

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ ΣΧΟΛΗ ΘΕΤΙΚΩΝ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΤΜΗΜΑ ΧΗΜΕΙΑΣ

Οξειδωτικές Κυκλοπροσθήκες Φαινολών με Αλκένια – Σύνθεση Γραμμικών anti-Βενζοδιφουρανίων

ΜΠΟΥΚΗ ΔΗΜΗΤΡΑ

ΧΗΜΙΚΟΣ

ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ

 $I\Omega ANNINA\,2025$

Αφιερωμένο στην μαμά

και τον αδελφό μου

ΠΡΟΛΟΓΟΣ

Σκοπός της παρούσας μεταπτυχιακής διατριβής είναι οι οξειδωτικές κυκλοπροσθήκες φαινολών με αλκένια και πιο συγκεκριμένα η σύνθεση γραμμικών anti-βενζοδιφουρανίων. Για τον σκοπό αυτό, εξετάστηκαν αντιδράσεις α) οξείδωσης διαφόρων 4- υποκατεστημένων φαινολών παρουσία ενεργοποιημένων αλκενίων, β) αποπροστασίας της υδροξυλομάδας μέσω μιας μετάθεσης Claisen, γ) αντιδράσεις αρωματοποίησης με το DDQ και δ) αρωματοποίησης με β-νιτροστυρένια παρουσία K₂CO₃.

Η εργασία αυτή εκπονήθηκε στο Εργαστήριο Οργανικής Χημείας Χ3-127, του Τμήματος Χημείας, της Σχολής Θετικών Επιστημών, του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων, κατά το χρονικό διάστημα Οκτώβριος 2023-Ιούλιος 2025.

Θα ήθελα να ευχαριστήσω τους καθηγητές της τριμελούς επιτροπής, για την παρουσία και την συμμετοχή τους στην παρουσίαση της εργασίας μου.

Ευχαριστώ θερμά τη μητέρα μου, Μαρίνα, για την στήριξη, την κατανόηση και την υπομονή της καθ' όλη τη διάρκεια της φοίτησής μου.

Περιεχόμενα

1	. ΕΙΣΑΓΩΓΗ	5
	1.1 Αντίδραση Οξείδωσης με Αντιδραστήρια Υπερσθενούς Ιωδίου ^{19,32}	6
	1.2 Βενζοφουράνια	.10
	1.2.1 Μέθοδοι Σύνθεσης Βενζοφουρανίων	.12
	1.2.1.1 Σύζευξη Stille ¹²	.12
	1.2.1.2 [3,3]-Σιγματροπική Μετάθεση/Αρωματοποίηση ¹⁸	.15
	1.2.1.3 Σύνθεση 2,3-διαλκυλο-5-υδροξυβενζοφουρανίων με αντίδραση σταδίων ¹³	3 .17
	1.2.1.4 Μετάθεση Fries ¹⁰	.18
	1.2.1.5 Σύνθεση Βενζοφουρανίων από Νιτρολεφίνες ⁴	.19
	1.2.1.6 Σύνθεση 2-Νιτροβενζοφουρανίων ²⁸	.20
	1.2.1.7 Σύνθεση 3-Νιτροβενζοφουρανίων ³¹	.24
	1.2.1.8 Οξειδωτική Κυκλοπροσθήκη ³²	.29
	1.3 Βενζοδιφουράνια ^{32,33,34}	.30
	1.3.1 Μέθοδοι Σύνθεσης Βενζοδιφουρανίων	.33
	1.3.1.1 Διπλή Μετάθεση Claisen ^{33,34,76}	.33
	1.3.1.2 Σύνθεση BDFs από Ρεσορκινόλη ^{32,33,83}	.36
	1.3.1.3 Σύνθεση BDFs μέσω αντίδρασης Nenitzescu ⁸⁴	.41
	1.3.1.4 Σύνθεση BDFs μέσω Φωτοκυκλοποίησης με Fries ^{32,33,85,86}	.43
	1.3.1.5 Σύνθεση Στερεοϊσομερών BDFs μέσω Αφυδατικής Κυκλοποίηστ ^{32,34,62}	זג 46.
	1.3.1.6 Σύνθεση Στερεοϊομερών BDFs μέσω Φλωρογλυκίνης ^{87,88}	.49
2	. ΣΥΖΗΤΗΣΗ – ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ	52
	2.1 Σύνθεση νέων π-υποκατεστημένων φαινολών	.53
	2.2 Σύνθεση Αλκενίων	.55
	2.2.1 Σύνθεση π-μεθοξυ Κινναμωμικού Οξέος 188	.55
	2.2.2 Σύνθεση Ο-προστατευμένων παραγώγων Ισοευγενόλης 189	.56
	2.3 Σύνθεση PIDA και PIFA	.58
	2.3.1 Σύνθεση (Διακετοξυ)ιωδοβενζολίου (PIDA) 5	.58
	2.3.2 Σύνθεση Δις-(τριφθορακετοξυ)-ιωδοβενζολίου (PIFA) 6	.58
	2.4 Μετάθεση Claisen της ένωσης 194	59

2.5 Σύνθεση Νιτροαλκενίων60	0
2.5.1 Σύνθεση μη υποκατεστημένων β-νιτρο-στυρενίων 14 6	0
2.5.2 Σύνθεση υποκατεστημένων β-νιτρο-στυρενίων ⁵	1
2.6 Οξειδωτική Κυκλοπροσθήκη π-Υποκατεστημένων Φαινολών με Αλκένια 6	2
2.6.1 Οξείδωση π-βενζυλοξυφαινόλης 1856	5
2.6.2 Οξείδωση π-αλλυλοξυφαινόλης 1836	7
2.6.3 Οξείδωση π-μεθοξυ φαινόλης 21464	9
2.6.4 Οξείδωση π-φαινοξυ φαινόλης 2177	1
2.6.5 Οξείδωση π-φαινυλο φαινόλης 220	2
2.7 Σύνθεση Διϋδροβενζοφουρανίων μέσω της Καταλυόμενης Κυκλοπροσθήκης της π-βενζοκινόνης με αλκένια	3
2.7.1 Σύνθεση της 2,8-δις (4-μεθοξυφαινυλο)-3-μεθυλο-2,3,7,8-τετραϋδρο 6Η-φουρο[2,3-g] χρωμεν-6-όνης 229 ⁹³ 79	6
2.7.2 Σύνθεση του 2-(4-μεθοξυφαινυλο)-3-μεθυλο-2,3 διϋδροβενζοφουραν- 5-υλο προπιονικού 2317	8
2.7.3 Σύνθεση του 2-(4-μεθοξυφαινυλο)-3-μεθυλο-2,3-διυδροβενζοφουραν- 5-υλ-2-φαινυλοξικού εστέρα 2337	9
2.8 Αρωματοποίηση 2,3-Διϋδροβενζοφουρανίων με DDQ8	1
2.9 Σύνθεση αλλυλο–υποκατεστημένων 2,3 – Διϋδροβενζοφουρανολών και βενζοφουρανολών μέσω της Μετάθεσης Claisen	3
2.10 Σύνθεση Τετραϋδροβενζοφουρανίων8	8
2.11 Σύνθεση Βενζοφουρανίων μέσω β-Νιτροστυρενίων	0
2.11.1 Γενική Μέθοδος (Α)90	0
2.11.2 Γενική Μέθοδος (Β)9	3
2.12 Σύνθεση Βενζοδιφουρανίων μέσω β-Νιτροστυρενίων	5
3. ΠΕΙΡΑΜΑΤΙΚΟ ΜΕΡΟΣ	7
3.1 Συσκευές – Όργανα9	7
3.2 Παρασκευή Πρώτων Υλών9	8
3.3 Παρασκευή Προστατευμένων π – Υποκατεστημένων Φαινολών10	0
3.4 Παρασκευή Φαινολών με Μετάθεση Claisen ⁴⁷ 102	2
3.5 Παρασκευή Νιτροαλκενίων10	3
3.6 Οξειδωτική Κυκλοπροσθήκη π-Υποκατεστημένων Φαινολών με Αλκένια 10	5
3.6.1 Οξείδωση της π-βενζυλοξυφαινόλης 18510	5

	3.6.2 Οξείδωση της π-αλλυλοξυφαινόλης 183
	3.6.3 Οξείδωση της π-μεθοξυ φαινόλης 214110
	3.6.4 Οξείδωση της π –φαινοξυ φαινόλης 217112
	3.6.5 Οξείδωση της π –φαινυλο φαινόλης 220112
	3.7 Σύνθεση 5-υδροξυ-βενζοδιϋδροφουρανίων μέσω της Καταλυόμενης Κυκλοπροσθήκης της π–Βενζοκινόνης με Αλκένια ^{37,38}
	3.7.1 Σύνθεση της 2,8-δις (4-μεθοξυφαινυλο)-3-μεθυλο-2,3,7,8-τετραυδρο- 6Η-φουρο[2,3-g] χρωμεν-6-όνης 229 ⁹³ 114
	3.7.2 Σύνθεση του 2-(4-μεθοξυφαινυλο)-3-μεθυλο-2,3-διυδροβενζοφουραν- 5-υλο προπιονικού 231115
	3.7.3 Σύνθεση του 2-(4-μεθοξυφαινυλο)-3-μεθυλο-2,3-διυδροβενζοφουραν- 5-υλ-2-φαινυλοξικού εστέρα 233116
	3.8 Αρωματοποίηση 2,3 – Διϋδροβενζοφουρανίων με DDQ ³² 117
	3.9 Σύνθεση αλλυλο–υποκατεστημένων 2,3 – Διϋδροβενζοφουρανολών και Βενζοφουρανολών μέσω της Μετάθεσης Claisen
	3.10 Σύνθεση Βενζοτετραϋδροδιφουρανίων121
	3.11 Σύνθεση Βενζοφουρανίων μέσω β-Νιτροστυρενίων ⁴
	3.11.1 Αντίδραση με π-μεθοξυ-β-μεθυλο-β-νιτροστυρένιο 206
	3.11.2 Αντίδραση με π-μεθυλο-β-μεθυλο-β-νιτροστυρένιο 207125
	3.12 Σύνθεση Βενζοδιφουρανίων μέσω β-Νιτροστυρενίων
4.	ПЕРІЛНΨН128
5.	ABSTRACT
6.	ВІВЛІОГРАФІА131
7.	ПАРАРТНМА141

1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Οι φαινόλες αποτελούν μια ομάδα άχρωμων, κρυσταλλικών οργανικών ενώσεων. Σε αυτή την ομάδα συμπεριλαμβάνονται οι κουμαρίνες, οι τανίνες, οι υδροκινόνες και τα φλαβονοειδή. Έχουν γίνει γνωστές λόγω της καρκινογόνου, δηλητηριώδους και μεταλλαξιογόνου δράσης τους στον ανθρώπινο οργανισμό. Ωστόσο, εμφανίζουν τεράστιο ενδιαφέρον εξαιτίας κι άλλων ευεργετικών δράσεων, όπως της αντιφλεγμονώδους, αντικαρκινικής, αντιβακτηριακής, αντιϊκής, αντιοξειδωτικής κ.λπ.^{33,34}

Η αυξημένη δραστικότητά τους οφείλεται στην υδροξυλική ομάδα που συνδέεται απ' ευθείας με τον αρωματικό δακτύλιο, έτσι μπορούν να πραγματοποιηθούν ηλεκτρονιόφιλες και πυρηνόφιλες αντιδράσεις. Τέτοιες χαρακτηριστικές αντιδράσεις είναι οι αντιδράσεις νίτρωσης, οξείδωσης, αναγωγής, προσθήκης, σουλφονίωσης και πολλές άλλες.

Κυρίαρχο ρόλο στην οργανική σύνθεση έχει ο σχηματισμός φουρανικών παραγώγων από οξείδωση των αντίστοιχων αρχικών φαινολών, αφού κατά αυτόν τον τρόπο συντίθενται φυσικά προϊόντα (Εικόνα 1) με αξιόλογη βιολογική δράση. Κατά την πορεία μίας αντίδρασης οξείδωσης, ένα άτομο υδρογόνου απομακρύνεται από την φαινόλη σχηματίζοντας έναν δεσμό C-C και λιγότερο συχνά έναν δεσμό C-O. Έτσι, προκύπτει μια τεράστια ποικιλία 2- και 4υποκατεστημένων προϊόντων.³⁴

Στην παρούσα μεταπτυχιακή εργασία, εξετάζονται οι οξειδώσεις διαφόρων πυποκατεστημένων φαινολών με τη χρήση αντιδραστηρίων του υπερσθενούς ιωδίου παρουσία αλκενίων.



Εικόνα 1. Παραδείγματα Φυσικών Προϊόντων που περιέχουν φουρανικούς δακτυλίους

1.1 Αντίδραση Οξείδωσης με Αντιδραστήρια Υπερσθενούς Ιωδίου^{19,32}

Χημικές ενώσεις που έχουν ένα άτομο υπερσθενούς ιωδίου είναι ιδιαίτερα χρήσιμες στην οργανική χημεία. Ο λόγος είναι ότι λειτουργούν εξαιρετικά ως οξειδωτικά αντιδραστήρια για ένα ευρύ φάσμα λειτουργικών ομάδων, αφού το άτομο ιωδίου έχει την δυνατότητα να δημιουργεί από 2 έως 5 δεσμούς συναρμογής μ' έναν υποκαταστάτη ³². Η υψηλή εκλεκτικότητα και δραστικότητα είναι τα κύρια χαρακτηριστικά των ενώσεων αυτών. Δύο είναι τα πιο διαδεδομένα αντιδραστήρια τα οποία χρησιμοποιούνται ευρέως στις αντιδράσεις οξείδωσης φαινολών, είναι το PIDA **5** και PIFA **6**. Είναι γνωστά για την χαμηλή τοξικότητα, την εύκολη χρήση αλλά και για την απλή σύνθεσή τους μέσω οξείδωσης του ιωδοβενζολίου με το αντίστοιχο υπεροξύ. Στο Σχήμα 1 φαίνονται οι μέθοδοι σύνθεσης των **5** και **6**, σύμφωνα με τους οποίους **(A)** το ιωδοβενζόλιο αντιδρά με το υπεροξικό οξύ, που δημιουργείται in situ από την αντίδραση του οξικού ανυδρίτη και του υπεροξειδίου του υδρογόνου (30%) δίνοντας το PIDA, ενώ **(B)** το PIFA παρασκευάζεται ύστερα από την αντίδραση του ΡΙDA με το τριφθοροξικό οξύ με θέρμανση.



Σχήμα 1. Σύνθεση Α) PIDA, Β) PIFA

Ο μηχανισμός που αφορά την οξείδωση των φαινολών, ισχύει τόσο για το PIDA όσο και για το PIFA. Σύμφωνα με αυτόν, το ιώδιο αντιδρά με το φαινολικό οξυγόνο κι έπειτα το πυρηνόφιλο που υπάρχει μέσα στο διάλυμα προσβάλλει το φαινολικό παράγωγο στις θέσεις όρθο ή πάρα. Το αποτέλεσμα του μηχανισμού είναι η επίτευξη μίας ενδομοριακής αντίδρασης (Σχήμα 2)³².



Σχήμα 2. Μηχανισμός Οξείδωσης Φαινολικών Παραγώγων με πάρα προσβολή

Σύμφωνα με τη βιβλιογραφία, η ομάδα των μονοκεταλικών κινονών έλκουν σημαντικά το ενδιαφέρον ως στερεοειδικά ισοδύναμα κινόνης τόσο στην οργανική σύνθεση όσο και στην χημεία των κεταλών. Αποτελούν πρόδρομες ενώσεις διαφόρων φυσικών προϊόντων, όπως α-τοκοφερόλη **10** και τροπολόνες **11** (Εικόνα 2). Οι μέθοδοι παρασκευής των κινονών είναι α) η οξείδωση 4- αλκοξυ ή 4-(αρυλοξυ) φαινολών με οξειδωτικά αντιδραστήρια, β) η ηλεκτροχημική οξείδωση π-μεθοξυ φαινολών ή τριμεθυλο σιλυλαιθέρων τους και γ) η μονοϋδρόλυση δις-ακεταλικών κινονών ¹⁹.



Εικόνα 2. Παράγωγα Μονοκεταλικών Κινονών

Το PIFA λειτουργεί εξαιρετικά ως οξειδωτικό υπό ήπιες συνθήκες για τις μονοκεταλικές κινόνες, δίνοντας αρκετά καλές αποδόσεις. Για παράδειγμα, η 3,4-(μεθυλενοδιοξυ)φαινόλη **12** παρουσία άνυδρης μεθανόλης και στερεού ανθρακικού καλίου οξειδώνεται με PIFA σε άνυδρο ακετονιτρίλιο σε θερμοκρασία δωματίου για 10 λεπτά, οδηγώντας στην 7α-μεθοξυβενζο[d][1,3]διοξολ-5(7aH)όνη **13** με απόδοση 83% (Σχήμα 3). Η 3,4-διμεθοξυφαινόλη **14** και η 2,3,4τριμεθοξυφαινόλη **15**, οξειδώνονται με τις ίδιες συνθήκες όπως προηγουμένως, ώστε να σχηματιστούν η 3,4,4-τριμεθοξυ-κυκλοεξα-2,5-διεν-1-όνη **16**, η 2,3,4,4,4τετραμεθοξυ-κυκλοεξα-2,5-διεν-1-όνη **17** αντίστοιχα, με απόδοση 85% και για τις δύο περιπτώσεις (Σχήμα 3) ¹⁹.



Σχήμα 3. Οξείδωση Υποκατεστημένων Φαινολών με PIFA

1.2 Βενζοφουράνια

Άλλη μία ομάδα ετεροκυκλικών ενώσεων, είναι τα βενζοφουράνια **18** (Εικόνα 3). Κύριο χαρακτηριστικό τους είναι η αυξημένη δραστικότητα λόγω της συμπύκνωσης δύο δακτυλίων, ενός αρωματικού κι ενός φουρανικού. Είναι ενώσεις αρωματικές, επίπεδες, με πολλές βιολογικές ιδιότητες και αποτελούν τον βασικό σκελετό για μία πληθώρα φυσικών ή/και μη προϊόντων με βιολογική και φαρμακευτική δράση. Οι αντικαρκινικές, αντιοξειδωτικές, αντιβακτηριακές, αντιφλεγμονώδεις, αντιδιαβητικές δράσεις είναι μερικές από τις οποίες χαρακτηρίζουν τα βενζοφουράνια και τα παράγωγά τους ^{32,33,34}.

Χρήζει ιδιαίτερης σημασίας η σταθερότητα ενός βενζοφουρανίου, η οποία οφείλεται στον αρωματικό δακτύλιο. Ένα πλούσιο ηλεκτρονιακά περιβάλλον με 10 π-ηλεκτρόνια υπάρχει, τα δύο από αυτά προσφέρονται από το οξυγόνο του φουρανικού δακτυλίου.

Λόγω της μειωμένης αρωματικότητας του φουρανίου, καθίσταται ευκολότερο στο να δώσει αντιδράσεις ηλεκτρονιόφιλης υποκατάστασης, με αυτήν να πραγματοποιείται στον άνθρακα της θέσης 2, εξαιτίας της αυξημένης ηλεκτραρνητικότητας του οξυγόνου ⁹¹. Η θέση αυτή είναι ιδιαίτερη δραστική, αφού κατά την πορεία των αντιδράσεων ηλεκτρονιόφιλης υποκατάστασης το θετικό φορτίο εντοπίζεται κυρίως στην α-θέση ⁹².



Εικόνα 3. Δομή Βενζοφουρανίου

Μερικά γνωστά παράγωγα βενζοφουρανίων εκ των οποίων α) είναι φυσικά προϊόντα και β) έχουν ιδιαίτερη φαρμακευτική δράση φαίνονται παρακάτω (Εικόνα 4)⁴. To Liphagal **19** και το Tournefolic Acid B **20** είναι φυσικά προϊόντα. Εν συνεχεία, το Methoxsalen **21** χρησιμοποιείται ευρέως ως δερματολογικό φάρμακο σε περίπτωση εκζέματος, ενώ το ABT-239 **22** αποτελεί ένα θεραπευτικό φάρμακο κατά της ΔΕΠΥ, του Αλτσχάιμερ και της Σχιζοφρένειας.





Εικόνα 4. Παράγωγα Βενζοφουρανίων με φαρμακευτική δράση

1.2.1 Μέθοδοι Σύνθεσης Βενζοφουρανίων

Μια πληθώρα συνθετικών οδών υπάρχουν για τη σύνθεση των βενζοφουρανίων, από τα οποία προκύπτει ο σχηματισμός δεσμών C-O ή C-C κατά το ενδιάμεσο στάδιο της δημιουργίας του φουρανικού δακτυλίου. Τέτοιες αντιδράσεις οργανικής σύνθεσης μπορεί να είναι α) ενδομοριακές ή β) διμοριακές.

1.2.1.1 Σύζευξη Stille 12

Η σύζευξη Stille αφορά την αντίδραση βενζοφουρανυλο - βρωμιδίου με ενώσεις στανανυλίου. Είναι εφικτό να τροποποιηθεί το συνθετικό μονοπάτι, οδηγώντας σε μια ποικιλία διάφορων αναλόγων Αϊλανθοϊδόλης **23** και XH14 **24** (Εικόνα 5) ¹².



Εικόνα 5. Φυσικά Προϊόντα των Φυτών Zanthoxylum ailanthoidos

Πιο συγκεκριμένα, για τη σύνθεση της **23** χρησιμοποιείται το εύκολα διαθέσιμο 5-βρωμο-7-μεθοξυ-2-βρωμοβενζοφουράνιο **25** για τη σύζευξη Stille. Η διασταυρούμενη με παλλάδιο σύζευξη της **25** με το στανάνιο **26** οδηγεί στο στερεοεκλεκτικό 2-αρυλοβενζοφουράνιο **27** με απόδοση 96%. Ακολουθεί η σύζευξη Stille της **27** με την στανυλοπροπενόλη και η απομάκρυνση της προστατευμένης βενζυλο ομάδας με TiCl₄, σχηματίζοντας έτσι τις ενώσεις **28** και **29** αντίστοιχα. Το τελευταίο κατεργάζεται με DIBAL ή LiAlH₄ ώστε ο εστέρας να αναχθεί στην επιθυμητή αλκοόλη **23** με απόδοση 95% (Σχήμα 4) ¹².

Με παρόμοιο τρόπο συντίθεται και η πρόδρομη ένωση της **24**, με τη μετατροπή της (Ε)-3-(2-(4-(4-(βενζυλοξυ)-3-μεθοξυφαινυλο)-7-μεθοξυβενζοφουραν-5υλ)προπ-2-εν-1-όλης **30** στον (Ε)-3-(2-(4-(4-(βενζυλοξυ)-3-μεθοξυφαινυλο)-7μεθοξυβενζοφουραν-5-υλ)αλλυλικό οξικό εστέρα **31**. Ακολουθεί υδρογόνωση παρουσία καταλύτη παλλαδίου, κατά την οποία πραγματοποιείται ταυτόχρονα αποβενζυλίωση και αναγωγή του διπλού δεσμού σχηματίζοντας τον 3-(2-(4-(4υδροξυ-3-μεθοξυφαινυλο)-7-μεθοξυβενζοφουραν-5-υλ)οξικό προπυλεστέρα **32** με απόδοση 98% (Σχήμα 5) ¹².









Σχήμα 4. Συνθετική Πορεία Αϊλανθοϊδόλης 23



Σχήμα 5. Συνθετική Πορεία της Πρόδρομης ένωσης του ΧΗ14

1.2.1.2 [3,3]-Σιγματροπική Μετάθεση/Αρωματοποίηση ¹⁸

Γενικά, η [3,3]-σιγματροπική μετάθεση αποτελεί έναν πολύ συγκεκριμένο τύπο αντίδρασης κατά την οποία συμβαίνουν ταυτόχρονα δύο φαινόμενα: η διάσπαση και η δημιουργία χημικών δεσμών, χωρίς την χρήση καταλύτη. Η μετάθεση αυτή συνοδεύεται από την αρωματοποίηση, δηλαδή οι νέοι δεσμοί που σχηματίζονται από τις μη αρωματικές πρόδρομες ενώσεις οδηγούν τα συστήματα προς την σταθεροποίηση.

Σύμφωνα με την βιβλιογραφία, η προαναφερόμενη στρατηγική χρησιμοποιήθηκε για την παρασκευή κάποιων φυσικών προϊόντων που είναι παράγωγα του 2-αρυλοβενζοφουρανίου. Για πρώτη φορά, συντέθηκαν 2-(3μεθυλοβενζοφουραν-2-υλ) φαινολικά παράγωγα από απλά αιθερικά υποστρώματα και την θερμικά κατευθυνόμενη [3,3]-σιγματροπική στρατηγική μετάθεσης/αρωματοποίησης απουσία καταλύτη 18.

Η βενζοφουραν-3-υλομεθανόλη **33** και η φαινόλη **34**, μέσω της αντίδρασης Mitsunobu, σχηματίζουν την πρόδρομη ουσία 3-(φαινοξυμεθυλο)βενζοφουράνιο **35**. Το τελευταίο υπόκειται σε μία [3,3]-σιγματροπική αναδιάταξη παράγοντας με τον τρόπο αυτό το γ, δ-ακόρεστο κετονικό ενδιάμεσο **36**. Το **36** ως εξαιρετικά ευαίσθητη ένωση ισομεριώνεται με ταυτόχρονη αρωματοποίηση προς την 2-(3μεθυλοβενζοφουραν-2-υλ) φαινόλη **37** (Σχήμα 6) ¹⁸.





Σχήμα 6. [3,3]-Σιγματροπική Μετάθεση/Αρωματοποίηση

Η 37 αξιοποιήθηκε ώστε να δημιουργηθούν τα παρακάτω φυσικά προϊόντα: **38-44** (Εικόνα 6) ¹⁸. Οι ομάδες μεθυλίου οξειδώθηκαν μέσω του SeO₂ (silica gel).



38



39

40



Puerariafuran

41



7,2',4'-τριυδροξυ-3-βενζοφουρανο καρβοξυλικό οξύ

42



R=H, Κουμεστρόλη **43 R=Me**, 4'-Ο-μεθυλοκουμεστρόλη **44**

Εικόνα 6. Δομές Φυσικών Προϊόντων μέσω της στρατηγικής της [3,3]-Σιγματροπικής Μετάθεσης/Αρωματοποίησης

1.2.1.3 Σύνθεση 2,3-διαλκυλο-5-υδροξυβενζοφουρανίων με αντίδραση 3 σταδίων ¹³

Έρευνες έδειξαν πως, οι 2-μονο-υποκατεστημένες 1,3-δικετόνες και οι 1,4βενζοκινόνες μπορούν να σχηματίζουν 2,3-διαλκυλο-5-υδροξυβενζοφουράνια μέσω μίας αντίδρασης τριών σταδίων. Χαρακτηριστικά γνωρίσματα τέτοιου είδους αντιδράσεων είναι: οι εμπορικά διαθέσιμες πρώτες ύλες, μερικά από τα αντιδραστήρια είναι οικονομικά (K₂CO₃, πυκνό HCl) ¹³, η πρακτικότητα καθώς και η ευρεία εφαρμογή.

Κατά το πρώτο στάδιο, η π-βενζοκινόνη **45** και η 3-μεθυλπενταν-2,4-διόνη **46** παρουσία K₂CO₃ δημιουργούν τον οξικό 4-υδροξυ-2-(3-οξοβουταν-2-υλ) φαινυλεστέρα **47**. Τρεις ταυτόχρονες διεργασίες λαμβάνουν χώρα στο στάδιο αυτό: η προσθήκη Michael, η αρωματοποίηση και η retro-Claisen.

Προχωρώντας στο δεύτερο στάδιο, παρατηρείται να συμβαίνει κυκλοποίηση της **47** προς την 2,3-διμεθυλο-2,3-διυδροβενζοφουραν-2,5-διόλη **48**, παρουσία K₂CO₃. Φτάνοντας στο τρίτο και τελευταίο στάδιο, χρησιμοποιώντας πυκνό HCl, επιτυγχάνεται αφυδάτωση της **48**. Ως τελικό αποτέλεσμα, την σύνθεση της 2,3διμεθυλοβενζοφουραν-5-όλης **49** (Σχήμα 7) ¹³.



Σχήμα 7. Σύνθεση 2,3-διμεθυλοβενζοφουραν-5-όλης 49

1.2.1.4 Μετάθεση Fries ¹⁰

Μετάθεση Fries καλείται μία οργανική αντίδραση μετατροπής διαφόρων φαινολικών εστέρων προς υδρόξυ-άρυλο-κετόνες με τη βοήθεια της θέρμανσης και ενός καταλύτη. Χρησιμοποιείται στη βιομηχανία των φυτοφαρμάκων, των φαρμάκων και διαφόρων ουσιών που απορροφούν την υπεριώδη ακτινοβολία (UV) ¹⁰. Τα οξέα κατά Brønsted ή Lewis φαίνεται να είναι οι ιδανικοί καταλύτες για μία τέτοια αντίδραση, όπως AlX₃ (X = Cl, Br, I), BF₃, TiCl₄, FeCl₃, ZnCl₂, ZrCl₄, SnCl₄. Ως μη τοξικός, φθηνός και αποτελεσματικός καταλύτης επιλέχθηκε ο ψευδάργυρος (Zn), ο οποίος δίνει αντιδράσεις πολύ καλών αποδόσεων σε ακτινοβολία μικροκυμάτων αλλά και σε θέρμανση με ελαιόλουτρο. Σε αυτό το σημείο, υπογραμμίζεται πως η Μετάθεση Fries αποτελεί μία όρθο-, πάραεκλεκτική αντίδραση.

Ο οξικός 2-ναφθυλεστέρας **50** παρουσία σκόνης Zn σε διαλύτη DMF υποβλήθηκε σε ακτινοβολία μικροκυμάτων για 8 λεπτά και σε θέρμανση με ελαιόλουτρο για 6 ώρες, με αποδόσεις 91% και 80% αντίστοιχα. Στην περίπτωση των μικροκυμάτων έλαβε χώρα η μετάθεση Fries σε ο-θέση, σχηματίζοντας το προϊόν **51**. Ενώ κατά τη θέρμανση πραγματοποιήθηκε απο-ακετυλίωση του **50**, σε π-θέση, προς την ένωση **52** (Σχήμα 8) ¹⁰.



Σχήμα 8. Μετάθεση Fries σε όρθο- και πάρα- θέση ¹⁰

1.2.1.5 Σύνθεση Βενζοφουρανίων από Νιτρολεφίνες 4

Μία ακόμα στρατηγική σύνθεσης βενζοφουρανίων και διαφόρων παραγώγων τους, οικονομική, αποτελεσματική, λειτουργική, απλή είναι η αντίδραση μεταξύ 1,3-δικαρβονυλικών ενώσεων/ενολών με διάφορες νιτρολεφίνες σε διαλύτη αιθανόλη και K₂CO₃ ως βάση. Τα αρχικά αντιδραστήρια είναι ενώσεις που χρησιμοποιούνται κατά κόρον στην οργανική σύνθεση κι είναι εμπορικά διαθέσιμες ή παρασκευάζονται με ευκολία ⁴. Τα προϊόντα που σχηματίζονται με την ανωτέρω μέθοδο, είναι χρήσιμα για γεωχημικά φάρμακα και βιολογικά ενεργά μόρια.

Η πρώτη περίπτωση στην οποία εφαρμόζεται η παραπάνω στρατηγική είναι αυτή της σύνθεσης παραγώγων φαινόλης, πιο συγκεκριμένα της β-Ναφθόλης **53**. Η τελευταία αντιδρά με το β-μεθυλο-β-νιτροστυρένιο **54** παρουσία K₂CO₃ ξηρή αιθανόλη. Ύστερα από 3 ώρες βρασμού, σχηματίζεται το 2-μεθυλο-1φαινυλοναφθο[2,1-b]φουράνιο **55** με απόδοση 95% (Σχήμα 9) ⁴. Οι αναλογίες **53:54**: K₂CO₃ είναι 1:1:1.



Σχήμα 9. Σύνθεση 2-μεθυλ-1-φαινυλναφθο[2,1-b]φουρανίου 55

Η δεύτερη περίπτωση αφορά τη σύζευξη της διμεδόνης **56** με την ένωση **54** με τις εξής διαφορές: ο βρασμός διαρκεί 16 ώρες, αναλογία **56:54**:K₂CO₃ είναι 1:3:1 και λαμβάνει χώρα μία αντίδραση προσθήκης Michael. Έτσι λαμβάνεται η 2,6,6τριμεθυλο-3-φαινυλο-6,7-διυδροβενζοφουραν-4(5H)-όνη **57** με απόδοση 90% (Σχήμα 10) ⁴.



Σχήμα 10. Σύνθεση της 2,6,6-τριμεθυλο-3-φαινυλο-6,7-διυδροβενζοφουραν-4(5H)-όνης **57**⁴

1.2.1.6 Σύνθεση 2-Νιτροβενζοφουρανίων 28

Ισχυρό εργαλείο για την οργανική σύνθεση αποτελούν οι αντιδράσεις αποαρωματοποίησης. Παρέχουν την δυνατότητα σχηματισμού τρισδιάστατων ενώσεων που λειτουργούν ως γέφυρες ανάμεσα σε αρωματικές και πλήρως ή μερικώς κορεσμένες ετεροκυκλικές ενώσεις. Ενώσεις που μπορούν να αντιδράσουν για τον σκοπό αυτό είναι τα 2- και 3- νιτρο – βενζοφουράνια 28,31 .

Οι πιο γνωστές μέθοδοι σύνθεσης των 2-νιτροβενζοφουρανίων είναι **α**) η άμεση νίτρωση α-μη υποκατεστημένων βενζοφουρανίων, **β**) η νίτρωση βενζοφουρανίων σε ipso- θέση, **γ**) η σύνθεσή τους από σαλικυλικές αλδεΰδες και βρωμο-νιτρο-μεθάνιο, **δ**) η οξείδωση των 2-(2-νιτροαιθυλο) φαινολών, **ε**) η σύνθεση μέσω νιτρο-χλωρο-στυρενίων και **στ**) η σύνθεση μέσω των ο-κινονομεθυδίων και του τρινιτρο-μεθανιούχου καλίου. Παρακάτω περιγράφονται αναλυτικά οι αντιδράσεις α, β, γ και δ οι οποίες έχουν το μεγαλύτερο επιστημονικό ενδιαφέρον σύμφωνα με τη βιβλιογραφία ²⁸.

Α) Άμεση Νίτρωση α-μη Υποκατεστημένων Βενζοφουρανίων:

Η μέθοδος βασίζεται στη χρήση νιτρώδους νατρίου (NaNO₂), (NH₄)₂Ce(NO₃)₆ παρουσία οξικού οξέος (AcOH) σε χλωροφόρμιο (CHCl₃) για την νίτρωση του βενζοφουρανίου **58**. Το μείγμα κατεργάζεται με υπερήχους ώστε να ενεργοποιηθεί ο μηχανισμός ριζών. Το παραγώμενο NO₂ υπό όξινες συνθήκες συνδέεται στην α-θέση ενώ μία ρίζα προκύπτει στη β-θέση. Η τελευταία οξειδώνεται προς καρβοκατιόν χάρη στο (NH₄)₂Ce(NO₃)₆. Στη συνέχεια, απομακρύνεται ένα πρωτόνιο σχηματίζοντας το 2-νιτροβενζοφουράνιο **59**



Σχήμα 11. Απευθείας Νίτρωση α-μη υποκατεστημένου βενζοφουρανίου

B) Νίτρωση Βενζοφουρανίων σε ipso-θέση:

Όπως φαίνεται στο Σχήμα 12, το 2-βρωμο-3-φαινυλο βενζοφουράνιο **60** αντιδρά με το N₂O₃, η οποία αλληλεπιδρά με τον διπλό δεσμό του φουρανικού δακτυλίου. Έτσι προκύπτει το ενδιάμεσο **61** και ύστερα από την απομάκρυνση ενός μορίου NOBr σχηματίζεται το 2-νιτρο-3-φαινυλο βενζοφουράνιο **62** με απόδοση 70%. Να τονιστεί πως η ένωση N₂O₃ προκύπτει λόγω του NaNO₂ παρουσία του όξινου περιβάλλοντος ²⁸.



Σχήμα 12. Νίτρωση Βενζοφουρανίων σε ipso-θέση

Γ) Σύνθεση από σαλικυλικές αλδεΰδες και βρωμονιτρομεθάνιο:

Σημαντικά μεγάλο επιστημονικό ενδιαφέρον έχει η σύνθεση 3- μη υποκατεστημένων 2-νιτρο βενζοφουρανίων διαμέσου της συμπύκνωσης σαλικυλικών αλδεϋδών με βρωμο-νιτρο-μεθάνιο. Αλδεΰδες με αμινο- ή νιτρουποκαταστάτες στον βενζολικό δακτύλιο ή με διαφορετική θέση της ομάδας υδροξυλίου δεν αντιδρούν με τον παραπάνω τρόπο. Εξαίρεση αποτελεί η 2υδροξυ-6-μεθοξυ-1-ναφθαλδεΰδη **63**, από την οποία προκύπτει το Ναφθοφουράνιο **64** (Σχήμα 13) ²⁸.



Σχήμα 13. Σύνθεση Ναφθοφουρανίου 64

Ο μηχανισμός της ανωτέρω μετατροπής παρουσιάζεται στο Σχήμα 14. Αρχικά, το καρβονυλικός άνθρακας της αλδεΰδης 65 προσβάλλεται από το ανιόν βρωμονιτρομεθανίου. Ύστερα ενδομοριακή μια αντίδραση πυρηνόφιλης υποκατάστασης λαμβάνει χώρα με αποτέλεσμα τη δημιουργία 3-υδροξυ-2-νιτρο-2,3-διυδρο-βενζοφουρανίων 66. Χρήζει ιδιαίτερης προσοχής το σημείο αυτό διότι λαμβάνεται μείγμα cis-/trans-ισομερών. Τέλος, παρουσία βάσης πραγματοποιείται αντίδραση αφυδάτωση δίνοντας το τελικό προϊόν 67 28.



Σχήμα 14. Μηχανισμός Αντίδρασης Σαλικυλικών Αλδεϋδών με Βρωμονιτρομεθάνιο

Δ) Οξείδωση των 2-(2-νιτροαιθυλο) φαινολών:

Το PIDA ως ένα εξαιρετικό οξειδωτικό έπαιξε σπουδαίο ρόλο στην αντίδραση αυτή. Μαζί με τις εμπορικά διαθέσιμες 2-(2-νιτροαιθυλο) φαινόλες **68**, την τριαιθυλαμίνη (Et₃N) και το ιωδιούχο τετρα-n-βουτυλαμμώνιο (Bu₄NI, TBAI) κατάφεραν να συνθέσουν τα 3- αλκυλο και 3- αρυλο υποκατεστημένα 2νιτροβενζοφουράνια, **69**. Σημαντική παρατήρηση στις αντιδράσεις οξείδωσης με PIDA είναι η χρήση περίσσειας ποσότητας αυτού (Σχήμα 15) ^{15, 28}.



 $R_1 = H, Br, Cl, MeO$ $R_2 = H, Alk, Cy, Ar, CH_2Ar, 1H-indol-3-yl$

Σχήμα 15. Οξείδωση 2-(2-νιτροαιθυλ) φαινολών με PIDA

1.2.1.7 Σύνθεση 3-Νιτροβενζοφουρανίων ³¹

Τα 3-νιτροβενζοφουράνια **70** είναι ιδιαίτερα δραστικά λόγω της απευθείας αλληλεπίδρασης του οξυγόνου του φουρανικού δακτυλίου με την νιτρο-ομάδα. Γενικά, είναι γνωστό πως η νιτρο-ομάδα κατατάσσεται στην ομάδα δεκτών ηλεκτρονίων. Ως αποτέλεσμα, η αλληλεπίδραση Ο-ΝΟ₂ να πολώνει ισχυρά τον διπλό δεσμό του φουρανίου προσδίδοντας με τον τρόπο αυτό έναν push-pull χαρακτήρα. Λογικό επακόλουθο της ύπαρξης ενός push-pull συστήματος είναι η καταστροφή της αρωματικότητας του βενζοφουρανίου, όταν πραγματοποιούνται αντιδράσεις Diels-Alder και διπολικής κυκλοπροσθήκης ³¹.

Οι αναφερόμενες ενώσεις είναι πολύ ευαίσθητες όταν έρθουν σε επαφή με πυρηνόφιλα αντιδραστήρια. Άρα, φαίνεται να μπορούν να δράσουν ως δέκτες Michael αλλά και ως «λανθάνοντα» ισοδύναμα των εξαιρετικά ηλεκτρονιόφιλων α-νιτροκαρβονυλικών ενώσεις **71** (Σχήμα 16) ³¹. Εξαιτίας όλων όσων προαναφέρθηκαν, τα 3-νιτροβενζοφουράνια καθίστανται ενώσεις με αντιβακτηριακή, αντιϊκή και αναλγητική δράση.



Σχήμα 16. Δράση 3-νιτροβενζοφουρανίων ως πυρηνόφιλα (πάνω) και ως πρόδρομες ενώσεις 3-νιτροκαρβονυλικών ενώσεων (κάτω)

Αντίθετα με τα 2-νιτροβενζοφουράνια, οι τρόποι σύνθεσης των 3νιτροβενζοφουρανίων είναι πολύ λιγότερες. Ιδιαίτερο ενδιαφέρον έχουν η αντίδραση απευθείας νίτρωσης των 3-μη υποκατεστημένων βενζοφουρανίων και η αντίδραση νίτρωσης η οποία, προχωρά μέσω της αντίδρασης σύνθεσης της ινδόλης Nenitzescu δημιουργώντας τα 5-αμινο και 5-υδροξυ-3νιτροβενζοφουράνια (από κινόνες, μονοϊμίνες κινονών και β-νιτροεναμίνες) ³¹.

Α) Αντίδραση Απευθείας Νίτρωσης 3- μη Υποκατεστημένων Βενζοφουρανίων:

Σύμφωνα με τη βιβλιογραφία, έχει παρατηρηθεί πως η άμεση νίτρωση βενζοφουρανίων μπορεί να επιφέρει ικανοποιητικά αποτελέσματα και αποδόσεις αν χρησιμοποιηθούν 2-αρυλο βενζοφουράνια ή αν η υποκατεστημένη ομάδα στη θέση 2 έχει την ιδιότητα να έλκει ηλεκτρόνια. Να σημειωθεί πως από τα 2-αλκυλο-βενζοφουράνια προκύπτουν μίγματα προϊόντων (Σχήμα 17) ³¹.



Σχήμα 17. Σύνθεση 3-νιτροβενζοφουρανίων με Απευθείας Νίτρωση

B) Αντίδραση Νίτρωσης μέσω της σύνθεσης της Ινδόλης 77 Nenitzescu:

Αρχικά, η αντίδραση Nenitzescu αποτελεί μία χημική αντίδραση σχηματισμού παραγώγων 5-υδροξυ-ινδολών **80** από 1,4-βενζοκινόνη **78** και βαμινοκροτωνικούς εστέρες **79**. Πήρε το όνομά της από τον άνθρωπο που την ανακάλυψε το 1929, τον Costin Nenitzescu. Η δομή του ινδολίου **77** φαίνεται στην Εικόνα 7. Τα παράγωγα της **77** βρίσκουν εφαρμογή στην βιολογία, διότι αποτελούν πρόδρομες ενώσεις για πολλά βιολογικά μόρια, όπως είναι οι αντικαρκινικές ενώσεις.



Εικόνα 7. Δομή Ινδόλης 77

Επί της ουσίας, πρόκειται για μια προσθήκη Michael ακολουθούμενη από πυρηνόφιλη προσβολή από τον διπλό δεσμό της εναμίνης προς τον β-C της βενζοκινόνης και στο τέλος αποσπάται ένα μόριο νερού (Σχήμα 18).



Σχήμα 18. Μηχανισμός Αντίδρασης Nenitzescu

Στην περίπτωση σύνθεσης των 3-νιτροβενζοφουρανίων, αντί των **79**, η διαδικασία σύνθεσης ξεκινά από την **78** και τις β-νιτρο-εναμίνες **81** από όπου μπορούν να συντεθούν ενώσεις όπως οι 5- και 6- υδρόξυ ινδόλες, **82** και **83** αντίστοιχα, και τα 5- υδρόξυ βενζοφουράνια **84**.

Η πρώτη συνθετική πορεία (Α) συνδέεται με τα παράγωγα των 83, όπου βρίσκει εφαρμογή μία 1,2-προσθήκη της εναμίνης στην καρβονυλομάδα της βενζοκινόνης. Από την άλλη, η συνθετική πορεία (Β), περιγράφει την δημιουργία ενός δεσμού μεταξύ του β-C της 81 και του C-2 της 78. Η πορεία (Β) οδηγεί στον σχηματισμό παραγώγων των 82 και των 84. Φαίνεται η πορεία (Β) να είναι περισσότερο ευαίσθητη σε στερικές παρεμποδίσεις. Έτσι, η ισορροπία που υφίσταται μεταξύ των ενδιαμέσων διϋδροβενζοφουρανίου **Γ**, εναμίνης **Δ** «γέρνει» κατά κύριο λόγο προς την **Δ**. Ως αποτέλεσμα αυτής της συμπεριφοράς η περιεκτικότητα της 82 να αυξάνεται (Σχήμα 19) ³¹.



Σχήμα 19. Μηχανισμός Αντίδρασης Νίτρωσης Nenitzescu

1.2.1.8 Οξειδωτική Κυκλοπροσθήκη 32

Μια ευρέως χρησιμοποιούμενη μέθοδος σύνθεσης βενζοφουρανίων 88 είναι η οξείδωση 4-υποκατεστημένων φαινολών 85 με αλκένια 86 παρουσία PIFA 6 ακολουθούμενη από αρωματοποίηση των διϋδροβενζοφουρανίων 87 που παράγονται με DDQ. Είναι σημαντικό να σημειωθεί πως η οξειδωτική κυκλοπροσθήκη ευνοείται όταν τα αλκένια που λαμβάνουν μέρος είναι ηλεκτρονιακά πλούσια.

Ο μηχανισμός περιγράφεται από τρία βασικά στάδια: α) η εκάστοτε υποκατεστημένη φαινόλη ενεργοποιείται εξαιτίας του PIFA, β) δημιουργείται το ενδιάμεσο σύμπλοκο υποστρώματος-PIFA και γ) από αναδιατάξεις που γίνονται ταυτόχρονα με την απομάκρυνση της ομάδας του οξειδωτικού μέσου προκύπτει το τελικό κυκλοποιημένο προϊόν (Σχήμα 20)^{32,34}.





Σχήμα 20. Μηχανισμός Οξειδωτικής Κυκλοπροσθήκης με PIFA και η αρωματοποίηση με DDQ

1.3 Βενζοδιφουράνια 32,33,34

Στην κατηγορία των βενζοφουρανίων ανήκουν και τα βενζοδιφουράνια (BDFs), των οποίων ο δομικός σκελετός είναι χαρακτηριστικός αφού αποτελούνται από έναν βενζολικό δακτύλιο συμπυκνωμένο με δύο φουρανικούς ⁶¹. Εμφανίζουν πέντε πιθανές διατάξεις, οι οποίες σχετίζονται με τον προσανατολισμό που μπορούν να πάρουν τα οξυγόνα των φουρανικών δακτυλίων. Αρχικά, είναι εφικτό τα οξυγόνα να βρίσκονται σε γραμμική ή γωνιακή διάταξη. Ύστερα, ανάλογα σε ποια κατηγορία βρίσκονται μπορούν να υιοθετήσουν την μέτα- **89** ή πάρα- **90** κατεύθυνση για την περίπτωση της γραμμικής διάταξης, ενώ για την γωνιακή είναι δυνατή η όρθο- **91**, μέτα- **92** και πάρα- **93** κατεύθυνση (Εικόνα 8)

Α) Γραμμική Διάταξη:



Β) Γωνιακή Διάταξη:



Εικόνα 8. Διατάξεις Βενζοδιφουρανίων (BDFs)

Σύμφωνα με την βιβλιογραφία, η δομή **90** είναι περισσότερο ευνοϊκή. Το χαρακτηριστικό αυτό οφείλεται στην ευκολία απεντοπισμού των ηλεκτρονίων σε ολόκληρη τη δομή, γεγονός που συμβάλλει θετικά τόσο στις ενδομοριακές αλλά και διμοριακές αλληλεπιδράσεις. Οι στερεοχημικές παρεμποδίσεις με γειτονικές ομάδες είναι σχεδόν ανύπαρκτες λόγω του οξυγόνου του φουρανικού δακτυλίου, έτσι τα BDFs λειτουργούν άψογα ως δομικές μονάδες σε αντιδράσεις πολυμερισμού που εφαρμόζονται στην βιομηχανία ^{63,64}. Τα βενζοδιφουράνια, βάσει ερευνών που έχουν γίνει μέχρι τώρα, χρησιμοποιούνται κατά κόρον σε διάφορους τομείς. Τέτοιοι τομείς είναι α) η βιομηχανία των υλικών (OLED, φωτοβολταϊκά πάνελ, οργανικά τρανζίστορ) ^{65,66,67} (Εικόνα 9) και η β) φαρμακοβιομηχανία. Έχουν ποικίλες βιολογικές δράσεις, όπως αντικαρκινική ⁷³, αντιφλεγμονώδη ⁷¹, αντιβακτηριδιακή ⁷², αντιική ⁷⁰, αγγειοδιασταλτική και ως αγωνιστές πρόσληψης σεροτονίνης ^{68,74,75}.



Εικόνα 9. Συμπολυμερές PBIBDF-BT 94 για οργανικά τρανζίστορ

Εκτός των βιολογικών δράσεων που αναφέρονται παραπάνω, τα παράγωγα βενζοδιφουρανίων μπορούν να αλληλεπιδράσουν με τμήματα του DNA, να δεσμεύσουν ιόντα μετάλλων όπως αυτά του Cu²⁺ καθώς και να χρησιμοποιηθούν ως αντίδοτα στη νόσο Αλτσχάιμερ. Πιο αναλυτικά, το BZ1 **95** και BZ2 **96** μπορούν να δράσουν ως αντικαρκινικές ενώσεις αλλά μόνο το BZ1 **95** έχει τη δυνατότητα να σχηματίσει σύμπλοκα με τον Cu²⁺. Η ένωση **96** συγκρίθηκε με το γνωστό αντικαρκινικό φάρμακο cis-platin. Βρέθηκε πως έχει πολύ χαμηλότερη τοξικότητα το πρώτο στα υγιή κύτταρα, όπως επίσης και το γεγονός ότι μπορούν να εφαρμοστούν στη νόσο Αλτσχάιμερ (Εικόνα 10)⁶¹.



Εικόνα 10. Δομές Παραγώγων BDFs με βιολογική δράση

1.3.1 Μέθοδοι Σύνθεσης Βενζοδιφουρανίων

Τα βενζοδιφουράνια έχουν πολλές φυσικές και χημικές ιδιότητες. Μαζί με την πληροφορία που αφορά τη χρήση τους σε πολλούς τομείς, τα καθιστούν εξαιρετικά ενδιαφέροντα στην επιστημονική κοινότητα. Έτσι, προκαλείται η ανάγκη για ανάπτυξη νέων μεθόδων σύνθεσής τους.

1.3.1.1 Διπλή Μετάθεση Claisen 33,34,76

Γενικά, η μετάθεση Claisen ανήκει στην κατηγορία οργανικών αντιδράσεων οι οποίες, υφίστανται σε κάποιο στάδιο μία [3,3]-σιγματροπική αναδιάταξη. Ανακαλύφθηκε από τον Rainer Ludwig Claisen το 1912, ενώ ο πλήρης μηχανισμός της αντίδρασής του δημοσιεύτηκε το 1925. Πρόκειται για μία αντίδραση που σχηματίζει νέους δεσμούς C-C. Αλλυλο-βινυλαιθέρες **97** μετατρέπονται μέσω θέρμανσης στις αντίστοιχες γ,δ-ακόρεστες καρβονυλικές ενώσεις **98** (Σχήμα 21).


Σχήμα 21. Μηχανισμός Μετάθεσης Claisen Αλειφατικών Αιθέρων

Η μετάθεση Claisen αποτελεί μία παραλλαγή της κλασικής αντίδρασης, συμβαίνει σε φαινολικούς αιθέρες **99** οδηγώντας σε προϊόντα **100** με την αλκυλομάδα να μετατοπίζεται στη θέση 2. Στο ενδιάμεσο στάδιο «χαλάει» η αρωματικότητα του δακτυλίου, έτσι μέσω του ταυτομερισμού η προκύπτουσα ένωση αποκτά ξανά αρωματικό χαρακτήρα (Σχήμα 22).



Σχήμα 22. Μηχανισμός Μετάθεσης Claisen Φαινυλικών Αιθέρων

Στην περίπτωση της διπλής μετάθεσης Claisen, και με γνώμονα όλα όσα αναφέρθηκαν παραπάνω, πρόκειται για μία καθαρά ενδομοριακή αντίδραση στην οποία πραγματοποιούνται δύο διαδοχικές [3,3]-σιγματροπικές μεταθέσεις. Χαρακτηρίζεται ως suprafacial αντίδραση για τον λόγο ότι η στερεοχημεία του αρχικού μορίου διατηρείται και ακολουθεί τους κανόνες Woodward-Hoffmann.

Έχουν αναφερθεί δύο δυνατοί τρόποι σύνθεσης BDFs με την μέθοδο της διπλής μετάθεσης Claisen. Ο ένας αφορά την διπλή προσθήκη αλλυλο – ομάδας της υδροκινόνης **101** οδηγώντας στην ένωση **102**, η οποία κατεργάζεται με ένα οξύ κατά Lewis σχηματίζοντας τελικά το προϊόν **103** της διπλής μετάθεσης Claisen. Ο δεύτερος τρόπος είναι μία αντίδραση κατάλυσης με Ti⁴⁺, σε CH₂Cl₂, στους 0 °C για 6 ώρες. Εδώ παρατηρείται, εκτός της μετάθεσης Claisen, να λαμβάνει χώρα μία ενδομοριακή κυκλοποίηση με αποτέλεσμα το τελικό κύριο προϊόν **104**, να είναι ένα διϋδροβενζοδιφουράνιο (Σχήμα 23) ^{33,34}.



Σχήμα 23. Διπλή Μετάθεση Claisen για τον σχηματισμό BDFs

Το **104** έχει τη δυνατότητα οξειδωθεί με DDQ ώστε να σχηματιστεί το βενζοδιφουράνιο **105**. Αυτό όμως οδηγεί σε προβλήματα, διότι το DDQ εκτός του επιθυμητού προϊόντος είναι ικανό να δημιουργήσει κι άλλα παραπροϊόντα, ελαχιστοποιώντας με τον τρόπο αυτό την απόδοση της αντίδρασης (Σχήμα 24) ^{33,34,76}. Μια παραλλαγή στην διπλή μετάθεση Claisen μπορεί να λύσει το πρόβλημα των παραπροϊόντων.



Σχήμα 24. Οξείδωση Βενζοτετραϋδροδιφουρανίου 104 με DDQ

Η ένωση **103** που συντέθηκε χρησιμοποιείται για να αντιδράσει με περίσσεια ιωδίου σε νερό, το διάλυμα θερμαίνεται για 18 ώρες στους 50 °C. Το προϊόν **106** σχηματίζεται μέσω μίας αντίδρασης ενδομοριακής κυκλοποίησης με μία απόδοση 65%. Το ιώδιο μπορεί να απομακρυνθεί ύστερα από βρασμό της **106** σε διαλύτη διμεθυλοφορμαμίδιο (DMF) παρουσία 1,8-διαζαδικυκλο[5.4.0]ενδεκ-7-ενίου (DBU), έτσι το τελικό προϊόν βενζοδιφουρανίου **107** λαμβάνεται καθαρό με απόδοση 73% (Σχήμα 25) ^{33,34,76}.





106



Σχήμα 25. Σύνθεση Βενζοδιφουρανίου 107 μέσω αντίδρασης με ιώδιο

1.3.1.2 Σύνθεση BDFs από Ρεσορκινόλη 32,33,83

Η ρεσορκινόλη **108**, γνωστή και ως βενζολο-1,3-διόλη, ανήκει στην ομάδα των διφαινολών (Εικόνα 11). Χρησιμοποιείται κυρίως α) στην ιατρική ως αντισηπτικό, απολυμαντικό και ως φάρμακο στις δερματικές παθήσεις. β) Σε καλλυντικά προϊόντα που αφορούν την ακμή και την πιτυρίδα. γ) Στη βιομηχανία ως ένα χημικό ενδιάμεσο για να παρασκευαστούν φαρμακευτικές ουσίες και διάφορες οργανικές ενώσεις.



Εικόνα 11. Δομή Ρεσορκινόλης 108

Μία πρώτη αντίδραση σύνθεσης BDFs είναι η αντίδραση της **108** με την πβενζυλοξυ - βενζοΐνη **109** προς τετραφαινυλο-βενζοδιφουράνια **110**. Απαιτούνται όξινες συνθήκες σε διαλύτη διοξάνιο και βρασμό του διαλύματος (Σχήμα 26) ³².



Σχήμα 26. Σύνθεση παραγώγων BDFs 110

Η δεύτερη αντίδραση καλείται αντίδραση Pechmann γνωστή στην οργανική σύνθεση. Μέσω αυτής διάφορες φαινόλες και β-κετο-εστέρες ή β-κετο καρβοξυλικά οξέα μετατρέπονται σε κουμαρίνες παρουσία ισχυρών οξέων. Ο γενικός μηχανισμός της αντίδρασης αποτελείται από τέσσερα στάδια: α) εστεροποίηση/μετα-εστεροποίηση, β) προσθήκη Michael, γ) αρωματοποίηση, δ) απομάκρυνση νερού. Ένα παράδειγμα αναλύεται παρακάτω, με αρχικά υποστρώματα την φαινόλη **111** και τον β-κετο εστέρα **112**, παρουσία AlCl₃ σε διαλύτη EtOH (Σχήμα 28).

Α) Εστεροποίηση/Μετα-εστεροποίηση:

Η **111** κι ο **112** σχηματίζουν την ένωση **113**. Ακολουθεί ένα βήμα πρωτονίωσης από το ισχυρό οξύ κι ένα βήμα αποπρωτονίωσης, οδηγώντας στο ενδιάμεσο **114**. Το παρόν στάδιο είναι καθοριστικό, αφού υφίστανται τρεις διαδοχικές αντιδράσεις ισορροπίας (Σχήμα 27).



Σχήμα 27. Πρώτο στάδιο μηχανισμού

B) Προσθήκη Michael:

Η ένωση **114**, ύστερα από πρωτονίωση, μέσω μιας προσθήκης Michael σχηματίζει τον βασικό σκελετό της κουμαρίνης **115** (Σχήμα 28).



Σχήμα 28. Δεύτερο στάδιο μηχανισμού

Γ) Αρωματοποίηση:

Κατά τη διάρκεια του δεύτερου σταδίου, προκύπτει αποσταθεροποίηση. Για τον λόγο αυτό, η **115** υφίσταται αποπρωτονίωση, ώστε να επανακτηθεί η αρωματικότητα. Το προϊόν του τρίτου βήματος είναι το **116** (Σχήμα 29).



Σχήμα 29. Τρίτο στάδιο μηχανισμού

Δ) Αφυδάτωση:

Τελικά η **116**, υφίσταται αφυδάτωση σχηματίζοντας το επιθυμητό προϊόν **117** (Σχήμα 30).



Σχήμα 30. Τέταρτο στάδιο μηχανισμού

Με τον ίδιο τρόπο λοιπόν, έχει τη δυνατότητα να αντιδράσει και η ρεσορκινόλη **108** με τον ακετοξικό αιθυλεστέρα **118** οδηγώντας στην κουμαρίνη **119**. Στην παρούσα περίπτωση, γίνεται χρήση θειικού οξέος ⁸¹. Η **119** συμπυκνώνεται με την χλωρο-ακετόνη σε ακετόνη ως διαλύτη και τη χρήση K₂CO₃ ως βάση. Ο σχηματισμός της ένωσης **120** υπόκειται σε βρωμίωση ⁸⁰ κατευθύνοντας την αντίδραση στον σχηματισμό της ένωσης **121**. Ακολουθεί η κυκλοποίηση της **121** σε βασικές συνθήκες, οδηγώντας στο κύριο προϊόν **122**⁸². Η τελευταία αντίδραση περιλαμβάνει δύο βήματα: α) το **122** κατεργάζεται με οξαλυλοχλωρίδιο, σε DMF/CH₂Cl₂ μετατρέποντάς το σε ένα χλωρίδιο οξέος, β) το οποίο υφίσταται μια αντίδραση με διάφορες αμίνες. Το αποτέλεσμα είναι η δημιουργία αμιδικών παραγώγων BDFs **123** (Σχήμα 31) ³³.



Σχήμα 31. Αντίδραση Pechmann για τη σύνθεση BDFs

Η τρίτη αντίδραση που βρέθηκε είναι αυτή της αλληλεπίδρασης ορισμένων βενζολοδιολών και της α-χλωρο-α-(μεθυλοθειο)-ακετόνης **124** παρουσία χλωριούχου ψευδαργύρου (ZnCl₂). Τη θετική πλευρά της μεθόδου αποτελούν η πληθώρα, η εμπορική διαθεσιμότητα, η άμεση χρήση των αλκοολών καθώς και η ήπιες συνθήκες υπό τις οποίες λαμβάνει χώρα η αντίδραση ⁸³.

Οι βενζολοδιόλες που επιλέχθηκαν ώστε να απεικονίσουν την αντίδραση είναι η ρεσορκινόλη **108** και η 2-μεθυλο-ρεσορκινόλη **125**, δύο ενώσεις που έχουν

οδηγήσει σε ένα μόνο παράγωγο βενζοδιφουρανίου, η καθεμία, με αρκετά καλές αποδόσεις⁸³.

Σύμφωνα με τη βιβλιογραφία λοιπόν, η αντίδραση με τα υποστρώματα **108** και **125** λαμβάνει χώρα σε θερμοκρασία δωματίου σε ένα μόνο σκεύος ώστε να σχηματιστούν τα προϊόντα **126** και **127**, αντίστοιχα (Σχήμα 32) ⁸³.





Σχήμα 32. Σύνθεση BDFs από τις βενζολοδιόλες **108**, **125** και την α-χλωρο-α-(μεθυλοθειο)-ακετόνη **124**

1.3.1.3 Σύνθεση BDFs μέσω αντίδρασης Nenitzescu 84

Μία νέα τάση σύνθεσης BDFs περιγράφεται από τη χρήση ετεροκυκλικών ενώσεων κινόνης και εναμινών ως υποστρώματα στην αντίδραση Nenitzescu, καθώς συντίθενται νέες ετεροκυκλικές ενώσεις αποτελούμενες από τμήματα ινδόλης και βενζοφουρανίου. Για τον σκοπό αυτό, χρησιμοποιήθηκε η 3-μεθυλο-βενζοφουρανο-4,7-διόνη **128** (Εικόνα 12). Πρόκειται για μία ένωση μη

συμμετρική, η οποία παρουσιάζει την δυνατότητα να αντιδράσει με δύο τρόπους. Βάσει των δομών συντονισμού της **128**, η δομή στην οποία το θετικό φορτίο **(A)** βρίσκεται πάνω στο οξυγόνο του φουρανικού δακτυλίου, θεωρείται πως θα συνεισφέρει λιγότερο στην πορεία της αντίδρασης. Ενώ οι δομές **(B)**, **(Γ)** εξισώνονται κι έτσι οδηγούν την αντίδραση προς το επιθυμητό τελικό προϊόν (Σχήμα 33)⁸⁴.



Εικόνα 12. Δομή 3-μεθυλο-βενζοφουρανο-4,7-διόνη 128



Σχήμα 33. Δομές συντονισμού ένωσης 128

Η **128** τελικά αντιδρά με δύο διαφορετικούς τρόπους. Στην πρώτη περίπτωση, σχηματίζεται μείγμα προϊόντων με 90% βενζοφουράνιο **130** και 10% ινδόλη **131** (Σχήμα 34). Στη δεύτερη περίπτωση η **128** συμπυκνώνεται με την (Ε)-Ν-βενζυλο-1-νιτροπροπ-1-εν-2-αμίνη **132** (Σχήμα 35). Λόγω της νιτρο-ομάδας, ως ισχυρού δέκτη ηλεκτρονίων, σχηματίστηκε αποκλειστικά το προϊόν του βενζοδιφουρανίου **133**⁸⁴.



Σχήμα 34. Αντίδραση Nenitzescu με σχηματισμό δύο προϊόντων 130 και 131



Σχήμα 35. Αντίδραση Nenitzescu για την αντίδραση BDFs

1.3.1.4 Σύνθεση BDFs μέσω Φωτοκυκλοποίησης με Fries ^{32,33,85,86}

Μία παραλλαγή της κλασσικής μετάθεσης Fries είναι η φωτο-καταλυόμενη μετάθεση Fries (PFR) με τη χρήση υπεριώδους φωτός (hv), αντί αυτής των οξέων που παρατηρείται στην κλασσική μέθοδο. Η PFR βρίσκει εφαρμογή στην φαρμακευτική βιομηχανία, στη σύνθεση φυσικών προϊόντων και βιο-ενεργών μορίων και σε φωτοχημικές μελέτες.

Φαινολικοί εστέρες ακτινοβολούνται με UV δίνοντας όρθο- και πάρα- ακυλοφαινόλες. Σύμφωνα με τον γενικό μηχανισμό της διεργασίας αυτής (Σχήμα 36), η διέγερση του εστέρα **134** οδηγεί στην διάσπαση δεσμών και στην απεντοπισμό των φορτίων μέσω ριζικών ενδιαμέσων. Στη συνέχεια, μία 1,3-σιγματροπική μετάθεση λαμβάνει χώρα κατά την οποία, η ακετυλομάδα μετακινείται στην όρθο- **(A)** ή πάρα- **(B)** θέση του αρωματικού δακτυλίου. Επειδή η αρωματικότητα του δακτυλίου επηρεάζει σε όλα αυτά τα στάδια, μέσω της ανασύνθεσης δεσμών αλλά και πιθανών αναδιατάξεων, τελικά, επανακτάται η αρωματικότητα σχηματίζοντας το προϊόν **135** και **136**.



Σχήμα 36. Μηχανισμός Φωτο-καταλυόμενης Μετάθεσης Fries

Έτσι, η PFR αξιοποιήθηκε και στη σύνθεση βενζοδιφουρανίων. Την πρώτη φορά που χρησιμοποιήθηκε με το αρχικό υπόστρωμα **137** βρέθηκε να σχηματίζεται ένα μετα-βενζοδιφουράνιο **138**, σε HCl (Σχήμα 37) ⁸⁶.



Σχήμα 37. Σύνθεση μετα-BDF 138 με την PFR

Για την σύνθεση του παρα-βενζοδιφουρανίου **144**, έπρεπε να συντεθεί και να χρησιμοποιηθεί μία ένωση που να αποτελείται από: ένα ο-αλκοξυβενζολικό τμήμα το οποίο εξυπηρετεί την διεργασία της κυκλοποίησης, κι ένα τμήμα αρυλοεστέρα που υποβοηθά την PFR. Η ένωση που βρέθηκε να πληροί τα δύο ανωτέρω χαρακτηριστικά είναι η **141**. Το π-διμεθοξυ-βενζόλιο **139** μέσω ακυλίωσης κατά Friedel-Crafts οδηγεί στην ένωση **140**. Η τελευταία αντιδρά, εν συνεχεία, με ένα μόριο αλκυλαλογονιδίου παρουσία ανθρακικού καλίου, σχηματίζοντας το επιθυμητό ενδιάμεσο **141**. Σε αυτό το σημείο αρχίζει η ακτινοβόλησή του, με κατεργασία HCl υποχρεώνοντάς το να υποστεί ταυτόχρονα φωτοκυκλοποίηση/αφυδάτωση και μετάθεση Fries. Το **142** το οποίο προκύπτει, υποβάλλεται σε αντίδραση αιθεροποίησης με αλκυλαλογονίδιο οδηγώντας στο προϊόν **143**. Τελικά, το 144 ακτινοβολείται στις ίδιες συνθήκες με την πρώτη ακτινοβόληση καταλήγοντας στο επιθυμητό τελικό προϊόν **144** (Σχήμα 38) ^{85,86}.





144

Σχήμα 38. Σύνθεση πάρα- BDF 144 με την PFR

1.3.1.5 Σύνθεση Στερεοϊσομερών BDFs μέσω Αφυδατικής Κυκλοποίησης 32,34,62

Τα παράγωγα BDFs μπορούν να συντεθούν μέσω μίας ενδομοριακής αφυδατικής κυκλοποίησης ενός τμήματος φουρανίου. Οι καταλληλότερες αρχικές ενώσεις που χρησιμοποιούνται για την μέθοδο αυτή, είναι ο-αλκοξυ ή οαρυλοξυ- καρβονυλικές ενώσεις. Οι δύο βασικές προϋποθέσεις οι οποίες πρέπει να πληρούνται προκειμένου η σύνθεση πολύ-υποκατεστημένων BDFs να είναι αποτελεσματική, είναι η διαθεσιμότητα των πρώτων υλών καθώς και η εύκολη μέθοδος αντίδρασης αφυδατικής κυκλοποίησης των πρόδρομων ουσιών.

Για να σχηματιστούν τα στερεοϊσομερή των παραγώγων βενζοδιφουρανίων, χρησιμοποιήθηκαν τα κατάλληλα ο-αλκοξυ-βενζοϋλο-αρένια παρουσία βάσης ως καταλύτη. Τόσο το 1,3- **145** όσο και το 1,4- διμεθοξυβενζόλιο **147** αντέδρασαν με βενζοϋλο-χλωρίδιο, παρουσία AlCl₃ σε CH₂Cl₂ σε θερμοκρασία δωματίου και σε βρασμό, αντίστοιχα. Έτσι, λήφθηκαν οι ενώσεις **146**, **148**. Η **148**, όπως αναφέρθηκε στην προηγούμενη ενότητα, υπόκειται στην αντίδραση φωτοκυκλοποίησης με μετάθεση Fries, οδηγώντας στα προϊόντα **149**, **150** (Σχήμα 39)



Σχήμα 39. Σύνθεση αρχικών ενώσεων για τη σύνθεση παραγώγων BDFs

Τα **146**, **149**, **150** προχωρούν σε επόμενα στάδια για τη σύνθεση των BDFs. Οι τρεις αυτές ενώσεις έχουν τη δυνατότητα να αντιδράσουν με α) με την 2-βρωμο-1-φαινυλαιθαν-1-όνη **151** και β) το 2-βρωμο-ακετονιτρίλιο **152** (Εικόνα 13), σε πρώτο στάδιο, παρουσία K₂CO₃ σε διαλύτη ακετόνη υπό βρασμό ⁶².



Εικόνα 13. Δομές α) 2-βρωμο-1-φαινυλαιθαν-1-όνης **151**, β) 2-βρωμοακετονιτριλίου **152**



Στην περίπτωση της **151**, η αντίδραση τερματίζεται αφού λαμβάνονται τα επιθυμητά προϊόντα **153-155** (Σχήμα 40) ⁶².

Σχήμα 40. Σύνθεση στερεοϊσομερών BDFs 153-155 μέσω της 151

Αντίθετα, όταν το δεύτερο υπόστρωμα είναι το **152**, η αντίδραση συνεχίζεται. Τα παραγόμενα προϊόντα **156-158** αλληλεπιδρούν περαιτέρω με το K₂CO₃ σε διαλύτη DMF με θέρμανση στους 60 °C. Έτσι, συντίθενται τα τελικά βενζοδιφουρανικά παράγωγα **159-161** (Σχήμα 41) ⁶².



Σχήμα 41. Σύνθεση στερεοϊσομερών BDFs 159-161 μέσω της 152

1.3.1.6 Σύνθεση Στερεοϊομερών BDFs μέσω Φλωρογλυκίνης 87,88

Η Φλωρογλυκίνη ή Φλωραμίνη **162** (Εικόνα 14) ανήκει στην κατηγορία των κυκλικών, αρωματικών οργανικών ενώσεων. Είναι μία τριφαινόλη, χρησιμοποιείται ευρέως στην βιομηχανία των χρωμάτων, στην αναλυτική χημεία ως αντιδραστήριο και στην οργανική χημεία ως αρχικό υπόστρωμα για την παραγωγή εκρηκτικών αλλά και τη σύνθεση φαρμάκων ^{33, 87}.





Εικόνα 14. Δομή Φλωρογλυκίνης 162

Η 162 μαζί με τον εστέρα 163 αντιδρούν οδηγώντας στις ενώσεις 164, 165 και 166 (Σχήμα 42) ⁸⁸. Σε διάλυμα NaOH, HCl οι ενώσεις 164 και 165 αναδεύονται σε θερμοκρασία δωματίου για 30 λεπτά σχηματίζοντας τα τελικά βενζοδιφουρανικά παράγωγα 167 και 168 αντίστοιχα. Αντίθετα, η 166 πρέπει να υποστεί βρασμό σε διαλύτη νερό για να αντικατασταθεί το χλώριο με μία ομάδα υδροξυλίου. Η 169 που προκύπτει από την πορεία αυτή, κατεργάζεται περαιτέρω με ένα δεύτερο μόριο εστέρα 163, σχηματίζοντας μία διπυρόνη 170. Η τελευταία κάτω από αλκαλικές συνθήκες, ίδιες με αυτές των 164-165, οδηγεί στο BDF 168 (Σχήμα 43) ⁸⁸.



Σχήμα 42. Σύνθεση πρόδρομων ενώσεων BDFs 164-166



Σχήμα 43. Σύνθεση BDFs 167 και 168

Τα μ-BDFs **167,168** που σχηματίζονται μπορούν να λάβουν γωνιακή ή γραμμική διάταξη. Η διάταξη, συνεπώς, που θα λάβει το τελικό προϊόν εξαρτάται από το ενδιάμεσο διπυρόνης που θα προκύψει. Η ένωση **168** αν συντεθεί από το υπόστρωμα **170**, έχει παρατηρηθεί πως η απόδοσή του είναι μεγαλύτερη. Η αιτιολόγηση αφορά τον πυρονικό δακτύλιο, ο οποίος είναι σταθερότερος όταν συνδέεται απευθείας με την υδροξυ-μεθυλομάδα ^{33, 88}.

2. ΣΥΖΗΤΗΣΗ – ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Σκοπός της παρούσας εργαστηριακής εργασίας είναι η μελέτη των αντιδράσεων οξειδωτικής κυκλοπροσθήκης π-υποκατεστημένων φαινολών με αλκένια, στοχεύοντας στη σύνθεση παραγώγων βενζοφουρανίων και βενζοδιφουρανίων. Παρακάτω περιγράφεται η ρετροσυνθετική ανάλυση παραγώγων BDFs (Σχήμα 44). Δύο διαφορετικοί οδοί υπάρχουν στη σύνθεση του τετραϋποκατεστημένου βενζοδιφουρανίου **171**: α) η οξειδωτική κυκλοπροσθήκη των φαινολικών παραγώγων **172** με τα αντίστοιχα αλκένια **173** ή β) η αρωματοποίηση του αντίστοιχου βενζοτετραϋδροφουρανίου **174**.

Οδός (Α): Το **174** προκύπτει από την οξειδωτική κυκλοπροσθήκη της βενζοδιϋδροφουρανόλης **175** με το αλκένιο **173**. Η **175** θα συντεθεί από την αποπροστασία της υδροξυλικής ομάδας του βενζοδιϋδροφουρανίου **176**, το οποίο προκύπτει επίσης από την οξειδωτική κυκλοπροσθήκη της π-υποκατεστημένης φαινόλης **177** με το αλκένιο **178**.

Οδός (B): Το **171** θα προέλθει από την οξειδωτική κυκλοπροσθήκη της βενζοφουρανόλης **172** με το αλκένιο **173**. Η **172** θα συντεθεί με δύο τρόπους: είτε με την αρωματοποίηση της φαινόλης **175** είτε με την αποπροστασία της υδροξυλομάδας του βενζοφουρανίου **179**. Το τελευταίο προκύπτει από την αρωματοποίηση του **176** (Σχήμα 44) ^{33, 34}.



Σχήμα 44. Ρετροσυνθετική ανάλυση σύνθεσης BDFs 171

2.1 Σύνθεση νέων π-υποκατεστημένων φαινολών

Η ομάδα των φαινολών είναι από τις πιο σημαντικές για τον λόγο ότι απαντούν σε ένα ευρύ φάσμα φυσικών προϊόντων και φαρμακευτικών υλών (αντισηπτικά, απολυμαντικά). Η υδροξυλομάδα της φαινόλης **180**, ως ένας ισχυρός ενεργοποιητής σε αντιδράσεις ηλεκτρονιόφιλης υποκατάστασης που κατευθύνει τους υποκαταστάτες σε ο- και π- θέση, έχει την δυνατότητα να επεκτείνει την συζυγία και εκτός του δακτυλίου. Ως αποτέλεσμα, υπάρχουν περισσότερες δομές συντονισμού, άρα και μεγαλύτερη σταθερότητα για τα μόρια των φαινολών (Σχήμα 45). Έχει αποδειχθεί με τα χρόνια, πως οι π-υποκατεστημένες φαινόλες είναι πολύ πιο σταθερά υποστρώματα απ' ότι οι ο-υποκατεστημένες, διότι στις τελευταίες υφίστανται ισχυρές στερεοχημικές παρεμποδίσεις ^{32,33}.



Σχήμα 45. Δομές Συντονισμού Φαινόλης 180

Προκειμένου να συντεθούν οι νέες π-υποκατεστημένες φαινόλες χωρίς πιθανές παράπλευρες αντιδράσεις που θα μπορούσαν να συμβούν, απαιτείται η προστασία μιας ομάδας υδροξυλίου της αρχικής π-υδροκινόνης **181** η οποία χρησιμοποιείται για τον σκοπό αυτό. Οι προστατευτικές ομάδες οι οποίες χρησιμοποιούνται ευρέως είναι οι -Me, -CH₂CH=CH₂ και - CH₂Ph. Είναι ομάδες με υψηλή σταθερότητα και ταυτόχρονα μπορούν εύκολα να αποσπαστούν κατά την αποπροστασία της υδροξυλικής ομάδας ⁸⁹.

Α) Σύνθεση π-αλλυλοξυφαινόλης 183

Ένα μίγμα αλλυλοβρωμιδίου **182** και της **181** βράζεται για 24 ώρες σε διαλύτη CH₃CN παρουσία K₂CO₃, για να σχηματιστεί η π-αλλυλοξυφαινόλη **183**. Η **183** απομονώνεται μέσω χρωματογραφίας στήλης υπό κενό και ταυτοποιείται με φάσματα NMR (Σχήμα 46) ^{34,46,47}.



Σχήμα 46. Σύνθεση π-αλλυλοξυφαινόλης 183

B) Σύνθεση π-βενζυλοξυφαινόλης 185

Ένα μίγμα βενζυλοχλωριδίου **184** και της **181** βράζεται για 24 ώρες σε διαλύτη MeOH παρουσία NaOH. Το στερεό απομακρύνεται με διήθηση και πλένεται με CH₂Cl₂. Ο διαλύτης απομακρύνεται στον περιστροφικό εξατμιστή. Η **185** απομονώνεται ύστερα από ανακρυστάλλωση με μίγμα EtOAc-Eξανίου και ταυτοποιείται με φάσματα NMR (Σχήμα 47) ^{37,43,52}.



Σχήμα 47. Σύνθεση π-βενζυλοξυφαινόλης 185

2.2 Σύνθεση Αλκενίων

2.2.1 Σύνθεση π-μεθοξυ Κινναμωμικού Οξέος 188

Ένα μίγμα π-μεθοξυ βενζαλδεΰδης **186**, μαλονικού οξέος **187** σε αιθανόλη και πυριδίνη βράζεται για 19 ώρες. Μετά από ψύξη, το λευκό στερεό που σχηματίζεται διηθείται και ταυτοποιείται ως trans π-μεθοξυ-κινναμωμικό οξύ **188** (Σχήμα 48)²².



Σχήμα 48. Σύνθεση π-μεθοξυ κινναμωμικού οξέος 188

2.2.2 Σύνθεση Ο-προστατευμένων παραγώγων Ισοευγενόλης 189

Ένα διάλυμα ισοευγενόλης **189**, αλλυλοβρωμιδίου **182**, K₂CO₃ σε ακετόνη βράζεται για 6 ώρες. Προστίθεται νερό και το μίγμα της αντίδρασης εκχυλίζεται με διαιθυλαιθέρα. Οι ενωμένες οργανικές στοιβάδες πλένονται με 10% NaOH, ξηραίνονται με MgSO₄ και ο διαλύτης απομακρύνεται στον περιστροφικό εξατμιστή. Το υπόλειμμα ταυτοποιείται ως 1-(αλλυλοξυ)-2-μεθοξυ-4-(προπ-1-εν-1-υλο) **190** (Σχήμα 49) ³⁷.



Σχήμα 49. Σύνθεση προστατευμένου παραγώγου ισοευγενόλης 190

Ένα διάλυμα της ισοευγενόλης **189**, του 2- βρωμο προπανίου **191**, K₂CO₃ σε DMSO βράζεται για 2 ώρες. Το μίγμα ψύχεται σε θερμοκρασία δωματίου και αραιώνεται με νερό. Εκχυλίζεται με Et₂O, οι ενωμένες οργανικές στοιβάδες πλένονται με 10% NaOH, ξηραίνονται με Na₂SO₄ και ο διαλύτης απομακρύνεται στον περιστροφικό εξατμιστή. Το υπόλειμμα ταυτοποιείται ως 2-μεθοξυ-1-[(προπαν-2-υλο)οξυ]-4-[(1Ε)-προπ-1-εν-1-υλο]βενζόλιο **192** (Σχήμα 50).



Σχήμα 50. Σύνθεση προστατευμένου παραγώγου ισοευγενόλης 192

Με την ίδια μέθοδο παρασκευάζεται το προστατευμένο παράγωγο σισαμόλης **194**, χρησιμοποιώντας την σισαμόλη **193** αντί της **189**. Το μίγμα της αντίδρασης βράζεται για 17 ώρες (Σχήμα 51) ³⁷.



Σχήμα 51. Σύνθεση προστατευμένου παραγώγου σισαμόλης 194

2.3 Σύνθεση PIDA και PIFA

2.3.1 Σύνθεση (Διακετοξυ)ιωδοβενζολίου (PIDA) 5

Ένα διάλυμα οξικού ανυδρίτη **196** και 30% υπεροξειδίου του υδρογόνου **197** θερμαίνεται στους 41-43 °C για 4 ώρες. Έπειτα, προστίθεται το ιωδοβενζόλιο **195** και το προκύπτον μίγμα αφήνεται σε ηρεμία όλο το βράδυ. Το αποβαλλόμενο λευκό στερεό αραιώνεται με νερό και διηθείται. Οι λευκοί κρύσταλλοι ξηραίνονται παρουσία CaCl₂ και KOH. Το τελικό προϊόν ταυτοποιείται ως (διακετοξυ) ιωδοβενζόλιο **5** (Σχήμα 52) ^{41,56}.



Σχήμα 52. Σύνθεση PIDA 5

2.3.2 Σύνθεση Δις-(τριφθορακετοξυ)-ιωδοβενζολίου (PIFA) 6

Ένα αιώρημα του (διακετοξυ) ιωδοβενζολίου **5** σε τριφθοροξικό οξύ βράζεται για 15 λεπτά καλυμμένο με αλουμινόχαρτο. Οι λευκοί κρύσταλλοι που κρυστάλλωσαν διηθούνται υπό κενό και το τελικό προϊόν ταυτοποιείται ως (διςτριφθοροακετοξυ) ιωδοβενζόλιο **6** (Σχήμα 53)⁴⁰.



Σχήμα 53. Σύνθεση ΡΙFA 6

2.4 Μετάθεση Claisen της ένωσης 194

Η αλλυλοξυ σισαμόλη **194** θερμαίνεται στους 190-200 °C οδηγώντας στην υποκατεστημένη φαινόλη **198** (Σχήμα 54) ⁴⁸.



Σχήμα 54. Σύνθεση φαινόλης 198 με μετάθεση Claisen

Το φάσμα ¹H-NMR του προϊόντος **198** εμφανίζει 7 σήματα που αντιστοιχούν στα διαφορετικά υδρογόνα της ένωσης. Τα υδρογόνα του C₁, C₄ εμφανίζονται ως δύο απλές κορυφές με δ 6.6 (1H) και 6.5 (1H) ppm, αντίστοιχα. Το μεθυνικό υδρογόνο **12**, εμφανίζεται ως μία πολλαπλή κορυφή με δ 6.07-5.94 ppm (1H). Τα υδρογόνα του C₈, εμφανίζονται ως μία απλή κορυφή με δ 5.90 ppm (2H). Το υδρογόνο της υδροξυλικής ομάδας εμφανίζεται ως πολλαπλή κορυφή με δ 5.20-5.18 ppm (1H). Τα υδρογόνα του C₁₃ εμφανίζονται ως μία πολλαπλή κορυφή με δ 5.15-5.12 ppm (2H). Τέλος, η μεθυλενική ομάδα **11** εμφανίζεται ως διπλή κορυφή με δ 3.3 ppm και J = 6.2 Hz (2H). Στο φάσμα ¹³C-NMR εμφανίζονται 10 σήματα και αντίστοιχα στο φάσμα DEPT-135 εμφανίζονται 6 σήματα, με πιο χαρακτηριστικές αυτές που εμφανίζονται ως αρνητικές κορυφές, του άνθρακα **13** με δ 116.3 ppm, του άνθρακα **8** σε δ 101.0 ppm και του άνθρακα **11** σε δ 34.8 ppm (Εικόνα 15).



Εικόνα 15. Δομή υποκατεστημένης σισαμόλης 198

2.5 Σύνθεση Νιτροαλκενίων

Μία άλλη ομάδα αλκενίων που βρίσκει εφαρμογή στις αντιδράσεις με φαινόλες είναι αυτή των β-νιτρο-στυρενίων. Δύο συνθετικές πορείες που χρησιμοποιήθηκαν στην συγκεκριμένη εργασία περιγράφονται παρακάτω. Η πρώτη αναφέρεται στα μη υποκατεστημένα ¹⁴ και η δεύτερη στα πυποκατεστημένα ⁵ β-νιτρο-στυρένια.

2.5.1 Σύνθεση μη υποκατεστημένων β-νιτρο-στυρενίων 14

Ένα διάλυμα της βενζαλδεΰδης **199**, του νιτρομεθανίου **200** σε μεθανόλη τοποθετούνται σε δίλαιμη φιάλη. Ένα δεύτερο διάλυμα 30% w/v NaOH μεταφέρεται σε σταγονομετρικό χωνί και προστίθεται στάγδην στο πρώτο διάλυμα χωρίς η θερμοκρασία να υπερβεί τους 10-15 °C. Στην περίπτωση σχηματισμού ενός παχύρευστου αιωρήματος, προστίθεται επιπλέον ποσότητα

μεθανόλης. Ύστερα από 15 λεπτά παραμονής, το παχύρευστο μίγμα της αντίδρασης μετατρέπεται σε διαυγές το οποίο αραιώνεται με παγόνερο. Στο αραιωμένο πλέον διάλυμα, προστίθεται στάγδην ένα υδατικό διάλυμα 66.7% v/v HCl. Το προϊόν θα αρχίσει να καταβυθίζεται ως λάδι. Έτσι το υπερκείμενο υγρό αποχύνεται ενώ το υπόλειμμα πλένεται με νερό για την συλλογή της οργανικής φάσης. Η τελευταία πλένεται με 30% w/v όξινο θειώδες κάλιο (K₂HSO₃) για την απομάκρυνση τυχόν υπολειμμάτων βενζαλδεΰδης, ξηραίνεται με MgSO4 κι ο διαλύτης απομακρύνεται στον περιστροφικό εξατμιστή. Το τελικό προϊόν που λαμβάνεται **201**, ταυτοποιείται με φάσματα NMR (Σχήμα 55)¹⁴.



Σχήμα 55. Σύνθεση β-νιτρο-στυρενίου 201

2.5.2 Σύνθεση υποκατεστημένων β-νιτρο-στυρενίων 5

Ένα διάλυμα της π-υποκατεστημένης βενζαλδεΰδης **202** και **203**, νιτροαιθανίου **204** και του οξικού αμμωνίου **205** σε οξικό οξύ βράζεται για 2 ώρες. Με την ολοκλήρωση της αντίδρασης, προστίθεται παγόνερο με αποτέλεσμα το προϊόν να καθιζάνει ως λάδι **206** ή στερεό **207** στον πυθμένα της φιάλης. Στην περίπτωση όπου το προϊόν καταβυθίζεται ως λάδι, ακολουθεί εκχύλιση με CH₂Cl₂, οι οργανωμένες στιβάδες ξηραίνονται με MgSO₄ και ο διαλύτης απομακρύνεται. Ύστερα από ανακρυστάλλωση με αιθανόλη, προκύπτει το καθαρό προϊόν (Σχήμα 56) ⁵.





Σχήμα 56. Σύνθεση β-νιτρο-στυρενίων 206, 207

2.6 Οξειδωτική Κυκλοπροσθήκη π-Υποκατεστημένων Φαινολών με Αλκένια

Η οξειδωτική κυκλοπροσθήκη αποτελεί μία αντίδραση ήπιων και ελεγχόμενων συνθηκών με αρκετά καλές αποδόσεις. Μία π-υποκατεστημένη φαινόλη αντιδρά με PIFA, παρουσία περίσσειας αλκενίων που οδηγεί στο αντίστοιχο βενζοδιϋδροφουράνιο **208** (Εικόνα 16) ^{33,34}.



208

Εικόνα 16. Δομή βενζοδιϋδροφουρανίου 208

Σημαντικό ρόλο στην σύνθεση των επιθυμητών βενζοδιϋδροφουρανίων παίζουν τα αρχικά υποστρώματα που χρησιμοποιούνται. Επιλέγονται πυποκατεστημένες φαινόλες (π-βενζυλοξυ **185**, π-αλλυλοξυ **183**, π-μεθοξυ **214**, πφαινοξυ **217**, π-φαινυλο **220**) ώστε να αποφευχθούν τυχόν παράπλευρες αντιδράσεις στην π-θέση. Τα αλκένια επηρεάζουν την οξειδωτική κυκλοπροσθήκη ανάλογα με τους υποκαταστάτες καθώς κι από την ηλεκτρονιακή πυκνότητα που φέρει το καθένα από αυτά. Η επίδραση των αλκενίων γίνεται αντιληπτή παρατηρώντας τις διαφοροποιήσεις των αποδόσεων κάθε σχηματιζόμενου βενζοδιϋδροφουρανίου ³⁴. Επίσης, ένας πιθανός μηχανισμός αντίδρασης που αφορά την οξειδωτική κυκλοπροσθήκη μπορεί να δώσει απαντήσεις στο πώς επηρεάζουν ακριβώς τα αλκένια την πορεία της αντίδρασης (Σχήμα 57) ⁹⁰.

1º Στάδιο: Οξείδωση Φαινόλης με το PIFA

Ο μηχανισμός της αντίδρασης ξεκινά με την οξείδωση της εκάστοτε φαινόλης με το PIFA και την ταυτόχρονη απομάκρυνση του ιωδοβενζολίου. Έτσι προκύπτει το δραστικό ενδιάμεσο **A**.

2º Στάδιο: Αντίδραση ενδιαμέσου Α με αλκένια

Το κατιονικής φύσης ενδιάμεσο **A**, αντιδρά με ένα αλκένιο σχηματίζοντας το ενδιάμεσο **B**.

3º Στάδιο: Κυκλοποίηση ενδιαμέσου **Β**

Στο τελικό στάδιο, το ενδιάμεσο **B** κυκλοποιείται οδηγώντας στο επιθυμητό προϊόν **209**.







Σχήμα 57. Σχηματισμός βενζοδιϋδροφουρανίου 209

2.6.1 Οξείδωση π-βενζυλοξυφαινόλης 185

Η οξείδωση της π-βενζυλοξυφαινόλης **185** με PIFA **6** παρουσία ενός αλκενίου **210** σε CH₂Cl₂ ή CH₃CN σε θερμοκρασία δωματίου, οδηγεί στα βενζοδιϋδροφουρανικά παράγωγα **211** (Σχήμα 58) με μέτριες αποδόσεις (Πίνακας 1).



Σχήμα 58. Οξείδωση π-βενζυλοξυ φαινόλης 185

α/α	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	Διαλύτης	Χρόνος	Προϊόν	Απόδοση
						(h) ^β		(%) γ
1	Н	π -MeO C ₆ H ₄	Н	Me	CH_2Cl_2	1.5	211α	48
2	C ₆ H ₅	Ме	Н	Н	CH_2Cl_2	72	211β	25
3	Н	π -MeO C ₆ H ₄	Н	CO ₂ Me	CH ₃ CN	24	211γ	33

Πίνακας 1. Οξείδωση π-βενζυλοξυφαινόλης με αλκέν

^α Όλες οι αντιδράσεις γίνονται με την προσθήκη του **6** (1.1-2.2 mmol) σε διάλυμα της **185** (1.1-2.9 mmol) και του **210** (1.1-3.3 mmol) σε ξηρό CH_2Cl_2 ή CH_3CN (10 mL). ^β Χρόνος αντίδρασης μετά την προσθήκη του **6**. ^γ Απομονωμένο προϊόν με flash χρωματογραφία στήλης.

Όλες οι αντιδράσεις πραγματοποιούνται με ανάδευση σε θερμοκρασία δωματίου. Το προϊόν **211α** λαμβάνεται με την υψηλότερη απόδοση 48%. Ο λόγος είναι πως η *trans*-ανεθόλη που χρησιμοποιείται ως αλκένιο έχει έναν δότη ηλεκτρονίων στην π-θέση, έτσι η ηλεκτρονιακή πυκνότητα του διπλού δεσμού είναι αυξημένη διευκολύνοντας την ενεργοποίησή του, και κατά συνέπεια την αντίδραση. Το **211β** προκύπτει από την αντίδραση με το α- μεθυλοστυρόλιο με την χαμηλότερη απόδοση 25%, πιθανώς λόγω στερεοχημικών παρεμποδίσεων. Τέλος, η αντίδραση με τον π-μεθοξυ κινναμωμικό μεθυλεστέρα οδηγεί στο προϊόν **211γ** με απόδοση 33%. Όλα τα προϊόντα του Πίνακα 1 ταυτοποιούνται με IR, ¹H-NMR, ¹³C-NMR και HRMS φάσματα.

Το φάσμα ¹Η-ΝΜR του προϊόντος **211β** εμφανίζει 6 σήματα που αντιστοιχούν στα διαφορετικά υδρογόνα της ένωσης. Οι πιο χαρακτηριστικές κορυφές είναι των: μεθυλενικών υδρογόνων της βενζυλοξυ-ομάδας **18** ως μία πολλαπλή κορυφή με δ 5.1-5.0 ppm (2H), β-υδρογόνων του διϋδροφουρανίου **9** ως μία διπλή διπλής κορυφή με δ 3.4 ppm (2H) και σταθερές σύζευξης J_1 = 15.5 Hz και J_2 = 21.0 Hz και των υδρογόνων της μεθυλομάδας **11** ως μία απλή κορυφή με δ 1.8 ppm (3H). Στο φάσμα ¹³C-NMR εμφανίζονται 18 σήματα και αντίστοιχα στο φάσμα DEPT-135 εμφανίζονται 12 σήματα, με πιο χαρακτηριστικές αυτές που εμφανίζονται ως αρνητικές κορυφές, του άνθρακα **18** που φέρει τα δύο πρωτόνια της μεθυλενομάδας σε δ 71.1 ppm και αυτήν του άνθρακα **9** που φέρει τα βπρωτόνια σε δ 45.5 ppm (Εικόνα 17).



211β

Εικόνα 17. Δομή βενζοδιϋδροφουρανίου 211β

2.6.2 Οξείδωση π-αλλυλοξυφαινόλης 183

Η οξείδωση της π-αλλυλοξυφαινόλης **183** με PIFA **6** παρουσία ενός αλκενίου **212** σε CH₂Cl₂ ή CH₃CN σε θερμοκρασία δωματίου, οδηγεί στα βενζοδιϋδροφουρανικά παράγωγα **213** (Σχήμα 59). Τα αποτελέσματα των αντιδράσεων παρουσιάζονται στον Πίνακα 2.



Σχήμα 59. Οξείδωση π-αλλυλοξυφαινόλης 183

α/α	R_1	R ₂	R ₃	R ₄	Διαλύτης	Χρόνος	Προϊόν	Απόδοση
						(h) ^β		(%) γ
1	Н	π-MeO-C ₆ H ₄	Н	Me	CH ₂ Cl ₂	1	213α	64
2	C ₆ H ₅	Ме	Н	Н	CH ₂ Cl ₂	17	213β	39
3	C ₆ H ₅	C_6H_5	Н	Н	CH_2Cl_2	23	213γ	16
4	Н	π-MeO-C ₆ H ₄	Н	CO ₂ Me	CH ₃ CN	48	2138	54
5	Н	o-MeO-C ₆ H ₄	Н	CO ₂ Me	CH ₃ CN	21	213ε	15
6	Н	μ,π-(MeO)2- C ₆ H3	Н	CO ₂ Me	CH ₃ CN	25	213στ	66

Πίνακας 2. Οξείδωση π-αλλυλοξυφαινόλης με αλκένια α

^α Όλες οι αντιδράσεις γίνονται με την προσθήκη του **6** (1.12-2.40 mmol) σε διάλυμα της **183** (1.30-2.90 mmol) και του **212** (1.10-3.30 mmol) σε ξηρό CH₂Cl₂ ή CH₃CN (10 mL). ^β Χρόνος αντίδρασης μετά την προσθήκη του **6**. ^γ Απομονωμένο προϊόν με flash χρωματογραφία στήλης.

Όλες οι αντιδράσεις πραγματοποιούνται με ανάδευση σε θερμοκρασία δωματίου. Η αντίδραση της **183** με την *trans*-ανεθόλη οδηγεί στο προϊόν **213α** με απόδοση 64%. Η αντίδραση με το α-μεθυλοστυρόλιο οδηγεί στο **213β** σε χαμηλότερη απόδοση 39%, ίσως λόγω στερεοχημικών παρεμποδίσεων που υπάρχουν στην α-θέση του διϋδροφουρανίου και δυσκολεύουν την κυκλοποίηση. Τα προϊόντα **213γ** και **213ε** προκύπτουν από την αντίδραση της **183** με το 1,1διφαινυλο-αιθυλένιο και τον ο- μεθοξυ κινναμωμικό μεθυλεστέρα με αποδόσεις 16% και 15% αντίστοιχα. Ο κοινός λόγος για την εξήγηση της αρκετά μειωμένης απόδοσης είναι η στερεοχημική παρεμπόδιση. Το **213δ** σχηματίζεται από τον πμεθοξυ κινναμωμικό μεθυλεστέρα με απόδοση 54%. Τέλος, η αντίδραση με τον μ,π-διμεθοξυ κινναμωμικό μεθυλεστέρα οδηγεί στο προϊόν **213στ** με την υψηλότερη απόδοση 66%. Όλα τα προϊόντα του Πίνακα 2 ταυτοποιούνται με IR, ¹H-NMR, ¹³C-NMR και HRMS φάσματα.

Το φάσμα ¹Η-ΝΜR του προϊόντος **213α** εμφανίζει 9 σήματα που αντιστοιχούν στα διαφορετικά υδρογόνα της ένωσης. Σε δ 7.4-7.0 ppm εμφανίζεται η κορυφή που αντιπροσωπεύει τα υδρογόνα του π-υποκατεστημένου αρωματικού δακτυλίου **16,17,19,20** ως ΑΑ'ΒΒ' σύστημα (4Η). Εξίσου χαρακτηριστικές κορυφές είναι: του μεθυνικού πρωτονίου της αλλυλοξυ-ομάδας **14** ως μία πολλαπλή κορυφή με δ 6.2-6.1 ppm (1Η), των πρωτονίων του διπλού δεσμού της αλλυλοξυ-ομάδας **15** ως δύο διπλές κορυφές με δ 5.47 ppm και *J* = 17.2 Hz για το ένα πρωτόνιο και με δ 5.1 ppm και *J* = 9.1 Hz για το δεύτερο πρωτόνιο. Επίσης, τα μεθυλενικά πρωτόνια **13** της αλλυλοξυ-ομάδας ως μία πολλαπλή κορυφή με δ 4.6-4.5 ppm (2H). Τέλος, χαρακτηριστικά σήματα είναι οι δύο απλές κορυφές των α-**8** και β-**9** υδρογόνων του διϊδροφουρανίου με δ 5.36 ppm (1Η) και δ 3.9 ppm (1Η) αντίστοιχα. Στο φάσμα ¹³C-NMR εμφανίζονται 16 σήματα και αντίστοιχα στο φάσμα DEPT-135 εμφανίζονται 11 σήματα, εκ των οποίων τα δύο χαρακτηριστικά είναι σε δ 117.4 για τον C₁₅ και δ 69.9 για τον C₁₃ που εμφανίζονται ως αρνητικά σήματα (Εικόνα 18).





Εικόνα 18. Δομή βενζοδιϋδροφουρανίου 213α

2.6.3 Οξείδωση π-μεθοξυ φαινόλης 214

Η οξείδωση της π-μεθοξυ φαινόλης **214** με PIFA **6** παρουσία ενός αλκενίου **215** σε CH₂Cl₂ ή CH₃CN σε θερμοκρασία δωματίου, οδηγεί στα βενζοδιϋδροφουρανικά παράγωγα **216** (Σχήμα 60). Τα αποτελέσματα των αντιδράσεων παρουσιάζονται στον Πίνακα 3.



Σχήμα 60. Οξείδωση π-μεθοξυ φαινόλης 214

α/α	R1	R2	R3	R4	Διαλύτης	Χρόνος (h) ^β	Προϊόν	Απόδοση (%) ^γ
1	Н	π-MeO-C ₆ H ₄	Н	CO ₂ Me	CH ₃ CN	4	216α	64
2	Н	μ,π-(MeO)2- C6H3	Н	CO ₂ Me	CH₃CN	21	216β	54

Πίνακας 3. Οξείδωση π-μεθοξυ φαινόλης με αλκένια α
^α Όλες οι αντιδράσεις γίνονται με την προσθήκη του **6** (2.20-2.70 mmol) σε διάλυμα της **214** (2.00-2.70 mmol) και του **215** (2.30-3.30 mmol) σε ξηρό CH₂Cl₂ ή CH₃CN (10 mL). ^β Χρόνος αντίδρασης μετά την προσθήκη του **6**. ^γ Απομονωμένο προϊόν με flash χρωματογραφία στήλης.

Η π-μεθοξυ φαινόλη **214** είναι εμπορικά διαθέσιμη. Όλες οι αντιδράσεις πραγματοποιούνται με ανάδευση σε θερμοκρασία δωματίου. Η αντίδραση της **214** με τον π-μεθοξυ κινναμωμικό μεθυλεστέρα οδηγεί στο προϊόν **216α** με απόδοση 64%. Ο μ,π-διμεθοξυ κινναμωμικός μεθυλεστέρας σχηματίζει το προϊόν **216β** με απόδοση 54%. Η απόδοση μειώνεται ελαφρώς πιθανόν λόγω των στερεοχημικών παρεμποδίσεων από την ύπαρξη των δύο μεθοξυ-ομάδων. Τέλος, η αντίδραση με την *trans*-ανεθόλη οδηγεί στο προϊόν **216γ** με την υψηλότερη απόδοση 76%. Όλα τα προϊόντα του Πίνακα 3 ταυτοποιούνται με IR, ¹H-NMR, ¹³C-NMR και HRMS φάσματα.

To φάσμα ¹H-NMR του προϊόντος **216α** εμφανίζει 8 σήματα που αντιστοιχούν στα διαφορετικά υδρογόνα της ένωσης. Σε δ 7.4 και 6.9 ppm εμφανίζονται οι διπλές κορυφές που αντιπροσωπεύουν τα υδρογόνα του π-υποκατεστημένου βενζολίου **13,14,16,17** ως ένα ΑΑ'BB' σύστημα (4H). Τα α- **8** και β- **9** υδρογόνα του διϋδροφουρανίου εμφανίζονται ως δύο διπλές κορυφές με: δ 6.1 ppm και J = 7.8 Hz (1H) και δ 4.3 ppm και J = 7.7 Hz (1H), αντίστοιχα. Τα υδρογόνα των μεθοξυ-ομάδων εμφανίζονται ως απλές κορυφές: σε δ 3.85 ppm η **18** (3H), σε δ 3.83 ppm η **10** (3H) και σε δ 3.81 ppm η **11** (3H) (Εικόνα 19).



216α

Εικόνα 19. Δομή βενζοδιϋδροφουρανίου 216α

2.6.4 Οξείδωση π-φαινοξυ φαινόλης 217

Η οξείδωση της π-φαινοξυ φαινόλης **217** με PIFA **6** παρουσία του π-μεθοξυ κινναμωμικού μεθυλεστέρα **218** σε CH₃CN σε θερμοκρασία δωματίου για 22 ώρες, οδηγεί στο βενζοδιϋδροφουρανικό παράγωγο **219** (Σχήμα 61).



Σχήμα 61. Οξείδωση της π-φαινοξυ φαινόλης 217

Η π-φαινοξυ φαινόλη **217** είναι εμπορικά διαθέσιμη. Η αντίδραση της **217** με τον π-μεθοξυ κινναμωμικό μεθυλεστέρα **218** οδηγεί στο προϊόν **219** με απόδοση 98%. Το φάσμα ¹Η-NMR του προϊόντος εμφανίζει 5 σήματα που αντιστοιχούν στα διαφορετικά υδρογόνα της ένωσης. Τα υδρογόνα του βενζολίου της φαινοξυομάδας εμφανίζονται ως μία πολλαπλή κορυφή με δ 7.5-7.3 ppm (5H). Τα υδρογόνα **2,3,6** εμφανίζονται μαζί με αυτά του π-υποκατεστημένου βενζολίου **13,14,16,17** ως μία ,επίσης, πολλαπλή κορυφή με δ 7.0-6.9 ppm (7H). Τα α- **8** και β- **9** υδρογόνα του διϋδροφουρανίου εμφανίζονται ως δύο διπλές κορυφές με: δ 6.1 ppm και *J* = 8.1 Hz (1H) και δ 4.3 ppm και *J* = 8.3 Hz (1H), αντίστοιχα. Οι δύο μεθοξυ-ομάδες εμφανίζονται ως μία απλή κορυφή με δ 3.8 ppm (6H) (Εικόνα 20).





Εικόνα 20. Δομή βενζοδιϋδροφουρανίου 219

2.6.5 Οξείδωση π-φαινυλο φαινόλης 220

Η οξείδωση της π-φαινυλο φαινόλης **220** με PIFA **6** παρουσία του π-μεθοξυ κινναμωμικού μεθυλεστέρα **218** σε CH₃CN σε θερμοκρασία δωματίου για 24 ώρες, οδηγεί στο βενζοδιϋδροφουρανικό παράγωγο **221** (Σχήμα 62).



Σχήμα 62. Οξείδωση π-φαινυλο φαινόλης 220

Η π-φαινυλο φαινόλη **220** είναι εμπορικά διαθέσιμη. Η αντίδραση της **220** με τον **218** οδηγεί στο προϊόν **221** με απόδοση 11%. Το φάσμα ¹H-NMR του προϊόντος εμφανίζει 7 σήματα που αντιστοιχούν στα διαφορετικά υδρογόνα της ένωσης. Τα υδρογόνα **2,3,6** εμφανίζονται μαζί ως μία πολλαπλή κορυφή με δ 7.62-7.57 ppm (3H). Τα υδρογόνα της φαινυλο-ομάδας εμφανίζονται ως μία πολλαπλή κορυφή με δ 7.5-7.4 ppm (5H). Τα υδρογόνα του π-υποκατεστημένου βενζολίου **13,14,16,17** εμφανίζονται, επίσης, ως μία πολλαπλή κορυφή με δ 7.06.9 ppm (4H). Τα α- **8** και β- **9** υδρογόνα του διϋδροφουρανίου εμφανίζονται ως δύο διπλές κορυφές με: δ 6.2 ppm και J = 7.6 Hz (1H) και δ 4.4 ppm και J = 7.5 Hz (1H), αντίστοιχα. Οι δύο μεθοξυ-ομάδες εμφανίζονται ως δύο απλές κορυφές με δ 3.87 ppm για την 1**8** (3H) και με δ 3.85 ppm για την **11** (3H) (Εικόνα 21).



221

Εικόνα 21. Δομή βενζοδιϋδροφουρανίου 221

2.7 Σύνθεση Διϋδροβενζοφουρανίων μέσω της ΚαταλυόμενηςΚυκλοπροσθήκης της π-βενζοκινόνης με αλκένια

Για τη σύνθεση 5-υποκατεστημένων βενζοδιϋδροφουρανίων, υπάρχει μία διαφορετική γνωστή μέθοδος που αφορά την αντίδραση της π-βενζοκινόνης **222** με αλκένια καταλυόμενη από ένα οξύ κατά Lewis (Εικόνα 22).



Εικόνα 22. Δομή π-βενζοκινόνης 222

Σύμφωνα με την βιβλιογραφία, οι υποκαταστάτες της **222** και το χρησιμοποιούμενο οξύ κατά Lewis, παίζουν σημαντικό ρόλο στην πορεία της αντίδρασης. Βασισμένοι σε δοκιμές που έχουν πραγματοποιηθεί με την ουποκατεστημένη π-βενζοκινόνη **223**, παρατηρήθηκαν τα εξής φαινόμενα: α) αν γίνει χρήση του SnCl₄, προκύπτουν τα 3 προϊόντα **224-226**. β) Αν χρησιμοποιηθεί μίγμα TiCl₄/Ti(O-*i*-Pr)₄, το κύριο και μοναδικό προϊόν που σχηματίζεται είναι το **225**. Στην περίπτωση όμως που γ) χρησιμοποιηθεί το BF₃.OEt₂, το κύριο προϊόν στο οποίο οδηγείται αποκλειστικά η αντίδραση είναι το **226** (Σχήμα 63) ^{37,38}.



Σχήμα 63. Αντίδραση π-βενζοκινόνης με αλκένια

Βάσει του σχήματος 63, για την παρούσα έρευνα χρησιμοποιήθηκε η μέθοδος κατάλυσης με το BF₃.OEt₂, προκειμένου να συντεθούν τα 5-υδροξυβενζοδιϋδροφουράνια **228** (Σχήμα 64). Με τον τρόπο αυτό αποφεύγονται οι περαιτέρω αντιδράσεις αποπροστασίας της υδροξυλομάδας και τα **228** είναι άμεσα διαθέσιμα για αντιδράσεις οξειδωτικής κυκλοπροσθήκης προς βενζοτετραϋδοδιφουράνια, καθώς και βενζοδιφουράνια.



Σχήμα 64. Αντίδραση κυκλοπροσθήκης π-βενζοκινόνης με αλκένια

Σε διάλυμα της π-βενζοκινόνης **222** σε τετραϋδροφουράνιο στους 0 °C, προστίθεται BF₃.OEt₂ στάγδην σε ατμόσφαιρα αζώτου. Μετά από 10 λεπτά παραμονής, προστίθεται διάλυμα αλκενίου σε THF στάγδην. Το προκύπτον διάλυμα αναδεύεται στους -10 °C για 2 ώρες. Τα 5-υδροξυβενζοδιϋδροφουράνια **228** που προκύπτουν απομονώνονται με flash χρωματογραφία στήλης. Τα αποτελέσματα της αντίδρασης παρουσιάζονται στον Πίνακα 4 ⁴⁴.

Πίνακας 4. Κυκλοπροσθήκη π-βενζοκινόνης με αλκένια

α/α	R	Προϊόν α	Απόδοση (%) ^β
1	Ме	228α	100
2	CO ₂ Me	228β	70

^α Χρόνος αντίδρασης μετά την προσθήκη του **227** (1.90-2.30 mmol). ^β Απομονωμένο προϊόν με flash χρωματογραφία στήλης.

Το προϊόν **228α** προκύπτει από την αντίδραση με την *trans*-ανεθόλη με απόδοση 100%. Ο π-μεθοξυ κινναμωμικός μεθυλεστέρας οδηγεί στο προϊόν **228β** με λίγο χαμηλότερη απόδοση 70%. Όλα τα προϊόντα του Πίνακα 4 ταυτοποιούνται με ¹H-NMR και ¹³C-NMR φάσματα.

Το φάσμα ¹H-NMR του προϊόντος **228α** εμφανίζει 7 σήματα που αντιστοιχούν στα διαφορετικά υδρογόνα της ένωσης. Τα υδρογόνα του π- υποκατεστημένου βενζολίου εμφανίζονται ως δύο συμμετρικές διπλές κορυφές με δ 7.4 και 6.95 ppm αντιπροσωπεύοντας ένα ΑΑ'BB' σύστημα (4H). Τα υδρογόνα **2,3,6** εμφανίζονται ως μία πολλαπλή κορυφή με δ 6.8-6.7 ppm (3H). Το υδρογόνο της υδροξυλομάδας εμφανίζεται ως μία πολλαπλή κορυφή με δ 5.2-5.1 ppm (1H). Τα α- **8** και β- **9** υδρογόνα του διϋδροφουρανίου εμφανίζονται ως μία πολλαπλή κορυφή με δ 3.44-3.38 ppm (2H). Η μεθοξυ-ομάδα εμφανίζεται ως μία απλή κορυφή με δ 3.8 ppm (3H), ενώ η μεθυλομάδα εμφανίζεται ως μία πολλαπλή κορυφή με δ 1.4-1.3 ppm (3H) (Εικόνα 23).



228α

Εικόνα 23. Δομή Βενζοδιϋδροφουρανόλης 228α

2.7.1 Σύνθεση της 2,8-δις (4-μεθοξυφαινυλο)-3-μεθυλο-2,3,7,8τετραϋδρο 6Η-φουρο[2,3-g] χρωμεν-6-όνης 229⁹³

Η **228α** αντιδρά με το π-μεθοξυ κινναμωμικό οξύ **188** σε τριφθοροξικό οξύ (TFA) και CH₂Cl₂. Το προκύπτον διάλυμα αναδεύεται σε θερμοκρασία δωματίου για 16 ώρες. Με την ολοκλήρωση της αντίδρασης, το προϊόν που σχηματίζεται

229, απομονώνεται με flash χρωματογραφία στήλης με απόδοση 22% (Σχήμα 65) ⁹³.



Σχήμα 65. Σύνθεση Χρωμεν-6-όνης 229

Το προϊόν του σχήματος 65 **229**, ταυτοποιείται με φάσματα με ¹H-NMR και 13 C-NMR φάσματα. Το φάσμα ¹H-NMR εμφανίζει 10 σήματα που αντιστοιχούν στα διαφορετικά υδρογόνα της ένωσης. Τα υδρογόνα 13,17 εμφανίζονται ως μία διπλή κορυφή με δ 7.4 ppm και J = 5.9 Hz (2H). Τα υδρογόνα **24,28** εμφανίζονται ως μία διπλή κορυφή με δ 7.1 ppm και J = 8.2 Hz (2H). Τα υδρογόνα 14,16-25,27-6 εμφανίζονται ως μία πολλαπλή κορυφή με δ 7.0-6.9 ppm (5H). Το υδρογόνο 3 εμφανίζεται ως μία απλή κορυφή με δ 6.5 ppm (1H). Τα α- 8 και β- 9 υδρογόνα του διϋδροφουρανίου εμφανίζονται ως μία διπλή κορυφή με δ 5.1 ppm και J = 9.1Hz (1H) και ως μία πολλαπλή κορυφή με δ 3.5-3.4 ppm (1H), αντίστοιχα. Το υδρογόνο **21** εμφανίζεται ως μία πολλαπλή κορυφή με δ 4.3-4.1 ppm (1H). Οι δύο μεθοξυ-ομάδες εμφανίζονται ως μία διπλή κορυφή με δ 3.8 ppm και J = 3.5 Hz (6H). Η μεθυλενομάδα 20 εμφανίζεται ως μία διπλή κορυφή με δ 3.1-3.0 ppm (2H). Τέλος, η μεθυλομάδα εμφανίζεται ως διπλή κορυφή με δ 1.4 ppm και J = 6.6 Hz (3H). Η π-υποκατάσταση για τους δύο π-υποκατεστημένους βενζολικούς δακτυλίους δεν διακρίνεται, ίσως λόγω της χαμηλής διαχωριστικής ικανότητας του οργάνου (Εικόνα 24). Στο φάσμα ¹³C-NMR διακρίνονται 21 διαφορετικά σήματα όπως ήταν αναμενόμενο. Αντίστοιχα, στο φάσμα DEPT-135 διακρίνονται 12 σήματα με χαρακτηριστικό το αρνητικό σήμα με δ 37.0 ppm, το οποίο αντιστοιχεί στη μοναδική μεθυλενομάδα 20 της ένωσης 229.



229

Εικόνα 24. Δομή Χρωμεν-6-όνης 229

2.7.2 Σύνθεση του 2-(4-μεθοξυφαινυλο)-3-μεθυλο-2,3διϋδροβενζοφουραν-5-υλο προπιονικού 231

Σε ένα διάλυμα της **228α**, πυριδίνης σε διαιθυλαιθέρα προστίθεται στάγδην διάλυμα του προπιονυλο-χλωριδίου **230** σε Et₂O. Το προκύπτον διάλυμα αφήνεται υπό ανάδευση σε θερμοκρασία δωματίου για 39 ημέρες. Με την ολοκλήρωση της αντίδραση, το προϊόν **231** που σχηματίζεται, απομονώνεται με flash χρωματογραφία στήλης με απόδοση 55% (Σχήμα 66).





Το προϊόν του σχήματος 66 **231**, ταυτοποιείται με φάσματα με ¹H-NMR και ¹³C-NMR φάσματα. Το φάσμα ¹H-NMR εμφανίζει 8 σήματα που αντιστοιχούν στα διαφορετικά υδρογόνα της ένωσης. Τα υδρογόνα **17,21** εμφανίζονται ως μία διπλή κορυφή με δ 7.4 ppm και J = 8.7 Hz (2H). Τα υδρογόνα **18,20-2-3-6** εμφανίζονται μαζί ως μία πολλαπλή κορυφή με δ 6.99-6.82 ppm (5H). Το αυδρογόνο **8** του διϋδροφουρανίου εμφανίζεται ως διπλή κορυφή με δ 5.2 ppm και J = 9.3 Hz (1H). Το β- υδρογόνο **9** του διϋδροφουρανίου εμφανίζεται ως πολλαπλή κορυφή με δ 3.6-3.4 ppm (1H). Επίσης, η μεθυλενομάδα **15** εμφανίζεται ως πολλαπλή κορυφή με δ 2.7-2.6 ppm (2H). Τα υδρογόνα της μεθοξυ-ομάδας εμφανίζονται ως απλή κορυφή με δ 3.8 ppm (3H). Τα υδρογόνα της μεθυλομάδας **10** εμφανίζονται ως μία διπλή κορυφή με δ 1.4 ppm και J = 6.8 Hz (3H). Ενώ, τα υδρογόνα της μεθυλομάδας **16** εμφανίζονται ως πολλαπλή κορυφή με δ 1.34-1.28 ppm (3H). Η π-υποκατάσταση για τον π-υποκατεστημένο βενζολικό δακτύλιο δεν διακρίνεται, ίσως λόγω της χαμηλής διαχωριστικής ικανότητας του οργάνου (Εικόνα 25). Στο φάσμα ¹³C-NMR διακρίνονται 18 διαφορετικά σήματα όπως ήταν αναμενόμενο. Αντίστοιχα, στο φάσμα DEPT-135 διακρίνονται 11 σήματα με χαρακτηριστικό το αρνητικό σήμα με δ 27.7 ppm, το οποίο αντιστοιχεί στη



Εικόνα 25. Δομή 2-(4-μεθοξυφαινυλο)-3-μεθυλο-2,3 διϋδροβενζοφουραν-5υλο προπιονικού 231

μοναδική μεθυλενομάδα 8 της ένωσης 231.

2.7.3 Σύνθεση του 2-(4-μεθοξυφαινυλο)-3-μεθυλο-2,3 διυδροβενζοφουραν-5-υλ-2-φαινυλοξικού εστέρα 233

Σε ένα διάλυμα της **228α**, πυριδίνης σε διαιθυλαιθέρα προστίθεται στάγδην ένα δεύτερο διάλυμα του φαινυλο-ακετυλο-χλωριδίου **232** σε Et₂O. Το προκύπτον διάλυμα αφήνεται υπό ανάδευση σε θερμοκρασία δωματίου για 66 ώρες. Με την

ολοκλήρωση της αντίδραση, το προϊόν **233** που σχηματίζεται, απομονώνεται με flash χρωματογραφία στήλης με απόδοση 36% (Σχήμα 67).



Σχήμα 67. Σύνθεση προϊόντος 233

To προϊόν του σχήματος 67 **233**, ταυτοποιείται με φάσματα με ¹H-NMR και ¹³C-NMR φάσματα. Το φάσμα ¹H-NMR εμφανίζει 6 σήματα που αντιστοιχούν στα διαφορετικά υδρογόνα της ένωσης. Τα υδρογόνα του φαινυλίου καθώς και τα **2,3,6** εμφανίζονται ως μία πολλαπλή κορυφή με δ 7.44-7.38 ppm (8H). Τα υδρογόνα του π-υποκατεστημένου βενζολίου εμφανίζονται ως δύο διπλές κορυφές με δ 7.0 και 6.9 ppm αντιπροσωπεύοντας ένα AA'BB' σύστημα (4H). Το α-υδρογόνο **8** του διϋδροφουρανίου εμφανίζεται ως διπλή κορυφή με δ 5.2 ppm και *J* = 9.2 Hz (1H). Το β- υδρογόνο **9** του διϋδροφουρανίου εμφανίζεται ως πολλαπλή κορυφή με δ 3.5-3.4 ppm (1H). Τα υδρογόνα της μεθυλενομάδας **15** καθώς και τα υδρογόνα της μεθοξυ-ομάδας εμφανίζονται ως πολλαπλή κορυφή με δ 3.89-3.85 ppm (5H). Τέλος, η μεθυλομάδα εμφανίζεται ως μία διπλή κορυφή με δ 1.4 ppm και *J* = 6.7 Hz (3H) (Εικόνα 26). Στο φάσμα ¹³C-NMR διακρίνονται 20 διαφορετικά σήματα όπως ήταν αναμενόμενο. Αντίστοιχα, στο φάσμα DEPT-135 διακρίνονται 13 σήματα με χαρακτηριστικό το αρνητικό σήμα με δ 41.4 ppm, το οποίο αντιστοιχεί στη μοναδική μεθυλενομάδα **15** της ένωσης.



233

Εικόνα 26. Δομή προϊόντος 233

2.8 Αρωματοποίηση 2,3-Διϋδροβενζοφουρανίων με DDQ

Η 2,3-διχλωρο-5,6-δικυανο-π-βενζοκινόνη (DDQ) **234** (Εικόνα 27) είναι ένα οξειδωτικό, το οποίο χρησιμοποιείται στην οργανική σύνθεση ώστε να πραγματοποιηθεί η αφυδρογόνωση αλκοολών, φαινολών και στεροειδών κετονών ⁶⁰. Είναι εμπορικά διαθέσιμο. Στην παρούσα εργαστηριακή έρευνα, γίνεται η χρήση του **234** προκειμένου τα σχηματιζόμενα βενζοδιϋδροφουράνια να μετατραπούν σε βενζοφουράνια μέσω μιας αντίδρασης αφυδρογόνωσης ^{32,33}.



234

Εικόνα 27. Δομή 2,3-διχλωρο-5,6-δικυανο-π-βενζοκινόνης (DDQ) 234

Χρήζει ιδιαίτερης σημασίας να αναφερθεί πως παρόλο του ότι η **234** μπορεί να οδηγήσει εύκολα στο επιθυμητό προϊόν με αρκετά καλές αποδόσεις, έχει παρατηρηθεί πως το ίδιο εύκολα οδηγεί σε παραπροϊόντα μέσω παράπλευρων αντιδράσεων που δύναται να συμβούν. Παράγοντες που επηρεάζουν την αρωματοποίηση ενώσεων με DDQ είναι το αρχικό υπόστρωμα και οι συνθήκες κάτω από τις οποίες διεξάγεται η αντίδραση (π.χ. θερμοκρασία, διαλύτης, χρόνος κ.τ.λ.) ^{34,35}.

Για τη συγκεκριμένη έρευνα, η σύνθεση των βενζοφουρανίων **235α**, **235β** από DDQ πραγματοποιήθηκε σε θερμοκρασία δωματίου σε διαλύτη ακετονιτρίλιο για 23 ώρες (Σχήμα 68). Διατηρήθηκε σταθερή η αναλογία αρχικού υποστρώματος – DDQ (1:2) και ο χρόνος προκειμένου να εκμηδενιστούν οι υπόλοιπες μεταβλητές και να υπάρξει ένα πιο σαφές συμπέρασμα. Έτσι, το μόνο που αλλάζει σε κάθε περίπτωση είναι ποιο είναι το αρχικό υπόστρωμα που χρησιμοποιείται ³⁴. Τα αποτελέσματα των αντιδράσεων παρουσιάζονται στον Πίνακα 5.



Σχήμα 68. Σύνθεση Βενζοφουρανίων με DDQ

α/α	R	Προϊόν	Απόδοση (%) ^β
1	Me	235α	72
2	CO ₂ Me	235β	69

Πίνακας 5. Σύνθεση Βενζοφουρανίων με DDQ α

^α Όλες οι αντιδράσεις γίνονται με την προσθήκη της **234** (1.06-1.60 mmol) σε διάλυμα του **213** (0.47-0.56 mmol) σε CH₃CN (10 mL). ^β Απομονωμένο προϊόν με flash χρωματογραφία στήλης.

Σύμφωνα με τον Πίνακα 5, το προϊόν **235α** απομονώθηκε με την υψηλότερη απόδοση 72%, ύστερα από την αντίδραση του **213α** με την **234**. Το παράγωγο βενζοφουρανίου **325β** σχηματίστηκε από το **213δ** με απόδοση 69%, μία πολύ μικρή μείωση της απόδοσης συγκριτικά με το **235α**. Όλα τα προϊόντα του Πίνακα 7 ταυτοποιούνται με IR, ¹H-NMR και ¹³C-NMR φάσματα.

Το φάσμα ¹H-NMR του προϊόντος **235α** εμφανίζει 10 σήματα που αντιστοιχούν στα διαφορετικά υδρογόνα της ένωσης. Τα υδρογόνα του π-υποκατεστημένου βενζολίου εμφανίζονται ως δύο διπλές κορυφές με δ 7.7 και 7.03 ppm οι οποίες αντιπροσωπεύουν ένα AA'BB' σύστημα (4H). Το υδρογόνο **6** εμφανίζεται ως διπλή κορυφή με δ 7.4 ppm και J = 8.8 Hz (1H). Το υδρογόνο **3** εμφανίζεται, επίσης, ως διπλή κορυφή με δ 7.00 ppm και J = 2.5 Hz (1H). Η μεθυλενομάδα **15** εμφανίζεται ως διπλή διπλής κορυφή με δ 6.9 ppm και J_1 = 2.6 Hz, J_2 = 8.8 Hz (2H). Το μεθυνικό υδρογόνο **14** εμφανίζεται ως μία πολλαπλή κορυφή με δ 6.18-6.10 ppm (1H). Το υδρογόνο **2** εμφανίζεται ως μία διπλή διπλής κορυφή με δ 6.9 ppm και $J_1 = 1.6$ Hz, $J_2 = 17.3$ Hz (1H). Η μεθυλενομάδα **13** εμφανίζεται ως μία διπλή κορυφή με δ 4.6 ppm και J = 5.3 Hz (2H) (Εικόνα 28). Στο φάσμα ¹³C-NMR διακρίνονται 17 διαφορετικά σήματα όπως ήταν αναμενόμενο. Αντίστοιχα, στο φάσμα DEPT-135 διακρίνονται 10 σήματα με χαρακτηριστικά τα αρνητικά σήματα με δ 117.5 ppm και 69.8 ppm, τα οποία αντιστοιχούν στις μεθυλενομάδες **15** και **13** (αντίστοιχα) της ένωσης. Χαρακτηριστική είναι η εξαφάνιση των σημάτων των α- και β- ανθράκων στο ¹Η και ¹³C.



235α

Εικόνα 28. Δομή Βενζοφουρανίου 235α

2.9 Σύνθεση αλλυλο-υποκατεστημένων 2,3 - Διϋδροβενζοφουρανολών και βενζοφουρανολών μέσω της Μετάθεσης Claisen

Σε προηγούμενες ενότητες περιεγράφηκε η σύνθεση διαφόρων Οπροστατευμένων φαινολών. Τέτοιες προστατευμένες φαινόλες εμποδίζουν την περαιτέρω αντίδρασή τους, μέσω της οξειδωτικής κυκλοπροσθήκης, προς τα αντίστοιχα BDFs. Για την αποκατάσταση του προβλήματος, πραγματοποιείται η μετάθεση Claisen σε διαλύτη ξυλόλιο σε κλειστό δοκιμαστικό σωλήνα με τη θερμοκρασία να κυμαίνεται στους 195-200 °C. Με τον τρόπο αυτό, η υδροξυλομάδα των 5-αλλυλοξυ-βενζοδιϋδροφουρανίων **213α**, **213β** (Σχήμα 69) απο-προστατεύεται με την μετακίνηση της αλλυλο-ομάδας. Το αποτέλεσμα της μετάθεσης Claisen είναι ο σχηματισμός δύο στερεοϊσομερών ο-αλλυλο φαινολικών παραγώγων **236α-237β** ³⁶. Στον πίνακα 6 παρουσιάζονται όλα τα αποτελέσματα των αντιδράσεων.



Σχήμα 69. Σύνθεση αλλυλο-υποκατεστημένων βενζοδιϋδροφουρανίων **236α**-**237β**

Πίνακας 6. Σύνθεση αλλυλο-υποκατεστημένων 2,3-διϋδροβενζοφουρανολών α

α/α	Βενζοδιϋδρο-	R ₁	R ₂	R ₃	Χρόνος	Προϊόν	Απόδοση
	φουράνιο				(h) ^β		(%) γ
1	213α	Me	π -OMe-C ₆ H ₄	Н	24	236α	33
						236β	11
2	213β	Н	Ph	Ме	22	237α	24
						237β	60

^α Όλες οι αντιδράσεις γίνονται με την προσθήκη του **213** σε ξυλόλιο. ^β Χρόνος αντίδρασης με την έναρξη του βρασμού. ^γ Απομονωμένο προϊόν μετά από flash χρωματογραφία στήλης.

Τα προϊόντα απομονώνονται σε σχετικά μέτριες έως καλές αποδόσεις παρόλο που ο διαχωρισμός τους καθίσταται λίγο δύσκολος εξαιτίας των παρόμοιων R_f. Το ισομερές **236α** απομονώθηκε με απόδοση 33%, ενώ το **236β** με απόδοση 11%. Τα ισομερή **237α**, **237β** απομονώθηκαν με εξαιρετικές αποδόσεις 24% και 60% αντίστοιχα.

Στα φάσματα ¹Η-NMR των ενώσεων **237α**, **237β** (Εικόνα 29) παρατηρούνται μερικές διαφοροποιήσεις στην μετατόπιση συγκεκριμένων-βασικών κορυφών, εκτός των αναμενόμενων που αφορούν τη μεθυλομάδα, τη φαινυλομάδα, την

αλλυλομάδα, τα β- υδρογόνα του διϋδροφουρανίου και την υδροξυλομάδα. Για την ένωση **237α**, τα υδρογόνα του C₆ και C₃ εμφανίζονται ως μία διπλή κορυφή με δ 6.7 ppm και J = 6.6 Hz (2H). Αντίθετα, στην ένωση **237β** τα υδρογόνα του C₂ και C₃ εμφανίζονται ως μία ευρεία, απλή κορυφή με δ 6.7-6.6 ppm (2H). Αντίστοιχα στα φάσματα ¹³C-NMR, διακρίνονται 16 διαφορετικά σήματα και για τις δύο ενώσεις. Όμως, οι άνθρακες **2,3,6,9** καθώς και η αλλυλομάδα εμφανίζουν σήματα με διαφορετικές χημικές μετατοπίσεις. Γεγονός που υποδεικνύει την ύπαρξη των δύο στερεοϊσομερών **237α**, **237β**.



Εικόνα 29. Απομόνωση των στερεοϊσομερών 237α, 237β

Μία δεύτερη κατηγορία ενώσεων που μπορεί να υποστεί μετάθεση Claisen είναι αυτή των 5-αλλυλοξυ-βενζοφουρανίων **235α**, **235β** (Σχήμα 70). Η διαφορά με τα 2,3-διϋδροβενζοφουρανικά παράγωγα είναι ότι δεν σχηματίζονται δύο στερεοϊσομερή (Σχήμα 71) ³⁴. Τα σχηματιζόμενα προϊόντα **238**, θέλουν την μετακίνηση της αλλυλομάδας στη θέση **4** λόγω της δυνατότητας ύπαρξης περαιτέρω συζυγίας και για τον λόγο πως το κατιονικό ενδιάμεσο το οποίο σχηματίζεται διατηρεί την αρωματικότητά του. Η αντίδραση ολοκληρώνεται όταν στο πλακίδιο της χρωματογραφίας λεπτής στιβάδας (TLC) παρατηρηθεί η κατανάλωση όλου του αρχικού αντιδραστηρίου ³⁶. Στον πίνακα 7 παρουσιάζονται όλα τα αποτελέσματα των αντιδράσεων.



Σχήμα 70. Σύνθεση αλλυλο-υποκατεστημένων βενζοφουρανίων 238α, 238β



Σχήμα 71. Μηχανισμός μετάθεσης Claisen για την περίπτωση των 5-αλλυλοξυβενζοφουρανίων

α/α	Βενζοδιϋδρο- φουράνιο	R ₁	Χρόνος (h) ^β	Προϊόν	Απόδοση (%) ^γ
1	235α	Me	71	238α	80
2	235β	CO ₂ Me	23	238β	15

Πίνακας 7. Σύνθεση αλλυλο-υποκατεστημένων βενζοφουρανολών α

^α Όλες οι αντιδράσεις γίνονται με την προσθήκη του **235** σε ξυλόλιο. ^β Χρόνος αντίδρασης με την έναρξη του βρασμού. ^γ Απομονωμένο προϊόν μετά από flash χρωματογραφία στήλης.

Το προϊόν **238α** απομονώθηκε με αρκετά υψηλή απόδοση 80%, ενώ το **238β** με απόδοση 15%. Σύμφωνα με τον πίνακα 9, λοιπόν, φαίνεται πως η μειωμένη απόδοση του **238β**, πιθανόν να οφείλεται στον μειωμένο χρόνο αντίδρασης (23 ώρες) συγκριτικά με το **238α** το οποίο παρέμεινε σε βρασμό για 71 ώρες.

Το φάσμα ¹H-NMR του προϊόντος **238β** εμφανίζει 11 σήματα που αντιστοιχούν στα διαφορετικά υδρογόνα της ένωσης. Τα υδρογόνα του π-υποκατεστημένου βενζολικού δακτυλίου εμφανίζονται ως δύο διπλές κορυφές με δ 7.7 και 7.0 ppm γεγονός που υποδηλώνει στην ύπαρξη ενός ΑΑ'BB' συστήματος (4H). Το υδρογόνο του C₃ εμφανίζεται ως μία διπλή κορυφή με δ 7.3 ppm και J = 8.7 Hz (1Η). Παρομοίως, το υδρογόνο του C₂ εμφανίζεται ως μία διπλή κορυφή με δ 6.9 ppm και J = 8.7 Hz (1H). Η υδροξυλομάδα εμφανίζεται πολλαπλή κορυφή με δ 6.1-6.0 ppm (1H). Το μεθυνικό υδρογόνου του C20 εμφανίζεται ως μία διπλή κορυφή με δ 5.16 ppm και J = 1.7 Hz (1H). Το ένα υδρογόνο του C₂₁ εμφανίζεται ως μία διπλή διπλής κορυφή με δ 5.14 ppm και J_1 = 1.7 Hz και J_2 = 3.8 Hz (1H). Είναι το υδρογόνο που είναι κοντά στην εστερική ομάδα. Το δεύτερο υδρογόνο του C21 εμφανίζεται ως μία διπλή κορυφή με δ 5.10 ppm και J = 1.7 Hz (1H). Η μεθοξυομάδα του εστέρα εμφανίζεται ως μία απλή κορυφή με δ 3.89 ppm (3H), ενώ η μεθοξυ-ομάδα στον υποκατεστημένο βενζολικό δακτύλιο εμφανίζεται επίσης ως απλή κορυφή με δ 3.88 ppm (3H). Τέλος, η μεθυλενική ομάδα C₁₉ της αλλυλοομάδας εμφανίζεται ως μία διπλή κορυφή με δ 3.7 ppm και J = 7.3 Hz (2H) (Εικόνα 30). Στο φάσμα ¹³C-NMR διακρίνονται 17 διαφορετικά σήματα όπως ήταν αναμενόμενο. Αντίστοιχα, στο φάσμα DEPT-135 διακρίνονται 9 σήματα με χαρακτηριστικά τα αρνητικά σήματα με δ 115.9 ppm για τον C21 και 30.7 ppm C19.



Εικόνα 30. Δομή 5-αλλυλο-υποκατεστημένης 2,3-διϋδροβενζοφουρανόλης **238β**

2.10 Σύνθεση Τετραϋδροβενζοφουρανίων

Οι ενώσεις **228α** και **236α** έχουν τη δυνατότητα να υποβληθούν σε μία περαιτέρω οξειδωτική κυκλοπροσθήκη με την *trans*-ανεθόλη **239** και το PIFA **6**. Αποτέλεσμα των αντιδράσεων είναι η σύνθεση των δύο τετραϋδροβενζοφουρανίων **240** (Σχήμα 72) και **241** (Σχήμα 73). Τα δύο προϊόντα ταυτοποιούνται με φάσματα IR, ¹H-NMR, ¹³C-NMR καθώς και HRMS.



Σχήμα 72. Σύνθεση Τετραϋδροβενζοφουρανίου 240

Το φάσμα ¹H-NMR του προϊόντος **240**, ως ένα συμμετρικό μόριο, εμφανίζει μόνο 7 σήματα που αντιστοιχούν στα διαφορετικά και ισοδύναμα υδρογόνα της ένωσης. Τα υδρογόνα που αντιστοιχούν στου δύο π -υποκατεστημένους βενζολικούς δακτυλίους εμφανίζονται ως δύο συμμετρικές διπλές κορυφές με δ

7.4 και 7.0 ppm υποδηλώνοντας την ύπαρξη ενός ΑΑ'BB' συστήματος (8Η). Τα υδρογόνα του C₆ και C₃ εμφανίζονται ως μία απλή κορυφή με δ 6.7 ppm (2Η). Τα α-υδρογόνου των δύο τετραϋδροφουρανίων εμφανίζονται ως μία διπλή κορυφή με δ 5.1 ppm και J = 9.1 Hz (2H). Οι δύο μεθοξυ-ομάδες εμφανίζονται ως μία απλή κορυφή με δ 3.9 ppm (6H). Τα β-υδρογόνα των δύο τετραϋδροφουρανίων εμφανίζονται ως μία πολλαπλή κορυφή με δ 3.5-3.4 ppm (2H). Τέλος, οι δύο μεθυλομάδες εμφανίζονται ως μία διπλή κορυφή με δ 1.4 ppm και J = 6.5 Hz (6H) (Εικόνα 31). Στο φάσμα ¹³C-NMR διακρίνονται 11 διαφορετικά σήματα όπως ήταν αναμενόμενο. Αντίστοιχα, στο φάσμα DEPT-135 διακρίνονται 7 θετικά σήματα.



240

Εικόνα 31. Δομή Τετραϋδροβενζοφουρανίου 240

Η ένωση **236α** που προήλθε από την μετάθεση Claisen, αντέδρασε με την **239** επίσης με επιτυχία.



Σχήμα 73. Σύνθεση Τετραϋδροβενζοφουρανίου 241

2.11 Σύνθεση Βενζοφουρανίων μέσω β-Νιτροστυρενίων

Σε προηγούμενη ενότητα αναφέρθηκε η σύνθεση βενζοφουρανίων μέσω αρωματοποίησης των αντίστοιχων βενζοδιϋδροφουρανίων με DDQ (βλ. σχήμα 68). Στην παρούσα εργαστηριακή έρευνα χρησιμοποιήθηκε και μία άλλη μέθοδος, πιο απλή και οικονομική η οποία οδηγεί άμεσα σε βενζοφουράνια με αρκετά καλές αποδόσεις ⁴. Η δομική διαφορά που παρατηρείται συγκριτικά με τα προϊόντα από την πορεία αρωματοποίησης με DDQ, είναι η εναλλαγή των υποκαταστατών στις α- και β- θέσεις του φουρανικού δακτυλίου.

2.11.1 Γενική Μέθοδος (Α)

Σε ένα διάλυμα μιας π-υποκατεστημένης φαινόλης, του π-μεθοξυ-β-μεθυλονιτροστυρενίου **206** σε ακετονιτρίλιο προστίθεται ανθρακικό κάλιο. Το προκύπτον μίγμα βράζεται. Με την ολοκλήρωση της αντίδρασης, το σχηματιζόμενο προϊόν απομονώνεται με flash χρωματογραφία στήλης (Σχήμα 74). Τα αποτελέσματα των αντιδράσεων παρουσιάζονται στον πίνακα 8. Όλα τα προϊόντα ταυτοποιούνται με φάσματα ¹Η-NMR και ¹³C-NMR.



Σχήμα 74. Σύνθεση υποκατεστημένων βενζοφουρανίων με το βνιτροστυρένιο **206**

α/α	Φαινόλη	R	Χρόνος (h) ^β	Προϊόν	Απόδοση (%) ^γ
1	214	ОМе	23	242α	25
2	217	OPh	23	242β	64
3	191		16	242γ	53
4	183	CH ₂ =CHCH ₂	28	242δ	41

Πίνακας 8. Σύνθεση υποκατεστημένων βενζοφουρανίων με β-νιτροστυρένιο α

^α Όλες οι αντιδράσεις γίνονται με την προσθήκη του K_2CO_3 (2.00-2.25 mmol) σε διάλυμα της φαινόλης (1.00-1.18 mmol) και του **206** (1.00-1.35 mmol) σε CH₃CN (7 mL).^β Χρόνος αντίδρασης όταν ξεκινά ο βρασμός.^γ Απομονωμένο προϊόν με flash χρωματογραφία στήλης. Οι εμπορικά διαθέσιμες π-μεθοξυφαινόλη **214**, π-φαινοξυφαινόλη **217** και σισαμόλη **191** αντιδρούν με το **206** οδηγώντας στο προϊόν **242α** με απόδοση 25%, στο **242β** με απόδοση 64% και στο **242γ** με απόδοση 53%, αντίστοιχα. Τέλος, η εργαστηριακά συντιθέμενη π-αλλυλοξυφαινόλη **183** σχηματίζει το προϊόν **242δ** με απόδοση 41%.

Το φάσμα ¹Η-ΝΜR του προϊόντος **242γ** εμφανίζει 6 σήματα που αντιστοιχούν στα διαφορετικά υδρογόνα της ένωσης. Τα υδρογόνα του π-υποκατεστημένου βενζολικού δακτυλίου εμφανίζουν δύο συμμετρικές διπλές κορυφές με δ 7.4 και 7.1 ppm υποδηλώνουν την ύπαρξη ενός ΑΑ'BB' συστήματος (4H). Τα υδρογόνα του C₂ και C₃ εμφανίζονται ως μία διπλή κορυφή με δ 7.0 ppm και *J* = 6.0 Hz (2H). Τα υδρογόνα της μεθυλενομάδας του C₂₀ εμφανίζονται ως μία απλή κορυφή με δ 6.0 ppm (2H). Οι μεθοξυ-ομάδα και μεθυλομάδα εμφανίζονται ως δύο απλές κορυφές με δ 3.9 ppm (3H) και δ 2.5 ppm (3H) αντίστοιχα (Εικόνα 32). Στο φάσμα ¹³C-NMR διακρίνονται 15 διαφορετικά σήματα όπως ήταν αναμενόμενο. Αντίστοιχα, στο φάσμα DEPT-135 διακρίνεται ένα αρνητικό σήμα με δ 101.2 ppm που αντιστοιχεί στον C₂₀.



242γ

Εικόνα 32. Δομή υποκατεστημένου βενζοφουρανίου 242γ

2.11.2 Γενική Μέθοδος (Β)

207

Σε ένα διάλυμα μιας π-υποκατεστημένης φαινόλης, του π-μεθυλο-β-μεθυλονιτροστυρενίου **207** σε ακετονιτρίλιο προστίθεται ανθρακικό κάλιο. Το προκύπτον μίγμα βράζεται. Με την ολοκλήρωση της αντίδρασης, το σχηματιζόμενο προϊόν απομονώνεται με flash χρωματογραφία στήλης (Σχήμα 75). Τα αποτελέσματα των αντιδράσεων παρουσιάζονται στον πίνακα 9. Όλα τα



243



Σχήμα 75. Σύνθεση υποκατεστημένων βενζοφουρανίων με το βνιτροστυρένιο **207**

προϊόντα ταυτοποιούνται με φάσματα ¹H-NMR και ¹³C-NMR.

α/α	Φαινόλη	R	Χρόνος (h) ^β	Προϊόν	Απόδοση (%) ^γ
1	214	OMe	23	243α	45
2	217	OPh	27	243β	70
3	191		21	243γ	44
4	183	CH ₂ =CHCH ₂	23	2438	40

Πίνακας 9. Σύνθεση υποκατεστημένων βενζοφουρανίων με β-νιτροστυρένιο^α

^α Όλες οι αντιδράσεις γίνονται με την προσθήκη του K_2CO_3 (1.96-2.17 mmol) σε διάλυμα της φαινόλης (0.94-1.70 mmol) και του **207** (0.96-1.24 mmol) σε CH₃CN (7 mL).^β Χρόνος αντίδρασης όταν ξεκινά ο βρασμός. ^γ Απομονωμένο προϊόν με flash χρωματογραφία στήλης.

Οι εμπορικά διαθέσιμες π-μεθοξυφαινόλη **214**, π-φαινοξυφαινόλη **217** και σισαμόλη **191** αντιδρούν με το **207** οδηγώντας στο προϊόν **243α** με απόδοση 45%, στο **243β** με απόδοση 70% και στο **243γ** με απόδοση 44%, αντίστοιχα. Τέλος, η εργαστηριακά συντιθέμενη π-αλλυλοξυφαινόλη **183** σχηματίζει το προϊόν **243δ** με απόδοση 40%.

To φάσμα ¹H-NMR του προϊόντος **243γ** εμφανίζει 6 σήματα που αντιστοιχούν στα διαφορετικά υδρογόνα της ένωσης. Τα υδρογόνα του π-υποκατεστημένου βενζολικού δακτυλίου εμφανίζουν δύο συμμετρικές διπλές κορυφές με δ 7.4 και 7.3 ppm υποδηλώνουν την ύπαρξη ενός AA'BB' συστήματος (4H). Τα υδρογόνα του C₂ και C₃ εμφανίζονται ως μία διπλή κορυφή με δ 7.0 ppm και J = 2.2 Hz (2H). Τα υδρογόνα της μεθυλενομάδας του C₂₀ εμφανίζονται ως μία απλή κορυφή με δ 6.0 ppm (2H). Οι δύο μεθυλομάδες εμφανίζονται ως δύο απλές κορυφές με δ 2.52 ppm (3H) και δ 2.46 ppm (3H) αντίστοιχα (Εικόνα 33). Στο φάσμα ¹³C-NMR διακρίνονται 14 διαφορετικά σήματα όπως ήταν αναμενόμενο. Αντίστοιχα, στο φάσμα DEPT-135 διακρίνεται ένα αρνητικό σήμα με δ 101.1 ppm που αντιστοιχεί στον C₂₀.



243γ

Εικόνα 33. Δομή υποκατεστημένου βενζοφουρανίου 243γ

2.12 Σύνθεση Βενζοδιφουρανίων μέσω β-Νιτροστυρενίων

Από την ένωση **228α** μπορεί να προκύψει ένα βενζοδιφουράνιο, αντιδρώντας με το β-νιτροστυρένιο **206** σε διαλύτη ακετονιτρίλιο παρουσία ανθρακικού κεσίου ως βάση. Η αντίδραση βράζεται για 5 ώρες και με την ολοκλήρωσή της, το σχηματιζόμενο προϊόν **244** απομονώνεται με flash χρωματογραφία στήλης (Σχήμα 76). Το προϊόν ταυτοποιείται με φάσματα ¹Η-NMR και ¹³C-NMR.



Σχήμα 76. Σύνθεση Βενζοδιφουρανίου 244 μέσω του β-νιτροστυρενίου 206

Η εργαστηριακά συντιθέμενη διϋδροβενζοφουρανόλη **228α** σχηματίζει το προϊόν **244** με απόδοση 10%. Το φάσμα ¹Η-NMR του προϊόντος εμφανίζει 6 σήματα που αντιστοιχούν στα διαφορετικά υδρογόνα της ένωσης. Τα υδρογόνα (2H) του C₆ και C₃ εμφανίζονται ως μία απλή κορυφή με δ 8.1 ppm. Τα υδρογόνα

των π-υποκατεστημένων βενζολικών δακτυλίων (8Η) εμφανίζουν δύο συμμετρικές διπλές κορυφές με δ 7.9 και 7.2 ppm, οι οποίες υποδηλώνουν την ύπαρξη ενός ΑΑ'BB' συστήματος. Οι δύο μεθοξυ-ομάδες (6Η) εμφανίζονται ως μία απλή κορυφή με δ 3.9 ppm. Τέλος, οι δύο μεθυλομάδες (6Η) εμφανίζονται ως μία απλή κορυφή με δ 2.5 ppm (Εικόνα 34). Στο φάσμα ¹³C-NMR διακρίνονται 9 διαφορετικά σήματα όπως ήταν αναμενόμενο. Αντίστοιχα, στο φάσμα DEPT-135 διακρίνονται μόνο θετικά σήματα.



Εικόνα 34. Δομή Βενζοδιφουρανίου 244

3. ΠΕΙΡΑΜΑΤΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

3.1 Συσκευές - Όργανα

Τα φάσματα πυρηνικού μαγνητικού συντονισμού (NMR) λήφθηκαν με φασματόμετρο Bruker AMX-250 και AMX-500. Στα φάσματα ¹Η και ¹³C οι τιμές της χημικής μετατόπισης δίνονται σε ppm. Τα ¹Η-NMR φάσματα παρουσιάζονται ως εξής: χημική μετατόπιση σε μέρη ανά εκατομμύριο σε σχέση με το τετραμεθυλοσιλάνιο (πολλαπλότητα, σταθερά σύζευξης, ολοκλήρωση). Οι συντομεύσεις χρησιμοποιούνται ως εξής: s = απλή κορυφή, d = διπλή κορυφή, dd = διπλή διπλής , m = πολλαπλή κορυφή. Στα ¹³C-NMR φάσματα, το (+/-) αντιστοιχεί στους άνθρακες που εμφανίζονται θετικοί/αρνητικοί στο DEPT αντίστοιχα. Οι άνθρακες που δεν έχουν υδρογόνα δεν εμφανίζονται στο DEPT, άρα δεν φέρουν συμβολισμό.

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

Για την επίτευξη των επιθυμητών θερμοκρασιών χρησιμοποιήθηκαν (α) για ψύξη στους (-10) – 0 °C πάγος με αλάτι και (β) για θέρμανση ελαιόλουτρο.

Οι διαλύτες που χρησιμοποιήθηκαν είναι εμπορικά διαθέσιμοι. Ο καθαρισμός και η ξήρανσή τους έγινε βάσει της βιβλιογραφίας ⁵⁷. Τα χημικά αντιδραστήρια, όπου δεν αναφέρεται η μέθοδος παρασκευής τους, είναι εμπορικά διαθέσιμα και χρησιμοποιούνται ως έχουν.

3.2 Παρασκευή Πρώτων Υλών

Παρασκευή (Διακετοξυ)ιωδοβενζολίου 40,55



Ένα διάλυμα οξικού ανυδρίτη (300g; 3 mol) και υπεροξειδίου του υδρογόνου 30% (77.7g; 2.29 mol), θερμαίνεται στους 43 °C για 4 ώρες. Στη συνέχεια, προστίθεται ιωδοβενζόλιο (50g; 0.25 mol) και το προκύπτον μίγμα αφήνεται σε ηρεμία για όλο το βράδυ. Οι κρύσταλλοι διηθούνται. Το διήθημα αραιώνεται με νερό μέχρι 1 L και το καταβυθιζόμενο

λευκό ίζημα διηθείται. Οι λευκοί κρύσταλλοι και το ίζημα ξηραίνονται σε ξηραντήρα κενού με ΚΟΗ και CaCl₂ και ταυτοποιούνται ως (διακετοξυ)ιωδοβενζόλιο 5 (131.18g; 83%).

Παρασκευή Δις (τριφθοροακετοξυ)ιωδοβενζολίου³⁹



Ένα αιώρημα του (διακετοξυ)ιωδοβενζολίου (20.65g; 64.1 mol) σε τριφθοροξικό οξύ (35 mL) βράζεται για 15 λεπτά σε σφαιρική φιάλη η οποία είναι τυλιγμένη με αλουμινόχαρτο ώστε να μην έρθει σε επαφή με το φως. Αφήνεται έτσι να κρυσταλλώσει για 24 ώρες. Οι λευκοί κρύσταλλοι

διηθούνται υπό κενό και ταυτοποιούνται ως δις-(τριφθοροακετοξυ)ιωδοβενζόλιο 6 (24.95g; 91%).

Παρασκευή π-αλλυλοξυ φαινόλης 33,45,46

Ένα μίγμα φαινόλης, 3-βρωμο-1-προπενίου (5.5 mL, 64 mmol), άνυδρου ανθρακικού καλίου (3.17g, 23.0 mmol) σε CH₃CN (20 mL) βράζεται για 20 ώρες. Το στερεό διηθείται, ξεπλένεται με CH₂Cl₂ (2*10 mL) και οι ενωμένες οργανικές στιβάδες ξηραίνονται (MgSO₄). Ο διαλύτης απομακρύνεται στον περιστροφικό εξατμιστή. Το υπόλειμμα χρωματογραφείται [flash silica gel; CH₂Cl₂].

Η **π-αλλυλοξυ φαινόλη 183** (4.05g; 42%) παρασκευάζεται σύμφωνα με την παραπάνω γενική μέθοδο με χρήση της π-υδροκινόνης (10.06g, 91 mmol). Λαμβάνεται ως καφε-κόκκινο λάδι.



¹**H-NMR** (250 MHz, CDCl3): δ = 6.8 (s, 4H), 6.2 – 6.0 (m, 1H), 5.5 – 5.4 (m, 1H), 5.34 – 5.29 (m, 1H), 4.53 – 4.50 (m, 3H).

¹³**C-NMR** (63 MHz, CDCl3): δ = 149.8, 133.5 (+), 118.0 (-), 116.33 (+), 116.27 (+), 70.0 (-).

Παρασκευή π-βενζυλοξυ φαινόλης 36,42,51



Ένα μίγμα υδροκινόνης (11g; 0.1 mol), βενζυλοχλωριδίου (12.74g; 0.1 mol) και υδροξειδίου του νατρίου (4.15g; 0.098 mol) σε μεθανόλη (50 mL) βράζεται για 20 ώρες. Το στερεό διηθείται και ξεπλένεται με CH₂Cl₂. Ο διαλύτης απομακρύνεται στον περιστροφικό εξατμιστή. Το υπόλειμμα ανακρυσταλλώνεται από (1:2) μίγμα EtOAc-Eξάνιο (150 mL). Το στερεό που καταβυθίζεται ταυτοποιείται ως **π-βενζυλοξυ φαινόλη 185** (6.34g; 32%).

Σ.T = 115 – 119 °C

¹H-NMR (250 MHz, CDCl3): δ = 7.47 – 7.37 (m, 5H), 6.92 και 6.80 (AA'BB' σύστημα, 4H). 5.02 (s, 2H), 4.41 (s, 1H).

¹³**C-NMR** (63 MHz, CDCl3): δ = 153.0, 149.7, 137.2, 128.6, 127.9, 127.5, 116.1, 116.0, 70.8 (-).

Παρασκευή του π- μεθοξυ Κινναμωμικού Οξέος 22



Ένα μίγμα π-μεθοξυ βενζαλδεΰδης (27.98 g, 0.21 mol), μαλονικού οξέος (23.99 g, 0.23 mol) σε αιθανόλη (100 mL) και πυριδίνη (5 mL) βράζεται για 19 ώρες. Μετά από ψύξη σε πάγο, το άσπρο στερεό που καταβυθίζεται διηθείται και ταυτοποιείται ως **π-μεθοξυ κινναμωμικό οξύ 188** (26.24 g; 70%).

Σ.T = 164.3 – 168.0 °C

3.3 Παρασκευή Προστατευμένων π - Υποκατεστημένων Φαινολών

Γενική Μέθοδος (Α) 36

Ένα αιώρημα μιας π – υποκατεστημένης φαινόλης (0.014 - 0.10 mol), 3-βρωμο-1-προπενίου (0.04 - 0.12 mol), ανθρακικού καλίου (0.023 – 0.12 mol) σε ακετόνη (50 mL) ή ακετονιτρίλιο (20 mL) βράζεται για 6 – 17 ώρες. Προστίθεται νερό (100 mL) και το μίγμα της αντίδρασης εκχυλίζεται με διαιθυλαιθέρα. Οι ενωμένες οργανικές στιβάδες πλένονται με 10% υδατικό NaOH και ξηραίνονται (MgSO4). Ο διαλύτης απομακρύνεται στον περιστροφικό εξατμιστή και το υπόλειμμα ταυτοποιείται.

Το **1-(αλλυλοξυ)-2-μεθοξυ-4-(προπ-1-εν-1-υλο) βενζόλιο 190** (18.49 g; 91%) παρασκευάζεται σύμφωνα με την παραπάνω γενική μέθοδο με τη χρήση της ισοευγενόλης (16.47 g; 0.10 mol), του 3-βρωμο-1-προπενίου (14.04 g; 0.12 mol), ανθρακικού καλίου σε ακετόνη (50 mL) με βρασμό για 6 ώρες.



¹**H-NMR** (250 MHz, CDCl₃): δ = 6.9 – 6.83 (m, 1H), 6.79 – 6.77 (m, 2H), 6.4 – 6.3 (m, 1H), 6.1 – 6.0 (m, 2H), 5.4 – 5.3 (m, 1H), 5.3 – 5.2 (m, 1H), 4.54 – 4.52 (m, 2H), 3.82 (s, 3H), 1.9 – 1.8 (m, 3H).

¹³**C-NMR** (63 MHz, CDCl₃): δ = 149.5, 147.2, 133.51 (+), 131.50, 130.8 (+), 123.6 (+), 118.6 (+), 117.6 (-), 113.6 (+), 109.1 (+), 69.8 (-), 55.7 (+), 18.3 (+).

Γενική Μέθοδος (Β)

Σε ένα διάλυμα μιας π-υποκατεστημένης φαινόλης (0.011 mol), 2- βρωμο προπανίου (2.80 g; 22.8 mmol), ανθρακικού καλίου (0.18 g; 1.3 mmol) σε DMSO (60 mL) θερμαίνεται στους 55 °C για 2 ώρες. Στη σφαιρική φιάλη τοποθετείται αεροψυκτήρας. Το μίγμα αφήνεται να ψυχθεί σε θερμοκρασία δωματίου και αραιώνεται με νερό. Εκχυλίζεται με διαιθυλαιθέρα και το εκχύλισμα πλένεται με 10% υδατικό διάλυμα NaOH, νερό, άλμη και ξηραίνεται με Na₂SO₄. Ο διαλύτης απομακρύνεται στον περιστροφικό εξατμιστή. Το υπόλειμμα χρωματογραφείται [flash silica gel; (1:4) EtOAc-Eξάνιο 2x, (1:1) EtOAc-Eξάνιο].

To **2-μεθοξυ-1-[(προπαν-2-υλ)οξυ]-4-[(1Ε)-προπ-1-εν-1-υλο]βενζόλιο 192** (0.22 g; 10%) παρασκευάζεται σύμφωνα με την παραπάνω γενική μέθοδο με τη χρήση της ισοευγενόλης (1.84 g; 0.011 mol).



¹H-NMR (250 MHz, CDCl₃): δ = 6.93 – 6.86 (m, 3H), 6.4 – 6.3 (m, 1H), 6.2 – 6.1 (m, 1H), 4.6 – 4.5 (m, 1H), 3.9 (s, 3H), 1.9 (d, J = 6.5 Hz, 3H), 1.4 (d, J = 6.1 Hz, 6H).

¹³C-NMR (63 MHz, CDCl₃): δ = 150.5, 146.5, 131.6, 130.7
(+), 123.8 (+), 118.6 (+), 116.1 (+), 109.4 (+), 71.5 (+), 55.9
(+), 22.1 (+), 18.4 (+).

Η 5-[(προπ-2-εν-1-υλ)οξυ]-2Η-1,3-βενζοδιοξόλη 194 (1.88g; 26%)
παρασκευάζεται σύμφωνα με την γενική μέθοδο (Α) με τη χρήση της σισαμόλης
(2.02g; 0.014 mol), του 3-βρωμο-1-προπενίου (3.5 mL, 0.04 mol), ανθρακικού
καλίου (3.18g, 0.023 mol) σε ακετονιτρίλιο (20 mL). Βρασμός για 17 ώρες.



¹**H-NMR** (250 MHz, CDCl₃): δ = 6.7 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 6.6 (s, 1H), 6.4 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.2 – 6.0 (m, 1H), 5.9 (s, 2H), 5.4 (d, *J* = 17.3 Hz, 1H), 5.3 (d, *J* = 10.4 Hz, 1H), 4.5 (s, 2H). ¹³**C-NMR** (63 MHz, CDCl₃): δ = 154.2, 148.3, 141.8, 133.6 (+), 117.4 (-), 107.9 (+), 106.0 (+), 101.2 (-), 98.3 (+), 69.7 (-).

3.4 Παρασκευή Φαινολών με Μετάθεση Claisen 47

Διάλυμα των προστατευμένων π – υποκατεστημένων φαινολών σε ξυλόλιο (5 mL) θερμαίνεται στους 200 °C για 3 λεπτά.

Η **6-(προπ-2-εν-1-υλο)-2Η-1,3-βενζοδιοξολ-5-όλη 198** (1.65g, 88%) παρασκευάζεται ως σκούρο καφέ λάδι, σύμφωνα με την παραπάνω γενική μέθοδο με τη χρήση της 5-[(προπ-2-εν-1-υλ)οξυ]-2Η-1,3-βενζοδιοξόλη (1.88g; 10.6 mmol).



¹**H-NMR** (250 MHz, CDCl₃): δ = 6.6 (s, 1H), 6.5 (s, 1H), 6.07 – 5.94 (m, 1H), 5.90 (s, 2H), 5.20 – 5.18 (m, 1H), 5.15 – 5.12 (m, 2H), 3.3 (d. J = 6.2 Hz, 2H).

¹³**C-NMR** (63 MHz, CDCl₃): δ = 148.5, 146.6, 141.5, 136.5 (+), 117.2, 116.3 (-), 109.6 (+), 101.0 (-), 98.6 (+), 34.8 (-).

3.5 Παρασκευή Νιτροαλκενίων

Γενική Μέθοδος (Α)

Ένα διάλυμα της βενζαλδεΰδης (8.0 g; 0.075 mmol), του νιτρομεθανίου (4.59 g; 0.075 mmol) σε μεθανόλη τοποθετούνται σε δίλαιμη φιάλη. Ένα δεύτερο διάλυμα 30% w/v NaOH μεταφέρεται σε σταγονομετρικό χωνί και προστίθεται στάγδην στο πρώτο διάλυμα με τη θερμοκρασία να μην υπερβεί τους 10-15 °C. Στην περίπτωση σχηματισμού ενός παχύρευστου αιωρήματος, προστίθεται επιπλέον ποσότητα μεθανόλης. Ύστερα από 15 λεπτά παραμονής, το παχύρευστο μίγμα της αντίδρασης μετατρέπεται σε διαυγές το οποίο αραιώνεται με παγόνερο. Στο αραιωμένο πλέον διάλυμα, προστίθεται στάγδην ένα υδατικό διάλυμα 66.7% v/v HCl. Το προϊόν θα αρχίσει να καταβυθίζεται ως λάδι. Έτσι το υπερκείμενο υγρό αποχύνεται ενώ το υπόλειμμα πλένεται με νερό για την συλλογή της οργανικής φάσης. Η τελευταία πλένεται με 30% w/v όξινο θειώδες κάλιο (K₂HSO₃) για την απομάκρυνση τυχόν υπολειμμάτων βενζαλδεΰδης, ξηραίνεται με MgSO₄ και ο διαλύτης απομακρύνεται στον περιστροφικό εξατμιστή. Το τελικό προϊόν ταυτοποιείται.

Το **(Ε)-(2-νιτροβινυλο)βενζόλιο 201** (0.26 g; 2.5%) παρασκευάζεται με την παραπάνω γενική μέθοδο.



¹**H-NMR** (250 MHz, CDCl₃): δ = 8.0 (d, *J* = 13.7 Hz, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.56 – 7.53 (m, 3H), 7.52 – 7.44 (m, 2H). ¹³**C-NMR** (63 MHz, CDCl₃): δ = 193.1 (+), 137.1 (+), 132.2 (+), 130.1, 129.4 (+), 129.2 (+).

Γενική Μέθοδος (Β)

Ένα μίγμα βενζαλδεΰδης (37 – 42.1 mmol), νιτροαιθανίου (5.29 g; 71 mmol), οξικού αμμωνίου (2.06 g; 27 mmol) προστίθενται σε οξικό οξύ. Το μίγμα της αντίδρασης βράζεται για 2 ώρες. Αν σχηματιστεί λάδι, εκχυλίζεται με CH₂Cl₂. Οι ενωμένες οργανικές στιβάδες ξηραίνονται με MgSO₄ και ο διαλύτης απομακρύνεται στον περιστροφικό εξατμιστή. Το υπόλειμμα ανακρυσταλλώνεται από αιθανόλη. Το στερεό διηθείται υπό κενό.

To **(Ε)-1-μεθοξυ-4-(2-νιτροπροπ-1-εν-1-υλο)βενζόλιο 206** (4.28 g; 82%) παρασκευάζεται με την παραπάνω γενική μέθοδο με τη χρήση της π-μεθοξυ βενζαλδεΰδης (5.02 g; 37 mmol).



¹H-NMR (250 MHz, CDCl₃): δ = 8.1 (s, 1H), 7.4 και
7.0 (AA'BB' σύστημα, 4H), 3.9 (s, 3H), 2.5 (s, 3H).
¹³C-NMR (63 MHz, CDCl₃): δ = 161.1, 145.7, 133.6
(+), 132.1 (+), 124.7, 114.5 (+), 55.4 (+), 14.1 (+).

To **(Ε)-1-μεθυλο-4-(2-νιτροπροπ-1-εν-1-υλο)βενζόλιο 207** (4.9 g; 66%) παρασκευάζεται με την παραπάνω γενική μέθοδο με τη χρήση της πτολουαλδεΰδης (5.05 g; 42.1 mmol).



¹H-NMR (250 MHz, CDCl₃): δ = 8.1 (s, 1H), 7.4 και
7.3 (AA'BB' σύστημα, 4H), 2.5 (s, 3H), 2.4 (s, 3H).
¹³C-NMR (63 MHz, CDCl₃): δ = 147.0, 140.5, 133.7
(+), 130.1 (+), 129.7 (+), 129.5, 21.5 (+), 14.1 (+).

3.6 Οξειδωτική Κυκλοπροσθήκη π-Υποκατεστημένων Φαινολών με Αλκένια

Γενική Μέθοδος

Στερεό δις(τριφθοροακετοξυ) ιωδοβενζόλιο (1.04 - 2.70 mmol) προστίθεται σε διάλυμα π-υποκατεστημένης φαινόλης (1.1 – 2.9 mmol) και του αλκενίου (1.1 – 3.3 mmol) σε ξηρό CH₂Cl₂ ή CH₃CN (10 mL) . Το προκύπτον σκούρο διάλυμα αναδεύεται σε θερμοκρασία δωματίου για 1 - 72 ώρες. Ο διαλύτης απομακρύνεται στον περιστροφικό εξατμιστή. Το υπόλειμμα χρωματογραφείται [flash silica gel; (1:4) EtOAc-Eξάνιο] και απομονώνονται τα βενζοδιϋδροφουρανικά παράγωγα.

3.6.1 Οξείδωση της π-βενζυλοξυφαινόλης 185

To **5-(βενζυλοξυ)-2-(4-μεθοξυφαινυλο)-3-μεθυλο-2,3-διυδρο-1βενζοφουράνιο 211α** ³² (0.33 g; 48%) παρασκευάζεται σύμφωνα με την παραπάνω γενική μέθοδο με χρήση της π-βενζυλοξυ φαινόλης **185** (0.4 g, 2 mmol), της *trans*-ανεθόλης (0.46 g, 3.1mmol) και του PIFA **6** (0.95 g, 2.2 mmol), μετά από ανάδευση σε θερμοκρασία δωματίου για 1.5 ώρα.


¹H-NMR (250 MHz, CDCl₃): δ = 7.5 - 7.4 (m, 7H), 6.99 - 6.96 (m, 2H), 6.87 - 6.82 (m, 3H), 5.16 - 5.12 (m, 1H), 5.1 (s, 3H), 3.9 (s, 3H), 3.5 - 3.4 (m, 1H), 1.45 - 1.42 (m, 3H).

¹³**C-NMR** (63 MHz, CDCl₃): δ = 159.7, 153.7, 153.6, 137.4, 133.2, 132.7, 128.6 (+), 128.0 (+), 127.70 (+), 127.66 (+), 127.61, 127.57, 127.54, 114.09 (+), 114.05 (+), 111.4 (+), 109.4 (+), 92.7 (+), 71.1 (-), 55.3 (+), 45.7 (+), 17.6 (+).

To **5-(βενζυλοξυ)-2-μεθυλο-2-φαινυλο-2,3-διυδρο-1-βενζοφουράνιο 211β** ³² (0.16 g; 25%) παρασκευάζεται σύμφωνα με την παραπάνω γενική μέθοδο με τη χρήση της π-βενζυλοξυ φαινόλης **185** (0.44 g, 2.2 mmol), του αμεθυλοστυρολίου (0.39 g, 3.3 mmol) και του PIFA **6** (1.11g, 2.6 mmol). Το προκύπτον διάλυμα αναδεύεται σε θερμοκρασία δωματίου για 3 ημέρες.



¹**H-NMR** (250 MHz, CDCl₃): δ = 7.6 – 7.3 (m, 10H), 7.2 – 7.0 (m, 1H), 6.9 (s, 2H), 5.1 – 5.0 (m, 2H), 3.4 (dd, *J*₁ = 21.0 Hz και *J*₂ = 15.5 Hz, 2H), 1.8 (s, 3H).

¹³**C-NMR** (63 MHz, CDCl₃): δ = 153.4, 153.3, 146.9, 137.5, 128.6 (+), 128.4 (+), 127.9 (+),

127.5 (+), 127.1 (+), 125.6, 124.6 (+), 115.9 (+), 114.3 (+), 112.6 (+), 89.3, 89.2, 71.1 (-), 45.5 (-), 29.3 (+).

 5-(βενζυλοξυ)-2-(4-μεθοξυφαινυλο)-2,3-διϋδροβενζοφουραν-3καρβοξυλικός μεθυλεστέρας 211γ (0.14 g; 33%) παρασκευάζεται σύμφωνα με την παραπάνω γενική μέθοδο με τη χρήση της π-βενζυλοξυ φαινόλης 185 (0.22 g, 1.1 mmol), του π-μεθοξυκινναμωμικού μεθυλεστέρα (0.22 g, 1.15 mmol) και του PIFA 6 (0.49 g, 1.1 mmol) σε CH₃CN (10 mL). Το προκύπτον διάλυμα αναδεύεται σε θερμοκρασία δωματίου για 24 ώρες.



¹**H-NMR** (250 MHz, CDCl₃): δ = 7.7 (d, *J* = 16.0 Hz, 1H), 7.5 – 7.3 (m, 5H), 7.05 – 7.04 (m, 1H), 6.9 (dd, , *J*₁ = 8.7 Hz και *J*₂ = 2.3 Hz, 2H), 6.89 – 6.80 (m, 3H), 6.3 (d, *J* = 15.9 Hz, 1H), 6.1 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 5.0 (s, 1H), 4.3 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 3.86 (s,

3H), 3.82 (s, 3H).

¹³**C-NMR** (63 MHz, CDCl₃): δ = 171.2, 159.7, 153.7, 153.6, 144.5 (+), 136.5 (+), 129.7 (+), 128.6 (+), 128.0 (+), 127.6 (+), 127.3 (+), 127.1, 124.8, 116.0 (+), 115.3 (+), 114.4 (+), 112.4 (+), 85.8 (+), 71.2 (-), 56.0 (+), 55.3 (+), 52.7 (+), 51.6 (+).

3.6.2 Οξείδωση της π-αλλυλοξυφαινόλης 183

To **2-(4-μεθοξυφαινυλο)-3-μεθυλο-5-[(προπ-2-εν-1-υλ)οξυ]-2,3-διυδρο-1βενζοφουράνιο 213α** ³³ (0.36 g; 64%) παρασκευάζεται σύμφωνα με την παραπάνω γενική μέθοδο με τη χρήση της π-αλλυλοξυφαινόλης **183** (0.28 g, 1.9 mmol), της *trans*-ανεθόλης (0.46 g, 3.1 mmol) και του PIFA **6** (0.97 g, 2.3 mmol). To προκύπτον διάλυμα αναδεύεται σε θερμοκρασία δωματίου για 1 ώρα.



¹H-NMR (250 MHz, CDCl₃): δ = 7.4 - 7.0 (AA'BB' σύστημα, 4H), 6.89 - 6.81 (m, 3H), 6.2 - 6.1 (m, 1H), 5.47 (d, J = 17.2 Hz, 1H), 5.36 (s, 1H), 5.1 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 4.6-4.5 (m,2H), 3.9 (s, 4H), 1.4 (d, J = 6.7 Hz, 3H).

¹³C-NMR (63 MHz, CDCl₃): δ = 159.7, 153.50, 153.46, 133.8 (+), 133.1, 132.7, 127.7 (+), 117.4 (-), 114.1 (+), 111.2 (+), 109.4 (+), 92.7 (+), 69.9 (-), 55.3 (+), 45.7 (+), 17.6 (+).

Το**2-μεθυλο-2-φαινυλο-5-[(προπ-2-εν-1-υλ)οξυ]-2,3-διυδρο-1-**βενζοφουράνιο**213β**³³(0.30 g;39%)παρασκευάζεται σύμφωνα με τηνπαραπάνω γενική μέθοδο με τη χρήση της π-αλλυλοξυφαινόλης**183**(0.43 g,2.9

mmol), του α-μεθυλοστυρολίου (0.39 g, 3.3 mmol) και του PIFA **6** (1.04 g, 2.4 mmol). Το προκύπτον διάλυμα αναδεύεται σε θερμοκρασία δωματίου για 17 ώρες.



¹**H-NMR** (250 MHz, CDCl₃): δ = 7.5 (d, *J* = 7.2 Hz, 2H), 7.44 – 7.34 (m, 2H), 7.31 – 7.28 (m, 1H), 6.9 – 6.7 (m, 3H), 6.2 – 6.0 (m, 1H), 5.5 (dd, *J*₁ = 17.3 Hz και *J*₂ = 1.5 Hz, 1H), 5.3 (dd, *J*₁ = 10.5 Hz και *J*₂ = 1.2 Hz, 1H), 4.5 (d, *J* = 5.3 Hz, 2H), 3.4 (dd, *J*₁ = 21.0 Hz και *J*₂ = 15.6 Hz, 2H), 1.8 (s, 3H).

¹³**C-NMR** (63 MHz, CDCl₃): δ = 153.3, 153.2, 147.0, 133.8 (+), 128.4 (+), 127.5, 127.1 (+), 124.6 (+), 117.4 (-), 114.3 (+), 112.5 (+), 109.4 (+), 89.2 (+), 69.9 (-), 45.2 (-), 29.3 (+).

Το **5-(αλλυλοξυ)-2,2-διφαινυλο-2,3-διυδροβενζοφουράνιο 213γ** (0.11 g; 16%) παρασκευάζεται σύμφωνα με την παραπάνω γενική μέθοδο με τη χρήση της π-αλλυλοξυφαινόλης **183** (0.31 g, 2.1 mmol), του 1,1-διφαινυλαιθυλενίου (0.59 g, 3.3 mmol) και του PIFA **6** (0.98 g, 2.3 mmol). Το προκύπτον διάλυμα αναδεύεται σε θερμοκρασία δωματίου για 23 ώρες.



¹**H-NMR** (250 MHz, CDCl₃): δ = 7.6 – 7.5 (m, 4H), 7.4 – 7.3 (m, 7H), 6.9 – 6.8 (m, 2H), 6.2 – 6.0 (m, 1H), 5.5 – 5.4 (m, 1H), 5.34 – 5.25 (m, 1H), 4.5 (dd, *J*₁ = 14.8 Hz και *J*₂ = 5.2 Hz, 2H), 4.0 (d, *J* = 16.8 Hz, 2H).

¹³C-NMR (63 MHz, CDCl₃): δ = 153.4, 153.0,

145.6, 133.8 (+), 128.31 (+), 128.27, 127.3 (+), 126.0 (+), 119.3, 117.3 (-), 114.3 (+), 112.1 (+), 109.5 (+), 92.6, 69.9 (-), 44.7 (-).

5-(αλλυλοξυ)-2-(4-μεθοξυφαινυλο)-2,3-διυδροβενζοφουραν-3καρβοξυλικός μεθυλεστέρας 213δ (0.44 g; 54%) παρασκευάζεται σύμφωνα με την παραπάνω γενική μέθοδο με τη χρήση της π-αλλυλοξυφαινόλης 183 (0.36 g, 2.4 mmol), του π-μεθοξυκινναμωμικού μεθυλεστέρα (0.58 g, 3.0 mmol) σε CH₃CN (10 mL) και του PIFA 6 (1.05 g, 2.4 mmol). Το προκύπτον διάλυμα αναδεύεται σε θερμοκρασία δωματίου για 2 ημέρες.



¹H-NMR (250 MHz, CDCl₃): δ = 7.7 (d, J = 16.0 Hz, 1H), 7.5 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.4 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 6.93 – 6.90 (m, 3H), 6.3 (d, J = 16.0 Hz, 1H), 6.2 – 6.0 (m, 1H), 5.4 (dd, J₁ = 18.8 Hz και J₂ = 1.6 Hz, 1H), 5.3 (dd, J₁ = 11.8 Hz και J₂ = 1.4 Hz, 1H), 4.53 – 4.49

(m, 1H), 4.3 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.81 (s, 3H).

¹³**C-NMR** (63 MHz, CDCl₃): δ = 171.2, 161.4, 153.6, 153.4, 133.6 (+), 132.6, 129.7 (+), 127.3 (+), 117.5 (-), 115.9 (+), 114.3 (+), 112.3 (+), 109.8, 85.8 (+), 69.9 (-), 56.0 (+), 55.3 (+), 52.6 (+).

5-(αλλυλοξυ)-2-(2-μεθοξυφαινυλο)-2,3-διυδροβενζοφουραν-3 καρβοξυλικός μεθυλεστέρας 213ε (0.07 g; 15%) παρασκευάζεται σύμφωνα με
 την παραπάνω γενική μέθοδο με τη χρήση της π-αλλυλοξυφαινόλης 183 (0.20 g,
 1.33 mmol), του ο-μεθοξυκινναμωμικού μεθυλεστέρα (0.26 g, 1.35 mmol) και του
 PIFA 6 (0.48 g, 1.12 mmol) σε CH₃CN (10 mL). Το προκύπτον διάλυμα αναδεύεται
 σε θερμοκρασία δωματίου για 21 ώρες.



¹**H-NMR** (250 MHz, CDCl₃): δ = 7.4 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.33 – 7.26 (m, 1H), 7.00 – 6.93 (m, 2H), 6.89 – 6.85 (m, 3H), 6.3 (d, *J* = 6.4 Hz, 1H), 6.1 – 6.0 (m, 1H), 5.4 (dd, *J*₁ = 17.3 Hz και *J*₂ = 15.9 Hz, 1H), 5.3 (dd, *J*₁ = 10.5 Hz και *J*₂ = 1.2 Hz, 1H), 4.5 (d, *J* = 5.2 Hz, 2H), 4.2 (d, *J* = 6.4 Hz,

1H), 3.84 (s, 3H), 3.82 (s, 3H).

¹³C-NMR (63 MHz, CDCl₃): δ = 187.2, 172.0, 156.0, 153.8, 153.2, 133.6 (+), 129.0 (+), 126.0 (+), 120.6 (+), 117.5 (-), 116.0 (+), 115.9 (+), 111.9 (+), 110.4 (+), 109.8 (+), 82.4 (+), 69.9 (-), 55.4 (+), 55.3 (+), 52.5 (+).

5-(αλλυλοξυ)-2-(3,4-διμεθοξυφαινυλο)-2,3-διυδροβενζοφουραν-3καρβοξυλικός μεθυλεστέρας 213στ (0.27 g; 66%) παρασκευάζεται σύμφωνα με την παραπάνω γενική μέθοδο με τη χρήση της π-αλλυλοξυφαινόλης 183 (0.19g, 1.3 mmol), του (2E)-3-(3,4-διμεθοξυφαινυλο) προπ-2-ενοϊκού μεθυλεστέρα (0.24 g, 1.1 mmol) και του PIFA 6 (0.48 g, 1.12 mmol) σε CH₃CN (10 mL). Το προκύπτον διάλυμα αναδεύεται σε θερμοκρασία δωματίου για 25 ώρες.



¹H-NMR (250 MHz, CDCl₃): δ = 7.00 - 6.96 (m, 3H), 6.9 - 6.8 (m, 3H), 6.1 - 6.0 (m, 2H),
5.4 (d, *J* = 17.2 Hz, 1H), 5.3 (d, *J* = 10.5 Hz, 1H), 4.5 (d, *J* = 5.3 Hz, 2H), 4.3 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 3.9 (s, 6H), 3.8 (s, 3H).

¹³**C-NMR** (63 MHz, CDCl₃): δ = 171.1, 153.5,

153.4, 149.3, 149.2, 133.5 (+), 132.9, 124.8, 118.5 (+), 117.6 (-), 115.9 (+), 112.2 (+), 111.2 (+), 109.9 (+), 109.0 (+), 85.9 (+), 69.9 (-), 55.9 (+), 52.7 (+).

3.6.3 Οξείδωση της π-μεθοξυ φαινόλης 214

5-μεθοξυ-2-(4-μεθοξυφαινυλο)-2,3-διυδρο-1-βενζοφουραν-3καρβοξυλικός μεθυλεστέρας 216α (0.54 g; 64%) παρασκευάζεται σύμφωνα με την παραπάνω γενική μέθοδο με τη χρήση της π-μεθοξυ φαινόλης 214 (0.33 g, 2.7 mmol), του π-μεθοξυ κινναμωμικού μεθυλεστέρα (0.63 g, 3.3 mmol) και του
PIFA 6 (0.96 g, 2.2 mmol) σε CH₃CN (10 mL). Το προκύπτον διάλυμα αναδεύεται σε θερμοκρασία δωματίου για 4 ώρες.



¹H-NMR (250 MHz, CDCl₃): δ = 7.4 και 6.9 (AA'BB' σύστημα, 4H), 6.84 – 6.80 (m, 3H), 6.1 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 4.3 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.83 (s, 3H), 3.81 (s, 3H).

¹³**C-NMR** (63 MHz, CDCl₃): δ = 171.3, 159.7,

154.4, 153.5, 129.8, 127.3 (+), 124.8, 116.0 (+), 114.2 (+), 111.2 (+), 109.9 (+), 85.8 (+), 56.0 (+), 55.3 (+), 52.7 (+).

 2-(3,4-διμεθοξυφαινυλο)-5-μεθοξυ-2,3-διυδροβενζοφουραν-3καρβοξυλικός μεθυλεστέρας 216β (0.37 g; 54%) παρασκευάζεται σύμφωνα με την παραπάνω γενική μέθοδο με τη χρήση της π-μεθοξυ φαινόλης 214 (0.25 g, 2.0 mmol), του (2E)-3-(3,4-διμεθοξυφαινυλο) προπ-2-ενοϊκού μεθυλεστέρα (0.50 g, 2.3 mmol) και του PIFA 6 (1.15 g, 2.7 mmol) σε CH₃CN (10 mL). Το προκύπτον διάλυμα αναδεύεται σε θερμοκρασία δωματίου για 21 ώρες.



¹H-NMR (250 MHz, CDCl₃): δ = 7.0 (s, 3H), 6.87
- 6.81 (m, 3H), 6.0 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.3 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 3.87 (s, 6H), 3.82 (s, 3H), 3.8 (s, 3H).

¹³**C-NMR** (63 MHz, CDCl₃): δ = 171.2, 154.4,

153.4, 150.8, 149.3, 148.5, 124.8, 123.0 (+), 118.4 (+), 114.8 (+), 111.2 (+), 109.9 (+), 109.0 (+), 85.9 (+), 60.4, 55.9 (+), 52.6 (+), 51.5 (+).

To **5-μεθοξυ-2-(4-μεθοξυφαινυλο)-3-μεθυλο-2,3-διυδροβενζοφουράνιο 216γ** ³² (0.47 g; 76%) παρασκευάζεται σύμφωνα με την παραπάνω γενική μέθοδο με τη χρήση της π-μεθοξυ φαινόλης **214** (0.29 g, 2.3 mmol), της *trans*ανεθόλης (0.48 g, 3.2 mmol) και του PIFA (0.99 g, 2.3 mmol). Το προκύπτον διάλυμα αναδεύεται σε θερμοκρασία δωματίου για 22 ώρες.



¹H-NMR (250 MHz, CDCl₃): δ = 7.5 και 7.0 (AA'BB' σύστημα, 4H), 6.89 – 6.86 (m, 3H), 5.2 (d, *J* = 9.1 Hz, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.86 (s, 3H), 3.6 – 3.5 (m, 1H), 1.5 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H),

¹³**C-NMR** (63 MHz, CDCl₃): δ = 159.8, 154.6,

153.5, 133.3, 132.9, 127.8 (+), 114.1 (+), 113.0 (+), 110.2 (+), 109.4 (+), 92.7 (+), 56.0 (+), 55.3 (+), 45.8 (+), 17.7 (+).

3.6.4 Οξείδωση της π -φαινοξυ φαινόλης 217

2-(4-μεθοξυφαινυλο)-5-φαινοξυ-2,3-διυδροβενζοφουραν-3καρβοξυλικός μεθυλεστέρας 219 (0.74 g; 98%) παρασκευάζεται σύμφωνα με την παραπάνω γενική μέθοδο με τη χρήση της π-φαινοξυ φαινόλης 217 (0.37 g, 2.0 mmol), του π-μεθοξυκινναμωμικού μεθυλεστέρα (0.61 g, 3.2 mmol) και του PIFA 6 (0.99 g, 2.3 mmol) σε CH₃CN (10 mL). Το προκύπτον διάλυμα αναδεύεται σε θερμοκρασία δωματίου για 22 ώρες.



¹H-NMR (250 MHz, CDCl₃): δ = 7.5 - 7.3 (m, 5H), 7.0 - 6.9 (m, 7H), 6.1 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 4.3 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 3.8 (s, 6H).

¹³**C-NMR** (63 MHz, CDCl₃): δ = 171.1, 159.8, 158.6, 155.6, 150.5, 132.4, 129.7 (+), 127.3

(+), 125.3, 122.5 (+), 121.2 (+), 117.5 (+), 114.4 (+), 114.2 (+), 110.3 (+), 86.1 (+), 55.8 (+), 55.3 (+), 52.7 (+).

3.6.5 Οξείδωση της π -φαινυλο φαινόλης 220

2-(4-μεθοξυφαινυλο)-5-φαινυλο-2,3-διυδροβενζοφουραν-3 καρβοξυλικός μεθυλεστέρας 221 (0.08 g; 11%) παρασκευάζεται σύμφωνα με
 την παραπάνω γενική μέθοδο με τη χρήση της π-φαινυλο φαινόλης 220 (0.34 g,
 2.0 mmol), του π-μεθοξυ κινναμωμικού μεθυλεστέρα (0.58 g, 3.0 mmol) και του

PIFA **6** (0.98 g, 2.3 mmol) σε CH₃CN (10 mL). Το προκύπτον διάλυμα αναδεύεται σε θερμοκρασία δωματίου για 24 ώρες.



¹**H-NMR** (250 MHz, CDCl₃): δ = 7.62 – 7.57 (m, 3H), 7.5 – 7.4 (m, 6H), 7.0 – 6.9 (m, 3H), 6.2 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 4.4 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.85 (s, 3H).

¹³**C-NMR** (63 MHz, CDCl₃): δ = 171.3, 159.8, 158.9, 141.0, 137.5 (+), 134.6, 132.5, 130.3 (+), 128.8 (+), 127.4 (+), 126.9 (+), 124.7, 124.0, 114.2 (+), 110.1 (+), 86.0 (+), 55.7 (+), 55.4 (+), 52.8 (+).

3.7 Σύνθεση 5-υδροξυ-βενζοδιϋδροφουρανίων μέσω της Καταλυόμενης Κυκλοπροσθήκης της π-Βενζοκινόνης με Αλκένια^{37,38}

Γενική Μέθοδος⁴³

BF₃•OEt₂ (1 mL) προστίθεται στάγδην σε διάλυμα π-βενζοκινόνης (0.22 g, 2 mmol) σε THF (10 mL) που ψύχεται στους 0 °C, υπό ανάδευση, σε ατμόσφαιρα N₂. Μετά από ανάδευση 10 min, προστίθεται στάγδην διάλυμα του αλκενίου (1.9 – 2.3 mmol) σε THF (10 mL) στάγδην. Το προκύπτον πορτοκαλόχρωμο διάλυμα αναδεύεται στους -10 °C για 2 ώρες. Ο διαλύτης απομακρύνεται στον περιστροφικό εξατμιστή. Το υπόλειμμα χρωματογραφείται [flash silica gel, (1:4) EtOAc-Εξάνιο] και δίνει την 5-υδροξυβενζοδιϋδροφουρανόλη.

Η **2-(4-μεθοξυφαινυλο)-3-μεθυλο-2,3-διυδρο-1-βενζοφουραν-5-όλη 228α** (0.5 g; 100%) παρασκευάζεται σύμφωνα με την παραπάνω γενική μέθοδο με χρήση *trans*-ανεθόλης (0.34 g, 2.3 mmol).



¹H-NMR (250 MHz, CDCl₃): δ = 7.4 και
6.95 (AA'BB' σύστημα, 5H), 6.8 - 6.7 (m,
3H), 5.2 - 5.1 (m, 1H), 3.8 (s, 3H), 3.44 3.38 (m, 1H), 1.4 - 1.3 (m, 3H).

¹³**C-NMR** (63 MHz, CDCl₃): δ = 159.6, 152.8, 150.5, 133.2, 132.7, 127.8 (+), 127.7, 114.1 (+), 111.2 (+), 109.5 (+), 92.6 (+), 55.3 (+), 45.6 (+), 17.5 (+).

0 **5-υδροξυ-2-(4-μεθοξυφαινυλο)-2,3-διυδροβενζοφουραν-3**καρβοξυλικός μεθυλεστέρας 228β (0.40 g; 70%) παρασκευάζεται σύμφωνα με την παραπάνω γενική μέθοδο με τη χρήση του π-μεθοξυκινναμωμικού μεθυλεστέρα (0.37 g, 1.9 mmol).



¹H-NMR (250 MHz, CDCl₃): δ = 7.4 (d, J =
8.7 Hz, 2H), 6.94 - 6.89 (m, 3H), 6.75 6.72 (m, 2H), 6.0 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 5.5 (s, 1H), 4.3 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 3.8 (s, 6H).

¹³**C-NMR** (63 MHz, CDCl₃): δ = 171.4, 159.7, 153.3, 150.1, 132.6, 127.4 (+), 124.8, 116.3 (+), 114.2 (+), 112.4 (+), 110.0 (+), 85.7 (+), 55.9 (+), 55.4 (+), 52.8 (+).

3.7.1 Σύνθεση της 2,8-δις (4-μεθοξυφαινυλο)-3-μεθυλο-2,3,7,8-τετραυδρο-6Η-φουρο[2,3-g] χρωμεν-6-όνης 229 ⁹³

Η **2,8-δις (4-μεθοξυφαινυλο)-3-μεθυλο-2,3,7,8-τετραυδρο-6Η-φουρο[2,3-g] χρωμεν-6-όνη 229** (0.15 g; 22%) παρασκευάζεται με τη χρήση της 2-(4μεθοξυφαινυλο)-3-μεθυλο-2,3-διυδρο-1-βενζοφουραν-5-όλης **228α** (0.41 g, 1.6 mmol), του π-μεθοξυ κινναμωμικού οξέος **188** (0.38 g, 2.1 mmol) σε τριφθοροξικό οξύ (2 mL) και ξηρό CH₂Cl₂ (10 mL). Το προκύπτον διάλυμα αναδεύεται σε θερμοκρασία δωματίου για 16 ώρες. Ο διαλύτης απομακρύνεται στον περιστροφικό εξατμιστή. Το υπόλειμμα χρωματογραφείται [flash silica gel; (1:4) EtOAc-Eξάνιο].



¹H-NMR (250 MHz, CDCl₃): δ = 7.4 (d, J
= 5.9 Hz, 2H), 7.1 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.0
- 6.9 (m, 5H), 6.5 (s, 1H), 5.1 (d, J = 9.1
Hz, 1H), 4.3 - 4.1 (m, 1H), 3.8 (d, J = 3.5
Hz, 6H), 3.5 - 3.4 (m, 1H), 3.1 - 3.0 (m, 2H), 1.4 (d, J = 6.6 Hz, 3H).

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): δ = 168.3,
159.8, 159.0, 155.9, 145.9, 132.7,

132.6, 132.2, 132.1, 128.6 (+), 127.7 (+), 114.5 (+), 114.1 (+), 112.6 (+), 108.4 (+), 93.0 (+), 55.3 (+), 45.2 (+), 40.2 (+), 37.0 (-), 17.6 (+).

3.7.2 Σύνθεση του 2-(4-μεθοξυφαινυλο)-3-μεθυλο-2,3 διυδροβενζοφουραν-5-υλο προπιονικού 231

To **2-(4-μεθοξυφαινυλο)-3-μεθυλο-2,3-διυδροβενζοφουραν-5-υλο προπιονικό 231** (0.26 g; 55%) παρασκευάζεται με τη χρήση ενός διαλύματος της 2-(4-μεθοξυφαινυλο)-3-μεθυλο-2,3-διυδρο-1-βενζοφουραν-5-όλης **228α** (0.40 g, 1.6 mmol), της πυριδίνης (0.16g, 2.0 mmol) σε διαιθυλαιθέρα (30mL), στο οποίο προτίθεται στάγδην ένα διάλυμα του προπιονυλοχλωριδίου (0.14 g, 1.5 mmol) σε διαιθυλαιθέρα (10mL). Το προκύπτον μίγμα αναδεύεται σε θερμοκρασία δωματίου για 39 ημέρες. Ο διαλύτης απομακρύνεται στον περιστροφικό εξατμιστή. Το υπόλειμμα χρωματογραφείται [flash silica gel; (1:4) EtOAc-Eξάνιο].



¹H-NMR (250 MHz, CDCl₃): δ = 7.4 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 6.99 - 6.82 (m, 5H), 5.2 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 3.8 (s, 3H), 3.6 - 3.4 (m, 1H), 2.7 - 2.6 (m, 2H), 1.4 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 1.34 - 1.28 (m, 3H).

¹³**C-NMR** (125 MHz, CDCl₃): δ = 173.6, 159.8, 156.8, 144.7, 133.1, 132.3, 127.7 (+), 121.0 (+), 117.2 (+), 114.1 (+), 113.7, 109.5 (+), 93.1 (+), 55.3 (+), 45.5 (+), 27.7 (-), 17.4 (+), 9.2 (+).

3.7.3 Σύνθεση του 2-(4-μεθοξυφαινυλο)-3-μεθυλο-2,3 διυδροβενζοφουραν-5-υλ-2-φαινυλοξικού εστέρα 233

Ο 2-(4-μεθοξυφαινυλο)-3-μεθυλο-2,3-διυδροβενζοφουραν-5-υλ-2φαινυλοξικός εστέρας 233 (0.08 g; 36%) παρασκευάζεται με τη χρήση ενός διαλύματος της 2-(4-μεθοξυφαινυλο)-3-μεθυλο-2,3-διυδρο-1-βενζοφουραν-5όλης 228α (0.15 g, 0.59 mmol), της πυριδίνης (0.11 g, 1.4 mmol) σε διαιθυλαιθέρα (30mL), στο οποίο προτίθεται στάγδην ένα διάλυμα του φαινυλο-ακετυλο χλωριδίου (0.13 g, 0.84 mmol) σε διαιθυλαιθέρα (10mL). Το προκύπτον μίγμα αναδεύεται σε θερμοκρασία δωματίου για 66 ώρες. Ο διαλύτης απομακρύνεται στον περιστροφικό εξατμιστή. Το υπόλειμμα χρωματογραφείται [flash silica gel; (1:4) EtOAc-Eξάνιο].



¹H-NMR (250 MHz, CDCl₃): δ =
7.44 - 7.38 (m, 8H), 7.0 και 6.9 (AA'BB' σύστημα, 4H), 5.2 (d, J
= 9.2 Hz, 1H), 3.89 - 3.85 (m, 5H), 3.5 - 3.4 (m, 1H), 1.4 (d, J =

6.7 Hz, 3H).

¹³**C-NMR** (125 MHz, CDCl₃): δ = 170.6, 159.8, 156.8, 144.6, 133.6, 133.1, 132.3, 129.3 (+), 128.7 (+), 127.7 (+), 127.3 (+), 120.9 (+), 117.1 (+), 114.1 (+), 109.5 (+), 93.1 (+), 55.3 (+), 45.4 (+), 41.4 (-), 17.5 (+).

3.8 Αρωματοποίηση 2,3 - Διϋδροβενζοφουρανίων με DDQ 32

Γενική Μέθοδος

Στερεή 2,3-διχλωρο-5,6-δικυανο-π-βενζοκινόνη (DDQ) (1.06 – 1.60 mmol) προστίθεται σε διάλυμα του 2,3 – διϋδροβενζοφουρανίου (0.47 – 0.56 mmol) σε διαλύτη ακετονιτρίλιο (10 mL). Το προκύπτον πρασινόχρωμο μίγμα αναδεύεται σε θερμοκρασία δωματίου για 23 ώρες. Ο διαλύτης απομακρύνεται στον περιστροφικό εξατμιστή. Το υπόλειμμα χρωματογραφείται [flash silica gel, (1:4) EtOAc-Eξάνιο].

Το **5-(αλλυλοξυ)-2-(4-μεθοξυφαινυλο)-3-μεθυλοβενζοφουράνιο 235α**³² (0.1 g; 72%) παρασκευάζεται σύμφωνα με την παραπάνω γενική μέθοδο με τη χρήση του 2-(4-μεθοξυφαινυλο)-3-μεθυλο-5-[(προπ-2-εν-1-υλ)οξυ]-2,3-διυδρο-1-βενζοφουρανίου **231α** (0.14 g, 0.47 mmol) και DDQ (0.24 g, 1.06 mmol). Το προκύπτον πορτοκαλόχρωμο διάλυμα αναδεύεται σε θερμοκρασία δωματίου για 23 ώρες.



¹**H-NMR** (500 MHz, CDCl₃): δ = 7.7 και 7.03 (AA'BB' σύστημα, 4H), 7.4 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.00 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 6.9 (dd, *J*₁ = 8.8 και *J*₂ = 2.6 Hz, 2H), 6.18 – 6.10 (m, 1H), 5.5 (dd, *J*₁ = 17.3 και *J*₂ = 1.6 Hz, 1H), 4.6 (d, *J* = 5.3 Hz, 2H), 3.9 (s, 3H),

2.4 (s, 3H).

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): δ = 159.4, 154.8, 151.8, 148.7, 133.7 (+), 131.9, 128.1 (+), 124.2, 117.5 (-), 114.1 (+), 113.0 (+), 111.2 (+), 109.8, 103.2 (+), 69.8 (-), 55.4 (+), 9.5 (+).

Ο 5-(αλλυλοξυ)-2-(4-μεθοξυφαινυλο)βενζοφουραν-3- καρβοξυλικός μεθυλεστέρας 235β (0.13 g; 69%) παρασκευάζεται σύμφωνα με την παραπάνω γενική μέθοδο με τη χρήση του 5-(αλλυλοξυ)-2-(4-μεθοξυφαινυλο)-2,3-

διϋδροβενζοφουραν-3-καρβοξυλικός μεθυλεστέρα **213δ** (0.19 g, 0.56 mmol) και DDQ (0.36 g, 1.6 mmol). Το προκύπτον πορτοκαλόχρωμο διάλυμα αναδεύεται σε θερμοκρασία δωματίου για 23 ώρες.



¹**H-NMR** (250 MHz, CDCl₃): $\delta = 8.0$ (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.7 (d, J = 16.0 Hz, 3H), 7.0 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.2 – 6.1 (m, 1H), 5.5 (d, J = 17.3 Hz, 1H), 5.4 (d, J = 10.5Hz, 1H), 4.6 (d, J = 4.2 Hz, 2H), 4.0 (s, 3H), 3.9 (s, 3H).

¹³C-NMR (63 MHz, CDCl₃): δ = 167.8, 161.4, 155.8, 144.5, 133.4 (+), 131.1, 129.8 (+), 127.1, 117.8 (-), 115.3, 114.4 (+), 113.7 (+), 111.7 (+), 106.4 (+), 69.7 (-), 55.4 (+), 51.6 (+).

3.9 Σύνθεση αλλυλο-υποκατεστημένων 2,3 - Διϋδροβενζοφουρανολών και Βενζοφουρανολών μέσω της Μετάθεσης Claisen

Γενική Μέθοδος

Ένα διάλυμα του 2,3 - διϋδροβενζοφουρανικού ή βενζοφουρανικού παραγώγου σε ο-ξυλόλιο (3 mL) θερμαίνεται στους 195-200 °C σε κλειστό δοκιμαστικό σωλήνα με βαριά τοιχώματα. Το προκύπτον μίγμα της αντίδρασης χρωματογραφείται [flash silica gel, (1:4) EtOAc-Eξάνιο].

Η 2-(4-μεθοξυφαινυλο)-3-μεθυλο-6-(προπ-2-εν-1-υλ)-2,3-διυδρο-1βενζοφουραν-5-όλη 236α (0.12 g; 33%) και η 2-(4-μεθοξυφαινυλο)-3μεθυλο-4-(προπ-2-εν-1-υλ)-2,3-διυδρο-1-βενζοφουραν-5-όλη 326β ³⁴ (0.04 g; 11%) παρασκευάζονται σύμφωνα με την παραπάνω γενική μέθοδο με τη χρήση του 2-(4-μεθοξυφαινυλο)-3-μεθυλο-5-[(προπ-2-εν-1-υλ)οξυ]-2,3-διυδρο-1-βενζοφουρανίου 213α (0.36 g, 1.2 mmol). Το προκύπτον διάλυμα θερμαίνεται για 24 ώρες. Τα προϊόντα διαχωρίζονται με flash χρωματογραφία στήλης.



¹H-NMR (250 MHz, CDCl₃): δ = 7.4 και
7.0 (AA'BB' σύστημα, 4H), 6.7 (s, 2H), 6.1
- 6.0 (m, 1H), 5.25 - 5.18 (m, 2H), 5.11 5.07 (m, 1H), 4.9 (s, 1H), 3.8 (s, 3H), 3.42
- 3.40 (m, 3H), 1.4 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H).

¹³C-NMR (63 MHz, CDCl₃): δ = 159.6, 153.3, 148.3, 136.4 (+), 132.8, 131.2, 127.7 (+), 125.0, 116.4 (-), 114.0 (+), 111.6 (+), 110.5 (+), 92.6 (+), 55.3 (+), 45.6 (+), 35.5 (-), 17.7 (+).



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

¹³**C-NMR** (63 MHz, CDCl₃): δ = 159.4, 153.3,

148.5, 136.7 (+), 134.1, 131.2, 126.9 (+), 122.5, 116.2 (-), 115.5 (+), 113.9 (+), 107.8 (+), 91.5 (+), 55.3 (+), 45.3 (+), 31.5 (-), 20.6 (+).

Η **2-μεθυλο-2-φαινυλο-6-(προπ-2-εν-1-υλ)-2,3-διυδρο-1-βενζοφουραν-5όλη 237α** (0.08 g; 24%) και η **2-μεθυλο-2-φαινυλο-4-(προπ-2-εν-1-υλ)-2,3διυδρο-1-βενζοφουραν-5-όλη 237β** (0.07 g; 60%) παρασκευάζονται σύμφωνα με την παραπάνω γενική μέθοδο με τη χρήση του 2-μεθυλο-2-φαινυλο-5-[(προπ-2-εν-1-υλ)οξυ]-2,3-διυδρο-1-βενζοφουρανίου **213β** (0.30 g, 1.13 mmol). Το προκύπτον διάλυμα θερμαίνεται για 22 ώρες. Τα προϊόντα διαχωρίζονται με [flash χρωματογραφία στήλης.



¹H-NMR (250 MHz, CDCl₃): δ = 7.52 - 7.49 (m, 2H), 7.41 - 7.35 (m, 2H), 7.32 - 7.25 (m, 1H), 6.7 (d, *J* = 6.6 Hz, 2H), 6.1 - 6.0 (m, 1H), 5.25 - 5.17 (m, 2H), 4.7 (s, 1H), 3.5 - 3.3 (m, 4H), 1.8 (s, 3H).

¹³C-NMR (63 MHz, CDCl₃): δ = 153.1, 148.0, 146.9, 136.4 (+), 128.3 (+), 127.0 (+), 125.5, 124.9, 124.6 (+), 116.4 (-), 112.9 (+), 110.5 (+), 89.1, 45.0 (-), 35.5 (-), 29.2 (+).



¹**H-NMR** (250 MHz, CDCl₃): δ = 7.53 – 7.49 (m, 2H), 7.41 – 7.35 (m, 2H), 7.31 – 7.28 (m, 1H), 6.7 – 6.6 (br. s, 2H), 6.0 – 5.9 (m, 1H), 5.1 – 5.0 (m, 2H), 4.6 (s, 1H), 3.4 – 3.3 (m, 4H), 1.8 (s, 3H).

¹³**C-NMR** (63 MHz, CDCl₃): δ = 152.6, 147.8, 146.9, 135.1 (+), 128.3 (+), 126.9 (+), 126.8, 124.4 (+), 122.5, 115.8 (-), 114.9 (+), 107.5 (+), 89.0, 43.9 (-),

32.1 (-), 29.3 (+).

Η 4-αλλυλο-2-(4-μεθοξυφαινυλο)-3-μεθυλοβενζοφουραν-5-όλη 238α ³⁴ (0.08 g; 80%) παρασκευάζεται σύμφωνα με την παραπάνω γενική μέθοδο με τη χρήση του 5-(αλλυλοξυ)-2-(4-μεθοξυφαινυλο)-3-μεθυλοβενζοφουρανίου 235α (0.1 g, 0.34 mmol). Το προκύπτον διάλυμα θερμαίνεται για 71 ώρες.



¹**H-NMR** (250 MHz, CDCl₃): δ = 7.7 και 7.0 (AA'BB' σύστημα, 4H), 7.3 – 7.2 (m, 1H), 6.8 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 6.2 – 6.1 (m, 1H), 5.18 (dd, *J*₁ = 10.0 και *J*₂ = 1.4 Hz, 1H), 5.07 (dd, *J*₁ = 17.2 και *J*₂ = 1.4 Hz, 1H), 4.7 (s, 1H), 3.9 (s, 3H), 3.8 (d, *J* = 5.2 Hz, 2H), 2.5 (s, 3H). ¹³C-NMR (63 MHz, CDCl₃): δ = 159.5, 152.4, 149.5, 149.3, 136.6 (+), 129.7, 129.1 (+), 123.9, 117.1, 116.0 (-), 114.0, 113.0 (+), 110.5, 109.5 (+), 55.4 (+), 29.9 (-), 11.4 (+).

Ο 4-αλλυλο-5-υδροξυ-2-(4-μεθοξυφαινυλο)βενζοφουραν-3- καρβοξυλικός μεθυλεστέρας 238β (0.04 g; 15%) παρασκευάζεται σύμφωνα με την παραπάνω γενική μέθοδο με τη χρήση του 5-(αλλυλοξυ)-2-(4-μεθοξυφαινυλο)βενζοφουραν3- καρβοξυλικός μεθυλεστέρα 235β (0.27 g, 0.80 mmol). Το προκύπτον διάλυμα θερμαίνεται για 23 ώρες.



¹**H-NMR** (500 MHz, CDCl₃): δ = 7.7 και 7.0 (AA'BB' σύστημα, 4H), 7.3 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 6.9 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 6.1 – 6.0 (m, 1H), 5.16 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H), 5.14 (dd, *J*₁ = 3.8 και *J*₂ = 1.7 Hz, 1H), 5.10 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.88 (s, 3H), 3.7 (d, *J* = 7.3 Hz, 2H).

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): δ = 166.7, 160.8, 157.5, 150.8, 149.0, 136.1 (+), 129.4 (+), 126.5, 122.3, 117.1, 115.9 (-), 114.3 (+), 114.0 (+), 109.9 (+), 55.4 (+), 52.2 (+), 30.7 (-).

3.10 Σύνθεση Βενζοτετραϋδροδιφουρανίων

Γενική Μέθοδος (Α)

Στερεό δις(τριφθοροακετοξυ) ιωδοβενζόλιο (0.98 g, 2.3 mmol) προστίθεται σε διάλυμα της 2-(4-μεθοξυφαινυλο)-3-μεθυλο-2,3-διυδρο-1-βενζοφουραν-5-όλης **228α** (0.5 g, 2 mmol) και της *trans*-ανεθόλης (0.45 g, 3.0 mmol) σε ξηρό CH₂Cl₂ (10 mL). Το προκύπτον σκούρο διάλυμα αναδεύεται σε θερμοκρασία δωματίου για 2 ώρες. Ο διαλύτης απομακρύνεται στον περιστροφικό εξατμιστή. Το υπόλειμμα χρωματογραφείται [flash silica gel; (1:4) EtOAc-Eξάνιο]. Το τελικό προϊόν ταυτοποιείται ως **2,6-δις(4-μεθοξυφαινυλο)-3,7-διμεθυλο-2,3,6,7**τετραυδροβενζο[1,2-b:4,5-b']διφουράνιο 240 (0.63 g; 78%).



¹H-NMR (250 MHz, CDCl₃): δ = 7.4 και 7.0 (AA'BB' σύστημα, 8H), 6.7 (s, 2H), 5.1 (d, J = 9.1 Hz, 2H), 3.9 (s, 6H), 3.5 - 3.4 (m, 2H), 1.4 (d, J = 6.7 Hz,

6H).

¹³**C-NMR** (63 MHz, CDCl₃): δ = 159.6, 153.5, 132.8, 131.5, 127.7 (+), 114.0 (+), 104.8 (+), 92.8 (+), 55.3 (+), 45.7 (+), 17.8 (+).

Γενική Μέθοδος (Β)

Στερεό δις(τριφθοροακετοξυ) ιωδοβενζόλιο (0.28 g, 0.65 mmol) προστίθεται σε διάλυμα της 2-(4-μεθοξυφαινυλο)-3-μεθυλο-6-(προπ-2-εν-1-υλ)-2,3-διυδρο-1βενζοφουραν-5-όλης **236α** (0.16 g, 0.54 mmol) και της *trans*-ανεθόλης (0.29 g, 2 mmol) σε ξηρό CH₂Cl₂ (10 mL). Το προκύπτον σκούρο διάλυμα αναδεύεται σε θερμοκρασία δωματίου για 21 ώρες. Ο διαλύτης απομακρύνεται στον περιστροφικό εξατμιστή. Το υπόλειμμα χρωματογραφείται [flash silica gel; (1:4) EtOAc-Eξάνιο]. Το τελικό προϊόν ταυτοποιείται ως **4-αλλυλο-2,7-δις(4μεθοξυφαινυλο)-1,8-διμεθυλο-1,2,7,8-τετραϋδροβενζο[1,2-β:4,3**β']διφουράνιο 241 (0.07 g; 29%).



¹H-NMR (250 MHz, CDCl₃): δ = 7.33 - 7.28 (m, 3H), 6.92 - 6.88 (m, 4H), 6.6 (s, 1H), 6.1 - 6.0 (m, 1H), 5.2 - 5.1 (m, 4H), 3.9 - 3.8 (m, 8H), 3.42 - 3.38 (m, 3H), 1.6 - 1.5 (m, 6H).

¹³C-NMR (63 MHz, CDCl₃): δ = 136.5, 133.7,
133.3, 127.3 (+), 127.0 (+), 115.8 (-), 114.0,
113.9 (+), 108.6 (+), 91.6 (+), 91.1 (+), 55.3 (+), 45.6, 45.2 (+), 34.2 (-), 20.6, 20.3.

3.11 Σύνθεση Βενζοφουρανίων μέσω β-Νιτροστυρενίων 4

Σε ένα διάλυμα μιας π-υποκατεστημένης φαινόλης (0.94 – 1.7 mmol), του βνιτροστυρενίου (0.96 – 1.35 mmol) σε ακετονιτρίλιο (7 mL) προστίθεται ανθρακικό κάλιο (1.96 – 2.25 mmol). Το προκύπτον μίγμα βράζεται για 16 – 28 ώρες. Ο διαλύτης απομακρύνεται στον περιστροφικό εξατμιστή. Το υπόλειμμα χρωματογραφείται [flash silica gel; (1:4) EtOAc-Eξάνιο].

3.11.1 Αντίδραση με π-μεθοξυ-β-μεθυλο-β-νιτροστυρένιο 206

To **5-μεθοξυ-3-(4-μεθοξυφαινυλο)-2-μεθυλοβενζοφουράνιο 242α** (0.07 g; 25%) παρασκευάζεται με την παραπάνω γενική μέθοδο με τη χρήση της πμεθοξυφαινόλης **214** (0.14 g; 1.13 mmol), του (Ε)-1-μεθοξυ-4-(2-νιτροπροπ-1-εν-1-υλ)βενζολίου **206** (0.20 g; 1.04 mmol), ανθρακικού καλίου (0.31g; 2.25 mmol). Το προκύπτον μίγμα βράζεται για 23 ώρες.



¹**H-NMR** (250 MHz, CDCl₃): δ = 7.4 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 7.4 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.12 – 7.09 (m, 3H), 6.9 (dd, *J*₁ = 8.8 και *J*₂ = 2.5 Hz, 1H), 3.93 (s, 3H), 3.88 (s, 3H), 2.6 (s, 3H).

¹³**C-NMR** (63 MHz, CDCl₃): δ = 158.7, 156.1, 151.9, 149.0, 130.0 (+), 129.6, 125.2, 116.7, 114.4 (+), 111.8 (+), 111.2 (+), 102.3 (+), 56.0 (+), 55.3 (+), 12.9 (+).

To **3-(4-μεθοξυφαινυλο)-2-μεθυλο-5-φαινοξυβενζοφουράνιο 342β** (0.25 g; 64%) παρασκευάζεται με την παραπάνω γενική μέθοδο με τη χρήση της πφαινοξυ φαινόλης **217** (0.22 g; 1.18 mmol), του (Ε)-1-μεθοξυ-4-(2-νιτροπροπ-1εν-1-υλ)βενζολίου **206** (0.26 g; 1.35 mmol), ανθρακικού καλίου (0.29 g; 2.10 mmol). Το προκύπτον μίγμα βράζεται για 23 ώρες.



¹**H-NMR** (250 MHz, CDCl₃): δ = 7.52 – 7.47 (m, 3H), 7.4 – 7.3 (m, 3H), 7.1 – 7.0 (m, 6H), 3.9 (s, 3H), 2.6 (s, 3H). ¹³**C-NMR** (63 MHz, CDCl₃): δ = 159.1, 158.8, 152.4, 152.2, 150.8, 130.2, 130.0 (+), 129.7 (+), 124.8, 122.3 (+), 117.5 (+), 116.9, 116.4 (+), 114.4 (+), 111.5 (+), 110.6 (+), 55.3 (+), 13.0 (+).

Το **8-(4-μεθοξυφαινυλο)-7-μεθυλο-[1,3]διοξολο[4,5-e]βενζοφουράνιο 242γ** (0.15 g; 53%) παρασκευάζεται με την παραπάνω γενική μέθοδο με τη χρήση της σισαμόλης **191** (0.14 g; 1.01 mmol), του (Ε)-1-μεθοξυ-4-(2-νιτροπροπ-1-εν-1υλ)βενζολίου **206** (0.22 g; 1.14 mmol), ανθρακικού καλίου (0.31 g; 2.25 mmol). Το προκύπτον μίγμα βράζεται για 16 ώρες.



¹H-NMR (250 MHz, CDCl₃): δ = 7.4 και 7.1 (AA'BB' σύστημα, 4H), 7.0 (d, *J* = 6.0 Hz, 2H), 6.0 (s, 2H), 3.9 (s, 3H), 2.5 (s, 3H).

¹³**C-NMR** (63 MHz, CDCl₃): δ = 158.7, 150.2, 148.9, 145.4, 144.4, 129.9 (+), 125.2, 122.2, 116.9, 114.3 (+), 101.2 (-), 98.2 (+), 93.2 (+), 55.3 (+), 12.8 (+).

To **5-(αλλυλοξυ)-3-(4-μεθοξυφαινυλο)-2-μεθυλοβενζοφουράνιο 242δ** (0.12 g; 41%) παρασκευάζεται με την παραπάνω γενική μέθοδο με τη χρήση της παλλυλοξυφαινόλης **183** (0.15 g; 1.0 mmol), του (Ε)-1-μεθοξυ-4-(2-νιτροπροπ-1εν-1-υλ)βενζολίου **206** (0.19 g; 1.0 mmol), ανθρακικού καλίου (0.28 g; 2.0 mmol). Το προκύπτον μίγμα βράζεται για 28 ώρες.



¹**H-NMR** (250 MHz, CDCl₃): δ = 7.5 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 7.1 (d, *J* = 2.1 Hz, 2H), 7.07 (s, 1H), 6.9 (s, 2H), 6.2 - 6.0 (m, 1H), 5.5 (dd, *J*₁ = 17.3 και *J*₂ = 6.0 Hz, 1H), 5.3 (d, *J* = 10.5 Hz, 1H), 4.6 (d, *J* = 5.3 Hz, 2H), 3.9 (s, 3H), 2.5 (s, 3H).

¹³**C-NMR** (63 MHz, CDCl₃): δ = 158.7, 155.0, 151.9, 149.1, 133.71 (+), 133.67, 130.0 (+), 129.6, 125.1, 117.5 (-), 115.7 (+), 114.3 (+), 112.5 (+),

111.1 (+), 103.7 (+), 69.8 (-), 55.3 (+), 12.9 (+).

3.11.2 Αντίδραση με π-μεθυλο-β-μεθυλο-β-νιτροστυρένιο 207

To **5-μεθοξυ-2-μεθυλο-3-(p-τολυλο)βενζοφουράνιο 243α** (0.11 g; 45%) παρασκευάζεται με την παραπάνω γενική μέθοδο με τη χρήση της πμεθοξυφαινόλης **214** (0.13 g; 1.05 mmol), του π – μεθυλο – β – μεθυλο – νιτροστυρενίου **207** (0.17 g; 0.96 mmol), ανθρακικού καλίου (0.30 g; 2.17 mmol). Το προκύπτον μίγμα βράζεται για 23 ώρες.



¹H-NMR (250 MHz, CDCl₃): δ = 7.46 και 7.36 (AA'BB' σύστημα, 4H), 7.41 (s, 1H), 7.1 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 6.9 (dd, *J*₁ = 8.8 και *J*₂ = 2.6 Hz, 1H), 3.9 (s, 3H), 2.6 (s, 3H), 2.5 (s, 3H).

¹³**C-NMR** (63 MHz, CDCl₃): δ = 156.1, 152.1, 149.0, 136.7, 129.9, 129.6 (+), 128.8 (+), 117.0, 111.9 (+), 111.1 (+), 102.3 (+), 56.0 (+), 21.3 (+), 12.9 (+).

To **2-μεθυλο-5-φαινοξυ-3-(p-τολυλο)βενζοφουράνιο 243β** (0.26 g; 70%) παρασκευάζεται με την παραπάνω γενική μέθοδο με τη χρήση της π-φαινοξυ φαινόλης **217** (0.22 g; 1.18 mmol), του π–μεθυλο –β-μεθυλο–νιτροστυρενίου **207** (0.22 g; 1.24 mmol), ανθρακικού καλίου (0.28 g; 2.0 mmol). Το προκύπτον μίγμα βράζεται για 27 ώρες.



¹H-NMR (250 MHz, CDCl₃): δ = 7.5 (d, *J* = 9.5 Hz, 2H),
7.4 - 7.3 (m, 6H), 7.12 - 7.05 (m, 4H), 2.6 (s, 3H), 2.5 (s, 3H).

¹³**C-NMR** (63 MHz, CDCl₃): δ = 159.1, 152.6, 152.2, 150.8, 136.9, 130.1, 129.7 (+), 129.6 (+), 129.5, 128.8 (+), 122.3 (+), 117.5 (+), 117.2, 116.4 (+), 111.6 (+), 110.6 (+), 21.3 (+), 13.0 (+).

Το **7-μεθυλο-8-(π-τολυλο)-[1,3]διοξολο[4,5-e]βενζοφουράνιο 243γ** (0.11 g; 44%) παρασκευάζεται με την παραπάνω γενική μέθοδο με τη χρήση της σισαμόλης **191** (0.13 g; 0.94 mmol), του π-μεθυλο-β-μεθυλο-νιτροστυρενίου **207** (0.17 g; 0.96 mmol), ανθρακικού καλίου (0.28 g; 2.0 mmol). Το προκύπτον μίγμα βράζεται για 21 ώρες.



¹H-NMR (250 MHz, CDCl₃): δ = 7.4 και 7.3 (AA'BB' σύστημα, 4H), 7.0 (d, J = 2.2 Hz, 2H), 6.0 (s, 2H), 2.52 (s, 3H), 2.46 (s, 3H).

¹³C-NMR (63 MHz, CDCl₃): δ = 150.4, 148.9, 145.4,
144.4, 136.6, 129.9 (+), 128.7 (+), 122.1, 117.1,
101.1 (-), 98.3 (+), 93.2 (+), 21.2 (+), 12.9 (+).

Το **5-(αλλυλοξυ)-2-μεθυλο-3-(p-τολυλο)βενζοφουράνιο 243δ** (0.11 g; 40%) παρασκευάζεται με την παραπάνω γενική μέθοδο με τη χρήση της π- αλλυλοξυ φαινόλης **183** (0.25 g; 1.7 mmol), του π–μεθυλο–β-μεθυλο–νιτροστυρενίου **207** (0.18 g; 1.0 mmol), ανθρακικού καλίου (0.27 g; 1.96 mmol). Το προκύπτον μίγμα βράζεται για 23 ώρες.



¹**H-NMR** (250 MHz, CDCl₃): δ = 7.5 – 7.4 (AA'BB' σύστημα, 4H), 7.1 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 7.0 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 6.94 – 6.91 (m, 1H), 6.2 – 6.0 (m, 1H), 5.48 (dd, *J*₁ = 17.3 και *J*₂ = 1.6 Hz, 1H), 5.3 (dd, *J*₁ = 11.7 και *J*₂ = 1.2 Hz, 1H), 4.61 – 4.59 (m, 2H), 2.6 (s, 3H), 2.5 (s, 3H).

¹³C-NMR (63 MHz, CDCl₃): δ = 155.0, 152.1, 149.1,
136.7, 133.7 (+), 129.9, 129.6 (+), 128.8 (+), 117.5 (-), 115.7 (+), 112.6 (+), 111.1 (+), 103.8 (+), 69.8

(-), 21.3 (+), 12.9 (+).

3.12 Σύνθεση Βενζοδιφουρανίων μέσω β-Νιτροστυρενίων

To **2,7-δις(4-μεθοξυφαινυλο)-3,6-διμεθυλο-2,3-διυδροβενζο[1,2-b:4,5b']διφουράνιο 244** (0.04 g; 10%) παρασκευάζεται με τη χρήση της 2-(4μεθοξυφαινυλο)-3-μεθυλο-2,3-διϋδρο-1-βενζοφουραν-5-όλης **228α** (0.25 g; 0.98 mmol), του (Ε)-1-μεθοξυ-4-(2-νιτροπροπ-1-εν-1-υλ)βενζολίου **206** (0.19 g; 0.98 mmol), ανθρακικού κεσίου (0.35 g; 1.1 mmol) σε ακετονιτρίλιο (5 mL). Το προκύπτον μίγμα βράζεται για 5 ώρες.



¹H-NMR (250 MHz, CDCl₃): δ = 8.1 (s, 2H), 7.5 και 7.0 (AA'BB' σύστημα, 8H), 3.9 (s, 6H), 2.5 (s, 6H).

¹³C-NMR (63 MHz, CDCl₃): δ = 161.1,
145.7, 133.6 (+), 132.1 (+), 127.6,
124.7, 114.0 (+), 55.4 (+), 14.1 (+).

4. ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Κυρίαρχο ρόλο στην οργανική σύνθεση έχει ο σχηματισμός διϋδροφουρανικών, φουρανικών και διφουρανικών παραγώγων από την οξείδωση των αντίστοιχων αρχικών φαινολών με το δις (τριφθοροακετοξυ) ιωδοβενζόλιο **6** ως ένα ισχυρό οξειδωτικό αντιδραστήριο, αφού κατά αυτόν τον τρόπο συντίθενται φυσικά προϊόντα με αξιόλογη βιολογική δράση.

Στην παρούσα μεταπτυχιακή εργασία, για την επίτευξη του ανωτέρω σκοπού χρησιμοποιήθηκαν διάφορες π-υποκατεστημένες φαινόλες οι οποίες είτε ήταν εμπορικά διαθέσιμες (σισαμόλη 191, π-μεθοξυφαινόλη 214, π-φαινοξυφαινόλη 217, π-φαινυλοφαινόλη 220) είτε συντέθηκαν εργαστηριακά (παλλυλοξυφαινόλη 183, π-βενζυλοξυφαινόλη 185). Επιπρόσθετα, η 5-υδροξυβενζοδιϋδροφουρανόλη 228α παρασκευάστηκε από την αντίδραση της πβενζοκινόνης με την trans-ανεθόλη **239** παρουσία του BF₃OEt₂ σε THF στους -10 °C. Οι περισσότερες φαινόλες οξειδώθηκαν με το PIFA **6** παρουσία περίσσειας αλκενίων οδηγώντας στα βενζοδιϋδροφουρανικά παράγωγα 211α-211γ, 213α-213στ, 216α-216γ, 219 και 221. Ενώ η 228α αντέδρασε με α) το κινναμωμικό οξύ 188, β) το προπιονυλοχλωρίδιο 230 και γ) το φαινυλο-ακετυλοχλωρίδιο 232 σχηματίζοντας τα διϋδροφουρανικά παράγωγα 229, 230 και 233, αντίστοιχα.

Τα βενζοδιϋδροφουράνια **213α** και **213β** μπορούν μέσω DDQ σε ακετονιτρίλιο να αρωματοποιηθούν προς τα βενζοφουράνια **235α**, **235β**. Οι βενζοδιϋδροφουρανόλες **236α-237β** και οι βενζοφουρανόλες **238α** και **238β** που δημιουργήθηκαν στο εργαστήριο προήλθαν από τη μετάθεση Claisen των αντίστοιχων προστατευμένων βενζοδιϋδροφουρανίων **213α**, **213β** και βενζοφουρανίων **235α**, **235β** στους 195-200 °C.

Για τη σύνθεση των τετραϋδροβενζοφουρανίων **240** και **241**, πρέπει να πραγματοποιηθεί μία περαιτέρω οξειδωτική κυκλοπροσθήκη των αρχικών φαινολών **228α** και **236α** αντίστοιχα με την trans-ανεθόλη **239**.

Τέλος, ο σχηματισμός βενζοφουρανίων και βενζοδιφουρανίων μπορεί να επιτευχθεί και μέσω αντιδράσεων με τα β-νιτροστυρένια **206**, **207**. Το π-μεθοξυβ-μεθυλο-νιτροστυρένιο **206** οδηγεί στα βενζοφουράνια **242α-2428**. Ενώ το πμεθυλο-β-μεθυλο-νιτροστυρένιο **207** οδηγεί στα βενζοφουρανικά παράγωγα **243α-2438**. Η βενζοδιϋδροφουρανόλη **228α** αντιδρά με το **206** παρουσία ανθρακικού κεσίου σε ακετονιτρίλιο σχηματίζοντας το βενζοδιφουράνιο **244**.

5. ABSTRACT

The formation of dihydrofuran, furan and difuran derivatives from the oxidation of the corresponding primary phenols with bis (trifluoro acetoxy) iodobenzene **6** as a strong oxidizing reagent plays a dominant role in organic synthesis, since in this way natural products with remarkable biological activity are synthesized.

In the present postgraduate thesis, various p-substituted phenols which were either commercially available (sesamol **191**, p-methoxyphenol **214**, p-phenoxy phenol **217**, p-phenylphenol **220**) or laboratory synthesized (p-allyloxy phenol **183**, p-benzyloxy phenol **185**) were used to achieve the above purpose. In addition, 5-hydroxy-benzodihydrofuranol **228a** was prepared by the reaction of p-benzoquinone with trans-anethole **239** in the presence of BF₃OEt₂ in THF at -10 °C. Most phenols were oxidized with PIFA **6** in the presence of excess alkenes leading to benzo dihydrofuran derivatives **211a-211c**, **213a-213f**, **216a-216c**, **219** and **221**. While **228a** reacted with a) cinnamic acid **188**, b) propionyl chloride **230** and c) phenyl acetyl chloride **232** to form dihydrofuran derivatives **229**, **230** and **233**, respectively.

Benzo dihydrofurans **213a** and **213b** can be aromatized via DDQ in acetonitrile to benzofurans **235a**, **235b**. Benzo dihydrofuranols **236a-237b** and benzofuranols **238a** and **238b** generated in the laboratory were obtained by Claisen transposition of the corresponding protected benzo dihydrofurans **213a**, **213b** and benzofurans **235a**, **235b** at 195-200 °C.

For the synthesis of tetrahydro benzofurans **240** and **241**, a further oxidative cycloaddition of the starting phenols **228a** and **236a** respectively with transanethole **239** has to be carried out.

Finally, the formation of benzofurans and benzo difurans can also be achieved through reactions with beta-nitrostyrenes **206**, **207**. The p-methoxy-beta-methyl-nitrostyrene **206** leads to benzofurans **242a-242d**. While p-methyl- β -methyl-nitrostyrene **207** leads to the benzofuran derivatives **243a-243d**. Benzodihydrofuranol **228a** reacts with **206** in the presence of cesium carbonate to acetonitrile to form benzodifuran **244**.

6. ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- Saini, R. K.; Borpatra, P. J.; Pandey, S. K. Annulative Coupling of Sulfoxonium Ylides with Aldehydes and Naphthols or Coumarins: Easy Access to Fused Dihydrofurans. *Journal of Organic Chemistry* 2025.
- (2) Du, Z.-T.; Lu, J.; Yu, H.-R.; Xu, Y.; Li, A.-P. A Facile Demethylation of Ortho Substituted Aryl Methyl Ethers Promoted; **2010**.
- (3) Gupta, M. Zinc Catalyzed Claisen Rearrangement of Allyl Aryl Ethers to O-Allylated Phenols in Liquid Phase; 2010; Vol. 3.
- (4) Ghosh, M.; Santra, S.; Mondal, P.; Kundu, D.; Hajra, A. Diversified Synthesis of Furans by Coupling between Enols/1,3-Dicarbonyl Compounds and Nitroolefins: Direct Access to Dioxa[5]Helicenes. *Chem Asian J* 2015, *10*, pp 2525–2536.
- (5) Gairaud, C. B.; Lappin, G. R. *The Synthesis of* ω -*Nitrostyrenes*; **1952**.
- (6) Yoshitaka Ohishi; Yoshio Doi; Teruo Nakanishi. *Reactions of Salicyaldehydes* with Bromonitromethane; Kyoto, Japan, **1984**.
- (7) Yang, K.; Pulis, A. P.; Perry, G. J. P.; Procter, D. J. Transition-Metal-Free Synthesis of C3-Arylated Benzofurans from Benzothiophenes and Phenols. *Org Lett* **2018**, *20*.
- (8) Zhao, Q.; Jin, J. K.; Wang, J.; Zhang, F. L.; Wang, Y. F. Radical α-Addition Involved Electrooxidative [3 + 2] Annulation of Phenols and Electron-Deficient Alkenes. *Chem Sci* **2020**, *11*.
- (9) Raut, V. S.; Jean, M.; Vanthuyne, N.; Roussel, C.; Constantieux, T.; Bressy, C.; Bugaut, X.; Bonne, D.; Rodriguez, J. Enantioselective Syntheses of Furan Atropisomers by an Oxidative Central-to-Axial Chirality Conversion Strategy. J Am Chem Soc 2017, 139.
- Paul, S.; Gupta, M. Selective Fries Rearrangement Catalyzed by Zinc Powder.
 Synthesis (Stuttg) 2004, pp 1789–1792.

- (11) Yang, T. T.; Zhang, Y. Q.; Xie, M. S.; Tian, Y.; Wang, D. C.; Guo, H. M. Dearomative
 [2 + 1] Spiroannulation of Bromophenols with Electron-Deficient Alkenes. *Journal of Organic Chemistry* 2024, *89*, pp 8041–8054.
- (12) Lin, S. Y.; Chen, C. L.; Lee, Y. J. Total Synthesis of Ailanthoidol and Precursor XH14 by Stille Coupling. *Journal of Organic Chemistry* 2003, 68.
- (13) Dong, Q.; Yang, Y. H.; Lv, X. J.; Liu, J. H.; Liu, Y. K. Synthesis of 2,3-Dialkyl-5-Hydroxybenzofurans via a One-Pot, Three-Step Reaction Sequence of 2-Monosubstituted 1,3-Diketones and 1,4-Benzoquinones. *Journal of Organic Chemistry* 2024, 89, pp 7138–7147.
- (14) Nitrostyrene. Organic Syntheses 1929, Vol. 9, pp 66.
- (15) Lu, S. C.; Zheng, P. R.; Liu, G. Iodine(III)-Mediated Tandem Oxidative Cyclization for Construction of 2-Nitrobenzo[b]Furans. *Journal of Organic Chemistry* 2012, 77, pp 7711–7717.
- (16) Fan, A.; Zhong, B.; Liu, D.; Lu, Y.; Wu, M.; Jin, H.; Shi, X. M.; Ren, J.; Zhang, B.; Su, X. D.; Ma, M.; Li, S. M.; Lin, W. Biosynthesis of Epipyrone A Reveals a Highly Specific Membrane-Bound Fungal C-Glycosyltransferase for Pyrone Galactosylation. *Org Lett* **2024**, *26*, pp 1160–1165.
- (17) Zhang, Z.; Su, B.; Gong, J.; Tao, H.; Mai, S. Rhodium-Catalyzed Difunctionalization of Alkenes Using Cyclic 1,3-Dicarbonyl-Derived Iodonium Ylides. *Org Lett* **2024**, *26*, pp 1886–1890.
- (18) Tang, Y.; Jiang, C.; Zhang, X.; Liu, C.; Lin, J.; Wang, Y.; Du, C.; Peng, X.; Li, W.; Liu, Y.; Cheng, M. Collective Syntheses of 2-(3-Methylbenzofuran-2-Yl)Phenol-Derived Natural Products by a Cascade [3,3]-Sigmatropic Rearrangement/Aromatization Strategy. *Journal of Organic Chemistry* **2017**, *82*, pp 11102–11109.
- (19) Swenton, J. S.; Evans, D. A.; Hart, D. J.; Koelsch, P. M.; Tan Is, S. P.; Mak, C.-P.; Büchi, G.; Cohen, N.; Lopresti, R. J.; Saucy, G.; B. L.; Anderson, D. K.; Freskos, J. N.; Morrow, G. W.; Sercel, A. D.; Keay, B. A.; Rodrigo, R.; Becker, A. M.; Irvine, R. W.; Mccormick, A. S.; Russell, R. A.; Warrener, R. N.; Hewitt, D. G.; Dürckheimer, W.; Cohen, L. A.; Chen, C.-P.; Stewart, R. F.; Miller, L. L.;

Buchanan, G. L.; Raphael, R. A.; Taylor, R. ; *Hypervalent Iodine Oxidation Of p-Alkoxy phenols And Related Compounds: A General Route to-Benzoquinone Monoacetals and Spiro Lactones*; **1987;** Vol. 52.

- (20) Fan, R.; Li, W.; Ye, Y.; Wang, L. One-Pot Oxidative Hetero annulations of N-Sulfonylanilines with Styrenes for the Construction of 5-Aminocoumaran Derivatives. *Adv Synth Catal* **2008**, *350*, pp 1531–1536.
- (21) Naotaka Fujikawa; Takeshi Ohta; Tomohiro Yamaguchi; Tsutomu Fukuda; Fumito Ishibashi; Masatomo Iwao. *Total Synthesis of Lamellarins D,L, and N*.
- (22) Walling Cheves; Wolfstirn B. Katherine. Substituted Styrenes. I. The Decarboxylation of Substituted Cinnamic Acids.
- (23) Richard H. Wiley; Newton R. Smith. M-NITROSTYRENE. Organic Syntheses 1953, Vol. 33, pp 62.
- (24) Ryckaert, B.; Hullaert, J.; Van Hecke, K.; Winne, J. M. Dithioallyl Cations in Stereoselective Dearomative (3 + 2) Cycloadditions of Benzofurans: Mechanism and Synthetic Applications. *J Org Chem* 2023, *88*, pp 14504– 14514.
- (25) Krishnan R., A.; Babu, S. A.; Ravi, N. P.; Thulasi, S.; John, J. Base-Mediated Annulation of Electrophilic Benzothiophene with Naphthols and Phenols: Accessing Benzothiophene-Fused Heteroacenes. *Journal of Organic Chemistry* 2022, *87*, pp 8017–8027.
- (26) Lyubchanskaya, V. M.; Granik, V. G.; Ordzhonikidze, S. *Lactam and acid amide acetals. New synthesis of 3-nitro-5-hydroxybenzofurans*; **1990**.
- (27) Shekhar, C.; Satyanarayana, G. Acid-Mediated Cascade Cyclization Pathway to Indeno[2,1- c]Chromen-6(7 H)-Ones. *J Org Chem* **2023**.
- (28) Osipov, D. V.; Rashchepkina, D. A.; Krasnikov, P. E.; Osyanin, V. A. Methods for the Preparation of 2-Nitrobenzofurans. *Chemistry of Heterocyclic Compounds*. Springer May 1, **2023**, pp 183–192.
- (29) Osipov, D. V.; Korzhenko, K. S.; Rashchepkina, D. A.; Artemenko, A. A.; Demidov, O. P.; Shiryaev, V. A.; Osyanin, V. A. Catalyst-Free Formal [3 + 2]

Cycloaddition of Stabilized *N* , *N* -Cyclic Azomethine Imines to 3-Nitrobenzofurans and 3-Nitro-4 *H* -Chromenes: Access to Heteroannulated Pyrazolo[1,2-*a*]Pyrazoles. *Org Biomol Chem* **2021**, *19*, pp 10156–10168.

- (30) Ranjbari, M. A.; Tavakol, H. Catalyst-Free Synthesis of Benzofuran Derivatives from Cascade Reactions between Nitroepoxides and Salicylaldehydes. *Journal of Organic Chemistry* **2021**, *86*, pp 4756–4762.
- (31) Osyanin, V.; Osipov, D. V.; Rashchepkina, D.; Klimochkin, Y. N. Methods for the Preparation of 3-Nitrobenzofurans. *Chemistry of Heterocyclic Compounds*. Springer June 1, **2021**, pp 615–623.
- (32) Σκουρή, Κ. Ε. Μελέτες Ολικής Σύνθεσης Βενζοδιφουρανικών Παραγώγων.
 Μεταπτυχιακό Δίπλωμα Ειδίκευσης, Πανεπιστήμιο Ιωαννίνων, Ιωάννινα,
 2021.
- (33) Ελευθεριάδου Ε. Οξειδωτικές Κυκλοποιήσεις Φαινολών Με Δις(Τριφθοροακετοξυ)Ιωδοβενζόλιο Μεταπτυχιακό Δίπλωμα Ειδίκευσης, Πανεπιστήμιο Ιωαννίνων, Ιωάννινα, 2022.
- (34) Αθανασούλας Β. Οξειδωτικές Κυκλοπροσθήκες Υποκατεστημένων Φαινολών με Αλκένια, Μεταπτυχιακό Δίπλωμα Ειδίκευσης, Πανεπιστήμιο Ιωαννίνων, Ιωάννινα, 2023.
- (35) Alsharif, M. A.; Raja, Q. A.; Majeed, N. A.; Jassas, R. S.; Alsimaree, A. A.; Sadiq, A.; Naeem, N.; Mughal, E. U.; Alsantali, R. I.; Moussa, Z.; Ahmed, S. A. DDQ as a Versatile and Easily Recyclable Oxidant: A Systematic Review. *RSC Advances*. Royal Society of Chemistry August 18, **2021**, pp 29826–29858.
- (36) Kotha, S.; Solanke, B. U. Modular Approach to Benzofurans, 2H-Chromenes and Benzoxepines via Claisen Rearrangement and Ring-Closing Metathesis: Access to Phenylpropanoids. *Chem Asian J* 2022, 17.
- (37) Engler, T. A.; Iyengar, R. Lewis Acid-Directed Reactions of Quinones with Styrenyl Systems: The Case of 2-Methoxy-3-Methyl-1,4-Benzoquinone; **1998**.

- (38) Engler, T. A.; Wei, D.; Letavic, M. A.; Combrink, K. D.; Reddy, J. P. *Regioselective Lewis Acid-Directed Reactions of 2-Alkoxy-5-Alkyl-l,4-Benzoquinones with Styrenes: Synthesis of Burchellin and Guianin Neolignans*; **1994**; Vol. 59.
- (39) Spyroudis, S .; Varvoglis, A. Dehydrogenation with Phenyl Iodine Ditrifluroacetate, Synthesis 1975, 7, pp 445-447.
- (40) Pausacker, K. H. The Oxidation of Glycols by Aryl Iodosoacetates. A Kinetic Study. *Journal of the Chemical Society (Resumed)* 1953.
- (41) Castro, A. M. M. Claisen Rearrangement over the Past Nine Decades. *Chem Rev* 2004, *104*, pp 2939–3002.
- (42) Wen, X. Williamson Reaction in [Bmim][BF 4]: Clean and Facile Synthesis of Aryl Benzyl Ethers.
- (43) Pedro J.; Maria E.; Rosa L. BF3-Catalyzed Cycloadditions of Naturally Occuring Sesquiterpene p-Bnezoquinones, J. Org. Chem., **1987**, 52, pp 759-763.
- (44) Zalkow, L. H.; Ekpo, B. A.; Gelbaum, L. T.; Harris, R. N.; Keinan5, E.; Novak, J. R.; Ramming5, C. T.; Van Derveer, D. *The benzofurans of isocoma wright. Structure and stereochemistry.*
- (45) Lee, K. C.; Moon, B. S.; Lee, J. H.; Chung, K. H.; Katzenellenbogen, J. A.; Chi, D. Y. Synthesis and Binding Affinities of Fluoroalkylated Raloxifenes. *Bioorg Med Chem* 2003, *11*, pp 3649–3658.
- (46) Sadeghian, H.; Seyedi, S. M.; Attaran, N.; Jabbari, A.; Jafari, Z. Synthesis and SAR Comparative Studies of 2-Allyl-4-Methoxy-1-Alkoxybenzenes as 15-Lipoxygenase Inhibitors. *J Enzyme Inhib Med Chem* **2011**, *26*, pp 238–244.
- (47) Achenbach, H.; Utz, W.; Usubillaga, A.; Rodriguez~, H. A. Lignans from krameria ixina; 1991; Vol. 30.
- (48) Vutukuri, D. R.; Bharathi, P.; Yu, Z.; Rajasekaran, K.; Tran, M. H.; Thayumanavan, S. A Mild Deprotection Strategy for Allyl-Protecting Groups and Its Implications in Sequence Specific Dendrimer Synthesis. *Journal of Organic Chemistry* **2003**, *68*, pp 1146–1149.

- (49) Sartori, G.; Ballini, R.; Bigi, F.; Bosica, G.; Maggi, R.; Righi, P. Protection (and Deprotection) of Functional Groups in Organic Synthesis by Heterogeneous Catalysis. *Chemical Reviews*. January **2004**, pp 199–250.
- (50) Bellur, E.; Freifeld, I.; Langer, P. Efficient Synthesis of Functionalized Furans and Benzofurans Based on a "[3+2] Cyclization/Oxidation" Strategy. *Tetrahedron Lett* 2005, 46, pp 2185–2187.
- (51) Dilts, K.; Durand, M. *The Synthesis of Substituted Benzyl Phenyl Ethers: An Undergraduate Organic Chemistry Experiment*; **1990**.
- (52) Front Matter. In Greene's Protective Groups in Organic Synthesis; Wiley, 2014.
- (53) Kiyoshi Tanemura. Studies on UsefulProtection of Functional Groups and Deprotection of Protecting Groups Using 2,3-Dichloro-5,6-Dicyano-p-Benzoquinone (DDQ) and Related Reactions.
- (54) Carroll, A.; Taylor, W. Constituents of Eupomatia Species. XIII. The Structures of New Lignans From the Tubers and Aerial Parts of Eupomatia Bennettii. *Aust J Chem* **1991**, *44*, pp 1627.
- (55) Lynch, B. M.; Pausacker, K. H. The Oxidation of Olefins with Perbenzoic Acids.A Kinetic Study. *Journal of the Chemical Society (Resumed)* **1955**, pp 1525.
- (56) Perrin, D. D.; A. W. L. F. In Purification of Laboratory Chemicals. **1988**, *107*, pp 685–685.
- (57) Armarego, W. L. F. .; Perrin, D. D. . *Purification of Laboratory Chemicals*; Butterworth Heinemann, **1997-1996**.
- (58) Pausacker, K. H. The Oxidation of Glycols by Aryl Iodosoacetates. A Kinetic Study. *Journal of the Chemical Society (Resumed)* 1953, pp 107–109.
- (59) Cardillo, G.; Orena, M.; Porzi, G.; Sandri, S. Simple Methods for Oxidation of
 O-Allylphenols to Chrom-3-Enes. *J Chem Soc Chem Commun* 1979, No. 19, pp
 836.
- (60) Heravi, M. M.; Zadsirjan, V.; Hamidi, H.; Tabar Amiri, P. H. Total Synthesis of Natural Products Containing Benzofuran Rings. *RSC Advances*. Royal Society of Chemistry **2017**, pp 24470–24521.

- (61) Musumeci, D.; Roviello, G. N.; Rigione, G.; Capasso, D.; Di Gaetano, S.; Riccardi, C.; Roviello, V.; Montesarchio, D. Benzodifuran Derivatives as Potential Antiproliferative Agents: Possible Correlation between Their Bioactivity and Aggregation Properties. *Chempluschem* 2017, *82*, pp 251– 260.
- (62) Park, K. K.; Jeong, J. Facile Synthesis of Regio-Isomeric Naphthofurans and Benzodifurans. *Tetrahedron* **2005**, *61*, pp 545–553.
- (63) Faurie, A.; Gohier, F.; Frère, P. Facile Synthesis and Optical Properties of Extended TPA-Benzodifuran Derivatives Connected by Cyano-Vinylene Junctions.
- (64) Keller, S.; Hankache, J.; Yushchenko, O.; Lawson Daku, L. M.; Sun, Q.; Ding, J.; Decurtins, S.; Vauthey, E.; Häner, R.; Hauser, A.; Liu, S. X. Intramolecular Charge-Transfer Dynamics in Benzodifuran-Based Triads. *Helv Chim Acta* 2021, *104*.
- (65) Huo, L.; Liu, T.; Fan, B.; Zhao, Z.; Sun, X.; Wei, D.; Yu, M.; Liu, Y.; Sun, Y. Organic Solar Cells Based on a 2D Benzo[1,2-b:4,5-B']Difuran-Conjugated Polymer with High-Power Conversion Efficiency. *Advanced Materials* 2015, *27*, pp 6969–6975.
- (66) Zhang, G.; Li, P.; Tang, L.; Ma, J.; Wang, X.; Lu, H.; Kang, B.; Cho, K.; Qiu, L. A Bis(2-Oxoindolin-3-Ylidene)-Benzodifuran-Dione Containing Copolymer for High-Mobility Ambipolar Transistors. *Chemical Communications* **2014**, *50*, pp 3180–3183.
- (67) Mitsui, C.; Tanaka, H.; Tsuji, H.; Nakamura, E. Bis(Carbazolyl)Benzodifuran Has a High Triplet Energy Level for Application in Blue Phosphorescent OLED. *Chem Asian J* **2011**, *6*, pp 2296–2300.
- (68) Mustafa Ahmed. Benzofurancarboxylic Acids; 1974.
- (69) Mohamed, M. S.; Maki, T.; Shah, M. M.; Ichinose, Y. Synthesis and Antimicrobial Activity of Nitrobenzyl-Oxy-Phenol Derivatives. *Biol Pharm Bull* **2016**, *39*.

- (70) Ashok, D.; Sudershan, K.; Khalilullah, M. Solvent-Free Microwave-Assisted Synthesis of E-(1)-(6-Benzoyl-3,5-Dimethylfuro[3',2':4,5]Benzo[b]Furan-2-Yl)-3-(Aryl)-2-Propen-1-Ones and Their Antibacterial Activity. *Green Chem Lett Rev* 2012, *5*, pp 121–125.
- (71) Kumar Baba, N. H.; Ashok, D.; Rao, B. A.; Sarasija, M.; Murthy, N. Y. S. Microwave-Assisted Synthesis of Novel Benzodifuran-Based Bis(N-(Het)Arylthiazol-2-Amine) Derivatives and Their Antibacterial and Antimycobacterial Activities. *Chem Heterocycl Compd (N Y)* 2018, 54, pp 658–663.
- (72) Soni, J. N.; Soman, S. S. Synthesis and Antimicrobial Evaluation of Amide Derivatives of Benzodifuran-2-Carboxylic Acid. *Eur J Med Chem* **2014**, *75*, pp 77–81.
- (73) Carella, A.; Roviello, V.; Iannitti, R.; Palumbo, R.; La Manna, S.; Marasco, D.; Trifuoggi, M.; Diana, R.; Roviello, G. N. Evaluating the Biological Properties of Synthetic 4-Nitrophenyl Functionalized Benzofuran Derivatives with Telomeric DNA Binding and Antiproliferative Activities. *Int J Biol Macromol* 2019, *121*, pp 77–88.
- (74) Naik, R.; Harmalkar, D. S.; Xu, X.; Jang, K.; Lee, K. Bioactive Benzofuran Derivatives: Moracins A-Z in Medicinal Chemistry. *European Journal of Medicinal Chemistry*. Elsevier Masson SAS January 27, 2015, pp 379–393.
- (75) Kirilmis, C.; Ahmedzade, M.; Servi, S.; Koca, M.; Kizirgil, A.; Kazaz, C. ChemInform Abstract: Synthesis and Antimicrobial Activity of Some Novel Derivatives of Benzofuran. Part 2. The Synthesis and Antimicrobial Activity of Some Novel 1-(1-Benzofuran-2-yl)-2-mesitylethanone Derivatives. *ChemInform* **2008**, *39*.
- (76) Duffy, L. J.; Garcia-Torres, J.; Jones, R. F.; Allin, S. M. Development of a Dual Fries-Claisen Rearrangement Strategy. *Synlett* **2012**, *23*, pp 1821–1823.
- (77) González-Gómez, J. C.; Santana, L.; Uriarte, E. A Furan Ring Expansion Approach to the Synthesis of Novel Pyridazino-Psoralen Derivatives. *Tetrahedron* 2005, *61*, pp 4805–4810.

- (78) Soni, J. N.; Soman, S. S. Synthesis and Antimicrobial Evaluation of Amide Derivatives of Benzodifuran-2-Carboxylic Acid. *Eur J Med Chem* **2014**, *75*, pp 77–81.
- (79) Soman, S. S.; Thaker, T. H. Synthesis of Tetracyclic Aza-/Oxa-Naphthalen-8-Ones and Their Antimicrobial Activity. *Medicinal Chemistry Research* 2013, 22, pp 4223–4227.
- (80) Soman, S. S.; Thaker, T. H. Synthesis of Tetracyclic 8-Aza-Naphthalen-9-Ones and Oxa-Naphthalen-9-One.
- (81) 2,6-Dihydroxyacetophenone. Organic Syntheses 1941, 21, pp 22.
- (82) Patel, J. M.; Soman, S. S. Studies in Synthesis of New Psoralenamines. J Heterocycl Chem 2010, 47 (2), pp 379–383.
- (83) Bong Jang, J.; Ja Seo, P.; Wha Son, B.; Dae Choi, H. Synthesis of Substituted Benzodifuran Derivatives from Benzene Diols and A-Chloro-a-(Methylthio)Acetone; 2006; Vol. 50.
- (84) Lyubchanskaya, V. M.; Alekseeva, L. M.; Savina, S. A.; Shashkov, A. S.; Granik,
 V. G. Synthesis of Furoindoles and Benzodifurans by the Nenitzescu
 Reaction. *Chem Heterocycl Compd (N Y)* 2003, *39*, pp 872–877.
- (85) Park, K. K.; Lee, H. J.; Kim, E. H.; Kang, S. K. Facile Synthesis and Photo-Fries Rearrangement of 2-Benzoyl-4-Benzoyloxyphenol Leading to Dibenzoyldihydroxybenzene Derivatives. *J Photochem Photobiol A Chem* 2003, 159, pp 17–21.
- (86) Park, K. K.; Lim, H.; Kim, S.-H.; Bae, D. H. Synthesis of Novel Cyclophanes Containing Both Benzo[1,2-b:5,4-B']Difuran and Naphthalene Rings. *J Chem Soc Perkin* 1 2002, No. 3, pp 310–314.
- (87) Delogu, G.; Picciau, C.; Quezada, E.; Santana, L.; Uriarte, E. Divergent Synthesis of Linear and Angular Furocoumarin Acetic Acids from Phloroglucinol. *Synlett* 2007, No. 12, pp 1951–1953.
- (88) Quezada, E.; Delogu, G.; Viñ, D.; Santana, L.; Podda, G.; Matos, M. J.; Picciau, C. Synthesis of Regioisomeric Functionalized Benzodifurans and Angelicins.

- (89) Peter G. M. Wuts. Protection for Phenols and Catechols. In *Greene's Protective Groups in Organic Synthesis*; Wiley, **2014**; pp 472–553.
- (90) Budhwan, R.; Yadav, S.; Murarka, S. Late Stage Functionalization of Heterocycles Using Hypervalent Iodine(Iii) Reagents. *Organic and Biomolecular Chemistry*. Royal Society of Chemistry 2019, pp 6326–6341.
- (91) Παπαϊωάννου, Δ. Α. Συνθετική Οργανική Χημεία, 2η Έκδοση.; Εκδόσεις Παπαζήση, 2019.
- (92) Αναστασίου Βάρβογλης; Σπύρου Σπυρούδη. Χημεία Ετεροκυκλικών Ενώσεων; Εκδόσεις Ζήτη: Θεσσαλονίκη, 1996.
- (93) Γενναίου Κυριακή. Πτυχιακή Εργασία, Πανεπιστήμιο Ιωαννίνων, Ιωάννινα,2019.

7. ПАРАРТНМА












































HSQC








































