 2.5 h μετά την ενεργοποίηση σε αδρανή ατμόσφαιρα αζώτου.



¹H NMR (250 MHz, CDCl₃): δ = 8.02 και 6.90 (AA'BB' σύστημα, 4H), 7.40-7.37 (m, 3H), 7.30-7.26 (m, 2H), 5.93 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 5.01 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 3.83 (s, 3H), 2.66-2.60 (m, 2H), 2.42-2.35 (m, 2H), 2.17-2.10 (m, 2H).

¹³C NMR (62.5 MHz, CDCl₃): δ = 197.3, 194.3, 178.4, 139.6, 131.7 (+), 129.3, 129.03 (+), 128.96 (+), 125.8 (+), 113.7 (+), 90.0 (+), 55.5 (+), 54.4 (+), 36.5 (-), 24.1 (-), 21.6 (-).

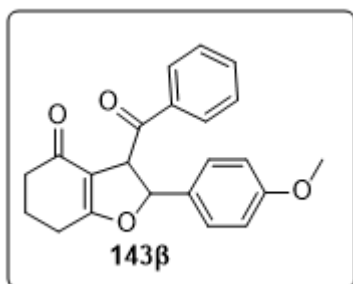
Η **3-(4-μεθοξυβενζοΐλο)-2-φαινυλο-6,7-διυδροβενζοφουραν-4(5H)-όνη 144α** (0.05 g, 7% απόδοση) παρασκευάστηκε σύμφωνα με την ανωτέρω γενική μέθοδο παρασκευής χρησιμοποιώντας μείγμα 1,3 - κυκλοεξανοδιόνης (0.23 g; 2.05 mmol) και 1-(4-μεθοξυφαινυλ)-3-φαινυλοπροπ-2-εν-1-όνης **132α** (1.0 g; 4.20 mmol) σε οξικό οξύ που θερμάνθηκε στους 87 – 90 °C για 2.5 h μετά την ενεργοποίηση σε αδρανή ατμόσφαιρα αζώτου.



¹H NMR (250 MHz, CDCl₃): δ = 7.93 και 6.85 (AA'BB' σύστημα, 4H), 7.56-7.53 (m, 3H), 7.45-7.39(m,2H), 3.78 (s, 3H), 3.04-2.99 (m, 2H), 2.51-2.46 (m, 2H), 2.29-2.19 (m, 2H).

¹³C NMR (62.5 MHz, CDCl₃): δ = 192.7, 191.0, 165.7, 164.1, 150.9, 131.9 (+), 130.9 (+), 130.4, 128.9 (+), 128.7, 125.7 (+), 122.4, 117.6, 113.9 (+), 55.5 (+), 37.7 (-), 23.5 (-), 22.4 (-).

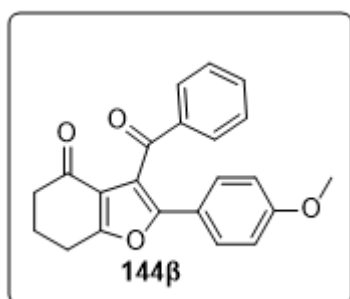
Η **3-βενζοΐλ-2-(4-μεθοξυφαινυλο)-3,5,6,7-τετραΰδροβενζοφουραν-4(2H)-όνη 143β** (0.17 g, 24% απόδοση) παρασκευάστηκε σύμφωνα με την ανωτέρω γενική μέθοδο παρασκευής χρησιμοποιώντας μείγμα 1,3 - κυκλοεξανοδιόνης (0.23 g; 2.05 mmol) και 3 (4-μεθοξυφαινυλο)-1-φαινυλοπροπ-2-εν-1-όνης **132β** (1.0 g; 4.20 mmol) σε οξικό οξύ που θερμάνθηκε στους 90 – 93 °C για 1.5 h μετά την ενεργοποίηση σε αδρανή ατμόσφαιρα αζώτου.



¹H NMR (250 MHz, CDCl₃): δ = 8.00 και 6.93 (AA'BB' σύστημα, 4H), 7.60-7.52 (m, 3H), 7.47-7.42 (m, 2H), 5.84 (d, *J* = 5.8 Hz, 1H), 5.07 (d, *J* = 5.8 Hz, 1H), 3.84 (s, 3H), 2.66-2.61 (m, 2H), 2.45-2.37 (m, 2H), 2.19-2.14 (m, 2H).

¹³C NMR (62.5 MHz, CDCl₃): δ = 199.2, 194.2, 178.2, 160.2, 136.4, 133.6 (+), 131.4, 129.5, 129.1 (+), 128.5 (+), 127.6 (+), 114.4 (+), 90.1 (+), 55.4 (+), 54.6 (+), 36.5 (-), 24.2 (-), 21.6 (-).

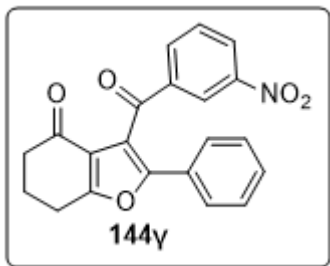
Η **3-βενζοϋλ-2-(4-μεθοξυφαινυλο)-6,7-διυδροβενζοφουραν-4(5H)-όνη 144β** (0.34 g, 48% απόδοση) παρασκευάστηκε σύμφωνα με την ανωτέρω γενική μέθοδο παρασκευής χρησιμοποιώντας μείγμα 1,3 - κυκλοεξανодиόνης (0.23 g; 2.05 mmol) και 3 (4-μεθοξυφαινυλο)-1-φαινυλοπροπ-2-εν-1-όνης **132β** (1.0 g; 4.20 mmol) σε οξικό οξύ που θερμάνθηκε στους 90 – 93 °C για 1.5 h μετά την ενεργοποίηση σε αδρανή ατμόσφαιρα αζώτου.



¹H NMR (250 MHz, CDCl₃): δ = 7.93 και 6.85 (AA'BB' σύστημα, 4H), 7.56-7.53(m, 3H), 7.45-7.39(m, 2H), 3.78(s, 3H), 3.04-2.99(m, 2H), 2.51-2.46(m, 2H), 2.29-2.19(m, 2H).

¹³C NMR (62.5 MHz, CDCl₃): δ = 192.7, 165.3, 160.1, 151.9, 137.5, 133.5 (+), 129.5 (+), 128.5 (+), 127.5(+), 122.4, 121.6, 115.9, 114.2 (+), 55.3 (+), 37.7 (-), 23.4 (-), 22.4 (-).

Η **3-(νιτροβενζυλο)-2-φαινυλο-6,7-διυδροβενζοφουραν-4(5H)-όνη** (0.08 g, 11% απόδοση) παρασκευάστηκε σύμφωνα με την ανωτέρω γενική μέθοδο παρασκευής χρησιμοποιώντας μείγμα 1,3 - κυκλοεξανодиόνης (0.23 g; 2.05 mmol) και 3 (4-μεθοξυφαινυλο)-1-φαινυλοπροπ-2-εν-1-όνης **132γ** (1.0 g; 3.95 mmol) σε οξικό οξύ που θερμάνθηκε στους 86 °C για 24 h μετά την ενεργοποίηση σε αδρανή ατμόσφαιρα αζώτου.



¹H NMR (250 MHz, CDCl₃): δ = 8.53-8.52 (m, 1H), 8.14-8.10 (m, 1H), 7.93 και 7.46 (AA'BB' σύστημα, 4H), 7.83 (d, *J*=7.9Hz, 1H), 7.61-7.56 (m, 1H), 7.50-7.42 (m, 1H), 3.12-3.07 (m, 2H), 2.55-2.50 (m, 2H), 2.35-2.25 (m, 2H).

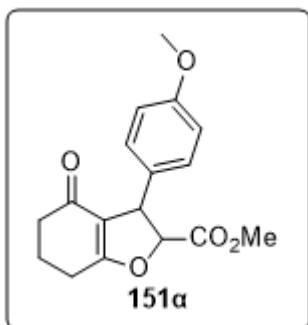
¹³C NMR (62.5 MHz, CDCl₃): δ = 192.4, 191.9, 166.7, 148.8, 148.5, 136.9, 134.1 (+), 131.2 (+), 130.4, 130.0 (+), 129.4 (+), 128.8 (+), 123.2 (+), 120.5(+), 37.6 (-), 23.4 (-), 22.3 (-).

3.3.3 Αντιδράσεις βρωμοξικού μεθυλεστέρα με 1,3-κυκλοεξανοδιόνη και υποκατεστημένες βενζαλδεΐδες

Γενική μέθοδος

Ένα μίγμα της 1,3-κυκλοεξανοδιόνης **137** (1.96 - 2.05 mmol), βενζαλδεΐδης **150** (2.16 – 2.35 mmol), βρωμοξικού μεθυλεστέρα **149** (2.02 - 2.22 mmol) και πυριδίνης (5.06- 5.34 mmol) σε ακετονιτρίλιο (10 mL) βράζεται για 2 h. Τριαιθυλαμίνη (5.05 – 5.25 mmol) προστίθεται και ο βρασμός συνεχίζεται για 24 h. Ο διαλύτης απομακρύνεται στον περιστροφικό εξάτμιστή, το υπόλειμμα χρωματογραφείται [flash silica gel, CH₂Cl₂, CH₂Cl₂:EtOAc (8:1), CH₂Cl₂:EtOAc (4:1)] και δίνει τα διυδροφουρανικά παράγωγα **151α-ζ**.

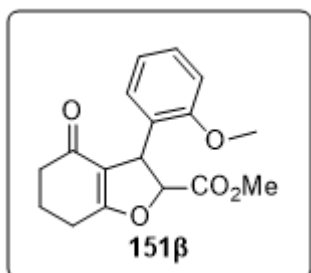
Ο 3-(4-μεθοξυφαινυλο)-4-οξο-2,3,4,5,6,7-εξαϋδροβενζοφουρανο-2-καρβοξυλικός μεθυλεστέρας **151α** (0.51 g; 86%) παρασκευάστηκε σύμφωνα με την ανωτέρω γενική μέθοδο παρασκευής, χρησιμοποιώντας ένα μίγμα 1,3-κυκλοεξανοδιόνης (0.22 g; 1.96 mmol), π-μεθοξυβενζαλδεΐδης (0.32 g; 2.35 mmol), βρωμοξικού μεθυλεστέρα (0.32 g; 2.09 mmol), πυριδίνης (0.40 g; 5.06 mmol) και τριαιθυλαμίνης (0.51 g; 5.05 mmol) σε ακετονιτρίλιο (10 mL).



^1H NMR (250 MHz, CDCl_3): δ = 7.10 και 6.85 (AA'BB' σύστημα, 4H), 4.94 (d, J = 4.9Hz, 1H), 4.43 (d, J = 4.9Hz, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.76 (s, 3H), 2.66-2.62(m, 2H), 2.38-2.32(m, 2H), 2.16-2.08(m, 2H)

^{13}C NMR (62.5 MHz, CDCl_3): δ = 194.3, 177.1, 170.0, 159.0, 133.2, 128.0 (+), 115.9, 114.3 (+), 88.1 (+), 55.3 (+), 52.8(+), 49.1 (+), 36.8 (-), 23.9(-), 21.7 (-).

Ο **3-(2-μεθοξυφαινυλο)-4-οξο-2,3,4,5,6,7-εξαϋδροβενζοφουρανο-2-καρβοξυλικός μεθυλεστέρας 151β** (0.55 g; 93%) παρασκευάστηκε σύμφωνα με την ανωτέρω γενική μέθοδο παρασκευής, χρησιμοποιώντας ένα μίγμα 1,3- κυκλοεξανοδιόνης (0.22 g; 1.96 mmol), *ο*-μεθοξυβενζαλδεΐδης (0.32 g; 2.35 mmol), βρωμοξικού μεθυλεστέρα (0.32 g; 2.09 mmol), πυριδίνης (0.40 g; 5.06 mmol) και τριαιθυλαμίνης (0.51 g; 5.05 mmol) σε ακετονιτρίλιο (10 mL).

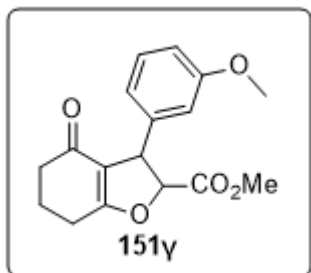


^1H NMR (250 MHz, CDCl_3): δ = 7.23-7.16 (m, 1H), 7.00-6.96 (m, 1H), 6.89-6.83 (m, 2H), 4.85 (d, J =5.1 Hz, 1H), 4.77 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.7 (s, 3H), 2.60-2.56 (m, 2H), 2.40-2.33 (m, 2H), 2.15-2.07 (m, 2H).

^{13}C NMR (62.5 MHz, CDCl_3): δ = 194.4, 177.9, 170.0, 156.9, 128.54(+), 128.47, 127.8 (+), 120.6, 114.4, 110.8

(+), 87.7 (+), 55.3 (+), 52.6 (+), 44.3 (+), 36.9(-), 24.0 (-), 21.7 (-).

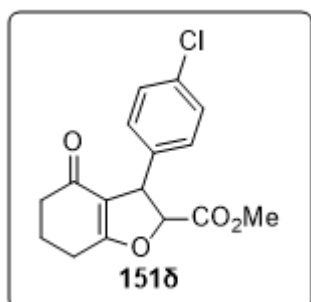
Ο **3-(2-μεθοξυφαινυλο)-4-οξο-2,3,4,5,6,7-εξαϋδροβενζοφουρανο-2-καρβοξυλικός μεθυλεστέρας 151γ** (0.59 g; 100%) παρασκευάστηκε σύμφωνα με την ανωτέρω γενική μέθοδο παρασκευής, χρησιμοποιώντας ένα μίγμα 1,3- κυκλοεξανοδιόνης (0.22 g; 1.96 mmol), *μ*-μεθοξυβενζαλδεΐδης (0.32 g; 2.35 mmol), βρωμοξικού μεθυλεστέρα (0.32 g; 2.09 mmol), πυριδίνης (0.42 g; 5.32 mmol) και τριαιθυλαμίνης (0.50 g; 4.95 mmol) σε ακετονιτρίλιο (10 mL).



¹H NMR (250 MHz, CDCl₃): δ = 7.26-7.19 (m, 1H), 6.81-6.76 (m, 3H), 4.96 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H), 4.43 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.77 (s, 3H), 2.66-2.61 (m, 2H), 2.35-2.31 (m, 2H), 2.13-2.02 (m, 2H),

¹³C NMR (62.5 MHz, CDCl₃): δ = 194.2, 177.4, 169.9, 159.9, 142.6, 129.9 (+), 119.2 (+), 115.6, 113.2 (+), 112.4 (+), 87.8 (+), 55.2 (+), 52.8 (+), 49.6(+), 36.8 (-), 23.9(-), 21.6 (-).

Ο **3-(4-χλωροφαινυλο)-4-οξο-2,3,4,5,6,7-εξαϋδροβενζοφουρανο-2-καρβοξυλικός μεθυλεστέρας 151δ** (0.45 g; 75%) παρασκευάστηκε σύμφωνα με την ανωτέρω γενική μέθοδο παρασκευής, χρησιμοποιώντας ένα μίγμα 1,3- κυκλοεξανοδιόνης (0.22 g; 1.96 mmol), π-χλωροβενζαλδεϋδης (0.33 g; 2.35 mmol), βρωμοξικού μεθυλεστέρα (0.34 g; 2.22 mmol), πυριδίνης (0.42 g; 5.32 mmol) και τριαιθυλαμίνης (0.51 g; 5.05 mmol) σε ακετονιτρίλιο (10 mL).

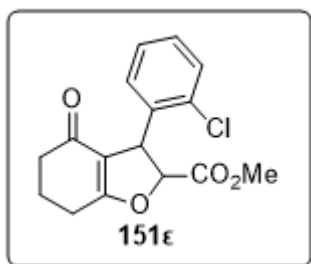


¹H NMR (250 MHz, CDCl₃): δ = 7.27 και 7.15 (AA'BB' σύστημα, 4H), 4.92 (d, *J* = 5.0 Hz, 1H), 4.44 (d, *J* = 5.0 Hz, 1H), 3.81 (s, 3H), 2.66-2.61 (m, 2H), 2.37-2.31 (m, 2H), 2.15-2.07 (m, 2H)

¹³C NMR (62.5 MHz, CDCl₃): δ = 194.2, 177.5, 169.6, 139.5, 133.2, 129.0 (+), 128.4 (+), 115.4 (+), 87.7 (+),

52.9(+), 49.1 (+), 36.7 (-), 23.8(-), 21.6(-).

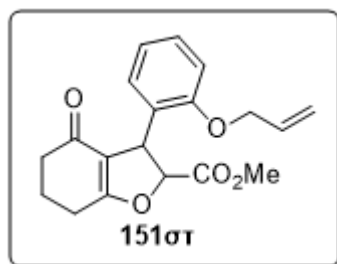
Ο **3-(2-χλωροφαινυλο)-4-οξο-2,3,4,5,6,7-εξαϋδροβενζοφουρανο-2-καρβοξυλικός μεθυλεστέρας 151ε** (0.40 g; 67%) παρασκευάστηκε σύμφωνα με την ανωτέρω γενική μέθοδο παρασκευής, χρησιμοποιώντας ένα μίγμα 1,3- κυκλοεξανοδιόνης (0.22 g; 1.96 mmol), ο-χλωροβενζαλδεϋδης (0.33 g; 2.35 mmol), βρωμοξικού μεθυλεστέρα (0.34 g; 2.22 mmol), πυριδίνης (0.42 g; 5.32 mmol) και τριαιθυλαμίνης (0.51 g; 5.05 mmol) σε ακετονιτρίλιο (10 mL).



¹H NMR (250 MHz, CDCl₃): δ = 7.37-7.34 (m, 1H), 7.21-7.16 (m, 2H), 7.09-7.05 (m, 1H), 4.95-4.89 (m, 2H), 3.80 (s, 3H), 2.65-2.60 (m, 2H), 2.39-2.33 (m, 2H), 2.15-2.10 (m, 2H).

¹³C NMR (62.5 MHz, CDCl₃): δ = 194.0, 178.1, 169.4, 137.6, 133.5, 130.0 (+), 128.8 (+), 128.6 (+), 127.3 (+), 114.7 (+), 87.3 (+), 52.8 (+), 46.7 (+), 36.7 (-), 23.9(-), 21.6(-).

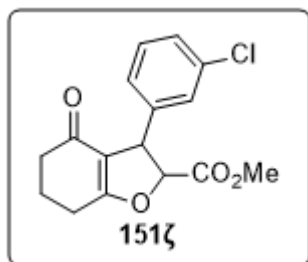
Ο **3-(2-αλλυλοξυ)-4-οξο-2,3,4,5,6,7- εξαϋδροβενζοφουρανο -2-καρβοξυλικός μεθυλεστέρας 151στ** (0.35 g; 52%) παρασκευάστηκε σύμφωνα με την ανωτέρω γενική μέθοδο παρασκευής, χρησιμοποιώντας ένα μίγμα 1,3- κυκλοεξανοδιόνης (0.23 g; 2.05 mmol), ο-αλλυλοξυβενζαλδεϋδης (0.35 g; 2.16 mmol), βρωμοξικού μεθυλεστέρα (0.34 g; 2.22 mmol), πυριδίνης (0.40 g; 5.06 mmol) και τριαιθυλαμίνης (0.53 g; 5.25 mmol) σε ακετονιτρίλιο (10 mL).



¹H NMR (250 MHz, CDCl₃): δ = 7.24-7.17 (m, 1H), 7.05-7.02 (m, 1H), 6.92-6.84 (m, 1H), 5.38 (dd, *J* = 17.3 Hz, 1.2 Hz, 1H), 5.27 (dd, *J* = 10.5 Hz, 0.9 Hz, 1H), 4.94 (d, *J* = 5.1 Hz, 1H), 4.81 (d, *J* = 5.1 Hz, 1H), 4.53 (d, *J* = 5.1 Hz, 2H), 3.79 (s, 3H), 2.63-2.58 (m, 2H), 2.41-2.35 (m, 2H), 2.17-2.06 (m, 2H).

¹³C NMR (62.5 MHz, CDCl₃): δ = 194.7, 177.9, 170.1, 156.0, 133.3 (+), 128.55 (+), 128.49, 128.3 (+), 120.8 (+), 117.4 (-), 114.5, 111.9 (+), 87.5 (+), 69.0 (-), 52.6 (+), 44.7 (+), 36.8(-), 24.0 (-), 21.7 (-).

Ο **3-(3-χλωροφαινυλο)-4-οξο-2,3,4,5,6,7- εξαϋδροβενζοφουρανο - 2-καρβοξυλικός μεθυλεστέρας 151ζ** (0.62 g; 98%) παρασκευάστηκε σύμφωνα με την ανωτέρω γενική μέθοδο παρασκευής, χρησιμοποιώντας ένα μίγμα 1,3- κυκλοεξανοδιόνης (0.23 g; 2.05 mmol), μ-χλωροβενζαλδεϋδης (0.33 g; 2.35 mmol), βρωμοξικού μεθυλεστέρα (0.34 g; 2.22 mmol), πυριδίνης (0.40 g; 5.06 mmol) και τριαιθυλαμίνης (0.52 g; 5.15 mmol) σε ακετονιτρίλιο (10 mL).



¹H NMR (250 MHz, CDCl₃): δ = 7.24-7.17 (m, 3H), 7.12-7.09 (m, 1H), 4.92 (d, *J* = 4.9 Hz, 1H), 4.43 (d, *J* = 4.9 Hz, 1H), 3.81 (s, 3H), 2.66-2.61 (m, 2H), 2.37-2.31 (m, 2H), 2.15-2.08 (m, 2H).

¹³C NMR (62.5 MHz, CDCl₃): δ = 194.1, 177.7, 169.6, 143.1, 134.6, 130.2(+), 127.7(+), 127.1(+), 125.4(+),

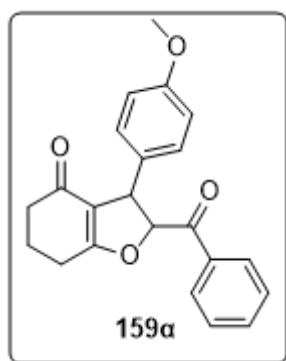
115.2, 87.6(+), 52.9(+), 49.3 (+), 36.7(-), 23.8(-), 21.6(-).

4.3.4 Αντιδράσεις φαινακυλοβρωμιδίου και π-μεθοξυφαινακυλοβρωμιδίου με 1,3-κυκλοεξανодиόνη και υποκατεστημένες βενζαλδεΐδες

Γενική μέθοδος

Ένα μίγμα της 1,3-κυκλοεξανодиόνης **137** (1.96 - 2.05 mmol), βενζαλδεΐδης **158** (2.35 - 2.50 mmol), φαινακυλοβρωμιδίου **157** (2.11 - 2.16 mmol) και πυριδίνης (5.06 mmol) σε ακετονιτρίλιο (10 mL) βράζεται για 2 h. Τριαιθυλαμίνη (5.05 - 5.35 mmol) προστίθεται και ο βρασμός συνεχίζεται για 24 h. Ο διαλύτης απομακρύνεται στον περιστροφικό εξατμιστή, το υπόλειμμα χρωματογραφείται [flash silica gel, CH₂Cl₂, CH₂Cl₂:EtOAc (12:1), CH₂Cl₂, CH₂Cl₂:EtOAc (8:1), CH₂Cl₂:EtOAc (4:1)] και δίνει τα διυδροφουρανικά παράγωγα **159α-δ**.

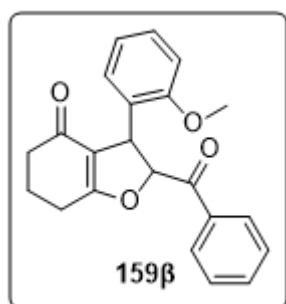
Η 2-βενζοϋλο-3-(4-μεθοξυφαινυλο)-3,5,6,7-τετραϋδροβενζοφοραν-4(2H)-όνη **159α** (0.43 g; 61%) παρασκευάστηκε σύμφωνα με την ανωτέρω γενική μέθοδο παρασκευής, χρησιμοποιώντας ένα μίγμα 1,3-κυκλοεξανодиόνης (0.23 g; 2.05 mmol), π-μεθοξυβενζαλδεΐδης (0.34 g; 2.50 mmol), φαινακυλοβρωμιδίου (0.42 g; 2.11 mmol), πυριδίνης (0.40 g; 5.06 mmol) και τριαιθυλαμίνης (0.54 g; 5.35 mmol) σε ακετονιτρίλιο (10 mL).



¹H NMR (250 MHz, CDCl₃): δ = 7.84-7.81 (m, 2H), 7.63-7.57 (m, 1H), 7.48-7.41 (m, 2H) 7.16 και 6.88 (AA'BB' σύστημα, 4H), 5.85 (d, *J* = 4.7Hz, 1H), 4.37 (d, *J* = 4.7Hz, 1H), 3.79 (s, 3H), 2.73-2.68 (m, 2H), 2.34-2.29 (m, 2H), 2.16-2.08 (m, 2H)

¹³C NMR (62.5 MHz, CDCl₃): δ = 194.3, 193.0, 177.2, 159.0, 134.1, 133.3 (+), 128.9 (+), 128.8 (+), 128.4 (+), 116.5, 114.4 (+), 91.7 (+), 55.3 (+), 48.4 (+), 36.8 (-), 23.9(-), 21.7(-).

Η 2-βενζοϋλο-3-(2-μεθοξυφαινυλο)-3,5,6,7-τετραϋδροβενζοφοραν-4(2H)-όνη **159β** (0.39 g; 55%) παρασκευάστηκε σύμφωνα με την ανωτέρω γενική μέθοδο παρασκευής, χρησιμοποιώντας ένα μίγμα 1,3- κυκλοεξανοδιόνης (0.23 g; 2.05 mmol), *ο*-μεθοξυβενζαλδεΐδης (0.34 g; 2.50 mmol), φαινακυλοβρωμιδίου (0.43 g; 2.16 mmol), πυριδίνης (0.40 g; 5.06 mmol) και τριαιθυλαμίνης (0.51 g; 5.05 mmol) σε ακετονιτρίλιο (10 mL).

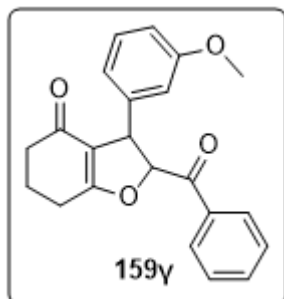


¹H NMR (250 MHz, CDCl₃): δ = 7.88-7.84 (m, 2H), 7.61-7.55 (m, 1H), 7.46-7.40 (m, 2H), 7.26-7.19 (m, 1H), 7.10-7.07 (m, 1H), 6.95-6.89 (m, 1H), 6.84-6.81 (m, 1H), 5.75 (d, *J* = 5.3Hz, 1H), 4.89 (d, *J* = 5.3Hz, 1H), 3.51 (s, 3H), 2.66-2.61 (m, 2H), 2.40-2.33 (m, 2H), 2.17-2.09 (m, 2H)

¹³C NMR (62.5 MHz, CDCl₃): δ = 194.5, 193.5, 178.0, 156.7, 134.3, 133.8 (+), 129.0 (+), 128.9 (+), 128.7 (+), 128.6 (+), 128.3 (+), 120.8 (+), 114.7 (+), 110.8(+), 89.9 (+), 55.0 (+), 43.0 (+), 36.9 (-), 24.1 (-), 21.8 (-).

Η 2-βενζοϋλο-3-(3-μεθοξυφαινυλο)-3,5,6,7-τετραϋδροβενζοφοραν-4(2H)-όνη **159β** (0.53 g; 75%) παρασκευάστηκε σύμφωνα με την ανωτέρω γενική μέθοδο παρασκευής, χρησιμοποιώντας ένα μίγμα 1,3- κυκλοεξανοδιόνης (0.23 g; 2.05 mmol), *μ*-μεθοξυβενζαλδεΐδης (0.32 g; 2.35 mmol), φαινακυλοβρωμιδίου (0.42 g; 2.11 mmol),

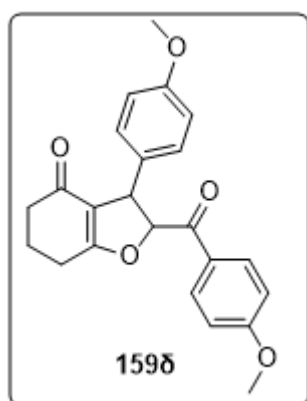
πυριδίνης (0.40 g; 5.06 mmol) και τριαιθυλαμίνης (0.52 g; 5.15 mmol) σε ακετονιτρίλιο (10 mL).



¹H NMR (250 MHz, CDCl₃): δ = 7.87-7.83 (m, 2H), 7.66-7.60 (m, 1H), 7.50-7.44 (m, 2H), 7.31-7.25 (m, 1H), 6.86-6.79 (m, 3H), 5.88 (d, *J* = 4.6Hz, 1H), 4.42 (d, *J* = 4.6Hz, 1H), 3.80 (s, 3H), 2.74-2.69 (m, 2H), 2.37-2.32 (m, 2H), 2.18-2.10 (m, 2H)

¹³C NMR (62.5 MHz, CDCl₃): δ = 194.2, 192.9, 177.4, 160.0, 142.8, 134.2 (+), 133.3, 130.0 (+), 129.0 (+), 128.9 (+), 119.6(+), 116.2, 113.3 (+), 112.7(+), 91.5 (+), 55.2 (+), 48.9 (+), 36.8 (-), 23.9 (-), 21.7 (-).

Η **2-(4-μεθοξυβενζοΐλο)-3-(4-μεθοξυφαινυλο)-3,5,6,7-τετραϋδροβενζοφοραν-4(2H)-όνη 159β** (0.37 g; 48%) παρασκευάστηκε σύμφωνα με την ανωτέρω γενική μέθοδο παρασκευής, χρησιμοποιώντας ένα μίγμα 1,3-κυκλοεξανοδιόνης (0.23 g; 2.05 mmol), π-μεθοξυβενζαλδεΰδης (0.32 g; 2.35 mmol), π-μεθοξυφαινακυλοβρωμιδίου (0.55 g; 2.56 mmol), πυριδίνης (0.40 g; 5.06 mmol) και τριαιθυλαμίνης (0.52 g; 5.15 mmol) σε ακετονιτρίλιο (10 mL).



¹H NMR (250 MHz, CDCl₃): δ = 7.81 και 6.91 (AA'BB' σύστημα, 4H), 7.18 και 6.91 (AA'MM' σύστημα, 4H), 5.81 (d, *J* = 4.5 Hz, 1H), 4.38 (d, *J* = 4.5 Hz, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.81 (s, 3H), 2.74-2.70 (m, 2H), 2.36-2.31 (m, 2H), 2.18-2.10 (m, 2H)

¹³C NMR (62.5 MHz, CDCl₃): δ = 194.3, 191.5, 177.1, 164.3, 159.0, 133.5, 131.3 (+), 128.4 (+), 126.2, 116.6, 114.4 (+), 114.1 (+), 91.6 (+), 55.6 (+), 55.3 (+), 48.6 (+), 36.8 (-),

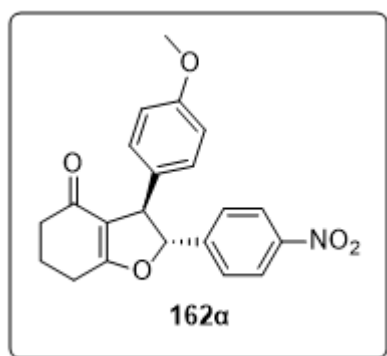
23.9 (-), 21.7 (-).

4.3.5 Αντιδράσεις π -νιτροβενζυλοβρωμιδίου με 1,3-κυκλοεξανοδιόνη και υποκατεστημένες βενζαλδεΐδες

Γενική μέθοδος

Ένα μίγμα της 1,3-κυκλοεξανοδιόνης **137** (1.96 mmol), βενζαλδεΐδης **161** (2.35 mmol), π -νιτροβενζυλοβρωμιδίου **160** (1.99 mmol) και πυριδίνης (5.06 -5.44 mmol) σε ακετονιτρίλιο (10 mL) βράζεται για 2 h, προστίθεται τριαιθυλαμίνη (5.06 mmol) και ο βρασμός συνεχίζεται για 24 h. Ο διαλύτης απομακρύνεται στον περιστροφικό εξατμιστή, το υπόλειμμα χρωματογραφείται [flash silica gel, CH₂Cl₂, CH₂Cl₂:EtOAc (12:1), CH₂Cl₂, CH₂Cl₂:EtOAc (8:1), CH₂Cl₂:EtOAc (4:1)] και δίνει τα διυδροφουρανικά παράγωγα **162α-β**.

Η (2R,3R)-3-(4-μεθοξυφαινυλο)-2-(4-νιτροφαινυλο)-3,5,6,7-τετραϋδροβενζοφοραν-4(2H)-όνη **162α** (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 -μεθοξυβενζαλδεΐδης (0.32 g; 2.35 mmol), π -νιτροβενζυλοβρωμιδίου (0.43 g; 1.96 mmol), πυριδίνης (0.40 g; 5.06 mmol) και τριαιθυλαμίνης (0.51 g; 5.05 mmol) σε ακετονιτρίλιο (10 mL).

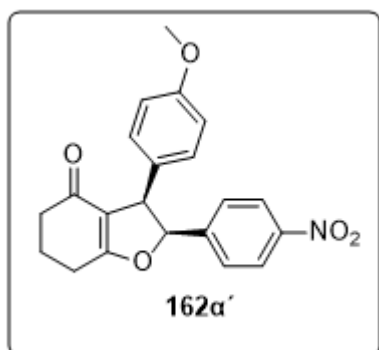


¹H NMR (250 MHz, CDCl₃): δ = 8.26 και 6.90 (AA'BB' σύστημα, 4H), 7.45 και 7.15 (AA'MM' σύστημα, 4H), 5.58 (d, J = 6.1 Hz, 1H), 4.22 (d, J = 6.1 Hz, 1H), 3.81 (s, 3H), 2.76-2.70 (m, 2H), 2.44-2.38 (m, 2H), 2.25-2.17 (m, 2H).

¹³C NMR (62.5 MHz, CDCl₃): δ = 194.5, 176.6, 147.4, 133.4, 128.2(+), 126.0(+), 124.2(+), 116.0, 114.5(+), 92.8(+), 55.3(+), 54.0(+), 37.0(-), 24.1(-), 21.8(-).

Η (2S,3R)-3-(4-μεθοξυφαινυλο)-2-(4-νιτροφαινυλο)-3,5,6,7-τετραϋδροβενζοφοραν-4(2H)-όνη **162α'** (0.08 g; 11%) παρασκευάστηκε σύμφωνα με την ανωτέρω γενική μέθοδο παρασκευής, χρησιμοποιώντας ένα μίγμα 1,3-κυκλοεξανοδιόνης (0.22 g; 1.96 mmol), π -μεθοξυβενζαλδεΐδης (0.32 g; 2.35 mmol), π -νιτροβενζυλοβρωμιδίου (0.43 g; 1.96

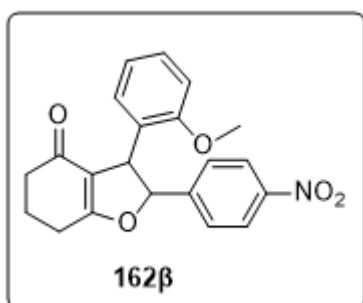
mmol), πυριδίνης (0.40 g; 5.06 mmol) και τριαιθυλαμίνης (0.51 g; 5.05 mmol) σε ακετονιτρίλιο (10 mL).



¹H NMR (250 MHz, CDCl₃): δ = 7.91 και 6.97 (AA'BB' σύστημα, 4H), 6.89 και 6.64 (AA'MM' σύστημα, 4H), 6.05 (d, *J* = 9.8 Hz, 1H), 4.66 (d, *J* = 9.8 Hz, 1H), 3.69 (s, 3H), 2.79-2.70 (m, 2H), 2.48-2.43 (m, 2H), 2.28-2.20 (m, 2H)

¹³C NMR (62.5 MHz, CDCl₃): δ = 194.5, 178.6, 159.1, 146.6, 145.8, 129.4 (+), 127.6 (+), 127.1, 123.0 (+), 116.3, 113.4 (+), 90.2 (+), 55.1 (+), 49.8 (+), 36.8 (-), 24.1(-), 21.8 (-)

Η (3-(2-μεθοξυφαινυλο)-2-(4-νιτροφαινυλο)-3,5,6,7-τετραϋδροβενζοφοραν-4(2H)-όνη **162β** (0.48 g; 66%) παρασκευάστηκε σύμφωνα με την ανωτέρω γενική μέθοδο παρασκευής, χρησιμοποιώντας ένα μίγμα 1,3-κυκλοεξανοδιόνης (0.22 g; 1.96 mmol), *ο*-μεθοξυβενζαλδεϋδης (0.32 g; 2.35 mmol), *π*-νιτροβενζυλοβρωμιδίου (0.43 g; 1.96 mmol), πυριδίνης (0.43 g; 5.44 mmol) και τριαιθυλαμίνης (0.51 g; 5.05 mmol) σε ακετονιτρίλιο (10 mL).



¹H NMR (250 MHz, CDCl₃): δ = 8.28 και 7.59(AA'BB' σύστημα, 4H), 7.33-7.27 (m, 1H), 7.04(d, *J* = 6.1 Hz, 1H), 6.99-6.93(m, 2H), 5.54(d, *J* = 4.4 Hz, 1H), 4.66(d, *J* = 4.4 Hz, 1H), 3.82(s, 3H), 2.75-2.71 (m, 2H), 2.53-2.44 (m, 2H), 2.30-2.20 (m, 2H).

¹³C NMR (62.5 MHz, CDCl₃): δ = 194.6, 177.6, 156.8, 148.1, 128.9, 128.6(+), 127.5(+), 126.4(+), 123.8(+), 120.9(+), 114.2, 110.8(+), 92.0, 55.1(+), 47.8(+), 37.0(-), 24.2(-), 21.9(-).

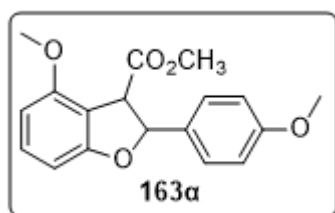
4.4 Αρωματοποιήσεις διυδροφουρανίων

4.4.1 Αρωματοποιήσεις διυδροφουρανίων με CuCl₂

Γενική μέθοδος

Ένα αιώρημα διυδροφουρανίου **138** ή **164** (0.30 – 1.96 mmol) και χλωριούχου χαλκού (1.20 – 5.62 mmol) σε μεθανόλη (10 mL) βράζεται για 0.5 – 20 h. Ο διαλύτης απομακρύνεται στον περιστροφικό εξατμιστή και το υπόλειμμα χρωματογραφείται [flash silica gel, CH₂Cl₂, CH₂Cl₂:EtOAc (16:1), CH₂Cl₂:EtOAc (12:1), CH₂Cl₂:EtOAc (8:1)] και δίνει το βενζοδιυδροφουρανικό παράγωγο **163α-στ** και **165α-ζ**.

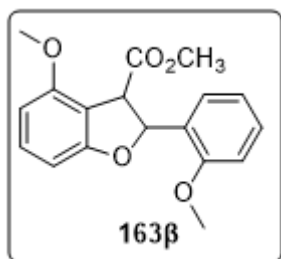
Ο 4-μεθοξυ-2-(4-μεθοξυφαινυλο)-2,3-βενζοδιυδροφουρανο - 3 - καρβοξυλικός μεθυλεστέρας **163α** (0.09 g, 41% απόδοση) παρασκευάστηκε σύμφωνα με την ανωτέρω γενική μέθοδο παρασκευής χρησιμοποιώντας ένα μίγμα του παραγώγου **138δ** (0.21 g; 0.70 mmol) και χλωριούχου χαλκού (0.37 g; 2.76 mmol) σε μεθανόλη, που βράζεται για 1.5 h.



¹H NMR (250 MHz, CDCl₃): δ = 7.35 και 6.92 (AA'BB' σύστημα, 4H), 7.27-7.20 (m, 1H), 6.60 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 6.50 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 5.88 (d, *J* = 6.9 Hz, 1H), 4.31 (d, *J* = 6.9 Hz, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.83 (s, 3H), 3.82 (s, 3H).

¹³C NMR (62.5 MHz, CDCl₃): δ = 172.6, 161.1, 159.8, 156.8, 132.5, 130.9 (+), 127.1 (+), 114.1 (+), 112.1, 103.5 (+), 103.0 (+), 87.7 (+), 55.6 (+), 55.3 (+), 54.6 (+), 52.5 (+).

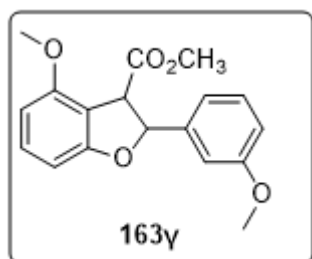
Ο 4-μεθοξυ-2-(2-μεθοξυφαινυλο)-2,3-βενζοδιυδροφουρανο - 3 - καρβοξυλικός μεθυλεστέρας **163β** (0.14 g, 59% απόδοση) παρασκευάστηκε σύμφωνα με την ανωτέρω γενική μέθοδο παρασκευής χρησιμοποιώντας ένα μίγμα του παραγώγου **138β** (0.22 g; 0.73 mmol) και χλωριούχου χαλκού (0.41 g; 3.64 mmol) σε μεθανόλη, που βράζεται για 1.5 h.



¹H NMR (250 MHz, CDCl₃): δ = 7.45 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.34-7.27 (m, 1H), 7.21 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.00-6.91 (m, 2H), 6.67 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 6.47 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 6.25 (d, *J* = 6.2 Hz, 1H), 4.16 (d, *J* = 6.2 Hz, 1H), 3.85 (s, 6H), 3.82 (s, 3H),

¹³C NMR (62.5 MHz, CDCl₃): δ = 173.1, 161.3, 156.9, 155.8, 130.7 (+), 129.0(+), 125.5(+), 120.5(+), 112.5, 110.3(+), 103.4(+), 103.1(+), 83.8 (+), 55.6 (+), 55.2 (+), 54.0 (+), 52.3 (+).

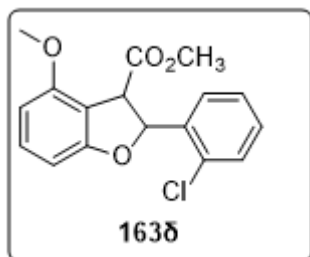
Ο 4-μεθοξυ-2-(3-μεθοξυφαινυλο)-2,3-βενζοδιυδροφουρανο-3-καρβοξυλικός μεθυλεστέρας **163γ** (0.12 g, 40% απόδοση) παρασκευάστηκε σύμφωνα με την ανωτέρω γενική μέθοδο παρασκευής χρησιμοποιώντας ένα μίγμα του παραγώγου **138γ** (0.29 g; 0.96 mmol) και χλωριούχου χαλκού (0.51 g; 3.81 mmol) σε μεθανόλη, που βράζεται για 1.5 h.



¹H NMR (250 MHz, CDCl₃): δ = 7.36-7.22 (m, 2H), 7.02 (d, *J* = 7.3 Hz, 2H), 6.92-6.89 (m, 1H), 6.65 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 6.51 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 5.94 (d, *J* = 6.6 Hz, 1H), 4.34 (d, *J* = 6.6 Hz, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.83 (s, 3H), 3.82 (s, 3H),

¹³C NMR (62.5 MHz, CDCl₃): δ = 172.6, 161.2, 160.0, 156.9, 142.2, 131.0(+), 129.9(+), 117.7(+), 113.8(+), 111.9, 111.1(+), 103.7(+), 103.0(+), 87.5(+), 55.6(+), 55.3(+), 54.7(+), 52.6(+).

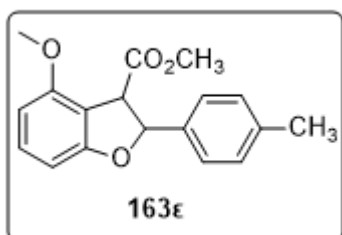
Ο 4-μεθοξυ-2-(2-χλωροφαινυλο)-2,3-βενζοδιυδροφουρανο-3-καρβοξυλικός μεθυλεστέρας **163δ** (0.11 g, 73% απόδοση) παρασκευάστηκε σύμφωνα με την ανωτέρω γενική μέθοδο παρασκευής χρησιμοποιώντας ένα μίγμα του παραγώγου **138ε** (0.15 g; 0.49 mmol) και χλωριούχου χαλκού (0.26 g; 1.94 mmol) σε μεθανόλη, που βράζεται για 5 h.



¹H NMR (250 MHz, CDCl₃): δ = 7.45-7.40 (m, 2H), 7.29-7.22 (m, 3H), 6.68 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 6.50 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 6.35 (d, *J* = 5.5 Hz, 1H), 4.22 (d, *J* = 5.5 Hz, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.82 (s, 3H).

¹³C NMR (62.5 MHz, CDCl₃): δ = 172.4, 161.2, 157.0, 138.3, 131.1 (+), 129.7 (+), 129.3 (+), 127.1 (+), 126.7 (+), 111.6, 103.8 (+), 103.0 (+), 84.5 (+), 55.6 (+), 54.0 (+), 52.6 (+).

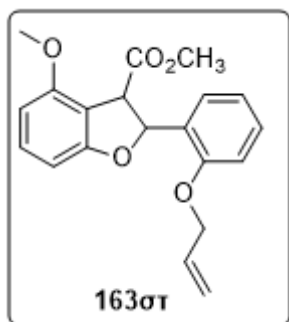
Ο 4-μεθοξυ-2-(4-τολουόλιο)-2,3-βενζοδιυδροφουρανο-3-καρβοξυλικός μεθυλεστέρας **163ε** (0.10 g, 48% απόδοση) παρασκευάστηκε σύμφωνα με την ανωτέρω γενική μέθοδο παρασκευής χρησιμοποιώντας ένα μίγμα του παραγώγου **138α** (0.20 g; 0.70 mmol) και χλωριούχου χαλκού (0.37 g; 2.76 mmol) σε μεθανόλη, που βράζεται για 20 h.



¹H NMR (250 MHz, CDCl₃): δ = 7.34 και 7.24 (AA'BB' σύστημα, 4H), 7.26-7.21 (m, 1H), 6.65 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 6.52 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 5.94 (d, *J* = 6.7 Hz, 1H), 4.34 (d, *J* = 6.7 Hz, 1H), 3.85 (s, 6H), 2.40 (s, 3H).

¹³C NMR (62.5 MHz, CDCl₃): δ = 172.7, 161.3, 156.9, 138.2, 137.6, 130.9 (+), 129.5 (+), 125.6 (+), 112.0, 103.6 (+), 103.0 (+), 87.7 (+), 55.6 (+), 54.7 (+), 52.5 (+), 21.2 (+).

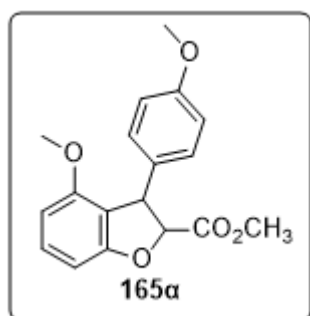
Ο 4-μεθοξυ-2-(2-αλλυλοξυ)-2,3-βενζοδιυδροφουρανο-3-καρβοξυλικός μεθυλεστέρας **163στ** (0.09 g, 52% απόδοση) παρασκευάστηκε σύμφωνα με την ανωτέρω γενική μέθοδο παρασκευής χρησιμοποιώντας ένα μίγμα του παραγώγου **138στ** (0.16 g; 0.49 mmol) και χλωριούχου χαλκού (0.26 g; 1.94 mmol) σε μεθανόλη, που βράζεται για 2.5 h.



¹H NMR (250 MHz, CDCl₃): δ = 7.42 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.31-7.19 (m, 2H), 6.99-6.89 (m, 2H), 6.66 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 6.46 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 6.29 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 6.10-5.95 (m, 1H), 5.39 (d, *J* = 17.4 Hz, 1H), 5.29 (d, *J* = 11.1 Hz, 1H), 4.59 (d, *J* = 5.0 Hz, 2H), 4.18 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 3.85 (s, 6H),.

¹³C NMR (62.5 MHz, CDCl₃): δ = 173.0, 161.4, 156.9, 154.9, 133.1 (+), 130.7 (+), 129.4, 128.9 (+), 125.8 (+), 120.7 (+), 117.4 (-), 112.4, 111.5 (+), 103.4 (+), 103.0 (+), 83.7 (+), 68.9 (-), 55.5 (+), 54.0 (+), 52.3 (+).

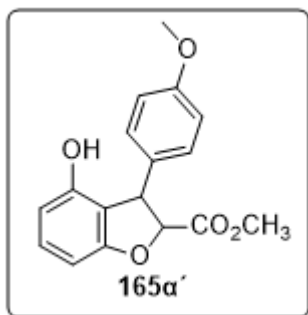
Ο 4-μεθοξυ-3-(4-μεθοξυφαινυλ)-2,3-βενζοδιυδροφουρανο-2-καρβοξυλικός μεθυλεστέρας **165α** (0.12 g, 57% απόδοση) παρασκευάστηκε σύμφωνα με την ανωτέρω γενική μέθοδο παρασκευής χρησιμοποιώντας ένα μίγμα του παραγώγου **164α** (0.20 g; 0.66 mmol) και χλωριούχου χαλκού (0.35 g; 2.61 mmol) σε μεθανόλη, που βράζεται για 1.5 h.



¹H NMR (250 MHz, CDCl₃): δ = 7.23 (m, 1H), 7.14 και 6.87 (AA'BB' σύστημα, 4H), 6.70 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 6.49 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 5.03 (d, *J* = 4.1 Hz, 1H), 4.81 (d, *J* = 4.1 Hz, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.81 (s, 3H), 3.69 (s, 3H),

¹³C NMR (62.5 MHz, CDCl₃): 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 (+), 55.5 (+), 55.2 (+), 52.6 (+), 50.0 (+).

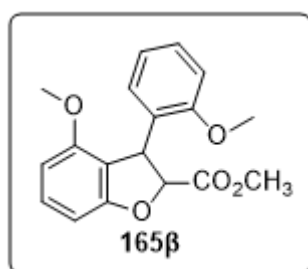
Ο 4-υδροξυ-3-(4-μεθοξυφαινυλ)-2,3-βενζοδιυδροφουρανο - 2 - καρβοξυλικός μεθυλεστέρας **165α'** (0.03 g, 15% απόδοση) παρασκευάστηκε σύμφωνα με την ανωτέρω γενική μέθοδο παρασκευής χρησιμοποιώντας ένα μίγμα του παραγώγου **164α** (0.20 g; 0.66 mmol) και χλωριούχου χαλκού (0.35 g; 2.61 mmol) σε μεθανόλη, που βράζεται για 1.5 h.



¹H NMR (250 MHz, CDCl₃): δ = 7.23 και 6.87 (AA'BB' σύστημα, 4H), 7.18-7.11 (m, 1H), 6.63 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 6.42 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 5.01 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 4.84 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 4.68 (s, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.83 (s, 3H).

¹³C NMR (62.5 MHz, CDCl₃): δ = 171.0, 160.6, 159.3, 152.8, 132.1, 130.5 (+), 128.7 (+), 114.7 (+), 113.8, 109.4 (+), 102.9 (+), 87.7 (+), 55.3 (+), 52.7 (+), 49.8 (+).

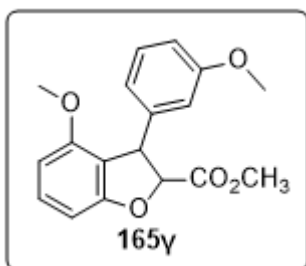
Ο 4-μεθοξυ-3-(2-μεθοξυφαινυλ)-2,3-βενζοδιυδροφουρανο-2-καρβοξυλικός μεθυλεστέρας **165β** (0.24 g, 100% απόδοση) παρασκευάστηκε σύμφωνα με την ανωτέρω γενική μέθοδο παρασκευής χρησιμοποιώντας ένα μίγμα του παραγώγου **164β** (0.23 g; 0.76 mmol) και χλωριούχου χαλκού (0.45 g; 3.36 mmol) σε μεθανόλη, που βράζεται για 1 h.



¹H NMR (250 MHz, CDCl₃): δ = 7.29-7.21 (m, 2H), 6.96-6.87 (m, 1H), 6.85-6.83 (m, 2H), 6.67 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 6.53 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 5.20 (d, *J* = 4.0 Hz, 1H), 4.96 (d, *J* = 4.0 Hz, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.84 (s, 3H), 3.72 (s, 3H),

¹³C NMR (62.5 MHz, CDCl₃): δ = 171.3, 161.2, 156.9, 156.8, 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 (+).

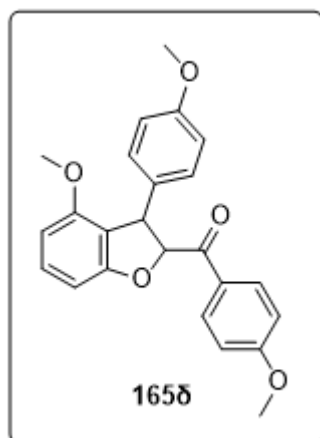
Ο 4-μεθοξυ-3-(3-μεθοξυφαινυλ)-2,3-βενζοδιυδροφουρανο-2-καρβοξυλικός μεθυλεστέρας **165γ** (0.08 g, 36% απόδοση) παρασκευάστηκε σύμφωνα με την ανωτέρω γενική μέθοδο παρασκευής χρησιμοποιώντας ένα μίγμα του παραγώγου **164γ** (0.21 g; 0.70 mmol) και χλωριούχου χαλκού (0.37 g; 2.76 mmol) σε μεθανόλη, που βράζεται για 0.5 h.



¹H NMR (250 MHz, CDCl₃): δ = 7.29-7.20 (m, 2H), 6.82 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 6.78-6.77 (m, 1H), 6.70 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.49 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 5.07 (d, *J* = 4.0 Hz, 1H), 4.82 (d, *J* = 4.0 Hz, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.80 (s, 3H), 3.70 (s, 3H).

¹³C NMR (62.5 MHz, CDCl₃): δ = 171.3, 160.6, 159.8, 156.8, 143.6, 130.5 (+), 129.7 (+), 119.5 (+), 113.2 (+), 112.3 (+), 104.3 (+), 103.2 (+), 87.4 (+), 55.5 (+), 55.2 (+), 52.6 (+), 50.6 (+).

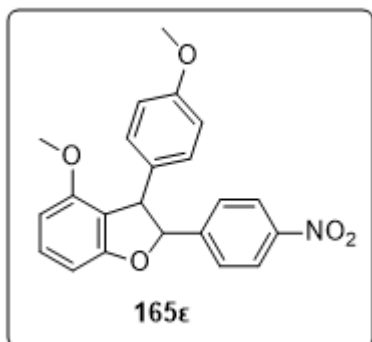
Η [4-μεθοξυ - 3 - (3-μεθοξυφαινυλ)-2,3-βενζοδihυδροφουραν-2-υλο] (4-μεθοξυφαινυλο) μεθανόνη **165δ** (0.12 g, 79% απόδοση) παρασκευάστηκε σύμφωνα με την ανωτέρω γενική μέθοδο παρασκευής χρησιμοποιώντας ένα μίγμα του παραγώγου **164δ** (0.15 g; 0.40 mmol) και χλωριούχου χαλκού (0.22 g; 1.64 mmol) σε μεθανόλη, που βράζεται για 1.5 h.



¹H NMR (250 MHz, CDCl₃): δ = 7.95 και 6.96 (AA'BB' σύστημα, 4H), 7.19 και 6.90 (AA'MM' σύστημα, 4H), 7.19 (m, 1H), 6.70 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.44 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 5.80 (d, *J* = 4.4 Hz, 1H), 4.87 (d, *J* = 4.4 Hz, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.82 (s, 3H), 3.64 (s, 3H).

¹³C NMR (62.5 MHz, CDCl₃): δ = 193.4, 164.0, 160.6, 158.6, 156.8, 134.6, 131.5 (+), 130.2(+), 128.6 (+), 127.1, 116.2, 114.1 (+), 114.0 (+), 104.1 (+), 103.1 (+), 91.0 (+), 55.5 (+), 55.4 (+), 55.2 (+), 48.8 (+).

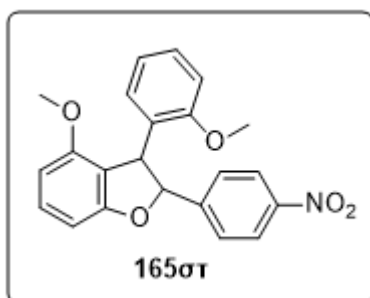
Το 4-μεθοξυ-3-(4-μεθοξυφαινυλο)-2-(4-νιτροφαινυλο)-2,3-δihυδροβενζοφουράνιο **165ε** (0.11 g, 61% απόδοση) παρασκευάστηκε σύμφωνα με την ανωτέρω γενική μέθοδο παρασκευής χρησιμοποιώντας ένα μίγμα του παραγώγου **164ε** (0.17 g; 0.47 mmol) και χλωριούχου χαλκού (0.25 g; 1.87 mmol) σε μεθανόλη, που βράζεται για 1.5 h.



¹H NMR (250 MHz, CDCl₃): δ = 8.23 και 7.51 (AA'BB' σύστημα, 4H), 7.31-7.24 (m, 1H) 7.02 και 6.91 (AA'MM' σύστημα, 4H) 6.72 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 6.51 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 5.64 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 4.49 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.65 (s, 3H).

¹³C NMR (62.5 MHz, CDCl₃): δ = 160.7 158.7, 157.1, 149.1, 147.6, 134.2, 130.5 (+), 128.4 (+), 126.0 (+), 124.0 (+), 115.7, 114.2 (+), 104.4 (+), 102.9 (+), 91.6 (+), 55.4 (+), 55.3 (+)(2C).

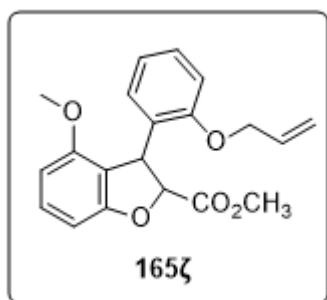
Το **4-μεθοξυ-3-(2-μεθοξυφαινυλο)-2-(4-νιτροφαινυλο)-2,3-διυδροβενζοφουράνιο 165στ** (0.11 g, 100% απόδοση) παρασκευάστηκε σύμφωνα με την ανωτέρω γενική μέθοδο παρασκευής χρησιμοποιώντας ένα μίγμα του παραγώγου **164στ** (0.11 g; 0.30 mmol) και χλωριούχου χαλκού (0.16 g; 1.20 mmol) σε μεθανόλη, που βράζεται για 1.5 h.



¹H NMR (250 MHz, CDCl₃): δ = 8.23 και 7.67 (AA'BB' σύστημα, 4H), 7.35-7.28 (m, 2H), 7.00 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 6.94-6.88 (m, 1H), 6.78-6.73 (m, 2H), 6.56 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 5.58 (d, *J* = 3.1 Hz, 1H), 4.91 (d, *J* = 3.1 Hz, 1H), 3.94 (s, 3H), 3.70 (s, 3H).

¹³C NMR (62.5 MHz, CDCl₃): δ = 161.4 157.4, 156.6, 150.0, 147.4, 130.5 (+), 129.8, 128.3 (+), 127.9 (+), 126.4 (+), 123.6 (+), 120.8 (+), 113.8, 110.5 (+), 104.2 (+), 102.9 (+), 90.4 (+), 55.4 (+), 55.2 (+), 48.9 (+).

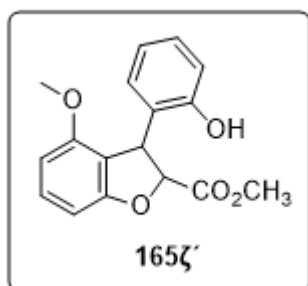
Ο **4-μεθοξυ-3-(2-αλλυλοξυφαινυλο) -2,3- βενζοδιυδροφουρανο-2-καρβοξυλικός μεθυλεστέρας 165ζ** (0.04 g, 33% απόδοση) παρασκευάστηκε σύμφωνα με την ανωτέρω γενική μέθοδο παρασκευής χρησιμοποιώντας ένα μίγμα του παραγώγου **164ζ** (0.12 g; 0.37 mmol) και χλωριούχου χαλκού (0.20 g; 1.49 mmol) σε μεθανόλη, που βράζεται για 1.5 h.



¹H NMR (250 MHz, CDCl₃): δ = 7.29-7.21 (m, 2H), 6.94-6.81 (m, 3H), 6.67 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 6.16-6.01 (m, 1H), 5.44 (d, *J* = 17.3 Hz, 1H), 5.31 (d, *J* = 10.5 Hz, 1H), 5.25 (d, *J* = 4.0 Hz, 2H), 4.99 (d, *J* = 4.0 Hz, 1H), 4.61 (d, *J* = 5.1 Hz, 1H) 3.81 (s, 3H), 3.71 (s, 3H).

¹³C NMR (62.5 MHz, CDCl₃): δ = 171.2, 161.2, 156.9, 155.7, 133.4 (+), 130.2 (+), 129.7, 128.3 (+), 128.2 (+), 120.7 (+), 117.2 (-), 114.4, 111.8 (+), 104.1 (+), 103.1 (+), 87.1 (+), 69.1 (-), 55.4 (+), 52.4 (+), 44.6 (+).

Ο 3- (2-υδροξυφαινυλο) - 4-μεθοξυ-2,3-βενζοδιυδροφουρανο-2-καρβοξυλικός μεθυλεστέρας **165ζ'** (0.04 g, 33% απόδοση) παρασκευάστηκε σύμφωνα με την ανωτέρω γενική μέθοδο παρασκευής χρησιμοποιώντας ένα μίγμα του παραγώγου **164ζ** (0.12 g; 0.37 mmol) και χλωριούχου χαλκού (0.20 g; 1.49 mmol) σε μεθανόλη, που βράζεται για 1.5 h.



¹H NMR (250 MHz, CDCl₃): δ = 7.29-7.16 (m, 2H), 6.98 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.90-6.86 (m, 3H), 6.70 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 6.54 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 5.17 (d, *J* = 4.1 Hz, 1H), 5.12 (d, *J* = 4.1 Hz, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.75 (s, 3H).

¹³C NMR (62.5 MHz, CDCl₃): δ = 173.1, 160.6, 156.5, 153.5, 130.6 (+), 128.6 (+), 127.6, 127.5 (+), 121.0 (+), 117.2 (+), 113.7, 104.3 (+), 103.5 (+), 86.7 (+), 55.6 (+), 53.2 (+), 44.8 (+).

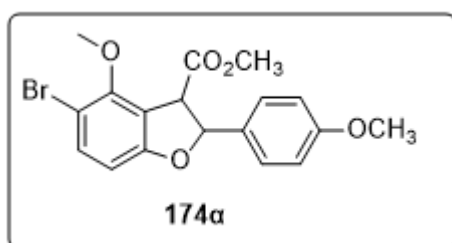
4.4.2 Αρωματοποιήσεις διυδροφουρανίων με CuBr₂

Γενική μέθοδος

Ένα αιώρημα διυδροφουρανίου **138** ή **164** (0.25 – 1.19 mmol) και βρωμιούχου χαλκού (0.99 – 4.75 mmol) σε μεθανόλη (10 mL) βράζεται για 0.5 – 2 h. Ο διαλύτης

απομακρύνεται στον περιστροφικό εξατμιστή και το υπόλειμμα χρωματογραφείται [flash silica gel, CH₂Cl₂, CH₂Cl₂:EtOAc (16:1), CH₂Cl₂:EtOAc (12:1), CH₂Cl₂:EtOAc (8:1)] και δίνει το βενζοδιυδροφουρανικό παράγωγο **174α-ε** και **175α-ζ**.

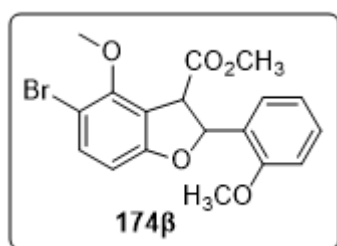
Ο **5-βρωμο-4-μεθοξυ-2-(4-μεθοξυφαινυλο)-2,3-βενζοδιυδροφουρανο-3-καρβοξυλικός μεθυλεστέρας 174α** (0.19 g, 61% απόδοση) παρασκευάστηκε σύμφωνα με την ανωτέρω γενική μέθοδο παρασκευής χρησιμοποιώντας ένα μίγμα του παραγώγου **138δ** (0.24 g; 0.79 mmol) και βρωμιούχου χαλκού (0.56 g; 2.47 mmol) σε μεθανόλη, που βράζεται για 0.5 h.



¹H NMR (250 MHz, CDCl₃): δ = 7.37-7.32 (m, 1H), 7.35 και 6.93 (AA'BB' σύστημα, 4H), 6.41 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 5.95 (d, *J* = 6.7 Hz, 1H), 4.36 (d, *J* = 6.7 Hz, 1H) 3.81 (s, 9H).

¹³C NMR (62.5 MHz, CDCl₃): δ = 172.0, 152.9, 157.9, 156.1, 133.3 (+), 131.8 (+), 127.0 (+), 114.2 (+), 113.2, 105.3 (+), 94.2, 88.0 (+), 55.8 (+), 55.5 (+), 55.3(+), 52.7(+).

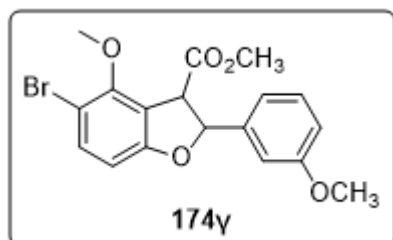
Ο **5-βρωμο-4-μεθοξυ-2-(2-μεθοξυφαινυλο)-2,3-βενζοδιυδροφουρανο-3-καρβοξυλικός μεθυλεστέρας 174β** (0.33 g, 72% απόδοση) παρασκευάστηκε σύμφωνα με την ανωτέρω γενική μέθοδο παρασκευής χρησιμοποιώντας ένα μίγμα του παραγώγου **138β** (0.35 g; 1.16 mmol) και βρωμιούχου χαλκού (1.05 g; 4.71 mmol) σε μεθανόλη, που βράζεται για 0.5 h.



¹H NMR (250 MHz, CDCl₃): δ = 7.45 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.37-7.28 (m, 2H), 7.00 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 6.96-6.90 (m, 1H), 6.38 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 6.30 (d, *J* = 6.3 Hz, 1H), 4.23 (d, *J* = 6.3 Hz, 1H), 3.84 (s, 6H), 3.79 (s, 3H)

¹³C NMR (62.5 MHz, CDCl₃): δ = 172.5, 158.1, 156.1, 155.7, 133.1 (+), 129.2 (+), 128.4, 125.5 (+), 120.6 (+), 113.7, 110.3 (+), 105.1 (+), 94.3, 84.4 (+), 55.8 (+), 55.3 (+), 55.0 (+), 52.4 (+).

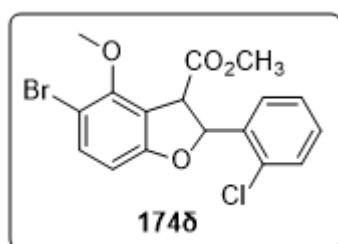
Ο 5-βρωμο-4-μεθοξυ-2- (3-μεθοξυφαινυλο)-2,3-βενζοδihυδροφουρανο-3-καρβοξυλικός μεθυλεστέρας **174γ** (0.34 g, 73% απόδοση) παρασκευάστηκε σύμφωνα με την ανωτέρω γενική μέθοδο παρασκευής χρησιμοποιώντας ένα μίγμα του παραγώγου **138γ** (0.36 g; 1.19 mmol) και βρωμιούχου χαλκού (1.06 g; 4.75 mmol) σε μεθανόλη, που βράζεται για 1 h.



¹H NMR (250 MHz, CDCl₃): δ = 7.37-7.28 (m, 2H), 6.99 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H), 6.90-6.86 (m, 1H), 6.40 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 5.99 (d, *J* = 6.3 Hz, 1H), 4.38 (d, *J* = 6.3 Hz, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.81 (s, 3H), 3.79 (s, 3H)

¹³C NMR (62.5 MHz, CDCl₃): δ = 171.9, 159.9, 157.9, 156.2, 141.5, 133.4 (+), 130.0 (+), 117.5 (+), 113.9 (+), 112.9, 111.0 (+), 105.5 (+), 94.1, 87.7 (+), 55.9 (+), 55.5 (+), 55.3 (+), 52.7 (+).

Ο 5-βρωμο-4-μεθοξυ-2- (2-χλωροφαινυλο) -2,3-βενζοdihυδροφουρανο-3-καρβοξυλικός μεθυλεστέρας **174δ** (0.08 g, 42% απόδοση) παρασκευάστηκε σύμφωνα με την ανωτέρω γενική μέθοδο παρασκευής χρησιμοποιώντας ένα μίγμα του παραγώγου **138δ** (0.15 g; 0.49 mmol) και βρωμιούχου χαλκού (0.44 g; 1.97 mmol) σε μεθανόλη, που βράζεται για 2 h.

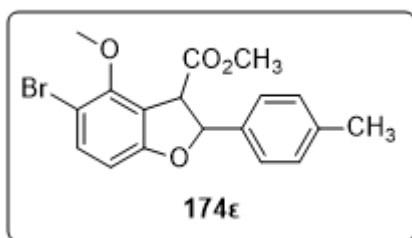


¹H NMR (250 MHz, CDCl₃): δ = 7.45-7.36 (m, 3H), 7.30-7.26 (m, 2H), 6.42 (d, *J* = 5.5 Hz, 1H), 6.39 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 4.27 (d, *J* = 5.5 Hz, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.80 (s, 3H).

¹³C NMR (62.5 MHz, CDCl₃): δ = 171.7, 157.9, 156.3, 137.6, 133.5 (+), 131.3, 129.8 (+), 129.5 (+), 127.3 (+), 126.6 (+), 112.8, 105.6 (+), 94.2, 85.0 (+), 55.8 (+), 54.8 (+), 52.7 (+).

Ο 5-βρωμο-4-μεθοξυ-2- (4-τολυλο) -2,3- βενζοdihυδροφουρανο-3-καρβοξυλικός μεθυλεστέρας **174ε** (0.07 g, 41% απόδοση) παρασκευάστηκε σύμφωνα με την ανωτέρω γενική μέθοδο παρασκευής χρησιμοποιώντας ένα μίγμα του παραγώγου **138α**

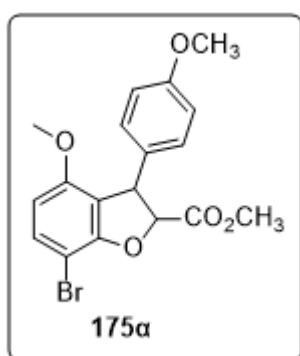
(0.13 g; 0.45 mmol) και βρωμιούχου χαλκού (0.41 g; 1.84 mmol) σε μεθανόλη, που βράζεται για 1.5 h.



$^1\text{H NMR}$ (250 MHz, CDCl_3): δ = 7.62 (s, 1H), 7.30 και 7.22 (AA'BB' σύστημα, 4H), 7.30-7.28 (m, 1H), 6.02 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 4.47 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.85 (s, 3H) 2.40 (s, 3H).

$^{13}\text{C NMR}$ (62.5 MHz, CDCl_3): δ = 171.3, 157.8, 153.4, 138.8, 136.3 (+), 136.1, 129. (+), 125.4 (+), 119.5, 107.7, 98.1, 88.4 (+), 60.5 (+), 55.9 (+), 53.0 (+), 21.2 (+).

Ο 7-βρωμο-4-μεθοξυ-3- (4-μεθοξυφαινυλ) -2,3-βενζοδιυδροφουρανο-2-καρβοξυλικός μεθυλεστέρας **175α** (0.14 g, 54% απόδοση) παρασκευάστηκε σύμφωνα με την ανωτέρω γενική μέθοδο παρασκευής χρησιμοποιώντας ένα μίγμα του παραγώγου **164α** (0.20 g; 0.66 mmol) και βρωμιούχου χαλκού (0.61 g, 2.73 mmol) σε μεθανόλη, που βράζεται για 0.5 h.

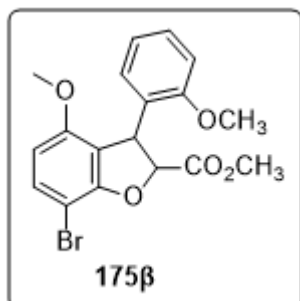


$^1\text{H NMR}$ (250 MHz, CDCl_3): δ = 7.24-7.17 (m, 3H), 7.12-7.09 (m, 1H), 4.92 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 4.43 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 3.81 (s, 3H), 2.66-2.61 (m, 2H), 2.37-2.31 (m, 2H), 2.15-2.08 (m, 2H).

$^{13}\text{C NMR}$ (62.5 MHz, CDCl_3): δ = 194.1, 177.7, 169.6, 143.1, 134.6, 130.2 (+), 127.7 (+), 127.1 (+), 125.4 (+), 115.2, 87.6 (+), 52.9 (+), 49.3 (+), 36.7 (-), 23.8 (-), 21.6(-).

Ο 7-βρωμο-4-μεθοξυ-3- (2-μεθοξυφαινυλ) -2,3-βενζοδιυδροφουρανο-2-καρβοξυλικός μεθυλεστέρας **175β** (0.20 g, 77% απόδοση) παρασκευάστηκε σύμφωνα με την ανωτέρω γενική μέθοδο παρασκευής χρησιμοποιώντας ένα μίγμα του παραγώγου **164β** (0.20 g;

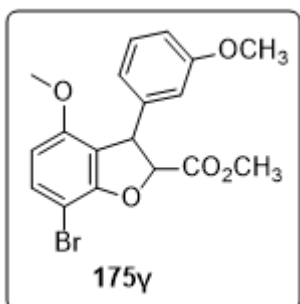
0.66 mmol) και βρωμιούχου χαλκού (0.67 g, 3.00 mmol) σε μεθανόλη, που βράζεται για 0.5 h.



¹H NMR (250 MHz, CDCl₃): δ = 7.36 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.31-7.24 (m, 1H), 6.93 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 6.86 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 6.83-6.80 (m, 1H), 6.44 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 5.24 (d, *J* = 4.2 Hz, 1H), 5.01 (d, *J* = 4.2 Hz, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.84 (s, 3H), 3.69 (s, 3H)

¹³C NMR (62.5 MHz, CDCl₃): δ = 170.7, 158.0, 156.7, 156.2, 132.7 (+), 128.5 (+), 128.0 (+), 120.6 (+), 115.7, 110.7 (+), 105.9 (+), 94.3, 87.4 (+), 55.7 (+), 55.5 (+), 52.6 (+), 45.8 (+).

Ο 7-βρωμο-4-μεθοξυ-3-(3-μεθοξυφαινυλ) -2,3- βενζοδιυδροφουρανο-2-καρβοξυλικός μεθυλεστέρας **175γ** (0.22 g, 85% απόδοση) παρασκευάστηκε σύμφωνα με την ανωτέρω γενική μέθοδο παρασκευής χρησιμοποιώντας ένα μίγμα του παραγώγου **164γ** (0.20 g; 0.66 mmol) και βρωμιούχου χαλκού (0.59 g, 2.65 mmol) σε μεθανόλη, που βράζεται για 0.5 h.

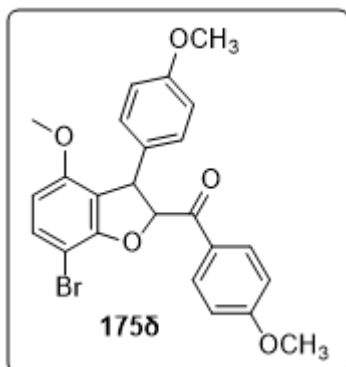


¹H NMR (250 MHz, CDCl₃): δ = 7.34 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.28-7.21 (m, 1H), 6.84-6.75 (m, 3H), 6.39 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 5.13 (d, *J* = 4.1 Hz, 1H), 4.87 (d, *J* = 4.1 Hz, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.78 (s, 3H), 3.66 (s, 3H)

¹³C NMR (62.5 MHz, CDCl₃): δ = 170.6, 159.9, 157.5, 156.1, 142.8, 133.0 (+), 129.8 (+), 119.4 (+), 116.3, 113.3 (+), 112.4 (+), 106.1 (+), 94.3, 87.5 (+), 55.7 (+), 55.2 (+), 52.8 (+), 51.6 (+).

Ο [7-βρωμο-4-μεθοξυ-3-(4-μεθοξυφαινυλο)-2,3-βενζοδιυδροφουρανο-2-υλο] (4-μεθοξυφαινυλο) μεθανόνη **175δ** (0.11 g, 58% απόδοση) παρασκευάστηκε σύμφωνα με την ανωτέρω γενική μέθοδο παρασκευής χρησιμοποιώντας ένα μίγμα του

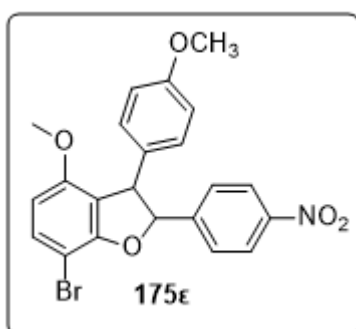
παραγώγου **164δ** (0.15 g; 0.40 mmol) και βρωμιούχου χαλκού (0.44 g, 1.97 mmol) σε μεθανόλη, που βράζεται για 2 h.



¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 7.96 και 6.96 (AA'BB' σύστημα, 4H), 7.31 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.17 και 6.88 (AA'MM' σύστημα, 4H), 6.34 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 5.84 (d, *J* = 4.4 Hz, 1H), 4.95 (d, *J* = 4.4 Hz, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.82 (s, 3H), 3.61 (s, 3H).

¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): δ = 192.6, 164.1, 158.8, 157.4, 156.1, 133.8, 132.7, 131.5, 128.6, 126.8, 117.6, 114.2, 114.0, 105.9, 94.2, 91.2, 55.7, 55.6, 55.3, 49.8.

Ο 7-βρωμο-4-μεθοξυ-3-(4-μεθοξυφαινυλο)-2-(4-νιτροφαινυλο)-2,3-βενζοδιυδροφουράνιο **175ε** (0.40 g, 74% απόδοση) παρασκευάστηκε σύμφωνα με την ανωτέρω γενική μέθοδο παρασκευής χρησιμοποιώντας ένα μίγμα του παραγώγου **164ε** (0.43 g; 1.18 mmol) και βρωμιούχου χαλκού (1.05 g, 4.71 mmol) σε μεθανόλη, που βράζεται για 2 h.

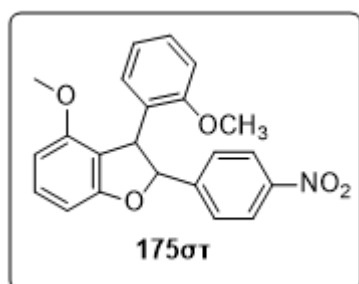


¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 8.23 και 7.51 (AA'BB' σύστημα, 4H), 7.38 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.14 και 6.90 (AA'MM' σύστημα, 4H), 6.42 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 5.73 (d, *J* = 5.5 Hz, 1H), 4.56 (d, *J* = 5.5 Hz, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.62 (s, 3H)

¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): δ = 158.9, 157.2, 156.4, 148.3, 147.7, 133.4, 132.9, 128.4, 126.0, 124.1, 117.1, 114.3, 106.3, 94.2, 91.9, 56.2, 55.7, 55.3.

Ο 4-μεθοξυ-3-(2-μεθοξυφαινυλο)-2-(4-νιτροφαινυλο)-2,3-βενζοδιυδροφουράνιο **175στ** (0.08 g, 88% απόδοση) παρασκευάστηκε σύμφωνα με την ανωτέρω γενική μέθοδο παρασκευής χρησιμοποιώντας ένα μίγμα του παραγώγου **164στ** (0.09 g; 0.25

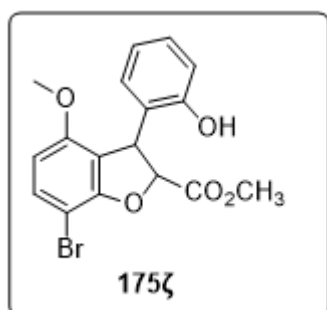
mmol) και βρωμιούχου χαλκού (0.22 g, 0.99 mmol) σε μεθανόλη, που βράζεται για 1.5 h.



$^1\text{H NMR}$ (250 MHz, CDCl_3): δ = 8.23 και 7.67 (AA'BB' σύστημα, 4H), 7.35-7.28 (m, 2H), 7.00 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.94-6.88 (m, 1H), 6.78-6.73 (m, 2H), 6.56 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 5.59 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 4.92 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 3.94 (s, 3H), 3.70 (s, 3H).

$^{13}\text{C NMR}$ (62.5 MHz, CDCl_3): δ = 161.4, 157.4, 156.6, 150.0, 147.4, 130.5 (+), 129.8, 128.3 (+), 127.9 (+), 126.4 (+), 123.6 (+), 120.8 (+), 113.9, 110.5 (+), 104.2 (+), 103.0 (+), 90.5 (+), 55.4 (+), 55.3 (+), 48.9 (+).

Ο 7-βρωμο-4-μεθοξυ-3-(2-αλλυλοξυφαινυλο)-2,3-βενζοδihυδροφουρανο-2-καρβοξυλικός μεθυλεστέρας **175ζ** (0.15 g, 48% απόδοση) παρασκευάστηκε σύμφωνα με την ανωτέρω γενική μέθοδο παρασκευής χρησιμοποιώντας ένα μίγμα του παραγώγου **164ζ** (0.24 g; 0.73 mmol) και βρωμιούχου χαλκού (0.67 g, 2.94 mmol) σε μεθανόλη, που βράζεται για 2 h.



$^1\text{H NMR}$ (250 MHz, CDCl_3): δ = 7.38 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.21-7.16 (m, 1H), 6.95 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.90 (d, J = 4.1 Hz, 2H), 6.70 (br, 1H), 6.45 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 5.21-5.17 (m, 2H), 3.88 (s, 3H), 3.73 (s, 3H).

$^{13}\text{C NMR}$ (62.5 MHz, CDCl_3): δ = 172.4, 157.5, 155.8, 153.4, 133.1 (+), 128.8 (+), 127.5 (+), 126.9, 121.0 (+), 117.0 (+), 115.2, 106.0, 94.6, 87.0 (+), 55.8 (+), 53.3 (+), 45.9 (+).

4. Περίληψη

Η σύνθεση διυδροφουρανίων έχει παρουσιάζει μεγάλο ενδιαφέρον τόσο εξαιτίας των δομικών τους χαρακτηριστικών αλλά και επειδή πολλά φυσικά προϊόντα έχουν στον πυρήνα τους τον διυδροφουρανικό δακτύλιο. Επίσης έχουν αναφερθεί πολλές βιοδραστικές ενώσεις με δομή διυδροφουρανίου στον πυρήνα τους που εμφανίζουν αντιοξειδωτική, αντιφλεγμονώδη και αντιμυκητιασική δράση. Για αυτό παρουσίασε ιδιαίτερο ενδιαφέρον η σύνθεση διυδροφουρανικών παραγώγων στο εργαστήριο, με χρήση δύο διακριτών μεθόδων σύνθεσης.

Κατά την προσπάθεια σύνθεσής τους, με την πρώτη μέθοδο χρησιμοποιήθηκε ως οξειδωτικό το $\text{Mn}(\text{OAc})_3$ ως οξειδωτικό ενός ηλεκτρονίου και οδήγησε σε υψηλές αποδόσεις προϊόντων με στέreo- και τόπο- εκλεκτικότητα. Η δεύτερη μέθοδος περιλαμβάνει τη χρήση υλιδίων πυριδίνης που παρασκευάζονται *in situ* δίνοντας εξίσου καλές αποδόσεις.

Οι αντιδράσεις των υποκατεστημένων βενζαλδεϋδών **121** με οξικό μεθυλεστέρα παρουσία μεταλλικού νατρίου έδωσαν τους κινναμωμικούς μεθυλεστεστερες **123** σε υψηλές αποδόσεις.

Οι χαλκόνες **132** συντέθηκαν μετά από κατεργασία των υποκατεστημένων βενζαλδεϋδών **130** με ακετοφαινόνη σε αιθανόλη με προσθήκη αιθανολικού διαλύματος υδροξειδίου του νατρίου (30%).

Το φαινακυλοβρωμίδιο **148** παρασκευάζεται από την κατεργασία της ακετοφαινόνης με διάλυμα βρωμίου παρουσία τριχλωριούχου αργυρίου.

Οι οξειδωτικές κυκλοπροσθήκες της 1,3-κυκλοεξανοδιόνης **137** με τους κινναμωμικούς εστέρες **123** παρουσία $\text{Mn}(\text{OAc})_3 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ οδήγησαν στη δημιουργία των διυδροφουρανικών παραγώγων **138** με ικανοποιητικές αποδόσεις. Η διαμόρφωση των προϊόντων είναι *trans*.

Οι αντίστοιχες οξειδωτικές κυκλοπροσθήκες της 1,3-κυκλοεξανοδιόνης **137** με τις χαλκόνες **132** παρουσία $\text{Mn}(\text{OAc})_3 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ οδήγησαν στη δημιουργία των διυδροφουρανικών παραγώγων **143** και των αντίστοιχων φουρανικών παραγώγων **144** με ικανοποιητικές αποδόσεις. Η διαμόρφωση των διυδροφουρανικών παραγώγων **143** είναι *trans* σε όλες τις περιπτώσεις.

Στη συνέχεια μελετήθηκε η σύνθεση διυδροφουρανίων διαμέσου του υλιδίου της πυριδίνης με χρήση της 1,3-κυκλοεξανονιδίων **137**, βενζαλδεΐδων **150**, **158** και **161** και των αλκυλοβρωμιδίων, όπως τα φαινακυλοβρωμίδια **157**, το p-νιτροβενζυλοβρωμίδιο **160** και βρωμοξικού μεθυλεστέρα **149**. Οι αντιδράσεις παρουσίασαν εξαιρετική στερεοεκλεκτικότητα, αφού λήφθηκαν κυρίως τα trans προϊόντα με υψηλές αποδόσεις.

Δεδομένου ότι τα βενζοδιυδροφουρανικά συστήματα παρουσιάζουν μεγαλύτερη βιολογική δραστηριότητα, μελετήθηκαν και οι αντιδράσεις αρωματοποίησης των διυδροφουρανικών παραγώγων **138** και **164** με τη χρήση CuCl_2 και CuBr_2 , οδηγώντας στον σχηματισμό των βενζοδιυδροφουρανικών παραγώγων **163**, **165**, **174** και **175**. Αξίζει να σημειωθεί ότι κατά τη χρήση βρωμιούχου χαλκού παρατηρείται βρωμίωση του εξαμελούς δακτυλίου κάτι το οποίο δεν συμβαίνει κατά τη χρήση του χλωριούχου χαλκού.

4. Summary

The synthesis of dihydrofurans has garnered significant interest, both due to their structural characteristics and because many natural products feature a dihydrofuran ring at their core. Additionally, numerous bioactive compounds with a dihydrofuran core structure have been reported, exhibiting antioxidant, anti-inflammatory, and antifungal activity. This is why the laboratory synthesis of dihydrofuran derivatives has been of particular interest, utilizing two distinct synthetic methods.

In the attempt to synthesize them, the first method used $\text{Mn}(\text{OAc})_3$ as a one-electron oxidizing agent, leading to high product yields with stereo- and regioselectivity. The second method involves the use of pyridinium ylides prepared in situ, yielding equally good results.

The reactions of substituted benzaldehydes **121** with methyl acetate in the presence of metallic sodium produced cinnamic methyl esters **123** in high yields. Chalcones **132** were synthesized after treating substituted benzaldehydes **130** with acetophenone in ethanol with the addition of a 30% ethanolic sodium hydroxide solution. Phenacyl bromide **148** is prepared by treating acetophenone with bromine solution in the presence of aluminum trichloride.

The oxidative cycloadditions of 1,3-cyclohexanedione **137** with cinnamic esters **123** in the presence of $\text{Mn}(\text{OAc})_3 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ resulted in the formation of dihydrofuran derivatives **138** with satisfactory yields and *trans* configuration.

The corresponding oxidative cycloadditions of 1,3-cyclohexanedione **137** with chalcones **132** in the presence of $\text{Mn}(\text{OAc})_3 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ led to the formation of dihydrofuran derivatives **143** and the corresponding furan derivatives **144** with satisfactory yields. The configuration of the dihydrofuran derivatives **143** is *trans* in all cases.

Next, the synthesis of dihydrofurans through pyridinium ylides was studied using 1,3-cyclohexanediones **137**, benzaldehydes **150**, **158**, and **161**, and alkyl bromides such as phenacyl bromides **157**, *p*-nitrobenzyl bromide **160**, and methyl bromoacetate **149**. The reactions demonstrated excellent stereoselectivity, as mainly *trans* products were obtained with high yields.

Given that benzodihydrofuran systems exhibit greater biological activity, the aromatization reactions of dihydrofuran derivatives **138** and **164** were also studied

using CuCl_2 and CuBr_2 , leading to the formation of benzodihydrofuran derivatives **163**, **165**, **174**, and **175**. It is worth noting that when copper bromide was used, bromination of the six-membered ring was observed, which did not occur when copper chloride was used.

5. Βιβλιογραφία

- (1) Conradie, J. A Frontier Orbital Energy Approach to Redox Potentials. *J Phys Conf Ser* **2015**, 633, 012045.
- (2) Menzek, A. A New Approach to Understanding Oxidation-Reduction of Compounds in Organic Chemistry. *J Chem Educ* **2002**, 79, 700.
- (3) Ramaiah, M. TETRAHEDRON REPORT NUMBER 223 RADICAL REACTIONS IN ORGANIC SYNTHESIS.
- (4) Alabugin, I. V.; Gilmore, K. Finding the Right Path: Baldwin “Rules for Ring Closure” and Stereoelectronic Control of Cyclizations. *Chemical Communications* **2013**, 49, 11246.
- (5) Curran, D. P. The Design and Application of Free Radical Chain Reactions in Organic Synthesis. Part 1. *Synthesis (Stuttg)* **1988**, 1988, 417–439.
- (6) Curran, D. P. The Design and Application of Free Radical Chain Reactions in Organic Synthesis. Part 2. *Synthesis (Stuttg)* **1988**, 1988, 489–513.
- (7) Mondal, M.; Bora, U. Recent Advances in Manganese(II) Acetate Mediated Organic Synthesis. *RSC Adv* **2013**, 3, 18716.
- (8) Christensen, O. T. Untersuchungen Über Manganverbindungen. II. Manganiacetat Und Alaune Des Mangans. *Zeitschrift für anorganische Chemie* **1901**, 27, 321–340.
- (9) Weinland, R. F.; Fischer, G. Über Manganiacetate Und -benzoate. *Z Anorg Allg Chem* **1921**, 120, 161–180.
- (10) Hessel, L. W.; Romers, C. The Crystal Structure of “Anhydrous Manganic Acetate.” *Recueil des Travaux Chimiques des Pays-Bas* **1969**, 88, 545–552.
- (11) Heiba, E.-A. I.; Dessau, R. M.; Koehl, W. J. Oxidation by Metal Salts. III. Reaction of Manganic Acetate with Aromatic Hydrocarbons and the Reactivity of the Carboxymethyl Radical. *J Am Chem Soc* **1969**, 91, 138–145.
- (12) Güvenç, A.; Pekel, A. T.; Koçkar, Ö. M. The Experimental Optimization of the Electrosynthesis of Manganese(III) Acetate in a Bipolar Packed-Bed Reactor. *Chemical Engineering Journal* **2004**, 99, 257–263.
- (13) Mijs, W. J.; Jonge, C. R. H. I. *Organic Syntheses by Oxidation with Metal Compounds*.
- (14) Snider, B. B. Mechanisms of Mn(OAc)₃-Based Oxidative Free-Radical Additions and Cyclizations. *Tetrahedron* **2009**, 65, 10738–10744.
- (15) Snider, B. B.; Patricia, J. J.; Kates, S. A. Mechanism of Manganese(III)-Based Oxidation of .Beta.-Keto Esters. *J Org Chem* **1988**, 53, 2137–2143.
- (16) Gennady Nikishin, B. I.; Vinogradov, M. G.; FEDOROVA N D Zekinsky, A. M. *Oxidative Radical Addition to Alkenes : A Convenient Route to Y6-*

- Unsaturated Acids and γ -Lactones*; *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1973**, 693-694.
- (17) Kates, S. A.; Dombroski, M. A.; Snider, B. B. *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 2427.
 - (18) Corey, E. J.; Kang, M. C. A New and General Synthesis of Polycyclic γ -Lactones by Double Annulation. *J Am Chem Soc* **1984**, *106*, 5384–5385.
 - (19) Snider, B. B.; O'neil, S. V. *Tetrahedron*; **1995**, *51*, 12983-12994.
 - (20) Dapkekar, A. B.; Sreenivasulu, C.; Ravi Kishore, D.; Satyanarayana, G. Recent Advances Towards the Synthesis of Dihydrobenzofurans and Dihydroisobenzofurans. *Asian Journal of Organic Chemistry*, **2022**, *11*(5), 34-61.
 - (21) Laurita, T.; D'Orsi, R.; Chiumminto, L.; Funicello, M.; Lupattelli, P. Recent Advances in Synthetic Strategies to 2,3-Dihydrobenzofurans. *Synthesis (Stuttg)* **2020**, *52*, 1451–1477.
 - (22) Chen, M.-W.; Cao, L.-L.; Ye, Z.-S.; Jiang, G.-F.; Zhou, Y.-G. A Mild Method for Generation of O-Quinone Methides under Basic Conditions. The Facile Synthesis of Trans-2,3-Dihydrobenzofurans. *Chemical Communications* **2013**, *49*, 1660.
 - (23) Meisinger, N.; Roiser, L.; Monkowius, U.; Himmelsbach, M.; Robiette, R.; Waser, M. Asymmetric Synthesis of 2,3-Dihydrobenzofurans by a [4+1] Annulation Between Ammonium Ylides and In Situ Generated *o*-Quinone Methides. *Chemistry – A European Journal* **2017**, *23*, 5137–5142.
 - (24) Zielke, K.; Waser, M. Formal (4 + 1)-Addition of Allenolates to *o*-Quinone Methides. *Org Lett* **2018**, *20*, 768–771.
 - (25) 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. *Organic Chemistry Frontiers* **2018**, *5*, 623–628.
 - (26) 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.
 - (27) Silva, A. R.; Polo, E. C.; Martins, N. C.; Correia, C. R. D. Enantioselective Oxy-Heck–Matsuda Arylations: Expeditious Synthesis of Dihydrobenzofuran Systems and Total Synthesis of the Neolignan (–)-Conocarpan. *Adv Synth Catal* **2018**, *360*, 346–365.
 - (28) Qin, Z.; Liu, W.; Wang, D.; He, Z. Phosphine-Catalyzed (4 + 1) Annulation of *o*-Hydroxyphenyl and *o*-Aminophenyl Ketones with Allylic Carbonates: Syntheses and Transformations of 3-Hydroxy-2,3-Disubstituted Dihydrobenzofurans and Indolines. *J Org Chem* **2016**, *81*, 4690–4700.

- (29) Shaikh, A. Kadar; Varvounis, G. Novel Synthesis of 3-Substituted 2,3-Dihydrobenzofurans via *Ortho*-Quinone Methide Intermediates Generated *in Situ*. *Org Lett* **2014**, *16*, 1478–1481.
- (30) He, R.; Chen, X.; Li, Y.; Liu, Q.; Liao, C.; Chen, L.; Huang, Y. NH_4I -Promoted and H_2O -Controlled Intermolecular Bis-Sulfonylation and Hydroxysulfonylation of Alkenes via a Radical Process. *J Org Chem* **2019**, *84*, 8750–8758.
- (31) Yamada, S.; Oshima, Y.; Fujita, Y.; Tsuzuki, S. The Tetraalkylammonium-Accelerated Norrish-Yang Photocyclization of 2-Substituted Acetophenones. *Tetrahedron Lett* **2019**, *60*, 1543–1546.
- (32) Rodríguez, C.; Nudelman, N. S. Synthesis of Substituted Benzofurans by the Tandem One-Pot Intramolecular Carbolithiation–Cyclization–Substitution Sequence. *Synth Commun* **2014**, *44*, 772–778.
- (33) Fujita, T.; Sanada, S.; Chiba, Y.; Sugiyama, K.; Ichikawa, J. Two-Step Synthesis of Difluoromethyl-Substituted 2,3-Dihydrobenzoheteroles. *Org Lett* **2014**, *16*, 1398–1401.
- (34) Kuwabe, S.; Torraca, K. E.; Buchwald, S. L. Palladium-Catalyzed Intramolecular C–O Bond Formation. *J Am Chem Soc* **2001**, *123*, 12202–12206.
- (35) 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.
- (36) Pan, C.; Ma, Z.; Yu, J.; Zhang, Z.; Hui, A.; Wang, Z. Efficient One-Pot Synthesis of 2-Aryldihydrobenzofuran. *Synlett* **2005**, *2005*, 1922–1926.
- (37) 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.
- (38) Bertolini, F.; Pineschi, M. Recent Progress in the Synthesis of 2,3-Dihydrobenzofurans. *Org Prep Proced Int* **2009**, *41*, 385–418.
- (39) Lindgren, A. E. G.; Öberg, C. T.; Hillgren, J. M.; Eloffson, M. Total Synthesis of the Resveratrol Oligomers (±)-Ampelopsin B and (±)- ϵ -Viniferin. *European J Org Chem* **2016**, *2016*, 426–429.
- (40) Kato, M.; Saito, A. Domino Synthesis of 2,3-Dialkylidenetetrahydrofurans via Tandem Prins Cyclization–Skeletal Reorganization. *Org Lett* **2018**, *20*, 4709–4712.
- (41) Kröhnke, F. Über Enol-Betaine (I. Mitteil.). *Berichte der deutschen chemischen Gesellschaft (A and B Series)* **1935**, *68*, 1177–1195.
- (42) Jacobs, J.; Van Hende, E.; Claessens, S.; De Kimpe, N. Pyridinium Ylids in Heterocyclic Synthesis. *Curr Org Chem* **2011**, *15*, 1340–1362.

- (43) Sowmiah, S.; Esperança, J. M. S. S.; Rebelo, L. P. N.; Afonso, C. A. M. Pyridinium Salts: From Synthesis to Reactivity and Applications. *Organic Chemistry Frontiers* **2018**, *5*, 453–493.
- (44) Funt, L. D.; Novikov, M. S.; Khlebnikov, A. F. New Applications of Pyridinium Ylides toward Heterocyclic Synthesis. *Tetrahedron* **2020**, *76*, 131415.
- (45) Osyandin, V. A.; Osipov, D. V.; Klimochkin, Yu. N. Novel Method of Synthesis of 2,3-Dihydro-Furo[3,2-h]Quinolines. *Chem Heterocycl Compd (N Y)* **2012**, *48*, 993–996.
- (46) 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.
- (47) 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.
- (48) Zhao, K.; Harshaw, R.; Chai, X.; Marmorstein, R. Structural Basis for Nicotinamide Cleavage and ADP-Ribose Transfer by NAD⁺-Dependent Sir2 Histone/Protein Deacetylases. *Proceedings of the National Academy of Sciences* **2004**, *101*, 8563–8568.
- (49) Heiba, E.-A. I.; Dessau, R. M. Oxidation by Metal Salts. XI. Formation of Dihydrofurans. *J Org Chem* **1974**, *39*, 3456–3457.
- (50) Gunia-Krzyżak, A.; Słoczyńska, K.; Popiół, J.; Koczurkiewicz, P.; Marona, H.; Pękala, E. Cinnamic Acid Derivatives in Cosmetics: Current Use and Future Prospects. *Int J Cosmet Sci* **2018**, *40*, 356–366.
- (51) Sampaio, J. G.; Pressete, C. G.; Costa, A. V.; Martins, F. T.; de Almeida Lima, G. D.; Ionta, M.; Teixeira, R. R. Methoxylated Cinnamic Esters with Antiproliferative and Antimetastatic Effects on Human Lung Adenocarcinoma Cells. *Life* **2023**, *13*, 1428.
- (52) Mahapatra, T.; Patra, A.; Mitra, A. K. A Green Procedure for the Synthesis of Cinnamate Esters Using Aliquat[®] 336. *J Chem Res* **2005**, *2005*, 629–631.
- (53) 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.
- (54) 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.
- (55) Παπαγεωργάκης, Χ. Μελέτες Ολικής Σύνθεσης Κουμestanικών Παραγώγων. **2021**.

- (56) 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.
- (57) 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.

6. Παράρτημα

